

성조숙증 소아 대상 중재 임상시험의 등록 현황 보고 -Clinicaltrial.gov, WHO ICTPR, CRIS를 중심으로-

심수보¹ · 서현식² · 이현희³ · 이혜림^{3,*}

¹원도군 보건의료원 군외보건의소, ²대전대학교 부속 대전한방병원 내과, ³대전대학교 한의과대학 소아과학교실

Abstract

The Current State of Registration of Interventional Clinical Trials for Children and Adolescents with Precocious Puberty

Soo Bo Shim¹ · Hyun Sik Seo² · Hyun Hee Lee³ · Hye Lim Lee^{3,*}

¹Gune Branch Office of a Wando County Health Center and Hospital

²Dept. of Internal Medicine, Daejeon Korea medicine Hospital of Dae-Jeon University

³Department of Paediatrics, College of Korean Medicine, Daejeon University

Objectives

The purpose of this study was to investigate the current status of interventional clinical trial registration for children with precocious puberty and to secure basic data for the design of clinical trials for traditional Korean medicine treatment of precocious puberty.

Methods

The following resources were used to search for data: Clinicaltrial.gov, World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform (WHO ICTRP), and Clinical Research Information Service (CRIS), using the search terms, 'Precocious puberty', 'child'. All clinical trials which were registered as of June 2022 were used.

Results

For the intervention and clinical trial design, gonadotropin releasing hormone (GnRH) analog was reported in 41.7% of trials, and single group assignment was performed in 66.7% of the studies. Prior consent had not been reported in 50% of the studies. Tanner stage and GnRH stimulation tests were reported by multiple trials as inclusion criteria, and prior treatment experiences for trial drugs were reported as exclusion criteria. The peak serum concentration of luteinizing hormone following GnRH stimulation test was used as a primary outcome in 45.8% of clinical trials, and other growth-related indicators such as growth rate, height, and predicted adult height were also reported.

Conclusions

In consideration of the design, eligibility criteria, and outcome measurement of the existing clinical trials identified in this study, it should be referred to in the design of clinical trials for traditional Korean medicine treatment of precocious puberty.

Key words: Clinical trial, Interventional study, ICTRP, CRIS, Precocious puberty

• Received: July 7, 2022 • Revised: August 24, 2022 • Accepted: August 29, 2022

*Corresponding Author: Hye Lim Lee

Department of Korean Pediatrics, Daejeon Korean Medicine Hospital of Daejeon, 75, Daedeok-daero 176beon-gil, Seo-gu, Daejeon, Republic of Korea

TEL: +82-42-470-9138 / FAX: +82-42-477-9007

E-mail: hanilim03@gmail.com

© 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

최근 임상연구 결과를 토대로 체계적 문헌고찰 등을 통해 의료에 대한 합리적 의사결정을 하고자 하는 근거중심의료의 개념이 확산되고 있다¹⁾. 임상연구결과의 출판 비뚤함을 해결하여 더욱 엄격한 객관성을 확보하고, 윤리적인 임상연구의 수행을 위해 임상연구 사전등록이 장려되고 있으며, 현재 다양한 임상시험등록 레지스트리가 개발되어 운영되고 있다²⁾. 현재 임상시험등록 레지스트리로는 미국 국립보건원 (National institutes of health)에서 운영하는 Clinicaltrial.gov, 국제보건기구 (World Health Organization, WHO)에서 운영하는 임상시험등록플랫폼 (International Clinical Trial Registry Platform, ICTRP)이 가장 많이 이용되고 있으며, 국내에서는 질병관리본부 국립보건연구원에서 운영하는 임상연구정보서비스 (Clinical Research Information Service, CRIS)가 이용되고 있다¹⁾.

소아를 대상으로 한 임상시험은 성인에 비해 수가 매우 적으며, 소아는 윤리적인 문제나 안전성과 관련한 문제로 인해 임상시험에서 제외되는 경우가 많다^{3,4)}. 또한, 소아는 부모의 동의가 있어야 임상시험에 참여할 수 있는데, 부모들은 자신이 임상시험에 참여하는 것 보다 자녀의 임상시험 참여에 더욱 꺼려하는 심리로 소아 대상 임상시험의 모집이 어렵다⁵⁾. 소아 임상시험의 부족 때문에 성인을 기준으로 개발된 약물이 안전성 검증을 거치지 않은 채 소아에 사용되는 경우가 많으나⁶⁾, 소아는 여러 질병에서 성인과 다른 양상을 나타내고, 다양한 연령에 따라 약물의 약동학적 반응이 성인과는 다르기 때문에 약물유해반응의 위험이 높다^{7,8)}. 소아에게 안전하고 효과적인 치료를 제공하기 위해 소아 대상 임상시험의 더 활발한 등록과 진행이 필요하다⁹⁾.

소아청소년에게 안전하고 효과적인 한의치료를 제공하기 위해서 소아 대상 한의치료 임상시험이 더 많이 이루어질 필요가 있다. 2019년 발표된 소아 대상 중재 임상연구에 대한 동향보고에서는 2018년 10월까지 CRIS에 등록된 37편의 소아청소년 대상 중재연구 중 단 3건만이 한의치료를 포함했다고 보고하였다⁹⁾. 한의치료의 효과를 객관적으로 증명하려는 임상시험에 대한 관심이 높아지고 있으나¹⁰⁾, 아직까지 소아청소년 대상 한의치료 임상연구는 많이 부족하다. 현재까지 시행된 소아 한의치료 중재연구와 관련된 연구는 특정

질환에 대한 국내외 임상연구 동향에 대한 연구¹¹⁻²⁰⁾, 한방소아과학회지에 출판된 임상연구 논문에 대한 분석 연구²¹⁾ 등 대부분 고찰 연구이다. 추후 소아 대상 한의치료 임상시험을 계획하고 진행하기 위해서는 관련된 임상시험의 등록 특성을 파악하고 이해하는 과정이 필요하다.

성조숙증은 최근 사회적 관심이 높아지는 질병으로, 건강보험심사평가원의 자료에 따르면 성조숙증 환자는 2010년 28,251명에서 2021년 166,645명으로 해마다 급증했다²²⁾. 임상현장에서 성조숙증의 한의치료를 위해 한의의료기관에 내원하는 사례 또한 증가하고 있으나, 성조숙증 한의치료의 효과와 안전성에 대하여 보호자들은 큰 의문과 염려를 가지고 있었다²³⁾. 임상시험을 통해 성조숙증 한의치료의 효과와 안전성을 입증할 필요가 있으나, 아직까지 국내에서 시행된 중재연구는 증례보고²⁴⁾를 제외하면 찾아보기 힘들다. 최근 중의학 저널을 중심으로 분석한 성조숙증 치료에 대한 임상 연구 동향 연구⁶⁾에 따르면 성조숙증에 중의학적 치료를 시행했을 때 유의한 효과를 내지만, 연구의 신뢰성을 높일 필요가 있다고 하였다. 신뢰할 수 있는 임상시험을 시행함으로써 성조숙증 한의치료에 대한 효과와 안전성을 제고할 필요가 있다.

2004년 국제의학학술지편집자협의회 (International Committee of Medical Journal Editors, ICMJE)에서 근거평가의 객관성을 확보하기 위해 임상시험 사전등록을 회원 국제학술지 발표의 필수요건으로 의결한 이후²⁵⁾, 임상시험 사전등록을 하지 않은 경우 국제학술지 논문 게재가 거부되고 있다¹⁾. 이와 같은 상황에서, 소아 성조숙증에 대한 임상시험을 계획하고 진행하기 위해서는 기존의 소아 대상, 성조숙증 환자 대상 임상연구를 분석해 볼 필요가 있다. 이에 소아 성조숙증에 대한 임상시험 등록 현황을 종합적으로 파악하여, 향후 성조숙증 소아청소년을 대상으로 한의치료 임상시험을 계획할 시 기초자료로 활용할 수 있도록 하고자 본 연구를 수행하였다.

II. Material and Methods

1. 대상 연구 검색 및 선정

2022년 6월까지 Clinicaltrial.gov, WHO ICTRP, CRIS에 등록된 모든 임상연구를 대상으로 검색을 시행하였

으며, 2022년 7월 1일부터 6일까지 검색을 실시하였다.

검색어로는 ‘소아’, ‘child’ + ‘성조숙증’, ‘precocious puberty’를 검색원에 맞도록 수정하여 사용하였다. Clinicaltrial.gov에서는 ‘precocious puberty’를 검색어로 사용하였으며, [Age Group]을 child (birth-17)로 제한하였고, Study type이나 Recruitment status에 제한을 두지 않고 검색을 시행하였다. WHO ICTPR에서는 ‘precocious puberty’를 검색어로 사용하였으며, [search for clinical trials in children]에 체크하여 소아를 대상으로 한 연구만을 검색하였다. CRIS에서는 ‘성조숙증’을 검색어로 사용하였으며, [대상자연령]을 18세 미만으로 설정하여 검색하였다. 검색 결과에서 성조숙증을 가진 소아 청소년을 대상으로 시행된 중재연구를 선정 기준으로 삼아 분석 대상 연구를 선정하였다. 소아만을 대상으로 하지 않은 연구, 코호트 연구 등 관찰연구, 중재연구 중 치료나 보조적 치료가 목적이 아닌 연구들은 제외하였다.

