

NECA-의료기술재평가사업

NECA-R-24-001-28 (2025.12.)



의료기술재평가보고서 2025

이뮤노시아닌 (Immunocyanin)

의료기술재평가사업 총괄

김민정 한국보건의료연구원 보건의료연구본부 본부장
서재경 한국보건의료연구원 보건의료연구본부 재평가기획팀 팀장
정진희 한국보건의료연구원 보건의료연구본부 재평가사업팀 팀장

연구진

담당연구원

심정임 한국보건의료연구원 재평가사업팀 주임연구원

부담당연구원

이현아 한국보건의료연구원 재평가사업팀 주임연구원

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 및 행위등재 현황	3
1.3 질병 특성 및 현존하는 의료기술	4
1.4 국내외 임상진료지침	7
1.5 체계적 문헌고찰 현황 및 일차연구	7
1.6 기존 의료기술평가	7
2. 평가목적	7
II. 평가방법	8
1. 체계적 문헌고찰	8
1.1 개요	8
1.2 핵심질문	8
1.3 문헌검색	9
1.4 연구선정	9
1.5 비뚤림위험 평가	10
1.6 자료추출	10
1.7 자료합성	10
1.8 근거수준 평가	11
2. 의료기술재평가 권고등급 결정	11
III. 평가결과	12
1. 연구선정 개요	12
2. 안전성과 유효성	13
2.1 선택연구 특성	13
2.2 비뚤림위험 평가	16
2.3 안전성	17
2.4 유효성	19
2.5 GRADE 근거수준 평가	22
IV. 결과요약 및 결론	24
1. 평가결과 요약	24
1.1 안전성	24

1.2 유효성	24
2. 결론	25

V. 참고문헌 26

VI. 부록 27

1. 의료기술재평가위원회	27
2. 소위원회	28
3. 문헌검색현황	29
4. 비뿔림위험 평가 및 자료추출 양식	33
5. 최종 선택연구	35

표 차례

표 1.1 식품의약품안전처 허가사항	2
표 1.2 이뮤노시아닌 용법용량 및 주의사항	2
표 1.3 이뮤노시아닌 허가제품	3
표 1.4 비급여 보고항목 일부	3
표 1.5 건강보험심사평가원 비급여의약품 품목(2024.3.1.기준)	3
표 1.6 국외 허가사항	4
표 1.7 국내 암 환자 연도별 연령표준화 발생률 및 유병자 수	5
표 1.8 이뮤노시아닌 종별 다빈도 상병(2019년~2022년 전체 통합)	6
표 2.1 PICOTS-SD 세부 내용	8
표 2.2 국외 전자 데이터베이스	9
표 2.3 국내 전자 데이터베이스	9
표 2.4 연구의 선택 및 배제 기준	10
표 2.5 권고등급 체계	11
표 3.1 선택연구 특성	14
표 3.2 중재 특성	15
표 3.3 심각한 이상반응	17
표 3.4 일반적인 합병증 및 부작용	17
표 3.5 생존율	19
표 3.6 무질병, 무진행, 무재발 생존율	19
표 3.7 무질병, 무진행, 무재발 기간	21
표 3.8 GRADE 근거 평가	23

그림 차례

그림 1.1 연도별 영양기관종별 억제비용 기준	5
그림 3.1 연구 선정 흐름도	12
그림 3.2 비둘림위험 그래프	16
그림 3.3 비둘림위험에 대한 평가결과 요약	16
그림 3.4 방광염	18
그림 3.5 발열	18
그림 3.6 재발 및 질병진행	21

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 이뮤노시아닌의 안전성 및 유효성평가 내용이 포함되어 있다.

평가방법

이뮤노시아닌의 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.

본 평가의 대상자는 암 환자로 설정하였다. 안전성 평가는 심각한 이상반응 및 부작용, 일반적인 이상반응 및 부작용 등을 주요 지표로 설정하였다. 유효성은 생존율, 재발 및 질병진행, 항암반응률, 삶의 질을 결과지표로 설정하였다. 해당 약물이 주로 암 환자에게 사용된다는 점을 고려하여 본 평가는 선택 비뮌립 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, EBM Reviews- Cochrane Central Register of Controlled Trials)와 국내 3개 데이터베이스(KoreaMed, 한국의학논문데이터베이스(KMbase), 한국교육학술정보원(RISS))에서 수행되었다(최종검색일 2024. 7. 25.).

최종 선정된 연구에 대해서는 ‘비뚤림위험(Risk of Bias, RoB)’ 평가 도구를 활용하여 평가를 수행하였고, 자료추출은 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 선택연구는 무작위배정 비교임상시험 연구 7편이었다.

출판연도는 2000년 이전 연구가 6편, 2012년 1편이었고, 출판국가는 독일이 가장 많았다. 연구대상자는 표재성 방광암으로 경요도 절제술을 받은 환자를 대상으로 한 연구가 6편, 신장암으로 신절제술을 받은 환자 대상 연구가 1편이었다. 중재치료는 수술 후 이뮤노시아닌 단독 치료군이었고, 비교치료는 신장암 환자에서 수술 후 무치료, 나머지 방광암 환자에서는 미토마이신C, 에토글루시드, BCG 치료와 비교하였다.

비뚤림위험 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, 생존율, 무질병 생존율 등 객관적 지표를 결과로 제시한 연구는 눈가림의 영향을 받지 않을 것으로 판단하여 비뚤림위험을 ‘낮음’으로 평가하였다. 반면, 삶의 질과 같은 주관적 지표를 활용한 연구는 비뚤림위험 ‘불확실’로 평가하였다. 불충분한 결과 자료 항목은 추적관찰 손실이 20% 이상 발생한 경우 ‘불확실’로 평가하였다. 선택적 보고에 대한 항목은 안전성 또는 유효성 지표 중 하나만 보고한 경우 ‘불확실’로 평가하였다. 기타 비뚤림위험 항목은 연구 수행에 있어 약물을 제조사로 부터 제공받았거나 연구비를 지원받은 경우는 비뚤림위험 ‘높음’으로 평가하였다.

안전성

심각한 이상반응 및 부작용을 보고한 연구는 5편으로 모두 방광암 환자를 대상으로 수행되었다. 이 중 4편의 연구에서 심각한 부작용은 없었다고 보고하였고, Kalble 등(1991)에서는 심한 방광염 및 연구 중

단 보고가 이뮤노시아닌군은 발생하지 않았고(19명 중 0명), 비교군에서 12%(25명 중 3명) 발생하였다.

일반적인 합병증 및 부작용을 보고한 연구는 6편으로 모두 방광암 환자를 대상으로 수행되었다. Jurincic 등(1988)은 전신 독성 및 알레르기 반응이 없었다고 보고하였고, Lammers 등(2012)은 발열, 감기 증상, 피로 같은 일반적인 부작용은 이뮤노시아닌군에서 좀 더 많이 발생하였고, 알레르기 및 피부 반응은 이뮤노시아닌군에서 좀 더 적게 발생하였다. 경증 방광염을 보고한 4편의 연구를 메타분석한 결과, 이뮤노시아닌군에서 유의하게 낮게 발생하였다(RR=0.09, 95% CI 0.04~0.20, $I^2=0\%$). 발열을 보고한 5편의 연구를 메타분석한 결과, 군 간 유의한 차이는 없었다(RR=3.66, 95% CI 0.42~32.14, $I^2=48\%$).

유효성

5년 생존율, 중앙 생존기간, 사망자 수를 보고한 연구는 1편으로 신장암 환자에서 5년 생존율은 이뮤노시아닌군이 60.0%, 비교군 56.5%로 보고하였으며, 중앙 생존기간은 두 군 사이 유의한 차이가 없었다(Jurincic- Winkler 등, 1994).

재발 및 질병진행 등은 6편의 연구에서 보고되었다. 모두 방광암 환자를 대상으로 무질병, 무진행, 무재발 생존율을 보고한 연구 3편 모두 군 간 유의한 차이가 없었고, 무질병, 무진행 생존위험비를 보고한 Lammers 등(2012) 연구는 이뮤노시아닌군에서 무재발 생존위험비가 유의하게 높았고, 무진행 위험비는 군 간 유의한 차이가 없었다. 재발 및 질병 진행에 대해 메타분석한 결과, 두 결과지표 모두 군 간 유의한 차이가 없었다(재발에 대한 RR=1.21, 95% CI 0.77~1.88, $I^2=76\%$; 질병 진행에 대한 RR=0.65, 95% CI 0.32~1.33, $I^2=7\%$). 무질병, 무진행, 무재발 기간을 보고한 연구 5편 중 2편의 연구는 이뮤노시아닌군에서 무질병, 무재발 기간이 비교군에 비해 유의하게 짧았고(Flamm 등, 1990; Lammers 등, 2012), 나머지 3편은 군 간 유의한 차이가 없었다(Flamm 등, 1990; Jurincic-Winkler 등(1994); Flamm 등, 1994).

항암반응률 및 삶의 질을 보고한 연구는 없었다.

결론 및 의료기술재평가 권고결정

의료기술재평가 소위원회는 국내에서 이뮤노시아닌이 경요도 절제 후 및 기존 약물치료 실패 후 방광암 재발 방지에 사용되는 항암제로 허가되었으며 기타의 중앙치료제 분류되어 있는 점을 고려하여 본 평가는 이뮤노시아닌의 항암 보조요법으로서의 안전성과 유효성을 중심으로 수행하였다.

체계적 문헌고찰 결과, 이뮤노시아닌은 기존 치료와 비교하여 심각한 이상반응 및 부작용이 보고되지 않았고, 일반적인 부작용인 발열만 관찰되어 안전하다고 평가하였다.

