

발간등록번호
안내서-0121-02

국민 안전이 기준입니다  
YOUR SAFETY IS OUR STANDARD

# 건강기능식품 개발자를 위한 인체적용시험 설계 가이드

[ 민원인 안내서 ]

2023. 9.



식품의약품안전처  
식품의약품안전평가원



## 지침서 · 안내서 제 · 개정 점검표

<b>명칭</b>	건강기능식품 개발자를 위한 인체적용시험 설계 가이드(민원인 안내서)
-----------	---------------------------------------

아래에 해당하는 사항에 체크하여 주시기 바랍니다.

<b>등록대상 여부</b>	<input type="checkbox"/> 이미 등록된 지침서 · 안내서 중 동일 · 유사한 내용의 지침서 · 안내서가 있습니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오	
	▶ 상기 질문에 '예'라고 답하신 경우 기존의 지침서 · 안내서의 개정을 우선적으로 고려하시기 바랍니다. 그럼에도 불구하고 동 지침서 · 안내서의 제정이 필요한 경우 그 사유를 아래에 기재해 주시기 바랍니다. [ 사유 : _____ ]		
	<input type="checkbox"/> 법령(법 · 시행령 · 시행규칙) 또는 행정규칙(고시 · 훈령 · 예규)의 내용을 단순 편집 또는 나열한 것입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오	
	<input type="checkbox"/> 단순한 사실을 대외적으로 알리는 공고의 내용입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오	
	<input type="checkbox"/> 1년 이내 한시적 적용 또는 일회성 지시 · 명령에 해당하는 내용입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오	
	<input type="checkbox"/> 외국 규정을 번역하거나 설명하는 내용입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오	
	<input type="checkbox"/> 신규 직원 교육을 위해 법령 또는 행정규칙을 알기 쉽게 정리한 자료입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오	
▶ 상기 사항 중 어느 하나라도 '예'에 해당되는 경우에 지침서 · 안내서 등록 대상이 아닙니다. 지침서 · 안내서 제 · 개정 절차를 적용하실 필요는 없습니다.			
<b>지침서 · 안내서 구분</b>	<input type="checkbox"/> 내부적으로 행정사무의 통일을 기하기 위하여 반복적으로 행정사무의 세부기준이나 절차를 제시하는 것입니까? (공무원용)	<input type="checkbox"/> 예(>지침서) <input checked="" type="checkbox"/> 아니오	
	<input type="checkbox"/> 대내외적으로 법령 또는 고시 · 훈령 · 예규 등을 알기 쉽게 풀어서 설명하거나 특정한 사안에 대하여 식품의약품안전처의 입장을 기술하는 것입니까? (민원인용)	<input checked="" type="checkbox"/> 예(>안내서) <input type="checkbox"/> 아니오	
<b>기타 확인 사항</b>	<input type="checkbox"/> 상위 법령을 일탈하여 새로운 규제를 신설 · 강화하거나 민원인을 구속하는 내용이 있습니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오	
	▶ 상기 질문에 '예'라고 답하신 경우 상위법령 일탈 내용을 삭제하시고 지침서 · 안내서 제 · 개정 절차를 진행하시기 바랍니다.		
상기 사항에 대하여 확인하였음.			
2023 년    9월    일			
담당자 확 인(부서장)		이    혜    영	

이 안내서는 건강기능식품 기능성 원료에 대한 기능성 입증 시 수행되는 인체적용시험에 대한 이해를 돕고자, 현재의 과학기술 수준에서 일반적인 사항과 대상자 선정 및 제외 기준(예시), 대상자 기초 특성 조사 등을 기술한 참고자료입니다.

본 안내서는 대외적으로 법적 효력을 가지는 것이 아니므로 본문의 기술방식(‘~하여야 한다’ 등)에도 불구하고 참고로만 활용하시기 바랍니다. 또한, 본 안내서는 2023년 9월 현재의 과학적·기술적 사실 및 유효한 법규를 토대로 작성되었으므로 이후 최신 개정 법규 내용 및 구체적인 사실관계 등에 따라 달리 적용될 수 있음을 알려드립니다.

※ “민원인 안내서”란 대내외적으로 법령 또는 고시·훈령·예규 등을 알기 쉽게 풀어서 설명하거나 특정한 사안에 대하여 식품의약품안전처의 입장을 기술하는 것 (식품의약품안전처 지침서등의 관리에 관한 규정 제2조)

※ 본 안내서에 대한 의견이나 문의사항이 있을 경우 식품의약품안전평가원 식품위해평가부 영양기능연구과에 문의하시기 바랍니다.

**[ 전화번호 ]** 043-719-4430      **[ 팩스번호 ]** 043-719-4420

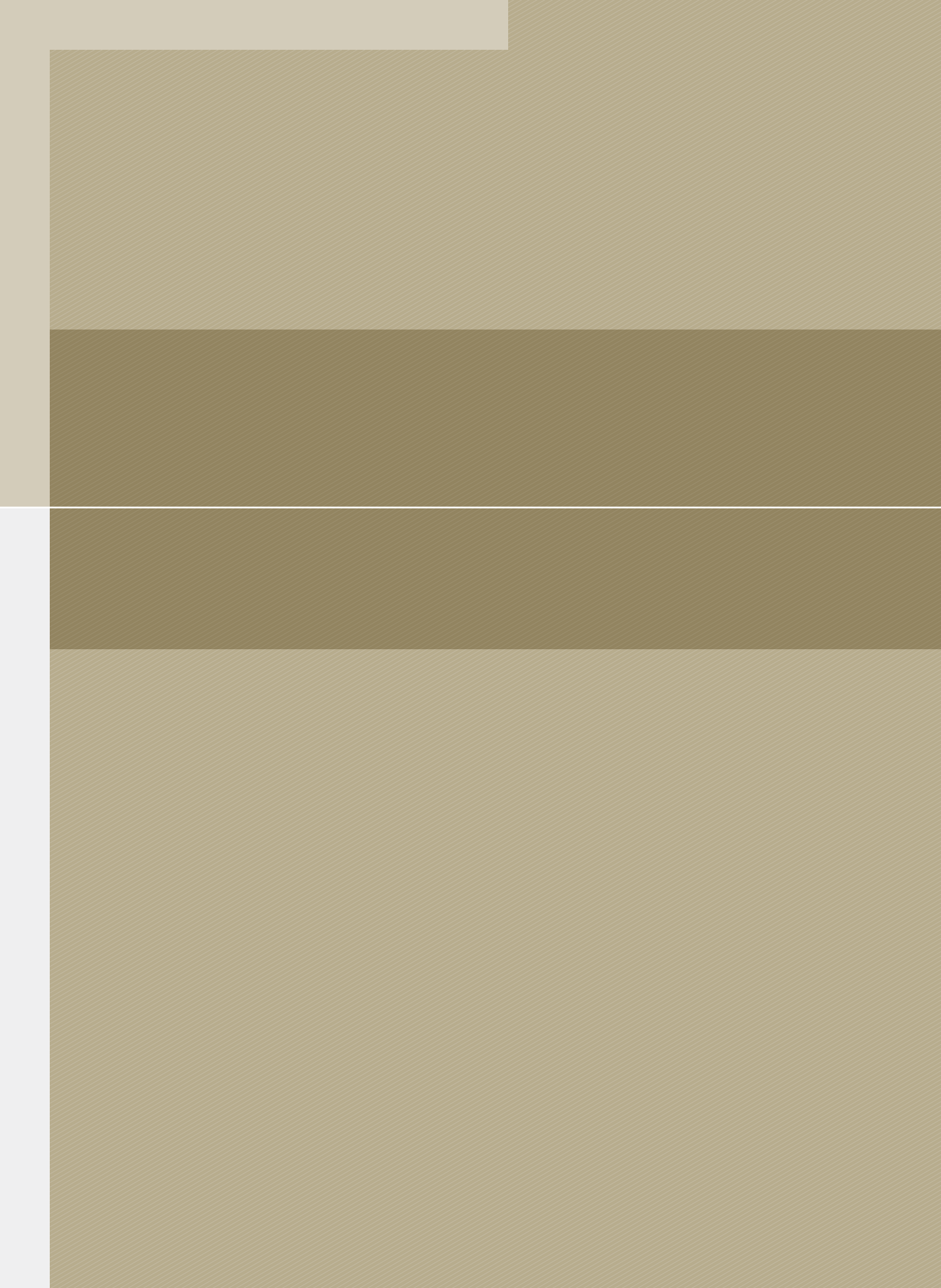
## 제·개정 이력

연번	제·개정번호	승인일자	주요내용
1	안내서-0121-01	2011	제정
2	안내서-0121-02	2023.9.	전부 개정 • 대상자 선정 및 제외기준, 대상자 기초특성 조사, 식이섭취조사 방법 신설 등
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			

# 목차

<b>1. 개요</b>	<b>009</b>
<b>1</b> 목적	010
<b>2</b> 인체적용시험의 정의	012
<b>2. 기관생명윤리위원회(IRB)</b>	<b>015</b>
<b>1</b> 기본 원칙	016
<b>2</b> 기관생명윤리위원회 심의 절차 및 심의 구분	017
<b>3</b> 기관생명윤리위원회 심의 기준	022
<b>3. 인체적용시험 설계</b>	<b>027</b>
3-1. 시험 설계	029
<b>1</b> 무작위배정(Randomization)	029
<b>2</b> 눈가림(Blind)	031
3-2. 시험 디자인(Study Design)	032
<b>1</b> 평행설계	032
<b>2</b> 교차설계	034
3-3. 다기관 인체적용시험 설계	036
<b>1</b> 다기관 인체적용시험 개요	036
<b>2</b> 다기관 인체적용시험 시 고려사항	037
<b>4. 시험대상자</b>	<b>039</b>
4-1. 대상자 선정 및 제외 기준	040
4-2. 시험대상자수	085
<b>1</b> 시험대상자수 산출방법	085
<b>2</b> 대상자수 산정식	087
<b>3</b> 대상자수 설정 시 고려사항	092
4-3. 기초 특성 조사	094

<b>5. 섭취량/순응도/시험기간/식이섭취조사</b>	<b>097</b>
5-1. 섭취량 설정	098
5-2. 연구순응도 확인	100
5-3. 시험기간	101
5-4. 식이섭취조사	103
<b>1</b> 식이섭취조사의 중요성	103
<b>2</b> 식이섭취조사 시 고려사항	105
<b>3</b> 식이섭취조사 방법	106
<b>4</b> 기능성별 식이지침 예시	116
<b>6. 통계</b>	<b>129</b>
<b>1</b> 통계 용어	130
<b>2</b> 통계 변수	132
<b>3</b> 통계분석방법	133
<b>4</b> 인체적용시험 설계 시 통계적 고려사항	137
<b>7. 안전성 평가 항목</b>	<b>141</b>
<b>8. 부록 : 인체적용시험 관련문서</b>	<b>145</b>
<b>1</b> 인체적용시험 계획서	146
<b>2</b> 대상자 동의서	153
<b>3</b> 대상자 모집 공고문	163
<b>4</b> 증례기록서	164
<b>5</b> 인체적용시험 보고서	208
<b>9. 참고문헌</b>	<b>217</b>



# PART 1

## 개요



# 01 개요

## 1 목적

건강기능식품은 인체에 유용한 기능성을 가진 원료나 성분을 사용하여 제조(가공을 포함한다)한 식품으로(건강기능식품에 관한 법률 제3조제1호), 건강기능식품의 기능성이란 “인체의 구조 및 기능에 대하여 영양소를 조절하거나 생리학적 작용 등과 같은 보건 용도에 유용한 효과를 얻는 것”을 말한다(건강기능식품에 관한 법률 제3조제2호).

인체에 유용한 기능성을 가진 원료 또는 성분은 『건강기능식품의 기준 및 규격』에 고시되거나, 고시되지 않은 경우 영업자가 기능성 및 안전성 등에 관한 자료를 제출하여 별도로 인정받아야 한다(건강기능식품에 관한 법률 제15조제1항).

『건강기능식품의 기준 및 규격』에 고시되지 않은 원료는 『건강기능식품 기능성 원료 및 기준규격 인정에 관한 규정』에 따라 제출된 과학적 근거자료를 토대로 안전성과 기능성이 확보된 경우 기능성 원료로 인정된다.

인정된 기능성 원료의 기능성 내용은 『건강기능식품 기능성 원료 및 기준규격 인정에 관한 규정 제16조(기능성 원료의 기능성 내용 인정)』에 따라 다음과 같이 구분된다.

기능성 구분	기능성 내용
제출된 기능성 자료가 질병의 발생 위험 감소를 나타내며, 확보된 과학적 근거자료의 수준이 과학적 합의(Significant Scientific Agreement)에 이를 수 있을 정도로 높을 경우 ‘질병 발생 위험 감소 기능’	OO발생 위험 감소에 도움을 줌
제출된 기능성 자료가 인체의 정상 기능이나 생물학적 활동에 특별한 효과가 있어 건강상의 기여나 기능향상 또는 건강유지·개선을 나타내는 경우 ‘생리활성기능’	OO에 도움을 줄 수 있음

신청원료의 기능성에 관한 자료는 인체적용시험, 동물시험, 시험관시험 자료 등을 제출하여야 하는데, 인체적용시험에서 기능성 근거가 있어야 하며, 동물시험 및 시험관시험은 원료성분의 작용기전 등을 설명하여 인체적용시험 결과를 과학적으로 뒷받침할 수 있어야 한다.

특히, 인체에서 신청원료에 의한 기능성이 나타남이 입증되어야 하므로, ‘인체적용시험은 중재시험(intervention study) 또는 관찰시험(observational study) 자료를 제출하여야 하며, 특히 중재시험 중 무작위배정 대조군 이중맹검(Randomized Controlled Trial, Double-blind)으로 설계된 시험이 바람직하며, 또한 그 결과가 일반인에게도 보편적으로 적용되어야 한다’라고 규정하고 있다.

건강기능식품은 인체적용시험계획에 대한 사전 승인 절차는 없다. 다만, 인체적용시험을 실시하는데 있어 피험자를 보호하고 시험의 신뢰를 보장하기 위해, 기능성원료 인정 규정에서 제출자료의 요건으로

인체적용시험 관련 내용을 다음과 같이 안내하고 있다.

『건강기능식품의 인체적용시험 관련 규정, 인정규정 제14조제8호 다목』

기능성 자료의 요건으로 인체적용시험 자료는 인체적용시험관리기준(Guideline for Good Clinical Practice by International Conference on Harmonization, ICH GCP)에 따라 인체적용시험 윤리위원회(IRB) 승인을 받아야 하며,

- 1) 인체적용시험계획서 및 최종보고서 또는
- 2) 과학기술논문인용색인(Science Citation Index(Expanded), SCI(E) 포함)이나 한국학술지인용색인(Korea Citation Index, KCI)과 동등 이상의 학술지에 게재된 것(게재증명서 포함) 이어야 한다. 다만, 학술지에 게재된 논문으로 제출할 경우, 인체적용시험계획서 및 최종보고서 제출을 요청할 수 있다.

기능성자료에 대한 평가는 근거 중심(Evidence-based) 평가체계에 기초하고 있다. 따라서 기능성 원료 인정 규정에서도 “연구의 유형(무작위배정/이중가림, 평행설계 또는 교차설계) 및 수준을 평가하고...(중략)...총체적인 근거자료의 양, 일관성, 관련성을 고려하여 평가”하는 것으로 규정하고 있다.

여기서 중요한 사항은 ‘자료의 수준’을 평가하는 것이다. 인체적용시험 결과를 검토하는데 있어 시험물질 섭취로 인해 대조군 대비 섭취군에서 유의적인 결과를 나타내는지 여부 뿐 아니라, 시험설계, 시험대상자 등이 적절하고 타당하게 설정되었는지 등을 평가하고 있으며, 논문으로 제출되는 경우에도 검토방식은 보고서의 경우와 동일하다.

건강기능식품의 기능성은 환자를 대상으로 한 의약품의 치료 효능·효과와는 달리, 환자는 아니지만 질병의 위험성이 있거나 건강한 사람을 대상으로 정상 기능 유지 또는 건강 유지·개선 효과를 의미하는 것으로 적절한 시험대상자를 선정하는 것이 중요하다.

또한, 건강기능식품의 인체적용시험은 일상적인 생활을 유지하는 사람을 대상으로 하기 때문에 시험식품 섭취 유무 외 다른 요인들이 결과에 영향을 미칠 수 있다. 따라서 다른 요인들의 영향으로 인해 발생할 수 있는 편향(bias)을 최소화하기 위해 인체적용시험 실시 시 기능성별 주요 특징을 고려해서 생활습관 등 기초특성을 조사하는 것은 매우 중요하다.

한편, 건강기능식품 인체적용시험에서 가장 주의깊게 조사해야 할 항목은 기초 식이로, 식이섭취조사를 통해 주간 식이섭취량은 동일할지, 시험 식품(기능성원료)보다 식사로부터의 섭취 영향은 크지 않은지 등을 확인할 수 있기 때문에 기능성원료에 의한 기능성을 입증하기 위한 인과관계 규명에 있어 중요한 자료가 된다.

이에, 본 책자는 건강기능식품 기능성원료를 개발하는 과정에서 어려움을 겪는 연구개발자에게 도움을 주고 인체적용시험에 대한 이해를 돕기 위해 시험 설계, 기능성별 시험대상자 선정/제외기준 및 기초특성 조사(예시), 기능성별 식이섭취조사 시 고려사항 및 식이지침(예시) 등을 주요 내용으로 하여 인체적용시험 설계 시 고려해야 할 사항 등을 안내하고자 한다.

## 2 인체적용시험의 정의

건강기능식품의 인체적용시험은 기능성원료의 안전성과 기능성을 입증하기 위하여 사람을 대상으로 시험한 것으로 정의된다.

### [건강기능식품 기능성 원료 및 기준·규격 인정에 관한 규정]

#### 제3장 기능성 원료 인정

**제2조 (정의)** ① 이 규정에서 사용하는 용어의 뜻은 다음과 같다.

7. “인체적용시험”이란 기능성 원료의 안전성과 기능성을 증명하기 위하여 사람을 대상으로 시험한 것을 말한다.

#### 제14조 (제출자료 내용 및 요건)

8. 기능성 내용에 관한 자료

나. 기능성에 관한 자료로 인체적용시험, 동물시험, 시험관시험 자료 등을 제출하여야 한다.

(1) 인체적용시험은 중재시험(intervention study) 또는 관찰시험(observational study) 자료를 제출하여야 한다. 특히 중재시험 중 무작위배정 대조군 이중맹검(Randomized Controlled Trial, Double-blind)으로 설계된 시험이 바람직하며, 또한 그 결과가 일반인에게도 보편적으로 적용되어야 한다.

(2) 동물시험 및 시험관시험은 원료·성분의 작용기전 등을 설명하여 인체적용시험 결과를 과학적으로 뒷받침할 수 있어야 한다.

(3) 두 가지 이상의 원재료를 혼합한 경우에는 혼합된 원료로서 기능성이 입증되어야 하며, 타당한 혼합 사유 및 그 과학적 근거가 제출되어야 한다.

다. 기능성 자료의 요건은 다음과 같다.

(3) 동물시험 및 시험관시험은 과학기술논문인용색인(Science Citation Index(Expanded), SCI(E) 포함)이나 한국학술지인용색인(Korea Citation Index, KCI)과 동등 이상의 학술지에 게재된 것(게재증명서 포함)이어야 한다.

(4) 인체적용시험은 국제 인체적용시험관리기준(Guideline for Good Clinical Practice by International Conference on Harmonization, ICH GCP)에 따라 인체적용시험 윤리위원회(IRB) 승인을 받아야 하며, 다음 세목의 자료 중 하나를 제출하여야 한다.

1) 인체적용시험계획서 및 최종보고서

2) 과학기술논문인용색인(Science Citation Index(Expanded), SCI(E) 포함)이나 한국학술지인용색인(Korea Citation Index, KCI)과 동등 이상의 학술지에 게재된 것(게재증명서 포함)이어야 한다. 다만, 학술지에 게재된 논문으로 제출할 경우, 인체적용시험계획서 및 최종보고서 제출을 요청할 수 있다.

#### 제15조 (기능성원료 평가)

6. 기능성과 관련된 사항

가. 법 제15조제2항 규정에 따라 기능성 인정 범위에 해당하는지 여부

나. 연구의 유형과 수준에 따라 기능성이 개별적으로 평가되었는지 여부

다. 기능성 관련 인체적용시험 등 제출자료가 시험설계, 시험대상자 등이 적절하게 설정되었는지 여부 및 유의적인 결과를 나타내는지 여부

라. 일일제안섭취량에서 기능성이 확보되는지에 대한 여부

마. 총체적인 근거자료의 양, 일관성, 관련성을 고려하여 기능성이 평가되었는지 여부

바. 별지 제1호 서식에 따라 영업자가 신청한 기능성 인정 내용의 적절성 여부

#### 9. 제출자료 종합평가

해당 원료의 기원, 개발경위, 국내·외 인정 및 사용현황, 제조방법, 원료의 특성, 전통적 사용, 섭취량평가결과, 인체적용시험결과, 독성시험결과 등 제출된 모든 자료를 종합적으로 검토하여 원료 또는 성분의 안전성과 기능성이 확보되어 있는지를 평가한다.

#### 제16조(기능성 원료의 기능성 내용 인정)

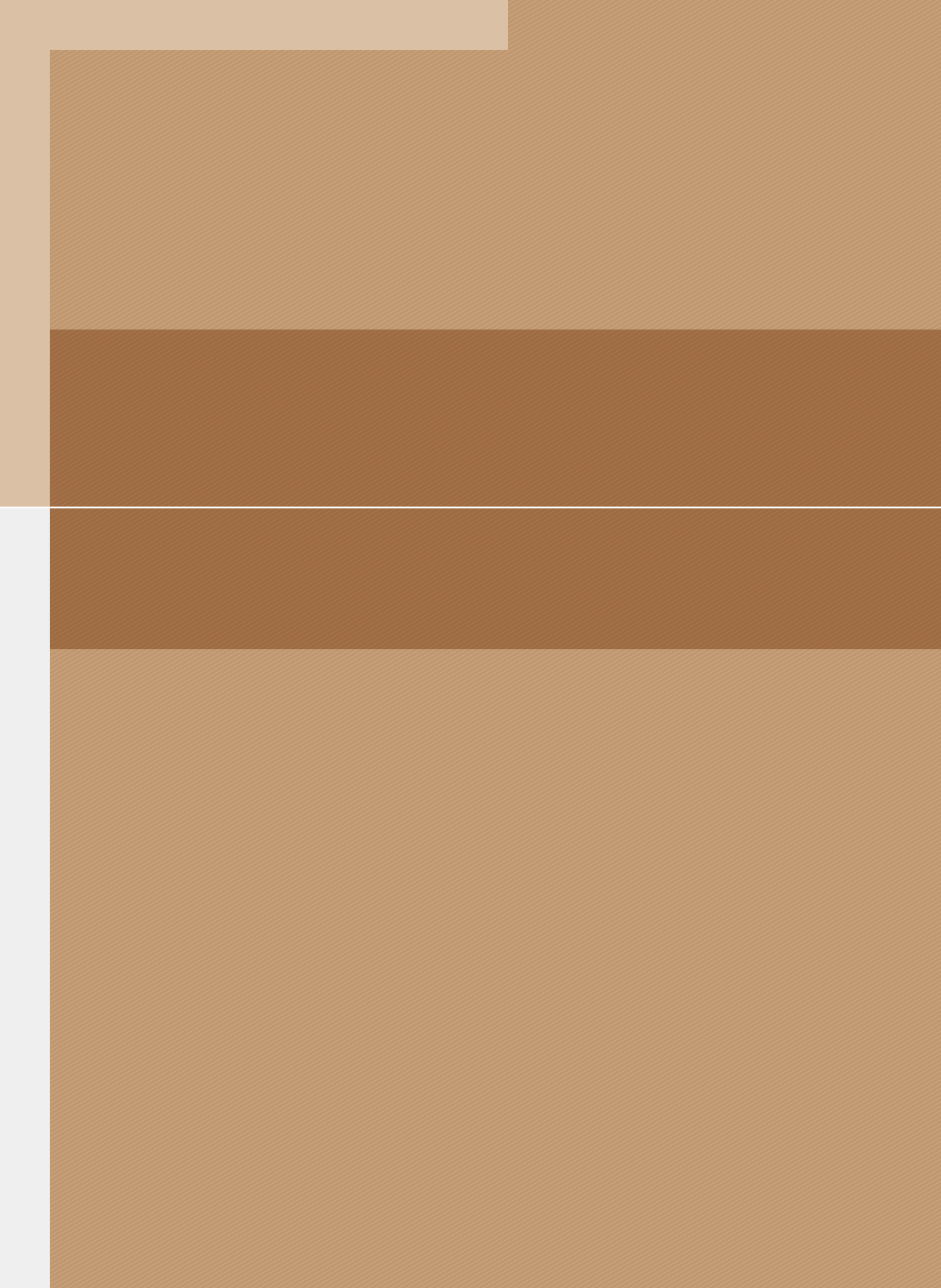
식품의약품안전처장은 제15조의 평가결과에 따라 원료의 기능성을 다음 각 호와 같이 구분하고, 기능성 인정 내용은 별표4와 같다.

1. 제출된 기능성 자료가 질병의 발생 위험 감소를 나타내며, 확보된 과학적 근거 자료의 수준이 과학적 합의(Significant Scientific Agreement)에 이를 수 있을 정도로 높을 경우 '질병발생 위험 감소 기능'
2. 제출된 기능성 자료가 인체의 정상기능이나 생물학적 활동에 특별한 효과가 있어 건강상의 기여나 기능향상 또는 건강유지·개선을 나타내는 경우 '생리활성기능'

[별표 4]

기능성 원료의 기능성 인정 내용 (제 16조 관련)

기능성 구분	기능성 내용
질병발생 위험 감소 기능	○○발생 위험 감소에 도움을 줌
생리활성기능	○○에 도움을 줄 수 있음



# PART 2

## 기관생명윤리위원회(IRB)



## 02 기관생명윤리위원회(IRB)

「건강기능식품 기능성 원료 및 기준·규격 인정에 관한 규정」 제14조(제출자료 내용 및 요건) 제8호(기능성에 관한 자료) (4)에 따라 인체적용시험은 국제 인체적용시험관리기준(Guideline for Good Clinical Practice by International Conference on Harmonization, ICH GCP)에 따라 기관생명윤리위원회(IRB)의 승인을 받아야한다.

### 기관생명윤리위원회(Institutional Review Board, IRB)란?

임상시험계획서(변경계획서 포함) 및 시험대상자로부터 서면동의를 얻기 위해 사용하는 방법이나 제공되는 정보를 검토하고 지속적으로 확인함으로써 임상시험에 참여하는 시험대상자의 권리·안전·복지를 보호하기 위해 시험기관에서 독립적으로 설치, 운영하는 상설위원회를 말함

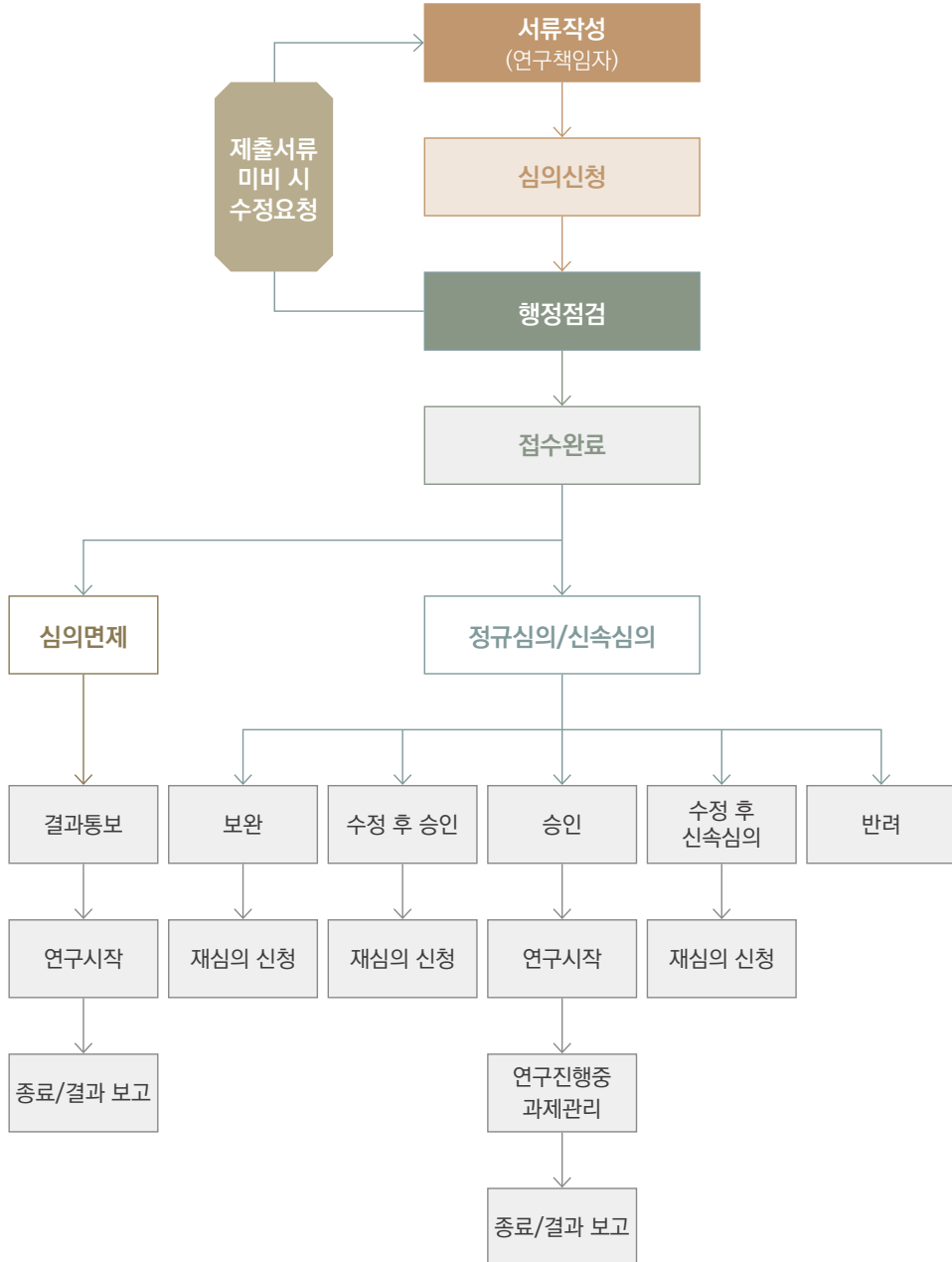
\* (IRB의 5명 이상의 위원이 있어야 하며 이 중 1명 이상의 비과학계 위원과 해당 인체적용시험 실시기관과 이해관계가 없는 1명을 포함시켜 구성)

### 1 기본 원칙

- 인체적용시험은 헬싱키 선언에 근거한 윤리규정에 따라 수행되어야 함.
- 인체적용시험으로부터 예측되는 위험과 불편 사항에 대한 충분한 고려를 통해 인체적용시험 실시를 결정하여야 함.
- 대상자의 권리, 안전, 복지는 우선 검토의 대상으로 과학과 사회의 이익보다 중요함.
- 인체적용시험에 사용되는 시험식품에 대한 정보는 실시하고자 하는 인체적용시험을 충분히 뒷받침해야 함.
- 인체적용시험은 과학적으로 타당하여야 하며, 계획서는 명확하고 상세히 기술되어야 함.
- 인체적용시험은 인체적용시험 심사위원회(기관생명윤리위원회)에서 승인한 시험계획서에 따라 실시하여야 함.
- 인체적용시험 수행에 참여하는 모든 사람들은 각자의 업무 수행을 위한 적절한 교육과 훈련을 받고, 해당 업무 분야와 관련한 경험을 갖고 있어야 함.
- 인체적용시험 참여 전에 모든 대상자로부터 자발적인 참가 동의를 받아야 함.
- 모든 인체적용시험 관련 정보는 정확한 보고, 해석, 확인이 가능하도록 기록, 처리, 보존되어야 함.
- 대상자의 신원에 대한 모든 기록은 비밀보장이 되도록 관련 규정에 따라 취급하여야 함.
- 인체적용시험에 사용되는 시험식품은 표준화되어야 하고, 승인된 인체적용시험계획에 따라 사용되어야 함.
- 인체적용시험은 신뢰성을 보증할 수 있는 절차에 따라 실시되어야 함.

## 2 기관생명윤리위원회 심의 절차 및 심의 구분

### 1 심의 절차



[그림 1] 심의 절차 (예시)

\*출처: 공용기관생명윤리위원회( <http://irb.or.kr> )

① **서류작성** : 기관생명윤리위원회가 속한 기관에 따라 제출 서류 및 부수가 다르므로, 사전 확인 및 준비 필요

② **심의신청** : 심의 일정 및 서류 제출(온라인 및 오프라인 제출) 일정 확인 후 제출

③ **행정점검** : 행정적 미비사항 등 접수 전 보완이 필요한 사항 점검

④ **정규심의 / 신속심의**

- 보완 : 연구계획서나 대상자 설명문 및 동의서 등에 중요한 검토의견이 있을 경우의 심의결과로 다음 회 정규심의에서 재심의가 이루어짐. 심의결과 '보완'을 받게 되면 책임연구자는 검토의견에 대한 답변서와 답변내용이 반영된 연구계획서 등의 자료를 제출하여야 함. 제출 시에는 해당위원회의 접수기일에 맞추어 제출하여야 하며 해당 위원회에서 다시 승인여부를 결정함

- 수정 후 승인

- 수정 후 승인 : '수정 후 승인'을 받게 되면 책임연구자는 기관생명윤리위원회의 검토의견에 대한 답변서와 수정된 사항이 반영된 연구계획서 등을 기관생명윤리위원회에 제출하여야 하고 행정확인으로 승인 받을 수 있음. 단, 답변내용이 검토의견의 내용을 그대로 반영하지 않았거나 다른 수정사항이 있는 경우는 신속심으로 진행될 수 있음

- 수정 후 신속심의 : '수정 후 신속심의'를 받게 되면 책임연구자는 기관생명윤리위원회에서 보낸 검토의견에 대하여 답변서와 수정된 사항이 반영된 연구계획서 등을 기관생명윤리위원회에 제출하여야 하고 신속심으로 진행하여 승인여부를 결정함. 신속심으로 승인되지 않으면 해당 위원회에 상정되어 위원회에서 최종 승인여부 결정. 위원회에서 승인받지 못하고 조건부 승인(수정 후 신속심의)을 다시 받게 된다면 동일한 절차로 심의 진행

- 승인 : 인체적용시험을 시작할 수 있음

- 반려 : 해당 인체시험이 윤리적·과학적 측면에서 위원회에서 승인할 수 없을 만큼 심각한 문제가 있거나 기관생명윤리위원회의 매우 중요한 수정요구사항이 반영되지 않을 때 받게 되는 심의결과로, 서류를 다시 제출하여 초기 심의를 다시 받아야 함. 즉, 반려로 결정된 경우 연구실시 여부에 대하여 재검토가 필요함

⑤ **연구시작** : 기관생명윤리위원회로부터 승인받은 인체적용시험의 경우 승인받은 연구계획서에 따라서 연구가 시작됨

⑥ **종료/결과 보고** : 연구가 종료되면 연구책임자는 종료보고를 해야 하며, 이때 결과보고서를 첨부하여 기관생명윤리위원회에 제출함. 제출한 종료 또는 결과보고에 대하여 심의하여 그 결과를 통보함

※ 심의 절차는 기관마다 차이가 있을 수 있으므로 반드시 해당기관의 기관생명윤리위원회 규정을 확인해야 함

## 2 심의의 구분

### (1) 초기(신규)심의

#### ● 연구계획서 심의 신청

- ① 생명윤리법에 따라 연구를 시작하기 전에 기관생명윤리위원회에 연구계획서를 제출하여 심의를 신청하여야 함.
- ② 해당 연구에 대한 심의를 하기 위해 제출되어야 하는 서류는 연구의 유형에 따라 달라질 수 있으며, 구체적인 절차 및 서류제출 목록 등에 관한 자세한 사항은 해당 기관의 표준운영지침에 따름.
- ③ 연구자는 기관생명윤리위원회가 심의를 적절하게 할 수 있도록 해당 연구에 대한 연구계획서 등 충분한 자료를 제출하여야 하며, 기관생명윤리위원회의 요청에 따라 심의를 위한 추가 자료 제출이 요구될 경우 이에 응해야 함.
- ④ 심의를 위해 제출된 연구계획서에 포함되어야 하는 내용은 연구의 유형에 따라 다르나 해당 기관의 표준운영지침에 따라 운용되며 다음의 내용들이 포함될 수 있음.

- i) 선행연구 등 연구 배경 및 연구목적에 관한 사항
- ii) 연구 수행 장소 및 연구 참여 기간에 관한 사항
- iii) 연구대상자 선정, 예상 수, 산출 근거에 관한 사항
- iv) 연구대상자 모집 및 동의 과정에 관한 사항
- v) 연구 방법에 관한 사항
- vi) 연구로 인해 수집되는 자료 및 정보 등 관찰 항목에 관한 사항
- vii) 연구로 인한 연구대상자의 위험과 이익, 보상 등에 대한 사항
- viii) 연구대상자 안전대책 및 개인정보보호 대책에 관한 사항
- ix) 평가 기준 및 방법, 자료 분석 등 통계적 측면에 관한 사항
- x) 연구자(연구책임자 및 공동연구자)에 관한 사항
- xi) 해당 연구의 지원 및 지원기관에 관한 사항
- xii) 그 밖에 참고문헌 등 연구의 수행 및 결과의 활용과 관련한 사항

- ⑤ 연구계획서와 함께 제출되어야 하는 서류의 범위에는 다음과 같은 것들이 있으며, 해당 기관의 표준운영지침에 따라 운용되어야 함

- i) 심의신청서(또는 심의의뢰서) : 기관별 양식
- ii) 연구계획서 요약본
- iii) 설명문 및 동의서
- iv) 연구대상자로부터 연구에 이용되기 위해 얻어지는 정보의 목록(증례기록서, 실험일지, 연구노트, 기록카드 및 설문지 등 포함)
- v) 연구자의 이력 및 경력에 관한 문서

- vi) 연구자의 연구윤리 관련 교육이수를 확인할 수 있는 문서
- vii) 연구자의 생명윤리준수서약서 및 이해상충공개서
- viii) 연구대상자 모집 관련 문서(광고 등)
- ix) 연구비 집행 계획서
- x) 그 밖에 연구대상자에게 제공되는 자료나 해당 연구 과제의 심의를 위해 기관생명윤리위원회가 알아야 할 사항 등

● 동의 과정 및 동의 내용에 대한 심의

- ① 연구자는 서면동의서 및 설명문을 작성하고, 연구계획서에 연구대상자의 모집에서 동의에 이르는 과정에 대한 설명 등을 포함하여 함께 기관생명윤리위원회에 제출하여 심의를 받아야 함.
- ② 기관생명윤리위원회는 제출된 서류의 검토를 통하여 연구대상자들에게 필요한 정보가 충분히 전달되는지 서면동의서에 포함되어 있는 내용을 확인하여 심의해야 함.
- ④ 연구대상자에게 제공되는 서면동의서 또는 설명문에 반드시 포함되어야 하는 사항은 다음과 같음.

- i) 연구제목
- ii) 연구자 성명, 소속기관 및 연락 담당자 관련 정보
- iii) 연구비 지원기관
- iv) 연구 목적
- v) 연구로 인해 연구대상자가 해야 할 일(가능하다면, 선택 가능한 대안)
- vi) 연구 참여로 인한 잠재적 위험과 이익
- vii) 연구대상자로부터 얻어지는 정보의 종류와 기밀성에 관한 사항
- viii) 연구 참여의 자발성과 참여 거부권, 철회권
- ix) 연구 참여에 대한 비용 및 보상
- x) 연구 참여와 관련하여 연락 가능한 연구자 또는 기관생명윤리위원회의 연락처(또는 피험자보호센터)
- xi) 동의권자, 법정대리인 및 연구자의 서명란, 서명 일자
- xii) 동의서 사본 1부를 제공한다는 정보

- ⑤ 그 밖에 연구의 유형에 따라(해당하는 경우) 연구대상자에게 제공되는 서면동의서 또는 설명문에 포함되어야 하는 사항들은 다음과 같음.

- i) 연구 참여 중 상해를 입었을 경우 도움을 받을 수 있는 연구대상자의 권리
- ii) 해당 연구에 대하여 발생하는 특정한 이해상충 등 기관생명윤리위원회가 연구대상자에게 제공하도록 요구하는 내용

## (2) 변경심의

- 승인된 인체적용시험의 모든 계획 변경은 신속히 기관생명윤리위원회에 보고되어야 하고 연구책임자는 변경사항을 시행하기 전에 기관생명윤리위원회의 승인을 받아야 함. 그러나 명백하고도 곧 일어날 위험 요소를 제거하기 위한 경우는 예외로 승인없이 시행함.

- ① 연구과제 변경심의신청서
- ② 변경된 내용을 포함한 해당 서류
- ③ 변경대조표

## (3) 지속(중간)/종료/결과보고 심의

- 기관생명윤리위원회는 해당 기관에서 수행 중인 연구의 진행과정 및 결과에 대해 조사·감독의 업무와 관련된 심의를 수행해야 함.
- 연구자는 연구의 수행과 관련하여 기관생명윤리위원회가 요구하는 중간보고, 이상반응보고, 종료보고 및 결과보고는 물론, 모니터링 및 점검 등에 응해야 함. 이 경우 구체적인 사항은 해당 기관의 표준 운영지침에 따름.
- 기관생명윤리위원회는 해당 연구에 대한 조사 및 감독을 통해 위반사항이 발견되거나, 시험대상자 등에 대한 위해가 예견되는 경우 연구자에게 적절한 조치를 취해야 함.

### 3 기관생명윤리위원회 심의 기준

기관생명윤리위원회는 생명윤리 및 안전에 관한 법률에 근거하여 다음의 사항을 심의한다.

- 연구계획서의 윤리적·과학적 타당성

- ① 기관생명윤리위원회의 주 업무는 연구 시작 전에 연구자가 작성한 연구계획서를 심의(연구결과를 심의하는 것이 아님)
- ② 연구계획서의 윤리적·과학적 타당성을 심의
- ③ 과학적 타당성도 연구대상자의 보호와 연관된 윤리적 측면에 중점을 두고 심사

- 연구대상자등으로 부터 적법한 절차에 따라 동의를 받았는지 여부 심의

- ① 동의서 양식이 적절하고 적법한지 여부 확인
- ② 동의서나 다른 설명서 등을 통해 해당 연구에 참여하는 연구대상자에게 연구에 대한 충분한 설명이 이뤄질 수 있는지 여부 확인
- ③ 연구대상자 모집에 있어 과도한 대가를 지불하거나, 해당 연구에 참여로 부당한 위험이 초래되는 연구대상자를 참여시키도록 계획되지 않았는지 검토
- ④ 위력이나 권위로 대상자를 모집하는 지 여부 등

- 연구대상자등의 안전에 관한 사항

- ① 위기 및 돌발 상황 발생 시 대처 계획 수립 여부 등 확인

- 연구대상자등의 개인정보 보호 대책

- ① 익명화, 암호화 등 개인정보보호 대책 수립 여부 확인
- ② 연구종료 후 개인정보 처리 방안 등 검토

- 그 밖에 기관에서의 생명윤리 및 안전에 관한 사항

※ 기관생명윤리위원회는 해당 연구를 수행하는 연구자에게 연구의 윤리적 수행을 위하여 연구자의 자질 및 해당 분야 경험을 심의하고 해당 연구자에게 적절한 윤리교육 등을 받도록 요청할 수 있음.

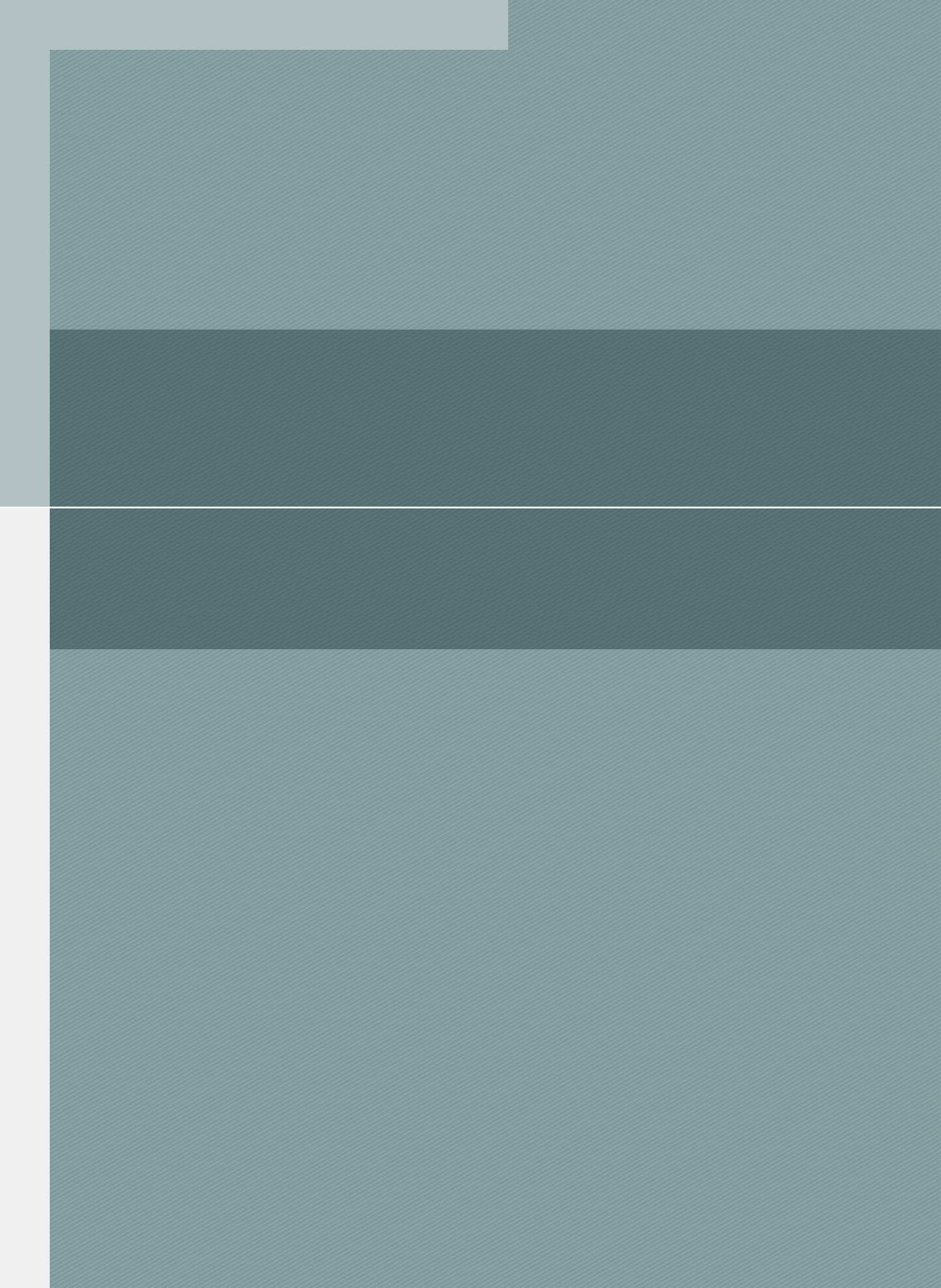
## 연구계획서 심의항목

심의항목
<b>I. 책임연구자의 적합성 (PI's qualification)</b>
1. 책임연구자의 최근 이력 및 경력에 관한 문서를 제출 하였는가?
2. 책임연구자는 GCP 교육 등 연구윤리나 절차에 대한 교육을 이수 하였는가?
3. 연구자의 시간은 충분한가?
<b>II. 연구비의 적절성 (Appropriation of Study budget)</b>
4. 연구시 필요한 연구비는 적절한가?
<b>III. 연구계획서 등 제출 문서의 완전성 (Completeness of Protocol, CRF)</b>
5. 계획서의 누락부분은 없는가?
6. 계획서와 증례기록서의 표현에 애매함이나 모순은 없는가?
<b>IV. 연구 설계 &amp; 연구방법의 적절성 (Study design &amp; methodology)</b>
7. 연구 목적이 명확하고 타당한가?
8. 연구 방법이 명확히 기술되어 있는가?
9. 연구 방법이 올바른 연구계획인가?
10. 대조군이 설정되어 있는가? / 시험목적상 대조군이 필요한 인체적용시험인가?
11. Placebo 대조군이 포함되는 경우 타당성이 충분히 있는가?
12. 연구기간은 적절한가?
<b>V. 대상자 선정의 적절성 (Study population &amp; inclusion/exclusion etc. )</b>
13. 대상자 수가 연구목적에 적절한가?
14. 대상자군의 연령, 성별 등 일반적 특성에 대한 설명이 있는가?
15. 대상자의 선정기준이 명확한가?
16. 대상자의 제외기준이 명확한가?
17. 대상자의 중지 및 탈락기준이 명확한가?
18. 대상자의 모집방법이 적당한가?
<b>VI. 연구의 분석방법 등의 적절성 (Study procedure, Effectiveness &amp; Safety etc. )</b>
19. 효과의 평가기준, 평가방법이 적절한가?
20. 관찰 측정항목, 검사항목 및 관찰검사 방법은 적절한가?
21. 이상반응 평가기준, 평가방법은 적절한가?

22. 안전성 모니터링을 포함한 연구 수행을 모니터링하고 점검하는 언급이 적절한가 ?
23. 연구결과 보고와 출판 방법이 기술되어 있는가?
24. 연구 결과물을 대상자에게 제공하는 등의 계획이 기술되어 있는가?
25. 연구 종료 후 대상자의 표준치료와 다른 혜택에 대한 언급이 있는가?
<b>VII. 이익 및 위험성 평가 (Benefit &amp; risk)</b>
26. 대상자 및 관련된 지역사회에서 예측되는 위험성이 유용성에 비해 타당한가?
27. 대상자에게 이미 시행되고 있는 표준진단법 및 치료방법을 이용하고 있는가?
28. 대상자의 안전이 충분히 고려된 설계인가?
29. 대상자에게 투여되는 약물, 검사, 처치의 빈도나 정도가 합당한가?
<b>VIII. 취약한 대상자군 고려 (Vulnerability)</b>
30. 취약한 대상자가 연구에 포함될 가능성은 없는 연구인가?
31. 취약한 대상자가 있는 경우 이들에 대한 보호조치가 있는가?
<b>IX. 대상자의 비밀보장 등 (Confidentiality &amp; other ethical issues)</b>
32. 연구 중이나 종료 후에 대상자의 개인정보와 비밀은 보호될 수 있게 조치되어 있는가?
33. 대상자가 연구도중 자의로 참여 철회 시 취하는 조치가 적절한가?
<b>X. 대상자 동의서 (Informed Consent Form)</b>
34. 동의를 구하는 과정에 문제는 없는가? - 자발적으로, 충분한 설명을 듣고 동의
35. 대상자 동의서가 이해하기 쉽게 작성되어 있는가?
36. 대상자 설명서 및 서면정보 내용은 충분한가?
37. 대상자 동의 및 설명서에 발생 가능한 부작용 설명이 충분한가?
38. 동의를 얻는 절차와 동의를 받는 사람에 대해 명시되어 있는가?
39. 동의를 하지 못하는 대상자의 경우 별도의 동의절차가 기술되어 있는가?
40. 응급상황에서 동기가 필요할 경우 이에 대한 절차가 기술되어 있는가?
41. 대상자들이 연구기간동안 유용한 정보를 제공받을 수 있게 되어 있는가?
42. 연구과정 중 대상자의 질문과 불편사항에 대해서 접수받고 응답받는 것에 대해 기술되어 있는가?
<b>XI. 대상자 보상 &amp; 피해 보상 (Payment &amp; Compensation)</b>
43. 피해자 발생시 보상에 대한 규약은 적절한가?
44. 대상자가 인체적용시험 참여 대가로 금전적 보상을 받는 경우, - 그 보상액 및 보상방법, 지급시기가 적절한가? - 인체적용시험 참여에 부당한 영향을 미치지 않는가? - 이에 관한 정보가 대상자 설명서에 명기되어 있는가? - 인체적용시험을 종료하지 못한 대상자에 대한 보상 방안이 제시되어 있는가?

# MEMO

A large rectangular area with a thin brown border, containing 20 horizontal dotted lines for writing.



## PART 3

# 인체적용시험 설계



## 03 인체적용시험 설계

건강기능식품 기능성원료 개발 시 인체적용시험은 국제 인체적용시험관리기준(Guideline for Good Clinical Practice by International Conference on Harmonization ICH GCP)에 따라 설계되어야 한다.

ICH-GCP는 인체적용시험에서 대상자의 권리 및 안전보호 그리고 인체적용시험 데이터의 정확성과 신뢰성 확보를 주요 목적으로 제정된 표준화된 국제 지침으로, 인체적용시험의 설계, 수행, 기록 및 보고 등에 대한 사항을 규정하고 있다.



**[그림 2] 인체적용시험 설계 절차(예시)**

(Ref: AbuMweis SS 외. Optimizing clinical trial design for assessing the efficacy of functional foods. Nutr Rev 68(8):485-499, 2010)

### 3-1. 시험 설계

기능성 원료의 기능성을 과학적으로 입증하기 위한 인체적용시험은 데이터의 신뢰성이 확보되어야 하며, 시험결과와 신뢰성을 높이기 위해서는 편향(bias)의 위험을 최소화하는 것이 중요하다.

편향(bias)은 인체적용시험의 계획, 수행, 분석 및 결과 해석 등의 과정에서 효과의 추정치를 참값에서 벗어나게 만드는 요소들의 계통적인 경향성을 말하는 것으로, 비뚤림, 편의라고도 하는데 본 안내서에서는 편향이라고 기술하도록 하겠다.

인체적용시험은 사람이 하는 연구라 편향을 완전히 없애기는 어렵기 때문에 가능한 한 최소화하도록 특별한 주의를 기울여야 한다.

인체적용시험에서 편향이 발생하는 요소들은 매우 다양하고 많은데 이 때에 인체적용시험에서 편향을 줄이기 위한 가장 중요한 시험 설계 방법이 무작위배정(randomization)과 눈가림(blind)이다.



#### 1 무작위배정(Randomization)

무작위배정이란 두 군(시험군과 대조군)을 비교하는데 있어 인체적용시험 연구자의 주관을 배제하고 객관적 확률과정 및 방법을 사용해서 대상자를 시험군에 배정하는 것이다. 무작위 배정을 하면 대상자를 두 군간에 거의 비슷하게 배정함으로써 시험군 배정예측을 통해 발생할 수 있는 편향의 위험을 최소화할 수 있고 시험결과에 영향을 미칠 수 있는 모든 교란변수를 효과적으로 통제할 수 있어 매우 중요한 요소이다.

무작위배정 방법으로는 단순 무작위배정과 블록 무작위배정 등이 있다. 단순 무작위배정이란, 주사위나 난수표를 이용하여 뽑혀진 숫자에 의하여 대상자를 배정하는 방법으로서 다음 대상자에 대한 군의 배정을 예측하기가 불가능하고, 확률이론에 의하여 연구 대상자의 수가 늘어가면서 비교 대상 군에 배정되는 대상자 수가 비슷해질 것을 기대할 수 있는 방법이다. 블록 무작위배정이란, 군당 대상자수를 거의 같게 하여 군 간의 비교성을 증가시키는 방법으로 블록의 크기는 불균형을 최소화하도록 충분히 작게 해야 하지만 블록 내에서 대상자가 어느 군에 속했는지 예측하지 못할 만큼의 충분한 크기는 갖추어야 한다. 연구자와 다른 요원들이 블록크기를 알 수 없도록 하기 위하여 블록크기를 2개 이상 사용하여 무작위로 각 블록이 선택 되도록 하기도 한다.

다기관 인체적용시험인 경우에 무작위배정 절차는 중앙(독립된 제 3의 무작위화를 담당하는 기관)에서 관리하고 각 인체적용시험 실시기관에 따라 별도의 무작위배정을 할 수 있다. 즉 각각의 인체적용시험 실시기관에 따라 층화를 하거나 몇 개의 완전한 블록으로 배정하는 것이다. 일반적으로 섭취 전 측정되는 중요한 기초특성들(약물복용력, 나이, 성별 등)에 의한 층화는 각 층 안에서의 균형된 배정이 가능하도록 해주며, 이것은 소규모의 인체적용시험에서 더욱 유용하다.

