

ICS

CCS 点击此处添加 CCS 号

T/CNHFA

团体标准



T/CNHFA XXXX—XXXX

特殊医学用途配方食品真实世界研究指南

Guidelines for Real-World Studies of Foods for Special Medical Purposes

征求意见稿

在提交反馈意见时，请将您知道的相关专利连同支持性文件一并附上。

XXXX - XX - XX 发布

XXXX - XX - XX 实施

中国营养保健食品协会 发布

前 言

本文件按照GB/T 1.1—2020《标准化工作导则 第1部分：标准化文件的结构和起草规则》的规定起草。

本文件由北京大学临床医学高等研究院、雀巢健康科学（中国）有限公司提出。

本文件由中国营养保健食品协会归口。

本文件起草单位：中国营养保健食品协会特医分会、北京大学临床医学高等研究院、北京协和医院、中国疾病预防控制中心营养与健康所、郑州健康学院健康管理学院、中山大学公共卫生学院、雀巢健康科学（中国）有限公司、上海乐奔拓科技有限公司、赫力昂（中国）有限公司

本文件主要起草人：武阳丰、高培、李文浩、陈伟、刘爱玲、吕全军、朱惠莲、李会娟、唐迅、钱佳珺、杨锦文、王文斌、孔祥贞、张家宁、柳云峰、高颖、郭淼、丛洋

引 言

目前，特殊医学用途配方食品（简称“特医食品”）的临床效果评价主要沿用药品的随机对照试验研究。然而，特医食品并非药品，二者在法定属性、功能定位、作用机制和风险特征上存在根本差异：药品主要用于治疗疾病（祛除疾病或减轻病痛），量小效高，通常来自化学合成或技术改造，没有人用经验，存在未知风险，传统双盲随机对照试验适用性高；而特医食品属于食品范畴，是为满足特殊人群的营养或膳食需要而专门加工配制的配方食品，虽然也常用于患有某种疾病的人群，但其功效是提供营养支持，纠正代谢紊乱、改善营养状况，本身不具备治疗疾病的功效。除配方特殊外，特医食品的成分均为普通人膳食既有成分，安全性高。它的特点是用量往往较大，理想的安慰剂难以制造，使传统双盲随机对照设计在特医食品领域面临更多的实施挑战，大幅增加了试验的执行难度和成本。

近年来，真实世界研究在药品和医疗器械领域不断受到重视，真实世界证据也已被引入监管决策的证据链体系。国内外监管机构及国际组织已发布多项指导原则，为真实世界研究的科学实施奠定了基础。值得注意的是，真实世界数据来源于常规医疗实践，其数据采集贯穿产品临床研发、注册审评及上市后应用全过程，并不限于产品上市后的临床数据。面对特医食品上市研究所处的困境，借鉴药械及中药研发经验，更好地利用真实世界证据对特医食品在不同人群、不同照护场景中实际使用的安全性、营养充足性和临床受益做出科学评价具有重要意义。必须强调，真实世界研究并非简化和减弱科学性，同样需要科学规范的设计与执行，方能确保证据的可靠性和决策的有效性。

本标准旨在为特医食品真实世界研究提供方法学指导，明确临床研究设计、数据治理、偏倚控制及统计分析等关键环节的基本原则和技术要求，提高真实世界证据的科学性、规范性、可信性及监管可接受性，为特医食品注册临床评价、上市后安全性监测、长期营养效果评估、适用人群拓展及临床定位优化等场景下的真实世界研究设计与实施提供方法学遵循，协同完善特医食品全生命周期证据体系。

特殊医学用途配方食品真实世界研究指南

1 范围

本指南规定了特殊医学用途配方食品（简称“特医食品”）真实世界研究在注册阶段和上市后阶段的方法学要求，包括基本原则、研究设计、数据治理、偏倚控制、统计分析及报告规范等核心内容。本指南适用于以下场景开展的真实世界研究：

- 注册阶段：适用于为产品注册申请、补充注册及完善注册资料而开展的真实世界研究，主要涵盖特定全营养配方食品和非全营养配方食品。其研究目的依据不同真实世界研究的类型，包括但不限于：评估产品在实际使用中的营养充足性与可接受性、识别可能获益的特定亚组人群，以及为后续临床研究设计提供数据支持与假设来源。

- 上市后阶段：适用于已在境内获得批准并上市流通的全部类别特医食品（全营养、特定全营养及非全营养配方食品）。研究目的包括但不限于：安全性主动监测、长期营养效果及临床获益再评价、真实使用模式与患者依从性分析、适用人群拓展及临床定位优化等。

本指南不适用于基础营养学研究、动物实验及非人体样本研究。

2 规范性引用文件

本文件没有规范性引用文件。

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1 特殊医学用途配方食品（Foods for Special Medical Purposes, FSMP）

为了满足进食受限、消化吸收障碍、代谢紊乱或特定疾病状态人群对营养素或膳食的特殊需要，专门加工配制而成的配方食品。该产品必须在医生或临床营养师指导下，单独食用或与其他食品配合食用。

3.2 真实世界数据（Real-World Data, RWD）

指来源于真实临床实践环境中，与研究对象健康状况、营养状态及诊疗、保健相关的数据，包括常规医疗过程中产生的数据，以及在真实世界研究中按照研究方案规范采集的数据。在特医食品研究中，真实世界数据主要包括患者基本信息、疾病及营养状况、特医食品使用情况、依从性、临床结局及健康相关信息等。

3.3 真实世界证据（Real-World Evidence, RWE）

是指通过科学设计并对真实世界数据进行规范分析形成的有关特医食品使用情况及潜在获益风险的临床证据。

3.3 真实世界研究（Real-World Study, RWS）

指针对预设的研究问题,在真实世界环境下收集或利用真实世界数据,通过科学设计和规范分析形成真实世界证据的研究。

3.4 全营养配方食品

可作为单一营养来源满足目标人群营养需求的特殊医学用途配方食品,包括适用于1岁~10岁人群的全营养配方食品、适用于10岁以上人群的全营养配方食品、部分营养调整型全营养配方食品。

