



저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

과민성방광 환자에서의
mirabegron 치료 효과와 안전성
: 체계적 문헌고찰 및 메타분석

연세대학교 보건대학원

보건통계 전공

김 현 정

과민성방광 환자에서의
mirabegron 치료 효과와 안전성
: 체계적 문헌고찰 및 메타분석

지도 박 소 희 교수

이 논문을 보건학 석사 학위 논문으로 제출함

2017년 6월 30일

연세대학교 보건대학원

보건통계 전공

김 현 정

김현정의 보건학 석사 학위논문을 인준함

심사위원 박 소 희 (인)

심사위원 남 정 모 (인)

심사위원 이 승 환 (인)

연세대학교 보건대학원

2017년 6월 30일

감사의 말씀

어느 덧 시간이 흘러, 보건대학원 생활도 막바지가 되었습니다. 주경야독이 쉽지 않음을 처음부터 생각하고 시작하였지만, 생각만큼이나 쉽지 않았고 매번 스스로를 다독이며 지냈던 시간이었던 것 같습니다. 더 젊었을 때 시작했더라면 이란 후회도 몇 번이고 했었습니다. 그러나 지나간 터널을 지나 종착점에 도달하고 보니, 지금보다 더 늦지 않길 잘했다는 뿌듯한 마음이 듭니다.

우선 통계라는 학문을 보다 친근하게 느끼게 해 주시고, 쉬운 가르침으로 보건통계 학과에 진학함을 후회하지 않게 해 주신 박소희 교수님께 감사드립니다. 또한 현재 하고 있는 업무 관련성이 높은 임상시험과 통계에 대해 가르침을 주셨던 남정모 교수님께 감사드립니다. 바쁘신 와중에도 논문 부심위원 허락해 주시고 임상적인 관점에서 논문지도를 해주셨던 이승환 교수님께도 감사드립니다.

피곤한 몸을 이끌고, 저녁 수업을 함께 들었고 서로 도우며 논문을 진행했던 5학기 동기 선생님들 감사합니다. 보건대학원에서의 가르침으로 각자의 자리에서 더 발전된 모습으로 지내며, 인연을 이어갔으면 합니다. 대학원 때문에 업무에 지장이 없도록 하려고 노력하였으나, 대학원기간동안 여러모로 배려해 주었던 김성태 이사님과 (구)MSL 1팀 김선화 과장, 이현철 과장, 최지인 대리에게도 이 자리를 빌어 감사드립니다.

그 밖에 대학원 시작을 망설일 때, 중간중간 힘들 때마다 대학원 선배로서 힘을 주었던 영원한 나의 멘토 조현희 차장님, 통계학문에 대한 관심을 불러일으키게 해주었으며 어려움에 좌절할 때마다 도움을 주었던 안전원 동기 혜연이, 그리고 제가 어떤 선택을 하여도 항상 응원을 아끼지 않으시는 사랑하는 부모님, 남편 유승진에게도 감사의 마음을 전합니다. 마지막으로 그동안 여러가지 핑계로 제대로 된 태교도 못했고 논문 쓴다고 저와 함께 고생한 우리 아기 초코(태명)에게 이 논문을 바칩니다.

김 현 정 올림

차 례

| | |
|----------------------------|-----|
| 국문요약 | vii |
| | |
| I. 서 론 | 1 |
| 1. 연구배경 및 필요성 | 1 |
| 2. 연구 목적 | 4 |
| | |
| II. 연구방법 | 5 |
| 1. 연구의 틀 | 5 |
| 2. 핵심질문(PICOT-SD) 선정 | 6 |
| 3. 문헌검색 | 7 |
| 4. 문헌선택 | 8 |
| 5. 문헌의 질평가 | 10 |
| 6. 자료추출 | 12 |
| 7. 자료분석 및 결과제시 | 13 |
| 8. 메타분석 | 14 |
| | |
| III. 연구결과 | 17 |
| 1. 문헌개요 | 17 |
| 2. 문헌의 질평가 | 24 |
| 3. 과민성방광증상 효과평가 | 26 |
| 4. 안전성평가 | 47 |
| 5. 하위그룹분석 | 60 |
| 6. 출판비뚤림평가 | 77 |

| | |
|--------------------------------------|-----|
| IV. 고찰 | 81 |
| V. 결론 | 85 |
| 참고문헌 | 86 |
| 부록 | 92 |
| 부록 1. 자세한 검색전략 | 92 |
| 부록 2. 메타분석에 사용된 문헌정보 | 94 |
| 부록 3. 자료추출형식 | 97 |
| 부록 4. 자료추출 | 98 |
| 부록 5. 기타 결과 forest plot 및 효과크기 | 115 |
| Abstract | 128 |

표 차례

| | |
|--|----|
| 표 1. 핵심질문(PICOTS-SD) 개요 | 6 |
| 표 2. 국외/국내 검색 데이터베이스 | 7 |
| 표 3. 문헌 선택기준 | 8 |
| 표 4. 문헌 제외기준 | 9 |
| 표 5. RoB 도구를 사용한 문헌의 비뚤림 위험 평가 | 10 |
| 표 6. SIGN 방법론 체크리스트를 사용한 문헌의 질평가 | 11 |
| 표 7. 연속형 결과변수의 효과크기의 계산 | 14 |
| 표 8. 이분형 결과변수의 효과크기의 계산 | 15 |
| 표 9. 연구 특성표 | 19 |
| 표 10. 결과제시표 | 21 |
| 표 11. 문헌의 비뚤림 위험 평가 | 24 |
| 표 12. 문헌의 근거수준 평가 | 25 |
| 표 13. OABSS 각 항목별 종합적 효과크기 및 이질성 검정 결과 | 42 |
| 표 14. 연구별 특성요인 변수 | 60 |
| 표 15. 위약과 비교한 과민성방광증상개선 효과에 대한 하위그룹 분석 | 68 |
| 표 16. 연구별 특성요인 변수 | 69 |
| 표 17. 대조약물, 연구지역, 관찰기간, 연구대상별 24시간 평균배뇨횟수 하위그룹 분석 | 71 |
| 표 18. 대조약물, 연구지역, 연구대상별 24시간 평균 요절박횟수 하위그룹 분석 | 72 |
| 표 19. 대조약물, 연구지역, 관찰기간, 연구대상별 24시간 평균 요실금횟수 하위그룹 분석 | 73 |
| 표 20. 대조약물, 연구지역, 관찰기간, 연구대상별 OAB-q symptom bother 하위그룹 분석 | 74 |
| 표 21. 대조약물, 연구지역, 관찰기간, 연구대상별 OAB-q HRQOL 하위그룹 분석 | 75 |
| 표 22. 관찰기간별 OABSS 총점 하위그룹 분석 | 76 |

그림 차례

| | |
|--|----|
| 그림 1. 연구의 틀 | 5 |
| 그림 2. 문헌선택 흐름도(flow chart) | 18 |
| 그림 3. mirabegron과 위약의 24시간 평균 배뇨횟수에 대한 forest plot | 26 |
| 그림 4. mirabegron과 위약의 24시간 평균 요절박횟수에 대한 forest plot .. | 27 |
| 그림 5. mirabegron과 위약의 24시간 평균 요실금횟수에 대한 forest plot .. | 28 |
| 그림 6. mirabegron과 위약의 24시간 평균 절박성요실금횟수에 대한 forest plot | 29 |
| 그림 7. mirabegron과 위약의 평균 야간뇨횟수에 대한 forest plot | 30 |
| 그림 8. mirabegron과 위약의 1회 배뇨시 배뇨량에 대한 forest plot | 31 |
| 그림 9. mirabegron과 위약의 OAB-q symptom bother 점수에 대한 forest plot | 32 |
| 그림 10. mirabegron과 위약의 OAB-q HRQOL 점수에 대한 forest plot | 33 |
| 그림 11. mirabegron과 위약의 PPBC 점수에 대한 forest plot | 34 |
| 그림 12. mirabegron과 위약의 TS-VAS 점수에 대한 forest plot | 35 |
| 그림 13. mirabegron과 항콜린제의 24시간 평균 배뇨횟수에 대한 forest plot | 36 |
| 그림 14. mirabegron과 항콜린제의 24시간 평균 요절박횟수에 대한 forest plot | 37 |
| 그림 15. mirabegron과 항콜린제의 24시간 평균 요실금횟수에 대한 forest plot | 38 |
| 그림 16. mirabegron과 항콜린제의 24시간 평균 절박성요실금횟수에 대한 forest plot | 39 |
| 그림 17. mirabegron과 항콜린제의 평균 야간뇨횟수에 대한 forest plot | 40 |
| 그림 18. mirabegron과 항콜린제의 1회 배뇨시 배뇨량에 대한 forest plot .. | 41 |
| 그림 19. mirabegron과 항콜린제의 OABSS 총점에 대한 forest plot | 42 |
| 그림 20. mirabegron과 항콜린제의 OAB-q symptom bother 점수에 대한 forest plot | 43 |
| 그림 21. mirabegron과 항콜린제의 OAB-q HRQoL 점수에 대한 forest plot | 44 |
| 그림 22. mirabegron과 항콜린제의 PPBC 점수에 대한 forest plot | 45 |
| 그림 23. mirabegron과 항콜린제의 TS-VAS 점수에 대한 forest plot | 46 |
| 그림 24. mirabegron과 위약의 전반적인 안전성에 대한 forest plot | 47 |

| | |
|---|----|
| 그림 25. mirabegron과 위약의 구갈에 대한 forest plot | 48 |
| 그림 26. mirabegron과 위약의 변비에 대한 forest plot | 49 |
| 그림 27. mirabegron과 위약의 혈압상승에 대한 forest plot | 50 |
| 그림 28. mirabegron과 위약의 심박수 상승에 대한 forest plot | 51 |
| 그림 29. mirabegron과 항콜린제의 전반적 안전성에 대한 forest plot | 52 |
| 그림 30. mirabegron과 항콜린제의 심각한 안전성에 대한 forest plot | 53 |
| 그림 31. mirabegron과 항콜린제의 변비에 대한 forest plot | 54 |
| 그림 32. mirabegron과 항콜린제의 구갈에 대한 forest plot | 55 |
| 그림 33. mirabegron과 항콜린제의 시야흐림에 대한 forest plot | 56 |
| 그림 34. mirabegron과 항콜린제의 혈압상승에 대한 forest plot | 57 |
| 그림 35. mirabegron과 항콜린제의 심박수 상승에 대한 forest plot | 58 |
| 그림 36. mirabegron과 항콜린제의 심전도상 QT 연장에 대한 forest plot ... | 59 |
| 그림 37. 연구지역에 따른 mirabegron과 위약의 24시간 평균배뇨횟수에 대한 하위그룹 분석 forest plot | 61 |
| 그림 38. 연구지역에 따른 mirabegron과 위약의 24시간 평균요절박횟수에 대한 하위그룹 분석 forest plot | 62 |
| 그림 39. 연구지역에 따른 mirabegron과 위약의 24시간 평균요실금횟수에 대한 하위그룹 분석 forest plot | 63 |
| 그림 40. 연구지역에 따른 mirabegron과 위약의 OAB-q symptom bother 점수에 대한 하위그룹 분석 forest plot | 64 |
| 그림 41. 연구지역에 따른 mirabegron과 위약의 OAB-q HRQOL 점수에 대한 하위그룹 분석 forest plot | 65 |
| 그림 42. 연구지역에 따른 mirabegron과 위약의 PPBC 점수에 대한 하위그룹 분석 forest plot | 66 |
| 그림 43. 연구지역에 따른 mirabegron과 위약의 TS-VAS 점수에 대한 하위그룹 분석 forest plot | 67 |
| 그림 44. 관찰기간에 따른 mirabegron과 항콜린제의 OABSS total score 하위그룹 분석 | 76 |

그림 45. 위약과 비교한 연구의 24시간 평균배뇨횟수에 대한 funnel plot ... 77

그림 46. 위약과 비교한 연구의 24시간 평균요절박횟수에 대한 funnel plot · 77

그림 47. 위약과 비교한 연구의 24시간 평균요실금횟수에 대한 funnel plot · 77

그림 48. 위약과 비교한 연구의 전반적 안전성에 대한 funnel plot 78

그림 49. 위약과 비교한 연구의 변비에 대한 funnel plot 78

그림 50. 위약과 비교한 연구의 구갈에 대한 funnel plot78

그림 51. 항콜린제와 비교한 연구의 24시간 평균배뇨횟수에 대한 funnel plot 79

그림 52. 항콜린제와 비교한 연구의 24시간 평균요절박횟수에 대한 funnel plot 79

그림 53. 항콜린제와 비교한 연구의 24시간 평균요실금횟수에 대한 funnel plot 79

그림 54. 항콜린제와 비교한 연구의 전반적 안전성에 대한 funnel plot 80

그림 55. 항콜린제와 비교한 연구의 변비에 대한 funnel plot 80

그림 56. 항콜린제와 비교한 연구의 구갈에 대한 funnel plot 80

국문요약

과민성 방광(Overactive bladder, OAB)은 다른 명백한 원인이 없다는 조건 아래 절박성요실금(urgency incontinence)의 유무에 관계없이 요절박이 있는 경우를 말하며 흔히 주간 빈뇨와 야간 빈뇨를 동반하는 증상을 가진다.

최근 국내 승인된 미라베그론(mirabegron)은 새로운 기전의 베타-3 작용제(beta-3 adrenergic receptor agonist) 계열의 약물로, 항콜린제와 달리 저장기에 방광 이완에 작용하여 방광 용적을 증가시킨다.

본 연구에서는 국내 상용량인 mirabegron 50mg를 기준으로 위약, 전체 항콜린제와 비교한 연구를 포함하였고, 국가를 제한하지 않았으며 가능한 포함할 수 있는 많은 효과결과변수 및 심혈관계 부작용을 포함한 다양한 부작용 빈도의 효과크기를 비교하기 위한 체계적 문헌고찰 및 메타분석을 실시하였다.

국외 2개, 국내 5개의 데이터베이스로 문헌검색을 하였으며, 검색어로는 'mirabegron', 'b3 adrenergic', 'overactive bladder'를 사용하였다. 문헌 검색 후, 선택/배제기준에 따라 연구에 포함될 문헌을 선택하였다. 1, 2차 문헌선택/배제과정에 따라 총 13개의 문헌, 17개의 연구가 최종 선택되었다.

선택된 문헌은 SIGN과 RoB 2개의 도구로 문헌의 질평가를 실시하였다. mirabegron의 효과는 배뇨일지결과, 배뇨증상관련 설문결과(OABSS, OAB-q, PPBC, TS-VAS 등), 요역동학적 검사결과(Qmax, PVR)를 활용하였고, 안전성은 전반적인 안전성, 구갈, 변비, 시야흐림 등을 활용하여, 종합적 효과크기 산출, 하위그룹 분석, 출판비뒀림 평가를 실시하였다.

위약과 비교시 배뇨횟수에 대한 종합적인 효과크기는 $-0.286(95\% \text{ CI: } -0.345, -0.227)$, 요절박 횟수에 대한 종합적인 효과크기는 $-0.179(95\% \text{ CI: } -0.240, -0.118)$, 요실금 횟수에 대한 종합적인 효과크기는 $-0.274(95\% \text{ CI: } -0.333, -0.215)$ 로 mirabegron은 위약과 비교시 24시간 평균 배뇨횟수, 요절박 횟수, 요실금 횟수 감소에 유의한 효과가 있었다. 또한, OAB-q symptom bother 점수에 대한 종합적인 효과크기는 $-0.322(95\% \text{ CI: } -0.404, -0.240)$ 로 mirabegron은 위약과 비교시 OAB-q symptom bother 점수 감소에 유의한 효과가 있었다.

항콜린제와 비교시, 배뇨횟수에 대한 종합적인 효과크기는 $-0.027(95\% \text{ CI: } -0.079,$

0.025), 요절박 횡수에 대한 종합적인 효과크기는 0.006(95% CI: -0.073, 0.085), 요실금 횡수에 대한 종합적인 효과크기는 -0.066(95% CI: -0.119, -0.014)로 mirabegron은 항콜린제와 비교시 24시간 평균 배뇨횡수, 요절박 횡수는 유의한 차이가 없었고, 요실금 횡수에 있어서만 유의한 감소효과가 있었다. OABSS 설문 총점에 대한 종합적인 효과크기는 -0.285(95% CI: -0.598, 0.028), OAB-q symptom bother 설문에 대한 종합적인 효과크기는 0.026(95% CI: -0.030, 0.083)로 mirabegron은 항콜린제와 비교시 OABSS 총점수와 OAB-q symptom bother 점수에 유의한 차이가 없었다.

위약과 비교한 전반적인 안전성에 대한 종합적인 효과크기는 1.021(95% CI : 0.950, 1.098), 구갈에 대한 종합적 효과크기는 0.949(95% CI: 0.633, 1.422), 변비에 대한 종합적 효과크기는 1.368(95% CI: 0.794, 2.357)로 mirabegron은 위약과 비교시 전반적인 안전성, 구갈, 변비에 있어서 유의한 차이가 없었다.

항콜린제와 비교한 전반적 안전성에 대한 종합적인 효과크기는 0.915(95% CI: 0.862, 0.971), 구갈에 대한 종합적인 효과크기는 0.351(95% CI: 0.276, 0.446), 변비에 대한 종합적인 효과크기는 0.941(95% CI: 0.681, 1.299)로 mirabegron은 다른 항콜린제와 비교시 전반적 안전성과 구갈에 있어서는 유의하게 좋았으며, 변비에 있어서는 차이가 없었다.

이 연구 결과를 종합해 볼 때, mirabegron은 위약에 비해 배뇨횡수, 요절박 등의 객관적인 과민성방광증상 뿐 아니라, OAB-q, PPBC 등으로 확인한 주관적 증상에서도 유의한 개선이 있었다. 또한, 안전성에 있어서는 위약과 비교하여 유의한 차이가 없었다. 기존 항콜린제에 비해 대부분 객관적/주관적 과민성방광증상에 있어서 유의한 차이가 없었으며, 대부분의 부작용이 기존 항콜린제 대비하여 적은 경향성을 보였으나 구갈을 제외하고 유의한 차이가 없었다. mirabegron 효과와 안전성에 대한 종합적인 평가를 위해서 장기적인 추적 관찰 연구나 공단 혹은 심평원 자료 등을 활용한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

I. 서론

1. 연구배경 및 필요성

국제요실금학회(The International Continence Society, ICS)에 따르면 과민성 방광(Overactive bladder, OAB)은 다른 명백한 원인이 없다는 조건 아래 절박성요실금(urgency incontinence)의 유무에 관계없이 요절박이 있는 경우를 말하며 흔히 주간 빈뇨와 야간 빈뇨를 동반하는 증상을 가진다(대한배뇨장애요실금학회, 2016). 과민성방광을 유발하는 병태생리학적 변화로는 근육성 변화(myogenic), 신경학적 변화(neurologic) 및 특발성 원인(idiopathic)이 있다(Symonds T, 2003). 배뇨일지는 이러한 과민성방광 환자의 배뇨상태를 객관적으로 파악할 수 있으므로 진단 및 치료에 필요한 객관적 자료로 사용되고 있으나, 이를 위해서는 정확한 교육이 필요하다. 현재 개발되어 있는 OAB-q나 OABSS와 같은 과민성방광 설문지를 이용하면 환자의 진단 및 치료효과 판단에 도움이 될 수 있다. OAB-q는 하부요로증상에 대한 질문 8개와 삶의 질을 평가하기 위한 25개의 문항으로 이루어져있다. 하부요로증상 8개 문항에서 총 8점 이상인 경우 과민성방광증후군으로 진단이 가능하다(Coyne K, 2002). OABSS는 일본의 Homma 교수에 의해 개발된 설문지로 빈뇨, 야간뇨, 요절박, 절박성요실금에 대한 4문항으로 구성되어 있으며, 요절박 점수 2점 이상이면서 총점이 3점 이상이라면 과민성방광으로 진단이 가능하다(Homma Y, 2006). 요역동학 검사는 필수는 아니지만, 배뇨근 과활동성에 의해 발생하는 과민성방광의 확진이 가능한 검사방법이다.

과민성방광은 보통 연령이 증가할수록 발생확률은 증가한다. 국내에서도 12.7%에서 30.5%로 다양하게 보고되고 있다(Choo MS, 2001, Kim UH, 2003). 대한배뇨장애요실금학회에서 2006년 18세 이상 2,000여명을 대상으로 한 역학 조사에서 전체 요실금 유병률은 16%였으며 연령에 따라 유병률도 증가하는 경향을 보였으며, 2005년 국민건강영양조사에서 19세 이상 여성의 요실금 유병률은 24.3%인 것으로 나타났다(대한배뇨장애요실금학회, 2016). 일본 과활동성 방광 진료지침서에 따르면 유병률이 12.4%이며 특히 고령의 80세 이상에서는 36.8%로 나타났다. 하부요로증상과 과민성방광의 대규모 유병률 조사 중 하나인 유럽의 EPIC 연구에서 빈뇨를 동반한 과민성방광은 남성에게

서는 31%, 여성에서는 25%로 나타났다(Irwin DE, 2008). 이 연구에서도 연령이 증가함에 따라, 유병률이 증가하였다. 미국의 40세 이상 약 20,000여명을 대상으로 진행되었던 EpiLUTS 연구에서 과민성방광 증상 정의에 따라, 24.7%에서 35.6%까지 유병률이 보고되어 이전과 연구들과 유사한 것으로 나타났다(Coyne KS, 2011).

과민성방광은 그 자체만으로 삶의 질을 저하시킬 뿐만 아니라 다른 질환과 동반 시 삶의 질을 더욱 악화시킨다(Abram P, 2013). 특히 폐경기 이후의 여성에서 과민성방광은 우울증, 기억력 감퇴, 불면증 등과 밀접하게 관련되어 있고(Lingping Zhu, 2015), 특히 노인 여성의 경우 골밀도의 감소와 골다공증의 위험이 증가되어 있는 상태에서 야간뇨와 빈뇨로 인해 화장실 사용을 위한 이동시 낙상이나 골절의 위험이 증가된다(Jacek Tomaszewski, 2014). 그러나 방콕에서 약 500명 가량의 외래 환자를 대상으로 실시한 연구에 따르면, 진단되지 않는 과민성방광 환자가 87.6%인 것으로 나타났다(Bunyavejchevin S, 2011). 즉, 과민성방광을 질병으로 인식하지 못하고, 적절한 치료를 받지 못하는 환자의 비율이 높다는 것을 시사한다.

과민성방광의 대표적인 증상인 절박성 요실금의 경제적 부담을 확인한 연구에서 국가 총 부담비용이 2007년에는 약 660억 달러였으며, 이를 통해 추정된 2015년과 2020년의 비용이 약 760억 달러, 830억 달러였다(Karin S, 2014). 즉, 과민성방광치료로 인한 국가경제적인 부담도 상당하다.

과민성방광 환자에 있어 가장 쉬운 치료법은 약물치료이다. 약물치료에는 방광의 수축을 억제하는 항무스카린제의 사용이 일반적이며, 빈번하게 사용되는 항무스카린제로는 tolterodine, solifenacin, fesoterodine, oxybutynin 등이 있다. 이러한 항콜린제는 소변 저장기에 불수의적 배뇨근 수축을 억제한다. 그러나, 배뇨근 수축력이 저하된 환자에게 사용시 잔뇨량이 증가하거나 요폐가 발생할 위험이 있다. 또한, 항무스카린성 약제는 방광에 대한 선택성이 결여되어 있어 다른 장기에 작용하여 부작용을 나타내는 단점이 있다. 대표적인 부작용으로 입마름, 졸음, 시야흐림, 변비, 어지러움 등이 있다(이규성, 2007). 또한, 대부분의 항무스카린제의 경우 소화관 내에 쉽게 흡수되며 중추신경계도 쉽게 통과한다. 이에 따라 노인환자나 치매 환자의 경우 인지기능 감소 등에 대한 주의를 기울여야 한다(Tune LE, 2001).

이러한 항무스카린제가 오랫동안 사용되어 왔지만 앞서 언급한 구갈, 변비 등의 부작용으로 인해 새로운 기전의 약물을 찾으려는 시도가 계속되었다. 베타-3 교감신경 수용체는 방광체부에 분포하여 방광이완에 관여하므로 베타-3 교감신경작용제가 과민

성방광의 치료제로 사용될 수 있다(대한배뇨장애요실금학회, 2016). 미라베그론(mirabegron)은 최초로 승인된 베타-3 작용제(beta-3 adrenergic receptor agonist) 계열의 약물로, 항콜린제와 달리 저장기에 방광 이완에 작용하여 방광 용적을 증가시킨다(Emilio Sacco, 2012). mirabegron은 이전에 진행된 여러 3상연구를 통해, 위약 대비해서는 유의한 개선 효과를 그리고 기존 항콜린제 대비 유사한 효과를 보이며, 구갈, 변비 등의 항콜린성 부작용에서는 매우 우수한 내약성을 보이는 것으로 나타났다(Katherine Warren, 2016).

2014년도에 중국의 Tao Wu 가 실시한 체계적 문헌고찰 및 메타분석의 결과가 발표되었지만, 이 연구에서는 위약과 항콜린제 1종류(tolterodine)만을 대조약물로 진행한 연구였다(Wu T, 2014). 또한, 유럽, 미국에서 실시된 연구만을 포함하여, 한국, 일본인 등 동양인을 포함한 종합적인 결론을 내기 어렵다. 또한, 요실금, 배뇨횟수, OAB-q 총점, 전체 유해사례 건수에 대한 결과만을 보고하여, 이외 증상 및 각 부작용 별 효과 크기를 비교하기 어려웠다.

이에 본 연구에서는 국내 상용량인 mirabegron 50mg를 기준으로 위약, 전체 항콜린제와 비교한 연구를 포함하였고, 국가를 제한하지 않았으며. 가능한 포함할 수 있는 많은 효과결과변수 및 심혈관계 부작용을 포함한 다양한 부작용 빈도의 효과 크기를 비교하기 위한 연구를 실시하였다.

2. 연구 목적

본 연구는 새로운 기전의 과민성방광 치료제인 mirabegron의 과민성방광치료효과와 안전성에 대해 현재까지의 발표된 논문을 수집하고 분석하여 체계적 문헌고찰 및 메타분석을 통해 종합적인 효과크기를 알아보기로 한다.

세부 목적은 아래와 같다.

첫째, 각 문헌들의 결과를 종합하여 mirabegron의 과민성방광 증상개선 효과를 위약 및 항콜린제와 비교 분석한다.

둘째, mirabegron의 전반적인 안전성, 항콜린성 부작용(구갈, 변비, 시야흐림), 심혈관계 부작용(혈압상승, QT연장, 심박수 상승)을 평가한다.

셋째, 지역별(미국, 유럽, 아시아), 비교약물별, 관찰기간, 연구대상(여성, 전체)에 따라 과민성방광증상, 전반적인 안전성, 항콜린성 부작용, 심혈관계 부작용 효과차이를 비교분석한다.

II. 연구방법

1. 연구의 틀

체계적 문헌고찰은 연구자가 설정한 연구질문에 대해 현재 활용 가능한 연구 결과를 종합하는 연구 방법이며, 연구질문에 따른 체계적인 문헌검색과 선택, 제외 기준에 따른 문헌선택, 선택한 문헌에 대한 비뚤림 위험 평가의 과정으로 진행된다. 메타분석은 선택한 문헌에 대해 양적으로 효과크기 합성이 가능한 경우 결과를 통합하는 연구 방법이다.(한국보건의료연구원, 2011). 개략적인 연구의 틀은 아래와 같다(그림 1).

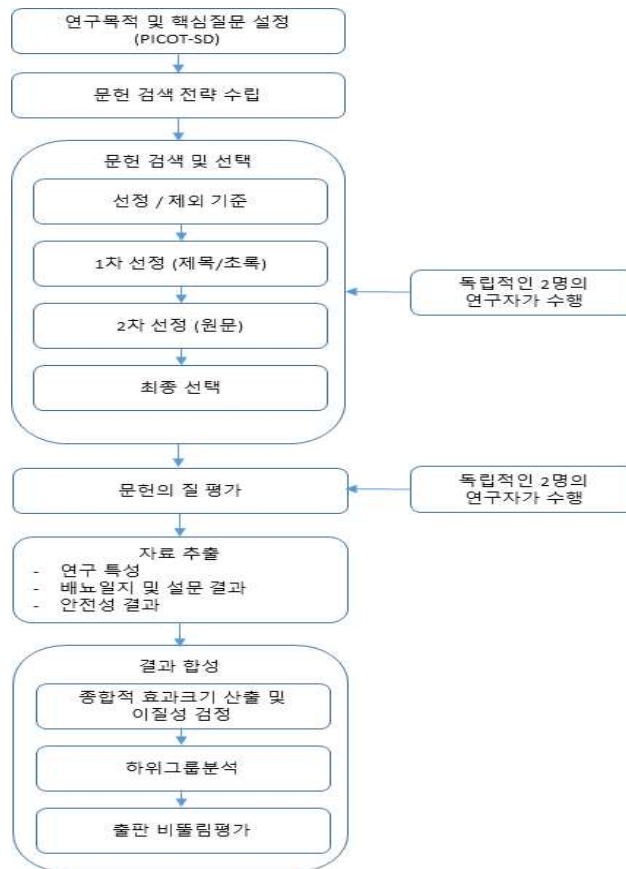


그림 1. 연구의 틀

2. 핵심질문(PICOT-SD) 선정

본 연구의 핵심질문은 다음과 같다(표 1). 대상은 원인 불명의 과민성방광 환자이며, 중재약물은 베타3 길항제인 미라베그론(mirabegron)으로 하였고, 위약과 다른 항무스카린제를 비교약물로 선정하였다. 결과변수로는 과민성방광증상변화와 삶의 질 점수, 전반적인 안전성, 항콜린성 부작용, 심혈관계 부작용을 보았다. 추적기간과 의료기관의 제한은 두지 않았으며, 연구설계는 무작위배정비교임상시험(Randomized controlled trial, RCT)와 유사 중재연구(cross-over study 등)로 제한하였다.

