

# 保健食品研發與產業化— 保健食品原料之選擇與 功效評估

撰文/潘子明

## 食品、藥品、保健食品與健康食品分不清？專家解釋給您聽

一般食品的攝取，可從中獲取各類營養素，並滿足色、香、味、形等感官需求。藥品則為病人所服用，達到治療疾病的目的。保健食品或稱機能性食品則為第三態（或稱亞健康態）人體所設計，不僅滿足人體對食品營養和感官的需求，更重要的是其將作用於人體第三態，促使機體向健康態轉化，達到增進健康的目的。此外，尚有屬於特殊營養食品之特定疾病配方食品，其係供病人食用之食品，可提供特定疾病病人之營養需求，須在醫師、藥師或營養師指導下食用。

如前所述，食品是提供人們營養素之產品及其原料。而保健食品或機能性食品則是食品中具有促進健康功效之食品。保健食品如果通過衛生福利部安全性、功效性與安定性審查，符合健康食品相關規範，核准給予健康食品字號之產品，則可成為健康食品。也就是說保健食品中，符合相關規範、取得衛生福利部認證者才能稱為健康食品。

經過政府認證之保健食品，各國有不同稱呼，在日本稱為特定保健用食品 (food for specific health use, FOSHU)，在中國大陸稱為保健食品 (functional food)，在我國稱為健康食品 (health food)。此種通過政府認證之保健食品，常在包裝上加上特殊標

示，以利於與一般未經認證保健食品分辨。(圖一)將日本的特定保健用食品、中國大陸的保健食品與我國的健康食品加以列示。中國大陸的圖幟如藍色的帽子，俗稱為藍帽子；臺灣的圖幟像綠色的小人，常被稱為小綠人。

## 保健食品之原料選擇

### 保健食品需具有功效成分或指標成分

臺灣的健康食品申請時必須說明保健功效成分，如保健功效很明確是由某種（或某些）成分所表現，此成分或此些成分稱為功效成分；如健康食品之保健功效無法確認係由某確定成分所呈現，然保健功效評估已確認有此功效，為方便品質管制，以健康食品中可能是具保健功效之成分定為指標性成分。通過健康食品認證之產品約四百多種，衛生福利部食品藥物管理署會針對上市之產品加以抽驗，確保在產品有效期限內，其功效成分或指標成分，仍在標示量以上。所以採購經國家認證的健康食品，是你選擇保健食品時最明智的決定。

臺灣通過認證健康食品十種最重要之功能性成分或指標性成分，依由高而低之次序為紅麴生成之莫那可林 (monacolin K)、魚油之二十碳五烯酸 (eicosapentaenoic acid, EPA) 與二十二



圖一 日本特定保健用食品、中國大陸保健食品與我國健康食品之認證標章

碳六烯酸 (docosahexaenoic acid, DHA)、β-葡聚糖 (glucan)、菊粉 (inulin)、兒茶酸 (catechin)、寡糖 (oligosaccharides)、抗性麥芽糊精 (resistant maltodextrin)、胺基酸 (amino acids)、中鏈脂肪酸 (medium fatty acids) 及多醣類 (polysaccharides)。

功效成分或有效成分一般係由動物、植物或微生物而來，所以在決定保健食品原料時，常在三種生物中選擇。由微生物類取得者有綠藻、藍綠藻或螺旋藻、乳酸菌、酵母菌（健素糖或酵母片）、紅麴、靈芝類、香菇類。而植物類原料則有人參、刺五加、大蒜、麥草、銀杏葉、杜仲茶、花粉、桑葚、棗子、酪梨油、山白竹。由動物類來源者有雞精、燕窩製品、蜂王漿（乳）、牡蠣抽出物、鯊魚軟骨、魚油、魚精、卵黃油等。此外可能由兩種以上生物得到的成分，如膳食纖維、寡糖、幾丁質、蛋白質及胜肽 (peptide)、必需胺基酸、酵素產品、必需脂肪酸、DHA、EPA、卵磷脂、核酸、維生素類、β-胡蘿蔔素、礦物質等。

### 微生物發酵在保健食品產業的關鍵技術

以微生物生產保健食品，亦即利用微生物發酵以產生功效成分，具有下列五大優點：1. 微生物生長迅速，可於短時間生產大量產品。微生物之質量倍增時間 (doubling time) 一般為幾十分鐘至

