



經濟部工業局 111 年度
保健營養食品產業鏈優化及品質提升計畫
執行成果報告

計畫名稱：保健營養食品產業鏈優化及品質提升計畫

研究主題：國外新穎性保健營養食品法規管理制度研析
-美國 NDI 及 GRAS 通報管理制度

執行期間：自 111 年 01 月 01 日至 111 年 11 月 30 日止

主辦單位：經濟部工業局

執行單位：財團法人食品工業發展研究所

受委託單位：財團法人中華穀類食品工業技術研究所

目次

壹、前言-----	3
貳、研究目的-----	3
參、研究方法-----	3
肆、全球新穎性保健營養食品管理制度概況-----	4
伍、美國新穎性保健營養食品法規管理現況-----	5
陸、美國 GRAS 及 NDI 通報管理制度差異性比較-----	31
柒、結論與建議-----	32
附錄-----	34
參考資料-----	40

國外新穎性保健營養食品法規管理制度研析 -美國 NDI 及 GRAS 通報管理制度

中華穀類食品工業技術研究所

壹、前言

東南亞保健營養食品市場為國內業者鎖定拓展之目標市場，僅有少數國家，例如泰國、新加坡等已建立原料管理及新穎性食品管理法規及相關申請新穎性食品制度供業者參考。在新穎性食品管理方面，當局傾向於等待其他地區尤其是先進國家如美國、歐盟之批准，或者直到特定成分在世界其他地區被廣泛使用，唯有如此，他們才會考慮在各自國家獲得批准，進一步應用於食品(含保健營養食品)供應鏈中。為此，本年度鎖定美國為研究對象，進行美國新膳食成份(New Dietary Ingredients;NDI)及公認為安全的(Generally Recognized as Safe;GRAS)管理制度之研究及探討，以利協助有意拓展東南亞保健營養食品之業者，進一步藉由新穎性食品開拓藍海新市場。

貳、研究目的

鎖定美國為研究標的，蒐集向美國 FDA 進行新穎性食品通報，包括 GRAS 及 NDI 通報相關流程、應具備的資料及條件等，提供業界實務上之參考等資料蒐集並進行彙整分析，以提供業者作為未來開拓外銷市場之參考，以期減少業者在進行 NDI 及 GRAS 通報方面摸索的時間，縮短外銷拓展之時效。

參、研究方法

本年度蒐集美國新膳食原料(NDI)及公認為安全的(GRAS)相關管理規範，針對蒐集之法規資料進行彙整分析。此外，在實務方面，以過去曾有向美國 FDA 通報新膳食原料(NDI)或 GRAS 食品經驗的

廠商進行深度訪談，從其經驗了解多數申請者常碰到的問題，以及問題排除之方式，彙集相關申請要領提供業者參考，以期縮短業者向美國 FDA 進行 NDI 及 GRAS 通報(Notification)之時效性，提升產業競爭力。

肆、全球新穎性保健營養食品管理制度概況

根據歐盟食品新穎性食品(Novel foods)法規定義，新穎性食品係指在 1997 年 5 月 15 日之前在歐盟沒有被人類大量消費的食品，“新穎性食品”可以是新開發的創新食品或使用新技術和生產工法生產的食品。新穎性食品在世界各國之定義大同小異，主要都會規範在某個時間點之前未被大量食用的食品(著重於飲食歷史之評估)，或者因為加工製程條件之特殊性使該食品被歸類於新穎性食品。在安全性上必須經衛生主管機關進行評估安全無虞後才能使用於食品供應鏈中。

東南亞保健營養食品市場為國內業者鎖定拓展之目標市場，僅有少數國家，如泰國和新加坡已建立食品原料(含新穎性食品)管理法規，國外目標市場新穎性食品管理制度詳如表 1 所示。東協近來正著手修訂可以用於食品之原料正面表列清單，目前東協各國對於新穎性食品之管理態度傾向於等待其他地區的批准，或者直到特定成份在世界其他地區被廣泛使用，唯有如此，他們才會考慮在各自國家獲得批准。再者，保健營養食品之新穎性食品優先會參考歐美先進國家相關管理法規，如美國新膳食原料(New Dietary Ingredients;NDI)及公認為安全的(Generally Recognized as Safe;GRAS)規範。原則上，若食品原料被列名於 GRAS 清單，在食品供應鏈之使用方面較無安全上之顧忌，亦能於東協各國做為食品原料用。

表 1、各國對新穎性食品申請制度一覽表

目標市場(國家或區或)	申請方式	備註
美國	1. 美國膳食補充品新膳食成份通報(NDI notification) (需上市前的評估) 2. 公認為安全的(GRAS)之食品通報 3. 新的食品添加物申請(需上市前的審查)	受理機構:美國食品及藥品管理局(U.S FDA)
歐盟	歐盟新穎性食品(Novel Food)申請	受理機構:歐洲食品安全局(EFSA)
中國大陸	1. 大陸新食品原料批文 2. 大陸食品添加物申報(食品添加品新品項、食品添加劑擴大使用範圍申報)	受理機構:國家食品及藥品監管局(SFDA)
東協國家	東協各國新穎食品申請	目前東協各國只有泰國和新加坡對新穎性食品有規定, 包括定義及相關申請指南, 其他包括越南、柬埔寨、印尼和菲律賓等其他東協國, 目前還沒有關於新穎性食品或成份的具體規定或指南。東協近來正著手修訂可以用於食品之原料正面表列清單
台灣	1. 非傳統性食品原料申請。 2. 食品添加物使用範圍及限量暨規格標準增修訂申請。	受理單位:食品藥物管理署

資料來源:各國衛生主管機關網站;穀研所彙整

在美國,若要將新穎性食品原料運用於膳食補充品之開發需視情況向美國 FDA 進行新膳食成份通報(New dietary ingredients notification)(詳如圖 2),若是要將新穎性食品原料運用於一般(常規食品),進一步列名於公告的 GRAS 清單,則需向美國 FDA 進行公認為安全通報(Generally Recognized as Safe notification),兩者都需提交安全相關資訊由美國 FDA 委由的專家進行安全性評估,若通過安全性評估,美國 FDA 會回覆通報人有關物質安全性之無異議確認函(Acknowledgement without objections letters ; AKL)。

伍、美國新穎性保健營養食品法規管理現況

以下針對美國新膳食成份(NDI)及美國公認安全(GRAS)個別定義、判定標準、向美國 FDA 進行通報(notification)事前準備資料等進行說明,分述如下:

一、美國新膳食成份(NDI)管理制度

(一) 新膳食成份(New dietary ingredients; NDI)定義

美國新膳食成份(New dietary ingredients; NDI)依據不同法規來源

有 2 種定義，其一，根據摻偽標準(Adulteration standard)，新膳食成份係指一種新的膳食成份，其資訊不足以合理保證該成份不存在重大或不過度的疾病或傷害風險(A new dietary ingredient for which there is inadequate information to provide reasonable assurance that such ingredient does not present a significant or unreasonable risk of illness or injury);其二，根據 1994 年頒佈之膳食補充劑健康和教育法(Dietary Supplement Health and Education Act of 1994;DSHEA)，新膳食成份係指 1994 年 10 月 15 日之前未在美國上市的膳食成份，不包括 1994 年 10 月 15 日之前在美國上市的任何膳食成份。此外，新膳食成份不能應用於一般(常規)食品加工作為原料，除非它被認為是公認為安全的(GRAS)。

根據膳食補充品健康和教育法，新膳食成份(NDI)必需滿足下列二個要件之一才能應用於膳食補充品~

- 1.膳食補充品僅包含食品供應中存在的膳食成份，這些成份作為用於食品的物質以未經化學改變的形式存在於食品中。
- 2.需提供有使用歷史或其他安全證據表明。需在膳食補充品標籤中推薦或建議的條件下使用時，膳食成份將被合理預期是安全的。產品在進口或引入洲際貿易前 75 天內，膳食成份或膳食補充品分銷商或製造商必須向美國 FDA 提交相關安全資訊(即 NDI 通報)，這些訊息包括已公開發表文章的任何引用，這是製造商或分銷商得已做出含有此類新膳食成份的膳食補充品預期是安全結論的基礎/依據。美國 FDA 在收到上述分銷商或製造商任何訊息後 90 天必須保密，90 天期滿後，此類的資訊需公開展示(公告)，但資訊中屬於商業機密或其他機密的商業資訊則會排除在公告範圍。

提交相關安全訊息係以請願書(Petition)方式，任何人都可以向美國 FDA 提交請願書，提議發布命令，規定新的膳食成份在其預期使用條件下合理預期是安全的條件。美國衛生部應在送件者提交之日起 180 天內針對該申請作出決定。

