

NECA-A-13-005 주제공모연구

의료기술평가를 위한 간접비교 방법론 연구 : 공통 대조군을 이용한 성인 ADHD 약물효과비교

2013. 12. 31

주 의

1. 이 연구는 한국보건 의료연구원 연구윤리심의위원회 승인(NECA IRB 13-015)을 받은 연구사업입니다.
2. 이 보고서는 한국보건 의료연구원에서 수행한 연구사업의 결과보고서로 한국보건 의료연구원 연구기획관리위원회(또는 연구심의위원회)의 심의를 받았습니다.
3. 이 보고서 내용을 신문, 방송, 참고문헌, 세미나 등에 인용할 때에는 반드시 한국보건 의료연구원에서 시행한 연구사업의 결과임을 밝혀야 하며, 연구내용 중 문의사항이 있을 경우에는 연구책임자 또는 주관부서에 문의하여 주시기 바랍니다.

연구진

연구책임자

안정훈
한국보건의료연구원
보건서비스분석실 연구위원

장보형
경희대학교
한의학과 조교수

참여연구원

최미영
한국보건의료연구원
보건서비스분석실 주임연구원

안지혜
한국보건의료연구원
보건서비스분석실 연구사

심정임
한국보건의료연구원
보건서비스분석실 연구사

목 차

요약문	i
1. 서론	1
1.1 의료기술평가에서의 간접비교의 적용	2
1.2 성인 ADHD 에서의 약물효과비교	4
1.3 선행 연구	10
1.4 연구의 필요성 및 목적	11
2. 간접비교 지침서 고찰	12
2.1 개론	13
2.2 간접비교의 정의 및 목적	18
2.3 간접비교를 위한 개념 및 가정	21
2.4 간접비교 타당성 확보를 위한 고려사항	23
3. 공통대조군을 이용한 간접비교 : 성인 ADHD 약물효과비교	25
3.1 연구방법	26
3.2 연구결과	33
4. 고찰	72
4.1 연구결과 요약	73
4.2 연구의 의의	80
4.3 연구의 한계	80
4.4 후속연구 제안	81
5. 결론 및 정책제언	82
6. 참고문헌	85
7. 부록	89

표 차례

표 1-1. 성인 ADHD 약제 특성 비교	5
표 2-1. 간접비교 방법론에 관한 지침 특성 요약표	15
표 3-1. 성인 ADHD에서 확인해야할 주요 평가도구	27
표 3-2. 합성된 상대치료효과에 영향을 미칠 수 있는 요인 (한서경 등, 2011)	31
표 3-3. 최종선정 연구의 디자인 및 군 간 특성 - atomoxetine 포함 연구	34
표 3-4. 최종선정 연구의 디자인 및 군 간 특성 - methylphenidate 포함 연구	35
표 3-5. 최종선정 연구의 보고 결과변수 측정도구 및 측정주기	36
표 3-6. Atomoxetine 메타분석을 위해 포함된 문헌의 특징	41
표 3-7. Atomoxetine과 위약군 사이의 ADHD 측정도구별 메타분석 결과	44
표 3-8. Atomoxetine과 Placebo 사이의 도구별 반응률	45
표 3-9. Methylphenidate 메타분석을 위해 포함된 문헌의 특징	51
표 3-10. Methylphenidate와 위약군 사이의 ADHD-RS 측정결과	54
표 3-11. Methylphenidate와 위약군 사이의 ADHD 측정도구별 메타분석 결과	55
표 3-12. Methylphenidate와 Placebo 사이의 도구별 반응률	55
표 3-13. 간접비교 포함연구의 비교가능성 평가영역 특징 - 측정도구별 간접비교 ·	62
표 3-14. 간접비교 포함연구의 비교가능성 평가영역 특징 - 탈락률 및 부작용 간접비교 ·	63
표 3-15. 간접비교 미포함연구의 제외사유	64
표 3-16. Methylphenidate-Atomoxetine 간접비교효과 - 조사자평가에 의한 측정결과 ·	65
표 3-17. Methylphenidate-Atomoxetine 간접비교효과 - CAARS-Inv:SV 측정결과	66
표 3-18. Methylphenidate-Atomoxetine 간접비교효과 - AISRS 측정결과	66
표 3-19. Methylphenidate-Atomoxetine 간접비교효과 - AISRS 측정결과(비몰림위험도:낮음) ·	67
표 3-20. Methylphenidate-Atomoxetine 간접비교효과 - 자가평가에 의한 측정결과 ·	68
표 3-21. Methylphenidate-Atomoxetine 간접비교효과 - CAARS-S:SV 측정결과	68
표 3-22. Methylphenidate-Atomoxetine 간접비교효과 - CGI 측정결과	69
표 3-23. Methylphenidate-Atomoxetine 간접비교효과 - 탈락률	70
표 3-24. Methylphenidate-Atomoxetine 간접비교효과 - 부작용으로 인한 탈락률 ·	70
표 3-25. Methylphenidate-Atomoxetine 간접비교효과 - 수면장애 발생률	71

표 3-26. Methylphenidate-Atomoxetine 간접비교효과 - 식욕장애 발생률	71
표 4-1. Atomoxetine과 위약군 사이의 ADHD 측정도구별 메타분석 결과 요약	75
표 4-2. Methylphenidate과 위약군 사이의 ADHD 측정도구별 메타분석 결과 요약	77
표 4-3. Methylphenidate과 Atomoxetine 사이의 ADHD 측정도구별 간접비교 결과 요약	79

그림 차례

그림 2-1. 간접비교의 분류	18
그림 2-2. 간접비교(adjusted indirect comparison)시 메타분석의 사용	19
그림 2-3. 간접비교 방법	21
그림 3-1. 체계적 문헌고찰의 문헌 선정 흐름도	33
그림 3-2. Atomoxetine 연구의 비뚤림 위험도 그래프	38
그림 3-3. Atomoxetine 연구의 비뚤림 위험도 요약표	38
그림 3-4. Methylphenidate 연구의 비뚤림 위험도 그래프	39
그림 3-5. Methylphenidate 연구의 비뚤림 위험도 요약표	40
그림 3-6. Atomoxetine과 위약군 사이의 메타분석 결과-ADHD도구 통합(investigator-rating)	42
그림 3-7. Atomoxetine과 위약군 사이의 메타분석 결과-CAARS-Inv:SV	42
그림 3-8. Atomoxetine과 위약군 사이의 메타분석 결과-AISRS	43
그림 3-9. Atomoxetine과 위약군 사이의 메타분석 결과-ADHD도구 통합(self-rating)	43
그림 3-10. Atomoxetine과 위약군 사이의 메타분석 결과-CGI-S	44
그림 3-11. Atomoxetine과 위약군 사이의 메타분석결과-CGI-S 반응률	45
그림 3-12. Atomoxetine과 위약군 사이의 메타분석결과-탈락률	46
그림 3-13. Atomoxetine과 위약군 사이의 메타분석결과-부작용으로 인한 탈락률	46
그림 3-14. Atomoxetine과 위약군 사이의 메타분석결과-수면장애	47
그림 3-15. Atomoxetine과 위약군 사이의 메타분석결과-식욕장애	47
그림 3-16. Atomoxetine과 Placebo 사이의 추적관찰 기간에 따른 메타분석 결과-CAARS-Inv:SV(5, 6주)	48
그림 3-17. Atomoxetine과 Placebo 사이의 추적관찰 기간에 따른 메타분석 결과-CAARS-Inv:SV(24-26주)	48

그림 3-18. Atomoxetine과 Placebo 사이의 추적관찰 기간에 따른 메타분석 결과-AISRS(24주) · 48
그림 3-19. 비둘림 위험이 낮은 Atomoxetine 문헌들의 메타분석 결과-CAARS-Inv:SV · 49
그림 3-20. 비둘림 위험이 낮은 Atomoxetine 문헌들의 메타분석 결과-CAARS-S:SV · 49
그림 3-21. 비둘림 위험이 낮은 Atomoxetine 문헌들의 메타분석 결과-AISRS ······ 50
그림 3-22. 비둘림 위험이 낮은 Atomoxetine 문헌들의 메타분석 결과-CGI-S ······ 50
그림 3-23. Methylphenidate와 위약군 사이의 메타분석 결과-ADHD도구 통합(investigator rating) · 52
그림 3-24. Methylphenidate와 위약군 사이의 메타분석 결과-CAARS-Inv:SV ······ 52
그림 3-25. Methylphenidate와 위약군 사이의 메타분석 결과-AISRS ······ 53
그림 3-26. Methylphenidate와 위약군 사이의 메타분석 결과-ADHD도구 통합(self rating) · 53
그림 3-27. Methylphenidate와 위약군 사이의 메타분석 결과-CAARS-S:SV ······ 54
그림 3-28. Methylphenidate와 위약군 사이의 메타분석 결과-CGI-S ······ 54
그림 3-29. Methylphenidate와 위약군 사이의 메타분석결과-CGI-I ······ 56
그림 3-30. Methylphenidate와 위약군 사이의 메타분석결과-CGI-I & AISRS ······ 57
그림 3-31. Methylphenidate와 위약군 사이의 메타분석결과-WRADDS ······ 57
그림 3-32. Methylphenidate와 위약군 사이의 메타분석결과-탈락률 ······ 58
그림 3-33. Methylphenidate와 위약군 사이의 메타분석결과-부작용으로 인한 탈락률 · 58
그림 3-34. Methylphenidate와 위약군 사이의 메타분석결과-수면장애 ······ 59
그림 3-35. Methylphenidate와 위약군 사이의 메타분석결과-식욕장애 ······ 59
그림 3-36. Methylphenidate와 위약군 사이의 메타분석결과-심혈관 장애 ······ 60
그림 3-37. Methylphenidate와 Placebo 사이의 추적관찰 기간에 따른 메타분석 결과-AISRS(2주) · 60
그림 3-38. 비둘림 위험이 낮은 Methylphenidate 문헌들의 메타분석 결과-AISRS ··· 61

요 약 문

의료기술평가를 위한 간접비교 방법론 연구 : 공통 대조군을 이용한 성인 ADHD 약물효과비교

안지혜¹, 심정임¹, 최미영¹, 장보형², 안정훈¹

¹ 한국보건의료연구원, 서울, 대한민국

² 한의과대학, 경희대학교, 서울, 대한민국

□ 서론

보건의료 분야에서는 근거를 기반으로 의료기술평가를 실시하는데 있어 다양한 비교 효과 연구들을 수행하고 있으며, 그 중 무작위배정을 통한 직접비교(head-to-head) 임상 시험이 각종 비뚤림 발생을 최소화시킬 수 있는 연구 설계로서 가장 적절한 것으로 평가되고 있다. 그러나 직접비교 연구는 연구대상자 확보부터 시간적·물리적 제약이 있어 이에 대한 대안으로 간접비교(indirect comparison) 방법을 이용한 연구들이 증가하고 있는 실정이다.

본 연구는 기존에 발표된 간접비교 방법론 지침들을 비교 및 정리하고, 2012년 한국보건 의료연구원에서 수행했던 <성인 주의력결핍과잉행동장애에서 atomoxetine, methylphenidate의 효과> 연구의 후속연구 차원에서 성인 ADHD 치료에 사용되는 약제인 atomoxetine과 methylphenidate의 효과에 대해 간접비교 방법을 적용해 보고자 한다.

□ 간접비교 지침서 고찰

다양한 중재법들의 효과를 비교하기 위해서는 직접비교 연구가 가장 이상적이지만, 직접비교 연구가 부재하거나 활용이 불가능한 경우가 많기 때문에 여러 가지 유형의 간접비교 방법이 활용되고 있다. 간접비교 방법에 관하여 호주의 PBAC, 프랑스의 HAS, 캐나다의 CADTH, ISPOR 등 여러 국가에서 간접비교 지침 및 보고서 등을 제시하고 있으며 국내의 경우 심평원에서 호주의 지침을 토대로 국내 가이드라인을 제시하고 있다.

일반적으로 간접비교는 비교대상이 되는 약제들에 대한 자료가 각기 다른 연구에서 얻어진 상태에서 비교가 이루어지는 것을 통칭하는 것으로, 치료법 A와 C의 직접비교 연구들과 치료법 B와 C의 직접비교 연구들에 대해 공통대조군 C를 기반으로 치료법 A와 B간의 효과를 비교하는 것을 말한다.

간접비교의 중요한 가정은 연구들이 양적으로 병합되기에 충분히 동질하며(homogeneity), 한 치료법의 상대적 치료효과는 간접비교에 포함된 모든 연구들에서 유사하다(similarity)라는 가정이다. 그러므로 연구 간의 임상적인 유사성과 방법론적인 유사성이 모두 고려되어야 하며(한국보건 의료연구원, 2011), 이러한 가정 및 조건들이 만족할 때 간접비교로 추정된 효과의 타당성이 확보된다. 그러나 간접비교는 비교성이 갖추어진 무작위배정 비교임상시험의 결과가 아니기 때문에 비뚤림 문제를 잠재적으로 안고 있으므로 엄격한 조건과 가정에 대하여 충분히 타당한지 검토해야 하며 통계적 접근방법에 대한 한계를 가지고 있음을 항상 고려해야 한다(Wells 등, 2009; 한서경, 2013).

□ 성인 ADHD 약물효과비교

I. 체계적 문헌고찰 및 선정 연구의 특징

최종 선정된 문헌은 atomoxetine과 위약군의 비교연구가 7편, methylphenidate와 위약군의 연구가 17편이었고, atomoxetine과 methylphenidate의 효과가 모두 제시된 연구(Weisler 등, 2012)는 1편 이었다. 선정된 문헌들은 본 연구에서 중요한 핵심 도메인으로 선정하였던 '연구참여자, 연구자에 대한 눈가림' 과 '결과평가에 대한 눈가림' 항목에 대해 대부분 비뚤림 위험이 낮게 평가되었다.

II. Atomoxetine과 placebo의 직접비교 결과

최종 선정된 atomoxetine 연구들은 문헌별로 추적관찰 기간이 상이하여 9~12주차의 연구결과들을 통합하여 메타분석을 실시하였으며, 평균 사용 약물용량은 대체로 60~100 mg/day 범위였다.

ADHD 증상을 측정한 도구에 따라 메타분석을 실시한 결과, '조사자 평가 (investigator-rating, CAARS-Inv:SV와 AISRS도구 통합)' 도구의 평균차는 -3.49[95% CI -4.38, -2.60], '자가평가(self-rating, CAARS-S:SV와 ADHD-RS도구 통합)' 도구는 -4.89[95% CI -6.55, -3.23], 정신질환의 일반적 도구인 CGI도구는 -0.38[95% CI -0.48, -0.27]로 atomoxetine 복

용군이 placebo 복용군에 비해 ADHD 증상이 통계적으로 유의하게 개선되는 효과가 있는 것으로 나타났다. 또한, ADHD 측정도구별 반응을 및 추적관찰 기간과 비둘림 위험도에 따른 민감도 분석을 실시한 결과에서도 atomoxetine 복용군이 placebo에 비해 ADHD 증상이 개선되는 경향을 보였다.

ADHD 측정 도구에 따른 메타분석 뿐 아니라 탈락률, 부작용 등에 대해서도 메타분석을 실시하였다. 그 결과, 위약군에 비해 atomoxetine 복용군에서 탈락률, 부작용으로 인한 탈락률, 부작용(수면장애, 식욕장애 등) 발생률 등이 통계적으로 유의하게 높은 것으로 나타났다.

III. Methylphenidate와 placebo의 직접비교 결과

최종 선정된 methylphenidate 연구들은 평균 약물용량이 70~80mg/day 범위였고, 추적관찰 기간이 5~8주차인 연구결과들을 통합하여 메타분석을 실시하였다.

ADHD 증상을 측정한 도구에 따라 메타분석을 실시한 결과, '조사자 평가' 도구의 평균차는 -5.31[95%CI -6.74, -3.88], '자가평가' 도구는 -6.69[95%CI 95% CI11.40, -1.98], 정신질환의 일반적 도구인 CGI도구는 -0.85[95% CI -1.15, -0.56]로 methylphenidate 복용군이 placebo 복용군에 비해 통계적으로 유의하게 ADHD 증상이 개선되는 효과가 있는 것으로 나타났다. ADHD 측정도구별 반응을 및 추적관찰 기간과 비둘림 위험도에 따른 민감도 분석을 실시한 결과에서도 methylphenidate 복용군이 placebo에 비해 ADHD 증상이 개선되는 경향이 공통적으로 나타났다.

또한, 탈락률 및 부작용 발생률에 대해 메타분석을 실시한 결과, 위약군에 비해 methylphenidate 복용군에서 탈락률, 부작용으로 인한 탈락률, 부작용(수면장애, 식욕장애, 심혈관계 부작용 등) 발생률 등이 통계적으로 유의하게 높게 나타났다.

IV. Methylphenidate와 Atomoxetine의 간접비교

간접비교를 수행하기 위해 두 약제군의 공통대조군 사이의 성, 연령, ADHD 평가 도구, 피험자 선정기준, 결과 측정 시점 등 비교가능성 평가영역을 고려하여 문헌을 선정하였다. 간접비교에서 제외된 문헌은 공통대조군(위약)을 포함하고 있지 않는 경우, 중재군과 대조군의 효과차이를 명확히 구분하여 추출할 수 없는 경우, 비교가능성이 부적합한 경우 등에 해당되었다. 간접비교 결과는 CADTH에서 제공하는 ITC 프로그램(version 1.0)을 이용하여 산출하였다.

ADHD 증상을 측정한 도구 중 '조사자 평가' 도구에 대해 메타분석을 실시한 결과(평균차)는 -2.31[95% CI -3.24, -1.38], '자가평가' 도구는 -3.49[95% CI -8.21, 1.23], 정신질환의 일반적 도구인 CGI도구는 -0.49[95% CI -0.67, -0.31]로 methylphenidate 복용군이 atomoxetine 복용군에 비해 ADHD 증상이 개선되는 효과가 있었다.

두 약제간의 임상시험 탈락률과 부작용 발생률 등에 대한 간접비교를 실시한 결과, 탈락률에 대한 오즈비는 1.02[95% CI 0.58, 1.81], 부작용으로 인한 탈락률은 1.13[95% CI 0.59, 2.19], 주요 부작용 중 수면장애 발생률은 0.78[95% CI 0.43, 1.40], 식욕장애 발생률은 1.20[95% CI 0.72, 1.99]으로 두 약제 사이의 탈락률 및 부작용 발생에 있어 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다.

□ 결론 및 정책적 제언

본 연구를 통해 성인 ADHD 환자에 있어 methylphenidate가 atomoxetine에 비해 ADHD 증상개선에 좀 더 효과적임을 확인하였으며, 특히 OROS 제형의 methylphenidate와 atomoxetine사이에서 통계적으로 유의한 차이가 확인되었다. 그러므로 성인 ADHD 환자에서 두 약제 간의 효과를 직접비교한 적절한 연구는 부재하였으나 공통대조군을 이용한 간접비교 방법을 이용하여 두 약제간의 약물효과를 간접적으로 확인할 수 있었으며, 이는 소아 및 청소년을 대상으로 한 기존 연구(Hanwlla 등, 2011)와 비교하였을 때에도 그 결과가 유사함을 확인할 수 있었다. 따라서 의료기술 평가에 있어 간접비교 방법이 가진 많은 제한점이 있음에도 불구하고 직접비교가 부재한 환경 하에서는 간접비교 방법을 통해 평가된 잠재적인 의료기술효과에 대해 고려해 볼 수 있을 것이다. 뿐만 아니라, 간접비교를 이용하여 산출된 치료효과는 향후 직접비교를 비롯한 다양한 연구방법을 통해 산출된 근거와의 비교를 통해 임상현장에서의 의의를 평가할 수 있을 것으로 사료된다.

<주요어>

간접비교, 공통대조군, 성인 ADHD, Atomoxetine, Methylphenidate

Executive Summary

Indirect Comparison Methodology research for HTA : Comparison of drug treatment effect in adult ADHD using common comparator

Jihye An¹, JungIm Shim¹, Miyoung Choi¹, Bo Hyoung Jang², Jeonghoon Ahn¹

¹ National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency, Seoul, South Korea

² Department of Preventive Medicine, College of Korean Medicine, Kyung Hee University, Seoul, South Korea

Introduction

In this research, we reviewed indirect comparison methodology in the context of HTA (Health Technology Assessment) when head-to-head trials are absent or lacking. As an example of HTA using indirect comparison, the study <Efficacy of Atomoxetine and Methylphenidate in Attention Deficits Hyperactivity Disorder in Adults: A Rapid Review> conducted by NECA in 2012 was selected as an exemplar. This study was a short-term rapid review and meta analysis of each treatment was not possible for given time frame.

Review of Indirect Comparison Guidelines

Indirect comparison methods are used to measure the effect of treatment A compared with treatment B based on the results of trials of A and of B versus the same control (placebo or active treatment). After reviewing both domestic and international indirect comparison studies, we came to a conclusion that the method and the quality of a research need to be at the least at a parallel level and that effect modifiers used are identified. In other words, it is desirable to restrict a study design to a single design, although the paper inclusion criteria for the final indirect comparison might differ according to the key question of each research. Furthermore, an extensive comparison

of exchangeability among the included trials prior to indirect comparison is necessary. Thus, a set of pre-selected criteria for determining exchangeability is desirable for indirect comparison. However, a balance between strict examination of exchangeability and practicability of research always be reviewed, while understanding the limitation on statistical methods of indirect comparisons, i.e. it is not RCT and that it may be biased.

□ Effectiveness comparison of methylphenidate and atomoxetine in adult ADHD

For effectiveness comparison of methylphenidate and atomoxetine in adult ADHD patients, RCT (Randomized Clinical Trial) including each drugs was systematically searches and resulted in selection of 29 papers (25 researches). For the "Blinding of participants and personnel" and "Blinding of outcome assessors" criteria selected as the important key domain in this research, the risk of bias was generally considered low.

1 crossover research of 7 researches regarding atomoxetine was excluded due to the inability to retrieve result variables for met-analysis. Of 17 researches regarding methylphenidate, 7 crossover researches were excluded due to irretrievable results for meta-analysis and 1 research that used lithium as a control was also eliminated. Since each research showed different follow-up tracking period, results of 9~12 weeks for atomoxetine and 5~8 weeks for methylphenidate were integrated for meta-analysis. Results from near weeks were used for researches that did not meet the standard weeks, and mean dosages were usually 60~100 mg/day for atomoxetine and 70~80 mg/day for methylphenidate. As a result, each drug showed significant treatment effect compared to placebo through meta-analysis.

Indirect comparison methodology was implemented to compare treatment effect of the two drugs using the placebo as a common comparator. Pooled estimate using the investigator outcome CAARS-Inv:SV and AISRS as an ADHD symptom score, it showed that methylphenidate to be more significantly effective in improving ADHD symptoms compared to atomoxetine. Furthermore, when using the CGI as the general mental symptom score, methylphenidate showed significant reduction in ADHD symptoms compared to that of atomoxetine. When comparing the rate of dropout and adverse events (sleep problem/appetite problem) of the two drugs, there were no statistically significant.

□ Conclusions

As a result of this research, the treatment effect of methylphenidate showed more significance in reducing ADHD symptoms compared to that of atomoxetine. The significant difference can be easily seen when comparing OROS methylphenidate and atomoxetine, and such effective difference has been proved through the research against children and adolescents in Hanwlla 등 (2011). Therefore, although there were not enough appropriate head-to-head trials for adult ADHD patients to compare the treatment effects of the two drugs, indirect comparison using a common comparator showed to be effective to compare each treatment effect, and have been proved by comparing its result to prior researches that were conducted against children and adolescents. Thus, also there are numerous limitations in using indirect comparison for the HTA, it can be highly considered where head-to-head trials are absent and be used for the health technology assessment. Furthermore, treatment effects resulted from indirect comparison can be later used with direct comparison and different research methods to evaluate the significance of treatment effectiveness in clinical usage.

〈Keyword〉

Indirect comparison, Common comparator, Atomoxetine, Methylphenidate, Adult Attention Deficits Hyperactivity Disorder (ADHD),

1. 서론

1.1. 의료기술평가에서의 간접비교의 적용

의료기술평가는 최근 많은 국가들에서 보건의료분야의 정책의사결정에 실질적으로 활용되면서 점점 그 중요성이 증대되고 있다. 특히 유전학의 발달과 더불어 제약 및 의료기기 산업의 눈부신 발달로 새로운 약물과 치료법이 개발되고 있다. 그러나 새로운 의료기술들을 수용하는데 있어 각국의 의료재원이나 이용가능한 자원에는 한계가 있기에 확고한 근거기반의 평가가 우선되어야 한다. 즉, 보건의료 분야에 있어서 효과적이고 실질적인 정책이 시행되기 위해선 근거에 기반한 의료기술평가가 반드시 필요할 것이다.

Drummond 등(2008)은 의료기술평가(health technology assessment)를 ‘신의료기술 및 기존 의료기술의 가치(이익, 위험, 비용)에 대한 의사결정을 할 수 있도록 여러 유형의 방법을 통해 정보를 제공하는 포괄적인 개념의 평가’ 라고 하였다. 또한 의료기술평가는 기본적으로 임상적 효과에 대해 자원을 사용할 가치가 있는지를 평가하는 영역으로 볼 수 있으며, 일반적으로 임상적 효과에 대한 검증 및 경제성평가 방법론을 적용하게 된다(양봉민, 2013).

의료기술의 평가를 위해 고려하는 임상적 효과는 일반적으로 무작위배정을 통한 직접비교임상시험에 의한 자료의 이용이 가장 적절하다. 무작위배정 직접비교임상시험은 각종 비뚤림 발생을 최소화시킬 수 있는 연구 설계로서 일차 가설을 구체적으로 수립하고 이를 검증하는 것을 목적으로 수행하게 된다. 이러한 연구는 최상의 근거를 제시하지만, 현실적으로 연구수행이 까다롭고 연구대상자 확보가 어렵다는 단점이 있다(박병주, 2013; NICE, 2007). 또한 실제로 의료기술평가에서 이용 가능한 새로운 치료법과 기존 치료법 간의 직접비교 임상시험 결과자료가 부족하고, 특히 신약의 경우는 더욱 부족하다. 이 같은 경우에는 적절한 간접비교를 통해 추정된 상대치료효과가 부족한 근거를 대체할 수 있을지 고려할 수 있다(한서경, 2013).

간접비교는 비교하고자하는 대상 치료법 등을 하나의 임상연구 안에서 직접적으로 비교하지 않고, 각 치료 효과에 대한 결과를 각각 다른 연구결과로부터 추정한 후 이를 이용하여 합성된 결과 값을 통해 대상 치료법간 비교를 수행하는 경우를 말한다(CADTH, 2006). 간접비교에 대한 개념과 방법론은 1990년대 말부터 통계적 방법론에 대한 연구가 활발히 진행되었고, 근래에는 영국, 캐나다 및 호주 등의 의료기술 평가기관 및 ISPOR(International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research) 등 유관 학회에서 간접비교 평가지침을 제시하고 있다(Jansen 등, 2011; NICE, 2007; CADTH, 2006). 국내에서도 건강보험심사평가원에서 약제등재 과정에 필요한 평가 자료를 작성하

거나 제출된 자료에 대한 검토를 수행하는데 참고할 수 있도록 간접비교방법론 지침을 발간한 바 있다(건강보험심사평가원, 2011).

간접비교는 직접비교를 보강할 수 있는 유용한 자료가 될 수 있으나 비교 가능한 조건이 갖추어진 무작위배정 비교임상시험의 결과가 아니며 관찰연구에서와 같은 비뚤림 문제를 잠재적으로 안고 있다. 따라서 엄격한 조건과 가정에 대하여 충분히 타당성 검증이 이루어져야하며, 가정의 영향에 대한 민감도 분석을 수행해야 할 수도 있다(CADTH, 2006).

1.2. 성인 ADHD 에서의 약물효과비교

본 연구에서는 의료기술평가를 위한 방법론적 접근법으로서 간접비교 방법론을 검토하고 이에 대한 적용사례로써 성인 주의력 결핍행동장애(Attention Deficit Hyperactivity Disorder, 이하 ADHD) 치료에 일반적으로 사용되는 두 약제인 atomoxetine과 methylphenidate의 효과를 비교 평가하고자 한다.

1.2.1. 성인 ADHD의 특징과 치료

주의력결핍행동장애(ADHD)는 지속적인 주의 집중과 충동조절에 어려움을 가진 정신 질환이다. ADHD의 발병에는 유전적 요인이 중요하다고 알려져 있으며 여러 역학연구에서 ADHD는 5~10%의 아동, 1~6%의 성인 인구에서 증상을 나타낸다고 보고되고 있다. 미국의 국립정신보건원(National Institute of Mental Health)에 따르면 성인의 약 4.4%가 ADHD를 경험한다고 하며, ADHD가 있는 성인의 80% 이상이 불안, 우울, 반사회적 인격장애, 신경발달 질환(neurodevelopment disorder), 약물 등의 남용, 기분장애 및 수면 장애를 동반한다.

ADHD를 효과적으로 치료하기 위해서는 행동변화와 생활스타일의 개선, 상담 그리고 적절한 약물치료가 필요하다(Jensen 등, 2005). 약물치료는 약 80%의 환자에서 그 효과가 입증되었다고 보고되고 있다(CADDRA, 2011). 약물치료에 이용되는 약물로는 중추신경 자극제와 비자극성치료제가 있다.

중추신경 자극제는 'treatment of choice'로써(Wigal, 2009) 집중력을 강화시키며 주의 산만하지 않도록 작용하여 증상 개선에 효과적인 약제를 말하는데 ADHD에서 그 효과와 안정성이 입증된 예로 methylphenidate 가 있다. 비자극성 치료제는 중추신경 자극제가 작용하지 않거나 이를 사용할 경우 심각한 부작용을 초래하는 경우에 사용되는 약물 치료로써 그 예로는 atomoxetine 이 있다. 두 약제는 모두 ADHD에 허가된 약물이며, 현재 허가사항내로 사용하는 경우 건강보험에서 급여되고 있다. 각 약제별 자세한 특성 및 급여기준은 아래의 표를 참조한다(표 1-1).

표 1-1. 성인 ADHD 약제 특성 비교

	Methylphenidate	Atomoxetine
효능 효과	1) 일반형 제제 - 수면발작 - 경증우울증, 우울성 신경증 - 6세 이상의 소아 및 청소년의 ADHD 2) 서방형 제제 - 6세 이상의 소아 및 청소년의 ADHD	6세 이상의 소아, 청소년 및 성인의 ADHD
급여 기준	1) 허가사항 범위 내에서 환자의 증상 등에 따라 필요·적절하게 투여 시 요양급여 함을 원칙으로 함. 2) 허가사항 중 주의력결핍과잉행동장애 치료에 투여한 경우에는 아래와 같은 기준으로 투여 시 요양급여를 인정하며, 허가사항 범위이지만 동 인정기준 이외에 투여한 경우에는 약값 전액을 환자가 부담토록 함. 3) 6개월마다 치료효과를 평가하여 계속 투여여부를 결정해야 하며, 상기 투여대상에 해당하는 경우로 약제를 투여하던 환자가 18세 이후에도 치료가 필요한 경우 지속투여를 인정함	
대상	6-18세 이하로서 ADHD상병이 확진된 경우	6-18세 이하로서 운동성 틱이나 뚜렛증후군 혹은 DSM-IV 진단 기준에 의한 중증의 불안장애를 동반하여 Methylphenidate 서방형 경구제를 사용할 수 없는 경우
진단	※ 주의력결핍과잉행동장애(Attention Deficit Hyperactivity Disorder; DSM-IV)는 다음 증상 중 최소 6가지가 최소 6개월 동안 지속되어야 함 - 과잉행동성 충동형은 안절부절못함/몸부림침, 자리에 앉아있지 못함, 부적절하게 뿔/기어오름, 조용한 활동을 하는데 어려움이 있음, 끊임없이 활동함, 말이 과도하게 많음, 대답이 둔함, 순서를 기다리지 못함, 방해함. - 부주의성 증상형은 상세한 사안에 대한 주의력 결핍/부주의한 실수, 지속적인 주의력 결핍, 남의 말을 주의해서 듣지 않음, 작업을 따라 하기 어려움, 조직화 능력 결핍, 지속적인 정신적 노력을 필요로 하는 작업을 피함, 물건을 분실함, 쉽게 마음이 산란해짐, 건망증 - 혼합성 형태의 경우에는 부주의성 형태와 과잉행동성 충동의 기준이 만족되어야 함.	

1.2.2. 성인 ADHD 증상 평가도구

ADHD 진단에 있어서 증상외의 다양한 영역들을 평가할 수 있도록 개발된 진단적 도구들의 공통적인 특징은 성인기 주의력결핍-과잉행동장애 증상의 빈도나 개수뿐만이 아니라, 현재 증상들의 정도(severity), 지속성(continuity), 그 영향력(pervasiveness), 기능적인 장애(functional impairment)와 삶의 질(quality of life), 공존질환(comorbidity), 가족력(family history), 과거의 주의력결핍 과잉행동장애의 진단이나 증상의 존재여부에 대하여 평가한다는 점이다(김예니 등, 2010). 주요 평가도구는 다음과 같다.

1.2.2.1. CAARS (Conners' Adult ADHD Rating Scales)

CAARS는 성인 ADHD의 진단과 중증도 평가를 위해 많이 활용되고 있는 평가도구로, Conners 등이 1999년 개발하여 총 66문항으로 구성되어 있다. 자기 평가(self-report; CAARS-S)와 관찰자 평가(observer; CAARS-O)의 두 가지 형태가 있으며 12개 문항으로 구성된 간략 버전과 DSM-IV의 ADHD Symptom Subscale을 포함한 버전도 별도로 있다. Subscale로 부주의/기억 문제(Inattention/Memory problems), 과잉/불안(Hyperactivity/Restlessness), 충동/불안정(Impulsivity/Emotional lability), 자아개념문제(Problems with self-concept) 등 네 가지를 평가할 수 있다. CAARS는 문항수가 다소 많아 실시시간이 오래 걸리지만 임상적 경험을 토대로 문항을 구성하여 DSM-IV 진단 기준에서 간과하고 있는 성인 ADHD의 전형적인 증상들을 비교적 포괄적으로 포함하고 있다는 장점이 있다(김호영 등, 2005).

1.2.2.2. CAADID (The Conners' Adult ADHD Diagnostic Interview for DSM-IV)

CAADID 도구는 다른 ADHD 도구, 예를 들면 Conners' CPT II, CAARS 등과 함께 사용할 때 효과적인 도구로, 질문지는 Parts I과 Parts II로 구분되며 각 파트별로 90분 정도 수행한다. Part I은 환자 과거력 서식으로(patient history form) 임상적인 문항(clinical interview) 또는 자가보고 질문(self-report)으로 구성되어 있다. 대상자의 일반적인 특성 및 과거력(demographic history), 대상자의 주의집중 문제에 대한 발달과정(developmental course), 관련 위험요인, 동반질환 선별검사(comorbidity screening question) 등 여러 가지 위험요인에 대하여 포괄적으로 평가한다. Part II는 진단적 기준 면담서식(diagnostic criteria interview form)으로서 DSM-IV 상의 증상 18가지와 과거 아동기의 증상들에 대하여 평가한다. 발생 연령(age of onset), 영향력(pervasiveness), 기능적인 장애(functional impairment) 등을 평가한다. 이 진단도구는 임상연구에서 연구 포함 범위(inclusion criteria)에 해당되는지 평가하기 위하여 많이 사용하고 있다.

1.2.2.3. ADHD Rating Scale (ADHD-RS)

DuPaul에 의해 개발된 ADHD Rating Scale (ADHD-RS) 도구는 DSM-IV의 진단기준에 의거하여 아동들을 대상으로 부모나 선생님용으로 개발되어 있다. 이 도구는 ADHD 증상의 빈도(frequency)를 평가하도록 되어 있고, 아이들의 지난 6개월간의 행동을 기준으로 증상의 빈도를 정한다. 비록 아동을 대상으로 개발되어 있으나 성인에서 자가 보고형식이나 관찰자 보고형식으로 사용할 수 있으며, 이 도구를 성인을 대상으로 적용할 경우 아동들에게 해당되는 문구들은 성인에 맞게 면담자가 변경하여야 한다. 이 척도는 부주의(inattention), 과잉운동-충동성(hyperactivity-impulsivity)의 2개 하위척도로 구성되어 있고, 각 하위척도는 9개의 항목으로 구성되어 있다. 만약 3개 이상의 항목을 건너뛰었다면, 임상가는 이 척도를 해석하는데 있어서 매우 주의가 필요하며, 오직 이 평가 결과만으로 진단을 하는 것은 무리가 있다. ADHD-RS는 아래의 총 18개의 문항으로 구성되어 있으며, 홀수 항목은 부주의(inattention) 척도를, 짝수 항목은 과잉운동-충동성(hyperactivity-impulsivity) 척도를 평가하는 질문이며, 모든 항목의 점수를 합하여 총 점수를 구할 수 있다. 각 항목의 점수는 빈도에 따라 never or rarely (0점), sometimes (1점), often (2점), very often (3점)의 0~3점 척도로 구성되어 있다. 총 18항목의 총 점수를 백분위수로 환산하는 방법은 성별에 따라 다르며 각 항목은 아래와 같다.

Fails to give close attention to details or makes careless mistakes in schoolwork.
 Fidgets with hands or feet or squirms in seat.
 Has difficulty sustaining attention in tasks or play activities.
 Leaves seat in classroom or in other situations in which remaining seated is expected.
 Does not seem to listen when spoken to directly.
 Runs about or climbs excessively in situations in which it is inappropriate.
 Does not follow through on instructions and fails to finish work.
 Has difficulty playing or engaging in leisure activities quietly.
 Has difficulty organizing tasks and activities.
 Is "on the go" or acts as if "driven by a motor."
 Avoids tasks (eg, schoolwork, homework) that require sustained mental effort.
 Talks excessively.
 Loses things necessary for tasks or activities.
 Blurts out answers before questions have been completed.
 Is easily distracted.
 Has difficulty awaiting turn.
 Is forgetful in daily activities.
 Interrupts or intrudes on others.

1.2.2.4. ADHD Investigator Symptom Rating Scale (AISRS)

ADHD 조사자 평가 척도(AISRS)는 성인에서 ADHD의 중증도와 영향력을 더 정확히 반영하여 ADHD Rating Scale (ADHD-RS)을 변형한 측정도구이다. 이것은 임상외가 측정하는 척도로 성인 ADHD에 관한 18개의 증상에 대해 'Likert 척도(증상 없음(0) 부터 심각함(3)까지의 4단계 척도)'를 이용하여 평가한다.

1.2.2.5. Adult ADHD Self-Report Scale-V1.1 (ASRS-V1.1)

성인 ADHD 자가 보고 척도(ASRS) 증상 체크리스트와 점수 시스템은 World Health Organization (WHO)을 주축으로 개발되었다. 이 도구는 성인 ADHD 환자를 선별하는 도구로, 처음부터 성인을 위하여 고안되었으므로 놀이나 학교와 같은 단어들 모두 생략되고 성인들을 대상으로 하는 단어나 문구들을 사용하였다. 체크리스트 작성은 약 5분간 이루어지며, 진단 과정을 보충할 수 있는 주요 정보를 제공할 수 있다. 문항은 지난 6개월간의 증상에 대한 자가 보고형태이고, 각 9개 문항씩 2개 파트로 구분되어 있다. 각 문항 당 평가척도는 never (0), rarely (1), sometimes (2), often (3), very often (4)의 5가지로 구분되면 각 파트별로 점수의 합계를 구한다.

1.2.2.6. Clinical Global Impression (CGI)

진단에 관계없이 정신질환의 중증도를 평가자(관찰자)가 총괄적으로 평가하는 도구이며 3항목으로 구성되어 있어서 간단하게 측정가능하며 통상 측정에 소요되는 시간은 5분이다. 1976년 정신분열증의 임상약물 실험에서 개인별 기능평가와 중증도를 평가하기 위해 개발된 이후 정신질환의 약물치료 효과 연구에서 주요 결과지표로 이용되고 있다.

CGI-Severity scale (CGI-S) 및 CGI-Change scale (CGI-C)을 통칭하는 명칭으로, 가장 많이 이용되고 있는 version은 The Early Clinical Drug Evaluation Program (ECDEU) version 이다. 그 외에도 양극성 장애 측정을 위한 CGI for bipolar disorder (CGI-BD), FDA Clinicians' Interview-Based Impression of Change (CIBIC), Clinicians' Interview-Based Impression of Change-Plus(CIBIC+), NYU CIBIC+, Parke-Davis Pharmaceuticals, Clinical Interview-Based Impression (CIBI) 등이 있다.

평가 점수 산정은 3가지 세부 항목별로 별도 산정한다. 질병의 중증도(severity of

illness) 항목은 1점(정상:normal)부터 최고 7점(amongst the most severely ill patients)까지 구성되어 있고 4단계는 변화가 없음을 의미한다. 전반적 향상(global improvement) 항목 역시 1점(very much improved)부터 최고 7점(veery much worse)까지로 구성되어 있다. 효과(efficacy index) 항목은 치료반응 효과 및 치료관련 부작용을 동시에 측정하며, 점수범위는 0점(marked improvement and no side-effects)부터 4점(unchanged or worse and side-effects outweigh the therapeutic effects)까지의 4단계이다.

1.3. 선행 연구

영국의 ADHD Guideline (2008)에 따르면, 약물치료는 중증도 이상(moderate or severe) 장애를 가진 성인 ADHD 환자들에게 1차 치료이지만, 성인 ADHD환자의 약물 치료에 대한 비용효과를 평가하는 선행연구는 없었으며, methylphenidate, atomoxetine, dexamfetamine, bupropion의 약제에 대한 임상적 증거만 찾을 수 있었다. 앞에서 언급한 4가지 약제 중 2가지 약제(dexamfetamine과 bupropion)는 성인 ADHD의 치료에 아직 허가되지 않았기 때문에, methylphenidate나 atomoxetine 투여군과 대조군(no treatment)과의 효과 비교만이 현실적으로 가능한 연구의 범위이다. 그러나 임상적 자료들의 희귀성과 이질성 때문에 methylphenidate와 atomoxetine 약제의 효과를 비교할 수 있는 분석 모델이 아직까지 개발되지 못했으며, 이는 앞으로 연구를 통해 밝혀야 할 필수적인 부분이다.

2012년 한국보건의료연구원에서 수행된 과제(NC12-007)에서는 신속문헌고찰(rapid review)을 통해 성인 주의력결핍과잉행동장애에서 atomoxetine과 methylphenidate의 유효성 및 안전성을 평가하고자 하였다. 기본적으로 AHRQ (2009)에서 제시한 기존의 체계적 문헌고찰을 활용한 방법(Using Existing Systematic Reviews)에 따라 연구를 진행하였으며 기존의 체계적 문헌고찰은 최종적으로 21개 문헌이 선정되었으나, 문헌의 적절성과 질을 평가하였는데 20개 문헌은 질 평가에서 높은 점수를 받지 못하였고 1개 문헌은 문헌의 질은 높으나 1999년에 출판된 연구로 시의성 측면에서 적절하지 못하다고 판단하였다.

따라서 기존의 체계적 문헌고찰을 이용하지 않고 새로운 체계적 문헌고찰을 수행하기 위해 무작위배정비교임상시험을 검색하여 선정한 결과 최종적으로 39개 문헌이 선정되었으며 이중 atomoxetine과 methylphenidate 2가지를 전부 다룬 문헌이 1편, atomoxetine의 연구는 13편, methylphenidate는 26편이었다. 대부분의 연구에서 부작용은 오심, 두통, 식욕 부진 등 심각하지 않은 증상을 보이는 경우로 복용 중단 시 이러한 증상이 사라진다고 하였다. 그러나 메타분석 및 근거의 강도를 평가하지 않아 하나의 명확한 결론을 이끌어낼 수는 없었다. 다만 atomoxetine과 methylphenidate 두 약제 모두 포함된 대부분 연구에서 성인 ADHD의 증상을 완화시키는 효과가 있다는 결론을 내리고 있고 심각한 이상반응(adverse event)을 보이고 있지 않아 성인 ADHD에 두 약제의 사용은 적절할 것으로 사료된다고 결론짓고 있다.

1.4. 연구의 필요성 및 목적

성인 ADHD에서 atomoxetine과 methylphenidate의 임상적 유용성은 여러 문헌에서 보여주고 있으나 이 두 약제의 효과에 대한 직접비교방법을 통한 비교평가 문헌은 없다. 따라서 간접비교방법을 이용하여 두 약제의 효과에 대한 비교평가가 필요하다. 또한 이를 통해 성인 ADHD의 치료 시 약제 선택의 의사결정 및 보험급여와 같은 정책결정 수립에 근거자료로서 활용하고자 한다.

따라서 본 연구의 목적은 의료기술평가를 위한 방법론적 접근법으로서 주요국 및 여러 학회에서 발표한 간접비교 방법론 지침들을 비교 및 정리하고, 이를 적용하는 방법을 실례를 통해 보여주는 것이다. 이러한 간접비교 방법론을 실제 연구에 적용하는 실례로써 전년도에 본 연구원에서 수행하였던 과제(NC12-007)의 후속연구로써 성인 ADHD 치료에 일반적으로 사용되는 두 약제인 atomoxetine과 methylphenidate의 효과를 간접비교 평가하고자 한다.

2. 간접비교 지침서 고찰

2.1. 개론

비교효과연구는 어떠한 임상적 상황을 예방, 진단, 치료하기 위한 중재들(interventions)과 대안간의 이익과 위해를 비교하기 위한 근거기반의 연구이다. 이러한 비교효과연구는 환자, 의료제공자, 정책결정자와 같은 의사결정자들에게 어떤 중재방법이 해당 환자들에서 가장 효과적인지에 대한 정보를 제공할 수 있다. 다양한 중재법들의 효과를 비교하기 위해서는 직접비교(head-to-head) 연구가 가장 이상적이지만, 직접비교 연구가 부재하거나 활용이 불가능한 경우가 많기 때문에 여러 가지 유형의 간접비교(indirect comparison) 방법이 활용되고 있다. 간접비교 방법에 관하여 호주의 PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee), 프랑스의 HAS (Haute Autorite de Sante), 캐나다의 CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health) 및 ISPOR (International Society for Pharmacoeconomics and Outcome Research) 등 여러 국가에서 간접비교 지침 및 보고서 등을 제시하고 있으며 국내의 경우 심평원(건강보험심사평가연구원)에서 호주의 지침을 토대로 국내 가이드라인을 제시하고 있다.

호주에서는 2007년 PBAC에서는 Indirect Comparison Working Group을 구성하여 간접비교에 대한 보고서를 발간하였다. 이 보고서는 간접비교를 평가하는 체계/framework를 제공하여 기본적으로 증명할 수 없는 가정에 의해 만들어진 간접비교의 신뢰도를 판단하도록 하는 목적으로 만들어졌다. 이 보고서에서는 간접비교 및 혼합비교의 개념과 관련 용어를 설명하고 교환가능성(exchangeability) 가정을 평가하는 방법을 제시하고 있다.

프랑스의 HAS에서는 2009년 'Indirect comparisons methods and validity'를 통해 간접비교 방법 개발을 위한 배경을 제시하고 간접비교가 실제 기여할 수 있는 상황을 확인하였고, 다양한 간접비교 방법을 제시하면서 각 방법의 주요 장점과 한계를 설명하였다. 이 밖에도 간접비교의 타당성에 대해 다루고 간접비교 연구에 대한 평가 및 고찰 방법을 제안하였다.

캐나다의 CADTH에서는 직접비교 자료를 이용할 수 없을 때, 간접비교방법이 유용한 방법이라고 권고하고 있다. 직접비교 연구가 없는 상황에서 비교하고자 하는 두 약제의 무작위배정 연구를 실시하는 것이 시간적·물리적 차원에서 여러 제한점이 있다고 보고 간접비교 방법의 다양한 적용을 통해 이러한 제한점들을 해결하고자 하였다. 2009년 발표된 보고서는 주로 간접비교의 다양한 방법론 및 적용 사례를 제시하고 있으며, 사용하기 쉬운 간접비교 프로그램을 개발하여 간접비교 방법론을 보다 쉽게 이용할 수 있도록 제안하고 있다.

ISPOR에서는 관심이 있는 중재법에 대한 직접적인 비교 임상시험연구가 부족할 때 비교법과의 치료효과의 차이에 대한 유용한 근거를 제공하고자 ISPOR-AMCP-NPC Good Practice Task Force를 두고 간접비교에 대한 보고서를 제공하고 있다. 2005년 간접비교에 관한 HTA 보고서(Glenny 등, 2005)에서는 간접비교 연구가 직접비교에 비해 상대적으로 비뚤림(bias)이 크며 무작위 연구의 장점을 가지고 있지 않기 때문에 치료효과 추정치에 대한 부정확성을 야기하는 비뚤림이 무엇인지 평가할 필요가 있다고 본다. 이 보고서는 주로 체계적 문헌고찰 방법을 이용하여 간접비교 방법이 사용된 문헌의 빈도, 분석방법의 현황을 제시하였으며 직접비교와 간접비교 추정치 사이의 통계적 차이에 대한 이해 및 다양한 예시 등의 제시를 통해 간접비교의 전반적인 이해를 다루고 있다.

2011년 건강보험심사평가원에서 발표한 '임상적 유용성 평가를 위한 간접비교 수행단계별 자료제출 지침'은 비교약제와의 직접비교 자료가 부재하거나 활용이 불가능한 신청약제에 대하여 간접비교를 통해 임상적 유용성 평가를 수행하여 근거자료를 제출하고자 할 때, 객관적인 효과비교 자료를 생성할 수 있도록 자료제출의 틀을 제공하고자 제정되었다.

다양한 의료기술평가 항목 중에서 특히, 약제의 경우는 국내에서 2007년부터 의약품 경제성 평가, 약가협상제도를 포함한 선별등재방식이 본격적으로 시행된 이래, 관련 기관에서 제약회사가 제출한 자료를 바탕으로 비교효과를 평가하게 되어 있다. 신약의 경우에는 임상현장에서 새로운 치료에 대한 기존 치료에 비해 유사하거나 더 나은 효과를 가지는지가 의사결정의 기준이 되는데, 신약에 대한 직접비교 임상시험 결과자료는 부재한 경우가 많다. 이 같은 경우에는 적절한 간접비교를 통해 추정된 상대치료효과가 부족한 근거를 대체할 수 있을지 고려해 볼 수 있으며, 이는 상당히 유용한 자료가 될 수 있을 것이다(한서경, 2013).

