

비만관련 건강기능식품 임상연구의 실제

한성호

동아의대



목 차

I. 건강기능 식품 정의 및 범위

II. 건강기능 식품 개발 과정

III. 건강기능 식품 임상시험 실제 예

건강기능 식품이란?

건강기능식품의 정의

- 정의 : 건강기능식품이란 인체에 유용한 기능성을 가진 원료나 성분을 사용하여 제조한 식품.
의약품과 달리 질병상태의 치료가 목적이 아니라
생체기능의 활성화를 통해 질병발생위험을 감소시키거나 건강유지·증진을 목적으로 함.
- 구분 : 건강기능식품의 기능성원료나 성분은
식약처장이 고시한 것(고시형 건강기능식품)과
개별로 인정하는 것(개별 인정형 건강기능식품)으로 나눌 수 있음.

- 원료의 기능성 인정 등급 :

기능성 등급	기능성 내용
질병발생 위험 감소 기능	○○발생 위험 감소에 도움을 줌
생리활성기능	○○에 도움을 줌
생리활성기능 2 등급	○○에 도움을 줄 수 있음
생리활성기능 3 등급	○○에 도움을 줄 수 있으나 관련 인체적용시험이 미흡함

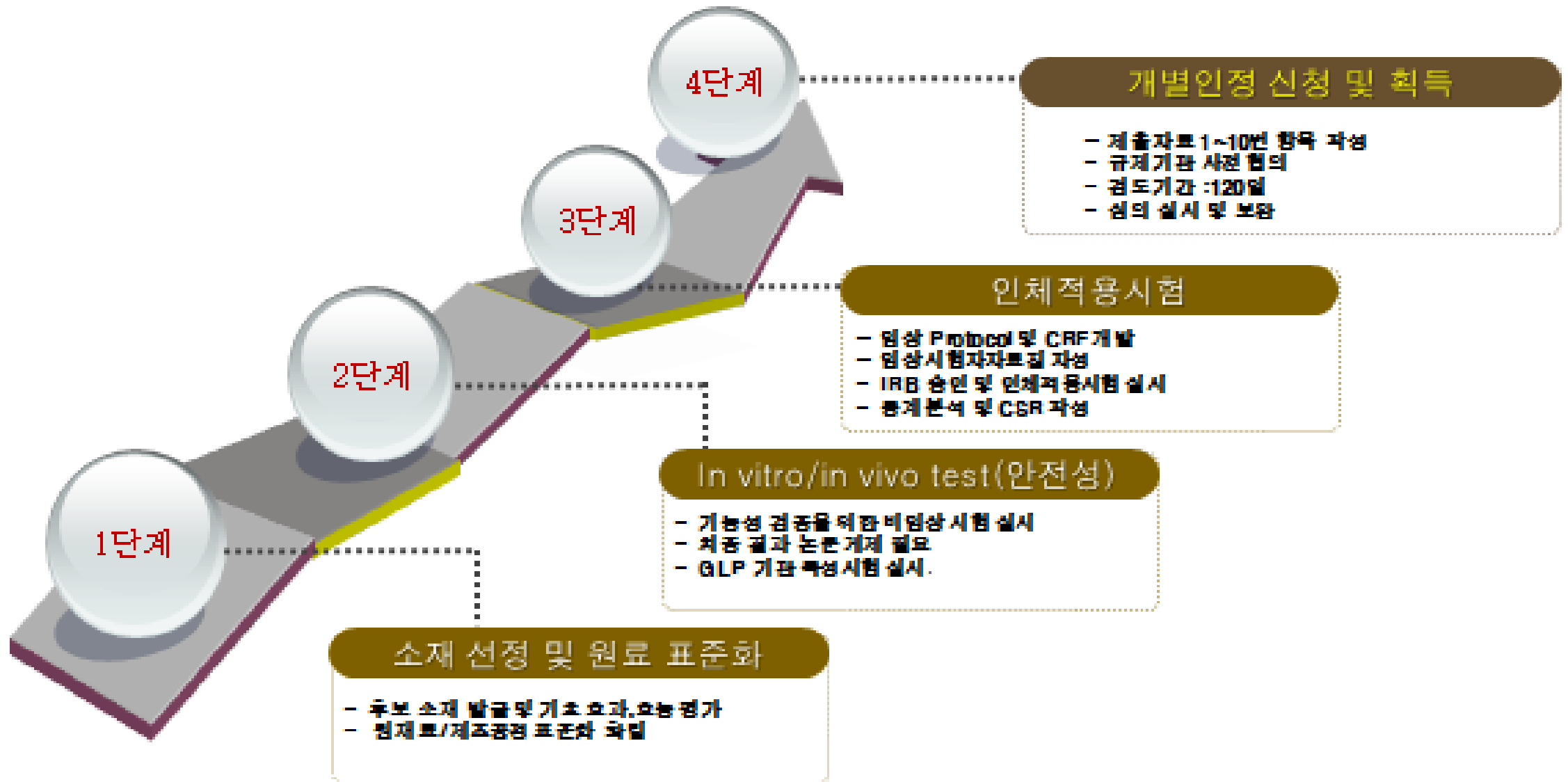
국가별 건강기능식품 정의 및 범위

국가	용어	범위
한국	건강기능식품 (건강기능식품에 관한 법률, 2002)	기준 고시형, 개별인정형 예) 홍삼, 비타민 및 무기질, 개별인정형, 알로에, 오메가-3
USA	Dietary supplements(Dietary Supplements health and Education Act, 1994)	Vitamins, Minerals, Herb/botanic, Amino acids, Concentrate, meabolite, constituent extract
EU	Food supplements	Concentrated sources of nutrient Otheer substances with a nutritional or physiological effect
CANADA	Natural Health Products	Vitamins & minerals, Herval remedies, Homeopathic medicines
RUSSIA	Biologically active food supplement	Nuticewticals(Vitamins, Minerals, amino acids, dietary fibers)
