

NECA-의료기술재평가사업

NECA-R-24-001-29 (2025.12.)



의료기술재평가보고서 2025

싸이모신 알파 1

의료기술재평가사업 총괄

김민정 한국보건의료연구원 보건의료연구본부 본부장

정진희 한국보건의료연구원 보건의료연구본부 재평가사업팀 팀장

연구진

담당연구원

서재경 한국보건의료연구원 재평가기획팀 부연구위원

부담당연구원

김희선 한국보건의료연구원 재평가사업팀 부연구위원

주 의

1. 이 보고서는 한국보건의료연구원에서 수행한 의료기술재평가사업(NECA-R-24-001)의 결과보고서입니다.
2. 이 보고서 내용을 신문, 방송, 참고문헌, 세미나 등에 인용할 때에는 반드시 한국보건의료연구원에서 수행한 평가사업의 결과임을 밝혀야 하며, 평가내용 중 문의사항이 있을 경우에는 주관부서에 문의하여 주시기 바랍니다.

요약문(국문)	i
알기 쉬운 의료기술재평가	1
I. 서론	1
1. 평가배경	1
1.1 평가대상 의료기술 개요	1
1.2 평가대상 의료기술의 국내외 보험 등재 현황	5
1.3 질병 특성 및 현존하는 의료기술	7
1.4 국내외 임상진료지침	10
1.5 체계적 문헌고찰 및 일차연구 현황	10
1.6 기존 의료기술평가	13
2. 평가목적	13
II. 평가방법	14
1. 체계적 문헌고찰	14
1.1 개요	14
1.2 핵심질문	14
1.3 연구검색	15
1.4 연구선정	16
1.5 비뚤림위험 평가	16
1.6 자료추출	17
1.7 자료분석	17
1.8 근거수준 평가	17
2. 권고등급 결정	18
III. 평가결과	19
1. 연구선정 개요	19
2. 안전성과 유효성	20
2.1 선택연구 특성	20
2.2 비뚤림위험 평가	23
2.3 안전성	24
2.4 유효성	27
2.5 GRADE 근거수준 평가	34
IV. 결과요약 및 결론	37
1. 평가결과 요약	37
1.1 안전성	37
1.2 효과성	37

2. 결론 38

V. 참고문헌 40

VI. 부록 42

1. 의료기술재평가위원회 42
2. 소위원회 43
3. 연구검색 현황 44
4. 비돌림위험 평가 및 자료추출 양식 48
5. 최종 선택연구 51

표 차례

표 1.1 식품의약품안전처 허가사항	3
표 1.2 싸이모신 알파 1 용법용량 및 주의사항	4
표 1.3 싸이모신 알파 1 허가제품	5
표 1.4 비급여 보고항목 일부	6
표 1.5 건강보험심사평가원 비급여의약품 품목	6
표 1.6 싸이모신 알파 1 국외 허가사항	7
표 1.7 국내 인플루엔자 연도별 연령표준화 발생률 및 유병자 수	7
표 1.8 국내 암 환자 연도별 연령표준화 발생률 및 유병자 수	8
표 1.9 싸이모신 알파 1 기준 종별 다빈도 상병(2019년~2022년 전체 통합)	9
표 1.10 체계적 문헌고찰 요약	13
표 2.1 PICOTS-SD 세부 내용	14
표 2.2 국외 전자 데이터베이스	15
표 2.3 국내 전자 데이터베이스	16
표 2.4 연구의 선택 및 배제 기준	16
표 2.5 권고등급 체계	18
표 3.1 선택연구 특성	21
표 3.2 싸이모신 알파 1 중재 특성	22
표 3.3 심각한 이상반응	25
표 3.4 일반적인 이상반응	26
표 3.5 기타 개별 이상반응	26
표 3.6 [백신 보조요법] 항체반응률	28
표 3.7 [백신 보조요법] 면역반응 지표	28
표 3.8 [항암 보조요법] 생존율	30
표 3.9 [항암 보조요법] 중앙 생존기간	31
표 3.10 [항암 보조요법] 무질병, 무진행, 무재발 생존율	32
표 3.11 [항암 보조요법] 무질병, 무진행, 무재발 생존기간	33
표 3.12 [항암 보조요법] 항암반응률	33
표 3.13 GRADE 근거 평가	35

그림 차례

그림 1.1 싸이모신 알파 1의 생물학적 역할	2
그림 1.2 연도별 요양기관종별 분포(약제비용 기준)	8
그림 1.3 간세포암종(HCC) 병기별 치료법	10
그림 3.1 연구선정 흐름도	19
그림 3.2 비돌림위험 평가 요약	22
그림 3.3 비돌림위험 평가	23
그림 3.4 [항암 보조요법] 항암반응률	34

요약문(국문)

평가배경

‘비스쿰 알BUM(*Viscum album*)’, ‘이뮤노시아닌(Immunocyanin)’, ‘싸이모신 알파 1(Thymosin α 1)’은 암 환자 및 면역기능 저하자를 대상으로 종양 치료, 항암 보조요법, 암 재발 예방, 면역기능 보조요법 등의 목적으로 사용되고 있는 비급여 주사제이다.

‘비급여 상세내역조사’ 자료에 따르면, 해당 약제들은 종양용약 중에서도 진료비 규모가 큰 항목에 속한다.

이들 기술은 ‘건강보험 비급여 관리강화 종합대책’ 수립(20.12.31.)에 따라, 적절한 의료서비스 제공 및 합리적 의료이용을 지원하기 위해 유관기관으로부터 의료기술재평가를 요청받았다. 2024년 제4차 의료기술재평가위원회(2024.4.12.)에서 의료기술재평가 계획서 및 소위원회 구성안을 심의하고, 임상적 안전성과 유효성에 대한 전문적이고 심층적인 검토를 통해 재평가를 수행하였다.

본 평가의 목적은 비스쿰 알BUM(*Viscum album*), 이뮤노시아닌(Immunocyanin) 및 싸이모신 알파 1(Thymosin α 1)의 임상적 안전성과 유효성에 대한 객관적인 근거를 도출하고, 해당 기술에 대한 의료기술재평가 권고등급을 제시하는 데 있다. 본 보고서에는 그 중 싸이모신 알파 1의 안전성 및 유효성 평가 내용이 포함되어 있다.

평가방법

싸이모신 알파 1의 안전성 및 유효성을 평가하기 위해 체계적 문헌고찰(Systematic Review)을 수행하였다. 세부 평가 방법 및 결과는 「비스쿰 알BUM·이뮤노시아닌·싸이모신 알파 1 약물의 안전성 및 유효성 평가 통합 소위원회」(이하 ‘소위원회’)의 검토와 논의를 거쳐 확정하였다.

소위원회는 의료기술재평가위원회에서 심의한 평가계획에 따라 혈액종양내과 2인, 가정의학과 2인, 근거기반의학 전문가 2인으로 구성되어 총 6인이 참여하였다.

싸이모신 알파 1은 국가별로 사용 현황 및 허가 적응증에 차이가 있다. 소위원회는 국내 허가 적응증이 ‘백신 접종 시 보조요법’에 해당하며, 실제 임상에서는 암 환자를 대상으로 종양 치료 보조제로도 빈번히 사용되고 있다는 점을 고려하여, 평가 대상자를 ‘백신 투여 환자’ 및 ‘암 환자’로 설정하였다.

안전성 평가는 심각한 이상반응 및 부작용, 일반적인 이상반응 및 부작용을 주요 지표로 설정하였다.

유효성 평가는 두 가지로 구분하여 진행하였다. 백신 보조요법의 경우 항체반응률과 면역반응을, 항암 관련 유효성은 암 환자에서 사이모신 알파 1을 추가 투여했을 때의 생존율, 재발률, 질병 진행, 항암 반응률, 삶의 질을 결과 지표로 설정하였다.

해당 약물이 주로 암 환자에게 사용된다는 점을 고려하여, 본 평가는 선택 비뚤림 및 교란 요인 등을 최소화할 수 있는 연구설계인 무작위배정 비교임상시험(Randomized Controlled Trials, RCTs) 연구로 한정하여 문헌을 선정하였다.

문헌 검색은 핵심질문을 기반으로 국외 3개 데이터베이스(Ovid-MEDLINE, Ovid-EMBASE, EBMR Reviews- Cochrane Central Register of Controlled Trials)와 국내 3개 데이터베이스(KoreaMed, 한국의학논문데이터베이스(KMbase), 한국교육학술정보원(RISS))에서 수행되었다(최종 검색일 2024. 7. 25.).

최종 선정된 연구에 대해서는 ‘비뚤림 위험(Risk of Bias, RoB)’ 평가 도구를 활용하여 평가를 수행하였고, 자료 추출은 사전에 정의한 양식에 따라 시행하였다. 양적 분석이 가능한 경우에는 메타분석을 실시하였다. 모든 과정은 2인의 평가자가 독립적으로 수행하였으며, 의견 불일치 시 합의를 통해 최종 결과를 도출하였다. 본 평가에서 수행한 체계적 문헌고찰 결과는 GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) 방법을 이용하여 근거 수준을 평가하였다.

본 평가는 소위원회의 검토 결과를 바탕으로 의료기술재평가위원회의 심의를 거쳐 의료기술재평가 권고등급이 결정되었다.

평가결과

체계적 문헌고찰 결과 최종 선정된 연구는 무작위배정 비교임상시험(RCT) 총 7편이었다. 이 중 백신 보조요법 관련 연구는 2편(총 206명: 사이모신 알파 1 중재군 127명, 비교군 79명), 암 환자 대상 연구는 5편(총 1,003명: 사이모신 알파 1 중재군 641명, 비교군 361명)이 포함되었다.

백신 보조요법 연구는 각각 1989년과 2012년에 발표된 연구로, 연구대상자가 66세 이상의 고령자 및 신장 투석 중인 말기 신부전(end-stage renal disease, ESRD) 환자였다.

암 환자 대상 연구의 연도별 분포는 2000년 이전 1편, 2000~2010년 사이 3편, 2010년 이후 1편(2023년)이었다. 대상자 암종은 간세포암 관련 연구 2편, 비소세포폐암, 전이성 흑색종, 대장암 관련 연구가 각각 1편씩이었다.

비뚤림위험(Risk of Bias) 평가는 각 항목별 기준에 따라 수행하였다. 먼저, 무작위배정 순서 생성과 순서 은폐 방법에 대한 기술이 없는 경우에는 관련 정보의 부족으로 인해 비뚤림위험을 ‘불확실’로 평가하였다. 눈가림 항목의 경우, 생존율이나 무질병 생존율 등 객관적인 지표를 결과로 제시한 연구는 눈가림의 영향을 받지 않는다고 판단하여 비뚤림위험을 ‘낮음’으로 평가하였다. 반면, 삶의 질과 같은 주관적

지표를 활용한 연구는 ‘불확실’로 평가하였다. 불충분한 결과 자료 항목에서는 추적 관찰 손실이 20% 이상 발생한 경우 ‘불확실’로 평가하였다. 선택적 보고에 대해서는 안전성 또는 유효성 지표 중 하나만 보고한 경우 ‘불확실’로 평가하였다. 기타 비플립위험 요소와 관련해서는, 연구 수행에 있어 약물을 제조사로부터 제공받았거나 연구비를 지원받은 경우는 비플립위험 ‘높음’으로 평가하였다.

안전성

안전성은 백신 보조요법 연구와 암 환자 대상 연구를 구분하지 않고 통합하여 평가하였다. 이상반응은 심각한 이상반응과 일반적인 이상반응으로 나누어 분석하였다.

심각한 이상반응은 총 3편의 연구에서 보고되었으며, 싸이모신 알파 1 중재군의 발생률은 2~50%, 비교군은 11~64%로 나타났다. 그러나 이들 모두 통계적 유의성에 대한 분석 결과는 제시하지 않았다. 사망 및 이상반응으로 인한 투약 중단은 각각 2편의 연구에서 보고되었으며, 사망률은 싸이모신 알파 1군에서 3.3~21.0%, 비교군에서 8.6~45.0% 발생하였다.

일반적인 이상반응은 4편의 연구에서 보고되었다. 이 중 3편에서는 싸이모신 알파 1 중재군의 이상반응 발생률이 3.5~93.0%, 비교군은 9.5~91%로 나타났고, 나머지 1편에서는 중재군 41~66%, 비교군 62%로 치료 관련 이상반응이 보고되었다. 전반적으로 싸이모신 알파 1군이 비교군에 비해 이상반응 발생률이 낮거나 유사한 경향을 보였다.

그 외 Maio 등(2010)에서 독감 유사 증상, 오한, 투여 부위의 국소 부종 및 통증, 피로 등의 발생이 두 군 간 유의한 차이가 없다고 보고하였고, Gish 등(2009)은 투여 부위의 국소 열감과 경증의 근육 손실이 있었으나 대부분 경미하고 일시적인 이상반응으로 나타났다고 보고하였다.

유효성

1. 백신 보조요법 관련 유효성

싸이모신 알파 1의 백신 보조요법 유효성을 평가한 연구는 2편이었다.

Carraro 등(2012)은 싸이모신 알파 1을 3.2 mg 및 6.4 mg 용량으로 백신과 병용 투여한 결과를 보고하였다. 3.2 mg 투여군에서는 초기 시점(21일, 42일)에서 비교군보다 항체 역가가 높았으나, 후기 시점(84일, 168일)에서는 항체 증가율이 비교군보다 낮아지는 경향을 보였다. 6.4 mg 투여군은 모든 시점에서 비교군보다 높은 역가를 보였으나, 두 경우 모두 통계적 유의성은 보고되지 않았다.

Gravenstein 등(1989)은 싸이모신 알파 1 투여 후 6주 시점에서 중재군의 항체 역가가 비교군보다 높게 나타나는 경향을 보였다고 보고하였다.

2. 항암 보조요법 관련 유효성

항암치료에 싸이모신 알파 1을 추가 투여한 암 환자를 대상으로 한 연구는 총 5편으로, 주요 평가 지표는 생존율, 생존기간, 재발 및 질병 진행, 항암반응률이었다.

생존율은 3편의 연구에서 보고되었다. Schulof 등(1985)은 싸이모신 알파 1 중재군의 1년 생존율이 비교군보다 유의하게 높았다고 보고하였다($p=0.009$). Gish 등(2009)은 싸이모신 알파 1 중재군의 1년 생존율이 66%, 비교군은 61%였으나 통계적 유의성은 보고되지 않았다. Maio 등(2010) 연구에서는 생존율과 관련하여 두 군 간 유의한 차이가 없었으며 위험비(Hazard Ratio, HR) 또한 통계적으로 유의하지 않았다.

생존기간은 3편의 연구에서 보고되었다. Gish 등(2009)과 Maio 등(2010)은 군 간 중앙 생존기간에서 유의한 차이를 보고하지 않았으며, Shuqun 등(2004) 연구에서는 싸이모신 알파 1 중재군의 중앙 생존기간이 10개월, 비교군은 7개월로 나타났으나 통계적 유의성은 제시되지 않았다.

재발 및 질병 진행과 관련된 평가는 5편의 연구에서 보고되었다. Schulof 등(1985)은 싸이모신 알파 1군의 무재발 생존율이 비교군보다 유의하게 높았다고 보고하였다($p = 0.04$). Maio 등(2010) 연구에서는 싸이모신 알파 1의 용량 및 병용치료에 따라 비교군 대비 무진행 생존율 결과가 일관되게 나타나지 않았다. 또한, Shuqun 등(2004)은 무재발 생존기간, Maio 등(2010)은 무진행 생존기간, Niu 등(2023)은 무질병 생존기간을 각각 보고하였으나, 군 간 유의한 차이가 일관되게 나타나지는 않았다.

항암반응률은 2편에서 평가되었다. 완전관해 또는 부분관해를 보인 환자의 비율은 두 군 간 유의한 차이가 없었으며, 메타분석 결과 상대위험비(Risk Ratio, RR)가 1.7(95% CI 0.85, 3.38, $I^2 = 0\%$)로 나타났다.

결론 및 의료기술재평가 권고결정

의료기술재평가 소위원회는 싸이모신 알파 1의 국가별 품목허가 현황 및 적응증에 차이가 있음을 확인하였다. 국내에서는 해당 약물이 백신 접종 시 보조요법으로 허가되어 있으며, 실제 임상에서는 기타 종양치료제로 분류되어 암 환자에게도 빈번히 사용되고 있는 점을 고려하여, 본 평가는 싸이모신 알파 1의 백신 보조요법 및 항암 보조요법으로서의 안전성과 유효성을 중심으로 수행하였다.

체계적 문헌고찰 결과, 싸이모신 알파 1 중재군은 비교군에 비해 전체 심각한 이상반응, 약물 관련 심각한 이상반응, 일반적인 이상반응, 약물 관련 이상반응 및 투약 중단에 따른 이상반응 발생률이 전반적으로 유사한 수준으로 나타났다. 일부 연구(2편)에서는 설사, 두통, 오한, 독감 유사 증상, 주사 부위 통증 등의 이상반응이 보고되었으나, 대부분 경증이며 일시적이었다.

유효성은 백신 보조요법에서는 면역반응(항체 역가), 암 환자 대상 항암 보조요법에서는 생존율, 재발

및 질병 진행, 항암반응률 등을 중심으로 평가하였다. 백신 관련 2편의 연구에서 싸이모신 알파 1군은 비교군보다 항체 역가가 높게 나타나는 경향을 보였으나, 연구 수가 적어 근거의 제한이 있었다. 항암 보조요법과 관련해서는, 생존율과 이환율에 대한 연구 결과가 일관되지 않았으며, 항암 반응률은 싸이모신 알파 1군이 비교군보다 높은 경향을 보였으나, 이 역시 2편의 연구만 포함되어 근거가 제한적이었다.

소위원회는 싸이모신 알파 1이 기존 치료와 유사한 수준의 이상반응을 보여 전반적으로 안전하다고 평가하였다. 그러나 유효성에 있어서는, 백신 보조요법으로 사용 시 항체 역가 향상에 긍정적인 경향이 있더라도 연구 수가 적고 최신 근거가 충분하지 않아 신중한 해석이 필요하다고 판단하였다. 암 환자 대상 항암 보조요법에서도 생존율, 재발 및 질병 진행, 항암반응률 등에서 일관된 이득을 입증하기에는 근거가 부족하다는 의견을 제시하였다.

또한, 소위원회는 싸이모신 알파 1에 대한 기존 연구들의 암종(간암, 대장암, 흑색종, 폐암 등)이 상이하고, 종양의 병기 및 환자 특성이 이질하며, 연구의 대부분(5편 중 4편)이 2010년 이전에 설계되어 암 치료는 표준치료가 빠르게 바뀌고 있다는 점에서 최신 치료 환경을 반영하지 못하고 있는 점을 지적하였다. 이 외에도, 다수의 연구에서 무작위배정 방법, 순서는폐 방법 등을 명확히 보고하지 않는 등 비뚤림위험이 존재하였다. 이에 따라 전체적으로 근거수준은 '낮음' 또는 '매우 낮음'으로 평가되었다.

2024년 제12차 의료기술재평가위원회(2024.12.13.)에서는 의료기술재평가사업 관리지침 제4조 제10항에 근거하여 소위원회의 검토 결과를 바탕으로 싸이모신 알파 1에 대한 최종 심의를 진행하였다.

