

폐암 한약제제 임상시험 가이드라인 개발을 위한 한약제제 무작위배정 대조군 임상시험 고찰

한가진^{1,2*}, 조민지¹, 박은주^{1,2}, 성신¹, 김성수¹, 김관일³, 정희재³, 이범준³, 임정태^{4,5}

¹소람한방병원, ²소람한의학연구소, ³경희대학교 한의과대학 폐계내과학 교실, ⁴청연중앙연구소, ⁵동신한방병원

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

Gajin Han^{1,2*}, Minji Cho¹, Eunjoo Park^{1,2}, Sin Seong¹, Sungsu Kim¹, Kwan-Il Kim³,
Hee-Jae Jung², Beom-Joon Lee³, Jungtae Leem^{4,5}

¹Soram Hospital of Korean Medicine, ²Soram Korean Medicine Research Institute,
³Division of Allergy, Immune and Respiratory System, Department of Internal Medicine, College of
Korean Medicine, Kyung Hee University, ⁴Chung-Yeon Central Institute,
⁵Dongshin Korean Medicine Hospital

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

Methods: The committee searched guidelines and clinical trials about herbal medicine for lung cancer. 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 guidelines to identify the issues we will have to consider when making the “Guideline for Clinical Trials with Herbal Medicinal Products for Lung Cancer”. Several guidelines for anti-tumor agents and clinical trials with herbal medicine were searched on the national institution homepage. The search terms were as follows: ‘lung neoplasm’, ‘herbal medicine’, ‘Medicine, Korean traditional’, ‘Medicine, Chinese Traditional’ etc.

Results: There was no guideline for clinical trial with herbal medicine for lung cancer. In addition, 7 articles were searched through database searching. All the participants had non-small cell lung cancer. The type of intervention was decoction. Comparators included conventional treatments such as chemotherapy. The outcome measurements used in the studies were quality of life, tumor response, and survival duration, etc. Safety was evaluated by recording adverse events and blood test.

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

Key Words : lung neoplasms, herbal medicinal product, clinical trial, guideline

서론

2018년 발표된 국가 암 정보센터 통계에 따르면 2016년 한 해 동안 폐암의 발생률은 남자에서는 2위, 여자에서는 5위로 남녀를 합했을 때 위, 대장, 갑상선에 이어 4위였으나, 2012년-2016년 5년 상대 생존률은 췌장암에 이어 두 번째로 낮았고, 2017년 사망률과 사망자수는 남녀 모두에서 1위였다¹⁾. 또한 2018년 미국에서 발표된 통계에 따르면 폐암이 단일 암종으로는 유방암에 이어 두 번째로 많이 발생하였으며 사망자수는 모든 암을 통틀어 가장 많아 전세계적으로 암으로 인한 사망원인 1위를 차지하고 있는 치명적인 암이다²⁾.

폐암의 종류는 암세포의 크기와 형태를 기준으로 비소세포 폐암과 소세포 폐암으로 구분한다. 폐암 가운데 80~85%는 비소세포 폐암인데, 이것은 다시 선암(섬암), 편평상피세포암, 대세포암 등으로 나뉜다. 그 나머지인 소세포 폐암은 전반적으로 악성도가 높아서, 발견 당시에 이미 림프관 또는 혈관을 통하여 다른 장기나 반대편 폐, 종격동(縱膈洞), 양쪽 폐 사이의 공간으로 심장, 기관, 식도, 대동맥 등이 위치함)으로 전이되어 있는 수가 많다¹⁾.

폐암의 표준치료는 Tumor-Node-Metastasis (TNM) 병기에 따라 수술, 방사선 요법, 항암화학요법 분자표적치료 등이 행해지고 있다^{3),4)}. 폐암의 최선의 치료방법은 수술이 가능할 경우 완전 절제를 하는 것이나 조기병변이라 할지라도 수술 후 재발율이 높으며, 진단 당시에 이미 절반 이상의 환자에서 전이 소견을 보여 수술이 불가능한 경우가 많아 대부분의 폐암 환자는 항암화학요법을 받는다^{5),6)}. 그런데 항암화학요법은 암세포뿐 아니라 모공세포, 위장관내 점막세포, 피부, 구강 내 상피세포, 골수와 같은 성장이 빠른 정상세포에 악영향을 끼치는 부작용을 초래하여⁷⁾ 항암화학요법 중인 폐암 환자는 호흡곤란, 피로, 통증, 식욕 부진, 수면장애, 변비, 오심과 구토, 설사 등을 호소한다⁸⁾. 그러나 서양의학의 기존 의료 체계 내에서는 이러한 부작용에 대한 적절한 치료 및 전문적인 관리가 부족한 상황으로⁹⁾, 많은 암환자들이 암 치료 과정에서 겪게 되는 심각한 부작용의 해결을 위해 효과가 있다

고 알려진 보완대체 의학을 사용하고 있다¹⁰⁾. 2006년에 발표된 우리나라의 암환자 1,150명을 대상으로 한 연구에 따르면 암환자의 보완요법 사용률이 75%에 달했다¹¹⁾. 한의학계에서도 암에 대한 관심이 높아지고 있고, 실제 다양한 암환자들의 진료가 이루어지고 있으며, 한약을 이용한 기초 실험 연구부터 환자를 대상으로 하는 임상연구까지 다양한 연구가 이루어지고 있다. 하지만 발표된 거의 대부분의 기초 실험이 임상연구로 연결되지 못하고 있으며, 임상 논문들 또한 대부분이 근거중심의학에서 근거가 낮은 편에 속하는 증례보고라는 한계가 있어 폐암 치료에 있어 한의학을 활용하는데 필요한 객관적 근거를 확보하기 위해서는 체계적이고 근거 수준이 높은 임상연구가 필요하다¹²⁾.

그러나 현재 근거 수준이 높은 폐암 관련 한의약 임상시험은 본격적으로 수행되고 있지 않으며, 또한 국내 가이드라인 부문에서도 서양의학에서 사용하는 항암제에 초점을 맞춘 임상시험 가이드라인 외에는 폐암 특이적인 한약제제 임상시험 가이드라인은 존재하지 않는 실정이다.

이에 저자는 추후 폐암치료를 위한 한약제제 임상시험을 설계, 수행하고 이의 근거가 될 수 있는 가이드라인 개발을 위한 사전 작업을 다음과 같이 진행하고자 한다. 첫째, 국내의 현존하는 가이드라인을 검색하여 한의약 임상시험에 적용할 수 있는 부분을 분석하고, 보완해야 하는 부분을 탐색한다. 두 번째로, 최근 수행된 폐암관련 한약임상시험의 방법론을 고찰하여, 향후 임상시험 수행에서 필요한 잘 설계된 임상시험계획서의 고려사항을 제시하고자 하는 바이다.

연구방법 및 절차

1. 가이드라인 관련 문헌검색 및 분석

1) 폐암 한약제제 임상시험 가이드라인 개발팀 구성

폐암 한약제제 임상시험 가이드라인 개발팀이 구성되었으며, 본격적인 개발 전의 사전 작업을 진행하였다. 개발팀은 총 9명으로, 임상시험 가이드라인 개발 경험이 있는 암 전문 한방병원 연구소 소속 연구원 2

인, 폐암치료 경험이 있는 암 전문 한방병원 소속 임상 의 3인, 한의과대학 폐계내과학 교수 3인, 한방내과전 문의로서 임상연구 가이드라인 제작경험이 있는 한의 약임상연구 전공자 1인으로 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) 그리고 임상진료지 침 정보센터(www.guideline.or.kr)를 독립적으로 검 색하여 한약제제 관련 가이드라인과 암/폐암관련 가이 드라인을 검색하였으며, 검색된 가이드라인을 분석하 여 한약제제 임상시험에 적용 가능한지 고찰하였다.

2. 기존 임상시험 관련 문헌검색 및 분석

1) 문헌검색

① PubMed에서 폐암, 한의학, 한약에 해당하는 검 색어를 이용해 검색하였다. 2009년 이후에 출판

된 영어와 한국어로 된, 폐암치료를 위하여 한약 을 이용한 무작위 대조군 임상시험 논문을 선정 기준으로 하였다. 임상시험 중 예비연구는 제외 하였다. 자세한 검색식은 Table 1에 제시하였 다. (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 ‘폐암’, ‘한의’, ‘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 대해 서도 비교하였다.

