



《保健食品真实世界研究指南》 团体标准编制说明

中国营养保健食品协会保健食品研发专业委员会
中国标准化研究院

2024年9月

一、工作简况，包括任务来源、协作单位、主要工作过程、标准起草单位及人员

1. 任务来源

《保健食品真实世界研究指南》团体标准已于 2022 年 8 月由中国营养保健食品协会立项，牵头单位为中国营养保健食品协会保健食品研发专业委员会。该标准规定了保健食品真实世界研究思路、方案设计、受试者权益保障、研究质量管理主要内容、数据采集、数据质量管理、统计分析、必备文件、研究报告的要求。本文件适用于保健食品的研发和上市后功效研究、适宜人群、安全性研究。本标准由 XXX 等单位共同起草。本标准主要起草人有：XXX 等。

2. 标准起草的目的和意义

2.1 起草的目的

保健食品的市场接受度逐渐上升，加上居民对自身健康的关注度提高，我国保健品市场持续发展，市场规模持续上涨。保健食品行业市场分析相关数据显示，2015-2021 年中国保健品行业市场规模呈现上升趋势，2021 年我国保健品市场规模上涨至 2708 亿元，较上一年度增长了 8.19%。2022 年中国保健食品行业市场规模达到 2113 亿元。根据我国经济发展状况，以及行业发展趋势，预测 2023 年中国保健食品行业市场规模将达到 3289 亿元。

真实世界研究（Real World Study, RWS）是指针对预设的临床问题，在真实世界环境下收集与研究对象健康有关的数据（真实世界数据）或基于这些数据衍生的汇总数据，通过分析，获得药品或保健食品的使用情况及潜在获益-风险的临床证据（真实世界证据）的研究过程。保健食品行业内已对真实世界对保健食品的作用进行了前期的论证^[1,2]。此外，也有学术界专家提议对营养健康

产业与真实世界研究进行有机结合^[3]。

保健食品开展的 RCT 人体试食试验有一定的局限性，RCT 限定了试验人群、样本量较小、随访时间较短，而保健食品不以治病为目的，消费者自主选择食用，相对药物来说，保健食品的食用人群更广泛，干预情况更复杂，因此 RCT 研究对产品实际食用的效果和安全性评价具有一定局限性，结果的外推性较差。开展保健食品真实世界研究可作为 RCT 的补充，评估产品长期食用的有效性和安全性、明确不适宜人群及更大获益人群、探索更科学的食用方法（食用剂量、食用周期、与其他产品联合食用等）、发现新的作用效果。

团体标准的应用可以是开展与保健食品相关的真实世界研究的所有对象，包括保健食品生产经营企业；保健食品研究单位（如科研单位、高等院校、为研究提供相应技术服务的单位、提供数据采集平台或统计分析的相关企业）；保健食品使用方（如医疗机构和消费者）和保健食品监管机构等。

1、使用方（医院+消费者）的角度，需要标准

保健食品应用人群广泛，主要为健康人群或亚健康人群，使用者对保健食品的选择基本上都是自主选择，他们需要充足科学的指引。而标准化的真实世界研究方案有利于产生高质量的真实世界证据，并形成更高级别的循证医学证据。这些证据可以帮助其更好的选择保健食品。

2、生产经营企业角度，需要标准

保健食品的应用场景往往不在医院，而是在日常生活中，保健食品可能获得的真实世界数据来源包括健康人群的自然队列（包含保健食品食用情况调研数据）、注册登记研究、患者报告结局数据、来自移动设备的个人健康监测数据、保健食品食用反馈（产品客服收集信息）。需标准化合理设计真实世界研究方案；需标准化合理收集分析真实世界数据；需标准化将真实世界数据转化为真实世界证据。

3、研究机构角度，需要标准

现有的药品、中医药有关的真实世界指导原则、指南、标准可以作为参考，但不能完全适用于保健食品。保健食品的应用场景有别与药品，缺少像药物在医疗机构应用的规范系统的历史数据来源，主要以科学研究主动采集数据为主，来源零散。针对该人群的真实世界研究在受试者招募、知情同意、跟踪随访环

