

新薬研究開発過程における食べ物による影響研究技術
ガイドライン

2021年12月

目次

一、 概要	1
二、 一般的な考慮事項	2
(一) 食べ物による影響研究を始めるタイミング	2
(二) 食べ物による影響研究における一般的な考慮事項	2
三、 研究デザイン	3
(一) 試験デザイン	3
(二) サンプルサイズ	4
(三) 食事の種類	4
(四) 被験者	5
(五) 用量選択	6
(六) 投与方法	7
1.空腹状態	7
2.食事状態	7
3.食事の間隔を限定する特定の状態	7
(七) 生物サンプル採取	7
(八) 試験物質	8
四、 データ分析と結果報告	8
五、 その他の考慮事項	10
(一) 柔らかい食べ物と一緒に服用できる薬	10
(二) 添付文書に記載されている特定の溶剤	10
(三) 特別な集団	10
1.高齢者への投与	10
2.小児への投与	10
(四) 添付文書の起草に関する意見	11
六、 参考文献	11
七、 附属書	12

新薬研究開発過程における食べ物による影響研究技術

ガイドライン

一、概要

食事の影響（Food effect、FE）研究は、新薬の臨床薬理学研究の重要な一部である。薬と食品の相互作用は、薬の安全性と有効性に大きな影響を与える可能性がある。薬と食品の同時投与は、薬の吸収と全身曝露に影響を与え、薬の安全性と有効性に変化を引き起こす可能性がある。したがって、薬のバイオアベイラビリティに対する食品の影響を評価することは、臨床薬の安全性と有効性を確保し、食品に関連する最適な投薬レジメンを決定するために非常に重要である。

食事の状態は食品の量や種類によって異なり、長期間にわたって厳密に管理することは難しいため、食品の影響を受けない薬物製剤の開発が奨励されている。そのような製剤を開発できない場合は、薬剤を食品と一緒に投与できるかどうか、いつ、どのように投与できるかを考察するために、適切で規制された FE 研究を実施することができる。

FE 研究から、次の情報が得られる：（1）食品が薬の全身曝露に影響するかどうか、及びその影響の程度。（2）食品が薬の全身曝露の変異程度を変化させるかどうか。（3）場合によっては、食事中の栄養素の組成やカロリーの違い（高脂肪食/低脂肪食など）が、薬への食品の影響の程度に変化を引き起こすかどうか。

このガイドラインは、経口投与された製剤に適用され、FE 研究の研究デザイン、研究実施、データ分析、および医薬品添付文書作成のための助言と参照を提供することを目的とする。

このガイドラインは、医薬品監督管理機関の現在の見解と認識を表すものにすぎない。新しい技術と新しい方法の進展と実践経験の蓄積に伴い、このガイドラインの内容が継続的に改善される。

二、一般的な考慮事項

新規化学物質（NCEs、new chemical entities）の経口製剤については、一般的にFEの研究が必要である。改良型新薬の放出制御製剤または新しい複合製剤などの他の状況では、FE研究を検討する必要がある。

（一）食べ物による影響研究を始めるタイミング

食べ物による影響は、臨床研究開発過程のできるだけ早い段階で評価することをお勧めする。初期の臨床研究開発の過程で、試験製剤の体内曝露に対する食品の影響の程度を初歩的に評価することは、さらなる処方選択を容易にし、投与計画を決定するための後続の臨床研究の基礎を提供する。

通常、FE研究は、検証的臨床試験の前に実施し、食べ物による影響の程度を明らかにし、投与と食事の間隔を決定し、食べ物が薬の安全性と有効性の研究結果の評価に影響を与える混乱要因になることを避ける必要がある。それによって、検証的臨床試験の投与計画が最適化され、添付文書の関連内容が改善される。

（二）食べ物による影響研究における一般的な考慮事項

1.FE研究により、食品（例、高脂肪食）が薬の全身曝露に有意な影響を与えることが示された場合、食品関連の投与計画を決定するのに助けるために、薬の薬物動態に対するさまざまな種類の食品（例、低脂肪食）の影響の追加評価が必要になるかもしれない。

2.薬の安全性や有効性が食品によって悪影響を受け、空腹時に服用しなければならない場合、患者が実際に薬を服用する際に添付文書で推奨されている薬の服用方法に従うことができるように、投与と食事との間の実際の間隔（例えば、食前1時間または食後2時間）を決定する必要がある。