국내의 심평원에서 제시한 간접비교 지침의 경우 실제 약제의 효과성을 평가하기 위한 심사평가 기관으로써의 평가기준으로 제시하고 있는 반면, 호주, ISPOR, 프랑스, 캐나다 등에서 제안된 지침과 보고서들은 간접 비교 방법론의 배경 제시 및 다양한 간접비교방법 등 방법론적 측면에 대한 설명과 이해를 제시하는데 목적을 두고 있다. 이에 본 연구에서는 각 지침 및 보고서에서 다루고 있는 간접비교의 정의 및 용어, 고려사항 등을 중심으로 정리해 보고자 한다(표 2-1).

표 2-1 간접비교 방법론에 관한 지침 특성 요약표

	목적	정의	방법	가정	타당성확보를 위한 고려사항
<p>한국 (심평원)</p>	<p>비교약제와의 직접비교 자료가 부재하거나 활용이 불가능한 신약약제에 대하여 간접비교를 통해 임상적 유용성 평가를 수행하여 근거자료를 제출하고자 할 때, 객관적인 효과 비교자료를 생성할 수 있도록 자료제출을 위한 틀을 제공하고자 함</p>	<p>비교대상이 되는 약제들에 대한 자료가 각기 다른 연구에서 얻어진 상태에서 비교가 이루어지는 것을 통칭</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 단순비교 ▪ 공통대조군 간접비교 ▪ 혼합비교 	<p>교환가능성 (exchangeability) 가정</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 검색전략 및 검색결과 제시 ▪ 포괄될 무작위배정임상시험 선정 ▪ 분석결과 제시 ▪ 결론의 제시
<p>호주</p>	<p>기본적으로 확인할 수 없는 가정에 의존하도록 주어질 수 있는 신뢰성의 정도를 판단하는데 도움이 되도록 하여 간접비교를 평가할 수 있는 체계를 제공하고자 함</p>	<p>두 RCT에 있는 공통대조군 C를 포함한 A와 B의 간접비교</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 간접비교에 적절하고 활용가능한 모든 RCT를 확정하고 서술함 ▪ 세 가지 사항을 고려하여 간접비교에 포함된 RCT를 평가함 <ul style="list-style-type: none"> - 비교치료효과와 이질성의 원인이 될 만한 요소 - 공통대조군의 결과 - 통계적 이질성의 크기에 대한 비교치료효과 크기의 선택의 영향 ▪ 간접비교를 수행하고 그 결과를 신뢰구간과 함께 제시함 ▪ 민감도 분석을 시행하여 포함된 RCT의 선택여부에 대한 영향을 평가함 	<p>교환가능성 (exchangeability) 가정 ; 단, 여기서의 엄격하게 적용하지는 않고 비교치료효과와의 이질성에 영향을 줄만한 요인들에 대해 얼마나 유사한지에 대한 평가임(유사성)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ RCT의 질과 방법의 차이점 ▪ 연구대상자와 관계된 교란요인 ▪ 연구 환경과 관계된 교란요인 ▪ 치료 방법의 차이 ▪ 결과 측정방법 및 통계 분석의 차이

의료기술평가를 위한 간접비교 방법론 연구 : 공통 대조군을 이용한 성인 ADHD 약물효과비교

	목적	정의	방법	기정	타당성확보를 위한 고려사항
<p>포랑스</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 간접비교 방법을 개발을 위한 배경 제시 ▪ 간접비교가 실제 기여할 수 있는 상황을 확인 ▪ 다양하고 확실한 간접비교 방법의 제시 ▪ 각 방법의 주요 장점과 한계를 설명 ▪ 간접비교의 타당성을 조사 ▪ 간접비교 연구에 대한 평가 및 고찰 방법을 제안 	<p>공통대조군(위약, 활성대조군)에 대한 각각의 치료법 A 연구와 치료법 B 연구의 결과를 기반으로 치료법 A와 B간의 효과를 비교하는 것을 의미함</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 단순비교(Naive comparison) ; 부적절한 방법 ▪ 간접비교(Adjusted indirect comparison) ▪ 혼합비교(mixed treatment comparison, MTC) 	<p>연구 간의 유사성 가정</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 직합한 통계적 방법의 사용 ▪ 검색전략 및 신택/배제 과정의 명시 ▪ 임상적 동질성(clinical homogeneity of trials) 및 효과의 안정성 (stability of effects) ▪ 추정치의 일관성 (consistency) ▪ 직접비교 연구 결과와의 일치도(degree of concordance) ▪ 결과의 올바른 해석
<p>캐나다</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 간접비교를 수행하기 위한 방법 및 적용 사례 제시 ▪ Bucher 간접비교를 이용하여 이분형 및 연속형 결과변수에 대한 효과 추정치를 산출하기 위한 방법, 시뮬레이션을 사용한 간접추정치의 분포, 간접비교를 수행하기 위한 사용자 친화적인 프로그램 개발 및 적용 	<p>공통 대조군 (common comparator)이 있는 직접비교 연구 간의 비교. 즉, A와 C에 대한 직접비교, B와 C에 대한 직접비교 연구가 있으면 C를 바탕으로 A와 B연구의 간접비교를 의미함</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Adjusted indirect treatment comparison method ▪ Closed/open Loop Network of pathways for an indirect comparison in network meta-analysis ▪ Network of trials for Mixed-Treatment Comparisons 	<p>두 직접비교 연구에서 공통 대조군과 치료군 사이의 치료 효과는 같아야 함</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 간접비교 방법론 측면에서의 고려사항 제시 - 분석방법, 분석 프로그램 등의 개발 제안

간접비교 지침서 고찰

	목적	정의	방법	기정	타당성확보를 위한 고려사항
영국	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 체계적 문헌고찰을 통해 간접비교 사용 빈도, 분석방법 및 해석 등을 검토 ▪ 간접비교 분석을 위한 대안적인 통계적 접근법 제시 ▪ 리뷰 내에서 직접비교와 간접비교 추정치 비교 	<p>공통대조군(common control group)이 있는 직접비교 연구 간의 비교</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 단순비교(Naive indirect comparison) ▪ 간접비교(Adjusted indirect comparison) 	<p>두 연구사이의 유사성 가정</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 간접비교 추정치의 타당성 확보를 위해 다양한 통계적 방법을 고려해야 한다고 봄
ISPOR	<p>관심이 있는 중재법에 대한 직접적인 비교 임상시험연구가 부족할 때 비교법과의 치료효과와의 차이에 대한 유용한 근거를 제공하고자 함</p>	<p>두 가지 치료법에 대한 직접적인 비교는 없으나 각 치료법이 공통 비교자(comparator)를 가질 때 공통 비교자에 대한 비교 효과(relative effect)를 측정하는 것</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Anchored Indirect treatment Comparison(or adjusted ITC) ▪ Mixed Treatment Comparison ▪ Network meta-analysis 	<p>유사성(similarity)가정 연속성(consistency)가정</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Relevance: 의사결정자에게 연구의 결과가 적용할만한 관련성 ▪ Credibility: network meta-analysis나 간접 비교가 정확하게 혹은 타당성 있는 답을 줄 수 있도록 설계

2.2. 간접비교의 정의 및 목적

간접비교는 일반적으로 비교대상이 되는 약제들에 대한 자료가 각기 다른 연구에서 얻어진 상태에서 비교가 이루어지는 것을 통칭하며, 공통대조군(위약 또는 활성대조군)에 대한 각각의 치료법 A의 연구결과와 치료법 B의 연구결과를 기반으로 치료법 A와 B간의 효과를 비교하는 것을 말한다. 간접비교를 수행하는 방법은 각국의 지침에 따라 조금씩 상이하며 통계적인 방법이 아닌 개념적인 관점으로 간접비교 방법을 구분하면 단순비교(*naive comparison*), 공통대조군 간접비교, 혼합비교로 나눌 수 있다(그림 2-1).

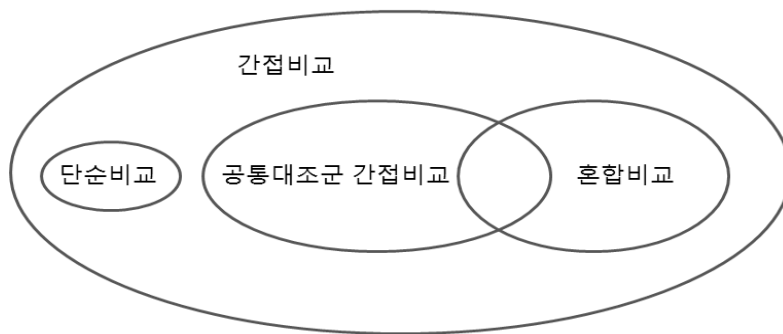


그림 2-1 간접비교의 분류

(자료원 : 심평원(2011), 임상적 유용성 평가를 위한 간접비교 수행단계별 자료제출 지침)

단순비교는 무작위배정임상시험(Randomized Clinical Trials, RCT)에서 관심있는 두 증재군의 치료효과에 대하여 메타분석 등의 방법으로 추정치를 산출하여 단순하게 서로 비교하는 방법이다. 그러나 치료군 간의 비교가능성이 전혀 고려되지 않은 방법으로 최종 결과에 영향을 끼치는 비뚤림의 잠재적 영향력을 파악하기 어려워 결과를 수용하는데 있어서 그 근거수준이 낮아 결과에 대한 수용가능성이 낮다. 공통대조군 간접비교는 약제 A와 약제 C를 직접비교한 무작위배정임상시험과 약제 B와 약제 C를 직접비교한 무작위배정임상시험이 있을 경우 약제 C를 공통대조군으로 하여 약제 A와 약제 B를 간접적으로 비교하는 방법을 말한다. 혼합비교는 ①약제 B(비교약제)에 대한 약제 A(신청약제)의 효과를 알고자 할 때, 약제 A와 약제 B를 직접비교한 임상시험이 있고 약제 A와 약제 C, 약제 B와 약제 C를 비교한 임상시험들이 있어 약제 A와 약제 B의 직접비교와 약제 C를 통한 약제 A와 약제 B의 간접비교를 결합하여 두 약제의 치료효과를 비교하는 경우, ②신청약제 A에 대하여 여러 개의 비교약제(B, C, D)가 있고 이들이 직접, 간접으로 연결되어 있는 경우를 말한다(심평원, 2011).

한국의 심평원, 프랑스의 HAS, 캐나다의 CADTH, ISPOR 등에서는 직접비교와 간접비교의 연구결과를 결합하거나 직·간접적 연결된 연구를 포함하는 혼합비교 방법에 대해 간접비교의 일부로 보고 있다. 그러나 단순비교에 대해서는 HAS에서 부적합한 방법으로 명시하고 있으며, 심평원의 지침에서도 근거수준이 다른 간접비교 방법에 비해 낮다고 명시하고 있다. 또한, 의료기술평가(HTA)보고서에 따르면 단순비교 방법으로 출판된 문헌 8편 중 결과 해석에 있어 적절하지 못하다고 판단된 문헌이 7편, 불확실한 문헌이 1편으로 단순비교는 다양한 교란요인들을 설명하지 못한다고 보고 있다. 이러한 사유로 본 연구에서는 단순비교방법이나 혼합비교방법은 제외하고 관심 있는 중재법간의 비교에 있어서 공통대조군을 이용하여 비교효과를 간접적으로 측정할 수 있도록 보정(adjusted)된 형태의 간접비교를 중심으로 살펴보고자 한다.

1997년 Bucher에 의해 제안된 간접비교방법(adjusted indirect comparison)은 중재법간에 비교 시 공통대조군을 이용한 보정을 통해 RCT의 장점을 부분적으로 사용하는 방법이다. 가장 간단한 경우는 두 중재군 A와 C를 비교하는데 있어 각각 A와 B의 결과와 C와 B의 결과로부터 간접결과를 얻는 것이다(그림 2-2). 이 방법은 다양한 하위그룹에서 설명하는 공변량 사이의 상호작용이 없을 때 추정치의 비뚤림이 없다고 보고, 만약 상호작용이 존재하면 간접비교 추정치를 산출할 수 없다고 본다.

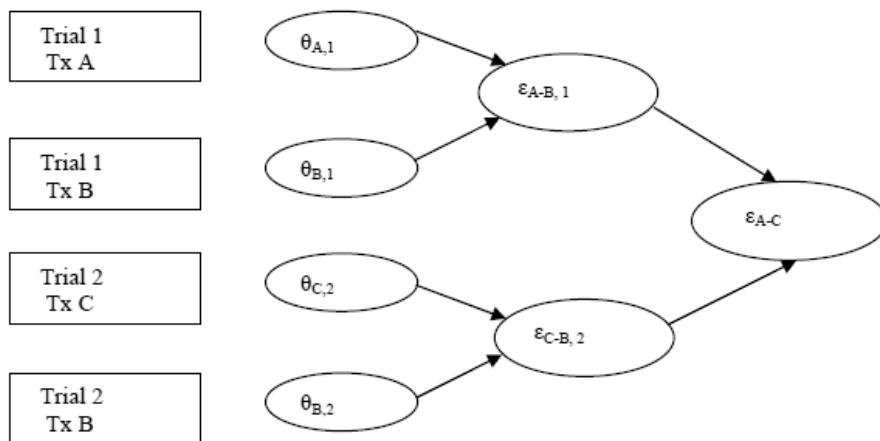


그림 2-2 간접비교(adjusted indirect comparison)시 메타분석의 사용

(자료원 : Wells 등(2009). Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis. CADTH)

Bucher 등(1997)은 환자군을 배정할 때의 무작위성을 보존하는 간접비교 모형을 제시한 바 있다. 주 연구 내용은 HIV에 감염된 환자에서 주폐포자충 폐렴(*Pneumocystis carinii pneumonia*)을 예방하는데 있어서의 표준치료법과 두 개의 비교하고자하는 치료법에 대한 RCT 연구들의 메타분석을 실시한 것으로 간접비교와 직접비교 방법 모두 추정치는 동일한 방향성을 보였으나, 간접비교로 추정된 OR(Odds Ratio)이 직접비교의 OR 추정치보다 더 낮게 추정되었다. 이 모형을 통해 간접비교를 이용한 비뚤림이 어느 정도 보정된다는 것을 보여주고 있었지만, 간접비교를 이용한 메타분석은 직접비교 연구를 이용할 수 없는 경우에 사용할 것을 제안하고 있다.

ISPOR (Jansen 등, 2011)는 포함된 연구들의 네트워크를 그림으로 나타내서 open loop 이 포함되어 있을 때 일반적으로 간접비교라고 하였다. 네트워크가 어떠한 구조를 가지고 있더라도 중재 간에 서로 연결이 되어 있다면 간접비교가 가능하지만, 네트워크 메타분석은 최소 2개 이상의 무작위임상시험연구가 2개 이상의 중재로 연결되어 있을 때 사용할 것을 제안하고, 최소 1개의 'closed loop' 이 있으면 혼합비교가 적절하다고 제안한다.

2.3. 간접비교를 위한 개념 및 가정

간접비교에서도 전통적인 메타분석에서 요구하는 동질성(homogeneity)이 성립해야 한다. 연구들은 양적으로 병합되기에 충분히 동질하며, 한 치료법의 상대적 치료효과는 간접비교에 포함된 모든 연구들에서 유사하다(similarity)라는 가정이 필요하므로 연구 간의 임상적인 유사성과 방법론적인 유사성이 모두 고려되어야 한다(한국보건 의료연구원, 2011).

CADTH의 지침에서 Bucher가 제안한 모형의 기본적인 가정은 간접비교에 포함된 모든 연구들의 상대적인 효용성(relative efficacy)은 동일하다는 것이다. 즉, 두 치료군인 A와 C 연구 사이에 직접비교 연구가 없는 경우, A와 B, B와 C연구로부터 치료효과를 간접 추정할 수 있으며, 이때 A와 B연구에서의 A에 대한 치료효과는 A를 C로 대체한 B와 C의 연구에서도 동일(same)하다는 가정이 성립되어야 한다. 예를 들어, Song 등(2000)이 연구했던 항생제 연구에서 A와 C의 연구에서는 두 항생제 모두 균주에 감수성이 있었던 반면, B와 C의 연구에서 B는 감수성이 있으나, C가 균주에 대해 내성이 있는 항생제라서 항생제 C는 각각 다른 두 연구에서의 치료효과가 동일하지 않아 공통대조군이 될 수 없어 간접비교를 수행할 수 없었다(CADTH, 2009).

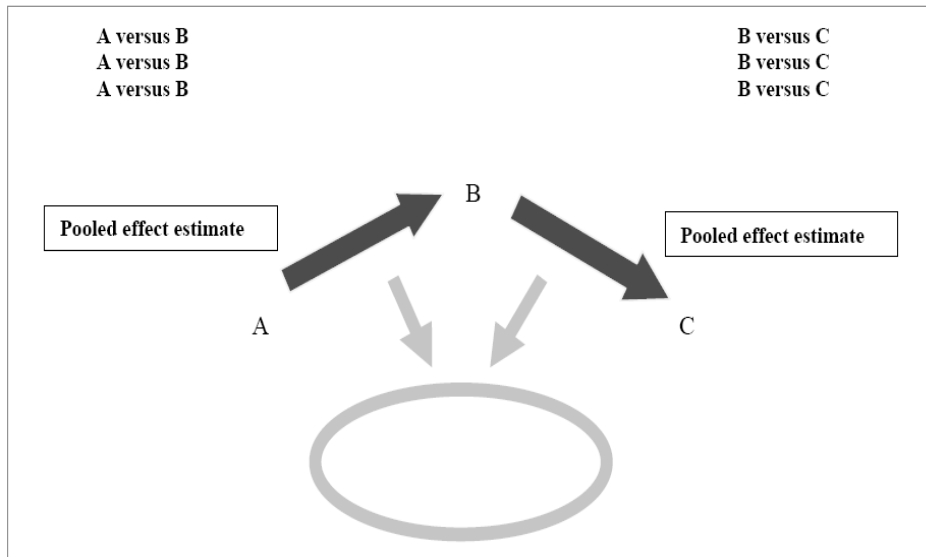


그림 2-3 간접비교 방법

(자료원 : Wells 등(2009). Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis. CADTH)

각 모집단 1, 2로부터 얻어진 각각의 효과크기차이 $\Delta 1AC$, $\Delta 2BC$ 를 비교하여 약제 A와 약제 B의 효과크기의 차이를 $\Delta 2BC - \Delta 1AC$ 로서 측정한다. 이때 약제 A와 약제 B의 효과차이에 대한 타당한 측정치를 얻기 위해서는 연구1의 연구대상과 연구2의 연구대상에서 공통대조군 C에 대한 각 약제의 효과차이는 같아야 한다. 이것을 교환가능성(exchangeability) 가정이라고 한다(심평원, 2011). 교환가능성이 성립하는 경우, $\Delta 1BC = \Delta 2BC$, $\Delta 1AC = \Delta 2AC$ 수식이 만족되는 데 이런 수학적 관계를 특별히 이행성(transitivity)이 성립한다고 부르기도 한다. 심평원의 간접비교 지침에서는 이러한 교환가능성을 평가하기 위해서 각 모집단 기저위험의 유사성에 대한 확인을 요구한다. 포함된 문헌(RCT인 경우)에 대하여 Risk of Bias (RoB)를 이용하여 문헌의 질을 평가해야 한다. 이 평가결과와 피험자의 선정 및 제외기준과 같은 대상군의 특성과 더불어 약물의 용법 및 용량, 추적관찰기간, 결과변수의 종류에 대한 유사성을 확인해야 한다.

Salanti(2012)는 간접비교를 위한 가정을 이행성(transitivity)과 일관성(consistency)으로 나누어 설명하였다. 이행성은 통계적으로 측정할 수 없으며 개념적 그리고 역학적으로 평가할 수 있다고 하였고, 일관성은 통계적으로 측정할 수 있는 개념으로 닫힌 ‘근거의 고리(loop of evidence)’에서 이행성의 확장개념으로 사용할 수 있으며 직접·간접비교에서 모두 사용할 수 있는 개념이라고 하였다. 이행성과 일관성에 대한 해석으로는 첫째, 치료 C는 시험 AC와 시험 BC에서 모두 유사함, 둘째, 각 시험에서 포함되지 않은(missing) 치료는 무작위임(missing at random), 셋째, 이질성에 의해 설명될 수 있는 것 외에 AC와 BC 사이의 관찰되거나 관찰되지 않은 상대적 효과간의 차이는 없음, 넷째, AC와 BC 두 시험 사이에 효과변경인자(effect modifier)의 분포에 대한 차이는 없음, 다섯째, 네트워크에 포함된 참가자 전원이 이론적으로 A, B, C의 3가지 치료군으로 무작위 배정될 수 있음을 제시하고 있다.

HAS(2009)에서는 임상적 동질성(clinical homogeneity)과 효과의 안정성(stability of effects) 및 추정치의 일관성(consistency of estimates)이 확인되어야 한다고 말하였다. 임상적 동질성이나 효과의 안정성은 치료법의 용량이나 투여방법, 병행되는 치료 등의 임상적 상황, 질환의 상태나 증증도의 정도 등이 이질하지 않다는 것으로 확인할 수 있다. 추정치의 일관성은 공통대조군 연구들 사이에서 추정치들이 일치하는지 여부로 판단할 수 있다.

ISPOR(Jansen 등, 2011)에서도 유사성 가정(similarity assumption)이 필요하며, 만약 효과 변경인자(effect modifiers: treatment x covariate interactions)의 분포에 불균형이 있다면 간접비교 또는 혼합비교에 비뚤림이 발생한다고 하였다. 그 예로 환자 특성, 결과 정의 및 측정방식의 정의, 허용된 병행치료, 추적기간 등의 확인을 들고 있다.

2.4. 간접비교 타당성 확보를 위한 고려사항

여러 가지 가정을 기반으로 하기 때문에 간접비교 결과의 타당성 확보는 매우 중요하다. 이를 위해 ISPOR(2011)에서는 기본적으로 연관성(relevance)과 신뢰성(credibility)을 점검해야 한다. 연관성은 의사결정자(decision-maker)에게 연구의 결과가 적용할 만한 관련성이 있는지에 대해 고려하는 사항으로 인구집단(population)의 관련성, 관련성 있는 중재(intervention)가 누락되지 않았는지, 관련성 있는 결과(outcome)가 누락되지 않았는지, 연구의 상황(setting & circumstances)이 적용가능한지와 같은 4가지 사항을 고려한다. 신뢰성은 간접 비교가 정확하게 혹은 타당성 있는 답을 줄 수 있도록 설계되어 있는지에 대한 것으로 내적타당도, 분석, 결과보고의 질과 투명성(reporting quality & transparency), 해석(interpretation), 이해관계의 상충(conflict of interest)을 점검하며 총 22개 항목으로 구성된다.

내적타당도는 연구의 확인 및 선택과정에 비뚤림이 없는지, 개별 연구의 비뚤림, 부적절한 통계방법 사용에 의한 비뚤림이 없는지 확인하는 것으로 구성되며 구체적인 항목은 6개가 포함된다. 즉, 관련 무작위임상시험연구들을 모두 확인하고 포함시키고자 시도했는지, 최소 하나 이상의 연결가능한 중재의 조건을 갖추었는지, 근거의 질이 낮은 연구가 포함되어 비뚤림이 발생할 수 있는지, 연구에서의 선택적 결과보고 인해 비뚤림이 일어날 수 있는지, 치료의 체계적 차이가 치료효과 변경인자(기저상태 또는 환자특성이 치료효과에 미치는 영향)에서 존재하는지를 보게 된다. 또한 만약 체계적인 차이가 존재한다면 이런 불균형이 개별 환자 연구결과 비교 전에 확인이 되었는지도 포함된다.

분석은 통계적 방법에 대한 질문사항으로 연구 내의 무작위 유지, 간접비교가 가능하다면 치료 효과(treatment effect)가 평가 또는 논의 되어야 하고, 직접 및 간접비교 사이의 일관성에 대해 직접 및 간접 근거가 분석에 포함되었는지, 비일관성 또는 연구 사이에 치료 효과 변경인자(treatment effect-modifiers)의 불균형이 있을 때 연구자들이 이를 최소화하고자 하는 시도를 하였는지, 랜덤효과모형(random effect model) 또는 고정효과모형(fixed effect model) 사용의 타당성에 대한 설명이 제시되었는지, 만약 랜덤효과모형이 사용되었다면 이질성이 조사되었거나 논의되었는지, 이질성이 확인되었다면 세부군 분석 또는 사전 정의된 공변량을 이용한 메타회귀분석(meta-regression with pre-specified covariates)이 수행되었는지 등 7가지 항목이 포함된다.

결과보고의 질과 투명성에는 직접 비교한 무작위임상시험 연구의 수에 대한 정보가 그림 또는 테이블로 제시되었는지, 개별 연구결과가 보고되었는지, 직접비교결과는 간접

비교 또는 network meta-analysis와 별도로 보고되었는지, 모든 중재에 대한 가능한 쌍 비교(pairwise contrasts)가 보고되었는지, 중재 순위(intervention ranking)가 주어진 치료효과 및 결과의 불확실성에 기반을 두어서 보고되었는지, 중요한 환자특성의 영향이 보고되었는지 6개 항목이 포함된다. 해석은 결론이 타당하고 공정한지 1개의 항목, 이해 관계의 상충에서는 발생 가능성, 만약 있다면 이를 공표하는 단계를 거쳤는지 2개의 항목이 포함된다.

위와 같이 타당성에 대한 확인을 자세히 한다고 하더라도 간접비교는 몇 가지 제한점이 있다는 점을 고려해야 한다. 간접비교는 한 연구가 수행하지 않은 상황을 알려진 결과로부터 추론(inference) 또는 추정(extrapolation)하기 때문에 간접비교를 통한 결과의 타당성에 대해서는 의심의 여지가 있다. 또한 같은 대조군에 대해서 비교하는 치료가 다른 경우 해당 연구들 간에 유의한 차이가 존재할 수도 있다. 환자의 특성에 이질성이 존재할 수 있고, 추적 기간, 결과측정방법, 진단 기준 등의 차이로 인해 잘못된 결과로 이어질 수도 있다. 그리고 오래된 임상시험의 결과에 근거한 간접비교 결과는 현재의 임상 환경을 제대로 반영하지 못할 수도 있다(Wells 등, 2009).

따라서 간접비교에서 추론과 방법론적 가정을 사용한 경우에는 결과의 타당성에 대한 충분한 확인이 필요할 뿐 아니라 통계적 접근에는 항상 한계를 가지고 있음 또한 염두에 두어야 할 것이다(한서경, 2013)

3. 공통대조군을 이용한 간접비교 : 성인 ADHD 약물효과비교

3.1. 연구방법

본 연구는 한국보건의료연구원에서 2012년 수행한 <성인 주의력결핍과잉행동장애에서 Atomoxetine, Methylphenidate의 효과> 연구의 후속연구로 2012년 연구에서 진행하지 못한 각 약제의 메타분석 및 두 약제 간의 간접비교 연구를 진행하고자 한다. 우선 두 약제의 체계적 문헌고찰에 대해 2012년 연구와 동일하게 체계적으로 문헌 검색을 진행하며 2012년 이후 새로 발표된 문헌들을 추가하고 기존 연구 방법에 대해 임상지문을 거쳐 수정 보완하여 진행하였다.

3.1.1. 체계적 문헌고찰

3.1.1.1. 연구질문 설정

본 연구의 핵심질문은 “성인 ADHD에서 atomoxetine 및 methylphenidate가 ADHD의 증상에 효과적인가”이다. 아래의 PICO와 선정/제외기준은 정신과 전문의의 자문을 통하여 결정하였다.

- PICOT-SD
 - P (population) : 성인 주의력결핍과잉행동장애(ADHD) 환자
 - I (intervention) : atomoxetine 또는 methylphenidate
 - C (comparator) : 위약 혹은 다른 약물
 - O (outcomes) : ADHD 증상 수준, 부작용
 - T (timing of outcome measurement) : 제한 없음
 - SD (study design) : 무작위배정비교임상시험(RCT)

- 선정기준
 - 성인 ADHD (18세 이상. ADHD의 진단기준은 DSM-IV. 원발성 ADHD로 다른 정신과적 질환을 동반하지 않은 경우)
 - 중재로 atomoxetine 및 methylphenidate 의 유효성 및 안전성에 대한 연구
 - 전문가 자문 결과 임상지표로서 의미가 있는 결과지표를 제시한 경우(표 3-1 참조)
 - 대조군이 위약 혹은 다른 약물인 무작위배정비교임상시험(RCT)

- 영어 혹은 한글로 된 문헌
- 제외기준
 - 환자군을 특정 집단만을 대상으로 모집한 연구(교도소 수감자를 대상으로 한 경우 등)
 - ADHD외에 다른 comorbidity를 가진 대상을 포함한 연구
 - 경구 투여가 아닌 경우 : patch제 등
 - 임상지표로서 안전성/유효성에 관한 결과가 없는 현황 연구
 - 전문가 자문 결과 임상지표로서 의미가 있는 결과지표를 제시하지 않은 경우
 - 유전체 연구, 약동/약력학(pharmacodynamics/pharmacokinetics) 연구
 - 초록만 있는 경우, 학위 논문

표 3-1. 성인 ADHD에서 확인해야할 주요 평가도구

-
1. Driving test : DSS (driving safety score), DBS (driving behavior survey) 등
 2. Working :
 - 1) EWPS (Endicott work productivity scale)
 - 2) SDS (Sheehan Disability scale ; work/school, social and family life function)
 - 3) GAF (Global Assessment of Functioning Scale ; psycho-social function)
 3. 기타 :
 - 1) WASI (Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence)
 - 2) AAQOL (Adult ADHD Quality of Life)
 - 3) Q-LES-Q (Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire)
 - 4) CPT (Conners Continuous Performance Test)
 4. ADHD 증상 관련 :
 - 1) CAARS (Conners Adult ADHD Rating Scale)
 - CAARS-Inv:SV (Investigator-rated)
 - CAARS-S:SV (Self-rated)
 - CAARS-O:SV (Observer-rated)
 - 2) CGI (Clinical Global Impression)
 - CGI-S (Clinical Global Impression Severity)
 - CGI-C (Clinical Global Impression Change)
 - 3) AISRS (ADHD Investigator Symptom Rating Scale)
 - 4) ASRS (Adult ADHD Self-Report Scale)
 - 5) BADDs (Brown Attention-Disorder Scale)
 - 6) WRAADDs (Wender-Reimherr Adult Attention Deficit Disorder Scale)
 - 7) WURS (Wender - Utah Rating Scale)
 - 8) ADHD-RS (ADHD rating scale)
 - 9) DATS (DSM-IV ADHD symptoms total subscale)
 - 10) CAADID (Conners' Adult ADHD Diagnostic Interview for DSM-IV)
 - 11) SAS-SR (Weissman Social Adjustment Scale)
 - 12) BARS (Barkley's ADHD Rating Scale)
-

3.1.1.2. 문헌 검색 및 선정

본 연구의 핵심질문에 대해 국외 데이터베이스와 국내 데이터베이스를 대상으로 무작위배정임상시험(RCT)를 검색하였다. 국외 데이터베이스로 Ovid-Medline, Ovid-Embase, CENTRAL (Cochrane Central Register of Controlled Trials), Ovid-PsycINFO를, 국내 데이터베이스로 KoreaMed, 한국학술정보(KISS), 한국의학논문데이터베이스(KMbase), 국가과학기술정보센터(NDSL), 과학기술학회마을 데이터베이스를 이용하였으며, 이 밖에도 선정된 문헌들의 참고문헌들을 확인하는 보완전략을 사용하였다.

국외 데이터베이스와 KMbase의 검색 결과는 2012년 연구의 결과를 활용하였고 추가로 2012년 이후로 연도제한을 두어 검색하였다. Ovid-Medline과 Ovid-Embase에서는 Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)에서 제시한 RCT에 대한 search filter를 활용하였고¹⁾, Ovid-PsycINFO의 경우 영국의 Centre for Reviews and Dissemination(CRD)에서 제시한 Eady 등(2008)의 PsycINFO에서의 RCT 검색 전략을 활용하였다(Eady 등, 2008). 이러한 RCT 검색 전략과 더불어 PICO에서 미리 설정한 P와 I 그리고 'adult'를 적절히 조합하여 검색 전략을 작성하였다. KoreaMed에서는 검색 전략을 짜기가 용이하지 않아 'Attention Deficit Hyperactivity Disorder'와 'ADHD'를 활용하여 검색하였다. KISS, KMbase, NDSL, 과학기술학회마을에서는 '성인'과 'ADHD'를 이용하여 검색하였다. 구체적인 검색전략은 <부록 1>을 참조한다.

1차 검색 및 2차 검색에서 검색된 연구들에 대해 각각 중복제거 후 선정/제외기준에 따라 제목과 초록을 보고 1차 선택/배제 작업을 진행하였다. 1차 선택된 문헌은 원문을 보고 2차 선택/배제 작업을 진행하였다. 문헌의 선정 작업은 네 명의 연구진이 두 명씩 짝을 지어 진행하였고, 이 때 각각 개개인의 연구진이 독립적으로 선택한 이후에 불일치할 때는 합의를 통해 선정여부를 결정하였다.

3.1.1.3. 비뚤림 위험도 평가

선정된 무작위배정임상시험의 문헌의 비뚤림 위험도 평가는 Cochrane 비뚤림 위험도 (Risk of Bias, RoB) 평가도구를 이용하였다. Cochrane 비뚤림 위험도는 무작위배정순서 생성(random sequence generation), 배정은폐(allocation concealment), 연구참여자, 연구자에 대한 눈가림(blinding of participants and personnel), 결과평가에 대한 눈가림

1) <http://www.sign.ac.uk/methodology/filters.html>

(blinding of outcomes), 불충분한 결과자료(incomplete outcome data), 선택적 보고(selective outcome reporting), 기타 비뚤림(other bias) 등과 같은 도메인으로 나누어 평가하도록 하고 있고, 각 항목에 대해 각각 낮음(low), 높음(high), 불확실함(unclear)으로 평가할 수 있다. 본 연구에서는 Cochrane Handbook 5.1.0 (Higgins 등, 2011)의 기준을 참고하여 연구자 회의에서 사전에 본 연구에 따른 기준을 정하여 평가하였다. 또한 기타 비뚤림으로 교차시험(cross-over trial)에서 이월효과(carryover effect)로 인해 결과에 비뚤림 생기는 것을 고려하여 약제의 전환에서 휴약기(washout period)를 고려하였다. 휴약기는 전문가 자문을 통해서 결정하였는데 atomoxetine의 경우는 1주, methylphenidate의 경우는 24시간으로 하여 이 기간과 같거나 이 기간보다 긴 경우는 비뚤림 위험 ‘낮음’으로, 짧은 경우는 ‘높음’으로, 명확하지 않은 경우는 ‘불확실함’으로 평가하였다. 병행시험(parallel design)에서는 기타 비뚤림을 고려하지 않았다. 한편, ‘선택적 보고’를 평가하기 위해 선정된 문헌에서 임상시험 등록번호가 기재되어 있는 경우는 해당 레지스트리에서 프로토콜을 확인하였고, 그렇지 않은 경우는 WHO international clinical trials registry platform search portal (<http://apps.who.int/trialsearch/>)과 ClinicalTrials.gov (<http://clinicaltrials.gov/>), ISRCTN (<http://www.controlled-trials.com/>) 에서 검색어 ‘ADHD’, ‘adult ADHD’로 검색하여 해당 연구의 프로토콜로 판단되는 임상시험의 프로토콜을 확인하였다.

최종 선정된 연구 중에 두 개 이상의 문헌이 같은 임상시험에서 나온 경우에는 본래 하나의 연구로 간주하여 비뚤림 위험도 평가 및 자료 추출 등을 진행하게 된다. 따라서 본 연구에서도 보고된 내용, 임상시험 등록자료 등을 확인하여 같은 연구로 확인된 경우는 하나의 연구로 간주하여 비뚤림 위험도를 평가하였다.

개별 연구의 비뚤림 위험도를 평가하기 위해 핵심 도메인(key domain)을 설정할 필요가 있는데 핵심 도메인은 연구 수준의 항목(예. 무작위배정생성, 배정은폐)과 결과 특이적인 항목(예. 눈가림, 불완전 결과보고) 모두에서 각각 설정할 필요가 있다. 본 연구는 정신과적 질환에 대한 연구로 결과평가를 ADHD의 중증도를 반영하는 평가도구를²⁾ 이용하여 측정하기 때문에 주관성이 개입될 가능성이 높다고 할 수 있다. 또한 연구 참여자 혹은 연구자의 눈가림이 연구 결과에 비뚤림을 일으키는 중요한 항목이다. 따라서 핵심 도메인으로 실행 비뚤림을 측정하는 ‘연구참여자, 연구자에 대한 눈가림’과 결과 확인

2) 성인 ADHD의 치료 효과를 측정하기 위한 도구로는 Conners Adult ADHD Rating Scale(CAARS), Clinical Global Impression(CGI), ADHD Investigator Symptom Rating Scale(AISRS), Wender-Reimherr Adult Attention Deficit Disorder Scale(WRAADDs) 등이 있으며 이들은 모두 환자보고(patient-reported outcomes)형태이거나 연구자가 판단하도록 되어있다. 이는 모두 주관적 결과지표로 본 연구에서는 결과 측정의 눈가림을 결과 지표의 성격에 따라 나누어 비뚤림 위험도 평가를 하지 않고 하나의 도메인으로 평가하였다.

비뚤림을 측정하는 ‘결과 평가에 대한 비뚤림’을 선정하였다. 두 가지 핵심 도메인이 모두 ‘낮음’으로 평가되었다면 해당 연구의 비뚤림 위험도는 ‘낮음’이며 핵심 도메인 중 하나 이상이 ‘불확실함’으로 평가되었다면 ‘불확실함’, 하나 이상이 ‘높음’이면 해당 연구의 비뚤림 위험도는 ‘높음’으로 평가하였다. 비뚤림 위험도 평가는 네 명의 연구진에서 두 명씩 짝을 지어 진행하였고 각각 개개인의 연구진이 독립적으로 평가하였고 짝지어진 연구진 간에 불일치 한 경우는 합의를 통해 최종 결정하였다.

3.1.1.4. 선정된 문헌의 특성 정리 및 자료추출

최종 선정된 문헌은 사전 연구(pilot study)를 통해 미리 만들어진 양식을 이용하여 개별 연구의 특성(characteristics of studies)을 정리하였고 메타분석을 위한 자료를 추출하였다. 네 명의 연구진 중 1인이 개별 연구의 특성 정리 및 자료 추출을 하고 다른 1인이 교차 확인하였다.

3.1.1.5. 통계적 분석 및 자료 합성

Atomoxetine 과 methylphenidate 각 약제에 대해 메타분석을 실시하였다. 메타분석은 대조군 및 결과변수(outcome)에 따라 실시하였고 합성 결과는 forest plot으로 제시하였다. 같은 결과변수끼리는 가중 평균차(weighted mean difference)를 사용하였고 같은 성격의 결과변수이나 단위가 다른 경우라면 표준화된 평균차(standard mean difference)를 계산하였다. 모델은 변동효과모형(random-effect model)을 사용하였고 이질성 검토는 카이제곱 검정 및 Higgins' I^2 통계량을 이용하였다. Funnel plot을 이용하여 보고 비뚤림이 있는지 확인하였고, 메타분석에 포함된 연구의 개수가 10개 미만인 경우는 별도로 보고 비뚤림을 평가하지 않았다. 메타분석은 RevMan 5.2를 이용하였다(김수영 등, 2011).

3.1.2. Methylphenidate와 atomoxetine의 간접비교

3.1.2.1. 두 약제 간 비교 연구 검토 및 비교가능성 평가

앞선 체계적 문헌고찰에 최종 선정된 임상시험은 간접비교를 위한 후보임상시험이다. 두 약제의 효과를 간접비교하기 위해선 이들 후보 임상시험 간에 비교가능성을 평가하여야 한다. 이러한 비교가능성은 두 약제 간 효과의 비교를 위해 합성된 상대치료효과에 영향을 미칠 수 있는 요인 검토를 통해서 평가할 수 있다. <표 3-2>는 한서경 등(2011)이 제시한 영향을 미칠 수 있는 요인들이다.

표 3-2. 합성된 상대치료효과에 영향을 미칠 수 있는 요인 (한서경 등, 2011)

A	임상시험의 수행방법 또는 질	1) 무작위배정 2) 눈가림 3) 추적관찰기간 4) 추적손실(loss to follow up) 5) 교차치료(cross over)
B	임상시험에 참여한 환자 특성	1) 연령 2) 성 3) 유전자 4) 진단방식 5) 감시체계 강도 6) 질병 중증도 7) 생리적 특성 8) 유병 기간 또는 진행단계 9) 선행 치료법 10) 동반질환 11) 표준치료의 발전
C	임상시험 환경과 관련한 교란요인	1) 보건의료체계 2) 지리 3) 의료기관 4) 임상시험 시점
D	치료약제의 차이 (공통대조군과 비교약물)	1) 용량 2) 복용기간 3) 복용시점
E	결과변수 측정방식	1) 정의 2) 척도 3) 측정 주기 4) 측정시점

본 연구에서는 <표 3-2>를 참고하여 연구별로 ADHD 증상평가 도구, 피험자 선정기준, 공통대조군 종류, 공통대조군 특성(남성비율 및 연령 등), 결과측정 시점, 비뚤림 위험도 평가결과들에 대하여 비교가능성을 고려하여 최종 간접비교 대상 연구를 선정하였다.

3.1.2.2. 자료추출 및 분석

최종 선정된 연구를 대상으로 두 약제별 메타분석을 위해 추출하였던 자료를 바탕으로 간접비교를 시행하였다. 이를 위해 CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health)에서 제공하는 Indirect Treatment Comparisons Version 1.0 프로그램을 이용하여 간접비교를 진행하였다. 측정도구별로 각 약제와 공통대조군간의 메타분석결과인 요약추정치와 95% 신뢰구간을 대입하고, 더불어 각 메타분석에 포함된 연구의 대상 환자 수 및 결과의 평균과 표준편차를 대입하여 간접비교를 실시하였다.

3.2. 연구 결과

3.2.1. 체계적 문헌고찰

3.2.1.1. 문헌 검색 결과

9개의 데이터베이스에서 2012년 이후로 제한하여 검색된 문헌은 총 202편이었다. 중복 제거 후 남은 123편을 1차로 제목 및 초록을 검토하여 112편을 배제하고 남은 11편의 문헌과 2012년도에 수행했던 과제에서 최종 선택했던 문헌 39편을 합쳐 총 50편이었다. 중복 제거 후 남은 42편을 대상으로 원문을 검토한 결과 최종적으로 29편의 문헌을 선정하였다(그림 3-1). 최종 선정문헌 및 제외 문헌 목록은 <부록 2>, <부록 3>에 제시하였다.

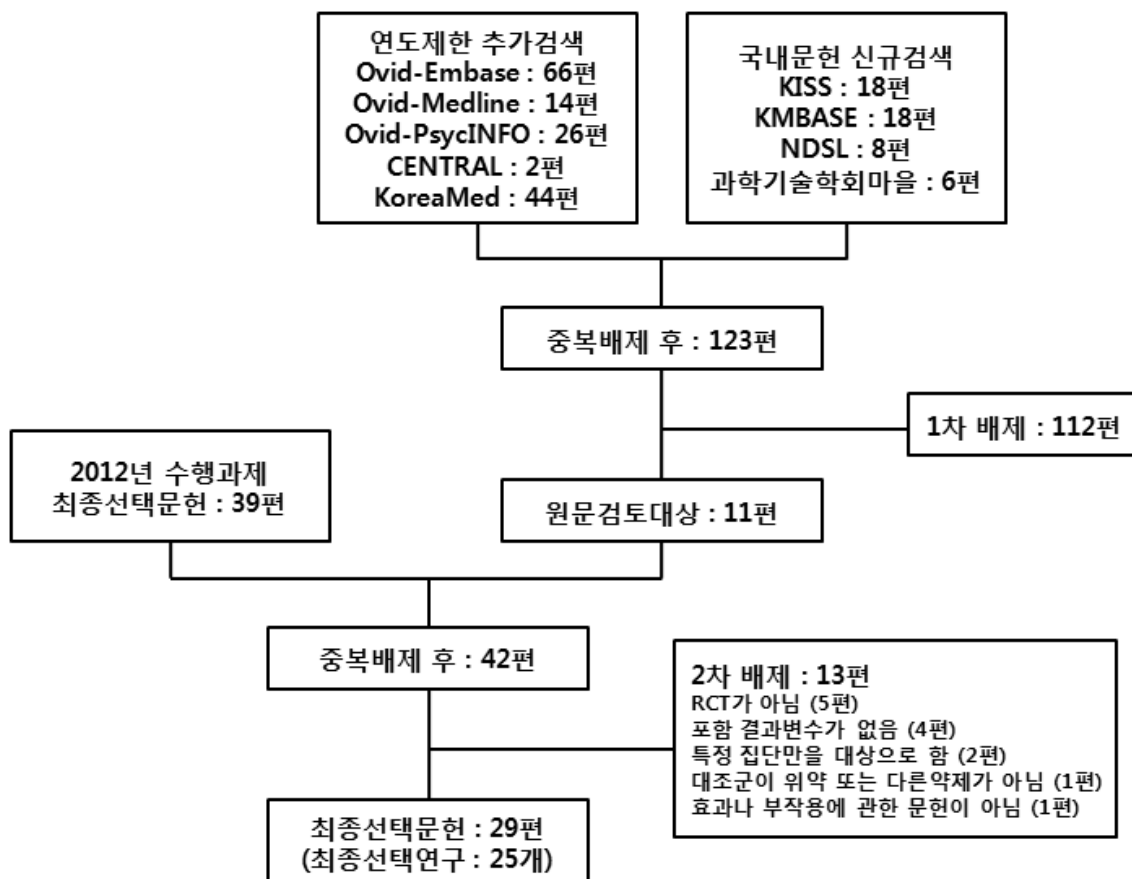


그림 3-1 체계적 문헌고찰의 문헌 선정 흐름도

3.2.1.2. 선정 문헌 특성

선정된 29편의 문헌 중에 2개 이상의 문헌이 하나의 임상시험결과를 따로 보고하는 있음이 확인된 경우에 하나의 연구로 간주하여 총 25개의 연구가 최종 선정되었다. 이 연구들 중 7개가 atomoxetine, 17개가 methylphenidate와 위약군 간의 효과비교연구였고, 1개의 연구(Weisler 등, 2012)가 atomoxetine과 methylphenidate의 효과가 모두 제시된 연구였다. 최종 선정된 개별 연구의 자세한 특성은 <부록 4>를 참조한다.

Atomoxetine에 대한 연구결과를 포함한 총 8개의 RCT중 1개 연구는 crossover 형태였으며, 나머지 7개의 연구는 parallel 형태였다. 모든 연구에서 위약(placebo)을 대조군으로 하여 atomoxetine과의 효과를 비교하였다. 대체로 전체 대상 수 대비 남성의 비율은 최소 43.6%에서 최대 68.9%였으며, crossover형태의 pilot study였던 kay 등(2009)은 총 8명의 연구대상자중 남성의 비율이 87.5% 이었다. Atomoxetine의 투여용량은 대체로 80~90 mg/d 이었다(표 3-3).

표 3-3. 최종선정 연구의 디자인 및 군 간 특성 - atomoxetine 포함 연구

연구	디자인	대조군				중재군				
		종류	N수	성비	연령 ¹⁾	종류	N수	성비	연령 ¹⁾	용량 ²⁾
Witecha 등(2012), Young 등(2011)	parallel	placebo	234	43.6	41.4±7.5	ATM	268	51.1	41.2±6.9	90.3 (40-100)
Sutherland 등(2012)	parallel	placebo	47	59	37	ATM	97	59	37	(39.1-89.7)
Durell 등(2013)	parallel	placebo	225	56.4	24.7±3.5	ATM	220	58.2	24.7±3.4	87.1 (40-100)
Faraone 등(2005), Michelson 등(2003)	parallel	placebo	139	62.6	40.3±11.6	ATM	141	64.5	40.2±11.7	(60-120)
			127	68.5	41.2±11.2		129	64.3	43.0±10.3	
Brown 등(2011), Adler 등(2009)	parallel	placebo	251	48.2	37.4±9.9	ATM	250	49.6	37.7±10.4	83.9 (25-100)
Adler 등(2008)	parallel	placebo	139	63.3	36.0±8.4	ATM	271	56.1	37.1±8.3	(40-100)
Weisler 등(2012)	parallel	placebo	73	58.9	33.4±10.3	ATM	73	53.4	34.6±10.4	80 (40-80)
Kay 등(2009)	crossover	placebo	8	87.5	22.4±1.8	ATM	8	87.5	22.4±1.8	(40-80)

ATM : atomoxetine

1) Mean±SD

2) Mean±SD(min-max)

Methylphenidate에 대한 연구결과를 포함한 총 18개의 RCT중 8개 연구는 crossover 형태였으며, 나머지 10개의 연구는 parallel 형태였다. 17개 연구에서 대조군으로 위약을 사용하였으며, Dorrego 등(2002)연구는 대조군으로 리튬을 사용하였다. 대체로 전체 대상 수 대비 남성의 비율은 최소 27.7%에서 최대 80%였으나, 각 연구 내에서 대조군과 중재군 간에는 유의적인 차이가 없었다. Methylphenidate 투여형태는 서방형 제제, 삼투압을 이용한 OROS제제 등으로 구분되었으며 투여용량은 대체로 60~80 mg/day 이었다(표 3-4).

