

보안 과제(), 일반 과제(O) / 공개(O), 비공개()발간등록번호(O)

기술사업화지원사업 2020년도 최종보고서

발간등록번호
11-1543000-003298-01

김치유래 유산균(*Lactobacillus sakei* OK67) 이용 체지방개선 건강기능식품 사업화

2020. 11. 13.

주관연구기관 / 동화약품(주)
협동연구기관 / 경희대학교 산학협력단

농 립 축 산 식 품 부

(전문기관) 농림식품기술기획평가원

제 출 문

농림축산식품부 장관 귀하

본 보고서를 “김치유래 유산균(*Lactobacillus sakei* OK67) 이용 체지방개선 건강기능식품 사업화”(개발기간 : 2016. 08. ~ 2020. 08.)과제의 최종보고서로 제출합니다.

2020. 11. 13

주관연구기관명 : 동화약품(주)

(대표자) 박 기 환



협동연구기관명 : 경희대학교 산학협력단 (대표자) 김 우 식



참여기관명 : (주)케비젠

(대표자) 신 홍 식 (인)



주관연구책임자 : 장 환 봉

협동연구책임자 : 김 동 현

참여기관책임자 : 이 상 왕

국가연구개발사업의 관리 등에 관한 규정 제18조에 따라 보고서 열람에 동의 합니다.

보고서 요약서

과제고유번호	816003-3	해 당 단 계 연 구 기 간	2018.06.25~ 2020.08.24	단 계 구 분	3/3
연구사업명	단 위 사 업	농식품기술개발사업			
	사 업 명	기술사업화지원사업			
연구과제명	대 과 제 명	(해당 없음)			
	세부 과제명	김치유래 유산균(<i>Lactobacillus sakei</i> OK67) 이용 체지방개선 건강기능식품 사업화			
연구책임자	장 환 봉	해당단계 참여연구원 수	총: 13명 내부: 11명 외부: 2명	해당단계 연구개발비	정부:292,000천원 민간:230,770천원 계:522,770천원
		총 연구기간 참여연구원 수	총: 65명 내부: 33명 외부: 32명	총 연구개발비	정부:750,000천원 민간:600,000천원 계:1,350,000천원
연구기관명 및 소속부서명	주관연구기관 : (주)동화약품 협동연구기관 : 경희대 산학협력단			참여기업명 : (주)케비젠	
국제공동연구	상대국명 : 없음			상대국 연구기관명 : 없음	
위탁연구	연구기관명 : 서울대 산학협력단 연구기업명 : (주)케비젠			연구책임자 : 허 철 성 연구책임자 : 이 상 왕	

<요약문>

연구의 목적 및 내용	<p>1. 연구목적 신규한 김치유래 유산균(<i>Lactobacillus sakei</i> OK67 및 PK16)을 이용하여 체지방 개선 건강기능식품 개발을 하고자 함.</p> <p>2. 연구내용</p> <p>1) 유산균 배양공정 확립</p> <ul style="list-style-type: none">① 배지조성 확립② <i>Lactobacillus sakei</i> OK67 대량배양 공정 확립③ <i>Lactobacillus sakei</i> PK67 대량배양 공정 확립 <p>2) 유산균 안정성 확립</p> <ul style="list-style-type: none">① <i>Lactobacillus sakei</i> OK67 원료 안정성 평가② <i>Lactobacillus sakei</i> OK67 제품 안정성 평가③ <i>Lactobacillus sakei</i> PK16 원료 안정성 평가④ <i>Lactobacillus sakei</i> PK16 제품 안정성 평가 <p>3) 유산균 안전성 확립</p> <ul style="list-style-type: none">① <i>Lactobacillus sakei</i> OK67 안전성 평가② <i>Lactobacillus sakei</i> PK16 안전성 평가 <p>4) 효능 검증 및 기전연구</p> <ul style="list-style-type: none">① <i>Lactobacillus sakei</i> OK67의 체지방 개선 효능 평가(in vivo)② <i>Lactobacillus sakei</i> PK16의 체지방 개선 효능 평가(in vivo)③ <i>Lactobacillus sakei</i> OK67의 작용기전 탐색(in vitro, in vivo)④ <i>Lactobacillus sakei</i> PK16의 작용기전 탐색(in vitro, in vivo) <p>5) 제형 개발</p> <ul style="list-style-type: none">① 제품의 형태 확립(분말, 과립, 캡슐) 연구② 제형 안정성 연구③ 제형 기시법 연구 <p>6) 시제품 생산</p> <ul style="list-style-type: none">① 제품의 기능성 및 기준에 적합한 시제품 생산(분말 또는 캡슐)② 제조공정 최적화 및 확립 연구③ 제조공정 중 <i>Lactobacillus sakei</i> OK67 안정성 확인 연구④ 제조공정 중 <i>Lactobacillus sakei</i> PK16 안정성 확인 연구 <p>7) 인체적용시험</p> <ul style="list-style-type: none">① CRO 선정 및 추진전략(프로토콜, 지표인자) 확립② IRB 자료제출 및 승인획득③ 예비인체적용시험 연구
----------------	--

	<p>④ 본 인체적용시험 연구</p> <p>8) 건강기능식품 개별인정 신청 원료의 안전성, 기능성, 기준 및 규격 등의 자료제출을 통한 식약처 인정 획득</p>				
연구개발성과	<p>1. 학문적 연구성과</p> <p>1) Molecular Nutrition food Research 2019, 63, 1800978 : Lactobacillus sakei Alleviates High-Fat-Diet-Induced Obesity and Anxiety in Mice by Inducing AMPK Activation and SIRT1 Expression and Inhibiting Gut Microbiota-Mediated NF-κB Activation</p> <p>2. 고시형 건강기능식품개발</p> <p>1) 고시형 유산균에 자사 유산균을 첨가한 유산균 스틱 및 캡슐형 시제품 개발</p> <p>2) 자사 유산균을 활용한 호상형 제품 가능성 확인</p> <p>3. 체지방개선 개별인정형 건강기능식품개발</p> <p>1) 체지방개선 인체적용시험 프로토콜 확립 및 통계 분석법 확립</p> <p>2) 내장지방 감소와 관련된 건강기능식품 개발 가능성 확인</p>				
연구개발성과의 활용계획 (기대효과)	<p>1. 활용계획</p> <p>1) 유산균의 기능성을 극대화하는 기술을 통해 새로운 식품개발 기술확보</p> <p>2) 유산균을 이용한 체지방 개선 제품 개발을 통해 신규 적용분야 확대</p> <p>2. 기대효과</p> <p>1) 기술적 측면</p> <p>① 유산균의 분리, 동정 및 스크리닝 시스템을 통해 활성 및 안정성이 우수한 유산균을 선별 가능</p> <p>② 정확한 작용기전에 의한 대사성질환 개선 효능 확인</p> <p>③ 대사성질환 관련 다양한 제품군 개발 가능</p> <p>2) 경제적 측면</p> <p>① 유산균 소재 새로운 기능성 클레임에 따른 시장성 확장</p> <p>② 건강기능식품 제품군 확장에 따른 경제적 효과 상승</p>				
국문핵심어 (5개 이내)	비만	체지방	대사성질환	<i>Lactobacillus sakei</i> OK67	건강기능식품
영문핵심어 (5개 이내)	Obesity	Body fat	Metabolic disease	<i>Lactobacillus sakei</i> OK67	Health functional food

< 목 차 >

1. 연구개발과제의 개요	1
1.1. 연구개발 목적	1
1.2. 연구개발의 필요성	2
1.3. 연구개발 범위	7
2. 연구수행 내용 및 결과	10
2.1. 추진전략 및 방법	10
2.2. 추진체계	11
2.3. 추진일정	11
2.4. 연구개발 방법	13
2.5. 연구개발 성과	16
2.6. 연구결과	18
3. 목표 달성도 및 관련 분야 기여도	91
3.1. 목표	91
3.2. 목표 달성여부	91
3.3. 목표 미달성 원인 및 대책	92
4. 연구결과의 활용 계획	93
4.1. 건강기능식품으로서의 활용	93
4.2. 원천기술 확보로 경쟁력 증진을 위한 기술개발로서의 활용	93
5. 참고 문헌	94

1. 연구개발과제의 개요

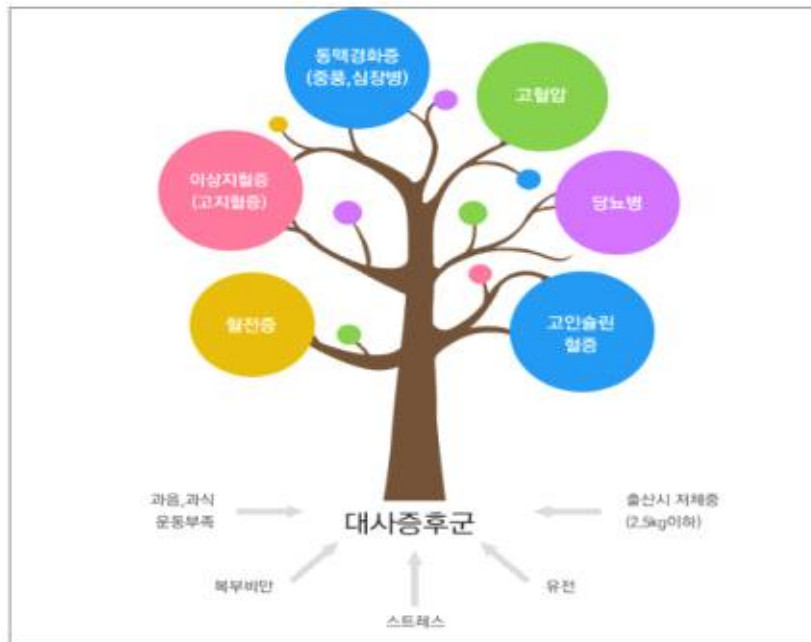
1.1. 연구개발 목적

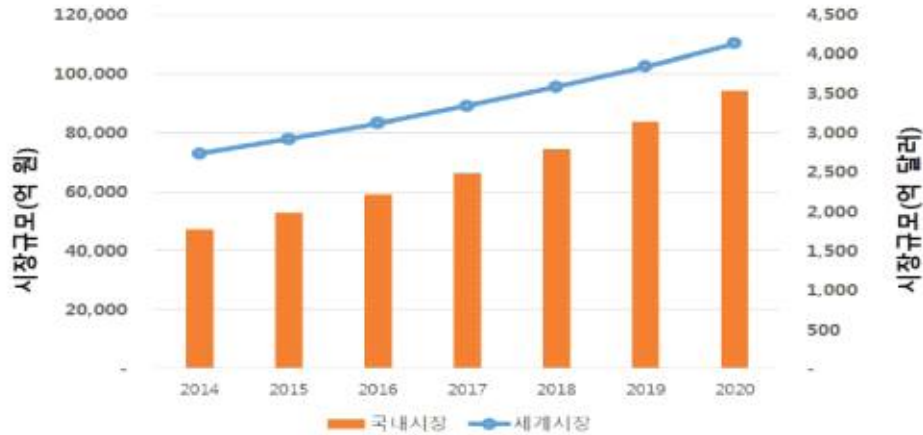
- 인류가 풍요로운 사회로 점점 발전해 감에 따라 생활습관이 급속하게 서구화되면서 질병의 양상도 크게 변하고 있다. 특히, 현대인에게 복부 비만, 고지혈증, 당뇨병, 고혈압 등이 증가하고 있는데, 이러한 질병은 생활습관의 변화에 따른 질병이란 의미로 생활습관병 (lifestyle-related disease)이라고 한다.
- 생활습관병 중 비만, 고지혈증, 당뇨병, 고혈압은 심뇌혈관 질환의 중요한 위험인자로 알려져 있고 이러한 심뇌혈관 위험인자를 동시 다발적으로 갖고 있는 경우를 대사증후군이라고 한다. 즉, 대사증후군이란 인슐린 저항성이 심하며, 당뇨병과 심혈관질환의 위험성이 매우 높은 상태를 말하고 대사증후군이 있는 경우에는 심혈관질환의 발생위험이 두 배 이상 높으며 당뇨병이 발생할 확률은 10배 이상 증가하는 것으로 알려져 있다. 또한, 생활습관병의 증가로 인해 관절염, 암 등과 같은 각종 만성 질병의 유병율도 높아지고 있는 실정이다.
- 생활습관병의 증가는 서구화된 식생활과 운동부족에서 크게 기인하는데, 특히, 식생활의 변화는 사람의 소화관 미생물총에 변화를 가져오고, 이로 인해 소화관 내에 소화관 미생물총이 생산하는 내독소가 증가하게 된다. 소화관 내에 내독소가 증가하는 경우 소화관 염증이 유발되고 이로 인해 내독소의 체내로의 흡수가 높아지며 대식세포의 지방조직 등으로의 이동을 촉진하여 비만 또는 고혈당을 유발하게 된다. 따라서 소화관 미생물군총이 생산하는 내독소를 제어하는 경우 체지방 및 혈당을 제어할 수 있고, 궁극적으로 비만 및 당뇨병을 개선하거나 치료할 수 있다.
- 이에 본 연구에서는 김치로부터 분리한 30여종 이상의 유산균 중 대장내 내독소인 LPS(lipopolysaccharide) 억제능이 우수한 *Lactobacillus sakei* OK67 및 PK16을 선발하여 동물 모델을 통한 대사성 질환 관련 다양한 효능을 평가하였으며 효능평가 결과 고혈당 개선 및 체지방 개선에 대한 우수한 효능을 확인하였다. 또한 고지혈증, 동맥경화증, 관절염 및 대장염 등의 대사성질환 전반에 걸쳐 LPS 억제를 통한 효능이 있음을 확인하였다.
- 또한 선행연구 결과를 근거로 사업화분석, 시장성분석, 제품화분석 등의 기획연구를 통해 기술사업성 분석, 임상개발전략 확립, 시장현황 분석, 마케팅전략 수립, 공정연구 및 시제품 예비생산을 하였다.
- 이러한 결과를 바탕으로 *Lactobacillus sakei* OK67 및 PK16 유산균을 이용하여 유산균 단독 또는 발효조성물 고혈당개선 및 체지방개선 건강기능식품 개발을 하고자 한다.

1.2. 연구개발의 필요성

가. 고령화 시대 대사성질환 급증

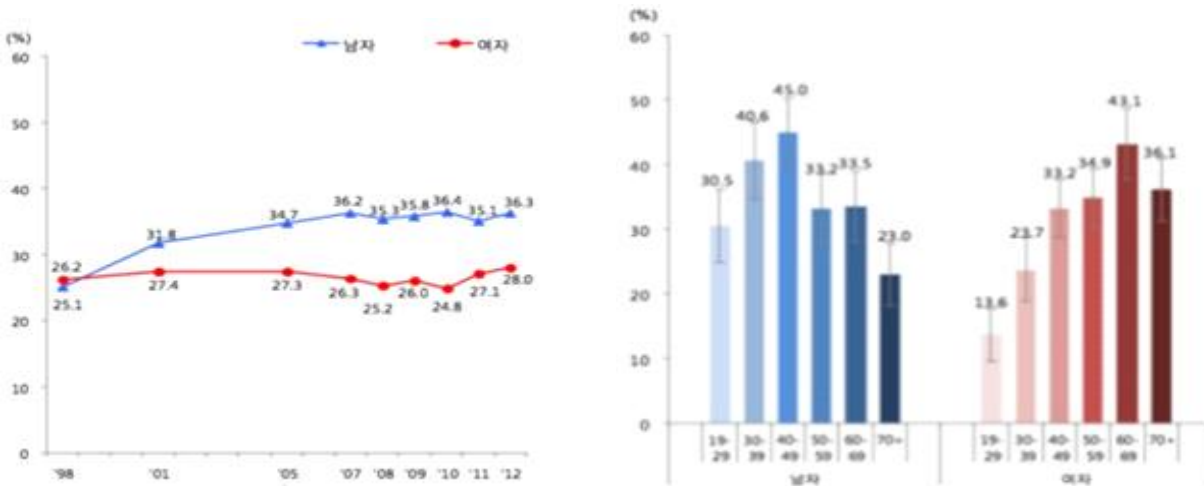
- 대사증후군 또는 대사성질환이란 당, 지방, 단백질 등의 대사 이상으로 인한 질병으로써 각종 심혈관 질환과 제 2형 당뇨병 위험 요인들이 서로 군집을 이루는 현상을 한 가지 질환군으로 개념화 시킨 것으로 복잡하고 다양한 대사 이상과 임상 양상을 모두 포함하여 말함.
- 최근 생활수준의 향상으로 지방질의 과다 섭취와 육류 소비량의 증가로 인한 비만과 복잡한 사회생활에 따른 스트레스로 인해 만성심장질환, 동맥경화증과 같은 심장순환기 계통의 질병이 주요 사망 원인이 되고 있으며 제 2형 당뇨병의 위험 요인들이 서로 군집을 이루어 나타나는 대사성질환의 유병률이 증가하고 있음.





<대사성질환 치료제의 국내,외 시장 전망> 출처 : 연구성과실용화진흥원

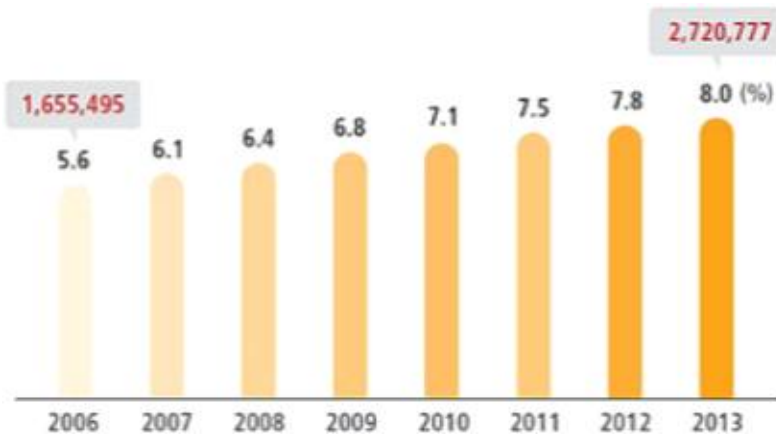
- 세계적으로 비만을 비롯한 대사성질환과 연관된 만성질환들의 유병률이 증가세를 보이면서 당뇨병의 유병률도 함께 증가 추세이며 이로 인한 치료제 시장도 지속적으로 증가하고 있음.
- 비만의 경우 ‘2013년 국민건강영양조사’를 토대로 분석한 결과에 따르면 19세 이상 성인 중 비만인구는 1294 만명으로 이는 성인 전체 인구의 31.8%에 해당되는 수치이며 과체중 성인인구 역시 전체 22.1%를 차지해 성인 2명 중 1명은 비만 또는 과체중인 것으로 확인됨.
- 성별로 살펴보면 남성의 경우 전체의 약 62.7%가 과체중이거나 비만이었으며, 여성은 전체의 47.5% 수준으로 확인 됨.



- 이러한 대사성질환 중에서도 고혈당에 의한 당뇨병은 대표적인 만성질환 중의 하나로 전 세계적으로 유병률이 빠르게 증가 추세에 있으며 우리나라 또한 성인 기준으로

10명 중 1명이 당뇨병 환자(2012년 기준)로 추정됨.

- 2012년 기준으로 만 30세 이상 당뇨병 환자의 유병률이 약 10.1%로 추정되고 있지만 향후 2050년에는 당뇨병 환자수가 현재보다 2배 정도 증가한 600만명 이상이 될 것으로 예상됨.(출처 : 2012년 당뇨병학회, 질병관리본부 보고자료)
- 통계 결과에 따르면 1970년대 국내 성인의 약 1.5%가 당뇨병 환자이었던 것이 2001년 8.6%, 2005년 9.1%로 당뇨병 환자 수가 급격하게 증가하는 추세임. 현재 국내 당뇨병 환자 수를 320만 명 이상으로 추산하고 있으며 최근의 증가 추세를 감안하면 2020년에는 424만명, 2050년에는 591만명에 이를 것으로 전망.(출처 : 2012년 당뇨병학회, 질병관리본부 보고자료)



* 출처 : 2015 당뇨병학회

- 생활수준 향상으로 인한 비만, 산업화로 인한 스트레스, 의료수준 향상으로 인구의 고령화 등으로 인한 비만, 당뇨병 등의 대사성질환은 개인 삶의 질을 떨어트릴 뿐만 아니라 사회, 경제적으로 막대한 손실을 초래함.
- 이러한 추세에, 지속적으로 증가하는 비만, 당뇨병의 고혈당을 개선하기 위해 의약품의 개발은 상당한 연구가 필요하나 김치 유래 유산균 및 치자, 더덕, 진피와 같은 안전한 식품을 활용한 건강기능식품의 개발은 시간과 경제적으로 유리하다고 할 수 있음.

나. 기존 치료제의 한계

(1) 비만치료제 및 문제점

- 비만 치료제는 작용 기전별로 크게 식욕 억제제, 흡수 억제제, 에너지소비 촉진제로 구분 할 수 있음.
- 기존에 사용되었던 식욕 억제제는 주로 뇌의 식욕조절 신경전도물질인 노르에피네프린,

세로토닌, 도파민 등의 효용성을 증가시켜 식욕억제를 유발하는데 교감신경계의 작용으로 인한 불면, 입마름, 고혈압 등의 다양한 부작용이 알려져 있음.

- 또한 흡수억제제의 경우에도 지방변, 위장장애, 대변실금 등의 부작용으로 문제가 되고 있음.
- 상기 언급한 내용과 같이 기존의 약물들은 효과는 있으나 다양한 부작용이 있으며 대사성질환의 특성상 장기 복용을 하여야 치료 또는 개선 효과를 얻을 수 있는데 이로 인한 부작용이 문제가 됨.
- 따라서 유산균을 이용한 발효 조성물을 이용한다면 대사성질환의 임상질환 증상을 개선 할 수 있을 뿐만 아니라 기존 약물들의 독성 또는 장기 복용 시 부작용에 대한 문제점을 해결 할 수 있음.

(2) 당뇨병 치료제 및 한계점

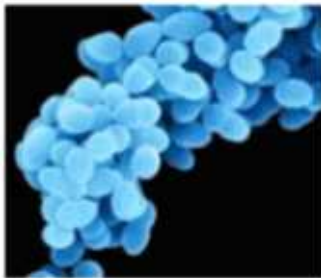
- 현재 사용되고 있는 당뇨병 치료제는 크게 인슐린주사제와 경구혈당강하제로 나눌 수 있는데 경구약제는 다시 인슐린분비를 촉진시키는 작용을 하는 설폰요소제와 최근 개발된 비설폰요소제 계열인 Meglitinide 제제, 간에서의 포도당 생성을 억제시키고 인슐린 감수성을 개선시키는 Metformin , 장관내에서 탄수화물의 흡수를 억제 하는 α -glucosidase 억제제, 인슐린감수성을 주로 개선시키는 Thiazolidinedione(TZD) 제제, 최근 사용이 급증하고 있는 Dipeptidyl peptidase(DPP-4) 억제제 등으로 구분할 수 있음.
- 고혈당 치료제의 경우 주로 경구혈당 강하제가 사용되어지는데 대표적으로 Biguanides, Sulfonylurease, Glinides, α -glucosidase 억제제, DPP-4 억제제 계열의 약물들이 알려져 있음.
- 하지만 이 약물들 역시 다양한 부작용이 있는 것으로 알려져 있는데 대표적인 Biguanides 계열의 약물인 Metformin의 경우 장 관련 복통, 설사 등의 부작용이 있어 장기간 복용 시 상당한 불편함을 줄 뿐만 아니라 드물게 젖산산증(lactic acidosis)으로 인한 환자가 사망하는 경우도 있음.
- 상기 언급한 내용과 같이 기존의 혈당강하 약물들은 효과는 있으나 다양한 부작용이 있으며 대사성질환의 특성상 장기 복용을 하여야 치료 또는 개선 효과를 얻을 수 있는데 이로 인한 부작용이 문제가 됨.
- 따라서 유산균을 이용한 발효 조성물을 이용한다면 대사성 질환의 임상질환 증상을 개선 할 수 있을 뿐만 아니라 기존 약물들의 독성 또는 장기 복용 시 부작용에 대한 문제점을 해결 할 수 있음.

다. 프로바이오틱스 및 유산균 효능

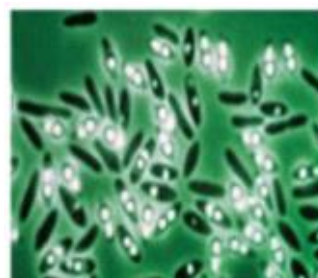
- 건강한 사람의 소화관 및 발효식품에 널리 분포하고 있는 프로바이오틱스는 사람 및 동물의 장내미생물을 제어하여 건강한 환경을 만들어주며, 가장 대표적인 프로바이오틱스가 유산균임.



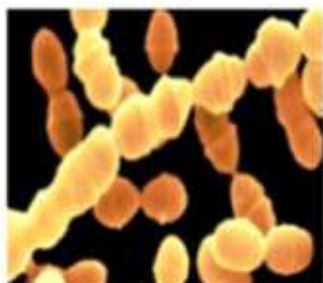
[락토바실러스]



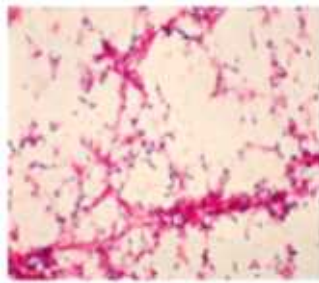
[페디오코커스]



[스포르락토바실러스]



[로이코노스톡]



[스트렙토코커스]



[비피도박테리아]

- 프로바이오틱스의 효능은 유익균 증식, 유해균 억제, 정장작용, 혈중콜레스테롤 감소, 면역 증강, 내인성 감염억제, 항암 등 의학적으로 확인된 기능만 해도 다양하여 발효 유제품 뿐만 아니라 의약품 시장에서도 활발히 활용되고 있음.
- 국내에서는 유산균의 경우 건강기능식품 중에서도 보조제, 기호품 성격으로 인식되고 있으나, 유럽, 일본 등에서는 장 건강을 위한 필수품으로 받아들여지고 있으며 최근에는 국내에서도 점차 단순 건강식품의 개념을 뛰어 넘어 특정 질병 예방 및 개선 건강기능성 식품으로서의 역할이 강조되고 있음.
- 실제로 유산균은 정장제 시장을 넘어서 *H. pylori* 균을 감소시키는 요구르트, 치주병균과 충치균을 억제하는 정제형과자, 간질환을 개선하는 유산균 음료 등이 시장에 출시되고 있는 추세임.
- *Lactobacillus sakei* OK67 및 PK16은 김치로부터 분리한 식물성 유산균으로서 내산성, 내염성이 강하여 섭취하였을때 장까지 생존율이 높아 한국인의 장내 환경에 적합하고 고혈당 개선, 혈중 콜레스테롤 개선, 체중증가 억제 등의 전반적인 대사성질환 개선 생리 활성을 갖고 있음.

라. 기술개발의 방향

- 천연물 또는 식물소재는 다양한 생리활성 물질과 항산화 물질을 함유하고 있어 항당뇨, 항노화, 항암, 항염, 면역 기능 개선 등 다양한 효과를 보이지만, 추출된 이후에는 불안정하고 때론 자극적이어서 인체에 부작용을 나타내는 경우가 있음.
- 따라서 최근에는 천연 추출물을 안정화시키거나 독성을 줄이고 안정한 유도체로 전환시켜 효과를 높이려는 시도가 많이 진행되고 있으며 그 일환으로 미생물을 이용한 생물학적 전환 방법이 개발되고 있으며, 대표적인 방법으로 발효를 예로 들 수 있음.
- 미생물 중 유산균 발효에 의해서 천연 식물소재의 효능을 극대화시키거나 안전성 문제를 해결하기 위한 시도는 다양한 식품이나 의약품 등의 개발에 있어서 중요한 의미를 갖는다고 할 수 있음.
- 비만의 경우 다양한 치료제가 개발되고 있으나 주로 뇌의 식욕조절 신경전도물질인 노르에피네프린, 세로토닌, 도파민 등의 효용성을 증가시켜 식욕억제를 유발하는데 이로 인한 불면, 입마름, 고혈압등의 다양한 부작용을 유발 하는 것으로 알려져 있음.
- 따라서 유산균을 이용한 체지방개선 건강기능식품의 개발은 대사성질환의 특성상 장기간 복용시 이러한 기존 치료제의 부작용 없이 체지방 개선을 할 수 있을 것으로 판단됨.
- 기존의 유산균을 이용한 대사성질환 건강기능식품의 경우 여러 가지 임상증후군(질환군) 중에서 고지혈증 또는 고혈당, 비만 중에 어느 한 가지 증상에만 효능이 있는 제품이 대부분임.
- 하지만 본 연구개발에 사용되어지는 *Lactobacillus sakei* OK67 및 PK16은 고혈당뿐만 아니라 고지혈증, 비만 등의 대사성질환의 전반적인 질환군에 효능이 있어 다양한 기능성을 갖는 제품 개발이 가능.

1.3. 연구개발 범위

가. *Lactobacillus sakei* OK67 및 PK16 대량배양 공정확립

- 유산균 대량배양조건 확립 : 배양조건 중 교반속도, pH제어, 유산균 종균 접종량, 배양시간 등에 따른 최대의 유산균 생산조건 확립
- 분말화 동결건조 조건 확립 : 다양한 동결보호제를 이용한 조건 확립

나. *Lactobacillus sakei* OK67 및 PK16 균주 및 제품 효능검증

- *Lactobacillus sakei* OK67 및 PK16 균주 및 제품의 in vitro 모델을 이용한 효능 검증
- *Lactobacillus sakei* OK67 및 PK16 균주 및 제품의 in vivo 모델을 이용한 효능 검증

다. 원료 표준화연구

- 유산균 품질 관리기준 설정
- 유산균 배지 적합성 시험 연구

라. 제형개발 및 안정성연구

- 유효성분을 안전하게 유지 할 수 있는 제품의 형태 확립(분말, 캡슐)
- 유산균 생존성 증가 기술 적용 : 외부환경(빛, 온도, 습기)으로부터 유효성분 파괴 없이 안전하게 제품화하고, 제품화 이후 유통 및 보관이 용이하며, 유산균이 생체 내 장(소장/대장)까지 살아서 도달할 수 있는 제제기술적용
- 처방 확립을 위한 배합 적합성 연구
- 제품의 안정성(stability)을 확보하기 위해 저장조건(냉장/남용/상온/실온) 및 시간에 따른 제품 안정성 평가 및 분석

마. 유산균 특성 및 안전성 연구

- *Lactobacillus sakei* OK67 & PK16 특성 연구
- *Lactobacillus sakei* OK67 & PK16 안전성 연구

바. 인체적용시험용 제품생산

- 제품의 기능성과 기준에 적합한 시제품 생산
- 제조 공정과정 최적화
- 제조 공정 중 유산균의 안정성 확인

사. 예비 인체적용시험

- CRO 선정 및 추진전략(프로토콜, 지표인자) 확립
- IRB 자료제출 및 승인획득
- 예비 인체적용시험 연구
- 통계분석 및 결과보고서 IRB 제출/승인획득
- 예비 인체적용시험 완료 후 결과 분석하여 본 인체적용시험에 적용

아. 본 인체적용시험

- 추진전략(프로토콜, 지표인자) 확립
- IRB 자료제출 및 승인획득
- 본 인체적용시험 연구
- 통계분석 및 보고서 IRB 제출/승인획득

자. 건강기능식품 개별인정 신청

- 원료 및 제품의 안전성, 안정성, 기능성, 기준 및 규격 등의 자료제출을 통한 식약처 인증획득

2. 연구수행 내용 및 결과

2.1. 추진전략 및 방법

가. 주관기관 및 협동연구기관과의 상호협조

(1) 주관 연구기관 : 동화약품

- 제품을 개발하여 사업화하는데 있어서 주관연구기관인 동화약품은 국내 최고의 제약 기업으로서 일반의약품과 신약개발 및 기술이전 경험이 풍부한 회사일 뿐만 아니라 식품 및 건강기능식품 개발에도 많은 관심을 가지고 투자를 하고 있음. 또한 제품의 유통 및 판매망 역시 충분히 확보하고 있어 제품판매에도 경쟁력을 보유하고 있음.

(2) 제1협동 연구기관 : 경희대 김동현 교수팀

- *Lactobacillus sakei* OK67 기술 관련하여 효능평가 및 기전연구 부분은 경희대 김동현 교수팀이 진행할 예정임. 경희대 김동현 교수팀은 다년간에 걸친 신기능 유산균 발굴과 이를 이용한 대사성질환 관련 수준 높은 연구지식과 효능평가 기술을 보유하고 있음.

(3) 위탁 연구기관 : 서울대 허철성 교수팀

- 유산균 안정성연구 및 제품화 개발 분야는 위탁연구기관으로 서울대 허철성 교수팀이 진행할 예정임. 서울대 허철성 교수는 유산균을 이용한 발효유제품 개발 전문가로서 제품 개발에 풍부한 경험을 보유하고 있음.

(4) 위탁 연구기관 : 케비젠

- 유산균 공정연구 및 대량 발효 및 배양연구는 유산균원료와 제품 전문 생산업체인 케비젠에서 진행할 예정임. 케비젠은 다양한 유산균 원료소재를 이용하여 OEM 뿐만 아니라 ODM 생산이 가능한 업체로서 유산균 코팅기술도 보유하고 있음.

- 이와 같이 주관연구기관 및 협동연구기관, 위탁연구기관이 각자 경쟁력 있는 기술과 풍부한 경험을 바탕으로 상호 유기적인 협업을 통해 제품 개발을 추진할 예정임.

나. 외부 전문기관 활용

- 개발된 제품이 효과적으로 시장에 진입하기 위해 제품 기술의 특징 및 시장성, 경제성, 유사 제품과의 경쟁력 등 기술평가와 사업전략을 구축하기 위하여 외부 컨설팅 업체와 협업이 필요.

- 인체적용연구를 성공적으로 진행하기 위하여 기능성식품 인체적용시험 진행 경험이 풍부한 네오뉴트라와 협업할 예정이다. 네오뉴트라는 현재까지 108건 이상의 인체적용시험을 진행하였을 뿐만 아니라 다수의 개별인정형 기능성원료 인정을 획득한 실적을 바탕으로 인허가에 필요한 모든 절차를 대행 가능한 업체임.

2.2. 추진체계



2.3. 추진일정

		1차 년도												
일련 번호	연구내용	월별 추진 일정/진척 사항												연구변경사항
		2016 9월	10월	11월	12월	2017 1월	2월	3월	4월	5월	6월	7월	8월	
1	최종조성물 선정													변경사항 없음.
2	기작연구													변경사항 없음.
3	효능평가													scale-up 원료에 대한 지속적인 효능평가 실시
4	대량배양/발효 공정연구													변경사항 없음.
5	고시형 제품 원료표준화/기시 법													변경사항 없음.

6	개별인정형 원료표준화/기시법													변경사항 없음.
7	고시형 제품 시제품 제작													변경사항 없음.
8	개별인정형 임상용1 시제품 생산													예비인체적용시험용 시제품 일정 조정.
9	고시형 제품 제형연구													변경사항 없음.
10	개별인정형 제품 제형/제품화연구													변경사항 없음.
11	pilot 인체적용시험													예비인체적용시험용 시제품 일정 조정.

2차 년도														
일련번호	연구내용	월별 추진 일정/진척 사항										연구변경사항		
		2017 9월	10월	11월	12월	2018 1월	2월	3월	4월	5월	6월			
1	대량공정연구													변경사항 없음.
2	효능평가 및 검증													변경사항 없음.
3	기작연구													변경사항 없음.
4	안정성 및 제품화연구													변경사항 없음.
5	인체적용시험용 제품생산													변경사항 없음.
6	인체적용시험진행													변경사항 없음.

3차 년도																
일련번호	연구내용	월별 추진 일정/진척사항														연구변경사항
		2018 7월	10월	2019 1월	4월	7월	10월	2020 1월	4월	7월	10월	1월	4월	7월	8월	
1	대량 공정연구															변경사항 없음.
2	안정성 평가연구															변경사항 없음.
3	안전성 평가연구															안전성 평가 추가
4	인체적용시험용 제품생산															변경사항 없음.

