

위암 한약제제 임상시험 가이드라인 개발을 위한 한약제제 무작위배정 대조군 임상시험 고찰

한가진^{1,2*}, 성신¹, 김성수¹, 김진성³, 박재우³

¹소람한방병원, ²소람 바이오의학 연구소, ³경희대학교 한의과대학 비계내과학 교실

Analysis of Existing Guidelines and Randomized, Controlled, Clinical Trials for Development of [Guideline of Clinical Trial with Herbal Medicinal Product for gastric cancer]

Gajin Han^{1,2*}, Sin Seong¹, Sungsu Kim¹, Jinsung Kim³, Jae-Woo Park³

¹Soram Korean Medicine Hospital, ²Soram Bio-Medicine Research Institute

³Department of Gastroenterology, College of Korean Medicine, Kyung Hee University

Objectives: This study aimed to learn what should be considered in [Guideline of Clinical Trial with Herbal Medicinal Product for Gastric Cancer] by analyzing the existing guidelines and clinical trials.

Methods: The development committee searched guidelines for herbal medicinal product or gastric cancer developed already. Then, clinical trials for gastric cancer using herbal medicine were searched. The searched trials were analyzed in terms of inclusion and exclusion of participants, intervention, comparator, outcomes and trial design. Then, we compared the results of analysis with the regulations and guidelines of Ministry of Food and Drug Safety to suggest the issue that we will have to consider when making the [Guideline of Clinical Trial with Herbal Medicinal Product for Gastric Cancer].

Results: As a result, few guidelines for anti-tumor agent and clinical trial with herbal medicinal product were searched in the national institution homepage. In addition, 10 articles were searched by using the combination following search term; 'stomach neoplasm', 'herbal medicine', 'Medicine, Korean traditional', 'Medicine, Chinese Traditional', 'TCM', 'TKM', 'trial'. Most trials included gastric cancer participants with medical history of operation. The type of intervention was various such as decoction, granules, and fluid of intravenous injection. Comparators were diverse such as placebo, conventional treatment including chemotherapy and nutritional supplement. The most frequently used outcome for efficacy was quality of life. Besides, the symptom score, tumor response, and survival rate were used. Safety was investigated by recording adverse events.

Conclusion: We found out some issue by reviewing the existing guidelines and comparing it with clinical trials for gastric cancer and herbal medicinal products. These results will be utilized for developing [Guideline of Clinical Trial with Herbal Medicinal Product for Gastric Cancer].

Key Words : Stomach neoplasm, herbal medicinal product, Clinical trial, Guideline

• Received : 29 August 2017 • Revised : 12 September 2017 • Accepted : 12 September 2017

• Correspondence to : 한가진(Gajin Han)

서울 강남구 봉은사로 458, 소람한방병원

Tel : +82-70-4803-6635 , Fax : +82-70-8282-7001, E-mail : kmdhgi@soram.kr

서론

위암은 2014년 국가암등록통계에 따르면 국내에서 갑상선암에 이어 두 번째로 많이 발생한 암으로, 남자에서는 전체 암 중 발생률이 17.8%로 1위이며, 여자에서는 9.4%로 4위를 차지하고 있다. 암발생과 암생존의 영향을 하나로 종합하여 암의 부담을 나타내는 지표인 암유병률에서도 2위를 차지하였는데, 이는 진단받은 후 5년이 경과해도 여전히 암으로 인해 계속 고통을 받고 있다는 의미이다¹⁾.

위암의 종류로는 위점막의 선세포에서 발생한 위선암이 가장 많고, 림프종, 간질성 종양, 육종, 신경내분비암 등이 있다²⁾. 위암의 치료로는 수술, 방사선 요법, 항암화학요법³⁾, 분자표적치료⁴⁾ 등이 행해지고 있으나, 완치율이 낮고 치료과정의 부작용 등으로 인해 암환자 및 가족들은 신체적, 정신적, 사회경제적으로 심한 부담을 안고 있는 것이 현실이다⁵⁾. 이로 인해 많은 수의 암환자들이 한의학을 포함한 보완대체의학을 찾고 있다. 실제로 국내의 한 연구에서는 암환자를 대상으로 한 설문조사에서 55.6%가 보완대체요법을 이용하였다고 보고했다⁶⁾. 또한 최근 한의학계에서 산삼약침, 넥시아 등의 새로운 치료법을 도입함에 따라, 환자들의 한의학 치료 이용률이 더욱 높아지고 있으며, 연구를 통해서도 그 유효성이 입증되고 있다^{7,8)}. 또한 한의학적 치료로 인해 위암의 고식적 치료로 인한 부작용을 완화시키고, 치료율을 높여주며, 삶의 질 개선 및 생존기간 연장의 효과를 보인 연구들이 진행되기도 했다⁹⁻¹¹⁾.

한의학에서 암은 岩, 巖, 陰疽, 石疽, 積聚, 癥瘕, 癥癰이라 칭하며, 한의학 문헌에 胃癌이라는 용어는 기술되어 있지 않다. 그러나 증상으로 미루어 볼 때, 反胃, 胃脘痛, 心下痞, 膈證 등의 병증이 위암과 유사한 것으로 볼 수 있다. 특히 胃脘痛은 조기위암의 상복부 동통 및 불편감과 유사하며, 구토를 동반하는 反胃는 말기위암의 증상과 비슷하다^{12,13)}. 이와 같이 위완통 및 구토는 위암환자들이 흔히 호소하는 증상이며, 이를 해결하기 위해 한의학적 치료가 활용되고 있다.

90년대 초 근거중심의학(evidence based medicine, EBM)의 중요성이 강조되면서, 한의학적 방법론을 도입한 임상시험에 대한 관심이 높아지고 있고, 치료의 효과를 좀 더 객관적으로 증명하기 위해 수행되는 임상시험의 수도 증가하고 있다¹⁴⁾. 그러나 현재 잘 설계된 위암 관련 한의약 임상시험은 본격적으로 수행되고 있지 않으며, 또한 국내 가이드라인 부문에서도 양의학에서 사용하는 항암제에 초점을 맞춘 임상시험 가이드라인 외에는 위암 특이적인 한약제제 임상시험 가이드라인은 존재하지 않는 실정이다.

이에 저자는 추후 위암치료를 위한 한약제제 임상시험을 설계, 수행하고 이의 근거가 될 수 있는 가이드라인 개발을 위한 사전 작업을 진행하고자 하였다. 첫째로, 국내의 현존하는 가이드라인을 검색하여 한의약 임상시험에 적용할 수 있는 부분을 분석하고, 보완해야 하는 부분을 탐색하고자 하였다. 두 번째로, 최근 수행된 위암관련 한약임상시험의 방법론을 고찰하여, 잘 설계된 임상시험계획서의 고려사항을 제시하고자 하였다.

연구방법 및 절차

1. 가이드라인 관련 문헌검색 및 분석

1) 위암 한약제제 임상시험 가이드라인 개발팀 구성

위암 한약제제 임상시험 가이드라인 개발팀이 구성되었으며, 본격적인 개발 전의 사전 작업을 진행하였다. 개발팀은 총 5명으로, 한의과대학 비계내과 학 교수 2인, 임상시험 가이드라인 제작 경험이 있는 암 전문 한방병원 의학연구소 소속 연구원 1인, 위암치료 경험이 10년 이상인 암전문 한방병원 소속 임상의 2인으로 구성되었다.

2) 기존 국내 가이드라인 검색 및 분석

개발팀원 중 2인이 식품의약품안전처 홈페이지(<http://www.mfds.go.kr>)와 국가과학기술정보센터(NDSL) 홈페이지(www.ndsl.kr)를 독립적으로 검색하여 한약제제 관련 가이드라인과 암/위암관련 가이드라인

을 검색하였으며, 검색된 가이드라인을 분석하여 한약제제 임상시험에 적용 가능한지 고찰하였다.

2. 기존 임상시험 관련 문헌검색 및 분석

1) 문헌검색

① Pubmed에서 다음의 검색어를 조합하여 검색을 시행하였다. MeSH용어가 있는 경우는 해당검색어를 사용하였다: ▲ ‘stomach neoplasm’ ▲ ‘herbal medicine’ ▲ ‘medicine, Korean traditional’ ▲ ‘medicine, Chinese traditional’ ▲ ‘TKM’ ▲ ‘TCM’

② 전통의학정보포털(<https://oasis.kiom.re.kr>)에서는 ‘위암’, ‘임상시험’으로 검색하였다.

2) 선정된 임상시험 분석

임상시험 설계 시 필수적인 요소인 P (Participants), I(Intervention), C (Comparator), O (Outcome)를 중심으로 분석하였으며, 그 외 임상시험설계에 대해서도 비교하였다.