표 1. 핵심질문(PICOTS-SD) 개요

| 구분 | 핵심질문 |
|---|--|
| 대상 (Patient) | 과민성방광환자 |
| 중재 (Intervention) | mirabegron (단일) |
| 비교 (Comparator) | 위약, 다른 항무스카린제 |
| 결과변수 (Outcome) | 효과 : 과민성방광 증상, 삶의 질 점수 안전성 : 항콜린성 부작용, 심혈관계 부작용 등 |
| 추적기간 (Timing of outcome measurement) | 제한없음 |
| 의료기관(Setting) | 제한없음 |
| 연구설계 (Study Design) | 무작위배정비교임상시험(Randomized Controlled Trial, RCT), 무작위교차임상시험(Cross-over study) |

공식적으로 학술지에 게재된 연구만 포함하였으며, 영어, 한국어로 된 연구만을 선정하였다.

3. 문헌검색

한국보건의료연구원에서 권장하는 데이터베이스 중, 국외 2개, 국내 5개의 데이터베이스로 검색을 하였다(한국보건의료연구원, 2011).

국외 데이터베이스는 Pubmed와 EMBASE 아래 2개 검색 데이터베이스를 이용하였으며(표 2), 검색어로는 ‘mirabegron’, ‘b3 adrenergic’, ‘overactive bladder’ 를 사용하였다. 검색단계에서 출판기간, 연구유형이나 언어를 따로 제한하지는 않았으며, 2017년 3월 13일 최종 검색을 완료하였고, 구체적인 검색전략은 부록 1에 제시하였다.

국내 데이터베이스는 아래 5개 검색 데이터베이스를 이용하였으며(표 2), 검색어로는 ‘mirabegron’ 만을 사용하여 검색하였다. 검색시 출판기간, 연구유형이나 언어를 제한하지 않았으며 2017년 3월 13일에 최종 검색을 완료하였고 구체적인 검색전략은 부록 1에 제시하였다.

표 2. 국외/국내 검색 데이터베이스

| 국외 DB | 국내 DB |
|--------------------------------------|----------|
| 검색어 : mirabegron, overactive bladder | |
| | KoreaMed |
| Pubmed | KMBASE |
| EMBASE | KoMCI |
| | RISS |
| | KISS |

4. 문헌선택

문헌 검색 후, 아래 선택/배제기준에 따라 연구에 포함될 문헌을 선택하였다. 선택 과정은 총 2단계로 이루어졌으며, 1차 선택/배제과정에서는 제목과 초록을 바탕으로 본 연구의 목적과 관련성이 없다고 판단되는 문헌들을 배제하였고, 2차 선택/배제과정에서는 문헌의 전문(full text)을 검토하고 선택하였다. 문헌선택은 독립적으로 2명의 연구자(KHJ, LHC)가 각각 수행하였으며, 선택 문헌에 차이가 있을 경우 논의하여 합의를 이루었다.

가. 선택기준

선택기준으로는 mirabegron을 복용한 과민성방광 환자를 대상으로 한 연구, RCT연구나 유사중재연구, 비교군이 있는 연구, 적절한 연구결과(과민성방광증상, 삶의 질 점수, 부작용)가 하나이상 보고된 연구, 결과변수의 효과크기 측정이 가능한 연구로 하였다(표 3).

표 3. 문헌 선택기준

| 선택 기준 |
|--|
| - mirabegron 50mg를 복용한 과민성방광 환자 대상연구 |
| - RCT 연구, Cross-over 연구 |
| - 비교군이 있는 연구 |
| - 적절한 연구결과(과민성방광증상, 삶의 질 점수, 부작용)가 하나이상 보고된 연구 |
| - 결과변수의 효과크기 측정이 가능한 연구 |

나. 배제기준

배제기준으로는 원문 이용이 불가능한 연구, 원저가 아닌 연구, 동물실험 및 전임상시험연구, 비교군이 mirabegron 다른 용량인 연구, 적절한 연구결과가 보고되지 않은 연구, 한국어 및 영어로 발표되지 않은 연구로 정하였다(표 4).

표 4. 문헌 제외기준

| 배제 기준 |
|---|
| - 원문 이용이 불가능한 연구 |
| - 원저가 아닌 연구 |
| - 동물실험 및 전임상 연구 |
| - 적절한 연구결과가 보고되지 않은 연구 |
| - 중재군이 mirabegron 50mg 단일군이 아닌 경우 (예, mirabegron + 다른 항무스카린제, mirabegron + 알파차단제 등) |
| - 한국어, 영어 이외의 언어로 발표된 연구 |

5. 문헌의 질평가

문헌의 질평가 도구로는 비뚤림(bias) 위험의 특정영역을 만족하는지 여부에 대하여 개별적으로 평가하는 것으로 RCT연구의 경우, Scottish Intercollegiate Guideline Network(SIGN)이 개발한 점검목록과 Cochrane group이 개발한 Risk of bias(이하 RoB) 도구를 사용하는 것이 일반적이다. 그러므로, 본 연구에서는 RCT 연구의 경우 SIGN과 RoB 2개의 도구로 문헌의 질평가를 실시하였다. 비뚤림 위험 평가는 두 명의 연구자 (KHJ, LHC)가 독립적으로 수행하였으며, 의견이 일치하지 않을 경우 논의를 하여 합의를 하였다.

가. RoB도구의 평가영역

RCT의 비뚤림 위험 평가로 Cochrane group의 Risk of bias도구(이하 RoB 도구)를 사용하였다. RCT에서 비뚤림 종류는 선택 비뚤림(selection bias), 실행 비뚤림(performance bias), 결과확인 비뚤림(detection bias), 탈락 비뚤림(attrition bias), 보고 비뚤림(reporting bias)의 5가지이다(표 5). 비뚤림의 위험성을 무작위배정순서 생성, 배정순서 은폐, 참여자, 연구자, 결과평가자 눈가림, 불완전한 결과자료, 선택적 결과보고, 기타 비뚤림의 항목에 대하여 각 평가자는 ‘높음’ (high risk of bias), ‘낮음’ (low risk of bias), ‘불확실’ (uncertain risk of bias) 3가지로 평가한다(한국보건 의료연구원, 2011).

표 5. RoB 도구를 사용한 문헌의 비뚤림 위험 평가

| 비뚤림 종류 | RoB 도구에서의 평가영역 |
|-------------------------------|-----------------------------------|
| 선택 비뚤림 (selection bias) | • 무작위 배정순서 생성 • 배정순서 은폐 |
| 실행 비뚤림 (performance bias) | • 참여자, 연구자, 결과평가자 눈가림 • 기타 비뚤림 |
| 결과 확인 비뚤림 (detection bias) | • 참여자, 연구자, 결과평가자 눈가림 • 기타 비뚤림 |
| 탈락 비뚤림 (attrition bias) | • 불완전한 결과자료 |
| 보고 비뚤림 (reporting bias) | • 선택적 결과보고 |

나. SIGN의 방법론 체크리스트

문헌의 질평가 도구로 영국 Scottish Intercollegiate Guideline Network(SIGN)의 방법론 체크리스트를 사용하였다. 각 연구를 우선 연구유형별로 분류한 후 먼저 내적타당도에 대한 평가문항에 대해 ‘잘 수행됨’, ‘적절하게 수행됨’, ‘부적절하게 수행됨’, ‘다루어지지 않음’, ‘보고되지 않음’, ‘적용가능하지 않음’ 등으로 답하도록 되어 있다.

이 조건이 모두 잘 또는 적절하게 수행되었을 경우 ‘++’, 일부 항목이 불충분할 경우 ‘+’로, 대부분 충족되지 않았을 경우 ‘-’로 판정한다(SIGN, 2013). 질 평가 판정에 따른 SIGN의 근거의 수준과 권고의 등급은 표 5와 같다. 본 연구에서는 모두 RCT 만을 포함하였으므로, ‘1++’, ‘1+’, ‘1-’ 3가지 근거 수준으로만 평가되었다.

표 6. SIGN 방법론 체크리스트를 사용한 문헌의 질평가

| 근거 수준 | 정의 |
|-------|--|
| 1++ | <ul style="list-style-type: none"> • RCT로 수행된 높은 질의 메타분석과 체계적 문헌고찰 • 비뿔림의 위험이 매우 낮은 RCT |
| 1+ | <ul style="list-style-type: none"> • RCT 또는 비무작위 임상시험으로 잘 수행된 메타분석과 체계적 문헌고찰 • 비뿔림의 위험이 낮은 RCT 또는 비무작위 임상시험 |
| 1- | <ul style="list-style-type: none"> • RCT 또는 비무작위 임상시험으로 수행된 메타분석과 체계적 문헌고찰 • 비뿔림의 위험이 높은 RCT 또는 비무작위 임상시험 |
| 2++ | <ul style="list-style-type: none"> • 환자-대조군, 코호트, 비교 연구로 수행된 높은 질의 체계적 문헌 고찰 • 교란, 비뿔림, 우연성의 위험이 매우 낮거나 인과 관계에 대한 높은 확률을 가진 높은 질의 환자-대조군, 코호트, 비교 연구 |
| 2+ | <ul style="list-style-type: none"> • 교란, 비뿔림, 우연성의 위험이 낮거나 인과 관계에 대한 보통의 확률을 가진 높은 질의 환자-대조군, 코호트, 비교 연구 |
| 2- | <ul style="list-style-type: none"> • 교란, 비뿔림의 위험이 매우 높거나 인과 관계가 없는 상당한 위험이 있는 환자-대조군, 코호트, 비교 연구 |
| 3 | <ul style="list-style-type: none"> • 전후 연구, 증례 연구, 증례 보고 등 비분석적 연구 |
| 4 | <ul style="list-style-type: none"> • 전문가 의견 |

6. 자료추출

자료추출은 일정한 양식을 만들어, 2명의 연구자(KHJ, LHC)가 독립적으로 수행하였다. 불일치되는 부분이 있을 때는 논의를 통해 합의를 이루었다. 자료추출양식은 부록 3에 기술하였으며, 연구정보(연구번호, 저자, 서지사항, 연도, 국가), 방법(연구설계), 연구대상(적응증, 대상자 수, 연령, 성별(여자 비율), 인종), 중재(약물종류, 용량, 추적관찰기간), 결과(배뇨일지결과, 배뇨증상관련 설문결과(OABSS, OAB-q, PPBC, TS-VAS 등), 요역동학적 검사 결과(Qmax, PVR), 안전성결과(전반적인 안전성, 구갈, 변비, 시야흐림 등), 비뿔립위험평가, 기타사항으로 자료를 추출하였다.

7. 자료분석 및 결과제시

자료추출 후 개별연구정보 및 대상자 정보에 대한 연구특성표와 주요 연구결과(배뇨횟수변화, 요절박횟수변화, 요실금횟수변화, OABSS점수변화, OAB-q점수변화, PPBC 변화, TS-VAS 변화, 주요 안전성 결과)에 대한 효과 추정치를 정리한 결과제시표, 비फल 위험을 평가한 근거요약표를 적성하였다. 제시된 결과 중 합성이 가능한 결과변수를 모아 메타분석을 실시하였다.

8. 메타분석

메타분석은 Stata 14.0 프로그램으로 실시하였으며(SR Shim, 2016), 개별연구의 효과 크기와 종합적인 효과 크기를 산출하였다. 이질성 여부를 판단하기 위해 I-square 값을 활용하였으며, 이질성 요인을 확인하기 위해 하위그룹 분석(연구지역별, 연구대상별, 연구기간별, 대조군별)을 실시하였다. 출판 비탈림을 확인하고자 funnel plot으로 시각적으로 판단하고 Egger의 검정과 Begg's 검정을 실시하였다.

가. 효과크기 계산

연속형 결과변수의 경우, 중재군과 비교군의 평균변화의 차이의 결과를 중재군과 비교군의 합병한 표준편차로 나누어 계산된 표준화된 평균변화차이(Standardized mean difference, SMD)를 효과크기(Effect size, ES)로 하였다(Glass, 1976).

표 7. 연속형 결과변수의 효과크기의 계산

| 연구 유형 | 표준화된 평균변화차이(SMD) | 효과크기(ES) |
|-----------------------------|--|-------------------------|
| 중재군과 비교군의 평균변화와 표준편차를 아는 경우 | $\sqrt{\frac{(n_1 - 1)S_1^2 + (n_2 - 1)S_2^2}{n_1 + n_2 - 2}}$ | $\frac{X_1 - X_2}{SMD}$ |

n_1 : 중재군의 표본수, n_2 : 비교군의 표본수, S_1 : 중재군의 표준편차, S_2 : 비교군의 표준편차, X_1 : 중재군의 평균, X_2 : 비교군의 평균, t : p값에 대응하는 t분포값

이분형 결과변수의 경우 효과크기를 상대적 위험도(relative risk, 이하 RR)를 사용하였고, 이를 구하기 위해 역분산(inverse variance) 분석방법을 사용하였다.

표 8. 이분형 결과변수의 효과크기의 계산

| 연구 유형 | 상대위험도(RR) | 효과크기(ES) |
|--|---|---------------------------|
| 중재군과 비교군의 사건발생(event) 수와 각 군의 n수를 알 경우 | $\frac{p^T}{p^C} = \frac{\frac{a}{a+b}}{\frac{c}{c+d}}$ | $\frac{(c+d)*a}{(a+b)*c}$ |

p^T : 중재군에서 사건이 발생할 확률, p^C : 대조군에서 사건이 발생할 확률, a: 중재군의 사건 발생 수, b : 중재군의 사건 미발생 수, c : 비교군의 사건 발생 수, d : 대조군의 사건 미발생수

나. 종합적 효과크기의 계산 및 이질성 검정

고정효과모형(Fixed effect model)을 기본으로 효과크기를 통합하였으나, 이질성 검정(test of heterogeneity)을 시행한 후 이질성이 높다고 판단되는 경우, 랜덤효과모형(random effect model)으로 종합적 효과크기를 산출하였다. 또한, forest plot 을 통하여 시각적으로 효과크기를 판단하였다.

이질성 검정을 위해 I^2 통계량과 p-value 를 확인하였다(Dersimononian, Laird, 1986). I^2 통계량은 25%보다 작으면 통계적 이질성이 낮음, 25%~75%면 중간 정도의 이질성, 75%보다 크면 이질성이 심한 것으로 평가하였다(Higgins et al., 2003). 이질성의 요인을 확인하기 위해 하위그룹분석을 실시하였다(Oxman, Guyatt, 1992)

다. 출판 비뚤림 평가

출판 비뚤림을 평가하기 위하여 funnel plot 을 사용하였고, 보정을 하여 중재효과에 변화가 있는지 확인할 수 있는 대표적인 Trim and fill 방법을 사용하였다(Duval S et al., 2000). 또한, Egger의 검정법과 Begg의 검정법을 이용하였다(Egger M et al., 1997, Begg CB et al., 1994)

Ⅲ. 연구결과

1. 문헌개요

앞서 제시한 방법으로 문헌검색을 실시한 결과 국외 315개(EMBASE 202개, Pubmed 113개), 국내 17개로 중복을 제외하였을 때 총 203개였다. 선택/배제 기준에 따라 제목과 초록을 검토하여 114개의 문헌을 배제하였고 1차 선정된 개수는 89개였다. 선택된 문헌의 원문을 검토하여, 선택/배제 기준에 따라 76개가 추가로 배제되었으며 최종적으로 13개의 문헌이 2차 선정되었다(그림 2).

문헌 선택시 동일한 대상자를 대상으로 한 중복연구의 경우, 가장 최근의 문헌으로 통합하였으나, 과거 문헌에서 필요한 정보는 추출하여 자료추출표에 기재하였다(부록 4). 또한, 4개의 문헌에서 중재를 달리한 8개의 연구로 분리하여(Kuo H.C. et al., 2015, Yamaguchi O et al., 2014, Khullar V et al., 2013, Chapple C.R. et al., 2013) 총 17개의 연구를 선정하였다. 최종적으로 포함된 17개의 연구 중 위약과 비교한 연구는 7개, 다른 항콜린제와 비교한 연구는 10개였다. 지역별로 보면, 아시아 연구가 8개, 유럽 연구가 6개, 미주에서 실시된 연구가 3개이었다. 다국가를 대상으로 한 연구의 경우, 분석의 편의를 위해 가장 대다수를 이루는 지역의 연구로 분류하였다. 연구 전체가 2013년 이후에 발표된 연구였다. 연구기간은 대부분 12주였으며, 12주 이상 연구는 16주 연구 1개와 52주 연구 2개로 총 3개였다(Kinjo M. et al., 2016, Chapple C.R et al., 2013, Torimoto K. et al., 2016). 연구결과로 배뇨일지를 통한 배뇨횟수, 요절박, 요실금 횟수 등을 보고한 연구가 15개 였으며, OAB-q, OABSS 등 설문결과를 제시한 연구가 10개였다. 또한, 1개 이상의 안전성 결과를 제시한 연구가 15개였다.

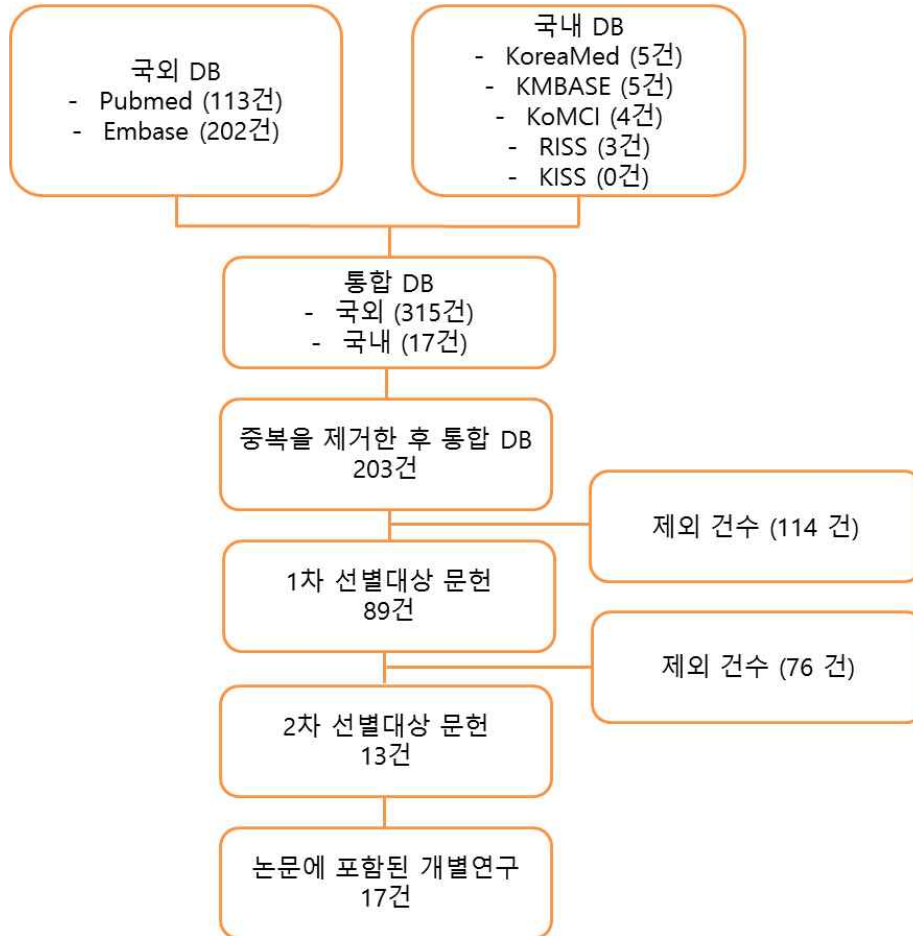


그림 2. 문헌선택 흐름도(flow chart)

표 9. 연구 특성표

| 연구 번호 | 1저자 | 연도 | 연구지역 | 연구국가 | 인종 | 연구 기간 (주) | 상 | 중재군 | | | | 비교군 | | | |
|----------|--------------------------|------|--------|-------------------------|------------------------|-----------------|---|-----|------|------|-------------|-----|------|------|-------------|
| | | | | | | | | 약물 | 대상자수 | 평균연령 | 여성비율 (%) | 약물 | 대상자수 | 평균연령 | 여성비율 (%) |
| 1 | Yamaguchi O. | 2015 | Asia | Japan | asian | 12 | 2 | MIR | 208 | 56.2 | 85.1 | PBO | 211 | 55.7 | 80.1 |
| 2 | Kuo H.-C. | 2015 | Asia | Taiwan | asian | 12 | 3 | MIR | 76 | 59.0 | 61.8 | PBO | 68 | 58.4 | 61.8 |
| 3 | Yamaguchi O. | 2014 | Asia | Japan | asian | 12 | 3 | MIR | 369 | 58.3 | 84.3 | PBO | 368 | 58.2 | 84.2 |
| 4 | Herschorn S. | 2013 | US | North America/ EU | White 90% | 12 | 3 | MIR | 440 | 60.3 | 68.9 | PBO | 433 | 58.2 | 69.5 |
| 5 | Nitti V.W. | 2013 | US | US/ Canada | Non hispanic 95% | 12 | 3 | MIR | 442 | 59.2 | 72.9 | PBO | 563 | 60.1 | 76.2 |
| 6 | Khullar V. | 2013 | Europe | EU/AUS | White 99% | 12 | 3 | MIR | 493 | 59.1 | 72.4 | PBO | 494 | 59.2 | 72.1 |
| 7 | Chapple C.R. | 2013 | Europe | UK | White 99% | 12 | 2 | MIR | 167 | 56.9 | 89.2 | PBO | 166 | 57.1 | 91.0 |
| 8 | Otsuka A | 2016 | Asia | Japan | asian | 12 | 4 | MIR | 42 | 73.5 | 100 | IMI | 47 | 74 | 100 |
| 9 | Vecchioli Scaldazza C | 2016 | Europe | Italy | | 12 | 4 | MIR | 31 | 56 | 100 | SOL | 29 | 58 | 100 |
| 10 | Kinjo M. | 2016 | Asia | Japan | asian | 52 | 4 | MIR | 76 | 63.4 | 100 | SOL | 72 | 61.5 | 100 |
| 11 | Batista J.E., | 2015 | Europe | EU | | 12 | 3 | MIR | 936 | 56.7 | 76.1 | SOL | 934 | 57.4 | 75.9 |
| 12 | Kuo H.-C. | 2015 | Asia | Taiwan | asian | 12 | 3 | MIR | 76 | 59 | 61.8 | TOL | 74 | 56.4 | 59.5 |
| 13 | Yamaguchi O. | 2014 | Asia | Japan | asian | 12 | 3 | MIR | 369 | 58.3 | 84.3 | TOL | 368 | 58.3 | 82.6 |
| 14 | Chapple C.R. | 2013 | US | US/Canada | White 95% | 52 | 3 | MIR | 812 | 59.2 | 74.1 | TOL | 812 | 59.6 | 73.9 |
| 15 | Khullar V. | 2013 | Europe | EU/AUS | White 99% | 12 | 3 | MIR | 493 | 59.1 | 72.4 | TOL | 495 | 59.1 | 72.9 |
| 16 | Chapple C.R. | 2013 | Europe | UK | White 99% | 12 | 2 | MIR | 167 | 56.9 | 89.2 | TOL | 85 | 56.6 | 81.2 |
| 17 | Torimoto K. | 2016 | Asia | Japan | asian | 16 | 4 | MIR | 33 | 68.2 | 100 | IMI | 37 | 66.7 | 100 |

MIR : Mirabegron, PBO : Placebo, IMI : Imidafenacin, SOL : Solifenacin, TOL : Tolterodine

표 9. 연구 특성표(계속)

| 연구 번호 | 1저자 | 연도 | 증재군(baseline) | | | 비교군(baseline) | | | 결과목록 | | |
|----------|--------------------------|------|---------------|-------|-----------|---------------|-----|-------|------|-----------|---|
| | | | 약물 | 배뇨횟수 | 요결박 횟수 | 요실금 횟수 | 약물 | 배뇨횟수 | | 요결박 횟수 | 요실금 횟수 |
| 1 | Yamaguchi O. | 2015 | MIR | 11.77 | 4.84 | 2.00 | PBO | 11.17 | 4.57 | 1.68 | mic, urg, incon, UI, noc, vvm, safety |
| 2 | Kuo H.-C. | 2015 | MIR | 11.6 | 5.5 | 2.5 | PBO | 13.2 | 5.5 | 2.6 | mic, urg, incon, UI, noc, vvm, safety |
| 3 | Yamaguchi O. | 2014 | MIR | 11.15 | 4.27 | 1.99 | PBO | 11.29 | 4.42 | 1.91 | mic, urg, incon, UI, noc, vvm, safety |
| 4 | HerschornS. | 2013 | MIR | 11.66 | 5.80 | 2.51 | PBO | 12.8 | 6.39 | 2.93 | mic, urg, incon, UI, vvm, OAB-q HRQOL, safety |
| 5 | Nitti V.W. | 2013 | MIR | 11.8 | 5.9 | 1.9 | PBO | 11.5 | 5.6 | 1.9 | mic, urg, incon, UI, noc, vvm, OAB-q, PPBC, TS-VAS, safety |
| 6 | Khullar V. | 2013 | MIR | 11.65 | - | 2.83 | PBO | 11.71 | - | 2.67 | mic, urg, incon, vvm, OAB-q, PPBC, TS-VAS, safety |
| 7 | Chapple C.R. | 2013 | MIR | - | - | - | PBO | - | - | - | mic, incon, OAB-q sxs, safety |
| 8 | Otsuka A | 2016 | MIR | 10.96 | 2.28 | 2.69 | IMI | 10.48 | 2.48 | 2.57 | mic, urg, incon, noc, vvm, Qmax, PVR, OAB-q, OABSS, safety |
| 9 | Vecchioli Scaldazza C | 2016 | MIR | - | - | - | SOL | - | - | - | OABSS sub, Qmax, PVR |
| 10 | Kinjo M. | 2016 | MIR | - | - | - | SOL | - | - | - | safety |
| 11 | Batista J.E., | 2015 | MIR | 11.6 | 7.7 | 2.1 | SOL | 11.4 | 7.8 | 2.1 | mic, urg, incon, UI, noc, OAB-q, PPBC, TS-VAS, safety |
| 12 | Kuo H.-C. | 2015 | MIR | 11.6 | 5.5 | 2.5 | TOL | 12.3 | 5.9 | 1.6 | mic, urg, incon, UI, noc, vvm, safety |
| 13 | Yamaguchi O. | 2014 | MIR | 11.15 | 4.27 | 1.99 | TOL | 11.10 | 4.13 | 1.89 | mic, urg, incon, UI, noc, vvm, safety |
| 14 | Chapple C.R. | 2013 | MIR | 11.13 | - | - | TOL | 10.94 | - | - | mic, incon, vvm, OAB-q, PPBC, TS-VAS, safety |
| 15 | Khullar V. | 2013 | MIR | 11.65 | - | 2.83 | TOL | 11.55 | - | 2.63 | mic, urg, incon, vvm, OAB-q, PPBC, TS-VAS, safety |
| 16 | Chapple C.R. | 2013 | MIR | - | - | - | TOL | - | - | - | mic, incon, OAB-q sxs, safety |
| 17 | Torimoto K. | 2016 | MIR | 10.16 | - | - | IMI | 10.60 | - | - | mic, OABSS |

MIR : Mirabegron, PBO : Placebo, IMI : Imidafenacin, SOL : Solifenacin, TOL : Tolterodine

표 10. 결과제시표

| 연구 번호 | 1저자 | 연도 | N수 (효과) | | 연구 기간 | 배뇨횟수변화 (mean change) | | 요절박횟수변화 (mean change) | | 요실금횟수변화 (mean change) | | 절박성요실금횟수변화 (mean change) | | 야간뇨횟수변화 (mean change) | | 1회배뇨시 배뇨량변화 (mean change) | |
|----------|--------------------------|------|---------|-----|----------|-------------------------|--------|--------------------------|-------|--------------------------|-------|-----------------------------|-------|--------------------------|-------|------------------------------|-------|
| | | | 중재군 | 비교군 | | 중재군 | 비교군 | 중재군 | 비교군 | 중재군 | 비교군 | 중재군 | 비교군 | 중재군 | 비교군 | 중재군 | 비교군 |
| 1 | Yamaguchi O. | 2015 | 208 | 211 | 12 | -2.12 | -1.18 | -2.24 | -1.83 | -1.28 | -0.64 | -1.14 | -0.68 | -0.38 | -0.24 | 27.25 | 11.18 |
| 2 | Kuo H.-C. | 2015 | 76 | 68 | 12 | -2.12 | -1.28 | -1.97 | -1.49 | -1.37 | -0.58 | -1.73 | -1.02 | -0.50 | -0.55 | 22.17 | 5.54 |
| 3 | Yamaguchi O. | 2014 | 369 | 368 | 12 | -1.67 | -0.86 | -1.85 | -1.37 | -1.12 | -0.66 | -1.01 | -0.60 | -0.44 | -0.36 | 24.30 | 9.72 |
| 4 | HerschornS. | 2013 | 440 | 433 | 12 | -1.60 | -1.18 | -1.94 | -1.35 | -1.38 | -0.96 | -1.33 | -0.94 | - | - | 20.70 | 8.30 |
| 5 | Nitti V.W. | 2013 | 442 | 563 | 12 | -1.66 | -1.05 | -1.57 | -0.82 | -1.47 | -1.13 | -1.32 | -0.89 | -0.57 | -0.38 | 18.20 | 7.00 |
| 6 | Khullar V. | 2013 | 493 | 494 | 12 | -1.94 | -1.37 | -2.25 | -1.65 | -1.62 | -1.13 | - | - | - | - | 24.20 | 12.30 |
| 7 | Chapple C.R. | 2013 | 167 | 166 | 12 | -2.08 | -1.44 | - | - | -1.15 | -0.53 | - | - | - | - | - | - |
| 8 | Otsuka A | 2016 | 42 | 47 | 12 | -1.96 | -1.41 | -1.28 | -1.60 | -1.76 | -1.08 | - | - | -0.31 | -0.16 | 28.90 | 19.70 |
| 9 | Vecchioli Scaldazza C | 2016 | 31 | 29 | 12 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 10 | Kinjo M. | 2016 | 76 | 72 | 52 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 11 | Batista J.E., | 2015 | 936 | 934 | 12 | -2.95 | -3.13 | -4.61 | -4.84 | -1.40 | -1.60 | -1.47 | -1.53 | -0.95 | -0.94 | - | - |
| 12 | Kuo H.-C. | 2015 | 76 | 74 | 12 | -2.12 | -0.98 | -1.97 | -1.96 | -1.37 | -0.79 | -1.73 | -0.98 | -0.50 | -0.45 | 22.17 | 13.30 |
| 13 | Yamaguchi O. | 2014 | 369 | 368 | 12 | -1.67 | -1.4 | -1.85 | -1.66 | -1.12 | -0.97 | -1.01 | -0.95 | -0.44 | -0.42 | 24.30 | 28.83 |
| 14 | Chapple C.R. | 2013 | 812 | 812 | 52 | -1.3 | -1.47 | - | - | -1.05 | -1.33 | - | - | - | - | 18.00 | 18.40 |
| 15 | Khullar V. | 2013 | 493 | 495 | 12 | -1.94 | -1.57 | -2.25 | -2.07 | -1.62 | -1.21 | - | - | - | - | 24.20 | 25.00 |
| 16 | Chapple C.R. | 2013 | 167 | 85 | 12 | -2.08 | -1.99 | - | - | -1.15 | -0.81 | - | - | - | - | - | - |
| 17 | Torimoto K. | 2016 | 33 | 37 | 16 | -2.17 | -1.482 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |

표 10. 결과제시표 (계속)

| 연구 번호 | 1저자 | 연도 | N수 (효과) | | 연구 기간 | OAB-q symptom bother (mean change) | | OAB-q HRQOL (mean change) | | OABSS (mean change) | | PPBC (mean change) | | TS-VAS (mean change) | |
|----------|---------------------------|------|---------|-----|----------|---------------------------------------|--------|------------------------------|--------|------------------------|-------|-----------------------|-------|-------------------------|------|
| | | | 중재군 | 비교군 | | 중재군 | 비교군 | 중재군 | 비교군 | 중재군 | 비교군 | 중재군 | 비교군 | 중재군 | 비교군 |
| | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Yamaguchi O. | 2015 | 208 | 211 | 12 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 2 | Kuo H.-C. | 2015 | 76 | 68 | 12 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 3 | Yamaguchi O. | 2014 | 369 | 368 | 12 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 4 | Herschorn S. | 2013 | 440 | 433 | 12 | - | - | -18.80 | -16.10 | - | - | - | - | - | - |
| 5 | Nitti V.W. | 2013 | 442 | 563 | 12 | -17.00 | -10.80 | 14.80 | 10.70 | - | - | -0.70 | -0.50 | 1.55 | 0.70 |
| 6 | Khullar V. | 2013 | 493 | 494 | 12 | -19.60 | -14.90 | 16.10 | 13.70 | - | - | -1.00 | -0.80 | 2.55 | 1.89 |
| 7 | Chapple C.R. | 2013 | 167 | 166 | 12 | -20.36 | -16.11 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 8 | Otsuka A. | 2016 | 42 | 47 | 12 | -20.50 | -16.60 | 15.20 | 13.80 | -4.51 | -3.60 | - | - | - | - |
| 9 | Vecchioli Scaldazza C. | 2016 | 31 | 29 | 12 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 10 | Kinjo M. | 2016 | 76 | 72 | 52 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 11 | Batista J.E., | 2015 | 936 | 934 | 12 | -28.89 | -30.76 | 24.53 | 25.94 | - | - | -1.53 | -1.67 | 3.44 | 3.86 |
| 12 | Kuo H.-C. | 2015 | 76 | 74 | 12 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 13 | Yamaguchi O. | 2014 | 369 | 368 | 12 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 14 | Chapple C.R. | 2013 | 812 | 812 | 52 | -13.1 | -14.3 | 10.70 | 11.40 | - | - | -0.80 | -0.80 | 2.08 | 2.27 |
| 15 | Khullar V. | 2013 | 493 | 495 | 12 | -19.6 | -18.4 | 16.10 | 14.80 | - | - | -1.00 | -1.00 | 2.55 | 2.44 |
| 16 | Chapple C.R. | 2013 | 167 | 85 | 12 | -20.36 | -17.42 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 17 | Torimoto K. | 2016 | 33 | 37 | 16 | - | - | - | - | -3.97 | -3.19 | - | - | - | - |

표 10. 결과제시표 (계속)

| 연구 번호 | 1저자 | 연도 | N수 (안전성) | | 연구 기간 | 전반적인 안전성(N) | | 심각한 안전성(N) | | 변비(N) | | 구갈(N) | | 시야흐림(N) | | 혈압상승(N) | | 심박상승(N) | |
|----------|----------------------|------|----------|-----|----------|-------------|-----|------------|-----|-------|-----|-------|-----|---------|-----|---------|-----|---------|-----|
| | | | 중계군 | 비교군 | | 중계군 | 비교군 | 중계군 | 비교군 | 중계군 | 비교군 | 중계군 | 비교군 | 중계군 | 비교군 | 중계군 | 비교군 | 중계군 | 비교군 |
| 1 | Yamaguchi O. | 2015 | 208 | 212 | 12 | 171 | 157 | - | - | 5 | 3 | 3 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | - | - |
| 2 | Kuo H.-C. | 2015 | 85 | 77 | 12 | 36 | 33 | 0 | 1 | - | - | 6 | 3 | - | - | 2 | 0 | - | - |
| 3 | Yamaguchi O. | 2014 | 379 | 379 | 12 | 93 | 91 | - | - | 13 | 10 | 10 | 11 | - | - | 0 | 1 | 1 | 0 |
| 4 | Herschorn S. | 2013 | 440 | 433 | 12 | 208 | 217 | - | - | - | - | 7 | 9 | - | - | 49 | 37 | 7 | 4 |
| 5 | Nitti V.W. | 2013 | 442 | 453 | 12 | - | - | - | - | - | - | 2 | 7 | - | - | 33 | 32 | 6 | 2 |
| 6 | Khullar V. | 2013 | 493 | 494 | 12 | 211 | 214 | - | - | 8 | 7 | 14 | 13 | - | - | 29 | 38 | - | - |
| 7 | Chapple C.R. | 2013 | 169 | 169 | 12 | 38 | 26 | - | - | 4 | 2 | 3 | 3 | 2 | 3 | - | - | - | - |
| 8 | Otsuka A | 2016 | 42 | 47 | 12 | 6 | 25 | - | - | 2 | 5 | 2 | 10 | 0 | 1 | - | - | - | - |
| 9 | Vechidi Sakizza C | 2016 | - | - | 12 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 10 | Kinjo M. | 2016 | - | - | 52 | - | - | 6 | 20 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 11 | Batista J.E., | 2015 | 936 | 934 | 12 | 274 | 282 | 14 | 13 | 21 | 23 | 29 | 54 | 6 | 4 | 10 | 14 | 1 | 2 |
| 12 | Kuo H.-C. | 2015 | 85 | 81 | 12 | 36 | 40 | 0 | 2 | - | - | 6 | 7 | - | - | 2 | 1 | - | - |
| 13 | Yamaguchi O. | 2014 | 379 | 375 | 12 | 93 | 131 | - | - | 13 | 13 | 10 | 50 | - | - | 0 | 18 | 11 | 11 |
| 14 | Chapple C.R. | 2013 | 812 | 812 | 52 | 485 | 508 | - | - | 23 | 22 | 23 | 70 | - | - | - | - | - | - |
| 15 | Khullar V. | 2013 | 493 | 495 | 12 | 211 | 231 | - | - | 8 | 10 | 14 | 50 | - | - | - | - | - | - |
| 16 | Chapple C.R. | 2013 | 169 | 85 | 12 | 38 | 13 | - | - | 4 | 1 | 3 | 3 | - | - | - | - | - | - |
| 17 | Torimoto K. | 2016 | - | - | 16 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |

2. 문헌의 질평가

2.1. 문헌의 비플립 위험 평가

RoB 도구를 사용하여 각 문헌들에 대한 비플립 위험 평가를 수행하였다. 이를 위해 핵심도메인(Key domain)을 설정하였으며, 핵심도메인은 연구 특이적인 항목과 결과 특이적인 항목을 모두 선정하였다. 연구 특이적인 항목으로는 ‘무작위 배정순서 생성’, 결과 특이적인 항목으로는 ‘연구자와 연구참여자의 눈가림’, ‘선택적 결과보고’를 선정하였다. 세 가지 핵심 도메인이 모두 ‘낮음’으로 평가되었다면 해당 문헌의 비플립 위험도는 ‘낮음’이며, 하나 이상이 ‘불확실함’이라면 ‘불확실함’, 하나 이상이 ‘높음’이면 ‘높음’으로 평가하였다. ‘불확실함’과 ‘높음’이 같이 있다면 더 많은 것으로 하였고, 동수라면 두 명의 평가자 (KHJ, LHC)의 합의로 결정하였다(Higgins et al., 2011) (표 11).

표 11. 문헌의 비플립 위험 평가

| 연구 번호 | 1저자 | 연도 | 비플립 평가 | | | | | | 종합 판정 |
|-------|-----------------------|------|--------|------|------|----|----|------|-------|
| | | | A | B | C | D | E | F | |
| 1 | Yamaguchi O. | 2015 | 불확실함 | 불확실함 | 낮음 | 낮음 | 낮음 | 불확실함 | 불확실함 |
| 2 | Kuo H.-C., | 2015 | 낮음 | 낮음 | 낮음 | 낮음 | 낮음 | 낮음 | 낮음 |
| 3 | Yamaguchi O. | 2014 | 낮음 | 낮음 | 낮음 | 낮음 | 낮음 | 낮음 | 낮음 |
| 4 | HerschornS., | 2013 | 불확실함 | 불확실함 | 낮음 | 낮음 | 낮음 | 불확실함 | 불확실함 |
| 5 | Nitti V.W., | 2013 | 낮음 | 낮음 | 낮음 | 낮음 | 낮음 | 낮음 | 낮음 |
| 6 | KhullarV., | 2013 | 낮음 | 낮음 | 낮음 | 낮음 | 낮음 | 불확실함 | 낮음 |
| 7 | ChappleC.R., | 2013 | 불확실함 | 불확실함 | 낮음 | 낮음 | 낮음 | 낮음 | 불확실함 |
| 8 | Otsuka A | 2016 | 불확실함 | 불확실함 | 높음 | 낮음 | 낮음 | 불확실함 | 높음 |
| 9 | Vecchioli Scaldazza C | 2016 | 낮음 | 낮음 | 높음 | 낮음 | 낮음 | 불확실함 | 높음 |
| 10 | Kinjo M. | 2016 | 높음 | 높음 | 높음 | 낮음 | 낮음 | 불확실함 | 높음 |
| 11 | Batista J.E., | 2015 | 낮음 | 낮음 | 낮음 | 낮음 | 낮음 | 낮음 | 낮음 |
| 12 | ChappleC.R., | 2013 | 낮음 | 낮음 | 낮음 | 낮음 | 낮음 | 낮음 | 낮음 |
| 13 | TorimotoK., | 2016 | 불확실함 | 불확실함 | 불확실함 | 낮음 | 낮음 | 불확실함 | 불확실함 |

A: 무작위 배정순서 선정, B: 배정순서 은폐, C: 참여자, 연구자, 결과평가자 눈가림, D: 불완전한 결과자료, E: 선택적 결과보고, F: 그 외 비플립

2.2. 문헌의 근거수준 평가

영국 SIGN의 체크리스트를 이용하여 각 연구들에 대한 질 평가를 실시한 결과, 5편은 ‘1++’ (Yamaguchi O et al., 2015; Kuo H-C et al., 2015; Yamaguchi O et al., 2014; Nitti V.W et al., 2013; Batista J.E et al., 2015), 5편은 ‘1+’ (Herschorn S et al., 2013; KhullarV et al., 2013; ChappleC.R et al., 2013; Otsuka A et al., 2016; ChappleC.R et a., 2013) 3편은 ‘1-’ (Vecchioli Scaldazza C et al., 2016; Kinjo M. et al., 2016; TorimotoK et al., 2016)로 근거수준이 평가되었다(표 12).

표 12. 문헌의 근거수준 평가

| 연구 번호 | 1저자 | 연도 | 연구 유형 | 근거수준 |
|-------|-----------------------|------|------------|------|
| 1 | Yamaguchi O. | 2015 | RCT | 1++ |
| 2 | Kuo H.-C. | 2015 | RCT | 1++ |
| 3 | Yamaguchi O. | 2014 | RCT | 1++ |
| 4 | HerschornS. | 2013 | RCT | 1+ |
| 5 | Nitti V.W. | 2013 | RCT | 1++ |
| 6 | KhullarV. | 2013 | RCT | 1+ |
| 7 | ChappleC.R. | 2013 | RCT | 1+ |
| 8 | Otsuka A | 2016 | RCT | 1+ |
| 9 | Vecchioli Scaldazza C | 2016 | RCT | 1- |
| 10 | Kinjo M. | 2016 | RCT | 1- |
| 11 | Batista J.E. | 2015 | RCT | 1++ |
| 12 | ChappleC.R. | 2013 | RCT | 1+ |
| 13 | Torimoto K. | 2016 | Cross-over | 1- |

3. 과민성방광증상 효과평가

3.1. mirabegron과 위약의 효과크기 비교

3.1.1. 24시간 평균 배뇨 횟수

배뇨횟수에 대한 개별 연구의 효과크기는 -0.693에서 -0.162 이었으며, 종합적인 효과크기는 -0.286 (95% 신뢰구간: -0.345, -0.227)로 mirabegron은 위약과 비교시 24시간 평균 배뇨횟수 감소에 효과가 있는 것으로 나타났다. 한편 이질성 검정결과 p값은 0.002 이었으며 I^2 통계량은 71.1%로 연구들 간의 이질성은 다소 큰 것으로 나타났다. 이에 랜덤효과모형을 적용한 수정된 종합적 효과크기는 -0.319 (95% 신뢰구간: -0.435, -0.204)이었다(그림 3).

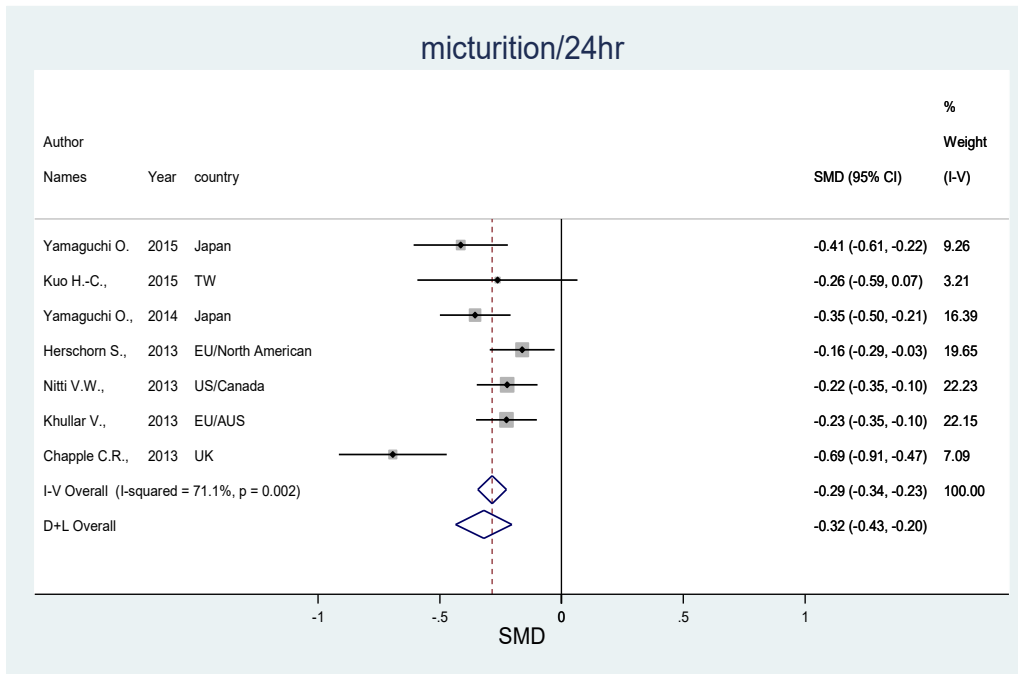


그림 3. mirabegron과 위약의 24시간 평균 배뇨횟수에 대한 forest plot

3.1.2. 24시간 평균 요절박 횟수

요절박 횟수에 대한 개별 연구의 효과크기는 -0.226에서 -0.115 이었으며, 종합적인 효과크기는 -0.179 (95% 신뢰구간: -0.240, -0.118)로 mirabegron은 위약과 비교시 24시간 평균 요절박 횟수 감소에 효과가 있는 것으로 나타났다. 한편 이질성 검정결과 p값은 0.963 이었으며 I^2 통계량은 0.0%로 연구들 간의 이질성은 없는 것으로 나타났다(그림 4).

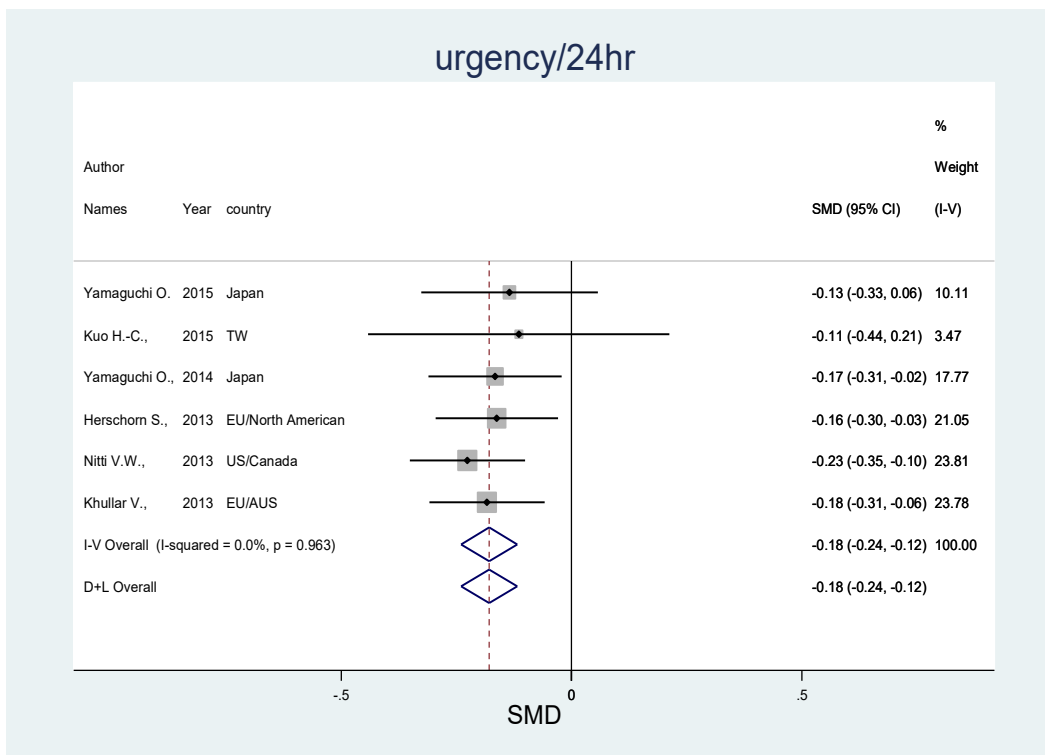


그림 4. mirabegron과 위약의 24시간 평균 요절박횟수에 대한 forest plot

3.1.3. 24시간 평균 요실금 횟수

요실금 횟수에 대한 개별 연구의 효과크기는 -0.991에서 -0.146 이었으며, 종합적인 효과크기는 -0.274(95% 신뢰구간: -0.333, -0.215)로 mirabegron은 위약과 비교시 24시간 평균 요실금 횟수 감소에 효과가 있는 것으로 나타났다. 한편 이질성 검정결과 p 값은 0.001 보다 작았으며 I^2 통계량은 88.1%로 연구들 간의 이질성은 큰 것으로 나타났다. 이에 랜덤효과모형을 적용한 수정된 종합적인 효과크기는 -0.346 (95% 신뢰구간: -0.524, -0.168)이었다(그림 5).

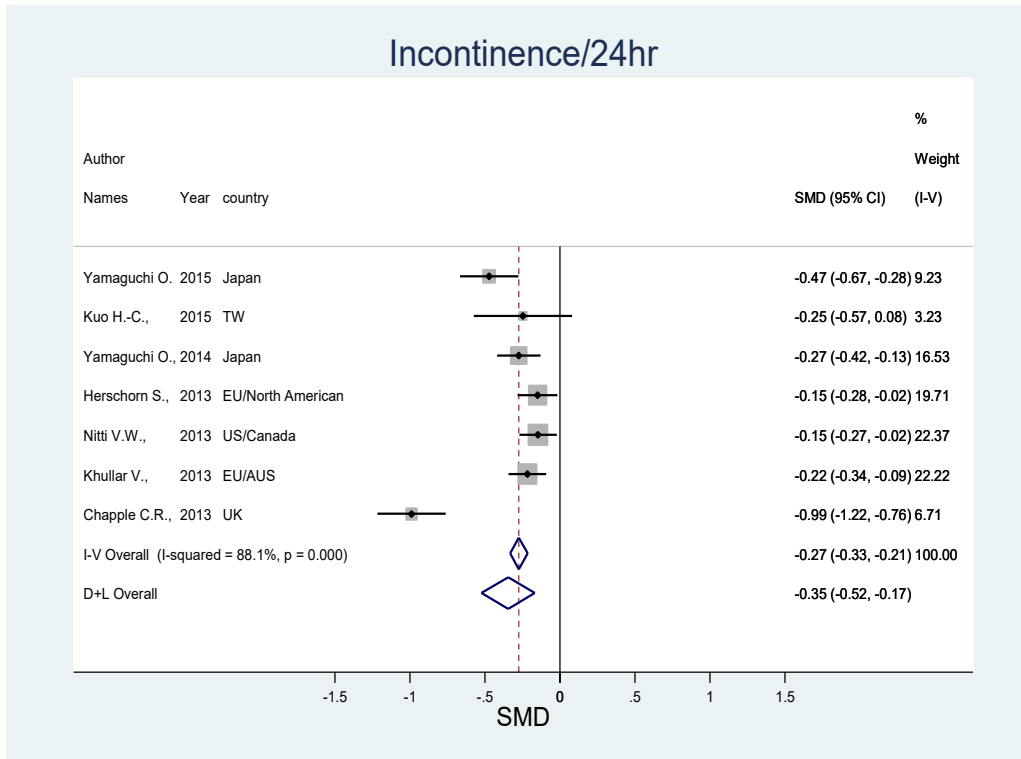


그림 5. mirabegron과 위약의 24시간 평균 요실금횟수에 대한 forest plot

3.1.4. 24시간 평균 절박성 요실금 횟수

절박성 요실금 횟수에 대한 개별 연구의 효과크기는 -0.288에서 -0.147 이었으며, 종합적인 효과크기는 -0.227 (95% 신뢰구간: -0.297, -0.158)로 mirabegron은 위약과 비교시 24시간 평균 요절박 횟수 감소에 효과가 있는 것으로 나타났다. 한편 이질성 검정결과 p값은 0.717 이었으며 I^2 통계량은 0.0%로 연구들 간의 이질성은 없는 것으로 나타났다(그림 6).

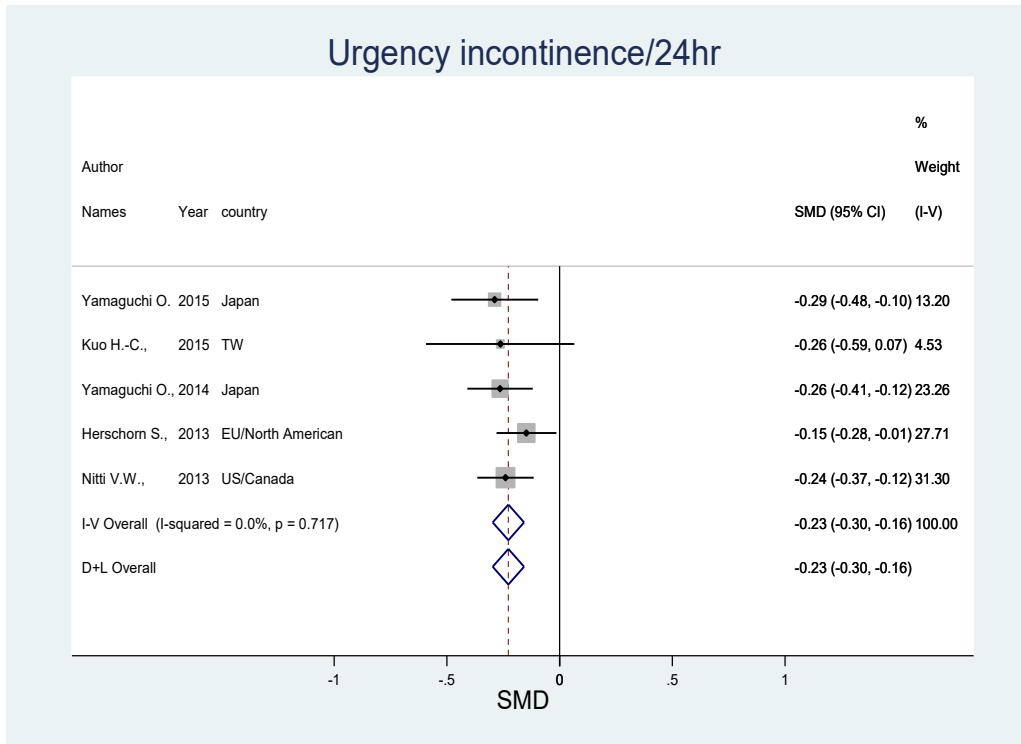


그림 6. mirabegron과 위약의 24시간 평균 절박성요실금횟수에 대한 forest plot

3.1.5. 평균 야간뇨 횟수

야간뇨 횟수에 대한 개별 연구의 효과크기는 -0.156에서 0.037 이었으며, 종합적인 효과크기는 -0.113 (95% 신뢰구간: -0.195, -0.031)로 mirabegron은 위약과 비교시 24 시간 평균 야간뇨 횟수 감소에 효과가 있는 것으로 나타났다. 한편 이질성 검정결과 p값은 0.704 이었으며 I^2 통계량은 0.0%로 연구들 간의 이질성은 없는 것으로 나타났다(그림 7).

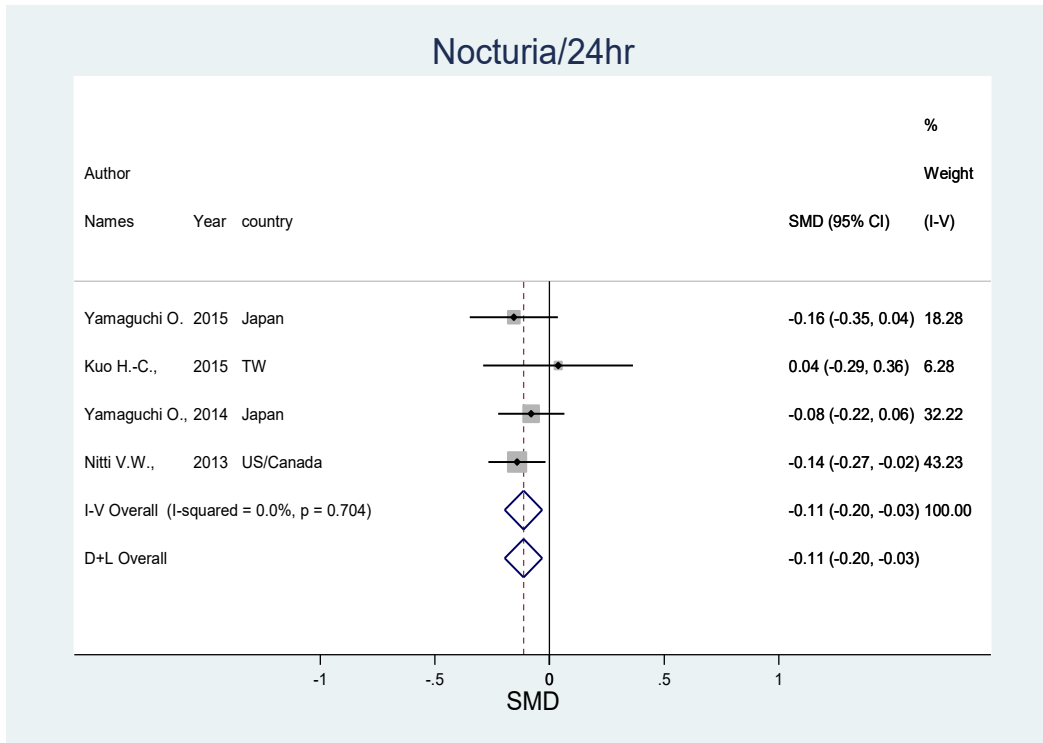


그림 7. mirabegron과 위약의 평균 야간뇨횟수에 대한 forest plot

3.1.6. 1회 배뇨시 배뇨량

1회 배뇨시 배뇨량에 대한 개별 연구의 효과크기는 0.241에서 5.950 이었으며, 종합적인 효과크기는 1.197 (95% 신뢰구간: 1.120, 1.274)으로 mirabegron은 위약과 비교시 1회 배뇨시 배뇨량 증가에 효과가 있는 것으로 나타났다. 한편 이질성 검정결과 p값은 0.001보다 작았으며 I^2 통계량은 99.8%로 연구들 간의 이질성이 매우 큰 것으로 나타났다. 이에 랜덤효과모형을 적용한 수정된 종합적인 효과크기는 2.013 (95% 신뢰구간: 0.325, 3.700)이었다(그림 8).