위원회는 싸이모신 알파 1이 면역저하자에게 백신 접종 시 보조요법으로 사용되거나, 암 환자에게 통상적인 항암치료에 추가로 사용될 경우 안전성은 기존 치료와 유사한 수준으로 판단하였다. 그러나 암종별로 환자의 특성이 이질하고 임상 결과가 일관되지 않은 점, 연구의 비뚤림위험에 대한 우려, 최신 연구 부족 등으로 인해 유효성에 대한 연구의 근거수준은 낮다고 평가하였다.

이에 따라, 의료기술재평가위원회는 임상적 안전성과 유효성 등에 대한 근거를 종합적으로 고려하였을 때, 국내 임상 상황에서 면역저하자에게 백신 접종 시 싸이모신 알파 1을 보조적으로 사용하거나, 암 환자에게 종양 치료 및 재발 예방 목적으로 기존 통상적인 암 치료에 싸이모신 알파 1을 추가 투여하는 것을 '권고하지 않음'으로 결정하였다.

주요어

싸이모신 알파 1, 백신, 암, 안전성, 유효성

Thymosin alpha 1, Vaccine, Neoplasms, Safety, Efficacy

알기 쉬운 의료기술재평가

싸이모신 알파 1은 안전하고 효과적인가요?

질환 및 의료기술

인플루엔자는 인플루엔자 바이러스 감염에 의한 급성 호흡기 질환으로 주로 겨울철에 발생해 수주 간 지속되며 발열, 기침, 권태감 등의 증상이 나타난다. 젊은 성인에서는 대부분 후유증 없이 회복하지만, 면역기능이 떨어진 환자는 기저질환의 악화나 폐렴 등의 중증 합병증으로 사망에 이를 수도 있다.

우리나라 주요 사망원인 1위는 암으로, 2023년 기준 국민 20명당 1명이 암을 경험했거나 현재 암을 앓고 있는 환자이다. 특히 65세 이상은 7명 중 1명이 암 유병자로, 그 수는 지속적으로 증가하고 있다. 암을 치료하기 위해 수술, 항암약물 치료, 방사선 치료와 같은 기존 치료와 함께 면역치료, 유전자 치료, 완화 치료 등 다양한 치료방법을 사용하고 있다.

싸이모신 알파 1은 면역기능이 저하된 고령 환자의 인플루엔자 백신 접종 시 보조요법으로 허가되었으며, 국내에서는 암 환자에게도 빈번하게 사용되고 있는 것으로 알려져 있다. 싸이모신 알파 1은 현재 건강보험 비급여로 사용되고 있다.

의료기술의 안전성 · 유효성

백신 접종 시 또는 항암요법 시행 시 싸이모신 알파 1을 추가로 투여할 경우, 해당 약제가 안전하고 효과가 어떠한지 평가하기 위하여 2,790편의 논문을 검색하였고, 이 중 선정 기준에 부합하는 7편의 무작위배정 비교임상시험 연구를 최종 포함하였다.

싸이모신 알파 1은 주사 부위 통증, 설사, 오한 등의 이상반응이 보고되었으나, 대부분 경증이고 일시적인 양상이었다. 그 외 이상반응의 전반적인 발생률은 비교군과 유사한 수준이었다.

싸이모신 알파 1을 백신과 함께 보조적으로 투여한 경우, 항체 역가가 더 높아지는 경향이 있었으나, 관련 연구가 2편으로 적고 최신 연구가 아니라는 제한이 있었다.

또한, 암 환자에게 기존 항암요법에 싸이모신 알파 1을 추가 투여한 경우, 생존율이나 암 재발, 항암 반응을 등에서 의미 있는 개선 효과를 보였다고 판단하기에는 근거가 충분하지 않았다.

결론 및 권고문

의료기술재평가위원회는 싸이모신 알파 1의 안전성은 전반적으로 양호하였으나, 면역저하자 대상 백신 보조요법 또는 암 환자 대상 항암 보조요법으로 사용 시 추가적인 치료 효과가 명확히 입증되지 않아 “권고하지 않음”으로 결정하였다.

1. 평가배경

‘비스쿰 알BUM(*Viscum album*)’, ‘이뮤노시아닌(Immunocyanin)’, ‘싸이모신 알파 1(Thymosin α 1)’은 암 환자 및 면역기능 저하자를 대상으로 종양 치료, 항암 보조요법, 암 재발 예방, 면역기능 보조요법 등의 목적으로 사용되고 있는 비급여 주사제이다.

‘비급여 상세내역조사’ 자료에 따르면, 해당 약제들은 종양용약 중에서도 진료비 규모가 큰 항목에 속한다.

이들 기술은 ‘건강보험 비급여 관리강화 종합대책’ 수립(20.12.31.)에 따라, 적절한 의료서비스 제공 및 합리적 의료이용을 지원하기 위해 유관기관으로부터 의료기술재평가를 요청받았다. 2024년 제4차 의료기술재평가위원회(2024.4.12.)에서 의료기술재평가 계획서 및 소위원회 구성안을 심의하고, 임상적 안전성과 유효성에 대한 전문적이고 심층적인 검토를 통해 재평가를 수행하였다.

본 평가의 목적은 비스쿰 알BUM(*Viscum album*), 이뮤노시아닌(Immunocyanin) 및 싸이모신 알파 1(Thymosin α 1)의 임상적 안전성과 유효성에 대한 객관적인 근거를 도출하고, 해당 기술에 대한 의료기술재평가 권고등급을 제시하는 데 있다. 본 보고서에는 그 중 싸이모신 알파 1의 안전성 및 유효성 평가 내용이 포함되어 있다.

1.1 평가대상 의료기술 개요

1.1.1 싸이모신 알파 1

흉선(thymus)은 면역 및 내분비 기능을 가진 신체 기관으로 1960년대 연구자들은 흉선에서 싸이모신과 같은 호르몬을 추출하여 주요 활성물질인 싸이모신 분획 5(thymosin fraction 5), 싸이모신 II(thymosin II), 싸이모신 알파 1(thymosin alpha1)을 분리하였다(Liu 등, 2023). 싸이모신 알파 1은 싸이모신 분획 5에서 분리된 28개의 아미노산으로 구성된 단일 펩타이드로 면역 조절 등에 대한 연구가 많이 이루어진 물질 중 하나이다(Dinetiz 등, 2024).

1.1.2 작용 기전

싸이모신 알파 1의 주요 역할은 수지상 세포(dendritic cells), T 세포, 자연살해세포(natural killer cells) 등 다양한 면역 세포에 영향을 끼쳐 면역체계를 조절하는 것으로 알려져 있다(King 등, 2016). 특히 면역 결핍, 노화, 백신에 대한 반응을 증가시키는데 이점이 있다고 보고되었고, 암 환자 중 간세포 암종, 신장암 및 폐암 환자를 치료하는데 이점이 있다고 보고되었다(Carraro 등, 2012). 싸이모신 알파 1은 골수 세포(myeloid cell)와 수지상 세포에서 toll-like receptor (TLR)-9, TLR-2에 표적하여 후천적 면역 반응을 자극시키며(Romani 등, 2004), 인터루킨-2(interleukin (IL)-2), 인터루킨-10, 인터루킨-12, 인터페론 알파(interferon (INF)- α), 인터페론 감마(INF- γ) 수치를 증가시키는 것으로 보고된 바 있다(Tuthil 등, 2012). 싸이모신 알파 1의 다양한 생물학적 기제는 <그림 1.1>과 같다(Dominari 등, 2020).

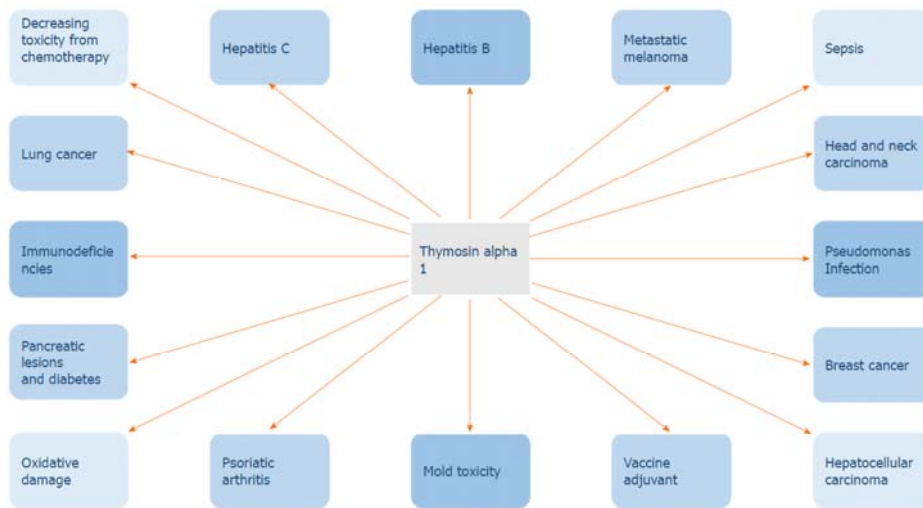


그림 1.1 싸이모신알파1의 생물학적 역할

[출처: Dominari 등, 2020]

1.1.3 현황

암 환자가 늘어남에 따라 항암치료뿐만 아니라 그에 대한 대체 및 보완 의학에 대한 관심도 높아지고 있다. Richardson 등(2000)에 따르면 미국 성인 암 환자의 68.7%가 최소 1개 이상의 대체 보완의학을 사용하고 있고, 그 중 75.2%가 기존 항암치료와 함께 사용하는 것으로 보고하였다. 대체 보완의학 사용자 중 비타민제를 사용하는 환자는 62.6%이었다.

국내 Yun 등(2013)에 따르면, 말기 암 환자 42.0% (202/481)가 보완 대체요법을 받는 것으로 보고하였다. 이 환자들은 비타민제 복용 등을 포함하는 생물학적 요법(84.2%)을 가장 많이 받았으며, 심신요법(18.3%), 대체요법(12.9%) 순이었다.

1.1.4 식품의약품안전처 허가사항

싸이모신 알파 1은 면역기능이 저하된 고령 환자의 인플루엔자 백신 접종 시 보조요법으로 자닥신주 제품이

2000년 품목허가(수입)를 받았으며, 27개 제품 중 25개가 2017년 이후 허가를 받았다. 싸이모신 알파 1은 전문의약품이며 식약처 분류에 따르면 기타의 중앙치료제로 분류되어 있다(표 1.1, 1.2, 1.3).

표 1.1 식품의약품안전처 허가사항

주성분	싸이모신알파1
주성분영문	Thymosin-Alpha 1
품목구분	의약품
제품명	사이모신주, 싸이넥스주, 싸이원주, 싸이케어주, 알파모신주, 이뮤탁신주, 이뮤알파주, 이뮤원주, 이뮤젠주, 자닥신주, 티모신주, 티모플주, 티엠오주, 하이알파주, 헤리주사, 휴닥신주 16종
ATC코드	L03AX
식약처 분류	429 기타의 중앙치료제
전문의약품	전문의약품
완제/원료	완제의약품
효능효과	- 면역기능이 저하된 고령 환자의 인플루엔자 백신 접종 시의 보조 요법

[출처: 식품의약품안전처 의약품통합정보시스템]

표 1.2 싸이모신 알파 1 용법용량 및 주의사항

용법용량
이 약 900 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ (1 바이알)*을 백신 접종 첫 주부터 4주간 주 2회씩 피하 또는 근육 주사 한다. 투여 직전, 첨부된 용제에 녹여 주사 한다.
사용상 주의사항
<ol style="list-style-type: none"> 1. 다음 환자에는 투여하지 말 것 <ol style="list-style-type: none"> 1) 이 약 및 이 약의 성분에 과민증의 병력이 있는 자 2) 장기 이식 환자 등 의도적으로 면역기능을 저하시킨 환자(이 약은 면역기능을 촉진시키는 작용을 한다.) 2. 이상반응 이 약은 일반적으로 내약성이 우수하다. 990명 이상의 환자들이 참여한 임상 연구에서 싸이모신 알파 1에 의한 임상적으로 유의한 부작용은 보고된바 없으나 초기 이 약이 아닌 다른 처방의 싸이모신알파1 함유 제제를 사용한 연구에서 주사 부위의 작열감 및 일시적 근육량의 감소가 나타났다. 이들 증상은 특정 제조 단위를 사용한 환자들에서 관찰되었고 새로운 제조 단위로 대체하였을 때 소실되었다. 단일 용량 결정 연구에서 2.4 mg/m^2 용량을 투여한 한 명의 환자에서 발열, 4.8 및 9.6 mg/m^2 용량을 투여한 환자 두 명에서는 오심이 관찰되었으나 이들은 권장용량인 0.9 mg/m^2 보다 훨씬 과량이었다. 이 약의 투여로 ALT 수치가 일시적으로 기준치보다 두 배 이상 증가할 수 있으나 간 손상의 징후가 관찰되지 않는 한 약물 투여를 계속 하여야 한다. 또한 이상반응으로 빈도가 낮고 경미한 주사부위의 국소 증상 및 손의 부종 및 발적과 같이 발생하는 드문 흥반, 일시적인 근육위축, 다발성 관절통이 있다. 국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 602명을 대상으로 실시한 사용성적조사 결과 요통 1례가 보고되었다. 3. 일반적 주의 본 약 투여 기간 중에는 정기적으로 간 기능 검사(혈청 ALT, 알부민 및 빌리루빈의 농도 측정)를 실시할 것 4. 약물 상호 작용 다른 면역 조절제와 병용할 경우 주의해야 하며 다른 약과 혼합해서는 안 된다. 5. 임신부 및 수유부예의 투여 동물실험에서 이 약의 투여로 인한 태아의 치명적인 결함은 보고되지 않았으나 (Pregnancy Category C) 임신부에 투여 시의 위해나 생식능에 대한 효과는 밝혀지지 않았으므로 이 약의 투여로 인한 유익성이 위험성을 상회하는 경우에만 투여한다. 또한 이 약의 유즙으로의 이행 여부는 알려지지 않았으므로 수유부에 투여 시 주의하여야 한다. 6. 소아예의 투여 18세 미만 환자에서의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다. 7. 과량 투여 고의 또는 사고로 사람에게 과량 투여된 보고는 없었다. 동물실험에서 초회 20 mg/kg을 단회 투여한 후 13주간 6 $\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$를 반복투여한 것이 최고 농도의 시험이었다. 동물실험에서 가장 높은 단회투여 농도는 임상사용량의 800배의 양이었다. 인간에게서는 4주간 주 2회 16 mg씩 투여한 경우 이상반응은 없었다. 8. 기타 <ol style="list-style-type: none"> 1) 이 약에 의한 발암성 시험은 실시되지 않았다. 2) 이 약은 용제와 혼합한 후 즉시 사용해야 한다.

* 싸이모신 알파 1 1 바이알 1.6 mg
 [출처: 식품의약품안전처 의약품통합정보시스템]

표 1.3 싸이모신 알파 1 허가제품

제품명	업체명	허가일	제조/수입
자닥신주	(주)파마리서치	2000-10-18	수입
헤리주사(싸이모신알파원)	싸이젠코리아(주)	2009-03-09	수입
이뮤알파주(싸이모신알파1)	(주)한국비엠아이	2017-07-27	제조
티엠오주(싸이모신알파1)	광동제약(주)	2017-11-01	제조
이뮤닥신주(싸이모신알파1)	(주)경보제약	2017-12-21	제조
싸이원주(싸이모신알파1)	동광제약(주)	2017-12-22	제조
싸이케어주(싸이모신알파1)	(주)비씨월드제약	2018-07-20	제조
티모신주(싸이모신알파1)	대한뉴팜(주)	2018-07-30	제조
이뮤젠주(싸이모신알파1)	(주)인트로바이오파마	2019-09-25	제조
싸이알파주(싸이모신알파1)	한화제약(주)	2019-11-01	제조
아빅신알파주(싸이모신알파1)	구주제약(주)	2020-02-27	제조
하이알파주(싸이모신알파1)	화일약품(주)	2020-05-26	제조
싸이모넥스주(싸이모신알파1)	(주)라이트팜텍	2020-06-23	제조
지씨웰빙이뮤알파원주(싸이모신알파1)	(주)녹십자웰빙	2020-08-18	제조
이엠알파주(싸이모신알파1)	(주)씨엠지제약	2020-09-25	제조
팜비오싸이모신주(싸이모신알파1)	(주)한국팜비오	2020-10-14	제조
알파모신주(싸이모신알파1)	한국유니온제약(주)	2020-10-28	제조
테라싸이모신알파1주(싸이모신알파1)	정우신약(주)	2020-11-04	제조
싸이넥스주(싸이모신알파1)	성원애드록제약(주)	2020-12-16	제조
싸이파주(싸이모신알파1)	(유)한풍제약	2020-12-28	제조
사이모신주(싸이모신알파1)	(주)하원제약	2020-12-31	제조
건닥신주(싸이모신알파1)	건일바이오팜주식회사	2021-01-05	제조
싸모신주(싸이모신알파1)	건일제약(주)	2021-01-06	제조
휴닥신주(싸이모신알파1)	(주)휴메디스	2021-04-19	제조
이뮤원주(싸이모신알파1)	(주)일화	2022-01-27	제조
싸이신알파주(싸이모신알파1)	(주)한국파비스제약	2022-11-24	제조
티모플주(싸이모신알파1)	한국유나이티드제약(주)	2024-01-04	제조

[출처: 식품의약품안전처 의약품통합정보시스템]
 검색일: 2025.5.31.

1.2 평가대상 의료기술의 국내외 보험 등재 현황

1.2.1 국내 보험 등재 현황

싸이모신 알파 1은 보건복지부 「비급여 진료비용 등의 보고 및 공개에 관한 기준 일부개정고시」(보건복지부 고시 제2023-274호)에 따라 진료내역이 있는 경우에 한하여 보고 항목(비급여 보고항목 제5조제1항 관련)으로 확인되며, 건강보험심사평가원 비급여의약품 품목에서 주성분코드 내역은 다음과 같다(표 1.4, 1.5).

표 1.4 비급여 보고항목 일부

중분류	소분류	상세분류	규격·단위	품목기준코드 (약품코드)	코드
중양용약	기타의 중양치료제	티엠오주(싸이모신알파1)_(1.6mg/1병)	1병	201707680 (8806418064816)	641806481
		싸이원주(싸이모신알파1)_(1.6mg/1병)	1병	201708554 (8806459063618)	645906361
		싸이케어주(싸이모신알파1)_(1.6mg/1병)	1병	201803018 (8806531033614)	653103361
		이뮤알파주(싸이모신알파1)_(1.6mg/1병)	1병	201706200 (8806548023417)	654802341
		자닥신주_(1.6mg/1병)	1병	200009072 (8806628000413)	662800041
		이뮤닥신주(싸이모신알파1)_(1.6mg/1병)	1병	201708477 (8806650023718)	665002371
		헤리주사(싸이모신알파원)_(1.6mg/1병)	1병	200901797 (8806672000513)	667200051
		티모신주(싸이모신알파1)_(1.6mg/1병)	1병	201803131 (8806699072715)	669907271
		이뮤코텔주1mg(이뮤노시아닌)_(1mg/1병)	1병	200209682 (8806748000416)	674800041

[출처: 「비급여 진료비용 등의 보고 및 공개에 관한 기준 일부개정고시」 별표 1(보건복지부 고시 제2023-274호)]

표 1.5 건강보험심사평가원 비급여의약품 품목

성분명	분류번호	주성분코드
싸이모신알파1	429	571101BIJ

[출처: 건강보험심사평가원 요양기관업무포털 홈페이지<모니터링>DUR대상 의약품<비급여의약품>]

1.2.2 국외 보험 등재 현황

싸이모신 알파 1은 국가마다 허가적응증 및 사용 형태에 차이가 있었다. Camerini 등(2015)에 따르면 35개국 이상에서 승인을 받은 것으로 보고하였다. 본 평가 시 확인한 주요국의 허가사항은 <표 1.6>과 같았다.