유효성은 신장암 환자의 생존율을 비교한 1편의 연구만 확인되었으며, 표본 크기가 작아 평가하기에 근거가 부족하였다. 표재성 방광암 환자에서 경요도 절제술 후 이뮤노시아닌은 표준치료(미토마이신 C, BCG, 에토글루시드)와 비교 시, 재발이나 질병 진행에 차이가 없었다. 이는 표재성 방광암에서 이

뮤노시아닌 치료는 추가적인 이점을 제공하지 않으며 국내에서는 현재 이뮤노시아닌을 표재성 방광암의 치료로 사용하지 않는다는 의견이 있었다.

본 평가는 무작위배정 비교임상시험 연구를 중심으로 수행하였으나, 개별 연구의 표본 크기가 작은 점, 무작위 배정방법 및 순서 은폐방법 등에 대한 보고가 부족한 점 등으로 인해 비뚤림에 대한 우려가 있어 전반적인 근거수준이 '낮음'으로 평가되었다. 또한, 대부분의 연구가(7편 중 6편) 2000년 이전에 출판되어 현재의 암 치료 실태를 반영하지 못한다는 점에서 최신 근거가 부족하다는 의견이었다. 국내에서는 이뮤노시아닌이 고형 종양 환자에서 추가 치료로 사용되는 경우가 있으나, 고형 종양에서 치료에 대한 유효성의 근거는 부족하다고 평가하였다.

2024년 제12차 의료기술재평가위원회(2024.12.13.)에서는 의료기술재평가사업 관리지침 제4조제 10항에 근거하여 소위원회 검토 결과를 바탕으로 이뮤노시아닌에 대한 최종 심의를 진행하였다.

위원회는 이뮤노시아닌이 암 환자에게 통상적인 항암치료에 추가로 사용될 경우, 안전성은 기존 치료와 유사한 수준으로 판단하였다. 그러나 방광암 외 고형 종양에 대한 근거가 부족한 점, 연구의 비뚤림위험에 대한 우려, 최신 연구 부족 등으로 인해 유효성에 대한 문헌 근거수준은 낮다고 평가하였다.

이에 따라, 의료기술재평가위원회는 임상적 안전성과 유효성 등에 대한 근거를 종합적으로 고려하였을 때, 국내 임상 상황에서 암 환자에게 종양 치료 및 재발 예방 목적으로 기존 통상적인 암 치료에 이뮤노시아닌을 추가 투여하는 것을 '권고하지 않음'으로 결정하였다.

주요어

이뮤노시아닌, 암환자, 안전성, 유효성

Immunocyanin, Neoplasms, Safety, Efficacy

알기 쉬운 의료기술재평가

이뮤노시아닌은 안전하고 효과적인가요?

질환 및 의료기술

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.

이뮤노시아닌은 암 환자에서 암 치료나 암 재발 예방 등의 목적으로 사용되는 치료법으로 알려져 있다. 주로 기존 암치료 후 추가로 사용하며 현재 건강보험 비급여로 사용되고 있다.

의료기술의 안전성 · 유효성

암 환자에서 이뮤노시아닌 치료가 안전하고 효과적인지를 평가하기 위해 2,790편의 논문을 검색하였고, 이 중 선정 기준에 부합하는 7편의 무작위배정 비교임상시험 연구를 최종 포함하였다.

이뮤노시아닌은 일반적인 부작용으로 발열이 나타났으나, 이 외에 심각한 부작용은 보고되지 않았다.

한편, 암 환자에서 수술 후 이뮤노시아닌을 추가로 투여했을 때, 생존기간 연장이나 암 재발 감소와 같은 임상적 유의성을 보였다고 판단하기에는 근거가 충분하지 않았다.

결론 및 권고문

의료기술재평가위원회는 이뮤노시아닌을 암 환자에게 기존의 통상적인 암 치료에 추가 사용하는 경우, 전반적인 안전성은 양호하였으나 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 이뮤노시아닌의 안전성 및 유효성 평가 내용이 포함되어 있다.

1.1 평가대상 의료기술 개요

1.1.1 이뮤노시아닌(Immunocyanin)

구멍삿갓조개의 혈액에서 추출한 단백질인 구멍삿갓조개 헤모시아닌(Keyhole Limpet Hemocyanin, KLH)은 1960~70년대 면역 억제 환자들의 면역상태 검사용 시약으로 사용되다가, 1974년 Olsson 등이 KLH 5 mg을 투여한 표재성 방광암 환자에서 암 재발률 감소를 보고하며 다양한 임상연구가 시작되었다. KLH에서 두 가지 아형만 분리, 응축하여 이뮤노시아닌이라는 표준화된 성분이 개발되어, 이뮤코텔[®](Immucothel)이라는 제품의 방광암 치료제는 4개국에 등록을 마쳤고, 미국에서는 백분[®](VACMUNE)이라는 제품으로 종양백신 연구를 위한 운반단백질로 사용되고 있다고 한다(비오신코리아 홈페이지).

1.1.2 작용기전

이뮤노시아닌은 당단백질로 구성된 KLH로부터 분리된 성분으로 정확한 작용기전이 알려지지 않았으나, 호흡 중 산소의 흡수, 수송 및 방출에 관여하며, 세포성 면역체계를 활성화하는 것으로 보고 있다(Lammers 등, 2012).

1.1.3 현황

암 환자가 늘어남에 따라 항암치료 뿐만 아니라 그에 대한 대체보완의학에 대한 관심도 높아지고 있다. Richardson 등(2000)에 따르면 미국 성인 암 환자의 68.7%가 최소 1개 이상의 대체보완의학을 사용하고 있고, 그 중 75.2%가 기존 항암치료와 함께 사용하는 것으로 보고하였다. 대체보완의학 사용자 중 비타민제를 사용하는 환자는 62.6%이었다. Keene 등(2019)은 체계적 문헌고찰을 통해 암 환자에서 대체보완의학은 평균적으로 51.0% 사용되며, 젊은 연령군, 여성 환자, 교육 수준이 높고 소득 수준이 있는 사람, 이전에 대체보완의학 치료를 받은 적이 있는 사람일수록 선호하는 경향이 있었다고 보고하였다. 국내 연구 Yun 등(2013)에 따르면, 말기 암환자 42.0% (202/481)가 대체보완 요법을 받는 것으로 보고하였다. 이 환자들은 비타민제 복용 등을 포함하는 생물학적 요법(84.2%)을 가장 많이 받았으며, 그 다음으로 심신요법(18.3%), 대체요법(12.9%) 순으로 나타났다.

1.1.4 식품의약품안전처 허가사항

이뮤노시아닌은 경요도 절제 후 또는 기존 약물 치료 실패 후 방광암 재발 방지에 사용되는 항암제로 2002년 3월 20일 식품의약품안전처 품목허가를 받았다.

표 1.1 식품의약품안전처 허가사항

주성분	이뮤노시아닌
주성분영문	Immunocyanin
품목구분	의약품
제품명	이뮤코텔주 2종
ATC코드	L03AX10
식약처 분류	429 기타의 종양치료제
전문약품	전문약품(희귀)
완제/원료	완제의약품
효능효과	경요도 절제 후 및 기존 약물 치료 실패 후 방광암 재발 방지에 사용되는 항암제

[출처: 식품의약품안전처 의약품통합정보시스템]

표 1.2 이뮤노시아닌 용법용량 및 주의사항

용법용량
1. 초기용량 : 1mg을 왼쪽 상완부 (왼손잡이의 경우 오른쪽 상완부)에 피하 혹은 피내주사 하여 홍반을 확인할 수 있어야 하는데 최대 4일까지 나타나지 않으면(면역반응표시), 2~4일 간격으로 1mg을 2회까지 반복투여한다.
2. 유지용량 : 홍반이 전개된 후에 방광 점적주사, 초기 6주 동안은 1주일에 1회, 그 후 1년간 1달에 1회씩 20mg을 투여한다
사용상 주의사항
1. 다음 환자에는 투여하지 말 것 1) 면역저하 환자 2) 체내 이종단백질에 대한 과민성이 있는 환자
2. 부작용 1) 미열이 가끔 발생하지만 3일 후에는 회복된다. 드물게 γ -glutamyl transferase와 glutamate pyruvate transaminase가 상승한다. 2) 압박감, 통증이 있을 수 있고, 알러지 반응으로서 무균성 leukocyturia와 같은 방광증상이 나타날 수 있다.

- 3) 치료개시 시 주사부위의 피부 발적, 부종(약 2cm)은 기알려진 현상이다. 알러지 반응을 나타내는 환자 중 드물게 알러지성 부종이 발생한다. 필요 시 코티코스테로이드를 함유한 연고를 도포한다. 전신 알러지 반응 시에는 코티코스테로이드를 전신투여한다.
- 4) 본제를 방광에 점적한 후 나타날 수 있는 경증의 방광염은 일반적인 약물 반응이다. 방광의 경련은 국소적 혹은 전신적 진통제의 투여로 치료된다.
- 5) 이뇨작용이 증가한다.
- 6) 방광점적투여 후 나타나는 전신적 알러지 반응은 항히스타민제나 코티코스테로이드로 치료한다.

3. 약물상호작용

- 1) 타약물과의 특별한 약물상호작용은 관찰되지 않았으나, 본제의 면역증강작용은 면역을 억제하는 방사선 요법, 화학요법의 병행 및 코티코스테로이드의 병용투여에 의하여 손상받을 수 있다.
 - 2) 본제의 최적의 치료효과를 위해 면역억제요법(방사선치료, 세포종식억제제, 코티코스테로이드제)과의 병행은 피하는 것이 바람직하다.
4. 임부 및 수유부에 대한 투여
본제의 임신 및 수유중의 투여에 대한 안전성은 충분히 확립되어 있지 않다. 또한 동물실험에서도 그 가능 위험에 대한 연구가 충분히 이루어지지 않았으므로 의사가 신중히 고려하여 투여하여야 한다.

5. 과량투여시의 처치

- 1) 알러지성 과민반응이 나타날 시에는 용량을 줄여야 한다.
- 2) 필요하면 인공호흡, 산소흡입, 갈숨이나 항히스타민제의 투여로 치료한다.

