

건강기능식품

인체적용시험

설계 안내서

주 의

본 책자는 식품의약품안전평가원 용역연구사업(“건강기능식품 인체적용시험 설계 안내서 마련을 위한 연구”)의 일환으로 제작되었습니다.
본 책자의 내용을 인용할 때에는 반드시 출처를 밝혀야 합니다.

목 차

I. 인체적용시험 용어	1
1. 인체적용시험 용어	1
참고문헌	5
II. 기관생명윤리위원회 심의 절차 및 승인 기준	6
1. 인체적용시험의 기본 원칙	6
2. 기관생명윤리위원회 심의 절차 및 제출 문서	7
1) 초기심의	8
2) 변경심의	8
3) 지속심의	9
4) 종료 심의	9
5) 최종결과 심의	9
6) 이상반응에 대한 심의	10
7) 신속심의	10
3. 기관생명윤리위원회 승인 기준	11
4. 기관생명윤리위원회 보완 요청 사례	15
1) 연구계획서	15
2) 피험자 동의서 및 피험자 동의를 위한 설명문	16
3) 기타	18
참고문헌	18
III. 인체적용시험 설계	19
참고문헌	20
1. 시험 디자인(Study Design)	21
1) 눈가림(Blind)	21
2) 무작위배정(Randomization)	21
3) 평행설계 및 교차설계(Parallel Design & Cross-over Design)	21
참고문헌	22
2. 피험자 선정기준	23
1) 피험자 선정기준 및 제외기준	23

참고문헌	23
3. 피험자수	25
1) 용어의 정의	25
2) 피험자수 산정에 있어서의 고려사항	25
3) 피험자수 산정식	28
4) 사례	33
참고문헌	36
4. 섭취량	37
1) 섭취량 설정 방법	37
참고문헌	38
5. 시험기간 및 측정주기	39
1) 시험기간 및 측정주기 설정 방법	39
참고문헌	40
6. 식이섭취조사	41
1) 기능성식품 인체적용시험에 있어 식이섭취조사 및 식사조절의 중요성	41
2) 식이섭취조사방법	43
3) 기능성별 인체적용시험의 식이지침 예시	56
참고문헌	64
7. 통계방법	66
1) 통계 추론	66
2) 변수의 종류	69
3) 자료 요약	70
4) 변수의 종류에 따른 통계분석방법 및 해석	71
5) 인체적용시험 자료의 통계 분석 시 고려사항	76
참고문헌	77
IV. 인체적용시험 계획서 및 관련 문서	78
1. 인체적용시험 계획서(Protocol)	78
1) 계획서 요약 작성	78
2) 계획서 본문 작성	79
2. 피험자 동의서(Informed Consent Form)	85
1) 피험자 동의서 작성	85
2) 피험자 동의를 위한 설명서 작성	85

3. 피험자 모집 공고문	95
1) 피험자 모집 공고문 작성	95
4. 증례기록서(Case Report Form)	97
1) 개발 및 제작 방법	97
5. 인체적용시험 연구자 자료집(Investigator's Brochure)	106
1) 인체적용시험 연구자 자료집 작성	106
6. 인체적용시험 보고서	109
1) 결과 보고서 요약 작성	109
2) 결과 보고서 본문 작성	110
참고문헌	117

I. 인체적용시험 용어

1. 인체적용시험 용어

- 공개연구(Open-label Study): 피험자의 군 배정이 모두에게 다 알려져 있는 경우이며 단일눈가림과 공개연구는 이중눈가림이 불가능할 경우에 고려되어야 함. 또한 단일눈가림과 공개연구의 경우 일차변수가 가능한 한 객관적인 것이어야 함
- 공용 기관생명윤리위원회: 기관생명윤리위원회 중에서 보건복지부장관이 기관 또는 연구자가 공동으로 이용할 수 있도록 지정한 기관생명윤리위원회
- 공정한 입회자(Impartial Witness): 피험자 또는 피험자의 대리인이 동의서 서식, 피험자설명서 및 그 밖의 문서화된 정보를 읽을 수 없는 경우 공정한 입회자가 동의를 얻는 전 과정에 참석하여야 함. 공정한 입회자는 동의서와 피험자설명서 및 그 밖의 문서화된 정보가 정확하게 피험자나 피험자의 대리인에게 설명되었는지 여부, 이들이 해당 사실을 이해하였는지 여부 및 동의를 얻는 과정이 피험자나 피험자의 대리인의 자유의사에 따라 진행되었는지 여부를 확인한 후에, 동의서에 자필로 서명하고 해당 날짜를 적어야 함
- 관찰연구(Observational Study): 역학연구에서 특정한 요인(예: 식습관)이 특정한 인구집단의 대상자들에게 미치는 효과를 평가하기 위하여 일정기간 동안 대상자들을 관찰하는 연구
- 교차설계(Cross-over Design): 피험자가 두 가지 이상의 군에 순차적으로 교차 배정되도록 설계함
- 근거문서(Source Document): 시험기관의 기록 및 검사결과·피험자기록·메모·피험자일기·시험물질 불출 기록 등과 같이 근거자료를 담고 있는 모든 문서·자료·기록
- 근거자료(Source Data): 인체적용시험을 재현 또는 평가하는 데 필요한 관련 임상 소견·관찰·기타 행위 등이 기록된 원본 또는 원본의 공식 사본에 담겨있는 모든 정보
- 기관생명윤리위원회(Institutional Review Board): 계획서 또는 변경 계획서를 검토하고, 피험자의 서면동의를 얻기 위해 사용하는 방법이나 제공되는 정보를 검토하고 지속적으로 이를 확인함으로써 인체적용시험에 참여하는 피험자의 권리·안전·복지를 보호하기 위하여 구성된 상설위원회
- 기관생명윤리위원회의 공동 운영(Joint Institutional Review Board): 둘 이상의 기관이 공동으로 수행하는 연구로서 각각의 기관생명윤리위원회에서 해당 연구를 심의하는 것이 적절하지 않은 경우에 해당 기관은 소관 기관위원회 중 하나의 기관생명윤리위원회를 선정하여 해당 연구를 심의함
- 기반연구(Nonclinical Study): 사람을 대상으로 하지 않는 생물학적 시험
- 기본문서(Essential Document): 인체적용시험의 수행과 그로부터 얻어진 자료의 질에 대하여 개별적 또는 전체적 평가가 가능하도록 해 주는 문서
- 눈가림(Blind): 인체적용시험에 관여하는 사람 또는 부서 등이 피험자가 배정된 군에 대해 알지 못하도록 하는 것

- 다기관인체적용시험(Multicenter Human Study): 하나의 인체적용시험계획서에 따라 둘 이상의 시험기관에서 수행되는 인체적용시험
- 단순 무작위배정: 주사위나 난수표를 이용하여 뽑혀진 숫자에 의하여 피험자를 배정하는 방법으로 다음 피험자에 대한 군의 배정을 예측하기가 불가능하고, 확률이론에 의하여 연구 대상자의 수가 늘어가면서 비교 대상 군에 배정되는 피험자 수가 비슷해질 것을 기대할 수 있는 방법
- 단일눈가림(Single Blind): 연구자는 피험자의 배정군을 알지만 피험자는 모르게 하는 방법
- 대리인(Legally Acceptable Representative): 피험자의 친권자, 배우자, 후견인으로서 피험자를 대신하여 피험자의 인체적용시험 참여 여부에 대한 결정을 내릴 수 있는 자
- 대조식품(Placebo): 시험식품과 비교할 목적으로 사용되는 식품으로 모양, 크기, 무게, 색깔, 맛, 냄새 등이 서로 같아서 시험식품과 구별되지 않음
- 모니터링(Monitoring): 인체적용시험 진행 과정을 감독하고 해당 시험이 계획서, 표준작업지침서, 실시기준에 따라 실시되고 기록되는지를 검토, 확인하는 활동
- 모니터링 보고서(Monitoring Report): 모니터요원이 의뢰자의 표준작업지침서에 따라 각 시험기관을 방문하거나 인체적용시험과 관련된 연락(예: 전화, 팩스, 전자우편 등)을 실시하고, 그 내용을 문서로 작성한 보고서
- 모니터 요원(Monitor): 인체적용시험의 모니터링을 담당하기 위하여 의뢰자가 지정한 자
- 무작위배정(Randomization): 인체적용시험 과정에서 발생할 수 있는 비뚤림(bias)을 줄이기 위하여 피험자를 각 군에 무작위로 배정하는 것
- 블럭 무작위배정: 군당 피험자수를 거의 같게 하여 군 간의 비교성을 증가시키는 방법으로 블럭의 크기는 불균형을 최소화하도록 충분히 작게 해야 하지만 블럭 내에서 피험자가 어느 군에 속했는지 예측하지 못할 만큼의 충분한 크기는 갖추어야 함
- 비뚤림(Bias): 효과를 추정하기 위한 인체적용시험의 계획, 수행 및 결과해석 과정에서 효과의 추정치를 참 값과 벗어나게 만드는 상태
- 비밀보장(Confidentiality): 자료의 직접열람이 허용된 자를 제외하고는 피험자의 신원 또는 의뢰자의 지적 재산 등에 관한 정보가 알려지지 않도록 하는 것
- 시험군-대조군 연구(Case-Control Study): 관찰연구의 일종으로 해당 인구집단(또는 대표성 있는 표본)에서 주어진 질병(또는 상태)을 지닌 모든 대상자를 확인하고 질병(또는 상태)을 가지고 있지 않은 대상자인 대조군과 비교하는 연구
- 시험담당자(Subinvestigator): 시험책임자의 위임 및 감독 하에 인체적용시험과 관련된 업무를 담당하거나 필요한 사항을 결정하는 사람
- 시험식품: 인체적용시험에서 기능성을 확인하고자 하는 인체적용시험용 식품
- 시험자(Investigator): 시험책임자, 시험담당자, 시험조정자

- 시험조정자(Coordinating Investigator): 각 인체적용시험 기관의 시험책임자 중에서 다기관 인체적용시험에 참여하는 시험자 사이의 의견을 조정할 책임을 부여받은 자
- 시험책임자(Principal Investigator): 인체적용시험기관에서 시험의 수행에 대한 책임을 갖고 있는 사람
- 의뢰자(Sponsor): 인체적용시험의 계획, 관리, 재정 등에 관련된 책임이 있는 자로서 원료 제조 또는 수입업자 등
- 이상반응(Adverse Event): 인체적용시험용 식품을 섭취한 피험자에게 발생하는 바람직하지 않고 의도되지 않은 증후, 증상, 질병을 말하며, 해당 인체적용시험용 식품과 반드시 인과관계가 있어야 하는 것은 아님
- 이중눈가림(Double Blind): 피험자와 시험자 모두가 피험자가 배정된 군을 알지 못하도록 하는 것
- 인체적용시험(Human Study): 시험식품의 안전성과 기능성을 입증하기 위하여 사람을 대상으로 실시하는 시험 또는 연구
- 인체적용시험 결과보고서(Final Report): 인체적용시험 종료 후 인체적용시험의 목적, 설계, 시험방법, 성적 및 통계학적 분석 등을 기록한 문서
- 인체적용시험 계약서(Contract): 인체적용시험에 관여하는 둘 또는 그 이상의 당사자간에 이루어지는 서면 합의서로서 업무의 위임 및 분담, 의무사항, 필요한 경우 재정에 관련된 사항 등이 자세히 기록되고 날짜 및 서명이 기재된 문서
- 인체적용시험 계획서(Protocol): 인체적용시험의 배경이나 근거를 제공하기 위하여 인체적용시험의 목적 · 대상 · 시험(연구)방법론 · 통계학적 측면 및 관련 조직 등이 기술된 문서
- 인체적용시험 계획서 위반(Protocol Violation): 인체적용시험 계획서에 따라 인체적용시험을 실시하지 않는 것
- 인체적용시험 관련 자료의 직접열람(Direct Access): 인체적용시험 수행 상태 및 결과 평가에 중요한 기록이나 문서를 조사 · 분석 · 평가 · 재구성하도록 허용하는 것, 인체적용시험 관련 자료의 직접열람을 하는 개인 또는 기관 등은 피험자의 신원이나 의뢰자 관련 정보에 대해 비밀보장의 의무를 가짐
- 인체적용시험 관리 기준(Good Clinical Practice): 사람이 참여하는 시험을 설계, 수행, 기록, 보고하기 위해 국제적으로 통용되는 윤리적, 과학적 기준
- 인체적용시험 변경계획서(Protocol Amendment): 인체적용시험 계획서에서 변경된 내용이 기술된 문서
- 인체적용시험 수탁기관(Contract Research Organization): 계약에 의해 인체적용시험과 관련된 의뢰자의 임무나 역할의 일부 또는 전부를 위임받아 대행하는 개인이나 기관
- 인체적용시험 실시기관(Institution): 인체적용시험이 실시되는 기관
- 인체적용시험용 식품(Investigational Product): 인체적용시험에 사용되는 시험식품 또는 대조식품
- 인체적용시험의 품질보증(Quality Assurance): 인체적용시험, 자료의 수집, 기록 및 문서 작성, 보고 등에 관한 모든 사항이 사전에 계획된 바에 따라 이루어지고 있는지 체계적으로 확인하는 것
- 인체적용시험자료의 품질관리(Quality Control): 인체적용시험 관련 행위나 활동이 타당한 수준에서 이루어지고 있음을 검증하기 위해 인체적용시험의 품질보증체계에 따라 구체적으로 적용하는

운영 기법 및 활동

- 인체적용시험자 자료집(Investigator's Brochure): 인체적용시험용 식품에 관련된 정보를 정리하여 시험자에게 제공하는 문서
- 인체적용시험 중간보고서(Interim Report): 인체적용시험 도중에 실시된 분석에 따라 중간 결과를 보고하는 문서
- 점검(Audit): 해당 인체적용시험에서 수집된 자료의 신뢰성을 확보하기 위하여 해당 인체적용시험이 계획서, 의뢰자의 표준작업지침서, 관련 규정 등에 따라 수행되고 있는지를 의뢰자 등이 체계적·독립적으로 실시하는 조사
- 점검기록(Audit Trail): 점검 절차를 재현할 수 있도록 문서화한 것
- 점검보고서(Audit Report): 점검 결과에 대한 보고서
- 점검확인서(Audit Certificate): 점검이 실시되었음을 확인하는 문서
- 조정위원회(Coordinating Committee): 다기관인체적용시험의 수행을 조정하기 위해 의뢰자가 조직하는 위원회
- 종단연구(Longitudinal Study): 동일한 현상에 대해서 일정한 시간 간격을 두고 시간의 변화에 따라 각종 변수의 변화 상태를 파악하여 변화가 일어난 요인을 분석하는 연구
- 준수(Compliance): 계획서에 따라 인체적용시험을 실시하는 것
- 중대한 이상반응(Serious Adverse Event): 인체적용시험용 식품의 임의의 섭취량에서 발생한 예상하지 않은 의학적 사고로 다음 중 하나에 해당하는 경우
 - (1) 사망을 초래하거나 생명을 위협하는 경우
 - (2) 입원할 필요가 있거나 입원 기간을 연장할 필요가 있는 경우
 - (3) 지속적 또는 의미 있는 불구나 기능 저하를 초래하는 경우
 - (4) 선천적 기형 또는 이상을 초래하는 경우
- 중재연구/시험(Intervention Study): 일정한 특성을 갖는 인구집단의 대상자들에게 중재(예: 시험식품 섭취)를 한 후, 시험기간 종료 시점에서 중재로 인한 결과를 비교하는 연구
- 증례기록서(Case Report Form): 인체적용시험 계획서에서 요구한 정보를 개개 피험자별로 기록하여 의뢰자에게 전달할 수 있도록 인쇄하거나 또는 전자문서화한 문서
- 증례연구(Case Study): 한 개인 또는 집단의 증례에 대하여 보고한 연구
- 취약한 환경에 있는 피험자(Vulnerable Subjects): 인체적용시험 참여와 연관된 이익에 대한 기대 또는 참여를 거부하는 경우 조직의 상급자로부터 받게 될 불이익에 대한 우려가 자발적인 참여 결정에 영향을 줄 가능성이 있는 피험자(예: 소속대학의 학생, 병원 또는 연구소 근무자, 제약회사 직원, 군인, 수감자)나, 불치병에 걸린 사람, 실업자, 빈곤자, 응급상황에 처한 환자, 소수 인종, 부랑자, 난민, 미성년자, 자유의지에 의해 동의를 할 수 없는 피험자
- 코호트연구(Cohort Study): 관찰연구의 일종으로 일정한 기간 내에 공통된 특성을 갖는 대상집단(코호트)을 관찰하여 요인과 결과를 평가하는 연구

- 평행설계(Parallel design): 피험자가 두 개 이상의 균 등 한 군에 배정되도록 설계함
 - 표준작업지침서(Standard Operating Procedure, SOPs): 특정 업무를 표준화된 방법에 따라 일관되게 추진할 목적으로 해당 절차와 수행 방법 등을 상세하게 기술한 문서
 - 피험자(Subject): 인체적용시험에 참여하여 시험식품 또는 대조식품의 섭취 대상이 되는 사람
 - 피험자 동의(Informed Consent): 피험자가 인체적용시험 참여 여부를 결정하기 전에 피험자를 위한 설명서를 통해 해당 인체적용시험과 관련된 모든 정보를 제공받고, 서명과 서명 날짜가 있는 문서를 통해 본인이 자발적으로 인체적용시험에 참여함을 확인하는 절차
 - 피험자설명서: 시험책임자가 인체적용시험 참여에 대한 피험자의 동의를 받기 위해 피험자에게 해당 인체적용시험과 관련된 정보를 담아 제공하는 문서
 - 피험자 식별코드(Subject Identification Code): 피험자의 신원을 보호하기 위해 시험책임자가 각각의 피험자에게 부여한 고유 식별기호로서, 시험책임자가 이상반응 또는 기타 인체적용시험 관련 자료를 보고할 경우 피험자의 성명 대신 사용하는 것
 - 피험자의 복지(Well-being of the Trial Subjects): 인체적용시험에 참여하는 피험자의 육체적, 정신적 안녕
-
- 헬싱키 선언(Declaration of Helsinki): 1964년 핀란드 헬싱키에서 열린 세계의사협회(World Medical Association) 총회에서 채택된 의료 윤리 선언을 기원으로, 2008년까지 6차 개정판이 나옴. 사람을 대상으로 하는 의학 연구에 대한 윤리적 원칙을 주요 내용으로 하고 있음
 - 횡단연구(Cross-sectional Study): 동일한 시점에서 서로 다른 인구집단들의 특성에 대한 요인과 결과를 비교하는 연구

참고문헌

Good Clinical Practice, International Conference on Harmonization, 1997.

건강기능식품의 인체적용시험, 식품의약품안전청 영양기능식품국 영양기능식품기준과, 2008. 12.

생명윤리 및 안전에 관한 법률, 일부개정 2011.4.28 법률 제 10605호.

임상시험 관련자를 위한 기본교육(Clinical Research Associate[CRA]), 식품의약품안전청/국립독성연구원, 2006.

약사법 시행규칙 [별표 3의2] 의약품 임상시험 관리기준, 일부개정 2011.5.6 보건복지부령 제 52호.

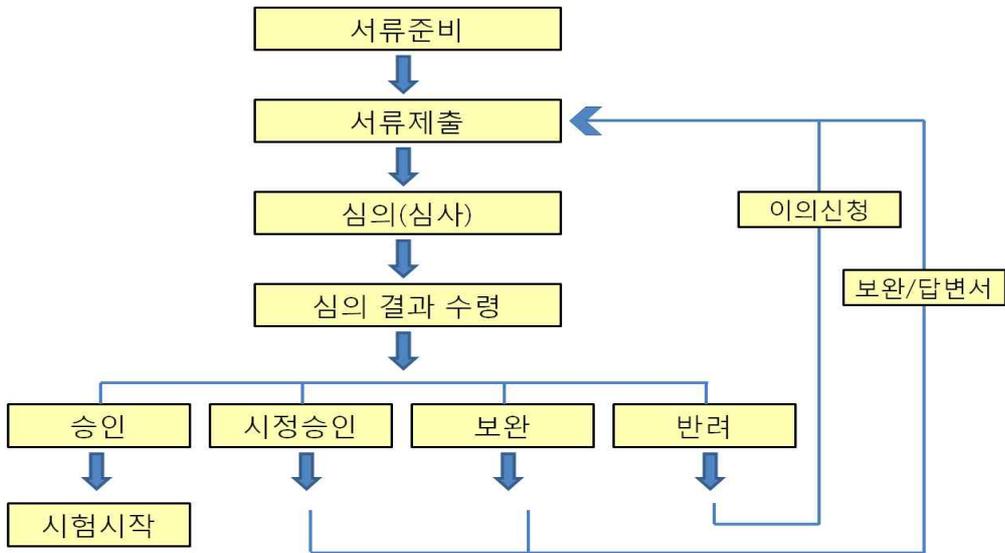
의약품 임상시험 관리기준(KGCP) 해설서, 식품의약품안전청 의약품안전국, 2008.