3.経口投与用の放出制御製剤の場合、通常、FE 研究が必要である。薬と食物の同時投与によって引き起こされる可能性のあるバイオアベイラビリティの変化、または被験者への安全上のリスクを減らすための予期しない薬物放出の可能性を考慮する必要がある。

4.固定組成の複合製剤の場合、各有効成分に対する食品の影響は、各有効成分単独使用時の影響とは異なる場合がある。したがって、複合製剤の使用後、複合製剤の各有効成分に対する食品の影響を評価することが推奨される。

5.臨床研究開発の過程で、製剤が変更される場合がある（例えば、処方最適化、または新しい剤形の開発）。FE 研究で使用される試験製剤と検証的臨床試験で使用される製剤と異なる場合は、食品影響の変化の可能性を評価し、必要に応じて変更した後の製剤について追加の FE 研究を行う。

三、 研究デザイン

この章は、FE 研究の研究デザインに関する一般的な考慮事項を推奨することを目的としている。異なる食品のタイプや食事の間隔を調べる場合は、他の試験デザインを採用することもできるが、その試験デザインと統計的手法の科学的合理性を臨床プロトコルで証明する必要がある。

(一) 試験デザイン

無作為化、単回投与、2 サイクル、ダブルクロスオーバー試験デザインが推奨される。被験者は、1つの試験サイクルで空腹時に薬を服用し、もう1つの試験サイクルで試験食を食べた後に薬を服用する。2つのサイクルの間に十分なウォッシュアウト期間（少なくとも治験薬の5つの消失半減期）が必要である。

消失半減期の長い薬剤の場合、単回投与の並行試験デザインを採用することもできる。空腹群と食事群の被験者は、同様の人口統計学的特性を持っている必要がある。

一部の特殊なケースでは、健康な被験者または患者で単回投与試験を実施できず、複数回投与後の定常状態での食品の影響を、薬剤のリスク評価に従って調査することができる。

FE 研究の従来 of 集中サンプリングが不可能な場合は、薬物に対する食品の潜在的な影響を評価するために、適切に設計および制御された母集団薬物動態学研究を検討することができる。研究中、食事の時間、食品の種類と数量の正確な情報を可能な限り収集し、サンプリングの時間を最適化して薬物の吸収プロセスを特徴付ける。母集団薬物動態学の手法を用いる場合は、「母集団薬物動態学研究技術ガイドライン」を参照し、研究デザイン段階で規制当局の意見を求めることができる。

(二) サンプルサイズ

薬物の薬物動態学的変動は研究のサンプルサイズに影響を及ぼすため、薬物の薬物動態の特徴に対する食物の影響を特徴づけるために適切な数の被験者を含めることが推奨される。少なくとも 12 人の被験者を FE 研究の各食事タイプのグループに組入れる。

(三) 食事の種類

FE 研究における主な食事の種類を定義を表 1 に示す。

表 1 食事の種類の変義

食事の種類	総カロリー (kcal)	脂肪		
		カロリー (kcal)	質量 (g)	百分率 (%)
高脂肪食	800~1000	500~600	55~65	50
低脂肪食	400~500	100~125	11~14	25

一般に、高カロリー、高脂肪食品は胃腸の生理機能に最も顕著な影響を及ぼし、食事の直後に投与すると、原薬または製剤のバイオアベイラビリティにさらに大きな変化をもたらす可能性がある。FE 研究での使用が提案されている高脂肪食は、薬のバイオアベイラビリティに最大の影響を与える胃腸の生理学的効果をもたらすことが期待されている。

一部の薬は、高脂肪の食事と一緒に服用すると、許容できない毒性又は有効性の喪失を引き起こす可能性がある。低脂肪食の条件下では、薬の全身曝露への影響が小さく、患者のコンプライアンスを向上させ、胃腸管の局所的な刺激を軽減することができる。この場合、低脂肪食と一緒に薬を服用している患者が忍容性が高くなる。

FE 研究報告書では、食事の種類、食品組成、カロリーと含有量の内訳（炭水化物、タンパク質、脂肪）が推奨されている。高脂肪および低脂肪の食事の例は、附属書 1 および 2 を参照する。

（四）被験者

通常、健康な成人の被験者を選んで食べ物による影響研究を行う。安全性を考慮して健康な被験者を含めることができない場合、又は対象となる適応症のある患者の病状により健康な被験者と比較して食品の影響に差がある場合は、投与頻度、患者の人口統計学的特性、病状などを考慮して、患者集団を研究対象として選択することができる。

