

건강기능식품의 발전적 평가 방안

최 명 속

경북대학교 식품영양학과

건강기능식품 평가의 중요성

개발된 건강기능식품이 사회적 합의를 얻기 위해서는 철저한 과학적 사실에 근거하는 건강기능표시를 해야 하며, 이 표시는 기능성 식품의 효능 평가 결과에 기초한다. 과학적인 효능 체계를 통해 그 생리활성이 입증된 식품 소재를 사용한 기능성 식품은 대사질환 예방 및 개선에 기여할 수 있다.

기능성 식품의 역사가 오래된 일본은 1991년 식품의 생체조절 기능을 표시할 수 있는 특정보건용식품의 허가제를 처음 실시하였고, 현재는 2차례의 법개정을 통해 특정보건용식품(개별허가형)과 영양기능식품(규격·기준형)의 제도를 갖추고 있다.

유럽에서는 기능성식품의 연구발전을 위한 국제기구와 기능성식품의 실천전개를 위한 활동체제가 조직되어 'functional food science'라는 새로운 영역을 체계화하고 이 조직을 기반으로 새로운 건강강조표시방법을 연구하고 있다.

미국의 경우, 1990년 제정된 영양표시교육법(NLEA, Nutrition Labeling and Education Act)은 과학적 근거가 있는 제품에 대한 건강 관련효능을 표시할 수 있는 근거를 마련해 주었으며, 현재 모두 12건의 건강강조표시(health claim)을 할 수 있도록 허가함에 따라 기능성식품에 대한 기초연구와 산업체 연구가 활기를 띠고 있음. 아울러 2010년까지 완전실시 하는 것을 목적으로 하고 있는 식이보조제 건강교육법(Dietary Supplement Health and Education Act)은 건강증진과 질병의 예방에 있어서 식이보조제가 도움이 된다는 사실을 중시하고 있다.

생체에는 식품 그 자체 또는 식품성분이 가지는 생리기능의 지표가 되는 바이오마커(Biomarker)가 존재하며, 건강기능식품의 평가를 위한 바이오마커 탐색이 필요하다.

건강기능식품의 기능성은 인체에서 그 효과를 확인하는 것이 이상적이나, 인체시험 수행에는 많은 비용과 시간이 소요되기 때문에 건강기능식품 산업체의 부담이 커지게 된다. 최근에는 이러한 국내의 현실적인 상황을 감안하여 인체시험을 대신할 수 있는 *in vitro* 및 동물실험의 Biomarker 개발을 그 대안으로 하자는 의견도 제시되고 있다.

건강기능식품의 기능성평가 및 적용기준: 식품인가? vs 약품인가?

건강기능식품법 제 18조(허위·과대의 표시·광고 금지)에서는 “질병의 예방 및 치료에 효능·효과가 있거나 의약품으로 오인·혼동할 우려가 있는 내용의 표시·광고”를 금하고 있으며, 제 17조(표시기준)에서도 “건강기능식품의 용기·포장에는 질병의 예방 및 치료를 위한 의약품이 아니라는 내용”이 포함되어야 한다고 되어 있다.

이 표현은 건강기능식품을 ‘식품’으로 취급하며 건강기능식품에 대한 질병예방 및 치료의 표시를 불허한다는 내용으로 해석된다. 한국의 건강기능식품을 ‘식품’으로 분류한다면, 건강기능식품의 기능성평가 체계도 의약품과 다른 차원에서 이루어짐이 타당하다.

국내 건강기능식품의 주요 평가 항목

- 안전성(safety): 안전섭취량에 관한 과학적 근거
- 유효성(efficacy): 건강기능식품의 작용기전에 관한 과학적 근거 및 제품의 기능성

- 안정성(stability): 유효성분의 이화학적 및 생물학적 특성, 외부환경 요인을 고려한 보존성 및 유통성에 관한 사항
- 품질평가: 건강기능식품 내 유효성분의 함량 및 식품규격에 관한 사항

식품의약품안전청(KFDA)의 2003년 기능성식품 평가체계 구축사업의 기능성 유형별 영역연구

- ① 다이어트(체중조절) ② 혈당조절 ③ 숙취해소 ④ 항산화 ⑤ 콜레스테롤조절 ⑥ 고지혈조절 ⑦ 혈압조절 ⑧ 혈행개선 ⑨ 위장관기능조절 ⑩ 면역기능조절 ⑪ 성장조절 ⑫ 성기능개선 ⑬ 수면촉진 및 스트레스완화 ⑭ 집중력 및 기억력개선 ⑮ 항알레르기 ⑯ 치아건강 ⑰ 미용관련 ⑱ 간기능 개선

건강기능식품의 적합성 검토를 받기위해 준비할 자료의 범위

식품의약품안전청에서 제시(2003년 3월)한 건강기능식품 인정에 관한 규정(안) 중 제7조에서는 건강기능식품을 인정받기 위해 제출해야 하는 자료의 종류를 다음과 같이 명시하고 있음.

