

건강기능 식품의 인체시험 평가 사례

조 여 원

경희대학교 동서의학대학원

건강기능식품은 그 특성상 식품과 약품의 중간 특성을 띠며, 대부분의 나라에서는 식품과 약품에 대한 법규는 있으나 건강기능 식품에 대한 관련 법규는 없거나 제정되고 있는 과정에 있다. 미국에서는 1990년에 영양표시 및 교육법(NLEA)이 제정되면서 식품에서의 "Health claim"이 가능하게 되었고, 1994년 식이보충제 건강 및 교육법(DSHEA)이 발효되어 식이보충제의 건강기능성 표시가 가능하게 되었다. 일본에서는 1991년 식품위생법을 개정하여 "특정보건용 식품" 제도가 실시되었으며, 2001년 보건기능식품 제도가 새로이 실시되면서 기존의 특정보건용 식품과 함께 영양기능 식품도 추가되었다. 그 밖에 중국에서는 1996년 보건기능식품관리법이 시행되었고, 대만에서는 1999년부터 건강식품관리법이 시행되었다. 한편, 우리나라에서도 국제적인 추세에 맞추어 2002년 8월에 건강기능식품 법안이 공포되었고 2003년 8월 27일에 시행을 앞두고 있다.

일반적으로 식품은 "의약품을 제외한 모든 음식물"을 말하며, 약품은 "사람 또는 동물의 질병진단, 치료, 경감, 처치 또는 예방의 목적으로 사용되는 것"을 말한다. 한편, 건강식품은 식생활을 통하여 질병의 예방이나 건강증진을 위한 식품을 말하며, 이를 특성에 따라 영양보조식품(비타민, 미네랄, 단백질 등), 영양조정식품(저염, 저칼로리 등), 보건보조식품(특이생리활성효과를 기대할 수 있는 식품)으로 크게 3가지로 분류한다. 우리 나라에서는 건강보조식품의 정의는 "보건보조의 목적으로 특정성분을 원료로 하거나 식품성분에 들어 있는 특정성분을 추출, 농축, 정제, 혼합 등의 방법으로 식품의 형태가 아닌 정제, 액상, 분말, 과립, 환 등의 형태로 제조·가공한 것"으로 식품위생법상에서 규정하고 있다.

미국의 경우, 모든 가공식품에 영양표시를 의무화하고 식품의 영양소 함량 강조표시가 가능하며, 특정질병과 특정영양소의 상관관계를 표현하는 Health claim이 가능하다(현재까지 12항목의 건강강조 표시 표현이 FDA에 의해 승인되었음). 건강강조표시의 인증을 위하여는 과학적 과정과 원리로 고안된 연구에 의해 밝혀진 객관적이고 과학적인 증거에 의해 FDA의 사전허가가 필요하다. 1994년에 제정된 식이보충제 건강 및 교육법(DSHEA)에서는 질병의 치료, 예방 등에 대한 표시를 금지하고 있으며, 생산자는 표시된 유용성에 대해 과학적 근거를 제시하고, 제품이 진단, 조치, 치료 또는 예방을 목적으로 한 것이 아님을 표시하도록 규정하고 있다.

건강기능식품에서 가장 큰 문제로 지적되고 있는 것은 기능성에 대한 과학적인 근거 즉, 인체시험 실시여부이다. 세계적으로 건강기능식품의 기능성은 인체시험을 통하여 효과를 확인하는 것이 바람직하다는 설이 우세하나, 인체시험은 비용과 시간이 많이 소요되기 때문에 이를 최소화하려는 움직임이 일고 있다. 이를 해결하기 위하여 인체시험을 대신할 수 있는 biomarker의 개발이 대안으로 떠오르고 있다. Biomarker란 식품 그 자체 또는 식품 성분이 가지는 생리기능의 지표가 되는 것으로서, 과학적인 시험 및 연구를 통하여 얻은 자료가 특정 질병의 대리지표로 반영되어 식품의 기능성을 인정받을 수 있도록 하는 지표이다. 따라서 biomarker에 대한 탐색이 건강기능식품의 발전을 위하여 가장 시급한 기술적 문제이다.