표 3-4. 최종선정 연구의 디자인 및 군 간 특성 - methylphenidate 포함 연구

연구	디자인	대조군				중재군				
		종류	N수	성비	연령 ¹⁾	종류	N수	성비	연령 ¹⁾	용량 ²⁾
Retz등(2012)	parallel	placebo	78	56	38.2±9.9	MPH-ER	84	38	36.6±10.4	66±20
Medori등(2008)	parallel	placebo	96	62.5	34.5	OROS-MPH	101, 102, 102	57.4, 45.1, 53.9	34.2, 33.8, 33.6	18, 36, 72
Miguel등(2013)	parallel	placebo	22	31.8	35.1±9.8	OROS-MPH	90, 92	47.8	37.5±12.0	54, 72
Biederman등(2006)	parallel	placebo	74	47	37.6±8.4	OROS-MPH	67	57	32.7±18.5	80.9±31.8
Rosler등(2009)	parallel	placebo	118	50	33.8±10.6	MPH-ER	241	50	35.2±10.1	41.2±18.2 (10-60)
Biederman등(2010)	parallel	placebo	114	52	36.4±8.6	OROS-MPH	109	40	34.7±9.2	78.4±31.7 (36-72)
Adler등(2009)	parallel	placebo	116	55.2	38.2±11.4	OROS-MPH	113	57.3	39.9±12.3	67.7±27.9 (36-108)
Spencer등(2005)	parallel	placebo	42	54.8	40.3±10.0	mph	104	59.6	35.6±9.7	82±22
Kuperman등(2001)	parallel	placebo	11	75	31.47.3	mph	8	64	33.2±10.8	0.9/kg
Weisler등(2012)	parallel	placebo	73	58.9	33.4±10.3	OROS-MPH	68	66.2	33.2±9.7	54 (36-54)
Jain등(2007)	crossover	placebo	48	62.5	37.2±11.2	MLR- mph	48	62.5	37.2±11.2	57.8±20.1
Reimherr등(2007)	crossover	placebo	47	27.7	30.6±10.8	OROS-MPH	47	27.7	30.6±10.8	64.0±23.3 (18-90)
Boonstra등(2005), Kooij등(2004)	crossover	placebo	19 20	42.1 53.3	38.3±10.6 39.1	MPH	24 25	58.3 53.3	38.5±9.9 39.1	74.8±15.6 0.5-1.0/kg
Verster등(2008)	crossover	placebo	9	57.9	38.3±7.7	MPH	10	57.7	38.3±7.7	14.7 (10-30)
Barkley등(2005)	crossover	placebo	54	74	31.3±11.3	MPH	54	74	31.3±11.3	10, 20
Bouffard등(2003)	crossover	placebo	30	80	34(17-51)	MPH	30	80	34(17-51)	15-45
Dorrego등(2002)	crossover	lithium	23	83	24.7±12.6	MPH	23	83	24.7±12.6	10-40
Tenenbaum등(2002)	crossover	placebo	24	45.8	42(24-53)	MPH	24	45.8	42(24-53)	10-45

ER, Extended Release; OROS, Osmotic controlled-Release Oral delivery System; MPH, methylphenidate

1) Mean±SD

2) Mean±SD(min-max)

체계적 문헌고찰에서 최종 선정된 총 25개의 RCT는 각기 다른 ADHD 증상을 측정하는 도구들을 이용한 결과값을 보고하고 있었으며 연구별 측정주기 및 추적관찰 기간 등도 상이하였다. 전반적으로 atomoxetine을 포함하고 있는 연구의 경우는 20주 이상의 장기 outcome결과를 보고하는 경향을 보였으며, 반대로 methylphenidate를 포함하고 있는 연구의 경우는 7주 이내의 outcome을 보고하였다. 주 결과변수는 ADHD 증상을 측정하는 도구로 문헌에 따라 도구의 전체 또는 항목별 평균 점수(scale) 및 평균 점수의 변화(mean change)등 연속형 변수 형태로 나타내었으며, 문헌에 따라 도구별 반응률인 이분형 변수 형태로 제시하기도 하였다. 또한, 부작용 및 부작용으로 인한 탈락률을 제시하여 이를 추가적인 결과변수로 사용하였다(표 3-5).

표 3-5. 최종선정 연구의 보고 결과변수 측정도구 및 측정주기

연구	결과변수		
	측정도구	변수	측정주기(주)
Witecha등(2012), Young등(2011)	CAARS-Inv:SV	연속형	1, 2, 4, 8, 12, 16, 20, 24
	CGI-S	연속형	12, 24
	AISRS	연속형	12, 24
Sutherland 등(2012)	AISRS	연속형	1, 2, 3, 4, 7
	CGI-S 반응률('1(not at all ill)' 또는 '2(borderline ill)' 분율)	이분형	7
	AISRS 반응률(점수 30%이상 증가)	이분형	7
Durell등(2013)	CAARS-Inv:SV	연속형	2, 5, 8, 12
	CAARS-S:SV	연속형	12
	CAARS-Inv:SV 반응률(점수 25%이상 감소)	이분형	12
	CAARS-Inv:SV 반응률(점수 40%이상 감소)	이분형	12
	CGI-S 반응률(점수 2이상 감소)	이분형	12
Faraone등(2005), Michelson등(2003)	CGI-S 반응률('1(not at all ill)' 또는 '2(borderline ill)' 분율)	이분형	12
	CAARS-Inv:SV	연속형	10
	CAARS-S:SV	연속형	10
	CGI-S	연속형	10
Brown등(2011), Adler등(2009)	AISRS	연속형	2, 4, 6, 10, 14, 22, 26
	CAARS-Ins:SV	연속형	2, 4, 6, 10, 14, 22, 26
	CGI	연속형	26
Adler등(2008)	CAARS-Inv:SV	연속형	24
	CAARS-O:SV	연속형	24
	CAARS-S:SV	연속형	24
	ASRS	연속형	24
Weisler등(2012)	ADHD-RS	연속형	6
Kay등(2009)	ADHD-RS 반응률(점수 30%이상 감소)	이분형	NR
	CGI-I 반응률('very much improved' 또는 'much improved'로 향상한 사람분율)	이분형	NR
Retz등(2012)	ADHD-RS	연속형	8
	CAARS-S:L	연속형	8
	WRAADDs 반응률(점수 30%이상 감소)	이분형	8
	CGI-I 반응률('very much improved' 또는 'much improved'로 향상한 사람분율)	이분형	8
Medori등(2008)	CAARS-O:SV	연속형	1, 3, 5
	CAARS-S:SV	연속형	5
	CGI-S	연속형	5
Miguel등(2013)	CAARS-O:SV	연속형	13
	CAARS-S:SV	연속형	13
	CGI-S	연속형	13
Biederman등 (2006)	AISRS	연속형	1, 2, 3, 4, 5, 6
	CGI-I 반응률('much improved' 분율)	이분형	6
	CGI-I 반응률('very much improved' 분율)	이분형	6
	AISRS 반응률(점수 30%이상 감소)	이분형	6
	AISRS 반응률(점수 50%이상 감소)	이분형	6
Rosler등(2009)	CGI-I & AISRS 반응률(CGI-I scale ≤ 2, AISRS 점수 30%이상 감소)	이분형	6
	CAARS-S:LV	연속형	1, 2, 3, 4, 5, 8, 12, 18, 24
Biederman등 (2010)	WRAADDs 반응률(점수 30%이상 감소)	이분형	24
	AISRS	연속형	1, 2, 3, 4, 5, 6
Adler등(2009)	CGI-I & AISRS 반응률(CGI-I scale ≤ 2, AISRS 점수 30%이상 감소)	이분형	6
	AISRS	연속형	1, 2, 3, 4, 5, 7
	CGI-I	연속형	1, 2, 3, 4, 5, 7
Adler등(2009)	CGI-I & AISRS 반응률(CGI-I scale ≤ 2, AISRS 점수 30%이상 감소)	이분형	1, 2, 3, 4, 5, 7

공통대조군을 이용한 간접비교 : 성인 ADHD 약물효과비교

연구	결과변수		
	측정도구	변수	측정주기(주)
Spencer등(2005)	ADHD-RS	연속형	1, 2, 3, 4, 5, 6
	CGI-I & AISRS 반응률(CGI-I scale ≤2, AISRS 점수 30%이상 감소)	이분형	6
Kuperman등(2001)	ADHD-RS	연속형	7
	CGI-I 반응률('very much improved' 또는 'much improved'로 향상한 사람분율)	이분형	7
Jain등(2007)	CGI	연속형	3
	CAARS-S:SV	연속형	3
	CAARS-O:SV	연속형	3
	CGI-I 반응률('very much improved' 또는 'much improved'로 향상한 사람분율)	이분형	NR
Reimherr등(2007)	ADHD-RS	연속형	4
	CGI-I & WRAADDS 반응률(CGI-I scale ≤2, WRAADDS 점수 50%이상 감소)	이분형	4
Boonstra등(2005), Kooij등(2004)	ADHD-RS	연속형	1, 2, 3, 5, 6, 7
	CGI-S	연속형	1, 2, 3, 5, 6, 7
	ADHD-RS 반응률(증상 30%이상 감소)	이분형	3
	CGI-S 반응률(점수 2이상 감소)	이분형	3
	CGI-S & ADHD-RS 반응률(CGI-S 점수 2이상 감소, ADHD-RS 증상 30%이상 감소)	이분형	3
Verster등(2008)	driving test	연속형	1.5 시간
Barkley등(2005)	CPT, driving behavior rating	연속형	1.5 시간
Bouffard등(2003)	CAARS	연속형	NR
Dorrego등(2002)	CAARS-subscale	연속형	NR
Tenenbaum등(2002)	BARS, BADDS	연속형	21

NR: Not reported(언급없음)

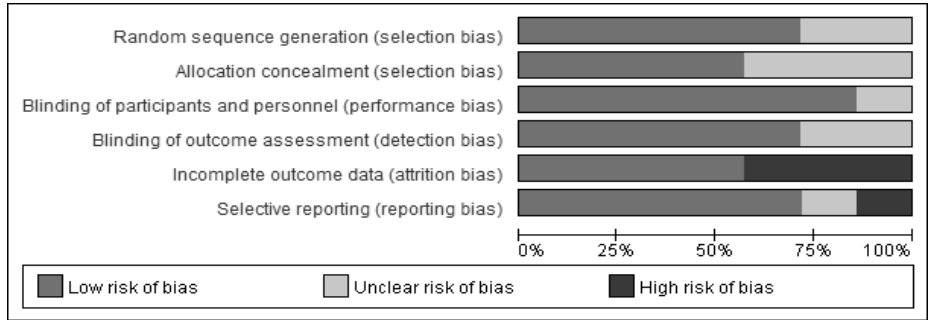
3.2.1.3. 비뿔림 위험도 평가 결과

(1) Atomoxetine

최종 선정된 11편의 atomoxetine 문헌 중 Brown 등(2011)과 Adler 등(2009), Witecha 등(2012)과 Young 등(2011), Faraone 등(2005)과 Michelson 등(2003)은 서로 같은 연구이므로 연구단위로 비뿔림 위험도를 평가하였고, 따라서 총 8개 연구에 대한 비뿔림 위험도 평가의 그래프 및 요약표는 다음과 같다(그림 3-2, 그림 3-3).

7개의 parallel 형태 연구의 경우 전반적으로 모든 항목에 대해서 비뿔림 위험도가 낮았으며, 불충분한 결과자료와 선택적 보고의 항목에 대해서는 비뿔림 위험도가 높은 연구가 다소 있었다. 그러나 본 연구에서 중요한 핵심 도메인으로 선정하였던 '연구참여자, 연구자에 대한 눈가림'과 '결과평가에 대한 눈가림' 항목의 경우 전반적으로 비뿔림 위험도가 낮았다. 1개의 crossover 형태 연구는 휴약기에 대한 기타 비뿔림이 불확실함 이었다.

1) parallel 형태



2) crossover 형태

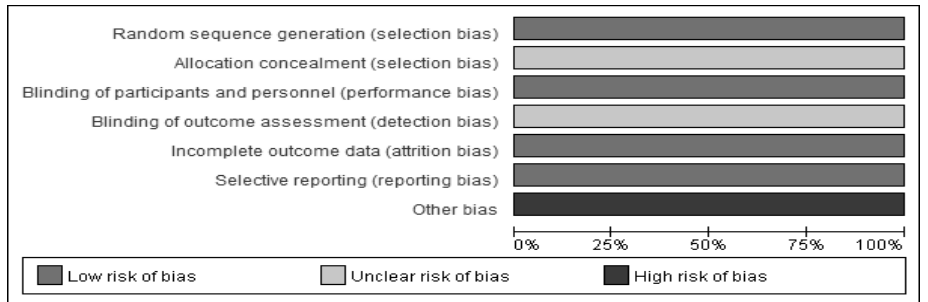


그림 3-2 Atomoxetine 연구의 비뚤림 위험도 그래프

1) parallel 형태

	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)
Adler 등(2008)	?	?	?	?	+	●
Brown, Adler 등	+	+	+	?	+	+
Durell 등(2013)	+	+	+	+	●	+
Faraone, Michelson 등	+	+	+	+	+	+
Sutherland 등(2012)	?	?	+	+	●	+
Weisler 등(2012)	+	+	+	+	+	+
Witecha, Woung 등	+	?	+	+	●	?

2) crossover 형태

	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
Kay 등(2006)	+	?	+	?	+	+	●

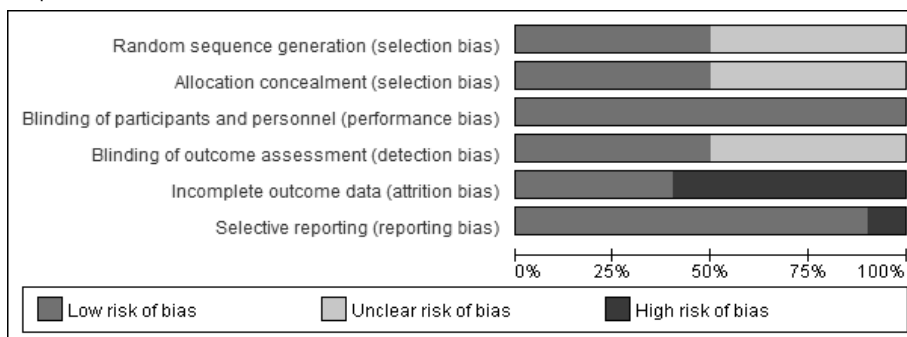
그림 3-3 Atomoxetine 연구의 비뚤림 위험도 요약표

(2) Methylphenidate

최종 선정된 19편의 methylphenidate 문헌 중 Boonstra 등(2005)과 Kooij 등(2004)은 서로 같은 연구이므로 연구단위로 비뚤림 위험도를 평가하였고, 따라서 총 18개 연구에 대한 비뚤림 위험도 평가의 그래프 및 요약표는 다음과 같다(그림 3-4, 그림 3-5).

10개의 parallel 형태 연구의 경우 전반적으로 모든 항목에 대해서 비뚤림 위험도가 ‘낮음’ 및 ‘불확실함’으로 평가되었으며, 불충분한 결과자료와 선택적 보고의 항목에 대해서는 비뚤림 위험도가 높은 연구가 다소 있었다. 그러나 본 연구에서 중요한 핵심 도메인으로 선정하였던 항목 중 하나인 ‘연구참여자, 연구자에 대한 눈가림’ 항목의 경우 모든 문헌에서 비뚤림 위험이 낮게 평가되었다. 8개의 crossover 형태 연구는 본 연구에서 중요한 핵심 도메인으로 선정하였던 항목 중 하나인 ‘연구참여자, 연구자에 대한 눈가림’ 항목의 경우 모든 문헌에서 비뚤림 위험이 낮게 평가되었으나 ‘결과평가에 대한 눈가림’ 항목의 경우 비뚤림 위험도가 대체로 불확실하였다. 휴약기에 대한 기타 비뚤림은 75%가 낮음으로 평가되었다.

1) parallel 형태



2) crossover 형태

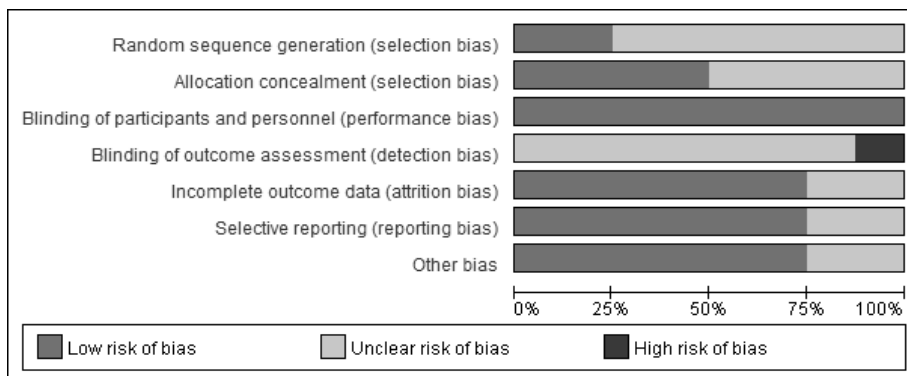


그림 3-4 Methylphenidate 연구의 비뚤림 위험도 그래프

1) parallel 형태

	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)
Adler 등(2009)	+	+	+	?	●	+
Biederman 등(2006)	?	?	+	+	+	+
Biederman 등(2010)	?	?	+	?	●	●
Kuperman 등(2001)	?	?	+	?	●	+
Medori 등(2008)	+	+	+	?	●	+
Miguel 등(2013)	+	+	+	?	●	+
Retz 등(2012)	+	+	+	+	+	+
Rosler 등(2009)	?	?	+	+	●	+
Spencer 등(2005)	?	?	+	+	+	+
Weisler 등(2012)	+	+	+	+	+	+

2) crossover 형태

	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
Barkley 등(2005)	?	?	+	?	+	?	?
Boonstra, Kooji 등	+	+	+	?	+	?	+
Bouffard 등(2003)	?	+	+	?	?	+	+
Dorrego 등(2002)	?	?	+	?	+	+	+
Jain 등(2007)	?	?	+	?	+	+	+
Reimherr 등(2007)	?	?	+	?	+	+	?
Tenenbaum 등(2002)	?	+	+	?	?	+	+
Verster 등(2008)	+	+	+	●	+	+	+

그림 3-5 Methylphenidate 연구의 비뚤림 위험도 요약표

3.2.1.4. 최종 선정연구의 특성

최종 선정된 25개의 연구들 중 7개가 atomoxetine, 17개가 methylphenidate와 위약군 간의 효과비교연구였고, 1개의 연구(Weisler 등, 2012)가 atomoxetine과 methylphenidate의 효과가 모두 제시된 연구였다. Weisler 등(2012)은 세 가지 용량의 중재군(bavisant 1, 3, 10 mg/day)과 두 가지 종류의 활성대조군(atomoxetine, methylphenidate), 위약 대조군으로 구성된 총 6군에 대한 무작위배정임상시험으로 ADHD-RS에 대한 결과값만을 제시하고 있었다. 이 문헌 1개의 결과로 두 약제간의 직접비교결과를 평가하기엔 연구수 부족, 직접비교 대상 피험자 수 부족 등으로 인해 근거가 부족하다고 판단하여, 두 약제 간 간접비교를 수행하기로 하였고 이 때 이 문헌은 제외하고 진행하였다.

3.2.2. Atomoxetine과 Placebo 직접비교 메타분석

3.2.2.1. 측정도구별 메타분석 결과

(1) 조사자 평가(investigator-rating)에 의한 측정결과

최종 선정된 atomoxetine 문헌 7편 중에서 crossover 연구 1편은 메타분석에 필요한 결과변수 추출이 불가능하여 제외되었고, 문헌별로 추적관찰 기간이 상이하여 9~12주차 내 결과들을 위주로 통합하였으며 문헌의 최종추적관찰기간이 이에 미치지 못하거나 해당 기간 내 관찰값이 없을 경우 가장 가까운 주차의 결과값을 사용하여 메타분석을 실시하였다. 또한, 문헌별로 동일한 추적관찰시기에 실제 관찰값과 LOCF로 보정된 값을 제시한 경우, LOCF로 보정된 값을 기준으로 측정값을 반영하였다. 메타분석에 포함된 문헌들의 추적관찰 기간 및 해당주차에 사용된 약물용량은 <표 3-6>과 같다.

표 3-6. Atomoxetine 메타분석을 위해 포함된 문헌의 특징

Study	추적관찰기간(week)	약물용량
Faraone 등(1)(2005)	10주(총 10주)	60~120 mg/d
Faraone 등(2)(2005)	10주(총 10주)	60~120 mg/d
Brown 등(2011)	10주(총 26주)	80 mg/d
Sutherland 등(2012)	7주(총 7주)	90.7 mg/d
Wietecha 등(2012)	12주(총 24주)	60~100 mg/d
Durell 등(2013)	12주(총 12주)	100(40~100) mg/d

ADHD 증상을 측정한 도구 중 ‘조사자 평가(investigator-rating)’으로 측정된 CAARS-Inv:SV와 AISRS도구에 대해 메타분석을 실시하였다. Durell 등(2013), Wietecha 등(2012), Faraone 등(2005), Brown 등(2012) 등 총 4편은 CAARS-Inv:SV 도구로 측정되었고, Brown 등(2011), Wietecha 등(2012), Sutherland 등(2012) 등 총 3편으로 AISRS 도구를 사용하였으며 Brown 등(2012)과 Wietecha 등(2012) 문헌은 CAARS-Inv:SV와 AISRS 도구 모두 사용하여 이중 CAARS-Inv:SV로 측정된 값을 사용하였다. 또한, Faraone 등(2005)은 대상자가 다른 두 유형의 연구를 포함하였기 때문에 각 연구그룹의 결과 값을 사용하였다. 분석 결과, 이질성의 문제는 없는 것으로 나타났으며($\text{Chi}^2=2.39$, $\text{df}=5$, $p=0.79$, $I^2=0\%$), atomoxetine과 placebo사이의 평균차(mean difference)는 $-3.49[95\% \text{ CI } -4.38, -2.60]$ 로 atomoxetine 복용군이 placebo 복용군에 비해 ADHD 증상이 감소하는 효과가 있는 것으로 나타났다(그림 3-6).

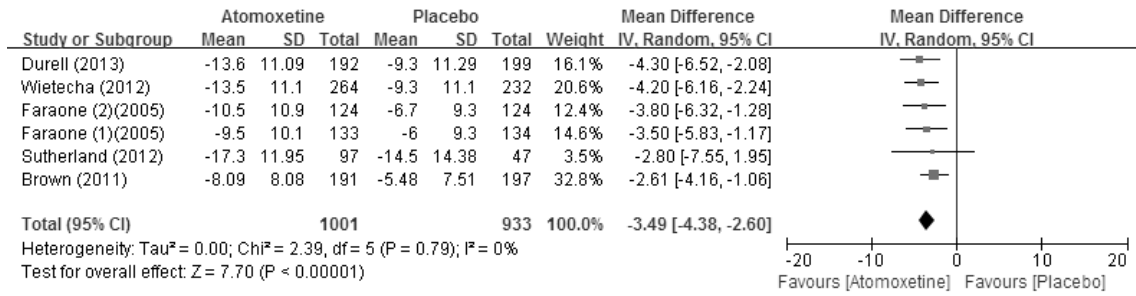


그림 3-6 Atomoxetine과 위약군 사이의 메타분석 결과-ADHD도구 통합(investigator-rating)

■ CAARS-Inv:SV 도구

Parallel 연구 6편 중 CAARS-Inv:SV 도구를 사용한 문헌은 Durell 등(2013), Wietecha 등(2012), Faraone 등(2005), Brown 등(2012) 등 총 4편으로 이 중 Faraone 등(2005)은 대상자가 다른 두 유형의 연구를 포함하였기 때문에 각 연구그룹의 결과 값을 사용하였다. 랜덤효과 모형을 적용하여 분석한 결과, 이질성의 문제는 없는 것으로 나타났다(Chi²=2.30, df=4, p=0.68, I²=0%), atomoxetine과 placebo사이의 평균차(mean difference)는 -3.52[95% CI -4.42, -2.61]으로 atomoxetine 복용군이 placebo 복용군에 비해 ADHD 증상이 감소하는 효과가 있었다(그림 3-7).

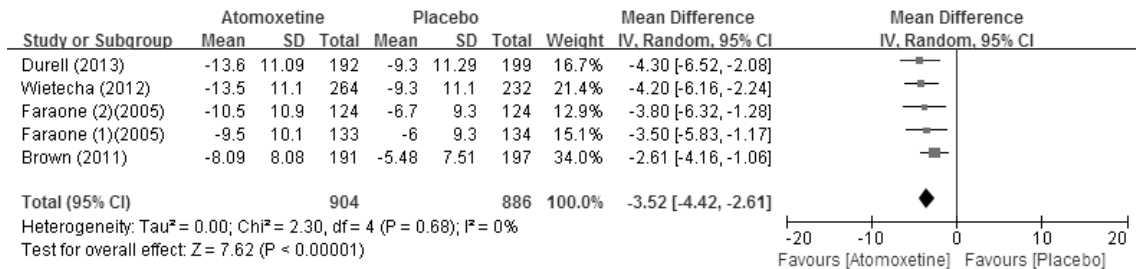


그림 3-7 Atomoxetine과 위약군 사이의 메타분석 결과-CAARS-Inv:SV

■ AISRS 도구

AISRS 도구를 사용한 문헌은 Brown 등(2011), Wietecha 등(2012), Sutherland 등(2012) 등 총 3편으로 랜덤효과 모형을 적용하여 메타분석을 실시하였다. 이질성의 문제는 없는 것으로 나타났으며(Chi²=0.31, df=2, p=0.86, I²=0%), atomoxetine과 placebo사이의 평균차(mean difference)는 -4.08[95% CI -5.56, -2.61]으로 atomoxetine 복용군이 placebo 복용군에 비해 ADHD 증상이 감소하는 효과가 있었다(그림 3-8).

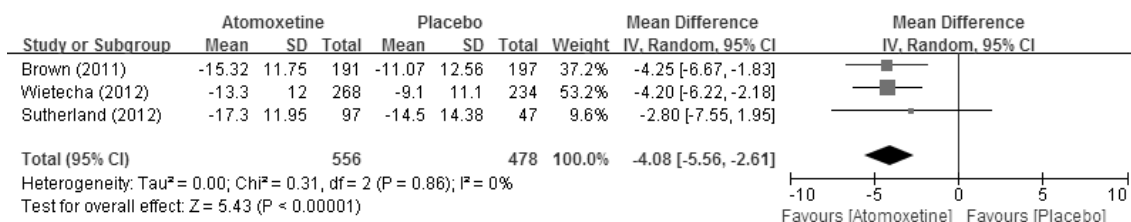


그림 3-8 Atomoxetine과 위약군 사이의 메타분석 결과-AISRS

(2) 자가 평가(self-rating)에 의한 측정결과

ADHD 증상을 측정한 도구 중 '자가평가(self-rating)'로 측정한 CAARS-S:SV와 ADHD-RS도구에 대해 메타분석을 실시하였다. Faraone 등(2005), Durell 등(2013) 총 두 편의 문헌이 CAARS-S:SV도구로 측정되었으며 이 중 Faraone 등(2005) 연구는 대상자가 다른 두 연구유형의 결과값을 제시하여 각각의 측정치를 메타분석에 포함하였다. 분석 결과, 이질성의 문제는 없는 것으로 나타났으며($Chi^2=1.65$, $df=2$, $p=0.44$, $I^2=0\%$), atomoxetine과 placebo사이의 평균차(mean difference)는 $-4.89[95\% \text{ CI } -6.55, -3.23]$ 로 atomoxetine 복용군이 placebo 복용군에 비해 ADHD 증상이 감소하는 효과가 있는 것으로 나타났다(그림 3-9).

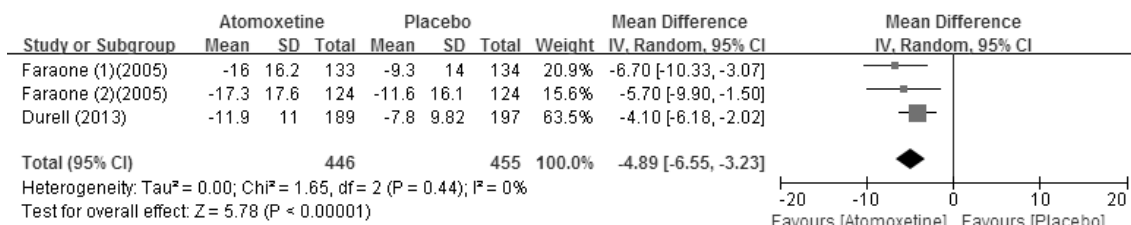


그림 3-9 Atomoxetine과 위약군 사이의 메타분석 결과-ADHD도구 통합(self-rating)

(3) CGI 도구에 의한 측정결과

CGI-S 도구를 사용한 문헌은 Durell 등(2013), Wietecha 등(2012), Faraone 등(2005), Brown 등(2011) 총 4편으로 Faraone 등(2005)은 대상자가 다른 두 유형의 연구를 포함하였기 때문에 각 연구그룹의 결과 값을 사용하였다. 랜덤효과 모형을 적용하여 메타분석을 실시한 결과, 이질성의 문제는 없는 것으로 나타났으며($Chi^2=0.65$, $df=4$, $p=0.96$, $I^2=0\%$), atomoxetine과 placebo사이의 평균차(mean difference)는 $-0.38[95\% \text{ CI } -0.48, -0.27]$ 로 atomoxetine 복용군이 placebo 복용군에 비해 ADHD 증상이 감소하는 효과가 있는 것으로 나타났다(그림 3-10).

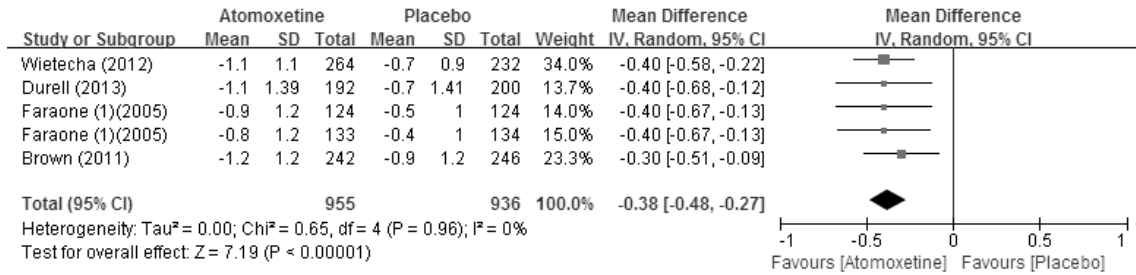


그림 3-10 Atomoxetine과 위약군 사이의 메타분석 결과-CGI-S

Atomoxetine과 위약군의 효과를 비교하기 위해 ADHD 측정 도구에 따른 도구별 메타 분석 결과 요약표는 <표 3-7>과 같다.

표 3-7. Atomoxetine과 위약군 사이의 ADHD 측정도구별 메타분석 결과

ADHD측정도구	연구수	환자수	통계방법	Mean Difference[95% CI]
ADHD도구 통합*	6	1,934	IV, Random	-3.49[-4.38, -2.60]
CAARS-Inv:SV	5	1,790	IV, Random	-3.52[-4.42, -2.61]
AISRS	3	1,034	IV, Random	-4.08[-5.56, -2.61]
ADHD도구 통합**	3	901	IV, Random	-4.89[-6.55, -3.23]
CGI-S	5	1,891	IV, Random	-0.38[-0.48, -0.27]

* investigator-rated

** self-rated

3.2.2.2. 반응률에 대한 메타분석 결과

최종 선정된 atomoxetine 문헌 7편 중에서 ADHD 측정도구별 반응률을 제시한 문헌은 Adler 등(2008), Kay 등(2009), Sutherland 등(2012), Durell 등(2013)의 4편으로 각 문헌별로 반응률에 대한 정의가 상이하여 <표 3-8>과 같이 요약표로 정리하였고 CGI-S 반응률은 2편 이상의 문헌이 포함되어 이는 메타분석을 실시하였다. Atomoxetine 복용군이 placebo 복용군에 비해 ADHD 증상개선에 대한 반응률이 증가하는 경향이 있었다.

표 3-8. Atomoxetine과 Placebo 사이의 도구별 반응률

측정도구	문헌	환자수	통계방법	Odds Ratio
CGI-S반응률 ¹⁾	Durell(2013), Sutherland(2012)	589	IV, Random	2.06[1.24, 3.41]
CGI-S반응률 ²⁾	Durell(2013)	445	IV, Random	1.97[1.25, 3.11]
CGI-I반응률 ³⁾	Kay(2009)	32	IV, Random	2.14[0.17, 26.33]
AISRS반응률 ⁴⁾	Sutherland(2012)	141	IV, Random	2.23[1.08, 4.64]
CAARS반응률 ⁵⁾	Durell(2013)	445	IV, Random	2.09[1.43, 3.05]
CAARS반응률 ⁶⁾	Durell(2013)	445	IV, Random	2.08[1.39, 3.11]
ADHD-RS반응률 ⁴⁾	Kay(2009)	32	IV, Random	1.80[0.39, 8.22]

- 1) 1(not at all ill) 또는 2(borderline ill) 분율
- 2) 2점 이상 감소
- 3) 'very much improved' 또는 'much improved'로 향상된 사람 분율
- 4) 점수 30%이상 감소
- 5) 점수 25%이상 감소
- 6) 점수 40%이상 감소

CGI-S가 'not at all ill' 또는 'borderline ill'이라고 응답한 반응률을 제시한 문헌은 Durell(2013), Sutherland(2012) 등 총 2편으로 메타분석을 실시한 결과, 이질성은 나타나지 않았고($Chi^2=0.45$, $df=1$, $p=0.50$, $I^2=0\%$), placebo 군에 비해 atomoxetine 군의 반응률 오즈비는 2.06[95% CI 1.24, 3.41]로 atomoxetine 복용군에서 통계적으로 유의하게 반응률이 증가된 것으로 나타났다(그림 3-11).

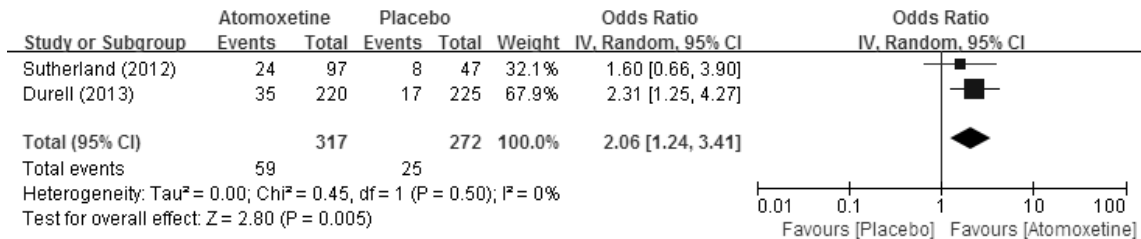


그림 3-11 Atomoxetine과 위약군 사이의 메타분석결과-CGI-S 반응률

3.2.2.3. 탈락률에 대한 메타분석 결과

(1) 탈락률

첫 등록 시점부터 마지막 추적관찰 기관을 기준으로 7편의 문헌에 대한 탈락률을 비교하였다. 중간 정도의 이질성이 있을 수 있으나($Chi^2=9.55$, $df=6$, $p=0.14$, $I^2=37\%$), placebo 군의 탈락률에 비해 atomoxetine 군의 탈락률 오즈비는 1.33[95% CI 1.08, 1.64]로 atomoxetine 복용군에서 탈락률이 통계적으로 유의하게 높게 나타났다(그림 3-12).

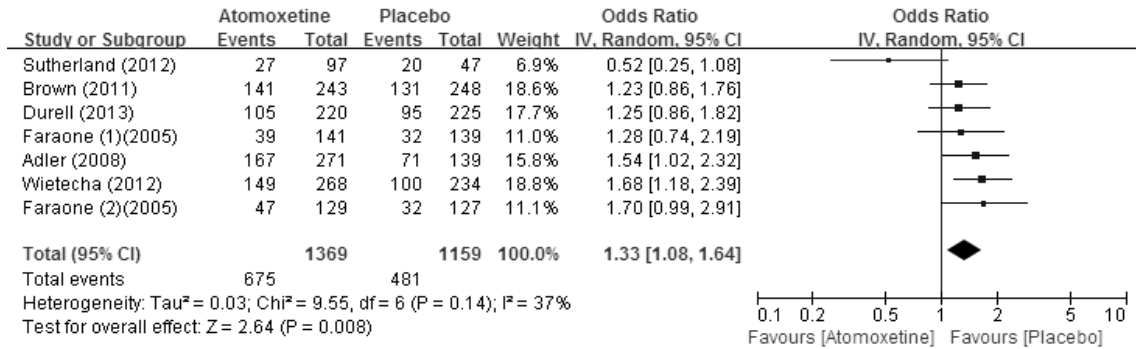


그림 3-12 Atomoxetine과 위약군 사이의 메타분석결과-임상시험탈락률

(2) 부작용으로 인한 탈락률

부작용으로 인한 탈락률에 대해서 총 7편의 문헌 중 Kay 등(2009)의 문헌은 cross-over연구로 phase 1의 부작용이 정의되지 않아 분석에서 제외하여 최종 6편의 문헌에 대해 메타분석을 실시하였다. 이질성은 나타나지 않았고(Chi²=3.93, df=5, p=0.56, I²=0%), placebo 군의 탈락률에 비해 atomoxetine 군의 탈락률 오즈비는 3.18[95% CI 2.30, 4.40]로 atomoxetine 복용군에서 부작용으로 인한 탈락률이 통계적으로 유의하게 높게 나타났다(그림 3-13).

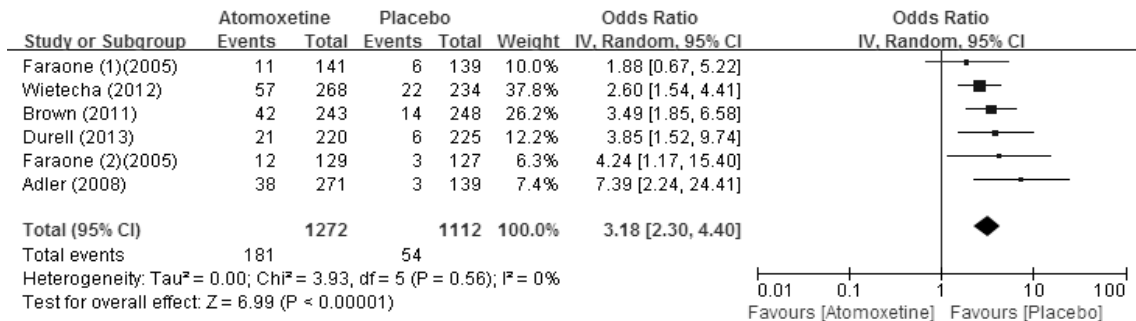


그림 3-13 Atomoxetine과 위약군 사이의 메타분석결과-부작용으로 인한 탈락률

3.2.2.4. 부작용 발생률에 대한 메타분석 결과

(1) 수면장애 발생률

주요 부작용 중 수면장애에 대해 메타분석이 가능한 문헌은 총 5편으로 중간 정도의 이질성은 있을 수 있으나(Chi²=7.78, df=4, p=0.10, I²=49%), placebo 군에 비해 atomoxetine 군의 수면장애 발생률에 대한 오즈비는 2.30[95% CI 1.60, 3.29]로 atomoxetine 복용군에서 수면장애 발생률이 통계적으로 유의하게 높게 나타났다(그림 3-14).

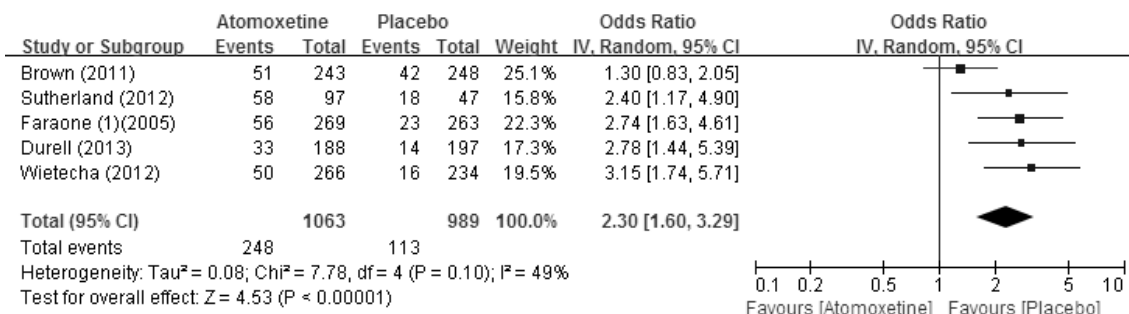


그림 3-14 Atomoxetine과 위약군 사이의 메타분석결과-수면장애

(2) 식욕장애 발생률

주요 부작용 중 식욕장애에 대해 메타분석이 가능한 문헌은 총 5편으로 이질성은 없었고(Chi²=1.12, df=4, p=0.89, I²=0%), placebo 군에 비해 atomoxetine 군의 식욕장애 발생률에 대한 오즈비는 4.76[95% CI 3.24, 6.98]로 atomoxetine 복용군에서 식욕장애 발생률이 통계적으로 유의하게 높게 나타났다(그림 3-15).

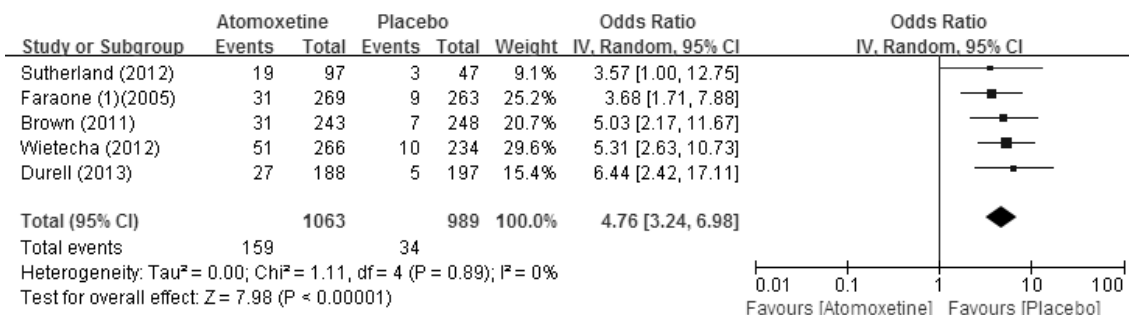


그림 3-15 Atomoxetine과 위약군 사이의 메타분석결과-식욕장애

3.2.2.5. 민감도 분석

(1) 추적관찰 기간에 따른 민감도 분석

주요 분석에서 atomoxetine은 추적관찰 기간이 9-13주차의 연구결과들을 통합하였기 때문에 각 약제별 추적관찰기간을 조정하여 민감도 분석을 실시하였다. Atomoxetine의 문헌 중에서 CAARS-Inv:SV를 사용한 문헌 중 추적관찰 기간이 5-6주차의 결과들을 제시한 문헌은 총 3편이었고, 이질성 검정결과 상당한 이질성은 있었으나(Chi²=7.30, df=2, p=0.03, I²=73%) atomoxetine과 placebo 군 사이의 평균차는 -3.32[95% CI -5.18, -1.46]로 atomoxetine 복용군에서 ADHD 증상이 개선되는 경향성은 보였다(그림 3-16).

의료기술평가를 위한 간접비교 방법론 연구 : 공통 대조군을 이용한 성인 ADHD 약물효과비교

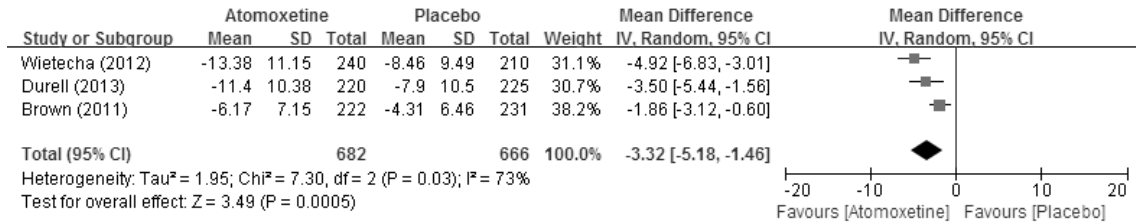


그림 3-16 Atomoxetine과 Placebo 사이의 추적관찰 기간에 따른 메타분석 결과 -CAARS-Inv:SV(5, 6주)

Atomoxetine의 문헌 중에서 CAARS-Inv:SV를 사용한 문헌 중 추적관찰 기간이 24-26주차의 결과들을 제시한 문헌은 총 2편이었고, 상당한 이질성은 있었으나 (Chi²=8.87, df=1, p=0.003, I²=89%) atomoxetine과 placebo군 사이의 평균차는 -4.08[95% CI -7.70, -0.45]로 atomoxetine 복용군에서 ADHD 증상이 개선되는 경향성은 보였다. (그림 3-17)

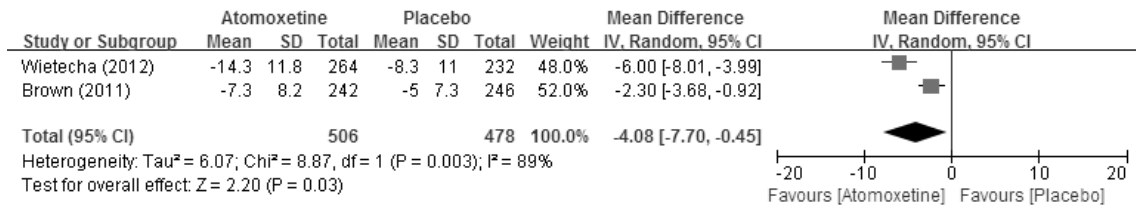


그림 3-17 Atomoxetine과 Placebo 사이의 추적관찰 기간에 따른 메타분석 결과 -CAARS-Inv:SV(24-26주)

Atomoxetine의 문헌 중에서 AISRS를 사용한 문헌 중 추적관찰 기간이 24주의 결과들을 제시한 문헌은 총 2편이었고, 중간 정도의 이질성을 보였으나 (Chi²=1.17, df=1, p=0.18, I²=44%) atomoxetine과 placebo군 사이의 평균차는 -4.72[95% CI -6.77, -2.66]으로 atomoxetine 복용군에서 ADHD 증상이 개선되는 경향성은 보였다(그림 3-18).

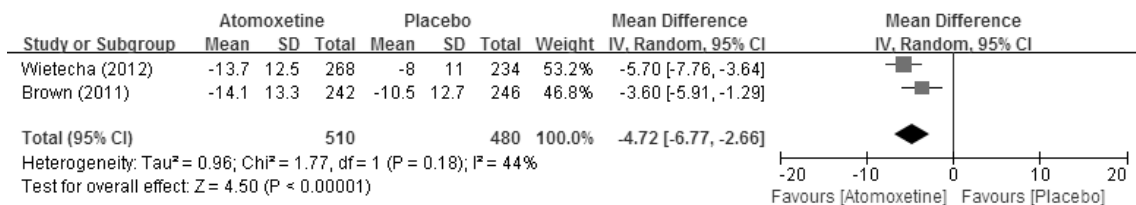


그림 3-18 Atomoxetine과 Placebo 사이의 추적관찰 기간에 따른 메타분석 결과-AISRS(24주)

(2) 비뿔림 위험도 평가에 따른 분석

최종 선정된 문헌은 비뿔림 위험을 평가하였으며 핵심 도메인(연구참여자 및 연구자에 대한 눈가림, 결과 평가에 대한 비뿔림)이 모두 ‘낮음’으로 평가된 문헌을 대상으로 민감도 분석을 실시하였다.

Atomoxetine 문헌 중 CAARS-Inv:SV를 측정한 문헌은 Durell 등(2013), Wietecha 등(2012), Faraone 등(2005) 총 3편으로 메타분석을 실시한 결과, 이질성은 나타나지 않았고($Chi^2=0.93$, $df=3$, $p=0.82$, $I^2=0\%$), 두 군 사이의 평균차는 $-4.14[95\% CI -5.28, -2.99]$ 로 atomoxetine 복용군에서 통계적으로 유의하게 ADHD 증상이 개선되는 효과가 있는 것으로 나타났다(그림 3-19).

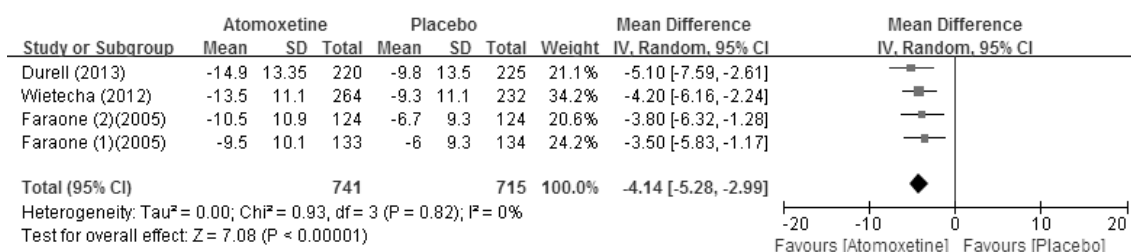


그림 3-19 비뿔림 위험이 낮은 Atomoxetine 문헌들의 메타분석 결과-CAARS-Inv:SV

Atomoxetine 문헌 중 CAARS-S:SV를 측정한 문헌은 Durell 등(2013), Faraone 등(2005) 총 2편으로 메타분석을 실시한 결과, 이질성은 나타나지 않았고($Chi^2=1.65$, $df=2$, $p=0.44$, $I^2=0\%$), 두 군 사이의 평균차는 $-4.89[95\% CI -6.55, -3.23]$ 으로 atomoxetine 복용군에서 통계적으로 유의하게 ADHD 증상이 개선되는 효과가 있는 것으로 나타났다(그림 3-20).

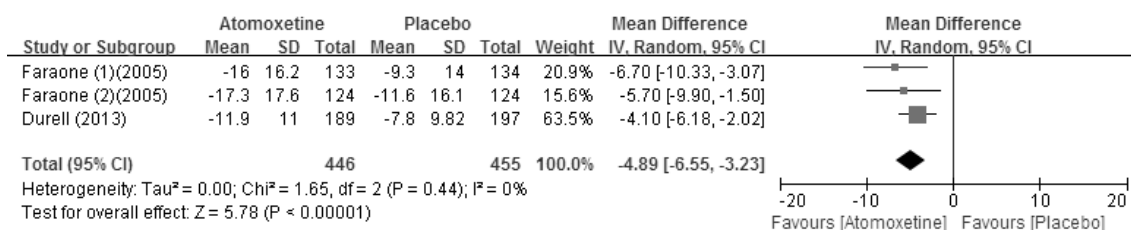


그림 3-20 비뿔림 위험이 낮은 Atomoxetine 문헌들의 메타분석 결과-CAARS-S:SV

Atomoxetine 문헌 중 AISRS를 측정된 문헌은 Brown 등(2011), Wietecha 등(2012), Sutherland 등(2012) 총 3편으로 메타분석을 실시한 결과, 이질성은 나타나지 않았고 ($Chi^2=0.31, df=2, p=0.86, I^2=0\%$), 두 군 사이의 평균차는 $-4.08[95\% CI -5.56, -2.61]$ 으로 atomoxetine 복용군에서 통계적으로 유의하게 ADHD 증상이 개선되는 효과가 있는 것으로 나타났다(그림 3-21).

