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

【ILSI Taiwan 專欄特刊作家】

潘子明 教授

國立臺灣大學 農業化學研究所博士，現任國立臺灣大學生化科技學系名譽教授。專長領域為微生物學、發酵化學、保健食品等。發表學術論文 600 餘篇，研究成果多次榮登國際著名期刊，曾榮獲 2012 年當年美國食品科技學會 (Institute of Food Technologists；IFT) 之唯一東亞地區會士 (Fellow)。是微生物權威，更擁有「紅麴教父」的美名。

隨著生活品質提昇、健康意識抬頭以及台灣將邁入超高齡社會，保健食品日益受到消費者所青睞。本期隆重登出潘子明教授撰寫「保健食品研發與產業化」系列特刊，收錄內容除讓讀者了解保健食品原料是如何選擇與其功效評估外，並針對發酵產品的製程技術作一詳細介紹，最後帶您用不同角度思考產品應如何研發與銷售。

傻傻分不清？專家解釋給您聽

食品、藥品與保健食品

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。

食品、保健食品與健康食品

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；台灣的圖幟像綠色的小人，常被稱為小綠人。

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。

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

台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。

台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) 與二十二碳六烯酸 (docosahexaenoic acid, DHA)、ß- 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：(一) 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。(二) 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。(三) 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。(四) 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。(五) 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。台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？

看完再動手！這樣做試驗設計

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 β 細胞產生不可逆的毒性，藉此破壞胰臟 β 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 β 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脂、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。

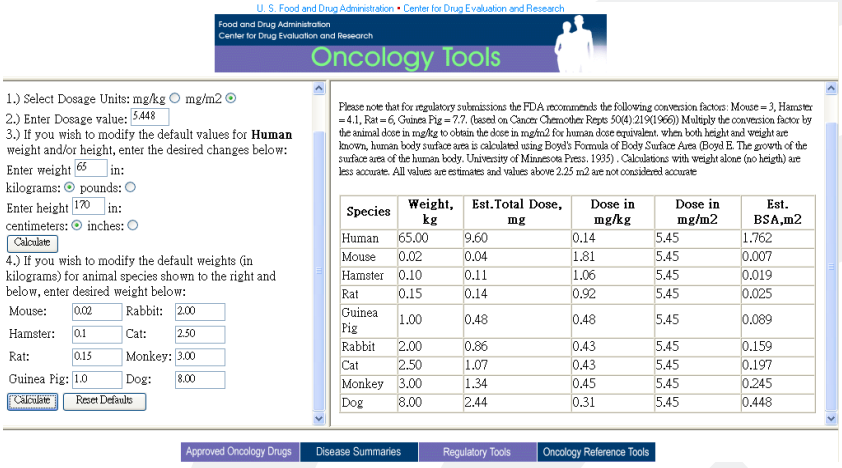
保健功效不可隨意說

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）。

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，原網頁圖示如下所示：



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/m2 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 heigth) are less accurate. All values are estimates and values above 2.25 m2 are not considered accurate

Species	Weight, kg	Est.Total Dose, mg	Dose in mg/kg	Dose in mg/m2	Est. BSA,m2
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

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。

目前最方便使用之劑量換算表如下表一。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 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。

表一　實驗動物與人體每公斤體重劑量換算係數表。

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	9.01
	大鼠 0.2kg	0.70	1.00	1.14	1.88	2.30	3.60	6.25
	豚鼠 0.4kg	0.61	0.87	1.00	1.65	2.05	3.00	5.55
	兔 1.5kg	0.37	0.52	0.60	1.00	1.23	1.76	2.30
	貓 2kg	0.30	0.42	0.48	0.81	1.00	1.44	2.70
	犬 12kg	0.21	0.28	0.34	0.56	0.68	1.00	1.88
	成人 60kg	0.11	0.16	0.18	0.304	0.371	0.531	1.00

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

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 ÷ 60 × 6.25 ＝ 0.104 g/kg 體重；而小鼠每公斤體重攝取劑量＝1 ÷ 60 × 9.01 ＝ 0.150 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，動物：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。

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。

系列之二 ：發酵製程之擴大規模

發酵製程之命脈—微生物菌株

如系列一所述，微生物是保健食品活性成分生產的良好生物，如要以微生物生產保健食品 (即一般所謂的發酵生產)，當然最重要的是微生物菌株。在此先對微生物的命名、微生物的來源與微生物的菌種改良方法加以介紹。

