



「健康食品之關節保健功效評估方法」預告草案 意見報告

台灣動物社會研究會/2020.7.24

衛福部食藥署於今（109）年 5 月 27 日預告訂定「健康食品之關節保健功效評估方法」草案（衛授食字第 1091300177 號），其中包含四項功效宣稱，分別須以一項人體食用研究與三項動物實驗來評估確效。

本會檢視草案所提實驗方式，指出其五大研究倫理及科學邏輯等缺失，並提出建議如下：

一、動物模式不易模擬人類退化性關節炎。大鼠吃了「有效」的關節炎藥物，在人體臨床試驗階段屢屢失敗。衛福部要求以大鼠做關節保健功效試驗，根本無法證明對人體也有效。

人類退化性關節炎多發生在中年之後，因關節長期磨損造成軟骨結構退化，引起疼痛、腫脹與活動度下降等問題。對比衛福部草案中所指定使用 10 週齡大鼠實驗，其骨骼才剛發育完全，且此物種不論品系皆極少自然發生退化性關節炎，與實驗目標之病例狀況相差甚遠。此外，退化性關節炎的患者女多於男，性別是影響關節炎患病率和嚴重程度的因素。但草案卻以雄性大鼠進行動物試驗，讓動物實驗的數據更加難以適用人類疾病狀況。

正因退化性關節炎成因與病程複雜，而不論大鼠、小鼠、狗、馬等多數動物的膝關節大小、解剖結構、組織學（軟骨厚度）和生理學方面與人類皆有所差異，使得動物實驗的結果，難以於人體重現¹。根據 Graverand-Gastineau (2009)²的研究，在動物模式中有效的關節炎藥物，於人體臨床試驗階段屢屢失敗。全球至今尚未發現有效治療關節退化的藥物，且現行應用的非類固醇藥物（NSAIDs）與非侵入性治療方法，僅能止痛消炎或於早期治療階段，協助固定關節結構，改善活動不便的症狀，並無法使患部完全痊癒³。

一發表於 Lancet 期刊的研究，分析了 1980-2015 年間各種 NSAID、paracetamol 藥物，與安慰劑的臨床研究文獻，其中涵蓋 74 個試驗，共計超過五萬八千位受試者，每試驗組超過一百位受試者。他們發現僅 NSAID 對於關節炎的疼痛症狀的改善效果比安慰劑好⁴，其他藥物跟安慰劑的效果沒有顯著差異。過去數十年，退化性關節炎的藥物開發停滯不前，主要原因即為就算在動物試驗階段成功，也極少藥物能在人體臨床試驗階

段，達到美國 FDA 於「關節間隙 X 光檢驗」要求之改善效果⁵。

在退化性關節炎（Osteoarthritis）研究中，許多在動物實驗中顯示有效的「非藥物療法」在人類臨床試驗中結果卻與安慰劑無異。⁶一個研究針對 474 位膝關節炎患者進行維生素 D 功效試驗，經三年持續觀察追蹤發現，就算有適度增加劑量，維生素 D 與安慰劑造成的效果並沒有明顯差別⁷。葡萄糖胺亦在實驗中只呈現微小的效益^{8,9}，因此 2018 年健保署也認為其緩解退化性關節炎疼痛的療效不明，決議不再給付。

由此可見，改善人體關節炎病程藥物（DMOADs）乃至於健康食品之研發，動物實驗結果不足以當作是否有效的證據。衛福部的預告草案以大鼠作為實驗對象，無法模擬人類關節炎，卻讓廠商可據以宣稱具有關節保健功效，等於讓消費者花錢當冤大頭！

二、荒謬、不切實際的實驗設計--衛福部提出的「動物實驗模式」，是在動物尚未被人類「逼出」關節炎症狀時，即開始給予受試產品，如何證實能改善關節炎症狀？

本會統整關節炎動物模式的文獻，呈現大鼠在接受藥物注射或手術操作後，需要至多 10 週的時間才會出現關節炎症狀結果¹⁰。衛福部公布的草案也指出，實驗大鼠在接受手術操作後，需 2-6 週時間才會發展出早期的關節炎症狀。

但衛福部的動物試驗設計，卻是在大鼠接受引發關節炎的手術或藥物注射操作後「隔天」，就開始接受餵食受試的保健食品。

如此一來，動物的疼痛與活動不便是來自手術或藥物注射操作，還是實驗要模擬的退化性關節炎症狀，將難以釐清。且於動物尚未出現關節炎症狀時，即開始投予受試產品，與人類病程發展完全不同，將難以評估受試產品實際效果。

三、衛福部公布的草案中，三項動物實驗的實驗終止點（endpoints）全部都可以在人體食用研究中呈現！

下表為衛福部要求的功效評估項目及其實驗方法：

(表一) 草案所供實驗項目與宣稱功效對照

	物種／實驗項目	宣稱功效	評估方法
1	人／WOMAC 評量表	改善關節不適、 減少活動限制	患者自評疼痛、 僵硬程度、活動度
2	大鼠／雙足平衡（必測）	改善患肢負重功能	IT 板
3	大鼠／膝關節組織學分析 （必測）	軟骨保護	禁食後犧牲取膝關節， 分析軟骨退化程度（共 5 項）
4	大鼠／膝關節寬度（選 測）	減少膝關節腫脹	測量膝關節寬度
	人、大鼠／第 1、2、3 項 綜合	改善關節不適、 減少活動限制、 延緩關節退化	