결 과

A. 가이드라인 관련 문헌검색 및 분석

1. 가이드라인 관련 문헌검색결과

국내 가이드라인 검색 결과는 Table 1과 아래에 기술하였다. 위암 치료를 위한 한약제제 임상시험 가이드라인 및 침구 임상시험가이드라인은 존재하지 않았다. 한약제제임상시험 관련 가이드라인 검색 결과 중 개별 질환에 대한 가이드라인은 제외하였다. (Table 1)

1) 암/위암 관련 가이드라인

▲ 위암 치료에 대한 한방 임상 가이드라인¹⁵⁾ ▲ 위암 치료에 대한 한의 임상 가이드라인¹⁶⁾

▲ 천연물 항암제제 임상시험 평가지표 개발연구¹⁷⁾ ▲ 항암제 임상시험 가이드라인¹⁸⁾ ▲ 항암제 비임상시험 가이드라인¹⁹⁾ ▲ 항암제 임상시험 평가지침²⁰⁾ ▲ 항암제 가교자료 면제를 위한 가이드라인 개정판²¹⁾

2) 한약제제 임상시험 관련 가이드라인

- ▲ 생약한약제제 임상시험의 일반적 고려사항²²⁾
- ▲ 천연물신약· 한약제제임상시험가이드라인 연구²³⁾
- ▲ 한약제제의 임상시험 평가지표개발에 관한 연구²⁴⁾

2. 검색된 가이드라인 분석 및 한의약임상

시험에의 적용은 고찰부분에서 논의하였다.

B. 기존 임상시험 관련 문헌검색 및 분석

1. 문헌 검색 결과

Pubmed에서는 96건, 전통의학정보포털에서는 1건이 검색되어 총 97건의 문헌을 검토하였다. 97편 중 중복된 논문 31편을 제거하고, 제목과 초록을 살펴 임상시험 논문만을 남긴 결과 45편의 논문을 추출하였다. 45편의 문헌 중 최근의 경향을 파악하고자 10년 이내 (2007년 이후)의 논문 25개만을 포함시켜 원문을 검토하였다. 이 중 15개 연구가 괄호 안의 이유로 제외되고, 10개 연구가 최종 포함되었다. (비한약제제 연구 (5), 단일군 연구(2), case-control 연구 (1), 비무작위 임상시험(3), 전암성병변(3), 위암 항암치료로 인한 구내염에 대한 연구 (1)).

2. 문헌 분석

1) 임상시험 개요 및 설계

최근 10년 이내 일본과 중국에서 수행된 임상시험은 각각 3건²⁵⁻²⁷⁾과 7건이었고²⁸⁻³⁴⁾, 한국에서 수행된 위암관련 한약제제 임상시험은 존재하지 않았다. 단일기관 임상시험은 7건^{26,29-34)}, 다기관 임상시험은 3건으로^{25,27,28)}, 다기관 임상시험 중 2건은 일본에서^{25,27)}, 나머지 1건은 중국에서 수행되었다²⁸⁾. 이중맹검을 시행한 논문은 2편이었고^{25,34)}, 교차설계 연구는 1편이었다²⁶⁾. 위약을 사용한 연구는 총 2편이었다^{25,34)}. 포함된 연구논문들의 기본적인 특성은 Table 2에 제시하였다. (Table 2)

Table 1. The List of Searched Guidelines related to Gastric Cancer/ Clinical Trial for Herbal Medicinal Product

Publisher Year	Title	Characteristics
HR Kim, 2014	Clinical Practice Guidelines of Korean Medicine for Gastric Cancer ¹⁵⁾	1. clinical practice guideline 2. related to gastric cancer 3. a research report
HR Kim, 2016	Clinical Practice Guidelines in Korean Medicine for Gastric Cancer ¹⁶⁾	1. clinical practice guideline 2. related to gastric cancer 3. a research report
SH Kim, 2006	Study On Development of Assessment Guideline and Endpoints for Clinical Trial with Antitumor Natural Product ¹⁷⁾	1. specific to assessment tool for clinical trial 2. related to antitumor natural product 3. a research report
National Institute of food and drug safety evaluation, 2015	Guidelines for clinical trial of anticancer drugs ¹⁸⁾	1. related to anticancer agents which have toxicity against cancer cell or function of inhibition of cancer cell growth
National Institute of food and drug safety evaluation, 2015	Guidelines for non-clinical trial of anticancer drugs ¹⁹⁾	1. guideline for non-clinical trial
Korea Food & Drug Administration, 2006	Guideline for evaluation of clinical trial of anticancer drug ²⁰⁾	1. related to anticancer agents which have toxicity against cancer cell or function of inhibition of cancer cell growth
Ministry of Food and Drug Safety, 2015	Guidelines for Exemption of Anticancer Drug Data in Bridging Study ²¹⁾	1. related to data of clinical trial in Korean population
Korea Food & Drug Administration, 2007	General Considerations for Clinical Trials in Herbal Medicine ²²⁾	1. related to general herbal medicine
Korea Institute of Oriental Medicine, 2005	A study on the clinical trial guidelines of herbal medicinal drug ²³⁾	1. related to general herbal medicinal drug 2. A research report
Industry-Academia Collaboration Foundation, Kyung Hee University, 2006	Research on outcome indicators for clinical trials of herbal medicinal products ²⁴⁾	1. related to assessment tool 2. related to asthma 3. a research report

2) 임상시험대상자 (Participants) (Table 3, Table 4)

(1) 연령의 경우 하한이 18세 이상이었으며, 상한은 90세였다. 상한 혹은 하한이 제시되지 않은 경우도 있었다. 시험대상자수는 11명에서 195명까지 다양했다.

(2) 임상시험대상자는 위암으로 인해 수술을 했거나 수술예정인 환자들을 대상으로 한 문헌이 8편이었고, 그 중 수술기 주위 기간 (perioperational)에 있는 환자를 대상으로 한 연구는 1편이었다³⁰⁾. 수술여부에 대한 언급이 없는 문헌은 2편이었다^{28,34)}. 자세한 임상시험대상자의 특성은 Table 3에 나타내었다. (Table 3)

(3) 선정기준

암의 병기 측면에서는 4기를 대상으로 한 연구 2편^{28,34)}, 1-3기 모두를 대상으로 한 연구 1편²⁷⁾, 1기 이전의 병기만을 대상으로 한 연구 1편이었다²⁶⁾. 병기 진단 근거는 American Joint Committee on Cancer(AJCC)를 기준으로 한 연구 1편²⁸⁾, Union for Cancer Control (UICC)를 기준으로 한 문헌 2편이었다^{26,34)}. 그 외 문헌에서는 병기에 대한 언급은 없었다. 환자 상태에 대해 Eastern Cooperative Oncology Group performance status (ECOG)로 평가한 논문은 2건이었으며^{25,27)}, 모두 ECOG 0에서 1 사이의 환자를 대상으로 하였다. 항암화학요법을 받

Table 2. The Characteristics of Included Study

Title	Author	Journal, Year	Nation	Design	Group
Clinical observation on treatment of 34 advanced gastric carcinoma patients by chemotherapy of DCF regimen combined with Fuzheng Hewei Decoction	Wang	Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi, 2007	China	multicenter, randomized, 2-armed, controlled study	A: chemotherapy of DCF (docetaxel/cisplatin/5-fluorouracil) + Chinese herbal medicine] B: chemotherapy of DCF
Clinical study on acupuncture combined with medication in restoration of gastrointestinal functions for postoperative patients with gastric cancer	Yin	Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi, 2009	China	single center, randomized, 3-armed, controlled study	A: conventional treatment B: conventional treatment + Chinese herbal medicine (Shi mo decoction) C: conventional treatment + Chinese herbal medicine (Shi mo decoction) + acupuncture
Effect of Daikenchuto, a Traditional Japanese Herbal Medicine, after Total Gastrectomy for Gastric Cancer: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase II Trial	Yoshikawa	J Am Coll Surg, 2015	Japan	multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II Trial	A: Daikenchuto B: placebo
Effect of rhubarb combined with enteral nutrition on C-reactive protein and interleukin-6 in peripheral blood of patients with gastric cancer during perioperative period	Wang	Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi, 2008	China	single center, randomized, 3-armed, controlled study	A: conventional fluid supplement & parenteral nutrition B: conventional fluid supplement & parenteral nutrition from the 42nd hour to the 8th day after operation C: conventional fluid supplement & parenteral nutrition from the 42nd hour to the 8th day after operation + rhubarb liquid medication
Effect of rikkunshito, a chinese herbal medicine, on stasis in patients after pylorus-preserving gastrectomy	Takahashi	World J Surg, 2009	Japan	single center, randomized, 2-armed, crossover study	A: initially taking rikkunshito 7.5 g/day before each meal for 4 weeks B: initially in the off-treatment stage for 4 weeks and then in on-treatment stage for another 4 weeks
Effect of Sijunzi Decoction and enteral nutrition on T-cell subsets and nutritional status in patients with gastric cancer after operation: a randomized controlled trial	Cai	Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao, 2008	China	single center, randomized, 3-armed, controlled study	A: isocaloric & isonitrogenous parenteral diet for 9 days B: Sjunzi Decoction + treatment of C C: isocaloric &