기능성식품의 기능을 구체화하기 위하여서는 다음의 3단계의 준비가 요구되는데, 첫 번째 단계는 기초 연구 단계로서 식품성분의 유전학적, 생화학적, 세포학적, 생리학적 기능을 철저히 분석하며, 두 번째 단계는 인체 영양학 연구를 수행하는 단계로서 biomarker의 개발연구가 특히 강조된다. 세 번째 단계는 질병예방까지 관여하는 대규모의 인체 임상실험의 실시가 포함된다. 또한 기능성 식품이 과학적 근거를 얻기 위해서는 식품성분과 질병예방의 연관성을 증명할 수 있는 역학적 연구, 정당한 biomarker를 설정하는 연구, 인간집단을 이용한 임상실험 연구가 필요하다.

인체시험에 앞서 건강기능식품의 개발이 우선되어야 하는데 건강기능성식품의 개발은 정확한 개발목표의

설정, 기능성분의 구조 규명, 기능성 성분의 정성 및 정량, 기능성 성분의 작용 메카니즘 규명, 안정성 확보, 기능성 발현의 증명, 제품의 형태 결정, 제품의 표시사항 설정 등을 포함한다. 개발된 건강기능식품의 기능 평가를 위하여서는 안정성 및 기능성에 관한 자료를 확보하고, 섭취량과 섭취방법, 섭취 시 주의사항을 설정한다. 기능성 시험의 범위는 in vitro, in vivo, 인체적용시험 등이며, in vivo 시험에서 기능성과 인체적용시험 시 필요한 용량 설정 근거와 안전성을 확인한다.

건강기능식품 평가를 위한 인체적용시험은 기능성 성분의 작용효과와 체내작용, 안정성, 적정 섭취량을 입증하는 것을 목적으로 한다. 그러나 시험 전에 인체시험계획과 일정에 대하여 실행처에서 관련 전문가의 사전 심의를 받아야 하며, 실험기간 및 실험 군에 따라 피험자의 산출, 시험 시 나타날 수 있는 이상 반응을 예측하여 처리대책을 수립한다. 피험자는 자원하는 것을 원칙으로 하며, 판정을 필요로 하는 효능을 근거로 선발한다. 피험자가 확정된 후 단독 면담을 실시하여 인체시험의 목적, 내용, 배경 및 관련 사항을 충분히 설명한다. 대상피험자는 건강인과 질병의 경계에 있는 사람까지를 범위로 적절한 사람을 대상으로 한다. 임신부나 소아 등은 일반적으로 피험자에서 제외한다. 피험자 수는 실험 내용이나 실시 방법에 따라 필요한 수가 다르지만, 통계학적 방법에 의한 유의 수준의 판정이 가능한 피험자 수를 확보한다.

인체시험 범위는 적정 섭취량 확증 시험과 기능성 확인 시험을 포함하며, 시험관찰지표는 주관적 감각(체력과 정신력), 식사상태, 생리적 지표(혈압, 심장박동 수 등), 객관적 증상과 신체 이상현상, 일반적인 혈액 지표, 생화학 지표, 건강작용과 관련이 있는 평가지표 등을 포함한다. 인체적용시험은 기능성 평가 실시가 가능한 종합병원, 병원, 한방병원, 치과병원, 대학에서 한다. 시험방법은 통계학적 유의차 확인이 가능한 시험방법을 설정하는데 이중맹검, placebo 대조, 무작위 배정, 비교 시험 등을 시행한다. 피험자 수는 통계학적 방법에 의해 유의수준 판정이 가능한 수를 확보하여야 하며, 평가방법은 결과 평가 시 반드시 통계학적 유의차 검증을 실시한다.

