

## 食品安全标准及监督管理

## 特殊医学用途配方食品产品配方研发注册常见问题及解决建议研究

王星,吴娜

(国家市场监督管理总局食品审评中心,北京 100070)

**摘要:**目的 通过探讨分析特殊医学用途配方食品产品配方研发注册存在的问题及解决建议,为该类产品研发、注册管理、临床使用等提供参考。方法 从产品注册申请和技术审评的角度,对特殊医学用途配方食品的含义和组成要求、研发设计原则及重点内容、注册申请材料关注重点等进行分析总结。结果 特殊医学用途配方食品的产品配方设计应以标准和法规为基础,整体观是产品配方设计的重点,临床使用是产品配方设计的主导,同时应关注注册申请材料的完整性和统一性。结论 产品配方设计是特殊医学用途配方食品研发的重中之重,应关注其科学性、合理性和临床适用性,相关部门也应进一步完善相关标准法规。

**关键词:**特殊医学用途配方食品;产品配方设计;食品安全;法规;标准

中图分类号:R155 文献标识码:A 文章编号:1004-8456(2023)10-1529-04

DOI:10.13590/j.cjfh.2023.10.018

**Research on common problems and solutions for formula design and the registration of formula food for special medical purposes**

WANG Xing, WU Na

(Center for Food Evaluation, State Administration for Market Regulation, Beijing 100070, China)

**Abstract: Objective** This paper discusses the development and design of food formulations for special medical purposes to provide a reference for product development and design, registration management, and the clinical use of such products. **Methods** We summarized and analyzed the formulations of formula food for special medical purposes, determined the important aspects of formula development and design, and identified key points for evaluating registration applications. **Results** The formulation design of formula food for special medical purposes should be based on standards and regulations. The most important thing is to think the formula design as a whole, clinical use should be the leading of the formulation design, and attention should be paid to the registration dossiers. **Conclusion** Formulation design is the most important aspect in the research and development of formula foods for special medical purposes. Attention should be paid to the scientific, rational, and clinical applications of these foods. The administrative department should improve its standards and regulations to ensure they are widely used in clinical practice.

**Key words:** Formula food for special medical purposes; formulation development and design; food safety; standards; regulations

《中华人民共和国食品安全法》将特殊医学用途配方食品(以下简称“特医食品”)列为特殊食品实施严格监督管理,第八十条规定“特殊医学用途配方食品应当经国务院食品安全监督管理部门注册”<sup>[1]</sup>。产品配方作为特医食品的核心,是决定产品安全性、营养充足性和特殊医学用途临床效果的关键,是产品工艺设计、稳定性考察、质量控制等研究的基础。

本文将对自2016年《特殊医学用途配方食品

注册管理办法》实施以来,申请注册和批准注册特医食品的产品配方设计、申请材料撰写等方面存在的问题进行总结,从产品研发和技术审评的角度,对特医食品产品配方的含义、组成要求、常见问题、研发设计原则、重点关注内容等进行分析,并提出建议,为特医食品的研发申请、注册管理、临床使用等提供参考。

## 1 特医食品产品配方的含义及组成要求

### 1.1 产品配方的含义及组成

产品配方是生产特医食品所需要食品原料、食品辅料、营养强化剂、食品添加剂种类和用量的组合。根据《特殊医学用途配方食品注册管理办法》

收稿日期:2022-08-17

作者简介:王星 女 副主任药师 研究方向为特殊医学用途配方食品 E-mail:ymwangxing@163.com

及其配套文件,特医食品的产品配方包括配方用量表和营养成分表两部分<sup>[2-3]</sup>。产品配方用量表包括食品原料、辅料、营养强化剂、食品添加剂的种类、用量及计量单位,以每 1 000 g、或每 1 000 mL 或每 1 000 个制剂单位产品中添加配料量表示,与产品实际生产的投料量相符。营养成分表包括营养成分的种类及含量,以每 100 g 和(或)每 100 mL 以及每 100 kJ 产品中的能量、营养素的含量表示。产品标签、说明书中配料表和营养成分表的相关内容应与产品配方一致。