**[참고 1] 단순 무작위배정과 블록 무작위배정**

 <p><b>단순 무작위 배정</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 가장 간단한 무작위배정 방법은 치료법 A와 B를 숫자 0과 1로 짝을 지은 후 연구대상으로 모집된 대상자수 만큼 0과 1로 이루어진 난수표를 만들어 균별 배정을 진행함</li> <li>- 단순 무작위배정은 100명 이상이 되는 집단을 적용할 때 이상적인 방법임</li> <li>- Random.org 인터넷 사이트에서 난수의 수만큼 동전을 선택하여 동전 뒤집기를 할 수 있는 간단한 프로그램 운영이 가능함</li> <li>- SNOSE method 이용 가능하며, 이는 겉에서 비치지 않도록 검은 종이(혹은 호일)를 만들어 중재 물질을 선정할 때 개봉하여 무작위로 중재 물질을 결정하는 방법임</li> </ul>
 <p><b>블록 무작위 배정</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 대상자 수가 100명 이하일 경우 군간 대상자의 기본 특성 차이 비율이 커질 가능성이 높아지며, 이를 보정하기 위해 블록 무작위배정 방법을 사용함</li> <li>- 사전에 일정한 수의 블록을 만들어 각 블록 내에서의 무작위배정표를 만들어 사용함 예: A와 B의 두 가지 물질이 있고, A에 2명, B에 2명씩 할당하는 방법은 총 6가지임 (AABB, BBAA, ABAB, BABA, ABBA, BAAB)</li> </ul>

(출처: Doig GS et al. Randomization and allocation concealment: a practical guide for researchers. J Crit Care. 2005;20:187-91)

간혹 무작위배정을 실시하였다 하더라도 시험군과 대조군간의 특성이 고르지 않는(예를 들어 평균 나이, 평균 혈중 콜레스테롤 수준 등에 차이 발생) 경우가 발생할 수 있다. 이처럼 기초 특성이 통계적으로 의미 있게 차이가 있다면 결과 분석 시 보정하여 분석을 수행하여야 하며, 이에 대한 설명이 충분히 이루어져야 할 것이다.

## 2 눈가림(Blind)

인체적용시험을 수행하거나 자료 분석 시 인체적용시험대상자의 군 배정 정보를 알 수 있다면, 시험대상자의 선정, 배정 뿐만 아니라 시험대상자의 시험에 대한 태도, 주 평가변수의 평가, 분석 자료 범위의 결정 등에 영향을 미치므로 발생 가능한 편향을 최소화하기 위해 눈가림을 실시한다.

눈가림방법에는 대상자 자신은 어느 그룹에 배정되었는지 모르지만 연구자는 대상자가 배정된 그룹을 알고 시험을 진행하는 단일눈가림(single-blind study)과, 연구자와 대상자 모두 어느 시험그룹에 배정되었는지 모르는 이중눈가림(double-blind study)이 있다. 이중눈가림에는 인체적용시험 대상자의 자격 요건을 결정하거나 주 평가변수를 산정하거나 인체적용시험계획서의 순응도를 평가하는 주체도 눈가림 대상자에 포함된다. 눈가림 상태는 인체적용시험의 진행 기간 동안 계속 유지되어야 하며, 자료의 질적 수준이 적정하다고 판단된 경우에만 눈가림을 해제한다.

이중눈가림이 편향을 방지하기 위한 가장 적절한 방법으로 간주되며 이중눈가림이 적용 불가능한 경우에는 단일눈가림을 고려해야 한다. 응급 상황에서 임의의 대상자에 대하여 눈가림을 해제해야 하는 경우는 인체적용시험 계획서에 그에 따른 과정, 필요한 문서, 대상자에 대한 평가 등 모든 사항을 명시해야 한다.

이중눈가림법이 적절히 적용되려면 연구자와 시험대상자 모두 시험대상자의 군 배정 정보를 몰라야 하므로, 시험군과 대조군에서 섭취하게 되는 식품(즉, 시험식품과 대조식품)도 모양, 크기, 무게, 색깔, 맛, 냄새 등이 서로 같거나 구별이 되지 않고 기타 품질 요인으로 인해 식별 차이가 발생하지 않도록 해야 한다. 그리고, 시험군과 대조군 각각의 시료에서 포함되어 있는 원료나 성분들 간 상호작용에 의해 목적하는 기능성에 영향을 주지 않는지도 검토되어야 할 것이며, 제조하는 시험식품과 대조식품은 건강기능식품의 제조기준과 해당 규격에 적합한 형태로 만들어져야 할 것이다. 물론 시험기간 중 안정성 확보를 위해 안정성을 고려한 유통기한도 확보되어야 한다.

### 수동적 효과란?

식품의 기능성을 연구하는 경우에 있어 적절한 대조군을 설정하는 것이 쉽지는 않을 것이다. 일상적으로 섭취하는 식품에 새로운 원료를 더하면, 더해진 원료 그 자체 때문인지, 혹은 연구하고자 하는 원료를 추가함으로써 적게 첨가하게 되는 다른 원료로 인한 변화 때문인지를 구분해야 할 것이다. 이는 포화지방산이 불포화지방산으로 대체되었을 때 나타나는 혈중 콜레스테롤 감소 효과로 설명될 수 있는데, 이러한 영향을 “수동적 효과”라고 한다. 또한 시험하고자 하는 식품 그 자체가 특별한 맛이나 향 등을 가지고 있을 수 있으므로 완전한 눈가림을 유지하기가 쉽지 않을 수 있다. 그럼에도 불구하고 객관적인 시험 결과를 얻기 위해서는 수동적 효과를 배제할 수 있고, 눈가림을 최대한 유지하기 위한 대조식품을 만드는 것이 매우 중요할 것이다. 대조식품을 만들 때 가장 중요한 원칙은 시험하고자 하는 원료나 성분만을 제외하는 것이다.

## 3-2. 시험 디자인(Study Design)

인체적용시험의 설계는 연구 대상으로 선정된 시험대상자들을 시험군과 대조군에 무작위로 배정하여 비교하는데 이용되는 두가지 연구 설계인 **평행설계(parallel design)**와 **교차설계(crossover design)**로 구분되고 있다.

### 1 평행 설계(Parallel design)

평행시험은 실험적 연구에서 주로 사용되는 연구 형태로 연구 대상으로 선정되어있는 시험대상자들을 시험군과 대조군에 무작위배정하고 전체 임상시험기간 동안 한 가지 종류의 위약 또는 시험물질(시험 식품)만을 섭취하게 된다.

평행설계는 인체적용시험의 목적과 연구내용(섭취 용량별 비교)에 따라 단일 용량 또는 저·고용량 등으로 구분한 다음 연구가 종료될 때까지 동일한 용량을 섭취하게 되어 기능성을 평가하는 형태로 가장 많이 적용되고 있다.

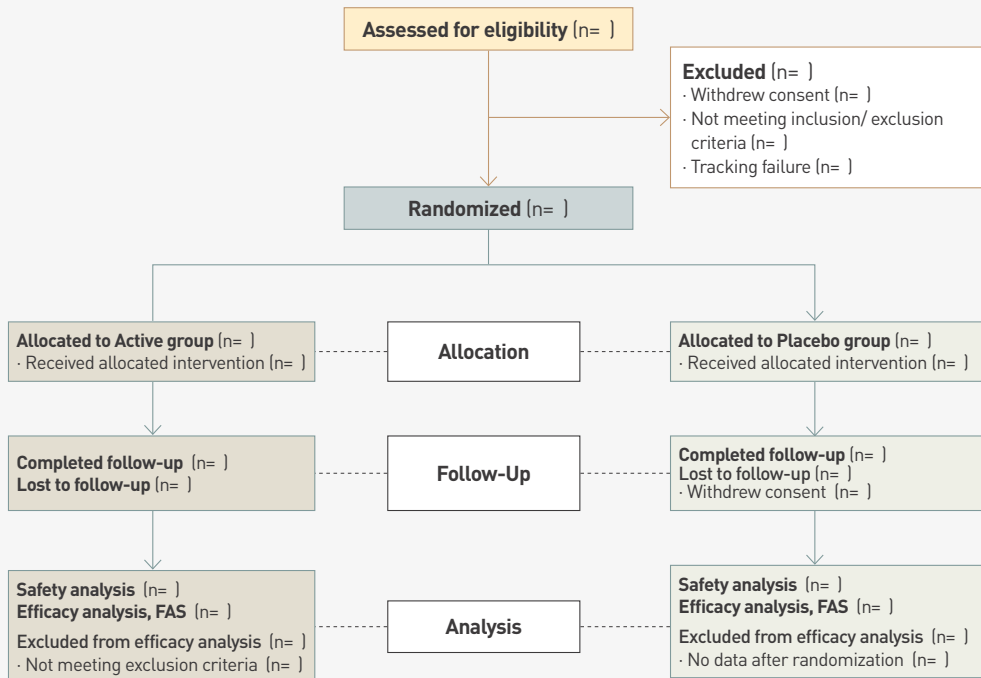
일반적으로 건강기능식품 인체적용시험이 대조군과 시험군의 비교라는 목적에서는 평행설계가 대부분 적합하다. 특히 기능성원료의 경우 의약품과 달리 충분한 휴지기에 대한 기간을 입증하기 어렵고, 일반적인 생화학적 바이오마커가 원래 상태로 돌아오지 않은 기능성의 경우라면 평행설계가 더 적합하다.



## 평행설계 사례

동의 취득	<ul style="list-style-type: none"> <li>해당 시험대상자들에게 중재 시험 참여에 대한 의사를 확인 (시험내용에 대한 설명 및 대상자들의 동의 여부를 표기함)</li> </ul>
등록	<ul style="list-style-type: none"> <li>시험 참여 기준을 통한 시험참여 제외자, 시험 불참여 의사를 밝힌 자 등 탈락 이유와 탈락 인원수 표기</li> <li>초기 기본 혈액검사, 신체검사, 식이조사, 병력 사항 등을 기준으로 최종 시험참여인원을 선정함 (인원수 표기하고, 탈락자에 대한 인원수, 탈락 이유를 표기)</li> </ul>
무작위 배정	<ul style="list-style-type: none"> <li>두 군에 이중눈가림과 무작위 배정 적용</li> <li>각 군당 해당 인원수 표기</li> </ul>
중재 시험	<ul style="list-style-type: none"> <li>시험 기간 중에 탈락율을 표기함</li> <li>탈락 인원 발생시 탈락 인원수를 표기하고 탈락 이유를 기술함</li> </ul>
시험 종료 후 결과치 분석	<ul style="list-style-type: none"> <li>시험 종료 후 평가항목에 대한 분석 등을 진행하고, 통계 결과 분석시 outlier 등의 결과 분석에 대한 결측치 빈도를 표기함</li> <li>중재 종료 후 중도 탈락자 인원수 표기(탈락 사유는 보고서나 논문의 본문 중 서술해 주는 것이 바람직함)</li> </ul>

\*논문 혹은 보고서 상 기재되어야 하는 Flow diagram 은 다음의 서식을 따를 수 있음



## 2 교차 설계(Cross-over Design)

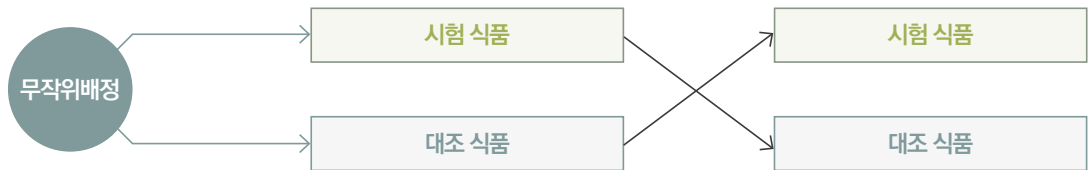
교차설계에서 시험대상자는 시험군과 대조군에 순차적으로 무작위배정되어 시험군과 대조군간 비교시 시험대상자 자신이 대조군 역할을 하는 연구 설계라고 할 수 있다. 교차설계의 형태도 연구의 구체적인 목적과 연구 내용에 따라 구분할 수 있다.

건강기능식품 개발 시 인체적용시험 설계에 적용할 수 있는 전형적인 교차설계는 처음 연구대상자들을 무작위로 배정한 다음 일정 기간 동안 각 처리군별 위약과 시험물질(시험 식품)을 섭취하고 시험물질의 영향이 완전히 소실될 때 까지 일정한 휴지기(wash-out period)를 경과한 다음, 교차된 위약 또는 시험물질을 섭취하는 형태이다. 이 설계는 한 연구대상자가 대조군과 시험군에 배정되어 동일한 바이오마커를 반복하여 측정함으로써 평행설계와 같이 다른 대상자와 비교하여 관찰되는 효과의 변동폭(variation)이 적어지는 효과가 있다.

따라서 통계적 측면에서 보면, 분산의 크기가 감소하게 되므로 동일한 효과 차이를 규명하기 위한 인체적용 시험을 계획할 때 평행설계에 비해 연구에 필요한 시험대상자의 수가 적어지는 장점이 있다.

하지만 교차설계에서는 이전 시험제품의 섭취가 다음 차례에 섭취하는 식품의 섭취에 영향을 줄 수 있으므로 섭취를 중단하는 시기인 휴지기를 충분히 가져야 한다.

즉, 시험식품의 잔류효과(carry-over effect; 이월효과)를 배제하기 위해서 시험식품이 함유하고 있는 구성성분 등의 함량 및 반감기를 고려한 적절한 기간의 휴지기를 설정하여야 한다. 예를 들어 기능성 평가 항목 중 설문 평가가 유효성 평가인 경우, 설문지 학습효과가 발생 할 수 있어 교차 설계가 부적합하다.



반면 교차설계는 단회 섭취를 통한 일회성 효과를 확인하거나, 시험식품의 섭취를 중단하면 원래의 상태로 바로 돌아오는(잔류효과와 반향 효과가 없는) 경우에는 적합하다. 특히 개인간의 차이가 매우 커서 평행설계를 통한 군 간의 차이를 잘 감지하기 어려운 기억력, 인지력 등의 기능성이나 단회 섭취 효과만을 확인하기 위한 식후혈당 기능의 경우 교차설계 방법도 좋은 설계 방법이 될 수 있다. 이처럼 교차설계는 각 참여자가 자신의 대조군이기 때문에 잠재적 교란을 최소화할 수 있으며 실험의 검정력이 상당히 증가하여 필요한 참여자 수가 줄어들 수 있다.

## 교차설계 사례

☞ 사례에 따른 교차설계 가이드는 다음과 같음.

동의 취득	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 해당 시험대상자들에게 중재 시험 참여에 대한 의사를 확인 (시험내용에 대한 설명 및 대상자들의 동의 여부를 표기함)</li> </ul>
등록	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 시험 참여 기준을 통한 시험참여 제외자, 시험 불참여 의사를 밝힌 자 등 탈락 이유와 탈락 인원수 표기</li> <li>• 초기 기본 혈액검사, 신체검사, 식이조사, 병력 사항 등을 기준으로 최종 시험참여인원을 선정함 (인원수 표기하고, 탈락자에 대한 인원수, 탈락 이유를 표기)</li> </ul>
무작위배정	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 두 군에 이중눈가림과 무작위 배정 적용</li> <li>• 각 군당 해당 인원수 표기</li> <li>• 최종 선정 인원을 대상으로 무작위로 군을 배분함 (배분 시 군 별 인원수 표기, 기저 시점에서의 기본 특성은 두 군간 차이가 없음을 별도 서술하는 것이 바람직함)</li> </ul>
중재 시험	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 시험 기간 중에 탈락률을 표기함</li> <li>• 탈락 인원 발생시 탈락 인원수를 표기하고 탈락 이유를 기술함</li> </ul>
휴지기 (Wash-out period)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 연구목적에 따라 첫 번째 시험물질 중재 종료 후 적절한 휴지기를 가짐</li> </ul>
중재 시험	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 휴지기(Wash-out period) 종료 후 처음 배정받은 위약과 시험 물질을 바꾸어 두 번째 중재시험을 시작함</li> </ul>
시험 종료 후 결과치 분석	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 시험 종료 후 평가항목에 대한 분석 등을 진행하고, 통계 결과 분석시 outlier 등의 결과 분석에 대한 결측치 빈도를 표기함</li> <li>• 중재 종료 후 중도 탈락자 인원수 표기(탈락 사유는 보고서나 논문의 본문 중 서술해 주는 것이 바람직함)</li> </ul>

### 3-3. 다기관 인체적용시험 설계

#### 1 다기관 인체적용시험 개요

다기관 인체적용시험은 하나의 인체적용시험 연구계획서에 따라 둘 이상의 시험기관에서 시행하는 것으로 특정 상황에서는 정해진 기간 내에 인체적용시험의 목적을 충족시킬 만큼의 시험대상자를 모집하는 현실적인 방법일 수 있다.

#### [참고 2] 다기관 인체적용시험의 장단점

<p>⊕ 장점</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 공동으로 연구대상을 선정하기 때문에 대상자 확보율이 단일기관에 비하여 높음</li> <li>• 인체적용시험 연구기간을 단축할 수 있음</li> <li>• 다수의 연구자가 공동으로 연구 계획서를 작성하고 연구를 수행하기 때문에 개인연구자에 의한 편견이 작용할 가능성이 적어짐</li> </ul>
<p>⊖ 단점</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 연구대상으로 선정된 대상자의 무작위배정 과정이 어려움</li> <li>• 연구수행 과정의 질적 수준을 높게 유지하기 위한 모니터링을 지속적으로 수행하기 어려움</li> <li>• 공동연구의 결과를 분석할 때 시험기관을 총화변수로 하여 기관 간 수준차이에 의한 영향을 분석하여야 하는데, 대상자수가 적으면 통계분석이 어려움</li> </ul>

공통의 시험계획서대로 연구가 진행될 수 있도록 시험계획서에 따른 시험 수행 과정이 명확해야 하며, 각 시험기관에서 수행하는 내용의 편차를 최소화하기 위해 시험 수행 절차, 방법 및 내용 등이 기관 간 표준화되어야 한다. 즉, 대상자 선정 및 모집, 기관별 바이오마커 측정법(측정기기 통일 또는 밸리데이션), 시험계획서 작성 및 증례기록서 등에 있어서 일관성 있는 원칙과 방법을 적용하는 것이 필요하다.

또한, 다기관에서 인체적용시험이 일관되게 진행될 수 있도록 사전에 연구담당자들이 모여서 임상시험종사자 교육을 받고 정기적인 교육과 모니터링이 이루어지는지에 대한 확인 절차가 필요하며, 시험 계획이나 시험 진행 중 기관 간 의견조율을 효율화하기 위해 연구를 총괄할 연구책임자(시험조정자)를 설정하는 것이 일반적이다. 다기관 인체적용시험의 결과를 의미있게 해석하고 일반화하기 위해서는, 결과 분석 시 시험기관을 요인으로 고려하여 시험기관 간 수준 차이에 의한 영향분석을 검토할 필요가 있다.

## 2 다기관 인체적용시험 시 고려사항

### 1) 연구자 및 관련자 등 교육

시험기관이 임상시험실시기관으로 지정되어 있으며, 해당 연구자가 임상시험 종사자 교육 등을 모두 이수한 경우라면 다기관 시험을 수행하는 데 문제가 되지 않겠으나, 그렇지 못한 경우라면 시험대상자 교육, 연구자 주관적 평가, 시험대상자 주관적 평가가 동일하게 이루어지도록 연구자(및/또는 연구담당자) 교육을 하는 것이 중요함.

#### ① 실시 전 교육 : 검사 도구, 검사 방법 등에 대한 실무자 사전 교육 등

→ 특히, 인지기능 등 검사자의 진행 방법 및 숙련도에 따라 결과에 영향을 받는 설문 평가 도구의 경우 필히 검사 방법, 결과해석 등에 대한 실무자 사전 교육이 필요함.

#### ② 실시 중 교육 : 데이터 품질관리(QC)를 위한 모니터 요원 교육 등

→ 다기관 인체적용시험은 한정된 모니터요원이 다수의 수행기관을 모니터링해야 하는 물리적 한계에 따라 데이터의 신뢰도가 낮아질 수 있음. 건강기능식품의 경우 의약품과는 달리 인체적용시험 계획 및 수행 과정에 대한 사전 승인 및 점검 과정이 별도로 없기 때문에 데이터 품질관리 및 신뢰도 확보를 위해 최소 필요 모니터 요원을 지정하고 별도 교육이 필요함.

### 2) 시험연구 설계 및 진행

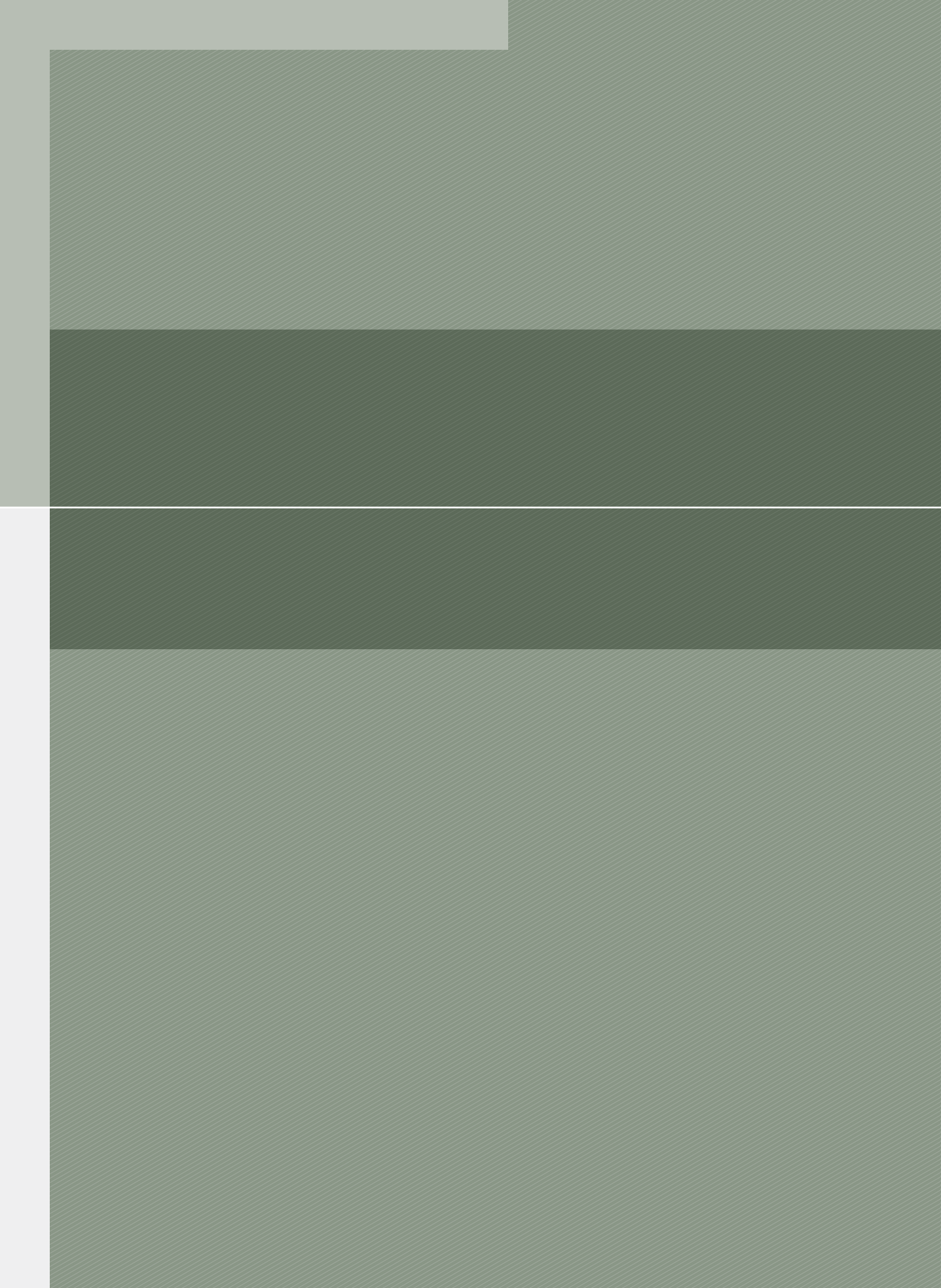
호흡기 건강, 면역 증진(면역과민반응 포함), 눈 건강(안구건조), 피부 건강 등 계절적·환경적 요인의 영향을 받는 기능성 평가의 경우, 각 기관별 시험 개시일 및 검사 시기를 계절 및 환경적 요인을 고려하여 설정할 필요가 있음.

또한 다기관 인체적용시험의 경우 무작위배정 절차는 중앙에서 관리하고 각 기관의 시험대상자의 분포가 동일하게 유지되도록 각 기관에 따라 별도의 무작위배정(기관 층화 무작위배정)을 할 수 있으며, 시험 시작부터 다기관을 지정하여 수행하므로 IRB 심의 승인 전까지 중앙 무작위배정 시스템으로 전체 연구대상자수의 무작위배정 코드가 있어야 함. 무작위 배정계획 또는 Randomized specification은 중앙에서 관리하고 관련 책임자 회의 등을 통해 기록을 남겨야 할 필요가 있음.

### 3) 기타 데이터 품질 관리 사항

각 검사 항목 별 참고치 범위가 기관간 상이하여(간 효소 수치 등), 결과 해석에 대한 시험조정자(연구총책임자)의 역할 및 사전 기준 확립이 필요함. 또한, 각 기관별 데이터 품질관리(Quality control) 방안의 점검이 필요하며, 검사 도구 및 검사 장비의 동일성 또한 사전 확인이 필요함.

또한, 다기관 시험의 경우 유효성 평가변수 측정과 관련하여 Site 간 편차를 줄이기 위한 평가 기준 마련 또는 기관 검증(site validation) 등이 필요함. 또한, 기관별로 특정 세부집단 간 차이에 대하여 통계분석 계획에 공변량 또는 세부집단 효과의 영향을 보정하는 것이 필요할 경우 연구계획서에 사전에 보정 변수 등을 지정하여 포함되어야 할 필요가 있음.



# PART 4

## 시험대상자



# 04 시험대상자

## 4-1. 대상자 선정 및 제외 기준

인체적용시험에서 대상자를 정확하고 타당하게 선정하는 것은 인체적용시험을 계획하는 데에 있어 매우 중요한 단계이며, 대상자를 시험에 포함시키는 선정기준(inclusion criteria)과 시험에서 제외시키는 제외기준(exclusion criteria)에 의해 대상자의 시험 참여 여부가 평가된다.

대상자는 시험목적에 따라 시험식품의 가능성을 입증하고자 하는 대상자 그룹을 대표해야 한다. 이를 위해 대상자 그룹의 연령, 성별, 인종, 체중·체질량지수(BMI), 혈중 지질과 같은 혈액학적 특성, 선행질환, 약물 복용 여부, 다른 건강기능식품의 섭취여부, 알러지, 신체활동 정도, 흡연여부, 음주여부, 카페인 섭취 여부 등을 고려하여 선정·제외기준을 설정한다.

### 1 대상자의 선정/제외 기준의 적절성

시험대상자는 시험목적에 따라 시험식품의 가능성을 입증하기에 적절하게 선정되어야 한다.

일반적으로 건강기능식품은 질병상태는 아니지만 정상적인 상태를 다소 벗어난 사람들, 즉 위험요인을 갖고 있는 사람을 대상으로 하며, 시험대상자도 특정 질병을 가지는 환자가 아니라 질병에 걸릴 위험이 높은 사람으로 설정하는 것이 바람직하다. 이때에는 정상인과 질병의 위험성이 높은 사람을 구분하는 것이 중요하다. 예를 들어, 당뇨병에 걸릴 위험이 높은 사람과 정상인을 구분하기 위해서 공복혈당의 수준 및 범위의 타당한 기준을 준수해야 한다.

다만, 건강인을 시험대상자로 선정하는 경우가 발생할 수도 있으며, 이는 정상적인 기능에 일시적인 변화를 준 다음 시험을 진행한다. 예를 들어, 건강인에게 고지방 식사를 섭취하게 하면 산화 스트레스가 증가하는데, 이에 대한 회복 효과를 측정하기도 한다.

## 기능성별 대상자 선정기준 및 제외기준 예시

본문에 제시된 대상자 선정기준 및 제외기준은 반드시 준수하여야 하는 사항이 아니며, 대상자는 각 인체적용시험 실시기관의 지침 및 기준치를 고려하여 연구책임자의 판단하에 선정 및 제외할 수 있다. 신청 기능성 입증을 위한 대상자 선정 기준은 아래 예시뿐 아니라 표준화되고 많은 연구가 이루어지고 있는 기준으로 설정할 경우 그에 대한 타당성 자료를 근거로 제시하여야 한다.

### 1. 인지기능

<b>선정기준</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 동의일 기준으로 연령이 만 55세 이상 만 85세 미만 성인</li> <li>● 다음 조건을 만족하는 대상자             <ul style="list-style-type: none"> <li>- 인지 저하를 호소하는 자</li> <li>- 정신질환 진단 및 통계편람(diagnostic and statistical manual of mental disorders)의 치매의 정의에 부합되지 않는 자</li> </ul> </li> </ul>
<b>제외기준</b>	<p>① 약물 복용</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 동의일 기준 4주 이내 아래와 같은 약제를 복용한 경우             <ul style="list-style-type: none"> <li>- 치매치료제, 뇌대사개선제, 갑상선호르몬제, 중추신경흥분제, 항정신병제, 항콜린제</li> </ul> </li> </ul> <p>② 질병 상태</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 혈액검사 상 이상소견을 보이는 자             <ul style="list-style-type: none"> <li>- ALT, AST가 정상 상한치의 3배 이상인 자</li> <li>- Hb <math>\leq</math> 8 g/dL 또는 platelet <math>&lt;</math> 100,000/ mm<sup>3</sup></li> </ul> </li> <li>● eGFR <math>&lt;</math> 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup>인 자</li> <li>● 뇌 질환이나 정신질환으로 인지장애가 있는 환자</li> <li>● 조절되지 않는 고혈압 환자 (SBP <math>&gt;</math> 140 mmHg 또는 DBP <math>&gt;</math> 90 mmHg)</li> <li>● 조절되지 않는 당뇨 환자 (HbA1C <math>&gt;</math> 7.0 %)</li> <li>● 갑상선자극호르몬(TSH) 수치가 기관 정상범위를 벗어나는 자</li> <li>● 중증 우울증, 정신분열증, 알코올 중독, 약물 의존 등 심각한 정신적 질환이 있는 경우</li> <li>● 동의일 기준 6개월 이내 불안전성 협심증, 심근경색증, 일과성 허혈발작, 관상동맥 우회술을 포함한 관상동맥 중재술 병력을 가진 자</li> <li>● 동의일 기준 6개월 이내 의식 소실을 동반한 심한 두부 외상 병력이 있는 경우</li> <li>● 동의일 기준 3개월 이내 급성 뇌졸중 병력이 있는 경우</li> <li>● 유효성 평가가 불가능한 중증의 청력 및 시력 장애 환자</li> </ul>

<b>제외기준</b>	<p>③ 기타 일반적인 사항 (생리적, 생활습관, 알레르기 반응 등)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 임신부 및 수유부 또는 임신 계획이 있는 자</li> <li>• 시험물질에 대한 알레르기/부작용이 있는 자</li> <li>• 알코올 섭취 [남자 <math>\geq 40</math> g/day, 여자 <math>\geq 20</math> g/day (WHO의 1일 알코올 섭취기준에 따름)]</li> <li>• 과도한 흡연자 (<math>\geq 20</math>개비/일)</li> <li>• 시험시작 3개월 이내에 해당 기능성과 관련된 건강기능식품을 복용한 자</li> <li>• 최근 3개월 내 다른 임상시험에 참가한 자</li> <li>• 연구자의 판단에 의해 해당 연구에 부적합하다고 판단되는 자</li> </ul>
-------------	---

\*eGFR : 신장의 기능을 평가하는 수치 중 하나로, Creatinine 측정값, 연령, 성별, 인종 등의 변수를 이용하여 산출한 추정사구체여과율



## 2. 기억력

<p><b>선정기준</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 동의일 기준으로 연령이 만 19세 이상 만 85세 미만 성인</li> <li>● 다음 조건을 만족하는 대상자             <ul style="list-style-type: none"> <li>- 기억력 저하를 호소하는 자</li> <li>- ADHD 임상적 진단기준에 부합되지 않는 자</li> <li>- 정신질환 진단 및 통계편람(diagnostic and statistical manual of mental disorders)의 치매의 정의에 부합되지 않는 자</li> </ul> </li> </ul>
<p><b>제외기준</b></p>	<p>① 약물 복용</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 동의일 기준 4주 이내 아래와 같은 약제를 복용한 경우             <ul style="list-style-type: none"> <li>- 치매치료제, 뇌대사개선편제, 갑상선호르몬제, 중추신경흥분제, 항정신병제, 항콜린제</li> </ul> </li> </ul> <p>② 질병 상태</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 혈액검사 상 이상소견을 보이는 자             <ul style="list-style-type: none"> <li>- ALT, AST가 정상 상한치의 3배 이상인 자</li> <li>- Hb <math>\leq</math> 8 g/dL 또는 platelet <math>&lt;</math> 100,000/ mm<sup>3</sup></li> <li>- eGFR <math>&lt;</math> 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup>인 자</li> </ul> </li> <li>● 뇌 질환이나 정신질환으로 인지장애가 있는 환자</li> <li>● 조절되지 않는 고혈압 환자 (SBP <math>&gt;</math> 140 mmHg 또는 DBP <math>&gt;</math> 90 mmHg)</li> <li>● 조절되지 않는 당뇨 환자 (HbA1C <math>&gt;</math> 7.0 %)</li> <li>● 갑상선자극호르몬(TSH) 수치가 기관 정상범위를 벗어나는 자</li> <li>● 중증 우울증, 정신분열증, 알코올 중독, 약물 의존 등 심각한 정신적 질환이 있는 경우</li> <li>● 동의일 기준 6개월 이내 불안전성 협심증, 심근경색증, 일과성 허혈발작, 관상동맥 우회술을 포함한 관상동맥 중재술 병력을 가진 자</li> <li>● 동의일 기준 6개월 이내 의식 소실을 동반한 심한 두부 외상 병력이 있는 경우</li> <li>● 동의일 기준 3개월 이내 급성 뇌졸중 병력이 있는 경우</li> <li>● 유효성 평가가 불가능한 중증의 청력 및 시력 장애 환자</li> </ul> <p>③ 기타 일반적인 사항 (생리적, 생활습관, 알레르기 반응 등)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 임신부 및 수유부 또는 임신 계획이 있는 자</li> <li>● 시험물질에 대한 알레르기/부작용이 있는 자</li> <li>● 알코올 섭취 [남자 <math>\geq</math> 40 g/day, 여자 <math>\geq</math> 20 g/day (WHO의 1일 알코올 섭취기준에 따름)]</li> <li>● 과도한 흡연자 (<math>\geq</math>20개비/일)</li> <li>● 시험시작 3개월 이내에 해당 기능성과 관련된 건강기능식품을 복용한 자</li> <li>● 최근 3개월 내 다른 임상시험에 참가한 자</li> <li>● 연구자의 판단에 의해 해당 연구에 부적합하다고 판단되는 자</li> </ul>



### 3. 긴장 완화

<p><b>선정기준</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 만 19세 이상 75세 이하의 성인</li> <li>● 아래의 스트레스 척도 중 1가지 이상 해당되는 자             <ul style="list-style-type: none"> <li>- 스트레스 반응 척도(stress response inventory, SRI)가 50점 이상, 115점 이하인 자</li> <li>- 스트레스 자각 척도(perceived stress scale, PSS)가 13점 이상, 16점 이하인 자</li> <li>- 정신과 전문의의 정신과적 면담 및 설문지(VAS, Visual Analog Scale)를 통해 현재 긴장 및 스트레스 증상이 있다고 판단되는 경우(VAS 50% 이상 응답)</li> <li>- 기타 척도: 경증~중등도</li> </ul> </li> <li>● 아래의 우울/불안척도 중 1가지 이상 해당되는 자             <ul style="list-style-type: none"> <li>- 백 우울 척도 (Korean-Beck Depression Inventory-II, K-BDI-II)가 14점 이상, 45점 이하인 자</li> <li>- 백 불안 척도 (Korean-Beck Anxiety Inventory, K-BAI)가 8점 이상, 45점 이하인 자</li> <li>- 상태-특성 불안 척도(state trait anxiety inventory, STAI)가 40점 이상, 60점 이하인 자</li> <li>- 기타 척도: 경증~중등도</li> </ul> </li> </ul>
<p><b>제외기준</b></p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>① 약물 복용             <ul style="list-style-type: none"> <li>• 약물중독자</li> <li>• 약물 및 임상적으로 유의한 과민반응의 병력이 있는 자</li> <li>• 시험시작 4주 이내에 항우울제, 항불안제, 수면제 등 스트레스로 인한 긴장완화에 영향을 미치는 약물을 복용한 자</li> <li>• 시험시작 4주 이내에 경구용 스테로이드제, 부신피질호르몬제를 복용한 자</li> <li>• 스크리닝 검사 전 2개월 이내에 항정신병 약물치료를 받은 경험이 있는 자</li> </ul> </li> <li>② 질병 상태             <ul style="list-style-type: none"> <li>• 알코올 사용 · 유발 장애, 심장질환, 중추 신경 장애 등으로 입원 및 약물치료, 재활치료 중인 자</li> <li>• 조현병, 양극성 장애 등의 정신질환을 앓고 있거나 병력이 있는 자</li> <li>• 모든 중증의 소화기계, 직장 · 항문질환, 간, 신장, 신경계, 호흡기계, 내분비계, 혈액 · 종양, 정신질환, 심혈관계 질환 등이 있거나 과거력이 있는 자</li> <li>• 시험물질의 흡수에 영향을 줄 수 있는 위장관계 질환(예 : 크론병)이나 위장관계 수술 (단, 단순맹장수술이나 탈장 수술은 제외)의 과거력이 있는 자</li> <li>• 시험 시작 3개월 이내에 치매로 치료중인 자</li> <li>• DSM-V 기준으로 주요우울증, 범불안장애, 외상 후 스트레스 장애, 강박장애 등으로 진단받은 자</li> <li>• 음주, 흡연 등의 금단 현상을 보이는 자</li> <li>• 조절되지 않는 고혈압 (SBP &gt; 140 mmHg 또는 DBP &gt; 90 mmHg)</li> <li>• 조절되지 않는 당뇨 환자 (HbA1C &gt; 7.0 %)</li> <li>• 갑상선자극호르몬(TSH) 수치가 기관 정상범위를 벗어나는 자</li> <li>• 갑상선 질환으로 치료중이거나 약물을 복용 중인 자</li> </ul> </li> </ol>

<p><b>제외기준</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ALT, AST가 정상 상한치의 3배 이상인 자</li> <li>• eGFR &lt; 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup>인 자</li> <li>• Creatine Kinase(CK)가 정상상한치의 2배 이상인 자</li> </ul> <p>③ 기타 일반적인 사항 (생리적, 생활습관, 알레르기 반응 등)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 임신부 및 수유부 또는 임신 계획이 있는 자</li> <li>• 시험물질에 대한 알레르기/부작용이 있는 자</li> <li>• 알코올 섭취 [남자 ≥ 40 g/day, 여자 ≥ 20 g/day (WHO의 1일 알코올 섭취기준에 따름)]</li> <li>• 과도한 흡연자 (≥20개비/일)</li> <li>• 시험시작 3개월 이내에 해당 기능성과 관련된 건강기능식품을 복용한 자</li> <li>• 최근 3개월 내 다른 임상시험에 참가한 자</li> <li>• 연구자의 판단에 의해 해당 연구에 부적합하다고 판단되는 자</li> </ul>
--------------------	---



## 4. 수면

<p><b>선정기준</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 만 19세 이상 65세 미만의 성인 남녀</li> <li>● 수면 개시 또는 수면 유지에 어려움이 있거나, 새벽에 깨고 다시 잠이 들지 않는 증상, 자도 잔 것 같지 않고 개운하지 않은 증상을 적어도 주 1회 이상, 적어도 2개월 이상 지속되는 경우(DSM-V)</li> <li>● 주관적 수면평가 척도인 Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) 점수가 5점 이상으로 주관적 수면 문제를 호소하는 사람, 수면의 질이 낮은 자</li> </ul>
<p><b>제외기준</b></p>	<p>① 약물 복용</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 수면장애를 흔히 유발하는 것으로 알려진 약물(코르티코스테로이드, 히스타민계, 각성제 등)을 복용 중인 자</li> <li>• 수면제, 신경안정제, 항정신병약물(예시: zolpidem, 벤조디아제핀계열, 항정신병약물 등)를 최근 1개월 동안 복용한 자</li> <li>• 호르몬 요법 중인 자(피임약 포함)</li> <li>• 약물중독자</li> </ul> <p>② 질병 상태</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PSQI 점수로 평가하였을 때 불면증(심각한 불면증)에 해당하는 경우 혹은 Insomnia severity index <math>\geq 22</math>점</li> <li>• 수면장애를 유발하는 다음 질환(정신질환 포함)으로 진단받은 자 : 수면 무호흡증(sleep apnea), 하지불안 증후군(restless legs syndrome), 주기성 사지운동장애(periodic limb movement during sleep), 우울증, 기면증(narcolepsy)</li> <li>• 수면의 질에 영향을 미칠 수 있는 만성기저질환자(간질환, 심혈관질환, 소화기장애, 호흡기장애 등)</li> <li>• BMI 18.5 kg/m<sup>2</sup> 이하 혹은 35 kg/m<sup>2</sup> 이상 인자</li> <li>• 치료를 요하는 임상적으로 유의한 질환을 가지고 있는 자</li> <li>• 조절되지 않는 고혈압 (SBP <math>&gt; 140</math> mmHg 또는 DBP <math>&gt; 90</math> mmHg)</li> <li>• 조절되지 않는 당뇨 환자 (HbA1C <math>&gt; 7.0</math> %)</li> </ul> <p>③ 기타 일반적인 사항 (생리적, 생활습관, 알레르기 반응 등)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 첫 번째 방문 1개월 이내에 시차가 다른 국가로 장거리 여행을 다녀온 자</li> <li>• 평소 카페인 섭취가 과도한 자(하루 3잔 이상)</li> <li>• 임신부 및 수유부 또는 임신 계획이 있는 자</li> <li>• 시험물질에 대한 알레르기/부작용이 있는 자</li> <li>• 알코올 섭취 [남자 <math>\geq 40</math> g/day, 여자 <math>\geq 20</math> g/day (WHO의 1일 알코올 섭취기준에 따름)]</li> <li>• 과도한 흡연자 (<math>\geq 20</math>개비/일)</li> <li>• 시험시작 3개월 이내에 해당 기능성과 관련된 건강기능식품을 복용한 자</li> <li>• 최근 3개월 내 다른 임상시험에 참가한 자</li> <li>• 연구자의 판단에 의해 해당 연구에 부적합하다고 판단되는 자</li> </ul>

## 5. 피로

<p><b>선정기준</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 평소 피로감을 느끼는 만 19세 이상 65세 미만의 성인남녀</li> <li>● 경증의 피로도를 가진 자 (예 : VAS 28, FSS(Fatigue Severity Scale) 27점 이상)</li> </ul>
<p><b>제외기준</b></p>	<p>① 약물 복용</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 약물중독자</li> <li>• 스크리닝 전 1년 이내 알코올 및 기타 약물 남용 기왕력자</li> <li>• 첫 방문 1개월 내에 건강기능식품 또는 운동수행능력이나 피로에 영향을 줄 수 있는 제품(헬스보충제, 피로회복제 등)을 지속적으로 섭취한 자</li> </ul> <p>② 질병 상태</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ALT, AST가 정상 상한치의 3배 이상인 자</li> <li>• eGFR &lt; 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup>인 자</li> <li>• 조절되지 않는 고혈압 (SBP &gt; 140 mmHg 또는 DBP &gt; 90 mmHg)</li> <li>• 조절되지 않는 당뇨 환자 (HbA1C &gt; 7.0 %)</li> <li>• 과거 5년 이내 악성 종양 기왕력이 있는 자</li> <li>• 결핵, 다발성경화증, 갑상선 기능 저하증, 약물로 조절되지 않는 천식이 있는 자</li> <li>• 주요우울장애(major depressive disorder), 양극성 정서장애, 정신분열증, 치매, 망상 장애 환자</li> <li>• 불면증이 있는 자</li> <li>• 체질량지수(BMI)가 18.5 kg/m<sup>2</sup> 이하 또는 35 kg/m<sup>2</sup> 이상인 자</li> <li>• 빈혈 [(남자) Hb &lt; 13 g/dL, (여자) Hb &lt; 12 g/dL]인 자</li> </ul> <p>③ 기타 일반적인 사항 (생리적, 생활습관, 알레르기 반응 등)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 트레드밀 또는 사이클 에르고미터 등의 운동 수행이 불가능한 자</li> <li>• 첫 방문 3개월 내에 고강도 이상의 운동을 지속적으로 한 자</li> <li>• 평소 단백질 섭취량이 과도한 자, 채식주의자</li> <li>• 임신부 및 수유부 또는 임신 계획이 있는 자</li> <li>• 시험물질에 대한 알레르기/부작용이 있는 자</li> <li>• 알코올 섭취 [남자 ≥ 40 g/day, 여자 ≥ 20 g/day (WHO의 1일 알코올 섭취기준에 따름)]</li> <li>• 과도한 흡연자 (≥20개비/일)</li> <li>• 시험시작 3개월 이내에 해당 기능성과 관련된 건강기능식품을 복용한 자</li> <li>• 최근 3개월 내 다른 임상시험에 참가한 자</li> <li>• 연구자의 판단에 의해 해당 연구에 부적합하다고 판단되는 자</li> </ul>



## 6. 잇몸

<p><b>선정기준</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 만 19세 이상 만 80세 미만의 성인남녀</li> <li>● 치주낭 탐침깊이가 3~5 mm인 자</li> <li>● 탐침 시 출혈이 있는 자</li> <li>● 치은염 또는 경증 치주염 증상이 있는 자</li> <li>● 잔존 치아가 20개 이상인 자</li> </ul> <p>* 치주낭 탐침깊이가 5~6 mm에 속하는 자 또는 중등증 치주염이 있는 자가 일부(윤리적으로 허용되는 범위) 포함될 경우 약물을 복용하거나 약물 처방이 필요한 자는 반드시 제외되어야 함</p>
<p><b>제외기준</b></p>	<p>① 약물 복용</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 출혈성 병력이나 질환을 가진 환자, 또는 이의 예방을 위해 항혈소판제 또는 항응고제를 복용하고 있는 환자</li> <li>• 최근 1개월 이내 치주상태에 영향을 줄 수 있는 약물(phenytoin, CCBs, cyclosporine, cumadin, NSAIDs, aspirin 등)을 5일 이상 연속 복용 한 자</li> <li>• 최근 1개월 이내 항생제, 치주질환보조치료제를 복용한 경험이 있는 환자</li> </ul> <p>② 질병 상태</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 시험 시작 1개월 이내에 스케일링 또는 6개월 이내에 치주 치료를 받은 자</li> <li>• 구강 내 연조직에 심각한 병적 소견을 보이는 자</li> <li>• 출혈성 병력이나 질환을 가진 자, 또는 이의 예방을 위해 항혈소판제 또는 항응고제를 복용하고 있는 자</li> <li>• 구강 내 즉시 치아우식증 치료를 받아야 할 대상 치아가 5개 이상 존재하는 자</li> <li>• 수술이나 급성치료를 요하는 치주염 환자</li> <li>• 과거 5년 이내에 암이 발현된 환자</li> <li>• 시험 기간 중 동반되는 치과질환에 의해 수술, 발치 등이 필요한 경우</li> <li>• 조절되지 않는 고혈압 (SBP &gt; 140 mmHg 또는 DBP &gt; 90 mmHg)</li> <li>• 조절되지 않는 당뇨 환자 (HbA1C &gt; 7.0 %)</li> <li>• 임상적으로 유의한 심혈관계, 면역계, 감염성, 중양성 질환을 가진 자</li> <li>• 정신분열증, 우울증, 약물중독, 알코올 중독 등의 정신질환자</li> </ul> <p>③ 기타 일반적인 사항 (생리적, 생활습관, 알레르기 반응 등)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 임신부 및 수유부 또는 임신 계획이 있는 자</li> <li>• 시험물질에 대한 알레르기/부작용이 있는 자</li> <li>• 알코올 섭취 [남자 ≥ 40 g/day, 여자 ≥ 20 g/day (WHO의 1일 알코올 섭취기준에 따름)]</li> <li>• 과도한 흡연자 (≥20개비/일)</li> <li>• 시험시작 3개월 이내에 해당 기능성과 관련된 건강기능식품을 복용한 자</li> <li>• 최근 3개월 내 다른 임상시험에 참가한 자</li> <li>• 연구자의 판단에 의해 해당 연구에 부적합하다고 판단되는 자</li> </ul>



## 7. 치아

<p><b>선정기준</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 우식경험이 있거나 초기우식병소를 1개 이상 지닌 자</li> <li>● 자극성 타액 분비량이 1.0 ml/min 이상인 자</li> <li>● 자연치아가 12개 이상인 자</li> </ul>
<p><b>제외기준</b></p>	<p>① 약물 복용</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 최근 3개월 이내 항생제를 복용한 자</li> <li>• 방문일 이전 3개월 이내에, 다른 임상시험 약물을 투여 받은 경험이 있는 환자</li> </ul> <p>② 질병 상태</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 최근 3개월 이내 10개 이상의 우식병소 치아를 가진 자</li> <li>• 치료가 필요한 수준의 치주염 진단을 받은 자</li> <li>• 조절되지 않는 고혈압 (SBP &gt; 140 mmHg 또는 DBP &gt; 90 mmHg)</li> <li>• 조절되지 않는 당뇨 환자 (HbA1C &gt; 7.0 %)</li> </ul> <p>③ 기타 일반적인 사항 (생리적, 생활습관, 알레르기 반응 등)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 임신부 및 수유부 또는 임신 계획이 있는 자</li> <li>• 시험물질에 대한 알레르기/부작용이 있는 자</li> <li>• 알코올 섭취 [남자 ≥ 40 g/day, 여자 ≥ 20 g/day (WHO의 1일 알코올 섭취기준에 따름)]</li> <li>• 과도한 흡연자 (≥20개비/일)</li> <li>• 시험시작 3개월 이내에 해당 기능성과 관련된 건강기능식품을 복용한 자</li> <li>• 최근 3개월 내 다른 임상시험에 참가한 자</li> <li>• 연구자의 판단에 의해 해당 연구에 부적합하다고 판단되는 자</li> </ul>

## 👁️ 8. 눈

### (1) 황반색소밀도 유지

<b>선정기준</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 만 40세 이상 85세 미만의 성인</li> <li>● BMI: 25-33 kg/m<sup>2</sup></li> <li>● Amenorrhea(무월경) 2년 이상</li> <li>● 습성 AMD(노화 관련 황반 변성)-적어도 한쪽 눈에 삼출성 AMD(노화 관련 황반 변성)</li> <li>● 건성 AMD(노화 관련 황반 변성)-초기에서 중기</li> </ul>
<b>제외기준</b>	<p>① 약물 복용</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 약물중독자</li> <li>• 고지혈증 조절제 및 조절 식이 섭취 중인 자</li> <li>• 호르몬 대체요법 중인 자</li> <li>• 보충제 또는 건강기능식품을 규칙적으로 복용하는 자</li> </ul> <p>② 질병 상태</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 고지혈증 환자</li> <li>• AMD 이외의 안과적 질환자, 망막수술 및 망막레이저 치료 중인 자</li> <li>• 황반 위축이 있는 자</li> <li>• 망막 내 망막하액, 색소 상피 박리 또는 출혈을 포함하는 삼출성 변화 징후가 있는 자</li> <li>• 6 diopter 이상의 근시인 자</li> <li>• 백내장 또는 각막이 혼탁한 자</li> </ul> <p>③ 기타 일반적인 사항 (생리적, 생활습관, 알레르기 반응 등)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 임신부 및 수유부 또는 임신 계획이 있는 자</li> <li>• 시험물질에 대한 알레르기/부작용이 있는 자</li> <li>• 알코올 섭취 [남자 ≥ 40 g/day, 여자 ≥ 20 g/day (WHO의 1일 알코올 섭취기준에 따름)]</li> <li>• 과도한 흡연자 (≥20개비/일)</li> <li>• 시험시작 3개월 이내에 해당 기능성과 관련된 건강기능식품을 복용한 자</li> <li>• 최근 3개월 내 다른 임상시험에 참가한 자</li> <li>• 연구자의 판단에 의해 해당 연구에 부적합하다고 판단되는 자</li> </ul>

## (2) 눈 피로도 개선

선정기준	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 만 19세 이상 65세 미만의 성인</li> <li>● 건강인</li> <li>● 눈 피로도 설문지: slight~moderate(예: Eye strain questionnaire) 해당 및 모니터, 핸드폰 등 전자기기 2~4시간/일 이상 사용자</li> </ul>
제외기준	<p>① 약물 복용</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 약물중독자</li> <li>• 정기적으로 안약을 투여하는 자</li> <li>• 호르몬 대체요법 중인 자</li> <li>• 보충제 또는 건강기능식품을 규칙적으로 복용하는 자</li> </ul> <p>② 질병 상태</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 안과적 질환이 있는 자</li> <li>• 조절되지 않는 고혈압 (SBP &gt; 140 mmHg 또는 DBP &gt; 90 mmHg)</li> <li>• 조절되지 않는 당뇨 환자 (HbA1C &gt; 7.0 %)</li> <li>• 류마티스 관절염</li> <li>• 수면장애 환자</li> </ul> <p>③ 기타 일반적인 사항 (생리적, 생활습관, 알레르기 반응 등)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 렌즈 착용: 일주일에 3일 이상 착용하는 자</li> <li>• 임신부 및 수유부 또는 임신 계획이 있는 자</li> <li>• 시험물질에 대한 알레르기/부작용이 있는 자</li> <li>• 알코올 섭취 [남자 ≥ 40 g/day, 여자 ≥ 20 g/day (WHO의 1일 알코올 섭취기준에 따름)]</li> <li>• 과도한 흡연자 (≥20개비/일)</li> <li>• 시험시작 3개월 이내에 해당 기능성과 관련된 건강기능식품을 복용한 자</li> <li>• 최근 3개월 내 다른 임상시험에 참가한 자</li> <li>• 연구자의 판단에 의해 해당 연구에 부적합하다고 판단되는 자</li> </ul>

### (3) 건조한 눈 개선

<p><b>선정기준</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 만 19세 이상의 성인</li> <li>● 건강한</li> <li>● 모니터를 4시간/일 이상 사용하는 자</li> <li>● 1.0 diopter 이상의 렌즈 사용 없이 안경사용이 가능한 자</li> </ul>
<p><b>제외기준</b></p>	<p>① 약물 복용</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 약물중독자</li> <li>• 인공눈물을 7회/일 이상 사용하는 자</li> <li>• 안구건조증에 영향을 줄 수 있는 약물(자가면역질환 또는 갑상선질환치료제, 항히스타민제, 베타차단제, 삼환계항우울제, 에스트로겐요법 등)을 복용하는 자</li> <li>• 보충제 또는 건강기능식품을 규칙적으로 복용하는 자</li> </ul> <p>② 질병 상태</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 안구건조증 확진자</li> <li>• 만성질환자</li> <li>• 쇼그렌증후군</li> <li>• 안과수술을 받은 과거력이 있는 경우</li> <li>• 안구건조증 이외의 안과적 질환자, 망막수술 및 망막레이저 치료 중인 자</li> <li>• 꽃가루 알러지 또는 만성 천식이 있는 자</li> <li>• 마이봄샘 기능장애</li> </ul> <p>③ 기타 일반적인 사항 (생리적, 생활습관, 알레르기 반응 등)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 임신부 및 수유부 또는 임신 계획이 있는 자</li> <li>• 시험물질에 대한 알레르기/부작용이 있는 자</li> <li>• 알코올 섭취 [남자 <math>\geq 40</math> g/day, 여자 <math>\geq 20</math> g/day (WHO의 1일 알코올 섭취기준에 따름)]</li> <li>• 과도한 흡연자 (<math>\geq 20</math>개비/일)</li> <li>• 시험시작 3개월 이내에 해당 기능성과 관련된 건강기능식품을 복용한 자</li> <li>• 최근 3개월 내 다른 임상시험에 참가한 자</li> <li>• 연구자의 판단에 의해 해당 연구에 부적합하다고 판단되는 자</li> </ul>