幾小時，比植物的幾十天或動物的幾個月來得短，也由於生產期短，可降低生產成本。2. 菌株改良容易，微生物以傳統育種方法，如紫外線 (ultra-violet, UV) 照射、變異誘起劑如 nitrogen mustard (NTG) 或 ethyl methyl sulfonate (EMS) 處理，極容易育得優良菌株，比動、植物之育種容易執行，故可於短時間獲得優良菌株。以紅麴為例，經傳統變異處理，具活性代謝物產量可增加百倍至千倍。3. 微生物可利用其生長之最適化培養條件，控制代謝物種類及數量。如使用反應曲面法 (response surface methodology, RSM) 在短時間內可探討出對某種具生理活性成分之最適培養條件。4. 微生物即可立體生產，於固定土地上生產多量產品。如將培養容器（發酵罐）之攪拌、通氣條件加以調整，微生物可立體培養。植物工場雖已開始用於有機蔬菜之生產，目前問題是成本太高。5. 微生物發酵係於密閉之發酵槽內進行，可控制溫度、酸鹼度、通氣量等，不受氣候影響。發酵條件控制已全面自動化，可節省人力。由於微生物生長不受氣候影響，可穩定提供保健食品原料。臺灣在發酵技術上佔領先地位，曾經是世界上最大味精生產國，目前在保健食品發酵生產技術上，仍是領頭羊，曾替其他國家代工發酵生產乳酸菌粉。

## 我國健康食品的保健功效如何驗證？

### (一) 試驗設計

由文獻蒐尋所得具有擬開發保健功效(如調節血糖)之可能原料,可能有八或十種,如何篩選其中最適合原料,因以動物試驗確認保健功效不但時間冗長,而且成本也太高,故不會將所有可能原料全部進行動物試驗,細胞試驗之細胞種類需與保健功效有關,實驗結果才會是正確的。如做不易形成體脂肪細胞篩選試驗時,常採用 3T3-L1 前脂肪細胞與測試原料共培養,再進行前脂肪細胞之油紅 O 染色 (oil red O stain),堆積於細胞內之油滴會被染成紅色,紅色油滴越少表示該原料不易形成體脂肪之效果越好,可進一步進行動物或人體試驗以確認其不易形成體脂肪之功效。

進行動物試驗,必須有模式鼠才可進行,如調節血脂之實驗,可在飼料中添加 0.2% 之膽固醇,以誘導高膽固醇之模式鼠。調節血糖之實驗,則可使用 streptozotocin (STZ) 及 alloxan 兩類化學藥劑,這兩種都是會對胰臟  $\beta$  細胞產生不可逆的毒性,藉此破壞胰臟  $\beta$  細胞,使胰島素分泌下降,進而血糖濃度上升,因此在型態上與人類因先天基因缺陷的第 1a 型糖尿病、自體免疫破壞胰臟  $\beta$  細胞而造成的第 1b 型糖尿病均極接近,可做為高血糖之模式鼠。高血壓則常使用京都種自發性高血壓模式鼠 (spontaneously hypertension rat, SHR)。

動物實驗之組數一般分為六組:(1) 控制組:完全沒有處理之組別,用來作為對照用;(2) 模式組:如高脂、高血糖、高血壓、阿茲海默症鼠;(3) 正控制組:模式鼠以已通過健康食品認證或有功效作用之藥物處理鼠;(4) 模式鼠以低劑量處理組:一般以 0.5 倍劑量處理模式鼠;(5) 模式鼠以中劑量處理組:以 1.0 倍劑量處理模式鼠;(6) 模式鼠以高劑量處理組:一般以 2.0 或 5.0 倍劑量處理模式鼠。模式組需驗證已達模式高血壓、高血糖、高血壓、阿茲海默症之預計目標,否則此次實驗數據不被採用。正控

制組用以驗證已達改善高血脂、高血糖、高血壓、阿茲海默症等之預計目標,如未達預計目標,表示實驗有問題,此次實驗亦不被採用。衛生福利部健康食品功效評估方法希望有低於一倍劑量、一倍劑量與高於一倍劑量等三個不同劑量組。此三組之實驗結果可以觀察是否有劑量關係。每組之實驗動物至少為八隻,必須附動物購入之原始文件以為證明。

