

# 国家药监局药审中心关于发布《新药研发过程中食物影响研究技术指导原则》的通告（2021 年第 64 号）

发布日期：20220105

为促进新药早期临床研发，引导药品研发企业合理规范地开展食物影响研究，进一步指导新药研发过程中食物影响研究的实施和评价，药审中心组织起草了《新药研发过程中食物影响研究技术指导原则》。

根据《国家药监局综合司关于印发药品技术指导原则发布程序的通知》（药监综药管〔2020〕9 号）要求，经国家药品监督管理局审查同意，现予发布，自发布之日起执行。

特此通告。

附件：新药研发过程中食物影响研究技术指导原则

国家药监局药审中心

2021 年 12 月 27 日

# 新药研发过程中食物影响研究技术 指导原则

2021 年 12 月

# 目 录

|                       |    |
|-----------------------|----|
| 一、 概述.....            | 1  |
| 二、 总体考虑.....          | 2  |
| (一) 开展食物影响研究的时间 ..... | 2  |
| (二) 食物影响研究的一般考虑 ..... | 2  |
| 三、 研究设计.....          | 3  |
| (一) 试验设计 .....        | 3  |
| (二) 样本量 .....         | 4  |
| (三) 膳食类型 .....        | 4  |
| (四) 受试者 .....         | 5  |
| (五) 剂量选择 .....        | 6  |
| (六) 给药方法 .....        | 7  |
| 1. 空腹状态.....          | 7  |
| 2. 进餐状态.....          | 7  |
| 3. 限定进餐间隔的特定状态.....   | 7  |
| (七) 生物样本采集 .....      | 7  |
| (八) 检测物质 .....        | 8  |
| 四、 数据分析与结果报告.....     | 8  |
| 五、 其他考虑.....          | 10 |
| (一) 可与松软食物同服的药物 ..... | 10 |
| (二) 说明书标明的特定溶剂 .....  | 10 |
| (三) 特殊人群 .....        | 10 |
| 1. 老年用药.....          | 10 |
| 2. 儿童用药.....          | 10 |
| (四) 说明书起草建议 .....     | 11 |
| 六、 参考文献.....          | 11 |
| 七、 附录.....            | 12 |

# 新药研发过程中食物影响研究技术指导原则

## 一、概述

食物影响（Food effect, FE）研究是新药临床药理学研究的重要组成部分。药物-食物相互作用可能对药物的安全性和有效性产生显著影响。药物与食物同服可能影响药物的吸收和系统暴露，引起药物的安全性和有效性发生改变。因此，评估食物对药物生物利用度的影响，对于保障临床用药的安全性和有效性、确定与食物相关的最佳用药方案来说非常重要。

由于饮食状况会随着食物数量和种类的不同而变化，且难以长期严格地控制，因此鼓励研发不受食物影响的药物制剂。当无法研发此类制剂时，可通过开展良好和规范的 FE 研究，探究药物是否能与食物同服、以及何时/如何与食物同服。

通过 FE 研究可获得以下信息：（1）食物是否影响药物的系统暴露，其影响程度如何；（2）食物是否改变药物系统暴露的变异程度；（3）某些情况下，膳食中营养成分构成或热量的不同（如高脂餐/低脂餐），是否会导致食物对药物影响的程度发生变化。

本指导原则适用于口服给药的药物制剂，旨在为 FE 研究的研究设计、研究实施、数据分析以及药品说明书撰写提供建议和参考。

本指导原则仅代表药品监管机构现阶段的观点和认识，随着新技术和新方法的进展及实践经验的积累，将不断完善本指导原则的内容。

## 二、 总体考虑

对于新化学实体（NCEs, new chemical entities）的口服制剂，一般均需要开展 FE 研究。对于其他情形，例如改良型新药调释制剂或新的复方制剂等，需考虑进行 FE 研究。

### （一）开展食物影响研究的时机

建议在临床研发过程中尽早评估食物影响。早期临床研发过程中初步评估食物对试验制剂体内暴露的影响程度，将有利于进一步选择处方，并为后续临床研究确定给药方案提供依据。

通常应在确证性临床研究前开展 FE 研究，明确食物影响的程度、确定服药与进餐之间的间隔，避免食物作为混杂因素影响对药物安全性和有效性研究结果的评价，从而优化确证性临床研究的给药方案以及完善说明书中的相关内容。