## 9. 피부

선정기준	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 건강인, 피부건조증상(국소적)이 있는 자, 경증 아토피 피부염이 있는 자 (지무름 증상없음, 증상이 국소적)</li> </ul>
제외기준	<ul style="list-style-type: none"> <li>① 약물 복용             <ul style="list-style-type: none"> <li>• 건선환자(면역억제제복용자), 중증 아토피 피부염환자(지무름 증상, 전신증상, 스테로이드제 복용)</li> </ul> </li> <li>② 질병 상태             <ul style="list-style-type: none"> <li>• 민감성 또는 과민성 피부를 가진 자</li> <li>• 건선환자(면역억제제복용자), 중증 아토피 피부염환자(지무름 증상, 전신증상, 스테로이드제 복용)</li> </ul> </li> <li>③ 기타 일반적인 사항 (생리적, 생활습관, 알레르기 반응 등)             <ul style="list-style-type: none"> <li>• (최소 흥반량 실험시) 광알레르기 또는 광감작의 병력이 있는 자</li> <li>• 임신부 및 수유부 또는 임신 계획이 있는 자</li> <li>• 시험물질에 대한 알레르기/부작용이 있는 자</li> <li>• 알코올 섭취 [남자 ≥ 40 g/day, 여자 ≥ 20 g/day (WHO의 1일 알코올 섭취기준에 따름)]</li> <li>• 과도한 흡연자 (≥20개비/일)</li> <li>• 시험시작 3개월 이내에 해당 기능성과 관련된 건강기능식품을 복용한 자</li> <li>• 최근 3개월 내 다른 임상시험에 참가한 자</li> <li>• 연구자의 판단에 의해 해당 연구에 부적합하다고 판단되는 자</li> </ul> </li> </ul>

## 10. 간

<p><b>선정기준</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 만 19세 이상 75세 이하의 성인</li> <li>● 영상의학적 방법(초음파, MRI 등)으로 지방간이 확인된 자</li> <li>● ALT, AST가 정상치를 초과하고 정상 상한치의 3배 미만의 범위에 있는 자</li> </ul>
<p><b>제외기준</b></p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>① 약물 복용             <ul style="list-style-type: none"> <li>• 약물중독자</li> <li>• 최근 3개월 이내 NAFLD와 관련된 약물, 항 NASH 약물 (GLP-1 RA, 티아졸리딘디온, 비타민 E), 경구 혈당강하제, 스타틴 또는 피브레이트를 사용한 자</li> <li>• 장기약물복용이 필요한 자 : 항결핵제, 비스테로이드성 소염진통제, 이담제, 간장질환제 등</li> <li>• 간기능을 악화시킬 우려가 있는 약물(acetaminophen, amoxicillin, amiodarone, chlorpromazine 등)을 복용한 자</li> </ul> </li> <li>② 질병 상태             <ul style="list-style-type: none"> <li>• 간경변 혹은 다른 형태의 만성 간 질환자</li> <li>• ALT, AST가 정상 상한치의 3배 이상인 자</li> <li>• 조절되지 않는 당뇨 환자 (HbA1C &gt; 7.0 %)</li> <li>• eGFR &lt; 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup>인 자</li> <li>• 간독성 약물에 대한 이전 노출 또는 증거(임상 또는 조직학적)</li> <li>• 위장관 우회술 또는 지방증을 유발하는 약물과 같은 지방간 이차 원인의 존재</li> <li>• 체질량지수(BMI)가 18.5 kg/m<sup>2</sup> 이하 또는 35 kg/m<sup>2</sup> 이상인 자</li> </ul> </li> <li>③ 기타 일반적인 사항 (생리적, 생활습관, 알레르기 반응 등)             <ul style="list-style-type: none"> <li>• 단백질 제한식이 요법을 하는 자</li> <li>• 임신부 및 수유부 또는 임신 계획이 있는 자</li> <li>• 시험물질에 대한 알레르기/부작용이 있는 자</li> <li>• 알코올 섭취 [남자 ≥ 40 g/day, 여자 ≥ 20 g/day (WHO의 1일 알코올 섭취기준에 따름)]</li> <li>• 과도한 흡연자 (≥20개비/일)</li> <li>• 시험시작 3개월 이내에 해당 기능성과 관련된 건강기능식품을 복용한 자</li> <li>• 최근 3개월 내 다른 임상시험에 참가한 자</li> <li>• 연구자의 판단에 의해 해당 연구에 부적합하다고 판단되는 자</li> </ul> </li> </ol>

## 11. 위

선정기준	<p><b>【소화기능 개선】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 최소 6개월 동안 Rome IV로 분류된 소화불량 증상(불쾌한 식후 포만감, 조기 포만감, 상복부 통증, 상복부 쓰라림) 중 1개 이상을 3개월 이상 갖고 있는 자(이런 증상을 설명할 기질적 질환의 증거(위내시경을 포함한 검사에서)가 없음)로 조속한 약물치료를 요하지 않는 자</li> <li>● 위증상 관련 설문에 의해 경증~중증에 해당되는 대상자</li> </ul>
	<p><b>【위 점막 보호】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 상복부에 통증이 있는 자</li> <li>● 위 내시경 검사 결과 손상이 있으나 약물 치료를 요하지 않는 대상자</li> </ul>
제외기준	<p>① 약물 복용</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 약물중독자</li> <li>• 위염치료 목적을 약물을 섭취하는 자</li> <li>• 시험물질의 효과 평가에 영향을 줄 수 있는 약물(위장관운동 촉진제, 산 분비억제제, 프로톤펌프 억제제, 비스테로이드성 소염제, 항콜린제, 에리스로마이신, 부신피질호르몬제, 항우울제등)을 복용하고 있는 자</li> </ul> <p>② 질병 상태</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 현재 위장관 출혈, 장폐색 또는 위장관 천공이 발생한 경우</li> <li>• 과거 위산분비 억제 수술을 받은 자</li> <li>• 맹장 수술을 제외한 위장관 수술 이력이 있는 자</li> <li>• 무증상 담석증을 제외한 담도질환</li> <li>• 대장암, 위암, 염증성 장 질환과 같은 장 질환의 이력이 있는 자</li> <li>• 염증성 전신질환자</li> <li>• 심혈관질환/부정맥/심부전/심근경색/심장조율기 사용이력이 있는 자</li> <li>• 조절되지 않는 고혈압 (SBP &gt; 140 mmHg 또는 DBP &gt; 90 mmHg)</li> <li>• 조절되지 않는 당뇨 환자 (HbA1C &gt; 7.0 %)</li> <li>• 간 질환자</li> <li>• 신장 질환자</li> <li>• 폐, 호흡기질환자</li> <li>• 근골격 질환자</li> <li>• 신경·정신장애(우울증, 조현병)를 가진 자</li> <li>• 암환자</li> </ul>

<p><b>제외기준</b></p>	<p>③ 기타 일반적인 사항 (생리적, 생활습관, 알레르기 반응 등)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 소화기계 증상에 영향을 미칠 수 식품 및 기능성 식품의 섭취 중단을 거부한 자(프로바이오틱스, 프리바이오틱스, 젖산이나 비피도박테리아를 포함한 식품 등)</li> <li>• 임신부 및 수유부 또는 임신 계획이 있는 자</li> <li>• 시험물질에 대한 알레르기/부작용이 있는 자</li> <li>• 알코올 섭취 [남자 ≥ 40 g/day, 여자 ≥ 20 g/day (WHO의 1일 알코올 섭취기준에 따름)]</li> <li>• 과도한 흡연자 (≥20개비/일)</li> <li>• 시험시작 3개월 이내에 해당 기능성과 관련된 건강기능식품을 복용한 자</li> <li>• 최근 3개월 내 다른 임상시험에 참가한 자</li> <li>• 연구자의 판단에 의해 해당 연구에 부적합하다고 판단되는 자</li> </ul>
--------------------	---

## 12. 장

<p style="text-align: center;"><b>선정기준</b></p>	<p><b>【배변활동 원할】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Rome IV 기준 중 기능성변비에 해당하는 경우             <ul style="list-style-type: none"> <li>- 다음의 증상이 6개월 전에 시작되어 지난 3개월 동안 해당 증상이 2가지 이상인 경우                 <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 배변 시 과도하게 힘을 주는 경우가 배변 횟수의 25% 이상</li> <li>2) 딱딱하고 덩어리진 변을 보는 경우가 배변 횟수의 25% 이상</li> <li>3) 배변 후 잔변감이 전체 배변 횟수의 25% 이상</li> <li>4) 배변 시 항문 폐쇄감을 느끼는 경우가 배변 횟수의 25% 이상</li> <li>5) 배변을 돕기 위한 수조작이 필요한 경우가 배변 횟수의 25% 이상</li> <li>6) 주당 3회 미만의 배변인 경우</li> </ol> </li> </ul> </li> </ul>
	<p><b>【장 면역 조절】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 과체중/비만 등 만성질환자</li> <li>● 주로 앉아서 하는 직업을 가진 자</li> </ul>
	<p><b>【장내 유익균 증식 및 유해균 억제】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 건강한 성인 (단, 식이통제조건을 만족해야 함)             <ul style="list-style-type: none"> <li>- 전체 대상자의 동일한 식사 조건이 가능해야 함</li> <li>- 장내 세균에 영향을 줄 수 있는 항생제, 영양제, 우유 및 유제품, 알코올류 섭취 제한</li> </ul> </li> </ul>
<p style="text-align: center;"><b>제외기준</b></p>	<p>① 약물 복용</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 약물중독자</li> <li>• 우울증 약물을 복용한 자</li> <li>• 직전 2주 이내에 항생제 또는 프로바이오틱스를 복용한 자</li> </ul> <p>② 질병 상태</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 원인이 있는 장관계 질환(예: 크론병, celiac disease, 궤양성 대장염, malignant tumor of the colon)이 현재 있거나 지난 2년 내에 있었던 자</li> <li>• 장 수술을 받은 경우(gastrectomy, 또는 cholecystectomy 단, 충수돌기염 및 제왕절개 제외)</li> <li>• 바이러스 간질환(A, B, C형), 간경화, 모든 암, 만성 콩팥병, 심부전, 갑상선 질환이 있는 경우</li> <li>• 직장 출혈, 체중 감소 등 경고증상이 있는 경우</li> </ul>

<p><b>제외기준</b></p>	<p>③ 기타 일반적인 사항 (생리적, 생활습관, 알레르기 반응 등)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 최근에 유행성 기생충 질환이 있는 지역을 여행한 경우</li> <li>• 임신부 및 수유부 또는 임신 계획이 있는 자</li> <li>• 시험물질에 대한 알레르기/부작용이 있는 자</li> <li>• 알코올 섭취 [남자 ≥ 40 g/day, 여자 ≥ 20 g/day (WHO의 1일 알코올 섭취기준에 따름)]</li> <li>• 과도한 흡연자 (≥20개비/일)</li> <li>• 시험시작 3개월 이내에 해당 기능성과 관련된 건강기능식품을 복용한 자</li> <li>• 최근 3개월 내 다른 임상시험에 참가한 자</li> <li>• 연구자의 판단에 의해 해당 연구에 부적합하다고 판단되는 자</li> </ul>
--------------------	---



### 13. 체지방

<p><b>선정기준</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 체질량지수(BMI)를 기준으로 정상(18.5~24.9 kg/m<sup>2</sup>)에서 과체중(25.0~29.9 kg/m<sup>2</sup>)에 속하며 약물을 복용하지 않는 자</li> <li>* BMI를 기준으로 30 kg/m<sup>2</sup> 이상 35 kg/m<sup>2</sup> 미만에 속하는 자가 일부(윤리적으로 허용되는 범위) 포함될 경우 약물을 복용하거나 약물 처방이 필요한 자는 반드시 제외되어야 함</li> </ul>
<p><b>제외기준</b></p>	<p>① 약물 복용</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 항비만 약물 / 약물중독 / 혈당 강하제/인슐린/당뇨약 / 이노제 / 코르티코스테로이드, 항우울제, 항간질제 / 호르몬피임약(여성) / 최근 1년에 피하주사액(헤파린, 인슐린) / 에너지대사, 혈당, 식욕, 위장활동에 영향을 주는 약물 / 탄수화물과 지질대사, 체중과 호르몬에 영향을 끼치는 약물 / 면역억제제, 양성자펌프 억제제, 수소 차단제, 비스테로이스성 항염증제</li> </ul> <p>② 질병 상태</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 최근 1년 내 비만수술 / 최근 6개월 내 수술 / 정신장애(우울증, 조현병), 심리치료 / 심혈관질환/부정맥/심부전/심근경색/심장조율기 사용 이력/ 약물치료중이거나 조절 안되는 당뇨환자 / 위장질환(크론병)/위장절제수술/과민성 대장증후군 / 간부전 / 신부전 / 흡수장애 증후군 / 자가면역질환 / 암 / 갑상선 또는 호르몬 이상증세 / 이상 갑상선 수치/ 체중에 영향을 미칠 수 있는 질병 / 면역시스템이 손상된 경우 / 빈혈,포르피린 증 / 궤장질환 / 뇌혈관질환 / 섭식장애이력</li> <li>• 갑상선자극호르몬(TSH) 수치가 기관 정상범위를 벗어나는 자</li> <li>• eGFR &lt; 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup>인 자</li> <li>• ALT, AST가 정상 상한치의 3배 이상인 자</li> </ul> <p>③ 기타 일반적인 사항 (생리적, 생활습관, 알레르기 반응 등)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 3개월 이내에 5~10% 체중변화/체중 증가/감소가 5kg 이상</li> <li>• 최근 몇 년간 다이어트 중 또는 최근 3개월 내 체중감소 프로그램 참여한 자</li> <li>• 임신부 및 수유부 또는 임신 계획이 있는 자</li> <li>• 시험물질에 대한 알레르기/부작용이 있는 자</li> <li>• 알코올 섭취 [남자 ≥ 40 g/day, 여자 ≥ 20 g/day (WHO의 1일 알코올 섭취기준에 따름)]</li> <li>• 과도한 흡연자 (≥20개비/일)</li> <li>• 시험시작 3개월 이내에 해당 기능성과 관련된 건강기능식품을 복용한 자</li> <li>• 최근 3개월 내 다른 임상시험에 참가한 자</li> <li>• 연구자의 판단에 의해 해당 연구에 부적합하다고 판단되는 자</li> </ul>

## Ca 14. 칼슘흡수

<p><b>선정기준</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 폐경기 여성 (FSH 20u/L 이상)</li> <li>● 만 19세 이상 정상인</li> <li>● 비타민 D 결핍자(25(OH)D &lt; 20 ng/ml)</li> </ul>
<p><b>제외기준</b></p>	<p>① 약물 복용</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 비타민 D 대사에 영향을 미치는 약물복용(phenytoin or phenobarbital 등) 혹은 칼슘 섭취 중인 자</li> <li>• 최근 6개월 동안 oral steroids, anticonvulsants, fluoride, bisphosphonates, estrogen compounds, calcitonin, teriparatide 등을 복용한 자 [만성적인 corticosteroid 처치의 경우 (&gt;10mg/d)]</li> <li>• 약물중독자</li> </ul> <p>② 질병 상태</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 폐경기 여성의 경우 골다공증 진단자 혹은 골절의 위험은 매우 높은 경자</li> <li>• hyper- or hypocalcemia, hypercalciuria (&gt;0.4 mg/dL GF)</li> <li>• eGFR &lt; 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup>인 자</li> <li>• 25(OH)D &lt; 5 ng/ml</li> <li>• 부갑상선 관련 질환, Paget disease 등 칼슘 대사에 영향을 줄 수 있는 질환자</li> <li>• 당뇨병환자, 천식환자, 칼슘 흡수 장애 등이 있는 자</li> </ul> <p>③ 기타 일반적인 사항 (생리적, 생활습관, 알레르기 반응 등)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 야외 활동이 유난히 많은 자(UVB light 고려)</li> <li>• 임신부 및 수유부 또는 임신 계획이 있는 자</li> <li>• 시험물질에 대한 알레르기/부작용이 있는 자</li> <li>• 알코올 섭취 [남자 ≥ 40 g/day, 여자 ≥ 20 g/day (WHO의 1일 알코올 섭취기준에 따름)]</li> <li>• 과도한 흡연자 (≥20개비/일)</li> <li>• 시험시작 3개월 이내에 해당 기능성과 관련된 건강기능식품을 복용한 자</li> <li>• 최근 3개월 내 다른 임상시험에 참가한 자</li> <li>• 연구자의 판단에 의해 해당 연구에 부적합하다고 판단되는 자</li> </ul>



## 15. 혈당

<p><b>선정기준</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 혈당이 정상(공복혈당 100 mg/dL 미만, 식후혈당 140 mg/dL 미만)에서 당뇨병 전단계(공복혈당 100~125 mg/dL, 식후혈당 140~199 mg/dL)에 속하며 약물을 복용하지 않는 자</li> <li>* 공복혈당이 126~140 mg/dL 미만에 속하는 자가 일부(윤리적으로 허용되는 범위) 포함될 경우 약물을 복용하거나 약물 처방이 필요한 자는 반드시 제외되어야 함</li> </ul>
<p><b>제외기준</b></p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>① 약물 복용 <ul style="list-style-type: none"> <li>• 약물중독자</li> <li>• 최근 3개월 이내 혈당강하제를 투여받은 경험이 있는 사람</li> <li>• 다른 질병으로 인하여 계속적인 치료 또는 투약을 받고 있는 사람</li> </ul> </li> <li>② 질병 상태 <ul style="list-style-type: none"> <li>• 갑상선 기능이 비정상인 사람</li> <li>• 위장관 기능에 이상이 있는 사람</li> <li>• 선천적으로 당분해 효소의 결핍이 있는 사람</li> <li>• 지질대사 장애 및 급/만성 염증이 있는 자</li> <li>• 심부전, 심근경색, 뇌졸중 등 심혈관계질환을 가진자</li> </ul> </li> <li>③ 기타 일반적인 사항 (생리적, 생활습관, 알레르기 반응 등) <ul style="list-style-type: none"> <li>• 임신부 및 수유부 또는 임신 계획이 있는 자</li> <li>• 시험물질에 대한 알레르기/부작용이 있는 자</li> <li>• 알코올 섭취 [남자 ≥ 40 g/day, 여자 ≥ 20 g/day (WHO의 1일 알코올 섭취기준에 따름)]</li> <li>• 과도한 흡연자 (≥20개비/일)</li> <li>• 시험시작 3개월 이내에 해당 기능성과 관련된 건강기능식품을 복용한 자</li> <li>• 최근 3개월 내 다른 임상시험에 참가한 자</li> <li>• 연구자의 판단에 의해 해당 연구에 부적합하다고 판단되는 자</li> </ul> </li> </ol>

## ♀ 16. 갱년기 여성 건강

<p><b>선정기준</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 폐경 이행기(3개월 이상 생리가 없는 경우)</li> <li>● FSH (Follicle stimulating hormone) 30 mIU/mL 초과하는 자</li> <li>● 폐경(마지막 생리 후 1년 이상 경과)에 해당되는 만 40세~만 65세 여성</li> <li>● KI (Kupperman Index) 점수가 25 이상인 자</li> <li>● KI 점수 25 이하여도 임상적으로 갱년기 증상을 호소하는 자</li> </ul>
<p><b>제외기준</b></p>	<p>① 약물 복용</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 3개월 이내에 여성 호르몬 등의 호르몬 제제 또는 유사 호르몬제제(식물추출물 등)를 사용한 여성</li> <li>• 약물중독자</li> <li>• 3개월 이내에 갑상선 호르몬 제제, Clonidine, 항응고제 또는 항혈전제(Aspirin, Warfarin, Clopidogrel 등)를 사용한 자</li> <li>• 1개월 이내에 여성 갱년기 관련 의약품 또는 건강기능식품을 복용한 자</li> <li>• 비스포스포네이트제제 등 골다공증 치료제를 복용 또는 투여하고 있는 자</li> </ul> <p>② 질병 상태</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 체질량지수(BMI : Body Mass Index)가 30 kg/m<sup>2</sup> 초과인 자</li> <li>• 자궁내막증식증, 자궁암, 자궁내막암, 자궁경부암, 유방암 또는 유방질환의증, 성호르몬 관련 암 등 과거력이 있는 자</li> <li>• 자궁절제술 또는 자궁적출을 받은 자</li> <li>• 최근 1년 이내 심한 편두통이 있거나, 혈전색전증, 뇌혈관질환, 심근경색, 불안정형 협심증을 진단받았거나 관상동맥 성형술을 시행한 과거력이 있는 여성</li> <li>• 우울증, 불안장애 등의 정신 질환이 있거나, 현재 항우울제 등 정신신경계 약물을 복용 중인 여성</li> <li>• 폐경 1년 이후 진단되지 않은 비정상 자궁출혈이 있는 여성</li> <li>• 조절되지 않는 고혈압 환자 (SBP &gt; 140 mmHg 또는 DBP &gt; 90 mmHg)</li> <li>• 조절되지 않는 당뇨 환자 (HbA1C &gt; 7.0 %)</li> <li>• 갑상선자극호르몬(TSH) 수치가 기관 정상범위를 벗어나는 자</li> <li>• ALT, AST가 정상 상한치의 3배 이상인 자</li> <li>• eGFR &lt; 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup>인 자</li> <li>• 자궁내막 두께가 &gt;7 mm인 경우</li> </ul>

<p><b>제외기준</b></p>	<p>③ 기타 일반적인 사항 (생리적, 생활습관, 알레르기 반응 등)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 임신부 및 수유부 또는 임신 계획이 있는 자</li> <li>• 시험물질에 대한 알레르기/부작용이 있는 자</li> <li>• 알코올 섭취 [여자 <math>\geq 20</math> g/day (WHO의 1일 알코올 섭취기준에 따름)]</li> <li>• 과도한 흡연자 (<math>\geq 20</math>개비/일)</li> <li>• 시험시작 3개월 이내에 해당 기능성과 관련된 건강기능식품을 복용한 자</li> <li>• 최근 3개월 내 다른 임상시험에 참가한 자</li> <li>• 연구자의 판단에 의해 해당 연구에 부적합하다고 판단되는 자</li> </ul>
--------------------	--



## 17. 갱년기 남성 건강

<p><b>선정기준</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>남성호르몬 결핍이 의심되는 4가지 부분의 임상적 증상 (신체적 증상, 심리적 증상, 심장대사적 증상, 성적 증상) 중 징후가 있는 남성</li> </ul> <table border="1" data-bbox="372 403 1125 703"> <thead> <tr> <th>신체적 증상</th> <th>심리적 증상</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>탈모</td> <td>불면증</td> </tr> <tr> <td>근육 감소 및 근력 감소</td> <td>우울감</td> </tr> <tr> <td>홍조</td> <td>기억력 감퇴</td> </tr> <tr> <td>식은땀</td> <td>피로</td> </tr> <tr> <th>심장대사적 증상</th> <th>성적 증상</th> </tr> <tr> <td>과체중 혹은 비만</td> <td>성욕 감퇴</td> </tr> <tr> <td>내장비만</td> <td>발기 부전</td> </tr> <tr> <td>대사증후군</td> <td>사정액 감소</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> <li>남성호르몬 결핍이 의심되는 4가지 부분의 임상적 증상(신체적 증상, 심리적 증상, 심장대사적 증상, 성적 증상) 중 징후가 있으면서 총 테스토스테론이 정상 참고범위에 해당하는 남성             <ul style="list-style-type: none"> <li>※ 총 테스토스테론 정상 참고범위 : 3.0 ng/mL 이상</li> <li>총 테스토스테론 호르몬 치료 판단 기준 : 2.3 ng/mL 이하</li> <li>예) AMS 설문 총점이 27점 이상 50점 이하이고 총 테스토스테론이 3.0~5.0 ng/mL인 남성                     <ul style="list-style-type: none"> <li>※ AMS : (37점~49점) 중등도(moderate), (&gt;50점) 심각(severe)</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>	신체적 증상	심리적 증상	탈모	불면증	근육 감소 및 근력 감소	우울감	홍조	기억력 감퇴	식은땀	피로	심장대사적 증상	성적 증상	과체중 혹은 비만	성욕 감퇴	내장비만	발기 부전	대사증후군	사정액 감소
신체적 증상	심리적 증상																		
탈모	불면증																		
근육 감소 및 근력 감소	우울감																		
홍조	기억력 감퇴																		
식은땀	피로																		
심장대사적 증상	성적 증상																		
과체중 혹은 비만	성욕 감퇴																		
내장비만	발기 부전																		
대사증후군	사정액 감소																		
<p><b>제외기준</b></p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>약물 복용             <ul style="list-style-type: none"> <li>최근 3개월 이내 남성 갱년기 유사 증상 치료를 위한 약물 또는 건강기능식품을 복용 중인 자</li> <li>약물중독자</li> <li>시험물질의 기능성 평가에 영향을 줄 수 있는 약물을 복용하고 있는 자</li> </ul> </li> <li>질병 상태             <ul style="list-style-type: none"> <li>전립선 비대증 또는 전립선암 과거력이 있는 경우</li> <li>전립선특이항원(PSA) 수치가 높은 경우 <math>\geq 4.0</math> ng/mL</li> <li>심혈관계질환자</li> <li>조절되지 않는 고혈압 환자 (SBP &gt; 140 mmHg 또는 DBP &gt; 90 mmHg)</li> <li>조절되지 않는 당뇨 환자 (HbA1C &gt; 7.0 %)</li> <li>최근 2개월 이내에 전혈 헌혈, 수혈을 받은 자 또는 1개월 이내에 성분헌혈을 한 자</li> <li>eGFR &lt; 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup>인 자</li> <li>체질량지수(BMI : Body Mass Index)가 35 kg/m<sup>2</sup> 이상인 자</li> <li>ALT, AST가 정상 상한치의 3배 이상인 자</li> <li>심인성 갱년기 장애를 동반한 자</li> </ul> </li> </ol>																		

<b>제외기준</b>	<p>③ 기타 일반적인 사항 (생리적, 생활습관, 알레르기 반응 등)</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• 시험물질에 대한 알레르기/부작용이 있는 자</li><li>• 알코올 섭취 [남자 <math>\geq 40</math> g/day (WHO의 1일 알코올 섭취기준에 따름)]</li><li>• 과도한 흡연자 (<math>\geq 20</math>개비/일)</li><li>• 시험시작 3개월 이내에 해당 기능성과 관련된 건강기능식품을 복용한 자</li><li>• 최근 3개월 내 다른 임상시험에 참가한 자</li><li>• 연구자의 판단에 의해 해당 연구에 부적합하다고 판단되는 자</li></ul>
-------------	---



## 18. 월경 전 상태 개선

<p><b>선정기준</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 만 19세~45세 여성: 산부인과 의사에서 PMS로 진단받은 자 (moderate~severe)</li> <li>● 규칙적인 생리주기(월경주기 21~35일)를 가진 자</li> <li>● General Health Questionnaire (GHQ-28) 점수 23 미만인 자(0~3점수)</li> <li>● 체질량지수(BMI : Body Mass Index)가 19~25 kg/m<sup>2</sup>에 해당하는 자</li> </ul>
<p><b>제외기준</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>① 약물 복용 <ul style="list-style-type: none"> <li>• 약물중독자</li> <li>• 최근 2개월 이내 호르몬 제제를 복용한 자</li> <li>• 시험물질의 기능성 평가에 영향을 줄 수 있는 약물을 복용하고 있는 자</li> <li>• 호르몬 피임(경구, 주사, 자궁내장치 등) 중인 자</li> </ul> </li> <li>② 질병 상태 <ul style="list-style-type: none"> <li>• PMDD, 우울증으로 진단된 자</li> <li>• 정신과적질환자</li> <li>• 급성/만성질환자, 갑상선 기능 이상자</li> <li>• 조절되지 않는 고혈압 환자(SBP &gt; 140 mmHg 또는 DBP &gt; 90 mmHg)</li> </ul> </li> <li>③ 기타 일반적인 사항 (생리적, 생활습관, 알레르기 반응 등) <ul style="list-style-type: none"> <li>• 임신부 및 수유부 또는 임신 계획이 있는 자</li> <li>• 시험물질에 대한 알레르기/부작용이 있는 자</li> <li>• 알코올 섭취 [여자 ≥ 20 g/day (WHO의 1일 알코올 섭취기준에 따름)]</li> <li>• 과도한 흡연자 (≥20개비/일)</li> <li>• 시험시작 3개월 이내에 해당 기능성과 관련된 건강기능식품을 복용한 자</li> <li>• 최근 3개월 내 다른 임상시험에 참가한 자</li> <li>• 연구자의 판단에 의해 해당 연구에 부적합하다고 판단되는 자</li> </ul> </li> </ul>



## 19. 중성지방

<p><b>선정기준</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 공복 시 혈중 중성지방 농도가 정상(150 mg/dL 미만)에서 경계(150~199 mg/dL) 수준에 속하며 약물을 복용하지 않는 자</li> <li>* 공복 시 혈중 중성지방 농도가 높음 수준(200~499 mg/dL)에 속하는 자가 일부 포함될 경우 약물을 복용하거나 약물 처방이 필요한 자는 반드시 제외되어야 함</li> </ul>
<p><b>제외기준</b></p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>① 약물 복용             <ul style="list-style-type: none"> <li>• 약물중독자</li> <li>• 첫 번째 방문 전 8주 이내에 지질 대사에 영향을 주는 약물이나 건강기능식품을 지속적으로 복용한 대상자</li> </ul> </li> <li>② 질병 상태             <ul style="list-style-type: none"> <li>• 다음의 질환이 있는 대상자                 <ul style="list-style-type: none"> <li>- 심근경색, 뇌졸중, 조절되지 않는 고혈압 (SBP &gt; 140 mmHg 또는 DBP &gt; 90 mmHg)</li> <li>- 조절되지 않는 당뇨 환자 (HbA1C &gt; 7.0 %)</li> <li>- ALT, AST가 정상 상한치의 3배 이상인 자</li> <li>- eGFR &lt; 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup>인 자</li> <li>- 갑상선 기능항진증 및 기능저하증</li> <li>- 악성종양</li> <li>- 소화기계 수술을 받은 자</li> </ul> </li> <li>• 가족성 고콜레스테롤혈증이 있는 자</li> </ul> </li> <li>③ 기타 일반적인 사항 (생리적, 생활습관, 알레르기 반응 등)             <ul style="list-style-type: none"> <li>• 임신부 및 수유부 또는 임신 계획이 있는 자</li> <li>• 시험물질에 대한 알레르기/부작용이 있는 자</li> <li>• 알코올 섭취 [남자 ≥ 40 g/day, 여자 ≥ 20 g/day (WHO의 1일 알코올 섭취기준에 따름)]</li> <li>• 과도한 흡연자 (≥20개비/일)</li> <li>• 시험시작 3개월 이내에 해당 기능성과 관련된 건강기능식품을 복용한 자</li> <li>• 최근 3개월 내 다른 임상시험에 참가한 자</li> <li>• 연구자의 판단에 의해 해당 연구에 부적합하다고 판단되는 자</li> </ul> </li> </ol>



## 20. 콜레스테롤

<p><b>선정기준</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● LDL 콜레스테롤이 적정(100 mg/dL 미만), 정상(100~129 mg/dL), 경계(130~159 mg/dL) 수준에 속하며 약물을 복용하지 않는 자</li> <li>* LDL 콜레스테롤이 높음 수준(160~189 mg/dL)에 속하는 자가 일부 포함될 경우 약물을 복용하거나 약물 처방이 필요한 자는 반드시 제외되어야 함</li> </ul>
<p><b>제외기준</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>① 약물 복용 <ul style="list-style-type: none"> <li>• 약물중독자</li> <li>• 고지혈증을 진단받고 혈중 지질 개선을 위한 약물 처방받아 복용중인 자</li> <li>• 간염으로 진단받고 항바이러스제를 복용 중인 경우</li> <li>• 동반질환이 있어 생물학적 조절제, 면역 조절제, 세포 독성제, 전신성 부신 피질 호르몬제를 투여받고 있는 환자</li> </ul> </li> <li>② 질병 상태 <ul style="list-style-type: none"> <li>• eGFR &lt; 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup>인 자</li> <li>• ALT, AST가 정상 상한치의 3배 이상인 자</li> <li>• 최근 3년 동안 질병이나 만성적인 질병이 있는 경우</li> </ul> </li> <li>③ 기타 일반적인 사항 (생리적, 생활습관, 알레르기 반응 등) <ul style="list-style-type: none"> <li>• 임신부 및 수유부 또는 임신 계획이 있는 자</li> <li>• 시험물질에 대한 알레르기/부작용이 있는 자</li> <li>• 알코올 섭취 [남자 ≥ 40 g/day, 여자 ≥ 20 g/day (WHO의 1일 알코올 섭취기준에 따름)]</li> <li>• 과도한 흡연자 (≥20개비/일)</li> <li>• 시험시작 3개월 이내에 해당 기능성과 관련된 건강기능식품을 복용한 자</li> <li>• 최근 3개월 내 다른 임상시험에 참가한 자</li> <li>• 연구자의 판단에 의해 해당 연구에 부적합하다고 판단되는 자</li> </ul> </li> </ul>

## 21. 혈압

<p><b>선정기준</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 혈압이 정상(수축기 혈압 : 120 mmHg 미만, 이완기 혈압 : 80 mmHg 미만), 주의(수축기 혈압 : 120~129 mmHg, 이완기 혈압 : 80 mmHg 미만), 고혈압 전단계(수축기 혈압 : 130~139 mmHg 또는 이완기 혈압 : 80~89 mmHg)에 속하며 약물을 복용하지 않는 자</li> <li>* 고혈압 1기(수축기 혈압 : 140~159 mmHg 또는 이완기 혈압 : 90~99 mmHg)에 속하는 자가 일부 포함될 경우 약물을 복용하거나 약물 처방이 필요한 자는 반드시 제외되어야 함</li> </ul>
<p><b>제외기준</b></p>	<p>① 약물 복용</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 약물중독자</li> <li>• 혈압강하제 복용 / 항정신성 물질 중독 / 항고혈압제 최대 복용허용량의 3배 이상 복용 / 안지오텐신 전환효소 억제제와 관련된 부작용 / 6개월 이내 혈압에 영향을 주는 약복용(호르몬치료, 저혈당제, 체중조절제) / 혈압강하제 복용 / 호르몬피임약(여성) 복용 / 최근 1년에 피하주사액(헤파린, 인슐린) / 면역억제제, 양성자펌프 억제제, 수소 차단제, 비스테로이드성 항염증제</li> </ul> <p>② 질병 상태</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 이차 고혈압 / 기립성 저혈압 / 악성 고혈압 / 진찰 전 고혈압(white coat hypertension) / 관상동맥질환 / 심근경색 / 관상동맥재개통 수술 후 / 선천성 심장질환 / 혈관재생 / 뇌졸중 / 일과성 뇌허혈발작 / 말초동맥질환 / 울혈성심부전 / 암 / 선천적 또는 후천적 지혈장애</li> <li>• ALT, AST가 정상 상한치의 3배 이상인 자</li> <li>• eGFR &lt; 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup>인 자</li> <li>• 갑상선자극호르몬(TSH) 수치가 기관 정상범위를 벗어나는 자</li> </ul> <p>③ 기타 일반적인 사항 (생리적, 생활습관, 알레르기 반응 등)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 3개월 이내에 5~10% 체중변화/체중 증가/감소가 5 kg 이상인 자</li> <li>• 임신부 및 수유부 또는 임신 계획이 있는 자</li> <li>• 시험물질에 대한 알레르기/부작용이 있는 자</li> <li>• 알코올 섭취 [남자 ≥ 40 g/day, 여자 ≥ 20 g/day (WHO의 1일 알코올 섭취기준에 따름)]</li> <li>• 과도한 흡연자 (≥20개비/일)</li> <li>• 시험시작 3개월 이내에 해당 기능성과 관련된 건강기능식품을 복용한 자</li> <li>• 최근 3개월 내 다른 임상시험에 참가한 자</li> <li>• 연구자의 판단에 의해 해당 연구에 부적합하다고 판단되는 자</li> </ul>



## 22. 혈행

<p><b>선정기준</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 건강한 사람</li> <li>● 혈소판 응집반응이 55~70%* 이상인 사람 (* Collagen과 Adenosine Diphosphate(ADP) 모두 만족하는 경우)</li> </ul>
<p><b>제외기준</b></p>	<p>① 약물 복용</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 약물중독자</li> <li>• 혈중 지질농도에 영향을 줄 수 있는 약물 복용자</li> <li>• 자율 또는 심혈관 기능에 영향을 줄 수 있는 약물 복용자</li> <li>• 스타틴 관련 약물 복용자</li> <li>• 항생제 복용자</li> <li>• 항응고제 복용자</li> <li>• 비스테로이드성 항염증제 복용자</li> </ul> <p>② 질병 상태</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 백혈병환자, 자가면역질환자, 염증성 전신질환자, 감염성 질환자</li> <li>• 6개월 이내 심혈관질환/부정맥/심부전/심근경색/심장조율기 사용/동맥 혈관성형술, 관상동맥 부형로 수술을 받은 자</li> <li>• 심부전, 심근경색, 뇌혈관질환, 동맥경화 환자</li> <li>• 조절되지 않는 고혈압 환자 (SBP &gt; 140 mmHg 또는 DBP &gt; 90 mmHg)</li> <li>• 고지혈증환자</li> <li>• 출혈과 관련된 질병을 가진 자</li> <li>• 조절되지 않는 당뇨 환자 (HbA1C &gt; 7.0 %)</li> <li>• 위장질환(크론병)/위장절제수술/과민성 대장증후군환자</li> <li>• 간 / 신장 / 갑상선 질환자</li> <li>• 신경·정신장애(우울증, 조현병), 심리치료를 받은 자</li> <li>• 암 환자</li> <li>• 갑상선 또는 호르몬 이상증세/이상 갑상선 수치를 가진 자</li> </ul> <p>③ 기타 일반적인 사항 (생리적, 생활습관, 알레르기 반응 등)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 임신부 및 수유부 또는 임신 계획이 있는 자</li> <li>• 시험물질에 대한 알레르기/부작용이 있는 자</li> <li>• 알코올 섭취 [남자 ≥ 40 g/day, 여자 ≥ 20 g/day (WHO의 1일 알코올 섭취기준에 따름)]</li> <li>• 과도한 흡연자 (≥20개비/일)</li> <li>• 시험시작 3개월 이내에 해당 기능성과 관련된 건강기능식품을 복용한 자</li> <li>• 최근 3개월 내 다른 임상시험에 참가한 자</li> <li>• 연구자의 판단에 의해 해당 연구에 부적합하다고 판단되는 자</li> </ul>

## 23. 면역

<p><b>선정기준</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 면역기능의 주요 지표인 혈중 백혈구 수가 낮거나 (<math>3\sim 4\times 10^3/\mu\text{l}</math>), 너무 높지 (<math>8\sim 10\times 10^3/\mu\text{L}</math>) 않은 자</li> <li>● 시험 시작 전 1년 이내에 2회 이상 상기도감염(감기, 편도염, 인두염, 후두염, 부비강염, 중이염, 비염 등) 증상이 있었던 자</li> </ul>
<p><b>제외기준</b></p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>① 약물 복용             <ul style="list-style-type: none"> <li>• 약물중독자</li> <li>• 예방접종을 하여 면역형성 과정에 있는 자</li> </ul> </li> <li>② 질병 상태             <ul style="list-style-type: none"> <li>• 백혈병환자</li> <li>• 자가면역질환자</li> <li>• 염증성 전신질환자</li> <li>• 대사증후군 환자</li> <li>• 감염성 질환자</li> <li>• 심혈관질환/부정맥/심부전/심근경색/심장조율기 사용 이력자</li> <li>• 조절되지 않는 당뇨 환자 (<math>\text{HbA1C} &gt; 7.0\%</math>)</li> <li>• 위장질환(크론병)/위장절제수술/과민성 대장증후군환자</li> <li>• 간 질환자</li> <li>• 신장 질환자</li> <li>• 폐, 호흡기 질환자</li> <li>• 근골격 질환자</li> <li>• 갑상선 질환자</li> <li>• 조절되지 않는 고혈압 환자 (<math>\text{SBP} &gt; 140\text{ mmHg}</math> 또는 <math>\text{DBP} &gt; 90\text{ mmHg}</math>)</li> <li>• 신경·정신장애(우울증, 조현병), 심리치료를 받은 자</li> <li>• 암 환자</li> <li>• 갑상선 또는 호르몬 이상증세/이상 갑상선 수치를 가진 자</li> <li>• 최근 6개월 내 수술을 한 자</li> <li>• 알레르기 환자</li> <li>• 면역기능의 주요 지표인 혈중 백혈구 수가 정상 수치를 벗어나는 자 (<math>4000/\mu\text{L}</math> 미만 또는 <math>10000/\mu\text{L}</math> 이상)</li> </ul> </li> </ol>

**제외기준**

③ 기타 일반적인 사항 (생리적, 생활습관, 알레르기 반응 등)

- 임신부 및 수유부 또는 임신 계획이 있는 자
- 시험물질에 대한 알레르기/부작용이 있는 자
- 알코올 섭취 [남자  $\geq 40$  g/day, 여자  $\geq 20$  g/day (WHO의 1일 알코올 섭취기준에 따름)]
- 과도한 흡연자 ( $\geq 20$ 개비/일)
- 시험시작 3개월 이내에 해당 기능성과 관련된 건강기능식품을 복용한 자
- 최근 3개월 내 다른 임상시험에 참가한 자
- 연구자의 판단에 의해 해당 연구에 부적합하다고 판단되는 자



## 24. 항산화

<b>선정기준</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 만 19세 이상의 성인남녀</li> </ul>
<b>제외기준</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>① 약물 복용 <ul style="list-style-type: none"> <li>• 첫번째 방문 전 2주 이내에 체내 항산화능에 영향을 주는 건강기능식품이나 의약품을 지속적으로 복용한 경우</li> <li>• 다음의 질환으로 약물을 복용하고 있는 자 : 염증성 질환, 간질환, 신장질환, 심혈관계 질환(고혈압, 뇌졸중 등), 당뇨병, 갑상선 질환 등</li> <li>• 약물중독자</li> </ul> </li> <li>② 질병 상태</li> <li>③ 기타 일반적인 사항 (생리적, 생활습관, 알레르기 반응 등) <ul style="list-style-type: none"> <li>• 시험에 참여하는 동안 현재의 운동습관이나 식습관을 유지하기 어려운 자</li> <li>• 임신부 및 수유부 또는 임신 계획이 있는 자</li> <li>• 시험물질에 대한 알레르기/부작용이 있는 자</li> <li>• 알코올 섭취 [남자 <math>\geq 40</math> g/day, 여자 <math>\geq 20</math> g/day (WHO의 1일 알코올 섭취기준에 따름)]</li> <li>• 과도한 흡연자 (<math>\geq 20</math>개비/일)</li> <li>• 시험시작 3개월 이내에 해당 기능성과 관련된 건강기능식품을 복용한 자</li> <li>• 최근 3개월 내 다른 임상시험에 참가한 자</li> <li>• 연구자의 판단에 의해 해당 연구에 부적합하다고 판단되는 자</li> </ul> </li> </ul>



## 25. 관절

<p><b>선정기준</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 만 40세 이상 75세 미만의 성인남녀</li> <li>● 퇴행성 비대 OA 진단을 받은 자(영상진단)</li> <li>● 무릎 KL (Kellgren-Lawrence) grade가 I-II 등급인 자</li> <li>● VAS 측정 시 30~100 mm인 자</li> <li>● 체질량 지수 18~29 kg/m<sup>2</sup>인 자</li> <li>● 스크리닝하기 전 2주일 동안 언제라도 운동이나 신체활동과 관련된 무릎 불편함을 호소하는 대상자</li> </ul>
<p><b>제외기준</b></p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>① 약물 복용 <ul style="list-style-type: none"> <li>• 약물중독자</li> <li>• 지난 3개월 이내에 글루코사민 설페이트, 콘드로이틴 설페이트, 관절 내 히알루로 네이트 또는 전신 또는 관절 내 글루코코르티코이드 등에 대한 사용 이력이 있는 자</li> </ul> </li> <li>② 질병 상태 <ul style="list-style-type: none"> <li>• ACR (미국 류마티스 학회)에 따라 염증성 관절 장애로 진단된 자</li> <li>• 중등도 또는 중증의 활막염(Kellgren-Lawrence grade III 등급 이상)이 있는 자</li> <li>• 반월판의 파열이 있는 자</li> <li>• 신장, 간 또는 위장관, 심혈관, 내분비 또는 신경계의 만성 질환이 있는 자</li> <li>• 무릎 또는 고관절 대체 수술의 병력이 있는 자</li> </ul> </li> <li>③ 기타 일반적인 사항 (생리적, 생활습관, 알레르기 반응 등) <ul style="list-style-type: none"> <li>• 보행 또는 운동 테스트를 방해하는 고관절 또는 허리 통증이 있는 경우</li> <li>• 임신부 및 수유부 또는 임신 계획이 있는 자</li> <li>• 시험물질에 대한 알레르기/부작용이 있는 자</li> <li>• 알코올 섭취 [남자 ≥ 40 g/day, 여자 ≥ 20 g/day (WHO의 1일 알코올 섭취기준에 따름)]</li> <li>• 과도한 흡연자 (≥20개비/일)</li> <li>• 시험시작 3개월 이내에 해당 기능성과 관련된 건강기능식품을 복용한 자</li> <li>• 최근 3개월 내 다른 임상시험에 참가한 자</li> <li>• 연구자의 판단에 의해 해당 연구에 부적합하다고 판단되는 자</li> </ul> </li> </ol>

## 26. 뼈

<p><b>선정기준</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 만 45세 이상의 폐경기 여성</li> <li>● 각 부위의 요추 또는 고관절 BMD T- 점수가 - 1.0 미만 - 2.5 초과인 자</li> </ul>
<p><b>제외기준</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>① 약물 복용             <ul style="list-style-type: none"> <li>• 약물중독자</li> <li>• 골전도 및 골밀도에 영향을 미치는 약물을 사용하는 대상(골흡수 억제약물, 골형성 촉진약물 등)</li> </ul> </li> <li>② 질병 상태             <ul style="list-style-type: none"> <li>• 고혈압, 암, 자가 면역 질환, 통풍 또는 높은 요산 및 다음과 같은 장애가 있는 대상 : 심장, 간, 신장, 폐, 정신 및 내분비 장애 (예 : 갑상선, 부갑상선 및 당뇨병 등).</li> <li>• 자궁 절제술 및 / 또는 난소 절제술 이력이 있는 자</li> </ul> </li> <li>③ 기타 일반적인 사항 (생리적, 생활습관, 알레르기 반응 등)             <ul style="list-style-type: none"> <li>• 임신부 및 수유부 또는 임신 계획이 있는 자</li> <li>• 시험물질에 대한 알레르기/부작용이 있는 자</li> <li>• 알코올 섭취 [남자 ≥ 40 g/day, 여자 ≥ 20 g/day (WHO의 1일 알코올 섭취기준에 따름)]</li> <li>• 과도한 흡연자 (≥20개비/일)</li> <li>• 시험시작 3개월 이내에 해당 기능성과 관련된 건강기능식품을 복용한 자</li> <li>• 최근 3개월 내 다른 임상시험에 참가한 자</li> <li>• 연구자의 판단에 의해 해당 연구에 부적합하다고 판단되는 자</li> </ul> </li> </ul>

## 27. 근육

<p><b>선정기준</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>만 50세 이상의 성인</li> <li>근력 저하자: 약력 남자 28 kg 여자 18 kg 미만 (2019년 제정된 아시아 근 감소증 지침 기준)</li> </ul>
<p><b>제외기준</b></p>	<p>① 약물 복용</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>약물중독자</li> <li>시험시작 4주 이내에 경구용 스테로이드제, 부신피질호르몬제를 복용한자</li> </ul> <p>② 질병 상태</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>심각한 하지 근골격계 이상이나 손상이 있는 환자(척수관 협착증과 같은 척추질환으로 수술이 필요할 정도의 보행에 제한이 있는 자)</li> <li>eGFR &lt; 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup>인 자</li> <li>ALT, AST가 정상 상한치의 3배 이상인 자</li> <li>조절되지 않는 당뇨 환자 (HbA1C &gt; 7.0 %)</li> <li>조절되지 않는 고혈압 (SBP &gt; 140 mmHg 또는 DBP &gt; 90 mmHg)</li> <li>우울증: 정신과 질환으로 신경정신과에서 약물을 복용하고 있는 자 (단 수면장애로 인해 간헐적 투약을 하는 경우, 적절하게 치료된 우울증은 등록에 적합)</li> <li>약성종양 → 5년 내에 암의 병력이 있거나 현재 치료받고 있는 자(단, 흑색종 이외의 피부종양은 제외)</li> <li>치매, 파킨슨병으로 대화나 보행이 불가능한 자(경도의 증상은 참여 가능)</li> <li>취약성 고관절 골절이 있는 환자</li> <li>첫 방문 3개월 내 심근경색증, 관상동맥 우회로 이식술, 경피적 관상동맥 중재술 (예: 혈관성형술 또는 스텐트 삽입) 또는 활동성의 불안정 협심증, 뉴욕심장협회 Class III 및 IV로 분류된 심부전, 중증의 심장 판막 질환 또는 결함 (예: 대동맥 또는 승모판 협착), 뇌졸중, 치료하고 있지 않은 심방세동이 발생한 자</li> </ul> <p>③ 기타 일반적인 사항 (생리적, 생활습관, 알레르기 반응 등)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>첫번째 방문 전 3개월 이내에 지속적으로 에어로빅이나 저항성 운동에 참가한 자</li> <li>임산부 및 수유부 또는 임신 계획이 있는 자</li> <li>시험물질에 대한 알레르기/부작용이 있는 자</li> <li>알코올 섭취 [남자 ≥ 40 g/day, 여자 ≥ 20 g/day (WHO의 1일 알코올 섭취기준에 따름)]</li> <li>과도한 흡연자 (≥20개비/일)</li> <li>시험시작 3개월 이내에 해당 기능성과 관련된 건강기능식품을 복용한 자</li> <li>최근 3개월 내 다른 임상시험에 참가한 자</li> <li>연구자의 판단에 의해 해당 연구에 부적합하다고 판단되는 자</li> </ul>



## 28. 전립선 건강

<p><b>선정기준</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 만 50세 이상 남성</li> <li>● IPSS(International Prostate Symptom Score) 점수가 8점 이상인 자</li> <li>● 혈중 PSA(Prostate Specific Antigen) 농도 &lt; 3 ng/mL 인 자</li> <li>● 최대요속(Qmax) ≤ 15 mL/s 인 자</li> <li>● 하부요로증상이 적어도 6개월 이상 지속된 자</li> </ul>
<p><b>제외기준</b></p>	<p>① 약물 복용</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 약물중독자</li> <li>• 전립선 비대 치료 목적으로 약물을 복용하고 있는 자</li> <li>• 시험물질의 기능성 평가에 영향을 줄 수 있는 약물을 복용하고 있는 자</li> <li>• 항-androgens과 LH-RH analog 약물을 복용하고 있는 자</li> </ul> <p>② 질병 상태</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 전립선 크기가 30 g 이상인 자</li> <li>• 잔뇨량이 100 mL 이상인 자</li> <li>• 전립선 수술을 포함한 비뇨생식기 관련 수술, 기타 전립선 치료를 위한 침습성 시술을 받은 자(경요도 침소작술, 전립선레이저치료 등) 전립선염증, 요로감염증, 급성요폐, 신경인성 방광증, 방광염증, 요로결석, 요도협착, 방광경부구축, 요로결핵, 전립선암 혹은 방광암 진단받은 자</li> <li>• 급성 또는 만성 심뇌혈관계, 면역계, 호흡기계, 간담도계, 신장 및 비뇨기계, 신경계, 근골격계 질환, 정신성, 감염성 및 혈액-종양성 질환 등으로 치료 중인 자</li> <li>• 조절되지 않는 고혈압 환자 (SBP &gt; 140 mmHg 또는 DBP &gt; 90 mmHg)</li> <li>• 조절되지 않는 당뇨 환자 (HbA1C &gt; 7.0 %)</li> <li>• 갑상선 질환이 있는 자</li> </ul> <p>③ 기타 일반적인 사항 (생리적, 생활습관, 알레르기 반응 등)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 시험물질에 대한 알레르기/부작용이 있는 자</li> <li>• 알코올 섭취 [남자 ≥ 40 g/day (WHO의 1일 알코올 섭취기준에 따름)]</li> <li>• 과도한 흡연자 (≥20개비/일)</li> <li>• 시험시작 3개월 이내에 해당 기능성과 관련된 건강기능식품을 복용한 자</li> <li>• 최근 3개월 내 다른 임상시험에 참가한 자</li> <li>• 연구자의 판단에 의해 해당 연구에 부적합하다고 판단되는 자</li> </ul>

## 29. 배뇨

<p><b>선정기준</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 만 19세 이상의 성인</li> <li>● 요절박과 빈뇨의 증상이 3개월 이상 지속된 경우</li> <li>● OABSS 점수에서 요절박 점수가 2점 이상이면서 OABSS가 3점 이상으로 과민성 방광 진단기준에 속하는 자</li> <li>● 배뇨횟수가 하루 평균 8회 이상인 자</li> </ul>
<p><b>제외기준</b></p>	<p>① 약물 복용</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· 강심제, 이뇨제 복용자</li> <li>· 콜린성 약물 복용자</li> </ul> <p>② 질병 상태</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· 잔뇨량이 100 mL 이상인 경우</li> <li>· 하부요로증상 약제를 복용중인 경우</li> <li>· 전립선 질환 또는 전립선 수술을 한 경우</li> <li>· 질 수술을 한 경우</li> <li>· 방광암이 있는 환자</li> <li>· 요실금으로 수술 한 환자</li> <li>· 요로감염이 있는 환자</li> <li>· 신경인성 방광이 있는 환자</li> <li>· 자궁암등 물리적 방광 압박요인 있는 경우</li> <li>· 자궁절제술, 대장암등의 골반강재 수술을 한 경우</li> <li>· 신장결석, 요로결석, 방광결석 환자</li> <li>· 조절되지 않는 고혈압 (SBP &gt; 140 mmHg 또는 DBP &gt; 90 mmHg)</li> <li>· 조절되지 않는 당뇨 환자 (HbA1C &gt; 7.0 %)</li> <li>· 갑상선 질환으로 약물을 복용하는 경우</li> <li>· 신경계 질환자(뇌졸중, 파킨슨병 등)</li> <li>· 급만성 간염/간경변 환자</li> <li>· 중증 고지혈증, 중증의 심혈관계 질환자</li> <li>· 결핵 및 기타 감염성 질환자</li> </ul>

<p><b>제외기준</b></p>	<p>③ 기타 일반적인 사항 (생리적, 생활습관, 알레르기 반응 등)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 임신부 및 수유부 또는 임신 계획이 있는 자</li> <li>• 시험물질에 대한 알레르기/부작용이 있는 자</li> <li>• 알코올 섭취 [남자 <math>\geq 40</math> g/day, 여자 <math>\geq 20</math> g/day (WHO의 1일 알코올 섭취기준에 따름)]</li> <li>• 과도한 흡연자 (<math>\geq 20</math>개비/일)</li> <li>• 시험시작 3개월 이내에 해당 기능성과 관련된 건강기능식품을 복용한 자</li> <li>• 최근 3개월 내 다른 임상시험에 참가한 자</li> <li>• 연구자의 판단에 의해 해당 연구에 부적합하다고 판단되는 자</li> </ul>
--------------------	---



## 30. 요로

<p><b>선정기준</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 만 19세 이상 성인 남녀</li> <li>● 요로감염이 지난 1년간 3번의 재발 또는 지난 6개월간 2번 재발 경험이 있는 여성</li> </ul>
<p><b>제외기준</b></p>	<p>① 약물 복용</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 항생제 복용자</li> <li>• 스테로이드 복용자</li> <li>• 평활근 이완제 복용자</li> <li>• NSAIDs 소염제 복용자</li> <li>• 국소마취제 적용자</li> <li>• Cholinergic drug 복용자</li> <li>• Muscarinic antagonist 복용자</li> </ul> <p>② 질병 상태</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 구조적으로 비정상인 비뇨생식기계를 가진 자</li> <li>• 비뇨생식계 질병 (무증상 세균뇨, 신부전, 콩팥결석, 콩팥이식, 질염, 요로결석 등)</li> <li>• 조절되지 않는 고혈압 (SBP &gt; 140 mmHg 또는 DBP &gt; 90 mmHg)</li> <li>• 조절되지 않는 당뇨 환자 (HbA1C &gt; 7.0 %)</li> <li>• 심장순환계질환자</li> <li>• 면역 관련 질환자</li> <li>• 흡수 불량을 일으킬 수 있는 장내 질환자</li> <li>• 지난 2주 안에 입원을 한 경우</li> </ul> <p>③ 기타 일반적인 사항 (생리적, 생활습관, 알레르기 반응 등)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 임신부 및 수유부 또는 임신 계획이 있는 자</li> <li>• 시험물질에 대한 알레르기/부작용이 있는 자</li> <li>• 알코올 섭취 [남자 ≥ 40 g/day, 여자 ≥ 20 g/day (WHO의 1일 알코올 섭취기준에 따름)]</li> <li>• 과도한 흡연자 (≥20개비/일)</li> <li>• 시험시작 3개월 이내에 해당 기능성과 관련된 건강기능식품을 복용한 자</li> <li>• 최근 3개월 내 다른 임상시험에 참가한 자</li> <li>• 연구자의 판단에 의해 해당 연구에 부적합하다고 판단되는 자</li> </ul>

## 31. 모발 건강

<p><b>선정기준</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 만 19~60세의 건강한 탈모 질환이 없는 성인으로 경증도 이상의 손상 모발을 나타내는 남녀*</li> <li>* 육안평가 분류법에 따른 윤기점수가 1~3점에 해당하고 모발 손상 총점이 18점 이상</li> <li>● 연구기간 동안 특별한 모발 용품을 이용한 모발 관리 및 조작을 하지 않을 대상자</li> <li>● 연구기간 동안 동일한 머리 모양을 유지할 것을 동의한 자</li> </ul>
<p><b>제외기준</b></p>	<p>① 약물 복용</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 약물중독자</li> <li>• 최근 6개월 이내 탈모치료 목적으로 약물을 복용한 자</li> <li>• 최근 1개월 이내 시험물질의 기능성 평가에 영향을 줄 수 있는 약물을 복용하고 있는 자</li> <li>• 최근 1개월 간 국소발모제, 국소스테로이드 제제, 및 양모, 욱모제를 사용하고 있는 자</li> <li>• 모발 관련 약제를 3개월 이내에 복용한 적이 있거나 현재 복용하고 있는 자</li> </ul> <p>② 질병 상태</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 조절되지 않는 고혈압 환자 (SBP &gt; 140 mmHg 또는 DBP &gt; 90 mmHg)</li> <li>• 조절되지 않는 당뇨 환자 (HbA1C &gt; 7.0 %)</li> <li>• ALT, AST가 정상 상한치의 3배 이상인 자</li> <li>• eGFR &lt; 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup>인 자</li> <li>• 과거 5년 이내 악성 종양 기왕력이 있는 자</li> <li>• 정신과적 질환이 있는 자</li> <li>• 감염성 피부 질환이 있는 자</li> <li>• 안드로겐 탈모증, 원형 탈모증, 휴지기 탈모증, 반흔성 탈모증 등의 다른 탈모 질환이 있는 자</li> </ul> <p>③ 기타 일반적인 사항 (생리적, 생활습관, 알레르기 반응 등)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 임신부 및 수유부 또는 임신 계획이 있는 자</li> <li>• 시험물질에 대한 알레르기/부작용이 있는 자</li> <li>• 알코올 섭취 [남자 ≥ 40 g/day, 여자 ≥ 20 g/day (WHO의 1일 알코올 섭취기준에 따름)]</li> <li>• 과도한 흡연자 (≥20개비/일)</li> <li>• 시험시작 3개월 이내에 해당 기능성과 관련된 건강기능식품을 복용한 자</li> <li>• 최근 3개월 내 다른 임상시험에 참가한 자</li> <li>• 연구자의 판단에 의해 해당 연구에 부적합하다고 판단되는 자</li> </ul>



## 32. 어린이 키성장

<p><b>선정기준</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 한국인 연령별 신장 백분위수 성장곡선 중 동일 성별·연령대에서 신장이 3백분위수 이상에 해당되는 어린이</li> <li>● 2차 성징 단계에 해당되지 않는 자</li> </ul> <p>*시험대상자(어린이)의 법정대리인(부모 등)이 자의로 참여를 결정하고 서면 동의한 자 ** 상기 조건이 모두 만족되어야 함</p>
<p><b>제외기준</b></p>	<p>① 성장 및 영양상태</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 한국인 연령별 신장 백분위수 성장곡선 중 동일 성별·연령대에서 신장이 3백분위수 미만 또는 신장 표준치 -2SD 이하에 해당하는 자</li> <li>• 최근 1년 이내 급격한 체중변화를 나타낸 자</li> <li>• 심각한 빈혈이 있는 경우 <ul style="list-style-type: none"> <li>* 6개월~6세 Hb&lt;11 g/dL 미만, 6~14세 Hb&lt;12 g/dL 미만</li> </ul> </li> <li>• 심각한 영양실조가 있는 경우</li> <li>• 연령별 신장의 표준점수(HAZ)와 연령별 체중의 표준점수(WAZ)에서 (-3</li> <li>• 조산아(임신 주수 37주 미만), 저출생체중아(출생 시 체중 2.5kg 이하) <ul style="list-style-type: none"> <li>* 출생 후 정상 성장발달을 나타낸 경우에는 대상자로 포함 가능</li> </ul> </li> </ul> <p>② 약물 복용</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 3개월 이내 키 성장 관련 의약품 및 식품 섭취자</li> <li>• 성장호르몬 요법 중인 자</li> <li>• ADHD 약물 복용자(methylphenidate 등은 약물부작용으로 성장지연 가능성 있음)</li> </ul> <p>③ 질병 상태</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 내분비 질환이 있는 자(성장호르몬 결핍증(&lt;5.0 ng/mL), 갑상선기능저하증, 구루병, 뇌하수체 종양 등)</li> <li>• 염색체 이상 (생식선 이형성 등), 유전자 이상, 기타증후군에 해당되는 질환자</li> <li>• 감염, 종양 등으로 치료 중인 자</li> <li>• 제1형 당뇨병에 해당되는 자</li> <li>• 신장질환, 간질환, 호흡기 질환 등 만성질환으로 치료 중인 자</li> <li>• 임상시험 담당자가 임상평가에 지장을 초래할 수 있다고 판단되는 질환을 가지고 있는 자</li> </ul> <p>④ 기타 일반적인 사항 (생리적, 생활습관, 알레르기 반응 등)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 시험물질에 대한 알레르기/부작용이 있는 자</li> <li>• 최근 3개월 내 다른 임상시험에 참가한 자</li> <li>• 연구자의 판단에 의해 해당 연구에 부적합하다고 판단되는 자</li> </ul>

## ② 선정 및 제외 기준의 변경

인체적용시험계획서에서 정의된 선정 및 제외기준은 인체적용시험 대상자 모집기간 동안 구체적으로 표현되고 일정하게 유지되어야 하지만 부득이하게 변경을 하는 경우(예를 들어 모니터요원에 의해 인체적용시험 대상자를 등록하여 선정하는 과정에서 반복적으로 발생하는 위반사항이 발견되거나 지나치게 엄격한 기준에 의해 인체적용시험 대상자 등록율이 매우 낮을 경우)에는 변경되기도 한다. 이러한 경우 IRB 변경심사 및 변경이력 등이 기록된 변경기록서를 제출하여야 한다. 이 때 인체적용시험대상자 선정 및 제외기준의 변경은 눈가림법을 유지하면서 진행되어야 한다. 변경된 인체적용시험 계획서의 경우, 통계적 결과에 영향을 줄 수 있는 요소(예: 계획된 분석의 변경, 변경된 선정기준에 따른 층화분석)등을 고려하여 통계분석 계획 변경 등이 포함될 수 있다.