(二)向美國進行新膳食成份通報(NDI Notification)標準/判定

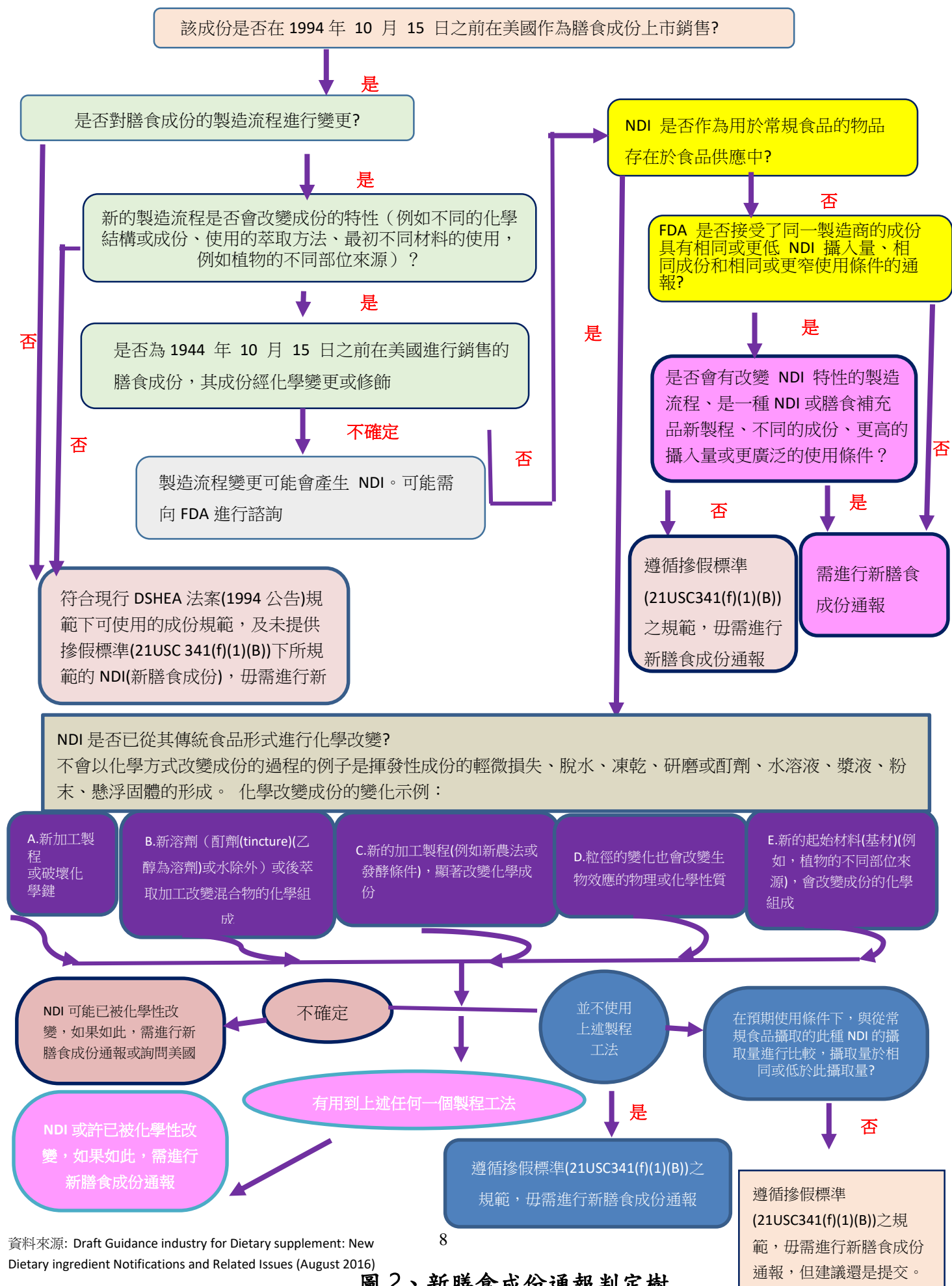
當業者應用了新膳食成份(NDI)開發膳食補充品，有輸入美國之需求時，是否需向美國 FDA 進行新膳食成份之通報(NDI notification)可藉由新膳食成份通報判定樹(Decision Tree for NDI notification)(詳如圖 2)進行評估。首先必須先評估此膳食成份是否於 1994 年 10 月 15 日之前在美國已大量作為膳食成份上市銷售(意指過去在美國有食用歷史)，若「是」則可不用向美國 FDA 通報，若「否」則需再進行後續評估，考慮加工方式對食品化學/分子組成組或結構的影響，例如傳統食品經簡單加工(如低溫乾燥、粉碎)後之成品，並不會改變其原先化學/分子組成或結構，可不用進行前述通報程序，若萃取製程可能涉及有害溶劑殘留或改變原本天然存在的化學/分子組成份或結構、植物來源原料非傳統食用部位、使用新穎加工方法(如奈米製程)等情況，有提高食安風險之疑慮則需向美國 FDA 進行 NDI 通報。此外，若在 1994 年 10 月 15 日之前在美國未大量作為膳食成份上市銷售，並且不作為食品中的物質存在食品供應鏈中之新膳食成份仍需進行通報。此外，如何判定物質是否為 NDI 而需向美國 FDA 進行 NDI 通報之自我評估 Q&A 亦可參考附錄一。

有關新膳食成份(NDI)在美國食品安全相關管理法規之適用性彙整如表 2。

表 2、新膳食成分 (NDI) 定義、NDI 通報要求及 NDI 摻假標準之適用性

定義	新膳食成分 (NDI)	NDI通報需求	適用摻假標準
1994 年 10 月 15 日之前在美國銷售的膳食成分	否	否	否
一種膳食成分，在 1994 年 10 月 15 日之前未在美國銷售，並且作為用於食品之物質，存在於食品供應中	是	看看是否為a)或b)	是
a)未經化學改變	是	否	是
b)已經受到化學改變	是	是	是
一種膳食成分，在 1994 年 10 月 15 日之前未在美國上市，並且不作為食品中的物質存在於食品供應中	是	是	是

資料來源:Draft Guidance industry- Dietary supplement: New Dietary ingredient Notifications and related Issues (August 2016);穀研所彙整



資料來源: Draft Guidance industry for Dietary supplement: New Dietary ingredient Notifications and Related Issues (August 2016)

圖 2、新膳食成份通報判定樹

20.61(a)指出商業秘密資訊可能包括任何具有商業價值的計劃、配方、工藝或用於製造、製備、複合或加工貿易商品的設備，並且可以說是創新或大量努力的最終產品。商業秘密與生產過程之間必須存在直接關係。美國 FDA 認為，通報中包含的以下數據和資訊通常不是商業秘密或 CCI，因此，在收到 美國 FDA 通知後的第 90 天後可以公開披露：(1) 關於使用歷史或與 NDI 或膳食補充劑相關的其他安全資訊，包括已發表和未發表的研究。(2)與 NDI 通報有關的所有通信和口頭討論的書面總結。美國 FDA 會將上述(1)、(2)訊息公開披露於政府公示系統網站：<https://www.regulations.gov>，通報者與美國 FDA 往來的信件內容涉及商業秘密或機密資訊者會被遮蔽，相關文件也會被鎖住無法讀取或進行文件下載。

4.用於鑑別 NDI 身份的文件：

用於鑑別 NDI 身份的文件包含下列~

4-1.NDI 名稱:應於通報函封面清楚展示 NDI 名稱、商品名稱（如果不同）以及 NDI 已知的任何其他名稱。

4-2. NDI 描述:鑑別 NDI 成份的詳細描述，包括物理性質、化學性質、分子組成或結構等。需指明 NDI 屬於 FD&C 法案第 201(ff)(1) 節中的哪些膳食成分類別，並解釋您得出結論的依據。描述 NDI 的製造過程，應包括製程重要管制點。需描述 NDI 的物理性質和化學或分子組成和結構。應描述 NDI 的關鍵特性和安全屬性的規格表（最好以表格形式）、NDI 的純度和強度以及任何雜質和污染物的管制界限和特性。

4-3.產品規格資料:應包含(1)分析方法，此分析方法能識別膳食成分、其他成分和污染物的規範、確定產品每種成分等方法;(2)提供分析結果，如分析證書(certificates of analysis ; COA);(3)提供安定性試驗結果，此安定性試驗結果為能支持產品有效期的數據，表明在特定儲存條件下貨架所有權期間不會形成新的降解物，並且 NDI 或膳食補

充品將在有效期內繼續滿足認證的安全屬性（包括物質身份鑑別(identity)、強度、純度）。

5.完整的安全性資料:茲將完整安全性資料分述如下~

5-1.含有 NDI 的膳食補充品以及膳食補充品的使用條件，通報應包含對將使用 NDI 的膳食補充品的描述，包括：（1）膳食補充品中 NDI 的含量；（2）膳食補充品中任何其他膳食成份和非膳食成份（例如粘合劑和填充劑）的特性和含量；（3）針對膳食補充品生產過程的描述，包括過程控制；（4）描述其關鍵安全屬性的膳食補充品規格表；（5）膳食補充品產品標籤內容推薦或建議的使用條件。

5-2.提供膳食補充品的安全說明:包括（1）膳食補充品安全說明應基於 NDI 通知的其他部分中的身份資訊、安全資訊和分析，包括 NDI 綜合安全概況。（2）膳食補充品安全敘述應包括對綜合安全性概況中更詳細討論的總結，即您如何得出結論，根據 NDI 攝入劑量之間的安全界限，膳食補充劑中的 NDI 將被合理預期是安全的，表明無不良影響（NOAEL）和建議的攝入量以及膳食補充品中 NDI 的其他使用條件。或者如果膳食補充劑標籤中沒有推薦或建議使用條件，則討論膳食補充品的一般使用條件。（3）使用條件應包括產品型態形式（例如，片劑、膠囊、粉末等）、份量（例如，每份的重量或體積測量）、使用頻率（例如，每天的份數和攝取間隔）、使用期限、使用說明、目標人群、排除人群（如果有）以及任何其他使用限制。出於 FDA 審查之目的，除非通報另有規定，否則將假定所有年齡組和其他人群在日常使用時之最高食用份量和食用份數。

5-3.膳食補品成品及 NDI 之安全性資料:提供膳食補品成品和 NDI 之全性資料，應包括銷售使用歷史的證據、其他安全證據，如臨床試驗、動物試驗、其他安全證據等。安全性資料有以下類別，包括（1）毒理學研究，此非臨床毒理學研究。（2）遺傳毒性研究例如 14 天測距劑量研究(14-day range-finding dose study)、90 天重複給藥毒性研究(90-day repeated-dose toxicity study)、生殖毒性研究(reproductive

toxicity)及臨床試驗。(3)如果含有 NDI 的膳食補充品於日常長期使用，建議評估安全性，若 NDI 有安全間歇食用的歷史記錄，建議使用 NDI 攝取量應等於或低於該食用歷史之攝取量。(4)不良事件報告(Adverse-event reports)或其他對通報的 NDI 物質安全性不利的資料。(5)需提供安全使用歷史/飲食暴露數據（每天每公斤體重的成分毫克數）包括 a.過去歷史數據支持成分的使用和安全性。物質（食品/植物藥）的描述，每份使用量，使用人群中的消費/暴露率;b.成分與天然膳食來源的定性/定量比較。欲通報 NDI 的物質需進行何種安全試驗，可參考安全試驗建議矩陣(Safety Testing Recommendations Matrix)，詳如**附錄二**。若欲通報之 NDI 物質在過去沒有食用歷史、產品設計方向為每日/日常長期使用、建議攝取量大於過去歷史數據所支持安全使用量等條件下，則要提交美國 FDA 更為深入毒理學研究、遺傳毒性研究等安全性資料。一般而言，如果欲通報之 NDI 物質沒有食用歷史，則應使用兩個物種進行 90 天的亞慢性毒性研究。此外，一年的慢性毒性研究或兩年的致癌作用研究應在兩個物種中進行。也可根據過去歷史使用數據的數量和類型或該 NDI 物質使用的持續時間決定後續應提交的安全性試驗資料，如果該 NDI 物質擬議的建議攝取量，顯著短於終生日常使用量(例如擬議的 NDI 物質使用時間為 30 天或更短時間)，那麼在某些情況下，例如，對於活微生物來源的 NDI 物質而言，為期 28 天的動物毒性研究可能就足夠了。