[출처: 식품의약품안전처 의약품통합정보시스템]

표 1.3 이뮤노시아닌 허가제품

제품명	업체명	허가일	제조/수입
이뮤코텔주10mg(이뮤노시아닌)	비오신코리아(주)	2002-03-20	수입
이뮤코텔주1mg(이뮤노시아닌)	비오신코리아(주)	2002-03-20	수입

[출처: 식품의약품안전처 의약품통합정보시스템]

1.2 평가대상 의료기술의 국내외 보험 등재 현황

1.2.1 국내 보험 등재 현황

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

표 1.4 비급여 보고항목 일부

중분류	소분류	상세분류	규격단위	품목기준코드 (약품코드)	코드
중앙용약	기타의 중앙치료제	이뮤코텔주1mg(이뮤노시아닌)_ (1mg/1병)	1병	200209682 (8806748000416)	674800041

표 1.5 건강보험심사평가원 비급여의약품 품목(2024.3.1.기준)

성분명	분류번호	주성분코드
이뮤노시아닌	429	428401BIJ, 428402BIJ

[출처: 건강보험심사평가원 영양기관업무포털 홈페이지<모니터링>DUR대상 의약품<비급여의약품>

1.2.2 국외 보험 등재 현황

이뮤노시아닌에 대한 미국 식품의약국(Food and Drug administration, FDA)의 허가사항은 확인되지 않았다. 그 외 유럽, 일본, 독일 등에서도 허가사항이 확인되지 않았다.

표 1.6 국외 허가사항

국외 의약품 기관	허가사항	검색사이트
미국 FDA	확인되지 않음	https://www.fda.gov/
유럽 EMA	확인되지 않음	https://www.ema.europa.eu/en/homepage
일본 PMDA	확인되지 않음	https://www.pmda.go.jp/english/
독일 BMG(연방보건부)/ RL(약물색인집)	확인되지 않음	https://www.bundesgesundheitsministerium.de/ https://www.rote-liste.de/
오스트리아 BASG	확인되지 않음	https://www.basg.gv.at/en/
네덜란드 CBG-MEB	확인되지 않음	https://english.cbg-meb.nl/
아르헨티나 ANMAT	확인되지 않음	https://www.argentina.gob.ar/anmat-en

FDA, Food and Drug Administration; EMA, European Medicines Agency; PMDA, Pharmaceuticals and Medical Devices Agency; BMG, (영어) federal ministry of health; RL, Rote Liste; BASG, (영어) Federal Office for Safety in Health Care; CBG-MEB, Central Bureau of the Netherlands Medicines and Health products; ANMAT, Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica protegemos

1.3 질병 특성 및 현존하는 의료기술

1.3.1 암의 병태생리

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 공통으로 나타난다(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).

1.3.2 역학

국내 암환자 규모는 2021년 인구 10만 명당 연령표준화 발생률은 526.7명으로 신규 암발생자는 증가추세이며, 암 유병자는 약 243만 명으로 증가하고 있다(중앙암등록본부, 2023).

표 1.7 국내 암 환자 연도별 연령표준화 발생률 및 유병자 수

	2017	2018	2019	2020	2021
10만 명당 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 암 치료(국가암정보센터 홈페이지)

암 치료의 주요 목적은 암으로 인한 구조적·기능적 손상을 회복시킴으로써 환자를 치유하는 것과 만일 치유가 불가능한 경우 더 이상의 암 진행을 막고 증상을 완화시킴으로써 수명을 연장하고 삶의 질을 높이는 것이다. 암 치료는 크게 적극적인 암 치료와 완화 치료로 나누기도 하며, 적극적인 암치료는 암 덩어리를 없애거나 줄이고 암세포를 죽이기 위한 방법으로 수술 치료, 항암화학요법, 방사선 치료가 주로 사용되고 이외에도 국소 치료법, 호르몬 치료법, 광역학 치료법, 레이저 치료법 등이 있으며 최근에는 면역요법, 유전자요법 등이 있다. 완화 치료는 환자의 삶의 질을 높이고 증상을 조절하는 것을 목적으로 통증 치료, 피로 치료, 재활 치료, 호스피스 완화의료 등이 있다.

1.3.4 국내 이용 현황

국민건강보험공단의 ‘2022년도 비급여 상세내역조사’는 요양기관의 약 2.2%에 해당하는 표본추출 선정 기관들로부터 이용량 및 비용 등에 대한 조사자료로서 이 중 이뮤노시아닌의 사용량 및 약제 비용 추정 통계를 확인하였다. 2020년~2021년 코로나 시기를 고려하였을 때, 약제비용 규모는 2022년에 증가하였으며 요양병원 및 한방병원에서 비용부담이 높게 나타났다(그림 1.1). 약물 사용량 기준으로 다빈도 1상병부터 10상병의 분포는 상급종합병원과 의원 현황은 확인되지 않았으며, 약성신생물이 58~95%로 확인되었다(표 1.7). 비급여 진료비용을 공개한 일부 요양병원, 한방병원, 의원에서의 비용 분포는 280,000~400,000 원이었고, 종합병원급 이상에서는 비용 정보가 확인되지 않았다.

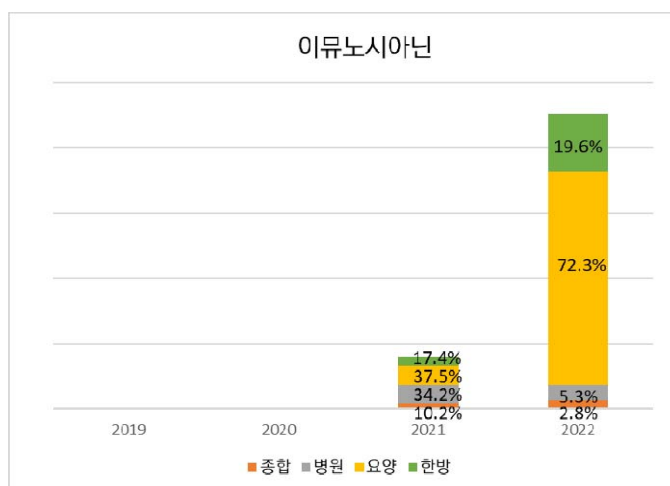


그림 1.1 연도별 요양기관종별 약제비용

[출처: 국민건강보험공단, 2022년도 비급여 상세내역조사 통계요청자료]

표 1.8 이뮤노시아닌 종별 다빈도 상병(2019년~2022년 전체 통합)

	상급종합		종합		병원		의원		요양		한방	
	상병명*	(%)**	상병명*	(%)**	상병명*	(%)**	상병명*	(%)**	상병명*	(%)**	상병명*	(%)**
1 상병	-		073, 유방의 악성신생물	(39.7)	076, 기타 여성생식 기관의 악성신생물	(7.9)	-		073, 유방의 악성신생물	(28.0)	073, 유방의 악성신생물	(33.8)
2 상병			075, 기타 및 상세불명의 자궁부위의 악성신생물	(19.8)	073, 유방의 악성신생물	(7.9)			082, 뇌의 악성신생물	(21.1)	074, 자궁경의 악성신생물	(10.5)
3 상병			067, 기관, 기관지 및 폐의 악성신생물	(10.3)	064, 췌장의 악성신생물	(6.4)			075, 기타 및 상세불명의 자궁부위의 악성신생물	(8.4)	076, 기타 여성생식 기관의 악성신생물	(8.5)
4 상병			076, 기타 여성생식 기관의 악성신생물	(5.6)	062, 직장S상결장 접합부, 직장, 항문과 항문관의 악성신생물	(6.4)			076, 기타 여성생식 기관의 악성신생물	(5.3)	084, 기타, 부위불명, 속발성, 상세불명 및 다발성 부위의 악성신생물	(8.2)
5 상병			084, 기타, 부위불명, 속발성, 상세불명 및 다발성 부위의 악성신생물	(4.8)	270, 기타 달리 분류되지않은 증상, 징후와 임상 및 검사상 이상소견	(5.9)			060, 위의 악성신생물	(4.8)	060, 위의 악성신생물	(7.9)
6 상병			096, 기타 상피내, 양성신생물 및 행동양식 불명 및 미상의 신생물	(4.8)	290, 검사 및 조사를 위해 보건서비스와 접하고 있는 사람	(5.4)			084, 기타, 부위불명, 속발성, 상세불명 및 다발성 부위의 악성신생물	(4.3)	067, 기관, 기관지 및 폐의 악성신생물	(5.6)
7 상병			064, 췌장의 악성신생물	(4.0)	061, 결장의 악성신생물	(5.4)			067, 기관, 기관지 및 폐의 악성신생물	(3.8)	082, 뇌의 악성신생물	(4.9)
8 상병			270, 기타 달리 분류되지않은 증상, 징후와 임상 및 검사상 이상소견	(2.4)	192, 기타 장 및 복막의 질환	(4.9)			096, 기타 상피내, 양성신생물 및 행동양식 불명 및 미상의 신생물	(3.1)	080, 기타 요도의 악성신생물	(4.6)
9 상병			061, 결장의 악성신생물	(2.4)	129, 기타 신경계의 질환	(3.9)			065, 기타 소화기관의 악성신생물	(3.1)	064, 췌장의 악성신생물	(3.6)
10 상병			129, 기타 신경계의 질환	(1.6)	080, 기타 요도의 악성신생물	(3.9)			061, 결장의 악성신생물	(3.1)	075, 기타 및 상세불명의 자궁부위의 악성신생물	(2.3)
합계		(95.4)		(58.0)		(85.0)		(89.9)				

*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

유럽 비뇨기학회 진료지침(European Association of Urology)에 따르면(Babjuk 등, 2022), 비근침윤성 방광암(non-muscle invasive bladder cancer)의 보조치료로 bacillus Calmette-Guérin (BCG) 면역치료(immunotherapy)를 1~3년 동안 받아야 하고, 다양한 면역치료 가운데 BCG 치료가 가장 우월한 효과를 나타낸다고 제시하였다. BCG 치료에 반응하지 않는 환자는 세포독성 방광내 치료법(cytotoxic intravesical therapy), 장치보조주입법(device-assisted instillations), 방광내 면역요법(intravesical immunotherapy), 전신면역 요법(systemic immunotherapy) 등을 사용할 수 있으며, 미토마이신C(mito-mycin C), 펌브롤리주맙(pembrolizumab) 등의 보존적 전략을 사용할 수 있으나, 환자의 상태에 따라 사용하도록 권고한다. 본 평가대상인 이뮤노시아닌은 포함되어 있지 않았다.

