

# 健康食品安定性試驗指引(草案)

106年8月1日

## 一、前言(Introduction)

依據「健康食品申請許可辦法」及「健康食品查驗登記審查原則」，申請健康食品查驗登記，應提供保健功效安定性試驗計畫書及結果報告正本。「健康食品安定性試驗指引」(以下簡稱本指引)為健康食品安定性試驗之一般規定，若送審資料與本指引有出入時，則須提出科學根據及支持性資料。

## 二、目的(Purpose)

健康食品之安定性試驗乃在研究產品品質及標示之保健功效成分/品管指標成分，受到環境因素如溫度、濕度及光線等影響隨時間變化之趨勢，據以支持或推估有效期限(expiry date/shelf-life)，以確保產品在有效期限內之安全性並具有其宣稱之功效。

## 三、適用範圍(Scope)

本指引適用於健康食品查驗登記。

## 四、一般原則(General principles)

- (一) 產品在合理儲存條件下，針對可能影響產品品質與安全之指標及保健功效成分/品管指標成分提供安定性試驗之分析資料，以佐證該健康食品在有效期限內之安全性並符合其產品標示之含量。
- (二) 安定性試驗應根據該產品之物化特性、型態特點及其保健功效成分/品管指標成分擬訂安定性試驗計畫書，並據以實施。所測試項目(安定性觀察指標)應以可能影響產品品質與安全之指標及保健功效成分/品管指標成分為主，儲存條件則依該產品正常儲存狀態下之恆定溫度條件進行，應能充分顯示產

品在儲存過程之耐受性。取樣間隔應足以反映可能影響產品品質與安全之指標及保健功效成分/品管指標成分可能的變化。分析方法應經確效，試驗結果應經執行人與核准人簽名。

(三) 長期試驗或加速試驗推估期限應涵蓋有效期限，若申請時，送審資料已包含達有效期限之長期試驗資料者，可免除加速試驗；若申請時送審資料未包含達有效期限之長期試驗者，則應檢附加速試驗六個月及長期試驗的前六個月資料。在核准領證時，則須補繳十二個月或涵蓋有效期限之長期試驗資料。

(四) 加速試驗若產生顯著變化或推估未達有效期限，可追加中間試驗。若以中間試驗結果送審，應檢附至少前六個月資料。其中，顯著變化(significant change)係指：

1. 保健功效成分/品管指標成分的含量與初期值差異超過 $\pm 10\%$ ；或用生物學或免疫學試驗方法之結果不符合其規格；
2. 外觀、物理性和功能試驗(如顏色、相分離、再懸浮性、結塊性、硬度、崩散度)不符合其規格；
3. 酸鹼度不符合其規格；
4. 降解產物不符合其規格。

(五) 健康食品保健功效成分/品管指標成分含量之一般規格上/下限為目標值之 $\pm 20\%$ (益生菌產品除外)；若規格超出此限者，須提出合理說明，並經中央主管機關審查核可後始得據以為之。

(六) 產品以益生菌為保健功效成分/品管指標成分者，於有效期限內規範其菌數不得低於允收標準。

(七) 健康食品安定性試驗之書面作業資料及實驗數據等，應依「健康食品工廠良好作業規範」之規定保留備查。

(八) 若廠商欲延長有效期限，則須有三批工廠生產線所製產品之長期試驗數據資料為依據，並須留存該資料備查。

## 五、批量(Batch size)

- (一) 先導性規模批次(pilot scale batch)：係指與產品量產批次(production scale batch)具相同的配方、製程原理、製造程序、包裝材質、包裝大小及填充量之產品，其製程及批量可充分代表並模擬量產批次之規模，批量不得低於量產批量的十分之一。
- (二) 較小先導性規模批次(small pilot scale batch)：為量產批量的四十分之一以上。
- (三) 產品三批次之批量要求，其中二批可為先導性規模批次，另外一批可為較小先導性規模批次。如安定性試驗批次之批量屬先導性規模或以下，廠商須提供上市後安定性試驗承諾書(Post-approval Stability Commitment)，其內容應包含以同配方組成、同製程原理及相同容器封蓋系統之前三批量產規模產品，依據主管機關核准之安定性試驗計畫書執行安定性試驗。
- (四) 若無法依先導性規模批次或較小先導性規模批次生產者，則須提出合理說明。