3.5 特定全营养配方食品

可作为单一营养来源,能够满足目标人群在特定疾病或医学状况下营养需求的特殊医学用途配方食品。

3.6 非全营养配方食品

可满足目标人群部分营养需求的特殊医学用途配方食品,不适用于作为单一营养来源,包括非全营养组件(营养素组件、增稠组件、膳食纤维组件)、非全营养配方(电解质配方、流质配方、术前碳水化合物配方、氨基酸代谢障碍配方)、特定疾病非全营养配方食品及其他等类别。

3.7 易感/脆弱人群 (Vulnerable Population)

是指在研究情境中,因自身决策能力、智力水平、教育程度、社会资源、个人力量或其他保护自身权益所需特质的相对或完全欠缺,而无法有效维护自身权益的个人或群体。在特医食品真实世界研究中主要包括儿童、老年人、肿瘤患者、慢性病患者、术后或危重患者及认知或自理能力受限者。针对此类人群,研究需强化伦理审查与知情同意,优化安全监测与随访体系,制定特异性纳入排除标准,并确保数据完整性与代表性,以保障研究科学性和患者权益。

4 基本原则

特医食品真实世界研究应该在科学、合规、实用等原则下进行,确保研究证据具有科学性、可信度和监管可接受性。

科学性与可靠性原则:研究应基于明确的科学假设,采用科学合理的研究设计,数据收集和管理流程需合法、规范与可信,最大程度控制偏倚,提高研究结论的科学稳健性。

伦理与患者权益保护原则:研究必须遵循《赫尔辛基宣言》及相关伦理法规,通过伦理委员会审查,获得知情同意(或在合规前提下申请豁免),保护受试者权益、隐私和数据安全。

实用性原则:研究立足于临床实际应用场景,聚焦于特医食品产品使用的关键科学问题,研究成果具有可解释性和临床实用性,为产品改进、临床营养指导及公共卫生决策提供证据支持。

针对性原则:研究设计与指标应充分反映特医食品的产品特性、营养功能特征及目标人群的特殊性。

5 特殊医学用途配方食品真实世界研究的特殊考量

本节旨在阐述特医食品真实世界研究相较于药械产品的特殊性,明确其研究定位、目的、人群等方面的重点考量,是本指南体现其特异性的核心部分。

5.1 研究定位与目标的特殊性

特医食品真实世界研究主要定位于系统评估其作为营养支持手段在真实临床实践中的综合价值。特医食品真实世界研究围绕营养充足性、安全性、特殊医学用途临床效果、依从性及应用模式探索等核心研究目标开展。但不同目标在产品注册阶段和上市后阶段的研究重点及证据作用存在差异：

注册阶段的研究多采用前瞻性设计，重点在于验证配方的短期营养达标情况，评估胃肠道耐受性与急性代谢异常以保障安全性，同时通过观察营养状况核心指标的变化趋势，初步判断产品的特殊医学用途临床效果。

上市后阶段的研究则依托长期随访队列或回顾性数据，主要围绕以下几个方面展开：通过长期营养演变追踪和复杂亚群分析，深化对营养充足性的认识；系统收集罕见或累积性安全风险；以并发症、住院时长、生存率等临床硬终点及患者报告结局为主要指标，进一步确证产品的特殊医学用途临床效果；同时，关注影响长期依从性的因素，并将诊疗路径优化与卫生经济学终点纳入研究范畴，从而为适应症扩展、临床指南制定和医疗资源优化提供高质量的真实世界证据。

5.2 研究人群的特殊性

首先，特医食品的适用对象主要取决于个体的营养风险状态和代谢需求，而非单纯疾病诊断。即使罹患相同疾病，患者的营养状况、摄食能力、消化吸收功能及代谢储备差异悬殊，故研究人群应以营养筛查与评估工具评分为核心入选依据，辅助以疾病分型、功能状态等因素进行综合判定。这与药物临床试验以疾病诊断为核心入选条件的做法有很大区别。

其次，特医食品仍属于食物，安全性风险远低于药品，不良反应谱主要为代谢性耐受问题（如胃肠道不耐受、电解质波动等），而非药品常见的器官毒性或严重不良事件，这使得其通常可以免于主要评价药物安全性的 I 期临床试验，也增加了通过真实世界研究提供关键有效性证据的适当性。

其三，特医食品通常无法设置真正意义上的安慰剂对照组，这使得盲法随机对照试验用于评价特医食品的有效性时常难以达到其应有效果。

此外，特医食品的目标人群多为因疾病或治疗导致营养摄入不足的脆弱群体（如肿瘤恶液质患者、术后恢复期患者、老年患者等），其营养状态的波动性较大，研究过程中可以考虑建立较药品研究更为密集的营养动态评估机制。

以上特点在设计特医食品真实世界研究时应予以充分考虑。

6 研究设计方法

不同研究设计具有各自的方法学特点和适用范围，在特医食品产品注册审评和上市后评价阶段承担不同的研究任务。研究者应根据研究目的、证据需求及产品所处生命周期阶段，合理选择研究设计，具体应用见表 1。