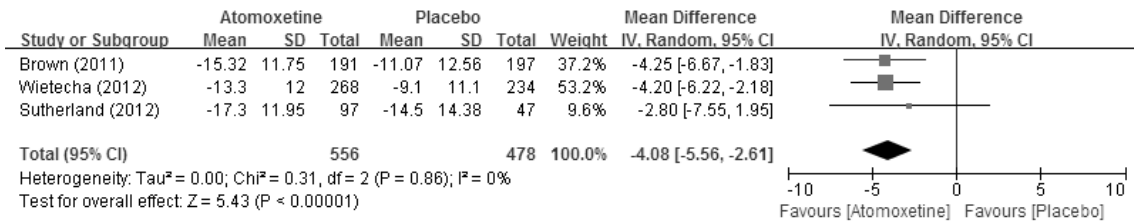


그림 3-21 비둘림 위험이 낮은 Atomoxetine 문헌들의 메타분석 결과-AISRS

Atomoxetine 문헌 중 CGI-S를 측정된 문헌은 Wietecha 등(2012), Durell 등(2013), Faraone 등(2005) 등 총 3편으로 메타분석을 실시한 결과, 이질성은 나타나지 않았고 ($Chi^2=0.00, df=3, p=1.00, I^2=0\%$), 두 군 사이의 평균차는 $-0.40[95\% CI -0.52, -0.28]$ 으로 atomoxetine 복용군에서 통계적으로 유의하게 ADHD 증상이 개선되는 효과가 있는 것으로 나타났다(그림 3-22).

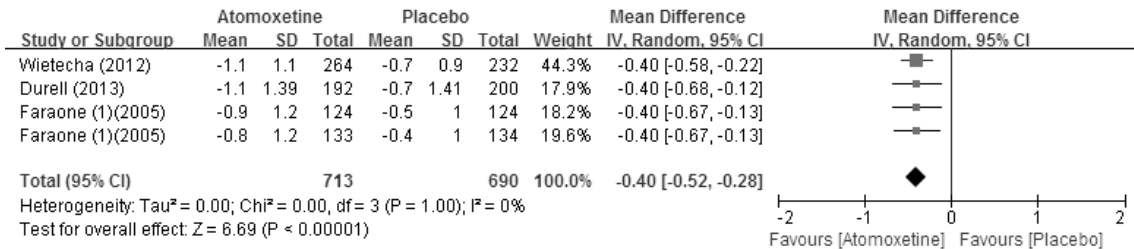


그림 3-22 비둘림 위험이 낮은 Atomoxetine 문헌들의 메타분석 결과-CGI-S

3.2.3. Methylphenidate와 Placebo 직접비교 메타분석

3.2.3.1. 측정도구별 메타분석 결과

최종 선정된 methylphenidate 문헌 17편 중에서 crossover 연구 7편은 메타분석에 필요한 결과변수 추출이 불가능하여 제외되었고, 대조군으로 리튬(lithium)을 사용한 문헌 1편도 제외되었으며 parallel연구 중 연속형 도구에 대한 결과값을 제시하였으나 표준편차 산출이 불가능하여 메타분석을 실시할 수 없었던 2편의 문헌(Retz 등(2012), Rosler 등(2009))이 제외되어 총 7편의 문헌을 대상으로 하였다. 또한, 약물용량별(18mg/day, 36mg/day, 54mg/day, 72mg/day 등)로 제시한 문헌들은 평균용량 범위 내에 있고 공통적으로 사용한 72mg/day을 기준으로 측정된 결과를 사용하였고, 문헌별로 추적관찰 기간이 상이하여 5~8주치의 연구결과들을 통합하였으며 문헌의 최종추적관찰기간이 이에 미치지 못하거나 해당 기간내 관찰값이 없을 경우 가장 가까운 주치의 결과값을 사용하여 메타분석을 실시하였다. 문헌별로 동일한 추적관찰시기에 실제 관찰값과 LOCF로 보정된 값을 제시한 경우, LOCF로 보정된 값을 기준으로 측정값을 반영하였다. 메타분석에 포함된 문헌들의 추적관찰 기간 및 해당주차에 사용된 약물용량은 <표 3-9>와 같다.

표 3-9. Methylphenidate 메타분석을 위해 포함된 문헌의 특징

Study	추적관찰기간(week)	약물용량
Kuperman 등(2001)	7주(총 7주)	0.9 mg/kg
Spencer 등(2005)	6주(총 6주)	82 mg/day
Biederman 등(2006)	6주(총 6주)	80.9 mg/day
Medori 등(2008)	5주(총 5주)	72 mg/day
Adler 등(2009)	7주(총 7주)	67.7(36-108) mg/day
Biederman 등(2010)	6주(총 6주)	78.4(36-72) mg/day
Miguel 등(2013)	13주(총 13주)	72 mg/day

(1) 조사자 평가(investigator-rating)에 의한 측정결과

ADHD 증상을 측정한 도구 중 '조사자 평가(investigator-rating)'으로 측정된 CAARS-Inv:SV와 AISRS도구에 대해 메타분석을 실시하였다. Medori 등(2008), Miguel 등(2013) 총 2편은 CAARS-Inv:SV 도구로 측정되었고, Biederman 등(2006), Biederman 등(2010), Adler 등(2009) 총 3편으로 AISRS 도구를 사용하였다. 분석 결과, 이질성의 문제는 없는 것으로 나타났으며($Chi^2=1.42$, $df=4$, $p=0.84$, $I^2=0\%$),

methylphenidate와 placebo사이의 평균차(mean difference)는 -5.31[95% CI -6.74, -3.88]로 methylphenidate 복용군이 placebo 복용군에 비해 ADHD 증상이 통계적으로 유의하게 감소하는 효과가 있는 것으로 나타났다(그림 3-23).

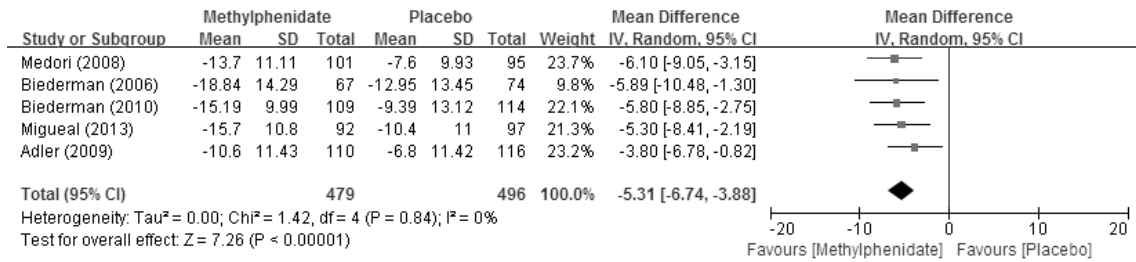


그림 3-23 Methylphenidate와 위약군 사이의 메타분석 결과-ADHD도구 통합(investigator rating)

■ CAARS-Inv:SV 도구

CAARS-Inv:SV 도구를 사용한 문헌은 Medori 등(2008), Miguel 등(2013)의 총 2편으로 랜덤효과 모형을 적용하여 분석한 결과, 이질성의 문제는 없는 것으로 나타났으며 (Chi²=0.13, df=1, p=0.71, I²=0%), methylphenidate와 placebo사이의 평균차(mean difference)는 -5.72[95% CI -7.86, -3.58]로 methylphenidate 복용군이 placebo 복용군에 비해 ADHD 증상이 감소하는 효과가 있는 것으로 나타났다(그림 3-24).

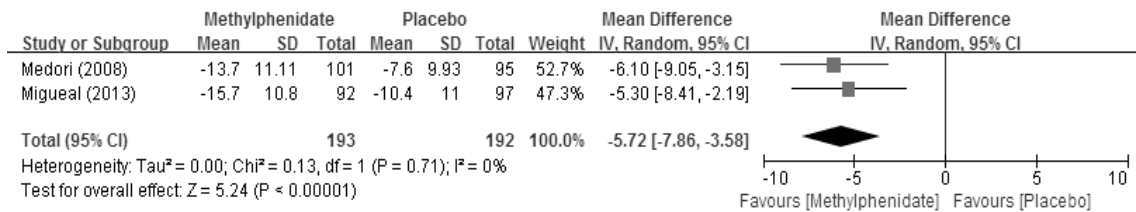


그림 3-24 Methylphenidate와 위약군 사이의 메타분석 결과-CAARS-Inv:SV

■ AISRS 도구

AISRS 도구를 사용한 문헌은 Biederman 등(2006), Biederman 등(2010), Adler 등(2009)의 총 3편으로 랜덤효과 모형을 적용하여 메타분석을 실시하였다. 이질성의 문제는 없는 것으로 나타났으며 (Chi²=1.03, df=2, p=0.60, I²=0%), methylphenidate와 placebo사이의 평균차(mean difference)는 -4.97[95% CI -6.91, -3.04]로 methylphenidate 복용군이 placebo 복용군에 비해 ADHD 증상이 감소하는 효과가 있었다(그림 3-25).

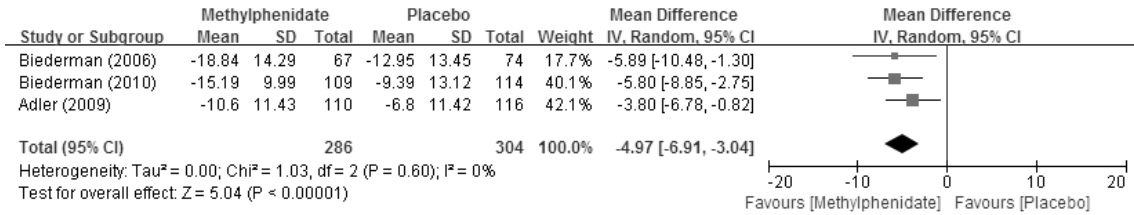


그림 3-25 Methylphenidate와 위약군 사이의 메타분석 결과-AISRS

(2) 자가 평가(self-rating)에 의한 측정결과

ADHD 증상을 측정한 도구 중 '자가평가(self-rating)'으로 측정한 CAARS-S:SV와 ADHD-RS도구에 대해 메타분석을 실시하였다. Medori 등(2008), Migueal 등(2013) 총 2편은 CAARS-S:SV 도구로 측정되었고, Spencer 등(2005), Kuperman 등(2001) 총 2편으로 ADHD-RS 도구를 사용하였다. 분석 결과, 상당한 이질성이 있는 것으로 나타났으나 (Chi²=14.72, df=3, p=0.002, I²=80%), methylphenidate와 placebo사이의 평균차(mean difference)는 -6.69[95% CI -11.40, -1.98]로 methylphenidate 복용군이 placebo 복용군에 비해 ADHD 증상이 감소하는 경향을 보였다(그림 3-26).

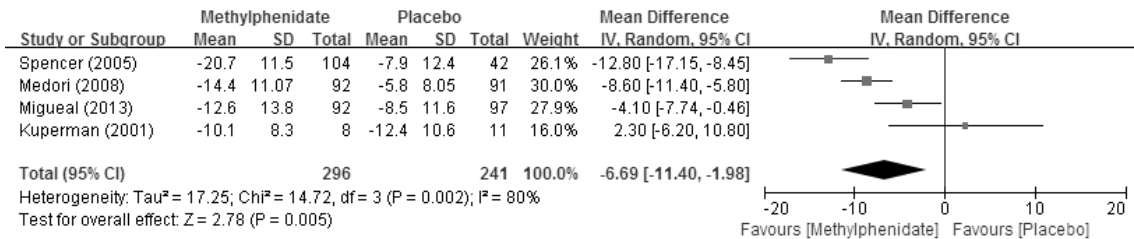


그림 3-26 Methylphenidate와 위약군 사이의 메타분석 결과-ADHD도구 통합(self rating)

■ CAARS-S:SV 도구

Methylphenidate의 최종 선정 문헌 중 Medori 등(2008), Migueal 등(2013) 총 두 편의 문헌이 CAARS-S:SV도구로 측정되어 메타분석을 실시한 결과, 실제적으로 이질성이 있을 수 있는 것으로 나타났으나(Chi²=3.68, df=1, p=0.06, I²=73%), 두 군 사이의 평균차는 -6.51(95% CI -10.91, -2.11)로 methylphenidate 복용군이 placebo 복용군에 비해 ADHD 증상이 감소하는 경향을 보였다(그림 3-27).

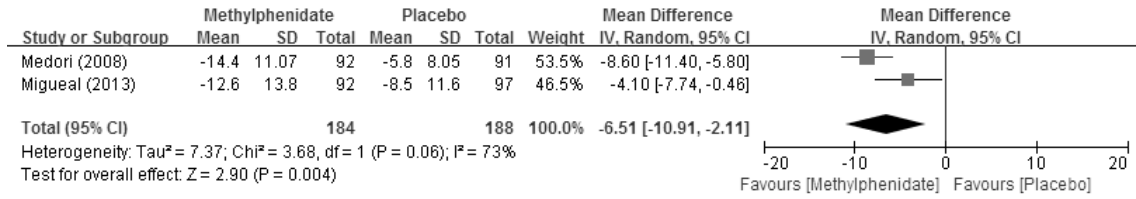


그림 3-27 Methylphenidate와 위약군 사이의 메타분석 결과-CAARS-S:SV

■ ADHD-RS 도구

ADHD-RS 도구를 사용한 문헌은 Spencer 등(2005), Kuperman 등(2001)의 총 2편으로 랜덤효과 모형을 적용하여 메타분석을 실시한 결과, 상당한 이질성이 있는 것으로 나타났으며(Chi²=9.60, df=1, p=0.002, I²=90%), Spencer 등(2005) 문헌에서는 methylphenidate의 복용효과가 있으나, Kuperman 등(2001) 문헌에서는 효과가 없다는 상반된 결과를 제시하고 있어 메타분석을 실시하지 않고 각 문헌에서 산출한 methylphenidate와 위약군 사이의 평균차를 제시하였다(표 3-10).

표 3-10. Methylphenidate와 위약군 사이의 ADHD-RS 측정결과

문헌	환자수	통계방법	Mean Difference[95% CI]
Spencer 등 (2005)	385	IV, Random	-12.80[-17.15, -8.45]
Kuperman 등 (2001)	590	IV, Random	2.30[-6.20, 10.80]

(3) CGI 도구에 의한 측정결과

CGI-S 도구를 사용한 문헌은 Medori 등(2008), Migueal 등(2013)의 총 2편으로 랜덤효과 모형을 적용하여 메타분석을 실시한 결과, 상당한 이질성이 있는 것으로 나타났지만(Chi²=3.98, df=1, p=0.05, I²=75%), methylphenidate와 placebo사이의 평균차(mean difference)가 -0.85[95% CI -1.15, -0.56]로 methylphenidate 복용군이 placebo 복용군에 비해 ADHD 증상이 감소하는 경향성을 보였다(그림 3-28).

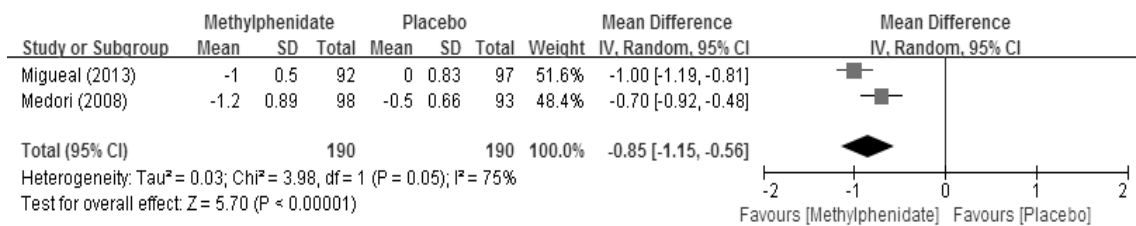


그림 3-28 Methylphenidate와 위약군 사이의 메타분석 결과-CGI-S

Methylphenidat와 위약군의 효과를 비교하기 위해 ADHD 측정 도구에 따른 도구별 요약표는 <표 3-11>과 같다.

표 3-11. Methylphenidate과 위약군 사이의 ADHD 측정도구별 메타분석 결과

ADHD측정도구	연구수	환자수	통계방법	Mean Difference[95% CI]
ADHD 통합*	5	975	IV, Random	-5.31[-6.74, -3.88]
CAARS-Inv:SV	2	385	IV, Random	-5.72[-7.86, -3.58]
AISRS	3	590	IV, Random	-4.97[-6.91, -3.04]
ADHD 통합**	4	537	IV, Random	-6.69[-11.40, -1.98]
CAARS-S:SV	2	372	IV, Random	-6.51[-10.91, -2.11]
ADHD-RS	2	165	IV, Random	-5.71[-20.48, 9.06]
CGI-S	2	380	IV, Random	-0.85[-1.15, -0.56]

* investigator-rated

** self-rated

3.2.3.2. 반응률에 대한 메타분석 결과

최종 선정된 methylphenidate 문헌 17편 중에서 ADHD 측정도구별 반응률을 제시한 문헌은 Kuperman 등(2001), Jain 등(2007), Retz 등(2012), Biderman 등(2006), Boonstra 등(2005), Spencer 등(2005), Adler 등(2009), Biderman 등(2010), Reimherr 등(2007), Roser 등(2009), Dorrego 등(2002)의 11편으로 각 문헌별 결과변수의 정의가 상의하여 <표 3-12>와 같이 요약표로 정리하였고 CGI-I 반응률과 CGI와 AISRS 반응률, WRADDS 반응률 등은 2편 이상의 문헌이 포함되어 이는 메타분석을 실시하였다. methylphenidate placebo 복용군에 비해 ADHD 증상개선에 대한 반응률이 증가하는 경향이 있었다.

표 3-12. Methylphenidate와 Placebo 사이의 도구별 반응률

측정도구	문헌	환자수	통계방법	Odds Ratio
CGI-I반응률 ¹⁾	Kuperman 등(2001), Jain 등(2007), Retz 등(2012)	259	IV, Random	3.20[1.88, 5.46]
CGI-I반응률 ²⁾	Biderman 등(2006)	141	IV, Random	2.10[0.97, 4.54]
CGI-I반응률 ³⁾	Biderman 등(2006)	141	IV, Random	2.02[0.96, 4.26]
CGI-S반응률 ⁴⁾	Boonstra 등(2005)	90	IV, Random	8.50[2.28, 31.73]
AISRS반응률 ⁵⁾	Biderman 등(2006)	141	IV, Random	3.55[1.72, 7.32]
AISRS반응률 ⁶⁾	Biderman 등(2006)	141	IV, Random	3.97[1.97, 8.02]
CGI & AISRS반응률 ⁷⁾	Spencer 등(2005), Biderman 등(2006), Adler 등(2009), Biderman 등(2010),	711	IV, Random	3.37[1.99, 5.71]

측정도구	문헌	환자수	통계방법	Odds Ratio
CGI & ADHD-RS반응률 ⁸⁾	Boonstra 등(2005)	90	IV, Random	8.50[2.28, 31.73]
CGI & WRADDS반응률 ⁹⁾	Reimherr 등(2007)	94	IV, Random	4.05[1.61, 10.20]
WARDDS반응률 ⁵⁾	Roser 등(2009), Retz 등(2012)	521	IV, Random	2.95[1.41, 6.21]
ADHD-RS반응률 ⁵⁾	Boonstra 등(2005)	90	IV, Random	4.75[1.67, 13.48]

- 1) 'very much improved' 또는 'much improved'로 향상된 사람 분율
- 2) 'very much improved'로 향상된 사람 분율
- 3) 'much improved'로 향상된 사람 분율
- 4) 2점 이상 감소
- 5) 점수 30%이상 감소
- 6) 점수 50%이상 감소
- 7) CGI-I 점수 2점 이상 감소 & AISRS 점수 30% 이상 감소
- 8) CGI-I 점수 2점 이상 감소 & ADHD-RS 점수 30% 이상 감소
- 9) CGI-I 점수 2점 이상 감소 & WRADDS 점수 50% 이상 감소

CGI-I가 'very much improved' 또는 'much improved'로 향상된 사람의 반응률을 제시한 문헌은 Retz 등(2012), Jain 등(2007), Kuperman 등(2001)의 총 3편으로 메타분석을 실시한 결과, 이질성은 나타나지 않았고($\text{Chi}^2=0.11$, $\text{df}=2$, $p=0.95$, $I^2=0\%$), placebo 군의 반응률에 비해 methylphenidate 군의 반응률 오즈비는 3.20[95% CI 1.88-5.46]으로 methylphenidate 복용군에서 통계적으로 유의하게 반응률이 증가된 것으로 나타났다(그림 3-29).

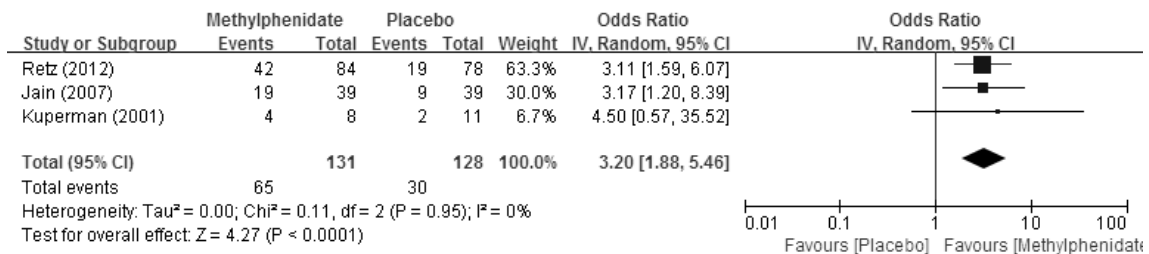


그림 3-29 Methylphenidate와 위약군 사이의 메타분석결과-CGI-I

CGI-I 점수 2점 이상 감소 이면서 AISRS 점수 30% 이상 감소한 분율을 제시한 문헌은 Adler 등(2009), Biederman 등(2010), Biederman 등(2006), Spencer 등(2005)의 총 4편으로 실제적으로 이질성이 있을 수 있었으나($\text{Chi}^2=7.30$, $\text{df}=3$, $p=0.06$, $I^2=59\%$), placebo 군의 반응률에 비해 methylphenidate 군의 반응률 오즈비는 3.37[95% CI 1.98-5.72]로 methylphenidate 복용군에서 통계적으로 유의하게 반응률이 증가된 것으로 나타났다(그림 3-30).

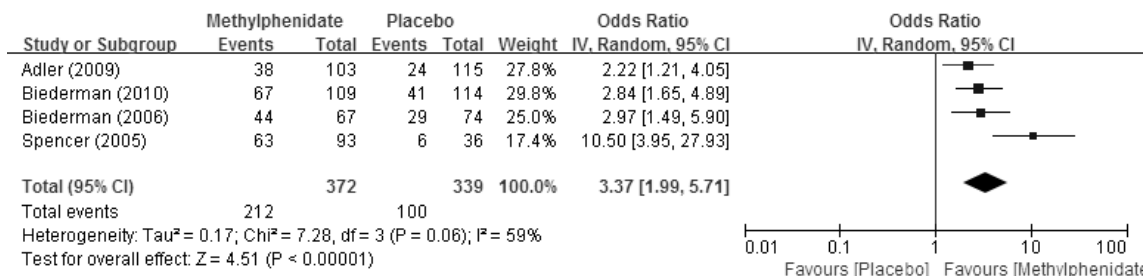


그림 3-30 Methylphenidate와 위약군 사이의 메타분석결과-CGI-I & AISRS

WRADDS 점수가 30%이상 감소된 사람의 반응률을 제시한 문헌은 Rosler 등(2009), Retz 등(2012)의 총 2편으로 메타분석을 실시한 결과, 실제적으로 이질성이 있을 수 있었으나(Chi²=3.14, df=1, p=0.08, I²=68%), placebo 군의 반응률에 비해 methylphenidate 군의 반응률 오즈비는 2.95[95% CI 1.41-6.21]로 methylphenidate 복용군에서 반응률이 증가하는 경향을 보였다(그림 3-31).

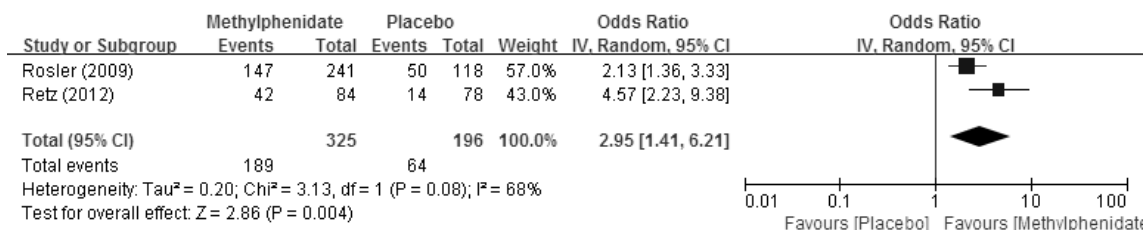


그림 3-31 Methylphenidate와 위약군 사이의 메타분석결과-WRADDS

3.2.3.3. 탈락률에 대한 메타분석 결과

(1) 탈락률

첫 등록 시점부터 마지막 추적관찰 기관을 기준으로 8편의 문헌에 대한 탈락률을 비교하였다. 상당한 이질성이 있었고(Chi²=29.43, df=7, p=0.0001, I²=76%), placebo 군의 탈락률에 비해 methylphenidate 군의 탈락률 오즈비는 1.36[95% CI 0.80-2.31]으로 methylphenidate 복용군에서 더 높았으나 통계적으로 유의하지 않았다(그림 3-32).

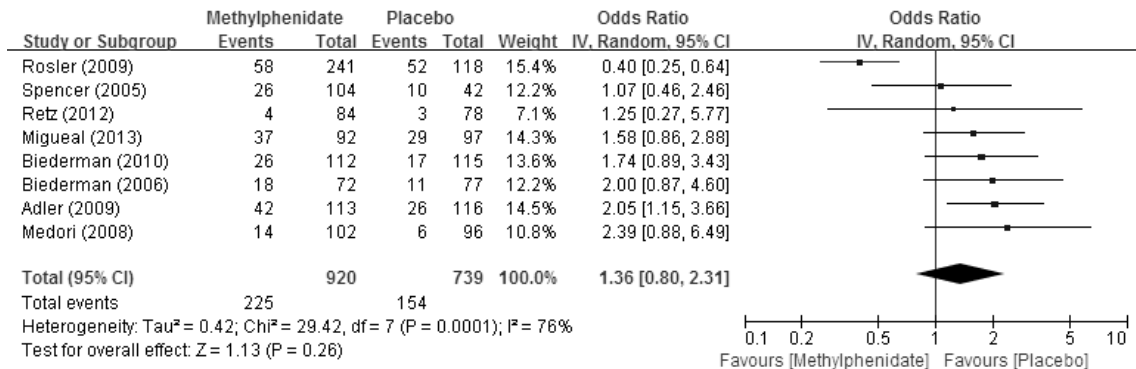


그림 3-32 Methylphenidate와 위약군 사이의 메타분석결과-탈락률

(2) 부작용으로 인한 탈락률

부작용으로 인한 탈락률을 제시한 문헌은 총 8편으로 메타분석을 실시한 결과, 이질성은 나타나지 않았고($\text{Chi}^2=7.99$, $\text{df}=7$, $p=0.33$, $I^2=12\%$), placebo 군에 비해 methylphenidate 군에서 탈락률 오즈비는 3.41[95% CI 2.05-5.58]로 methylphenidate 복용군에서 부작용으로 인한 탈락률이 통계적으로 유의하게 높은 것으로 나타났다(그림 3-33).

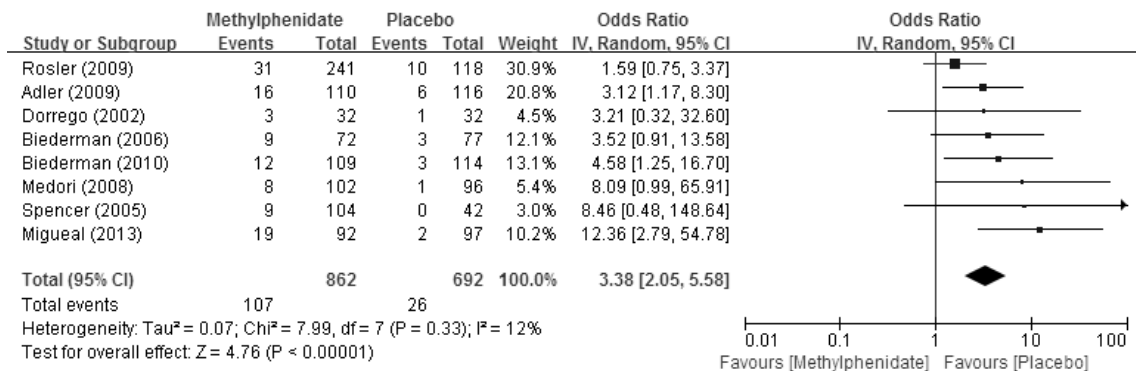


그림 3-33 Methylphenidate와 위약군 사이의 메타분석결과-부작용으로 인한 탈락률

3.2.3.4. 부작용 발생률에 대한 메타분석 결과

(1) 수면장애

주요 부작용 중 수면장애를 보고한 문헌은 총 7편으로 중간 정도의 이질성은 있을 수 있으나($\text{Chi}^2=14.00$, $\text{df}=6$, $p=0.03$, $I^2=57\%$), placebo 군에 비해 methylphenidate 군의 수면

장애 발생률에 대한 오즈비는 1.79[95% CI 1.13-2.83]로 methylphenidate 복용군에서 수면장애 발생률이 통계적으로 유의하게 높게 나타났다(그림 3-34).

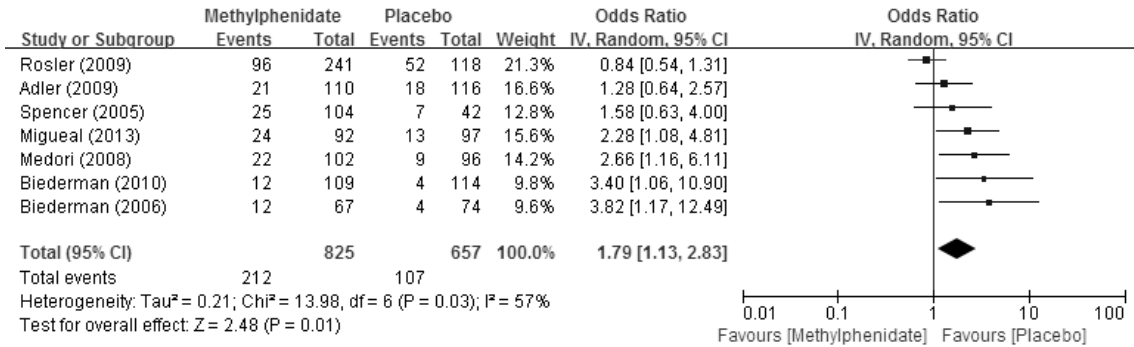


그림 3-34 Methylphenidate와 위약군 사이의 메타분석결과-수면장애

(2) 식욕장애

주요 부작용 중 식욕장애를 보고한 문헌은 총 7편으로 이질성은 없었고(Chi²=3.83, df=6, p=0.70, I²=0%), placebo 군에 비해 methylphenidate 군의 식욕장애 발생률에 대한 오즈비는 5.70[95% CI 4.10-7.93]으로 methylphenidate 복용군에서 식욕장애 발생률이 통계적으로 유의하게 높게 나타났다(그림 3-35).

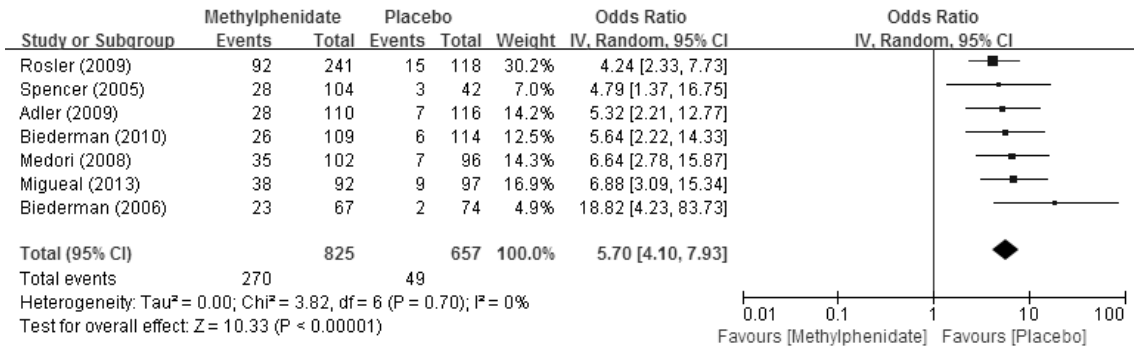


그림 3-35 Methylphenidate와 위약군 사이의 메타분석결과-식욕장애

(3) 심혈관 장애

주요 부작용 중 심혈관 장애를 보고한 문헌은 총 6편으로 중간정도의 이질성이 있는 것으로 나타났으나($\text{Chi}^2=9.31$, $\text{df}=5$, $p=0.10$, $I^2=46\%$), placebo 군에 비해 methylphenidate 군의 심혈관 장애 발생률에 대한 오즈비는 3.55[95% CI 1.63-7.72]로 methylphenidate 복용군에서 심혈관 장애 발생률이 통계적으로 유의하게 높게 나타났다(그림 3-36).

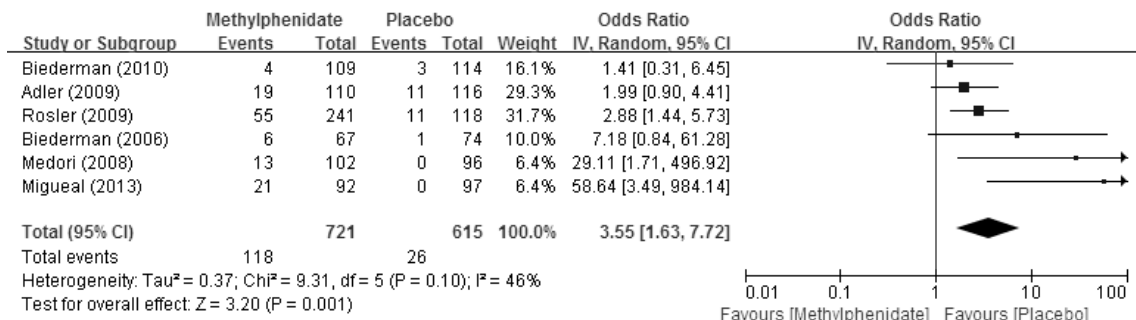


그림 3-36 Methylphenidate와 위약군 사이의 메타분석결과-심혈관 장애

3.2.3.5. 민감도 분석

(1) 추적관찰 기간에 따른 민감도 분석

주요 분석에서 methylphenidate는 5-8주차의 연구결과들을 통합하였다. 이에 각 약제별 추적관찰기간을 조정하여 민감도 분석을 실시하였다. Methylphenidate의 문헌 중에서 AISRS를 사용한 문헌 중 추적관찰 기간이 2주의 결과들을 제시한 문헌은 총 3편으로 이질성은 없었고($\text{Chi}^2=0.41$, $\text{df}=2$, $p=0.82$, $I^2=0\%$) methylphenidate와 placebo 군 사이의 평균차는 -2.50[95% CI -4.21, -0.79]으로 methylphenidate 복용군에서 ADHD 증상이 개선되는 경향성을 보였다(그림 3-37).

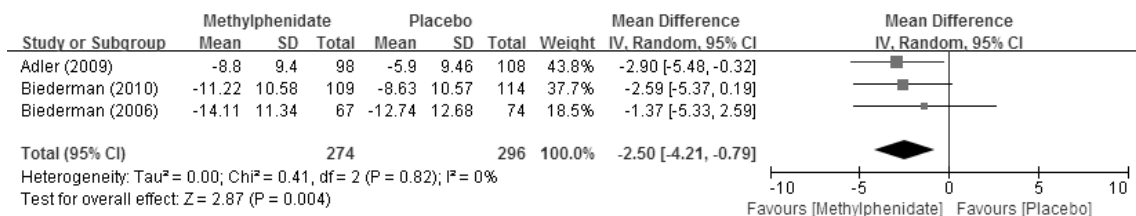


그림 3-37 Methylphenidate와 Placebo 사이의 추적관찰 기간에 따른 메타분석 결과 -AISRS(2주)

(2) 비뿔림 위험도 평가에 따른 분석

최종 선정된 문헌은 비뿔림 위험을 평가하였으며 핵심 도메인(연구참여자 및 연구자에 대한 눈가림, 결과 평가에 대한 비뿔림)이 모두 ‘낮음’으로 평가된 문헌을 대상으로 민감도 분석을 실시하였다.

Methylphenidate 문헌 중 AISRS를 측정된 문헌은 Biederman 등(2006), Biederman 등(2010) 총 2편으로 메타분석을 실시한 결과, 이질성은 나타나지 않았고($\text{Chi}^2=0.00$, $\text{df}=1$, $p=0.97$, $I^2=0\%$), 두 군 사이의 평균차는 $-5.83[95\% \text{ CI } -8.37, -3.29]$ 으로 methylphenidate 복용군에서 통계적으로 유의하게 ADHD 증상이 개선되는 효과가 있는 것으로 나타났다(그림 3-38).

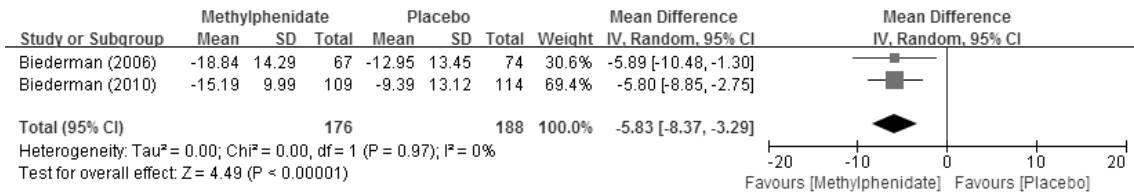


그림 3-38 비뿔림 위험이 낮은 Methylphenidate 문헌들의 메타분석 결과-AISRS

3.2.4. Methylphenidat와 atomoxetine의 간접비교

3.2.4.1. 비교가능성 평가

성인 ADHD에서 사용되는 두 가지 약제인 atomoxetine과 methylphenidate의 치료효과를 비교하기 위해서 앞선 각 약제와 위약간의 효과비교 연구 중 메타분석에 포함된 연구 모두를 간접비교 후보임상시험으로 하고, 비교가능성을 평가하여 최종 간접비교에 포함될 연구들을 선정하였다. 간접비교를 수행하는 데 있어서는 연구 간의 결과를 비교할 만큼 충분히 유사하다는 비교가능성 평가과정이 필요하다. 따라서 본 과제에서는 앞선 각 약제와 위약간의 효과비교를 위한 직접비교 메타분석에서 다루었던 모든 변수에 대하여 간접비교를 진행하기 위해 비교가능성을 평가하였다. 연속형 변수인 ADHD 증상평가 도구에 대한 간접비교에 포함된 문헌과 이분형 변수형태인 탈락률, 부작용 등에 대한 간접비교에 포함된 문헌의 비교가능성 특성은 아래와 같다(표 3-13, 표 3-14)

표 3-13. 간접비교 포함연구의 비교가능성 평가영역 특징 - 측정도구별 간접비교

연구	비교가능성 평가영역							
	피험자 선정기준	약물	대조군	N수	남성%	연령 (Mean±SD)	결과측정 시점(주)	비뿔림 위험도*
Witecha 등(2012), Young 등(2011)	성인, DSM-IV	ATM	위약	234	43.6	41.4±7.5	12	낮음
Durell 등(2013)	성인, DSM-IV	ATM	위약	225	56.4	24.7±3.5	12	낮음
Faraone 등(2005), Michelson 등(2003)	성인, DSM-IV	ATM	위약	139 127	62.6 68.5	40.3±11.6 41.2±11.2	10	낮음
Brown 등(2011), Adler 등(2009)	성인, DSM-IV	ATM	위약	251	48.2	37.4±9.9	10	불확실
Sutherland 등(2012)	성인, DSM-IV	ATM	위약	47	59	37	7	낮음
Medori 등(2008)	성인, DSM-IV	OROS-MPH	위약	96	62.5	34.5	5	불확실
Miguel 등(2013)	성인, DSM-IV	OROS-MPH	위약	22	31.8	35.1±9.8	13	불확실
Biederman 등(2006)	성인, DSM-IV	OROS-MPH	위약	74	47	37.6±8.4	6	낮음
Biederman 등(2010)	성인, DSM-IV	OROS-MPH	위약	114	52	36.4±8.6	6	불확실
Adler 등(2009)	성인, DSM-IV	OROS-MPH	위약	116	55.2	38.2±11.4	7	불확실
Spencer 등(2005)	성인, DSM-IV	ER-MPH	위약	42	54.8	40.3±10.0	6	낮음

비뿔림 위험도 : 핵심 도메인설정을 통해 산정한 임상시험별 종합 비뿔림 위험도

표 3-14. 간접비교 포함연구의 비교가능성 평가영역 특징 - 탈락률 및 부작용 간접비교

연구	비교가능성 평가영역							
	피험자 선정기준	약물	대조군	N수	남성%	연령 (Mean±SD)	결과측정 시점(주)	비뚤림 위험도*
Witecha 등(2012), Young 등(2011)	성인, DSM-IV	ATM	위약	234	43.6	41.4±7.5	8, 24	낮음
Durell 등(2013)	성인, DSM-IV	ATM	위약	225	56.4	24.7±3.5	12	낮음
Faraone 등(2005), Michelson 등(2003)	성인, DSM-IV	ATM	위약	139 127	62.6 68.5	40.3±11.6 41.2±11.2	10	낮음
Brown 등(2011), Adler 등(2009)	성인, DSM-IV	ATM	위약	251	48.2	37.4±9.9	10	불확실
Sutherland 등(2012)	성인, DSM-IV	ATM	위약	47	59	37	7	낮음
Adler 등(2008)	성인, DSM-IV	ATM	위약	139	63.3	36.0±8.4	24	불확실
Medori 등(2008)	성인, DSM-IV	OROS-MPH	위약	96	62.5	34.5	5	불확실
Miguel 등(2013)	성인, DSM-IV	OROS-MPH	위약	22	31.8	35.1±9.8	13	불확실
Biederman 등(2006)	성인, DSM-IV	OROS-MPH	위약	74	47	37.6±8.4	6	낮음
Biederman 등(2010)	성인, DSM-IV	OROS-MPH	위약	114	52	36.4±8.6	6	불확실
Adler 등(2009)	성인, DSM-IV	OROS-MPH	위약	116	55.2	38.2±11.4	7	불확실
Spencer 등(2005)	성인, DSM-IV	ER-MPH	위약	42	54.8	40.3±10.0	6	낮음
Rosler 등(2009)	성인, DSM-IV	ER-MPH	위약	118	50	33.8±10.6	4, 24	낮음
Retz 등(2012)	성인, DSM-IV	ER-MPH	위약	78	56	38.2±9.9	24	낮음

비뚤림 위험도 : 핵심 도메인설정을 통해 산정한 임상시험별 종합 비뚤림 위험도

간접비교를 위한 전제조건인 비교가능성 평가항목으로 피험자 선정기준, 공통대조군의 남성비율 및 연령, 결과 측정 시점 등을 선정하였고, 이에 대한 공통 대조군의 결과를 제시하였다. 또한 간접비교가 수행되기 위해서는 기본적으로 포함된 연구의 질과 방법이 동일할 필요가 있어, 본 연구에서는 무작위배정임상시험(RCT)만을 대상으로 하였고, 간접비교에 포함된 연구는 parallel 형태로 단일화하였다.

이 밖에도 본 연구의 대상 환자는 성인 ADHD로 정의하였고, 이는 18세 이상의 성인으로 DSM-IV에 의해 ADHD로 진단받은 환자로 다른 정신과적 질환을 동반하지 않은 경우로 한정하였다. 비교가능성으로 평가영역으로 질환의 중증도를 고려하였으며, 이는 전문가 자문의견에 근거하여 동반질환을 가진 환자를 제외하는 것이나 특정 인구집단(예, 교도소수감자 등)에 대한 연구를 제외하는 것으로 적용하였다.

Durell 등(2009)에 따르면 atomoxetine의 대사능은 간의 대사효소인 CYP2D6에 의해 영향을 받는데, 이것에 의한 약물의 농도가 Caucasian과 African-American에서 통계적 인 차이가 없었다. 또한 어린이를 대상으로 한 메타분석인 Hanwlla 등(2011)에서는 Caucasian과 기타로 인종을 구분하였으나 인종에 대한 차이는 없었다. 또한 전문가 의견에 따르면 각 약제의 인종 및 수행국가에 따른 차이는 없기 때문에, 각 RCT가 수행된 국가나 대상 환자의 인종 등에는 제한을 두지 않았다.

Medori 등(2008)과 Migueal 등(2013) 연구는 methylphenidate 투여용량을 각각 18, 36, 54, 72 mg/d로 구분하여 보고하고 있어 다른 연구의 평균 투여용량과 가장 유의했던 72mg/d 결과 값만을 분리하여 간접비교를 진행하였다. 또한 모든 연구들이 여러 측정시점의 결과를 보고하고 있고 대체로 약물투여 후 2~3개월 시점에 측정된 결과를 보고하고 있어, 이때의 추출결과를 선정하여 간접비교를 진행하였다.

본 연구에서 간접비교에 포함된 methylphenidate와 위약간의 효과비교연구에서 투여한 methylphenidate의 제형은 OROS제형과 ER제형으로 크게 2가지로 구분할 수 있다. 약물은 제형에 따라 그 임상적 효과가 달라질 수 있어 이에 대한 고려가 필요할 수 있으나 본 연구에서는 제형에 대한 구분은 하지 않고 간접비교를 수행하였다.

간접비교에 포함된 연구는 앞에서 평가한 비교가능성에서 대체로 유사성을 보였다. 그러나 총 10개의 연구는 간접비교에서 제외되었으며, 연구별 제외사유는 아래의 표와 같다. Kuperman 등(2001)은 n수가 11명으로 너무 적고 이중 75%가 남성비율로 다른 연구들과의 비교가능성이 너무 낮아 간접비교가 불가능하여 제외되었다. Dorrego 등(2002)은 리튬을 대조군으로 하고 있어 공통대조군을 포함하고 있지 않아 간접비교에서 제외하였다. 또한 나머지 연구들은 모두 crossover 형태의 연구로 중재군과 대조군의 효과차이를 명확히 구분하여 추출할 수 없어서 추출불가의 사유로 간접비교에서 제외되었다(표 3-15).

표 3-15. 간접비교 미포함연구의 제외사유

제외 연구	제외사유
Kuperman 등(2001)	비교가능성 부적합(대조군 n=11, 남성75% 등)
Dorrego 등(2002)	공통대조군(리튬을 대조군으로 함), 자료추출불가
Kay 등(2009)	자료추출불가
Jain 등(2007)	자료추출불가
Reimherr 등(2007)	자료추출불가
Boonstra 등(2005), Kooij 등(2004)	자료추출불가
Verster 등(2008)	자료추출불가
Barkley 등(2005)	자료추출불가
Bouffard 등(2003)	자료추출불가
Tenenbaum 등(2002)	자료추출불가

비교가능성평가에 따라 선정된 간접비교에 포함될 연구를 대상으로 CADTH에서 제공하는 ITC 프로그램(version 1.0)을 이용하여 간접비교결과를 산출하였다. 이 때, 각 약제와 공통대조군간의 메타분석결과와 더불어 각 포함 연구별 대상 환자수와 결과 측정치를 이용하여 분석을 진행하였다. 단, 연구마다 제시하고 있는 결과들이 상이하여 ‘methylphenidate와 위약간의 직접비교 결과’와 ‘atomoxetine과 위약간의 직접비교 결과’에 공통으로 포함된 결과변수에 대해서만 간접비교를 진행할 수 있었다. 따라서 연속형 변수인 측정도구별 평균차, 이분형 변수인 부작용(수면장애, 식욕장애) 오즈비, 탈락률(임상시험 탈락률, 부작용으로 인한 탈락률) 오즈비에 대하여 간접비교를 수행하였다.

3.2.4.2. 측정도구별 결과에 대한 간접비교 결과

측정도구별 결과에 대한 간접비교 결과는 포함된 methylphenidate와 위약간의 직접비교 연구의 특성상 OROS 제형의 methylphenidate와 atomoxetine에 간접비교 효과라 할 수 있다.

(1) 조사자 평가(investigator-rating)에 의한 측정결과

조사자평가(investigator-rating)로 이루어진 측정도구는 CARRS-Inv:SV도구와 AISRS도구로 구분할 수 있다. 이러한 도구들에 대한 결과를 통합하여 methylphenidate와 atomoxetine간의 간접비교효과 추정치를 산출한 결과는 -2.31[95% CI -3.24, -1.38] 이었다. 즉, methylphenidate가 atomoxetine에 비하여 조사자 평가에 의한 성인 ADHD 증상평가도구에 있어서 2.31 만큼 증상을 더 감소시키는 것을 의미한다. 이때 95% 신뢰구간이 0을 포함하지 않으므로 통계적으로 유의하다. 이 결과는 5개의 methylphenidate와 위약간의 직접비교 연구(Medori 등(2008); Migueal 등(2013); Biederman 등(2006); Biederman 등(2010); Adler 등(2009))결과와 6개의 atomoxetine과 위약간의 직접비교 연구(Witecha 등(2012)-Young 등(2011); Durell 등(2013); Faraone 등(2005)-Michelson 등(2003) (part 1,2); Brown 등(2011)-Adler 등(2009);Sutherland 등(2012))결과를 이용하여 산출하였다(표 3-16).

표 3-16. Methylphenidate-Atomoxetine 간접비교효과 - 조사자평가에 의한 측정결과

	Mean Difference[95% CI]
Methylphenidate-placebo 직접비교	-5.80[-6.06, -5.55]
Atomoxetine-placebo 직접비교	-3.49[-4.38, -2.60]
Methylphenidate-Atomoxetine 간접비교	-2.31[-3.24, -1.38]

■ CAARS-Inv:SV 도구

CAARS-Inv 도구에 대한 methylphenidate와 atomoxetine간의 간접비교효과 추정치는 -2.12[95% CI -4.45, 0.21] 이었다. 즉, methylphenidate가 atomoxetine에 비하여 성인 ADHD에 대한 증상평가도구의 하나인 CAARS scale을 2.12 만큼 더 감소시키는 것을 의미한다. 그러나 95% 신뢰구간이 0을 포함하므로 이 차이는 통계적으로 유의한 효과차이를 의미하지 않는다. 이 결과는 Medori 등(2008), Migueal 등(2013)의 2개의 독립적 임상시험 결과를 포함한 메타분석결과(methylphenidate와 위약간의 직접비교효과)인 -5.72[95% CI -7.86, -3.58]과 Witecha 등(2012)-Young 등(2011), Durell 등(2013), Faraone 등(2005)-Michelson 등(2003) (part 1,2), Brown 등(2011)-Adler 등(2009)의 5개의 독립적 임상시험 결과를 포함한 메타분석결과(atomoxetine과 위약간의 직접비교효과)인 -3.60[95% CI -4.52, -2.68]을 대입하여 산출하였다(표 3-17).

