건강기능식품의 안전성 평가와 부작용 시그널 분석

Safety Evaluation and Signal Analysis of Health/Functional Foods

박 경 식
Kyoung Sik Park

식품의약품안전청 영양기능식품기준과
Nutrition&Functional Food Standardization Division, KFDA

2004년 1월에 「건강기능식품에관한법률」이 본격 시행된 이후 새로운 건강기능식품의 개발이 꾸준히 증가하고 있다. 건강기능식품이란 '인체에 유용한 기능성을 가진 원료나 성분을 사용하여 제조·가공한 식품'을 말한다. 제도적 측면에서는, 건강기능식품이 '건강기능식품의 기준 및 규격(식약청 고시)'에 의한 고시형 건강기능식품과 '건강기능식품 기능성 원료 인정에 관한 규정(식약청 고시)'에 의한 개별인정형 건강기능식품의 두 종류로 구분된다. 그 중 개별인정형 건강기능식품은 판매 이전에 식품의약품안전청장에게 안전성과 기능성, 기준·규격을 인정받아야 한다.

1. 안정성 평가

1) 안전성 평가의 개요

건강기능식품의 안전성 평가란 새로운 기능성 원료를 제안된 방법대로 섭취하였을 때 인체에 미치는 영향을 안전성 측면에서 평가하는 것이다. 건강기능식품법 제15조에 따라 새로운 기능성 원료를 판매하고자 하는 영업자는 안전성 자료를 식품의약품안전청(이하 "식약청"이라 함)에 제출하도록 되어 있으며, 식약청은 이를 검토하고 있다. 인정기준, 절차, 제출 자료의 범위 및 요건, 평가원칙 등은 식약청장이 정하도록 되어 있으므로, 인정업무의 적정을 기하기 위하여 『건강기능식품 기능성 원료 인정에 관한 규정』(식약청 고시)이 마련되었다.

2) 안전성 평가의 원칙

『건강기능식품 기능성 원료 인정에 관한 규정』제15조에 근거하여 건강기능식품 기능성 원료의 안전성을 평가할 때, 식약청은 사용현황, 제조방법, 원료의 특성, 전통적 사용, 섭취량 평가, 영양평가, 생물학적 유용성 자료, 인체시험 자료, 독성시험 자료 등에 관하여 영업자가 제출한 자료 외에 식약청에서 확보하고 있는 자료를 포함하여 검토한다.

(1) 안전성 평가의 첫 단계는 『건강기능식품에 사용할 수 없는 원료 등에 관한 규정』(식약청 고시)에 대한 적합

Corresponding author : Kyoung Sik Park
Tel : 02-380-1317
E-mail : parkks71@kfda.go.kr

성 검토이다. 현재 이 규정에는 심각한 독성이나 부작용이 알려진 원료 또는 성분 75종을 등재하여 건강기능식품에 사용할 수 없도록 하고 있다.

또한 의약품과의 혼동을 방지함으로써 소비자를 보호하기 위하여 이 규정 제3조에서 (1)3가지 이상의 복합원료 중 그 구성이 기성한약서 또는 한약조제지침서에 수재된 것과 동일한 것, 그리고 (2)이미 의약품으로 인정된 것은 건강기능식품의 기능성 원료로 사용할 수 없도록 규정하고 있다. 다만 건강기능식품으로의 중요성이 인정되는 경우는 예외로 하고 있다.

(2) 다음으로는 원료의 사용현황과 제조방법을 검토하여 "원료의 신규성(novelty)" 여부를 판단한다. 예를 들어 섭취경험이 있는 동물, 식물, 조류, 미생물 원료를 건조 또는 분쇄 하였다거나 또는 물이나 주정을 사용하여 단회 추출 후 용매와 고형분을 제거하였다면, 대체로 원료의 전통성을 인정할 수 있다. 따라서 기존의 안전성 자료를 근거자료로 사용할 수 있다. 그러나 원재료의 품종이 개량되었거나 사용 부위를 바꾸었을 때, 특정 성분을 농축하기 위해 선택성이 높은 추출용매(에테르, 아세톤, 헥산, 이산화탄소)를 사용하거나 정제하였을 때, 또는 추출 이후 화학적 변형이나 발효 등을 통해 화학적 특성이 변화하였다면 원료의 전통성은 더 이상 인정할 수 없다. 이 경우에는 기존의 안전성 자료 외에 추가의 근거자료가 검토되어야 한다. 특별히 화학적 특성이나 조성분이 뚜렷이 변화된 경우에는 해당 원료를 사용한 독성시험자료를 검토하여야 한다.