表 1 不同研究设计在特医食品研究不同阶段的应用

研究设计名称	应用
实效性随机对照试验	● 提供注册申请关键有效性证据：在沾染被有效控制的前提下，选择客观终点，可直接验证产品对目标人群的营养充足性、安全性与特殊医学用途临床效果等。
非随机对照试验	● 提供注册阶段补充证据：在由研究者施加主动干预但未进行随机分组的条件下，控制混杂因素后，评估产品对目标人群营养充足性、安全性与特殊医学用途临床效果的改善作用。
前瞻性队列研究	● 用于产品上市后确认长期营养充足性、安全性与特殊医学用途临床效果：在真实临床实践中，系统性地监测产品在大规模人群中的长期营养、健康结局和罕见不良反应。 ● 用于上市后比较不同产品营养支持效果、优化临床实践：与标准营养支持或其他特医食品进行对比，评估其营养充足性与特殊医学用途临床效果，为优化临床实践提供依据。
回顾性队列研究	● 探索性研究：明确未满足的临床需求，为注册 RCT/PCT 设计提供初步人群特征信息与试验假设。 ● 评估安全性：产品上市后，评估其在真实世界中的安全性风险信号。 ● 评价使用模式与人群特征：分析产品的实际使用人群、处方习惯及治疗依从性，为产品改进提供信息。 ● 构建外部对照组：为单臂试验提供可参照的外部数据。
目标模拟试验（一种特殊的回顾性队列研究）	● 上市后效果再评价：在更广泛、异质性更高的真实临床人群中，评估特医食品的长期效果和罕见结局，验证注册研究的结论。 ● 扩大适用人群：将产品效果证据外推至注册研究未覆盖的更广泛人群（如不同年龄、合并症患者），为产品定位优化提供证据。

6.1 试验性真实世界研究

实效性随机对照试验（Pragmatic Randomized Clinical Trial, pRCT）：是在真实临床环境下实施的随机化研究设计，采用更宽泛的入选标准和更贴近临床实际的干预方案，旨在最大化结果的外部有效性，以指导临床决策。特医食品的实效性随机对照试验能够在保持随机化原则的同时，兼顾现实可行性与临床代表性，为制定营养干预策略和评估特医食品在不同疾病人群中的实际价值提供可靠证据。与传统随机对照试验相比，pRCT 在研究设计与实施的一些重要环节上存在差异（表 2）。

根据研究目的和实施条件，可采用个体随机或整群随机等随机化方式。对于以医疗机构、科室或社区为单位实施干预的研究，可采用整群随机设计。无论是个体还是整群随机，均应严格控制组间干预污染，提高研究结果的真实性。

pRCT 的统计设计与分析应充分考虑真实临床环境下受试者异质性、依从性变化、治疗调整及失访等因素对研究结果的影响。样本量估计时，应结合预期效应量、依从性下降及失访率等因素，必要时适当扩大样本量。统计分析应预先明确分析集（如 ITT、mITT、PP 等）及随机化后方案偏离、治疗转换和缺失数据的处理策略，确保研究结果的稳健性和可解释性。

表 2 pRCT 与传统 RCT 关键设计环节比较

设计环节	pRCT	传统 RCT (eRCT)
纳入排除标准	宽泛、包容，排除标准较少，贴近实际患者群体	严格、狭窄，多重排除，构建同质化人群
试验环境	贴近特医食品应用的真实医疗环境，由日常诊疗的临床医生执行	高度标准化的研究环境，常由专门研究团队实施
盲法	无	尽可能设盲
干预灵活性	允许一定灵活性，医生可结合实际调整。需要考察干预的保真度。	严格按方案执行，医生和患者灵活性受限。需要考察干预的依从性。
对照组设置	采用常规治疗或最佳可行治疗	安慰剂或阳性对照
终点指标	客观临床终点	替代终点或临床终点

非随机对照试验（Non-Randomized Controlled Trial, NRCT）：指在真实临床环境中施加特医食品干预，但未采用随机化分配的研究设计。由于临床诊疗惯例、患者偏好或伦理考量，随机化可能面临实施困难，NRCT 通过平行对照（如常规营养支持或不同配方）贴近真实诊疗模式。研究应重点关注非随机分配引入的选择偏倚与混杂偏倚控制，通过设定严密的纳入排除标准，并借助倾向性评分匹配、逆概率加权等方法校正混杂偏倚（如疾病严重程度、基础营养状况、合并用药等），以提高证据的稳健性。

6.2 观察性真实世界研究

观察性研究是在不干预临床诊疗决策的前提下开展的研究，旨在评价特医食品在真实临床实践中的使用情况、患者营养管理模式和相关结局等。根据数据收集的时间方向，可分为前瞻性研究和回顾性研究。

6.2.1 前瞻性观察性研究

前瞻性队列研究：是在一群具有共同特征（如具有某种特殊营养需求）的人群中，依据不同的暴露水平（如接受或不接受特医食品）随访观察结局指标（如营养充足性）的发生或变化情况，从而分析暴露与结局的因果关系。前瞻性设计中，基线和随访资料均在研究参与者入组后按照研究方案进行收集，其数据的完整性和可信度较高。

6.2.2 回顾性观察性研究

回顾性队列研究：通常利用既有的真实世界数据（如：电子病历、疾病登记数据、医保数据等），从中依据队列研究要求检索具有共同特征的人，确定其暴露水平并检索随后记录到的结局指标发生或变化情况，从而分析暴露因素不同水平与结局的因果关系。回顾性研究中，基线和随访资料均依靠既往记录，其采集方法和标准不一定达到前瞻性研究的要求，数据的完整性和可信度通常不如前瞻性队列。其优势在于时间短、效率高、成本低。

目标模拟试验（Target Trial Emulation, TTE）：目标模拟试验是一种特殊的回顾性队列研究，通过主动遵循随机对照试验设计原则（如明确时间零点、定义干预与对照等）制定研究方案，最大限度地控制选择性偏倚。实施时应重点关注时间零点对齐、活性对照新用户设计，且研究结论的可靠性高度依赖于数据质量与偏倚的充分识别。由于无法实现随机分配，常需要采取倾向性评分等方法对混杂偏倚进行控制。

7 方案设计要点

7.1 研究背景与立题依据

7.1.1 研究背景与目的

研究方案应基于特医食品产品预期适用人群和临床用途，参考既有营养学研究、营养管理实践等，明确真实世界研究拟解决的科学问题和目标。阐明特医食品在目标疾病或人群中的临床定位，现有证据不足之处，以及真实世界研究开展的必要性。研究目的应包括特医食品的真实世界营养充足性、安全性、特殊医学用途临床效果、依从性等具体问题，并明确研究结果在注册证据、上市后再评价或医保支付政策中的预期用途。