표 3-17. Methylphenidate-Atomoxetine 간접비교효과 - CAARS-Inv:SV 측정결과

	Mean Difference[95% CI]
Methylphenidate-placebo 직접비교	-5.72[-7.86, -3.58]
Atomoxetine-placebo 직접비교	-3.60[-4.52, -2.68]
Methylphenidate-Atomoxetine 간접비교	-2.12[-4.45, 0.21]

■ AISRS 도구

AISRS 도구에 대한 methylphenidate와 atomoxetine간의 간접비교효과 추정치는 -1.72[-3.22, -0.22] 이었다. 즉, methylphenidate가 atomoxetine에 비하여 성인 ADHD에 대한 증상평가도구의 하나인 AISRS scale을 1.72 만큼 더 감소시키는 것을 의미한다. 이때 95% 신뢰구간이 0을 포함하지 않으므로 통계적으로 유의한 효과차이를 뜻한다. 이 결과는 Biederman 등(2006), Biederman 등(2010), Adler 등(2009)의 3개의 독립적 임상시험 결과를 포함한 메타분석결과(methylphenidate와 위약간의 직접비교효과)인 -5.80[95% CI -6.06, -5.55]과 Witecha 등(2012)-Young 등(2011), Sutherland 등(2012), Brown 등(2011)-Adler 등(2009)의 3개의 독립적 임상시험 결과를 포함한 메타분석결과(atomoxetine과 위약간의 직접비교효과)인 -4.08[95% CI -5.56, -2.61]을 대입하여 산출하였다(표 3-18).

표 3-18. Methylphenidate-Atomoxetine 간접비교효과 - AISRS 측정결과

	Mean Difference[95% CI]
Methylphenidate-placebo 직접비교	-5.80[-6.06, -5.55]
Atomoxetine-placebo 직접비교	-4.08[-5.56, -2.61]
Methylphenidate-Atomoxetine 간접비교	-1.72[-3.22, -0.22]

또한 AISRS 도구에 대한 간접비교 포함문헌의 경우 비뚤림 위험도 평가결과를 ‘낮음’으로 제한하여도 간접비교가 가능하였다. 따라서 비뚤림 위험도 평가결과가 ‘낮음’이었던 임상시험만을 제한하여 methylphenidate와 atomoxetine간의 간접비교효과를 추정한 결과는 $-1.9[95\% \text{ CI } -3.84, 0.04]$ 이었다. 즉, methylphenidate가 atomoxetine에 비하여 성인 ADHD에 대한 증상평가도구의 하나인 AISRS scale을 1.9 만큼 더 감소시키는 것을 의미할 수 있으나 95% 신뢰구간이 0을 포함하므로 그 차이는 통계적으로 유의하지 않다. 이 결과는 Biederman 등(2006)의 결과(methylphenidate와 위약간의 직접비교효과)인 $-5.89[95\% \text{ CI } -6.44, -5.34]$ 와 Witecha 등(2012)-Young 등(2011), Sutherland 등(2012)의 2개의 독립적 임상시험 결과를 포함한 메타분석결과(atomoxetine과 위약간의 직접비교효과)인 $-3.99[95\% \text{ CI } -5.85, -2.13]$ 을 대입하여 산출하였다(표 3-19).

표 3-19. Methylphenidate-Atomoxetine 간접비교효과 - AISRS 측정결과(비뚤림위험도:낮음)

	Mean Difference[95% CI]
Methylphenidate-placebo 직접비교	$-5.89[-6.44, -5.34]$
Atomoxetine-placebo 직접비교	$-3.99[-5.85, -2.13]$
Methylphenidate-Atomoxetine 간접비교	$-1.9[-3.84, 0.04]$

AISRS 도구에 대한 methylphenidate와 atomoxetine간의 간접비교결과를 비뚤림 위험도를 제한하지 않은 경우와 ‘낮음’으로 제한한 경우로 나누어 비교해보았다. 이때 비뚤림 위험도를 제한하지 않은 결과는 95% 신뢰구간을 보았을 때 통계적으로 유의한 결과를 보였으나 비뚤림위험도를 제한한 간접비교 결과는 통계적인 유의성이 없었다. 간접비교의 결과는 직접비교보다 비뚤림의 위험에 대해 주의깊은 해석을 요하며, 비교가능성을 평가하는데 있어서 강건한 조건이 필요하다. 하지만 이 경우 간접비교 포함연구의 조건을 비뚤림 위험도가 ‘낮음’인 경우로 제한함으로써 포함되는 연구의 수가 감소하였기에 그 추정효과의 통계적 유의성이 달라진 것으로 해석할 수도 있다.

(2) 자가 평가(self-rating)에 의한 측정결과

자가 평가(self-rating)로 이루어진 측정도구는 CARRS-S:SV 도구와 ADHD-RS도구로 구분할 수 있다. 이러한 도구들에 대한 결과를 통합하여 methylphenidate와 atomoxetine간의 간접비교효과 추정치를 산출한 결과는 $-3.49[95\% \text{ CI } -8.21, 1.23]$ 이었다. 즉, methylphenidate가 atomoxetine에 비하여 자가평가에 의한 성인 ADHD 증상평가도구에 있어서 3.49 만큼 증상을 더 감소시키나 이때 95% 신뢰구간이 0을 포함하므로

통계적인 유의성은 없다. 이 결과는 3개의 methylphenidate와 위약간의 직접비교 연구 (Spencer 등(2005); Medori 등(2008); Migueal 등(2013))결과와 3개의 atomoxetine과 위약간의 직접비교 연구(Durell 등(2013); Faraone 등 (2005)-Michelson 등(2003) (part 1,2)) 결과를 이용하여 산출하였다(표 3-20).

표 3-20. Methylphenidate-Atomoxetine 간접비교효과 - 자가평가에 의한 측정결과

	Mean Difference[95% CI]
Methylphenidate-placebo 직접비교	-8.38[-12.79, -3.96]
Atomoxetine-placebo 직접비교	-4.89[-6.55, -3.23]
Methylphenidate-Atomoxetine 간접비교	-3.49[-8.21, 1.23]

■ CAARS-S:SV 도구

CAARS-S:SV 도구에 대한 methylphenidate와 atomoxetine간의 간접비교효과 추정치는 -1.62[95% CI -6.32, 3.08] 이었다. 즉, methylphenidate가 atomoxetine에 비하여 성인 ADHD에 대한 증상평가도구의 하나인 CAARS scale을 1.62 만큼 더 감소시키는 것을 의미하며 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 이 결과는 Medori 등(2008), Migueal 등(2013)의 2개의 독립적 임상시험 결과를 포함한 메타분석결과(methylphenidate와 위약간의 직접비교효과)인 -6.51[95% CI -10.91, -2.11]과 Durell 등(2013), Faraone 등(2005)-Michelson 등(2003) (part 1,2)의 3개의 독립적 임상시험 결과를 포함한 메타분석결과(atomoxetine과 위약간의 직접비교효과)인 -4.89[95% CI -6.55, -3.23]을 대입하여 산출하였다(표 3-21).

표 3-21. Methylphenidate-Atomoxetine 간접비교효과 - CAARS-S:SV 측정결과

	Mean Difference[95% CI]
Methylphenidate-placebo 직접비교	-6.51[-10.91, -2.11]
Atomoxetine-placebo 직접비교	-4.89[-6.55, -3.23]
Methylphenidate-Atomoxetine 간접비교	-1.62[-6.32, 3.08]

■ ADHD-RS 도구

ADHD-RS 도구에 대한 결과는 methylphenidate와 위약간의 직접비교 연구에서만 제시되어 있어서 간접비교를 수행할 수 없었다.

(3) CGI 도구에 의한 측정결과

CGI 도구에 대한 methylphenidate와 atomoxetine간의 간접비교 효과추정치는 $-0.49[95\% \text{ CI } -0.67, -0.31]$ 이었다. 즉, methylphenidate가 atomoxetine에 비하여 성인 ADHD에 대한 증상평가도구의 하나인 CGI scale을 0.49 만큼 더 감소시키는 것으로 통계적으로 유의하였다. 이 결과는 Medori 등(2008), Migueal 등(2013)의 2개의 독립적 임상 시험 결과를 포함한 메타분석결과(methylphenidate와 위약간의 직접비교효과)인 $-0.87[-1.02, -0.72]$ 과 Witecha 등(2012)-Young 등(2011), Durell 등(2013), Faraone 등(2005)-Michelson 등(2003)(part1,2), Brown 등(2011)-Adler 등(2009)의 5개의 독립적 임상시험 결과를 포함한 메타분석결과(atomoxetine과 위약간의 직접비교효과)인 $-0.38[95\% \text{ CI } -0.48, -0.27]$ 을 대입하여 산출하였다(표 3-22).

표 3-22. Methylphenidate-Atomoxetine 간접비교효과 - CGI 측정결과

	Mean Difference[95% CI]
Methylphenidate-placebo 직접비교	$-0.87[-1.02, -0.72]$
Atomoxetine-placebo 직접비교	$-0.38[-0.48, -0.27]$
Methylphenidate-Atomoxetine 간접비교	$-0.49[-0.67, -0.31]$

3.2.4.3. 탈락률에 대한 간접비교 결과

탈락률에 대한 간접비교 결과는 포함된 methylphenidate와 위약간의 직접비교 연구의 특성상 OROS 제형과 ER 제형의 methylphenidate와 atomoxetine에 간접비교 효과라 할 수 있다.

(1) 탈락률

탈락률에 대한 methylphenidate와 atomoxetine간의 간접비교 효과추정치는 $1.02[95\% \text{ CI } 0.58, 1.81]$ 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 이 결과는 8개의 methylphenidate와 위약간의 직접비교 연구(Medori 등(2008); Migueal 등(2013); Biederman 등(2006); Biederman 등(2010); Adler 등(2009); Rosler 등(2009); Spencer 등(2005); Retz 등(2012)) 결과와 7개의 atomoxetine과 위약간의 직접비교 연구(Witecha 등(2012)-Young 등(2011); Durell 등(2013); Faraone 등(2005)-Michelson 등(2003) (part 1,2); Brown 등(2011)-Adler 등(2009); Sutherland 등(2012); Adler 등(2008))결과를 이용하여 산출하였다(표 3-23).

표 3-23. Methylphenidate-Atomoxetine 간접비교효과 - 탈락률

	Odds Ratio[95% CI]
Methylphenidate-placebo 직접비교	1.36[0.80, 2.31]
Atomoxetine-placebo 직접비교	1.33[1.08, 1.64]
Methylphenidate-Atomoxetine 간접비교	1.02[0.58, 1.81]

(2) 부작용으로 인한 탈락률

부작용으로 인한 탈락률에 대한 methylphenidate와 atomoxetine간의 간접비교 효과추정치는 1.13[95% CI 0.59, 2.19] 으로 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 이 결과는 7개의 methylphenidate와 위약간의 직접비교 연구(Medori 등(2008); Migueal 등(2013); Biederman 등(2006); Biederman 등(2010); Adler 등(2009); Rosler 등(2009); Spencer 등(2005))결과와 6개의 atomoxetine과 위약간의 직접비교 연구(Witecha 등(2012)-Young 등(2011); Durell 등(2013); Faraone 등(2005)-Michelson 등(2003) (part 1,2); Brown 등(2011)-Adler 등(2009); Adler 등(2008))결과를 이용하여 산출하였다(표 3-24).

표 3-24. Methylphenidate-Atomoxetine 간접비교효과 - 부작용으로 인한 탈락률

	Odds Ratio[95% CI]
Methylphenidate-placebo 직접비교	3.60[2.03, 6.38]
Atomoxetine-placebo 직접비교	3.18[2.30, 4.40]
Methylphenidate-Atomoxetine 간접비교	1.13[0.59, 2.19]

3.2.4.4. 부작용 발생률에 대한 간접비교 결과

부작용 발생률에 대한 간접비교 결과는 포함된 methylphenidate와 위약간의 직접비교 연구의 특성상 OROS 제형과 ER 제형의 methylphenidate와 atomoxetine에 간접비교 효과라 할 수 있다. 일반적으로 methylphenidate와 atomoxetine 투여시 불면증, 기면 등의 수면장애와 식욕감소, 거식증 등의 식욕장애 및 심계항진, 빈맥, 고혈압 등의 심혈관계 부작용 등이 보고되고 있으며, 이외에도 오심, 구토 등의 위장관계 부작용이 보고되고 있다. 임상전문가의 자문의견에 근거하여 문헌별로 중복의 문제들을 최대한 배제하고자 수면장애, 식욕장애, 심혈관계 부작용에 대해서만 결과를 추출하였다. 그러나 심혈관계 부작용의 경우 methylphenidate와 위약간의 직접비교 연구에서만 자료추출이 가능하여

수면장애와 식욕장애 발생률에 대해서만 간접비교를 진행하였다.

(1) 수면장애

수면장애 발생률에 대한 methylphenidate와 atomoxetine간의 간접비교 효과추정치는 0.78[95% CI 0.43, 1.40] 으로 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 이 결과는 7개의 methylphenidate와 위약간의 직접비교 연구(Medori 등(2008); Migueal 등(2013); Biederman 등(2006); Biederman 등(2010); Adler 등(2009); Rosler 등(2009); Spencer 등(2005))결과와 5개의 atomoxetine과 위약간의 직접비교 연구(Witecha 등(2012)-Young 등(2011); Durell 등(2013); Faraone 등(2005)-Michelson 등(2003); Brown 등(2011)-Adler 등(2009), Sutherland 등(2012))결과를 이용하여 산출하였다(표 3-25).

표 3-25. Methylphenidate-Atomoxetine 간접비교효과 - 수면장애 발생률

	Odds Ratio[95% CI]
Methylphenidate-placebo 직접비교	1.79[1.13, 2.83]
Atomoxetine-placebo 직접비교	2.30[1.60, 3.29]
Methylphenidate-Atomoxetine 간접비교	0.78[0.43, 1.40]

(2) 식욕장애

식욕장애 발생률에 대한 methylphenidate와 atomoxetine간의 간접비교 효과추정치는 1.20[95% CI 0.72, 1.99] 으로 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 이 결과는 7개의 methylphenidate와 위약간의 직접비교 연구(Medori 등(2008); Migueal 등(2013); Biederman 등(2006); Biederman 등(2010); Adler 등(2009); Rosler 등(2009); Spencer 등(2005))결과와 5개의 atomoxetine과 위약간의 직접비교 연구(Witecha 등(2012)-Young 등(2011); Durell 등(2013); Faraone 등(2005)-Michelson 등(2003); Brown 등(2011)-Adler 등(2009), Sutherland 등(2012))결과를 이용하여 산출하였다(표 3-26).

표 3-26. Methylphenidate-Atomoxetine 간접비교효과 - 식욕장애 발생률

	Odds Ratio[95% CI]
Methylphenidate-placebo 직접비교	5.70[4.10, 7.93]
Atomoxetine-placebo 직접비교	4.76[3.24, 6.98]
Methylphenidate-Atomoxetine 간접비교	1.20[0.72, 1.99]

4. 고찰

4.1. 연구결과 요약

4.1.1. 간접비교 지침서 고찰

다양한 중재법들의 효과를 비교하기 위해서는 직접비교(head-to-head) 연구가 가장 이상적이지만, 직접비교 연구가 부재하거나 활용이 불가능한 경우가 많기 때문에 여러 가지 유형의 간접비교 (indirect comparison) 방법이 활용되고 있다. 간접비교는 비교하고자 하는 대상 치료법 등을 하나의 임상연구 안에서 직접적으로 비교하지 않고, 각 치료 효과에 대한 결과를 각각 다른 연구결과로부터 추정한 후 이를 이용하여 합성된 결과 값을 통해 대상 치료법간 비교를 수행하는 경우를 말한다(CADTH, 2006). 이러한 간접비교는 주로 의료기술평가에서 사용되는데 두 약제간의 비교가 필요한 상황에서 직접비교가 없을 때 공통대조군을 사용하여 간접적으로 비교하는 방법을 말한다. 간접비교 방법에 관하여 호주의 PBAC, 프랑스의 HAS, 캐나다의 CADTH 및 ISPOR 등 여러 국가에서 간접비교 지침 및 보고서 등을 제시하고 있으며 국내의 경우 심평원에서 호주의 지침을 토대로 국내 가이드라인을 제시하고 있다.

간접비교는 일반적으로 비교대상이 되는 약제들에 대한 자료가 각기 다른 연구에서 얻어진 상태에서 비교가 이루어지는 것을 통칭하며, 공통대조군에 대한 각각의 치료법 A의 연구결과와 치료법 B의 연구결과를 기반으로 치료법 A와 B간의 효과를 비교하는 것을 말한다. 간접비교를 수행하는 방법은 각국의 지침에 따라 조금씩 상이하며 통계적인 방법이 아닌 개념적인 관점으로 간접비교 방법을 구분하면 단순비교, 공통대조군 간접비교, 혼합비교로 나눌 수 있다.

간접비교에서도 전통적인 메타분석에서 요구하는 동질성(homogeneity)이 성립해야 한다. 연구들은 양적으로 병합되기에 충분히 동질하며, 한 치료법의 상대적 치료효과는 간접비교에 포함된 모든 연구들에서 유사하다(similarity)라는 가정이 필요하므로 연구 간의 임상적인 유사성과 방법론적인 유사성이 모두 고려되어야 한다(한국보건 의료연구원, 2011). 이러한 가정 및 조건들이 만족할 때, 간접비교로 추정된 효과의 타당성이 확보된다.

간접비교는 직접비교 연구가 불완전하거나 가용하지 않은 경우에 치료법 사이의 상대적인 유효성과 안전성에 관한 자료들을 요약하는 데 유용하게 쓰일 수도 있다. 간접비교는 의료기술평가나 가이드라인을 만드는 데 있어 공헌하고 있으며, 각 개인별 사례나 직접비교시험과 다른 임상적 상황 등에서 더 유용하게 사용될 수 있다.

단, 간접비교는 비교성이 갖추어진 무작위배정 비교임상시험의 결과가 아니며, 관찰연구에서와 같은 비뚤림의 문제를 잠재적으로 안고 있으므로 엄격한 조건과 가정에 대하여 충분히 타당성 검증이 이루어져야하며, 통계적 접근방법에 한계를 가지고 있음을 항상 고려해야 한다(Wells 등 2009; 한서경, 2013).

4.1.2. 성인 ADHD 약물효과비교

4.1.2.1. 체계적문헌고찰 및 선정 연구의 특징

2012년에 수행했던 성인 ADHD에서 atomoxetine 또는 methylphenidate의 임상적 효과나 부작용 등에 대한 무작위배정 비교임상시험에 관한 체계적문헌고찰에서 최종 선정되었던 39편의 문헌과 본 과제에서 새롭게 수행하여 추가 검색한 무작위배정비교임상시험에 대한 2차에 걸친 문헌선정과정을 통하여 최종 29편의 문헌(25개의 연구)이 선정되었다. 이 연구들 중 7개가 atomoxetine, 17개가 methylphenidate와 위약군과의 효과비교 연구였고, 1개의 연구(Weisler 등, 2012)가 atomoxetine과 methylphenidate의 효과가 모두 제시된 연구였다.

Atomoxetine에 대한 연구결과를 포함한 총 8개의 RCT중 1개 연구는 crossover 형태였으며, 나머지 7개의 연구는 parallel형태였다. 모든 연구에서 위약을 대조군으로 하여 atomoxetine과의 효과를 비교하였다. Methylphenidate에 대한 연구결과를 포함한 총 18개의 RCT중 8개 연구는 crossover 형태였으며, 나머지 10개의 연구는 parallel형태였다. 17개 연구에서 대조군으로 위약을 사용하였으며, Dorrego 등(2002) 연구는 대조군으로 리튬을 사용하였다. 체계적 문헌고찰에서 최종선정된 총 25개의 RCT는 각기 다른 ADHD 증상을 측정하는 도구들을 이용한 결과값을 보고하고 있었으며, 이러한 측정주기도 대체로 달랐다. 전반적으로 atomoxetine을 포함하고 있는 연구의 경우는 20주 이상의 장기 outcome결과를 보고하는 경향을 보였으며, 반대로 methylphenidate를 포함하고 있는 연구의 경우는 7주 이내의 outcome을 보고하였다.

Atomoxetine 연구 중 parallel 형태 연구의 경우 전반적으로 모든 항목에 대해서 비뚤림 위험도가 낮았으며, 불충분한 결과자료와 선택적 보고의 항목에 대해서는 비뚤림 위험도가 높은 연구가 다소 있었다. 그러나 본 연구에서 중요한 핵심 도메인으로 선정하였던 ‘연구참여자, 연구자에 대한 눈가림’ 과 ‘결과평가에 대한 눈가림’ 항목의 경우 전반적으로 비뚤림 위험도가 낮았다. 1개의 crossover 형태 연구는 휴약기에 대한 기타 비뚤림

이 불확실함 이었다. Methylphenidate 연구 중 10개의 parallel 형태 연구는 전반적으로 모든 항목에 대해서 비뚤림 위험도가 ‘낮음’ 및 ‘불확실함’으로 평가되었으며, 불충분한 결과자료와 선택적 보고의 항목에 대해서는 비뚤림 위험도가 높은 연구가 다소 있었다. 그러나 본 연구에서 중요한 핵심 도메인으로 선정하였던 항목 중 하나인 ‘연구참여자, 연구자에 대한 눈가림’ 항목의 경우 모든 문헌에서 비뚤림 위험이 낮게 평가되었다. 8개의 crossover 형태 연구는 본 연구에서 중요한 핵심 도메인으로 선정하였던 항목 중 하나인 ‘연구참여자, 연구자에 대한 눈가림’ 항목의 경우 모든 문헌에서 비뚤림 위험이 낮게 평가되었으나 ‘결과평가에 대한 눈가림’ 항목의 경우 비뚤림 위험도가 대체로 불확실하였다. 휴약기에 대한 기타 비뚤림은 75% 가 낮음으로 평가되었다.

4.1.2.2. Atomoxetine과 placebo의 직접비교 결과

최종 선정된 atomoxetine 문헌 7편 중에서 crossover 연구 1편은 메타분석에 필요한 결과변수 추출이 불가능하여 제외되었다. 문헌별로 추적관찰 기간이 상이하여 9~12주차의 연구결과들을 통합하여 메타분석을 실시하였으며, 평균 사용 약물용량은 대체로 60~100 mg/d 범위였다. Atomoxetine과 위약군의 효과를 비교하기 위해 ADHD 측정 도구에 따른 도구별 메타분석 결과 요약 표는 아래와 같다.

표 4-1. Atomoxetine과 위약군 사이의 ADHD 측정도구별 메타분석 결과 요약

ADHD측정도구	연구수	환자수	통계방법	Mean Difference[95% CI]
ADHD도구 통합*	6	1,934	IV, Random	-3.49[-4.38, -2.60]
CAARS-Inv:SV	5	1,790	IV, Random	-3.52[-4.42, -2.61]
AISRS	3	1,034	IV, Random	-4.08[-5.56, -2.61]
ADHD도구 통합**	3	901	IV, Random	-4.89[-6.55, -3.23]
CGI-S	5	1,891	IV, Random	-0.38[-0.48, -0.27]

* investigator-rating

** self-rating

ADHD 증상을 측정한 도구 중 ‘조사자 평가(investigator-rating)’으로 측정한 CAARS-Inv:SV와 AISRS도구에 대해 메타분석을 실시한 결과(평균차)는 -3.49[95% CI -4.38, -2.60], ‘자가평가(self-rating)’으로 측정한 CAARS-S:SV와 ADHD-RS도구에 대해 메타분석을 실시한 결과(평균차)는 -4.89[95% CI -6.55, -3.23], 정신질환의 일반적 도

구인 CGI도구에 대해서 메타분석을 실시한 결과(평균차)는 $-0.38[95\% \text{ CI } -0.48, -0.27]$ 으로 atomoxetine 복용군이 placebo 복용군에 비해 ADHD 증상이 감소하는 효과가 있는 것으로 나타났다.

특정 측정도구들에 대한 반응률에 대한 정의는 연구마다 달랐으며, 2개 이상의 연구에서 공통적으로 보고하고 있어 메타분석이 가능했던 CGI-S가 'not at all ill' 또는 'borderline ill'이라고 응답한 반응률에 대해서 메타분석을 진행한 결과(오즈비)는 $2.06[95\% \text{ CI } 1.24, 3.41]$ 으로 atomoxetine 복용군에서 통계적으로 유의하게 반응률이 증가된 것으로 나타났다.

ADHD 증상을 측정한 도구들에 대한 메타분석 뿐 아니라 탈락률, 부작용 발생 등에 대해서도 메타분석을 실시하였다. 탈락률은 첫 등록 시점부터 마지막 추적관찰 기관을 기준으로 하였고, 메타분석 결과(오즈비)는 $1.33[95\% \text{ CI } 1.08, 1.64]$, 부작용으로 인한 탈락률에 대한 메타분석 결과(오즈비)는 $3.18[95\% \text{ CI } 2.30, 4.40]$ 로 atomoxetine 복용군에서 탈락률이 통계적으로 유의하게 높게 나타났다. 또한, 주요 부작용으로 수면장애 발생률에 대한 메타분석 결과(오즈비)는 $2.30[95\% \text{ CI } 1.60, 3.29]$, 식욕장애 발생률에 대한 메타분석 결과(오즈비)는 $4.76[95\% \text{ CI } 3.24, 6.98]$ 로 atomoxetine 복용군에서 부작용 발생률이 통계적으로 유의하게 높게 나타났다.

주요 분석에서 atomoxetine은 추적관찰 기간이 9-13주차의 연구결과들을 통합하였으므로 추적관찰기간을 조정하여 민감도 분석을 실시하였다. Atomoxetine의 문헌 중에서 CAARS-Inv:SV를 사용한 문헌 중 추적관찰 기간이 5-6주차의 결과들을 제시한 문헌은 3편, 추적관찰 기간이 24-26주차의 결과들을 제시한 문헌 2편, AISRS를 사용한 문헌 중 추적관찰 기간이 24주의 결과들을 제시한 문헌 2편에 대하여 각각 메타분석을 진행한 결과 추적관찰 기간이 줄어들거나 늘어난 시점의 결과역시 방향성은 변하지 않으나 대체로 이질성이 증가하는 경향을 보였다. 비뚤림 위험 평가에 대한 민감도 분석은 핵심 도메인(연구참여자 및 연구자에 대한 눈가림, 결과 평가에 대한 비뚤림)이 모두 '낮음'으로 평가된 문헌을 대상으로 실시하였다. 비뚤림 위험도 평가의 핵심 도메인이 모두 '낮음'으로 평가된 atomoxetine 문헌 중 CAARS-Inv:SV를 측정한 문헌 총 3편, CAARS-S:SV를 측정한 문헌 총 2편, AISRS를 측정한 문헌 총 3편, CGI-S를 측정한 문헌 총 3편을 대상으로 각각 메타분석을 실시한 결과, 이질성은 없었으며 atomoxetine 복용군이 placebo에 비해 ADHD 증상을 개선시키는 효과가 있는 것으로 나타났다.

4.1.2.3. Methylphenidate와 placebo의 직접비교 결과

최종 선정된 methylphenidate 문헌 17편 중에서 crossover 연구 7편은 메타분석에 필요한 결과변수 추출이 불가능하여 제외되었고, 대조군으로 리튬(lithium)을 사용한 문헌 1편도 제외되었다. 문헌별로 추적관찰 기간이 상이하여 5-8주치의 연구결과들을 통합하여 메타분석을 실시하였으며, 평균 약물용량은 70~80mg/day 범위였다. Methylphenidate와 위약군의 효과를 비교하기 위해 ADHD 측정 도구에 따른 도구별 요약표는 아래와 같다.

표 4-2. Methylphenidate과 위약군 사이의 ADHD 측정도구별 메타분석 결과 요약

ADHD측정도구	연구수	환자수	통계방법	Mean Difference[95% CI]
ADHD 통합*	5	975	IV, Random	-5.31[-6.74, -3.88]
CAARS-Inv:SV	2	385	IV, Random	-5.72[-7.86, -3.58]
AISRS	3	590	IV, Random	-4.97[-6.91, -3.04]
ADHD 통합**	4	537	IV, Random	-6.69[-11.40, -1.98]
CAARS-S:SV	2	372	IV, Random	-6.51[-10.91, -2.11]
ADHD-RS	2	165	IV, Random	-5.71[-20.48, 9.06]
CGI-S	2	380	IV, Random	-0.85[-1.15, -0.56]

* investigator-rating

** self-rating

ADHD 증상을 측정한 도구 중 ‘조사자 평가(investigator-rating)’으로 측정한 CAARS-Inv:SV와 AISRS도구에 대해 메타분석을 실시한 결과(평균차)는 -5.31(95% CI -6.74, -3.88), ‘자가평가(self-rating)’으로 측정한 CAARS-S:SV와 ADHD-RS도구에 대해 메타분석을 실시한 결과(평균차)는 -6.69[95% CI -11.40, -1.98], 정신질환의 일반적 도구인 CGI도구에 대해서 메타분석을 실시한 결과(평균차)는 -0.85[95% CI -1.15, -0.56]으로 methylphenidate 복용군이 placebo 복용군에 비해 ADHD 증상이 감소하는 효과가 있는 것으로 나타났다.

연구별로 ADHD 증상을 측정한 도구들의 반응률에 대한 정의가 달라 각 정의별로 반응률을 살펴보았으며 2개 이상의 문헌에서 보고한 경우 메타분석을 실시하였다. CGI-I가 ‘very much improved’ 또는 ‘much improved’로 향상된 사람의 반응률에 대해서 메타분석을 진행한 결과(오즈비)는 3.20[95% CI 1.88, 5.46], CGI-I 점수 2점 이상 감소하면서 AISRS 점수 30% 이상 감소한 분율에 대한 결과(오즈비)는 3.37[95% CI 1.98, 5.72]로 WRADDS 점수가 30%이상 감소된 사람의 반응률에 대한 결과(오즈비)는 2.95[95%

CI 1.41, 6.21]로 methylphenidate 복용군에서 통계적으로 유의하게 반응률이 증가된 것으로 나타났다.

또한 탈락률의 메타분석 결과(오즈비)는 1.36[95% CI 0.80, 2.31], 부작용으로 인한 탈락률에 대한 결과(오즈비)는 3.41[95% CI 2.05, 5.69]로 methylphenidate 복용군에서 탈락률이 높았으나 부작용으로 인한 탈락률에서만 통계적 유의성이 있었다. 주요 부작용 중 수면장애 발생률에 대한 메타분석 결과(오즈비)는 1.79[95% CI 1.13, 2.83], 식욕장애 발생률에 대한 결과(오즈비)는 5.70[95% CI 4.10, 7.93], 심혈관계 부작용에 대한 결과(오즈비)는 3.74[95% CI 1.60, 8.75] 로 methylphenidate 복용군에서 부작용 발생이 통계적으로 유의하게 높게 나타났다.

주요 분석에서 methylphenidate는 5-8주차의 연구결과이므로 추적관찰기간을 조정하여 민감도 분석을 실시하였다. methylphenidate의 문헌 중에서 AISRS를 사용한 문헌 중 추적관찰 기간이 2주의 결과들을 제시한 문헌 3편에 대하여 각각 메타분석을 진행한 결과 추적관찰 기간이 줄어들거나 늘어난 시점의 결과역시 방향성은 변하지 않으나 대체로 이질성이 증가하는 경향을 보였다. 또한 비뚤림 위험 평가에 있어 핵심 도메인(연구 참여자 및 연구자에 대한 눈가림, 결과 평가에 대한 비뚤림)이 모두 '낮음'으로 평가된 문헌을 대상으로 민감도 분석을 실시하였으며, methylphenidate 문헌 중 AISRS를 측정 한 문헌 총 2편을 대상으로 메타분석을 실시한 결과, 이질성은 없었고, methylphenidate 복용군이 placebo에 비해 ADHD 증상을 개선시키는 효과가 있었다.

4.1.2.4. Methylphenidate와 Atomoxetine의 간접비교

ADHD 증상평가 도구, 피험자 선정기준, 공통대조군의 남성비율 및 연령, 결과 측정 시점 등의 비교가능성 평가영역을 고려하여 간접비교 대상 연구를 선정하였다. 측정도구별 간접비교에는 12개의 연구가 선정되었고, 탈락률 또는 부작용 등의 이분형자료에 대한 간접비교에는 15개의 연구가 포함되었다. 총 10개의 연구는 간접비교에서 제외되었으며, 연구별 제외사유는 공통대조군(위약)을 포함하고 있지 않거나 중재군과 대조군의 효과차이를 명확히 구분하여 추출할 수 없거나 비교가능성이 부적합하였기 때문이다.

비교가능성 평가에 따라 선정된 연구를 대상으로 CADTH에서 제공하는 ITC 프로그램(version 1.0)을 이용하여 간접비교를 수행하였다. 이 때, 각 약제와 공통대조군간의 메타분석결과와 더불어 각 포함 연구별 대상 환자수와 결과 측정치를 이용하여 분석하였고, ADHD 측정 도구에 따른 methylphenidate와 atomoxetine의 간접비교 결과는 아래 요약표와 같다.

표 4-3. Methylphenidate과 Atomoxetine 사이의 ADHD 측정도구별 간접비교 결과 요약

ADHD 측정도구	연구수		환자수		Mean Difference[95% CI]
	MPH	ATM	MPH	ATM	
ADHD 통합*	5	6	975	1,934	-2.31[-3.24, -1.38]
CAARS-Inv:SV	2	5	385	1,790	-2.12[-4.45, 0.21]
AISRS	3	3	590	1,034	-1.72[-3.22, -0.22]
ADHD 통합**	4	3	537	901	-3.49[-8.21, 1.23]
CAARS-S:SV	2	3	372	901	-1.62[-6.32, 3.08]
CGI-S	2	5	380	1,891	-0.49[-0.67, -0.31]

MPH, Methylphenidate; ATM, Atomoxetine

* investigator-rating

** self-rating

ADHD 증상을 측정한 도구 중 ‘조사자 평가(investigator-rating)’으로 측정한 CAARS-Inv:SV와 AISRS도구에 대해 메타분석을 실시한 결과(평균차)는 -2.31[95% CI -3.24, -1.38], ‘자가평가(self-rating)’으로 측정한 CAARS-S:SV와 ADHD-RS도구에 대해 메타분석을 실시한 결과(평균차)는 -3.49[95% CI -8.21, 1.23], 정신질환의 일반적 도구인 CGI도구에 대해서 메타분석을 실시한 결과(평균차)는 -0.49[95% CI -0.67, -0.31]으로 methylphenidate 복용군이 atomoxetine 복용군에 비해 ADHD 증상을 감소시키는 효과가 있었으며 조사자평가 도구는 두 약제 간에 통계적으로 유의한 차이가 있었다.

첫 등록 시점부터 마지막 추적관찰 기관을 기준으로 탈락률에 대한 메타분석 결과(오즈비)는 1.02[95% CI 0.58, 1.81], 부작용으로 인한 탈락률에 대한 결과(오즈비)는 1.13[95% CI 0.59, 2.19]로 methylphenidate 복용군에서 탈락률이 높으나 통계적 유의성은 없었다. 주요 부작용 중 수면장애 발생률에 대한 메타분석 결과(오즈비)는 0.78[95% CI 0.43, 1.40], 식욕장애 발생률에 대한 결과(오즈비)는 1.20[95% CI 0.72, 1.99]으로 두 약제간의 부작용 발생률의 차이는 통계적으로 유의하지 않았다.

4.2. 연구의 의의

본 연구는 주요국 및 여러 학회에서 발표한 간접비교 지침을 비교 정리하여, 이를 적용하는 방법을 실례를 들어 보여준 것에 의의가 있다. 실제 선행 연구에서는 간접비교의 중요한 가정들을 점검하지 않고 수행한 경우가 많이 있으나 본 연구에서는 지침 및 전문가의 자문을 통해 비교가능성에 대한 가정을 점검하여 이에 적절한 연구들을 선정하여 간접비교를 수행하였다.

4.3. 연구의 한계

본 연구에서는 간접비교 지침 및 보고서를 검토하여 정리하였으며 주로 공통대조군을 이용한 간접비교의 가정 및 개념을 위주로 살펴보았다. 따라서 간접비교를 수행하는데 필요한 통계적 방법에 대한 논의 및 체계적인 연구방법에 대한 정리는 향후 본 연구원의 과제로 수행할 예정이다.

또한 성인 ADHD에서의 두 치료제에 대해 간접비교를 수행하였으나 자료의 한계로 인하여 parallel design의 연구에서 추출된 자료들만 이용할 수 있었다. 선정된 연구들의 일부가 crossover design 연구로 메타분석시 교차 전의 1st phase에서의 결과를 명확히 구분하여 제시된 경우가 없어서 교차연구는 모두 자료추출이 불가능하였다. 이로서 해당 연구들은 메타분석에서 모두 제외되어 현재까지의 모든 연구결과들을 메타분석 및 간접비교에 포함시킬 수 없었다는 한계점이 있다.

약물치료의 경우 그 치료기간 및 약물의 제형 등에 의한 차이가 있을 수 있다. 본 연구에서는 일반적으로 methylphenidate에 비해 더 장기간 투여하는 atomoxetine의 임상적 상황을 고려하여 atomoxetine의 경우 9~12주, methylphenidate의 경우 5~7주의 연구결과를 이용하였다. 단, 이러한 측정 시점에 대한 민감도 분석은 자료의 한계로 인해 불가능하였다는 데 그 한계점이 있다. 또한 methylphenidate는 OROS, ER, IR로 제형을 구분할 수 있으나 본 연구의 메타분석에 포함된 methylphenidate 효과에 관한 문헌의 경우, 그 제형이 모두 OROS 형이었으므로, 본 연구결과의 해석에 있어서 주의가 따른다. 단, 탈락률이나 부작용 발생률의 경우는 OROS 제형 외에도 ER 제형을 포함하고 있으나 이를 구분하여 제시하지 않았다는데 그 한계가 있을 수 있다.

4.4. 후속연구 제안

본 연구는 2012년의 신속 문헌 고찰의 후속 연구로서 2012년에 수행하지 못했던 각 약제의 효과에 관한 메타분석 결과를 제시하였고, 공통대조군을 이용한 간접비교 방법론을 적용하여 두 약제간의 간접비교를 수행한 연구이다. 또한, 호주, 미국, 캐나다 등의 간접비교 지침 및 보고서를 검토함으로써 간접비교의 가정 및 개념을 위주로 정리하였고, 간접비교 방법 중 ‘공통대조군을 이용한 간접비교’ 방법을 적용해 본 것에 의의가 있다고 할 수 있다. 이에 간접비교에 적용할 수 있는 다양한 통계적 방법 및 간접비교의 확장된 개념인 혼합비교 등에 대한 체계적인 매뉴얼이 필요한 실정이며 이는 본 연구원의 향후 과제로 제안하는 바이다.

5. 결론 및 정책제언

본 연구는 의료기술평가에 있어 새로이 등장하고 있는 간접비교 방법을 이용하여 직접비교 임상시험근거들이 부족한 경우의 의료기술평가를 위한 방법론 연구를 목적으로 하였다. 간접비교 방법론 적용사례로는 2012년 신속문헌고찰 연구로 수행되었던 성인 ADHD 약제비교를 선정하여 진행하였는데 이는 신속문헌고찰의 특성상 단기간 내에 수집가능한 최선의 결과를 도출하여야 하는 제약이 있어 각 약제의 효과 및 두 약제간의 비교를 수행하지 못한 아쉬움이 있었기 때문이다.

간접비교는 비교하고자 하는 대상 치료법 등을 하나의 임상연구에서 직접적으로 비교하지 않고, 각 치료효과에 대한 결과를 각각 다른 연구결과로부터 추정하여 이를 적당한 방법을 통해 보정하여 비교하는 경우를 말한다. 의료기술평가에서 중재법간의 효과비교를 위해서는 직접비교 연구가 가장 이상적이지만 이러한 연구가 부재하거나 활용이 불가능한 경우에는 적절한 간접비교 방법의 활용이 필요할 수 있다. 단, 간접비교를 통해 추정된 결과를 의사결정 등에 반영하는 데 있어서는 직접비교결과보다 불확실성이 커서 보다 보수적인 관점으로 바라볼 필요가 있다. 간접비교를 적용하기 위해서는 연구의 방법이나 질이 가급적 동일해야하며, 효과변경인자(effect modifiers)에 대한 확인이 전제되어야 한다. 즉, 각 연구의 주요 질문에 따라 최종 간접비교에 포함될 문헌의 선정 기준이 달라질 수 있으나 RCT인지 아닌지 등의 연구 설계의 방법이나 질이 동일할 수 있도록 연구의 유형은 하나로 제한하는 것이 바람직하다고 할 수 있다. 또한 간접비교를 수행하는 데 있어서는 다른 연구와의 결과를 비교할 만큼 충분히 유사하다는 의미의 비교가능성을 평가하는 과정이 필요하며, 이것은 각 연구의 주제에 따라 연구자가 그 중요도를 각기 다르게 부여할 수 있다. 따라서 사전에 각 연구주제에 적합하게 필수적으로 만족해야하는 비교가능성의 조건을 선정해두고 이에 맞는 문헌을 선택하여 간접비교를 수행하는 것이 바람직하다.

본 연구에서는 성인 ADHD 치료에 사용되는 두 약제인 methylphenidate와 atomoxetine이 모두 위약군에 대비하여 유의한 효과가 있음을 발견할 수 있었고, 두 약제를 직접비교한 적절한 임상시험은 찾을 수 없었기에 간접비교 방법을 적용하여 두 약제간의 효과를 비교하였다. 결과변수로는 ADHD 특이적 도구로써 조사자평가도구(CAARS-Inv:SV와 AISRS 통합, CAARS-Inv:SV도구, AISRS도구)와 자가평가도구(CAARS-S:SV와 ADHD-RS 통합, CAARS-S:SV도구)와 더불어 정신질환 일반도구로 쓰이는 CGI도구를 사용하였으며, 이와 함께 약제에 대한 무작위배정임상시험임을 고려하여 탈락률(임상시험 탈락률/부작용으로 인한 탈락률), 부작용 발생률(수면장애/식욕장애) 등에 대해서도 간접비교를 수행하였다.

ADHD 특이적 도구 중 조사자평가도구인 CAARS-Inv:SV와 AISRS도구에 대한 통합 결과에서는 methylphenidate가 atomoxetine에 비해 ADHD 증상을 개선시키는데 통계적으로 유의한 효과가 있었다. ADHD 특이적 도구 중 조사자평가도구인 CAARS-Inv:SV 도구, AISRS도구(ROB낮음), 자가평가도구인 CAARS-S:SV와 ADHD-RS통합결과 및 CAARS-S:SV도구를 이용한 간접비교결과, methylphenidate의 효과가 atomoxetine에 비해 개선효과의 방향성은 있었으나 통계적 유의성은 없었다. 일반적인 정신질환 측정 도구로 사용되는 CGI 도구에서도 methylphenidate가 atomoxetine에 비해 ADHD 증상이 통계적으로 유의하게 개선되었다. 탈락률(탈락률/부작용으로 인한 탈락률)과 부작용 발생률(수면장애/식욕장애)에 대한 간접비교결과에서는 methylphenidate와 atomoxetine 사이의 유의한 차이를 발견할 수 없었다(신뢰구간이 1을 포함).

본 연구를 통해 성인 ADHD 환자에 있어 methylphenidate 치료효과가 atomoxetine에 비해 ADHD 증상을 개선시키는 경향이 있는 것으로 나타났다. 특히, OROS제형의 methylphenidate와 atomoxetine사이에 통계적으로 유의한 차이가 확인되었고, 이러한 효과 차이는 소아 및 청소년을 대상으로 실시된 Hanwlla 등(2011) 연구에서 OROS제형의 methylphenidate가 atomoxetine에 비해 효과가 있는 것으로 밝힌 바 있다. 그러므로 성인 ADHD 환자에서 두 약제 간의 효과를 직접비교한 적절한 연구는 부재하였으나, 공통 대조군을 이용한 간접비교 방법을 이용하여 두 약제간의 약물효과를 간접적으로 확인할 수 있었으며 소아 및 청소년을 대상으로 한 다른 기존 연구와 비교하였을 때에도 그 결과가 유사함을 확인할 수 있었다. 따라서 의료기술 평가에 있어 간접비교 방법이 가진 많은 제한점이 있음에도 불구하고 직접비교가 부재한 환경 하에서는 간접비교 방법을 통해 평가된 잠재적인 의료기술효과에 대해 고려해 볼 수 있을 것이다. 뿐만 아니라, 간접비교를 이용하여 산출된 치료효과는 향후 직접비교를 비롯한 다양한 연구방법을 통해 산출된 근거와의 비교를 통해 임상현장에서의 치료효과에 대한 의의를 평가할 수 있을 것으로 사료된다.

6. 참고문헌

- 건강보험심사평가원. 임상적 유용성 평가를 위한 간접비교 수행단계별 자료제출 지침. 2011
- 김예니, 정희연, 노성원. 성인기 주의력결핍 과잉행동장애의 평가척도. 소아청소년정신의학. 2010. 21(1):11-16
- 김호영, 이주영, 조상수, 이임순, 김지혜. 한국판 Conners 성인 ADHD 평정척도의 신뢰도 및 타당도 연구: 대학생 표본을 중심으로. 한국심리학회지, 2005,24(1):171-185
- 박병주. 보건의료기술의 과학적 평가방법. Journal of the Health Technology Assessment. 2013; 1: 9-15.
- 양봉민. 보건의료기술평가, 현재와 미래. Journal of the Health Technology Assessment. 2013; 1: 3-8.
- 한서경. 보건의료기술의 임상적 효과평가를 위한 간접비교의 활용. Journal of the Health Technology Assessment. 2013; 1: 69-74.
- AM Glenny, DG Altman, F Song, C Sakarovitch, JJ Deeks, R D'Amico, M Bradburn and AJ Eastwood. Indirect comparisons of competing interventions. Health Technology Assessment. 2005;9(26)
- CADTH(Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health). Guidelines for the economic evaluation of health technologies: Canada. 2006
- Drummond MF, Schwartz JS, Jönsson B, Luce BR, Neumann PJ, Siebert U, Sullivan SD. Key principles for the improved conduct of health technology assessment for resource allocation decisions. International Journal of Technology Assessment Health Care. 2008;24(3):244-58.
- DuPaul CJ, Power TJ, Anastopoulos AD. ADHD Rating Scale-IV: Checklist, Norms, and Clinical interpretation. New York: Guilford Press;1998.
- Durell TM, Pumariega AJ, Rothe EM, Tamayo JM, Baron D, Williams D. Effects of open-label atomoxetine on African-American and Caucasian pediatric outpatients with attention-deficit/hyperactivity disorder. Annals of clinical psychiatry : official journal of the American Academy of Clinical Psychiatrists. 2009 Jan-Mar;21(1):26-37. PubMed PMID: 19239830.

- George A Wells, MSc PhD, Shagufta A. Sultan, MSc PhD, Li Chen, MSc, Maryam Khan, BHSc, Doug Coyle, PhD. Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. 2009
- Hanwella R, Senanayake M, de Silva V. Comparative efficacy and acceptability of methylphenidate and atomoxetine in treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: a meta-analysis. BMC Psychiatry. 2011;11:176. PubMed PMID: 22074258. Pubmed Central PMCID: 3229459.
- HAS(Haute Autorite de Sante). Indirect comparisons methods and validity. 2009
- ISPOR. INDIRECT TREATMENT COMPARISON / NETWORK META-ANALYSIS STUDY QUESTIONNAIRE TO ASSESS RELEVANCE AND CREDIBILITY TO INFORM HEALTHCARE DECISION-MAKING: AN ISPOR-AMCP-NPC GOOD PRACTICE TASK FORCE REPORT 2013, July.
- Jansen JP, Fleurence R, Devine B, Itzler R, Barrett A, Hawkins N, Lee K, Boersma C, Annemans L, Cappelleri JC. Interpreting indirect treatment comparisons and network meta-analysis for health-care decision making: report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices: part 1. Value Health. 2011;14(4):417-28.
- Kessler RC, Adler L, Ames M, 등 The World Health Organization adult ADHD self-report scale (ASRS): a short screening scale for use in the general population. Psychol Med. 2005;35:245-256.
- NICE(National Institute for Health and Clinical Excellence). Briefing paper for methods review workshop on evidence synthesis(indirect and mixed treatment comparison). 2007.
- Song F, Glenny AM, Altman DG. Indirect comparison in evaluating relative efficacy illustrated by antimicrobial prophylaxis in colorectal surgery. Control Clin Trials 2000;21(5):488-97.
- Wells GA, Sultan SA, Chen L, Khan M, Coyle D. Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009.

Wigal SB. Efficacy and safety limitations of attention-deficit hyperactivity disorder pharmacotherapy in children and adults. *CNS Drugs*. 2009;23 Suppl 1:21-31.

Zaider TI, Heimberg RG, Fresco DM, Schneier FR, Liebowitz MR. Evaluation of the clinical global impression scale among individuals with social anxiety disorder. *Psychol Med* 2003; 33(4):611-622.