以下為針對動物實驗項目，本會提出便利且已廣泛使用之人體實驗方法：

1. 「大鼠(關節炎模式)雙足平衡測試」，於人體可使用測力板、步態分析儀等執行同樣項目，且此技術早已廣泛使用於退化性關節炎患者下肢力學分析^{11,12}、老年人平衡能力¹³、物理治療及復健¹⁴，甚至運動員平衡能力、動作分析及訓練¹⁵等方面。
2. 「大鼠膝關節組織分析」，於人體可使用 MRI 技術觀察人類關節炎患者的關節軟骨病變進程^{16,17}。目前台灣已有研究團隊用此技術研究退化性膝關節炎的影響因子¹⁸。另外，倫敦帝國理工學院（2019）正研發可針對膝關節檢驗的迷你 MRI 設備與技術^{19,20}，降低檢驗成本與限制。今（2020）年 Roemer 等人更發表一篇使用 MRI 技術於臨床試驗中篩選改善關節炎病程藥物（DMOADs）的研究。足以顯示 MRI 技術於人類關節炎極有發展及應用潛力²¹。
3. 「大鼠膝關節寬度測量」，可於人類患者每次複診時，以物理診斷方式迅速測得。常見的關節腫脹理學檢查方式有 Bulge Sign Exam 及 Patellar Tap Exam 等²²。

草案捨棄便利、準確的人體試驗，硬要以人為方式製造關節炎動物模式，再以動物測試食品功效，可說是完全沒有必要，而且違背動物保護法「實驗計畫審議應優先建議替代方案」及第 15 條：「使用動物進行科學應用，應儘量避免使用活體動物」之精神。

四、草案允許廠商以手術或注射方式擇一製造關節炎動物模式，但根據文獻，手術或藥物注射各有不同對應的功效試驗。規範不清，嚴重違反動物福利、浪費生命！

草案提供五種手術及藥物注射方法，允許廠商「選用任一方法」製造關節炎動物。根據文獻，手術及藥物注射方法所導致的關節炎變化不同^{1,4,9}。手術以軟骨或韌帶切除術導致創傷後骨關節炎；藥物注射則是將一種會引起發炎或分解組織的化合物直接注射到膝關節，引起炎症或疼痛。手術與藥物誘發的病理生理學及創傷後關節炎的病理機制完全不同。然而，動物實驗中兩個必測項目——雙足平衡試驗及軟骨組織學分析——分別為針對疼痛行為、組織病變兩個面向的評估方法，應以不同操作的關節炎動物模式進行較符合邏輯。

衛福部卻要廠商自行決定如何製造關節炎動物，若廠商以錯誤的動物模式進行試驗，不僅實驗結果沒有意義，也使動物承受不必要的痛苦，並造成資源浪費。

五、國際已發展出多項非活體替代研究模式，衛福部還要落後多久？

根據退化性關節炎發展之細胞與分子機制，國際已發展出多項替代研究模式。無論是基於生醫研發、生技產業創新或實驗品質與效益，政府均應積極鼓勵廠商採用。以下例舉以人類細胞進行的關節炎模式：

（一）關節軟骨晶片²³

關節軟骨晶片以 3D 環境培養關節軟骨細胞微組織，並使用氣動槽操控加壓，模擬關節承受壓力的狀況。以「超生理壓縮」(hyperphysiological compression) 組織培養 7 天，於基因與細胞層級，皆會出現類似退化性關節炎的特徵。因此，可以此模式觀察軟骨

內發炎的完整現象，包含：組織合成與分解的不平衡、高溫現象、以及生化反應網絡，且不需額外注射細胞激素（cytokines）來引發關節炎模式。此軟骨晶片未來也極具發展性，與其他組織共同培養，發展出「軟骨－滑囊晶片」或者「關節晶片」。

（二）軟骨栓(Osteochondral Plug) 模式¹

軟骨栓可自人體關節表面取得，進行組織培養。其結構包含退化性關節炎中的重要軟、硬骨組織，使組織間的互動及病理現象得以被觀察，可用於篩選新的「退化性關節炎之改變病程藥物」(DMOADs)，也可能用於尋找退化性關節炎的生物標記(biomarker)。退化性關節炎成因複雜，在患肢關節中，有許多細胞激素與趨化激素(chemokines)可以被觀察到。故此模式可使用細胞激素、病患的滑囊液或滑囊組織，在軟骨栓中引起滑囊發炎的效果，重現動物模式無法模擬的退化性關節炎自然發展過程。

綜上，草案所提動物模式與實驗設計並不可靠，所需實驗終止點均可於人體食用試驗呈現，亦有多項「非活體替代方案」可供選擇，本會建議健康食品之關節保健功效應採人體食用研究結果，完全廢除動物實驗。