		<ul style="list-style-type: none"> • 유산균(OK67 & PK16)의 내담즙산 평가 • 유산균(OK67 & PK16)의 장내 부착능 평가
체지방 수준	<ul style="list-style-type: none"> • 체중(증가량) 육안적 확인 • 부고환 지방 육안적 확인(부고환 지방은 백색지방의 지표라고 할 수 있으며, 백색지방의 증가는 인슐린 저항성 및 대사성 질환을 유발하는 것으로 알려져 있음.) 	<ul style="list-style-type: none"> • 고지방 식이 시작부터 총 8주간 주2회 체중 확인(매주 월요일, 목요일), 유산균 투여는 5주차부터 총 4주간 투여 • 고지방 식이 시작부터 8주후에 해부 후 부고환 지방 무게를 칭량
체지방 축적	<ul style="list-style-type: none"> • 지방간 육안적 확인(고지방 식이로 인해 지방간이 유도) • 콜레스테롤 및 중성지방의 변화 관찰(고지방 식이로 인해 비알코올성 지방간 유도) • 지방 생합성 관련 효소 측정(포도당으로부터 지방산으로 합성되기 까지의 기전에 관여하는 효소로써 Glucose-6-phosphate dehydrogenase, ATP citrate lyase, Malic enzyme, Acetyl CoA carboxylase(ACC), Fatty acid synthetase(FAS)가 있음) 	<ul style="list-style-type: none"> • 고지방 식이 시작부터 8주후에 해부 후 간 무게를 칭량 • 고지방 식이 시작부터 8주후에 해부 후 간 조직에서 측정 • 고지방 식이 시작부터 8주후에 해부 후 간 조직에서 mRNA를 분리하여 cDNA로 합성후 qPCR로써 측정
에너지 대사 조절	<ul style="list-style-type: none"> • 분비 호르몬 측정(식욕과 관련된 호르몬으로써 Leptin, Adiponectin, Ghrelin가 있음) • 생체 에너지 대사 지표인 AMPK활성 측정 • 소화관 미생물과 관련된 지질 저장 또는 분해 관련 단백질 측정(SIRT1, PGC-1α, SREBP-1c, LPL, Fiaf) 	<ul style="list-style-type: none"> • 고지방 식이 시작부터 8주후에 해부 시 채혈 후 혈장 분리하여 ELISA kit로 측정 • 고지방 식이 시작부터 8주후에 해부 후 간 조직, 장 조직을 RIPA lysis buffer로써 lysate 샘플로 만든후 웨스턴 블로팅법(western blotting)을 이용하여 측정 • 고지방 식이 시작부터 8주후에 해부 후 간 조직, 장 조직

		에서 mRNA를 분리하여 cDNA로 합성후 qPCR로써 측정
염증반응조절	<ul style="list-style-type: none"> • 대장염 지표 측정 • 염증성 단백질 전사인자인 NFκB를 측정 • 염증성 단백질 및 항염증성 단백질 측정 • 염증세포인 대식세포를 육안적 확인 • (대식세포 표면에 존재하는 단백질의 발현정도로써 측정 CD11b와 CD11c를 높게 발현하는 세포들) 	<ul style="list-style-type: none"> • 대장염 지표인 대장길이, 육안 점수는 육안으로 관찰하고, 염증성 단백질인 MPO는 효소활성법으로써 측정 • 고지방 식이 시작부터 8주후에 해부 후 간 조직, 장 조직을 RIPA lysis buffer로써 lysate 샘플로 만든후 웨스턴 블로팅법(western blotting)을 이용하여 측정 • 고지방 식이 시작부터 8주후에 해부 후 간 조직, 장 조직에서 mRNA를 분리하여 cDNA로 합성후 qPCR로써 측정 • 고지방 식이 시작부터 8주후에 해부 시, 장 조직을 4% PFA 용액에 담근후, 동결절편을 만들고 항원항체반응 이용한 면역조직화학을 용하여 Confocal microscope로 측정
장내 미생물 군집	<ul style="list-style-type: none"> • 장내미생물군집분석(Phylum 수준) • Pyrosequencing을 이용한 장내 미생물 군집 분석 	<ul style="list-style-type: none"> • 고지방 식이 시작부터 8주후에 해부 후 대변에서 DNA를 분리하여 qPCR로써 측정 • 고지방 식이 시작부터 8주후에 해부 후 대변에서 DNA를 분리하여 454 GS FLX Titanium Sequencing System을 이용하여 pyrosequencing로 측정
장내 미생물 대사산물 및 신호전달 매개체 분석	<ul style="list-style-type: none"> • 단쇄지방산(SCFAs) 과 그 수용체인 GPR41, GPR43 분석 	<ul style="list-style-type: none"> • 고지방 식이 시작부터 8주후에 해부 후 대변에서 SCFAs를 HPLC로써 측정, 대장 조직에서 mRNA를 분리하여 cDNA로 합성후 qPCR로써 GPR41, GPR43을 측정

장내 미생물의 내독소	<ul style="list-style-type: none"> 장내 미생물이 생산하는 내독소 물질인 LPS를 측정 	<ul style="list-style-type: none"> 고지방 식이 시작부터 8주 후에 해부 후 혈액, 대변, 간 조직을 분리하여 LAL assay kit로써 측정
제품화	<ul style="list-style-type: none"> 요구르트 starter로 첨가할 균주 분리 후 분석 	<ul style="list-style-type: none"> 요구르트 starter로 첨가할 <i>Lactobacillus bulgaricus</i>, <i>Streptococcus thermophilus</i> SACCO 430 균주에서 분리 후 pH 측정과 셀 카운팅
예비인체적용시험	<ul style="list-style-type: none"> 프로토콜 확립 및 인체적용시험 	<ul style="list-style-type: none"> 인체적용시험 전략수립 시험디자인 : 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조 섭취기간 : 12주(84일) 총 시험대상자 수 : 30명 IRB 자료 제출 및 심의/승인 피험자 모집 및 모니터링 통계결과 분석
본인체적용시험	<ul style="list-style-type: none"> 프로토콜 확립 및 인체적용시험 	<ul style="list-style-type: none"> 인체적용시험 전략수립 시험디자인 : 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조 섭취기간 : 12주(84일) 총 시험대상자 수 : 150명 IRB 자료제출 및 심의/승인 피험자 모집 및 모니터링 통계결과 분석

2.5. 연구개발 성과

가. 국내외 논문게재

No	논문명	학술지명
1	<i>Lactobacillus sakei</i> Alleviates High Fat Diet Induced Obesity and Anxiety in Mice by Inducing AMPK Activation and SIRT1 Expression and Inhibiting Gut Microbiota Mediated NFκB Activation 63(6):1800978~1800991	Molecular nutrition & food research

나. 국내 및 국제 학술대회 발표

No	회의명칭	발표자	발표일시	장소	국명
1	2017 Spring International Convention of The Pharmaceutical Society of Korea	장효민	2017.04.20	충청북도 C&V 센터	한국
2	International Probiotic Conference	홍도선	2017.06.21	부다페스트	헝가리
3	한국유가공학회	길범주	2018.05.11	숙명여대	한국

다. 지식재산권

No	지식재산권 명칭	출원			등록			기여율
		출원인	출원일	출원번호	등록인	등록일	등록번호	
1	국제특허(PCT)	경희대 산단	2016.09.07	PCT/KR2016/009995	-	-	-	70
2	국내특허	(주)동화약품	2018.12.18	10-2018-0164469				30
3	국제특허(PCT)	(주)동화약품	2019.12.11	PCT/KR2019/017441	-	-	-	30

라. 전문연구 인력양성

No	분류	기준년도	현황												
			학위별				성별		지역별						
			박사	석사	학사	기타	남	여	수도권	충청권	영남권	호남권	기타		
1	홍도선	2017		○			○								강원도
2	김승일	2017		○			○								강원도
3	이혜원	2017		○				○							강원도
4	김원경	2018		○				○		1					
5	이혜지	2018		○				○		1					
6	김예림	2020		○				○							강원도
7	김원중	2020		○			○								강원도

마. 시제품 생산

- 유산균을 이용한 고시형 제품 개발로서 장 건강에 도움을 줄 수 있는 복합 유산균을 이용한 시제품 제작



고시형제품 I



고시형제품 II

2.6. 연구결과

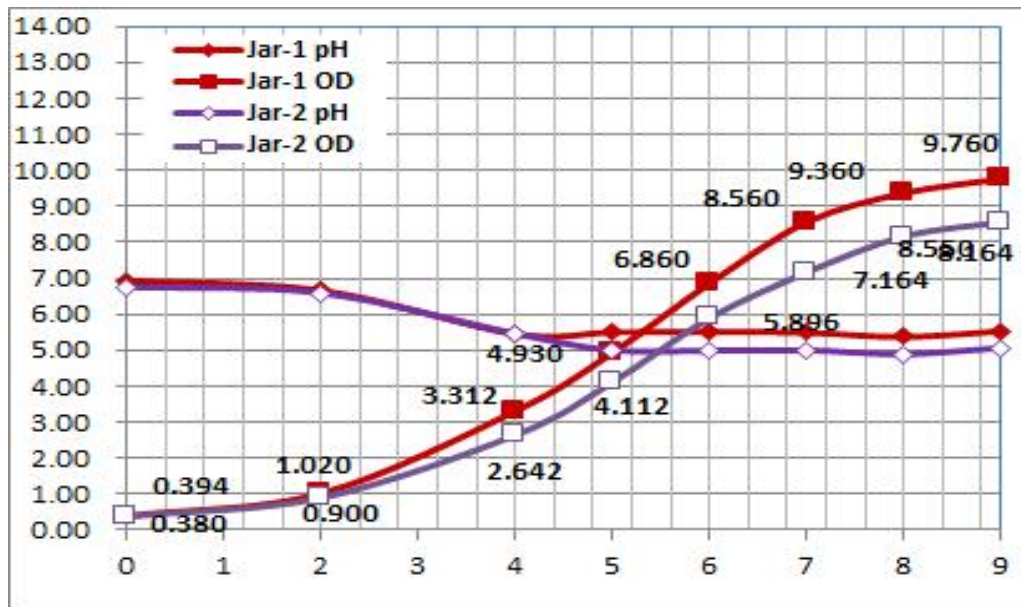
가. 배양조건 확립 및 공정연구

(1) *Lactobacillus sakei* OK67 배양조건 확립

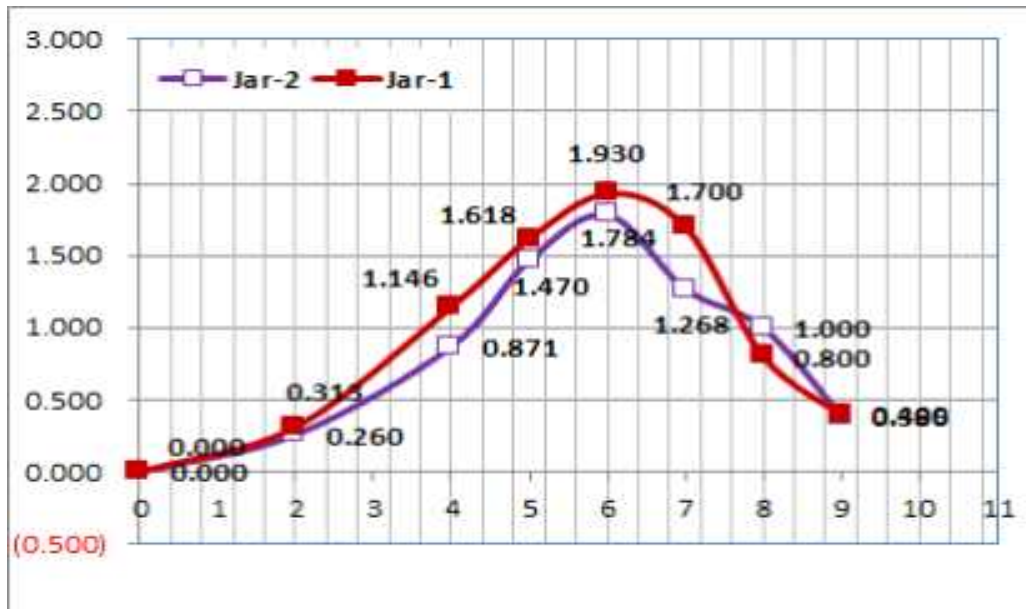
(가) pH 보정

- 유산균의 생장에 따른 낮아지는 배지의 pH를 보정함으로써 최적의 배양 조건 확립

(jar-1: pH 5.5보정, jar-2: pH 5.0보정)



[그림 1. 배양시간에 따른 pH 변화 및 균체성장(OD600)]



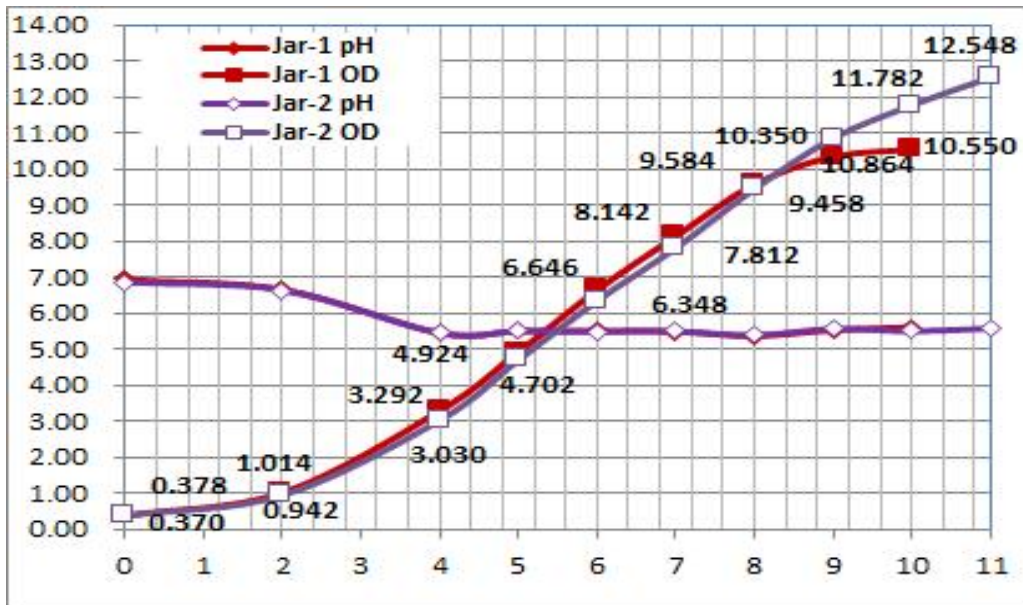
[그림 2. 단위 시간당 균체 성장 속도(시간당 OD600의 변화)]

○ 성장에 따른 pH 보정은 5.0에 비해 5.5에서 우수한 결과를 확인함.

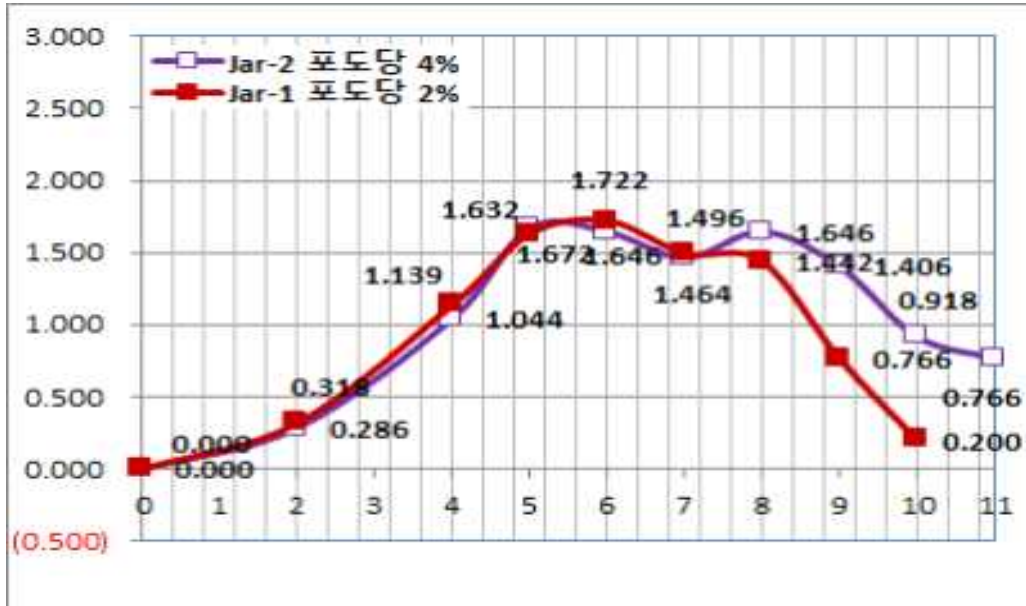
(나) 탄소원(포도당) 농도에 따른 성장 변화

○ 유산균의 성장에 있어 필수 요소인 탄소원으로 포도당을 활용하면서 이들의 농도차에 따른 유산균의 성장 변화 확인함.

(jar-1: 2% 포도당, jar-2: 4% 포도당)



[그림 3. 배양시간에 따른 pH변화 및 균체성장(OD600)]



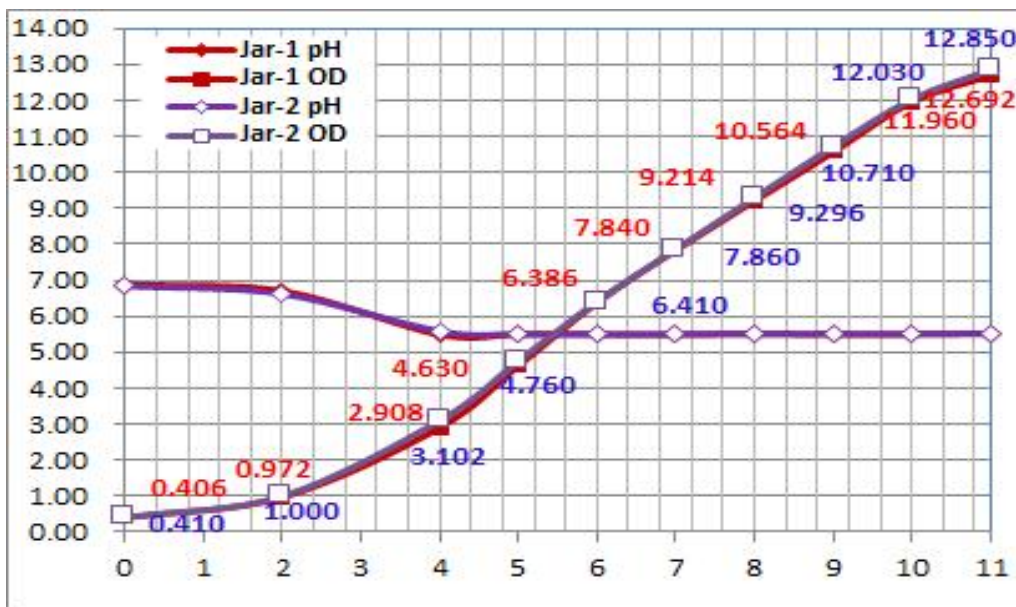
[그림 4. 단위 시간당 균체 성장 속도(시간당 OD600의 변화)]

- 2% 포도당 배지에서는 배양 후 8시간이 경과하면 균체 성장의 정체기에 도달하지만 4% 포도당 배지에서는 9시간이 경과해도 계속 성장속도를 유지하다가 떨어지기 시작한 결과를 바탕으로 포도당의 농도는 4%가 최적농도인 것을 확인함.

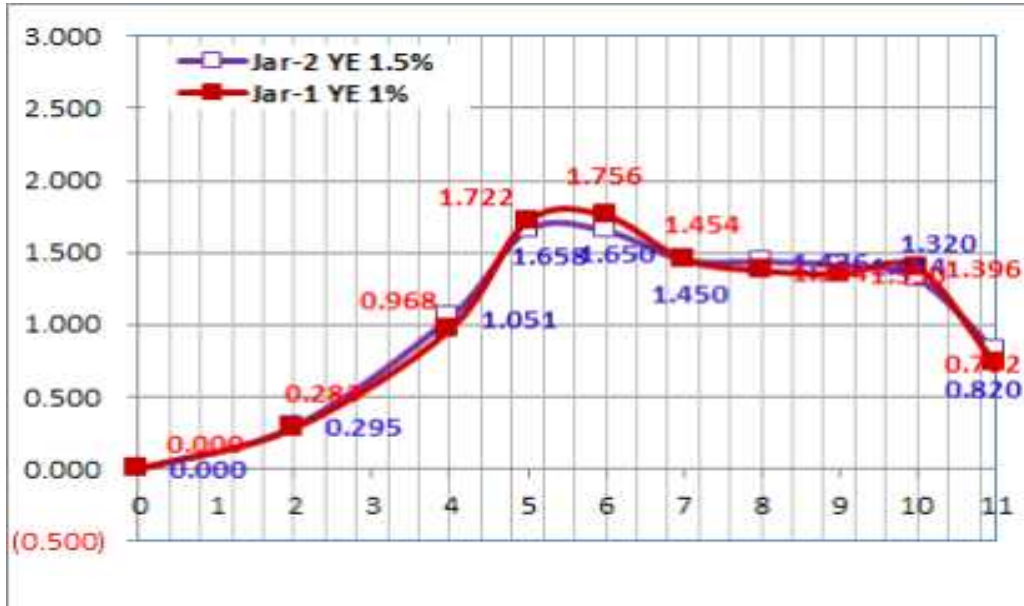
(다) 질소원(yeast extract) 농도에 따른 성장 변화

- 유산균의 생장에 있어 필수 요소인 질소원으로 yeast extract를 활용하면서 이들의 농도차에 따른 유산균의 성장 변화 확인함.

(jar-1: 1% yeast extract, jar-2: 1.5% yeast extract)



[그림 5. 배양시간에 따른 pH변화 및 균체성장(OD600)]

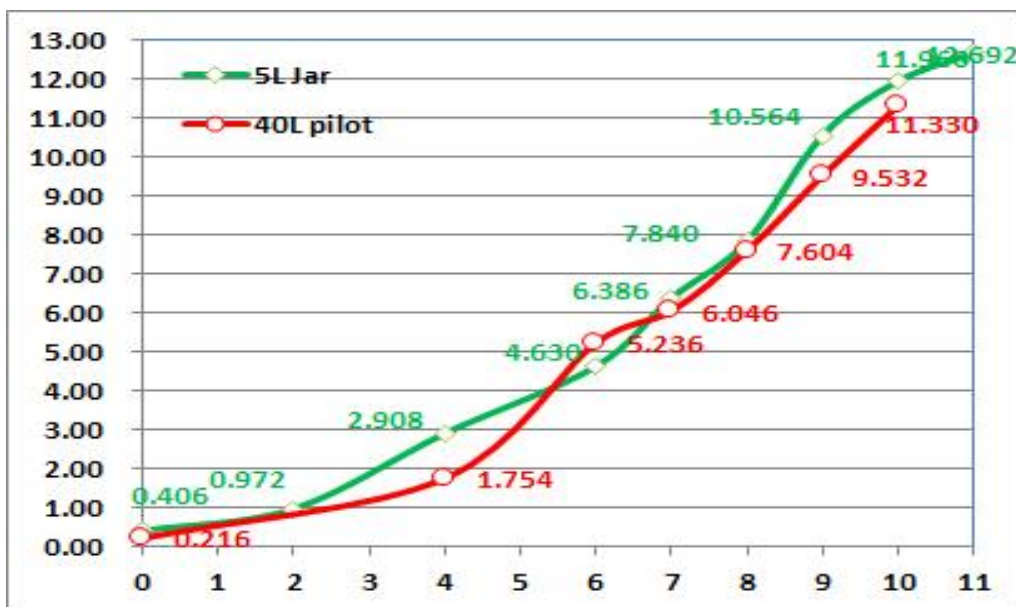


[그림 6. 단위 시간당 균체 성장 속도(시간당 OD600의 변화)]

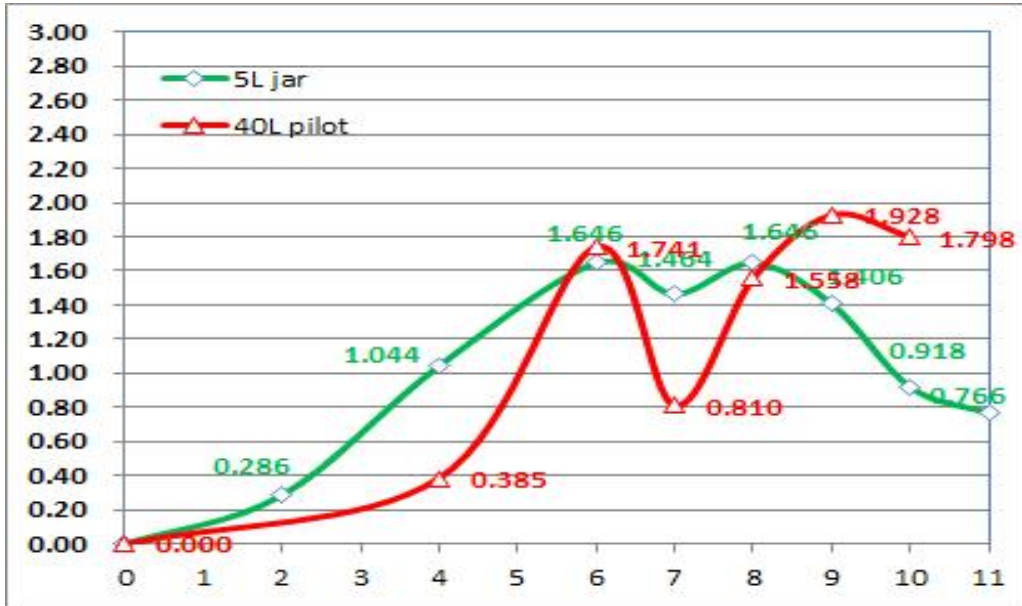
- 질소원인 yeast extract의 농도가 높아짐에 따른 유산균의 성장차이는 발생하지 않음. 따라서 생산성을 고려하여 yeast extract의 농도는 1%가 적합할 것으로 판단됨.

(라) 40L 규모의 배양조건 scale-up

- 5L lab-scale에서 확립된 배양 조건을 토대로 40L 발효조를 활용한 scale-up
- 배양 조건: modified MRS+4% 포도당+1% yeast extract, 37°C, 210rpm, pH5.5



[그림 7. 배양시간에 따른 pH변화 및 균체성장(OD600): 5L jar fermentor 결과 비교]

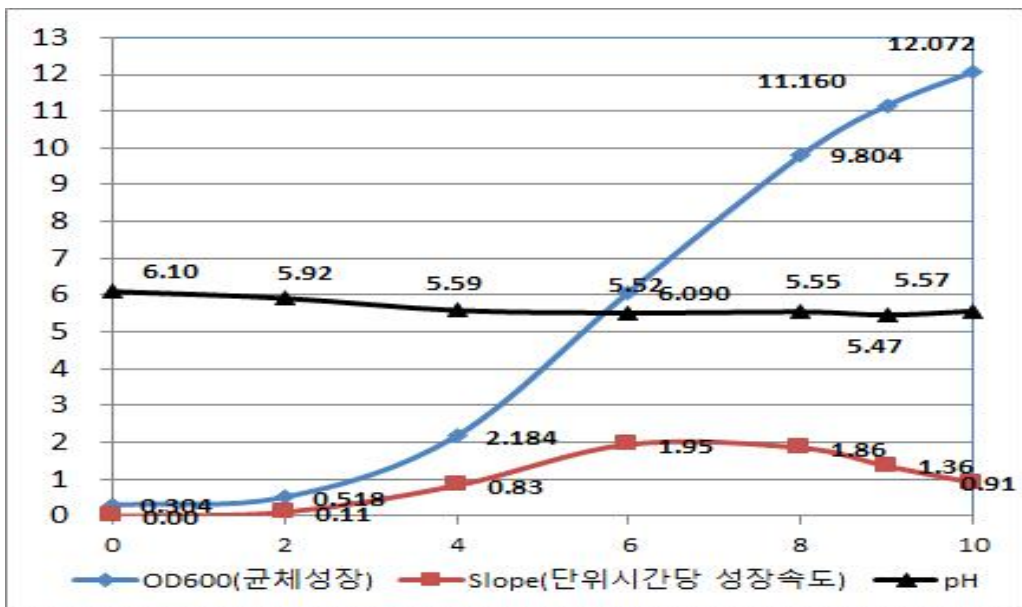


[그림 8. 단위 시간당 균체 성장 속도(시간당 OD600의 변화): 5L jar fermentor 결과 비교]

- 2회에 걸친 40L scale-up에 따른 균체의 성장은 5L jar에서의 결과와 유사함을 확인

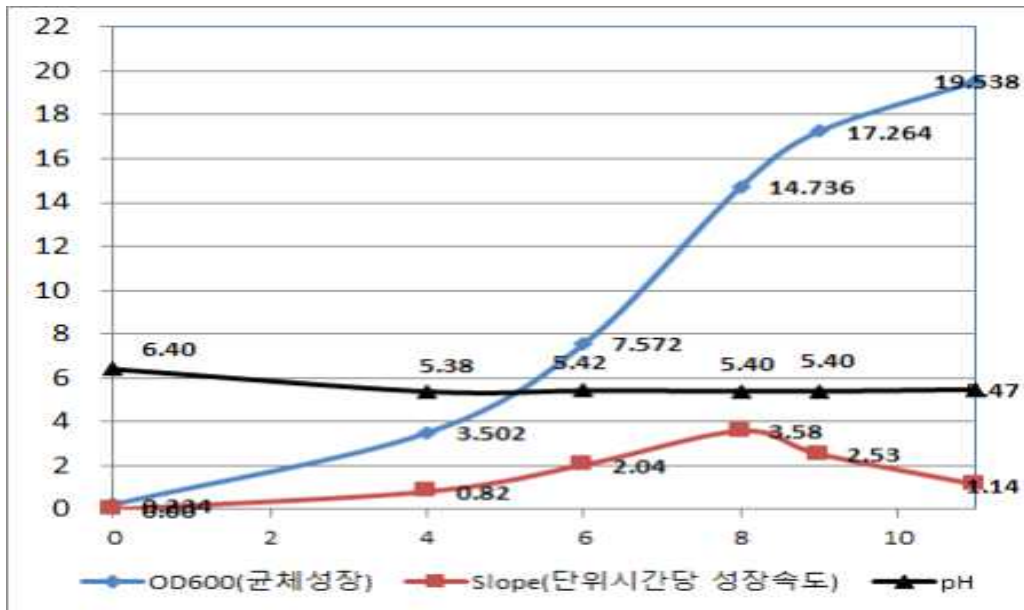
(마) 400L 규모의 배양조건 scale-up

- 본 전단계 규모인 400L 발효조를 활용한 scale-up
- 배양 조건: modified MRS+4% 포도당+1% yeast extract, 37°C, 210rpm, pH5.5



[그림 9. 400L 배양에 따른 균체의 성장패턴(OD600, pH 및 시간에 따른 OD600의 변화)]

- 배양온도 변화에 따른 400L 배양 최적화
- 배양 조건: modified MRS+4% 포도당+1% yeast extract, 30°C, 210rpm, pH5.5



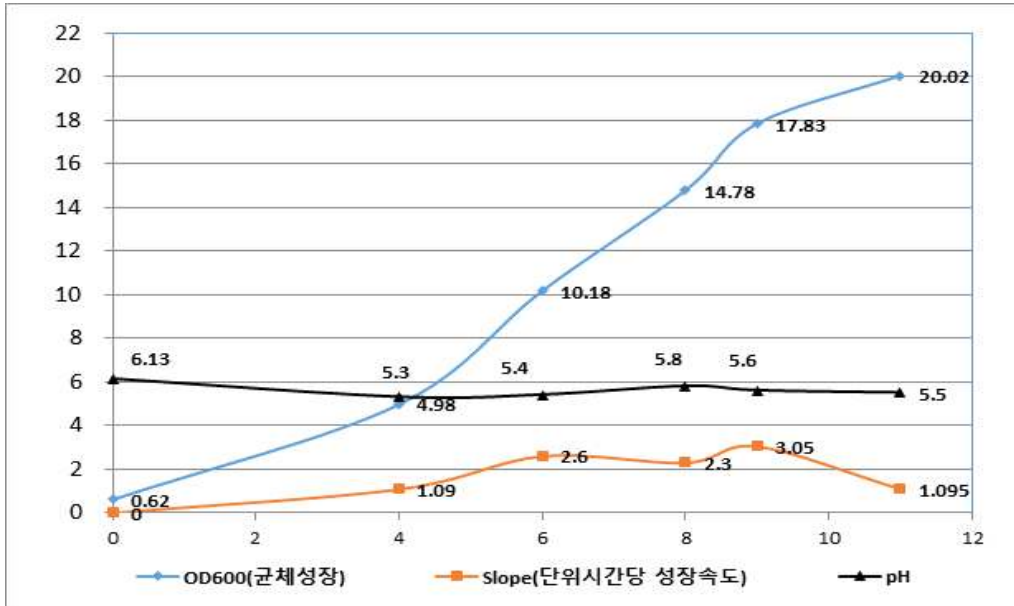
[그림 10. 배양온도 30°C에서의 균체의 성장 패턴(OD600, pH 및 시간에 따른 OD600의 변화)]

- 유산균의 배양온도를 37°C에서 30°C로 낮춘 결과 균체성장(OD600)과 단위시간당 성장속도가 약 2배 가량 증가함을 확인.
- 동일 배양 조건에 따른 생산성이 온도의 변화에 따라 2배 증가함.

(2) *Lactobacillus sakei* PK16 배양조건 확립

(가) PK16 20L 규모의 배양조건 scale-up

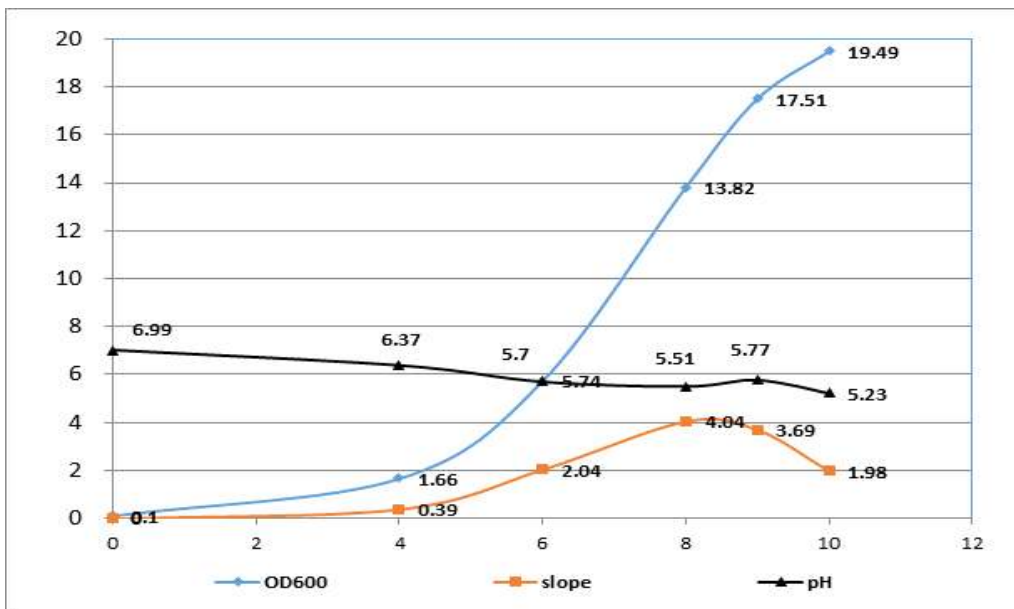
- 5L lab-scale에서 확립된 배양 조건을 토대로 20L 발효조를 활용한 scale-up
- 배양 조건 : modified MRS +4% 포도당 +1% yeast extract, 30°C, 50rpm, pH5.5



[그림 11. PK16 20L 배양에 따른 균체의 성장패턴]

(나) PK16 400L 규모의 배양조건 scale-up

- 상업화 배양 전단계 규모인 400L 발효조를 활용한 scale-up
- 배양 조건 : modified MRS +4% 포도당 +1% yeast extract, 30℃, 50rpm, pH5.5



[그림 12. PK16 400L 배양에 따른 균체의 성장패턴]

나. 인체적용시험용 제품 제작

(1) 예비 인체적용시험용 제품 제작

- 예비인체적용시험을 위한 제품 2회 생산 : Stick 제형, 2g/stick
- 대조제품 : 결정 셀룰로오스 + 식물성크립분말 +효소처리 스테비아 +텍스트린

- 시험제품 : ① 저용량 : 대조제품 98% + 유산균 2% => 유산균수 : 10^9 cfu/g 이상
- ② 고용량 : 대조제품 80% + 유산균 20% => 유산균수 : 10^{10} cfu/g 이상



[그림 13. 예비 인체적용시험용 제품]

- 예비인체적용시험용 1차 제품 시험성적서 : 기준적합

자가품질검사서(대조)	자가품질검사서(저용량)	자가품질검사서(고용량)																																																																																																																				
<p>CHEBIGEN Inc. (주)케비젠, 인천광역시 남동구, 범동로 62, Tel: 031-214-2824, Fax: 031-950-1685</p> <p>자가품질검사서</p> <table border="1"> <tr> <td>검체명</td> <td>OK67 예비인체적용시험용 - 대조</td> <td>LOT 번호</td> <td>CRG170508-1</td> </tr> <tr> <td>검사항목</td> <td>아래와 같음</td> <td>식용유형</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>의뢰인</td> <td>업체명 (주) 케비젠</td> <td>주소</td> <td>인천 전주시 덕진구 범동로 62</td> </tr> <tr> <td>시험의뢰목적</td> <td>-</td> <td>제조일자</td> <td>2017. 5. 8</td> </tr> <tr> <td>검사일자</td> <td>2017. 5. 10</td> <td>검사완료일</td> <td>2017. 5. 12</td> </tr> </table> <p>(주)케비젠 품질관리팀에 의뢰한 검체의 자가품질검사 결과는 다음과 같습니다.</p> <table border="1"> <tr> <td>검사항목</td> <td>기준</td> <td>결과</td> <td>항목판정</td> </tr> <tr> <td>성상</td> <td>미리, 이취가 없고, 고유의 향미가 있는 유백색의 분말</td> <td>양호</td> <td>적합</td> </tr> <tr> <td>수분</td> <td>-</td> <td>3.96%</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>대장균수</td> <td>음성</td> <td>음성</td> <td>적합</td> </tr> </table> <p>* 이 성적서는 (주)케비젠 품질관리팀의 자체검사용으로 제출된 검체의 양기 검사결과에 한하며, 의뢰목적 이외의 상용안전 및 상업적 용도에 사용할 수 없음.</p> <p>2017년 5월 15일</p> <p>검사자: 김민서, 담당: 김민서</p> <p>주식회사 케비젠 (직인생략)</p>	검체명	OK67 예비인체적용시험용 - 대조	LOT 번호	CRG170508-1	검사항목	아래와 같음	식용유형	-	의뢰인	업체명 (주) 케비젠	주소	인천 전주시 덕진구 범동로 62	시험의뢰목적	-	제조일자	2017. 5. 8	검사일자	2017. 5. 10	검사완료일	2017. 5. 12	검사항목	기준	결과	항목판정	성상	미리, 이취가 없고, 고유의 향미가 있는 유백색의 분말	양호	적합	수분	-	3.96%	-	대장균수	음성	음성	적합	<p>CHEBIGEN Inc. (주)케비젠, 인천광역시 남동구, 범동로 62, Tel: 031-214-2824, Fax: 031-950-1685</p> <p>자가품질검사서</p> <table border="1"> <tr> <td>검체명</td> <td>OK67 예비인체적용시험용 - 저용량</td> <td>LOT 번호</td> <td>CRG170508-2</td> </tr> <tr> <td>검사항목</td> <td>아래와 같음</td> <td>식용유형</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>의뢰인</td> <td>업체명 (주) 케비젠</td> <td>주소</td> <td>인천 전주시 덕진구 범동로 62</td> </tr> <tr> <td>시험의뢰목적</td> <td>-</td> <td>제조일자</td> <td>2017. 5. 8</td> </tr> <tr> <td>검사일자</td> <td>2017. 5. 12</td> <td>검사완료일</td> <td>2017. 5. 15</td> </tr> </table> <p>(주)케비젠 품질관리팀에 의뢰한 검체의 자가품질검사 결과는 다음과 같습니다.</p> <table border="1"> <tr> <td>검사항목</td> <td>기준</td> <td>결과</td> <td>항목판정</td> </tr> <tr> <td>성상</td> <td>미리, 이취가 없고, 고유의 향미가 있는 유백색의 분말</td> <td>양호</td> <td>적합</td> </tr> <tr> <td>수분</td> <td>-</td> <td>4.00%</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>대장균수</td> <td>음성</td> <td>음성</td> <td>적합</td> </tr> <tr> <td>유산균수</td> <td>1,000,000,000 CFU/g 이상</td> <td>2,200,000,000 CFU/g</td> <td>적합</td> </tr> </table> <p>* 이 성적서는 (주)케비젠 품질관리팀의 자체검사용으로 제출된 검체의 양기 검사결과에 한하며, 의뢰목적 이외의 상용안전 및 상업적 용도에 사용할 수 없음.</p> <p>2017년 5월 15일</p> <p>검사자: 김민서, 담당: 김민서</p> <p>주식회사 케비젠 (직인생략)</p>	검체명	OK67 예비인체적용시험용 - 저용량	LOT 번호	CRG170508-2	검사항목	아래와 같음	식용유형	-	의뢰인	업체명 (주) 케비젠	주소	인천 전주시 덕진구 범동로 62	시험의뢰목적	-	제조일자	2017. 5. 8	검사일자	2017. 5. 12	검사완료일	2017. 5. 15	검사항목	기준	결과	항목판정	성상	미리, 이취가 없고, 고유의 향미가 있는 유백색의 분말	양호	적합	수분	-	4.00%	-	대장균수	음성	음성	적합	유산균수	1,000,000,000 CFU/g 이상	2,200,000,000 CFU/g	적합	<p>CHEBIGEN Inc. (주)케비젠, 인천광역시 남동구, 범동로 62, Tel: 031-214-2824, Fax: 031-950-1685</p> <p>자가품질검사서</p> <table border="1"> <tr> <td>검체명</td> <td>OK67 예비인체적용시험용 - 고용량</td> <td>LOT 번호</td> <td>CRG170508-3</td> </tr> <tr> <td>검사항목</td> <td>아래와 같음</td> <td>식용유형</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>의뢰인</td> <td>업체명 (주) 케비젠</td> <td>주소</td> <td>인천 전주시 덕진구 범동로 62</td> </tr> <tr> <td>시험의뢰목적</td> <td>-</td> <td>제조일자</td> <td>2017. 5. 8</td> </tr> <tr> <td>검사일자</td> <td>2017. 5. 12</td> <td>검사완료일</td> <td>2017. 5. 15</td> </tr> </table> <p>(주)케비젠 품질관리팀에 의뢰한 검체의 자가품질검사 결과는 다음과 같습니다.</p> <table border="1"> <tr> <td>검사항목</td> <td>기준</td> <td>결과</td> <td>항목판정</td> </tr> <tr> <td>성상</td> <td>미리, 이취가 없고, 고유의 향미가 있는 미황색의 분말</td> <td>양호</td> <td>적합</td> </tr> <tr> <td>수분</td> <td>-</td> <td>4.44%</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>대장균수</td> <td>음성</td> <td>음성</td> <td>적합</td> </tr> <tr> <td>유산균수</td> <td>10,000,000,000 CFU/g 이상</td> <td>20,000,000,000 CFU/g</td> <td>적합</td> </tr> </table> <p>* 이 성적서는 (주)케비젠 품질관리팀의 자체검사용으로 제출된 검체의 양기 검사결과에 한하며, 의뢰목적 이외의 상용안전 및 상업적 용도에 사용할 수 없음.</p> <p>2017년 5월 15일</p> <p>검사자: 김민서, 담당: 김민서</p> <p>주식회사 케비젠 (직인생략)</p>	검체명	OK67 예비인체적용시험용 - 고용량	LOT 번호	CRG170508-3	검사항목	아래와 같음	식용유형	-	의뢰인	업체명 (주) 케비젠	주소	인천 전주시 덕진구 범동로 62	시험의뢰목적	-	제조일자	2017. 5. 8	검사일자	2017. 5. 12	검사완료일	2017. 5. 15	검사항목	기준	결과	항목판정	성상	미리, 이취가 없고, 고유의 향미가 있는 미황색의 분말	양호	적합	수분	-	4.44%	-	대장균수	음성	음성	적합	유산균수	10,000,000,000 CFU/g 이상	20,000,000,000 CFU/g	적합
검체명	OK67 예비인체적용시험용 - 대조	LOT 번호	CRG170508-1																																																																																																																			
검사항목	아래와 같음	식용유형	-																																																																																																																			
의뢰인	업체명 (주) 케비젠	주소	인천 전주시 덕진구 범동로 62																																																																																																																			
시험의뢰목적	-	제조일자	2017. 5. 8																																																																																																																			
검사일자	2017. 5. 10	검사완료일	2017. 5. 12																																																																																																																			
검사항목	기준	결과	항목판정																																																																																																																			
성상	미리, 이취가 없고, 고유의 향미가 있는 유백색의 분말	양호	적합																																																																																																																			
수분	-	3.96%	-																																																																																																																			
대장균수	음성	음성	적합																																																																																																																			
검체명	OK67 예비인체적용시험용 - 저용량	LOT 번호	CRG170508-2																																																																																																																			
검사항목	아래와 같음	식용유형	-																																																																																																																			
의뢰인	업체명 (주) 케비젠	주소	인천 전주시 덕진구 범동로 62																																																																																																																			
시험의뢰목적	-	제조일자	2017. 5. 8																																																																																																																			
검사일자	2017. 5. 12	검사완료일	2017. 5. 15																																																																																																																			
검사항목	기준	결과	항목판정																																																																																																																			
성상	미리, 이취가 없고, 고유의 향미가 있는 유백색의 분말	양호	적합																																																																																																																			
수분	-	4.00%	-																																																																																																																			
대장균수	음성	음성	적합																																																																																																																			
유산균수	1,000,000,000 CFU/g 이상	2,200,000,000 CFU/g	적합																																																																																																																			
검체명	OK67 예비인체적용시험용 - 고용량	LOT 번호	CRG170508-3																																																																																																																			
검사항목	아래와 같음	식용유형	-																																																																																																																			
의뢰인	업체명 (주) 케비젠	주소	인천 전주시 덕진구 범동로 62																																																																																																																			
시험의뢰목적	-	제조일자	2017. 5. 8																																																																																																																			
검사일자	2017. 5. 12	검사완료일	2017. 5. 15																																																																																																																			
검사항목	기준	결과	항목판정																																																																																																																			
성상	미리, 이취가 없고, 고유의 향미가 있는 미황색의 분말	양호	적합																																																																																																																			
수분	-	4.44%	-																																																																																																																			
대장균수	음성	음성	적합																																																																																																																			
유산균수	10,000,000,000 CFU/g 이상	20,000,000,000 CFU/g	적합																																																																																																																			