### (二) 保健功效不可隨意說

衛生福利部公告之健康食品功效評估方法共有十三項,分別為:(1) 調節血脂功能評估方法;(2) 骨質保健功效評估方法 (2013 新修訂);(3) 免疫調節功能評估方法;(4) 胃腸功能改善評估方法;(5) 牙齒保健功能評估方法;(6) 調節血糖功能評估方法;(7) 護肝保健功效評估方法 (2016 新修訂);(8) 抗疲勞功能評估方法;(9) 延緩衰老保健功效評估方法 (2015 年新修訂);(10) 促進鐵吸收功能評估方法;(11) 輔助調節血壓功能評估方法;(12) 不易形成體脂肪保健功效評估方法 (2013 年新修訂) 與 (13) 輔助調整過敏體質功能評估方法。其詳細規定可參考網站:<http://www.fda.gov.tw/TC/siteList.aspx?sid=1760>。十三種功效評估方法中已有四種經過修改,在評估方法名稱中稱為功效評估方法,以別於其他九種未經修改之評估方法(仍稱為功能評估方法)。

### (三) 經典的劑量換算表

健康食品功效評估試驗餵食劑量之計算,以前係以美國 FDA 網站之公式計算(網址:<http://www.fda.gov/cder/cancer/animalframe.htm>),可惜該網頁已被撤除,原網頁圖示如圖二所示:

目前最方便使用之劑量換算表如表一。查詢時,參考動物選 A 組(例如成人),實驗動物選 B 組,交叉格中數字即為應乘之以之倍數。例如 60 公斤人的劑量 (g/kg),如要換算成小鼠之劑量須乘以 9.01 倍,如要換算成大鼠之劑量須乘以 6.25 倍。所以要乘以 9.01 或 6.25,乃因小鼠與大鼠之體積較人體為小,其單位體積之表面積約為人體之 9.01 或

U. S. Food and Drug Administration • Center for Drug Evaluation and Research

Food and Drug Administration  
Center for Drug Evaluation and Research

## Oncology Tools

1.) Select Dosage Units: mg/kg  mg/m<sup>2</sup>

2.) Enter Dosage value:

3.) If you wish to modify the default values for **Human** weight and/or height, enter the desired changes below:

Enter weight  in:  
kilograms:  pounds:

Enter height  in:  
centimeters:  inches:

4.) If you wish to modify the default weights (in kilograms) for animal species shown to the right and below, enter desired weight below:

Mouse:  Rabbit:   
Hamster:  Cat:   
Rat:  Monkey:   
Guinea Pig:  Dog:


Please note that for regulatory submissions the FDA recommends the following conversion factors: Mouse = 3, Hamster = 4.1, Rat = 6, Guinea Pig = 7.7. (based on Cancer Chemother Repts 50(4):219(1966)) Multiply the conversion factor by the animal dose in mg/kg to obtain the dose in mg/m<sup>2</sup> for human dose equivalent. When both height and weight are known, human body surface area is calculated using Boyd's Formula of Body Surface Area (Boyd E. The growth of the surface area of the human body. University of Minnesota Press, 1935). Calculations with weight alone (no height) are less accurate. All values are estimates and values above 2.25 m<sup>2</sup> are not considered accurate.

Species	Weight, kg	Est.Total Dose, mg	Dose in mg/kg	Dose in mg/m <sup>2</sup>	Est. BSA,m <sup>2</sup>
Human	65.00	9.60	0.14	5.45	1.762
Mouse	0.02	0.04	1.81	5.45	0.007
Hamster	0.10	0.11	1.06	5.45	0.019
Rat	0.15	0.14	0.92	5.45	0.025
Guinea Pig	1.00	0.48	0.48	5.45	0.089
Rabbit	2.00	0.86	0.43	5.45	0.159
Cat	2.50	1.07	0.43	5.45	0.197
Monkey	3.00	1.34	0.45	5.45	0.245
Dog	8.00	2.44	0.31	5.45	0.448