미국 식품의약품(Food and Drug administration, FDA)은 싸이모신 알파 1을 만성 B형 간염(1991년), DiGeorge anomaly with immune defects(1998년), 간세포암종(HepatoCellular Carcinoma, HCC) 치료(2000년), 양성 흑색종(2006년)에 대하여 희귀의약품으로 지정하였으나, 판매 허가는 하지 않았다. 유럽의약품청(European Medicines Agency, EMA)에서도 싸이모신 알파 1을 간세포암종 치료를 목적으로 2002년 희귀의약품으로 지정하였지만, 판매 허가는 하지 않았다. 유럽 내 이탈리아에서는 1996년 싸이모신 알파 1이 면역저하자의 인플루엔자 예방 접종 보조제로 의약품 허가를 받았다.

표 1.6 싸이모신알파1 국외 허가사항

국가 (기관)	한국 (식약처)	미국 (FDA)	유럽 (EMA)	이탈리아 (IMA)
주성분 영문명	Thymosin-Alpha 1	Thymalfasin	Thymalfasin	timosina alfa-1
품목허가	의약품 품목허가	희귀의약품 지정, 희귀의약품 지정 적응증에 대한 품목허가를 받지 않음	희귀의약품 지정 (EU/3/02/110), 희귀의약품 지정 적응증에 대한 품목허가를 받지 않음	의약품 품목허가
허가 또는 희귀의약품 지정 적응증	면역기능 저하 고령 환자의 인플루엔자 백신 접종 시의 보조 요법	1) 만성 B형 간염 2) DiGeorge anomaly with immune defects 3) HCC 치료 4) 악성 흑색종(IIb-IV)	HCC 치료	면역 저하자의 인플루엔자 예방 접종 보조제, 성인
허가 또는 희귀의약품 지정일	2000.10.18.	1) 1991.5.3. 2) 1998.1.8. 3) 2000.3.6. 4) 2006.3.13.	2002.6.30.	1996.05.16.

EMA, European Medicines Agency; FDA, Food and Drug Administration; IMA, Italian Medicines Agency; NMPA, National Medical Products Administration

1.3 질병 특성 및 현존하는 의료기술

1.3.1 인플루엔자의 병태생리 및 역학

인플루엔자는 인플루엔자 바이러스 감염에 의한 급성 호흡기 질환으로, 매년 크고 작은 유행을 일으켜 보건상의 문제와 사회경제적인 피해를 가져온다(최원석 등, 2012). 매트릭스와 핵산단백질의 항원성 차이에 의해 A, B, C형으로 분류되고, 이중 A형(H3N2, H1N1)과 B형이 주요 임상증상을 일으킨다(대한진단검사의학회 편, 2021). 국내 유행은 주로 겨울철에 발생해 수주 간 지속되는데, 단기간에 많은 환자가 발생하며 발열, 기침, 권태감 등의 증상이 나타난다. 젊은 성인에서는 대부분 후유증 없이 회복하지만, 합병증 발생 위험이 높은 군에서는 기저질환의 악화나 폐렴 등의 중증 합병증으로 사망에 이를 수도 있다(최원석 등, 2012). 국내 인플루엔자 규모는 2019년 약 230만 명이었고, COVID-19 시기인 2020년, 2021년에 1.5만 명까지 감소하였다. 그러나 2023년 약 300만 명으로 다시 증가하였다.

표 1.7 국내 인플루엔자 연도별 연령표준화 발생률 및 유병자 수

	2019	2020	2021	2022	2023
환자 수(명)	2,315,434	1,334,474	14,754	128,078	2,974,7724

출처: 건강보험심사평가원 빅데이터개방포털

1.3.2 암의 병태생리 및 역학

암세포는 정상세포에 비해 성장이 빠르고 증식이 잘 되며 나쁜 환경에 처해서도 잘 사멸되지 않으며, 이러한 특징 때문에 여러 가지 증상을 유발하고 종양의 치료를 어렵게 만든다(대한종양외과학회, 2020). 암세포의 필수적인 6가지 특징은 성장 신호의 자립성(self-sufficiency in growth signal), 성장 억제(항성장) 신호에 대한 무감각(insensitivity to growth-inhibitory (antigrowth) signals), 프로그램화된 세포

사멸(evasion of programmed cell death (apoptosis)), 무한 복제 잠재력(limitless replicative potential), 지속적인 혈관 생성(sustained angiogenesis), 조직 침습 및 전이(tissue invasion and metastasis)로, 대부분의 종양에서 공통적이라고 본다(Hanahan & Weinberg, 2000). 이러한 세포 성장 조절의 이상은 유전자의 변이를 동반하므로, 암은 유전자의 이상에 의한 유전자 질환이며, 다양한 발암원 중 직접 발암원은 인체의 정상세포에 존재하는 DNA나 RNA 그리고 단백질에 공유결합을 형성하여, 이들의 구조와 기능의 변화가 일어남으로써 여러 단계의 기전으로 암이 발생한다(국가암정보센터 홈페이지).

국내 암 환자의 규모는 2021년 인구 10만 명 당 연령표준화 발생률은 526.7명으로 신규 암 발생자는 증가 추세이며, 암 유병자는 약 243만 명으로 증가하고 있다.

표 1.8 국내 암 환자 연도별 연령표준화 발생률 및 유병자 수

	2017	2018	2019	2020	2021
10만명 당 연령표준화 발생률(명)	503.4	509.3	517	487.9	526.7
유병자(명)	1,867,405	2,005,520	2,147,503	2,276,792	2,434,089

출처: 2021년 국가암등록통계(중앙암등록본부, 2023)

1.3.3 국내 이용 현황

국민건강보험공단의 ‘2022년도 비급여 상세내역조사’는 요양기관의 약 2.2%에 해당하는 표본추출 선정 기관들로부터 이용량 및 비용 등에 대한 조사자료로서, 싸이모신 알파 1의 사용량 및 약제 비용 추정 통계를 확인하였다. 2020년~2021년 코로나 시기를 고려하였을 때, 비용 규모는 2019년~2022년 증가하였으며, 요양병원 및 한방병원에서 비용부담이 높게 나타났다(그림 1.2). 약물 사용량 기준으로 싸이모신 알파 1의 다빈도 1상병부터 10상병의 분포는 악성신생물인 경우가 73~83% 사이였고, 상급종합병원의 사용량은 확인되지 않았으나 의원은 악성신생물이 약 35%로 확인되었다(표 1.9). 일부 병원에서 공개한 싸이모신 알파 1의 비급여 진료비용 분포는 요양병원 및 한방병원, 의원 등에서 1회당 70,000~400,000 원이었으며, 종합병원급 이상에서는 170,000~300,000원이었다.

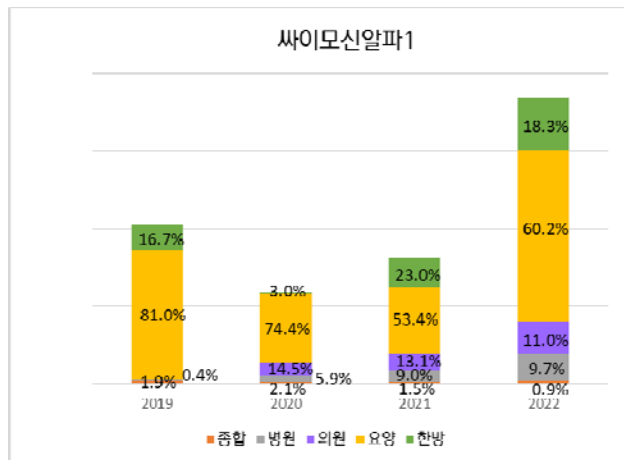


그림 1.2 연도별 요양기관종별 분포(약제비용 기준)
[출처:국민건강보험공단]

표 1.9 사이모신 알파 1 기준 종별 다빈도 상병(2019년~2022년 전체 통합)







	상급종합		종합		병원		요양		의원		한방	
	상병명	(%)*	상병명	(%)*	상병명	(%)*	상병명	(%)*	상병명	(%)*	상병명	(%)*
1 상병			073, 유방의 악성신생물	(25.5)	073, 유방의 악성신생물	(34)	073, 유방의 악성신생물	(35.1)	073, 유방의 악성신생물	(17.3)	073, 유방의 악성신생물	(38.7)
2 상병			084, 기타, 부위불명, 속발성, 상세불명 및 다발성 부위의 악성신생물	(21.5)	061, 결장의 악성신생물	(6.9)	060, 위의 악성신생물	(9.4)	067, 기관, 기관지 및 폐의 악성신생물	(4.8)	067, 기관, 기관지 및 폐의 악성신생물	(8.2)
3 상병			297, 특수처치 및 건강보호를 위하여 보건서비스와 접하고 있는 사람	(8.7)	084, 기타, 부위불명, 속발성, 상세불명 및 다발성 부위의 악성신생물	(6.9)	067, 기관, 기관지 및 폐의 악성신생물	(8.2)	076, 기타 여성생식기관의 악성신생물	(4.2)	084, 기타, 부위불명, 속발성, 상세불명 및 다발성 부위의 악성신생물	(7.8)
4 상병			067, 기관, 기관지 및 폐의 악성신생물	(7.1)	060, 위의 악성신생물	(5.4)	084, 기타, 부위불명, 속발성, 상세불명 및 다발성 부위의 악성신생물	(6.3)	061, 결장의 악성신생물	(3.8)	060, 위의 악성신생물	(6.8)
5 상병			060, 위의 악성신생물	(3.7)	062, 직장S상결장 접합부, 직장, 항문과 항문관의 악성신생물	(5.2)	076, 기타 여성생식기관의 악성신생물	(5.7)	100, 면역기전을 침범하는 특정 장애	(3)	076, 기타 여성생식기관의 악성신생물	(5)
6 상병			082, 뇌의 악성신생물	(3.6)	067, 기관, 기관지 및 폐의 악성신생물	(4)	061, 결장의 악성신생물	(5.3)	207, 연부조직 장애	(2.5)	061, 결장의 악성신생물	(3.5)
7 상병			061, 결장의 악성신생물	(3.5)	076, 기타 여성생식기관의 악성신생물	(3.9)	062, 직장S상결장 접합부, 직장, 항문과 항문관의 악성신생물	(4.2)	145, 본태성	(2.4)	064, 췌장의 악성신생물	(3)
8 상병			076, 기타 여성생식기관의 악성신생물	(3.4)	096, 기타 상피내, 양성신생물 및 행동양식 불명 및 미상의 신생물	(3.2)	075, 기타 및 상세불명의 자궁부위의 악성신생물	(3)	082, 뇌의 악성신생물	(2.4)	096, 기타 상피내, 양성신생물 및 행동양식 불명 및 미상의 신생물	(2.9)
9 상병			062, 직장S상결장 접합부, 직장, 항문과 항문관의 악성신생물	(3)	064, 췌장의 악성신생물	(2.6)	064, 췌장의 악성신생물	(2.7)	060, 위의 악성신생물	(2.3)	074 자궁경의 악성신생물	(2.9)
10 상병			064, 췌장의 악성신생물	(2.9)	270, 기타 달리 분류되지 않은 종상, 징후와 임상 및 검사상 이상소견	(2)	096, 기타 상피내, 양성신생물 및 행동양식 불명 및 미상의 신생물	(2.3)	206, 기타 배병증	(2)	062, 직장S상결장 접합부, 직장, 항문과 항문관의 악성신생물	(2.6)
합 계			(82.9)		(73.9)		(82)		(44.5)		(81.5)	





*상병명은 298 상병 기준으로 표기; **2019~2022년 표본기관에서 제출된 사용량(건)을 기준으로 산출된 것으로, 전체 발생 건수를 의미하는 것은 아님

[출처: 국민건강보험공단, 2022년도 비급여 상세내역조사 통계요청자료]

1.4 국내외 임상진료지침

대한간암학회와 국립암센터에서 발간한 간세포암종(HCC) 진료 가이드라인(2022)에 따르면, 간세포암종의 치료는 암 병기 및 기저 간 기능 등에 따라 달라질 수 있으며, 병기별 권고하는 치료법은 다음과 같다.

mUICC stage	Best option (quality of evidence)	Alternative option
 Single/≤2 cm/Vl-	Resection (A) RFA (A)	cTACE TARE Other local ablation EBRT
 Single/>2 cm/Vl-	Resection (A) LT (tumor size ≤ 5 cm) (A) RFA (tumor size ≤ 3 cm) (A)	cTACE, TARE DEB-TACE (size > 3 cm) TACE+RFA (size 3-5 cm) Other local ablation (tumor size ≤ 3 cm) EBRT+/- TACE
 Multiple/≤2 cm/Vl-	LT (within Milan criteria) (A) cTACE (A) RFA (tumor number ≤ 3) (B)	Resection (tumor number ≤ 3) Other local ablation (tumor number ≤ 3) EBRT (tumor number ≤ 3)
 Single/≤2 cm/Vl+	cTACE (B) cTACE+EBRT (B) 1 st line systemic therapy (Vp3-4) (A)	Resection TARE EBRT
 Multiple/>2 cm/Vl-	cTACE (A) LT (within Milan criteria) (A) RFA (tumor number ≤ 3 and size ≤ 3 cm) (B)	Resection (tumor number ≤ 3) TARE (localized tumor) EBRT (tumor number ≤ 3 and size ≤ 3 cm) Other local ablation (tumor number ≤ 3 and size ≤ 3 cm)
 Single/>2 cm/Vl+	1 st line systemic therapy (A) cTACE+EBRT (B) cTACE (B)	Resection EBRT TARE (Vp1-2)

mUICC stage	Best option (quality of evidence)	Alternative option
 Multiple/≤2 cm/Vl+	1 st line systemic therapy (A) cTACE+EBRT (B) cTACE (Vp1-2) (B)	
 Multiple/>2 cm/Vl+	1 st line systemic therapy (A) cTACE+EBRT (B)	cTACE HAIC
 Node+/no metastasis	1 st line systemic therapy (A)	Systemic therapy + TACE Systemic therapy + EBRT
 Metastasis+	1 st line systemic therapy (A)	Systemic therapy + TACE Systemic therapy + EBRT

cTACE, conventional transarterial chemoembolization; DEB-TACE, drug eluting bead-TACE; EBRT, external beam radiation therapy; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; HAIC, hepatic arterial infusion chemotherapy; LT, liver transplantation; Other local ablation means percutaneous ethanol injection (PEI), microwave ablation (MWA), and cryoablation; RFA, radiofrequency ablation; TACE means cTACE and DEB-TACE; TARE, transarterial radioembolization; Vl, vascular or bile duct invasion; Vp, portal vein invasion.

그림 1.3 간세포암종(HCC) 병기별 치료법

간세포암종(HCC)의 전신치료(systemic therapy)에 사용되는 약물로는 세포독성화학요법제, 면역관문 억제제가 있으며 대부분 중앙(median) 전체생존(overall survival, OS) 또는 무진행생존 (progression-free survival, PFS)의 연장을 목표로 한다. 1차 전신치료로 이전에 전신치료 경험이 없고, Child-Pugh 등급 A의 간 기능과 ECOG 0-1의 전신상태를 가진 간세포암종 환자에서 수술 또는 국소치료의 적응증이 되지 않는 경우, 아테졸리주맙과 베바시주맙 병용요법 또는 더발루맙과 트레멜리주맙 병용요법을 한다(A1¹⁾). 이 두 가지 병용요법을 선택하기 어려운 경우, 소라페닙 또는 렌바티닙 치료를 한다(A1). 그 외 2차 치료제로 레고라페닙, 가보잔티닙, 펠브롤리주맙 등이 있다. HCC의 보조요법(adjuvant therapy)은 일반적으로 근치적 치료 후 재발을 막기 위해 추가적으로 시행하는 치료를 말하며, 근치적 치료 후 경동맥화학색전술, 간동맥으로 방사성동위원소인 Iodine-131 주입 요법, 비타민 K2 또는 A 유도체를 이용한 보조요법 등이 연구되어,왔으나 아직까지 임상적 유용성을 인정받지 못하였다.

미국 국립종합암네트워크(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)의 비소세포폐암 임상진료지침(Riely 등, 2024)에 따르면, 전이성 비소세포폐암의 1차 치료는 PD-L1 발현 수준 및 유전자 변이

1) A1, 높은 수준의 연구결과에 따라 강하게 권고함

여부에 따라 결정된다. EGFR, ALK, ROS1, BRAF, KRAS G12C, MET, RET, NTRK 등의 표적 유전자 변이가 확인된 경우에는 해당 돌연변이에 적합한 표적치료제가 우선 권고된다. 유전자 변이가 없거나 불분명한 경우에는 PD-L1 발현이 50% 이상이면 면역항암제 단독요법, PD-L1이 50% 미만이거나 음성이면 면역항암제와 백금기반 화학요법(platinum-based chemotherapy) 병용요법이 표준치료로 권고된다.

NCCN의 대장암 임상진료지침(Benson 등, 2021)에 따르면, 대장암의 치료는 병기 및 위험인자에 따라 구분된다. 대장암 1기 또는 2기의 경우, 수술 단독이 기본 치료이며, 고위험 요인이 동반된 2기에서는 보조항암요법(adjuvant chemotherapy)이 고려될 수 있다. 3기에서는 수술 후 보조항암요법이 표준으로, FOLFOX(5-FU/Leucovorin/Oxaliplatin)나 CAPOX(capecitabine/oxaliplatin) 등이 주로 사용된다. 전이성(4기) 대장암은 수술 가능성, 전이 범위, 분자표지자(MSI/MMR, RAS/BRAF 변이 등)에 따라 전신치료 전략이 달라지며, 표적치료제(anti-EGFR, anti-VEGF 등) 병용 여부도 이에 따라 결정된다.

2024년 유럽종양학회(European Society for Medical Oncology, ESMO)의 피부 흑색종 임상진료지침(Amaral 등, 2025)에 따르면, 흑색종의 치료전략은 병기 및 돌연변이 상태에 따라 다르게 적용된다. 흑색종 1기 또는 2기 병변은 광범위 국소 절제술(wide local excision, WLE)이 표준치료이며, 3기 국소 진행 병기에서는 완전 절제 후 보조적으로(adjuvant) 면역항암제(nivolumab, pembrolizumab) 또는 BRAF V600 변이 시 dabrafenib/trametinib 병용요법이 권고된다.

이상에서 간세포암(HCC), 비소세포폐암(Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC), 대장암, 흑색종 등에서 항암치료 관련 대표적인 임상진료지침을 검토하였으나, 사이모신 알파 1은 포함되어 있지 않았다.

1.5 체계적 문헌고찰 및 일차연구 현황

사이모신 알파 1에 대한 체계적 문헌고찰 출판 현황을 파악하기 위해, PubMed 및 Google 검색엔진을 통해 수기 검색하였다. 관련 체계적 문헌고찰은 코로나 환자, 만성간염 환자, 패혈증, 암 환자 등을 대상으로 확인하였다.