- ① 제품의 기원, 발견 및 개발경위, 외국의 인정·사용현황 등에 관한 자료
- ② 제품의 섭취가 국민건강증진에 기여하는 이유
- ③ 일일섭취량, 섭취방법 및 주의사항 설정에 관한 자료(안전성)
- ④ 사용원료의 기준·규격 및 함량에 관한 자료
- ⑤ 제조방법에 관한 자료
- ⑥ 제품의 기준·규격 및 그 설정에 관한 자료
- ⑦ 기능성 표시내용과 기능성에 관한 자료(유효성)
- ⑧ 보존기준 및 유통기간에 관한 자료

기능성 표시내용과 기능성에 관한 자료란?(건강기능식품 인정 관련 KFDA 규정안)

- ▶ 기능성 표시내용: 제품의 섭취로 얻어지는 유용한 효과를 말함.
- ▶ 기능성에 관한 자료: 건강기능식품의 기능성을 입증하는 자료는 사람을 대상으로 하는 시험(인체시험) 결과, 동물시험(*in vivo*) 결과와 역학조사결과 및 관련 문헌 등으로 인체에서의 기능이 과학적으로 인정될 수 있어야 하며, 인체시험과 동물시험은 “건강기능식품 기능성시험 일반원칙”에 준하여 실시하여야 한다.

건강기능식품 기능성시험 일반원칙 (건강기능식품 인정에 관한 KFDA 규정안)

동물시험(*in vivo*) 일반원칙

가. 시험기관

동물시험 실시기관: 기능성평가시험이 가능한 병원, 대학 및 연구소

나. 시험제품

가) 최종 제품을 원칙으로 하며, 해당기능에 영향을 미치지 않는 부재료, 부형제는 제외 가능

나) 시험제품은 다음 각 호의 사항을 충족하고 관련 자료를 확보해야 함.

- ① 시험물질의 물리, 이화학적 성질등에 관한 자료
- ② 시험물질의 처방, 품질규격 등의 표준에 적합하여야 함
- ③ 시험물질은 안전성 시험과 독성평가를 실시하여 안전성이 확보되어야 함.

다. 시험동물

- 가) 기능성별 시험에 따라 계통, 성별, 연령 등을 고려하여 선택함
- 나) 마우스, 랫트 사용을 원칙으로 하며 필요에 따라 토끼와 개 등을 사용함.
- 다) 시험군당 마리수는 통계적 분석이 가능하도록 설정함.

라. 동물시험 최종보고서

- 가) 최종보고서는 매 시험완료시 작성하며 다음 내용이 포함되어야 함.
 - ① 시험 제목과 시험 목적 ② 시험의뢰자 및 시험기관의 명칭과 소재지 ③ 시험책임자의 성명 및 소속부서 ④ 시험개시 및 시험 종료일 ⑤ 시험물질 및 대조물질의 정보(명칭, 제조번호 또는 로트번호) ⑥ 시험계 선정 이유 ⑦ 시험계의종, 계통, 수, 연령, 성별, 체중범위 및 공급원 ⑧ 시험계의 환경조건 ⑨ 시험물질 또는 대조물질의 전처리 방법 ⑩ 투여 경로 선정이유 ⑪ 투여양, 투여방법, 투여회수, 투여기간 선정 이유 ⑫ 관찰, 측정, 검사, 분석 등의 종류, 빈도 및 실시 방법 ⑬ 자료의 통계학적 해석 방법 ⑭ 시험성적 고찰 및 요약
- 나) 시험책임자, 운영책임자 및 시험의뢰자의 서명 또는 날인이 있어야 함.
- 다) 최종보고서 작성 후 정정 또는 변경 시에는 사유와 변경 날짜를 기록하고, 시험 책임자의 서명, 날인을 받아야 함.

인체시험 일반원칙

가. 시험기관

인체시험 실시기관은 기능성평가시험이 가능한 병원, 대학 및 연구소로 함.