參考資料

- ¹ Cope, P.J., Ourradi, K., Li, Y., Sharif, M. 2018. Models of osteoarthritis: the good, the bad and the promising. *Osteoarthritis and Cartilage* 27 (2019), 230-239.
- ² Graverand-Gastineau, M.-P. H.L. 2009. Review: OA clinical trials: current targets and trials for OA. Choosing molecular targets: what have we learned and where we are headed? *Osteoarthritis and Cartilage* (2009) 17, 1393-1401.
- ³ Thysen, S., Luyten, F.P., and Lories, R.J.U. 2015. Targets, models and challenges in osteoarthritis research. *Disease Models and Mechanisms* (2015) 8, 17-30 doi:10.1242/dmm.016881
- ⁴ Da Costa, B.R., Reichenbach, S., Keller, N., Nartey, L., Wandel, S., Jüni, P., Trelle, S. 2017. Effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain in knee and hip osteoarthritis: a network meta-analysis. *Lancet* 390: e21-33.
- ⁵ Zaki, S. (2017) Animal Model-Specific Associations between osteoarthritis pathology and pain-phenotype does matter. *Osteoarthritis and Cartilage*, 25, 1-1.
- ⁶ Nelson, A.E. 2018. Osteoarthritis year in review 2017: clinical. *Osteoarthritis and Cartilage* 26 (2018) 319-325/
- ⁷ Arden NK, Cro S, Sheard S, Dore CJ, Bara A, Tebbs SA, et al. The effect of vitamin D supplementation on knee osteoarthritis, the VIDEO study: a randomised controlled trial. *Osteoarthritis and Cartilage* (2016) 24:1858e66.
- ⁸ Peluso R, Caso F, Costa L, Sorbo D, Carraturo N, Di Minno MN, et al. Mud-bath therapy and oral glucosamine sulfate in patients with knee osteoarthritis: a randomized, controlled, crossover study. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2016, 34:618e24.
- ⁹ Tsuji T, Yoon J, Kitano N, Okura T, Tanaka K. Effects of N-acetyl glucosamine and chondroitin sulfate supplementation on knee pain and self-reported knee function in middle-aged and older Japanese adults: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Aging Clinical and Experimental Research* 2016, 28:197e205.
- ¹⁰ Bapat, S., Hubbard, D., Munjal, A., Hunter, M., Fulzele, S. 2018. Pros and cons of mouse models for studying osteoarthritis. *Clinical and Translational Medicine* (2018) 7:36
- ¹¹ 劉彥宏。(2006) 退化性膝關節炎患者步行時下肢之生物力學分析。國立台灣大學醫學工程研究所。碩士論文。
- ¹² 陳顯齡。(2006) 正常人與退化性膝關節炎患者於行走時跨越障礙物時之生物力學分析。國立台灣大學醫學工程研究所。博士論文。
- ¹³ 李尹鑫、張家豪、王宏正 (2010) 以測力板檢測中、老年人靜態平衡能力。華人運動生物力學期刊 (2), 16-21
- ¹⁴ 蔡文基 (2009) 退化性關節炎病患接受全人工關節置換前後之步態分析。台灣大學醫學工程研

究所。博士論文。

¹⁵ 李燕如（2007）三度空間加速規與測力板在靜態平衡測量之間的相關性。國立體育學院運動傷害防護研究所。碩士論文。

¹⁶ Menashe. L., Hiroko, K., Losina, E., Kloppenburg, M., Zhang, W., Li, L. et al. (2012) The diagnostic performance of MRI in osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage* 20(1):13-21

¹⁷ 陳榮邦、呂東武、焦柏歲、洪世文。（2014）利用關節受利率與軟骨 MRI T2 圖像評估退化性關節炎之風險與進程。科技部補助專題研究計畫成果報告。

¹⁸ Tsai, P. H., Wong, C. C., Chan, W. P., & Lu, T. W. (2019). The value of MR T2* measurements in normal and osteoarthritic knee cartilage: effects of age, sex, and location. *European Radiology*, 29(8), 4514-4522.

¹⁹ Chappell, K.E., Brujic, D., Straeten, C.V.D., Meeson R., Gedroyc, W., McRobbie, D., Ristic, M. 2019. Detection of maturity and ligament injury using magic angle directional imaging. *Magnetic Resonance in Medicine* ; DOI: 10.1002/mrm.27794

²⁰ Imperial College London. 2019. Mini 'magic' MRI scanner could diagnose knee injuries more accurately. *ScienceDaily*.

²¹ Roemer, F.W., Collins, J., Kwok, C.K., Hannon, M.J., Neogi, T., Felson, D.T., Hunter, D.J., Lynch, J.A., Guermazi, A. 2019. MRI-based screening for structural definition of eligibility in clinical DMOAD trials: Rapid OsteoArthritis MRI Eligibility Score (ROAMES). *Osteoarthritis Cartilage* 28 (1) 71-81

²² <https://medschool.co/exam/knee>

²³ Occhetta, P. et al. Hyperphysiological compression of articular cartilage induces an osteoarthritic phenotype in a cartilage-on-a-chip model. *Nature Biomedical Engineering* 3, 545-557 (2019)