## ③ 시험대상자 설명문 및 동의 절차의 적절성, 취약한 시험대상자 포함 시 이에 대한 적절한 보완책 마련

연구에 참여하는 시험대상자들은 모두 자발적인 동의를 얻어야 한다. 시험결과 보고서나 논문에는 이에 관련된 내용이 정확히 기입되어 있어야 하며, 반드시 IRB 승인을 획득하여야 한다. 일부 시험 대상자들은 “윤리적으로 부적절한 방식으로 활용될 위험이 상당히 높을” 수 있다.

이는 자발적 사전 동의 과정에서의 어려움 또는 부작용에 대한 취약성에 기인하는 것으로, 인지 및 소통에 장애가 있는 연구대상자나, 주도권이 없는 시험대상자(예: 수감자나 요양기관 거주자), 사회·경제적 약자 등이 이에 해당할 수 있다. 취약성이 상당히 높은 경우에는 연구 참여 자체에 제한을 두거나(예: 독립적인 판단이 어려운 노인의 경우 참여하지 못하도록 함), 참여를 허용하더라도 상당히 까다로운 기준을 적용하거나(예: 소아에 관한 연구는 부모의 동의 뿐 아니라 아동에게 직접적인 혜택이 기대되는 경우 등만 허용), 자발적인 동의가 충분히 가능할 것으로 예측되는 경우라 하더라도 자발적인 동의 절차 및 참여 시 보호대책을 마련하여 연구계획서에 제시하여야 한다.

## ④ 대상자 모집

대상자의 모집 방법(병원 내 공지, 지하철 광고, 전화를 통한 연구 대상자 모집 등)은 취약한 집단을 배제하고 최대한 공정하게 모집하여야 한다. 신뢰성 높은 인체적용시험 설계인지를 판단하기 위해서는 연구대상자의 모집 방법이 결과보고서나 논문에서 충분히 설명되어야 한다. 가장 중요한 사항은 IRB의 임상시험과 동의서에 대한 승인은 시험 대상자 등록 전에 받아야 한다는 것이다.

대상자 모집 공고문에는 일반적으로 인체적용시험 내용 및 목적, 인체적용시험 방법, 자격요건(참여대상), 예측가능한 부작용, 모집기간 및 인원, 참여시 제공되는 사항, 지원방법 및 문의사항 등을 기재한다. 대상자 모집 공고문 작성시에는 대상자를 현혹하는 문구(예: 연구에 사용되는 시험제품에 대하여 “새로운, 안전한, 치료”라는 용어로 설명, 연구 참여에 따른 잠재적인 이득 진술 등)나 대상자를 유인하는 혜택에 대한 강조 문구(예: 사례금 액수 명시, 대상자의 이득이나 혜택에 대한 부적절한 약속 등)등은 피해야 한다.

## 인체적용시험 대상자 모집 공고문 작성 예시

### 인체적용시험 대상자 모집

OO병원에서는 다음과 같이 인체적용시험 연구에 참여할 지원자를 모집합니다.

- 인체적용시험 내용 및 목적

본 연구는 비만 성인에서 OO식품의 체지방 감소에 대한 변화를 평가하기 위한 인체적용시험입니다.

- 인체적용시험 방법

- 시험군(OO식품) 또는 대조군(시험식품과 모양, 크기, 색깔 및 냄새가 동일하지만 활성 성분이 없는 대조식품 섭취군)에 1:1로 무작위배정합니다.
- 참여기간 : 약 12주 (선별검사를 포함하여 총 O회 방문, 방문시 1-2시간 소요)
- 방문 시 혈액검사, 활력징후, 신체검사, 진단검사의학검사, △△△△, □□ 등을 실시하게 됩니다.

- 참여대상

- 만 19세 이상 65세 미만의 성인 남녀
- 체질량지수(body mass index, BMI)가 18.5~29.9 kg/m<sup>2</sup>에 속하는 자
- 본 인체적용시험에 성실히 참여할 의사가 있는 자

- 예측 가능한 부작용

본 인체적용시험용 제품을 섭취하였을 때 발생하는 특징적인 부작용은 없는 것으로 보고되고 있습니다. 단 인체적용시험용제품을 구성하고 있는 원료에 대해 알레르기가 있는 경우 피부증상, 위장증상, 호흡기증상 등의 부작용과 이외의 예측하지 못한 이상반응이 나타날 수 있습니다.

- 모집기간 및 인원 : 2023년 O월부터 100명 모집

- 참여시 제공되는 사항

- 본 인체적용시험 진행에 필요한 검사 제공 및 소정의 사례비 지급

- 지원방법 및 문의사항

- 시험책임자 : OO병원 담당자 OOO
- 실시기관 : OO병원 (서울 OO구 OO로)
- 전화 : 02-0000-0000
- 문의시간 : 오전 00:00~오후 00:00

- 의뢰사

- (주) OOOO (서울시 OO구 OO로)

## 4-2. 시험대상자수

### 1 시험대상자수 산출방법

인체적용시험에서 연구에 참여하는 대상자 수는 예산과 시간 측면에서 제한되어 있다. 대상자 수가 적으면 시간 비용을 절감할 수 있지만 시험군에서 가능성이 관찰되었다 하더라도 통계적으로 검정력이 부족한 경우 이를 증명하지 못할 수 있다. 반대로 대상자 수가 많으면 통계적 검정력은 커지겠지만 불필요한 시간과 예산이 증가하고 추적손실이나 순응도 문제 등 시험대상자의 관리 문제가 발생할 수도 있다. 또한 과도한 시험대상자를 선정하여 윤리적인 문제를 야기할 수도 있다. 이처럼 시험대상자를 정확하고 타당하게 선정하는 것은 인체적용시험을 계획하는 데 있어 매우 중요한 단계이다.

인체적용시험의 시험대상자 수 설정을 위해서는 연구디자인, 주요 기능성 평가변수의 형태, 시험집단의 수, 연구기간, 시험군과 대조군의 할당비, 귀무가설, 대립가설, 유의수준, 검정력(power), 중도탈락률, 기대하는 효과의 크기 등을 고려하여야 하며 그에 대한 근거자료들과 참고문헌들이 자세히 제시되어야 한다. 대상자수를 결정하기 위해서는 탐색적 연구 등의 pilot 연구를 통해 통계적으로 유의한 지표와 기능성의 변화값을 도출하고 이를 근거로 연구 대상자 수를 설정할 수 있다. 만일 이러한 사전연구가 어려운 상황이라면 연구하고자 하는 원료와 가장 유사한 원료의 동일한 기능성 자료를 사용하여 대상자수 산출을 위한 가설을 설정할 수 있다.

표본의 크기에 대한 계산식은 인체적용시험의 종류와 확인하고자 하는 기능성 마커에 대한 통계적 검정 방법에 따라 달라진다. 의약품에서의 임상시험 종류로는 차이검정, 비열등성, 동등성, 우월성 검정 등이 있으나 건강기능식품은 대부분이 대조군 대비 인체적용시험을 수행하고 있으므로 차이검정 또는 우월성 검정이 거의 대부분이라 할 수 있다. 반면 통계적 검정 방법으로는 2군간의 비교인 t-test, 여러 군을 비교하는 ANOVA, 공변량을 보정하는 ANCOVA, 이 외에도 시험 목적에 따라 다양한 통계방법을 적용할 수 있다. 이와 같이 다양한 종류의 인체적용시험과 통계적 검정 방법에 따라 결정된 표본크기의 계산식은 검정력, 유의수준, 그리고 효과 크기의 추정치에 대한 식으로 검정력이 커질수록, 유의수준이 작아질수록 표본크기는 커진다. 효과 크기에 대한 추정치는 대부분 선행 연구로부터 얻어지며 효과 크기가 클수록 표본크기는 줄어든다. 귀무가설은 검정의 대상이 되는 가설로 기존의 주장을 반영하게 된다.

이에 반하여 대립가설은 연구목적에 해당하는 것으로 인체적용시험을 통하여 주장하고자 하는 내용을 반영하게 된다. 건강기능식품의 인체적용시험에서 귀무가설과 대립가설을 어떻게 세우느냐에 따라 다른 형태의 검정이 되며 시험대상자수를 산출하는 공식이 달라진다. 일반적으로 가설검정 시 가능한 상황은 다음의 4가지 상황이다.

표본을 이용한 가설 검정 결과	모집단의 진실	
	$H_0$ 가 참	$H_0$ 가 거짓( $H_1$ 가 참)
$H_0$ 를 채택	옳은 판단	제 2종 오류( $\beta$ )
$H_0$ 를 기각	제 1종 오류( $\alpha$ )	옳은 판단

이 4가지의 상황 중 가장 문제가 되는 오류는  $H_0$ 가 참일 때  $H_0$ 를 기각하게 되는 경우이다. 이 때의 오류를 제1종 오류로 정의한다. 또 한 가지의 오류는  $H_0$ 가 거짓임에도 불구하고  $H_0$ 를 기각하지 못하는 경우이다. 이를 제2종 오류라고 한다. 이는 우리가 밝히고 싶은 새로운 가설인  $H_1$ 을 밝히지 못하게 하는 오류로 이에 반대되는 상황, 즉  $H_0$ 가 거짓일 때  $H_0$ 를 기각하는 것을 가설검정의 검정력(power)으로 정의한다. 이는 잘못된 귀무가설을 기각하는 능력으로 올바른 가설검정을 할 수 있는 것을 의미한다. 시험대상자수 산정을 위해서는 제1종 오류를 미리 정해놓은 오류의 한계보다 커지지 않도록 결정한다. 이때의 오류의 최대 허용 한계를 유의수준이라고 한다. 가설 검정력 또한 일정 수준 이상이 되도록 한다. 대체로 제1종 오류는 5% 이하가 되도록, 그리고 검정력은 80% 이상이 되도록 설정한다.

가능성 평가 변수는 인체적용시험에서 건강기능식품의 기능성으로 인한 시험군과 대조군의 차이를 보는데 쓰이는 변수로 크게 연속형 변수와 범주형 변수로 나눌 수 있다.

1. 연속형 변수는 혈압, 혈당량, 체중 등의 실수값을 갖는 변수를 말하며 범주형 변수는 생사여부, 질병발생여부, 흡연여부 등 몇 가지 범주 중 하나의 값을 갖는 변수를 말한다.
2. 기능성 평가변수의 형태에 따라 시험대상자수를 산정하는 공식과 인체적용시험이 끝난 후 통계분석 방법이 달라지게 된다. 그러므로 인체적용시험을 계획하는 연구자는 기능성 평가변수가 연속형 변수인지 범주형 변수인지를 확인하여 그에 따른 시험대상자 산정 공식을 이용하여야 한다.

몇 개의 시험군을 대조군과 비교할 것인지도 또한 시험대상자수 산정에서 고려해야 할 사항이다. 이는 연구설계에서의 귀무 대립가설과도 관계가 있으며 이를 검정하기 위한 검정통계량과도 관계가 있다. 인체적용시험의 경우 대부분 한 개의 시험군을 사용하게 되나 때로는 섭취량을 달리하여 여러 개의 시험군과 비교하기도 한다. 일반적으로 식품원료를 원재료로 하는 기능성 원료의 경우, 의약품과 달리 한 개의 화합물과 한 개의 작용점간의 상호작용에 의해 기능성이 나타나는 것이 아니라 수많은 화합물이 다양한 종류의 작용점(target)과 상호작용하여 기능성이 발현되므로 여러 바이오마커들의 변화를 총체적으로 해석하는 것이 바람직하다.

따라서 시험대상자 수 산정 시, 주요 평가변수를 근간으로 할 수도 있으나 관심도가 높은 여러 바이오마커를 근간으로 대상자수를 산출하여, 이들 마커로 산출된 수를 모두 만족할 수 있는 것을 선택하기도 한다. 이 경우 다중성(multiplicity)을 고려하여 대상자수를 산출하여야 하며, 인체적용시험 계획서에 다중검정 절차를 기술할 필요가 있다.

다음의 대상자수 산출식은 건강기능식품 인체적용시험에서 많이 사용하는 차이검증의 예를 제시하였다. (단, 연구 대상자수 산출은 파일럿 연구에서는 요구되지 않는 경우도 있다.)

## 2 대상자수 산정식

### 1. 평행 설계

#### 1] 기능성변수가 연속형 변수이며 두 군간 비교인 경우

##### ① 차이검정 (Inequality test)

$\mu_t$ 를 시험군에서의 주요 기능성 평가변수의 평균값,  $\mu_c$ 를 대조군에서의 1차 기능성 평가변수의 평균값이라 할 때 차이검정은 시험군과 대조군에서 건강기능식품의 기능성이 유의적 차이가 있는지를 보기 위한 검정으로 이 때의 대조군의 대상자수인  $n_c$ 와 시험군의 대상자수인  $n_t$ 의 산출 공식은 다음과 같다.

$$n_c = kn_t, \quad n_t = \frac{(z_{\alpha/2} + z_{\beta})^2 \sigma^2 (1 + 1/k)}{(\mu_t - \mu_c)^2}$$

여기서  $k$ 는 시험군/대조군의 할당비로 대부분 1을 설정하게 된다.  $\alpha$ 는 유의수준으로 제 1종 오류를  $\alpha$  이하로 유지시키는 대상자수를 산출하게 된다. 대부분의 경우  $\alpha = 0.05$ 로 설정을 한다.  $\beta$ 는 검정력을 나타내는 것으로 제 2종 오류를  $1 - \beta$ 이하로 유지하게 된다. 제 2종 오류는 제 1종 오류에 비하여 심각한 오류가 아니므로 대부분의 경우  $\beta = 0.8$ 로 설정한다.

이 공식을 이용할 때의 가정은 두 군, 시험군과 대조군에서 1차 기능성 평가변수의 분산이 같다는 것이다. 이를  $\sigma^2$ 으로 나타내며 이 값을 알고 있어야 대상자수를 산출할 수 있게 된다. 또한 시험군에서의 1차 기능성 평가변수의 평균값인  $\mu_t$ 와 대조군에서의 1차 기능성 평가변수의 평균값인  $\mu_c$  값도 알고 있어야 한다.  $\mu_t$ 과  $\mu_c$ 는 대부분의 경우 선행연구논문의 결과로부터 얻어진다. 그러나  $\sigma^2$ 값은 알 수 없으며 선행연구결과 발표논문으로부터 얻은  $s^2$ 으로 대체하게 된다.

## 두 군간 평행 설계 : 사례 1

본 연구의 일차적인 목적은 시험식품의 식후 혈당 감소효과가 대조식품에 비하여 우월함을 증명하고자 하는 것이다.

대상자수 산정을 위하여 정상인을 대상으로 기능성원료의 단회 섭취 후 식후혈당을 평가한 기존의 pilot study 결과를 이용하였다. 해당 연구에서는 식후 0분 대비 식후 30분째 혈당의 증가량에 대한 평균±표준편차(mg/dl)가 대조군의 경우 64.00±41.24(n=10), 시험군의 경우 37.40±10.96(n=10)의 결과를 보여 유의적인 차이를 보였다(p<0.05).

본 연구의 유효한 대상자수를 산정하기 위하여 다음을 가정한다.

- 1) 두 군간의 평행설계
- 2) 유의수준(level of significance), 5%
- 3) 제2종 오류( $\beta$ )는 0.2로 하여 검정력(power of the test)은 80%를 유지
- 4) 시험군과 대조군의 시험예수의 비율은 1
- 5) 시험식품 섭취 후 시험군과 대조군의 기능성 평가 변수를 비교

### 1) 차이검정의 경우

$$n_t = \frac{(z_{\alpha/2} + z_{\beta})^2 \sigma^2 (1 + 1/k)}{(\mu_t - \mu_c)^2} = \frac{(1.96 + 0.84)^2 \left( \frac{9 \cdot 41.24^2 + 9 \cdot 10.96^2}{18} \right) (1 + 1)}{(64.0 - 37.4)^2} = 20.18 \text{로 대상자수는}$$

군 당 21명이며 탈락율 20%를 고려하여 군 당 등록할 대상자수는 약 27명이며, 총 대상자수는 54명이다.

## 2] 기능성변수가 이항 변수이며 두 군간 비교인 경우

### ① 차이검정 (Inequality test)

$p_t$ 를 시험군의 1차 기능성 평가변수인 이항변수로부터 계산된 비율,  $p_c$ 를 대조군에서의 2차 기능성 평가변수에 대한 비율이라 할 때 차이검정에 대한 귀무가설  $H_0$ 과 대립가설  $H_1$ 은 다음과 같다.

$$H_0 : p_t = p_c \text{ vs. } H_1 : p_t \neq p_c$$

이는 건강기능식품의 효과가 비율로 나타날 때 시험군과 대조군에서 이들 간에 차이가 있는지를 보기 위한 검정으로 이때의 대조군의 대상자수인  $n_c$ 와 시험군의 대상자수인  $n_t$ 를 산출 공식은 다음과 같다.

$$n_c = kn_t, \quad n_t = \frac{(z_{\alpha/2} + z_{\beta})^2}{(p_t - p_c)^2} \left[ \frac{p_c(1 - p_c)}{k} + p_t(1 - p_t) \right]$$

## 두 군간 평행 설계 : 사례 2

시험식품 A는 000의 역할을 한다고 알려진 식품으로 기존 000의 효과와 비교하고자 한다.

대조군인 기존 000의 평균 효과는 70%로 알려져 있다.

본 연구의 유효한 대상자수를 산정하기 위하여 다음을 가정한다.

- 1) 두 군간의 평행설계
- 2) 유의수준(level of significance), 5%
- 3) 제 2종 오류( $\beta$ )는 0.2로 하여 검정력(power of the test)은 80%를 유지
- 4) 두 집단의 효과가 15% 차이가 나면 (임상적으로) 의미가 있음
- 5) 시험군과 대조군의 시험예수의 비율은 1

### 1) 차이검정의 경우

$$n_t = \frac{(1.96 + 0.84)^2}{(0.15)^2} \left[ \frac{0.7 * 0.3}{1} + 0.85 * 0.15 \right] = 117.6 \text{ 로 대상자수는 군 당 118명이며 탈락율 20\%를 고려하여}$$

군 당 등록할 대상자수는 약 148명이며, 총 대상자수는 296명이다.

## 2. 교차 설계

### 1] 기능성 변수가 연속형 변수이며 두 군간 비교인 경우

교차설계는 한 대상자에 대하여 시험군(T)과 대조군(C)을 시간차이를 두고 모두 적용하는 것으로 적용순서를 무작위로 적용한다. 즉, 시험군의 식품을 먼저 섭취하고 washout period를 거친 후 대조군을 섭취하는 경우와 대조군을 먼저 섭취하고 washout period 후 시험군을 섭취하는 경우, 혹은 이 과정을 여러번 반복하는 형태의 설계를 교차설계라고 한다. 교차설계에서는 한 대상자에 대하여 시험군과 대조군을 모두 적용하게 되므로 대상자 수 산정 및 분석에 있어서 이를 고려하여야 한다.

$\mu_t$ 를 시험군에서의 1차 기능성 변수의 평균값,  $\mu_c$ 를 대조군에서의 1차 기능성 변수의 평균값이라고 할 때  $\epsilon = \mu_t - \mu_c$ 는 두 군간 차이를 나타내게 된다. 귀무가설이 사실이라는 가정하에 이에 대한 추정치는  $\hat{\epsilon} = \hat{\mu}_t - \hat{\mu}_c$ 로 이는 근사적으로 평균이 0이고 분산이  $\sigma_m^2$ 인 정규분포를 따른다. 여기서  $\sigma_m^2$ 에는 한 대상자 내에서 시험군과 대조군의 차이를 나타내는 변동이 포함되게 된다.

#### ① 차이검정 (Inequality test)

시험군과 대조군에서 건강기능식품의 효과가 차이가 있는지를 알아보기 위한 검정으로 한 대상자에 대하여 두 군을 모두 적용하므로 이를 고려한 대상자 산출 공식은 다음과 같다.

$$n = \frac{(z_{\alpha/2} + z_{\beta})^2 \sigma_m^2}{2(\mu_t - \mu_c)^2}$$

대상자수가 작은 경우는 t 분포를 이용한 다음의 공식을 이용하는 것이 좋다.

$$T_{2n-2} \left( t_{\alpha/2, 2n-2} \left| \frac{\sqrt{2n} |\mu_t - \mu_c|}{\sigma_m} \right| \right) = \beta$$

## 두 군간 교차 설계 : 사례 3

본 연구의 목적은 시험식품의 식후 혈당 감소효과가 대조식품에 비하여 우월함을 증명하고자 하는 것이다. 선행연구에서 혈당감소율의 평균차이는 -12%, 표준편차를 20%(0.2)로 추정하였다.

본 연구의 유효한 대상자수를 산정하기 위하여 다음을 가정한다.

- 1) 두 군간의 교차설계
- 2) 유의수준(level of significance), 5%
- 3) 제2종 오류( $\beta$ )는 0.2로 하여 검정력(power of the test)은 80%를 유지
- 4) 시험군과 대조군의 시험예수의 비율은 1

### 1) 차이검정의 경우

$$n = \frac{(1.96 + 0.84)^2 0.2^2}{2(0.12)^2} = 10.89 \text{ 로 대상자수는 군 당 11명이며 탈락율 20\%를 고려하여 군 당 등록할}$$

대상자수는 약 14명이며, 총 대상자수는 28명이다.

## 2] 기능성 변수가 이항 변수이며 두 군간 비교인 경우

### ① 차이검정 (Inequality test)

시험군과 대조군에서 건강기능식품의 효과가 차이가 있는지를 알아보기 위한 검정으로 한 대상자에 대하여 두 군을 모두 적용하므로 이를 고려한 대상자 산출 공식은 다음과 같다.

$$n = \frac{(z_{\alpha/2} + z_{\beta})^2 \sigma_d^2}{2(p_t - p_c)^2}$$

### 3. 세 군 이상의 비교인 경우

세 군 이상의 집단 간 평균 차이를 알아보기 위한 인체적용시험에서 대상자수를 산정하는 방법은 검정방법에 따라 두가지로 분류할 수 있다.

#### ① 분산분석법을 이용하는 방법

분산분석법의 귀무가설은 “모든 군들이 같은 평균을 갖는다”는 것이고 대립가설은 “여러 군들 중 적어도 하나는 다른 평균을 갖는다”는 것이다. 이 가설을 위한 대상자수를 산정하는 공식은 다음과 같다.

$$n = \frac{\lambda}{\Delta}$$

여기서  $n$ 는 한 군에서의 대상자수를 나타내는 것으로  $\Delta = \frac{1}{\sigma^2} \sum_{i=1}^k (\mu_i - \bar{\mu})^2$ 는 그룹간 차이를 나타내는 변동을 총 분산으로 나눈 값이며  $\lambda$ 는  $\chi_{k-1}^2(\chi_{k-1}^2, 1|\lambda) = \beta$ 를 만족하는 값이다.  $\chi_{k-1}^2(1|\lambda)$ 는 자유도가  $k-1$ 인 non-central chi-square distribution의 누적확률분포함수를 나타낸다.

#### ② 쌍별 비교를 이용하는 방법

$k$ 개의 군 중  $i$ 개의 쌍별비교를 할 때 이 중  $i$ 와  $j$  쌍의 군간비교를 위한 대상자수 산출 공식은 다음과 같다.

$$n_{ij} = \frac{2(z_{\alpha/2\tau} + z_{\beta})^2 \sigma^2}{(\epsilon_{ij})^2}$$

### 3 대상자수 설정 시 고려사항

인체적용시험의 대상자수 설정을 위해서는 아래의 사항들을 고려하여야 하며 그에 대한 근거자료들과 참고문헌들이 자세히 제시되어야 한다.

- 연구설계의 형태, 주요 기능성 평가변수의 형태, 시험집단의 수, 연구기간, 시험군과 대조군의 할당비, 귀무가설, 대립가설, 유의수준, 검정력, 중도탈락률 등

#### ○ 연구설계의 형태

건강기능식품의 인체적용시험에서 시험군과 대조군의 기능성을 비교하기 위하여 고려할 수 있는 연구설계의 형태는 크게 평행설계와 교차설계로 나눌 수 있다. 평행설계는 대조식품을 섭취하는 집단과 시험식품을 섭취하는 집단이 분리되어있는 설계로 한 집단이 한 가지 식품만 섭취하는 방법이다. 이에 반하여 교차설계는 한 가지 식품을 섭취한 후 휴지기를 거친 후 다른 식품을 섭취하는 설계로 한 집단이 모든 군의 식품을 섭취하는 형태의 방법이다.

#### ○ 연구대상자수 산출에 사용되는 기능성 평가변수의 형태

연속형(혈압, 혈당량 등 실수값을 갖는 변수)이나 범주형(발생여부 등)이냐에 따라 시험대상자 수를 산출하는 공식이 달라지므로 기능성 평가변수의 특성에 부합되는 산정공식을 이용해야 한다.

#### ○ 시험집단의 수

몇 개의 시험군을 대조군과 비교할 것인지도 또한 대상자수 산정에서 고려해야할 사항이다. 이는 연구설계에서의 귀무 대립가설과도 관계가 있으며 이를 검정하기 위한 검정통계량과도 관계가 있다. 인체적용시험의 경우 대부분 한 개의 시험군을 사용하게 되나 때로는 섭취량을 달리하여 여러개의 시험군과 비교를 하기도 한다. 이 경우 다중성(multiplicity)을 고려하여 대상자수를 산출하여야 한다.

#### ○ 시험군 대조군의 할당비

시험군과 대조군에 대상자를 어떻게 할당할 것인지를 말하며 대부분 1:1 할당으로 시험군과 대조군의 수를 동일하게 한다.

#### ○ 귀무가설/대립가설

귀무가설은 검정의 대상이 되는 가설로 기존의 주장을 반영하게 된다. 이에 반하여 대립가설은 연구목적에 해당하는 것으로 인체적용시험을 통하여 주장하고자 하는 내용을 반영하게 된다. 건강기능식품의 인체적용시험에서 귀무가설과 대립가설을 어떻게 세우느냐에 따라 다른 형태의 검정이 된다. 그리고 각 검정에 대하여 대상자수를 산출하는 공식이 달라지게 된다.

#### ○ 오류의 크기 - 유의수준/검정력

가설검정 시 가능한 상황은 다음의 4가지 상황이다.

표본을 이용한 가설 검정 결과	모집단의 진실	
	$H_0$ 가 참	$H_0$ 가 거짓( $H_1$ 가 참)
$H_0$ 를 채택	옳은 판단	제 2종 오류( $\beta$ )
$H_0$ 를 기각	제 1종 오류( $\alpha$ )	옳은 판단

이 4가지의 상황 중 가장 문제가 되는 오류는  $H_0$ 가 참일 때  $H_0$ 를 기각하게 되는 경우이다. 이 때의 오류를 제 1종 오류로 정의한다. 또 한 가지의 오류는  $H_0$ 가 거짓임에도 불구하고  $H_0$ 를 기각하지 못하는 경우이다. 이를 제 2종 오류라고 한다. 이는 우리가 밝히고 싶은 새로운 가설인  $H_1$ 을 밝히지 못하게 하는 오류로 이에 반대되는 상황, 즉  $H_0$ 가 거짓일 때  $H_0$ 를 기각하는 것을 가설검정의 검정력(power)으로 정의한다. 이는 잘못된 귀무가설을 기각하는 능력으로 올바른 가설검정을 할 수 있는 것을 의미한다.

대상자수 산정을 위해서는 제 1종 오류를 미리 정해놓은 오류의 한계보다 커지지 않도록 결정한다. 이때 오류의 최대 허용 한계를 유의수준이라고 한다. 가설 검정력 또한 일정 수준 이상이 되도록 한다. 대체로 제 1종 오류는 5%이하가 되도록, 그리고 검정력은 80%이상 되도록 설정한다.

#### ● 중도탈락률

인체적용시험을 진행하다 보면 중도 탈락자가 발생하게 된다. 특히 인체적용시험기간이 길어질수록 탈락자가 많아지게 된다. 이는 인체적용시험 결과분석에서 검정력을 낮추는 결과를 가져오게 되므로 미리 중도탈락율을 예상하여 이를 반영한 대상자수를 인체적용시험에 참여시켜야 한다. 추후, 중도탈락된 대상자의 수와 사유는 관련 문서, 인체적용시험 결과보고서 및 논문에 구체적으로 기재되어야 한다.

### 4-3. 기초 특성 조사

건강기능식품의 인체적용시험의 경우, 일상적인 생활을 유지하고 있는 사람을 대상으로 하기 때문에 시험식품 섭취 유무 외 다른 요인들이 결과에 영향을 미칠 수 있다. 따라서 신중한 시험 설계를 통해 다른 요인에 대한 편향(bias)을 최소화해야 한다.

우선 편향 여부를 평가하고 통계 시 고려할 수 있도록 시험에 참여하는 시험대상자들의 기본적인 생활습관, 식습관(기초 식이 등) 등에 대한 정보가 조사되어야 할 것이다.

예를 들면, 기능성 평가지표에 영향을 줄 수 있는 변수로는 시험대상자들의 성별, 연령, 식이섭취량, 활동량, 음주력, 흡연력, 약물복용력, 질환력 등이 있고, 여성의 경우 폐경 여부 등이 있다. 특히 건강기능식품 인체적용시험에서 가장 주의 깊게 조사해야 할 항목은 기초 식이일 것이다.

시험대상자들의 평소 식이섭취 습관을 정확히 조사하기 위해서는 섭취하는 식품과 섭취량을 혈중에 반영할 수 있는 대사체 등의 마커를 발굴하여 확인하는 방법 등의 최신 기술을 사용하는 것이 가장 정확할 것이다. 많은 전문가 집단에서 혈액이나 소변에서 성분을 확인하는 등의 다양한 식이 평가 방법과 섭취량 조사방법을 개발하고 있다. 하지만 이들 지표의 안정성, 식품섭취량과의 연관성(correlation) 등이 아직 검증되지 않고 있으므로 주의를 기울여야 할 것이다. 식이 섭취 평가에 사용할 수 있는 검증된 지표가 없다면, 섭취하는 개별 식품의 양과 구성성분으로 섭취량을 추정하여야 한다.

흡연의 경우에는 담배에 노출된 누적 기간을 확인하는데, 표준적으로 current/ex/non-smoker 여부를 확인하고, 흡연한 적이 있는 ever-smoker라면 하루에 얼마나, 어느 정도 기간을 흡연하였는지를 물어서 pack year를 파악할 수 있다.

음주의 경우에는 주 몇 회, 어떤 종류의 술을 몇 잔 마시는지를 물어봄으로써 1회 음주량 및 주간 음주누적량을 연속변수로 확인하고, 이에 따라 문제음주자, 적정음주자, 비음주자 정도로 구분할 수 있다.

신체활동량을 측정하기 위해서는 국제신체활동량설문지(IPAQ), G-PAQ(Global Physical Activity Surveillance) 등과 같은 설문도구가 표준적으로 사용된다. 연속변수로 주간 활동량을 METs(Metabolic Equivalent)로 확인할 수도 있다.

약물 복용 여부와 별개로 특정질환(예를 들면 고혈압, 당뇨, 비만, 고지혈증 등)의 노출 여부(병원력)를 조사할 필요가 있다. 특정질환을 앓고 있는 대상자(약물 복용자)는 일반적으로 시험대상자에서 제외기준에 따라 제외되긴 하지만, 특정 질환자가 반드시 약물을 복용한다고 볼 수 없기 때문에 약물 복용 여부 외에 특정 질환 노출 여부(병원력)도 면밀히 조사해야 한다.

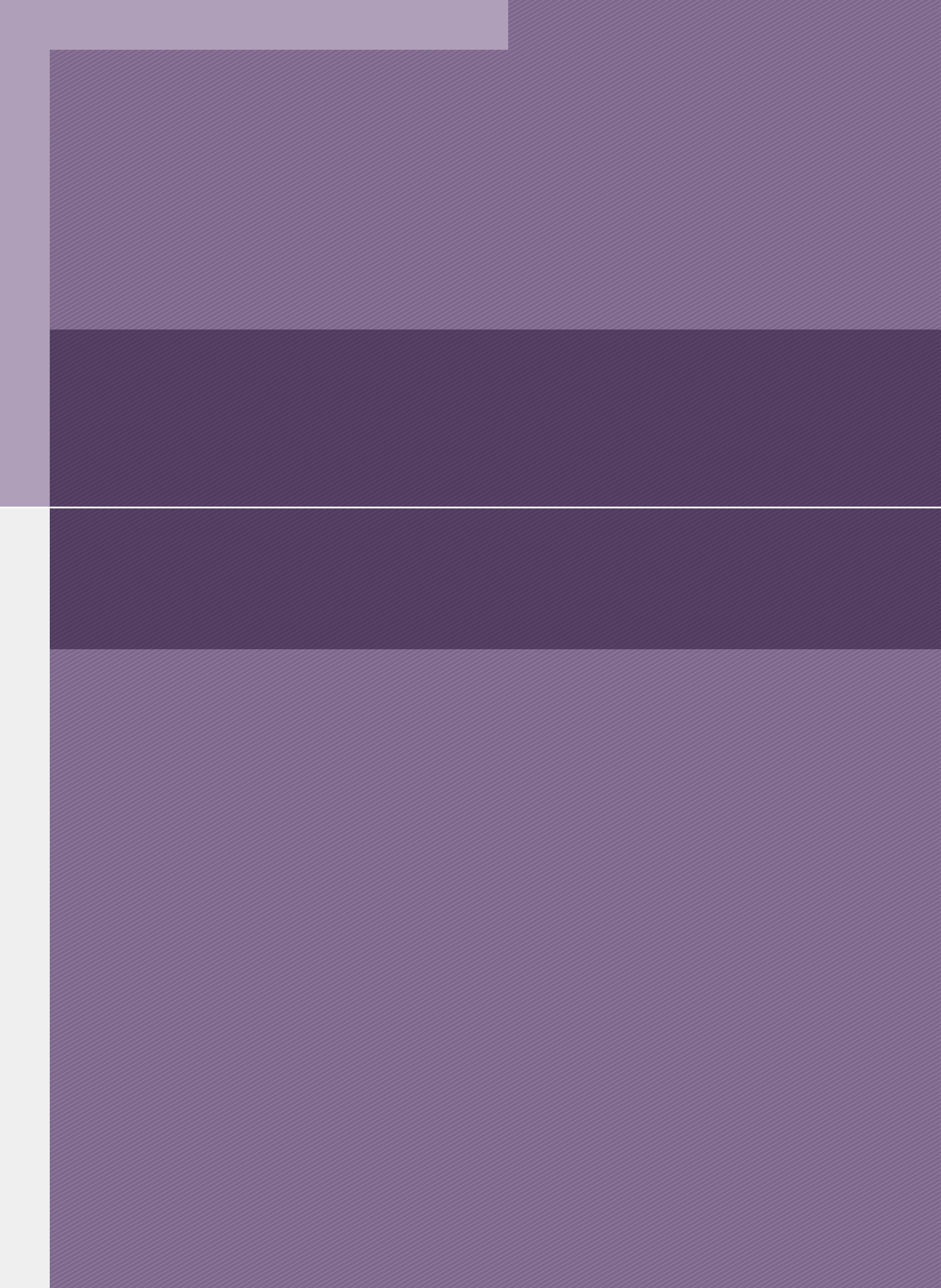
이 외에도 검증하고자 하는 기능성 또는 시험식품의 특성에 따라 연구결과에 영향을 미칠 수 있는 교란변수들(예를 들어 카페인 섭취량, 수면 시간 등)을 잘 조절하거나 조사하여 사후 해석이 가능하도록 해야 한다. 기능성 별로 필수적인 항목 또는 공통항목을 정확히 정하기는 어렵기 때문에, 기능성별 주요 특징을 고려하여 기초특성 조사항목으로 정할 필요가 있다.

다음은 기능성별 기초특성 항목 예시를 들어보았다.

## 기능성별 기초특성 항목 예시

- **인지기능, 기억력** : 학력 (교육기간 정도), 우울, 불안, 수면의 질 등
- **근력, 운동수행능력** : 운동량 및 식이(단백질 섭취량 등), 대상자 직업군(고/저강도 직업군)
- **위건강** : 카페인 섭취량 등 식이습관
- **여성갱년기** : 폐경여부와 폐경 나이 (마지막 월경일)
- **전립선 건강** : 운동여부 및 운동량, 음주 습관 등
- **호흡기** : 주거 환경, 직업 형태(실내/실외)
- **건조한 눈 개선** : 인공눈물 사용 횟수, 아이라인 시술 여부 등
- **피부건강** : 야외 체류 시간, 수면 시간, 사용하는 화장품의 종류 등
- **잇몸건강** : 구강 위생 습관(양치질, 치실, 가글 사용) 등
- **잇몸건강, 뼈 건강** : 칼슘섭취와 밀접한 관계가 있으므로, 대상자가 유제품 및 계란을 섭취하지 않는 채식주의자인지에 대한 고려 등
- **간 건강** : 비만도, 혈당수치, 음주, 흡연 습관 등
- **수면건강** : 생활방식(불규칙적인 생활습관, 야근 근무 등), 카페인 섭취 습관 등
- **눈 건강** : 모니터, 핸드폰 등 전자기기 시청 시간 등

세부적인 고려사항은 건강기능식품 기능성 평가 가이드의 '인체적용시험 설계시 고려사항'에서도 확인할 수 있다.



## PART 5

# 섭취량/순응도/ 시험기간/식이섭취조사



## 05

# 섭취량/순응도/ 시험기간/식이섭취조사

## 5-1. 섭취량 설정

인체적용시험에서 시험물질(시험 식품)의 섭취량을 설정하기 위해서는 기능성원료의 기능성과 안전성을 고려해야 하고, 기능성을 보이는 최소한의 섭취량이 일상적인 섭취 패턴에서 섭취 가능한 용량인지 또한 고려해야 한다. 섭취량 설정을 위해서는 용량반응관계를 연구한 기존의 인체적용시험 결과를 참고할 수 있으며, 용량반응연구가 없다면, 유사한 환경에서 수행된 두 개 이상의 “단일 용량 인체적용시험” 결과에서 용량반응관계를 유추할 수 있다. 또한 기존에 판매되고 있는 제품이라면, 판매되고 있는 섭취 수준을 참고로 하거나 동물시험이나 관찰연구 결과에서 외삽법(extrapolation)을 활용할 수 있다.

섭취량을 설정하기 위한 참고자료가 부족할 경우 pilot study를 통하여 적절한 용량을 선정한 후 본 시험을 수행하는 것이 바람직하다. 섭취량을 설정하기 위한 pilot study에서 주의할 점은 용량간의 차이를 너무 좁게 잡음으로서 threshold 또는 plateau 효과가 발생하는 용량 범위를 선택하는 것을 피해야 한다는 점이다. 또한, 용량 범위를 너무 넓게 설정할 경우 연구비용과 기간이 늘어나게 되므로 생물학적 효과를 설명할 수 있는 적절한 수준으로 설정하는 것이 중요하다.

또한 섭취량 설정에 있어서는 기능성원료의 특성 뿐만 아니라, 나이·성별·건강상태 등과 같은 대상자의 특성도 고려해야 한다.

예를 들어, 대사증후군이 있는 사람은 콜레스테롤 흡수율이 매우 높다. 콜레스테롤 저하 효과를 확인하기 위한 인체적용시험에서 대상자를 대사증후군이 있는 사람으로 선정한 경우, 콜레스테롤 흡수와 혈중 콜레스테롤 수준을 낮추기 위한 섭취용량으로는 기존에 알려진 용량보다 높게 설정해야 효과를 확인할 수 있을 것이다. 실제로 식물 스테롤을 0.8g에서 3.2g까지 사용한 선행 연구를 토대로, 대사증후군이 있는 사람에게 2g의 식물 스테롤을 섭취시킨 결과 혈장 지질 또는 지단백질 대사에 영향을 미치지 못하였다. 즉, 대사증후군이 있는 사람에서는 2g보다 높은 용량이 필요할 수 있다.

섭취 용량이 설정된 후에 추가적으로 체내 생화학적, 생리학적인, 병리학적인 시스템에 의해 변화되는 24시간주 기리듬(Circadian rhythm) 즉 일주기성(diurnal periodicity)을 고려하여 섭취 시기를 설정해야한다. 예를 들어 콜레스테롤의 일주기성을 고려하여 기능성 평가를 위해 아침을 제외한 점심과 저녁에 식물 스테롤 2g/day 를 섭취하도록 하는 경우도 있다.

## 예시 1

Rat에서 기능성원료 A를 10, 50, 100mg/kgBW/day (단위 체중(kg)당 1일 섭취량(mg))을 섭취한 결과 50mg/kgBW/day와 100mg/kgBW/day 섭취군에서 대조군에 비해 유의적인 결과가 나타났다. 따라서, 50mg/kgBW/day를 인체에서의 섭취량으로 환산하고자 한다. Rat에서 인체로의 체표면적대비 환산계수 0.16을 사용하여, 50mg/kgBW/day는 8mg/kgBW/day로 환산되고, 성인 체중 60kg 적용 시 480mg/day로 환산된다. 이와 같이 산출된 섭취량에 안전계수를 적용하여 최종적으로 해당 원료에 맞는 섭취량을 설정함.

Species	Reference body weight (kg)	To convert dose in mg/kg to dose in mg/m <sup>2</sup> , divide by K <sub>m</sub>	To convert human dose in mg/kg to AED in mg/kg, either	
			Multiply human dose by	Divide human dose by
Human	60	37		
Mouse	0.02	3	12.3	0.081
Hamster	0.08	5	7.4	0.135
Rat	0.15	6	6.2	0.162
Ferret	0.30	7	5.3	0.189
Guinea pig	0.40	8	4.6	0.216
Rabbit	1.8	12	3.1	0.324
Dog	10	20	1.8	0.541
Monkeys (rhesus)	3	12	3.1	0.324
Marmoset	0.35	6	6.2	0.162
Squirrel monkey	0.60	7	5.3	0.189
Baboon	12	20	1.8	0.541
Micro pig	12	27	1.4	0.730
Mini pig	40	35	1.1	0.946

\*Data adapted and modified from FDA draft guidelines.<sup>(7)</sup> FDA: Food and Drug Administration, AED: Animal equivalent dose

(출처: Guidance for Industry – Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers. U.S. FDA.; Nair AB, Jacob S. A simple practice guide for dose conversion between animals and human. J Basic Clin Pharm. 2016 Mar;7(2):27–31.)

## 예시 2

인체 시험에서의 시험 물질 섭취량은 대부분 사전연구를 통해 확정됨에 따라 섭취량 산정을 기술한 인용문헌을 표기하는 것이 바람직함.

Inc.<sup>(9,20)</sup>. Subjects drank the beverages twice per day for a total daily dose of 0 mg/d GSE (Placebo) or 300 mg/d GSE. Beverages were provided by Coca-Cola Company, on behalf of Polyphenolics. The use of 300 mg/d dose is based on our previous finding that inclusion of the same dose significantly reduced BP in the metabolic syndrome patients and pre-hypertension individuals<sup>(14,17)</sup>. Beverages were prepared in three batches on three different occasions based on the dispensing plan of randomisation over the study period and

(출처: Park E et al. Effects of grape seed extract beverage on blood pressure and metabolic indices in individuals with pre-hypertension: a randomised, double-blinded, two-arm, parallel, placebo-controlled trial. Br J Nutr. 2016 Jan 28;115(2):226–38. doi: 10.1017/S0007114515004328. Epub 2015 Nov 16.)

## 5-2 연구순응도 확인

건강기능식품 인체적용시험에서 연구에 참여한 시험대상자들이 실제로 섭취해야 하는 시험식품과 대조식품을 정확히 섭취하고 있는지 파악하고, 섭취량, 섭취방법 등을 정확하게 지키고 있는지 확인하는 것은 매우 중요하다. 만약 시험대상자들이 정해진 프로토콜에 따라 섭취하였다면 그 연구는 기능성을 확인하는 적절한 연구가 될 것이다. 따라서 시험대상자들의 순응도를 확인하는 것은 연구의 유효성 여부를 확인하는 데 매우 중요하다.

순응도를 확인하기 위한 방법으로는 시험식품 및 대조식품의 개수를 확인하는 방법(pill count 등)이 이용되고 있으며, 이 방법은 연구 대상자가 섭취하지 않은 시험식품 또는 대조식품의 개수를 주기적으로 확인하여 시험대상자가 섭취한 시험식품의 숫자를 계산하는 것을 말한다. 또한 최근 연구에서는 스마트폰 앱을 이용하여 순응도를 모니터링하고 있으나, 스마트폰 사용이 어려운 경우 순응도 일지를 작성하도록 하고 방문 시 확인하고 있다. 이외에도 자동기록기(뚜껑이 열리는 시간을 기록하는 전자 약통) 등의 방법이 사용되기도 하나 비용적인 측면 때문에 건강기능식품 인체적용연구에서는 잘 사용되지 않고 있다. 연구 대상자들에게 섭취 후 남은 시험식품 또는 대조 식품을 방문 시 지참하도록 하고 잔량으로 재확인하며 순응도가 80% 이상의 경우 보통 순응을 간주하고 만족하지 못하는 경우 분석에서 제외하기도 한다.

$$\text{순응도} = \frac{\text{실제 섭취한 시험식품 (또는 대조 식품)의 개수}}{\text{섭취해야 할 시험식품 (또는 대조 식품)의 개수}} \times 100$$

### 5-3. 시험기간

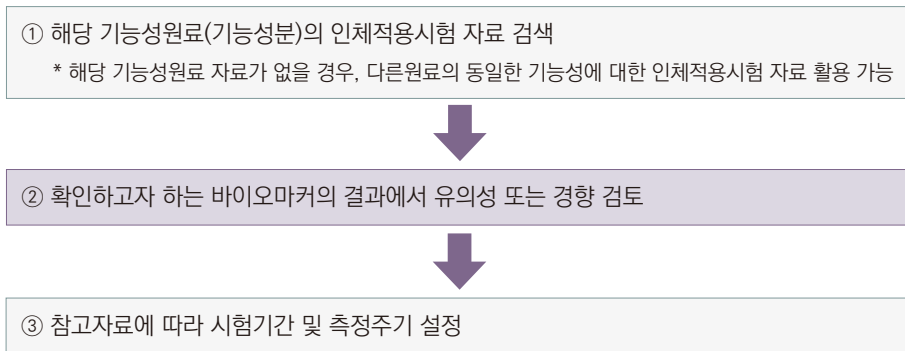
시험기간(섭취기간) 및 측정주기를 설정하기 위해서는 해당 기능성원료와 확인하고자 하는 기능성의 특성을 파악해야 한다. 즉, 기능성원료가 작용할 수 있도록 기능성원료에 노출되는 기간이 충분해야 하며, 기능성에 따라 기대하는 효과가 나타나는 시점이 다르므로 관찰하는 기간도 충분히 고려해야 한다. 시험기간(섭취기간)이 너무 짧은 경우 시험기간 동안 올바른 결론을 도출할 수 없을 수 있어 인체적용시험에서 기능성을 평가하기 위해 설정된 바이오마커가 유의적인 변화가 나타날 수 있도록 고려하여야 한다.

예를 들어, 포도당의 기억력 개선 효과, Low GI(glycemic index) food가 식후 포만감에 미치는 영향을 확인하기 위해서 섭취기간을 단회로 설정할 수 있다. 반면 기능성을 확인하기 위해 수주간 섭취해야 하는 경우도 있는데, 프리바이오틱스에 의한 장 기능의 변화, 스타놀·스테롤이 콜레스테롤 대사에 미치는 영향에 관한 연구 등이 있다. 또한 연구에 따라 섭취기간을 수개월 혹은 수년으로 설정할 수도 있는데, 칼슘에 의한 골밀도의 변화, Low GI food가 혈당 조절과 체지방 변화에 미치는 영향을 연구하는 경우이다.

또한 섭취기간 및 측정주기를 설정함에 있어 효과의 지속가능성(sustainability)과 특성을 파악하는 것도 중요하다.

예를 들어, Low GI food는 확인하고자 하는 기능성에 따라 섭취기간 및 측정주기가 달라질 수 있다.

