

결장직장암 한약제제 임상시험 가이드라인 개발을 위한 한약제제 대조군 임상시험 고찰

박은주^{1,2}, 성신¹, 김성수¹, 김진성³, 박재우³, 고석재³, 한가진^{1,2*}

¹소람한방병원, ²소람한의학연구소, ³경희대학교 한의과대학 비계내과학교실

Analysis of Existing Guidelines and Controlled Clinical Trials for Development of [Guideline of Clinical Trials with Herbal Medicinal Products for Colorectal Cancer]

Eunjo Park^{1,2}, Sin Seong¹, Sungsu Kim¹, Jinsung Kim³, Jae-Woo Park³, Seok-Jae Ko³, Gajin Han^{1,2*}

¹Soram Hospital of Korean Medicine, ²Soram Korean Medicine Research Institute,
³Department of Gastroenterology, College of Korean Medicine, Kyung Hee University

Objectives: This study aimed to ascertain what should be considered in the “Guideline for Clinical Trials with Herbal Medicinal Products for Colorectal Cancer” by analyzing the existing guidelines and clinical trials.

Methods: The development committee searched guidelines for herbal medicinal products for colorectal cancer that have already been developed. Then, clinical trials for colorectal 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 our analysis with the regulations and guidelines of the Ministry of Food and Drug Safety in order to identify the issues we will have to consider when making the “Guideline for Clinical Trials with Herbal Medicinal Products for Colorectal Cancer”. Several guidelines for anti-tumor agents and clinical trials with herbal medicinal products were searched on the national institution homepage. In addition, 12 articles were searched using a combination of the following search terms: ‘colorectal neoplasms’, ‘herbal medicine’, ‘Medicine, Korean traditional’, ‘Medicine, Chinese Traditional’, ‘medicine, East Asian medicine’, ‘medicine, Kampo’, etc.

Results: The characteristics of participants were various, such as people with medical histories of surgeries or recurrent cancers or who complained of chemotherapy-induced side effects. The types of interventions were also various and included decoctions, powders, intravenous fluids, intraperitoneal injections and gargles. Comparators used included placebo and conventional treatments. The outcome measurements used in the studies were quality of life, symptom score, tumor response, and survival duration, etc. Safety was evaluated by recording adverse events.

Conclusions: Findings were made by reviewing existing guidelines and comparing them with clinical trials for colorectal cancer and herbal medicinal products. These results will be utilized in the development of the “Guideline for Clinical Trials with Herbal Medicinal Products for Colorectal Cancer”.

Key Words : *Colorectal neoplasms, herbal medicinal product, Clinical trial, Guidelines*

• Received : 26 February 2019

• Revised : 14 March 2019

• Accepted : 14 March 2019

• Correspondence to : 한가진(Gajin Han)

서울 강남구 봉은사로 462, 소람한의학연구소

Tel : +82-70-4803-6648, Fax : +82-70-8282-7001, E-mail : kmdhgj@soram.kr

서론

대장암이란 결장과 직장에 생기는 악성종양으로, 발생위치에 따라 결장에 생기면 결장암, 직장에 생기면 직장암이라고 하며, 이를 통칭하여 대장암 혹은 결장직장암이라고 한다. 대장암의 대부분은 대장 점막 샘세포에서 발생하는 선암으로, 양성 종양인 선종성 용종에서 유래한다고 알려져있다. 또한 선암 외에도 림프종, 신경내분비종양, 평활근육종 등이 원발성으로 생길 수 있다.¹⁾

최근 서구 생활방식이 확산됨에 따라 결장직장암의 발생이 세계적으로 증가추세에 있으므로, 2020년에 167만명까지 늘어날 것으로 예측하였는데,²⁾ 2018년에 이미 그 예상을 뛰어넘은 것으로 보고되었다. 2018년 전 세계적으로 새로이 발생한 1800만명의 암 환자 가운데 결장직장암 환자가 10.2%로 폐, 유방암에 이어 3번째로 많이 발생하였고, 암으로 인해 사망한 955만명 가운데 9.2%가 결장직장암으로 사망하여 폐암에 이어 두 번째로 많은 사망자가 발생하였다.³⁾ 우리나라의 경우는 2016년 발생자수 28,127명(12.3%)으로 위암에 이어 두 번째로 많이 발생하였으며, 2017년 사망자수 8,766명(11.1%)으로 폐암, 간암에 이어 세 번째로 높은 사망률을 보였다.¹⁾

국내 대장암진료권고안과⁴⁾ 미국 National Comprehensive Cancer Network (NCCN)의 결장암과 직장암 2018년도 가이드라인에 따르면⁵⁾ 수술요법, 항암화학요법, 방사선요법이 표준치료로 시행되고 있으며 제한적이거나 상당한 치료효과를 얻고 있다. 근치적 절제를 하여 조직학적으로 질병이 없는 상태를 이루는 것이 결장직장암 수술의 원칙이며,⁴⁾ 일부 조기암에서는 수술만으로 완치가 가능하지만,⁶⁾ 진행성 대장암의 경우 수술 보조요법으로 또는 수술이 불가능한 경우 완화 목적으로 항암화학요법과 방사선 요법이 시행된다.⁷⁾ 그런데 항암화학요법은 정상세포까지 영향을 미쳐 빈혈, 백혈구 및 혈소판의 감소, 구내염, 오심, 구토, 설사, 탈모, 생식기능의 장애 등 신체적 부작용과 우울, 불면증, 불안 등 심리사회적 부작용을 일으킬 수 있으며,⁸⁾ 방사선요법 또한 탈모, 뇌부종, 방사선 괴

사, 구내염, 구강 건조증, 방사선 폐렴, 방사선 장염, 생식기능 장애 등의 부작용을 유발할 수 있다.⁹⁾ 또한 수술을 받은 일부 대장암 환자들은 장루관리를 하게 되어 다른 소화기 암에 비해 삶의 질이 더 떨어지게 되어 고통을 겪고 있는 실정이다.¹⁰⁾

이처럼 암의 표준치료는 심각한 부작용 및 합병증을 유발하는 문제점을 안고 있어 이러한 한계를 보완하기 위해 다양한 노력이 이루어지고 있다. 한약재를 포함한 천연물로부터 항암, 항전이 효과가 있는 물질 추출 연구 및 표준치료의 부작용을 완화시키기 위한 연구가 기초에서부터 임상까지 국내외에서 다양하게 수행되고 있는 것이 그 예이다.^{11),12)} 실제 임상에서도 2007년 조사에서 약 64%의 국내 암환자가 한의학을 포함한 보완대체의학을 이용하고 있는 것으로 나타났다.¹³⁾ 최근 한의학계에서 산삼약침, 벡시아 등의 새로운 치료법을 도입함에 따라 암 환자들의 한의학 치료 이용률이 더욱 높아지고 있으며,¹⁴⁾ 국내뿐 아니라 국외에서도 암환자들이 높은 비중으로 보완대체의학을 사용하고 있다.¹⁵⁾

이렇게 대체 혹은 보완 개념의 한의학을 이용한 암 치료가 증가하고 있으며,¹⁶⁾ 현재 사용되는 항암제 중 Vinca alkaloids, Paclitaxel, Etoposide, Irinotecan 등 상당수가 천연물에 기원한 것으로 미루어 볼 때, 암 치료에 대한 한의학적 접근은 그 중요성이 크다고 할 수 있다. 그러나 중요성에 비해 한약 및 천연물을 대상으로 한 임상연구는 매우 드문 실정이다.¹⁷⁾ 1990년대 초 근거중심의학이 의학계에 도입된 이후 그 필요성에 대한 공감대가 확대되고 중요성이 강조되면서,¹⁸⁾ 서양 의학에서는 다양한 분야에서 집적된 기술의 활용으로 근거중심 의학을 빠르게 임상에서 적용할 수 있게 되었으며,¹⁹⁾ 치료효과를 좀 더 객관적으로 증명하기 위해 수행되는 임상시험의 수도 증가하고 있다²⁰⁾. 그러나 한의학계에서는 잘 설계된 임상시험이 본격적으로 수행되고 있지 않으며, 특히 한약물을 이용한 암 환자를 대상으로 하는 임상시험은 현재까지 매우 적은 편이다. 또한 국내 임상시험 가이드라인 가운데 암 특이적인 한약제제 임상시험 가이드라인은 존재하지 않는 실정이다.

따라서 본 연구에서는 첫째, 국내의 한약제제 또는 항암제와 관련된 임상시험 가이드라인을 검색 및 분석

하고, 둘째, 최근 10년간 수행된 한약물을 이용한 결장직장암 관련 임상시험들의 방법론을 고찰하여 향후 결장직장암 치료를 위한 한약제제 임상시험을 설계, 수행하는 근거가 될 수 있는 가이드라인 개발을 위한 사전작업을 진행하고자 한다.

구성되었으며, 본격적인 개발 전의 사전 작업을 진행하였다.

* 개발팀의 구성(5명): 암 전문 한방병원 한의약연구소 소속 연구원 2인, 10년이상 결장직장암 진료 경험이 있는 암 전문 한방병원 소속 임상의 2인, 경희대학교 한의과대학 위장소화내과학 교수 3인,

연구방법 및 절차

1. 가이드라인 관련 문헌검색 및 분석

1) 결장직장암 한약제제 임상시험 가이드라인 개발팀 구성

결장직장암 한약제제 임상시험 가이드라인 개발팀이

2) 기존 국내 가이드라인 검색 및 분석

개발팀원 중 2인이 식품의약품안전처 홈페이지(<http://www.mfds.go.kr>)와 국가과학기술정보센터 홈페이지(www.ndsl.kr), 임상진료지침 정보센터(www.guideline.or.kr)를 독립적으로 검색하여 한약제제 관련 임상시험 가이드라인과 암/결장직장암관

Table 1. Search Strategy used in PubMed

No.	Search items
1	colorectal neoplasms[MeSH Terms]
2	colon neoplasms[MeSH Terms]
3	rectal Neoplasms[MeSH Terms]
4	#1 OR #2 OR #3
5	medicine, Korean traditional[MeSH Terms]
6	medicine, Chinese traditional[MeSH Terms]
7	medicine, East Asian medicine[MeSH Terms]
8	medicine, Kampo[MeSH Terms]
9	integrative medicine[MeSH Terms]
10	complementary therapies[MeSH Terms]
11	traditional Japan medicine[Text Words]
12	alternative medicine[Text Words]
13	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12
14	#4 AND #13
15	herbal medicine[MeSH Terms]
16	herb*[Text Words]
17	tang[Text Words]
18	san[Text Words]
19	decoction[ALL]
20	#15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19
21	#4 AND #20
22	#14 OR #21
Filter	Text availability: full text, Publication dates: 10 years, Languages: English

련 임상시험 가이드라인을 검색하였으며, 검색된 가이드라인을 분석하여 한약제제 임상시험에 적용 가능한지 고찰하였다.

2. 기존 임상시험 관련 문헌검색 및 분석

1) 문헌검색

- ① PubMed에서 결장직장암, 한의학, 한약에 해당하는 검색어를 이용해 검색하였다. 자세한 검색식은 Table 1에 제시하였다. (Table 1)
- ② 전통의학정보포털(<https://oasis.kiom.re.kr>), 한국전통지식포털(<http://www.koreantk.com>), 한국학술정보포털(<http://kiss.kstudy.com>), 과학기술학회마을(<http://society.kisti.re.kr>), 한국교육학술정보원 학술연구정보서비스(<http://www.riss.kr>), 국가과학기술정보센터(<http://www.ndsl.kr>)에서는 ‘결장직장암’, ‘대장암’, ‘한의학’, ‘임상시험’으로 검색하였다.

2) 선정 및 제외 기준

결장직장암 환자에게 한약제제 치료를 시행한 임상시험을 대상으로 하였고, 최근의 연구 경향을 파악하기 위해 10년 이내의 (2009년~현재) 논문만을 포함시켰으며 PubMed에서는 영어로 작성된 논문만 검색하였다. 가이드라인 개발에 도움이 되는 임상시험 논문을 가능한 많이 포함시키기 위해 무작위 대조군 임상시험(Randomized controlled trial, RCT) 외에도 유사 무작위 대조 시험(Quasi-RCT)에 해당하는 비무작위 대조시험도 분석 대상에 포함시켰다. 그 외 세포실험, 동물실험, 후향적 의무기록 분석 과 단면조사 연구, 코호트 연구, 환자-대조군 연구 등의 관찰연구 그리고 체계적 문헌고찰과 메타 분석을 포함한 고찰논문 들은 제외하였다.

3) 선정된 임상시험 분석 및 평가

임상시험 설계 시 필수적인 요소인 P (Participants), I (Intervention), C (Comparator), O (Outcome)

를 중심으로 분석하였으며, 그 외 임상시험설계에 대해서도 비교하였다.