Table 1. Search Strategy Used in PubMed

No.	Search items
1	Lung Neoplasms"[MH]
2	Medicine, Korean Traditional[MH]
3	Medicine, Chinese Traditional[MH]
4	Medicine, East Asian Medicine[MH]
5	medicine, Kampo[MH]
6	integrative medicine[MH]
7	herbal medicine[MeSH Terms]
8	herb*[Text Words]
9	tang[Text Words]
10	san[Text Words]
11	dection[ALL]
12	tang[Text Words]
13	san[Text Words]
14	dection[ALL]
15	#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12
16	#1 AND #15
Filter	Text availability: full text, Publication dates: 10 years, Languages: English

Table 2. The List of Searched Guidelines Related to Lung Cancer and Clinical Trial for Herbal Medicinal Product

Publisher, Year	Title	Characteristics
Korean Association for the Study of Lung Cancer, 2010	Korean clinical practice guidelines for lung cancer ¹³	1. clinical practice guideline of conventional medicine 2. related to lung cancer 3. multidisciplinary clinical guideline in Korea
SH Kim, 2006	Study on development of assessment guideline and endpoints for clinical trial with antitumor natural product ¹⁴	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 ¹⁵	1. related to anticancer agents which have toxicity against cancer cell or function of inhibition of cancer cell growth
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 ¹⁶	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 ¹⁷	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 ¹⁸	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 ¹⁹	1. guidelines for exemption from submission of clinical trial data about Koreans
Ministry of Food and Drug Safety, 2018	Guideline for the use of clinical trial medicines for therapeutic purposes ²⁰	1. guideline for the use of clinical trial medicines to patients with life-threatening conditions without other treatment
Lee HJ, 2012	Korean Society of Thoracic Radiology Guideline for Lung Cancer Screening with Low-Dose CT ²¹	1. guideline for the use of screening with low-dose CT for lung cancer
Korea Institute of Oriental Medicine, 2005	A study on the clinical trial guidelines of herbal medicinal drug ²²	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) ²³	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 ²⁴	1. related to assessment tool 2. related to cough, phlegm, asthma 3. a research report
Korea Food & Drug Administration, 2007	General considerations for clinical trials in herbal medicine ²⁵	1. related to general herbal medicine 2. general principles and methods of clinical trials 3. a research report
National Institute of food and drug safety evaluation, 2017	Quality guidelines of herbal medicine for clinical trial ²⁶	1. recommendations for chemistry, manufacturing and control information on herbal medicines used in clinical trials

결과

A. 가이드라인 관련 문헌검색 및 분석

1. 가이드라인 관련 문헌검색결과

국내 가이드라인 검색 결과는 Table 2와 아래에 기술하였다. 폐암 치료를 위한 한약제제 임상시험 가이드라인 및 침구 임상시험가이드라인은 존재하지 않았다. 한약제제임상시험 관련 가이드라인 검색결과 중 개별 질환에 대한 가이드라인은 제외하였다. (Table 2)

1) 암/폐암 관련 가이드라인

- ① 폐암 진료지침¹³⁾ ② 천연물 항암제제 임상시험 평가지표 개발연구¹⁴⁾ ③ 항암제 임상시험 평가지침¹⁵⁾ ④ 항암제임상시험계획(IND) 및 품목허가(NDA) 승인을 위한 비임상시험 자료 심사 지침¹⁶⁾ ⑤ 항암제 임상시험 가이드라인¹⁷⁾ ⑥ 항암제 비임상시험 가이드라인¹⁸⁾ ⑦ 항암제 가교자료 면제를 위한 가이드라인 개정판¹⁹⁾ ⑧ 임상시험용의약품의 치료 목적 사용을 위한 가이드라인²⁰⁾ ⑨ 저선량 CT를 이용한 폐암 검진²¹⁾

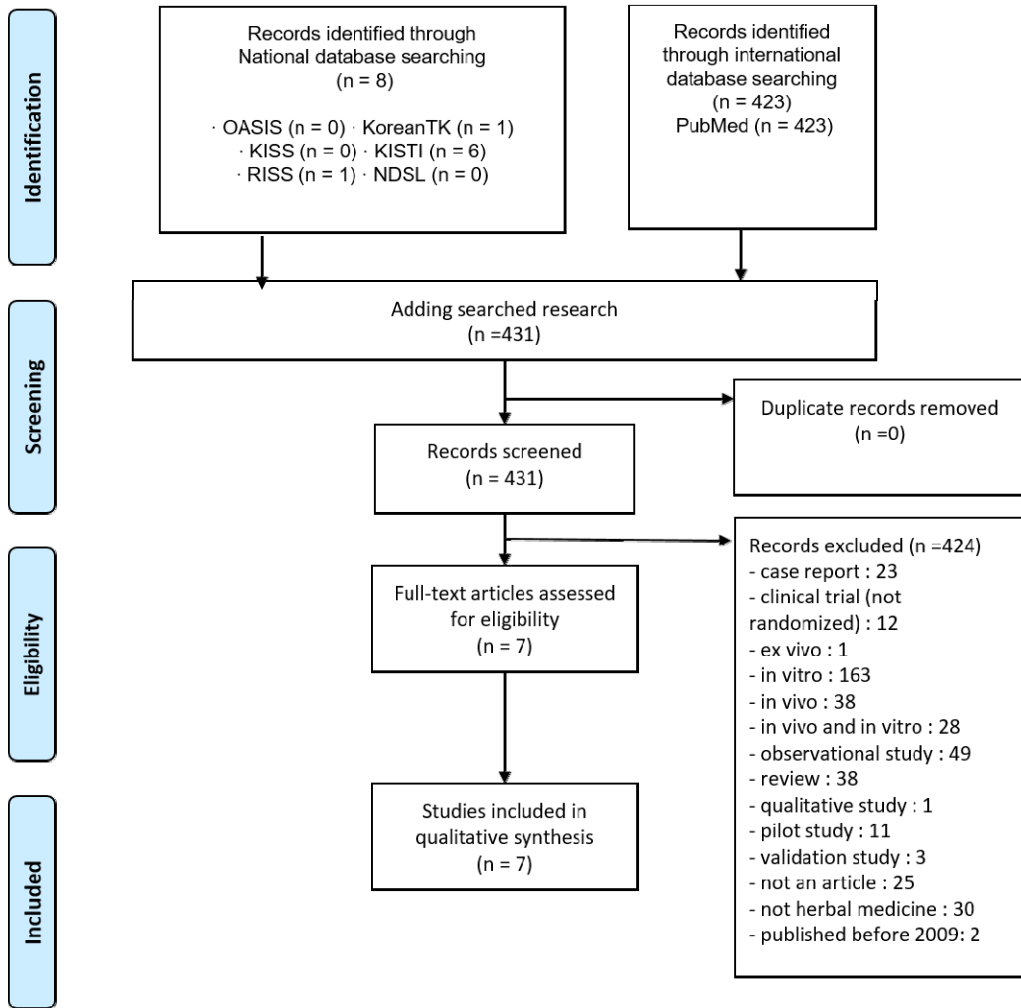


Fig. 1. The flowchart of study selection

2) 한약제제 임상시험 관련 가이드라인

- ① 천연물신약·한약제제임상시험가이드라인 연구²²⁾
- ② 한약제제 등의 임상시험 가이드라인 제정연구(II)²³⁾
- ③ 한약제제의 임상시험 평가지표개발에 관한 연구²⁴⁾
- ④ 생약한약제제 임상시험의 일반적 고려사항²⁵⁾ ⑤ 임상시험용 한약(생약)제제의 품질 가이드라인²⁶⁾

2. 검색된 가이드라인 분석 및 한의약 임상시험에의 적용은 고찰부분에서 논의하였다.

B. 기존 임상시험 관련 문헌검색 및 분석

1. 문헌 검색 결과

PubMed에서는 423건, 오아시스 0건, KoreanTK 1건, KISTI 6건, KISS 0건, RISS 1건, NDSL 0건이 검색되어 총 431건의 문헌을 검토하였다. 431편 중 중복된 논문은 없었으며, 제목과 초록을 살펴 선정기준에 맞지 않은 424편을 제외하여, 7개 연구가 최종 포함되었다²⁷⁾⁻³³⁾. (Fig. 1)

2. 문헌 분석

1) 임상시험 개요 및 설계

7건 모두 최근 10년 이내 중국에서 수행된 폐암 관련 한약제제 임상시험이었고²⁷⁾⁻³³⁾, 한국에서 수행된 폐암 관련 한약제제 임상시험은 존재하지 않았다. 단 일기관 임상시험은 6건^{27)-30),32),33)}, 다기관 임상시험은 1건이었다³¹⁾. 이중 맹검을 시행한 논문은 없었으며, 위약을 사용한 연구도 존재하지 않았다. 포함된 연구 논문들의 기본적인 특성은 Table 3에 제시하였다. (Table 3)

2) 임상시험대상자 (Participants)

(1) 임상시험 대상자의 연령은 하한이 18세 이상이었으며, 상한은 정해져 있지 않은 경우도 있었다. 시험대상자수는 33명에서 136명까지 다양했다.

(2) 임상시험대상자는 모두 비소세포 폐암이었다.

