

발 간 등 록 번 호

안내서-0771-02

국민 안전이 기준입니다

건강기능식품 기능성 평가 가이드 (민원인 안내서)

-배뇨건강 관련-

2022. 7.



식품의약품안전처

식품의약품안전평가원

지침서 · 안내서 제 · 개정 점검표

명칭	건강기능식품 기능성 평가 가이드 (배노건강 관련)	
아래에 해당하는 사항에 체크하여 주시기 바랍니다.		
등록대상 여부	☐ 이미 등록된 지침서 · 안내서 중 동일 · 유사한 내용의 지침서 · 안내서가 있습니까?	☐ 예 ☒ 아니오
	☒ 상기 질문에 '예'라고 답하신 경우 기존의 지침서 · 안내서의 개정을 우선적으로 고려하시기 바랍니다. 그럼에도 불구하고 동 지침서 · 안내서의 제정이 필요한 경우 그 사유를 아래에 기재해 주시기 바랍니다. (사유 :)	
	☐ 법령(법 · 시행령 · 시행규칙) 또는 행정규칙(고시 · 훈령 · 예규)의 내용을 단순 편집 또는 나열한 것입니까?	☐ 예 ☒ 아니오
	☐ 단순한 사실을 대외적으로 알리는 공고의 내용입니까?	☐ 예 ☒ 아니오
	☐ 1년 이내 한시적 적용 또는 일회성 지시 · 명령에 해당하는 내용입니까?	☐ 예 ☒ 아니오
	☐ 외국 규정을 번역하거나 설명하는 내용입니까?	☐ 예 ☒ 아니오
	☐ 신규 직원 교육을 위해 법령 또는 행정규칙을 알기 쉽게 정리한 자료입니까?	☐ 예 ☒ 아니오
	☒ 상기 사항 중 어느 하나라도 '예'에 해당되는 경우에 지침서 · 안내서 등록 대상이 아닙니다. 지침서 · 안내서 제 · 개정 절차를 적용하실 필요는 없습니다.	
지침서 · 안내서 구분	☐ 내부적으로 행정사무의 통일을 기하기 위하여 반복적으로 행정사무의 세부기준이나 절차를 제시하는 것입니까? (공무원용)	☐ 예(☒ 지침서) ☒ 아니오
	☐ 대내외적으로 법령 또는 고시 · 훈령 · 예규 등을 알기 쉽게 풀어서 설명하거나 특정한 사안에 대하여 식품의약품안전처의 입장을 기술하는 것입니까? (민원인용)	☒ 예(☒ 지침서) ☐ 아니오
기타 확인 사항	☐ 상위 법령을 일탈하여 새로운 규제를 신설 · 강화하거나 민원인을 구속하는 내용이 있습니까?	☐ 예 ☒ 아니오
	☒ 상기 질문에 '예'라고 답하신 경우 상위법령 일탈 내용을 삭제하시고 지침서 · 안내서 제 · 개정 절차를 진행하시기 바랍니다.	
상기 사항에 대하여 확인하였음.		
2022년 7 월 일		
담당자 확 인(부서장) 이 해 영		

이 안내서는 건강기능식품 기능성 원료 평가에 대하여 이해를 돕고자, 현재의 과학기술 수준에서 일반적인 사항과 시험방법 등이 제시된 참고자료이며, 질병에 관련된 내용이 포함되는 경우 기능성에 대한 전반적인 이해를 돕기 위한 것이지, 질병의 치료 및 예방을 목적으로 기능성을 설명하는 것은 아닙니다.

본 안내서는 대외적으로 법적 효력을 가지는 것이 아니므로 본문의 기술방식 (‘~하여야 한다’ 등)에도 불구하고 민원인 여러분께서 반드시 준수하셔야 하는 사항이 아님을 알려드립니다. 또한, 본 안내서는 2022년 현재의 과학적·기술적 사실 및 유효한 법규를 토대로 작성되었으므로 이후 최신 개정 법규 내용 및 구체적인 사실관계 등에 따라 달리 적용될 수 있음을 알려드립니다.

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

※ 본 안내서에 대한 의견이나 문의사항이 있을 경우 식품의약품안전평가원 식품위해 평가부 영양기능연구과으로 문의하시기 바랍니다.

전화번호: 043-719-4402, 4409, 4416, 4417, 4419, 4422, 4428, 4429

팩스번호: 043-719-4420

제·개정 이력

연번	제·개정번호	승인일자	주요내용
1	안내서-0771-01	2017.7	제정
2	안내서-0771-02	2022.7.	개정 (시험 설계 시 고려사항 등 업데이트)

※ 건강기능식품의 기능성 개요	1
------------------------	---

※ 약어	3
------------	---

I 서론	4
-------------------	---

II 일반적 사항	4
------------------------	---

1. 하부요로 증상	4
2. 과민성 방광	6
3. 과민성 방광 증상의 원인	6

III 기능성 시험 방법	9
----------------------------	---

1. 바이오마커의 선정	9
2. 주요 바이오마커의 측정 방법	13
3. 시험 설계 시 고려사항	23

IV 참고문헌	29
----------------------	----

건강기능식품의 기능성 개요

□ 기능성 정의

건강기능식품법률 제3조(정의) : 기능성이란 인체의 구조와 기능에 대하여 영양소를 조절하거나 생리학적 작용 등과 같은 보건용도에 유용한 효과를 얻는 것을 말한다.

□ 기능성 구분

건강기능식품의 기능성은 3가지로 구분할 수 있다.

○ 건강기능식품의 기능성 구분

기능성 구분	기능성 내용	기능성을 가진 원료 또는 성분
영양소 기능	인체의 정상적인 기능이나 생물학적 활동에 대한 영양소의 생리학적 작용	영양소
생리활성 기능	인체의 정상기능이나 생물학적 활동에 특별한 효과가 있어 건강상의 기여나 기능 향상 또는 건강유지·개선을 나타내는 기능	기능성 원료
질병발생 위험감소 기능	질병의 발생 또는 건강상태의 위험감소와 관련한 기능	

□ 건강기능식품 기능성 원료의 기능성 내용과 인정기준

건강기능식품 기능성 원료의 기능성 내용과 인정기준은 다음과 같다.

○ 건강기능식품 기능성 원료의 기능성 내용과 인정기준

구분	기능성 내용	인정기준
질병발생 위험 감소 기능 ¹⁾	○○발생위험 감소에 도움을 줌	기반연구 자료를 통해 생리학적인 효과 또는 기전이 명확하게 입증되어야 하고 일관성 있는 바이오마커의 개선효과가 다수의 인체적용시험(RCT)에서 확보 되어야 함 ※ 질병 관련 바이오마커의 확인
생리활성 기능 ²⁾	○○에 도움을 줄 수 있음	기반연구 자료를 통해 가능성 있는 생리학적인 효과 또는 기전을 추측할 수 있어야 하고 일관성 있는 바이오마커의 개선효과가 최소 1건 이상의 인체적용시험(RCT)에서 확보되어야 함(추측 제안기전과 관련한 바이오마커가 기반연구시험과 인체적용시험에서 일관성 있게 확인 되어야 함) ※ 생리활성 관련 바이오마커의 확인

- 1) 제출된 기능성 자료가 질병의 발생 위험 감소를 나타내며, 확보된 과학적 근거 자료의 수준이 상당한 과학적 합의(Significant Scientific Agreement)에 이를 수 있을 정도로 높을 경우 인정. 상당한 과학적 합의(Significant Scientific Agreement)란 성분 또는 원료와 건강효과 간의 상관성이 새로운 과학에 의해 뒤집어지지 않을 정도의 수준으로 관련 분야의 전문가들에 의한 만장일치에 가까운 합의 수준을 말함
- 2) 제출된 기능성 자료가 인체의 정상기능이나 생물학적 활동에 특별한 효과가 있어 건강상의 기여나 기능향상 또는 건강유지개선을 나타내는 경우 인정

약 어

DAG	Diacylglycerol
ECL	Enhanced chemiluminescence
HRQL	Health related quality of life
IP ₃	Inositol 1,4,5-trisphosphate
IUSS	Indevus Urgency Severity Scale
KHQ	King's Health Questionnaire
MID	Minimal important difference
OAB-q	Overactive Bladder Questionnaire
OAB-q SF	Overactive Bladder Questionnaire Short Form
OABSS	Overactive Bladder Symptom Score
OCT compound	Optimal cutting temperature compound
POSQ	Primary OAB Symptom Questionnaire
RT-PCR	Reverse transcription-polymerase chain reaction
PBS	Phosphate-buffered saline
PRO	Patient-reported outcomes
PSS	Physiological salt solution
UPS	Urgency perception scale
Urge-IIQ	Urge Incontinence Impact Questionnaire
USS	Urinary Sensation Scale
HT	Hydroxytryptamine
PLC	Phospholipase C

I 서론

이 가이드는 건강기능식품 기능성원료를 개발하는 연구자 및 영업자에게 식품의약품 안전처의 기능성(배뇨기능 개선에 도움) 평가 원칙 및 기준 등을 알림으로써 산업체의 기능성원료 연구개발에 적정을 기하고 효율성을 높이하고자 작성되었다.