AUSTRALIA	complementary medicines	Herbal medicines, Vitamins and minerals, Nutritional supplement
JAPAN	Foods for specific Health Use	Fuctional food are foods that can have three fuctiona : sensary, satisfaction, Physioligical Improvemnts

기능성 식품 임상시험의 Benefit



건강기능식품 인허가 프로세스



건강기능 식품 개발 과정

시험 개시 전

임상시험 기본 문서 & IRB

- 승인된 계획서 (변경계획서)
- 승인된 피험자 동의서
- 다음 사항에 대하여 날짜가 기재된 심사위원회의 승인 통보서 또는 의견서 :
계획서 (변경 계획서), 피험자 동의서 서식 및 피험자 설명서, 피험자에게 제공되는 문서화된 기타 정보, 피험자 보상에 관련된 사항
- 시험자의 자격을 증명하는 이력서
- 실험실적 검사 및 관련 검사의 정상범위, 증명서 또는 인증서

연구 대상자 설명문 및 동의서

Confidential

임상연구 참여자 설명문 ver 1.0 / 2022.01.26

임상연구 참여자 설명문

연구 제목	SW01의 경구 섭취가 체지방 감소에 미치는 영향 분석을 위한 무작위배정, 이중눈가림, 대조군비교 예비 인체적용시험					
연구책임자	성명	한성호	소속	동아대학교병원 가정의학과	연락처	051-240-2556

• 만일 본 연구에 문의의 사항이 있으시거나, 위험이나 불편 또는 손상이 발생할 경우, 상기 연구자에게 연락하여 주시기 바랍니다.

1. 참여 권유

본 연구자는 귀하로부터 임상연구 참여에 대한 동의를 받고 이를 문서화 할 때 관련 규정을 준수하며 합성기생충에 근거한 윤리적 원칙을 바탕으로 합법적인 절차를 따를 것입니다.

귀하는 본 연구에 참여할 것인지 아닌지를 결정하기 전에, 이 설명문을 신중하게 읽어보셔야 합니다. 이 연구는 자발적으로 참여 의사를 밝히신 분에 한하여 수행될 것이며, 귀하께서는 본 임상연구에 참여할지를 결정하기에 앞서 본 연구가 왜 수행되고 귀하의 정보가 어떻게 사용될지, 본 연구가 어떤 것을 포함하고 있는지와 가능한 이점, 위험, 불편함은 무엇인지에 대하여 이해하는 것이 중요합니다.