## 1.2 与其他产品配方的区别

与普通食品相比较,特医食品的产品配方有种类和用量的限制,原料的组成及用量、营养成分的指标及限量均需批准注册。根据《食品安全法》第八十二条规定“特殊医学用途配方食品生产企业应当按照注册的产品配方、生产工艺等技术要求组织生产”,产品配方如发生变化,申请人需要向监督管理部门提出变更注册申请。

与药品相比较,特医食品的产品配方除原料组成外,还包括能量及营养成分的指标限量,具有营养成分来源复杂、多样的特点,如全营养配方食品应包括蛋白质、脂肪、碳水化合物,以及 25 种维生素和矿物质,还可添加可选择性成分。特医食品配方设计的目的是改善病人的营养状况,不具备针对某种疾病的治疗效果,更突出满足特定疾病人群的营养需求。从组成成分、形态及临床用途等方面都属于食品范畴。

## 2 产品配方研发注册中的常见问题及建议

### 2.1 常见问题

自 2017 年 11 月第一个特医食品批准注册以来,截至 2023 年 12 月,国家市场监督管理总局共计批准注册特医食品 164 个,涉及的产品类别包括氨基酸配方、乳蛋白部分水解配方、乳蛋白深度水解配方、无乳糖配方、早产/低出生婴儿配方、母乳营养补充剂、氨基酸代谢障碍配方、全营养配方、电解质配方、蛋白质组件、碳水化合物组件、脂肪组件、流质配方及特定肿瘤全营养配方食品。国际上特医食品的管理模式以通报备案制和上市后监管为主。我国特医食品产业起步较晚,对大部分企业来说特医食品的研发注册都是一项全新的工作,在产品配方设计和申请注册中尚存在一些问题有待改进,主要包括以下几个方面:一是部分产品配方设计缺乏整体观念,仅是符合标准或法规原料的排列组合与拼凑,与产品类别、适用人群并非有机整体,甚至出现矛盾的地方。二是部分产品配方设计

仅考虑了合规性和市场规划,不是以临床实际需求为出发点,没有考虑临床的使用需求和适用人群的疾病特点,导致产品缺乏临床使用场景或低水平重复。三是部分产品配方设计考虑不全面、不细致,甚至影响了产品的注册申请,如使用了不符合标准法规要求的食品添加剂等。四是部分产品的注册申请材料仍存在不完整、不规范、依据不充分或相关内容不一致的问题,影响了产品的注册申请。

### 2.2 讨论分析及建议

基于以上特医食品研发及注册申请中的常见问题,本文提出解决思路、重点关注内容及建议,供参考。

#### 2.2.1 关于产品注册中法规标准依据的影响分析

生产企业应将符合相关标准及注册法规纳入产品配方的顶层设计,确保有法可依、有章可循。首先,应符合相应的法律法规,主要包括《食品安全法》《特殊医学用途配方食品注册管理办法》及其配套文件等。同时还应符合相应的食品安全国家标准,需考虑产品标准和通用标准两个方面。符合产品标准是指特医食品的原料要求、营养成分指标及限量、配方主要技术要求等符合《食品安全国家标准 特殊医学用途配方食品通则》(GB 29922)、《食品安全国家标准 特殊医学用途婴儿配方食品通则》(GB 25596)的相关要求<sup>[4-5]</sup>;符合相应的通用标准是指产品配方中所使用的食品添加剂应符合《食品安全国家标准 食品添加剂使用标准》(GB 2760)及其相应的产品标准、所使用的营养强化剂应符合《食品安全国家标准 食品营养强化剂使用标准》(GB 14880—2012)及其相应的产品标准等。同时,应重视国内外、食品和药品、不同类别食品之间的法规差异性,例如有些营养素既有食品级,也有药品级,根据《食品安全法》“食品中不得添加药品”的要求,如选择维生素 C 的来源时,需使用符合 GB 14754 的抗坏血酸,而不能使用药用级的原料。