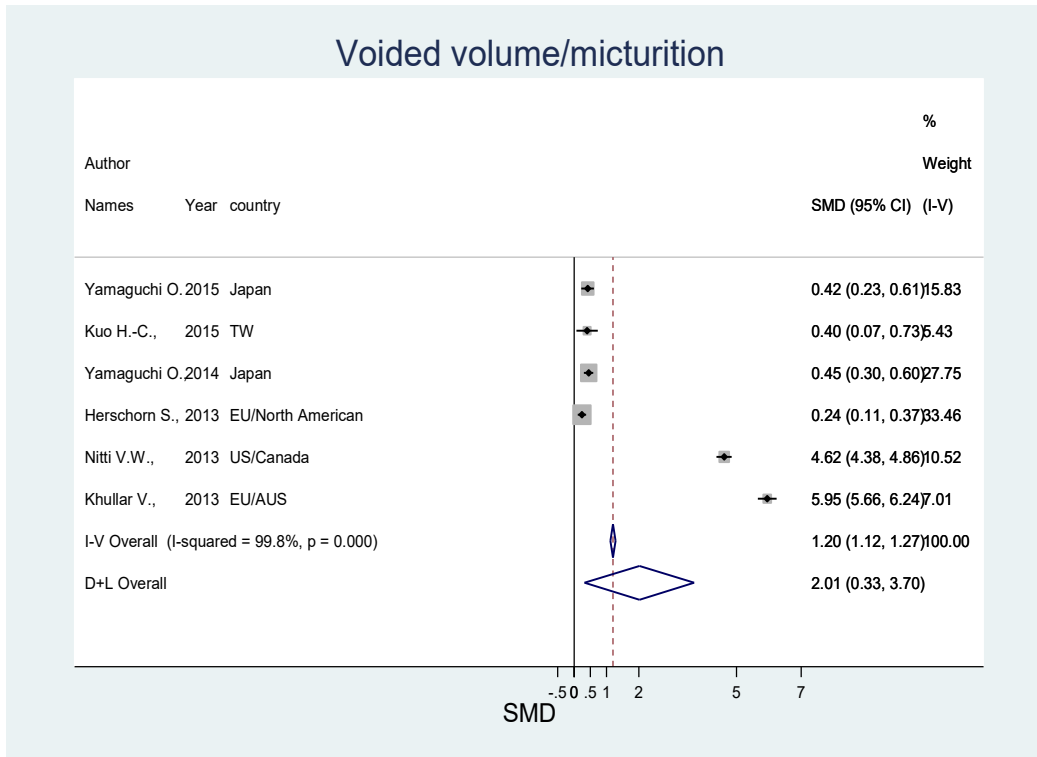


그림 8. mirabegron과 위약의 1회 배뇨시 배뇨량에 대한 forest plot

3.1.7. OAB-q symptom bother

OAB-q 설문지의 symptom bother 점수에 대한 개별 연구의 효과크기는 -0.589에서 -0.257 이었으며, 종합적인 효과크기는 -0.322 (95% 신뢰구간: -0.404, -0.240)로 mirabegron은 위약과 비교시 OAB-q symptom bother 점수 감소에 효과가 있는 것으로 나타났다. 한편 이질성 검정결과 p값은 0.032 이었으며 I^2 통계량은 70.8%로 연구들 간의 이질성이 큰 것으로 나타났다. 이에 랜덤효과모형을 적용한 수정된 종합적인 효과크기는 -0.358 (95% 신뢰구간: -0.518, -0.197)이었다(그림 9).

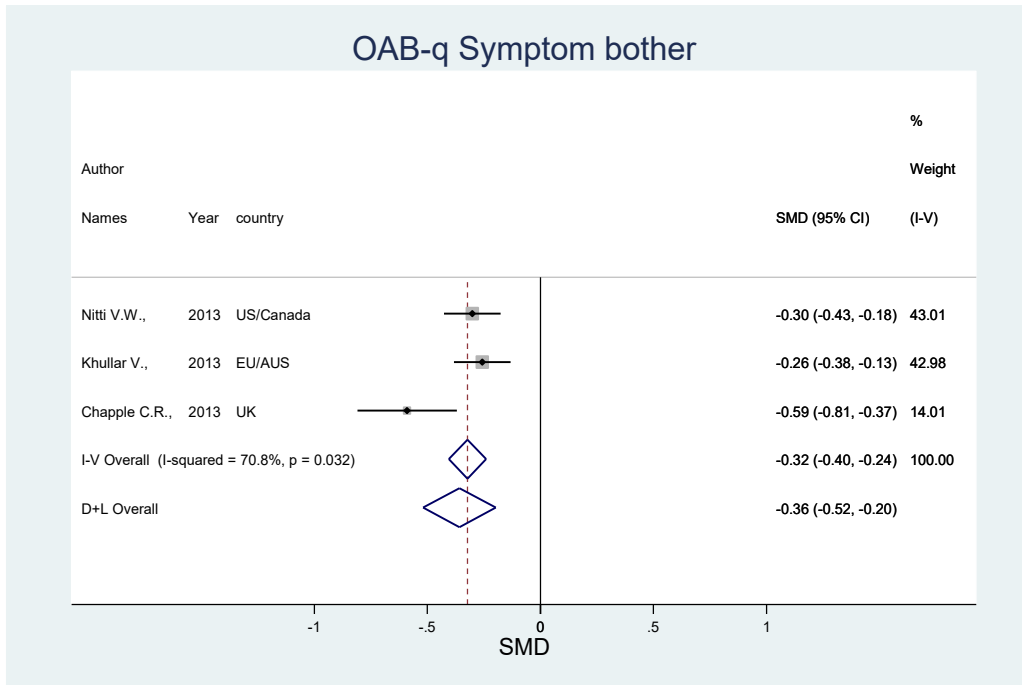


그림 9. mirabegron과 위약의 OAB-q symptom bother 점수에 대한 forest plot

3.1.8. OAB-q HRQoL

OAB-q 설문지의 건강과 관련된 삶의 질 점수(HRQoL)에 대한 개별 연구의 효과크기는 -0.118에서 0.220 이었으며, 종합적인 효과크기는 0.090 (95% 신뢰구간: 0.016, 0.164)로 mirabegron은 위약과 비교시 OAB-q HRQoL 점수 개선이 유의하지는 않았다. 한편 이질성 검정결과 p값은 0.001 이었으며 I^2 통계량은 86.1%로 연구들 간의 이질성이 큰 것으로 나타났다. 이에 랜덤효과모형을 적용한 수정된 종합적인 효과크기는 0.083 (95% 신뢰구간: -0.114, 0.280)이었다(그림 10).

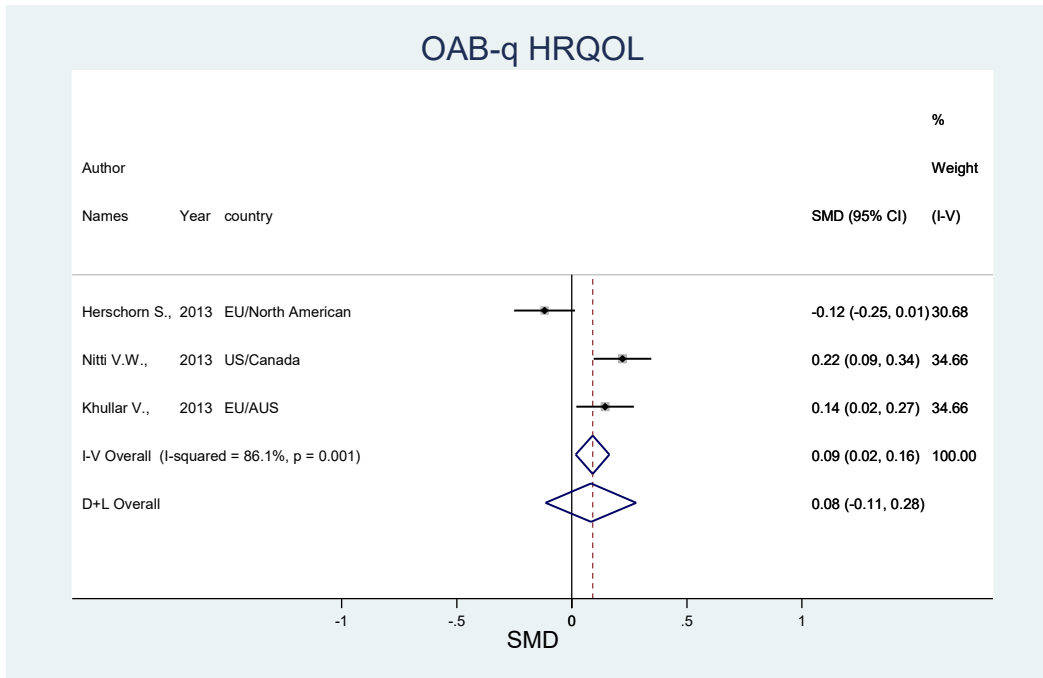


그림 10. mirabegron과 위약의 OAB-q HRQoL 점수에 대한 forest plot

3.1.9. 방광 상태에 대한 환자의 인식 (Patient Perception of Bladder Condition, 이하 PPBC)

PPBC 설문에 대한 개별 연구의 효과크기는 -0.176에서 -0.097 이었으며, 종합적인 효과크기는 -0.136 (95% 신뢰구간: -0.224, -0.048)로 mirabegron은 위약과 비교시 PPBC 점수 감소에 효과가 있는 것으로 나타났다. 한편 이질성 검정결과 p값은 0.377 이었으며 I^2 통계량은 0.0%로 연구들 간의 이질성이 없는 것으로 나타났다(그림 11).

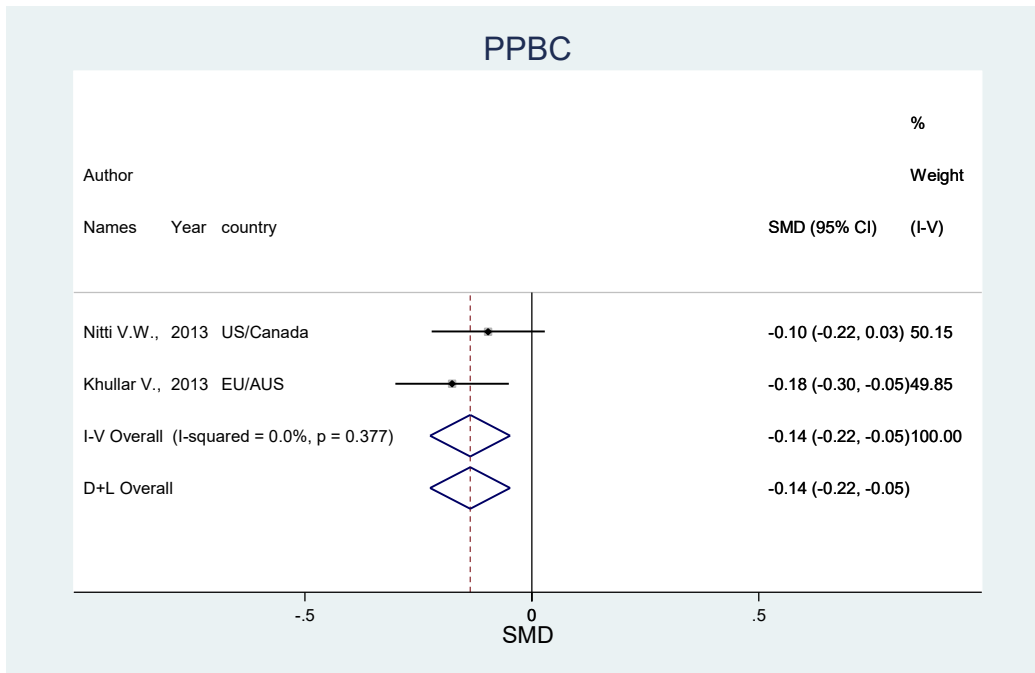


그림 11. mirabegron과 위약의 PPBC 점수에 대한 forest plot

3.1.10. 치료만족도 시각화 척도(Treatment Satisfaction-Visual Analog Scale, 이하 TS-VAS)

TS-VAS 설문 점수에 대한 개별 연구의 효과크기는 0.218에서 0.256 이었으며, 종합적인 효과크기는 0.237 (95% 신뢰구간: 0.149, 0.326)로 mirabegron은 위약과 비교시 TS-VAS 개선에 효과가 있는 것으로 나타났다. 한편 이질성 검정결과 p값은 0.672 이었으며 I^2 통계량은 0.00%로 연구들 간의 이질성이 없는 것으로 나타났다(그림 12).

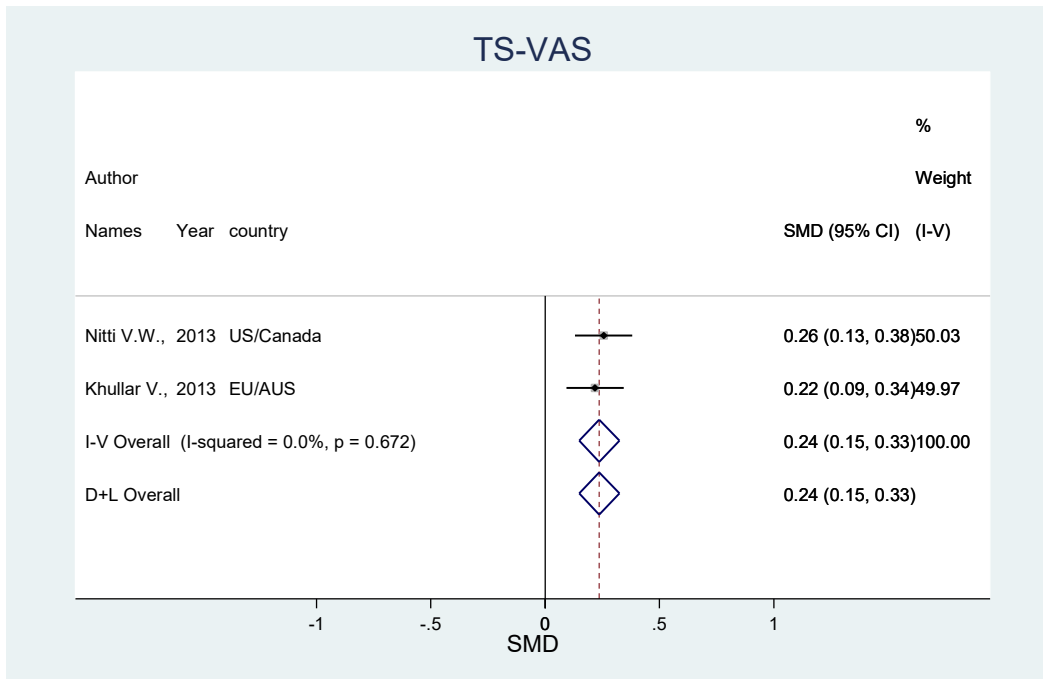


그림 12. mirabegron과 위약의 TS-VAS 점수에 대한 forest plot

3.2. mirabegron과 항콜린제의 효과크기 비교

3.2.1. 24시간 평균 배뇨 횟수

배뇨횟수에 대한 개별 연구의 효과크기는 -0.374에서 0.123 이었으며, 종합적인 효과크기는 -0.027 (95% 신뢰구간: -0.079, 0.025)로 mirabegron은 항콜린제와 비교시 24시간 평균 배뇨횟수 감소에 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다. 한편 이질성 검정 결과 p값은 0.012 이었으며 I^2 통계량은 61.1%로 연구들 간의 이질성이 큰 것으로 나타났다. 이에 랜덤효과모형을 적용한 수정된 종합적인 효과크기는 -0.080 (95% 신뢰구간: -0.178, 0.019)이었다(그림 13).

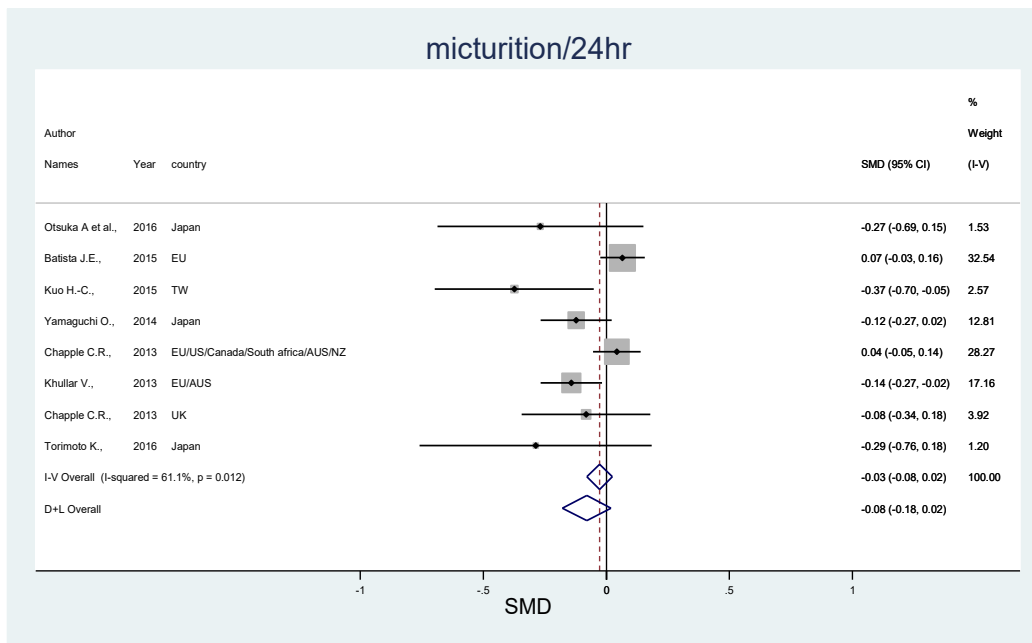


그림 13. mirabegron과 항콜린제의 24시간 평균 배뇨횟수에 대한 forest plot

3.2.2. 24시간 평균 요절박 횟수

요절박 횟수에 대한 개별 연구의 효과크기는 -0.074에서 0.126 이었으며, 종합적인 효과크기는 0.006 (95% 신뢰구간: -0.073, 0.085)로 mirabegron은 항콜린제와 비교시 24시간 평균 요절박 횟수 감소에 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다. 한편 이질성 검정결과 p값은 0.272 이었으며 I^2 통계량은 22.4%로 연구들 간의 이질성이 작은 것으로 나타났다(그림 14).

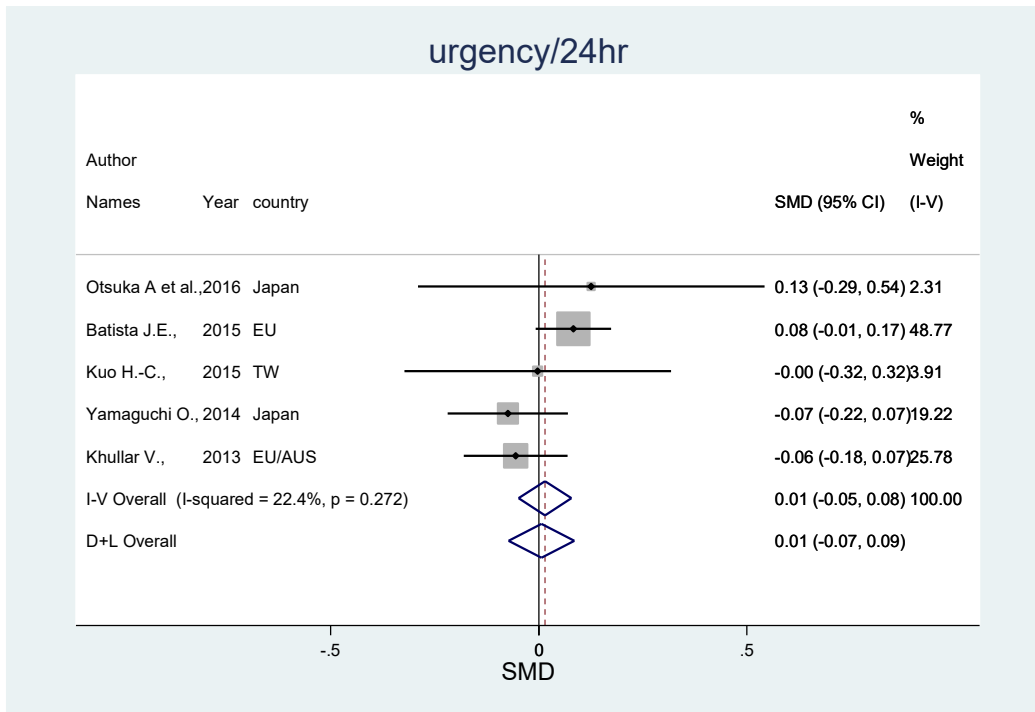


그림 14. mirabegron과 항콜린제의 24시간 평균 요절박횟수에 대한 forest plot

3.2.3. 24시간 평균 요실금 횟수

요실금 횟수에 대한 개별 연구의 효과크기는 -2.297 에서 0.078 이었으며, 종합적인 효과크기는 -0.066 (95% 신뢰구간: -0.119, -0.014)로 mirabegron은 항콜린제와 비교시 24시간 평균 요실금횟수 감소에 효과가 있는 것으로 나타났다. 한편 이질성 검정결과 p값은 0.001 보다 작았으며 I^2 통계량은 96.9%로 연구들 간의 이질성이 큰 것으로 나타났다. 이에 랜덤효과모형을 적용한 수정된 효과크기는 -0.384 (95% 신뢰구간: -0.712, -0.056)이었다(그림 15).

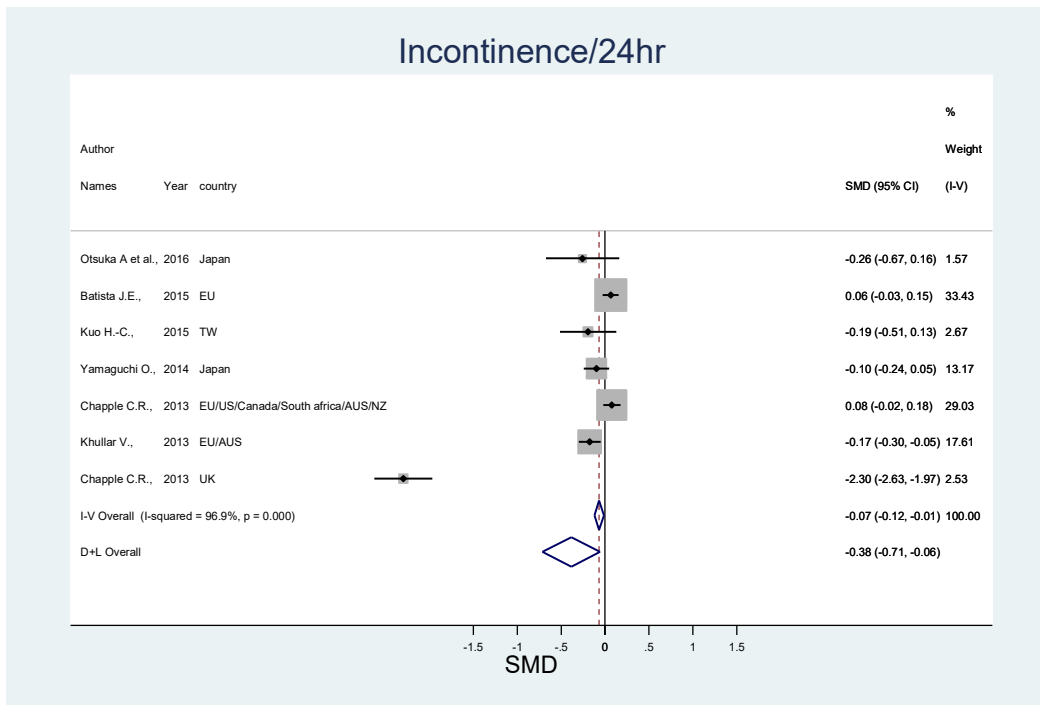


그림 15. mirabegron과 항콜린제의 24시간 평균 요실금횟수에 대한 forest plot

3.2.4. 24시간 평균 절박성요실금 횟수

절박성요실금 횟수에 대한 개별 연구의 효과크기는 -0.291 에서 0.022 이었으며, 종합적인 효과크기는 -0.012 (95% 신뢰구간: -0.087, 0.063)로 mirabegron은 항콜린제와 비교시 24시간 평균 절박성요실금횟수 감소에 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다. 한편 이질성 검정결과 p값은 0.168 이었으며 I^2 통계량은 43.9%로 연구들 간의 이질성이 보통인 것으로 나타났다(그림 16).

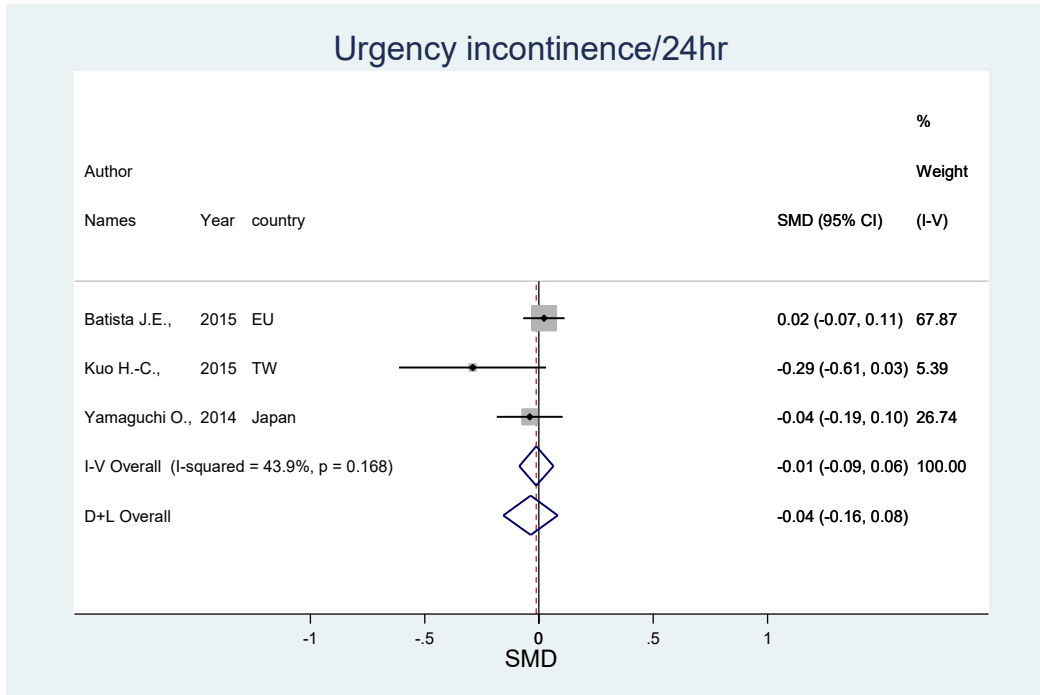


그림 16. mirabegron과 항콜린제의 24시간 평균 절박성요실금횟수에 대한 forest plot

3.2.5. 평균 야간뇨 횟수

야간뇨 횟수에 대한 개별 연구의 효과크기는 -0.178 에서 -0.005 이었으며, 종합적인 효과크기는 -0.017 (95% 신뢰구간: -0.090, 0.057)로 mirabegron은 항콜린제와 비교 시 24시간 평균 야간뇨 횟수 감소에 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다. 한편 이질성 검정결과 p값은 0.880 이었으며 I^2 통계량은 0.0%로 연구들 간의 이질성이 없는 것으로 나타났다(그림 17).

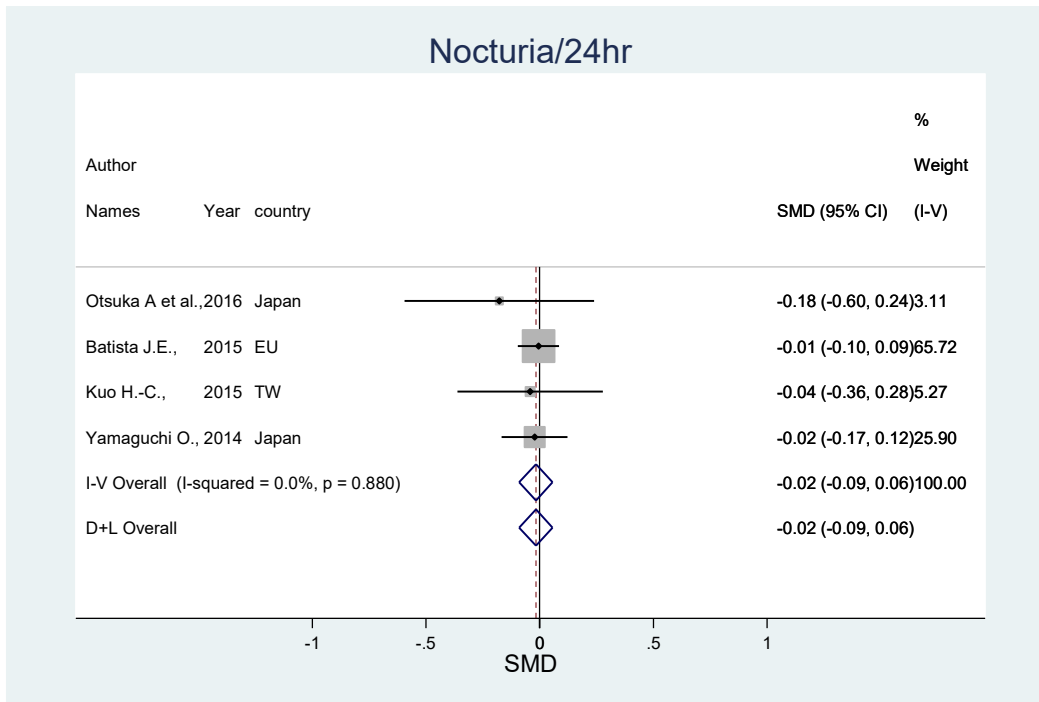


그림 17. mirabegron과 항콜린제의 평균 야간뇨횟수에 대한 forest plot

3.2.6. 1회 배뇨시 배뇨량

1회 배뇨시 배뇨량에 대한 개별 연구의 효과크기는 -0.129 에서 0.277 이었으며, 종합적인 효과크기는 -0.019 (95% 신뢰구간: -0.085, 0.046)로 mirabegron은 항콜린제와 비교시 1회 배뇨시 배뇨량에 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다. 한편 이질성 검정 결과 p값은 0.190 이었으며 I^2 통계량은 34.7%로 연구들 간의 이질성은 중간정도인 것으로 나타났다(그림 18).