向美國 FDA 進行 NDI 通報資料可透過線上提交、e-mail 寄送及書面郵寄三種方式提交。線上提交可透過美國 FDA CFSAN 電子線上提交模組系統(CFSAN Online Submission Module;COSM)進行;網址為 <https://cfsan-onlinesubmissions.fda.gov/>。e-mail 信箱為 NDITEAM@fda.hhs.gov;通訊地址為 Office of Dietary Supplement Programs (HFS-810)Center for Food Safety and Applied Nutrition Food and Drug Administration5001 Campus Drive College Park, MD +1-20740-3835, USA.。

有關新膳食成份(NDI)通報具體問題，可透通過電子郵件 ODSP@fda.hhs.gov 聯繫膳食補充劑計劃辦公室。如果您在嘗試提交通報資料時遇到困難，請聯繫 Premarkt@fda.hhs.gov 或致電 240-402-1200 洽詢。

(四)美國 FDA 對新膳食成份(NDI)通報之回應

依膳食補充品健康和教育法規，美國 FDA 應在請願者提交相關安全資料請願書之日起 180 天內針對該請願內容作出決定。美國 FDA 對 NDI 通報之回應有下列 4 種回函~

(一) 無異議確認函(Acknowledgement without objections letters ;

AKL): 內容為美國 FDA 對 NDI 通報資料無異議。

(二) 非膳食成分/膳食補充品回函(Not dietary ingredient/dietary

supplement letters; NDL): 美國 FDA 提出與 NDI 或膳食補充品有關的其他監管問題的信函（例如，NDI 不是 21 U.S.C. 321(ff)(1) 下的膳食成分，或者該產品被排除在 21 U.S.C. 321 下的“膳食補充品”定義之外（ff)(2) 因為它不適合攝取）。

(三) 安全性/身份驗證資料不充足回函(Inadequate safety/identity

letters ;IAL): 根據美國聯邦法規 21CFR190.6，美國 FDA 會於回函中列出 NDI 通報資料不充足之處。

(四) 提供資料不完整(Incomplete letter; ICL)回函：

應提供資料不完全，美國 FDA 停止評估。

上述回函，以 FDA 無異議確認函為最佳的結果，表示美國 FDA 通報 NDI 物質的安全性無異議，才有助於與美國較具規模之公司合作，更有利產品在美國境內行銷及推廣。國前國內業者在進行 NDI 通報後，實際上取得美國 FDA 無異議確認函之家數並不多，得到美國 FDA 正面回應之 NDI 通報品項如乳酸菌(NDIN no.608)、牛樟芝菌絲體(NDIN no.1170)、紅麴萃取物(NDIN no.1071)、小孢子靈芝免疫調節蛋白(NDIN no.1133)、黃精萃取物(NDIN no.1244)、香蕉雄蕊萃取物(NDIN no.1217)、香蕉皮萃取物(NDIN no.1206)、發酵柑橘生物類

黃酮(含水溶性橙皮素) (NDIN no.1253)、Greenyn Insumate®(專利苦瓜胜肽粉末)(NDIN no.1256)等。向美國 FDA 進行 NDI 通報之國內業者，目前以微生物發酵類保健營養食品素材業者及有外銷出口業務需求之業者居多，其通報動機主要是想在紅海市場中打造新的藍海市場，尋求美國具規模廠商之合作機會，後續有利將產品銷往更廣大的國際市場。美國 FDA 會定期更新 NDI 通報 (Notifications for New Dietary Ingredients) 列表，內容涵蓋 NDI 通報號碼(New Dietary Ingredient Notification number)、新膳食成份名稱(Name of New Dietary Ingredient)、公司名稱、提交日期及美國 FDA 回應日期，截至 2022/7/22 為止，共有 1258 件 NDI 通報案件且美國 FDA 已做出回應。評估 NDI 物質通報相關資料之業務由美國 FDA 食品安全和應用營養中心(Center for Food Safety and Applied Nutrition;CFSAN)所屬的膳食補充品計畫辦公室(Office of Dietary Supplement Programs)人員負責。

Informa markets 市調公司曾對 NDI 通報案件的合格率（係指得到美國 FDA 無異議確認函之比例）進行調查，在 2020 年之前過去的 25 年裡，無異議確認函(AKL)的平均比率約為 39%。而在 2020 年度的在 49 份新膳食成份通報 (NDIN)中，美國 FDA 承認了 27 份沒有異議的提交，無異議確認函(AKL)比率為 55%，2021 年度無異議確認函(AKL)更高達 75%，合格率達到最高水平，從通過率的趨勢看來，近幾年，美國 FDA 回覆的 NDI 通報案件的無異議確認函(AKL)有逐年攀升之趨勢，對保健營養食品產業發展有所鼓舞。相關報導指出，美國 FDA 官員強調，上市前通報至關重要，因為它們代表業者在向消費者銷售補充品之前，這是讓美國 FDA 評估此產品成份安全性的唯一機會。

美國 FDA 針對 NDI 通報之回函內容有制式格式，回函內文第一段這是通知通報者某年某月某日的提交給 FDA 的 NDI 通報相關資料已被建檔，然後說明通報者當初通報的 NDI 物質名稱。而回函內容

第二段通常是說明含通報的 NDI 物質或含此 NDI 物質之膳食補充品使用條件(如產品使用方法、每天建議用量)及不適用人群資訊、相關警語等，這些資訊需與產品標籤推薦或建議的條件一致。若美國 FDA 對於 NDI 通報的安全證據資料，認為不充足時，通常會從信函內容第三段開始，美國 FDA 說明他們認為通報 NDI 物質安全證據資料不充足的理由或者此物質無法作為膳食成份之理由。美國 FDA 對於 NDI 及 GRAS 物質之通報回覆函會加註“不背書或免責聲明”例如「請注意，接受此申報通知是一個程序問題，因此，不構成 FDA 的一項發現，即使新的膳食成分或含有新膳食成分的補充品是安全的或根據 21 U.S.C. § 342. 如果發現任何含有您的新膳食成分的膳食補充品不安全、摻假或貼錯標籤，FDA 不被排除在未來對任何膳食補充品採取行動 (Please note that acceptance of this notification for filing is a procedural matter, and thus, does not constitute a finding by FDA that the new dietary ingredient or supplement that contains the new dietary ingredient is safe or is not adulterated under 21 U.S.C. § 342. FDA is not precluded from taking action in the future against any dietary supplement containing your new dietary ingredient if it is found to be unsafe, adulterated, or misbranded.)」這意謂著通報業者應對此通報“新膳食成份(NDI)物質為安全的結論”負起全責。回函內容倒數第二段，美國 FDA 會說明他們在從申請日(月-日-年)算起 90 天內對於此 NDI 通報之報告 90 保密，而 90 天期滿後，此報告需公開展示(公告)在 www.regulations.gov 網站，亦會說明此份公告的 NDI 報告的案號(New Dietary Ingredients Notification Report Number XXXX 號)。對於 NDI 通報回函若有任何問題，都可與美國 FDA 的人員聯繫，美國 FDA 聯絡人之姓名、所屬單位、職稱、電話及電子郵件信箱通常會在回函內文最後一段說明。

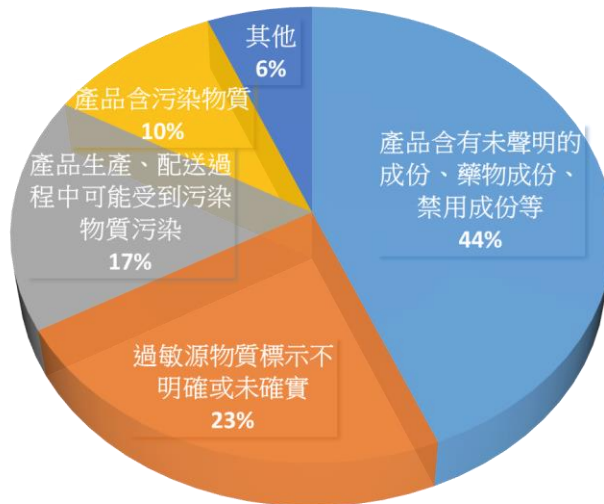
(五)美國 FDA 對食品(含新膳食成份的進口膳食補充品)安全監管現況

根據美國聯邦食品、藥品和化妝品法(U.S. Federal Food, Drug and Cosmetic Act)，規定引入美國州際貿易的食品進口商有責任確保產品安全、衛生並按照美國法規要求貼上標籤。所有進口食品都被視為州際貿易。

根據法律，美國 FDA 無權批准、認證、許可或以其他方式制裁個別食品進口商、產品、標籤或貨物。進口商可以在未經美國 FDA 事先批准的情況下將食品進口到美國，只要生產、儲存或以其他方式處理產品的設施已向美國 FDA 進行註冊(即設施登錄)，並且事先向美國 FDA 提供了進貨通知。因此，實務上，只要完成美國 FDA 設施登錄，即使業者未取得美國 FDA 在 NDI 通報方面的無異議確認函，仍可將含新膳食成份(NDI)或含有此成份的膳食補充品輸入美國。

