

# 소아청소년 단순 비만에 대한 한약 및 약물 중재 임상시험 등록 현황 분석 - WHO ICTRP를 중심으로 -

정윤경<sup>1</sup> · 최서연<sup>2</sup> · 방미란<sup>2</sup> · 이보람<sup>3,\*</sup> · 장규태<sup>1,2,\*</sup>

<sup>1</sup>경희대학교 대학원 한방소아과, <sup>2</sup>강동경희대학교병원 한방소아과, <sup>3</sup>한국한의학연구원 한의과학연구부

## Abstract

### The Analysis of Registration Status of Herbal Medicine and Medication Interventional Clinical Trials for Simple Obesity in Children and Adolescents -Focused on WHO ICTRP-

Jeong Yoon Kyoung<sup>1</sup> · Choi Seo Yeon<sup>2</sup> · Bang Miran<sup>2</sup> · Lee Boram<sup>3,\*</sup> · Chang Gyu Tae<sup>1,2,\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Korean Pediatric, Graduate School, Kyung Hee University

<sup>2</sup>Department of Pediatrics of Korean Medicine, Kyung Hee University College of Korean Medicine,  
Kyung Hee University Hospital at Gangdong, Seoul, Korea

<sup>3</sup>KM Science Research Division, Korea Institute of Oriental Medicine

<sup>#</sup>Lee Boram and Chang Gyu Tae are equally contributed to this paper as corresponding authors

#### Objectives

This study aimed to analyze the registration status and characteristics of clinical trials on herbal medicine (HM) and medication interventions for simple obesity in children and adolescents.

#### Methods

All interventional clinical trials registered in the International Clinical Trials Registry Platform of the World Health Organization until December 12, 2024, were collected. The study design, interventions, inclusion and exclusion criteria, and outcome measures were extracted.

#### Results

A total of 24 clinical trials (23 medications and 1 HM) were analyzed. The most common study designs were single-center, randomized controlled, parallel, and phase 2. Placebo controls were used in 87.5% of the studies, blinding was used in 79.1%, and quadruple blinding was the most common. Informed consent was obtained from 70.8% of the participants. Among the oral medications (66.6%), metformin was the most common (25%). Among the non-oral medications (29.1%), exenatide (Bydureon) was the most common intervention (42.8%). Body mass index was the most commonly reported primary outcome measure (79.1%), with most assessments performed at 6 months.

#### Conclusions

Based on the characteristics of the medication interventional clinical trial design analyzed in this study, additional high-quality multicenter traditional Korean medicine trials need to be designed in the future.

**Key words:** Pediatric obesity, Medication, Herbal medicine, ICTRP, Registry, Clinical trial.

•Received: January 25, 2024 • Revised: February 15, 2024 • Accepted: February 23, 2024

\*Corresponding Author 1: Boram Lee

KM Science Research Division, Korea Institute of Oriental Medicine, 1672 Yuseong-daero,  
Yuseong-gu, Daejeon 34054, Republic of Korea

Tel: +82-42-868-9622 / Fax: +82-42-868-9395 / E-mail: qhfka9357@kiom.re.kr

\*Corresponding Author 2: Gyu Tae Chang

Department of Korean Pediatrics, College of Korean Medicine, Kyung Hee University,  
Seoul, South Korea

Tel: +82-2-440-7126 / Fax: +82-2-440-7143 / E-mail: gtchang@khu.ac.kr

© The Association of Pediatrics of Korean Medicine. All rights reserved. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>), which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

## I. Introduction

세계보건기구 (World Health Organization, WHO)에 따르면 비만은 체내 비정상적이고 과도한 지방이 축적되어 건강에 위험을 초래할 수 있는 상태이다<sup>1)</sup>. 소아청소년의 비만은 남녀 연령별 체질량지수 (Body mass index, BMI)가 95번째 백분위수 이상일 경우 진단되며, 최근 40년간 전 세계적으로 5-19세 소아청소년의 비만율은 약 8배 증가한 것으로 밝혀져, 세계적으로 중요한 건강 문제로 고려되고 있다<sup>1,2)</sup>. 소아청소년기 비만은 성인 비만으로 이어질 가능성이 높고<sup>3)</sup>, 특히 성장기 아동의 골연령 진행을 가속화시켜 키 성장에 밀접한 영향을 끼치므로 예방과 치료가 중요하다<sup>4)</sup>. 소아청소년 비만에 대한 약물 치료는 설사, 오심, 복부팽만을 포함한 위장관계 부작용 등이 보고되었으나<sup>5)</sup>, 현재 12세 이상의 소아청소년 비만 치료제로는 Orlistat (Xenical), Liraglutide (Saxenda), Phentermine/Topiramate (Qsymia)와 Semaglutide (Wegovy)의 4가지 약물이, 16세 이상 청소년을 위한 비만 치료제로는 Phentermine이 그 효과와 안전성이 입증되어 미국 식품의약국 (Food and Drug Administration, FDA)의 승인을 받은 상태이며, 새로운 항비만제 또한 지속적으로 출시되어 임상연구를 통해 FDA의 승인을 기다리고 있는 추세이다<sup>6)</sup>. 미국 소아과학회 (American Academy of Pediatrics, AAP)는 2023년 개정된 소아청소년 비만 진료지침 권장사항에 처음으로 항비만제를 포함시켰으며, 12세 이상 소아청소년 중 행동 치료만으로는 비만 치료가 충분하지 않을 경우 생활 방식 중재와 함께 항비만제 및 체중 감량 수술을 고려할 것으로 권장사항을 변경하였다<sup>7)</sup>.

따라서 본 연구에서는 AAP 소아청소년 비만 진료지침의 개정 등 소아청소년 비만 환자 대상 약물요법에 대한 관심이 증가하는 현 상황에서, WHO International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP) 검색을 통해 현재까지 등록된 소아청소년 단순 비만에 대한 한약 및 약물 중재 임상연구 현황 및 특성을 파악하고자 하였다. 더불어 이를 통해 향후 소아청소년 비만 환자 대상으로 한약, 침 등 한의 임상시험을 설계할 경우 참고할 만한 기초자료를 확보하고자 한다.

## II. Materials and Methods

### 1. 연구 검색

검색은 2023년 12월 12일, WHO의 임상연구 레지스트리 플랫폼인 ICTRP에 등록되어있는 모든 중재 임상시험을 대상으로 시행했다. 검색어로는 'Obesity'를 사용하였고, 대상자를 소아청소년으로 한정하기 위해 검색 조건으로 'clinical trials in children'을 선택하여 추출하였다.

### 2. 연구 선정 및 제외 기준

단순 비만 소아청소년을 대상으로 한약 및 약물 중재의 효과를 평가한 임상연구만을 선정하였다. 만 18세 이상 성인을 포함한 연구는 제외하였고, 치료를 목적으로 하는 중재 임상시험만을 포함하였다. 따라서 관찰 연구, 역학 연구, 진단, 예방, 건강 조사 등의 목적으로 시행된 연구는 제외하였고, 한약 및 약물 중재가 포함되지 않은 단순 식이 조절, 행동치료, 비타민 혹은 프로바이오틱스 등 건강보조식품이나 식이보충제만을 다룬 연구도 제외하였다. 더불어 비만 진단기준인 성별, 연령별 BMI '95 백분위수 이상'이 제시되어 있지 않거나, Z 점수 혹은 BMI 수치를 통해 비만임을 확인할 수 없는 연구는 제외하였고, 단순 비만이 아닌 이차성 비만인 경우, 또는 비만과 함께 진단받은 타 질환이 있는 경우도 분석 대상에서 제외하였다.

### 3. 자료 수집 및 추출 항목

WHO ICTRP에서 검색된 연구는 모두 Comma Separated Value (CSV) 파일 형태로 Excel을 통해 수집하였고, 1차로 제목, 연령, 선정기준, 제외기준, 중재 유형에 따라 적절한 연구를 선별하였다. 2차로는 레지스트리에 등록된 전문 (full-text) 검토를 시행하여 최종 포함 연구를 선정하였고, 추출 항목으로는 크게 연구 기본 정보 (제목, Main identification (ID), Source register, 등록 연도, 시행 국가, 시행 기관 (단일/다기관) 및 후원자, 자금 출처, 현재 모집 상태, 윤리위원회 사전 승인, 연구 참여자 사전 동의, 임상시험 데이터 모니터링 위원회 여부, 결과 게시 여부 및 출판 여부), 연구 설계 정보 (연구 디자인, 배정 방법, 연구 단계, 눈가림, 중재 유형, 대상자 수, 치료기간, 평가지표 (1차, 2차) 및 평가시

점), 연구 대상자 정보 (연령, 성별, 주요 건강상태, 선정 및 제외기준)로 나누어 추출하였다.

### III. Results

#### 1. 연구 선정 결과

WHO ICTRP에서 총 2,437건의 임상시험이 검색되었다. 그중 24건의 중복 연구를 제외한 2,413건의 연구를 대상으로 제목, 대상자 연령, 연구 목적, 선정 및 제외 기준에 따라 1차 검토를 시행하였다. 비만에 대한 연구가 아닌 7건과 단순 비만이 아닌 이차성 비만을

다루거나 비만 외 타 질환을 포함하는 연구 72건을 제외하였고, BMI 기준을 제시하지 않아 비만임을 확인할 수 없었던 연구 24건, 과체중 혹은 비만이 아닌 참여자를 포함하는 연구 329건, 치료 목적이 아닌 연구 1,269건, 성인을 포함하거나 참가자의 연령 상한을 명시하지 않은 연구 387건을 제외한 결과, 총 325건의 임상연구가 선정되었다. 이후 레지스트리 전문 검토를 통해 중재 유형을 분석한 결과, 중복 연구 3건과 한약 및 약물 중재 연구가 아닌 298건이 제외되어 총 24건의 임상연구가 최종 분석 대상으로 선정되었다. 최종 선정된 24건을 약물 투여 경로에 따라 분류한 결과, 경구 투여가 17건, 비경구 투여가 7건 (피하주사 6건, 비강 스프레이 1건)으로 나타났다 (Fig. 1).

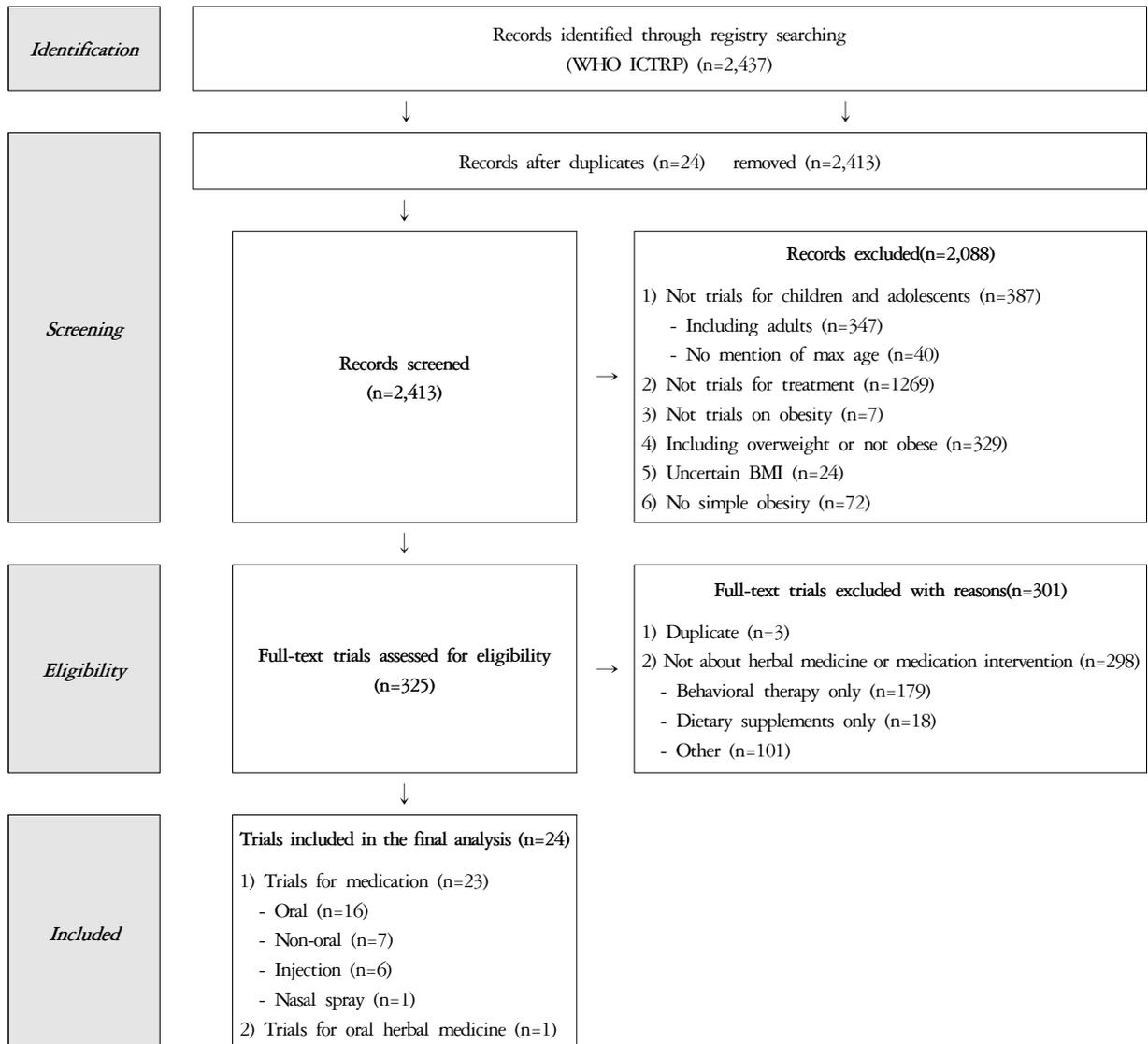


Figure 1. Flow chart of clinical trial selection process

BMI: Body mass index, ICTRP: International Clinical Trial Registry Platform, WHO: World health organization.