所有生物之命名均採所謂的二名法，即屬名加種名，例如 海鮮類食品最容易發生的食物中毒係由腸炎弧菌所引起，腸炎弧菌拉丁名為 *Vibrio parahaemolyticus* 其中 *Vibrio* 為屬名，而 *parahaemolyticus* 則為種名，屬名類似於人名的姓，種名則類似於人名的名。屬名種名相同者有如姓與名相同者，仍無法確認為何人，需有身分證字號才能確認。微生物需屬名、種名與菌株編號齊全，才能確認是那株菌，如同姓、名與身分證字號齊全才能確認是那個人。

自然界到處有微生物，而欲用於保健食品領域的微生物，常由食品、水域、動物體內或植物外表分離而得。以目前最熱門的乳酸菌為例，其可由乳製品如市售發酵乳、乳酪；市售植物發酵製品如泡菜、福菜；甚至嬰兒糞便、人體腸道中分離而得。收集菌株越多，由其中篩選得到優良菌株之機會也越多。

菌株經過傳統變異或基因改造均可得到變異株或基因改造微生物，然而目前一般民眾對基因改造微生物接受度不高，建議先考慮以傳統變異方法獲得變異株。將原分離菌株與變異株均加以篩選，以獲得保健食品活性成分之優良生產菌株。傳統變異法有物理方法的紫外線或 X 射線照射法；以及以變異誘起劑如 nitrogen mustard (NTG) 或 ethyl methyl sulfonate (EMS) 處理的化學方法，上述方法均極容易誘得優良變異菌株。

使用為發酵之菌株，必須進行菌株鑑定，並保存於國際上專業的菌株保存中心。雖然菌株本身不能申請專利，為避免被仿冒使用，在寄存於菌株保存中心取得菌株編號後，一定要申請包括菌株名稱之生產方法專利。

固態發酵與液態發酵

發酵依發酵基質型態之不同可分為固態發酵與液態發酵，液態發酵較容易控制發酵條件，是產業化發酵生產之第一選擇。然而某些發酵產物 (即保健食品之活性成分) 在液態培養時不易產生，或產量不高，則會採用固態培養。固態培養時發酵條件 (如溫度、通氣量等) 不易控制，故一般固態發酵槽之體積不會太大。例如以紅麴菌生產莫那可林 (monacolin) K，在大陸仍以 500 毫升三角瓶進行固態培養 (圖一)，而生產紅麴色素則以固態培養床進行大規模之開放式發酵培養 (圖二)。在台灣已可用 2 噸或 5 噸之密閉式發酵槽生產紅麴保健活性成分 (圖三)。