Soeroto 등(2023)은 중증도 및 중증 코로나 환자를 치료하기 위해 사이모신 알파 1의 면역조절에 대한 8개의 연구를 메타분석한 결과, 사이모신 알파 1 치료군은 위약군에 비해 사망률이 낮았고(RR=0.59, 95% CI 0.37~0.93, $I^2=84%$), 기계적 인공호흡기 필요성(needs for mechanical ventilation)(RR=0.83, 95% CI 0.48~1.44, $I^2=74%$) 및 입원기간(Mean Difference (MD)=2.32, 95% CI 0.93~5.58, $I^2=94%$)은 유의한 차이가 없었다. Seoroto 등(2023)은 적절한 방법론과 충분한 표본 크기를 갖춘 RCT가 추가로 필요함을 제시하였다.

Peng 등(2020)은 간경변 환자에서 만성 B형 간염 항바이러스 치료제 엔테카비르(entecavir, ETV)와 사이모신 알파 1 병용요법이 ETV 단독군에 비해 효과적이고 안전한지 평가하고자 7개의 무작위배정비교임상시험(RCTs) 연구를 체계적 문헌고찰하였다. 완전 반응(complete response)을 보고한 3편의 연구를 메타분석한 결과, ETV와 사이모신 알파 1 병용 투여군은 단독군에 비해 높은 완전 반응을 보였다(RR=1.18, 95% CI 1.07~1.30, $I^2=0%$). Hepatitis B virus (HBV) DNA 불검출률 관련하여 24주간 치료한 4개의 연구에서는 사이모신 알파 1 병용군이 ETV 단독군보다 높았지만(RR=1.91, 95% CI 1.56~2.35, $I^2=0%$), 48주 이상 치료한 3개의 연구에서는 유의한 차이가 없었다(RR=1.07, 95% CI 0.96~1.18, $I^2=0%$). 또한, 사이모신

알파 1 병용군에서 오심(RR=0.57, 95% CI 0.17~1.92, $I^2=9\%$), 구토(RR=0.60, 95% CI 0.15~2.46, $I^2=0\%$), 알레르기(RR=0.40, 95% CI 0.08~2.03, $I^2=0\%$), 어지러움(RR=0.38, 95% CI 0.10~1.38, $I^2=0\%$) 등 개별 부작용은 군 간 차이가 없었으나, 개별 부작용을 통합한 추정치에서는 부작용이 감소하는 효과가 있었다고(RR=0.48, 95% CI 0.24~0.95, $I^2=0\%$) 보고하였다. 그러나 포함된 연구가 모두 1개 국가(중국)에서 수행되어, 연구 결과의 일반화에 주의가 필요하다는 제한점을 제시하였다.

Liu 등(2016)은 패혈증 환자에서 싸이모신 알파 1의 효과에 대해 19개의 RCT를 메타분석한 결과, 10편의 연구에서 싸이모신 알파 1군이 대조군에 비해 사망에 대한 유의한 감소 효과가 있다고 보고하였다(RR=0.59, 95% CI 0.45~0.77, $I^2=0\%$). 9개의 RCT에서 질병의 중증도 및 사망률 지표인 Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II)를 보고하였으며, 싸이모신 알파 1 투여군에서 유의한 감소효과가 있었으며(Standardized mean difference (SMD) -0.55, 95% CI -0.97~-0.13, $I^2=80\%$), 그 외 중환자실(Intensive care unit, ICU) 입원기간, 다발성 장기부전(multiple organ failure) 발생률 및 기계적 인공호흡(mechanical ventilation, MV) 기간은 유의한 차이가 없었다. 8개의 연구에서 면역학적 지표로 monocyte human leukocyte antigen-DR (mHLA-DR) 수준이 싸이모신 알파 1 병용군에서 증가하였다(SMD 1.23, 95% CI 0.28~2.18, $I^2=96\%$). 싸이모신 알파 1은 사망률을 줄이고 염증반응을 조절하는 데 유의할 수 있으나, 포함된 연구의 표본 크기가 작고 RCT 연구의 질이 높지 않아 근거수준이 낮다고 평가하였다.

Wolf 등(2011)은 정제된 흉선 추출물(purified thymus extracts, pTE)과 합성 흉선펩타이드(synthetic thymic peptides, sTP)가 암 환자에서 면역체계를 강화하는지 평가하였다. 중재군은 항암치료 및 방사선 치료와 함께 싸이모신 알파 1을 병행한 군과 동일한 치료에 위약 또는 추가치료가 없는 군을 비교한 26개의 RCT를 포함하였으며, 전체 생존율(Overall survival, OS)에 대한 RR이 1.21(95% CI 0.94~1.56, 이질성 low), 무질병생존율(Disease-free survival, DFS)의 RR이 3.37(95% CI 0.66~17.30, 이질성 moderate)로, 사망 위험이 감소하고 DFS가 개선되는 경향이 있다고 보고하였다.

표 1.10 체계적 문헌고찰 요약

저자 (연도)	국가	제목	선택문헌 (검색일)	결론
Soeroto (2023)	인도네시아	The efficacy of thymosin alpha-1 therapy in moderate to critical COVID-19 patients: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression	8개 (RCT 2개) (2023년 3월)	중등도 코로나 환자에서 싸이모신알파 1 치료는 사망률을 낮추는 효과가 있을 수 있음. 추가적인 RCT 연구가 필요함
Peng (2020)	중국	The clinical efficacy and adverse effects of Entecavir plus Thymosin alpha-1 combination therapy versus Entecavir Monotherapy in HBV-related cirrhosis: a systematic review and meta-analysis.	RCT 7개 (-)	엔테카비르와 싸이모신 알파 1 병용군은 엔테카비르 단독군에 비해 만성 B형 간염 환자에서 임상 반응률이 높고 부작용이 적게 나타났음. 단, 연구결과가 중국인을 대상으로만 제시하여, 다양한 표본에 대한 연구가 필요함
Liu (2016)	중국	The efficacy of thymosin alpha1 as immunomodulatory treatment for sepsis: a systematic review of randomized controlled trials	RCT 19개 (2016년 4월)	본 연구에서 패혈증 환자에게 싸이모신 알파 1은 사망률을 줄이고 염증반응을 조절하는 이점이 있을 수 있으나, 선택 문헌의 표본 수가 작고 RCT 연구의 질이 낮아 근거수준이 낮음
Wolf (2011)	독일	Thymic peptides for treatment of cancer patients	RCT 6개 (2010년 2월)	암 환자에게 싸이모신 알파 1 치료는 사망 위험이 감소하고 무질병 생존율이 개선될 경향이 있음(RR 값은 군 간 차이 없음)

RCT, randomized controlled trial
PubMed 및 Google 수기검색 결과, 검색일, 2024.3.15

1.6 기존 의료기술평가

싸이모신 알파 1에 대한 의료기술평가 결과는 확인할 수 없었다.

2. 평가목적

동 평가는 면역기능이 저하된 환자 또는 암 환자에서 싸이모신 알파 1이 임상적으로 안전하고 효과적 인지에 대한 근거를 제공하고 동 기술 사용에 대한 의료기술재평가 권고등급을 제공하기 위함이다.

1. 체계적 문헌고찰

1.1 개요

본 평가에서는 싸이모신 알파1이 안전하고 효과가 있는지 재평가하기 위하여 체계적 문헌고찰을 수행하였다. 자세한 평가방법은 아래와 같으며, 세부 평가 방법 및 결과는 「비스쿰 알분·이뮤노시아닌·싸이모신 알파 1 약물의 안전성 및 유효성 평가 통합 소위원회」(이하 ‘소위원회’)의 검토와 논의를 거쳐 확정하였다.

1.2 핵심질문

체계적 문헌고찰은 다음의 핵심질문을 기반으로 PICOTS-SD, 문헌검색 및 선정 등의 과정을 수행하였다.

- 싸이모신 알파 1은 면역저하자 또는 암 환자에서 임상적으로 안전하고 효과적인가?

표 2.1 PICOTS-SD 세부 내용

구분	세부내용	
Patients (대상 환자)	면역저하자, 암 환자	
Intervention (중재법)	싸이모신 알파 1	
Comparators (비교치료법)	무치료군, 위약군 백신 항암화학 또는 방사선요법(단독/병용)	
Outcomes (결과변수)	안전성	심각한 이상반응 및 부작용, 일반적인 이상반응 및 부작용 등
	효과성	(백신 보조요법) 항체반응률, 면역반응 지표 (항암요법 추가 사용) 생존율, 재발률, 질병 진행, 항암반응률(관해율, 임상반응률), 삶의 질
Time (추적기간)	제한하지 않음	
Setting (세팅)	제한하지 않음	
Study designs (연구유형)	무작위배정 비교임상시험(RCT)	
연도 제한	제한하지 않음	

소위원회는 싸이모신 알파 1의 국가별 품목허가 현황 및 적응증에 차이가 있음을 확인하였다. 미국 FDA나 유럽 EMA에서 희귀의약품으로 지정되었으나, 판매 허가(market authorization)는 되지 않았다.

국내에서는 해당 약물이 백신 접종 시 보조요법으로 허가되어 있으며, 실제 임상에서는 기타 종양치료제로 분류되어 암 환자에게도 빈번히 사용되고 있는 점을 고려하여, 본 평가는 싸이모신 알파 1의 백신 보조요법 및 항암 보조요법으로서의 안전성과 유효성을 중심으로 수행하였다. 유효성 결과지표도 대상환자에 따라 나누어 설정하였다. 백신 보조요법의 경우 항체반응률과 면역반응을, 항암 관련 유효성은 암 환자에서 싸이모신 알파 1을 추가 투여했을 때의 생존율, 재발률, 질병 진행, 항암 반응률, 삶의 질을 결과 지표로 설정하였다. 소위원회는 림프구 수치 등과 같은 실험실적, 간접적인 지표보다는 환자 중심의 임상결과 지표를 주요 결과지표로 설정하는 것이 적절하다고 판단하였다. 또한, 해당 약물이 주로 암 환자에게 사용된다는 점을 고려하여, 본 평가는 선택 비뿔림 및 교란 요인 등을 최소화할 수 있는 연구설계인 무작위배정 비교임상시험 (Randomized Controlled Trials, RCTs) 연구로 한정하여 문헌을 선정하였다. 연구검색에 사용된 검색어는 PICOTS-SD 초안을 작성한 후 1, 2차 소위원회 회의를 거쳐 확정하였다(표 2.1).

1.3 연구검색

1.3.1 국외

국외 데이터베이스는 Ovid-Medline, Ovid-EMBASE, EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials를 포함하였다(표 2.2). 검색어는 Ovid-Medline에서 사용된 검색어를 기본으로 각 자료원의 특성에 맞게 수정하였으며, MeSH term, 논리연산자, 절단 검색 등의 검색 기능을 적절히 활용하였다. 구체적인 검색 전략 및 검색 결과는 [부록 3]에 제시하였다.

표 2.2 국외 전자 데이터베이스

국외 문헌 검색원	URL 주소
Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R)	http://ovidsp.tx.ovid.com
Ovid EMBASE	http://ovidsp.tx.ovid.com
EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials	http://ovidsp.tx.ovid.com

1.3.2 국내

국내 데이터베이스는 아래의 3개 검색엔진을 이용하여 수행하였다(표 2.3).

표 2.3 국내 전자 데이터베이스

국내 문헌 검색원	URL 주소
KoreaMed	http://www.koreamed.org/
한국의학논문데이터베이스(KMBASE)	http://kmbase.medic.or.kr/
한국교육학술정보원(RISS)	http://www.riss.kr/

1.3.3 검색 기간 및 출판 언어

출판 연도는 제한하지 않았고, 출판 언어는 한국어, 영어, 독일어로 한정하였다.

1.3.4 수기검색

전자검색원의 검색 한계를 보완하기 위하여 선행 체계적 문헌고찰 및 문헌검색 과정에서 확인되거나 본 평가와 관련된 참고문헌 등을 토대로, 평가의 선택·배제 기준에 적합한 문헌을 추가로 검토하여 선정 여부를 판단하였다.

1.4 연구선정

연구선정은 검색된 모든 문헌들에 대해 두 명의 검토자가 독립적으로 수행하였다. 1차 선택·배제 과정에서는 제목과 초록을 검토하여 본 평가와 관련성이 없다고 판단되는 문헌은 배제하고, 2차 선택·배제 과정에서는 초록에서 명확하지 않은 문헌의 전문을 검토하여 사전에 정한 문헌 선정기준에 맞는 문헌을 선택하였다. 의견 불일치가 있을 경우 제3자 검토 및 소위원회 회의를 통해 의견일치를 이루도록 하였다. 구체적인 연구의 선택 및 배제 기준은 <표 2.4>와 같다.

표 2.4 연구의 선택 및 배제 기준

선택기준(inclusion criteria)	배제기준(exclusion criteria)
<ul style="list-style-type: none"> • 면역저하자 또는 암 환자를 대상으로 한 연구 • 싸이모신 알파1 치료군이 중재인 연구 • 적절한 비교치료군을 포함한 연구 • 사전에 정의한 의료결과가 한 가지 이상 보고된 연구 • 영어 및 한국어, 독일어로 출판된 연구 	<ul style="list-style-type: none"> • 실험실이나 동물실험 연구(in vitro or animal studies) • 원저(original article)가 아닌 연구(reviews, editorial, letter and opinion pieces etc.) • 증례보고 및 사전에 정의된 연구설계가 아닌 경우 • 회색문헌(초록만 발표된 연구, 학위논문, 기관보고서 등 동료 심사평가를 거치지 않은 연구) • 중복 출판된 문헌 • 원문 확보 불가 연구

1.5 비뚤림위험 평가

무작위배정 비교임상시험(RCT) 연구의 비뚤림위험 평가는 Cochrane의 Risk of Bias (RoB)를 사용하여 두 명 이상의 검토자가 독립적으로 시행하였다(Higgins 등, 2011). RoB는 총 7개 문항으로 이루어졌으며,

각 문항에 대해 'low/high/unclear'의 3가지 형태로 평가된다. RoB 평가 결과 'low'이면 비뚤림위험이 적은 것으로 판단하였다. 문항은 적절한 순서생성 방법을 사용했는지, 배정 은폐가 적절했는지, 눈가림이 잘 수행되었는지, 결측치 등의 처리가 적절했는지, 선택적 결과보고는 없었는지와 기타 비뚤림 항목에서는 민간기업의 연구비 재원 출처, 병용 치료법의 차이 등을 확인하여 평가하였다. RoB 도구의 구체적인 평가항목은 [부록 4]와 같다.

1.6 자료추출

사전에 정해진 자료추출 서식을 활용하여 두 명의 검토자가 독립적으로 자료추출을 수행하였다. 한 명의 검토자가 먼저 자료추출 양식에 따라 문헌을 정리한 후, 다른 한 명의 검토자가 추출된 결과를 독립적으로 검토하고, 두 검토자가 의견합일을 이루어 완성하도록 하였다. 검토 과정에서 의견 불일치가 있을 경우 회의를 통해 논의하여 합의하였다.

자료추출 양식은 검토자가 초안을 작성한 후, 소위원회를 통하여 최종 확정되었다. 주요 자료추출 내용은 연구설계, 연구대상, 중재법, 안전성 결과, 유효성 결과 등이 포함되었다.

1.7 자료분석

자료분석은 양적 분석(quantitative analysis)이 가능할 경우 메타분석을 수행하며, 불가능할 경우 질적 검토(qualitative review)를 수행하였다.

효과추정치는 연속형 변수인 경우 평균차(MD)나 변화량 값을 이용한 표준화 평균차(SMD)로 분석하였다. 이분형 변수는 위험비(RR)로 분석하였고, 관심사건 환자 수는 멘텔-헨첼 방법(Mantel-Haenszel method)을 사용한 변량효과모형(random effect model)으로 분석하였다.

메타분석 시, 이질성(heterogeneity)에 대한 판단은 우선 시각적으로 숲 그림(forest plot)을 확인하고 Cochran Q 통계량($p < 0.10$ 일 경우를 통계적 유의성 판단기준으로 간주)와 I^2 통계량을 사용하여 연구 간 통계적 이질성을 판단하였다. I^2 통계량이 50% 이상일 경우를 실제로 이질성이 있다고 간주할 수 있으므로(Higgins 등, 2008) 동 연구에서는 이를 기준으로 연구 간 통계적 이질성을 판단하였다.

통계적 분석은 R 4.3.2를 이용하며, 군 간 효과 차이의 통계적 유의성은 유의수준 5%에서 판단하였다.

1.8 근거수준 평가

본 평가에서 수행한 체계적 문헌고찰 결과의 근거수준은 GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) 방법으로 평가하였다(김수영 등, 2011). 이 과정을 통해 우리나라의 임상 현실 및 치료 현황을 고려한 주요 결과지표에 대한 근거수준을 제시하고 향후 연구와 관련한 의미를 제시하고자 하였다.

2. 의료기술재평가 권고등급 결정

의료기술재평가위원회는 소위원회의 검토 의견을 고려하여 최종 심의를 진행한 후 아래와 같은 권고등급 체계에 따라 최종 권고등급을 결정하였다.

표 2.5 권고등급 체계

권고등급	설명
권고함 (recommended)	평가대상 의료기술의 임상적 안전성과 효과성 등의 근거가 충분하고, 이를 종합적으로 검토한 결과 현재 임상 상황에서 해당 의료기술의 사용을 권고함
약하게 권고함 (weakly recommended)	평가대상 의료기술의 임상적 안전성과 효과성 등의 근거가 비교기술 대비 상대적으로 약하거나 유사하여, 현재 임상 상황에서 해당 의료기술의 제한적 사용을 권고함
권고하지 않음 (not recommended)	평가대상 의료기술의 임상적 안전성과 효과성 등의 근거를 종합적으로 검토한 결과, 현재 임상 상황에서 해당 의료기술의 사용을 권고하지 않음
권고보류 (deferred recommendation)	평가대상 의료기술의 임상적 안전성 또는 효과성 등에 대한 근거가 충분하지 않아, 현재 임상 상황에서 해당 의료기술의 사용에 대한 권고등급을 결정할 수 없음 ※ 근거가 불충분한 사유로는 연구 결과의 질적·양적 부족 문제 등이 있으며, 추가 연구나 데이터가 필요한 부분에 대해 명시할 수 있음

1. 연구선정 개요

동 평가와 관련된 연구를 찾기 위해 국내외 전자데이터베이스를 사용하여 검색된 연구는 중복 제거 후 총 2,790건이었다. 제목 및 초록을 검토하여 평가와 연관 있는 262건의 연구를 1차로 선별하였다. 이에 대해 원문을 검토한 후 선택 기준에 따른 선택 과정을 거쳐 총 42편의 연구를 선정하였고(국내 1편, 국외 41편), 이 중 싸이모신 알파 1 연구는 7편이었다.

본 평가의 최종 연구 선정 흐름도는 배제사유를 포함하여 <그림 3.1>에 자세히 기술하였으며, 최종 선택 연구 목록은 출판연도 순으로 [부록 5]에 기술하였다. 본 과정에서 배제연구 목록은 [별첨 2]와 같다.