미국 국립종합암네트워크(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)의 방광암 임상진료지침(Flaig 등, 2024)에 따르면, 방광암의 병기에 따라 표준치료 전략을 결정하고 있다. 이 중 비근침윤성 방광암은 중증도에 따라 경요도절제 후 BCG 및 미토마이신C 요법을 사용할 수 있고, 전이성 또는 국소 진행 방광암에서는 화학요법 및 면역요법 등을 권고하고 있으나, 이뮤노시아닌은 확인되지 않았다.

1.5 체계적 문헌고찰 및 일차연구 현황

이뮤노시아닌에 대한 체계적 문헌고찰 출판 현황을 파악하기 위해 PubMed 및 Google 검색엔진을 통해 수기 검색하였으나, 관련 체계적 문헌고찰은 확인할 수 없었고 일차연구를 확인하였다.

Lammers 등(2012)은 무작위 임상3상 연구에 등록된 방광암 환자를 대상으로 방광암의 재발과 진행을 억제하기 위해 경요도절제술(transurethral resection of bladder tumor, TURBT) 후, 세포증식억제제인 미토마이신 C와 이뮤코텔(Immucotel) 투여군과 비교한 결과, 이뮤코텔 투여군은 질병 진행 예방효과는 보였으나 방광암 재발 예방효과는 미토마이신 C에 비해 열등하였다. 또한, 이뮤코텔군은 열, 감기 증상, 피로 발생이 유의하게 높게 나타났고, 미토마이신 C군은 알레르기 반응 및 피부질환 등의 부작용 양상이 다르게 나타났다.

Echarti 등(2000)은 재발성 표재성 방광암(recurrent superficial bladder carcinoma)에서 미토마이신 C, BCG 및 아드리아마이신(Adriamycin)을 투여받은 환자를 대상으로 이뮤코텔 투여전 후 질병 경과를 비교하였고, 그 결과 재발없는 기간(recurrence-free interval)이 17.0개월에서 이뮤코텔 치료 후 35.1개월로 증가하였다.

1.6 기존 의료기술평가

기존 의료기술평가는 확인할 수 없었다.

2. 평가목적

본 평가는 암 환자에서 이뮤노시아닌이 임상적으로 안전하고 효과적인지에 대한 근거를 제공하고 동 기술 사용에 대한 의료기술재평가 권고등급을 제공하기 위함이다.

1. 체계적 문헌고찰

1.1 개요

본 평가에서는 비스쿰 알BUM이 안전하고 효과가 있는지 재평가하기 위하여 체계적 문헌고찰을 수행하였다. 자세한 평가방법은 아래와 같으며, 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.

1.2 핵심질문

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

- 이뮤노시아닌은 암 환자에서 임상적으로 안전하고 효과적인가?

연구검색에 사용된 검색어는 PICOTS-SD를 초안으로 작성한 후 1, 2차 소위원회 회의를 거쳐 확정하였다(표 2.1). 해당 약물이 주로 암 환자에게 사용된다는 점을 고려하여, 본 평가는 선택 비뮌립 및 교란 요인 등을 최소화할 수 있는 연구설계인 무작위배정 비교임상시험(Randomized Controlled Trials, RCTs) 연구로 한정하여 문헌을 선정하였다.

표 2.1 PICOTS-SD 세부 내용

구분	세부내용	
Patients (대상 환자)	암환자	
Intervention (중재법)	이뮤노시아닌	
Comparators (비교치료법)	무치료군, 위약군, 항암화학 또는 방사선요법(단독/병용)	
Outcomes (결과변수)	안전성	심각한 이상반응 및 부작용, 일반적인 이상반응 및 부작용 등
	효과성	(항암요법에 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	

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.

1.4 연구선정

연구선정은 검색된 모든 연구들에 대해 두 명의 검토자가 독립적으로 수행하였다. 1차 선택·배제 과정에서는 제목과 초록을 검토하여 본 평가와 관련성이 없다고 판단되는 연구는 배제하고, 2차 선택·배제 과정에서는 초록에서 명확하지 않은 연구의 전문을 검토하여 사전에 정한 선정기준에 맞는 연구를 선택하였다. 의견 불일치가 있을 경우 제3자 검토 및 소위원회 회의를 통해 의견일치를 이루도록 하였다. 구체적인 연구의 선택 및 배제 기준은 다음과 같다(표 2.4).

표 2.4 연구의 선택 및 배제 기준

선택기준(inclusion criteria)	배제기준(exclusion criteria)
<ul style="list-style-type: none"> • 암 환자를 대상으로 한 연구 • 이뮤노시아닌 치료군이 중재인 연구 • 적절한 비교치료를 포함한 연구 • 적절한 의료결과가 한 가지 이상 보고된 연구 • 영어 및 한국어, 독일어로 출판된 연구 	<ul style="list-style-type: none"> • 실험실이나 동물 실험 연구(in vitro or animal studies) • 원저가 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 확보가 안되는 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 평가결과 '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 내용에는 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 Cochrane Q 통계량($p < 0.10$ 일 경우를 통계적 유의성 판단기준으로 간주)과 I^2 통계량을 사용하여 연구 간 통계적 이질성을 판단하였다. I^2 통계량이 50% 이상일 경우를 실제로 이질성이 있다고 간주할 수

있으므로(Higgins 등, 2008) 등 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).

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 선정하였다(국내 1편, 국외 41편). 이 중 이뮤노시아닌 연구는 7편(국내 0편, 국외 7편)이었다.

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.

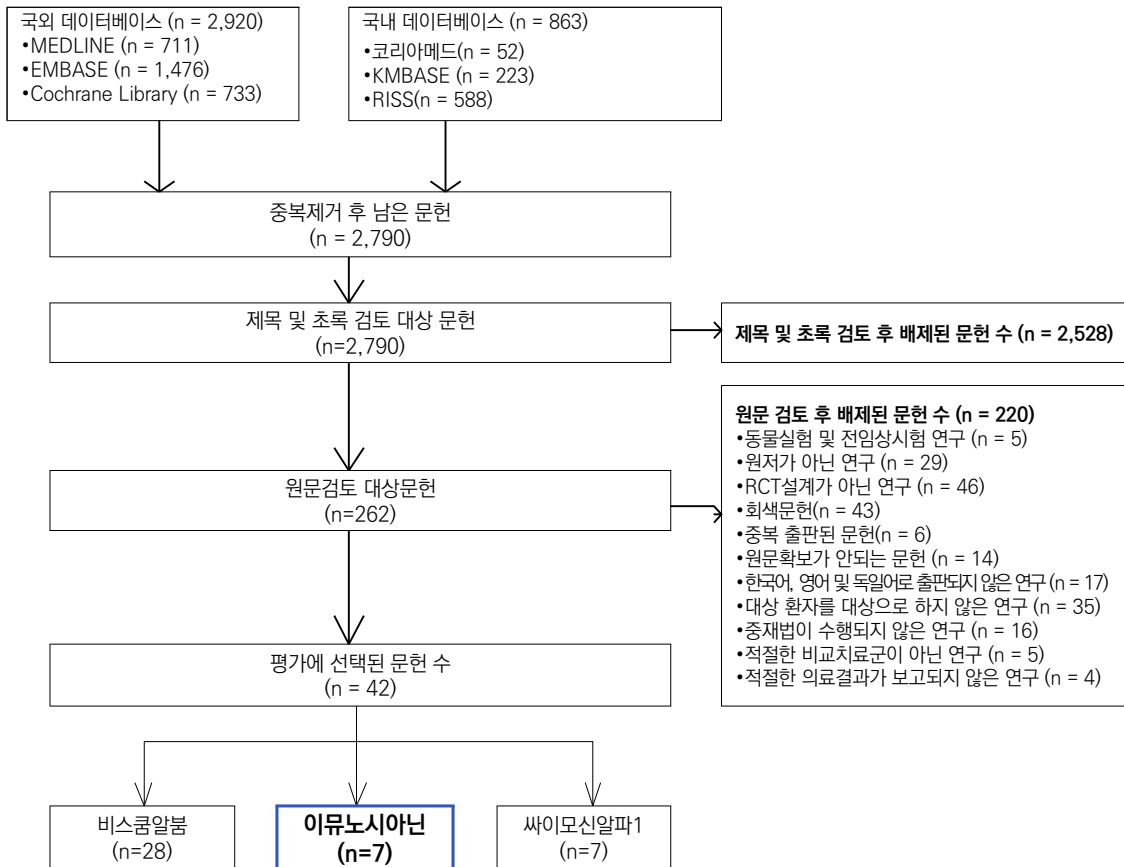


그림 3.1 연구 선정 흐름도

2. 안전성과 유효성

2.1 선택연구 특성

체계적 문헌고찰 결과 최종 선정된 연구는 무작위배정 비교임상시험(RCT) 7편이었다.

출판연도는 2000년 이전 연구가 6편, 2012년 1편으로, 출판국가는 독일이 4편, 오스트리아 2편, 네덜란드 1편이었다. 독일어 문헌은 3편을 포함하였다.

대상자는 표재성 방광암으로 경요도 절제술을 받은 환자 6편, 신장암으로 신절제술을 받은 환자 1편이었다.

중재군은 모든 연구에서 수술 후 이뮤노시아닌 단독 투여군이었고, 비교치료는 신장암 환자를 대상으로 Jurincic-Winkler 등(1994)의 연구는 수술 후 무치료, 나머지 방광암 환자 대상 연구에서는 미토마이신C, 에토글루시드, BCG 치료였다.