## 2. 포함된 임상시험 분석

### 1) 임상시험 실시 국가, 기관 또는 후원자

만 18세 미만의 소아청소년 단순 비만에 대한 24건의 한약 및 약물 중재 임상연구를 분석한 결과, 단일 기관에서 시행된 임상시험은 15건 (62.5%), 다기관에서 시행된 임상시험은 9건 (37.5%)으로 나타났다. 또한 임상연구를 시행한 국가로는 미국이 14건 (58.3%)으로 절반 이상을 차지하고 있었으며, 뒤이어 스웨덴 4건 (16.6%), 호주 2건 (8.3%), 독일, 프랑스, 노르웨이, 벨기에, 멕시코, 러시아, 중국, 스리랑카가 각 1건 (4.1%)씩 보고되었다. 임상시험을 의뢰한 기관 혹은 후원자는 24건 (100%)의 레지스트리에서 모두 언급하였으며, 그중 미국 미네소타 대학이 6건 (25%)으로 가장 많은 수를 차지하고 있었다. 또한 덴마크의 다국적 제약사 Novo Nordisk A/S와 미국 캘리포니아의 제약사 VIVUS LLC가 각 2건 (8.3%)으로 다빈도 보고되었다 (Table 1).

### 2) 모집 현황 및 연구 결과 보고

최종 선정된 연구 24건의 모집 현황을 분석한 결과, 현재 모집 중 7건 (29.1%), 모집은 완료되었으나 임상시험 진행 중 (Active, not recruiting) 2건 (8.3%), 연구종결 14건 (58.3%), 연구철회 1건 (4.1%)으로 나타났다. 연구철회 (1건)의 원인으로는 자금 부족을 명시하고 있었고, 연구가 종결된 14건 중 레지스트리에 결과를 명시한 연구는 8건 (33.3%)으로 그중 연구 7건 (29.1%)이 연구결과가 논문으로 출판되어 있었다. 또한 종결된 연구 중 레지스트리상 연구결과를 보고하고 있지 않으나 실제 연구결과가 논문으로 출판된 연구는 3건을 추가적으로 찾을 수 있었다 (Table 1).

### 3) 중재 분석

#### (1) 경구 투여 중재

##### ① 약물 (의약품) 중재

총 24건의 임상시험 중 경구로 투여하는 약물을 대상으로 한 중재 연구는 16건 (66.6%)이었다. 중재 유형을 살펴보면, 약물 단독치료가 3건 (18.7%), 약물 치료와 생활습관 중재를 병행한 복합치료가 13건 (81.2%) 있었고, 약물 단독치료 연구 3건 중 2건은 위약 대조군을 가지고 있는 평행설계 (Parallel design) 연구였으며, 나머지 1건은 대조군 없이 하나의 치료군만을 가진 단일군 (Single group) 연구였다. 약물과 생활습관 중재를

병행한 복합연구 13건은 평행설계의 변형인 축차설계 (Sequential assignment) 2건을 제외한 11건 모두 평행설계 연구로, 11건 (68.7%)은 위약과 생활습관 중재를 병행한 대조군과 비교하였으며 나머지 2건 (12.5%)은 위약 없이 생활습관 중재 (행동치료)만을 시행한 무처치군과 비교하였다. 하지만 무처치 대조군 2건 중 1건은 치료군과 동일한 행동치료를 대조군에 시행한 반면, 다른 1건은 치료군보다 강도를 높인 집중 행동치료를 대조군에 시행하여 치료군과 동일한 행동치료를 시행하지 않아 다른 연구와 차이를 나타냈다.

경구 투여 약물 중재 연구에서 사용된 약물로는, 당뇨병 치료제인 Metformin<sup>8)</sup>이 4건 (25%)으로 가장 많았으며, Phentermine/Topiramate 복합제 (Qsymia)와 항간질제인 Topiramate<sup>9)</sup> 단일제제가 공동 3건 (18.5%)으로 두 번째로 많았다. 또한 항정신성 식욕억제제인 Phentermine<sup>10)</sup>이 2건 (12.5%), 중추신경계 자극제인 Lisdexamfetamine dimesylate<sup>11)</sup>, 당뇨 치료제 Semaglutide<sup>12)</sup>, 베타-2 수용체 작용제인 Albuterol과 카페인 복합제, 세로토닌 수용체 작용제 Lorcaserin<sup>13)</sup>, 식욕 억제제인 Sibutramine이 각 1건 (6.2%)을 차지하고 있었다. 이 중 Lorcaserin은 FDA 안전성 임상시험에서 장기복용시 암 발생 위험을 증가시키는 것으로 밝혀져 2020년 2월 이후로 미국 시장에서 철수<sup>14)</sup>하였고, Sibutramine도 심혈관 부작용을 증가시킨다는 이유로 2010년 12월 이후로 미국과 유럽 연합에서 퇴출<sup>15)</sup>되어 현재는 사용되지 않는 것으로 밝혀졌다. 경구 투여 약물에 관한 임상연구 16건 중 약물 처방명, 투여 빈도와 용량, 기간에 대해 상세히 보고한 연구는 9건 (56.2%)으로 절반 가량을 차지하고 있었다 (Table 1).

#### ② 한약 중재

소아청소년 단순 비만에 대한 한약 중재 임상시험은 전체 레지스트리에서 단 1건 찾아볼 수 있었다. 평행설계 연구로, 한약과 운동/식이요법의 병행치료인 치료군과 위약과 운동/식이요법의 병행치료인 대조군을 비교한 연구였다. 중재에 사용된 한약 처방은 반하후박탕 (半夏厚朴湯)으로 위가 실 (實)하고 비 (脾)가 허약한 (Strong stomach and weak spleen) 소아 비만 환자에게 투여한다고 보고되어 있었지만, 그 외 용법이나 용량, 빈도나 기간에 대한 상세 정보는 알 수 없었다 (Table 1).

Table 1. Characteristics of Included Oral Herbal Medicine and Medication Interventional Clinical Trials (N=17)

| Main ID                  | Year   | Country       | Institution or Sponsor  | Single/multicentre      | Recruitment status      | Gender, Age (year) | Total sample size (T:C) | Treatment group  | Duration  | D M C | Results report (published year) | Consent           | Funding/ECA                |                         |
|--------------------------|--|---------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|--------------------|-------------------------|--|---|-------|---------------------------------|-------------------|----------------------------|-------------------------|
| Oral medication          |  |               |                         |                         |                         |                    |                         |  |   |       |                                 |                   |                            |                         |
| NCT 05416125             | 2022   | United States | University of Minnesota | Single                  | Recruiting              | Both, 6-12y        | 40                      | Medication: Lisdexamfetamine Dimesylate (Vyvanse)<br>+ Lifestyle therapy<br>Placebo<br>+ Lifestyle therapy                       | 24w   | NR    | X                               | O (Parent, child) | NR/NR                      |                         |
| NCT 04873245             | 2021   | United States | University of Minnesota | Single                  | Recruiting              | Both, 12-17y       | 120                     | Medication: Semaglutide<br>+ Behavioral Program (relatively low-intensity behavioral counseling)<br>Intensive Behavioral Program | 52w   | NR    | X                               | NR                | University of Minnesota/NR |                         |
| NCT 04678323             | 2020   | NR            | University of Minnesota | Multi                   | Withdrawn (d/t Funding) | Both, 10-17y       | 200 (100:100)           | Medication: Phentermine 15 mg/day<br>+ Lifestyle management<br>Placebo<br>+ Lifestyle management                                 | 52w   | NR    | X                               | O                 | NR/NR                      |                         |
| EUCTR 2019-0039 40-61-SE | 2020   | Sweden        | Uppsala county council  | Multicentre (five site) | Recruiting              | Both, 6-16y        | 90                      | T1   | Medication: Glucophage (Metformin) XR 500 mg + Lifestyle therapy  | 6mo   | X                               | NR                | O (Child)                  | Merck Healthcare KGaA/O |
|                          |  |               |                         |                         |                         |                    |                         | C1   | Lifestyle therapy alone   |       |                                 |                   |                            |                         |
|                          |  |               |                         |                         |                         |                    |                         | T2   | Medication: Glucophage (Metformin IR) 500 mg + Lifestyle therapy  |       |                                 |                   |                            |                         |
|                          |  |               |                         |                         |                         |                    |                         | C2   | Lifestyle intervention alone  |       |                                 |                   |                            |                         |
|                          |  |               |                         |                         |                         |                    |                         | T3   | Medication: Glucophage XR 500 mg + Lifestyle therapy  |       |                                 |                   |                            |                         |
| C3                       | Medication: Glucophage IR 500 mg + Lifestyle therapy |               |                         |                         |                         |                    |                         |  |   |       |                                 |                   |                            |                         |
| NCT 04298203             | 2020   | United States | University of Minnesota | Single                  | Recruiting              | Both, 12-17y       | 143 (assigned 1:1)      | T  | Meal replacement therapy (6 weeks) until BMI decreases $\geq$ 5%<br>Medication: Phentermine/Topiramate (Qsymia) once daily in the morning<br>-Week 1-2: Phentermine/Topiramate 3.75 mg/23 mg<br>-Week 3-4: Phentermine/Topiramate 7.5 mg/46 mg<br>-Week 5-6: Phentermine/Topiramate 11.25 mg/69 mg<br>-Week 7-: Phentermine/Topiramate 15 mg/92 mg<br>(After the final study visit, participants will taper by taking every other day for 7 days and then stop)<br>+ Lifestyle/behavioral modification counseling monthly | NR    | O                               | X                 | NR                         | NR/NR                   |
|                          |  |               |                         |                         |                         |                    |                         | C  | Placebo (pill) + Lifestyle/behavioral modification counseling   |       |                                 |                   |                            |                         |