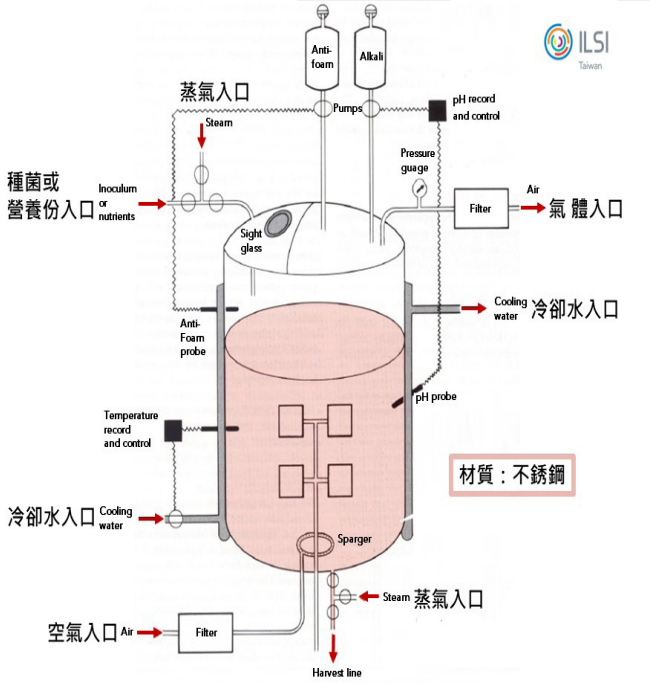
圖一 以三角瓶進行固態培養生產功能麴 (含降膽固醇成分莫那可林 K)。

圖二 以固態培養床進行大規模之開放式發酵培養生產色素麴。

圖三 以密閉式發酵槽生產紅麴保健活性成分。

一窺「液態發酵槽」結構之門道

產業化液態發酵生產係利用發酵槽來進行，由於發酵槽槽體非常大，比如燕京啤酒廠之啤酒發酵槽可高達約十層樓高，為使好氣性菌體能充分生長常需進行通氣與攪拌。圖四為典型液態發酵槽之結構圖。由於槽體為密閉式，微生物之營養分（發酵基質）由上方管柱進入槽體，為使槽體內（包括槽體與發酵基質）達到無菌狀態，鍋爐產生之蒸氣由發酵槽上方通入槽內，進行滅菌作業，滅完菌後可以冷水由冷卻水進口進入槽體外之夾層 (jacket) 進行培養基之冷卻。待培養基冷卻後將種菌（於另一小發酵槽已發酵完成）注入發酵槽，開始進行發酵。為使微生物得到足夠氧氣，將以過濾膜除菌後之空氣通入發酵槽底部，空氣會由下往上流通供給微生物發酵生長所需之氧氣，多餘之氣體則由上方之氣體出口排出發酵槽。

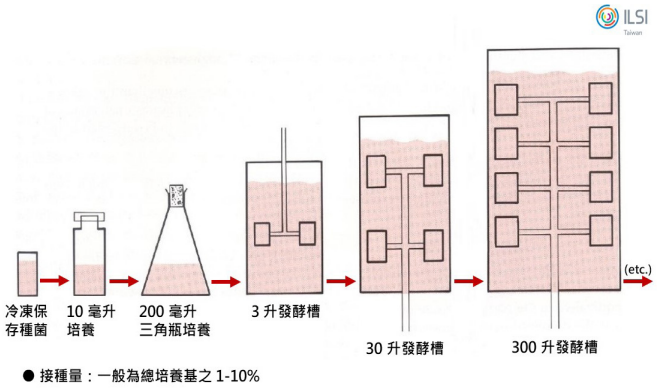


圖四 典型液態發酵之結構圖。

在發酵過程中以溫度計量測溫度，並以冷水或熱水控制發酵槽槽體內發酵基質之溫度，使微生物在最適溫度下進行發酵。發酵過程中並以電極測量發酵液之溶氧量、酸鹼度及發酵基質濃度，適時添加酸、鹼或營養分，使發酵能在最適條件下進行。如果發酵過程中會因通氣與攪拌而產生氣泡，為避免氣泡由出氣口溢出而發生雜菌污染，需適時添加適當之消泡劑。

發酵規模之放大 (scale up)

一般實驗室之發酵研究規模多在幾百毫升到幾十升之間，而工業生產則須達幾十噸到幾百噸，才能符合經濟效益。 不同生產規模之發酵參數（如酸鹼度、通氣量、攪拌速等）是完全不一樣的。一般由實驗室研發所得之成果，在正式產業化量產前，需不斷進行擴大規模試驗（圖五），尋求完全不一樣的生產參數。圖六為台灣冬蟲夏草實際生產發酵設備之擴大規模圖例。



圖五 發酵生產之擴大規模例。

圖六 國內冬蟲夏草發酵生產實際擴大規模例。

教您如何考量：市售產品之型態

發酵完成之產品要以何種型態上市，考量之因素很多，如產品之活性成分是否能在室溫下穩定存在、達到保健功效有效之攝食量為何、運送之成本為何、消費者攝食之方便性如何等均是要考慮之因素。一般均認為以傳統食品型態供應給消費者是最合適的，但銷售管道是否有冷鏈設備則是發酵乳銷售之重要考量因素。如具有預防旅行者腹瀉 (traveler diarrhea) 之乳酸菌產品，如製成凍乾粉末，對旅行者、上班族應是更為方便。又如通過健康食品認證具調節血壓之發酵乳，功效評估結果是一天要攝食 5 公升才能達到保健功效，在攝食量可行性、方便性考量下，乃製成凍乾菌粉販售。如無法或不方便以食品型態販售，則須將產品加以濃縮、回收與純化。下圖為台灣市場販售之乳酸菌產品，有發酵乳、菌粉、添加於奶粉、製成冰棒等不同形式產品。此圖在國際會議發表時，常羨煞國外之朋友。

