

肿瘤全营养配方食品临床试验 技术指导原则

(征求意见稿)

使用原则

本指导原则适用于 10 岁以上肿瘤患者特定全营养配方食品临床试验。

本指导原则主要包括临床试验的试验目的、受试者选择、退出和中止标准、试验样品要求、试验方案设计、观察指标、结果判定、数据统计与管理等，为肿瘤全营养配方食品的临床试验设计、实施、评价提供指导。

本指导原则是开展肿瘤全营养配方食品临床试验时需要考虑的一般性原则，供各方参考，不要求申请人强制执行。如果申请人根据所申请注册肿瘤全营养配方食品的产品配方、营养特点、特殊医学临床效果和前期研究基础，提出超出本指导原则的试验设计，并且能有充分的科学依据说明其科学性和合理性，同样可进行临床试验并获得认可。

一、试验目的

肿瘤全营养配方食品是为满足肿瘤患者对营养素或膳食的特殊需要，专门加工配制而成的食品。产品配方特点是在相应年龄段全营养配方食品基础上，依据肿瘤患者高分解代谢特点及肿瘤细胞的瓦博格效应（Warburg 效应），适当提

高脂肪、蛋白质供能比，适当降低碳水化合物供能比，可以作为单一营养来源满足肿瘤患者的营养需求。试验目的的主要是：

（一）安全性研究

识别样品使用过程中由样品本身造成的不良反应，以及与样品可能相关的其他不良事件或严重不良事件。

（二）营养充足性研究

验证样品能否为肿瘤患者提供合理的营养素，维持或改善肿瘤患者的营养状况。临床研究重点观察试验产品对患者体重、血液学营养指标及营养评估量表评分的的维持或改善。

（三）特殊医学用途临床效果研究

验证样品有利于满足肿瘤患者对营养素的特殊需求，提高患者抗肿瘤治疗耐受性、提高生活质量、改善生存等。

二、受试者选择

（一）纳入标准

肿瘤全营养配方食品对不同类型、不同分期肿瘤患者的作用不同，应根据临床研究目的选择合适的受试人群，建议选择营养不良发生率较高的肿瘤类型，如胰腺癌、胃癌、头颈部肿瘤、食管癌、结直肠癌、肺癌等。受试人群应符合以下基本标准：

1. 年龄 10 岁以上，80 岁以下；
2. 经组织学或细胞学诊断确诊为肿瘤的患者，符合试验用样品设定的适用人群范围；

- 3.根据研究者判断，需进行营养治疗的患者；
- 4.可耐受肠内营养者；
- 5.自愿同意并签署知情同意书者。

（二）排除标准

有下列任何情形之一者，均排除进入试验：

- 1.不能耐受肠内营养；
- 2.有严重影响试验用品消化吸收的疾病；
- 3.正在使用其它可能影响试验效果的营养制剂；
- 4.妊娠期、哺乳期女性患者或有生育能力女性的基线妊娠试验检测阳性患者；
- 5.对样品成分过敏；
- 6.未签署知情同意书；
- 7.研究者认为不适于参加本研究。

三、退出和中止标准

（一）退出标准

- 1.依从性比较差的患者；
- 2.撤回知情同意书；
- 3.研究终止；
- 4.研究者认为受试者继续参加研究将面临不可接受的风险；
- 5.其他需要退出的情形。

（二）中止标准

若遇到以下情况时，应考虑提前中止试验或考虑试验方案的调整：

1. 试验过程中出现严重不良事件，经伦理委员会认定需要中止；

2. 试验中发现试验方案有重大缺陷，难以评价研究效果；

3. 试验中研究者发现其效果不具有临床价值；

4. 申办者要求中止；

5. 其他需要中止的情形。

四、试验样品要求

(一) 试验用样品：拟申请注册的肿瘤全营养配方食品。

(二) 对照样品：已获批准注册的肿瘤全营养配方食品、全营养配方食品或相应类别肠内营养制剂。

五、试验方案设计

(一) 试验方法

应当采用随机对照试验，盲法优先。如采用其他试验设计，需提供无法实施随机对照试验的原因、试验的科学程度和研究控制条件等依据。依据对照样品的选择，采取优效或非劣效检验。

(二) 试验分组

按照随机分组原则将试验对象分配入试验组与对照组。试验组和对照组有效例数原则上每组不少于 100 例，且脱失率不高于 20%。样本量应根据临床研究的主要研究终点选择合适的统计学方法进行估算。