ADHD-RS Scale Available from <http://www.psychtoolkit.com/adhd-rating-scale-iv-adhd-rs.html>

ASRS Available from <http://www.psychtoolkit.com/adult-self-report-v11-screen-er-asrs-v11.html>

Clinical Global Impression Scale Available from <http://www.outcomesdatabase.org/node/546>

7. 부록

부록 1. RCT 검색 전략

1.1. Ovid-Embase 검색전략

Ovid-Embase 1974 to 2012 Feb 27 (검색일 : 2013.02.28)

- 1 Clinical trial/
 - 2 Randomized controlled trial/
 - 3 Randomization/
 - 4 Single blind procedure/
 - 5 Double blind procedure/
 - 6 Crossover procedure/
 - 7 Placebo/
 - 8 Randomi?ed controlled trial\$.tw.
 - 9 Rct.tw.
 - 10 Random allocation.tw.
 - 11 Randomly allocated.tw.
 - 12 Allocated randomly.tw.
 - 13 (allocated adj2 random).tw.
 - 14 Single blind\$.tw.
 - 15 Double blind\$.tw.
 - 16 ((treble or triple) adj (blind\$)).tw.
 - 17 Placebo\$.tw.
 - 18 Prospective study/
 - 19 Or/1-18
 - 20 Case study/
 - 21 Case report.tw.
 - 22 Abstract report/ or letter/
 - 23 Or/20-22
 - 24 19 not 23
 - 25 exp methylphenidate/ or methylphenidate.mp.
 - 26 exp atomoxetine/ or atomoxetine.mp.
 - 27 25 or 26
 - 28 exp attention deficit disorder/ or attention deficit hyperactivity isorder.mp.
 - 29 ADHD.mp.
 - 30 28 or 29
 - 31 exp Adult/ or adult?.ti,ab.
 - 32 24 and 27 and 30 and 31
 - 33 limit 32 to yr="2012 -Current"
-

1.2. Ovid-Medline 검색전략

Ovid-Medline Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) 1946 to Present (검색일 2013.02.28)

```

1  Randomized Controlled Trials a
2  randomized controlled trial/
3  Random Allocation/
4  Double Blind Method/
5  Single Blind Method/
6  clinical trial/
7  clinical trial, phase i.pt
8  clinical trial, phase ii.pt
9  clinical trial, phase iii.pt
10 clinical trial, phase iv.pt
11 controlled clinical trial.pt
12 randomized controlled trial.pt
13 multicenter study.pt
14 clinical trial.pt
15 exp Clinical Trials as topic/
16 or/1-15
17 (clinical adj trial$.tw
18 ((singl$ or doubl$ or treb$ or tripl$) adj (blind$3 or mask$3)).tw
19 PLACEBOS/
20 placebo$.tw
21 randomly allocated.tw
22 (allocated adj2 random$.tw
23 or/17-22
24 16 or 23
25 case report.tw
26 letter/
27 historical article/
28 or/25-27
29 24 not 28
30 exp Methylphenidate/ or methylphenidate.mp.
31 atomoxetine.mp.
32 31 or 32
33 exp Attention Deficit Disorder with Hyperactivity/ or attention deficit hyperactivity
   disorder.mp.
34 ADHD.mp.
35 33 or 34
36 exp Adult/ or adult?.ti,ab.
37 29 and 32 and 35 and 36
38 limit 37 to yr="2012 -Current"

```

1.3. Ovid-PsycINFO 검색전략

PsycINFO 1967 to February Week 3 2013 (검색일 2013.02.28)

- 1 control:tw.
 - 2 random:tw.
 - 3 exp treatment/
 - 4 or/1-3
 - 5 exp Methylphenidate/ or methylphenidate.mp.
 - 6 exp Atomoxetine/ or atomoxetine.mp.
 - 7 5 or 6
 - 8 exp Attention Deficit Disorder with Hyperactivity/ or attention deficit hyperactivity disorder.mp.
 - 9 ADHD.mp.
 - 10 8 or 9
 - 11 exp Adult/ or adult?.ti,ab.
 - 12 4 and 7 and 10 and 11
 - 13 limit 12 to yr="2012 -Current"
-

1.4. CENTRAL 검색전략

CENTRAL (Cochrane Central Register of Controlled Trials) (검색일 2013.02.28)

- 1 MeSH descriptor Methylphenidate explode all trees
 - 2 methylphenidate
 - 3 (#1 OR #2)
 - 4 atomoxetine
 - 5 (#3 OR #4)
 - 6 MeSH descriptor Attention Deficit Disorder with Hyperactivity explode all trees
 - 7 attention deficit hyperactivity disorder
 - 8 (#6 OR #7)
 - 9 MeSH descriptor Adult explode all trees
 - 10 adult
 - 11 (#9 OR #10)
 - 12 (#5 AND #8 AND #11)
 - 13 (#12) in Trials
 - 14 (#13) from 2012
-

1.5. KoreaMed 검색전략

KoreaMed (검색일 2013.02.28)

- 1 "attention deficit hyperactivity disorder" [ALL] OR ADHD [ALL]
 - 2 Limits Activated: Publication Date from 2012 to 2013
-

1.6. KISS 검색전략

KISS (검색일 2013.03.04)

검색어 (전체) 성인 AND ADHD

1.7. KMBASE 검색전략

KMBASE (검색일 2013.03.04)

검색어 (전체) 성인 AND ADHD

1.8. NDSL 검색전략

NDSL (검색일 2013.03.04)

검색어 (국내논문) 성인 AND ADHD

1.9. 과학기술학회마을 검색전략

과학기술학회마을 (검색일 2013.03.04)

검색어 (전체) 성인 AND ADHD

부록 2. 체계적 문헌고찰에서 최종 선정된 문헌 (29편)

번호	서지정보
1	Adler LA, Spencer T, Brown TE, Holdnack J, Saylor K, Schuh K, 등 Once-daily atomoxetine for adult attention-deficit/hyperactivity disorder: a 6-month, double-blind trial. <i>J Clin Psychopharmacol.</i> 2009 Feb;29(1):44-50. PubMed PMID: 19142107. English.
2	Adler LA, Spencer TJ, Levine LR, Ramsey JL, Tamura R, Kelsey D, 등 Functional outcomes in the treatment of adults with ADHD. <i>J Atten Disord.</i> 2008 May;11(6):720-7. PubMed PMID: 17968028. English.
3	Adler LA, Zimmerman B, Starr HL, Silber S, Palumbo J, Orman C, 등 Efficacy and safety of OROS methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled, double-blind, parallel group, dose-escalation study. <i>J Clin Psychopharmacol.</i> 2009 Jun;29(3):239-47. PubMed PMID: 19440077. English.
4	Barkley RA, Murphy KR, O'Connell T, Connor DF. Effects of two doses of methylphenidate on simulator driving performance in adults with attention deficit hyperactivity disorder. <i>J Safety Res.</i> 2005;36(2):121-31. PubMed PMID: 15896352. English.
5	Biederman J, Mick E, Surman C, Doyle R, Hammerness P, Harpold T, 등 A randomized, placebo-controlled trial of OROS methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder.[Erratum appears in <i>Biol Psychiatry.</i> 2007 Jun 15;61(12):1402]. <i>Biol Psychiatry.</i> 2006 May 1;59(9):829-35. PubMed PMID: 16373066. English.
6	Biederman J, Mick E, Surman C, Doyle R, Hammerness P, Kotarski M, 등 A randomized, 3-phase, 34-week, double-blind, long-term efficacy study of osmotic-release oral system-methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. <i>J Clin Psychopharmacol.</i> 2010 Oct;30(5):549-53. PubMed PMID: 20814332. English.
7	Boonstra AM, Kooij JJS, Oosterlaan J, Sergeant JA, Buitelaar JK. Does methylphenidate improve inhibition and other cognitive abilities in adults with childhood-onset ADHD? <i>J Clin Exp Neuropsychol.</i> 2005 Apr;27(3):278-98. PubMed PMID: 15969353. English.
8	Bouffard R, Hechtman L, Minde K, laboni-Kassab F. The efficacy of 2 different dosages of methylphenidate in treating adults with attention-deficit hyperactivity disorder. <i>Can J Psychiatry.</i> 2003 Sep;48(8):546-54. PubMed PMID: 14574830. English.
9	Brown TE, Holdnack J, Saylor K, Adler L, Spencer T, Williams DW, 등 Effect of atomoxetine on executive function impairments in adults with ADHD. <i>J Atten Disord.</i> 2011 Feb;15(2):130-8. PubMed PMID: 20026871. English.
10	Casas M, Rosler M, Sandra Kooij JJ, Ginsberg Y, Ramos-Quiroga JA, Heger S, 등 Efficacy and safety of prolonged-release OROS methylphenidate in adults with attention deficit/hyperactivity disorder: a 13-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose study. <i>World J Biol Psychiatry.</i> 2013 May;14(4):268-81. PubMed PMID: 22106853.
11	Dorrego MF, Canevaro L, Kuzis G, Sabe L, Starkstein SE. A randomized, double-blind, crossover study of methylphenidate and lithium in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: preliminary findings. <i>J Neuropsychiatry Clin Neurosci.</i> 2002;14(3):289-95. PubMed PMID: 12154153. English.
12	Durell TM, Adler LA, Williams DW, Deldar A, McGough JJ, Glaser PE, 등 Atomoxetine treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in young adults with

번호	서지정보
	assessment of functional outcomes: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. <i>Journal of Clinical Psychopharmacology</i> . 2013 February;33 (1):45-54. PubMed PMID: 2013072868. English.
13	Faraone SV, Biederman J, Spencer T, Michelson D, Adler L, Reimherr F, 등 Efficacy of atomoxetine in adult attention-deficit/hyperactivity disorder: a drug-placebo response curve analysis. <i>Behav Brain Funct</i> . 2005 Oct 3;1:16. PubMed PMID: 16202140. Pubmed Central PMCID: Source: NLM. PMC1262689. English.
14	Jain U, Hechtman L, Weiss M, Ahmed TS, Reiz JL, Donnelly GAE, 등 Efficacy of a novel biphasic controlled-release methylphenidate formula in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: results of a double-blind, placebo-controlled crossover study. <i>J Clin Psychiatry</i> . 2007 Feb;68(2):268-77. PubMed PMID: 17335326. English.
15	Kay GG, Michaels MA, Pakull B. Simulated driving changes in young adults with ADHD receiving mixed amphetamine salts extended release and atomoxetine. <i>J Atten Disord</i> . 2009 Jan;12(4):316-29. PubMed PMID: 18815438. English.
16	Kooij JJS, Burger H, Boonstra AM, Van der Linden PD, Kalma LE, Buitelaar JK. Efficacy and safety of methylphenidate in 45 adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. A randomized placebo-controlled double-blind cross-over trial. <i>Psychol Med</i> . 2004 Aug;34(6):973-82. PubMed PMID: 15554568. English.
17	Kuperman S, Perry PJ, Gaffney GR, Lund BC, Bever-Stille KA, Arndt S, 등 Bupropion SR vs. methylphenidate vs. placebo for attention deficit hyperactivity disorder in adults. <i>Ann Clin Psychiatry</i> . 2001 Sep;13(3):129-34. PubMed PMID: 11791949. English.
18	Medori R, Ramos-Quiroga JA, Casas M, Kooij JJS, Niemela A, Trott GE, 등 A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Three Fixed Dosages of Prolonged-Release OROS Methylphenidate in Adults with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. <i>Biol Psychiatry</i> . 2008 15 May;63 (10):981-9. PubMed PMID: 2008206090. English.
19	Michelson D, Adler L, Spencer T, Reimherr FW, West SA, Allen AJ, 등 Atomoxetine in adults with ADHD: two randomized, placebo-controlled studies. <i>Biol Psychiatry</i> . 2003 Jan 15;53(2):112-20. PubMed PMID: 12547466. English.
20	Reimherr FW, Williams ED, Strong RE, Mestas R, Soni P, Marchant BK. A double-blind, placebo-controlled, crossover study of osmotic release oral system methylphenidate in adults with ADHD with assessment of oppositional and emotional dimensions of the disorder. <i>J Clin Psychiatry</i> . 2007 Jan;68(1):93-101. PubMed PMID: 17284136. English.
21	Retz W, Rosler M, Ose C, Scherag A, Alm B, Philipson A, 등 Multiscale assessment of treatment efficacy in adults with ADHD: a randomized placebo-controlled, multi-centre study with extended-release methylphenidate. <i>World J Biol Psychiatry</i> . 2012 Jan;13(1):48-59. PubMed PMID: 21155632. Pubmed Central PMCID: Source: NLM. PMC3279134. English.
22	Rosler M, Fischer R, Ammer R, Ose C, Retz W. A randomised, placebo-controlled, 24-week, study of low-dose extended-release methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder.[Erratum appears in <i>Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci</i> . 2009 Sep;259(6):368]. <i>Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci</i> . 2009 Mar;259(2):120-9. PubMed PMID: 19165529. English.
23	Spencer T, Biederman J, Wilens T, Doyle R, Surman C, Prince J, 등 A large, double-blind, randomized clinical trial of methylphenidate in the treatment of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. <i>Biol Psychiatry</i> . 2005 Mar 1;57(5):456-63. PubMed PMID: 15737659. English.
24	Sutherland SM, Adler LA, Chen C, Smith MD, Feltner DE. An 8-week, randomized controlled trial of atomoxetine, atomoxetine plus bupirone, or placebo in adults with ADHD. <i>J Clin Psychiatry</i> . 2012 Apr;73(4):445-50. PubMed PMID: 22313788. English.

번호	서지정보
25	Tenenbaum S, Paull JC, Sparrow EP, Dodd DK, Green L. An experimental comparison of Pycnogenol and methylphenidate in adults with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD). <i>J Atten Disord.</i> 2002 Sep;6(2):49-60. PubMed PMID: 12142861. English.
26	Verster JC, Bekker EM, de Roos M, Minova A, Eijken EJE, Kooij JJS, 등 Methylphenidate significantly improves driving performance of adults with attention-deficit hyperactivity disorder: a randomized crossover trial. <i>J Psychopharmacol.</i> 2008 May;22(3):230-7. PubMed PMID: 18308788. English.
27	Weisler RH, Pandina GJ, Daly EJ, Cooper K, Gassmann-Mayer C. Randomized clinical study of a histamine h(3) receptor antagonist for the treatment of adults with attention-deficit hyperactivity disorder. <i>CNS Drugs.</i> 2012 May 1;26(5):421-34. PubMed PMID: 22519922. English.
28	Wietecha L, Young J, Ruff D, Dunn D, Findling RL, Saylor K. Atomoxetine Once Daily for 24 Weeks in Adults With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD): Impact of Treatment on Family Functioning. <i>Clin Neuropharmacol.</i> 2012 May;35(3):125-33. PubMed PMID: 22561876. English.
29	Young JL, Sarkis E, Qiao M, Wietecha L. Once-daily treatment with atomoxetine in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. <i>Clin Neuropharmacol.</i> 2011 Mar-Apr;34(2):51-60. PubMed PMID: 21406998. English.

부록 3. 체계적 문헌고찰에서 배제된 문헌 (13편)

배제사유

1. 특정 집단만을 대상으로 함 (n=2)
2. 대조군이 위약 또는 다른 약제가 아님 (n=1)
3. 효과나 부작용에 관한 문헌이 아님 (n=1)
4. 포함 결과변수를 보고하지 않음 (n=4)
5. RCT 가 아님 (n=5)

번호	서지정보	사유
1	Biederman J, Mick E, Fried R, Wilner N, Spencer TJ, Faraone SV. Are stimulants effective in the treatment of executive function deficits? Results from a randomized double blind study of OROS-methylphenidate in adults with ADHD. <i>Eur Neuropsychopharmacol.</i> 2011 Jul;21(7):508-15. PubMed PMID: 21303732. English.	5
2	Biederman J, Mick E, Fried R, Wilner N, Spencer TJ, Faraone SV. Are stimulants effective in the treatment of executive function deficits? Results from a randomized double blind study of OROS-methylphenidate in adults with ADHD. <i>Eur Neuropsychopharmacol.</i> 2011 Jul;21(7):508-15. PubMed PMID: 21303732. English.	4
3	Boonstra AM, Kooij JJS, Oosterlaan J, Sergeant JA, Buitelaar JK, Van Someren EJW. Hyperactive night and day? Actigraphy studies in adult ADHD: a baseline comparison and the effect of methylphenidate. <i>Sleep.</i> 2007 Apr;30(4):433-42. PubMed PMID: 17520787. English.	4
4	Buitelaar JK, Casas M, Philipsen A, Kooij JJS, Ramos-Quiroga JA, Dejonckheere J, 등 Functional improvement and correlations with symptomatic improvement in adults with attention deficit hyperactivity disorder receiving long-acting methylphenidate. <i>Psychol Med.</i> 2012 Jan;42(1):195-204. PubMed PMID: 21733214. Pubmed Central PMCID: Source: NLM. PMC3226157. English.	3
5	Buitelaar JK, Ramos-Quiroga JA, Casas M, Kooij JJS, Niemela A, Konofal E, 등 Safety and tolerability of flexible dosages of prolonged-release OROS methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. <i>Neuropsychiatr.</i> 2009;5:457-66. PubMed PMID: 19777067. Pubmed Central PMCID: Source: NLM. PMC2747385. English.	5
6	Buitelaar JK, Sobanski E, Stieglitz RD, Dejonckheere J, Waechter S, Schauble B. Predictors of placebo response in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: data from 2 randomized trials of osmotic-release oral system methylphenidate. <i>J Clin Psychiatry.</i> 2012 Aug;73(8):1097-102. PubMed PMID: 22780962.	5
7	Faraone SV, Biederman J, Spencer T, Michelson D, Adler L, Reimherr F, 등 Atomoxetine and stroop task performance in adult attention-deficit/hyperactivity disorder. <i>J Child Adolesc Psychopharmacol.</i> 2005 Aug;15(4):664-70. PubMed PMID: 16190797. English.	4
8	Ginsberg Y, Lindfors N. Methylphenidate treatment of adult male prison inmates with attention-deficit hyperactivity disorder: randomised double-blind placebo-controlled trial with open-label extension. <i>Br J Psychiatry.</i> 2012 Jan;200(1):68-73. PubMed PMID: 22075648. English.	1

의료기술평가를 위한 간접비교 방법론 연구 : 공통 대조군을 이용한 성인 ADHD 약물효과비교

번호	서지정보	사유
9	Konstenius M, Jayaram-Lindstrom N, Beck O, Franck J. Sustained release methylphenidate for the treatment of ADHD in amphetamine abusers: a pilot study. <i>Drug Alcohol Depend.</i> 2010 Apr 1;108(1-2):130-3. PubMed PMID: 20015599. English.	1
10	Matza LS, Johnston JA, Faries DE, Malley KG, Brod M. Responsiveness of the Adult Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Quality of Life Scale (AAQoL). <i>Qual Life Res.</i> 2007 Nov;16(9):1511-20. PubMed PMID: 17874207. English.	5
11	Sobanski E, Sabljic D, Alm B, Baehr C, Dittmann RW, Skopp G, 등 A randomized, waiting list-controlled 12-week trial of atomoxetine in adults with ADHD. <i>Pharmacopsychiatry.</i> 2012 May;45(3):100-7. PubMed PMID: 22174029.	2
12	Turner DC, Blackwell AD, Dowson JH, McLean A, Sahakian BJ. Neurocognitive effects of methylphenidate in adult attention-deficit/hyperactivity disorder. <i>Psychopharmacology (Berl).</i> 2005 Mar;178(2-3):286-95. PubMed PMID: 15338103. English.	4
13	Wernicke JF, Adler L, Spencer T, West SA, Allen AJ, Heiligenstein J, 등 Changes in symptoms and adverse events after discontinuation of atomoxetine in children and adults with attention deficit/hyperactivity disorder: a prospective, placebo-controlled assessment. <i>J Clin Psychopharmacol.</i> 2004 Feb;24(1):30-5. PubMed PMID: 14709944. English.	5

부록 4. 최종선정 문헌 개별특성

4-1. Atomoxetine 문헌

Wietecha(2012)			
연구	NCT number	NCT00190775	
	연구유형	randomized, double-Blind, placebo-controlled trial	
PICO	환자군	18세 이상 ADHD 성인 환자	
	치료약제	약물(n)	Atomoxetine(n=268)
		용법/용량	90.3(40-100)mg/d
	비교약제	약물(n)	Placebo(n=234)
		용법/용량	위와 동일
결과변수	CAARS-Inv:SV, CGI-S		
시험 환경	국가 및 지역	미국, 푸에트리코	
	수행시기	2004.10.12-2009.10.27	
	추적 관리기간	총 38주: 24주(double bind)-2주(titration)-12주(open-label)	
환자 특성	성별	<ul style="list-style-type: none"> Atomoxetine: 남성 137명/268명(51.1%) Placebo: 남성 102명/234명(43.6%) P-value: 0.11 	
	연령	<ul style="list-style-type: none"> Atomoxetine: 41.2±6.9 Placebo: 41.4±7.5 P-value: 0.41 	
	IQ	NR	
	BMI/체중	NR	
	선정기준	<ul style="list-style-type: none"> Meet Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fourth Edition - Text Revision (DSM-IV-TR) criteria for Adult Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) as assessed by the Conners' Adult ADHD Diagnostic Interview for DSM-IV (CAADID). Have a Clinical Global Impression for ADHD Severity Score (CGI-ADHD-S) of 4 or greater Visit 2 and 3. Adult Men and Women age 18 years or older at time informed consent is obtained. Must be in a reciprocal relationship with a person of the opposite sex living in same defined household (cohabitating) with their spouse/significant other for a period of at least 3 months. This spouse/significant other cannot change during the study. Must have one or more children 6-17 years of age living the home as the primary residence. 	
	제외기준	<ul style="list-style-type: none"> Anyone meeting Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fourth Edition (DSM-IV) criteria for any history of bipolar disorder or any history of a psychotic disorder. Anyone meeting diagnostic (DSM-IV) criteria for current major depression or current anxiety disorder. Taking psychotropic medications on a regular basis. Having any medical condition that would be exacerbated or not appropriate for inclusion in this trial. 	

의료기술평가를 위한 간접비교 방법론 연구 : 공통 대조군을 이용한 성인 ADHD 약물효과비교

			• Previously taken an adequate trial of atomoxetine.
결과 변수	결과1	평가도구	CAARS-Inv:SV
		baseline	• Atomoxetine: 34.7±8.4 • Placebo: 35.56±8.5 • p-value: 0.24(LS mean from an analysis of variance model)
		측정주기/시점	12주, 24주
		결과제시방법	연속형 변수(change value)
	결과2	평가도구	CGI-S
		baseline	• Atomoxetine: 4.6±0.6 • Placebo: 4.6±0.6 • p-value: 0.67(LS mean from an analysis of variance model)
		측정주기/시점	12주, 24주
		결과제시방법	연속형 변수(change value), LOCF
부작용	항목	NR	
	결과	NR	
결론	Atomoxetine이 24주이후 Placebo에 비하여 ADHD 증상개선에 유의한 효과를 보임. 위약군 및 약물 투여군 모두에서 투여이후 marital, parenting 측정관련 항목의 변화가 있었으나 치료적 차이는 없었음. 오래 지속된 ADHD의 비적응성 행동에 대한 약물치료 및 사회심리적 치료의 편익이 있음.		
기타	Funding	Lilly USA	

※Witecha(2012), Young(2011)은 동일 임상시험을 대상으로 한 문헌임

Young(2011)			
연구	NCT number	NCT00190775	
	연구유형	randomized, double-Blind, placebo-controlled trial	
PICO	환자군	18세 이상 ADHD 성인 환자	
	치료약제	약물(n)	Atomoxetine(n=268)
		용법/용량	90.3(40-100)mg/d
	비교약제	약물(n)	Placebo(n=234)
		용법/용량	위와 동일
결과변수	CAARS-Inv:SV, AISRS		
시험 환경	국가 및 지역	미국, 푸에르토리코	
	수행시기	2004.10.12-2009.10.27	
	추적 관리기간	총 38주: 24주(double bind)-2주(titration)-12주(open-label)	
환자 특성	성별	• Atomoxetine: 남성 137명/268명(51.1%) • Placebo: 남성 102명/234명(43.6%) • P-value: 0.11	
	연령	• Atomoxetine: 41.2±6.9 • Placebo: 41.4±7.5 • P-value: 0.41	
	IQ	NR	
	BMI/체중	NR	
	선정기준	• Meet Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fourth Edition - Text Revision (DSM-IV-TR) criteria for Adult Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) as assessed by the Conners' Adult ADHD Diagnostic Interview for DSM-IV (CAADID).	

			<ul style="list-style-type: none"> • Have a Clinical Global Impression for ADHD Severity Score (CGI-ADHD-S) of 4 or greater Visit 2 and 3. • Adult Men and Women age 18 years or older at time informed consent is obtained. • Must be in a reciprocal relationship with a person of the opposite sex living in same defined household (cohabitating) with their spouse/significant other for a period of at least 3 months. This spouse/significant other cannot change during the study. • Must have one or more children 6-17 years of age living the home as the primary residence. 	
	제외기준		<ul style="list-style-type: none"> • Anyone meeting Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fourth Edition (DSM-IV) criteria for any history of bipolar disorder or any history of a psychotic disorder. • Anyone meeting diagnostic (DSM-IV) criteria for current major depression or current anxiety disorder. • Taking psychotropic medications on a regular basis. • Having any medical condition that would be exacerbated or not appropriate for inclusion in this trial. • Previously taken an adequate trial of atomoxetine. 	
결과 변수	결과1	평가도구	AISRS	
		baseline	<ul style="list-style-type: none"> • Atomoxetine: 36.2±7.9 • Placebo: 36.7±8.3 • p-value: NR 	
		측정주기/시점	12주, 24주	
		결과제시방법	연속형 변수(change value)	
	결과2	평가도구	CAARS-Inv:SV	
		baseline	<ul style="list-style-type: none"> • Atomoxetine: 34.7±8.4 • Placebo: 35.6±8.5 • p-value: 0.24(LS mean from an anlysis of variance model) 	
		측정주기/시점	1주, 2주, 4주, 8주, 12주, 16주, 20주, 24주	
		결과제시방법	연속형 변수(change value)	
	부작용	항목	Nausea, Dry mouth, Decreased appetite, Headache, Insomnia, Fatigue, Dizziness, Irritability, Somnolence, Paresthesia, Ejaculation disorder, Erectile dysfunction, Constipation, Hyperhidrosis, Nasopharyngitis, Vomiting, Upper abdominal pain, Upper respiratory tract infection, Back pain	
		결과	<ul style="list-style-type: none"> • 24주후, atomoxetine 투여군의 93.2%(n=248)와 placebo군의 81.6%(n=191)의 환자에서 1개 이상의 부작용이 보고됨 (p<0.001). • 8주 및 24주후 atomoxetine 투여군에서 placebo군에 비해 Nausea, Dry mouth, Decreased appetite, Insomnia, Dizziness, Paresthesia, Ejaculation disorder, Erectile dysfunction, Hyperhidrosis, Nasopharyngitis, Upper abdominal pain, Back pain의 부작용이 더 많이 나타남(p<0.05). • atomoxetine 투여시 3일간 titration하나 7일간 천천히 titration하나 부작용에서 차이가 없음. 	
결론	Atomoxetine이 12주, 24주에서 Placebo에 비하여 ADHD 증상개			

의료기술평가를 위한 간접비교 방법론 연구 : 공통 대조군을 이용한 성인 ADHD 약물효과비교

		선에 유의한 효과를 보임
기타	Funding	Lilly USA

※Witecha(2012), Young(2011)은 동일 임상시험을 대상으로 한 문헌임

Sutherland(2012)			
연구	NCT number	NCT00174226	
	연구유형	randomized, 3-arm, parallel, double-blind, placebo-controlled trial	
PICO	환자군	18-60세 ADHD 성인 환자	
	치료약제	약물(n)	Atomoxetine(n=97), Atomoxetine+Buspirone(n=97)
		용법/용량	Atomoxetine: <ul style="list-style-type: none"> • 1-2주: 39.1±6.1mg/d • 3-4주: 74.6±9.6mg/d • 5-7주: 89.7±21.6mg/d Atomoxetine+Buspirone: <ul style="list-style-type: none"> • 1-2주: 39.6±6.0mg/d • 3-4주: 74.4±12.9mg/d • 5-7주: 90.7±20.9mg/d
	비교약제	약물(n)	Placebo(n=47)
		용법/용량	NR
	결과변수	AISRS, CGI-S, BADDs, HAM-A, MADRS	
시험 환경	국가 및 지역	미국 내 8개 사이트	
	수행시기	2004.11 - 2005.12	
	추적 관리기간	총 8주: 4주(용량증량 및 안정화)-3주(용량유지)-1주(투여중지)	
환자 특성	성별	남성(59%)	
	연령	37	
	IQ	NR	
	BMI/체중	NR	
	선정기준	<ul style="list-style-type: none"> • who met the DSM-IV-TR criteria for ADHD • via the ADHD Clinician Diagnostic Scale version 1.2 • scored ≥24 on the adult AISRS • scored < 15 on HAM-A • scored < 20 on MADRS 	
	제외기준	<ul style="list-style-type: none"> • if they had a lifetime or current history of psychosis, bipolar disorder, mental retardation or learning disability; • had current anxiety or depressive disorders; • had substance abuse or dependence within 3 months of screening or positive urine screen for drugs of abuse at screening; • used atomoxetine, buspirone, or a monoamine oxidase inhibitor within 2 weeks prior to screening; • had seizure disorder, urinary retention, narrow-angle glaucoma, or cardiac conduction defects; • had any current general medical conditions considered clinically significant as judged by the investigator; • or were poor metabolizers of cytochrome P450 2D6 (CYP2D6). Use of substances with psychoactive properties and potent CYP3A4 or CYP2D6 inducers or inhibitors was 	

			prohibited.
결과 변수	결과1	평가도구	AISRS
		baseline	<ul style="list-style-type: none"> Atomoxetine: 36.3±7.8 Placebo: 37.4.±8.3 p-value: NR
		측정주기/시점	1주, 2주, 3주, 4주, 7주, 1-7주
		결과제시방법	연속형 변수(Change value)
	결과2	평가도구	AISRS 반응률 AISRS 종합 점수가 30%이상 향상한 사람의 비율
		baseline	NR
		측정주기/시점	7주
		결과제시방법	이분형 변수(반응률,%)
	결과3	평가도구	CGI-S 반응률 CGI-S가 1(not at all ill)또는 2(borderline ill)로 평가받은 사람의 비율
		baseline	NR
		측정주기/시점	7주
		결과제시방법	이분형 변수(반응률,%)
	결과4	평가도구	BADDS
		baseline	NR
		측정주기/시점	1-7주
		결과제시방법	연속형 변수(Change value)
부작용	항목	Asthenia, Headache, Vasodilatation, Anorexia, Constipation, Dry mouth, Nausea, Dizziness, INsomnia, Libido decrease, Nervousness, Paresthesia, Somnolence, Sweating	
	결과	두 active treatment 군에서 Insomnia, nausea, dry mouth, headache, asthenia가 빈번하게 발생함	
결론		atomoxetine을 buspirone과 병용 투여하는 경우, atomoxetine 단독 요법에 비해서 우세한 유효성을 나타내고 있으나 통계적인 유의성은 없다.	
기타	Funding	Pfizer Global Research and Development	

Durell(2013)			
연구	NCT number	NCT00510276	
	연구유형	Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial	
PICO	환자군	18-30세 ADHD 성인 환자	
	치료약제	약물(n)	Atomoxetine(n=220)
		용법/용량	87.1(40-100)mg/d, twice a day
	비교약제	약물(n)	Placebo(n=225)
		용법/용량	위와 동일, twice a day
결과변수	CAARS-Inv:SV, AAQOL, CGI-S, CAARS-S:SV, PGI-I, BRIEF-A, MADRS, BAI, TLFB,FTND, SASS, DBS, ESS		
시험 환경	국가 및 지역	미국 내 32개 사이트, 푸에르토리코	
	수행시기	2007.08 - 2009.02	
	추적 관리기간	12주	
환자 특성	성별	<ul style="list-style-type: none"> Atomoxetine: 남성 128명/220명(58.2%) Placebo: 남성 127명/225명(56.4%) P-value: 0.77 	

의료기술평가를 위한 간접비교 방법론 연구 : 공통 대조군을 이용한 성인 ADHD 약물효과비교

	연령	<ul style="list-style-type: none"> Atomoxetine: 24.7±3.4 Placebo: 24.7±3.5 P-value: 0.92 	
	IQ	학력을 조사하였으나 유의적 차이는 없음(P-value: 0.38)	
	BMI/체중	<ul style="list-style-type: none"> Atomoxetine: 79.6±22.6 Placebo: 81.6±21.5 P-value: 0.35 	
	선정기준	<ul style="list-style-type: none"> positive attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) diagnosis with at least moderate severity male or female 18 to 30 years of age must be able to swallow capsules must be able to communicate effectively in English must not have cognitive impairment be reliable to keep appointments for clinic visits and all related tests 	
	제외기준	<ul style="list-style-type: none"> patients diagnosed with obsessive-compulsive disorder, bipolar affective disorder, or psychosis females who are pregnant or breastfeeding patients with dementia or traumatic brain injury patients with a history of severe allergy to atomoxetine have untreated hypertension or thyroid problem have serious medical illness including any heart, liver, kidney, respiratory, blood, endocrine, or neuromuscular diseases 	
결과 변수	결과1	평가도구	CAARS-Inv:SV
		baseline	<ul style="list-style-type: none"> Atomoxetine: 39.1±7.4 Placebo: 38.9±7.8 p-value: NR
		측정주기/시점	2, 5, 8, 12주
		결과제시방법	연속형 변수(change value)
	결과2	평가도구	CAARS-S:SV
		baseline	<ul style="list-style-type: none"> Atomoxetine: 35.0±9.1 Placebo: 35.7±8.6 p-value: NR
		측정주기/시점	12주
		결과제시방법	연속형 변수(change value)
	결과3	평가도구	AAQOL
		baseline	<ul style="list-style-type: none"> Atomoxetine: 46.3±13.6 Placebo: 45.2±13.4 p-value: NR
		측정주기/시점	2, 5, 8, 12주
		결과제시방법	연속형 변수(change value)
	결과4	평가도구	CGI-S
		baseline	<ul style="list-style-type: none"> Atomoxetine: 4.8±0.7 Placebo: 4.7±0.6 p-value: NR
		측정주기/시점	12주
		결과제시방법	연속형 변수(point value)
	결과5	평가도구	CAARS-Inv:SV 반응률

			<ul style="list-style-type: none"> • 25%이상 CAARS-Inv:SV점수가 감소 • 40%이상 CAARS-Inv:SV점수가 감소 	
		baseline	NR	
		측정주기/시점	12주	
	결과6		결과제시방법	이분형 변수(반응률,%)
			평가도구	CGI-S 반응률 <ul style="list-style-type: none"> • CGI-S score decrease ≥ 2 • CGI-S score at endpoint=1 or 2
			baseline	NR
			측정주기/시점	12주
부작용	결과	항목	Nausea, Decreased appetite, Insomnia, Dry mouth, Fatigue, Irritability, Dizziness, Dyspepsia, Headache, Somnolence, Upper respiratory tract infection, Nasopharyngitis	
		결과	Atomoxetine군에서 nausea, decreased appetite, insomnia, dry mouth, irritability, dizziness, dyspepsia 등의 부작용 발생이 위약군에 비해 통계적으로 유의하게 보고되었음. 또한, 남성에서 atomoxetine군의 5명(4.6%)이 발기부전 보였으나(위약군은 0명), 이를 제외한 다른 부작용의 경우 두 군에서 유의한 차이가 없음	
결론		젊은 성인 ADHD환자에서 Atomoxetine이 위약군에 비해 증상을 감소시키고 삶의 질을 향상시킴		
기타	Funding	Lilly USA, LLC		

Faraone(2005), Michelson(2003)			
연구	NCT number	NR	
	연구유형	Randomized, double-blind, placebo-controlled	
PICO	환자군	ADHD 성인 환자	
	치료약제	약물(n)	Atomoxetine(Study1: n=141, Study2: n=129)
		용법/용량	(60-120)mg/d
	비교약제	약물(n)	Placebo(Study1: n=139, Study2: n=127)
		용법/용량	NR
결과변수	CAARS-Inv:SV, CAARS-S:SV, CGI-S, WRAADDS, HAM-A, HAM-D, SDS, Stroop test		
시험 환경	국가 및 지역	미국	
	수행시기	NR	
	추적 관리기간	10주	
환자 특성	성별	Study 1 <ul style="list-style-type: none"> • Atomoxetine: 남성 91명/141명(64.5%) • Placebo: 남성 87명/139명(62.6%) • P-value: 0.804 Study 2 <ul style="list-style-type: none"> • Atomoxetine: 남성 83명/129명(64.3%) • Placebo: 남성 87명/127명(68.5%) • P-value: 0.510 	
	연령	Study 1 <ul style="list-style-type: none"> • Atomoxetine: 40.2±11.7 • Placebo: 40.3±11.6 	

의료기술평가를 위한 간접비교 방법론 연구 : 공통 대조군을 이용한 성인 ADHD 약물효과비교

		<ul style="list-style-type: none"> • P-value: 0.976 Study 2 <ul style="list-style-type: none"> • Atomoxetine: 43.0±10.3 • Placebo: 41.2±11.2 • P-value: 0.186 	
	IQ	NR	
	BMI/체중	NR	
	선정기준	<ul style="list-style-type: none"> • Adults who met DSM-IV (American Psychiatric Association 2000) criteria for ADHD as assessed by clinical interview and confirmed by the Conners' Adult ADHD Diagnostic Interview for DSM-IV (CAAR-D;Conners et al 1999) were recruited from clinics and by advertisement. • Patients were required to have at least moderate symptom severity, and the diagnosis had to be corroborated by a second reporter for either current symptoms (by a significant other) or childhood symptoms (by a parent or older sibling). If the second reporter's rating did not corroborate the patient's report, the patient was ineligible to participate in the study. 	
	제외기준	<ul style="list-style-type: none"> • Patients who met diagnostic criteria for current major depression or anxiety disorder or for current or past bipolar or psychotic disorders were excluded, as were patients with serious medical illness and patients who met DSM-IV criteria for alcohol dependence. • A history of episodic recreational drug use did not exclude patients, but patients actively using drugs of abuse at the time of study entry were excluded. Urine screening for drugs of abuse was performed at the initial visit and could be repeated at any time during the trial at the investigator's discretion. 	
결과 변수	결과1	평가도구	CAARS-Inv:SV
		baseline	Study 1 <ul style="list-style-type: none"> • Atomoxetine: 33.6±7.2 • Placebo: 33.2±7.8 • P-value: 0.603 Study 2 <ul style="list-style-type: none"> • Atomoxetine: 34.9±6.9 • Placebo: 34.2±7.5 • P-value: 0.597
		측정주기/시점	10주
		결과제시방법	연속형(Change Value)
	결과2	평가도구	CAAS-S:SV
		baseline	Study 1 <ul style="list-style-type: none"> • Atomoxetine: 82.6±12.7 • Placebo: 80.8±12.3 • P-value: 0.291 Study 2 <ul style="list-style-type: none"> • Atomoxetine: 82.6±12.2 • Placebo: 80.0±13.8

			• P-value: 0.179	
		측정주기/시점	10주	
		결과제시방법	연속형(Change Value)	
	결과3	평가도구	CGI-S	
			baseline	Study 1 • Atomoxetine: 4.7±0.8 • Placebo: 4.7±0.7 • P-value: 0.886 Study 2 • Atomoxetine: 4.6±0.6 • Placebo: 4.6±0.7 • P-value: 0.769
		측정주기/시점	10주	
		결과제시방법	연속형(Change Value)	
	부작용	항목	NR	
결과		NR		
결론			Atomoxetine이 성인 ADHD 치료에 효과적이었음	
기타	Funding	Eli Lilly and Company		

※Faraone(2005), Michelson(2003)은 환자특성 및 결과 값이 동일한 것으로 보아 동일 임상시험을 분석방법만을 달리하여 보고한 문헌으로 판단됨

Brown(2011)			
연구	NCT number	NCT00190736	
	연구유형	multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled	
PICO	환자군	18-54세 ADHD 성인 환자	
	치료약제	약물(n)	Atomoxetine(n=250)
		용법/용량	83.9(25-100)mg/d
	비교약제	약물(n)	Placebo(n=251)
		용법/용량	NR
결과변수	BADDS		
시험 환경	국가 및 지역	미국	
	수행시기	2004.10.04 - 2006.05.15	
	추적 관리기간	6개월	
환자 특성	성별	<ul style="list-style-type: none"> Atomoxetine: 남성 124명/250명(49.6%) Placebo: 남성 130명/251명(48.2%) P-value: NR 	
	연령	<ul style="list-style-type: none"> Atomoxetine: 37.7±10.4 Placebo: 37.4±9.9 P-value: NR 	
	IQ	NR, 단 학력수준은 조사함	
	BMI/체중	<ul style="list-style-type: none"> Atomoxetine: 80.9±18.6 Placebo: 84.1±20.8 P-value: NR 	
	선정기준	<ul style="list-style-type: none"> Male and Female patients with ADHD ages 18-54. a score of 4 (moderate symptoms) or greater on the Clinical Global Impression of ADHD-Severity of Illness (CGI-ADHD-S), Adult ADHD Investigator Symptom Rating Scale (AISRS) Symptom Checklist scores that did not change 	

의료기술평가를 위한 간접비교 방법론 연구 : 공통 대조군을 이용한 성인 ADHD 약물효과비교

			by more than 25% between Visit 1 and Visit 2. <ul style="list-style-type: none"> • Patient must have ADHD symptoms that cause problem(s) in the home setting. 	
	제외기준		<ul style="list-style-type: none"> • Have failed to respond to an adequate trial of treatment with an ADHD stimulant medication, bupropion, or other nonstimulant medication. • Are taking any antipsychotic medication or mood stabilizers within 8 weeks of Visit 1 	
결과 변수	결과1	평가도구	BADDS	
		baseline	<ul style="list-style-type: none"> • Atomoxetine: 78.64±17.58 • Placebo: 78.43±17.33 • P-value: NR 	
		측정주기/시점	6개월	
		결과제시방법	연속형 변수(point value)	
	부작용	항목	Nausea, Dry mouth, Headache, Fatigue, Decreased appetite, Insomnia, Dizziness, Constipation, Somnolence, Urinary hesitation, Abnormal dreams, Irritability, Upper respiratory tract infection, Erectile dysfunction, Nasopharyngitis, Diarrhea	
		결과	<ul style="list-style-type: none"> • Nausea, dry mouth, fatigue, decreased appetite, urinary hesitation, and erectile dysfunction이 치료군에서 더 많이 보고됨 • 부작용으로 인한 투여중단이 17.2%(치료군), 5.6%(위약군)으로 나타남(p<0.001) 	
결론	하루에 한번 복용하는 atomoxetine은 성인 ADHD에서 BADDS 관련 효과가 있음			
기타	Funding	Eli Lilly and Company		

※Brown(2011), Adlet(2009)은 동일 임상시험을 대상으로 한 문헌임

Adler(2009)			
연구	NCT number	NCT00190736	
	연구유형	multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled	
PICO	환자군	18-54세 ADHD 성인 환자	
	치료약제	약물(n)	Atomoxetine(n=250)
		용법/용량	83.9(25-100)mg/d
	비교약제	약물(n)	Placebo(n=251)
		용법/용량	NR
결과변수	AISRS, CAARS-Ins-SV, CGI, AAQoL, BADDS		
시험 환경	국가 및 지역	미국	
	수행시기	2004.10.04 - 2006.05.15	
	추적 관리기간	6개월	
환자 특성	성별	<ul style="list-style-type: none"> • Atomoxetine: 남성 124명/126명(49.6%) • Placebo: 남성 130명/121명(48.2%) • P-value: NR 	
	연령	<ul style="list-style-type: none"> • Atomoxetine: 37.7±10.4 • Placebo: 37.4±9.9 • P-value: NR 	
	IQ	NR, 단 학력수준은 조사함	
	BMI/체중	<ul style="list-style-type: none"> • Atomoxetine: 80.9±18.6 	

		<ul style="list-style-type: none"> • Placebo: 84.1±20.8 • P-value: NR 	
	선정기준	<ul style="list-style-type: none"> • Male and Female patients with ADHD ages 18–54. • a score of 4 (moderate symptoms) or greater on the Clinical Global Impression of ADHD–Severity of Illness (CGI-ADHD-S), Adult ADHD Investigator Symptom Rating Scale (AISRS) Symptom Checklist scores that did not change by more than 25% between Visit 1 and Visit 2. • Patient must have ADHD symptoms that cause problem(s) in the home setting. 	
	제외기준	<ul style="list-style-type: none"> • Have failed to respond to an adequate trial of treatment with an ADHD stimulant medication, bupropion, or other nonstimulant medication. • Are taking any antipsychotic medication or mood stabilizers within 8 weeks of Visit 1 	
결과 변수	결과1	평가도구	AISRS
		baseline	<ul style="list-style-type: none"> • Atomoxetine: 38.5±7.4 • Placebo: 39.2±7.5 • P-value: NR
		측정주기/시점	2, 4, 6, 10, 14, 22, 26주
		결과제시방법	연속형 변수(change value)
	결과2	평가도구	CAARS-Ins:SV
		baseline	<ul style="list-style-type: none"> • Atomoxetine: 20.7±5.8 • Placebo: 21.3±6.0 • P-value: NR
		측정주기/시점	2, 4, 6, 10, 14, 22주
		결과제시방법	연속형 변수(change value)
	결과3	평가도구	CGI
		baseline	<ul style="list-style-type: none"> • Atomoxetine: 4.7±0.7 • Placebo: 4.7±0.6 • P-value: NR
		측정주기/시점	6개월
		결과제시방법	연속형 변수(point value)
	결과4	평가도구	AAQoL
		baseline	<ul style="list-style-type: none"> • Atomoxetine: 46.4±14.1 • Placebo: 47.4±13.0 • P-value: NR
		측정주기/시점	6개월
		결과제시방법	연속형 변수(point value)
부작용	항목	Nausea, Dry mouth, Headache, Fatigue, Decreased appetite, Insomnia, Dizziness, Constipation, Somnolence, Urinary hesitation, Abnormal dreams, Irritability, Upper respiratory tract infection, Erectile dysfunction, Nasopharyngitis, Diarrhea	
	결과	<ul style="list-style-type: none"> • Nausea, dry mouth, fatigue, decreased appetite, urinary hesitation, and erectile dysfunction이 치료군에서 더 많이 보고됨 • 부작용으로 인한 투여중단이 17.2%(치료군), 5.6%(위약군)으로 나타남(p<0.001) 	

의료기술평가를 위한 간접비교 방법론 연구 : 공통 대조군을 이용한 성인 ADHD 약물효과비교

결론	오전에 한번 복용하는 atomoxetine은 성인 ADHD에서 효과가 있으며, 오후까지 그 효과가 지속됨	
기타	Funding	Eli Lilly and Company

※Brown(2011), Adlet(2009)은 동일 임상시험을 대상으로 한 문헌임

Kay(2009)			
연구	NCT number	NR	
	연구유형	Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, single center, Crossover design	
PICO	환자군	19-25세 ADHD 성인 환자	
	치료약제	약물(n)	Amoxetine(n=8)
		용법/용량	<ul style="list-style-type: none"> • 1주: 40mg • 2-3주: 80mg
	비교약제	약물(n)	Placebo(n=8)
		용법/용량	NR
결과변수	DSS, ADHD-RS, CGI-S, CGI-I		
시험 환경	국가 및 지역	미국, 워싱턴	
	수행시기	NR	
	추적 관리기간	6주	
환자 특성	성별	남성 14명/16명(87.5%)	
	연령	22.4±1.8	
	IQ	NR	
	BMI/체중	weight: 178.3±35.9lb	
	선정기준	<ul style="list-style-type: none"> • DSM-IV-TR criteria for a primary diagnosis of ADHD • Women of childbearing potential were included only if they had a negative serum beta human chorionic gonadotropin pregnancy test • a valid driver's license and ≥ 3 years of driving experience, • abstinence from illegal drug use during the study, and willingness • ability to comply with all study requirements defined in the protocol. • A score ≥ 24 (severity worse than to moderate range) on the ADHD Rating Scale) 	
	제외기준	<ul style="list-style-type: none"> • Women who were pregnant or lactating • recent history (past 6 months) of drug dependence or substance abuse (excluding nicotine); • a positive urine drug screen; alcohol use 24 hours before any test day • any cardiac condition that, in the opinion of the investigator, would require exclusion; • a current comorbid psychiatric diagnosis (controlled or uncontrolled) with significant symptoms that, in the opinion of the investigator, would confound efficacy or safety assessments • documented allergic or adverse reactions to MAS XR or atomoxetine; • documented history of failure to respond clinically to 	

			<ul style="list-style-type: none"> amphetamines or atomoxetine; history of at least one seizure within the past 2 years, a tic disorder, or family history of Tourette' syndrome; inadequately treated thyroid dysfunction; history of glaucoma; any concurrent chronic or acute illness (including severe allergic rhinitis or severe cold) that might interfere with assessments; and use of any medication that is contraindicated with MAS XR or atomoxetine or that might have confounded results of the safety assessment subjects who were naive to pharmacologic treatment for ADHD
결과 변수	결과1	평가도구	DSS
		baseline	NR
		측정주기/시점	2시간, 7시간, 12시간
		결과제시방법	연속형(point value)
	결과2	평가도구	ADHD-RS 반응률 점수가 30%이상 감소한 분율(ADHD-RS score improvement from baseline ($\geq 30\%$ decrease from baseline ADHD-RS total scores))
		baseline	NR
		측정주기/시점	NR
		결과제시방법	이분형 변수(반응률,%)
	결과3	평가도구	CGI-I 반응률 very much improved/much improved인 분율
		baseline	NR
		측정주기/시점	NR
		결과제시방법	이분형 변수(반응률,%)
	부작용	항목	Gastrointestinal disorders(abdominal pain-upper, dry mouth, nausea), General disorders and administration site conditions(thirst), investigations(weight decrease), Metabolism and nutrition disorders(Anorexia), Nervous system disorders(headache, somnolence), Psychiatric disorders(anger, anxiety, bruxism, insomnia, irritability)
결과		<ul style="list-style-type: none"> Placebo를 먼저받고 난후 atomoxetine을 받은 군 중 1명이 insomnia, anger, irritability로 연구를 중단하였음. 그 외 physical examination results, vital signs, or electrocardiographic data에 대해 통계적으로 유의한 차이를 보이는 부작용은 없었음 	
결론	Atomoxetine은 Placebo군과 유의한 차이가 없음		
기타	Funding	Shire Pharmaceuticals Inc.	