- Low GI food에 의한 혈당·인슐린 지수의 변화는 단회 섭취 후 시간대별로 측정할 수 있다.
- 포만감에 미치는 영향도 마찬가지로 단회 섭취 후 수 시간 이내로 측정할 수 있다.
- 체지방의 변화는 수주 혹은 수개월간 섭취 이후에 측정할 수 있다.
- 대사증후군·당뇨병·심혈관계질환에 미치는 영향은 수개월 혹은 수년간의 섭취 후에 평가될 수 있다.



[그림 3] 시험기간 및 측정주기 설정 단계

시험기간은 바이오마커의 특성, 확인하고자 하는 기능성에 따라 매우 다를 것이다. 적절한 시험기간이란 대상자들이 시험식품에 충분히 노출되었는지, 또한 기능성이 발현될 수 있는 충분한 시간인지를 판단할 수 있게 하는 중요한 요소이다. 식후의 혈당 변화, 단기간의 두뇌 활동, 내피 혈관세포의 기능 개선 등의 기능성은 단회, 혹은 단지 몇 번의 섭취로 기능성을 측정할 수 있다.

반면 혈압조절, 콜레스테롤 대사 등과 같이 몇 주 이상의 기간 동안 섭취해야만 확인되는 기능성도 있으며, 뼈 건강 관련 주요 마커인 골밀도의 변화를 보기 위해서는 약 1년 이상 연구가 지속되어야 하는 경우도 있다. 하지만 너무 장기간 연구가 지속되는 경우 중간에 4주 또는 8주 간격으로 반복적으로 바이오마커 등을 확인하여 연구 기간이 종료되기 전이라도 시험군에서 유의한 이득 또는 위해가 확인될 경우 연구를 중단하기도 한다. 시험 원료의 효과가 섭취 후 바로 나타나는 것이 아니라 일정 기간 후에 나타날 수 있다는 점에서도 시험 기간은 매우 중요하다.

어떠한 경우에는 일정 기간 섭취에 따라 효과가 나타나 평형에 도달한 후 그 효과가 감소하면서 사라지기도 하며, 때로는 섭취한 원료·성분이 내성을 유발하여 효과가 감소하기도 하는데, 이러한 경우, 원료를 계속 섭취하였을 때 혹은 중단하였을 때 효과의 변화 추이에 대하여 관찰하는 것이 필요할 수도 있다. 예를 들어, 장내 미생물 균총, 식후혈당, 식후중성지방 등은 수일 이내 또는 2주에서 3주 사이에도 현격한 변화가 나타날 수 있으므로 단회 혹은 몇 차례의 섭취로 기능성을 입증할 수 있으나 체지방 함량 변화, 대사증후군 및 공복혈당 변화 등에 대한 입증은 위해서는 장기간의 연구가 필요하다.

일반적으로 시험기간 및 측정주기를 설정하기 위해서는 시험하고자 하는 기능성 원료의 사전 연구 자료를 활용한다. 사전연구에서 사용된 바이오마커의 측정 결과가 유의적이거나 경향을 보인다면 이러한 자료를 참고하여 시험기간 및 측정주기를 설정할 수 있을 것이다. 하지만 동일한 원료를 이용한 이전 인체적용시험 자료가 없다면 기능성 원료에 함유되어있는 기능성분을 사용한 인체적용시험 자료를 활용하거나, 화학적 성질이 유사한 원료로 동일한 기능성을 확인한 인체적용시험 자료를 활용할 수 있을 것이다.

일본에서는 특정보건용식품의 인체적용시험을 수행하는 경우 일부 기능성에 대해서는 최소한의 시험기간을 정하여 안내하고 있다. 콜레스테롤, 중성지방, 혈압, 혈당, 체지방의 감소에 도움이 되는 특정보건용식품을 인정받으려 하는 경우에는 적어도 12주 이상의 섭취기간을 설정하도록 하고 있다.

섭취기간의 설정은 섭취하는 식품성분의 흡수, 분포, 대사, 배설 등의 특성분 아니라 측정하고자 하는 바이오마커의 특성이 매우 중요하므로 충분한 고려가 있어야 하며, 반드시 문헌에서 확인되어야 한다.

## 예시

A claim on maintenance of normal platelet aggregation has been evaluated by the Panel with a favourable opinion (WSTC (EFSA, 2009a)), on the basis of: (i) a consistent effect of the supplementation with WSTC on platelet aggregation which is sustained up to 28 days in subjects that are representative of the target population for which the claim is intended and (ii) the biological plausibility of this effect is supported by the presence of 37 identified compounds in aqueous tomato extracts showing different degrees of inhibition of platelet aggregation *in vitro* and by the effects of tomato extract on markers of platelet function in the animal study.

(EFSA Journal 2018;16(1):5136)

## 5-4 식이섭취조사

### 1 식이섭취조사의 중요성

건강기능식품의 인체적용시험에 있어서 식이섭취조사의 목적은 군간 식이 섭취량이 동일한지, 시험식품 섭취보다 식사로부터 관련 성분의 섭취 영향이 크지는 않은지, 유사 식품에 의한 영향은 없는지 등을 확인하는 것이다. 시험식품이 미량 영양소인 경우, 급원식품이 한정되어 있어 식이섭취조사를 통해 개인의 평균 섭취량을 정확하게 측정하기 어렵다. 이 경우, 개인별 편차를 좁히기 위하여 연구 시작 단계에서 대상 집단의 식이섭취조사를 하여 집단의 식이섭취 경향을 파악하는 것이 필요할 것이다.

인체적용시험의 경우, 통제가 어려운 사람을 대상으로 하기 때문에 유의적인 결과를 얻기가 매우 어려울 뿐 아니라 신중한 시험 설계를 통해 편향이 최대한 나타나지 않도록 해야 한다. 따라서 건강기능식품 인체적용시험에서 식이섭취조사를 통해 시험기간 동안 대상자들의 식이섭취 경향을 파악하거나, 식이제한을 통해 기능성 물질과 유사한 다른 식품 등을 섭취하지 않도록 제한하는 것은 정확한 연구결과를 얻기 위해 필수적이라고 할 수 있다.

연구 개시 이전 시험대상자들이 일상적으로 시험하고자 하는 기능성 원료에 얼마나 노출되어 있는지를 파악하기 위해서도 식이섭취조사가 필요하다. 시험식품을 통한 기능성 원료의 섭취 이외에 시험대상자가 일상적인 식이섭취 과정에서 섭취하고 있는 양이 연구에 영향을 미칠 수 있는 수준이라면, 시험식품만의 효과를 평가하기 어려워진다.

결과적으로 인체적용시험 특성 상 시험의 편향(즉 다른 유사 기능성 물질로부터 영향)을 최대한 줄이는 것이 중요하다. 이에 식이섭취조사는 기능성을 입증하기 위하여 시험대상자들로 부터 시험 과정 및 결과에 혼동을 줄 수 있는 식이 요인 조사한 것으로, 결과 입증을 위한 인과관계 규명에 있어 중요한 자료가 된다.

인체적용시험에서 식이섭취조사는 기능성 물질과 특정 영양소와의 상호작용을 고려할 때도 필요하다. 영양소들은 상호간의 작용으로 개별 영양소의 효능 또는 흡수를 향상시키거나 상쇄시키는 경우가 있기 때문이다.

예를 들어 비타민 C는 철분의 흡수를 돕기 때문에 철분제제와 오렌지 주스를 함께 먹게 되면 주스 속에 함유된 비타민 C가 철분의 흡수를 도와 철분의 흡수율이 높아진다거나, 칼슘과 같은 무기질은 콜라 등의 인산염이 함유된 음료와 함께 섭취했을 때 결합되어 체외로 배출이 되면서 흡수율이 낮아진다거나 하는 영양소 상호작용은 기능성 물질 연구에서 고려되어야 할 요소가 된다. 따라서 식사섭취로 인한 영향을 배제하기 위해 시험기간 중 실험 대상 영양소와 관련이 있는 식품이 있다면 특정 식품을 제한하거나, 조절된 식이를 줄 필요가 있다.

[표 3] Background diet와 식사에 대한 관리 여부

	장점	단점
<b>Background diet</b>		
<b>제한 없음 (Free living)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 다양한 음식 섭취가 가능</li> <li>• 일반적인 환경에서 수행되는 연구의 효과를 측정하기 적합</li> <li>• 대상자의 편의성이 높음</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 순응도(compliance)의 문제</li> <li>• 식사 변화에 민감함</li> <li>• 기능성을 완전히 측정하기 어려움</li> </ul>
<b>부분적 제한 (Partially controlled)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 비교적 다양한 음식 섭취가 가능</li> <li>• 대상자들에게 약간의 융통성이 가능</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 식사 변화에 민감함</li> </ul>
<b>완전히 제한 (Metabolically controlled)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 체중을 유지할 수 있음</li> <li>• 기능성을 측정하기 적합함</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 섭취할 수 있는 음식이 다양하지 않음</li> <li>• 고비용</li> <li>• 인력이 많이 필요함</li> <li>• 대상자의 노력이 필요함</li> </ul>
<b>식사에 대한 관리 여부 (Regimen of diet consumption)</b>		
<b>관리하지 않음 (No supervision)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 대상자의 편의성이 높음</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 신뢰성이 떨어짐</li> <li>• 식사의 순응도(dietary compliance)를 확인하기 위한 생화학적 마커가 필요함</li> <li>• 기능성을 완전히 측정하기 어려움</li> </ul>
<b>관리함 (Full direct supervision)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 기능성을 측정하기에 가장 신뢰성 있는 방법임</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 인력이 많이 필요함</li> <li>• 대상자 편의성이 떨어짐</li> </ul>

식사를 조절하는 방법으로는 식사를 자유롭게 하거나, 부분적으로 또는 완전히 제한하는 방법이 있다. 또한 이러한 방법들은 연구자의 감독 하에 진행될 수도 있고 감독 없이 진행될 수도 있다. 식사 제한없이 연구를 진행할 때는 대상자는 스스로 선택한 식사를 하며 이에 대해 연구자는 감독하지 않는다. 이 디자인은 일반적으로 기능성을 측정하기 위한 것이다. 그러나 제한 없이 진행할 경우 시험식품의 기능성을 보장하기 위한 방법들이 필요하다. 그중 한가지는 대상자들 스스로 식이요법의 순응도를 연구자에게 보고하도록 하는 것이다. 이는 식사를 완전히 제한하는 것보다 비용이 비교적 적게 들며 대상자에게도 부담이 적다.

식사를 완전히 제한하는 것은 기능성을 알아보기에 가장 적절한 방법이다. 이 방법은 시험기관에 방문하여 시험제품과 함께 식사를 제공받게 되며, 식이요법의 순응도를 높이기 위해 섭취하지 않은 식사를 반납하게 된다.

이 경우 필요에 따라 대상자에게 제공하는 에너지 및 영양소의 양을 제한해야 하며, 수일을 주기로 영양소가 순환되도록 메뉴를 구성할 수도 있다. 이 방법의 단점은 비용과 인력이 많이 필요하며 대상자에게 부담을 많이 주게 된다는 점이다. 그러나 시험식품과 기능성과의 관계를 설명하기에 가장 좋은 디자인이다.

## 2 식이섭취조사 시 고려사항

### ① 식이섭취 조사일수

- 식이섭취량에 큰 영향을 받는 기능성(예: 대사성 질환에 관련된 체지방, 혈압, 혈당, 콜레스테롤 개선 등) : 최소 3일 이상
- 식이섭취량이 큰 영향을 미치지 않는 기능성(면역 등) : 최소 1일 이상

### ② 수행기관 연구자 및 시험대상자 교육

- 시험대상자의 보다 정확한 식이섭취량이 기능성 평가에 반영될 수 있도록 수행기관 연구자 및 시험대상자에게 전문적인 식이섭취조사 방법 및 평가에 대한 교육을 실시하는 것이 필요하다.

### ③ 기능성 별 제한 또는 통제를 고려해야 할 식이요인

- **갱년기 관련:** 콩 및 두유, 두부 등에는 여성 호르몬에 영향을 줄 수 있는 성분(예: 이소플라본)이 들어있을 수 있어 식이섭취 조사시 고려할 필요가 있다.
- **혈압 관련:** 나트륨 섭취를 포함한, 고지방, 고열량 음식의 섭취 고려가 필요하다. 또한 채소, 과일, 유제품, 전곡류를 많이 섭취하는 DASH(Dietary Approaches to Stop Hypertension) 식사요법은 성인 고혈압을 낮추는데 효과적이라고 보고됨에 따라 DASH 식사요법에 대한 고려도 필요하다.
- **뼈 건강 관련:** 칼슘 섭취(우유 및 유제품), 또는 체내 칼슘흡수율을 떨어뜨리는 카페인 음료 및 탄산음료 섭취가 추가적으로 고려되어야 한다.
- **잇몸건강 관련:** 칼슘 부족이 잇몸 출혈 및 염증이 발생할 수 있다는 보고에 따라, 유제품과 계란을 먹지 않는 채식주의자의 경우 고려가 필요하다.
- **피로개선 관련:** 카페인, 니코틴, 설탕 등의 섭취가 고려되어야 하며 아스파탐의 경우는 과다 복용시 만성피로증후군을 유발시키므로 식이 섭취시 고려되어야 한다. 또한 단백질을 과량 섭취하지 않도록 과일 및 과일주스, 채소류 섭취에 대한 고려가 필요하다.
- **체지방 관련:** 에너지(총열량), 포화지방, 총지방 섭취에 대한 고려가 필요하다.
- **위건강 관련:** 카페인 섭취 등 식이 섭취에 대한 고려가 필요하다.
- **근력 관련:** 식이(단백질 등) 및 운동중재 등에 대한 고려가 필요하다.

또한 건강기능식품의 특성을 고려하여 동일 기능성을 지니는 성분을 섭취하는 경우나 유효성분 및 유사성분을 함유하는 식품의 섭취를 제한할 필요가 있다

### 3 식이섭취 조사방법

시험대상자들이 섭취한 식품을 조사하는 방법으로는 후향적 연구(retrospective study) 방법이나 전향적 연구(prospective study) 방법 모두 사용할 수 있으나 이 두 방법 모두 실제 섭취하는 양보다 더 적게 보고할 수 있는 단점이 있다. 시험대상자들은 모두 실제 섭취하고 있는 식품을 기록하도록 되어 있으나 기록해야 한다는 생각 때문에 식품을 선택하고 섭취하는데 영향을 받을 수도 있는 것이다. 이러한 보고에 의한 식이섭취량을 평가하는 방법은 식품섭취빈도조사, 식사기록법, 24시간 회상법 등이 있는데, 기본적으로 시험대상자들이 섭취한 식품의 무게를 측정하고 그 값을 기록하여 결과를 도출하는 방법이다.

24시간 회상법은 24시간동안 그들이 섭취한 식품이 무엇인지, 얼마나 섭취하였는지를 시험대상자가 기록하는 반면, 식품섭취빈도조사법은 설문지를 사용하여 면접자가 그 시험대상자의 일정기간 동안의 전형적인 식사 특성 및 식품섭취빈도를 파악하는 방법이다.

24시간 회상방법은 단 하루 동안의 기록이므로 그 시험대상자의 일상적인 식사습관을 파악하는 데에는 적합하지 않을 수 있으며, 식품섭취빈도조사는 식품의 종류가 제한되기 때문에 질문지에 조사하고자 하는 주요한 식품성분이 포함되어 있지 않다면 섭취량 평가에 사용할 수 없을 수도 있다. 이를 보완하기 위해 식품섭취빈도조사와 24시간 회상법을 모두 사용하거나 24시간 회상법 대신 식사기록법(3일 또는 7일)을 사용하기도 한다. 최근에는 식이조사를 위한 도구로 스마트폰 또는 컴퓨터에서 이용가능한 애플리케이션을 사용하기도 한다.

#### 1 식품섭취빈도조사 (FFQ: Food Frequency Questionnaire)

##### ① 조사 방법

- 식품섭취빈도조사법은 과거 오랜 시간 (보통 1년) 동안 걸쳐서 섭취한 평상시의 식품과 영양소 섭취량과 패턴을 알아보기 위해 개별 식품군의 섭취빈도로서 조사하여 그 양을 추정하는 방법이다.
- 대상자가 속한 집단에서 일상적으로 흔히 섭취하는 식품이나 음식을 종류별로 각각 분류한 후 식품의 목록별로 대상자가 얼마나 자주 먹는지 (흔히 하루, 일주일, 한 달 단위)와 얼마나 먹는지 그 양을 조사하여 조사대상자가 섭취하는 식품과 영양소의 양을 평가하는 방법이다.
- 식품목록은 주로 100개 내외로 작성하는 것을 권장하는데 그 이유는 목록이 길어지면 조사시간 역시 길어져 조사대상자의 집중력과 호응도가 낮아지고, 조사하는 하루 섭취량 추정치가 자칫 과도하게 추정될 수도 있기 때문이다. 대체로 조사시간은 15-30분 정도 소요되며 전문영양사에 의해 조사하는 것을 원칙으로 한다.
- 식품섭취빈도조사법은 크게 단순 섭취빈도법, 반정량 섭취빈도법 및 정량섭취빈도법으로 구분된다. 단순 섭취빈도법은 목록에서 제시한 식품들에 대해 섭취빈도만을 조사하는 방법이며, 반정량 섭취빈도법은 각 식품의 1회 섭취 분량을 그림이나 사진으로 제시하고 섭취빈도를 조사하는 방법이다. 섭취빈도법은 각 식품의 섭취빈도, 1회 섭취 분량을 제시하고 대상자의 실제 섭취량을 대, 중, 소로 구분하도록 조사하는 방법이다.
- 식품섭취빈도조사는 영양조사 방법 중 비교적 장기간의 식이패턴을 조사하는 방법으로 특정 식품군의 섭취습관이나 특정한 영양소의 섭취유형을 판별하는 데 도움을 준다. 따라서 이 조사는 식습관과 질병과의 관련성을 규명하는 대규모 역학조사에 많이 이용되며 연구 목적에 따라 횡단적(cross-sectional)으로 또는 종단적으로 조사되기도 한다.

## ② 식이섭취 조사 방법에 있어서 FFQ의 장단점

<b>+</b> 장점	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 식이섭취량을 대표할 수 있음</li> <li>• 컴퓨터 프로그램을 통해 간단하게 자료를 분석 할 수 있음</li> <li>• 훈련이 된 대상자의 경우 우편으로도 조사가 가능하여 단기간에 섭취량 조사를 할 수 있음</li> <li>• 음식과 질병간의 관계 조사나 분석 시 적합함</li> </ul>
<b>-</b> 단점	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 설문지에 들어있는 대표식품의 목록이 과연 해당 집단 사람들의 일상적인 식이패턴을 반영할 수 있는지 검증이 필요함</li> <li>• 개인마다 차이가 나는 조리법과 식사 섭취량으로 정보가 부정확함</li> <li>• 영양소 섭취량으로 전환하려면 대표적인 조리법 등 기초 자료 구축이 필요함</li> <li>• 다른 방법에 비해 대상자가 영양소 섭취를 과소 또는 과대평가하기 쉬움</li> </ul>

## ③ 활용예

- 식품섭취빈도 조사지의 대표적인 예로는 국내의 경우 국민건강영양조사에서 사용되는 식품섭취빈도 조사지 (2005년의 경우 63가지의 식품 또는 식품군과 10단계의 섭취빈도로 구성)가 있으며 해외국의 경우 미국에서 개발된 147개 항목의 식품 또는 식품군으로 구성된 미국암연구소의 Health Habits and History Questionnaire(HHHQ), 131개 항목으로 구성된 Willett Questionnaire, 9-18세 청소년을 위한 151개의 식품 목록으로 이루어진 Youth/Adolescent Questionnaire(YAQ)등이 있다.

## 활용 예문

식품섭취빈도조사는 주요 식품의 섭취빈도를 확인하여 일상적인 식품 및 영양소의 섭취양상을 파악하기 위한 조사입니다.

문항이 많은 이유는 우리 국민이 섭취하는 음식·식품의 종류가 지역, 연령, 개인의 성향 등에 따라 매우 다양하기 때문입니다. 보다 적은 수의 문항으로 국민의 섭취현황을 파악하고자 관련 식품 목록을 축약하였고, 이를 특성이 유사한 것끼리 곡류, 어육류, 채소류 등으로 묶어 좀 더 쉽게 답하실 수 있도록 여쭙어 보겠습니다. '내 식생활은 특징적인 것이 없다'고 생각하실 수 있으나 섭취양상은 지역, 연령 등에 차이가 있으며 이는 질병에 관한 연구에서도 의미 있게 활용되므로 협조 부탁드립니다.

식품섭취빈도조사가 유난히 어려운 이유는 최근 1년간의 상황을 기억하여 평균적인 빈도를 답하는 것이 부담스럽기 때문입니다. 특별히 식사요법에 신경을 쓰는 분이 아니라면 누구라도 이러한 조사는 어렵게 느껴질 것입니다. 또한 특정 계절에만 섭취하였거나 규칙적으로 섭취하지 않은 식품이라면 평균적인 빈도를 답하기 어려울 것입니다. 이때는 저희가 대상자 분의 회상을 도와 평균적인 빈도를 측정하고자 합니다. 쉽게 답하기 어려운 경우에는 저희가 빈도 회상을 도와드리겠습니다.

## 설문지 예시

### ◎ 단순 섭취빈도조사 설문지

음식명 \ 섭취횟수	1일			1주		한달		1년	거의 안먹음
	3회 이상	2회	1회	4-6회	2-3회	2-3회	1회	3-4회	
쌀밥									
국수									
빵류									
우유류									
과일									
커피									

### ◎ 반정량 섭취빈도조사 설문지

음식명 \ 섭취횟수	1일			1주		한달		1년	거의 안먹음
	3회 이상	2회	1회	4-6회	2-3회	2-3회	1회	3-4회	
쌀밥 (1공기)									
국수 (1그릇)									
식빵 (1개)									
우유류 (1컵)									
커피 (1잔)									

### ◎ 정량적 섭취빈도조사 설문지

음식명 \ 섭취횟수	1일			1주		한달		1년	거의 안먹음	1회 섭취량
	3회 이상	2회	1회	4-6회	2-3회	2-3회	1회	3-4회		
쌀밥 (1공기)										대 중 소
국수 (1그릇)										대 중 소
식빵 (1개)										대 중 소
우유류 (1컵)										대 중 소
커피 (1잔)										대 중 소

### ◎ 반정량 식품섭취빈도조사

음식명	1회 섭취분량	하루			일주일			한 달		1년	거의 안먹음
		3회 이상	2회	1회	5-6 회	3-4 회	1~2 회	2-3 회	1회	6~11 회	
밥	1공기:240g										
보리	10g										
국수류, 수제비, 자장면 등	1그릇:200g										
라면류	1그릇:120g										

### ◎ 정량적 식품섭취빈도조사

빵종류	지난 일주일 동안 섭취한 평균 횟수							한번 드실 때 섭취하는 양
	안 먹거나 매우 드뭄	주 1회	주 2~3회	주 4~6회	매일 1회	매일 2회	매일 3회 이상	
흰빵, 식빵 토스트								<input type="checkbox"/> 1쪽 <input type="checkbox"/> 2쪽 <input type="checkbox"/> 3쪽
도넛, 파베기, 크로켓, 케이크								<input type="checkbox"/> 1쪽 (케이크는 1조각) <input type="checkbox"/> 2쪽 <input type="checkbox"/> 3쪽 이상
기타 빵(팥빵, 크림빵, 샌드위치, 곰보빵, 야채빵)								<input type="checkbox"/> 1쪽 <input type="checkbox"/> 2쪽 <input type="checkbox"/> 3쪽 이상

## 2 식사기록법(Dietary record)

### ① 조사 방법

- 식사기록법은 조사대상자 본인이 해당 조사기간 동안 식사를 할 때 섭취한 식품의 종류와 양, 상표명, 조리방법을 스스로 상세히 작성, 기록하는 방법이다. 조사기간은 1일, 3일, 7일 등으로 할 수 있으며 보통 3일 정도가 가장 적당하다. 기록하는 기간을 길게 잡으면, 대상자의 부담이 커져서 기억하기 힘들어지고, 기록이 부정확하기 쉽다. 식사기록법은 연속적인 날짜를 택하기보다 비연속적으로 날짜를 선택하는 것이 좋다. 이유는 주중과 주말에는 식품 섭취량이 다를 수 있기 때문이다. 그런 이유로 3일의 경우에는 주중이 이틀, 주말이 하루 포함되게 하며 나머지의 경우에도 주중과 주말이 비례적으로 포함될 수 있도록 구성한다.
- 조사 대상자가 쉽게 접근 할 수 있도록 설문지는 내용이 단순, 명확하고, 다루기 쉽고 설명이 자세히 서술되어 있어야 한다. 또한 의문사항은 항상 문의할 수 있는 연락처를 알려주고, 조사 마지막 날에는 조사자가 직접 방문하여 응답자의 기록 내용을 점검하며 의문사항을 그 자리에서 확인하도록 한다.
- 방법에는 크게 두가지가 있는데 실제로 저울을 이용하여 실측량을 측정, 기록하는 방법을 실측량 기록법(weighed records)이라고 하며 눈대중량에 의한 추정량을 기록한 것을 추정량 기록법(estimated records)이라 한다. 실측량 기록법은 섭취하는 모든 식품과 음료를 일일이 재서 측정하고, 먹고 남긴 양을 빼서 실제 섭취한 양을 계산한 것을 조사대상자 본인 또는 보호자가 기록하는 방법을 말한다. 추정량 기록법은 조사대상자가 대개 1-7일의 일정 기간 동안 섭취한 식품과 음료의 양을 섭취할 때마다 기록하는데, 그때마다 식품의 준비 및 조리과정, 생식품의 양, 조리 후 중량, 섭취한 음식량 등의 눈대중량과 음료의 상품명까지도 기록한다.

### ② 식이섭취 조사 방법에 있어서 식사기록법의 장단점

⊕ 장점	<ul style="list-style-type: none"><li>• 대상자 스스로 기록을 하기 때문에 조사원이 많이 필요 없음</li><li>• 비용이 적게 들면서 보다 정확하게 여러 날에 관한 식이 섭취 자료를 쉽게 얻을 수 있음</li><li>• 식사장소, 시간, 기분 등의 식습관 형태에 관한 자료도 얻을 수 있음</li></ul>
⊖ 단점	<ul style="list-style-type: none"><li>• 식사기록을 위해서는 대상자가 음식의 양에 대한 개념이 있어야 함</li><li>• 시간이 많이 소요되어 대상자의 부담이 큼</li><li>• 기록을 쉽게 하려고 식사 패턴을 임의로 바꿀 가능성이 있음</li></ul>



### 3 24 시간 회상법 (24-hour recall)

#### ① 조사 방법

- 24 시간 회상법은 훈련된 조사원이 대상자와의 인터뷰를 통해 대상자가 조사하기 하루 전날에 섭취한 식품의 종류와 양을 기억하도록 하여 일상적인 하루의 식품과 영양소 섭취량을 알아보는 방법이다. 기억하는 기간에 따라 24시간 회상법, 7일 회상법이 있으나 조사대상자가 조사원이 얻어야하는 정보를 정확하게 기억을 하여야 하므로 보통 하루 회상법을 많이 사용한다. 조사 내용은 섭취한 음식이나 식품의 종류, 양, 섭취 시간, 섭취 장소, 조리방법 등이다.
- 조사자의 사전 훈련이 매우 중요하여 대상의 연령 등에 따라 어떻게 질문해야 할지 숙련되어 있어야 한다. 대상자가 음식의 양이나 조리법, 식품명을 잘 모르는 경우 도와줄 수 있어야 하고 실물모형이나 사진 등을 이용하여 눈대중으로 어떻게 표현해야 할지, 이 눈대중으로 낸 양을 어떻게 중량으로 환산해야 할지 알아야한다. 또한 지역마다 같은 식품을 표현하는 명칭이 다를 수 있는데, 그 명칭으로 물어 기록시 어떻게 표준화를 시킬 것인지 정해야한다. 조사시간은 보통 15~30분 정도 소요되며 하루 일과를 아침에서 저녁 순으로 순차적으로 물어보면서 기억을 상기시키고 섭취한 음식이 나오면 좀 더 상세히 질문하도록 한다. 음료나 간식 등 쉽게 누락될 수 있는 식품들을 질문으로 알아낼 수 있어야 한다.

#### ② 24 시간 회상법의 장단점

<p>+</p> <p>장점</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 15~20분 정도 면접이라 쉽게 조사가 가능하고, 응답의 부담이 적어 협조를 구하기가 용이하며, 조사 장소, 응답자의 교육수준에 구애를 받지 않는다.</li> <li>• 식사 후의 회상 조사이기 때문에 식이 형태를 바꿀 우려는 별로 없어 객관적인 조사방법으로 섭취한 식품의 자세한 정보를 알 수 있다.</li> <li>• 집단의 영양소 섭취 상태 평가가 가능해지며, 이 조사법을 반복 실시할 경우엔 개인의 영양소섭취 상태 조사가 가능해진다.</li> </ul>
<p>-</p> <p>단점</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 한 번의 회상법으로는 응답자의 일상적인 식사형태를 반영하기에 부적절하다. 또한 음료, 소스, 양념 등의 대상자가 빼먹을 수 있는 식품의 열량 섭취가 과소 평가가 될 수 있다.</li> <li>• 조사일이 일상적일 날이 아니라 외식이나 잔치날 등 특별한 날인 경우에는 일상적 섭취량을 얻을 수 없는 문제점을 갖고 있다.</li> <li>• 하루 전 식사를 기억하려고 해도 기억력이 약한 노인이나 10세 이하 어린이나 2년 이내 유아는 측정이 매우 어려운데, 특히 모유를 섭취하는 경우 어느 정도 섭취했는지 알기 어렵다. 노인이나 어린이뿐만 아니라 다른 층 연령대의 대상자도 보고하는 섭취량과 실제 섭취량이 다를 수 있다는 것을 염두 해야 한다.</li> <li>• 비만한 대상자의 경우 실제 섭취량보다 적은 양을 보고할 수도 있다. 또한 자료 입력에 많은 시간 소요된다.</li> </ul>

## [예시] 식이기록지

- 하루 동안에 먹은 음식을 모두 기록해주세요
- 볼펜으로만 작성해주세요(샤프, 연필 사용금지)
- 오기 시 잘못 기록된 부분은 한 줄로 긋고 다시 기록해주세요(수정액, 수정테이프 사용 금지)
- 하루 동안에 섭취한 음료(차류, 우유, 커피, 주스 등 포함)를 모두 기록해주세요.
- 섭취한 음식의 재료명을 정확히 기입해주세요  
(예; 제육볶음에서 양파를 빼고 먹었다면, 양파는 기록하지 않습니다.)
- 샐러드, 샐브샐브, 견과류 등은 음식에 들어간 재료명에 따른 각각의 먹은 양을 기입해주세요.  
(예; 샐러드 → 양상추 5젓가락, 양배추 4젓가락, 방울토마토 2개, 키위드레싱 2 숟가락)
- 떡, 부침개, 김 등 크기가 분명하지 않은 음식들은 크기를 그림란에 정확히 기입해주세요.  
(예; 손가락 한 마디 정도가 2cm)

식사	식사 시간	식사 장소	음식명 (조리명)	재료명	논대중	그림
식전	7:10	집	보리차		1½컵	
아침 식사	9:30	집	식빵 흰우유 딸기잼	서울우유	1개 200 ml ½숟가락	
간식	11:00	학교	자판기커피	밀크커피	1종이컵	
점심 식사	1:00	학교 식당	비빔밥 푼고추멸치조림 배추김치	백미 시금치나물 콩나물무침 고추장 당근 푼고추, 멸치 간장	1대접 (또는 드신 그릇의 양을 나타내주세요) 1큰숟가락 (또는 ~젓가락) 5쪽	
간식	4:30	학교매점	칸초(과자)		1각(57 g)	
저녁 식사	7:00	집	공밥 돼지고기 김치찌개  고등어조림 계란후라이 파김치	백미, 콩 돼지고기, 김치, 양파, 두부  고등어, 무 계란, 식용유 파	½공기 한대접  1토막, 1토막  1개 5젓가락	
간식	9:00	집	오렌지 사과		½개 1개	

(출처 : 전북대학교병원 기능성식품임상시험지원센터)

## 4 기타 식이조사 방법

### ① 식사력

- 한 사람의 지난 1개월 또는 1년 등 과거 일정기간동안 섭취했던 식사 내용을 조사하는 것으로서, 다양한 식품의 섭취빈도와 함께 조리상태, 레시피, 식단 등 식사 내용에 관한 정보를 수집한다. 이렇게 장기간에 걸친 평상시 식사 형태를 조사할 때 다른 방법보다 유용한 방법이며, 두 부분으로 나누어 면접조사를 한다. 첫 부분은 1인 분량에 대한 이해를 돕기 위해 사진, 식품 모델, 실제식품 등을 보조도구로 사용하면서 조사가원이 대상자를 대화하면서 대상자가 조사하기 하루 전날에 섭취한 식품의 종류와 양을 기억하도록 하도록 하는 방법을 써서 전체적인 식사섭취 상황을 조사하고, 두 번째 부분은 보조수단으로서 자세한 식품목록에 식품 기호도나 식품 구매도를 표시하도록 하여 첫 부분에 조사한 식품섭취습관을 확인하도록 한다.
- 장점은 조사대상자의 계절적 변화를 포함한 평상시 식습관을 파악할 수 있어 개인의 전반적인 식이와 모든 영양소별 자료를 얻을 수 있으며, 생화학적 지표와 연관되어 있다는 것을 알 수 있다.
- 단점은 1-2시간 정도로 면담소요시간이 길고 자료를 전산화하기가 어렵고 비용이 많이 들기 때문에 대규모의 조사에는 부적합하며, 조사원의 능력에 따라 결과가 달라질 수 있다. 응답자의 회상 능력과 협조가 필요하다.

### ② 전화조사 방법

- 전화조사, 1차 면접 후 추적 조사 시 많이 사용하며, 전화조사의 장점은 간단한 전화를 통해 식품섭취 빈도조사 혹은 식이회상조사를 실시하므로 시간, 비용이 적게 들고 대상자의 부담이 적으며 조사가 쉽다.
- 하지만 단점은 회상법과 식품섭취 빈도 조사법의 제한점을 모두 가지고 있어서 섭취량을 직접 면담으로 설명하기는 면접법보다는 정확도가 떨어질 수 있다.

### ③ 평량법

- 저울로 측정하는 방법으로서 가장 정확하지만 비실용적이고 번거롭다는 것이 단점이다. 질환자의 영양판정이나 연구 등의 목적으로 사용된다.

### ④ 사진조사

- 음식의 종류나 양을 회상해야 하는 불편함이 없는 방법이지만, 아직 보편화되어있지 않은 방법이다. 식사 전과 후에 사진이나 비디오를 사용하여 촬영하여 조사하는 방법이다.

### ⑤ 식습관 조사법

- 조사대상자의 식생활이나 식습관과 관련된 사항 등을 조사하는 방법으로 전반적인 부분에 대해 기호도, 음식 불내성, 식사 시 문제점, 식사속도, 자극적 식품 선호도, 염분 섭취량, 음주, 흡연 여부, 식사요법 교육 여부, 영양보충제 및 건강보조식품 섭취 여부, 활동량, 가족구성원, 교육수준 등 조사대상자의 식생활과 근접하게 연관되어 있는 모든 것을 조사하는 방법으로 식생활 패턴과 문제점을 알 수 있는 간접 자료로 이용된다.

### ⑥ 기타 조사방법

- 주요 식품의 종류와 양을 조사하는 방법으로 주요 식품의 음식의 종류와 양이 전반적인 식사의 질을 좌우한다는 연구결과에 근거한 방법이다.

#### 4 기능성별 식이지침 예시

앞서 언급한 바와 같이 시험식품만의 단독적인 효과를 측정하기 위해서는 다른 식이 요인에서는 차이가 없도록 조절할 필요가 있다. 조절하는 방법으로는 인체적용시험 개시 전 연구자들이 대상자들에게 자세한 식이지침을 주어 교란변수들을 최대한 통제하는 방법도 있다.

플라보노이드를 기능성분으로 함유하고 있는 소재를 대상으로 인체적용시험을 실시하는 경우 시험기간 내내 플라보노이드를 최소한으로 섭취시키도록 하고, probiotics의 장건강 기능성을 확인하고자 하는 연구에서는 시험기간 내내 prebiotics와 probiotics의 섭취를 최소한으로 조절하는 방법 등을 예로 들 수 있다.

이러한 조치들은 연구기간동안 자유로운 식사를 계속하는 건강기능식품 인체적용시험에서 교란변수 및 측정 에러를 최소화하기 위한 조치들이다.

## 1 항산화

항산화 기능성 평가를 위한 인체 적용한 연구들 중 Antioxidant Supplementation in Atherosclerosis Prevention (ASAP) study (Salonen et al. 2000) 혹은 The SU.VI.MAX study (Herberg et al. 2004) 등의 비타민E 효능에 대한 대단위 코호트 연구들의 경우, 특별한 식이섭취조사나 식이지침이 특별히 언급되어 있지 않았다. 하지만 아래에 소개할 최근에 시행된 몇몇 연구들은 보통 3일 혹은 7일 동안 식이섭취조사, 식품섭취빈도조사방법을 이용해 식이섭취조사를 진행하였고, 연구대상이 되는 물질과 비슷한 성분을 가진 식품의 섭취를 제한하기도 하였다.

### 사례 1

연구 목적	건강한 장년층에서 과일즙, 비타민을 포함한 'Functiona™'(기능성 식품)의 장기간 섭취가 운동으로 인한 산화 스트레스에 미치는 영향
연구 디자인	Long-term (2년) & large-scale (400명) 중재연구
시험방법	중등정도 이상의 운동과 기능성 식품 보충
식이조사방법	연구 진행 기간 동안 4번의 식이조사를 실시. 각 조사 시점에서 7일간의 24시간 회상법과 식품기록법(food record method)을 이용하여 시행. 식이섭취기록은 총열량, 단백질, 탄수화물, 지질 그리고 항산화 비타민을 분석.
식이지침	모든 참가자들은 정상식이를 계속하도록 했고, 연구기간동안 항산화관련 보충 식품의 섭취를 제한.
참고문헌	<i>Muñoz ME 외. Effect of an antioxidant functional food beverage on exercise-induced oxidative stress: a long-term and large-scale clinical intervention study. Toxicology 278(1):101-111, 2010</i>

사례 2

<b>연구 목적</b>	식이섬유와 항산화물질이 풍부한 포도제품의 acute & long-term 항산화 효과
<b>연구 디자인</b>	무작위, 대조 평행연구
<b>시험방법</b>	단기간의 효과평가를 위해 시험군(10명)에게 15g의 포도 항산화 식이섬유를 먹여 대조군(4명)과 비교. 장기간의 효과를 위해서는 비흡연자를 대상으로 16주간 시험군(34명)에게 7.5g의 포도 항산화 식이섬유를 먹여 대조군(9명)과 비교.
<b>식이조사방법</b>	식이섭취조사는 24시간 회상법으로 연구 시작 전 3회, 장기 중재기간동안에는 9회 실시.
<b>식이지침</b>	단기간의 효과 평가 시 대상자들에게 시험 전날 과일과 채소, 커피, 차, 와인을 배제한 저플라보노이드 식이 지침 후 밤새 공복 후 우유 1잔, 요거트, 도넛으로 구성된 아침 식사를 제공.
<b>참고문헌</b>	<i>Pérez-Jiménez J 외. Bioavailability of phenolic antioxidants associated with dietary fiber: plasma antioxidant capacity after acute and long-term intake in humans. Plant Foods Hum Nutr 64(2):102-107, 2009</i>

사례 3

<b>연구 목적</b>	라이코펜이 산화적 스트레스와 관련된 바이오마커에 미치는 dose-response 영향
<b>연구 디자인</b>	이중눈가림에 의한 대조식품(placebo) 대조 연구
<b>시험방법</b>	라이코펜 제한 식이와 함께 대조식품(placebo), 6.5mg, 15mg, 30mg의 라이코펜 캡슐을 8주 동안 섭취.
<b>식이조사방법</b>	모든 대상자들은 식사일기를 작성하였고, 부여된 라이코펜 캡슐을 저지방 우유와 함께 하루 1개씩 섭취.
<b>식이지침</b>	식이의 표준화를 위해 모든 대상자들은 연구시작 전 2주 동안의 순응(acclimation)기간을 가졌으며 섭취 식품 중 라이코펜이 함유된 식품은 제한. 라이코펜이 다량 함유된 식품들, 수박, 핑크 구아바, 파파야, 핑크 자몽 등을 섭취하지 않도록 지침 배부.
<b>참고문헌</b>	<i>Devaraj S 외. Dose-Response Study on the Effects of Purified Lycopene Supplementation on Biomarkers of Oxidative Stress. J Am Coll Nutr 27(2):267-273, 2008</i>

## 사례 4

연구 목적	프로폴리스의 DNA 손상개선을 통한 항산화 효과 평가
연구 디자인	이중눈가림에 의한 교차 실험
시험방법	첫 2주간의 flavonoids 식품에 대한 고갈식이 기간 후 4주 중재기간이 두 번 있었으며 중재기간 사이에 2주 동안의 wash-out 기간을 두었음. 대상자를 대조식품(placebo)군과 프로폴리스 군으로 무작위로 나눈 후, 4주 동안 프로폴리스 정제 및 대조식품(placebo) 정제를 섭취하도록 함. 2주 동안의 wash-out 기간 후 대조식품(placebo)군에게는 프로폴리스를, 프로폴리스군에는 대조식품(placebo)을 4주 동안 다시 섭취하도록 함.
식이조사방법	고갈식이가 끝나고 시험이 시작되는 첫 주, 중재기간 1차가 끝난 4주후, 교차시험 직전, 2차 중재기간이 끝난 4주 후 등 총 4회의 식이섭취조사가 실시. 24시간 회상법을 1대1 면담으로 실시하였고, 식품 모형 및 사진으로 보는 음식의 눈 대중량을 제시하여 회상하는데 도움을 줌. 시험 시작 전 실시한 식이조사시 식이섭취빈도조사를 통해 과거 한 달 내에 섭취한 flavonoids, Carotenoids 등의 함량을 조사.
식이지침	섭취기간 중에 과일, 채소 섭취는 일정량으로 제한하였고, 식이습관은 평상시처럼 유지하도록 지도.
참고문헌	강명희 외. 프로폴리스 섭취 후 흡연자의 임파구 DNA손상도 및 항산화 상태의 변화: 이중 눈가림 교차 인체시험. <i>한국영양학회지</i> 42(5):442-452, 2009

## 사례 5

연구 목적	이소플라본의 항산화 효과
연구 디자인	교차연구
시험방법	3번의 중재기간동안 각각 다른 세 가지 Soy protein powders 중 하나를 섭취하도록 했는데, 세 가지 제재의 다량영양소 함량은 비슷하나 체중을 기준으로 이소플라본의 함량이 차이가 남(체중 1kg당 Control:0.15; Low-Iso:1.01; High Iso:2.01mg). 섭취기간은 한 제재 당 13주간 섭취하도록 했고, 세 가지 제재를 모두 섭취하도록 하였으며, 제재를 변경할 때마다 3주간의 wash-out 기간을 두었음.
식이조사방법	식이섭취조사는 하나의 제재 섭취기간마다 6번씩 3일간의 섭취내용을 기록하도록 함.
식이지침	대체적으로 자유롭게 식사를 하되, 콩제품, 아마씨, 통밀씨, 시금치, 콩, 두류, 비타민 보충제, 알코올 음료는 제한.
참고문헌	Fritz KL 외. <i>The in vivo antioxidant activity of soybean isoflavones in human subjects. Nutrition Research</i> 23:479-487, 2003

## 2 체지방

체지방관련 기능성 식품의 인체시험 사례를 보면, 대조식품(placebo) 대조연구에서는 3일 동안의 식사기록을 하거나 24시간 회상법으로 식이섭취조사를 하였다. 교차연구의 경우에는 지질 보충제를 이용하는 경우에 열량 섭취가 적절한 수준으로 유지되도록 하거나, 탄수화물:단백질:지질의 열량섭취비율에 대한 지침을 주기도 했다.

### 사례 1

연구 목적	이소플라본, 감마리놀렌산의 보충 섭취가 혈중 지질농도 및 갱년기 증상에 미치는 영향
연구 디자인	무작위, 이중눈가림에 의한 대조식품(placebo) 대조 시험
시험방법	37명의 대조식품(placebo) 그룹과 36명의 이소플라본+감마리놀렌산 보충그룹에 12주간 하루 2번 캡슐 두개씩 복용
식이조사방법	검사 시작 시 24시간 회상법으로 섭취량을 확인하였고, 마지막 방문 전 평일 2회, 주말 1회 섭취량을 기록함.
식이지침	대상자들은 평소 식사를 하였지만, 이소플라본 섭취를 하루 35mg 이내로 통제하기 위해 하루 공밥 1공기, 된장찌개 1그릇 이상 섭취하지 않도록 식이지침을 함. 감마 리놀렌산 섭취제한을 위해 달맞이꽃 종자유, 채종유 등 유지유의 섭취를 제한.
참고문헌	곽정현 외. 폐경 후 여성에서 이소플라본과 감마 리놀렌산의 보충섭취가 혈중 지질농도 및 갱년기 증상에 미치는 영향. 한국영양학회지 43(2):105-206, 2010

## 사례 2

연구 목적	생커피두 엑기스 섭취가 체지방 개선에 미치는 영향
연구 디자인	무작위 이중눈가림에 의한 대조식품(placebo) 대조 연구
시험방법	시험군 23명, 대조군 20명으로 나누었으며, 시험제재(생커피두 엑기스 50mg+덱스트린 150mg) 또는 대조식품(placebo, 덱스트린 200mg)을 2캡슐씩 식전에 2번 물과 함께 8주간 섭취토록 함.
식이조사방법	평소 섭취량은 24시간 회상법에 의해 조사되었고, 8주 방문 전 평일 2회, 주말 1회 식이섭취량을 기록하도록 함.
식이지침	연구에 참여하는 동안 평상시 식습관 및 커피 섭취량 그대로 유지.
참고문헌	박주연 외. 과체중 여성에서 생커피두 엑기스의 섭취가 체지방 개선에 미치는 영향. <i>한국영양학회지</i> 43(4):333-423, 2010

## 사례 3

연구 목적	Licorice Flavonoid Oil (LFO)이 체지방, 내장지방에 미치는 효과
연구 디자인	무작위, 이중눈가림에 의한 대조식품(placebo) 대조 시험
시험방법	대상자들은 네 그룹으로 나뉘어 8주 동안 LFO 또는 대조식품(placebo)을 식사 전 물과 함께 섭취함. 대조군의 경우 대조식품(placebo) 3개를 제공받았고, 저용량 그룹의 경우 LFO 1개와 대조식품(placebo) 2개, 중용량 그룹의 경우 LFO 2개와 대조식품(placebo) 1개, 고용량 그룹의 경우 LFO 3개를 섭취하도록 함.
식이조사방법	조사 시작, 섭취 4주 후, 8주 후에 방문 전 3일간의 식이섭취내용을 적도록 함.
식이지침	연구기간 이전에 감초가 함유된 건강식품이나 약제를 섭취한 사람과 식품 알려지가 있는 사람을 시험에서 제외시킴.
참고문헌	Tominaga Y 외. Licorice flavonoid oil reduces total body fat and visceral fat in overweight subjects: A randomized double-blind, placebo-controlled study. <i>Obesity Research &amp; Clinical Practice</i> 3:169-178, 2009

사례 4

연구 목적	아마씨가 혈청지방, 산화 스트레스 지표, 성호르몬 활성화에 미치는 영향
연구 디자인	무작위 교차 시험
시험방법	대상자들에게 아마씨가 함유된 머핀, 대조 식품인 밀기울(wheat bran)이 함유된 머핀이 각각 3주간 제공되었으며 wash-out 기간은 2주.
식이조사방법	7-day 식이섭취기록은 각 3주의 중재 시험기간 중 마지막 주에 시행.
식이지침	시험기간 동안 스스로 선택한 National Cholesterol Education Program Step II diet를 섭취하도록 함.
참고문헌	<i>Jenkins D 외. Health aspects of partially defatted flaxseed, including effect on serum lipids, oxidative measures, and ex vivo androgen and progestin activity: a controlled crossover trial. Am J Clin Nutr 69(3):395-402, 1999</i>

사례 5

연구 목적	Phytosterol을 강화한 마가린이 담즙과 스테롤의 농도에 미치는 영향
연구 디자인	무작위, 이중눈가림에 의한 대조식품 대조 평행연구
시험방법	시험기간 동안 자원자에게 각각 마가린 40g(control)과 8.6g의 식물성 기름 Phytosterol (46% (w/w) $\beta$ -sitosterol, 26% campesterol, 20% stigmasterol)이 함유된 마가린 40g을 섭취하도록 함 (각각의 중재마다 남성 21일, 여성 28일).
식이조사방법	동일한 조성의 식이를 주었기 때문에 조사하지 않음.
식이지침	모든 대상자들은 실험기간 동안 열량 당 똑같은 조성의 식이를 개인 에너지 요구량에 근거하여 섭취.
참고문헌	<i>Weststrate JA 외. Safety Evaluation of Phytosterol Esters. Part 4. Faecal Concentrations of Bile Acids and Neutral Sterols in Healthy Normolipidaemic Volunteers Consuming a Controlled Diet either with or without a Phytosterol Ester-enriched Margarine. Food and Chemical Toxicology 37(11):1063-1071, 1999</i>

## 사례 6

연구 목적	피토스테롤과 중쇄지방산, 아마씨유(Flaxseed oil)를 섞은 기능성 오일 FctO가 혈청지질농도와 LDL 입자 크기에 미치는 영향
연구 디자인	무작위 교차연구
시험방법	대상자들은 각각 29일간의 두 번의 실험기간 중 체중을 유지하도록 조성된 식이를 섭취함. 두 기간 사이에 4주 동안의 wash-out 기간을 두었음.
식이조사방법	동일한 조성의 식이를 주었기 때문에 조사하지 않음.
식이지침	식은 캐나다 영양소 권장량에 맞게 탄수화물:단백질:지질 비율을 45:15:40으로 섭취하게 하였고, 식이지질의 조성을 시험식이의 경우 75%를 FctO, 대조식이의 경우 올리브유를 섭취하도록 함. 식이는 캐나다 맥길대학의 임상영양연구실에서 연구진에 의해 매일 공급되어 연구진의 지도하에 섭취하도록 함.
참고문헌	<i>St-Onge MP 외. Consumption of a Functional Oil Rich in Phytosterols and Medium-Chain Triglyceride Oil Improves Plasma Lipid Profiles in Men. J Nutr 133:1815-1820, 2003</i>

## 사례 7

연구 목적	중쇄지방산, 피토스테롤, n-3 지방산이 혼합된 FctO라는 기능성오일의 혈청지질농도의 개선 여부 평가
연구 디자인	무작위 단일눈가림 교차연구
시험방법	실험식이와 대조식이를 각각 27일 동안 섭취하였고 식이 간에 4-8주간 동안의 wash-out 기간을 가짐.
식이조사방법	동일한 조성의 식이를 주었기 때문에 조사하지 않음.
식이지침	실험 식이는 North American solid foods를 정확히 측정하여 제공하였는데, 3일마다 메뉴가 회전되도록 함. 개인 열량 요구량에 맞춰 매일 동일한 열량을 가진 여러 가지 식품을 제공하는데 탄수화물 45%, 단백질 15%, 지질 40%로 구성되었으며, 지질 중 75%가 실험식이의 경우 FctO로 대조식이의 경우 beef tallow로 조성.
참고문헌	<i>Bourque C 외. Consumption of an Oil Composed of Medium Chain Triacylglycerols, Phytosterols, and N-3 Fatty Acids Improves Cardiovascular Risk Profile in Overweight Women. Metabolism 52(6):771-777, 2003</i>

### 3 콜레스테롤

#### 사례 1

연구 목적	명일엽과 울금의 복합추출물의 혈중지질상태 개선 효과
연구 디자인	단일눈가림에 의한 대조식품(placebo)대조 연구
시험방법	4주간 실험군(21명), 대조군(14명)으로 나누어 추출물 혹은 대조식품(placebo)을 섭취하도록 함.
식이조사방법	식사섭취조사는 보충 전과 후 두 번 비연속적으로 이틀간의 섭취내용을 24시간 회상법으로 조사함. 섭취분량을 정확하게 회상하도록 식기와 식품모형 등의 보조자료 이용.
식이지침	시험기간 중 평소 식사를 유지하도록 하였고, 대신 영양보충제나 고지혈증 치료제의 복용은 제한.
참고문헌	윤선주 외. 고콜레스테롤혈증 성인에서 울금과 명일엽 복합 추출물의 복용에 따른 혈중지질, 항산화 및 염증관련 지표의 변화. 한국식품영양학회지 22(4):517-525, 2009

#### 사례 2

연구 목적	양파추출물의 지질 상태 호전 효과
연구 디자인	무작위, 단일눈가림에 의한 대조식품(placebo) 대조 교차시험
시험방법	대상자들은 1주일 간의 고갈기간 후 각각 10주 간 대조식품(placebo) 혹은 양파추출물을 섭취함. 10주간의 시험 후 1주 동안의 wash-out 기간을 가진 후, 다시 한번 그룹을 교차시켜 대조식품(placebo)과 양파추출물을 섭취하도록 함.
식이조사방법	대상자들에 대한 식이섭취조사는 별도로 진행하지 않았음.
식이지침	연구기간동안 Quercetin이 함유된 식품 제한함.
참고문헌	이현진 외. 양파추출물 섭취가 경계역 고콜레스테롤혈증 대상자의 콜레스테롤 저하에 미치는 효과. 한국식품영양과학회지 39(12):1783-1789, 2010

## 4 인지기능

## 사례 1

연구 목적	녹차추출물/L-테아닌 혼합물의 인지기능 향상 효능 평가
연구 디자인	무작위, 이중눈가림에 의한 대조식품(placebo) 대조 연구
시험방법	대상자들은 녹차추출물 360 mg+L-테아닌 60 mg이 함유된 캡셀을 1일 2회, 16주동안 섭취하였음
식이조사방법	대상자들에 대한 식이섭취조사는 별도로 진행하지 않았음.
식이지침	연구기간동안 카페인 함유된 음식과 음료 제한.
참고문헌	<i>Park SK 외. A combination of green tea extract and l-theanine improves memory and attention in subjects with mild cognitive impairment: a double-blind placebo-controlled study. J Med Food. 14(4):334-343, 2011</i>

## 5 수면

## 사례 1

연구 목적	미강주정추출물의 수면효능 평가
연구 디자인	무작위, 이중눈가림에 의한 대조식품(placebo) 대조 연구
시험방법	대상자들에게 2주동안 하루에 1000 mg으로 잠들기 30~60분 전에 섭취하도록 함. 섭취전과 후에 수면일지, 피츠버그설문조사, 수면다원검사 실시.
식이조사방법	식이섭취조사
식이지침	연구기간동안 카페인 함유된 음식과 음료/알코올 섭취 제한
참고문헌	<i>Um MY 외. Rice bran extract supplement improves sleep efficiency and sleep onset in adults with sleep disturbance: A randomized, double-blind, placebo-controlled, polysomnographic study. Sci Rep. 9(1):12339. 2019</i>

## 6 근력

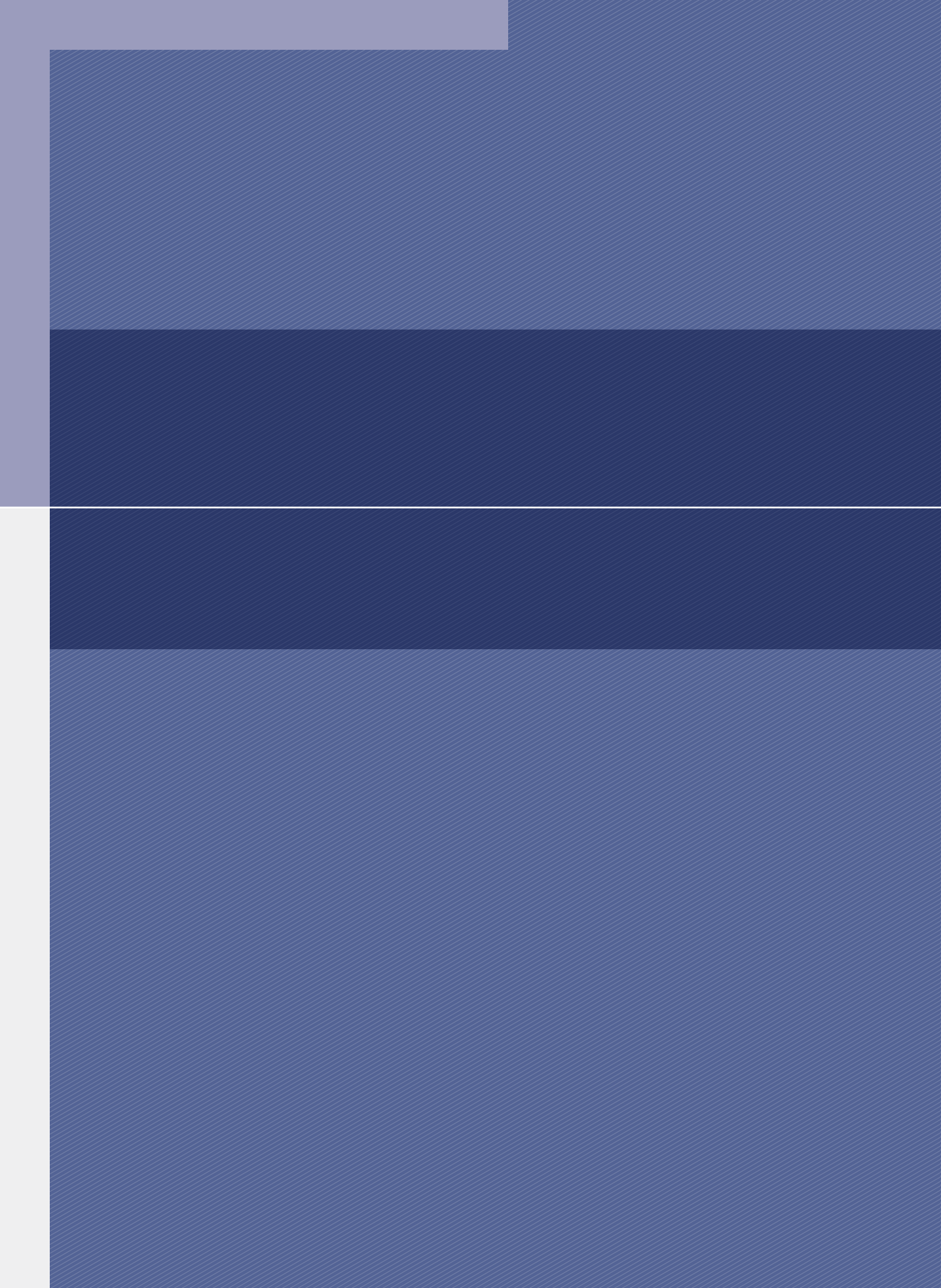
### 사례 1

#### 대조식품(placebo) 대조연구

연구 목적	오메가-3 지방산이 근력에 미치는 효능 평가
연구 디자인	무작위, 이중눈가림에 의한 대조식품(placebo) 대조 연구
시험방법	대상자들에게 오메가-3지방산을 14주간 섭취 시 근력에 미치는 영향을 조사함. (410 mg DHA+540 mg EPA)
식이조사방법	식이섭취조사
식이지침	연구기간동안 fatty fish 섭취 제한 (연어, 고등어, 참치, 청어, 송어, 정어리)
참고문헌	<i>Dalle S 외. Omega-3 Supplementation Improves Isometric Strength But Not Muscle Anabolic and Catabolic Signaling in Response to Resistance Exercise in Healthy Older Adults. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 76(3):406-414. 2021</i>

# MEMO

A large rectangular area with a thin black border, containing 20 horizontal dotted lines for writing.