7.1.2 立题依据

特医食品的真实世界研究立题应建立在充分的营养科学基础和临床实践认知之上。应充分识别影响特医食品干预效果的关键因素，包括受试者的基础营养状态、疾病严重程度、依从性以及干预特征等。

应充分评估真实世界数据来源、结构和质量。数据应覆盖特医食品使用信息、人群基本信息、研究终点指标、协变量和经济学指标等，并满足统计分析需求。对于数据缺失、随访时间长度、人群覆盖范围也要有充分考虑。对数据缺失较多的领域，需慎重选择研究设计，并可考虑通过前瞻性数据收集或混合设计提升研究质量。

7.2 研究人群

需要结合特医食品功效特点确定研究人群，清晰定义入排标准。

与药品研究不同，特医食品的主要干预对象聚焦于存在营养风险或营养不良的特定医学状态人群，因此研究人群的界定要从不同角度进行考虑。如疾病类型、营养状态、疾病阶段、干预依从性等多个维度。

7.3 干预/暴露

不同研究设计应根据其特点明确特医食品干预/暴露的定义，并保证干预或暴露信息记录完整、准确、一致。

对于 pRCT，应预先明确特医食品的干预方案、产品类型、使用剂量、使用方式、持续时间及允许调整的范围，并记录研究过程中的保真度和依从性。

对于前瞻性队列研究，应按照预先设计随访方案持续、规范地记录特医食品的实际使用情况，包括产品类型、使用剂量、使用频次、持续时间、依从性及配方调整等动态暴露信息，真实反映营养支持过程。

对于回顾性队列研究，应统一暴露定义，明确特医食品使用、暴露起始时间、持续时间及停止、更换使用等判定规则，保证不同研究对象间暴露定义的一致性。

对于目标模拟试验，应预先明确干预策略的类型（点干预、静态持续策略或动态持续策略），并确保资格评估、治疗分配与随访起点在“时间零点”对齐。干预暴露状态应仅使用基线期信息定义，避免使用基线后信息。

此外，应对受试者基线营养状态进行规范化评估，以全面刻画受试者进入研究时的营养基础特征，完善暴露与干预及混杂因素表征。基线营养状态建议采用多维度评价方式，综合收集营养风险筛查、人体测量、实验室指标及基础膳食摄入信息等。

具体可结合标准化营养评估工具（如 NRS-2002、PG-SGA、MUST 等）识别营养风险，收集体重、体质指数（BMI）、近期体重变化等人体测量指标，并结合白蛋白、前白蛋白等实验室指标评估整体营养状况。

开展基线营养状态评估的目的主要包括：

- 1）表征受试者进入研究时的整体营养状况及营养风险水平，避免将特医食品干预效果与既有营养差异混淆；
- 2）提高不同研究间基线特征定义及暴露或干预测量的一致性与可比性；
- 3）支持基于基线营养状态差异开展分层分析、协变量调整或效应修饰评估，从而增强干预效果解释的科学性与结果外推性。

7.4 研究结局指标

研究结局指标应根据研究目的及产品生命周期阶段合理设置，并在研究方案中预先明确主要结局和次要结局，统一结局定义、测量方法及评价时间点。不同阶段的结局指标类型详见表 3。

表 3 特医食品真实世界研究不同阶段结局指标

注册阶段	上市后阶段
应选择与营养支持目的直接相关、灵敏度高、易于测量、且在相对短期内可观察到变化的临床相关终点。 • 代谢稳定性评价： 与产品营养成分直接相关的血生化指标，例如蛋白质代谢产物、血糖、血脂等，体现营养物质的充足与稳态维持。 • 营养状态量化： 反映近期营养改善的定量参数（如体重、BMI、去脂体重）及标准化营养评估工具（如 NRS-2002、PG-SGA）评分。 • 短期安全性监测： 例如胃肠道耐受性（腹泻、便秘、腹胀发生率）、产品相关不良反应监测。 • 临床依从性评价： 例如产品的按时坚持使用比例、使用持续时间，反映产品的可接受性。	可优先选择能体现患者最终临床获益、对医疗系统有重要意义的临床终点或复合终点。 • 临床终点： 主要是疾病的预后改善，例如关键临床事件发生率（如术后并发症、感染率、压疮）、住院时长、30 天/90 天再入院率及生存率等。 • 功能维度： 主要是功能与恢复水平，例如免疫功能、炎症指标、体能状态及生理功能恢复速度等。 • 生活质量维度： 主要是患者报告结局，例如结构化量表评估患者主观体验，包括疲劳感、食欲恢复及整体生活质量变化。 • 综合获益维度： 主要指卫生经济学价值，例如成本-效果分析、医疗资源利用评估、营养相关费用节省等，体现产品的社会经济获益。 • 长期安全性特征： 主要为慢性风险识别，例如长期随访中潜在的累积性安全风险，特殊人群（如老年、慢病）的长期耐受表现及器官功能评估。

在真实世界研究中，特医食品结局指标的测量与数据获取需要充分考虑多中心、多来源数据的异质性。主要需要重点关注如下方面：

- 1) 结局指标标准化：统一结局指标定义、判定标准、测量时点及数据记录方式，提高不同数据来源间的可比性。

2) 测量工具的科学性：对于营养状态、生活质量、功能恢复等终点，应优先使用经过验证的、适用于目标人群的评估工具和指标，确保评估过程的一致性与可重复性；

3) 结局数据完整性：应尽可能保证关键结局指标在预设时间点完整、连续地采集；对于缺失或无法获取的结局数据，应预先明确处理原则，并评估其对研究结果的影响。

7.5 数据收集

数据收集应根据研究目的和研究设计，完整采集研究对象基线特征、特医食品暴露或干预信息、研究结局、安全性信息及关键协变量等数据。结合特医食品长期使用、多场景应用及动态调整等特点，应重点收集产品类别、使用剂量、使用频次、持续时间、实际摄入量、依从性、配方调整及联合营养支持等关键暴露信息。