결과변수는 안전성으로 심각한 이상반응 및 부작용, 일반적인 이상반응 및 부작용 등을, 유효성은 생존율, 재발 및 질병 진행, 항암반응률을 보고하였다.

추적관찰 기간은 평균 17개월~55개월이고, 제조사 지원 연구는 1편이었다.

표 3.1 선택연구 특성

연번	제1저자 (연도)	국가	대상환자	대상자수 (I:C)	평균연령(세) (I:C)	남성(% (I:C)	중재군	비교군	결과변수	추적관찰	재정지원
1	Jurincic (1988)	독일	방광의 재발성 표층 전이세포암 (표재성 방광암) - 경요도절제술 후	21:23	63:65	57.1:65.2	KLH	Mitomycin C	재발, 질병진행, 부작용	평균 20개월	-
2	Flamm (1990)	오스트리아	방광의 재발성 표층 전이세포암 (표재성 방광암) - 경요도절제술 후	38:46	68.5:70.2	65.8:65.2	KLH	Ethogluclid	재발, 질병진행, 부작용	평균 17개월	-
3	Flamm (1991)	오스트리아	방광의 원발성 표층 전이세포암 (표재성 방광암) - 경요도절제술 후	38:39	65.9:67.3	79:69	KLH	Ethogluclid	재발, 질병진행, 부작용	평균 26개월	-
4	Kalble (1991)*	독일	방광의 재발성 표층 전이세포암 (표재성 방광암) - 경요도절제술 후	17:21	68:67	71:76	KLH	BCG	재발, 질병진행, 부작용	평균 20개월	-
5	Jurincic-Winkler (1994)*	독일	신장암 -신절제술 후	25:25	41~75	54	KLH	수술후 무치료	생존율	평균 55개월	-
6	Flamm (1994)*	독일	방광의 원발성 및 재발성 표층 전이세포암 (표재성 방광암) - 경요도절제술 후	76:85	67.2:68.9	72:67	KLH	Ethogluclid	재발, 질병진행, 부작용	평균 27개월	-
7	Lammers (2012)	네덜란드 (다기관)	다발성 또는 재발성 방광암 (표재성 방광암) - 경요도절제술 후	283:270	66.9:67.7	82:82	KLH	Mitomycin C	재발, 질병진행, 부작용	-	제조사 지원

I, intervention; C, control; KLH, keyhole-limpet hemocyanin; BCG, bacillus Calmette-Guerin; -, not reported

*독일어 문헌

표 3.2 이뮤노시아닌 중재 특성

연번	제1저자 (연도)	대상자	중재군			비교군		
			종류	용량	용법	종류	용량	용법
1	Jurincic (1988)	표재성 방광암	KLH (N=21)	10 mg	매달 평균 20.7개월 동안 방광 주입	Mitomycin C (N=23)	20 mg	매달 18.3개월 동안 방광 주입
2	Flamm (1990)	표재성 방광암	KLH (N=38)	30 mg	매주 6주 동안 이후 매달 1년 동안 방광 주입	Ethoglucid (N=46)	0.565 g	매주 6주 동안 이후 매달 1년 동안 방광 주입
3	Flamm (1991)	표재성 방광암	KLH (N=38)	30 mg	매주 6주 동안 이후 매달 1년 동안 방광 주입	Ethoglucid (N=39)	0.565 g	매주 6주 동안 이후 매달 1년 동안 방광 주입
4	Kalble (1991)*	표재성 방광암	KLH (N=17)	10 mg	주 5회, 이후 월 4회, 분기별로 2회 추가, 1년 동안 총 12회 방광 주입	BCG (N=21)	120 mg	주 5회, 이후 월 4회, 분기별로 2회 추가, 1년 동안 총 12회 방광 주입
5	Jurincic-Winkler (1994)*	신장암	KLH (N=25)	1 mg	매달 1년 동안 이후 분기별 1년 동안 근육주사	수술후 무치료 (N=25)	-	-
6	Flamm (1994)*	표재성 방광암	KLH (N=76)	30 mg	매주 6주동안, 이후 매달 1년 동안 방광 주입	Ethoglucid (N=85)	0.565 g	매주 6주 동안, 이후 매달 1년 동안 방광 주입
7	Lammers (2012)	표재성 방광암	KLH (N=283)	20 mg	매주 6주 동안 이후 매달 10개월 동안 총 16회 방광 주입	Mitomycin C (N=270)	50 mg	매주 4주 동안 이후 매달 5개월 동안 이후 9개월, 12개월 총 11회 방광 주입

KLH, keyhole-limpet hemocyanin; BCG, bacillus Calmette-Guerin; -, not reported

*독일어 문헌

2.2 비뚤림위험 평가

최종 선택연구는 무작위배정 비교임상시험(RCT) 연구 7편으로 비뚤림위험 평가를 위해 Risk of bias (RoB) 도구를 활용하였다.

무작위 배정순서 생성, 배정순서 은폐 영역은 구체적인 방법에 대한 언급이 없으면 비뚤림위험 ‘불확실’로 평가하였다. 눈가림 영역은 생존율, 반응률 등 객관적 결과지표를 보고한 연구의 경우 눈가림의 영향이 적을 것으로 판단하여 눈가림에 대한 명확한 기술이 없어도 ‘낮음’으로 평가하였고, 삶의 질과 같은 주관적 지표를 포함한 경우는 눈가림에 대한 기술이 없는 경우 ‘불확실’로 평가하였다. 불충분한 결과자료 영역은 추적관찰 손실이 20% 이상 발생하면 ‘불확실’로 평가하였다. 선택적 보고 영역은 안전성과 효과성 지표 중 하나만 보고한 경우는 ‘불확실’로 평가하였다. 기타 비뚤림위험 요소와 관련해서는 연구 수행에 있어 약물을 제조사로부터 제공받았거나 연구비를 지원받은 경우, 이해상충의 가능성이 있다고 보아 비뚤림위험 ‘높음’으로 평가하였다.

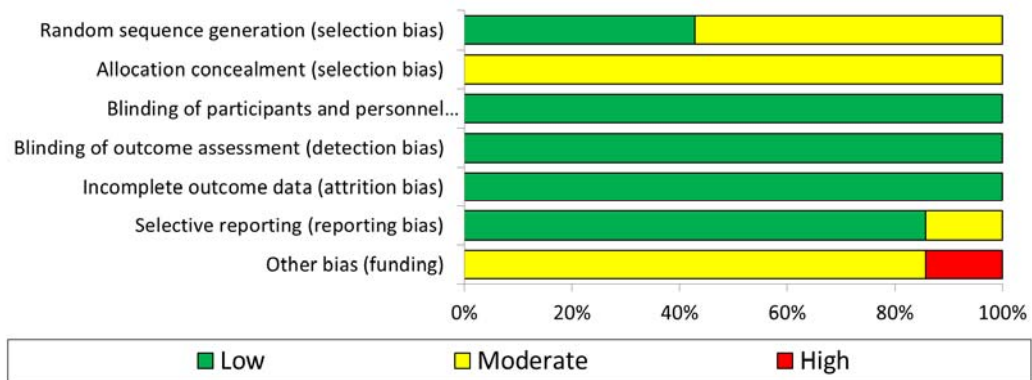


그림 3.2 비뚤림위험 그래프

	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)
Jurincic (1988)	Low	Unclear	Low	Low	Low	Low	Unclear
Flamm (1990)	Unclear	Unclear	Low	Low	Low	Low	Unclear
Flamm (1991)	Unclear	Unclear	Low	Low	Low	Low	Unclear
Kalble (1991)	Unclear	Unclear	Low	Low	Low	Low	Unclear
Jurincic-Winkler (1994)	Unclear	Unclear	Low	Low	Low	Unclear	Unclear
Flamm (1994)	Low	Unclear	Low	Low	Low	Low	Unclear
Lammers (2012)	Low	Unclear	Low	Low	Low	Low	High

그림 3.3 비뚤림위험에 대한 평가결과 요약

2.3 안전성

2.3.1 심각한 이상반응

심각한 이상반응 및 부작용을 보고한 연구는 5편으로 모두 방광암 환자를 대상으로 수행되었다. 이 중 4편의 연구에서 심각한 부작용은 없었다고 보고하였고, Kalble 등(1991)에서는 심한 방광염 및 연구 중단 보고가 이뮤노시아닌군은 발생하지 않았고(19명 중 0명), 비교군에서 12%(25명 중 3명) 발생하였다.

표 3.3 심각한 이상반응

제1저자 (연도)	대상 질환	비교군 종류	결과지표	측정 단위	중재군			비교군			P-값
					발생수	전체	(%)	발생수	전체	(%)	
Jurincic (1988)	bladder cancer	MMC		명	No patient died during the trial 중재군(N=21), 비교군(N=23)						-
Flamm (1990)	bladder cancer	Ethoglucid		명	No severe side effects were noted in either group. 중재군(N=38), 비교군(N=46)						-
Flamm (1991)	bladder cancer	Ethoglucid		명	No severe side effects were found. 중재군(N=38), 비교군(N=39)						-
Kalble (1991)	bladder cancer	BCG	severe cystitis	명	0	19	(0.0)	3	25	(12.0)	-
			discontinuation	명	0	19	(0.0)	3	25	(12.0)	-
Flamm (1994)	bladder cancer	Ethoglucid	Serious side effects	명	Serious side effects were not found. 중재군(N=76), 비교군(N=85)						-
			discontinuation	명	no case did this require discontinuation of therapy. 중재군(N=76), 비교군(N=85)						-

MMC, MitomycinC; BCG, bacillus Calmette-Guerin; -, not reported

2.3.2 일반적인 합병증 및 부작용

일반적인 합병증 및 부작용을 보고한 연구는 6편으로 모두 방광암 환자를 대상으로 수행되었다. Jurincic 등(1988)은 전신 독성 및 알레르기 반응이 없었다고 보고하였고, Lammers 등(2012)은 발열, 감기 증상, 피로 같은 일반적인 부작용은 이뮤노시아닌군에서 좀 더 많이 발생하였고, 알레르기 및 피부 반응은 이뮤노시아닌군에서 좀 더 적게 발생하였다. 경증 방광염을 보고한 4편의 연구를 메타분석한 결과, 이뮤노시아닌군에서 유의하게 낮게 발생하였다(RR=0.09, 95% CI 0.04~0.20, I²=0%). 발열을 보고한 5편의 연구를 메타분석한 결과, 군 간 유의한 차이는 없었다(RR=3.66, 95% CI 0.42~32.14, I²=48%).