# PART 6

## 통계



# 06 통계

## 1 통계 용어

### 1 모집단과 표본

모집단은 연구자가 연구대상으로 하는 모든 개체들의 집합으로 최종적으로 관심을 가지는 집단이다. 표본은 모집단의 성질을 파악하기 위하여 선택된 모집단의 일부로 표본으로부터 얻은 결과로 모집단의 성질을 추론하게 된다. 그러므로 표본을 선택하기 전 모집단의 범위를 명확하게 명시하여야 하며 표본은 모집단의 성질이 잘 반영되고 편의를 보이지 않도록 추출하여야 한다.

### 2 모수와 통계량

모수는 모집단의 특징을 나타내는 척도로 이를 추정하고 이의 성질을 파악하는 것이 통계분석의 목표이다. 이 모수를 추정하기 위하여 표본으로부터 계산한 값을 통계량이라고 한다. 모든 통계분석을 통계량으로부터 시작되며 이를 통하여 모수의 성질을 파악하게 된다.

### 3 가설검정

가설검정은 알려지지 않은 모수에 대한 주장이나 추측이 옳고 그름을 판단하는 과정으로 통계적 가설검정을 위해 귀무가설과 대립가설을 세우게 된다. 귀무가설은 대체로 기존의 학설이나 주장으로 연구자가 기각하고자 하는 가설이 된다. 대립가설은 연구자가 입증하고자 하는 가설, 즉 기존의 학설이나 주장에 반대되는 가설이다. 모든 통계적 가설검정은 귀무가설이 사실이라는 가정 하에서 이루어진다.

### 4 검정의 종류

#### ● 차이검정

시험군과 대조군에서 건강기능식품의 기능성의 유의적 차이가 있는지를 보기 위한 검정으로 시험군에서의 기능성 평가변수의 평균값,  $\mu_t$ 를 대조군에서의 기능성 평가변수의 평균값이라 할 때 차이검정에 대한 귀무가설과 대립가설은 다음과 같다.

$$H_0 : \mu_t = \mu_c \text{ VS. } H_1 : \mu_t \neq \mu_c$$

## 5] 검정의 결론

귀무가설과 대립가설을 세운 후 적절한 검정방법을 통하여 두 가설 중 하나를 선택하게 된다. 모든 검정은 귀무가설이 사실이라는 가정하에서 이루어지므로 항상 귀무가설을 중심으로 표현을 하게 된다. 즉, “귀무가설을 기각한다”, 혹은 “귀무가설을 기각하지 못한다” 중 하나를 선택하게 되는 것이다. “귀무가설을 채택한다” 라는 표현 대신 “귀무가설을 기각하지 못한다” 라는 표현을 사용하는 이유는 가설검정을 하는 목적이 귀무가설을 기각하고 연구자의 새로운 주장이 맞다는 것을 보이기 위함이므로 지금까지 얻은 자료는 귀무가설을 기각하기에 충분하지 못하므로 지금은 귀무가설을 기각하지 못하지만 추후 더 많은 자료(증거)를 확보하면 귀무가설을 기각할 수 있을 것이라는 의미를 함축하고 있는 것이다.

## 6] 오류

가설검정시 발생할 수 있는 두 가지 오류는  $H_0$ 가 참일 때  $H_0$ 를 기각하게 되는 것과  $H_0$ 가 거짓임에도 불구하고  $H_0$ 를 기각하지 못하는 경우이다. 첫 번째의 오류를 제 1종 오류, 두 번째의 오류를 제 2종 오류라고 한다. 제 1종 오류는 잘못된 판단으로 인하여 기존의 학설이나 주장을 새로운 학설로 바꾸는 심각한 오류로 모든 가설검정에서는 유의수준이라는 한계를 두어 제 1종 오류가 유의수준을 넘지 않도록 조절한다. 제 2종 오류는 인체적용시험을 시작하기 전 대상자수를 통하여 조절하게 된다.

## 7] 유의확률(p-value)

유의확률(p-value)은 귀무가설인 '효과의 차이가 없다'가 실제로 참일 때 효과의 차이가 관측될 확률이며, 보통 분율의 형태로 표현된다(예,  $p=0.045$ ).

## 2 통계 변수

변수는 크게 연속형 변수와 범주형 변수로 나눌 수 있다. 연속형 변수는 혈압, 혈당량, 체중 등의 실수값을 갖는 변수를 말하며 범주형 변수는 생사여부, 질병발생여부, 흡연여부 등 두 가지 범주 중 하나의 값을 갖는 변수를 말한다. 이러한 변수의 형태에 따라 자료의 요약 방법이 달라진다.

변수가 통계분석에서 가지는 의미에 따라 독립변수와 종속변수로 나눌 수 있다. 독립변수는 연구자가 결과의 변화를 관찰하기 위해 이용하는 변수로 설명변수, 예측변수라고도 불린다. 종속변수는 인체적용시험의 결과를 나타내는 변수로 관심대상이 되는 변수이다. 이는 반응변수라고도 불린다. 독립변수와 종속변수의 종류와 형태에 따라 통계분석방법이 달라지게 된다.

### 1 연속형 변수

연속형 변수의 경우 중심에 대한 척도, 퍼짐에 대한 척도 등으로 자료를 요약하게 된다.

#### ① 자료의 중심에 관한 척도

- 평균 : 자료값들의 합을 총 표본수로 나눈 것
- 최빈값 : 가장 자주 나오는 자료값
- 중앙값 : 크기순서로 정리된 자료값들 중 가장 가운데에 위치한 값

#### ② 자료의 위치에 관한 척도

- 100p번째 백분위값 : 크기순서대로 정리된 자료값들에서 적어도 100p%의 자료값들이 이 값 이하이며 또 적어도 100(1-p)%의 자료값들이 이 값 이상인 값
- 사분위값 : 25의 배수가 되는 백분위값
  - 제1사분위값 : 25번째 백분위값
  - 제2사분위값 : 50번째 백분위값, 중앙값
  - 제3사분위값 : 75번째 백분위값

#### ③ 자료의 퍼짐에 관한 척도

- 범위 : 최대값 - 최소값
- 분산 : 평균으로부터의 편차 제곱합을 표본수-1로 나눈 것
- 표준편차 : 분산의 제곱근
- 사분위범위 : 제3사분위값 - 제1사분위값

### 2 범주형 변수

범주형 변수는 각 범주의 빈도, 비율(%) 등을 구하여 빈도표의 형태로 정리한다.

### 3 통계분석방법

#### 1 통계적 검증

##### ① 결과 제시

제시하는 결과는 모두 평균값과 표준편차(또는 표준오차)로 제시되거나, 추정되는 효과와 신뢰구간(95% confidence interval 등)이 제시되어야 한다.

##### ② 데이터의 통계적 검증

가능성을 입증하기 위해서는 연구를 설계할 때부터 원하는 효과 크기(effect size)를 유의적으로 확보하는데 필요한 표본의 크기를 추정하여야 하며, 통계적 유의성은 여러 가지 변수에 따라 달라질 수 있다는 점을 유의해야 한다.

통계분석 시 주요하게 고려되어야 하는 것이 반응변수의 분포이다. 반응변수가 연속형 변수인 경우 정규분포를 이룬다는 것은 자료의 형태가 단봉 형태의 종 모양(bell-shape)이며 평균을 중심으로 좌우 대칭인 경우를 말한다.

반응변수가 정규분포를 이루는 경우 정규분포 가정하에 개발된 모수적 분석(parametric analysis) 방법을 사용할 수 있으며, 반응변수가 정규분포를 이루지 않는 경우 자료의 분포에 맞는 분석이나 로그(log)나 제곱근(square root) 등의 방법으로 적절하게 자료를 변환하여 정규분포와 근사한 형태를 만든 후 모수적 분석 방법을 이용할 수 있다.

그렇지 않다면 정규분포 가정이 필요하지 않은 비모수적 분석(non-parametric analysis) 방법으로 분석한다. 통계분석법 선택의 전통적 예시는 아래와 같다.

종속변수형태	독립변수형태	모수적 통계분석방법	비모수적 통계분석방법
연속형	범주형(2범주)	이표본 t-test	Wilcoxon rank sum test Mann-Whitney U test
연속형	범주형(3이상 범주)	분산분석	Kruskal-Wallis test
범주형	범주형	Chi-square test	
연속형	연속형	회귀분석, 상관분석	Spearman's correlation
연속형	연속형 + 범주형	공분산분석	
범주형(2범주)	연속형 + 범주형	로지스틱 회귀분석	

효과가 수치상으로는 충분히 크다 하더라도 통계적 유의성이 없다면 일반적으로 그 결과는 기능성을 입증하기에 충분하지 않다고 간주한다. 다만, 통계적 유의성이 없는 결과가 단독으로 기능성을 입증할 수는 없다 하더라도 그 다음 연구를 위한 기초 자료로서는 활용이 가능할 것이므로 무시해서는 안 된다.

또한, 분석을 위한 통계방법은 인체적용시험의 설계에 적합한 방법을 사용하여야 한다. 예를 들어, 세군 이상의 그룹 비교에서는 두 군씩 가능한 모든 짝에 대하여 Student's t-test를 하는 것이 아닌 세군 이상을 동시에 비교하는 분산분석(ANOVA) 등의 방법을 사용하여야 한다. 또한 고정 효과(fixed effect)와 임의효과(random effect)를 고려한 혼합효과 모형(mixed-effects model)을 사용하여 분석할 수 있다.

인체적용시험에서 결측치가 발생하는 경우 편향을 최소화하는 방법으로 처리하여야 한다. 또한 결측치를 처리하는 방법으로 결측 자료를 채워 넣고 분석을 하는 (다중) 대체 방법(Multiple imputation)이나 통계적 모델링 기법을 활용한 MMRM (Mixed Model Repeated Measure) 또는 GEE (Generalized Estimating Equations) 방법 등을 이용할 수 있다.

## 2 이표본 t 검정

시험군과 대조군, 두 군의 평균을 비교하는데에 쓰이는 검정으로 각 집단의 해당변수가 정규분포를 따른다는 가정하에서 시행하는 검정으로 검정통계량은 다음과 같다.

$$t = \frac{\bar{x}_t - \bar{x}_c}{SE(\bar{x}_t - \bar{x}_c)} \sim t_{n_t + n_c - 2}$$

## 3 짝지어진 t 검정

하나의 모집단에서 두 가지 다른 조건하에서 자료를 얻은 경우 두 독립적인 모집단이 아닌 짝지어진 표본이 된다. 이 경우에는 대상자에 대하여 각각 두 조건 하에서의 변수 값의 차이를 구하여 이 차이가 0인지에 대한 검정을 하게 된다. 이때의 검정통계량은 다음과 같다.

$$t = \frac{\bar{d}}{SE(\bar{d})} \sim t_{n-1}$$

## 4 분산분석

세 군 이상의 구간 비교에 쓰이는 검정으로 각 군의 평균이 같은지 다른지를 검정하게 된다. 이때의 검정통계량은 다음과 같다.

$$F = \frac{MSB}{MSE} \sim F_{k-1, n-k}$$

예시1) 식이요법 A,B,C,D에 따라 체중이 다른가?

예시2) 흡연정도에 따라 나눈 그룹(smoker, ex-smoker, never smoked)에 따라 체중이 다른가?

예시3) 나이(20대, 30대, 40대)에 따라 혈중 콜레스테롤 수치에 차이가 있는가?

## 5 카이제곱검정

서로 독립적인 두 범주형 변수의 연관성을 알아보기 위한 검정으로 두 변수가 서로 독립이라는 가정 하에서 각 범주의 기대도수를 구하고 실제 자료와 차이가 얼마나 있는지를 검정통계량으로 사용한다.

$$\chi^2 = \sum \frac{(O - E)^2}{E}$$

## 6 McNemar 검정

동일 모집단으로부터 같은 특성을 사전/사후와 같이 두 번 측정한 경우 이 두 번의 결과의 연관성을 알아보기 위한 검정으로 특성은 유/무와 같이 두 가지 중 하나로 나타낼 수 있는 특성이어야 한다. 위의 카이제곱검정과 다른 형태의 검정통계량을 사용한다. 자료의 형태와 그에 따른 검정통계량은 다음과 같다.

	사후	유	무
사전			
유		a	b
무		c	d

$$\chi^2 = \frac{(|b - c| - 1)^2}{b + c} \sim \chi_1^2$$

## 7 상관분석

상관분석이란 두 변수 x와 y간의 선형성 정도를 측정하기 위한 분석방법이다. Pearson 상관계수의 경우 두 연속형 변수의 선형관계를 알아보기 위한 값으로 -1과 1사이의 값을 갖는다. -1에 가까우면 두 연속형 변수는 음의 상관관계를 갖고 이는 한 변수의 값이 증가함에 따라 다른 변수의 값이 감소함을 의미한다. 1에 가까우면 양의 상관관계를 갖는다고 하고 이는 한 변수의 값이 증가함에 따라 다른 변수의 값도 함께 증가함을 의미한다. 0에 가까우면 두 변수는 상관관계가 없음을 의미한다. 단 p-value(0.05인 경우에만 산출된 상관계수가 유의하다고 해석하여야 한다.

예시1) 신장과 체중과의 관계

예시2) 산모의 비만정도와 신생아의 몸무게간의 관계

## 8 회귀분석

관심이 있는 반응변수(y)를 설명변수(x)들의 직선관계로 설명하는 분석법으로 설명변수가 하나인 경우  $y = a + bx$  형태의 함수식으로 나타내는 것이다. b는 x가 한 단위 증가할 때 y의 변화량을 나타내는 것으로 b의 부호가 양수이면 x와 y는 양의 상관관계를, b의 부호가 음수이면 x와 y는 음의 상관관계를 갖는 것이다. x가 y를 설명하는데에 영향을 미치지 못한다면 b는 0에 가까운 값을 갖게 된다. 결정계수는 반응변수의 총 변동 중 회귀직선으로 설명할 수 있는 부분의 비율을 나타내는 것으로 설명변수가 하나인 경우 결정계수는 반응변수와 설명변수간의 상관계수를 제곱한 값이 된다.

예시1) 산모의 비만정도와 신생아의 몸무게의 선형관계를 이용하여 신생아의 몸무게를 예측

## 9 공분산분석

공분산분석은 회귀분석과 분산분석을 합쳐놓은 형태로 회귀분석에서 범주형인 설명변수가 있는 경우가 된다.

## 10 반복측정 자료분석

반복측정 자료란 같은 대상자로부터 여러 시점에 걸쳐 반복적으로 측정하여 얻어진 자료를 의미한다. 반복측정 자료에 대한 분석 목적은 군 간에 차이가 있는지를 평가하고, 시간에 따라서(시점 간에) 차이가 있는지를 평가하며, 또한 시간이 지남에 따라 군 간에 효과 차이가 있는지를 평가하기 위한 것이다. 반복측정 분산분석이란 시간을 하나의 요인으로 간주하고 군을 두 번째 요인으로 간주해서 분산분석을 실시하는 방법이다.

## 11 선형혼합모델

선형혼합모델(linear mixed-effect model)이란 고정효과만 존재하는 선형모형에 임의효과가 고려된 모형으로 독립이 아닌 서로 상관관계를 가지는 자료를 설명하는데 효과적인 방법이다. 예를 들어 반복측정자료의 경우 개체들 사이에 상관성이 존재하게 되므로 선형혼합모델을 사용하여 분석할 수 있다. 고정효과란 다른 요인들이 통제되었을 때 대상자들에게 일정하게 미치는 효과로서 예를 들면 그룹(대조군, 시험군), 시간(중재 전, 중재 후), 그룹과 시간의 교호작용 등을 고려할 수 있다. 임의효과란 고정효과 이외에 변동될 수 있는 요인으로서 연구대상자 개체간의 차이 등을 고려할 수 있다.

### [ 선형혼합모델의 장점 ]

- 고정효과, 임의효과, 혼동요인 등을 모두 고려하여 평가할 수 있는 유연성이 있다. 반면 반복측정 데이터 분석에 사용되는 반복측정 분산분석의 경우 이러한 유연성을 갖지 않으며, 보다 엄격한 가정(예: 모든 효과가 고정된 것으로 간주)을 충족하지 않으면 오해의 소지가 있는 결과를 산출할 수 있다.
- 인체적용시험에서는 중도탈락 등의 사유로 결측치가 발생할 수 있다. 결측치가 발생함으로써 연구대상자별로 사용 가능한 데이터 수가 다를 수 있으며, 이는 반복측정 분산분석으로는 해결할 수 없다. 선형혼합모델은 이와 같이 불균형적인 데이터의 패턴을 수용하고 분석에서 사용 가능한 모든 데이터와 연구대상자를 사용할 수 있다. 선형혼합모델은 결측치가 완전 임의 결측(missing completely at random(MCAR), 결측치의 발생이 다른 변수와 관련이 없는 경우로서 대개 실제로는 비현실적인 매우 강한 가정임)인 경우 뿐만 아니라, 임의 결측(missing at random(MAR), 결측치의 발생이 특정 변수와 관련이 있으나 결측치(연고자 하는 자료)와는 관련이 없는 경우이며, MCAR보다 덜 강한 가정임)인 경우에도 중재 효과에 대하여 합리적인 추정치를 얻을 수 있고, imputation과 같은 결측치를 처리하기 위한 추가 방법이 필요하지 않다.

[Ref: Livingston et al. JAMA Guide to Statistics and Methods, 1st Edition. McGraw Hill Education. Kindle Edition. 2019.; European Medicines Agency. Guideline on missing data in confirmatory clinical trials. 2 July, 2010]

## 4 인체적용시험 자료의 설계 시 통계적 고려사항

### 1 분석군

시험대상자에 대해서는 인체적용시험 계획서에 선정기준과 제외기준이 명확히 정의되어야 한다. 모든 시험대상자가 무작위 배정되어 탈락 없이 완료하는 것이 이상적이지만 실제로는 그렇지 않다. 편향(bias)을 최소화하고 제1종 오류가 커지는 것을 억제하는 원칙에 따라 분석대상군(analysis sets)을 결정한다. 분석대상군은 의도된 치료원칙(ITT; intention-to-treat)에 근거한 시험대상자군과 계획서 순응(PP; per-protocol) 시험대상자군이 있다.

- ITT(intention-to-treat principle): 인체적용시험 대상자로 선정되어 계획서에 따라 무작위 배정을 받고 받은 배정에 근거하여 분석하는 원칙. (실제 실험 식품이나 위약 식품을 먹었는가에 따라서가 아니라 연구 초기에 어느 군에 배정되었는가에 따라 군이 결정되는 것)
- PP(per-protocol principle): 인체적용시험계획서에 기술된 절차를 모두 마치고 계획서에 따라 순응 대상자만을 분석에 포함하는 원칙.

실제 연구에서는 무작위 배정된 시험대상자들을 주분석에 모두 포함시켜야 하고 모든 무작위 배정된 시험대상자들을 인체적용시험이 종료될 때까지 완벽하게 추적해야 한다는 ITT의 원칙은 현실적으로 달성하기 어려운 점이 있다.

이의 대안으로 의약품국제조화회의(International Conference for Harmonization, ICH)에서는 Full analysis set(FAS)을 제안하기도 한다. FAS이란 ITT가 너무 엄격하니 무작위배정 후 중재를 한번도 받지 않고 탈락된 대상자들은 제외하고 분석하는 것을 말한다. 또한 적절한 선정기준 위반에 관한 발견이 객관적으로 이루어지는 경우와 특정한 선정기준을 위반한 것으로 밝혀진 모든 대상자들을 제외할 수 있다는 점도 ITT와의 차이점이다. FAS에서 시험대상자들을 제외해도 되는 경우는 1) 중요한 선정기준을 만족하지 못한 경우, 2) 인체적용시험에서 섭취해야 하는 식품(시험식품 또는 대조식품)을 한 번도 섭취하지 않은 경우, 3) 무작위배정 이후에 한 번도 평가되지 않아 어떠한 자료도 수집하지 못한 경우의 세 가지 이유이다. 이 세 가지 이유로 시험대상자들을 full analysis set에서 제외하는 경우에는 항상 그 제외의 타당성을 설명하여야 한다. 이와 같이 통계분석을 위한 분석대상군으로는 ITT, PP, FAS를 선택할 수 있으나 통계분석에 사용한 분석대상군에 대해 명시해야 하며, PP와 FAS의 경우 제외된 대상자에 대한 설명이 추가되어야 한다. 또한 필요한 경우 다양한 분석군에 대한 결과를 비교하여 결과를 고찰할 수 있다.

## 2 결측치(missing data) 처리

인체적용시험을 진행하다 보면 결측치가 생기게 된다. 이는 통계분석시 편향을 일으키는 원인이 된다. 그러므로 인체적용시험 진행 시 가능한 결측치를 최소화 하도록 노력하여야 한다. 그리고 결측치가 발생한 경우를 대비하여 결측치를 포함하여 분석하는 방법을 사전에 인체적용시험계획서에 제시하여야 한다. 결측값을 처리하는 다양한 방법들이 있으며 이에 따라 분석결과는 달라질 수 있으므로 이를 충분히 검토하여야 한다.

결측치를 처리하는 방법으로는 인체적용시험에서 얻어진 값들과 통계모형을 이용하여 추정하거나 결측을 대체(imputation)하는 다음의 방법이 있다.

### ① 완전히 관찰된 개체만 이용한 분석법(complete case analysis)

: 모든 변수들이 관찰된 개체들만 이용하여 분석하는 방법으로 상당부분의 자료 누락이 있을 수 있으며 특히 결측치가 많은 경우는 검정력이 낮아진다.

### ② 대체법(imputation)

: 결측치를 특정한 값으로 대체하여 분석하는 방법이다. 대표적으로 LOCF(last observation carried forward) 방법이 있으며, 이는 각 개체 내의 결측치를 마지막 관찰값으로 대체하는 방법이다. LOCF는 우도 근거 방법에 따른 선형혼합모델과 비교하여 제1종 오류를 높인다고 보고되기도 하였다 (Siddiqui et al. MMRM VS. LOCF: A comprehensive comparison based on simulation study and 25 NDA datasets. Journal of Biopharmaceutical Statistics, 19: 227-246, 2009)

### ③ 우도 근거 방법(likelihood-based analysis)

: 결측을 고려한 우도를 찾고 그 우도로부터 최대우도 추정치를 얻는 방법이다. 예를 들어 선형혼합모델을 사용한 분석이 우도 근거 방법이며, 선형혼합모델은 가지고 있는 자료를 전부 이용하여 분석할 수 있고, 이 때 결측치가 완전 임의 결측인 경우 뿐만 아니라 임의 결측인 경우에도 중재 효과에 대하여 합리적인 추정치를 얻을 수 있고, 대체법(imputation)과 같은 결측치를 처리하기 위한 추가 방법이 필요하지 않은 장점이 있다.

## 3 이상치(outlier)처리

이상치가 있는 경우 분석 결과에 큰 영향을 미칠 수 있으므로 이에 대한 신중한 검토가 필요하다. 이상치에 대한 정의는 통계적인 관점 뿐 아니라 임상적 관점에서도 논의되어야 하며 이에 대한 기준 및 처리방법 또한 인체적용시험계획서에 제시되어야 한다. 이상치에 대한 분석절차는 눈가림 상태에서의 자료 검토 과정에서 적절하게 갱신될 수 있으며, 사전에 인체적용시험계획서에 이상치에 대한 처리 절차를 구체화하지 않은 경우에는 실제값을 이용한 분석과 이상치의 영향을 처리(제거 또는 감소)한 최소한 하나 이상의 분석을 실시하여야 하고 그 결과의 차이를 검토하여야 한다.

#### 4 잠재적인 교란변수(confounding factors)의 고려

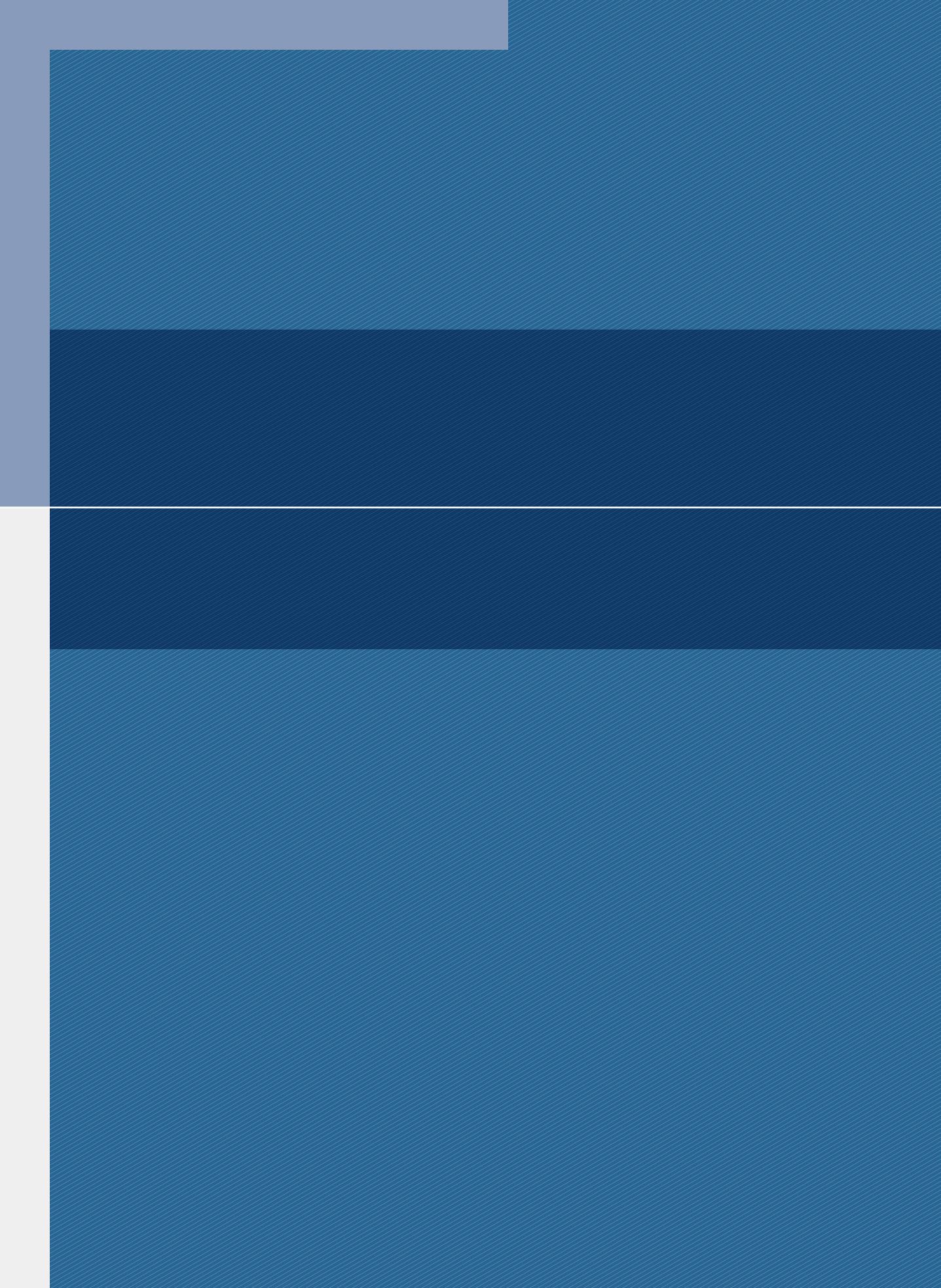
인체적용시험에서 결과의 해석을 명확하게 하기 위해서는 기저치 공변량을 이용해서 분석하는 방법이 필요하다. 기저치 공변량이란 시험대상자가 시험식품이나 대조식품을 섭취하기 전에 통상 무작위배정 이전에 측정되거나 관측된 변수로서, 주 평가변수에 영향을 줄 것으로 기대되는 변수를 말한다. 이러한 기저치의 공변량 종류는 매우 다양하며 인체적용시험의 종류에 따라 다양한 기저치 공변량이 존재할 수 있다.

특히 인체적용시험은 개체 발생부터 관리하는 동물시험과 달리 자유롭게 생활(free-living)하는 사람을 대상으로 하므로, 각 개인의 식습관, 생활습관, 환경 등에 차이가 있을 수 있어 여러 교란변수가 발생할 수 있다. 무작위배정, 이중눈가림 등의 잘 디자인된 연구라 하더라도 개인 간의 차이를 극복할 수 없기 때문에 결과의 정확한 해석을 위해서는 이러한 기저치에 대한 고려가 필요할 것이다.

기저치 공변량이 중요한 이유는 단순히 시험식품과 대조식품 섭취군 사이에 주평가변수를 비교하지 말고, 중요한 기저치 공변량을 보정하면 시험식품의 기능성의 차이를 보다 더 명확하게 보일 가능성이 높아진다.

시험디자인 설계에서부터 기저치를 고려하기 위해서는 층화 무작위배정(stratified randomization)을 사용할 수 있으며, 연구 종료 이후에 통계분석 단계에서 기저치 공변량을 보정하기 위해서는 주평가변수가 연속변수인 경우는 공분산분석(analysis of covariance), 주평가변수가 이항 변수인 경우에는 로지스틱 회귀분석(logistic regression), 그리고 주평가변수가 특정 사건 발생까지의 시간과 같은 생존시간인 경우에는 콕스 회귀분석(cox-regression) 등의 방법을 사용할 수 있다.

이러한 통계분석 방법은 인체적용시험을 계획할 때 계획서에 상세히 기술되어야 하며 인체적용시험 후 수집된 자료를 이용하여 계획서에 기술된 통계분석 방법에 따라 자료를 분석해야 한다.



# PART 7

## 안전성 평가 항목



# 07 안전성 평가 항목

## 1 이상 반응의 발생 확인

인체적용시험에서는 시험식품의 섭취로 인해 이상반응이 나타나지 않는지를 항상 모니터링하여야 한다. 안전성 평가를 위해서는 WHO 가이드라인에 따라 이상반응을 지속적으로 확인하여야 하며 시험식품 섭취 전과 섭취 후에 안전성과 관련된 임상지표의 변화가 없는지에 대한 확인도 필요할 것이다. 이상반응에 관한 모니터링은 인체적용시험 계획서 상에 기술한 것에 관하여 실시하며, 기본적으로 인체적용시험에 사용할 가능성 원료는 그 안전성이 이미 확보된 것에 한하여 실시한다.

이상반응은 인체적용시험 시작 전에 관찰되지 않은 증상이 섭취기간 중에 새로이 나타난 증상으로서 시험식품과의 인과관계에 상관없이 의도하지 않았던 증후(임상병리검사상 비정상치 포함) 및 증상과 시험식품 사용과 관련된 일시적인 현상 등을 총칭한다. 이상반응으로 예상되는 현상(증세 및 증상, 시작일, 지속기간 등)은 이상반응 조사 시 빠짐없이 기록되어야 하며 이상반응 정도에 대한 평가는 시험책임자가 평가기준을 참고하여 증상의 경중에 따라 단계별로 평가한다.

인체적용시험 기간 중 나타나는 다양한 증상들을 시험식품과의 인과관계와 예상 가능 여부에 따라 정리하고 중요한 사안은 시험책임자가 연구기관 SOP에 따라 IRB에 보고해야 한다. 이상반응 평가 시에는 중대한 이상반응 여부와 함께 이상반응의 종류, 정도 등이 시험군과 대조군 간에 차이가 있는지 종합적으로 평가하는 것이 중요하다.

이상반응은 평가변수가 미리 정의되어 있지 않기 때문에 통계적 가설 검정이 적합하지 않을 수 있다. 그러므로 대부분의 안전성 분석은 탐색적이다. 이러한 이유로 안전성 자료의 분석에서는 안전성 사건을 범주화 하는 방법이다.

만약 범주화가 적절하지 않다면 안전성 신호를 놓칠 수 있다. 이상반응을 범주화하는 방법에 대한 표준화하는 노력으로 WHO를 포함한 다양한 기관에서 개발한 몇 가지 사전이 있다. 이러한 사전은 이상반응에 대해 목록을 만들고 더 표준화된 형태로 이상반응에 대해 분석하고, 나타내고, 의사소통할 수 있도록 표준화 용어로 번역한 자료로서 현재 많은 기관에서 활용하고 있다.

## 2 안전성 평가 지표 확인

안전성 평가 지표 확인을 위해서는 다음의 항목들을 검사할 필요가 있다.

다만 구체적인 검사 항목은 인체적용시험의 목적 등에 따라 추가하거나 생략할 수 있다.

[ 예시 ]

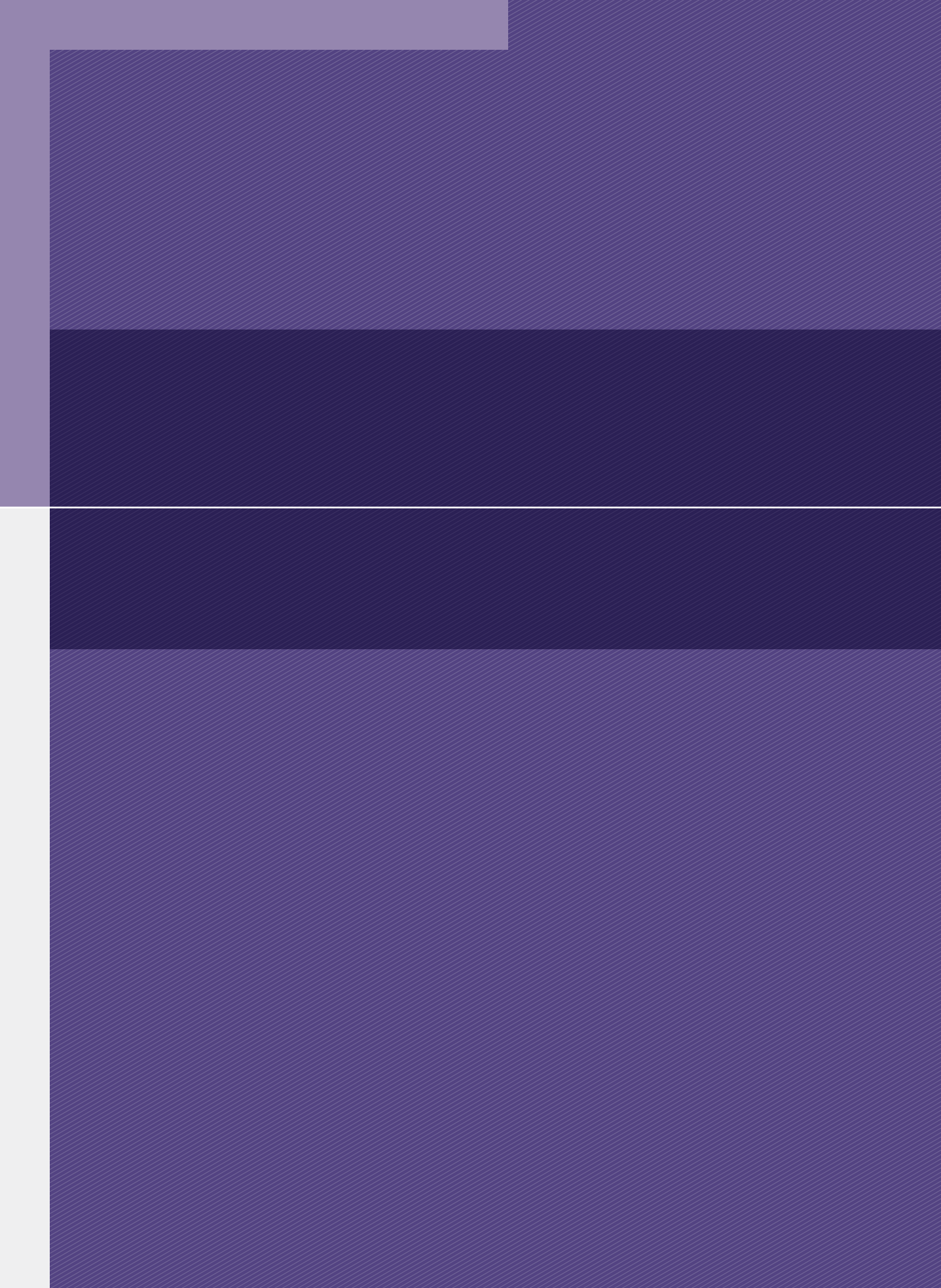
- [활력징후] 체온, 맥박, 혈압 등
- [심전도 검사]
- [실험실적 검사]
  - 혈액학적 검사 : CBC(WBC, RBC, Hb, Hct, PLT, MCV, MCH, MCHC),  
Differential count (Neutrophil, Lymphocyte, Monocyte, Eosinophil, Basophil) 등
  - 혈액화학적 검사 : AST, ALT, BUN, creatinine, glucose, total protein, albumin, total cholesterol,  
LDL, HDL, triglyceride, GGT, ALP, CPK, LDH 등
  - 뇨 검사: pH, Nitrite, specific gravity, Protein, Glucose, Ketone, Bilirubin, Blood, Urobilinogen,  
Color 등

안전성 평가를 위해 위의 활력징후, 실험실적 검사를 실시하는 것이 일반적이나 평가하고자 하는 기능성 원료의 특성이나 검증하고자 하는 기능성의 종류에 따라 안전성 평가항목은 추가될 수도 있다.

예를 들어, 갱년기 여성 건강 검증에 사용되는 기능성 원료가 내분비 기능에 영향을 미칠 가능성이 있는 경우 에스트라디올(estradiol), 난포자극호르몬(FSH), 황체형성호르몬(LH), 성호르몬결합글로불린(sex hormone-binding globulin, SHBG)의 변화가 없음을 확인하여야 한다.

또한 유방은 에스트로겐에 민감한 조직이므로 에스트로겐과 유사한 구조를 가진 기능성 원료의 경우 유방 X선 검사를 통해 섭취 전후의 유방밀도(mammographic density)를 확인할 수도 있겠으나 검사비용이 높을 뿐만 아니라 수개월 이내의 단기간에 X선을 반복 조사해야 하므로 안전성에 대한 우려 측면에서도 바람직하지 않을 수 있다. 이를 보완하기 위해 스크리닝 방문 시 유방 X선 검사를 실시하여 위험이 높은 여성의 참여를 제한하는 것이 일반적이다.

그 외에도 심혈관 기능과 관련성이 있거나(예: 혈행 개선 기능성), 심장에 무리를 주지 않는다는 것을 확인할 필요가 있는 연구모형을 적용한 경우(예: 운동 탈진 모델) 심전도 등을 추가 확인한다. 간 건강의 경우, 스크리닝 방문 시 간초음파를 실시하여 간질환 여부를 확인한다.



# PART 8

## 부록 : 인체적용시험 관련문서



# 08 부록 : 인체적용시험 관련문서

## 1 인체적용시험 계획서(Protocol)

### 1 계획서 요약

항목	내용 예시
시험제목	표지 페이지와 동일한 인체적용시험 제목을 기재한다.
시험의뢰자	인체적용시험 의뢰자를 기재한다.
시험책임자	인체적용시험 책임자를 기재한다.
시험공동연구자	인체적용시험 공동연구자를 기재한다.
시험담당자	인체적용시험 담당자를 기재한다.
시험 실시기관명 및 주소	인체적용시험이 실시되는 기관명과 주소를 기재한다.
시험기간	인체적용시험이 실시되는 기간을 기재한다.
시험대상	인체적용시험 대상자에 대하여 간략하게 기재한다.
시험목적	인체적용시험 목적을 기재한다.
디자인	인체적용시험 디자인(설계)을 간략하게 기재한다.
시험식품	인체적용시험 시험식품을 기재한다.
대조식품	인체적용시험 대조식품을 기재한다.
섭취방법	인체적용시험 시험/대조식품의 섭취방법을 간략하게 기재한다.
시험방법	인체적용시험이 진행되는 방법에 대하여 간략하게 기재한다.
대상자수	인체적용시험 대상자수를 기재한다.
선정기준	인체적용시험 대상자 선정기준에 대하여 기재한다.
제외기준	인체적용시험 대상자 제외기준에 대하여 기재한다.
기능성 평가변수	인체적용시험 기능성 평가변수를 기재한다.
안전성 평가변수	인체적용시험 안전성 평가변수를 기재한다.

## 2 인체적용시험 계획서

### 1. 인체적용시험의 명칭

#### 1.1 명칭

유사한 인체적용시험의 계획서와 구별될 수 있도록 특정 정보를 담고 있어야 한다. 시험식품, 시험설계 및 단계에 대한 내용을 포함하는 동시에 간결하게 인체적용시험의 명칭을 기재한다.

### 2. 연구자 및 연구지원조직

#### 2.1 인체적용시험 실시기관 및 주소

인체적용시험의 실시기관과 해당 주소를 기입한다.

#### 2.2 인체적용시험책임자, 공동연구자 및 담당자의 성명 및 직명

##### 2.2.1 인체적용시험 책임자

인체적용시험 책임자의 성명 및 직명을 기입한다.

##### 2.2.2 인체적용시험 공동연구자

인체적용시험 공동연구자의 성명 및 직명을 기입한다.

##### 2.2.3 인체적용시험 담당자

인체적용시험 담당자의 성명 및 직명을 기입한다.

#### 2.3 인체적용시험 의뢰자명 및 주소

인체적용시험 의뢰자명과 해당 주소를 기입한다.

#### 2.4 인체적용시험 수탁기관명 및 주소

인체적용시험 수탁기관명과 해당 주소를 기입한다.

### 3. 인체적용시험의 목적 및 배경

#### 3.1 인체적용시험의 목적

인체적용시험의 목적에 대하여 기입한다.

ex) 콜레스테롤 수준이 높은 성인에게 시험식품 및 대조식품을 4주간 섭취시킨 후 콜로렐라 섭취에 의한 혈중 콜레스테롤 관련지표를 비교한다.

#### 3.2 인체적용시험의 배경

해당 기능성소재로 인체적용시험을 실시하게 된 배경 및 관련 논문자료의 결과에 대해서 기입한다.

### 4. 인체적용시험용 건강기능식품

#### 4.1 인체적용시험용 건강기능식품의 개요

##### 4.1.1 시험식품

시험식품의 주성분명, 제형, 1일 섭취량, 지표물질, 성분함량 및 저장방법 등에 대해서 기입한다.

#### 4.1.2 대조식품

대조식품의 주성분명, 제형, 1일 섭취량, 성분함량 및 저장방법 등에 대해서 기입한다.

#### 4.2 인체적용시험에 사용되는 건강기능식품의 생산/포장 및 라벨링

인체적용시험에 사용되는 건강기능식품의 생산방법에 대해서 기입하고, 라벨 제작 방법과 포장 및 무작위배정표에 따른 고유 코드 기록 방법에 대해서 기입한다.

### 5. 인체적용시험 기간

대상자가 시험식품/대조식품을 섭취하는 기간으로, 인체적용시험의 시작시점과 종료시점을 포함한 진행기간에 대하여 기입한다.

### 6. 대상자의 선정기준, 제외기준 및 목표 대상자의 수

#### 6.1 대상자

##### 6.1.1 선정기준

인체적용시험에 참여할 수 있는 대상자를 선별하기 위한 기준들을 기입한다.

##### 6.1.2 제외기준

인체적용시험에 참여할 수 없는 대상자를 선별하기 위한 기준들을 기입한다.

#### 6.2 목표한 대상자의 수 및 설정근거

##### 6.2.1 대상자수

설정된 대상자 수 및 Drop-out을 고려한 대상자 수를 기입한다.

##### 6.2.2 설정근거

대상자수 산정을 위하여 사용한 가정, 가설 및 계산식에 대한 내용을 기입한다.

### 7. 인체적용시험 방법

#### 7.1 인체적용시험의 설계

인체적용시험의 설계에 관하여 간략한 설명을 기입한다.

#### 7.2 섭취량, 섭취방법 및 섭취기간

##### 7.2.1 1일 섭취량 및 섭취방법

시험군 및 대조군의 1일 섭취량 및 섭취방법에 대해 구체적으로 기입한다.

##### 7.2.2 섭취기간

시험식품/대조식품의 섭취기간을 기입한다.

##### 7.2.3 설정사유

시험식품/대조식품의 1일 섭취량 및 섭취기간을 설정한 사유에 대하여 기입한다.

### 7.3 무작위배정

인체적용시험이 무작위배정으로 진행된다는 것을 설명하고, 대상자 무작위배정번호 부여방법에 대하여 기입한다.

### 7.4 이중눈가림의 유지

이중눈가림을 유지하기 위하여 시험식품/대조식품을 어떻게 관리해야 하는가에 대하여 기입한다.

## 8. 관찰 항목, 임상검사 항목 및 관찰검사 방법

### 8.1 인체적용시험 진행 일정표

인체적용시험 진행 일정표를 방문별 구분이 명확한 형태로 기입한다.

\* 진행일정표(예시)

Period		Screening	Intervention		
Visit		1	2	3	4
Week		-2	0	6	12
Window period			0	±7	±5
서면동의서		0			
인구학적 조사(성별, 생년월일, 연령)		0			
병력 및 의약품 복용력 조사		0			
음주력 및 흡연력 조사		0			
식사 교육		0	0	0	0
식이섭취 조사			0	0	0
안전성 평가	안전성 평가 항목을 기재	0			0
	"	0			0
	"	0			0
기능성 평가	기능성 평가 항목을 기재	0	0	0	0
	"		0	0	0
	"		0	0	0
적합성 평가		0			
무작위배정			0		
시험식품 및 대조식품 배부			0	0	
반납식품 회수/순응도 확인				0	0
의약품 복용 변화 확인			0	0	0
이상반응 확인				0	0

## 8.2 관찰항목

인체적용시험에서 진행되는 조사 및 검사 방법에 대해서 간략하게 설명한다.

## 8.3 관찰 검사 방법 (방문별)

### 8.3.1 1차 방문

방문 1이 진행되는 시기를 명시하고, 방문 1에서 실시되는 검사 항목들을 진행되는 순서에 따라서 간략하게 설명한다.

### 8.3.2 2차 방문

방문 2가 진행되는 시기를 명시하고, 방문 2에서 실시되는 검사 항목들을 진행되는 순서에 따라서 간략하게 설명한다.

### 8.3.3 3차 방문

방문 3이 진행되는 시기를 명시하고, 방문 3에서 실시되는 검사 항목들을 진행되는 순서에 따라서 간략하게 설명한다.

### 8.3.4 4차 방문

방문 3이 진행되는 시기를 명시하고, 방문 3에서 실시되는 검사 항목들을 진행되는 순서에 따라서 간략하게 설명한다.

### 8.3.5 추가 방문 (필요시)

예정되지 않은 방문이 이루어질 수 있음을 명시한다.

## 9. 인체적용시험에 사용되는 건강기능식품의 사용상 주의사항

인체적용시험에 사용되는 건강기능식품의 부작용 또는 사용상의 주의사항에 대하여 기입한다.

## 10. 시험중지 및 탈락기준, 계획서 위반에 대한 처리

### 10.1 시험중지 및 탈락 기준

인체적용시험이 진행 중인 대상자를 시험 중지 및 탈락시킬 수 있는 경우에 대하여 기입한다.

### 10.2 인체적용시험계획서 위반에 대한 처리

인체적용시험계획서의 위반 사항에 대한 처리방법에 대하여 기입한다.

## 11. 통계분석

### 11.1 통계분석 방법 (\*반드시 계획서에 기재된 분석방법에 따라 결과 분석 및 보고를 실시해야 한다.)

인체적용시험의 결과 분석의 기본원칙 및 분석에 사용되는 통계 방법에 대하여 기입한다.

### 11.2 인구통계학적 기초자료

대상자의 인구통계학적 자료 및 건강 상태에 관하여 기술 통계량을 구하는 방법을 간략하게 기입한다.

**11.3 기능성 평가변수 분석**

기능성 평가변수를 기입하고 통계 분석방법을 간략하게 기입한다.

**11.4 안전성 평가변수 분석**

활력징후, 임상병리검사의 변화, 건강기능식품 섭취 후 발생한 이상반응을 통계분석 하는 방법에 대하여 간략하게 기입한다.

**12. 이상반응을 포함한 안전성 평가방법, 평가기준 및 보고방법****12.1 안전성 관련 용어의 정의**

안전성에 관련된 용어들에 대한 설명을 기입한다.(이상반응, 중대한 이상반응)

**12.2 평가방법**

이상반응을 평가하는 방법에 대하여 기입한다.

**12.3 평가기준****12.3.1 자/타각적 증상의 중증도 평가**

이상반응의 자/타각적 증상의 정도를 분류하기 위해서 사용되는 평가기준을 기입한다.

**12.4 시험식품과의 인과관계**

이상반응과 시험식품과의 연관성 정도를 나타내는 분류를 기입한다.

**12.5 보고방법****12.5.1 이상반응의 보고**

이상반응을 보고하는 방법에 대하여 기입한다.

**12.5.2 신속 보고**

중대한 이상반응의 경우 해당되는 신속보고의 방법에 대하여 기입한다.

**12.6 중대한 이상반응 발생 시 조치사항**

중대한 이상반응이 발생하였을 경우에 각 담당자가 취해야 하는 조치사항 및 의무에 대하여 기입한다.

**13. 동의서, 보상 규약, 인체적용시험 후 대상자 진료 및 치료****13.1 동의서 설명문 및 동의서 양식**

인체적용시험 담당자가 대상자에게 동의서를 받는 과정에 대하여 간략하게 기입한다.

**13.2 보상에 대한 규약**

대상자 보상에 관한 규약 문서를 계획서 내에 첨부하도록 기입한다.

## 14. 대상자의 안전 보호에 관한 대책

### 14.1 인체적용시험 실시기관

인체적용시험이 실시되는 기관이 갖추어야 할 사항에 대하여 간략하게 기입한다.

### 14.2 인체적용시험계획서의 승인 및 수정

인체적용시험을 변경할 경우 필요한 절차에 대하여 간략하게 기입한다.

### 14.3 인체적용시험계획서의 숙지

시험책임자 및 담당자가 인체적용시험계획서를 숙지해야 한다는 내용을 간략하게 기입한다.

### 14.4 인체적용시험의 동의

대상자에게 동의서를 받는 절차에 대하여 간략하게 기입한다.

### 14.5 적합한 대상자의 선정

적합한 대상자를 선정하는 절차에 대하여 간략하게 기입한다.

### 14.6 인체적용시험의 진행 점검

의뢰자에 의해 인체적용시험 진행 상황에 대한 점검이 실시될 수 있다는 내용을 기입한다.

### 14.7 인체적용시험 실시기관의 모니터링

인체적용시험 실시기관의 모니터링 방법에 대하여 기입한다.

### 14.8 대상자의 비밀 유지

대상자의 기록이 비밀로 보장되어야 한다는 내용을 기입한다.

### 14.9 시험식품 관리

시험식품 관리 방법에 대하여 간략하게 기입한다.

### 14.10 이상반응 발생시 조치

이상반응 발생시 조치 방법에 대해 간략하게 기입한다.

## 15. 기타 인체적용시험을 안전하고 과학적으로 실시하기 위하여 필요한 사항

인체적용시험 실시와 관련된 각종 자료 및 기록을 보존하는 방법, 시험계획서 준수, 품질 관리, 품질 보증 활동 등에 대하여 기입한다.

## 16. References

인체적용시험계획서를 작성하면서 사용된 자료의 출처를 기입한다.

## 2 대상자 동의서(Informed Consent Form)

### 1 대상자 동의서 작성

인체적용시험 대상자는 반드시 동의서를 작성해야 하며 인체적용시험 계획서에서 규정한 모든 검사 및 처치, 대상자가 관여하게 되는 모든 부분에 대해 정확하고 자세하게 설명하여 대상자가 읽고 이해하기 쉽게 서술해야 함.