進口食品在美國入境口岸進口時需接受 FDA 檢查。如果發現貨物不符合美國的要求，FDA 可能會扣留提供進口的產品。進口食品和國產食品都必須符合美國的相同法律要求。不過，美國 FDA 負責進口業務的人員編制偏少，對於進口產品之抽驗比例，1 年平均僅有 1%，因此，美國 FDA 對進口產品除了產品進入境時的檢查外，也會透過海外查廠、後市場監測進行產品安全性的管控，一般而言，美國 FDA 對於進口產品之查核重點，著重在產品包裝標示、過敏原與製造商資訊等方面。

於 2017 年 12 月 29 日至 2022 年 5 月 28 日期間美國共發生 48 件膳食補充品公告回收(recall)事件。分析產品回收原因，產品含有未聲明成份、藥物成份及禁用成份佔最多數，約佔 4 成以上，被回收的膳食補充品大多為減肥、增強男性性慾及增強肌肉為賣點的產品。其次為過敏源物質標示不明確或未確實，約佔 2 成以上產品配方含過敏源但未標示在外包裝，在美國的膳食補充品監管方面常見缺失，此部份產品輸美業者亦需多加留意(詳如圖 3)。



資料來源: FDA 網站, 穀研所彙整

圖 3、美國膳食補充品公告回收(recall)事件原因分佈

對於產品輸美之國外製造商而言，若因產品安全問題，被美國 FDA 公告回收或發佈警告信(warning letter)，廠商會被列名禁止產品輸入美國之國外製造商名單中，除非在美國進行海外查廠時，確認該業者其與產品安全性有關之缺失已矯正，才有可能恢復貿易往來供應商身份。

然而，就現況而言，美國境內在對於食品安全管理常有中央及地方政府管理不同調狀況，例如，大麻二酚(Cannabidiol; CBD)，美國 FDA 已公開指出目前大麻二酚用於食品之安全性證據不足，不建議應用添加於食品原料使用，於 2019 年 11 月 25 日對公眾發佈一封警告函(Warning Letter)，說明了有 15 家業者使用有安全疑慮的大麻二酚作為原料，以多種產品類型食品銷售，例如油滴、膠囊、糖漿、巧克力棒和茶型態產品。然而，含大麻二酚食品目前仍在美國某些州仍持續流通販售。美國是個消費者保護意識非常高的國家，於民事訴訟案件可行使長臂管轄權，向境外公司求償。因此，很多業者向美國 FDA 進行物質 GRAS 或 NDI 通報，除了為了符合美國食品安全法規外，也想更確保自家產品之安全性，以免涉入相關民事訴訟案件，而讓公司有巨額損失風險。

(六)向美國進行 NDI 通報之策略建議

就過去國內業者向美國 FDA 進行 NDI 通報之經驗，歸納下列幾點可供後續有意向美國 FDA 進行 NDI 之業者參考~

- 1.檢附產品檢驗分析方法之確效報告:**建議提交的分析方法必需檢附分析方法的確效報告，產品檢驗最好送交符合 ISO/IEC 17025 國際規範之實驗室。
- 2.提交安全無隱患之客觀佐證資料:**提交之食用無安全隱患之相關證明，例如 3 年期人體臨床試驗報告作為佐證資料、相關客訴事件回覆無安全隱患之佐證資料。
- 3.需同時提供 NDI 通報物質在安全性上有利及不利資料:**相關 NDI 通報提交的安全性資料，不能只提供對物質安全性有利的資料，而未提交安全性不利之資料。有關 NDI 通報概述必須從總體上考量，需同時考量有利和潛在不利資訊，不利資訊為不支持物質為 GRAS 的相反資訊、不利證據，或消費者曾對該物質有客訴的相關事件，並針對這些不利資訊提供相關解釋及已提供因應或防堵措施，已確保不會有潛藏安全隱患。
- 4. NDI 通報前應作足事前準備:**由於所有業者向 NDI 通報的安全性資料及美國 FDA 回函內容都會公開在美國 FDA 官方公告系統(網址:<https://www.regulations.gov>)，但不包括任何商業秘密資訊，通報人能就欲通報之物質，參考其他業者進行相似物質 NDI 通報所提供的相關訊息資料及美國 FDA 回覆這些業者他們的通報資料認為不足之理由，以尋求相關通報之可能要點，為自家產品進行 NDI 通報前預作準備。
- 5.宜指定一位長期居住在美國的人員做為代理人:**代理人可作為與美國 FDA 人員聯絡窗口，再搭配製造商之聯絡人，聯絡人資訊最好留傳真號碼，因迄今仍有不少美國 FDA 人員習慣使用傳真溝通。
- 6.慎選欲通報之 NDI 物質項目:**建議欲通報之 NDI 物質成份最好先從有食用歷史之項目優先考慮，方便蒐集相關的佐證資料如文獻資料、

國際期刊、資料庫等。客觀的食用歷史佐證資料愈少，美國 FDA 相對要求通報業者提供的安全性資料可能會更為深入，像是要求提供生殖毒性研究(reproductive toxicity)、臨床毒理學性試驗等相關研究報告。不過，仍需視個別公司長期市場競爭策略方向挑選欲通報之 NDI 物質。

7.不宜將向美國 FDA 進行通報 NDI 之工作全交由顧問公司負責:就現況而言，不少向美國 FDA 通報 NDI 之工作，國內業者通常會外包給美國當地顧問公司負責，並由該公司人員作為代理人，而未實際參與 NDI 通報前的準備工作，建議業者內部應組專業團隊與代理人充份溝通及討論 NDI 通報所有送件資料內容後再送件。

二、美國公認安全(Generally Recognized as Safe)管理制度

(一)公認安全(Generally Recognized as Safe;GRAS)定義:

“GRAS”是“公認安全(Generally Recognized as Safe)這個短語的首字母縮寫詞。根據 1958 年頒佈的聯邦食品、藥品和化妝品法案(the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act)第 201(s) 和 409 節，有意添加到食品中的任何物質都是食品添加物，需要經過美國 FDA 的上市前審查和批准，除非該物質經合格專家認定，被普遍認為在其預期用途的條件下被充分證明是安全的，或者除非該物質的使用被排除在食品添加物的定義之外。

食品物質的使用可以通過科學程序，通過科學證據證明其安全性，方可成為 GRAS。或者於 1958 年 1 月 1 日之前就在美國販售、用於食品的物質被歸類於 GRAS，而不用透過科學程序進行 GRAS 通報。

因此，GRAS 物質不需像食品添加物那樣需上市前通過 FDA 進行審查(為強制性程序)，在使用劑量及範圍有嚴格的限制。簡言之，食品物質的使用可以通過科學程序，藉由科學證據證明其安全性，方可成為 GRAS;或者於 1958 年 1 月 1 日之前就在美國販售、

用於食品的物質被歸類於 GRAS，則毋需透過科學程序進行 GRAS 通報。

GRAS 物質不限於動植物來源萃取物，也包含碳水化合物、脂質、蛋白質、微生物來源物質、酵素製劑、化學來源等物質，通常是指從很久以前人類已有食用經驗，雖然沒有做過毒性測試，但長期以來作為食品加工之物質，對人體沒有明顯危害的物質，比較沒有劑量上之限制，也就是成份安全，但多食無益，且該物質的使用被排除在食品添加物的定義之外。

(二)物質被認定為公認安全(GRAS)之標準

依據美國聯邦法規 21 章第 170 部份第 30 條)(21CFR 170.30)，對安全的普遍認可只能基於經過科學培訓和經驗的專家的意見，以評估直接或間接添加到食品中的物質的安全性。可從下列技術性準則及公認準則進行評估，分述如下～

1.技術性準則(Technical standard)

只要符合下列其中一條技術準則即可認定物質為 GRAS。

1.1 具有普遍使用的歷史經驗

普遍使用於食品(experience based on common use in food)之定義為作為食品或食品成份具有實質性的消費史、並具有顯著數量的消費人群。對於 1958 年 1 月 1 日之前用於食品的物質，並根據其普遍使用於食品之經驗，在物質安全性方面需取得在直接或間接添加到食品中的物質的安全性之科學界共識，即有理由確定該物質在其預期用途的條件下是無害的。

1.2 通過科學程序對安全性的普遍認可

1958 年 1 月 1 日之前食品中不常用的成分，只有通過科學程序才能獲得普遍認可的安全性。需通過科學程序確認其安全性，而且所使用的科學證據和質量與食品添加物批准程序中的要求是相同的。此科學程序應基於公開發表且普遍可獲得和接受的科學數據、資訊或

方法，以及科學原理的應用進行科學驗證，獲得安全性的普遍認可，並可用未發表的科學數據、資訊或方法來證實。

1. 公認準則(Generally recognized standard)

需同時符合下列二條公認準則才可認定物質為 GRAS。

2.1.科學證據數據具普遍可利用性(generally available)

通常指發表在專門學術期刊(同行評審科學雜誌)上的科學數據和資訊，一般人可公開取得及利用。

2.2 科學證據數據具普遍可接受性(generally acceptable)

主要是指對某一物質的安全性在合格專家中形成共識。而形成此一共識結論必須有明確的基礎

(三)美國 GRAS 管理制度歷程介紹

美國 GRAS 管理制度從 1958 年迄今之發展可分成三階段(詳如圖 4)，分述如下：

1.第一階段(1958~1972 年)-主要的發展為建立 GRAS 列表清單

1958 年聯邦食品、藥品及化妝品修訂法案通過後，美國 FDA 對 1958 年之前已在食品中使用的大部份物質的監管情形，進行了整理和規範，並將這些 GRAS 物質整理成列表清單。聯邦法規彙編(Code of Federal Regulation)中的 21CFR 182 部份及 582 部份包含了上述 GRAS 物質，通常稱之為”GRAS 物質清單”，後來這些 GRAS 物質增加了其他類別，例如香辛料、調味料、香料等。不過在 1960 年代，有科學論文發表，懷疑甜蜜素具有致癌性，於是 FDA 把甜蜜素移出了 GRAS 名單。雖然若干年後，大量的科學研究證實當年的這個結論不值得信任，但在當時這個事件引起了人們的反思，”這些物質被認為 GRAS 的證據，真的充分嗎？”，因此，尼克森總統下令評估 GRAS 物質安全性，組成 GRAS 物質專責委員會(Select Committee on GRAS Substance)對 GRAS 安全性確認調查。