결과

A. 가이드라인 관련 문헌검색 및 분석

1. 가이드라인 관련 문헌검색결과

국내 가이드라인 검색 결과는 Table 2와 아래에 기술하였다. 결장직장암 치료를 위한 한약제제 임상시험 가이드라인은 없었고 한약제제 임상시험 관련 가이드라인 검색결과 중 암 이외의 질환에 대한 가이드라인은 제외하였다. (Table 2)

1) 암/결장직장암 관련 가이드라인

①결장직장암 치료에 대한 한의 임상 가이드라인 개발 연구¹⁹⁾ ②천연물 항암제제 임상시험 평가지표 개발 연구²⁴⁾ ③항암제 임상시험 평가지침²⁵⁾ ④항암제 임상시험계획(IND) 및 품목허가(NDA) 승인을 위한 비임상시험자료 심사 지침²⁷⁾ ⑤항암제 임상시험 가이드라인²⁸⁾ ⑥항암제 비임상시험 가이드라인²⁹⁾ ⑦항암제 교과자료 면제를 위한 가이드라인 개정판³⁰⁾ ⑧임상시험 용의약품의 치료 목적 사용을 위한 가이드라인³²⁾ ⑨대장암 진료 권고안 v.1.0⁴⁾ ⑩대장암 선별과 대장폴립 진단검사 가이드라인³³⁾

2) 한약제제 임상시험 관련 가이드라인

①천연물신약·한약제제 임상시험가이드라인 연구²¹⁾ ②한약제제 등의 임상시험 가이드라인 제정연구(II)²²⁾ ③한약제제의 임상시험 평가지표개발에 관한 연구²³⁾ ④생약한약제제 임상시험의 일반적 고려사항²⁶⁾ ⑤임상시험용 한약(생약)제제의 품질 가이드라인³¹⁾

2. 검색된 가이드라인 분석 및 한의약임상시험에의 적용은 고찰부분에서 논의하였다.

Table 2. The List of Searched Guidelines related to Colorectal Cancer, Clinical Trial for Herbal Medicinal Product

Publisher Year	Title	Characteristics
Kim JY, 2014	A preliminary study for development of clinical practice guidelines of Korean medicine in colorectal cancer ¹⁹	1. clinical practice guideline of Korean traditional medicine 2. related to colorectal cancer 3. a research report
Korea Institute of Oriental Medicine, 2005	A study on the clinical trial guidelines of herbal medicinal drug ²¹	1. related to general herbal medicinal drug 2. a research report
Korea Institute of Oriental Medicine, 2005	A study on the clinical trial guideline of herbal medical drug(II) ²²	1. analysis of guidelines for clinical research of new medication in Chinese medicine 2. related to general herbal medicinal drug
Industry-Academia Collaboration Foundation, Kyung Hee University, 2006	Research on outcome indicators for clinical trials of herbal medicinal products ²³	1. related to assessment tool 2. related to cough, phlegm, asthma 3. a research report
SH Kim, 2006	Study on development of assessment guideline and endpoints for clinical trial with antitumor natural product ²⁴	1. specific to assessment tool for clinical trial 2. related to antitumor natural product 3. a research report
Korea Food & Drug Administration, 2006	Guideline for evaluation of clinical trial of anticancer drug ²⁵	1. related to anticancer agents which have toxicity against cancer cell or function of inhibition of cancer cell growth
Korea Food & Drug Administration, 2007	General considerations for clinical trials in herbal medicine ²⁶	1. related to general herbal medicine 2. general principles and methods of clinical trials 3. a research report
Korea Food & Drug Administration, 2010	Guidelines for the review of nonclinical test data for approval of anti-cancer drug's clinical trial plan and item authorization ²⁷	1. description of the minimum considerations for clinical testing of anticancer drugs aimed at treating progressive cancer patients based on the type and timing of nonclinical studies
National Institute of food and drug safety evaluation, 2015	Guidelines for clinical trial of anti-cancer drugs ²⁸	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 anti-cancer drugs ²⁹	1. recommendations for nonclinical evaluation to support clinical trials in the development of anticancer drugs
National Institute of food and drug safety evaluation, 2015	Guidelines for exemption of anti-cancer drug data in Korean population ³⁰	1. guidelines for exemption from submission of clinical trial data about Koreans
National Institute of food and drug safety evaluation, 2017	Quality guidelines of herbal medicine for clinical trial ³¹	1. recommendations for chemistry, manufacturing and control information on herbal medicines used in clinical trials
Ministry of Food and Drug Safety, 2018	Guideline for the use of clinical trial medicines for therapeutic purposes ³²	1. guideline for the use of clinical trial medicines to patients with life-threatening conditions without other treatment
Korean Academy of Medical Sciences 2012	Korean Clinical Practice Guideline for Colon and Rectal Cancer v1.0 ⁴	1. clinical practice guideline of conventional medicine 2. related to colorectal cancer 3. multidisciplinary clinical guideline in Korea
Lee BI 2012	Korean Guidelines for Colorectal Cancer Screening and Polyp Detection ³³	1. guideline for optimal screening methods for colorectal cancer and detection of adenomas

B. 기존 임상시험 관련 문헌검색 및 분석

1. 문헌 검색 결과

PubMed에서는 446건, 국내 데이터베이스에서는 49건이 검색되어 총 495건의 문헌을 검토하였다. 국내 데이터베이스 검색 논문 가운데는 선정 기준에 해당하는 논문이 존재하지 않았으며, PubMed 검색 논문 가운데 RCT와 quasi-RCT 논문은 총 57건이었다. 그 중 비한약제제 연구(45건)와 예비연구(pilot study, 3건)을 제외하고 총 9건(RCT 6건, quasi-RCT 3건)의 논문이 선정되었다. 한편, 이전 선행연구 논문에서 참고한 문헌 중, 기 선정된 9건의 논문에 해당되지 않으면서 선정기준에 적합한 RCT 논문 3건이 추가되어, 최종 12건의 논문을 분석 대상으로 선정하

였다. (Fig. 1)

2. 문헌 분석

1) 임상시험 개요 및 설계

최근 10년 이내 결장직장암 환자를 대상으로 한 한약제제 임상시험 수행을 국가별로 보면 미국³⁴⁾과 대만⁴⁵⁾이 각 1건, 중국이 5건^{35),38),42),43),44)}, 일본이 5건^{36),37),39),40),41)}이었으며 한국에서 수행된 임상시험은 없었다. 단일기관 임상시험은 5건^{36),37),43),44),45)}, 다기관 임상시험은 7건으로^{34),35),38-42)} 단일기관 연구는 중국^{43),44)}과 일본^{36),37)}에서 각 2건, 대만⁴⁵⁾에서 1건 시행되었고, 다기관 연구 중 1건은 미국³⁴⁾, 각 3건은 중국^{35),38),42)}과 일본³⁹⁻⁴¹⁾에서 시행되었다. 이중맹검을 시행

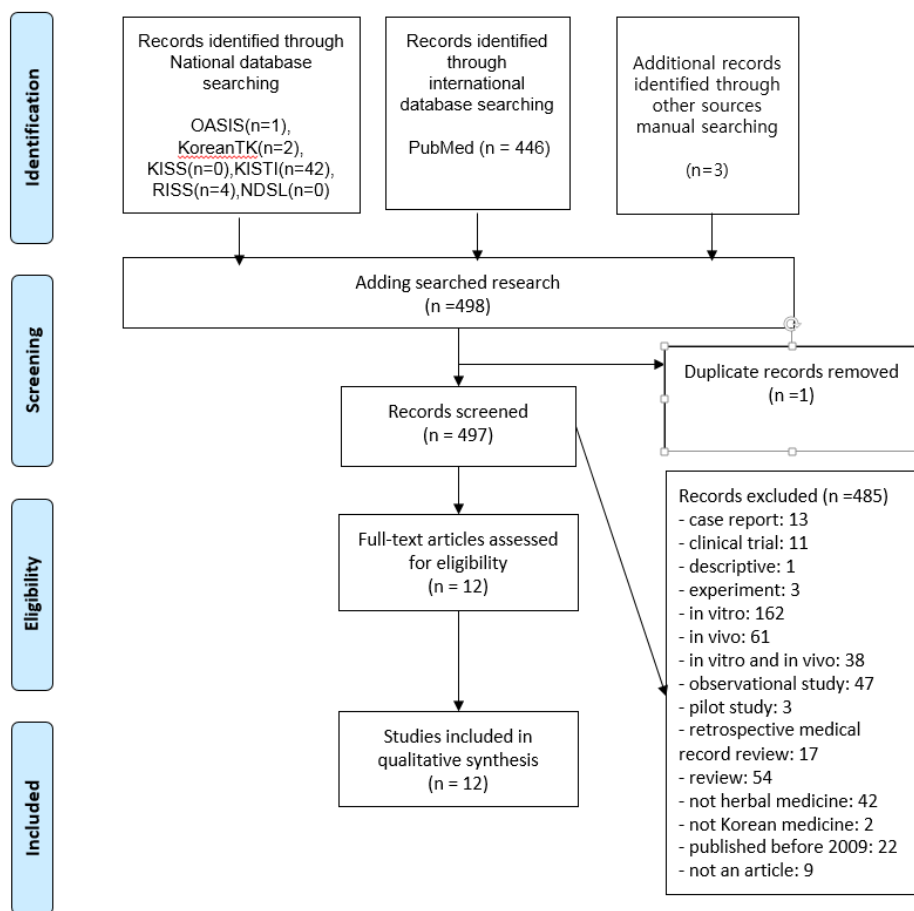


Fig. 1. Flow chart of the study selection process

한 논문은 5편^{34),38),39),40),41)}으로 모두 위약을 사용하였으며, 교차설계 연구는 1편³⁴⁾이었다. 포함된 논문들의 기본적인 특성은 Table 3에 제시하였다. (Table 3)

2) 임상시험대상자 (Participants)

(1) 연구대상자 연령의 범위는 18세 이상 또는 85세 이하 등으로 제한되어 있거나 상한 혹은 하한이 제시되어 있지 않은 논문도 있었으며 실제 참가자들의 평균 연령은 40대~60대에 분포 되어 있었다. 시험대상자수는 17명에서 345명까지 다양했다.

(2) 연구대상자의 결장직장암 관련 특징은 암이 전이된 환자를 대상으로 하는 논문이 2건^{34),38)}, 수술이 불가하거나 재발한 환자 대상 연구가 3건^{35),36),43)}, 수술을 받은 환자 대상 연구가 4건^{37),40),41),42)}, 항암치료 부작용 대상 연구가 3건 (말초신경병증 2건^{36),40)}, 구강점막염 1건³⁹⁾)이었다. 자세한 임상시험대상자의 특성은 Table 4에 제시하였다. (Table 4)

(3) 선정기준

연구 대상자 암의 병기를 특정한 연구는 2건으로 Japanese Classification of Colorectal Carcinoma (7th edition)를 근거로 하여 III기 환자를 대상으로 한 시험 1건⁴⁰⁾과 TNM (tumor, node and metastasis) 병기를 기준으로 I-III기 (T=1-3, N=0-2, M=0) 환자를 대상으로 한 시험 1건⁴¹⁾이었다. 그 외 문헌에서는 병기에 대한 언급은 없었다. 환자의 활동 가능 정도를 평가하여 선정기준으로 삼기 위해 Eastern Cooperative Oncology Group performance status (ECOG)를 이용한 논문은 8건이었으며^{34-38),40),41),45)}, Karnofsky performance status를 이용한 논문은 2건^{43),44)}이었다. 수술 받은 환자를 대상으로 한 문헌 4건^{37),40),41),42)} 가운데 수술에 관한 자세한 기준을 제시한 논문은 1건으로⁴⁰⁾ 시험 개시 전 8주 이내에 완전 근치 절제술(complete radical resection, R0)을 받은 환자가 선정기준이었다. 항암화학요법과 관련된 선정기준으로는 1차 항암 화학요법 기간 동안 WHO 등급 기준으로 1등급 이상의 구강 점막염이 나타난 환자를 대상으로 한 연

구가 1건³⁹⁾, 시험 참가 전 2년 안에 항암화학치료 또는 면역치료를 받지 않은 환자 대상 연구가 1건⁴²⁾, 현재 5-fluorouracil (5-FU) 기반 항암 치료를 받고 있는 환자 대상 연구가 1건⁴⁵⁾이었다. 자세한 선정기준은 Table 5에 제시하였다. (Table 5)

(4) 제외기준

임상시험이 진행되는 기간 동안 꾸준히 약물을 복용하고 결과를 관찰하는데 지장이 있을 수 있거나 결과에 영향을 미칠 수 있는 다른 질환들이 있는 경우가 제외기준에 주로 포함되었다. 구체적으로 살펴보면 뇌 또는 중추신경계에 전이된 경우가 5건^{34-36),38),42)}, 전이된 경우 1건⁴²⁾, 다른 장기의 원발 악성종양이 있는 경우 4건^{38),42-44)}, 활동성 감염이 있는 경우 4건^{34),38),43),45)}, 임신 혹은 수유 중인 여성 5건^{34),35),38),41),44)}, 장애 다른 질환이 있는 경우 3건(장 누출 혹은 폐색³⁷⁾, 진행 중인 만성설사³⁸⁾, 염증성 장질환⁴¹⁾) 그리고 심각한 질병(심각한 심혈관계 질환, 심각한 상처 또는 골절, 심각한 호흡기 질환 등) 혹은 조절되지 않는 만성질환(당뇨, 고혈압, 빈혈 등)을 가진 경우가 8건^{35-38),41),43-45)}이었다. 기타 제외기준으로 임상시험 참가 전 해당 시험 결과 분석에 영향을 줄 수 있는 다른 약물 복용 혹은 치료를 받은 경우가 6건^{34-36),38),43),45)}, 말초신경병증이 이미 있는 경우가 2건^{36),40)}, 주치의가 해당 임상시험에 적합하지 않다고 판단하는 경우가 2건^{41),45)} 있었다. 자세한 제외기준은 Table 5에 제시하였다. (Table 5)

3) 약물중재군 (Intervention)

(1) 표준치료와 병행여부

12건의 임상시험 중 항암화학요법과 한약제제를 함께 투여한 경우는 8건^{34-36),38-40),43),44)}으로 이 가운데 1건³⁹⁾만 항암제 종류가 여러 개였고, 7건은 단일 항암제를 투여하였다. 8편 모두 공통적으로 5-FU 기반 항암제를 사용하였는데 FOLFOX (oxaliplatin/5-fluorouracil/leucovorin)가 7편, FOLFIRI (irinotecan/5-fluorouracil/leucovorin)가 2편^{34),39)}에서 사용되었다.