#### 2.2.2 产品配方设计的重点关注内容分析

特医食品的产品配方应该是一个有机的整体,具有为设定的适用人群提供特殊营养需求的共同目标,应重点关注以下几方面内容。

##### 2.2.2.1 关于原料种类及用量的确定

特医食品中所使用的原料种类及用量需结合产品类别、适用人群、临床使用等进行综合评估。一是蛋白质、脂肪、碳水化合物等宏量营养素的选择要综合考虑其来源、组成配比、供能比等,并具有充分的科学依据,如选择产品蛋白质来源时,应充分考虑其含量、氨基酸评分、消化率及利用率、动物蛋白与植物蛋白的比例设计依据等。配料在产品

中的使用应以医学和(或)营养学的研究结果为基础、具有临床使用依据,不得添加标准中规定的营养素和可选择性成分以外的其他生物活性物质,如在科学依据不充分的情况下,不建议添加人参等配料。二是原料的选择应考虑产品的技术要求,如特殊医学用途婴儿配方食品无乳糖配方就应注意选择不含有乳糖的原料(包括复合配料中的辅料),并采取相应的控制措施,保证产品中乳糖的含量符合相关要求。三是原料的选择应具有统一性和协同性,配合使用能够协同发挥相应的作用,如使用了水解蛋白、中链甘油三酯等的易消化的配方,同时又添加不溶性膳食纤维,就存在设计合理性依据不足的问题。

#### 2.2.2.2 关于营养成分种类及含量的确定

特医食品中营养成分的种类及含量是临床使用重点关注的内容,营养成分摄入过量可能产生一定的不良作用,摄入不足则可能导致营养缺乏。GB 25596中列明了适用于1岁以下婴儿特医食品必需成分、可选择性成分的指标及限量,并注明了早产/低出生体重婴儿配方、氨基酸代谢障碍配方等可适当调整某些矿物质和维生素的含量。GB 29922列明了1~10岁和10岁以上全营养配方食品营养成分、可选择性成分的指标及限量。对于非全营养配方食品,GB 29922列出了常见的产品类别和配方主要技术要求,对营养成分的种类和限量未做具体规定,需要结合产品类别、适用人群特点等进行配方设计。如以12.5%的碳水化合物为基础、适用于术前需要补充碳水化合物的产品,可参考《加速康复外科围术期营养支持中国专家共识》《欧洲麻醉学会:成人和儿童围手术期进食指南》等设计产品配方<sup>[6-7]</sup>。对于特定全营养配方食品,GB 29922列出了常见的13类产品,需充分参考权威的临床使用共识及指南等,结合特定疾病状态人群的特殊营养需求和预期的特殊医学用途临床效果等进行综合评价。

#### 2.2.2.3 关于生产工艺的选择和确定

配方依靠生产工艺和原料实现向产品的转化,并对生产效率和产品质量产生影响,因此,加强产品配方与生产工艺的适宜性也是研发的重要内容。一是产品配方设计需要考虑生产工序和生产设备的影响,不同生产工艺需要使用不同类型的食品原料和食品添加剂。如干法混合工艺使用抗结剂;湿法工艺使用乳化剂和增稠剂;水解工艺需选择酶制剂等。二是生产工艺及参数的选择应具有针对性。随着行业的发展,特医食品产品配方的组成也日趋多样化,采用相同生产工艺生产不同配方的产品可能给质量造成隐患,即使是同类型的产品,也可能

由于配方的不同(如蛋白质含量、脂肪含量、维生素种类等)引起混合时间、灭菌温度等发生变化。三是应考虑交叉污染对产品配方的影响。同一生产线上生产的产品种类越多、原料品种越多,越容易产生交叉污染。如对于特医食品中的乳蛋白过敏配方,不仅在选择原料的过程中应避免使用乳蛋白原料,更要注重风险评估和防止交叉污染的控制措施,选择有效的清洁方法并进行清洁验证,保证食物蛋白过敏人群食用的安全性。