2.第二階段(1972~1997 年)- 建立 GRAS 確認程序

美國 FDA 開始對 GRAS 進行審核及確認，同時也鼓勵工業界向 FDA 提出物質為 GRAS 之申請，由 FDA 進行確認，並將其彙編成法規。此外，FDA 建 GRAS 物質專責委員會 GRAS 物質數據庫(Select Committee on GRAS Substances; SCOGS database)，蒐錄 1972-1980 年間發表的 115 份 SCOGS 報告中關於 370 多種公認安全 (GRAS) 食品物質安全性的意見和結論。依安全性高到低將 SCOGS 的結論分為 1~5 個類別(詳如表 2-1)，該數據庫亦公告在美國 FDA 官網，免費提供查詢及資料下載。

表 2-1、物質專責委員會 GRAS 物質結論類別

SCOGS的結論類別	定義
1	在[物質]的現有資訊中，沒有證據表明或暗示有合理理由懷疑在當前使用劑量或未來可能合理預期的使用劑量上使用這些物質會對公眾造成危害。
2	在[物質]的現有資訊中沒有證據表明當它以目前的使用劑量和現在的實行方式使用時會對公眾造成危害。然而，如果沒有額外的數據，就無法確定消費量的顯著增加是否會構成飲食危害。
3	雖然現有關於 [物質] 的資訊中沒有證據表明當它以目前的使用劑量和現在的實行方式使用時會對公眾造成危害，但仍存在不確定性，需要進行額外的研究。
4	關於[物質]的證據不足以確定所報告的不利影響如果以以前的使用劑量和以前的實行方式使用，對公眾健康無害。
5	鑑於幾乎完全缺乏生物學研究，特別委員會沒有足夠的數據來評估 [物質] 作為 [預期用途] 的安全性

資料來源:美國 FDA 網站:穀研所彙整

2. 第三階段(1997~迄今)-建立 GRAS 通報程序

美國 FDA 進行 GRAS 確認請願程序 (GRAS affirmation petition process)，會因為美國 FDA 審查的時程過於冗長，導致業者意願降低，再者，也會讓美國 FDA 投注過多審查資源，後來將此程序簡化為 GRAS 通知程序 (GRAS notification program)。於 1997 年美國 FDA 提出使用新的、簡化的 GRAS 通報程序來取代原本資源密集型 GRAS 確認請願程序。

美國 FDA 並不會對 GRAS 通報提交人提供的具體資訊及數據進行審核，即不會對通報物是否屬於 GRAS 進行確認，也不會提供任何意見書或認證文件。而是針對這些證明通報物質為 GRAS 的資訊及數據資料是否充足或有任何疑問之處。

此外，向美國 FDA 進行 GRAS 通報程序是自願而非強制性的，也透過自我確認物質為 GRAS(Self-Affirmed GRAS)」，係指業者可以獨立得出結論，認為某種成分的使用是 GRAS 並選擇不通知美國 FDA 業者他們認為此物質為 GRAS 結論。自我確認物質為 GRAS(Self-Affirmed GRAS)此通融方案，其核心是相信廠商的道德感，會審慎研究物質安全性，確保產品安全。而實際上，美國 FDA 仍鼓勵業者尋求正式管道向其進行 GRAS 通報。

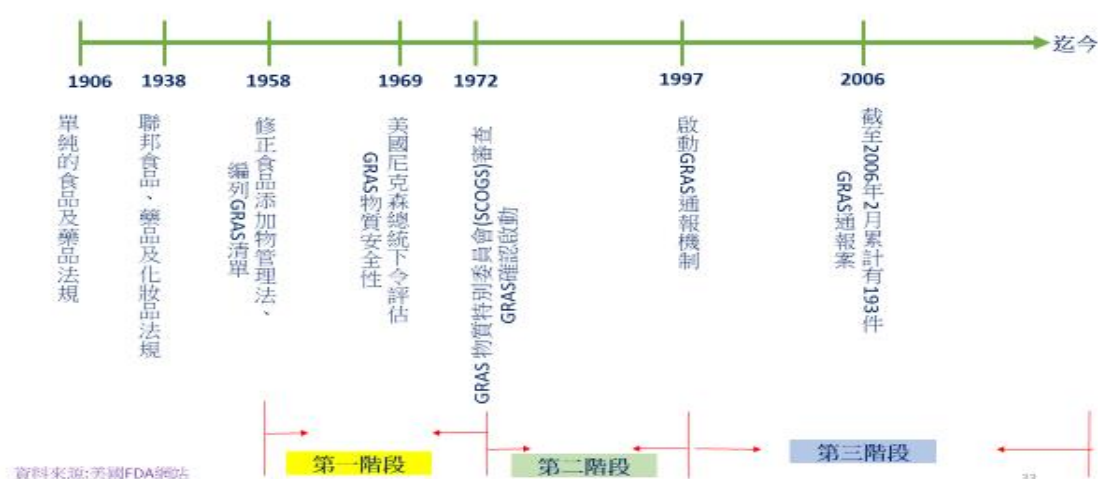


圖 4、美國 GRAS 管理制度歷程

資料來源:美國 FDA 網站:穀研所彙整

(五) 以科學程序確認物質為 GRAS 之路徑

由於向美國 FDA 進行 GRAS 通報程序是自願而非強制性的，因此，以科學程序確認物質為 GRAS 之路徑有下列兩種方式，分述如下～

- 1.向美國 FDA 通報物質為 GRAS(U.S FDA-Notified GRAS): 個人或公司向美國 FDA 通報物質為 GRAS 之過程，在科學證據充足情形下，美國 FDA 評估後可提供”無異議回函”。此為自 1997 年 1 月 1 日起由美國 FDA 啟動 GRAS 通報機制，受理個人或公司自願申請方案。申請時程預估約 8~10 個月(包含準備檔案需 2 個月，獲

得美國 FDA 回覆需 6~8 個月)。美國 FDA 會公開發佈”無異議回函”，因此，公眾可及性較廣，業者通常也會把此”無異議回函”用於市場營銷目的，作為一種行銷文件。含此 GRAS 物質之產品較能吸引美國當地業者特別是規模較大的通路商或製造商合作。

2. 自我確認物質為 GRAS(Self-Affirmed GRAS):個人或公司根據科學專家小組之結論自我確認 GRAS 的過程，目前有不少民間顧問公司會核發”自我確認物質為 GRAS 證書”。公司或個人無需向美國通報物質為 GRAS，但公司應確認物質為 GRAS 之結論符合 FDA 最終規則(Final rule)中關於 GRAS 的標準。

雖然向美國 FDA 進行物質之 GRAS 通報是自願性的，但確認物質為 GRAS 須符合 21CFR 170.30 相關規範，確定物質為 GRAS 的個人或機構(公司)要負責保證遵循相關規範。無論是否進行具體通報，美國 FDA 將會對物質為 GRAS 的確認是否符合相關法律要求進行監管，監管方式主要是對個人或公司存檔的數據和資訊進行隨機抽查。

實務上，美國合作廠商通常會要求國內業者若使用在美國沒有飲食歷史的物質作為食品(含保健營養食品)原料時，至少需自我確認物質為 GRAS(Self-Affirmed GRAS)，向美國 FDA 通報物質為 GRAS(U.S FDA-Notified GRAS)之國內保健營養食品相關業者極少。就目前的產業生態，自我確認物質(Self-Affirmed GRAS)某些程度對輸美有幫助，惟坊間的 Self-Affirmed GRAS 認證並不具官方效力，多作為行銷文件使用，藉由顧問公司與外聘審查委員的幫助，可協助業者與其潛在客戶了解該原料的食安風險。但是對美國大廠而言，沒有官方認定文件，還是會有風險，因此，只有較具規模及知名度的美國廠商會向美國 FDA 進行 GRAS 通報。

(六) 向美國 FDA 進行 GRAS 通報所需具備文件/資料

茲將向美國 FDA 進行 GRAS 通報所需具備文件/資料分述如下~

1. 簽署的聲明和證明(Signed statements and certification)

GRAS 通報中需包含物質 GRAS 確認聲明(為一種豁免聲明)，說明某一物質在特定條件下使用符合 GRAS 規範，從而可以豁免上市前獲得 FDA 審核要求，此豁免聲明需有通報人的簽名，並加註日期。此文也必須由申請機構負責人或其律師或代理人簽名並加註日期。

GRAS 規範要求此豁免聲明需含下列內容：

1.1 通報人資料:通報人姓名、地址。

1.2 通報物質名稱:通報物質的通用或常用名稱。能識別通報物質的資訊、產品商標(若有)及其他更多能識別該物質之資訊，如化學名稱、化學文摘服務 (CAS) 註冊號、酵素委員會編號(Enzyme commission number)、結構式等。

1.3 使用條件:確定的基礎或依據。確定 GRAS 可以依據物質用於何種食品之中，在食品中的用量、使用目的和用途，若可能的話，推估可能消費這種物質之人群及人數。

1.4 確定通報物質為 GRAS 的基礎或依據:載明確定通報物質為 GRAS 的基礎或依據主要是依據科學驗證程序或在食品中具有普遍使用歷史。

1.5 聲明相關技術資料和資訊具有可利用性:對確定物質為 GRAS 狀態時所需的技術資料和資訊，通報者需對其進行詳細的歸納和概述，並提交美國 FDA 詳細的摘要，並非將所有具體的技術資料和資訊全部提交，因此，在提交確認物質為 GRAS 時，必需聲明”當美 FDA 提出要求時，相關確定物質為 GRAS 之依據和資訊可供美國 FDA 進行審閱、複印或寄送給美國 FDA”。

2.申報物質的特性、製造流程、規格書和物理或技術性相關文件 (Identity, method of Manufacture, specification, and physical or Technical Effect)