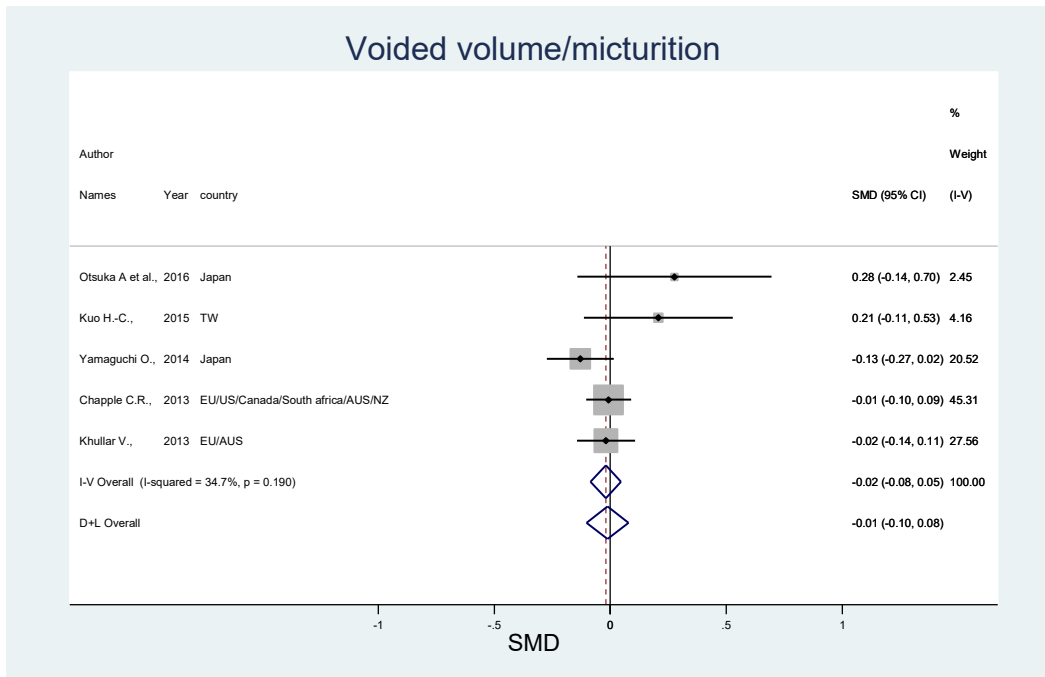


그림 18. mirabegron과 항콜린제의 1회 배뇨시 배뇨량에 대한 forest plot

3.2.7. OABSS Total

OABSS 설문 총점에 대한 개별 연구의 효과크기는 -0.308 에서 -0.255 이었으며, 종합적인 효과크기는 -0.285 (95% 신뢰구간: -0.598, 0.028)로 mirabegron은 항콜린제와 비교시 OABSS 총 점수 감소에 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다. 한편 이질성 검정결과 p값은 0.869 이었으며 I^2 통계량은 0.0%로 연구들 간의 이질성이 없는 것으로 나타났다(그림 19).

OABSS 각 항목 중 2번 항목인 야간 빈뇨를 제외하고 군 간 유의한 차이는 없는 것으로 나타났다(표 13, 부록 5).

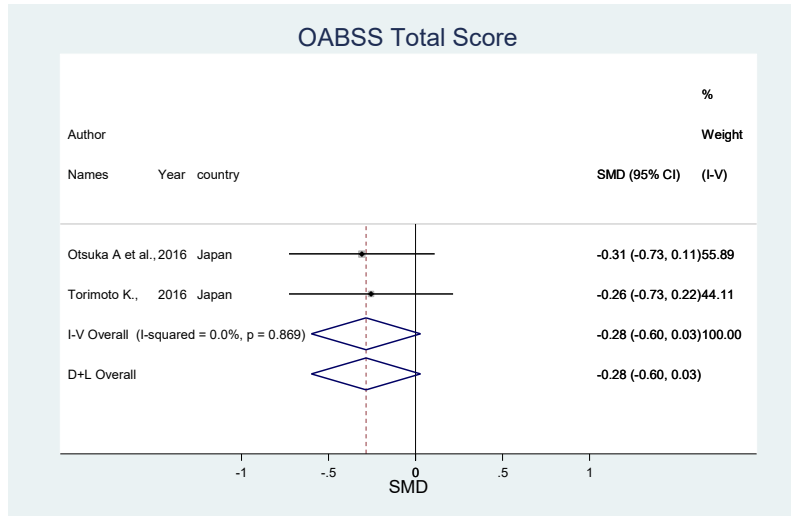


그림 19. mirabegron과 항콜린제의 OABSS 총점에 대한 forest plot

표 13 OABSS 각 항목별 종합적 효과크기 및 이질성 검정 결과

| 항 목 | 종합적 효과크기 | 이질성 검정 |
|--------------------|---|--|
| OABSS 1번 (주간빈뇨) | 0.088 (95% CI : -0.237, 0.413) 0.159 (95% CI : -0.638, 0.955)* | p=0.017, I ² -square = 82.6% |
| OABSS 2번 (야간빈뇨) | -0.357 (95% CI : -0.681, -0.033) | p=0.641 |
| OABSS 3번 (요절박) | -0.131 (95% CI : -0.453, 0.191) | p=0.730 |
| OABSS 4번 (절박성 요실금) | 0.007 (95% CI : -0.315, 0.329) | p=0.329 |

* 랜덤효과모형 적용

3.2.8. OAB-q symptom bother

OAB-q symptom bother 설문에 대한 개별 연구의 효과크기는 -0.346 에서 0.095 이었으며, 종합적인 효과크기는 0.026 (95% 신뢰구간: -0.030, 0.083)로 mirabegron은 항콜린제와 비교시 OAB-q symptom bother 점수에 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다. 한편 이질성 검정결과 p값은 0.009 이었으며 I^2 통계량은 70.6%로 연구들 간의 이질성이 큰 것으로 나타났다. 이에 랜덤효과모형을 적용한 수정된 종합적인 효과크기는 -0.029 (95% 신뢰구간: -0.151, 0.093)이었다(그림 20).

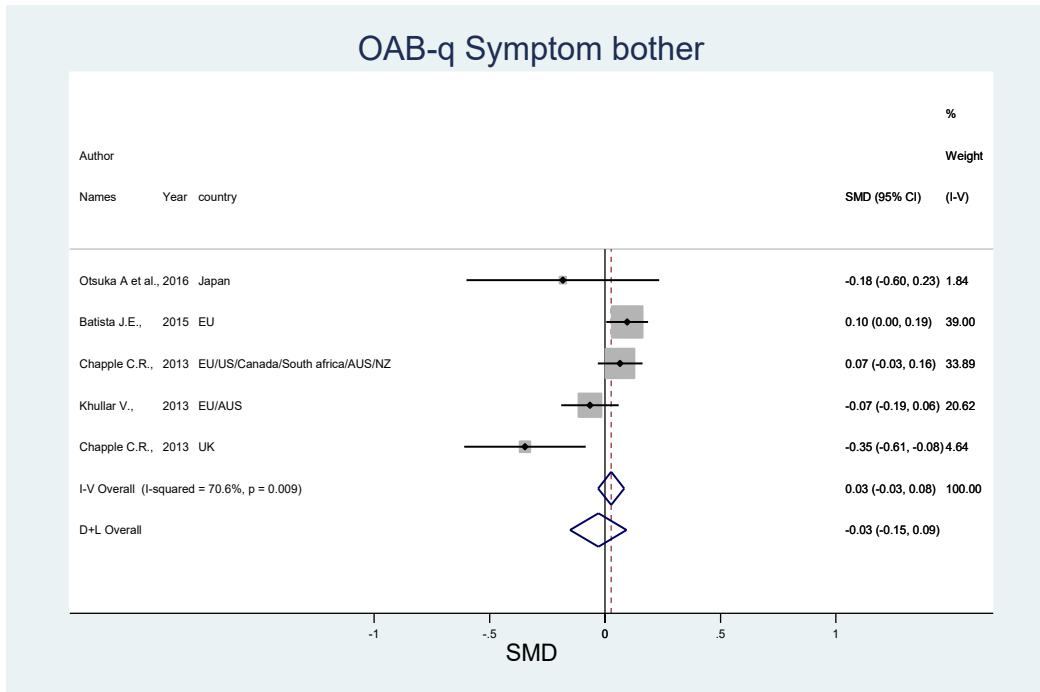


그림 20. mirabegron과 항콜린제의 OAB-q symptom bother 점수에 대한 forest plot

3.2.9. OAB-q HRQoL

OAB-q HRQoL 점수에 대한 개별 연구의 효과크기는 -0.076 에서 0.091 이었으며, 종합적인 효과크기는 -0.028 (95% 신뢰구간: -0.086, 0.030)로 mirabegron은 항콜린제와 비교시 OAB-q 건강과 관련된 삶의 질 점수에 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다. 한편 이질성 검정결과 p값은 0.235 이었으며 I^2 통계량은 29.5%로 연구들 간의 이질성이 작은 것으로 나타났다(그림 21).

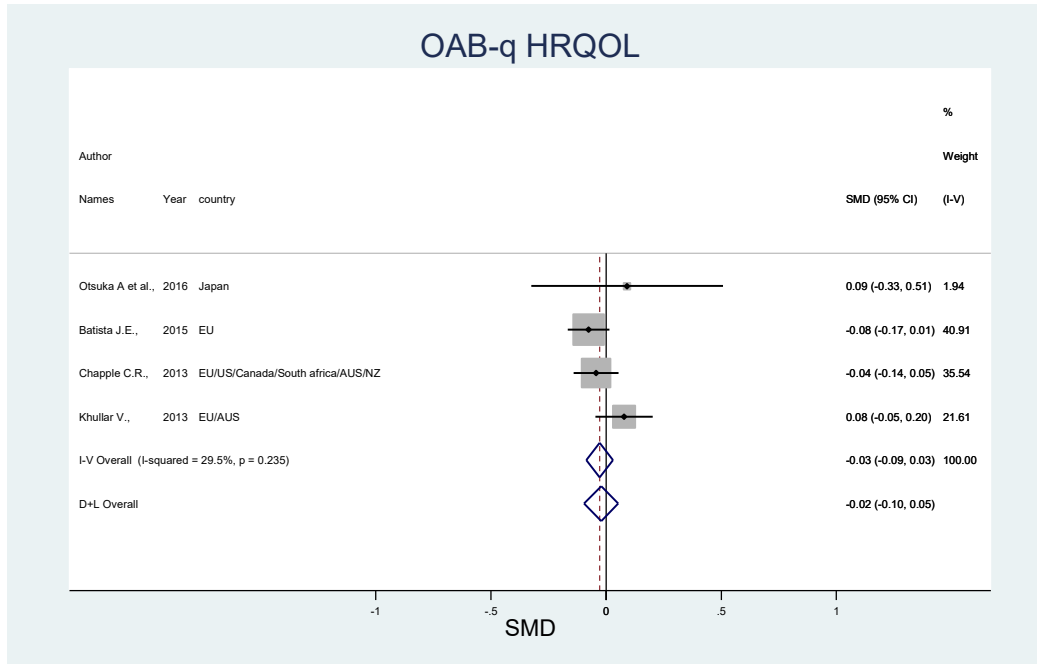


그림 21. mirabegron과 항콜린제의 OAB-q HRQoL 점수에 대한 forest plot

3.2.10. PPBC

PPBC 설문점수에 대한 개별 연구의 효과크기는 0.000 에서 0.111 이었으며, 종합적인 효과크기는 0.046 (95% 신뢰구간: -0.012, 0.105)로 mirabegron은 항콜린제와 비교 시 PPBC점수 에 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다. 한편 이질성 검정결과 p값은 0.187 이었으며 I^2 통계량은 40.4%로 연구들 간의 이질성이 중간정도인 것으로 나타났다(그림 22).

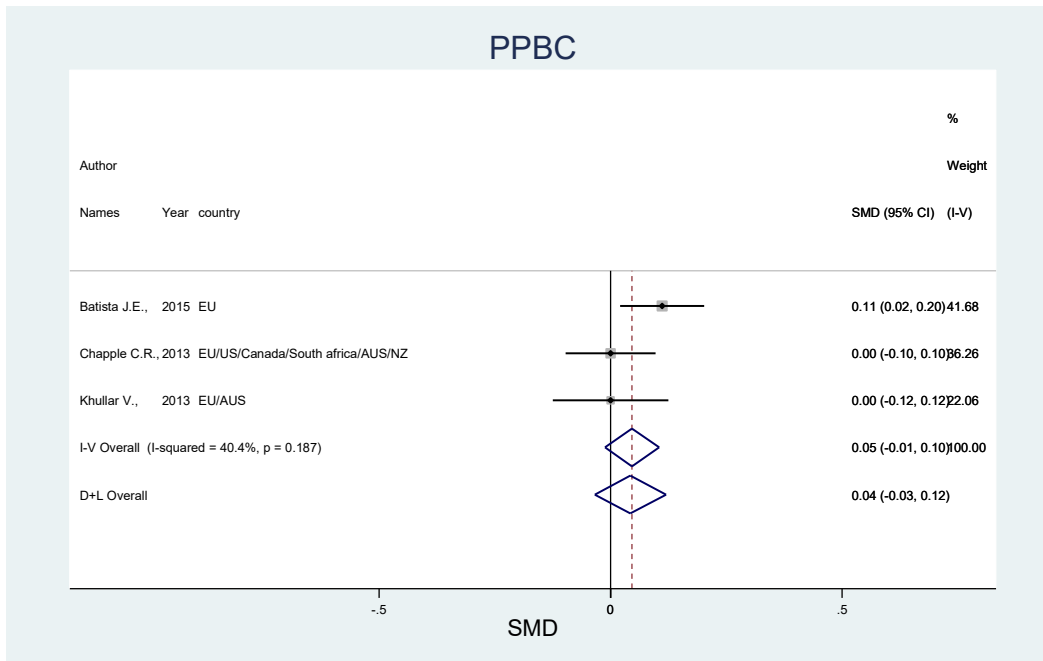


그림 22. mirabegron과 항콜린제의 PPBC 점수에 대한 forest plot

3.2.11. TS-VAS

TS-VAS 점수에 대한 개별 연구의 효과크기는 -0.141 에서 0.036 이었으며, 종합적인 효과크기는 -0.066 (95% 신뢰구간: -0.124, -0.007)로 mirabegron은 항콜린제와 비교시 TS-VAS 점수에 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다. 한편 이질성 검정결과 p 값은 0.064 이었으며 I^2 통계량은 63.5%로 연구들 간의 이질성이 보통 정도인 것으로 나타났다(그림 23).

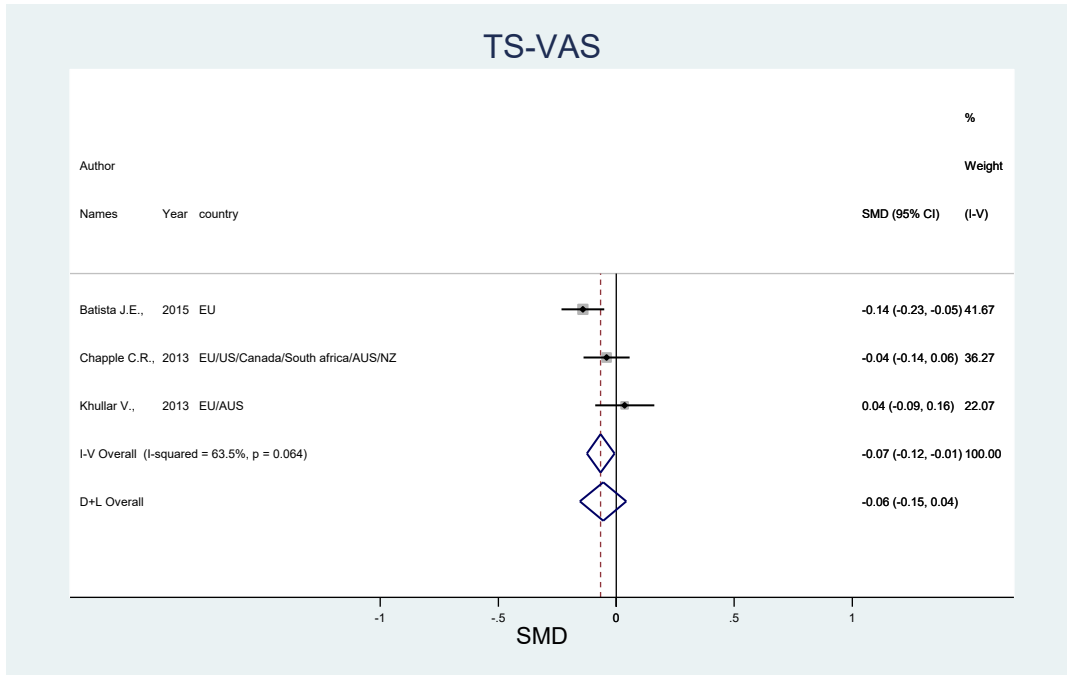


그림 23. mirabegron과 항콜린제의 TS-VAS 점수에 대한 forest plot

4. 안전성 평가

4.1. mirabegron과 위약의 안전성 효과크기 비교

4.1.1. 전반적인 안전성 (Adverse events)

전반적인 안전성에 대한 개별 연구의 효과크기는 0.943 에서 1.462 이었으며, 종합적인 효과크기는 1.021 (95% 신뢰구간: 0.950, 1.098)로 mirabegron은 위약과 비교시 전반적인 안전성에 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다. 한편 이질성 검정결과 p값은 0.256 이었으며 I^2 통계량은 23.7%로 연구들 간의 이질성이 작은 것으로 나타났다 (그림 24).

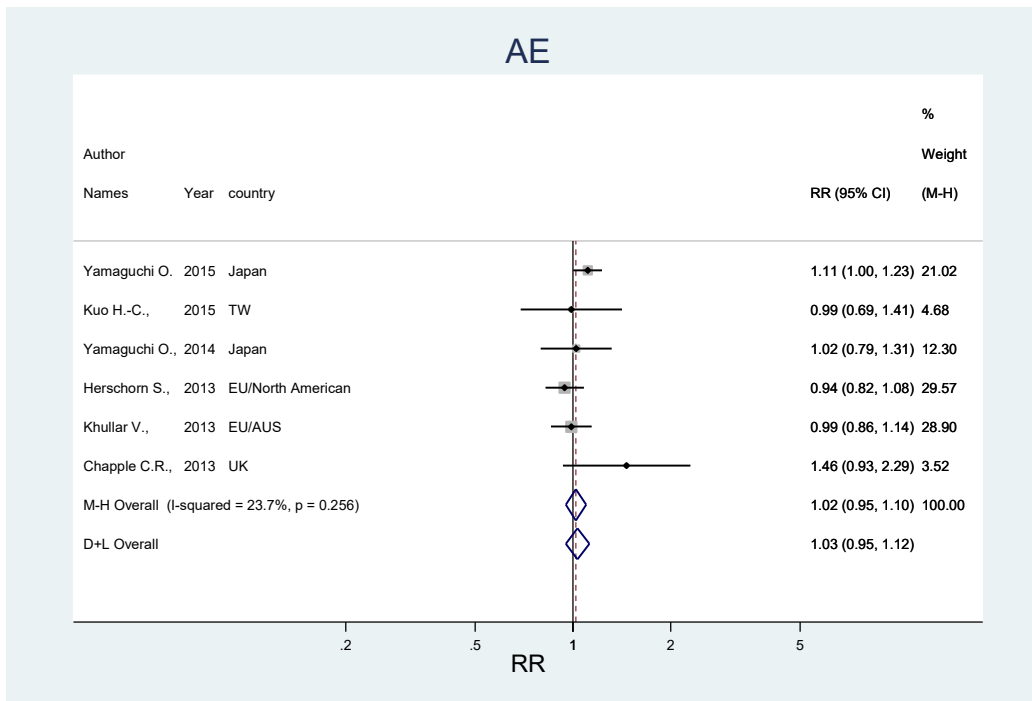


그림 24. mirabegron과 위약의 전반적인 안전성에 대한 forest plot

4.1.2. 구갈(dry mouth)

구갈에 대한 개별 연구의 효과크기는 0.293 에서 1.812 이었으며, 종합적인 효과크기는 0.949 (95% 신뢰구간: 0.633, 1.422)로 mirabegron은 위약과 비교시 구갈에 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다. 한편 이질성 검정결과 p값은 0.624 이었으며 I^2 통계량은 0.0%로 연구들 간의 이질성이 없는 것으로 나타났다(그림 25).

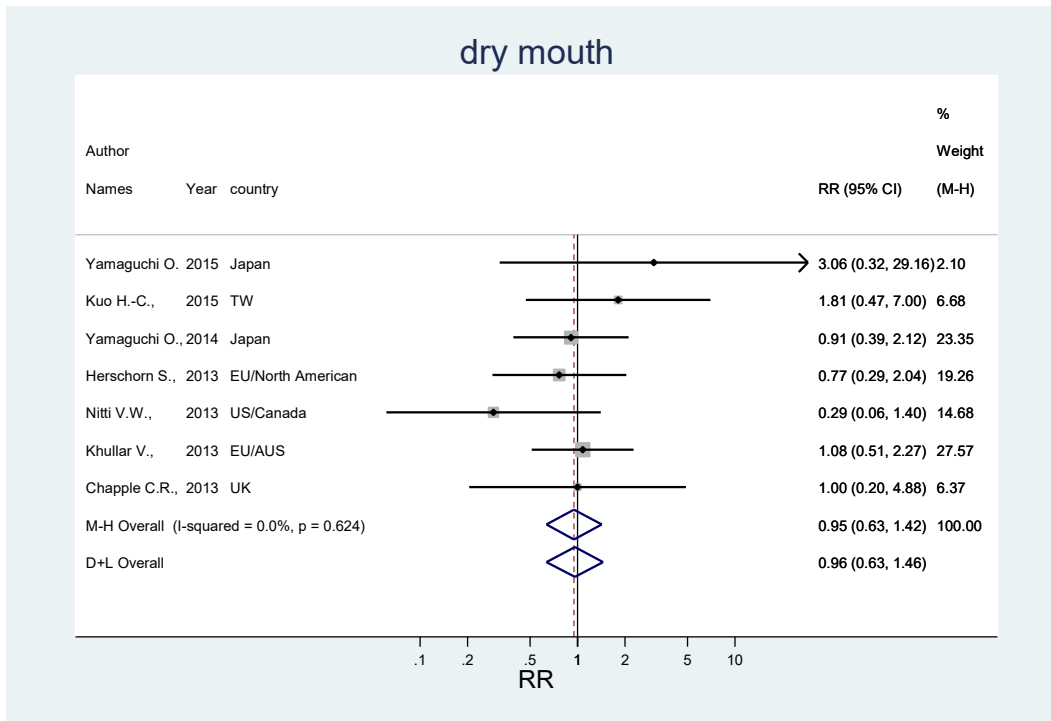


그림 25. mirabegron과 위약의 구갈에 대한 forest plot

4.1.3. 변비

변비에 대한 개별 연구의 효과크기는 1.145 에서 2.000 이었으며, 종합적인 효과크기는 1.368 (95% 신뢰구간: 0.794, 2.357)로 mirabegron은 위약과 비교시 변비에 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다. 한편 이질성 검정결과 p값은 0.936 이었으며 I^2 통계량은 0.0%로 연구들 간의 이질성이 없는 것으로 나타났다(그림 26).

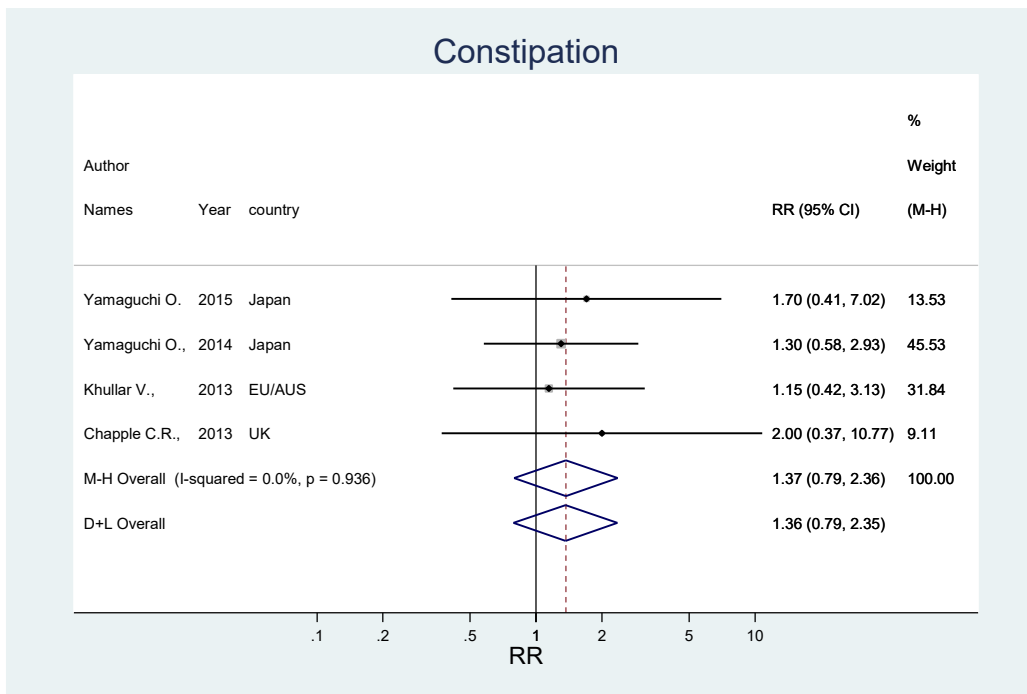


그림 26. mirabegron과 위약의 변비에 대한 forest plot

4.1.4 혈압상승

대표적인 심혈관계 부작용인 혈압상승에 대한 개별 연구의 효과크기는 0.333 에서 4.535 이었으며, 종합적인 효과크기는 1.055 (95% 신뢰구간: 0.821, 1.357)로 mirabegron은 위약과 비교시 혈압상승에 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다. 한편 이질성 검정결과 p값은 0.455 이었으며 I^2 통계량은 0.0%로 연구들 간의 이질성이 없는 것으로 나타났다(그림 27).

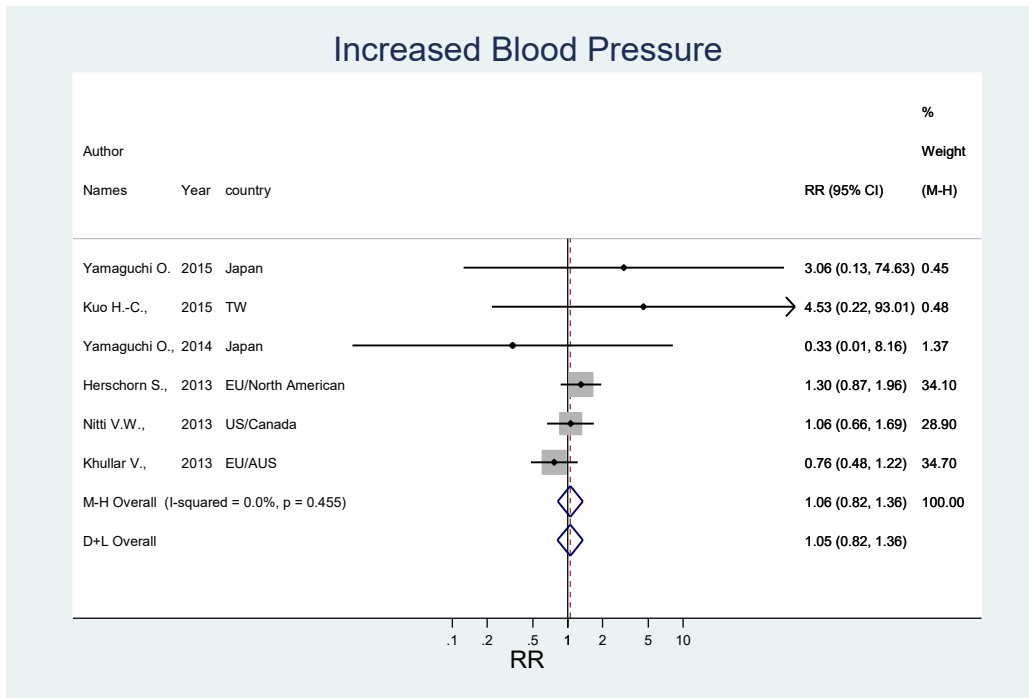


그림 27. mirabegron과 위약의 혈압상승에 대한 forest plot

4.1.5. 심박수 상승

심박수 상승에 대한 개별 연구의 효과크기는 1.722 에서 3.075 이었으며, 종합적인 효과크기는 2.231 (95% 신뢰구간: 0.889, 5.598)로 mirabegron은 위약과 비교시 심박수 상승에 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다. 한편 이질성 검정결과 p값은 0.835 이었으며 I^2 통계량은 0.0%로 연구들 간의 이질성이 없는 것으로 나타났다(그림 28).