II 일반적 사항

1. 하부요로 증상

요로란 소변이 지나가는 길을 뜻하는 말로 크게 상부요로와 하부요로로 나뉘게 된다. 상부요로는 신장의 신우로부터 요관방광 이행부까지를 말하고 하부요로는 방광으로부터 요도입구까지를 뜻한다(그림 1).

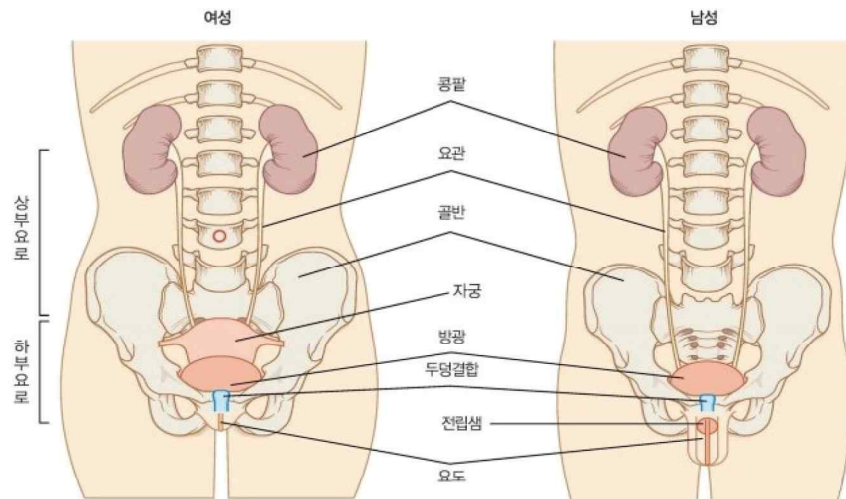


그림 1. 요로

[출처: 해부·병태 생리로 이해하는 SIM 통합내과학 : 감염 2]

하부요로증상이란 하부요로(방광, 전립선, 요도)에 관련되어 나타나는 여러 가지 의학적인 증상들을 묶은 것으로 크게 배뇨와 관련된 증상과 저장과 관련된 증상으로 나누어진다. 배뇨와 관련된 증상으로는 폐색과 관련된 증상으로 소변을 시원하게 보지 못하고 힘을 줘서 보거나 시간이 지난 다음 소변이 나오는 경우로, 요주저, 단축뇨, 요점적, 복압배뇨, 요폐 등의 증상이 있다. 그리고 저장과 관련된 증상은 소변을 방광에 충분히 채우지 못하고 자주 보거나 급하게 보는 경우로, 자극과 관련된 증상이 대표적이다. 이 중 폐색과 관련된 증상은 주로 전립선 건강과 연관된 증상이 많아 본 가이드의 배뇨기능 개선은 저장과 관련된 과민성 방광을 주로 고려하고 있다(그림 2).



그림 2. 하부요로증상

[출처: 질병관리본부 국가건강정보포털]

2. 과민성 방광

과민성 방광은 요로감염이 없고, 대사장애나 지저질환 등 다른 명백한 병변이 없는 상태에서 소변이 방광에 차는 동안 비정상적으로 수축하여 소변을 참기 힘든 증상을 말한다. 과민성 방광은 절박성 요실금의 유무와는 상관없이 절박뇨가 있으면서 빈뇨, 야간뇨를 동반한 요절박(urgency) 증상을 가지고 있다. 일반적으로 하루에 8회 이상 배뇨를 하면 빈뇨라고 하며, 수면 중에 요의를 느껴 배뇨를 하면 야간뇨라고 한다. 요절박은 갑자기 참기 힘든 요의를 느끼는 것이며, 이때 참지 못하고 소변이 나오는 것을 절박성 요실금이라 한다. 절박성 요실금은 일부 과민성 방광 환자에서 동반되기도 하는데 절박성 요실금 환자의 일부는 복합성 요실금(stress incontinence)이 동반된 복합성요실금(mixed urinary incontinence)을 가지기도 한다.

3. 과민성 방광 증상의 원인

방광은 평활근으로 구성되어 있고 배뇨기능은 신경계에 의해 조절되기 때문에 과민성 방광은 평활근과 신경계의 이상으로 발생할 수 있다(그림 3).

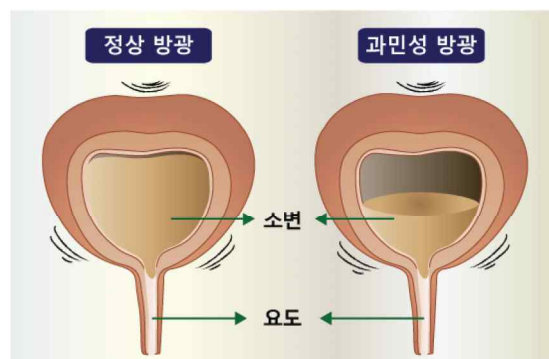


그림 3. 과민성 방광

지금까지 연구된 결과들을 종합하면, 배뇨근 과활동성을 일으키는 원인으로 생각되는 기전은 몇 가지로 요약할 수 있다(그림 4).

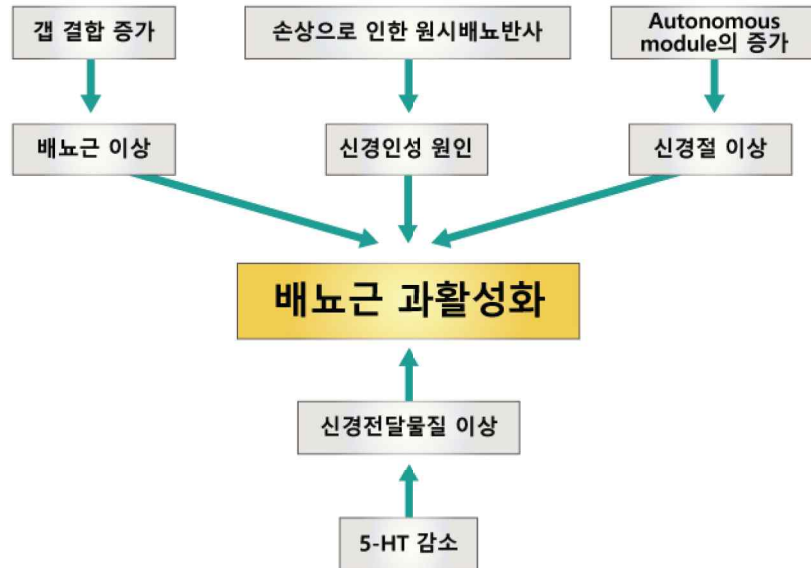


그림 4. 배뇨근 과활성화의 이론적 병인

첫 번째는 배뇨근 이상에 의한 것으로, 원인에 관계없이 배뇨근이 부분적으로 탈신경되면 배뇨근에 변화가 오고 세포간 흥분도나 전기결합이 증가하여 배뇨근의 한 부분에서 수축 (micromotion)이 일어나고 이 수축은 방광벽을 따라 전달되어 결국 방광 전체의 근수축을 야기하게 된다는 이론이다. 이러한 현상은 배뇨근 세포간의 protrusion junction과 ultra-close abutments의 변화와 관련 있으며 수축을 전달하는 gap junction의 증가와도 관련이 있다. 방광출구폐색이나 노화에 의한 배뇨근 변화에서도 이 같은 현상을 관찰 할 수 있다.

두 번째, 신경인성 원인으로 대뇌나 척수의 억제신경경로에 손상을 입었거나, 방광의 구심신경말단이 감작되면 원시배뇨반사가 재출현하여 배뇨근 과활동성이 일어난다는 것이다. 신경인성 원인으로 억제성 신경전달에 이상이 발생하는 연수상부대뇌의 병변이나, 원시척수-방광반사를 일으키는 축삭손상, C fiber에 의한 천수신경의 새로운 반사경로형성, 방광의 구심신경말단의 감작 등이 원인이 된다. 따라서 다발성경화증이나 뇌혈관질환, 파킨슨질환 등이 신경인성 원인이 될 수 있다.

세 번째, 하나의 신경절이 담당하는 영역의 배뇨근을 ‘autonomous module’로 정의하여 설명한다. 이러한 module들은 배뇨근 내 신경절과 간질세포들로 구성된 ‘peripheral myovesical plexus’에 의해 조절된다. 그러나 병적인 상태에서는 충전기동안 과도한 흥분신호로 인해 module들의 자율성이 병적으로 증가하고 이로 인해 배뇨근 과활동성이

나타난다. 배노근 이상에 의한 기전과 비슷하게 이해될 수 있으나, 그 기전이 보다 광범위하다. 여기에서는 증가된 충전감각이나 배노근 과활동성과 관련된 모든 구조적, 기능적 변화들이 말초에서 통합된다고 설명하고 있다. 따라서 module들 간의 신호전달을 비정상적으로 증가시키는 것은 배노근 과활동성의 원인이 될 수 있다고 말한다.