| Main ID     | Year | Country       | Institution or Sponsor  | Single/multiple centre | Recruitment status     | Gender, Age (year) | Total sample size (T-C) | Treatment group   | Duration | D M C | Results report (published year) | Consent           | Funding/ECA |
|-------------|------|---------------|---|------------------------|------------------------|--------------------|-------------------------|---|----------|-------|---------------------------------|-------------------|-------------|
| NCT04007393 | 2019 | United States | University of Minnesota, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK) | Single                 | Active, Not recruiting | Both, 12-17y       | 150                     | <p>-If BMI decreases <math>\geq</math> 5% : sustain LSMT</p> <p>-If BMI decreases &lt; 5% : add medication</p> <p>-If BMI decreases <math>\geq</math> 5% at week 24 : sustain LSMT + Phentermine</p> <p>-If BMI decreases &lt; 5% at week 24: (1) or (2) random allocation</p> <p>1) LSMT (Lifestyle modification in therapy) alone, 12 weeks</p> <p>2) LSMT + Medication (Phentermine 15 mg, once in the morning), 12 weeks</p> <p>(1) LSMT + Phentermine + Topiramate, 24 weeks</p> <p>(2) LSMT + Placebo + Topiramate, 24 weeks</p> <p>-Topiramate dose: Start 50 mg every morning for the first 7 days, increasing to 100 mg by week 48. After week 48, taper to 50 mg every morning for 7 days, then stop.</p> <p>-If BMI decreases <math>\geq</math> 5% : sustain LSMT</p> <p>-If BMI decreases &lt; 5% : add medication</p> <p>-If BMI decreases <math>\geq</math> 5% at week 36: sustain LSMT + Phentermine</p> <p>1) LSMT alone, 24 weeks</p> <p>2) LSMT + Medication (Phentermine 15 mg, once in the morning), 12 weeks</p> <p>-If BMI decreases &lt; 5%: at week 36: (1) or (2) random allocation</p> <p>(1) LSMT + Phentermine + Topiramate, 12 weeks</p> <p>(2) LSMT + Placebo + Topiramate, 12 weeks</p> <p>.-Topiramate dose: same as T1</p> | 48w      | NR    | X                               | O (Parent, child) | NR/NR       |
| NCT03922945 | 2019 | United States | VIVUS LLC   | Multi                  | Completed              | Both, 12-16y       | 223 (54:113:56)         | <p>Medication: VI-0521 capsule (Phentermine/Topiramate, Qyymia®) Mid Dose (Phentermine 7.5 mg/Topiramate 46 mg)</p> <p>- Weeks 1-2: VI-0521 (Phentermine 3.75 mg/Topiramate 23 mg) capsule, once daily</p> <p>T1 - Weeks 3-5: VI-0521 (Phentermine 7.5 mg/Topiramate 46 mg) capsule, once daily</p> <p>+ Lifestyle Modification (physical activity, behavior change, reduced calorie diet advice, and family support)</p>   | 56w      | NR    | O                               | NR                | NR/NR       |

| Main ID      | Year | Country       | Institution or Sponsor  | Single/multicentre | Recruitment status | Gender, Age (year) | Total sample size (T:C) | Treatment group   | Duration | D M C | Results report (publishable) | Consent   | Funding/ECA |
|--------------|------|---------------|---|--------------------|--------------------|--------------------|-------------------------|---|----------|-------|------------------------------|-----------|-------------|
| NCT 02740660 | 2016 | United States | Pennington Biomedical Research Center, Leverage Innovation for Technology Transfer Fund | Single             | Completed          | Both, 12-17y       | 12 (6:6)                | Medication: VI-0521 capsule Top Dose (Phentermine 15 mg/Topiramate 92 mg)   | 8w       | X     | O (Not published)            | NR        | NR/NR       |
|              |      |               |   |                    |                    |                    |                         | -Weeks 1-2: VI-0521 (Phentermine 3.75 mg/Topiramate 23 mg) capsule, once daily  |          |       |                              |           |             |
|              |      |               |   |                    |                    |                    |                         | -Weeks 3-12: VI-0521 (Phentermine 7.5 mg/Topiramate 46 mg) capsule, once daily  |          |       |                              |           |             |
|              |      |               |   |                    |                    |                    |                         | -Weeks 13-14: VI-0521 (Phentermine 11.25 mg/Topiramate 69 mg) capsule, once daily                                     |          |       |                              |           |             |
| NCT 02714062 | 2016 | United States | VIVUS LLC   | Multi              | Completed          | Both, 12-17y       | 42 (15:13:14)           | Medication: VI-0521 Top Dose, po once daily   | 8w       | X     | O (2020) <sup>36)</sup>      | O (Child) | NR/NR       |
|              |      |               |   |                    |                    |                    |                         | -Week 1-2: VI-0521 (Phentermine 3.75 mg/Topiramate 23mg)  |          |       |                              |           |             |
|              |      |               |   |                    |                    |                    |                         | -Week 3-4: VI-0521 (Phentermine 7.5 mg/Topiramate 46 mg)  |          |       |                              |           |             |
|              |      |               |   |                    |                    |                    |                         | -Week 5-6: VI-0521 (Phentermine 11.25 mg/Topiramate 69 mg)  |          |       |                              |           |             |
| NCT 02398669 | 2015 | United States | Eisai incorporated  | Single             | Completed          | Both, 6-11y        | 10                      | Medication: Lorcaserin hydrochloride 10 mg  | NR       | X     | O (Parent, child)            | NR/NR     |             |
|              |      |               |   |                    |                    |                    |                         | Cohort 1: Obese children between age group of 6 - 8 years, Cohort 2: Obese children between age group of 9 - 11 years |          |       |                              |           |             |

| Main ID         | Year | Country       | Institution or Sponsor   | Single/multicentre | Recruitment status | Gender, Age (year) | Total sample size (T-C) | Treatment group   | Duration | D M C | Results report (publishable year) | Consent           | Funding/ECA   |
|-----------------|------|---------------|--|--------------------|--------------------|--------------------|-------------------------|---|----------|-------|-----------------------------------|-------------------|---|
| NCT 02273804    | 2014 | France        | Assistance Publique - Hôpitaux de Paris                                | Single             | Completed          | Both, 9-17y        | 18                      | <p>Medication: Topiramate pill</p> <p>Dose regimen will be determined according to theoretical weight, escalated every 15 days.</p> <p>Placebo: sugar pill</p>  | 9mo      | O     | X                                 | O (Child)         | NR/NR   |
| NCT 02274948    | 2014 | Sri Lanka     | University of Colombo  | Single             | Completed          | Both, 8-16y        | 339 (166:173)           | <p>Medication: Metformin 500 mg tablets</p> <p>1) <math>8 \leq \text{year} &lt; 11</math>:<br/>-Week 1: Metformin 250 mg daily, Week 2: 250 mg twice daily, -Week 3-: 500 mg twice daily.</p> <p>2) <math>11 \leq \text{year} \leq 16</math>:<br/>-Week 1: 500 mg daily, Week 2: 500 mg twice daily. -Week 3-: 1000 mg twice daily.</p> <p>+ Structured diet, Physical activity</p> <p>Placebo: tablets + Structured diet, Physical activity</p>  | 12mo     | X     | O (2018) <sup>57)</sup>           | O (Parent, child) | NR/O  |
| NCT 01859013    | 2013 | United States | University of Minnesota - Clinical and Translational Science Institute | Single             | Completed          | Both, 12-17y       | 30 (16:14)              | <p>After meal replacement therapy for 4 weeks</p> <p>Medication: Topiramate (24 weeks)</p> <p>-Week 5: 25 mg (once daily in the evening)<br/>-Week 6-7: 50 mg (once daily in the evening)<br/>-Week 8-28: 75 mg (25 mg in the morning, 50 mg in the evening) + Lifestyle modification/behavioral counseling</p> <p>Placebo: sugar pill (24 weeks)</p> <p>-Week 5-6: once daily in the evening<br/>-Week 7-28: twice in the morning and evening + Lifestyle modification/behavioral counseling</p> | 28w      | O     | O (2016) <sup>38)</sup>           | NR                | University of Minnesota Clinical and Translational Science Institute and the Vikings Children's Fund, the Minnesota Obesity Center, the National Center for Advancing Translational Sciences/NR |
| ISRCTN 08065859 | 2010 | Australia     | Royal Children's Hospital (Australia)                                  | Single             | Completed          | Both, 12-18y       | 48                      | <p>Medication: Metformin 500 mg/1 tablet</p> <p>-Week 1-2: 500 mg 1 tablet, bid<br/>-Week 3-4: 500 mg (1 tablet, every morning), 1000 mg (2 tablets, every evening)<br/>-Week 5-: 1000 mg (2 tablets, bid)</p> <p>+ Lifestyle intervention (structured dietary restriction and general advice on increasing physical activity)</p> <p>Placebo + Lifestyle intervention</p>  | 6mo      | NR    | X                                 | O (Parent, child) | Australian Paediatric Endocrine Care (APEC) Research Grant, Royal Children's Hospital (Australia)/O   |

| Main ID          | Year | Country       | Institution or Sponsor                                   | Single/multicentre | Recruitment status | Gender, Age (year) | Total sample size (T:C) | Treatment group  | Duration | D M C | Results report (published year) | Consent           | Funding/ECA   |
|------------------|------|---------------|--|--------------------|--------------------|--------------------|-------------------------|--|----------|-------|---------------------------------|-------------------|---|
| NCT00261911      | 2005 | United States | Abbott   | Multi              | Completed          | Both, 12-16y       | 498                     | <p><b>Medication:</b> Sibutramine 10 mg (0-6 mo) + Site-specific behavior therapy</p> <p>If BMI has not decreased by 10% after 6 months: increase</p> <p><b>Medication:</b> Sibutramine 15 mg (6-12 mo) + Site-specific behavior therapy</p> <p><b>Placebo:</b> 10 mg (0-6 mo), 15 mg (6-12 mo) + Site-specific behavior therapy</p>   | 12mo     | X     | O (2006) <sup>39)</sup>         | O (Parent, child) | NR/NR   |
| NCT00209482      | 2005 | United States | Glaser Pediatric Research Network                        | Multi              | Completed          | Both, 13-17y       | 77 (39:38)              | <p><b>Diet and exercise counseling (weekly) + Medication:</b> Metformin hydrochloride extended release (XR) (5-52 weeks)</p> <p><b>T counseling (weekly) alone</b></p> <p>-Week 5-6: Metformin XR 500 mg 1 tablet, before dinner (4 w)</p> <p>-Week 7-8: Metformin XR 500 mg 2 tablets/d (4 w)</p> <p>-Week 9-52: Metformin XR 500 mg 4 tablets/d</p> <p><b>Diet and exercise counseling (weekly) + Placebo:</b></p> <p><b>C counseling (weekly) alone (4 w)</b></p> | 52w      | O     | X (2010) <sup>40)</sup>         | O (Parent, child) | Elizabeth Glaser Pediatric Research Foundation, the National Institutes of Health - supported Clinical Research Centers/O |
| Herbal medicine  |      |               |  |                    |                    |                    |                         |  |          |       |                                 |                   |   |
| ChiCTR2100050510 | 2021 | China         | The First Affiliated Hospital of Henan University of TCM | Single             | Recruiting         | Both, 7-14y        | 78 (39:39)              | <p><b>Herbal medicine:</b> Banxia Xiexin decoction + Diet and exercise management</p> <p><b>Placebo</b></p> <p>+ Diet and exercise management</p>  | NR       | O     | X                               | O (Parent)        | Henan characteristic backbone discipline construction project of traditional Chinese Medicine/O                           |

Abbreviations: bid: bis in die, BMI: Body mass index, C: Control group, d: day, DMC: Data Monitoring Committee, d/t: due to, ECA: Ethics committee approval, ID: Identification, IR: Immediate release, LLC: Limited liability company, mo: month, NR: Not reported, TCM: Traditional Chinese medicine, T: Treatment group, wk: week, y: year, XR: Extended release

## (2) 비경구 투여 중재

전체 24건의 임상연구에서 비경구로 투여되는 약물 중재 연구는 총 7건 (29.1%)이었다. 투여 방법에 따라 분류한 결과, 약물 용액을 주사로 직접 조직에 투여하는 임상연구는 6건 (85.7%) 이었으며, 그중 5건은 피부 진피 아래 조직에 약물을 투여하는 피하주사 연구였고, 나머지 1건 (14.2%)은 내시경을 통한 위부 점막하 주사에 관한 연구였다. 주사 이외의 비경구적 투여 방법으로는 비강 스프레이를 이용한 국소투여 연구가 1건 (14.2%)이었고, 비강내 스프레이 단독치료를 위약 대조군과 비교하였다. 7건의 연구 모두 비교군이 설정된 평행설계 연구로 위약 대조군을 가지고 있었고, 이 중 4건 (57.1%)은 약물 단독요법과 위약을 비교, 나머지 3건 (42.8%)은 약물과 행동치료 복합요법과 위약과 행동치료 복합요법을 비교하였다. 연구에서 사용된 개별 약물을 살펴보면, 먼저 피하주사 연구 5건에서는 글루카곤 유사 펩타이드-1 (Glucagon-like peptide-1, GLP-1) 수용체 작용제로서 혈당조절에 관여하는 Exenatide (Bydureon)<sup>16)</sup>가 3건 (60%)으로 가장 많았고, 같은 GLP-1 수용체 작용제인 Liraglutide<sup>16)</sup>가 나머지 2건 (40%)을 차지했다. 점막하주사 연구 1건은 보툴리눔 독소 (Botulinum toxin) A형을 위부 점막하에 주사한 연구였으며, 비강내 스프레이 단독치료 연구 1건은 식욕과 에너지 섭취를 줄여 체중 감량을 촉진하는 시상하부 호르몬인 옥시토신<sup>17)</sup>을 중재로 사용하였다. 더불어 약물의 이름과 투여 빈도와 용량, 기간에 대해 레지스트리에 상세히 제시하고 있는 임상연구는 7건 중 6건 (85.7%)으로 대부분을 차지하고 있었으며 1건 (14.2%)에서는 투여 빈도나 치료기간에 대해서 보고하고 있지 않았다 (Table 2).