이 연구에 대하여 설명한 이 문서를 읽으면서 어떤 질문이라도 할 수 있습니다. 충분히 생각하고 결정해 주십시오. 귀하가 본 연구에의 참여 여부를 결정하는 데 필요하다면 얼마든지 많은 질문을 해 주십시오. 다음의 설명을 신중하게 시간을 가지고 주의 깊게 읽으시기 바라며, 필요하시면 귀하의 주치의 또는 가족이나 친구들과 상의하시기 바랍니다.

귀하께서 궁금해하시는 모든 질문에 대한 답을 받고, 귀하가 이 연구에 참여하고 싶다고 결정을 내렸을 때, 본 연구를 시작하기 위하여 이 문서에 서명해 주십시오.

귀하(또는 법정대리인)가 '연구참여자 동의서'에 서명하는 것은 연구자로부터 충분한 설명을 듣고 자발적인 결정에 따라 임상연구에 참여함을 의미합니다.

귀하의 서명이 끝난 후 연구자 또한 '연구참여자 동의서'에 서명하고 자필로 해당 날짜를 기재한 후 복사본을 귀하에게 전달할 것입니다.

원래 그룹웨어 게시판에 모집공고를 하여 취약한 대상자(병원 직원)의 경우 관련 사항에 대한 충분한 설명을 듣고 취약한 환경에 있는 대상자 동의서에 서명합니다.

2. 본 임상연구는 연구 목적으로 수행됩니다.

본 연구의 목적은 개발된 건강기능식품의 기능성 원료로서의 안전성을 입증하고, 체지방 감소에 대한 기능성을 임상적으로 검증하기 위한 목적으로 수행됩니다.

Confidential

임상연구 참여자 설명문 ver 1.0 / 2022.01.26

임상연구 참여자 동의서

연구제목: SW01의 경구 섭취가 체지방 감소에 미치는 영향 분석을 위한 무작위배정, 이중눈가림, 대조군비교 예비 인체적용시험

- 본인은 위 임상시험/학술연구에 대해 구두로 설명을 듣고 상기 대상자 설명문을 읽었으며 연구책임자 또는 공동연구자와 이에 대해 의논하였습니다.
- 본인은 위험과 이득에 관하여 들었으며 질문에 만족할 만한 답변을 얻었습니다.
- 본인은 이 연구에 참여하는 것에 대하여 자발적으로 동의합니다.
- 본인은 이후의 치료에 영향을 받지 않고 언제든지 연구의 참여를 거부하거나 연구의 참여를 중단에 철회할 수 있고 이러한 결정이 나에게 어떠한 해가 되지 않는 것을 알고 있습니다.
- 본인은 이 설명서 및 동의서에 서명함으로써 의학 연구 목적으로 나의 개인정보가 현행 법률과 규정이 허용하는 범위 내에서 연구자가 수집하고 처리하는 데 동의합니다.
- 본인은 이 동의서 사본을 받을 것을 알고 있습니다.

참 여 자 : (성명) (일자) (서명/인)

법정 대리인 (필요시) : (성명) (일자) (서명/인)
(연구 참여자와의 관계)

입 회 인 (필요시) : (성명) (일자) (서명/인)

연구책임자/공동연구자 : (성명) (일자) (서명/인)

시험 개시 전

시험자 모임

- 참석자: 임상시험책임자, 시험담당자, 시험간호사 및 의뢰자 측 시험관련자(CRM, MD, DM 등)
- 시점: 대부분의 실시기관이 시험을 시작할 수 있는 시점
- 목적: 모든 실시기관이 임상시험계획서 및 시험진행절차 등에 대해 정확히 이해하도록 하는 것
- 시험자 및 의뢰자 측 시험관련자가 만나서 논의하는 기회