美國 FDA 要求在通報中提供通報物質識別的詳細資訊(如果適用的話)包括化學名稱，CAS、酵素委員會 (EC) 編號、經驗公式，

結構式、定量組成、製造方法（不包括任何商業秘密資訊）、對於天然物質生物來源，來源資訊如屬和種、特性屬性特徵屬性，任何潛在的人類毒物，以及作為食品級原料的規格等。規格和標準是確定食用級品質的重要因素。產品的規格標準主要是對物質識別和純度等指標做出的一般性規範，也可以包含特殊性規範。某些情況下，美國 FDA 希望通報物質以通用的”食品化學法典(Food chemical codex; FCC)來表達。FCC 涵蓋了 900 多種食品物質的一般性和特殊性規範。

3.飲食暴露評估(Dietary exposure)

“飲食暴露”此名詞來自 FD&C 法案第 409(c)(5)條，通報物質為 GRAS 狀態之程序，應考慮可能的物質的消耗量和於飲食中形成的累積效應，及此類飲食中的任何化學和藥理上相關物質。

4.自我限制使用劑量(Self-limiting levels of use)(Self-limiting levels of Use)

如果添加到食品中的某一物質，因為添加量超過其自身的技術限制劑量，從而使得產品產生異味，或變的不適於消費，此類物質需要提供自我限制使用劑量，例如很多 GRAS 合成香料屬於 GRAS，這些物質的味道本身限制了使用的含量水平。

5.普遍在食品中使用的歷史(Common Use in Food)

美國 FDA 要求通報概述中應對通報人所依據的、普通可利用的數據和資訊進行全面的討論和引證、以建立其使用安全性，包括該物質在相當數量的人群中具有確實的使用歷史的證據。在基於普遍使用歷史確定物質為 GRAS 時，所引用的支持 GRAS 決定的數據和資訊應限於 GRAS 討論相關的數據和資訊，也需對不利或相反證據進行適當的討論和解釋。簡言之，在確定物質為 GRAS 時，必須綜合考慮公開利用的證據和支持證據，包括有利和不利兩方面的證據。

如果這類”普遍在食品中使用的歷史”只發生或主要發生在美國以外的國家，則普遍使用 GRAS 的確定就需要提供證據來說明這樣的使用是普遍存在的。證據可以包括出版物、由二級刊物、獨立來源等蒐集的資訊等。而這些資訊在這些普遍使用國家中普遍存在，而且有興趣的合格的美國專家可隨時獲取這些訊息。

6. 為申報物質是 GRAS 狀態提供結論(A narrative that provides the basis for your conclusion of GRAS status)

如果通報人根據科學程序認定某一物質在特定條件下使用是安全的，則通報人在通報中必須對形成這一安全性結論的依據進行詳細的概述。概述應包含通報人在確定物質安全性所依據的具有普遍使用和接受的科學數據、資訊、方法或原則的討論和引證。

引證一些已經發表的科技文獻是科學研究中的一種慣例，同時也是證明通報人所依據的資訊具有普遍可利用性的最簡單的方法。GRAS 法規並不要求通報人提交其通報中所引用的並發表的科技文獻複印資料，因為，一般情況下，美國 FDA 並不對通報人所依據的具體資訊和數據進行評估審核，而是著重在通報人所提交的物質使用安全性概述是否建立了或具備了形成專家共識的基礎。

GRAS 科學程序的通報概述中必須包含可以合理確定物質在特定使用條件下不產生危害，並在合格的專家中形成共識之基礎，對物質在特定條件下使用的安全性，通報概述必須從總體上考量，需同時考量有利和潛在不利資訊，不利資訊為不支持物質為 GRAS 的相反資訊、不利證據，或消費者曾對該物質有客訴的相關事件。

7. 聲明相關技術資料和資訊之可利用性

將 GRAS 通知的敘述所討論的數據和資訊進行列表，指定這些數據和資訊中的哪些通常普遍可利用(已公開發表)，哪些數據和資訊一般不可利用(未公開發表)。在提交確認物質為 GRAS 時，必需聲明”當美 FDA 提出要求時，相關確定物質為 GRAS 之依據和資訊可供美國 FDA 進行審閱、複印或寄送給美國 FDA”。

向美國 FDA 進行 GRAS 通報資料可透過美國 FDA CFSAN 電子線上提交模組系統(CFSAN Online Submission Module;COSM)進行;網址為 <https://cfsan-onlinesubmissions.fda.gov/>。有關食品成分和包裝材料 GRAS 通報資料提交的問題，請發送電子郵件至 Premarkt@fda.hhs.gov 或致電 +1-240-402-1200 聯繫食品添加劑安全辦公室人員。

(七)美國 FDA 對 GRAS 通報之回應

評估 GRAS 通報相關資料之業務由美國 FDA 食品安全和應用營養中心(Center for Food Safety and Applied Nutrition;CFSAN)所屬的食品添加劑安全辦公室(Office of Food Additive Safety)人員負責。美國 FDA 將在 90 天內對所收到的 GRAS 通報資料，進行書面回覆，會有下列 3 種回函~

1.無異議回函(No questions letter):

根據通報人提供的資訊以及 FDA 可獲得的其他資訊，FDA 目前對通知人關於在其預期用途條件下被通知物質是 GRAS 的結論沒有疑問，這表示美國 FDA 已認可業者的產品為 GRAS。然而，在這封信函中，FDA 並未根據 21 CFR 170.35 在其預期用途條件下確認通報物質的 GRAS 狀態。與往常一樣，通報人有責任確保公司銷售的食品成分是安全的，並且符合所有適用的法律和法規要求。

2.資料不充足回函(Insufficient basis letter):

美國 FDA 已評估 GRAS 通報中的數據和資訊以及其他可用資訊。該通報沒有提供足夠的基礎來得出通報物質在其預期用途條件下是 GRAS 的結論。這表示後續業者仍需補件才能完成通報。

3.停止評估回函(Cease to evaluate letter):

回函內容表示 GRAS 通報者在日期為 [月、日、年] 的信件中，要求美國 FDA 停止評估他們的 GRAS 通報資料。自收到信件之日起，美國 FDA 停止評估 GRAS 通報者的 GRAS 通報資料。

美國 FDA 通常不會主動停止評估 GRAS 通報者提交的資料，而是 GRAS 通報者要求停止評估時才會停止評估。

截至 2022/11/18 為止，已累計 1068 件次向美國 FDA 進行 GRAS 之通報案件，有 820 件取得美國 FDA 無異議回函(No questions letter)，通過率約近 8 成(詳如圖 5)。向美國 FDA 進行 GRAS 通報之案件列表(GRAS Notice Inventory)被公告於美國 FDA 官網免費查詢，內容包含通報案號(GRAS notification number)、物質名稱、結案日期以及美國 FDA 回函狀態。報的物質(成份)被美國 FDA 認為是安全無異議的 GRAS，於 GRAS 列名後，後續其他業者也可使用品名及規格相同的成份作為食品原料。但仍需考慮原料及其製程，甚至主要的使用方式、人群與暴露劑量若有不同就必須向美國進行 GRAS 通報。此外，需考量此 GRAS 物質是否已申請專利，以免觸犯專利法。

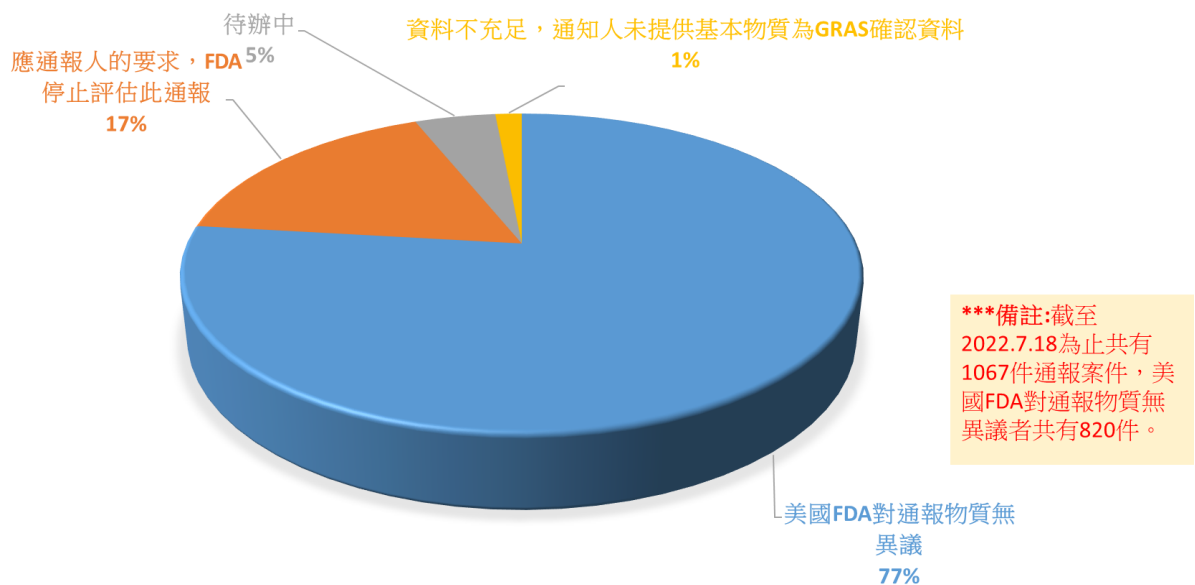


圖 5、美國 FDA 對 GRAS 通報案件回函類別分佈

資料來源:美國 FDA 網站:穀研所彙整

茲將目前美國 FDA 公告的 GRAS 物質清單主要有三個來源包括美國 FDA 法規彙編、GRAS 物質專責委員會數據庫(Select

Committee on GRAS Substances; SCOGS database)及 GRAS 通報清單(GRAS Notices list)，彙整如表 3。GRAS 物質清單，其用途近似於台灣「可供食品使用原料彙整一覽表」。

