



健康食品安全與功效評估審查

汪徽五¹

我國健康食品管理現況

《健康食品管理法》^[1]自民國 88 年正式施行後，原本為日常用語的「健康食品」已轉變為法律名詞，須具有實質科學證據支持其保健功效，並標示或廣告所具功效，且非屬治療矯正人類疾病之醫療效能為目的之食品，方能合法宣稱為健康食品。為兼顧民眾對健康食品強化生理機能的期待，以及產業界要求政府加強審查效能之需求，對於本質仍屬食品的健康食品，須謹慎評估其食用安全性，並避免業者過於誇大功效，以保障消費者，因此，在健康食品上市前應經完善的查驗登記審查，針對產品製造商提出之技術性資料進行審查。依據《健康食品管理法》陸續訂定的相關子法及公告，包括《健康食品管理法施行細則》^[2]、《健康食品申請許可辦法》^[3]、《健康食品安全性評估方法》^[4]，及目前已公告 13 項健康食品保健功能評估方法，相關規定可至衛生福利部(簡稱衛福部)食品藥物管理署(簡稱食藥署)健康食品網頁^[5]查詢，提供健康食品業者準備送審資料之參考。《健康食品管理法》未規範者，則適用《食品安全衛生管理法》^[6]相關規定。業者如欲上市具有宣稱之保健功效認證的產品，須依循《健康食品申請許可辦法》檢具產品製程品管及相對應之試驗報告或科學驗證，向衛福部(食藥署承辦)提出申請，送審個案經審查文件確認產品安全性及具有相應符合的保健功效結果，並經產品送驗確認功效(品管指標)成分含量均無誤後，方可發給健康食品許可證。

健康食品查驗登記制度目前採「雙軌」制，第一軌為個案審查制度，產品須經科學實驗證實其保健功效；第二軌為產品規格標準審查制度，從已核准的第一軌產品中，找出科學上已相當確知具有保健功效的成分，開放規格標準審查。該成分須有傳統飲食經驗確認無安全疑慮，且與保健功效的關係明確、檢驗方法及規格明確，方能公告成為第二軌採認之規格標準。產品檢附檢驗報告證明符合衛福部訂定之健康食品規格標準，可無需進行安全性及保健功效評估試驗，即可取得健康食品許可證，並宣稱經由學理確立的保健功效。目前，衛福部公告第一軌審查制度所涵括的保健功效類別包括調節血脂、調節血糖、輔助調節過敏體質、免疫調節、不易形成體脂肪、抗疲勞、骨質保健、延緩

¹ 財團法人醫藥品查驗中心諮詢輔導中心



衰老、腸胃改善、護肝(新增為五種肝損傷模式)、牙齒保健、輔助調節血壓及促進鐵吸收等 13 項保健功效。第二軌審查制度則有「紅麴」與「魚油」兩項健康食品規格標準，由學理推論認定其調節血脂功能。

健康食品查驗登記審查行之多年，為使審查品質具一致性，衛福部食藥署於 96 年 6 月 11 日訂定《健康食品查驗登記審查原則》^[7]，並藉由審查案例回溯分析及各審查分組共識會議持續累積共識，於 106 年 7 月 17 日修正版本，進一步針對申請案應檢附文件資料、補件、申復等准駁之科學性議題審查原則增修訂，並針對產品安全性分類及評估進一步闡釋。期使業者送案資料更加嚴謹周全，有助於加速審查時效。