Approved Oncology Drugs    Disease Summaries    Regulatory Tools    Oncology Reference Tools  
Patient Liaison Program    Additional Resources    Oncology Tools Home    CDER Home

圖二 以前係以美國 FDA 網站之健康食品功效評估試驗餵食劑量之公式計算

表一 劑量換算表



換算係數		A組動物或成人						
		小鼠 20g	大鼠 0.2kg	豚鼠 0.4kg	兔 1.5kg	貓 2kg	犬 12kg	成人 60kg
B 組 動 物 或 成 人	小鼠 20g	1.00	1.60	1.60	2.70	3.20	4.80	<b>9.01</b>
	大鼠 0.2kg	0.70	1.00	1.14	1.88	2.30	3.60	<b>6.25</b>
	豚鼠 0.4kg	0.61	0.87	1.00	1.65	2.05	3.00	<b>5.55</b>
	兔 1.5kg	0.37	0.52	0.60	1.00	1.23	1.76	<b>2.30</b>
	貓 2kg	0.30	0.42	0.48	0.81	1.00	1.44	<b>2.70</b>
	犬 12kg	0.21	0.28	0.34	0.56	0.68	1.00	<b>1.88</b>
	成人 60kg	0.11	0.16	0.18	0.304	0.371	0.531	<b>1.00</b>

製表：社團法人台灣國際生命科學會 (International Life Sciences Institute Taiwan, ILSI Taiwan) 

6.25 倍，因表面積大其代謝較為旺盛，故單位重量之攝食量應為 9.01 或 6.25 倍。

例如 60 kg 成人建議攝取量每天 1 g，則大鼠每公斤體重攝取劑量 =  $1 \div 60 \times 6.25 = 0.104 \text{ g/kg}$  體重；而小鼠每公斤體重攝取劑量 =  $1 \div 60 \times 9.01 = 0.150 \text{ g/kg}$  體重。

至於動物實驗時間按評估方法規定，動物實驗進行時間至少需 4 星期以上，而人體實驗至少需進行 2 星期以上。而動物數量與品質評估方法則規定，所使用的實驗動物以哺乳類動物為原則；動物隻數每組至少為 8 隻，小白鼠隻數每組至少為 10 隻，實驗動物必須來自各大實驗動物中心。評估方法亦規定人體試驗每組人數至少為 8 人，且必須有控制組。人體實驗必須由大學食品、營養、醫藥等相關研究所、研究機構、醫學中心執行，需有醫師參與，並遵循衛生單位對人體實驗有關之相關規定。

動物試驗需申請動物試驗許可證，一般由各研究單位組成之實驗動物管理與使用委員會審查後核發，而人體試驗則需通過人體研究倫理審查委員會 (Institutional Review Board, IRB) 之審查，才能進行動物試驗或人體試驗。一般在投稿時之動物試驗方法，最好能加上類似以下的敘述，將有利於審查委員之論文審查：

The protocol complied with guidelines described in the Animal Protection Law, amended on June 29, 2016; Hua-Zong-(1)-Yi-Tzi-10500042801. The animal study was approved by Institutional Animal Care and Use Committee (IACUC) of National Taiwan University (Permit Number: 102-EL-100-NTU).

實驗數據之統計分析：實驗數據經統計變異數分析 (Analysis of variance ANOVA) 測試各實驗組間是否有差異，若有差異再以鄧肯氏多變試驗 (Duncan's multiple range test) 作進一步分析，以決定各實驗組在 95% 可信度內是否有差異。所有實驗之原始數據應完整保留，以備查詢。

由於健康食品不宜添加太多量之精緻糖，

衛生福利部於 2017 年 7 月 17 日以衛授食字第 1061300590 號函修正健康食品查驗登記審查原則，規定業者申請健康食品之配方，宜儘量符合少油、少糖及少鹽的飲食原則。健康食品送審時，依其每日建議攝取量，如額外添加糖逾 25 克，不得申請為健康食品。健康食品的每日建議攝取量，如額外添加糖在 17 克以上，應加註熱量警語如下：本品依每日建議攝取量○○公克 / 毫升，所含外加精緻糖量達○○公克，請注意熱量攝取等類似等同詞句。