## 4) 연구 단계 및 디자인

총 24건의 임상연구 중 연구 단계에 대해 보고한 연구는 23건 (95.8%)이었다. 그중 Phase 2가 9건 (37.5%)으로 가장 많이 보고되었으며, 뒤이어 Phase 3이 5건 (20.8%), Phase 4가 4건 (16.6%), Phase 1이 3건 (12.5%)을 차지하였고, Phase 0과 Phase 2-3으로 명시된 연구가 각 1건 (4.1%)씩 있었다. 할당 (Allocation)으로는 할당을 언급하지 않은 연구 1건 (4.1%)을 제외한 23건 (95.8%)의 연구에서 모두 무작위 할당 (Random allocation)을 보고하였고, 임상연구 모형으로는 21건 (87.5%)

의 연구에서 평행설계 (Parallel design) 모형을 보고하여 가장 많았다. 나머지 설계 모형으로는 단일군 배정 (Single group assignment)이 1건 (4.1%), 평행설계의 변형인 축차설계 (Sequential assignment)<sup>18)</sup> 모형이 2건 (8.3%) 있었다. 평행설계 모형을 보고한 21건 (87.5%)의 임상시험 중에서는 17건 (70.8%)의 연구가 2개군으로 이루어진 연구였고, 4건 (16.6%)은 3개군으로 시행된 연구였다. 눈가림 (Blinding)은 전체 임상연구 중 대부분인 19건 (79.1%)에서 시행되었으며, 그중 사중맹검 (Quadruple blinding)이 10건 (41.6%)으로 가장 높은 비율을 차지하였고, 이중맹검 (Double blinding)이 7건 (29.1%), 삼중맹검 (Triple blinding)이 2건 (8.3%)의 연구에서 보고되었다. 눈가림이 적용되지 않아 환자와 의료진 모두 중재에 대해 알고 있는 오픈라벨 연구는 3건 (12.5%)이었고 이외에 한약 연구 1건을 포함한 2건 (8.3%)의 연구에서는 눈가림에 대한 정보가 언급되어 있지 않았다 (Table 3).

## 5) 윤리위원회 사전 승인 및 사전 동의서

레지스트리에 윤리위원회의 사전 승인에 대해 명시한 연구는 9건 (37.5%)이었으며, 관련 정보를 명시하지 않은 연구는 15건 (62.5%)이었다. 또한 임상시험 진행 전 소아의 부모나 법적 대리인 혹은 소아 본인의 사전 동의를 얻고 진행한 연구는 17건 (70.8%)이었고, 그중 부모 (법적 대리인)와 소아 모두의 동의를 얻었음을 명시한 연구는 9건 (37.5%), 부모 (법적 대리인)의 동의만을 언급한 연구는 1건 (4.1%), 소아 본인의 동의만을 언급한 연구는 3건 (12.5%), 사전 동의는 얻었으나 동의를 얻은 정확한 대상을 밝히지 않은 연구는 4건 (16.6%)이었다. 소아에게 서면 동의서 혹은 승낙서를 받는 나이 기준에 대해서는 어떠한 연구에서도 언급된 바 없었고, 이 외 레지스트리상 사전 동의에 관해 정보를 얻을 수 없었던 연구는 7건 (29.1%)이었다 (Tables 1, 2).

## 6) 연구 자금 출처

전체 24건의 임상연구 중 10건 (41.6%)의 연구에서만 연구 자금을 대한 출처를 명시하였고, 레지스트리상 자금 출처를 밝히지 않거나 경제적 지원에 대해 언급이 없는 연구는 14건 (58.3%)이었다 (Tables 1, 2).

Table 2. Characteristics of Included Non-oral Medication Interventional Clinical Trials (N=7)

| Main ID                  | Year | Country  | Institution or Sponsor                                | Single/multi centre                                | Recruitment status     | Gender, Age (year) | Total sample size (T:C) | Treatment group   |               | Duration | DM C                     | Result report (published year) | Consent           | Funding/ECA         |
|--------------------------|------|--|---|--|------------------------|--------------------|-------------------------|---|---------------|----------|--------------------------|--------------------------------|-------------------|---------------------|
|                          |      |  |   |  |                        |                    |                         | Treatment group   | Control group |          |                          |                                |                   |                     |
| Injection                |      |  |   |  |                        |                    |                         |   |               |          |                          |                                |                   |                     |
| NCT 04520490             | 2020 | United States                                  | Seattle Children's Hospital, University of Washington | Single   | Recruiting             | Both, 10-12y       | 64                      | Medication: Exenatide 2 mg [Bydureon®] -subcutaneous injections, once weekly (24w) + Family Based Behavioral Treatment (FBT) -24 weekly sessions(via video-conference, 25-30 minutes) (food and physical activity education, e.g., self-monitoring, environmental control, contingency management).<br>Placebo: placebo injections, once weekly + FBT |               | 24w      | O                        | X                              | O (Parent, child) | NR/NR               |
| EUCTR 2016-0003 26-19-NO | 2016 | Norway   | St Olavs Hospital Trondheim University Hospital       | Multi(4 sites)                                     | Active, not recruiting | Both, 12-18y       | 140                     | Medication: Botulinum toxin A 200 IU/ml -endoscopic injection, submucosal use<br>Placebo -injection, submucosal use   |               | NR       | X                        | X                              | O                 | St Olavs Hospital/O |
| EUCTR 2014-0043 53-14-BE | 2016 | United States, Belgium, Mexico, Russia, Sweden | Novo Nordisk A/S (Denmark)                            | Multi (Belgium,Mexico,Russia, Sweden,UnitedStates) | Completed              | Both, 12-17y       | 218 (113:105)           | Medication: Liraglutide 3.0 mg/ml (Saxenda) -subcutaneous injection once daily in the abdomen, thigh, or upper arm (Regardless of timing of meal) -week 1: 0.6 mg, week 2: 1.2 mg, week 3: 1.8 mg -week 4: 2.4 mg, week 5-5/6: 3.0 mg<br>Placebo: visually identical with Liraglutide   |               | 56w      | O (2020) <sup>(41)</sup> | O                              | O (Parent, child) | Novo Nordisk A/S /O |
| NCT 02794402             | 2016 | Austria,Sweden                                 | Uppsala University                                    | Multi (Austria,Sweden)                             | Completed              | Both, 10-18y       | 44                      | Medication: Exenatide 2 mg (Bydureon®) -subcutaneous injection once weekly + Lifestyle intervention<br>Placebo - injection subcutaneous once weekly + Lifestyle intervention  |               | 6mo      | O (2023) <sup>(42)</sup> | X                              | O (Parent, child) | NR/NR               |

Counselling on healthy nutrition and physical activity. (12 weeks prior to the study)

C -subcutaneous injection once daily in the abdomen, thigh, or upper arm

| Main ID                  | Year | Country       | Institution or Sponsor  | Single/multicentre | Recruitment status | Gender, Age (year) | Total sample size (T:C) | Treatment group  |      | Duration | DM C                    | Result report (published year) | Consent   | Funding/ECA |
|--------------------------|------|---------------|---|--------------------|--------------------|--------------------|-------------------------|--|------|----------|-------------------------|--------------------------------|---|-------------|
|                          |      |               |   |                    |                    |                    |                         | Control group  |      |          |                         |                                |   |             |
| EUCTR 2015-0016 28-45-SE | 2015 | Sweden        | Dep. of Medical Cell Biology Uppsala University                     | Single             | Completed          | Both, 10-18y       | 44                      | Medication: exenatide 2 mg (Bydureon®)<br>-subcutaneous injection once weekly + Lifestyle intervention<br><br>Placebo<br>-subcutaneous injection + Lifestyle intervention  | 6mo  | O        | X (2020) <sup>43)</sup> | O                              | European Commission's Seventh Framework Program/O |             |
| EUCTR 2012-0000 38-20-DE | 2012 | Germany       | Novo Nordisk A/S  | Single             | Completed          | Both, 12-17y       | 21 (14:7)               | Medication: Liraglutid solution (Victoza®)<br>-Initial dose: 0.6 mg/day. The dose was escalated by 0.6 mg/day in weekly to maximum of 3.0 mg/day.<br>-subcutaneous injection daily in the morning, at abdomen<br><br>Placebo: Solution<br>-subcutaneous injection daily in the morning (same dose with liraglutid), at abdomen | 5-6w | X        | O (2017) <sup>44)</sup> | NR                             | Novo Nordisk A/S/O                                |             |
| NCT 04551482             | 2020 | United States | Massachusetts General Hospital, National Institutes of Health (NIH) | Single             | Recruiting         | Both, 12-18y       | 75                      | Medication: Oxycocin nasal spray (Syntocin, 24IU, 3 sprays per nostril, 4 times/day)<br><br>Placebo: nasal spray (24 IU, 4 times a day)  | 12w  | NR       | X                       | NR                             | NR/NR   |             |

Abbreviations: C: Control group, DMC: Data Monitoring Committee, ECA: Ethics Committee Approval, min: minute, mo: month, NR: Not reported, T: Treatment group, wk: week, y: year.

Table 3. Study Design of Included Clinical Trials

| Main ID                | Year | Institution or sponsor  | Study design |            |                    |                         |                   |   |
|------------------------|------|---|--------------|------------|--------------------|-------------------------|-------------------|---|
|                        |      |   | Phase        | Allocation | Intervention model | Blinding                | Arm               |   |
| NCT05416125            | 2022 | University of Minnesota   | Early        | 1          | RCT                | Parallel Assignment     | Quadruple         | 2 |
| NCT04873245            | 2021 | University of Minnesota   | 2            |            | RCT                | Parallel Assignment     | None (Open label) | 2 |
| ChiCTR2100050510       | 2021 | The First Affiliated Hospital of Henan University of Traditional Chinese Medicine       | 0            |            | RCT                | Parallel Assignment     | NR                | 2 |
| NCT04678323            | 2020 | University of Minnesota   | 3            |            | RCT                | Parallel Assignment     | Quadruple         | 2 |
| EUCTR2019-003940-61-SE | 2020 | Uppsala county council  | 2            |            | RCT                | Parallel Assignment     | None (Open label) | 3 |
| NCT04520490            | 2020 | Seattle Children's Hospital, University of Washington                                   | 3            |            | RCT                | Parallel Assignment     | Quadruple         | 2 |
| NCT04551482            | 2020 | Massachusetts General Hospital, National Institutes of Health                           | 2            |            | RCT                | Parallel Assignment     | Double            | 2 |
| NCT04298203            | 2020 | University of Minnesota   | 2            |            | RCT                | Sequential Assignment   | Quadruple         | 3 |
| NCT04007393            | 2019 | University of Minnesota, NIDDK  | 2            |            | RCT                | Sequential Assignment   | Quadruple         | 6 |
| NCT03922945            | 2019 | VIVUS LLC   | 4            |            | RCT                | Parallel Assignment     | Quadruple         | 3 |
| EUCTR2016-000326-19-NO | 2016 | St Olavs Hospital Trondheim University Hospital   | 2            |            | RCT                | Parallel Assignment     | Double            | 3 |
| EUCTR2014-004353-14-BE | 2016 | Novo Nordisk A/S  | 3            |            | RCT                | Parallel Assignment     | Double            | 2 |
| NCT02794402            | 2016 | Uppsala University  | 2            |            | RCT                | Parallel Assignment     | Quadruple         | 2 |
| NCT02740660            | 2016 | Pennington Biomedical Research Center, Leverage Innovation for Technology Transfer Fund | NA           |            | RCT                | Parallel Assignment     | Triple            | 2 |
| NCT02714062            | 2016 | VIVUS LLC   | 4            |            | RCT                | Parallel Assignment     | Triple            | 3 |
| NCT02398669            | 2015 | Eisai incorporated  | 1            |            | NA                 | Single Group Assignment | None (Open label) | 1 |
| EUCTR2015-001628-45-SE | 2015 | Dep. of Medical Cell Biology Uppsala University   | 2            |            | RCT                | Parallel Assignment     | Double            | 2 |
| NCT02273804            | 2014 | Assistance Publique - Hôpitaux de Paris   | 3            |            | RCT                | Parallel Assignment     | Quadruple         | 2 |
| NCT02274948            | 2014 | University of Colombo   | 4            |            | RCT                | Parallel Assignment     | Quadruple         | 2 |
| NCT01859013            | 2013 | University of Minnesota - Clinical and Translational Science Institute                  | 2            |            | RCT                | Parallel Assignment     | Quadruple         | 2 |
| EUCTR2012-000038-20-DE | 2012 | Novo Nordisk A/S  | 1            |            | RCT                | Parallel Assignment     | Double            | 2 |
| ISRCTN08063839         | 2010 | Royal Children's Hospital (Australia)   | 4            |            | RCT                | Parallel Assignment     | NR                | 2 |
| NCT00261911            | 2005 | Abbott  | 3            |            | RCT                | Parallel Assignment     | Double            | 2 |
| NCT00209482            | 2005 | Glaser Pediatric Research Network   | 2-3          |            | RCT                | Parallel Assignment     | Double            | 2 |

Abbreviations: RCT: Randomised controlled trial, NIDDK: National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, LLC: Limited liability company, NA: Not applicable, NR: Not reported.