표 3.4 일반적인 합병증 및 부작용

제1저자 (연도)	대상 질환	비교군 종류	결과지표	측정 단위	중재군			비교군			P-값
					발생수	전체	(%)	발생수	전체	(%)	
일반적인 부작용 및 경증 방광염											
Jurincic (1988)	bladder cancer	MMC	mild chemocystitis	명	0	21	(0.0)	3	23	(13.0)	-
			systemic toxicity or allergic reactions	명	0	21	(0.0)	0	23	(0.0)	-

제1저자 (연도)	대상 질환	비교군 종류	결과지표	측정 단위	중재군			비교군			P-값
					발생수	전체	(%)	발생수	전체	(%)	
Flamm (1991)	bladder cancer	Ethoglud	Chemocystitis	명	0	38	(0.0)	5	39	(12.8)	-
Kalble (1991)	bladder cancer	BCG	mild cystitis	명	1	19	(5.3)	12	25	(48.0)	-
Flamm (1994)	bladder cancer	Ethoglud	chemocystitis	명	0	76	(0.0)	12	85	(14.3)	-
Lammers (2012)	bladder cancer	MMC	General disorders*	건	중재군 283명에서 51건의 부작용을 보고하였음			비교군 270명에서 28건의 부작용을 보고하였음			-
			Allergic reactions and skin disorders**	건	중재군 283명에서 9건의 부작용을 보고하였음			비교군 270명에서 53건의 부작용을 보고하였음			-
발열											
Jurincic (1988)	bladder cancer	MMC	low grade (37.5~37.8C)	명	3	21	(14.3)	0	23	(0.0)	-
Flamm (1990)	bladder cancer	Ethoglud	low grade fever for 1 to 2 days	명	3	38	(7.9)	0	46	(0.0)	-
Flamm (1991)	bladder cancer	Ethoglud	febrile reaction	명	3	38	(7.9)	0	39	(0.0)	-
Kalble (1991)	bladder cancer	BCG	<38.5°C	명	1	19	(5.3)	5	25	(20.0)	-
			>38.5°C	명	0	19	(0.0)	2	25	(8.0)	-
Flamm (1994)	bladder cancer	Ethoglud	elevated temperatures for 1-2 days	명	6	76	(7.9)	0	85	(0.0)	-

MMC, Mitomycin C; BCG, bacillus Calmette-Guerin; -, not reported

*such as fever, flu-like symptoms, and fatigue; **such as eczema, rash, and itch

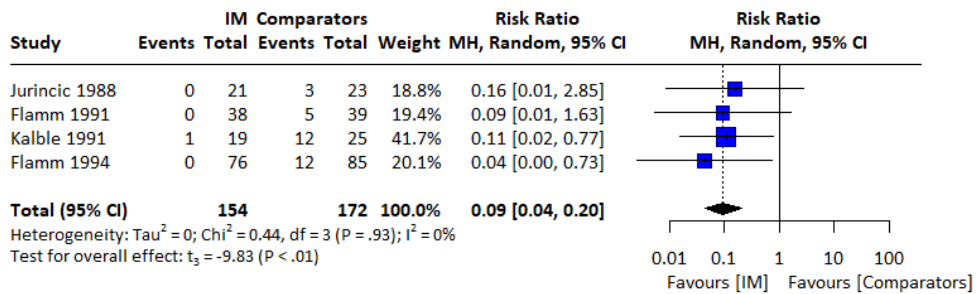


그림 3.4 방광염

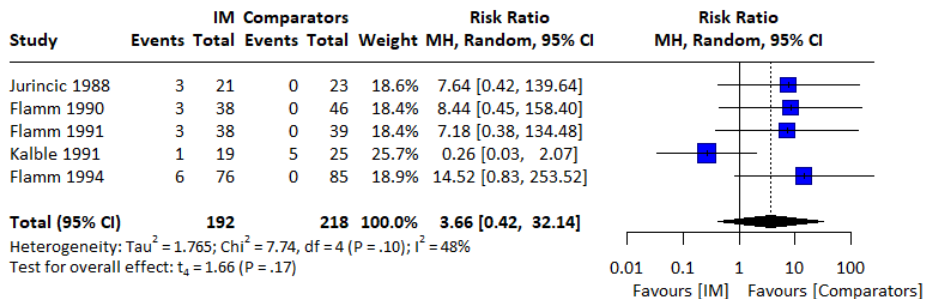


그림 3.5 발열

2.4 유효성

2.4.1 생존율

5년 생존율, 중앙 생존기간, 사망자 수를 보고한 연구는 1편으로 신장암 환자에서 5년 생존율은 이뮤노시아닌군이 60.0%, 비교군 56.5%이었고, 중앙 생존기간은 군 간 유의한 차이가 없었다(Jurincic-Winkler 등, 1994).

표 3.5 생존율

제1저자 (연도)	대상 질환	구분	결과	P-값	
Jurincic-Winkler (1994)	renal cell cancer	5년 생존율(KM%, 95% CI)			-
		중재군(N=23)	60		
		비교군(N=23)	56.53		
		중앙생존기간			NS
		중재군(N=23)	[36] 개월 (range 21-53)		
		비교군(N=23)	[35.5] 개월 (range 19-84)		
사망자 수			-		
중재군(N=23)	9/23 (39.1)				
		비교군(N=23)	10/23 (43.5)		

KM, Kaplan Meier; CI, confidence interval; -, not reported; NS, not significant

2.4.2 재발 및 질병 진행

재발 및 질병 진행 등은 6편의 연구에서 보고하였다. 모두 방광암 환자를 대상으로 무질병, 무진행, 무재발 생존율을 보고한 연구 3편 모두 유의한 차이가 없었고, 무질병, 무진행 생존위험비를 보고한 Lammers 등(2012) 연구는 이뮤노시아닌군에서 무재발 생존위험비가 유의하게 높았고, 무진행 위험비는 군 간 유의한 차이가 없었다. 재발 및 질병 진행에 대해 메타분석한 결과, 두 결과지표 모두 군 간 유의한 차이가 없었다(재발에 대한 RR=1.21, 95% CI 0.77~1.88, I²=76%; 질병 진행에 대한 RR=0.65, 95% CI 0.32~1.33, I²=7%).

무질병, 무진행, 무재발 기간을 보고한 연구 5편 중 2편의 연구는 이뮤노시아닌군에서 무질병, 무재발 기간이 비교군에 비해 유의하게 짧았고(Flamm 등, 1990; Lammers 등, 2012), 나머지 3편은 군 간 유의한 차이가 없었다(Flamm 등, 1990; Jurincic-Winkler 등(1994); Flamm 등, 1994).

표 3.6 무질병, 무진행, 무재발 생존율

제1저자 (연도)	대상 질환	구분	비고	중재군	대조군	P-값
무재발 생존율(KM%, 95% CI)						
Flamm (1990)	bladder cancer	Recurrences	중재군(N=38) 비교군(N=46)	55.3	60.9	0.27
Flamm	bladder	Recurrences	중재군(N=38)	31.6	33.3	0.86

제1저자 (연도)	대상 질환	구분	비교	중재군	대조군	P-값
(1991)	cancer		비교군(N=39)			
Flamm (1994)	bladder cancer	Recurrences-free	중재군(N=76) 비교군(N=85)	43.4	53.9	0.99
무진행, 무재발 생존위험비(adjusted HR, 95% CI)						
Lammers (2012)	bladder cancer	RFS	중재군(N=267)	2.32(1.79, 3.02)		<0.01
		PFS	비교군(N=256)	0.43(0.15, 1.17)		0.10
진행, 재발 발생자수(발생자수/전체(%))						
Jurincic (1988)	bladder cancer	Recurrences (down grading)		2/21(9.5)	2/23(8.7)	-
Flamm (1990)	bladder cancer	No. Recurrences	1	8/38(21.1)	16/46(34.8)	-
			2	8/38(21.1)	12/46(26.1)	
			3	5/38(13.2)	0/46(0.0)	
			total*	21/38(55.3)	28/46(60.9)	
Flamm (1991)	bladder cancer	Recurrences		12/38(31.6)	13/39(33.3)	0.69
Kalble (1991)	bladder cancer	Recurrences		7/17(41.2)	3/21(14.3)	-
Flamm (1994)	bladder cancer	No. Recurrences	1	18/76(23.7)	24/85(28.2)	-
			2	10/76(13.2)	17/85(20.0)	
			3	5/76(6.6)	0/85(0.0)	
			total*	33/76(43.4)	41/85(48.2)	
Lammers (2012)	bladder cancer	Recurrences		163/267(61)	87/256(34)	<0.01
Jurincic (1988)	bladder cancer	Progression (higher grading)		1/21(4.8)	3/23(13.0)	-
Flamm (1990)	bladder cancer	Tumor Progression		8/38(21.1)	10/46(21.7)	-
Flamm (1991)	bladder cancer	Tumor Progression		1/38(2.6)	2/39(5.1)	NS
Kalble (1991)	bladder cancer	Progression		2/17(11.8)	0/21(0.0)	-
Flamm (1994)	bladder cancer	Tumor Progression		5/76(6.5)	8/85(9.4)	-
Lammers (2012)	bladder cancer	Progression		5/267(1.9)	15/256(5.9)	0.02