### 「萃取純化精製步驟」影響產品申請健康食品之安全等級

由於產品萃取純化精製時會將溶劑等殘留於最終產品中，故衛生福利部在健康食品安全性評估辦法中，將安全等級分為四大類，每一種類均詳細列示應進行之安全評估項目。健康食品之安全性評估類別之分類，主要係針對以往長期食用之安全性作考量，考慮因素包括：食用目的、食用方式、製造加工方法、製造加工流程、最終產品形式、最終產品攝食量與其他足以影響長期食用安全性之因素。

健康食品安全分類第一類產品之原料為傳統食用，且以通常加工食品形式供應者或產品具有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供之學術文獻報告完全相符者。第二類為產品之原料為傳統食用而非以通常加工食品形式供應者。例如靈芝為傳統食用原料，如培養後直接磨粉製成膠囊，則為安全等級的第一類，但如經溶劑萃取使活性成分濃度較高，因萃取步驟並非通常加工食品形式，故被分類為安全等級之第二類。第三類則係指產品之原料非屬傳統食用者，如具有降膽固醇功效之甘蔗原素，其係由甘蔗皮萃取而得。甘蔗皮並非屬傳統食用者，故被分類為第三類。第四類則指產品之原料非屬傳統食用且含有致癌物之類似物者。第一類如果產品已具有完整之毒理學安全性學術文獻報告及曾供食用之紀錄，或其原料、組成成分及製造過程與所提具之學術文獻報告完全相符，得免提毒性測試

表二 申請健康食品常見之安全性評估分類

微生物類	植物類	動物類	其他
靈芝產品 1、2	人參 1、2	魚油 1、2、3	維生素 1
冬蟲夏草 1、2	花粉 1	雞精 1	膳食纖維 1、2
酵母菌 1、2	草藥茶 1、2、3	動物臟器 1、2	卵磷脂 1、2
乳酸菌 1、2	麥草製品 1、2	蜂王乳(漿) 1	寡糖類 1、2
雙歧桿菌 1、2	苜蓿製品 1、2	蜂膠 2、3	幾丁質 1、2
綠藻 1	大蒜製品 1、2	鯊魚軟骨 1、2	
螺旋藻 1	刺五加 1、2	魚蛋白 1、2	
紅麴產品 1、2	月見草油 2	免疫奶粉 2	
香菇產品 1、2	酪梨油 1、2		

(製表：社團法人台灣國際生命科學會 (International Life Sciences Institute Taiwan, ILSI Taiwan))



資料。第二類產品之原料，應檢具下列項目之毒性測試資料：基因毒性試驗與 28 天餵食毒性試驗之數據。第三類產品之原料，應檢具下列項目之毒性測試資料：基因毒性試驗、90 天餵食毒性試驗與致畸試驗數據。第四類產品之原料應檢具下列項目之毒性測試資料：基因毒性試驗、90 天餵食毒性試驗、致畸試驗、慢性毒性試驗 / 致癌性試驗與繁殖試驗之數據。

目前通過健康食品認證之四百多種產品中，並無安全分類第四類者，因含有致癌物之類似物者實不適合當作保健食品原料，而須進行之安全評估項目繁多，所費不貲，實不必自己拿石頭砸自己的腳。第三類健康食品項目為個位數，數目不多。第二類者約二十種，其餘皆為第一類，其安全性高，成本也

較低廉，因為只需進行功效評估而免進行安全評估。

至於哪類原料會被歸為第一類，哪些歸為第二或第三類，係由健康食品審議小組委員決定。表二為將通過健康食品之原料與依據上述原則整理出來的大致分類表，可供各位參考。

衛生福利部為使保健食品市場能做到良幣驅除劣幣，訂定健康食品管理法，嚴格規範須符合健康食品管理法之保健食品，才能稱為健康食品並依規定宣稱保健功效。每年均執行市場健康食品之抽驗計畫，期使市售之健康食品均能符合健康食品管理法之規範。民眾如要採購保健食品，強烈建議購買國家掛保證有小綠人標示之健康食品。

AgBIO

潘子明 國立臺灣大學 生化科技學系 名譽教授

本文轉載自《ILSI Taiwan》，原文為〈2019春節特刊《保健食品研發與產業化》系列之一：保健食品原料之選擇與功效評估、系列之二：發酵製程之擴大規模〉