Table 2. The Characteristics of Included Study (Continued)

Title	Author	Journal, Year	Nation	Design	Group
Effects of daikenchuto, a Japanese herb, on intestinal motility after total gastrectomy: a prospective randomized trial	Akamaru	J Gastrointest Surg, 2015	Japan	multicenter, randomized, open-labeled, 2-armed, controlled study	isonitrogenous enteral diet which started on the second day after operation, and continued for eight days A: daikenchuto + tepid water B: tepid water
Effects of Xuesaitong injection on coagulation function of gastric cancer patients undergoing laparoscopic surgery: a randomized controlled trial	Wang	Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao, 2009	China	single center, randomized, 2-armed, controlled study	A: conventional anti-infection and transfusion Treatment B: Xuesaitong Injection
Influence of chemotherapy with FOLFOX protocol on sex hormones of male patients and the protective effect of herbal medicines for reinforcing Shen and supplementing qi on it	Huang	Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi, 2008	China	single center, randomized, 4-armed, controlled study	A: FOLFOX B: FOLFOX + herbal medicine C: herbal medicine D: none
Therapeutic effect of Jinlongshe Granule on quality of life of stage IV gastric cancer patients using EORTC QLQ-C30: A double-blind placebo-controlled clinical trial	Sun	Chinese journal of integrative medicine, 2015	China	single center, randomized, double-blind, placebo-controlled study	A: Jinlongshe Granule B: placebo

는 환자군을 대상으로 한 논문은 3건으로^{28,29,33)}, Wang과²⁸⁾ Yin의²⁹⁾ 연구에서는 중재군과 대조군 모두 화학요법을 받는 설계인 반면, Huang의³³⁾ 연구에서는 4군 중 2군만 항암화학요법을 받는 설계였다. 특이한 선정기준을 제시한 몇 개의 연구가 있었는데, Cai의 연구에서는 위암 환자 중 영양결핍상태를 나타내는 환자를 대상으로 하였고³¹⁾, Huang의 연구에서는 남성 위암환자만을 대상으로 하여 남성 호르몬의 변화를 관찰하였다³³⁾. 또한 Wang의 연구에서는 복강경 수술을 받는 위암환자의 응고기능을 조사하기 위해 출혈경향이나 응고장애가 없는 사람을 선정기준으로 두었다²⁸⁾. 한편, 동의서에 자발적으로 서명한 자를 선정기준에 포함시킨 논문은 2편 밖에 없었다^{25,34)}. 자세한 선정기준은 Table 4에 제

시하였다. (Table 4)

(4) 제외기준

전이된 경우를 제외한 논문은 3건이었으며^{27,29,34)}, 뇌하수체 혹은 생식선 질환을 제외한 논문도 있었다³³⁾. 그 외 제외 기준으로는 다음과 같은 것을 제시하였다: ▲ 심혈관, 간 혹은 신기능 질환자와 같은 시험에서 제외되어야한다고 판단되는 심각한 질병자, ▲ 면역결핍자, ▲ 심각한 고혈압, 당뇨병의 대사성 질환이 있는 자, ▲ 임신부 혹은 임신가능성이 있는 자, ▲ 시험약에 알레르기 반응이 있는 자

자세한 제외기준은 Table 4에 제시하였다. (Table 4)

3) 시험약 (Intervention) (Table 5)

Table 3. The Characteristics of Participants in the Included Studies

Study	Age	Sample size	Patients
Wang, 2007	-	66	gastric cancer patients diagnosed as stage IV based on American Joint Committee on Cancer (AJCC)
Yin, 2009	-	90	gastric cancer patients who underwent radical operation
Yoshikawa, 2015	20-85	195	gastric cancer patients who underwent total gastrectomy
Wang, 2008		56	gastric cancer patients with a plan to undergo operation
Takahashi, 2009	46-70	11	gastric cancer patients who underwent pylorus-preserving gastrectomy for early gastric cancer (The final stage of gastric cancer of all patients was stage I according to the classification of the International Union Against Cancer (UICC))
Cai, 2008		65	gastric cancer patients with nutritional insufficiency who underwent operation
Akamaru, 2015	20-80	81	gastric cancer patients diagnosed as stage I, II, or III with a plan to undergo total gastrectomy with a D2 dissection (permitting preservation of the spleen), Roux-en-Y reconstruction, and R0 surgery
Wang, 2009	42-61	50	gastric cancer patients with a plan to undergo laparoscopic surgery
Huang, 2008	50-70	61	gastric cancer patients with a plan to receive FOLFOX after operation
Sun, 2015	18-90	50	stage IV gastric cancer patients who were suggested to use Jinlongshe Granule in addition to other prescribed Chinese medicine medications. (Staging is based on the International Union for Cancer Control (UICC) Tumor/Node/Metastasis (TNM) Standard Classification)

Table 4. The Inclusion and Exclusion Criteria of the Selected Studies

Study	Inclusion Criteria	Exclusion Criteria
Wang, 2007	Who diagnosed as stage IV gastric cancer by endoscopy and biopsy	nonespecific
Yin, 2009	(1) Who diagnosed as gastric cancer (2) who could undergo radical operation (3) who had normal gastric function before operation	(1) who have severe metabolic disorders such as hypertension, diabetes (2) who had abnormal liver and kidney function before operation (3) who had metastasis on the other organ such as peritoneum, liver, and lung (4) who receive enteral nutrition treatment (5) who had other surgical disorder that may affect the result of study
Yoshikawa, 2015	(1) eligible patients had gastric cancer and were planning open total gastrectomy with Roux-en-Y reconstruction (2) had an Eastern Cooperative Oncology Group performance status of 0 to 1 (3) were capable of orally taking test reagents (4) were aged from 20 to 85 years (5) had sufficient function of vital organs (including bone marrow, heart, liver, kidneys, and lungs) (6) were in an adequate general condition to undergo total gastrectomy (7) were inpatients during the study period (8) provided written informed consent	1. patients whose medical histories included any of the following were excluded. (1) previous laparotomy (except appendectomy) (2) previous intestinal resection (3) ulcerative colitis or Crohn's disease (4) emergency operation (5) a diagnosis of cancer before the current gastric carcinoma (6) chemotherapy in the 4 weeks before surgery or during the trial period (7) intake of other kampo medicines in the 4 weeks before surgery. 2. patients who were pregnant or possibly pregnant and those who had synchronous cancers were also excluded.
Wang, 2008	(1) who diagnosed as gastric cancer or postoperative state by endoscopy	(1) who had abnormal function of significant organs (2) who had metabolic disease or infectious disease (3) who had immune deficiency (4) who had not condition for operation (5) who had not received radiotherapy or chemotherapy (6) who received unspecified nutrient solution or nutritional support

Table 4. The Inclusion and Exclusion Criteria of the Selected Studies (Continued)

Study	Inclusion Criteria	Exclusion Criteria
Takahashi, 2009	(1) who underwent PPG for early gastric cancer (2) The final stage of gastric cancer of all patients was stage 1 according to the classification of the International Union Against Cancer (UICC).	(1) These patients had no significant associated diseases such as cirrhosis, renal failure, pulmonary diseases, or cardiac diseases. (2) They had no postoperative complications including leakage and intestinal obstruction, nor had they received chemotherapy.
Cai, 2008	(1) who had operation for gastric cancer (2) who had nutritional deficiency according to following criteria: patients' body weight decreased by > 5% 3 months before admission or 6 months body weight decreased > 10%, level of albumin < 35 g/L, level of transferrin < 2.0 g/L. (The presence of any of the above, identified as the existence of malnutrition)	(1) Those who do not meet the inclusion criteria (2) There are other important organ dysfunction, surgical contraindications (3) metabolic disease patients or accompanied by infectious diseases (4) immunodeficiency (5) patients who receive radiation or chemical treatment before and after surgery (6) who had distant metastasis of the tumor confirmed newly during surgery, so could not undergo radical surgery or combined with the same line of organ resection (7) who use non-designated nutrient solution or nutritional support within perioperative period
Akamaru, 2015	(1) who had no previous cancer treatment or past history of any other cancer (2) who aged between 20 to 80 years (3) who was scored 0 or 1 by an Eastern Cooperative Oncology Group performance status (4) who had adequate organ functions.	(1) patients that showed any hepatic, peritoneal, or distant metastasis or any positive tumor cells in cytological examinations of peritoneal fluids (2) emergency surgery (3) other active malignancies (4) morbid cardiopulmonary disease (5) severe liver-kidney dysfunction (6) a history of laparotomy (except appendectomy) (7) intestinal obstruction.
Wang, 2009	(1) who underwent laparoscopic surgery for gastric cancer (2) who had laboratory tests without bleeding tendency or coagulation disorders (3) who had a history of no thromboembolic disease within 3 months before surgery (4) who had not thrombosis in the lower limb deep vein by ultrasound examination before operation	(1) who administered anticoagulant drugs within recent 2 weeks (2) who had severe primary cardiovascular, liver and kidney disease (3) who had severe diabetes mellitus (4) who experience laparotomy due to any reasons during laparoscopic surgical procedures (5) who receive transfusion before or after operation (7) who had allergic reaction to Xuesaitong Injection
Huang, 2008	(1) who are male patients (2) who diagnosed as gastric cancer confirmed pathologically	(1) who had medical history of pituitary and gonadal diseases
Sun, 2015	(1) patients of either sex aged 18–90 years whose diagnosis was in accordance with stage IV gastric cancer (2) patients with a Karnofsky performance score (KPS) > 30 (3) patients whose expected survival was > 3 months (4) patients who signed informed consent willing to receive Chinese medicine anti-tumor therapy	(1) Patients not in accordance with the above inclusion criteria (2) patients with metastatic gastric cancer (3) patients whose gastric cancer was pathologically confirmed as adenosquamous carcinoma, squamous cell carcinoma, carcinoid carcinoma, small cell carcinoma, gastric malignant lymphoma, or gastric stromal tumor (4) patients with multiple cancers (5) patients associated with other severe illnesses, such as New York Heart Association Classification > Class 3 and K/Kidney Disease Outcome Quality Initiative Classification > Stage 3 (6) patients who participated in other clinical trials in recent three months