前瞻性研究，如 pRCT 和前瞻性队列研究，应研究开始前制定统一数据采集方案，明确规定疾病诊断、营养风险或营养不良、终点等指标的具体定义和判定标准。

回顾性研究，应该评估数据来源的适用性，并明确数据来源（医院电子病历（EMR）、营养管理系统、患者登记系统、移动健康设备、问卷调查等）；所包含核心数据集（人口学信息、疾病诊断、营养评估指标、特医食品使用记录、实验室检查及终点指标等）及其组成字段信息；数据的缺失情况以及比例、关键变量的准确性和一致性等。

7.6 偏倚控制

特医食品真实世界研究以观察性研究为主，易受各类偏倚影响，即使采用 pRCT 设计，也难以实施盲法，随机化也可能受实际诊疗过程影响。因此，研究设计中应该明确潜在偏倚类型、来源与应对策略。

7.6.1 选择偏倚

特医食品真实世界研究中，研究对象的纳入通常受到临床诊疗路径、营养风险程度、经济支付能力和依从性等多种因素影响，易导致组间基线特征不均衡、研究人群与目标人群不一致等选择偏倚。

控制措施包括：

1) 人群控制：明确纳入与排除标准，确保研究人群与产品适用人群一致；采用多中心设计，增强人群代表性与结果稳健性；

2) 过程控制：依托受试者流程图对筛选环节实施全过程记录，通过透明化剔除标准与原因，规范因诊疗偏好或经济门槛等非随机所致的选择偏倚。

3) 时间控制：对于纵向真实世界数据研究，应严格对齐入组评估、暴露定义与随访起点，避免因时间轴错位引入时间相关选择偏倚。

7.6.2 信息偏倚

特医食品的真实世界研究中，信息偏倚主要来源于两个方面：其一，特医食品使用场景涵盖住院、门诊及居家等多源环境，信息采集常受主观报告、记录不完整及多源异构数据等因素影响，易导致关键变量缺失或记录不一致；其二，特医食品产品种类多、配方组成及适用人群存在差异，若缺乏统一的暴露与干预定义与分组标准，易导致暴露/干预误分类；终点指标若缺乏统一的定义、测量方法或判定标

准，亦可能导致结局误分类。

控制措施包括：

1) 针对数据来源异质性与信息缺失：制定统一的营养干预记录标准，规范变量定义、编码规则及采集流程；对于院外或居家使用场景，应建立电话随访、移动健康平台等多渠道信息核实机制，提高关键数据的完整性和准确性。

2) 针对错误分类问题：明确特医食品产品分类、干预和暴露定义与分组标准，统一产品类型、剂量、频次、持续时间及联合营养支持等关键变量的定义；采用标准化营养评估工具和统一的终点判定标准，提高研究数据的一致性和可比性。

3) 通用数据质量处理：建立数据质量核查、校检逻辑、异常值识别和追溯机制，减少人为录入偏差。

7.6.3 混杂偏倚

特医食品的真实世界研究中，其使用通常与患者的疾病严重程度、营养状态、合并治疗、依从性及临床中心处方偏好密切相关。这些因素可能同时影响干预/暴露与研究结局，若组间分布不均衡，则构成混杂偏倚。

控制措施包括：

1) 设计阶段预控：基于先验知识与临床经验，预先识别关键混杂因素，通过限制、匹配、分层或随机化等手段降低混杂影响。

2) 分析阶段校正：一方面通过多变量回归、倾向评分或逆概率加权等方法校正已测量混杂，另一方面借助敏感性分析（如E值）、阴性对照或工具变量法，评估未测量或无法测量混杂的潜在影响，以增强结论的稳健性。

7.6.4 不同研究方法的偏倚控制

不同研究设计在研究对象纳入、暴露与干预定义、随访方式及效应估计策略等方面存在差异，其偏倚来源及主要风险环节各有侧重。本节不再重复通用控制方法，而聚焦于不同研究设计中特异性偏倚的风险识别与控制要点，以提升研究设计与实施的方法学规范性。

7.6.4.1 实效性随机对照试验

pRCT虽采用随机化设计，但由于其在真实临床环境中实施，通常具有纳入标准宽泛、干预策略灵活及盲法实施困难等特点，随机分配可能偏离预设方案，从而削弱随机化对偏倚的控制效果。

控制要点包括：

1) 随机化实施优化：根据研究特点合理选择随机化方式，并结合关键预后因素进行随机化分层。例如对于易发生交叉干预（污染）的研究，可采用整群随机化设计，并将疾病严重程度、营养风险等级、研究中心等纳入分层因素，以提高随机分配效果和组间基线可比性。

2) 随机化后偏离处理：对于随机化后的方案偏离（如依从性下降、治疗调整、交叉干预及失访等），应在研究方案和统计分析计划中预先制定处理原则，并根据研究目的选择适宜的分析策略，必要时结合敏感性分析评价研究结果的稳健性。

3) 分析集选择：根据研究目的预先确定意向性分析（ITT）、符合方案（PP）或实际治疗分析（As-treated）分析策略；并在研究方案及统计分析计划中明确其适用条件，以全面评价研究结果的稳健性和一致性。

7.6.4.2 非随机对照试验

非随机对照试验因未采用随机化分配，主要面临适应证混杂、选择偏倚及组间基线不平衡等风险。偏倚控制应重点关注：

1) 设计阶段：预先识别影响特医食品干预分配及研究结局的关键混杂因素。如基线营养状态、疾病严重程度、合并疾病及合并治疗等。并通过限制入组人群特征或匹配设计增强组间可比性。

2) 实施阶段：规范干预方案及方案偏离的记录，统一结局指标定义、测量方法和评价时点，必要时采用独立结局评价。

3) 分析阶段：重点处理非随机分配导致的组间基线差异，可采用倾向性评分匹配、逆概率加权等方法进行混杂因素影响的校正，并评价组间协变量平衡情况。

7.6.4.3 前瞻性队列研究

由于前瞻性队列研究缺乏随机性，特医食品的使用通常受到患者初始营养状态、疾病严重程度及主治医师处方倾向等因素影响，且长期随访还可能引入暴露误分类、失访及时间依赖性混杂等偏倚。