인체적용시험 protocol은 다음과 같은 항목을 포함한다. 임상시험의 명칭, 임상시험 실시 기관명 및 주소, 임상시험 책임자, 담당자 및 공동연구자 성명 및 직명, 임상시험 의뢰자명 및 주소, 임상시험의 배경 및 목적, 임상시험 실시에 필요한 제품의 정보, 대상자의 선정기준 및 제외기준, 임상시험방법(설계, 투여 방법, 무작위 할당방법, 이중맹검 방법 및 유지), 관찰항목 및 검사방법, 유효성 평가기준, 평가방법, 해석방법, 이상 반응을 포함한 안정성의 평가방법, 평가기준, 시험중지, 탈락기준 및 분석 제외 기준, 목표한 대상자의 수 및 설정 근거, 임상시험 기간, 동의서, 보상 규약, 임상시험 후 피험자의 진료 및 치료, 피험자의 안전 보호에 관한 대책, 임상시험의 순응도와 protocol 위반에 대한 처리, 증례기록서 요약, 기타사항을 포함한다.

시험제품은 기능성을 표시하는 최종제품을 원칙으로 하며, 처방, 품질규격 등의 표준에 적합하고, 안정성이 확보되어 있어야 하며, 일일 섭취량 등 최적용량에 대한 근거가 확보되어 있어야 한다. In vitro, in vivo 시험을 통하여 기능성이 확인되고, 식품위생법 기준에 따라 제조, 관리가 되었으며, 시험물질의 기원 및 개발경위, 시험물질의 물리, 이화학적 성질, 시험물질의 처방, 품질규격, 안정성 검증, 독성평가 등이 확보되어 있어야 한다.

인체시험 protocol이 확정되고 시험 제품이 설정되면 인체시험심사위원회(Institutional Review Board, IRB)의 심의를 거쳐 인체적용시험을 실시한다. 인체시험심사위원회(Contact research organization, CRO)은 인체시험과 관련된 의뢰자의 임무나 역할의 일부 또는 전부를 대행하기 위하여 의뢰자로부터 계약에 의해 위임 받은 개인이나 기관을 말한다. 인체시험심사위원회는 피험자의 권리, 안전, 복지를 보호하기 위해 시험기관 내에 독립적으로 설치한 상설위원회를 말한다. 위원회의 구성은 인체시험의 윤리적, 과학적, 의학적 측면을 검토, 평가할 수 있는 경험과 자격을 갖춘 5인 이상의 위원으로 구성하되 의학, 치의학, 한의학, 약학 또는 간호학을 전공하지 않은 자로서 변호사 또는 종교인과 같은 1인 이상과 해당 시험기관과 관련이 없는 자 1인 이상을 포함한다. 인체적용시험 심사위원회에서는 시험계획서 또는 변경계획서, 피험자로부터 서면동의를 얻기 위해 사용하는 방법이나 제공되는 정보를 검토하고 지속적으로 이를 확인함으로써 인체시험에 참여하는 피험자를 보호한다.

인체적용시험의 연구자는 식품, 의약학 등 관련 전문가이어야 하며 채혈, 임상검사, 경미한 환자를 대상으

로 하는 시험은 의사의 감독 하에 실시되어야 한다. 또한 임상시험계획서를 준수하여 실시하여야 하며, 피험자의 건강과 인권 보호를 최우선으로 한다. 시험기간 중 채취된 시료의 종류, 수량, 일시 등을 기록하며, 각종 시험 데이터와 관련된 기록 보관 유지를 하여야 한다. 또한 피험자의 이상반응이 발견되면 즉시 조치하고 보고하여야 한다. 한편, 피험자는 자발적인 참여를 원칙으로 하며, 건강인과 질병의 경계에 있는 사람으로 한다. 피험자동의(Informed consent)는 피험자가 인체시험 참여 유무를 결정하기 전에 피험자를 위한 설명서를 통해 해당 인체시험과 관련된 모든 정보를 제공받고, 서명과 서명 날짜가 포함된 문서를 통해 본인이 자발적으로 인체시험에 참여함을 확인하는 절차이다.

인체적용시험의 일반적 원칙은 제시된 표준시험법에 준하여 실시하거나 과학적으로 인정된 보편 타당성 있는 실험방법으로 실시한다. 효능시험 시 유효용량을 확인하고 투여용량을 설정하여 주의 사항에 표기할 부작용을 검토하며, 효능시험 결과 측정항목에서 양성판정이 나오고 결과가 서로 parallel하면 효능을 인정한다.