Table 3. The Characteristics of Included Study

Title	Author	Journal, Year	Nation	Design	Group
Randomized controlled trial					
A phase I study of the chinese herbal medicine PHY906 as a modulator of irinotecan-based chemotherapy in patients with advanced colorectal cancer. ³⁴⁾	Kummar	Clin Colorectal Cancer. 2011	USA	multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, dose escalation, cross-over phase I study	cohort 1 chemotherapy of ILF(irinotecan/5-fluorouracil/leucovorin) + (sequence 1) half the patients: PHY906 1.2g/ day during the first cycle of chemotherapy and placebo with the second cycle (sequence 2) the other half of patients: placebo with the first cycle and PHY906 1.2g/day with the second cycle cohort 2 chemotherapy of ILF(irinotecan/5-fluorouracil/leucovorin) + (sequence 1) half the patients: PHY906 2.4g/ day during the first cycle of chemotherapy and placebo with the second cycle (sequence 2) the other half of patients: placebo with the first cycle and PHY906 2.4g/day with the second cycle
Yiqi zhuyu decoction combined with FOLFOX-4 as first-line therapy in metastatic colorectal cancer. ³⁵⁾	Cao	Chin J Integr Med. 2011	China	multicenter, randomized, 2-armed, controlled study	A: FOLFOX-4 (oxaliplatin/5-fluorouracil /leucovorin) + Yiqi Zhuyu Decoction B: FOLFOX-4 (oxaliplatin/5-fluorouracil /leucovorin) + placebo
The Kampo medicine, Goshajinkigan, prevents neuropathy in patients treated by FOLFOX regimen. ³⁶⁾	Nishioka	Int J Clin Oncol. 2011	Japan	single center, randomized, 2-armed, controlled study	A: modified FOLFOX6 (oxaliplatin/5-fluorouracil /leucovorin) +Goshajinkigan B: modified FOLFOX6 (oxaliplatin/5-fluorouracil /leucovorin)
The effects of the Kampo medicine (Japanese herbal medicine) "Daikenchuto" on the surgical inflammatory response following laparoscopic colorectal resection. ³⁷⁾	Yoshikawa	Surg Today. 2012	Japan	single center, randomized, 2-armed, controlled study	A: daikenchuto B: control group, did not take any drugs or placebo
Effectiveness of a novel herbal agent MB-6 as a potential adjunct to 5-fluoracil-based chemotherapy in colorectal cancer. ³⁸⁾	Chen	Nutr Res. 2014	China	multicenter, parallel, double-blind, randomized, 2-armed, placebo-controlled study	A: FOLFOX-4 (oxaliplatin/5-fluorouracil /leucovorin) + MB-6 B: FOLFOX-4 (oxaliplatin/5-fluorouracil /leucovorin) + placebo
Double-blind, placebo-controlled, randomized phase II study of TJ-14 (Hangeshashinto) for infusional fluorinated-pyrimidine-based colorectal cancer chemotherapy-induced oral mucositis. ³⁹⁾	Matsuda	Cancer Chemother Pharmacol. 2015	Japan	multi-center, double-blind, randomized, 2-armed, placebo-controlled phase II trial	A: second cycle of chemotherapy + TJ-14 (Hangeshashinto) B: second cycle of chemotherapy + placebo

Title	Author	Journal, Year	Nation	Design	Group
Preventive effect of Goshajinkigan on peripheral neurotoxicity of FOLFOX therapy (GENIUS trial): a placebo-controlled, double-blind, randomized phase III study ⁴⁰⁾	Oki	Int J Clin Oncol. 2015	Japan	multicenter, randomized, double-blind, 2-armed, placebo-controlled, phase III trial	A: modified FOLFOX6 (oxaliplatin/5-fluorouracil/leucovorin) +Goshajinkigan(GJG) B: modified FOLFOX6 (oxaliplatin/5-fluorouracil/leucovorin) +placebo
Clinical efficacy of Daikenchuto for gastrointestinal dysfunction following colon surgery: a randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled study ⁴¹⁾	Katsuno	Jpn J Clin Oncol. 2015	Japan	multicenter, randomized, double-blind, 2-armed, placebo-controlled, phase III trial	A: Daikenchuto B: placebo
Efficacy, Safety, and Cost of Therapy of the Traditional Chinese Medicine, Catalpol, in Patients Following Surgical Resection for Locally Advanced Colon Cancer ⁴²⁾	Fei	Med Sci Monit. 2018	China	multicenter, randomized, parallel, 3-armed, controlled study	A: placebo-treated group (patients who did not receive chemotherapy of any kind during the next two years of survival) B: intraperitoneal injection of 10 mg/kg catalpol twice a day for 12 weeks C: two-hour intravenous infusion of 5 mg/kg bevacizumab, twice in a week for 12 weeks
Non-randomized controlled trial					
Clinical observation on treatment of colonic cancer with combined treatment of chemotherapy and Chinese herbal medicine ⁴³⁾	Zhou	Chin J Integr Med. 2009	China	singlecenter, non-randomized, 2-armed, controlled clinical trial	A: Zhao's Weitiao No. 3 (赵氏微调 3号方, ZW3) B: OLF protocol (oxaliplatin (L-OHP)+leukovorin(LV)+5-fluorouracil(5-FU))
A clinical study on safety and efficacy of Aidi injection combined with chemotherapy ⁴⁴⁾	Xu	Asian Pac J Cancer Prev. 2011	China	singlecenter, non-randomized, 2-armed, controlled clinical trial	A: FOLFOX4(leucovorin calcium/5-fluorouracil/oxaliplatin) + Aidi injection B: FOLFOX4(leucovorin calcium/5-fluorouracil/oxaliplatin)
Therapeutic efficacy of Traditional Chinese medicine, "Kuan-Sin-Yin", in patients undergoing chemotherapy for advanced colon cancer - A controlled trial ⁴⁵⁾	Chien	Complement Ther Med. 2016	Taiwan	singlecenter, non-randomized, 2-armed, controlled clinical trial	A: Kuan-Sin-Yin(KSY) between the interval of 2 times chemotherapy B: no special drug during the interval of 2 times chemotherapy

Table 4. The Characteristics of Participants in the Included Studies

Study	Age	Sample size	Patients
Kummar, 2011 ³⁴⁾	cohort 1: 44-74 cohort 2: 46-64	cohort 1: 13 cohort 2: 4 total 17	patients with advanced, metastatic colorectal cancer
Cao, 2011 ³⁵⁾	A: 55.2±13.3 B: 58.8±13.7	A: 60 B: 60 total 120	patients with histologically confirmed metastatic colorectal cancer, one or more unidimensionally measurable lesions, who were not amenable to curative resection
Nishioka, 2011 ³⁶⁾	A: 67(48-77) B: 65(52-80)	A: 22 B: 23 total 45	nonresectable or recurrent colorectal cancer who received modified FOLFOX6 (mFOLFOX6) therapy at Tokushima University Hospital
Yoshikawa, 2012 ³⁷⁾	A: 62±12 B: 70±5	A: 15 B: 15 total 30	patients who underwent laparoscopic colectomy for colorectal carcinoma in the Department of Digestive Surgery of Tokushima University
Chen, 2014 ³⁸⁾	A: 63.4±13.66 B: 63.9±13.25	A: 34 B: 38 total 72	patients had histologically confirmed CRC and/or clinical evidence of metastasis and at least one measurable lesion, either by computed tomography or magnetic resonance imaging
Matsuda, 2015 ³⁹⁾	A: 67(49-84) B: 67(29-85)	A: 43 B: 47 total 90	patients with colorectal cancer who developed moderate-to-severe chemotherapy-induced oral mucositis(COM) (WHO grade ≥ 1) during any cycle of chemotherapy using FOLFOX, FOLFIRI, and/or XELOX treatment
Oki, 2015 ⁴⁰⁾	A: 62.4±10.6 B: 60.4±11.5	A: 89 B: 93 total 182	patients who had histologically confirmed adenocarcinoma of colorectal cancer, with the lower edge of the tumor located at a site above the pouch of Douglas
Katsuno, 2015 ⁴¹⁾	A: 68(28-88) B: 69(35-91)	A: 174 B: 162 total: 336	patients undergoing open colectomy for colon cancer
Fei, 2018 ⁴²⁾	A: 52.2±4.46 B: 52.32±4.45 C: 52.6 ± 4.3	A: 115 B: 115 C: 115 total 345	patients who had undergone surgical resection for locally advanced colon adenocarcinoma
Zhou, 2009 ⁴³⁾	A: 63.07±12.23 (36-85) B: 58.62±12.00 (36-78)	A: 105 B: 58 total 163	patients with colonic cancer confirmed by histopathologic or cytologic examination and who refused to receive surgical operation or were unsuitable to have it, or had tumor relapse after excision and showed no indication of re-operation
Xu, 2011 ⁴⁴⁾	18-75	100	patients pathologically diagnosed as colorectal cancer
Chien, 2016 ⁴⁵⁾	A: 62.5 B: 50.1	A: 30 B: 31 total 61	patients with advanced colon cancer

Table 5. The Inclusion and Exclusion Criteria of the Selected Studies

Study	Inclusion Criteria	Exclusion Criteria
Kummar, 2011 ³⁴⁾	<ol style="list-style-type: none"> 1. Eastern Cooperative Oncology Group performance status of 0 or 1 2. adequate organ function, defined as absolute neutrophil count $\geq 1.5 \times 10^9/L$, platelets $\geq 100 \times 10^9/L$, hemoglobin $\geq 9.0g/dL$, creatinine $\leq 3.0mg/dL$, serum bilirubin $\leq 1.5mg/dL$, aspartate aminotransferase (AST) /alanine aminotransferase (ALT) ≤ 5 	<ol style="list-style-type: none"> 1. patients with known hypersensitivity to the study medication 2. patients with active infections 3. active/progressive central nervous system metastases 4. amilial, nonhemolytic, acholuric jaundice (Gilbert syndrome) 5. patients who received an investigational agent within 4 weeks prior to study entry 6. pregnant and/or lactating women 7. patients with a permanent colostomy in whom evaluation of diarrhea
Cao, 2011 ³⁵⁾	<ol style="list-style-type: none"> 1. Eastern Cooperative Oncology Group performance status ≤ 1 2. age ≥ 18 years 3. life expectancy longer than 3 months 	<ol style="list-style-type: none"> 1. prior systemic therapy for metastatic colorectal cancer or previous treatment with oxaliplatin or Yiqi zhuyu decoction 2. radiotherapy or surgery for metastatic colorectal cancer completed ≤ 4 weeks before random assignment 3. pregnant or breast-feeding women 4. clinically significant cardiovascular disease; clinically detectable ascites; use of full-dose anticoagulants or thrombolytics; known central nervous system metastasis; serious nonhealing wound, ulcer, or bone fracture; clinically significant bleeding diathesis or coagulopathy; and proteinuria $\geq 500mg/24 h$
Nishioka, 2011 ³⁶⁾	<ol style="list-style-type: none"> 1. Eastern Cooperative Oncology Group performance status 0-2 2. normal bone marrow function (white blood count $\geq 4000/mm^3$, platelet count $\geq 100000/mm^3$) 3. liver function (serum total bilirubin $< 1.5 mg/dl$) 4. renal function (creatinine $< 1.5mg/dl$) 5. heart function (stable cardiac rhythm, no active angina, no clinical evidence of congestive heart failure) 	<ol style="list-style-type: none"> 1. who had clinical neuropathy, diabetes mellitus, alcoholic disease, or brain involvement 2. who recieved vitamin B, magnesium or calcium therapy
Yoshikawa, 2012 ³⁷⁾	<ol style="list-style-type: none"> 1. histologically confirmed adenocarcinoma of the colorectum, no involvement of other organs 2. performance status of 0 or 1 3. no prior abdominal surgery, and no prior chemotherapy or radiotherapy for any malignancy 	<ol style="list-style-type: none"> 1. unstable anemia 2. myocardial infarction within 6 months before registration 3. uncontrolled hypertension or diabetes mellitus 4. severe respiratory disease 5. intestinal leakage or obstruction
Chen, 2014 ³⁸⁾	<ol style="list-style-type: none"> 1. Eastern Cooperative Oncology Group performance status less than or equal to 2 2. adequate bone marrow reserve (hemoglobin level at least $9 g/dL$, absolute neutrophil count at least $1.5 \times 10^9/L$, and platelets at least $100 \times 10^9/L$) and hepatorenal function (total bilirubin less than or equal to 1.25, and alanine aminotransferase or aspartate aminotransferase less than 2.5 upper normal limits) 	<ol style="list-style-type: none"> 1. pregnant or lactating 2. did not practice adequate contraceptive measures 3. showed evidence of central nervous system metastasis 4. presented with active infection that required systemic antimicrobial treatment 5. current chronic diarrhea and/or other serious comorbidities (ie, angina, myocardial infarction, congestive heart failure, epilepsy, or other significant medical conditions as judged by the investigators) 6. history of second primary malignancies