대상 연구의 검색 및 선정은 두 연구자(심수보, 이현희)가 독립적으로 시행하였으며, 선정 기준에 부합하지 않는 연구를 제외하였다. 연구 선정 과정에서의 불일치 및 비동의는 세번째 연구자(서현식)와 함께 토의하여 해결하였다.

2. 자료 추출

자료의 추출은 두 연구자(심수보, 서현식)에 의해 이루어졌고, 추출된 자료는 엑셀 (Microsoft, Redmond, WA, USA)을 이용하여 사전에 제작된 데이터 추출 양식에 기록되었다. 자료 추출에서의 비동의는 세번째 연구자(이혜림)와의 토의과정을 통해 해결하였다.

자료 추출은 다음과 같은 기준에 따라 이루어졌다.

1) 기본 정보 : 연구 제목, 레지스트리 등록 연도, 임상시험 실시 기관 및 후원자, 임상시험 실시 지역, 모집 현황, 완료된 연구의 경우 결과보고 여부 및 연구 결과 논문 수록 여부

2) 연구 정보 : 연구 디자인, 연구 단계, 중재 및 대조군, 대상자 수, 사전 동의서 작성 여부, 보상 여부, 평가변수, 안전성 평가 여부

3) 연구 대상자 정보 : 연령, 성별, 포함기준 및 제외 기준

III. Results

1. 임상연구 검색 및 선정 결과

검색 결과 총 107개의 임상연구가 검색되었다. Clinicaltrial.gov와 WHO ICTPR에서 중복으로 등록된 연구 43건을 제외하였고, 스크리닝 과정에서 관찰연구 22건, 성조숙증이 대상질환이 아닌 연구 3건, 연구 대상자의 연령을 기록하지 않은 연구 1건을 제외하였다. 스크리닝 이후 남은 총 38편의 연구에서 전체 내용을 검토하여 연구 목적이 진단인 연구 6건, 예방인 경우 3건, 기초과학인 경우 1건, 다른 제목을 가진 중복 연구 4건을 제외하였다. 최종적으로 성조숙증을 가진 소아청소년을 대상으로 하며 치료 또는 보조적 치료를 목적으로 한 중재연구 24건을 선정하였다 (Fig. 1).

2. 포함된 임상연구의 특성

1) 임상시험 실시 기관 및 지역, 후원자

선정된 임상시험의 실시 기관 및 지역, 후원자를 분류한 결과, 단일기관에서 이루어진 연구는 9건 (37.5%)이었으며, 다기관 연구는 15건 (62.5%)이었다. 임상시험이 이루어진 지역은 미국이 10건 (41.7%), 중국이 7건 (29.2%)으로 가장 많았고, 한국, 프랑스, 푸에르토리코에서 3건 (12.5%), 이스라엘, 칠레, 멕시코, 캐나다에서 2건 (8.3%), 아르헨티나, 뉴질랜드, 영국, 러시아, 인도에서 각 1건 (4.2%)씩 진행되었다. 후원자가 보고된 경우는 17건 (70.8%)이었으며, Ipsen이 4건 (16.7%)으로 가장 많았다 (Table 1).

2) 모집현황 및 연구 결과보고

선정된 임상시험의 모집현황은 연구종결이 17건 (70.8%), 모집 추가 없이 진행중이 3건 (12.5%), 모집중이 2건 (8.3%), 대상자모집전과 알 수 없음이 각각 1건 (4.2%) 보고되었다. 연구가 종결된 17건의 임상시험 중 결과를 보고한 연구는 총 10건 (41.7%)이었고, 연구 결과를 논문으로 발표한 것은 7건 (29.2%)이었다²⁶⁻³²). 중국에서 시행된 1건의 연구는 임상시험 레지스트리에 결과를 보고하지는 않았으나, 연구 결과의 논문을³⁰을 레지스트리에 제시하였다 (Table 1).

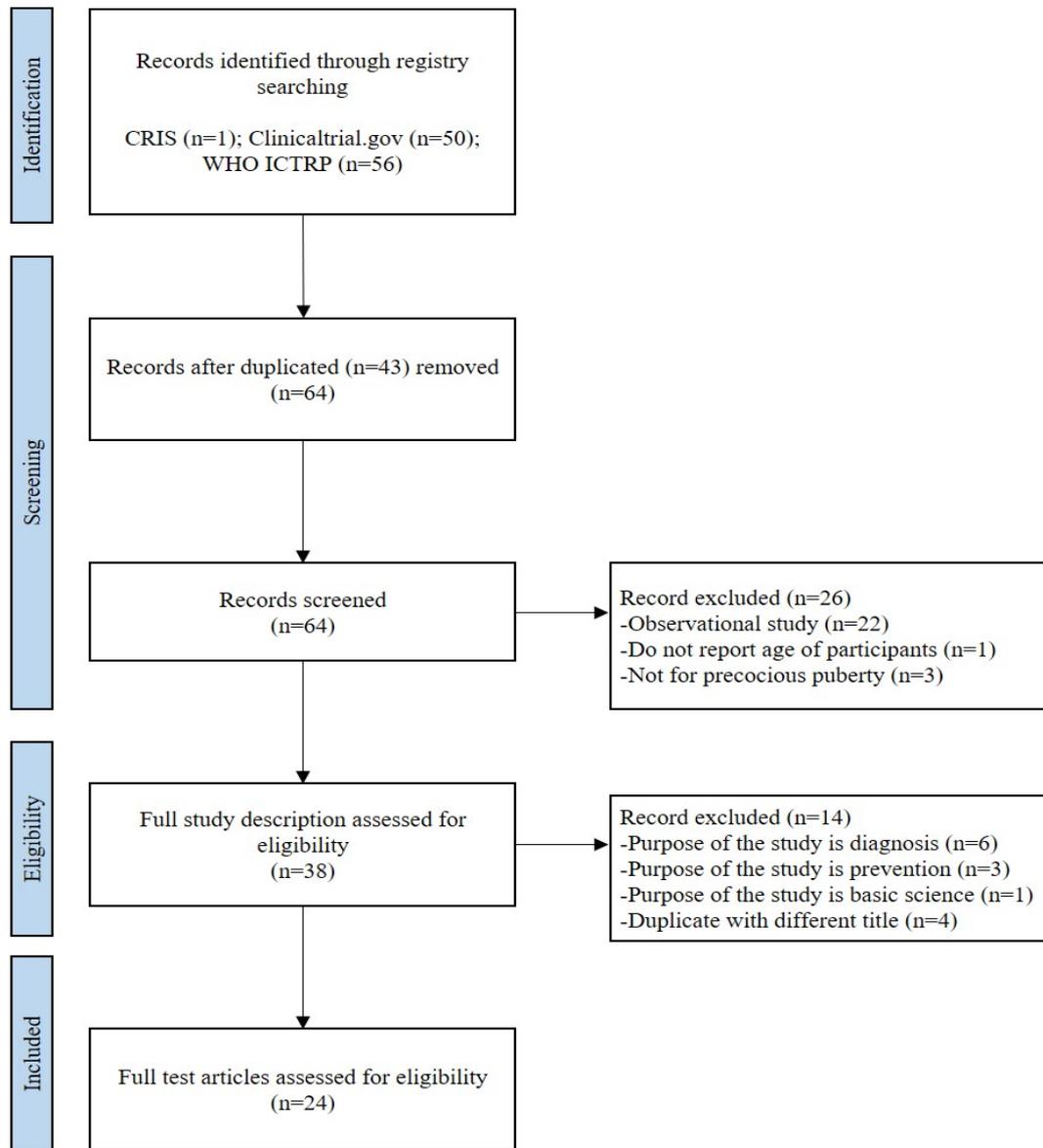


Figure 1. Flow diagram showing the results of the clinical trial search

CRIS: Clinical research information service, ICTRP: International Clinical Trial Registry Platform, WHO: World health organization

3) 증제 종류

선정된 임상시험에서 사용된 증제를 살펴본 결과, 의약품이 21건 (87.5%), 의약품과 의료기구의 혼합 1건 (4.2%), 보조적 증제가 2건 (8.3%)이었다. 의약품으로 생식샘자극호르몬분비호르몬 (Gonadotropin releasing hormone, GnRH) analogue (GnRHa)가 18건 (75%)으로 가장 많이 보고되었으며, 그 종류로는 Leuprolide acetate가 12건, Triptorelin이 5건, Histrelin이 1건 보고되었다. 한의치료를 보고한 3건 (12.5%)과 의약품과 의료기구의 혼합을 보고한 1건을 제외하고는 모두 주사제를 사용하였으며, 최소 한달 이상의 간격을 두고 투약

되었다. 약물의 용량, 주사 위치 (근육내주사, 피하주사 등), 주사 빈도 및 총 치료 기간을 명확히 보고한 연구는 13건 (54.2%)이었다. 한의치료를 보고한 3건의 임상시험에서 모두 한약 복합제제를 증제로 사용하였으며, 滋陰瀉火 顆粒과 滋腎清肝 顆粒을 비교한 연구 1건, 知柏地黃丸과 大補陰丸 및 GnRHa를 비교한 연구 1건, 滋陰瀉火 顆粒과 Megestrol의 병행치료와 GnRHa를 비교한 연구가 1건씩 있었다 (Table 1). 임상시험에서 사용된 한약 복합제제의 구성 약물은 표 2에 수록되었다 (Table 2).