## 六、批次之選擇(Selection of batches)

- (一) 執行安定性試驗應選擇至少三批量產(工廠生產線)規模產品。
- (二) 所選擇之批次，應使用與實際上市生產時相同原理之設備與相同之關鍵製程製造方法，並應能代表將來上市產品的品質。

## 七、測試項目(Test parameter)

- (一) 一般而言，測試項目可分為物理性、化學性、生物性等，所選擇之測試項目應根據所含成分和/或產品特性、品質要求，選擇在該產品儲存期間易於變化，且對其品質、安全性或功效性可能有影響的項目。
- (二) 保健功效成分/品管指標成分之含量，為安定性試驗之必測項目。

## 八、容器封蓋系統(Container closure system)

(一)應與上市產品相同材質之直接包裝的容器封蓋系統進行試驗。不同材質時，每種包裝材質均須測試。

(二)同一包裝容器材質有不同之充填量及包裝大小時，至少應以最大及最小包裝規格進行安定性試驗。

註：已核可之健康食品產品之同一包裝材質如已分別執行最大與最小包裝規格之長期安定性試驗，則介於該包裝材質最大與最小之間的包裝規格，於增列包裝規格時得免執行安定性試驗；如非介於該包裝材質已完成長期安定性試驗之最大與最小之間的包裝規格，或該包裝材質原僅執行單一包裝規格之長期安定性試驗，則於增列該包裝材質之包裝規格時，得以補做最大(或最小)規格之長期安定性試驗以涵括擬增加之多項包裝規格(被涵括之包裝規格得免執行安定性試驗)，或可針對未被涵括之各項包裝規格分別進行3個月之加速試驗。

## 九、安定性試驗計畫書(Stability protocol)

安定性試驗之設計應根據該產品之理化特性、型態特點及其保健功效成分/品管指標成分進行規劃。

安定性試驗進行前應有書面之試驗計畫書，其內容應包括下列項目：

- (一) 產品名稱及型態
- (二) 內容物容量
- (三) 產品批號、批量及製造日期
- (四) 容器封蓋系統、標籤(包括材質、式樣及大小)
- (五) 分析方法之確效報告
- (六) 測試項目及其允收標準
- (七) 儲存條件
- (八) 預定之有效期限及試驗間隔

(九) 若採用部份變因設計試驗(如涵括設計或矩陣設計)，應提供合理性說明

(十) 數據分析及統計處理方法

## 十、試驗類型(Types of studies)

基本上安定性試驗以長期試驗為主、加速試驗為輔，並依產品特性佐以中間試驗、開封試驗、偏離試驗等以確保該產品在有效期限內之安定性。以下為各試驗類型：

### (一) 長期試驗(Long-term testing)

長期試驗為欲標示產品的有效期限時，依建議儲存條件所須進行之安定性試驗。其儲存條件應配合產品特性調整，且能充分顯示出其耐受性。

1. 儲存條件如下：

(1) 一般儲存條件

$25^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C} / 60\%\pm 5\% \text{ RH}$