(3) 원료 그 자체, 기능성분, 지표성분 또는 관련물질에 대해서는 ToxLine, HerbMed, NaturalStandard, HerbalGram 등의 다양한 데이터베이스 검색을 통해 부작용 또는 독성정보를 검토한다.

(4) 식경험이 있는 원재료를 사용한 경우에는 식용 또는 약용으로의 일상 섭취량을 기준으로 섭취량을 평가한다. 식용 원재료의 경우에는 평균섭취량의 3배 또는 극단섭취량(95백분위수)을 그리고 약용 원재료의 경우에는 평균섭취량을 비교의 기준치로 사용한다. 다만, 근거자료가 부족하여 섭취량 변화 여부를 판단할 수 없을 때에는 섭취량이 변화한 것으로 간주하여 검토한다.

(5) 화학성분을 사용하여 합성한 원료에 대해서는 우선 식품이나 식품첨가물로 인정된 것인지를 확인한다. 식품이나 식품첨가물로 인정된 것이 아니라면, 동물, 식물, 조류, 미생물 등에 원래 존재하는 천연물질을 동일하게 합성한 것인지를 확인한다. 그렇지 않은 경우에는 건강기능식품 기능성 원료의 개념에 적합하지 않은 것으로 판단한다. 화학적 합성품은 반드시 해당 원료를 사용한 독성시험자료를 통해 안전성을 검토한다.

(6) 의사결정도는 단일원료를 기준으로 개발되었으므로 두 가지 이상의 원료를 복합한 경우에는 각 원재료에 대한 안전성 자료를 검토하고 또한 혼합으로 인한 상호작용 등의 문제를 검토한다. 다만, 복합원료를 사용하여 독성시험을 실시하였다면 상호작용 등에 대한 별도의 검토는 필요하지 않다.

(7) "유전자재조합식품의안전성평가심사등에관한규정"(식약청 고시)에 해당하는 원료는 "유전자재조합식품의안전성평가심사등에관한규정"에 따라 먼저 안전성 평가를 받아야 한다.

2. 부작용시그널 분석

1) 부작용 시그널 분석의 개요

건강기능식품의 사전 안전성 평가에도 불구하고 사용자의 오남용, 위해성분 혼입 · 오염, 개인별 특이한 생리반응 등에 의해 부작용이 나타날 수 있다. 식약청에서는 이러한 부작용 추정사례를 다양한 채널로 수집하고 그 원인을 분석하며 분석결과를 전파하고 있다. 이러한 부작용 모니터링을 통하여 유통되고 있는 건강기능식품의 안전성을 높이고 있다.

2) 부작용 추정사례의 수집

부작용 추정사례를 수집함에 있어 가장 우선적으로 고려한 요소는 신고자의 접근편의성이다. 신고자의 접근편의성을 높여 부작용 추정사례 신고를 활성화하고자 소비자는 소

비자단체를 통하여 (건강기능식품 부작용신고센터 http://www.hfcc.or.kr), 영업자는 건강기능식품협회를 통하여 (http://www.hfood.or.kr), 전문가는 식약청을 통하여 (http://hfoodi.kfda.go.kr) 부작용 추정사례를 신고할 수 있도록 다양한 채널을 구축해 놓았다. 따라서 진찰 환자가 건강기능식품의 섭취에 따른 부작용 증상을 호소하는 경우에 담당의사가 직접 식약청에 그 사례를 신고할 수도 있고 환자에게 '건강기능식품 부작용신고센터'에 신고하도록 권고할 수도 있는 것이다.

이 때의 부작용 추정사례란 부작용의 원인이 규명되지는 않았으나, 건강기능식품의 섭취와 발생한 부작용 증상간의 인과성을 평가할 가치가 있는 사례를 말하는 것이다.

3) 부작용 추정사례의 분석

부작용 추정사례는 그 증상의 경중에 따라 경미한 사례와 심각한 사례로 구분된다. 이 때의 심각한 사례는 WHO에서 제시한 분류기준에 따른다. 즉, ① 사망 사례 ② 생명을 위협하는 사례 ③ 입원을 요하는 사례 ④ 장애나 기능상실 ⑤ 선천적 결함이 발생하는 사례 등을 심각한 사례로 분류한다.