Study	Inclusion Criteria	Exclusion Criteria
		(except for adequately treated basal cell skin carcinoma or cervical carcinoma in situ) or were undergoing concurrent treatment with any other anticancer therapy 7. another investigational drug treatment within the previous 4 weeks
Matsuda, 2015 ³⁹⁾	patients who developed WHO grade \geq 1 oral mucositis during the first screening cycle of chemotherapy were eligible	no explanation of exclusion criteria
Oki, 2015 ⁴⁰⁾	<ol style="list-style-type: none"> Eastern Cooperative Oncology Group performance status (ECOG PS) of 0 or 1 cancer status was pathological stage III (based on the 7th edition of the Japanese Classification of Colorectal Carcinoma) who had undergone complete radical resection (R0) surgery had taken place within 8 weeks who had adequate hepatic, renal, respiratory and bone marrow function 	who had pre-existing peripheral neuropathy of any grade
Katsuno, 2015 ⁴¹⁾	<ol style="list-style-type: none"> qualified for curative colonic open resection for colon cancer(including cancer of rectosigmoid) that had been diagnosed pre-operatively according to the disease staging (I, II, IIIa, IIIb, TNM category distribution: T =1-3, N=0-2, M=0) diagnosed with a performance status (PS) of 0-1 able to tolerate oral administration of Daikenchuto(DKT) aged 20 years or older able to stay in hospital during the entire length of study period able to provide written informed consent 	<ol style="list-style-type: none"> scheduled for endoscopic or laparoscopic surgery having complicated inflammatory bowel disease (ulcerative colitis and Crohns disease) requiring emergency surgery diagnosed with double cancer, serious liver disorder or serious renal disorder history of laparotomy and peritonitis (excluding surgery for appendicitis) taking other Kampo medicines pregnant, possibly pregnant, lactating or considering pregnancy unfit for the study as determined by the attending physician.
Fei, 2018 ⁴²⁾	<ol style="list-style-type: none"> aged between 18-70 years no previous exposure to chemotherapy or immunotherapy in the previous two years had adequate renal, liver, bone marrow, and hepatic function and histopathologically proven colon cancer 	<ol style="list-style-type: none"> confirmed metastasis, or primary malignancy of other organs refused to provide written informed consent did not attend regular post-treatment follow-up
Zhou, 2009 ⁴³⁾	<ol style="list-style-type: none"> who refused to receive surgical operation or were unsuitable to have it, or had tumor relapse after excision and showed no indication of re-operation who had lesions with measurable bi-radiuses, showing a size by CT of \geq 10mm\times10mm, with initial examination performed 20 days before the first medication in this trial aged from 36 to 85 years of any sex Karnofsky score\geq30 scores and predicted survival time\geq3 months The results of laboratory examination matched the following criteria: WBC count \geq4.0\times10⁹/L; hemoglobin\geq60 g/L; urea nitrogen(mmol/L)\leq1.25-fold of the upper limit of the normal range; creatinine(μmol/L)\leq1.25-fold of the upper limit of the normal range; alanine transaminase(ALT) and aspartate aminotransferase (AST)\leq 	<ol style="list-style-type: none"> tumor metastasis to brain or cerebral maninges history of other complicated malignant tumors severe cardiovascular disease, hepatopathy, nephropathy; complicated with severe diseases or events, including uncontrolled active infection, severe electrolyte disorder, active disseminated intravascular coagulation, or with obvious tendency of bleeding target lesion having already received radiation in the process of receiving treatment by other Chinese herbal medicines

Study	Inclusion Criteria	Exclusion Criteria
	2.5-fold of the upper limit of the normal range, with the initial examination performed 8 days before the first medication 6. who had signed on the written informed consent for participating in the trial of their own will	
Xu, 2011 ⁴⁴⁾	1. karnofsky performance status ≥ 70 2. adequate bone marrow (white blood cell count $>3.0 \times 10^9$ and platelet count $>150 \times 10^9$), liver function (bilirubin and transaminases <1.5 times the upper limit of normal) and renal function (creatinine <1.5 upper limit of normal) 3. no evidence of metastatic disease 4. age between 18 and 75 years 5. signed an informed consent before chemotherapy	1. active cardiac disease (LVEF $<50\%$) 2. significant arrhythmia 3. any serious medical or psychiatric condition 4. other malignancy 5. pregnant or lactating women
Chien, 2016 ⁴⁵⁾	1. advanced colon cancer confirmed by an oncologist 2. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance scores ≤ 2 3. age 20 to 80 years 4. current treatment under chemotherapy course with an 5FU-based regimen 5. ability to understand the purpose and methods of this study	1. terminal disease or life expectancy <6 months 2. presence of psychiatric problems 3. completion of the chemotherapy treatment course 4. development of a major event (including surgical intervention, acute myocardial infarction, severe infection such as pneumonia, or ventilator use) causing withdrawal from the study 5. presence of any other condition the physician in charge deemed would make the patient unsuitable for the study

한약제제만 증재약물로 사용한 경우는 3건^{37),41),45)}으로 수술 후 한약제제 투여 연구가 2건^{37),41)} 그리고 항암치료 사이의 휴지기에 한약제제를 투여한 연구가 1건⁴⁵⁾이었다. 또한 그룹을 나누어 한약제제와 항암화학요법을 각각 실시한 경우가 1건⁴²⁾으로 세 그룹으로 나누어 각각 placebo, 한약제제, bevacizumab을 투여하였다.

(2) 한약제제 시험약

9편의 문헌에서 산제 혹은 탕제의 한약을 경구투여하였고, 1편³⁹⁾의 문헌에서 한약 산제를 물에 녹여 가글하는 시험을 하였다. 나머지 2편은 한약을 주사제로 사용하였는데 Fei의 연구⁴²⁾는 복강 내 주사 형태, Xu의 연구⁴⁴⁾는 정맥주사 형태였다.

산제를 사용한 6편의 문헌 가운데 일본에서 출판된 4편의 논문은 모두 Tsumura 제약에서 제조된 상품을 사용하였는데, Yoshikawa³⁷⁾와 Katsuno⁴¹⁾의

연구는 대건중탕 (Daikenchuto)을 시험약으로 하였고 Nishioka³⁶⁾와 Oki⁴⁰⁾의 연구는 우차신기환 (Goshajinkigan)을 시험약으로 하였다. 제조사가 명시되지 않은 2건의 논문은 각각 미국에서 황금탕 처방을 PHY906이라는 산제로 만들어 시험한 Kummar의 논문³⁴⁾과 중국에서 한약재와 식물의 추출물을 조합해 만든 MB-6로 시험한 Chen³⁸⁾의 논문이었다. PHY906 연구는 cohort1과 cohort2로 나누어 투여량 증가 시험(dose escalation study)을 실시하였다. 탕제를 경구 투여한 3편의 논문은 각각 Yiqi zhuyu decoction (익기축여탕)³⁵⁾, Zhao's Weitiao No. 3 (赵氏微调 3号方)⁴³⁾, Kuan-Sin-Yin⁴⁵⁾을 사용하였다. Matsuda의 연구³⁹⁾는 반하사심탕(Hangeshashinto, TJ-14)을 항암 유발 구내염 치료에 적용하였으며, Fei의 연구⁴²⁾는 지황(Rehmannia glutinosa)의 추출물인 catalpol을 복강 내 주사하였고, Xu의 연구⁴⁴⁾에서는 aidi injection (Guizhou Ebay Pharmaceutical Co., Ltd.)을 정맥주사 하였다.

(3) 투약기간

투약기간의 범위는 7일에서 48주까지 다양했는데, 대건중탕을 투여한 2건의 연구^{37),41)}는 수술 후 1주일로 기간이 동일했고, 반하사심탕³⁹⁾과 Kuan-sin-yin⁴⁵⁾을 투여한 연구는 항암휴지기인 2주 동안 진행되었다. 특정 증상이나 상태 발현 시까지 시험을 진행하여 환자마다 기간이 다른 연구가 4건^{35),36),40),44)}이었는데, 우차신기환의 oxaliplatin 유발 말초신경병증 예방 효과를 시험한 Nishioka³⁶⁾와 Oki⁴⁰⁾의 연구 가운데 Oki의 연구는 효과 없음으로 판단하여 중도 종결하였다. 또한 Zhou⁴³⁾의 연구에서는 한약을 투여한 약물중재군과 항암제를 투여한 대조군의 시험기간이 달랐다. Table 6에서 약물중재군에 대해 자세히 설명하였다. (Table 6)

4) 대조군 (Comparator)

대조군에 항암화학치료와 위약을 함께 처방한 논문은 5편^{34),35),38-40)}, 항암치료만 한 논문은 3편^{36),43),44)},

위약만 사용한 논문은 1편⁴¹⁾, 어떤 약이나 위약도 사용하지 않은 논문은 2편^{37),45)}이었고, 항암치료 그룹과 위약사용 그룹 두 그룹을 대조군으로 한 논문이 1편⁴²⁾이었다. PHY906 임상시험³⁴⁾은 cohort1과 cohort2를 각각 sequence1,2로 나누어 sequence1은 2차 항암에서 위약을 처방하고, sequence2는 1차 항암에서 위약을 투여하는 cross-over 연구였다. 위약의 자세한 제형을 살펴보면 Yiqi zhuyu decoction³⁵⁾ 시험에서는 링거액(Ringer's solution)을, MB-6 시험³⁸⁾에서는 약효가 없는 성분을 넣은 시험약과 동일한 캡슐을, 반하사심탕³⁹⁾, 우차신기환⁴⁰⁾, 대건중탕⁴¹⁾ 시험에서는 시험약과 동일하게 제조한 성상의 위약을 사용하였다. 우차신기환⁴⁰⁾ 연구의 위약은 Yamato Logistics에서 준비, 보관 하였고, 대건중탕⁴¹⁾ 연구의 위약은 Tsumura제약에서 제조되었다. PHY 906³⁴⁾과 catalpol⁴²⁾ 시험 논문에서는 위약에 대한 자세한 설명은 없었다. 대조군에 관한 보다 구체적 내용은 Table 7에 언급하였다. (Table 7)

Table 6. The Characteristics of Intervention in the Included Studies

Study	Intervention	Contents & Dose	Period
Kummar, 2011 ³⁴⁾	chemotherapy +chinese herbal medicine (PHY 906)	1. chemotherapy: ILF(irinotecan/5-fluorouracil/leucovorin). irinotecan at a weekly dose of 125 mg/m ² , followed by leucovorin at 20 mg/m ² and 5-FU at a dose of 500 mg/m ² . Chemotherapy was administered weekly for 4 weeks, followed by a 2-week rest period. Cycles were repeated every 6 weeks, grade 2 or higher toxicity (NCI-CTC version 2.0) occurred during the first course of treatment, the dose of chemotherapy was modified 2. PHY906 is a novel Chinese herbal preparation that is composed of 4 main herbs, Scutellaria baicalensis Georgi, Paeonia lactiflora Pall., Glycyrrhiza uralensis Fisch., and Ziziphus jujuba Mill, in a ratio of 3:2:2:2, respectively. Patients in cohort I received either 1.2 g of PHY906 or placebo. Patients in Cohort II received 2.4 g of PHY906 or placebo. If constipation occurred, study medication was to be temporarily discontinued for any remaining days of the 4days of dosing during the week that the constipation occurred. The median total dose of PHY906 in cohort I was 19.2 g (range, 5.2-19.2 g) and in cohort II was 30.2 g (range, 8.0-38.4 g).	12 weeks

Study	Intervention	Contents & Dose	Period
Cao, 2011 ³⁵⁾	chemotherapy +Chinese herbal medicine (Yiqi zhuyu decoction)	<ol style="list-style-type: none"> 1. chemotherapy : FOLFOX-4 (oxaliplatin/5-fluorouracil/ leucovorin). The FOLFOX-4 regimen was a 2-h LV (Lingnan Pharmaceutical Ltd.) infusion of LV [200 mg/(m²•d)] followed by a 5-FU bolus [400 mg/(m²•d), Tianjin Jinyao Anjisuan Co., Ltd., China] and 22-h infusion[600 mg/(m²•d)] for 2 consecutive days every 2 weeks, either alone or together with oxaliplatin (Nanjing Pharmaceutical Factory Co., Ltd., China) 85 mg/m² as a 2-h infusion on day 1. 2. The prescription of Yiqi zhuyu decoction(YZD) was composed of Radix Ginseng 10 g, Radix Sophorae Flavescentis 10 g, Rhizoma chuanxiong 10 g, Stephania Tetrandra 10 g, Rhizoma Curcumae 12 g, Radix Codonopsis 15 g, Radix astragali 30 g, Rhizoma Atractylodes 10 g, Radix Angelicae sinensis 10 g, Rhizoma Curcumae Longae 10 g, Radix Paeoniae 10 g, Rhizoma Sparganii 12 g, Herba Hedyotis diffusae 30 g, and Herba Scutellariae Barbatae 30 g. YZD or placebo (Ringer's solution) was administered as an oral liquid medicine before oxaliplatin at a dose of 5 mL/kg on day 1 of a 2-week cycle. 	continued until disease progression(PD) or for 48 weeks (i.e., up to 24 cycles of FOLFOX-4)
Nishioka, 2011 ³⁶⁾	chemotherapy +Kampo medicine (Goshajinkigan)	<ol style="list-style-type: none"> 1. chemotherapy : modified FOLFOX6 chemotherapeutic regimen consisted of a 2-h intravenous infusion of oxaliplatin (85 mg/m²) combined with 1-LV(100 mg/m²), followed by a rapid intravenous infusion of 5-FU (400 mg/m²), and then a 46-h continuous infusion of 5-FU (2400 mg/m²), this regimen comprised one course of therapy and was repeated once every 2 weeks 2. Goshajinkigan (GJG), a traditional Japanese herbal medicine (Kampo), is composed of 10 crude herbs: Rehmanniag lutososa, Achyranthes spp. root, Cornus officinalis, Dioscorea spp. rhizome, Plantago spp. seed, Alisma orientale, Porica cocos, Moutan cortex, Cinnamomum cassia, and aconite tuber.(7.5 g/day divided into 2-3 doses) (Tsumura and Co., Japan) 	<ol style="list-style-type: none"> 1. primary end point was the incidence of grade 3 peripheral neuropathy 2. secondary end points were the percentage of grade 2 and 3 peripheral neuropathy in each course, adverse effects except for neuropathy, and tumor response to mFOLFOX6 →The median number of cycles per patient A: GJG group was 13 (range 4-32) B: control group was 12 (range 4-28)
Yoshikawa, 2012 ³⁷⁾	Daikenchuto	Daikenchuto(DKT), from Tsumura & Co., Tokyo, Japan, is a traditional Japanese herbal medicine, containing 1.25 g of DKT extract powder, 10 g of malt sugar and 3.75 g of vehicle in a total amount of 15 g. DKT extract powder is a mixture of dried ginger root, ginseng and zanthoxylum fruit at a ratio of 5:3:2, respectively. A group took 7.5 g/day of DKT.	from the day after surgery to the 7th postoperative day