Table 1. Characteristics of the Included Interventional Clinical Trials

Year	Institution (Sponsor)	Location	Recruitment status	Gender & Age	Intervention group (sample size)	Control group (sample size)	Results report	Publication (year)	Consent	Safety investigation
1999	NICHHD	United States	Completed	Male ~10	Drug (80) Spironolactone + Testolactone + Deslorelin		X	X	NR	NR
1999	NICHHD	United States	Completed	Female 1-8	Drug (100) Testolactone		X	X	NR	NR
2004	Multi-center (Astra Zeneca)	Canada, France, India, Russia, United Kingdom, United States	Completed	Male 2-13	Drug (14) Bicalutamide + Anastrozole		O	X	parents only	O
2007	Multi-center (Ipsen)	France	Completed	Female < 9 Male < 10	Drug (37) Triptorelin pamoate 11.25 mg IM inj. *1time/day for 3months		O	X	NR	O
2008	Multi-center (Endo Pharmaceuticals)	United States	Completed	Both 2-10	Drug with Medical device (36) Histrelin 50 mg SC Implant for 12months		O	O (2015)	NR	O
2008	Multi-center (Abbott)	United States	Completed	Both 0-10	Drug (55) Lupron (leuprolide acetate) starting at 300 mcg/kg with adj United States Statements of 3.75 mg upward IM inj. *once every month until no longer required to treat		O	O (2011)	NR	O
2008	Multi-center (Abbott)	Puerto Rico, United States	Completed	Both 2-11	Drug (42) Leuprolide acetate depot 11.25 mg IM inj. *1time/3months for 6 months		O	O (2012)	NR	O
2008	Multi-center (AbbVie)	Puerto Rico, United States	Completed	Children	Drug (34) Leuprolide Acetate depot 11.25 mg IM inj. *1time/3months for 36 months		O	O (2014)	NR	O
2009	Multi-center (Ipsen)	France	Completed	Female <11 Male <13	Drug (35) triptorelin pamoate 11.25 mg IM inj. *1time/3m until end of the treatment		O	X	parents only	O
2011	Multi-center (Debiopharm)	Chile, Mexico, United States	Completed	Both 2-9	Drug (44) Triptorelin 22.5 mg IM inj. at Day 1 and Day 169		O	X	both child and parents	O

Year	Institution (Sponsor)	Location	Recruitment status	Gender & Age	Intervention group (sample size)	Control group (sample size)	Results report	Publication (year)	Consent	Safety investigation
2012	Ajou university medical center (Daewoong Pharmaceutical)	Republic of Korea	Completed	Both 4-9	Drug (63) Leuprolide acetate 3.75 mg		X	X	NR	O
2014	Meir Medical Center	Israel	Completed	Both 4-18	Supportive care (58) medical clown 1) children who are referred to decapapyl treatment will receive the inj. once with a medical clown, and the next time without the clown. 2) children who are referred for GH tests will have the test with or without medical clown in a random selection		X	X	both child and parents	NR
2015	Multi-center (Takeda)	China	Completed	Both 1-9	Drug (307) Leuporelin 3.75 mg (weight>=20 kg) /1.88 mg (weight<20 kg) SC inj. *1time/month per 24 months		O	O (2021)	both child and parents	O
2015	Multi-center (TolmarInc.)	Argentina, Canada, Chile, Mexico, Newzealand, United States	Completed	Both 2-9	Drug (64) Leuprolide Acetate 45 mg SC inj. *1time/6months for 12months		O	O (2020)	NR	O
2016	Children's Hospital of Fudan University	China	Completed	Female 0-8	Drug (71) ziyin xiehuo Granules *3 times/day for 6 months Drug (72) zishen qinggan Granules *3 times/day for 6 months		X	O (2018)	report 'received consent' only	NR
2016	Multi-center (Ruijin Hospital)	China	Completed	Female 2-14	(Total 740) 1) Drug Triptorlin or Leuprelin 100 ug/kg per 28 days 2) Drug Traditional Chinese Medicines Zhibodihuang pills: 8 tablets twice a day for 6 months 3) Drug Traditional Chinese Medicines Dabayin pills: 6 g twice a day for 6 months 4) No Intervention		X	X	both child and parents	NR
2016	Kyung pook National University Hospital	Republic of Korea	Unknown	Both 0-9	Drug (100) Leuprolide		NA	NA	parents only	NR

Year	Institution (Sponsor)	Location	Recruitment status	Gender & Age	Intervention group (sample size)		Results report	Publication (year)	Consent	Safety investigation
					Control group (sample size)	Intervention group (sample size)				
2017	Ajou university medical center	Republic of Korea	Completed	Both 4-9	Leuplin depot 11.25 mg SC inj. *1 time/12 weeks	Drug (58)	X	X	both child and parents	O
2018	Multi-center (AbbVie)	Puerto Rico, United States	Active, not recruiting	Both 2-11	Leuprolide Acetate 45 mg IM inj. forom	Drug (45)	NA	NA	NR	O
2019	Children's Hospital of Fudan University	China	Recruiting	Female 5-8	Traditional Chinese Medicine with Megestrol 1) Ziyinxièhuo Granules Herbs *2 times/day after meal 2) Megesterol Acetate Tablet 6--8 mg/d *3 times/day after meal	Drug (82)	NA	NA	NR	NR
2020	Schneider Children's Medical Center of Israel (Rabin Medical Center)	Israel	Recruiting	Female 7-12	Leuprorelin acetate 3.75 mg inj. 80 ug/kg SC inj. every 4 weeks	Drug (82)	NA	NA	NR	NR
2021	Multi-center (Ipsen)	China	Active, not recruiting	Both 0-10	Triptorelin pamoate 15 mg IM inj. *at day 1 and month 3	Drug (32)	NA	NA	report 'received consent' only	O
2021	Multi-center (Ipsen)	China	Active, not recruiting	Both 0-10	Triptorelin pamoate IM inj. *on day 1 and month 6	Drug (66)	NA	NA	report 'received consent' only	O
2022	Multi-center (Takeda)	China	Not yet recruiting	Both 0-9	Leuprorelin acetate depot 11.25 mg SC inj. *1 time/12 weeks for 6 months	Drug (80)	NA	NA	report 'received consent' only	O

IM: Intramuscular, Inj.: Injection, NA: Not applicable, NR: Not reported, NICHD: National Institute of Child Health and Human Development, SC: Subcutaneous

Table 2. Composition of Herbal Medicine Prescription used in Included Clinical Trials

Year	Institution or Sponsor	Prescription	Composition
2016	CHFUFU	Ziyinxiehuo Granule (滋陰瀉火 顆粒) *3times/day for 6 months	Rehmanniae Radix (生地黃) 5g, Scrophulariae Radix (玄參) 3g, Alismatis Rhizoma (澤瀉) 3g, Anemarrhenae Rhizoma (知母) 3g, Phellodendri Cortex (黃柏) 3g, Testudinis Chinensis Plastrum et Carapax (炙龜板) 2g, Hordei Fructus Germinatus (麥芽) 6g, Asparagi Tuber (天門冬) 3g, Glycyrrhizae Radix et Rhizoma (炙甘草) 2g
		Zisherqinggan Granule (滋腎清肝 顆粒) *3times/day for 6 months	Rehmanniae Radix (生地黃) 5g, Paeoniae Radix Alba (白芍藥) 3g, Scutellariae Radix (黃芩) 3g, Poria Sclerotium (茯苓) 4g, Moutan Radicis Cortex (牡丹皮) 3g, Hordei Fructus Germinatus (麥芽) 6g, Fritillariae Thunbergii Bulbus (浙貝母) 3g, Glycyrrhizae Radix et Rhizoma (炙甘草) 2g
2016	Ruijin Hospital	Zhibo dihuang Pills (知柏地黃丸) *8 tablets twice a day by mouth for 6 months	NR
		Dabuyin pills (大補陰丸) *6g twice a day by mouth for 6 months	NR
2019	CHFUFU	Ziyinxiehuo Granule (滋陰瀉火 顆粒) *3times/day for 6 months	Rehmanniae Radix (生地黃) 5g, Scrophulariae Radix (玄參) 3g, Alismatis Rhizoma (澤瀉) 3g, Anemarrhenae Rhizoma (知母) 3g, Phellodendri Cortex (黃柏) 3g, Testudinis Chinensis Plastrum et Carapax (炙龜板) 2g, Hordei Fructus Germinatus (麥芽) 6g, Asparagi Tuber (天門冬) 3g, Glycyrrhizae Radix et Rhizoma (炙甘草) 2g