네 번째, 신경전달물질의 이상으로, 하부요로증상과 우울증의 관련성에서 시작한다. 이미 많은 연구에서 요실금환자들의 우울증 발생률이 대조군에 비해 높은 것이 밝혀졌다. 몇 연구에서 주목할 만한 사실은 복합성 요실금환자의 우울증 발생률은 약 13%로 대조군과 유사했던 반면, 절박성 및 복합성 요실금환자의 우울증 발생은 약 42%로 대조군에 비해 높게 나타났다. 이 밖의 다른 연구들도 요실금 환자의 우울증이 단순히 요의 유출에 의한 것이 아니라 요절박 증상과 더욱 관련되어 있음을 시사하였다. 비록 이들 간의 인과관계에 대해서는 밝혀지지 않았지만 공통된 신경 화학적 기전을 가지고 있을 것으로 생각할 수 있다. 우울증이 serotonin(5-HT)과 관련이 있다는 것은 이미 알려져 있으며 배노에도 영향을 미치는 것으로 알려져 있다. 여러 동물시험에서 중추신경계에 5-HT와 H norepinephrine 같은 단가아민이 줄어들면 하부요로증상이 야기된다는 결과들을 보고하였다. 이 이론은 항우울제를 이용한 하부요로증상 관리의 근거가 된다.

III 기능성 시험 방법

1. 바이오마커의 선정

배뇨건강 개선 기능성을 확인하기 위한 측정 가능한 시험 연구유형별 바이오마커 (biomarker)는 다음 표 1과 같다.

가. 연구유형별 바이오마커

표 1. 배뇨기능 개선 기능성 확인을 위한 바이오마커

구 분	바이오마커	측정 가능한 연구유형		
		in vitro	in vivo	Human
임상적 증상	배뇨일지			○
	OAB-q, OAB-q SF, OAB-V8			○
	OABSS			○
요역동학 검사	방광내압 측정		○	○
	요도내압 측정			○
	잔뇨량 검사			○
	요속검사			○
무스카린성 수용체	M2, M3	○	○	
갭 결합	connexin-26, 43		○	
신경펩타이드 (Neuropeptide)	tachykinin (neurokinin A, neurokinin B, substance P)		○	

나. 바이오마커 설명

(1) 임상적 증상

(가) 배뇨일지

배뇨 상태와 정도를 객관적으로 파악하기 위하여 대상자 스스로 배뇨일지를 기록하게 한다. 이를 통해 대상자는 다양한 일상생활 중에 일어나는 배뇨 형태를 평가할 수 있고 효과를 판정하는 데에도 도움을 준다.

(나) Overactive Bladder Questionnaire(OAB-q), OAB-q shortened form(SF), OAB-V8

지난 10년간 대상자가 보고하는 성과 ‘patient-reported outcomes(PRO)’에 대한 중요성이 강조되면서 다양한 설문지들이 개발되었다. 설문지들을 적절히 이용하는 것은 대상자의 증상 파악과 효과를 판정하는데 중요한 정보를 제공한다. 하부요로증상 대상자를 위한 설문은 크게 불편지수(bother score), 요절박, 삶의 질에 대한 것으로 나눌 수 있다. 불편지수에 대한 설문에는 Overactive Bladder Questionnaire(OAB-q)의 첫 8문항으로 구성된 ‘OAB-q Symptom Bother Scale’과 OAB Bother Rating Scale이라고도 불리는 ‘Primary OAB Symptom Questionnaire(POSQ)’가 있다. 새로운 정의에 따라 요절박이 하부요로증상의 주 증상으로 여겨지면서 이것을 측정하는 것이 증상과 효과 평가에 중요하다. 요절박은 빈뇨나 요실금과 달리 단순한 이차원적 평가로는 부족하다. 따라서 요절박의 유무나 횟수 뿐 아니라 증상의 중증도가 함께 고려되어야 한다. 그러기 위해서 먼저 대상자 스스로 정상적인 배뇨욕구 ‘urge’와 비정상적인 요절박 ‘urgency’를 구분할 수 있어야 하며 요절박 정도를 대상자가 이해하고 기술할 수 있어야 한다. 요절박 정도를 측정하는 설문에는 ‘urgency perception scale(UPS)’, ‘Indevus Urgency Severity Scale(IUSS)’, ‘Urinary Sensation Scale(USS)’ 등이 있다. OAB-q는 하부요로증상 대상자의 삶의 질을 측정하기 위해 고안된 설문으로 앞서 설명한 8개의 불편지수와 25개의 삶의 질에 대한 평가항목으로 구성된다. OAB-q shortened form(SF)은 문항을 19개로 줄여 편리하게 사용할 수 있는 장점이 있다. OAB-V8은 OAB-q의 증상에 대한 8문항만으로 구성되어 있는 설문지이다. 최근 한 연구에 의하면 OAB-q의 최소유효차이(minimal important difference, MID)는 10점인 것으로 나타났다.

(다) 과민성방광증상 점수(Overactive Bladder Symptom Score, OABSS)

OABSS는 일본에서 개발된 비교적 간단한 설문지로 빈뇨, 야간뇨, 요절박, 요실금에 대한 4문항의 질문으로 구성되어 있다.

(2) 요역동학 검사

요역동학 검사는 환자의 증상을 재현하여 증상에 대한 병태생리학적 설명을 가능하게 한다. 요역동학 검사를 통하여 요의 저장 및 배출과정에서의 하부요로의 변화를 객관적으로 측정할 수 있다.

요동학적 검사에는 방광내압 검사, 요도내압 검사, 요속 검사, 잔뇨량 검사가 있다. 방광내압검사를 통하여 방광의 크기, 방광이 늘어나는 탄성 정도, 소변 볼 때의 방광의 수축능력 등을 측정한다. 요도 내압검사는 요도가 조여지는 압력을 측정하여 요도가 비정상적으로 심하게 닫혔는지, 느슨하게 닫혔는지를 판별한다. 요속검사와 잔뇨량 검사는 배뇨곤란이 있는 경우 방광의 수축장애와 방광 출구의 폐쇄 여연부를 알 수 있다.

(3) 무스카린 수용체

방광의 평활근(smooth muscle)은 배뇨근으로 β -아드레날린성 수용체(adrenergic receptor)와 콜린성 수용체(cholinergic receptors)를 가지고 있다. 생리적인 방광 수축의 신경 호르몬적인 자극 중 가장 중요한 기전은 아세틸콜린에 의한 방광 내의 신경절 후의 부교감 무스카린 콜린성 수용체 자극이다. 무스카린 수용체의 활성화는 칼슘의 유입을 유도하여 방광 평활근의 수축을 유발한다(그림 5). 그러므로 항 무스카린 약물은 아세틸콜린이 무스카린 수용체에 작용하는 것을 경쟁적으로 억제하기 때문에 부교감 신경 전달이 없는 소변 저장기에 불수의적 배뇨근 수축을 억제한다. 방광 내 무스카린성 수용체(muscarinic receptor)는 M1에서 M5 까지 관찰되며, 이 수용체들은 배뇨근 뿐만 아니라 방광상피세포, 방광점막하 신경, 간질세포 등에도 존재한다. 방광수축에 가장 주도적인 역할을 하는 수용체는 M3로 알려져 있으며, M2는 M3 보다 3배 이상 많으나 방광수축에 직접 관여하기보다는 β -아드레날린성 수용체를 통하여 방광이완을 억제하는 역할을 한다.

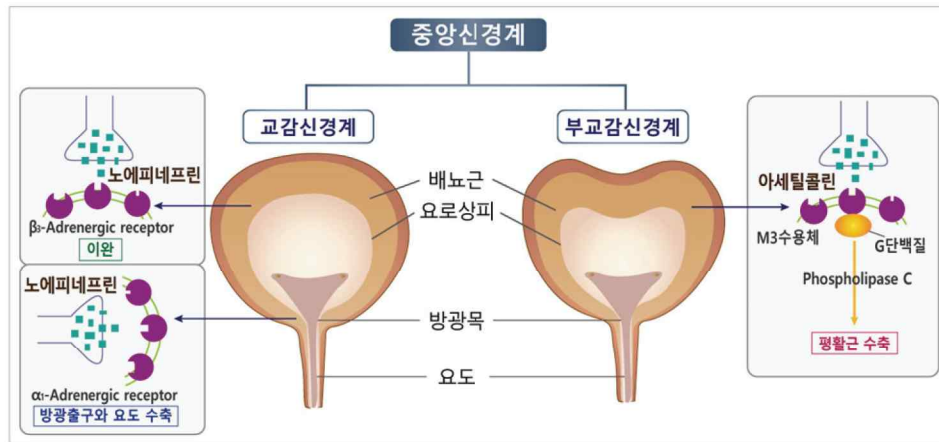


그림 5. 방광의 수축과 이완 조절

[출처: Int J Pharm Pharm Sci 10(7):1-3, 2018]

(4) 갭 결합(gap junction)

방광의 과활동성의 원인은 여러 가지이다. 최근에 평활근 세포뿐 아니라 예를 들면 근육과 신경간의 간질 세포 같은 다른 세포도 방광 과활동성의 기전에 연관된 것으로 생각되고 있다. 이 세포들은 갭 결합과 연관되어 고유한 활동을 돕는 것으로 보인다.