控制要点包括：

1) 系统性基线评估：入组前标准化收集疾病诊断、疾病严重程度、营养风险或营养不良状态、合并疾病、合并用药、生化指标及社会经济因素等关键基线信息，尽可能覆盖已知混杂因素。

2) 动态暴露管理：按照预设随访方案持续记录特医食品产品类型、配方组成、使用剂量、使用频次、持续时间、依从性及配方调整等动态暴露信息，真实反映营养暴露过程，为时间变化暴露及因果分析提供可靠依据。

3) 全过程随访管理：建立规范的随访流程，统一随访时间窗和结局评价节点，减少失访和信息缺失，提高研究数据的完整性和连续性。

4) 处理时间依赖性混杂：利用边际结构模型（Marginal Structural Model, MSM）或 G 方法（G-formula），控制与时间相关的混杂因素，如特医食品暴露随时间变化的情况。

7.6.4.4 回顾性队列研究

由于回顾性队列研究基原始数据并非按照研究目的进行采集，容易存在数据缺失、变量定义不一致、暴露识别不准确及关键混杂因素缺乏等问题，因此偏倚控制应重点关注数据源适用性、变量定义及因果推断设计。

控制要点如下：

1) 数据源的适用性评估：优先选择能够完整记录特医食品暴露、研究结局及主要协变量的高质量数据库，并评价数据覆盖范围、完整性及连续性等。

2) 暴露与时间定义规范化：统一特医食品暴露定义、观察时间窗及随访起点，避免暴露误分类和时间相关偏倚。

3) 关键变量质量控制：对暴露、结局及主要协变量进行标准化处理，并妥善处理缺失数据、异常值及编码不一致等问题，提高数据质量。

4) 未测量混杂处理：可结合阴性对照或敏感性分析等方法评估其对研究结果的影响。

7.6.4.5 目标模拟试验

目标模拟试验偏倚控制效果高度依赖于数据质量与方法学实施的规范性。

控制要点包括：

1) 时间零点对齐：严格对齐受试者纳入评估、暴露定义及随访起点，避免因时间轴错位引入永恒时间偏倚等时间相关偏倚。

2) 动态干预策略处理：对于干预随时间变化的情形（如剂量调整、配方更换），应采用克隆-删失-加权法或边际结构模型，控制时间依赖性混杂。

7.6.4.6 真实世界数据作为单臂试验的外部对照

在特医食品研究中，真实世界数据常作为单臂试验的外部对照时，由于缺乏随机化与同步对照，研究结果极易受到偏倚的影响，组间可比性通常较差。

控制要点包括：

1) 外部对照选择：优先选择与试验组在人群特征、纳入排除标准、暴露定义及随访方案等方面具有良好可比性的真实世界人群作为外部对照。

2) 数据一致性控制：统一试验组与外部对照的结局定义、测量方法、变量口径及数据处理流程，减少不同数据来源带来的测量偏倚。

3) 校正时间趋势与诊疗实践变化：对于历史性外部对照，必须考虑医疗技术进步和临床实践演变带来的影响。可采用基于灵活参数的时间趋势模型进行校正。

7.6.5 敏感性分析

敏感性分析用于评价研究结果在不同分析假设下的稳健性，验证研究结论是否受关键设计或分析因素影响。可结合研究特点，针对研究人群、暴露与结局定义以及统计分析方法等开展敏感性分析。

研究人群：例如针对失访、纳入标准变化及随访完整性等因素，可采用不同纳入标准、失访处理策略或删除加权方法进行分析，评价研究结果对研究对象选择的敏感程度。

暴露或干预与结局定义：例如针对特医食品暴露定义、实际摄入量、营养评估指标或结局判定可能存在的测量误差，可采用替代暴露定义、不同结局判定标准或不同数据处理策略进行分析，评价研究结果对暴露或干预与结局的敏感程度。

统计分析：例如针对缺失数据、模型设定及未测量混杂等因素，可采用不同缺失数据处理方法、E-value、阴性对照、替代统计模型或其他敏感性分析方法，评价研究结果对统计分析假设的敏感程度。

7.7 质量控制与数据管理

特医食品真实世界研究应遵循质量源于设计的理念，在研究设计阶段识别影响研究质量的关键因素，围绕关键因素制定相应的质量控制措施。质量控制应贯穿研究设计、数据采集、录入、核查、清洗、存储、分析及归档全过程，确保研究过程标准化、数据真实可靠、结果可追溯，提高真实世界证据的科学性、规范性和监管可接受性。

7.7.1 标准操作规程（SOP）的制定与执行

针对特医食品真实世界研究设计产品使用、营养评估及多场景管理等特点，应制定覆盖研究全过程的标准操作规程（Standard Operating Procedures, SOP），并对研究相关人员进行统一培训，保障研究实施的一致性。

特医食品研究 SOP 应特别覆盖：

- 1) 干预信息的标准化记录（产品品牌、配方类型、剂量、频次、使用方式、持续时间与依从性等）；
- 2) 多场景（住院、门诊、居家等）信息采集方式的规范以及不同场景间数据的映射；
- 3) 数据采集、录入、核查、修改、追踪和归档操作规范。

SOP 应在研究启动前完成培训，确保研究人员对流程的统一理解和执行，减少操作差异带来的信息偏倚，确保研究实施的规范性和一致性。

7.7.2 数据采集规范化

研究过程中应采用标准化病例报告表（CRF）和变量词典，统一数据采集口径和格式，规范变量定义和取值范围，确保数据项录入一致。

结合特医食品真实世界研究特点，数据采集应重点覆盖以下内容：

- 1) 特医食品产品信息：如品牌、配方类型、剂量、频次、使用时长、给药方式；
- 2) 营养干预和暴露情况：如实际摄入量、依从性、配方调整、中断或停用情况等；
- 3) 干预和暴露时间信息：如起始时间、持续时间及观察时间窗等；
- 4) 营养充足性相关评估指标：如体重变化、营养风险评分、实验室检测指标；
- 5) 安全性及特殊医学用途临床效果相关结局指标。

