



台灣藥物法規
資訊網法規公告



台灣藥品
臨床試驗資訊



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

法規導讀：與國際規範協合之健康食品安全評估方法

汪徽五¹

法規演進之背景

「健康食品」可使用一般坊間所謂保健食品或機能性食品之類似成分，但「健康食品」須經過查驗登記，依法規要求，提供安全性及功效性評估報告，驗證其於每日建議攝取量下係安全且具宣稱之功效，並藉由原料品質管控、製程一致性及適當的安定性評估結果，對產品的品質予以嚴格把關，確保核准的保存期限內之產品有效性，始核給健康食品許可證。

「健康食品管理法」於民國 88 年施行後，衛生福利部(下稱衛福部)依據健康食品管理法陸續訂定及公告相關子法^[1]，其中「**健康食品安全性評估方法**」係執行健康食品查驗登記(簡稱健食查登)安全性評估試驗之依據；為使各方對於法規解讀趨於一致、增進審查效率與提升案件品質，除了以 96 年訂定及 106 年 7 月 17 日修正之「健康食品查驗登記審查原則」^[2]輔助說明外，自民國 99 年起召開多次會議討論，確立無毒性作用劑量(No-Observed-Adverse-Effect Level, NOAEL)及安全邊際(Margin of safety, MOS)的定義、增加安全性評估試驗之目的、實驗動物試驗劑量與人體每日建議攝取量間換算、動物飼養試驗之基本規範、安全劑量之認定、進行安全性評估試驗之產品認定等段落及增修試驗操作規範(執行單位與執行人、試驗報告)要求說明，並參酌國際動物試驗規範的演進，納入動物保護 3R 「取代(Replace)、減量(Reduce)及實驗精緻化(Refine)」之理念。

此外，為使安全性評估的試驗方法與執行規範更為明確且周全，並與國際規範[經濟合作暨發展組織(Organization for Economic Cooperation and Development, OECD)化學品測試指引(Guidelines for the Testing of Chemicals)]^[3]協合，參酌國際法規發展及審查實務，明定健康食品執行安全評估試驗及申請查驗登記所需的評估資料、毒性試驗項目及試驗方法規範後，於 109 年 12 月 8 日公告修正「**健康食品安全評估方法**」^[4]。

¹ 財團法人醫藥品查驗中心 諮詢輔導中心



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

健康食品安全評估方法修正重點

本次「『健康食品安全評估方法』修正」自公告日起生效，申請案自公告日起執行之安全性評估試驗，應符合此評估方法要求。若為修正評估方法公告(即 109 年 12 月 8 日)前所執行之試驗，應於修正公告生效日起 2 年內(民國 111 年 12 月 7 日前)提出查驗登記申請，始得適用修正前之公告評估方法。現行修正之健康食品安全評估方法是依據「健康食品管理法」(第 3 條第 2 項規定)所訂定，旨在使健康食品安全評估的試驗方法與執行相關規範更為明確且周全，並與國際規範協合。本次修法重點如下：

1. 健康食品安全評估試驗應符合衛福部食品藥物管理署訂定公告之「非臨床試驗優良操作規範」^[5]，或其他經主管機關認可國際組織或國家公告之優良實驗室操作 (Good Laboratory Practice, GLP)，且試驗執行前須事先經過執行單位之「實驗動物照護及使用委員會或小組 (Institutional Animal Care and Use Committee, IACUC)」審查通過，始得為之。
2. 增訂實驗執行單位及執行人的相關規範，試驗主持人應具備食品安全或毒理學相關之專業背景與經驗；修訂實驗方法，包括試驗物質給予途徑可採以口胃管餵食或混加受試產品於動物飼料或飲水中；劑量範圍避免受試產品之每日總飲食量佔比大於 5% w/w，導致實驗動物之營養不良；及依不同安全評估分類及時程提供合宜的組織病理檢驗結果等相關規範。
3. 合併並刪除非必要試驗(口服急毒性試驗)，增修訂致畸胎試驗及繁殖試驗整合設計，以減少不必要之動物使用，落實實驗動物減量。
4. 為與國際法規協合，除該評估方法建議的試驗方法外，經提出合理說明，亦可採用「經濟合作暨發展組織化學品測試指引」之最新方法執行試驗。

健康食品安全評估分類及評估項目

原評估方法已依食用目的、方式、製造加工方法、製程、最終產品形式及攝取量等因素，將健康食品之安全性分為四類，本次健康食品安全評估方法修正將各類之安全評估分類及評估項目再次明述如下：

(一) 第一類，指下列二種情形之一者，得免執行安全評估試驗：



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

1. 產品之原料為傳統食用且以通常加工食品形式供食者。
2. 產品或其原料具有完整之毒理學安全評估學術文獻報告及長期供食用之紀錄，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。