갭 결합 단백질인 connexin은 평활근 뿐 아니라 방광근의 간질 세포에서도 관찰된다. Connexin에 의한 세포간 소통이 방광의 생리학적 과정에 중요한 역할을 한다는 여러 보고가 나오고 있고 이러한 소통의 변화가 방광의 과활동성을 만드는 것으로 생각되고 있다.

(5) 신경펩타이드(Neuropeptide)

Neuropeptide는 신경계에서 발견되는 모든 펩타이드를 총칭하는 것으로 분비되는 부위에 따라 분류되기도 하거나 기능에 따라 분류한다. Neuropeptide 중 타키키닌(tachykinin)은 가장 큰 계열에 속하며 과활동성 방광과 관련이 있다. C fiber는 소변 반사에 관여하는데 활성화된 C fiber는 빈뇨와 요실금을 유발할 수 있다. 쥐 실험에서 acetic acid는 C fiber를 활성화시켜 과활동성 방광을 유발한다. Tachykinins 계열의 neuropeptide인 neurokinin A, neurokinin B, substance P는 C fiber의 활성화 같은 물리적, 화학적 자극에 의해 분비된다.

2. 주요 바이오마커의 측정 방법

가. 임상적 증상

(1) 배뇨일지

하부요로증상의 상태와 정도를 파악하기 위하여 대상자 스스로 배뇨일지를 기록하게 한다. 대상자의 일상생활 중에 일어나는 배뇨 형태와 요실금을 판정하는 데에도 도움을 준다. 배뇨일지는 대개 3일 동안 연속으로 작성한다(그림 6).

날짜	년 월 일									
기상시간	시 분									
취침시간	시 분									
시간	배뇨 횟수	배뇨량 (ml)	결박뇨 정도					요실금		
오전 6시			1,	2,	3,	4,	5			
7시			1,	2,	3,	4,	5			
8시			1,	2,	3,	4,	5			
9시			1,	2,	3,	4,	5			
10시			1,	2,	3,	4,	5			
11시			1,	2,	3,	4,	5			
정오 12시			1,	2,	3,	4,	5			
오후 1시			1,	2,	3,	4,	5			
2시			1,	2,	3,	4,	5			
3시			1,	2,	3,	4,	5			
4시			1,	2,	3,	4,	5			
5시			1,	2,	3,	4,	5			
6시			1,	2,	3,	4,	5			
7시			1,	2,	3,	4,	5			
8시			1,	2,	3,	4,	5			
9시			1,	2,	3,	4,	5			
10시			1,	2,	3,	4,	5			
11시			1,	2,	3,	4,	5			
자정 12시			1,	2,	3,	4,	5			
새벽 1시			1,	2,	3,	4,	5			
2시			1,	2,	3,	4,	5			
3시			1,	2,	3,	4,	5			
4시			1,	2,	3,	4,	5			
5시			1,	2,	3,	4,	5			

- 1 → 요결박 증상 없음 일반적 배뇨 감각, 하변 활동을 계속 하다가 편한 시간에 소변을 봄.
 2 → 경증 요결박 요결박을 느끼지만 쉽게 참을 수 있음, 하변 활동이나 업무를 빨리 마친 후 화장실에 감.
 3 → 중등도 요결박 요결박이 있어 하변 활동이나 업무를 중단하고 바로 화장실에 가야 함.
 4 → 심한 요결박 강한 요결박이 있어 거의 소변을 참을 수 없음, 하변 활동이나 업무를 즉시 중단하고 속옷을 격시기 않기 위해서 화장실로 뛰어 가야 함.
 5 → 결박성요실금 아주 강한 요결박, 소변을 참을 수 없어 화장실에 도착하기도 전에 속옷을 격심.

그림 6. 배뇨일지

[출처: 대한배뇨장애요실금 학회. 과민성방광진료지침서 (3판), 2016]

(2) OAB-q, OAB-q SF, OAB-V8

OAB-q의 첫 8문항은 ‘증상’에 대한 것이고, 25개 항목은 ‘삶의 질(health related quality of life(HRQL))’에 대한 평가항목으로 구성되어 있다(그림 7). 각 항목은 1~6점을 부여하고 ‘증상’과 ‘삶의 질’의 점수를 각각 합하여 계산한다. ‘삶의 질’은 요로 증상이 삶의 질에 얼마나 기여하는지의 정도를 보는 질문으로 coping, concern, sleep, social interaction, HRQL 총점으로 각각의 점수를 합산하고, 0-100점의 범위로 변환한다. ‘증상’ 점수가 높을수록 증상이 심각하다고 판단하고, ‘삶의 질’ 항목의 점수가 높을수록 삶의 질이 높다고 판단하여 두 영역은 역관계를 가진다. OAB-q shortened form(SF)은 OAB-q의 항목을 19개로 줄여 편리하게 사용할 수 있는 장점이 있다(그림 8). OAB-q SF의 6문항은 ‘증상’에 대한 것이고, 13개 항목은 ‘삶의 질’에 대한 평가항목으로 구성되어 있다. ‘증상’ 점수가 높을수록 증상이 심각하다고 판단하고, ‘삶의 질’ 항목의 점수가 높을수록 삶의 질이 높다고 판단하여 두 영역은 역관계를 가진다.

OAB-V8은 OAB-q의 증상에 대한 8문항만으로 구성되어 있고 한글판은 그림 9와 같다. OAB-V8은 1 (전혀 지장 받지 않음)부터 6 (아주 많이 지장 받음)까지 6점의 증상 단계로 구분하여 1번부터 8번까지의 문항의 점수를 합산 (남자는 2점 가산)하여 8점 이상인 경우 과민성방광증후군으로 진단한다.

(3) Overactive Bladder Symptom Score(OABSS)

OABSS는 빈뇨, 야간뇨, 요절박, 요실금에 대한 질문으로, 요절박 점수(3번 문항)이 2점 이상이면서 총 점수가 3점 이상이면 진단이 가능하며, 그 정도에 따라서 5점 미만인 경우 경증, 6~11점인 경우 중증, 12점 이상인 경우 가장 심각한 상태로 정의하고 있다(그림 10).

This questionnaire asks about how much you have been bothered by selected bladder symptoms during the past 4 weeks. Please circle the number that best describes the extent to which you were bothered by each symptom during the past 4 weeks. There are no right or wrong answers. Please be sure to answer every question.

During the past 4 weeks, how bothered were you by...	Not at all	A little bit	Some what	Quite a bit	A great deal	A very great deal
1. Frequent urination during the daytime hours	1	2	3	4	5	6
2. An uncomfortable urge to urinate	1	2	3	4	5	6
3. A sudden urge to urinate with little or no warning	1	2	3	4	5	6
4. Accidental loss of small amounts of urine	1	2	3	4	5	6
5. Nighttime urination	1	2	3	4	5	6
6. Waking up at night because you had to urinate	1	2	3	4	5	6
7. An uncontrollable urge to urinate	1	2	3	4	5	6
8. Urine loss associated with a strong desire to urinate	1	2	3	4	5	6

The above questions asked about your feelings about individual bladder symptoms. For the following questions, please think about your overall bladder symptoms in the past 4 weeks and how these symptoms have affected your life. Please answer each question about how often you have felt this way to the best of your ability. Please circle the number that best answers each question.