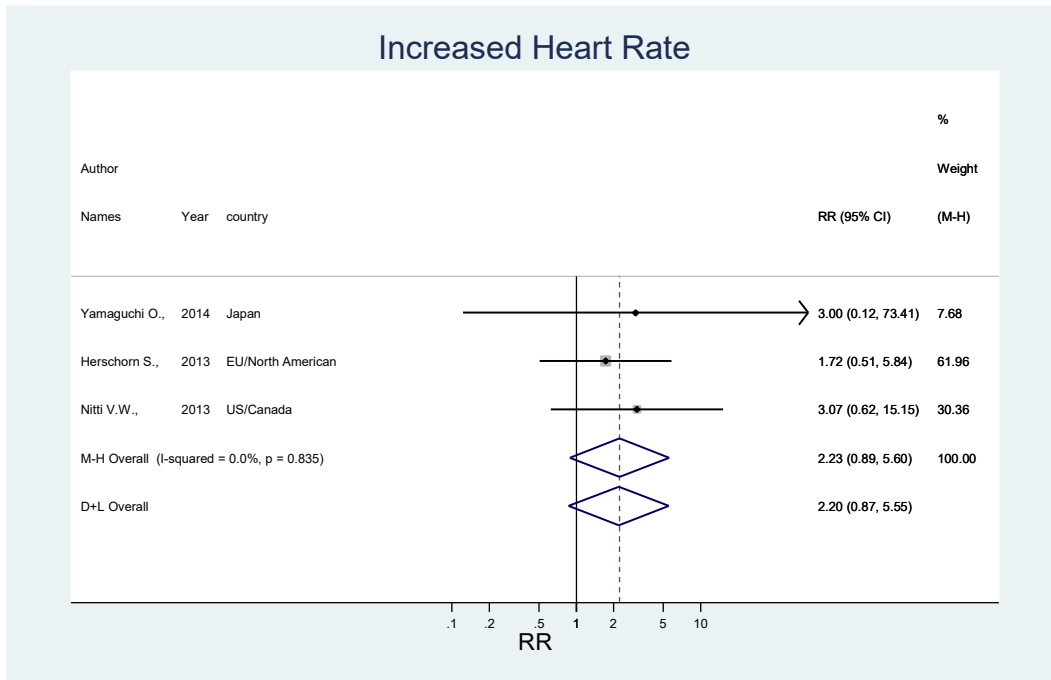


그림 28. mirabegron과 위약의 심박수 상승에 대한 forest plot

4.2. mirabegron과 항콜린제의 안전성 효과크기 비교

4.2.1. 전반적 안전성

전반적인 안전성에 대한 개별 연구의 효과크기는 0.269 에서 1.470 이었으며, 종합적인 효과크기는 0.915 (95% 신뢰구간: 0.862, 0.971)로 mirabegron은 항콜린제와 비교 시 전반적인 유해사례발생은 유의하게 적은 것으로 나타났다. 한편 이질성 검정결과 p값은 0.004 이었으며 I^2 통계량은 68.8%로 연구들 간의 이질성이 큰 것으로 나타났다. 이에 랜덤효과모형을 적용한 수정된 종합적 효과크기는 0.883 (95% 신뢰구간: 0.771, 1.012)이었다(그림 29).

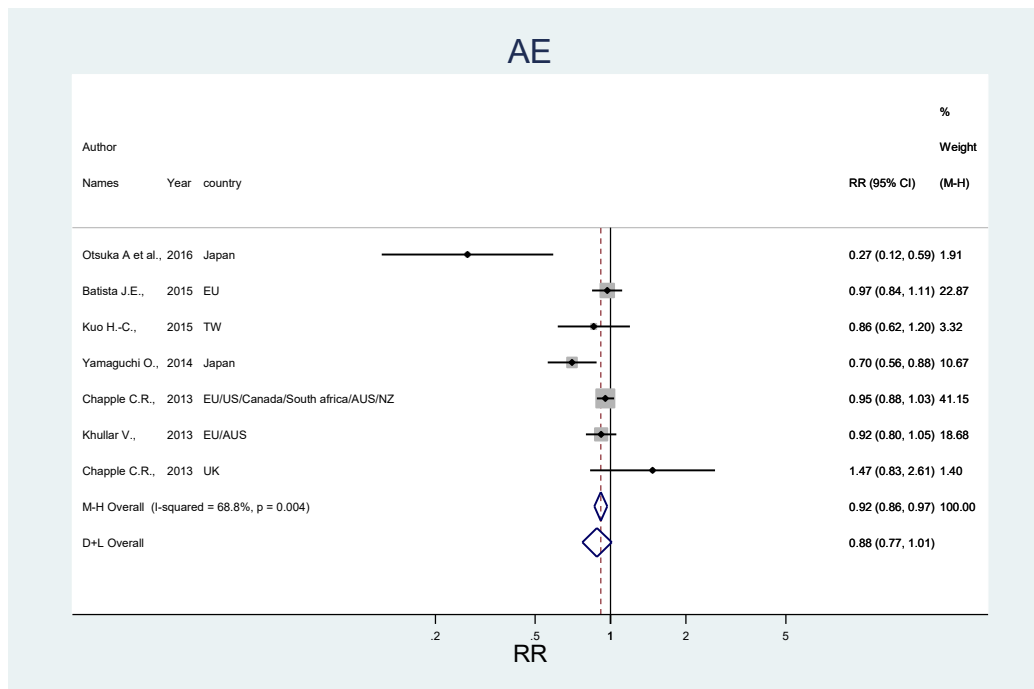


그림 29. mirabegron과 항콜린제의 전반적 안전성에 대한 forest plot

4.2.2. 심각한 안전성

심각한 안전성에 대한 개별 연구의 효과크기는 0.191 에서 1.075 이었으며, 종합적인 효과크기는 0.929 (95% 신뢰구간: 0.457, 1.890)로 mirabegron은 항콜린제와 비교시 심각한 안전성에 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다. 한편 이질성 검정결과 p값은 0.273 이었으며 I^2 통계량은 16.7%로 연구들 간의 이질성이 작은 것으로 나타났다(그림 30).

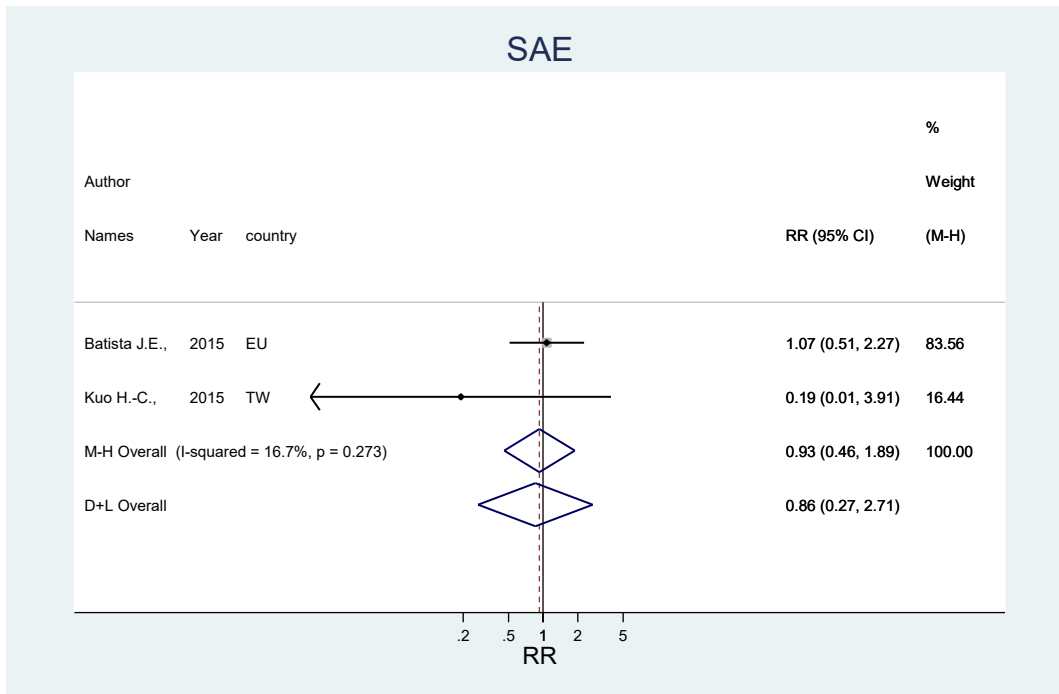


그림 30. mirabegron과 항콜린제의 심각한 안전성에 대한 forest plot

4.2.3. 변비

변비에 대한 개별 연구의 효과크기는 0.448 에서 2.012 이었으며, 종합적인 효과크기는 0.941 (95% 신뢰구간: 0.681, 1.299)로 mirabegron은 항콜린제와 비교시 변비에 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다. 한편 이질성 검정결과 p값은 0.903 이었으며 I^2 통계량은 0.0%로 연구들 간의 이질성이 없는 것으로 나타났다(그림 31).

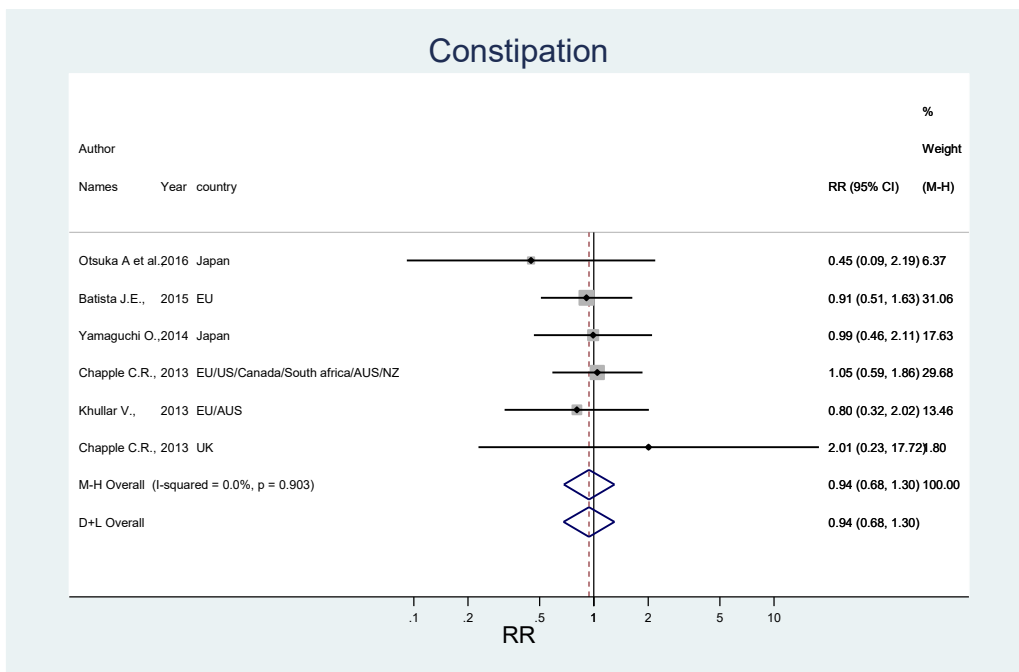


그림 31. mirabegron과 항콜린제의 변비에 대한 forest plot

4.2.4. 구갈(dry mouth)

구갈에 대한 개별 연구의 효과크기는 0.198 에서 0.817 이었으며, 종합적인 효과크기는 0.351 (95% 신뢰구간: 0.276, 0.446)로 mirabegron은 항콜린제와 비교시 구갈이 적은 것으로 나타났다. 한편 이질성 검정결과 p값은 0.121 이었으며 I^2 통계량은 40.5%로 연구들 간의 이질성이 보통인 것으로 나타났다(그림 32).

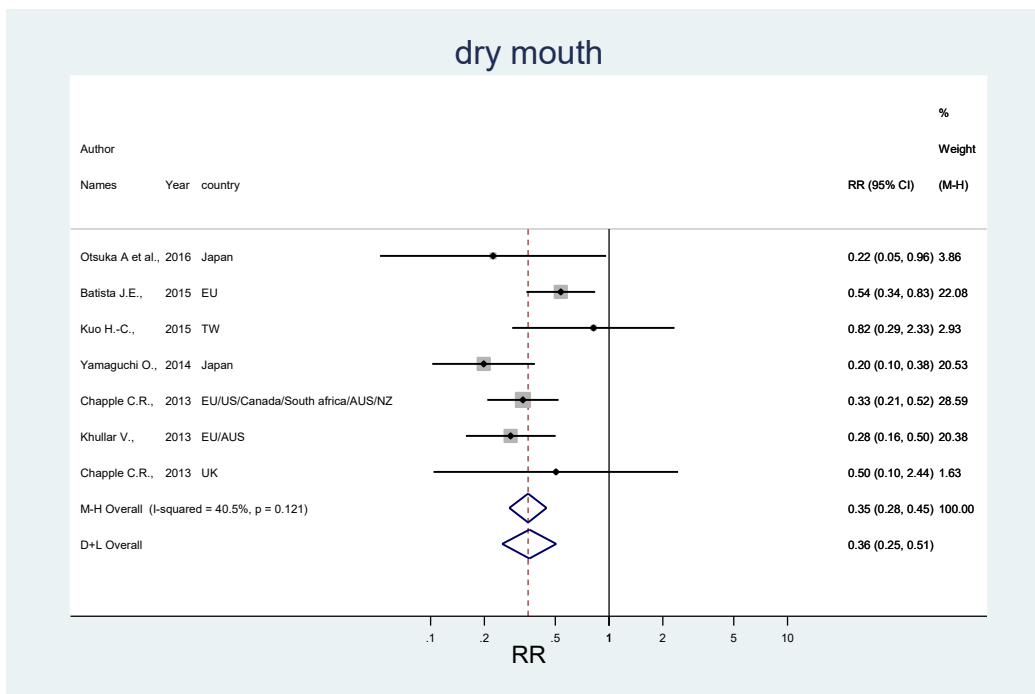


그림 32. mirabegron과 항콜린제의 구갈에 대한 forest plot

4.2.5. 시야 흐림(blurred vision)

시야흐림에 대한 개별 연구의 효과크기는 0.372 에서 1.497 이었으며, 종합적인 효과크기는 1.203 (95% 신뢰구간: 0.386, 3.751)로 mirabegron은 항콜린제와 비교시 시야 흐림에 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다. 한편 이질성 검정결과 p값은 0.424 이었으며 I^2 통계량은 0.0%로 연구들 간의 이질성이 없는 것으로 나타났다(그림 33).

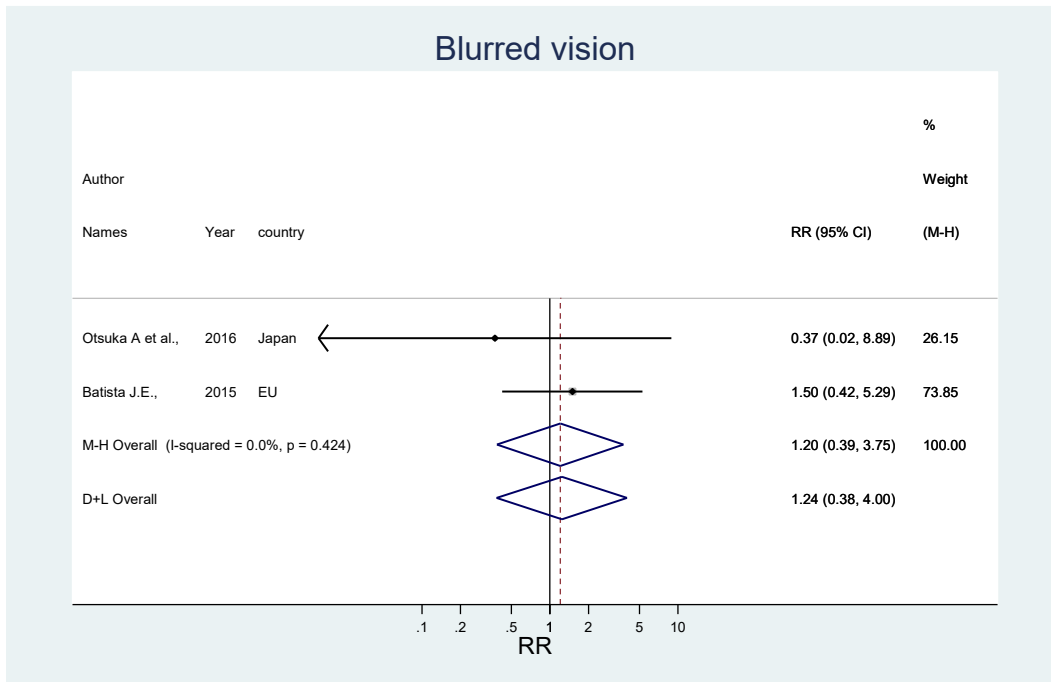


그림 33. mirabegron과 항콜린제의 시야흐림에 대한 forest plot

4.2.6. 혈압상승

혈압상승에 대한 개별 연구의 효과크기는 0.027 에서 1.906 이었으며, 종합적인 효과크기는 0.370 (95% 신뢰구간: 0.194, 0.706)로 mirabegron은 항콜린제와 비교시 혈압상승에 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다. 한편 이질성 검정결과 p값은 0.021 이었으며 I^2 통계량은 74.1%로 연구들 간의 이질성이 큰 것으로 나타났다. 이에 랜덤효과 모형을 적용한 수정된 종합적인 효과크기는 0.401 (95% 신뢰구간: 0.043, 3.714)이었다 (그림 34).

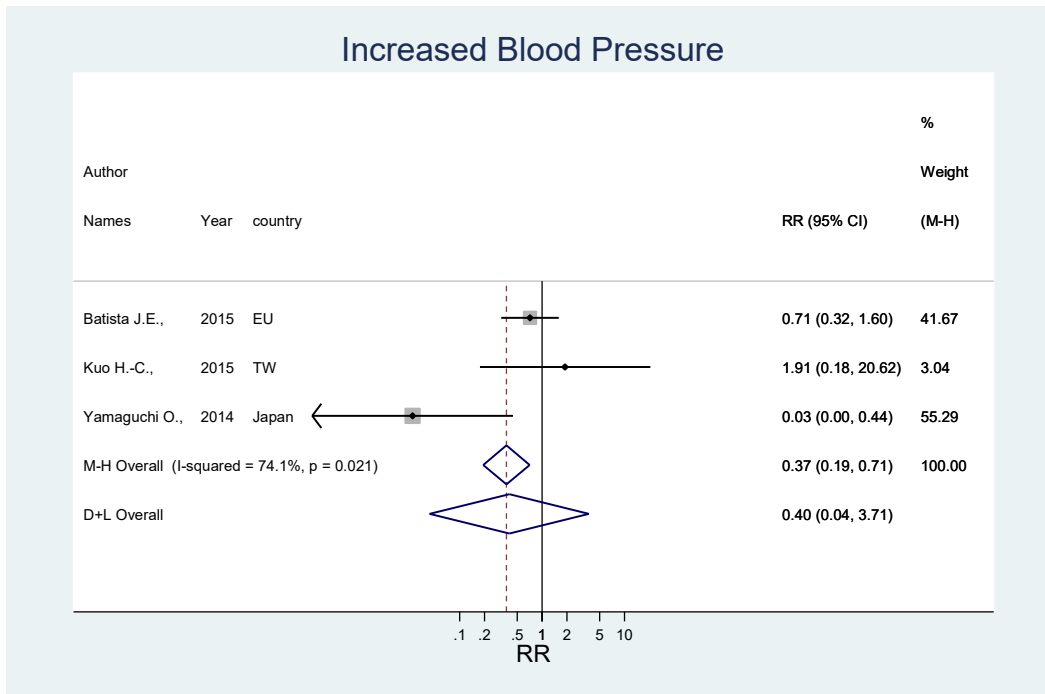


그림 34. mirabegron과 항콜린제의 혈압상승에 대한 forest plot

4.2.7. 심박수 상승

심박수 상승에 대한 개별 연구의 효과크기는 0.499 에서 0.989 이었으며, 종합적인 효과크기는 0.914 (95% 신뢰구간: 0.421, 1.984)로 mirabegron은 항콜린제와 비교시 심박수 상승에 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다. 한편 이질성 검정결과 p값은 0.597 이었으며 I^2 통계량은 0.0%로 연구들 간의 이질성이 없는 것으로 나타났다(그림 35).

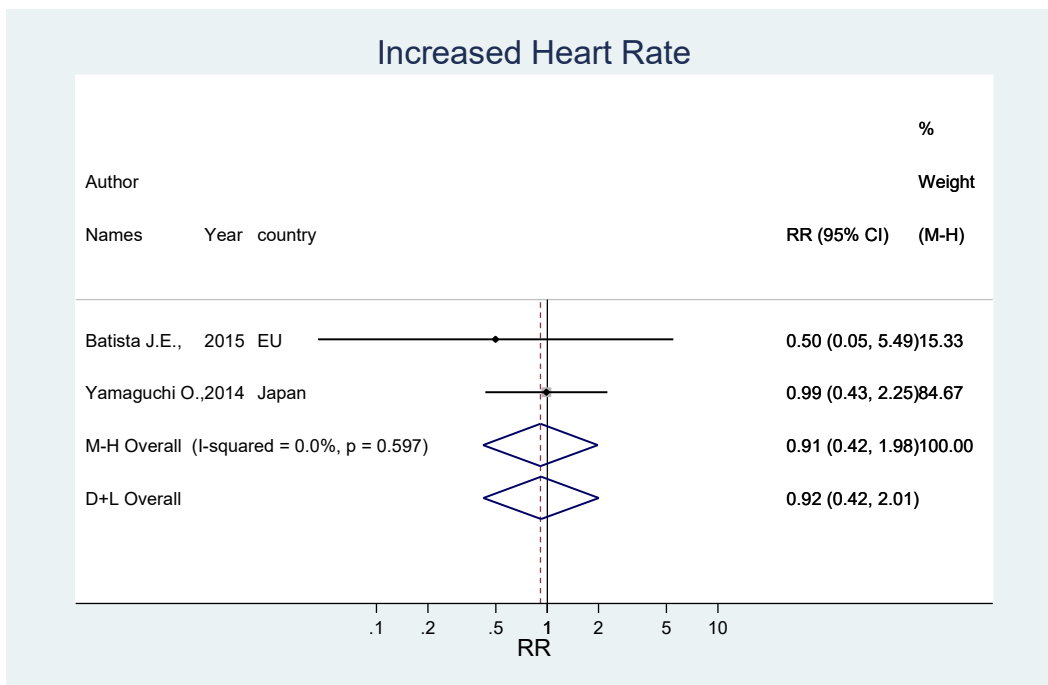


그림 35. mirabegron과 항콜린제의 심박수 상승에 대한 forest plot

4.2.8. 심전도상 QT 연장

심전도상 QT 연장에 대한 개별 연구의 효과크기는 0.201 에서 4.989 이었으며, 종합적인 효과크기는 0.691 (95% 신뢰구간: 0.265, 1.804)로 mirabegron은 항콜린제와 비교 시 QT 연장에 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다. 한편 이질성 검정결과 p값은 0.334 이었으며 I^2 통계량은 11.7%로 연구들 간의 이질성이 작은 것으로 나타났다(그림 36).

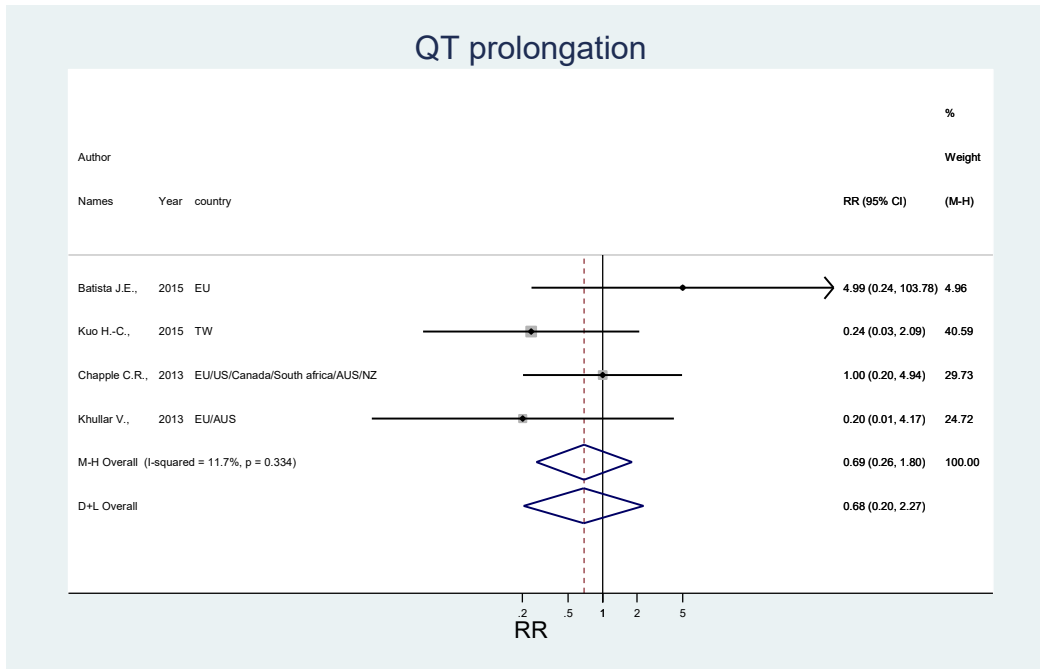


그림 36. mirabegron과 항콜린제의 심전도상 QT 연장에 대한 forest plot

5. 하위그룹분석

5.1. 위약과 비교한 연구의 하위그룹분석

연구들 간의 요인별 효과크기의 차이를 알아보기 위해 하위그룹 분석을 아래 요인에 따라 수행하였다(표 14). 위약과 대조한 효과크기의 경우, 지역을 아시아, 유럽, 미주로 분류하여 하위그룹 분석을 실시하였다.

안전성 결과변수의 경우 하위그룹 분석을 하기에는 각 군에 포함되는 연구의 수가 적었고, RR 값이 작았기 때문에 비교가 어려웠다.

표 14. 연구별 특성요인 변수

| 결과변수 | 분류 | 분류항목 | 연구수 |
|----------------------|------|------|-----|
| 배뇨횟수 | 연구지역 | 아시아 | 3 |
| | | 미주 | 2 |
| | | 유럽 | 2 |
| 요절박횟수 | | 아시아 | 3 |
| | | 미주 | 2 |
| | | 유럽 | 1 |
| 요실금횟수 | | 아시아 | 3 |
| | | 미주 | 2 |
| | | 유럽 | 2 |
| OAB-q symptom bother | 아시아 | 0 | |
| | 미주 | 1 | |
| | 유럽 | 2 | |
| OAB-q HRQOL | 아시아 | 0 | |
| | 미주 | 2 | |
| | 유럽 | 1 | |
| PPBC | 아시아 | 0 | |
| | 미주 | 1 | |
| | 유럽 | 1 | |
| TS-VAS | 아시아 | 0 | |
| | 미주 | 1 | |
| | 유럽 | 1 | |

5.1.1. 24시간 평균 배뇨횟수

mirabegron 50mg의 평균 배뇨횟수감소효과를 지역을 기준으로 나눈 하위그룹 분석에서 아시아에서 발표된 연구의 종합적 효과크기는 -0.363 (95% 신뢰구간: -0.473, -0.254)이었으며, 이질성 검정결과 $p=0.728$ 로 이질성은 크지 않았다. 또한 미주(미국, 캐나다 등)에서 발표된 연구의 종합적 효과크기는 -0.195 (95% 신뢰구간: -0.286, -0.104)이었으며, 이질성 검정결과 $p=0.510$ 로 이질성은 크지 않았다. 마지막으로 유럽에서 발표된 연구의 종합적 효과크기 -0.339 (95% 신뢰구간: -0.448, -0.230)이었으나, 이질성 검정결과 $p<0.001$, I^2 통계량은 92.3%로 연구들 간의 이질성이 큰 것으로 나타났다. 따라서 랜덤효과모형을 적용하였고 수정된 종합적 효과크기는 -0.450 (95% 신뢰구간: -0.907, 0.007)이었다. 하위그룹 간 이질성검정은 $p=0.035$ 로 연구지역에 따른 이질성은 큰 것으로 나타났다(그림 37).

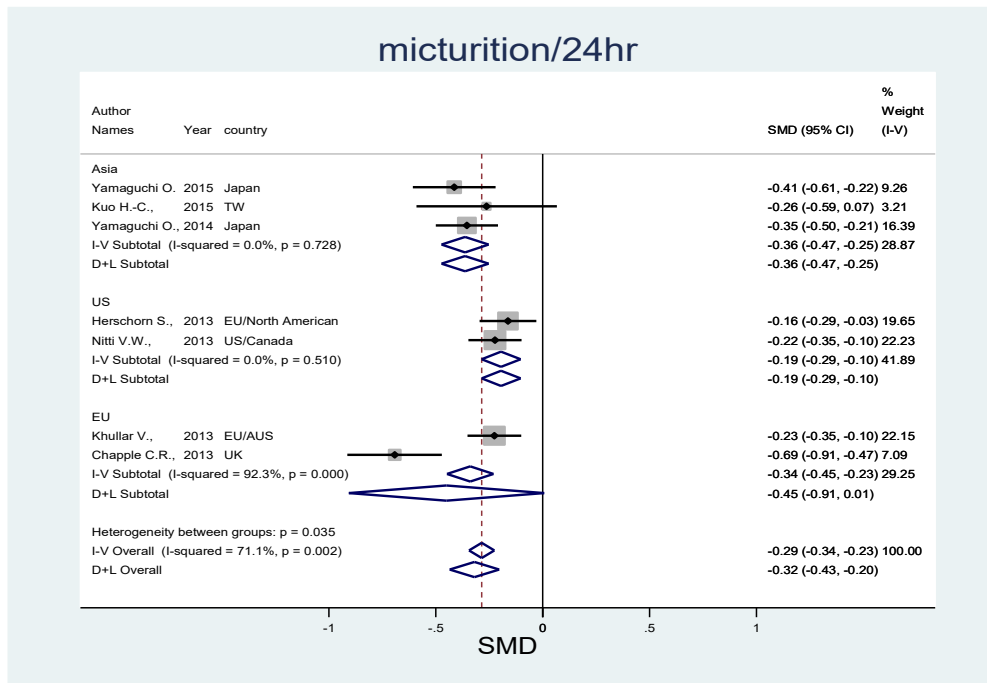


그림 37. 연구지역에 따른 mirabegron과 위약의 24시간 평균배뇨횟수에 대한 하위그룹 분석 forest plot

5.1.2. 24시간 평균 요절박횟수

mirabegron 50mg의 평균 요절박횟수감소효과를 지역을 기준으로 나눈 하위그룹 분석에서 아시아에서 발표된 연구의 종합적 효과크기는 -0.150 (95% 신뢰구간: -0.259, -0.041)이었으며, 이질성 검정결과 $p=0.944$ 로 이질성은 크지 않았다. 또한 미주(미국, 캐나다 등)에서 발표된 연구의 종합적 효과크기는 -0.196 (95% 신뢰구간: -0.287, -0.105)이었으며, 이질성 검정결과 $p=0.495$ 로 이질성은 크지 않았다. 마지막으로 유럽에서 발표된 연구의 종합적 효과크기 -0.184 (95% 신뢰구간: -0.309, -0.059)이었으나, 유럽 하위그룹에 포함된 연구가 1개였으므로 이질성 검정은 실시되지 않았다. 하위그룹 간 이질성검정은 $p=0.814$ 로 연구지역에 따른 이질성은 크지 않았다(그림 38).