○ 예비인체적용시험용 2차 제품 시험성적서 : 기준적합

자가품질검사서(대조)	자가품질검사서(저용량)	자가품질검사서(고용량)																																																																																																																								
<p>CHEBİGEN Inc. (주) 케비젠</p> <p>자가품질검사서</p> <table border="1"> <tr> <td>검체명</td> <td>OK67 예비인체적용시험용 - 위약</td> <td>LOT 번호</td> <td>CBG170620-1</td> </tr> <tr> <td>검사항목</td> <td>아래와 같음</td> <td>시험유형</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>의뢰인</td> <td colspan="3">입체명 (주) 케비젠</td> </tr> <tr> <td>주소</td> <td colspan="3">전체 전주시 덕진구 범룡로 62</td> </tr> <tr> <td>시험의뢰목적</td> <td>-</td> <td>제조일자</td> <td>2017. 6. 20</td> </tr> <tr> <td>검사일자</td> <td>2017. 6. 20</td> <td>검사완료일</td> <td>2017. 6. 22</td> </tr> </table> <p>(주)케비젠 품질관리팀에 의뢰한 검체의 자가품질검사 결과는 다음과 같습니다.</p> <table border="1"> <tr> <th>검사항목</th> <th>기준</th> <th>결과</th> <th>합격판정</th> </tr> <tr> <td>형상</td> <td>이미, 이취가 없고, 고유의 향미가 있는 유색체의 분말</td> <td>양호</td> <td>적합</td> </tr> <tr> <td>수분</td> <td>-</td> <td>3.98%</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>대장균군</td> <td>음성</td> <td>음성</td> <td>적합</td> </tr> </table> <p>※ 이 성적서는 (주)케비젠 품질관리팀의 자체 검사용으로 제출된 검체의 상기 검사항목에 한하여, 의뢰목적 이외의 사용은 안 함. 상업적 용도에 사용될 수 없음.</p> <p>2017년 6월 22일</p> <p>검사자: 김지민, 팀장: 김지민</p> <p>주식회사 케비젠 (의인생약)</p>	검체명	OK67 예비인체적용시험용 - 위약	LOT 번호	CBG170620-1	검사항목	아래와 같음	시험유형	-	의뢰인	입체명 (주) 케비젠			주소	전체 전주시 덕진구 범룡로 62			시험의뢰목적	-	제조일자	2017. 6. 20	검사일자	2017. 6. 20	검사완료일	2017. 6. 22	검사항목	기준	결과	합격판정	형상	이미, 이취가 없고, 고유의 향미가 있는 유색체의 분말	양호	적합	수분	-	3.98%	-	대장균군	음성	음성	적합	<p>CHEBİGEN Inc. (주) 케비젠</p> <p>자가품질검사서</p> <table border="1"> <tr> <td>검체명</td> <td>OK67 예비인체적용시험용 - 저용량</td> <td>LOT 번호</td> <td>CBG170620-2</td> </tr> <tr> <td>검사항목</td> <td>아래와 같음</td> <td>시험유형</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>의뢰인</td> <td colspan="3">입체명 (주) 케비젠</td> </tr> <tr> <td>주소</td> <td colspan="3">전체 전주시 덕진구 범룡로 62</td> </tr> <tr> <td>시험의뢰목적</td> <td>-</td> <td>제조일자</td> <td>2017. 6. 20</td> </tr> <tr> <td>검사일자</td> <td>2017. 6. 20</td> <td>검사완료일</td> <td>2017. 6. 22</td> </tr> </table> <p>(주)케비젠 품질관리팀에 의뢰한 검체의 자가품질검사 결과는 다음과 같습니다.</p> <table border="1"> <tr> <th>검사항목</th> <th>기준</th> <th>결과</th> <th>합격판정</th> </tr> <tr> <td>형상</td> <td>이미, 이취가 없고, 고유의 향미가 있는 유색체의 분말</td> <td>양호</td> <td>적합</td> </tr> <tr> <td>수분</td> <td>-</td> <td>4.35%</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>대장균군</td> <td>음성</td> <td>음성</td> <td>적합</td> </tr> </table> <p>※ 이 성적서는 (주)케비젠 품질관리팀의 자체 검사용으로 제출된 검체의 상기 검사항목에 한하여, 의뢰목적 이외의 사용은 안 함. 상업적 용도에 사용될 수 없음.</p> <p>2017년 6월 22일</p> <p>검사자: 김지민, 팀장: 김지민</p> <p>주식회사 케비젠 (의인생약)</p>	검체명	OK67 예비인체적용시험용 - 저용량	LOT 번호	CBG170620-2	검사항목	아래와 같음	시험유형	-	의뢰인	입체명 (주) 케비젠			주소	전체 전주시 덕진구 범룡로 62			시험의뢰목적	-	제조일자	2017. 6. 20	검사일자	2017. 6. 20	검사완료일	2017. 6. 22	검사항목	기준	결과	합격판정	형상	이미, 이취가 없고, 고유의 향미가 있는 유색체의 분말	양호	적합	수분	-	4.35%	-	대장균군	음성	음성	적합	<p>CHEBİGEN Inc. (주) 케비젠</p> <p>자가품질검사서</p> <table border="1"> <tr> <td>검체명</td> <td>OK67 예비인체적용시험용 - 고용량</td> <td>LOT 번호</td> <td>CBG170620-3</td> </tr> <tr> <td>검사항목</td> <td>아래와 같음</td> <td>시험유형</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>의뢰인</td> <td colspan="3">입체명 (주) 케비젠</td> </tr> <tr> <td>주소</td> <td colspan="3">전체 전주시 덕진구 범룡로 62</td> </tr> <tr> <td>시험의뢰목적</td> <td>-</td> <td>제조일자</td> <td>2017. 6. 20</td> </tr> <tr> <td>검사일자</td> <td>2017. 6. 20</td> <td>검사완료일</td> <td>2017. 6. 22</td> </tr> </table> <p>(주)케비젠 품질관리팀에 의뢰한 검체의 자가품질검사 결과는 다음과 같습니다.</p> <table border="1"> <tr> <th>검사항목</th> <th>기준</th> <th>결과</th> <th>합격판정</th> </tr> <tr> <td>형상</td> <td>이미, 이취가 없고, 고유의 향미가 있는 유색체의 분말</td> <td>양호</td> <td>적합</td> </tr> <tr> <td>수분</td> <td>-</td> <td>4.65%</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>대장균군</td> <td>음성</td> <td>음성</td> <td>적합</td> </tr> </table> <p>※ 이 성적서는 (주)케비젠 품질관리팀의 자체 검사용으로 제출된 검체의 상기 검사항목에 한하여, 의뢰목적 이외의 사용은 안 함. 상업적 용도에 사용될 수 없음.</p> <p>2017년 6월 22일</p> <p>검사자: 김지민, 팀장: 김지민</p> <p>주식회사 케비젠 (의인생약)</p>	검체명	OK67 예비인체적용시험용 - 고용량	LOT 번호	CBG170620-3	검사항목	아래와 같음	시험유형	-	의뢰인	입체명 (주) 케비젠			주소	전체 전주시 덕진구 범룡로 62			시험의뢰목적	-	제조일자	2017. 6. 20	검사일자	2017. 6. 20	검사완료일	2017. 6. 22	검사항목	기준	결과	합격판정	형상	이미, 이취가 없고, 고유의 향미가 있는 유색체의 분말	양호	적합	수분	-	4.65%	-	대장균군	음성	음성	적합
검체명	OK67 예비인체적용시험용 - 위약	LOT 번호	CBG170620-1																																																																																																																							
검사항목	아래와 같음	시험유형	-																																																																																																																							
의뢰인	입체명 (주) 케비젠																																																																																																																									
주소	전체 전주시 덕진구 범룡로 62																																																																																																																									
시험의뢰목적	-	제조일자	2017. 6. 20																																																																																																																							
검사일자	2017. 6. 20	검사완료일	2017. 6. 22																																																																																																																							
검사항목	기준	결과	합격판정																																																																																																																							
형상	이미, 이취가 없고, 고유의 향미가 있는 유색체의 분말	양호	적합																																																																																																																							
수분	-	3.98%	-																																																																																																																							
대장균군	음성	음성	적합																																																																																																																							
검체명	OK67 예비인체적용시험용 - 저용량	LOT 번호	CBG170620-2																																																																																																																							
검사항목	아래와 같음	시험유형	-																																																																																																																							
의뢰인	입체명 (주) 케비젠																																																																																																																									
주소	전체 전주시 덕진구 범룡로 62																																																																																																																									
시험의뢰목적	-	제조일자	2017. 6. 20																																																																																																																							
검사일자	2017. 6. 20	검사완료일	2017. 6. 22																																																																																																																							
검사항목	기준	결과	합격판정																																																																																																																							
형상	이미, 이취가 없고, 고유의 향미가 있는 유색체의 분말	양호	적합																																																																																																																							
수분	-	4.35%	-																																																																																																																							
대장균군	음성	음성	적합																																																																																																																							
검체명	OK67 예비인체적용시험용 - 고용량	LOT 번호	CBG170620-3																																																																																																																							
검사항목	아래와 같음	시험유형	-																																																																																																																							
의뢰인	입체명 (주) 케비젠																																																																																																																									
주소	전체 전주시 덕진구 범룡로 62																																																																																																																									
시험의뢰목적	-	제조일자	2017. 6. 20																																																																																																																							
검사일자	2017. 6. 20	검사완료일	2017. 6. 22																																																																																																																							
검사항목	기준	결과	합격판정																																																																																																																							
형상	이미, 이취가 없고, 고유의 향미가 있는 유색체의 분말	양호	적합																																																																																																																							
수분	-	4.65%	-																																																																																																																							
대장균군	음성	음성	적합																																																																																																																							

○ 예비인체적용시험용 1차 제품 중금속분석 결과 : 기준적합

품질검사서(대조)	품질검사서(저용량)	품질검사서(고용량)																																																																																																						
<p>제 E2017051438 호 문서번호</p> <p>시험·검사성적서</p> <table border="1"> <tr> <td>내용명</td> <td>유선균OK67대조군</td> <td>제조일자 (유통기한)</td> <td>2017-05-08</td> </tr> <tr> <td>의뢰인</td> <td>입체명 (주) 케비젠</td> <td>성명</td> <td>손재훈, 송도훈</td> </tr> <tr> <td>주소</td> <td>전주시 덕진구 범룡로 62 (3차대조군, 193)</td> <td>제조번호</td> <td>2017-05-02</td> </tr> <tr> <td>주소의뢰목적</td> <td>원료용</td> <td>검사완료일</td> <td>2017051606</td> </tr> </table> <p>제약가 우리 연구원에 시험·검사뢰한 결과는 다음과 같습니다.</p> <p>시험·검사 완료일: 2017-05-25 시험·검사 책임자: 이정규</p> <table border="1"> <tr> <th>시험·검사항목</th> <th>시험·검사 결과</th> <th>시험·검사 한계</th> </tr> <tr> <td>Ni(mg/kg)</td> <td>0.000mg/kg</td> <td>한계선</td> </tr> <tr> <td>Pb(mg/kg)</td> <td>0.000mg/kg</td> <td>한계선</td> </tr> <tr> <td>Cr(mg/kg)</td> <td>0.000mg/kg</td> <td>한계선</td> </tr> <tr> <td>Cd(mg/kg)</td> <td>0.000mg/kg</td> <td>한계선</td> </tr> <tr> <td>Hg(mg/kg)</td> <td>0.000mg/kg</td> <td>한계선</td> </tr> </table> <p>※ 이 성적서는 (주)케비젠 시험·검사 결과용도로 사용되고 있습니다. ※ 기타의 무효용량 시험·검사 및 결과서는 별도로 작성 가능합니다.</p> <p>2017년 5월 25일</p> <p>한국기능식품연구원</p>	내용명	유선균OK67대조군	제조일자 (유통기한)	2017-05-08	의뢰인	입체명 (주) 케비젠	성명	손재훈, 송도훈	주소	전주시 덕진구 범룡로 62 (3차대조군, 193)	제조번호	2017-05-02	주소의뢰목적	원료용	검사완료일	2017051606	시험·검사항목	시험·검사 결과	시험·검사 한계	Ni(mg/kg)	0.000mg/kg	한계선	Pb(mg/kg)	0.000mg/kg	한계선	Cr(mg/kg)	0.000mg/kg	한계선	Cd(mg/kg)	0.000mg/kg	한계선	Hg(mg/kg)	0.000mg/kg	한계선	<p>제 E2017051437 호 문서번호</p> <p>시험·검사성적서</p> <table border="1"> <tr> <td>내용명</td> <td>유선균OK67저용량군(2)</td> <td>제조일자 (유통기한)</td> <td>2017-05-08</td> </tr> <tr> <td>의뢰인</td> <td>입체명 (주) 케비젠</td> <td>성명</td> <td>손재훈, 송도훈</td> </tr> <tr> <td>주소</td> <td>전주시 덕진구 범룡로 62 (3차대조군, 193)</td> <td>제조번호</td> <td>2017-05-02</td> </tr> <tr> <td>주소의뢰목적</td> <td>원료용</td> <td>검사완료일</td> <td>2017051607</td> </tr> </table> <p>제약가 우리 연구원에 시험·검사뢰한 결과는 다음과 같습니다.</p> <p>시험·검사 완료일: 2017-05-25 시험·검사 책임자: 이정규</p> <table border="1"> <tr> <th>시험·검사항목</th> <th>시험·검사 결과</th> <th>시험·검사 한계</th> </tr> <tr> <td>Ni(mg/kg)</td> <td>0.000mg/kg</td> <td>한계선</td> </tr> <tr> <td>Pb(mg/kg)</td> <td>0.000mg/kg</td> <td>한계선</td> </tr> <tr> <td>Cr(mg/kg)</td> <td>0.000mg/kg</td> <td>한계선</td> </tr> <tr> <td>Cd(mg/kg)</td> <td>0.000mg/kg</td> <td>한계선</td> </tr> <tr> <td>Hg(mg/kg)</td> <td>0.000mg/kg</td> <td>한계선</td> </tr> </table> <p>※ 이 성적서는 (주)케비젠 시험·검사 결과용도로 사용되고 있습니다. ※ 기타의 무효용량 시험·검사 및 결과서는 별도로 작성 가능합니다.</p> <p>2017년 5월 25일</p> <p>한국기능식품연구원</p>	내용명	유선균OK67저용량군(2)	제조일자 (유통기한)	2017-05-08	의뢰인	입체명 (주) 케비젠	성명	손재훈, 송도훈	주소	전주시 덕진구 범룡로 62 (3차대조군, 193)	제조번호	2017-05-02	주소의뢰목적	원료용	검사완료일	2017051607	시험·검사항목	시험·검사 결과	시험·검사 한계	Ni(mg/kg)	0.000mg/kg	한계선	Pb(mg/kg)	0.000mg/kg	한계선	Cr(mg/kg)	0.000mg/kg	한계선	Cd(mg/kg)	0.000mg/kg	한계선	Hg(mg/kg)	0.000mg/kg	한계선	<p>제 E2017051439 호 문서번호</p> <p>시험·검사성적서</p> <table border="1"> <tr> <td>내용명</td> <td>유선균OK67고용량군(3)</td> <td>제조일자 (유통기한)</td> <td>2017-05-08</td> </tr> <tr> <td>의뢰인</td> <td>입체명 (주) 케비젠</td> <td>성명</td> <td>손재훈, 송도훈</td> </tr> <tr> <td>주소</td> <td>전주시 덕진구 범룡로 62 (3차대조군, 193)</td> <td>제조번호</td> <td>2017-05-02</td> </tr> <tr> <td>주소의뢰목적</td> <td>원료용</td> <td>검사완료일</td> <td>2017051608</td> </tr> </table> <p>제약가 우리 연구원에 시험·검사뢰한 결과는 다음과 같습니다.</p> <p>시험·검사 완료일: 2017-05-25 시험·검사 책임자: 이정규</p> <table border="1"> <tr> <th>시험·검사항목</th> <th>시험·검사 결과</th> <th>시험·검사 한계</th> </tr> <tr> <td>Ni(mg/kg)</td> <td>0.000mg/kg</td> <td>한계선</td> </tr> <tr> <td>Pb(mg/kg)</td> <td>0.000mg/kg</td> <td>한계선</td> </tr> <tr> <td>Cr(mg/kg)</td> <td>0.000mg/kg</td> <td>한계선</td> </tr> <tr> <td>Cd(mg/kg)</td> <td>0.000mg/kg</td> <td>한계선</td> </tr> <tr> <td>Hg(mg/kg)</td> <td>0.000mg/kg</td> <td>한계선</td> </tr> </table> <p>※ 이 성적서는 (주)케비젠 시험·검사 결과용도로 사용되고 있습니다. ※ 기타의 무효용량 시험·검사 및 결과서는 별도로 작성 가능합니다.</p> <p>2017년 5월 25일</p> <p>한국기능식품연구원</p>	내용명	유선균OK67고용량군(3)	제조일자 (유통기한)	2017-05-08	의뢰인	입체명 (주) 케비젠	성명	손재훈, 송도훈	주소	전주시 덕진구 범룡로 62 (3차대조군, 193)	제조번호	2017-05-02	주소의뢰목적	원료용	검사완료일	2017051608	시험·검사항목	시험·검사 결과	시험·검사 한계	Ni(mg/kg)	0.000mg/kg	한계선	Pb(mg/kg)	0.000mg/kg	한계선	Cr(mg/kg)	0.000mg/kg	한계선	Cd(mg/kg)	0.000mg/kg	한계선	Hg(mg/kg)	0.000mg/kg	한계선
내용명	유선균OK67대조군	제조일자 (유통기한)	2017-05-08																																																																																																					
의뢰인	입체명 (주) 케비젠	성명	손재훈, 송도훈																																																																																																					
주소	전주시 덕진구 범룡로 62 (3차대조군, 193)	제조번호	2017-05-02																																																																																																					
주소의뢰목적	원료용	검사완료일	2017051606																																																																																																					
시험·검사항목	시험·검사 결과	시험·검사 한계																																																																																																						
Ni(mg/kg)	0.000mg/kg	한계선																																																																																																						
Pb(mg/kg)	0.000mg/kg	한계선																																																																																																						
Cr(mg/kg)	0.000mg/kg	한계선																																																																																																						
Cd(mg/kg)	0.000mg/kg	한계선																																																																																																						
Hg(mg/kg)	0.000mg/kg	한계선																																																																																																						
내용명	유선균OK67저용량군(2)	제조일자 (유통기한)	2017-05-08																																																																																																					
의뢰인	입체명 (주) 케비젠	성명	손재훈, 송도훈																																																																																																					
주소	전주시 덕진구 범룡로 62 (3차대조군, 193)	제조번호	2017-05-02																																																																																																					
주소의뢰목적	원료용	검사완료일	2017051607																																																																																																					
시험·검사항목	시험·검사 결과	시험·검사 한계																																																																																																						
Ni(mg/kg)	0.000mg/kg	한계선																																																																																																						
Pb(mg/kg)	0.000mg/kg	한계선																																																																																																						
Cr(mg/kg)	0.000mg/kg	한계선																																																																																																						
Cd(mg/kg)	0.000mg/kg	한계선																																																																																																						
Hg(mg/kg)	0.000mg/kg	한계선																																																																																																						
내용명	유선균OK67고용량군(3)	제조일자 (유통기한)	2017-05-08																																																																																																					
의뢰인	입체명 (주) 케비젠	성명	손재훈, 송도훈																																																																																																					
주소	전주시 덕진구 범룡로 62 (3차대조군, 193)	제조번호	2017-05-02																																																																																																					
주소의뢰목적	원료용	검사완료일	2017051608																																																																																																					
시험·검사항목	시험·검사 결과	시험·검사 한계																																																																																																						
Ni(mg/kg)	0.000mg/kg	한계선																																																																																																						
Pb(mg/kg)	0.000mg/kg	한계선																																																																																																						
Cr(mg/kg)	0.000mg/kg	한계선																																																																																																						
Cd(mg/kg)	0.000mg/kg	한계선																																																																																																						
Hg(mg/kg)	0.000mg/kg	한계선																																																																																																						

○ 예비인체적용시험용 2차 제품 중금속분석 결과 : 기준적합

품질검사서(대조)	품질검사서(저용량)	품질검사서(고용량)																																																																																																						
<p>제 E2017051438 호 문서번호</p> <p>시험·검사성적서</p> <table border="1"> <tr> <td>내용명</td> <td>유선균OK67대조군</td> <td>제조일자 (유통기한)</td> <td>2017-05-08</td> </tr> <tr> <td>의뢰인</td> <td>입체명 (주) 케비젠</td> <td>성명</td> <td>손재훈, 송도훈</td> </tr> <tr> <td>주소</td> <td>전주시 덕진구 범룡로 62 (3차대조군, 193)</td> <td>제조번호</td> <td>2017-05-02</td> </tr> <tr> <td>주소의뢰목적</td> <td>원료용</td> <td>검사완료일</td> <td>2017051606</td> </tr> </table> <p>제약가 우리 연구원에 시험·검사뢰한 결과는 다음과 같습니다.</p> <p>시험·검사 완료일: 2017-05-25 시험·검사 책임자: 이정규</p> <table border="1"> <tr> <th>시험·검사항목</th> <th>시험·검사 결과</th> <th>시험·검사 한계</th> </tr> <tr> <td>Ni(mg/kg)</td> <td>0.000mg/kg</td> <td>한계선</td> </tr> <tr> <td>Pb(mg/kg)</td> <td>0.000mg/kg</td> <td>한계선</td> </tr> <tr> <td>Cr(mg/kg)</td> <td>0.000mg/kg</td> <td>한계선</td> </tr> <tr> <td>Cd(mg/kg)</td> <td>0.000mg/kg</td> <td>한계선</td> </tr> <tr> <td>Hg(mg/kg)</td> <td>0.000mg/kg</td> <td>한계선</td> </tr> </table> <p>※ 이 성적서는 (주)케비젠 시험·검사 결과용도로 사용되고 있습니다. ※ 기타의 무효용량 시험·검사 및 결과서는 별도로 작성 가능합니다.</p> <p>2017년 5월 25일</p> <p>한국기능식품연구원</p>	내용명	유선균OK67대조군	제조일자 (유통기한)	2017-05-08	의뢰인	입체명 (주) 케비젠	성명	손재훈, 송도훈	주소	전주시 덕진구 범룡로 62 (3차대조군, 193)	제조번호	2017-05-02	주소의뢰목적	원료용	검사완료일	2017051606	시험·검사항목	시험·검사 결과	시험·검사 한계	Ni(mg/kg)	0.000mg/kg	한계선	Pb(mg/kg)	0.000mg/kg	한계선	Cr(mg/kg)	0.000mg/kg	한계선	Cd(mg/kg)	0.000mg/kg	한계선	Hg(mg/kg)	0.000mg/kg	한계선	<p>제 E2017071091 호 문서번호</p> <p>시험·검사성적서</p> <table border="1"> <tr> <td>내용명</td> <td>유선균OK67저용량군(2)</td> <td>제조일자 (유통기한)</td> <td>2017-07-19</td> </tr> <tr> <td>의뢰인</td> <td>입체명 (주) 케비젠</td> <td>성명</td> <td>손재훈, 송도훈</td> </tr> <tr> <td>주소</td> <td>전주시 덕진구 범룡로 62 (3차대조군, 193)</td> <td>제조번호</td> <td>2017-07-14</td> </tr> <tr> <td>주소의뢰목적</td> <td>원료용</td> <td>검사완료일</td> <td>2017071008</td> </tr> </table> <p>제약가 우리 연구원에 시험·검사뢰한 결과는 다음과 같습니다.</p> <p>시험·검사 완료일: 2017-07-19 시험·검사 책임자: 이정규</p> <table border="1"> <tr> <th>시험·검사항목</th> <th>시험·검사 결과</th> <th>시험·검사 한계</th> </tr> <tr> <td>Ni(mg/kg)</td> <td>0.000mg/kg</td> <td>한계선</td> </tr> <tr> <td>Pb(mg/kg)</td> <td>0.000mg/kg</td> <td>한계선</td> </tr> <tr> <td>Cr(mg/kg)</td> <td>0.000mg/kg</td> <td>한계선</td> </tr> <tr> <td>Cd(mg/kg)</td> <td>0.000mg/kg</td> <td>한계선</td> </tr> <tr> <td>Hg(mg/kg)</td> <td>0.000mg/kg</td> <td>한계선</td> </tr> </table> <p>※ 이 성적서는 (주)케비젠 시험·검사 결과용도로 사용되고 있습니다. ※ 기타의 무효용량 시험·검사 및 결과서는 별도로 작성 가능합니다.</p> <p>2017년 7월 19일</p> <p>한국기능식품연구원</p>	내용명	유선균OK67저용량군(2)	제조일자 (유통기한)	2017-07-19	의뢰인	입체명 (주) 케비젠	성명	손재훈, 송도훈	주소	전주시 덕진구 범룡로 62 (3차대조군, 193)	제조번호	2017-07-14	주소의뢰목적	원료용	검사완료일	2017071008	시험·검사항목	시험·검사 결과	시험·검사 한계	Ni(mg/kg)	0.000mg/kg	한계선	Pb(mg/kg)	0.000mg/kg	한계선	Cr(mg/kg)	0.000mg/kg	한계선	Cd(mg/kg)	0.000mg/kg	한계선	Hg(mg/kg)	0.000mg/kg	한계선	<p>제 E2017071090 호 문서번호</p> <p>시험·검사성적서</p> <table border="1"> <tr> <td>내용명</td> <td>유선균OK67고용량군(3)</td> <td>제조일자 (유통기한)</td> <td>2017-07-19</td> </tr> <tr> <td>의뢰인</td> <td>입체명 (주) 케비젠</td> <td>성명</td> <td>손재훈, 송도훈</td> </tr> <tr> <td>주소</td> <td>전주시 덕진구 범룡로 62 (3차대조군, 193)</td> <td>제조번호</td> <td>2017-07-14</td> </tr> <tr> <td>주소의뢰목적</td> <td>원료용</td> <td>검사완료일</td> <td>2017071009</td> </tr> </table> <p>제약가 우리 연구원에 시험·검사뢰한 결과는 다음과 같습니다.</p> <p>시험·검사 완료일: 2017-07-19 시험·검사 책임자: 이정규</p> <table border="1"> <tr> <th>시험·검사항목</th> <th>시험·검사 결과</th> <th>시험·검사 한계</th> </tr> <tr> <td>Ni(mg/kg)</td> <td>0.000mg/kg</td> <td>한계선</td> </tr> <tr> <td>Pb(mg/kg)</td> <td>0.000mg/kg</td> <td>한계선</td> </tr> <tr> <td>Cr(mg/kg)</td> <td>0.000mg/kg</td> <td>한계선</td> </tr> <tr> <td>Cd(mg/kg)</td> <td>0.000mg/kg</td> <td>한계선</td> </tr> <tr> <td>Hg(mg/kg)</td> <td>0.000mg/kg</td> <td>한계선</td> </tr> </table> <p>※ 이 성적서는 (주)케비젠 시험·검사 결과용도로 사용되고 있습니다. ※ 기타의 무효용량 시험·검사 및 결과서는 별도로 작성 가능합니다.</p> <p>2017년 7월 19일</p> <p>한국기능식품연구원</p>	내용명	유선균OK67고용량군(3)	제조일자 (유통기한)	2017-07-19	의뢰인	입체명 (주) 케비젠	성명	손재훈, 송도훈	주소	전주시 덕진구 범룡로 62 (3차대조군, 193)	제조번호	2017-07-14	주소의뢰목적	원료용	검사완료일	2017071009	시험·검사항목	시험·검사 결과	시험·검사 한계	Ni(mg/kg)	0.000mg/kg	한계선	Pb(mg/kg)	0.000mg/kg	한계선	Cr(mg/kg)	0.000mg/kg	한계선	Cd(mg/kg)	0.000mg/kg	한계선	Hg(mg/kg)	0.000mg/kg	한계선
내용명	유선균OK67대조군	제조일자 (유통기한)	2017-05-08																																																																																																					
의뢰인	입체명 (주) 케비젠	성명	손재훈, 송도훈																																																																																																					
주소	전주시 덕진구 범룡로 62 (3차대조군, 193)	제조번호	2017-05-02																																																																																																					
주소의뢰목적	원료용	검사완료일	2017051606																																																																																																					
시험·검사항목	시험·검사 결과	시험·검사 한계																																																																																																						
Ni(mg/kg)	0.000mg/kg	한계선																																																																																																						
Pb(mg/kg)	0.000mg/kg	한계선																																																																																																						
Cr(mg/kg)	0.000mg/kg	한계선																																																																																																						
Cd(mg/kg)	0.000mg/kg	한계선																																																																																																						
Hg(mg/kg)	0.000mg/kg	한계선																																																																																																						
내용명	유선균OK67저용량군(2)	제조일자 (유통기한)	2017-07-19																																																																																																					
의뢰인	입체명 (주) 케비젠	성명	손재훈, 송도훈																																																																																																					
주소	전주시 덕진구 범룡로 62 (3차대조군, 193)	제조번호	2017-07-14																																																																																																					
주소의뢰목적	원료용	검사완료일	2017071008																																																																																																					
시험·검사항목	시험·검사 결과	시험·검사 한계																																																																																																						
Ni(mg/kg)	0.000mg/kg	한계선																																																																																																						
Pb(mg/kg)	0.000mg/kg	한계선																																																																																																						
Cr(mg/kg)	0.000mg/kg	한계선																																																																																																						
Cd(mg/kg)	0.000mg/kg	한계선																																																																																																						
Hg(mg/kg)	0.000mg/kg	한계선																																																																																																						
내용명	유선균OK67고용량군(3)	제조일자 (유통기한)	2017-07-19																																																																																																					
의뢰인	입체명 (주) 케비젠	성명	손재훈, 송도훈																																																																																																					
주소	전주시 덕진구 범룡로 62 (3차대조군, 193)	제조번호	2017-07-14																																																																																																					
주소의뢰목적	원료용	검사완료일	2017071009																																																																																																					
시험·검사항목	시험·검사 결과	시험·검사 한계																																																																																																						
Ni(mg/kg)	0.000mg/kg	한계선																																																																																																						
Pb(mg/kg)	0.000mg/kg	한계선																																																																																																						
Cr(mg/kg)	0.000mg/kg	한계선																																																																																																						
Cd(mg/kg)	0.000mg/kg	한계선																																																																																																						
Hg(mg/kg)	0.000mg/kg	한계선																																																																																																						

(2) 본 인체적용시험용 제품 제작

- 본 인체적용시험을 위한 제품 2회 생산 : Stick 제형, 2g/stick
- 대조제품 : 결정 셀룰로오스 + 식물성크립분말 + 효소처리 스테비아 + 텍스트린
- 시험제품 : ① OK67 : 대조제품 75% + 유산균 25% => 유산균수 : 10¹⁰cfu/g 이상
 ② PK16 : 대조제품 75% + 유산균 25% => 유산균수 : 10¹⁰cfu/g 이상



[그림 14. 본 인체적용시험용 제품]

- 본 인체적용시험용 1차 제품 시험성적서 : 기준적합

자가품질검사서(대조)	자가품질검사서(OK67)	자가품질검사서(PK16)																																																																																																																																									
<p>CHEBiGEN Inc. (주)케비젠, 인천광역시 북구 남동로 52 Tel: 060-754-1500, Fax: 060-755-1500</p> <p>자가품질 검사서</p> <table border="1"> <tr> <td>검제품</td> <td>대조식품</td> <td>LOT 번호</td> <td>CBG180720-3</td> </tr> <tr> <td>검사항목</td> <td>아래와 같음</td> <td>식품유형</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">의뢰인</td> <td>업체명</td> <td colspan="2">(주) 케비젠</td> </tr> <tr> <td>주소</td> <td colspan="2">인천 천주시 덕진구 반용로 62</td> </tr> <tr> <td>시험의뢰목적</td> <td>-</td> <td>제조일자</td> <td>2018.07.20</td> </tr> <tr> <td>검사일자</td> <td>2018.07.25</td> <td>검사완료일</td> <td>2018.07.27</td> </tr> </table> <p>(주)케비젠 품질관리팀에 의뢰한 검체의 자가품질검사 결과는 다음과 같습니다.</p> <table border="1"> <tr> <th>검사항목</th> <th>기준</th> <th>결과</th> <th>합격판정</th> </tr> <tr> <td>성상</td> <td>이미, 어둑이 없어야 함</td> <td>양호</td> <td>적합</td> </tr> <tr> <td>이물</td> <td>불감출</td> <td>불감출</td> <td>적합</td> </tr> <tr> <td>수분함량</td> <td>-</td> <td>4.23%</td> <td>적합</td> </tr> <tr> <td>대장균군</td> <td>음성</td> <td>음성</td> <td>적합</td> </tr> </table> <p>* 이 성적서는 (주)케비젠 품질관리팀의 자체검사용으로 제출된 검체의 상기 검사항목에 한하며, 의뢰목적 이외의 상용안전 및 상업적 용도에 사용할 수 없음.</p> <p>2018년 07월 27일</p> <p>검사자: [인상] 팀장 18.07.27</p> <p>주식회사 케비젠 (직인생략)</p>	검제품	대조식품	LOT 번호	CBG180720-3	검사항목	아래와 같음	식품유형	-	의뢰인	업체명	(주) 케비젠		주소	인천 천주시 덕진구 반용로 62		시험의뢰목적	-	제조일자	2018.07.20	검사일자	2018.07.25	검사완료일	2018.07.27	검사항목	기준	결과	합격판정	성상	이미, 어둑이 없어야 함	양호	적합	이물	불감출	불감출	적합	수분함량	-	4.23%	적합	대장균군	음성	음성	적합	<p>CHEBiGEN Inc. (주)케비젠, 인천광역시 북구 남동로 52 Tel: 060-754-1500, Fax: 060-755-1500</p> <p>자가품질 검사서</p> <table border="1"> <tr> <td>검제품</td> <td>유산균 OK67</td> <td>LOT 번호</td> <td>CBG180720-1</td> </tr> <tr> <td>검사항목</td> <td>아래와 같음</td> <td>식품유형</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">의뢰인</td> <td>업체명</td> <td colspan="2">(주) 케비젠</td> </tr> <tr> <td>주소</td> <td colspan="2">인천 천주시 덕진구 반용로 62</td> </tr> <tr> <td>시험의뢰목적</td> <td>-</td> <td>제조일자</td> <td>2018.07.20</td> </tr> <tr> <td>검사일자</td> <td>2018.07.25</td> <td>검사완료일</td> <td>2018.07.27</td> </tr> </table> <p>(주)케비젠 품질관리팀에 의뢰한 검체의 자가품질검사 결과는 다음과 같습니다.</p> <table border="1"> <tr> <th>검사항목</th> <th>기준</th> <th>결과</th> <th>합격판정</th> </tr> <tr> <td>성상</td> <td>이미, 어둑이 없어야 함</td> <td>양호</td> <td>적합</td> </tr> <tr> <td>이물</td> <td>불감출</td> <td>불감출</td> <td>적합</td> </tr> <tr> <td>수분함량</td> <td>-</td> <td>4.80%</td> <td>적합</td> </tr> <tr> <td>유산균수</td> <td>-</td> <td>29,000,000,000 cfu/g</td> <td>적합</td> </tr> <tr> <td>대장균군</td> <td>음성</td> <td>음성</td> <td>적합</td> </tr> </table> <p>* 이 성적서는 (주)케비젠 품질관리팀의 자체검사용으로 제출된 검체의 상기 검사항목에 한하며, 의뢰목적 이외의 상용안전 및 상업적 용도에 사용할 수 없음.</p> <p>2018년 07월 27일</p> <p>검사자: [인상] 팀장 18.07.27</p> <p>주식회사 케비젠 (직인생략)</p>	검제품	유산균 OK67	LOT 번호	CBG180720-1	검사항목	아래와 같음	식품유형	-	의뢰인	업체명	(주) 케비젠		주소	인천 천주시 덕진구 반용로 62		시험의뢰목적	-	제조일자	2018.07.20	검사일자	2018.07.25	검사완료일	2018.07.27	검사항목	기준	결과	합격판정	성상	이미, 어둑이 없어야 함	양호	적합	이물	불감출	불감출	적합	수분함량	-	4.80%	적합	유산균수	-	29,000,000,000 cfu/g	적합	대장균군	음성	음성	적합	<p>CHEBiGEN Inc. (주)케비젠, 인천광역시 북구 남동로 52 Tel: 060-754-1500, Fax: 060-755-1500</p> <p>자가품질 검사서</p> <table border="1"> <tr> <td>검제품</td> <td>유산균 PK16</td> <td>LOT 번호</td> <td>CBG180720-2</td> </tr> <tr> <td>검사항목</td> <td>아래와 같음</td> <td>식품유형</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">의뢰인</td> <td>업체명</td> <td colspan="2">(주) 케비젠</td> </tr> <tr> <td>주소</td> <td colspan="2">인천 천주시 덕진구 반용로 62</td> </tr> <tr> <td>시험의뢰목적</td> <td>-</td> <td>제조일자</td> <td>2018.07.20</td> </tr> <tr> <td>검사일자</td> <td>2018.07.25</td> <td>검사완료일</td> <td>2018.07.27</td> </tr> </table> <p>(주)케비젠 품질관리팀에 의뢰한 검체의 자가품질검사 결과는 다음과 같습니다.</p> <table border="1"> <tr> <th>검사항목</th> <th>기준</th> <th>결과</th> <th>합격판정</th> </tr> <tr> <td>성상</td> <td>이미, 어둑이 없어야 함</td> <td>양호</td> <td>적합</td> </tr> <tr> <td>이물</td> <td>불감출</td> <td>불감출</td> <td>적합</td> </tr> <tr> <td>수분함량</td> <td>-</td> <td>4.43%</td> <td>적합</td> </tr> <tr> <td>유산균수</td> <td>-</td> <td>28,000,000,000 cfu/g</td> <td>적합</td> </tr> <tr> <td>대장균군</td> <td>음성</td> <td>음성</td> <td>적합</td> </tr> </table> <p>* 이 성적서는 (주)케비젠 품질관리팀의 자체검사용으로 제출된 검체의 상기 검사항목에 한하며, 의뢰목적 이외의 상용안전 및 상업적 용도에 사용할 수 없음.</p> <p>2018년 07월 27일</p> <p>검사자: [인상] 팀장 18.07.27</p> <p>주식회사 케비젠 (직인생략)</p>	검제품	유산균 PK16	LOT 번호	CBG180720-2	검사항목	아래와 같음	식품유형	-	의뢰인	업체명	(주) 케비젠		주소	인천 천주시 덕진구 반용로 62		시험의뢰목적	-	제조일자	2018.07.20	검사일자	2018.07.25	검사완료일	2018.07.27	검사항목	기준	결과	합격판정	성상	이미, 어둑이 없어야 함	양호	적합	이물	불감출	불감출	적합	수분함량	-	4.43%	적합	유산균수	-	28,000,000,000 cfu/g	적합	대장균군	음성	음성	적합
검제품	대조식품	LOT 번호	CBG180720-3																																																																																																																																								
검사항목	아래와 같음	식품유형	-																																																																																																																																								
의뢰인	업체명	(주) 케비젠																																																																																																																																									
	주소	인천 천주시 덕진구 반용로 62																																																																																																																																									
시험의뢰목적	-	제조일자	2018.07.20																																																																																																																																								
검사일자	2018.07.25	검사완료일	2018.07.27																																																																																																																																								
검사항목	기준	결과	합격판정																																																																																																																																								
성상	이미, 어둑이 없어야 함	양호	적합																																																																																																																																								
이물	불감출	불감출	적합																																																																																																																																								
수분함량	-	4.23%	적합																																																																																																																																								
대장균군	음성	음성	적합																																																																																																																																								
검제품	유산균 OK67	LOT 번호	CBG180720-1																																																																																																																																								
검사항목	아래와 같음	식품유형	-																																																																																																																																								
의뢰인	업체명	(주) 케비젠																																																																																																																																									
	주소	인천 천주시 덕진구 반용로 62																																																																																																																																									
시험의뢰목적	-	제조일자	2018.07.20																																																																																																																																								
검사일자	2018.07.25	검사완료일	2018.07.27																																																																																																																																								
검사항목	기준	결과	합격판정																																																																																																																																								
성상	이미, 어둑이 없어야 함	양호	적합																																																																																																																																								
이물	불감출	불감출	적합																																																																																																																																								
수분함량	-	4.80%	적합																																																																																																																																								
유산균수	-	29,000,000,000 cfu/g	적합																																																																																																																																								
대장균군	음성	음성	적합																																																																																																																																								
검제품	유산균 PK16	LOT 번호	CBG180720-2																																																																																																																																								
검사항목	아래와 같음	식품유형	-																																																																																																																																								
의뢰인	업체명	(주) 케비젠																																																																																																																																									
	주소	인천 천주시 덕진구 반용로 62																																																																																																																																									
시험의뢰목적	-	제조일자	2018.07.20																																																																																																																																								
검사일자	2018.07.25	검사완료일	2018.07.27																																																																																																																																								
검사항목	기준	결과	합격판정																																																																																																																																								
성상	이미, 어둑이 없어야 함	양호	적합																																																																																																																																								
이물	불감출	불감출	적합																																																																																																																																								
수분함량	-	4.43%	적합																																																																																																																																								
유산균수	-	28,000,000,000 cfu/g	적합																																																																																																																																								
대장균군	음성	음성	적합																																																																																																																																								