圖七 台灣市面上販售之乳酸菌產品真是琳瑯滿目。

直擊典型案例：發酵產品之回收與純化

如果產品無法或不方便以食品型態販售，則須將產品加以濃縮、回收與純化，製成粉包、鋁箔條或膠囊。經發酵槽發酵所得之發酵液（液態發酵）或發酵固體（固態發酵），如需經適當之回收、濃縮、萃取與精製，才能作為保健食品之原料時，液態發酵如活性成分存在於液態發酵液中，則需進行離心分離、結晶分離等分離步驟，再以適當溶劑洗滌（一次或多次）後，才可得到產品。最典型例子為以糖蜜為基質接種味精生產菌（如 *Corynebacterium glutamicum*）進行味精發酵後，需調整發酵液之酸鹼值，當達到味精之等電點時則會結晶析出味精結晶，再以水洗去除結晶外之雜質、乾燥而得純淨之味精。而以米粒為基質接種紅麴菌株，進行固態發酵後，將發酵完成之紅麴米乾燥，加入酒精萃取發酵米中具多種保健功效之黃色色素 monascin 與 ankaflavin，萃取液經濃縮乾燥即可得到 monascin，其售價甚至在 Sigma 公司目錄中列示，可達每毫克值美金 457 元（該目錄中仍無 ankaflavin 之產品）。

又如乳酸菌發酵牛奶（或豆奶）後，會產生具有降血壓功效之胜肽 (peptide)，可將發酵完成之發酵液進行冷凍乾燥，將含保健活性成分之凍乾粉末裝於膠囊或製成菌粉鋁箔條，即可供消費者使用為調節血壓之保健食品。

「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。表一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。

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)

而產品應如何設計、是否要在發酵產物中添加其他可促進保健功效之成分、如何銷售等，則請繼續看系列之三的報導。

系列之三 ：研發與銷售

產業化之命脈—銷售

多少學術研究論文之成果能在市場上看到產品？研究成果能轉譯成產品上市，又能在市場撐多久？在銷售管道是王道的情形下，產品研發者在市售產品價格中應分得多少百分比才是合理？在開始研發一個產品 (可能是一個研究生論文題目之決定) 時，你思考過了嗎？

研究成果發表與專利申請

一般實驗室進行某產品相關研究，當已獲正面結果而欲將獲得成果發表於學術期刊時，一個很重要的事項是要考慮此成果是否要申請專利，如是則要先將專利申請書送出後才正式投稿，否則會被專利局以不具新穎性而將專利申請案駁回。特別要注意的是：刊登於研討會論文摘要或研討會論文海報也會被視為已發表。

一般研究成果轉譯為產品常發生之缺失

研究人員都把自己的研究成果當成是寶，但在商言商，常常在與欲承接研發成果廠商詳細討論時才發覺此成果根本不可能上市。

實驗劑量的設計

研究生為了要準時畢業，如果乳酸菌菌數為拾的七次方無效時，就以拾的八次方進行下一次試驗，殊不知廠商的成本一下就增加為十倍。身為指導教授一定要要求學生試試二乘以十的七次方或五乘以十的七次方是否有效，如果有效在成本上即可省下 80% 或 50%，當然商業化可能性大增。

我們在審健康食品時也曾審到以發酵乳調節血壓，動物試驗之有效劑量換算成為人之有效劑量居然是每天要喝 2 公升發酵乳，這種劑量很難達到。最後該產品改以冷凍乾燥菌粉之型式上市。

發酵生產活性成分最適培養基之探討

學生在探討活性成分發酵生產之基質時，常不計成本以酵母萃出物或蛋白腺進行探討，當然在學術研究無可厚非，但每磅幾千元台幣之發酵基質，產業生產是絕對用不起的。所以學術研究可以用任何可能增加活性成分之培養基質進行探討，但一定要額外培養較為平價的基質如 : 豆奶甚或榨油剩下之豆粕一起探討，使在產業化評估時可以根據成本決定使用何種基質。

活性成分穩定度之探討

學術研究可以在生產活性成分之全程控制在低溫條件下，然上市產品如使用冷鏈配送、貯存，當然成本與保存期限就可能無法符合產業化需求。一般一種保健食品之保存期限，希望能長達兩年，否則配送至銷售店如花到兩個月，消費者看到使用期限剩半年，會因為怕到期限時仍未食用完畢而不買，上架的產品如保存期限過短，也將會有賣不出去而要回收的問題。