II. 기관생명윤리위원회 심의 절차 및 승인 기준

1. 인체적용시험의 기본 원칙

- 인체적용시험은 헬싱키 선언에 근거한 윤리규정에 따라 수행되어야 함.
- 인체적용시험으로부터 예측되는 위험과 불편사항에 대한 충분한 고려를 통해 인체적용시험 실시를 결정하여야 함.
- 피험자의 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 교육, 훈련을 받고, 경험을 갖고 있어야 함.
- 인체적용시험 참여 전에 모든 피험자로부터 자발적인 참가 동의를 받아야 함.
- 모든 인체적용시험 관련 정보는 정확한 보고, 해석, 확인이 가능하도록 기록, 처리, 보존되어야 함.
- 피험자의 신원에 대한 모든 기록은 비밀보장이 되도록 관련규정에 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 제출 문서



〈그림 1〉 기관생명윤리위원회 심의 절차

- 서류준비: 기관생명윤리위원회가 속한 기관에 따라 제출 서류 및 부수가 다르므로, 사전 확인 및 준비 필요
- 서류제출: 심의 일정 및 서류 제출(온라인 및 오프라인 제출) 일정 확인 후 제출
- 심의(심사): 심의 일정 및 절차에 따라 제출된 서류에 대한 심의 진행
- 심의결과 수령
 - ① 승인: 인체적용시험을 시작할 수 있음
 - ② 시정승인(수정 후 신속심의)
 - 시정승인: ‘시정승인’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 신속심의로 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 신속심의로 진행하여 승인여부를 결정함. 신속심의로 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
 - ③ 보완: 연구계획서나 피험자 설명문 및 동의서 등에 중요한 검토의견이 있을 경우의 심의결과로 다음 회 정규심의회에서 재심의회가 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
 - ④ 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

- 보완/답변서: 심의결과 ‘보완’ 또는 ‘조건부 승인’ 일 경우, 심의내용이 반영된 연구계획서 등의 자료를 기관생명윤리위원회에 다시 제출하여야 함
- 이의신청: 심의결과 ‘반려’ 일 경우, 해당 결정내용에 대하여 이의가 있으면 기관생명윤리위원회에 이의 신청서를 제출 할 수 있음
- 시험시작: 기관생명윤리위원회로부터 승인받은 인체적용시험의 경우 승인받은 연구계획서에 따라서 시험이 시작됨

※ 단, 기관마다 차이가 있을 수 있으므로 반드시 해당기관의 기관생명윤리위원회 규정을 확인해야 함

1) 초기심의

- 해당 연구에 대한 최초의 심의를 일컬으며 다음의 서류를 제출하도록 함.

-
- ① 연구과제 심의신청서
 - ② 연구계획서 요약
 - ③ 연구계획서(Protocol)
 - ④ 증례기록서(Case Report Form)
 - ⑤ 피험자 동의서(Informed Consent Form)
 - ⑥ 피험자에게 제공되는 서면 정보
 - ⑦ 인체적용시험자 자료집(Investigator's Brochure)
 - ⑧ 피험자에게 제공되는 보상/배상(보험 등)에 대한 정보
 - ⑨ 피험자 모집 관련 서류(광고문, 매체정보 등)
 - ⑩ 이해상충 서약서
 - ⑪ 연구책임자의 최근 이력 또는 기타 경력에 관한 문서
 - ⑫ 연구비 내역서
-

2) 변경심의

- 승인된 인체적용시험의 모든 계획 변경은 신속히 기관생명윤리위원회에 보고 되어야 하고 시험자는 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) 지속심의

- 기관생명윤리위원회에서 허가한 인체적용시험에 대해 1년 이하의 주기로 정기적으로 수행하는 심의
- 연구가 피험자에게 미칠 수 있는 위험에 따라 주기를 정하여 정기적으로 심의함.
- 진행 중인 인체적용시험을 재승인 받기 위해 시험책임자는 승인 유효기간 만료 이전에 지속심을 신청해야 함.
- 지속심을 위한 연구진행보고서에는 다음 자료들이 포함되어야 함.

-
-
- ① 모집된 피험자 수
 - ② 이상반응 및 피험자나 다른 사람들을 위협하게 하는 예기치 않은 문제, 최종 기관생명윤리위원회 심의 이래 피험자의 연구 참여중단 또는 연구에 대한 불만
 - ③ 최종 기관생명윤리위원회 심의 이래 이루어진 연구의 수정, 관련된 최신 문헌의 요약, 중간연구 요약
 - ④ 관련된 다기관 공동연구의 중간보고서
 - ⑤ 연구와 연관된 위험에 대한 기타 관련된 정보
 - ⑥ 최근 동의서 사본 및 새로 변경된 동의서 사본
-
-

4) 종료 심의

- 연구가 완료(조기종료 포함)된 경우, 연구자는 연구 완료 사실과 함께 피험자 명단 및 부작용 보고 사례 등을 포함한 종료보고서를 작성하여 기관생명윤리위원회의 심의를 받아야 함.

5) 최종결과 심의

- 최종결과 심의를 위해서는 연구 결과의 요약, 시험성적서 또는 발표 논문 등을 기관생명윤리위원회에 제출하여 심의를 받게 됨.

6) 이상반응에 대한 심의

- 연구자는 계획서나 인체적용시험자자료집 등에서 즉시 보고하지 않아도 된다고 명기한 것을 제외한 모든 중대한 이상반응을 즉시 의뢰자와 기관생명윤리위원회에 알려야 하고, 계획서에 기술한 기일 내에 문서로 상세한 내용이 포함된 추가 보고를 하여야 함. 이 경우 즉시 및 상세 보고에는 피험자의 신원을 보호하기 위하여 피험자의 성명, 주민등록번호 및 주소를 기재하는 대신 피험자식별코드를 사용하여야 함.
- 연구자는 안전성 평가에 매우 중요하다고 계획서에 명시된 부작용이나 실험실 검사치의 이상 등에 대하여 계획서에서 정한 기간 및 보고 방법에 따라 의뢰자와 기관생명윤리위원회에 보고해야 함.
- 연구자는 추가적인 안전성 정보를 해당 부작용이 종결(부작용 소실 또는 추적조사 불가)될 때까지 보고해야 함.

7) 신속심의

- 인체적용시험의 실시와 관련하여 정해진 회의일정에도 불구하고 기관생명윤리위원회가 신속하게 심의하는 것을 말함.
- 신속 심사의 대상은 아래와 같음.
 - 신속 보고된 이상반응에 대한 조치
 - 피험자에 대한 최소위험 연구계획
 - 기 승인된 계획서의 사소한 변경 사항에 대한 처리
(예: 모니터요원의 변경/연구담당자의 변경/응급 연락 전화번호의 변경 등과 같은 행정 절차 관련 사항에 대한 변경, 기능성 및 안전성에 영향을 미치지 않는 검사의 추가 및 삭제 등)
 - 연구종료 보고에 대한 처리
 - 계획서(변경계획서 포함)의 시정 사항에 대한 처리
 - 위원회의 심의 결과에 따라 보완되어 제출된 계획서의 심의
 - 기타 연구 실시와 관련하여 신속심의가 필요하다고 위원회의 표준운영지침서에서 정한 사항의 처리

3. 기관생명윤리위원회 승인 기준

기관생명윤리위원회는 피험자 또는 피험자 대리인에게 제공되는 정보에 아래의 내용을 포함하고 있는지 확인함. 동의를 얻는 과정에서 피험자 또는 피험자의 대리인에게 제공되는 정보, 동의서 서식, 피험자 설명서 및 그 밖의 문서화된 정보에는 다음의 내용이 반드시 포함되어야 함.

- ① 인체적용시험은 연구 목적으로 수행된다는 사실
- ② 인체적용시험의 목적
- ③ 인체적용시험용 시험식품에 관한 정보 및 시험군 또는 대조군에 무작위배정될 확률
- ④ 침습적 시술(invasive procedure)을 포함하여 인체적용시험에서 피험자가 받게 될 각종 검사나 절차
- ⑤ 피험자가 준수하여 할 사항
- ⑥ 검증되지 않은 인체적용시험이라는 사실
- ⑦ 피험자(임부를 대상으로 하는 경우에는 태아를 포함하며, 수유부를 대상으로 하는 경우에는 영유아를 포함한다)에게 미칠 것으로 예상되는 위험이나 불편
- ⑧ 기대되는 이익이 있거나 피험자에게 기대되는 이익이 없을 경우에는 그 사실
- ⑨ 피험자가 선택할 수 있는 다른 치료방법이나 종류 및 그 치료방법의 잠재적 위험과 이익
- ⑩ 인체적용시험과 관련한 손상이 발생하였을 경우 피험자에게 주어질 보상이나 치료방법
- ⑪ 피험자가 인체적용시험에 참여함으로써 받게 될 금전적 보상이 있는 경우 예상 금액 및 이 금액이 인체적용시험 참여의 정도나 기간에 따라 조정될 것이라고 하는 것
- ⑫ 인체적용시험에 참여함으로써 피험자에게 예상되는 비용
- ⑬ 피험자의 인체적용시험 참여 여부 결정은 자발적이어야 하며, 피험자가 원래 받을 수 있는 이익에 대한 손실 없이 인체적용시험의 참여를 거부하거나 인체적용시험 도중 언제라도 참여를 포기할 수 있다는 사실
- ⑭ 모니터요원, 점검을 실시하는 자, 심사위원회 및 식품의약품안전청장이 관계 법령에 따라 인체적용시험의 실시 절차와 자료의 품질을 검증하기 위하여 피험자의 신상에 관한 비밀이 보호되는 범위에서 피험자의 의무기록을 열람할 수 있다는 사실과 피험자 또는 피험자의 대리인의 동의서 서명이 이러한 자료의 열람을 허용하게 된다는 사실
- ⑮ 피험자의 신상을 파악할 수 있는 기록은 비밀로 보호될 것이며, 인체적용시험의 결과가 출판될 경우 피험자의 신상은 비밀로 보호될 것이라는 사실
- ⑯ 피험자의 인체적용시험 계속 참여 여부에 영향을 줄 수 있는 새로운 정보를 취득하면 적시에 피험자 또는 피험자의 대리인에게 알릴 것이라는 사실
- ⑰ 인체적용시험과 피험자의 권익에 관하여 추가적인 정보를 얻고자 하거나 인체적용시험과 관련이 있는 손상이 발생한 경우에 연락해야 하는 사람
- ⑱ 인체적용시험 도중 피험자의 인체적용시험 참여가 중지되는 경우 및 그 사유
- ⑲ 피험자의 인체적용시험 예상 참여 기간
- ⑳ 인체적용시험에 참여하는 대략의 피험자 수

※ 참고: 연구계획서 심의 평가표 사례 (Ref: 강북삼성병원 e-IRB)

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

23. 연구결과 보고와 출판 방법이 기술되어 있는가?	A			
24. 연구가 종료 후 얻은 연구제품 등의 결과물을 피험자에게 제공하는 등의 계획이 기술되어 있는가?	B			
25. 연구 종료 후 피험자의 표준치료와 다른 혜택에 대한 언급이 있는가?	B			

VII. 이익 및 위험성 평가 (benefit & risk)

26. 피험자 및 관련된 지역사회에서 예측되는 위험성이 유용성에 비해 타당한가?	B			
27. 피험자에게 이미 시행되고 있는 표준진단법 및 치료방법을 이용하고 있는가?	B			
28. 피험자의 안전이 충분히 고려된 설계인가?	B			
29. 피험자에게 투여되는 약물, 검사, 처치의 빈도나 정도가 합당한가?	B			

VIII. 취약한 피험자군 고려 (Vulnerability)

30. 취약한 피험자가 연구에 포함될 가능성은 없는 연구인가?	B			
31. 취약한 피험자가 있는 경우 이들에 대한 보호조치가 있는가?	B			

IX. 피험자의 비밀보장 등 (Confidentiality & other ethical issues)

32. 연구 중이나 종료 후에 피험자의 개인정보와 비밀은 보호될 수 있게 조치되어 있는가?	A			
33. 피험자가 연구도중 자의로 탈퇴시 취하는 조치가 적절한가?	B			

X. 지역사회 고려사항 (Community consideration)

34. 피험자가 속한 지역사회에 대한 고려사항이 포함되어 있는가? - 연구가 미치는 영향과 관련성 - 연구의 기여도 - 개개인의 동의에 대한 사회의 영향 - 연구결과물의 공급 또는 이용 - 연구설계과정 중 제안된 사회의 자문과정	B			
--	---	--	--	--

피험자 동의서가 있는 경우

XI. 피험자 동의서 (ICF)

35. 동의를 구하는 과정에 문제는 없는가? - 자발적으로, 충분한 설명을 듣고 동의	B			
36. 피험자 동의서가 이해하기 쉽게 작성되어 있는가?	B			
37. 피험자 설명서 및 서면정보 내용은 충분한가?	B			
38. 피험자 동의 및 설명서에 발생 가능한 부작용 설명이 충분한가?	B			
39. 동의를 얻는 절차와 동의를 받는 사람에 대해 명시되어 있는가?	B			
40. 동의를 하지 못하는 피험자의 경우 별도의 동의절차가 기술되어 있는가?	B			
41. 응급상황에서 동의를 필요할 경우 이에 대한 절차가 기술되어 있는가?	B			
42. 피험자들이 연구기간동안 유용한 정보를 제공받을 수 있게 되어 있는가?	B			

43. 연구과정 중 피험자의 질문과 불편사항에 대해서 접수받고 응답받는 것에 대해 기술되어 있는가?	B			
□ 피험자 동의서 면제 사유서가 있는 경우				
35. 동의 면제 사유가 적절한가?				
XII. 피험자 보상 & 피해 보상 (Payment & Compensation)				
44. 피해자 발생시 보상에 대한 규약은 적절한가?	B			
45. 피험자가 인체적용시험 참여 대가로 금전적 보상을 받는 경우, - 그 보상액 및 보상방법, 지급시기가 적절한가? - 인체적용시험 참여에 부당한 영향을 미치지 않는가? - 이에 관한 정보가 피험자 설명서에 명기되어 있는가? - 인체적용시험을 종료하지 못한 피험자에 대한 보상 방안이 제시되어 있는가?	B			

4. 기관생명윤리위원회 보완 요청 사례

1) 연구계획서

사례 1. 선정 및 제외기준 강화

본 연구(혈당 기능성평가)는 “공복혈당 100-125 mg/dL”에 해당되는 공복혈당장애인 자가 대상이므로 이러한 대상자를 정의하기 위해서는 먼저 당뇨병이나 내당능장애에 해당되지 않는다는 것이 전제가 되어야 합니다. 실제 공복혈당은 125 mg/dL 이하라도 식후혈당은 200 mg/dL 이상을 보이는 경우가 있습니다. 이러한 대상자(식후 혈당이 당뇨병 범주에 들어가는)들은 먼저 당뇨병 자체에 대한 검사가 이뤄져야 하고, 임상연구가 아닌 실제 당뇨병 치료를 권고 받아야 합니다. 따라서 screening에서 경구 당부하검사를 시행해서 당뇨병을 확실히 배제하거나, 아니면 최소한 HbA1c 라도 측정해서 명백한 당뇨병 환자는 배제해야 합니다.

사례 2. 선정기준에 대한 근거 제시

내인성 당뇨의 기준이 126 mg/dl 이상인 점을 감안하여 본 연구(혈당 기능성평가)에서 선정기준을 공복혈당 100 mg/dl 이상 135 mg/dl 이하로 책정한 근거를 제시하시오.

사례 3. 제외기준의 강화 및 구체화

본 연구(콜레스테롤 기능성평가)의 제외기준에서 “조절되지 않는 고혈압 환자”의 혈압기준이 너무 높으므로 140/90 mmHg이하로 조절이 되는 자를 대상으로 해야 합니다. 당뇨병에 관한 항목 역시 “당뇨병을 진단받았거나, screening 검사에서 공복혈당 126 mg/dL이상인 경우”로 구체화하시오.

사례 4. 제외기준의 구체화

본 연구의 제외 기준에서 “지질 대사에 영향을 주는 약물”을 구체적으로 명시하시오.

사례 5. 제외기준의 강화

본 연구의 제외기준에서 갑상선기능항진증과 저하증이 포함되어 있긴 하지만, 갑상선기능이상에 대한 screening test가 필요하니 추가하시오.

사례 6. 피험자의 안전성 확보 방안 보완

준건강인을 대상으로 하는 경우 의도하지 않게 환자가 스크리닝 되었을 때 안전성 문제 및 대처방안을 서술하시오.

사례 7. 피험자수 설정 근거

피험자수 설정 근거를 구체적으로 기술하시오.

사례 8. 피험자수 설정

Pilot study에서 피험자수가 적절하지 않을 경우, 계획서에 명시된 정규성 분포에 대한 확인 및 통계분석이 불가능하므로 이를 시정하시오.

사례 9. 시험식품의 안전성 자료 추가

시험식품의 안전성 자료(부작용 정보, 식품 알러지 정보, 국내외 섭취현황, 평소 섭취량과의 차이, 시험제품의 순도, 식품과 약물의 상호작용 정보 등)를 제시하시오.

사례 10. 채혈량 및 횟수 명시

피험자의 채혈량 및 채혈횟수를 명시하시오.

사례 11. 대조식품의 성분

Placebo에 해당 기능성에 영향을 미치는 생리활성물질이 포함되었으므로 이를 시정하시오.

사례 12. 운동 및 식사 지침

시험기간 중 운동 및 식사 지침을 명시하시오.

사례 13. 피험자의 안전성 확보

이상반응 확인을 위해 피험자 방문 횟수를 추가하여 기술하시오.

사례 14. 통계 분석 방법

통계 분석의 원칙을 서술하시오. 통계 분석 제외기준이 누락되어 있으므로 이와 관련해 분석 대상군이 ITT 또는 PP인지를 통계 분석 방법을 기술하는 곳에 추가하여 기술하시오.

2) 피험자 동의서 및 피험자 동의를 위한 설명문

사례 1. 피험자를 유인할 우려가 있는 문구 삭제

시험 종료 후 대조군의 피험자에게는 시험식품을 제공한다는 내용은 피험자의 참여를 유도할 소지가 있으므로 해당내용을 삭제하시오.

사례 2. 이중눈가림에 대한 내용 추가

이중눈가림 연구의 경우 피험자와 연구자가 모두 배정군을 알 수 없다는 사실을 명시하십시오.

사례 3. 피험자의 이해도를 높이기 위해 쉽게 서술

피험자 동의서에 삽입되어 있는 어려운 단어는 쉽게 풀어서 설명하십시오.

사례 4. 시험식품의 부작용에 대한 설명 추가

시험식품 섭취 시 예측할 수 있는 부작용에 대한 설명을 추가하십시오.

사례 5. 제외기준에 대해 구체적인 설명 제시

대상자에서 임신부와 수유부를 제외하고 있으나, 피험자가 임신을 하지 말아야 하며, 효과적인 피임을 해야 한다는 설명이 명확하게 기재되어 있지 않습니다. 피험자 동의서에 임신 및 수유와 관련된 내용을 구체적으로 명시하십시오.

사례 6. 시험식품/대조식품에 대한 정보 추가

시험식품과 대조식품에 대한 기본적인 정보(성분)를 추가하십시오.

사례 7. 유전자 연구의 방법을 구체적으로 설명

유전자 연구의 경우, 검체의 처리/보관 방법에 대하여 명시하십시오.

사례 8. 피험자의 개인 정보 보호

동의서 서명란에 주민등록번호 기재란을 삭제하십시오.

사례 9. 시험방법에 대해 구체적으로 설명

시험군 또는 대조군에 무작위배정될 확률에 대한 설명을 기술하십시오.

사례 10. 대체치료법에 대한 설명 추가

동의서에서 '선택할 수 있는 대체시술 또는 치료법 및 이러한 치료의 잠재적 위험과 이익'에 대한 기술이 없는데, 본 연구가 약물치료가 아닌 건강식품이므로, 대체 치료법 기술도 환자에게 정보를 제공한다는 측면에서 필요하다고 생각되니, 추가해서 기술하십시오.

3) 기타

사례 1.

용어 “임상연구(시험)”를 “인체적용연구(시험)”으로 수정하여 기술하십시오.