나. 시험제품

- 가) 시험제품은 다음 각 호의 요구 사항을 충족하여야 한다.
 - ① 기능성을 표시하는 최종제품을 원칙으로 함.
 - ② 원료명 및 함량, 품질규격 등의 표준에 적합하여야 함.
 - ③ 안정성 및 안전성이 확보되어야 함.
 - ④ 일일 섭취량 등 최적용량에 대한 근거가 확보되어야 함
 - ⑤ *in vitro*, *in vivo* 기능성 시험을 통하여 기능성이 확인되어야 함.
 - ⑥ 시험물질의 기원 및 개발경위를 작성하여야 함.
 - ⑦ 시험물질의 물리, 이화학적 성질 등에 관한 자료가 제공되어야 함.
- 나) 위의 기본 요구사항 등이 포함된 인체시험 전 시험제품자료집이 작성 되어야 함.

다. 피험자

- 인체시험시 피험자는 다음 각 호의 사항을 충족하여야 함.
- 가) 피험자의 선발은 자발 참여의 원칙을 준수한다.
- 나) 피험자의 범위는 일반 건강인과 질병의 경계에 있는 사람으로 한다.
- 다) 확인하고자 하는 기능성에 적합한 대상자이어야 한다.
- 라) 시험에 참여할 피험자에게는 인체시험의 목적, 내용, 배정절차, 준수해야 할 사항 등 시험전반에 대해 충분히 전달되어야 한다.
- 마) 시험 시작 전 피험자의 서면 동의를 획득한다.
- 바) 이상 반응에 대한 조사 및 처리대책을 마련한다.

라. 인체시험 최종보고서

최종보고서는 매 시험완료시 작성하며 다음 각 호의 내용이 포함되어야 함.

- ① 인체시험의 명칭 ② 인체시험 실시기관명 및 주소 ③ 인체시험 책임자, 담당자 및 공동연구자 성명 및 직명 ④ 인체시험 의뢰자 및 주소 ⑤ 인체시험의 배경 및 목적 ⑥ 인체시험 실시에 필요한 제품의 정보 ⑦ 대상자의 선정기준 및 제외기준 ⑧ 인체시험 방법(설계, 투여방법, 무작위 할당방법, 이중맹검 방법 및 유지) ⑨ 관찰항목 및 검사방법 ⑩ 기능성 평가기준, 평가방법, 해석방법 ⑪ 이상반응을 포함한 안전성의 평가방법, 평가기준 ⑫ 시험중지, 탈락기준 및 분석 제외 기준 ⑬ 목표한 대상자의 수 및 설정 근거 ⑭ 인체시험 기간 ⑮ 동의서, 보상 규약, 인체시험 후 피험자 진료 및 치료 ⑯ 피험자의 안전 보호에 관한 대책 ⑰ 인체시험의 순응도와 protocol 위반에 대한 처리 ⑱ 증례기록서 요약 ⑲ 기타 사항

마. 인체시험심사위원회

가) 인체시험을 실시할 때 실시기관은 자체구성한 인체시험심사위원회에서 시험계획과 시험결과에 대한 심사를 실시한다.

나) 인체적용심사위원회 심사시 제출 서류는 다음 각 호와 같다.

- ① 개발 경위 ② 물리, 이화학적 등에 관한 자료 ③ 기능성분 또는 영양소에 관한 자료 ④ 안정성 시험자료 ⑤ 안전성(safety)에 관한 자료 ⑥ 일일 섭취량 등 최적용 량에 대한 근거 자료 ⑦ 비임상 (*in vitro*, *in vivo*) 기능성 시험 자료 ⑧ 품질관리 자료(시험성적서) ⑨ 인체시험 계획서(protocol)

바. 시험 연구자에 대한 요구사항

인체시험 연구자는 다음 각호의 사항을 충족하여야 함.

가) 인체시험의 연구자는 식품, 의약학 등 관련 전문가이어야 한다.

나) 채혈, 임상검사, 경미한 환자를 대상으로 하는 인체시험은 의사의 감독 하에 실시되어야 한다.

다) 인체시험계획서를 준수하여 실시한다.

라) 피험자의 건강과 인권 보호를 최우선으로 한다.

마) 시험기간 중 채취된 시료의 종류, 수량, 일시 등을 기록한다

바) 시험기간 중 확보된 각종 시험 데이터와 관련된 기록을 보관 유지해야 한다.

사) 피험자의 이상반응 발견시 즉시 조치하고 보고한다.