결론적으로 이미 세계의 식품시장에는 건강상의 이점을 주장하는 수많은 상품이 나오고 있으며 그 수는 급속도로 증가하고 있다. 식품과 건강을 상업화하려는 작업이 전례 없는 수준으로 일어나고 있으며, 건강기능 식품 개발에 해결해야 할 주제는 크게 4가지로 요약될 수 있다. 첫째, 식품제조, 가공에 종사하는 사람들의 식품 산업개발에 대한 노력, 둘째, 소비자 측면에서 건강기능식품에 대한 신뢰성 확보, 셋째, 관리기관과 정책기관의 노력, 넷째, 과학적 영양학적 연구 등이다.

인체적용시험에서 건강기능식품의 효과 평가는 질병의 예방, 완화, 치료 등의 의약품적 효능과는 구분되어야 하며, 정상인 혹은 반 건강인을 대상으로 예상되는 효능은 비교적 적고 효과를 입증하기 어려우므로 적절한 biomarker를 이용하는 것이 효과적이다. 안정성의 위험도는 의약품보다 적으나, 장기간 복용하게 되므로 인체적용시험 전 안정성의 확인이 요구된다. 인체적용시험의 평가는 적절한 시험방법, 대상자의 보호 등 윤리적인 면에서 고려되어야 하며, 이를 위하여 IRB의 구성이 필수적이다. 또한 객관적이고 과학적인 근거에 기초하여 정확하게 디자인된 연구로부터 신빙성 있는 결과를 얻어야 한다.

인체시험 평가 사례

현재 우리나라에서 시행된 건강기능식품의 인체시험 평가에서 시험 대상자 선정, 측정 항목 기준설정, 인체시험 시 사용되는 의료기기, 결과에 대한 판정 및 해석 등 매우 미비한 실정이다. 따라서 인체적용 시험의 한 예를 소개하고자 한다.

Effect of DHA Supplementation on Growth and Brain Development in Full-Term Infants

책임연구자 : 조 여 원

경희대학교 동서의학대학원 교수

1. The influence of DHA supplementation in maternal diets on fatty acid compositions of plasma lipids and human milk

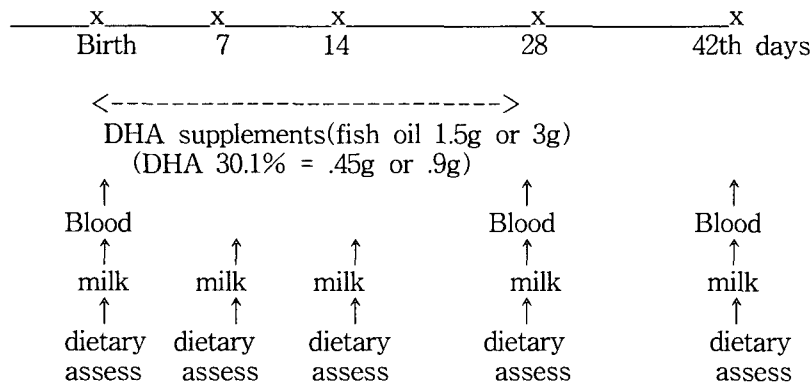
Research Questions:

1. Will the supplements of DHA change the composition of fatty acids in human milk?
2. Will the supplements of DHA change the content of lipids in the maternal plasma?

Purpose of Study:

To study the effects of DHA supplementation in the maternal diet on fatty acid composition in breast milk and profiles in maternal plasma lipids.

Experimental Design:



Results:

1. DHA supplements significantly influenced the fatty acid compositions of maternal plasma and breast milk lipids, especially DHA content.
2. DHA supplements did not affect the amounts of lipids in maternal plasma and breast milk.
3. The DHA supplements produced significant dose-dependent increases in the DHA content of milk and plasma, but to a lesser degree.
4. Withdraw of DHA supplements produced a rapid decrease of DHA content to the base-line level.
5. At least three grams of fish oil (0.92g DHA) could produce the dose-dependent effect.
6. After 2 weeks of supplements, no dose-dependent effect occurred rather saturated.