사례 2.

연구비에서 피험자 사례비의 적절성을 다시 고려하여 조정하십시오.

참고문헌

Good Clinical Practice, International Conference on Harmonization, 1997.

생명윤리 및 안전에 관한 법률, 일부개정 2011.4.28 법률 제 10605호.

연구자를 위한 연구윤리 핸드북(IRB, IACUC, IBC를 중심으로 한), 서울대학병원 임상의학연구소, 2009.

임상시험 관련자를 위한 기본교육(Clinical Research Associate[CRA]), 식품의약품안전청/국립독성연구원, 2006.

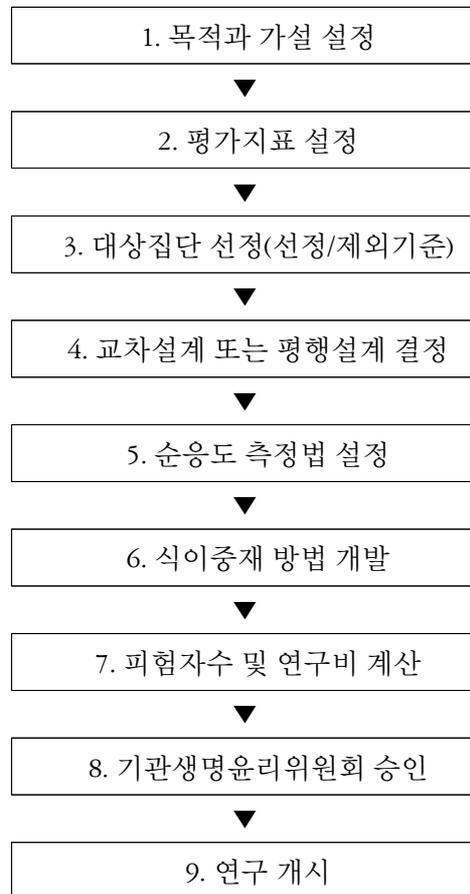
임상시험 관련자를 위한 기본교육(Auditor), 식품의약품안전청/국립독성연구원, 2006.

연구계획서 심의 평가표, 강북삼성병원 e-IRB (<http://irb.kbsmc.co.kr/>)

피험자 설명문 및 동의서 심의 평가표, 강북삼성병원 e-IRB (<http://irb.kbsmc.co.kr/>)

III. 인체적용시험 설계

인체적용시험은 Good clinical practice(GCP)의 원칙에 따라 설계되어야 한다. GCP는 사람이 참여하는 시험을 설계·수행·기록·보고하기 위해 국제적으로 통용되는 윤리적·과학적 기준이다. 이에 따르는 것은 피험자의 권리·안전·삶의 질을 보호하고, 시험 결과의 신뢰성을 보장하기 위해 필요하다. 인체적용시험 설계의 첫 번째 단계는 연구의 목적과 가설을 설정하는 것이다. 다음, 목적과 가설에 따라 평가지표를 선정하고, 피험자 선정 및 제외기준을 정한다. 피험자는 표적집단(target group)을 대표할 수 있어야 한다. 그리고 기본적인 시험 디자인, 즉 교차연구로 진행할지 평행연구로 진행할지를 결정한다. 다음으로 기능성원료를 섭취하는 기간과 효과를 관찰하는 연구기간을 설정한다. 또한 순응도 평가 방법과, 시험기간에 피험자의 식사를 제한할 필요가 있다면 식사지침 및 식사교육 방법을 정한다. 마지막으로 피험자수를 계산하고, 이 모든 시험 계획이 기관생명윤리위원회에서 평가와 승인을 받으면 시험을 시작할 수 있다.



〈그림 2〉 인체적용시험 설계 절차

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

참고문헌

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

Reza Kamarei A 외. Designing Clinical Trials to Substantiate Claims. *Food technology* 58(1):28-35, 2004.

1. 시험 디자인(Study Design)

시험 결과의 신뢰성은 디자인에 따라 크게 좌우된다. 시험 결과의 신뢰성을 높이기 위해서는 비뚤림(bias)을 최소화하는 것이 중요하다. 비뚤림이란 인체적용시험의 계획, 시행, 분석 및 결과 해석 등의 과정에서 효과의 추정치를 참값에서 벗어나게 만드는 요소들의 계통적인 경향성을 말한다. 인체적용시험에서 비뚤림을 피하기 위한 가장 중요한 설계 방법은 눈가림(blinding)과 무작위배정(randomization)이다.

1) 눈가림(Blind)

눈가림방법에는 피험자 자신은 어느 그룹에 배정되었는지 모르지만 연구자는 피험자가 배정된 그룹을 알고 시험을 진행하는 단일눈가림과, 연구자와 피험자 모두 어느 시험그룹에 배정되었는지 모르는 이중눈가림이 있다. 이중눈가림이 가장 좋은 방법으로 간주되며 이중눈가림이 적용 불가능한 경우에는 단일 눈가림을 고려해야 한다. 응급 상황에서 임의의 피험자에 대하여 눈가림을 해제해야 하는 경우는 인체적용시험 계획서에 그에 따른 과정, 필요한 문서, 피험자에 대한 평가 등 모든 사항을 명시해야 한다.

2) 무작위배정(Randomization)

무작위배정이란 피험자를 각 군에 무작위로 배정하는 것으로 단순 무작위 배정과 블록 무작위 배정 등이 있다. 단순 무작위 배정이란, 주사위나 난수표를 이용하여 뽑혀진 숫자에 의하여 피험자를 배정하는 방법으로서 다음 피험자에 대한 군의 배정을 예측하기가 불가능하고, 확률이론에 의하여 연구 대상자의 수가 늘어가면서 비교 대상 군에 배정되는 피험자 수가 비슷해질 것을 기대할 수 있는 방법이다. 블록 무작위 배정이란, 군당 피험자수를 거의 같게 하여 군 간의 비교성을 증가시키는 방법으로 블록의 크기는 불균형을 최소화하도록 충분히 작게 해야 하지만 블록 내에서 피험자가 어느 군에 속했는지 예측하지 못할 만큼의 충분한 크기는 갖추어야 한다.

3) 평행설계 및 교차설계(Parallel Design & Cross-over Design)

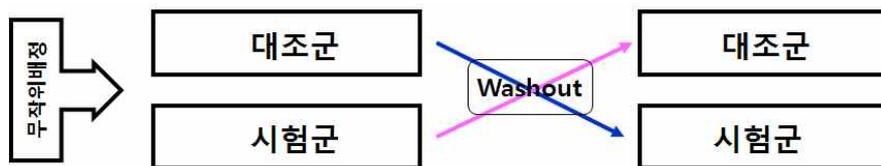
인체적용시험의 설계에는 아래와 같은 두 가지 유형의 기본적인 디자인이 있으며 연구의 특성 및 시험제품의 유형에 따라 시험 디자인을 결정하게 된다.

평행설계는 피험자가 하나의 군(시험군 또는 대조군)에만 배정되어 시험에 참여하는 것이다. 평행설계는 결과를 빨리 얻을 수 있다는 장점이 있으나, 교차설계와 같은 통계적 검증력을 얻기 위해서는 4-10배 더 많은 피험자수가 필요하며, 결과적으로 비용도 교차설계보다 2-5배 더 많이 든다는 단점이 있다.



〈그림 3〉 평행설계

교차설계는 피험자가 두 가지 이상의 군에 순차적으로 배정되어 시험에 참여하는 것으로, 피험자 각자가 대조군이 된다. 피험자가 한 그룹의 시험제품 섭취가 끝나면, 다음 그룹의 시험제품을 섭취하기 전에 일정기간 섭취를 중단하는 washout period를 가지는데, 이는 이전 시험제품의 섭취가 다른 그룹의 결과에 영향을 줄 수 있는 가능성을 최소화하기 위해서 필요하다. 이 설계의 장점은 한 피험자가 대조군과 시험군에 배정되어 동일한 바이오마커를 반복하여 측정함으로써 통계적 검증력이 높아진다는 것이다. 이 경우 개인간 편차가 감소하며 전체 피험자수도 줄일 수 있다. 피험자 선정기준이 엄격해서 피험자 모집이 어려울 경우 적은 수의 피험자로도 연구가 가능하기 때문에 교차설계가 유리하다. 반면, 시험군의 수가 많은 경우 시간이 많이 소요된다는 단점이 있다. 또한 시험기간이 길어짐에 따라 계절에 따른 혼동요인이 있을 수도 있고 연구가 길어지면서 중도탈락률이 높아질 수 있으며 결과를 분석하기 위해서는 피험자가 모든 군의 시험을 완료할 때까지 기다려야 한다.



〈그림 4〉 교차설계

참고문헌

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

Reza Kamarei A 외. Designing Clinical Trials to Substantiate Claims. *Food technology* 58(1):28-35, 2004.

2. 피험자 선정기준

1) 피험자 선정기준 및 제외기준

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

피험자는 시험목적에 따라 시험식품의 효과를 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, 알리지, 신체활동 정도, 흡연여부, 음주여부, 카페인 섭취 여부 등을 고려하여 선정·제외기준을 설정한다.

일반적으로 건강기능식품은 질병의 위험성이 높은 사람을 대상으로 하며, 피험자도 특정 질병을 가지는 환자가 아니라 질병에 걸릴 위험이 높은 사람으로 설정하는 경우가 많다. 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.

또한 건강인을 피험자로 선정하는 경우도 있는데, 정상적인 기능에 일시적인 변화를 준 다음 시험을 진행하는 것이다. 예를 들어, 건강인에게 고지방식사를 섭취하게 하면 산화 스트레스가 증가하는데, 이에 대한 회복 효과를 측정하기도 한다. 이 경우에는 윤리적 문제에 대한 충분한 검토가 반드시 선행되어야 한다.

피험자 선정 및 제외 기준은 객관적이고 구체적으로 설정되어야 한다. 또한 기준을 완화하면 피험자 모집이 보다 쉽고, 연구 결과를 일반화하는 데에 유리할 수 있지만, 다양한 특성의 피험자가 포함되어 연구결과를 의미있게 해석하는 것이 어려울 수 있고, 경우에 따라서는 연구 목적이 불분명해질 수 있다. 반면, 선정·제외기준이 엄격하면 결과 해석에는 유리하나 충분한 수의 피험자 모집이 어려워질 수 있고 결과를 일반화시키기 어렵게 된다.

참고문헌

- P. Aggett 외. Beyond PASSCLAIM-Guidance to Substantiate Health Claims on Foods. ILSI Europe Report Series 2010.
- Mensink RP 외. PASSCLAIM - Diet-related cardiovascular disease. Eur J Nutr 42 Suppl 1:I6-I27, 2003.
- Prentice A 외. PASSCLAIM - Bone health and osteoporosis. Eur J Nutr 42 Suppl 1:I28-I49, 2003.
- Saris WH 외. PASSCLAIM - Physical performance and fitness. Eur J Nutr 42 Suppl 1:I50-I95, 2003.
- Riccardi G 외. PASSCLAIM-Body weight regulation, insulin sensitivity and diabetes risk. Eur J Nutr 43 Suppl

2:II7-II46, 2004.

Cummings JH 외. PASSCLAIM-Gut health and immunity. Eur J Nutr 43 Suppl 2:II118-II173, 2004.

Guidance on the scientific requirements for health claims related to gut and immune function. EFSA Journal 9(4):1984, 2011.

Guidance on the scientific requirements for health claims related to antioxidants, oxidative damage and cardiovascular health (Draft).

Guidance on the scientific requirements for health claims related to appetite ratings, weight management, and blood glucose concentrations (Draft).

Guidance on the scientific requirements for health claims related to bone, joints, and oral health (Draft).

Guidance on the scientific requirements for health claims related to neurological and psychological functions (Draft).

임상시험 관련자를 위한 기본교재(임상시험책임자, 임상시험담당자, 임상시험조정자, 임상시험관리약사, 임상시험심사위원회(IRB)), 식품의약품안전청/국립독성연구원, 2006.

3. 피험자수

1) 용어의 정의

- 가설 검정: 알려지지 않은 모수에 대한 주장이나 진술이 옳고 그름을 판단하는 과정
- 대립가설(Alternative Hypothesis): 연구자가 입증하고자 하는 가설. 즉 기존의 이론이나 다른 사람들의 주장과 반대되는 가설, H1
- 귀무가설(Null Hypothesis): 연구자가 입증하고자 하는 주장이나 생각에 반대되는 가설. '차이가 없다' 등으로 표현되는 가설, Ho
 - * 대립가설의 형태에 따라, 단측 검정과 양측 검정으로 분류함
- 단측검정(One-side test): 대립가설이 '더 크다' 또는 '더 작다'와 같이 하나의 방향에 대한 검정
- 양측검정(Two-side test): 대립가설이 '다르다' 또는 '차이가 있다'와 같이 양쪽 방향에 대한 검정
- 제1종 오류(Type I error): 귀무가설이 참인데도 불구하고 귀무가설을 기각하는 것
- 제2종 오류(Type II error): 대립가설이 참인데도 불구하고 귀무가설을 기각하지 않는 것
- 유의수준: 제1종 오류의 최대허용한계 (통상 5%)
- 검정력(power): 귀무가설이 올바르게 기각될 확률. 즉, 실제로 효과가 있거나 연관이 있을 때 효과가 없다는 귀무가설을 기각하는 것을 의미함. 보통 80% 또는 90%로 설정함
 - * 검정력(power) = 1 - 제2종 오류
- 피험자수: 인체적용시험에서 요구되는 연구 대상자의 수
- 계획서순응(PP; Per Protocol) 분석 대상군: 계획서순응(Per-Protocol 또는 On-Treatment) 분석대상군은 오직 인체적용시험 계획서에 충분히 순응한 피험자들만이 분석에 고려되어 지는 것으로 여기서 순응이란 시험제품의 섭취율, 측정치의 활용가능성, 주요한 인체적용시험계획서 위반사항이 없다는 것을 말함. 주요한 인체적용시험계획서 위반에는 연구 결과를 혼동시킬 수 있는 의약품의 복용이나 눈가림 해제 전에 시험자 또는 의뢰자가 제기하는 비순응 문제, 피험자 선정/제외기준, 인체적용시험의 수행, 피험자 관리 또는 피험자 평가와 관련된 모든 주요한 인체적용시험 계획서 위반이 포함되며 이는 인체적용시험 계획서에 기술되어야 함
- 배정된 대로(ITT; Intent-to-Treat) 분석 대상군: 배정된 대로 분석대상군은 인체적용시험 계획서의 단순한 위반, 피험자의 순응 또는 중도탈락과는 상관없이 군이 배정된 대로 모든 피험자들을 분석 대상군으로 정의하는 것임

2) 피험자수 산정에 있어서의 고려사항

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

- 연구설계의 형태, 1차 기능성 평가변수의 형태, 시험집단의 수, 연구기간, 시험군과 대조군의 할당비, 귀무가설, 대립가설, 유의수준, 검정력, 중도탈락율 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 분리되어 있는 설계로 한 집단이 한 가지 식품만 섭취하는 방법이다. 이에 반하여 교차설계는 한 가지 식품을 섭취한 후 washout period를 거친 후 다른 식품을 섭취하는 설계로 한 집단이 모든 군의 식품을 섭취하는 형태의 방법이다.

○ 1차 기능성 평가변수의 형태

1차 기능성 평가변수는 인체적용시험에서 건강기능식품의 기능성으로 인한 시험군과 대조군의 차이를 보는데 쓰이는 변수로 크게 연속형 변수와 범주형 변수로 나눌 수 있다. 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. 1차 기능성 평가변수의 형태에 따라 피험자수를 산정하는 공식과 인체적용시험이 끝난 후 통계분석 방법이 달라지게 된다. 그러므로 인체적용시험을 계획하는 연구자는 1차 기능성 평가변수가 연속형 변수인지 범주형 변수인지를 확인하여 그에 따른 피험자 산정 공식을 이용하여야 한다.

○ 시험집단의 수

몇 개의 시험군을 대조군과 비교할 것인지도 또한 피험자수 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 달리 하여 여러개의 시험군과 비교를 하기도 한다.

○ 시험군·대조군의 할당비

시험군과 대조군에 피험자를 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 피험자수를 산출하는 공식이 달라지게 된다.

(1) 차이검정

시험군과 대조군에서 건강기능식품의 효과가 차이가 있는지를 보기 위한 검정으로 μ_t 를 시험군에서의 1차 기능성 평가변수의 평균값, μ_c 를 대조군에서의 1차 기능성 평가변수의 평균값이라 할 때 차이검정에 대한 귀무가설 H_0 과 대립가설 H_1 은 다음과 같다.

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

(2) 비열등성 · 우월성

비열등성 · 우월성 검정은 시험군의 효과가 대조군보다 열등하지 않다 · 우월하다는 것을 보이는 검정으로 귀무가설과 대립가설은 다음과 같다.

$$H_0 : \mu_t \leq \mu_c + \delta \text{ vs. } H_1 : \mu_t > \mu_c + \delta$$

여기서 $\delta > 0$ 이면 δ 는 우월성에 대한 마진(superiority margin)으로 시험군의 효과가 대조군보다 δ 만큼 더 우월하다는 것을 보이는 우월성 검정이 된다. 만약 $\delta < 0$ 이면 δ 는 비열등성에 대한 마진(non-inferiority margin)으로 시험군의 효과가 대조군보다 δ 만큼은 떨어지지 않는다는 것을 보이는 비열등성 검정이 된다.

(3) 동등성

동등성 검정은 시험군과 대조군의 효과가 동등하다는 것을 보이는 검정으로 귀무가설과 대립가설은 다음과 같다.

$$H_0 : |\mu_t - \mu_c| \geq \delta \text{ vs. } H_1 : |\mu_t - \mu_c| < \delta$$

여기서 δ 는 동등성에 대한 마진(equivalence margin)으로 시험군과 대조군의 효과 차이가 δ 보다 작은지를 보이는 동등성 검정이다. 즉, δ 만큼의 차이는 동등한 것으로 인정하고 δ 이상의 차이는 동등하지 않은 것으로 보는 것이다.

○ 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(β)
H_0 를 기각	제 1종 오류(α)	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.

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

○ 중도탈락율

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 피험자수를 인체적용시험에 참여시켜야 한다.

3) 피험자수 산정식

(1) 평행 설계 - 두 군간 비교인 경우

① 차이검정 (Inequality test) - 1차 기능성 평가변수가 연속형 변수인 경우

μ_t 를 시험군에서의 1차 기능성 평가변수의 평균값, μ_c 를 대조군에서의 1차 기능성 평가변수의 평균값이라 할 때 차이검정은 시험군과 대조군에서 건강기능식품의 효과가 차이가 있는지를 보기 위한 검정으로 이 때의 대조군의 피험자수인 n_c 와 시험군의 피험자수인 n_t 의 산출 공식은 다음과 같다.

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

여기서 k 는 시험군/대조군의 할당비로 대부분 1을 설정하게 된다. α 는 유의수준으로 제 1종 오류를 α 이하로 유지시키는 피험자수를 산출하게 된다. 대부분의 경우 $\alpha = 0.05$ 로 설정을 한다. β 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 σ^2 으로 나타내며 이 값을 알고 있어야 피험자수를 산출할 수 있게 된다. 또한 시험군에서의 1차 기능성 평가변수의 평균값인 μ_t 와 대조군에서의 1차 기능성 평가변수의 평균값인 μ_c 값도 알고 있어야 한다. μ_t 과 μ_c 는 대부분의 경우 선행연구논문의 결과로부터 얻어진다. 그러나 σ^2 값은 알 수 없으며 선행연구결과 발표논문으로부터 얻은 s^2 으로 대체하게 된다. 이 경우 정확한 분포는 정규분포가 아닌 t 분포이므로 구해진 피험자수가 큰 경우(30 이상)에는 위의 공식을 이용하는 것이 무리가 없으나 피험자수가 작은 경우에는 오차가 발생한다. 이 경우는 다음의 공식을

만족하는 대조군의 피험자수인 n_c 와 시험군의 피험자수인 n_t 를 구하면 된다.

- ② 비열등성 검정 (Non-inferiority test) / 우월성 검정 (Superiority test)– 1차 기능성 평가변수가 연속형 변수인 경우

비열등성/우월성검정에서의 피험자수 산정식은 다음과 같다.

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

여기서 $\delta > 0$ 이면 δ 는 우월성에 대한 마진(superiority margin)으로 시험군의 효과가 대조군보다 δ 만큼 더 우월하다는 것을 보이는 우월성 검정이 된다. 만약 $\delta < 0$ 이면 δ 는 비열등성에 대한 마진(non-inferiority margin)으로 시험군의 효과가 대조군보다 δ 만큼은 떨어지지 않는다는 것을 보이는 비열등성 검정이 된다. 이 두 경우 모두 같은 피험자수 산정식을 쓰게 된다.