健康食品安全性審查考量

本質仍屬食品的健康食品須謹慎評估其食用安全性，針對眾多的食品原料，依《健康食品安全性評估方法》所訂之四級分類考量，隨級別升高逐漸加深健康食品的安全性試驗項目：安全性第一類產品須確認所用原料為傳統食用且以傳統加工形式供食者；或評估毒理學安全性學術文獻報告及曾供食用紀錄認定產品之安全性，且其原料、組成成分及製造過程與所提具之學術文獻報告完全相符者，才得免再進行毒性測試。安全性第二類產品原料為傳統食材，而以非傳統加工方式製成，用法用量下的安全性須再確認。產品原料非屬傳統食用者屬安全性第三類，非屬藥食兩用且未列入「可供食品使用原料彙整一覽表」者(例如，台灣特有青草藥)皆屬此類，若無法提供充分的原料食用歷史資料，除了最終產品應歸為安全性第三類之外，其原料也應進行第三類安全性的評估。若產品原料非屬傳統食用原料且含有致癌物類似物者，須歸為安全性第四類，進行完整的長期安全性評估。同時，健康食品應符合一般食品安全規定，原料須符合「食品添加物使用範圍、限量暨規格標準」^[8]及「可供食品使用原料彙整一覽表」^[9]。若要使用正面表列外之新穎原料，建議先申請將原料列入「可供食品使用原料彙整一覽表」。安全性第二/三/四類產品所適用的安全性試驗方法分別有：第二類產品應檢具基因毒性組合試驗及 28 天餵食毒性試驗之測試資料，並得提供產品原料組成/安全性文獻/食用紀錄的佐證作為安全性分類放寬的依據；第三類產品則須檢具基因毒性試驗、90 天餵食毒性試驗及致畸試驗測試資料審查；第四類產品除了應檢具基因毒性試驗、90 天餵食毒性試驗、致畸試驗外，需比照一般化學藥物提供致癌性試驗、繁殖試驗之長期測試資料(表一)。



表一、健康食品安全性分類原則及評估項目

		第一類*	第二類	第三類	第四類
	產品原料說明	傳統食用 一般加工 食品形式	傳統食用 非一般加工食品形式	非傳統食用	非傳統食用 含類似致癌物之虞或主 成份之類似物有致癌性
安 全 性 評 估 項 目	1.基因毒性試驗	X	O	O	
	2.口服急性毒性試驗	X	X	※	※
	3.28 天餵食毒性試驗	X	O	※	※
	4.90 天餵食毒性試驗	X	-	O	O
	5.致畸試驗	X	-	O	O
	6.致癌性試驗	X	-	-	O
	7.繁殖試驗	X	-	-	O
8.組成/安全文獻/食用紀錄	O	O	※	※	
9.建議攝取量的安全邊際(MOS)	< ADI*60 kg	30/60/100	100	100	

O：表示須檢附該項目之資料 ※：建議進行，以提供後續審查之參考 ×：表示不須檢附該項目之資料

* 第一類雖免提毒性測試資料，但須檢附產品完整之毒理學安全性學術文獻報告及曾供食用之紀錄，且其原料、組成成分及製造過程與所提
具之學術文獻報告相符，且經審查認定者，方適用此類。



健康食品與一般化學藥物的安全性評估邏輯相同，首重正確合適的安全性評估報告，因而請試驗單位遵循中央主管機關最新公告之《非臨床試驗優良操作規範》(GLP)^[10]進行試驗，妥善保存所有觀察結果、原始數據及文書紀錄，以確保各項試驗數據之品質及試驗之完整性與可信度。健康食品建議以適當之實驗動物來進行安全性試驗，試驗須先經過執行單位之實驗動物照護及使用委員會(Institutional Animal Care and Use Committee, IACUC)審查通過。安全評估試驗之測試物質應以欲申請上市之最終產品為試驗樣品來進行食品安全性試驗，若測試物質非為最終產品者，應有足以證明兩者品質具相關性等佐證資料，並有必要性及合理性說明。安全性試驗設計應包括人體每日建議攝取量之 100 倍劑量組，受試產品係經口給予動物，最高劑量不得超過每天飼料總攝取量 10%或 20 mL/kg 液體。評估報告之分析樣本應為完整的試驗結果，不得任意刪除數據，並使用適當統計方法進行實驗數據分析。所附組織病理檢驗報告檢附清晰之彩色組織切片圖，並由具有動物病理經驗之獸醫師或醫師判讀並簽名以示負責。