2. The Effects of DHA Supplementation on Fatty Acid Composition of Erythrocyte and Brain Development in Full-Term Infants

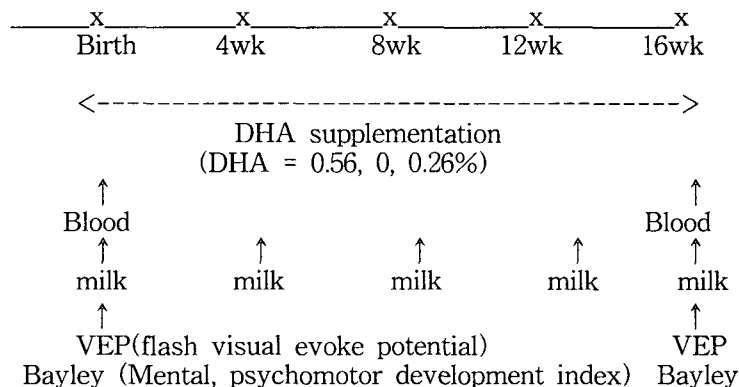
Research Questions:

1. Will the supplements of DHA change the fatty acid composition of erythrocytes?
2. Will the supplements of DHA affect the score of Bayley test?
3. Will the supplements of DHA affect the score of VEP test?

Purpose of Study:

To study the effects of DHA supplementation on the fatty acid composition of erythrocytes and brain development in full-term infants.

Experimental Design:



Results:

1. Infant body weight, length, and head circumference were similar among the experimental groups at 16 weeks of age.
2. The levels of DHA in breast milk, placebo formula, and DHA supplemented formula were 0.56, 0, and 0.26% of total fatty acids, respectively.
3. There was a significant correlation between the dietary DHA intakes and erythrocyte DHA levels. The levels of AA did not differ among the three experimental groups.
4. The result of flash visual evoke potential(VEP) test was correlated with the levels of erythrocyte and dietary DHA levels at 16 weeks of age. No other fatty acid was correlated with VEP test results.
5. No differences were found in Bayley scores among 3 groups at 20 weeks of age.

3. Long-Term Effects of the DHA Supplementation on Physical and Brain Development in Full-Term Infants

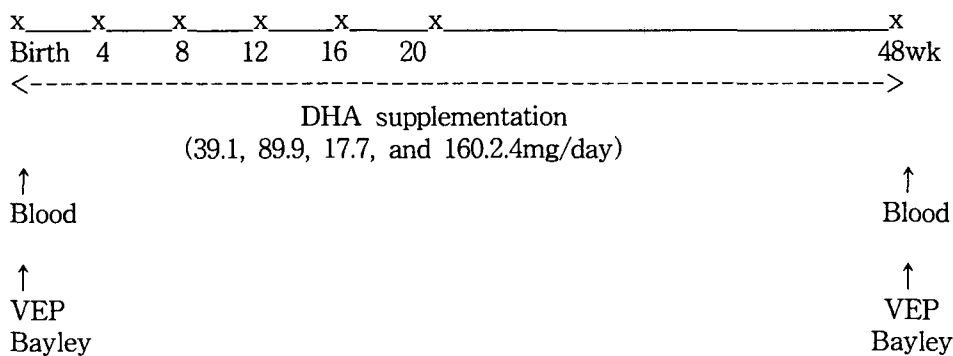
Research Questions:

1. Will the supplements of DHA change the fatty acid composition of erythrocytes?
2. Will the supplements of DHA affect the score of Bayley test?
3. Will the supplements of DHA affect the score of VEP test?

Purpose of Study:

To study the long-term effects of DHA supplementation on the fatty acid composition of erythrocytes and brain development in full-term infants.

Experimental Design:



Results:

1. The daily average intakes of DHA for the breast milk+DHA(-), breast milk+DHA(+), DHA(-), and DHA(+) groups were 39.1, 89.9, 17.7, and 160.2.4mg, respectively.
2. The results showed that infants' weight, length, head and chest circumference were all in normal range and they were not influenced by the DHA supplements in their diets.
3. There was a significant correlation between dietary DHA and erythrocyte DHA level.
4. The result of VEP test were not correlated with the erythrocyte DHA and dietary DHA levels at 48 weeks of age.