During the past 4 weeks, how often have your bladder symptoms...	None of the time	A little of the time	Some of the time	A good bit of the time	Most of the time	All of the time
9. Made you carefully plan your commute?	1	2	3	4	5	6
10. Caused you to feel drowsy or sleepy during the day?	1	2	3	4	5	6
11. Caused you to plan 'escape routes' to restrooms in public places?	1	2	3	4	5	6
12. Caused you distress?	1	2	3	4	5	6
13. Frustrated you?	1	2	3	4	5	6
14. Made you feel like there is something wrong with you?	1	2	3	4	5	6
15. Interfered with your ability to get a good night's rest?	1	2	3	4	5	6
16. Caused you to decrease your physical activities (exercising, sports, etc.)?	1	2	3	4	5	6
17. Prevented you from feeling rested upon waking in the morning?	1	2	3	4	5	6
18. Frustrated your family and friends?	1	2	3	4	5	6
19. Caused you anxiety or worry?	1	2	3	4	5	6
20. Caused you to stay home more often than you would prefer?	1	2	3	4	5	6
21. Caused you to adjust your travel plans so that you are always near a restroom?	1	2	3	4	5	6
22. Made you avoid activities away from restrooms (i.e., walks, running, hiking)?	1	2	3	4	5	6
23. Made you frustrated or annoyed about the amount of time you spend in the restroom?	1	2	3	4	5	6
24. Awakened you during sleep?	1	2	3	4	5	6
25. Made you worry about odor or hygiene?	1	2	3	4	5	6
26. Made you uncomfortable while traveling with others because of needing to stop for a restroom?	1	2	3	4	5	6
27. Affected your relationships with family and friends?	1	2	3	4	5	6
28. Caused you to decrease participating in social gatherings, such as parties or visits with family or friends?	1	2	3	4	5	6
29. Caused you embarrassment?	1	2	3	4	5	6
30. Interfered with getting the amount of sleep you needed?	1	2	3	4	5	6
31. Caused you to have problems with your partner or spouse?	1	2	3	4	5	6
32. Caused you to plan activities more carefully?	1	2	3	4	5	6
33. Caused you to locate the closest restroom as soon as you arrive at a place you have never been?	1	2	3	4	5	6

그림 7. OAB-q

[출처: Qual Life Res 11(6):563-574, 2002]

OAB-q short form symptom bother

This questionnaire asks about how much you have been bothered by selected bladder symptoms during the past 4 weeks. Please place a ✓ or ✖ in the box that best describes the extent to which you were bothered by each symptom during the past 4 weeks. There are no right or wrong answers. Please be sure to answer every question.

During the past 4 weeks, how bothered were you by...	Not at all	A little bit	Some-what	Quite a bit	A great deal	A very great deal
1. An uncomfortable urge to urinate?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
2. A sudden urge to urinate with little or no warning?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
3. Accidental loss of small amounts of urine?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
4. Nighttime urination?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
5. Waking up at night because you had to urinate?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
6. Urine loss associated with a strong desire to urinate?	☐	☐	☐	☐	☐	☐

During the past 4 weeks, how often have your bladder symptoms...	None of the time	A little of the time	Some of the time	A good bit of the time	Most of the time	All of the time
1. Caused you to plan "escape routes" to restrooms in public places?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
2. Made you feel like there is something wrong with you?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
3. Interfered with your ability to get a good night's rest?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
4. Made you frustrated or annoyed about the amount of time you spend in the restroom?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
5. Made you avoid activities away from restrooms (i.e., walks, running, hiking)?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
6. Awakened you during sleep?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
7. Caused you to decrease your physical activities (exercising, sports, etc.)?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
8. Caused you to have problems with your partner or spouse?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
9. Made you uncomfortable while traveling with others because of needing to stop for a restroom?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
10. Affected your relationships with family and friends?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
11. Interfered with getting the amount of sleep you needed?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
12. Caused you embarrassment?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
13. Caused you to locate the closest restroom as soon as you arrive at a place you have never been?	☐	☐	☐	☐	☐	☐

그림 8. OAB-q SF

[출처: Qual Life Res 11(6):563-574, 2002]

과민성방광에 대한 설문지

이 설문은 주어진 방광에 관련된 증상들로 인해 지난 4주 동안 당신이 얼마나 지장을 받았는지에 대해 묻는 것입니다. 각각의 증상으로 인해 지난 4주 동안 당신이 지장 받았던 정도를 가장 잘 기술하는 번호에 ✓표를 해주십시오. 정해진 정답은 없습니다. 모든 질문에 반드시 답해 주십시오.

지난 4주간 다음 각각의 증상으로 인해 당신이 얼마나 지장을 받았는지 답해 주십시오.	전혀 지장 받지 않았다	약간 지장 받았다	어느 정도 지장 받았다	꽤 지장 받았다	많이 지장 받았다	아주 많이 지장 받았다
1. 낮에 자주 소변을 보는 것	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5	☐ 6
2. 소변을 보고 싶은 불편한 충동	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5	☐ 6
3. 아무 예고 없이 갑작스럽게 소변을 보고 싶은 충동	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5	☐ 6
4. 본의 아니게 약간의 소변을 지리는 것	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5	☐ 6
5. 밤에 소변을 보는 것	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5	☐ 6
6. 밤에 소변을 보기 위해 자다가 깨어나는 것	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5	☐ 6
7. 억제할 수 없이 소변을 보고 싶은 충동	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5	☐ 6
8. 소변보고 싶은 강한 욕구가 생기면서 소변을 지리는 것	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5	☐ 6

* 본 설문지에 대한 저작권은 Pfizer 제약회사가 보유하고 있습니다.

그림 9. OAB-V8

[출처: 대한배뇨장애요실금 학회. 과민설방광진료지침서 (3판), 2016]

과민성방광 증상점수 설문지

(Overactive Bladder Symptom Score: OABSS)

아래의 증상이 어느 정도의 횟수로 있었습니까?
 최근 1주일간 당신의 상태에 가장 가까운 것을 하나만 골라서 점수의 숫자에 표 해주세요.

질문	증상	횟수	점수
1	아침에 일어나서 밤에 자기 전까지 몇 회 정도 소변을 보셨습니까?	7회 이하	0
		8~14회	1
		15회 이상	2
2	밤에 잠든 후부터 아침에 일어날 때까지 소변을 보기 위해 몇 회 나 일어나셨습니까?	1회	0
		1회	1
		2회	2
		3회 이상	3
3	갑자기 소변이 마려워 참기 힘들었던 적이 있었습니까?	없음	0
		일주일에 1회 보다는 적음	1
		일주일에 1회 또는 그 이상	2
		1일 1회 정도	3
		1일 2~4회	4
		1일 5회 또는 그 이상	5
4	갑자기 소변이 마려워서 참지 못하고 소변을 지린 적이 있었습니까?	없음	0
		일주일에 1회 보다는 적음	1
		일주일에 1회 또는 그 이상	2
		1일 1회 정도	3
		1일 2~4회	4
		1일 5회 또는 그 이상	5
		합계점수 : _____ 점	

〈질문 3의 점수가 2점이상이면서 총점이 3점 이상〉을 진단요건으로 한다.
 총점이 5점 이하를 경증, 6점에서 11점을 중등증, 12점 이상을 중증으로 한다.

■본 한국어 OABSS질문표의 저작권은 질문표의 원개발자인 本國之先교수와 한국어번역자인 오승환교수가 공동으로 보유하고 있습니다.
 ■본 질문표는 과민성방광의 치료 또는 연구를 위해서라면 저작권자의 허가 없이 자유로이 복제·사용할 수 있습니다.

그림 10. OABSS

[출처: 대한배뇨장애요실금 학회. 과민설방광진로지침서 (3판), 2016]

나. 요역동학 검사

(1) 방광내압 측정

인체에서 방광내압을 측정하는 할 때 검사자세는 보통 누워서 시행하지만 가급적 자연스러운 자세에서 검사하는 것이 이상적이다. 방광채움과 함께 방광내압이나 요도내압까지 측정할 수 있는 이중관 카테터나 삼중관 카테터를 요도구멍과 요도구멍 주위를 소독한 후 요도를 통해 삽입한다. 배압력을 측정하기 위해 항문을 통해 직장 카테터를 삽입한다. 방광내압과 배압력을 대기압 하에서 영점으로 맞춘다. 배압력과 방광내압의 그래프 변화를 관찰하면서 기침을 시킨 후 배압력과 방광내압의 상승정도가 같고 배뇨근압이 영점을 유지하는지 확인한다. 매체의 방광채움은 보통 성인에서 50 mL/min 정도의 속도로 주입한다. 방광채움 중에 대상자에게 첫 방광채움감, 첫 요절박감, 강한 요절박감 등을 물어본다. 방광채움 시 방광수축이 발생하면 즉시 매체의 주입을 그쳐야 한다.

동물실험으로 직접적으로 방광의 수축력을 측정할 수 있다. 실험동물의 방광 뒷 벽의 serosal side를 박리하여 평활근 조직을 얻는다. 평활근 조직은 생리식염수(physiological salt solution, PSS)로 0~4℃에서 48시간까지 보관이 가능하다. 평활근 조직을 1 cm × 3 cm 크기로 잘라 isometric force transducer(등척성 수축 측정 장비)에 고정한다(그림 11). 수축력을 측정하기 전 조직은 1시간동안 생리식염수에서 in vivo 상태로 보정한다. 1 ms pulse 80 v 전압으로 30초 동안 자극하여 등척성 수축 측정 장비를 통해 측정하고 소프트웨어를 사용하여 최고수축을 기록한다. 최고 수축 반응을 보기 위해 α, β -Methylene ATP(purinergic P2X receptor agonist) 또는 bethanechol (muscarinic receptor agonist)로 최고 수축을 유도하고 3분 이내로 측정한다. 조직의 약물을 1시간동안 세척한다. α, β -Methylene ATP와 bethanechol로 유도한 기록 중 가장 높은 수축반응을 기록한다. 조직이 수축하면서 연결된 봉합사에 의해 힘이 전달되고 sensor를 통해 그래프는 상승한다(그림 12).

