

특집 : 비만 · 당뇨 조절과 건강기능식품

체중 조절용 건강기능식품의 인체시험

강재현

인제의대 서울백병원 비만센터

Clinical Trial of Functional Food for Weight Control

Jae-Heon Kang

Obesity Research Institute, Seoul-Paik Hospital, Inje University, Seoul 100-032, Korea

건강기능식품의 정의

건강기능식품에 관한 법률안 제3조(정의)를 보면 건강기능식품과 기능성에 대해 다음과 같이 정의 내리고 있다.

“건강기능식품”이라 함은 인체에 유용한 기능성을 가진 원료나 성분을 사용하여 정제·캡슐·분말·과립·액상·환 등의 형태로 제조·가공한 식품을 말한다.

“기능성”이라 함은 인체의 구조 및 기능에 대하여 영양소를 조절하거나 생리학적 작용 등과 같은 보건용도에 유용한 효과를 얻는 것을 말한다.

의약품의 임상평가 단계

우리나라의 신약 임상평가는 국내 의약품 임상시험관리기준(KGCP; Good Clinical Practice)에 따라 이루어지고 있다. KGCP는 임상시험의 계획, 시행, 실시, 모니터링, 점검, 자료의 기록 및 분석, 임상시험 결과보고서 작성 등에 관한 기준을 정함으로써, 정확하고 신뢰성 있는 자료와 결과를 얻고 피험자의 권익보호 및 비밀보장이 적절하게 이루어질 수 있게 함을 목적으로 한다.

KGCP는 총칙, 임상시험의 계약 및 시험기관, 임상시험심사위원회, 시험자, 임상시험 의뢰자의 5부문으로 이루어져 있다. KGCP 기준은 1987년에 신약개발 기반조성을 위한 가이드라인으로 제정되었으며, 1995년에 KGCP 기준 준수가 의무화되었고 그 후 몇 차례의 개정을 거쳐 오면서 국내 신약 평가의 기준으로 자리 잡게 되었다.

KGCP에 따르면 신약 임상시험은 승인된 지침서에 따라 식약청장이 정한 임상시험기관과 계약 후 실시되어야 하고, 전문성, 윤리성을 갖춘 경험 있는 자를 책임자로 선정하여 피험자 동의절차가 GCP기준에 따라 수행되어야 한다. 또한 피험자의 안전대책·강구와 임상시험자료집

(IB) 제공이 의무화되어 있다.

국내 신약 임상시험은 표 1의 4단계를 거치도록 되어 있다.

건강기능식품의 임상적 평가 지침

시험 대상 식품 또는 제품

- 기원 및 개발경위
- 물리, 이화학적 성질 등에 관한 자료
- 처방, 품질규격 등의 표준에의 적합성
- 안정성 시험자료
- 안전성(Safety)에 관한 자료
- 일일 섭취량 등 최적용량에 대한 근거 자료
- 전임상(In vitro, In vivo) 기능성 시험을 통한 기능성 확인
- 식품위생법의 제조관리기준에 따른 제조, 관리

임상시험 계획서

- 시험목적(표시 하고자 하는 기능성과 안전성 평가)
- 이중맹검, 무작위배정, 대조시험
- 대조제품은 위약(Placebo) 또는 비교 대조제품 사용
- 피험자 선정, 제외 기준, 대상 범위, 수 등 설정
- 시험기간 중 발생이 예상되는 이상반응을 예측하여 처리 대책 수립
- 유효성의 평가기준과 통계적 분석법 설정

피험자 보호

- 피험자의 선발은 자발 참여의 원칙 준수
- 시험에 참여할 피험자에게는 임상시험의 목적, 내용, 배정 절차, 준수해야 할 사항 등 시험전반에 대해 충분히 전달

표 1. 국내 신약 임상시험의 단계

시험자수		주 목적	
제 1상 (Phase I)	20~100명	주로 안전성 검토 (Clinical pharmacology)	▶ 안전 용량 범위 확인 ▶ 이상반응 및 임상검사 변화 ▶ 체내 약물동태 검토 ▶ 약효의 가능성 검토
제 2상 (Phase II)	수백 명	단기 유효성/안전성 검토 (Clinical investigation)	전기 2상 ▶ 약효확인 ▶ 작용시간, 유효 용량 검토 후기 2상 ▶ 약효 입증 ▶ 유효용량 확인/용량반응 양상 ▶ 유효성/안전성 검토
제 3상 (Phase III)	수백~수천 명	안전성 확립/유효성 재확인 (Clinical trial)	▶ 충분한 환자에서 유효성/안전성 확립 ▶ 장기 투여 시 안전성 검토 ▶ 약물 상호작용/특수환자 용량 검토
제 4상 (Phase IV)			▶ 장기 투여 시 희귀 이상반응 검토 ▶ 안전성 재확립 ▶ 새로운 적응증 등 탐색