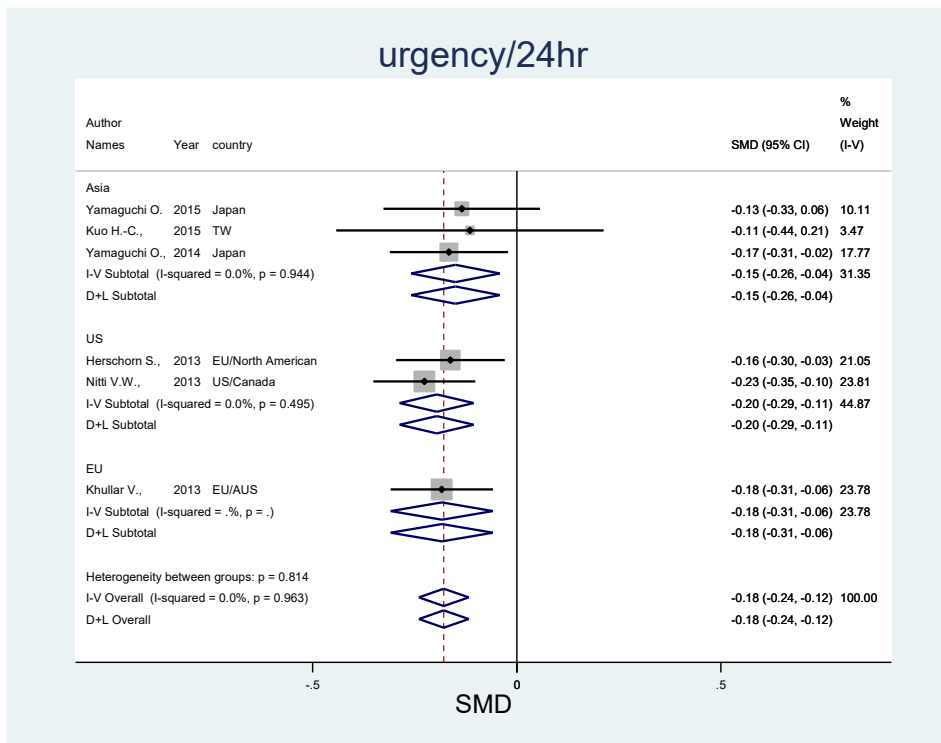


그림 38. 연구지역에 따른 mirabegron과 위약의 24시간 평균요절박횟수에 대한 하위그룹 분석 forest plot

5.1.3. 24시간 평균 요실금횟수

mirabegron 50mg의 평균 요실금횟수감소효과를 지역을 기준으로 나눈 하위그룹 분석에서 아시아에서 발표된 연구의 종합적 효과크기는 -0.334 (95% 신뢰구간: -0.443, -0.224)이었으며, 이질성 검정결과 $p=0.240$ 로 이질성은 크지 않았다. 또한 미주(미국, 캐나다 등)에서 발표된 연구의 종합적 효과크기는 -0.148 (95% 신뢰구간: -0.238, -0.057)이었으며, 이질성 검정결과 $p=0.974$ 로 이질성은 크지 않았다. 마지막으로 유럽에서 발표된 연구의 종합적 효과크기 -0.397 (95% 신뢰구간: -0.507, -0.287)이었으나, 이질성 검정결과 $p<0.001$, I^2 통계량은 97.1%로 연구들 간의 이질성이 큰 것으로 나타났다. 따라서 랜덤효과모형을 적용하였고 수정된 종합적 효과크기는 -0.598 (95% 신뢰구간: -1.355, -0.287)이었다. 하위그룹 간 이질성검정은 $p=0.001$ 로 연구지역에 따른 이질성은 큰 것으로 나타났다(그림 39).

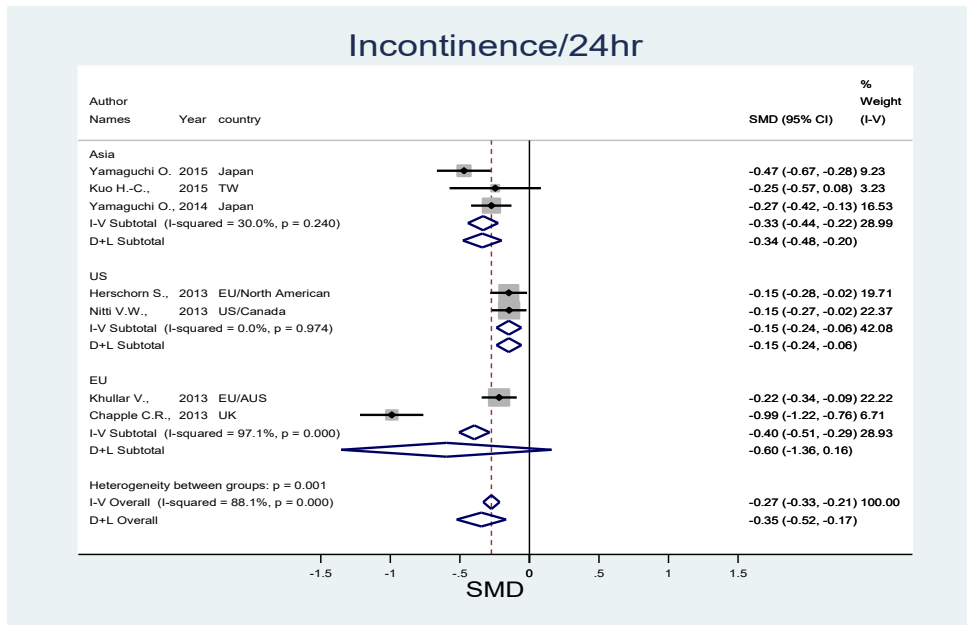


그림 39. 연구지역에 따른 mirabegron과 위약의 24시간 평균요실금횟수에 대한 하위그룹 분석 forest plot

5.1.4. OAB-q symptom bother

mirabegron 50mg의 OAB-q 설문 의 symptom bother 개선효과를 지역을 기준으로 나눈 하위그룹 분석에서 아시아에서 발표된 연구는 없었다. 미주(미국, 캐나다 등)에서 발표된 연구의 종합적 효과크기는 -0.301 (95% 신뢰구간: -0.426 , -0.175)이었고, 포함된 연구가 1개였으므로 이질성 검정을 불필요하였다. 또한, 유럽에서 발표된 연구의 종합적 효과크기 -0.338 (95% 신뢰구간: -0.447, -0.230)이었으나, 이질성 검정결과 $p=0.010$, I^2 통계량은 85.0%로 연구들 간의 이질성이 큰 것으로 나타났다. 따라서 랜덤효과모형을 적용하였고 수정된 종합적 효과크기는 -0.410 (95% 신뢰구간: -0.735, -0.085)이었다. 하위그룹 간 이질성검정은 $p=0.655$ 로 연구지역에 따른 이질성은 크지 않았다(그림 40).

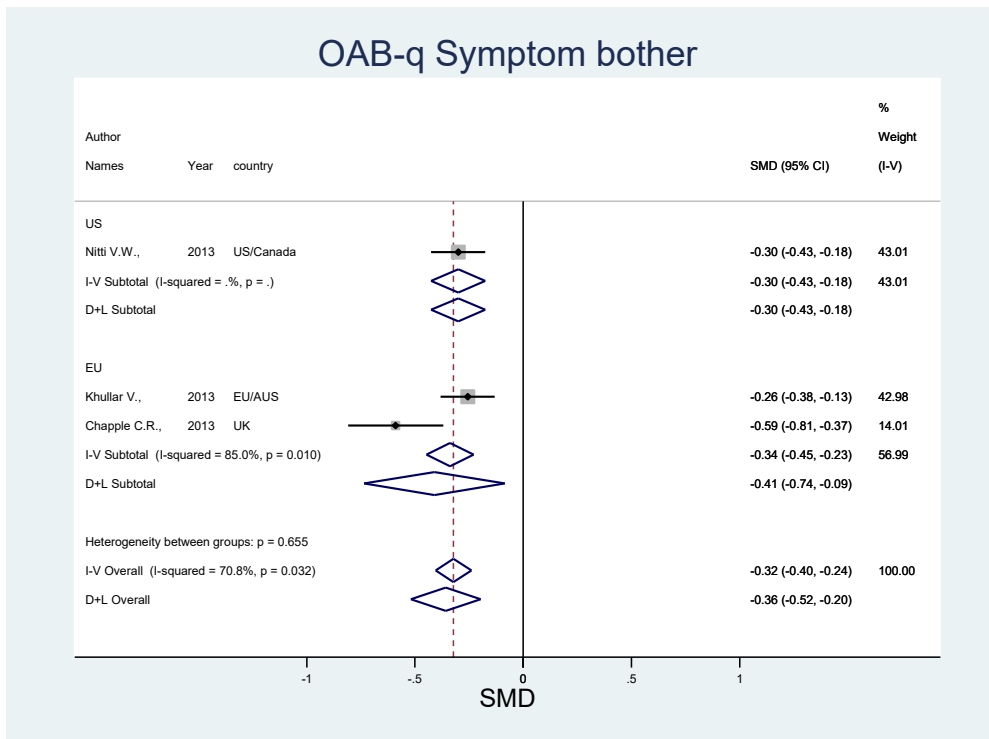


그림 40. 연구지역에 따른 mirabegron과 위약의 OAB-q symptom bother 점수에 대한 하위그룹 분석 forest plot

5.1.5. OAB-q HRQoL

mirabegron 50mg의 OAB-q HRQoL 점수개선효과를 지역을 기준으로 나눈 하위그룹 분석에서 아시아에서 발표된 연구는 없었다. 미주(미국, 캐나다 등)에서 발표된 연구의 종합적 효과크기는 0.061(95% 신뢰구간: -0.030, 0.152)이었으며, 이질성 검정결과 $p < 0.001$ 로 이질성은 큰 것으로 나타났다. 따라서 랜덤효과모형을 적용하였고 수정된 종합적 효과크기는 0.051(95% 신뢰구간: -0.280, 0.383)이었다. 또한, 유럽에서 발표된 연구의 종합적 효과크기 0.145 (95% 신뢰구간: 0.020, 0.270)이었으나, 포함된 연구가 1개였으므로 이질성 검정이 불필요했다. 하위그룹 간 이질성검정은 $p = 0.289$ 로 연구지역에 따른 이질성은 크지 않았다(그림 41).

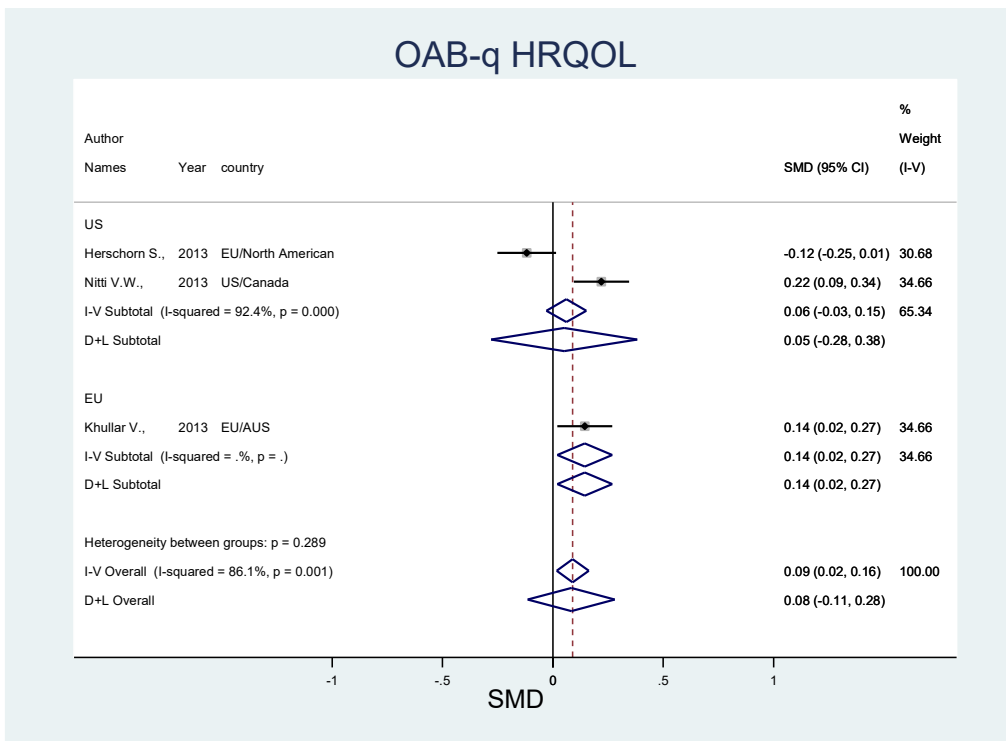


그림 41. 연구지역에 따른 mirabegron과 위약의 OAB-q HRQoL 점수에 대한 하위그룹 분석 forest plot

5.1.6. PPBC

mirabegron 50mg의 PPBC설문점수개선효과를 지역을 기준으로 나눈 하위그룹 분석에서 아시아에서 발표된 연구는 없었다. 미주(미국, 캐나다 등)에서 발표된 연구의 종합적 효과크기는 -0.097(95% 신뢰구간: -0.221, 0.028)이었으며, 포함된 연구가 1개였으므로 이질성 검정이 불필요했다. 또한, 유럽에서 발표된 연구의 종합적 효과크기 -0.176(95% 신뢰구간: -0.301, -0.051)이었으나, 포함된 연구가 1개였으므로 이질성 검정이 불필요했다. 하위그룹 간 이질성검정은 $p=0.377$ 로 연구지역에 따른 이질성은 크지 않았다(그림 42).

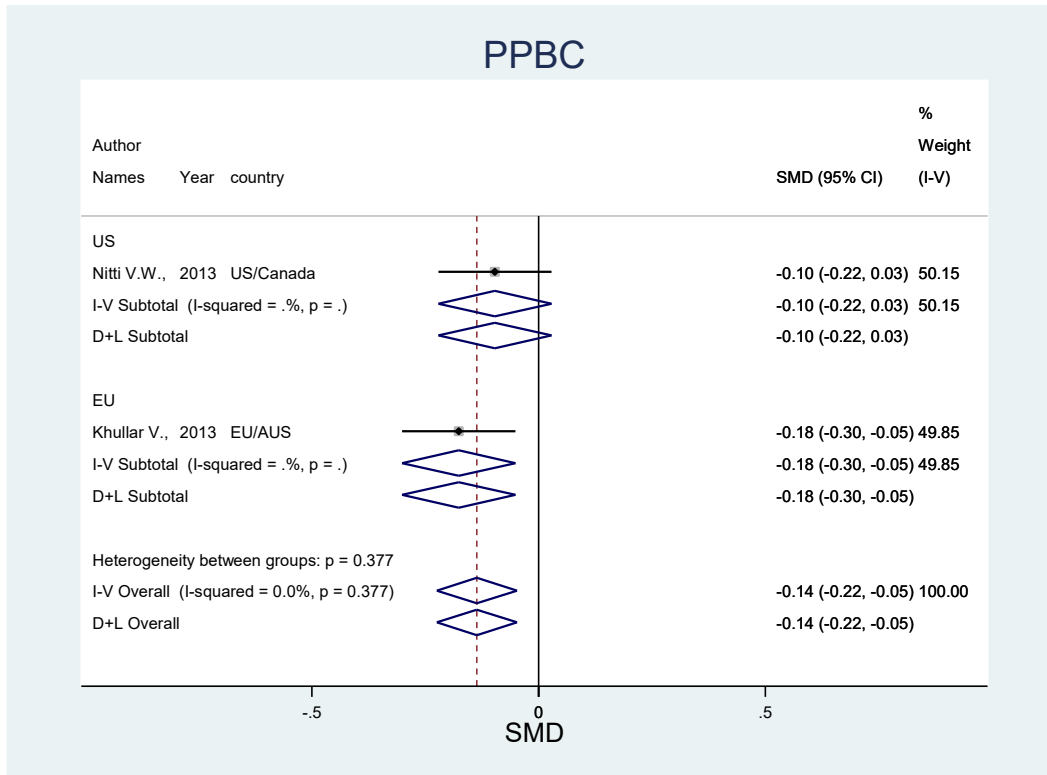


그림 42. 연구지역에 따른 mirabegron과 위약의 PPBC점수에 대한 하위그룹 분석 forest plot

5.1.7. TS-VAS

mirabegron 50mg의 TS-VAS점수개선효과를 지역을 기준으로 나눈 하위그룹 분석에서 아시아에서 발표된 연구는 없었다. 미주(미국, 캐나다 등)에서 발표된 연구의 종합적 효과크기는 0.256(95% 신뢰구간: 0.131, 0.381)이었으며, 포함된 연구가 1개였으므로 이질성 검정이 불필요했다. 또한, 유럽에서 발표된 연구의 종합적 효과크기 0.218(95% 신뢰구간: 0.093, 0.343)이었으나, 포함된 연구가 1개였으므로 이질성 검정이 불필요했다. 하위그룹 간 이질성검정은 $p=0.672$ 로 연구지역에 따른 이질성은 크지 않았다(그림 43).

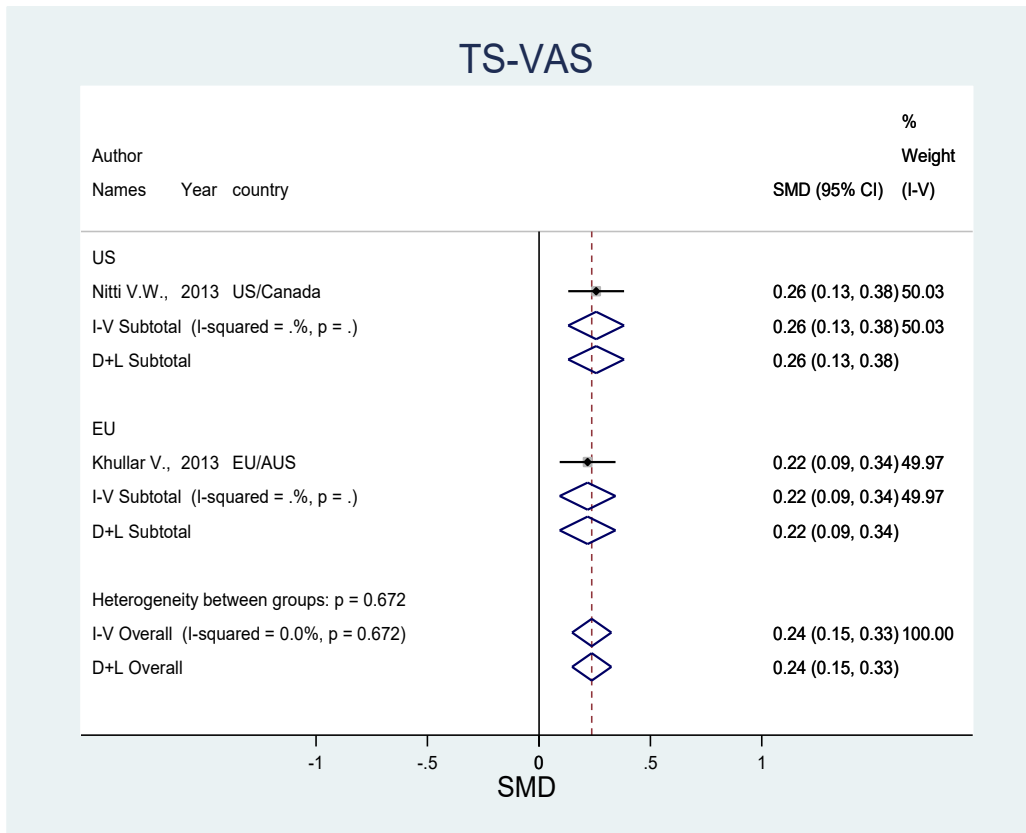


그림 43. 연구지역에 따른 mirabegron과 위약의 TS-VAS점수에 대한 하위그룹 분석 forest plot

표 15. 위약과 비교한 과민성방광증상개선 효과에 대한 하위그룹 분석

| 결과변수 | 분류 | 분류항목 | 효과크기 (95% 신뢰구간) | 하위그룹간 이질성검정 |
|-------------------------|------|----------------------|----------------------|----------------|
| 배뇨횟수 | 연구지역 | 아시아 | -0.36 (-0.47, -0.25) | p=0.035 |
| | | 미주 | -0.19 (-0.29, -0.10) | |
| | | 유럽 | -0.34 (-0.45, -0.23) | |
| 요절박횟수 | | 아시아 | -0.15 (-0.26, -0.04) | p=0.814 |
| | | 미주 | -0.20 (-0.29, -0.11) | |
| | | 유럽 | -0.18 (-0.31, -0.06) | |
| 요실금횟수 | | 아시아 | -0.33 (-0.44, -0.22) | p=0.001 |
| | | 미주 | -0.15 (-0.24, -0.06) | |
| | | 유럽 | -0.40 (-0.51, -0.29) | |
| OAB-q symptom bother | 아시아 | - | p=0.655 | |
| | 미주 | -0.30 (-0.43, -0.18) | | |
| | 유럽 | -0.34 (-0.45, -0.23) | | |
| OAB-q HRQOL | 아시아 | - | p=0.289 | |
| | 미주 | 0.06 (-0.03, 0.15) | | |
| | 유럽 | 0.14 (0.02, 0.27) | | |
| PPBC | 아시아 | - | p=0.377 | |
| | 미주 | -0.10 (-0.22, 0.03) | | |
| | 유럽 | -0.18 (-0.30, -0.05) | | |
| TS-VAS | 아시아 | - | p=0.672 | |
| | 미주 | 0.26 (0.13, 0.38) | | |
| | 유럽 | 0.22 (0.09, 0.34) | | |

5.2. 항콜린제와 비교한 연구의 하위그룹분석

연구들 간의 요인별 효과크기의 차이를 알아보기 위해 하위그룹 분석을 아래 요인에 따라 수행하였다. 항콜린제와 비교한 효과크기의 경우, 대조약물, 연구지역, 관찰기간, 연구대상을 요인으로 하여 분류하였다. 대조약물의 경우, Imidafenacin(IMI), Solifenacin(SOL), Tolterodine(TOL)로 나누었으며, 연구지역은 아시아, 유럽, 미주로 분류하여 하위그룹 분석을 실시하였다. 또한 관찰기간은 12주 연구와 12주 초과 연구로 분류하였다. 연구대상은 여성만을 대상으로 한 연구와 남녀 모두를 대상으로 한 연구로 나누었다(표 16).

표 16. 연구별 특성요인 변수

| 결과변수 | 분류 | 분류항목 | 연구수 |
|------|------|--------|-----|
| 배뇨횟수 | 대조약물 | IMI | 2 |
| | | SOL | 1 |
| | | TOL | 5 |
| | 연구지역 | 아시아 | 4 |
| | | 유럽 | 3 |
| | | 미주 | 1 |
| | 관찰기간 | 12주 | 6 |
| | | 12주 초과 | 2 |
| | 연구대상 | 여성 | 2 |
| | | 전체 | 6 |
| 요절박 | 대조약물 | IMI | 1 |
| | | SOL | 1 |
| | | TOL | 3 |
| | 연구지역 | 아시아 | 3 |
| | | 유럽 | 2 |
| | | 미주 | 0 |
| | 연구대상 | 여성 | 1 |
| 전체 | | 4 | |
| 요실금 | 대조약물 | IMI | 1 |
| | | SOL | 1 |
| | | TOL | 5 |
| | 연구지역 | 아시아 | 3 |
| | | 유럽 | 3 |
| | | 미주 | 1 |
| | 관찰기간 | 12주 | 6 |
| | | 12주 초과 | 1 |
| 연구대상 | 여성 | 1 | |
| | 전체 | 6 | |

표 16. 연구별 특성요인 변수(계속)

| 결과변수 | 분류 | 분류항목 | 연구수 |
|-------------------------|------|--------|-----|
| OAB-q symptom bother | 대조약물 | IMI | 1 |
| | | SOL | 1 |
| | | TOL | 3 |
| | 연구지역 | 아시아 | 1 |
| | | 유럽 | 3 |
| | | 미국 | 1 |
| | 관찰기간 | 12주 | 4 |
| | | 12주 초과 | 1 |
| | 연구대상 | 여성 | 1 |
| | | 전체 | 4 |
| OAB-q HRQOL | 대조약물 | IMI | 1 |
| | | SOL | 1 |
| | | TOL | 2 |
| | 연구지역 | 아시아 | 1 |
| | | 유럽 | 2 |
| | | 미국 | 1 |
| | 관찰기간 | 12주 | 3 |
| | | 12주 초과 | 1 |
| | 연구대상 | 여성 | 1 |
| | | 전체 | 3 |
| OABSS | 관찰기간 | 12주 | 1 |
| | | 12주 초과 | 1 |

5.2.1. 24시간 평균배뇨횟수

mirabegron 50mg의 평균 배뇨횟수감소효과를 대조 항콜린제 종류에 따라 하위그룹을 실시했을 때, 그룹 간 이질성검정은 $p=0.022$ 로 대조약물에 따른 이질성은 큰 것으로 나타났다 (표 17). 지역에 따라 나눈 하위그룹 분석에서 그룹 간 이질성검정의 p 값은 0.015였으므로 지역에 따른 이질성 또한 큰 것으로 나타났다. 반면에 관찰기간이나, 연구대상에 따른 이질성은 없는 것으로 나타났다(각각 $p=0.167$, $p=0.114$).

표 17. 대조약물, 연구지역, 관찰기간, 연구대상별 24시간 평균배뇨횟수 하위그룹 분석

| 분류 | 분류항목 | 효과크기 (95%신뢰구간) | 하위그룹간 이질성검정 |
|------|--------|---------------------|-------------|
| 대조약물 | IMI | -0.28(-0.59, 0.04) | $p=0.022$ |
| | SOL | 0.07(-0.03, 0.16) | |
| | TOL | -0.06(-0.13, 0.00) | |
| 연구지역 | 아시아 | -0.18(-0.30, -0.06) | $p=0.015$ |
| | 유럽 | -0.01(-0.08, 0.06) | |
| | 미국 | 0.04(-0.05, 0.14) | |
| 관찰기간 | 12주 | -0.05(-0.11, 0.01) | $p=0.167$ |
| | 12주 초과 | 0.03(-0.07, 0.12) | |
| 연구대상 | 여성 | -0.28(-0.59, 0.04) | $p=0.114$ |
| | 전체 | -0.02(-0.07, 0.03) | |

5.2.2. 24시간 평균 요절박횟수

mirabegron 50mg의 평균 요절박감소효과를 대조 항콜린제 종류에 따라 하위그룹을 실시했을 때, 그룹 간 이질성검정은 $p=0.082$ 로 대조약물에 따른 이질성은 크지 않은 것으로 나타났다 (표 18). 지역에 따라 나눈 하위그룹 분석에서 그룹 간 이질성검정의 p 값은 0.278 였으므로 지역에 따른 이질성 또한 크지 않은 것으로 나타났다. 연구대상에 따른 하위그룹의 이질성검정은 $p=0.596$ 으로 연구대상에 따른 이질성은 없는 것으로 나타났다.

표 18. 대조약물, 연구지역, 연구대상별 24시간 평균 요절박횟수 하위그룹 분석

| 분류 | 분류항목 | 효과크기 (95%신뢰구간) | 하위그룹간 이질성검정 |
|------|------|--------------------|-------------|
| 대조약물 | IMI | 0.13(-0.29, 0.54) | $p=0.082$ |
| | SOL | 0.08(-0.01, 0.17) | |
| | TOL | -0.06(-0.15, 0.03) | |
| 연구지역 | 아시아 | -0.05(-0.17, 0.08) | $p=0.278$ |
| | 유럽 | 0.04(-0.04, 0.11) | |
| | 미국 | - | |
| 연구대상 | 여성 | 0.13(-0.29, 0.54) | $p=0.596$ |
| | 전체 | 0.01(-0.05, 0.08) | |

5.2.3. 24시간 평균 요실금 횟수

mirabegron 50mg의 평균 요실금감소효과를 대조 항콜린제 종류에 따라 하위그룹을 실시했을 때, 그룹 간 이질성검정은 $p=0.002$ 로 대조약물에 따른 이질성은 큰 것으로 나타났다 (표 19). 또한, 지역이나 관찰기간에 따라 나눈 하위그룹 분석에서도 그룹 간 이질성이 높은 것으로 나타났다(각각 $p=0.002$, $p=0.001$). 반면에 연구대상에 따른 하위그룹의 이질성검정은 $p=0.368$ 으로 연구대상에 따른 이질성은 없는 것으로 나타났다.

표 19. 대조약물, 연구지역, 관찰기간, 연구대상별 24시간 평균 요실금횟수 하위그룹 분석

| 분류 | 분류항목 | 효과크기 (95%신뢰구간) | 하위그룹간 이질성검정 |
|------|--------|---------------------|-------------|
| 대조약물 | IMI | -0.26(-0.67, 0.16) | $p=0.002$ |
| | SOL | 0.06(-0.03, 0.15) | |
| | TOL | -0.13(-0.19, -0.06) | |
| 연구지역 | 아시아 | -0.13(-0.25, -0.00) | $p=0.002$ |
| | 유럽 | -0.13(-0.20, -0.05) | |
| | 미국 | 0.08(-0.02, 0.18) | |
| 관찰기간 | 12주 | -0.13(-0.19, -0.06) | $p=0.001$ |
| | 12주 초과 | 0.08(-0.02, 0.18) | |
| 연구대상 | 여성 | -0.26(-0.67, 0.16) | $p=0.368$ |
| | 전체 | -0.06(-0.12, -0.01) | |

5.2.4. OAB-q symptom bother

mirabegron 50mg의 OAB-q symptom bother 점수개선효과를 대조 항콜린제 종류에 따라 하위그룹을 실시했을 때, 그룹 간 이질성검정은 $p=0.119$ 로 대조약물에 따른 이질성은 크지 않은 것으로 나타났다 (표 20). 또한, 지역, 관찰기간, 연구대상에 따라 나눈 하위그룹 분석에서도 그룹 간 이질성이 크지 않은 것으로 나타났다(각각 $p=0.417$, $p=0.334$, $p=0.321$).

