

健康食品之骨質保健功效評估方法修正草案

壹、依據

健康食品管理法第三條第二項。

貳、適用範圍

本方法適用於申請健康食品之骨質保健功效宣稱之受試產品評估試驗，惟就本評估方法所載之檢測指標，申請者得以符合科學與倫理原則，且被醫學所認可之其他更嚴謹之檢測方法進行，並檢附其參考資料。

參、評估試驗要件與檢測方法

受試產品安全評估分類為第二類以上者，於執行人體食用研究前，應先完成安全評估試驗，並以足夠之安全倍數作為人體食用研究之測試劑量。試驗應選擇本評估方法所載之骨質保健相關指標檢測，試驗原始數據紀錄必須保留供查核。

執行單位與執行人

本評估試驗應委託具有充分設備之國內外大學食品、營養、醫藥及其他相關研究所、教學醫院或具公信力之研究機構執行。試驗計畫主持人必須具備骨骼系統生理相關之專業或學術背景，以及研究經驗或著作。試驗應有相關專長之醫師及營養師參與，並遵守赫爾辛基宣言之精神，且試驗前須經執行單位或相關之人體試驗審查委員會 (Institutional Review Board, IRB) 或研究倫理委員會 (Research Ethics Committee, REC) 之核准，始得開始進行試驗，試驗報告須檢附 IRB 或 REC 同意書。

試驗得選擇下列「鈣質生物利用率」或/及「骨質變化」測定模式之一進行：

一、「鈣質生物利用率」測定模式

(一) 受試對象

1. 納入條件

年齡二十歲以上。

2. 排除條件

經篩檢發現有下列情形之一者，不得納入：

- (1) 妊娠或哺乳中之婦女。
- (2) 罹有精神疾病。
- (3) 罹有 Paget 氏病 (Paget's disease)、癌症或副甲狀腺亢進。
- (4) 三個月內曾補充維生素 D。
- (5) 服用或食用經醫師或營養師判斷影響評估指標之藥物或食品。
- (6) 其他經醫師判定不宜參與試驗。

3. 退出條件

於試驗過程中，有下列情形之一者，應退出試驗：

- (1) 受試者對受試產品不適或未按照規定食用受試產品。
- (2) 經醫師判定不宜繼續進行試驗。

4. 詳細記錄退出試驗者之退出原因及時間，留意與退出原因有關之生理指標，必要時作成紀錄。

(二) 試驗分組模式

相近條件之受試者以盲性、隨機之平行設計 (parallel design) 或交叉設計 (cross-over design)，隨機平均分配至試驗組或對照組，分別給予含等量鈣質之受試產品或外型與味道相近之安慰劑 (碳酸鈣)；倘受試產品含維生素 D，安慰劑應添加等量之維生素 D。採交叉設計者，兩階段交叉受試時間須至少間隔二週。

(三) 受試人數

試驗人數應以評估指標改善程度之統計檢定力 (statistical power) 可達 80% 為據，且每組完成試驗人數不得少於三十人。

(四) 試驗劑量

試驗劑量應至少包括產品上市之建議攝取量，惟試驗劑量之鈣含量不得超過國人膳食營養素參考攝取量 (Dietary Reference Intakes, DRIs) 鈣參考攝取量之二分之一。

(五) 試驗流程

試驗起始前之二週內，先由營養師個別指導受試者填寫飲食及生活型態紀錄。受試者於試驗期間，應維持日常規律之飲食及生活型態，不得攝取會影響鈣排出之藥物 (如：利尿劑、類固醇等)、鈣片、含維生素 D 之藥物或食品；另，應有試驗前三日之飲食及生活型態紀錄。

試驗前應先空腹至少八小時。試驗組與對照組分別單次攝取受試產品與安慰劑。分別於攝取受試產品或安慰劑前、攝取後二小時及四小時取血液及尿液；測定第零、二、四小時之血中游離鈣、尿液中鈣與肌酸酐比值，及第零、四小時之血中副甲狀腺激素。