(2) 儲存於冷藏櫃

$5^{\circ}\text{C}\pm 3^{\circ}\text{C}$

(3) 儲存於冷凍庫

$-20^{\circ}\text{C}\pm 5^{\circ}\text{C}$

(4) 如有適當之科學根據，亦可採用替代儲存條件。

2. 試驗間隔

試驗間隔應能充分地掌握產品之安定性特性。

(1) 如有效期限為六個月內(含)者，則必須做滿標示有效期限之時間；其試驗間隔不得少於三次。如：第0、1、2及6個月。

(2) 如有效期限為六個月以上至一年(含)者，其試驗間隔不得少於五次，原則上為前三個月每個月一次，而後每三個月一次，直至標示之有效期

限。如：第0、1、2、3、6、9及12個月。

(3) 如有效期限為一年以上者，試驗間隔原則上為第一年每三個月，第二年每六個月，而後每年一次。如：第0、3、6、9、12、18、24、36、48...個月。

## (二) 加速試驗(Accelerated testing)

加速試驗為使用較嚴苛的儲存條件，化學性降解與物理性變化，以期在短時間內評估長期試驗之變化的一種試驗設計。加速試驗之研究資料僅供參考，申請時仍應同時檢附長期試驗資料。

1. 儲存條件如下：

(1) 一般儲存條件

$40^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C} / 75\%\pm 5\% \text{ RH}$

(2) 儲存於冷藏櫃

$25^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C} / 60\%\pm 5\% \text{ RH}$

(3) 如有科學根據，亦可採用替代儲存條件。

2. 試驗間隔

(1) 至少應有3點以上測試時間點，如：0、3、6月。

(2) 預期加速試驗之結果，很接近顯著變化的標準時，則應增加測試點。

可增加最後時間點之樣本數目或增加試驗設計之第四個時間點。

## (三) 中間試驗(Intermediate testing)

中間試驗非屬必要之試驗類型，但當加速試驗結果產生顯著變化，或以試驗結果推估有效期限時，無法支持宣稱之有效期限，得以選擇介於長期試驗與加速試驗間之儲存條件進行本試驗。

1. 一般儲存條件

30°C±2°C /65%±5% RH

2. 試驗間隔

同長期試驗。

#### (四) 開封試驗(Open package testing)

1. 若產品為多次使用(包裝開封後須在特定時間內食用完畢)者，則應使用產品至少一批進行開封試驗加以確認。
2. 開封試驗之儲存條件應與標示之開封儲存條件相同，並以最大包裝依建議攝取量進行開封次數模擬。

#### (五) 偏離試驗(Excursion testing)

1. 若為瞭解產品於運銷時，儲存條件的短時間偏離所造成之影響，宜使用產品至少一批，進行運銷之偏離模擬試驗。
2. 試驗時間的長短宜考量模擬偏離狀態時之最大值。

### 十一、儲存條件之耐受性(Storage condition tolerances)

儲存設備應能控制一般儲存條件在±2°C、冷藏設備±3°C、冷凍設備±5°C及±5%RH以內，故必須定期校正，並於執行安定性試驗期間應監測其實際溫度及濕度。開關儲存設備造成短期溫濕度變動是可接受的，但若設備異常超過原定耐受性24小時以上，則應於試驗報告中加註，並評估其對安定性試驗之影響。

### 十二、試驗設計(Study designs)

原則上應以所有變因進行試驗設計與檢測。若有適當之科學依據時，亦可採用部分變因設計試驗，如矩陣(matrixing)設計或涵括(bracketing)設計。因僅採用

部分變因進行試驗，衛生主管機關可視個案情況，縮短其宣稱之有效期限。

### (一) 矩陣(Matrixing)設計

安定性試驗之時程中，於特定時間點的試驗，選擇實驗變因中一部分組合之樣本，而在下一個時間點，則選擇實驗變因中的另一部分組合之樣本。對所有變因，每一個部分組合的樣本，均可被測試到。此設計係假設每一受測的部分組合之安定性，均可代表所有樣本在一既定的時間點之安定性。

1. 應清楚界定產品的不同樣本，試驗設計變因包括如不同批次(相同製程與設備)、包裝大小及/或充填量。
2. 所有試驗變因在起始及最後的試驗時間點皆應進行測試，部分變因則在中間點進行檢測。
3. 以兩種不同含量產品、減少三分之一試驗頻率之矩陣設計為例：