节难度较大，需要更灵活的解决方案。保健食品真实世界研究处于摸索阶段，研究质量参差不齐。

4、监管部门角度，需要标准

需要建立有助于保健食品真实世界研究工作开展和要求的指导性规范。

2.2 起草的意义

保健食品真实世界研究技术规范相关标准的建立，将发挥如下作用：

（1）支撑保健食品监管提供可靠证据

2020年1月，国家药监局发布了《真实世界证据支持药物研发与审评的指导原则（试行）》^[6]，以指导未来用于药物研发和审评决策的RWS开展。对于保健食品而言，保健食品不以治病为目的，消费者自主选择食用，相对药物来说，保健食品的食用人群更广泛。根据《保健食品注册与备案管理办法》以及《允许保健食品声称的保健功能目录 非营养素补充剂(2023年版)》^[7]，保健食品在上市前需要根据申请的功能进行动物和（或）人体试食试验。但考虑到上述评价方法对试验人群进行了限定、且样本量较小、随访时间较短。保健食品的24项保健功能，仅有17项要求开展人体试食试验，其他只需要开展动物实验进行功能验证，缺少人体功效验证。开展保健食品真实世界研究可作为保健食品功能人体试验的补充手段，结合已有功能评价试验更有力的佐证产品长期食用的有效性和安全性、明确不适宜人群及更大获益人群、更科学食用方法（食用剂量、食用周期、与其他产品联合食用等）、发现新的作用效果。具体表现在：为保健食品上市后功能及安全性评价提供证据。

（2）满足行业发展需求

随着社会进步和经济发展，人类对自身的健康日益关注，对保健食品需求越来越大。保健食品行业内已对真实世界对保健食品的作用进行了前期的论证，也有学术界专家提议对营养健康产业与真实世界研究进行有机结合，开展卫生经济学评价和产品质量研究。此外，保健食品企业对产品的研发，除按照《保健食品注册与备案管理办法》在产品上市前的注册试验评价以及上市后再注册外，也有进一步更加深入对产品功能研究的需要。

（3）规范真实世界研究

考虑到真实世界研究本身的复杂性以及高成本、长时间周期的投入特性，以及滥用对消费者造成误导，以及在真实世界环境下收集与研究对象健康有关的数据（真实世界数据），在大多数情况下缺乏记录、采集、存储等流程的严格质量控制，会造成数据不完整、关键变量缺失、记录不准确等问题，保健食品真实世界研究迫切需要进行规范，为进行真实世界研究的企业、机构完成真实世界研究提供指引，提高真实世界证据质量，助力行业发展。

3. 标准研究目标现状分析

保健食品是声称特定保健功能的食品，具有相对安全程度高、消费人群范围广、食用周期长等特点，RWR/RWS 能够进一步收集保健食品功能和（或）安全数据，探索长期食用保健食品的有效性和安全性、明确不适宜人群、精准定位适宜人群、制定推荐食用方法（食用剂量、食用周期、与其他产品联合食用等）、以及发现新的作用效果等。

文献调研显示真实世界研究和 RCT 二者各有优缺点，真实世界研究可以作为 RCT 的补充，共同更好的完成药品的治疗效果和安全性评价工作，从而帮助各利益相关方做出更明智的决策。文献都较为关注真实世界数据的质量和隐私保护，对于真实世界数据的质量要进行控制，对于数据的设计、采集、分析等流程应建立标准化流程，以保证数据的准确性和可靠性。同时也要对受试者的个人隐私、数据隐私、信息安全做好控制，保证隐私不被侵犯。

本标准需要解决的问题包括：1) **数据来源的局限性**：保健食品缺少像药物在医疗机构应用的规范系统的历史数据来源，主要以科学研究主动采集数据为主，来源零散。保健食品可能获得的真实世界数据来源包括健康人群的自然队列（包含保健食品食用情况调研数据）、注册登记研究、患者报告结局数据、来自移动设备的个人健康监测数据、保健食品食用反馈（产品客服收集信息）。

2) **数据的复杂性**：RWD 的多元性引入了大量的混杂偏倚，保健食品的 RWD 更是涵盖了关于产品功能组分日常暴露水平不一、食用人群相对复杂、标准不一、合并使用等混杂数据。因此，保健食品 RWS 的结果必须通过合理的统计分析进行处理校正和敏感性分析，从而准确估计保健食品在真实世界的安全性和保健功能。

3) **数据标准的统一性**：日常暴露水平、生活方式、健康宣教等信息往往不会在数据平台中记录，这些不可测的混杂因素在一定程度上限制了数据平台的使用。

4) **RWS 成本的局限性**：经费和技术投入较大，真实世界研究需要严谨科学的设计，需要进行大样本量的长期随访，工作量较大，对研究人员要求较高，保健食品企业对真实世界研究持谨慎态度，无法大量开展研究。