시험 개시 전

시험 개시 모임

- 참석자: 실시기관의 시험에 관련된 모든 사람들
- 시점: 실시기관에서 임상시험약을 포함한 모든 시험관련 물품 수령 후
- 목적: 실시기관의 모든 사람들이 시험 절차에 대해 명확하게 이해하도록 하는 것
- 개시모임 이후에 피험자를 모집, 등재 하도록 함
- 문서로 기록을 남기며 시험자 파일과 의뢰자 측 기본문서파일에 보관

시험 개시 전

연구비와 계약

- 시점: 의뢰자와 시험자 간의 계약은 시험 시작 전 성립
- 내용: 시험자의 책임, 연구비, 시험에 대한 법적 요건 및 연구비 지급 시점과 방법, 시험에 대한 모니터링 등 의뢰자의 책임과 의뢰자 측면의 법적 요건
- 회사 대표 및 실시기관장(시험자가 포함되기도 함)이 서명

연구비 계약

연구비 산정의 예

항목	방문 수	1회 비용	전체 비용
전화 스크린	1	20,000	20,000
신체 검진	3	50,000	150,000
실험실적 검사	8	30,000	240,000
심전도	3	20,000	60,000
방문 평가	8	30,000	240,000
전화 평가	2	20,000	40,000
총 검사비			750,000
연구 간호사비	8	30,000	240,000
관리약사 비용	8	20,000	160,000
계			400,000
총합			1,150,000
간접비-10%			115,000
완료된 피험자에 대한 총 연구비			1,265,000

시험 진행 중

피험자 모집

- 피험자의 등재 속도는 시험기관에서 임상시험을 관리하는데 중요함
- 선정/제외 기준은 피험자 등재에 가장 중요한 제한 점으로 등록율이 극히 저조한 경우 기준 개정을 고려하기도 함
- 피험자 모집 광고 및 사례비는 강제적이거나 부당한 영향력을 주어서 안되며 사전에 IRB 승인을 필요로 함
- 피험자 등록율이 극히 저조한 경우, 의뢰사는 여러 대안을 제시해야 함

모집포스터

Version No.(Date): 1.00(2022.11.18)

체지방 감소를 위한 건강기능식품 인체적용시험 대상자 모집

체지방 감소에 미치는 BM_WL의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 12주, 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조 인체적용시험



1. 인체적용시험 목적

BM_WL(바이탈벨론추출물)을 섭취하였을 때 체지방 감소에 미치는 효과를 확인하기 위함

2. 인체적용시험 방법

- 시험군(바이탈벨론추출물 섭취군) 또는 대조군(시험식품과 모양, 크기, 색깔 및 냄새가 동일하지만 활성 성분이 없는 대조식품 섭취군)에 1:1로 무작위배정
- 참여기간: 약 14주(3-4회 방문 예정, 방문 시 1~2시간 소요)
- 방문 시 진료, 활력징후(혈압, 맥박) 측정, 혈액 및 소변검사, 카뮴무게 체질량지수(BMI), 허리, 엉덩이 둘레 측정, 이중 에너지 방사선 흡수 계측법(DEXA), 컴퓨터 단층촬영(CT) 등 실시

3. 참여대상

- 만 19세 이상, 만 65세 이하인 자
- 체질량지수(BMI)가 23 kg/m² 이상, 30 kg/m² 미만인 자

4. 예측 가능한 부작용

- 체질에 따른 알레르기, 가벼운 소화불량이 있을 수 있음
- 상기 부작용 외 예측하지 못한 부작용 발생 가능

5. 참여 시 제공되는 사항

- 본 인체적용시험 진행에 필요한 검사 및 전문 의료진 진료 제공
- 소정의 교통비 지급

6. 인체적용시험 책임자 및 참여문의

- 시험책임자: 동아대학교병원 가정의학과 한성호 교수
- 문의전화: 동아대학교병원 가정의학과 인체적용시험 코디네이터(전화: 010-4224-2591)

※ 인체적용시험 참여로 인해 불편함 또는 이상반응이 있을 수 있으나, 신속한 조치로 귀하의 안전에 만전을 기할 것입니다.