健康食品安全評估乃為確保人體食用受試產品之安全性，審查時，由所提交的安全性試驗報告中，找出最敏感的試驗相關毒性(toxicity，不限於病理組織變化)及劑量，此毒性是試驗動物暴露於試驗物質產生的不良影響。動物安全性評估試驗所發現的影響，若經確認在試驗組與控制組間的結果具統計學上顯著差異及劑量效應相關性，且數值超出正常生理值範圍，動物出現異常症狀或病變，且無生物學上證據可合理說明者，即視為不良影響。未見不良影響的最高劑量則被稱為無毒性作用劑量(No Observed Adverse Effect Level, NOAEL)。若動物試驗完成後仍未發現毒性，則以試驗最高劑量組暫定為 NOAEL 值。安全評估會直接以動物試驗的 NOAEL 值(mg/kg)與人體建議量(mg/kg)間比值，計算出安全邊際(Margin of Safety, MOS)。安全性第三類(含)以上產品之 MOS 倍數應大於或等於 100 倍。安全性第二類產品原則上可綜合各項觀察結果判定 MOS 倍數允收值：最終產品型態如屬膠囊錠粉狀等固態產品或每日建議攝取量 100 mL(含)以下液態產品，MOS 倍數應大於或等於 60 倍；產品每日建議攝取量高於前述者，MOS 倍數應大於或等於 30 倍。若審查認為安全性資料有疑慮，需額外之試驗資料始得判斷其安全性，則須依照決議補執行相關試驗；並依產品配方組成、風險特性及食品相關管理規定，得要求增加其他安全性試驗資料或提高 MOS 倍數到 100 倍。若對產品安全性分類難以判定，廠商可先檢送產品配方、用法用量，製程、原料規格表及分析安全性文獻函詢食藥署。



近幾年主管機關委託相關計畫陸續針對健康食品安全性評估方法進行修訂討論，在原有的安全性評估資料、毒性試驗項目及方法規定之外，參照國際食品安全評估規定，強化對於安全性評估的目的、結果判定說明及評估時需考慮的議題進行闡述。健康食品安全性評估同步參酌國際法規的最新進展修正，納入取代/減量/優化 (Replacement/Reduction/Refinement) 的 3R 動物保護邏輯。且依世界經濟合作開發組織 (Organization for Economic Cooperation and Development, OECD)^[11] 最新進展，廢止原有口服急毒性指引 401，並公佈新的減量替代方案指引 420 (固定劑量法)、423 (急毒性分級法) 及 425 (上下增減劑量法)，各試驗單位可採用上述更新方法減少動物使用數量，也進一步刪除各劑量組需使用雌雄動物至少各 20 隻求得半致死劑量 (Lethal Dose 50%, LD₅₀) 的規定，急毒性測試也可由其他毒性試驗取代。基因毒性、重覆劑量毒性、生殖毒性、繁殖毒性、致癌性的動物試驗規範則已比照國際 OECD 法規擬訂，並未大幅變動，惟參考國際最新進展，納入可將長期重覆劑量毒性、生殖繁殖毒性合併到同一試驗中統合設計執行的概念，試驗單位可於試驗前及早與主管機關諮詢討論實驗細節。

健康食品功效審查原則

除了安全性評估為優先考量外，健康食品依其申請的功效宣稱項目，進行最終產品個別的功效科學性審查，歷經多年的審查經驗累積，為加強健康食品查驗登記案件之審查一致性，並強化送審資料的品質及可信度，民國 106 年 7 月 17 日公告《**健康食品查驗登記審查原則**》修正版本，針對申請案試驗報告所需的品質要求進行闡釋：申請案應檢具相關文件及資料，並確認所送資料無誤。申請案執行之相關試驗，應有符合人體研究法、動物保護法、游離輻射防護法等相關規定之證明文件，可參考相關法規來執行試驗，如《**藥品優良臨床試驗準則**》^[12] 及《**藥物非臨床試驗優良操作規範**》等。試驗報告應參考科學文獻規範撰寫。試驗執行機構單位如有通過相關試驗項目認證/查核，或符合優良操作規範等認證，得檢附證明文件佐證試驗品質。試驗計畫主持人應具備足夠之相關專業背景與研究經驗或著作，在上述要求前提下的試驗報告才能獲得合適的科學性評估。