### 7) 데이터 모니터링 위원회

전체 24건의 임상연구 중 데이터 모니터링 위원회 여부에 대해 언급한 연구는 17건 (70.8%)이었으며, 그 중 데이터 모니터링 위원회가 존재한 연구는 9건 (37.5%), 데이터 모니터링 위원회 없이 연구가 진행된 임상시험은 8건 (33.3%)이었고, 여부에 대해 밝히지 않은 연구는 7건 (29.1%)이었다 (Tables 1, 2).

### 3. 소아청소년 단순 비만 임상시험 특성

#### 1) 모집의 특징

본 연구는 유전 및 기타 질환으로 인한 이차성 비만이 아니면서 당뇨와 같은 비만 관련 합병증을 가지고 있지 않은 소아청소년 단순 비만에 대한 한약 및 약물 중재 연구만을 선정하여 분석하였다. 임상연구가 레지스트리에 등록된 연도는 2005년부터 2022년까지로 다양했으며, 선정된 24건의 연구 모두 (100%) 소아청소년

년의 성별에 제한을 두지 않고 모집하였으며, 모집 연령은 24건 모두에 언급되어 있었다. 연령 범위는 다양하였으나 경구 투여 임상연구에서는 6세 미만의 소아를 모집하는 연구는 찾을 수 없었으며, 비경구 투여 약물 임상연구에서는 모든 연구의 연령 하한 기준이 최소 10세 이상이였다. 치료기간은 전체 24건 중 관련 정보를 얻을 수 없었던 4건을 제외한 대부분인 20건 (83.3%)의 레지스트리에 명시되어 있었고, 최소 5-6주에서 최대 56주까지 다양하게 분포하고 있었으나 약 6개월 (6개월 ± 2주)의 치료기간을 가진 연구가 7건 (24주 2건, 6개월 4건, 28주 1건)으로 가장 많았고, 1년의 치료기간을 가진 연구도 5건으로 다빈도 보고되어 있었다 (Tables 1, 2).

2) 선정기준 및 제외기준

연구대상자 선정기준으로는 비만 진단기준을 충족하는 BMI를 명시한 연구가 전체 24건 (100%)으로 가장 많았으며, 참여자 나이를 제시하고 있는 연구가 23건 (95.8%), 사전동의를 받았음을 제시한 연구가 15건 (62.5%), 참여자의 모집할 성별을 언급한 연구가 12건

(50%)으로 절반이상을 차지하고 있었다. 이 외 임신 테스트 결과가 음성인 동시에 임신 가능성이 있을 경우 연구기간 중 적절한 피임 사용을 명시한 연구가 10건 (41.6%)이었고, 사춘기 단계인 태너 단계 (Tanner stage)에서 일정 단계 이상 속하는 대상자만 모집한 연구는 9건 (37.5%) 있었다. 그중 사춘기가 시작되는 태너 2단계 이상의 대상자를 모집한 연구가 5건으로 절반이었으며, 태너 3단계 이상을 명시한 연구가 2건, 태너 4단계 이상을 명시한 연구와, 사춘기 이전인 태너 1단계를 포함하는 연구는 각 1건을 차지하고 있었다. 또한 과거 생활습관 중재만으로는 체중 감량에 실패한 이력을 가진 대상자만을 모집한 연구가 5건 (20.8%) 있었고, 일정 기준 이상의 체중을 가진 대상자를 모집한 연구가 3건 (12.5%), 참여자의 언어 능력 및 조사관과의 의사소통에 문제가 없음을 기준으로 제시한 연구와 이전 90일 간의 체중 변화 안정성을 명시한 연구가 각 2건 (8.3%) 존재하였다 (Table 4).

연구대상자 제외기준으로는, 약물 중재에 대한 효과 분석 시 교란변수로 작용할 수 있는 최근 약물 사용력을 명시한 연구가 22건 (91.6%)으로 가장 많았다. 그중

Table 4. Inclusion Criteria of Included Clinical Trials

| Inclusion criteria   | Number | Percentage (%) | Detail  |
|--|--------|----------------|---|
| BMI(meets diagnostic criteria for obesity)   | 24     | 100            | -BMI ≥ 95th percentile<br>-BMI SDS > + 2.0  |
| Age  | 23     | 95.8           |   |
| Informed consents  | 15     | 62.5           |   |
| Gender   | 12     | 50             | All studies included both male and female   |
| Negative pregnancy tests and adequate anticonception   | 10     | 41.6           |   |
| Pubertal stage   | 9      | 37.5           |   |
| Tanner stage ≥ 4   | 1      | 4.1            |   |
| Tanner stage ≥ 3   | 2      | 8.3            |   |
| Tanner stage ≥ 2   | 5      | 20.8           |   |
| Tanner stage ≥ 1   | 1      | 4.1            |   |
| Failed to lose sufficient weight with past lifestyle modification  | 5      | 20.8           |   |
| Body weight  | 3      | 12.5           |   |
| Language ability   | 2      | 8.3            | Communicate, read, and understand with investigators  |
| Stable body weight   | 2      | 8.3            | During previous 90 days   |
| Other  |        |                |   |
| Willingness of one parent to participate in weekly family-based weight control treatment   | 1      | 4.1            | If one parent is obese or overweight  |
| Able to swallow a tablet, Successfully completed a prior lifestyle intervention without a gain, children with strong stomach and weak spleen | 1      | 4.1            |   |
| Blood pressure, Heart rate   | 1      | 4.1            | Average systolic blood pressure ≤ 130 mmHg, diastolic blood pressure ≤ 85 mmHg, Heart rate ≤ 95 |

Abbreviations: BMI: Body mass index, SDS: Standard deviation scores

체중을 감량하고 식욕을 억제하는 항비만제가 16건 (72.7%)에서 언급되어 대부분을 차지하였고, 항우울제와 스테로이드제가 각 9건, 교감신경 자극제가 8건, 모노아민 산화효소 (Monoamine oxidase, MAO) 억제제가 6건, 혈당 조절 약물이 4건, 항응고제, 항생제, 신경근 차단제가 각 1건의 연구에서 보고되었다. 다른 제외기준으로 주요 우울증, 주의력결핍 과다행동장애와 같은 정신과적 장애를 언급한 연구가 20건 (83.3%)으로 다수 있었으며, 당뇨병 19건 (79.1%), 과거 비만 수술력과 신장 질환 및 증상을 언급한 연구가 각 17건 (70.8%)이었다. 또한 이차성 비만과 갑상선 장애를 언

급한 연구가 각 16건 (66.6%) 있었으며, 현재 임신 혹은 수유 중인 경우 14건 (58.3%), 치료약에 대한 약물 알레르기를 가진 경우와 심혈관 질환 및 증상을 가진 경우가 각 13건 (54.1%), 간수치 증가, 간 기능 장애와 같은 간 질환 및 증상을 가진 경우가 12건 (50%) 있었다. 또한 이 외 과거 자살 시도, 다른 임상연구에 최근 참여했던 자, 의료진의 판단, 심각한 소화기 장애나 섭식 장애, 급사 혹은 암 가족력이 있는 경우, 피임 거부, 혹은 기타 언어적 어려움이 있어 의사소통이 어렵거나 연구에 순응하기 어려운 경우 등이 제외기준으로 언급되어 있었다 (Table 5).

Table 5. Exclusion Criteria of Included Clinical Trials

| Exclusion criteria   | Number | Percentage (%) | Exclusion criteria   | Number | Percentage (%) |
|--|--------|----------------|--|--------|----------------|
| Recent medication treatment                                    | 22     | 91.6           | Liver disease or symptom   | 12     | 50             |
| - Anti-obesity medications (weight loss, affecting appetite)   | 16     | 66.6           | - Abnormal AST, ALT levels (at least ALT or AST > 2.5 times ULN)   | 7      | 29.1           |
| - Antidepressants, Steroid                                     | 9      | 37.5           | - Liver dysfunction  | 3      | 12.5           |
| - Sympathomimetic Stimulant                                    | 8      | 33.3           | - Hepatitis B or C   | 2      | 8.3            |
| - MAO inhibitor  | 6      | 25             | Suicide attempt  | 9      | 37.5           |
| - Diabetes Medications   | 4      | 16.6           | Recently participated in other clinical trials   | 8      | 33.3           |
| - Anticonvulsant, Antibiotics, Neuromuscular blocking agents   | 1      | 4.1            | Cholelithiasis, Glaucoma   | 7      | 29.1           |
| Psychiatric disorder (major depression, anxiety, etc.)         | 20     | 83.3           | Neurological system  | 7      | 29.1           |
| Diabetes mellitus  | 19     | 79.1           | - Epilepsy, seizure  | 4      | 16.6           |
| Previous bariatric surgery                                     | 17     | 70.8           | Judgement of physicians, Gastrointestinal disease  | 6      | 25             |
| - Gastric or small intestine resection                         | 5      | 20.8           | Family history   | 6      | 25             |
| Renal disease or symptom                                       | 17     | 70.8           | - Multiple endocrine neoplasia type 2 or familial medullary thyroid carcinoma  | 4      | 16.6           |
| - Elevated Creatinine levels (at least Creatinine > 1.2 mg/dL) | 7      | 29.1           | - Sudden death   | 2      | 8.3            |
| - Renal lithiasis  | 4      | 16.6           | Eating disorder  | 6      | 25             |
| - Renal dysfunction  | 3      | 12.5           | - Bulimia nervosa  | 4      | 16.6           |
| Secondary obesity  | 16     | 66.6           | - Anorexia nervosa   | 1      | 4.1            |
| Thyroid disorder   | 16     | 66.6           | Refusal to use contraception, Smoking  | 5      | 20.8           |
| - Hypo-/Hyperthyroidism  | 10     | 41.6           | MRI exclusion criteria   | 4      | 16.6           |
| - Elevated calcitonin levels                                   | 1      | 4.1            | - Cardiac pacemaker  | 4      | 16.6           |
| Pregnancy or lactation   | 14     | 58.3           | - Claustrophobia   | 1      | 4.1            |
| Drug allergy   | 13     | 54.1           | Cancer, Pulmonary disease, Pancreatitis, Severe acute/chronic diseases, Substance abuse  | 4      | 16.6           |
| Cardiovascular disease or symptom                              | 13     | 54.1           | Language difficulties, immature mental or not willing to comply  | 3      | 12.5           |
| - Arrhythmia   | 8      | 33.3           | Other  |        |                |
| - Hypertension   | 7      | 29.1           | - Weight loss more than 5 kg over 3 months, Severe vitamin D insufficiency, HIV positive, Infection  | 2      | 8.3            |
| - Congenital heart disease                                     | 5      | 20.8           | - Anemia, Cognitive disorder, Endocrine system disorder, Nonstandard diet, Unwilling to quit caffeine-containing products, Uncovered by the National health Insurance system | 1      | 4.1            |
| - Tachycardia  | 2      | 8.3            |  |        |                |
| - Abnormal ECG   | 1      | 4.1            |  |        |                |

Abbreviations: AST: Aspartate aminotransferase, ALT: Alanine aminotransferase, etc: Et cetera, HIV: Human immunodeficiency virus, ECG: Electrocardiogram, MAO: Monoamine oxidase inhibitor, ULN: Upper limit of normal

3) 결과지표

주요 결과지표로는 BMI 수치를 보고한 연구가 19건 (79.1%)으로 가장 많았으며, 체중을 보고한 연구가 3건 (12.5%) 존재하여 두 번째로 많았다. 이외 신장 (Height), 혈압, 부작용이 발생한 건수, 체지방 및 복부 지방량, 지질 관련 수치, 혈당 관련 수치, 허리-엉덩이 둘레 비율 (Waist-to-hip ratio)이 각 1건 (4.1%)의 연구에서 약물의 효과를 판단하는 주요 결과지표로 언급되어 있었다. 주요 결과지표를 측정하는 시점으로는 지

표별로 상이하게 나타났는데, BMI는 상세 보고가 없는 1건을 제외한 18건 (75%)에서 8주에서 100주 사이의 다양한 측정시점을 보고하고 있었다. 그중 약 6개월 후 BMI를 측정한 연구가 8건 (44.4%) (24주 3건, 6개월 4건, 28주 1건)으로 가장 많았고, 1년 후 BMI를 측정한 연구는 5건 (27.7%)으로 두 번째로 많았다. 3건에서 보고된 체중의 측정시점은 모두 상이하여 8주, 12주, 1년, 2년 후로 나타났다 (Table 6).