- ③ 동등성 검정(Equivalence test) – 1차 기능성 평가변수가 연속형 변수인 경우

동등성검정에서의 피험자수 산정식은 다음과 같다.

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

여기서 δ 는 동등성에 대한 마진(equivalence margin)으로 δ 만큼의 차이는 동등한 것으로 인정하고 δ 이상의 차이는 동등하지 않은 것으로 보는 것이다.

1차 기능성 평가변수가 이항변수인 경우는 시험군과 대조군의 비율 비교가 관심사이다. 이 또한 3가지의 경우로 나누어볼 수 있다.

- ④ 차이검정 (Inequality test) – 1차 기능성 평가변수가 이항변수인 경우

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 피험자수인 n_c 와 시험군의 피험자수인 n_t 를 산출 공식은 다음과 같다.

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

- ⑤ 비열등성 검정 (Non-inferiority test) · 우월성 검정 (Superiority test) – 1차 기능성 평가변수가 이항변수인 경우

$$H_0 : p_t \leq p_c + \delta \text{ vs. } H_1 : p_t > p_c + \delta$$

여기서 $\delta > 0$ 이면 δ 는 우월성에 대한 마진(superiority margin)으로 시험군의 효과가 대조군보다 δ 만큼 더 우월하다는 것을 보이는 우월성 검정이 된다. 만약 $\delta < 0$ 이면 δ 는 비열등성에 대한 마진(non-inferiority margin)으로 시험군의 효과가 대조군보다 δ 만큼은 떨어지지 않는다는 것을 보이는 비열등성 검정이 된다. 이때의 대조군의 피험자수인 n_c 와 시험군의 피험자수인 n_t 를 산출 공식은 다음과 같다.

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

- ⑥ 동등성 검정(Equivalence test) – 1차 기능성 평가변수가 이항변수인 경우

$$H_0 : |p_t - p_c| \geq \delta \text{ vs. } H_1 : |p_t - p_c| < \delta$$

여기서 δ 는 동등성에 대한 마진(equivalence margin)으로 시험군과 대조군의 효과 차이가 δ 보다 작은지를 보이는 동등성 검정이다. 즉, δ 만큼의 차이는 동등한 것으로 인정하고 δ 이상의 차이는 동등하지 않은 것으로 보는 것이다.

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

(2) 교차 설계 – 두 군간 비교인 경우

교차설계는 한 피험자에 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 피험자에 대하여 시험군과 대조군을 모두 적용하게 되므로 피험자 수 산정 및 분석에 있어서 이를 고려하여야 한다.

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

① 차이검정 (Inequality test) - 1차 기능성 평가변수가 연속형 변수인 경우

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

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

평행설계 때와 마찬가지로 피험자수가 작은 경우는 t 분포를 이용한 다음의 공식을 이용하는 것이 좋다.

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

② 비열등성 검정 (Non-inferiority test) · 우월성 검정 (Superiority test) - 1차 기능성 평가변수가 연속형 변수인 경우

시험군에서의 건강기능식품의 효과가 대조군에 비하여 열등하지 않은지/ 우월한지를 알아보기 위한 검정으로 한 피험자에 대하여 두 군을 모두 적용하므로 이를 고려한 피험자 산출 공식은 다음과 같다.

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

③ 동등성 검정(Equivalence test)

시험군과 대조군에서 건강기능식품의 효과가 동등한지를 알아보기 위한 검정으로 한 피험자에 대하여 두 군을 모두 적용하므로 이를 고려한 피험자 산출 공식은 다음과 같다.

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

④ 차이검정 (Inequality test) - 1차 기능성 평가변수가 이항변수인 경우

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

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

⑤ 비열등성 검정 (Non-inferiority test) · 우월성 검정 (Superiority test) - 1차 기능성 평가변수가 이항변수인 경우

시험군에서의 건강기능식품의 효과가 대조군에 비하여 열등하지 않은지 또는 우월한지를 알아보기 위한 검정으로 한 피험자에 대하여 두 군을 모두 적용하므로 이를 고려한 피험자 산출 공식은 다음과 같다.

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

⑥ 동등성 검정(Equivalence test) - 1차 기능성 평가변수가 이항변수인 경우

시험군과 대조군에서 건강기능식품의 효과가 동등한지를 알아보기 위한 검정으로 한 피험자에 대하여 두 군을 모두 적용하므로 이를 고려한 피험자 산출 공식은 다음과 같다.

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

(3) 세 군 이상의 비교인 경우

세 군 이상의 집단 간 평균 차이를 알아보기 위한 인체적용시험에서 피험자수를 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 피험자수를 산정하는 공식은 다음과 같다.

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

여기서 n 는 한 군에서의 피험자수를 나타내는 것으로 $\Delta = \frac{1}{\sigma^2} \sum_{i=1}^k (\mu_i - \bar{\mu})^2$ 는 그룹간 차이를

나타내는 변동은 총 분산으로 나눈 값이며 λ 는 $\chi^2_{k-1}(\chi^2_{k-1}|\lambda) = \beta$ 를 만족하는 값이다. $\chi^2_{k-1}(\cdot|\lambda)$ 는 자유도가 k-1인 non-central chi-square distribution의 누적확률분포함수를 나타낸다.

② 쌍별 비교를 이용하는 방법

k개의 군 중 τ 개의 쌍별비교를 할 때 이 중 i와 j 쌍의 구간비교를 위한 피험자수 산출 공식은 다음과 같다.

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

4) 사례

사례 1. 두 구간 평행설계 - 연속형 변수

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

피험자수 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 피험자수를 산정하기 위하여 다음을 가정한다.

- 1) 두 구간의 평행설계
- 2) 유의수준(level of significance), 5%, 단측검정
- 3) 제 2종 오류(β)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 평가변수를 비교

이를 검정하기 위한 인체적용시험의 가설은 1) 차이검정, 2) 비열등성검정, 3) 동등성 검정의 세가지 경우가 가능하다. 각각의 경우에 대한 피험자수는 다음과 같다.

1) 차이검정의 경우

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

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

2) 비열등성 검정의 경우 (비열등성 한계를 0으로 잡는 경우)

$$n_t = \frac{(z_\alpha + z_\beta)^2 \sigma^2 (1 + 1/k)}{(\mu_t - \mu_c - \delta)^2} = \frac{(1.645 + 0.84)^2 \left(\frac{9 \cdot 41.24^2 + 9 \cdot 10.96^2}{18} \right) (1 + 1)}{(64.0 - 37.4 - 0)^2} = 15.89$$

로 피험자수는 군 당 16명이며 탈락율 20%를 고려하여 군 당 등록할 피험자수는 약 20명이며, 총 피험자수는 40명이다.

3) 동등성 검정의 경우 (동등성 한계를 0으로 잡는 경우)

$$n_t = \frac{(z_\alpha + z_{\beta/2})^2 \sigma^2 (1 + 1/k)}{(|\mu_t - \mu_c| - \delta)^2} = \frac{(1.645 + 1.645)^2 \left(\frac{9 \cdot 41.24^2 + 9 \cdot 10.96^2}{18} \right) (1 + 1)}{(|64.0 - 37.4| - 0)^2} = 27.86$$

로 피험자수는 군 당 28명이며 탈락율 20%를 고려하여 군 당 등록할 피험자수는 약 35명이며, 총 피험자수는 70명이다.

사례 2. 두 군간 평행설계 - 이산변수

시험식품 A는 OOO의 역할을 한다고 알려진 식품으로 기존 OOO의 효과와 비교하고자 한다. 대조군인 기존 OOO의 평균 효과는 70%로 알려져 있다.

본 연구의 유효한 피험자수를 산정하기 위하여 다음을 가정한다.

- 1) 두 군간의 평행설계
- 2) 유의수준(level of significance), 5%, 단측검정
- 3) 제 2종 오류(B)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

이를 검정하기 위한 인체적용시험의 가설은 1) 차이검정, 2) 비열등성검정, 3) 동등성 검정의 세가지 경우가 가능하다. 각각의 경우에 대한 피험자수는 다음과 같다.

1) 차이검정의 경우

$$n_t = \frac{(1.96 + 0.84)^2}{(0.15)^2} \left[\frac{0.7 \cdot 0.3}{1} + 0.85 \cdot 0.15 \right] = 117.6$$

로 피험자수는 군 당 118명이며 탈락율 20%를 고려하여 군 당 등록할 피험자수는 약 148명이며, 총 피험자수는 296명이다.

2) 비열등성 검정의 경우 (비열등성 한계를 0으로 잡는 경우)

$$n_t = \frac{(1.645 + 0.84)^2}{(0.15 - 0)^2} \left[\frac{0.7 * 0.3}{1} + 0.85 * 0.15 \right] = 92.63$$

로 피험자수는 군 당 93명이며 탈락율 20%를 고려하여 군 당 등록할 피험자수는 약 117명이며, 총 피험자수는 234명이다.

3) 동등성 검정의 경우 (동등성 한계를 0으로 잡는 경우)

$$n_t = \frac{(1.645 + 1.645)^2}{(|0.15| - 0)^2} \left[\frac{0.7 * 0.3}{1} + 0.85 * 0.15 \right] = 162.36$$

로 피험자수는 군 당 163명이며 탈락율 20%를 고려하여 군 당 등록할 피험자수는 약 204명이며, 총 피험자수는 408명이다.

사례 3. 두 군간 교차설계 - 연속형 변수

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

선행연구에서 혈당감소율의 평균차이는 -12%, 표준편차를 20%(0.2)로 추정하였다.

본 연구의 유효한 피험자수를 산정하기 위하여 다음을 가정한다.

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

이를 검정하기 위한 인체적용시험의 가설은 1) 차이검정, 2) 비열등성검정, 3) 동등성 검정의 세가지 경우가 가능하다. 각각의 경우에 대한 피험자 수는 다음과 같다.

1) 차이검정의 경우

$$n = \frac{(1.96 + 0.84)^2 * 0.2^2}{2(0.12)^2} = 10.89$$

로 피험자수는 군 당 11명이며 탈락율 20%를 고려하여 군 당 등록할 피험자수는 약 14명이며, 총 피험자수는 28명이다.

2) 비열등성 검정의 경우 (비열등성 한계를 0으로 잡는 경우)

$$n = \frac{(1.645 + 0.84)^2 0.2^2}{2(0.12 - 0)^2} = 8.58$$

로 피험자 수는 군 당 9명이며 탈락율 20%를 고려하여 군 당 등록할 피험자수는 약 12명이며, 총 피험자수는 24명이다.

3) 동등성 검정의 경우 (동등성 한계를 0으로 잡는 경우)

$$n = \frac{(1.645 + 1.645)^2 0.2^2}{2(|0.12| - 0)^2} = 15.03$$

로 피험자 수는 군 당 16명이며 탈락율 20%를 고려하여 군 당 등록할 피험자 수는 약 20명이며, 총 피험자수는 40명이다.

참고문헌

Chow SC 외. Sample size calculations in clinical research(2nd), Chapman & Hall, 2008.

임상시험 설계와 피험자 수 결정에 대한 자료집. 국립독성과학원 응용통계과, 2008.

4. 섭취량

1) 섭취량 설정 방법

인체적용시험의 섭취량을 설정하기 위해서는 기능성원료의 기능성과 안전성을 고려해야 하고, 효과를 보이는 최소한의 섭취량이 일상적인 섭취 패턴에서 섭취 가능한 용량인지 또한 고려해야 한다. 섭취량 설정을 위해서 참고할 수 있는 자료는 아래와 같다.

- ① 용량반응관계를 연구한 기존의 인체적용시험 결과
- ② 용량반응연구가 없다면, 유사한 환경에서 수행된 두 개 이상의 “단일 용량 인체적용시험” 결과에서 용량반응관계를 유추할 수 있음
- ③ 기존에 판매되고 있는 제품이라면, 판매되고 있는 섭취 수준을 참고로 할 수 있음
- ④ 동물시험이나 관찰연구 결과에서 외삽법(extrapolation)을 활용할 수 있음

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 피험자의 특성도 고려해야 한다.

예를 들어, 대사증후군이 있는 사람은 콜레스테롤 흡수율이 매우 높다. 콜레스테롤 저하 효과를 확인하기 위한 인체적용시험에서 피험자를 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.

또한 시험제품이 작용하는 일주기성(diurnal periodicity)을 반드시 고려해야 한다. 체내 생화학적 · 생리학 · 병리학 시스템은 24시간주기리듬(Circadian rhythm)에 따라 변화한다. 이러한 일주기성을 고려한 사례로는 콜레스테롤 대사의 일주기성을 고려하여, 아침을 제외한 점심과 저녁에 식물 스테롤 2g/day를 섭취시킨 결과 LDL 콜레스테롤을 낮출 수 있었다.

동물시험 결과를 활용하여 인체적용시험의 섭취량을 설정할 경우 아래의 예시를 참고할 수 있다.

예시.

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 0.16를 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 설정한다.

(참고문헌: Guidance for Industry - Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers. U.S. FDA.)

참고문헌

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

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.

5. 시험기간 및 측정주기

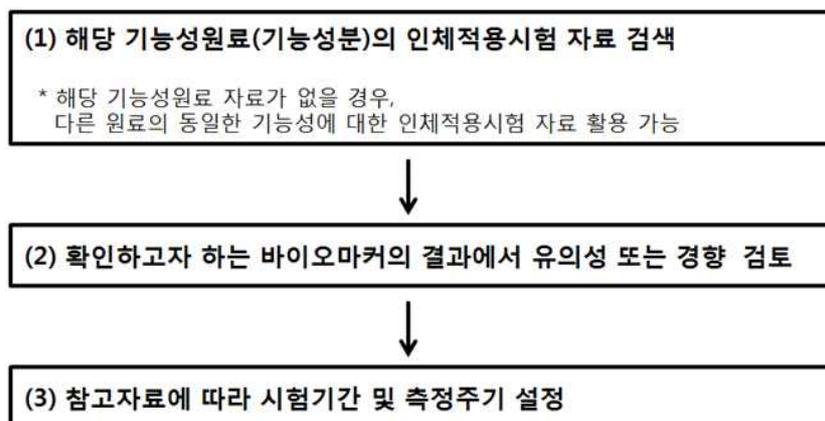
1) 시험기간 및 측정주기 설정 방법

섭취기간(시험기간) 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.

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 당뇨와 비만에 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 5〉 시험기간 및 측정주기 설정 단계

일반적으로 시험기간 및 측정주기를 설정하기 위해서는 시험하고자 하는 기능성원료의 인체적용시험 자료를 활용한다. 해당 기능성을 확인하기 위해 사용되는 바이오마커(평가변수)의 측정 결과가

유의적이거나 경향을 보인다면 이 참고자료에 따라 시험기간 및 측정주기를 설정하면 된다.

만약 해당 기능성원료의 인체적용시험 자료가 없다면, 기능성원료에 함유된 기능성분을 사용한 인체적용시험 자료를 활용하거나, 다른 원료로 동일한 기능성을 확인한 인체적용시험 자료를 활용할 수 있다.

참고문헌

Aggett PJ 외. PASSCLAIM: consensus on criteria. Eur J Nutr 44(Suppl 1):i5-30, 2005

6. 식이섭취조사

1) 기능성식품 인체적용시험에 있어 식이섭취조사 및 식사조절의 중요성

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

또한 인체적용시험에서 식이섭취조사는 대상자의 식이섭취 경향을 파악하는 자료가 된다. 시험물질이 미량 영양소인 경우, 급원식품이 한정되어 있어 간단한 식이섭취조사를 통해 개인의 평균 섭취량을 정확하게 측정하기 어렵다. 이 경우, 실험 단계에서 대상 집단의 식이섭취조사를 하여 집단의 식이섭취경향을 파악하는 것은 개인별 편차를 줄이기 위해서 필요하다. 또한 연구를 위해 대조군과 실험군을 나누게 될 경우, 두 집단의 식이섭취가 유의적 차이가 있는지 사전에 검증하기 위해서도 식이섭취조사가 필요하다.

기능성 물질에 대한 노출량을 파악하기 위해서도 식이섭취조사가 필요하다. 예를 들어, 기능성 물질이 식품에서 추출된 물질이거나, 소량의 섭취에도 영향을 주는 비타민이라면, 노출량을 제대로 측정하기 위해 식이로부터의 섭취량을 파악하는 과정이 꼭 필요하다. 시료를 통한 기능성 식품의 섭취 외에 대상자가 식이섭취과정에서 섭취한 양이 실험에 영향을 미칠 수 있는 수준이라면, 확실한 결과를 유도해 내기 힘들기 때문에 인체적용시험기간 중 성분이 유사한 식품의 섭취량을 제한하도록 대상자에게 식이지침을 줄 필요가 있다. 또, 식이섭취조사를 통해 유사물질의 섭취로 인한 영향은 없었는지 등을 미리 알아보기 위해서 식이섭취조사는 필요하다.

식이섭취조사는 기능성물질의 기능성을 입증하기 위한 인과관계의 규명에 있어 중요한 자료이다. 비뿔림을 배제해야 하므로 다른 유사 기능성 물질로부터의 영향을 배제하여야 하지만, 인체적용시험의 경우 여러 가지 혼동요인들을 배제하기 어렵다. 보통 대상자들로부터 조사된 식이섭취내용은 인체적용시험에 과정 및 결과에 혼동을 줄 수 있는 식이요인들을 파악할 수 있는 정보가 된다. 또한 실험 개시 전 연구자들이 대상자들에게 자세한 식이지침을 주어 혼동요인들을 최대한 통제하는 방법도 있다.

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 또 하나의 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 1〉 Background diet와 식사에 대한 관리 여부

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

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 피험자는 스스로 선택한 식사를 하며 이에 대해 연구자는 감독하지 않는다. 이 디자인은 일반적으로 효과(effectiveness)를 측정하기 위한 것이다. 그러나 제한 없이 진행할 경우 시험제품의 효과를 보장하기 위한 방법들이 필요하다. 그중 한가지는 피험자들 스스로 식이요법의 순응도를 연구자에게 보고하도록 하는 것이다. 이는 식사를 완전히 제한하는 것보다 비용이 비교적 적게 들며 피험자에게도 부담이 적다.

식사를 완전히 제한하는 것은 효능을 알아보기에 가장 적절한 방법이다. 이 방법은 시험기관에 방문하여 시험제품과 함께 식사를 제공받게 되며, 식이요법에의 순응도를 높이기 위해 섭취하지 않은 식사를 반납하게 된다. 이 경우 필요에 따라 피험자에게 제공하는 에너지 및 영양소의 양을 제한해야 하며, 수일을 주기로 영양소가 순환되도록 메뉴를 구성할 수도 있다. 이 방법의 단점은 비용과 인력이 많이 필요하며 피험자에게 부담을 많이 주게 된다는 점이다. 그러나 시험제품과 효과와의 관계를 설명하기에 가장 좋은 디자인이다.

2) 식이섭취조사방법

(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. 정량 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 조사법은 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

- 장점은 보통의 식이섭취조사가 하루-일주일 정도만 이루어지므로 조사가 실시된 특정일의 식이섭취가 과연 그 조사대상자의 평소 식이섭취량을 대표할 것인가에 대한 의구심을 보충해주는 데 도움이 된다. 또한 이미 세팅이 된 컴퓨터 프로그램을 이용하면 간단하게 자료를 처리할 수 있고, 많은 사람으로부터 자료 수집이 가능하며, 훈련이 된 대상자의 경우 우편으로도 조사가 가능하기 때문에 짧은 시간에 대상자의 식품섭취형태를 파악할 수 있다. 음식과 질병간의 관계 조사나 분석 시 적합한 방법이다.
- 단점은 본 조사에 들어가기 전에 설문지에 들어있는 대표식품의 목록이 과연 해당 집단 사람들의 일상적인 식이패턴을 잘 반영할 수 있는 타당성이 있는지에 대한 검증이 필요하다는 점이다. 또한 개인마다 차이가 나는 조리방법, 식사 섭취량에 대한 정보가 부정확할 수 있고 영양소 섭취량으로 전환하려면 대표적인 조리법(recipe) 등의 기초 자료가 구축되어야 한다. 다른 방법에 비해 대상자가 영양소 섭취를 과소 또는 과대평가하기 쉽다.