《**健康食品查驗登記審查原則**》針對保健功效評估報告的要求提示如下：報告應為正本，試驗產品應與申請產品相同，所附功效評估報告應有試驗計畫主持人及試驗執行人簽名以示負責。人體食用研究應有醫師參與，另應有人體研究倫理審查委員會同意書、



計畫書、受試者志願書、篩檢表、飲食指導書及每日飲食追蹤紀錄等資料。安全性二類以上產品於執行人體食用研究前，宜先進行安全性評估，人體食用研究之測試劑量要有足夠之安全邊際倍數。動物功效實驗應有 IACUC 同意書。檢附之組織病理檢驗報告應由具有動物病理經驗之獸醫師或醫師判讀並簽名，以示負責，並檢附清晰之彩色組織切片圖，應有所有試驗個體之完整數據以供評估驗證。

除了公告《**健康食品查驗登記審查原則**》外，自民國 101 年起，食藥署針對健康食品各種功效及安全性、安定性審查等分別召開委員共識會定期討論，同時辦理新舊委員審查訓練共識營，以案例分享及議題討論方式，促進審查一致性。此外，建立審查查檢表(含功效、安全、安定)，以有效提升審查效率及一致性。推動試驗執行單位 GLP 認證制度，以增加試驗數據可信度。減少各次會議安排案件數，以充分討論，提升審查品質，並以資深委員為主搭配新進委員，遴選與案件相關之專長委員同時審查，以強化審查專業度。修訂審查原則及各項評估方法，將審查常見試驗執行缺陷列入修訂重點，以改進業者因送件資料不全或試驗執行瑕疵造成之案件駁回情形。前述的一般審查共識也漸漸落實由委辦單位協助委員確認會議內容，並藉由委辦單位審查員逐次參與各審會討論，學習與分享不同審會間的案例，這也有助於將不同時間的審會案例討論及參與委員的審查意見趨近一致。為使審查效率提升，委員共識會也建議建立案件查檢表，擬加強輔導業者填表及檢附格式化報告，以提升報告品質，進而加速審查時效及減少判定誤差。並在初審時，針對報告撰寫凌亂之案件主動邀集廠商進行輔導，以減少審議會前委員書審負荷，待申請商重新整理後再開會審議。上述措施，已在兩階段審查執行兩年後，見到審查效率的精進，大幅減少審查逾期的案件數，初審無逾期案件，複審也控制再審次，讓申請案可以明快地獲得准駁回覆。