Table 5. The Characteristics of Intervention in the Included Studies

Study	Intervention	Contents & Dose	Period
Wang, 2007	chemotherapy + Chinese herbal medicine	1. Chemotherapy: DCF (docetaxel/cisplatin/5-fluorouracil) 2. Fuzheng Hewei Decoction: Codonopsis pilosula Nannfeldt 15g, Radix Astragali 30g, Broadleaf Liriope 10 g, Panax quinquefolium 6g, Atractylodes macrocephala Koidzumi 10g, Poria cocos Wolf 10g, Pinellia ternata 10g, Citrii Unshius Pericarpium Viride 6g Citri Unshius Pericarpium 6g, Angelica gigas Nakai 10g, Coicis Semen 10g, Akebia quinata 15g Actinidia arguta 15g, Bletilla striata 10 g, Aurantii Fructus Immaturus 6g, Curcuma longa Linne 10g, Phyllostachyos Caulis in Taeniam 10g, Coptis chinensis 6g Coptis chinensis 10g, Trogopterorum Faeces 10g	6 weeks
Yin, 2009	conventional treatment + Chinese herbal medicine	1. Conventional treatment: 1) fasting water, continuous gastrointestinal decompression, intravenous fluid supplement, to ensure adequate heat, to maintain the balance of water and electrolyte, social supplements and trace elements such as vitamin supplements, and nutritional support therapy. 2) paclitaxel + levofloxacin (IV daily) 3) ammonia Alcohol Injection (IV daily, inhalation) 2. Shi mo decoction Aucklandiae Radix: Lindera strychnifolia: Aurantii Fructus Immaturus: Areca catechu = 2:3:3:3	10 days
Yoshikawa, 2015	Daikenchuto	Daikenchuto (Tsumura, Tokyo, Japan) is a traditional Japanese herbal medicine composed of 4 crude drugs: dried Japanese pepper, processed ginger, ginseng radix, and maltose powder. 15 g/day	12 days
Wang, 2008	conventional fluid supplement & parenteral nutrition + rhubarb liquid medication	1. conventional fluid supplement & parenteral nutrition : protein 20 g, fat 19 g, carbohydrate 61.5 g, dietary fiber 7.5 g, minerals and vitamins. At the 18th and 42th hour after operation, 50 mL of warm saline was injected slowly from the stomach tube. After 42 h, the patients were injected with 10 ~ 15 cm nasal feeding tube (Drip 30 ~ 50 mL / h), 250 mL (drip 80 ~ 100 mL / h) on day 4, postoperative day 2 and day 3 Day 500 ~ 1000 mL (drip 100 ~ 150 mL / h), continued to the first 8 days after surgery, with the infusion pump evenly and gradually transition to semi-liquid diet and general food; within a few days after the daily liquid volume, Heat and nitrogen deficiencies are partially supplemented by parenteral routes 2. rhubarb : The rhubarb 10 g crushed into coarse powder, 100 °C boiling water 100 mL soak for 15 min, gauze filter made of rhubarb liquid, dry to 37 ~ 38 °C stand. Patients were treated with rhubarb solution 100 mL orally at 1 day before operation. The patients were treated with rhubarb 50 mL nasal feeding tube at a rate of 10 mL / min and closed for 1 h for gastrointestinal decompression.	8 days
Takahashi, 2009	rikkunshito	Rikkunshito (Tsumura, Tokyo, Japan), a traditional herbal medicine, is a mixture of dried Atractylodes lanceae rhizoma (component ratio = 4), Ginseng radix (= 4), Pinelliae tuber (=4), Hoelen (=4), Zizyphi fructus (=2), Aurantii nobilis percarpium (=2), Glycyrrhizae radix (=1), and Zingiberis rhizome (=0.5) initially taking rikkunshito 7.5 g/day before each meal	4 weeks
Cai, 2008	Sjunzi Decoction + isocaloric & isonitrogenous enteral diet	1. Sjunzi Decoction :Codonopsis pilosula Nannfeldt 20g, Atractylodes macrocephala 20g, Poria cocos Wolf 20g, Glycyrrhiza uralensis Fischer 10g, 100mL/day 2. isocaloric & isonitrogenous enteral diet: protein 20 g, fat 19 g, carbonized compound 61.5 g, dietary fiber 7.5 g, mineral and various vitamins, providing 500 kcal of calories.	9 days

Table 5. The Characteristics of Intervention in the Included Studies (Continued)

Study	Intervention	Contents & Dose	Period
Akamaru, 2015	daikenchuto + tepid water	2.5 g of daikenchuto (Tsumura & Co., Tokyo, Japan), taken orally with 20-ml tepid water three times per day, starting the day after the operation, when oral intake was allowed.	12 weeks
Wang, 2009	Xuesaitong Injection + conventional anti-infection and transfusion treatment	7.5g/day 1. Xuesaitong Injection: 400mg with 5% Glucose injection 250 mL, intravenous infusion, 1 times / d, continuous administration (18 g / day) 2. conventional anti-infection and transfusion treatment: routine anti-infection (levofloxacin, metronidazole), rehydration (glucose, amino acid, lipid milk, etc.)	6 days
Huang, 2008	1. chemotherapy + herbal medicine 2. herbal medicine	1. Chemotherapy: FOLFOX 2. Herbal medicine: Radix Astragali 9-15 g, Polygonatum falcatum 12-18g, Ligustrum japonium Thunb 9-15 g, Panax ginseng 3-9 g Liriope platyphylla 9-15 g etc	10 days
Sun, 2015	Jinlongshe Granule	Arisaematis Rhizoma Preparatum 15 g, Pinelliae Rhizoma Preparatum 15 g, Cremastrae Pseudobulbus 15 g, Paridis Rhizoma 30 g and other herbal medicines	12 weeks

일본에서 출판된 3편의 논문은 모두 Tsumura 제약에서 제조된 상품을 사용하였는데, 2편은 대건중탕을 시험약으로 하였고^{25,27)}, 1편은 육군자탕을 시험약으로 하였다²⁶⁾. Takahashi의 연구는 교차설계로 육군자탕을 먼저 투여하는 것을 시험군으로 하였다. 중국에서 출판된 논문은 부정화위탕(1편)²⁸⁾, 사마탕(1편)²⁹⁾, 대황액(1편)³⁰⁾, 사군자탕(1편)³¹⁾, 혈색통 정맥주입용 주사액(1편)³²⁾, Huang금용사(金龙蛇)과립(1편)³⁴⁾ 등을 사용하였으며, 변증에 따라 처방된 한약을 사용한 논문은 없었다.

시험군으로 항암화학요법 혹은 영양공급 등의 기존 치료방법과 함께 한약을 투여한 경우는 6편이었으며^{25,26,28,29,31,33)}, 한약 단독투여는 4편이었다^{27,30,32,34)}.

투약기간의 범위는 6일에서부터 12주까지 다양했다. 대부분 수술 후 1일 혹은 2일부터 복용을 시작하였으나, 수술기주위 기간 (perioperative)에 있는 환자를 대상으로 한 연구는 수술 시작 1일 전에 대황액을 복용시켰다³⁰⁾.