(六) 檢測指標與方法

於試驗日檢測下列指標，其測定得依國內或國際間認可之方法為之：

1. 血中游離鈣
2. 尿液中鈣與肌酸酐之比值

先測定尿液中鈣與肌酸酐值，再計算鈣與肌酸酐之比值。

3. 血中副甲狀腺激素

(七) 安全性監測

應於試驗前及結束時，由醫事人員執行下列安全性監測，並記錄之：

1. 一般狀況

受試者之精神狀況、體重、睡眠、食慾及其他腸胃症狀等，並測量血壓、脈搏及呼吸次數。

2. 血液常規檢查

紅血球細胞數目 (red blood cell count, RBC count)、白血球分類計數

(differential count, DC)、血色素 (Hb)、血容比 (hematocrit, Hct)、平均紅血球容積 (mean corpuscular volume, MCV) 等項目。

3. 血液生化分析

三酸甘油酯、總膽固醇、血糖、天門冬胺酸轉胺酶 (AST)、丙胺酸轉胺酶 (ALT)、丙麩胺酸轉移酶 (γ -GT)、白蛋白 (albumin)、尿素氮 (BUN)、肌酸酐 (creatinine)、尿酸、血鈉及血鉀等項目。

4. 尿液常規檢查

尿液酸鹼值、尿蛋白、尿糖等項目。

5. 心電圖檢測

(八) 數據之統計分析

統計時，計算試驗組與對照組之受試者各項指標第二、第四小時對第零小時之變化量，及濃度變化曲線下之積分面積，並應依試驗設計選用適當之統計方法，評估各組內或組間是否具統計顯著差異 ($p < 0.05$)，如獨立樣本 t 檢定 (independent-sample t test)、配對 t 檢定 (paired t test)、重複量數變異數分析 (repeated measures ANOVA) 或無母數分析法等統計方法；如有多重比較時，應有適當之多重檢定考量，如 Bonferroni 校正 (Bonferroni correction) 等統計方法。

(九) 測定結果之判定

符合下列條件之一者，且其餘指標效果判定所憑之各條件，均無反向效果 (opposite effects) 者，得初步判定該受試產品所含鈣質之生物利用率較一般鈣質來源優良。

1. 試驗組之血中游離鈣及尿液中鈣與肌酸酐之比值於第二或第四小時之任一時間點變化量，或變化量之曲線下面積具統計顯著增加；且試驗組與對照組相比具統計顯著增加。
2. 試驗組之血中副甲狀腺素於第四小時之變化量具統計顯著降低，且試驗組與對照組相比具統計顯著降低。

二、「骨質變化」測定模式

(一) 受試對象

1. 納入條件

依產品特性設計，選擇符合下列條件之一者，且受試對象應屬相同條件者：

- (1) 停經前成年女性或未達五十歲成年男性。
- (2) 停經後女性或五十歲以上男性。

2. 排除條件

經篩檢發現有下列情形之一者，不得納入：

- (1) 妊娠或哺乳中之婦女。
- (2) 罹有精神疾病。
- (3) 罹有 Paget 氏病 (Paget's disease)、癌症或副甲狀腺亢進。
- (4) 三個月內曾補充維生素 D。
- (5) 服用或食用經醫師或營養師判斷影響評估指標之藥物或食品。
- (6) 其他經醫師判定不宜參與試驗。

3. 退出條件

於試驗過程中，有下列情形之一者，應退出試驗：

- (1) 受試者對受試產品不適或未按照規定食用受試產品。
- (2) 經醫師判定不宜繼續進行試驗。

4. 詳細記錄退出試驗者之退出原因及時間，留意與退出原因有關之生理指標，必要時作成紀錄。

(二) 試驗分組模式

相近條件之受試者以盲性、隨機之平行設計 (parallel design)，隨機平均分配至試驗組或對照組，分別給予受試產品或外型與味道相近之安慰劑。

(三) 受試人數

試驗人數應以評估指標改善程度之統計檢定力 (statistical power) 可達 80% 為據，且每組完成試驗人數不得少於三十人。

(四) 試驗期間

試驗期程至少六個月。應於試驗起始、期中及期末時，至少各製作三天之飲食及生活型態紀錄。

受試者於試驗期間，應維持日常規律之飲食及生活型態，不得攝取影響骨代謝之藥物或食品；並於試驗起始前之二週內，先由營養師個別指導受試者填寫飲食及生活型態紀錄。

(五) 試驗劑量

試驗劑量應至少包括產品上市之建議攝取量。受試者之每日鈣總攝取量不得超過國人膳食營養素參考攝取量之上限攝取量 (Tolerable Upper Intake Levels, UL)。