### （二）食物影响研究的一般考虑

1.若 FE 研究表明食物（如高脂餐）对药物的系统暴露有显著影响，则可能需要额外评估不同类型的食物（如低脂餐）对药物药代动力学的影响，有助于确定食物相关的给药方案。

2.若药物的安全性或有效性受到食物的不利影响，必须空腹服用时，则需要确定服药与进餐之间的实际间隔（例如，

餐前 1 小时或餐后 2 小时），以便患者实际用药过程中遵照药品说明书中推荐的服药方法。

3.对于口服给药的调释制剂，通常需要开展 FE 研究。应考虑药物与食物同服可能引起的生物利用度变化，或发生药物非预期释放的可能性，降低受试者的安全性风险。

4.对于固定组成的复方制剂，食物对其中各活性成分的影响，可能不同于单独使用每种活性成分时的影响。因此，建议评估使用复方制剂后食物对复方制剂中各活性成分的影响。

5.在临床研发过程中药物制剂可能发生变更（例如对方剂进行优化，或开发新的剂型），当 FE 研究使用的试验制剂与确证性临床研究中使用的制剂不同时，需评估食物影响发生改变的可能性，必要时对变更后的制剂进行额外的 FE 研究。

### 三、 研究设计

本章节旨在为 FE 研究推荐研究设计的总体考虑。若考察不同膳食类型或进餐间隔，也可采用其他试验设计，但在临床方案中应论证其试验设计及统计方法的科学合理性。

#### （一）试验设计

推荐采用随机、单次给药、两周期、双交叉试验设计。受试者在一个试验周期空腹服药，另一试验周期食用试验餐

后服药。两周期之间需要间隔足够的清洗期（至少为试验药物的 5 个消除半衰期）。

对于消除半衰期较长的药物，也可采用单次给药、平行试验设计。空腹组和进餐组的受试者应具有相似的人口统计学特征。

某些特殊情况下，在健康受试者或患者中无法进行单次给药研究，可根据用药风险评估情况，考察多次给药后稳态条件下的食物影响。

如果无法开展常规密集采样的 FE 研究，可考虑开展设计和控制良好的群体药代动力学研究，评估食物对药物的潜在影响。研究过程中尽可能收集进餐时间、食物种类和数量的准确信息，优化采样时间以表征药物的吸收过程。若采用群体药代动力学方法，可参考《群体药代动力学研究技术指导原则》，并在研究设计阶段征求监管机构的意见。

## （二）样本量

药物的药代动力学变异性影响研究的样本量，建议纳入适当数量的受试者，以表征食物对药物药代动力学特征的影响。通常在 FE 研究的每个膳食类型组别中至少纳入 12 例受试者。

## （三）膳食类型

FE 研究中主要膳食类型的定义见表 1：

表 1 膳食类型的定义

| 膳 食<br>类 型 | 总 热 量<br>(kcal) | 脂 肪           |            |              |
|------------|-----------------|---------------|------------|--------------|
|            |                 | 热 量<br>(kcal) | 质 量<br>(g) | 百 分 比<br>(%) |
| 高脂餐        | 800~1000        | 500~600       | 55~65      | 50           |
| 低脂餐        | 400~500         | 100~125       | 11~14      | 25           |

通常，高热量高脂肪食物对胃肠道的生理学影响最为明显，餐后立即服药可导致原料药或制剂生物利用度发生更为显著的变化。建议在 FE 研究中使用的高脂膳食预期能够产生最大的胃肠道生理学效应，从而最大程度的影响药物的生物利用度。

某些药物在高脂餐条件下服用可能导致不能接受的毒性或损失疗效，而低脂餐条件下对药物系统暴露的影响较小，可提高患者依从性、减轻胃肠道局部刺激，此时药物与低脂餐同服患者更易于耐受。