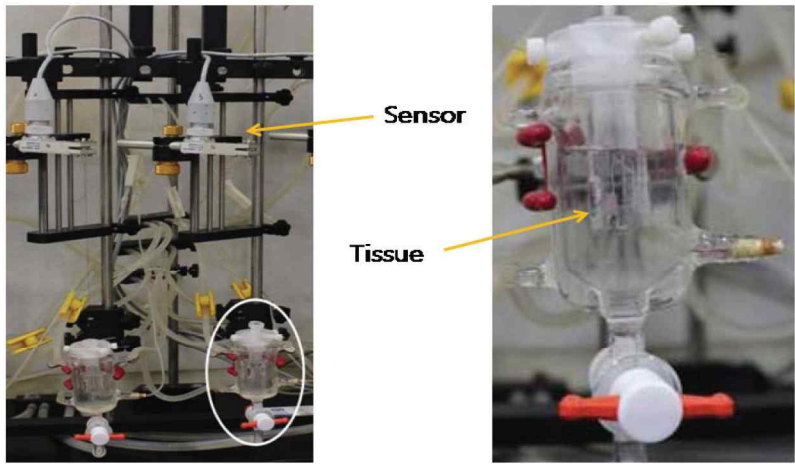


그림 11. 수축 측정 장비

[출처: 가톨릭대학교 의생명산업연구원]

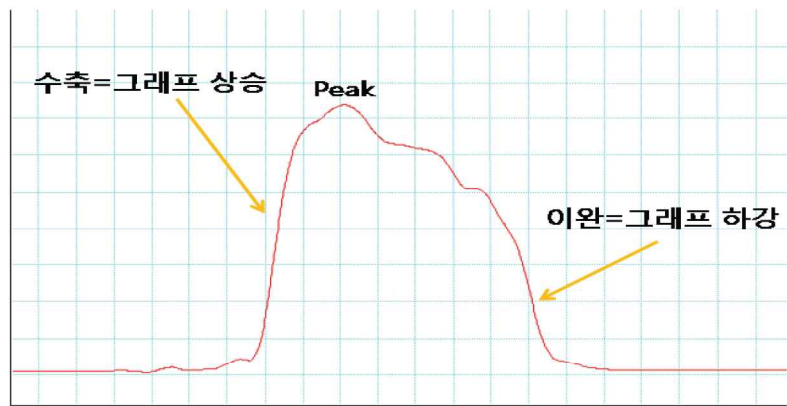


그림 12. 수축 그래프 변화

[출처: 가톨릭대학교 의생명산업연구원]

(2) 요도내압 측정

누운 상태에서 요도에 관을 삽입해 그 관이 저절로 빠져나올 때 요도가 조여지는 압력을 측정한다.

(3) 요속 검사

소변을 참은 상태에서 검사용 변기에 소변을 보는 검사로, 변기에 장치된 기록장치로 소변 양과 소변을 배출할 때의 속도를 측정한다.

(4) 잔뇨량 검사

소변을 본 후에 방광에 얼마나 소변이 남아있는지를 하복부 초음파로 잔뇨량을 검사한다.

다. 무스카린 수용체

무스카린성 수용체는 세포와 실험동물의 방광을 적출하여 immunohistochemical 분석, quantitative reverse transcription(RT)-PCR을 실시하여 측정할 수 있다. Immunohistochemical 분석을 위해 방광은 적출 후 즉시 액체질소에서 얼리고 10 μ m로 자른 후 10분 동안 아세톤에서 고정한다. M2, M3 수용체의 antibody와 배양한 후 2차 antibody 와 반응하여 측정한다. 세포와 실험동물의 방광조직에서 RT-PCR 방법으로 무스카린성 수용체의 mRNA 발현을 측정할 수 있다. 시료에 Trizol을 넣어 균질기로 분쇄하여 chloroform을 첨가한 후 혼합하여 방치 후, 원심분리한다. 원심분리 상층액을 회수하여 2-propanol을 혼합하여 방치한다. 이를 다시 원심분리한 후 80% 에탄올로 세척하여 건조시킨다. 추출한 RNA는 DEPC water에 녹여 first strand cDNA로 합성한다. 합성된 cDNA에 무스카린성 수용체인 M2, M3 의 primer를 반응시켜 타겟 유전자를 증폭시킨 후, 유전자 발현량을 분석한다.

라. 갭 결합 (gap junction)

실험동물의 방광을 적출하여 갭결합과 관련된 connexin에 대한 immunohistochemical 분석, Western blot analyses, quantitative reverse transcription(RT)-PCR을 실시할 수 있다. Immunohistochemical 분석을 위해 방광은 적출 후 즉시 액체질소에서 얼리고 10 μm 로 자른 후 10분 동안 아세톤에서 고정한다. Connexin 1차 antibody와 배양한 후 2차 antibody와 반응하여 측정한다. Western blot analyses는 전기영동법으로 측정할 수 있다. 전기영동법을 통한 단백질발현을 측정하기 위해 시료를 균질화 한 후 상층액을 얻어 단백질을 정량한다. 일정량의 단백질을 SDS-PAGE로 분리한 후, membranes에 이동시킨다. Membranes는 skim milk나 BSA로 blocking 과정을 거친 후, connexin 1차 항체를 첨가하여 반응시킨다. 그 후 2차 항체를 첨가하여 반응시킨 다음 enhanced chemiluminescence(ECL) 용액으로 반응시켜 X-ray film에 노출시킨 다음 각각의 band를 정량화한다. RT-PCR 방법으로 mRNA 발현을 측정하기 위해 시료에 Trizol을 넣어 균질기로 분쇄하여 클로로폼을 첨가한 후 혼합하여 방치 후, 원심분리한다. 원심분리 상층액을 회수하여 2-propanol을 혼합하여 방치한다. 이를 다시 원심분리한 후 80% 에탄올로 세척하여 건조시킨다. 추출한 RNA는 DEPC water에 녹여 first strand cDNA로 합성한다. 합성된 cDNA에 connexin 의 primer를 반응시켜 타겟 유전자를 증폭시킨 후, 유전자 발현량을 분석한다.

마. 신경펩타이드(Neuropeptide)

실험동물을 마취하여 catheter를 이용하여 남아있는 소변을 빼고 30분 후에 방광을 적출하여 tachykinins 계열의 신경펩타이드인 neurokinin A, neurokinin B, substance P에 대한 immunohistochemical 분석을 한다. Immunohistochemical 분석을 위해 방광은 적출 후 즉시 액체질소에서 얼리고 10 μm 로 자른 후 10분 동안 아세톤에서 고정한다. Neurokinin A, neurokinin B, substance P 1차 antibody와 배양한 후 2차 antibody와 반응하여 측정한다.

3. 시험 설계 시 고려사항

가. 시험관 시험

(1) 시험계

방광의 상피세포인 primary human urothelial cells (HUCs), primary human fibroblast cells (HFCs), 5367 (human bladder carcinoma cell) 등의 세포주를 사용하여 시험물질이 방광에 미치는 효능을 평가한다.

(2) 바이오마커

시험물질의 작용 기전을 설명하기 위하여 예상되는 내사 경로에 위치하고 있는 바이오마커를 측정한다.

(3) 통계처리

시험결과는 대조군과 시험군을 통계적으로 비교하여 $p < 0.05$ 수준에서 유의성을 판정한다.

나. 동물시험

(1) 실험동물

Wistar rat이나 Sprague Dawley rat을 사용하고 연구 목적에 따라 수컷과 암컷을 선택하여 실험한다. 과민성 방광의 동물모델로는 수술로 방광 출구폐색(bladder outlet obstruction, BOO)을 만든 모델이 사용된다. 암컷 실험동물의 경우는 난소를 절제하여 난소 호르몬 결핍상태가 되면 과민성 방광이 유도되는 모델을 사용한다.

(2) 바이오마커

시험물질의 작용 기전을 설명하기 위해 바이오마커를 측정한다. 한 가지 지표의 변화 보다는 기전에 따른 일련의 바이오마커의 변화를 종합적으로 평가한다.

(3) 통계처리

시험결과는 대조군과 시험군을 통계적으로 비교하여 $p < 0.05$ 수준에서 유의성을 판정한다.

다. 인체적용시험

(1) 시험대상

인체적용시험의 대상자의 선정/배제기준은 원료의 특징과 작용 기전에 따라 인체적용시험 IRB 승인 시 구체적으로 결정할 수 있다. 본 평가 가이드는 인체적용시험의 선정/배제기준을 설정 시 고려되어야 할 사항을 예시로 제공하고 있다.