有某種瓜類食品對調節血糖功效不錯，卻因為活性成分非常不耐熱而不易產業化。故在保健食品產業化時，加工條件與活性成分之耐受性是非常嚴酷之考驗。降低加工溫度是一種解決方式，而添加活性成分之穩定劑則是另一種解決方式。如乳酸菌之產品，可從菌株之耐溫性篩選下手，亦可以適當之加工增加其穩定性，如製成晶球 (當然成本會增加)，也是解決方法之一。市售之乳酸菌活菌產品，常經由培養液回收菌粉之加工方式與添加適當穩定劑之最適配合，使菌粉之安定性提升，以降低產品之成本。

初購可因廣告購買
回購則需有效才會再掏腰包

一種保健食品可以藉由生動的廣告詞說服消費者而購買試試，但除非產品真的有效，消費者不會再次回購。所以產品的有效性，才是其產品能否在市面上長期存活的關鍵因素。如果要保健食品能受消費者長期青睞，一定要有充分的實驗數據，根據實驗數據設計出最安全、最有效的最好配方產品。以下以我最熟悉的紅麴與乳酸菌，各舉一個產品設計的例子，說明由學術期刊之研究報告，如何轉譯成產業產品。

紅麴新保健食品產品設計 —
安全有效之新紅麴保健食品

紅麴應用為保健食品，始自 1979 年日本 Endo 教授於紅麴發酵產物中發現降膽固醇物質 莫那可林 (monacolin) K (Endo, 1979)，因其結構式與 HMG-CoA 類似，因此會與 HMG-CoA reductase 競爭，抑制此酵素，使 acetyl CoA 合成之 HMG CoA 受到抑制而無法生成 mevalonic acid，使得由 mevalonic acid 生成膽固醇的代謝路徑受阻，間接影響膽固醇之合成，進而達到降低膽固醇的效果。然而美國食品藥物管理署 (Food and Drug Administration, FDA) 卻於 2011 年 2 月 27 日發出消費者健康訊息 (consumer health information)，提出他汀類藥物 (結構與莫那可林 K 相

同) 可能會傷肝、損記憶、增加罹患糖尿病風險與罹患橫紋肌溶解症等副作用。

接著歐盟於 2012-2016 年提出莫那可林 K 之每日使用限量標準。此標準各國不同，瑞士、比利時及冰島定為 0 mg；德國定為 5 mg；義大利、法國、荷蘭及拉脫維亞擇定為 10 mg。

美聯社曾於 2014 年報導：美國某知名藥廠的明星藥品其有效成分他汀類藥物與莫那可林 K 相同，能有效降低膽固醇，防止心血管疾病，卻被四千名的使用者提告，控訴該藥廠明知藥物可能引發第二型糖尿病，卻從未提出警告。

學術期刊亦有對他汀類藥物使用上應特別注意之報導： 如 Expert Rev. Clin. Pharmacol. (2015) 8: 189–199 之文章中提及：他汀類藥物爲粒腺體毒素：其會因引起 Co Q10 耗損、降低 ATP 生成，因而損害心臟與血管肌肉功能；他汀類藥物會抑制預防動脈鈣化效果之維生素 K2 的合成，故會引發冠狀動脈鈣化；他汀類藥物會抑制含硒蛋白，如可抑制過氧化壓力成分麩胱甘肽過氧化酶 (glutathione peroxidase) 之合成：而含硒蛋白合成之損傷會導致充血性心臟衰竭。該論文提出之建議為：目前他汀類藥物之使用指南急需重新評估。

Drug Safety (2013) 36: 1017-1024 之 “他汀之使用與白內障手術關係” 文章為台大醫院賴美淑教授對 50,165 個成人所進行追蹤之研究報告：其對 50,165 個使用他汀降膽固醇藥物治療的個案進行 10.6 年之追蹤調查，發現有 17,670 個個案曾進行白內障手術，使用與不使用他汀藥物者，罹患白內障之比例各為千分之 49.7 與 38.5，由此結果得到結論：服用他汀類藥物有增加白內障之風險。