③ 활용예

- 식품섭취빈도 조사지의 대표적인 예로는 국내의 경우 국민건강영양조사에서 사용되는 식품섭취빈도 조사지 (2005년의 경우 63가지의 식품 또는 식품군과 10단계의 섭취빈도로 구성)가 있으며 제외국의 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 섭취 하였거나 규칙적으로 섭취하지 않은 식품이라면 평균적인 빈도를 답하기 어려울 것입니다. 이때는 저희가 대상자분의 회상을 도와 평균적인 빈도를 측정하고자 합니다. 쉽게 답하기 어려운 경우에는 저희가 빈도 회상을 도와드리겠습니다.

〈설문지 예시(1)〉

◎ 단순 섭취빈도조사 설문지

섭취횟수 음식명	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	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	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			한달		1년	거의 안먹음
		3회 이상	2회	1회	5-6회	3-4회	1~2회	2-3회	1회	6~11회	
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, 파배기, 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

다음은 지난 1년 동안 평균적으로 드신 음식과 식품에 관한 질문입니다. 각 항목마다 함께 제시된 그림을 참고로 하세요. 영어나 자주 드시든지, 얼마만큼 드시든지 해당 칸에 표시해 주시기 바랍니다. 모든 항목에 응답을 하셔야 합니다. 거의 먹지 않거나 한달에 한번보다 적게 먹는 경우에도 '거의 안먹음'에 표시를 하셔야 합니다. 두 가지 이상이 들어가는 경우 그 항목 모두를 고려하여 빈도를 표시해 주세요.

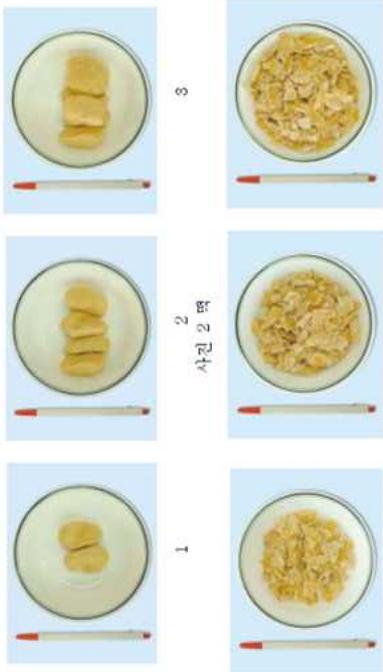


1 사진 1 밥 사진 2 밥 사진 3

	거의 안먹음	섭취빈도									1회 섭취분량
		월			주			일			
		1회	2-3회	1-2회	3-4회	5-6회	1회	2회	3회		
밥	<input type="checkbox"/> 사진 1-1 (4종기) <input type="checkbox"/> 사진 1-2 (1종기) <input type="checkbox"/> 사진 1-3 (1종기 반)										
라면	<input type="checkbox"/> 1그릇 <input type="checkbox"/> 1그릇 반 <input type="checkbox"/> 2그릇										
칼국수/장국수/우동	<input type="checkbox"/> 1그릇 <input type="checkbox"/> 1그릇 반 <input type="checkbox"/> 2그릇										
짜장면/짬뽕	<input type="checkbox"/> 1그릇 <input type="checkbox"/> 1그릇 반 <input type="checkbox"/> 2그릇										
냉면/메밀국수	<input type="checkbox"/> 1그릇 <input type="checkbox"/> 1그릇 반 <input type="checkbox"/> 2그릇										
면두/만두국	<input type="checkbox"/> 냉동만두 5개/1그릇 <input type="checkbox"/> 냉동만두 10개/1그릇 <input type="checkbox"/> 냉동만두 15개/1그릇 반										
원터/떡국	<input type="checkbox"/> 1그릇 <input type="checkbox"/> 1그릇 반										

무로 드시는 밥의 종류는?
 흰밥 갈색밥 쌀밥과 잡곡밥을 비슷하게 먹는다
 잡곡밥의 종류는?
 푸른 기타잡곡밥
 (김에서 잡곡이 있는 것 뿐 아니라 회사나 식당에서 드시는 것도 포함하여 생각하십시오.)

다음은 지난 1년 동안 평균적으로 드신 음식과 식품에 관한 질문입니다. 각 항목마다 함께 제시된 그림을 참고로 하세요. 영어나 자주 드시든지, 얼마만큼 드시든지 해당 칸에 표시해 주시기 바랍니다. 모든 항목에 응답을 하셔야 합니다. 거의 먹지 않거나 한달에 한번보다 적게 먹는 경우에도 '거의 안먹음'에 표시를 하셔야 합니다. 두 가지 이상이 들어가는 경우 그 항목 모두를 고려하여 빈도를 표시해 주세요.



1 사진 2 떡 사진 3

	거의 안먹음	섭취빈도									1회 섭취분량
		월			주			일			
		1회	2-3회	1-2회	3-4회	5-6회	1회	2회	3회		
떡	<input type="checkbox"/> 사진 2-1(2개) <input type="checkbox"/> 사진 2-2(4개) <input type="checkbox"/> 사진 2-3(6개)										
문부레이크	<input type="checkbox"/> 사진 3-1(4그릇) <input type="checkbox"/> 사진 3-2(한그릇) <input type="checkbox"/> 사진 3-3(한그릇 반)										
식빵/샌드위치/토스트	<input type="checkbox"/> 1쪽 <input type="checkbox"/> 2쪽 <input type="checkbox"/> 3쪽										
빵/콜/버터/아이가진 (빵에 발라먹는 경우)	<input type="checkbox"/> 1갠술 <input type="checkbox"/> 1갠술 <input type="checkbox"/> 2갠술										
팥빵/호떡/꽃빵	<input type="checkbox"/> 1개 <input type="checkbox"/> 1개 반 <input type="checkbox"/> 2개										
기타빵	<input type="checkbox"/> 1개 <input type="checkbox"/> 1개 반										

(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

- 장점은 대상자 스스로 기록을 하기 때문에 조사원이 많이 필요 없고, 비용이 적게 들면서 보다 정확하게 여러 날에 관한 식이섭취 자료를 쉽게 얻을 수 있으며 식사장소, 시간, 기분 등의 식습관형태에 관한 자료도 얻을 수 있다.
- 단점은 식사기록을 위해서는 대상자가 음식의 양에 대한 개념이 있어야 하고 문맹일 경우 불가능하다. 대상자의 시간이 많이 소요하기 때문에 대상자의 부담이 크고 기록을 쉽게 하려고 식사 패턴을 임의로 바꿀 가능성이 있다는 점이다.

(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, 식품 명을 잘 모르는 경우 도와줄 수 있어야 하고 실물모형이나 사진 등을 이용하여 눈대중으로 어떻게 표현해야 할지, 이 눈대중으로 쟈 양을 어떻게 중량으로 환산해야 할지 알아야한다. 또한 지역마다 같은 식품을 표현하는 명칭이 다를 수 있는데, 그 명칭으로 물어 기록시 어떻게 표준화를 시킬 것 인지 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 빼먹을 수 있는 식품들을 질문으로 알아낼 수 있어야 한다.

② 식이섭취 조사 방법에 있어서 24 시간 회상법의 장단점

- 장점은 15-20분 정도 면접이라 쉽게 조사가 가능하고, 응답의 부담이 적어 협조를 구하기가 용이하며, 조사 장소, 응답자의 교육수준에 구애를 받지 않는다. 식사 후의 회상 조사이기 때문에 식이 형태를 바꿀 우려는 별로 없어 객관적인 조사방법으로 섭취한 식품의 자세한 정보를 알 수 있다. 집단의 영양소 섭취 상태 평가가 가능해지며, 이 조사법을 반복 실시할 경우엔 개인의 영양소섭취 상태 조사가 가능해진다.
- 단점은 한 번의 회상법으로는 응답자의 일상적인 식사형태를 반영하기에 부적절하다. 또한 음료, 소스, 양념 등의 대상자가 빼먹을 수 있는 식품의 열량 섭취가 과소평가가 될 수 있다. 조사일이 일상적인 날이 아니라 외식이나 잔치날 등 특별한 날인 경우에는 일상적 섭취량을 얻을 수 없는 문제점을 갖고 있다. 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. 비만한 대상자의 경우 실제 섭취량보다 적은 양을 보고할 수도 있다. 또한 자료 입력에 많은 시간 소요된다.

식이 섭취 조사표

상담자:

	시간	장소	식품명 (재료명)	섭취량
식전 간식				
아침				
오전 간식				
점심				
오후 간식				
저녁				
야식				
영양사 의견				

(4) 기타 식이조사 방법

① 식사력

- 한 사람의 지난 1개월 또는 1년 등 과거 일정기간 동안 섭취했던 식사 내용을 조사하는 것으로서, 다양한 식품의 섭취빈도와 함께 조리상태, 레시피, 식단 등 끼니 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 조사원이 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 부적하며, 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 식품섭취빈도조사 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 영양관정이나 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 간이 식사조사법

- 보통 간단하게 할 수 있는 식품섭취빈도법이나 식행동 조사에 초점을 두는 조사법이다. 그러나 유의할 점은 특정 지역사회 주민의 식사형태를 근거로 하여 개발되어야 하고, 그것에 대한 검증절차를 반드시 거쳐야 한다. 또한 산간지역, 생활풍습 등이 전혀 다른 지역주민에게 조사법을 그대로 적용되어서는 안된다.
- 간이 식사조사의 예로서 주요 식품별 섭취빈도 또는 양, 조리상태 등을 설문지로 조사하고 각

문항에 일정 점수를 부여하여 전반적인 영양소 섭취의 평소의 개략적 수준을 추산하는 방법이 보고되기도 한다.

⑥ 직접분석법

- 영양소 필요량에 관한 대사실험이나, 식품성분표에 빠져있는 특정 미량 영양소의 섭취를 한다거나 대상자의 영양상태 혹은 질병 발생 간의 관계를 연구할 때 사용하는 방법으로 조사대상자가 섭취한 식품의 영양소 함량을 직접 분석하는 방법이다.
- 조사대상자가 매 식사마다 섭취하는 모든 음식과 음료에 대한 분량과 동일한 양을 수거하여 분석하는 것이다. 이것을 보다 간단하게 하는 방법은 조사대상자가 섭취했다고 하는 양과 동일한 분량을 시료로 하여 분석하는 경우이다. 영양소 함량을 정확하게 알수 있는 장점이 있지만, 조사방법 자체가 식습관을 변화시킬 우려가 높아 부담이 크고, 비용과 시간이 너무 많이 들어 쉽게 이용하기 어렵다.

⑦ 실측법

- 식사 전에 조리된 식품재료를 각 식품목록별로 측정하고, 식사 후에는 남은 음식을 측량하여 줄이므로써 섭취량을 정확하게 측정하며, 저울을 이용하여 개인이 섭취한 1인 분량을 재는 방법이다. 평상시의 영양소 섭취상태를 가장 정확하게 판단할 수 있기 때문에, 조리방법, 식품의 종류 등을 정확히 알 수 있다. 또한 일품 요리에서 모든 식품의 재료와 첨가된 조미료의 양을 산출할 수 있다는 장점을 가진다.
- 반대로 훈련된 전문 인력이 요구되고, 조사대상자에게 부담을 줄 수 있다. 저울을 읽을 때의 오차와 기록시의 오차가 발생할 수 있어 식품섭취에 영향을 받을 수 있고, 시간, 경비가 많이 든다.

⑧ 식습관 조사법

- 조사대상자의 식생활이나 식습관과 관련된 사항 등을 조사하는 방법으로 전반적인 부분에 대해 기호도, 식품 불내성, 식사시 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.

⑨ 기타 조사방법

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

3) 기능성별 인체적용시험의 식이지침 예시

(1) 항산화 기능성 평가 인체적용시험 식이지침 사례

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 (Hercberg et al. 2004) 등의 비타민 E 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. 대조식품(Placebo) 대조 연구

연구 목적	폐경 후 여성에서 골밀도와 항산화효소 활성화에 대한 이소플라본 보충효과
연구 디자인	단일눈가림 중재연구
피험자수	약 60명
시험방법	이소플라본 보충군에게 90mg 대두 이소플라본 추출물을 12주간 매일 1회씩 섭취시킴.
식이조사방법	이소플라본 섭취 전과 후 3일 동안의 식품섭취를 회상법을 통해 조사. 회상의 정확도를 높이기 위해 식기와 음식모형을 제시했으며 일상식으로부터 섭취하는 이소플라본의 양은 Genistein과 Daidzein을 합하여 산출.
식이지침	섭취식품을 제한하지는 않음.
참고문헌	<i>이행신 외. 일부 폐경 후 여성에서 골밀도와 항산화효소 활성화에 대한 대두 이소플라본 보충 효과. 한국영양학회지 39(8):801-807, 2006</i>

사례 2. 대조식품(Placebo) 대조 연구

연구 목적	초기 고지혈증 판정자(혈청 중성지방 농도 150mg/dL 또는 총 콜레스테롤 200mg/dL 이상)에서 의학영양치료와 병행하여 섭취한 한방 기능성 차(茶)가 혈중 지질 농도 및 항산화기능에 미치는 영향
연구 디자인	Randomized
피험자수	43명
시험방법	대상자를 세 군으로 나누어 12주간 대조군(14명)은 의학영양치료+플라시보차 섭취, 두 시험군 중 첫 번째 군(14명)은 의학영양치료+half dose의 기능성차, 두 번째 군(15명)은 의학영양치료+full dose의 기능성차 섭취.
식이조사방법	실험 전과 후의 식품섭취조사와 식습관조사 실시. 식습관 조사와 7-day recall 조사표를 작성하여 조사. 식사일기 작성 방법을 교육한 후 실험기간동안 매주 3일간(주중 2일, 주말 1일) 섭취한 모든 음식을 기록하도록 하여 섭취량을 개인 면접법으로 확인하였고 회상의 정확도를 높이기 위해 식품모델과 계량도구를 이용.
식이지침	섭취식품을 제한하지는 않음. 기능성 차는 1회 당 130ml 씩 하루 3회 마시도록 하였고, 하루에 마시는 양을 식사일기에 기록하고, 전화로 확인.
참고문헌	<i>임현정 외. 고지혈증 환자에서 의학영양치료와 병행하여 섭취한 기능성차(상엽 구기자, 국화, 대추, 참깨, 나뭇잎)의 혈중 지질 농도 저하 및 항산화 효과. 한국식품영양과학회지 34(1):42-56, 2005</i>

사례 3. 대조식품(Placebo) 대조 연구

연구 목적	건강한 장년층에서 과일즙, 비타민을 포함한 'Functiona TM '(기능성 식품)의 장기간 섭취가 운동으로 인한 산화 스트레스에 미치는 영향
연구 디자인	Long-term (2년) & large-scale (400명) 중재연구
피험자수	400명
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	Muñoz ME 외. <i>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 4. 대조식품(Placebo) 대조 연구

연구 목적	식이섬유와 항산화물질이 풍부한 포도제품의 acute & long-term 항산화 효과
연구 디자인	무작위, 대조 병행연구
피험자수	43명
시험방법	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.
식이조사방법	식이섭취조사는 24시간 회상법으로 연구 시작 전 3회, 장기 중재기간동안에는 9회 실시.
식이지침	단기간의 효과 평가 시 대상자들에게 시험 전날 과일과 채소, 커피, 차, 와인을 배제한 저 플라보노이드 식이 지침 후 밤새 공복 후 우유 1잔, 요거트, 도넛으로 구성된 아침 식사를 제공.
참고문헌	Pérez-Jiménez J 외. <i>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 5. 대조식품(Placebo) 대조 연구

연구 목적	라이코펜이 산화적 스트레스와 관련된 바이오마커에 미치는 dose-response 영향
연구 디자인	이중눈가림에 의한 대조식품(placebo) 대조 연구
피험자수	82명 (40세 이상)
시험방법	라이코펜 제한 식이와 함께 대조식품(placebo), 6.5mg, 15mg, 30mg의 라이코펜 캡슐을 8주 동안 섭취.
식이조사방법	모든 대상자들은 식사일기를 작성하였고, 부여된 라이코펜 캡슐을 저지방 우유와 함께 하루 1개씩 섭취.
식이지침	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.
참고문헌	<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 6. 교차연구

연구 목적	프로폴리스의 DNA 손상개선을 통한 항산화 효과 평가
연구 디자인	이중눈가림에 의한 교차 실험
피험자수	흡연자 29명
시험방법	첫 2주간의 flavonoids 식품에 대한 고갈식이 기간 후 4주 중재기간이 두 번 있었으며 중재기간 사이에 2주 동안의 wash-out 기간을 두었음. 피험자를 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	<i>강명희 외. 프로폴리스 섭취 후 흡연자의 임파구 DNA손상도 및 항산화 상태의 변화. 이중눈가림 교차 인체시험. 한국영양학회지 42(5):442-452, 2009</i>

사례 7. 교차연구

연구 목적	이소플라본의 항산화 효과
연구 디자인	교차연구
피험자수	10명(18-35세 여성)
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	<i>Fritz KL 외. The in vivo antioxidant activity of soybean isoflavones in human subjects. Nutrition Research 23:479-487, 2003</i>

(2) 체지방관련 연구에서 식이지침 사례

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. 대조식품(Placebo) 대조연구

연구 목적	이소플라본, 감마리놀렌산의 보충 섭취가 혈중 지질농도 및 갱년기 증상에 미치는 영향
연구 디자인	무작위, 이중눈가림에 의한 대조식품(placebo) 대조 시험
피험자수	73명
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 콩밥 1공기, 된장찌개 1그릇 이상 섭취하지 않도록 식이지침을 함. 감마 리놀렌산 섭취제한을 위해 달맞이꽃 종자유, 채종유 등 유지유의 섭취를 제한.
참고문헌	<i>곽정현 외. 폐경 후 여성에서 이소플라본과 감마 리놀렌산의 보충섭취가 혈중 지질농도 및 갱년기 증상에 미치는 영향. 한국영양학회지 43(2):105-206, 2010</i>

사례 2. 대조식품(Placebo) 대조연구

연구 목적	규칙적인 생식섭취가 고지혈증 환자의 영양소 섭취상태, 체지방 및 혈청의 지질 구성에 미치는 영향
연구 디자인	대조식품(Placebo) 대조연구
피험자수	27명 (고혈압, 당뇨 등의 합병증 유무와 상관없이 고지혈증 진단을 받은 여성)
시험방법	아침, 저녁 규칙적으로 곡류, 두류, 야채류, 과일류, 채소류 및 녹조류 등 총 48가지 원료를 동결시킨 비타민 8종, 무기질 5종과 식이섬유를 함유한 생식을 공급.
식이조사방법	생식섭취 전 2회, 섭취 후 2주, 4주, 8주, 12주 짜 총 6번의 면담을 통해 24시간 회상법으로 식이 섭취상태를 조사, 평균값을 내어 생식 섭취 전, 후의 섭취량으로 정리함. 식습관도 평가하였는데, 사전에 준비한 설문지를 통해 생식 섭취 전 1회, 생식 섭취 후 6주째 1회 조사하였으며, 균형식사에 대한 10문항에 대한 답변으로 1주일 동안 몇 번 지켰는지 평가.
식이지침	생식을 섭취하는 시간이나 간식 섭취여부는 제한하지 않았지만, 한 포를 다 먹을 수 없을 경우는 나누어서라도 하루 2포를 섭취하도록 함. 저녁 외식이 있을 경우에는 저녁식사 전에 한포를 섭취하고 나가도록 함. 생식 섭취 방법은 물, 우유, 주스 등에 상관없이 기호에 맞게 섭취하도록 함.
참고문헌	한중현 외. 규칙적인 생식섭취가 고지혈증 환자의 영양소 섭취상태, 체지방 및 혈청의 지질조성에 미치는 영향. 한국영양학회지 36(6):589-602, 2003

사례 3. 대조식품(Placebo) 대조연구

연구 목적	생커피두 엑기스 섭취가 체지방 개선에 미치는 영향
연구 디자인	무작위 이중눈가림에 의한 대조식품(placebo) 대조 연구
피험자수	60명 참여(19세 이상 55세 미만의 여성 중 체질량지수가 23kg/m ² , 또는 체지방률이 27% 이상인 여성을 대상)하였으나 43명의 데이터가 분석됨.
시험방법	시험군 23명, 대조군 20명으로 나누었으며, 시험제재(생커피두 엑기스 50mg+텍스트린 150mg) 또는 대조식품(placebo, 텍스트린 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. 한국영양학회지 43(4):333-423, 2010

사례 4. 대조식품(Placebo) 대조연구

연구 목적	Licorice Flavonoid Oil (LFO)이 체지방, 내장지방에 미치는 효과
연구 디자인	무작위, 이중눈가림에 의한 대조식품(placebo) 대조 시험
피험자수	84명(40~60세 사이의 건강한 남성 56명과 폐경 후 여성 28명)
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 알러지가 있는 사람을 시험에서 제외시킴.
참고문헌	<i>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</i>

사례 5. 교차연구

연구 목적	아마씨가 혈청지방, 산화 스트레스 지표, 성호르몬 활성에 미치는 영향
연구 디자인	무작위 교차 시험
피험자수	29명(고지혈증을 가진 성인 남성 22명, 폐경 후 여성 7명)
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 6. 교차연구

연구 목적	Phytosterol을 강화한 마가린이 담즙과 스테롤의 농도에 미치는 영향
연구 디자인	무작위, 이중눈가림에 의한 대조식품 대조 평행연구
피험자수	24명(건강한 남성과 여성 각 12명, 평균 연령 36세)
시험방법	시험기간 동안 자원자에게 각각 마가린 40g(control)과 8.6g의 식물성 기름 Phytosterol (46% (w/w) β -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 열량당 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 7. 교차연구

연구 목적	피토스테롤과 중쇄지방산, 아마씨유(Flaxseed oil)를 섞은 기능성 오일 FctO가 혈청지질농도와 LDL 입자 크기에 미치는 영향
연구 디자인	무작위 교차연구
피험자수	30명 (특별한 질환이 없고 혈중 총콜레스테롤 농도 7.0mmol/L이하, 중성지방 농도 3.0mmol/L이하, BMI가 25~31kg/m ² , 26~61세)
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 시험식의 경우 75%를 FctO, 대조식의 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 8. 교차연구

연구 목적	중쇄지방산, 피토스테롤, n-3 지방산이 혼합된 FctO라는 기능성오일의 혈청지질농도의 개선 여부 평가
연구 디자인	무작위 단일눈가림 교차연구
피험자수	24명(과체중 여성)
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 관련 연구에서 식이 지침의 예

콜레스테롤 관련 기능성 식품에 대한 연구에서도 위와 비슷한 식이섭취조사 방법을 이용하였는데, 이현진 등 (2010)의 경우 Quercetin이 함유된 식품을 제한하였으나, 별도의 식이섭취조사는 진행하지 않았다.