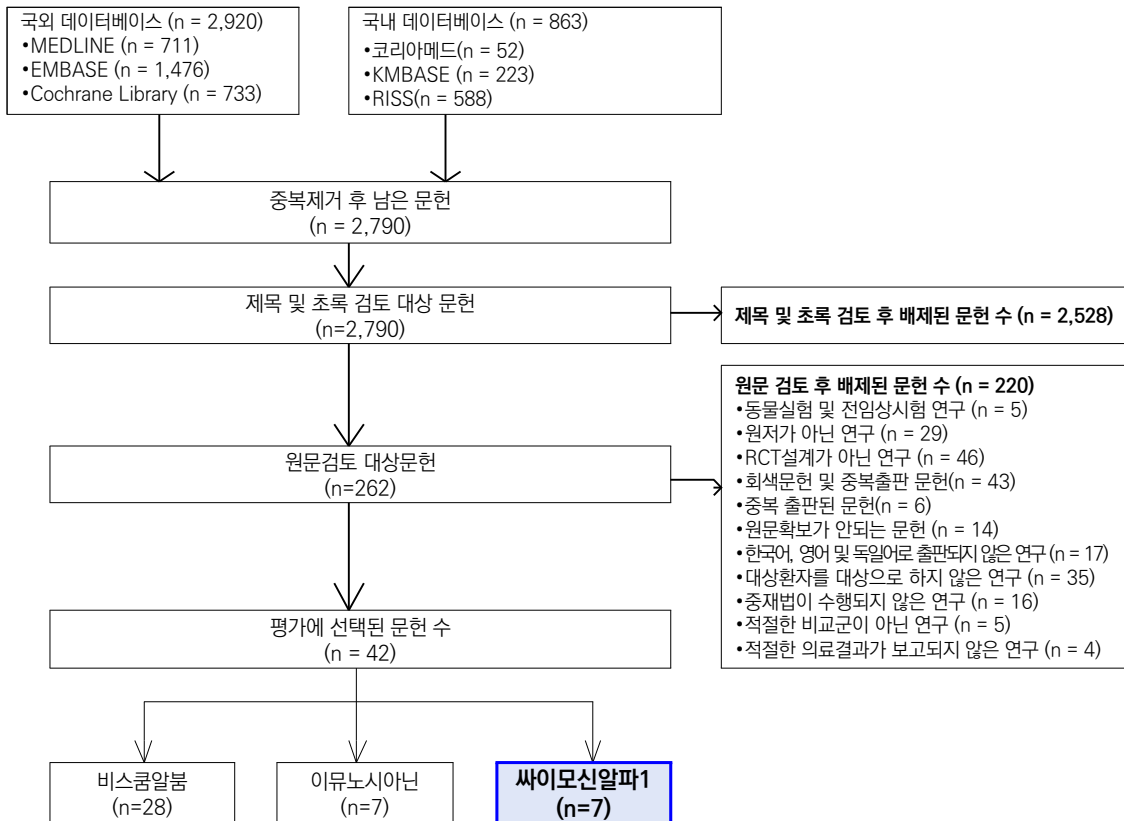


그림 3.1 연구선정 흐름도

2. 안전성과 유효성

2.1 선택연구 특성

체계적 문헌고찰 결과 최종 선정된 연구는 무작위배정 비교임상시험(RCT) 총 7편이었다. 이 중 백신 보조요법 관련 연구는 2편(총 206명: 싸이모신 알파 1 중재군 127명, 비교군 79명), 암 환자 대상 연구는 5편(총 1,003명: 싸이모신 알파 1 중재군 641명, 비교군 361명)이 포함되었다.

백신 보조요법 연구는 각각 1989년과 2012년에 발표된 연구로, 연구대상자를 66세 이상의 고령자 및 신장 투석 중인 말기 신부전(end-stage renal disease, ESRD) 환자였다. 백신 보조요법의 비교 유형은 인플루엔자 백신 투여 시 싸이모신 알파 1을 중재군에만 추가하거나, 중재군에 싸이모신 알파 1을 · 비교군에는 위약을 추가하여 비교하는 형태였다.

암 환자 대상 연구의 연도별 분포는 2000년 이전 1편, 2000~2010년 사이 3편, 2010년 이후 1편(2023년)이었다. 대상자 암종은 간세포암 관련 연구 2편, 비소세포폐암, 전이성 흑색종, 대장암 관련 연구가 각각 1편씩이었다. 연구 5편 중 4편에서는 절제술, 항암화학요법 등 항암치료에 싸이모신 알파 1을 추가한 경우 개선효과를 · 나머지 1편에서도 방사선 치료 후 싸이모신 알파 1을 추가한 경우 효과를 확인하였다.

표 3.1 선택연구 특성

#	제1저자 (연도)	국가	대상환자	대상자수 (I:C)	평균연령(세) (I:C) mean(SD)	남성(%) (I:C)	중재군	비교군	결과변수	추적 관찰	재정지원	비고
백신 보조요법												
1	Carraro (2012)	이탈리아	신장 투석 중인 ESRD	82:39	① 67.9(12.8)/ ② 67.4(12.9): 67.7(15.1)	78.1:79.4	vaccine+Tα1	vaccine	면역반응, 부작용	d168	제조사 지원	
2	Gravenstein (1989)	미국	66세 이상 노인	45:40	76.8(1.4)*: 77.6(1.3)*	NR	vaccine+Tα1	vaccine+ placebo	면역반응	w6	제조사 지원	
항암 보조요법												
1	Schulof (1985)	미국	NSCLC	28(15/13):13	① 57.3(9.2)/ ② 52.8(8.5): 55.6(10.5)	57.1:76.9	(방사선치료 후) Tα1	(방사선치료 후) placebo	생존율, 재발률, 독성	w108	비영리	3-arm
2	Shuqun (2004)	중국	HCC	18:23	중앙값 48 범위 30~66	83.3:82.6	간절제술 후 TACE+Tα1	간절제술 후 TACE	재발률, 생존율	m32	비영리	3-arm 일부
3	Gish (2009)	미국	HCC	14:14	59.2(9.1): 60.4(6.7)	71.4:85.7	TACE+Tα1	TACE	반응률, 생존율, 전이, 부작용	m72	제조사 지원	
4	Maio (2010)	유럽 다국가	전이성 흑색종	391(97/97/ 98/99):97	55(13): 57(12)	56:43	항암치료+IFNα +Tα1	항암치료+IFNα	반응률, 생존율, 부작용	m24	제조사 지원	5-arm
5	Niu (2023)	중국	CRC	200:200	① 64.4(17.5)/ ② 64.9(16.3): 65.5(17.2)	62:59.5	절제술+항암치료 +Tα1	절제술+항암치료	재발, 생존율, 부작용	y3	비영리	ChiCTR 220005 5819

CRC, colorectal cancer; d, day; ESRD, End-stage renal disease; HCC, hepatocellular carcinoma; IFNα, interferon alpha; NSCLC, Non-small cell lung cancer; NR, not reported; TACE, transarterial chemoembolization, Tα1, thymosin alpha 1; w, weak; y, year

*SEM, standard error of the mean

표 3.2 싸이모신 알파 1 중재 특성

#	저자(연도)	대상환자	중재군		Tα1 용법	비교군
			중재			
백신 보조요법						
1	Carraro(2012)	신장투석 중인 ESRD	H1N1v influenza vaccine +Tα1	① 3.2 mg ② 6.4 mg	총 2회(백신 d-7, d-0)	H1N1v influenza vaccine only
2	Gravenstein(1989)	66세 이상 노인	influenza vaccine +Tα1	900 μg/m ²	주 2회, 4주, 총 8회	influenza vaccine+placebo
암						
1	Schulof(1985)	NSCLC	(방사선치료 후) Tα1	900 μg/m ²	① 14일 동안 주 1회 → 주 2회 ② 14일간 daily loading dose → 주 2회 maintenance dose	(방사선 치료 후) placebo
2	Shuqun(2004)	HCC	hepatectomy+TACE + Tα1	1.6 mg	주 2회, 6개월	hepatectomy+TACE
3	Gish(2009)	HCC	TACE+Tα1	1.6 mg	주 5회, 6개월	TACE only
4	Maio(2010)	전이성 흑색종	①~③ dacarbazine +IFN-α +Tα1 ④ dacarbazine +Tα1	① 1.6 mg, ② 3.2 mg, ③ 6.4 mg ④ 3.2 mg	1달 사이클 기준, 2주 및 3주 각 주 2회, 6개월	dacarbazine +IFN-α
5	Niu(2023)	CRC	절제술+chemotherapy+Tα1	1.6 mg	① 주 2회, 6개월 ② 주 3회, 6개월	절제술+chemotherapy

CRC, colorectal cancer; D, day; ESRD, End-stage renal disease; INFα, interferon alpha; NSCLC, Non-small cell lung cancer; Tα1, thymosin alpha 1; TACE, transarterial chemoembolization

2.2 비뚤림위험 평가

RoB 도구를 이용하여 최종 선택 연구 7편에 대한 비뚤림위험 평가를 수행하였다. 무작위배정 순서 생성 방법, 배정순서 은폐에 대한 기술이 없는 경우 비뚤림위험 ‘불확실’로 평가하였다. 연구에서 눈가림(연구자 및 참여자, 결과평가자)에 대한기술이 없는 경우가 대부분이었으나, 면역학적 지표, 생존율 등 객관적 결과 지표만 보고하는 경우에는 눈가림에 대한 영향이 적을 것으로 판단하여 비뚤림위험을 ‘낮음’으로 평가하였고, 삶의 질과 같은 주관적 지표를 포함한 경우는 눈가림에 대한 기술이 없는 경우 ‘불확실’로 평가하였다. 불충분한 결과자료 영역은 추적관찰 손실이 20% 이하이거나 intend-to-treat (ITT) 분석 등 결측치에 대한 서술이 있으면 ‘낮음’으로 평가하였다. 선택적 보고 영역은 안전성과 유효성 지표 중 하나만 보고한 경우는 ‘불확실’로 평가하였다. 기타 비뚤림위험 요소와 관련해서는, 연구수행에 있어 약물을 제조사로부터 제공받았거나 연구비를 지원받은 경우, 이해상충의 가능성이 있다고 보아 비뚤림위험 ‘높음’으로 평가하였다.

		Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias (funding)
백신	Carraro (2012)	Low	Low	Low	Low	Low	Low	High
	Gravenstein (1989)	Unclear	Unclear	Low	Low	Low	Unclear	High
암	Niu (2023)	Low	Unclear	Low	Low	Low	High	Low
	Gish (2009)	Low	Unclear	Low	Low	High	Low	High
	Shuqun (2004)	Unclear	Unclear	Low	Low	Low	Unclear	Low
	Maio (2010)	Low	Unclear	Low	Low	Low	Low	High
	Schulof (1985)	Unclear	Unclear	Low	Low	Low	Low	Low

그림 3.2 비뚤림위험 평가 요약

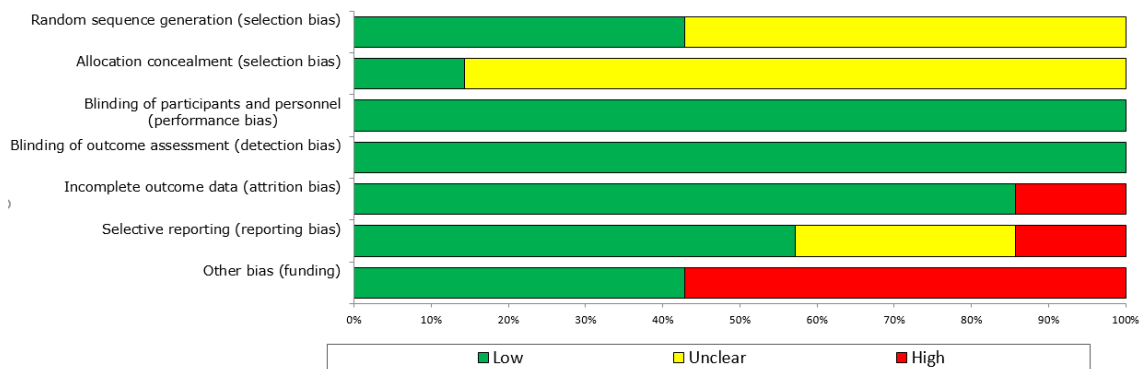


그림 3.3 비뚤림위험 평가

2.3 안전성

안전성은 백신 보조요법이 연구와 암 환자 대상 연구를 구분하지 않고 통합하여 평가하였다. 이상반응은 심각한 이상반응과 일반적인 이상반응으로 나누어 분석하였다.

2.3.1 심각한 이상반응 및 부작용

심각한 이상반응은 총 3편의 연구에서 보고되었으며, 백신 보조요법 연구 1편, 암 환자 대상 연구 2편이었다. 싸이모신 알파 1 중재군의 심각한 이상반응 발생률은 2~50%, 비교군은 11~64%로 나타났다. 그러나 이들 모두 통계적 유의성에 대한 분석 결과는 제시하지 않았다.

백신 보조요법에서 심각한 이상반응은 1편(Carraro 등, 2012)에서 보고하였고 싸이모신 알파 1군에서 26.7~29.4%로 용량(3.2 mg → 6.4 mg)에 따라 증가하는 추세가 있었지만, 비교군(31.4%)보다는 낮은 경향이 있었다. 사망과 투약중단 이상반응 발생 모두 싸이모신 알파 1의 용량이 증가함에 따라 높아지는 경향이 있었지만, 비교군보다는 낮았고 통계적 유의성은 보고하지 않았다.

HCC 환자를 대상으로 한 Gish 등(2009)의 연구에서 심각한 이상반응은 싸이모신 알파 1군 50%, 비교군 64%에서 발생하였고, Maio 등(2010)의 흑색종 환자를 대상으로 한 연구에서는 싸이모신 알파 1군 2~10%, 비교군 11%에서 심각한 이상반응이 발생하였다. Gish 등(2009)에서는 전체 사망과 심각한 이상반응에 따른 사망을 따로 보고하였는데, 전체 사망은 싸이모신 알파 1군에서 3명(21%), 비교군에서 5명(45%) 발생하였고, 이 중 심각한 이상반응으로 인한 사망은 싸이모신 알파 1군 3명(21%), 비교군 1명(9%)이었다. 투약 중단은 싸이모신 알파 1군에서는 7% 발생하였지만, 비교군에서는 발생하지 않았다(표 3.3).

표 3.3 심각한 이상반응

No.	제1저자 (연도)	질환	구분	측정 단위	중재군			비교군			
					n	전체	(%)	n	전체	(%)	
심각한 이상반응											
1	Carraro (2012)	백신 보조요법	SAE	Tα1 3.2	명	8	30	26.7	11	35	31.4
				Tα1 6.4	명	10	34	29.4			
2	Gish (2009)	HCC	SAE		명	7	14	50	7	11	64
3	Maio (2010)	melanoma	SAE	DIT 1.6	명	6	97	6	10	95	11
				DIT 3.2	명	8	97	8			
				DIT 6.4	명	2	98	2			
				DT 3.2	명	10	98	10			
사망											
1	Carraro (2012)	백신 보조요법	사망	Tα1 3.2	명	2	30	3.3	3	35	8.6
				Tα1 6.4	명	2	34	5.9			
2	Gish (2009)	HCC	사망	명	3	14	21	5	11	45	
			SAE로 인한 사망	명	3	14	21	1	11	9	
투약중단											
1	Carraro (2012)	백신 보조요법	투약중단 AE	Tα1 3.2	명	0	30	0	2	35	5.7
				Tα1 6.4	명	2	34	5.9			
2	Gish (2009)	HCC	투약중단 AE		명	1	14	7	0	11	0

AE, adverse event, DIT, dacarbazine+interferon alpha+thymosin alpha 1; DT, dacarbazine+thymosin alpha 1; HCC, hepatocellular carcinoma; Tα1, thymosin alpha 1; SAE, serious adverse event

2.3.2 일반적인 이상반응 및 부작용

일반적인 이상반응은 4편의 연구에서 보고되었으며, 백신 보조요법 연구 1편, 암 환자 대상 연구 3편이었다.

Carraro 등(2012) 연구에서 말기신부전 환자 대상 백신 보조요법으로 싸이모신 알파 1을 투여한 경우, 이상반응 발생률이 싸이모신 알파 1 3.2 mg군에서 56.7%, 6.4 mg군에서 55.9%이었고, 비교군은 65.7%로 나타났으나 통계적 유의성은 보고하지 않았다.

암 환자 대상 이상반응을 보고한 3편의 연구 중 Gish 등(2009)은 싸이모신 알파 1군에서 93%, 비교군에서 91%로 이상반응이 나타났으나 통계적 유의성은 보고하지 않았다. Niu 등(2023) 연구에서는 대장직장암 환자에서 절제술 후 30일 이내 발생한 초기 이상반응은 싸이모신 알파 1군이 3.5%, 비교군이 9.5%였고($p < 0.05$), 수술 후 12개월 이내 발생한 이상반응은 싸이모신 알파 1군과 비교군에서 각각 4.5%, 10%로 ($p < 0.05$) 이상반응 발생 시점에 상관없이 비교군 대비 싸이모신 알파 1군에서 이상반응 발생이 낮았다. Maio 등(2010)의 연구에서는 치료 관련 이상반응을 보고하였으며 싸이모신 알파 1의 용량 및 병용치료에 따라 차이는 있었으나, 싸이모신 알파 1군에서 이상반응 발생률은 41~66%, 비교군은 62%로 나타났으나 통계적 유의성은 보고하지 않았다(표 3.4).

표 3.4 일반적인 이상반응

No.	제1저자 (연도)	질환	구분	측정 단위	중재군			비교군			p-값	
					n	전체	(%)	n	전체	(%)		
1	Carraro (2012)	백신 보조요법	AE	Tα1 3.2	명 건	17 33	30 56.7	23명 38건	35	65.7	NR	
				Tα1 6.4	명 건	19 28	34 55.9					
2	Gish (2009)	HCC	AE	명	13	14	93	10	11	91	NR	
3	Maio (2010)	melanoma	치료관련 AE	DIT 1.6	명	58	97	60	59	95	62	NR
				DIT 3.2	명	64	97	66				
				DIT 6.4	명	54	98	55				
				DT 3.2	명	40	98	41				
4	Niu (2023)	CRC	AE	early (30d)	명	7	200	3.5	19	200	9.5	<0.05
				late (12m)	명	9	200	4.5				

AE, adverse event, CRC, colorectal cancer; d, day; DIT, dacarbazine+interferon alpha+thymosin alpha 1; DT, dacarbazine+thymosin alpha 1; HCC, hepatocellular carcinoma; m, month; NR, not reported; Tα1, thymosin alpha 1; SAE, serious adverse event

그 외 개별 이상반응을 보고한 연구는 3편으로 모두 암 환자 대상 연구였다. 발열 등 감기 유사 증상, 두통, 빈혈, 우울, 구역질 · 구토 등을 보고하였다. 개별 이상반응은 싸이모신 알파 1군과 비교군 간 대체적으로 유사한 수준이거나 싸이모신 알파 1군이 적게 발생하는 경향이 있었다. 그러나 Maio 등(2010)은 일부 싸이모신 알파 1군에서 오심 발생이 비교군보다 유의하게 높게 나타났다. Gish 등(2009)은 보고된 이상반응에 대하여 싸이모신 알파 1과 관련이 있을 가능성이 있다는 의견을 제시하였으며, 대부분 경증으로 후유증 없이 해소되었다고 보고하였다(표 3.5).