○ 본 인체적용시험용 2차 제품 시험성적서 : 기준적합

자가품질검사서(대조)	자가품질검사서(OK67)	자가품질검사서(PK16)																																																																																																																																
<p>CHEBiGEN Inc. (주) 케비겐 24853 전북 완주시 덕진구 안동로 62 Tel: 063-254-1896 Fax: 063-265-1695</p> <p>자가품질 검사서</p> <table border="1"> <tr> <td>검체명</td> <td>대조식물</td> <td>LOT 번호</td> <td>CBG181112-3</td> </tr> <tr> <td>검사항목</td> <td>아래와 같음</td> <td>식용유형</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>의뢰인</td> <td>업체명 (주) 케비겐 주소 전북 완주시 덕진구 안동로 62</td> <td colspan="2"></td> </tr> <tr> <td>시험의뢰목적</td> <td>-</td> <td>제조일자</td> <td>2018.11.12</td> </tr> <tr> <td>검사일자</td> <td>2018.11.12</td> <td>검사완료일</td> <td>2018.11.14</td> </tr> </table> <p>(주)케비겐 품질관리팀에 의뢰한 검체의 자가품질검사 결과는 다음과 같습니다.</p> <table border="1"> <tr> <th>검사항목</th> <th>기준</th> <th>결과</th> <th>합격판정</th> </tr> <tr> <td>성상</td> <td>이미, 이취가 없어야 함</td> <td>양호</td> <td>적합</td> </tr> <tr> <td>이물</td> <td>불검출</td> <td>불검출</td> <td>적합</td> </tr> <tr> <td>수분함량</td> <td>-</td> <td>4.25%</td> <td>적합</td> </tr> <tr> <td>대장균수</td> <td>음성</td> <td>음성</td> <td>적합</td> </tr> </table> <p>* 이 성적서는 (주)케비겐 품질관리팀의 자체검사용으로 제출된 검체의 상기 검사항목에 한하며, 외부목적의뢰의 상품안전 및 상업적 용도에 사용할 수 없음.</p> <p>2018년 11월 14일</p> <p>검사자 팀장</p> <p>주식회사 케비겐 (직인생략)</p>	검체명	대조식물	LOT 번호	CBG181112-3	검사항목	아래와 같음	식용유형	-	의뢰인	업체명 (주) 케비겐 주소 전북 완주시 덕진구 안동로 62			시험의뢰목적	-	제조일자	2018.11.12	검사일자	2018.11.12	검사완료일	2018.11.14	검사항목	기준	결과	합격판정	성상	이미, 이취가 없어야 함	양호	적합	이물	불검출	불검출	적합	수분함량	-	4.25%	적합	대장균수	음성	음성	적합	<p>CHEBiGEN Inc. (주) 케비겐 24853 전북 완주시 덕진구 안동로 62 Tel: 063-254-1896 Fax: 063-265-1695</p> <p>자가품질 검사서</p> <table border="1"> <tr> <td>검체명</td> <td>유산균 OK67</td> <td>LOT 번호</td> <td>CBG181112-1</td> </tr> <tr> <td>검사항목</td> <td>아래와 같음</td> <td>식용유형</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>의뢰인</td> <td>업체명 (주) 케비겐 주소 전북 완주시 덕진구 안동로 62</td> <td colspan="2"></td> </tr> <tr> <td>시험의뢰목적</td> <td>-</td> <td>제조일자</td> <td>2018.11.12</td> </tr> <tr> <td>검사일자</td> <td>2018.11.12</td> <td>검사완료일</td> <td>2018.11.14</td> </tr> </table> <p>(주)케비겐 품질관리팀에 의뢰한 검체의 자가품질검사 결과는 다음과 같습니다.</p> <table border="1"> <tr> <th>검사항목</th> <th>기준</th> <th>결과</th> <th>합격판정</th> </tr> <tr> <td>성상</td> <td>이미, 이취가 없어야 함</td> <td>양호</td> <td>적합</td> </tr> <tr> <td>이물</td> <td>불검출</td> <td>불검출</td> <td>적합</td> </tr> <tr> <td>수분함량</td> <td>-</td> <td>4.40%</td> <td>적합</td> </tr> <tr> <td>유산균수</td> <td>-</td> <td>106,000,000,000 cfu/g</td> <td>적합</td> </tr> <tr> <td>대장균수</td> <td>음성</td> <td>음성</td> <td>적합</td> </tr> </table> <p>* 이 성적서는 (주)케비겐 품질관리팀의 자체검사용으로 제출된 검체의 상기 검사항목에 한하며, 외부목적의뢰의 상품안전 및 상업적 용도에 사용할 수 없음.</p> <p>2018년 11월 14일</p> <p>검사자 팀장</p> <p>주식회사 케비겐 (직인생략)</p>	검체명	유산균 OK67	LOT 번호	CBG181112-1	검사항목	아래와 같음	식용유형	-	의뢰인	업체명 (주) 케비겐 주소 전북 완주시 덕진구 안동로 62			시험의뢰목적	-	제조일자	2018.11.12	검사일자	2018.11.12	검사완료일	2018.11.14	검사항목	기준	결과	합격판정	성상	이미, 이취가 없어야 함	양호	적합	이물	불검출	불검출	적합	수분함량	-	4.40%	적합	유산균수	-	106,000,000,000 cfu/g	적합	대장균수	음성	음성	적합	<p>CHEBiGEN Inc. (주) 케비겐 24853 전북 완주시 덕진구 안동로 62 Tel: 063-254-1896 Fax: 063-265-1695</p> <p>자가품질 검사서</p> <table border="1"> <tr> <td>검체명</td> <td>유산균 PK16</td> <td>LOT 번호</td> <td>CBG181112-7</td> </tr> <tr> <td>검사항목</td> <td>아래와 같음</td> <td>식용유형</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>의뢰인</td> <td>업체명 (주) 케비겐 주소 전북 완주시 덕진구 안동로 62</td> <td colspan="2"></td> </tr> <tr> <td>시험의뢰목적</td> <td>-</td> <td>제조일자</td> <td>2018.11.12</td> </tr> <tr> <td>검사일자</td> <td>2018.11.12</td> <td>검사완료일</td> <td>2018.11.14</td> </tr> </table> <p>(주)케비겐 품질관리팀에 의뢰한 검체의 자가품질검사 결과는 다음과 같습니다.</p> <table border="1"> <tr> <th>검사항목</th> <th>기준</th> <th>결과</th> <th>합격판정</th> </tr> <tr> <td>성상</td> <td>이미, 이취가 없어야 함</td> <td>양호</td> <td>적합</td> </tr> <tr> <td>이물</td> <td>불검출</td> <td>불검출</td> <td>적합</td> </tr> <tr> <td>수분함량</td> <td>-</td> <td>4.45%</td> <td>적합</td> </tr> <tr> <td>유산균수</td> <td>-</td> <td>106,000,000,000 cfu/g</td> <td>적합</td> </tr> <tr> <td>대장균수</td> <td>음성</td> <td>음성</td> <td>적합</td> </tr> </table> <p>* 이 성적서는 (주)케비겐 품질관리팀의 자체검사용으로 제출된 검체의 상기 검사항목에 한하며, 외부목적의뢰의 상품안전 및 상업적 용도에 사용할 수 없음.</p> <p>2018년 11월 14일</p> <p>검사자 팀장</p> <p>주식회사 케비겐 (직인생략)</p>	검체명	유산균 PK16	LOT 번호	CBG181112-7	검사항목	아래와 같음	식용유형	-	의뢰인	업체명 (주) 케비겐 주소 전북 완주시 덕진구 안동로 62			시험의뢰목적	-	제조일자	2018.11.12	검사일자	2018.11.12	검사완료일	2018.11.14	검사항목	기준	결과	합격판정	성상	이미, 이취가 없어야 함	양호	적합	이물	불검출	불검출	적합	수분함량	-	4.45%	적합	유산균수	-	106,000,000,000 cfu/g	적합	대장균수	음성	음성	적합
검체명	대조식물	LOT 번호	CBG181112-3																																																																																																																															
검사항목	아래와 같음	식용유형	-																																																																																																																															
의뢰인	업체명 (주) 케비겐 주소 전북 완주시 덕진구 안동로 62																																																																																																																																	
시험의뢰목적	-	제조일자	2018.11.12																																																																																																																															
검사일자	2018.11.12	검사완료일	2018.11.14																																																																																																																															
검사항목	기준	결과	합격판정																																																																																																																															
성상	이미, 이취가 없어야 함	양호	적합																																																																																																																															
이물	불검출	불검출	적합																																																																																																																															
수분함량	-	4.25%	적합																																																																																																																															
대장균수	음성	음성	적합																																																																																																																															
검체명	유산균 OK67	LOT 번호	CBG181112-1																																																																																																																															
검사항목	아래와 같음	식용유형	-																																																																																																																															
의뢰인	업체명 (주) 케비겐 주소 전북 완주시 덕진구 안동로 62																																																																																																																																	
시험의뢰목적	-	제조일자	2018.11.12																																																																																																																															
검사일자	2018.11.12	검사완료일	2018.11.14																																																																																																																															
검사항목	기준	결과	합격판정																																																																																																																															
성상	이미, 이취가 없어야 함	양호	적합																																																																																																																															
이물	불검출	불검출	적합																																																																																																																															
수분함량	-	4.40%	적합																																																																																																																															
유산균수	-	106,000,000,000 cfu/g	적합																																																																																																																															
대장균수	음성	음성	적합																																																																																																																															
검체명	유산균 PK16	LOT 번호	CBG181112-7																																																																																																																															
검사항목	아래와 같음	식용유형	-																																																																																																																															
의뢰인	업체명 (주) 케비겐 주소 전북 완주시 덕진구 안동로 62																																																																																																																																	
시험의뢰목적	-	제조일자	2018.11.12																																																																																																																															
검사일자	2018.11.12	검사완료일	2018.11.14																																																																																																																															
검사항목	기준	결과	합격판정																																																																																																																															
성상	이미, 이취가 없어야 함	양호	적합																																																																																																																															
이물	불검출	불검출	적합																																																																																																																															
수분함량	-	4.45%	적합																																																																																																																															
유산균수	-	106,000,000,000 cfu/g	적합																																																																																																																															
대장균수	음성	음성	적합																																																																																																																															

○ 본 인체적용시험용 1차 제품 중금속분석 결과 : 기준적합

품질검사서(대조)	품질검사서(OK67)	품질검사서(PK16)																																																																																													
<p>제 D2018072271 호 문서번호</p> <p>시험-검사성적서</p> <table border="1"> <tr> <td>제출명</td> <td>대조식물</td> <td>제출일자 (유통기한)</td> <td>2018-07-10</td> </tr> <tr> <td>의뢰인</td> <td>업체명 (주) 케비겐 주소 전북 완주시 덕진구 안동로 62 (S)내외(주), 19(주)</td> <td>성명</td> <td>유정원, 유도준</td> </tr> <tr> <td>제출번호</td> <td>검사항목</td> <td>검사항목명</td> <td>2018-07-07</td> </tr> <tr> <td>검사완료일자</td> <td>검사항목</td> <td>검사항목명</td> <td>2018072271</td> </tr> </table> <p>귀하가 우리 연구원에 시험-검사뢰한 결과는 다음과 같습니다.</p> <p>시험-검사 완료일 : 2018-08-02 시험-검사 책임자 : 이영규 검사완료일 총 책임자 : 김우희</p> <table border="1"> <tr> <th>시험-검사항목</th> <th>시험-검사 결과</th> <th>시험-검사법</th> </tr> <tr> <td>Mn(mg/kg)</td> <td>0.0120mg/kg</td> <td>유이선</td> </tr> <tr> <td>Pb(mg/kg)</td> <td>0.0030mg/kg</td> <td>유이선</td> </tr> <tr> <td>Cd(mg/kg)</td> <td>0.0000mg/kg</td> <td>유이선</td> </tr> <tr> <td>Hg(mg/kg)</td> <td>0.0001mg/kg</td> <td>조용</td> </tr> </table> <p>* 본 성적서 제외된 시험-검사 항목은 해당으로 된 것입니다. * 직역서 부속품 중 시험-검사 및 결과출력 항목도 규정 기입합니다.</p> <p>2018년 8월 02일</p> <p>한국기능식품연구원 </p> <p>(주)한국기능식품연구원 부속품 관리부서 담당자명 http://www.kbif.or.kr/ 연락처 02-938-0300-1</p>	제출명	대조식물	제출일자 (유통기한)	2018-07-10	의뢰인	업체명 (주) 케비겐 주소 전북 완주시 덕진구 안동로 62 (S)내외(주), 19(주)	성명	유정원, 유도준	제출번호	검사항목	검사항목명	2018-07-07	검사완료일자	검사항목	검사항목명	2018072271	시험-검사항목	시험-검사 결과	시험-검사법	Mn(mg/kg)	0.0120mg/kg	유이선	Pb(mg/kg)	0.0030mg/kg	유이선	Cd(mg/kg)	0.0000mg/kg	유이선	Hg(mg/kg)	0.0001mg/kg	조용	<p>제 D2018072269 호 문서번호</p> <p>시험-검사성적서</p> <table border="1"> <tr> <td>제출명</td> <td>유산균OK67시험료1</td> <td>제출일자 (유통기한)</td> <td>2018-07-10</td> </tr> <tr> <td>의뢰인</td> <td>업체명 (주) 케비겐 주소 전북 완주시 덕진구 안동로 62 (S)내외(주), 19(주)</td> <td>성명</td> <td>유정원, 유도준</td> </tr> <tr> <td>제출번호</td> <td>검사항목</td> <td>검사항목명</td> <td>2018-07-07</td> </tr> <tr> <td>검사완료일자</td> <td>검사항목</td> <td>검사항목명</td> <td>2018072269</td> </tr> </table> <p>귀하가 우리 연구원에 시험-검사뢰한 결과는 다음과 같습니다.</p> <p>시험-검사 완료일 : 2018-08-02 시험-검사 책임자 : 이영규 검사완료일 총 책임자 : 김우희</p> <table border="1"> <tr> <th>시험-검사항목</th> <th>시험-검사 결과</th> <th>시험-검사법</th> </tr> <tr> <td>Mn(mg/kg)</td> <td>0.0113mg/kg</td> <td>유이선</td> </tr> <tr> <td>Pb(mg/kg)</td> <td>0.0034mg/kg</td> <td>유이선</td> </tr> <tr> <td>Cd(mg/kg)</td> <td>0.0003mg/kg</td> <td>유이선</td> </tr> <tr> <td>Hg(mg/kg)</td> <td>0.0009mg/kg</td> <td>조용</td> </tr> </table> <p>* 본 성적서 제외된 시험-검사 항목은 해당으로 된 것입니다. * 직역서 부속품 중 시험-검사 및 결과출력 항목도 규정 기입합니다.</p> <p>2018년 8월 02일</p> <p>한국기능식품연구원 </p> <p>(주)한국기능식품연구원 부속품 관리부서 담당자명 http://www.kbif.or.kr/ 연락처 02-938-0300-1</p>	제출명	유산균OK67시험료1	제출일자 (유통기한)	2018-07-10	의뢰인	업체명 (주) 케비겐 주소 전북 완주시 덕진구 안동로 62 (S)내외(주), 19(주)	성명	유정원, 유도준	제출번호	검사항목	검사항목명	2018-07-07	검사완료일자	검사항목	검사항목명	2018072269	시험-검사항목	시험-검사 결과	시험-검사법	Mn(mg/kg)	0.0113mg/kg	유이선	Pb(mg/kg)	0.0034mg/kg	유이선	Cd(mg/kg)	0.0003mg/kg	유이선	Hg(mg/kg)	0.0009mg/kg	조용	<p>제 D2018072270 호 문서번호</p> <p>시험-검사성적서</p> <table border="1"> <tr> <td>제출명</td> <td>유산균PK16시험료1</td> <td>제출일자 (유통기한)</td> <td>2018-07-10</td> </tr> <tr> <td>의뢰인</td> <td>업체명 (주) 케비겐 주소 전북 완주시 덕진구 안동로 62 (S)내외(주), 19(주)</td> <td>성명</td> <td>유정원, 유도준</td> </tr> <tr> <td>제출번호</td> <td>검사항목</td> <td>검사항목명</td> <td>2018-07-07</td> </tr> <tr> <td>검사완료일자</td> <td>검사항목</td> <td>검사항목명</td> <td>2018072270</td> </tr> </table> <p>귀하가 우리 연구원에 시험-검사뢰한 결과는 다음과 같습니다.</p> <p>시험-검사 완료일 : 2018-08-02 시험-검사 책임자 : 이영규 검사완료일 총 책임자 : 김우희</p> <table border="1"> <tr> <th>시험-검사항목</th> <th>시험-검사 결과</th> <th>시험-검사법</th> </tr> <tr> <td>Mn(mg/kg)</td> <td>0.0120mg/kg</td> <td>유이선</td> </tr> <tr> <td>Pb(mg/kg)</td> <td>0.0030mg/kg</td> <td>유이선</td> </tr> <tr> <td>Cd(mg/kg)</td> <td>0.0000mg/kg</td> <td>유이선</td> </tr> <tr> <td>Hg(mg/kg)</td> <td>0.0001mg/kg</td> <td>조용</td> </tr> </table> <p>* 본 성적서 제외된 시험-검사 항목은 해당으로 된 것입니다. * 직역서 부속품 중 시험-검사 및 결과출력 항목도 규정 기입합니다.</p> <p>2018년 8월 02일</p> <p>한국기능식품연구원 </p> <p>(주)한국기능식품연구원 부속품 관리부서 담당자명 http://www.kbif.or.kr/ 연락처 02-938-0300-1</p>	제출명	유산균PK16시험료1	제출일자 (유통기한)	2018-07-10	의뢰인	업체명 (주) 케비겐 주소 전북 완주시 덕진구 안동로 62 (S)내외(주), 19(주)	성명	유정원, 유도준	제출번호	검사항목	검사항목명	2018-07-07	검사완료일자	검사항목	검사항목명	2018072270	시험-검사항목	시험-검사 결과	시험-검사법	Mn(mg/kg)	0.0120mg/kg	유이선	Pb(mg/kg)	0.0030mg/kg	유이선	Cd(mg/kg)	0.0000mg/kg	유이선	Hg(mg/kg)	0.0001mg/kg	조용
제출명	대조식물	제출일자 (유통기한)	2018-07-10																																																																																												
의뢰인	업체명 (주) 케비겐 주소 전북 완주시 덕진구 안동로 62 (S)내외(주), 19(주)	성명	유정원, 유도준																																																																																												
제출번호	검사항목	검사항목명	2018-07-07																																																																																												
검사완료일자	검사항목	검사항목명	2018072271																																																																																												
시험-검사항목	시험-검사 결과	시험-검사법																																																																																													
Mn(mg/kg)	0.0120mg/kg	유이선																																																																																													
Pb(mg/kg)	0.0030mg/kg	유이선																																																																																													
Cd(mg/kg)	0.0000mg/kg	유이선																																																																																													
Hg(mg/kg)	0.0001mg/kg	조용																																																																																													
제출명	유산균OK67시험료1	제출일자 (유통기한)	2018-07-10																																																																																												
의뢰인	업체명 (주) 케비겐 주소 전북 완주시 덕진구 안동로 62 (S)내외(주), 19(주)	성명	유정원, 유도준																																																																																												
제출번호	검사항목	검사항목명	2018-07-07																																																																																												
검사완료일자	검사항목	검사항목명	2018072269																																																																																												
시험-검사항목	시험-검사 결과	시험-검사법																																																																																													
Mn(mg/kg)	0.0113mg/kg	유이선																																																																																													
Pb(mg/kg)	0.0034mg/kg	유이선																																																																																													
Cd(mg/kg)	0.0003mg/kg	유이선																																																																																													
Hg(mg/kg)	0.0009mg/kg	조용																																																																																													
제출명	유산균PK16시험료1	제출일자 (유통기한)	2018-07-10																																																																																												
의뢰인	업체명 (주) 케비겐 주소 전북 완주시 덕진구 안동로 62 (S)내외(주), 19(주)	성명	유정원, 유도준																																																																																												
제출번호	검사항목	검사항목명	2018-07-07																																																																																												
검사완료일자	검사항목	검사항목명	2018072270																																																																																												
시험-검사항목	시험-검사 결과	시험-검사법																																																																																													
Mn(mg/kg)	0.0120mg/kg	유이선																																																																																													
Pb(mg/kg)	0.0030mg/kg	유이선																																																																																													
Cd(mg/kg)	0.0000mg/kg	유이선																																																																																													
Hg(mg/kg)	0.0001mg/kg	조용																																																																																													


○ 본 인체적용시험용 2차 제품 중금속분석 결과 : 기준적합

품질검사서(대조)	품질검사서(OK67)	품질검사서(PK16)																																																																																																									
<p>제 D2018113547 호 문자확인</p> <p>시험-검사성적서</p> <table border="1"> <tr> <td>제품명</td> <td>대조제품</td> <td>제조업체 (등록기관)</td> <td>(2019-08-11)</td> </tr> <tr> <td>소재명</td> <td>동결보호제(주)</td> <td>성명</td> <td>유정필,손도훈</td> </tr> <tr> <td>주 소</td> <td>이동형시험용 주구 투입포 50g (M대분포5가, 10중)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>제조번호</td> <td></td> <td>검수년월일</td> <td>2018-11-30</td> </tr> <tr> <td>분석의뢰일자</td> <td>검고음</td> <td>검수번호</td> <td>D2018113547</td> </tr> </table> <p>위험가 우리 연구원에 시험-검사뢰뢰한 결과는 다음과 같습니다. 시험-검사 완료일: 2018-12-05 시험-검사 책임자: 이영규 검사관인 중 책임자: 김진희</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>시험-검사항목</th> <th>시험-검사 결과</th> <th>시험-검사범</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>납(mg/kg)</td> <td>0.0039 mg/kg</td> <td>무이전</td> </tr> <tr> <td>중수소(mg/kg)</td> <td>불검출</td> <td>초준</td> </tr> <tr> <td>카드뮴(mg/kg)</td> <td>0.0077 mg/kg</td> <td>무이전</td> </tr> <tr> <td>몰리브덴(mg/kg)</td> <td>0.0084 mg/kg</td> <td>무이전</td> </tr> </tbody> </table> <p>※ 위 결과는 재시험 시험 중시 행정관을 대상으로 한 것입니다. ※ 이력이 무효한 경우 시험-검사 및 결과출력 결과는 무효 처리됩니다. ※ 분석목적은 필요로 할 경우입니다. 시험-검사뢰뢰는 시험-검사뢰뢰에 대해 필요로 할 경우 사용될 수 있으며, 재사용결과 또는 평가결과 재-검출 필요로 할 수 있습니다.</p> <p>2018년 12월 5일 한국기능식품연구원</p> <p>이원희(연구개발/품질관리) 부장 문자확인시험용 http://www.kbri.ac.kr 전화번호: 02-3283-0400-1</p>	제품명	대조제품	제조업체 (등록기관)	(2019-08-11)	소재명	동결보호제(주)	성명	유정필,손도훈	주 소	이동형시험용 주구 투입포 50g (M대분포5가, 10중)			제조번호		검수년월일	2018-11-30	분석의뢰일자	검고음	검수번호	D2018113547	시험-검사항목	시험-검사 결과	시험-검사범	납(mg/kg)	0.0039 mg/kg	무이전	중수소(mg/kg)	불검출	초준	카드뮴(mg/kg)	0.0077 mg/kg	무이전	몰리브덴(mg/kg)	0.0084 mg/kg	무이전	<p>제 D2018113545 호 문자확인</p> <p>시험-검사성적서</p> <table border="1"> <tr> <td>제품명</td> <td>추산값OK67시험군 I</td> <td>제조업체 (등록기관)</td> <td>(2019-08-11)</td> </tr> <tr> <td>소재명</td> <td>동결보호제(주)</td> <td>성명</td> <td>유정필,손도훈</td> </tr> <tr> <td>주 소</td> <td>이동형시험용 주구 투입포 50g (M대분포5가, 10중)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>제조번호</td> <td></td> <td>검수년월일</td> <td>2018-11-30</td> </tr> <tr> <td>분석의뢰일자</td> <td>검고음</td> <td>검수번호</td> <td>D2018113545</td> </tr> </table> <p>위험가 우리 연구원에 시험-검사뢰뢰한 결과는 다음과 같습니다. 시험-검사 완료일: 2018-12-05 시험-검사 책임자: 이영규 검사관인 중 책임자: 김진희</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>시험-검사항목</th> <th>시험-검사 결과</th> <th>시험-검사범</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>납(mg/kg)</td> <td>0.0111 mg/kg</td> <td>무이전</td> </tr> <tr> <td>중수소(mg/kg)</td> <td>불검출</td> <td>초준</td> </tr> <tr> <td>카드뮴(mg/kg)</td> <td>0.0037 mg/kg</td> <td>무이전</td> </tr> <tr> <td>몰리브덴(mg/kg)</td> <td>0.0132 mg/kg</td> <td>무이전</td> </tr> </tbody> </table> <p>※ 위 결과는 재시험 시험 중시 행정관을 대상으로 한 것입니다. ※ 이력이 무효한 경우 시험-검사 및 결과출력 결과는 무효 처리됩니다. ※ 분석목적은 필요로 할 경우입니다. 시험-검사뢰뢰는 시험-검사뢰뢰에 대해 필요로 할 경우 사용될 수 있으며, 재사용결과 또는 평가결과 재-검출 필요로 할 수 있습니다.</p> <p>2018년 12월 5일 한국기능식품연구원</p> <p>이원희(연구개발/품질관리) 부장 문자확인시험용 http://www.kbri.ac.kr 전화번호: 02-3283-0400-1</p>	제품명	추산값OK67시험군 I	제조업체 (등록기관)	(2019-08-11)	소재명	동결보호제(주)	성명	유정필,손도훈	주 소	이동형시험용 주구 투입포 50g (M대분포5가, 10중)			제조번호		검수년월일	2018-11-30	분석의뢰일자	검고음	검수번호	D2018113545	시험-검사항목	시험-검사 결과	시험-검사범	납(mg/kg)	0.0111 mg/kg	무이전	중수소(mg/kg)	불검출	초준	카드뮴(mg/kg)	0.0037 mg/kg	무이전	몰리브덴(mg/kg)	0.0132 mg/kg	무이전	<p>제 D2018113546 호 문자확인</p> <p>시험-검사성적서</p> <table border="1"> <tr> <td>제품명</td> <td>추산값PK16시험군 II</td> <td>제조업체 (등록기관)</td> <td>(2019-08-11)</td> </tr> <tr> <td>소재명</td> <td>동결보호제(주)</td> <td>성명</td> <td>유정필,손도훈</td> </tr> <tr> <td>주 소</td> <td>이동형시험용 주구 투입포 50g (M대분포5가, 10중)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>제조번호</td> <td></td> <td>검수년월일</td> <td>2018-11-30</td> </tr> <tr> <td>분석의뢰일자</td> <td>검고음</td> <td>검수번호</td> <td>D2018113546</td> </tr> </table> <p>위험가 우리 연구원에 시험-검사뢰뢰한 결과는 다음과 같습니다. 시험-검사 완료일: 2018-12-05 시험-검사 책임자: 이영규 검사관인 중 책임자: 김진희</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>시험-검사항목</th> <th>시험-검사 결과</th> <th>시험-검사범</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>납(mg/kg)</td> <td>0.0059 mg/kg</td> <td>무이전</td> </tr> <tr> <td>중수소(mg/kg)</td> <td>0.0000 mg/kg</td> <td>초준</td> </tr> <tr> <td>카드뮴(mg/kg)</td> <td>0.0119 mg/kg</td> <td>무이전</td> </tr> <tr> <td>몰리브덴(mg/kg)</td> <td>0.0197 mg/kg</td> <td>무이전</td> </tr> </tbody> </table> <p>※ 위 결과는 재시험 시험 중시 행정관을 대상으로 한 것입니다. ※ 이력이 무효한 경우 시험-검사 및 결과출력 결과는 무효 처리됩니다. ※ 분석목적은 필요로 할 경우입니다. 시험-검사뢰뢰는 시험-검사뢰뢰에 대해 필요로 할 경우 사용될 수 있으며, 재사용결과 또는 평가결과 재-검출 필요로 할 수 있습니다.</p> <p>2018년 12월 6일 한국기능식품연구원</p> <p>이원희(연구개발/품질관리) 부장 문자확인시험용 http://www.kbri.ac.kr 전화번호: 02-3283-0400-1</p>	제품명	추산값PK16시험군 II	제조업체 (등록기관)	(2019-08-11)	소재명	동결보호제(주)	성명	유정필,손도훈	주 소	이동형시험용 주구 투입포 50g (M대분포5가, 10중)			제조번호		검수년월일	2018-11-30	분석의뢰일자	검고음	검수번호	D2018113546	시험-검사항목	시험-검사 결과	시험-검사범	납(mg/kg)	0.0059 mg/kg	무이전	중수소(mg/kg)	0.0000 mg/kg	초준	카드뮴(mg/kg)	0.0119 mg/kg	무이전	몰리브덴(mg/kg)	0.0197 mg/kg	무이전
제품명	대조제품	제조업체 (등록기관)	(2019-08-11)																																																																																																								
소재명	동결보호제(주)	성명	유정필,손도훈																																																																																																								
주 소	이동형시험용 주구 투입포 50g (M대분포5가, 10중)																																																																																																										
제조번호		검수년월일	2018-11-30																																																																																																								
분석의뢰일자	검고음	검수번호	D2018113547																																																																																																								
시험-검사항목	시험-검사 결과	시험-검사범																																																																																																									
납(mg/kg)	0.0039 mg/kg	무이전																																																																																																									
중수소(mg/kg)	불검출	초준																																																																																																									
카드뮴(mg/kg)	0.0077 mg/kg	무이전																																																																																																									
몰리브덴(mg/kg)	0.0084 mg/kg	무이전																																																																																																									
제품명	추산값OK67시험군 I	제조업체 (등록기관)	(2019-08-11)																																																																																																								
소재명	동결보호제(주)	성명	유정필,손도훈																																																																																																								
주 소	이동형시험용 주구 투입포 50g (M대분포5가, 10중)																																																																																																										
제조번호		검수년월일	2018-11-30																																																																																																								
분석의뢰일자	검고음	검수번호	D2018113545																																																																																																								
시험-검사항목	시험-검사 결과	시험-검사범																																																																																																									
납(mg/kg)	0.0111 mg/kg	무이전																																																																																																									
중수소(mg/kg)	불검출	초준																																																																																																									
카드뮴(mg/kg)	0.0037 mg/kg	무이전																																																																																																									
몰리브덴(mg/kg)	0.0132 mg/kg	무이전																																																																																																									
제품명	추산값PK16시험군 II	제조업체 (등록기관)	(2019-08-11)																																																																																																								
소재명	동결보호제(주)	성명	유정필,손도훈																																																																																																								
주 소	이동형시험용 주구 투입포 50g (M대분포5가, 10중)																																																																																																										
제조번호		검수년월일	2018-11-30																																																																																																								
분석의뢰일자	검고음	검수번호	D2018113546																																																																																																								
시험-검사항목	시험-검사 결과	시험-검사범																																																																																																									
납(mg/kg)	0.0059 mg/kg	무이전																																																																																																									
중수소(mg/kg)	0.0000 mg/kg	초준																																																																																																									
카드뮴(mg/kg)	0.0119 mg/kg	무이전																																																																																																									
몰리브덴(mg/kg)	0.0197 mg/kg	무이전																																																																																																									

다. 안정성 평가 연구

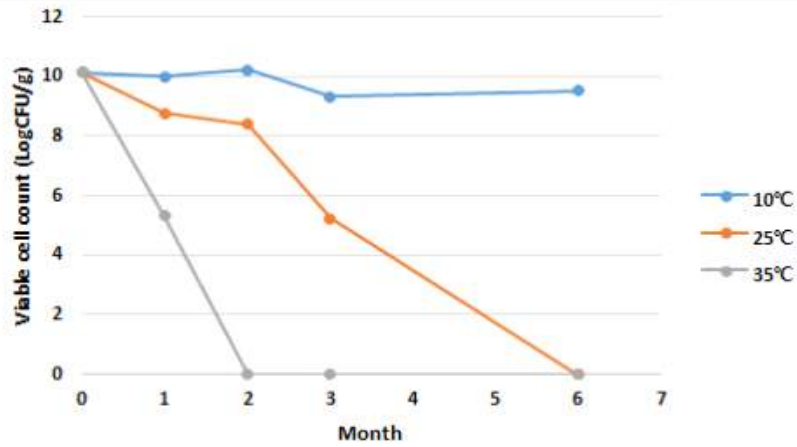
(1) 동결보호제별 시제품

○ 동결 보호제의 선발을 위해서 동결 보호제 ①, ② 제품의 안정성평가 연구실시

	<p>○ 동결보호제 ①, ② 샘플을 2g씩 스틱형 파우치에 넣고 밀봉하여 온도별 생균수 확인시험 실시</p> <p>○ 시험기간은 0, 1, 2, 3, 6 month로 설정하였음.</p>
---	---

○ 동결보호제 ①의 안정성 시험 결과

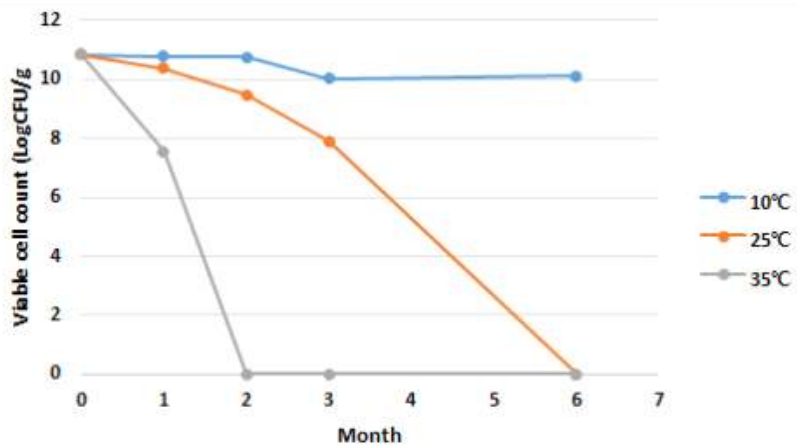
	CFU/g		
	10°C	25°C	35°C
0 month	1.4×10^{10}	1.4×10^{10}	1.4×10^{10}
1 month	1.0×10^{10}	6.0×10^8	2.1×10^5
2 month	1.7×10^{10}	2.5×10^8	$< 10^3$
3 month	2.2×10^9	2.0×10^5	< 10
6 month	3.3×10^9	< 10	< 10



[그림 15. 동결보호제 ① 생균수 변화]

○ 동결보호제 ②의 안정성 시험 결과

	CFU/g		
	10°C	25°C	35°C
0 M	6.9×10^{10}	6.9×10^{10}	6.9×10^{10}
1 M	5.8×10^{10}	2.4×10^{10}	3.7×10^7
2 M	5.5×10^{10}	3.0×10^9	$< 10^5$
3 M	1.0×10^{10}	7.8×10^7	< 10
6 M	1.2×10^{10}	< 10	< 10




[그림 16. 동결보호제 ② 생균수 변화]

○ 두 가지 동결보호제에 대해서 각각 안정성 시험을 시행한 결과 동결 보호제 ②의 경우에 원료의 생균수가 더 높았음. 1개월경과 후에 생균수는 25 °C로 보관할 경우 동결 보호제 ①의 경우 4.2 % 가량 감소된 반면 동결 보호제 ②의 경우 3.4 %만이 감소하였음. 6개월 경과 후에 동결보호제 ①의 경우 10 °C로 보관 하였을 때 94%의 생존율을 유지하였음. 하지만 25 °C로 보관 하였을 경우 생균수가 10 이하임.

- 동결 보호제 ②의 경우에는 10℃에서 보관할 경우 93%의 생존율을 유지. 25℃에서는 동결 보호제 ①과 마찬가지로 생균수가 10 이하였으나 3개월까지는 73%의 생존율을 보였음. (*생존율은 log CFU/g 값으로 계산함.)

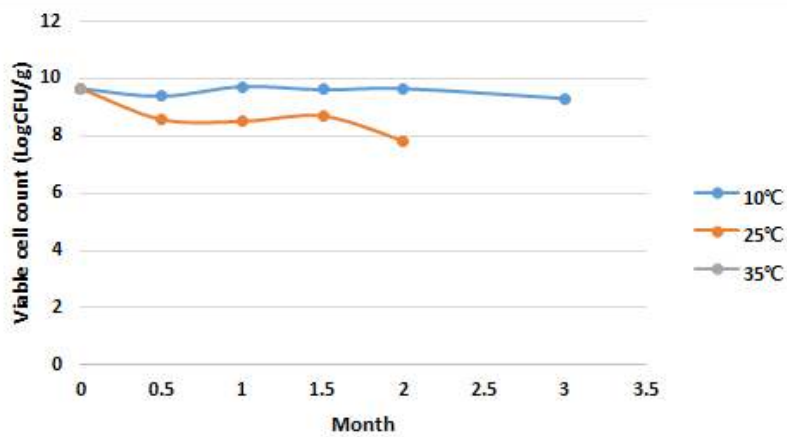
(2) 예비인체적용시험용 제품



- 예비 인체적용시험용 제품 ① 온도별 생균수 확인시험 실시
- 예비 인체적용시험용 제품 ② 온도별 생균수 확인시험 실시
- 시험기간은 0, 1, 2, 3, 6 month로 설정하였음.