4) 대조군 (Comparator) (Table 6)

위약을 사용한 연구는 총 2편으로 대건중탕을 사

용한 논문과²⁵⁾ 금룡사과립을 사용한 논문이었다³⁴⁾. 대건중탕 위약은 Tsumura 제약에서 제조되었으며 dextrin, lactose 등으로 구성되어있으며 실제 대건중탕과 성상을 동일하게 하였다. 금룡사과립 위약은 Shanghai Changzheng Hospital에서 제조되었으며, starch, dextrin 등으로 구성하여 향과 맛을 금룡사과립과 유사하게 하였다. 항암화학요법을 대조군으로 둔 문헌은 3편이었다^{28,29,33)}. 이 중 Yin의 연구는 항암화학요법이 다른 고식적 치료법에 포함되어있었다. 그 외 3편의 연구에서는 장관의 혹은 장관내 영양공급을 대조군으로 삼았고³⁰⁻³²⁾, Akamaru의 연구에서는 미지근한 물만을 마시게 하였으며²⁷⁾, Takahashi의 연구에서는 교차설계로 휴약기를 가지는 군을 대조군으로 삼았다²⁶⁾. 한편, Yin의 연구는 고식적 치료군 외에도 고식적 치료와 한약치료외에 침구치료를 추가한 군을 대조군으로 두었다²⁹⁾.

5) 유효성 평가 지표 (Outcome) (Table 7)

(1) 종양반응

종양자체의 반응을 Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)에 따라 평가한 논문은 1편이었다²⁸⁾.

Table 6. The Characteristics of Comparator in the Included Studies

Study	Comparator
Wang, 2007	Chemotherapy: DCF (docetaxel/cisplatin/5-fluorouracil)
Yin, 2009	A: conventional treatment 1) fasting water, continuous gastrointestinal decompression, intravenous fluid supplement, to ensure adequate heat, to maintain the balance of water and electrolyte, social supplements and trace elements such as vitamin supplements, and nutritional support therapy. 2) paclitaxel + levofloxacin (IV daily) 3) ammonia Alcohol Injection (IV daily, inhalation) C: conventional treatment + Chinese herbal medicine (Shi mo decoction) + acupuncture
Yoshikawa, 2015	Daikenchuto placebo : The placebo consisted of dextrin, lactose, and various food additives. The placebo formulation matched the texture and other characteristics of the active drug.
Wang, 2008	enteral nutrition : protein 20 g, fat 19 g, carbohydrate 61.5 g, dietary fiber 7.5 g, minerals and vitamins. At the 18th and 42th hour after operation, 50 mL of warm saline was injected slowly from the stomach tube. After 42 h, the patients were injected with 10 ~ 15 cm nasal feeding tube (Drip 30 ~ 50 mL / h), 250 mL (drip 80 ~ 100 mL / h) on day 4, postoperative day 2 and day 3 Day 500 ~ 1000 mL (drip 100 ~ 150 mL / h), continued to the first 8 days after surgery, with the infusion pump evenly and gradually transition to semi-liquid diet and general food; within a few days after the daily liquid volume, Heat and nitrogen deficiencies are partially supplemented by parenteral routes
Takahashi, 2009	initially in the off-treatment stage for 4 weeks and then in on-treatment stage(taking rikkunshito 7.5 g/day before each meal for 4 weeks) for another 4 weeks
Cai, 2008	A: isocaloric & isonitrogenous parenteral diet for 9 days C: isocaloric & isonitrogenous enteral diet which started on the second day after operation, and continued for eight days * isocaloric & isonitrogenous parenteral diet: protein 20 g, fat 19 g, carbonized compound 61.5 g, dietary fiber 7.5 g, mineral and various vitamins, providing 500 kcal of calories.
Akamaru, 2015	20-ml tepid water three times per day, starting the day after the operation operation, when oral intake was allowed.
Wang, 2009	conventional anti-infection and transfusion treatment : routine anti-infection (levofloxacin, metronidazole), rehydration (glucose, amino acid, lipid milk, etc.)
Huang, 2008	A: FOLFOX D: none
Sun, 2015	The placebo was made of starch, dextrin and bitter agent, whose odor and taste were similar to Jinlongshe Granule, and the package was the same as Jinlongshe Granule.

(2) 삶의 질

삶의 질은 5편의 연구에서 평가되어, 가장 높은 비율을 차지한 유효성 평가 지표였다. 삶의 질 측정 도구는 다양했는데 Karnofsky performance staust scale²⁸⁾(1편) Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS)^{25,27)}(2편), Functional Assessment of Cancer Therapy Gastric FACT Ga²⁵⁾(1편), Gastrointestinal Quality-of-Life Index (GIQLI)²⁶⁾(1편), Quality of Life Questionnaire C30 (QLQ-C30)score³⁴⁾(1편)이 사용되었다.

(3) 혈액학적 검사

다양한 혈액학적 검사가 시행되었다. Yin의 연구에서는 백혈구, 단핵구, 호중구, 림프구를 측정하였

으며²⁹⁾, Yoshikawa는 CRP²⁵⁾, Wang은 C-reactive protein(CRP), IL-6를 측정하였다³⁰⁾. Cai의 연구에서는 CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺와 영양결핍상태를 확인할 수 있는 albumin, prealbumin, transferrin을 측정하였다³¹⁾. Wang에서는 혈액응고와 관련된 항목 (prothrombin time, activated partial thromboplastin time, fibrinogen, international normalized ratio)을 측정하였으며³²⁾, Huang의 연구에서는 성호르몬 수치를 확인하였다³³⁾. 마지막으로, Sun의 연구에서는 간, 신장 기능 지표 및 종양표지자를 측정하였다³⁴⁾.

(4) 증상 점수

‘Chinese medicine new drug clinical research guidelines’ 에 따른 증상점수변화를 Yin의 연구에서

Table 7. The Characteristics of Outcomes in the Included Studies

Study	Outcome
Wang, 2007	1. Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) 2. adverse event 3. quality of life according to Karnofsky performance status scale 4. 1-year survival rate
Yin, 2009	1. symptom score according to ‘Chinese medicine new drug clinical research guidelines’ 2. white blood cell count, 3. neutrophil count, 4. monocyte count, 5. lymphocyte number
Yoshikawa, 2015	1. Primary Outcome: time from the end of operation (tracheal tube extubation) until first flatus and defecation, and frequency of defecation per day after surgery 2. Secondary outcome: 1) quality of life according to the Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS) and Functional Assessment of Cancer Therapy Gastric (FACT-Ga) 2) serum C-reactive protein levels 3) presence or absence of severe postoperative bowel movement disorder 4) presence or absence of postoperative ileus. 5) Adverse events
Wang, 2008	1. bowel sound 2. C-reactive protein(CRP) 3. IL-6
Takahashi, 2009	1. Gastrointestinal Quality-of-Life Index (GIQLI) 2. emptying study (dual-phase scintigraphy)
Cai, 2008	1. T cell subset 2. albumin 3. prealbumin 4. transferrin
Akamaru, 2015	1. gut motor functions during the hospital stay (time to first bowel movement and the frequency and properties of stools 2. a radiographic quantification of bowel gas 3. QOL assessment (GSRS questionnaire) 4. the incidence of postoperative intestinal obstruction 5. adverse events related to the DKT medicine
Wang, 2009	1. prothrombin time 2. activated partial thromboplastin time 3. fibrinogen, 4. international normalized ratio 5. incidence of deep vein thrombosis
Huang, 2008	1. Luteinizing hormone 2. Estradiol 3. PRL 4. progesteron 5. follicle-stimulating hormone
Sun, 2015	1. Quality of Life Questionnaire C30 (QLQ-C30)score 2. Karnofsky performance status scale (KPS) 3. Chinese Medicine(CM) score 4. Laboratory tests included blood and urine routine, liver/kidney function and tumor biomarkers. 5. Adverse events

확인하였다²⁹⁾.

(5) 1년 내 생존률

1년 내 생존률을 측정된 논문은 1편 있었다²⁸⁾.

(6) 이상반응

이상반응은 총 4개 논문에서 평가되었다^{25,27,28,34)}.

이 중 National Cancer Institute Common Terminology

Criteria for Adverse Events(CTCAE) 기준으로 했다고 언급한 것은 1개뿐이었다²⁵⁾.

(7) 위장관 기능

수술 후 배변 상황 및 수술 후 장관폐색 발생률^{25,27)}, 위장관 배출능²⁶⁾, 장음과³⁰⁾ 같은 지표를 측정 한 연구들이 4편 있었다.

고 찰

본 연구는 위암 한약제제 임상시험 가이드라인 개발을 위한 사전 기초자료 작업으로 진행하였다. 기존 가이드라인 검색·분석 및 최근 10년 이내 임상시험 검색·분석이라는 두 부분으로 크게 나누어 진행하였다.