동아대학교병원(부산광역시 서구 대신공원로 26)

의뢰자: 광동제약㈜(서울특별시 서초구 서초중앙로 85 가산빌딩, 전화: 02-6446-7444)

근력개선을 위한 인체적용시험 대상자 모집

근력 개선에 미치는 FMYK의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 12주, 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조 인체적용시험



1. 인체적용시험 목적

- FMYK(유산균발효약콩분말)을 섭취하였을 때 근력 개선에 미치는 효과를 확인하기 위함

2. 인체적용시험 방법

- 시험군(유산균발효약콩분말 섭취군) 또는 대조군에 1:1로 무작위배정
- 참여기간: 약 14주(4회 방문 예정, 방문 시 1~2시간 소요)
- 방문 시 진료, 활력징후(혈압, 맥박) 측정, 카뮴무게 체질량지수(BMI) 측정, 혈액 및 소변검사, 심전도검사, 악력, 대퇴사두근력, 신체 수행평가, DEXA(이중 에너지 방사선 흡수 계측기)를 통한 검사, 근력 관련 설문지 등 실시

3. 참여대상

- 만 40세 이상, 만 85세 이하의 성인 중 근력 관련 설문지 점수가 일정 수준 이상 이거나 악력 검사 결과가 일정 수준에 해당하는 자

4. 예측 가능한 부작용

- 체질에 따른 알레르기(예: 대두 알레르기 등), 가벼운 소화불량이 있을 수 있음
- 상기 부작용 외 예측하지 못한 부작용 발생 가능

5. 참여 시 제공되는 사항

- 본 인체적용시험 진행에 필요한 검사 및 진료 제공
- 소정의 교통비 지급
- 방문4까지 진료할 경우 소정의 건강기능식품 제공

6. 인체적용시험 책임자 및 참여문의

- 시험책임자: 동아대학교병원 가정의학과 한성호 교수
- 참여문의: 동아대학교병원 가정의학과 인체적용시험 코디네이터(전화: 010-4224-2591)

※ 인체적용시험 참여로 인해 불편함 또는 이상반응이 있을 수 있으나, 신속한 조치로 귀하의 안전에 만전을 기할 것입니다.

동아대학교병원(부산광역시 서구 대신공원로 26)

의뢰자: 광동제약㈜(서울특별시 서초구 서초중앙로 85 가산빌딩, 전화: 02-6446-7442)

시험 진행 중

피험자 유지 및 순응도

- 시험자와 피험자 모두 여러가지 이유로 임상시험 중도탈락이 가능
- 탈락률이 지나치게 높으면 임상시험의 품질 및 결과의 유용성에 의문이 제기될 수 있음
- 순응도가 낮은 경우 결과가 무용해 질 수 있으므로 순응도가 낮아지는 경우 시험 기관은 의뢰자에게 이 사실을 알려야 함

시험 진행 중

정기적인 모니터링

- 정의: 임상시험의 진행 과정을 감독하고 해당 임상시험이 시험계획서, SOP, GCP 및 관련 규정에 따라 실시되고 기록되는지의 여부를 검토하고 확인하는 활동(KGCP)
- 목적
 - 피험자의 권리와 복지 보호
 - 보고된 임상시험 관련 자료의 정확성 및 완전성 확인, 근거문서와의 대조 확인
 - 시험계획서, KGCP 및 관련 규정 준수 확인

시험 종료 과정

- 시점: 목표한 피험자를 모집하여 계획된 검사를 모두 실시한 후 계획한 모든 자료를 확보
- 의뢰자, 시험기관 또는 환경적 요인에 의해 시험이 중단될 수도 있음
- 주요 확인 사항
 - 모든 주요 문서의 작성 완결 및 보관
 - 문서의 보관 기간(국내 규정과 사내 규정 중 더 긴 기간 준수)
 - 잔여 시험약 및 물품 반납 또는 폐기
 - 시험종료보고서 작성 및 IRB 제출, 시험자와 의뢰자 파일에 보관
 - 종료 방문 실시 후 시험 종료 문서를 남김

건강기능 식품
임상시험 실제 예

시험제목 및 시험목적

- 시험제목:

SW01의 경구 섭취가 체지방 감소에 미치는 영향 분석을 위한 무작위배정, 이중눈가림, 대조군 비교 예비 인체적용시험

- 시험목적:

건강기능식품 기능성 원료로서 SW01의 인체 섭취 시 안전성 및 체지방 감소에 대한 기능성을 임상 과학적으로 분석 및 평가하고자 하였다.