(二) 第二類，指產品之原料為傳統食用，但產品或原料非以通常加工製備者，其應檢具下列項目之安全評估試驗資料：

1. 基因毒性試驗、
2. 28 天餵食毒性試驗。

(三) 第三類，指產品之原料非屬傳統食用者，其應檢具下列項目之安全評估試驗資料：

1. 基因毒性試驗、
2. 90 天餵食毒性試驗、
3. 致畸胎試驗。

(四) 第四類，指產品之原料非屬傳統食用且含有致癌物之類似物者，其應檢具下列項目之安全評估試驗資料：

1. 基因毒性試驗、
2. 90 天餵食毒性試驗、
3. 致畸胎試驗、
4. 致癌性試驗、
5. 繁殖試驗。

除補增敘述之外，亦於評估方法中強調健康食品安全評估試驗應以「分層試驗法」(Tiered Approach)之概念進行，依所屬安全評估分類依序執行所需之毒性試驗，由體外(*in vitro*)基因毒性試驗開始執行，並檢視試驗結果，評估後續試驗執行活體動物的必要性。若微生物基因突變分析、體外哺乳類細胞基因毒性分析結果已確認受試產品基因毒性為陽性，則該產品不建議為健康食品，亦無須再進行動物實驗。

執行安全性試驗之前，申請者得檢附「各原料成分配方、學名、部位、含量」、「製程(包含萃取所使用之溶劑及濃縮倍數之說明)」、「人體每日建議攝食量」、「保健功效成分(原料)」、「產品原料規格書」、「食用目的、方式」、「最終產品型式」等相關資料，預先向主管機關函詢產品之安全評估分類，以避免因錯誤之安全評估分類造成不必要的動物犧牲。惟最終安全評估分類判定，仍須於查驗登記申請時，由健康食品審議小組就產



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

品各項特性及申請資料進行整體評估。關於健康食品安全性試驗品質之審查重點如下：

1. 執行安全試驗計畫之主持人應有相關學經歷之專長與執行動物試驗經驗者。
2. 動物試驗應有「實驗動物照護及使用委員會或小組」同意書，並定期受農委會查核，確認所執行之試驗符合動物照護之原則。
3. 執行健康食品查驗登記案件審查時，試驗單位不論是否已通過 GLP 認證，皆應詳細記錄試驗數據並確認報告之完整度；試驗單位在取得 GLP 認證前，可採自我宣告 GLP 符合性，再漸進式進行軟硬體之資源建置，以利後續通過 GLP 認證。
4. 建議執行安全評估分類為第三類者之試驗，應通過 GLP 認證。

於健食食品查登案件中，安全評估分類為第一類者，多為食用歷史已久的傳統食品。此外，第二軌健康食品之食品原料魚油及紅麴，係經評估過可改列安全性第一類的食品原料，惟除必要的加工助劑或賦形劑外，應屬單一配方，並訂有每日攝食量上限；而安全評估分類為第二類產品之原料成分，多為萃取物或自行篩選之菌株，做成錠狀或膠囊劑型食用，於建議攝取量下的安全性仍無法由食用歷史評估者。至於非傳統食用之原料則歸屬為第三類，已知之食品原料有牛樟芝、蛹蟲草、冬蟲夏草菌絲體、金線蓮、龍眼荳及甘蔗原素(policosanol)等非傳統食材，或具有安全性疑慮提升分類，須有較多且長期的試驗評估其安全性；安全性第四類的產品，目前則無相關案例。統計至 110 年 3 月 23 日止，我國已有 402 件產品取得健康食品許可證^[6]，其中安全性一類者為最多，達五成以上，安全性二類者次之，安全性三類者較少，四類者為 0 件。

「替代、減量、精緻化」之 3R 原則

本次健康食品安全評估方法修正已納入「得依 OECD 化學品測試規範之方法辦理，並優先採用國際已認可之非活體試驗方法，如無非活體試驗方法可替代，應優先採用國際認可之減量、減低痛苦或縮短時程之活體試驗方法。」與國際接軌，亦更加落實我國動物保護法動物科學應用 3R 之原則。

實驗動物操作及動物的使用之 3R 精神「替代、減量及精緻化」已成為動物實驗研究之基本原則，進行動物實驗時必須尊重生命，並以同理心對待所有實驗動物。當依據安全評估分類必要進行動物試驗時，試驗單位應依據「動物保護法」規定設置「實驗動物照護及使用委員會或小組」確實審核，並確認實驗室所進行之動物實驗狀況及動物飼