CHFUFU: Children's Hospital of Fudan University, NR: Not reported

4) 연구 단계 및 디자인

임상시험 단계는 Phase 3이 11건 (45.8%)으로 가장 많았으며, Phase 4가 7건 (29.2%), Phase 2와 해당사항 없음이 각각 3건 (12.5%) 순으로 나타났다. 임상시험 약품의 할당은 해당 없음이 12건 (50%), 무응답이 2건 (8.3%), 무작위 할당이 6건 (25%), 비무작위 할당이 2건 (8.3%)이었다. 임상시험의 중재 모형으로는 평행 설계 (Parallel assignment)이 6건 (25%) 있었고, 단일군 배정 (Single group assignment)이 16건 (66.7%) 보고되었으며, 2건 (8.3%)에서는 중재 모형에 대하여 보고하지 않았다. 6건의 평행 설계 임상시험 중 3건 (12.5%)에서는 2개군으로 임상시험을 진행하였으며, 3개군 임상시험이 1건 (4.2%), 4개군 임상시험이 2건 (8.3%) 보고되었다. 눈가림으로는 1건 (4.2%)의 연구만이 연구 대상자에 대하여 단일 눈가림을 시행하였고, 21건 (87.5%)의 연구는 공개 (Open label)로 임상시험을 진행하였다. 2건 (8.3%)의 연구는 눈가림에 대하여 보고하지 않았다 (Table 3).

5) 사전 동의

동의 여부가 언급되지 않은 경우는 12건 (50%)으로 가장 많았으며, 소아와 보호자 모두에게서 동의를 받은 연구는 5건 (20.8%), 보호자에게서만 동의를 받은 연구는 3건 (12.5%)이었다. 동의는 받았지만 누구에게서 받았는지 명시되지 않은 연구는 4건 (16.7%) 있었다. 동의 여부를 언급하지 않은 연구 12건의 관련 논문을 확인해 보았을 때 소아와 보호자 모두에게서 동의를 받은 경우 4건과 보호자에게서만 동의를 받은 경우 1건을 확인할 수 있었다 (Table 1).

6) 보상

모든 임상연구에서 임상연구에 따른 보상 여부나 보상 내용에 대해서 언급하지 않았다 (Table 1).

7) 안전성 평가

안전성 조사 연구를 시행한 연구는 16건 (66.7%)이 있었고, 8건 (33.3%)의 연구에서는 안전성 조사에 대하

Table 3. Design and Methods of Included Clinical Trials

Year	Institution or Sponsor	Phase	Study design			
			Allocation	Intervention model	Masking	arms
1999	NICHHD	2	NR	NR	NR	NA
1999	NICHHD	2	NR	NR	NR	NA
2004	AstraZeneca	2	NA	Single group assignment	open label	NA
2007	Ipsen	3	NA	Single group assignment	open label	NA
2008	Endo	3	NA	Single group assignment	open label	NA
2008	Abbott	3	Non-randomized	Single group assignment	open label	NA
2008	Abbott	3	Randomized	Parallel assignment	open label	2
2008	AbbVie	3	Non-randomized	Parallel assignment	open label	2
2008	Ipsen	3	Non-randomized	Single group assignment	open label	NA
2011	Debiopharm	3	NA	Single group assignment	open label	NA
2012	Daewoong	4	Randomized	Single group assignment	open label	NA
2014	Meir Medical center	NA	Randomized	Single group assignment	open label	NA
2015	Takeda	4	NA	Single group assignment	open label	NA
2015	Tolmar	3	NA	Single group assignment	open label	NA
2016	CHFUFU	NA	Randomized	Parallel assignment	single masking	2
2016	Ruijin Hospital	4	Non-randomized	Parallel assignment	open label	3
2016	KNUH	4	NA	Single group assignment	open label	NA
2017	AUMC	4	NA	Single group assignment	open label	NA
2018	AbbVie	3	NA	Single group assignment	open label	NA
2019	CHFUFU	4	Randomized	Parallel assignment	open label	4
2020	Rabin Medical Center	NA	Randomized	Parallel assignment	open label	4
2021	Ipsen	3	NA	Single group assignment	open label	NA
2021	Ipsen	3	NA	Single group assignment	open label	NA
2022	Takeda	4	NA	Single group assignment	open label	NA

AUMC: Ajou University medical center, CHFUFU: Children's Hospital of Fudan University, KNUH: Kyung Pook National University Hospital, NA: Not applicable, NR: Not reported

여 응답하지 않았다. 응답하지 않은 연구 8건의 관련 논문을 확인한 결과 1건의 관련 논문에서 안전성 평가를 시행하였다고 언급하였다 (Table 1).

3. 성조숙증 연구 특성

1) 모집의 특징

남아와 여아를 모두 모집한 경우는 17건 (70.8%), 여아만 모집한 경우는 5건 (20.8%)이 보고되었으며, 남자만 모집한 연구는 2건 (8.3%)이었다. 모집 연령은 1건의 연구에서만 소아 (Children)으로 명시되어 있었고, 23건 (95.8%)의 연구에서는 임상시험의 포함 기준에 따라 모집 연령이 명시되어 있었다. 8건 (33.3%)의 연구에서는 10세 이하, 9세 이하 등 최저연령이 표기되어 있지 않았으나, 14건 (58.3%)의 연구에서는 모집 최저연령을 표기하였다 (Table 1). 대상자 모집 건강상태로 중추성 성조숙증을 언급한 경우는 총 13건 (54.2%)이었고, 1건의 연구는 특발성 성조숙증을 언급했다. 다른 진단을 언급하지 않고 성조숙증 ('precocious puberty', 'puberty, pre-

ocious')을 언급한 경우는 10건 (41.6%)이 있었다.

2) 포함기준 및 제외기준

임상시험의 포함기준으로 연령을 제시한 경우는 18건 (75%)이 있었고, 성별을 제시한 경우 12건 (50%)이 있었다. 연구 시작시의 연령 외에 2차성징의 시작시기를 따로 명시한 경우는 11건 (45.8%)이 있었으며, 이 경우는 모두 여아에서 8세 이전, 남아에서 9세 이전 2차 성징이 시작된 시기였다. 포함하는 질병 또는 상태를 직접 언급한 경우는 15건 (62.5%)이 있었으며, 그 중 13건 (54.2%)에서 중추성 성조숙증을 언급하였다. 포함기준으로 Tanner stage를 명시한 경우는 13건 (54.2%)이 있었으며, 초음파 상 생식샘의 증대를 명시한 경우는 9건 (37.5%) 있었다. GnRH 자극 검사를 언급한 경우는 12건 (50%)이 있었으며 그 중 상세한 검사 수치를 제시한 경우는 10건 (41.7%)이었다. 사전 동의가 필요함을 포함기준에 명시한 경우는 7건 (29.2%)이 있었다 (Table 4).

Table 4. Inclusion Criteria of Included Clinical Trials

Inclusion criteria	Number of clinical trials	Percentage (%)
Age	18	75
Gender	12	50
The time of the appearance of pubertal changes	11	45.8
Disease or conditions	15	62.5
Central precocious puberty	13	
Testotoxicosis	1	
patients who referred to ACTH test or LRH test	1	
Tanner stage	13	54.2
≥ 2 stage	9	
2~3 stage	1	
2~4 stage	1	
≥ 3 stage	1	
NR	1	
other	1	
Peak-LH following GnRH stimulation test	12	50
≥ 5 IU/L	5	
≥ 6 IU/L	2	
≥ 7 IU/L	1	
≥ 8 IU/L	1	
≥ 10 IU/L	1	
NR	2	
Enlargement of gonad	9	37.5
Uterine volume	7	
Volume of ovary	7	
Ovarian follicles diameter ≥ 4mm	7	
Testicular volume (≥ 4mL)	6	
Informed consent	7	29.2

ACTH: Adrenocorticotrophic hormone, GnRH: Gonadotropin releasing hormone, LRH: Luteinizing - releasing hormone, NR: Not reported

임상시험의 배제기준으로 시험약물에 대한 치료 경험을 제시하는 경우는 15건 (62.5%)이 있었고, 시험 약물에 대한 과민증이 8건 (33.3%) 있었다. 배제되는 상태 및 질환으로는 중추성 성조숙증이 아닌 경우가 13건 (54.2%)으로 가장 많았고, 외과적 치료나 방사선 치료가 필요한 두개내 종양 8건 (33.3%), 신부전 및 신장 수치 이상 8건 (33.3%) 등의 순서로 보고되었다. 상세

한 내용은 표 4에 수록되었다 (Table 5).