폐암으로 인해 수술을 했거나 수술예정인 환자들을 대상으로 한 문헌이 2편이었고^{30),31)}, 그 중 수술기 주위 기간 (perioperational)에 있는 환자를 대상으로 한 연구는 1편이었다²⁸⁾. 수술여부에 대한 언급이 없는 문헌은 4편이었다^{27),29),32),33)}. 방사선 치료의 부작용인 방사선 폐렴의 발생률을 낮추기 위한 연구에서는 비소세포 폐암을 진단받고 방사선 치료 대기 중인 환자들을 대상으로 하였다²⁸⁾. 5편의 문헌에서는 전이성 폐암 환자를 대상으로 하였고, 나머지 2편에서는 전이여부에 대한 기술은 없었다. 자세한 임상시험 대상자의 특성은 Table 4에 나타내었다. (Table 4)

(3) 선정기준

암의 병기 측면에서는 1-4기를 대상으로 한 연구 1편²⁹⁾, 1-3기를 대상으로 한 연구 1편²⁸⁾, 3-4기를 대상으로 한 연구 5편이었다^{27),30)-33)}. 병기 진단 근거는 American Joint Committee on Cancer (AJCC)를 기준으로 한 연구 1편³³⁾, Union for Cancer Control (UICC)^{30),32)}를 기준으로 한 문헌 2편이었다. 그 외 문헌에서는 병기에 대한 언급은 없었다. 환자 상태에 대해 Eastern Cooperative Oncology Group performance status (ECOG)로 평가한 논문은 4건이었다^{27),30),32),33)}. 항암화학요법을 받는 환자군을 대상으로 한 논문은 4건으로, Guo²⁷⁾, Xue³¹⁾, Xu³²⁾의 연구에서는 중재군과 대조군 모두 화학요법을 받는 설계인 반면, Jiang³⁰⁾ 연구에서는 대조군만 항암화학요법을 받는 설계였다. 특이한 선정기준을 제시한 몇 개의 연구가 있었는데, Xue³¹⁾의 연구에서는 65세 이상의 환자만 선정하여 노인 환자들에게 한의약 치료의 증상 개선 효과를 평가한 연구가 있었다. 자세한 선정기준은 Table 4에 제시하였다. (Table 4)

(4) 제외기준

제외 기준으로는 다음과 같은 것을 제시하였다: 심혈관, 간 혹은 신기능 질환자와 같은 시험에서 제외되어야 한다고 판단되는 심각한 질병자, 시험약에 알레르기 반응이 있는 자. 자세한 제외기준은 Table 4에 제시하였다. (Table 4)

Table 3. The Characteristics of Included Study

Title	Author	Journal, Year	Nation	Design	Group
Efficacy of auxiliary therapy with Danggui Buxue Decoction No.1 in treating patients of non-small cell lung cancer at peri-operational stage.	Du QC	Chin J Integr Med, 2009	China	randomized controlled trial	A: Conventional treatment +Danggui Buxue Decoction No.1(DB1) B: Conventional treatment
The study of early application with Dixiong Decoction (地芎汤) for non-small cell lung cancer to decrease the incidence and severity of radiation pneumonitis: A prospective, randomized clinical trial.	Dou YQ	Chin J Integr Med, 2010	China	prospective, randomized clinical trial	A: radiotherapy+ Dixiong Decoction B: radiotherapy+ a decoction with the effects of supplementing qi and nourishing yin, clearing heat and detoxifying
Astragalus polysaccharide injection integrated with vinorelbine and cisplatin for patients with advanced non-small cell lung cancer: effects on quality of life and survival.	Guo L	Med Oncol, 2012	China	open-label, prospective, randomized controlled study	A: vinorelbine and cisplatin + Astragalus polysaccharide injection B: vinorelbine and cisplatin
Traditional Chinese Medicine treatment as maintenance therapy in advanced non-small-cell lung cancer: A randomized controlled trial.	Jiang Y	Complement Ther Med, 2016	China	randomized, controlled, open-label trial	A: traditional Chinese medicine B: chemotherapy (treated with pemetrexed (non-squamous NSCLC, 500mg/m ² , d1), docetaxel(75mg/m ² , d1)orgemcitabine(1250mg/m ² , d1 and d8)
Comprehensive geriatric assessment and traditional Chinese medicine intervention benefit symptom control in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer.	Xue D	Med Oncol, 2015	China	randomized controlled trial	A: ST B: ST+TCM C: IT D: IT+TCM E: BSC+TCM
Treatment of advanced non-small-cell lung cancer with Chinese herbal medicine by stages combined with chemotherapy.	Xu ZY	J Cancer Res Clin Oncol, 2011	China	prospective, randomized, controlled, multi-centered trial	A: chemotherapy + CHM (Kangliuzengxiao decoction during chemotherapy and Feiyanning decoction after chemotherapy) B: chemotherapy
Treatment of advanced non-small cell lung cancer with extracorporeal high frequency thermotherapy combined with Chinese medicine.	Wu WY	Chin J Integr Med, 2010	China	a prospective, small sample and randomized controlled method	A: the treatment of EHFT combined with Chinese medicine B: only Chinese medicine

ST: standardized therapy, IT: individualized therapy, TCM: traditional Chinese medicine, BSC: best supportive care, CHM: Chinese herbal medicine, EHFT: extracorporeal high frequency thermotherapy

Table 4. The Characteristics of Participants and Inclusion/Exclusion Criteria of Included Studies

Study	Age	Sample size	Patients	Inclusion Criteria	Exclusion Criteria
Du QC, 2009	A:54.02 B:52.56	82	The diagnosis of non-small-cell lung cancer (NSCLC) was confirmed After operation by pathological examination	(1) patients of the thoracic department of the Wujing Shandong Zongdui Hospital (2) who were hospitalized from 2003 to 2007 (3) The diagnosis of NSCLC was confirmed after operation by pathological examination.	nonspecific
Dou YQ, 2010	A: 65.2±8.4 B: 61.8±13.5	46	NSCLC patients who were planning to receive radiotherapy	(1) who were clearly diagnosed with non-small cell lung cancer and made the decision to receive radiotherapy (2) Karnofsky Performance Status score)60 (KPS score, which measures the performance status of cancer patients with respect to activities of daily living and is used to measure quality of life), (3) patients whose expected survival time was more than six months	(1) patients who were simultaneously receiving chemotherapy, fasting, or opposed to taking Chinese herbal medicine (2) subjects participating in other clinical trials
Guo L, 2012	A: 47-78 B: 47-77	136	NSCLC; measurable or assessable Stage IIIB or IV disease	(1) histologically or cytologically confirmed NSCLC; measurable or assessable stage IIIB or IV disease (2) Eastern Cooperative Oncology Group performance status score (ECOGPS) of 0-2 (3) No previous history of malignant disease Patients were required to read without aid.	(1) Patients with active infections (2) who had received previous chemotherapy
Jiang Y, 2016	A: 60.38±9.55 B: 58.41±10.3 6	64	advanced (stage IIIB/IV) NSCLC	(1) diagnosis with primary bronchogenic carcinoma confirmed NSCLC via cytological or pathological examination who were at TNM stage IIIB/IV (2) patients with postoperative recurrence and metastasis; patients who were at age equal or older than 18 years old but equal or less than 80 years old (3) TCM syndromes were Yin deficiency, Qi deficiency or Qi and Yin deficiency Who had completed four cycles of first-line chemotherapy (4) achieving a maximum tumor response, including complete response (CR)/ partial response (PR)/stable disease(SD)	(1) disease progression after first-line chemotherapy (2) received radiotherapy or targeted therapy (3) allergy to the drug in the study (4) participating other drug trials (5) suffering from other primary malignant tumors (6) serious problem of heart, liver or kidney with severe dysfunction pregnancy or breastfeeding (7) existence of any severe unstable concurrent medical illness likely to interfere with the study

Study	Age	Sample size	Patients	Inclusion Criteria	Exclusion Criteria
				(5) Eastern Cooperative Oncology Group(ECOG)PS of two or less; life expectancy of at least 6 months (6) normal hematological function with total neutrophil count $>1.5 \times 10^9/L$ and platelets $>80 \times 10^9/L$ (7) normal liver function and kidney function.	protocol
Xue D, 2015	73.0 ± 5.3 (65-83)	33	elderly patients with advanced NSCLC	(1) histopathologically confirmed advanced NSCLC (2) American Joint Committee on Cancer (AJCC) stage III B, IV (3) ≥ 65 years old (4) capable of reading (5) understanding the questionnaires and "informed consent"	(1) unable to understand the questionnaires (2) unwilling to participate in this study (3) unable to complete the research
Xu ZY, 2011	A: 60.0 ± 8.24 (41-75) B: 62.15 ± 8.70 (45-76)	121	Patients with NSCLC of stage III or IV	(1) aged from 18 to 78 years (2) inoperable patients with stage IIIA, IIIB, or IV, histologically confirmed NSCLC, measurable disease either by computed tomography (CT) or magnetic resonance imaging (MRI) (3) could complete 4 courses of chemotherapy (4) predicted life expectancy >4 months, (5) Karnofsky performance status (PS) ≥ 60 (6) provided signed informed consent	(1) Patients with serious heart, liver or kidney disease, (2) hematopathy, unrespectable liver or brain metastases, serious infection (3) rejecting to chemotherapy or whole chemotherapy courses uncompleted
Wu WY, 2010	44 - 84	66	advanced NSCLC	(1) aged 30-85 years old (2) pathological diagnosis of NSCLC at stages III B (3) ECOG performance status (PS) of 0 to 3 (4) life expectancy of at least three months (5) no prior radiotherapy or chemotherapy within two months (6) normal liver, kidney and heart function (7) signed informed consent forms prior to participating in this clinical trial	(1) patients had comorbid diseases such as active tuberculosis or severe infectious diseases, other active refractory tumors and severe cardiovascular disease or psychological disease. (2) patients should not have had an artificial cardiac pace maker, metallic stent, metallic prosthesis implant, neurogenic bladder dysfunction, thermos regulation dysfunction or perceptions dysfunction. (3) patients with severe chestwall skin damage