사례 1. 대조식품(placebo) 대조연구

연구 목적	명일엽과 울금의 복합추출물의 혈중지질상태 개선 효과
연구 디자인	단일눈가림에 의한 대조식품(placebo)대조 연구
피험자수	35명(고콜레스테롤혈증을 가진 성인)
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	<i>윤선주 외. 고콜레스테롤혈증 성인에서 울금과 명일엽 복합 추출물의 복용에 따른 혈중지질, 항산화 및 염증관련 지표의 변화. 한국식품영양학회지22(4):517-525, 2009</i>

사례 2. 교차연구

연구 목적	양파추출물의 지질 상태 호전 효과
연구 디자인	무작위, 단일눈가림에 의한 대조식품(placebo) 대조 교차시험
피험자수	27명(경계역 고콜레스테롤혈증을 가진 18~60세 성인)
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 한 번 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

참고문헌

- 강명희 외. 프로폴리스 섭취 후 흡연자의 임파구 DNA손상도 및 항산화 상태의 변화: 이중맹검 교차 인체시험. 한국영양학회지 42(5): 442-452, 2009.
- 곽정현 외. 폐경 후 여성에서 이소플라본과 감마 리놀렌산의 보충섭취가 혈중 지질농도 및 갱년기 증상에 미치는 영향. 한국영양학회지 43(2): 105-206, 2010.
- 김미경 외. 건강기능식품 개정판. 교문사, 2010.
- 박주연 외. 과체중 여성에서 생커피두 엑기스의 섭취가 체지방 개선에 미치는 영향. 한국영양학회지 43(4): 333-423, 2010.
- 식품의약품안전청. 건강기능식품의 기능성 평가. 식품의약품안전청, 2008.
- 식품의약품안전청. 건강기능식품에 사용되는 비타민·무기질 위해평가 설명서. 식품의약품 안전청, 2007.
- 윤선주 외. 고콜레스테롤혈증 성인에서 울금과 명일엽 복합 추출물의 복용에 따른 혈중지질, 항산화 및 염증관련 지표의 변화. 한국식품영양학회지 22(4): 517-525, 2009.
- 이중호 외. 건강기능 식품에서 인체시험의 필요성 및 방법. 한국식품영양과학회 2003년도 연합학술대회, 2003.
- 이행신 외. 일부 폐경 후 여성에서 골밀도와 항산화효소 활성화에 대한 대두 이소플라본 보충 효과. 한국영양학회지 39(8): 801-807, 2006.
- 이현진 외. 양파추출물 섭취가 경계역 고콜레스테롤혈증 대상자의 콜레스테롤 저하에 미치는 효과. 한국식품영양과학회지 39(12): 1783-1789, 2010.
- 이형주 외. 건강기능식품의 현황과 연구. 한국식품영양과학회:학술대회지 3-11, 2003.
- 임현정 외. 고지혈증 환자에서 의학영양치료와 병행하여 섭취한 기능성차 (상엽, 구기자, 국화, 대추,

- 참개, 나복자)의 혈중 지질 농도 저하 및 항산화 효과. 한국식품영양과학회지 34(1): 42-56, 2005.
- 한중현 외. 규칙적인 생식섭취가 고지혈증 환자의 영양소 섭취상태, 체지방 및 혈청의 지질조성에 미치는 영향. 한국영양학회지 36(6): 589-602, 2003.
- AbuMweis SS 외. Optimizing clinical trial design for assessing the efficacy of functional foods. Nutr Rev 68(8): 485-499, 2010.
- 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.
- Badimon L 외. Nutraceutical and Atherosclerosis: Human trials. Cardiovascular Therapeutics 28: 202-215, 2010.
- 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.
- 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.
- Fritz KL 외. The in vivo antioxidant activity of soybean isoflavones in human subjects. Nutrition Research 23: 479-487, 2003.
- Hercberg S 외. The SU.VI.MAX study. Arch Intern Med 164: 2335-2342, 2004.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.

7. 통계방법

1) 통계 추론

(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

검정의 종류는 크게 다음의 세가지로 나눌 수 있다.

① 차이검정

시험군과 대조군에서 건강기능식품의 기능차이가 있는지를 보기 위한 검정으로 μ_t 를 시험군에서의 기능성 평가변수의 평균값, μ_c 를 대조군에서의 기능성 평가변수의 평균값이라 할 때 차이검정에 대한 귀무가설 H_0 과 대립가설 H_1 은 다음과 같다.

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

② 비열등성·우월성

비열등성·우월성 검정은 시험군의 효과가 대조군보다 열등하지 않다·우월하다를 보이는 검정으로 귀무가설과 대립가설은 다음과 같다.

$$H_0 : \mu_t \leq \mu_c + \delta \text{ vs. } H_1 : \mu_t > \mu_c + \delta$$

여기서 $\delta > 0$ 이면 δ 는 우월성에 대한 마진(superiority margin)으로 시험군의 효과가 대조군보다 δ 만큼 더 우월하다는 것을 보이는 우월성 검정이 된다. 만약 $\delta < 0$ 이면 δ 는 비열등성에 대한 마진(non-inferiority margin)으로 시험군의 효과가 대조군보다 δ 만큼은 떨어지지 않는다는 것을 보이는 비열등성 검정이 된다.

③ 동등성

동등성 검정은 시험군과 대조군의 효과 차이가 동등하다는 것을 보이는 검정으로 귀무가설과 대립가설은 다음과 같다.

$$H_0 : |\mu_t - \mu_c| \geq \delta \text{ vs. } H_1 : |\mu_t - \mu_c| < \delta$$

여기서 δ 는 동등성에 대한 마진(equivalence margin)으로 시험군과 대조군의 효과 차이가 δ 보다 작음을 보이는 동등성 검정이다. 즉, δ 만큼의 차이는 동등한 것으로 인정하고 δ 이상의 차이는 동등하지 않은 것으로 보는 것이다.

(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 피험자수를 통하여 조절하게 된다.

(7) 유의확률(p-value)

유의확률은 주어진 자료에서 귀무가설이 기각될 수 있는 최소의 유의수준으로 자료로부터 얻어진

통계량이 귀무가설하의 분포를 따를 가능성을 계산한 것이다. 그러므로 유의확률이 크다는 것은 얻어진 통계량이 귀무가설하의 분포를 따를 가능성이 크다는 이야기로 주어진 자료는 귀무가설하의 분포를 잘 설명하고 있으므로 이때는 귀무가설을 기각할 수 없게 된다. 그러나 유의확률이 작다는 것은 귀무가설하의 분포를 따를 가능성이 작다는 뜻으로 귀무가설하의 분포를 잘 설명하지 못하고 있으므로 이때는 귀무가설을 기각하게 되는 것이다.

2) 변수의 종류

- ① 연속형 변수 (Continuous Variable)
- ② 범주형 변수 (Categorical Variable)

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.

3) 자료 요약

(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.

4) 변수의 종류에 따른 통계분석방법 및 해석

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	

(1) 이표본 t 검정

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

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

예시.

시험식품의 식후 혈당증가가 대조식품과 차이가 있는지를 검정하기 위해 이표본 t 검정을 사용한다. 시험식품을 먹은 군(10명)의 식후 혈당증가는 64.00 ± 41.24 이고 시험군(10명)의 식후혈당증가는 37.40 ± 10.96 이었다.

H0: 두 군간 혈당증가가 차이가 없다.

H1: 두 군간 혈당증가가 차이가 있다.

검정통계량은

$$t = \frac{37.4 - 64}{\sqrt{\left(\frac{9 \cdot 41.24^2 + 9 \cdot 10.96^2}{18}\right) \left(\frac{1}{10} + \frac{1}{10}\right)}} = -0.88$$

로 $|t| = 0.88 < t_{18, 0.025} = 2.1$ 이므로 유의수준 0.05에서 귀무가설을 기각할 수 없다. 즉, 두 군간 혈당증가에 통계학적으로 유의한 차이가 없다.

(2) 짝지어진 t 검정

하나의 모집단에서 두 가지 다른 조건하에서 자료를 얻은 경우 두 독립적인 모집단이 아닌

짜지어진 표본이 된다. 이 경우에는 피험자에 대하여 각각 두 조건 하에서의 변수 값의 차이를 구하여 이 차이가 0인지에 대한 검정을 하게 된다. 이때의 검정통계량은 다음과 같다.

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

예시

체중감소 기능성식품의 섭취가 체중감소에 영향을 주는지를 알아보기 위하여 시험대상을 선정한 후 시험식품 섭취시작 전에 체중을 측정하고 1달간 시험식품을 섭취한 후 체중을 측정하였다. 운동, 음식 등 체중감소에 영향을 주는 다른 모든 요인들은 조절되었다고 가정한다.

시험식품의 섭취가 1달 후 시험대상들의 체중감소에 영향을 주는지를 알아보기 위해 paired t-test를 이용한다. 각 시험대상자(10명)의 시험식품 섭취 후 체중감소는 5.3 ± 2.4 이었다.

H0: 다이어트 식품 섭취 전, 후의 체중에 차이가 없다.

H1: 다이어트 식품 섭취 전, 후의 체중에 차이가 있다.

검정통계량은

$$t = \frac{5.3}{\sqrt{\frac{2.4^2}{9}}} = 6.625$$

로 $t = 6.625 > t_{9,0.05} = 1.83$ 이므로 유의수준 0.05에서 귀무가설을 기각한다. 즉, 시험식품 섭취 후 체중이 유의하게 감소되었다.

(3) 분산분석

세 군 이상의 군간 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?

예시

혈압조절에 효과가 있는 시험식품 A, B와 대조식품 C가 혈압조절기능에 차이가 있는지를 알아보기 위하여 세 군의 환자를 모집 후 각 군에 A, B, 그리고 C의 식품을 섭취하도록 하였다. 각 군의 환자들은 시험 시작 전 모두 같은 혈압을 가지고 있었고, 시험 도중 다른 요인들은 모두 똑같도록 조절되었다고 가정한다. 시험식품 A, B와 대조식품 C가 혈압조절기능에 차이가 있는지를 알아보기 위하여 분산분석을 실시한다. 시험식품 A 섭취군(5명)의 시험 후의 혈압은 118.3 ± 5.4 , 시험식품 B 섭취군(5명)의 혈압은 117.2 ± 4.7 , 그리고 대조식품 C 섭취군(5명)의 혈압은 125.7 ± 5.2 였다.

H0: 세 군의 혈압에는 차이가 없다.

H1: 세 군의 혈압에는 차이가 있다.

검정통계량은

$$MSB = \frac{5*(118.3 - 120.4)^2 + 5*(117.2 - 120.4)^2 + 5*(125.7 - 120.4)^2}{2} = 106.85$$

$$MSE = \frac{4*(5.4)^2 + 4*(4.7)^2 + 4*(5.2)^2}{15 - 3} = 26.10$$

$$F = \frac{106.85}{26.10} = 4.094 < F_{2, 12, 0.05} = 5.096$$

이므로 유의수준 0.05에서 귀무가설을 기각할 수 없다.

즉, 세 군에는 혈압에 차이가 없다.

(4) 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.

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

예시

어지럼증을 개선해주는 데에 효과가 있는 시험식품 A가 이명에 따라 얼마나 영향이 달라지는지를 알아보기 위하여 환자군에 시험식품 A를 한달간 투여한 후 어지럼증 개선의 유무를 조사하였다. 정리한 자료는 다음과 같다.

어지럼증 \ 개선 이명	유	무
유	15	10
무	5	20

H0: 어지럼증 개선 효과는 이명과 관계가 없다.

H1: 이명의 유무에 따라 어지럼증 개선 효과가 달라진다.

기대도수

	어지럼증		
개선 이명		유	무
유		10	15
무		10	15

검정통계량은

$$\chi^2 = \left(\frac{15-10}{10}\right)^2 + \left(\frac{10-15}{15}\right)^2 + \left(\frac{5-15}{10}\right)^2 + \left(\frac{20-15}{15}\right)^2 = 1.472$$

$$\chi^2 = 1.472 < \chi_{1,0.05}^2 = 3.84$$

이므로 유의수준 0.05에서 귀무가설을 기각할 수 없다.

즉, 이명의 유무는 시험식품 A의 어지럼증 개선 효과를 내는 데에 관계가 없다.

(5) McNemar 검정

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

	사후		
사전		유	무
유		a	b
무		c	d

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

예시

시험식품 A의 변비개선효과를 알아보기 위해 시험대상군을 모집하고 시험을 시작하기 전 변비유무를 조사하였다. 한 달간 시험식품 A를 섭취하게 한 후 변비유무를 다시 조사하였다. 정리한 자료는 다음과 같다.

	섭취 후		
섭취 전		유	무
유		5	15
무		1	19

H0: 시험식품 A는 변비개선효과가 없다.

H1: 시험식품 A는 변비개선효과가 있다

검정통계량은

$$\chi^2 = \frac{(|15-1|-1)^2}{15+1} = 10.56$$

$\chi^2 = 10.56 > \chi_{1,0.05}^2 = 3.84$ 이므로 유의수준 0.05에서 귀무가설을 기각할 수 있다.

즉, 시험식품 A는 변비개선효과가 있다고 할 수 있다.

(6) Pearson 상관계수

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 비만 정도와 신생아의 몸무게간의 관계

(7) 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 비만 정도와 신생아의 몸무게의 선형관계를 이용하여 신생아의 몸무게를 예측

(8) 공분산분석

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

(9) 반복측정자료분석

여러 군 내에서 시간에 따라 얻어진 자료에 대하여 각 군별로 시간에 따른 변화 추이를 비교하고자 할 때 사용하는 분석으로 위에서 설명한 일원분산분석보다 좀 더 복잡한 형태의 분산분석이 된다.

5) 인체적용시험 자료의 통계 분석 시 고려사항

(1) 분석군

인체적용시험에 참여할 연구대상자는 인체적용시험계획서에 명확하게 명시되어 있어야 하며 통계분석은 이에 따라 분석대상자가 정해지게 된다. 현재 인체적용시험에서 주로 고려되고 있는 분석군은 ITT 군과 PP 군이다.

a. ITT(intention to treat)

: 인체적용시험 진행에 관계없이 인체적용시험 초기에 선정되어 무작위 배정을 받은 상태를 그대로 유지한 분석군으로 중도에 탈락한 대상자도 모두 분석에 포함된다.

b. PP(per protocol)

: 인체적용시험 진행상황을 고려하여 인체적용시험계획서에 제시되어 있는 절차를 모두 마친 대상자만을 선정한 분석군

(2) 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.

a. LOCF(last observation carried forward)

: 각 개체 내의 결측치를 마지막 관찰값으로 대체하는 방법으로 인체적용시험에서 가장 흔하게 사용되는 방법이다. 그러나 최근의 연구결과들은 이 방법의 문제점들을 밝히고 있다.

b. complete case analysis

: 모든 변수들이 관측된 개체들만 이용하여 분석하는 방법으로 상당부분의 자료 누락이 있을 수 있으며 특히 결측치가 많은 경우는 비효율적이 된다.

c. likelihood-based method

: 결측치를 고려한 우도를 찾아 이를 최대화 하는 추정치로 결측치를 대체하는 방법이다.

d. imputation

: 결측값을 얻어진 값들과 통계모형을 이용하여 추정, 이를 대체하는 방법으로 이를 추정하는 다양한 방법들이 개발되어 있다.

(3) outlier처리

이상치가 있는 경우 분석 결과에 큰 영향을 미칠 수 있으므로 이에 대한 신중한 검토가 필요하다.

먼저 이상치에 대한 정의는 통계적인 관점 뿐 아니라 임상적 관점에서도 논의되어야 하며 이에 대한 기준 및 처리방법 또한 인체적용시험계획서에 제시되어야 한다.

참고문헌

Walker, G. A. Common Statistical methods for clinical research with SAS examples(2nd edition), SAS, 2002.

임상시험계획서 및 결과보고서의 통계적 고려사항, 식품의약품안전청, 2009.

임상연구 설계와 분석을 위한 기본통계, 식품의약품안전청 / 국립독성연구원, 2006.

의료기기 임상시험 관련 통계기법 가이드라인, 식품의약품 안전청/식품의약품안전평가원, 2010.

IV. 인체적용시험 계획서 및 관련 문서

1. 인체적용시험 계획서(Protocol)

1) 계획서 요약 작성

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 피험자에 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.
피험자수	인체적용시험 피험자수를 기재한다.
선정기준	인체적용시험 피험자 선정기준에 대하여 기재한다.
제외기준	인체적용시험 피험자 제외기준에 대하여 기재한다.
기능성 평가변수	인체적용시험 기능성 평가변수를 기재한다.
안전성 평가변수	인체적용시험 안전성 평가변수를 기재한다.

2) 계획서 본문 작성

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.

㉮ 콜레스테롤 수준이 높은 성인에게 시험식품 및 대조식품을 4주간 섭취시킨 후 클로렐라 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

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

6. 피험자의 선정기준, 제외기준 및 목표 피험자의 수

6.1 대상자

6.1.1 선정기준

인체적용시험에 참여할 수 있는 피험자를 선별하기 위한 기준들을 기입한다.

6.1.2 제외기준

인체적용시험에 참여할 수 없는 피험자를 선별하기 위한 기준들을 기입한다.

6.2 목표한 피험자의 수 및 설정근거

6.2.1 피험자수

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

6.2.2 설정근거

피험자수 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, 피험자 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	<i>안전성 평가 항목을 기재</i>	0		0
	“	0		0
	“	0		0
기능성 평가	<i>기능성 평가 항목을 기재</i>	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

방문1이 진행되는 시기를 명시하고, 방문1에서 실시되는 검사 항목들을 진행되는 순서에 따라서 간략하게 설명한다.

8.3.2 2차 방문

방문2가 진행되는 시기를 명시하고, 방문2에서 실시되는 검사 항목들을 진행되는 순서에 따라서 간략하게 설명한다.

8.3.3 3차 방문

방문3이 진행되는 시기를 명시하고, 방문3에서 실시되는 검사 항목들을 진행되는 순서에 따라서 간략하게 설명한다.

8.3.4 4차 방문

방문3이 진행되는 시기를 명시하고, 방문3에서 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 피험자를 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

피험자의 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 재타각적 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 피험자 진료 및 치료

13.1 동의서 설명문 및 동의서 양식

인체적용시험 담당자가 피험자에게 동의서를 받는 과정에 대하여 간략하게 기입한다.

13.2 보상에 대한 규약

피험자 보상에 관한 규약 문서를 계획서 내에 첨부하도록 기입한다.

14. 피험자의 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

피험자에게 동의서를 받는 절차에 대하여 간략하게 기입한다.