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

養情形。若非安全評估分類必要執行之動物試驗，試驗單位欲進一步確認安全性時，則宜以非活體之替代方案進行。

健康食品安全評估方法中，試驗須使用動物的項目、相對應國際法規規範及因應 3R 原則請參閱本文表一，其包含動物體內基因毒性分析、28 天餵食毒性試驗、90 天餵食毒性試驗、致畸胎試驗(出生前發育毒性)、致癌性試驗、繁殖試驗及口服急毒性試驗。由於生物動力學(biokinetics)、代謝(metabolism)和標靶器官系統毒性(肝臟、腎臟、中樞神經系統、內分泌系統等)需在活體動物中獲得資訊，且體外系統無法獲得「無毒性作用劑量(NOEL)」等因素，目前國際上尚無規範提出動物毒性試驗可行之替代方案，僅能針對試驗動物減量或合併長期試驗設計等議題先行著手，倘日後國際法規有更新者，得從其更新。

表一、健康食品安全評估方法動物試驗之 3R 原則及對應 OECD 之規範說明

健康食品安全評估方法 試驗項目	3R 原則	OECD 之規範說明
動物體內基因毒性分析	安全性第二類以上產品皆須執行，以確認無基因毒性。 以體外測試評估有基因毒性者，應停止後續產品研發試驗。	OECD 474 (2016) 可先行以 OECD 487 (2016)體外測試替代
28 天餵食毒性試驗	安全性第二類產品須執行，以確認無毒性作用劑量。	OECD 407 (2008) 目前尚無替代方法。
90 天餵食毒性試驗	安全性第三類以上產品皆須執行，以確認無毒性作用劑量。	OECD 408 (2018) 目前尚無替代方法。
致畸胎試驗 (出生前發育毒性)	安全性第三類以上產品皆須執行，以確認無毒性作用劑量。	OECD 414 (2018) 目前尚無替代方法。
致癌性試驗	安全性第四類產品須執行。	OECD 451 (2018) 目前尚無替代方法。
繁殖試驗	安全性第四類產品須執行。 可將致畸胎及繁殖試驗整合成單一試驗。	OECD 422 (2016) 目前尚無替代方法。
口服急毒性試驗	健康食品安全評估方法修正後已刪除口服急毒性試驗。 28 天或 90 天餵食毒性試驗結果可替代支持口服急毒性。	OECD 420 (2002) OECD 423 (2002) OECD 425 (2008)



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

結語

本次「『健康食品安全評估方法』修正」，明定健康食品執行安全性評估試驗及申請查驗登記所需的評估資料、毒性試驗項目及方法規範；旨在使健康食品安全評估的試驗方法與執行規範更為明確且周全，並與國際規範協合。本次公告修訂安全評估分類及但書條款；試驗執行參照國際 OECD 試驗規範，並增修訂遵循 GLP 規範、事前 IACUC 審核、實驗執行單位與執行人資格等相關規範。增修訂下列試驗項目與方法相關細項：1) 修訂基因毒性試驗之試驗濃度範圍；2) 增修訂 28 天及 90 天餵食毒性試驗之劑量範圍與檢驗項目；及 3) 增修訂致畸胎試驗及繁殖試驗整合設計，減少不必要之動物使用，並刪除口服急毒性試驗。

國家衛生研究院國家環境醫學研究所之國家環境毒物研究中心建立有「非動物替代方法資訊網」^[7]，提供國際非動物性替代方法的知識轉譯，以及最新資訊交流與分享，並提供專業知識與技術的網路講座、分析工具與資料庫等，可為執行替代方法之參考；而動物試驗替代方法涉及研發、確效和後續法制化，此過程須藉由多方部會與產官學研界凝聚共識並整合資源。期許未來可規劃構建國內動物實驗替代研發推廣共識平台，以利後續健康食品及食品原料之安全評估研擬動物替代方案，在保護動物的同時亦保障消費者的食用安全。

參考文獻

1. 衛福部食藥署首頁>業務專區>食品>食品查驗登記管理>健康食品>法規公告
<https://www.fda.gov.tw/TC/siteList.aspx?sid=1758>
2. 健康食品查驗登記審查原則 (衛授食字第 1061300590 號函修正)。
<https://consumer.fda.gov.tw/Law/Detail.aspx?nodeID=518&lawid=166>
3. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals
https://www.oecd-ilibrary.org/environment/oecd-guidelines-for-the-testing-of-chemicals-section-4-health-effects_20745788
4. 修正「健康食品安全評估方法」(衛授食字第 1091303211 號)。
<https://www.mohw.gov.tw/cp-16-57095-1.html> ;
<https://www.fda.gov.tw/TC/newsContent.aspx?cid=3&id=26597>
5. 非臨床試驗優良操作規範 (衛生福利部食品藥物管理署 中華民國一〇八年二月二



十六日)

<https://www.rootlaw.com.tw/Attach/L-Doc/A040170041001800-1080226-1000-001.pdf>

6. 衛生福利部審核通過之健康食品資料查詢

<https://consumer.fda.gov.tw/Food/InfoHealthFood.aspx?nodeID=162>

7. 非動物替代方法資訊網 <http://nehrc.nhri.org.tw/taat/index.php>