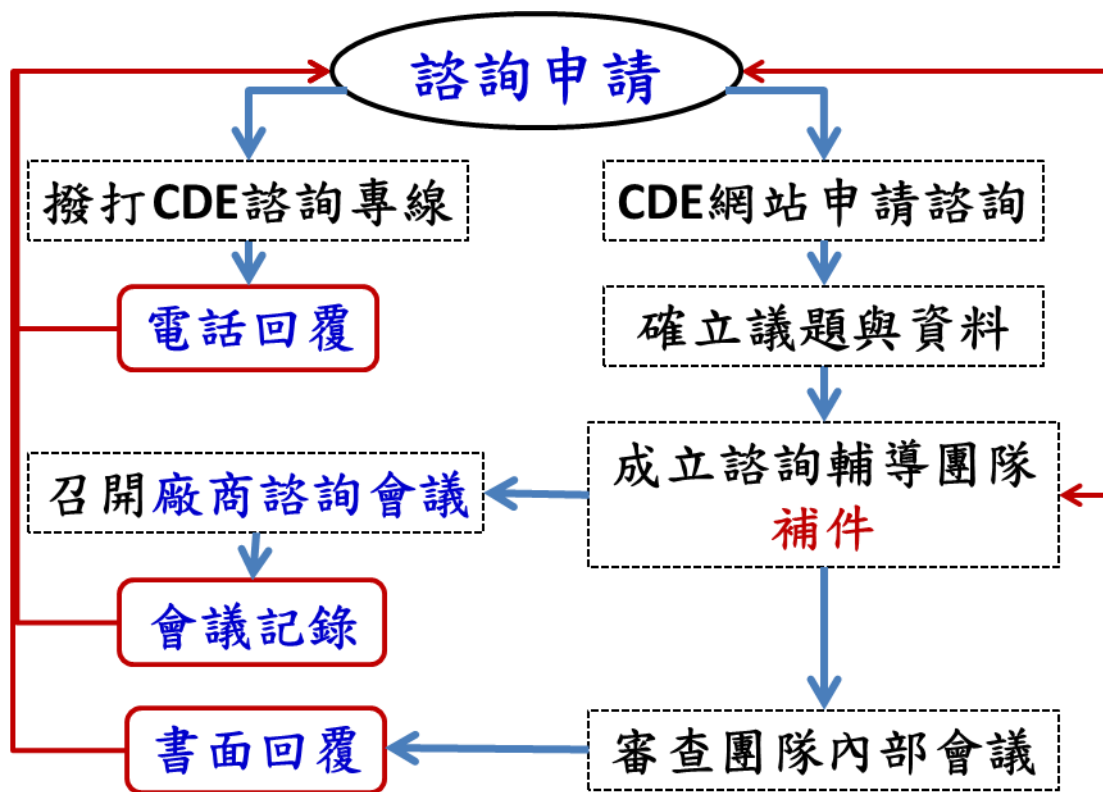
醫藥品查驗中心自 104 年承接健康食品查驗登記，除了審查作業外，針對國內申請健康食品查驗登記業者，提供專業法規科學諮詢輔導，設立諮詢專線 02-81706000 轉 888，由專人接聽服務，並提供網路諮詢管道^{註1}。受理健康食品各類申請案相關之一般法規、查驗登記申請案之技術諮詢服務(例如安全及功效評估方法之釋疑、安定性試驗之諮詢等)，如申請者所諮詢的問題屬於專業技術、需要進行資料審查時，將按照下列流程進行電話/書面回覆，或召開廠商會議當面討論(圖一)，期許可迅速給予業者意見回覆。並定期彙整諮詢案之 Q&A，更新於既有之健康食品查驗登記諮詢常見問題資料庫。

^{註1} https://www1.cde.org.tw/workflow/cons/applyform.php?drug_type=checked_frc



致力法規科學
守護生命健康
Regulatory Science, Service for Life

此外，本中心配合食藥署辦理健康食品安全及保健功效評估方法相關增修訂之提案審查作業，目前已有提案進入法規制定/修訂程序，辦理預告或公告之文件製備，並依現況更新案件收發處理標準作業程序。上述的諮詢或評估方法增修訂之提案審查作業將為國內業者提供產品研發路途的指引明燈。



圖一、健康食品申請諮詢服務處理流程

結語

執行即將屆滿 20 週年的《健康食品管理法》與推行健康食品「雙軌」查驗登記制度，除原有第一軌的個案功效安全實證審查外，也開放第二軌之產品規格標準的簡化審查制度，迄今審核通過之健康食品共計 433 項上市。為加強審查強度及優化審查時效，民國 105 年實施「初複審二階段」審查新制，藉由專業審查能量強化安全、功效、安定之資料初審，讓申請案件在審會前能達到資料的齊備性，使複審能夠聚焦在試驗結果的審查，並減少補件再審的議題答覆往返。在食藥署、審議委員跟本中心通力合作下，加強複審安全、功效、安定之專業審查，增進審查時效管控，減少逾限案件數，審查回歸