本标准旨在为真实世界研究应用于保健食品功能和安全性评价提供基础性指导和实施的通用原则，其正文内容中的每一个原则性要求都可以随着后续研究的不断深入，进一步丰富和发展为更详实具体的技术标准。对于具体保健食品产品的 RWR/RWS，应当结合产品作用特点，制定针对性的研究策略。

4. 主要工作过程

4.1 查询国内外相关标准和文献资料

2022 年 8 月，团体标准《保健食品真实世界研究技术规范通则》成功立项后，项目组及时开展了“保健食品真实世界研究”相关内容的文献调研和企业调研，并于 2022 年 11 月 14 日在北京市召开了团体标准《保健食品真实世界研究技术规范通则》第一次工作会。

4.2 形成标准草案

标准起草工作组查阅、收集和整理了国内外有关研究进展和专利、标准、法规等文献资料，掌握了相关标准的现状；对文献中保健食品真实世界研究进行了对比和总结，为标准文本的编制奠定理论基础。在团体标准《保健食品真实世界研究技术规范通则》第一次起草工作会议的基础上，起草工作组相关单位共同讨论起草形成了团体标准《保健食品真实世界研究技术规范通则》的技术框架和主要内容，初步形成了团体标准《保健食品真实世界研究技术规范通则》标准草案。

4.3 成立标准制定工作组

2022年11月14日在北京市召开了团体标准《保健食品真实世界研究技术规范通则》第一次工作会。参加单位有。。。等单位参加的标准工作组，主要由从事临床、保健食品生产、真实世界研究、标准制修订、分析检测、具有丰富技术经验的专业研究人员组成，工作组制定了初步的标准编制工作计划。

4.4 形成标准征求意见稿和编制说明

在前期工作的基础上，起草工作组组织相关单位和专家于2023年6月6日在北京中国标准化研究院召开第二次标准起草工作会。参会单位包括。。。等单位。与会成员认真讨论团体标准《保健食品真实世界研究技术规范通则》标准讨论稿后，根据讨论结果修改形成了团体标准《保健食品真实世界研究技术规范通则》征求意见稿及编制说明。会议同时讨论了下一阶段征求意见的单位和专家名单。

4.5 征求意见并形成标准送审稿和编制说明

202X年X月X日-202X年X月X日，起草工作组根据讨论的专家和单位名称，分别向相关的行业主管部门、科研机构、检测部门和企业等XX个单位和专家发出了标准征求意见稿，向相关单位和专家征求标准修改意见。截止到2023年X月X日，共收集到XXX等XX家科研机构、检测机构、管理部门、生产企业等单位提出的反馈意见X条，其中采纳X条，部分采纳X条，不采纳X条。

二、标准编制原则和确定标准主要内容

1. 标准编制原则

本标准的制定的主要目的是 1.明确保健食品真实世界研究相关定义； 2.明确保健食品真实世界研究数据来源和适用性； 3.真实世界数据如何支撑保健食

品生产企业进行保健食品再评价以及功能验证。4.确定真实世界研究的研究架构。

本标准的制定主要依据国家有关法律、法规、国家标准管理办法以及相关标准等，并结合保健食品产品特性、已有的真实世界研究，确定本标准的具体条款。



2. 本标准的难点和挑战

相对于目前已有的药品真实世界研究，保健食品真实世界研究存在如下难点：

1) **数据来源的局限性：**保健食品缺少像药物在医疗机构应用的规范系统的历史数据来源，主要以科学研究主动采集数据为主，来源零散。保健食品可能获得的真实世界数据来源包括健康人群的自然队列（包含保健食品食用情况调研数据）、注册登记研究、患者报告结局数据、来自移动设备的个人健康监测数据、保健食品食用反馈（产品客服收集信息）。

2) **数据的复杂性：**RWD 的多元性引入了大量的混杂偏倚，保健食品的 RWD 更是涵盖了关于产品功能组分日常暴露水平不一、食用人群相对复杂、标准不一、合并使用等混杂数据。因此，保健食品 RWS 的结果必须通过合理的统计分析进行处理校正和敏感性分析，从而准确估计保健食品在真实世界的安全性和保健功能。