14.5 적합한 피험자의 선정

적합한 피험자를 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 피험자의 비밀 유지

피험자의 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. 피험자 동의서(Informed Consent Form)

1) 피험자 동의서 작성

○ 피험자 동의서 필수구성항목

- 피험자의 성명 기재란, 서명란, 서명일
- 법정대리인의 성명 기재란, 서명란, 서명일
- 입회자(증인)의 성명 기재란, 서명란, 서명일
- 연구책임자 또는 담당자의 성명 기재란, 서명란, 서명일

2) 피험자 동의를 위한 설명서 작성

○ 피험자 설명문 항목 및 검토사항

- 인체적용시험 계획서에서 규정한 모든 검사 및 처치, 피험자가 관여하게 되는 모든 부분에 대해 정확하고 자세하게 설명해야 함
- 피험자가 읽고 이해하기 쉽게 서술해야 함

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 피험자가 받게 될 각종 검사나 절차
6	시험을 위해서 귀하가 준수해야 하는 사항	•피험자가 준수해야 할 사항
7	시험의 검증되지 않은 실험적인 측면	•참여할 시험이 연구 목적으로 수행된다는 사실
8	시험의 참여로 인하여 예견되는 위험(부작용)이나 불편사항	•피험자에게 예상되는 위험이나 불편 •예상되지 않은 부작용을 경험할 수 있다는 사실
9	시험 참여시 제공되는 사항	•피험자에게 시험 참여로 받게 될 금전적 보상이나 대가
10	예상 참여기간 및 본 시험에 참여하는 대략의 전체 피험자 수	•피험자의 예상되는 참여기간과 시험에 참여하는 총 피험자 수
11	시험과 관련된 손상이 발생하였을 경우의 보상/배상이나 치료방법	•피험자가 시험과 관련이 있는 손상을 입었을 때의 진행 절차 또는 보상 내용
12	연구참여의 제한	•시험 도중 피험자의 시험 참여가 중지되는 경우 및 해당 사유

No	항목	내용
13	시험 지속 참여 의지에 영향을 줄 수 있는 새로운 정보	<ul style="list-style-type: none"> • 피험자의 시험 지속 참여 의지에 영향을 줄 수 있는 새로운 정보가 시험 진행 중에 수집되면 적시에 피험자 또는 대리인에게 제공된다는 사실
14	자유의사에 의한 시험 참여 동의와 철회 및 연구중단 이후의 절차	<ul style="list-style-type: none"> • 시험 참여 여부는 피험자의 자발적 판단에 의해 결정해야 한다는 사실 • 참여 동의를 한 후에라도 자유의사에 의해 동의를 취소할 수 있다는 사실 • 동의를 취소하는 경우 진행되는 절차, 피험자로부터 수집된 정보에 대한 처리 방안
15	신분의 비밀 보장	<ul style="list-style-type: none"> • 피험자의 신원과 관련된 기록이 비밀로 유지되는 경우, 범위 외에 기록의 보관 기간 명시
16	피험자로서의 권익에 관한 정보 제공	<ul style="list-style-type: none"> • 피험자의 권리에 대해 추가적인 정보를 얻고자 하는 경우 시험수행기관의 기관생명윤리위원회 담당자에게 연락할 수 있다는 사실
17	동의서 서명	<ul style="list-style-type: none"> • 피험자의 판단 하에 자발적으로 동의서에 서명을 해야 한다는 사실
18	인체적용시험의 책임자 및 담당자	<ul style="list-style-type: none"> • 시험에 대한 모든 궁금한 사항에 대해 정보를 얻고자 하는 경우 문의할 수 있는 사람과 연락처 기재

<피험자 동의서 작성 예>

인체적용시험 피험자 동의서

(Version 1.0)

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 피험자 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. 피험자로서의 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

성 명: (서명)

서 명 일: 년 월 일

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

입 회 자 (증인)

성 명: (서명)

서 명 일: 년 월 일

연구책임자/공동연구자

성 명: (서명)

서 명 일: 년 월 일

소 속:

< 피험자 동의를 위한 설명서 작성 예 >

피험자 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 피험자는 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 효능을 보다 객관적으로 평가하기에 효과적인 방법입니다.

5. 본 시험의 내용과 검사 절차

본 시험은 만 20세 이상 65세 이하의 성인을 대상으로 하며, 총 OO명의 피험자를 모집할 예정입니다. 해당 섭취군에 따라 시험식품(A) 또는 대조식품(OOOO 기능이 없는 OO이 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 OOOOOOO를 측정받는다.
- ⑤ 공복시 정맥혈을 취하여 OOOO 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 OOOOOOOOOOOO 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 OOOOOOO를 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 피험자의 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, OOOOOOOOO 등), OO에 영향을 미치는 의약품(OOOOOO, OOOOO 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 OOOOO에 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 OOOO와 OOOOO를 혼합한 식품이며 시험관 시험 및 동물시험에서 OOOOO 효과를 확인하였습니다. 따라서 본 연구에서는 OOOO 성인을 대상으로 A의 OOOOO 기능을 확인하기 위해 인체적용시험을 진행하고자 합니다. 그러나 A의 OOOO 기능은 아직 식품의약품안전청에서 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 제공 받으실 수 있도록 OOOOO과 연계할 예정입니다. OOOOO 담당 의사는 시험식품의 섭취를 일시 중단할 수 있습니다. 또한, 시험식품에 대한 중증 반응이 발생하는 경우, OOOOO 담당 의사가 연구를 영구적으로 중단시킬 수 있습니다. 본 인체적용시험은 OOOOOO를 주원료로 하는 식품이므로 OOOOOO에 대한 알레르기가 있는 사람은 섭취에 주의해야 합니다.

9. 본 시험 참여시 제공되는 사항

귀하가 본 시험에 참여함으로써 발생하는 진료비와 검사비는 OO업체에서 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 OOOOO원이 지급됩니다.

10. 예상 참여기간 및 본 시험에 참여하는 대략의 전체 피험자 수

본 시험에 예상되는 참여기간은 약 OO달간으로 본 시험에 참여를 결정하시면 약 OO달 동안 검사와 관찰을 받게 됩니다. 본 연구에 참여하는 피험자의 수는 총 OO명입니다.

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 모니터요원, 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. 피험자로서의 권익에 관한 정보 제공

본 시험은 피험자의 권리, 안전, 복지를 보호할 책임이 있는 기관생명윤리위원회에 의해 승인되었으며 본 연구의 참가자(피험자)로서 귀하 또는 귀하의 대리인이 인체적용시험과 관련된 귀하의 권리에 대해 질문이 있으시면 00000의 “피험자보호 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 언제라도 귀하나 법정대리인께서 다음의 담당자와 전화면담이나 상담을 하실 수 있습니다.

인체적용시험책임자: 000

전화:

인체적용시험담당자: 000

전화:

3. 피험자 모집 공고문

1) 피험자 모집 공고문 작성

○ 피험자 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 피험자 선정을 위한 시험 절차를 요약
장소	시험기관명 및 부서 시험기관 주소
모집기간	예상 모집기간
참여기간	참여기간 방문횟수
참여시 제공되는 사항	피험자에게 제공되는 금전적 보상
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

○ 피험자 모집 공고문 작성시 피해야 할 문구

- 피험자를 현혹하는 문구

- ① 연구에 사용되는 시험제품에 대하여 “새로운, 안전한, 효과적인, 완치, 치료”라는 용어로 설명
- ② 해당 연구의 안전성이나 효과에 대한 내용
- ③ 연구 참여에 따른 잠재적인 이득이나, 연구자나 병원으로부터 받게 될 치료에 대한 과도한 진술
- ④ “연구가 곧 끝남, 오늘 연락하세요, 연구 참여가 한정되어 있음” 등의 문구
- ⑤ “연구에 참여하여 당신의 삶을 주도하십시오, 당신은 더 좋게 느낄 자격이 있습니다”
- ⑥ 잠재적으로 피험자를 안심시키거나 또는 강제적일 수 있는 도표, 그림, 문구, 심볼사용
- ⑦ 특정 문구를 굵은 글씨체, 붉은색, 밑줄 등으로 강조

- 피험자를 유인하는 혜택에 대한 강조

- ① 사례금 액수 명시
- ② “무료, 혜택”이라는 용어나 피험자에 대한 사례금을 강조
- ③ 피험자의 이득이나 혜택에 대한 부적절한 약속

- 기타

- ① 연구자, 시험기관, 의뢰자, 의뢰자의 대리인 등이 의무를 소홀히 한 책임을 면제받거나 이를 암시하는 내용이 포함

<피험자 모집 공고문 작성 예>

인체적용시험 피험자 모집

OO병원 내과에서는 다음과 같이 인체적용시험 연구에 참여할 지원자를 모집합니다.

- 인체적용시험 내용

혈중 중성지방 수준이 높은 성인에서 OO식품의 혈중 중성지방 수준 저하기능을 평가하기 위한 인체적용시험입니다.

- 참여대상

- 만 30세 이상 69세 이하 성인

- 제외대상

- 임산부 및 수유부

- 첫 번째 방문 30일 이내 다른 인체적용시험(임상시험)에 참여하신 분

* 자세한 내용은 전화 또는 e-mail로 문의 바랍니다.

- 선정 방법

본 시험에 참여할 의사가 있으신 분은 담당의사로부터 본 인체적용시험의 목적과 방법에 대해 자세한 설명을 들으실 수 있으며 서면동의를 하신 분에 한해 혈액검사 및 신체검진 등을 받으시며 검사 결과 본 시험에 적합하신 분은 피험자로 참여하실 수 있습니다.

- 장 소: OO병원 내과 (서울 OO구 OO동)

- 모집기간: 2011년 O월 O일부터

- 참여기간: 2011년 O월 O일 - OOOO년 O월 O일

(총 O회 방문, 이 기간 내 O주 동안 시험식품 또는 대조식품을 섭취)

- 참여시 제공되는 사항

- 본 인체적용시험 참여자에게 매방문시 소정의 사례금을 지급

- 신청 및 문의

- 담당자: OO병원 내과 담당자 OOO

- 전화: 02-OOOO-OOOO

- 이메일: OOO@OOO.OO

- 문의시간: 오전 OO:OO ~ 오후 OO:OO

4. 증례기록서(Case Report Form)

1) 개발 및 제작 방법

증례기록서(Case report form)는 인체적용시험 계획서에 따라 피험자들로부터 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, 피험자 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 자제함
- 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, 피험자 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 피험자 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

방문 1 Screening	Protocol No.	Subject No.	Page																								
<p>흡연력 조사</p> <p>1) 담배를 피우십니까? <input type="checkbox"/> 예, 지금은 피웁니다 <input type="checkbox"/> 예, 지금은 끊었습니다 <input type="checkbox"/> 아니요(☞4번으로)</p> <p>2) 지금까지 담배를 피운 기간은 대략 총 몇 년 몇 개월 동안입니까? <input type="text"/> 년 <input type="text"/> 월 <input type="text"/> MM</p> <p>3) 하루의 흡연량은 몇 개피입니까? <input type="text"/> 개피</p> <p>4) 가정에서 흡연에 노출되는 정도는 얼마나 됩니까(간접흡연) <input type="checkbox"/> 없음 <input type="checkbox"/> 3일 미만 <input type="checkbox"/> 3주 3일 이상 <input type="checkbox"/> 4 매일</p> <p>5) 가정에서 하루 평균 평균 흡연에 노출되는 시간은 얼마나 됩니까(간접흡연) <input type="text"/> 시간 <input type="text"/> HH 분 <input type="text"/> MM</p>																											
<p>활력징후</p> <p>☐77 미실시 (사유:)</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>항목</th> <th>검사치</th> <th>단위</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>맥박</td> <td><input type="text"/></td> <td>beats/min</td> </tr> <tr> <td>혈압</td> <td><input type="text"/> / <input type="text"/> Systolic / Diastolic</td> <td>mmHg</td> </tr> <tr> <td>체온</td> <td><input type="text"/></td> <td>°C</td> </tr> <tr> <td>호흡수</td> <td><input type="text"/></td> <td>breaths/min</td> </tr> </tbody> </table> <p>신체계측</p> <p>☐77 미실시 (사유:)</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>항목</th> <th>검사치</th> <th>단위</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>체중</td> <td><input type="text"/></td> <td>kg</td> </tr> <tr> <td>신장</td> <td><input type="text"/></td> <td>cm</td> </tr> </tbody> </table>				항목	검사치	단위	맥박	<input type="text"/>	beats/min	혈압	<input type="text"/> / <input type="text"/> Systolic / Diastolic	mmHg	체온	<input type="text"/>	°C	호흡수	<input type="text"/>	breaths/min	항목	검사치	단위	체중	<input type="text"/>	kg	신장	<input type="text"/>	cm
항목	검사치	단위																									
맥박	<input type="text"/>	beats/min																									
혈압	<input type="text"/> / <input type="text"/> Systolic / Diastolic	mmHg																									
체온	<input type="text"/>	°C																									
호흡수	<input type="text"/>	breaths/min																									
항목	검사치	단위																									
체중	<input type="text"/>	kg																									
신장	<input type="text"/>	cm																									

방문1의 조사 항목을 진행일정표의 조사 순서대로 기술한다.

방문 1 Screening	Protocol No.	Subject No.	Page																																																																																																																																																																																		
<p>임상병리검사 (혈액 검사)</p> <p>☐77 미실시 (사유:)</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">항목</th> <th rowspan="2">검사치</th> <th rowspan="2">재검자</th> <th rowspan="2">단위</th> <th colspan="3">임상적 의미</th> </tr> <tr> <th>정상</th> <th>비정상- MCS</th> <th>비정상- ND</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>검사일자 (VVMMDD)</td> <td>/ /</td> <td>/ /</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>WBC</td> <td></td> <td></td> <td>Thous/μL</td> <td><input type="checkbox"/> 1</td> <td><input type="checkbox"/> 2²</td> <td><input type="checkbox"/> 3</td> </tr> <tr> <td>RBC</td> <td></td> <td></td> <td>MI/μL</td> <td><input type="checkbox"/> 1</td> <td><input type="checkbox"/> 2</td> <td><input type="checkbox"/> 3</td> </tr> <tr> <td>Hb</td> <td></td> <td></td> <td>g/dL</td> <td><input type="checkbox"/> 1</td> <td><input type="checkbox"/> 2</td> <td><input type="checkbox"/> 3</td> </tr> <tr> <td>Hct</td> <td></td> <td></td> <td>%</td> <td><input type="checkbox"/> 1</td> <td><input type="checkbox"/> 2</td> <td><input type="checkbox"/> 3</td> </tr> <tr> <td>PLT</td> <td></td> <td></td> <td>Thous/μL</td> <td><input type="checkbox"/> 1</td> <td><input type="checkbox"/> 2</td> <td><input type="checkbox"/> 3</td> </tr> <tr> <td>MCV</td> <td></td> <td></td> <td>fL</td> <td><input type="checkbox"/> 1</td> <td><input type="checkbox"/> 2</td> <td><input type="checkbox"/> 3</td> </tr> <tr> <td>MCH</td> <td></td> <td></td> <td>pg</td> <td><input type="checkbox"/> 1</td> <td><input type="checkbox"/> 2</td> <td><input type="checkbox"/> 3</td> </tr> <tr> <td>MCHC</td> <td></td> <td></td> <td>%</td> <td><input type="checkbox"/> 1</td> <td><input type="checkbox"/> 2</td> <td><input type="checkbox"/> 3</td> </tr> <tr> <td>Neutrophils</td> <td></td> <td></td> <td>%</td> <td><input type="checkbox"/> 1</td> <td><input type="checkbox"/> 2</td> <td><input type="checkbox"/> 3</td> </tr> <tr> <td>Eosinophils</td> <td></td> <td></td> <td>%</td> <td><input type="checkbox"/> 1</td> <td><input type="checkbox"/> 2</td> <td><input type="checkbox"/> 3</td> </tr> <tr> <td>Basophils</td> <td></td> <td></td> <td>%</td> <td><input type="checkbox"/> 1</td> <td><input type="checkbox"/> 2</td> <td><input type="checkbox"/> 3</td> </tr> <tr> <td>Lymphocytes</td> <td></td> <td></td> <td>%</td> <td><input type="checkbox"/> 1</td> <td><input type="checkbox"/> 2</td> <td><input type="checkbox"/> 3</td> </tr> <tr> <td>Monocytes</td> <td></td> <td></td> <td>%</td> <td><input type="checkbox"/> 1</td> <td><input type="checkbox"/> 2</td> <td><input type="checkbox"/> 3</td> </tr> <tr> <td>AST</td> <td></td> <td></td> <td>U/L</td> <td><input type="checkbox"/> 1</td> <td><input type="checkbox"/> 2</td> <td><input type="checkbox"/> 3</td> </tr> <tr> <td>ALT</td> <td></td> <td></td> <td>U/L</td> <td><input type="checkbox"/> 1</td> <td><input type="checkbox"/> 2</td> <td><input type="checkbox"/> 3</td> </tr> <tr> <td>Albumin</td> <td></td> <td></td> <td>g/dL</td> <td><input type="checkbox"/> 1</td> <td><input type="checkbox"/> 2</td> <td><input type="checkbox"/> 3</td> </tr> <tr> <td>Alkaline phosphatase</td> <td></td> <td></td> <td>U/L</td> <td><input type="checkbox"/> 1</td> <td><input type="checkbox"/> 2</td> <td><input type="checkbox"/> 3</td> </tr> <tr> <td>BUN</td> <td></td> <td></td> <td>mg/dL</td> <td><input type="checkbox"/> 1</td> <td><input type="checkbox"/> 2</td> <td><input type="checkbox"/> 3</td> </tr> <tr> <td>Calcium</td> <td></td> <td></td> <td>mg/dL</td> <td><input type="checkbox"/> 1</td> <td><input type="checkbox"/> 2</td> <td><input type="checkbox"/> 3</td> </tr> <tr> <td>Creatinine</td> <td></td> <td></td> <td>ug/dL</td> <td><input type="checkbox"/> 1</td> <td><input type="checkbox"/> 2</td> <td><input type="checkbox"/> 3</td> </tr> <tr> <td>Glucose</td> <td></td> <td></td> <td>mg/dL</td> <td><input type="checkbox"/> 1</td> <td><input type="checkbox"/> 2</td> <td><input type="checkbox"/> 3</td> </tr> <tr> <td>Phosphorus</td> <td></td> <td></td> <td>mg/dL</td> <td><input type="checkbox"/> 1</td> <td><input type="checkbox"/> 2</td> <td><input type="checkbox"/> 3</td> </tr> <tr> <td>Total bilirubin</td> <td></td> <td></td> <td>mg/dL</td> <td><input type="checkbox"/> 1</td> <td><input type="checkbox"/> 2</td> <td><input type="checkbox"/> 3</td> </tr> </tbody> </table> <p>1) 재검자가 기록된 경우 재검자에 의해 정상여부를 표기하고 임상적 의미를 판단하여 표기하십시오. 2) 검사치가 비정상인면서 임상적 의미가 없는 경우 소견란에 기재하십시오.</p>				항목	검사치	재검자	단위	임상적 의미			정상	비정상- MCS	비정상- ND	검사일자 (VVMMDD)	/ /	/ /					WBC			Thous/ μ L	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2 ²	<input type="checkbox"/> 3	RBC			MI/ μ L	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	Hb			g/dL	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	Hct			%	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	PLT			Thous/ μ L	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	MCV			fL	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	MCH			pg	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	MCHC			%	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	Neutrophils			%	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	Eosinophils			%	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	Basophils			%	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	Lymphocytes			%	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	Monocytes			%	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	AST			U/L	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	ALT			U/L	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	Albumin			g/dL	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	Alkaline phosphatase			U/L	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	BUN			mg/dL	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	Calcium			mg/dL	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	Creatinine			ug/dL	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	Glucose			mg/dL	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	Phosphorus			mg/dL	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	Total bilirubin			mg/dL	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
항목	검사치	재검자	단위					임상적 의미																																																																																																																																																																													
				정상	비정상- MCS	비정상- ND																																																																																																																																																																															
검사일자 (VVMMDD)	/ /	/ /																																																																																																																																																																																			
WBC			Thous/ μ L	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2 ²	<input type="checkbox"/> 3																																																																																																																																																																															
RBC			MI/ μ L	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3																																																																																																																																																																															
Hb			g/dL	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3																																																																																																																																																																															
Hct			%	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3																																																																																																																																																																															
PLT			Thous/ μ L	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3																																																																																																																																																																															
MCV			fL	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3																																																																																																																																																																															
MCH			pg	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3																																																																																																																																																																															
MCHC			%	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3																																																																																																																																																																															
Neutrophils			%	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3																																																																																																																																																																															
Eosinophils			%	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3																																																																																																																																																																															
Basophils			%	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3																																																																																																																																																																															
Lymphocytes			%	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3																																																																																																																																																																															
Monocytes			%	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3																																																																																																																																																																															
AST			U/L	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3																																																																																																																																																																															
ALT			U/L	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3																																																																																																																																																																															
Albumin			g/dL	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3																																																																																																																																																																															
Alkaline phosphatase			U/L	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3																																																																																																																																																																															
BUN			mg/dL	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3																																																																																																																																																																															
Calcium			mg/dL	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3																																																																																																																																																																															
Creatinine			ug/dL	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3																																																																																																																																																																															
Glucose			mg/dL	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3																																																																																																																																																																															
Phosphorus			mg/dL	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3																																																																																																																																																																															
Total bilirubin			mg/dL	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3																																																																																																																																																																															

방문1의 조사 항목을 진행일정표의 조사 순서대로 기술한다.