3) 평가변수

일차평가변수로는 GnRH 자극검사 상 황체형성호르몬 (Luteinizing hormone, LH) 최대치가 11건 (45.8%)으로 가장 많이 보고되었으며, 이 외에 이차성징 억제 환자 비율 3건 (12.5%), 불안지수 2건 (8.3%)이 보고되

Table 5. Exclusion Criteria of Included Clinical Trials

Exclusion Criteria	Number of clinical trials	Percentage (%)
Prior treatment experience	15	62.5
GnRH analogue	12	
Medroxyprogesterone	8	
Growth hormone therapy	6	
IGF-1 therapy	5	
Hypersensitivity	8	33.3
Not central precocious puberty	13	54.2
Peripheral precocious puberty	11	
Partial precocious puberty	6	
McCune-Albright syndrome	3	
Heterosexual precocious puberty	1	
Cerebral tumor requiring a neurosurgery of irradiation	8	33.3
Renal impairment	8	33.3
Renal failure / Renal impairment	5	
Creatinine > 1.5 x ULN	2	
Creatinine > 1.5 mg/dL	2	
Creatinine > 2 x ULN	1	
Hepatic impairment	7	29.2
Hepatic failure / Hepatic impairment	2	
Total/direct bilirubin, AST, ALT > 1.5 x ULN	1	
AST, ALT > 2.0 x ULN, total bilirubin >2.0 mg/dL	2	
Bilirubin or AST > 3 x ULN	1	
Bilirubin > 1.5 x ULN, ALT/AST > 3 x ULN	1	
Adrenal disease	5	20.8
Congenital adrenal hyperplasia	3	
Adrenal tumor	3	
History of significant adrenal disease	2	
Central nervous system organic disease	5	20.8
Other condition interfering with growth	5	20.8
Chronic illness (chronic steroid use, moderate to severe scoliosis)	4	
Diabetes	2	
skeletal dysplasia	1	
Thyroid disease	4	16.7
Thyroid disease	3	
Congenital hypothyroidism	1	
Pregnancy test	4	16.7
Positive	3	
pregnant or lactating or intending to become pregnant	1	
Gonadal Tumor	3	12.5
Abnormal secretion of gonadotropin (pituitary, hypothalamus, etc.)	3	12.5

ALT: Aspartate aminotransferase, AST: Alanine aminotransferase, GnRH: Gonadotropin releasing hormone, IGF-1: Insulin-like growth factor-1, ULN: Upper limit of normal

었다. 일차평가변수의 평가는 6개월 후에 이루어진 경우가 가장 많았으며 (13건, 54.2%), 그 다음으로 12개월 (5건, 20.8%)이 많았다. 이차평가변수로는 총 11건 (45.8%)의 임상시험에서 다양한 성호르몬 기저치의 변화를 보고하였고, BA변화/CA변화, GR 변화, 생식샘의

발달이 9건 (37.5%)으로 그 다음으로 자주 보고되었다. 이후로 GnRH 자극검사 상 LH 최대치의 변화가 8건 (33.3%), Tanner stage의 변화 및 키의 변화가 7건 (29.2%) 보고되었다. 이차평가변수의 평가는 6개월, 3개월, 12개월, 9개월의 순으로 보고되었다 (Table 6).

Table 6. Outcome Measurements of the Included Clinical Trials

Outcomes	Number of clinical trials	Percentage (%)
Primary outcome		
Percentage of participants with suppression of Peak-Stimulated LH	11	45.8
≤ 5 IU/L	1	
≤ 4 IU/L	2	
≤ 3 IU/L	2	
NR	6	
Participants with suppression of secondary sexual characteristics	3	12.5
Anxiety questionnaire	2	8.3
Outcome measurement time frame		
3 months	3	12.5
6 months	13	54.2
12 months	5	20.8
24 months	3	12.5
36 months	2	8.3
End of the treatment	2	8.3
Others	4	16.7
Secondary outcomes		
Basal sex-hormone level	11	45.8
Oestradiol	9	
Testosterone	9	
LH	6	
FSH	6	
Ratio of BA difference to CA difference (Δ BA/ Δ CA)	9	37.5
Change in growth rate	9	37.5
Regression or absence of progression of gonad	9	37.5
Peak LH after GnRH stimulation test	8	33.3
Participants with stabilized Tanner stage	7	29.2
Change in height	7	29.2
Change in weight	3	12.5
Change in BMI	3	12.5
Predicted adult height	2	8.3
Outcome measurement time frame		
1 month	5	20.8
2 months	3	12.5
3 months	12	50
6 months	15	62.5
9 months	7	29.2
12 months	11	45.8
24 months	4	16.7
36 months	4	16.7
End of the treatment	2	8.3
Others	2	8.3

BA: Bone age, BMI: Body mass index, CA: Chronological age, FSH: Follicle stimulating hormone, GnRH: Gonadotropin releasing hormone, LH: Luteinizing hormone

IV. Discussion

성조숙증에 대한 관심이 높아지고 있는 현재, 성조숙증 한의치료를 있어서 보호자들의 염려는 치료의 효과와 안전성이 온전히 입증되지 않은 점이다²⁹⁾. 성조숙증 한의치료를 대한 신뢰를 제고하기 위하여 추후 소아 대상 한의치료 임상시험을 계획하고 진행하는 것이 필요하다고 사료되어 그 기초작업으로 기존의 소아 성조숙증 임상시험을 분석해본 결과, 다음과 같은 결과를 얻었다.

선정된 총 24건의 임상시험에서 총 21건의 임상시험이 의약품 중재로 사용하였으며, 그 중 3건에서 한약을 중재로 사용하였다. 임상시험 단계로는 Phase 3 임상시험이 11건으로 가장 많았으며, 임상시험 의약품의 할당은 6건에서 무작위 할당을, 2건에서 비무작위 할당을 시행하였다. 임상시험의 중재 모형으로 평행설계가 6건 보고되었고, 단일군 배정이 16건 보고되었으며, 1건의 연구만이 단일 눈가림을 시행하였고, 21건의 연구에서는 공개로 임상시험을 진행하였다. 12건의 임상시험에서 사전 동의 여부를 보고하지 않았고, 모든 연구에서 보상에 대해 언급하지 않았다. 소아 대상 연구의 특성으로 임상시험 모집에 연령이 다양하게 명시되어 있었고, 성조숙증 대상 연구의 특성으로 11건의 연구에서 2차 성징의 시작시기를 따로 명시하였다. 포함기준으로는 Tanner stage, 초음파 상 생식샘의 증대, GnRH 자극검사 및 사전동의를 다빈도로 보고되었다. 배제기준으로는 시험 약물에 대한 치료 경험, 과민증 및 중추성 성조숙증이 아닌 경우, 외과적 치료나 방사선 치료가 필요한 두개내 종양, 신장의 질환 등이 다빈도로 보고되었다. 일차평가변수로는 GnRH 자극검사 상 LH 수치가 가장 많이 보고되었으며, 평가변수의 평가는 6개월 후에 이루어진 경우가 가장 많았다. 이차평가변수로는 다양한 성호르몬 기저치의 변화, 골연령 변화와 역연령변화의 비율, 성장 속도의 변화, 생식샘의 발달이 다빈도로 보고되었으며 평가변수의 평가는 6개월, 3개월, 12개월 순으로 보고되었다.

소아를 대상으로 한 임상시험은 소아의 건강증진 및 복지를 위하여 반드시 필요하나, 동의 절차의 복잡성, 위약 사용에 대한 윤리적 문제, 연구 대상자 모집의 어려움 및 제약사의 투자가 적은 점 등이 임상시험 진행에 어려운 점으로 꼽힌다⁹⁾. 미국의 경우 2022년도에 시행된 best Pharmaceutical for Children Act와 2003년

시행된 Pediatric Research Equity Act에 의해 소아 임상시험의 진행을 장려하였고, 유럽에서도 2007년 소아 임상시험계획 추진을 위한 관련 법률 제정을 통하여 예외사항을 제외하고는 소아에 대한 임상시험을 반드시 진행하도록 하였으나, 아직 우리나라의 경우 소아 임상시험을 강제하거나 인센티브 등을 통해 권장하고 있지 않은 실정이다⁴⁾. 본 연구에서도 2011년까지 등록된 10건의 임상시험은 모두 유럽과 미국에서 이루어졌음을 볼 수 있으며, 2015년 이후로는 중국에서의 연구가 활발함을 볼 수 있었다. 중국에서도 2005년부터 중국임상시험레지스트리 (Chinese Clinical Trial Registry, ChiCTR)를 설립하여 다양한 임상시험의 등록과 진행을 장려하고 있다. 우리나라에서도 소아 대상 임상시험을 권장하는 규정 및 법률적인 개선 방안을 통하여 소아 임상시험의 계획 및 시행을 촉진시킬 필요가 있다.