○ 예비인체적용시험용 제품①(고용량)의 안정성 시험 결과

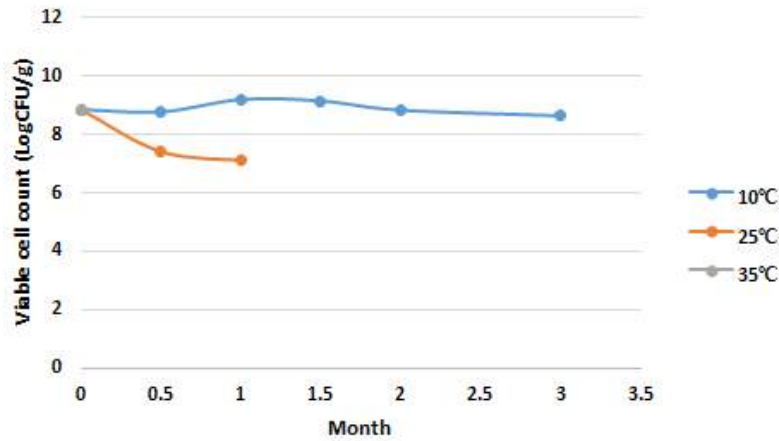
	CFU/g		
	10℃ 보관	25℃ 보관	35℃ 보관
0 M	4.5×10^9	4.5×10^9	4.5×10^9
0.5 M	2.6×10^9	5.3×10^8	$< 10^7$
1 M	9.1×10^9	3.3×10^8	$< 10^5$
1.5 M	4.2×10^9	5.2×10^8	$< 10^3$
2 M	4.4×10^9	6.7×10^7	$< 10^1$
3 M	2.1×10^9	$< 10^5$	$< 10^1$



[그림 17. 예비인체적용시험용 제품①(고용량) 생균수]

○ 예비인체적용시험용 제품①(저용량)의 안정성 시험 결과

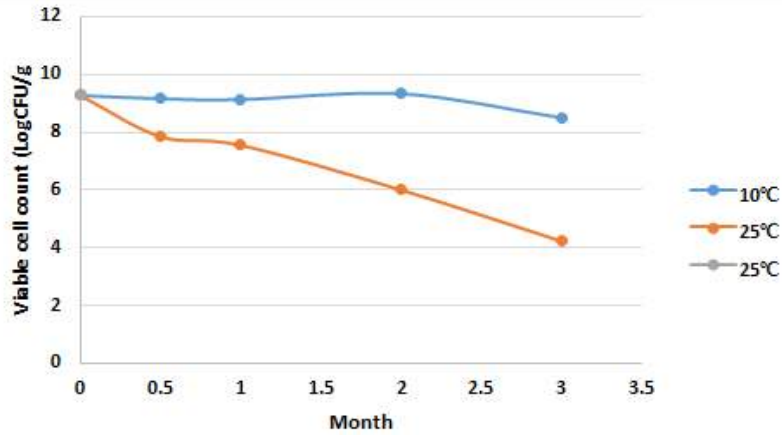
	CFU/g		
	10℃	25℃	35℃
0 M	7.2×10^8	7.2×10^8	7.2×10^8
0.5 M	6.0×10^8	2.9×10^7	$< 10^7$
1 M	1.6×10^9	1.3×10^7	$< 10^5$
1.5 M	1.4×10^9	$< 10^6$	$< 10^3$
2 M	6.9×10^8	$< 10^3$	$< 10^1$
3 M	4.5×10^8	$< 10^1$	$< 10^1$



[그림 18. 예비인체적용시험용 제품①(저용량) 생균수]

- 예비인체적용시험용 제품① 고용량과 저용량에 대해서 각각 안정성 시험을 수행한 결과 고용량의 경우에 원료의 생균수가 9% 더 높게 측정된 것을 확인함. 고용량제품의 경우 1개월 경과 후에 10℃에서 초기 생균수를 유지함. 하지만 25℃에서는 12% 감소를 보임. 3개월 경과 후에 10℃로 보관 하였을 때 $6.95 \pm 0.15 \times 10^8$ CFU/g 보다 0.36% 감소함.
- 저용량의 경우에도 1개월경에 10℃에서 4초기 생균수가 유지됨. 또한 25℃에서는 20%의 감소함. 3개월 경과 후에는 25℃에서는 생균수가 관찰되지 않았으며 10℃에서는 생균수가 유지됨을 확인함>(* 생존율은 log CFU/g 값으로 계산함.)
- 예비인체적용시험용 제품②(고용량)의 안정성 시험 결과

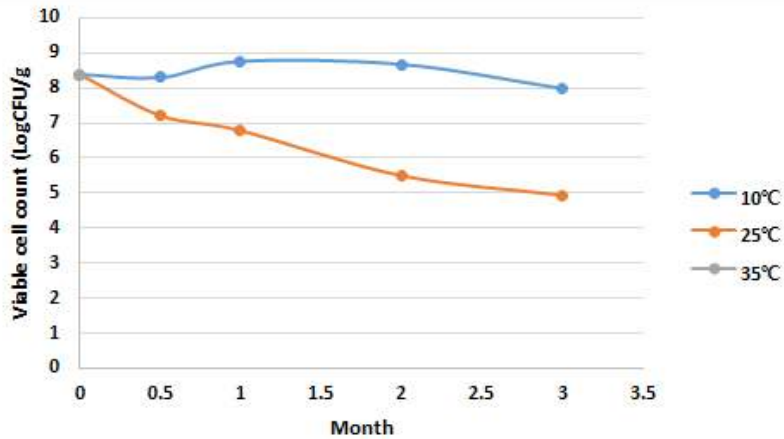
	CFU/g		
	10℃	25℃ 보관	35℃
0 M	1.9×10^9	1.9×10^9	1.9×10^9
0.5 M	1.5×10^9	7.1×10^7	$< 10^5$
1 M	1.4×10^9	3.7×10^7	$< 10^2$
2 M	2.2×10^9	$< 10^5$	$< 10^1$
3 M	3.2×10^8	$< 10^4$	$< 10^1$



[그림 19. 예비인체적용시험용 제품② (고용량) 생균수]

○ 예비인체적용시험용 제품②(저용량)의 안정성 시험 결과

	CFU/g		
	10°C	25°C	35°C
0 M	2.5×10^8	2.5×10^8	2.5×10^8
0.5 M	2.1×10^8	1.7×10^7	$<10^5$
1 M	5.8×10^8	6.1×10^6	$<10^2$
2 M	4.8×10^8	$<10^3$	$<10^1$
3 M	9.7×10^7	$<10^3$	$<10^1$




[그림 20. 예비인체적용시험용 제품② (저용량) 생균수]

- 예비인체적용시험용 제품② 고용량과 저용량에 대해서 각각 안정성 시험을 시행한 결과 고용량의 경우에 원료의 생균수가 10% 더 높게 측정된 것을 확인함. 또한 1개월 경에 10 °C 에서 일정하게 유지하였으며 25 °C에서는 19% 감소를 보임. 저용량의 경우는 10 °C 에 서 약간의 증가를 보였지만 20 °C에는 20% 정도의 감소를 보임.
- 3개월 경과 후에 고용량의 경우 10 °C로 보관 하였을 때 91%의 생존율을 유지함. 하지만

25 °C로 보관 하였을 경우 50 % 이상의 감소를 보임.

- 저용량의 경우 10 °C로 보관 하였을 때 95%의 생존율을 유지함. 반면 25 °C에서는 59 %의 생존율을 보임.(* 생존율은 log CFU/g 값으로 계산함.)

(3) 본 인체적용시험용 원료

	○ 본 인체적용시험용 원료(OK67) 온도별 생균수 확인시험 실시
	○ 본 인체적용시험용 원료(PK16) 온도별 생균수 확인시험 실시
	○ 시험기간은 0, 3, 6, 9, 12, 15 month로 설정하였음.


- 본 인체적용시험용 원료(OK67)의 안정성 시험 결과

	CFU/g			
	10°C	15°C	25°C	35°C
0 M	1.4×10^{11}	1.4×10^{11}	1.4×10^{11}	1.4×10^{11}
3 M	5.0×10^{10}	5.0×10^{10}	7.0×10^9	3.0×10^9
6 M	1.2×10^{10}	1.0×10^{10}	1.0×10^9	6.0×10^8
9 M	1.2×10^{10}	1.0×10^{10}	1.1×10^9	2.1×10^8
12 M	1.1×10^{10}	1.0×10^{10}	1.0×10^9	4.8×10^8
15 M	1.0×10^{10}	1.0×10^{10}	3.6×10^8	$<10^7$

- 본 인체적용시험용 원료(PK16)의 안정성 시험 결과

	CFU/g			
	10°C	15°C	25°C	35°C
0 M	2.3×10^{11}	2.3×10^{11}	2.3×10^{11}	2.3×10^{11}
3 M	2.1×10^{11}	1.4×10^{11}	1.2×10^{11}	2.2×10^{10}
6 M	1.2×10^{11}	6.0×10^{10}	7.0×10^9	6.0×10^9
9 M	1.2×10^{11}	5.0×10^{10}	7.0×10^9	3.0×10^9
12 M	7.3×10^{10}	4.4×10^{10}	5.6×10^8	3.0×10^8
15 M	7.1×10^{10}	4.0×10^{10}	3.2×10^8	$<10^7$

(4) 본 인체적용시험용 제품

	<ul style="list-style-type: none"> ○ 본 인체적용시험용 제품(OK67) 온도별 생균수 확인시험 실시 ○ 본 인체적용시험용 제품(PK16) 온도별 생균수 확인시험 실시 ○ 시험기간은 0, 3, 6, 9, 12, 15 month로 설정하였음.
---	--

○ 본 인체적용시험용 제품(OK67)의 안정성 시험 결과

	CFU/g			
	10℃	15℃	25℃	35℃
0 M	2.0×10^{10}	2.0×10^{10}	2.0×10^{10}	2.0×10^{10}
3 M	2.9×10^{10}	2.4×10^{10}	2.4×10^{10}	2.4×10^{10}
6 M	1.4×10^{10}	1.0×10^{10}	3.3×10^9	1.0×10^9
9 M	1.2×10^{10}	8.0×10^9	2.0×10^8	1.0×10^8
12 M	1.0×10^{10}	3.0×10^9	1.0×10^8	$<10^7$
15 M	1.6×10^9	1.5×10^9	$<10^7$	$<10^7$

○ 본 인체적용시험용 제품(PK16)의 안정성 시험 결과

	CFU/g			
	10℃	15℃	25℃	35℃
0 M	4.0×10^{10}	4.0×10^{10}	4.0×10^{10}	4.0×10^{10}
3 M	3.4×10^{10}	4.0×10^{10}	1.3×10^{10}	1.3×10^{10}
6 M	1.4×10^{10}	1.0×10^{10}	1.8×10^9	4.0×10^8
9 M	1.2×10^{10}	1.0×10^{10}	1.0×10^9	2.0×10^8
12 M	1.0×10^{10}	6.1×10^9	3.0×10^8	$<10^7$
15 M	3.1×10^{10}	1.6×10^9	$<10^7$	$<10^7$

라. 안전성 평가 연구

(1) 유산균 항생제 감수성/내성 평가

- 항생제 7종 : Ampicillin, Gentamicin, Kanamycin, Erythromycin, Clindamycin, Tetracycline, Chloramphenicol
- 시험방법 : 한천희석법(의료관련 감염균 검사실 표준진단법)
- 항생제 처리농도

희석단계	1	2	3	4	5	6
농도($\mu\text{g}/\text{ml}$)	256	128	64	32	16	8
희석단계	7	8	9	10	11	12
농도($\mu\text{g}/\text{ml}$)	4	2	1	0.5	0.25	0.125

○ 항생제 감수성/내성 결과

항생제	OK67 MIC($\mu\text{g}/\text{ml}$)	PK16($\mu\text{g}/\text{ml}$)
Ampicillin	0.5	0.5
Gentamicin	0.5	0.5
Kanamycin	0.5	0.5
Erythromycin	-	-
Clindamycin	0.5	0.5
Tetracycline	1	1
Chloramphenicol	1	1

○ EFSA cut-off value

	Ampicillin	Gentamicin	Kanamycin	Erythromycin	Clindamycin	Tetracycline	Chloramphenicol
<i>L. plantarum</i>	2	16	64	1	2	32	8
<i>L. ruteri</i>	2	8	64	1	1	16	4

(2) 유산균 Lactate 생성 평가

- 유산균 OK67, PK16에 의한 Lactate 생성 여부 분석
- 유산균 OK67 Lactate 분석 결과

No.	L-lactate($\mu\text{g}/\text{ml}$, ppm)	D-lactate($\mu\text{g}/\text{ml}$, ppm)
1	10278	Not Detected
2	9810	N.D
3	10428	N.D
평균	10172	-
%RSD	3.17	-

○ 유산균 PK16 Lactate 분석 결과

No.	L-lactate($\mu\text{g}/\text{ml}$, ppm)	D-lactate($\mu\text{g}/\text{ml}$, ppm)
1	12732	1761
2	12971	1757
3	13434	1860
평균	13046	1793
%RSD	2.74	3.26

(3) 유산균 담즙산 분해 평가

- 유산균 OK67, PK16에 의한 담즙산 함량 변화 확인
- GCA(Glycocholic acid) 분석 결과

구분	No.	분석값(Area)	회수율(%)	Deconjugation(%)	
Standard(1mM)		2,234,042	-	-	
OK67	SA-GCA	1	2,222,957	99.5	0.50
		2	2,202,934	98.6	1.39
		3	2,213,338	99.1	0.93
	Mean	2,213,076	99.1	0.94	
PK16	SA-GCA	1	2,080,095	93.1	6.89
		2	2,106,198	94.3	5.72
		3	2,116,973	94.8	5.24
	Mean	2,101,088	94.1	5.95	

○ TCA(Taurocholic acid) 분석 결과

구분	No.	분석값(Area)	회수율(%)	Deconjugation(%)
Standard(1mM)		2,141,789	-	-
OK67	SA-GCA	1	2,011,770	93.9
		2	2,161,842	100.9
		3	2,152,565	100.5
	Mean	2,108,725	98.5	1.54
PK16	SA-GCA	1	2,143,334	100.1
		2	2,164,998	101.1
		3	2,155,822	100.7
	Mean	2,154,718	100.6	-

(4) 유산균 뮤신 분해 평가

- 유산균 OK67, PK16에 의한 뮤신분해 확인
- 유산균 OK67, PK16에 의한 뮤신분해 결과

	① OK67	② PK16	③ LGG	④ Y.enterocolitica
뮤신분해능	-	-	-	+





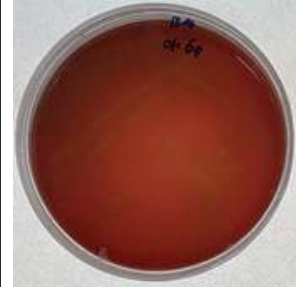
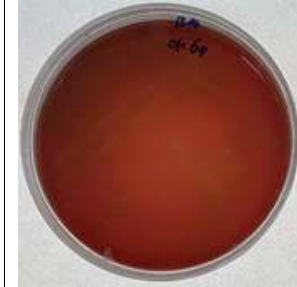
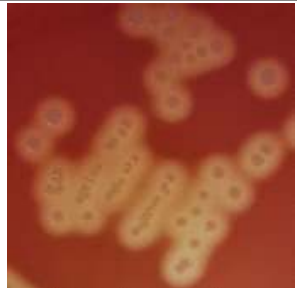



(5) 유산균 바이오아민 생성 평가

- 유산균 OK67, PK16에 의한 바이오아민 생성 확인
- 유산균 OK67, PK16에 의한 바이오아민 생성 결과

구분	OK67	PK16	LGG	Y.enterocolitica
MBB+Histidine	-	-	-	+
MBB+Ornithine	-	-	-	+
MBB+Arginine	-	-	-	+
MBB+Lysine	-	-	-	+
MBB+Phenyl	-	-	-	+

(6) 유산균 용혈 평가

○ 유산균 OK67, PK16의 용혈 현상 확인

① <i>S. Pyrogen</i>	② <i>S. Auren</i>	③ <i>L. Sakei</i> OK67	④ <i>L. Sakei</i> PK16
			
			
β-hemolysis : 완전용혈	β-hemolysis : 완전용혈	γ-hemolysis : 비용혈	γ-hemolysis : 비용혈

마. 제품화 연구

(1) 고시형 제품 생산

(가) 스틱 제품

- 제품 형태 : 스틱(분말)
- 제품 포장 : 2g 스틱파우치/소박스
- 주원료 규격 : *L-plantarum*($1.5 \times 10^{11}/g$), OK67($1.0 \times 10^{11}/g$)
- 생균수 : *L-plantarum*(70억 마리), OK67(5억 마리)
- 부원료 : 결정포도당, 이눌린, 식물성크림분말, 프락토올리고당

(나) 캡슐 제품

- 제품 형태 : 캡슐
- 제품 포장 : 500mg 캡슐/PE 병
- 주원료 규격 : *L-plantarum*($1.5 \times 10^{11}/g$) , OK67($1.0 \times 10^{11}/g$)
- 생균수 : *L-plantarum*(70억 마리), OK67(5억 마리)
- 부원료 : 미결정셀룰로오스, 덱스트린, 이산화규소, 감초추출물



[고시형 스틱 시제품 ①]



[고시형 캡슐 시제품 ②]

(2) 제품화 연구

(가) *L. sakei* OK67을 함유한 요구르트 제조

① Skim milk에서 균주의 성장

- 요구르트 제조용 starter로 첨가할 *Lactobacillus bulgaricus*, *Streptococcus thermophilus* SACCO 430 동결균주 분말로부터 MRS, M17 배지를 사용하여 순수분리한 후에 요구르트 제조용 균주로 사용함.
- 요구르트 starter균주로 첨가할 SACCO 430 균주로부터 분리한 균주는 16s rDNA sequencing 분석 동정하였음.

Name	Gene
180308-039_A19_MRS-SACCO_ST-1_785F	<i>Lactobacillus delbrueckii</i> subsp. <i>bulgaricus</i> strain DSM20080, complete genome
180308-039_C19_MRS-SACCO_ST-1_905R	<i>Lactobacillus delbrueckii</i> subsp. <i>bulgaricus</i> strain ND04, complete genome
180308-039_I19_M17-SACCO_SP-1_785F	<i>Streptococcus thermophilus</i> culture-collection IMAU:80836 16S ribosomal RNA gene, partial sequence
180308-039_K19_M17-SACCO_SP-1_905R	<i>Streptococcus thermophilus</i> strain APC151, complete genome

- 유리관에 skim milk(10%) 1%씩 *L. bulgaricus*, *S. thermophilus* 접종 후 18시간 배양함. 그 후 DURAN 10%(w/v) skim milk 200ml씩 멸균 후 각각 *Lactobacillus bulgaricus* (LB), *Streptococcus thermophilus* (ST), *Lactobacillus bulgaricus* + *Streptococcus thermophilus*(LB+ST), *Lactobacillus bulgaricus* + *Streptococcus thermophilus* + *sakei* (LB+ST+Sakei), *Sakei*를 skim milk에 1%씩 접종함. 그 후 2시간 간격으로 샘플링 하고, pH를 측정함. 측정 후 샘플링 후 샘플을 10-fold dilution 후, LB는 MRS agar에 spreading함. ST, LB+ST, LB+ST+Sakei, *Sakei*는 BCP agar에 spreadig 한다. 18 시간 incubating 한 후에 counting함.

○ pH 변화 및 생균수 측정



[그림 21. Change of pH during incubation in skim milk(10%)]

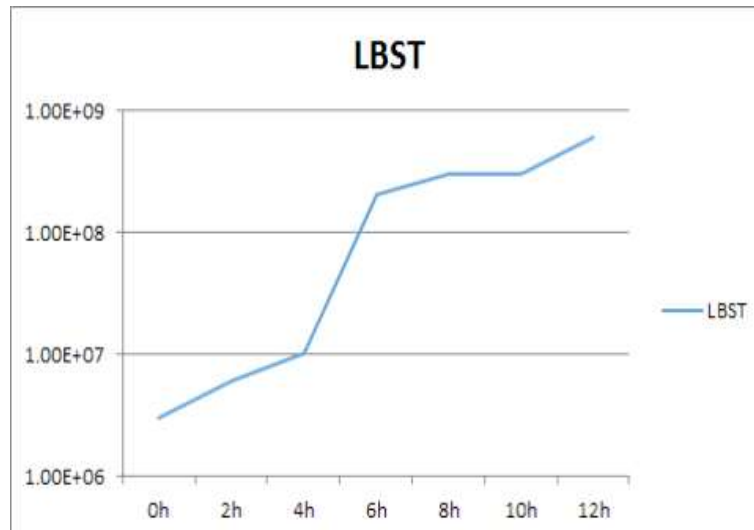
- *L. sakei*는 배양 중에 우유를 발효 시키지 못하고 초기 pH가 유지됨. *Lactobacillus bulgaricus* (LB)를 접종한 샘플은 8시간에 4.5 이하로 떨어졌으며 *Lactobacillus bulgaricus*+*Streptococcus thermophilus* (LB+ST)와 각각 LB,ST 1ml 씩 접종한 샘플과 LB+ST+Sakei를 접종한 샘플은 pH의 변화가 비슷한 성향을 가짐. 두 샘플은 10시간 후에 pH 4.5이하로 떨어졌으며 ST를 접종한 샘플은 12시간에 pH 4.9를 나타냈음.

Viable cells of *Lactobacillus bulgaricus* in skim milk(10%)at 40 °C incubation

Time	Viable cell count(CFU/ml)
8 hour	5.33×10^6
10 hour	2.36×10^7

Viable cells of *Streptococcus thermophilus* in skim milk(10%)at 40 °C incubation

Time	Viable cell count(CFU/ml)
0 hour	1.13×10^7
6 hour	1.18×10^8
8 hour	1.43×10^8
10 hour	5.88×10^8



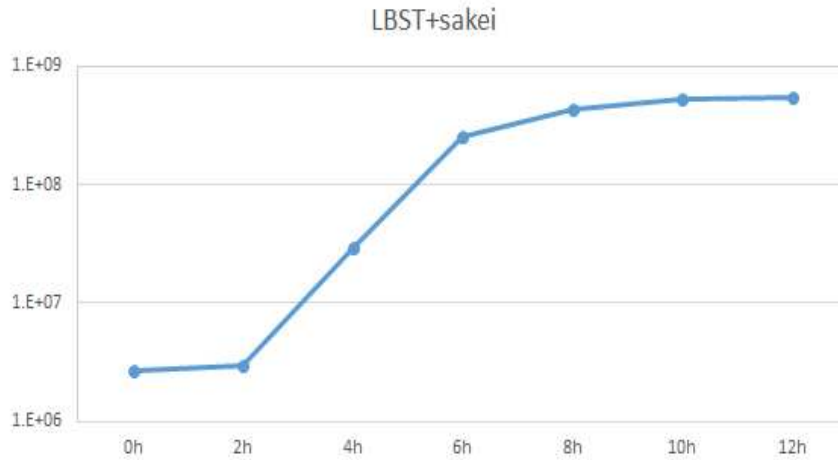
[그림 22. Growth of LB + ST in skim milk(10%) at 40 °C incubation]

Viable cells of LB + ST in skim milk(10%) at 40 °C incubation

Time	Viable cell count(CFU/ml)
0 hour	3.00×10^6
2 hour	6.00×10^6
4 hour	1.00×10^7
6 hour	2.00×10^8
8 hour	3.00×10^8
10 hour	3.00×10^8
12 hour	6.00×10^8

Viable cells of LBST + *Sakei* in skim milk(10%)

Time	Viable cell count(CFU/ml)
0 hour	2.63×10^6
2 hour	2.93×10^6
4 hour	2.9×10^7
6 hour	2.96×10^8
8 hour	4.33×10^8
10 hour	5.3×10^8
12 hour	5.5×10^8

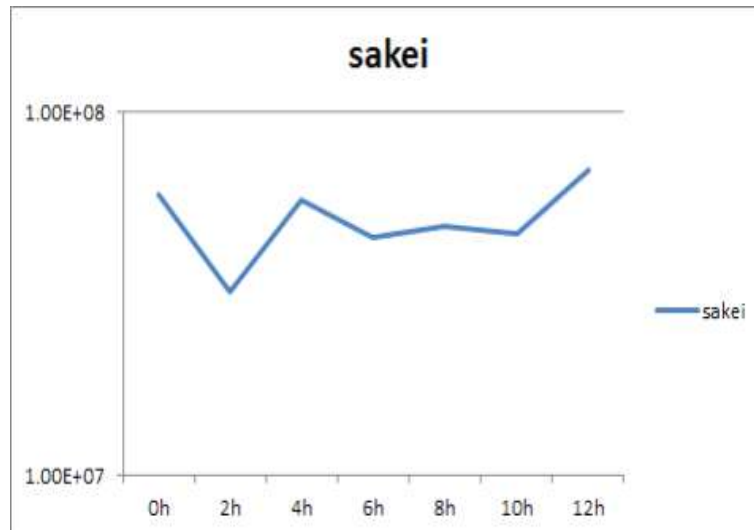


[그림 23. Growth of LBST + *Sakei* in skim milk(10%) at 40 °C incubation]

Viability of *sakei* OK67 in skim milk

Time(hour)	Viable cell count(CFU/ml)
0	5.9×10^7
2	3.2×10^7
4	5.7×10^7
6	4.5×10^7
8	4.8×10^7
10	4.6×10^7
12	6.9×10^7

- LB와 ST의 경우 10^8 까지 자람 LBST의 경우 10^8 까지 자랐고, 2-4h 에 다소 떨어지는 경향을 보였지만 4h 이후로는 급성장함을 볼 수 있음 LBST + *Sakei*의 경우 10^8 까지 자랐고, 2-6h에 급성장했고, 6h 이후로는 안정기를 보임, *Sakei*의 경우 10^6 까지 유지함

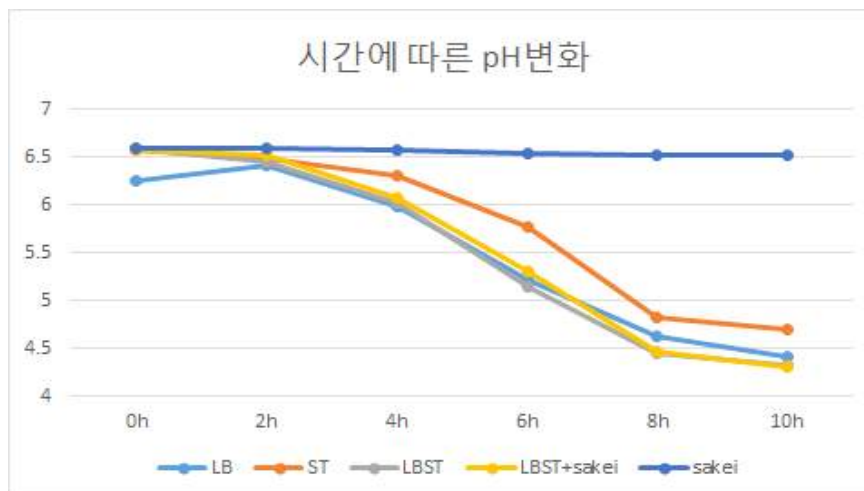


[그림 24. Growth of *sakei* OK67 in skim milk at 40 °C incubation]

② 원유에서의 요구르트 제조

- 앞서 skim milk로 실험한 결과와 비교하기 위해 원유(서울대 목장 우유) 실험을 진행함. 열처리는 100°C, 10분간 Autoclave함. 그 후 *Lactobacillus bulgaricus*, *Streptococcus thermophilus* 접종 후 18시간 배양함. DURAN 10%(w/v) 원유 200ml 에 각각 *Lactobacillus bulgaricus* (LB), *Streptococcus thermophilus* (ST), *Lactobacillus bulgaricus* + *Streptococcus thermophilus*(LB+ST), *Lactobacillus bulgaricus* + *Streptococcus thermophilus* + *Sakei* (LB+ST+Sakei), *sakei* 를 원유에 1%씩 접종함. 그 후 2시간 간격으로 샘플별로 샘플링 하고, pH를 측정함. 측정 후 샘플을 LB는 MRS agar에 spreading함. ST, LB+ST, LB+ST+Sakei, *Sakei*는 BCP agar에 spreading 함. 24 시간 incubating 한 후에 counting함.

- pH변화 및 생균수 측정



[그림 25. Change of pH in raw milk at 40 °C incubation]

- pH변화는 L. *Sakei* OK67 : 원유 200ml에 0.2g접종한 샘플이 일정하게 pH가 유지됨.

Lactobacillus bulgaricus + *Streptococcus thermophilus* (LB+ST): 원유 200ml에 LB, ST 1ml씩 접종한 샘플과 *Lactobacillus bulgaricus* + *Streptococcus thermophilus* + *Sakei* (LB+ST+sakei) : 원유 200ml 에 LB, ST 0.5ml씩 + *Sakei* 0.2g 접종한 샘플은 일정하게 8시간 후에 pH4.5로 떨어짐. *Lactobacillus bulgaricus* (LB) : 원유 200ml에 LB 1%(2ml) 접종한 샘플은 10시간 뒤에 pH4.5로 떨어지며 *Streptococcus thermophilus*(ST) : 원유 200ml에 ST 1%(2ml) 접종한 샘플은 이 보다 늦게 pH가 감소하는 경향을 보임. *Sakei* OK67균주 분말을 요구르트에 첨가하여 배양 할 경우에 배양에 영향하지 않음을 확인하였음.

Viable cell count of LB in raw milk at 40 °C incubation

Time	Vaible cell count(CFU/ml)
0 hour	1.7×10^6
2 hour	2.0×10^6
4 hour	8.4×10^6
6 hour	1.0×10^8
8 hour	1.0×10^8
10 hour	1.0×10^8



[그림 26. Growth of LB in raw milk at 40 °C incubation]

Viable cell count of ST in raw milk at 40 °C incubation

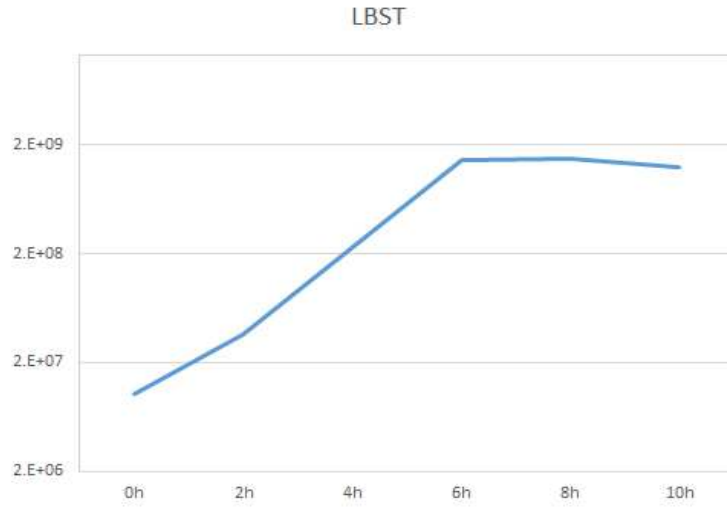
Time	Vaible cell count(CFU/ml)
0 hour	1.0×10^7
2 hour	3.2×10^7
4 hour	2.1×10^8
6 hour	5.5×10^8
8 hour	2.3×10^9
10 hour	1.0×10^9



[그림 27. Growth of ST in raw milk at 40 °C incubation]

Viable cell count of LBST in raw milk at 40 °C incubation

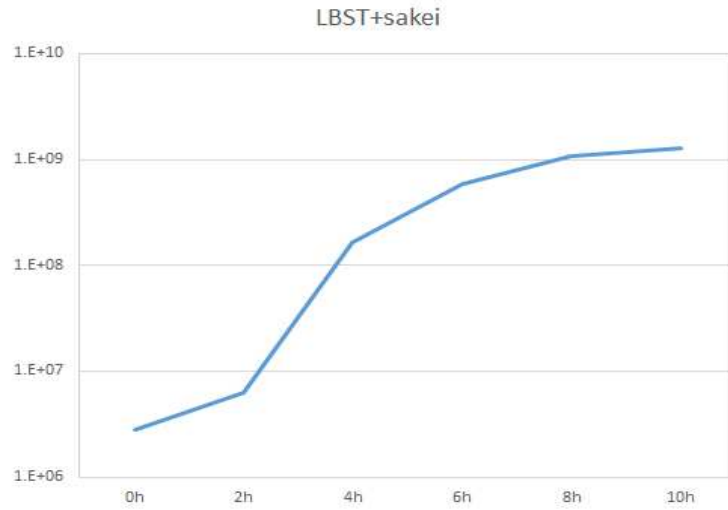
Time	Vaible cell count(CFU/ml)
0 hour	7.8×10^6
2 hour	2.7×10^7
4 hour	1.6×10^8
6 hour	1.1×10^9
8 hour	1.1×10^9
10 hour	1.0×10^9



[그림 28. Growth of LBST in raw milk at 40 °C incubation]

Viabie cell count of LBST + *Sakei* OK67 in raw milk at 40 °C incubation

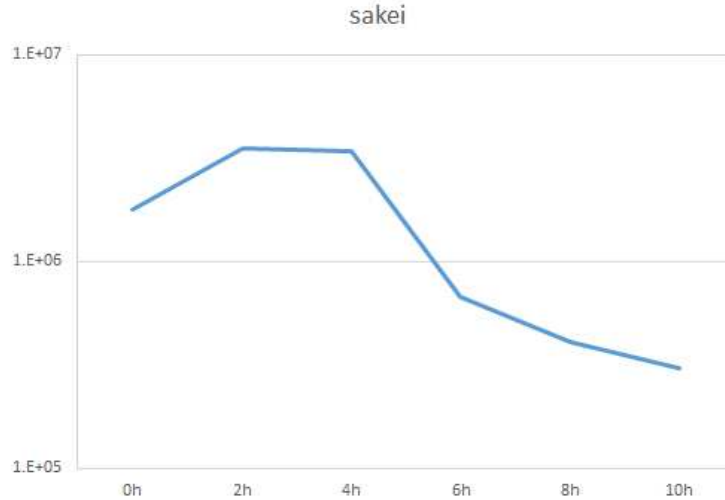
Time	Viabie cell count(CFU/ml)
0 hour	2.8×10^6
2 hour	6.4×10^6
4 hour	1.7×10^8
6 hour	5.9×10^8
8 hour	1.2×10^9
10 hour	1.2×10^9



[그림 29. Growth of LBST + *sakei* in raw milk at 40 °C incubation]

Viable cell count of *Sakei* OK67 in raw milk at 40 °C incubation

Time	Viable cell count(CFU/ml)
0 hour	1.8×10^6
2 hour	3.3×10^6
4 hour	3.4×10^6
6 hour	6.7×10^5
8 hour	3.8×10^5
10 hour	3.0×10^5



[그림 30. Growth of *Sakei* OK67 in raw milk at 40 °C incubation]

○ LB의 경우 10^8 까지 성장하였고, 2-6h에 급성장했고, 6h이후로는 안정기를 보이고 ST의 경우 10^9 까지 자랐고, 급성장하다가 8h 이후로 하락하는 경향을 보임. LBST의 경우 10^9 까지 자랐고, 2-6h에 급성장했고, 6h 이후로는 안정기를 보임.

○ LBST + *Sakei*의 경우 10^9 까지 자랐고, 꾸준히 성장하고 pH4.3이 되어 샘플링을 멈췄던 10h에 가장 높은 성장을 보임. *L. Sakei*의 경우 10^6 초기균수를 유지하다가 4h 이후로 하락하는 경향을 보임.

③ *Sakei* OK67을 첨가 요구르트의 관능평가

○ 선호도 평가결과 잼(복숭아, 41 brix, 후드웰)을 20% 첨가한 완성된 제품의 맛은 LBST+잼의 요구르트(18 brix, pH4.4)가 5.7로 가장 높게 평가되었으며 LBST + *Sakei* +잼 요구르트 역시 관능평가에서 5.6으로 상품화에서 훌륭한 평가를 받았음.

○ 균액의 경우에는 LBST + *Sakei* 균액이 이미 이취를 많이 느껴서 이미 이취는 첨가되는 *Sakei* 균말 부터 유래되어서 균말 제조에 개선이 요구됨.

전체적인맛, 향	이미/이취	신맛	단맛	쓴맛
매우좋다 7	매우많다 5	매우시다 5	매우달다 5	매우쓰다 5
좋다 6	많다 4	시다 4	달다 4	쓰다 4
약간좋다 5	약간있다 3	약간시다 3	약간달다 3	약간쓰다 3
보통이다 4	잘모르겠다 2	잘모르겠다 2	잘모르겠다 2	잘모르겠다 2
약간싫다 3	느끼지못함 1	시지않다 1	달지않다 1	쓰지않다 1
싫다 2				
매우싫다 1				

LBST 균액	sum	average
전체적인 맛	83	3.8
신맛	85	3.9
단맛	40	1.8
향	88	4
쓴맛	56	2.5
이미,이취	53	2.4



LBST + Sakei 균액	sum	average
전체적인 맛	58	2.6
신맛	87	4.0
단맛	30	1.4
향	72	3.3
쓴맛	63	2.9
이미,이취	63	2.9



LBST+ 잼	sum	average
전체적인 맛	132	5.7
신맛	49	2.1
단맛	88	3.8
향	123	5.3
쓴맛	30	1.3
이미,이취	35	1.5

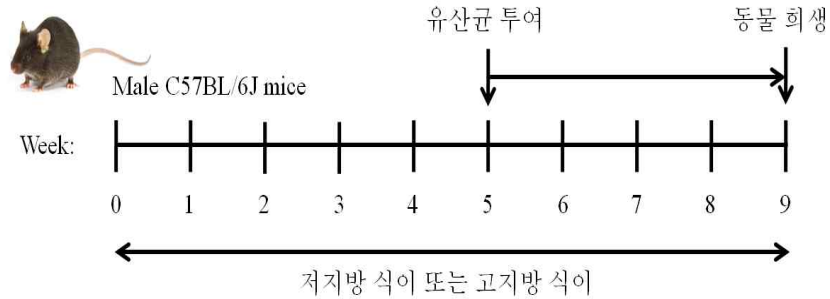


LBST+ Sakei + 잼	sum	average
전체적인 맛	129	5.6
신맛	50	2.2
단맛	82	3.6
향	130	5.7
쓴맛	37	1.6
이미,이취	39	1.7



바. 효능 평가 및 기전 연구

(1) *Lactobacillus sakei* OK67 체지방 개선 효능 평가



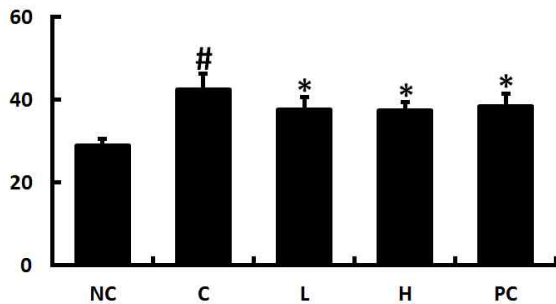
[그림 31 . 비만 동물모델 효능평가]

(가) 비만 동물모델 효능평가

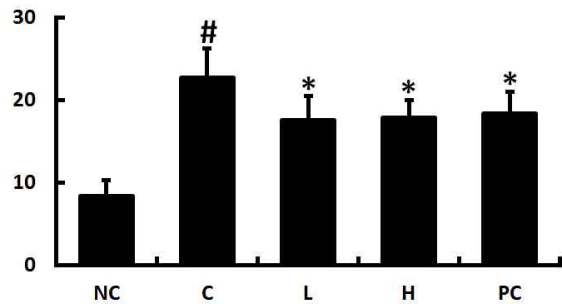
- 저지방 식이 및 고지방 식이를 8주간 자율섭취 하였고 유산균 투여는 5주차부터 총 4주간 투여하였음.
- 유산균 균수는 2×10^8 CFU/mouse, 2×10^9 CFU/mouse로써 투여를 하였음.
- 실험군은 총 5 군 이였으며, 군당 9마리로 실험하였음.

- * NC→저지방 식이
- * C→고지방 식이
- * L→*Lactobacillus sakei* OK67 2×10^8 CFU
- * H→*Lactobacillus sakei* OK67 2×10^9 CFU
- * PC→ ** 다이어트

① OK67의 체중 (증가량) 감소 효과



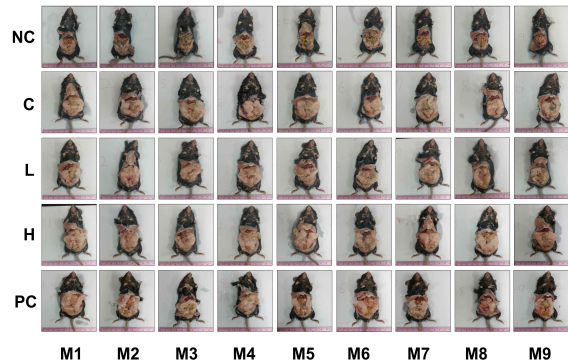
[그림 32. 체중 (g)]



[그림 33. 체중 증가량 (g)]



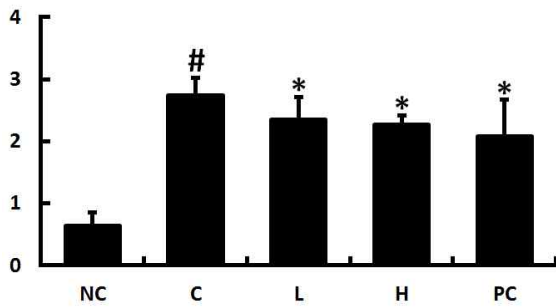
[그림 34. 등측 사진]



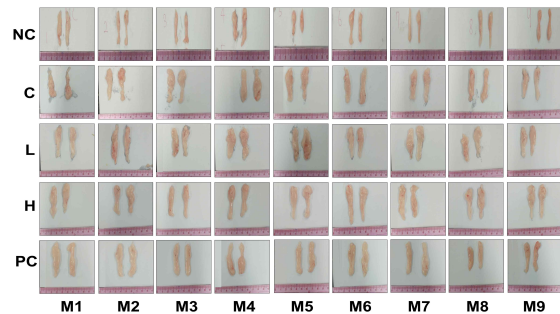
[그림 35. 배측 사진]

- OK67투여군은 고지방식이군에 비해 유의적으로 체중이 감소하였음.
- OK67투여군은 고지방식이군에 비해 유의적으로 체중증가량이 감소하였음.

② OK67의 부고환지방무게 감소효과



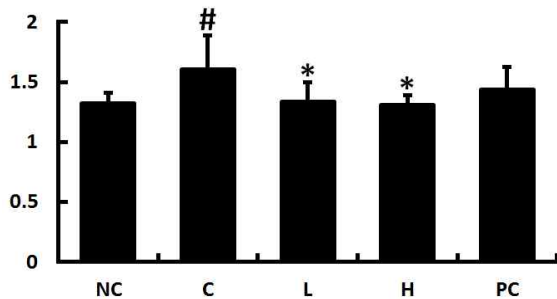
[그림 36. 부고환 지방 무게 (g)]



[그림 37. 부고환 지방 사진]

- OK67투여군은 고지방식이군에 비해 유의적으로 부고환지방무게가 감소하였음.