Table 6. Primary Outcome Measures of Included Clinical Trials

| Outcome   | Number | Percentage (%) | Timepoints of outcome measurement | Number | Percentage (%) |
|---|--------|----------------|-----------------------------------|--------|----------------|
| BMI<br>(BMI-SDS (4)<br>BMI Z-score (1))                                 | 19     | 79.1           | 8 weeks                           | 1      | 4.1            |
|   |        |                | 12 weeks                          | 2      | 8.3            |
|   |        |                | 24 weeks                          | 3      | 12.5           |
|   |        |                | 6 month (=26 weeks)               | 4      | 16.6           |
|   |        |                | 28 weeks                          |        |                |
|   |        |                | 36 weeks                          |        |                |
|   |        |                | 9 months                          | 1      | 4.1            |
|   |        |                | 48 weeks                          |        |                |
|   |        |                | 52 weeks (=1 year)                | 5      | 20.8           |
|   |        |                | 56 weeks                          | 2      |                |
|   |        |                | 58 weeks                          |        |                |
|   |        |                | 100 weeks                         | 1      | 4.1            |
|   |        |                | NR                                |        |                |
| Body weight   | 3      | 12.5           | 8 weeks                           |        |                |
|   |        |                | 12 weeks                          |        |                |
|   |        |                | 1 year                            | 1      | 4.1            |
|   |        |                | 2 year                            |        |                |
| Other   |        |                |                                   |        |                |
| Height  |        |                | 12 weeks                          | 1      | 4.1            |
| Systolic and diastolic blood pressure                                   |        |                | 52 weeks                          | 1      | 4.1            |
| Number of treatment emergent adverse events                             |        |                | 1, 2, 3, 4, 5, 6 weeks            | 1      | 4.1            |
| Total body fat, Visceral fat, Lipids, LDL, Glucose, Insulin, HbA1c, CRP |        |                | 26 weeks                          |        |                |
|   |        |                | 52 weeks                          | 1      | 4.1            |
| Fat mass  |        |                | 8 weeks                           |        |                |
|   |        |                | 1 year                            | 1      | 4.1            |
| Lean mass   | 1      | 4.1            | 8 weeks                           | 1      | 4.1            |
| Apparent Clearance (CL/F)   |        |                |                                   |        |                |
| Apparent Volume of Distribution (Vc/F)                                  |        |                |                                   |        |                |
| Area Under the Curve (AUC)  |        |                |                                   |        |                |
| Maximum Concentration (Cmax)  |        |                |                                   |        |                |
| Plasma pharmacokinetics profile, Primary metabolites (M1 and M5)        |        |                |                                   |        |                |
| Waist to hip ratio  |        |                |                                   |        |                |
|   |        |                | NR                                | 1      | 4.1            |

Abbreviations: BMI: Body mass index, CRP: C-reactive protein, SDS: Standard deviation scores, Hb: Hemoglobin, LDL: Low-density lipoprotein, NR: Not reported

이차 결과지표로는 지질 관련 수치가 11건 (45.8%)의 연구에서 보고되어 가장 많은 수를 차지하고 있었으며 그중 중성지방 (Triglyceride)이 7건으로 가장 많이 보고되었고, 고밀도 콜레스테롤 (High-density Lipoprotein, HDL)이 6건 있었다. 혈당 관련 수치는 9건 (37.5%)으로 이차 결과지표 중 두 번째로 많이 보고되었으며 세부 항목 중에서는 혈중 포도당이 5건으로 가장 많았고, 당화혈색소 (HbA1c), 인슐린 저항성을 나타내는 지표

Homeostasis model assessment-estimated insulin resistance (HOMA-IR)과 공복혈장포도당 (Fasting plasma glucose)이 각 3건씩 있었다. 이 외의 이차 결과지표로는 체지방량, 제지방량 등의 체성분 (7건)과 혈압 (6건), 부작용 (5건), 기타 설문지 점수 (음식, 수면, 삶의 질) (4건)가 있었고, 허리 둘레와 일정 비율 이상의 BMI 감소를 나타낸 참여자 비율을 제시한 연구도 각 4건씩 찾을 수 있었다 (Table 7).

Table 7. Secondary Outcome Measures of Included Clinical Trials

| Outcome  | Number | Percentage (%) | Outcome   | Number | Percentage (%) |
|--|--------|----------------|---|--------|----------------|
| <b>Lipid Parameters</b>  | 11     | 45.8           | <b>Anthropometrics</b>  | 4      | 16.6           |
| -Triglycerides   | 7      | 29.1           | -Waist circumference  | 4      | 16.6           |
| -HDL   | 6      | 25             | -Waist to hip ratio, Sagittal abdominal diameter (SAD)  | 2      | 8.3            |
| -LDL   | 4      | 16.6           | <b>Weight Loss</b>  | 4      |                |
| -Total cholesterol, High sensitivity CRP (Hs-CRP)  | 3      | 12.5           | -Percentage of subjects achieving ≥ 5% BMI reduction  | 3      | 12.5           |
| -Free fatty acids  | 1      | 4.1            | -Percentage of subjects achieving ≥ 10% BMI reduction   | 1      | 4.1            |
| <b>Glycemic parameters</b>   | 9      | 37.5           | <b>Pharmacokinetics</b>   | 3      | 12.5           |
| -Glucose   | 5      | 20.8           | -Area under the curve (AUC)   | 3      | 12.5           |
| -HbA1c, HOMA-IR, Fasting plasma glucose  | 3      | 12.5           | -Ctrough (trough drug concentration), Half time (t <sub>1/2</sub> ), Clearance (CL/F), volume of distribution (V/F)             | 1      | 4.1            |
| -Insulin, Fasting insulin, Whole Body Insulin Sensitivity Index (WBISI)  | 3      | 12.5           | <b>Hormones</b>   | 2      | 8.3            |
| -Glucagon  | 1      | 4.1            | -FSH, LH, Testosterone and estradiol, gastrointestinal hormones   | 1      | 4.1            |
| <b>Body composition</b>  | 7      | 29.1           | <b>Subjective sensations of appetite</b>  | 2      | 8.3            |
| -Fat mass  | 2      |                | <b>VAS</b>  | 1      | 4.1            |
| -Lean mass   | 1      | 4.1            | -Hunger, Satiety scores   | 1      | 4.1            |
| <b>Blood pressure</b>  | 6      | 25             | <b>Other</b>  |        |                |
| <b>Adverse Events</b>  | 5      | 20.8           | -ALT  | 4      | 16.6           |
| -Number of treatment emergent adverse events (TEAEs), Number of participants with serious Adverse Events (SAEs)                                | 1      | 4.1            | -Creatinine, Gamma Glutamyl Transferase, Lactate Dehydrogenase (LDH), Bilirubin, Uric acid                                      | 2      | 8.3            |
| <b>Questionnaires</b>  | 4      | 16.6           | -AST, IGF-1, SHBG, Lactate, Cobalamin, Hb, C-peptide, Na, K, Apolipoproteins, Cystatin C/GFR, Incidence of liraglutide antibody | 1      | 4.1            |
| -Quality of Life, Food Frequency questionnaire (FFQ), Regular meals questionnaire, Portion Size questionnaire, Physical Activity questionnaire | 2      | 8.3            | -Height, Body weight, Tanner stage, Heart rate, Pulse, Body temperature, ECG, Eating Behaviour                                  |        |                |
| -Sleeping habits questionnaire, Self-efficacy and outcome expectations questionnaire   | 1      | 4.1            |   |        |                |

Abbreviations: ALT: Alanine Aminotransferase, AST: Aspartate Aminotransferase, BMI: Body mass index, CRP: C-reactive protein, ECG: Electrocardiogram, FSH: Follicle-stimulating hormone, GFR: Glomerular filtration rate, Hb: Hemoglobin, HDL: High-density lipoprotein, HOMA-IR: Homeostasis model assessment-estimated insulin resistance, IGF-1: Insulin-like Growth Factor 1, LDL: Low-density lipoprotein, LH: Luteinizing hormone, SHBG: Sex hormone binding globulin, VAS: Visual analogue scale.

#### IV. Discussion

본 연구는 WHO ICTRP에 등록된 단순 비만을 진단 받은 소아청소년에 대한 모든 한약 및 약물 중재에 대한 임상연구를 선별하여 그 특징을 분석한 연구로, 향후 소아청소년 비만 환자를 대상으로 하는 한의 임상 연구를 설계할 경우 참고할 만한 기초자료로 이용하고자 하였다.

레지스트리 검색 결과, 소아청소년 단순 비만 임상 연구에 사용된 중재로는 운동 및 식단 조절과 같은 생활습관 중재를 포함하는 행동치료와 비타민 등의 건강 보조식품 및 보충제 치료, 약물 (의약품) 치료 및 한약 치료 등이 있었다. 본 연구의 분석 대상은 약물 중재 연구 23건과 한약 연구 1건이었고, 투여 경로에 따라 경구 투여 (약물 중재 연구 16건과 한약 연구 1건)와 비경구 투여 (주사 6건, 비강 스프레이 1건)로 나눌 수 있었다. 전체 24건 중 약물 단독 치료에 관한 연구는 7건이었으며, 나머지 17건은 모두 생활습관 중재와 병행한 복합치료 연구였다.

24건의 연구 중 단일기관에서 모집을 진행한 연구는 15건으로 대부분을 차지하고 있었고, 다기관 임상 시험으로 진행된 연구는 9건이었는데, 그중 2건은 다국가 다기관 임상시험으로 4개 이상의 국가에서 모집을 진행한 연구였다. 다국가 다기관 임상시험은 피험자 수를 신속하게 모집할 수 있고 다양한 집단에 대한 안전성과 유효성을 입증할 수 있어 세계적으로 증가 필요성이 대두되는 추세이나<sup>19)</sup>, 연구설계가 단일기관 임상시험에 비해 복잡하고 비용이 많이 들며 연구 과정의 표준화가 필요해 절차가 복잡하다는 점<sup>20)</sup>에서 수행이 어렵다. 하지만 다기관 임상시험은 연구자와 연구기관에 따른 편차 (Bias)를 줄일 수 있어 연구결과의 일반화에 유리하므로<sup>20)</sup>, 약물로 인한 부작용이나 기존 치료의 한계로 인해 다양한 대체의학의 필요성이 대두되고 있는 현 시점에서 앞으로 한약, 침 등의 한의 중재 임상시험을 설계할 경우, 충분한 연구자금을 확보하여 국내 뿐 아니라 국제 공동 임상연구를 진행하여 연구 결과를 일반화할 필요가 있다.

모집 현황을 분석한 결과, 연구가 종결된 임상연구는 총 14건이었으며, 그중 레지스트리에 결과를 명시한 연구는 오직 8건이었다. 레지스트리에 결과가 업데이트되지 않은 6건도 연구등록이 2005년에서 2016년 사이에 이루어진 연구로 연구종결 후 오랜 시간이 지

났음에도 결과가 업데이트되어 있지 않았다. 또한 연구 제목과 main ID를 검색한 결과, 결과를 보고하지 않은 6건 중 3건은 이미 논문으로 연구결과가 출판된 상태임에도 레지스트리에 결과를 보고하지 않음을 추가적으로 확인할 수 있었다. 따라서 비록 연구자가 의도하지 않은 연구 결과일지라도 레지스트리에 누락 없이 보고하도록 독려하여 결과보고 완료까지가 연구의 종결이 될 수 있도록 레지스트리 활성화 방안이 필요할 것으로 사료된다.