본 연구에서 연구가 종결된 17건의 임상시험 중 10건의 임상시험만이 결과를 보고하였다. 2013년 세계의 사회 헬싱키 선언에 따르면³⁰⁾ 연구자, 저자, 의뢰자, 편집인 및 발행인은 모두 연구 결과의 출간 및 배포에 관한 윤리적 책무를 지며, 연구자는 인간 대상 연구의 결과를 일반 대중에게 공개할 의무가 있으나, 아직 잘 지켜지고 있지 않은 것으로 보인다. 추후 임상시험을 계획하고 진행할 때, 헬싱키 선언에 따라 최초 연구대상자를 모집하기 전에 레지스트리에 등록하고, 연구 종료 이후 결과를 발표해야 함을 유념해야 할 것이다.

본 연구에 포함된 모든 임상시험은 성장하고 있는 소아를 대상으로 성조숙증 치료 중재를 평가한 연구로, 대개 Leuprolin acetate, Triptorelin pamoate 등 효과가 입증된 GnRHa 주사치료를 단일군으로 사용하여 임상시험을 진행하였다. 평행 설계를 사용하여 서로 다른 중재를 비교한 경우는 Leuprolin acetate의 용량을 서로 다르게 치료간 두 군을 비교한 연구 2건, 한약과 Leuprolin acetate를 비교한 연구가 2건, 서로 다른 한약을 비교한 연구가 1건 있었으며, 위약을 사용한 경우는 없었다. 임상시험 위약의 사용에 있어서 입증된 최선의 시술보다 효과가 낮은 시술을 받거나, 위약을 받더라도 입증된 최선의 시술을 받지 않은 결과로 중대하거나 돌이킬 수 없는 위해를 입지 않도록 주의를 기울여야 하므로³¹⁾, 소아 임상시험에서 위약의 사용은 윤리적으로 고려할 점이 많다. 때문에 평행설계 및 위약의 사용보다는 단일군으로 임상시험을 진행한 것으로 생각된다. 중의 임상에서 중약이 성조숙증의 치료에 유

의한 개선을 보인다는 보고가 있으므로¹⁹⁾, 추후 임상시험에서는 한약과 GnRHa를 비교하는 연구 혹은 한약과 GnRHa를 병행한 군과 GnRHa 단독군을 비교하는 연구가 시행되는 것도 고려해볼 필요가 있다.

본 연구에 포함된 임상시험에서 보고한 한약은 滋陰瀉火 顆粒, 滋腎清肝 顆粒, 知柏地黃丸, 大補陰丸 등이며, 이 중 滋陰瀉火 顆粒은 2건의 임상시험에서 같은 약물구성을 보였다. 포함된 3건의 임상시험 모두 陰虛火旺을 주된 변증으로 고려한 것으로 생각되나, 포함기준 혹은 임상시험의 설명에서 변증을 보고하지는 않았다. 한의학에서는 성조숙증의 원인을 腎陰不足 相火偏亢, 肝經濕熱 肝氣鬱結, 脾虛膽結 濕熱下注로 보아 滋補腎陰 清瀉相火하는 知柏地黃丸, 清利濕熱 疏肝利氣하는 丹梔逍遙散, 健脾化痰利濕하는 二陳二仙湯을 기본 처방으로 사용하고 있다²⁴⁾. Kweon 등이 보고한 성조숙증의 중의 치료 연구 동향²⁵⁾에서도 痰熱, 陰虛火旺, 肝熱이 주된 변증으로 보고되었으나, 포함된 증례연구에서는 환자를 치료하기 위해 알맞은 처방을 하기 위하여 약재를 가감하였기 때문에 변증과 처방이 표준화되기 어려웠다. 본 연구에 포함된 2건의 임상시험에서 같은 약물 구성의 한약을 중재로 사용한 것처럼, 한의치료의 객관성을 더욱 확보하기 위해서 향후 임상시험에서 표준화된 변증과 한의치료의 사용을 고려할 필요가 있으며, 이를 위하여 변증과 한의치료의 표준화작업이 선행되어야 할 것으로 사료된다.

본 연구에서는 안전성과 유효성을 입증하는 Phase 3 연구가 가장 많았고, 신약이 시판된 후 실제상황에서 신약의 효과와 부작용을 살피는 Phase 4 연구가 그 다음을 이었다. Phase 3 연구는 모두 GnRHa를 서로 다른 용량으로 중재로 삼았으며, Phase 4 연구 중 2건의 연구에서는 GnRHa와 중약을 비교하였다.

본 연구에 포함된 임상시험에서 치료기간에 대하여 명확하게 기록하지 않은 경우가 많았으며, 약물의 정확한 용량과 빈도를 명시하지 않는 경우도 많았다. 평가변수의 평가에서 치료 종결까지 지속적으로 치료한다고 언급한 경우가 있었고, 투약 종료 후 최대 5년 이내, 피험자가 18세가 될 때까지 지속적으로 추적관찰한다고 언급한 경우도 있었다. 또한 연령의 증가와 밀접한 연관이 있는 질병의 특수성에 의해 모집 시 2년 이상의 치료를 받을 수 있는 연령 혹은 6개월 이상 충분히 임상시험에 참여할 수 있음을 포함기준으로 삼는 경우가 많았다. 성 성숙 및 성장이 완료될 때까지 치료를 시행하는 성조숙증의 특성 상 치료기간을 명확하게

명시하기 어려운 점이 있으니, 특정 골연령 혹은 검사 수치 등 치료 종결 시점에 대하여 정확하게 명시하는 것이 필요하다.

2018년 식품의약품안전처에서 배포한 소아 대상 임상시험 가이드라인에서는 보상 및 금전적 대가 지급은 소아 임상시험의 내용 중 언급되어야 한다고 하였으나²⁵⁾, 모든 연구에서 보상과 관련한 내용은 보고되지 않았다. 이는 임상시험 레지스트리에서 필수적으로 기재해야 하는 사항이 아니기 때문이라고도 생각된다. 또한, 아동의 연구 참여에 대한 보상은 미국에서는 허용되지만 유럽을 포함한 많은 국가에서 부모와 자녀의 의사결정을 왜곡할 우려가 있다는 이유로 불법인 상황으로²⁶⁾ 보상에 대한 내용이 기록되지 않았을 수 있다. 임상시험 등록의 의의 중 하나가 일반인들에 대한 정보공개를 통해 임상시험에 참여할 수 있는 기회를 제공하는 것이기 때문에, 향후 임상시험을 계획하고 등록할 때 보상에 관한 내용도 등록할 필요가 있다²⁷⁾.

임상시험의 윤리적인 진행에 관한 가이드라인에 있어서, 소아는 보호받아야 하는 취약한 피험자에 속하며, 소아는 적절한 동의 의사를 제공할 수 없는 경우가 많아 부모 혹은 법정 대리인이 소아를 대신하여 동의를 제공하도록 하고 있고, 소아가 본인의 나이 및 성숙도와 정신적인 상태를 고려하여 동의의사를 표현할 수 있는 경우, 약식 동의서를 받도록 하고 있다²⁵⁾. 이는 윤리적인 문제를 줄일 수 있게 하는 반면, 피험자 등록에 있어 어려움을 초래하기도 한다²⁶⁾. 본 연구에서는 소아와 보호자 모두에게서 동의를 받은 연구가 보호자에게서만 동의를 받은 연구보다 많이 보고되었으며, 피험자 본인에게 동의를 받는 기준을 7세로 보고한 경우가 있었다. 동의 여부는 임상시험의 윤리적인 측면에서 매우 중요한 사항이나 전체 임상시험의 절반인 12건에서 동의 여부를 보고하지 않았으며, 동의 여부를 보고하지 않은 임상시험 중 5건의 임상시험에서 관련 논문에는 동의 여부를 수록했다는 점에서 임상시험 사전등록 과정이 매우 미흡했음을 알 수 있었다. 추후 임상연구를 계획하고 등록할 때 동의 여부에 대하여 상세히 기록할 필요가 있다.

성조숙증은 성호르몬의 분비에 영향을 많이 받는 질병이며, 시상하부-뇌하수체-생식샘 축의 활성화 유무에 따라 중추성 성조숙증과 말초성 성조숙증으로 구분된다. 대한소아내분비학회 성조숙증 진료지침에 따르면, 말초성 성조숙증의 경우 부신종양, 생식샘종양 등 원인 질환에 대한 치료가 필요하다고 하였으며,

GnRHa를 통한 성조숙증 치료 대상은 중추성 성조숙증에 해당한다³⁷⁾. 이 때문에 본 연구에 포함된 임상시험들에서 부신/생식샘/갑상샘/뇌하수체의 질환 및 뇌종양을 배제하는 경우가 많았던 것으로 생각된다. 또한, 5건의 임상시험에서 성장 또는 기타 평가변수를 방해할 만성질환 및 척추측만증 등을 배제하였는데, 이 결과는 성조숙증의 치료에 있어서 성장이 상당히 중요한 평가변수임을 보여준다.