먼저 기존 가이드라인을 검색한 결과, 위암과 관련해서는 ‘위암 치료에 대한 한방 임상 가이드라인’, ‘위암 치료에 대한 한의 임상 가이드라인’, ‘천연물 항암제제 임상시험 평가지표 개발연구’, ‘항암제 임상시험 가이드라인’, ‘항암제 비임상시험 가이드라인’, ‘항암제 임상시험 평가지침’, ‘항암제 가교자료 면제를 위한 가이드라인 개정판’이 검색되었고, 한약제제 임상시험 관련 가이드라인으로는 ‘생약한약제제 임상시험의 일반적 고려사항’, ‘천연물신약·한약제제 임상시험가이드라인 연구’, ‘한약제제의 임상시험 평가지표개발에 관한 연구’를 결과로 얻을 수 있었다.

우선 위암과 관련된 내용을 살펴보면, 한의 진료 가이드라인이 2편 존재했는데, 이는 저자가 ‘중의 진료 가이드라인’을 참고하고 우리나라 현실을 반영하여 동서의학을 결합한 내용으로 구성한 것이다. 이는 위암 한의 진료를 위해 제안한 것으로 임상시험을 위한 가이드라인은 아니었다.

한편, 2006년에 천연물 항암제제 임상시험 평가지표 개발 연구가 이루어졌다¹⁷⁾. 한약을 포함하는 천연물제제로서의 특성을 발현할 수 있는 임상시험 평가지표 개발을 시도하였으며, 추후 한방변증 적용, 개별 암종에 대한 평가지표 개발 및 한의약임상시험 수행의 필요성에 대해 제안하고 있다. 그로부

터 10년이 지난 현재, 암 환자 임상시험 시 사용되는 변증 현황에 대한 분석 연구는 수행되었으나³⁵⁾, 개별 암종 평가지표 개발작업 및 임상시험은 활발하게 수행되지 못하고 있는 실정이다. 현재 국내 유병률 1위인 위암 관련 임상시험을 위한 본 연구의 접근이 적절함을 알 수 있는 대목이다.

그 외 식약처에서 발표된 가이드라인은 개별질환 중심이 아닌, 항암제를 중심으로 한 것이었다. 한의학계에서 임상시험이라는 과정을 거쳐 한약제제를 항암제로 개발한 사례는 아쉽게도 존재하지 않는다. 따라서, 해당 가이드라인은 추후 항종양 효과가 있는 한약제제를 개발하는 임상시험 수행 시 직접 적용할 수 있을 것으로 사료된다.

한약제제 암 임상시험 시에는 개별 암종에 대한 가이드라인이 필요할 것으로 사료된다. 그 이유는 첫째로, 암 치료 시 작용 기전으로 접근하는 서양의 학과는 달리, 한의학에서는 인체전반의 상태 및 개별 장기를 중시하기 때문이다. 예로, 항암제로 널리 쓰이는 Docetaxel은 유방암, 폐암, 전립선암, 위암, 두경부암, 난소암에서 모두 사용 가능하다³⁶⁾. 작용 기전이 해당되면 어느 암종에서나 효과를 나타낼 수 있는 것이다. 이것이 기존 항암제의 장점이나, 개인형 맞춤치료는 달성하기 어렵다는 한계가 있다. 반면, 한의학적 치료에서는, 위암의 경우 위라는 장기와 관련된 한약재를 사용하게 된다. 두 번째로, 암환자에게 행해지는 한의학 치료는 서양의학적 치료와 다른 측면이 있는데³⁵⁾, 일반적인 한의학적 암치료의 목적은 암을 축소시키는 것보다 한양방 병용 치료를 통한 항암제 부작용 관리, 삶의 질 향상을 위한 경우가 더 많다는 것이 그것이다³⁷⁾. 이 때 환자의 여러 증상을 종합적으로 살핀 후 치료를 결정하는 변증(辨證)의 과정을 거치게 된다. 이 경우에 사용할 수 있는 변증도구는 진신적인 상태를 확인하는 것도 있지만, 개별 장기 중심의 도구도 존재하며(예. 脾氣虛), 이를 통해 평가하게 되면 질환특이성을 고려한 것으로 볼 수 있다. 실례로, 암 환자를 대상으로 한 임상시험에서도 변증을 활용한 연구도 존재하며³⁴⁾, 중국에서는 항암화학요법 및 분자표적치료 시기에

맞춘 변증과 처방을 제시한 문헌도 존재한다³⁸⁾. 이를 고려할 때, 한의학 진단 치료의 핵심인 변증도구를 장악하려면 개별 질환 중심으로 가이드라인을 만드는 것이 필요하다.

추가로 가이드라인 제작 시 고려할 사항은 임상 시험에 사용되는 한약제제의 주된 치료 목표를 명확히 해야하는 것이다. (ex. 종양 크기의 감소, 종양 진행까지의 시간, 무진행 생존, 전체생존, 증상조절) 실제 임상 현장에서 많은 환자들이 항암치료로 인한 부작용을 개선하는 목적으로 내원한다. 이를 목적으로 임상시험을 진행하게 되면, 현재 표준치료로 인식되는 양약치료의 한계를 극복할 수 있는 좋은 시도가 되며, 실제 환자들의 필요를 만족시키리라 생각한다. 또한 암이라는 질환이 치료가 쉽지 않고, 특히 말기암의 경우 취약한 임상시험대상자로 분류되는 만큼 시험대상자 선정과정에서 윤리적 문제가 대두될 수 있다. 따라서 한약제제의 치료적 탐색·확증 시험 시 시험대상자 권고사항, 한약제제를 단독·병용요법으로 할 경우의 각각의 시험대상자 선정도 윤리적인 상황에 맞게 고려하여야 하겠다. 또한 위암의 한의학적 (병증) 분류와 기준, 신뢰도와 타당도가 연구된 한의학적 진단도구 적용여부, 한의학적 중증도 평가기준 마련도 필요하겠다.

임상시험을 설계할 때 첫 시작은 문헌고찰부터 시작하는데²⁵⁾, 이는 계획하는 시험에 대한 학계의 현재의 상황을 파악하는데 도움이 된다. 이러한 의미에서 최근 10년 이내의 임상시험 논문들을 분석, 비교하였으며 도출된 내용을 기존 가이드라인에 비추어 고찰하였다. 선정된 총 10편의 논문 중 일본에서 이루어진 연구가 3편, 중국에서 수행된 연구가 7편으로, 아쉽게도 한국에서 수행된 위암관련 한약제제 임상시험은 최근 10년 내에는 존재하지 않았다. 한편, 선정기준에 맞지 않아 본 논문의 분석대상으로 포함되지는 않았지만 2001년에 수행된 연구가 1편 있었는데³⁹⁾, 이는 무작위 임상시험이 아니었고, 환자가 동의할 경우 기존 양방치료에 한의학적 치료를 추가하는 방식이었다. 평가지표는 치료반응, 종양표지자, 항암치료 부작용, 자각 증상이었다. 이 연

구는 임상시험 설계에는 한계점이 있지만, 객관적, 주관적 지표를 모두 활용한 국내 위암 관련 임상시험으로서 의의를 가진다고 사료된다.

‘천연물신약·한약제제 임상시험 가이드라인연구’에서는 ‘임상시험은 무작위의 대조 시험설계를 위주로 하고, 이중맹검을 원칙으로 한다’는 실시원칙을 제시하고 있으며, 이는 추후 위암 한약제제 임상시험 설계에서도 고려되어야 한다. 따라서 고찰대상 문헌 선정 시 비 무작위 임상시험은 제외시켰다. 위약이 사용된 2개의 논문 외에는 맹검에 대해 언급한 연구가 없었는데, 만약 시험설계의 특성 때문이라면 (ex. 한약제제 vs 양약대조군) 평가자 맹검 적용을 고려해야 한다. 한편, 설계측면에서 일반 한의약 임상시험과는 달리 특이한 점이 있었는데, 임상시험의 과정에 위암수술이 포함되어 수술 직전 혹은 직후에 한약투여가 이루어진 점이다. 이는 근치적 절제가 가능한 위암의 표준 치료는 수술이기 때문일 것이다⁴⁰⁾. 이와 같이 일반적인 임상시험의 틀을 벗어난 설계도 고려해 볼만하나, 이는 양한방의 협진이 이루어질 수 있는 상황에서 가능할 것이다.

투약기간의 경우 6일에서 12주까지 다양했다. 6일과 같이 상대적으로 짧은 기간을 채용한 것은 한약복용을 위암 수술 직전과 직후기간으로 한정시켰기 때문이라고 사료된다. 추후 설계 시에는 임상시험의 목적에 맞으면서도 (ex. 수술 직후 회복 or 항암치료로 인한 전반적 기능저하 상태 개선) 약효가 충분히 발휘될 수 있도록 임상시험의 기간을 정하는 것이 필요하겠다.