Table 5. The Interventions of Included Studies

Study	Intervention	Content & Dose	Period
Du QC, 2009	Conventional treatment + Danggui Buxue Decoction No.1 (DB1)	DB1: milkvetch root 30 g, Chinese angelica root 6 g, spatholobus stem 30 g, forsythia fruit 15 g, globe thistle root 10 g, chuanxiong 10 g and white-stiff silkworm 10 g, which was administered in a single dose every day, excepting the day of operation, from three days before operation to the end of the 4th week after operation, with the decoction taken orally in two parts in the morning and evening.	4 weeks
Dou YQ, 2010	1. radiotherapy+ Dixiong Decoction 2. radiotherapy+ decoction with the effects of supplementing qi and nourishing yin, clearing heat and detoxifying	A: Radix Rehmanniae 10g, Rhizoma Ligustici wallichii 15g, Cortex Moutan 15g, Semen Juglandis 12g, Flos Carthami 10g, Rhizoma Curcumae 10g, Fructus Forsythiae 15g, and Radix Astragali 15g	8 weeks
Guo L, 2012	Astragalus polysaccharide (APS) injection	A: received 250mg/days APS intravenously on day1 through day7 concurrently with a chemotherapy regimen identical to the vinorelbine and cisplatin arm.	28 days
Jiang Y, 2016	Maintenance therapy began from 21 days to 42 days since the last dose of first-line chemotherapy. Each therapy cycle was 21 days. Maintenance therapy continued until disease progression, unacceptable toxicity, or until the patients requested therapy discontinuation. Each patient underwent a treatment and follow-up period. All patients were followed until death or study closure.	TCM maintenance treatment included herbal injection (Cinobufacini, 20ml/d, d1-d10), herbal decoction (d1-d21) and Chinese acupoint application (d1-d21). 1) Herbal injection Patients received Cinobufacini injection (20ml/d) for 10 days in each 21-day cycle. 2) Herbal decoction Patients with Qi deficiency syndrome were administered benefiting Qi and detoxication recipe; patients with Yin deficiency syndrome were administered benefiting Yin and detoxication recipe; patients with Qi and Yin deficiency syndrome were administered benefiting Qi and Yin and detoxication recipe. One decoction contained 160ml of herbal preparation and each patient received two decoctions every day for 21 days in each 21-day cycle. - Benefiting Qi and detoxication recipe consisted of: 15 g of Radix Astragali (sheng huangqi); 12 g of Radix Codonopsis (dangshen); 9 g of Rhizoma Atractylodis Macrocephalae (baizhu); 15 g of Poria (fuling); 9 g of Pericarpium Citri Reticulatae (chenpi); 9 g of Rhizoma Pinelliae (banxia); 30 g of Semen Coicis (shengmiren); 15 g of Herba Epimedii (xianlingpi); 12 g of Fructus Psoraleae (buguzhi); 30 g of Selaginella doederleinii (shishangbai); 30 g of Salviachinensia Benth (shijianchuan); 30 g of Paris Polyphylla (qiyeizhuhua); 15 g of Spicaprunellae (xiakucao); 30 g of Concha Ostreae (shengmulu). - Benefiting Yin and detoxication recipe consisted of: 30 g of Radix Adenophorae (nanshashen); 30 g of Radix Glehniae (beishashen); 15 g of Radix Ophiopogonis (maidong); 15 g of Radix Asparagi (tiandong); 9 g of Bulbus Lillii (baihe); 9 g of Semen Armeniacae Amarum (kuxingren); 30 g of Herba Houttuyniae (yuxingcao); 30 g of Selaginella doederleinii (shishangbai); 30 g of Salviachinensia Benth shijianchuan); 30 g of Paris Polyphylla (qiyeizhuhua); 15 g of Spicaprunellae (xiakucao); 30 g of Concha Ostreae	21-day cycle

Study	Intervention	Content & Dose	Period
		(shengmuli). - Benefiting Qi and Yin and detoxication recipe consisted of: 15 g of Radix Astragali (shenghuangqi); 9 g of Rhizoma Atractylodis Macrocephalae (baizhu); 15 g of Radix Glehniae (beishashen); 12 g of Radix Asparagi (tiandong); 12 g of Fructus Ligustrilucidi (nvzhenzi); 30 g of Selaginelladoederleinii (shishangbai); 30 g of Salviachinensia Benth (shijianchuan); 30 g of Paris Polyphylla (qiyeyizihua); 15 g of Spicaprunculae (xiakucao); 30 g of Concha Ostreae (shengmuli). 3) Chinese acupoint application Chinese acupoint application included Mingmen point, Guan yuan point, Zusanli point and shenshu point. Acupoint sticking patches replaced every 24 h for 21 days in each 21-day cycle.	
Xue D, 2015	Chinese medicine	Decoctions 150mL should be orally taken on an empty stomach twice daily (every 12 h), and the patent medicines should be taken according to the manufacturer's package insert.	Day 63 after chemotherapy.
Xu ZY, 2011	Kangliuzengxiao decoction during chemotherapy and Feiyanning decoction after chemotherapy	Kangliuzengxiao (KLZX) decoction 150 ml twice a day during chemotherapy course (from the Wrstday of chemotherapy to the end of chemotherapy), then continued to have an oral intake of Feiyanning (FYN) decoction 150 ml twice a day after chemotherapy	3 - 39 months (15 months)
Wu WY, 2010	extracorporeal high frequency thermotherapy (EHFT)	EHFT one hour once per day, together with Chinese medicine differentiation decoction, 250 mL orally taken, twice daily for 14 days as one cycle, and 3-4 cycles was performed. The patients in the control group were treated only with CM differentiation decoction using the same dose as the treatment group	14 days as one cycle, three to four cycles of treatment.

Table 6. The Comparator and Outcomes of Included Studies

Study	Comparator	Outcomes
Du QC, 2009	Conventional treatment: anti-inflammatory, Symptomatic and supportive therapies,	1. T-lymphocyte subsets 2. Natural Killer (NK) cell activity 3. serum levels of immunoglobulin (IgA, IgM, IgG) 4. interleukin-2 (IL-2) 5. tumor necrosis factor α (TNF- α) 6. cytokeratin fragment 19 (CYFRA21-1) 7. carcinoembryonic antigen(CEA)
Dou YQ, 2010	Radix Codonopsis 15 g, Radix Angelicae Sinensis 15 g, Semen Armeniacae Amarum 15 g, Herba Hedyotis Diffusae 15g, Rhizoma Atractylodis Macrocephalae 15 g, Radix Ophiopogonis 15 g, Radix Sophorae Flavescentis 15 g, Radix Glehniae 10 g	1. incidence of radiation pneumonitis after radiotherapy 2. Watters clinical radiographic physiologic (CRP) dyspnea score 3. Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) grading score 4. Karnofsky Performance Status (KPS) score 5. application of corticosteroids.
Guo L, 2012	vinorelbine (20mg/m ²) on days 1, 8, and 15 while cisplatin (80mg/m ²) was administered on day 15.	1. Response and survival 2. Toxicity and tolerability 3. QOL analysis

Study	Comparator	Outcomes
Jiang Y, 2016	treated with pemetrexed, 500 mg/m ² , day1), docetaxel (75 mg/m ² , d1) or gemcitabine (1250 mg/m ² , day 1 and day 8),	1. TTP (the interval time from the first date of randomization to that of disease progression) 2. QOL 3. overall survival (OS) 4. 1-year survival rate
Xue D, 2015	without traditional Chinese medicine for symptom control	1. QoL 2. OS 3. median survival time (MST) 4. Comprehensive geriatric assessment (CGA) 5. WHO or Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST).
Xu ZY, 2011	treated only with combination of Navelbine (Laboratories Pierre Fabre, France) 25-30 mg/m ² on days 1 and 8 and cisplatin (Qilu Pharmaceutical Factory, China) 70-80 mg/m ² on days 1, 2, and 3 (NP) given four weekly for four cycles	1. survival time, 2. Karnofsky score 3. main clinical symptoms 4. adverse reactions
Wu WY, 2010	Only with Chinese medicine differentiation decoction using the same dose as the treatment group.	1. RECIST 2. Progression free survival 3. OS, 1-year survival rate 4. Adverse event

3) 시험약 (Intervention) (Table 5)

시험약으로 당귀보혈탕(1편)²⁸⁾, 지궁탕(1편)²⁹⁾, 황기 다당주사액(1편)²⁷⁾, 변증에 따라 처방된 한약(1편)²⁸⁾, Kangliuzengxiao(1편)³²⁾, 육군자탕과 과루해백반하탕(1편)³⁰⁾이 사용되었고, 어떤 한약을 사용했는지 언급 없는 논문이 1편³¹⁾ 있었다. 한편, 시험군으로 함암화학요법, 방사선 치료 혹은 영양공급 등의 기존 치료방법과 함께 한약을 투여한 경우는 6편이었으며²⁷⁾⁻³²⁾, 한약 단독투여는 1편이었다³³⁾. 투약기간의 범위는 4주에서부터 39개월까지 다양했다.