常態化。《健康食品查驗登記審查原則》之增修訂，使健康食品查驗登記審查品質更趨一致性，並定期召開委員共識會檢討爭議性案例尋求共識，使得健康食品查驗登記維持科學性審查嚴謹度及邏輯一致性。藉由本文安全性審查考量與功效試驗審查原則、審查再精進措施及諮詢輔導管道的分享，期使讓國內產官學研界在健康食品研發路上有順利的進展。

參考文獻

1. 健康食品管理法(2018) 中華民國 107 年 月 24 日總統令修正公布
<https://consumer.fda.gov.tw/Law/Detail.aspx?nodeID=518&lawid=167> Last accessed 2019/04/18
2. 健康食品管理法施行細則(2015) 中華民國 104 年 6 月 9 日部授食字第 1041301093 號令修正公布
<https://consumer.fda.gov.tw/Law/Detail.aspx?nodeID=518&lawid=168&k=%u5065%u5EB7%u98DF%u54C1%u7BA1%u74> Last accessed 2019/04/18
3. 健康食品申請許可辦法(2016) 中華民國 105 年 1 月 21 日部授食字第 1041304070 號令修正發布
<https://consumer.fda.gov.tw/Law/Detail.aspx?nodeID=518&lawid=160> Last accessed 2019/04/18
4. 健康食品安全性評估方法(1999) 衛署食字第 88037803 號
<https://www.fda.gov.tw/TC/newsContent.aspx?id=19958&chk=bc02a081-030e-4029-a8d6-7adb15fb8bd9¶m=pn> Last accessed 2019/04/18
5. 健康食品網頁 <https://www.fda.gov.tw/TC/site.aspx?sid=1507> Last accessed by 2019/04/18
6. 食品安全衛生管理法(2019) 中華民國 108 年 4 月 17 日總統令修正發布
<https://consumer.fda.gov.tw/Law/Detail.aspx?nodeID=518&lawid=292> Last accessed 2019/04/18
7. 健康食品查驗登記審查原則(2017) 中華民國 106 年 7 月 17 日衛授食字第 1061300590 號函修正
<https://consumer.fda.gov.tw/Law/Detail.aspx?nodeID=518&lawid=166> Last



台灣藥物法規
資訊網法規公告



台灣藥品
臨床試驗資訊



FDA
TFDA 藥物
食品安全週報



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

accessed 2019/04/18

8. 食品添加物使用範圍、限量暨規格標準(2018) 中華民國 107 年 6 月 19 日修正發布 <https://consumer.fda.gov.tw/Law/FoodAdditivesList.aspx?nodeID=521#>
Last accessed 2019/04/18
9. 可供食品使用原料彙整一覽表
<https://consumer.fda.gov.tw/Food/Material.aspx?nodeID=160#> Last
accessed 2019/04/18
10. 藥品非臨床試驗優良操作規範(2019) 中華民國 108 年 2 月 26 日 FDA 風字第
1071107643 號 <https://www.fda.gov.tw/tc/siteContent.aspx?sid=10702> Last
accessed by 2019/04/18
11. Organization for Economic Cooperation and Development, OECD
Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4
[https://www.oecd-ilibrary.org/environment/oecd-guidelines-for-the-testing
-of-chemicals-section-4-health-effects_20745788](https://www.oecd-ilibrary.org/environment/oecd-guidelines-for-the-testing-of-chemicals-section-4-health-effects_20745788) Last accessed by
2019/04/18
12. 藥品優良臨床試驗準則
<https://law.moj.gov.tw/LawClass/LawAll.aspx?pcode=L0030056> Last
accessed by 2019/04/18