시험대상자 대상질환의 경우, 모두 위암환자를 대상으로 했지만 병기는 1기, 1-3기, 4기 등으로 다양했고 병기판정근거로는 AJCC, UICC가 사용되었다. 가이드라인에서는 한약제제의 임상시험 목표 질병명은 ICD-10(WHO) 혹은 한국표준질병사인분류에서 정하며, 부수적으로 관련성이 있는 한방질병명 및 증명을 기입하는 것을 원칙으로 한다. 위암은 ICD-10 및 한국표준질병사인분류 코드 모두 C16 (Malignant neoplasm of stomach)이다. 한약제제 임상시험 시에는 조기위암은 胃脘痛을 기입할 수 있으

며, 진행암 또는 위암말기는 噎膈, 反胃를 기입할 수 있겠다. 조기위암은 상복부 동통 및 불쾌감 외에는 증상이 모호하므로 胃脘痛과 유사하기 때문이며, 진행암 또는 위암말기에는 분문, 유문 폐색으로 인한 구토가 나타나는데 이는 噎膈, 反胃와 유사하기 때문이다⁴¹⁻⁴⁴⁾.

선정기준 중 항암화학요법을 받는 환자군을 대상으로 하는 연구가 2편이 있었다. 국내에서 양방병원과 연계되지 않은 채로 한방병원에 내원하는 환자를 대상으로 임상시험을 진행하게 되면, 항암제 종류 및 용량, 시행 횟수가 동일한 환자들의 모집이 제한적일 수 있다. 이 한계를 극복하기 위해서는 연구자 차원에서 의학계와 한의학계의 협력을 이끌어내는 것도 중요하나, 국가 차원에서 한약제제 개발 관련 정책적 혹은 제도적 뒷받침이 되는 것이 더욱 근본적이고 효과적일 수 있다.

특이한 선정기준을 제시한 연구 중, Cai의 연구는 위암환자의 수술 후 영양결핍상태를 해결하기 위한 목적으로 사군자탕을 투여하였고, 혈액학적 검사로 영양상태 및 면역기능의 개선을 보였다. 현재 임상에서 암 수술 혹은 항암치료 이후 발생하는 기력저하, 영양결핍 등에 다양한 한약이 사용되고 있는 점을 감안할 때, 이를 입증하는 임상시험 설계로 참고해볼 수 있겠다. 단, 환자의 주관적인 증상개선확인을 위한 지표를 추가가 필요할 것이다.

제외기준에서는 전이된 경우를 제외한 논문이 3편 있었는데, 실제 설계 시에도 포함여부를 확실하게 정해야 할 것이다. 또한 대다수의 논문이 공통적으로 심각한 간, 신, 심혈관계 질환을 배제해야 한다고 하였는데, 이처럼 암 외에 평가 결과에 영향을 줄 수 있는 질환 혹은 위암에서 나타날 수 있는 증상을 발생시키는 기타 질환은 제외하는 것이 필요하겠다.

시험약은 과립, 탕, 정맥주입 등과 같이 제형이 다양했다. 복용약의 경우 일본에서 출판된 논문 3편은 GMP (Good Manufacturing Practice)시설이 갖춰진 제약회사에서 생산된 반면, 일부 연구들은 어떤 방식으로 제작되었는지, 한약용량의 기준은 무엇인지에 대한 설명이 없었다. 임상시험용 약이 한약제

제 임상시험 시 요구되는 기준을 맞출 수 있게끔 하는 작업이 필요하다고 사료된다. 한편, 시험대상자의 변증유형에 따른 맞춤형(individualized) 한약을 사용한 연구는 없었다. 이는 실제 임상과는 거리가 있지만, 한 종류의 임상시험약을 검증하여 제품화시키는 임상시험의 특성에 비추어볼 때는 참고해볼 만하다. 만약 변증을 고려한다면 변증에 맞춘 한약제제의 마련과 변증에 대한 교육 및 연구자간의 진단 일치도 제고가 이루어져야 한다.

대조약은 주로 장관내의 영양공급 혹은 항암화학요법 등의 양약 표준치료가 많았으며, 그 외에는 위약이 대조군으로 쓰이거나, 휴약기를 가지는 군을 대조군으로 두는 교차설계 연구가 있었다. 기존 가이드라인에 ‘위약 대조군 시험은 해당 생약(한약)제제를 이용한 치료법 자체의 가치가 있는지 없는지의 여부를 알기 위해서라기보다는 그 치료법이 대조군으로 설정된 치료법보다 가치가 뛰어난지 아닌지의 여부를 판명하기 위해 수행한다.’는 내용이 있는데, 기존 표준치료를 시행하지 않는 것이 윤리적으로 문제가 되지 않는 경우에 위약을 고려해볼 수 있을 것이다.

유효성 평가 지표로는 주관적 및 객관적 지표가 다양하게 제시되었다. 주관적 지표로는 50%의 논문에서 삶의 질을 측정하였다. 암환자의 삶의 질은 환자의 생존율이나 종양크기의 축소 외에도 암 환자 치료 및 평가에서 중요한 항목으로 대두되었으며⁴⁵⁾, 관련 연구가 다방면에서 많이 이루어지고 있다⁴⁶⁾. 이를 고려할 때, 위암 특이적인 삶의 질 평가도구를 장착한 임상시험을 수행한다면 의미가 있을 것으로 사료된다. 객관적 지표로는 종양반응, 혈액학적 검사, 1년 내 생존률 등을 사용했다. 종양반응을 본 것이 단 1편밖에 없었던 것은 선정된 연구들이 거의 수술을 통해 암종을 절제했기 때문일 것으로 판단된다. 또한 생존률 측정논문이 1편밖에 없었던 것은 환자 추적관찰의 어려움 때문일 것으로 사료된다. 임상시험 목적에 맞게 현실적인 수행 가능성을 고려하여 평가지표를 적절히 활용해야 할 것이다.

안전성 평가는 주로 이상반응 파악이 위주였다.

기존 가이드라인에서 권고하는 바와 같이 Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)의 국제적인 기준에 의해 분석한 연구는 1개뿐이었다. 안전성 평가는 시험약의 특징에 따라 다각적 방법으로 자료를 얻어 이루어지는 것이 적합하다고 생각한다. 또한 확인된 이상반응은 투약 기간, 용량 또는 혈중농도, 회복 시간, 연령 등과 관련하여 지속 관찰해야 하며, 필요 시 유관기관에 보고해야 하며 이를 지침에 명기해야 할 것이다.

선정된 논문 중에서 우월성, 비열등성, 동등성 임상시험에 대한 기술은 찾아볼 수 없었는데, 추후 임상시험의 목적에 따라 명확한 기술이 필요하겠다.

이상의 고찰을 통해, 국내의 기존 위암관련 가이드라인 및 임상시험가이드라인을 한약제제 임상시험에 적용할 점을 분석하였고, 또한 기존 무작위 대조군 임상시험과도 비교·분석해보았다. 암에 대한 한약제제 임상시험은 암이라는 질환의 특수성도 고려해야 하고, 한약제제 임상시험 설계의 난해성도 고려해야 한다²⁴⁾. 그러므로 본 연구와 같은 분석 작업은 꼭 필요한 과정이라고 할 수 있다. 위암 치료를 위한 한약제제 임상시험 가이드라인 개발을 위해서는 기존 임상시험가이드라인을 바탕으로 하되, 위암 치료의 최신지견을 더하고, 한의학적인 내용을 보강하는 것이 필요하겠다. 추후 본 연구에서 분석된 내용을 근거로 하여, 가이드라인을 개발하게 된다면, 이는 윤리성을 확보한, 안전성 및 유효성을 확인하는 임상시험이 진행될 수 있는 기초가 될 것이다.