4) 대조군 (Comparator) (Table 6)

함암화학요법을 대조군으로 둔 문헌은 3편이었다^{29),30),32)}. Dou의 연구에서는 방사선 치료를 수행하면서 시험군과는 성분이 다른 한약을 대조군 사용하였다²⁸⁾.

5) 유효성 평가 지표 (Outcome) (Table 6)

(1) 종양반응

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

2편이었다^{31),33)}.

(2) 삶의 질

삶의 질은 5편의 연구에서 평가되었다. 삶의 질 측정 도구는 Karnofsky performance status scale (2편)^{28),32)}, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Cancer 30 (EORTC QLQ-C30, Chinese version 3.0)과 QLQ-Lung Cancer (LC) 13 (Chinese version) (2편)^{29),30)}, QoL [trial outcome index (TOI)](1편)³¹⁾이 사용되었다. 그 외에 Comprehensive geriatric assessment(1편)³¹⁾이 사용되었다.

(3) 혈액학적 검사

1편의 연구²⁸⁾에서 혈액학적 검사가 사용되었는데, 림프구, 자연살해세포, Immunogloblin A (Ig A), Ig M, Ig G, Interleukin-2, Cytokeratin 19 fragment (CYFRA) 21-1, Carcinoembryonic antigen (CEA)를 측정하였다.

(4) 생존률, 생존기간

생존과 관련된 지표로는 중앙생존기간 (2편)^{29),31)}, 전체생존기간 (2편)^{30),31)}, 1년 내 생존률 (3편)이 사용되었다³⁾⁻⁵⁾.

6) 안전성 평가지표

(1) 이상 반응 평가

이상반응은 총 3개 논문에서 평가되었으며, 'WHO Anti-cancer drugs in acute and subacute toxicity grading standards'에 따른 이상반응 평가를 Xu의 연구에서 확인하였고³²⁾, Guo의 연구에서 독성을 조사하였는데 기준에 대한 별다른 언급은 없었다²⁹⁾. Wu의 연구에서는 NCI-CTC 3.0을 이용해 조사하였다³³⁾.

(2) 진단검사

Jiang의 연구에서 간, 신기능 등의 혈액검사와 심전도 검사를 통해 안전성을 평가하였고, 중대한 이상반응은 없었으며, 약과 관련된 사망도 없었다고 보고하였다³⁰⁾.

고찰

앞서 언급한 바와 같이, 현재 한약제제를 이용한 폐암 임상시험을 수행하고자 할 때 참고할만한 가이드라인은 존재하지 않는 상황이다. 따라서 본 연구는 폐암 한약제제 임상시험 가이드라인 개발을 위한 사전 연구의 성격으로 기존 가이드라인과 최근 10년 이내 임상 시험 검색·분석이라는 두 부분으로 나누어 진행하였다.

우선 가이드라인을 검색한 결과, 폐암과 관련된 것으로는 '천연물 항암제제 임상시험 평가지표 개발연구', '항암제 임상시험 평가지침', '항암제 임상시험계획(IND) 및 품목허가(NDA) 승인을 위한 비임상시험 자료 심사 지침', '항암제 임상시험 가이드라인', '항암제 비임상시험 가이드라인', '항암제 가교자료 면제를 위한 가이드라인 개정판', '임상시험용의약품의 치료

목적 사용을 위한 가이드라인', '폐암 진료지침', '저선량 CT를 이용한 폐암 검진: 대한흉부영상의학회 의견 제안'이 검색되었다. 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. 먼저, 폐암과 관련된 내용을 살펴보면 한의진료 가이드라인은 존재하지 않았다. 한편 양의진료 가이드라인은 2편이 있었는데, 1편은 대한폐암학회가 발행한 진료권고안이었고, 다른 1편은 대한영상의학회가 발행한 가이드라인으로 각각 진료와 진단검사를 위한 것이었다.

가이드라인 중에서 본 연구와 관련성이 높은 것은 2005년 발표된 '한약제제 임상시험 가이드라인 제정연구(II)', '천연물신약·한약제제 임상시험가이드라인 연구'와 2006년에 수행된 '한약제제의 임상시험 평가지표개발에 관한 연구', '천연물 항암제제 임상시험 평가지표 개발연구'이다.

'천연물신약·한약제제 임상시험가이드라인 연구'는 천연물신약이라는 용어가 삭제되기 이전의 연구로서 현 상황과 맞지 않는 부분도 있으나, 한약제제에 대한 부분은 참고할 만하여 분석하였다. 그 내용으로는 중국과 대만의 중약신약 임상시험에 대한 내용과 한약제제 임상시험 실시원칙(안)을 제시하고 있다. '한약제제 임상시험 가이드라인 제정연구(II)'에서는 향후 임상시험 가이드라인이 필요한 질환 선정 시 한약제제의 장점을 잘 살릴 수 있는 질환을 설정해야 함을 피력하였다. 이에 따라, 주요 사망원인별 통계, 건강보험 심사 평가 통계 등을 통하여 목표질병을 ①중풍, ②중양 (②위암, ③폐암, ④간암, ⑤대장암, ⑥유방암, ⑦자궁경부암), ⑧당뇨 ⑨고혈압 ⑩요통 등을 1위군으로 설정하였다. 그리고 세부적으로 악성 종양 환자 중 방사선 치료를 받는 군을 대상으로 한 임상시험 가이드라인을 제시하였다. 즉, 질병명, 진단기준, 임상시험대상자의 선정 및 제외기준, 관찰 및 예후지표, 치료효과 판정기준, 이상반응의 평가 기준 및 방법 등을 기술하였다. 한의

학적 관찰지표·평가항목 및 측정 부분에서는 ‘기성 한의서 등 기존의 한의학 문헌에는 기재되어 있지 않으므로 한방의료기관에서의 축적된 임상정보와 논문 등 연구발표자료를 통해 그 증상들을 채집하고 한의학적으로 해석하여 지표로 활용할 수 있다’고 기술되어 있다. 이를 미루어 볼 때, 증례논문에서부터 무작위배정 대조군 임상시험까지 다양한 임상정보 및 논문 등의 근거수집이 필요함을 알 수 있다. 또한 한의학 치료 효과 판정기준으로 언급된 내용 중 ‘방사선 부작용 증상 혹은 방사선 효과의 증진반응 등을 채집하여 한의학적으로 해석된 지표를 설정하고 이를 이용해 치료효과를 판정한다.’라는 것이 있었다. 방사선 치료는 폐암 환자의 중요한 치료수단이며 고식적 혹은 적극적 치료 목적으로 사용되고 있다³⁴⁾. 따라서 관련된 폐암 임상시험을 수행하거나 가이드라인을 제정할 때 해당 내용을 적용할 수 있을 것으로 사료된다. 그 외에 ‘방사선감작요법의 경우, 그 지표에 특별히 의학분야와 큰 구별이 없을 수 있다. 의학적 지표 중 ‘임상증후의 치료효과판정지표’나 ‘일상생활능력의 변화에 대한 판정지표’ 등은 거의 한의학적인 지표와 일치할 것으로 여겨진다.’라는 내용도 있었는데, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 혹은 Functional Assessment of Cancer Therapy - Lung cancer (FACT-L)과 같은 척도를 활용해보는 것으로 적용할 수 있겠다. 한편, 한의학적인 근거 문헌 부족 문제도 언급되었는데, ‘한의학 원전이 쓰여진 시기에는 방사선 요법에 대한 개념이 없어 실질적 문헌 근거를 찾기 힘들었던 것이 사실이었다. 그러나 현대 한의학계 내에서 방사선요법의 부작용에 대해 인식하고 이를 완화하기 위한 연구를 활발히 진행하고 있으므로, 이 자료들이 축적된다면 방사선요법 부작용에 대한 치료평가지표를 설정할 근거가 될 수 있을 것으로 예견된다’는 내용이였다. 원전에서 찾아볼 수 있는 현대 치료 개념은 많지 않을 것이라 생각한다. 따라서 위에 언급한 바와 같이, 현대 한의학계에서 폐암 관련 치료의 부작용 완화 연구를 진행하여 자료를 축적하는 것이 치료평가지표를 포함한 ‘폐암 한약제제 임상시험 가이드라인’ 개발 측면에서 필요하며, 이는 표준치료

부작용 완화를 위해 내원하는 환자가 많은 한의임상 실제와도 부합한다. 한편, 2006년에 수행된 ‘천연물 항암제제 임상시험 평가 지표 개발 연구’ 또한 천연물 신약이라는 용어가 법령에서 삭제되기 이전의 연구이지만, 평가지표 개발 측면에서 활용할 수 있는 내용들이 많다. 일반적인 평가지표의 고려사항과 더불어 천연물제제(한약)로서의 특징을 잘 평가할 수 있는 지표를 개발하고자 하였다. 이에 한의변증진단표준을 포함시켰으나 임상적으로 검증하고 확인할 필요성이 있음을 언급하였다. 또한 원발성 기관지 폐암 임상시험 평가지표에 대해 제시하였는데, 서의진단표준, 한의변증진단표준 (기허담습증, 음허열독형, 기음양허증, 기혈어체증), 시험환자선택원칙, 배제원칙, 관측지표, 유효성 판정, 삶의 질 평가(EORTC QLQ-C30), 표준치료 부작용 억제작용 평가하는 지표 등에 대해 기술하였다. 제시된 내용들은 추후 변증을 적용한 폐암 임상시험 시 참고할 수 있으며, 표준치료 부작용 억제와 관련된 내용도 유용하게 적용될 것이라 생각한다.