5. No differences were found in Bayley Mental and Psychomotor Development Index scores among the four experimental groups at 48 weeks of age.
6. Unlike the short-term effects, there was no long-term benefits of relatively small amounts of dietary DHA supplements on the scores for flash VEP and Bayley test, even though there was an elevated DHA content in infants' erythrocytes.

4. The Effects of Dietary Cholesterol and Fatty Acid Composition on Plasma Lipid Levels of 16 Weeks-Old Infants

Research Questions:

1. Will the dietary cholesterol and fatty acids change the serum lipid levels of infants?
2. Will mothers' serum lipid levels affects the infants' serum lipid levels?

Purpose of the Study:

To study the different levels of dietary cholesterol and fatty acids on the serum lipid levels of infants

Results:

1. The contents of cholesterol in breast milk and formula were 21.6 mg/dl and 13.7 mg/dl, respectively.
2. The levels of DHA in breast milk, placebo formula, and DHA- supplemented formula were 0.56%, 0%, and 0.26% of total fatty acids, respectively.
3. Infant's body weight, length, and head circumference were similar among the groups at 16 week of age, although fluctuations were appeared.
4. The levels of serum total-, LDL-, and HDL-cholesterol in 16 weeks-old infants were correlated with maternal serum lipid levels.
5. There was no significant dietary effects on the levels of serum lipids in infants. However, there was a significant correlation between the dietary DHA intakes and erythrocyte DHA levels.

Conclusion : Dietary DHA supplementation in the mother's diet significantly elevated DHA content in the breast milk. This elevated the infant's DHA intake which in turn had a short-term effect, but not long-term effect on brain development

참 고 문 헌

- Bellisle F, Diplock A, Hornstra G, Koletzko B, Roberfroid M, Salminen S, Saris W. Functional food science in Europe. *Br J Nutr* 80: S1-S193, 1998.
- Bengoa JM. A half-century perspective on world nutrition and the international nutrition agencies. *Nutr Rev* 55(8): 309-314, 1997.
- Breslow L. From disease prevention to health promotion. *JAMA* 281(11): 1030-1033, 1999.
- Gibson G, Roberfroid M. Dietary modulation of human colon microbiota: introducing the concept of prebiotics. *J Nutr* 125: 1401-1412, 1995.
- Heasman M, Fimreite D. Functional foods : Breaking boundaries. *Nutrition science News* 3(7): 366-372, 1998.
- Heasman M, Mellentin J. The Functional foods revolution : healthy people, healthy profits? *Earthscan* 2001.

- Goodwin, JS, Goodwin JM, Garry PJ. Association between nutritional status and cognitive functioning in a healthy elderly population. *JAMA* 249: 2917-2921, 1983.
- 한국보건산업진흥원. 건강기능식품 실태 조사 및 분석. 한국보건산업진흥원 2002.
- 식품의약품 안전청. 기능성 식품의 합리적 관리체계 구축을 위한 연구. 2002.
- 한국식품과학회. 건강기능식품의 기능성표시 및 평가방향. 한국식품과학회 2002.
- 정세영. 건강기능식품 기능성 평가체계. 건강기능식품 전문가과정. 경희대학교. 2003.
- 지준환. 건강기능식품의 인체 적용 시험 설계 방법. 건강기능식품의 인체적용시험 방법에 관한 미니심포지움. 한국영양학회. 2003.
- 조여원, 박현서 홍주영, 정경숙. 수유기에 식이와 함께 섭취한 DHA가 산모의 혈액과 모유의 지질조성에 미치는 영양. *한국영양학회지* 23(2): 213-222, 1997.
- 손보경, 조여원, 배종우. DHA 보충이 영아의 적혈구 지방산조성과 두뇌발달에 미치는 영향. *한국영양학회* 30(5): 478-488, 1997.
- 손보경, 조여원, 배종우. 식이 콜레스테롤과 지방산 조성이 영아의 혈중 지질 농도에 미치는 영향. *한국지질학회지* 7(1): 49-63, 1997.
- 정현주, 조여원, 배종우. 장기간에 걸친 DHA 보충이 영아의 신체발육 및 두뇌발달에 미치는 영향. *한국영양학회지* 31(8): 1295-1306, 1998.