適応症が単一性別の患者（経口避妊薬など）を対象としている場合、または安全上の理由で一方の性別の患者（薬物が催奇形性を持つ場合は、妊娠可能な女性を除外するべきである）を除外している場合を除き、男性と女性の被験者を含めることが推奨されている。被験者が FE の研究結果に影響を与える可能性のある併用薬を避けられない場合（例えば、胃腸の蠕動運動に影響を与えるか、胃の pH を変化させることによって他の薬の吸収を変化させる併用薬、治験薬の代謝と排泄を増加/減少させる薬）、それを排除する必要がある。

（五）用量選択

被験者の安全を確保するために、薬物曝露に対する食品の影響および潜在的に重大な安全性影響を考慮して、用量を慎重に選択する必要がある。

臨床治療用量の範囲内で FE 研究用の用量を選択することが推奨されている。試験製剤が臨床治療用量の範囲内で線形薬物動態特性を示す場合、安全性を考慮して低用量を使用する場合を除き、臨床で推奨されている最高用量を使用しなければならない。被験者が受ける臨床治療用量に安全性のリスクがある際には、治療用量の範囲内で薬物が線形薬物動態特性を示す場合、最高用量の代わりに試験製剤の最高規格を使用することができる。治療用量範囲にわたって非線形薬物動態特性を示す薬については、医薬品添付文書に記載されている最高用量と最低用量を使用して、分別に FE 研究を行うことが推奨されている。評価する試験製剤の異なる規格の処方にも有意差がある場合は、臨床治療用量範囲内における他の規格の製剤の食品による影響を調査することを検討することが推奨されている。

(六) 投与方法

1.空腹状態

投与前夜に空腹から少なくとも 10 時間後に、240 mL の水で治験薬を投与する。薬を服用する 1 時間前から 1 時間後までは、水を飲んではいけない。薬を服用してから 4 時間以内に食事をしてはいけない。研究の全過程で、被験者は同じ時間に標準化された食事を受ける。

2.食事状態

投与前夜の空腹から少なくとも 10 時間後、被験者は投与当日の 30 分前に推奨食を食べ始め、30 分以内に食事を終え、食後 30 分後に 240 mL の水で治験薬を投与する。薬を服用する 1 時間前から 1 時間後までは、水を飲んではいけない。薬を服用してから 4 時間以内に食事をしてはいけない。

3.食事の間隔を限定する特定の状態

食物が薬の全身曝露を大幅に変える可能性があり、空腹時に薬を服用する必要がある場合、従来の一夜絶食という研究条件が患者の実際の投与に不便であり、且つ一夜絶食の研究結果は、患者の空腹時間が短い場合に適用されない可能性がある。食品と薬物の相互作用に関する投与説明を提供するために（例えば、投与の X 時間前または Y 時間後の食品摂取を許可しない）、投与と食事の適切な間隔で FE 研究を実施することを検討する必要がある場合があり、得られた薬物動態データに基づいて、添付文書で推奨されている投与方法がサポートされる。

(七) 生物サンプル採取

空腹時と食事時の投与中に、完全な血中濃度-時間曲線（例えば、投与周期ごとに被験者 1 人あたり 12~18 サンプルを収集する）を特徴付けるために、生体基質（例えば、血漿）サンプルを所定の時点で被験者から採取される。治験薬と食品の同時投与が *in vivo* 血中濃度の変化特性を変えることが予想される場合、空腹時と食事時の投与段階で異なるサンプリングポイントを設計することができる。

(八) 試験物質

一般的に、未変化体の測定が推奨されている。未変化体から直接代謝される主な代謝物について、代謝物が主に体循環に入る前に生成され、薬の安全性と有効性に著しい影響を及ぼす場合は、同時に測定する必要がある。未変化体の薬物濃度が低すぎて、生体サンプル中の薬物濃度に関する十分な情報を長期間取得できない場合は、代謝物に関するデータを用いて評価することができる。試験物質は、「薬物動態パラメータをエンドポイント評価指標として用いた化学薬品ジェネリック医薬品のヒト生物学的同等性研究技術ガイドライン」などのガイドラインを参照して決定することができる。

四、 データ分析と結果報告

各被験者の薬を服用した後の試験成分の血中濃度測定結果を報告し、算術および対数座標下での各被験者の薬物血中濃度-時間曲線、及び異なる食事状態の平均薬物血中濃度-時間曲線を提供すべきである。