특이적인 것은 가이드라인의 대부분은 개별질환 중심이 아닌, 항암제를 중심으로 한 것이었다. 앞으로 개발되는 한약제제 가이드라인의 경우에는 항암제에 초점을 맞추기 보다는 개별 암종에 초점을 맞추어야 할 것이다. 그 이유는 첫째로, 인체전반의 상태 및 개별 장기를 중시하는 한의학의 특성 때문이다. 예를 들면, Pembrolizumab는 미국 FDA에서 승인을 받은 면역항암제로, 비소세포폐암, 두경부암, 호지킨 림프종, 요로상피암에서 모두 사용 가능하다³⁵⁾. 이와 같이, 암종과는 별개로 기전이 동일하다면 사용 가능한 것이 항암제의 장점이긴 하다. 또한 Pembrolizumab와 같은 면역항암제는 면역체계를 활성화 시킨다는 점이 한의학의 이론과 유사하긴 하나, 결국 이러한 방식의 항암제 사용은 궁극적인 개인별 맞춤치료에는 부합하지 않는 면이 있다. 이런 기존 항암제와는 달리, 폐암 한의 치료 시 타 암종과는 달리 동충하초와 같은 폐 관련 한약재를 사용하게 된다³⁶⁾. 두 번째 이유로는, 실제 임상에서 폐암환자에게 행해지는 한의 치료 수요는 종양의 크기를 줄이거나 없애는 것보다는 한양방 병용 치료를 통한 표준치료의 부작용으로 나타나는 증상을

관리하며, 삶의 질을 향상시키는 것이기 때문이다³⁷⁾. 암종별 표준치료가 조금씩 다르므로, 그에 따른 부작용도 달라질 수 밖에 없고 또한 이에 수반되는 삶의 질 저하 양상도 다르다. Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT)에서 제공하는 삶의 질 평가 도구인 FACT에서 암종별로 다른 도구를 제시하고 있는 것이 그 예이다. 따라서 폐암 환자가 호소하는 증상에 대한 한약제제 임상시험을 수행하기 위해서는 폐암 특이적인 가이드라인이 필요한 것이다. 또한 환자 개인별 호소 증상을 종합적으로 살핀 후 치료를 결정하는 변증(辨證)은 한의 진단의 핵심 도구인데, 이를 포함한다면 암종별 가이드라인의 의미가 더 부각될 것으로 사료된다. 이상으로, 기 개발된 가이드라인 내용을 참고하여 추후 가이드라인 제정 시 활용할 수 있겠다.

추가로, 암 한의치료 수요는 표준치료와는 다른 면이 있음을 상술하였는데, 그러므로 임상시험에 사용되는 한약제제의 주된 치료 목표를 명확히 해야 한다. 일반적으로 암 치료의 목표는 삶의 질 개선, 종양 크기의 감소, 생존기간, 각종 증상 개선 등 매우 다양하다. 종양을 억제하는 목적으로 하는 경우와 표준치료의 부작용 증상 완화를 목적으로 하는 경우는 시험대상자 선정에서부터 평가지표까지 매우 달라지게 되므로 각 목적에 적합한 임상시험을 설계할 수 있도록 가이드라인에서 제시해줄 수 있어야 하겠다.

이제부터는 최근 10년 이내에 수행된 폐암 한약제제 임상 시험을 검색 및 분석하여, 도출된 내용을 기존 가이드라인에 비추어 고찰하고자 한다. 그 결과, 최종 선정된 총 7편의 논문 모두 중국에서 수행된 연구였다. 최근 10년 내 한국에서 수행된 폐암관련 한약제제 임상시험은 없었다. 한편, ‘한약제제 임상시험 가이드라인 제정연구(II)’에서는 임상시험 방법 요점을 제시하였는데 그 중 설계에 대해 ‘이중 맹검 시험을 기본 원칙으로 한다. 단, 시험여건이 되지 않을 경우에는 단일 맹검의 진행이 가능하나 이 경우에는 단일 맹검을 시행할 수 밖에 없었던 이유를 임상시험 Protocol에 명시해야만 한다. 대조군과 시험군 사이에는 시험약물의 투여여부를 제외하고는 양자의 구조적인 차이가 존재

해서는 안 된다.’는 실시원칙을 제시하고 있다. 이는 추후 폐암 한약제제 임상시험 설계 및 가이드라인 제정 시에도 고려해야 할 사항이다. 그러나 본 논문에서 분석된 연구 중에서 이중 맹검을 시행하거나, 위약을 사용한 것이 1편도 없었다. 만약 시험설계의 특성 때문이라면 상술한 실시원칙과 같이 단일 맹검 (예. 평가자 맹검) 적용을 고려해야 한다.

근거중심의학이란 의사들이 논문을 찾고 분석만 하는 것이 아니라 이를 실제 환자진료에 활용하는 것을 의미한다³⁸⁾. 이러한 근거중심의학을 실행하기 위한 첫 번째 단계는 구체적이고 답변 가능한 임상질문을 만드는 것인데, 이 질문의 네 가지 요소는 임상시험대상자(P), 중재군(I), 대조군(C), 결과(O)이다³⁹⁾. 임상시험은 근거중심의학에서의 ‘근거’를 제시하는 핵심적 역할을 하므로, 저자는 각 항목별로 본 연구에서 선정된 문헌을 분석하고, 기존 가이드라인과 비교하여 추후 제정될 가이드라인에 반영할 점을 살펴보고자 한다.

먼저 시험대상자를 살펴보면, 7편 연구의 시험대상자들은 모두 비소세포 폐암이었는데 이는 비소세포폐암이 전체 폐암의 85%정도를 차지하는 것과 관련이 있을 것으로 생각한다. 또한 7편의 연구 중 5편이 전이성 폐암을 대상으로 하였다. 이는 비소세포폐암의 40%이상의 환자가 전이가 진행된 4기에서 진단되는 특성을 반영한다고 할 수 있겠다⁴⁰⁾. 폐암으로 인해 수술을 했거나 수술예정인 환자들을 대상한 연구가 2편 있었는데, 그 중 특이한 연구는 수술기 주위 기간에 있는 환자를 대상으로 당귀보혈탕을 투여하여 면역기능을 평가한 것이었다. 수술여부에 대한 언급이 없는 문헌은 4편이나 되었는데, 임상 실제에서 폐암 수술 후 관리를 위해 내원하는 환자가 많은 상황에 비추어볼 때 관련된 임상시험을 수행하려면 수술여부 및 그 기준을 명확히 기입하는 것이 필요하리라 사료된다. 또한 방사선 치료의 부작용으로 나타나는 방사선 폐렴의 발생률을 낮추기 위한 연구도 있었다. 시험대상자는 비소세포폐암을 진단받고 방사선 치료 대기 중인 자들인데, 실제 임상에서 흔히 접할 수 있는 군이다. 방사선 폐렴은 폐암 환자에서 흉부 방사선 조사로 인해 나타나는 잘 알려진 합병증으로⁴¹⁾, 적절히 치료받은 후에도 폐

기능은 서서히 회복되어 18개월까지 추가적인 치료가 필요하며, 임상증상이 관해 된다 하더라도 대부분의 환자들은 진행성 폐섬유화로 발전하게 된다⁴²⁾. 따라서 예방과 적절한 치료가 필수적이며, 이 과정에서 한약이 도움을 줄 수 있다면 실제 환자들의 수요에 부합하는 것이라 할 수 있다. 또한 이러한 설계는 치미병(治未病)을 강조하는 한의치료와 일맥상통한다고 할 수 있다.

시험대상자의 질병명은 '한약제제 임상시험 가이드라인연구(II)'에서 제안한 바와 같이 ICD-10 (WHO)로 정하며, 부수적으로 ICD-10 질병명과 연관되는 한의학병명을 target disease로 설정해야한다. 폐암은 ICD-10에서 C33 (Malignant neoplasm of trachea), C34 (Malignant neoplasm of bronchus and lung)를 사용할 수 있으며, 제자리신생물의 경우에는 D02.1 (Carcinoma in situ of middle ear and respiratory system, Trachea), D02.2 (Carcinoma in situ of middle ear and respiratory system, Bronchus and lung)을 적용할 수 있겠다. 한편, 한의학에서는 폐암이라는 용어가 직접적으로 기술된 바는 없으나, 증상 및 예후가 유사한 것으로 폐창(肺脹), 폐적(肺積), 식분(息墳), 폐옹(肺癰), 객혈(咯血), 흉통(胸痛) 천증(喘症) 등이 있으며, 이를 바탕으로 진료와 임상 연구가 수행되고 있다⁴³⁾. 따라서 한방 질병명으로는 U69-U70 (폐병증) 중 관련 증상을 나타내는 것을 기입할 수 있겠다.