- 일반 건강인과 질병의 경계에 있는 사람 대상
(기본적 신체검사와 임상검사를 통해 약물복용이 필요한 중등도 이상의 환자 제외-고혈압, 당뇨병 등)
- 시험 시작 전 피험자의 동의 획득
- 이상 반응에 대한 조사 및 처치대책 마련

임상시험 연구자

- 채혈, 임상검사, 경미한 환자를 대상으로 한 임상시험은 의사의 감독 하에 실시
- 임상시험계획서를 준수하여 실시
- 피험자의 건강과 인권 보호
- 시험기간 중 채취된 시료의 종류, 수량, 일시 등 기록
- 시험기간 중 확보된 각종 시험 데이터와 관련된 기록 보관 유지

체중 조절용 건강기능식품의 인체시험 설계(예시)

- 체질량지수(BMI)가 25~29.9에 해당하는 성인(19~50세) 80명을 무작위 배정으로 실험군과 위약군 두 군으로 각각 40명씩 두 군으로 나눈 다음, 실험하고자 하는 식품 소재와 위약을 각각 8주간 섭취시킨 후 다양한 체중조절 관련 바이오마커의 변화를 평가한다.
- 본 임상시험은 이중맹검, 무작위 배정, 위약대조군 설정 방식으로 진행된다.
- 기초사항 조사로 아래 내용들을 평가한다.
 - 인구, 사회학적 특성 조사 : 일반설문지를 통한 기초사항 수집
 - ① 나이 ② 부모의 직업 ③ 교육정도 ④ 수입 등
 - 건강평가 설문

- 신체활동량 평가
- Symptom checklist 및 부작용 조사
- 체중조절 관련 바이오마커 및 안전성 관련 마커로 아래의 지표들을 측정한다.
 - 신체계측 마커
 - ① 신장 ② 체중 ③ 허리둘레 ④ 엉덩이 둘레
 - 체지방 관련 신체구조마커
 - ① BMI ② Body fat(kg) ③ Percent body fat(%) ④ WHR ⑤ 근육량 ⑥ DEXA ⑦ BIA ⑧ 복부 CT 촬영
 - 생화학적 바이오마커
 - 혈청 지질농도
 - ① 총콜레스테롤 ② 중성지방 ③ LDL 콜레스테롤 ④ HDL 콜레스테롤 ⑤ LDL/HDL 비율
 - 간기능 검사
 - ① 혈청 GOT 및 GPT 활성 ② 혈청 albumin 농도 ③ 혈청 alkaline phosphatase 활성
 - 당질대사 검사
 - 공복 시 혈당농도
 - 비만관련 호르몬농도(혈청)
 - Insulin, Thyroid hormone(T4, TSH) 등
 - 기타 혈중 비만관련 지표(혈청)
 - C-reactive protein(CRP) 농도 등
 - 안전성 관련 바이오마커
 - Hematology 지표
 - ① Hemoglobin ② WBC 등
 - 신장기능검사
 - ① BUN ② Creatinine 수치
 - Urine analysis

- 기타

① Calcium/phosphorus

② Na/K/Cl

③ 혈압, 심전도, 맥박 등

■ 식습관 및 영양소섭취량 조사

· 식습관 조사: 식행동 및 생활양식, 식사량, 편식여부, 식사량 등

· 영양소 섭취량 조사: 24시간 식사내용 기록법을 이용하여 일일 영양소 섭취상태를 파악

연구의 장애요인

개발 제품의 효능에 대한 정보 부족

대부분의 건강기능식품은 전임상시험(pre-clinical study)에 대한 정보가 부족한다. 달리 임상시험을 1회만 실시하므로 제 1, 2상 시험없이 바로 제 3상 시험을 하는 셈이다. 그리고 건강기능식품은 복합 성분인 경우가 흔하므로 효과 크기(effect size)를 결정하기 어려워 표본 크기(sample size) 결정이 불가능한 경우가 많다.

이러한 어려움을 감안하여 건강기능식품의 임상시험을 할 때에는 사전에 동물실험과 파일럿 연구(pilot study)를 할 필요가 있다.

위약 제조가 불가능한 경우가 많음

의약품의 경우 분량이 적어 캡슐이나 정제로 만드는 데 문제가 없으나, 용량이 큰 기능성 식품의 경우 캡슐이나 정제 등의 형태로 만드는 데 어려움이 많다. 따라서 위약을 만들어도 제형, 맛, 향 등을 맹검(blinding)하기 어렵다. 특히 다이어트 식품, 다이어트 대체식(meal replacement diet food)이나 생식 등의 식사대용식의 경우 열량의 문제 때문에 이중맹검법이 불가능할 수 있다.