표 3.5 기타 개별 이상반응

No.	제1저자 (연도)	이상반응	구분	측정 단위	중재군			비교군			p-값	
					n	전체	(%)	n	전체	(%)		
1	Gish (2009)	오심 피로		건			57		64		NR	
				건			43		82			
2	Maio (2010)	독감유사증상 (flu-like symptom)	치료관련 AE	DIT 1.6	명	8	97	8	5	95	5	NS
				DIT 3.2	명	9	97	9				NS
				DIT 6.4	명	6	98	6				NS
				DT 3.2	명	0	98	0				<0.05
		두통	DIT 1.6	명	12	97	12	5	95	5	NS	
			DIT 3.2	명	10	97	10					
			DIT 6.4	명	9	98	9					
			DT 3.2	명	10	98	10					
		설사	DIT 1.6	명	4	97	4	3	95	3	NS	
			DIT 3.2	명	7	97	7					
			DIT 6.4	명	6	98	6					
			DT 3.2	명	9	98	9					
		오심	DIT 1.6	명	32	97	33	17	95	17	<0.05	
			DIT 3.2	명	29	97	30				<0.05	
DIT 6.4	명		23	98	23	NS						

No.	제1저자 (연도)	이상반응	측정 단위	중재군			비교군			p-값	
				n	전체	(%)	n	전체	(%)		
		구토	DT 3.2	명	20	98	20	15	95	15	NS
			DIT 1.6	명	14	97	14				
			DIT 3.2	명	19	97	20				
			DIT 6.4	명	14	98	14				
			DT 3.2	명	15	98	15				
		피로	DIT 1.6	명	9	97	9	7	95	7	NS
			DIT 3.2	명	10	97	10				
			DIT 6.4	명	11	98	11				
			DT 3.2	명	7	98	7				
3	Niu (2023)	early (30d)	장폐색	명	2	200	1.0	5	200	2.5	NR
			문합부 누출	명	3	200	1.5	8	200	4.0	NR
			출혈	명	2	200	1.0	6	200	3.0	NR
		late (12m)	배변곤란	명	2	200	1	3	200	1.5	NR
			짚은 배변	명	7	200	3.5	5	200	2.5	NR

AE, adverse event; DIT, dacarbazine+interferon alpha+thymosin alpha 1; DT, dacarbazine+thymosin alpha 1; NR, not reported; NS, not significant

2.4 유효성

2.4.1 백신 보조요법

싸이모신 알파 1의 백신 보조요법 유효성을 평가한 연구는 2편이었다.

Carraro 등(2012)은 싸이모신 알파 1을 3.2 mg 및 6.4 mg 용량으로 백신과 병용 투여한 결과를 보고하였다. 3.2 mg군에서는 초기 시점(21일, 42일)에서 비교군보다 항체 역가가 높았으나, 후기 시점(84일, 168일)에서는 항체 증가율이 비교군보다 낮아지는 경향을 보였다. 6.4 mg 투여군은 모든 시점에서 비교군보다 높은 역가를 보였으나, 두 경우 모두 통계적 유의성은 보고되지 않았다. Gravenstein 등(1989) 연구에서는 싸이모신 알파 1 투여 후 6주 시점에서 중재군의 항체 역가가 비교군보다 높게 나타나는 경향을 보였으나 통계적 유의성은 보고하지 않았다(표 3.6). Carraro 등(2012)은 hemagglutination inhibition (HI), microneutralization (MN), single radial hemolysis (SRH) 세 가지 방법으로 geometric mean titer (GMT)와 geometric mean ratio (GMR) 등을 항체 수치 기반 면역반응 지표를 측정하였으며, 방법에 따라 결과 값에 차이가 있었으나 대체적으로 항체반응률과 유사한 경향을 보였다. Gravenstein 등(1989)은 절대항체 수치(absolute antibody level)를 보고하였으며, 백신 접종 후 4주까지 싸이모신 알파 1군과 비교군 간 유의한 차이가 없었으나, 6주 시점에서 싸이모신 알파 1군이 비교군보다 절대항체 수치가 유의하게 높았다(표 3.7).

표 3.6 [백신 보조요법] 항체반응률

No.	제1저자 (연도)	구분	측정 시점	중재군			비교군			P-값	
				n	전체	(%)	n	전체	(%)		
1	Carraro (2012)	seroconverted or significant increasing in Ab titer*	Tα1 3.2mg	21d	25	28	89.3	18	34	52.9	NR
				42d	26	28	92.9	24	34	70.6	
				84d	15	28	53.6	22	34	64.7	
				168d	7	28	25	9	34	26.5	
				21d	28	64	87.5	18	34	52.9	
		seroconverted or significant increasing in Ab titer*	Tα1 6.4 mg	42d	30	64	93.8	24	34	70.6	NR
				84d	21	64	65.6	22	34	64.7	
				168d	14	64	43.8	9	34	26.5	
				21d	28	64	87.5	18	34	52.9	
				42d	30	64	93.8	24	34	70.6	
2	Gravenstein (1989)	4-fold increase in Ab to vaccine	Tα1 1.6 mg	6w	31	45	66.7	21	40	52.5	NR

*seroconversion (pre-vaccination titer less than 1:10 with a post-vaccination antibody titer of 1:40 or more measured by HI assay) or a 4-fold increase in antibody titer
Ab, antibody; d, day; Tα1, thymosin alpha 1; NR, not reported; w, week

표 3.7 [백신 보조요법] 면역반응 지표

No.	제1저자 (연도)	구분	측정 시점	중재군			비교군			
				n	GMT (95% CI or SEM)	GMR (95% CI)	n	GMT (95% CI or SEM)	GMR (95% CI)	
1	Carraro (2012)	HI 방법	0d	28	11		34	17.8		
			Tα1 3.2	21d	28	128.1	11.7 (7.5, 18.2)	34	68	3.8 (2.6, 5.7)
			42d	28	138.1	12.6	34	132.6	7.5	
			84d	28	41.3	3.8	34	95.2	5.4	
			168d	28	24.1	2.2	34	42.6	2.4	
			Tα1 6.4	0d	32	10.6		34	17.8	
			21d	32	175.5	16.6 (11.0, 25.1)	34	68	3.8 (2.6, 5.7)	
			42d	32	161.9	15.3	34	132.6	7.5	
			84d	32	59.8	5.7	34	95.2	5.4	
			168d	32	37.9	3.6	34	42.6	2.4	
		MN 방법	0d	28	7 (5.4, 9.0)		34	8.5 (6.8, 10.7)		
			Tα1 3.2	21d	28	13.6 (9.3, 20.0)	2.0(1.4, 2.7)	34	16.7 (11.8, 23.6)	2.0(1.5, 2.6)
			42d	28	12 (8.3, 17.5)	1.7(1.3, 2.3)	34	17 (12.1, 23.8)	2.0(1.5, 2.6)	
			84d	28	11.3 (7.9, 16.3)	1.6(1.2, 2.2)	34	16.2 (11.6, 22.5)	1.9(1.4, 2.5)	
			168d	28	11.8 (8.4, 16.7)	1.7(1.3, 2.3)	34	15 (10.9, 20.5)	1.8(1.3, 2.3)	
			Tα1 6.4	0d	32	8.1 (6.4, 10.2)		34	8.5 (6.8, 10.7)	
			21d	32	19.8 (13.8, 28.3)	2.5(1.8, 3.3)	34	16.7 (11.8, 23.6)	2.0(1.5, 2.6)	

		42d	32	18.8 (13.3, 26.6)	2.3(1.8, 3.1)	34	17 (12.1, 23.8)	2.0(1.5, 2.6)
		84d	32	18.4 (13.1, 25.8)	2.3(1.7, 3.1)	34	16.2 (11.6, 22.5)	1.9(1.4, 2.5)
		168d	32	20.6 (14.9, 28.5)	2.6(1.9, 3.4)	34	15 (10.9, 20.5)	1.8(1.3, 2.3)
		0d	28	20.6 (15.3, 27.7)		34	18.6 (14.2, 24.4)	
		21d	28	43.1 (35.4, 52.6)	2.1 (1.6, 2.8)	34	38.1 (31.8, 45.6)	2.0 (1.6, 2.6)
	Tα1 3.2	42d	28	41.8 (34.7, 50.5)	2.0 (1.6, 2.7)	34	37.3 (31.5, 44.3)	2.0 (1.6, 2.6)
		84d	28	41.4 (34.7, 49.3)	2.0 (1.5, 2.6)	34	37.5 (32.0, 43.9)	2.0 (1.6, 2.6)
	SRH 방법	168d	28	23.0 (18.3, 28.9)	1.1 (0.8, 1.5)	34	24.5 (19.9, 30.2)	1.3 (1.0, 1.7)
		0d	32	16.2 (12.3, 21.4)		34	18.6 (14.2, 24.4)	
		21d	32	47.1 (39.2, 56.8)	2.9 (2.2, 3.8)	34	38.1 (31.8, 45.6)	2.0 (1.6, 2.6)
	Tα1 6.4	42d	32	47.4 (39.7, 56.5)	2.9 (2.3, 3.8)	34	37.3 (31.5, 44.3)	2.0 (1.6, 2.6)
		84d	32	46.8 (39.7, 55.1)	2.9 (2.3, 3.7)	34	37.5 (32.0, 43.9)	2.0 (1.6, 2.6)
		168d	32	26.4 (21.3, 32.8)	1.6 (1.2, 2.1)	34	24.5 (19.9, 30.2)	1.3 (1.0, 1.7)
		base- line	45	0.903 (0.03)		40	0.944 (0.03)	p: NS
		1w	45	0.951 (0.024)		40	0.988 (0.028)	p: NS
		2w	45	0.932 (0.042)		40	0.984 (0.031)	p: NS
		3w	45	0.905 (0.045)		40	0.921 (0.038)	p: NS
		4w	45	0.973 (0.043)		40	1.003 (0.039)	p: NS
		6w	45	1.121 (0.031)		40	1.059 (0.031)	p=0.02

CI, confidence interval; d, day; GMT, geometric mean titer; GMR, geometric mean ratio(/day); HI, hemagglutination inhibition; MN, microneutralization; SEM, standard error of the mean; SRH, single radial hemolysis; w, week

2.4.2 항암 보조요법

2.4.2.1 생존율

항암치료에 싸이모신 알파 1을 추가 투여한 암 환자를 대상으로 한 연구는 총 5편으로, 주요 평가지표는 생존율, 생존기간, 재발 및 질병 진행, 항암반응률, 삶의 질 등이었다.

생존율은 3편의 연구에서 보고되었다. Schulof 등(1985)은 싸이모신 알파 1군의 1년 생존율이 비교군보다 유의하게 높았다고 보고하였다(p=0.009). Gish 등(2009)은 싸이모신 알파 1군의 1년 생존율이 66%, 비교군은 61%였으나 통계적 유의성은 보고되지 않았다. Maio 등(2010) 연구에서는 싸이모

신 알파 1의 용량 및 병용치료에 따라 중재군의 1년 생존율이 37.1~45.5%로 분포하였고 비교군은 34.2% (95% CI 24.6~43.8)이었다. 비교군 대비 위험비(HR)는 싸이모신 알파 1의 용량 및 병용치료에 따라 0.8~0.9로 나타났으며 모두 군 간 유의한 차이가 없었다(표 3.8).

표 3.8 [항암 보조요법] 생존율

No.	제1저자 (연도)	구분	중재군		비교군	p-값	
생존율(KM or %, 95% CI)							
1	Schulof (1985)	1y	중재군이 비교군에 비해 유의한 생존율 개선이 있었음(I 28명; C 13명)			0.009	
2	Gish (2009)	6m	84(84-85)		61(60-62)	NR	
		1y	66(65-67)		61(60-62)		
		2y	55(54-56)		49(48-50)		
3	Maio (2010)	DIT 1.6	39.9(30.1, 49.7)	97	34.2 (24.6, 43.8)	97	NS
		DIT 3.2	37.1(27.5, 46.7)	97			
		DIT 6.4	45.5(35.6, 55.4)	98			
		DT 3.2	38.8(29.2, 48.5)	99			
전체 생존율 (HR, 95% CI)							
1	Maio (2010)	DIT 1.6	0.8(0.6, 1.1)	97	97	NS	
		DIT 3.2	0.8(0.6, 1.1)	97			
		DIT 6.4	0.8(0.6, 1.0)	98			
		DT 3.2	0.9(0.6, 1.2)	99			

CI, confidence interval; DIT, dacarbazine+interferon α +thymosin α 1; DT, dacarbazine+thymosin α 1; HR, hazard ratio; KM, Kaplan-Meier; m, month; NS, not significant; y, year

중양 생존기간을 보고한 연구는 3편이었다. Shuqun 등(2004)에서 싸이모신 알파 1군은 10개월(95% CI 7.9, 12.1), 비교군은 7개월(95% CI 5.8, 8.2)이었으며 통계적 유의성은 보고하지 않았다. Gish 등(2009)연구에서는 싸이모신 알파 1군의 중양 생존기간 110.3주, 비교군의 중양 생존기간은 57주였으나 통계적으로 유의한 차이가 없었다고 보고하였다. Maio 등(2010)에서는 싸이모신 알파 1의 용량 및 병용치료에 따라 중양 생존기간이 9.4~10.3개월로 분포하였고 비교군은 6.6개월이었다. 싸이모신 알파 1 4개 군 간 유의한 차이는 없었고, 전체 싸이모신 알파 1군의 통합 생존기간은 중앙값 9.4개월(95% CI 8.3~10.6)로 비교군과 유의한 차이가 없었다(p=0.08).

표 3.9 [항암 보조요법] 중앙 생존기간

No.	제1저자 (연도)	구분	측정 단위	중재군		비교군		P-값
				중앙값 (95% CI)	전체 (명)	중앙값 (95% CI)	전체 (명)	
1	Shuqun (2004)		m	[10.0](7.9, 12.1)	18	[7.0](5.8, 8.2)	23	NR
2	Gish(2009)		w	[110.3]	14	[57]	11	NS
		전체		[9.4](8.3, 10.6)	391			0.08
		DIT 1.6		[9.3](8.0, 11.1)	97			
3	Maio(2010)	DIT 3.2	m	[8.6](6.1, 11.6)	97	[6.6](5.3, 9.9)	97	NS
		DIT 6.4		[10.3](8.2, 12.7)	98			
		DT 3.2		[9.3](6.7, 11.7)	99			

c, comparator; CI, confidence interval; DIT, dacarbazine+interferon α +thymosin α 1; DT, dacarbazine+thymosin α 1; I, intervention; KM, Kaplan-Meier; m, month; NR, not reported; NS, not significant; w, week

2.4.2.2 재발 및 질병 진행 등

재발 및 질병 진행 등을 보고한 연구는 총 5편으로, 생존율 및 위험비(HR)의 군 간 유의한 차이가 없었다 (표 3.12). Schulof 등(1985) 연구에서는 싸이모신 알파 1군이 비교군보다 무재발 생존율이 유의하게 높았고($p = 0.04$), Maio 등(2010) 연구에서는 싸이모신 알파 1의 용량 및 병용치료에 따라 비교군 대비 무진행 생존율 결과가 일관되게 나타나지 않았다. 싸이모신 알파 1 3.2 mg 투여군(DIT 3.2, DT 3.2)에서는 비교군 대비 생존율이 유의하게 높았으나, 다른 용량군(DIT 1.6, DIT 6.4)에서는 유의한 차이가 없었고, 싸이모신 알파 1을 투여하는 4개 싸이모신 알파 1군의 위험비는 비교군 대비 유의한 차이가 없었다 (HR 0.8, 95% CI 0.63~ 1.0). Shuqun 등(2004)은 1년 시점의 재발 발생률을 비교하였으며, 싸이모신 알파 1군이 83.3%, 비교군이 87%이었으며 통계적 유의성은 보고하지 않았다. Niu 등(2023) 연구에서는 재발 및 전이를 보고하였는데, 국소 재발 및 원격 전이가 싸이모신 알파 1군에서 비교군보다 유의하게 적게 발생하였으나($p < 0.05$), 그 외 문합부 재발, 골반 재발, 폐 전이, 간 전이, 기타 부위 전이 등은 군 간 유의한 차이가 없었다.

표 3.10 [항암 보조요법] 무질병, 무진행, 무재발 생존율

No.	제1저자 (연도)	구분	중재군	비교군	p-값		
무진행·무재발 생존율(KM or %, 95% CI)							
1	Schulof (1985)	1y RFS	중재군이 비교군에 비해 유의한 재발이 없는 생존율이 높았음 (I 28명; C 13명)		0.04		
2	Maio (2010)	6m PFS	DIT 1.6	11.7(5.2, 18.2)	97	9.1 (3.1, 15.1)	97
			DIT 3.2	21.1(12.9, 29.3)	97		
			DIT 6.4	13.5(6.5, 20.5)	98		
			DT 3.2	15.9(8.4, 23.3)	99		
무진행 생존율(HR, 95% CI)							
1	Maio (2010)	PFS	전체	0.8(0.63, 1.0)	391	97	NS
			DIT 1.6	0.9(0.6, 1.2)	97		NS
			DIT 3.2	0.7(0.5, 1.0)	97		<0.05
			DIT 6.4	0.8(0.6, 1.1)	98		NS
			DT 3.2	0.7(0.5, 1.0)	99		<0.05
No.	제1저자 (연도)	구분	중재군	비교군	p-값		
재발, 전이 발생자수(발생자수/전체(%))							
1	Shuqun (2004)	재발	1y	15/18(83.3)	20/23(87)	NR	
2	Gish (2009)	전이	24w	1/11			
			72w	1/14			
3	Niu (2023)	재발·전이	Local recurrence	6/200(3)	15/200(7.5)	<0.05	
			Anastomotic recurrence	2/200(1)	7/200(3.5)	NS	
			Pelvic recurrence	4/200(2)	8/200(4)	NS	
			Distant metastasis	5/200(2.5)	15/200(7.5)	<0.05	
			Lung metastasis	2/200(1)	5/200(2.5)	NS	
			Liver metastasis	2/200(1)	6/200(3)	NS	
			Metastasis in other places	1/200(0.5)	4/200(2)	NS	

c, comparator; CI, confidence interval; DIT, dacarbazine+interferon α +thymosin α 1; DT, dacarbazine+thymosin α 1; HR, hazard ratio; I, intervention; KM, Kaplan-Meier; m, month; NS, not significant; w, week; y, year

무질병, 무진행, 무재발 기간을 보고한 연구 3편에서도 군 간 유의한 차이가 없었다(표 3.13). 생존기간과 관련하여 Shuqun 등(2004)은 무재발 생존기간을 보고하였으며, 싸이모신 알파 1군 중앙값 7.0개월(95% CI 6.19~7.81), 비교군의 중앙값 5.0개월(95% CI 3.66~6.34)이었으나 통계적 유의성은 보고하지 않았다. Maio 등(2010)은 무진행 생존기간을 보고하였으며 싸이모신 알파 1의 용량과 병용치료에 따라 유의성에 차이가 있었다. 싸이모신 알파 1 3.2 mg 투여군(DIT 3.2, DT 3.2)에서는 비교군 대비 무진행 생존기간이 유의하게 길었고, 그 외 싸이모신 알파 1 투여군(CIT 1.6, DIT 6.4)은 비교군 대비 유의한

차이가 없었다. 또한 싸이모신 알파 1 투여 4개 군의 통합 무진행 생존기간을 비교군과 비교하였을 때, 유의한 차이가 없었다. Niu 등(2023)은 무질병 생존기간을 보고하였으며, 싸이모신 알파 1군은 중앙값 29개월(95% CI 26.9~31.1), 비교군은 22개월(95% CI 20.3~23.6)로 유의한 개선을 보고하였다.