次の薬物動態パラメータを報告する：薬物の総曝露量 ($AUC_{0-\infty}$, AUC_{0-t})、最高血中濃度 (C_{max})、最高血中濃度到達時間 (T_{max})、吸収遅延時間 (t_{lag})、終末相消失半減期 ($t_{1/2}$)、見かけのクリアランス (CL/F)、見かけの分布容積 (V/F)。放出制御製剤などの剤形の場合、薬の特性と作用機序に応じて遮断期間を選択し、部分曝露パラメータ ($pAUC$) を提供することが推奨されている。各被験者の薬物動態パラメータの結果と要約データ (算術平均、幾何平均、中央値、標準偏差、変動係数、範囲) を提供する。

空腹群を参照として使用し、データ分析に平均生物学的同等性法を使用し、自然対数を用いて薬剤の曝露パラメータ ($AUC_{0-\infty}$, AUC_{0-t} 及び C_{max}) をデータ変換し、食事群と空腹群の幾何平均比及びその 90%信頼区間を計算することを提案する。両試験群の間で T_{max} と t_{lag} に差があれば、この差と臨床効果との相関関係を明らかにすることが提案されている。

食事群と空腹群の両方における $AUC_{0-\infty}$ (または AUC_{0-t})、 C_{max} の幾何平均比の 90%信頼区間が、80%~125%の範囲内にある場合、薬物の曝露反応関係がより適切な評価基準を示唆しない限り、食品は一般に薬物のバイオアベイラビリティに有意な影響を及ぼさないと見なすことができる。

食事群と空腹群の $AUC_{0-\infty}$ (または AUC_{0-t}) と C_{max} の幾何平均比の 90%信頼区間が 80%~125%の範囲内に完全に収まらない場合、臨床データベースにおける薬物曝露-反応関係に関する既知の情報に基づいて FE 研究の結果および臨床的意義を説明し、薬の治療ウィンドウに応じた特定の薬物推奨を提供する必要がある。

一部の薬を食品と一緒に服用するとき、その全身曝露の変化が曝露-反応関係に臨床的に意味のある影響を及ぼさないという証拠がある場合、通常、確証的な臨床研究では食品の影響を無視することができ、医薬品の添付文書には、薬が空腹時または食後に服用できることを明確にすることができる。狭い治療指数における薬剤のバイオアベイラビリティの変動は、その安全性と有効性に影響を与える可能性があるため、特に開発中は食品の影響を考慮する必要がある。

五、 その他の考慮事項

(一) 柔らかい食べ物と一緒に服用できる薬

添付文書は薬品（例えば、経口散剤、顆粒剤、徐放性カプセル）を投与用の柔らかい食品（例えば、アップルソース、プリン、ケーキ）に振りかけることができることを示している場合、追加の *in vivo* 相対的バイオアベイラビリティ研究を実施する必要がある。

(二) 添付文書に記載されている特定の溶剤

一部の経口製剤（例えば、シクロスポリン経口溶液）の添付文書は、製剤を投与のために特定の溶剤と混合することを推奨している。薬物が異なる溶剤と混合すると複合体を形成したり、他の物理的、化学的、又は生理学的要因によって薬物のバイオアベイラビリティが変化したりする可能性がある。その場合、リストされた投与方法について、*in vivo* 相対的バイオアベイラビリティ研究を行う必要がある。

(三) 特別な集団

1. 高齢者への投与

胃食道逆流症などの特定の疾患の発生率は加齢とともに増加し、薬のバイオアベイラビリティは変化する可能性がある。しかし、これらの病気は一般に、年齢に関連した方法で、薬物のバイオアベイラビリティに対する食物の作用に影響を与えない。従って、高齢者集団での個別の FE 研究は一般的に推奨されない。

2. 小児への投与

小児用製剤を開発する場合、成人の小児用製剤の FE 研究を実施し、その結果を子供に外挿することがしばしば可能である。この場合、FE 研究では、この年齢層の子供が薬と一緒に摂取することが多い食品（例えば、乳児用調製粉乳）の使用を検討することができる。

一般的に、成人用の市販予定製剤が小児に使われる場合、個別の FE 研究を行う必要はない。小児用製剤が成人用製剤と非常に類似しており（例えば、低規格の錠剤）、小児用製剤が *in vitro* 溶出データによってサポートされている場合、個別の FE 研究を行う必要はないかもしれない。