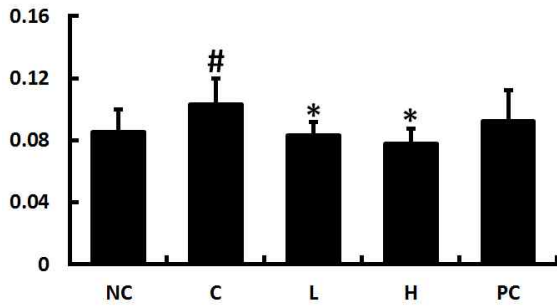
③ 간과 비장 무게에 대한 OK67 효과



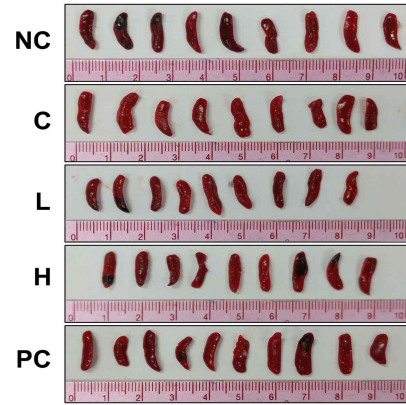
[그림 38. 간의 무게 (g)]



[그림 39. 간의 사진]



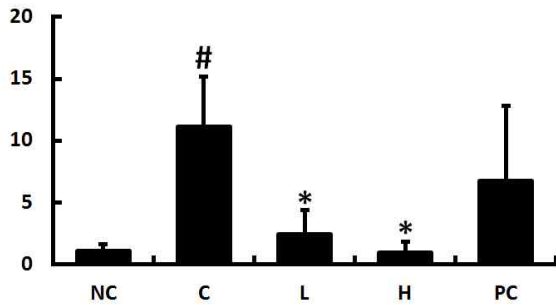
[그림 40. 비장의 무게 (g)]



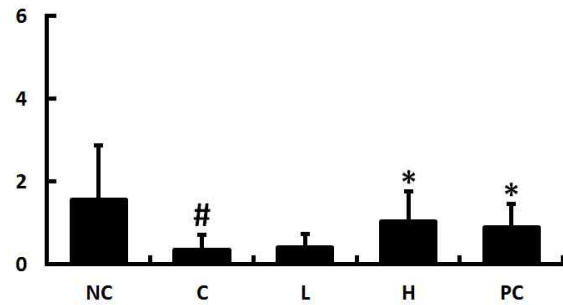
[그림 41. 비장의 사진]

○ OK67투여군은 고지방식이군에 비해 간과 비장의 무게가 유의적으로 감소하였음.

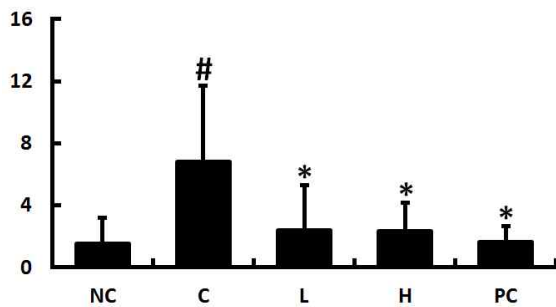
④ 간의 지방생합성효소의 발현에 OK67 투여효과



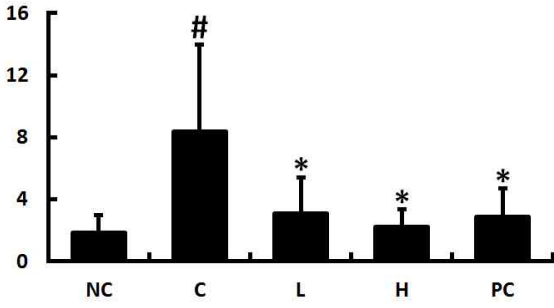
[그림 42. Glc-6-P dehydrogenase (fold change)]



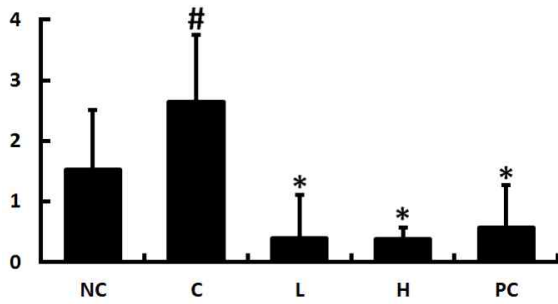
[그림 43. Malic enzyme (fold change)]



[그림 44. ATP Citrate lyase (fold change)]



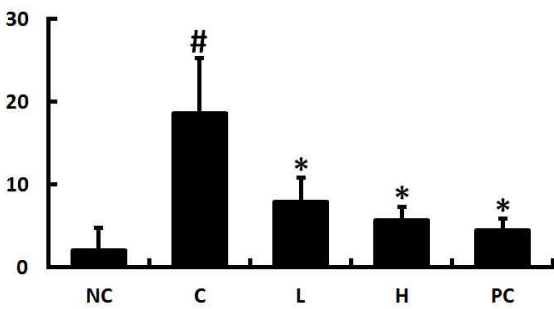
[그림 45. Acetyl CoA carboxylase (fold change)]



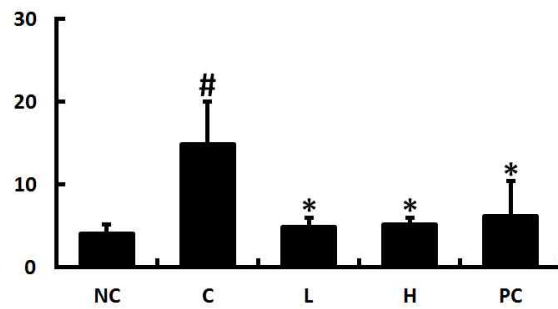
[그림46. Fatty acid synthase (fold change)]

- OK67투여군은 고지방식이군에 비해 지방합성 효소의 발현양이 유의적으로 감소하였음.
- *Lactobacillus sakei* OK67은 지방생합성의 초기단계를 제어하여 전생합성과정을 억제하는 것으로 추정됨.

⑤ 간의 콜레스테롤 및 중성지질양에 OK67의 억제효과



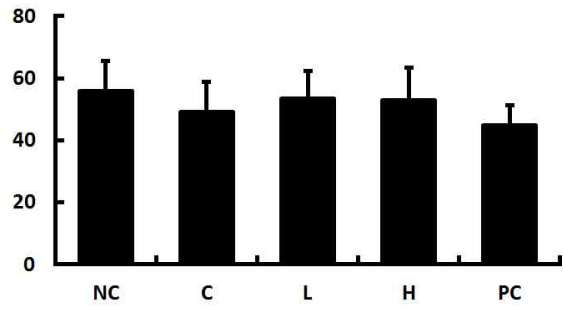
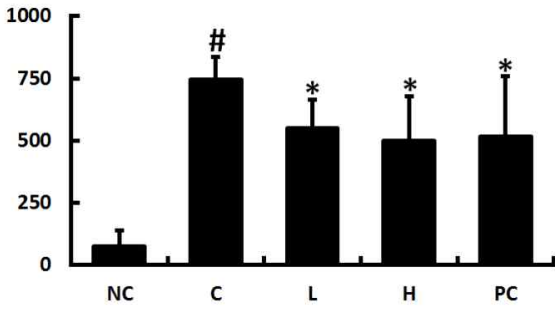
[그림 47. 총 콜레스테롤 양 (mg/dL)]



[그림 48. 중성지질 양 (mg/dL)]

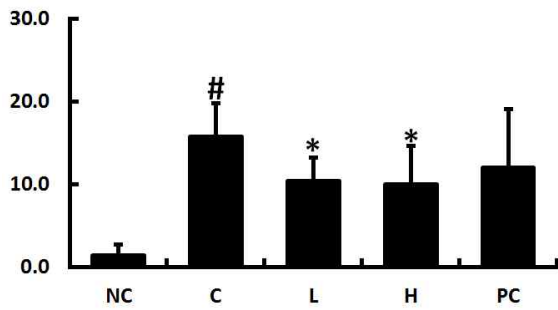
- OK67투여군은 고지방식이군에 비해 총 콜레스테롤 및 중성지질의 양이 유의적으로 감소하였음.

⑥ 에너지 대사 조절 호르몬양에 OK67 효과



[그림 49. 렙틴(leptin) 양 (pg/mL)]

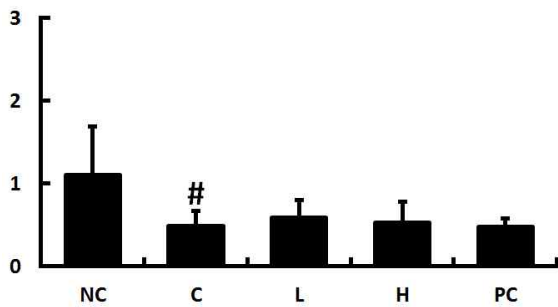
[그림 50. 아디포넥틴(adiponectin) 양 (ng/mL)]



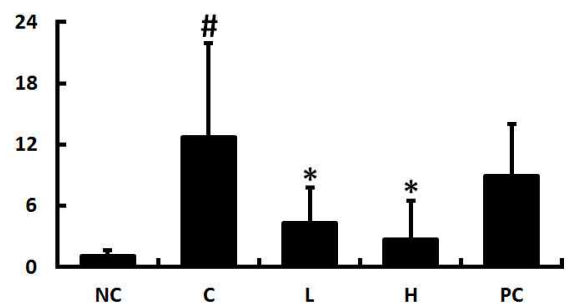
[그림 51. 렙틴/아디포넥틴 비]

- OK67투여군은 고지방식이군에 비해 시상하부에 작용하여 식욕을 감소시키는 렙틴의 양이 유의적으로 감소하였음.
- OK67투여군은 고지방식이군에 비해 이화 과정에 관여하는 아디포넥틴의 양은 유의적
- 하지만 렙틴/아디포넥틴 비에서는 고지방식이군에 대해 유의적인 차이를 나타내었음.

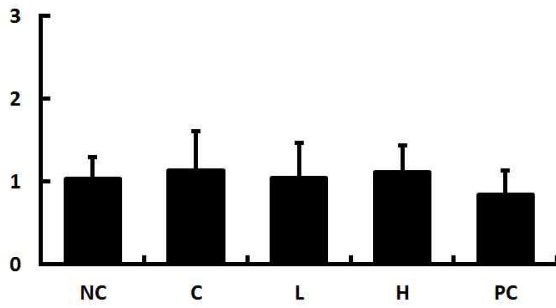
⑦ OK67이 고지방식이에 의해 붕괴된 장내 미생물군집 개선효과



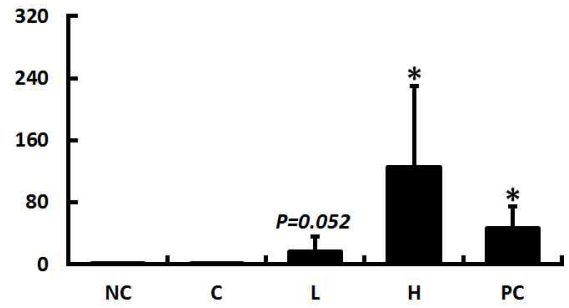
[그림 52. Bacteroidetes (fold change)]



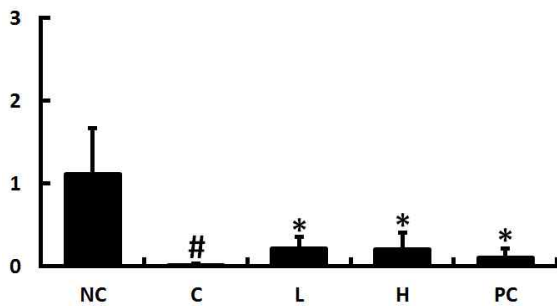
[그림 53. Proteobacteria (fold change)]



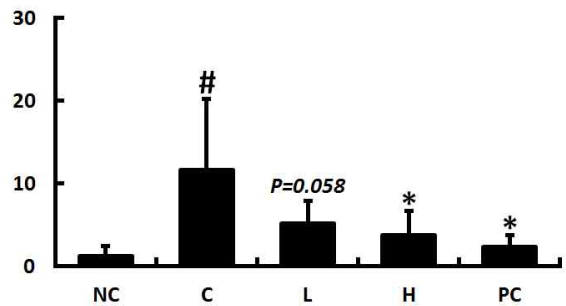
[그림 54. Firmicutes (fold change)]



[그림 55. Actinobacteria (fold change)]

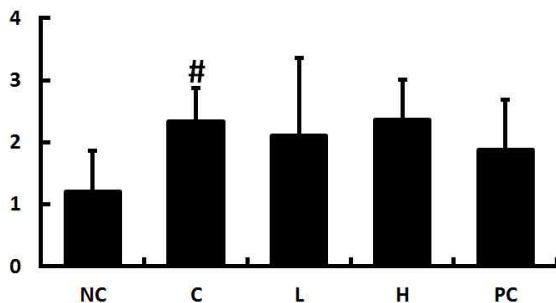


[그림 56. Tenericutes (fold change)]

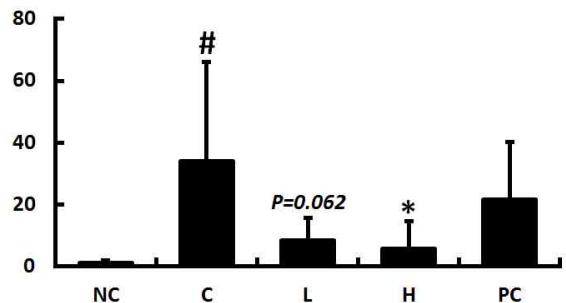


[그림 57. Deferribacteres (fold change)]

* qPCR의 결과로써 Fold change로 비교



[그림 58. F/B Ratio]



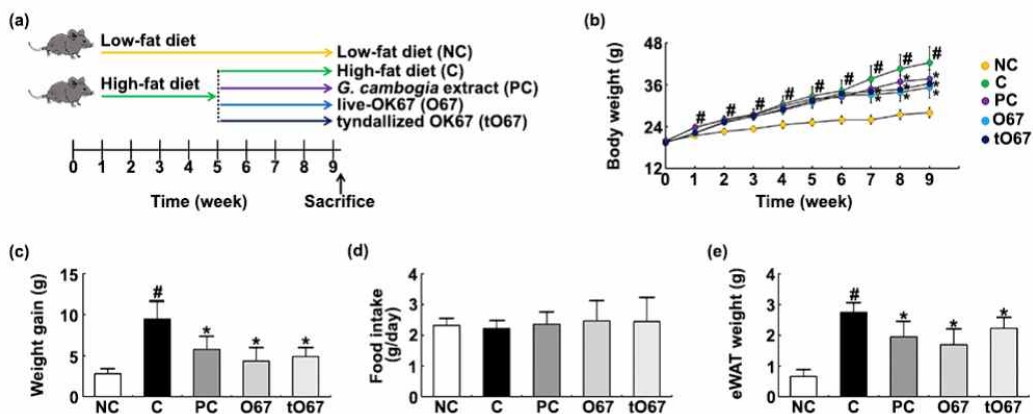
[그림 59. P/B Ratio]

- Proteobacteria는 최근 연구 동향으로 봤을 때 대사성 질환과 밀접한 관련이 있음이 밝혀지고 있음.
- 고지방 식이로 인해 증가한 Proteobacteria는 유산균을 투여함으로써 유의적으로 억제하는 효과를 확인하였음.
- Firmicutes, Firmicutes/Bacteroidetes 비는 조절하지 못함.
- 고지방 식이로 인해 감소한 Actinobacteria, Tenericutes는 유산균을 투여함으로써 유의적으로 증가되어있는 것을 확인하였음.
- 고지방 식이로 인해 증가한 Deferribacteres는 유산균을 투여함으로써 유의적으로 감소된 것을 확인하였음.

(2) *Lactobacillus sakei* OK67 조성물, 생균과 사균의 체지방 개선 효능 평가

- * NC→저지방 식이
- * C→고지방 식이
- * PC→폴로 다이어트 제품(가르시니아 캄보지아 추출물)
- * O67→*Lactobacillus sakei* OK67 2×10^9 CFU 생균
- * tO67→*Lactobacillus sakei* OK67 2×10^9 CFU 사균

(가) 체지방 수준 및 축적 평가



[그림 60. 체지방수준 및 축적]

① 체중 변화

- 고지방 식이로 인해 증가된 체중이 *Lactobacillus sakei* OK67 생균과 사균의 투여로 인해 유의적으로 감소하였음.

② 체중 증가량

- 고지방 식이로 인해 증가된 체중 증가량이 *Lactobacillus sakei* OK67 생균과 사균의 투여로 인해 유의적으로 감소하였음.

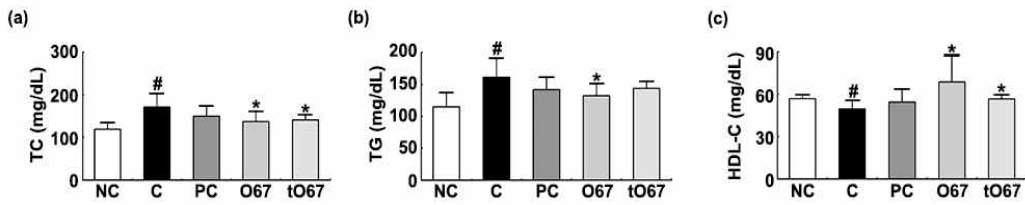
③ 사료섭취량

- 모든 군에서 유의적인 차이를 나타내지 않았음.

④ 체지방(부고환지방)

- 고지방 식이로 인해 증가된 부고환지방이 *Lactobacillus sakei* OK67 생균의 투여로 인해 유의적으로 감소하였으며, 사균의 투여는 그 효과가 낮았음.

(나) 중성지방 및 콜레스테롤 평가



[그림 61. 중성지방 및 콜레스테롤]

① 혈중 총콜레스테롤(Total cholesterol; TC)

- 고지방 식이로 인해 증가된 혈중 총콜레스테롤이 *Lactobacillus sakei* OK67 생균과 사균의 투여로 인해 유의적으로 감소하였음.

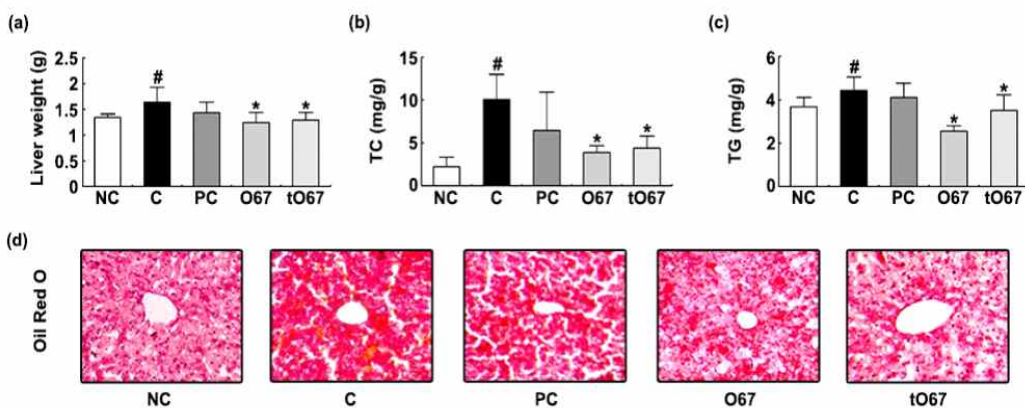
② 혈중 중성지방(Triglyceride; TG)

- 고지방 식이로 인해 증가된 혈중 중성지방이 *Lactobacillus sakei* OK67 생균의 투여로 인해 유의적으로 감소하였음. 하지만 사균의 투여는 유의적인 차이를 보이지 않았음.

③ 고밀도지단백 콜레스테롤(HDL-cholesterol; HDL-C)

- 고지방 식이로 인해 감소된 혈중 고밀도지단백 콜레스테롤이 *Lactobacillus sakei* OK67 생균의 투여로 인해 유의적으로 증가하였으며, 사균의 투여는 그 효과가 낮았음.

(다) 지방간에 대한 평가



[그림 62. 간 무게 및 중성지방]

① 간의 무게

- 고지방 식이로 인해 증가된 간의 무게가 *Lactobacillus sakei* OK67 생균과 사균의 투여로 인해 유의적으로 감소하였음.

② 간의 총콜레스테롤(Total cholesterol)

- 고지방 식이로 인해 증가된 간의 총콜레스테롤이 *Lactobacillus sakei* OK67 생균과 사균의 투여로 인해 유의적으로 감소하였음.

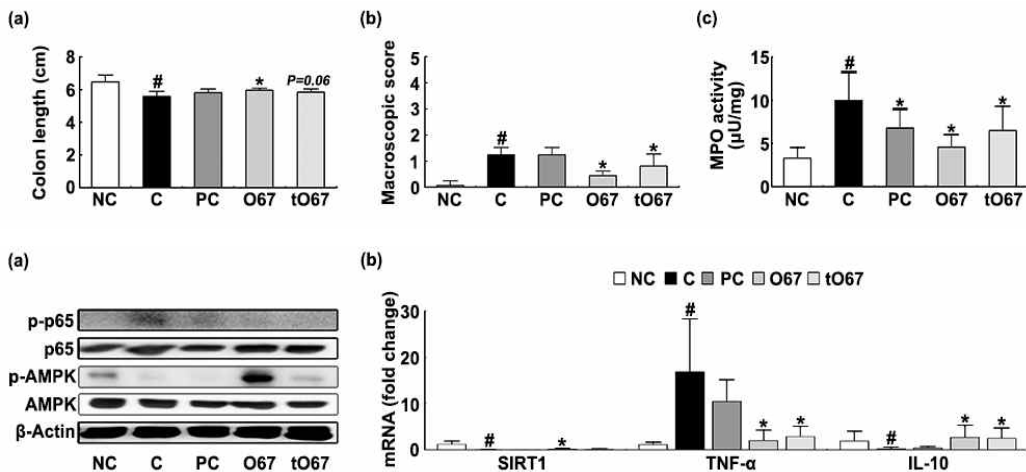
③ 간의 중성지방(Triglyceride; TG)

- 고지방 식이로 인해 증가된 간의 중성지방이 *Lactobacillus sakei* OK67 생균의 투여로 인해 유의적으로 감소하였으며, 사균의 투여는 그 효과가 낮았음.

④ 간의 지질염색(Oil Red O염색)

- 고지방 식이로 인해 증가된 간의 지질이 *Lactobacillus sakei* OK67 생균과 사균의 투여로 인해 감소되는 것을 확인하였음.

(라) 에너지대사 및 염증 조절 평가



[그림 63. 에너지대사 및 염증 지표]

① 간의 생체 에너지 대사 지표(AMPK), 염증지표(NFκB)의 발현 양

- 고지방 식이로 인해 증가된 간의 NFκB 발현양이 *Lactobacillus sakei* OK67 생균과 사균의 투여로 인해 감소하였고, 감소된 AMPK 발현양은 *Lactobacillus sakei* OK67 생균과 사균의 투여로 인해 증가하였음

② 염증성 사이토카인 TNF-α

- 고지방 식이로 인해 증가된 간의 TNF-α가 *Lactobacillus sakei* OK67 생균과 사균의 투여로 인해 유의적으로 감소하였음.

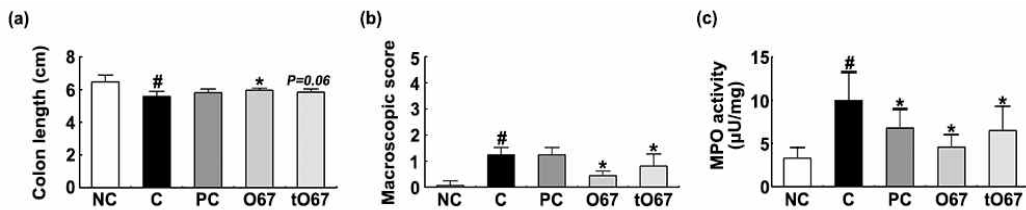
③ 간의 리포 다당류(Lipopolysaccharide)

- 고지방 식이로 인해 증가된 독소가 *Lactobacillus sakei* OK67 생균의 투여로 인해 유의적으로 감소하였으며, 사균의 투여는 그 효과가 낮았음

④ 간의 생체 에너지 대사 지표

- 고지방 식이로 인해 붕괴된 간의 생체 에너지 대사 조절 능력이 *Lactobacillus sakei* OK67 생균의 투여로 인해 유의적인 차이를 나타내었으며, 사균의 투여는 그 효과가 낮았음.

(마) 대장내 염증 조절 평가



[그림 64. 대장 염증 지표]

① 대장의 길이

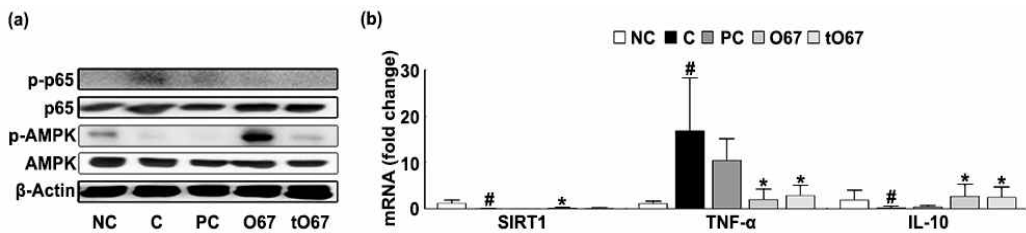
- 고지방 식이로 인해 감소된 대장의 길이가 *Lactobacillus sakei* OK67 생균의 투여로 인해 유의적으로 증가하였으며, 사균의 투여는 그 효과가 낮았음.

② 대장의 육안 점수

- 고지방 식이로 인해 증가된 대장의 육안 점수가 *Lactobacillus sakei* OK67 생균의 투여로 인해 유의적으로 감소하였으며, 사균의 투여는 그 효과가 낮았음.

③ 골수세포형 과산화효소(MPO; Myeloperoxidase) 활성

- 고지방 식이로 인해 증가된 MPO 활성이 *Lactobacillus sakei* OK67 생균의 투여로 인해 유의적으로 감소하였으며, 사균의 투여는 그 효과가 낮았음.



[그림 65. 대장 에너지대사 및 염증 지표]

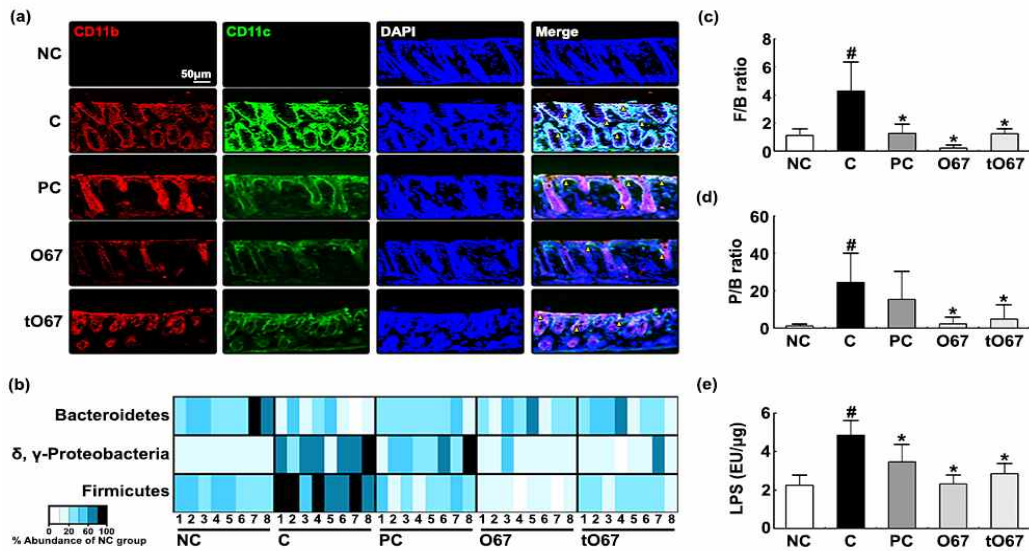
④ 대장의 생체 에너지 대사 지표(AMPK), 염증지표(NFκB)의 발현양

- 고지방 식이로 인해 증가된 장의 NFκB 발현양이 *Lactobacillus sakei* OK67 생균과 사균의 투여로 인해 감소하였고, 감소된 AMPK 발현양은 *Lactobacillus sakei* OK67 생균과 사균의 투여로 인해 증가하였음.

⑤ 대장의 생체 에너지 대사 지표 및 염증성 사이토카인 TNF-α, 그리고 항염증성 사이

토카인 IL-10

- 고지방 식이로 인해 붕괴된 대장의 생체 에너지 대사 조절 능력이 *Lactobacillus sakei* OK67 생균의 투여로 인해 유의적인 차이를 나타내었으며, 사균의 투여는 그 효과가 약하였음.
- 고지방 식이로 인해 증가된 대장의 TNF- α 가 *Lactobacillus sakei* OK67 생균과 사균의 투여로 인해 유의적으로 감소하였음.
- 고지방 식이로 인해 감소된 대장의 IL-10이 *Lactobacillus sakei* OK67 생균과 사균의 투여로 인해 유의적으로 증가하였음.



[그림 66. 대장 염증 지표 및 미생물 군집]

⑥ 대장 대식세포(CD11b⁺/CD11c⁺ cells)

- 고지방 식이로 인해 증가된 대장의 대식세포가 *Lactobacillus sakei* OK67 생균과 사균의 투여로 인해 감소되는 것을 확인하였음.

⑦ 장내 미생물 군집 분석

- 고지방 식이로 인해 붕괴된 장내 미생물 군집이 *Lactobacillus sakei* OK67 생균과 사균의 투여로 인해 개선되는 것을 확인하였음.

⑧ 분변 리포 다당류(Lipopolysaccharide)

- 고지방 식이로 인해 증가된 독소가 *Lactobacillus sakei* OK67 생균의 투여로 인해 유의적으로 감소하였으며, 사균의 투여는 그 효과가 낮았음.

(3) *Lactobacillus sakei* OK67, *Lactobacillus sakei* PK16 유산균 비교



[OK67의 그람 염색]



[PK16의 그람 염색]

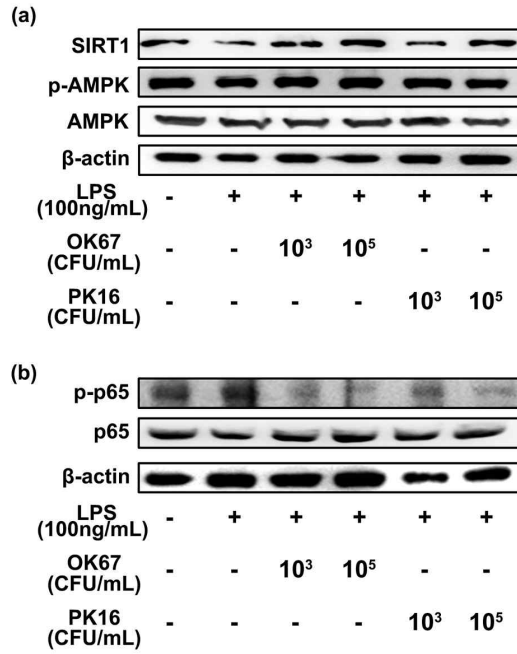
- OK67이 PK16보다 그람 염색 상에서 세균의 길이가 약 2배정도 긴 것을 확인하였음.

(4) *Lactobacillus sakei* OK67 및 *Lactobacillus sakei* PK16의 체지방 개선 효능 평가 및 작용 기전 연구

- * NC→저지방 식이
- * C→고지방 식이
- * PC→팻사과에 빠지다 제품
- * O67→*Lactobacillus sakei* OK67 2×10^9 CFU 생균
- * P16→*Lactobacillus sakei* PK16 2×10^9 CFU 생균
- * Mix→O67 : P16 = 1 : 1 혼합균주

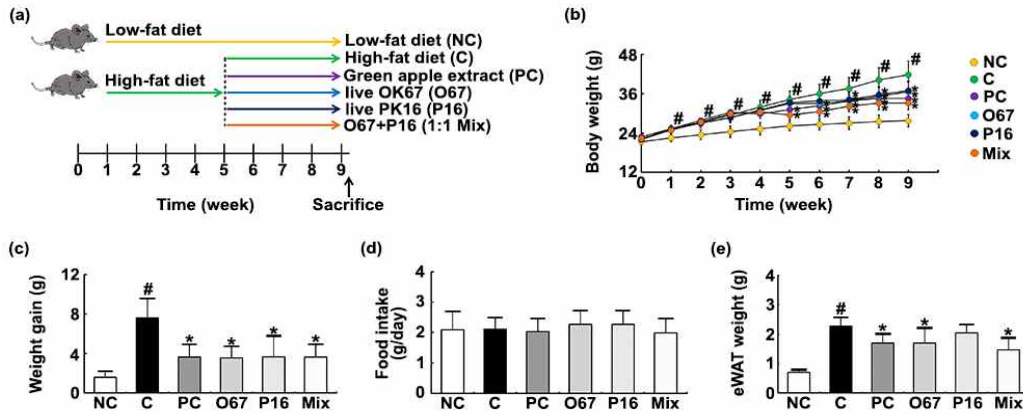
(가) 에너지대사 및 염증 조절 평가

- Caco-2 세포에서의 생체 에너지 대사 지표인 리포 다당류(Lipopolysaccharide)로 인해 감소된 SIRT1, AMPK 발현양이 *Lactobacillus sakei* OK67, *Lactobacillus sakei* PK16 처리로 인해 농도 의존적으로 증가하였음.
- Caco-2 세포에서의 염증지표 중 하나인 리포 다당류(Lipopolysaccharide)로 인해 증가된 NFκB 발현양이 *Lactobacillus sakei* OK67, *Lactobacillus sakei* PK16 처리로 인해 농도 의존적으로 감소하였음.



[그림 67. 세포 염증 지표 및 미생물 균집]

(나) 체지방 수준 및 축적 평가



[그림 68. 체중 및 체지방]

① 체중 변화

○ 고지방 식이로 인해 증가된 체중이 *Lactobacillus sakei* OK67, *Lactobacillus sakei* PK16 투여로 인해 유의적으로 감소하였고, 혼합균주의 투여는 시너지 효과를 보였음.

② 체중 증가량

○ 고지방 식이로 인해 증가된 체중이 *Lactobacillus sakei* OK67, *Lactobacillus sakei* PK16, 혼합균주의 투여로 인해 유의적으로 감소하였음.

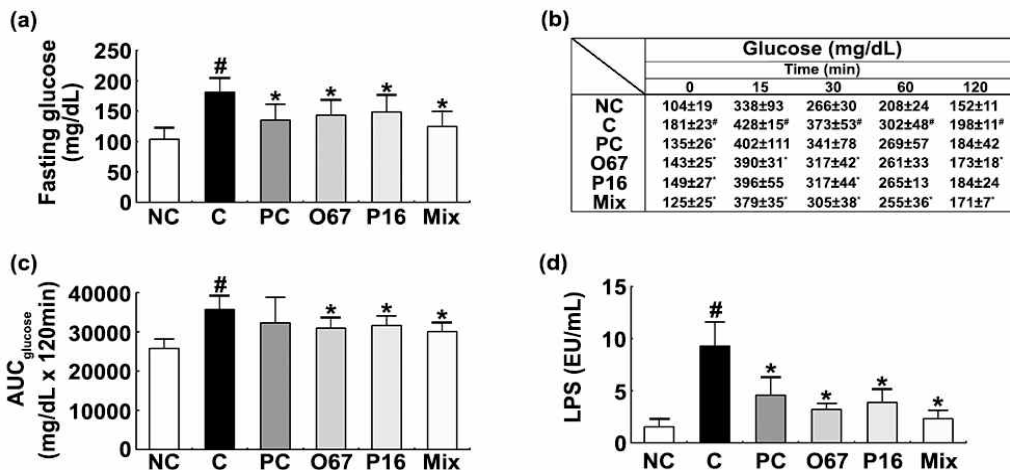
③ 사료섭취량

○ 모든 군에서 유의적인 차이를 나타내지 않았음.

④ 체지방(부고환지방)

○ 고지방 식이로 인해 증가된 부고환지방이 *Lactobacillus sakei* OK67, *Lactobacillus sakei* PK16 투여로 인해 유의적으로 감소하였고, 혼합균주의 투여는 시너지 효과를 보였음.

(다) 혈당 수준 평가



[그림 69. 공복혈당 및 경구포도당]

① 공복 혈당

○ 고지방 식이로 인해 증가된 공복 혈당이 *Lactobacillus sakei* OK67, *Lactobacillus sakei* PK16 투여로 인해 유의적으로 감소하였고, 혼합균주의 투여는 시너지 효과를 보였음.

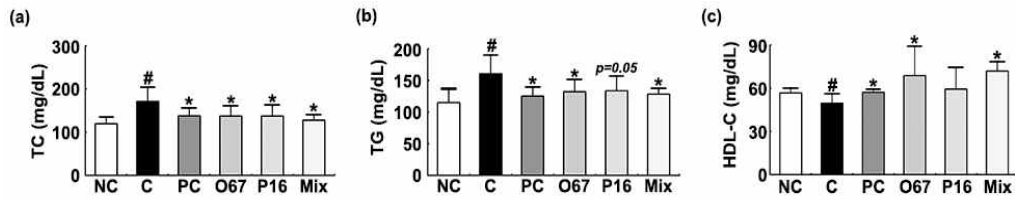
② 경구 포도당 부하시험

○ 고지방 식이로 인해 증가된 혈당이 *Lactobacillus sakei* OK67, *Lactobacillus sakei* PK16 투여로 인해 유의적으로 감소하였고, 혼합균주의 투여는 시너지 효과를 보였음.

③ 혈중 리포 다당류(Lipopolysaccharide)

○ 고지방 식이로 인해 증가된 혈중 리포 다당류가 *Lactobacillus sakei* OK67, *Lactobacillus sakei* PK16 투여로 인해 유의적으로 감소하였고, 혼합균주의 투여는 시너지 효과를 보였음.

(라) 콜레스테롤 및 중성지방 평가



[그림 70. 혈중 콜레스테롤 및 중성지방]

① 혈중 총콜레스테롤(Total cholesterol; TC)

- 고지방 식이로 인해 증가된 혈중 총콜레스테롤이 *Lactobacillus sakei* OK67, *Lactobacillus sakei* PK16 투여로 인해 유의적으로 감소하였고, 혼합균주의 투여는 시너지 효과를 보였음.

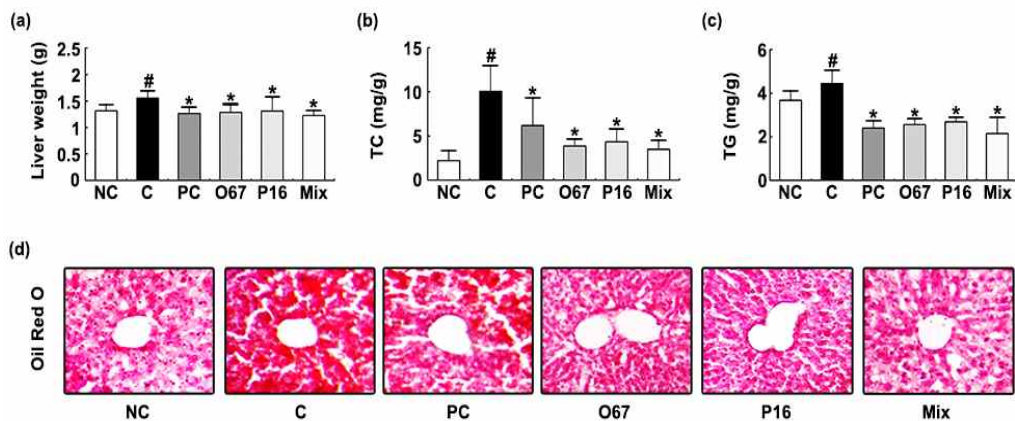
② 혈중 중성지방(Triglyceride; TG)

- 고지방 식이로 인해 증가된 혈중 중성지방이 *Lactobacillus sakei* OK67, 혼합균주의 투여로 인해 유의적으로 감소하였으나, *Lactobacillus sakei* PK16 투여 효과는 낮았음.

③ 고밀도지단백 콜레스테롤(HDL-cholesterol; HDL-C)

- 고지방 식이로 인해 감소된 혈중 고밀도지단백 콜레스테롤이 *Lactobacillus sakei* OK67, 혼합균주의 투여로 인해 유의적으로 증가하였으나, *Lactobacillus sakei* PK16 투여는 유의한 효과를 보이지 않았음.

(마) 지방간에 대한 평가



[그림 71. 지방 무게 및 콜레스테롤]

① 간의 무게

- 고지방 식이로 인해 증가된 간의 무게가 *Lactobacillus sakei* OK67, *Lactobacillus sakei* PK16 투여로 인해 유의적으로 감소하였고, 혼합균주의 투여는 시너지 효과를 보였음.

② 간의 총콜레스테롤(Total cholesterol)

- 고지방 식이로 인해 증가된 간의 총콜레스테롤이 *Lactobacillus sakei* OK67, *Lactobacillus sakei* PK16, 혼합균주의 투여로 인해 유의적으로 감소하였음.