참고문헌

1. Ministry of Health and Welfare. National Cancer Registration Statistics Reference 2014. 2016.12.20.
2. National Cancer Information Center. Gastric Cancer 2014. Available at: URL:<http://www.cancer.go.kr/mbs/cancer/index.jsp>.
3. Lee JH, Kim JG, Jung HK, Kim JH, Jeong WK, Jeon TJ, et al. Synopsis on Clinical Practice Guideline of Gastric Cancer in Korea: An Evidence-Based Approach. Korean J Gastroenterol. 2014;63(2):66-81.
4. Cheung DY, Kim JK. Perspectives of the Stomach Cancer Treatment: The Introduction of Molecular Targeted Therapy and the Hope for Cure. Korean J Gastroenterol. 2013;61(3):117-27.
5. SB Jang, et al. A Study on Complementary Alternative Therapy Used by Cancer Patients in Korea. Korean J Adult Nurs. 2006;18(1):92-101.
6. Lee Ei, Shin YC, Lee JH, Kim SD, Kim HJ, Cho MS. Use of Complementary and Alternative Medicine in Cancer Patients at 7 General Hospitals in Seoul. J Korea Public Health Assoc. 2002;28(3):225-38.
7. Ha TH, Seong S, Lee DH, Kim SS. Improved Case of Recurred and Metastatic Ascending Colon Cancer by Combination of Oriental Medical Therapy and FOLFIRI Chemotherapy. Korean J Oriental Physiology & Pathology. 2013;26(1):148-51.
8. Cheon SH, Kim KS, Kim S, Jung HS, Choi WC, Eo WK. Efficacy and Safety of Rhus verniciflua Stokes Extracts in Patients with Previously Treated Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. Forsch Komplementmed. 2011;18(2):77-83.
9. Kim BJ, Moon G. An Outlook of the Oriental and Western Medical Diagnosis and Treatment on Gastric Cancer. KOMS. 1996;17(2):100-16.
10. Hwang CY. Bibliographic Study on the Therapy of Gastric Cancer by Intergrated Oriental and Western Medicine. The Journal of Wonkwang Oriental Medicine. 1997;7(1):10-8.
11. Jung JH, Seo JC, Kwak MA, Sohn KC. Literature Review on Traditional Chinese

- Medicine Treatment of Gastric Cancer. *J Int Korean Med.* 2014;35(3):332-42.
12. Sim BS, Choi SH. A Literatural Study on Pattern Identification Type of Stomach Cancer. *J of Oriental Medical Pathology.* 1993;8: 295-303.
 13. Nationwide Medical College of Oriental Gastroenterology Medicine. *Oriental Gastroenterology.* Seoul: Koonja Publisher Co. 2008:126-36.
 14. Korea Health Industry Development Institute. Clinical trial status and prospect of domestic drug. Seoul: Korea Health Industry Development Institute. 2006:7-14.
 15. Kim HR, Jeong HR, Baek DG, Won JH, Moon G. Clinical Practice Guidelines of Korean Medicine for Gastric Cancer. *Journal of Korean traditional oncology.* 2014;19(1):1-24.
 16. Kim HR, Yoo HS, Beak DG, Park IH, Jang CY, Kim HY. Clinical Practice Guidelines in Korean Medicine for Gastric Cancer. *Korean J Orient Int Med.* 2016;37(1):25-46.
 17. Kim SH, Namgung MA, Chang YS, Jeong SK, Kim JS, Yoon SW, et al. Study on Development of Assessment Guideline and Endpoints for Clinical Trial with Antitumor Natural Products. *Korean J Oriental Physiology & Pathology.* 2006;20(6):1678-1727.
 18. National Institute of Food and Drug Safety Evaluation. Guidelines for clinical trial of anticancer drugs. 2015.12
 19. National Institute of Food and Drug Safety Evaluation. Guidelines for non-clinical trial of anticancer drugs. 2015.12
 20. Ministry of Food and Drug Safety. Guideline for evaluation of clinical trial of anticancer drugs.
 21. National Institute of Food and Drug Safety Evaluation. Guidelines for Exemption of Anticancer Drug Data in Bridging Study. 2015.07.
 22. Ministry of Food and Drug Safety. General considerations in clinical trials of herbal medicine preparations. Seoul:Ministry of Food and Drug Safety. 2007.
 23. Korean Institution of Oriental Medicine. A study on the clinical trial guidelines of herbal medicinal drug. Seoul:Ministry of Food and Drug Safety. 2004.
 24. Industry-Academia Collaboration Foundation, Kyung Hee University. Research on outcome indicators for clinical trials of herbal medicinal products. Seoul:Ministry of Food and Drug Safety. 2006.
 25. Yoshikawa K, Shimada M, Wakabayashi G, Ishida K, Kaiho T, Kitagawa Y, et al. Effect of Daikenchuto, a Traditional Japanese Herbal Medicine, after Total Gastrectomy for Gastric Cancer: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase II Trial. *J Am Coll Surg.* 2015;221(2):571-8.
 26. Takahashi T, Endo S, Nakajima K, Souma Y, Nishida T. Effect of rikkunshito, a chinese herbal medicine, on stasis in patients after pylorus-preserving gastrectomy. *World J Surg.* 2009;33(2):296-302.
 27. Akamaru Y, Takahashi T, Nishida T, Omori T, Nishikawa K, Mikata S, et al. Effects of daikenchuto, a Japanese herb, on intestinal motility after total gastrectomy: a prospective randomized trial. *J Gastrointest Surg.* 2015; 19(3):467-72.
 28. Wang HZ, Wang HB, Gao H. Clinical observation on treatment of 34 advanced gastric carcinoma patients by chemotherapy of DCF regimen combined with Fuzheng Hewei Decoction. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za*

- Zhi. 2007;27(10):927-9.
29. Yin SH, Du YQ, Liu B. Clinical study on acupuncture combined with medication in restoration of gastrointestinal functions for postoperative patients with gastric cancer. *Zhongguo Zhen Jiu*. 2009;29(6):459-62.
 30. Wang H, Guo LJ, Wu B. Effect of rhubarb combined with enteral nutrition on C-reactive protein and interleukin-6 in peripheral blood of patients with gastric cancer during perioperative period. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi*. 2008;28(2):101-4.
 31. Cai J, Wang H, Zhou S, Wu B, Song HR, Xuan ZR. Effect of Sijunzi Decoction and enteral nutrition on T-cell subsets and nutritional status in patients with gastric cancer after operation: a randomized controlled trial. *Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao*. 2008;6(1):37-40.
 32. Wang Y, Wang YT, Lin YH, Zou ZD. Effects of Xuesaitong injection on coagulation function of gastric cancer patients undergoing laparoscopic surgery: a randomized controlled trial. *Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao*. 2009;7(6):514-7.
 33. Huang CX, Chen LZ, Zhao JG. Influence of chemotherapy with FOLFOX protocol on sex hormones of male patients and the protective effect of herbal medicines for reinforcing Shen and supplementing qi on it. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi*. 2008;28(11):986-9.
 34. Sun DZ, Jiao JP, Zhang X, Xu JY, Ye M, Xiu LJ, et al. Therapeutic effect of Jinlongshe Granule on quality of life of stage IV gastric cancer patients using EORTC QLQ-C30: A double-blind placebo-controlled clinical trial. *Chin J Integr Med*. 2015;21(8):579-86.
 35. Cheon CH, Park SJ, Jang BH, Shin YC, Ko SG. The Analysis of usage of Symptom Differentiation in Clinical Trials in Korean Medicine for Cancer Patients. *spkom*. 2015; 19(1):61-70.
 36. Lyseng-Williamson KA, Fenton C. Docetaxel: a review of its use in metastatic breast cancer. *Drugs*. 2005;65(17):2513-31.
 37. Jeong TY, Lee YW, Cho JG, Yoo HS. Analysis of Clinical Characteristics for 899 Cancer Patients Treated at an Oriental Hospital. *Korean J Orient Int Med*. 2010;31(1):102-12.
 38. Lin H. Guidelines of Diagnosis and Therapy in Oncology with Traditional Chinese Medicine. Beijing: Renminweisheng Press; 2014, p. 306-38.
 39. Lee JI, Shim KY, Kim HY, Choi SY, Bang DG, Cho KS. Clinical Study of the Efficacy of Combined Western-Oriental Medicine for Gastric Cancer and Hepatocellular Carcinoma. *J of Kor Traditional Oncology*. 2001;7(1): 117-129.
 40. Lee JH, Kim JG, Jung HK, Kim JH, Jeong WK, Jeon TJ, et al. Synopsis on Clinical Practice Guideline of Gastric Cancer in Korea: An Evidence-Based Approach. *Korean J Gastroenterol*. 2014;63(2):66-81.
 41. Kong KH, Ha J, Baek TH. One Case on Diagnosis and Treatment Based on an Overall Analysis of Signs and Symptoms of Stomach Cancer stage IV. *Korean J Orient Int Med*. 2000;21(5):897-902.
 42. Sim BS, Choi SH. A Literatural Study on Pattern Identification Type of Stomach Cancer. *J of Oriental Medical Pathology*. 1993;8: 295-303.
 43. Hwang SY, Ahn SH, Keum KS. Proposal on Supplementation to Oriental Medical Policy for the Revitalization of Oriental Medical Therapy for Stomach Cancer. *Korean J Oriental Physiology & Pathology*. 2009;23(3):528-33.

44. Nationwide Medical College of Oriental Gastroenterology Medicine. *Oriental Gastroenterology*. Seoul:Koonja Publisher Co. 2008:126-36.
45. Lee NH, Cho JH, Son CG, Yoo HS, Lee YW, Yoon DH, et al. Analysis of Studies on Quality of Life according to Cancer Types and Symptoms. *Korean J Orient Int Med*. 2006; 27(3):555-60.
46. Lee EH, Park HB, Kim MW, Kang SH, Lee HJ, Lee WH, et al. Analyses of the Studies on Cancer-Related Quality of Life Published in Korea. *Radiat Oncol J*. 2002.29(4):359-66.