#### [ 대상자 동의서 필수구성항목 ]

- 대상자 동의서 필수구성항목
  - 대상자의 성명 기재란, 서명란, 서명일
  - 법정대리인의 성명 기재란, 서명란, 서명일
  - 입회자(증인)의 성명 기재란, 서명란, 서명일
  - 연구책임자 또는 담당자의 성명 기재란, 서명란, 서명일

〈 대상자 동의서와 설명서 작성 시 항목별 상세 설명 〉

No	항목	내용
1	시험의 목적	• 시험의 목적과 배경
2	시험의 방법	• 시험의 진행 절차 및 방법
3	시험에 사용되는 건강기능식품에 대한 정보	• 시험식품의 기능성 내용 및 작용기전, 연구결과 • 시험식품의 또는 대조식품의 구성성분
4	시험에 시험군 또는 대조군에 무작위로 배정될 확률	• 시험군이나 대조군에 무작위배정될 가능성과 확률에 대한 정보
5	시험의 내용과 검사 절차	• 침습적 시술을 포함하여 시험에서 대상자가 받게 될 각종 검사나 절차
6	시험을 위해서 귀하가 준수해야 하는 사항	• 대상자가 준수해야 할 사항
7	시험의 검증되지 않은 실험적인 측면	• 참여할 시험이 연구 목적으로 수행된다는 사실
8	시험의 참여로 인하여 예견되는 위험(부작용)이나 불편사항	• 대상자에게 예상되는 위험이나 불편 • 예상되지 않은 부작용을 경험할 수 있다는 사실
9	시험 참여시 제공되는 사항	• 대상자에게 시험 참여로 받게 될 금전적 보상이나 대가
10	예상 참여기간 및 본 시험에 참여하는 대략의 전체 대상자 수	• 대상자의 예상되는 참여기간과 시험에 참여하는 총 대상자수
11	시험과 관련된 손상이 발생하였을 경우의 보상/배상이나 치료방법	• 대상자가 시험과 관련이 있는 손상을 입었을 때의 진행 절차 또는 보상 내용
12	연구참여의 제한	• 시험 도중 대상자의 시험 참여가 중지되는 경우 및 해당 사유
13	시험 지속 참여 의지에 영향을 줄 수 있는 새로운 정보	• 대상자의 시험 지속 참여 의지에 영향을 줄 수 있는 새로운 정보가 시험 진행 중에 수집되면 적시에 대상자(또는 대리인)에게 제공된다는 사실
14	자유의사에 의한 시험 참여 동의와 철회 및 연구중단 이후의 절차	• 시험 참여 여부는 대상자의 자발적 판단에 의해 결정해야 한다는 사실 • 참여 동의를 한 후에라도 자유의사에 의해 동의를 취소할 수 있다는 사실 • 동의를 취소하는 경우 진행되는 절차, 대상자로부터 수집된 정보에 대한 처리 방안
15	신분의 비밀 보장	• 대상자의 신원과 관련된 기록이 비밀로 유지되는 경우, 범위 외에 기록의 보관 기간 명시
16	대상자로서의 권익에 관한 정보 제공	• 대상자의 권리에 대해 추가적인 정보를 얻고자 하는 경우 시험수행기관의 기관생명윤리위원회 담당자에게 연락할 수 있다는 사실
17	동의서 서명	• 대상자의 판단 하에 자발적으로 동의서에 서명을 해야 한다는 사실
18	인체적용시험의 책임자 및 담당자	• 시험에 대한 모든 궁금한 사항에 대해 정보를 얻고자 하는 경우 문의할 수 있는 사람과 연락처 기재

## 〈 대상자 동의서 작성 예 〉

## 인체적용시험 대상자 동의서

본인은 본 인체적용시험의 목적과 구체적인 방법, 예상되는 효과 및 부작용 등에 대한 설명서를 받아 보았으며, 인체적용시험 책임자로부터 그 내용을 충분히 듣고 이해하였습니다.

또한 시험 참여에 동의하지 않았을 경우 전혀 문제가 되지 않으며, 시험 참가에 동의한 경우라도 언제든지 동의를 철회할 수 있으며 동의 철회에 따른 추후 어떠한 불이익도 받지 않을 뿐만 아니라 시험에 관련한 모든 자료는 비밀이 엄격하게 보장된다는 내용에 대한 설명도 들었습니다.

아래 사항에 대한 설명을 들으셨는지 여부를 표시해 주십시오.

1.	인체적용시험(이하 시험)의 목적	예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/>
2.	시험의 방법	예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/>
3.	시험에 사용되는 건강기능식품에 대한 정보	예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/>
4.	시험에 시험군 또는 대조군에 무작위로 배정될 확률	예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/>
5.	시험의 내용과 검사 절차	예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/>
6.	시험을 위해서 귀하가 준수해야 하는 사항	예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/>
7.	시험의 검증되지 않은 실험적인 측면	예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/>
8.	시험의 참여로 인하여 예견되는 위험(부작용)이나 불편사항	예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/>
9.	시험 참여시 제공되는 사항	예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/>
10.	예상 참여기간 및 본 시험에 참여하는 대략의 전체 대상자 수	예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/>
11.	시험과 관련된 손상이 발생하였을 경우의 보상/배상이나 치료방법	예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/>
12.	연구참여의 제한	예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/>
13.	시험 지속 참여 의지에 영향을 줄 수 있는 새로운 정보	예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/>
14.	자유의사에 의한 시험 참여 동의와 철회 및 연구중단 이후의 절차	예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/>
15.	신분의 비밀 보장	예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/>
16.	대상자로서의 권익에 관한 정보 제공	예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/>
17.	동의서 서명	예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/>
18.	인체적용시험의 책임자 및 담당자	예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/>

본인은 위 사항에 대한 설명을 충분히 듣고 이해하였으며 자발적으로 본 연구에 참여하는 것에 동의합니다.

**피험자**

성명 : (서명)

서명일 : 년 \_\_\_\_\_월 \_\_\_\_\_일

**법정대리인**

성명 : (서명)

서명일 : 년 \_\_\_\_\_월 \_\_\_\_\_일

\* 법정대리인이 동의서 작성 시 법정대리인임을 확인할 수 있는 주민등록등본, 건강보험증상의 기재를 복사하여 첨부하도록 합니다.

**입회자(증인)**

성명 : (서명)

서명일 : 년 \_\_\_\_\_월 \_\_\_\_\_일

**연구책임자 / 공동연구자**

성명 : (서명)

서명일 : 년 \_\_\_\_\_월 \_\_\_\_\_일

소속 :

## 〈 대상자 동의를 위한 설명서 작성 예 〉

## 대상자 동의를 위한 설명서

연구제목			
연구책임자	(성 명)	(소속)	(유선전화)
시험담당자	(성 명)	(소속)	(유선전화)

\* 만일 본 연구에 문의사항이 있으시거나, 위험이나 불편 또는 손상이 발생할 경우, 상기 연구자에게 연락하여 주시기 바랍니다.

귀하에게 본 인체적용시험에 참여하여 주실 것을 요청드립니다. 본 연구의 참여결정은 귀하의 의사에 달려 있습니다. 모든 사항은 귀하의 자유의사에 따라 참여를 결정하거나 포기를 결정할 수 있습니다. 또한 연구진행 도중 언제라도 중단을 결정할 수 있으며, 이로 인하여 어떠한 불이익도 받지 않을 것입니다.

아래의 내용은 본 인체적용시험에 귀하가 보다 안심하고 참여하실 수 있도록 제공하여 드리는 건강기능식품과 연구에 관한 정보입니다. 이번 인체적용시험 내용과 이 연구에 참여하실 경우 귀하의 역할과 연구 진행과정 등에 대하여 설명해 드리고자 마련된 것입니다.

이 동의를 위한 설명서를 신중하게 읽어보신 후, 귀하가 본 인체적용시험에 참여할 것인지 여부를 결정하시기 바랍니다. 이 연구를 왜 수행하며, 무엇이 어떻게 진행되는지 귀하가 이해하는 것이 중요하기 때문입니다.

이 시험에 대하여 설명한 이 문서를 읽으면서 어떤 질문이라도 할 수 있습니다. 귀하가 본 시험 참가 여부를 결정하기 위해 필요하다면 얼마든지 많은 질문을 해 주셔도 괜찮습니다. 또한 충분한 시간을 갖고 심사 숙고하여 읽으신 후, 가족이나 다른 사람과 상의하실 수 있으시며, 궁금하신 사항이 있으시면 인체적용시험책임자나 시험담당자에게 질문하실 수 있습니다.

### 1. 본 인체적용시험(이하 시험)의 목적 및 방법

OOOO에서는 자원자를 대상으로 기능성 원료인 시험식품(A)과 대조식품(B)을 비교하는 시험을 실시하고 있습니다. 본 시험은 비만인을 대상으로 A의 OOOO 기능을 확인하기 위한 연구의 목적으로 수행됩니다.

### 2. 본 시험의 방법

본 시험은 비만인 성인을 대상으로 먼저 임상상태(과거병력 및 약물 복용력, 신체검사, 활력징후, 혈액 및 소변검사)를 평가한 후, 선정된 대상자는 무작위 배정되어 시험식품인 A 또는 대조식품을 OO주간 경구 섭취하며, 체지방 감소에 미치는 영향을 평가하기 위하여 미리 계획된 일정에 따라 관련검사를 시행할 예정입니다.

### 3. 본 시험에 사용되는 건강기능식품에 대한 정보

본 시험에 사용되는 A는 일반식품으로 현재 시판 중입니다. A는 시험관시험 및 동물시험에서 체지방 및 체중 감소 효과가 확인되었으며, A의 주요 성분인 C는 OOO를 대상으로 한 인체적용시험에서 OOOO를 감소시키는 것이 확인되었습니다.

#### 4. 본 시험에 시험군 또는 대조군에 무작위로 배정될 확률

귀하가 본 시험 대상자로 적합하다고 판정이 되실 경우에는 무작위 배정(예: 동전던지기로 앞/뒷면을 결정하는 방법)을 통해 시험군(시험식품) 또는 대조군(대조식품)에 1:1의 비율로 배정될 수 있습니다. 귀하는 시험식품 또는 대조식품을 임의로 선택할 수 없으며 어떤 식품을 배정받았는지 알 수 없으며, 본 시험의 연구자 또한 귀하가 어떤 식품을 배정 받았는지 알 수 없습니다. 이 방식은 인체적용시험에서 기능성을 보다 객관적으로 평가하기에 효과적인 방법입니다.

#### 5. 본 시험의 내용과 검사 절차

본 시험은 만 20세 이상 65세 이하의 성인을 대상으로 하며, 총 00명의 대상자를 모집할 예정입니다. 해당 섭취군에 따라 시험식품(A) 또는 대조식품(0000 기능이 없는 00이 함유된 식품)을 섭취하게 됩니다.

귀하가 본 시험 참여 시부터 종료 시까지 받게 되는 상세한 절차와 내용은 다음과 같습니다.

##### (1) 첫번째 방문

시험담당자가 이번 연구의 목적을 설명하고 귀하가 이번 시험에 참여하기로 결정하여 이 설명서를 읽고 동의서에 서명할 것을 요청 받습니다. 그리고 귀하의 과거 질환과 현재 건강 상태를 알기 위해 아래와 같은 절차가 진행됩니다.

- ① 시험에 참여 하기 전에 시험 과정에 대한 설명을 듣고 서면 동의를 한다.
- ② 순서대로 연구 ID번호를 지정받는다.
- ③ 인구학적 정보, 병력 및 선행약물 등에 대한 조사를 받는다.
- ④ 음주력 및 흡연력에 대한 조사를 받는다.
- ⑤ 활력징후 검사 및 신체계측 검사를 받는다.
- ⑥ 공복시 정맥혈을 취하여 일반혈액검사(임상병리검사)를 받는다
- ⑦ 소변검사(임상병리검사)를 받는다.
- ⑧ 임신반응검사를 받는다.
- ⑨ 식사교육을 받고 식사 기록지를 배부받는다.
- ⑩ 다음 방문일자를 정한다.

##### (2) 두번째 방문

귀하가 시험에 참여하게 된다면 시험담당자에 의해 아래와 같은 절차가 진행됩니다.

- ① 약물복용력 및 병용요법의 변화를 확인 받는다.
- ② 식사 및 운동량기록지를 확인 받는다.
- ③ 활력징후 검사를 받는다.
- ④ 0000000를 측정받는다.
- ⑤ 공복시 정맥혈을 취하여 0000 검사를 받는다.
- ⑥ 식사 교육을 받고 식사기록지를 배부 받는다.
- ⑦ 시험식품 또는 대조식품을 배부받는다.
- ⑧ 다음 방문일자를 정한다.

**(3) 세번째 방문**

세번째 방문에서는 아래와 같은 절차가 진행됩니다.

- ① 약물복용력 및 병용요법의 변화를 확인 받는다.
- ② 식사 및 운동량기록지를 확인 받는다.
- ③ 남은 시험식품 또는 대조식품을 반납한다.
- ④ 활력징후 검사를 받는다.
- ⑤ OOOOOOOO 측정 받는다.
- ⑥ OOOOOOOOOO 검사를 받는다.
- ⑦ 이상반응을 확인 받는다.
- ⑧ 식사교육을 받고 식사기록지를 배부 받는다.
- ⑨ 시험식품 또는 대조식품을 배부받는다.
- ⑩ 다음 방문일자를 정한다.

**(4) 네번째 방문**

마지막 방문에서는 아래와 같은 절차가 진행됩니다.

- ① 약물복용력 및 병용요법의 변화를 확인 받는다.
- ② 식사기록지를 확인 받는다.
- ③ 남은 시험식품 또는 대조식품을 반납한다.
- ④ 활력징후 검사를 받는다.
- ⑤ 소변검사(임상병리검사)를 받는다.
- ⑥ OOOOOOOO를 측정 받는다.
- ⑦ 공복시 정맥혈을 취하여 일반혈액검사(임상병리검사), 혈중 지질 수준 검사를 받는다.
- ⑧ 이상반응을 확인 받는다.

**6. 본 시험을 위해서 귀하가 준수해야 하는 사항**

본 사항은 대상자의 보호와 정확한 연구가 진행되도록 하는 취지에서 꼭 지켜셔야 할 사항입니다.

귀하는 본 연구에 참여 시 필요한 검사를 위해 병원을 방문하게 될 것입니다.

- ① 인체적용시험용 건강기능식품의 섭취 및 기타 검사일정을 꼭 지켜셔야 합니다. 방문시간은 오전 9:00까지고, 매 방문 시마다 약 1~3시간이 소요될 예정입니다.
- ② 매 방문 전날 오후 9시 이후에는 공복을 유지하도록 합니다.
- ③ 시험기간 동안의 식습관은 바람직한 OO관리를 위해서 OOOO 하는 식사교육의 지침을 따라야 합니다.
- ④ 본 시험에 참여하는 기간 동안에는 다른 인체적용시험에 참하지 않도록 해야 하며, 인체적용시험용 건강기능식품 외의 제품들은 복용하지 않도록 합니다. 만약 다른 병원에서 처방을 받거나 약국에서 판매하는 약물을 복용하는 경우에, 매 방문 시마다 시험담당자에게 그 사실을 보고해야 합니다. 또한 만약 귀하가 복용중인 약물에 대한 충분한 정보가 없는 경우에는 반드시 시험담당자와 상담해야 합니다. 이때 매 방문 시마다 해당 약물 또는 약물목록을 지참하는 것이 좋습니다.
- ⑤ A가 함유된 식품의 섭취와 OOOO에 영향을 미치는 건강기능식품(OOOOOOOO, OOOOOO, OOOOOOOOOO 등), OO에 영향을 미치는 의약품(OOOOOO, OOOOOO 등)의 복용은 시험식품의 결과를

정확히 평가하지 못하게 할 수 있습니다. 따라서 본 시험에 참여하는 동안 해당 식품 또는 약물의 복용을 피하여 주시기 바랍니다.

- ⑥ 이상반응이 나타나면 즉시 시험담당자에게 연락하여 주시기 바랍니다. 추가로 검사를 더 받을 필요가 있는 경우 00000에 방문하여 검사를 받으셔야 합니다.
- ⑦ 다른 진료과나 다른 병원을 방문하는 경우에는 반드시 그 사실을 시험담당자에게 보고해야 합니다. 또한 그 경우 시험담당자에게는 방문사실을, 해당 병원 또는 해당 진료과의 관련의사에게는 귀하가 인체적용시험에 참가한다는 사실을 통보해야 합니다. 추가로 해당 병원을 방문해야 하는 경우에는 그 결과를 시험담당자에게 가능한 신속하게 알려야 합니다.
- ⑧ 귀하의 연락 주소 또는 전화번호 변경 시에는 시험담당자에게 알려주시기 바랍니다.

### 7. 본 시험의 검증되지 않은 실험적인 측면

본 시험에 사용되는 A는 0000와 00000을 혼합한 식품이며 시험관 시험 및 동물시험에서 00000 효과를 확인하였습니다. 따라서 본 연구에서는 0000 성인을 대상으로 A의 00000 기능을 확인하기 위해 인체적용시험을 진행하고자 합니다. 그러나 A의 0000 기능은 아직 식품의약품안전처에서 그 기능을 인정받지 않았다는 실험적인 측면이 있습니다.

### 8. 본 시험의 참여로 인하여 예견되는 위험(부작용)이나 불편사항

본 시험에 참여하여 건강기능식품을 섭취하는 동안, 귀하는 예측하지 못한 부작용을 경험할 수 있습니다. 또한 본 시험에 참여함으로써 받게 되는 어떤 시술이나 절차는 예상치 못하는 위험을 수반할 수 있습니다. 귀하의 시험담당자가 이들에 대해 귀하와 상의드릴 것입니다. 부작용은 사람에 따라 다양하며, 귀하는 이들 부작용을 모두 또는 일부를 경험하거나 전혀 경험하지 않을 수도 있습니다. 귀하가 부작용을 경험한다면, 귀하의 시험담당자에게 알려서 귀하의 고통을 치료하거나 귀하가 경험한 불편을 해소하기 위해 다른 약물을 제공받을 수 있도록 00000과 연계할 예정입니다. 00000 담당 의사는 시험식품의 섭취를 일시 중단할 수 있습니다. 또한, 시험식품에 대한 중증 반응이 발생하는 경우, 00000 담당 의사가 연구를 영구적으로 중단시킬 수 있습니다. 본 인체적용시험은 000000을 주원료로 하는 식품이므로 00000에 대한 알레르기가 있는 사람은 섭취에 주의해야 합니다.

### 9. 본 시험 참여시 제공되는 사항

귀하가 본 시험에 참여함으로써 발생하는 진료비와 검사비는 00업체에서 부담하게 되며, 섭취하시는 시험식품인 A를 무상으로 제공받게 될 것입니다. 그러나, 본 시험과 무관한 입원비, 진찰료 등은 귀하께서 부담하셔야 합니다. 단, 인체적용시험 참가 사례비로 소정의 교통비를 포함하여 매 방문 시 00000원이 지급됩니다.

### 10. 예상 참여기간 및 본 시험에 참여하는 대략의 전체 대상자 수

본 시험에 예상되는 참여기간은 약 00달간으로 본 시험에 참여를 결정하시면 약 00달 동안 검사와 관찰을 받게 됩니다. 본 연구에 참여하는 대상자의 수는 총 00명입니다.

### 11. 본 시험과 관련된 손상이 발생하였을 경우의 보상/배상이나 치료방법

본 시험기간 중 연구진은 귀하의 안전을 지키려고 최선을 다해 노력할 것이고 중대한 이상반응 발생시는 빠르고 적절한 조치를 취하여 가능한 한 그 이상반응을 최소화 할 것입니다.

본 시험에 참여하시면서 인체적용시험과 관련된 손상이 발생할 경우에는 OOOO이 법적인 책임을 지고 피해보상에 관한 규약에 의거하여 피해 보상할 것이며, 이상반응 및 질환 악화의 경우에는 가능한 한 최선의 치료방법으로 치료할 것입니다.

## 12. 연구참여의 제한

다음에 해당되는 경우, 귀하는 귀하의 동의 없이도 본 시험 참여가 제한될 수 있습니다.

- ① 시험담당자의 지시를 따르지 않음
- ② 연구 참여와 관계 없는 중대한 질환이 발생함
- ③ 시험담당자가 귀하에게 있어 시험 참여가 최선의 방법이 아니라고 결정함

귀하의 본 시험 참여가 도중에 중단되면, 몇 가지 검사를 받을 수 있으며 이는 귀하의 안전을 보호하기 위한 것입니다.

## 13. 인체적용시험 지속 참여 의지에 영향을 줄 수 있는 새로운 정보

본 인체적용시험에 대한 참여는 전적으로 귀하의 선택입니다. 이 연구에 지속적으로 참여할 귀하의 의지에 영향을 줄 수 있는 새로운 정보가 수집되면 적시에 귀하 또는 대리인에게 알려드리겠습니다.

## 14. 자유의사에 의한 시험 참여 동의와 철회 및 연구중단 이후의 절차

귀하는 본 시험 참여에 동의하지 않더라도 불이익을 받지 않으며 참여해야 할 의무는 없습니다. 이 서식에 서명을 하면 스스로 자유의사에 의해 참여하는 것이며 귀하가 이 과제의 참여를 중단하길 원하면 언제나 참여를 철회할 수 있습니다.

만약 귀하가 시험에 참여하기로 한 동의를 중간에 취소하는 경우, 시험담당자는 마지막 평가를 실시하고 그 데이터를 기록양식에 기록할 수 있도록 귀하에게 동의를 구할 것입니다. 귀하는 일련의 평가를 위해 OOOOO에 내원할 것을 요청 받게 되며, 이 평가는 활력징후(맥박, 혈압, 호흡, 체온)를 기록하고 소변 및 혈액 검체에 대한 검사들이 포함됩니다. 또한, 귀하는 혹시 귀하가 경험하고 있을지도 모르는 관련 부작용에 대해 추적 조사를 위하여 연구진으로부터 연락을 받을 것입니다. 그러나 귀하가 동의하지 않는다면, 귀하에 대한 어떠한 새로운 정보도 데이터베이스에 추가되지 않을 것입니다.

## 15. 신분의 비밀 보장

귀하의 신원을 파악할 수 있는 기록은 기밀유지가 되고 공개적으로 열람되지는 않습니다. 다만, 관련법이나 규정에 의해 허용되는 범위 안에서 인체적용시험의 실시절차와 자료의 신뢰성을 검증하기 위해 모니터링원, 점검을 실시하는 자, 심사위원회 및 정부기관에 의해 귀하의 의무기록이나 자료를 직접 열람할 수 있지만 이 경우에도 최대한 기밀유지가 되도록 할 것입니다.

귀하께서 본 동의서에 서명함은 이러한 자료의 직접 열람을 허용한다는 것을 의미하며, 본 시험의 결과가 출판될 경우 귀하의 신원은 비밀 상태로 유지될 것입니다. 또한 본 연구와 관련된 모든 기록은 본 연구의 종료일로부터 3년간 보존될 것입니다.

## 16. 대상자로서의 권익에 관한 정보 제공

본 시험은 대상자의 권리, 안전, 복지를 보호할 책임이 있는 기관생명윤리위원회에 의해 승인되었으며 본

연구의 참가자(대상자)로서 귀하 또는 귀하의 대리인이 인체적용시험과 관련된 귀하의 권리에 대해 질문이 있으시면 00000의 “대상자보호 연구윤리담당자(TEL 00-000-0000)”에게 문의하실 수 있습니다. 본 시험에 참가하기로 선택하였다면 귀하는 서명된 동의서의 사본을 받게 될 것입니다.

### 17. 서명

귀하께서 궁금해 하시는 모든 질문에 대한 답을 받고, 귀하가 이 시험에 참여하고 싶다고 결정을 내렸을 때, 본 시험 참가를 시작하기 위하여 별도로 마련된 인체적용시험 참여 동의서 양식에 서명을 하시면 됩니다.

### 18. 인체적용시험책임자 및 담당자

본 인체적용시험과 관련하여 귀하가 더 알고 싶은 내용이 있거나 시험과 관련된 피해가 발생한다면, 또는 시험자와 의학적인 목적으로 연락이 필요한 경우에는 언제든지 귀하나 법정대리인께서 다음의 담당자와 전화면담이나 상담을 하실 수 있습니다.

인체적용시험책임자 : 0 0 0

전화 :

인체적용시험담당자 : 0 0 0

전화 :

### 3 대상자 모집 공고문

#### 1 대상자 모집 공고문 작성

- 대상자 모집 공고문 구성항목 및 검토사항

항목	내용
인체적용시험 내용	연구 개요에 대해 명확히 기술 (연구목적, 시험제품 등)
참여대상	선정기준을 요약하여 표기
제외대상	모든 제외기준을 기재할 필요는 없으며 중요한 제외기준을 명시
선정 방법	연구 참여를 위한 동의 절차 및 대상자 선정을 위한 시험 절차를 요약
장소	시험기관명 및 부서 시험기관 주소
모집기간	예상 모집기간
참여기간	참여기간 방문횟수
참여시 제공되는 사항	대상자에게 제공되는 금전적 보상
예측되는 부작용	인체적용시험용 제품을 섭취하였을 때 발생할 수 있는 부작용 기술
신청 및 문의	추가 정보를 얻기 위한 담당자 성명, 소속, 연락처 등을 기재 * 시험기관 기관생명윤리위원회 규정에 따라 연구책임자의 이름, 소속, 연락처 등을 기재하는 경우도 있음

## 4 증례기록서(Case Report Form)

증례기록서(Case report form)는 인체적용시험 계획서에 따라 대상자들로부터 수집되는 자료를 기록하기 위해 사용하는 도구이며, 인체적용시험에서 자료 수집 과정을 표준화하고 데이터 관리 및 통계과정에서 요구하는 사항들을 만족시킬 수 있어야 함

### • 증례기록서의 표준화

- 표준화 : 대부분의 인체적용시험에서 공통적으로 수집하는 정보(인구학적 조사, 병력 조사, 임상병리검사 등)를 입력하는 양식을 개발함
- 모듈화(modularization) : 표준화된 양식을 활용하여 증례기록서를 개발함

### • 증례기록서의 형태

- 증례기록서의 형태에 따라 개발 방법 및 내용이 달라짐  
ex) paper-CRF, electronic-CRF

### • 수집할 자료의 결정

- 인체적용시험 계획서를 근거로 수집하여야 할 모든 자료를 목록화 함

### • 증례기록서의 layout 결정

- 머리글, 바닥글 : 표준화된 양식을 사용하여 인체적용시험 계획서 번호, 페이지번호를 명시하고, 대상자 번호 작성란 제작
- 필드 형태 : 페이지에 할당되는 필드의 수는 보기에 편하고 실수를 줄일 수 있을 정도로 구성. 가능한 한 많은 데이터를 숫자나 check box를 이용하여 수집하게 하고 문장형 작성 필드는 가능한 자체함
- 글자 형태 : 증례기록서 내의 글자는 읽기 쉬운 글자 크기와 글씨체 사용
- 음영 : 양식에 음영을 주면 error 발생을 줄일 수 있음. 데이터가 기록되어야 하는 필드를 제외하고 나머지를 음영처리 한다면 필드를 부각시켜 error나 누락된 자료를 쉽게 알아 볼 수 있음

### • 증례기록서에 사용되는 용어

- 인체적용시험에 관련된 연구자들에게 익숙한 표준용어를 사용하여 제작함

### • 증례기록서의 구성

- 표지 : 연구제목, Protocol No, CRF version No, Version Date, 연구책임자, 연구 담당자, 대상자 ID 기입
- 증례기록서 작성 지침 : 기입 시 주의사항 및 기재방법에 대하여 간략하게 설명  
ex) 기재사항을 수정할 경우에는 한 줄을 그은 후, 틀린 입력 자료 바로 옆에 수정할 자료, 날짜 그리고 수정한 사람의 서명을 기록하여 주십시오. 수정액 또는 수정 테이프는 사용하지 않아야 합니다.
- 시험 진행 일정표: 인체적용시험계획서에 명시되어 있는 시험 진행 일정표 본문에 명시
- 본문은 대상자 방문순서에 따른 자료 순으로 기록하도록 개발
- 이상반응 : 시험식품/대조식품의 섭취 후 의학적인 문제 또는 질병의 상태에 변화가 있는 이상반응이 발생할 경우 이에 대한 내용을 기입할 수 있도록 뒷장에 이상반응 페이지 제작. 만약, 중대한 이상반응일 경우에는 '중대한 이상반응 보고서'를 작성할 수 있도록 해당 문서 작성 양식을 뒷장에 포함시킴
- 시험종결 : 시험이 종결되면 종결에 대한 내용을 증례기록서에서 작성할 수 있도록 맨 뒷장에 시험종결 페이지 제작

- 식이조사 : 식이조사에 해당하는 방문별 자료의 경우 방문별 해당 식이조사지를 첨부할 수 있는 페이지 제작

• **증례기록서 개발 시 주의사항**

- 증례기록서의 여러 페이지에서 같은 데이터를 반복해서 작성하게 하면 같은 데이터지만 작성내용이 일치하지 않을 수 있으므로 이러한 작성양식 개발은 피하도록 함
- 증례기록서 작성 시 모든 작성란이 누락되지 않도록 개발. 이를 위하여 서술적으로 작성되는 작성란은 허용이 되는 작성형태를 설명해주고, 작성란에 특정 자릿수를 지정하여 증례기록서를 개발해야 함
- 임상적 의미를 판단해야 하는 자료의 경우 임상적 의미에 대한 소견(comment)을 서술할 수 있도록 이를 위한 공간을 확보하도록 함. 이 때, 소견은 서술식으로 기록되어 컴퓨터화하기 어렵기 때문에 정말로 필요한 경우에 한하여 소견란을 만들도록 함

# 증례기록서

## CASE REPORT FORM

(과제명)

인체적용시험용제품 원료명	
시험계획서번호	
시험단계	
시험기관	
시험책임자	

스크리닝 번호 [Screening ID]

--	--	--	--	--

연구대상자 번호 [Subject ID]

--	--	--	--	--	--	--	--

연구대상자이니셜 [Initials]

--	--	--

CONFIDENTIAL

1

## ❖ 일정요약

항목	일정	섭취기간		
		제-21일~ -1일	1차 방문(0주)	2차 방문(4주)
서면동의서		●		
인구학적 조사 <sup>1)</sup> , 병력 조사		●		
약물투여력 조사		●	●	●
의학적 상태 변화 조사			●	
음주/흡연력 조사		●		●
선정/제외기준 확인		●	●	
무작위배정			●	
신체검진		●		●
활력징후 <sup>2)</sup>		●	●	●
신체계측 <sup>3)</sup>		●		●
심전도 및 진단검사의학 검사 <sup>4)</sup>		●		●
임신반응검사 <sup>5)</sup>		●		●
자연살해세포 활성(NK cell activity) 검사			●	●
Cytokines <sup>6)</sup>			●	●
혈중 총 백혈구 수 <sup>7)</sup>		●	●	●
상기도감염 설문 <sup>8)</sup>			●	●
식이기록지 배부		●	●	
식이섭취조사 <sup>9)</sup>			●	●
신체활동조사 <sup>10)</sup>			●	●
면역 관련 지표 추가분석을 위한 샘플 수집			●	●
인체적용시험용제품 제공			●	
반납제품 회수, 순응도 평가, 이상반응 확인			●	●

1) 인구학적 조사: 연구대상자의 성별, 연령 등을 조사한다.  
2) 활력징후(혈압, 맥박수, 체온)를 측정한다.  
3) 신체계측: 신장(스크리닝 시에만 측정), 체중, 체질량지수(BMI, kg/m<sup>2</sup>)  
4) 진단검사의학검사 항목  
■ 혈액학적 검사: RBC, Hemoglobin, Hematocrit, Platelets counts, Neutrophil, Lymphocyte, Monocyte, Eosinophil, Basophil  
■ 혈액생화학적 검사: ALP, gamma-GT, AST, ALT, total bilirubin, total protein, albumin, BUN, creatinine, total cholesterol, triglyceride, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, glucose, CRP, HbA1c  
■ 소변 검사: specific gravity, pH, WBC, nitrite, protein, glucose, ketone body, urobilinogen, bilirubin, occult blood  
■ 매 방문마다 공복 상태에서 각 검사를 진행한다.  
5) 임신반응검사: 가임 여성에 한해 실시한다.  
6) IL-2, IL-6, IL-12, INF-γ, TNF-α  
7) 혈중 백혈구 수: WBC  
8) 상기도감염 설문: 위스콘신 상기도감염 설문(WURSS-21)을 통해 평가한다.  
9) 식이기록지 작성법: 1차, 2차, 3차 방문 전 1일(평일) 동안 섭취한 모든 음식, 음료를 기록한다.  
10) 신체활동조사는 세계신체활동설문 Global Physical Activity Questionnaire(GPAQ)에 의한다.

CONFIDENTIAL

2

**Screening**  
**[-21 day ~ -1 day]**

*CONFIDENTIAL*

3

<b>Screening</b> 년 YYYY/월 mm/일 dd	<b>연구번호 [Study No.]:</b> <b>연구제목 [Study Title]:</b>	<b>Screening ID</b> <b>S</b>

<b>서면동의서</b> 연구대상자에게 본 인체적용시험에 대하여 자세히 설명하고 서면동의서를 받았습니까? <input type="checkbox"/> 예 (동의일 YYYY/MM/DD) <input type="checkbox"/> 아니오 연구대상자에게 동의 서명을 받은 후 서면동의서와 동의설명서 사본을 연구대상자에게 배부하였습니까? <input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 ▶ 인체적용시험 시작을 위해 가장 먼저 수행되어야 하며, 동의 일자는 동의서 원본과 동일하여야 합니다. ▶ 연구대상자가 서명한 동의서 사본을 연구대상자 혹은 보호자에게 배부하여 주십시오.
---

<b>이전 인체적용시험 참여여부</b> 본 인체적용시험 시작 전 3개월 이내에 다른 인체적용시험에 참여한 적이 있습니까? <input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 ※ “예” 라면, 인체적용시험 최근 참여일을 기록하십시오. . . (YYYY/MM/DD)
--

<b>인구학적정보</b> 성별 ..... <input type="checkbox"/> 남자 <input type="checkbox"/> 여자 생년월일 ..... (YYYY/MM/DD) 연령 ..... 만    세 ▶ 동의년도 - 출생년도 = ○○세 (동의일 기준 생일이 지나지 않은 경우 - 1세)
--

<b>음주 · 흡연력 조사</b>	
<b>흡연력</b> <input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오	<b>흡연량</b> 개비/day
	<b>흡연기간</b> 년
<b>음주력</b> <input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오	<b>음주량</b> unit/week
	▶ 1 unit = 10g = 12.5 mL ▶ 맥주(5%), 와인(13%), 청하(13%), 소주(17%), 양주(43%), 막걸리/동동주/약주(6%) ▶ 소주잔: 50 mL, 맥주잔: 250 mL로 계산



<b>Screening</b>	연구번호 [Study No.]:	Screening ID
	연구제목 [Study Title]:	S <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>

<b>과민반응</b> <input type="checkbox"/> 미 실시 [사유: _____]	
알레르기(Allergies)	<input type="checkbox"/> 있음 <input type="checkbox"/> 없음
약물과민반응(Drug hypersensitivity)	<input type="checkbox"/> 있음 <input type="checkbox"/> 없음
<p>▶ 위의 과민반응 중 하나라도 '있음'으로 체크하였으나, 연구대상자로 등록 되었을 경우 본 시험과 관련이 없다고 판단한 이유를 기재하십시오.</p> <p>_____</p>	

<b>신체검진</b> <input type="checkbox"/> 미 실시 [사유: _____]	
신체검진 결과 비정상 소견이 있습니까?	<input type="checkbox"/> 예 (▶ “예” 에 표기된 경우, 신체기관명과 의학적 세부 내용을 기재하십시오) <input type="checkbox"/> 아니오
신체기관명	
심혈관계	
폐 및 호흡기계	
위장관/간 및 담도계	
대사/내분비계	
신장/요로계	
생식기계	
근골격계	
피부 및 결합조직	
신경계	
정신계	
기타	
의학적 세부 내용	

<b>약물투여력</b> <input type="checkbox"/> 미 실시 [사유: _____]	
스크리닝 방문일 기준으로 지난 3개월 동안 건강기능식품을 포함한 약물을 사용한 적이 있습니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오
▶ “예”라면 약물에 대한 구체적인 내용을 약물투여력 페이지에 기재하십시오.	

CONFIDENTIAL

6

<b>Screening</b>	연구번호 [Study No.]:	Screening ID
	연구제목 [Study Title]:	S <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>

<b>신체계측</b> <input type="checkbox"/> 미 실시 [사유: _____]	
신장	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> cm
체중	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/> kg
체질량지수(BMI)	<input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/> kg/m <sup>2</sup>

<b>활력징후</b> <input type="checkbox"/> 미 실시 [사유: _____]	
수축기 혈압	_____ mmHg
이완기 혈압	_____ mmHg
맥박수(좌위)	_____ 회/분
체온	_____ °C

<b>심전도 검사</b> <input type="checkbox"/> 미 실시 [사유: _____]	
검사일	<input type="checkbox"/> 방문일과 동일 <input type="checkbox"/> 방문일과 다름 ▶ 검사일을 기재하십시오 _____ <input type="checkbox"/> 재검사 날짜 _____ (YYYY/MM/DD)
검사 결과	<input type="checkbox"/> 정상/임상적 의미 없음 <input type="checkbox"/> 임상적 의미 있음
▶ 임상적 의미가 있다면, 검사 결과 및 임상적 소견을 기재하십시오.	
_____	
_____	

<b>Screening</b>	연구번호 [Study No.]:	Screening ID
	연구제목 [Study Title]:	S <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>

<b>임신반응 검사</b>		<input type="checkbox"/> 미 실시 <input type="checkbox"/> 폐경, <input type="checkbox"/> 남성, <input type="checkbox"/> 기타]
검사일	<input type="checkbox"/> 방문일과 동일 <input type="checkbox"/> 방문일과 다름 ▶ 검사일을 기재하십시오_____	
검사 결과	<input type="checkbox"/> 재검사 날짜 _____ (YYYY/MM/DD) <input type="checkbox"/> Positive <input type="checkbox"/> Negative	

<b>혈중 총 백혈구 수</b>					<input type="checkbox"/> 미 실시 [사유: _____]
<input type="checkbox"/> 방문일과 동일 <input type="checkbox"/> 방문일과 다른 경우, 해당 항목의 비교란에 날짜를 기재하십시오. <input type="checkbox"/> 재검사 날짜 _____ (YYYY/MM/DD)					
검사항목	[단위]	검사치	재검치	비고	
WBC	x 10 <sup>3</sup> /uL				

CONFIDENTIAL

8

<b>Screening</b>	연구번호 [Study No.]:	Screening ID
	연구제목 [Study Title]:	
		S <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>

진단검사의학검사  미실시 [사유: \_\_\_\_\_]

검사일	<input type="checkbox"/> 방문일과 동일 <input type="checkbox"/> 방문일과 다른 경우, 해당 항목의 비교란에 날짜를 기재하십시오. <input type="checkbox"/> 재검사 날짜 _____ (YYYY/MM/DD)
-----	--

항목	단위	검사치	재검치	정상	비정상		비고
					임상적 의미		
					있음	없음	

혈액학적 검사							
RBC	x 100 <sup>3</sup> /uL			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Hemoglobin	g/dL			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Hematocrit	%			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Platelet counts	x 10 <sup>3</sup> /uL			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Neutrophil	%			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Lymphocyte	%			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Monocyte	%			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Eosinophil	%			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Basophil	%			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

혈액화학 검사							
ALP	U/L			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
gamma-GT	U/L			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
AST	U/L			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
ALT	U/L			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Total bilirubin	mg/dL			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Total protein	g/dL			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Albumin	g/dL			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
BUN	mg/dL			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Creatinine	mg/dL			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Total cholesterol	mg/dL			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Triglyceride	mg/dL			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
HDL-C	mg/dL			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
LDL-C	mg/dL			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Glucose	mg/dL			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
C-Reactive Protein	ng/L			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
HbA1c	%			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

뇨 검사							
Specific gravity	-			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
pH	-			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
WBC	Negative			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Nitrite	Negative			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Protein	Negative			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Glucose	Negative			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Ketone body	Negative			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Urobilinogen	TR			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Bilirubin	Negative			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Occult blood	Negative			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

<b>Screening</b>	연구번호 [Study No.]:	Screening ID		
	연구제목 [Study Title]:	S		

선정기준	예	아니오
	Yes	No
1. 스크리닝 검사 당시 연령이 만 19세 이상, 70세 이하의 성인 남녀	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. 스크리닝 검사에서 말초 혈액 백혈구 수치가 $3 \times 10^3$ cells/ $\mu$ L 이상, $8 \times 10^3$ cells/ $\mu$ L 미만인 자	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. 스크리닝 방문일 기준 1년 이내에 2회 이상 상기도감염(편도염, 인두염, 후두염, 부비강염, 중이염, 비염 등) 증상이 있었던 자	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. 본 인체적용시험에 대한 자세한 설명을 듣고 완전히 이해한 후, 자의로 참여를 결정하고 주의사항을 준수하기로 서면 동의한 자	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

제외기준	예	아니오
	Yes	No
1. 스크리닝 검사 당시 면역력에 영향을 줄 수 있는 질환(예: 백혈병, 자가면역질환, 염증성 전신질환, 대사증후군, 감염성 질환)이 있거나 상태(예: 뚜렷한 영양실조 등)인 자	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. 치료를 요하는 내분비계, 호흡기계, 근골격계 질환 등이 있는 자	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. 중증의 뇌질환(예: 뇌졸중, 뇌경색, 뇌출혈 등)이나 심장 질환(예: 심혈관질환, 부정맥, 심부전, 심근경색, 심장조율기 사용 이력 등) 등이 있는 자	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. 스크리닝 방문 시, 불안정하고 조절되지 않는 만성 내과적 질환을 가진 자(예: 공복혈당 $\geq 154$ mg/dL 또는 HbA1c $\geq 6.5\%$ 인 당뇨병 환자, SBP $\geq 160$ mmHg 또는 DBP $\geq 100$ mmHg인 고혈압 환자 등)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. 스크리닝 검사에서 ALT, AST, total bilirubin이 정상 상한치의 2배 이상 이거나, 급성 또는 만성 간염, 간경화증, 치료가 필요한 지방간 등이 있는 자	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. 스크리닝 검사에서 serum creatinine 이 정상 상한치의 2배 또는 만성 신부전 환자 또는 투석이 필요한 신장 질환이 있는 환자	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. 악성 종양의 과거력(완치된 자궁경부 상피내암, 완치되거나 해결된 피부의 비전이성 편평 또는 기저 세포암 등 제외)이 있거나, 현재 활동성 악성 종양이 있는 자	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. 스크리닝 검사 전 6개월 이내 수술(출산 포함) 이력이 있는 자	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. 스크리닝 검사 전 3개월 이내 인플루엔자 예방접종을 실시한 자	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. 스크리닝 검사 전 2주 이내 면역력에 영향을 줄 수 있는 의약품(예: 면역억제제, 항생제, 스테로이드제, 항염증제, 항히스타민제 등) 또는 건강기능식품(면역기능 증진에 도움을 줄 수 있는 들깨쇠비름혼합 추출물, 실크단백질 산 가수분해물(SII-Q1), 베타글루칸 분말, 홍삼, 아연, 등 개별인정형 또는 고시형 원료를 포함하는 제품 등)을 복용한 적이 있는 자	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. 과도한 음주(남자 40 g/일 이상, 여자 20 g/일 이상: 알코올 40 g=17도 소주 0.8병 또는 5도 맥주 1 L), 또는 흡연자(하루 15개비 이상)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

<b>Screening</b>	<b>연구번호 [Study No.]:</b>	<b>Screening ID</b>	
	<b>연구제목 [Study Title]:</b>	<b>S</b>	

12. 임신 또는 수유 중이거나, 또는 인체적용시험 기간 동안 적절한 피임 법을 사용하지 않는 가임 여성		
13. 심한 위장관 장애(예: 크론병, 위장절제수술, 과민성 대장증후군 등)로 인체적용시험용 식품 섭취에 문제가 있거나, 또는 우유/유제품(락토페린 성분)에 민감하거나 혹은 임상적으로 유의미한 과민반응 병력이 있는 자		
14. 스크리닝 검사 전 3개월 이내에 다른 임상시험(인체적용시험 포함)에 참여했거나, 본 인체적용시험 시작 이후 다른 임상시험(인체적용시험 포함)에 참여할 계획이 있는 자		
15. 본 인체적용시험 기간 동안 병용 금지 약물 및 요법을 사용할 것으로 예정되거나 예상되는 자		
16. 시험자의 판단 시, 시험대상자의 인체적용시험에 온전한 참여를 저하시키거나 영향을 미칠 것으로 판단되는 알코올 또는 약물 남용 기왕력, 인지기능 장애가 있는 자		
17. 기타 위의 사항들 외에 시험자의 의학적 소견에 따라 본 인체적용시험 참여가 부적절하다고 판단되는 자		
▶ 만약 연구대상자 선정기준에 "아니오"라고 표시되었거나 연구대상자 제외기준에 "예"라고 표시되었으나, 본 시험의 연구대상자로 선정하였다면 아래에 선정한 이유를 설명하십시오 _____ _____		

<b>식이기록지 배부</b>
> 연구대상자에게 식이기록지를 배부하였습니까? <input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 [사유: _____]

<b>Screening</b>	연구번호 [Study No.]:	Screening ID
	연구제목 [Study Title]:	

스크리닝 탈락		<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오	
스크리닝 날짜	_____	스크리닝 탈락일	_____
	YYYY년 MM월 DD일		YYYY년 MM월 DD일
스크리닝 탈락 사유	<input type="checkbox"/> 선정기준에 해당되지 않음 <input type="checkbox"/> 제외기준에 해당함 <input type="checkbox"/> 인체적용시험 참여 동의철회 <input type="checkbox"/> 기타(_____)		

시험책임자 /공동연구자 확인	본인은 본 증례기록서에 기록된 모든 내용이 연구대상자로부터 정확히 얻어진 정보임을 확인합니다.	
	서명 _____	_____ 년YYYY/월MM/일DD

**Visit 1**  
**Week 0 [0 day]**

*CONFIDENTIAL*

13

<b>Visit 1</b>	연구번호 [Study No.]: 연구제목 [Study Title]:	Subject ID												
<table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <tr> <td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td> </tr> </table> 년 YYYY/월 mm/일 dd												R <table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <tr> <td> </td><td> </td><td> </td> </tr> </table>		

의학적 상태 변화 <span style="float: right;"><input type="checkbox"/> 있음 <input type="checkbox"/> 없음</span>					
병명/수술명	발생일	지속여부		종료일	소견
	년YYYY/월MM/일DD	예	아니오	년YYYY/월MM/일DD	
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> 연구 참여 가능 <input type="checkbox"/> 연구 참여 불가능 <input type="checkbox"/> 기타(_____)
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> 연구 참여 가능 <input type="checkbox"/> 연구 참여 불가능 <input type="checkbox"/> 기타(_____)
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> 연구 참여 가능 <input type="checkbox"/> 연구 참여 불가능 <input type="checkbox"/> 기타(_____)
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> 연구 참여 가능 <input type="checkbox"/> 연구 참여 불가능 <input type="checkbox"/> 기타(_____)
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> 연구 참여 가능 <input type="checkbox"/> 연구 참여 불가능 <input type="checkbox"/> 기타(_____)

약물투여력
지난 방문 이후 새롭게 투여하였거나 투여 용량이 변경된 약물(건강기능식품 포함)이 있습니까? <span style="float: right;"><input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오</span>
▶ “예”라면 약물에 대한 구체적인 내용을 약물투여력에 기재하십시오.

활력징후 <span style="float: right;"><input type="checkbox"/> 미실시 [사유: _____]</span>	
수축기 혈압	_____ mmHg
이완기 혈압	_____ mmHg
맥박수(좌위)	_____ 회/분
체온	_____ °C

<b>Visit 1</b>	연구번호 [Study No.]:	Subject ID R <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
	연구제목 [Study Title]:	

<b>자연살해세포 활성(NK cell activity) 검사</b> <span style="float: right;"><input type="checkbox"/> 미 실시 [사유: _____]</span>				
<input type="checkbox"/> 방문일과 동일 <input type="checkbox"/> 방문일과 다른 경우, 해당 항목의 비교란에 날짜를 기재하십시오. <input type="checkbox"/> 재검사 날짜 _____ (YYYY/MM/DD)				
검사항목	[단위]	검사치	재검치	비고
NK cell activity (10:1)	%			
NK cell activity (5:1)	%			
NK cell activity (2.5:1)	%			

<b>Cytokines</b> <span style="float: right;"><input type="checkbox"/> 미 실시 [사유: _____]</span>				
<input type="checkbox"/> 방문일과 동일 <input type="checkbox"/> 방문일과 다른 경우, 해당 항목의 비교란에 날짜를 기재하십시오. <input type="checkbox"/> 재검사 날짜 _____ (YYYY/MM/DD)				
검사항목	[단위]	검사치	재검치	비고
IL-2	pg/mL			
IL-6	pg/mL			
IL-12	pg/mL			
IFN- $\gamma$	pg/mL			
TNF- $\alpha$	pg/mL			

<b>혈중 총 백혈구 수</b> <span style="float: right;"><input type="checkbox"/> 미 실시 [사유: _____]</span>				
<input type="checkbox"/> 방문일과 동일 <input type="checkbox"/> 방문일과 다른 경우, 해당 항목의 비교란에 날짜를 기재하십시오. <input type="checkbox"/> 재검사 날짜 _____ (YYYY/MM/DD)				
검사항목	[단위]	검사치	재검치	비고
WBC	$\times 10^3/uL$			

<b>추가 분석을 위한 혈액 수집</b>
<input type="checkbox"/> 실시 <input type="checkbox"/> 미 실시 [사유: _____]

<b>Visit 1</b>	연구번호 [Study No.]:	Subject ID R <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
	연구제목 [Study Title]:	

<b>상기도감염 설문(WURSS-21)</b>		<input type="checkbox"/> 미 실시 [사유: _____]
<input type="checkbox"/> 방문일과 동일 <input type="checkbox"/> 방문일과 다른 경우, 해당 항목의 비교란에 날짜를 기재하십시오. <input type="checkbox"/> 재검사 날짜 _____ (YYYY/MM/DD)		
증상 점수	콧물	
	코막힘	
	재채기	
	목이 아픔	
	목이 간질거리는 느낌	
	기침	
	쉰목소리	
	머리가 맑지 않고 목직함	
	가슴이 답답함	
	피로감	
	총 점	
삶의 질 점수	총 점	
총 점 (증상 점수+삶의 질 점수)		
개선 정도 점수	총 점	

<b>Visit 1</b>	연구번호 [Study No.]:	Subject ID
	연구제목 [Study Title]:	R <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>


<b>신체활동도 조사</b>		<input type="checkbox"/> 미 실시 [사유: _____]
직업 및 가사 활동	1	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오
	2	<input type="checkbox"/> _____ 일
	3	<input type="checkbox"/> _____ 분
	4	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오
	5	<input type="checkbox"/> _____ 일
	6	<input type="checkbox"/> _____ 분
일상에서 장소 이동을 위한 걷기, 자전거 타기	7	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오
	8	<input type="checkbox"/> _____ 일
	9	<input type="checkbox"/> _____ 분
여가 시간 활동	10	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오
	11	<input type="checkbox"/> _____ 일
	12	<input type="checkbox"/> _____ 분
	13	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오
	14	<input type="checkbox"/> _____ 일
	15	<input type="checkbox"/> _____ 분
좌업 생활	16	<input type="checkbox"/> _____ 분

<b>식이섭취 조사</b>
> 연구대상자에게 식이섭취 조사를 실시하였습니까? <input type="checkbox"/> 실시 <input type="checkbox"/> 미 실시 [사유: _____]

<b>식이기록지 배부</b>
> 연구대상자에게 식이기록지를 배부하였습니까? <input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 [사유: _____]

<b>Visit 1</b>	연구번호 [Study No.]:	Subject ID R <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
	연구제목 [Study Title]:	

<b>선정/ 제외 기준 확인</b>	
연구대상자가 선정/ 제외 기준을 최종 확인하였습니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오
▶ “아니오” 라고 표기된 경우 구체적인 내용을 기재하십시오. _____ _____	

<b>인체적용시험용제품 제공</b>								
연구대상자에게 무작위배정번호에 해당하는 인체적용시험용제품을 제공하였습니까?								
<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오								
<div style="text-align: center;">  </div> <table border="1" style="margin: 0 auto;"> <tr> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px; text-align: center;">-</td> <td style="width: 20px; height: 20px; text-align: center;">R</td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> </tr> </table> <p style="text-align: center; margin-top: 5px;">연구대상자에게 부여되는 무작위 배정 번호</p>				-	R			
		-	R					
▶ 연구대상자에 다음의 사항에 대해 자세히 교육하였습니까?								
1. 4주 동안 1일 1회 제공된 인체적용시험용제품을 섭취한다.	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오							
2. 다음 방문 시 남아있는 인체적용시험용제품을 지참하고 방문하도록 교육을 실시한다.	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오							

<b>시험책임자 /공동연구자 확인</b>	본인은 본 증례기록서에 기록된 모든 내용이 연구대상자로부터 정확히 얻어진 정보임을 확인합니다.	
	서명 _____	_____ 년YYYY/월MM/일DD

**Visit 2**  
**Week 4 [28 ± 5 day]**

*CONFIDENTIAL*

19

<b>Visit 2</b>	연구번호 [Study No.]: 연구제목 [Study Title]:	Subject ID
년 YYYY/월 mm/일 dd		R

<b>약물투여력</b>
지난 방문 이후 새롭게 투여하였거나 투여 용량이 변경된 약물(건강기능식품 포함)이 있습니까? <input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 ▶ “예”라면 약물에 대한 구체적인 내용을 약물투여력에 기재하십시오.

<b>이상반응 확인</b>
지난 방문 이후 이상반응이 발생하였습니까? <input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 ▶ “예”라면 이상반응에 대한 구체적인 내용을 이상반응 페이지에 기재하십시오.

<b>활력징후</b>	<input type="checkbox"/> 미 실시 [사유: _____]
수축기 혈압	_____mmHg
이완기 혈압	_____mmHg
맥박수(좌위)	_____회/분
체온	_____°C

<b>Visit 2</b>	연구번호 [Study No.]:	Subject ID
	연구제목 [Study Title]:	R <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>

<b>자연살해세포 활성(NK cell activity) 검사</b> <input type="checkbox"/> 미 실시 [사유: _____]				
<input type="checkbox"/> 방문일과 동일 <input type="checkbox"/> 방문일과 다른 경우, 해당 항목의 비교란에 날짜를 기재하십시오. <input type="checkbox"/> 재검사 날짜 _____ (YYYY/MM/DD)				
검사항목	[단위]	검사치	재검치	비고
NK cell activity (10:1)	%			
NK cell activity (5:1)	%			
NK cell activity (2.5:1)	%			

<b>상기도감염 설문(WURSS-21)</b> <input type="checkbox"/> 미 실시 [사유: _____]		
<input type="checkbox"/> 방문일과 동일 <input type="checkbox"/> 방문일과 다른 경우, 해당 항목의 비교란에 날짜를 기재하십시오. <input type="checkbox"/> 재검사 날짜 _____ (YYYY/MM/DD)		
증상 점수	콧물	
	코막힘	
	재채기	
	목이 아픔	
	목이 간질거리는 느낌	
	기침	
	쉰목소리	
	머리가 맑지 않고 목직함	
	가슴이 답답함	
	피로감	
	총 점	
삶의 질 점수	총 점	
총 점 (증상 점수+삶의 질 점수)		
개선 정도 점수	총 점	

<b>Visit 2</b>	연구번호 [Study No.]:	Subject ID
	연구제목 [Study Title]:	R <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>

<b>신체활동도 조사</b>		<input type="checkbox"/> 미 실시 [사유: _____]
직업 및 가사 활동	1	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오
	2	<input type="checkbox"/> _____ 일
	3	<input type="checkbox"/> _____ 분
	4	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오
	5	<input type="checkbox"/> _____ 일
	6	<input type="checkbox"/> _____ 분
일상에서 장소 이동을 위한 걷기, 자전거 타기	7	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오
	8	<input type="checkbox"/> _____ 일
	9	<input type="checkbox"/> _____ 분
여가 시간 활동	10	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오
	11	<input type="checkbox"/> _____ 일
	12	<input type="checkbox"/> _____ 분
	13	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오
	14	<input type="checkbox"/> _____ 일
	15	<input type="checkbox"/> _____ 분
좌업 생활	16	<input type="checkbox"/> _____ 분

<b>식이섭취 조사</b>
> 연구대상자에게 식이섭취 조사를 실시하였습니까? <input type="checkbox"/> 실시 <input type="checkbox"/> 미 실시 [사유: _____]



<b>식이기록지 배부</b>
> 연구대상자에게 식이기록지를 배부하였습니까? <input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 [사유: _____]



**Visit 3**  
**Week 8 [56 ± 5 day]**

CONFIDENTIAL




24

<b>Visit 3</b>  년 YYYY/월 mm/일 dd	<b>연구번호 [Study No.]:</b> <b>연구제목 [Study Title]:</b>	<b>Subject ID</b> R 

음주 · 흡연력 조사		
<b>흡연력</b> <input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오		<b>흡연량</b> 개비/day
		<b>흡연기간</b> 년
<b>음주력</b> <input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오		<b>음주량</b> unit/week
▶▶ 1 unit = 10g = 12.5 mL ▶▶ 맥주(5%), 와인(13%), 청하(13%), 소주(17%), 양주(43%), 막걸리/동동주/약주(6%) ▶▶ 소주잔: 50 mL, 맥주잔: 250 mL로 계산		

약물투여력
지난 방문 이후 새롭게 투여하였거나 투여 용량이 변경된 약물(건강기능식품 포함)이 있습니까? <input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 ▶▶ "예"라면 약물에 대한 구체적인 내용을 약물투여력에 기재하십시오.