前瞻性研究应统一诊断标准、营养评估工具、终点定义及随访流程；回顾性研究应明确数据来源、变量定义、数据完整性及缺失情况，并说明相应的数据质量控制措施。

7.7.3 电子数据采集与管理系統

鉴于特医食品真实世界研究的干预过程较长，数据来源多样，建议建立符合监管和伦理要求的电子数据采集系统（Electronic Data Capture, EDC），实现数据的标准化录入、动态监控和可追溯管理。

EDC 系统应具备如下功能：

1) 支持多来源研究数据的标准化导入或接口对接, 满足医疗机构、营养管理及居家随访等不同场景的数据采集需求。;

2) 具备审计追踪功能, 完整记录数据新增、修改及删除过程, 保证数据可追溯;

3) 支持逻辑校验、异常值识别及关键字段完整性检查, 提高数据质量。

7.8 伦理、合规与数据安全

7.8.1 伦理审查

特医食品的真实世界研究应遵循一般伦理原则, 保护受试者隐私和数据安全。

伦理委员会应当具备评判特医食品研究科学性的专业能力, 以避免由于对研究方案的科学性的认知偏差导致的审查尺度与特殊医学用途配方食品的要求不匹配。企业可以要求拥有特医食品相关领域专业知识和实践经验的伦理委员会进行审查, 必要时可邀请特医食品相关专业人员作为独立顾问提供咨询意见。

7.8.2 知情同意

在特医食品真实世界研究中, 由于研究对象多为疾病状态下的脆弱人群, 伦理要求和安全性监控标准更高。特医食品真实世界研究对特殊人群的伦理考虑重点在于对特殊人群的风险管控。风险管控内在的包含两个维度: 一是对生理安全风险的管控 (如确保营养有效性、防止过敏等), 二是对伦理风险的管控, 即避免因忽视患者意愿而造成的尊严侵害和心理伤害。

特医食品真实世界研究中未成年受试者的知情同意应遵循年龄分层管理: 8 周岁及以上的受试者, 在征得其监护人知情同意的同时, 还应当征得本人同意并签署知情同意书; 不满 8 周岁的受试者, 由其监护人全权代理知情同意。研究方案应明确上述分层知情同意程序, 并提交伦理委员会审查批准^[6]。

8 数据的处理、分析

8.1 统计分析计划

统计分析计划 (Statistical Analysis Plan, SAP) 是指导真实世界研究数据分析和结果报告的重要技术文件, 并与研究方案保持一致。SAP 应遵循预先设定原则, 在研究数据锁定前定稿, 内容包括研究目标、分析总体、变量定义、统计分析方法、缺失数据处理、亚组分析、敏感性分析及结果报告原则, 从而提高研究结果的科学性、可信性和监管可接受性。

对于特医食品真实世界研究, SAP 还应结合营养干预特点, 预先明确特医食品暴露定义、营养相关结局指标、动态暴露处理原则及相应统计分析策略; 不同研究设计所采用的具体分析方法, 应结合研究目的和设计特点确定, 并在 SAP 中予以明确。

8.2 统计人群划分

应预先明确研究分析数据集人群的定义及纳入分析原则, 并完整记录从目标人群到最终分析人群的形成过程, 确保分析集对象定义清晰、可追溯。

对于观察性研究, 应明确目标人群、数据来源、纳入与排除标准及最终分析人群的定义, 并说明数

据筛选原则。建议采用研究对象流程图展示各阶段人群筛选过程,透明报告各阶段样本数量及排除原因。对于干预性研究,应根据研究目的预先定义统计分析数据集,如意向性分析集、符合方案集及安全性分析集等,并明确各分析集的纳入原则及适用范围。

8.3 暴露/干预因素和结局指标定义

统计分析计划应预先明确研究暴露(干预)因素及结局指标的定义,确保暴露分类、结局判定及统计分析的一致性和可重复性。

对于暴露(干预)因素,应结合特医食品营养支持的特点,明确产品类型(如全营养配方、特定全营养配方、非全营养配方)、产品名称、使用剂量、使用频次、持续时间、给药方式及联合营养支持等关键要素,形成明确、可操作的暴露定义。必要时,可结合营养风险筛查结果、营养评估指标及临床营养支持相关信息,综合评价受试者基线营养状态和总体营养暴露,为暴露定义完善及后续统计分析提供依据。

对于结局指标,应预先明确主要结局、次要结局及复合结局的定义,并规定其判定标准、测量方法、测量时点、测量频次及评价指标,确保不同研究中心和不同数据来源之间的一致性。此外,应根据结局变量类型(连续型、分类或时间事件等)及测量设计(单次测量、重复测量或层级数据等),预先确定相应的统计分析策略,并在SAP中予以明确,避免分析过程中因方法选择不一致影响研究结果的解释和可信性。

8.4 样本量

样本量应根据研究目的、研究设计及主要结局指标合理确定,在保证研究科学性和统计效能的前提下兼顾研究可行性。样本量估计应综合考虑预期效应量、统计分析方法、检验效能、失访率及依从性等因素,并说明估计依据及主要参数来源。在遵循临床研究样本量估计一般原则的基础上,特医食品真实世界研究还应结合其研究设计特点及产品应用特点,对影响样本量的关键因素进行综合考虑。针对特医食品真实世界研究,患者营养状态异质性较高,实际应用过程中可能存在产品调整、依从性变化及失访等情况,必要时应合理扩大样本量,以保证研究具有足够的统计效能。

不同研究设计在样本量估计时关注的重点有所不同,具体包括:

- 1) 实效性随机对照试验:重点考虑随机化后方案偏离、保真度和下降及失访对统计效能的影响;
- 2) 前瞻性队列研究:重点考虑长期随访、结局发生率及失访对样本量的影响;
- 3) 回顾性队列研究:样本量通常由数据库规模决定,建议结合最终纳入样本开展统计效能评价。
- 4) 目标模拟试验:应考虑目标试验设计及因果推断分析策略对有效样本量的影响。
- 5) 真实世界数据作为外部对照:应关注匹配或加权后有效样本量是否满足效应估计要求。

8.5 统计分析内容与方法

统计分析应根据研究设计、研究目的及结局指标特点,预先制定分析方案,并在SAP中明确分析数据集、统计模型及主要分析策略。

针对特医食品真实世界研究,统计分析宜重点包括以下内容:

- 1) 描述性分析：描述研究对象基本特征、特医食品暴露特征、主要结局指标及数据完整性情况，为后续分析提供依据。
- 2) 效应估计：根据研究设计、结局类型及数据结构选择适宜的统计模型。对于动态营养干预、重复测量、多中心研究及时间变化暴露等情形，可采用相应统计方法进行分析。
- 3) 亚组分析：根据研究目的预先设定亚组及分析方法，评价特医食品在不同患者人群中的效果一致性及异质性。
- 4) 敏感性分析：通过不同暴露定义、结局定义、混杂控制策略、缺失数据处理方法及统计模型等分析，评价研究结果的稳健性。

9 研究报告与证据提交

9.1 研究报告规范

不同类型真实世界研究报告内容存在差异，pRCT研究报告内容可参考实效性试验 CONSORT 指南，队列设计、病例对照设计等观察性研究可参考 STROBE 指南，也可以参考其他适用的文件，如 STaRT-RWE 清单，以帮助提高临床报告要素的完整性。使用常规收集的卫生数据开展的真实世界研究的报告应参考 STROBE 的扩展版 RECORD 声明。对于上市后的特医食品风险最小化措施的报告也可借鉴药物警戒和上市后安全性研究的 RIMES-SE 报告规范，具体见表 5。除了国际通用的规范外，特医食品真实世界研究报告用于注册申请时应遵循国家食品药品监督管理总局食品审评机构的相关报告规定。此外，虽然主要针对药品和医疗器械，但国家药品监督管理局已发布《用于产生真实世界证据的真实世界数据指导原则（试行）》，其中对真实世界数据的治理框架（如数据安全、提取、清洗、质量控制）提出了要求。这一原则为特医食品真实世界研究报告中的数据质量和处理过程提供了重要参考。

9.2 证据的运用

真实世界证据可支持特医食品注册审评、上市后评价及临床合理应用等全生命周期管理。根据产品所处阶段及研究目的，真实世界证据可应用于以下常见情形。

9.2.1 支持产品注册及注册资料完善

真实世界证据可根据研究设计、证据质量及具体应用场景，用于支持特医食品产品注册申请、补充注册申请及注册资料完善。其中，符合监管要求的 pRCT 可考虑作为产品注册临床评价的重要证据；其它真实世界研究形成的证据可作为注册资料的支持性或补充性证据，用于补充产品安全性、营养充足性、特殊医学用途临床效果及目标人群等相关信息，提高注册评价的科学性和完整性。

9.2.2 支持上市后评价

产品上市后，可利用真实世界数据持续开展安全性监测、长期营养充足性评价及特殊医学用途临床效果再评价，识别罕见或长期不良事件，评价产品在更广泛人群中的长期应用价值，为产品持续评价提供科学依据。

表 4 真实世界研究报告规范及适用范围

报告规范	英文全称/描述	适用研究类型/场景
CONSORT Pragmatic Trials Statement	An extension of the CONSORT (CONsolidated Standards Of Reporting Trials) Statement	实效性随机对照试验（pRCT）
STROBE Statement	STrengthening the Reporting of OBservational studies in Epidemiology	所有观察性流行病学研究，包括队列研究、病例对照研究等
STaRT-RWE Statement	Structured Template for planning and Reporting on the implementation of Real World Evidence studies	真实世界研究的实施过程
RECORD Statement	The REporting of studies Conducted using Observational Routinely-collected health Data	使用常规收集的观察性卫生数据（如电子病历、医保理赔数据、疾病登记数据）开展的研究。
RIMES-SE Statement	The Reporting Recommendations Intended for Pharmaceutical Risk Minimization Evaluation Studies: Standards for Reporting of Implementation Studies Extension	涉及风险最小化措施的特医食品上市后安全性研究

9.2.3 支持目标人群优化及临床合理应用

真实世界研究可评价特医食品在不同疾病类型、营养风险等级及照护场景中的实际应用情况，识别潜在获益人群，优化产品临床定位；同时探索最佳使用时机、使用方式及营养支持策略，为临床合理应用提供循证依据。

9.2.4 支持产品优化

基于真实世界中产品使用情况、患者耐受性、依从性及使用体验等信息，可为产品配方优化、包装改进及使用便利性提升提供依据，促进产品持续改进。

9.2.5 支持临床指南和专家共识制定

基于多中心、大样本真实世界研究形成的证据，可为特医食品在不同疾病人群中的应用策略、营养支持路径及临床定位提供循证依据，支持临床指南、专家共识及相关规范的制定与更新。

9.2.6 支持卫生经济学评价及决策

真实世界数据可用于评价特医食品对医疗资源利用、临床结局及总体治疗成本的影响，开展卫生经济学评价，为医保支付、医院准入及卫生政策制定提供科学参考。



参考文献

- 1 特殊医学用途配方食品临床试验 质量管理规范. 国家市场监督管理总局, 2024.
- 2 食品安全国家标准 特殊医学用途配方食品通则. GB 29922-2013. 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会, 2013.
- 3 真实世界证据支持药物研发与评审的指导原则（试行）. 国家药品监督管理局, 2020.
- 4 Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS). International Ethical Guidelines for Health-related Research involving Humans. Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS), 2016.
- 5 特殊医学用途配方食品注册管理办法. 国家市场监督管理总局, 2023.
- 6 儿童药物临床试验安全信息评估与报告技术指导原则（试行）. 国家药品监督管理局药品评审中心, 2025.