Study	Intervention	Contents & Dose	Period
Chen, 2014 ³⁸⁾	chemotherapy +chinese herbal medicine(MB-6)	<ol style="list-style-type: none"> 1. chemotherapy: FOLFOX4. on the first day, 2-hour infusion of leucovorin (LV) (200 mg/m²) and oxaliplatin (85 mg/m²), followed by a 22-hour infusion of 400 mg/m² 5-fluorouracil bolus and 600 mg/m². on the second day, a 2-hour infusion of LV 200mg/m², followed by a 22-hour infusion of 400 mg/m² 5-fluorouracil bolus and 600mg/m². 2. MB-6 is a botanical preparation composed of fermented soybean extract (MircSoy-20), green tea extract (Camellia sinensis O), Antrodia camphorata mycelia, spirulina (Arthrospira platensis), grape seed extract (Vitis vinifera), and curcumin extract (Curcuma longa L). MB-6 dosage included 6 capsules of 320 mg each administered 3 times daily with meals. 	16weeks
Matsuda, 2015 ³⁹⁾	chemotherapy +Kampo medicine (Hangeshashinto)	<ol style="list-style-type: none"> 1. chemotherapy: FOLFOX (40 %), FOLFIRI(30 %), XELOX (7.8 %), others(22.2%) 2. TJ-14 (Hangeshashinto) is one of the Kampo formulas in Japanese traditional herbal medicine, is the mixture of seven herbs including pinellia tuber, scutellaria root, glycyrrhiza, jujube, ginseng, processed ginger, and Coptis rhizome. 2.5 g X3 times per day for a total daily dose of 7.5 g, dissolve 2.5 g of TJ-14 in 50 ml of drinking water, divided it into twice or three times in an oral cavity, rinsed their oral cavity with it three times daily 	2 weeks (from the first day of chemotherapy to before the next course of chemotherapy began)
Oki, 2015 ⁴⁰⁾	chemotherapy +Kampo medicine (Goshajinkigan)	<ol style="list-style-type: none"> 1. The mFOLFOX6 chemotherapy regimen consisted of a 2-h intravenous infusion of oxaliplatin(85 mg/m²) combined with 1-LV (100 mg/m²) followed by a rapid intravenous infusion of 5-FU (400 mg/m²) and then a 46-hour continuous infusion of 5-FU (2400 mg/m²). This regimen comprised one course of therapy and was repeated once every 2 weeks. Dose reduction of oxaliplatin to 75 mg/m² was allowed for patients who experienced persistent grade2 sensory neurotoxicity. Patients were allocated randomly to a 12-course mFOLFOX6 regimen with GJG at 7.5 g/day (Tsumura and Co., Akasaka, Japan) or an identical placebo. The average cycle of chemotherapy was 9.0 in the A(GJG group) and 8.3 in the B(placebo group). 2. Goshajinkigan(GJG) at 7.5 g/day (Tsumura and Co., Akasaka, Japan), from the first day of mFOLFOX6 therapy continued to be administered orally before meals or between meals on a daily basis until the end of the 12 courses 	The primary endpoint was the time to the onset of grade2 or greater sensory neurotoxicity [i.e., time to neuropathy(TTN)] during therapy. The secondary endpoints were of the proportions of patients who reported adverse events and the dose intensity of oxaliplatin. Goshajinkigan did not prevent oxaliplatin associated peripheral neuropathy in this clinical trial. The clinical study was therefore terminated.

Study	Intervention	Contents & Dose	Period
Katsuno, 2015 ⁴¹⁾	Kampo medicine (Daikenchuto)	Daikenchuto(DKT)and placebo were manufactured by Tsumura & Co. (Tokyo, Japan) and patients were received either oral doses of 15 g/day (5g t.i.d) of DKT or placebo.	post operative day 2 to 8
Fei, 2018 ⁴²⁾	1. chinese herbal medicine extract(catalpol) injection (group B) 2. chemotherapy (group C)	1. Catalpol is an iridoid glucoside extracted from <i>Rehmannia glutinosa</i> (Chinese name: Di Huang). intraperitoneal injection of 10 mg/kg catalpol twice a day for 12 weeks 2. 5 mg/kg intravenous bevacizumab(Avastin®) twice a week for 12 weeks	12 weeks
Zhou, 2009 ⁴³⁾	1. chinese herbal medicine(Zhao's Weitiao No. 3) (group A) 2. chemotherapy (group B)	1. Zhao's Weitiao No. 3 (赵氏微调 3号方, ZW3) : asiabell root 10 g, grifola 30 g, prepared white atractylodes tuber 10 g, Indian bread 10 g, coix seed 15 g, pinellia tuber 6 g, tangerine peel 6 g, and loquat leaf 10 g. decoction of 80mL, taken in two portions every day, 40 mL each time. 30 days as one cycle 6 cycles in total administered to all patients. 2. chemotherapy of OLF : Oxaliplatin (L-OHP) 130 mg/(m ² ·d) through intravenous drip on day 1, LV 200 mg/(m ² ·d) and 5-fluorouracil(5-FU) 300 mg/(m ² ·d) through intravenous drip per day from day 1 to day 5, 3 weeks as one cycle, 4-6 cycles in total.	A: 180days B: 12-18 weeks
Xu, 2011 ⁴⁴⁾	chemotherapy+chinese herbal preparation (Aidi injection)	1. chemotherapy: intravenous(iv) leucovorin calcium at a dose of 200 mg/m ² , iv bolus Fluorouracil (5-FU) at a dose of 400 mg/m ² and continuous iv 5-FU at a dose of 600 mg/m ² on day 1, day2, Oxaliplatin 85 mg/m ² repeated every 2weeks. 2. Aidi Injection® has been developed and manufactured by Guizhou Ebay Pharmaceutical Co., Ltd in China. Its main components include Ban Mao (Mylabri), Ci Wu Jia (Radix Acanthopanax Senticosi), Huang Qi (Radix Astragali) and Ren Shen (Radix Ginseng). 60-80ml intravenous infusion on iv, once daily, for 7 days.	Treatment was biweekly administered until progressive disease(PD) or unacceptable toxicity, withdrawal of consent, and physicians decision or treatment interruption for >2 weeks. →average treatment cycle was 3 (at least 2, total cycles of all patients was 303)
Chien, 2016 ⁴⁵⁾	chinese herbal medicine(Kuan-Sin-Yin)	Kuan-Sin-Yin(KSY) is a traditional chinese medicine(TCM) decoction is composed of seven herbs (Codonopsis pilosula: 6 g; Atractylodes macrocephala: 6 g; Gly-cyrrhiza uralensis: 6 g; Poria cocogs: 3 g; Astragalus membranaceus:6 g; Ligustrum lucidum:3 g; and Agastache rugose: 6 g; total 36 mg in100 ml). once per day (100 cc, oral use) after breakfast for two weeks in the interval between doses of chemotherapy administered as standard chemotherapy for advanced colon cancer, scheduled biweekly	2 weeks

Table 7. The Characteristics of Comparator and Outcomes in the Included Studies

Study	Comparator	Outcome
Kummar, 2011 ³⁴⁾	cohort 1 (sequence 1) : placebo with 2nd cycle chemotherapy (sequence 2) : placebo with 1st cycle chemotherapy cohort 2 (sequence 1) : placebo with 2nd cycle chemotherapy (sequence 2) : placebo with 1st cycle chemotherapy	1. adverse events and toxicity evaluation using National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria(NCI-CTC) version 2.0 2. use of anti-diarrheal and anti-emetic Medications 3. pharmacokinetics 4. clinical response evaluation using world health organization(WHO) criteria
Cao, 2011 ³⁵⁾	B: FOLFOX-4 (oxaliplatin/5-fluorouracil /leucovorin) + placebo(Ringer's solution)	1. response rate(RR) evaluation using Response Evaluation Criteria in Solid Tumors(RECIST) 2. progression-free survival (PFS) was defined as the time from random assignment to the first documentation of PD(prgression disease), or death from any cause 3. overall survival(OS) 4. adverse events (AEs) were graded according to the National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria(NCI-CTC)
Nishioka, 2011 ³⁶⁾	B: modified FOLFOX6 (oxaliplatin/5-fluorouracil /leucovorin)	1. grade peripheral neuropathy using Neurotoxicity Criteria of Debiopharm (DEB-NTC) and evaluate the effect by KaplanMeier analysis 2. adverse effects of grade 3 except for neuropathy were assessed using the National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria(NCI-CTC) 3. anti-tumor effect assessed by the Response to Treatment in Solid Tumors (RECIST)
Yoshikawa, 2012 ³⁷⁾	B: control group, did not take any drugs or placebo	1. the time until the first flatus after the operation 2. the duration of the postoperative hospital stay 3. postoperative complications 4. laboratory data analysis (1) body temperature (2) heart rate (3) WBC count (4) lymphocyte count (5) C-reactive protein(CRP) level (6) β -D-glucan level (7) Candida index
Chen, 2014 ³⁸⁾	B: FOLFOX-4 (oxaliplatin/5-fluorouracil /leucovorin) + placebo (The placebo group received the same number of capsules containing only inactive ingredients and administered in the same manner as the treatment group.)	1. best overall response (complete response[CR] + partial response [PR] by Response Evaluation Criteria in Solid Tumors(RECIST) 1.1 (National Cancer Institute of Canada, ON, Canada criteria) 2. Progression-free survival (PFS) duration from the date of randomization to the date when disease progression was observed 3. Overall survival (OS) date of initiation of study medication (MB-6 or placebo) until the date of patient death, due to any cause 4. Adverse effects (AE) classified according to System Organ Class and Preferred Term via the MedDRA(McLean, VA, USA) coding dictionary and the severity of AE was graded according to Common Terminology Criteria for Adverse Events(NCI CTCAE) 3.0
Matsuda, 2015 ³⁹⁾	B: second cycle of chemotherapy + placebo(The placebo formulation matched the texture, flavor, and other characteristics of the active drug. dissolve 2.5 g of placebo in 50 ml of drinking water, divided it into twice or three times in an oral cavity, rinsed their oral	1. chemotherapy-induced oral mucositis (COM) incidence and its severity using WHO oral mucositis scale 2. duration of grade \geq 2 oral mucositis 3. hematological and biochemical toxicities observed during treatment 4. nonhematological toxicities observed during the projected treatment

Study	Comparator	Outcome
	cavity with it three times daily)	
Okii, 2015 ⁴⁰⁾	B: modified FOLFOX6 (oxaliplatin/5-fluorouracil /leucovorin) +placebo (identical to Goshajinkigan, 12-course mFOLFOX6 regimen with placebo at 7.5 g/day, from the first day of mFOLFOX6 therapy continued to be administered orally before meals or between meals on a daily basis until the end of the 12 courses, The placebo was prepared and stored by Yamato Logistics (Tokyo, Japan))	<ol style="list-style-type: none"> 1. primary neuropathy assessment using the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE;version 3.0) and the Neurotoxicity Criteria of Debiopharm (DEB-NTC) 2. time to neuropathy(TTN) comparison using Kaplan-Meier survival curves, log-rank testing and Cox proportional hazards model analysis 3. hematologic and nonhematologic adverse events 4. dose intensity of oxaliplatin until the onset of grade 2 or greater peripheral neuropathy
Katsuno, 2015 ⁴¹⁾	B: placebo (Daikenchuto(DKT)and placebo were manufactured by Tsumura & Co. (Tokyo, Japan) and patients were received either oral doses of 15 g/day (5g t.i.d) of DKT or placebo.)	<ol style="list-style-type: none"> 1. time to first bowel movement (BM) after endotracheal tube removal compared using the Cox proportional hazards model 2. changes in Bristol stool scale (BSS) scores 3. changes in the frequency of bowel movement (BM) 4. time to normalization of stool evacuation post-operatively (BSS score 3-5) 5. frequency of hard stools (BSS score 1-2) per day post-operatively 6. quality of life(QOL) by Gastrointestinal Symptom Rating Scale(GSRS, Japanese version) and Functional Assessment of Cancer Therapy-Colorectal (FACT-C) scale 7. serum C-reactive protein (CRP) levels 8. incidence of intestinal obstruction 9. Adverse events(AEs) according to National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE, version 3.0)
Fei, 2018 ⁴²⁾	<p>A: placebo-treated group(patients who did not receive chemotherapy of any kind during the next two years of survival)</p> <p>C: two-hour intravenous infusion of 5mg/kg bevacizumab(Avastin®), twice in a week for 12 weeks</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. pathological parameters <ol style="list-style-type: none"> (1) carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9) (2) carcinoembryonic antigen (CEA) (3) matrix metalloproteinases-2(MMP-2) (4) matrix metalloproteinase-9(MMP-9) 2. cancer-free survival (CFS) 3. overall survival (OS) 4. non-fatal and fatal adverse events 5. recurrence of colon cancer followed Response Evaluation Criteria In Solid Tumors(RECIST) guidelines 6. treatment costs
Zhou, 2009 ⁴³⁾	B: OLF protocol (Oxaliplatin (L-OHP) +leukovorin(LV)+5-fluorouracil(5-FU))	<ol style="list-style-type: none"> 1. main clinical symptoms graded by Guiding Principle of Clinical Research on New Drugs of TCM 2. tumor mass 3. quality of life (QOL) assessed by Karnofsky scores 4. carcino-embryonec antigen (CEA) 5. body weight (BW) 6. integral efficacy of treatment 7. survival rate
Xu, 2011 ⁴⁴⁾	B: FOLFOX4(leucovorin calcium/5-fluorouracil /oxaliplatin)	<ol style="list-style-type: none"> 1. efficacy evaluated by Response Evaluation Criteria in Solid Tumors(RECIST, Therasse et al., 2000) 2. quality of life(QOL) evaluated by Karnofsky Scale 3. toxicity graded according to WHO criteria (Miller et al., 1991)
Chien, 2016 ⁴⁵⁾	B: no special drug during the interval of 2 times chemotherapy	<ol style="list-style-type: none"> 1. meridian energy level 2. heart rate variability (HRV) 3. cancer-related symptoms evaluated by Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) scale 4. quality of life assessment by quality-of-life questionnaire with 12-Item Short Form Health Survey (SF12)

5) 유효성 평가 (Outcome) (Table 7)

(1) 항종양 반응(anti-tumor response)

종양자체의 반응의 기준으로 WHO criteria를 이용한 논문이 1편³⁴⁾, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)를 이용한 논문이 5편^{35),36),38),42),44)}, 중국 중양내과책(tumor of internal medicine)을 이용한 논문이 1편⁴³⁾이었다.