3) **数据标准的统一性：**日常暴露水平、生活方式、健康宣教等信息往往不会在数据平台中记录，这些不可测的混杂因素在一定程度上限制了数据平台的使用。

4) **RWS 成本的局限性：**经费和技术投入较大，真实世界研究需要严谨科学的设计，需要进行大样本量的长期随访，工作量较大，对研究人员要求较高，保健食品企业对真实世界研究持谨慎态度，无法大量开展研究。

3. 标准主要内容及确定依据

3.1 标准框架

目前主要可以参考的是药品真实世界研究的法规、政策和中医药的标准，项目组梳理了近年来的一些相关法规标准的框架。

具体为《真实世界支持药物研发与审评的指导原则》以及《中医真实世界研究技术规范通则》。现对二者的框架进行了梳理，如下表所示：

《真实世界支持药物研发与审评的指导原则》以及《中医真实世界研究技术规范通则》标准框架对比

真实世界证据支持药物研发与审评的指导原则		中医真实世界研究技术规范通则	
背景与目的	(一) 真实世界证据的定义、范畴和内涵。 (二) 真实世界数据 (Real World Data, RWD) 问题, 包括数据来源、数据标准、数据质量、数据共享、数据的基础建设等。 (三) 利用真实世界数据的方法学有待规范。 (四) 真实世界证据的适用范围有待明确。	1. 范围	
真实世界研究的相关定义	(一) 真实世界研究: 定义、研究过程、类型 (二) 真实世界数据: 定义、真实世界数据的来源、数据标准 (三) 数据的适用性: 1. 相关性、2. 可靠性 (四) 真实世界证据	2. 规范性引用文件 3. 术语及定义	3.1 真实世界数据 3.2 真实世界证据 3.3 效果 3.4 模板 3.5 数据元 3.6 临床文档
真实世界研究的基本设计	(一) 实用临床试验 (二) 使用真实世界证据作为外部对照的单臂试验 (三) 观察性研究	4. 临床研究方案设计	4.1 研究问题 4.2 设计类型 4.3 设计要点 4.4 数据获取与分析

经分析, 二者的体例基本一致, 标准增加了数据采集、处理等环节, 所以本标准在考虑到保健食品的特殊性与保健食品真实世界研究的难点的情况下, 也主要参考《中医真实世界研究技术规范通则》设定, 设置了范围、规范性引用文件、术语及定义、研究设计、研究实施、数据管理、统计分析、必备文件管理、研究报告编写规范等 9 个章节。

3.2 标准具体章节内容设置

3.2.1 范围的界定

本标准主要包括了范围、规范性引用文件、术语及定义、研究思路及方案设计、受试者权益保障、数据采集、数据质量管理、统计分析、真实世界研究必备文件管理、研究报告编写规范等 11 个章节。所以主要规定了保健食品真实世界研究的术语及定义、研究思路及方案设计、受试者权益保障、数据采集、数据质量管理、统计分析、真实世界研究必备文件管理、研究报告编写规范等要求。

本标准主要是为保健食品上市后安全性研究、上市后功能研究等提供证据支撑, 所以本标准的使用范围为“本文件适用于保健食品上市后的真实世界研

究。”同时“本文件描述了保健食品真实世界研究的研究设计、研究实施、数据管理、统计分析、必备文件管理规范、研究报告等内容。”

3.2.2 术语及定义

本标准设置了保健食品真实世界研究、保健食品真实世界数据、保健食品真实世界证据、项目发起方（申办方）、研究者、受试者、伦理委员会、合同研究组织、因果推断、数据治理等 10 条术语。

其中“保健食品真实世界研究、保健食品真实世界数据、保健食品真实世界证据”这三条术语来源于《真实世界支持药物研发与审评的指导原则》《用于产生真实世界证据的真实世界数据指导原则（试行）》，并做了适应于保健食品的改变。

“项目发起方（申办方）、研究者、受试者、伦理委员会、合同研究组织”这 5 条术语来源于国家药品监督管理局国家卫生健康委员会 2020 年第 57 号文《药物临床试验质量管理规范》。

其中受试者是保健食品真实世界研究的重要参与者之一，其在真实世界研究中的配合程度对研究的顺利进行及研究结果的科学性是至关重要的，因此，本文件对受试者的来源、招募、筛选及管理进行了相关的规定。

“因果推断”词条直接来源于《真实世界证据支持药物研发与审评的指导原则》中第 16 条术语解释。

3.2.3 研究设计

本章主要规范了真实世界研究的研究思路及方案设计的要求。其中包括根据保健食品进行真实世界研究的研究目的设计的研究策略、研究设计类型、研究方案设计要点、研究方案撰写框架。