시험대상자의 병기는 1-4기를 대상으로 한 연구 1편, 1-3기 대상 1편, 3-4기 대상 5편이었다. 병기 진단 근거는 AJCC와 UICC가 사용되었으며, 4편의 문헌에서는 병기에 대한 언급이 없었다. 개별 환자의 예후와 치료방향을 결정하기 위해서는 병기판정이 필수적이며, 그 가치는 이미 여러 연구들을 통해 입증되어 왔다⁴⁴⁾. 이렇듯 환자의 병기에 따라 예후가 달라지므로, 평가지표의 결과를 판단할 때 꼭 참고해야 한다. 따라서 가이드라인 제정 시 한의임상 가이드라인 초안에서 권고한 AJCC에 근거한 TNM 분류법에 따라 병기를 명확히 기술하도록 해야 하겠다⁴⁵⁾. 그 외 시험대상자 선정기준으로는 ECOG가 사용된 논문이 4편 있

었는데, 이는 삶의 질을 평가하는 임상시험에 적용할 수 있다. 삶의 질 평가는 암 임상시험에서 중요한 평가 항목으로 대두되고 있으며⁴⁶⁾, 한의 암 진료 및 연구에서의 화두이기도 하다⁴⁷⁾. 또한 항암화학요법을 받는 환자군을 대상으로 하는 논문도 4편 있었다. 현재 국내 의료 시스템을 고려 시, 한방병원 내원 환자 중 항암제의 종류 및 용량, 시행 횟수가 동일한 환자들의 모집이 용이하지 않은 것이 현실이다. 이는 한방병원의 치료법이 양방병원과 긴밀히 연계되지 않은 데서 기인한다. 이와 같은 한계를 극복하기 위해, 연구자 혹은 병원의 차원에서 한방의학계와 양방의학계의 협력을 추진하는 것도 필요할 것이며, 더불어 정부 차원의 정책적 혹은 제도적 뒷받침 역시 시급하다. 그 외 특이한 선정기준을 제시한 연구로는 65세 이상의 환자만 선정하여 노인 환자들에게 한의학 치료의 증상 개선 효과를 평가한 연구가 있었다. 암 발병률은 젊은 연령층보다 65세 이상에서 더 높다³¹⁾. 고령화 사회에 접어들면서 노인 인구가 늘어남에 따라, 노인 암환자들에 대한 관리 문제는 전 세계적인 사회적 부담으로 대두되고 있으며⁴⁸⁾, 본 임상시험과 같은 설계도 참고할만하겠다. 제외기준 측면에서 보면, 대다수의 논문이 심각한 간, 신, 심혈관계 질환을 배제해야 한다고 기술하였다. 임상시험 결과에 영향을 줄 수 있는 질환 및 폐암과 유사한 증상을 발생시키는 기타 호흡기 질환은 제외하여야 한다.

중재군은 표준치료와 한약제제를 병행한 연구가 6건, 한약제제 단독 투여가 1건이었다. 표준치료와의 병행 여부는 임상시험의 목적에 따라 명확히 정해야 한다. 한약제제를 단독으로 투여하는 설계는 선정된 논문에서 보이는 바와 같이 방사선 치료 등의 폐암 표준치료 시작 전에 부작용 발생 예방을 위해 투여하는 경우나, 표준치료가 종료된 이후 전이재발방지를 목적으로 투여하는 경우에 적용될 수 있다. 사용된 한약제제의 종류로는 당귀보혈탕, 지궁탕, 황기다당주사액, 변증에 따라 처방된 한약, Kangliuzengxiao, 육군자탕과 과루해백반하탕이 사용되었고, 어떤 한약을 사용했는지 기술되지 않은 논문이 1편 있었다. 임상시험 시 한약제제의 구성과 성분은 명시되어야 하며, 가능한 한 제

조방법과 제조사까지 자세히 기술하는 것이 바람직하다. 변증에 따라 처방된 한약이 사용된 것은 실제 한의학에서 이루어지는 치료가 반영되었다고 할 수 있다. 추후 이러한 설계를 적용하려면 실용적 임상연구 (pragmatic clinical trial) 설계를 도입하는 것을 권고한다. 또한 변증과정을 임상시험 내에 삽입하려고 한다면, 변증도구 마련과 연구자 대상 변증도구 교육 및 연구자간 진단 일치도 확립이 필요하다. 투약기간의 경우 4주에서부터 39개월까지 다양했다. 39개월과 같이 장기 복용의 경우에는 안전성 평가를 필수적으로 수행해야 한다. 투약기간은 효과가 충분히 발휘되면서 안전한 범위의 기간이 되도록 설정해야 한다.

대조군을 살펴보면, 한약치료만 대조군에 사용된 논문이 1편 있었다. 실제 임상시험 설계 시 대조군에 배정된 환자가 표준치료를 받을 수 있는 환자인데 임상시험에 참여함으로써 인해 그 기회가 박탈되는 것은 윤리적 문제를 야기할 수 있으므로 주의하여야 하고, 참여에 대한 동의 취득 시 상세한 설명이 필요하다. 가이드라인에서도 이런 부분을 명확히 하여 지침을 제시해 주어야 한다. 폐암은 난치성 질환이며, 특히 말기암의 경우 약사법 시행규칙에서 정의된 취약한 임상시험대상자로 분류될 수 있다. 따라서 임상시험대상자 선정과정에서 보호 대책이 수립되어야 하며, 이 점을 가이드라인에도 반영해야 한다.

평가 지표는 유효성, 안전성에 대한 부분으로 나뉘어지며, 객관적, 주관적 지표가 다양하게 사용되었다. 객관적 지표로는 종양반응, 혈액학적 검사, 생존률, 생존기간이 사용되었다. 종양반응을 평가한 1편의 논문은 RECIST를 사용하였다. RECIST는 종양반응평가에서 계측과정을 단순하게 한 것으로, 연구간에 의미 있는 비교가 가능하게 한다고 보고된바 있다⁴⁹⁾. 따라서 임상시험 시 종양반응 평가에는 본 기준을 적용하는 것이 추천된다. 한편, 생존기간으로는 중앙생존기간, 전체생존기간이 사용되었고, 생존률은 1년 내 생존률이 사용되었다. 본 지표들을 임상시험 목적에 맞게끔 사용하되, 현실적인 수행 가능성도 함께 고려해서 선정해야 할 것이다. 혈액검사로 는 면역관련 물질 및 종양표지자가 사용되었다. 이와 같이 한약제제로 면역기능

을 향상시켜 종양을 억제하는 임상시험 수행 시에는 면역기능 관련 물질들을 활용할 수 있으며, 더불어 CYFRA 21-2와 같은 폐암 특이적 종양표지자도 고려해볼 수 있겠다. 주관적 지표로는 증상과 삶의 질이 주로 사용되었는데, 그 중 삶의 질은 5편의 연구에서 평가되어 가장 많이 사용된 지표였다. 이는 최근 삶의 질이 암환자 치료 및 관리에서 더욱 중요한 항목으로 여겨지고 있는 것을 반영하는 것이라 할 수 있다⁵⁰⁾. 실제로, 한의임상실제에서는 종양크기축소 혹은 생존기간 증가의 목적보다는 생존기간 동안 삶의 질을 높이기 위한 목적으로 내원하는 환자들이 많다. 그렇기에 삶의 질 지표는 현실을 반영하는 연구주제로서 활용할 수 있다. 이를 고려할 때, FACT-L과 같은 폐암 특이적인 삶의 질 평가도구를 포함시키는 것이 추천된다.

안전성은 7개 중 4편의 연구에서 평가되었다. 이상반응 또는 독성을 파악한 연구 3편, 진단 검사를 이용한 연구 1편이었다. 이상반응 평가는 NCI-CTC를 기준으로 삼은 것 1편, WHO criteria를 사용한 것 1편이었다. 별다른 기준에 대한 언급이 없는 것도 1편 있었다. 안전성을 평가하는 것은 임상시험대상자의 안전과 권익 보호를 증대하기 위한 필수적인 장치이다⁵¹⁾. 이상반응 평가와 혈액검사 등을 통해 여러 방법으로 자료를 확보해야 하며, 이상반응 평가 시에는 국제적인 통용기준을 사용하는 것이 추천된다. 이렇게 확인된 이상반응은 경과관찰이 필요하고, 해당하는 경우에 유관기관에 신속히 보고해야 하므로, 이를 가이드라인에 제시해 주는 것이 필요하겠다.