(가) 시험대상자(예시)

- 20세 이상
- 요절박과 빈뇨의 증상이 3개월 이상 지속된 경우
- 활동성 방광 증상(요절박 증상이 있으면서 야간뇨(0-4회)를 포함한 1일 8회 이상의 빈뇨)이 1개월 이상 지속된 자
- OABSS 점수에서 요절박 점수가 2점 이상이면서 OABSS가 3점 이상으로 과민성 방광 진단기준에 속하는 자
- 배뇨횟수가 하루 평균 8회 이상의 빈뇨가 확인된 자

(나) 대상자 제외기준(예시)

○ 질병 상태

- 잔뇨량이 100 mL 이상인 경우
- 하부요로(방광, 요도)증상 약제를 복용 중인 경우
- 전립선 질환 또는 전립선 수술을 한 경우
- 질 수술을 한 경우
- 방광암이 있는 환자
- 요실금으로 수술 이력이 있는 자
- 요로감염이 있는 환자
- 신경인성 방광이 있는 환자
- 자궁암 등 물리적 방광 압박요인 있는 경우
- 자궁절제술, 대장암 등의 골반강제 수술을 한 경우
- 신장결석, 요로결석, 방광결석 환자
- 조절되지 않는 고혈압 환자

(수축기혈압(SBP) > 180mmHg 또는 이완기 혈압(DBP) > 110 mmHg)

- 조절되지 않는 당뇨병 환자(HbA1c 9.0% 이상)
- 갑상선 질환으로 약물을 복용하는 경우
- 신경계 질환자(뇌졸중, 파킨슨씨병 등)
- 급만성 간염/간경변 환자
- 중증 고지혈증, 중증의 심혈관계 질환자
- 결핵 및 기타 감염성 질환자

○ 약물복용

- 강심제, 이뇨제 복용자
- 콜린성 약물 복용자
- 3개월 이내에 배뇨기능 개선을 위한 약물(항무스카린제, 복합 작용제, 삼환계 항우울제 등)을 복용한 자

○ 생리적 상태

- 임신부, 임신을 준비하는 자
- 수유부
- 출산 후 6개월 이내 여성

○ 생활 습관

- 알코올 섭취
(남자 : > 30 g/일(맥주 3잔 혹은 소주 3잔 정도, 여자 : > 20 g/일(맥주 2잔 혹은 소주 2잔 정도))

○ 기타

- 시험물질에 대한 알레르기/부작용이 있는 자
- 1개월(30일) 이내에 배뇨기능 개선을 위한 치료(배뇨훈련, 골반기저근운동 등)를 받은 자
- 최근 3개월 내 다른 임상 실험 참가자
- 그 외 연구자에 의해 실험에 부적합하다고 판단되는 자

(2) 시험설계

이중눈가림, 무작위배정, 위약대조연구(Randomized, controlled trial: RCT)를 기본으로 한다. 시험설계 시 대상자 선정·제외 기준을 명확히 하여 기관생명윤리위원회(IRB)에서 약물 치료가 필요한 대상자가 시험에 포함되지 않도록 한다. 이때, 기관명과 승인일이 기술되도록 한다.

대상자 수의 산출방법과 근거, 검정력 등은 기술되어야 하며, 이중눈가림이 이루어진 경우, 배정된 군에 대해 비밀이 유지된 대상(예: 연구대상자, 연구담당자, 결과분석자 등), 비밀유지방법, 눈가림의 해제 등에 대해 기술하고 비뚤림 방법을 최소화하기 위한 방법(무작위배정)이 기술되어야 한다.

또한, 평가지표에 영향을 미칠 수 있는 기저시점에서의 각 군 대상자들의 인구학적 특성, 기초특성(성별, 연령, 신체 활동량, 흡연력, 약물 복용력, 식이 섭취량, 체중, 운동, 음주 등)을 군간 차이로 기술한다.

(3) 바이오마커

기능성 내용을 확인할 수 있는 배노건강 관련 바이오마커의 변화를 측정한다. 바이오마커는 기전별로 다양한 지표들이 포함되어 있기 때문에 연구 목적에 부합하는 추측 기전을 선정하고, 관련된 바이오마커의 결과에 일관성이 나타나야 한다(Ⅲ. 기능성 시험방법 1. 가. 연구유형별 바이오마커 참고).

(4) 통계처리

인구학적 자료 및 기초특성의 측정지표에 대한 통계분석방법을 기술하고 분석군(ITT, FAS, PP)에 대해 명확하게 정의하여 주분석군 설정에 대한 설명이 계획서와 결과보고서에 기술되도록 한다. 또한, 기능성 평가지표에 대한 통계분석방법 및 중도탈락자 및 결측 처리에 대한 통계분석방법을 명확히 한다. 연구 개시 후 측정 시기 및 방법의 변화가 있는 경우, 그 변경 사유를 기술하여야 하며, 층화 분석, 보정분석 등이 제출된 경우, 사전 계획 여부가 기술되도록 한다. 이때, 각 군별 기능성 평가지표에 대한 분석결과에 사용된 통계분석방법, 군간 통계적 유의성, 시험대상자 수, 평균, 표준편차 등이 확인될 수 있도록 하여야 하며 통계분석방법의 변경이 있는 경우, 변경사항에 대해 기술하도록 한다.

1. 종속변수가 범주형일 경우

- 범주형 변수는 크게 명목 척도와 순위 척도로 구분할 수 있음
 - 명목 척도 : 성별, 국가, 흡연 여부 등 연속되지 않으며 범주 간 서열이 존재하지 않는 범주형 척도
 - 순위 척도 : 질병의 병기(1기, 2기, 3기) 등 연속되지 않으나 범주 간 서열이 존재하는 범주형 척도
- 연속형 변수는 수치화된 변수로 연속성이 있으며, 평균, 표준편차 등을 계산할 수 있는 변수임

1.1. Chi-square test

- 두 군간의 차이를 비교할 때 사용됨
- * 빈도가 5 미만인 항목이 있는 경우 Fisher's exact test를 사용

1.2. McNemar's test

- 군 내의 전후 차이를 비교할 때 사용됨

2. 종속변수가 연속형이고 비교군이 2개일 경우

※ 연구 내 비교군이 2개(대조군, 시험군)일 경우 사용되는 분석 모델임

2.1. Paired T-test : 군 내의 전후 차이를 비교할 때 사용됨

2.1.1. Wilcoxon's signed-ranks T-test

- 군 내의 전후 차이 비교 시, 변수의 분포가 정규분포를 따르지 않는 경우 사용됨

2.2. Independent T-test : 두 군간의 차이를 비교할 때 사용됨

2.2.1. Wilcoxon's signed-ranks T-test

- 두 군간의 차이 비교 시, 변수의 분포가 정규분포*를 따르지 않는 경우 사용됨

2.3. Linear mixed effect model

- 유효성 평가 지표 측정 시점이 3회 이상일 경우 사용할 수 있음*

* 방문 시점 간의 공분산 구조(covariance structure)를 결정하여 분석에 적용할 수 있는 모델이며, 효과의 크기(slope), linear function의 절편(intercept) 등의 방문시점, 대상자 등에 따른 고정효과(fixed effect) 또는 무작위효과(random effect)의 여부를 결정하여 model안에 혼합(mixed effect)하여 적용할 수 있음

3. 종속변수가 연속형일 경우 AND 비교군이 3개 이상일 경우

※ 연구 내 비교군이 3개(대조군, 시험군1, 시험군2 등)일 경우 사용되는 분석 모델임

3.1. ANOVA(Analysis of variance) : 군 간의 차이를 비교할 때 사용

3.2. Kruskal Wallis test : 군 간의 차이 비교 시, 변수의 분포가 정규분포를 따르지 않는 경우 사용

※ 변수 분포의 정규성 검정

- 정규성 검정 방법은 Kolmogorov-Smirnov test, Shapiro-Wilk test 등의 방법으로 검정할 수 있음. 일반적으로 p value가 0.05 미만일 경우, 정규분포를 따르지 않는 것으로 판단함. 그러나 현실에서 해당 기준에서 정규분포를 따르는 경우가 많지 않으므로, p value가 0.05 이상이라도 marginal한 p value를 확인하거나 Q-Q plot을 육안으로 확인하는 등 연구자가 자의적으로 정규분포를 따르는 것으로 판단할 수 있음
- 군 당 sample size가 30 이상인 경우, 중심극한정리를 이용하여 정규성을 가정하는 경우가 있음. 그러나 중심극한정리는 표본집단이 대표하는 모집단이 무한모집단이라는 가정 하에 사용됨. 즉, 모집단에 대한 가정이 불확실한 경우 또는 유한모집단인 경우가 있으므로 군 당 sample size가 30 이상이라고 해도 정규성 검정이 필요할 수 있음. 또한 30명이라는 기준은 연구자가 임의적으로 설정한 것임을 고려하여 절대적인 기준이 되지 않을 수 있음

4. 교란변수 보정이 필요한 경우

- Randomized Clinical Trial(중재연구)은 randomization을 통해 대상자가 군에 배정 되므로, 교란변수를 통제할 수 있는 설계의 연구임. 그러나 우연에 의해 baseline의 특성이 군 간 차이를 보이는 경우가 발생할 수 있음. 이럴 경우, 연구자는 해당 변수를 공변량(covariate)으로 model에 포함시켜 분석할 수 있음. 그러나 가능할 경우, randomization block으로 생성하여 randomization 단계에서 층화무작위배정 등으로 미리 불균형을 방지하는 것이 바람직할 수 있음