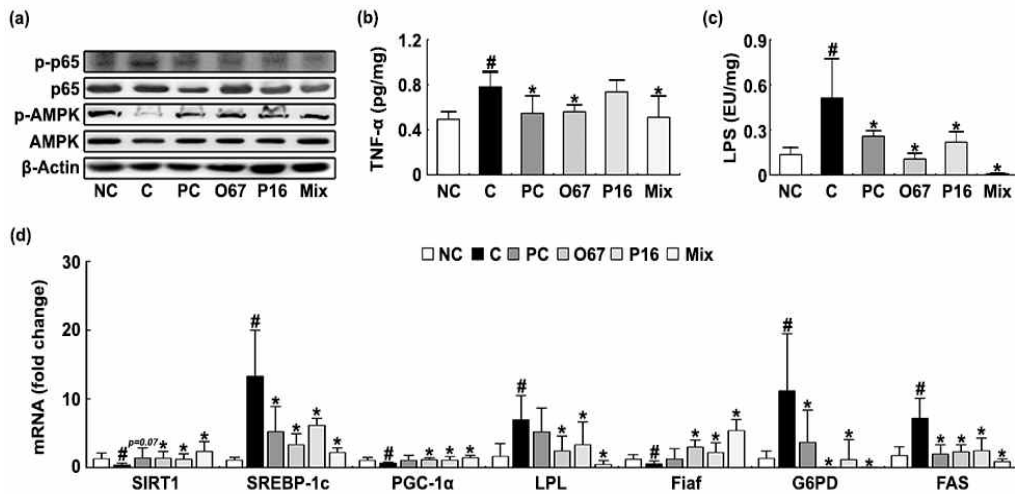
③ 간의 중성지방(Triglyceride; TG)

- 고지방 식이로 인해 증가된 간의 중성지방이 *Lactobacillus sakei* OK67, *Lactobacillus sakei* PK16 투여로 인해 유의적으로 감소하였고, 혼합균주의 투여는 시너지 효과를 보였음.

④ 간의 지질염색(Oil Red O염색)

- 고지방 식이로 인해 증가된 간의 지질이 *Lactobacillus sakei* OK67, *Lactobacillus sakei* PK16 투여로 인해 감소하였고, 혼합균주의 투여는 시너지 효과를 보였음.

(바) 에너지 대사 및 염증 조절 평가



[그림 72. 에너지대사 및 염증지표]

① 간의 생체 에너지 대사 지표(AMPK), 염증지표(NFκB)의 발현 양

- 고지방 식이로 인해 증가된 간의 NFκB 발현양이 *Lactobacillus sakei* OK67, *Lactobacillus sakei* PK16 투여로 인해 유의적으로 감소하였고, 혼합균주의 투여는 시너지효과를 보였음. 또한 감소된 AMPK 발현양은 *Lactobacillus sakei* OK67, *Lactobacillus sakei* PK16 투여로 인해 유의적으로 증가하였고, 혼합균주의 투여는 시너지 효과를 보였음.

② 염증성 사이토카인 TNF-α

- 고지방 식이로 인해 증가된 간의 TNF-α가 *Lactobacillus sakei* OK67투여로 인해 유의적으로 감소하였으나, *Lactobacillus sakei* PK16 투여 효과는 나타나지 않았음. 또한 혼합균주의 투여는 시너지 효과를 보였음.

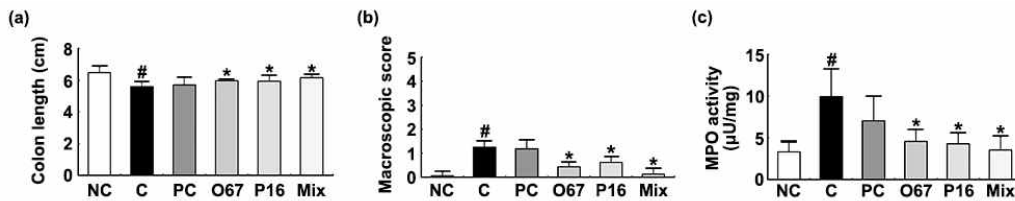
③ 간의 리포다당류(Lipopolysaccharide)

- 고지방 식이로 인해 증가된 간 리포 다당류가 *Lactobacillus sakei* OK67, *Lactobacillus sakei* PK16 투여로 인해 유의적으로 감소하였고, 혼합균주의 투여는 시너지 효과를 보였음.

④ 간의 생체 에너지 대사 지표

- 고지방 식이로 인해 붕괴된 간의 생체 에너지 대사 조절 능력이 *Lactobacillus sakei* OK67, *Lactobacillus sakei* PK16 투여로 인해 유의적인 차이를 나타내었으며, 혼합균주의 투여는 시너지 효과를 보였음.

(사) 염증반응 조절 평가



[그림 73. 에너지대사 및 염증지표]

① 대장의 길이

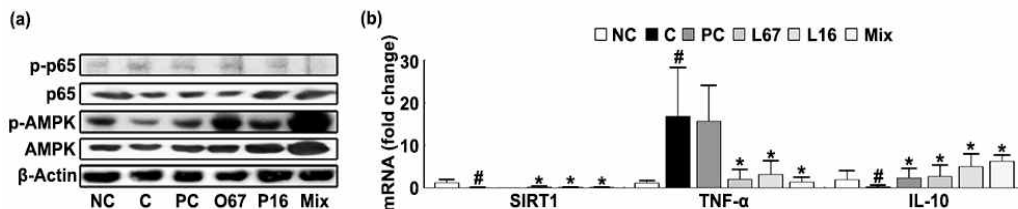
- 고지방 식이로 인해 감소된 장길이가 *Lactobacillus sakei* OK67, *Lactobacillus sakei* PK16 투여로 인해 유의적으로 증가하였고, 혼합균주의 투여는 시너지 효과를 보였음.

② 대장의 육안 점수

- 고지방 식이로 인해 증가된 장의 육안점수가 *Lactobacillus sakei* OK67, *Lactobacillus sakei* PK16 투여로 인해 유의적으로 감소하였고, 혼합균주의 투여는 시너지 효과를 보였음.

③ 골수세포형 과산화효소(MPO; Myeloperoxidase) 활성

- 고지방 식이로 인해 증가된 장의 MPO 활성이 *Lactobacillus sakei* OK67, *Lactobacillus sakei* PK16 투여로 인해 유의적으로 감소하였고, 혼합균주의 투여는 시너지 효과를 보였음.



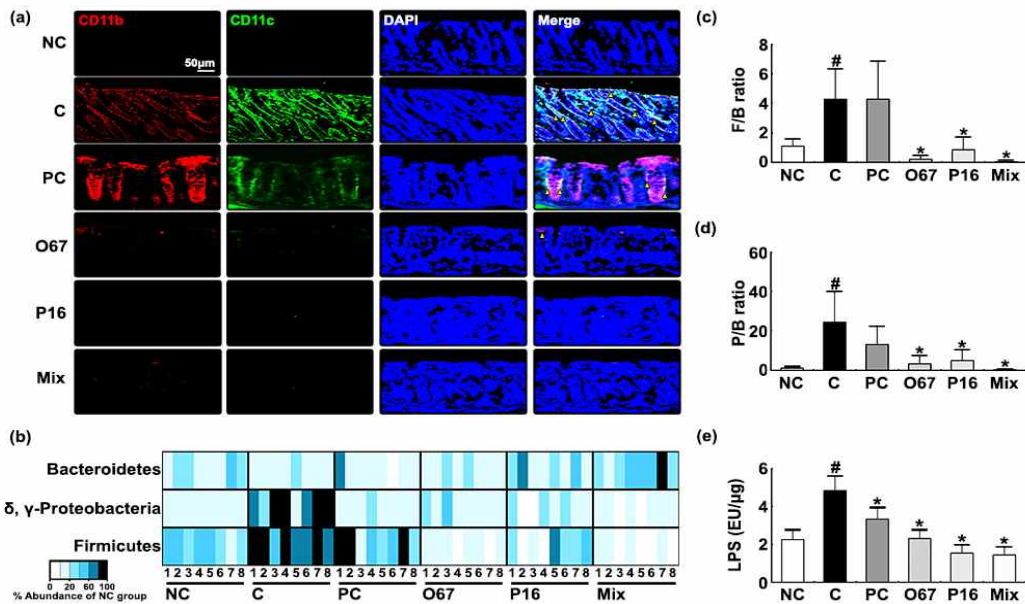
[그림 74. 에너지대사 및 염증지표]

④ 대장의 생체 에너지 대사 지표(AMPK), 염증지표(NFκB)의 발현 양

- 고지방 식이로 인해 증가된 장의 NFκB 발현양이 *Lactobacillus sakei* OK67, *Lactobacillus sakei* PK16 투여로 인해 유의적으로 감소하였고, 혼합균주의 투여는 시너지효과를 보였음. 또한 감소된 AMPK 발현양은 *Lactobacillus sakei* OK67, *Lactobacillus sakei* PK16 투여로 인해 유의적으로 증가하였고, 혼합균주의 투여는 시너지 효과를 보였음.

⑤ 대장의 생체 에너지 대사 지표 및 염증성 사이토카인 TNF-α, 그리고 항염증성 사이토카인 IL-10

- 고지방 식이로 인해 붕괴된 대장의 생체 에너지 대사 조절 능력이 *Lactobacillus sakei* OK67, *Lactobacillus sakei* PK16 투여로 인해 유의적으로 개선되었고, 혼합균주의 투여는 시너지 효과를 보였음.
- 고지방 식이로 인해 증가된 대장의 TNF-α가 *Lactobacillus sakei* OK67, *Lactobacillus sakei* PK16 투여로 인해 유의적으로 감소하였고, 혼합균주의 투여는 시너지 효과를 보였음.
- 고지방 식이로 인해 감소된 대장의 IL-10이 *Lactobacillus sakei* OK67, *Lactobacillus sakei* PK16 투여로 인해 유의적으로 증가하였고, 혼합균주의 투여는 시너지 효과를 보였음.



[그림 75. 염증지표 및 미생물 군집]

⑥ 대장 대식세포(CD11b⁺/CD11c⁺ cells)

- 고지방 식이로 인해 증가된 대장의 대식세포가 *Lactobacillus sakei* OK67, *Lactobacillus sakei* PK16 투여로 인해 감소되는 것을 확인하였고, 혼합균주의 투여는 시너지 효과를 보였음.

⑦ 장내 미생물 군집 분석

- 고지방 식이로 인해 붕괴된 장내 미생물 군집이 *Lactobacillus sakei* OK67, *Lactobacillus sakei*

PK16 투여로 인해 개선되는 것을 확인하였고, 혼합균주의 투여는 시너지 효과를 보였음.

⑧ 분변 리포 다당류(Lipopolysaccharide)

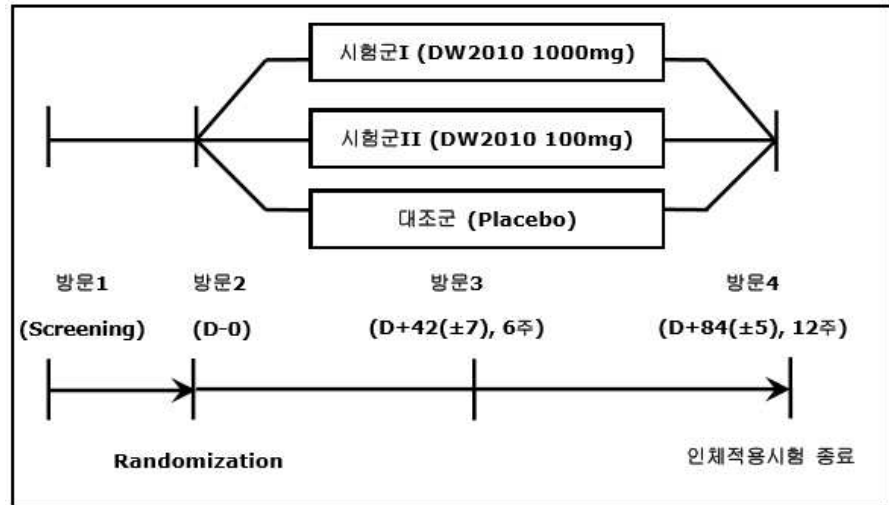
- 고지방 식이로 인해 증가된 독소가 *Lactobacillus sakei* OK67, *Lactobacillus sakei* PK16 투여로 인해 유의적으로 감소하였으며, 혼합균주의 투여는 시너지 효과를 보였음.

사. 인체적용시험연구

(1) 예비인체적용시험

(가) 인체적용시험계획

인체적용시험제목	과체중 혹은 비만인에서 체중 및 체지방 감소에 미치는 DW2010의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 탐색적 인체적용시험
인체적용시험 시험책임자	강재현 (인제대학교 서울백병원 가정의학과 교수)
인체적용시험 실시기관	인제대학교 서울백병원
인체적용시험 기간	임상시험심사위원회(IRB)의 인체적용시험 승인일로부터 12개월
인체적용시험 대상	신체 건강한 과체중 혹은 비만인 폐경 전 여성
인체적용시험 목적	과체중 혹은 비만인을 대상으로 DW2010을 섭취했을 때 대조식품과 비교하여 체중 및 체지방 개선에 미치는 유효성 및 안전성을 평가하며, 용량별로 차이가 있는지를 탐색적으로 확인하기 위하여 계획되었음.
인체적용시험 단계 및 디자인	단 계 : 기타 (건강기능식품) 디자인 : 12주, 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조
인체적용시험용 식품	시험식품 I : DW2010(유산균OK67) 500mg 시험식품 II : DW2010(유산균OK67) 50mg 대조식품 : Placebo
인체적용시험용 식품 섭취방법	○ 시험군 I (시험식품 I) : 1일 1회, 1회 1스틱과우치(유산균으로써 1.0×10^{10} CFU 이상/day) ○ 시험군 II (시험식품 II) : 1일 1회, 1회 1스틱과우치(유산균으로써 1.0×10^9 CFU 이상/day) ○ 대조군 (placebo): 시험군과 동일한 방법으로 섭취
인체적용시험용 식품 섭취기간	12주
인체적용시험 방법	



인체적용시험대상자(또는 법정대리인)는 자의로 인체적용시험 동의서에 서명 후, 방문평가를 통해 선정/제외기준 적합 여부를 판정한 뒤, 적합한 인체적용시험대상자에 한하여 등록된 순서에 따라 시험군I 또는 시험군II 또는 대조군 중 한 군으로 무작위배정함. 배정된 인체적용시험대상자는 12주간 인체적용시험용 식품(시험식품I 또는 시험식품II 또는 대조식품)을 섭취함.

<p>인체적용시험 대상자수</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>시험군 I</th> <th>시험군 II</th> <th>대조군</th> <th>총시험 대상자수</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>대상자예수</td> <td>10</td> <td>10</td> <td>10</td> <td>30</td> </tr> </tbody> </table>					시험군 I	시험군 II	대조군	총시험 대상자수	대상자예수	10	10	10	30
	시험군 I	시험군 II	대조군	총시험 대상자수										
대상자예수	10	10	10	30										
<p>선정기준</p>	<ul style="list-style-type: none"> ○ 만 20세 이상~만 50세 이하의 폐경 전 여성 ○ 체질량지수(BMI)가 25 kg/m² 이상~30 kg/m² 미만인 자 ○ 최근 1개월 이내에 음주 경험이 없으며, 인체적용시험기간 동안 금주가 가능한 자 ○ 인체적용시험이 시작되기 전에 본 인체적용시험의 참여를 동의하고, 서면 동의서(Informed consent)에 서명한 자 													
<p>제외기준</p>	<ul style="list-style-type: none"> ○ 최근 6개월 이내에 중증의 뇌혈관 질환(뇌경색, 뇌출혈 등), 심장질환(협심증, 심근경색, 심부전, 치료를 필요로 하는 부정맥)이 있는 시험대상자 (단, 뇌혈관 질환, 심장질환의 병력이 있으나 임상적으로 안정된 시험대상자의 경우는 시험자 판단에 의해 시험에 참여할 수 있음.) ○ 조절되지 않는 고혈압 환자 (혈압이 160/100 mmHg 이상, 시험대상자 10분 안정 후 측정기준) ○ 공복 혈당이 126 mg/dl 이상이거나 무작위 혈당이 200 mg/dl 이상인 경우, 또는 경구 혈당강하제 또는 인슐린을 복용하고 있는 당뇨병 환자 ○ TSH 0.1 uU/ml 이하이거나, 10 uU/ml 이상인 자 													

	<ul style="list-style-type: none"> ○ Creatinine이 시험기관 정상 상한치의 2배 이상인 자 ○ AST(GOT) 또는 ALT(GPT) 시험기관 정상 상한치의 3배 이상인자 ○ 속쓰림, 소화불량 등의 심한 위장관 증상을 호소하는 자 ○ 최근 1개월 이내에 체중에 영향을 미치는 약물(흡수저해제 및 식욕 억제제, 비만개선 관련 건강기능식품/보충제, 우울증 등의 정신과적인 약물, 베타차단제, 이뇨제, 피임약, 스테로이드제제, 여성호르몬제)를 복용하고 있는 자 ○ 최근 1주일 이내에 프로바이오틱스(발효유, 건강기능식품)를 지속적으로(주당 4회 이상) 섭취한 자 ○ 최근 3개월 이내에 상업적인 비만프로그램에 참여한 자 ○ 최근 1개월 이내에 다른 임상시험에 참여하였거나 참여할 계획이 있는 자 ○ 병력 조사 등을 통해 알코올 사용·유발 장애, 심장질환, 중추신경장애 등으로 입원 및 약물 치료, 재활치료 중인 자 ○ 근골격계 질환으로 운동을 할 수 없을 것으로 판단되는 자 ○ 임신 중이거나 본 인체적용시험 기간 동안 임신 계획이 있는 자 또는 수유부 ○ 기타 사유로 시험자가 부적합하다고 판단한 자
<p style="text-align: center;">유효성평가</p>	<ul style="list-style-type: none"> ① 1차 유효성 평가 <ul style="list-style-type: none"> ○ DEXA를 통한 체지방률 ② 2차 유효성 평가 <ul style="list-style-type: none"> ○ 체중 ○ 허리둘레, 엉덩이둘레, 허리/엉덩이 둘레비 ○ 체질량지수(BMI) ○ DEXA를 통한 체지방량, 체지방량 ○ CT를 통한 내장지방 면적, 피하지방 면적, 총 복부지방 면적, 내장/피하지방 면적비 ○ 혈중 지질: Total Cholesterol, HDL-Cholesterol, LDL-Cholesterol, Triglyceride ○ Adiponectin, hs-CRP, Leptin ○ 분변 내 균총 변화(Real-time PCR)
<p style="text-align: center;">안정성평가</p>	<ul style="list-style-type: none"> ○ 이상반응 ○ 임상병리검사(혈액학적/혈액화학적검사, 뇨검사) ○ 활력징후(맥박, 혈압)
<p style="text-align: center;">통계분석</p>	<ul style="list-style-type: none"> ① 유효성 <ul style="list-style-type: none"> ○ 1차 유효성 평가변수

1차 유효성 평가 변수인 DEXA를 통해 측정된 체지방률의 섭취 전 후 변화 정도는 Paired t-test를 이용하여 분석하고, 섭취 군간의 차이는 One-way ANOVA를 실시함. 군간 비교에서 유의한 결과를 가질 경우에는 다중비교(Multiple comparison)방법을 이용하여 분석함.

○ 2차 유효성 평가변수

2차 유효성 평가 변수인 체중, 허리둘레, 엉덩이둘레, 허리/엉덩이 둘레비, 체질량지수, DEXA를 통해 측정된 체지방량, 체지방량, CT를 통해 측정된 내장지방 면적, 피하지방 면적, 총 복부지방 면적, 내장/피하지방 면적비, 혈중 지질(Total Cholesterol, HDL-Cholesterol, LDL-Cholesterol, Triglyceride), Adiponectin, hs-CRP, Leptin의 섭취 전후 변화 정도는 Paired t-test를 이용하여 분석하고, 섭취 군간의 차이는 One-way ANOVA를 실시함. 군간 비교에서 유의한 결과를 가질 경우에는 다중비교(Multiple comparison)방법을 이용하여 분석

② 안전성

○ 이상반응

인체적용시험기간 동안 보고된 모든 이상반응은 MedDRA preferred term에 따라 Coding 하며, 인체적용시험용 식품 섭취 후 발생한 모든 이상반응을 도표화 한 후 발생률을 산출하여 평가함. 각 군간 이상반응이 발생한 인체적용시험대상자의 비율을 계산하고 카이제곱검정(Chi-square test) 또는 피셔의 정확검정(Fisher's exact test)을 이용하여 비교 분석

○ 임상병리검사

혈액학적 및 혈액화학적 검사치와 같이 연속형(Continuous type)자료의 군내 비교는 Paired t-test를 이용하고, 군간 비교는 One-way ANOVA를 실시함. 군간 비교에서 유의한 결과를 가질 경우에는 다중비교(Multiple comparison) 방법을 이용하여 분석함. 뇨검사의 일부 측정 변수의 경우는 정상과 비정상으로 나누어 McNemar test를 실시하여 군내 차이를 비교

○ 활력징후(맥박, 혈압)

활력징후(맥박, 혈압) 검사치에 대하여 섭취 전과 후의 차이에 대한 군내 비교는 Paired t-test를 이용하고, 군간 비교는 One-way ANOVA를 실시함. 군간 비교에서 유의한 결과를 가질 경우에는 다중비교(Multiple comparison) 방법을 이용하여 분석

(나) 인체적용시험결과

평가변수	<p>예비 인체적용시험의 유효성 평가 변수는 DEXA를 통한 체지방률, 체중, 허리둘레, 엉덩이둘레, 허리/엉덩이 둘레비, 체질량지수(BMI), DEXA를 통한 체지방량, 제지방량, CT를 통한 내장지방 면적, 피하지방 면적, 총 복부지방 면적, 내장/피하지방 면적비, 혈중 지질(Total Cholesterol, HDL-Cholesterol, LDL-Cholesterol, Triglyceride), Adiponectin, hs-CRP, Leptin을 분석 및 비교하여 통계적으로 유의한 차이가 있는지 평가하였음.</p>
1차 유효성 평가	<p>① 체지방률 변화량 DEXA를 통한 체지방률 변화량을 PP Set, FA Set으로 분석한 결과에서 섭취 12주 후 시험군I은 0.86±0.79% 감소하였고(p=0.0280), 시험군II는 0.69±1.52% 감소하였으며(p=0.2423), 대조군은 0.79±1.71% 감소하였으나(p=0.2705) 세 군간 통계적으로 유의한 차이는 나타나지 않았음.</p>
2차 유효성 평가	<p>① 체중 변화량 체중 변화량을 PP Set, FA Set으로 분석한 결과에서 섭취 12주 후 시험군I은 1.11±1.06kg 감소하였고(p=0.0320), 시험군II는 0.70±2.64kg 감소하였으며(p=0.4776), 대조군은 0.29±2.92kg 감소하였으나(p=0.8041) 세 군간 통계적으로 유의한 차이는 나타나지 않았음.</p> <p>② 허리둘레 변화량 허리둘레 변화량을 PP Set, FA Set으로 분석한 결과에서 섭취 6주 후 시험군I은 1.57±1.13cm 감소하였고(p=0.0156), 시험군II는 2.00±2.09cm 감소하였으며(p=0.0859), 대조군은 0.21±0.95cm 감소하여(p=0.5729) 세 군간 통계적으로 유의한 차이가 나타났음(p=0.0136). Bonferroni 분석결과 시험군I과 대조군, 시험군II와 대조군에서 섭취 6주 후 시험군I은 1.07±3.98cm 감소하였고(p=0.5034), 시험군II는 1.38±2.91cm 감소하였으며(p=0.2235), 대조군은 0.00±4.86cm 증가하였으나(p=1.0000) 세 군간 통계적으로 유의한 차이는 나타나지 않았음.</p> <p>③ 엉덩이 둘레 변화량 엉덩이둘레 변화량을 PP Set, FA Set으로 분석한 결과에서 섭취 12주 후 시험군I은 0.00±0.76cm 증가하였고(p=1.0000), 시험군II는 0.13±1.79cm 증가하였으며(p=0.8489), 대조군은</p>

0.00±2.20cm 증가하였으나(p=1.0000) 세 군간 통계적으로 유의한 차이는 나타나지 않았음.

④ 허리/엉덩이둘레비 변화량

허리/엉덩이둘레비 변화량을 PP Set, FA Set으로 분석한 결과에서 섭취 6주 후 시험군I은 0.00±0.01cm 감소하였고(p=0.5290), 시험군II은 0.02±0.02cm 감소하였으며(p=0.0161), 대조군은 0.00±0.01cm 증가하여(p=0.5023) 세 군간 통계적으로 유의한 차이가 나타났음.(p=0.0263*). Dunnett 분석결과 시험군II와 대조군에서 섭취 군간 통계적으로 유의한 차이가 나타났음.(-0.04, -0.00). 섭취 12주 후 시험군I은 0.01±0.04cm 감소하였고(p=0.4382), 시험군II는 0.01±0.02cm 감소하였으며(p=0.0569), 대조군은 0.00±0.03cm 증가하였으나(p=0.9620) 세 군간 통계적으로 유의한 차이는 나타나지 않았음.

⑤ 체질량지수(BMI) 변화량

체질량지수(BMI) 변화량을 PP Set, FA Set으로 분석한 결과에서 섭취 12주 후 시험군I은 0.43±0.44kg/m² 감소하였고(p=0.0387), 시험군II은 0.27±1.03kg/m² 감소하였으며(p=0.4847), 대조군은 0.09±1.11kg/m² 감소하였으나(p=0.8412) 세 군간 통계적으로 유의한 차이는 나타나지 않았음.

⑥ 체지방량 변화량

DEXA를 통한 체지방량 변화량을 PP Set, FA Set으로 분석한 결과에서 섭취 12주 후 **시험군I은 691.43±475.49g 감소하였고(p=0.0085),** 시험군II는 662.75±1714.10g 감소하였으며(p=0.3103), 대조군은 760.43±1727.45g 감소하였으나(p=0.2884) 세 군간 통계적으로 유의한 차이는 나타나지 않았음.

⑦ 제지방량 변화량

DEXA를 통한 제지방량 변화량을 PP Set, FA Set으로 분석한 결과에서 섭취 12주 후 시험군I은 106.14±867.03g 증가하였고(p=0.7570), 시험군II는 3.75±1410.38g 증가하였으며(p=0.9942), 대조군은 225.86±1647.28g 증가하였으나(p=0.7292) 세 군간 통계적으로 유의한 차이는 나타나지 않았음.

⑧ 내장지방 면적 변화량

CT를 통한 내장지방 면적 변화량을 PP Set, FA Set으로 분석한 결과에서 섭취 12주 후 시험군I은 $7.51 \pm 17.01 \text{cm}^2$ 감소하였고($p=0.1563$), 시험군II는 $0.85 \pm 13.40 \text{cm}^2$ 감소하였으며($p=0.8627$), 대조군은 $3.10 \pm 13.59 \text{cm}^2$ 감소하였으나($p=0.5683$) 세 군간 통계적으로 유의한 차이는 나타나지 않았음.

⑨ 피하지방 면적 변화량

CT를 통한 피하지방 면적 변화량을 PP Set, FA Set으로 분석한 결과에서 섭취 12주 후 시험군I은 $1.14 \pm 32.79 \text{cm}^2$ 감소하였고($p=0.9295$), 시험군II는 $13.50 \pm 23.32 \text{cm}^2$ 감소하였으며($p=0.1456$), 대조군은 $6.87 \pm 37.19 \text{cm}^2$ 감소하였으나($p=0.6423$) 세 군간 통계적으로 유의한 차이는 나타나지 않았음.

⑩ 총 복부지방 면적 변화량

CT를 통한 총 복부지방 면적 변화량을 PP Set, FA Set으로 분석한 결과에서 섭취 12주 후 시험군I은 $8.66 \pm 33.17 \text{cm}^2$ 감소하였고($p=0.5157$), 시험군II는 $14.35 \pm 28.01 \text{cm}^2$ 감소하였으며($p=0.1906$), 대조군은 $9.97 \pm 45.77 \text{cm}^2$ 감소하였으나($p=0.5853$) 세 군간 통계적으로 유의한 차이는 나타나지 않았음.

⑪ 내장/피하지방 면적 변화량

CT를 통한 내장/피하지방 면적 변화량을 PP Set, FA Set으로 분석한 결과에서 섭취 12주 후 시험군I은 0.04 ± 0.12 감소하였고($p=0.3621$), 시험군II는 0.04 ± 0.07 증가하였으며($p=0.1980$), 대조군은 0.00 ± 0.04 증가하였으나($p=0.8911$) 세 군간 통계적으로 유의한 차이는 나타나지 않았음.

⑫ Total Cholesterol 변화량

Total Cholesterol 변화량을 PP Set으로 분석한 결과에서 섭취 12주 후 시험군I은 $10.33 \pm 29.06 \text{mg/dl}$ 증가하였고($p=0.4236$), 시험군II는 $4.25 \pm 20.91 \text{mg/dl}$ 감소하였으며($p=0.5834$), 대조군은 $28.57 \pm 29.34 \text{mg/dl}$ 감소하여($p=0.0420$) 세 군간 통계적으로 유의한 차이가 나타났음($p=0.0457$). Dunnett 분석결과 시험군I과 대조군에서 섭취 군간 통계적으로 유의한 차이가 나타났음(3.80,

74.01). FA Set 분석도 PP Set 분석과 유사한 결과를 보였음.

⑬ Triglyceride 변화량

Triglyceride 변화량을 PP Set으로 분석한 결과에서 섭취 12주 후 시험군I은 $13.83 \pm 97.49 \text{mg/dl}$ 증가하였고($p=0.7423$), 시험군II는 $10.25 \pm 32.94 \text{mg/dl}$ 증가하였으며($p=0.4079$), 대조군은 $61.29 \pm 95.70 \text{mg/dl}$ 증가하였으나($p=0.0156$) 세 군간 통계적으로 유의한 차이는 나타나지 않았다. FA Set 분석도 PP Set 분석과 유사한 결과를 보였음.

⑭ HDL-Cholesterol 변화량

HDL-Cholesterol 변화량을 PP Set으로 분석한 결과에서 섭취 6주 후 시험군I은 $4.00 \pm 7.48 \text{mg/dl}$ 증가하였고($p=0.2474$), 시험군II는 $6.25 \pm 7.81 \text{mg/dl}$ 감소하였으며($p=0.0582$), 대조군은 $8.43 \pm 7.18 \text{mg/dl}$ 감소하여($p=0.0313$) 세 군간 통계적으로 유의한 차이가 나타났음($p=0.0319$). Bonferroni 분석결과 시험군I과 대조군에서 섭취 군간 통계적으로 유의한 차이가 나타났음(1.39, 23.47). 섭취 12주 후 시험군I은 $2.67 \pm 10.95 \text{mg/dl}$ 증가하였고($p=0.5767$), 시험군II는 $8.25 \pm 12.91 \text{mg/dl}$ 감소하였으며($p=0.1137$), 대조군은 $11.57 \pm 10.24 \text{mg/dl}$ 감소하였으나($p=0.0244$) 세 군간 통계적으로 유의한 차이는 나타나지 않았음. FA Set 분석도 PP Set 분석과 유사한 결과를 보였음.

⑮ LDL-Cholesterol 변화량

LDL-Cholesterol 변화량을 PP Set으로 분석한 결과에서 섭취 12주 후 시험군I은 $7.00 \pm 25.85 \text{mg/dl}$ 증가하였고($p=0.5365$), 시험군II는 $0.63 \pm 22.90 \text{mg/dl}$ 증가하였으며($p=0.9406$), 대조군은 $29.00 \pm 36.03 \text{mg/dl}$ 감소하였으나($p=0.0773$) 세 군간 통계적으로 유의한 차이는 나타나지 않았음. FA Set 분석도 PP Set 분석과 유사한 결과를 보였음.

⑯ Adiponectin 변화량

Adiponectin 변화량을 PP Set으로 분석한 결과에서 섭취 12주 후 시험군I은 $1.50 \pm 2.80 \mu\text{g/mL}$ 증가하였고($p=0.2468$), 시험군II는 $0.64 \pm 2.84 \mu\text{g/mL}$ 증가하였으며($p=0.5455$), 대조군은 $2.13 \pm 4.62 \mu\text{g/mL}$ 증가하였으나($p=0.2689$) 세 군간 통계적으로 유의한 차이는 나타나지 않았음. FA Set 분석도 PP Set 분석과 유사한 결과를 보였음.

	<p>⑰ hs-CRP 변화량</p> <p>hs-CRP 변화량을 PP Set으로 분석한 결과에서 섭취 12주 후 시험군I은 $0.42 \pm 1.12 \text{mg/L}$ 감소하였고($p=0.3983$), 시험군II는 $0.27 \pm 0.33 \text{mg/L}$ 증가하였으며($p=0.0534$), 대조군은 $0.39 \pm 0.82 \text{mg/L}$ 증가하였으나($p=0.4063$) 세 군간 통계적으로 유의한 차이는 나타나지 않았음. FA Set 분석도 PP Set 분석과 유사한 결과를 보였음.</p> <p>⑱ Leptin 변화량</p> <p>Leptin 변화량을 PP Set으로 분석한 결과에서 섭취 12주 후 시험군I은 $4.58 \pm 7.94 \text{ng/mL}$ 증가하였고($p=0.2163$), 시험군II는 $2.20 \pm 22.44 \text{ng/mL}$ 증가하였으며($p=0.7893$), 대조군은 $6.92 \pm 15.01 \text{ng/mL}$ 증가하였으나($p=0.2682$) 세 군간 통계적으로 유의한 차이는 나타나지 않았다. FA Set 분석도 PP Set 분석과 유사한 결과를 보였음.</p>
안전성 평가	<p>○ 안전성 평가는 무작위 배정되어 인체적용시험용 식품을 적어도 한번 이상 섭취한 인체적용시험대상자 중 안전성 관련 정보가 수집된 인체적용시험대상자를 분석 대상자(Safety Set)로 하였으며, 총 30명(시험군I 10명, 시험군II 10명, 대조군 10명)의 인체적용시험대상자가 Safety Set에 포함되었음.</p> <p>○ 예비 인체적용시험 기간 동안 시험군I 에서는 총 2명의 인체적용시험대상자에게서 3건, 시험군II 에서는 총 2명의 인체적용시험대상자에게서 2건, 대조군에서는 총 1명의 인체적용시험대상자에게서 1건의 이상반응이 있었으며, 세 군간 통계적으로 유의한 차이는 나타나지 않았음($p=1.0000$). 이 중 중대한 이상반응은 시험군I 에서 1건 발생하였으며, 이상반응으로 인한 중도탈락은 발생하지 않았음.</p> <p>○ 시험군I 에서 발생한 1건의 중대한 이상반응은 다음과 같음. IS-R010 인체적용시험대상자는 2017년 8월 13일 지인 결혼식에서 음식 섭취 후 늦은 저녁 심한 abdominal pain 및 diarrhea 발생하여 2017년 8월 14일 식중독 진단 및 입원치료 하였으며 2017년 8월 16일 퇴원하였음. 시험자에 의해 중대한 이상반응과 인체적용시험용 식품의 인과관계는 '명확히 관련이 없음'으로 판단되었음.</p> <p>○ 예비 인체적용시험 기간 동안에 발생한 이상반응의 증상정도 조사에서 시험군I 은 경도(Mild) 2건, 중등도(Moderate) 1건이었</p>

	<p>고, 시험군II 는 경도(Mild) 2건, 대조군은 경도(Mild) 1건이었으며, 섭취 군간 통계적으로 유의한 차이는 나타나지 않았음.($p=1.0000$).</p> <p>○ 예비 인체적용시험용 식품과의 관련성에서 시험군I 은 ‘관련이 없다고 생각됨’ 이 1건, ‘명확히 관련이 없음’이 2건이었고, 시험군II 는 ‘관련이 없다고 생각됨’ 이 2건, 대조군은 ‘관련이 없다고 생각됨’ 이 1건으로 시험자에 의해 판단되었으며, 세 군간 통계적으로 유의한 차이는 나타나지 않았음($p=0.6000$).</p> <p>○ 예비 인체적용시험에서 안전성 평가를 위한 임상병리검사는 방문1과 방문4에서 시행되었음. 검사항목은 혈액학적검사, 혈액화학적검사, 뇨검사로 나누어 평가되었음. 혈액학적, 혈액화학적 검사에서 섭취 12주 후 세 군간 통계적으로 유의한 차이는 나타나지 않았음. 뇨검사 분석 결과 모든 검사항목에서 세 군내 통계적으로 유의한 차이를 보이는 결과는 없었음.</p> <p>활력징후는 섭취 6주 및 섭취 12주 후 세 군간 통계적으로 유의한 차이는 나타나지 않았음.</p>
<p>결 론</p>	<p>○ 예비 인체적용시험은 체질량지수 $25\text{kg}/\text{m}^2$이상 $30\text{kg}/\text{m}^2$미만에 해당하는 만 20세-50세 폐경 전 여성을 대상으로 DW2010(<i>Lactobacillus sakei</i> OK67)을 섭취시켰을 때 대조식품과 비교하여 체중 및 체지방 감소에 미치는 유효성 및 안전성을 평가하고 용량별로 차이가 있는지를 탐색적으로 확인하기 위하여 실시되었음.</p> <p>○ 시험대상자는 총 30명(시험군 I 10명, 시험군II 10명, 대조군 10명)이었으며, 시험군 I 은 DW2010 500mg(유산균으로써 1.0×10^{10}CFU)을 섭취하였고, 시험군II 는 DW2010 50mg(유산균으로써 1.0×10^9CFU)을 섭취하였으며, 대조군은 대조식품(placebo)을 섭취하였음.</p> <p>○ 무작위 배정된 시험대상자 30명 중, FA Set 은 인체적용시험용 식품을 1회 이상 섭취한 후 유효성 평가를 1회 이상 시행하고 주요 선정기준 위반에 해당되지 않는 총 22명(시험군 I 7명, 시험군II 8명, 대조군 7명)을 대상으로 분석하였음. PP Set 은 사전에 FA Set 분석에 포함된 시험대상자 중에서 인체적용시험을 종료하고, 인체적용시험 결과에 영향을 미치는 중대한 위반사항이 없는 22명(시험군 I 7명, 시험군II 8명, 대조군 7명)을 대상으로 분석하</p>

였음.

○ 예비 인체적용시험의 1차 유효성 평가 변수인 DEXA를 통한 체지방률의 변화를 PP Set, FA Set으로 분석한 결과, 섭취 12주 후 시험군 I 은 $0.86 \pm 0.79\%$ 감소하였고, 시험군 II는 $0.69 \pm 1.52\%$ 감소하였으며, 대조군은 $0.79 \pm 1.71\%$ 감소하여 시험군 I 에서 가장 많이 감소한 것으로 나타났으나 세 군간 통계적으로 유의한 차이는 나타나지 않았음.

○ 2차 유효성 평가변수는 체중, 허리둘레, 엉덩이둘레, 허리/엉덩이 둘레비, 체질량지수(BMI), DEXA를 통한 체지방량, 제지방량, CT를 통한 내장지방 면적, 피하지방 면적, 총 복부지방 면적, 내장/피하지방 면적비, 혈중 지질(Total Cholesterol, HDL-Cholesterol, LDL-Cholesterol, Triglyceride), Adiponectin, hs-CRP, Leptin이며, 통계적으로 유의한 차이가 나타난 변수는 없었음.

○ 예비 인체적용시험에 앞서 시행된 비만 마우스 동물모델실험을 통해 *Lactobacillus sakei* OK67의 대사성질환 관련한 다양한 효능과 고혈당 및 체지방 감소에 대한 효과가 확인되었음. 예비 인체적용시험에서는 대조군과 비교했을 때 시험군의 체지방 및 체중 감소효과를 통계적으로 입증하지는 못하였음. 그러나 예비 인체적용시험은 시험식품의 효과를 통계적으로 입증하기 위한 목적보다는 임상적인 안전성과 적정용량을 탐색하기 위한 목적으로 시행되었기 때문에 다른 군과 비교하여 시험군 I 에서 체지방률, 체중, 체질량지수, CT를 통한 내장지방 면적이 기술 통계적으로 가장 많이 감소된 것으로 나타나, 본 연구의 결과는 의미가 있다고 생각됨. 또한 12주간의 인체적용시험 기간 동안 대상자들에게 의미 있는 이상반응은 나타나지 않아 DW2010이 안전한 식품이라는 것을 확인할 수 있었음.