본 연구에서 분석한 소아 단순 비만 치료에 가장 많이 사용된 경구용 약물은 4건의 연구에서 사용된 제2형 당뇨 치료제 Metformin이었으며, 2020년 체계적 문헌고찰에 따르면 Metformin이 7-19세의 과체중 및 비만 환자의 BMI를 통계적으로 유의하게 감소시킨 것으로 나타났다<sup>21)</sup>. 하지만 Metformin은 설사, 메스꺼움, 위 팽만감과 가스, 속쓰림 등의 위장관 부작용을 빈번히 일으키므로 부작용 발생률을 줄이기 위해 초기 투여 시 저용량에서 몇 주에 걸쳐 점진적으로 증량하는 것을 권장하고 있다<sup>22)</sup>. 또한 서방형 제제 (Extended Release, XR) 사용시 속방형 제제 (Immediate Release, IR)에 비해 위장관계 부작용 발생률을 감소시킨다는 연구 결과<sup>22)</sup>와 마찬가지로 본 연구에서도 Metformin 중재 연구 4건 중 3건은 적정 용량을 서서히 증량하는 설계를 보였으며 Metformin XR을 사용한 연구 또한 2건으로 다수 보고되어 있었다. 추후 Metformin 중재를 받는 소아 비만 환자에게 Metformin과의 병용 시 상승효과를 나타내는 한약제<sup>23)</sup> 사용 및 위장관계 증상에 효과가 보고된 한약<sup>24)</sup> 및 한의치료를 활용하여 양약 대조군 대비 부작용 감소와 삶의 질 개선을 입증할 수 있는 임상연구를 설계한다면 의미 있는 후속 연구가 될 수 있을 것으로 사료된다.

두 번째로 많이 보고된 경구용 약물로는 각 3건에서 보고된 Phentermine/Topiramate 복합제 (Qsymia)와 Topiramates가 있었다. Qsymia (Phentermine/Topiramate Extended-Release (ER) capsule)는 FDA에서 12세 이상 소아 환자의 항비만제로 장기간 사용을 승인한 4가지 약물 중 하나로, Phentermine, Topiramate 단독 제제에 비해 더 낮은 용량으로 체중을 감소시키고 시너지 효과로 부작용을 최소화하여 체중감량 효과가 뛰어난 것으로 알려져 있다<sup>10)</sup>. 반면에 Topiramate는 2세대 항간질제로서 현재 FDA에서 비만 적응증으로 승인받지는 못했으나, 식욕 저하 효과가 있어 오프라벨로 청소년 비만 치료에 지속적으로 사용되고 있다<sup>25)</sup>. 나아가 대부

분의 보험사에서 보험을 적용하고 있어 보험이 적용되지 않는 Qsymia 복합제에 비해 비용 효율성 측면에서 뛰어나다는 점과 주사로 투여하는 GLP-1 유사체에 비해 저렴하다는 장점이 있어 2021년 미국에서 발표된 처방순위에 따르면 2017년 소아 비만 치료로 사용된 약물 중 1위로 보고된 바<sup>25)</sup> 있다. 또한 2023년 국내 체중 감량 약물 사용 현황 연구<sup>26)</sup>에서는 Topiramate가 오프라벨로 처방된 체중 조절제 중 54.5%로 절반 이상을 차지하고 있었다.

소아 비만 치료를 위한 6건의 주사용 약물 중 다빈도로 사용된 것은 GLP-1 유사체인 Exenatide (Bydureon) (3건)와 Liraglutide (Saxenda, Victoza) (2건)로 나타났다. Exenatide는 현재 비만 치료제로는 FDA의 승인을 받지 못해 오프라벨로 사용되고 있으며<sup>27)</sup>, Liraglutide는 12세-17세 청소년 비만 환자에게 효과적이고 안전한 치료제로 FDA의 승인을 받은 상태이다<sup>28)</sup>. 하지만 Liraglutide는 매일 주사 투여가 필요하다는 점에서 주 1회 투여인 Exenatide (Bydureon)에 비해 투약 편의성을 감소시켜 환자의 순응도를 떨어뜨린다는 단점이 있고, 부작용 면에서도 Exenatide 보다 위장관계 부작용 (메스꺼움, 설사, 구토) 발생률이 더 높다는 연구 결과가 있었다<sup>29,30)</sup>. 하지만 비경구 투여제인 만큼, 위장관계 부작용 빈도가 경구약 대비 적게 나타나고 부작용에 따른 약물 중단율이 경구약보다 통계적으로 높지 않다는 연구 결과<sup>28)</sup>로 미루어 보았을 때, 기존의 경구약 복용 시 위장관계 부작용이 극심한 자에게는 비교적 내약성이 우수한 주사용 약물이 대안이 될 수 있을 것으로 사료된다.

소아청소년 단순 비만에 대한 한의 중재 연구는 중국에서 시행된 한약 연구 단 1건만을 찾을 수 있었다. 반하후박탕 (半夏厚朴湯)과 생활습관 중재를 병행한 치료군을 위약과 생활습관 중재를 병행한 대조군과 비교한 평행설계 연구였으나, 한약 처방 구성이나, 용량, 투여 빈도, 치료기간, 눈가림에 대한 정보는 얻을 수 없어 분석이 제한적이었고 주요 결과지표로 BMI와 허리 엉덩이 둘레 비율을 제시하고 있었으나 평가 시점에 대한 정보 또한 찾을 수 없었다. 향후 한의 임상연구를 등록할 때에는, 레지스트리에 등록된 다른 임상연구를 참고하여 기본적인 연구 정보를 필수적으로 기입하도록 하고 지속적인 업데이트를 통해 높은 질의 정보를 제공할 필요성이 있다. 또한 소아 단순 비만에 대한 한의 중재 효과를 비교한 메타분석 연구 (2022년)<sup>31)</sup>에는 한의 중재 임상시험이 33편 (중국 31편, 한국 2편)

포함된 바 있으나, ICTRP 분석 시 레지스트리에서 해당연구들에 대한 정보는 찾을 수 없었다. 따라서 향후 한의 임상시험을 계획하거나 수행할 경우, 보고 편향 (Reporting bias) 최소화를 위해 사전에 임상연구 레지스트리에 연구를 등록하도록 하여 데이터 산출에 대한 신뢰성을 높이도록 보완할 필요가 있다.

위약 대조군을 사용한 연구는 총 21건 (87.5%)으로 대부분을 차지하고 있었고, 이는 위약 대조군을 사용한 연구가 없었던 성조숙증 소아의 임상 중재 연구 현황<sup>32)</sup>과 큰 차이를 나타냈다. 위약 대조군은 위약군에 배정되어도 심각하고 비가역적인 위해가 가해지지 않을 것으로 예상되는 경우에 윤리적 사용이 정당화되므로<sup>33)</sup>, 본 연구와 같이 타 동반질환이 없으며 오직 단순 비만만을 진단받은 소아청소년 연구에서는 위약 대조군 사용이 용이했던 것으로 보인다.

눈가림 (Blinding)은 총 19건 (79.1%)의 연구에서 시행되었고 높은 비율인 10건의 연구에서 환자, 의료진, 시험자, 결과 평가자 모두 중재에 대해 알지 못하는 사중맹검 (Quadruple blinding)으로 진행되었다. 19건 모두 최소 이중 맹검 (Double blinding) 이상의 눈가림을 적용하여 수행되었기 때문에, 임상시험 설계 원칙인 맹검<sup>34)</sup>이 대부분의 연구에서 지켜져 효과 평가 시의 편향 (Bias)이 최소화되었음을 알 수 있었다. 또한, 눈가림이 이루어지지 않은 3건의 오프라벨 연구도 모두 안전성을 확인하는 1상 (Phase 1) 혹은 효능을 평가하는 2상 (Phase 2) 연구에 해당되어 시판 허가를 위해 눈가림이 필수적인 3상 이상의 임상시험 연구<sup>34)</sup>는 아닌 것을 추가적으로 확인 가능하였다.

피험자 선정기준으로 태너 단계를 언급한 연구 중에서는 사춘기가 시작되는 태너 2단계 이상의 소아청소년을 대상으로 한 연구가 5건으로 가장 많았고, 모두 12-17세의 피험자를 모집하고 있었다. 이는 사용된 약물 대부분이 12세 이상의 소아청소년 비만 치료제로 승인된 Semaglutide, Liraglutide, Phentermine/Topiramate (Qsymia)이었으므로 해당 연령대와 상응하는 사춘기 단계인 태너 2단계 이상의 소아청소년이 피험자로 선정되었음을 유추할 수 있었다.

치료기간은 기간을 보고하지 않은 4건의 연구를 제외하고 대부분인 20건 (83.3%)에서 언급하고 있었으며 약 6개월 (6개월 ± 2주) 간 시행된 연구가 7건으로 가장 많았다. 또한 주요 결과지표로는 대부분인 19건 (79.1%)에서 BMI 수치를 보고하였으며, 3건의 연구에서는 체중을 언급하였다. BMI의 경우, 결과 측정시점

을 보고한 18건 (75%) 중 약 6개월 후 재측정한 연구가 8건으로 가장 많았고, 1년 후 측정한 연구가 5건으로 두 번째로 많았다.

본 연구는 WHO ICTRP를 검색원으로 사용하였고 이는 미국 국립보건원의 ClinicalTrials.gov를 포함한 주요 17개국의 레지스트리 데이터베이스를 포함하고 있다는 점에서 단일 검색원임에도 분석한 의의가 있으며, 이곳에 등록된 임상연구 분석을 통해 소아청소년 단순 비만에 대한 한약 및 약물 중재 임상연구 현황과 설계 특징을 파악할 수 있었다. 추후 소아청소년 비만 환자를 대상으로 한의 중재의 효과를 평가하는 임상연구를 계획할 경우 본 연구를 참조하여 질 높은 한의 임상연구가 시행될 수 있는 초석이 되기를 바란다.

## V. Conclusion

WHO ICTRP 검색을 통해 2023년 12월 12일까지 등록되어 있는 모든 소아청소년 단순 비만에 대한 한약 및 약물 중재 임상연구에 대한 현황 및 특성을 분석하였다. 한약 및 약물 중재 임상연구 24건 (한약 1건, 약물 23건)에 대한 분석 결과는 다음과 같다.

1. 전체 24건 중 경구 투여 중재 연구는 17건 (약물 16건, 한약 1건), 비경구 투여 약물 중재 연구는 7건 (주사 6건, 비강 스프레이 1건) 있었다.
2. 경구 투여 약물로는 Metformin이 4건으로 가장 많았으며, 뒤이어 Phentermine/Topiramate (Qsymia) 와 Topiramate 단일제제가 각 3건씩 있었다.
3. 한약 중재 연구는 단 1건이었으며, 반하후박탕 (半夏厚朴湯)과 생활습관 중재를 병행한 치료군을 위약과 생활습관 중재를 병행한 대조군과 비교한 연구였으나 처방구성이나 용량, 빈도, 치료 기간에 대한 상세 정보는 없었다. 추후 한의 임상 연구를 등록할 시에는 개선이 필요하다.
4. 비경구 투여 연구로는 피하주사를 이용한 GLP-1 유사체 약물 투여 연구가 5건 (Exenatide (Bydureon) 3건, Liraglutide 2건)으로 가장 많았다.