我們的研究發現紅麴發酵產物中活性成分之黃色素 monascin 與 ankaflavin 可以調節血脂，包括降低總膽固醇、三酸甘油酯及低密度脂蛋白膽固醇，更能提升高密度脂蛋白膽固醇，同時亦可調節血糖 (Food Funct (2017) 8: 2102-2109.)。此兩種黃色素之安全性，經由 QPS Taiwan 公司依據 Institutional Animal Care and Use Committee (IACUC) Statement 之規範進行詳細探討，以 54 隻雄鼠 54 隻雌鼠 (SD 大鼠) 進行 13 周連續餵食試驗，結果不論在臨床觀察、生理生化檢查上均無不良影響，證實產品之安全性 (Study Number: T68213001-GN)。將所有安全相關資料提交美國食品藥物管理署，由於安全性實驗數據完整，於 2018 年 6 月 1 日獲得美國食品藥物管理署頒發保健膳食新成分 (New Dietary Ingredient, NDI) 證明 (NDI #1071)。

使用此兩種安全的紅麴黃色素製成之產品已通過衛生福利部安全性、功效性與安定性審查，獲頒調節血脂與血糖兩項健康食品認證 (衛部健食字第 A00289 號)。

乳酸菌新保健食品產品設計 — 改善眼睛疲勞之新乳酸菌保健食品

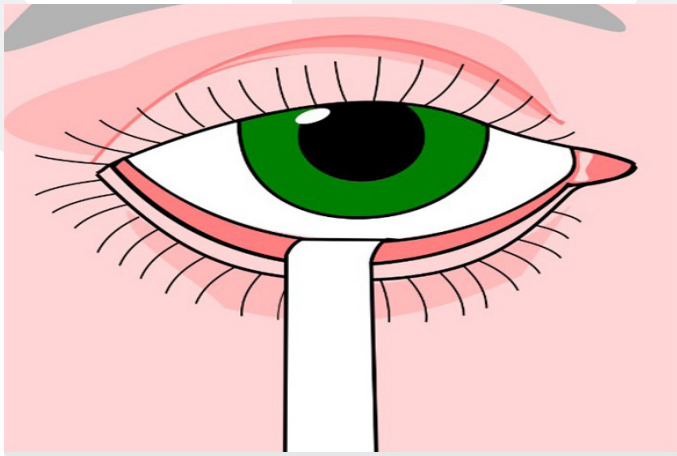
由於 3C 產品使用頻率急速增加，使得眼睛相關不適症困擾民眾。為解決此一問題，筆者想到可於乳酸菌產品中添加葉黃素與智利酒果。葉黃素大家都知道可以保護眼睛免受氧化及高能量光線傷害、減低年齡相關性黃斑點退化等眼疾的風險，故在此不再贅述。智利酒果是大家比較不熟悉的成分，故詳加說明。

智利酒果原料取自智利 2500 公尺高海拔區域，品質最優良、純粹無污染，其主要活性成分為飛燕草素 (delphinidin)。文獻曾報導具有抗氧化、抗發炎、抗強光 (藍光與紫外光)、心血管保護等功效，為已知最強的抗氧化劑之一。產品採用智利酒果主要係因其改善乾眼症之效果已有完整研究報告，茲將其改善乾眼症之實驗數據說明如下。

乾眼症 (dry eye syndrome) 係淚液分泌量不足、分佈不均勻或過度蒸發，造成眼球表面濕潤不足。常因眨眼次數減少 (如長時間專心開車、一直盯著看電視、打電腦而減少眨眼次數)、長時間在冷氣房工作或戶外強風燥熱之工作環境而引起。乾眼症會引起眼睛乾澀、易疲倦、嗜睡、癢、異物感、痛灼熱感，眼皮緊繃沉重、分泌物粘稠，怕風、畏光，對外界刺激很敏感，暫時性視力模糊；長期傷害則會造成角、結膜病變，並會影響視力，為困擾現代電腦族之嚴重疾病。