활력징후	<input type="checkbox"/> 미실시 [사유: _____]
수축기 혈압	_____ mmHg
이완기 혈압	_____ mmHg
맥박수(좌위)	_____ 회/분
체온	_____ °C

신체계측	<input type="checkbox"/> 미실시 [사유: _____]
신장	 cm
체중	 kg
체질량지수(BMI)	 kg/m <sup>2</sup>

이상반응 확인
지난 방문 이후 이상반응이 발생하였습니까? <input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 ▶▶ "예"라면 이상반응에 대한 구체적인 내용을 이상반응 페이지에 기재하십시오.

<b>Visit 3</b>	연구번호 [Study No.]:	Subject ID
	연구제목 [Study Title]:	

<b>신체검진</b> <input type="checkbox"/> 미 실시 [사유: _____]	
신체검진 결과 비정상 소견이 있습니까?	<input type="checkbox"/> 예 (▶ “예” 에 표기된 경우, 신체기관명과 의학적 세부 내용을 기재하십시오) <input type="checkbox"/> 아니오
신체기관명	
심혈관계	
폐 및 호흡기계	
위장관/간 및 담도계	
대사/내분비계	
신장/요로계	
생식기계	
근골격계	
피부 및 결합조직	
신경계	
정신계	
기타	
의학적 세부 내용	

<b>임신반응 검사</b> <input type="checkbox"/> 미 실시 [ <input type="checkbox"/> 폐경, <input type="checkbox"/> 남성, <input type="checkbox"/> 기타]	
검사일	<input type="checkbox"/> 방문일과 동일 <input type="checkbox"/> 방문일과 다름 ▶ 검사일을 기재하십시오 _____ <input type="checkbox"/> 재검사 날짜 _____ (YYYY/MM/DD)
검사 결과	<input type="checkbox"/> Positive <input type="checkbox"/> Negative

<b>Visit 3</b>	연구번호 [Study No.]:	Subject ID
	연구제목 [Study Title]:	

**진단검사의학검사**  미 실시 [사유: \_\_\_\_\_]

검사일	<input type="checkbox"/> 방문일과 동일 <input type="checkbox"/> 방문일과 다른 경우, 해당 항목의 비교란에 날짜를 기재하십시오. <input type="checkbox"/> 재검사 날짜 _____ (YYYY/MM/DD)
-----	--

항목	단위	검사치	재검치	정상	비정상		비고
					임상적 의미	있음	

혈액학적 검사							
RBC	x 100 <sup>3</sup> /uL			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Hemoglobin	g/dL			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Hematocrit	%			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Platelet counts	x 10 <sup>3</sup> /uL			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Neutrophil	%			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Lymphocyte	%			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Monocyte	%			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Eosinophil	%			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Basophil	%			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

혈액화학 검사							
ALP	U/L			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
gamma-GT	U/L			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
AST	U/L			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
ALT	U/L			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Total bilirubin	mg/dL			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Total protein	g/dL			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Albumin	g/dL			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
BUN	mg/dL			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Creatinine	mg/dL			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Total cholesterol	mg/dL			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Triglyceride	mg/dL			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
HDL-C	mg/dL			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
LDL-C	mg/dL			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Glucose	mg/dL			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
C-Reactive Protein	ng/L			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
HbA1c	%			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

뇨 검사							
Specific gravity	-			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
pH	-			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
WBC	Negative			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Nitrite	Negative			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Protein	Negative			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Glucose	Negative			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Ketone body	Negative			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Urobilinogen	TR			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Bilirubin	Negative			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Occult blood	Negative			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

<b>Visit 3</b>	연구번호 [Study No.]:	Subject ID
	연구제목 [Study Title]:	

<b>심전도 검사</b> <input type="checkbox"/> 미 실시 [사유: _____]	
검사일	<input type="checkbox"/> 방문일과 동일 <input type="checkbox"/> 방문일과 다름 ▶ 검사일을 기재하십시오 _____ <input type="checkbox"/> 재검사 날짜 _____ (YYYY/MM/DD)
검사 결과	<input type="checkbox"/> 정상/임상적 의미 없음 <input type="checkbox"/> 임상적 의미 있음
▶ 임상적 의미가 있다면, 검사 결과 및 임상적의 소견을 기재하십시오. _____ _____	

<b>자연살해세포 활성(NK cell activity) 검사</b> <input type="checkbox"/> 미 실시 [사유: _____]				
<input type="checkbox"/> 방문일과 동일 <input type="checkbox"/> 방문일과 다른 경우, 해당 항목의 비교란에 날짜를 기재하십시오. <input type="checkbox"/> 재검사 날짜 _____ (YYYY/MM/DD)				
검사항목	[단위]	검사치	재검치	비고
NK cell activity (10:1)	%			
NK cell activity (5:1)	%			
NK cell activity (2.5:1)	%			

<b>Cytokines</b> <input type="checkbox"/> 미 실시 [사유: _____]				
<input type="checkbox"/> 방문일과 동일 <input type="checkbox"/> 방문일과 다른 경우, 해당 항목의 비교란에 날짜를 기재하십시오. <input type="checkbox"/> 재검사 날짜 _____ (YYYY/MM/DD)				
검사항목	[단위]	검사치	재검치	비고
IL-2	pg/mL			
IL-6	pg/mL			
IL-12	pg/mL			
IFN- $\gamma$	pg/mL			
TNF- $\alpha$	pg/mL			

<b>혈중 총 백혈구 수</b> <input type="checkbox"/> 미 실시 [사유: _____]				
<input type="checkbox"/> 방문일과 동일 <input type="checkbox"/> 방문일과 다른 경우, 해당 항목의 비교란에 날짜를 기재하십시오. <input type="checkbox"/> 재검사 날짜 _____ (YYYY/MM/DD)				
검사항목	[단위]	검사치	재검치	비고
WBC	$\times 10^3/\mu\text{L}$			

CONFIDENTIAL

28

<b>Visit 3</b>	연구번호 [Study No.]:	Subject ID
	연구제목 [Study Title]:	

<b>추가 분석을 위한 혈액 수집</b>
<input type="checkbox"/> 실시 <input type="checkbox"/> 미 실시 [사유: _____]

<b>상기도감염 설문(WURSS-21)</b>	<input type="checkbox"/> 미 실시 [사유: _____]
---------------------------	---

방문일과 동일  
 방문일과 다른 경우, 해당 항목의 비교란에 날짜를 기재하십시오.  
 재검사 날짜 \_\_\_\_\_ (YYYY/MM/DD)

증상 점수	콧물	
	코막힘	
	재채기	
	목이 아픔	
	목이 간질거리는 느낌	
	기침	
	쉰목소리	
	머리가 맑지 않고 목직함	
	가슴이 답답함	
	피로감	
	총 점	
삶의 질 점수	총 점	
총 점 (증상 점수+삶의 질 점수)		
개선 정도 점수	총 점	

<b>Visit 3</b>	연구번호 [Study No.]:	Subject ID
	연구제목 [Study Title]:	

신체활동도 조사		<input type="checkbox"/> 미 실시 [사유: _____]
직업 및 가사 활동	1	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오
	2	<input type="checkbox"/> _____ 일
	3	<input type="checkbox"/> _____ 분
	4	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오
	5	<input type="checkbox"/> _____ 일
	6	<input type="checkbox"/> _____ 분
일상에서 장소 이동을 위한 걷기, 자전거 타기	7	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오
	8	<input type="checkbox"/> _____ 일
	9	<input type="checkbox"/> _____ 분
여가 시간 활동	10	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오
	11	<input type="checkbox"/> _____ 일
	12	<input type="checkbox"/> _____ 분
	13	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오
	14	<input type="checkbox"/> _____ 일
	15	<input type="checkbox"/> _____ 분
좌업 생활	16	<input type="checkbox"/> _____ 분

식이섭취 조사
> 연구대상자에게 식이섭취 조사를 실시하였습니까? <input type="checkbox"/> 실시 <input type="checkbox"/> 미 실시 [사유: _____]

<b>Visit 3</b>	연구번호 [Study No.]:	Subject ID
	연구제목 [Study Title]:	

인체적용시험용제품 순응도				
처방된 총 제품 수 (A)	섭취해야 할 제품 수 (B)	섭취한 제품 수 (C)*	반납한 제품 수 (D)	순응도(%)*
<p>* 섭취한 제품 수(C) = 처방된 총 제품 수(A) - 반납한 제품 수(D)</p> <p>* 섭취 순응도(%) = <math>\frac{\text{섭취한 제품 수(C)}}{\text{섭취해야 할 제품 수(B)}} \times 100</math></p> <p>* 순응도는 소수점 첫째자리에서 반올림하여 정수로 기재해 주십시오</p>				

<b>시험책임자 /공동연구자 확인</b>	본인은 본 증례기록서에 기록된 모든 내용이 연구대상자로부터 정확히 얻어진 정보임을 확인합니다.	_____
	서명 _____	년YYYY/월MM/일DD

## 추적/추가방문

CONFIDENTIAL

32

추적/추가방문 년 YYYY/월 mm/일 dd	연구번호 [Study No.]:	Subject ID R
	연구제목 [Study Title]:	

<b>추적/추가 방문 사유</b>
<input type="checkbox"/> 비정상적인 검사 결과 <input type="checkbox"/> 이상반응 <input type="checkbox"/> 기타 사유( )

<b>활력징후</b>	<input type="checkbox"/> 미 실시 [사유: _____]
수축기 혈압	_____ mmHg
이완기 혈압	_____ mmHg
맥박수(좌위)	_____ 회/분
체온	_____ °C

<b>의학적 상태 변화</b>					<input type="checkbox"/> 있음 <input type="checkbox"/> 없음	
병명/수술명	발생일	지속여부		종료일	임상적의미	
	년YYYY/월MM/일DD	예	아니오	년YYYY/월MM/일DD		
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> 있음	<input type="checkbox"/> 없음
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> 있음	<input type="checkbox"/> 없음
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> 있음	<input type="checkbox"/> 없음
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> 있음	<input type="checkbox"/> 없음
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> 있음	<input type="checkbox"/> 없음

<b>약물투여력</b>
지난 방문 이후 약물 투여력에 변화가 있습니까? <input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 ▶▶ “예”라면 약물에 대한 구체적인 내용을 약물투여력에 기재하십시오.

추적/추가방문	연구번호 [Study No.]:	Subject ID R <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
	연구제목 [Study Title]:	

신체검진 <span style="float: right;"><input type="checkbox"/> 미실시 [사유: _____]</span>	
신체검진 결과 비정상 소견이 있습니까?	<input type="checkbox"/> 예 (▶ “예” 에 표기된 경우, 신체기관명과 의학적 세부 내용을 기재 하십시오) <input type="checkbox"/> 아니오
신체기관명	
심혈관계	
폐 및 호흡기계	
위장관/간 및 담도계	
대사/내분비계	
신장/요로계	
생식기계	
근골격계	
피부 및 결합조직	
신경계	
정신계	
기타	
의학적 세부 내용	



추적/추가방문	연구번호 [Study No.]:	Subject ID R <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
	연구제목 [Study Title]:	

<b>심전도 검사</b>		<input type="checkbox"/> 미 실시 [사유: _____]
검사일	<input type="checkbox"/> 방문일과 동일 <input type="checkbox"/> 방문일과 다름 ▶ 검사일을 기재하십시오 _____ <input type="checkbox"/> 재검사 날짜 _____ (YYYY/MM/DD)	
검사 결과	<input type="checkbox"/> 정상/임상적 의미 없음 <input type="checkbox"/> 임상적 의미 있음	
▶ 임상적 의미가 있다면, 검사 결과 및 임상적 의 소견을 기재하십시오.		
_____		
_____		

<b>임신반응 검사</b>		<input type="checkbox"/> 미 실시 [ <input type="checkbox"/> 폐경, <input type="checkbox"/> 남성, <input type="checkbox"/> 기타]
검사일	<input type="checkbox"/> 방문일과 동일 <input type="checkbox"/> 방문일과 다름 ▶ 검사일을 기재하십시오 _____ <input type="checkbox"/> 재검사 날짜 _____ (YYYY/MM/DD)	
검사 결과	<input type="checkbox"/> Positive <input type="checkbox"/> Negative	

# Conclusion



<b>Conclusion</b>	연구번호 [Study No.]:	Subject ID
	연구제목 [Study Title]:	

이상반응 [Adverse Events]			
<input type="checkbox"/> 있음 Yes <input type="checkbox"/> 없음 None	Event 1	Event 2	Event 3
증상 및 증후			
시작일	_____ 년YYYY 월MM 일DD	_____ 년YYYY 월MM 일DD	_____ 년YYYY 월MM 일DD
종료일	_____ 년YYYY 월MM 일DD	_____ 년YYYY 월MM 일DD	_____ 년YYYY 월MM 일DD
이상반응 정도	<input type="checkbox"/> 경증 <input type="checkbox"/> 중등도 <input type="checkbox"/> 중증	<input type="checkbox"/> 경증 <input type="checkbox"/> 중등도 <input type="checkbox"/> 중증	<input type="checkbox"/> 경증 <input type="checkbox"/> 중등도 <input type="checkbox"/> 중증
중대한 이상반응여부	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오
이상반응 결과	<input type="checkbox"/> 완전치유(후유증 없음) <input type="checkbox"/> 치유(후유증 있음) <input type="checkbox"/> 진행 중 <input type="checkbox"/> 영구적 손상 <input type="checkbox"/> 사망	<input type="checkbox"/> 완전치유(후유증 없음) <input type="checkbox"/> 치유(후유증 있음) <input type="checkbox"/> 진행 중 <input type="checkbox"/> 영구적 손상 <input type="checkbox"/> 사망	<input type="checkbox"/> 완전치유(후유증 없음) <input type="checkbox"/> 치유(후유증 있음) <input type="checkbox"/> 진행 중 <input type="checkbox"/> 영구적 손상 <input type="checkbox"/> 사망
인체적용 시험과의 인과관계	<input type="checkbox"/> 명확히 관련이 있음 <input type="checkbox"/> 관련이 있다고 생각됨 <input type="checkbox"/> 관련이 있을 가능성이 있음 <input type="checkbox"/> 관련이 없다고 생각됨 <input type="checkbox"/> 명확히 관련이 없다고 생각됨 <input type="checkbox"/> 불명	<input type="checkbox"/> 명확히 관련이 있음 <input type="checkbox"/> 관련이 있다고 생각됨 <input type="checkbox"/> 관련이 있을 가능성이 있음 <input type="checkbox"/> 관련이 없다고 생각됨 <input type="checkbox"/> 명확히 관련이 없다고 생각됨 <input type="checkbox"/> 불명	<input type="checkbox"/> 명확히 관련이 있음 <input type="checkbox"/> 관련이 있다고 생각됨 <input type="checkbox"/> 관련이 있을 가능성이 있음 <input type="checkbox"/> 관련이 없다고 생각됨 <input type="checkbox"/> 명확히 관련이 없다고 생각됨 <input type="checkbox"/> 불명
취해진 조치	<input type="checkbox"/> 없음 <input type="checkbox"/> 일시적 섭취 중단 <input type="checkbox"/> 섭취 중단 <input type="checkbox"/> 치료약물 병용투여 <input type="checkbox"/> 비약물치료 <input type="checkbox"/> 입원/입원기간의 연장	<input type="checkbox"/> 없음 <input type="checkbox"/> 일시적 섭취 중단 <input type="checkbox"/> 섭취 중단 <input type="checkbox"/> 치료약물 병용투여 <input type="checkbox"/> 비약물치료 <input type="checkbox"/> 입원/입원기간의 연장	<input type="checkbox"/> 없음 <input type="checkbox"/> 일시적 섭취 중단 <input type="checkbox"/> 섭취 중단 <input type="checkbox"/> 치료약물 병용투여 <input type="checkbox"/> 비약물치료 <input type="checkbox"/> 입원/입원기간의 연장
기타			
시험책임자/ 시험자 서명	_____ (서명)	_____ (서명)	_____ (서명)
	_____ 년YYYY 월MM 일DD	_____ 년YYYY 월MM 일DD	_____ 년YYYY 월MM 일DD

<b>Conclusion</b>	연구번호 [Study No.]:	Subject ID
	연구제목 [Study Title]:	

이상반응 [Adverse Events]			
<input type="checkbox"/> 있음 Yes <input type="checkbox"/> 없음 None	Event 4	Event 5	Event 6
증상 및 증후			
시작일	_____ 년YYYY 월MM 일DD	_____ 년YYYY 월MM 일DD	_____ 년YYYY 월MM 일DD
종료일	_____ 년YYYY 월MM 일DD	_____ 년YYYY 월MM 일DD	_____ 년YYYY 월MM 일DD
이상반응 정도	<input type="checkbox"/> 경증 <input type="checkbox"/> 중등도 <input type="checkbox"/> 중증	<input type="checkbox"/> 경증 <input type="checkbox"/> 중등도 <input type="checkbox"/> 중증	<input type="checkbox"/> 경증 <input type="checkbox"/> 중등도 <input type="checkbox"/> 중증
중대한 이상반응여부	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오
이상반응 결과	<input type="checkbox"/> 완전치유(후유증 없음) <input type="checkbox"/> 치유(후유증 있음) <input type="checkbox"/> 진행 중 <input type="checkbox"/> 영구적 손상 <input type="checkbox"/> 사망	<input type="checkbox"/> 완전치유(후유증 없음) <input type="checkbox"/> 치유(후유증 있음) <input type="checkbox"/> 진행 중 <input type="checkbox"/> 영구적 손상 <input type="checkbox"/> 사망	<input type="checkbox"/> 완전치유(후유증 없음) <input type="checkbox"/> 치유(후유증 있음) <input type="checkbox"/> 진행 중 <input type="checkbox"/> 영구적 손상 <input type="checkbox"/> 사망
인체적용 시험 과의 인과관계	<input type="checkbox"/> 명확히 관련이 있음 <input type="checkbox"/> 관련이 있다고 생각됨 <input type="checkbox"/> 관련이 있을 가능성이 있음 <input type="checkbox"/> 관련이 없다고 생각됨 <input type="checkbox"/> 명확히 관련이 없다고 생각됨 <input type="checkbox"/> 불명	<input type="checkbox"/> 명확히 관련이 있음 <input type="checkbox"/> 관련이 있다고 생각됨 <input type="checkbox"/> 관련이 있을 가능성이 있음 <input type="checkbox"/> 관련이 없다고 생각됨 <input type="checkbox"/> 명확히 관련이 없다고 생각됨 <input type="checkbox"/> 불명	<input type="checkbox"/> 명확히 관련이 있음 <input type="checkbox"/> 관련이 있다고 생각됨 <input type="checkbox"/> 관련이 있을 가능성이 있음 <input type="checkbox"/> 관련이 없다고 생각됨 <input type="checkbox"/> 명확히 관련이 없다고 생각됨 <input type="checkbox"/> 불명
취해진 조치	<input type="checkbox"/> 없음 <input type="checkbox"/> 일시적 섭취 중단 <input type="checkbox"/> 섭취 중단 <input type="checkbox"/> 치료약물 병용투여 <input type="checkbox"/> 비약물치료 <input type="checkbox"/> 입원/입원기간의 연장	<input type="checkbox"/> 없음 <input type="checkbox"/> 일시적 섭취 중단 <input type="checkbox"/> 섭취 중단 <input type="checkbox"/> 치료약물 병용투여 <input type="checkbox"/> 비약물치료 <input type="checkbox"/> 입원/입원기간의 연장	<input type="checkbox"/> 없음 <input type="checkbox"/> 일시적 섭취 중단 <input type="checkbox"/> 섭취 중단 <input type="checkbox"/> 치료약물 병용투여 <input type="checkbox"/> 비약물치료 <input type="checkbox"/> 입원/입원기간의 연장
기타			
시험책임자/ 시험자 서명	_____(서명)	_____(서명)	_____(서명)
	_____ 년YYYY 월MM 일DD	_____ 년YYYY 월MM 일DD	_____ 년YYYY 월MM 일DD

<b>Conclusion</b>	연구번호 [Study No.]:	Subject ID
	연구제목 [Study Title]:	R <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>

중대한 이상반응 [Serious Adverse Events] <span style="float: right;"><input type="checkbox"/> 있음 <input type="checkbox"/> 없음</span>	
중대한 이상반응명	
투약/적용기간	
이상반응 발생일	
연구자 인지일	
중대성 여부	<input type="checkbox"/> 사망 <input type="checkbox"/> 생명을 위협 <input type="checkbox"/> 입원 ( <input type="checkbox"/> 처음 <input type="checkbox"/> 입원 연장) <input type="checkbox"/> 장애/불구 <input type="checkbox"/> 선천성 기형/이상 초래 <input type="checkbox"/> 중요한 의학적 사건 <input type="checkbox"/> 기타 ( _____ )
제품과의 인과관계	<input type="checkbox"/> 확실함(Certain) <input type="checkbox"/> 거의 확실함(Probable/likely) <input type="checkbox"/> 가능함(Possible) <input type="checkbox"/> 가능성 적음(Unlikely) <input type="checkbox"/> 관련성 없음(Unrelated) <input type="checkbox"/> 현재로서는 알 수 없으며(Unknown), 추적 보고 시까지 유보
관련 있는 연구대상자 병력	
검사 소견	
임상 경과	
치료	
결과	<input type="checkbox"/> 이상반응 지속 <input type="checkbox"/> 이상반응 종료 <input type="checkbox"/> 사망(사망 일자: _____) <input type="checkbox"/> 기타 ( _____ )
연구 수행에 미치는 영향	<input type="checkbox"/> 연구대상자 유지 <input type="checkbox"/> 연구대상자 탈락 <input type="checkbox"/> 기타
시험책임자 서명	_____
서명일	_____

<b>Conclusion</b>	연구번호 [Study No.]:	Subject ID
	연구제목 [Study Title]:	

<b>증례 결론</b>	
<b>인체적용시험 기간</b>	
<b>인체적용시험 시작일</b>	____년 ____월 ____일 ____
<b>인체적용시험 중단일/종료일</b>	____년 ____월 ____일 ____
<p>연구대상자는 인체적용시험계획서에 따라 시험을 종료했습니까?</p> <p><input type="checkbox"/> 예   <input type="checkbox"/> 아니오</p> <p>▶ 만약 "아니오"라면 아래의 "탈락/위반 사유"를 기재해주시시오.</p>	
<b>탈락/위반 사유</b>	
<input type="checkbox"/>	선정/제외 기준 위반
<input type="checkbox"/>	비용 금지 약물 투여
<input type="checkbox"/>	주요 검사 누락
<input type="checkbox"/>	이상반응/중대한 이상반응
<input type="checkbox"/>	사망
<input type="checkbox"/>	연구대상자 추적 실패
<input type="checkbox"/>	인체적용시험 참여 동의 철회
<input type="checkbox"/>	기타 ( _____ )
소견	<input type="checkbox"/> 없음 None
<p>연구대상자는 시험기간 중 본인의 감독 하에 있었으며, 본 증례기록서에 포함된 정보와 자료는 완벽하며 정확합니다.</p> <p>시험책임자 서명 _____ (서명)      ____년 ____월 ____일 ____</p> <p>Principal Investigator's signature _____ (서명)      ____년 ____월 ____일 ____</p>	

## 5 인체적용시험 보고서

### 1 결과보고서 요약 작성

#### 1. 제품명

인체적용시험 제품명을 명확히 기재한다.

#### 2. 시험 제목

인체적용시험 제목은 기관생명윤리위원회의 최종 승인을 받은 계획서의 제목과 동일하여야 한다.

#### 3. 수행기관-수행기관명 및 주소

인체적용시험을 수행한 기관의 명칭 및 주소를 기재한다.

#### 4. 연구책임자 - 기관, 직위 및 성명

연구책임자의 소속 기관, 직위 및 성명을 기재한다.

#### 5. 공동연구자 - 기관, 직위 및 성명

공동연구자의 소속 기관, 직위 및 성명을 기재한다.

#### 6. 연구담당자 - 기관, 직위 및 성명

연구담당자의 소속기관, 직위 및 성명을 기재한다.

#### 7. 의뢰기관 - 의뢰기관명, 대표자 및 주소

의뢰기관의 명칭, 대표자 및 주소를 기재한다.

#### 8. 시험 기간

인체적용시험의 시작일(최초의 대상자 등록일) 및 종료일(마지막 대상자의 마지막 방문일)을 기재한다.

#### 9. 디자인

디자인, 즉, 기간, 눈가림여부, 배정방법 등을 기재한다.

#### 10. 시험대상

인체적용시험 대상자를 간략히 기재한다.

#### 11. 시험 목적

최종 인체적용시험 계획서의 목적과 동일하게 작성한다.

#### 12. 시험방법

시험방법을 간단히 기재한다.

#### 13. 대상자수

최초 계획된 대상자수와 결과 분석에 포함된 대상자수를 기재한다.

#### 14. 선정 기준

인체적용시험 최종 계획서의 대상자 선정기준을 기재한다.

**15. 제외 기준**

인체적용시험 최종 계획서의 대상자 제외기준을 기재한다.

**16. 시험식품**

시험식품의 주성분명, 제형, 1일 섭취량, 지표물질, 성분함량 및 저장방법 등에 대해서 기재한다.

**17. 대조식품**

대조식품의 주성분명, 제형, 1일 섭취량, 성분함량 및 저장방법 등에 대해서 기재한다.

**18. 시험식품 및 대조식품 섭취 방법**

시험식품 및 대조식품 섭취방법을 기재한다.

**19. 기능성 평가**

기능성 평가변수를 기재한다.

**20. 안전성 평가**

안전성 평가변수를 기재한다.

**21. 통계분석방법**

통계분석방법을 기재한다.

**22. 결과**

시험 결과를 간략히 기재한다.

**23. 결론**

시험의 결론을 간략히 기재한다.

## 2 결과보고서 본문 작성

### 1. 목차

최종 보고서의 목차 및 페이지를 기재한다.

### 2. 윤리적 고려에 대한 기술

#### 2.1 인체적용시험 관리기준

ICH-GCP에 따라 윤리위원회의 승인 및 기준을 따랐음을 기술한다.

#### 2.2 인체적용시험계획서의 승인

인체적용시험 계획서 및 이의 변경은 윤리위원회의 승인을 받았음을 기술하고, 승인일을 기록한다.

#### 2.3 대상자 동의

대상자 등록과 관련하여 언제, 어떻게 대상자 동의를 받았는지 기술한다.

#### 2.4 비밀보장

대상자 비밀 보장 방법에 대하여 기술한다.

### 3. 시험자 및 연구지원 조직

#### 3.1 인체적용시험 실시기관

인체적용시험이 수행되는 병원 및 기관의 명칭 및 주소를 기재한다.

#### 3.2 인체적용시험 책임자 및 담당자

##### 3.2.1 인체적용시험책임자

연구책임자의 성명, 직위, 소속을 기재한다.

##### 3.2.2 공동연구자

공동연구자의 성명, 직위, 소속을 기재한다.

##### 3.2.3 인체적용시험담당자

연구책임자의 지도 아래 인체적용시험을 진행하는 사람의 성명, 직위, 소속을 기재한다.

##### 3.2.4 관리약사

관리약사의 성명, 직위, 소속을 기재한다.

#### 3.3 인체적용시험 의뢰자

연구를 의뢰한 기관의 명칭과 주소를 기재한다.

#### 3.4 인체적용시험 수탁기관 (Contract Research Organization, CRO)

인체적용시험 수탁기관명과 주소를 기재한다.

### 4. 서론

시험제품의 개발 경위 및 가능성을 포함한 전반적인 개발 계획을 적절하게 기술한다. 시험제품과 관련된 선행

연구 결과를 요약하여 기술한다.

## 5. 인체적용시험의 목적

인체적용시험의 목적을 구체적이고 명확하게 기재한다.

## 6. 인체적용시험에 사용되는 건강기능식품.

### 6.1 인체적용시험용 건강기능식품의 개요

#### 6.1.1 시험식품

시험식품의 성분명, 함량, 제형, 지표물질(기능물질), 보관방법 등을 기재한다.

#### 6.1.2 대조식품

대조식품의 성분명, 함량, 제형, 보관방법 등을 기재한다.

### 6.2 배정방법

대상자를 시험군 및 대조군에 배정한 방법을 상세하게 기술한다.

### 6.3 눈가림

눈가림을 유지하기 위해 사용한 방법들에 대하여 기술한다.

구체적으로 라벨을 부착한 방법, 눈가림이 해제되었을 경우 그 내용에 대한 기록 여부, 봉합된 배정군 목록 등을 사용하였는지에 대해 상세히 기술한다.

## 7. 인체적용시험 계획

### 7.1 인체적용시험의 설계

#### 7.1.1 시험기간

인체적용시험의 시작시점과 종료시점을 포함한 진행기간에 대하여 기재한다.

최종 변경된 인체적용시험계획서의 시험기간과 동일해야 한다.

#### 7.1.2 시험중지 및 중도탈락

인체적용시험이 진행 중인 대상자를 시험 중지 및 탈락시킬 수 있는 경우에 대하여 기술한다. 최종

변경된 인체적용시험계획서의 시험중지 및 중도탈락 내용과 동일해야 한다.

### 7.2 관찰항목 및 검사 방법

#### 7.2.1 관찰항목

인체적용시험에서 진행되는 조사 및 검사 방법에 대해서 간략하게 설명한다.

최종 변경된 인체적용시험계획서의 관찰항목과 동일해야 한다.

#### 7.2.2 관찰 검사 방법(방문별)

각 방문이 진행되는 시기를 명시하고, 각 방문별로 실시되는 검사 항목들을 진행되는 순서에 따라 간략하게 설명한다.

최종 변경된 인체적용시험계획서의 관찰 검사 방법과 동일해야 한다.

### 7.3 대상자의 선정

#### 7.3.1 대상자

인체적용시험에 참여할 수 있는 대상자를 선별하기 위한 선정기준 및 제외기준을 기재한다.  
최종 변경된 인체적용시험계획서의 대상자 선정 및 제외기준과 동일해야 한다.

#### 7.3.2 목표한 대상자의 수 및 설정 근거

최종적으로 평가되는 대상자 수 및 Drop-out을 고려한 대상자 수를 기재한다.  
대상자수 산정을 위하여 사용한 가정, 가설 및 계산식 등을 기술한다.  
최종 변경된 인체적용시험계획서 상의 내용과 동일해야 한다.

### 7.4 섭취방법

#### 7.4.1 섭취량

시험식품 및 대조식품의 1일 섭취량을 기재한다.

#### 7.4.2 섭취기간

시험식품 및 대조식품의 섭취기간을 기재한다.

### 7.5 기능성 및 안전성 관련 변수

#### 7.5.1 기능성 평가

인체적용시험 계획서에 명시한 기능성 평가변수를 명시하고, 그 평가방법에 대하여 명시한다.

#### 7.5.2 안전성 평가

인체적용시험 계획서에 명시한 안전성 평가변수를 명시하고, 그 평가방법에 대하여 명시한다.

### 7.6 자료의 질 보증

#### 7.6.1 시험계획서의 승인

본 인체적용시험은 그 관련 내용을 기관생명윤리위원회의 승인을 받고 시작하였으며, 계획서에 변경이 있을 경우 주요 변경 사항을 요약하여 기술한다.

#### 7.6.2 시험계획서의 변경

시험 계획서의 변경이 있는 경우, 의뢰자와 시험자의 동의하에 수정내용에 대한 기관생명윤리위원회의 승인을 받고 변경하였음을 명시한다.

#### 7.6.3 계획서 준수에 대한 모니터링

인체적용시험 계획서의 준수에 대한 모니터링 주체 및 내용 등을 기술한다.

### 7.7 통계분석 방법 (\* 반드시 인체적용시험 계획서에 기재된 분석방법과 동일해야 한다.)

#### 7.7.1 결과분석의 일반적 원칙

결과에 대한 통계분석의 일반적 원칙을 기술한다. 이 내용은 인체적용시험 계획서에 명시된 원칙을 준수하여야 한다. 즉, 대상자로부터 얻어진 자료의 종류(기능성 또는 안전성)에 따라 그 분석법이

ITT 또는 PP 분석 중 어떠한 방법을 준수하는지를 명시한다. 또한 자료의 결측(Missing)이나 인체적용시험 종료 전 대상자가 탈락한 경우에 해당 자료의 처리 방법에 대하여도 명시한다.

#### 7.7.2 인구통계학적 기초자료

등록된 대상자의 인구통계학적 기초자료(연령, 성별 등)에 대하여 자료 분석 방법을 명시한다.

#### 7.7.3 기능성 평가변수에 대한 분석

기능성 평가변수의 종류와 통계 분석 방법을 명시한다.

#### 7.7.4 안전성 평가변수에 대한 분석

안전성 평가변수의 종류와 통계 분석 방법을 명시한다.

### 8. 대상자

#### 8.1 대상자의 인체적용시험 참여상태

인체적용시험에 참여한 대상자의 수, 무작위배정에 따라 각 군에 배정된 대상자의 수, 인체적용시험을 종료한 대상자의 수를 명시한다.

무작위 배정 이후에 연구를 종료하지 못한 대상자가 있다면 그 이유에 대해 요약하여 기술한다.

#### 8.2 인체적용시험계획서 위반

대상자의 선정기준과 제외기준, 인체적용시험의 수행 및 대상자 관리와 평가에 관련된 중대한 계획서의 위반사항에 대해 기술한다.

### 9. 기능성 평가결과

#### 9.1 분석에 포함할 대상자군의 선정

인체적용시험 계획서에 명시된 대로 기능성 분석에 포함할 대상자군에 대한 ITT 또는 PP 분석 여부를 기술한다. ITT 분석의 경우 "대상자들이 실제 받은 처리, 인체적용 시험 계획서의 단순한 위반, 대상자의 순응 또는 중도탈락과는 상관없이" 처음 처리가 배정된 대로 모든 대상자들을 분석 대상군으로 선정한다. PP 분석의 경우, 인체적용시험 계획서에 충분히 순응한 대상자들만을 분석 대상군으로 선정한다. 즉, 기관생명윤리위원회의 승인을 받은 최종 시험계획서에 명시된 순응도 이상을 준수한 대상자를 대상으로 한다. 시험 결과 ITT 분석 또는 PP 분석에 포함되는 대상자 명수를 기술한다.

#### 9.2 대상자의 인구학적 정보 및 기타 섭취 전 특성에 대한 비교

대상자들의 인구학적 정보(성별, 연령 등)과 기타 섭취 전 특성에 대한 비교는 인체적용시험 계획서에 명시된 통계방법을 이용하여 ITT, PP 분석에 맞게 분석한다. 각 분석 방법에 해당되는 명수 및 비율, 평균값 및 표준편차를 기술하고 표로서 제시하며, 군간 유의적인 차이성 여부를 표시 및 기술한다.

#### 9.3 기능성 평가결과의 제시 및 분석

##### 9.3.1 분석의 일반적인 원칙

기능성 평가변수를 명시한다.

### 9.3.2 기능성 평가변수에 대한 분석

기능성 평가변수 각각에 대한 ITT 및 PP 분석결과, 군간 평균값 및 표준편차, 군간 및 군내 전후 비교의 유의적인 차이성 여부 등을 표로서 제시하고 설명을 기술한다.

### 9.3.3 기능성 평가변수에 대한 추가분석

인체적용시험 계획서에 명시된 기능성 평가변수이외에 추가적으로 기술할 기능성 평가변수가 있는 경우, 각각의 변수에 대한 ITT 및 PP 분석결과, 군간 평균값 및 표준편차, 군간 및 군내 전후 비교의 유의적인 차이성 여부 등을 표로서 제시하고 설명을 기술한다.

### 9.3.4 기타 분석

인체적용시험 계획서에 명시된 기능성 평가변수이외에 인체적용시험 계획서에 명시된 자료에 대한 통계 분석 자료를 ITT 및 PP 분석결과, 군간 평균값 및 표준편차, 군간 및 군내 전후 비교의 유의적인 차이성 여부 등을 표로서 제시하고 설명을 기술한다.

### 9.3.5 중도탈락자(Drop-out) 또는 결측치(Missing data)의 처리

인체적용시험 계획서에 명시된 중도탈락자(Drop-out) 또는 결측치(Missing data)의 처리방법을 기술하고 이에 따라 통계분석 하였음을 기술한다.

### 9.3.6 대상자별 결과자료의 제시

각 대상자별 기능성 자료를 첨부자료로 제시한다.

### 9.3.7 시험식품-의약품간의 상호작용

시험기간 동안 인체적용시험용 시험제품과 함께 복용한 약물을 조사하여, 섭취한 약물의 종류, 섭취 빈도 등을 요약하여 정리하고 결과에 유의적인 영향을 미쳤는지 여부를 평가한다.

## 9.4 기능성에 대한 최종 결론

기능성 평가결과에 대한 최종 결론을 기술한다. 즉, 어떠한 평가변수에서 어떠한 유의적인 차이성을 보였는지 여부 등을 기술한다.

## 10. 안전성 평가결과

인체적용시험 계획서에 명시된 대로 안전성 분석에 포함할 대상자군에 대한 ITT 또는 PP 분석 여부를 기술한다. ITT 분석의 경우 "대상자들이 실제 받은 처리, 인체적용 시험 계획서의 단순한 위반, 대상자의 순응 또는 중도탈락과는 상관없이" 처음 처리가 배정된 대로 모든 대상자들을 분석 대상으로 선정한다. PP 분석의 경우, 인체적용시험 계획서에 충분히 순응한 대상자들만을 분석 대상으로 선정한다. 즉, 기관생명윤리위원회의 승인을 받은 최종 시험계획서에 명시된 순응도 이상을 준수한 대상자를 대상으로 한다. 시험 결과 ITT 분석 또는 PP 분석에 포함되는 대상자 명수를 기술한다.

### 10.1 순응도

인체적용시험에 참여한 대상자의 군별 섭취 순응도에 대한 정의를 명시하고(인체적용시험계획서에 명시된 방법), 그 결과를 표로 나타내고 설명을 기술한다.

## 10.2 이상반응

### 10.2.1 이상반응에 대한 요약

이상 반응 종류별 발생빈도를 표로서 명시하고 그 결과를 서술한다. 즉, 군당 이상반응의 발생 빈도 및 군간의 유의적 차이성 유무를 명시한다.

### 10.2.2 이상반응의 제시

인체적용시험에서 보고된 이상반응을 기관별로 분류하여(예: 면역계 이상, 신경계 이상, 소화기관계 이상 등) 표로서 나타내고 그 내용을 기술한다.

### 10.2.3 이상반응의 분석

이상반응의 증상 정도와 인체적용시험용 식품과의 연관성을 분석하여 표로서 나타내고 그 내용을 기술한다.

## 10.3 중대한 이상반응 및 기타 중요한 이상반응

### 10.3.1 중대한 이상반응 요약

해당 시험에서 발생한 중대한 이상반응에 대하여 건수, 해당 내용, 인체적용시험 식품과의 상관성에 대하여 기술한다.

### 10.3.2 중대한 이상반응 상세

해당되는 중대한 이상반응에 대하여 정확한 발생 경위, 후속 경과 등에 대하여 기술한다.

## 10.4 실험실적 이상반응의 평가

### 10.4.1 개인별 실험실 검사치와 이상반응의 제시

각 대상자별 실험실 검사치를 별도 파일로 첨부한다.

### 10.4.2 각각의 실험실 검사치의 평가

실험실적 검사치 각각의 항목에 대하여 인체적용시험 계획서에 명시된 통계분석방법(ITT 또는 PP)에 따라 그 분석 결과를 표로서 나타내고 내용을 기술한다.

## 10.5 안전성에 대한 최종 결론

위에서 분석한 안전성 평가 결과에 대한 최종 결론을 기술한다.

## 11. 고찰 및 전반적인 결론

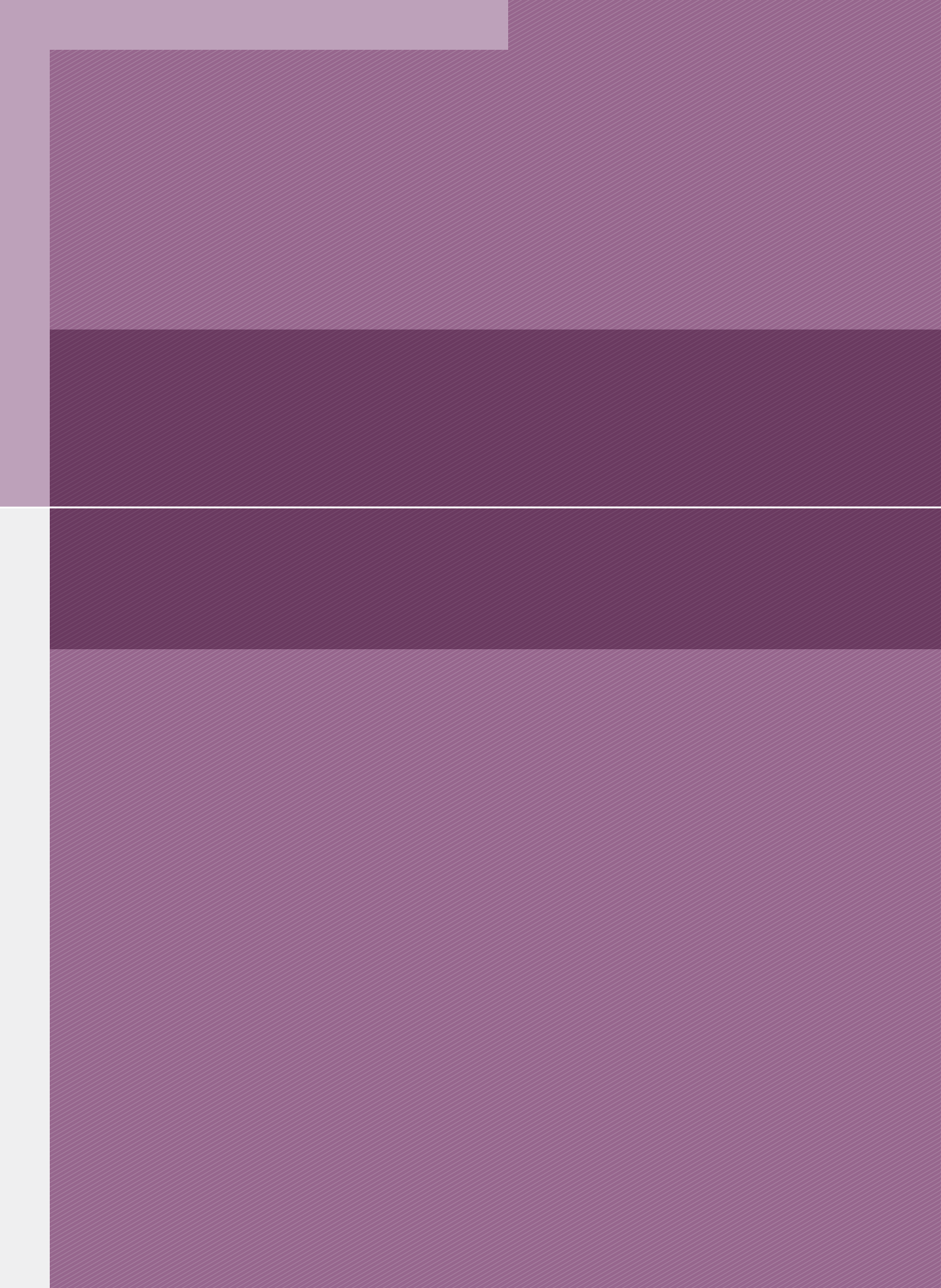
본 시험의 전반적인 내용을 간단히 요약하고 그 결과에 대한 고찰을 기술한다.

## 12. References

최종보고서에 활용한 참고문헌을 기술한다.

## 13. Appendix

최종보고서 본문 중에 첨부된 내용 등을 appendix에 첨부한다.



# PART 9

## 참고문헌



## 09 참고문헌

- (1) 건강기능식품 인체적용시험 설계 안내서, 식품의약품안전청, 2012
- (2) Good Clinical Practice, International Conference on Harmonization, 1997
- (3) 생명윤리 및 안전에 관한 법률, 일부개정 2011.4.28 법률 제10605호
- (4) 연구자를 위한 연구윤리 핸드북(IRB, IACUC, IBC를 중심으로 한), 서울대학병원 임상의학연구소, 2009
- (5) 임상시험 관련자를 위한 기본교육(Clinical Research Associate[CRA]), 식품의약품안전청/국립독성연구원, 2006
- (6) 임상시험 관련자를 위한 기본교육(Auditor), 식품의약품안전청/국립독성연구원, 2006
- (7) 연구계획서 심의 평가표, 강북삼성병원 e-IRB (<http://irb.kbsmc.co.kr/>)
- (8) 대상자 설명문 및 동의서 심의 평가표, 강북삼성병원 e-IRB (<http://irb.kbsmc.co.kr/>)
- (9) 기관생명윤리위원회 정보포털, (<https://irb.or.kr/MAIN.aspx>)
- (10) e-IRB, <http://www.e-irb.com/index.jsp>
- (11) 서울대학교병원의생명연구원, 임상연구윤리센터, [http://hrpp.snuh.org/irb/introirb/\\_/singlecont/view.do](http://hrpp.snuh.org/irb/introirb/_/singlecont/view.do)
- (12) AbuMweis SS 외. Optimizing clinical trial design for assessing the efficacy of functional foods. Nutr Rev 68(8):485-499, 2010
- (13) Reza Kamarei A 외. Designing Clinical Trials to Substantiate Claims. Food technology 58(1):28-35, 2004
- (14) Park BJ. Concept and design of multicenter clinical trials. Kor J Clin Pharmacol Ther 2(2): 199-208, 1994
- (15) P. Aggett 외. Beyond PASSCLAIM-Guidance to Substantiate Health Claims on Foods. ILSI Europe Report Series 2010
- (16) Mensink RP 외. PASSCLAIM - Diet-related cardiovascular disease. Eur J Nutr 42 Suppl 1:16-27, 2003
- (17) Prentice A 외. PASSCLAIM - Bone health and osteoporosis. Eur J Nutr 42 Suppl 1:128-49, 2003
- (18) Saris WH 외. PASSCLAIM - Physical performance and fitness. Eur J Nutr 42 Suppl 1:150-95, 2003

- (19) Riccardi G 외. PASSCLAIM – Body weight regulation, insulin sensitivity and diabetes risk. Eur J Nutr 43 Suppl 2:II17–II46, 2004
- (20) Cummings JH 외. PASSCLAIM – Gut health and immunity. Eur J Nutr 43 Suppl 2:II118–II173, 2004
- (21) Guidance on the scientific requirements for health claims related to gut and immune function. EFSA Journal 9(4):1984, 2011
- (22) Guidance on the scientific requirements for health claims related to antioxidants, oxidative damage and cardiovascular health (Draft)
- (23) Guidance on the scientific requirements for health claims related to appetite ratings, weight management, and blood glucose concentrations (Draft)
- (24) Guidance on the scientific requirements for health claims related to bone, joints, and oral health (Draft)
- (25) Guidance on the scientific requirements for health claims related to neurological and psychological functions (Draft)
- (26) 임상시험 관련자를 위한 기본교재(임상시험책임자, 임상시험담당자, 임상시험조정자, 임상시험관리약사, 임상시험심사위원회(IRB)), 식품의약품안전청/국립독성연구원, 2006
- (27) 건강기능식품 기능성 평가 가이드\_칼슘흡수 촉진에 도움을 줄 수 있음 편, 식품의약품안전처, 2017
- (28) 건강기능식품 기능성 평가 가이드\_치아건강 개선에 도움을 줄 수 있음 편, 식품의약품안전처, 2017
- (29) 건강기능식품 기능성 평가 가이드\_인지기능개선/기억력개선에 도움을 줄 수 있음 편, 식품의약품안전처, 2019
- (30) 건강기능식품 기능성 평가 가이드\_갱년기 여성건강 관련(민원인 안내서), 식품의약품안전처, 2019
- (31) 건강기능식품 기능성 평가 가이드\_수면건강 관련(민원인 안내서), 식품의약품안전처, 2022
- (32) Chow SC 외. Sample size calculations in clinical research(2nd), Chapman & Hall, 2008
- (33) 임상시험 설계와 대상자 수 결정에 대한 자료집. 국립독성과학원 응용통계과, 2008
- (34) AbuMweis SS 외. Optimizing clinical trial design for assessing the efficacy of functional foods. Nutr Rev 68(8):485–499, 2010
- (35) Guidance for Industry – Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). July 2005. Pharmacology and Toxicology
- (36) Nair AB, Jacob S. A simple practice guide for dose conversion between animals and human. J Basic Clin Pharm. 7(2):27–31. 2016
- (37) Aggett PJ 외. PASSCLAIM: consensus on criteria. Eur J Nutr 44(Suppl 1):i5–30, 2005

- (38) 강명희 외. 프로폴리스 섭취 후 흡연자의 임파구 DNA손상도 및 항산화 상태의 변화: 이중맹검 교차 인체시험. 한국영양학회지 42(5):442-452, 2009
- (39) 곽정현 외. 폐경 후 여성에서 이소플라본과 감마 리놀렌산의 보충섭취가 혈중 지질농도 및 갱년기 증상에 미치는 영향. 한국영양학회지 43(2):105-206, 2010
- (40) 김미경 외. 건강기능식품 개정판. 교문사, 2010
- (41) 박주연 외. 과체중 여성에서 생커피두 엑기스의 섭취가 체지방 개선에 미치는 영향. 한국영양학회지 43(4):333-423, 2010
- (42) 건강기능식품의 기능성 평가. 식품의약품안전청, 2008
- (43) 건강기능식품에 사용되는 비타민·무기질 위해평가 설명서. 식품의약품안전청, 2007
- (44) 윤선주 외. 고콜레스테롤혈증 성인에서 울금과 명일엽 복합 추출물의 복용에 따른 혈중지질, 항산화 및 염증관련 지표의 변화. 한국식품영양학회지 22(4):517-525, 2009
- (45) 이종호 외. 건강기능 식품에서 인체시험의 필요성 및 방법. 한국식품영양과학회 2003년도 연합학술대회, 2003
- (46) 이현진 외. 양파추출물 섭취가 경계역 고콜레스테롤혈증 대상자의 콜레스테롤 저하에 미치는 효과. 한국식품영양과학회지 39(12):1783-1789, 2010
- (47) 이형주 외. 건강기능식품의 현황과 연구. 한국식품영양과학회:학술대회지 3-11, 2003
- (48) AbuMweis SS 외. Optimizing clinical trial design for assessing the efficacy of functional foods. Nutr Rev 68(8):485-499, 2010
- (49) Aruoma OI 외. Effect of an antioxidant functional food beverage on exercise-induced oxidative stress: A long-term and large-scale clinical intervention study. Toxicology 278:101-111, 2010
- (50) Badimon L 외. Nutraceutical and Atherosclerosis: Human trials. Cardiovascular Therapeutics 28:202-215, 2010
- (51) Bourque C 외. Consumption of an Oil Composed of Medium Chain Triacylglycerols, Phytosterols, and N-3 Fatty Acids Improves Cardiovascular Risk Profile in Overweight Women. Metabolism 52(6):771-777, 2003
- (52) Devaraj S 외. Dose-Response Study on the Effects of Purified Lycopene Supplementation on Biomarkers of Oxidative Stress. J Am Coll Nutr 27(2):267-273, 2008
- (53) Fritz KL 외. The in vivo antioxidant activity of soybean isoflavones in human subjects. Nutrition Research 23:479-487, 2003
- (54) Hercberg S 외. The SU.VI.MAX study. Arch Intern Med 164:2335-2342, 2004
- (55) Jenkins D 외. Health aspects of partially defatted flaxseed, including effect on serum lipids, oxidative measures, and ex vivo androgen and progestin activity: a controlled crossover trial. Am J Clin Nutr 69(3):395-402, 1999

- (56) Muñoz ME 외. Effect of an antioxidant functional food beverage on exercise-induced oxidative stress: a long-term and large-scale clinical intervention study. *Toxicology* 278(1):101-111, 2010
- (57) Pérez-Jiménez J 외. Bioavailability of phenolic antioxidants associated with dietary fiber: plasma antioxidant capacity after acute and long-term intake in humans. *Plant Foods Hum Nutr* 64(2):102-107, 2009
- (58) Salonen JT 외. Antioxidant Supplementation in Atherosclerosis Prevention (ASAP) study: a randomized trial of the effect of vitamin E and C on 3-year progression of carotid atherosclerosis. *Journal of Internal Medicine* 248:377-386, 2000
- (59) St-Onge MP 외. Consumption of a Functional Oil Rich in Phytosterols and Medium-Chain Triglyceride Oil Improves Plasma Lipid Profiles in Men. *J Nutr* 133:1815-1820, 2003
- (60) Tominaga Y 외. Licorice flavonoid oil reduces total body fat and visceral fat in overweight subjects: A randomized double-blind, placebo-controlled study. *Obesity Research & Clinical Practice* 3:169-178, 2009
- (61) Weststrate JA 외. Safety Evaluation of Phytosterol Esters. Part 4. Faecal Concentrations of Bile Acids and Neutral Sterols in Healthy Normolipidaemic Volunteers Consuming a Controlled Diet either with or without a Phytosterol Ester-enriched Margarine. *Food and Chemical Toxicology* 37(11):1063-1071, 1999
- (62) Park SK 외. A combination of green tea extract and L-theanine improves memory and attention in subjects with mild cognitive impairment: a double-blind placebo-controlled study. *J Med Food*. 14(4):334-343, 2011
- (63) Um MY 외. Rice bran extract supplement improves sleep efficiency and sleep onset in adults with sleep disturbance: A randomized, double-blind, placebo-controlled, polysomnographic study. *Sci Rep*. 9(1):12339. 2019
- (64) Dalle S 외. Omega-3 Supplementation Improves Isometric Strength But Not Muscle Anabolic and Catabolic Signaling in Response to Resistance Exercise in Healthy Older Adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 76(3):406-414. 2021
- (65) Walker, G. A. *Common Statistical methods for clinical research with SAS examples*(2nd edition), SAS, 2002
- (66) EMA. *Guideline on missing data in confirmatory clinical trials* 2010
- (67) Chakraborty H & Gu H. *A mixed model approach for intent-to-treat analysis in longitudinal clinical trials with missing values*. RTI International 2009
- (68) 임상시험계획서 및 결과보고서의 통계적 고려사항, 식품의약품안전청, 2009
- (69) 임상연구 설계와 분석을 위한 기본통계, 식품의약품안전청 / 국립독성연구원, 2006
- (70) 의료기기 임상시험 관련 통계기법 가이드라인, 식품의약품안전청/식품의약품안전평가원, 2010

식품의약품안전처(www.mfds.go.kr), 식품의약품안전평가원(www.nifds.go.kr) 및 식품안전나라(www.foodsafetykorea.go.kr) 누리집에서 전문을 다운로드할 수 있습니다.

1. 식품의약품안전처 → 법령/자료 → 법령정보 → 공무원지침서/민원인안내서
2. 식품의약품안전평가원 → 전자민원 → 공무원지침서, 민원인안내서
3. 식품안전나라 → 알림 교육 → 교육홍보자료(홍보자료)

## 건강기능식품 개발자를 위한 인체적용시험 설계 가이드

[ 발행인 ] 박윤주 식품의약품안전평가원 원장

[ 편집위원장 ] 오금순 식품위해평가부 부장

[ 편집 위원 ] 이혜영, 윤태형, 권광일, 이미영, 김규현, 고수일,  
서은채, 이수은, 정유경, 김남숙, 최정호, 우혜란, 김해진

[ 발행처 ] 식품의약품안전평가원

[ 발행일 ] 2023년 9월

[ 문의처 ] 식품위해평가부 영양기능연구과 (043-719-4430)

[ ISBN ] 979-11-89755-46-1





# 건강기능식품 개발자를 위한 인체적용시험 설계 가이드



## 【공직자 부패·공익 신고안내】

\*\* 신고자 및 신고내용은 보호됩니다

▶ 부패·공익 신고 : 식약처 홈페이지 “국민소통 > 국민신문고 > 부패·공익 신고” 코너