표 3.11 [항암 보조요법] 무질병, 무진행, 무재발 기간

No.	제1저자 (연도)	상세	측정 단위	중재군 결과		비교군 결과		P-값
				[median] (95%CI)	N	[median] (95%CI)	N	
405	Shuqun 2004	RFS	m	[7.0](6.19, 7.81)	18	[5.0](3.66, 6.34)	23	NR
243	Maio 2010	PFS	m	전체	[1.9](1.8, 2.0)	[1.8](1.7, 2.0)		NS
				DIT 1.6	[1.9](1.8, 2.6)	97	NS	
				DIT 3.2	[1.8](1.8, 2.0)	97	≤0.05	
				DIT 6.4	[1.8](1.8, 2.6)	98	NS	
				DT 3.2	[2.0](1.8, 3.5)	99	≤0.05	
746	Niu 2023	DFS	m	[29](26.9, 31.1)	200	[22](20.3, 23.6)	200	<0.05

CI, confidence interval; DIT, dacarbazine+interferon α +thymosin alpha 1; DFS, disease-free survival; DT, dacarbazine+thymosin alpha 1; m, month; PFS, progression-free survival; NS, not significant; RFS, relapse-free survival

2.4.2.3 항암반응률

항암반응률을 보고한 연구는 2편이었다. 이때, 항암반응률은 완전 반응 및 부분 반응을 합한 것으로 정의하였다. 두 편의 연구를 메타분석한 결과, 상대위험비(Risk Ratio, RR)가 1.7(95% CI 0.85~3.38, I²=0%)로 군 간 유의한 차이는 없었다.

표 3.12 [항암 보조요법] 항암반응률

No.	제1저자 (연도)	구분	측정 시점	중재군			비교군		
				발생자 (명)	전체(명)	(%)	발생자 (명)	전체(명)	(%)
1157	Gish 2009	반응률	w24	7	14	50.0	4	11	36.4
243	Maio 2010	ORR	DIT 1.6	7	97	7.2	4	97	4.1
			DIT 3.2	10	97	10.6			
			DIT 6.4	6	98	6.1			
			DT 3.2	12	99	12.1			

반응률: complete response+partial response
 ORR (complete responses [CR] plus partial responses [PR])
 DIT, dacarbazine+interferon α +thymosin alpha 1; DT, dacarbazine+thymosin alpha 1; ORR, objective response rate;
 w, week

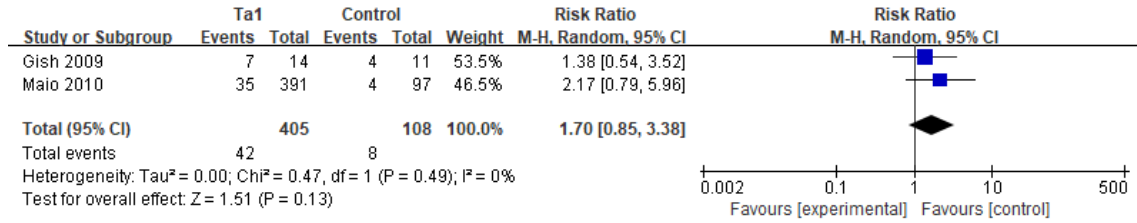


그림 3.4 [항암 보조요법] 항암반응률

2.4.2.4 삶의 질

암 환자를 대상 선택 문헌 중 삶의 질을 보고한 연구는 없었다.

2.5 GRADE 근거수준 평가

본 평가에서는 GRADE 방법론을 적용하여 근거수준을 평가하였다. 결과지표는 중요도에 따라 ‘핵심적인(Critical)’ 결과지표와 ‘중요하지만 핵심적이지 않은(Important but not critical)’, ‘덜 중요한(limited importance)’ 결과지표로 분류하였다. ‘핵심적인 결과지표’는 안전성에서 중대한 이상반응 및 부작용, 암 환자의 효과성 지표 중 생존율, 항암반응률이었고, ‘중요하지만 핵심적이지 않은’ 결과지표는 일반적인 이상반응 및 부작용, 백신 보조요법에서 항체반응률, 암 환자에서 삶의 질이었다. 각각의 항목은 소위원회 논의를 거쳐 확정하였다.

GRADE 근거 평가 결과, 심각한 이상반응 및 부작용, 일반적인 이상반응 및 부작용, 생존율, 항암반응률의 근거수준은 ‘Low’, 항체반응률, 재발 및 질병진행 등은 ‘Very low’로 평가되었다. 비플림위험 영역은 무작위 배정순서 방법, 배정은폐 방법에 대한 비플림위험이 불확실 등으로 모든 결과지표에서 1등급을 낮추었다. 또한, 연구 간 통계적 이질성이 높은 경우 비일관성을 1등급을 낮추었고, 추정치의 신뢰구간 폭이 넓고 표본 수가 불충한다고 판단하여 모든 지표의 비정밀성을 1등급을 낮추었다. 근거수준 평가 및 근거요약표는 다음과 같다(표 3.13).

표 3.13 GRADE 근거 평가

문헌 수	연구 유형	비뚤림위험 평가				환자 수		효과 (95% CI)	근거 수준	중요도	
		비뚤림위험	비 일관성	비 직접성	비 정밀성	출판 비뚤림	중재군				비교군
안전성											
심각한 이상반응 및 부작용											
3	RCT	serious ^a	not serious	not serious	serious ^c	NA	468	141	<ul style="list-style-type: none"> 심각한 이상반응: 3편의 분포는 중재군 2~50%, 비교군 11~64% 사망: 2편의 분포는 중재군 3.3~21.0%, 비교군 8.6~45% 투약 중단: 2편의 분포는 중재군 0~5.9%, 비교군 0~5.7% 	Low	Critical
일반적인 이상반응 및 부작용											
4	RCT	serious ^a	not serious	not serious	serious ^c	NA	668	341	<ul style="list-style-type: none"> 이상반응: 3편의 분포는 중재군 3.5~93.0%, 비교군 9.5~91.0% 치료관련 이상반응: 1편에서 중재군 41~66%, 비교군 62% 	Low	Important
1. 백신 보조요법 유효성											
항체반응률											
2	RCT	serious ^a	serious ^b	not serious	serious ^c	NA	82	57	<ul style="list-style-type: none"> 4배 이상의 항체 역가 증가: (6주 시점) 2편의 분포는 중재군 66.7~92.9%, 비교군 52.5~70.6%. (6주 이후) 1편에서 중재군 25.0~65.6%, 비교군 26.5~64.7% 	Very low	Important
2. 항암 보조요법 유효성											
생존율											
4	RCT	serious ^a	not serious	not serious	serious ^c	NA	451	144	<ul style="list-style-type: none"> 생존율: (1년 생존율) 3편 중 1편에서 중재군이 비교군보다 유의하게 개선됨. 2편의 분포는 37.1~66.0%, 비교군 34.2~61.0%. (전체 생존율) 1편에서 HR 군 간 유의한 차이 없음 생존기간: 3편 중 2편에서는 군 간 차이 없었음. 1편에서 중재군이 비교군보다 긴 경향이 있음 	Low	Critical

문헌 수	연구 유형	비뚤림위험 평가				출판 비뚤림	환자 수		효과 (95% CI)	근거 수준	중요도
		비뚤림위험	비일관성	비직접성	비정밀성		중재군	비교군			
재발 및 질병진행 등											
5	RCT	serious ^a	serious ^b	not serious	serious ^c	NA	651	344	<ul style="list-style-type: none"> 질병진행율: (무재발생존율) 1편에서 비교군 대비 중재군에서 유의하게 높았음. (무진행생존율) 1편에서 HR 군 간 유의하지 않음 기간: (무재발기간) 1편에서 중재군이 비교군보다 긴 경향 있었음. (무진행 또는 무질병기간) 2편 중 1편에서 중재군이 비교군보다 길었고 1편은 중재군의 용량에 따라 결과 혼재 	Very low	
항암반응률											
2	RCT	serious ^a	not serious	not serious	serious ^c	NA	405	108	• RR 1.70 (0.85, 3.38), I ² =0%	Low	Critical

- a. 제조사 지원 연구가 포함되었거나 무작위배정 및 은폐 방법이 다수의 연구에서 불확실함
b. 연구 간 이질성 큼
c. 연구대상자 수가 불충분하거나 신뢰구간 폭이 넓게 나타남
NA, not applicable

IV

결과요약 및 결론

1. 평가결과 요약

1.1 안전성

안전성은 백신 보조요법이 연구와 암 환자 대상 연구를 구분하지 않고 통합하여 평가하였다. 이상반응은 심각한 이상반응과 일반적인 이상반응으로 나누어 분석하였다.

심각한 이상반응은 총 3편의 연구에서 보고되었으며, 싸이모신 알파 1 중재군의 발생률은 2~50%, 비교군은 11~64%로 나타났다. 그러나 이들 모두 통계적 유의성에 대한 분석 결과는 제시하지 않았다. 사망 및 이상반응으로 인한 투약 중단은 각각 2편의 연구에서 보고되었으며, 사망률은 싸이모신 알파 1군에서 3.3~21.0%, 비교군에서 8.6~45.0% 발생하였다.

일반적인 이상반응은 4편의 연구에서 보고되었다. 이 중 3편에서는 싸이모신 알파 1군의 이상반응 발생률이 3.5~93.0%, 비교군은 9.5~91%로 나타났고, 나머지 1편에서는 중재군 41~66%, 비교군 62%로 치료 관련 이상반응이 보고되었다. 전반적으로 싸이모신 알파 1군이 비교군에 비해 이상반응 발생률이 낮거나 유사한 경향을 보였다.

그 외 Maio 등(2010)에서 독감 유사 증상, 오한, 투여부위의 국소 부종 및 통증, 피로 등의 발생이 두 군 간 유의한 차이가 없다고 보고하였고, Gish 등(2009)은 투여부위의 국소 열감과 경증의 근육 손실이 있었으나 대부분 경미하고 일시적인 이상반응으로 나타났다고 보고하였다.

1.2 유효성

1. 백신 보조요법 관련 유효성

싸이모신 알파 1의 백신 보조요법 유효성을 평가한 연구는 2편이었다.

Carraro 등(2012)은 싸이모신 알파 1을 3.2 mg 및 6.4 mg 용량으로 백신과 병용 투여한 결과를 보고하였다. 3.2 mg군에서는 초기 시점(21일, 42일)에서 비교군보다 항체 역가가 높았으나, 후기 시점(84일, 168일)에서는 항체 증가율이 비교군보다 낮아지는 경향을 보였다. 6.4 mg 투여군은 모든 시점에서 비교군보다 높은 역가를 보였으나, 두 경우 모두 통계적 유의성은 보고되지 않았다.

Gravenstein 등(1989)은 싸이모신 알파 1 투여 후 6주 시점에서 중재군의 항체 역가가 비교군보다 높게 나타나는 경향을 보였다고 보고하였다.

2. 항암 보조요법 관련 유효성

항암치료에 싸이모신 알파 1을 추가 투여한 암 환자를 대상으로 한 연구는 총 5편으로, 주요 평가 지표는 생존율, 생존기간, 재발 및 질병 진행, 항암반응률이었다.

생존율은 3편의 연구에서 보고되었다. Schulof 등(1985)은 싸이모신 알파 1 중재군의 1년 생존율이 비교군보다 유의하게 높았다고 보고하였다($p=0.009$). Gish 등(2009)은 싸이모신 알파 1 중재군의 1년 생존율이 66%, 비교군은 61%였으나 통계적 유의성은 보고되지 않았다. Maio 등(2010) 연구에서는 생존율과 관련하여 두 군 간 유의한 차이가 없었으며 위험비(Hazard Ratio, HR) 또한 통계적으로 유의하지 않았다.

생존기간은 3편의 연구에서 보고되었다. Gish 등(2009)과 Maio 등(2010)은 군 간 중앙 생존기간에서 유의한 차이를 보고하지 않았으며, Shuqun 등(2004) 연구에서는 싸이모신 알파 1 중재군의 중앙 생존기간이 10개월, 비교군은 7개월로 나타났으나 통계적 유의성은 제시되지 않았다.

재발 및 질병 진행과 관련된 평가는 5편의 연구에서 보고되었다. Schulof 등(1985)은 싸이모신 알파 1군의 무재발 생존율이 비교군보다 유의하게 높았다고 보고하였다($p = 0.04$). Maio 등(2010) 연구에서는 싸이모신 알파 1의 용량 및 병용치료에 따라 비교군 대비 무진행 생존율 결과가 일관되게 나타나지 않았다. 또한, Shuqun 등(2004)은 무재발 생존기간, Maio 등(2010)은 무진행 생존기간, Niu 등(2023)은 무질병 생존기간을 각각 보고하였으나, 군 간 유의한 차이가 일관되게 나타나지는 않았다.

항암반응률은 2편에서 평가되었다. 완전관해 또는 부분관해를 보인 환자의 비율은 두 군 간 유의한 차이가 없었으며, 메타분석 결과 상대위험비(Risk Ratio, RR)가 1.7(95% CI 0.85, 3.38, $I^2 = 0\%$)로 나타났다.

2. 결론

의료기술재평가 소위원회는 싸이모신 알파 1의 국가별 품목허가 현황 및 적응증에 차이가 있음을 확인하였다. 국내에서는 해당 약물이 백신 접종 시 보조요법으로 허가되어 있으며, 실제 임상에서는 기타 종양치료제로 분류되어 암 환자에게도 빈번히 사용되고 있는 점을 고려하여, 본 평가는 싸이모신 알파 1의 백신 보조요법 및 항암 보조요법으로서의 안전성과 유효성을 중심으로 수행하였다.

체계적 문헌고찰 결과, 싸이모신 알파 1 중재군은 비교군에 비해 전체 심각한 이상반응, 약물 관련 심각한 이상반응, 일반적인 이상반응, 약물 관련 이상반응 및 투약 중단에 따른 이상반응 발생률이 전반

적으로 유사한 수준으로 나타났다. 일부 연구(2편)에서는 설사, 두통, 오한, 독감 유사 증상, 주사 부위 통증 등의 이상반응이 보고되었으나, 대부분 경증이며 일시적이었다.

유효성은 백신 보조요법에서는 면역반응(항체 역가), 암 환자 대상 항암 보조요법에서는 생존율, 재발 및 질병 진행, 항암반응률 등을 중심으로 평가하였다. 백신 관련 2편의 연구에서 싸이모신 알파 1군은 비교군보다 항체 역가가 높게 나타나는 경향을 보였으나, 연구 수가 적어 근거의 제한이 있었다. 항암 보조요법과 관련해서는, 생존율과 이환율에 대한 연구 결과가 일관되지 않았으며, 항암 반응률은 싸이모신 알파 1군이 비교군보다 높은 경향을 보였으나, 이 역시 2편의 연구만 포함되어 근거가 제한적이었다.

소위원회는 싸이모신 알파 1이 기존 치료와 유사한 수준의 이상반응을 보여 전반적으로 안전하다고 평가하였다. 그러나 유효성에 있어서는, 백신 보조요법으로 사용 시 항체 역가 향상에 긍정적인 경향이 있더라도 연구 수가 적고 최신 근거가 충분하지 않아 신중한 해석이 필요하다고 판단하였다. 암 환자 대상 항암 보조요법에서도 생존율, 재발 및 질병 진행, 항암반응률 등에서 일관된 이득을 입증하기에는 근거가 부족하다는 의견을 제시하였다.

또한, 소위원회는 싸이모신 알파 1에 대한 기존 연구들의 암종(간암, 대장암, 흑색종, 폐암 등)이 상이하고, 종양의 병기 및 환자 특성이 이질하며, 연구의 대부분(5편 중 4편)이 2010년 이전에 설계되어 암 치료는 표준치료가 빠르게 바뀌고 있다는 점에서 최신 치료 환경을 반영하지 못하고 있는 점을 지적하였다. 이 외에도, 다수의 연구에서 무작위배정 방법, 순서은폐 방법 등을 명확히 보고하지 않는 등 비뮌립위험이 존재하였다. 이에 따라 전체적으로 근거수준은 ‘낮음’ 또는 ‘매우 낮음’으로 평가되었다.

2024년 제12차 의료기술재평가위원회(2024.12.13.)에서는 의료기술재평가사업 관리지침 제4조 제10항에 근거하여 소위원회의 검토 결과를 바탕으로 싸이모신 알파 1에 대한 최종 심의를 진행하였다.

위원회는 싸이모신 알파 1이 면역저하자에게 백신 접종 시 보조요법으로 사용되거나, 암 환자에게 통상적인 항암치료에 추가로 사용될 경우 안전성은 기존 치료와 유사한 수준으로 판단하였다. 그러나 암종별로 환자의 특성이 이질하고 임상 결과가 일관되지 않은 점, 연구의 비뮌립위험에 대한 우려, 최신 연구 부족 등으로 인해 유효성에 대한 연구의 근거수준은 낮다고 평가하였다.

이에 따라, 의료기술재평가위원회는 임상적 안전성과 유효성 등에 대한 근거를 종합적으로 고려하였을 때, 국내 임상 상황에서 면역저하자에게 백신 접종 시 싸이모신 알파 1을 보조적으로 사용하거나, 암 환자에게 종양 치료 및 재발 예방 목적으로 기존 통상적인 암 치료에 싸이모신 알파 1을 추가 투여하는 것을 ‘권고하지 않음’으로 결정하였다.



1. 건강보험심사평가원 요양기관업무포털. <https://biz.hira.or.kr/index.do?sso=ok>. (Accessed 25 February 2025).
2. 건강보험심사평가원 빅데이터개방포털. <https://opendata.hira.or.kr/home.do> (Accessed 25 February 2025).
3. 국가암정보센터. <https://www.cancer.go.kr/lay1/S1T272C277/contents.do>. (Accessed 25 February 2025).
4. 국민건강보험공단. 2022년도 비급여 상세내역조사 통계요청자료.
5. 김수영, 박지은, 서현주, 서혜선, 손희정, 신채민, 등. NECA 체계적 문헌고찰 매뉴얼. 한국보건의료연구원; 2011.
6. 대한감암학회-국립암센터. 2022 간세포암종 진료 가이드라인. 2022.
7. 대한중양외과학회. 임상중양학 2판. 바이오메디북; 2020.
8. 대한진단검사의학회. 진단검사의학. 2021;제6판.
9. 식품의약품안전처 의약품통합정보시스템. <https://nedrug.mfds.go.kr/searchDrug>. (Accessed 25 February 2025)
10. 중앙암등록본부. 국립암등록사업 연례보고서(2021년 암등록통계). 보건복지부, 국립암센터. 2023.
11. 최원석, 이재갑, 이희영, 백지현, 김윤경 등. 계절 인플루엔자의 항바이러스제 사용 지침. *Infection & Chemotherapy* 2012;44:233-249.
12. Amaral T, Ottaviano M, Arance A, Blank C, Chiarion-Sileni V, Donia M, Dummer R, et al., ESMO Guidelines Committee. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2025 Jan;36(1):10-30.
13. Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, Arain MA, Chen YJ, Ciombor KK, Cohen S, et al., Colon Cancer, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2021 Mar 2;19(3):329-359.
14. Camerini R, Garaci E. Historical review of thymosin α 1 in infectious diseases. *Expert Opin Biol Ther.* 2015;15(sup1)(suppl 1):S117-S127. PMID:26098768 doi:10.1517/14712598.2015.1033393
15. Carraro G, Naso A, Montomoli E, Gasparini R, Camerini R, Panatto D, Tineo MC, De Giorgi L, Piccirella S, Khadang B, Ceracchi M, De Rosa A. Thymosin-alpha 1 (Zadaxin) enhances the immunogenicity of an adjuvated pandemic H1N1v influenza vaccine (Focetria) in hemodialyzed patients: a pilot study. *Vaccine* 2012; 30: 1170-1180
16. Dinetz E, Lee E. Comprehensive Review of the Safety and Efficacy of Thymosin Alpha 1 in Human Clinical Trials. *Altern Ther Health Med.* 2024;30(1):6-12.
17. Dominari A, Hathaway Iii D, Pandav K, Matos W, Biswas S, Reddy G, Thevuthasan S, Khan MA, Mathew A, Makkar SS, Zaidi M, Fahem MMM, Beas R, Castaneda V, Paul T, Halpern J, Baralt D. Thymosin alpha 1: A comprehensive review of the literature. *World J Virol.* 2020 Dec 15;9(5):67-78.
18. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2017;67(2):370-398. doi: 10.1016/j.jhep.2017.03.021.