DFS, disease-free survival; RFS, relapse-free survival; PFS, Postrelapse disease-free survival; KM, Kaplan Meier; CI, confidence interval; HR, hazard ratio; -, not reported; NS, not significant

*recurrence 횟수별 환자 수를 합하여 산출하였음

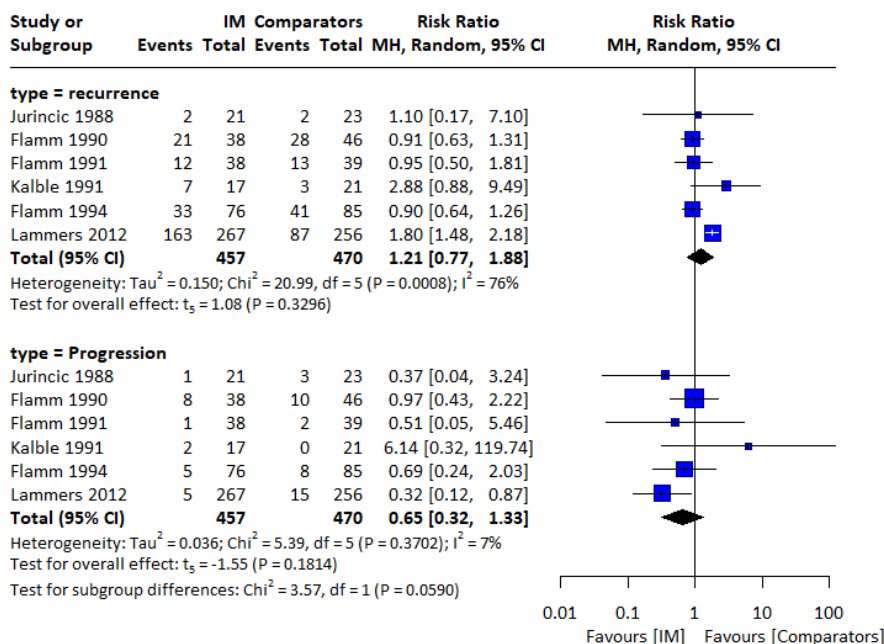


그림 3.6 재발 및 질병진행

표 3.7 무질병, 무진행, 무재발 기간

제1저자 (연도)	대상 질환	상세	측정 단위	중재군		비교군		P-값
				mean(SD)/ [median](범위)	전체 (명)	mean(SD)/ [median](범위)	전체 (명)	
Flamm (1990)	bladder cancer	DF	개월	5.5(2.2)	38	8.8(4.5)	46	<0.01
Flamm (1991)	bladder cancer	DF	개월	8.4(3.1)	38	10.3(5.6)	39	0.86
Jurincic- Winkler (1994)	renal cell cancer	DF	개월	[8] (범위 3-26)	23	[9] (범위 3-35)	23	-
		metastases	개월	[27] (범위 15-37)	23	[28] (범위 8-51)	23	-
Flamm (1994)	bladder cancer	RF	개월	12.1(5.7)	76	13.6(5.9)	85	-
Lammers (2012)	bladder cancer	RF	주	[106] (범위 86-126)	267	[297] (범위 202-392)	256	<0.01

DF, disease-free; RF, recurrence-free; SD, Standard deviation; -, not reported

2.4.3 항암반응률

항암반응률을 보고한 연구는 없었다.

2.4.4 삶의 질

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 심각한 이상반응 및 부작용, 생존율, 재발 및 질병 진행, 항암반응률, 삶의 질이었고, ‘중요하지만 핵심적이지 않은’ 결과지표는 일반적인 이상반응 및 부작용 등이었다. 각각의 항목은 소위원회 논의를 거쳐 확정하였다.

GRADE 근거 평가 결과, 심각한 이상반응 및 부작용, 일반적인 이상반응 및 부작용, 생존율의 근거수준은 ‘Low’, 재발 및 질병진행 등은 ‘Very low’로 평가되었다. 비돌립위험 영역은 무작위 배정순서 방법, 배정은폐 방법에 대한 비돌립위험이 불확실하여 모든 결과지표에서 1등급을 낮추었다. 또한, 연구 간 통계적 이질성이 높은 경우 비일관성을 1등급 낮추었고, 추정치의 신뢰구간 폭이 넓고 표본 수가 불충한다고 판단하여 모든 지표의 비정밀성을 1등급 낮추었다. 근거수준 평가 및 근거요약표는 다음과 같다(표 3.8).

표 3.8 GRADE 근거 평가

비뚤림위험 평가							환자 수		효과 (95% CI)	근거 수준	중요도	
문헌 수	연구 유형	비뚤림 위험	비 일관성	비 직접성	비 정밀성	출판 비뚤림	이유노사아닌	비교군				
심각한 이상반응 및 부작용												
5	RCT	serious ^a	not serious	not serious	serious ^b	none	192	218	4편의 연구에서 심각한 부작용은 없었다고 보고하였고, 1편의 연구에서 심한 방광염 및 연구 중단 보고가 중재군(19명 중 0명) 대비 비교군에서 12%(25명 중 3명) 발생	⊕⊕○○ Low	CRITICAL	
일반적인 이상반응 및 부작용												
6	RCT	serious ^a	not serious	not serious	serious ^b	none	1/154 (0.6%)	32/172 (18.6%)	(방광염)RR 0.09 (0.04, 0.20)	169 fewer per 1,000 (from 179 fewer to 149 fewer)	⊕⊕○○ Low	IMPORTANT
							16/192 (8.3%)	5/218 (2.3%)	(열)RR 3.66 (0.42, 32.1)	61 more per 1,000 (from 13 fewer to 714 more)		
생존율												
1	RCT	serious ^c	not serious	not serious	serious ^b	none	23	23	중재군의 5년 생존확률 60%, 비교군 56.5%로 보고하였으며 중앙생존기간은 두 군 사이 유의한 차이가 없었음	⊕⊕○○ Low	CRITICAL	
재발 및 질병진행 등												
6	RCT	serious ^a	serious ^d	not serious	serious ^b	none	238/457 (52.1%)	174/470 (37.0%)	(재발)RR 1.21 (0.77, 1.88)	78 more per 1,000 (from 85 fewer to 326 more)	⊕○○○ Very low	CRITICAL
							22/457 (4.8%)	38/470 (8.1%)	(진행)RR 0.65 (0.32, 1.33)	28 fewer per 1,000 (from 55 fewer to 27 more)		
							442	449	(무질병, 무진행, 무재발 기간) 5편 중 3편의 연구에서 군 간 유의한 차이가 없었고, 2편의 연구는 중재군에서 무질병, 무재발 기간이 유의하게 짧게 나타났음			

CI, confidence interval; RR, Risk ratio

a, 제조사 지원 연구가 포함되었으며, 무작위배정 및 은폐방법이 다수의 연구에서 불확실함; b, 연구대상자 수가 불충분하고 신뢰구간의 폭이 넓게 나타남; c, 다수의 영역에서 불확실함; d, 연구 간 이질성이 높음

IV

결과요약 및 결론

1. 평가결과 요약

1.1 안전성

심각한 이상반응 및 부작용을 보고한 연구는 5편으로 모두 방광암 환자를 대상으로 수행되었다. 이 중 4편의 연구에서 심각한 부작용은 없었다고 보고하였고, Kalble 등(1991)에서는 심한 방광염 및 연구 중단 보고가 이뮤노시아닌군은 발생하지 않았고(19명 중 0명), 비교군에서 12%(25명 중 3명) 발생하였다.

일반적인 합병증 및 부작용을 보고한 연구는 6편으로 모두 방광암 환자를 대상으로 수행되었다. Jurincic 등(1988)은 전신 독성 및 알레르기 반응이 없었다고 보고하였고, Lammers 등(2012)은 발열, 감기 증상, 피로 같은 일반적인 부작용은 이뮤노시아닌군에서 좀 더 많이 발생하였고, 알레르기 및 피부 반응은 이뮤노시아닌군에서 좀 더 적게 발생하였다. 경증 방광염을 보고한 4편의 연구를 메타분석한 결과, 이뮤노시아닌군에서 유의하게 낮게 발생하였다(RR=0.09, 95% CI 0.04~0.20, $I^2=0\%$). 발열을 보고한 5편의 연구를 메타분석한 결과, 군 간 유의한 차이는 없었다(RR=3.66, 95% CI 0.42~32.14, $I^2=48\%$).

1.2 유효성

5년 생존율, 중앙 생존기간, 사망자 수를 보고한 연구는 1편으로 신장암 환자에서 5년 생존율은 이뮤노시아닌군이 60.0%, 비교군 56.5%로 보고하였으며, 중앙 생존기간은 두 군 사이 유의한 차이가 없었다(Jurincic- Winkler 등, 1994).

재발 및 질병진행 등은 6편의 연구에서 보고되었다. 모두 방광암 환자를 대상으로 무질병, 무진행, 무재발 생존율을 보고한 연구 3편 모두 군 간 유의한 차이가 없었고, 무질병, 무진행 생존위험비를 보고한 Lammers 등(2012) 연구는 이뮤노시아닌군에서 무재발 생존위험비가 유의하게 높았고, 무진행 위험비는 군 간 유의한 차이가 없었다. 재발 및 질병 진행에 대해 메타분석한 결과, 두 결과지표 모두 군 간 유의한 차이가 없었다(재발에 대한 RR=1.21, 95% CI 0.77~1.88, $I^2=76\%$; 질병 진행에 대한 RR=0.65, 95% CI 0.32~1.33, $I^2=7\%$). 무질병, 무진행, 무재발 기간을 보고한 연구 5편 중 2편의 연구는 이뮤노시아닌군에서 무질병, 무재발 기간이 비교군에 비해 유의하게 짧았고(Flamm 등, 1990; Lammers 등, 2012), 나머지 3편은 군 간 유의한 차이가 없었다(Flamm 등, 1990; Jurincic- Winkler 등(1994); Flamm 등, 1994). 항암반응률 및 삶의 질을 보고한 연구는 없었다.