효능의 크기가 작고 효능이 나타나기까지의 시간이 길 수 있음

기능성식품의 특성상 효능의 크기가 작고 효능이 나타나기까지 장기간 관찰을 해야 하는 경우가 많으므로 효능 확인을 위해서는 최소한의 섭취 기간을 고려해야 한다.

문제는 이러한 특성 때문에 통계적 유의성 확인이 어렵거나 임상시험 기간이 길어질 수 있다는 점이다.

개발 제품의 맛과 향

건강기능식품은 의약품과 달리 제품의 맛과 향이 응용 순응도를 좌우할 수 있다.

한 다이어트 식품 임상시험의 경우를 예를 들면 일부 함유 성분의 특유한 향과 맛 때문에 하루에 4개씩 8주간 응용하는 것을 힘들어하는 대상자가 주로 실험군에서 다

수 나타났으며, 실제로 식품 섭취의 순응도를 보아도 실험군은 70.3%, 위약군은 78.9%로 위약군의 순응도가 더 높게 나타났다. 이 같은 현상은 일반적인 다이어트 식품 임상시험에서 식품의 효능이 있는 실험군의 응용 순응도가 더 높게 나타나는 것과 상반되는 것이다.

임상시험위원회(IRB: Institutional Review Board)의 문제

기능성식품의 임상시험도 인체를 대상으로 하는 시험이므로 임상시험위원회의 평가를 받아야 하지만 현실적으로는 임상시험위원회에서 기능성식품은 심사 대상에서 제외하는 병원이 많으며, 임상시험위원회의 심의기준이 약품에 맞추어져 있어 심사에서 통과가 어려운 것이 사실이다. 따라서 건강기능식품 임상시험에 적합한 별도의 임상시험위원회 규정을 정하고, 이에 따라 임상시험위원회를 운영할 필요성이 있다.

효율적인 식품 기능성 평가를 위한 제안

표준 연구계획서, 표준 연구지침서(operations manual), 표준 연구계약서 개발

건강기능식품을 제조하는 업체들 중에는 연구계약서나 연구계획서를 작성할 전문 인력이 없는 곳이 많으므로 관련 기관이나 부처에서 건강기능식품의 임상시험에 대한 표준 연구계획서, 표준 연구지침서, 표준 연구계약서를 개발, 보급하면 건강기능식품의 효능을 검증하고자 하는 업체에 큰 도움이 될 것이다.

연구계획 수립 및 통계 분석에 대한 자문 및 상담 서비스 제공

연구계획에 문제가 있을 경우 막대한 비용이 소요된 임상시험의 결과가 무용지물이 될 수 있다. 임상시험 시작 전에 기획 단계에서 적절한 자문 서비스가 제공될 경우 경제적, 시간적 손실을 최소화할 수 있다. 또한 연구 결과의 분석에 대한 자문 서비스를 제공함으로써 임상시험의 결과로부터 기능성 평가에 도움이 되는 결론을 도출해낼 수 있을 것이다.

윤리위원회 통과 및 동의서 작성 의무화

임상시험의 윤리적 측면에 대한 고려를 위해 윤리위원회 통과 및 연구대상자 동의서 작성을 의무화해야 최소한의 안전망을 확보할 수 있다.

위탁 연구에 대한 모니터링 제도 도입

의약품의 경우와 마찬가지로 임상시험을 위탁한 제조

업체에서 임상시험 수행 기관과 연구자에 대해 모니터링을 의무화함으로써 연구 성공률을 높이고 임상시험 지침서 위반(protocol violation)을 최소화할 수 있을 것이다.

참고 문헌

1. 한국보건산업진흥원. 2003. 다이어트 관련 기능성 평가체계 구축. 식품의약품안전청.
2. 이병두. 1998. 인제의대 상계백병원 임상시험위원회 규정. 인제의대 상계백병원.
3. 건강기능식품의 기준 및 규격 제정(안) 입안예고. 식품의약품안전청 공고 제2003-62호. 2003.6.28.
4. 신영수, 안윤옥. 1997. 의학연구방법론. 서울대학교출판부.
5. 정해량, 강재현. 2004. 다이어트 관련 기능성 평가체계 구축. 식품의약품안전청.
6. 강재현. 2002. 한국인의 비만치료 지침. 대한가정의학회지 21: 846-854.
7. 이광우.1992. 비만증의 진단과 평가. 대한비만학회지 1: 1-4.
8. 강희철, 김상만, 윤방부, 국승래, 박영수, 고완규, 이득주. 1997. 정상군과 비만군에서 허리 - 둔부 둘레비에 따른 체지방, 고지혈증, 혈압, 혈당과의 관계. 가정의학회지 18: 317-327.
9. 강재현, 김경아, 한정순. 2004. 다이어트 기능표방 식품에 대한 임상평가 비교. 대한비만학회지 13: 121-131.