#### 2.2.2.4 其他可能产生影响的因素分析

根据特医食品的特点,还应考虑可能对产品产生影响的其他因素,如:(1)产品形态,目前批准注册及临床常用的产品形态主要为粉状、液态等。粉状产品便于携带、储存,适用于居家使用,且一般情况下生产、运输、储存成本较低,能够减少医疗费用,减轻患者负担;液态产品一般为商业无菌制剂,成分稳定,便于临床使用,但也存在生产、运输、储存等成本较高的问题。(2)产品即食状态下的渗透压是临床医生或营养师选择特医食品的参考因素之一,配方设计时应予以考虑。特医食品的渗透压主要取决于游离氨基酸和电解质的含量,与胃肠道耐受性密切相关,等渗制剂一般耐受性良好,高渗制剂容易引起腹泻或其他胃肠道反应<sup>[8]</sup>。(3)产品的口味,特医食品的食用方法一般包括口服、管饲等,管饲的食用方法一般不需要考虑产品口感,口服的食用方法随着人们对营养需求的认知深入,使用普及性提高,应考虑口味和口感的研发设计,提高患者的接受程度和耐受性。

#### 2.2.3 临床应用在产品配方设计中的作用分析

特医食品是一类需要在医生或临床营养师指导下使用的特殊食品,应建立以终为始的目标,既要把服务于临床作为产品配方设计的最终目的,也要将产品配方的临床价值作为研发和评价的起点。一是要真正以适用人群为中心,关注特定人群的疾病特点,每一种原料的选择及用量的确定,都应充分考虑适用人群的代谢特点、营养需求及耐受性,提供安全、营养、具有临床使用价值的产品。二是产品配方设计应充分考虑临床营养关注的要素,包括能量密度、宏量营养素来源及供能比、维生素及矿物质的种类及含量、产品即食状态下的渗透压、膳食纤维含量、产品形态等。三是产品配方研发是一个发现、探索、确证临床使用价值的过程,对于需开展临床试验的特定全营养配方食品,临床试验是产品配方的验证和再评价,在关键性临床试验设计的环节,应重视产品配方评价与临床试验研究的逻辑关系,如试验方法、受试者、观察指标等的选择均

应从产品配方特点和适用人群出发,将临床研究设计的重点放在对产品临床价值的探索,而不是出于注册的目的。

#### 2.2.4 注册申请材料整理及撰写方面应注意的问题

特医食品申请材料是产品研发过程的集中体现,能够帮助审评审批部门从申请材料中获悉产品配方设计的概貌,了解研发的细节,以便对产品作出全面、准确的判定:(1)申请材料项目应完整、规范,符合注册的要求。可首先对产品配方的合规性进行说明,并注意在申请材料的撰写过程中使用规范的原料名称、专业的名词等。(2)提供的设计依据应充分。对每个原料、每个营养成分都能明确地说明为什么要添加以及相应的设计依据,研究评价应客观,参考文献的分析应包括正反两方面,以便对产品进行全面的分析,可通过标示警示说明等方式进一步提高产品使用的安全性。(3)应重视注册申请材料的统一性和逻辑性。重视产品配方、产品配方研发依据、标签说明书等各部分申请材料之间的内在关联,试验数据应互为依存、互为参考,各设计因素应相互衔接、融会贯通,避免仅罗列文献、数据。(4)注册申请材料应具有针对性。对不同的产品类别、研发情况等具体内容应有所侧重,尤其是对于申请注册多个产品的企业,申请材料的准备工作不是一个产品到另一个产品的简单重复,是对每一个产品的深入研究和理解的体现。

### 3 小结与展望

我国特医食品产业目前还处于初级发展阶段,相信随着《国民营养计划 2017-2030》《“健康中国 2030”规划纲要》等国家政策的出台、人民群众消费水平的提升及对营养医疗的不断重视,特医食品产业将不断发展、临床应用将日趋成熟。一方面建议特医食品生产企业将产品配方设计作为产品开发的重中之重,推动更多产品配方设计科学、质量稳定可控、有临床使用价值的产品上市。另一方面,建议标准制定部门和监督管理部门结合近年来产品注册、临床使用、市场需求等经验,进一步完善、细化特医食品产品配方要求等相关内容,有针对性的指导行业发展,实现我国特医食品从起步到高质量快速发展的转变。

#### 参考文献

[1] 国务院. 中华人民共和国食品安全法[M]. 北京: 中国法制出

版社, 2015.