表 3、FDA 公告的 GRAS 物質清單

項目	來源	與食品相關之 GRAS 物質清單法規/公告	GRAS 物質列舉
1	美國 FDA 法規彙編	1-1.美國聯邦法規第 21 章第 182 部份(21 CFR 182):食品中的 GRAS 物質	1-1-1.香料和其他天然調味料和調味劑(包含苜蓿草本和種子(來源植物: <i>Medicago sativa</i> L.)、五香粉(來源植物: <i>Pimenta officinalis</i> Lindl.)...等)、精油、油樹脂(無溶劑)和天然提取物(包括餾出物)(包括羅勒(來源植物: <i>Ocimum basilicum</i> L.)、月桂葉(來源植物: <i>Bay leaves</i>)、卡南加(來源植物: <i>Cananga odorata</i> Hook. f. and Thoms)...等)...
		1-2.美國聯邦法規第 21 章第 184 部份(21 CFR 184):食品中確認為 GRAS 的物質	1-2-1.醋酸、烏頭酸(Aconitic acid)、己二酸(Adipic acid)、衍生自微生物的物質，如海藻酸(Alginic acid)、來自嗜熱脂肪芽孢桿菌 (<i>Bacillus stearothermophilus</i>)的 α -澱粉酶製劑，等。
		1-3.美國聯邦法規第 21 章第 186 部份(21 CFR 186):確認為 GRAS 之用於食品包裝的物質	1-3-1. 氨基磺酸 (<i>Sulfamic acid</i>)、粘土(高嶺土)、葡聚糖、氧化鐵、甲酸等。
		1-4.美國聯邦法規第 21 章第 131、133、136、137 部份(21 CFR 131、133、136、137)	供人類食用微生物，如保加利亞乳桿菌 (<i>Lactobacillus bulgaricus</i>)和嗜熱鏈球菌 (<i>Streptococcus thermophiles</i>)(用於生產優酪乳的乳酸產生菌)、羅克福爾青黴菌 (<i>Penicillium roquefortii</i>)(用於製作藍乳酪的微生物)等
2	GRAS 物質專責委員會數據庫 (Select	蒐錄 1972-1980 年間發表的 115 份 SCOGS 報告，其中有關於 370 多種公認	蒐錄 1972-1980 年間發表的 115 份 SCOGS 報告，其中有關於 370 多種公認安全

	Committee on GRAS Substances; SCOGS database)	安全 (GRAS) 食品物質安全性的意見和結論。並依結論安全性高至低將這些 GRAS 物質分成 5 類	(GRAS) 食品物質安全性的意見和結論。並依結論安全性高至低將這些 GRAS 物質分成 5 類
3	GRAS 通報清單 (GRAS Notices list)	針對 GRAS 通報美國 FDA 給予無異議回函 (FDA has no questions)	D-β- 羥基丁酸酯 (D-β-hydroxybutyrate)、6'-唾液酸乳糖鈉鹽 6'-sialyllactose sodium salt)、3'-sialyllactose sodium salt(3'-唾液酸乳糖鈉鹽)、2'-岩藻糖基乳糖(2'-fucosyllactose)、魚油濃縮物、Sucrose acetate isobutyrate(蔗糖乙酸異丁酸酯)、來自紅色念珠菌的脂肪酶 (Lipase from <i>Candida rugose</i>)...等

資料來源:美國 FDA 網站:穀研所彙整

陸、美國 GRAS 及 NDI 通報管理制度差異性比較

在共通性方面，只要某物質過去在美國沒有食用歷史，後續都應依其用途且自我評估是否需向美國 FDA 進行 GRAS 通報、我確認為 GRAS 及 NDI 通報，確保在預期使用條件下是安全的。同時也要考慮加工方式對食品化學成份組成的影響，是否對成份進行改質，例如傳統食品經簡單加工（如低溫乾燥、粉碎）後之成品，並不會改變其原先成份，可不用進行前述通報程序，若萃取製程可能涉及有害溶劑殘留或改變特定物質之化學組成成份，有提高食安風險之疑慮則需向美國 FDA 進行 GRAS、自我確認 GRAS 或 NDI 通報。

在差異性方面，向美國 FDA 進行 GRAS 及 NDI 通報程序，各自獨立，無先後順序，需視物質/成份應用於哪一類產品，若是需運用於一般(常規)食品，則物質必需進行 GRAS 通報；若是應用於膳食補充品，則是進行 NDI 通報。在法律上，業者向美國 FDA 的 GRAS 通報程序為自願性，而 NDI 通報非自願性，若為非傳統存在美國食品供應鏈的成份或者成份經化學改變，產品進口或引入洲際貿易前 75 天內，膳食成份或膳食補充品分銷商或製造商必須向美國 FDA 提交相關安全資訊。

業者有可能以自我確認物質為 GRAS 方式對其使用某種物質做出此物質為 GRAS 之結論，並選擇不向美國 FDA 提交 GRAS 通報資料。但確保產品安全並遵守適用的美國 FDA 法規和法律是食品製造商的責任。因此，生產含有不安全成分之食品的企業可能會受到美國 FDA 的執法行動，以將不安全的產品拒之門外。若為非傳統存在美國食品供應鏈的成份或者成份經化學改變，產品進口或引入洲際貿易前 75 天內，膳食成份或膳食補充品分銷商或製造商必須向美國 FDA 提交相關安全資訊。

表 4、GRAS 及 NDI 通報管理制度差異性比較

項目	GRAS	NDI
法源依據	美國聯邦法典第 21 章第 170 部份第 30 條(21CFR 170.30)	1.Dietary Supplement Health and Education Act of 1994 (DSHEA) 2.摻偽標準(Adulteration standard)
通報程序規範	1.聯邦公報通報(Federal Register Notice): GRAS 最終規則 (81 FR 54960-2016 年 8 月 17 日) 2.聯邦公報通報(Federal Register Notice):GRAS 提案 (62 FR 18937-1997 年 4 月 17 日公告) 3.聯邦公報通報(Federal Register Notice):一般認為安全的物質:重新開放評議期 (75 FR 81536-2010 / 12/28 公告)	1.行業指南草案:關於新上市前通報的某些新膳食成分和膳食補充品的政策最終規則(Draft Guidance for Industry: Policy Regarding Certain New Dietary Ingredients and Dietary Supplements Subject to the Requirement for Pre-market Notification) 2.新膳食成分的上市前通報行業指南草案(Final Rule: Premarket Notification for a New Dietary Ingredient) 3.膳食補充品:新膳食成分通報和相關問題(Draft Guidance for Industry: Dietary Supplements: New Dietary Ingredient Notifications and Related Issues)
成份安全性經確認後是否能添加於一般食品?	是	否，不能添加於一般食品，只限於添加於向 FDA 通報的特定膳食補充品
是否為自願性通報	是，為自願性通報	否，若為非傳統存在美國食品供應鏈的成份或者成份經化學改變，產品進口或引入洲際貿易前 75 天內，膳食成份或膳食補充品分銷商或製造商必須向美國 FDA 提交相關安全資訊。
被美國 FDA 認為是安全無異議的 GRAS 或 NDI 成份，是否只有最初通(申)報的廠商能使用?	否，成分於 GRAS 列名後，並非特定廠商專有的權利，所有符合該成分規格者，都可以輸出至美國，但仍需考慮原料及其製程，甚至主要的使用方式。人許與暴露劑量若有不同就必須向美國進行 GRAS 通報，此外，需考量此 GRAS 物質是否已申請專利，以免觸犯專利法。	是，NDI 之通報有特定的通報案號，其他廠商即使有相同的成分，也必須另行準備安全性相關資料，重新通報，取得新的通報案號。

資料來源:美國 FDA 網站:穀研所彙整

柒、結論與建議

一、強化自家產品安全性科學驗證，與學界合作公開發表科學文獻，

將更有利對美國 FDA 進行物質為 GRAS 及 NDI 之通報

美國 FDA 對於 GRAS 及 NDI 之通報資料皆著重在安全性的科學證據是否充足，前者(GRAS 通報)更加著重科學證據之數據具普遍可利用性(科學數據有公開發表，一般人可公開取得及利用)及科學證據之數據具普遍可接受性(即科學共識，得到合格專家普遍認可)，國內業者若想順利向美國 FDA 通報 GRAS 及 NDI，強化自家產品的安

全性，進行安全性驗證，可透過與學界合作多進行科學文獻之發表，將更有利蒐集客觀安全性佐證資料。

二、朝向美國 FDA 進行物質為 GRAS 通報努力，增加產品應用之廣度

由於目前 NDI 僅能於作為膳食補充品之原料使用，在食品的應用廣度受限，若要在一般食品供應鏈中使用之素材/原料需要為 GRAS，業者仍應積極將開發出來的新穎性機能素材進行申請國內非傳統食品原料申請，確保這些新穎性機能素材能廣泛的在國內一般食品供應鏈中使用，同時尋求學界合作，進一步進行文獻發表，將更有利於向美國 FDA 進行 GRAS 通報，方能與國外大型食品業者取得進一步合作機會。

三、業者對於自家產品安全性應要有最高標準要求

美國 FDA 對食品安全之管理強調的是一種自主管理的企業責任，製造商及販售業者必須確保該產品是安全的(產品的安全是製造商的責任)。因此，美國 FDA 對於 NDI 及 GRAS 物質之通報回覆函會加註“不背書或免責聲明”，即使是“無異議回函”，也會強調美國 FDA 並未對通報物質的安全性驗證資料進行確認，通報業者應對此通報“物質為安全的結論”負起全責。若日後輸美產品有任何與安全性有關的問題，美國 FDA 會要求責任廠商提供更詳細的安全性驗證資料，安全性佐證資料愈充足，對責任廠商愈有利，以免被究責，後續可能付出巨額賠償金。

附錄

(附錄一)是否應對物質進行 NDI 通報自我評估 Q&A

1. 膳食成分是否在 1994 年 10 月 15 日之前在美國上市？（詳見膳食補充品新膳食成分通知和相關問題行業指南草案(Draft Guidance industry for Dietary supplement: New Dietary ingredient Notifications and related Issues: Guidance for industry) IV.A)。