(2) 시험대상자의 생존기간

무진행 생존기간 (progression-free survival, PFS)과 전체생존기간 (overall survival, OS)을 2편의 논문^{35),38)}에서 평가했고, 암이 없는 생존기간 (cancer-free survival, CFS)과 OS를 1편⁴²⁾의 논문에서 평가했으며, queue life table을 이용해 계산한 생존률을 1편⁴³⁾의 논문에서 평가했다.

(3) 삶의 질 (quality of life, QOL)

삶의 질은 3편의 연구^{40),42),43)}에서 평가했는데, 평가 도구로 Katsuno의 연구⁴¹⁾에서는 Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS)과 Functional Assessment of Cancer Therapy-Colorectal (FACT-C) scale을 사용하였고, Zhou의 연구와 Xu의 연구에서는 Karnofsky performance status scale을 사용하였다.

(4) 진단검사 결과

종양표지자를 분석한 논문은 2편으로, Fei의 연구⁴²⁾에서는 carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9), carcinoembryonic antigen (CEA)와 종양 전이를 가늠할 수 있는 matrix metalloproteinases-2(MMP-2), matrix metalloproteinase-9 (MMP-9)를 분석하였고, Zhou의 연구⁴³⁾에서는 CEA를 분석하였다. Yoshikawa³⁷⁾와 Katsuno⁴¹⁾의 연구에서는 수술 후 염증여부를 판단하기 위해 공통적으로 C-reactive protein (CRP) level을 분석하였으며, Yoshikawa의 논문에서는 체온, 심박수, 백혈구와 림프구 수 등을 추가로 더 분석하였다.

(5) 결장직장 기능의 회복

수술 후 환자를 대상으로 한 2편의 연구에서 각각 수술 후 첫 번째 가스³⁷⁾ 그리고 장 움직임과 Bristol stool scale (BSS)⁴¹⁾을 평가하여 회복 속도를 판단하였다.

(6) 기타

수술 후 합병증³⁷⁾, 치료 비용⁴²⁾, 체중⁴³⁾, 임상 증상^{36,40,43)}, meridian energy level과 heart rate variability (HRV)⁴⁵⁾ 등을 유효성 평가 지표로 삼았다. 임상 증상의 경우 Neurotoxicity Criteria of Debiopharm (DEB-NTC)를 이용해 신경독성을 평가한 논문이 2건^{36),40)}, WHO oral mucositis scale을 이용해 구내염을 평가한 논문이 1건³⁹⁾, Guiding Principle of Clinical Research on New Drugs of Traditional Chinese Medicine을 이용해 등급을 매겨 평가한 논문이 1편있었다⁴³⁾.

6) 안전성 평가 (Outcome)

(1) 이상반응 또는 독성(adverse events and toxicity)

이상반응 또는 독성에 대해 Yoshikawa의 수술 후 대건중탕 투여 시험³⁷⁾과 Zhou의 Zhao's Weitiao No. 3 투여 시험⁴³⁾을 제외한 10건 모두에서 평가하고 있었다. National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria (NCI-CTC)를 이용해 평가한 논문이 3건³⁴⁻³⁶⁾, National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE)를 이용한 논문이 4건^{38),40),41),45)}, World Health Organization (WHO) criteria를 이용해 독성의 등급을 평가한 논문이 1건이었다⁴⁴⁾. Matsuda의 연구³⁹⁾에서는 구내염 외 다른 이상반응 또한 등급에 따라 평가하였으나 기준이 제시되어 있지 않았고, Fei의 연구⁴²⁾에서는 이상반응을 치명적인 것과 그렇지 않은 것으로 나누고 발생 횟수로 평가하였다.

고찰

상술한 바와 같이, 현재 결장직장암 한약제제 임상 시험 가이드라인은 존재하지 않는 상황이다. 따라서 본 연구는 결장직장암 한약제제 임상시험 가이드라인 개발을 위한 사전 예비 연구의 일환으로 기존 가이드라인과 최근 10년 이내 임상 시험 검색·분석이라는 두 부분으로 나누어 진행하였다.

우선 가이드라인을 검색한 결과, 결장직장암과 관련된 것으로는 ‘결장직장암 치료에 대한 한의 임상 가이드라인 개발 연구’, ‘천연물 항암제제 임상시험 평가지표 개발연구’, ‘항암제 임상시험 평가지침’, ‘항암제 임상시험계획(IND) 및 품목허가(NDA) 승인을 위한 비임상시험자료 심사 지침’, ‘항암제 임상시험 가이드라인’, ‘항암제 비임상시험 가이드라인’, ‘항암제 가교자료 면제를 위한 가이드라인 개정판’, ‘임상시험용의약품의 치료 목적 사용을 위한 가이드라인’, ‘대장암 진료 권고안 v.1.04’, ‘대장암 선별과 대장폴립 진단검사 가이드라인’이 검색되었다. 한편, 한약제제 임상시험 관련 가이드라인으로는 ‘천연물신약·한약제제 임상시험가이드라인 연구’, ‘한약제제 등의 임상시험 가이드라인 제정연구(II)’, ‘한약제제의 임상시험 평가지표개발에 관한 연구’, ‘생약한약제제 임상시험의 일반적 고려사항’, ‘임상시험용 한약(생약)제제의 품질 가이드라인’이 검색되었다.

결장직장암과 관련된 내용을 살펴보면 한의진료 가이드라인은 존재하지 않았으며, 가이드라인 개발을 위한 사전 연구 1편이 있었는데 이는 국내외 논문 및 문헌을 통해 현재 한·양방 결장직장암에 대한 치료 현황을 고찰한 것이었다. 이 또한 진료에 초점이 맞춰진 것으로 임상시험을 위한 가이드라인은 아니었다. 한편 양의 진료 가이드라인은 2편이 있었는데, 1편은 대한의학회가 발행한 진료권고안이었고, 다른 1편은 대한소화기학회, 대한소화기내시경학회, 대한장연구학회가 발행한 가이드라인으로 각각 진료와 진단검사를 위한 것이었다. 기타 검색된 가이드라인에서 주목할 만한 것은 2006년에 발표된 천연물 항암제제 임상시험 평가 지표 개발 연구이다²³⁾. 이 연구에서는 한약을 포함한 천

연물제제로서의 특성을 나타낼 수 있는 임상시험용 평가지표를 개발하고자 하였으며, 추후 한방변증 적용, 간암과 폐암 외 개별 암종 평가지표 개발 및 한의약임상 시험 수행 필요성에 대해 제언하고 있다. 10년 이상 경과한 지금 암 환자 임상시험 시 사용되는 변증 현황에 대한 분석 연구는 수행되었으나⁴⁶⁾, 실제 변증을 적용하거나 개별 암종 평가지표를 개발하여 이를 적용한 임상시험은 수행되지 못했다. 이로 미루어 볼 때, 결장직장암 관련 임상시험을 위한 본 연구뿐만 아니라 기타 암종 개별로 연구가 필요함을 알 수 있다.

그 외 식약처에서 발표한 가이드라인은 개별질환 중심이 아닌, 항암제를 중심으로 한 것이었다. 현재 한약제제가 임상시험을 거쳐 폐암 치료 목적 항암제로 개발 진행중인 사례가 있다. 앞으로도 더 많은 암종에 대한 한약제제 항암제가 개발되어야 할 것이며, 이 때 해당 가이드라인을 적용할 수 있을 것으로 사료된다. 한편, 추후 개발되는 한약제제 가이드라인의 경우 기존과 같이 항암제에 초점을 맞추는 것이 아니라 개별 암종에 초점을 맞춘 것이 필요할 것으로 사료된다. 첫 번째 이유는 암 치료 시 작용 기전에 중심을 두는 서양의학과는 달리, 한의학에서는 인체전반의 상태 및 개별 장기를 중시하기 때문이다. 예를 들면, Docetaxel은 다빈도 사용 항암제로, 유방암, 폐암, 전립선암, 위암, 두경부암, 난소암에서 모두 사용 가능하다⁴⁷⁾. 암종과 상관없이 작용 기전이 동일할 경우면 효과를 나타낼 수 있는 것이다. 이것이 기존 항암제의 강점이라고 할 수 있겠으나, 개인별 맞춤치료에는 적합하지 않다. 반면, 한의치료 시에는 건질, 인삼처럼 암종에 관계없이 두루 쓰는 약재와 함께 특정 암종이나 개인의 상태에 따른 맞춤처방을 사용한다. 예를 들어 폐암에는 동충하초, 뇌종양에는 천마를 많이 사용하고, 위장관 증상에는 반하사심탕, 평위산 등을 주로 응용하며, Kummar의 연구에서³⁴⁾도 위장관 질환에 복용하는 황금탕을 사용하였다. 두 번째 이유는, 암환자에게 행해지는 한의 치료는 서양의학적 치료와 다른 측면이 있기 때문이다⁴⁶⁾. 일반적인 한의 암 치료의 목적은 암을 퇴축시키는 것보다 한양방 병용 치료를 통한 항암제 부작용 관리, 삶의 질 향상에 더 중점을 둔다⁴⁸⁾. 암종마다 사용되는 항

암제에 따른 부작용도 조금씩 다르며, 그에 따라 나타나는 삶의 질 양상도 달라진다. 실례로 삶의 질을 평가하는 도구인 Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT)는 암종별로 다른 도구를 제시하고 있을 만큼 (예. FACT-Colorectal cancer (FACT-C), FACT-Breast cancer (FACT-B), FACT-Lung cancer (FACT-L) 등) 암종 별 차이는 크다. 한의사가 진료를 할 때는 이렇게 환자마다 다르게 호소하는 여러 증상을 종합적으로 살핀 후 치료를 결정하는 변증(辨證)이라는 과정을 거친다. 이를 고려할 때, 한의 진단의 핵심인 변증도구를 장착하여 환자의 각기 다른 증상호소와 그에 따른 치료를 반영하려면 개별 질환 중심으로 가이드라인을 만드는 것이 필요하겠다.

또한 임상시험에 사용되는 한약제제의 주된 치료 목표를 명확히 반영하여 개발하여야 한다. 암 치료의 목표는 종양 크기의 감소, 종양진행까지의 시간 감소, 무진행 생존기간 증가, 전체생존기간 증가, 증상조절 등 매우 다양하게 설정될 수 있기 때문이다. 최근 한의 임상 현장에서는 많은 경우가 항암치료로 인한 부작용 개선을 위해 내원한다. 이를 목적으로 임상시험을 진행하게 되면, 현재 표준치료로 인식되는 수술, 항암화학요법, 방사선 요법의 한계를 보완해 줄 수 있으며, 실제 환자들의 필요를 만족시키리라 생각한다.

암이라는 질환은 난치성 질환으로, 특히 말기암의 경우 취약한 임상시험대상자로 분류된다. 따라서 임상시험대상자 선정과정에서 윤리적 문제가 대두될 가능성이 크다. 따라서 한약제제의 치료적 탐색·확증 시험, 한약제제 단독·병용요법 시험 시 각각의 대상자 선정에서 윤리적인 면을 고려할 수 있도록 제작되어야겠다. 또한 결장직장암의 한의학적 (병증) 분류와 기준, 신뢰도와 타당도가 연구된 한의학적 진단도구 적용여부, 한의학적 중증도 평가기준 마련도 필요하다.

한편, 잘 짜여진 임상시험을 설계하기 위해서는 관련 있는 기존 문헌을 고찰하는 것이 필요하다⁴⁹⁾. 이러한 고찰 과정은 계획하는 시험에 대한 학계의 현재의 상황을 파악하는데 도움이 되므로, 저자는 최근 10년 이내 출판된 임상시험 논문들을 분석, 비교하고 도출된 내용을 기존 가이드라인에 비추어 고찰하였다. 분석 결

과, 최종 선정된 총 12편의 논문 중 중국과 일본에서 이루어진 연구가 각 5편, 미국과 대만에서 수행된 연구가 각 1편이었다. 최근 10년 내 한국에서 수행된 결장직장암관련 한약제제 임상시험은 없었다.