동물을 이용한 건강기능식품의 유효성 시험 수행시 고려 사항

일반 사항

- ① 기능성 테스트용 물질 형태: 최종 배합물, 최종 제품, 원료
- ② 시험동물 모델: 정상동물, 약물유도 된 질환동물, 유전적 질환동물 모델, 영양불균형 모델등, 계통, 주령, 암수
- ③ 실험군: 실험군의 수, n 크기
실험군의 구성은 정상군, 질환동물 대조군, positive control, 기능성 식품군(2개 이상의 용량별 선정하며 이중 한 개의 식이군은 사람의 약 10배이상을 투여) 등을 정할 수 있음.
- ④ 실험식이 관련 사항: 정제사료의 조성(각종 영양성분이 일정비율로 배합, 열량비율별 protein:fat:carbohydrate의 균형 유지), 실험목적에 적합한 사료 형태(고형, 분말, 액체등), 적정 투여양(dose-response), 투여 방법 및 투여기간(최소한 4주 이상) 결정
- ⑤ 사육시설의 환경: 온습도, 환기상태, 소음, 조명 등
- ⑥ 생체 시료의 분석 항목/ 분석방법: 분석방법은 표시기능에 적합해야 하며 전문학술지에서 인정하는 방법에 준하여야 함.
- ⑦ 실험결과 유의성 해석: 통계적 유효성 평가 분석
- ⑧ 섭취량 제안: 동물실험에 의해 도출된 결과를 제출 할 경우 animal-to-human extrapolation을 이용한 최소 유효 섭취량과 최대 섭취량 설정에 대한 기준 마련이 이루어져야 함.

유효량 판정을 위한 animal-to-human extrapolation 방안

- 건강기능식품의 섭취량 제한을 위해서는 유효성을 보장하기 위한 과학적 근거자료가 제시되어야 하고 안전한 섭취범위에 속함을 증명할 수 있는 자료 첨부가 필수적임. 인체실험을 수행하였을 경우에는 섭취량 설정에 큰 문제가 없을 것으로 판단되나 동물실험 자료를 제출할 경우에는 animal-to-human extrapolation이 적합한가를 판단할 수 있는 근거자료가 필요함.
- 약학에서는 동물을 이용한 실험자료를 인체실험에 적용하기 위해 각 농도별 반응 곡선을 구하고 동물 체내에서 사용약품의 흡수, 분포, 대사, 배설에 관한 자료를 이용하여 인체실험 사용량을 결정함.
- 동물실험만으로 인체의 섭취량을 환산하고자 할 경우는 동물의 단위체중 당 섭취량과 실험에서 사용한 단위 열량 당 함량을 이용하는 환산법을 적용할 수 있음.

예) Citrus fruit 성분인 naringin의 콜레스테롤 저하효능 평가

흰쥐에서 0.02%(20 mg/100 g diet)의 수준으로 보충하여 섭취시킨 결과 혈장 콜레스테롤 저하 효능과 안전성이 입증되었음. 이 경우 인체에서 동일 효능을 나타내기 위해 권장되는 섭취량을 환산하는 방법:

흰쥐는 하루에 약 20 g의 사료를 섭취하며 이는 약 80 kcal에 해당한다고 가정하면, 20 mg/100 g diet = 4 mg/20 g = 4 mg/80 kcal = 5.2 mg/100 kcal.

성인남자의 1일 열량권장량은 1일 2500 kcal이며 동물실험에서 제시된 유효농도로 환산하면 5.2 mg/100 kcal × 2500 kcal = 130 mg을 섭취하도록 권장할 수 있음.

이와 같은 기준에서 Citrus fruit로부터 제조된 naringin 정제는 그 순도를 고려하여 해당 권장섭취량을 결정할 수 있음.

- 그러나 화학구조가 알려져 있지 않거나 복합성분을 함유하고 있는 건강보조식품의 경우, 유효물질의 흡수, 분포, 대사, 배설 등에 관한 자료의 직접적인 비교가 불가능함.

새로운 원료 사용시 독성 시험결과에 근거한 최대 안전섭취량(Allowed Daily Intake) 결정 방안

ADI = NOALE/100(safety factor)

- ▶ **NOALE** (no observed adverse affect level): 가장 민감한 실험동물에서 아무런 부 작용도 일으키지 않는 최대량 (단위체중 또는 단위 체표면적 이용)
- ▶ **NOALE**의 기준: 2가지 종류의 동물을 암 수 각각 10여마리
3가지 이상의 dose
외관상의 변화, 식이섭취, 체중
Blood chemistry
Clinical chemistry

▶ Safety factor

사람이 동물보다 10배 더 민감하며(×10), 개인별 variation이 약 10배(×10)라고 가정함.

그러나, 섭취량 결정과 관련된 합리적인 결론 도출이 어려울 경우도 예측됨. 그 이유는

- ① 새로 개발되는 건강기능식품 중 상당수가 그 동안 식품으로 상용되어 오던 것이 아닐 수 있음.
- ② 새로운 원료일 경우 제출된 자료를 심의하는 심의위원회에서는 지표물질을 대신할 수 있는 적절한 항목을 선정해야 함.