2. 결론

의료기술재평가 소위원회는 국내에서 이뮤노시아닌이 경요도 절제 후 및 기존 약물치료 실패 후 방광암 재발 방지에 사용되는 항암제로 허가되었으며 기타의 종양치료제 분류되어 있는 점을 고려하여 본 평가는 이뮤노시아닌의 항암 보조요법으로서의 안전성과 유효성을 중심으로 수행하였다.

체계적 문헌고찰 결과, 이뮤노시아닌은 기존 치료와 비교하여 심각한 이상반응 및 부작용이 보고되지 않았고, 일반적인 부작용인 발열만 관찰되어 안전하다고 평가하였다.

유효성은 신장암 환자의 생존율을 비교한 1편의 연구만 확인되었으며, 표본 크기가 작아 평가하기에 근거가 부족하였다. 표재성 방광암 환자에서 경요도 절제술 후 이뮤노시아닌은 표준치료(미토마이신C, BCG, 에토글루티드)와 비교 시, 재발이나 질병 진행에 차이가 없었다. 이는 표재성 방광암에서 이뮤노시아닌 치료는 추가적인 이점을 제공하지 않으며 국내에서는 현재 이뮤노시아닌을 표재성 방광암의 치료로 사용하지 않는다는 의견이 있었다.

본 평가는 무작위배정 비교임상시험 연구를 중심으로 수행하였으나, 개별 연구의 표본 크기가 작은 점, 무작위 배정방법 및 순서 은폐방법 등에 대한 보고가 부족한 점 등으로 인해 비뿔림에 대한 우려가 있어 전반적인 근거수준이 ‘낮음’으로 평가되었다. 또한, 대부분의 연구가(7편 중 6편) 2000년 이전에 출판되어 현재의 암 치료 실태를 반영하지 못한다는 점에서 최신 근거가 부족하다는 의견이었다. 국내에서는 이뮤노시아닌이 고형 종양 환자에서 추가 치료로 사용되는 경우가 있으나, 고형 종양에서 치료에 대한 유효성의 근거는 부족하다고 평가하였다.

2024년 제12차 의료기술재평가위원회(2024.12.13.)에서는 의료기술재평가사업 관리지침 제4조제10항에 근거하여 소위원회 검토 결과를 바탕으로 이뮤노시아닌에 대한 최종 심의를 진행하였다.

위원회는 이뮤노시아닌이 암 환자에게 통상적인 항암치료에 추가로 사용될 경우, 안전성은 기존 치료와 유사한 수준으로 판단하였다. 그러나 방광암 외 고형 종양에 대한 근거가 부족한 점, 연구의 비뿔림위험에 대한 우려, 최신 연구 부족 등으로 인해 유효성에 대한 문헌 근거수준은 낮다고 평가하였다.

이에 따라 의료기술재평가위원회는 임상적 안전성과 유효성 등에 대한 근거를 종합적으로 고려하였을 때, 국내 임상 상황에서 암 환자에게 종양 치료 및 재발 예방 목적으로 기존 통상적인 암 치료에 이뮤노시아닌을 추가 투여하는 것을 ‘권고하지 않음’으로 결정하였다.



1. 건강보험심사평가원 요양기관업무포털. <https://biz.hira.or.kr/index.do?sso=ok>. (Accessed 25 February 2025).
2. 국가암정보센터. <https://www.cancer.go.kr/lay1/S1T272C277/contents.do>. (Accessed 25 February 2025).
3. 국민건강보험공단. 2022년도 비급여 상세내역조사 통계요청자료.
4. 김수영, 박지은, 서현주, 서혜선, 손희정, 신재민, 등. NECA 체계적 문헌고찰 매뉴얼. 한국보건의료연구원. 2011.
5. 대한중양외과학회. 임상중양학 2판. 바이오메디북. 2020.
6. 바이오신코리아 홈페이지 <http://biosyn.co.kr/index.php?cate=003003>
7. 식품의약품안전처 의약품통합정보시스템. <https://nedrug.mfds.go.kr/searchDrug>. (Accessed 25 February 2025)
8. 중앙암등록본부. 국립암등록사업 연례보고서(2021년 암등록통계). 보건복지부, 국립암센터; 2023.
9. Babjuk M, Burger M, Capoun O, Cohen D, Compérat EM, Escrig JLD, Gontero P, Liedberg F, Masson-Lecomte A, Mostafid AH, Palou J, van Rhijn BWG, Rouprêt M, Shariat SF, Seisen T, Soukup V, Sylvester RJ. European Association of Urology Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (Ta, T1, and Carcinoma in Situ). *Eur Urol*. 2022;81(1):75-94. doi: 10.1016/j.eururo.2021.08.010.
10. Echarti C, Jurincic-Winkler CD, Klippel KF. Efficacy of prophylactic Immucothel in patients pretreated with conventional drugs to prevent recurrence of superficial bladder carcinoma. *Eur Urol*. 2000;37(Suppl 3):50-3. doi: 10.1159/000052393.
11. Flaig TW, Spiess PE, Abern M, Agarwal N, Bangs R, Buyyounouski MK, Chan K 등. NCCN Guidelines Insights: Bladder Cancer, Version 3.2024. *J Natl Compr Canc Netw*. 2024;22(4):216-225.
12. Keene MR, Heslop IM, Sabesan SS, Glass BD. Complementary and alternative medicine use in cancer: A systematic review. *Complement Ther Clin Pract*. 2019;35:33-47. doi: 10.1016/j.ctcp.2019.01.004.
13. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell*. 2000;100(1):57-70. doi: 10.1016/s0092-8674(00)81683-9.
14. Higgins JP, Green S, et al., *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Wiley. 2008.
15. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al., *Cochrane Bias Methods Group; Cochrane Statistical Methods Group. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials*. *BMJ*. 2011. 343:d5928.
16. Lammers RJM, Witjes WPJ, Janzing-Pastors MHD, Caris CTM, Witjes JA. Intracutaneous and intravesical immunotherapy with keyhole limpet hemocyanin compared with intravesical mitomycin in patients with non-muscle-invasive bladder cancer: results from a prospective randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2012;30(18):2273-9. doi: 10.1200/JCO.2011.39.2936.
17. 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. doi: 10.1200/JCO.2000.18.13.2505.
18. 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, *Ann Oncol*. 2013;24(2):489-94. doi: 10.1093/annonc/mds469.

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 의료기술재평가위원회분과(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 의료기술재평가자문단에서 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: 최종 보고서 검토, 결론 및 근거수준 논의

2.4 제4차 소위원회

- 회의일시: 2024년 11월 21일
- 회의내용: 결론 논의

3. 문헌검색현황

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 exp Mistletoe/	1,561
	2	exp Mistletoe/ or Mistletoe*.mp.	1,852
	3	(abnoba viscum or Iscador or Helixor).mp.	210
종합	4	or/1-3	2,111
이뮤노시아닌	5	immunocyanin.mp.	4
	6	IMMUCOTHEL.mp.	7
	7	exp Hemocyanins/	4,780
종합	8	or/5-7	4,783
싸이모신알파1	9	exp Thymalfasin/ or exp Thymosin/ or thymosin alpha1.mp.	2,833
	10	zadaxin.mp.	18
	11	Talpha1.mp.	245
종합	12	or/9-11	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

(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

(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 국내 데이터베이스

(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	
한국의학논문데이터베이스(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 (무작위 배정순서 생성)	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	
Allocation concealment (배정순서 은폐)	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	
Blinding of participants and personnel (연구 참여자, 연구자에 대한 눈가림)	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	
Blinding of outcome assessment (결과평가에 대한 눈가림)	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	
Incomplete outcome data addressed (불충분한 결과자료)	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	
Free of selective reporting (선택적 보고)	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	
Other bias : Cointervention (그 외 비뚤림)	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	
Other bias : Funding (그 외 비뚤림)	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	

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 환자수 : 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"> 추적관찰기간 					
결과분석방법	<ul style="list-style-type: none"> 결과변수(정의 포함) 통계방법 					
연구결과-안전성	결과변수	치료군 n/N	비교군 n/N	군 간 P-value		
	<ul style="list-style-type: none"> 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
1	Jurincic CD	Immunotherapy in bladder cancer with keyhole-limpet hemocyanin: a randomized study.	Journal of Urology. 1988;139(4):723-6.
2	Flamm J	Recurrent superficial transitional cell carcinoma of the bladder: adjuvant topical chemotherapy versus immunotherapy. A prospective randomized trial.	Journal of Urology. 1990;144(2 Pt 1): 260-3.
3	Flamm J	Adjuvant topical chemotherapy versus immunotherapy in primary superficial transitional cell carcinoma of the bladder.	British Journal of Urology. 1991;67(1):70-3.
4	Kalble T	Intravesical prophylaxis of superficial bladder cancer with BCG and KLH - a prospective randomized trial. [German].	Urologe-Ausgabe A. 1991;30(2):118-21.
5	Jurincic-Winkler	Adjuvant immunotherapy with Keyhole Limpet Hemocyanin (KLH) in renal cell carcinoma for category PT 2 N+ and PT 3-4, No-N+, Mo renal cell carcinoma. [German].	Wiener Klinische Wochenschrift. 1994;106(14):455-8.
6	Flamm J	Topical immunotherapy (KLH) vs chemotherapy (etoglucid) in recurrence prophylaxis of superficial bladder carcinoma. A prospective randomized study. [German].	Urologe-Ausgabe A. 1994;33(2):138-43.
7	Lammers RJM	Intracutaneous and intravesical immunotherapy with keyhole limpet hemocyanin compared with intravesical mitomycin in patients with non-muscle-invasive bladder cancer: results from a prospective randomized phase III trial.	Journal of Clinical Oncology. 2012; 30(18):2273-9.

발행일 2025. 7. 31.

발행인 이재태

발행처 한국보건의료연구원

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

ISBN : 979-11-7337-078-6