乾眼症之量測以 Schirmer Test 檢查淚液分泌量

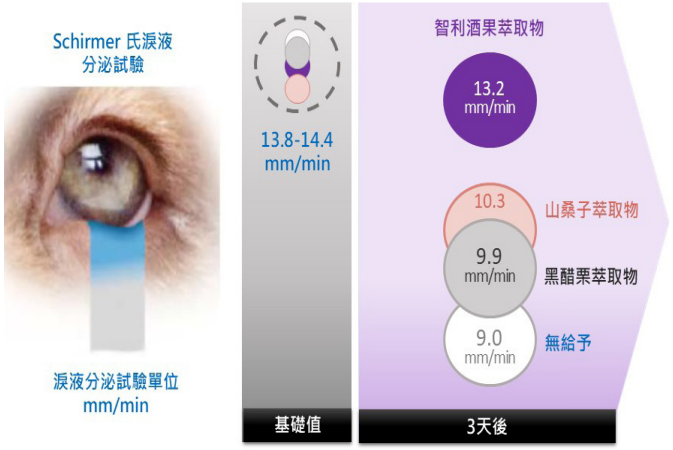
步驟 1：
用特製的濾紙條夾在下眼瞼的中外 1/3 處，閉眼，夾 5 分鐘，濾紙條被淚液沾濕後會變顏色。測量濾紙條被淚液沾濕的長度，可以得到淚液分泌量 (圖一)。



圖一 以 Schirmer Test 檢查淚液的分泌量。

步驟 2：

將四組大鼠暴露於風扇下 (模擬乾眼症模式)，分別服用智利酒果萃取物、山桑子萃取物與黑醋栗萃取物等不同物質，3 天後測定淚液分泌量，服用智利酒果萃取物組之淚液分泌量由未給予任何物質之 9.0 mm/min 增至 13.2 mm/min (圖二)。

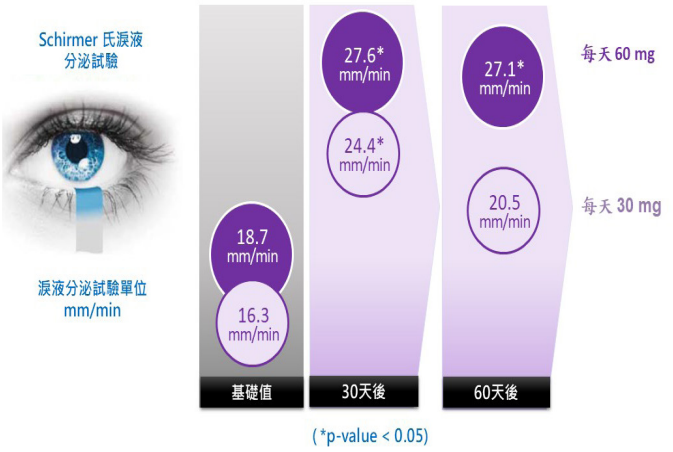


資料來源：Shigeru Nakamura et al. J Funct Food (2014) 10: 346-354.

圖二 各不同物質增加淚液分泌之效果。

步驟 3：

進行服用不同劑量 (每天 30 mg 與 60 mg) 智利酒果萃取物，探討 30 天與 60 天後之淚液分泌量。每天服用智利酒果產品 60 mg，60 天後淚液分泌量由原 18.7 mm/min 明顯增至 27.1 mm/min (圖三)

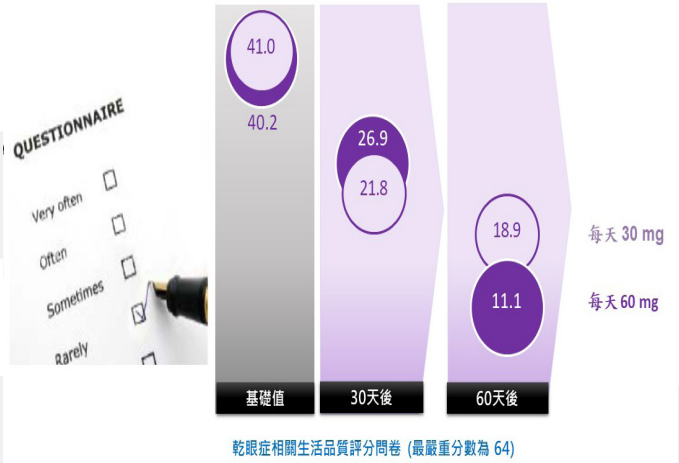


資料來源：Shigeru Nakamura et al. J Funct Food (2014) 10: 346-354.