(六) 檢測指標與方法

骨密度於試驗起始及期末檢測；血中骨代謝指標於試驗起始、期中及期末檢測。

1. 骨密度

應以相同中軸型之「雙能量 X 光吸光式測定儀」 (dual energy x-ray absorptiometry, DXA) 測定腰椎骨 (lumbar spine)、髖骨 (total hip) 或股骨頸 (femoral neck) 之骨密度。

(1) 腰椎骨骨密度：應測定腰椎骨 L1-L4。

(2) 髖骨骨密度與股骨頸骨密度：應測定同一側或以雙側平均值，且不得以華德氏區 (Ward's area) 及股骨大轉子 (the greater trochanter) 之骨密度作為數據結果。

(3) 骨密度結果須以骨密度之原始數據為主，T 值、Z 值為輔助進行分析。

2. 血中骨代謝指標，其測定得依國內或國際間認可之方法為之：

(1) 骨合成 (bone formation) 指標：第一型膠原蛋白原之氮端原肽 (Procollagen type 1 N-propeptide, PINP)。

(2) 骨吸收 (bone resorption) 指標：第一型膠原蛋白之碳端胜肽 (C-terminal telopeptide of type 1 collagen, CTX)。

(七) 安全性監測

應於試驗起始、期中、期末，由醫事人員執行下列安全性監測，並記錄之：

1. 一般狀況

受試者之精神狀況、體重、睡眠、食慾以及有無其他腸胃症狀等，並測量血壓、脈搏及呼吸次數。

2. 血液常規檢查

紅血球細胞數目、白血球分類計數、血色素、血容比、平均紅血球容積等項目。

3. 血液生化分析

三酸甘油酯、總膽固醇、血糖、天門冬胺酸轉胺酶、丙胺酸轉胺酶、丙麩胺酸轉移酶、白蛋白、尿素氮、肌酸酐、尿酸、血鈉及血鉀等項目。

4. 尿液常規檢查

尿液酸鹼值、尿蛋白、尿糖等項目。

5. 心電圖檢測

(八) 數據之統計分析

統計時，應依試驗設計選用適當之統計方法，評估各組內或組間是否具有統計顯著差異 (比較骨代謝指標時， $p < 0.05$ ；比較骨密度時， $p < 0.1$)，如獨立樣本 t 檢定 (independent-sample t test)、配對 t 檢定 (paired t test)、重複量數變異數分析 (repeated measures ANOVA) 或無母數分析法等統計方法；如有多重比較時，應有適當之多重檢定考量，如 Bonferroni 校正 (Bonferroni correction) 等統計方法。

(九) 測定結果之判定

骨密度不得有反向效果，且符合下列條件之一者，得初步判定該受試產品具骨質保健功效：

1. 試驗組之骨密度變化具統計顯著增加 ($p < 0.1$)，且試驗組與對照組相比亦具統計顯著增加 ($p < 0.1$)。
2. 試驗組與對照組相比，血中骨合成指標具統計顯著增加 ($p < 0.05$) 或骨吸收指標具統計顯著減少 ($p < 0.05$) 者。

肆、保健功效敘述之宣稱

中央主管機關於核發健康食品許可證時，得以其測定模式之結果為產品保健功效宣稱判定依據：

- 一、依鈣質生物利用率測定模式進行者，核可產品為「本產品所含鈣質之生物利用率較一般鈣質來源優良」或其他相近具科學依據詞句之宣稱。
- 二、依骨質變化測定模式進行者，依其檢測指標，核可產品為「有助於維持骨密度」、「有助於調節骨代謝指標」或其他相近具科學依據詞句之宣稱。