방문 1 Screening	Protocol No.	Subject No.	Page
		S	

임상병리검사 (혈액 검사)			
□77 미실시 (사유:)	검사지 (사유:)	재검지 ³⁾ / / /	()
항목	검사일자 (YY/MM/DD)	단위	임상적 의미
			정상 비정상- NCS 비정상- CS ND
혈액	WBC	Thous/ μ L	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 ²⁾ <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4
화학	RBC	Mil/ μ L	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4
학	Hb	g/dL	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4
적	Hct	%	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4
검	PLT	Thous/ μ L	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4
사	MCV	fL	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4
	MCH	Pg	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4
	MCHC	%	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4
	Neutrophils	%	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4
	Eosinophils	%	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4
	Basophils	%	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4
	Lymphocytes	%	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4
	Monocytes	%	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4
	AST	U/L	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4
	ALT	U/L	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4
	Albumin	g/dL	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4
혈액화학	Alkaline phosphatase	U/L	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4
화학	BUN	mg/dL	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4
적	Calcium	mg/dL	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4
적	Creatinine	ug/dL	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4
검	Glucose	mg/dL	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4
사	Phosphorus	mg/dL	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4
	Total bilirubin	mg/dL	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4

1) 재검지가 기록된 경우 재검지에 의해 정상여부를 표기하고 임상적 의미를 판단하여 표기하십시오.
2) 검사지가 비정상이면서 임상적 의미가 없는 경우 소견란에 기재하십시오.

방문 1 Screening	Protocol No.	Subject No.	Page
		S	

흡연력 조사	
1) 담배를 피우십니까? □1 예, 지금도 피웁니다 □2 예, 지금은 끊었습니다 □3 아니오(※4번으로)	
2) 지금까지 담배를 피운 기간은 대략 총 몇 년 몇 개월 동안입니까? □4 하루의 흡연량은 몇 개피입니까? [] 개피	년 YY 월 MM
4) 가정에서 흡연에 노출되는 정도는 얼마나 됩니까?(간접흡연) □1 없음 □2 주 3일 미만 □3 주 3일 이상 □4 매일	
5) 가정에서 하루 평균 흡연에 노출되는 시간은 얼마나 됩니까?(간접흡연)	시간 HH 분 MM

활력징후	
□77 미실시 (사유:)	()
항목	검사지
맥박	beats/min
혈압	mmHg
체온	°C
호흡수	breaths/min

신체계측	
□77 미실시 (사유:)	()
항목	검사지
체중	kg
신장	cm

방문1의 조사 항목을 진행일정표의 조사순서대로 기술한다.

방문1의 조사 항목을 진행일정표의 조사순서대로 기술한다.

방문 2 Baseline (Week 0)	Protocol No.	Subject No.	Page
		S	
방문일 방문일 년 YY 월 MM 일 DD			
무작위배정 배정 번호 R			
약물 투여력 및 병용요법 조사 지난번 방문 이후 약물 투여력 및 병용요법에 변화가 있습니까? □: 예 (☞ 이상반응 페이지를)를 작성하여 주십시오. □: 아니오			
식이섭취 조사 식사가특히 작성을 확인하였습니까? □: 예 (☞ 식이조사 페이지를)에 첨부하여 주십시오. □: 아니오 (사유: _____)			
기능성 평가 □: 미검시 (사유: _____)			
항목	검사치	단위	검사치
Glucose	mg/dL	LDL cholesterol	mg/dL
Triglyceride	mg/dL	Total cholesterol	mg/dL
시험식품 배부 피험자에게 배정된 시험식품(대조식품)을 배부하였습니까? □: 예 □: 아니오 □: 기타 (_____) * 시험식품을 보존할하여 수송용 2포리까지 표기하십시오.			

방문 3 Closing (Week 4)	Protocol No.	Subject No.	Page
		S	
방문일 방문일 년 YY 월 MM 일 DD			
이상반응 확인 시험식품(대조식품)의 섭취 후 의학적인 문제 또는 질병 등의 상태에 변화가 있습니까? □: 예 (☞ 이상반응 페이지를)를 작성하여 주십시오. □: 아니오			
약물 투여력 및 병용요법 조사 지난번 방문 이후 약물 투여력 및 병용요법에 변화가 있습니까? □: 예 (☞ 약물 투여력 및 병용요법 조사 페이지를)를 작성하여 주십시오. □: 아니오			
기능성 평가 □: 미검시 (사유: _____)			
항목	검사치	단위	검사치
Glucose	mg/dL	LDL cholesterol	mg/dL
Triglyceride	mg/dL	Total cholesterol	mg/dL
순응도 확인 방문 2에서 배부된 식품의 섭취 상황을 확인하였습니까? □: 예 □: 아니오 방문 2에서 배부된 식품 수 = 4주분(정) + 여유분(정) 섭취해야 할 식품 수 * 정 실제 섭취할 식품 수 * 정 남은 식품 수 정 섭취율(%) (=b/a*100) % * 섭취율을 보존할하여 수송용 2포리까지 표기하십시오.			

방문 2의 조사 항목을 진행일정표의 조사 순서대로 기술한다.
 방문 2에서 수행되는 기능성 평가는 시험의 주요 평가 항목, 단위 및 검사치 작성법을 기술한다.

방문 3의 조사 항목을 진행일정표의 조사 순서대로 기술한다.
 방문 3에서 수행되는 순응도 확인은 섭취 상황을 정확히 파악할 수 있도록 세부적으로 기술한다.

추가방문	Protocol No.	Subject No.	Page
	S []	S []	

방문일

방문일 년 YY 월 MM 일 DD

이상반응 확인

시험시점/대조시점의 생체 부위/항원인 문제 또는 관행의 생체에 변화가 있습니까?
 □1: 예 (논의상반응 피이제(예:)를 작성하여 주십시오.)
 □2: 아니오

약물 투여력 및 병용요법 조사

지난번 방문 이후 약물 투여력 및 병용요법에 변화가 있습니까?
 □1: 예 (투여력 투여력 및 병용요법 조사 피이제(예:)를 작성하여 주십시오.)
 □2: 아니오

기능성 평가

□77 미결시 (사유: _____)

항목	검사치	단위	범무	검사치	단위
Glucose		mg/dL	LDL cholesterol		mg/dL
Triglyceride		mg/dL	Total cholesterol		mg/dL

손용도 확인

방문 2에서 배부된 식물의 섭취 상태를 확인하였습니까? □1: 예 □2: 아니오

방문 2에서 배부된 식물 수 = 4 주분(정) + 여유분(정)	정	실제 섭취한 식물 수 ^a	정	실제 섭취율(%) (=b/a*100)	정

*. 섭취율은 보통 100% 이상이어야 하며, 소수점 2자리까지 표기하십시오.

시험종결 피이제(예:)를 작성하여 주십시오.

추가 방문의 조사 항목은 마지막 방문의 진행일정표의 조사 순서와 동일하게 기술한다.

약물 투여력 및 병용요법 조사	Protocol No.	Subject No.	Page
		S []	

약물 투여력 및 병용요법 조사 (스크리닝 이후)

약물 투여력 또는 병용요법이 있습니까? □1: 예 □2: 아니오

약물 투여력 및 병용요법이 있는 경우 분류번호를 참고하여 기술하십시오.

No.	분류번호*	약물명	1일 용량	단위	투여시작일 (YY/MM/DD)	투여종료일 (YY/MM/DD)	지속 여부	투여목적
1	[]				/ /	/ /	□1	
2	[]				/ /	/ /	□1	
3	[]				/ /	/ /	□1	
4	[]				/ /	/ /	□1	
5	[]				/ /	/ /	□1	
6	[]				/ /	/ /	□1	
7	[]				/ /	/ /	□1	
8	[]				/ /	/ /	□1	
9	[]				/ /	/ /	□1	
10	[]				/ /	/ /	□1	
11	[]				/ /	/ /	□1	
12	[]				/ /	/ /	□1	

* 약물명은 제품명으로 기록하여 주십시오.
 * 투여경로의 경우 아래 분류번호를 참조하여 기록하고, 빈칸없이 정확히 기록하여 주십시오.
 * 투여기간에서 정확히 볼 또는 입을 알 수 없는 경우에는 -로 표시하여 주십시오. (예: 09/~/~/)
 * 건강기능식품까지 모두 기재하여 주십시오. (예: 비타민제, 글루코사민 등)

* 단위 분류번호

01 mg	02 g	03 mcg	04 ml	05 L
06 Tablet	07 Capsule	97 기타(직접기록)		

* 경로 분류번호

01 경구(PO)	02 흡입(SL)	03 근육주사(IM)	04 정맥주사(IV)	05 피하주사(SC)
06 흡입(Inhalation)	07 피부도포	08 정맥도포	09 직장투여	97 기타(직접기록)

약물 투여력 및 병용요법 조사에 대한 추가 페이지를 작성한다.

5. 인체적용시험 연구자 자료집(Investigator's Brochure)

1) 인체적용시험 연구자 자료집 작성

1. 제출자료 전체의 총괄

1) 품목명

기능성원료의 품목명을 기입한다.

2) 기능성

해당 원료의 기능성에 대하여 간략하게 기입한다.

3) 섭취량 및 섭취방법

기능성원료의 섭취량과 섭취방법을 기입한다.

4) 지표성분

기능성원료의 지표성분을 기입한다.

5) 제조기준

기능성원료의 제조기준을 기입한다.

6) 규격

기능성원료의 규격을 기입한다.

7) 안전성

기능성원료의 안전성에 대하여 간략하게 기입한다.

8) 기능성

해당 원료의 기능성에 대하여 기입한다.

9) 일일섭취량 및 주의사항 등

기능성원료의 일일섭취량 및 주의사항을 기입한다.

2. 기원, 개발경위, 국내·외에서의 인정 및 사용현황 등에 관한 자료

1) 기원 및 개발경위

언제, 어느 나라에서, 어떤 경위로 개발되었는지를 기입함. 또한, 원재료의 기원, 학명, 원산지, 사용 부위 등을 구체적으로 기입한다.

2) 국내외 인정·허가 현황

국내외 및 국제기구에서의 인정·허가 상황, 사용 기준 규격 등의 관련 내용을 정확히 기입한다.

3) 국내외 사용현황 등

국내외에서 식품 등으로 사용실적이 있는 경우에는 사용용도 유통량, 제조회사, 섭취실태 등을 조사하여 작성한다.

3. 제조방법 및 그에 관한 자료

1) 일반적 설명

기능성원료의 제조방법에 대하여 구체적으로 작성한다.

2) 원재료

기능성원료 제조 시 사용한 원재료의 명칭, 함량 등을 기입하고 두 가지 이상의 원재료를 혼합한 경우 각 원재료의 명칭, 함량 등을 기재한다.

3) 제조 원리

기능성원료의 제조 원리에 대하여 기재한다.

4) 제조 공정

기능성원료의 제조 공정에 사용된 용매, 효소, 미생물 등의 안전성·기능성 평가와 관련된 모든 사항에 관하여 상세히 설명한다.

5) 제조 기준 등

기능성원료의 제조 기준에 대하여 작성한다.

4. 원료 및 기능성분(또는 지표성분)에 관한 자료

1) 원료의 특성

해당 원료를 특징 지을 수 있는 성상, 물성 등에 관한 내용을 작성한다.

2) 기능성분(지표성분)

기능성분(지표성분)의 명칭을 기재한다.

3) 기능성분(지표성분)의 특성

기능성분(지표성분)의 공식명칭, 분자량, 분자식 및 구조식 등에 대한 정보를 기술한다.

4) 기능성분(지표성분) 규격

기능성원료내 기능성분(지표성분)의 규격(함량)을 기재한다.

5) 기능성분(지표성분) 시험방법 등

기능성분(지표성분)의 분석법에 대해 작성한다.

5. 안전성 자료

1) 독성시험 등 안전성 근거 자료 등

기능성원료가 적용되는 대상 식품과 제안한 방법에 따라 섭취하였을 때 당해 원료가 인체에 위해가 없음을 확인할 수 있는 과학적 자료 등에 대하여 기재한다.

6. 기능성 자료

1) *in vitro* 시험

기능성원료에 대한 *in vitro*(시험관) 시험 내용을 요약하여 기술한다.

2) *in vivo* 시험

기능성원료에 대한 *in vivo*(동물) 시험 내용을 요약하여 기술한다.

3) 인체적용시험

기능성원료에 대한 인체적용시험 내용을 요약하여 기술한다.

7. 섭취량, 섭취 시 주의사항 및 그 설정에 관한 자료

1) 섭취량 산정 근거 자료

기능성원료의 섭취량 설정시 사용한 근거를 설명한다.

안전성 및 기능성 자료를 근거로 원료의 안전성이 보장되고 기능성이 나타날 수 있는 일일 최소 및 최대 섭취량 설정하고, 해당 원료가 가장 효율적으로 기능성을 나타낼 수 있는 섭취량 및 섭취방법을 설정하게 된다.

2) 주의사항 등

해당 원료의 과잉섭취, 식품 또는 의약품 성분과의 상호작용, 취약집단(임산부, 수유부, 어린이, 노약자 등) 등을 고려한 섭취 시 주의사항을 기재한다.

6. 인체적용시험 보고서

1) 결과 보고서 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.

7. 연구담당자 - 기관, 직위 및 성명

연구담당자의 소속기관, 직위 및 성명을 기재한다.

8. 의뢰기관 - 의뢰기관명, 대표자 및 주소

의뢰기관의 명칭, 대표자 및 주소를 기재한다.

9. 시험 기간

인체적용시험의 시작일(최초의 피험자 등록일) 및 종료일(마지막 피험자의 마지막 방문일)을 기재한다.

10. 디자인

디자인, 즉, 기간, 눈가림여부, 배정방법 등을 기재한다.

11. 시험대상

인체적용시험 대상자를 간략히 기재한다.

12. 시험 목적

최종 인체적용시험 계획서의 목적과 동일하게 작성한다.

13. 시험방법

시험방법을 간단히 기재한다.

14. 피험자수

최초 계획된 피험자수와 결과 분석에 포함된 피험자수를 기재한다.

15. 선정 기준

인체적용시험 최종 계획서의 피험자 선정기준을 기재한다.

16. 제외 기준

인체적용시험 최종 계획서의 피험자 제외기준을 기재한다.

17. 시험식품

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

18. 대조식품

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

19. 시험식품 및 대조식품 섭취 방법

시험식품 및 대조식품 섭취방법을 기재한다.

20. 기능성 평가

기능성 평가변수를 기재한다.

21. 안전성 평가

안전성 평가변수를 기재한다.

22. 통계분석방법

통계분석방법을 기재한다.

23. 결과

시험 결과를 간략히 기재한다.

24. 결론

시험의 결론을 간략히 기재한다.

2) 결과 보고서 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 피험자 동의

피험자 등록과 관련하여 언제, 어떻게 피험자 동의를 받았는지 기술한다.

2.4 비밀보장

피험자 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

피험자를 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 피험자를 시험 중지 및 탈락시킬 수 있는 경우에 대하여 기술한다. 최종 변경된 인체적용시험계획서의 시험중지 및 중도탈락 내용과 동일해야 한다.

7.2 관찰항목, 임상검사항목 및 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 피험자의 선정

7.3.1 대상자

인체적용시험에 참여할 수 있는 피험자를 선별하기 위한 선정기준 및 제외기준을 기재한다.

최종 변경된 인체적용시험계획서의 대상자 선정 및 제외기준과 동일해야 한다.

7.3.2 목표한 피험자의 수 및 설정 근거

최종적으로 평가되는 피험자 수 및 Drop-out을 고려한 피험자 수를 기재한다.

피험자수 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, 피험자로부터 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 피험자가 탈락한 경우대 해나 자료의 처리 방법에 대하여도 명시한다.

7.7.2 인구통계학적 기초자료

등록된 피험자의 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. 피험자

8.1 피험자의 인체적용시험 참여상태

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

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

8.2 인체적용시험계획서 위반

피험자의 선정기준과 제외기준, 인체적용시험의 수행 및 피험자 관리와 평가에 관련된 중대한 계획서의 위반사항에 대해 기술한다.

9. 기능성 평가결과

9.1 분석에 포함할 피험자군의 선정

인체적용시험 계획서에 명시된 대로 기능성 분석에 포함할 피험자군에 대한 ITT 또는 PP 분석 여부를 기술한다. ITT 분석의 경우 "피험자들이 실제 받은 처리, 인체적용 시험 계획서의 단순한 위반, 피험자의 순응 또는 중도탈락과는 상관없이" 처음 처리가 배정된 대로 모든 피험자들을 분석 대상군으로 선정한다. PP 분석의 경우, 인체적용시험 계획서에 충분히 순응한 피험자들만을 분석 대상군으로 선정한다. 즉, 기관생명윤리위원회의 승인을 받은 최종 시험계획서에 명시된 순응도 이상을 준수한 피험자를 대상으로 한다. 시험 결과 ITT 분석 또는 PP 분석에 포함되는 피험자 명수를 기술한다.

9.2 피험자의 인구학적 정보 및 기타 섭취 전 특성에 대한 비교

피험자들의 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 피험자별 결과자료의 제시

각 피험자별 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 피험자군에 대한 ITT 또는 PP 분석 여부를 기술한다. ITT 분석의 경우 “피험자들이 실제 받은 처리, 인체적용 시험 계획서의 단순한 위반, 피험자의 순응 또는 중도탈락과는 상관없이” 처음 처리가 배정된 대로 모든 피험자들을 분석 대상군으로 선정한다. PP 분석의 경우, 인체적용시험 계획서에 충분히 순응한 피험자들만을 분석 대상군으로 선정한다. 즉, 기관생명윤리위원회의 승인을 받은 최종 시험계획서에 명시된 순응도 이상을 준수한 피험자를 대상으로 한다. 시험 결과 ITT 분석 또는 PP 분석에 포함되는 피험자 명수를 기술한다.

10.1 순응도

인체적용시험에 참여한 피험자의 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 피험자별 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.

참고문헌

- 피험자설명서/모집공고 체크리스트, 경희대학교의과대학병원 임상시험심사위원회(e-IRB).
- 동의를 고려해야 할 사항 점검표, 삼성서울병원 임상시험센터.
- 연구자를 위한 연구윤리 핸드북(IRB, IACUC, IBC를 중심으로 한), 서울대학병원 임상의학연구소, 2009.
- 임상시험 관련자를 위한 전문교육(연구간호사[CRC]), 식품의약품안전청/국립독성연구원, 2006.
- 임상시험 관련자를 위한 기본교육(Clinical Research Associate[CRA]), 식품의약품안전청/국립독성연구원, 2006.
- 임상시험 관련자를 위한 기본교육(임상시험책임자, 임상시험담당자, 임상시험조정자, 임상시험관리약사, 임상시험심사위원회(IRB)), 식품의약품안전청/국립독성연구원, 2006.
- 임상시험 관련자를 위한 기본교육(Auditor), 식품의약품안전청/국립독성연구원, 2006.

편집위원 | **식품의약품안전평가원 식품위해평가부(영양기능연구팀)**

정자영, 임동길, 윤창용, 윤태형, 신지은, 이영주

식품의약품안전청 식품기준부(건강기능식품기준과)

장영수, 이해영, 이강봉, 이근영, 박경식, 장귀현,
김성주, 유지현, 신승정

바이오푸드 네트워크

김주희, 권오란, 원혜숙, 백주은, 김지연, 이은경,
권혜진, 이민정, 김선혜

(주)바이오푸드씨알오

김미경

건강기능식품 인체적용시험 설계 안내서

발행일 | 2012년 1월

발행인 | 이광호(식품의약품안전평가원장)

발행처 | 식품의약품안전평가원 식품위해평가부
(영양기능연구팀)

전화 | 043-719-4401~13

팩스 | 043-719-4400

E-mail | jeshin@korea.kr

인쇄처 |  02 313 3938