FE 研究报告中建议提供膳食类型、食物组成、热量和含量明细（碳水化合物、蛋白质和脂肪）。高脂餐和低脂餐的举例见附录 1 和附录 2。

#### （四）受试者

通常选择健康成年受试者开展食物影响研究。若出于安全性考虑不能纳入健康受试者，或由于目标适应症患者的疾病状况导致其食物影响与健康受试者相比存在差异，可选择

患者人群作为研究对象，同时需考虑给药频次、患者人口统计学特征和疾病状况等因素。

建议纳入男性和女性受试者，除非适应症是针对单一性别患者（如口服避孕药），或出于安全性考虑而排除一种性别的患者（如药物具有致畸性，应排除育龄妇女）。如果受试者不能避免使用可能影响 FE 研究结果的伴随用药（如通过影响胃肠蠕动或改变胃 pH 值而改变其他药物吸收的伴随用药、可增加/减少试验药物代谢和排泄的药物），需将其排除。

#### （五）剂量选择

为确保受试者安全，需考虑食物对药物暴露的影响以及任何潜在的重大安全性影响，谨慎选择给药剂量。

建议在拟定的临床治疗剂量范围内选取剂量用于 FE 研究。若试验制剂在临床治疗剂量范围内呈线性药代动力学特征，则应使用临床推荐的最高剂量，除非出于安全性考虑需使用低剂量。当受试者接受临床治疗剂量存在安全性风险时，若治疗剂量范围内药物呈线性药代动力学特征，可采用试验制剂的最高规格代替最高剂量。对于在治疗剂量范围内具有非线性药代动力学特征的药物，建议使用药品说明书中列明的最高剂量和最低剂量分别进行 FE 研究。如果拟评价试验制剂的不同规格在处方上存在明显差异，建议考虑探索临床治疗剂量范围内其他规格制剂的食物影响情况。

## （六）给药方法

### 1. 空腹状态

研究给药前夜至少空腹 10 小时后，以 240 毫升水送服试验药物。服药前 1 小时至服药后 1 小时内禁止饮水。服药后 4 小时内不允许摄入任何食物。在整个研究过程中，受试者在同一时间接受标准化饮食。

### 2. 进餐状态

研究给药前夜至少空腹 10 小时后，受试者于研究当日给药前 30 分钟时开始食用推荐的餐食，并在 30 分钟内用餐完毕，在开始进餐后 30 分钟时用 240 毫升水送服试验药物。服药前 1 小时至服药后 1 小时内禁止饮水。服药后 4 小时内不允许摄入任何食物。

### 3. 限定进餐间隔的特定状态

当食物能够显著改变药物的系统暴露而需要空腹服药时，常规空腹过夜的研究条件可能不便于患者实际用药，并且空腹过夜的研究结果可能不适用于患者空腹时间较短的情况。为提供食物-药物相互作用的用药说明（例如，在给药前 X 小时或给药后 Y 小时不允许摄入任何食物），可能需要考虑在给药与进餐间隔适当的条件下开展 FE 研究，根据获得的药代动力学数据，支持说明书中推荐的用药方法。

## （七）生物样本采集

空腹和进餐状态给药期间，按照预定时间点采集受试者的生物基质（如血浆）样本，用于表征完整的血药浓度-时间曲线（如每个给药周期每名受试者收集 12~18 个样本）。若预期同时给予试验药物和食物会改变体内血药浓度变化特征，可以分别在空腹给药和进餐给药阶段设计不同的采样点。

#### （八）检测物质

一般推荐测定原形药物。对于从原形药物直接代谢产生的主要代谢产物，若代谢产物主要产生于进入体循环以前，且显著影响药物的安全性和有效性，则需要同时测定。如果原形药物浓度过低，不足以获得生物样品中足够长时间的药物浓度信息，可用代谢产物相关数据的评价。可参考《以药动学参数为终点评价指标的化学药物仿制药人体生物等效性研究技术指导原则》等指导原则确定检测物质。

### 四、 数据分析与结果报告

应报告每例受试者服药后检测成分的血药浓度测定结果，给出算术坐标以及对数坐标下每例受试者的药时曲线、不同饮食状态的平均药时曲线。

汇报以下药代动力学参数：药物的总暴露量（ $AUC_{0-\infty}$ ， $AUC_{0-t}$ ）、峰浓度（ $C_{max}$ ）、达峰时间（ $T_{max}$ ）、滞后时间（ $t_{lag}$ ）、终末相消除半衰期（ $t_{1/2}$ ）、表观清除率（ $CL/F$ ）、表观分布容积（ $V/F$ ）。对于调释制剂等剂型，建议根据药物特征和作用机制等选择截取时间段，提供部分暴露量参数（ $pAUC$ ）。