3.2.4 研究实施

在研究实施阶段，从确保研究的科学性和伦理性，保护受试者的尊严、安全和权益，进行了标准条款的设计，

3.2.4.1 伦理审查

为保证保健食品真实世界研究符合科学和伦理要求，维护受试者尊严、安全和权益，开展保健食品真实世界研究的机构应委托本机构的伦理审查委员会对真实世界研究的科学性、伦理合理性进行审查。

3.2.4.2 知情同意

知情同意设置了特定知情同意、泛知情同意并根据现有产业发展设置了远程知情同意的条款要求，并限定了免除知情同意的前置要求，知情同意豁免如何操作。

3.2.4.3 隐私保护

规定了实施方需注意对受试者的隐私保护，不得随意泄露受试者的信息。研究文件应包含详尽的措施描述对采集得到的研究数据进行患者隐私保护的具体操作方法，如明确描述去标识化方法、必要时再链接的方法和管理权限。需注意在去除敏感信息的同时，保留必要时进行溯源的相关信息。

3.2.4.4 依从性管理

因为涉及到远程电子知情同意，所以会给受试者带来一些便利。那么要对受试者的便利性进行分析。研究者在研究实施过程中应充分考虑受试者参与的便利性和可执行性，应最大程度减少对受试者工作生活造成的不便影响。可采用远程访视方式完成定期随访，并通过增加参与获益的形式，提高受试者的依从性。

3.2.4.5 研究质量管理

应建立完善的质量管理体系，以规范真实世界数据的处理流程。本章节主要对研究的质量提出管理要求，一方面要求研究质量管理体系涵盖研究的全过程。同时，质量管理应包括有效的研究方案设计、收集数据的方法及流程、对于真实世界研究中做出决策所必须的信息采集。”

3.2.5 数据管理

本部分主要分析描述了保健食品真实世界研究数据的来源、采集方式、数据治理、数据质量控制、缺失数据补充、数据偏倚和混杂的控制、数据标准化及数据输出管理的内容，该部分内容在分析保健食品特性、保健食品真实世界

研究的实际发展现状的前提下，结合《真实世界研究指南》（2018年版）、《用于产生真实世界证据的真实世界数据指导原则》《患者报告结局在药物临床研究中应用的指导原则》《中医真实世界研究技术规范通则》等内容进行条款的编写。

3.2.6 统计分析

保健食品真实世界研究中的统计分析方法主要是因果推断方法，其中特别需要注意对混杂效应的控制或调整，以避免得出有偏倚的效应估计。

本章主要参考了《真实世界证据支持药物研发与审评的指导原则（试行）》、《基于真实世界数据评价治疗结局研究的统计分析技术规范》^[41]、《真实世界研究方案设计要点及统计分析解析》^[42]，总结与保健食品真实世界研究统计分析的关键点，分别是样本量估算、入组基线分析、针对混杂因素的统计分析、缺失值和异常值处理、敏感性分析。

3.2.7 真实世界研究必备文件管理

本标准对真实世界研究所需要的一系列必备文件进行了汇总整理，具体参考保健食品审批备案流程中所需要提交的一些文件。

3.2.8 研究报告编写规范

本部分参考了《中医真实世界研究技术规范通则》（T/CACM 022-2017）中“13 研究报告”部分和《中医药真实世界研究技术规范 基于证据的中药有效性及安全性评价》团体标准中“6 评价报告核心要素”部分内容，并根据保健食品的特点做了一些细化。

研究报告应包括题目和摘要、引言、实验方法、结果、讨论、其他信息等内容。

三．采用国际标准和国外先进标准的程度， 以及与国际同类标准水平的对比情况

未发现其他国家、地区存在保健食品真实世界研究技术规范通则。
本标准为首创标准。

四．与有关的现行法律、法规和强制性标准的关系；

本标准与现行法律、法规、规章和政策以及有关基础和强制性标准不矛盾。

五．重大分歧意见的处理经过和依据；

本标准未产生重大分歧意见。

六．作为强制性标准或推荐性标准的建议；

本标准可作为团体标准，团体内成员自愿采用。

七．贯彻标准的要求和措施建议（包括组织措施、技术措施、过渡办法、实施日期等内容）；

本标准为首次发布。

八．其他需要说明的事项。

无其他需要说明的事项。