Tanner stage는 사춘기의 성숙단계를 평가하는 척도로 여아의 경우 유방과 음모의 발달로, 남아의 경우 고환과 음모의 발달로 기술된다. 본 연구에서 포함기준으로 Tanner stage가 다수 보고되었으나, 기준이 되는 단계는 연구마다 차이가 있었다. 성조숙증 진료지침에서 GnRH 자극검사의 경우 명확하게 5 IU/L을 진단기준으로 사용하고 있으나, Tanner stage에 대하여는 사춘기 급성장을 보이고 성 성숙도가 III 단계 이상이거나 골연령이 역연령에 비해 현저히 앞선 경우는 관찰기간 없이 바로 GnRH 자극검사를 시행한다는 언급 외에는 명확한 기술이 없었다³⁷⁾. Tanner stage에 대한 검사는 검사자에 따른 견해 차이 또한 발생할 수 있어 명확한 기준이 마련되기 어려울 것으로 생각되나 향후 임상시험의 설계에서는 명확한 단계를 제공할 필요가 있다.

본 연구에 포함된 연구에서 성조숙증 임상시험의 일차평가변수로 GnRH 자극검사 상 LH 최대치가 가장 많이 사용되었으나, 기준이 되는 수치를 명확하게 언급하지 않은 경우가 6건으로 다수를 차지했고, 수치를 기록하더라도 3 IU/L 이상, 4 IU/L 이상 등 서로 일치하지 않는 결과를 보였다. 임상시험 포함기준에서 5 IU/L 이상을 언급한 경우가 가장 많았고, 국내 성조숙증 진료지침³⁷⁾의 진단기준 또한 5 IU/L인 점을 고려하여 이를 토대로 임상시험을 계획하는 것이 가장 바람직할 것이다.

2022년 성조숙증 보호자들의 질병인식을 조사한 연구²³⁾에 따르면 아동의 보호자들은 성조숙증에 대한 염려로 키를 가장 많이 꼽았다. 본 연구의 이차평가변수로 성장 속도의 변화, 키의 변화와 더불어 예상성인 키의 변화 또한 보고되었다. 성장 속도, 키, 예상성인 키는 보호자가 직관적으로 확인할 수 있는 평가변수이며, 다수의 성조숙증 중재 연구³⁸⁻⁴¹⁾에서도 평가변수로 사용한 지표로, 이를 고려하여 임상시험을 계획할 필요가 있다.

성조숙증 검사에 대한 두려움을 감소시키기 위해 사전 설명 혹은 의료 광대를 보조적 중재로 사용한 연구가 총 2건 존재하였다. 성조숙증 진단을 위한 검사는 GnRH 자극검사로, 황체형성호르몬분비호르몬(Luteinizing hormone releasing hormone: LHRH) 100 ug을 정주하고 기저치와 90~120분까지 15~30분 간격으로 연속적으로 LH와 난포자극호르몬(Follicle stimulating hormone: FSH)를 측정하는 방법이다³⁷⁾. 혈액의 채취가 여러 차례 이루어지는 것이 소아에 부담이 될 수 있다는 점을 해당 임상시험 설계에서도 확인할 수 있었다. 2022년 등록된 임상시험에서는 이차평가변수 중 하나로 아침 첫 소변으로 배출되는 Gonadotropin을 측정하였다. 2016년 연구에 따르면 아침 첫 소변의 Gonadotropin이 GnRH 검사의 비침습적 대안으로 충분히 사용될 수 있다고 보고하였다⁴²⁾. 추후 더욱 많은 임상시험을 통하여 해당 진단방법이 인정되고 표준화된다면, 아침 첫 소변의 Gonadotropin을 임상시험의 진단 방법으로 삼아 소아의 검사 부담을 덜어주는 것 또한 고려해볼 필요가 있을 것이다.

본 연구는 Clinicaltrial.gov, WHO-ICTPR, CRIS만을 이용하여 검색하였기 때문에, 일본이나 중국에서 시행되는 모든 소아 성조숙증 대상 임상시험을 파악하지 못하였다는 한계가 있다. 또한, 치료를 목적으로 한 임상시험만을 확인하였기 때문에 성조숙증의 예방, 진단과 관련된 임상시험, 성조숙증 치료 이후의 장기적인 코호트 연구 등을 확인하지 못한 한계가 있다. 추후 연구에서는 중국의 ChiCTR와 일본의 임상연구등록기관 네트워크(Japan Primary Registries Network, JPRN)를 검색원으로 추가하여 연구를 진행할 필요가 있다. 또한 향후 성조숙증의 비침습적 진단방법에 대한 임상시험, 코호트 연구, 예방 관련 연구 등을 포함한 주제범위 문헌고찰이 이루어져 성조숙증 한의치료에 대한 다양한 근거를 두루 살펴볼 수 있게 되기를 바란다.

그럼에도 본 연구는 지금까지 시행된 소아 성조숙증 임상시험의 설계, 포함기준, 배제기준 및 평가변수 등을 보고하여 추후 임상시험 설계에 있어서 주의하고 개선해야 할 방향에 대하여 확인할 수 있었기에 의미가 있다. 본 현황보고가 소아 성조숙증 한의치료 임상시험의 설계 및 시행을 위한 기초자료로 활용되기를 기대한다.

V. Conclusion

본 연구는 2020년 6월까지 Clinicaltrial.gov, WHO ICTRP, CRIS에 등록된 총 24편의 소아 성조숙증 대상 임상시험을 정리, 분석하였다. 결과는 다음과 같다.

- 1) 중재와 임상시험 설계를 분석한 결과, GnRH가 18건 (41.7%)으로 가장 다빈도로 보고되었으며, 3건 (12.5%)의 임상시험에서 한약을 보고하였다. 16건 (66.7%)의 임상시험에서 단일군 배정을 했으며, 6건 (25%)에서 평행설계를 하였다. 향후 임상시험 계획 시 GnRH 주사제와 한의치료의 다양한 비교 설계를 고려할 필요가 있다.
- 2) 동의 여부를 분석한 결과, 12건 (50%)의 연구에서 동의 여부를 보고하지 않았다. 등록된 임상시험 관련 연구를 확인해보았을 때 5건 (20.8%)의 연구에서 동의여부를 추가로 보고하였다. 향후 임상시험 계획 및 등록 시 동의 여부에 대하여 철저히 기록해야 할 필요가 있다.
- 3) 포함기준과 배제기준을 분석한 결과, 포함기준으로 Tanner stage는 13건 (54.2%), GnRH 자극검사는 12건 (50%) 보고되었다. 각각 포함을 위한 기준 수치를 언급하였는데, 임상시험마다 차이가 있었다. 향후 임상시험 계획 및 등록 시 포함 및 배제기준에 대하여 명확한 수치까지 기록할 필요가 있다.
- 4) 일차평가변수를 분석한 결과, 11건 (45.8%)의 임상시험에서 GnRH 자극검사 상 LH 최대치를 일차평가변수로 사용하였으나, 명확한 수치를 언급하지 않은 경우가 많았다. 본 연구의 결과를 고려하여 치료효과를 평가할 수치를 결정하여 임상시험을 계획할 필요가 있다.
- 5) 이차평가변수를 분석한 결과, 여러 성호르몬의 기저치 외에 성장 속도의 변화, 키의 변화 예상성 인키의 변화 등 성장과 관련된 지표들이 평가변수로 보고되었다. 추후 임상시험을 계획할 때 성장과 관련된 지표들 또한 평가지표로 고려할 필요가 있다.