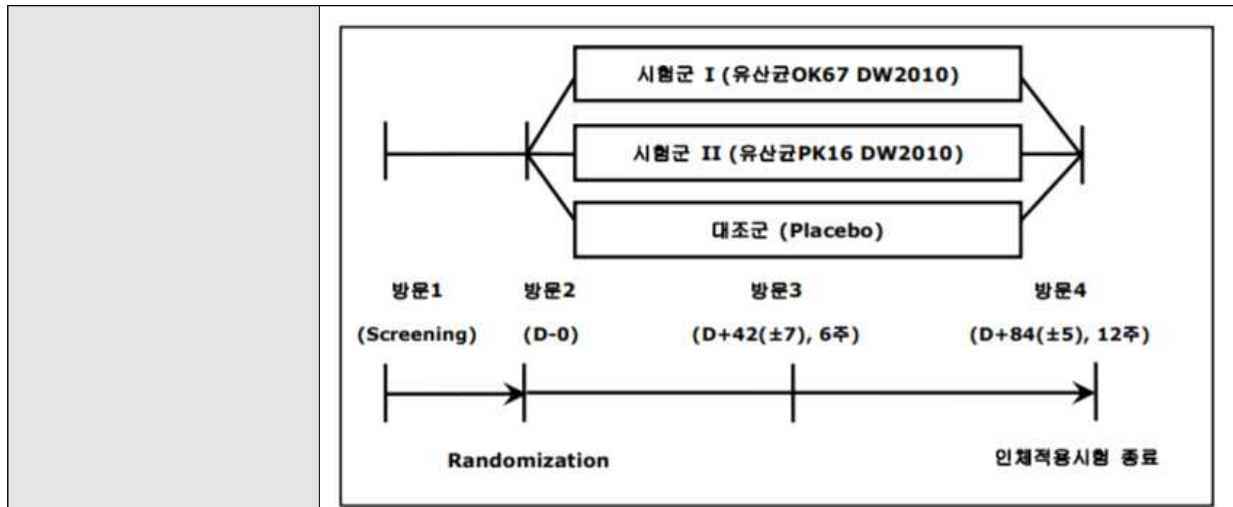
○ 예비 인체적용시험은 통계적 조건과 재원을 최소화하여 탐색적 목적으로 시행된 바, 30명의 시험대상자 수는 일반적인 체지방 또는 체중감량 기능성식품 임상시험의 경우와 비교할 때 통계적 검증력을 나타내기에는 한계가 있는 시험대상자 수였음. 따라서 향 후 시험식품의 체지방 및 체중 감소의 유효성 및 안전성을 입증하기 위한 추가적인 연구가 필요하며 인체적용시험 결과를 토대로 시험식품의 적정용량, 복용방법 등을 고려하고, 통계적 검증력을 높일 수 있는 대상자 수를 산정하여 인체적용시험을 진행할

	예정임.
--	------

(2) 본인체적용시험

(가) 인체적용시험계획

인체적용시험제목	과체중 혹은 비만인에서 체중 및 체지방 감소에 미치는 DW2010의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 인체적용시험
인체적용시험 시험책임자	조영규 (인제대학교 서울백병원 가정의학과 교수)
인체적용시험 실시기관	인제대학교 서울백병원
인체적용시험 기간	임상시험심사위원회(IRB)의 인체적용시험 승인일로부터 24개월
인체적용시험 대상	신체 건강한 과체중 혹은 비만인 성인 남성, 여성
인체적용시험 목적	과체중 혹은 비만인을 대상으로 DW2010(유산균OK67, 유산균PK16)을 섭취했을 때 대조식품과 비교하여 체중 및 체지방 개선에 미치는 유효성 및 안전성을 평가하기 위하여 계획되었음.
인체적용시험 단계 및 디자인	단 계 : 기타 (건강기능식품) 디자인 : 12주, 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조
인체적용시험용 식품	○ 시험식품 I : DW2010(유산균OK67) ○ 시험식품 II : DW2010(유산균PK16) ○ 대조식품 : Placebo
인체적용시험용 식품 섭취방법	○ 시험군 I (시험식품 I) : 1일 1회, 1회 1스틱파우치(유산균OK67으로써 1.0×10^{10} CFU 이상/day) ○ 시험군 II (시험식품 II) : 1일 1회, 1회 1스틱파우치(유산균PK16으로써 1.0×10^{10} CFU 이상/day) ○ 대조군 (placebo): 시험군과 동일한 방법으로 섭취
인체적용시험용 식품 섭취기간	12주
인체적용시험 방법	인체적용시험대상자(또는 법정대리인)는 자의로 인체적용시험 동의서에 서명 후, 방문평가를 통해 선정/제외기준 적합 여부를 판정한 뒤, 적합한 인체적용시험대상자에 한하여 등록된 순서에 따라 시험군 I 또는 시험군 II 또는 대조군 중 한 군으로 무작위배정 되었음. 배정된 인체적용시험대상자는 12주간 인체적용시험용 식품(시험식품 I 또는 시험식품 II 또는 대조식품)을 섭취하였음.



인체적용시험 대상자수

○ 계획된 인체적용시험대상자 수

	시험군 I	시험군 II	대조군	합계
최종평가레수(PP Set)	35	35	35	105
Drop-out(30%) 고려 레수	50	50	50	150

○ 결과 분석에 포함된 인체적용시험대상자 수

	시험군 I	시험군 II	대조군	합계
Safety Set	50	50	50	150
FA Set	43	40	44	127
PP Set	35	32	39	106

선정기준

- 만 20세 이상~만 60세 이하의 남성, 여성
- 체질량지수(BMI)가 25 kg/m² 이상~30 kg/m² 미만인 자
- 최근 1개월 이내에 음주 경험이 없으며, 인체적용시험기간 동안 금주가 가능한 자
- 인체적용시험이 시작되기 전에 본 인체적용시험의 참여를 동의하고, 서면 동의서(Informed consent)에 서명한 자

제외기준

- 최근 6개월 이내에 중증의 뇌혈관 질환(뇌경색, 뇌출혈 등), 심장질환(협심증, 심근경색, 심부전, 치료를 필요로 하는 부정맥)이 있는 시험대상자 (단, 뇌혈관 질환, 심장질환의 병력이 있으나 임상적으로 안정된 시험대상자의 경우는 시험자 판단에 의해 시험에 참여할 수 있음.)
- 조절되지 않는 고혈압 환자 (혈압이 160/100 mmHg 이상, 시험대상자 10분 안정 후 측정기준)
- 공복 혈당이 126 mg/dl 이상이거나 무작위 혈당이 200 mg/dl 이상인 경우, 또는 경구 혈당강하제 또는 인슐린을 복용하고 있는 당뇨병 환자
- TSH 0.1 uU/ml 이하이거나, 10 uU/ml 이상인 자
- Creatinine이 시험기관 정상 상한치의 2배 이상인 자
- AST(GOT) 또는 ALT(GPT) 시험기관 정상 상한치의 3배 이상

	<p>인자</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 속쓰림, 소화불량 등의 심한 위장관 증상을 호소하는 자 ○ 최근 1개월 이내에 체중에 영향을 미치는 약물(흡수저해제 및 식욕억제제, 비만개선 관련 건강기능식품/보충제, 우울증 등의 정신과적인 약물, 베타차단제, 이뇨제, 피임약, 스테로이드제제, 여성호르몬제)를 복용하고 있는 자 ○ 최근 1주일 이내에 프로바이오틱스(발효유, 건강기능식품)를 지속적으로(주당 4회 이상) 섭취한 자 ○ 스크리닝 방문 기준 4주 이내에 3kg 이상 체중 감량이 있었던 자 ○ 최근 3개월 이내에 상업적인 비만프로그램에 참여한 자 ○ 최근 1개월 이내에 다른 임상시험에 참여하였거나 참여할 계획이 있는 자 ○ 병력 조사 등을 통해 알코올 사용·유발 장애, 심장질환, 중추신경장애 등으로 입원 및 약물 치료, 재활치료 중인 자 ○ 근골격계 질환으로 운동을 할 수 없을 것으로 판단되는 자 ○ 임신 중이거나 본 인체적용시험 기간 동안 임신 계획이 있는 자 또는 수유부 ○ 기타 사유로 시험자가 부적합하다고 판단한 자
<p>유효성평가</p>	<ul style="list-style-type: none"> ① 1차 유효성 평가 <ul style="list-style-type: none"> ○ DEXA를 통한 체지방량 ② 2차 유효성 평가 <ul style="list-style-type: none"> ○ 체중 ○ 허리둘레, 엉덩이둘레, 허리/엉덩이 둘레비 ○ 체질량지수(BMI) ○ DEXA를 통한 체지방률, 체지방량 ○ CT를 통한 내장지방 면적, 피하지방 면적, 총 복부지방 면적, 내장/피하지방 면적비 ○ 혈중 지질: Total Cholesterol, HDL-Cholesterol, LDL-Cholesterol, Triglyceride ○ hs-CRP
<p>안정성평가</p>	<ul style="list-style-type: none"> ○ 이상반응 ○ 임상병리검사(혈액학적/혈액화학적검사, 뇨검사) ○ 활력징후(맥박, 혈압)
<p>통계분석</p>	<ul style="list-style-type: none"> ○ 통계분석은 SAS® (Version 9.4, SAS Institute, Cary, North Carolina, USA)를 이용하여 분석하였음.

① 유효성

○ 1차 유효성 평가변수

1차 유효성 평가 변수인 DEXA를 통해 측정된 체지방량의 섭취 전후 변화 정도는 정규성 가정 만족여부에 따라 Paired t-test 또는 Wilcoxon signed rank test를 이용하여 분석하였고, 각 시점에서 시험군 I과 대조군, 시험군 II와 대조군 간의 변화의 정도는 ANCOVA와 정규성 가정 만족여부에 따라 Two sample t-test 또는 Wilcoxon rank sum test를 실시하였음.

○ 2차 유효성 평가변수

2차 유효성 평가 변수인 체중, 허리둘레, 엉덩이둘레, 허리/엉덩이 둘레비, 체질량지수, DEXA를 통해 측정된 체지방률, 제지방량, CT를 통한 측정된 내장지방 면적, 피하지방 면적, 총 복부지방 면적, 내장/피하지방 면적비, 혈중지질(Total Cholesterol, HDL-Cholesterol, LDL-Cholesterol, Triglyceride), hs-CRP의 섭취 전후 변화 정도는 정규성 가정 만족여부에 따라 Paired t-test 또는 Wilcoxon signed rank test를 이용하여 분석하였고, 각 시점에서 시험군 I과 대조군, 시험군 II와 대조군 간의 변화의 정도는 ANCOVA와 정규성 가정 만족여부에 따라 Two sample t-test 또는 Wilcoxon rank sum test를 실시하였음. 체중은 방문1을 섭취 전 측정값으로 사용하였음.

② 안전성

○ 이상반응

인체적용시험용 식품 섭취 후 발생한 모든 이상반응을 도표화한 후 발생률을 산출하여 평가하였음. 각 군간 이상반응이 발생한 인체적용시험대상자의 비율을 계산하고 카이제곱검정(Chi-square test) 또는 피셔의 정확검정(Fisher's exact test)을 이용하여 비교 분석하였음.

○ 임상병리검사

혈액학적 및 혈액화학적 검사치와 같이 연속형(Continuous type)자료의 군내 비교는 정규성 가정 만족여부에 따라 Paired t-test 또는 Wilcoxon signed rank test를 이용하여 분석하였고, 각 시점에서의 시험군 I과 대조군, 시험군 II와 대조군 간의 변화의 정도는 정규성 가정 만족여부에 따라 Two sample t-test 또는 Wilcoxon rank sum test를 실시하였다. 뇨검사의 경우는 정상과 비정상적으로 나누어 McNemar test를 실시하여 군내 차이를 비교하였음.

	<p>○ 활력징후(맥박, 혈압)</p> <p>활력징후(맥박, 혈압) 검사치에 대한 군내 비교는 정규성 가정 만족여부에 따라 Paired t-test 또는 Wilcoxon signed rank test를 이용하여 분석하였고, 각 시점에서의 시험군 I과 대조군, 시험군 II와 대조군 간의 변화의 정도는 정규성 가정 만족여부에 따라 Two sample t-test 또는 Wilcoxon rank sum test를 실시하였음.</p>
--	---

(나) 인체적용시험결과

평가변수	<p>○ 본 인체적용시험의 1차 유효성 평가 변수는 DEXA를 통한 체지방량의 변화량으로 시험군 I과 대조군, 시험군 II와 대조군의 개선 정도를 분석 및 비교하여 통계적으로 유의한 차이가 있는지 평가하였음.</p> <p>○ 2차 유효성 평가 변수는 체중, 허리둘레, 엉덩이둘레, 허리/엉덩이 둘레비, 체질량지수(BMI), DEXA를 통한 체지방률, 체지방량, CT를 통한 내장지방 면적, 피하지방 면적, 총 복부지방 면적, 내장/피하지방 면적비, 혈중 지질(Total Cholesterol, HDL-Cholesterol, LDL-Cholesterol, Triglyceride), hs-CRP의 변화량으로 시험군 I과 대조군, 시험군 II와 대조군의 개선 정도를 분석 및 비교하여 통계적으로 유의한 차이가 있는지 평가하였음.</p>
1차 유효성 평가	<p>① 체지방량 변화량</p> <p>○ DEXA를 통한 체지방량 변화량을 PP Set으로 분석한 결과에서 섭취 12주 후 시험군 I은 764.17±1,513.13g 감소하였고(p=0.0043), 시험군 II는 608.50±1,868.71g 감소하였으며(p=0.0751), 대조군은 897.97±1,571.32g 감소하였으나(p=0.0010), 시험군 I과 대조군, 시험군 II와 대조군간 통계적으로 유의한 차이는 나타나지 않았음.</p> <p>○ FA Set으로 분석한 결과에서도 섭취 12주 후 시험군 I과 대조군, 시험군 II와 대조군간 통계적으로 유의한 차이는 나타나지 않았음.</p>
2차 유효성 평가	<p>① 체중 변화량</p> <p>○ 체중 변화량을 PP Set으로 분석한 결과에서 섭취 12주 후 시험군 I은 1.19±1.66kg 감소하였고(p=0.0001), 시험군 II는 1.12±2.35kg 감소하였으며(p=0.0116), 대조군은 0.88±1.88kg 감소하였으나(p=0.0095), 시험군 I과 대조군, 시험군 II와 대조군간 통계적으로 유의한 차이는 나타나지 않았음.</p>

○ FA Set으로 분석한 결과에서도 섭취 12주 후 시험군 I과 대조군, 시험군 II와 대조군간 통계적으로 유의한 차이는 나타나지 않았음.

② 허리둘레 변화량

○ 허리둘레 변화량을 PP Set으로 분석한 결과에서 섭취 12주 후 시험군 I은 $1.10 \pm 2.44\text{cm}$ 감소하였고($p=0.0116$), 시험군 II는 $1.05 \pm 2.71\text{cm}$ 감소하였으며($p=0.0972$), 대조군은 $1.03 \pm 2.55\text{cm}$ 감소하였으나($p=0.0102$), 시험군 I과 대조군, 시험군 II와 대조군간 통계적으로 유의한 차이는 나타나지 않았음.

○ FA Set으로 분석한 결과에서도 섭취 12주 후 시험군 I과 대조군, 시험군 II와 대조군간 통계적으로 유의한 차이는 나타나지 않았음.

③ 엉덩이 둘레 변화량

○ 엉덩이둘레 변화량을 PP Set으로 분석한 결과에서 시험군 I은 $0.79 \pm 1.60\text{cm}$ 감소하였고($p=0.0064$), 시험군 II는 $0.44 \pm 1.66\text{cm}$ 감소하였으며($p=0.1471$), 대조군은 $0.45 \pm 2.32\text{cm}$ 감소하였으나($p=0.4833$), 시험군 I과 대조군, 시험군 II와 대조군간 통계적으로 유의한 차이는 나타나지 않았음.

○ FA Set으로 분석한 결과에서도 섭취 12주 후 시험군 I과 대조군, 시험군 II와 대조군간 통계적으로 유의한 차이는 나타나지 않았음.

④ 허리/엉덩이둘레비 변화량

○ 허리/엉덩이 둘레비 변화량을 PP Set으로 분석한 결과에서 섭취 12주 후 시험군 I은 0.00 ± 0.02 감소하였고($p=0.3162$), 시험군 II는 0.01 ± 0.02 감소하였으며($p=0.1562$), 대조군은 0.01 ± 0.01 감소하였으나($p=0.0039$), 시험군 I과 대조군, 시험군 II와 대조군간 통계적으로 유의한 차이는 나타나지 않았음.

○ FA Set으로 분석한 결과에서도 섭취 12주 후 시험군 I과 대조군, 시험군 II와 대조군간 통계적으로 유의한 차이는 나타나지 않았음.

⑤ 체질량지수(BMI) 변화량

○ 체질량지수(BMI) 변화량을 PP Set으로 분석한 결과에서 섭취

12주 후 시험군 I은 $0.43\pm 0.61\text{kg}/\text{m}^2$ 감소하였고($p=0.0002$), 시험군 II는 $0.45\pm 0.91\text{kg}/\text{m}^2$ 감소하였으며($p=0.0083$), 대조군은 $0.30\pm 0.69\text{kg}/\text{m}^2$ 감소하였으나($p=0.0100$), 시험군 I과 대조군, 시험군 II와 대조군간 통계적으로 유의한 차이는 나타나지 않았음.

○ FA Set으로 분석한 결과에서도 섭취 12주 후 시험군 I과 대조군, 시험군 II와 대조군간 통계적으로 유의한 차이는 나타나지 않았음.

⑥ 체지방률 변화량

○ DEXA를 통한 체지방률 변화량 분석에서 섭취 12주 후 시험군 I은 $0.29\pm 1.68\%$ 감소하였고($p=0.3080$), 시험군 II는 $0.20\pm 2.11\%$ 감소하였으며($p=0.5959$), 대조군은 $0.58\pm 1.45\%$ 감소하였으나($p=0.0172$), 시험군 I과 대조군, 시험군 II와 대조군간 통계적으로 유의한 차이는 나타나지 않았음.

○ FA Set으로 분석한 결과에서도 섭취 12주 후 시험군 I과 대조군, 시험군 II와 대조군간 통계적으로 유의한 차이는 나타나지 않았음.

⑦ 제지방량 변화량

○ DEXA를 통한 제지방량 변화량을 PP Set으로 분석한 결과에서 섭취 12주 후 시험군 I은 $665.34\pm 1,390.31\text{g}$ 감소하였고($p=0.0077$), 시험군 II는 $669.91\pm 1,705.08\text{g}$ 감소하였으며($p=0.0014$), 대조군은 $515.46\pm 1,140.80\text{g}$ 감소하였으나($p=0.0076$), 시험군 I과 대조군, 시험군 II와 대조군간 통계적으로 유의한 차이는 나타나지 않았음.

○ FA Set으로 분석한 결과에서도 섭취 12주 후 시험군 I과 대조군, 시험군 II와 대조군간 통계적으로 유의한 차이는 나타나지 않았음.

⑧ 내장지방 면적 변화량

○ CT를 통한 내장지방 면적 변화량을 PP Set으로 분석한 결과에서 섭취 12주 후 시험군 I은 $10.27\pm 15.17\text{cm}^2$ 감소하였고($p=0.0003$), 시험군 II는 $7.69\pm 20.69\text{cm}^2$ 감소하였으며($p=0.0437$), 대조군은 $0.94\pm 21.51\text{cm}^2$ 감소하여($p=0.7868$), 시험군 II와 대조군에서 섭취 군간 통계적으로 유의한 차이는 나타나지 않았으나, 시험군 I과 대조군에서 섭취 군간 통계적으로 유의한 차이가 나

타났음(p=0.0332).

○ CT를 통한 내장지방 면적 변화량을 FA Set으로 분석한 결과에서 섭취 12주 후 시험군 I은 $8.77\pm 15.46\text{cm}^2$ 감소하였고(p=0.0006), 시험군 II는 $8.53\pm 23.12\text{cm}^2$ 감소하였으며(p=0.0249), 대조군은 $0.05\pm 22.54\text{cm}^2$ 감소하여(p=0.4901), 시험군 II와 대조군에서 섭취 군간 통계적으로 유의한 차이는 나타나지 않았으나, 시험군 I과 대조군에서 섭취 군간 통계적으로 유의한 차이가 나타났음(p=0.0299).

⑨ 피하지방 및 총 복부지방 면적 변화량

⑩ 내장/피하지방 면적 변화량

○ CT를 통한 내장/피하지방 면적비 변화량을 PP Set으로 분석한 결과에서 섭취 12주 후 시험군 I은 0.02 ± 0.07 감소하였고(p=0.2861), 시험군 II는 0.04 ± 0.10 감소하였으며(p=0.0200), 대조군은 0.03 ± 0.15 증가하여(p=0.5461), 시험군 I과 대조군에서 섭취 군간 통계적으로 유의한 차이는 나타나지 않았으나, 시험군 II와 대조군에서 섭취 군간 통계적으로 유의한 차이가 나타났음(p=0.0475).

○ CT를 통한 내장/피하지방 면적 변화량을 FA Set으로 분석한 결과에서 섭취 12주 후 시험군 I은 0.01 ± 0.08 감소하였고(p=0.7217), 시험군 II는 0.04 ± 0.09 감소하였으며(p=0.0187), 대조군은 0.02 ± 0.14 증가하여(p=0.5272), 시험군 I과 대조군에서 섭취 군간 통계적으로 유의한 차이는 나타나지 않았으나, 시험군 II와 대조군에서 섭취 군간 통계적으로 유의한 차이가 나타났음(p=0.0333).

⑪ Total Cholesterol 변화량

○ Total Cholesterol 변화량을 PP Set으로 분석한 결과에서 섭취 12주 후 시험군 I은 $3.00\pm 30.86\text{mg/dl}$ 증가하였고(p=0.5690), 시험군 II는 $0.84\pm 30.99\text{mg/dl}$ 증가하였으며(p=0.3019), 대조군은 $1.15\pm 26.55\text{mg/dl}$ 증가하였으나(p=0.7876), 시험군 I과 대조군, 시험군 II와 대조군간 통계적으로 유의한 차이는 나타나지 않았음.

⑫ Triglyceride 변화량

○ Triglyceride 변화량을 PP Set으로 분석한 결과에서 섭취 12주 후 시험군 I은 $0.11\pm 45.39\text{mg/dl}$ 감소하였고(p=0.9334), 시험군 II

	<p>는 $4.75 \pm 46.17 \text{mg/dl}$ 증가하였으며($p=0.5648$), 대조군은 $9.77 \pm 63.01 \text{mg/dl}$ 증가하였으나($p=0.3755$), 시험군 I과 대조군, 시험군 II와 대조군간 통계적으로 유의한 차이는 나타나지 않았음.</p> <p>⑬ LDL-Cholesterol 변화량 ○ LDL-Cholesterol 변화량을 PP Set으로 분석한 결과에서 섭취 12주 후 시험군 I은 $2.51 \pm 26.62 \text{mg/dl}$ 증가하였고($p=0.5800$), 시험군 II는 $1.91 \pm 29.43 \text{mg/dl}$ 감소하였으며($p=0.5454$), 대조군은 $1.82 \pm 23.13 \text{mg/dl}$ 감소하였으나($p=0.6259$), 시험군 I과 대조군, 시험군 II와 대조군간 통계적으로 유의한 차이는 나타나지 않았음.</p> <p>⑭ HDL-Cholesterol 변화량 ○ HDL-Cholesterol 변화량을 PP Set으로 분석한 결과에서 섭취 12주 후 시험군 I은 $0.51 \pm 7.67 \text{mg/dl}$ 증가하였고($p=0.6943$), 시험군 II는 $1.81 \pm 6.52 \text{mg/dl}$ 증가하였으며($p=0.1261$), 대조군은 $0.97 \pm 4.84 \text{mg/dl}$ 증가하였으나($p=0.2166$), 시험군 I과 대조군, 시험군 II와 대조군간 통계적으로 유의한 차이는 나타나지 않았음.</p> <p>⑮ hs-CRP 변화량 ○ hs-CRP 변화량을 PP Set으로 분석한 결과에서 섭취 12주 후 시험군 I은 $0.01 \pm 0.16 \text{mg/L}$ 감소하였고($p=0.7594$), 시험군 II는 $0.01 \pm 0.11 \text{mg/L}$ 감소하였으며($p=0.8262$), 대조군은 $0.01 \pm 0.16 \text{mg/L}$ 감소하였으나($p=0.3663$), 시험군 I과 대조군, 시험군 II와 대조군간 통계적으로 유의한 차이는 나타나지 않았음.</p> <p>○ FA Set으로 분석한 결과에서도 섭취 12주 후 시험군 I과 대조군, 시험군 II와 대조군간 통계적으로 유의한 차이는 나타나지 않았음.</p>
안전성 평가	<p>○ 안전성 평가는 무작위배정되어 인체적용시험용 식품을 한번 이상 섭취한 인체적용시험대상자를 분석 대상자(Safety Set)로 하였으며, 총 150명(시험군 I 50명, 시험군 II 50명, 대조군 50명)의 인체적용시험대상자가 Safety Set에 포함되었음.</p> <p>○ 시험군 I에서는 7명의 인체적용시험대상자에게서 7건의 이상반응이 있었고, 시험군 II에서는 4명의 인체적용시험대상자에게서 6건의 이상반응이 있었으며, 대조군에서는 4명의 인체적용시험대상자에게서 4건의 이상반응이 있었음. 그러나 섭취 기간 통계적으로 유의한 차이는 나타나지 않았다($p=0.5134$). 이중 중대한 이상</p>

반응은 발생하지 않았으며, 이상반응으로 인한 중도탈락자 또한 없었음.

○ 섭취 군별로 인체적용시험용 식품 섭취 후 발생한 이상반응에 대하여 발생률과 발생건수 조사에서는 시험군 I에서는 총 7건의 이상반응이 발생하였으며, 주된 이상반응은 피부와 피하조직 장애(4.0%)였음. 시험군 II에서는 총 6건의 이상반응이 발생하였으며, 주된 이상반응은 소화기계 장애(2.0%)였음. 대조군에서는 총 4건의 이상반응이 발생하였으며, 주된 이상반응은 소화기계 장애(2.0%)였음.

○ 인체적용시험 기간 동안에 발생한 이상반응의 증상정도 조사에서 경도(mild) 이상반응이 시험군 I은 7건, 시험군 II는 6건, 대조군은 4건이 발생하였음.

○ 인체적용시험용 식품과의 관련성에서 시험군 I은 '관련 있을 가능성 있음' 2건, '관련이 없다고 생각됨'이 2건, '명확히 관련이 없음' 3건으로 시험자에 의해 판단되었고, 시험군 II는 '관련 있을 가능성 있음' 2건, '관련이 없다고 생각됨'이 3건, '명확히 관련이 없음' 1건으로 시험자에 의해 판단되었으며, 대조군은 '관련 있을 가능성 있음' 2건, '관련이 없다고 생각됨' 1건, '명확히 관련이 없음' 1건으로 시험자에 의해 판단되었다. 섭취 군간 통계적으로 유의한 차이는 나타나지 않았음.($p=0.9207$).

○ 인체적용시험용 식품과의 관련성을 배제할 수 없는 이상반응은 시험군 I에서 2건, 시험군 II에서 2건, 대조군에서 2건 발생하였고 모두 완전 치유되었음을 확인하였음.

○ 본 인체적용시험에서 안전성 평가를 위한 임상병리검사는 방문1과 방문4에서 시행되었으며 검사항목은 혈액학적검사, 혈액화학적검사, 뇨검사로 나누어 평가되었음.

○ 혈액학적검사 중 Basophil 변화량 분석에서 섭취 12주 후 시험군 I은 $0.04\pm 0.28\%$ 증가하였고($p=0.4960$), 시험군 II는 $0.12\pm 0.32\%$ 증가하였으며($p=0.0246$), 대조군은 $0.02\pm 0.24\%$ 감소하여($p=0.6533$) 시험군 I과 대조군에서 섭취 군간 통계적으로 유의한 차이는 나타나지 않았으나, 시험군 II와 대조군에서 섭취 군간 통계적으로 유의한 차이가 나타났음($p=0.0316$). 그러나 이는 모두 정상범위 내의 결과였으며, 그 외 혈액학적검사의 항목에서는 시

	<p>험군 I과 대조군, 시험군 II와 대조군간 통계적으로 유의한 차이는 나타나지 않았음.</p> <p>○ 혈액화학적검사, 뇨검사에서 시험군 I과 대조군, 시험군 II와 대조군 모두 섭취전 후 통계적으로 유의한 차이를 보이는 항목은 없었음.</p> <p>○ 맥박, 수축기 혈압 분석 결과 섭취 6주, 12주 후 시험군 I과 대조군, 시험군 II 와 대조군에서 섭취 군간 통계적으로 유의한 차이는 나타나지 않았음.</p> <p>○ 이완기 혈압 분석 결과 섭취 6주 후 섭취 군간 통계적으로 유의한 차이는 나타나지 않았으나 섭취 12주 후 시험군 I이 $0.65 \pm 9.16\text{mmHg}$ 증가하였고($p=0.6437$), 시험군 II는 $1.60 \pm 6.55\text{mmHg}$ 감소하였으며($p=0.1305$), 대조군은 $1.43 \pm 6.76\text{mmHg}$ 증가하였음($p=0.1672$). 시험군 I과 대조군에서 섭취 군간 통계적으로 유의한 차이는 나타나지 않았으나, 시험군 II와 대조군에서 섭취 군간 통계적으로 유의한 차이가 나타났음($p=0.0403$). 맥박 분석 결과에서 섭취 6주, 12주 후 섭취 군간 통계적으로 유의한 차이는 나타나지 않았음.</p>
<p>결 론</p>	<p>○ 본 연구의 1차 유효성 평가 변수를 PP Set으로 분석한 결과, 시험군 I에서는 섭취 12주 후 체지방량이 $764.17 \pm 1,513.13\text{g}$ 감소하였고($p=0.0043$), 시험군 II에서는 $608.50 \pm 1,868.71\text{g}$ 감소하였으며($p=0.0751$), 대조군에서는 $897.97 \pm 1,571.32\text{g}$ 감소하였다($p=0.0010$). 시험군과 대조군 간에 섭취 12주 후 체지방량 변화량의 통계적으로 유의한 차이는 나타나지 않았음.</p> <p>○ 섭취 12주 후 CT를 통한 내장지방 면적 변화량은 시험군 I은 $10.27 \pm 15.17\text{cm}^2$ 감소하였고($p=0.0003$), 시험군 II는 $7.69 \pm 20.69\text{cm}^2$ 감소하였으며($p=0.0437$), 대조군은 $0.94 \pm 21.51\text{cm}^2$ 감소하였음($p=0.7868$). <u>섭취 12주 후 시험군 I과 대조군에서 섭취 군간 통계적으로 유의한 차이가 나타났음($p=0.0332$)</u>. FA Set으로 분석한 결과에서 섭취 12주 후 시험군I은 $8.77 \pm 15.46\text{cm}^2$ 감소하였고($p=0.0006$), 시험군II는 $8.53 \pm 23.12\text{cm}^2$ 감소하였으며($p=0.0249$), 대조군은 $0.05 \pm 22.54\text{cm}^2$ 감소하여($p=0.4901$), 시험군II와대조군에서섭취 군간통계적으로유의한차이는나타나지않았으나, <u>시험군I과대조군에서섭취군간통계적으로유의한차이가나타났다($p=0.0299$)</u>.</p>

○ 섭취 12주 후 CT를 통한 내장/피하지방 면적비에서 시험군 I은 0.02 ± 0.07 감소하였고($p=0.2861$), 시험군 II는 0.04 ± 0.10 감소하였으며($p=0.0200$), 대조군은 0.03 ± 0.15 증가하였다($p=0.5461$). **섭취 12주 후 시험군 II와 대조군에서 섭취 군간 통계적으로 유의한 차이가 나타났음.($p=0.0475$).** FA Set으로 분석한 결과에서도 시험군과 대조군 간에 섭취 12주 후 체지방량 변화량의 통계적으로 유의한 차이가 없었으며, 섭취 12주 후 내장지방 면적 변화량은 시험군 I과 대조군 간에 통계적으로 유의한 차이가 있었으며, 섭취 12주 후 내장/피하지방 면적비 변화량은 시험군 II과 대조군 간에 통계적으로 유의한 차이가 있었음.

○ DW2010(유산균OK67, 유산균PK16)은 1차 유효성 평가 변수인 체지방량 감소 효과는 관찰되지 않았으나, **체지방 CT로 평가한 내장지방량의 감소 효과가 있는 것으로 나타났다. 내장지방은 체내장기를 둘러싸고 있는 체강 내에 축적되는 지방으로 비만으로 인한 건강위험의 가장 직접적인 원인으로 판단됨.**

○ 체지방량은 식이변화, 건강기능식품, 약물 등에 의해 단기간에 변할 수 있지만, 내장지방은 꾸준한 체지방의 증가 현상이 지속된 결과로 유발됨. 그러므로 식생활, 약물, 건강기능식품에 의한 체지방량의 감소 효과는 일시적으로 관찰할 수 있는 경우가 많으나, 건강 위험의 지표가 되는 내장지방은 쉽게 변화하지 않는 것으로 알려져 있음. 내장지방의 감소가 생겼다면, 이는 일시적인 체지방의 감소보다는 꾸준한 체중감소가 지속된 결과로 생긴 것으로 추정됨. 그러므로 연구결과 체지방량의 변화가 없더라도 내장지방이 감소된 것은 체지방의 꾸준한 감소와 함께 체지방이 내장지방으로 변하는 것을 저해한 결과로 판단되며, DW2010(유산균OK67, 유산균PK16)은 비만으로 인한 대사증후군, 당뇨병, 이상지질혈증, 심혈관질환의 위험을 감소하는데 기여할 수 있을 것으로 판단됨.

○ 안전성 평가 결과 시험군 I에서는 7명의 대상자에서 7건의 이상반응이 있었고, 시험군 II에서는 4명의 대상자에서 6건의 이상반응이 있었으며, 대조군에서는 4명의 대상자에서 4건의 이상반응이 있어서 섭취 군간 통계적으로 유의한 차이는 없었음($p=0.5134$). 발생한 주된 이상반응은 소화기계 장애(2.0%)였음.

○ 연구 결과를 종합하였을 때, DW2010(유산균 OK67, 유산균 PK16)은 인체에 안전하면서도 내장지방 감소 효능을 지닌 효과적인 건강기능식품으로 판단됨.

3. 목표 달성도 및 관련 분야 기여도

3.1. 목표

신규한 김치유래 유산균(*Lactobacillus sakei* OK67 & PK16)을 이용하여 체지방 개선 건강기능식품 개발을 하고자 함.

3.2. 목표 달성여부

구분(년도)	목표	달성도	내용
1차 년도 (2016 ~2017)	대량배양 공정확립	100%	배양조건 확립 Pilot 배양 공정 확립
	효능연구	100%	<i>Lactobacillus sakei</i> OK67 조성물의 체지방개선 효능 평가 및 검증
	기전연구	100%	<i>Lactobacillus sakei</i> OK67 조성물의 작용기전 탐색 중
	안정성 평가연구	100%	<i>Lactobacillus sakei</i> OK67 원료 및 제품에 대한 안정성 확립
	제품화연구	100%	유산균을 이용한 제품화 진행 중
	예비인체적용시험 제품제작	100%	예비인체적용시험용 시제품 제작
	예비인체적용시험 진입	100%	예비인체적용시험 진입

구분(년도)	목표	달성도	내용
2차 년도 (2017 ~2018)	대량배양 공정확립	100%	배양조건 확립 <i>Lactobacillus sakei</i> PK16 Pilot(400L) 배양 공정 확립
	효능연구	100%	<i>Lactobacillus sakei</i> OK67 & PK16 조성물의 체지방개선 효능 평가 및 검증
	기전연구	100%	<i>Lactobacillus sakei</i> OK67 & PK16 조성물의 작용기전 탐색 중
	안정성 평가연구	100%	<i>Lactobacillus sakei</i> OK67 및 PK16 원료 및 제품에 대한 안정성 확립 연구 진행 중
	제품화연구	100%	유산균을 이용한 제품화 연구 진행 중
	예비인체적용시험	100%	예비인체적용시험 완료 및 결과 분석

	본인체적용시험 진입	100%	예비인체적용시험 진입
--	---------------	------	----------------

구분(년도)	목표	달성도	내용
3차 년도 (2018 ~2020)	안정성 평가연구	100%	<i>Lactobacillus sakei</i> OK67 및 PK16 원료 및 제품에 대한 안정성 확립 연구
	안전성 평가연구	100%	<i>Lactobacillus sakei</i> OK67 및 PK16 에 대한 안전성 확립 연구
	본인체적용시험용 제품 생산	100%	본인체적용시험용 제품 생산
	본인체적용시험연구	100%	본인체적용시험 완료 및 결과 분석
	개별인정신청	50%	<i>Lactobacillus sakei</i> OK67 및 PK16 내장지방 관련 유의성 확보 추가적인 독성 시험 및 내장지방 관련 작용기전 확보 필요

3.3. 목표 미달성 원인 및 대책

- *Lactobacillus sakei* OK67 및 PK16는 현재 비 고시형 균주로 FAO (Food and Agriculture Organization of the United Nations) 및 WHO가 공유한 ‘Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food’의 가이드라인에 따라 전체 균주의 DNA Sequencing을 완료하여 *Lactobacillus sakei* OK67 및 PK16의 정의를 명확히 하여 특허 출원하였으며 6가지 안전성 평가 항목을 진행하여 안전함을 확보하였으나 식약처 상담결과 *Lactobacillus sakei* OK67 및 PK16의 인체에 대한 사용 예가 없으므로 충분한 독성자료를 확보하기 위하여 기본독성 시험 자료의 필요성을 강조함.
- CT를 이용한 내장지방 결과에서 *Lactobacillus sakei* OK67 및 PK16가 유의적인 결과를 확보하였고, 특히 *Lactobacillus sakei* OK67는 내장지방 면적에서 유의적인 결과를 확인하였고 식약처 상담시에도 긍정적인 해석을 하여 현재까지 허가 이력은 없으나 체지방 개선 건기식으로 가능성은 충분하고 이를 뒷받침할 작용기전을 제출 요청할 수 있음.
- *Lactobacillus sakei* OK67 및 PK16의 본인체적용시험에서 DEXA를 이용한 체지방량이 대조군에서 더 감소한 사항이 있어 타당한 범위에서 보완할 수 있는 자료 제출을 요청할 수 있음.
- 이러한 보완 사항들을 해결하기 위하여 체지방량을 통계분석시 가능한 공변량을 설정하여 추가분석하고 또한 추가적인 기본독성시험을 준비 및 협력기관인 경희대와 논의하여 내장지방 감소와 관련한 작용기전 연구를 진행 예정임.

4. 연구결과의 활용 계획 등

4.1. 건강기능식품으로서의 활용

- 김치유래 유산균의 database 구축 및 이를 활용한 유산균 제품을 개발한다.
- 체지방개선 개별인정형 건강기능식품원료 인정 획득과 건강기능식품 기준 및 규격 인정을 획득한다.
- 개별 인정 취득 후 약국 일반의약품 및 건강기능식품 유통망을 활용하여 체지방개선 유산균 제품을 조기에 정착시킨다.
- 기존 고시형 유산균 제품에 첨가하여 새로운 기능성 식품 및 고시형 제품의 개발에 이용한다.
- 김치 종주국인 한국의 김치 유래 유산균의 우수성을 입증하여 유산균 산업의 활성화 방안으로 활용한다.

4.2. 원천기술 확보로 경쟁력 증진을 위한 기술개발로서의 활용

- 세계 유산균 시장은 매년 30% 정도의 큰 시장 성장률을 보이고 있으나, 아직 유산균 연구 및 제도화는 초보 단계에 있다. 이러한 유산균 연구에 투자와 성과를 높여 국가 경쟁력을 강화 할 수 있다.
- 체지방, 당뇨 및 비만 등의 대사성 질환에 대한 예방 및 치료를 목적으로 하는 후보 물질 발굴의 경쟁력 강화와 원천기술을 확보한다.
- 김치유래 유산균의 비만 및 혈당 조절에 대한 작용기전을 밝힘으로써 과학적 근거를 제시하고 연구결과를 국제 학술지에 발표하여 한국 김치 유산균의 우수성을 확보한다.
- 발표한 국제 학술지를 활용하여 개별인정을 요구하지 않는 해외에 건강에 유용한 식품원료로 수출을 도모한다.
- 지속적인 제품 개발로 유산균 산업의 생산성 및 다양성을 향상시킨다.

5. 참고문헌

- 대사성 질환 치료제 시장동향. 연구성과실용화진흥원
- Diabetes Fact Sheet in Korea 2012. 대한당뇨병학회
- 프로바이오틱스 기술동향. 과학기술일자리진흥원 2018; 58.
- Kyung-Ah Kim, et al. Lactobacillus brevis OK56 ameliorates high-fat diet-induced obesity in mice by inhibiting NF- κ B activation and gut microbial LPS production. Journal of Functional Foods 2015; 13: 183-191.
- Tongjie Liu, et al. Weight-Reducing Effect of Lactobacillus Plantarum ZJUFT17 Isolated from Sourdough Ecosystem. Nutrients 2020; 12(4): 977.
- Radilla-Vázquez R.B. et al. Gut Microbiota and Metabolic Endotoxemia in Young Obese Mexican Subjects. 2016; 9: 1-11.
- Patrice D. Cani et al. Metabolic Endotoxemia Initiates Obesity and Insulin Resistance. diabetes 2007; 56: 1761-1772.
- Huizhen Li, et al. Probiotic Mixture of Lactobacillus plantarum Strains Improves Lipid Metabolism and Gut Microbiota Structure in High Fat Diet-Fed Mice. Microbiol 2020; 26.
- Nazarii Kobylak, et al. Probiotics in prevention and treatment of obesity: a critical view. Nutrition & Metabolism 2016; 13: Article number: 14.
- Seung-Pil Jung, et al. Effect of Lactobacillus gasseri BNR17 on Overweight and Obese Adults: A Randomized, Double-Blind Clinical Trial. Korean J Fam Med 2013; 34(2): 80-89.

주 의

1. 이 보고서는 농림축산식품부에서 시행한 기술사업화지원사업의 연구보고서입니다.
2. 이 보고서 내용을 발표하는 때에는 반드시 농림축산식품부에서 시행한 기술사업화지원사업의 연구 결과임을 밝혀야 합니다.
3. 국가과학기술 기밀유지에 필요한 내용은 대외적으로 발표 또는 공개하여서는 아니됩니다.