提供每例受试者的药代动力学参数结果及汇总数据（算术均值、几何均值、中位数、标准差、变异系数和范围）。

建议以空腹组为参照，采用平均生物等效性方法进行数据分析，将药物的暴露量参数（ $AUC_{0-\infty}$ 、 $AUC_{0-t}$  和  $C_{max}$ ）使用自然对数进行数据转换，计算进餐组和空腹组的几何均值之比及其 90% 置信区间。若两试验组间  $T_{max}$  和  $t_{lag}$  存在差异，建议阐明这种差异与临床疗效的相关性。

若进餐组和空腹组  $AUC_{0-\infty}$ （或  $AUC_{0-t}$ ）、 $C_{max}$  的几何平均值比的 90% 置信区间均落在 80%~125% 范围内，一般可以认为食物对药物的生物利用度无显著影响，除非药物的暴露-效应关系提示有更合适的评价标准。

当进餐组和空腹组  $AUC_{0-\infty}$ （或  $AUC_{0-t}$ ）和  $C_{max}$  的几何均值之比的 90% 置信区间未完全落在 80%~125% 范围内时，需根据临床数据库中药物暴露-效应关系的已知信息解释 FE 研究结果及临床意义，并根据药物的治疗窗给出具体的用药建议。

某些药物与食物同服时，若有证据显示其系统暴露的变化对暴露-效应关系的影响不具有临床意义，则通常在确证性临床研究中可以不考虑食物影响，并且药品说明书中可以明确药物可在空腹或餐后条件下服用。窄治疗指数药物生物利用度的任何波动都可能影响其安全性和有效性，因此在开发过程中尤其需要考虑食物影响。

## 五、 其他考虑

### （一）可与松软食物同服的药物

对于说明书标明药品（如口服散剂、颗粒剂、缓释胶囊等）可撒拌在松软食物（如苹果酱、布丁、蛋糕等）上进行给药的情况，应进行额外的体内相对生物利用度研究。

### （二）说明书标明的特定溶剂

某些口服制剂（如环孢素口服溶液）的说明书建议将该制剂与特定溶剂混合后进行给药。当药物与不同溶剂混合时可形成复合物，或由于其他物理、化学或生理因素，药物的生物利用度可能发生变化，应针对列出的用药方法进行体内相对生物利用度研究。

### （三）特殊人群

#### 1. 老年用药

某些疾病（如胃食管反流性疾病）的发生率会随着年龄的增长而增加，药物的生物利用度可能发生改变。但是，这些疾病一般不会以年龄相关的方式影响食物对药物生物利用度的作用。因此，通常不建议在老年人群中进行单独的 FE 研究。

#### 2. 儿童用药

研发儿童制剂时，通常可在成人中对该儿童制剂进行 FE 研究，然后将研究结果外推到儿童。此时，FE 研究可考虑使

用该年龄段儿童常与药物一起同服的食物（如婴幼儿配方奶粉）。

通常用于成人的拟上市剂型被用于儿童时，无需进行单独的 FE 研究。如果儿童制剂与成人制剂非常相似（如低规格片剂），且该儿童制剂已获得体外溶出数据支持，则可能无需进行单独的 FE 研究。

#### （四）说明书起草建议

药品说明书通常包含食物对药物的药代动力学和药效学（若已知）影响的基本信息，还可能涉及食物相关的用药建议。关于说明书中食物影响信息的举例，可参阅附录 3。

## 六、 参考文献

- [1] FDA. Guidance for Industry: Assessing the Effects of Food on Drugs in INDs and NDAs—Clinical Pharmacology Considerations, 2019.
- [2] FDA. Bioavailability Studies Submitted in NDAs or INDs — General Considerations, 2019.
- [3] EMA. Guideline on the investigation of drug interactions, 2013.
- [4] EMA. Concept Paper on a Revision of the Guideline on the Investigation of Drug Interactions, 2017.
- [5] 国家药品监督管理局.《群体药代动力学研究技术指导原则》. 2020.