The State Council. Food Safety Law of the People's Republic of China [M]. Beijing: China Legal Publishing House, 2015.

[2] 国家食品药品监督管理总局. 特殊医学用途配方食品注册管理办法: 国家食品药品监督管理总局令第24号[A/OL]. (2016-03-10)[2018-01-26]. [https://www.gov.cn/gongbao/content/2016/content\\_5076983.htm](https://www.gov.cn/gongbao/content/2016/content_5076983.htm).

State Food and Drug Administration. Provisions of Formula Food for Special Medical Purposes Registration [A/OL]. (2016-03-10)[2018-01-26]. [https://www.gov.cn/gongbao/content/2016/content\\_5076983.htm](https://www.gov.cn/gongbao/content/2016/content_5076983.htm).

[3] 特殊食品安全监督管理局. 特殊医学用途配方食品申请材料项目与要求(试行)(2017修订版)[OL]. (2017-09-05)[2017-09-07] [https://gkml.samr.gov.cn/nsjg/tssps/202011/t20201109\\_323190.html](https://gkml.samr.gov.cn/nsjg/tssps/202011/t20201109_323190.html).

Special Food Safety Supervision and Management Department. Application Information Requirements of Formula Food for Special Medical Purposes [OL]. (2017-09-05)[2017-09-07] [https://gkml.samr.gov.cn/nsjg/tssps/202011/t20201109\\_323190.html](https://gkml.samr.gov.cn/nsjg/tssps/202011/t20201109_323190.html).

[4] 中华人民共和国卫生部. 食品安全国家标准 特殊医学用途婴儿配方食品通则: GB 25596—2010[S]. 北京: 中国标准出版社, 2010.

Ministry of Health of The People's Republic of China. National Standard for Food Safety Formula Standards for Infant Formula Food for Special Medical Purposes: GB 25596—2010 [S]. Beijing: Standards Press of China, 2010.

[5] 中华人民共和国卫生部. 食品安全国家标准 特殊医学用途配方食品通则: GB 29922—2013[S]. 北京: 中国标准出版社, 2013.

Ministry of Health of The People's Republic of China. National Standard for Food Safety Formula Standards for Food for Special Medical Purposes: GB 29922—2013 [S]. Beijing: Standards Press of China, 2013.

[6] 中华医学会肠外肠内营养学分会, 中国医药教育协会加速康复外科专业委员会. 加速康复外科围术期营养支持中国专家共识(2019版)[J]. 中华消化外科杂志, 2019, 18(10): 897-902.

Chinese Society for Parenteral and Enteral Nutrition, Accelerated Rehabilitation Surgery Professional Committee of China Medical Education Association. Chinese Expert Consensus on Nutritional Support in Enhanced Recovery after Surgery (2019) [J]. Chinese Journal of Digestive Surgery, 2019, 18(10): 897-902.

[7] FRYKHOLM P, DISMA N, ANDERSSON H, et al. Pre-operative fasting in children: A guideline from the European society of anaesthesiology and intensive care [J]. European Journal of Anaesthesiology, 2022, 39(1): 4-25.

[8] 广东省药学会. 肠内营养临床药学共识(第二版)[J]. 今日药学, 2017, 27(6):361-371.

GuangDong Pharmaceutical Association. Clinical Pharmaceutical Consensus on Enteral Nutrition (second edition) [J]. Pharmacy Today, 2017, 27(6):361-371.