인체적용시험용 식품

구분	시험군1	시험군2	대조군
섭취 식품	SW01	SW01	대조식품
제형	캡슐	캡슐	캡슐
섭취량	SW01 5mg/일, 10억 CFU/일	SW01 50mg/일, 100억 CFU/일	결정셀룰로오스
섭취기간	56일	56일	56일
목표 대상자 수	15명	15명	15명

유효성 평가변수

- 1차 유효성 평가변수:

InBody를 통한 체지방량(kg)의 변화

- 2차 유효성 평가변수:

- InBody를 통한 체지방률(%)의 변화

- InBody를 통한 체지방량(kg)의 변화

- 체질량 지수(BMI)

- 허리-엉덩이 둘레 비율(Waist to Hip Ratio ; WHR)

- Triglyceride

- Total Cholesterol

- HDL

- LDL

- FFA

- Leptin

- Adiponectin

선정기준

아래의 기준에 적합한 자를 대상으로 선정하였다:

- 만 19세 ~ 65세의 성인 남녀
- 체질량 지수(BMI)가 23~30kg/m²인 자
- 본 인체적용시험에 대한 자세한 설명을 듣고 완전히 이해한 후, 자의로 참여를 결정하고 서면 동의한 자

선정기준

다음 사항에 해당하는 자는 본 시험에서 제외하였다:

- 최근 6개월 이내에 중증의 뇌혈관 질환(뇌경색, 뇌출혈 등), 심장질환(협심증, 심근경색, 심부전, 치료가 필요한 부정맥), 또는 악성 증양이 있는 시험대상자. (단, 뇌혈관 질환, 심장질환의 병력이 있으나 임상적으로 안정된 대상자의 경우는 시험자 판단으로 시험에 참여할 수 있음.)
- 조절되지 않는 고혈압 환자
- (혈압 160/100mmHg 이상, 시험대상자 10분 안정 후 측정 기준)
- 공복혈당 160mg/dl 이상의 혈당 조절이 불량한 당뇨병 환자
- 갑상선저하증 또는 갑상선항진증으로 치료 중인 자
- Creatinine 측정값이 연구기관 정상 상한치의 2배 이상인 자
- AST(GOT) 또는 ALT(GPT) 측정값이 연구기관 정상 상한치의 3배 이상인 자
- 속 쓰림, 소화불량 등의 심한 위장관 증상을 호소하는 자
- 최근 1개월 이내에 체중에 영향을 미치는 약물(흡수저해제 및 식욕억제제, 비만 개선 관련 건강식품/보충제, 우울증 등의 정신과적인 약물, 베타차단제, 이뇨제, 피임약, 스테로이드제제, 여성호르몬제)를 복용하고 있는 자
- 최근 3개월 이내에 상업적인 비만 프로그램에 참여한 자
- 최근 1개월 이내에 다른 임상시험에 참여하였거나 참여할 계획이 있는 자
- 알코올 남용자
- 3개월 이내의 금연자
- 임신·수유 중이거나 인체적용시험 기간 동안 임신계획이 있는 자
- 구성 식품에 알레르기 반응을 보이는 자

시험중지 및 탈락기준

1. 선정/제외기준 위반
2. 시험대상자의 시험중지 요구
3. 이상반응 발생(중대한 이상반응 포함)
4. 시험대상자의 불순응(80% 미만) 또는 관찰 불가
5. 인체적용시험계획서의 위반
6. 본 인체적용시험에 영향을 미칠 수 있는 의약품 또는 건강기능식품 등을 복용했거나 복용해야 하는 자
7. 시험용 식품을 연속 5일을 초과하여 복용하지 않은 경우
8. 기타 연구자의 판단