경미한 사례에 대해서는 데이터마이닝(data mining)을 통하여 통계적으로 의미있는 시그널을 찾아내고 알고리즘 분석으로 건강기능식품의 섭취와 발생한 부작용간의 인과성을 정량적으로 평가하게 된다. 거기에 각종 제품정보, 즉 제품 판매량 대비 부작용 발생분율, 특정제품의 부작용 추정사례 신고 편중여부, 사용자의 제품섭취량 및 오남용여부 등을 종합적으로 고려하여 부작용의 원인을 다각도로 평가하게 된다.

심각한 사례에 대해서는 신속히 그 원인을 규명하고 대처하기 위하여 신고자 상담을 통한 개인병력, 병용약물, 의료기관 치료여부 등 신고자의 개인건강정보 및 섭취한 제품정보를 파악할 뿐 아니라 의료기관의 진료기록을 확보하고 임상전문의들의 소견을 얻어 그 부작용 원인을 규명하고 있다.

부작용 추정사례 수집단계에서 시그널 탐색 및 평가단계까지의 전체적인 처리절차는 〈그림 1〉 과 같다.

전체 처리절차를 각 단계별로 구분하여 세분화하면 다음의 4단계로 구분할 수 있다.

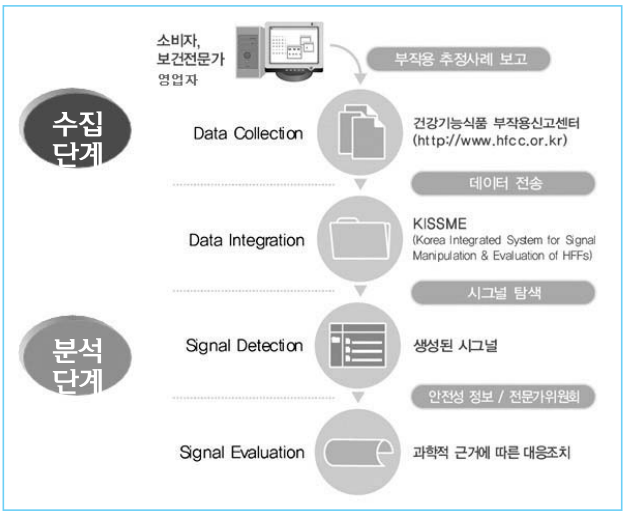


그림 1. 건강기능식품 부작용 추정사례 수집 및 시그널 탐색 · 평가 흐름도

(가) 1단계 : 부작용 추정사례 수집

건강기능식품 부작용 추정사례는 소비자, 영업자, 보건의료전문가로부터 다양한 경로와 방법으로 수집된다. 그 수집체계는 〈그림 2〉와 같이 모식화 할 수 있다. 다양한 경로로 수집하는 것은 신고자가 가장 용의하게 접근할 수 있는 경로를 마련하기 위함이며 이를 통하여 수집건수의 극대화를 도모할 수 있다는 장점이 있다.