건강기능식품 단계적 평가 (예시: 기능성 성분의 콜레스테롤 조절기능 시험)

1) 건강기능식품의 콜레스테롤 조절에 대한 객관적 과학적 정의 제시 :

고콜레스테롤혈증의 정의, 원인, 치료에 대한 동·서의학적인 개념을 정립하고 문헌적 고찰을 통한 건강기능식품을 이용한 콜레스테롤 조절의 의미 및 조절의 정의를 내림.

- 2) 국내외 콜레스테롤 조절 기능 관련 평가법 현황 조사 및 비교분석 실시: Data base 구축
- 3) 콜레스테롤 조절기능에 관련된 *in vitro*, *in vivo* (동물실험), 인체시험 방법의 기본요건 및 시험법 설정: 일반지침 및 인체시험 관리 등을 검토하여 표준 시험법을 설정함, 평가 시험의 원리, 방법등을 구체적으로 정함.
- 4) 기능성 평가 시험법에 의한 시험 수행:
 - ① 세포 배양에 의한 기능성 성분인 naringin의 콜레스테롤 흡수 저해, 또는 합성 저해 효과 시험 실시 (*In vitro*)
 - ② 흰쥐를 대상으로 한 고콜레스테롤 급여 동물시험 실시(*In vivo*)
 - ③ 고콜레스테롤혈증 동물모델(토끼)을 대상으로 한 동물시험 실시(*In vivo*)
 - ④ 질환동물 모델(LDL receptor Knock-out mouse)을 대상으로 한 동물시험 실시(*In vivo*)
 - ⑤ 정상인과 고콜레스테롤혈증 지원자를 대상으로 한 시험 실시(인체시험)
단, 인체 시험시는 건강기능식품의 재료/성분의 안전성과 안정성이 사전에 확인되어야 함. → Naringin은 현재 미국 FDA의 GRAS 품목으로 분류 되어 있음.
 - ⑥ *In vitro*, *in vivo* 및 인체시험의 건강작용과 관련이 있는 대표적 biomarker(예: HMG-CoA reductase activity, cholesterol concentration)를 제시하며 시험결과에 나타난 표준수치와 비교수치를 분석함.
- 5) 기능성 평가 시험결과에 따른 해당 건강기능식품의 혈장 콜레스테롤 조절기능에 대한 작용mechanism을 콜레스테롤 대사 경로상에서 규명함.
- 6) 연구결과 내용에 따른 건강기능식품의 혈장 콜레스테롤 농도 개선에 대한 기능성 표시 허용범위를 제시함.
- 7) 서로 연관된 *In vitro*, 동물 시험(*in vivo*), 인체시험 연구결과에서 건강작용과 관련 있는 biomarker들(콜레스테롤 흡수 및 대사 관련 생화학 지표)의 상호 연관성을 제시함.

결 론

- 본 내용들은 2003년 3월 24일 식품의약품안전청에서 제시한 “건강기능식품 인정에 관한 규정(안)”중 “건강기능식품 원료 또는 성분인정에 관한 규정(안)”에 제시된 “건강기능식품 기능성시험 일반원칙”에 근거한 건강기능식품의 평가방법과 발표자의 주관적 의견이 보완된 건강기능식품의 합리적인 평가단계에 관한 것이다.
- 건강기능식품의 적합성 인정에 필요한 자료들 중 건강강조표시(health claim), 효능 입증(efficacy) 및 안전성(safety)에 대한 근거는 과학적으로 충분히 입증되어야 하며, 안전성 시험을 위해서는 식약청안전청에서 별도로 제시할 독성관련 시험을 실시해야 한다. 충분한 의견수렴을 거쳐 올해 후반기에 확정될 예정인 건강기능식품법의 하위법 규정에는 건강기능식품의 평가와 관련된 더욱 구체적인 원칙과 사항들이 제시될 것으로 보인다.
- 마지막으로 재 강조되어야 할 내용은
 - 첫째, 건강기능식품의 건강에 대한 효과 또는 효능은 질병의 예방, 치료 등의 의약품적 효능·효과와 구분되어야 한다.
 - 둘째, 건강기능식품의 유효성 평가는 식품의약품안전청에서 고시예정인 “건강기능식품 기능성시험 일반원칙”에 준하여 동물시험과 인체시험을 실시하여야 한다.
 - 셋째, 재료나 성분의 유효성에 대한 과학적 근거 및 작용기작은 일반적으로 인정된 과학적 절차 및 원칙에 의해 디자인된 연구로부터 확보된 것이어야 한다.