研究期间，试验组和对照组的肿瘤类型、抗肿瘤治疗方法及用药情况应具有可比性。

（三）试验周期

试验样品作为单一营养来源的，试验周期不少于 7 天；
试验样品作为部分营养补充的，试验周期不少于 2 周。

（四）摄入量和摄入途径

推荐成人患者摄入总能量 25~30 kcal（104.6~125.5kJ）/kg d，可根据年龄、体质指数、体力活动水平等适当调整能量系数；儿童和青少年应在医生或临床营养师指导下确定推荐摄入量。采用口服或管饲。

1.试验样品作为单一营养来源：每日总能量 100%由试验样品提供。

2.试验样品作为部分营养补充：建议试验样品提供能量不低于 300kcal（1255.2kJ）/d，剩余能量应在医生或临床营养师指导下摄入。在试验过程中要求记录膳食摄入量，保持可比性。

六、观察指标

（一）安全性指标

1.基本生命体征、血常规、尿常规、肝功能、肾功能、血糖、血脂、电解质、心电图等。

2.发生恶心、呕吐、腹胀、腹痛、腹泻、便秘等症状的频次及严重程度；

3.发生其他与试验样品相关和（或）可能相关的不良事件或严重不良事件的例次。

（二）营养充足性指标

1.体重相关指标：包括但不限于以下任何一项：体重、

体质指数；

2.蛋白类指标：包括但不限于以下任何一项：血清白蛋白、前白蛋白、转铁蛋白、血红蛋白等；

3.营养评估量表：包括但不限于患者主观整体评估量表 (patient-generated subjective global assessment, PG-SGA) 评分；

4.其他国内外公认的营养学评价指标。

(三) 特殊医学用途临床效果指标

1.肌肉质量、力量或功能相关指标：包括但不限于以下任何一项：(1) 肌肉质量指标：DXA/CT/MRI/BIA 对固定点或全身肌肉量或骨骼肌的评估及去脂体重指数 (fat free mass index, FFMI)；(2) 肌肉力量指标：握力；(3) 肌肉功能指标：步速、简易体能状况量表 (short physical performance battery, SPPB) 如 6 分钟步行试验、计时起坐步行试验。

2.炎症相关指标：包括但不限于以下任何一项：肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP)、白介素 6 (interleukin-6, IL-6)、丙二醛 (malondialdehyde, MDA)。

3.免疫相关指标：包括但不限于以下任何一项：淋巴细胞总数和亚型、中性粒细胞 / 淋巴细胞比值、免疫球蛋白 G (immunoglobulin G, IgG)、免疫球蛋白 M (immunoglobulin M, IgM)。

4.代谢相关指标：包括但不限于以下任何一项：胰岛素抵抗、血糖、血脂、血乳酸、游离脂肪酸、脂肪动员因子、

蛋白水解诱导因子。

5.临床结局指标：包括但不限于以下任何一项：抗肿瘤治疗毒副反应及耐受性、体力状态评分、生活质量。

上述五类指标每类应至少完成一项。

七、结果判定

如与已经批准注册的肿瘤全营养配方食品或相应类别肠内营养制剂对照，当试验用样品满足安全性、营养充足性和特殊医学用途临床效果均不劣于对照样品时，考虑此产品可作为肿瘤全营养配方食品。

试验样品如与已经批准注册的全营养配方食品或相应类别的肠内营养制剂对照，当试验用样品满足安全性、营养充足性均不劣于对照样品，且特殊医学用途临床效果指标优于全营养配方食品时，考虑此产品可作为肿瘤全营养配方食品。

（一）安全性判定

满足以下所有条件可判定安全：基本生命体征、肝功能、肾功能、血糖、血脂、血常规、尿常规等；胃肠道反应；与试验样品相关或可能相关的不良事件或严重不良事件等均不劣于对照组。

（二）营养充足性判定

试验组和对照组相比，当试验前后体重相关指标（体重、体质指数）、蛋白类指标（血清白蛋白、前白蛋白、转铁蛋白、血红蛋白等）及营养评估量表（PG-SGA 评分等）三类全部指标的水平维持或改善程度均不劣于对照组时，判定营养充足性不劣于对照组；当以上多数指标的改善程度优于对

照组时，判定营养充足性优于对照组。

（三）特殊医学用途临床效果判定

特殊医学用途临床效果判定主要考虑以下指标：

- 1.肌肉质量、力量或功能相关指标；
- 2.炎症相关指标；
- 3.免疫相关指标；
- 4.代谢相关指标；
- 5.临床结局指标。

判定原则如下：上述指标的多数（其中必须包括临床结局指标）不劣于对照组，则判定临床效果不劣于对照组；上述指标的多数（其中必须包括临床结局指标）优于对照组，则判定临床效果优于对照组。

八、数据管理与统计分析

参照《特殊医学用途配方食品临床试验质量管理规范（试行）》有关内容执行。