VI. Acknowledgement

본 연구는 보건복지부 재원으로 한국보건산업진흥원의 한의표준임상진료지침개발 사업 지원에 의하여 이루어진 것임 (no. HF20C0183)

VII. References

1. Park HY. Primary registry of the WHO International Clinical Trial Registry Platform: Clinical Research Information Service (CRIS). *J Korean Med Assoc.* 2011; 54(1):92-7.
2. Dickersin K, Min YI. Publication bias: the problem that won't go away. *Ann N Y Acad Sci* 1993;703:135-46.
3. Roberts R, Rodriguez W, Murphy D, Crescenzi T. Pediatric drug labeling: improving the safety and efficacy of pediatric therapies. *JAMA.* 2003;290(7):905-11.
4. Park SY. Clinical trial regulation and status in US, EU, Japan and Korea for pediatric patients. [Master]. [Seoul]: Sungkyunkwan University; 2017. 8-12, 22-31.
5. Caldwell PH, Murphy SB, Butow PN, Craig JC. Clinical trials in children. *Lancet.* 2004;364(9436):803-11.
6. Chung EH. Clinical implication of adverse drug reaction surveillance in children. *Allergy Asthma Respir Dis.* 2016;4(5):309-10.
7. Steinbrook R. Testing medications in children. *N Engl J Med.* 2003;347(18):1462-70.
8. Sammons H. Ethical issues of clinical trials in children: a European perspective. *Arch Dis Child.* 2009;94(6):474-7.
9. Lee YB, Lee JA, Lee HL. Review of registration of interventional studies of children and adolescents in Korea. *J Pediatr Korean Med.* 2019;33(1):17-33.
10. Jung HJ, Park JE, Choi SM. Current status of institutional review boards and approvals of clinical research in oriental medical hospitals in Korea: a survey. *J Korean Orient Med.* 2010;31(1):122-9.
11. Jang EH, Min SY, Kim JH. Review of clinical research for herbal medicine treatment on refractory nephrotic syndrome in children. *J Pediatr Korean Med.* 2020;

- 34(3):1-17.
12. Park SM, Yu SA. Review of clinical researches for herbal medicine treatment on functional abdominal pain in children. *J Pediatr Korean Med.* 2021;35(1):104-21.
 13. Jang JW, Choi IS, Park BC, Kim KB, Cheon JH. Review of recent clinical research for herbal medicine treatment on vitiligo in children - focused on chinese randomized controlled trials. *J Pediatr Korean Med.* 2021;35(4):141-55.
 14. Kim JH, Park YS, Jeong YK, Chang GT. Recent trends in clinical research of herbal medicine for tic disorder in children - focused on chinese randomized controlled trials. *J Pediatr Korean Med.* 2022;36(1):38-56.
 15. Choi Y, Jang I, Jeong M, Jeong JE. Trend of clinical studies on herbal medicine treatment for night terrors. *J Pediatr Korean Med.* 2022;36(1):78-90.
 16. Seo HA, Lee SH, Chang GT. Clinical research trends on precocious puberty and sleep. *J Pediatr Korean Med.* 2021;35(4):75-81.
 17. Kim KR, Han JK, Kim YH. Review of korean clinical studies on treatment for childhood obesity. *J Pediatr Korean Med.* 2016;30(3):108-20.
 18. Heo YJ, Lee SH, Cho YS. A review of recent clinical studies of herbal medicine treatment for children's stomatitis: focusing on randomized controlled trials in traditional chinese medicine. *J Pediatr Korean Med.* 2021;35(4):125-40.
 19. Kweon JH, Lee SY, Yu SA. The trend of clinical research on treatment for precocious puberty - focusing on recent studies in the chinese medical journal CAJ. *J Pediatr Korean Med.* 2017;31(1):63-73.
 20. Lee JH, Lee SH, Chang GT. Trends in clinical research of herbal medicine treatment for functional gastrointestinal disorders in children- focused on randomized controlled trials in traditional chinese medicine. *J Pediatr Korean Med.* 2021;35(3):67-88.
 21. Yang DH, Park JK, Sung HK, Sung SH. Trend analysis of clinical studies published in the Journal of Pediatrics of Korean Medicine. *J Pediatr Korean Med.* 2018;32(4):141-62.
 22. Health Insurance Review & Assessment Service. Statistics by ATC Codes (by In/Outpatient) [Internet]. Healthcare Bigdata Hub; 2015 [Updated 2021; cited 2022 July 5]. Available from: <http://opendata.hira.or.kr/op/opc/olap4thDsInfo.do>
 23. Shim SB, Song JH, Lee HL. Perceptions and treatment of precocious puberty: a questionnaire survey among caregivers in South Korea. *Evid Based Complement Altern Med.* 2022:1-10.
 24. Lee HL, Yoo HS, Park SC. A case report of idiopathic precocious puberty in two children. *J Pediatr Korean Med.* 2017;31(1):74-81.
 25. Catherine DA, Jeffrey MD, Frank AF, Charlotte H, Hoey J, Horton R, Kotzin S, Laine C, Marusic A, Overbeke AP, Schroeder TV, Sox HC, Van der Weyden MB. Clinical trial registration: a statement from the international committee of medical journal editors. *Lancet.* 2004;364(9438):911-2.
 26. Lee PA, Neely EK, Fuqua J, Yang D, Larsen LM, Mattia-Goldberg C, Chwalisz K. Efficacy of leuprolide acetate 1-month depot for central precocious puberty (CPP): growth outcomes during a prospective, longitudinal study. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2011;7:1-9.
 27. Lee PA, Klein K, Mauras N, Neely EK, Bloch CA, Larsen L, Mattia-Goldberg C, Chwalisz K. Efficacy and safety of leuprolide acetate 3-month depot 11.25 milligrams or 30 milligrams for the treatment of central precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(5):1572-80.
 28. Lee PA, Klein K, Mauras N, Lev-Vaisler T, Bacher P. 36-month treatment experience of two doses of leuprolide acetate 3-month depot for children with central precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(9):3153-9.
 29. Silverman LA, Neely EK, Kletter GB, Lewis K, Chitra S, Terleckyj O, Eugster EA. Long-term continuous suppression with once-yearly histrelin subcutaneous implants for the treatment of central precocious puberty: a final report of a phase 3 multicenter trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(6):2354-63.
 30. Sun W, Han XH, Wang YH, Yu J, Yan WL, Zhao J, Chen WB, Xue Z. Effectiveness of ziyin xiehuo granules and zishen qinggan granules on partial precocious puberty in girls: a multicenter, randomized, single-blind, controlled trial. *J Tradit Chin Med.* 2018;38(5):740-5.
 31. Klein KO, Freire A, Gryngarten MG, Kletter GB, Benson

- M, Miller BS, Dajani TS, Eugster EA, Mauras N. Phase 3 trial of a small-volume subcutaneous 6-month duration leuprolide acetate treatment for central precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(10):e3660-71
32. Luo X, Hou L, Zhong Y, You C, Yang Y, Wu X, Li P, Zhou S, Qiu W, Zhang H, Liu Y, Qian Y, Luo F, Cheng R, Hu Y, Gond H, Wang Q, Xu Z, Du H, Lu F, Fu J, Chen X, Wang W, Guo Z. An open label, multicenter clinical trial that investigated the efficacy and safety of leuprorelin treatment of central precocious puberty in Chinese children. *Medicine (Baltimore).* 2021;100(51):e28158.
33. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA.* 2013;310(20): 2191-4.
34. Jeong AR LJ, Chang GT, Lee SH, Lee JH, Baek JH, Lee HR, Ku EJ, Kim JH, Min SY, Kim BNR, Yu SA, Kwon JH, Kim KB, Cheon JH, Jeong HS, Seong HG, Jeong MJ, Park EJ. *Pediatrics of korean medicine.* 3rd ed. Seoul: Ui Seong Dang Publishing Co.; 2020: 827-31.
35. National Institute of Food and Drug Safety Evaluation. Guidelines for clinical trial evaluation in children [Internet]. Cheongju (Chungcheongbuk-do): Ministry of Food and Drug Safety; [updated 2018 Nov 30; cited 2022 Jul 22]. Available from: <http://www.mfds.go.kr/>.
36. Dickey M, Clark P. Changing the outcomes of pediatric drug trials: APNs making a difference. *J Pediatr Health Care.* 2013;27(3):222-5.
37. The Korean Society of Pediatric Endocrinology. Clinical guidelines for precocious puberty. Seoul, Republic of Korea: Ui Hak Moon Hwa Sa; 2011: 3-5, 11-3, 18-21.
38. Kim EJ, Lim YJ, Lee HS, Hwang JS. The effect of gonadotropin releasing hormone agonist and growth hormone on predicted adult height in girls with precocious puberty. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2007; 12(7):111-8.
39. Jin HY, Choi JH, Yoo HW. Evaluation of efficacy of GnRH agonist on predicted adult height (PAH) in patients with central precocious puberty using two different dosages. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2010;15(2): 120-5.
40. Seo JY, Yoon IS, Shin CH, Yang SW. The comparison of predicted adult height change and height gain after gonadotropin-releasing hormone agonist and combined growth hormone treatment in girls with idiopathic central precocious puberty. *Korean J Pediatr.* 2006;49(3): 305-11.
41. Shim KS, Bae CW, Yang YJ. A comparative study of the puberty suppression effect of gonadotropin-releasing hormone agonist in precocious or early puberty girls. *Korean J Pediatr.* 2008;51(6):634-9.
42. Demir A, Voutilainen R, Stenman UH, Dunkel L, Albertsson-Wikland K, Norjavaara E. First morning voided urinary gonadotropin measurements as an alternative to the GnRH test. *Horm Res Paediatr.* 2016; 85(5):301-8.