---→如果是，轉 2，否，轉 7。

2. 是否對製造過程提出或實施了任何變更？飲食成分？

---→如果是，轉 3，否，轉 5。

3. 新的製造工法是否改變了成分的特性？（例如，不同的化學結構或成分，提取的使用，不同起始材料的使用，例如植物的不同部分）？（詳見膳食補充品新膳食成分通知和相關問題行業指南草案 IV.A.12）

---→如果是，轉 4。如果不是，轉 5。

4. 改質後的膳食成分是否作為膳食成分於 1994 年 10 月 15 日之前在美國銷售？ 如果是轉 5。若不確定，轉 6。如果不是，轉 7

---→是，轉 5，不確定，轉 6，否，轉 7。

5. 為頒佈膳食補充劑健康和教育法(DSHE)之前之膳食成分。無需向美國 FDA 進行 NDI 通報。 摻假標準在 21 USC 342 (f)(1)(B) 不適用。

6. 製造變更可能產生了 NDI。可能需要向美國進行 NDI 通報。

---→請諮詢美國 FDA。

7. 新膳食成分 (NDI)。NDI 是否作為物品存在於食品供應鏈中用於食物？（詳見膳食補充品新膳食成分通知和相關問題行業指南草案 IV.B）

---->如果是，轉至 11。 否，執行 8。

8. FDA 是否接受了同一製造商的成分與相同或相同的通知？更低的 NDI 攝入量、相同的成分以及相同或更窄的使用條件？（詳見膳食補充品新膳食成分通知和相關問題行業指南草案 IV.C）

---→ 如果是轉 9，否轉 17。

9. 是否會有改變 NDI 身份的製造過程（見 膳食補充品新膳食成分通知和相關問題行業指南草案 IV.A.13），NDI 或補充品的新製造商，不同的成分，更高的攝入量，或更廣泛的使用條件？（詳見膳食補充品新膳食成分通知和相關問題行業指南草案 IV.C） -----→ 如果是，轉至 17。 否，執行 10。

10. NDI 摻假標準 (21 USC 342(f)(1)(B)) 適用。

---→ 無需向美國 FDA 進行 NDI 通報。

11. NDI 的傳統食品形式是否經過化學改變*？

*不以化學方式改變成分的過程的例子是揮發物的輕微損失組分、脫水、凍乾、研磨或形成酏劑、水溶液，懸浮液中的漿液、粉末或固體（參見 膳食補充品新膳食成分通知和相關問題行業指南草案 IV.B.5）。化學變化的例子、改變成分（更多詳細信息和其他示例（請參見 膳食補充品新膳食成分通知和相關問題行業指南草案 IV.B.4），如下

11.A. 新工法建立或破壞化學鍵。

11.B. 新溶劑（酏劑或水除外）或提取後處理改變混合物的化學成分。

11.C. 新的製造方法（例如，新的農法或發酵條件）這會顯著改變化學成分。

11.D. 粒徑的變化也會改變物理和化學性質或生物效應。

11.E. 使用新穎的起始原料（例如，植物的不同部分）而使成分的化學組成有所改變。

----→ 如果為是，即加工工法符合述 11 A、B、C、D 或 E 其中一項為，請轉至 12. 如果對 11 A、B、C、D 和 E 不確定，轉到 13。

如果為否，即加工工沒有 11 A、B、C、D 或 E 中任何一項，轉到

14。

12. NDI 可能已被化學改變。 如果是這樣，則需要 NDI 通知。

13. NDI 可能已被化學改變。 如果是這樣，將需要 NDI 通知。諮詢 FDA。

14. NDI 在預期使用條件下的攝入量是否等於或低於從傳統食物中攝入 NDI 的情況？（詳見膳食補充品新膳食成分通知和相關問題行業指南草案 IV.B.3）

---→如果是，轉 15。如果不是，轉 16。

15. NDI 的監管地位沒有改變。

若適用 NDI 摻假標準(21 USC342(f)(1)(B))。不需要向美國 FDA 進行 NDI 通報。

16.適用 NDI 摻假標準 (21 USC 342(f)(1)(B))。不需要向美國 FDA 進行 NDI 通報，但建議通報。

17.需要向 FDA 進行 NDI 通報。

(附錄二) 安全試驗建議矩陣(Safety Testing Recommendations Matrix)

記錄在案的歷史用途	NDI 的擬議用途	兩項研究遺傳毒性組合[1]	三項研究遺傳毒性組合[1]	為期 14 天的動物測距口頭研究(14-Day Range-Finding Oral Study in Animals)	動物 90 天亞慢性口服研究 [3]	一代嚙齒動物生殖研究 [2]	多代嚙齒動物生殖研究[2]	動物畸形研究[2]	動物一年慢性毒性或兩年致癌研究*	動物和/或人類的單劑量耐受性和/或 ADME 研究*	動物和/或人類的重複劑量耐受性和/或 ADME 研究
日常食用 (Daily Chronic)	間歇性食用：少於歷史使用量(見問題 VI.B.14)	目前記錄的使用歷史應足以作為安全證據。									
日常食用	間歇性食用：大於歷史用量（見問題 VI.B.19）	V		V	V			V		V	
日常食用	日常食用：少於歷史用量（見問題 VI.B.14）	目前記錄的使用歷史應足以作為安全證據。									
日常食用	日常食用：大於歷史用量（見問題 VI.B.16 VI.B.16）	V		V	V	V		V	V	V	V
間歇性	間歇性食	目前記錄的使用歷史應足以作為安全證據。									

記錄在案的歷史用途	NDI 的擬議用途	兩項研究遺傳毒性組合[1]	三項研究遺傳毒性組合[1]	為期 14 天的動物測距口頭研究(14-Day Range-Finding Oral Study in Animals)	動物 90 天亞慢性口服研究 [3]	一代嚙齒動物生殖研究 [2]	多代嚙齒動物生殖研究[2]	動物畸形研究[2]	動物一年慢性毒性或兩年致癌研究*	動物和/或人類的單劑量耐受性和/或 ADME 研究*	動物和/或人類的重複劑量耐受性和/或 ADME 研究
(Intermittent) 食用	用：少於歷史使用量（見問題 VI.B.14）										
間歇性 (Intermittent) 食用	間歇性食用：大於歷史用量（見問題 VI.B.18）	V		V	V	V		V		V	
間歇性 (Intermittent) 食用	日常食用：少於歷史用量（見問題 VI.B.15）		V	V	V		V	V			
間歇性 (Intermittent) 食用	日常食用：大於歷史用量（見問題 VI.B.17）		V	V	V [3]		V	V	V [3]		V
沒有食用歷	日常食用		V	V	V [3]		V	V	V [3]		V

記錄在案的歷史用途	NDI 的擬議用途	兩項研究遺傳毒性組合[1]	三項研究遺傳毒性組合[1]	為期 14 天的動物測距口頭研究(14-Day Range-Finding Oral Study in Animals)	動物 90 天亞慢性口服研究 [3]	一代嚙齒動物生殖研究 [2]	多代嚙齒動物生殖研究[2]	動物畸形研究[2]	動物一年慢性毒性或兩年致癌研究*	動物和/或人類的單劑量耐受性和/或 ADME 研究*	動物和/或人類的重複劑量耐受性和/或 ADME 研究
史	(見 問 題 VI.B.20)										
沒有食用歷史	間歇性食用 (見 問 題 VI.B.20)		V	V	V [3]		V	V	V [3]		V

*****備註說明:**

[1]遺傳毒性試驗於膳食補充品新膳食成分通知和相關問題行業指南草案問題 VI.B.15 和 VI.B.16 中有描述。

[2]如果產品標示指出不能提供給孕齡婦女、孕婦或哺乳期婦女以及 13 歲及以下兒童使用，則無需進行生殖和畸形學測試。

[3]一般而言，如果沒有使用歷史，應使用兩個物種進行 90 天的亞慢性毒性研究。此外，一年的慢性毒性研究或兩年的致癌作用研究應在兩個物種中進行。然而，根據歷史使用數據的數量和類型或 NDI 使用的持續時間，如果顯著短於終生日常使用。例如，如果擬議的 NDI 使用時間為 30 天或更短時間，那麼在某些情況下（例如，活微生物來源 NDI），為期 28 天的動物研究可能就足夠了。

*特殊研究（例如動物一年慢性毒性研究；動物兩年致癌性研究；動物、人類或兩者的吸收、分佈、代謝和排泄(absorption, distribution, metabolism, and excretion;ADME)研究）、生物利用度和耐受性研究）應根據具體情況進行，如果毒理學數據或 NDI 的身份引起特殊的安全問題，則視情況而定。

參考資料

- 1.“美國公認安全使用物質”(GRAS)法規簡介。史曉偉。2010。中國食品添加劑。中國大陸。
- 2.關於美國”新膳食成份”備案指南的修評草案。美中健康產品協會。2017。食品安全號刊。中國大陸。
- 3.美國膳食補充品、機能性食品健康宣稱及其原料管理制度。2019。2019 保健營養食品實務研討會。台灣。
- 4.聯邦公報通報(Federal Register Notice)- GRAS 最終規則 (81 FR 54960 – 2016 年 8 月 17 日)
- 5.聯邦公報通報(Federal Register Notice) - GRAS 提案 (62 FR 18937 – 1997 年 4 月 17 日公告)
6. 聯邦公報通報(Federal Register Notice)-一般認為安全的物質；重新開放評議
期(75 FR 81536 - 2010 年 12 月 28 日公告)
7. 行業指南草案：關於需上市前通報的某些新膳食成分和膳食補充品的政策最終規則
(Draft Guidance for Industry: Policy Regarding Certain New Dietary Ingredients and
Dietary Supplements Subject to the Requirement for Pre-market Notification)
- 8.新膳食成分的上市前通報行業指南草案(Final Rule: Premarket Notification for a New
Dietary Ingredient)
- 9.膳食補充品：新膳食成分通報和相關問題(Draft Guidance for Industry: Dietary
Supplements: New Dietary Ingredient Notifications and Related Issues)
- 10.美國 FDA 網站: <https://www.fda.gov/>
- 11.Natural product insider:<https://www.naturalproductsinsider.com/>
12. Element Materials Technology: <https://www.element.com/>