‘천연물신약·한약제제 임상시험 가이드라인연구’에서는 ‘임상시험은 무작위의 대조 시험설계를 위주로 하고, 이중맹검을 원칙으로 한다’는 실시원칙을 제시하고 있는데, 이는 추후 결장직장암 한약제제 임상시험 설계에서도 고려해야 할 사항이다. 그러나 기존 RCT 연구가 충분하지 않은 상황이기에 고찰대상 문헌 선정 시 비무작위 임상시험 3건도 포함시켰다. 이중맹검을 시행한 연구는 총 5편이었고, 모두 위약을 사용하였다. 4편의 논문에서는 맹검에 대한 직접적인 언급이 없었는데, 만약 그 이유가 시험설계의 특성 때문이라면 평가자 맹검 적용을 고려해야 한다. 한 논문에서 ‘종양반응을 독립된 종양반응평가 위원회가 평가한다’고 간접적으로 명시하긴 했으나 명확한 기술이 필요하다. 그 외 특이한 설계로서 교차설계 연구가 1편 존재하였다. 암 임상시험 특성상 시험대상자를 모집하고 완료하기 까지 용이하지 않은 측면이 있어 교차설계를 활용해볼 수 있겠지만, 암 환자의 경우 처음 사용한 항암제와 같은 약물의 잔류효과를 배제하기 힘들고, 연구 전반부와 후반부의 병변의 변화가 클 가능성이 있으므로 교차설계는 신중하게 채택해야 할 것이다.

이제부터 임상시험대상자(P), 중재(I), 대조군(C), 평가지표(O) 측면에서 기존 문헌에서 추출한 내용을 분석하고, 기존 가이드라인과 비교하며 추후 제정될 가이드라인에 반영할 점을 고찰해보고자 한다.

우선 기존 12편 연구의 시험대상자들은 결장직장암이 전이된 환자, 수술이 불가하거나 재발한 환자, 수술을 받은 환자 및 말초신경병증, 구강 점막염 등의 항암치료 부작용 증상 호소 환자였다. 모든 경우가 실제 한의 임상에서 흔히 볼 수 있는 군이며, 특히 항암치료 부작용 치료를 위해 내원하는 사례는 매우 많다. 결장직장암에서 주로 사용되는 항암제인 FOLFOX의 구성약제인 oxaliplatin은 말초신경병증을 유발하며, 이로 인해 환자는 고통을 느낄 뿐만 아니라 항암제의 용량을 조절해야만 하는 상황에 이른다^{39),50)}. 구내염 또한

결장직장암 관련 항암제인 FOLFOX, FOFIRI 등의 대표적인 부작용으로, 그 정도가 심할 경우 치료용량 조정 등으로 인해 치료 순응도가 떨어지게 되며 결과적으로 항암화학요법의 치료 목표를 달성하기 어려워진다³⁸⁾. 임상진료지침에서도 구내역 관리를 강조할 만큼 그 중요성은 크다고 할 수 있다⁵¹⁾. 이러한 상황에 비추어 볼 때 표준치료로 유발된 부작용 관리와 관련된 임상시험이 더 활발히 이루어져야 할 것으로 생각한다.

병기는 12편 중 2편에서만 기술되었는데 각각 3기, 1-3기였으며, 병기판정근거로는 Japanese Classification of Colorectal Carcinoma, AJCC가 사용되었다. 병기판정은 개별 환자의 예후와 치료방향을 결정하는데 매우 중요하며, 그 가치가 여러 연구에서 입증된 바 있다⁵²⁾. 환자의 병기에 따라 예후가 달라지므로 임상시험에서도 이를 감안하여 그 평가지표의 결과를 판단하는 것이 필요하며, 추후 가이드라인에서는 한의임상 가이드라인 초안에서 권고한 AJCC 7판을 기준으로 한 Tumor-Node-Metastasis (TNM) 분류법에 따라 병기를 명확히 표현하도록 해야한다¹⁹⁾. 더불어, 질병명도 고려해야 하는데 ‘천연물신약·한약제제 임상시험 가이드라인연구’에서 밝힌 바와 같이 ICD-10 (WHO) 혹은 한국표준질병사인분류에서 정하며, 부수적으로 관련성이 있는 한방질병명 및 증명을 기입해야 할 것이다. 결장직장암은 ICD-10 및 한국표준질병사인분류 코드 모두 C18-C21 (C18: Malignant neoplasm of colon, C19: Malignant neoplasm of rectosigmoid junction, C20: Malignant neoplasm of rectum, C21: Malignant neoplasm of anus and anal canal)를 사용할 수 있으며, 제자리신생물의 경우에는 D01 (기타 및 상세불명의 소화기관의 제자리암종)을 적용할 수 있다. 한방질병명 및 증명으로는 U74 (대장병증)와 R22.2 (臍積), K62.5 (臍毒) 등을 기입할 수 있다. 이는 결장 결장직장암의 대표적인 임상증상 중 하나인 복통, 변혈, 점액변, 배변이상 등에 근거하여 ‘장담(腸覃)’, ‘적취(積聚)’, ‘장독(臍毒)’, ‘장풍(腸風)’, ‘하리(下痢)’, ‘장벽(腸癖)’ 등의 병증과 연결시킬 수 있기 때문이다⁵³⁾. 그 외 시험대상자 선정기준을 보면 ECOG와

Karnofsky performance status등이 사용된 논문이 있었는데, 이들은 암 환자 치료에서 중요하게 다루어지는 삶의 질을 평가하는 임상시험에서 적용해 볼 수 있겠다. 삶의 질은 암 임상시험에서 중요한 평가지표로서, 암 환자에서 삶의 질을 평가하는 것은 치료를 개선하는 것에 기여하며, 예후인자가 될 수 있다고 보고된 바 있다^{54),55)}. 한편, 수술 받은 환자를 대상으로 한 문헌 4건 가운데 수술에 관한 자세한 기준을 제시한 논문은 1편밖에 되지 않았는데, 수술 후 관리를 위해 입원하는 환자가 많은 임상실제에 비추어볼 때 관련된 임상시험을 수행하려면 수술기준을 명확히 기입하는 것이 필요하리라 사료된다. 또한 항암화학요법을 현재 받고 있는 환자군을 대상으로 하는 연구도 2편 있었다. 현재 국내 의료시스템상 한방병원에 내원하는 환자를 대상으로 임상시험을 진행하게 되면, 양방병원과 연계가 되지 않았기에 항암제 종류 및 용량, 시행 횟수가 동일한 환자들의 모집이 용이하지 않다. 이러한 한계를 극복하기 위해서는 연구자 차원에서 한의계와 의학계의 협력을 추진 하는 것도 필요하겠지만, 정부 차원에서 정책적 혹은 제도적 뒷받침이 되는 것이 시급하다. 제외기준 측면에서 보면, 전이된 경우, 타 장기의 원발 악성종양이 있는 경우, 장에 다른 질환이 있는 경우 등을 제외한 논문이 여러 편 있었는데, 실제 가이드라인 제정 및 임상시험 설계 시에도 제외 여부를 확실히 정해야 할 것이다. 또한 대다수의 논문이 심각한 간, 신, 심혈관계 질환을 배제해야 한다고 기술하였는데, 이처럼 암 외에 평가 결과에 영향을 줄 수 있는 질환 혹은 결장직장암에서 나타날 수 있는 증상을 발생시키는 기타 장 질환은 꼭 제외하여야 한다.

중재군의 형태는 표준치료와 한약제제를 병행한 연구가 8건, 한약제제를 단독으로 투여한 경우가 3건이었다. 표준치료와의 병행 여부는 임상시험의 목적에 따라 달라지게 될 것이다. 예를 들면, 표준치료가 종료된 이후 전이재발방지가 목적인 경우는 한약제제 단독 투여가 될 것이고, 표준치료의 부작용을 개선하기 위한 경우는 병행, 단독 투여가 모두 해당될 것이다. 임상시험의 목적에 따라 병용투여여부를 명확히 정해야 하겠다. 또한 한약제제 중재군의 유형은 산제, 탕제, 가글

제, 혈액약침, 복강내 약침 등과 같이 다양했으며, 2편의 연구를 제외하고는 대부분 제조사가 명시되었다. 특히, 1편의 연구에서는 Liquid chromatography-mass spectrometry 분석을 통해 존재하는 성분명과 그 용량에 대한 정보를 제공하였다. 이러한 점을 반영하여 임상시험 시 요구되는 기준에 부합하는 임상시험용 한약제제를 준비하는 것이 필요하다고 사료된다. 한편, 시험대상자의 변증을 파악하여 그에 따른 맞춤형(individualized) 한약제제를 사용한 연구는 없었다. 용량과 성분이 정해져 있는 약을 검증하여 제품화시키는 한약제제개발 임상시험의 특성과 맞춤형 한약제제는 부합하지 않는 면이 있으나, 실제 한의학에서 이루어지는 치료를 반영하려면 맞춤형 한약제제가 적합할 것이다. 이를 위해서는 실용적 임상연구(pragmatic clinical trial) 설계를 도입하는 것을 권고한다. 만약 변증을 고려한다면, 변증에 적합한 한약제제 마련과 연구자를 대상으로 한 변증에 대한 교육 및 연구자간의 진단 일치도 확립이 선행되어야 한다.

투약기간의 경우 7일에서 48주까지 다양했다. 7일과 같이 상대적으로 짧은 기간 동안 투약한 것은 대건중탕을 결장직장암 수술 직후 투여하는 것으로 한정시켰기 때문이다. 또한 항암 휴지기인 2주 간 투여한 사례를 보면, 이는 항암화학요법 치료시기 사이에 부작용 개선 및 다음 차수 치료를 잘 견디기 위해 치료받는 현 상황과 일치함을 반영한다. 이 외에 암이 악화되기 전까지 투여하거나 48주간 투여한 연구도 있었다. 48주와 같이 장기 복용 시에는 안전성 평가가 필수적으로 수반되어야 할 것이다. 추후 설계 시에는 상술한 바와 같이 임상시험의 목적에 맞으면서도 (ex. 표준치료 이후 전이재발방지 or 표준치료의 부작용 개선) 약효가 충분히 발휘될 수 있도록 투약 기간을 정하는 것이 필요하겠다.

대조약을 살펴보면 5편의 논문에서 항암화학치료와 위약을 함께 사용하였는데, 이는 아마 암이 표준치료가 존재하는 질환이므로 이를 시행하여야 하는 윤리적인 문제가 관련이 되었다고 판단된다. 실제 임상시험 설계 시에도 표준치료를 받을 수 있는 환자인데 임상시험에 참여함으로써 그 기회를 박탈하는 것은 윤리적인

문제가 될 수 있으므로 주의하여야 한다. 한편, 위약으로는 링거액, 약효가 없는 성분을 넣은 시험약과 동일한 캡슐, 시험약과 동일하게 제조한 성상의 약 등이 사용되었다. 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, 이 목적과 부합하는 임상시험에서 위약을 고려해볼 수 있겠다.

유효성 평가 지표로는 주관적 및 객관적 지표가 다양하게 사용되었다. 첫째로, 주관적 지표로는 삶의 질, 임상증상 등이 사용되었는데, 그 중 삶의 질이 3편의 연구에서 평가되었다. 암환자의 삶의 질은 상술한 바와 같이 생존율이나 종양크기의 축소와 별도로 암 환자 치료 및 평가에서 중요한 항목으로 여겨지고 있으며⁵⁶⁾, 관련 연구도 많이 수행되고 있다⁵⁷⁾. 이를 고려할 때, 기존 연구에서 활용된 FACT-C와 같은 결장직장암 특이적인 삶의 질 평가도구를 장착하는 것이 추천된다. 둘째로, 객관적 지표로는 종양반응, 생존기간, 혈액학적 검사, 직결장 기능 회복 관련 지표, 치료 비용, HRV 등을 사용했다. 그 중 종양반응 기준으로는 RECIST가 가장 많이 사용되었다. RECIST는 2000년에 European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada가 WHO criteria를 개정하고자 만든 기준으로⁵⁹⁾, 연구간에 의미 있는 비교가 가능하게 하고, 종양반응평가에서 계측과정을 단순하게 한 것이므로, 임상시험 설계 시에도 본 기준을 적용하여 평가하는 것이 필요하겠다⁶⁰⁾. 한편, 생존기간 혹은 생존률을 평가하고자 하는 임상시험을 위해서는 본 연구들에서 사용된 지표인 PFS, OS, CFS를 활용할 수 있을 것이다. 궁극적으로 평가지표 선정은 임상시험 목적에 맞게끔 하되, 현실적인 수행 가능성도 염두에 두어야 하므로, 생존기간과 같은 긴 추적관찰을 요구로 하는 경우에는 신중하게 사용해야 할 것이다.

안전성 평가는 10편의 연구에서 이루어졌는데 주로

이상반응 또는 독성을 파악하는 것으로 이루어졌다. 기존 가이드라인에서 권고하는 바와 같이 NCI-CTCAE에 의해 평가한 것은 4건이고, NCI-CTC 기준으로 평가한 것은 3편, WHO criteria 기준으로 평가한 것은 1편이었다. 안전성 평가는 임상시험에 참여하는 시험대상자의 안전과 권익 보호를 증대하기 위함이므로 필수적인 사항이다⁶¹⁾. 시험약의 특징에 따라 다각적 방법으로 자료를 얻어 이루어져야 하며, 최소한 국제적인 통용기준에 의해 평가되어야 한다. 또한 확인된 이상반응은 지속 관찰하고 필요 시 유관기관에 보고해야 하며, 이를 개별 연구의 표준작업지침서에도 명기해야 할 것이다.