시험방법

1. 모집공고를 통해, 본 인체적용시험에 지원한 자는 본 시험의 연구진들로부터 시험에 대한 설명을 듣고 자의에 의해 참여할 것을 서면으로 동의한다.
2. 선정기준에 적합하고 제외기준에 해당하지 않는 자에 대하여 시험군 1, 시험군 2, 대조군으로 1:1:1 무작위배정 한다.
3. 무작위배정 된 시험대상자는 시험용 식품과 섭취일지 등을 배부받고 매일 1회 고지된 방법대로 섭취한 후 기록하였다.
4. 0일, 28일, 56일 시점에 유효성 및 안전성 평가변수에 대한 측정 및 검사를 시행한다.
5. 순응도는 지급되는 식품의 섭취 후 가져오는 잔여 식품과 대상자들이 작성하는 섭취일지를 참고하여 계산한다.

동의서 설명



통계분석방법

- PP(Per Protocol)에 대한 분석결과를 주 분석 방법으로 채택하였고, FAS(Full Analysis Set)군에 대한 분석도 시행하되 참고로 하였다.
- 자료의 정규성 여부는 **Shapiro-Wilk test** 실시 결과로 판단하였다.
- 세 군간 연속형 변수의 차이를 검정하기 위해 군간 비교는 **ANOVA, ANCOVA, Kruskal-Wallis test** 등으로 분석하였고 유의한 경우 사후검정을 시행하였다.
- 군내 전후 비교는 **paired t-test, Wilcoxon's signed rank test**으로 분석하였다. 범주형 자료의 군간 비교는 **Chi-square test 또는 Fisher's exact test**로 분석하였다. P-value<0.05인 경우는 유의한 것으로 간주하였다.
- FAS 분석을 시행할 때의 결측치 처리는 **Multiple Imputation** 방법으로 대체하였다.

분석결과

Table 1. Comparison between and within each groups (PP population)

Variable	Observed value				Change from baseline							
	대조군 (n=15)	시험군1 (n=12)	시험군2 (n=14)	P value**	대조군	P value*	시험군1	P value*	시험군2	P value*	P value**	
체지방량(kg)												
visit 2	21,82±5,11	24,08±5,46	23,56±4,93	0,485 ^{ns}								
visit 4	21,41±4,71	21,85±4,54	22,84±5,01	0,718 ^{ns}	-0,41±1,65	0,356 ^{ns}	-2,23±2,24	0,005^{ns}	-0,73±1,21	0,043^{ns}	0,053 ^{ns}	
체지방률(%)												
visit 2	32,58±7,46	34,74±5,52	33,04±6,43	0,683 ^{ns}								
visit 4	32,24±7,03	31,94±5,24	32,23±6,21	0,991 ^{ns}	-0,34±1,34 ^a	0,341 ^{ns}	-2,80±2,13 ^b	0,001^{ns}	-0,81±1,44 ^a	0,056 ^{ns}	0,008[*]	
체지방량(kg)												
visit 2	45,96±10,31	45,45±5,46	48,34±10,73	0,816 ^{ns}								
visit 4	45,93±10,30	46,43±5,34	48,58±10,04	0,713 ^{ns}	-0,03±0,55	0,854 ^{ns}	0,98±1,11	0,007^{ns}	0,24±1,79	0,414 ^{ns}	0,121 ^{ns}	
BMI(kg/m²)												
visit 2	25,63±2,08	25,83±2,16	25,84±1,94	0,831 ^{ns}								
visit 3	25,45±2,19	25,29±1,95	25,53±1,74	0,782 ^{ns}	-0,19±0,56	0,229 ^{ns}	-0,54±0,48	0,005^{ns}	-0,31±0,39	0,018^{ns}	0,176 ^{ns}	
visit 4	25,43±2,18	25,23±1,96	25,59±1,77	0,641 ^{ns}	-0,20±0,65	0,040^{ns}	-0,61±0,70	0,012^{ns}	-0,24±0,40	0,050 ^{ns}	0,267 ^{ns}	

건강기능 식품
임상시험 노하우

건강 관련 특강



연구대상자 결과 설명 및 선물



감사합니다.

스타스타리다