5. 연구 단계로는 2상 (Phase 2) 연구가 23건 중 9건으로 가장 많았다. 할당으로는 보고된 23건 모두 무작위 할당 (Random allocation)을 보고하였다. 임상연구 모형은 평행설계 (Parallel design)가, 눈가림으로는 사중맹검 (Quadruple blinding)이 가장 많이 보고되었다.
6. 부모나 법적 대리인 혹은 소아 본인의 사전 동의를 얻은 연구는 17건이었고, 그중 부모와 소아 본인 모두의 동의를 얻은 연구는 9건 존재하였다.
7. 연구대상자 선정기준으로는 BMI (24건), 연구대상자 나이 (23건), 사전동의 여부 (15건), 성별 (12건), 임신 가능성이 없거나 적절한 피임 사용 (10건), 태너 단계 (9건), 과거 생활습관 중재로 체중 감량을 실패한 경험 (5건)이 높은 빈도로 언급되었다.
8. 연구대상자 제외기준으로는 최근 약물 사용력 (22건)이 가장 많이 보고되었고, 그중 항비만제가 16건, 항우울제와 스테로이드가 각 9건, 교감 신경 자극제 8건, MAO 억제제 6건이 있었다.
9. 주요 결과지표로 BMI를 보고한 연구가 19건으로 가장 많았고, 체중은 3건으로 두 번째로 많았다. BMI는 측정시점을 보고한 18건 중 약 6개월 후 BMI를 평가한 연구가 8건 (24주 3건, 6개월 4건, 28주 1건)으로 가장 많았다.
10. 이차 결과지표로는 지질 관련 수치가 11건으로 가장 많았다. 그중 중성지방 (Triglyceride)이 7건, 고밀도 콜레스테롤 (High-density Lipoprotein, HDL)이 6건으로 다빈도 보고되었다.

## VI. Acknowledgement

본 연구는 보건복지부의 재원으로 한국보건산업진흥원의 보건의료기술연구개발사업 지원에 의하여 이루어진 것임 (과제고유번호: HF22C0035).

## VII. References

1. Jebeile H, Kelly AS, O'Malley G, Baur LA. Obesity in children and adolescents: epidemiology, causes, assessment, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022;10(5):351-65.
2. Kim JH. Overview of pediatric obesity: diagnosis, epidemiology, and significance. *J Korean Med Assoc.* 2021; 64(6):401-9.
3. Kim BY, Kim JH, Gang GH, Gang SH, Gang SM, Kim KG, Kim GB, Kim BT, Kim SJ, Kim YH, Kim JH, Kim JH, Kim EM, Nam GE, Park GH, Son JW, Sin YA, Sin HJ, Oh TJ, Jeon EJ, Jeong SJ, Hong YH. Quick reference guideline for obesity 2020. Seoul: Korean Society of the Study of Obesity Publishing Co. 2020:32-6.
4. Oh MS, Kim S, Lee J, Lee MS, Kim YJ, Kang KS. Factors associated with advanced bone age in overweight and obese children. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2020;23(1):89-97.
5. Lee SY. Pharmacologic and surgical therapies for childhood and adolescent obesity. *Korean J Fam Med.* 2004; 25(8):579-84.
6. Kaitlin S. New guidelines for treating childhood obesity include medications and surgery for first time [Internet]. *Kid's health: NBC News*; 2023 [updated 2023 Jan 9; cited 2024 Jan 22]. Available from: <https://www.nbcnews.com/health/kids-health/new-guidelines-treating-childhood-obesity-include-medications-surgery-rcna64651>.
7. Gaikwad S, Bhavnagarwala A. American academy of pediatrics, 2023: guideline for the evaluation and treatment of children and adolescents with obesity. *Indian Pediatr.* 2023;60(9):759-61.
8. Flory J, Lipska K. Metformin in 2019. *JAMA.* 2019; 321(19):1926-7.
9. Wajid I, Vega A, Thornhill K, Jenkins J, Merriman C, Chandler D, Shekoochi S, Cornett EM, Kaye AD. Topiramate (Topamax): evolving role in weight reduction management: a narrative review. *Life (Basel).* 2023;13(9): 1-12.
10. Lonneman DJ Jr, Rey JA, McKee BD. Phentermine/topiramate extended-release capsules (qsymia) for weight loss. *Pharm Ther.* 2013;38(8):446-52.
11. Coghill DR, Caballero B, Sorooshian S, Civil R. A systematic review of the safety of lisdexamfetamine dimesylate. *CNS Drug.* 2014;28(6):497-511.
12. Singh G, Krauthamer M, Bjälme-Evans M. Wegovy (semaglutide): a new weight loss drug for chronic weight management. *J Investig Med.* 2022;70(1):5-13.
13. Taylor JR, Dietrich E, Powell J. Lorcaserin for weight management. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2013;6: 209-16.
14. Mahase E. Weight loss pill praised as "holy grail" is withdrawn from US market over cancer link. *BMJ.* 2020; 368:m705.
15. Czernichow S, Batty GD. Withdrawal of sibutramine for weight loss: where does this leave clinicians? *Obes Facts.* 2010;3(3):155-6.
16. Nauck MA, Quast DR, Wefers J, Meier JJ. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes-state-of-the-art. *Mol Metab.* 2021;46:1-18.
17. McCormack SJ, Blevins JE, Lawson EA. Metabolic effects of oxytocin. *Endocr Rev.* 2020;41(2):121-45.
18. Ministry of Food and Drug Safety. Guidelines for pharmaceutical clinical trial statistics [Internet]. Cheongju: Food and Drug Safety Evaluation Institute; [updated 2016 Aug; cited 2024 Jan 16]. Available from: <https://www.khidi.or.kr/board/view?pageNum=7&rowCnt=10&menuId=MENU02139&maxIndex=00487513969998&minIndex=00460910959998&schType=0&schText=&categoryId=&continent=&country=&upDown=0&boardStyle=&no1=290&linkId=46091105>.
19. Choi JT. Quality improvement is the key challenge in multinational clinical trials. *Korean J Clin Oncol.* 2005;1(2):27-9.
20. Park BJ, Park GH, Kim OJ. Basic textbooks for those involved in clinical trials [internet]. Korea Food and Drug Administration; Korean National Institute for Bioethics Policy. 2006 [updated 2012 Oct 17; cited 2024 Jan 21]. Available from: [https://www.nibp.kr/xe/info4\\_5/1495](https://www.nibp.kr/xe/info4_5/1495).
21. Pu R, Shi D, Gan T, Ren X, Ba Y, Huo Y, Bai Y, Zheng T, Cheng N. Effects of metformin in obesity treatment in different populations: a meta-analysis. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2020;11:1-12.

- 76 The Analysis of Registration Status of Herbal Medicine and Medication Interventional Clinical Trials for Simple Obesity in Children and Adolescents -Focused on WHO ICTRP-
22. Bonnet F, Scheen A. Understanding and overcoming metformin gastrointestinal intolerance. *Diabetes Obes Metab.* 2017;19(4):473-81.
  23. Kim HG, Wang JH, Chae HS, Chin YW, Choi HS, Kim H. Screening of herbal medicines for synergistic effects of metformin and herbal extracts combination in raw 264.7 cells. *J Korean Med Obes Res.* 2014;14(1):13-23.
  24. Kim JB, Shin JW, Kang JY, Son CG, Kang W, Lee HW, Lee DS, Park YC, Cho JH. A traditional herbal formula, hyangsa-pyeongwi san, improves quality of life of the patient with functional dyspepsia: randomized double-blinded controlled trial. *J Ethnopharmacol.* 2014;151(1):279-86.
  25. Kim A, Nguyen J, Babaei M, Kim A, Geller DH, Vidmar AP. A narrative review: phentermine and topiramate for the treatment of pediatric obesity. *Adolesc Health Med Ther.* 2023;14:125-140.
  26. Lee SY, Lee JE, Kim M, Jeong E, Cho E. The use of weight loss medication in Korea: an analysis of prescriptions voluntarily posted online. *Health Insur Rev Assess Service Res.* 2023;3(2):182-95.
  27. Chakhtoura M, Haber R, Ghezzawi M, Rhayem C, Tcheroyan R, Mantzoros CS. Pharmacotherapy of obesity: an update on the available medications and drugs under investigation. *EClinicalMedicine.* 2023;58:101882.
  28. Zhang P, Liu Y, Ren Y, Bai J, Zhang G, Cui Y. The efficacy and safety of liraglutide in the obese, non-diabetic individuals: a systematic review and meta-analysis. *Afr Health Sci.* 2019;19(3):2591-9.
  29. Buse JB, Nauck M, Forst T, Sheu WH, Shenouda SK, Heilmann CR, Hoogwerf BJ, Gao A, Boardman MK, Fineman M, Porter L, Schernthaner G. Exenatide once weekly versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes: a randomised, open-label study. *Lancet.* 2013;381(9861):117-24.
  30. Madsbad S. Review of head-to-head comparisons of glucagon-like peptide-1 receptor agonists. *Diabetes Obes Metab.* 2016;18(4):317-32.
  31. Lee B, Kwon CY. Comparative effectiveness of East Asian traditional medicine for childhood simple obesity: a systematic review and network meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(20):1-19.
  32. Shim SB, Seo HS, Hee LH, Lim LH. The current state of registration of interventional clinical trials for children and adolescents with precocious puberty. *J Pediatr Korean Med.* 2022;36(3):1-18.
  33. Kim OJ. Bioethics and protection of personal information in experimental studies. *Korean J Epidemiol.* 2007;29(1):1-12.
  34. Ki M. Recruitment of study participants, randomization and blindness in clinical trial. *Korean J Clin Oncol.* 2007;2:68-73.
  35. Kelly AS, Bensignor MO, Hsia DS, Shoemaker AH, Shih W, Peterson C, Varghese ST. Phentermine/topiramate for the treatment of adolescent obesity. *NEJM Evid.* 2022;1(6).
  36. Hsia DS, Gosselin NH, Williams J, Farhat N, Marier JF, Shih W, Peterson C, Siegel R. A randomized, double-blind, placebo-controlled, pharmacokinetic and pharmacodynamic study of a fixed-dose combination of phentermine/topiramate in adolescents with obesity. *Diabetes Obes Metab.* 2020;22(4):480-91.
  37. Warnakulasuriya LS, Fernando MA, Adikaram AN, Thawfeek AM, Anurasiri WL, Silva RR, Sirasa MF, Rytter E, Forslund AH, Samaranyake DL, Wickramasinghe VP. Metformin in the management of childhood obesity: a randomized control trial. *Child Obes.* 2018;14(8):553-65.
  38. Fox CK, Kaizer AM, Rudser KD, Nathan BM, Gross AC, Sunni M, Jennifer Abuzzahab M, Schwartz BL, Kumar S, Petryk A, Billington CJ, Ryder JR, Kelly AS. Meal replacements followed by topiramate for the treatment of adolescent severe obesity: a pilot randomized controlled trial. *Obesity (Silver Spring).* 2016;24(12):2553-61.
  39. Berkowitz RI, Fujioka K, Daniels SR, Hoppin AG, Owen S, Perry AC, Sothorn MS, Renz CL, Pirner MA, Walch JK, Jasinsky O, Hewkin AC, Blakesley VA. Effects of sibutramine treatment in obese adolescents: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2006;145(2):81-90.
  40. Wilson DM, Abrams SH, Aye T, Lee PD, Lenders C, Lustig RH, Osganian SV, Feldman HA. Metformin extended release treatment of adolescent obesity: a 48-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial with 48-week follow-up. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2010;

- 164(2):116-23.
41. Kelly AS, Auerbach P, Barrientos-Perez M, Gies I, Hale PM, Marcus C, Mastrandrea LD, Prabhu N, Arslanian S. A randomized, controlled trial of liraglutide for adolescents with obesity. *N Engl J Med.* 2020;382(22):2117-28.
  42. Stenlid R, Cerenius SY, Wen Q, Aydin BK, Manell H, Chowdhury A, Kristinsson H, Ciba I, Gjessing ES, Mörwald K, Gomahr J, Heu V, Weghuber D, Forslund A, Bergsten P. Adolescents with obesity treated with exenatide maintain endogenous glp-1, reduce dpp-4, and improve glycemic control. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14:1293093.
  43. Weghuber D, Forslund A, Ahlström H, Alderborn A, Bergström K, Brunner S, Cadamuro J, Ciba I, Dahlbom M, Heu V, Hofmann J, Kristinsson H, Kullberg J, Ladinger A, Lagler FB, Lidström M, Manell H, Meirik M, Mörwald K, Roomp K, Schneider R, Vilén H, Widhalm K, Zsoldos F, Bergsten P. A 6-month randomized, double-blind, placebo-controlled trial of weekly exenatide in adolescents with obesity. *Pediatr Obes.* 2020;15(7):e12624.
  44. Danne T, Biester T, Kapitzke K, Jacobsen SH, Jacobsen LV, Petri KCC, Hale PM, Kordonouri O. Liraglutide in an adolescent population with obesity: a randomized, double-blind, placebo-controlled 5-week trial to assess safety, tolerability, and pharmacokinetics of liraglutide in adolescents aged 12-17 years. *J Pediatr.* 2017;181:146-53.e3.