測試時間 (月)			0	3	6	9	12	18	24	36
含 量	100 mg	批次1	T	T		T	T		T	T
		批次2	T	T	T		T	T		T
		批次3	T		T	T	T	T	T	T
	200 mg	批次1	T		T	T	T	T	T	T
		批次2	T	T		T	T		T	T
		批次3	T	T	T		T	T		T

T: 測試時間點

### (二) 涵括(Bracketing)設計

安定性試驗之全部時程中，僅測試某些因素之兩極端(extreme)的樣本(如含量高低、包裝大小及/或充填量)。此實驗設計係假設兩極端值的樣本之安定性試驗，可代表位於該變因之中間樣本的安定性試驗。廠商在使用此設計時，應有理論或過去經驗作為依據。



1. 若於材質相同的容器封蓋系統、配方相同或相近之產品，可就容器大小或充填量的不同而運用涵括設計。但容器大小及充填量兩變因均改變時，則最大與最小的容器可能無法認定為兩極端之樣本，應評估可能影響安定性之容器封蓋系統的特性，進而選取極端值，依需要選擇適當的容器封蓋系統特性如器壁厚度、封蓋形狀、表面積與總體積比例、頂空體積與總體積比例、水蒸氣通透速率或氧氣通透速率。

2. 以三種不同含量及三種不同充填量產品之涵括設計為例：

	含量	120 mg			300 mg			500 mg		
	批次	1	2	3	1	2	3	1	2	3
包裝量	100 粒/瓶	T	T	T				T	T	T
	500 粒/瓶									
	1000 粒/瓶	T	T	T				T	T	T

T: 測試時間點

### 十三、分析方法之確效(Validation of analytical procedures)

(一) 以保健功效成分/品管指標成分為測試項目之健康食品，在執行安定性試驗前，須先建立合適之具安定性指標的分析方法。

(二) 分析方法確效宜包括以下各項特性，並參考衛生主管機關公開或國際間認可之確效指引辦理。

1. 系統適用性(System suitability)
2. 專一性(Specificity)
3. 準確度(Accuracy)
4. 精密度(Precision)
5. 線性(Linearity)
6. 範圍(Range)
7. 最低定量濃度(Quantitation limit)

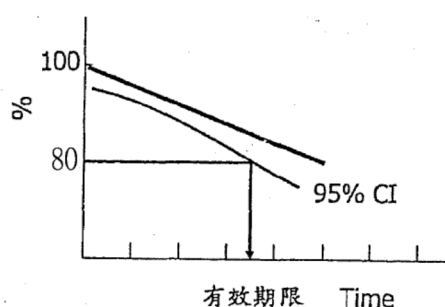
(三) 確效數據須經適當統計分析。

#### 十四、評估(Evaluation)

(一) 以外插法暫定產品之有效期限時，應依提供之安定性試驗資料的適當性而定，詳見附件一與附件二。若產品為冷凍存放者，則不適用外插法。

(二) 合併不同批次之長期安定性試驗結果前，應先進行統計分析(如 ANCOVA)，以確認不同批次之迴歸線是否有共同的斜率與 Y 軸截距。由於安定性試驗數據之樣本數有限，顯著水準(p 值)採用 0.25。若經檢定各批次之斜率與截距無顯著的差異(即 p 值大於 0.25)，則可合併不同批次之數據進行統計分析，並推定有效期限。若各批次之斜率與截距存在顯著的差異(即 p 值小於 0.25)，則須對各批次之數據個別進行統計分析，且產品之有效期限乃為各批次所推定之最小有效期限。

(三) 有效期限之外推應根據長期安定性試驗結果，長期安定性試驗結果之數據隨時間遞減(或遞增)，若數據隨時間遞減，則有效期限即為 95% 下限單尾信賴區間(one-sided 95 percent confidence limit)與允收標準(acceptance criteria)下限相交的時間點；若數據隨時間遞增，則有效期限即為 95% 上限單尾信賴區間與允收標準上限相交的時間點。