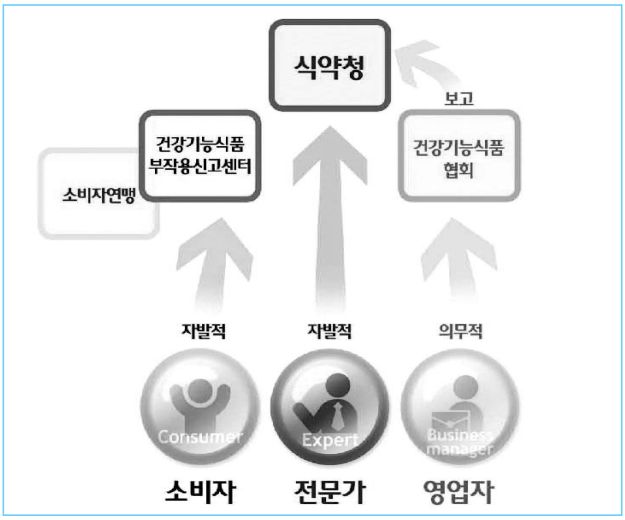


그림 2. 건강기능식품부작용 추정사례 수집체계

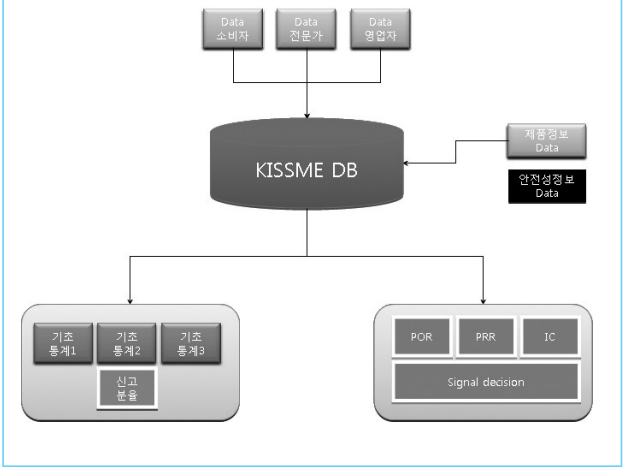


그림 3. 통합 DB 및 구성항목

(나) 2단계 : 통합 데이터베이스 구축

수집된 부작용 추정사례에 대한 의미 있는 실마리정보 도출을 위하여 "통합정보 데이터베이스(Korea Integrated System for Signal Manipulation & Evaluation, KISSME) 자동화 전산시스템"을 구축하였다. 소비자, 영업자, 보건의료전문가로부터 수집된 부작용 추정사례 데이터베이스(database, 이하 DB), 식약청 제품정보 DB, 안전성정보 DB를 통합하여 건강기능식품의 부작용 실마리정보 분석이 가능하도록 하였다. 통합 DB의 전반적인 개념과 그 구성항목은 〈그림 3〉과 같다.

(다) 3단계 : 시그널 탐색

부작용 추정사례를 부작용 증상의 심각도에 따라 경미한 사례에 대해서는 regular track으로 통계분석법을 적용하여 시그널 분석을 하고, 심각한 사례에 대해서는 신속히 분석하는 fast track으로 원인추적을 실시한다. 이러한 시그널 탐색과정을 모식화 하면 〈그림 4〉와 같다.

- 표준분석체계(Regular Track) : 경미한 부작용 추정사례에 대해서는 PRR (proportional reporting ratio) 등 다양한 통계적 방법을 활용하여 데이터 마이닝을 수행하였다(*van der Heijden PGM et al., 2002*). 데이터 마이닝은 대규모 데이터베이스에서 전산화된 알고리즘을 통하여 숨겨진 패턴이나 예측하지 못한 관련성을 찾아내는 것이다.
  이미 의약품의 안전성을 위해서 규제당국이나 약물 모니터링센터 등은 자발적 부작용신고자료로 데이터 마이닝 기법을 이용하여 특정 약물에 의한 유해반응의 실마리정보를 찾고자 하는 노력을 계속하고 있다. PRR을 통한 데이터 마이닝의 경우에는 의미 있는 시그널 판단기준이 (특정 부작용 증상 신고건수)≥3, PRR≥2, x≥4, (PRR의 95% 신뢰구간의 하한치)≥1 이다(*Rothman et al., 2004*).
- 신속분석체계(Fast Track) : WHO guideline (*사망사례, 생명의 위협, 입원, 복구될 수 없는 신체적 결함, 선천적 기형 또는 최기형성 등의 결과를 야기하는 부작용 사례를 심각한 부작용 사례라 한다*)에 따라 수집된 사례 중 심각한 추정사례를 도출한다.