Weisler(2012)			
연구	NCT number	NCT00880217	
	연구유형	randomized, double-blind, placebo- and active-controlled, parallel-group, multicentre study	
PICO	환자군	18-55세 ADHD 성인 환자	
	치료약제	약물(n)	Atomoxetine(n=73)
		용법/용량	약 80(40-80)mg/d

의료기술평가를 위한 간접비교 방법론 연구 : 공통 대조군을 이용한 성인 ADHD 약물효과비교

	비교약제	약물(n)	Placebo(n=73)
		용법/용량	Placebo capsule once daily for 42 days
결과변수		ADHD-RS, CGI-C, CAARS-S:SV, CGI-S	
시험 환경	국가 및 지역	미국 내 37개 센터	
	수행시기	2009.04 - 2010.01	
	추적 관리기간	총 9주: 2주(스크리닝)-6주(이중맹검시험)-1주(치료후추적)	
환자 특성	성별	<ul style="list-style-type: none"> Atomoxetine: 남성 39명/73명(53.4%) Placebo: 남성 43명/73명(58.9%) 	
	연령	<ul style="list-style-type: none"> Atomoxetine: 34.6±10.43 Placebo: 33.4±10.34 	
	IQ	NR	
	BMI/체중	<ul style="list-style-type: none"> Atomoxetine: 77.5±16.09 kg Placebo: 79.1±16.09 kg 	
	선정기준	<ul style="list-style-type: none"> Patients diagnosed with ADHD, confirmed with the Conners Adult ADHD Diagnostic Interview for Diagnostic and Statistical Manual, 4th edition (DSM-IV) (CAADID) Patients who meet the cutoff scores for the Conners Adult ADHD Rating Scale (CAARS-S:SV) Patients with a Clinical Global Impression - Severity (CGI-S) score of >=4 out of 7 Patients must have a body mass index between 18.0 and 35.0 (inclusive) Women must be postmenopausal for >=2 years, surgically sterile, abstinent, or practice a double-barrier method of birth control in addition to any other forms of birth control Women of childbearing potential must have a negative pregnancy test at screening Men must agree to use a double-barrier method of birth control and to not donate sperm during the study and for 3 months after the last dose of study drug Female partners of male patients must be postmenopausal, surgically sterile, abstinent, or also use an effective method of birth control. 	
	제외기준	<ul style="list-style-type: none"> Patients with any current Axis I psychiatric disorder Patients with a diagnosis of autism or Asperger's syndrome Patients with motor tics or a family history or diagnosis of Tourette's syndrome Patients with a diagnosis of a primary sleep disorder Patients who are suicidal or have previously attempted suicide Patients with a history of substance abuse or dependence within 6 months prior to screening Patients who have taken any mood stabilizer, antipsychotic, antidepressant, or anxiolytic within 3 months prior to screening Patients who have started behavioral or cognitive behavioral therapy specifically for ADHD within 3 months prior to screening Patients who have not responded previously to treatment with a psychostimulant medication or to treatment with atomoxetine HCl or OROS methylphenidate HCl. 	
결과 변수	결과1	평가도구	ADHD-RS
		baseline	<ul style="list-style-type: none"> Atomoxetine: 35.9±8.03 Placebo: 36.1±8.05

			• p-value: NR
		측정주기/시점	6주
		결과제시방법	연속형 변수(change value)
	부작용	항목	Middle insomnia, Initial insomnia, Headache, Nausea, Abnormal dreams, Insomnia, Decreased appetite, Dizziness, Dysgeusia, Irritability, Dry mouth, Fatigue, Hot flush, Night sweats, Terminal insomnia, Dyspepsia, Hyperhidrosis, Pollakiuria, Vomiting, Somnolence, Libido decreased, Feeling jittery, Erectile dysfunction, Cardiovascular-related adverse events
결과		atomoxetine과 methylphenidate투여 군에서 총 TEAE 발생률은 83.8%, 82.4%이나 약물투여를 중단하면 10.8%,8.8%가 된다.	
결론	히스타민 H3 수용체의 선택적 길항제인 Bavisant는 성인 ADHD에서 유의한 임상적 효과성을 보이지 않는다.		
기타	Funding	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development	

Adler(2008)			
연구	NCT number	NR	
	연구유형	randomized, double blind treatment phase (open label)	
PICO	환자군	18-50세 ADHD 외래 성인 환자	
	치료 약제	약물(n)	Atomoxetine(n=271)
		용법/용량	40-80mg/d(첫 1개월) → 40-100mg/d
	비교 약제	약물(n)	Placebo(n=139)
		용법/용량	40-80mg/d(첫 1개월) → 40-100mg/d
결과변수	EWPS, AAQoL, DBS, CAARS-Inv:SV, CAARS-O:SV, CAARS-S:SV, ASRS, 부작용으로 인한 탈락률		
시험 환경	국가 및 지역	미국	
	수행시기	NR	
	추적 관리기간	NR	
환자 특성	성별	<ul style="list-style-type: none"> Atomoxetine: 남성 152명/271명(56.1%) Placebo: 남성 88명/139명(63.3%) 	
	연령	<ul style="list-style-type: none"> Atomoxetine: 37.1±8.3 Placebo: 36.0±8.4 	
	IQ	NR	
	BMI/체중	NR	
	선정기준	<ul style="list-style-type: none"> meet criteria for current ADHD and a historical childhood diagnosis of ADHD according to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4th ed., text revision; DSM-IV-TR American Psychiatric Association, 2000) have a severity of illness of at least 4 (moderate) on the Clinician Global Impressions Severity Scale (CGI; Guy, 1976) be employed for at least 20 hours per week for 6 months prior to study entry 	
	제외기준	<ul style="list-style-type: none"> they had a diagnosis of current major depression, an anxiety disorder (including generalized anxiety disorder, panic disorder, or social phobia), any current alcohol or substance abuse, or any lifetime history of bipolar illness or psychotic disorder they had any medical illness that would contraindicate the use of atomoxetine, current or past hypertension, and 	

의료기술평가를 위한 간접비교 방법론 연구 : 공통 대조군을 이용한 성인 ADHD 약물효과비교

			anyhistory of organic brain disease or seizures other than febrile.
결과 변수	결과1	평가도구	EWPS
		baseline	<ul style="list-style-type: none"> Atomoxetine: 48.8±16.7 Placebo: 50.8±15.5 p-value: NR
		측정주기/시점	4주간격
		결과제시방법	연속형 변수(point value)
	결과2	평가도구	AAQoL
		baseline	<ul style="list-style-type: none"> Atomoxetine: 48.0±12.3 Placebo: 47.4±13.3 p-value: NR
		측정주기/시점	6개월
		결과제시방법	연속형 변수(change value)
	결과3	평가도구	DBS
		baseline	NR
		측정주기/시점	6개월
		결과제시방법	연속형 변수(change value)
	결과4	평가도구	CAARS-Inv:SV
		baseline	NR
		측정주기/시점	6개월
		결과제시방법	연속형 변수(change value)
	결과5	평가도구	CAARS-O:SV
		baseline	NR
		측정주기/시점	6개월
		결과제시방법	연속형 변수(change value)
	결과6	평가도구	CAARS-S:SV
		baseline	NR
		측정주기/시점	6개월
		결과제시방법	연속형 변수(change value)
	결과7	평가도구	ASRS
		baseline	NR
		측정주기/시점	6개월
		결과제시방법	연속형 변수(change value)
부작용	항목	nausea, dry mouth, fatigue or insomnia, decreased appetite, constipation, erectile dysfunction, urinary hesitation.	
	결과	가장 주된 부작용은 nausea로 atomoxetine군의 28.4%가 보고하였으며 placebo군에서는 5.8%가 보고함(p<0.001). atomoxetine군에서 부작용으로 인한 탈락률이 placebo군에서보다 통계적으로 유의미하게 높았음	
결론			atomoxetine을 6개월 복용한 ADHD 성인 환자는 placebo 복용군보다 질병특이적인 삶의 질이 유의미하게 개선되었음
기타	Funding	Lilly Research Laboratories, Indianapolis, IN	

4-2. Methylphenidate 문헌

Retz(2012)			
연구	NCT number	NCT00730249	
	연구유형	double-blind, randomized, placebo-controlled study with parallel group design	
PICO	환자군	18세 이상 ADHD 성인 환자	
	치료약제	약물(n)	MPH ER(n=84)
		용법/용량	<ul style="list-style-type: none"> • MPH ER: 66±20mg/d • Placebo: 78±17mg/d
	비교약제	약물(n)	Placebo(n=78)
		용법/용량	NR
결과변수	WRAADDS, ADHD-DC, CAARS-S:L, SDS, CGI-S		
시험환경	국가 및 지역	독일	
	수행시기	NR	
	추적 관리기간	8주	
환자특성	성별	<ul style="list-style-type: none"> • MPH ER: 남성 32명/84명(38%) • Placebo: 남성 44명/78명(56%) • P-value: 0.027 	
	연령	<ul style="list-style-type: none"> • MPH ER: 36.6±10.4 • Placebo: 38.2±9.9 • P-value: 0.42 	
	IQ	<ul style="list-style-type: none"> • MPH ER: 112.2±13.4 • Placebo: 113.3±14.3 • P-value: 0.67 	
	BMI/체중	<ul style="list-style-type: none"> • MPH ER: 73.8±13.7kg • Placebo: 82.9±17.1kg • P-value: 0.0005 	
	선정기준	<ul style="list-style-type: none"> • patient treated as out-patient • score of 85 or greater in IQ-test (MWT-B) • diagnosis of ADHD according ADHS-CL (DSM IV) and WRAADDS > 35 points • ADHD symptoms have existed since childhood (WURS-k >= 30) • Body Mass Index >= 20 and body weight < 130 kg • willing to eat breakfast and lunch • patient is willing and able to come to the observation appointments • written consent of the patient to participate in the study 	
	제외기준	<ul style="list-style-type: none"> • treatment with psychostimulants in the past two weeks before screening • shift work or night work • alcohol, medication or drug dependency in the past six months or manifest drug abuse • diagnosis of a psychosis (SKID-I) • epileptic attacks in the past • EEG result which suggests epilepsy • acute depressive episode according to ICD-10 F32.2 and ICD-10 F32.3 (Beck-Depression-Inventory > 18) • Illness with schizophrenic symptoms (SKID-I) 	

의료기술평가를 위한 간접비교 방법론 연구 : 공통 대조군을 이용한 성인 ADHD 약물효과비교

		<ul style="list-style-type: none"> • acute manic episode, bipolar disorder(SKID-I) • diagnosis of a tic disorder • acute anorexia • acute prominent panic disorder and generalised anxiety (SKID-I) • clinically relevant kidney disorders • creatinine > 1,5 x upper norm-range • clinically relevant liver disorder • SGOT and/or SGPT > 2 x upper norm-range • pathological ECG-finding • QTc > 450 msec in male, QTc > 470 msec in female • high blood pressure (anamnesis or blood pressure > 140/90 mm Hg at screening) • known occlusive arterial disease • angina pectoris (anamnesis or ECG-finding) • cardiac arrhythmias (anamnesis or ECG-finding) • KHK (anamnesis or ECG-finding) • post heart-attack status (anamnesis or ECG-finding) • post stroke status • known elevated intra-ocular pressure • known enlarged prostates • latent and manifest hyperthyreosis • TSH < lower norm-range • patient with a terminal disease (e.g. cancer) • participation in a clinical study within the past 30 days • participation in this study at an earlier point in time • simultaneous participation in another clinical trial • women of child-bearing age without adequate contraception (contraceptives, intrauterine device , no sexual intercourse) • pregnancy (positive pregnancy test) or lactation period 	
결과 변수	결과1	평가도구	WRAADDS
		baseline	<ul style="list-style-type: none"> • MPH ER: 46.3±5.0 • Placebo: 45.4±5.3 • P-value: 0.3471
		측정주기/시점	8주
		결과제시방법	연속형(Point Value)
	결과2	평가도구	CAARS-S:L
		baseline	<ul style="list-style-type: none"> • MPH ER: 126.1±31.7 • Placebo: 114.4±30.4 • P-value: 0.023
		측정주기/시점	8주
		결과제시방법	연속형(Change Value)
	결과3	평가도구	SDS
		baseline	<ul style="list-style-type: none"> • MPH ER: 19.7±4.7 • Placebo: 19.0±5.5 • P-value: 0.55
		측정주기/시점	8주
		결과제시방법	연속형(Change Value)
	결과4	평가도구	WRAADDS 반응률 WRAADDS total score가 30%이상 감소한 사람의 비율
		baseline	NR

		측정주기/시점	8주
		결과제시방법	이분형 변수(반응률, %)
	결과5	평가도구	CGI 반응률 “very much” 또는 “much”로 향상한 사람의 비율
		baseline	NR
		측정주기/시점	8주
	부작용	결과제시방법	이분형 변수(반응률, %)
항목		Decreased appetite, Dry mouth, Excessive thirst, Headache, Palpitations, Dizziness, Gastric discomfort, Nausea, Backache, Excessive appetite, Drowsiness, Seborrhoea	
	결과	Decreased appetite, Dry mouth, Excessive thirst 등이 placebo에 비해 치료군에서 좀더 빈번한 부작용이었다.	
결론		Placebo에 비해 MPH ER에서 통계적으로 유의하게 ADHD치료에 효과적이었음	
기타	Funding	Medice, Germany	

Medori(2008)			
연구	NCT number		NCT00246220
	연구유형		double-blind, randomized, placebo-controlled, parallelgroup, fixed-dose trial
PICO	환자군		18세-65세 ADHD 성인 환자 (7세 이전부터 증상을 가지고 있음)
	치료약제	약물(n)	prolonged-release (PR) OROS methylphenidate (n=305)
		용법/용량	18mg, 36mg, 72mg /d (72mg/d는 36mg(4일)→54mg(3일)→72mg(4주))
	비교약제	약물(n)	Placebo(n=96)
		용법/용량	18mg, 36mg
결과변수		CAARS-O:SV, CAARS-S:S, CGI-S, SDS	
시험환경	국가 및 지역		유럽 13개국 51개 기관
	수행시기		2005.4.-2006.6.
	추적 관리기간		5주
환자특성	성별		<ul style="list-style-type: none"> PR MPH 18mg/d: 남성 58명/101명(57.4%) PR MPH 36mg/d: 남성 46명/102명(45.1%) PR MPH 72mg/d: 남성 55명/102명(53.9%) Placebo: 남성 59명/96명(62.5%) P-value: NR
	연령		<ul style="list-style-type: none"> PR MPH 18mg/d: 34.2(32.1-36.3) PR MPH 36mg/d: 33.8(31.7-35.8) PR MPH 72mg/d: 33.6(31.5-35.6) Placebo: 34.5(32.5-36.4) P-value: NR
	IQ		NR
	BMI/체중		NR
	선정기준		<ul style="list-style-type: none"> DSM-IV의 진단기준에 따른 성인 ADHD 환자 confirmed by the Conners' Adult ADHD Diagnostic Interview for DSM-IV (CAADID) CAARS total score of 24 at screening
	제외기준		<ul style="list-style-type: none"> Patients were excluded if the investigator judged they (or their child) had a history of poor response or intolerance to

의료기술평가를 위한 간접비교 방법론 연구 : 공통 대조군을 이용한 성인 ADHD 약물효과비교

			<p>methylphenidate;</p> <ul style="list-style-type: none"> • they had been diagnosed with any current clinically unstable psychiatric condition (e.g., acute mood disorder, bipolar disorder, acute obsessive-compulsive disorder), • family history of schizophrenia or affective psychosis; serious illnesses (e.g., hepatic or renal insufficiency or significant cardiac, gastrointestinal, psychiatric, or metabolic disturbances); • hyperthyroidism, myocardial infarction, or stroke within 6 months of screening; • history of seizures, glaucoma, or uncontrolled hypertension
결과 변수	결과1	평가도구	CAARS-O:SV
		baseline	<ul style="list-style-type: none"> • PR MPH 18mg/d: 35.6(34.2-37.0) • PR MPH 36mg/d: 37.3(35.9-38.6) • PR MPH 72mg/d: 36.6(35.2-37.8) • Placebo: 37.2(35.8-38.6) • P-value: NR
		측정주기/시점	0주(baseline), 1주, 3주, 5주(double-blind endpoint)
		결과제시방법	연속형 변수(change value)
	결과2	평가도구	CAARS-S:S
		baseline	<ul style="list-style-type: none"> • PR MPH 18mg/d: 48.5(46.0-50.9) • PR MPH 36mg/d: 51.2(49.0-53.4) • PR MPH 72mg/d: 50.6(48.2-53.0) • Placebo: 51.1(49.0-53.2) • P-value: NR
		측정주기/시점	0주(baseline), 5주(double-blind endpoint)
		결과제시방법	연속형 변수(change value)
	결과3	평가도구	CGI-S
		baseline	<ul style="list-style-type: none"> • PR MPH 18mg/d: 4.9(4.7-5.0) • PR MPH 36mg/d: 5.0(4.8-5.1) • PR MPH 72mg/d: 4.9(4.7-5.1) • Placebo: 4.9(4.7-5.0) • P-value: NR
		측정주기/시점	0주(baseline), 5주(double-blind endpoint)
		결과제시방법	연속형 변수(change value)
	결과4	평가도구	SDS
		baseline	NR
		측정주기/시점	0주(baseline), 5주(double-blind endpoint)
	부작용	항목	Decreased appetite, Headache, Insomnia, Nausea, Dry mouth, Dizziness, Weight decreased, Nasopharyngitis, Tachycardia, Irritability, Anxiety, Hyperhidrosis, Fatigue, Depressed mood, Palpitations, Nervousness, Initial insomnia
결과		<p>placebo군 보다 PR MPH 군들에서 더 많이 발생함 (75-82% vs. 66%)</p> <p>대부분 경증이거나 중등도의 부작용이었음</p> <p>네 명의 환자에서 중대한 이상반응이 발생함 (심혈관계 이상, 불안장애, 편두통, 우울장애)</p> <p>13명(4.3%)의 피험자는 불안, 예민, 진전·불면·쉽없음 등의 부작용</p>	

		용으로 복용을 중단함
결론		PR MPH는 성인 ADHD에서 효과적인 치료법임
기타	Funding	Janssen Pharmaceutica N.V., Belgium.

Miguel(2013)			
연구	NCT number	EudraCT #: 2007-002111-82	
	연구유형	A 13-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose study	
PICO	환자군	18세-65세 ADHD 성인 환자 (DSM-IV-TR 기준) confirmed using Conners ' Adult ADHD Diagnostic Interview Part II for DSM - IV	
	치료약제	약물(n)	OROS-MPH 54mg (n=90) OROS-MPH 72mg (n=92)
		용법/용량	처음에는 36mg로 시작 1주 복용 후 54mg, 72mg로 무작위배정
	비교약제	약물(n)	Placebo(n=22)
		용법/용량	NR
결과변수		CAARS-O:SV, CAARS-S:S, CGI-C, CGI-S, SDS AIM-A, DUSI-R, HAM-D, HAM-A	
시험 환경	국가 및 지역	유럽 42개 기관	
	수행시기	2008.2.-2009.4.	
	추적 관리기간	52주 + 4주	
환자 특성	성별	<ul style="list-style-type: none"> open label : 남성 84명/155명(54.2%) double-blind PR OROS MPH : 남성 11명/23명(47.8%) double-blind placebo : 남성 7명/15명(31.8%) P-value: NR 	
	연령	<ul style="list-style-type: none"> open label : 35.0±10.6(18-60) double-blind PR OROS MPH : 37.5±12.0(21-62) double-blind placebo : 35.1±9.8(20-52) P-value: NR 	
	IQ	NR	
	BMI/체중	<ul style="list-style-type: none"> OROS-MPH 54mg: 25.6±4.4/77.1±15.8 OROS-MPH 72mg: 26.0±5.0/78.0±16.6 Placebo: 25.2±3.8/25.2±3.8 	
	선정기준	<ul style="list-style-type: none"> subjects had to score 24 on the 18 DSM-IV items measured by the investigator-rated CAARS-O:SV 	
	제외기준	<ul style="list-style-type: none"> known non-response to MPH; any clinically unstable psychiatric condition; family history of schizophrenia or affective psychosis; autism, Asperger ' s syndrome, eating disorder, motor tics or history (including family history) of Tourette ' s syndrome; substance use disorder (not including caffeine or nicotine dependence), hyperthyroidism, myocardial infarction or stroke 6 months before screening; history of seizures, glaucoma or uncontrolled hypertension; angina pectoris or cardiac arrhythmias. Women who were pregnant or breastfeeding 	
결과 변수	결과1	평가도구	CAARS-O:SV
		baseline	<ul style="list-style-type: none"> OROS-MPH 54mg: 35.6±6.8

의료기술평가를 위한 간접비교 방법론 연구 : 공통 대조군을 이용한 성인 ADHD 약물효과비교

		<ul style="list-style-type: none"> • OROS-MPH 72mg: 37.3±6.4 • Placebo: 36.5±6.1 • P-value: NR
	측정주기/시점	0주, 1주, 3주, 5주, 7주, 9주, 13주, post-visit
	결과제시방법	연속형 변수(change value, point value)
결과2	평가도구	CAARS-S:S
	baseline	<ul style="list-style-type: none"> • OROS-MPH 54mg: 48.9±11.7 • OROS-MPH 72mg: 48.0±13.2 • Placebo: 49.0±10.2 • P-value: NR
	측정주기/시점	0주, 5주, 13주
	결과제시방법	연속형 변수(change value, point value)
결과3	평가도구	CGI-S
	baseline	<ul style="list-style-type: none"> • OROS-MPH 54mg: 5.0(3-7) • OROS-MPH 72mg: 5.0(3-7) • Placebo: 5.0(3-7) • P-value: NR
	측정주기/시점	0주, 5주, 13주, post-visit
	결과제시방법	연속형 변수(change value, point value)
결과4	평가도구	CGI-C
	baseline	NR
	측정주기/시점	0주, 5주, 13주, post-visit
	결과제시방법	이분형 변수 (개선율) 연속형 변수 (change value)
결과5	평가도구	SDS
	baseline	<ul style="list-style-type: none"> • OROS-MPH 54mg: 19.4±4.9 • OROS-MPH 72mg: 19.1±5.5 • Placebo: 20.3±4.7 • P-value: NR
	측정주기/시점	0주, 5주, 13주, post-visit
	결과제시방법	연속형 변수(change value, point value)
결과6	평가도구	AIM-A (ADHD Impact Module-Adult)
	baseline	NR
	측정주기/시점	0주, 1주, 3주, 5주, 7주, 9주, 13주, post-visit
	결과제시방법	연속형 변수(mean change) : subscale
결과7	평가도구	DUSI-R (drug use screening inventory revised)
	baseline	<ul style="list-style-type: none"> • OROS-MPH 54mg: 34.8±12.3 • OROS-MPH 72mg: 35.5±13.1 • Placebo: 37.2±11.5 • P-value: NR
	측정주기/시점	open label : 0주, 12주, 24주, 36주, 48주, 52주 double-blind : 0주, 4주
	결과제시방법	연속형 변수(change value, point value)
부작용	항목	Headache, Decreased appetite, Nausea, Insomnia, Nasopharyngitis, Dry mouth, Weight decreased, Anorexia, Dizziness, Anxiety, Initial insomnia, Fatigue, Tachycardia, Depressed mood, Hyperhidrosis, Palpitations, Irritability, Back pain, Agitation, Restlessness, Heart rate increased, Tremor

	결과	<p>최소한 한번이라도 이상반응이 나타난 경우: 72mg 91.3%, 54mg 86.5%, placebo 78.4%</p> <p>가장 흔한 증상은 두통, 식욕저하, 구건, 오심</p> <p>이상반응이 시험약 때문일 가능성이 있는 경우: 72mg 70.8%, 54mg 80.4%, placebo 54.6%</p> <p>이상반응으로 인해 시험이 중단된 경우: 72mg 19명(20.7%), 54mg 15명(16.9%), placebo 1명(1.0%) - 불면, 오심이 대부분</p> <p>중대한 이상반응: 72mg 4명, 54mg 3명, placebo 2명 - 시험이 중단된 경우는 54mg 군에서 1명</p>
결론		OROS-MPH는 전반적으로 성인 ADHD를 치료하는데 이득이 있다.
기타	Funding	Janssen-Cilag EMEA (Europe, Middle East and Africa)

Biederman(2006)			
연구	NCT number	NR	
	연구유형	randomized, placebo-controlled, parallel-design study	
PICO	환자군	19-60세 ADHD 외래 성인 환자	
	치료약제	약물(n)	OROS-MPH(n=67)
		용법/용량	• 80.9±31.8mg/d
	비교약제	약물(n)	Placebo(n=74)
용법/용량		• 96.8±25.9mg/d	
	결과변수	AISRS, CGI-S, CGI-I, HAM-D, HAM-A	
시험 환경	국가 및 지역	미국	
	수행시기	NR	
	추적 관리기간	6주	
환자 특성	성별	<ul style="list-style-type: none"> • OROS-MPH: 남성 38명/67명(57%) • Placebo: 남성 35명/74명(47%) • P-value: 0.3 	
	연령	<ul style="list-style-type: none"> • OROS-MPH: 32.7±18.5 • Placebo: 37.6±8.4 • P-value: 0.04 	
	IQ	NR(제외기준으로만 고려)	
	BMI/체중	NR	
	선정기준	<ul style="list-style-type: none"> • To be included, subjects had to satisfy full diagnostic criteria for DSM-IV ADHD on the basis of clinical assessment and confirmation by structured diagnostic interview. • Subjects treated for anxiety disorders and depression who were receiving a stable medication regimen for at least 3 months and who had a disorder-specific Clinical Global Impression Scale (CGI)-Severity score of 3 or less (mildly ill) were not excluded. Thus, subjects receiving stable doses of non-monoamine oxidase inhibitor antidepressants or benzodiazepines for more than 3 months were eligible for this study. 	
	제외기준	<ul style="list-style-type: none"> • We excluded potential subjects if they had clinically significant chronic medical conditions, • abnormal baseline laboratory values, 	

의료기술평가를 위한 간접비교 방법론 연구 : 공통 대조군을 이용한 성인 ADHD 약물효과비교

			<ul style="list-style-type: none"> • intelligence quotient less than 80, • delirium, dementia, or amnesic disorders, • other clinically unstable psychiatric conditions (i.e., bipolar disorder, psychosis, suicidality), • drug or alcohol abuse or dependence within the 6 months preceding the study, or a previous adequate trial of MPH. • We also excluded pregnant or nursing women.
결과 변수	결과1	평가도구	AISRS
		baseline	<ul style="list-style-type: none"> • OROS-MPH: 33.16±0.7 • Placebo: 33.16±0.7 • p-value: NR
		측정주기/시점	1주, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주
		결과제시방법	연속형 변수(point value), 그림에서 자료를 추출함
	결과2	평가도구	CGI-I 반응률 CGI-improvement≤2, much or very much improved인 사람의 비율
		baseline	NR
		측정 주기/시점	NR
		결과제시방법	이분형 변수(반응률, %)
	부작용	항목	Decreased appetite, dry eyes/nose/mouth, Headache, Gastrointestinal, Colds/Allergies/Infections, Tension/Jitteriness/Sleep Problems, Aches/Pains, Cardiovascular Complaints, Depression, Agitation, Dizziness, Menstrual Problems, Anxiety, Daytime Tiredness, Autonomic Symptoms, Increased Energy, Tics, Mood lability, Skin problems, Neurological, Easy Bruising, Sexual, Urinary problems, Restlessness
		결과	anorexia, dry mouth, gastrointestinal problems, tension/jitteriness, insomnia, cardiovascular complaints, depression, anxiety, dizziness 등이 OROS MPH치료군에서 통계적으로 유의한 관련성이 있었음
결론		OROS MPH를 매일 1.3mg/kg/day로 치료하는 것이 성인 ADHD치료에 효과적임	
기타	Funding	McNeil Consumer and Specialty Pharma	ceuticals

Rosler(2009)				
연구	NCT number	NCT00619840		
	연구유형	Placebo-Controlled Multi-Centre Double-Blind Trial		
PICO	환자군	18세 이상 ADHD 성인 환자		
	치료약제	약물(n)	Methylphenidate(n=241)	
		용법/용량	41.2±18.2(10-60)mg/d MPH-ER: 50% immediate release MPH and 50% extended release MPH	
	비교약제	약물(n)	Placebo(n=118)	
		용법/용량	40.8±19.6mg/d	
	결과변수	WRAADDS, CAARS-S:L, CGI		
시험 환경	국가 및 지역	독일		
	수행시기	2004.11 - 2006.05		

	추적 관리기간	24주
환자 특성	성별	<ul style="list-style-type: none"> • Methylphenidate: 남성 120명/239명(50%) • Placebo: 남성 58명/118명(50%) • P-value: 0.9
	연령	<ul style="list-style-type: none"> • Methylphenidate: 35.2±10.1 • Placebo: 33.8±10.6 • P-value: 0.24
	IQ	<ul style="list-style-type: none"> • Methylphenidate: 110.4±14.4 • Placebo: 109.7±14.4 • P-value: 0.72
	BMI	<ul style="list-style-type: none"> • Methylphenidate: 78.0±17.2 • Placebo: 77.3±16.7 • P-value: 0.76
	선정기준 * 프로토콜 인용	<ul style="list-style-type: none"> • Patient treated as outpatient or inpatient • Patient has a good command of German • Score of 85 or greater in the IQ test (MWT-B) • Diagnosis of ADHD according to ADHD-CL (DSM IV) and WRI-WRAADDS > 28 points • ADHD symptoms have existed since childhood (WURS-k >= 30) • Body mass index >= 20 • Willing to eat breakfast • Patient is willing and able to come to the observation appointments • Written consent of the patient to participate in the study
	제외기준 * 프로토콜 인용	<ul style="list-style-type: none"> • Treatment with psychostimulants in the past 2 weeks • Inconsistencies in the CAARS- S:L >= 8 (Inconsistency Index) • Shift work or night work • Alcohol, medication or drug dependency in the past 6 months or manifest drug abuse • Diagnosis of a psychosis (SKID-I) • Epileptic attacks in the past • EEG results which suggest epilepsy • Clinically relevant liver disease • Clinically relevant hyperthyroidism (relevantly elevated TSH, T4) • Acute depressive episode according to ICD-10 F32.2 and ICD-10 32.3 (SKID-I) • Illnesses with schizophrenic symptoms (SKID-I) • Acute manic episode, bipolar disorder (SKID-I) • Diagnosis of a tic disorder • Acute anorexia • Acute prominent panic disorder and generalised anxiety (SKID-I) • Clinically relevant kidney disorders • Known high blood pressure • Known occlusive arterial disease

의료기술평가를 위한 간접비교 방법론 연구 : 공통 대조군을 이용한 성인 ADHD 약물효과비교

			<ul style="list-style-type: none"> • Known angina pectoris • Known coronary heart disease and state after myocardial infarction • Known tachycardial arrhythmias • Post-stroke status • Known elevated intra-ocular pressure • Known enlarged prostates • Participation in a clinical study within the past 30 days • Participation in this study at an earlier point in time • Simultaneous participation in another clinical trial • Women of child-bearing age without adequate contraception • Patients with terminal illness (e.g. cancer) • Pregnancy (positive pregnancy test) or lactation period
결과 변수	결과1	평가도구	WRAADDS
		baseline	<ul style="list-style-type: none"> • Methylphenidate: 44.8±7.2 • Placebo: 45.5±6.8 • P-value: 0.45
		측정주기/시점	1, 2, 3, 4, 5, 8, 12, 18, 24주
		결과제시방법	연속형 변수(point value)
	결과2	평가도구	CAARS-S:L
		baseline	<ul style="list-style-type: none"> • Methylphenidate: 119.2±29.6 • Placebo: 117.9±26.2 • P-value: 0.70
		측정주기/시점	1, 2, 3, 4, 5, 8, 12, 18, 24주
		결과제시방법	연속형 변수(point value)
	결과3	평가도구	WRAADDS 반응률 WRAADDS 종합 점수가 최소 30%이상 감소한 사람의 비율
		baseline	NR
		측정주기/시점	24주
		결과제시방법	이분형 변수(반응률,%)
부작용	항목	decreased appetite, dry mouth, difficulties falling asleep, Palpitations, excessive thirst, menstrual difficulties, reduced libido, hyperhidrosis, hot flashes, diarrhea, seborrhea, breathing difficulties, tremor, cardiac pain, blurred vision, paresthesia, nausea, drowsiness, shortended asleep, gastric discomfort, excessive apetite, chillis, heaviness in legs, micturition difficulties, vomiting	
	결과	<ul style="list-style-type: none"> • 식욕감소, 입마름, 수면장애, 심계항진, 갈증 증가, 생리불순, 성욕감퇴 등이 MPH-ER군에서 더 많음. • 졸림, 수면시간 단축, 소화불량은 위약군에서 더 많이 나타남. 	
결론			저용량 또는 중간용량의 MPH-ER은 성인 ADHD치료에서 효과적이며 안전함
기타	Funding	Medice	

Blederman(2010)		
연구	NCT number	NCT00181571
	연구유형	double-blind, placebo-controlled, parallel study design (open

		label)	
PICO	환자군	19-60세 ADHD 성인 환자	
	치료약제	약물(n)	OROS-MPH(n=109)
		용법/용량	<ul style="list-style-type: none"> 6주: 78.4±31.7(36-72)mg/d 6-30주: NR 30-34주: NR
	비교약제	약물(n)	placebo(n=114)
		용법/용량	<ul style="list-style-type: none"> 6주: 96.6±26.5(36-72)mg/d 6-30주: NR 30-34주: NR
결과변수	반응률, 재발율, CGI-S, CGI-I, AISRS		
시험 환경	국가 및 지역	미국	
	수행시기	NR	
	추적 관리기간	6개월	
환자 특성	성별	<ul style="list-style-type: none"> OROS-MPH: 남성 43명/109명(40%) Placebo: 남성 59명/114명(52%) p-value: 0.2 	
	연령	<ul style="list-style-type: none"> OROS-MPH군: 34.7±9.2 Placebo: 36.4±8.6 p-value: 0.2 	
	IQ	NR(제외기준으로만 고려)	
	BMI/체중	NR	
	선정기준	<ul style="list-style-type: none"> To be included subjects had to satisfy full diagnostic criteria for DSM-IV ADHD with childhood-onset and persistent symptoms based on clinical assessment and confirmed by structured diagnostic interview and an AISRS score ≥ 24. Subjects treated for anxiety disorders and depression who were on a stable medication regimen for at least 3 months, and who had a disorder-specific CGI-Severity score ≤ 3 (mildly ill) were included. 	
	제외기준	<ul style="list-style-type: none"> We excluded potential subjects if they had clinically significant chronic medical conditions, abnormal baseline laboratory values, intelligence quotient less than 80, delirium, dementia, or amnesic disorders, other clinically unstable psychiatric conditions (i.e., bipolar disorder, psychosis, suicidality), drug or alcohol abuse or dependence within the 6 months preceding the study, or a previous adequate trial of MPH. We also excluded pregnant or nursing women. 	
결과 변수	결과1	평가도구	반응률(Response) <ul style="list-style-type: none"> CGI-I scale ≤ 2 AISRS score가 baseline보다 30% 이상 감소
		baseline	NR
		측정주기/시점	6주
	결과제시방법	이분형 변수(반응률, %)	
	결과2	평가도구	AISRS
		baseline	<ul style="list-style-type: none"> OROS-MPH: 29.77±0.6 Placebo: 30±0.7 p-value: 0.7

의료기술평가를 위한 간접비교 방법론 연구 : 공통 대조군을 이용한 성인 ADHD 약물효과비교

		측정주기/시점	6주까지 1주 간격
		결과제시방법	연속형 변수(point value)
	부작용	항목	Cold/infection/allergy, Increased appetite, Decreased appetite, Headache, Gastrointestinal Insomnia, Sedation, Decreased energy, Increased energy, Cardiovascular, Tense/jittery, Agitated/irritable, Sad/down, Anxious/worried, Autonomic Drool/sweat, Mucosal dryness, Dizzy/lightheaded, Neurological, Musculoskeletal, Genitourinary, Pulmonary, Dermatological
결과		<ul style="list-style-type: none"> Phase 1(6주)에서 식욕감소, 불면증, 신경과민, 점막건조증, 신경증적 증상 등이 OROS-MPH치료와 유의한 관련성이 있음 종료 시점에서 Hamilton 불안 점수 또는 Hamilton 우울 점수는 OROS-MPH군과 위약군에서 유의한 차이를 보이지 않음 (p = 0.9) 	
결론	<p>phase1(6주)에서의 임상적 반응률은 OROS-MPH 그룹에서 유의미하게 높았으나(62%, n=67 vs 37% , n=41; p<0.001) 지속 군에서 재발률의 차이는 유의미하지 않았음(18%, n = 2 vs 0%, n = 0; p = 0.1).</p> <p>OROS-MPH는 식욕감소, 불면증, 신경과민, 점막건조증, 신경증적 증상 등의 발생과 유의한 관련성이 있음. 장기 영향에 대한 연구가 필요함</p>		
기타	Funding	Ortho-McNeil Janssen Scientific Affairs, LLC	

Adler(2009)			
연구	NCT number	NCT00326391	
	연구유형	Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Parallel Group, Dose-Escalation Study	
PICO	환자군	18-65세 ADHD 성인 환자	
	치료약제	약물(n)	OROS-MPH(n=113)
		용법/용량	67.7±27.9mg/d(36-108mg)
	비교약제	약물(n)	Placebo(n=116)
		용법/용량	86.9±27.8mg/d(36-108mg)
결과변수	AISRS, CGI-I, Treatment Response		
시험 환경	국가 및 지역	미국	
	수행시기	2006.05.08 - 2006.11.21	
	추적 관리기간	7주	
환자 특성	성별	<ul style="list-style-type: none"> OROS-MPH: 남성 65명/113명(57.3%) Placebo: 남성64명/116명(55.2%) P-value: NR 	
	연령	<ul style="list-style-type: none"> OROS-MPH: 39.9±12.27 Placebo: 38.2±11.40 P-value: NR 	
	IQ	NR	
	BMI/체중	NR	
	선정기준	<ul style="list-style-type: none"> Investigator determined diagnosis of ADHD as defined by the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fourth Edition (DSM-IV) criteria with symptomatology from childhood to adulthood, symptoms present before age seven years and 	

		<p>continue to meet full DSM-IV criteria at time of assessment</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diagnosis confirmed by the Adult ADHD Clinical Diagnostic Scale (ACDS) at Baseline and Adult ADHD Investigator Symptom Rating Scale (AISRS) score of 24 or greater as determined by the Investigator at Baseline • Global Assessment of Functioning (GAF) Scale score of 41 to 60, inclusive, at Baseline • Minimum weight of 100 lbs (45.4 kg) at Screening • Negative urine drug test at the Screening and Baseline Visits when tested for drugs of abuse 	
	제외기준	<ul style="list-style-type: none"> • Known to be non-responders to methylphenidate or other stimulants for the treatment of ADHD • History of allergy, sensitivity or contraindication to methylphenidate or components of methylphenidate HCL extended-release tablets • Coexisting medical condition or taking concomitant medication that would interfere with safe administration of methylphenidate in the Investigator's opinion • Known structural cardiac abnormality • Diagnosis of or family history of Tourette's syndrome, or motor or verbal tics • history of seizures or a seizure disorder other than febrile seizures in childhood • Glaucoma • Uncontrolled hyperthyroidism or hypothyroidism 	
결과 변수	결과1	평가도구	AISRS
		baseline	<ul style="list-style-type: none"> • OROS MPH: 38.6±6.85 • Placebo: 38.1±7.31
		측정주기/시점	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7주
		결과제시방법	연속형(change value)
	결과2	평가도구	CGI-I
		baseline	NR
		측정주기/시점	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7주
		결과제시방법	연속형(change value)
	결과3	평가도구	<p>% treatment Responders</p> <ul style="list-style-type: none"> • AISRS가 baseline보다 30%이상 변화하였으면서 CGI-I가 2보다 낮은 분율(A responder is a subject who had at least a 30% improvement in the AISRS score and had a CGI-I score of 1 or 2 (much or very much improved).)
		baseline	NR
		측정주기/시점	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7주
		결과제시방법	이분형 변수(반응률,%)
	부작용	항목	Decreased appetite, Headache, Dry mouth, Anxiety, Nausea, Blood pressure increased, Insomnia, Heart rate increased, Initial insomnia, Bruxism, Irritability, Muscle tightness, Diarrhea, Somnolence
		결과	가장 많이 발생한 부작용은 식욕감소(OROS-MPH군 25.5% vs. Placebo군 6.0%), 두통, 구강건조, 불안, 오심, 혈압증가였음

의료기술평가를 위한 간접비교 방법론 연구 : 공통 대조군을 이용한 성인 ADHD 약물효과비교

결론	OROS-MPH는 성인 ADHD 대상으로 안전하고 효과적인 약물임. Placebo와 비교 시 더 좋은 치료 반응률(p=.009), AISRS total score의 향상(p=.012), CGI-I score 점수의 향상(p=.008)을 보임. 또한 심각한 이상반응을 보이지 않음.
기타	Funding McNeil Consumer & Specialty Pharmaceuticals

Jain(2007)			
연구	NCT number	NR	
	연구유형	randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled, crossover study	
PICO	환자군	18-60세 ADHD 성인 외래 환자	
	치료약제	약물(n)	MLR methylphenidate
		용법/용량	57.8±20.1 mg/day(최대용량 1.0 mg/kg or 80 mg/day)
	비교약제	약물(n)	Placebo
용법/용량		64.9±17.5 mg/day	
결과변수	CGI, CAARS-S:SV, CAARS-O:SV, PSS, HAM-A, HAM-D, LIFE		
시험 환경	국가 및 지역	캐나다	
	수행시기	2003.10-2004.04	
	추적 관리기간	5-11주	
환자 특성	성별	남성 30명/48명(62.5%)	
	연령	37.2 ± 11.2 (18.8 - 57.1)	
	IQ	NR	
	BMI/체중	NR	
	선정기준	<ul style="list-style-type: none"> adults 18 to 60 years of age with a childhood history consistent with ADHD and meeting the DSM-IV diagnosis of ADHD were screened for study entry. Subjects were diagnosed with ADHD using the DSM-IV criteria for ADHD, inattentive or combined, adapted for adults as the Wender Utah Criteria for ADHD, by displaying either motor hyperactivity persisting from childhood or attentional deficits persisting from childhood, plus 2 of the following (1) affective lability, (2) inability to complete tasks, (3) hot or explosive temper, (4) impaired interpersonal relationships or inability to sustain relationships over time, (5) impulsivity, or (6) stress intolerance. they had a T score greater than or equal to 65 on the ADHD Index of 1 of the 2 Conners' Adult ADHD Rating Scales - Self-rated (CAARS-S) forms completed during the baseline week and 1 of the 2 Conners' Adult ADHD Rating Scales - Observer-rated (CAARS-O) forms completed during the baseline week they weighed between 50 and 90 kg at baseline assessment they had an IQ greater than or equal to 80 as assessed using the Wechsler Adult Intelligence Scale-III (WAIS-III)32 at visit 1 or during the prior 5 years 	

			<ul style="list-style-type: none"> they were otherwise able to comply with the study protocol. they had a true allergy to methylphenidate or amphetamines; a history of serious adverse reactions to methylphenidate or were known to be methylphenidate nonresponders; serious or unstable medical illness; serious hypertension, defined as any values above 100 mm Hg diastolic and 170 mm Hg systolic; anxiety of sufficient severity to warrant treatment, based upon the Hamilton Rating Scale for Anxiety (HAM-A); depression of sufficient severity to warrant treatment, based upon the Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D); a history of drug or alcohol abuse disorders of the sensory organs; autism; or psychosis or any other unstable psychiatric conditions requiring treatment. Patients treated with the following medications were excluded from the study: guanethidine, pressor agents, monoamine oxidase inhibitors, coumarin anticoagulants, anticonvulsants, phenylbutazone, tricyclic antidepressants, selective serotonin reuptake inhibitors, or herbal remedies.
	제외기준		
결과 변수	결과1	평가도구	CGI
		baseline	NR
		측정주기/시점	3주
		결과제시방법	연속형 변수(change value)
	결과2	평가도구	CAARS-S:SV
		baseline	72.3±8.2
		측정주기/시점	3주
		결과제시방법	연속형 변수(point value, change value)
	결과3	평가도구	CAARS-O:SV
		baseline	73.4±6.8
		측정주기/시점	3주
		결과제시방법	연속형 변수(point value, change value)
	부작용	항목	headache, anorexia, insomnia, nervousness, nausea, anxiety, dry mouth, emotional liability, depression, asthenia, swearing
결과		MLR methylphenidate와 placebo군에서 가장 흔한 부작용은 두통(각각 26%, 24%)이었으며 anorexia(22%, 6%), insomnia(22%, 8%), nervousness(20%, 4%), nausea(16%, 8%)였음. 심각한 부작용은 없었음	
결론		MLR methylphenidate는 성인 ADHD 환자의 ADHD 증상 및 행동을 유의미하게 개선시키면서 부작용은 적었음	
기타	Funding	Purdue Pharma, Pickering, Ontario, Canada.	