圖三 不同劑量智利酒果萃取物增加乾眼症淚液分泌之效果。

步驟 4：

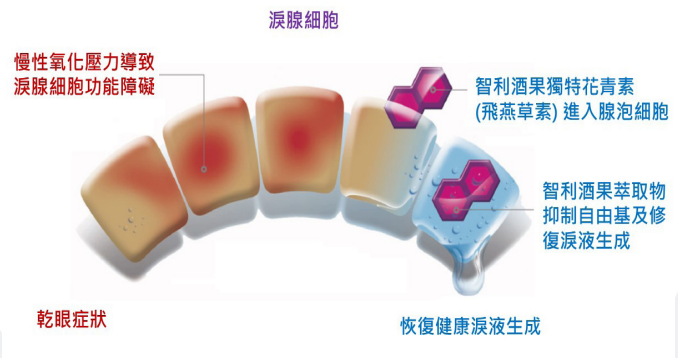
再以乾眼症相關生活品質評分問卷 (最嚴重分數為 64) 進行調查，結果每天服用智利酒果產品 60 mg，60 天後乾眼症嚴重程度由 40.2 (中度嚴重) 明顯降至 11.1 (輕度)(圖四)。



資料來源：Shigeru Nakamura et al. J Funct Food (2014) 10: 346-354.

圖四 智利酒果萃取物降低乾眼症相關生活品質問卷嚴重程度之改善效果。

作者也提出智利酒果萃取物改善乾眼症之可能機轉，乾眼症係因慢性氧化壓力導致淚腺細胞功能障礙，使分泌淚液不足。當智利酒果獨特花青素 (飛燕草素) 進入腺泡細胞後，其可抑制自由基生成並修復淚腺細胞，促進淚液生成，而改善乾眼症 (圖五)。



圖五 智利酒果萃取物降低乾眼症之可能機轉。

因乳酸菌 *Lactobacillus paracasei* subsp. *paracasei* NTU 101 菌株具耐酸、耐膽鹽的能力，在腸道之存活率高達 90%，且可在腸道定殖，徹底發揮其維持腸道功能正常，降低慢性發炎之保健功能，乃將 NTU 101 菌株與葉黃素、智利酒果萃取物等混合，製成具有維護腸道良好菌相、促進消化吸收、降低慢性發炎與保護眼睛之多效產品。

賣到顧客心坎的前提是 ...

至於如何銷售這可是保健產品是否能產業化、能否長時間被消費者愛用的最關鍵點。好的產品在市面上不一定會熱賣，研究成果要被消費者接受，一定要以通俗、易懂的詞句代替科學名詞。如低密度脂蛋白膽固醇、高密度脂蛋白膽固醇一定要以不好的膽固醇與好的膽固醇取代。以下是我錄製廣告時，廣告公司給我的說明稿，提供給各位參考：ㄟ當調節血脂，擱ㄟ當調節血糖，就是甘哪咱某某ㄟ某某，因為它裡面ㄟmonascin 和 ankaflavin，對血脂嘎血糖ㄟ調節真有幫助，所以它才有國家認證「調節血脂嘎調節血糖」這兩項保健功效ㄟ健字號，而且每天 1 顆就ㄟ當輕鬆保健。

銷售是門大學問，如何將產品順利上市、如何使產品能在藥妝店好的位置擺放、如何在顧客無特定購買產品對象時，銷售員多說產品的優點，在在都是需要精心安排的。我個人自認為我非常幸運，研發近十八年的成果，先有伯樂識貨，願意將成果轉譯為產品。接著雖然經歷了近十年才幸運地又碰到有能力讓產品受到消費者肯定的通路，總之雖稍微慢了點還算順利的將產品千里馬推向廣大的消費大眾。

在此非常慎重的建議，研發者絕不要同時又要當推銷者，專長不同，要同時從事兩種角色，會非常辛苦。產品要能暢銷一定要由專業的市場開發專家，本著專業的研發團隊所提供的專業成果，將其轉譯成庶民熟悉的語句，介紹給廣大的民眾。當民眾使用後發現某種疑慮，則將其轉給研發團隊，適時提供最好的回覆說明。如此在良性互動下才能使消費者對品牌建立信心，維持長久的良好互動，終能使產品深獲好評。

喜歡本文嗎？歡迎以全文轉載的方式作分享，並請註明出處。本文內容所有權歸屬社團法人台灣國際生命科學會 (ILSI Taiwan)，可提供個人非商業用途之使用，若需作為商業用途，須以書面徵得同意後，始得為之。