19. King R, Tuthill C. Immune Modulation with Thymosin Alpha 1 Treatment. *Vitam Horm.* 2016;102:151-78. doi: 10.1016/bs.vh.2016.04.003.
20. Liu F, Wang HM, Wang T, Zhang YM, Zhu X. The efficacy of thymosin alpha1 as immunomodulatory treatment for sepsis: a systematic review of randomized controlled trials. *BMC Infect Dis.* 2016;16:488. doi: 10.1186/s12879-016-1823-5.
21. Liu Y, Lu J. Mechanism and clinical application of thymosin in the treatment of lung cancer. *Front Immunol.* 2023 Aug 28;14:1237978. doi: 10.3389/fimmu.2023.1237978.
22. Peng D, Xing HY, Li C, Wang XF, Hou M, Li B, Chen JH. The clinical efficacy and adverse effects of Entecavir plus Thymosin alpha-1 combination therapy versus Entecavir Monotherapy in HBV-related cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol.* 2020;20(1):348. doi: 10.1186/s12876-020-01477-8.
23. Richardson MA, Sanders T, Palmer JL, Greisinger A, Singletary SE. Complementary/alternative medicine use in a comprehensive cancer center and the implications for oncology. *J Clin Oncol.* 2000;18(13):2505-14.
24. Riely GJ, Wood DE, Ettinger DS, Aisner DL, Akerley W, Bauman JR, Bharat A, et al., Non-Small Cell Lung Cancer, Version 4.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2024 May;22(4):249-274.
25. Romani L, Bistoni F, Gaziano R, Bozza S, Montagnoli C, Perruccio K, Pitzurra L, Bellocchio S, Velardi A, Rasi G, Di Francesco P, Garaci E. Thymosin alpha 1 activates dendritic cells for antifungal Th1 resistance through toll-like receptor signaling. *Blood* 2004; 103: 4232-4239. DOI: 10.1182/blood-2003-11-4036.
26. Soeroto AY, Suryadinata H, Yanto TA, Hariyanto TI. The efficacy of thymosin alpha-1 therapy in moderate to critical COVID-19 patients: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Inflammopharmacology.* 2023;31(6):3317-3325. doi: 10.1007/s10787-023-01354-2.
27. Tuthill C, Rios I, De Rosa A, Camerini R. Thymosin α 1 continues to show promise as an enhancer for vaccine response. *Ann N Y Acad Sci* 2012; 1270: 21-27. DOI:10.1111/j.1749-6632.2012.06680.x
28. Wolf E, Milazzo S, Boehm K, Zwahlen M, Horneber M. Thymic peptides for treatment of cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;2011(2):CD003993.
29. Yun YH, Lee MK, Park SM, Kim YA, Lee WJ, Lee KS, et al., Effect of complementary and alternative medicine on the survival and health-related quality of life among terminally ill cancer patients: a prospective cohort study, *Annals of Oncology.* 2013;24(2):489-94.

1. 의료기술재평가위원회

의료기술재평가위원회는 총 19명의 위원으로 구성되어 있으며, 비스쿰알분, 이뮤노시아닌, 싸이모신 알파 1의 안전성 및 유효성 평가를 위한 위원회는 총 2회 개최되었다.

1.1 2024년 제4차 의료기술재평가위원회

- 회의일시: 2024년 4월 12일
- 회의내용: 의료기술재평가 계획 및 소위원회 구성안 심의

1.2 2024년 제12차 의료기술재평가위원회

1.2.1 의료기술재평가위원회 분과(서면)

- 회의일시: 2024년 11월 29일~2024년 12월 4일
- 회의내용: 최종심의 사전검토

1.2.2 의료기술재평가위원회

- 회의일시: 2024년 12월 13일
- 회의내용: 최종심의 및 권고결정

2. 소위원회

비스쿰 알BUM · 이뮤노시아닌 · 싸이모신 알파 1 약물의 안전성 및 유효성 평가 통합 소위원회는 의료 기술재평가자문단에서 무작위로 추출된 각 분야 전문의 6인(혈액종양내과 2인, 가정의학과 2인, 근거기반의학 전문가 2인)으로 구성하였다. 소위원회 회의는 다음의 일정으로 이루어졌다.

2.1 제1차 소위원회

- 회의일시: 2024년 7월 23일
- 회의내용: 평가계획 및 방법 논의

2.2 제2차 소위원회

- 회의일시: 2024년 9월 3일
- 회의내용: 최종 선택문헌 및 보고서 기술 방법 확정

2.3 제3차 소위원회

- 회의일시: 2024년 11월 8일
- 회의내용: 분석결과 검토

2.4 제4차 소위원회

- 회의일시: 2024년 11월 21일
- 회의내용: 결론 논의

3. 연구검색 현황

3.1 국외 데이터베이스

3.1.1 Ovid MEDLINE(R) 1946~현재까지

(검색일: 2024. 07. 25.)

구분	연번	검색어	검색결과(건)
비스쿰알BUM	1	viscum album.mp. or exp Viscum album/ or Mistletoe/	1,560
	2	exp Mistletoe/ or Mistletoe*.mp.	1,850
	3	(abnoba viscum or Iscador or Helixor).mp.	210
종합	4	or/1-3	2,109
이뮤노시아닌	5	exp Hemocyanins/ or immunocyanin.mp.	4,777
	6	IMMUCOTHEL.mp.	7
종합	7	5 or 6	4,780
싸이모신알파1	8	exp Thymalfasin/ or exp Thymosin/ or thymosin alpha1.mp.	2,833
	9	zadaxin.mp.	18
	10	Talpha1.mp.	245
종합	11	or/8-10	2,895
RCT filter(SIGN)	13	4 or 8 or 12	9,784
	14	13 and RCT filter(SIGN)	711

3.1.2 Ovid-Embase

검색기간: 1974년~현재

(검색일:2024. 07. 25.)

구분	연번	검색어	검색결과(건)
비스쿰알BUM	1	viscum album.mp. or exp Viscum album/ or exp Mistletoe/	2,945
	2	exp Mistletoe/ or Mistletoe*.mp.	2,159
	3	(abnoba viscum or Iscador or Helixor).mp.	586
종합	4	or/1-3	3,377
이뮤노시아닌	5	immunocyanin.mp.	9
	6	exp hemocyanin/ or Hemocyanin.mp.	7,489
	7	IMMUCOTHEL.mp. or exp keyhole limpet hemocyanin/	3,541
종합	8	or/5-7	7,490
싸이모신알파1	9	thymosin alpha1.mp. or exp thymosin alpha1/	1,599
	10	Thymalfasin.mp.	72
	11	zadaxin.mp.	122
	12	Talpha1.mp.	395
	13	exp thymosin/ or Thymosin.mp.	5,361
종합	14	or/9-13	5,462
RCT filter(SIGN)	15	4 or 8 or 14	16,296
	16	15 and RCT filter(SIGN)	1,476

3.1.3 EBM Reviews – Cochrane Central Register of Controlled Trials

검색기간: ~현재

(검색일: 2024. 07. 25.)

구분	연번	검색어	검색결과(건)
비스쿰알BUM	1	viscum album.mp. or exp Viscum album/ or exp Mistletoe/	132
	2	exp Mistletoe/ or Mistletoe*.mp.	158
	3	(abnoba viscum or Iscador or Helixor).mp.	90
종합	4	1 or 2 or 3	202
이뮤노시아닌	5	immunocyanin.mp.	2
	6	exp hemocyanin/ or Hemocyanin.mp.	172
	7	IMMUCOTHEL.mp. or exp keyhole limpet hemocyanin/	6
종합	8	5 or 6 or 7	177
싸이모신알파1	9	Thymalfasin.mp.	119
	10	zadaxin.mp.	10
	11	Talpha1.mp.	15
	12	exp thymosin/ or Thymosin.mp.	346
	13	thymosin alpha1.mp. or exp Thymalfasin/	122
종합	14	9 or 10 or 11 or 12 or 13	355
중재 종합	15	4 or 8 or 14	733

3.2 국내데이터 베이스(연도제한: 2009~2019)

(검색일: 2024. 07. 25.)

데이터베이스	연번	검색어	검색문헌수	비고
KoreaMed	1	("viscum album"[ALL] OR "abnoba viscum"[ALL] OR Mistletoe[ALL] OR Iscador[ALL] OR Helixor[ALL] or (immunocyanin[ALL] OR immucothel[ALL] OR hemocyanin[ALL]) OR (thymosin[ALL] OR Thymalfasin[ALL] OR zadaxin[ALL] OR Talpha1[ALL] OR Hemocyanin[ALL])	52	advanced search
	소계		52	
한국의학논문데이터 베이스(KMbase)	1	(((((ALL=iscador) OR [ALL=Helixor]) OR [ALL=abnoba viscum]) OR [ALL=Mistletoe]) OR [ALL=viscum album]) OR [ALL=비스쿰알BUM]) OR [ALL=미슬토]) OR [ALL=비스쿰알BUM])	156	
	2	((([ALL=immunocyanin] OR [ALL=IMMUCOTHEL]) OR [ALL=Hemocyanin]) OR [ALL=이뮤노시아닌])	31	국내발표논문
	3	((([ALL=Thymosin] OR [ALL=Thymalfasin]) OR [ALL=zadaxin]) OR [ALL=Talpha1]) OR [ALL=싸이모신])	36	
	소계		223	
한국교육학술정보원 (RISS)	1	전체: iscador <OR> 전체: Helixor <OR> 전체: abnoba viscum <OR> 전체: Mistletoe <OR> 전체: viscum album	396	
	2	전체: 비스쿰알BUM<OR> 전체: 미슬토<OR> 전체: 비스쿰알BUM	12	상세검색 이용 국내학술지
	3	전체: immunocyanin <OR> 전체: IMMUCOTHEL <OR> 전체: Hemocyanin <OR> 전체: 이뮤노시아닌	76	
	4	전체: Thymosin <OR> 전체: Thymalfasin <OR> 전체: zadaxin <OR> 전체: Talpha1 <OR> 전체: 싸이모신	104	
	소계		588	

4. 비뚤림위험 평가 및 자료추출 양식

4.1 비뚤림위험 평가(RoB)

연번(Ref ID)		
1저자(출판연도)		
영역	비뚤림위험	사유
Adequate sequence generation (무작위배정 순서 생성)	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	문헌에 정확한 clue(ex. '무작위배정 순서 생성'의 경우에 'randomization'과 관련한 단어는 있지만 무작위배정이 어떤 방법으로 이루어졌는지에 관한 기술이 없어 이 과정에서 bias가 생길 위험이 있었는지 판단할 수 없는 경우)가 제시되어 있지 않은 경우는 'unclear'로 평가
Allocation concealment (배정순서 은폐)	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	-낮음: 적절한 방법에 의해 배정순서가 은폐됨으로써 연구자가 배정내용을 알 수 없는 경우 -높음: 배정순서가 은폐될 수 있는 방법을 사용하지 않았거나 부적절한 방법의 사용에 의해 배정순서가 은폐되지 않은 경우 -불확실: 배정순서 은폐 방법에 대한 비뚤림위험이 '낮음', '높음' 중 어디에 해당하는지 불확실한 경우
Blinding of participants and personnel (연구 참여자, 연구자에 대한 눈가림)	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	다음 중 한 가지 이상에 해당되는 경우 -낮음: · 눈가림이 시행되지 않았거나 불완전하나, 눈가림이 (중재)결과에 영향을 미치지 않을 것으로 판단되는 경우 · 눈가림을 채택하여 수행하였고 연구 참여자와 연구자에 대한 눈가림이 깨지지 않았을 것으로 확신되는 경우 -높음: · 연구 참여자와 연구자에 대한 눈가림이 시도되었으나 눈가림이 유지되지 않았을 것으로 판단되고, 눈가림이 결과평가에 영향을 미칠 것으로 판단되는 경우 · 눈가림이 (중재)결과에 영향을 미칠 수 있는 경우임에도 눈가림을 시행하지 않았거나, 눈가림을 시도하였으나 방법이 부적절한 경우 -불확실: · 눈가림에 대한 비뚤림위험이 '낮음', '높음' 중 어디에 해당하는지 불확실한 경우 · 연구에서 해당 결과를 다루지 않은 경우
Blinding of outcome assessment (결과평가에 대한 눈가림)	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	다음 중 한 가지 이상에 해당되는 경우 -낮음: · 결과평가에 대한 눈가림을 채택하여 수행하였고 결과평가자에 대한 눈가림이 깨지지 않았을 것으로 확신되는 경우 · 눈가림이 시행되지 않았으나, 눈가림이 결과평가에 영향을 미치지 않을 것으로 판단 되는 경우 -높음: · 눈가림이 결과평가에 영향을 미칠 수 있는 경우임에도 눈가림을 시행하지 않은 경우 · 결과평가자에 대한 눈가림이 시도되었으나 눈가림이 유지되지 않았을 것으로 판단 되고, 눈가림이 결과평가에 영향을 미칠 것으로 판단되는 경우 -불확실:

연번(Ref ID)		
1저자(출판연도)		
영역	비뚤림위험	사유
		<ul style="list-style-type: none"> · 눈가림에 대한 비뚤림위험이 '낮음', '높음' 중 어디에 해당하는지 불확실한 경우 · 연구에서 해당 결과를 다루지 않은 경우
Incomplete outcome data addressed (불충분한 결과자료)	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	<p>다음 중 한 가지 이상에 해당되는 경우</p> <p>- 낮음:</p> <ul style="list-style-type: none"> · 결측치가 없는 경우 · 결측치가 결과에 영향을 미치지 않는 경우(생존분석에서는 결측이 절단값으로 다루어짐) · 결측치가 중재군 간에 유사하게 발생하고 결측치가 발생한 원인도 유사함 · 이분형 변수의 경우 결측치 분율이 관찰발생위험을 비추어 볼 때 중재효과 추정에 임상적으로 유의한 차이를 낼 것으로 보이지 않는 경우 · 연속형 변수의 경우 결측값들로부터 예견되는 중재효과의 크기가 관찰된 효과의 크기 추정에 임상적으로 유의한 영향을 미칠 것으로 보이지 않는 경우 · 적절한 통계적 방법을 사용하여 결측치를 대체한 경우 <p>- 높음:</p> <ul style="list-style-type: none"> · 상당수의 결측치가 존재하고 결측치의 원인이 실제 결과에 영향을 미칠 수 있는 경우 - 중재군 간의 불균형한 결측치 수 차이 자체 또는 결측이 생긴 이유가 결과에 비뚤림을 초래할 수 있는 경우 · 이분형 변수의 경우 결측치 분율이 결과변수의 관찰발생위험에 비추어 상당 수여서 중재효과 추정에 임상적으로 유의한 차이를 낼 것으로 보이지 않는 경우 · 연속형 변수의 경우, 결측 결과로부터 예견되는 군 간 중재효과 차이(평균의 차이 혹은 표준화 평균의 차이)가 효과크기 추정결과에 임상적으로 유의한 비뚤림을 초래하기에 충분한 경우 · 무작위배정된 중재를 받지 않은 사람이 상당수임에도 중재받은 대로만 분석을 수행하여(per-procotol analysis) 결과자료를 제시한 경우 · 부적절한 방법으로 결측치를 대체한 경우 <p>- 불확실:</p> <ul style="list-style-type: none"> · 배제/탈락에 대한 보고가 불충분한 경우(예, 무작위 수 언급 없음, 결측 이유에 대한 언급 없음) · 연구에서 해당 결과를 다루지 않은 경우
Free of selective reporting (선택적 보고)	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	<p>선택적 보고의 경우 안전성과 효과성 결과를 모두 보고한 경우에 'Low'로 평가, 둘 중 하나만 보고한 경우에는 'unclear'로 평가?? => 안전성 및 효과성 결과를 둘 다 보고하였는지, 둘 중 하나만 보고하였는지 기록해 둘 것</p>
Other bias : Funding (그 외 비뚤림)	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	<p>민간 연구비 지원</p>

4.2 자료추출 양식

연번(Ref ID)						
1저자(출판연도)						
연구특성	<ul style="list-style-type: none"> 연구수행국가* 연구설계: 					
연구대상	<ul style="list-style-type: none"> 연구대상: 질환명 선택/배제기준 환자 수 : 총 명 평균연령: 세 (Range:) 					
중재법	<ul style="list-style-type: none"> 중재군 종류 약물명, 용법, 용량 					
비교법	<ul style="list-style-type: none"> 비교군 종류 약물명, 용법, 용량 					
추적관찰 및 결과변수	<ul style="list-style-type: none"> 추적관찰 기간 					
결과분석방법	<ul style="list-style-type: none"> 결과변수(정의 포함) 통계방법 					
연구결과-안전성	결과변수	치료군 n/N	비교군 n/N	군 간 P-value		
결과변수 - 이분형 결과변수						
	결과변수	치료군 n/N	비교군 n/N	군 간 P-value		
연구결과-효과성 - 연속형 결과변수						
	결과변수	치료군		비교군		군 간 P-value
		n	M±SD	n	M±SD	
결론						
funding						
비고						

5. 최종 선택연구

연번	1저자	제목	서지정보
백신 보조요법			
1	Gravenstein SD (1989)	Augmentation of influenza antibody response in elderly men by thymosin alpha one. A double-blind placebo-controlled clinical study.	J Am Geriatr Soc. 1989 Jan;37(1):1-8.
2	Carraro GN (2012)	Thymosin-alpha 1 (Zadaxin) enhances the immunogenicity of an adjuvated pandemic H1N1v influenza vaccine (Focetria) in hemodialyzed patients: a pilot study.	Vaccine. 2012 Feb 1;30(6):1170-80.
항암 보조요법			
1	Schulof RSL (1985)	A randomized trial to evaluate the immunorestorative properties of synthetic thymosin-alpha 1 in patients with lung cancer.	J Biol Response Mod. 1985 Apr;4(2):147-58.
2	Shuqun C (2004)	Combination transcatheter hepatic arterial chemoembolization with thymosin alpha1 on recurrence prevention of hepatocellular carcinoma.	Hepatogastroenterology. 2004 Sep-Oct;51(59):1445-7.
3	Gish RGG (2009)	A randomized controlled trial of thymalfasin plus transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma.	Hepatol Int. 2009 Sep;3(3):480-9.
4	Maio M (2010)	Large randomized study of thymosin alpha 1, interferon alfa, or both in combination with dacarbazine in patients with metastatic melanoma.	J Clin Oncol. 2010 Apr 1;28(10):1780-7.
5	Niu WL (2023)	A Prospective and Randomized Control Study on Effects of Thymalfasin for Injection on Perioperative Immune Function and Long-term Prognosis of Patients with Colorectal Cancer.	Biotechnol Genet Eng Rev. 2024 Dec;40(4):4862-4874.

발행일 2025. 7. 31.

발행인 이재태

발행처 한국보건의료연구원

이 책은 한국보건의료연구원에 소유권이 있습니다.
한국보건의료연구원의 승인 없이 상업적인 목적으로
사용하거나 판매할 수 없습니다.

ISBN : 979-11-7337-079-3