Reimherr(2007)			
연구	NCT number	NR	
	연구유형	double-blind, crossover study	
PICO	환자군	18-65세 ADHD 성인 외래 환자	
	치료약제	약물(n)	OROS-MPH
		용법/용량	64.0±23.3(18-90)mg/d
	비교약제	약물(n)	placebo

의료기술평가를 위한 간접비교 방법론 연구 : 공통 대조군을 이용한 성인 ADHD 약물효과비교

		용법/용량	18-90mg/d
		결과변수	WRAADDS, ADHD-RS, CGI-I, 반응률
시험 환경		국가 및 지역	캐나다
		수행시기	2004.08-2005.12
		추적 관리기간	4주
환자 특성		성별	남성 13명/47명(27.7%)
		연령	30.6 ± 10.8
		IQ	NR
		BMI	28.5 ± 5.7
		선정기준	<ul style="list-style-type: none"> The subjects were required to have a current diagnosis of adult ADHD using DSM-IV-TR criteria for current ADHD based on the Conners Adult ADHD Diagnostic Interview for DSM-IV15 with at least moderate ADHD symptoms and the Utah Criteria for ADHD in adults. Subjects were between 18 and 65 years of age. Female subjects were eligible to enter and participate in this study if they were of non-childbearing potential or agreed to use an approved form of contraception.
	제외기준	<ul style="list-style-type: none"> current diagnosis of major depressive disorder, generalized anxiety disorder, panic disorder, obsessive-compulsive disorder, posttraumatic stress disorder, bipolar disorder, schizophrenia, or other psychotic disorder. Subjects with a seizure disorder Subjects with hyperthyroidism or hypothyroidism subjects with significant medical conditions likely to become unstable during the trial or likely to be destabilized by treatment with methylphenidate (e.g., cardiovascular disease) 	
결과 변수	결과1	평가도구	WRADDS
		baseline	23.0±3.1
		측정주기/시점	4주
		결과제시방법	연속형 변수(point value)
	결과2	평가도구	ADHD-RS
		baseline	36.2±8.6
		측정주기/시점	4주
		결과제시방법	연속형 변수(point value)
	결과3	평가도구	반응률 much improved or better on the CGI-I or improved 50% on the WRAADDS
		baseline	NR
		측정주기/시점	4주
		결과제시방법	이분형 변수(%)
	부작용	항목	Decreased appetite, Sleep/insomnia, Anxiety, Headache, Nausea, Aches/pains, Urinary problems, Dry eyes/nose/mouth, Tension, Cold hands, Agitation
결과		OROS-MPH군에서 placebo 복용군보다 수면장애, 식욕저하, anxiety를 유의미하게 경험하였음	
결론		OROS-MPH은 성인 ADHD를 치료하는데 효과적이었음	
기타	Funding	McNeil Pediatrics, a division of McNeil PPC Inc., Fort Washington, Pa	

Boonstra(2005)			
연구	NCT number	NR	
	연구유형	double blind, cross-over, placebo controlled study	
PICO	환자군	20-55세 성인 ADHD환자	
	치료약제	약물(n)	MPH-placebo(n=24)
		용법/용량	3 week treatment period (평균 74.8±15.6mg/d) 0.5mg/kg per day in week1 0.75mg/kg per day in week 2 1.0mg/kg per day in week 3
	비교약제	약물(n)	Placebo-MPH(n=19)
		용법/용량	3 week treatment period (평균 65.3±16.9mg/d) 0.5mg/kg per day in week1 0.75mg/kg per day in week 2 1.0mg/kg per day in week 3
결과변수	<ul style="list-style-type: none"> Conners' Continuous Performance Test(CPT) Change Task (ChT) 		
시험 환경	국가 및 지역	네덜란드	
	수행시기	NR	
	추적 관리기간	7주	
환자 특성	성별	<ul style="list-style-type: none"> MPH-Placebo: 남성 14명/24명(58.3%) Placebo-MPH: 남성 8명/19명(42.1%) 	
	연령	<ul style="list-style-type: none"> MPH-Placebo: 38.5±9.9 Placebo-MPH: 38.3±10.6 	
	IQ	<ul style="list-style-type: none"> MPH-Placebo: 100.3±17.6 Placebo-MPH: 100.2±18.7 	
	BMI/체중	NR	
	선정기준	<ul style="list-style-type: none"> currently meet at least 5 of 9 DSM-IV criteria of inattention and / or at least 5 of 9 DSM-IV criteria of hyperactivity / impulsivity (based on the ADHD Rating Scale), meet at least 6 of 9 DSM-IV criteria of Does Mph improve inhibition? 8 inattention and / or at least 6 of 9 DSM-IV criteria of hyperactivity / impulsivity in childhood (based on the DIS-section L), describe a chronic persisting course of ADHD symptoms from childhood to adulthood, and endorse a moderate to severe level of impairment attributed to ADHD symptoms. The cutoff point of 5 of 9 hyperactive / impulsive symptoms and / or 5 of 9 inattention symptoms for adult diagnosis of ADHD is in line with previous research (Biederman 등, 2000; Murphy & Barkley, 1996). 	
	제외기준	<ul style="list-style-type: none"> clinically significant conditions with abnormal baseline laboratory values other psychiatric conditions that required to be treated first current use of psychotropics prior use of MPH or amphetamines history of tic disorders IQ below 75 	

의료기술평가를 위한 간접비교 방법론 연구 : 공통 대조군을 이용한 성인 ADHD 약물효과비교

			<ul style="list-style-type: none"> any neurological condition that could interfere with a diagnosis of ADHD suicidal behavior, psychosis, mania, physical aggression, pregnancy or nursing
결과 변수	결과1	평가도구	CPT
		baseline	NR
		측정주기/시점	7주
		결과제시방법	연속형(point value)
	부작용	항목	NR
	결과	NR	
결론			<ul style="list-style-type: none"> 성인 ADHD 환자에서 MPH는 Continuous Performance Test 에서 큰 효과가 있음. Change Task에서는 slow inhibition times off-medication 환자들에게서만 큰 효과가 있었음
기타	Funding	Mental Health Institute GGZ Delfland, Health Insurance Company DSW, Nationaal Fonds Geestelijke Volksgezondheid (National Foundation for Mental Health), De Hersenstichting (Brain Foundation)	

※Boonstra(2005), Kooij(2004)은 동일 임상시험을 대상으로 한 문헌임

Kooij(2004)				
연구	NCT number	NR		
	연구유형	Randomized placebo-controlled double blind cross-over trial		
PICO	환자군	성인 ADHD 환자		
	치료약제	약물(n)	MPH-Placebo(n=25)	
		용법/용량	1주: 0.5 mg/kg/day	
			2주: 0.75 mg/kg/day 3주: 1.0 mg/kg/day	
	비교약제	약물(n)	Placebo-MPH(n=20)	
용법/용량		1주: 0.5 mg/kg/day로 시작 2주: 0.75 mg/kg/day 3주: 1.0 mg/kg/day		
결과변수	<ul style="list-style-type: none"> 반응률 Self-report-version of the DSM-IV ADHD rating scale Clinical Global Impression Scale for ADHD (CGI-ADHD) Hamilton Depression Scale(HAM-D) Hamilton Anxiety Scale(HAM-A) Sheehan Disability Scale (SDS) Global Assessment of Functioning scale(GAF) 			
시험 환경	국가 및 지역	네덜란드		
	수행시기	NR		
	추적 관리기간	NR		
환자 특성	성별	남자 24명/45명(53.3%)		
	연령	평균 39.1(범위: 20-56)		
	IQ	평균 101±18(범위: 76-142)		
	BMI/체중	NR		
	선정기준	<ul style="list-style-type: none"> self-referred or referred by other clinicians for assessment of ADHD to the out-patient clinic of GGZ Delfland in Delft, The 		

		<p>Netherlands.</p> <ul style="list-style-type: none"> The DSM-IV diagnosis of childhood-onset and current ADHD was determined by a psychiatrist's clinical evaluation supplemented by the Dutch version of the DSM-IV ADHD rating scale for current symptoms(DuPaul 등 1998). All ADHD types were eligible. Subjects with co-morbid psychiatric disorders were included, unless these disorders required to be treated first or when treatment with methylphenidate was contra-indicated. 	
	제외기준	<ul style="list-style-type: none"> subjects with clinically significant medical conditions, abnormal baseline laboratory values, a history of tic disorders, mental retardation (IQ < 75), organic brain disorders, clinically unstable psychiatric conditions (i.e. suicidal behaviours, psychosis, mania, physical aggression, currently ongoing substance abuse), current use of psychotropics, prior use of methylphenidate or amphetamines, as well as pregnant or nursing women. 	
결과 변수	결과1	평가도구	<p>반응률</p> <ul style="list-style-type: none"> CGI-ADHD가 전체 치료기간 동안 최소한 2점 감소, self-reported DSM-IV ADHD rating scale에서 증상이 30% 이상 감소
		baseline	NR
		측정주기/시점	3주
		결과제시방법	이분형 변수
	결과2	평가도구	ADHD-RS
		baseline	NR
		측정주기/시점	주1회/7주까지
		결과제시방법	연속형(point value)
	결과3	평가도구	CGI-S
		baseline	NR
		측정주기/시점	주1회/7주까지
		결과제시방법	연속형 변수(point value)
부작용	항목	<ul style="list-style-type: none"> appetite. sleeping problem, tachycardia, dizziness, abdominal complaints tics 	
	결과	<ul style="list-style-type: none"> MPH군이 Placebo군에 비해 더 많이 일어난 부작용; appetite(22% vs 4%, p=.039). sleeping problem(33% vs 22%, p=.018), tachycardia(9% vs 2%, p=.025),dizziness(16% vs 7%, p=.034), MPH군에서 더 발생했으나 통계적으로 유의하지 않은 부작용 abdominal complaints(13% vs 4%, p=.22), dry mouth(24% vs 7%, p=.06), tics(7% vs 2%, p=.05) systolic blood pressure(MPH군이 더 높음, p=.954), diastolic blood pressure(unchanged), heart rate (MPH군이 4.8 beats/min 더 높음, p=.002), 평균 체중(
결론		<ul style="list-style-type: none"> 단기간에서 MPH는 ADHD 증상 치료에 효과적임. 장기간에 걸친 효과 및 성인 ADHD 환자에서 성별, 동반질환, 사회경제적 지위와 지능지수가 반응률에 미치는 영향을 알기 위해 향후 연구가 더 필요함 	

의료기술평가를 위한 간접비교 방법론 연구 : 공통 대조군을 이용한 성인 ADHD 약물효과비교

기타	Funding	Mental Health Institute GGZ; Parnassia, Psycho-Medical Centre; Health Care Insurance Company; National Fonds Geestelijke Volksgezondheid (NFGV), De Hersenstichting
----	---------	---

※Boonstra(2005), Kooij(2004)은 동일 임상시험을 대상으로 한 문헌임

137_Verster(2008)			
연구	NCT number	NR	
	연구유형	double-blind, placebo-controlled, randomized, two-way, counter-balanced crossover design	
PICO	환자군	21-55세 성인 ADHD 환자	
	치료약제	약물(n)	MPH-Placebo(n=10)
		용법/용량	14.7(10-30)mg/d
	비교약제	약물(n)	Placebo-MPH(n=9)
		용법/용량	14.7(10-30)mg/d
결과변수	<ul style="list-style-type: none"> Driving test : standard deviation of lateral position(SDLP, cm), standard deviation of speed(km/h) Self-reports on driving ability and driving style : 0~20점 		
시험 환경	국가 및 지역	네덜란드	
	수행시기	2003. 2. - 2006.2.	
	추적 관리기간	NR	
환자 특성	성별	<ul style="list-style-type: none"> 남자: 11명/18명(57.9%) 	
	연령	<ul style="list-style-type: none"> 평균 38.3±7.7 	
	IQ	NR	
	BMI/체중	NR	
	선정기준	<ul style="list-style-type: none"> (a) met six or more out of nine DSMIV ADHD criteria of inattention and/or of hyperactivity/impulsivity in childhood; (b) met five or more out of nine DSM-IV ADHD criteria of inattention and/or of hyperactivity/impulsivity in adulthood; (c) described a chronic persisting course of ADHD symptoms from childhood to adulthood and (d) endorsed a moderate to severe level of impairment attributed to the ADHD symptoms. A cutoff point of five of nine criteria was set for adult diagnosis of ADHD based on the literature and epidemiological data using the same DSM-IV ADHD-rating scale (Murphy 등, 1996b; Biederman 등, 2000; Kooij 등, 2005). having a driver's license for at least three years, for women of childbearing potential, a negative urine pregnancy test result and the use of a medically acceptable method of contraception, normal static binocular acuity and being considered as reliable and mentally capable of adhering to the protocol. 	
	제외기준	<ul style="list-style-type: none"> insensitivity to methylphenidate treatment, a history or presence of alcohol dependence or drug addiction, a positive alcohol breath test, the use of medication known to affect driving performance, having a psychiatric disease or excessive caffeine consumption (≥5 cups/day) and nicotine use (≥10 cigarettes/day). 	

결과 변수	결과1	평가도구	Driving test
		baseline	NR
		측정주기/시점	치료 후 1.5시간
		결과제시방법	연속형(point value)
	결과2	평가도구	Self-reports on driving quality and driving style
		baseline	NR
		측정주기/시점	NR
	부작용	항목	NR
결과		NR	
결론			MPH에 positive response를 보이는 환자군에서 MPH는 운전자 행능력을 유의하게 향상시킴
기타	Funding	Utrecht Univ.	

Weisler(2012)			
연구	NCT number		NCT00880217
	연구유형		randomized, double-blind, placebo- and active-controlled, parallel-group, multicentre study
PICO	환자군		18-55세 ADHD 성인 환자
	치료약제	약물(n)	OROS-methylphenidate(n=68)
		용법/용량	약 54(36-54)mg/d
	비교약제	약물(n)	Placebo(n=73)
용법/용량		Placebo capsule once daily for 42 days	
결과변수		ADHD-RS, CGI-C, CAARS-S:SV, CGI-S	
시험 환경	국가 및 지역		미국 내 37개 센터
	수행시기		2009.04 - 2010.01
	추적 관리기간		총 9주: 2주(스크리닝)-6주(이중맹검시험)-1주(치료후추적)
환자 특성	성별		<ul style="list-style-type: none"> • OROS-MPH: 남성 45명/68명(66.2%) • Placebo: 남성 43명/73명(58.9%)
	연령		<ul style="list-style-type: none"> • OROS-MPH: 33.2±9.73 • Placebo: 33.4±10.34
	IQ		NR
	BMI/체중		<ul style="list-style-type: none"> • OROS-MPH: 79.6±16.02 kg • Placebo: 79.1±16.09 kg
	선정기준		<ul style="list-style-type: none"> • Patients diagnosed with ADHD, confirmed with the Conners Adult ADHD Diagnostic Interview for Diagnostic and Statistical Manual, 4th edition (DSM-IV) (CAADID) • Patients who meet the cutoff scores for the Conners Adult ADHD Rating Scale (CAARS-S:SV) • Patients with a Clinical Global Impression - Severity (CGI-S) score of ≥ 4 out of 7 • Patients must have a body mass index between 18.0 and 35.0 (inclusive) • Women must be postmenopausal for ≥ 2 years, surgically sterile, abstinent, or practice a double-barrier method of birth control in addition to any other forms of birth control • Women of childbearing potential must have a negative pregnancy test at screening

의료기술평가를 위한 간접비교 방법론 연구 : 공통 대조군을 이용한 성인 ADHD 약물효과비교

			<ul style="list-style-type: none"> Men must agree to use a double-barrier method of birth control and to not donate sperm during the study and for 3 months after the last dose of study drug Female partners of male patients must be postmenopausal, surgically sterile, abstinent, or also use an effective method of birth control.
	제외기준		<ul style="list-style-type: none"> Patients with any current Axis I psychiatric disorder Patients with a diagnosis of autism or Asperger's syndrome Patients with motor tics or a family history or diagnosis of Tourette's syndrome Patients with a diagnosis of a primary sleep disorder Patients who are suicidal or have previously attempted suicide Patients with a history of substance abuse or dependence within 6 months prior to screening Patients who have taken any mood stabilizer, antipsychotic, antidepressant, or anxiolytic within 3 months prior to screening Patients who have started behavioral or cognitive behavioral therapy specifically for ADHD within 3 months prior to screening Patients who have not responded previously to treatment with a psychostimulant medication or to treatment with atomoxetine HCl or OROS methylphenidate HCl.
결과 변수	결과1	평가도구	ADHD-RS
		baseline	<ul style="list-style-type: none"> OROS-MPH: 36.1±8.14 Placebo: 36.1±8.05 p-value: NR
		측정주기/시점	6주
		결과제시방법	연속형 변수(change value)
	부작용	항목	Middle insomnia, Initial insomnia, Headache, Nausea, Abnormal dreams, Insomnia, Decreased appetite, Dizziness, Dysgeusia, Irritability, Dry mouth, Fatigue, Hot flush, Night sweats, Terminal insomnia, Dyspepsia, Hyperhidrosis, Pollakiuria, Vomiting, Somnolence, Libido decreased, Feeling jittery, Erectile dysfunction, Cardiovascular-related adverse events
	결과	atomoxetine과 methylphenidate투여 군에서 총 TEAE 발생률은 83.8%, 82.4%이나 약물투여를 중단하면 10.8%,8.8%가 된다.	
결론			히스타민 H3 수용체의 선택적 길항제인 Bavisant는 성인 ADHD에서 유의한 임상적 효과성을 보이지 않는다.
기타	Funding	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development	

Barkley2005)			
연구	NCT number	NR	
	연구유형	double-blind, drug-placebo, within-subjects crossover design	
PICO	환자군	성인ADHD 환자	
	치료약제	약물(n)	MPH(n=54)

		용법/용량	1. Placebo-저용량 MPH 10mg-고용량 MPH 20mg(n=9) 2. 고용량 MPH 20mg-Placebo-저용량 MPH 10mg(n=10) 3. 저용량 MPH 10mg-고용량 MPH 20mg-Placebo(n=9) 4. Placebo-고용량 MPH 20mg-저용량 MPH 10mg(n=8) 5. 고용량 MPH 20mg-저용량 MPH 10mg-Placebo(n=9) 6. 저용량 MPH 10mg-Placebo-고용량 MPH 20mg(n=9)
	비교약제	약물(n)	Placebo
		용법/용량	상동
	결과변수		<ul style="list-style-type: none"> • Continuous performance test(CPT) • Simulator driving behavior ratings • Simulator scores-standard courses • Simulator scores-obstacle course • Simulator sickness ratings
시험 환경	국가 및 지역		미국
	수행시기		NR
	추적 관리기간		NR
환자 특성	성별		남자: 40명/54명(74%)
	연령		평균 31.3±11.3
	IQ		NR
	BMI/체중		NR
	선정기준		<ul style="list-style-type: none"> • age between 18 years and 65 years; • composite IQ greater than 80 on the Shipley Institute of Living Test (Shipley, 1946); • corrected or uncorrected visual acuity of no worse than 20/30 based on a brief screening using a Snelling chart • a valid state driver's license; and • no evidence of deafness, blindness, severe language delay, cerebral palsy, epilepsy, autism, or psychosis as established through clinical diagnostic interview and medical history.
	제외기준		<ul style="list-style-type: none"> • a history of motor or vocal tics or Tourette's Syndrome, given some controversy over whether stimulants may create or exacerbate these conditions; • a history of cardiac surgery, high blood pressure (sustained blood pressure levels above the 95th percentile for age and sex) at baseline, or cerebral vascular • accident, given the known cardiac presser effects of • stimulant medication; • pregnancy; • a history of previous adverse reactions to stimulant medications; • receiving any medications that might adversely affect • driving performance or might be contra-indicated with • stimulants as determined by Dr. Connor; or • medical conditions that might affect driving performance (e.g. diabetes, retinal disease).
결과 변수	결과1	평가도구	CPT
		baseline	<ul style="list-style-type: none"> • CPT_Commission Errors: 13.3±6.9 • CPT_Omission Errors: 4.2±7.1

의료기술평가를 위한 간접비교 방법론 연구 : 공통 대조군을 이용한 성인 ADHD 약물효과비교

			<ul style="list-style-type: none"> CPT_Reaction Time (1/100 sec.): 377.8±77 CPT_Reaction Time Variability: 10.4±7.1
		측정주기/시점	1.5시간
		결과제시방법	연속형 변수(point value)
	결과2	평가도구	Simulator driving behavior ratings
		baseline	<ul style="list-style-type: none"> Simulator Self-Rating: 55.7±8.8 Simulator Observer Rating: 54.4±5.1
		측정주기/시점	1.5시간
		결과제시방법	연속형 변수(point value)
	결과3	평가도구	Simulator scores-standard courses
		baseline	<ul style="list-style-type: none"> Average Speed (mph): 28.8±4.1 Speed Variability (SD): 14.4±2.1 Crashes-Number: 1.7±1.4 Steering Variability: 50.5±16 Course Driving Time (sec.): 606.6±81.5 Number of Turn Signals: 15.7±3.8
		측정주기/시점	1.5시간
		결과제시방법	연속형 변수(point value)
	결과4	평가도구	Simulator scores-obstacle course
		baseline	<ul style="list-style-type: none"> Average Speed (mph): 38.7±10.1 Speed Variability (SD): 14.7±5.9 Steering Variability: 41.5±7.1 Course Driving Time (sec.): 31.8±8.5
		측정주기/시점	1.5시간
		결과제시방법	연속형 변수(point value)
	결과5	평가도구	Simulator sickness ratings
		baseline	<ul style="list-style-type: none"> self-rating: 0.9±1 Observer rating: 1±0.8
		측정주기/시점	1.5시간
		결과제시방법	연속형 변수(point value)
	부작용	항목	NR
		결과	NR
결론			MPH는 ADHD 환자가 운전시 발생하는 위험을 감소시키는 하나의 수단이 될 수 있음
기타	Funding		본 연구의 제 1저자는 National Institute of Child Health and Human Development로부터 지원을 받았으며 Gerald J. and Dorothy R. Friedman Foundation for Medical Research와 the Frank and Nancy Parsons Foundation for purchase of the simulator로부터 기증품을 받았음

Spencer(2005)			
연구	NCT number	NR	
	연구유형	randomized, placebo-controlled, parallel study	
PICO	환자군	성인 ADHD 환자	
	치료약제	약물(n)	MPH(n=104)
		용법/용량	1주: 5mg/kg/day 2주: 0.75mg/kg/day

			3주: 1.0mg/kg/day 평균 82±22mg/day
	비교약제	약물(n)	Placebo(n=42)
		용법/용량	평균:101±19mg/day
	결과변수		ADHD-RS
시험 환경	국가 및 지역		미국
	수행시기		NR
	추적 관리기간		6주
환자 특성	성별		<ul style="list-style-type: none"> • MPH군: 남자 62명/104명(59.6%) • Placebo: 남자 23명/42명(54.8%)
	연령		<ul style="list-style-type: none"> • MPH군: 35.6±9.7 • Placebo: 40.3±10.0 • p=.011 따라서 모든 결과는 연령을 보정함
	IQ		NR
	BMI/체중		NR
	선정기준		<ul style="list-style-type: none"> • 19-60 years • satisfy full diagnostic criteria for DSM-IV ADHD based on clinical assessment and confirmed by structured diagnostic interview (Biederman et al 1993).
	제외기준		<ul style="list-style-type: none"> • clinically significant chronic medical conditions; abnormal baseline laboratory values; • IQ < 80; delirium, dementia, or amnesic disorders; other clinically unstable psychiatric conditions (i.e., bipolar disorder, psychosis, suicidality); drug or alcohol abuse or dependence within the 6 months preceding the study; • previous adequate trial of stimulant (> .5 mg/kg/day of MPH or equivalent);or • current use of other psychotropics. • pregnant or nursing women.
결과 변수	결과1	평가도구	ADHD-RS
		baseline	NR
		측정주기/시점	매주/6주
		결과제시방법	연속형 변수(point value)
	부작용	항목	decreased appetite, difficulty sleeping, dry mouth, headache, moody, GI problem, nausea, constipation, stomachache, diarrhea
결과		<ul style="list-style-type: none"> • MPH군에서 placebo보다 decreased appetite (27%/7%), drymouth(35%/0%), moody (30%/5%)이 유의하게 많이 나타남 • 심각한 심혈관계 부작용은 관찰되지 않았으나, 작은 수치이나 맥박이 유의하게 증가하였음. 혈압에 대한 변화는 없음 	
결론			MPH는 성인ADHD 환자에서 증상을 유의하게 완화시켰고 기능적 측면도 잘 유지됨. 더 폭넓은 용량 및 더 장기간의 치료에 대한 연구를 제안함
기타	Funding	National Institute of Mental Health (NIMH)에서 지원을 받았으며 Novartis Pharmaceuticals corporation에서 active medication에 부분적 지원을 받음	

Bouffard(2003)

연구	NCT number	NR
----	------------	----

의료기술평가를 위한 간접비교 방법론 연구 : 공통 대조군을 이용한 성인 ADHD 약물효과비교

	연구유형	double-blind, crossover comparison study	
PICO	환자군	ADHD 성인 환자	
	치료약제	약물(n)	MPH
		용법/용량	<ul style="list-style-type: none"> • 1일: 15mg/d • 2일: 30mg/d • 3일: 45mg/d
	비교약제	약물(n)	Placebo
		용법/용량	치료군과 동일
결과변수	CAARS, CPT, Stop-signal task, HAM-A, BAI		
시험 환경	국가 및 지역	캐나다	
	수행시기	NR	
	추적 관리기간	8주	
환자 특성	성별	전체: 남성 24명/30명(80%)	
	연령	전체: 34(17-51)세	
	IQ	101	
	BMI/체중	NR	
	선정기준	<ul style="list-style-type: none"> • DSM-IV criteria for ADHD • 1.5 or morcon at least I ADHD self-report questionnaire (either Conners'Adult ADHD Rating Scale [12] or the Adult ADHD Problem Behaviours [13] scale) • Estimated IQ of 80 or above on abbreviated WAIS-R 	
제외기준	<ul style="list-style-type: none"> • No psychiatric conditions that better accounted for their current symptoms or required other treatment • No substance abuse in the preceding 6 months • No medical condition contraindicating stimulants (that is, hypertension or cardiac disease) 		
결과 변수	결과1	평가도구	CAARS
		baseline	1.9±0.4
		측정주기/시점	baseline/2주, 4주 (1주 washout), 6주, 8주
		결과제시방법	연속형(Change Value)
	결과2	평가도구	CPT(% commission error)
		baseline	35.5±14.7
		측정주기/시점	baseline/2주, 4주 (1주 washout), 6주, 8주
		결과제시방법	연속형(Change Value)
	결과3	평가도구	CPT(% omission error)
		baseline	4.3±4.3
		측정주기/시점	baseline/2주, 4주 (1주 washout), 6주, 8주
	부작용	항목	Heart rate, Systolic blood pressure, diastolic blood pressure, weight, Appetite Loss, Trouble sleeping, Headache
		결과	MPH군에서 Systolic blood pressure가 통계적으로 유의하게 증가하였고 다른 부작용은 차이가 없었다.
결론	Placebo에 비해 MPH가 성인 ADHD 증상을 개선시키며 부작용도 최소화로 나타났음		
기타	Funding	FRSQ grant	

319_Dorrego(2002)			
연구	NCT number	NR	
	연구유형	A Randomized, Double-Blind, Crossover Study	
PICO	환자군	ADHD 성인 환자	
	치료약제	약물(n)	MPH
		용법/용량	<ul style="list-style-type: none"> • 1-2주: 10mg/d • 3-4주: 20mg/d • 5-6주: 30mg/d • 7-8주: 40mg/d
	비교약제	약물(n)	Lithium
		용법/용량	<ul style="list-style-type: none"> • 1-2주: 300mg/d • 3-4주: 600mg/d • 5-6주: 900mg/d • 7-8주: 1,200mg/d
결과변수	CAARS, HAM-D, HAM-A, OAS, Irritability Scale, SRT, WAIS, WMS-R, CPT		
시험 환경	국가 및 지역	아르헨티나	
	수행시기	NR	
	추적 관리기간	18주(8주-2주-8주)	
환자 특성	성별	전체: 남성 19명/23명(83%)	
	연령	전체: 24.7±12.6(18-60)세	
	IQ	105±14.1(81-130)	
	BMI/체중	NR	
	선정기준	<ul style="list-style-type: none"> • who met DSM-IV criteria for ADHD were screened for participation in the study. • Patients were attending the ADHD Clinic of the Department of Neuropsychiatry at FLENI because of their lifelong histories of inattention and/or hyperactivity. 	
	제외기준	<ul style="list-style-type: none"> • Patients with an IQ of less than 75, • a history of substance abuse or alcoholism, or neurological disorders with central nervous system involvement, • as well as pregnant or nursing women were excluded from the study. • Patients on psychotropic medications underwent a 2-week washout period before entering the study. 	
결과 변수	결과1	평가도구	CAARS
		baseline	<ul style="list-style-type: none"> • Learning problems: 12.4±4.2 • Hyperactivity: 37.1±10.6 • Impulsivity: 27.5±8.0 • Conduct Disorder: 48.8±9.9 • Restlessness: 21.2±5.7 • Antisocial Behavior: 7.6±2.9
		측정주기/시점	2, 4, 6, 8, washout, 2, 4, 6, 8
		결과제시방법	연속형(Point Value)
	결과2	평가도구	WASI
		baseline	105.5±14.1
		측정주기/시점	baseline
		결과제시방법	연속형(Point Value)

의료기술평가를 위한 간접비교 방법론 연구 : 공통 대조군을 이용한 성인 ADHD 약물효과비교

	결과3	평가도구	CPT(% omission error)
		baseline	7.1±7.1
		측정주기/시점	baseline, endpoint
		결과제시방법	연속형(Point Value)
	결과4	평가도구	CPT(% commission error)
		baseline	3.0±5.1
		측정주기/시점	baseline, endpoint
	부작용	항목	Nausea, weight loss, Palpitations, skin rash, motor slowness, headaches, diarrhea, chest discomfort, orthostatic hypotension
		결과	MPH군에서 Nausea, weight loss, Palpitations, skin rash 등의 부작용으로 drop-out하였다.
	결론		
기타	Funding		

Tenenbaum(2002)			
연구	NCT number		NR
	연구유형		crossover, double-blind, placebo controlled procedure
PICO	환자군		ADHD 성인 환자
	치료약제	약물(n)	MPH
		용법/용량	<ul style="list-style-type: none"> 1-2일: 10mg/d 3-4일: 15mg/d 5-7일: 25mg/d 8-10일: 30mg/d 11-13일: 40mg/d 14-21일: 45mg/d
	치료약제	약물(n)	Pycnogenol
		용법/용량	1mg/lb body weight
	비교약제	약물(n)	Placebo
		용법/용량	NR
결과변수		BARS, ADAS, BIS, BDI, BAI, Copeland, BADDs, CPT	
시험 환경	국가 및 지역		미국
	수행시기		NR
	추적 관리기간		21주
환자 특성	성별		전체: 남성 11명/24명(45.8%)
	연령		전체: 42(24-53)세
	IQ		NR
	BMI/체중		NR
	선정기준		<ul style="list-style-type: none"> Each participant met diagnostic criteria for ADHD, Combined Type, did not meet exclusion criteria (noted below), and had a "significant other" who was willing to participate (as described in the Design and Procedure section). The diagnosis of ADHD, Combined Type was determined using criteria from the Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th edition; DSM-IV; American Psychiatric Association, 1994), as operationalized by clinical interview and standard rating scales.

	제외기준	<ul style="list-style-type: none"> • Potential participants were excluded if they had any clinically significant medical conditions such as heart condition, untreated thyroid condition, or tic disorder. • Participants with active substance or alcohol abuse/dependence in the six months preceding the study were also excluded. • Pregnant or nursing females were excluded on the basis of self-report. • Other exclusionary criteria included neurological trauma or disorder (e.g., concussion, epilepsy), • chronic diseases, • poor physical health, and • poor vision (unless corrected). • Individuals who were taking psychoactive medications (including methylphenidate) were excluded from the study unless they discontinued such medications under the supervision of their prescribing physician for the duration of the study. • Clients at the Attention Deficit Center, where all assessment and treatment sessions were conducted, were also excluded due to potential conflict of interest. • Although information regarding use of tobacco products was collected, no individual was excluded on the basis of nicotine use. • Individuals were not excluded for the presence of psychiatric disorders unless treatment with methylphenidate was contraindicated (e.g., Panic Disorder, Major Depression – moderate or more severe) or they were clinically unstable (e.g., suicidal behavior, psychosis, criminality/violence, Bipolar Disorder). 	
결과 변수	결과1	평가도구	BARS
		baseline	<ul style="list-style-type: none"> • Inattention(self-reported): 6.33±2.2 • Hyperactivity/Impulsivity(self-reported): 5.29±2.1 • Inattention(others): 4.26±2.8 • Hyperactivity/Impulsivity(others): 4.17±2.3
		측정주기/시점	baseline, follow-up
		결과제시방법	연속형(Point Value)
	결과2	평가도구	BADDS
		baseline	<ul style="list-style-type: none"> • self-reported: 72.3±13.5 • others: 720.0±11.8
		측정주기/시점	baseline, follow-up
		결과제시방법	연속형(Point Value)
부작용	항목	NR	
	결과	NR	
결론		MPH와 Pycnogenol의 치료동안 ADHD증상이 개선되었으나, placebo보다 더 나은 결과를 나타내지는 않았다.	
기타	Funding	Henkel corporation	

의료기술평가를 위한 간접비교 방법론 연구 : 공통 대조군을 이용한 성인 ADHD 약물효과비교

Kuperman(2001)			
연구	NCT number		NR
	연구유형		randomized, double-blind, parallel design
PICO	환자군		18-60세 ADHD 성인 환자
	치료 약제	약물(n)	Methylphenidate(n=8)
		용법/용량	0.9mg/kg/d
	비교 약제	약물(n)	Placebo(n=11)
		용법/용량	NR
	비교 약제	약물(n)	Bupropion(n=11)
		용법/용량	300mg/d
결과변수		CGI 반응률, ADHD-RS, HAM-D, HAM-A	
시험 환경	국가 및 지역		IOWA
	수행시기		NR
	추적 관리기간		7주
환자 특성	성별		<ul style="list-style-type: none"> • Methylphenidate: 남성 7명/4명(64%) • Placebo: 남성 6명/2명(75%) • Bupropion: 남성 8명/3명(73%) • P-value: NR
	연령		<ul style="list-style-type: none"> • Methylphenidate: 33.2±10.8 • Placebo: 31.4±7.3 • Bupropion: 32.2±9.8 • P-value: NR
	IQ		NR, 교육기간은 측정함
	BMI/체중		NR
	선정기준		<ul style="list-style-type: none"> • To be given a diagnosis of ADHD, the patient met the following conditions: 1) the presence of full DSM-IV criteria for a diagnosis of ADHD at the time of study entry; 2) the presence of a chronic course of ADHD symptoms from childhood to adulthood; and 3) endorsement of moderate or severe level of impairment attributed to the ADHD symptoms.
	제외기준		<ul style="list-style-type: none"> • Patients were excluded if they had a clinically significant chronic medical condition(s), another current Axis 1 diagnosis, a history of tic disorders, mental retardation (IQ < 80), organic brain disorders, clinically unstable psychiatric symptoms (suicidal behaviors, psychosis, violence, criminality), or substance abuse within 6 months. Since bupropion SR is contraindicated in individuals with seizure disorders, any patient with a recent seizure history was excluded. • Patients with eating disorders were excluded since they are predisposed to bupropion induced seizures. • Patients were excluded if they were taking other psychotropic medications. • Female participants of child-bearing potential were entered into the study only if they were using a medically approved form of contraception.
결과 변수	결과1	평가도구	CGI 반응률 CGI Scale Improvement score of 1 (very much improved) or 2 (much improved)인 사람의 비율

		baseline	NR
		측정주기/시점	7주
		결과제시방법	이분형 변수(반응률, %)
	결과2	평가도구	ADHD-RS
		baseline	<ul style="list-style-type: none"> • Methylphenidate: 23.3±6.9 • Placebo: 29.7±6.7 • Bupropion: 26.9±6.9 • P-value: NS
		측정주기/시점	7주
		결과제시방법	연속형 변수(change value)
	부작용	항목	dry mouth, headache, insomnia, appetite suppression, insomnia, tremor, sweating, jitteriness, tiredness
		결과	<ul style="list-style-type: none"> • 유사한 수의 부작용이 세 군에서 발생 • MPH군에서는 부작용으로 인한 중도탈락이 발생하였으나 bupropion군에서는 없었음.
	결론		bupropion SR은 성인 ADHD의 치료에 대체요법으로 사용될 수 있는 반면에 추가적인 연구가 필요함
기타	Funding	Glaxo Wellcome	

부록 5. 최종선정 임상시험별 비뚤림 위험도 평가 결과

5-1. Atomoxetine 임상시험

Wietecha(2012), Young(2011)		
비뚤림	판정	판정근거
무작위 배정순서 생성	낮음	patients were randomized 1:1 to either placebo or atomoxetine via a computer algorithm
배정순서 은폐	불확실	NR
참여자/연구자에 대한 눈가림	낮음	Masking: Double Blind (Subject, Investigator, Outcomes Assessor)
결과평가에 대한 눈가림	낮음	Masking: Double Blind (Subject, Investigator, Outcomes Assessor)
불충분한 결과자료	높음	중단한 피험자의 사유가 모두 보고되었으나 결측치가 50%수준으로 높는데, 이를 LOCF를 이용하여 ITT분석함
선택적 보고	낮음	프로토콜에 사전에 정의해놓은 1차 결과변수를 모두 보고함
Sutherland(2012)		
비뚤림	판정	판정근거
무작위 배정순서 생성	불확실	randomly assigned라는 표현만 있음
배정순서 은폐	불확실	NR
참여자/연구자에 대한 눈가림	낮음	Masking: Double-Blind
결과평가에 대한 눈가림	낮음	Masking: Double-Blind
불충분한 결과자료	높음	ITT분석, 단, The study was completed by 67% of participants.
선택적 보고	낮음	프로토콜에 사전에 정의해놓은 1차 결과변수를 모두 보고함
Durell(2013)		
비뚤림	판정	판정근거
무작위 배정순서 생성	낮음	determined by a computer-generated random sequence using an interactive voice response system
배정순서 은폐	낮음	Investigators were informed that all participants might receive placebo during a lead-in period between visits 2 and 4, before randomization (week 0 through week 5). Investigators did not know that the randomization of all participants actually occurred at visit 2 (week 0), and all participants randomized to atomoxetine began treatment at the end of visit 2.
참여자/연구자에 대한 눈가림	낮음	Masking: Double Blind (Subject, Caregiver, Investigator, Outcomes Assessor)
결과평가에 대한 눈가림	낮음	Masking: Double Blind (Subject, Caregiver, Investigator, Outcomes Assessor)
불충분한 결과자료	높음	ITT 분석(LOCF), 54%(119/220)-59%(134/225)정도만이 시험을 완료하였음. Patients who discontinued before visit 6 were also included in the LOCF analysis as long as they had at least 1 nonmissing score at visits 3 to 5.
선택적 보고	낮음	프로토콜에 사전에 정의해놓은 1차 결과변수를 모두 보고함
Faraone(2005), Michelson(2003)		
비뚤림	판정	판정근거
무작위 배정순서 생성	낮음	Patients were randomized according to computer-generated treatment codes obtained from an interactive voice-response system
배정순서 은폐	낮음	Patients were randomized according to computer-generated treatment codes obtained from an interactive voice-response system
참여자/연구자에 대한	낮음	both treatment groups were identical in appearance

눈가림		
결과평가에 대한 눈가림	낮음	double-blind 기술
불충분한 결과자료	낮음	ITT(LOCF): 대상자의 70%이상이 결과완료 및 loss사유 제시
선택적 보고	낮음	프로토콜은 없지만 사전에 계획된 1차결과 모두 보고
Brown(2011), Adler(2009)		
비뚤림	판정	판정근거
무작위 배정순서 생성	낮음	A computer algorithm generated randomization numbers to blindly assign patients to study drug or placebo in a 1:1 fashion at the site level
배정순서 은폐	낮음	These randomization numbers were made available to the investigative site via a telephone Interactive Voice Response System
참여자/연구자에 대한 눈가림	낮음	Double-Blind
결과평가에 대한 눈가림	불확실	NR
불충분한 결과자료	낮음	ITT 분석, LOCF, 75%(188/250)-78(195/251)%만이 시험을 완료하였음.
선택적 보고	낮음	프로토콜을 따름
Kay(2009)		
비뚤림	판정	판정근거
무작위 배정순서 생성	낮음	Subjects in each cohort were randomized to begin with either study drug or placebo using sequentially allocated four-digit randomization numbers
배정순서 은폐	불확실	NR
참여자/연구자에 대한 눈가림	낮음	Each subject was enrolled in one of two double-blind, placebo-controlled cohorts.
결과평가에 대한 눈가림	불확실	NR
불충분한 결과자료	낮음	모든 대상자를 포함하여 ITT분석 시행함
선택적 보고	낮음	프로토콜이 존재하여 연구에서 사전에 정의해놓은 일차, 이차 결과들이 정해진 방법대로 다루어짐
기타 (carryover effect)	높음	no washout period occurred
Weisler(2012)		
비뚤림	판정	판정근거
무작위 배정순서 생성	낮음	The randomization scheme was based on a computer-generated schedule, balanced by using permuted blocks of treatments
배정순서 은폐	낮음	stratified by centre and implemented using an interactive voice response system
참여자/연구자에 대한 눈가림	낮음	Masking: Double Blind (Subject, Investigator, Outcomes Assessor)
결과평가에 대한 눈가림	낮음	Masking: Double Blind (Subject, Investigator, Outcomes Assessor)
불충분한 결과자료	낮음	ITT 분석(LOCF), 무작위배정된 수의 78%가 시험을 완료함
선택적 보고	낮음	프로토콜에 사전에 정의해놓은 1차 결과변수를 모두 보고
Adler(2008)		
비뚤림	판정	판정근거
무작위 배정순서 생성	불확실	participants who met the inclusion criteria were randomly assigned at a 2-to-1 ratio to either atomoxetine or placebo.
배정순서 은폐	불확실	NR
참여자/연구자에 대한 눈가림	불확실	NR
결과평가에 대한 눈가림	불확실	NR
불충분한 결과자료	낮음	부작용에 따른 탈락률에 차이가 있음, ITT분석(LOCF)
선택적 보고	높음	ITT분석, 부작용에 따른 탈락률에 차이가 있음 (atomoxetine 14.0% VS. placebo 2.2%; p-value<0.001)

5-2. Methylphenidate 임상시험

Retz(2012)		
비둘림	판정	판정근거
무작위 배정순서 생성	낮음	We used block randomisation with a block size of 4. The block size was not mentioned in the investigational plan or the consent given to patients.
배정순서 은폐	낮음	Randomisation was performed by Medice's Galenic Department which included the generation of the randomisation list and the preparation of emergency envelopes.
참여자/연구자에 대한 눈가림	낮음	Masking: Double Blind (Subject, Caregiver, Investigator, Outcomes Assessor)
결과평가에 대한 눈가림	낮음	Masking: Double Blind (Subject, Caregiver, Investigator, Outcomes Assessor)
불충분한 결과자료	낮음	ITT(LOCF): 대상자의 95%이상이 결과완료
선택적 보고	낮음	프로토콜에 사전에 정의해놓은 1차 결과변수를 모두 보고함
Medori(2008)		
비둘림	판정	판정근거
무작위 배정순서 생성	낮음	Randomization was based on a computer-generated randomization and stratification scheme prepared before the study.
배정순서 은폐	낮음	Randomization was balanced by using permuted blocks of treatments, stratified by study center, and implemented via an interactive voice response system.
참여자/연구자에 대한 눈가림	낮음	double-blind / This report covers the 5-week double-blind phase
결과평가에 대한 눈가림	불확실	NR
불충분한 결과자료	높음	시험군과 대조군 사이 피험자들의 중단 사유가 다름
선택적 보고	낮음	프로토콜에서 보기로 한 결과를 보고함
Miguel(2013)		
비둘림	판정	판정근거
무작위 배정순서 생성	낮음	Randomization was based on a computer-generated scheme prepared by the sponsor, balanced by using permuted blocks of treatments and stratified by study centre.
배정순서 은폐	낮음	Treatment codes were obtained from a central interactive voice response system giving a medication kit number for the drug to which the subject had been assigned.
참여자/연구자에 대한 눈가림	낮음	double-blind
결과평가에 대한 눈가림	불확실	NR
불충분한 결과자료	높음	시험군과 대조군 사이에 피험자들의 중단 수에서 차이가 나고 중단 이유도 다름
선택적 보고	낮음	프로토콜에서 보기로 한 결과를 보고함
Biederman(2006)		
비둘림	판정	판정근거
무작위 배정순서 생성	불확실	1:1 randomized만 기술
배정순서 은폐	불확실	NR
참여자/연구자에 대한 눈가림	낮음	double-blind 기술
결과평가에 대한 눈가림	낮음	Raters and subjects were blind to treatment assignment.
불충분한 결과자료	낮음	ITT(LOCF) :대상자의 95%이상이 결과완료 및 loss 사유 제시
선택적 보고	낮음	프로토콜에 사전에 정의해놓은 1차 결과변수를 모두 보고함
Rosler(2009)		
비둘림	판정	판정근거

무작위 배정순서 생성	불확실	NR
배정순서 은폐	불확실	NR
참여자/연구자에 대한 눈가림	낮음	Double Blind (Subject, Caregiver, Investigator, Outcomes Assessor)
결과평가에 대한 눈가림	낮음	Double Blind (Subject, Caregiver, Investigator, Outcomes Assessor)
불충분한 결과자료	높음	ITT 분석, 치료군은 24%탈락, 위약군은 43%탈락하여 두군간의 탈락율의 차이가 큼
선택적 보고	낮음	프로토콜을 따름
Blederman(2010)		
비뚤림	판정	판정근거
무작위 배정순서 생성	불확실	All study subject randomizations and study medications were administered by the research pharmacy at the Massachusetts General Hospital
배정순서 은폐	불확실	NR
참여자/연구자에 대한 눈가림	낮음	all doses of OROS-MPH and placebo were delivered in identically appearing tablets.
결과평가에 대한 눈가림	불확실	NR
불충분한 결과자료	높음	ITT분석, 부작용에 따른 탈락률에 차이가 있음
선택적 보고	낮음	사전에 정의해 놓은 1차 결과변수를 모두 보고함
Adler(2009)		
비뚤림	판정	판정근거
무작위 배정순서 생성	낮음	컴퓨터로 무작위 배정(randomized using a computer-generated randomization schedule stratified by investigator site with a block size of 4)
배정순서 은폐	낮음	연구진이 약물의 포장을 동일하게 함으로써 은폐(each subject received overencapsulated tablets that appeared identical to the treatment of all other subjects at the beginning of the study.) The system first verified that each subject randomized was unique and then, following the randomization schedule, identified the unique kit number of the dosing package that the study staff was to dispense to the subject at the baseline visit.
참여자/연구자에 대한 눈가림	낮음	Each investigator received an allotment of double-blind medication
결과평가에 대한 눈가림	불확실	NR
불충분한 결과자료	높음	ITT분석(primary efficacy analysis was performed), 마지막 방문시의 결과에 대해서 LOCF방법을 적용하였으며, 두군간에 탈락율 및 탈락 사유에 차이가 있음
선택적 보고	낮음	프로토콜이 존재하여 연구에서 사전에 정의해놓은 일차, 이차 결과들이 정해진 방법대로 다루어짐
Jain(2007)		
비뚤림	판정	판정근거
무작위 배정순서 생성	불확실	구체적인 언급 없음(patients were randomly assigned, in a blinded fashion)
배정순서 은폐	불확실	NR
참여자/연구자에 대한 눈가림	낮음	patients were randomly assigned, in a blinded fashion
결과평가에 대한 눈가림	불확실	NR
불충분한 결과자료	낮음	All patients with any efficacy data from both phases were evaluated for efficacy in the intent-to-treat (ITT) population.
선택적 보고	낮음	사전에 정의해 놓은 1차 결과변수를 모두 보고함
기타 (carryover effect)	낮음	2 weeks(a crossover visit separated by an interval of 2 weeks from the last dose-titration visit)
Reimherr(2007)		
비뚤림	판정	판정근거
무작위 배정순서 생성	불확실	구체적인 언급 없음(Subjects were randomly assigned to 1 of 2

의료기술평가를 위한 간접비교 방법론 연구 : 공통 대조군을 이용한 성인 ADHD 약물효과비교

		group in a double-blind manner: placebo or OROS MPH)
배정순서 은폐	불확실	구체적인 언급 없음(Subjects were randomly assigned to 1 of 2 group in a double-blind manner: placebo or OROS MPH)
참여자/연구자에 대한 눈가림	낮음	Subjects were randomly assigned to 1 of 2 group in a double-blind manner: placebo or OROS MPH). Subjects were given 2 bottles of study medication (labeled bottle A or B).
결과평가에 대한 눈가림	불확실	NR
불충분한 결과자료	낮음	ITT 분석
선택적 보고	낮음	사전에 정의해 놓은 1차 결과변수를 모두 보고함
기타 (carryover effect)	불확실	NR
Boonstra(2005); Kooij(2004)		
비뚤림	판정	판정근거
무작위 배정순서 생성	낮음	컴퓨터 생성 목록으로 무작위 배정함(Kooij, 2004 언급)
배정순서 은폐	낮음	order of treatment (MPH-placebo, placebo-MPH) was randomized by the pharmacist using a computer generated list.
참여자/연구자에 대한 눈가림	낮음	병원약국에서 MPH와 Placebo를 동일한 약제처럼 만들어서 제공함 (Boonstra, 2005)
결과평가에 대한 눈가림	불확실	NR
불충분한 결과자료	낮음	주요결과에서는 결측없이 모두 보고됨. (Boonstra, 2005) 연구에서 ChT 변수에서만 1명의 결측치가 있었음)
선택적 보고	불확실	프로토콜은 없지만 사전에 계획된 것을 포함하여 예상되는 모든 결과를 기술함
기타 (carryover effect)	낮음	1 week washout period(두문헌 모두 언급)
Weisler(2012)		
비뚤림	판정	판정근거
무작위 배정순서 생성	낮음	The randomization scheme was based on a computer-generated schedule, balanced by using permuted blocks of treatments
배정순서 은폐	낮음	stratified by centre and implemented using an interactive voice response system
참여자/연구자에 대한 눈가림	낮음	Masking: Double Blind (Subject, Investigator, Outcomes Assessor)
결과평가에 대한 눈가림	낮음	Masking: Double Blind (Subject, Investigator, Outcomes Assessor)
불충분한 결과자료	낮음	ITT 분석(LOCF), 무작위배정된 수의 78%가 시험을 완료함
선택적 보고	낮음	프로토콜에 사전에 정의해놓은 1차 결과변수를 모두 보고함
Verster(2008)		
비뚤림	판정	판정근거
무작위 배정순서 생성	낮음	blocking이나 층화 없이 난수를 이용한 무작위 배정함
배정순서 은폐	낮음	무작위화 코드(001-030)를 약국에서 저장해두고, 동의서를 환자에게 받을 때 그 숫자를 받도록 함. 이 숫자가 환자에게 할당되면 이에 따라 투약 계획이 결정됨
참여자/연구자에 대한 눈가림	낮음	동일한 제형의 약물을 제공하고 눈가림의 적절성(adequacy of blinding)을 각 test 종료일에 짧은 질문지를 이용하여 질문함.
결과평가에 대한 눈가림	높음	눈가림의 적절성에 대한 보고: 36일 중 22일째 환자들이 정확하게 본인들이 받은 약물이 무엇인지 추측할 수 있었다고 보고됨. 불완전한 눈가림으로 운전 수행능력이 유의하게 차이남.
불충분한 결과자료	낮음	lost of follow up, discontinued intervention 없음
선택적 보고	낮음	프로토콜은 없으나 사전에 계획한 결과를 보고함
기타 (carryover effect)	낮음	separated by six to seven days
Barkley2005)		
비뚤림	판정	판정근거
무작위 배정순서 생성	불확실	NR
배정순서 은폐	불확실	Patients randomly assigned(구체적인 방법은 제시되지 않음)
참여자/연구자에 대한 눈가림	낮음	연구자가 눈가림 계속 유지. 병원 약국에서 MPH와 placebo를 동일한 모양의 젤라틴 캡슐에 넣어서 투약하는 사람과 약을 받는 사람이 구

		분 못하게 함
결과평가에 대한 눈가림	불확실	NR
불충분한 결과자료	낮음	결측치는 결과에 영향을 미치지 않을 것으로 보임(drop-out 2명 보고)
선택적 보고	불확실	사전에 정의해놓은 일차 결과, 이차 결과에 대한 언급없음(단, 방법론에서 측정도구에 대해서 자세히 기술함)
기타 (carryover effect)	불확실	1일(For each testing session the participants were instructed not to take any medication 24 hours prior to their testing)
Spencer(2005)		
비뚤림	판정	판정근거
무작위 배정순서 생성	불확실	언급없음 2.5:1 비율로 무작위배정되었다는 언급만 있음
배정순서 은폐	불확실	언급없음
참여자/연구자에 대한 눈가림	낮음	double-blind 상태에서 연구자(의사)가 약물을 처방
결과평가에 대한 눈가림	낮음	조사자(rater)가 약물 배정에 대해 눈가림 됨
불충분한 결과자료	낮음	drop-out에 대한 분석결과가 제공됨(Table 1). 또한 주요 outcome에서 LOCF분석(ITT분석)
선택적 보고	낮음	프로토콜은 없으나 사전에 정의된 일차결과(AISRS, CGI-S)를 보고 하였음
Bouffard(2003)		
비뚤림	판정	판정근거
무작위 배정순서 생성	불확실	NR
배정순서 은폐	낮음	We gave the hospital pharmacy a numbered list indicating a randomly chosen (from a hat) order of medication to start first (either methylphenidate or placebo) and assigned each subject a number.
참여자/연구자에 대한 눈가림	낮음	double-blind만 제시
결과평가에 대한 눈가림	불확실	NR
불충분한 결과자료	불확실	NR
선택적 보고	낮음	프로토콜은 없지만 사전에 계획된 1차결과 모두 보고
기타 (carryover effect)	낮음	minimum 5-day washout
Dorrego(2002)		
비뚤림	판정	판정근거
무작위 배정순서 생성	불확실	randomly assigned만 제시
배정순서 은폐	불확실	NR
참여자/연구자에 대한 눈가림	낮음	double-blind 제시(Weekly supplies of MPH or lithium were dispensed in identical-appearing 10 mg and 300 mg capsules, respectively.)
결과평가에 대한 눈가림	불확실	NR
불충분한 결과자료	낮음	ITT(LOCF) :대상자의 70%이상 결과완료
선택적 보고	낮음	프로토콜은 없지만 사전에 계획된 1차결과 모두 보고
기타 (carryover effect)	낮음	2-week washout
Tenenbaum(2002)		
비뚤림	판정	판정근거
무작위 배정순서 생성	불확실	randomly assigned만 제시
배정순서 은폐	낮음	Weekly supplies of pills were dispensed by the participating pharmacy, located in the same building as the Attention Deficit Center, in identical opaque, hard-shell capsules in blister packs individualized for each participant.
참여자/연구자에 대한 눈가림	낮음	double-blind 제시
결과평가에 대한 눈가림	불확실	NR
불충분한 결과자료	불확실	NR
선택적 보고	낮음	프로토콜은 없지만 사전에 계획된 1차결과 모두 보고

의료기술평가를 위한 간접비교 방법론 연구 : 공통 대조군을 이용한 성인 ADHD 약물효과비교

기타 (carryover effect)	낮음	1-week washout
Kuperman(2001)		
비뚤림	판정	판정근거
무작위 배정순서 생성	불확실	randomization 하였다고만 언급함
배정순서 은폐	불확실	NR
참여자/연구자에 대한 눈가림	낮음	double-blind
결과평가에 대한 눈가림	불확실	NR
불충분한 결과자료	높음	LOCF 분석, 총 30명의 대상환자중, Five patients dropped out of the study prior to completing the placebo lead-in while two quit during the first week of randomized treatment. Three patients indicated their preference for not being at risk for placebo treatment; three withdrew because of complaints of adverse effects, two on methylphenidate and one on placebo; and one patient was dropped from further participation in the study because of noncompliance with the protocol. MPH 군 부작용으로 2명 탈락(25%), placebo 군 부작용으로 1명 탈락(9%), placebo 군 3명 동의 철회
선택적 보고	낮음	방법에 기술한 모든 결과자료를 명확하게 보고함

발행일 2014. 4. 21
발행인 임태환
발행처 한국보건의료연구원

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