[6] 国家药品监督管理局.《以药动学参数为终点评价指标的化学药物仿制药人体生物等效性研究技术指导原则》. 2016.

## 七、 附录

### 附录 1 高脂餐的组成

|                   |                                                                                                                                                                                            |
|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 总热量 (kcal)        | 800~1000                                                                                                                                                                                   |
| 来自蛋白质的热量 (kcal)   | 150                                                                                                                                                                                        |
| 来自碳水化合物的热量 (kcal) | 250                                                                                                                                                                                        |
| 来自脂肪的热量 (kcal)    | 500~600                                                                                                                                                                                    |
| 高脂早餐举例 1*         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 个油煎荷包蛋 (按 100 g 计)</li> <li>• 100 g 油条</li> <li>• 100 g 火腿肠</li> <li>• 240 ml 全脂牛奶</li> </ul>                                                   |
| 高脂早餐举例 2*         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 两个黄油煎蛋 (鸡蛋 100 g, 黄油 15 g)</li> <li>• 两片培根 (50 g)</li> <li>• 两片涂黄油的吐司 (黄油 20 g, 吐司 30 g×2)</li> <li>• 113 g 土豆泥</li> <li>• 240 ml 全脂牛奶</li> </ul> |

\*该高脂餐有 50%的热量来源于脂肪。如果保持含量、体积和粘度不变,则可替换这份高脂餐。

### 附录 2 低脂餐的组成

|                |         |
|----------------|---------|
| 总热量 (kcal)     | 400~500 |
| 脂肪 (g)         | 11~14   |
| 来自脂肪的热量 (百分比%) | 25      |

|           |                                                                                                                                                  |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 低脂早餐举例 1* | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 个煮鸡蛋（按 50 g 计）</li> <li>• 100 g 馒头</li> <li>• 30 g 燕麦片或玉米片</li> <li>• 脱脂牛奶 240 ml</li> </ul>          |
| 低脂早餐举例 2* | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 240 ml 牛奶（含 1%脂肪）</li> <li>• 一个煮鸡蛋（按 50 g 计）</li> <li>• 30 g 燕麦片或玉米片（可冲泡于含 1%脂肪的 240 ml 牛奶中）</li> </ul> |

\*该低脂餐有 25%的热量来源于脂肪。如果保持含量、体积和粘度不变，则可替换这份低脂餐。

## 附录 3 说明书示例

### 案例 1

#### 用法用量

药物 X 的推荐剂量为 500 mg，空腹口服，每日一次。给药前 1 小时及给药后 2 小时不建议进餐（见药代动力学）。

#### 药代动力学

##### 吸收

##### 食物影响

与空腹状态相比，健康受试者食用高脂餐（1000 卡路里，脂肪占比 50%）后，药物 X 的  $C_{max}$  增加 57%，AUC 增加 45%（见用法用量）。

### 案例 2

#### 用法用量

药物 X 的推荐剂量为 250 mg，口服，每日两次，在食用低脂餐（400 卡路里，脂肪占比 25%）或空腹状态下服药；服用药物 X 请勿食用高脂餐（1000 卡路里，脂肪占比 50%）（见药代动力学）。

#### 药代动力学

##### 吸收

##### 食物影响

与空腹状态相比，健康受试者食用高脂餐（1000 卡路里，脂肪占比 50%）后，药物 X 的  $C_{\max}$  增加 74%，AUC 增加 87%（见用法用量）。

与空腹状态相比，健康受试者食用低脂餐（400 卡路里，脂肪占比 25%）后，药物 X 的  $C_{\max}$  增加 12%，AUC 增加 14%，该暴露量变化无显著临床意义。

### 案例 3

#### 用法用量

药物 X 的推荐剂量为 800 mg，口服，每日两次，空腹或餐后服用（见药代动力学）。

#### 药代动力学

##### 吸收

##### 食物影响

与空腹状态相比，健康受试者食用高脂餐（1000 卡路里，脂肪占比 50%）后，药物 X 的中位达峰时间（ $T_{\max}$ ）平均延迟 60 分钟， $C_{\max}$  降低 15%，AUC 保持不变。上述血药浓度降低无显著临床意义（见用法用量）。