결론

이상의 고찰을 통해, 국내의 기존 결장직장암관련 가이드라인 및 임상시험가이드라인을 한약제제 임상시험에 적용할 점을 분석하였고, 또한 기존 대조군 임상시험과도 비교·분석해보았다. 암에 대한 한약 제제 임상시험 시 고려해야 할 것들은 일반 질환의 임상시험보다 다소 다양하고 복잡할 수 있다. 무엇보다 암이라는 질환의 특수성을 고려해야 하며, 또한 한약제제 임상시험 설계의 난해성도 그 고려 대상이다²³⁾. 본 연구와 같은 분석 작업의 의의가 바로 여기에 있다. 결장직장암 치료를 위한 한약제제 임상시험 가이드라인 개발을 위해 기존 임상시험 가이드라인을 바탕을 하되 이에 한하지 않고 한의학적인 바탕 위에서 결장직장암 치료의 최신 지견을 더하는 것이 필요하겠다. 추후 본 연구 내용을 근거로 하여 신규 가이드라인을 개발하게 된다면, 이는 윤리성의 토양 위에 안정성, 유효성을 확보한 새로운 임상시험 및 그 가이드라인의 기초가 될 것이다.

참고문헌

1. National Center Information Cancer[Internet]. Goyang-si, Republic of Korea: Ministry of

- Health and Welfare; [cited 2019 Jan 25]. Available from : <https://www.cancer.go.kr>
2. Arnold M, Sierra MS, Laversanne M, et al. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. *Gut* 2017;66:683-691.
3. Global Cancer Observatory[Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer;[cited 2019 Jan 25]. Available from: <http://gco.iarc.fr/today/home>.
4. Committee of Korean Clinical Practice Guideline for Colon and Rectal Cancer. Korean Clinical Practice Guideline for Colon and Rectal Cancer v1.0. Seoul: Korean Academy of Medical Sciences. 2012: 21-47.
5. National Comprehensive Cancer Network[Internet]. Plymouth Meeting, USA: National Comprehensive Cancer Network;[cited 2019 Jan 25]. Available from: <https://www.nccn.org/professionals/physician>
6. Lee YJ. Management Behavior for Symptoms and Quality of Life on the Side Effects of Chemotherapy in Gastrointestinal Cancer Patients [master's thesis]. Suwon-si, Republic of Korea: Ajou university; 2012.
7. American cancer society[Internet]. Atlanta, Georgia, USA: © 2019 American Cancer Society, Inc; [cited 2019 Jan 25]. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/colon-rectal-cancer.html>
8. Lim SJ. Study on cancer patients presenting to the emergency department due to chemotherapy induced side effects [master's thesis]. Seoul, Republic of Korea: Seoul National University; 2013.
9. Lee SS, Park YJ, Han SH, Park JS. The Adverse Effects of Radiotherapy and Its Management in the Hospice and Palliative Care Patients. *Korean journal of hospice and palliative care*. 2011;14(2):61-70.
10. Kim EH, Suh SR. A longitudinal path analysis

- of symptom, fatigue and quality of life in patients with colorectal cancer during chemotherapy. *J Health Info Stat* 2018;43(3):200-207.
11. Takegawa Y, Ikushima H, Ozaki K, Furutani S, Kawanaka T, Kudoh T. et al. Can Kampo therapy prolong the life of cancer patients? *J Med Invest* 2008; 55(1-2):99-105.
 12. Zhuang SR, Chen SL, Tsai JH, Huang CC, Wu TC, Liu WS, et al. Effect of citronellol and the Chinese medical herb complex on cellular immunity of cancer patients receiving chemotherapy/radiotherapy. *Phytother Res* 2009;23(6):785-790.
 13. Kang YH, Hong MN, Han CW, Choi JY, Park SH, Kim SY. Review on Clinical Studies of Traditional Herbal Medicine and Acupuncture Treatments for Colorectal Cancer Patients. *J Physiol & Pathol Korean Med.* 2016;30(4):219-28.
 14. Han GJ, Seong S, Kim SS, Kim JS, Park JW. Analysis of Existing Guidelines and Randomized, Controlled, Clinical Trials for Development of [Guideline of Clinical Trial with Herbal Medicinal Product for gastric cancer]. *J Korean Med.* 2017;38(3):124-142.
 15. Luo Q, Asher GN. Complementary and alternative medicine use at a comprehensive cancer center. *Integr Cancer Ther.* 2017;16:104 - 109.
 16. Park BK, Wang JH, Cho JH, Son CG. Review of Randomized Controlled Trials using Herbal Remedies on Cancer Patients. *J Korean Oriental Med.* 2010;31(5):12-32.
 17. Oh HK, Lee JY, Ryu HS, Yoon SW. Review of Clinical cancer Research Methodology of Botanical Agents. *J of Kor. Traditional Oncology.* 2015;20(1):11-21.
 18. Lee YM. Introduction to Evidence Based Medicine. *Vascular Specialist International.* 2003;19(2):212-9.
 19. Kim JY, Yoo HS, Cho JH. A Preliminary Study for Development of Clinical Practice Guidelines of Korean Medicine in Colorectal Cancer. *Journal of Haehwa Medicine.* 2016;24(2):65-82.
 20. Shin SG. Clinical trial status and prospect of domestic drug. Seoul: Korea Health Industry Development Institute. 2006:7-14.
 21. Shin HG, Lee KG, Bae SH. A study on the clinical trial guidelines of herbal medicinal drug. Seoul:Ministry of Food and Drug Safety. 2005:1-174.
 22. Shin HK, Kang JS, Kim YC, Lee KG, Yu YB, Bae SH. A Study on the clinical trial guideline of herbal medical drug(II). Seoul:Ministry of Food and Drug Safety. 2005:1-538.
 23. Ko SG, Jeong SK, Kwon DR, Seon SH, Ko HY, Jang BH, et al. Research on outcome indicators for clinical trials of herbal medicinal products. Seoul:Ministry of Food and Drug Safety. 2006:16-132.
 24. 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.
 25. Chung MA. Guideline on evaluation of clinical trial of anticancer drugs. Seoul: The Pharmaceutical Society of Korea. 2006:145.
 26. Ministry of Food and Drug Safety. General considerations in clinical trials of herbal medicine preparations. Seoul:Ministry of Food and Drug Safety. 2007.
 27. Drug Evaluation Department Oncology and Antimicrobial Products Division. Guidelines for clinical testing of anti-cancer drugs and non-clinical test data for approval of items. Cheongju: Korea Food & Drug Administration. 2010:1-13.

28. Lee SH, Han ES, Kim SH, Yun KE, Eom JE, Park SR, et al. Guidelines for clinical trial of anti-cancer drugs. Cheongju: National Institute of Food and Drug Safety Evaluation. 2015:1-31.
29. Lee SH, Han ES, Kim SH, Yun KE, Eom JE, Park SR, et al. Guidelines for non-clinical trial of anti-cancer drugs. Cheongju: National Institute of Food and Drug Safety Evaluation. 2015:1-13.
30. Lee SH, Han ES, Kim SH, Yun KE, Park SR, Kim DH, et al. National Institute of Food and Drug Safety Evaluation. Guidelines for Exemption of Anticancer Drug Data in Bridging Study. Cheongju: National Institute of Food and Drug Safety Evaluation. 2016:1-26.
31. Kim DC, Park JY, Moon HJ, Kang IH, Kim JY, Kim HM, et al. Quality guidelines of herbal medicine for clinical trial. Cheongju: National Institute of Food and Drug Safety Evaluation. 2017:1-27.
32. Lee NH, Lee SD, Kim HS, Kim BS, Kang MS, Lee IS, et al. Guideline for the use of clinical trial medicines for therapeutic purposes. Cheongju: Ministry of Food and Drug Safety. 2018:1-47.
33. Lee BI, Hong SP, Kim SE, Kim SH, Kim HS, Hong SN et al. Korean Guidelines for Colorectal Cancer Screening and Polyp Detection. Korean J Gastroenterol. 2012;59(2):65-84.
34. Kummur S, Copur MS, Rose M, Wadler S, Stephenson J, O'Rourke M, Brenckman W, Tilton R, Liu SH, Jiang Z, Su T, Cheng YC, Chu E. A phase I study of the chinese herbal medicine PHY906 as a modulator of irinotecan-based chemotherapy in patients with advanced colorectal cancer. Clin Colorectal Cancer. 2011;10(2):85-96.
35. Cao B, Li ST, Li Z, Deng WL. Yiqi zhuyu decoction combined with FOLFOX-4 as first-line therapy in metastatic colorectal cancer. Chin J Integr Med. 2011;17(8):593-9.
36. Nishioka M, Shimada M, Kurita N, Iwata T, Morimoto S, Yoshikawa K, Higashijima J, Miyatani T, Kono T. The Kampo medicine, Goshajinkigan, prevents neuropathy in patients treated by FOLFOX regimen. Int J Clin Oncol. 2011;16(4):322-7.
37. Yoshikawa K, Shimada M, Nishioka M, Kurita N, Iwata T, Morimoto S, et al. The effects of the Kampo medicine (Japanese herbal medicine) "Daikenchuto" on the surgical inflammatory response following laparoscopic colorectal resection. Surg Today. 2012;42(7):646-51.
38. Chen WT, Yang TS, Chen HC, Chen HH, Chiang HC, Lin TC, et al. Effectiveness of a novel herbal agent MB-6 as a potential adjunct to 5-fluoracil-based chemotherapy in colorectal cancer. Nutr Res. 2014;34(7):585-94.
39. Matsuda C, Munemoto Y, Mishima H, Nagata N, Oshiro M, Kataoka M, et al. Double-blind, placebo-controlled, randomized phase II study of TJ-14 (Hangeshashinto) for infusional fluorinated-pyrimidine-based colorectal cancer chemotherapy-induced oral mucositis. Cancer Chemother Pharmacol. 2015;76(1):97-103.
40. Oki E, Emi Y, Kojima H, Higashijima J, Kato T, Miyake Y, et al. Preventive effect of Goshajinkigan on peripheral neurotoxicity of FOLFOX therapy (GENIUS trial): a placebo-controlled, double-blind, randomized phase III study. Int J Clin Oncol. 2015;20(4):767-75.
41. Katsuno H, Maeda K, Kaiho T, Kunieda K, Funahashi K, Sakamoto J, et al. Clinical efficacy of Daikenchuto for gastrointestinal dysfunction following colon surgery: a randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled study. Jpn J Clin Oncol. 2015;45(7):650-6.
42. Fei B, Dai W, Zhao S. Efficacy, Safety, and Cost

- of Therapy of the Traditional Chinese Medicine, Catalpol, in Patients Following Surgical Resection for Locally Advanced Colon Cancer. *Med Sci Monit.* 2018;24:3184-92.
43. Zhou LY, Shan ZZ, You JL. Clinical observation on treatment of colonic cancer with combined treatment of chemotherapy and Chinese herbal medicine. *Chin J Integr Med.* 2009;15(2):107-11.
 44. Xu HX, Huang XE, Li Y, Li CG, Tang JH. A clinical study on safety and efficacy of Aidi injection combined with chemotherapy. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2011;12(9):2233-6.
 45. Chien TJ, Liu CY, Lu RH, Kuo CW, Lin YC, Hsu CH. Therapeutic efficacy of Traditional Chinese medicine, “Kuan-Sin-Yin”, in patients undergoing chemotherapy for advanced colon cancer - A controlled trial. *Complement Ther Med.* 2016;29:204-12.
 46. 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.
 47. Lyseng-Williamson KA, Fenton C. Docetaxel: a review of its use in metastatic breast cancer. *Drugs.* 2005;65(17):2513-31.
 48. 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.
 49. 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.
 50. Krishnan AV, Goldstein D, Friedlander M, Kiernan MC. Oxaliplatin-induced neurotoxicity and the development of neuropathy. *Muscle Nerve.* 2015;32:51 - 60.
 51. Rubenstein EB, Peterson DE, Schubert M, Keefe D, McGuire D, Epstein J et al. Mucositis study section of the multinational association for supportive care in cancer; international society for oral oncology. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. *Cancer.* 2004;100:2026 - 46.
 52. Brierley J, Gospodarowicz M, O'Sullivan B. The principles of cancer staging. *E cancer medical science.* 2016;10:ed61.
 53. Kim JB, An KS. A Comparative Study between East and West Medicine on the Colorectal Cancer. *Journal of physiology & pathology in Korean medicine.* 1995;10:89-127.
 54. Montazeri A, Milroy R, Hole D, McEwen J, Gillis CR. How quality of life data contribute to our understanding of cancer patients' experiences? A study of patients with lung cancer. *Quality of Life Research.* 2003;12:157 - 166.
 55. Montazeri A, Milroy R, Hole D, McEwen J, Gillis CR. Quality of life in patients with lung cancer: as an important prognostic factor. *Lung Cancer.* 2001;31:233-40.
 56. 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.
 57. 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.
 58. Kim HY. Tumor response evaluation(WHO vs. RECIST) and problems. *J Clin Cancer Res.* 2007;1(1):1-6.
 59. Therasse P1, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment

in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada., J Natl Cancer Inst. 2000;92(3):205-16.

60. Kim HY. Tumor response assessment (WHO vs. RECIST) and problems. J Clin Cancer Res. 2007;1(2):1-6.
61. Ministry of Food and Drug Safety. Evaluation of the safety information of the client requesting pharmaceutical clinical trials and considerations for reporting. 2017.8

ORCID

박은주

<https://orcid.org/0000-0002-3557-0391>

성 신

<https://orcid.org/0000-0003-0081-439X>

김성수

<https://orcid.org/0000-0003-4486-599X>

김진성

<https://orcid.org/0000-0002-2164-357X>

박재우

<https://orcid.org/0000-0002-1862-7317>

고석채

<https://orcid.org/0000-0002-9902-0938>

한가진

<https://orcid.org/0000-0003-2106-652X>