（四）添付文書の起草に関する意見

医薬品の添付文書には通常、薬物の薬物動態および薬力学（既知の場合）に対する食品の影響に関する基本情報が含まれており、食品に関連する投与の推奨事項も含まれている場合がある。添付文書における食品影響情報の例については、附属書 3 を参照する。

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] 国家医薬品監督管理局。「母集団薬物動態学研究技術ガイドライン」. 2020.
- [6] 国家医薬品監督管理局。「薬物動態パラメータをエンドポイント評価指標として用いた化学薬品ジェネリック医薬品のヒト生物学的同等性研究技術ガイドライン」. 2016.

七、 附属書

附属書 1 高脂肪食の構成

総カロリー (kcal)	800~1000
タンパク質からのカロリー (kcal)	150
炭水化物からのカロリー (kcal)	250
脂肪からのカロリー (kcal)	500~600
高脂肪朝食の例 1*	<ul style="list-style-type: none">• 揚げ卵 2 個 (100 g として)• 100 g 油條• 100 g ハム• 240 ml 全乳
高脂肪朝食の例 2*	<ul style="list-style-type: none">• バター目玉焼き 2 個 (卵 100 g、バター 15 g)• ベーコン 2 枚 (50 g)• バターを塗ったトースト 2 枚 (バター 20 g、トースト 30 g×2)• 113 g マッシュポテト• 240 ml 全乳

*この高脂肪食のカロリーの 50%が脂肪から由来する。含有量、体積、粘度が変わらなければ、この高脂肪食を置き換えることができる。

附属書 2 低脂肪食の構成

総カロリー (kcal)	400~500
脂肪 (g)	11~14
脂肪からのカロリー (百分率%)	25
低脂肪朝食の例 1*	<ul style="list-style-type: none">• ゆで卵 1 個 (50 g として)• 100 g 饅頭• 30 g オートミールやコーンフレーク• スキムミルク 240 ml
低脂肪朝食の例 2*	<ul style="list-style-type: none">• 240 ml 牛乳 (脂肪分 1%)• ゆで卵 1 個 (50 g として)• 30 g オートミールまたはコーンフレーク (脂肪分 1%の 240 ml の牛乳に入れられる)

*この低脂肪食のカロリーの 25%が脂肪から由来する。含有量、体積、粘度が変わらなければ、この低脂肪食を置き換えることができる。

附属書 3 添付文書の例

例 1

用法・用量

薬 X の推奨用量は、空腹時に 1 日 1 回 500 mg を経口投与することである。投与前 1 時間と投与後 2 時間の食事は推奨されない (薬物動態を参照)。

薬物動態

吸収

食べ物による影響

空腹状態と比較して、健康な被験者が高脂肪食 (1000 カロリー、脂肪比率 50%) を摂取すると、薬 X の C_{max} は 57%、AUC は 45%増加する (用法・用量を参照)。

例 2

用法・用量

薬物 X の推奨用量は 250 mg、経口、1 日 2 回、低脂肪食（400 kcal、脂肪比率 25%）または空腹状態で投与する。薬 X を服用する時、高脂肪食（1000 カロリー、脂肪比率 50%）を食べないでください（薬物動態を参照）。

薬物動態

吸収

食べ物による影響

空腹状態と比較して、健康な被験者が高脂肪食（1000 カロリー、脂肪比率 50%）を摂取すると、薬 X の C_{max} は 74%、AUC は 87%増加する（用法・用量を参照）。

空腹状態と比較して、健康な被験者が低脂肪食（400 カロリー、脂肪比率 25%）を摂取すると、薬物 X の C_{max} は 12%、AUC は 14%増加するが、この曝露量の変化は臨床的に有意ではなかった。

例 3

用法・用量

薬 X の推奨用量は、空腹時または食事と一緒に、経口で 1 日 2 回 800 mg 投与する（薬物動態を参照）。

薬物動態

吸収

食べ物による影響

空腹状態と比較して、健康な被験者が高脂肪食（1000 カロリー、脂肪比率 50%）を摂取すると、薬 X の中位最高血中濃度到達時間 (T_{max}) は平均 60 分遅れ、 C_{max} は 15%低下し、AUC は変わらない。上記の血中濃度の低下は臨床的に有意ではなかった（用法・用量を参照）。