#### 十五、參考資料(References)

(一) 健康食品申請許可辦法(部授食字第1041304070號) 2016。

(二) 健康食品查驗登記審查原則(衛署食字第0960403068號函) 2007。

- (三) 藥品安定性試驗基準(衛署藥字第0940310335號公告) 2005。
- (四) 大陸-保健食品檢驗與評價技術規範實施手冊2003。
- (五) 健康食品工廠良好作業規範(衛署食字第88036661號公告)1999。
- (六) NSF-DBA, Stability Testing Guideline for Dietary Supplements-Final Draft-Jan. 2011.
- (七) USP Dietary Supplement Verification Program-Manual for Participants, 2009.
- (八) Canada-Evidence for Quality of Finished Natural Health Products, Jun. 2007.
- (九) ICH Q1A (R2) Stability Testing of New Drug Substances and Products, February 6, 2003.
- (十) ICH Q1D Bracketing and Matrixing Designs for Stability Testing of New Drug Substances and Products, February 7, 2002.

附件一、一般儲存條件產品之有效期限推定

加速試驗是否具顯著變化	中間試驗是否具顯著變化	長期試驗之變異或降解程度	加速試驗之變異或降解程度	統計分析資料	暫定之有效期限(月)
加速試驗6個月內可見變異或降解，但未達顯著變化	---	長期試驗產品降解及變異程度極小	加速試驗產品降解及變異程度極小	無須檢附統計分析資料	$Y=2X$ 或 $X+12$ ，取其較短者。
			加速試驗可見產品降解或變異	檢附長期試驗統計分析資料	$Y=2X$ 或 $X+12$ ，取其較短者。
		長期試驗可見產品降解或變異	---	檢附長期試驗統計分析資料	$Y=1.5X$ 或 $X+6$ ，取其較短者。
			---	未檢附長期試驗統計分析資料	$Y=2X$ 或 $X+12$ ，取其較短者。
			---	未檢附長期試驗統計分析資料	$Y=1.5X$ 或 $X+6$ ，取其較短者。
加速試驗6個月內可見變異或降解，且已達顯著變化	中間試驗無顯著變化	---	---	檢附長期試驗統計分析資料	$Y=1.5X$ 或 $X+6$ ，取其較短者。
		---	---	未檢附長期試驗統計分析資料	$Y=X+3$
	中間試驗可見顯著變化	---	---	---	$Y=X$

X：長期安定性資料涵蓋期間

Y：暫定之有效期限

附件二、冷藏產品之有效期限推定

加速試驗是否具顯著變化	長期試驗之變異或降解程度	加速試驗之變異或降解程度	統計分析資料	暫定之有效期限(月)
加速試驗6個月內可見變異或降解， 但 <u>未達</u> 顯著變化	長期試驗產品降解及變異程 度 <u>極小</u>	加速試驗產品降解及變異程度 <u>極小</u>	<u>無須檢附</u> 統計分析資料	Y=1.5X或X+6，取其較 短者。
		加速試驗 <u>可見</u> 產品降解或變異	<u>檢附</u> 長期試驗統計分析資料	Y=1.5X或X+6，取其較 短者。
	長期試驗 <u>可見</u> 產品降解或變 異	---	<u>未檢附</u> 長期試驗統計分析資料	Y=X+3
		---	<u>檢附</u> 長期試驗統計分析資料	Y=1.5X或X+6，取其較 短者。
加速試驗 <u>3個月</u> 內可見變異或降解， 且 <u>已達</u> 顯著變化	---	---	<u>未檢附</u> 長期試驗統計分析資料	Y=X+3
加速試驗 <u>6個月</u> 內可見變異或降解， 且 <u>已達</u> 顯著變化	---	---	---	Y=X (可要求提供偏離試驗)
加速試驗 <u>6個月</u> 內可見變異或降解， 且 <u>已達</u> 顯著變化	---	---	---	Y=X

X：長期安定性資料涵蓋期間

Y：暫定之有效期限