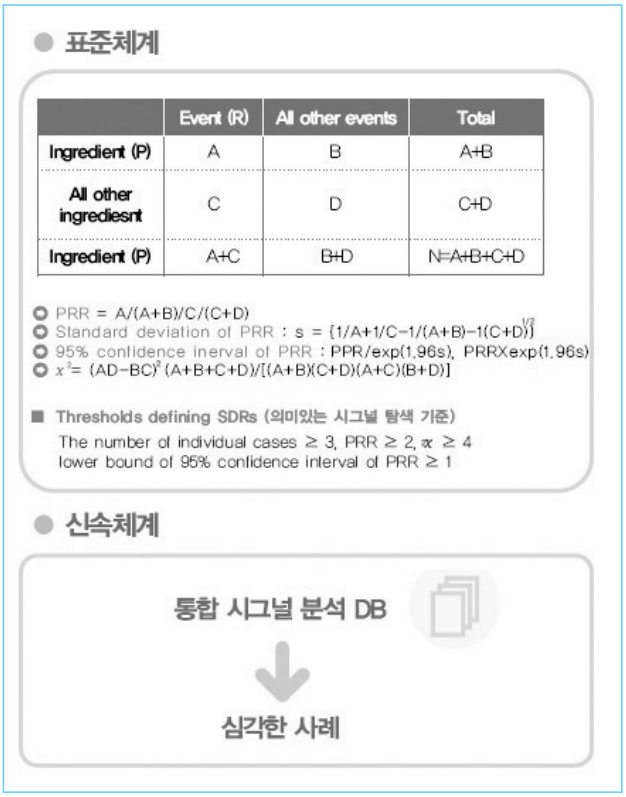


그림 4. 시그널 탐색절차

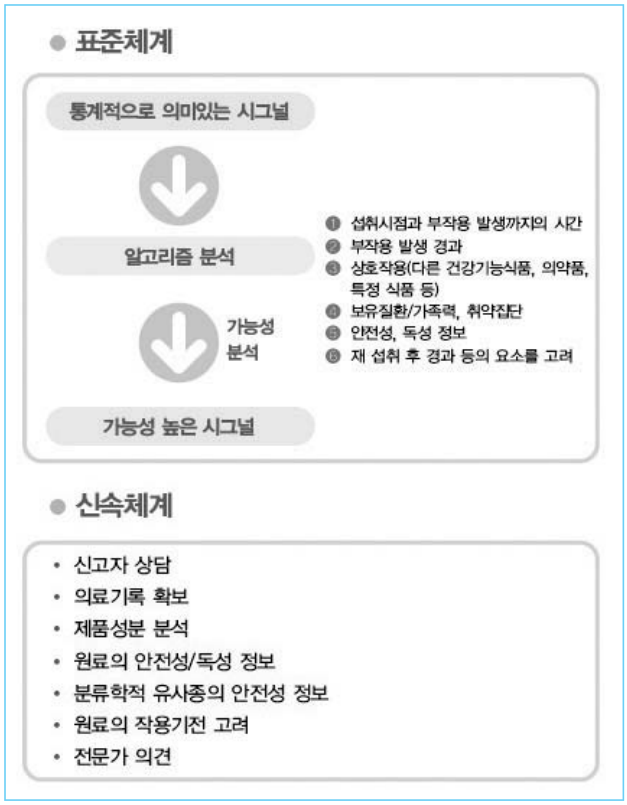


그림 5. 시그널 평가절차

(라) 4단계 : 시그널 평가

- Regular Track : 시그널 탐색을 통하여 얻어진 '의미있는 시그널' 에 대하여 알고리즘 분석을 통하여 부작용 발생과의 가능성을 분석한다. 알고리즘 분석에서 가능성이 높은 사례에 대해서는 전문가 위원회에서 인과성을 평가하도록 한다.
- Fast Track : 심각한 추정사례 각각에 대하여 개별 원인추적을 실시한다.

이러한 시그널 평가과정을 모식화 하면 〈그림 5〉와 같다.