4.1. ANCOVA

- 보정하고자 하는 변수를 모델 내 공변량(covariate)으로 추가할 수 있음

4.2. Linear mixed effect model

- 보정하고자 하는 변수를 모델 내 공변량(covariate)으로 추가할 수 있음

IV 참고문헌

1. 「건강기능식품 기능성 원료 및 기준·규격 인정에 관한 규정」, 식품의약품안전처 고시 제2020-12호, 2020
2. 건강기능식품 기능성평가 해설서, 식품의약품안전처, 2008
3. 건강기능식품 시험법 가이드(I), 식품의약품안전처, 2005
4. 건강기능식품(개정판), 김미경, 권오란, 전향숙, 원혜숙, 김지연, 강병철, 제정환, 한재갑, 홍성화, 복혜숙, 김우선, 피재호, 박현용, 김현정, 교문사, 2010
5. 권수경 등. 호박씨유, 복분자, 대두복합혼합물의 배뇨장애 개선에 관한 유효성 연구. 대한한방부인과학회지 17(4):136-148, 2004
6. 김선아, 김은해, 도현진, 임열리, 최재경, 조희경, 권혁중, 조동영, 김동욱. 성인의 과민성방광증후군의 관련 요인 및 삶의 질. Korean J Fam Med 30:872-879, 2009
7. 김수진, 이동섭, 김종찬, 이호영, 최범규, 조혁진, 홍성후, 이지열, 황태곤, 김세웅. 실시간 방광내 압력 변화측정을 위한 Prototype 압력 측정센서의 유효성에 대한 기초연구. 대한남성과학회지 30(1):80-86, 2012
8. 대한배뇨장애요실금학회. 과민성 방광 진료 지침서(3판), 2016
9. 대한비뇨기과학회, 『비뇨기과학』제4판, 일조각, 2007
10. 오승준. 과민성방광 치료에 있어서 항무스카린성 약제들에대한 문헌검토: 2009. 대한배뇨장애요실금학회지 13:7-22, 2009
11. 최은희, 이은남, 조정림, 장문정. 일 지역 주민의 과민성방광 증상 심각도 영향요인. 근관절건강학회지 23(1):39-48, 2016
12. 탁홍민, 이복희, 노숙령, 김천수 정지윤, 최창순. 재조합 효모를 이용한 호박씨 추출물의 에스트로겐 활성 평가. 한국식품위생안전성학회지 24(2):124-127, 2009
13. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, van Kerrebroeck P, Victor A, Wein A. Standardisation Sub-committee of the International Continence Society: The standardisation of terminology of lower urinary tract function: Report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. Neurourol Urodyn 21:167-178, 2002

14. Bakali E, Mbaki Y, Lambert DG, Elliott RA, Mason R, Tincello DG. Effects of cannabinoid receptor activation by CP55,940 on normal bladder function and irritation-induced bladder overactivity in non-awake anaesthetised rats. *Int Urogynecol J* 27(9):1393-1400, 2016
15. Chen YH, Chen WC, Liu PL, Chen HY. Astragalus polysaccharides and astragaloside IV ameliorates cyclophosphamide-induced mouse model of overactive bladder. *Taiwan J Obstet Gynecol* 59(2):248-255, 2020
16. Coyne K, Revicki D, Hunt T, Corey R, Stewart W, Bentkover J, Kurth H, Abrams P. Psychometric validation of an overactive bladder symptom and health-related quality of life questionnaire: the OAB-q. *Qual Life Res* 11(6):563-574, 2002
17. Gratzke C, Jarajapu YP, Christ GJ, Kaplan JR, Williams JK, Andersson KE, Badlani G. Effects of long-term dietary soy treatment on female urethral morphology and function in ovariectomized nonhuman primates. *J Urol* 180:2247, 2008
18. Groenendijk IM, Scheepe JR, Noordhoff TC, Blok BFM. The validation of the Dutch OAB-q SF: An overactive bladder symptom bother and health-related quality of life short-form questionnaire. *Neurourol Urodyn* 38(6):1775-1782, 2019
19. Hata K, Tanahashi S, Wakida Y, Tatsuzaki M, Koide A. Effects of pumpkin seed extract on urinary bladder function in anesthetized rats. *Jpn J Med Phar Sci* 54:339, 2005
20. Jeong SJ, Homma Y, Oh SJ. Korean version of the overactive bladder symptom score questionnaire: translation and linguistic validation. *Int Neurourol J* 15(3):135-142, 2011
21. Kim SA, Kim EH, Do HJ, Lym YL, Choi JK, Joh HK, Kweon HJ, Cho DY, Kim TW. The Relating Factor and Quality of Life of Overactive Bladder in Adults. *Korean J Fam Med* 30(11):872-789, 2009

22. Kim WH, Bae WJ, Park JW, Choi JB, Kim SJ, Cho HJ, Ha US, Hong SH, Lee JY, Hwang SY, Kim SW. Development of an Improved Animal Model of Overactive Bladder: Transperineal Ligation versus Transperitoneal Ligation in Male Rats. *World J Mens Health* 34(2):137-144, 2016
23. Lee KS, Lee YS. Overactive bladder. *Korean J Urol* 48(12):1191-1208, 2007
24. Lee YL, Lin KL, Wu BN, Chuang SM, Wu WJ, Lee YC, Ho WT, Juan YS. Epigallocatechin-3-gallate alleviates bladder overactivity in a rat model with metabolic syndrome and ovarian hormone deficiency through mitochondria apoptosis pathways. *Sci Rep* 29(8):5358, 2018
25. Mandpe P, Prabhakar B. Pathophysiology, mechanism and management of overactive bladder syndrome-a review. *Int J Pharm Pharm Sci* 10(7):1-3, 2018
26. Matsumoto M, Watanabe T, Miyagawa I. Effects of long-term estradiol treatment on the contractile response to muscarine and muscarinic receptor subtypes in the bladder of aged female rats. *Biomed Res* 28(6):309-314, 2007
27. Okada S, Kojima Y, Hamamoto S, Mizuno K, Sasaki S, Kohri K. Dietary soy isoflavone replacement improves detrusor overactivity of ovariectomized rats with altered connexin-43 expression in the urinary bladder. *BJUI Int* 103(10):1429-1435, 2008
28. Ratz PH, McCammon KA, Altstatt D, Blackmore PF, Shenfeld OZ, Schlossberg SM. Differential effects of sex hormones and phytoestrogens on peak and steady state contractions in isolated rabbit detrusor. *J Urol* 162(5):1821-1828, 1999
29. Sampaio MD, Jarmy-Di Bella ZI, da Silva ID, Santos ET, de Souza NC, Zucchi EV, Simões Mde J, Girão MJ, Sartori MG. Isoflavone regulates vascular endothelial growth factor expression in urinary tract of castrated rats. *Maturitas* 62(3):317-320, 2009

30. Shim BS, Jeong HW, Lee S, Hwang SH, Moon BS, Storni C. A randomized double-blind placebo-controlled clinical trial of a product containing pumpkin seed extract and soy germ extract to improve overactive bladder-related voiding dysfunction and quality of life. *J Func Foods* 8:111-117, 2014
31. Sogabe II. Open clinical study of effects of pumpkin seed extract/soybean germ extract mixture-containing processed food in nocturia. *Jpn J Med Pharm Sci* 46:727, 2001
32. Terado T. Clinical study of mixed processed foods containing pumpkin seed extract and soybean germ extract on pollakiuria in night in elderly men. *Jpn J Med Pharm Sci* 52:551, 2004
33. Yanagisawa E. Study of effectiveness of mixed processed food containing cucurbita pepo seed extract and soybean seed extract on stress urinary incontinence in women. *Jpn. J Med Pharm Sci* 14:313, 2003

건강기능식품 기능성 평가 가이드(민원인 안내서)

- 배뇨건강 관련 -

발 행 인 : 서경원

편 집 위 원 장 : 윤혜정

편 집 위 원 : 이혜영, 윤태형, 권광일, 서은채, 이유경, 고경욱, 정유경,
홍은경, 김규현, 이미영, 안정선, 최정호, 이세윤, 이민아

발 행 처 : 식품의약품안전평가원

발 행 일 : 2022년 7월

문 의 처 : 식품위해평가부 영양기능연구과
(043-719-4402, 4409, 4416, 4417, 4419, 4422,
4428, 4429)



건강기능식품 기능성 평가 가이드 (민원인 안내서)

MINISTRY OF FOOD AND DRUG SAFETY
www.mfds.go.kr



【공직자 부조리 및 공익신고안내】 신고자 및 신고내용은 보호됩니다.

- ▶ 부조리 신고 : 식약처 홈페이지 “국민신문고 > 공직자 부조리 신고” 코너
- ▶ 공익 신고 : 식약처 홈페이지 “국민소통 > 신고센터 > 부패·공익신고 상담” 코너