이상의 고찰을 수행한 본 연구의 의의는 다음과 같다. 첫째, 국내의 기존 폐암관련 가이드라인 및 임상시험가이드라인을 분석하여 한약제제 임상시험에 적용할 점을 고찰하고, 기존 무작위배정대조군 임상시험과도 비교·분석해 본 첫 연구이다. 둘째, 임상가, 연구자, 가이드라인 제작 유경험자 등 다양한 분야의 전문가들의 논의를 거친 과정이 반영된 연구이다. 폐암 한약제제 임상시험 설계 및 수행 시 질환과 한약제제라는 특수성을 모두 고려해야 하는 어려운 점이 있다. 따라서 본 연구와 같은 사전 분석 작업이 필수적이라고 할 수 있다. 폐암 한약제제 임상시험 가이드라인 제정을 위해

서는 기존 가이드라인을 기본으로 하여 한의학의 특수한 내용뿐만 아니라, 최신 지견을 반영하는 것이 필요하다. 추후 본 연구 결과를 근거로 하여 윤리성, 안전성, 유효성을 확보한 폐암 한약제제 임상시험 가이드라인이 제정되고, 그에 발맞추어 활발한 임상시험 수행이 되기를 기대해본다.

참고문헌

1. National Center Information Cancer. 2018. Republic of Korea: Ministry of Health and Welfare; Available from : <https://www.cancer.go.kr>. Accessed Feb 13, 2019
2. American cancer society. Available from: <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-figures/cancer-facts-figures-2018.html>. Accessed Feb 14, 2019
3. National Comprehensive Cancer Network. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/sclc.pdf. Accessed Jan 25, 2019
4. National Comprehensive Cancer Network. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl_blocks.pdf. Accessed Jan 25, 2019
5. Kim YH, Kim YT, Kim HK, Park IG, Wu HG, Song SY, et al. Lung cancer clinical practice guideline. Seoul: Korean Association for the Study of Lung Cancer. 2011:1-141.
6. The Korea Academy of Tuberculosis and Respiratory Disease. Pneumology. Seoul: Koonja. 2007: 597-634.
7. Korean Oncology Nursing Society. Oncology Nursing : Treatment and Care. 2nd ed. Seoul: FOR NURSE. 2014: 50-70.
8. Baek SM. Related Factors on Quality of life in Patients with Lung cancer [master's thesis]. Gwangju: Chonnam National University; 2011.
9. Hong MN, Shim SH, Yoon SH, Choi JY, Kim YS. Development and Validity Test on Preliminary Critical Pathway of Integrative Medicine for Lung Cancer Patients Treated with Chemotherapy. J. Int. Korean Med. 2017;38(6): 917-929.
10. Jung HJ, Kim JD. The role of Korean Medicine for Treatment and Management gor Lung cancer. J of Kor. Traditional Oncology. 2015;20(1);45-54.
11. Chang SB, Lee TW, Kim S, Yoo IY, Kim IS, Kang KH, et al. A study of complementary and aiternative medicine used by cancer patients in Korea. J Korean Acad Adult Nurs.2006;18;92-101.
12. Kim KS, Kim SH, Eo WK, Cheon SH, Eo SK, Jo HJ. Clinical research methodology for traditional Korean medicine treatment of lung cancer : Evidence based approach. J. Oriental Medical Classics. 2010;23(4);39-62.
13. Korean Association for the Study of Lung Cancer. Korean clinical practice guidelines for lung cancer. Seoul: Korean Association for the Study of Lung Cancer. 2010: 1-134.
14. 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.
15. Chung MA. Guideline on evaluation of clinical trial of anticancer drugs. Seoul: The Pharmaceutical Society of Korea. 2006:145.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
 19. 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.
 20. 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.
 21. Lee HJ, Kim JH, Kim YK, Park CM, Chin AY, Jeong YJ. Korean Society of Thoracic Radiology Guideline for Lung Cancer Screening with Low-Dose CT. J Korean Soc Radiol 2012;67(5):349-365
 22. Shin SG. Clinical trial status and prospect of domestic drug. Seoul: Korea Health Industry Development Institute. 2006:7-14.
 23. 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.
 24. 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.
 25. Jang SY, Cho JH, Oh MH, Kim GE, Baek JH, Lee JP, et al. General considerations in clinical trials of herbal medicine preparations. Seoul:Ministry of Food and Drug Safety. 2007:1-173.
 26. 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.
 27. Du QC, Yang KZ, Sun XF. Efficacy of auxiliary therapy with Danggui Buxue Decoction No.1 in treating patients of non-small cell lung cancer at peri-operational stage. Chin J Integr Med. 2009 ;15(3):184-188
 28. Dou YQ, Yang MH, Wei ZM, Xiao C, Yang XH. The study of early application with Dixiong Decoction(地芎汤) for non- small cell lung cancer to decrease the incidence and severity of radiation pneumonitis: A prospective, randomized clinical trial. Chin J Integr Med. 2010;16(5):411-416.
 29. Guo L, Bai SP, Zhao L, Wang XH. Astragalus polysaccharide injection integrated with vinorelbine and cisplatin for patients with advanced non-small cell lung cancer: effects on quality of life and survival. Med Oncol. 2012;29:1656-62.
 30. Jiang Y, Liu LS, Shen LP, Han ZF, Jian H, Liu JX, Xu L, Li HG, Tian JH, Mao ZJ. Traditional Chinese Medicine treatment as maintenance therapy in advanced non-small-cell lung cancer: A randomized controlled trial. Complement Ther Med. 2016;24:55-62.
 31. Xue D, Han S, Jiang S, Sun H, Chen Y, Li Y, et al. Comprehensive geriatric assessment and traditional Chinese medicine intervention benefit symptom control in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. Med Oncol. 2015;32:114
 32. Xu ZY, Jin CJ, Zhou CC, Wang ZQ, Zhou WD, Deng HB, et al. Treatment of advanced non-small-cell lung cancer with Chinese herbal medicine by stages combined with chemotherapy.

- J Cancer Res Clin Oncol. 2011; 137:1117 - 22.
33. Wu WY, Yang XB, Deng H, Long SQ, Sun LS, He WF, et al. Treatment of advanced non-small cell lung cancer with extracorporeal high frequency thermotherapy combined with Chinese medicine. *Chin J Integr Med.* 2010;16(5):406-410.
 34. Benveniste MF, Welsh J, Viswanathan C, Shroff GS, Betancourt Cuellar SL, Carter BW, et al. Lung Cancer: Posttreatment Imaging: Radiation Therapy and Imaging Findings. *Radiol Clin North Am.* 2018;56(3):471-483.
 35. Joshi SS, Maron SB, Catenacci DV. Pembrolizumab for treatment of advanced gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma. *Future Oncol.* 2018;14(5):417-430.
 36. Ji NF, Yao LS, Li Y, He W, Yi KS, Huang M. Polysaccharide of *Cordyceps sinensis* enhances cisplatin cytotoxicity in non-small cell lung cancer H157 cell line. *Integr Cancer Ther.* 2011;10(4):359-367.
 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):102-112.
 38. The Evidence-Based Medicine Working Group. *User's Guides to the Medical Literature: Essentials of Evidence-Based Clinical Practice.* second edition. AMA Press. 2002:5-15.
 39. Lee YM. *Introduction to Evidence Based Medicine.* Vascular Specialist International. 2003;19(2):212-219.
 40. Soda M, Choi YL, Enomoto M, Takada S, Yamashita Y, Ishikawa S, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature* 2007;448(7153): 561 - 566.
 41. Bledsoe TJ, Nath SK, Decker RH. Radiation Pneumonitis. *Clin Chest Med.* 2017;38(2):201-208.
 42. McDonald S, Rubin P, Phillips TL, et al. Injury to the lung from cancer therapy: clinical syndromes, measurable endpoints, and potential scoring systems. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31(5):1187-1203.
 43. Eom SK. Disease recognition of tumor, bump or mass until Han Dynasty. *The Journal Of Korean Medical Classics.* 2008;21(2):39-48.
 44. Brierley J, Gospodarowicz M, O'Sullivan B. *The principles of cancer staging.* Ecancermedicalsecience. 2016;10:ed61.
 45. 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.
 46. 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(2):157 - 166.
 47. Cho JH, Son CG, Lee YW, Yoo HS, Seong JH, Kim SY. Current Status of Studies on Cancer-Related Quality of Life Instruments. *Korean J Orient Int Med.* 2006;27(1):84-91.
 48. Kim HY. Tumor response assessment (WHO vs. RECIST) and problems. *J Clin Cancer Res.* 2007;1(2):1-6.
 49. Caillet P, Canoui-Poitaine F, Vouriot J, Berle M, Reinald N, Krypciak S, et al. Comprehensive geriatric assessment in the decision-making process in elderly patients with cancer. ELCAPA study. *J Clin Oncol.* 2011;29(27):3636 - 3642.
 50. 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):555-560.
 51. Jeon BM, Lee NH. Evaluation of the safety information of the client requesting

pharmaceutical clinical trials and considerations
for reporting. Seoul:Ministry of Food and Drug
Safety.2017:1-14.

ORCID

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

조민지 <https://orcid.org/0000-0001-7691-1247>

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>

김관일 <https://orcid.org/0000-0002-8071-3881>

정희재 <https://orcid.org/0000-0001-7384-6881>

이범준 <https://orcid.org/0000-0003-4205-1175>

임정태 <https://orcid.org/0000-0003-3300-5556>