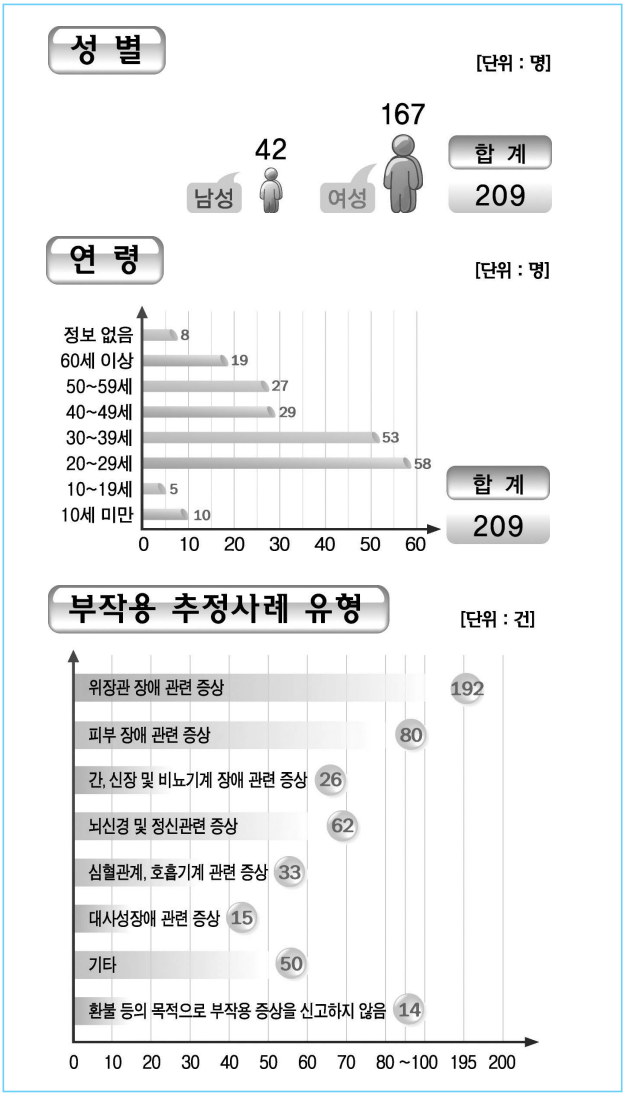
4) 부작용 원인분석 결과

건강기능식품 부작용 추정사례 분석 결과는 건강기능식품 정보 홈페이지 '부작용 시그널 분석결과' 웹페이지와 『식약청과 함께하는 건강기능식품 안전 정보지 3호』를 통하여 소비자 및 영업자에게 제공되었다.

2006년도부터 2008년 10월 까지 수집된 건강기능식품 부작용 추정사례에 대한 통계학적 접근 또는 의료기록에 대한 임상적 평가 등을 통하여 분석한 결과는 〈그림 6〉과 같다.

㉮ 통계분석필요사례의 분석결과 : 202건에 대한 통계분석 결과, 모두 통계적으로 의미 있는 정보는 없는 것으로 나타났다.

㉯ 신속대응필요사례의 분석결과 : 신속대응이 필요한 사례7건에 대해서는 사례별로 의료기록에 대한 임상적 평가를 실시하고, 의사 등 전문가들의 평가를 실시한 결과 기존 보유질환의 악화, 병용 약물의 영향 또는 신고자의 자진 신고취하 등으로 밝혀졌다.



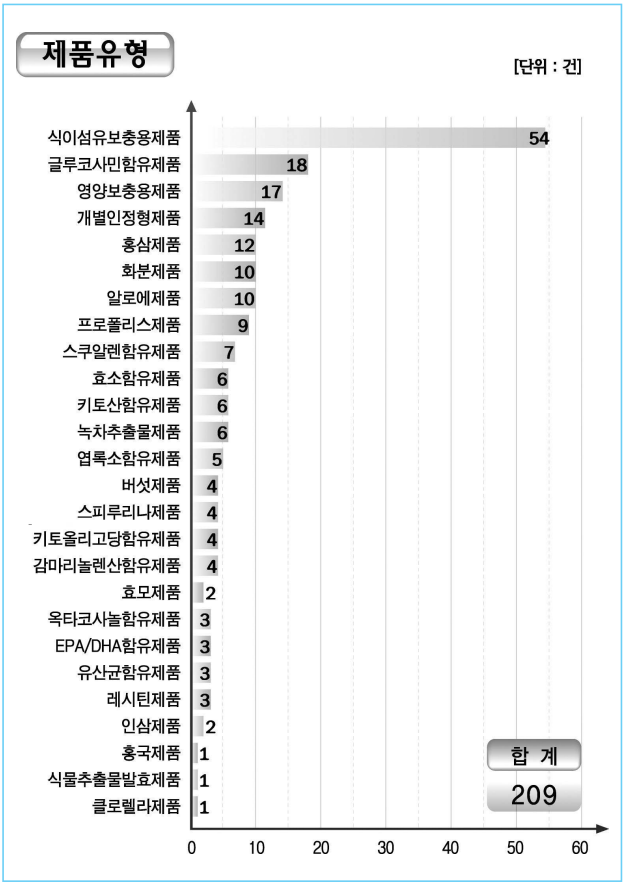


그림 6 부작용 추정사례 분석결과('06~'08.10)

한편, 2008 한국식품위생안전성학회 "건강기능식품 개발 현황 및 안전관리 대책('08.11. 6)" 및 2008 한국독성학회 추계학술대회 "Food Toxicology & Risk Management('08.10.30)"에서 부작용 시그널 분석 모델 및 결과에 대하여 발표하여 건강기능식품 사후 안전관리에 대한 학계, 산업계의 공감대를 형성하였다.