표 20. 대조약물, 연구지역, 관찰기간, 연구대상별 OAB-q symptom bother 하위그룹 분석

| 분류 | 분류항목 | 효과크기 (95%신뢰구간) | 하위그룹간 이질성검정 |
|------|--------|----------------------|-------------|
| 대조약물 | IMI | -0.18(-0.60, 0.23) | $p=0.119$ |
| | SOL | 0.10(0.00, 0.19) | |
| | TOL | -0.01(-0.09, 0.06) | |
| 연구지역 | 아시아 | -0.18(-0.060, 0.023) | $p=0.417$ |
| | 유럽 | 0.01(-0.06, 0.08) | |
| | 미국 | 0.07(-0.03, 0.16) | |
| 관찰기간 | 12주 | 0.01(-0.06, 0.08) | $p=0.334$ |
| | 12주 초과 | 0.07(-0.03, 0.16) | |
| 연구대상 | 여성 | -0.18(-0.60, 0.23) | $p=0.321$ |
| | 전체 | 0.03(-0.03, 0.09) | |

5.2.5. OAB-q HRQOL

mirabegron 50mg의 OAB-q HRQOL 점수개선효과를 대조 항콜린제 종류에 따라 하위그룹을 실시했을 때, 그룹 간 이질성검정은 $p=0.366$ 로 대조약물에 따른 이질성은 크지 않은 것으로 나타났다 (표 21). 또한, 지역, 관찰기간, 연구대상에 따라 나눈 하위그룹 분석에서도 그룹 간 이질성이 크지 않은 것으로 나타났다(각각 $p=0.809$, $p=0.703$, $p=0.572$).

표 21. 대조약물, 연구지역, 관찰기간, 연구대상별 OAB-q HRQOL 하위그룹 분석

| 분류 | 분류항목 | 효과크기 (95%신뢰구간) | 하위그룹간 이질성검정 |
|------|--------|--------------------|-------------|
| 대조약물 | IMI | 0.09(-0.33, 0.51) | $p=0.366$ |
| | SOL | -0.08(-0.17, 0.01) | |
| | TOL | 0.00(-0.07, 0.08) | |
| 연구지역 | 아시아 | 0.09(-0.33, 0.51) | $p=0.809$ |
| | 유럽 | -0.02(-0.10, 0.05) | |
| | 미국 | -0.04(-0.14, 0.05) | |
| 관찰기간 | 12주 | -0.02(-0.09, 0.05) | $p=0.703$ |
| | 12주 초과 | -0.04(-0.14, 0.05) | |
| 연구대상 | 여성 | 0.09(-0.33, 0.51) | $p=0.572$ |
| | 전체 | -0.03(-0.09, 0.03) | |

5.2.6. OABSS Total score

mirabegron 50mg의 OABSS 총점개선효과를 연구기간에 따라 하위그룹을 실시했을 때, 그룹 간 이질성검정은 $p=0.869$ 로 연구기간에 따른 이질성은 크지 않은 것으로 나타났다(표 22, 그림 44).

표 22. 관찰기간별 OABSS 총점 하위그룹 분석

| 분류 | 분류항목 | 효과크기 (95%신뢰구간) | 하위그룹간 이질성검정 |
|------|--------|--------------------|-------------|
| 관찰기간 | 12주 | -0.31(-0.73, 0.11) | p=0.869 |
| | 12주 초과 | -0.26(-0.73, 0.22) | |

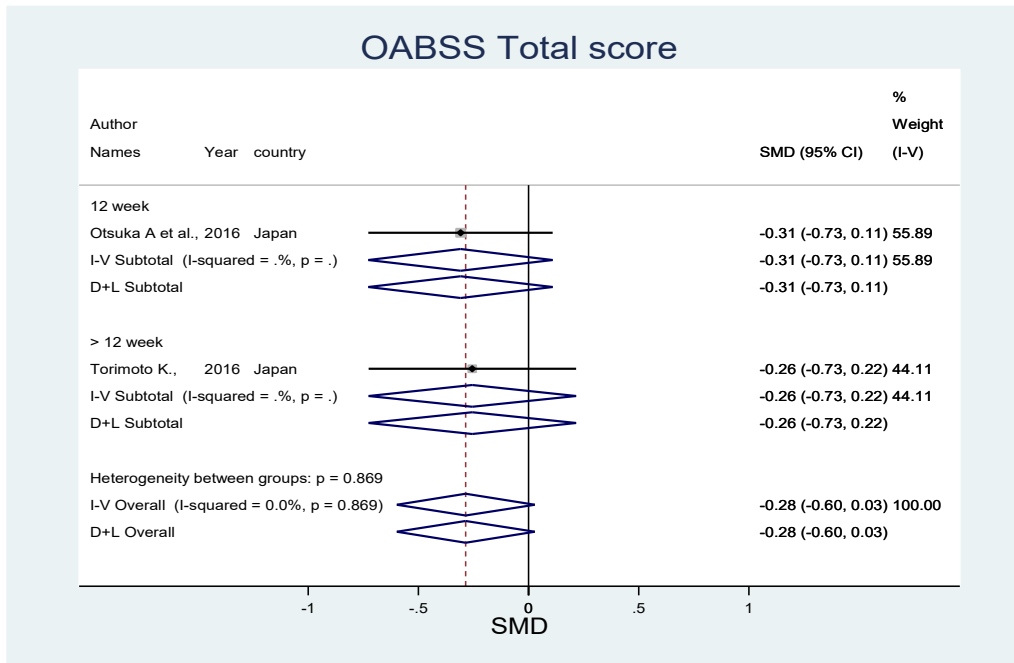


그림 44. 관찰기간에 따른 mirabegron과 항콜린제의 OABSS total score 하위그룹 분석

6. 출판비플림평가

6.1. mirabegron vs. placebo 효과에 대한 출판비플림 평가

출판비플림을 확인하기 위해 funnel plot으로 시각적인 판단을 실시하였고, funnel plot의 비대칭성은 Egger와 Begg의 검정법으로 확인하였다. Mirabegron 50mg의 배뇨횟수, 요절박, 요실금, 절박성요실금, 야간뇨, 1회배뇨시배뇨량변화에 대한 Small study effect는 없는 것으로 나타났다(각각 $p=0.169$, $p=0.152$, $p=0.138$, $p=0.532$, $p=0.358$, $p=0.160$, 그림 45, 46, 47). 또한, Mirabegron 50mg의 OAB-q symptom bother, HRQoL 점수변화에 대해서도 Small study effect가 없었다(각각 $p=0.119$, $p=0.141$).

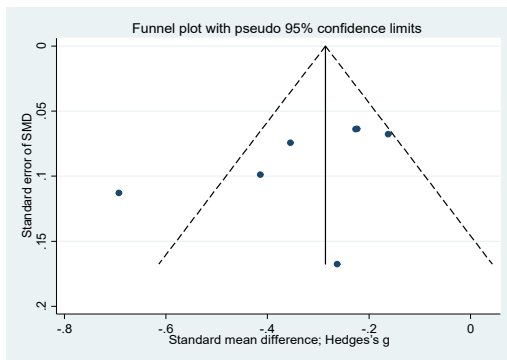


그림 45 위약과 비교한 연구의 24시간 평균배뇨횟수에 대한 funnel plot

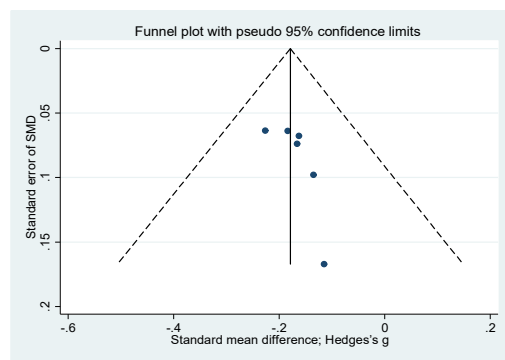


그림 46 위약과 비교한 연구의 24시간 평균요절박횟수에 대한 funnel plot

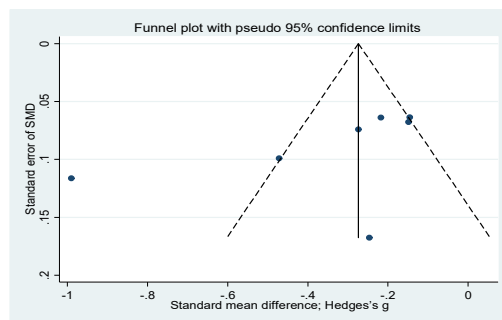


그림 47 위약과 비교한 연구의 24시간 평균요실금횟수에 대한 funnel plot

6.2. mirabegron vs. placebo 안전성에 대한 출판비플립 평가

출판비플립을 확인하기 위해 funnel plot으로 시각적인 판단을 실시하였고, funnel plot의 비대칭성은 Egger와 Begg의 검정법으로 확인하였다(그림 48-50). Mirabegron 50mg의 전반적인 안전성, 변비, 구갈, 혈압상승에 대한 Small study effect는 없었다(각각 $p=0.122$, $p=0.160$, $p=0.780$, $p=0.427$).

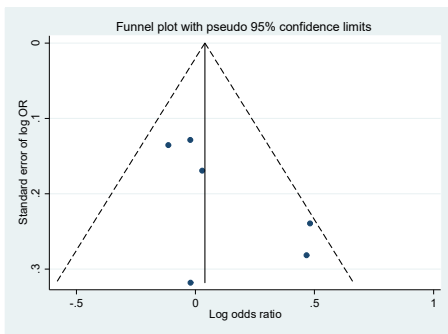


그림 48 위약과 비교한 연구의 전반적 안전성에 대한 funnel plot

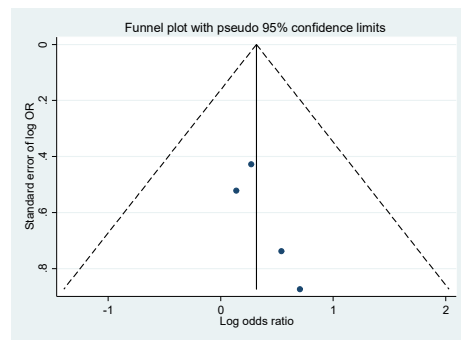


그림 49 위약과 비교한 연구의 변비에 대한 funnel plot

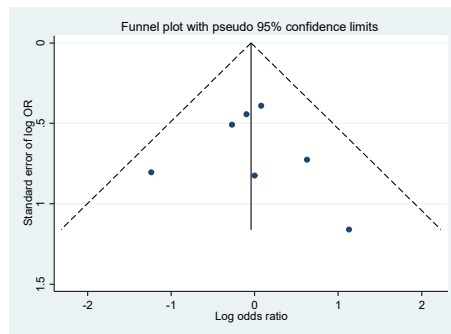


그림 50 위약과 비교한 연구의 구갈에 대한 funnel plot

6.3. mirabegron vs. 항콜린제 효과에 대한 출판비플림 평가

출판비플림을 확인하기 위해 funnel plot으로 시각적인 판단을 실시하였고, funnel plot의 비대칭성은 Egger와 Begg의 검정법으로 확인하였다. mirabegron 50mg의 24시간 평균배뇨횟수는 출판비플림과 small study effect가 있는 것으로 나타났다($p=0.031$). Mirabegron 50mg의 24시간 평균배뇨횟수, 요절박횟수, 요실금횟수, 절박성요실금횟수, 야간뇨 횟수, 1회 배뇨시 배뇨량변화에 대한 Small study effect는 없었다(각각 $p=0.031$, $p=0.769$, $p=0.107$, $p=0.037$, $p=0.116$, $p=0.245$, 그림 51-53). 또한, Mirabegron 50mg의 OABSS, OAB-q symptom bother, HRQOL, PPBC, TS-VAS점수변화에 대한 Small study effect는 없었다(각각 $P=0.317$ (Begg 검정), $p=0.093$, $p=0.461$, $p=0.562$, $p=0.295$).

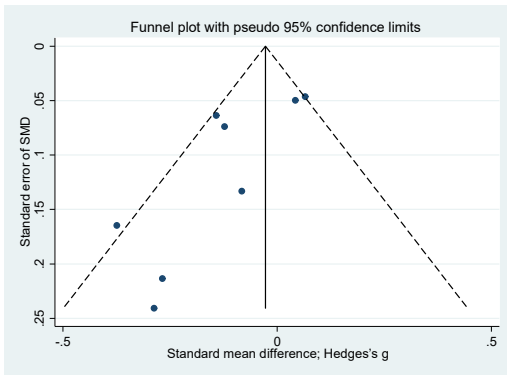


그림 51 항콜린제와 비교한 연구의 24시간 평균배뇨횟수에 대한 funnel plot

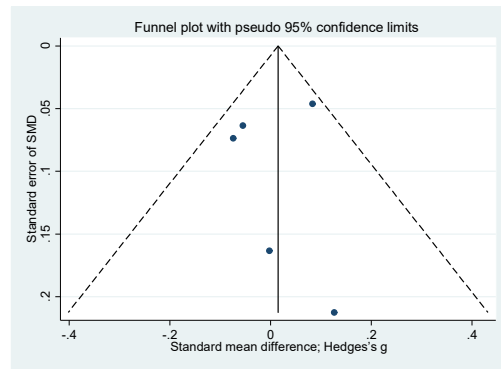


그림 52 항콜린제와 비교한 연구의 24시간 평균요절박횟수에 대한 funnel plot

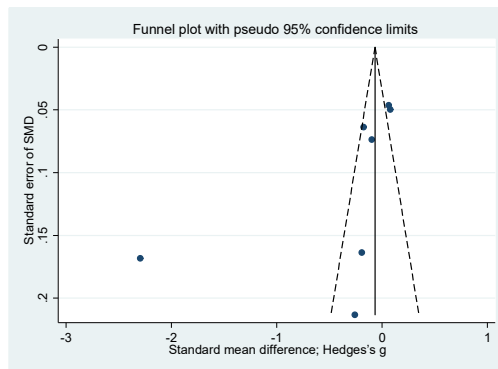


그림 53 항콜린제와 비교한 연구의 24시간 평균요실금횟수에 대한 funnel plot

6.4. mirabegron vs. 항콜린제 안전성에 대한 출판비플롯 평가

출판비플롯을 확인하기 위해 funnel plot으로 시각적인 판단을 실시하였고, funnel plot의 비대칭성은 Egger와 Begg의 검정법으로 확인하였다. Mirabegron 50mg의 전반적 안전성, 변비, 구갈증가, 혈압상승에 대한 Small study effect는 없었다 (각각 $p=0.320$, $p=0.762$, $p=0.902$, $p=0.317$ (begg 검정) (그림 54-56).

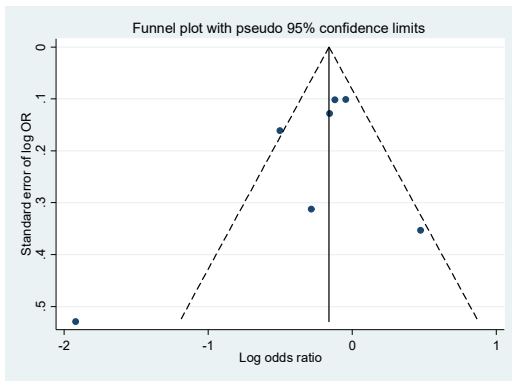


그림 54 항콜린제와 비교한 연구의 전반적 안전성에 대한 funnel plot

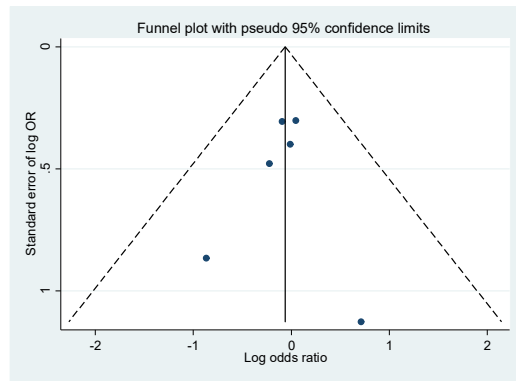


그림 55 항콜린제와 비교한 연구의 변비에 대한 funnel plot

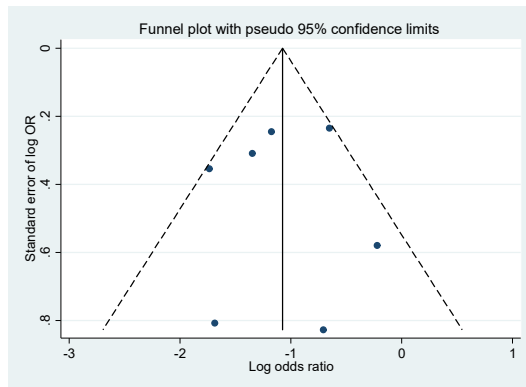


그림 56 항콜린제와 비교한 연구의 구갈에 대한 funnel plot

IV. 고찰

본 연구는 미라베그론의 과민성방광증상 개선효과와 항콜린성/심혈관계 안전성에 대해 현재까지 발표된 문헌을 수집 및 분석하여 체계적 문헌고찰을 실시하였으며, 가능한 결과변수에 대해서는 메타분석을 통해 종합적 효과크기를 제시하였다.

미라베그론은 과민성방광치료제로 미국에서 2012년에 승인, 유럽과 국내에서는 2013년에 승인된 약물이다. 최초의 베타-3 교감신경작용제로서 기존의 항콜린제와는 다른 기전으로 작용하여, 방광의 이완과 저장능력을 향상시키며 항콜린성 부작용은 적은 것으로 알려져 있다. 유럽 및 미국 3상 연구에서 placebo 대비 유의한 요실금, 빈뇨, 요절박 횟수 감소를 보였으며, 신환 뿐 아니라 이전에 항콜린제 치료를 받았던 환자에서도 효과적이었다(Khullar V, 2013, Chapple CR, 2013). 12개월 장기 연구에서도 효과가 지속되는 것을 확인할 수 있었다. 또한, 항콜린제 치료시 대표적인 부작용인 구갈은 위약과 비슷하며, 항콜린제인 tolterodine보다 적은 것으로 나타났다(Khullar V, 2013). 베타-3 수용체는 방광 뿐 아니라 심혈관계에도 분포한다고 알려져 있어 심혈관계 안전성에 대한 우려가 있지만, 1년 장기 임상시험에서도 심박수 및 혈압에서도 유의한 변화가 관찰되지 않았다(Chapple CR, 2013).

미라베그론은 최근까지 여러 인구집단 및 여러 대조약물을 대상으로 한 연구가 활발하게 진행되어 왔으므로, 본 연구에서는 현재까지 발표된 연구를 대상으로 체계적 문헌 고찰 및 메타 분석을 실시하였다. 2014년에 중국에서 진행되었던 메타분석이 있지만, 이 연구는 아시아인을 대상으로 한 연구는 포함되지 않았으며, 대조군으로 위약과 항콜린제로는 tolterodine 만을 포함하여 분석되었다. 또한, 심혈관계 안전성에 대한 분석은 포함하고 있지 않아, 본 메타분석에서는 국내 상용량인 미라베그론 50mg를 중재군으로 하여, tolterodine 이외의 항콜린제를 포함하여, 가능한 많은 결과변수를 포함하여 분석을 실시하였다는데 의미가 있다.

문헌의 질평가는 Cochrane group의 RoB도구와 SIGN의 체크리스트를 활용하여 실시하였다. RoB도구로 비뚤림 위험을 평가하였을 때, ‘불확실함’ 이 4개, ‘낮음’ 이 6개, ‘높음’ 이 3개로 종합 판정되었다. 이 중 비뚤림위험이 가장 낮았던 항목은 ‘불완전한 결과 자료’ 와 ‘선택적 결과보고’ 항목이었다. 이는 포함된 연구의 상당수가 당국의 허가를 목적으로 한 잘 디자인된 3상 임상시험연구였고(13개 중 7개),

Impact Factor가 높은 저널에 발표된 문헌이었기 때문인 것으로 보인다. 이 중 ‘불확실함’이 가장 많이 보고된 항목은 ‘무작위 배정순서 선정’과 ‘배정순서 은폐’ 항목으로 이는 대부분의 문헌에서 무작위 배정을 실시하였으나 어떤 방식으로 무작위 배정을 실시하였는지 상세히 기술하지 않았기 때문으로 보여진다. 포함된 문헌이 모두 RCT 이었기 때문에 근거수준은 모두 1- 이상이었다.

메타분석에서 대조군이 위약인 경우와 활성 대조약인 항콜린제인 경우를 구분하여 분석하였다. 이는 위약과 활성대조약과 비교한 효과크기나 상대적 위험도가 다를 것이라 예측되어 종합하기 어려울 것이라는 판단 때문이었다. 메타분석 결과, mirabegron은 위약에 비해 배뇨횟수는 -0.286 (95% CI:-0.345, -0.227), 요절박횟수는 -0.179 (95% CI:-0.240, -0.118), 요실금횟수는 -0.274(95% CI:-0.333, -0.215), 절박성요실금횟수는 -0.227 (95% CI: -0.297, -0.158), 야간뇨횟수는 -0.113(95% CI:-0.195, -0.031), 1회 배뇨시 배뇨량은 1.197(95% CI: 1.120, 1.274)로 유의한 개선효과가 있었다. 이외, 설문지표였던 OAB-q symptom bother 점수와 PPBC, TS-VAS점수에서도 위약대비 유의한 개선효과가 있었다. 또한, 위약대비 전반적인 안전성, 구갈, 변비, 혈압 상승, 심박상승에는 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다. 항콜린제와 비교한 결과에서는 요실금횟수와 OABSS 2번 점수(야간빈뇨)를 제외한 효과평가지표에서 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다. 그러나, 대부분의 값이 개선되는 경향을 보였다. 또한, 항콜린제와 비교한 안전성 지표에서는 시야흐림을 제외한 대부분이 상대적으로 낮은 경향을 보였으나, 통계적으로 유의하지는 않았다. 심혈관계 안전성에 대한 결론을 내리기 위해서는 유해사례 보고건수를 통한 상대적인 위험도 분석 이외에 혈압/심박수 변화에 대한 종합적 효과크기를 산출해 보는 것이 의미 있을 것이다. 그러나, 대부분의 연구에서 약물 투여 전 혈압변화나 심박수변화에 대해 보고하지 않아, 이에 대한 통합이 어려웠다. 그러므로, 심혈관계 안전성에 대한 결론을 내기 위해서는 장기적인 추적관찰 연구가 필요할 것이다.

안전성 지표에 비해, 효과지표들의 연구 간의 이질성이 큰 것으로 나타났으므로 하위그룹 분석을 실시하였다. 위약대조연구에서는 지역을 요인으로, 타항콜린제 대조연구의 경우에는 지역, 대조약물종류, 연구기간, 연구대상을 요인으로 하여 분석하였다. 위약과 비교한 연구의 경우, 배뇨횟수, 요실금횟수, 1회 배뇨량을 제외한 나머지 지표에서 지역 간의 차이는 없는 것으로 나타났다. 타 항콜린제와 비교한 연구에서는 배뇨횟수, 요실금횟수, TS-VAS의 경우, 대조약물의 종류에 따른 차이가 있는 것으로 나

타났다. solifenacin은 나머지 2개 약물(imidafenacin, tolterodine)과 다른 방향의 효과크기를 보였다. 또한, 배뇨횟수와 요실금횟수에서는 지역 간에 차이도 있는 것으로 확인되었다. 미국지역에서 효과크기의 방향성이 유럽과 아시아에 비해 다른 것으로 나타났다. 그러나 사실 방광의 경우, 전립선과 다르게 인종별 차이가 크지 않아 지역별 하위그룹분석은 큰 의미를 가지기 어려울 것으로 보인다. 또한, 대부분 다국가 임상시험이었으며, 지역을 통한 인종 간의 하위그룹 분석에서는 큰 의미를 찾기 어려웠다.

본 연구에서는 미라베그론의 과민성방광증상과 안전성에 대해 현재까지 발표된 문헌을 수집 및 분석하여 체계적 문헌고찰을 실시하여 근거를 제시하고 메타분석을 통해 종합적 효과크기를 제시하였다. 분석에 포함된 문헌은 총 13개, 개별연구로는 총 17개가 포함되었다. 대부분의 연구에서 배뇨일지 상 확인할 수 있는 배뇨횟수, 요실금횟수, 요절박횟수에 대해 보고하였으나, OAB-q나 OABSS 설문지에 대한 결과를 제시한 경우는 제한적이었다. 또한, 결과가 제시된 경우에도 평균만 제시하고 표준편차나 표준오차와 같은 효과크기 계산에 필요한 정보를 보고하지 않은 연구도 많았다. 이런 경우 메타분석에서 제외되어 종합적인 효과크기가 왜곡될 가능성이 있다. 또한, 메타분석에 있어서 출판비뿔림을 파악하는 것이 중요하지만 약제를 대상으로 한 연구가 특정 제약회사의 재정적인 지원으로 진행되는 경우가 대부분이므로 긍정적인 결과를 보일 때는 출판되고 그렇지 않을 경우 출판되지 않는 경우가 많다. 즉, 긍정적인 효과나 안전성에 대한 부분은 과장되고, 그렇지 않은 부분에 대한 효과크기는 축소될 가능성이 있다. 출판비뿔림을 판단하기 위해 본 연구에서도 시각적으로 funnel plot을 확인하였고, egger와 begg 검정법을 이용해 small study effect를 확인하였다. 그러나, egger 검정은 통합하고자 하는 연구의 수가 10개 이상일 경우 수행하게 되어 있지만(한국보건의료연구원, 2011), 본 연구에서는 개별연구 수가 충분하지 않아 정확한 비뿔림 검정이 되었다고 보기 어렵다.

또한 애초 연구목표는 여러 결과 변수에 대한 종합적 효과 크기를 판단해 보고자 하였으나, 연구별로 쓰인 설문도구가 다양하여 한계가 있었다. 그러므로, 본 연구에서도 배뇨일지, OAB-q, OABSS 설문 결과의 통합만이 가능하였다. 추후, 임상진료환경 뿐 아니라 연구에서도 환자의 증상 및 치료 효과를 판별할 수 있는 일관된 설문지가 필요할 것이라 생각된다.

대조약물의 종류에 있어서도 solifenacin, tolterodine, imidafenacin을 제외한 나머지 항콜린제 및 botulinum toxin A 등은 포함되지 않아, 본 연구결과를 확대 해석하는데

어려움이 있다. 특히, 실제 임상에서 관심있는 저용량 항콜린제(propiverine 등)와의 head-to-head 연구가 없어 본 메타분석에는 포함되지 않았다. 향후, 네트워크 메타분석 등의 방법을 통해 추가적인 메타분석을 실시한다면, 좀 더 통합적인 결론에 이를 수 있을 것이라 생각이 된다. 또한, 치료 지속률에 대한 부분은 본 메타분석에서는 확인하기 어려웠고 추후 심평원 혹은 공단자료를 활용한 자료원 분석이 함께 이루어진다면 의미 있는 자료를 얻을 수 있을 것이다.

또한, 본 연구는 원인불명의 과민성방광 환자를 대상으로 진행하였으나, 추후 신경인성방광 환자를 대상으로 한 연구결과가 축적된다면 수년 안에 이들 환자군을 대상으로 한 메타분석도 의미가 있을 것으로 생각된다.

V. 결 론

과민성방광은 연령이 증가함에 따라 유병률이 증가하고 있으나, 질병에 대한 인식도나 치료율이 아직 높지 않다. 또한, 치료를 시작한 환자도 치료를 지속하는 비율이 낮다고 알려져 있다. 이러한 치료 지속율을 낮추는 이유는 기존 약제인 항콜린제의 부작용으로 인한 중단이 상당한 것으로 알려져 있다. 최근 승인받은 새로운 계열의 베타3 아드레날린 수용체 작용제인 미라베그론은 항콜린제와는 다른 기전으로 배뇨근의 이완과 방광 저장 능력을 향상시킴으로서, 과민성방광증상에 효과가 있으며 기존 항콜린성 부작용은 거의 없는 것으로 알려져 있다. 그러나, 베타 수용체가 방광이외 심혈관계에도 분포함에 따른 혈압상승과 같은 심혈관계 안전성 및 장기간 안전성에 대한 우려가 있다. 그러므로, 제품허가사항에 따르면, 조절되지 않는 중증의 고혈압 환자의 경우, 금기로 되어 있다.

본 연구에서는 미라베그론의 과민성방광증상과 삶의 질 개선, 안전성(심혈관계 안전성 포함)에 대해 알아보기 위해 체계적 문헌고찰과 메타분석을 실시하였으며, 아래와 같은 결론을 도출하였다.

첫째, 미라베그론은 위약에 비해 배뇨횟수, 요절박 등의 객관적인 과민성방광증상 뿐 아니라, OAB-q, PPBC 등으로 확인한 주관적 방광 증상 개선에 있어 유의한 개선이 있었다. 또한, 안전성에 있어서는 위약과 비교하여 유의한 차이가 없었다.

둘째, 미라베그론은 기존 항콜린제에 비해 대부분 객관적/주관적 과민성방광증상에 있어서 유의한 차이가 없었으며, 대부분의 부작용이 기존 항콜린제 대비하여 적은 경향성을 보였으나 구갈을 제외한 부작용에 있어서는 유의한 차이가 없었다.

참고문헌

대한배뇨장애요실금학회, 과민성방광 진료지침서(3판), 2016

한국보건의료연구원. 체계적 문헌고찰 매뉴얼. 201

Symonds T: A review of condition-specific instruments to assess the impact of urinary incontinence on health-related quality of life. *Eur Urol* 2003; 43:219-225

Abrams P, Chapple C, Khoury S, Roehrborn C, De la Rosette J: Evaluation and treatment of lower urinary tract symptoms in older men. *J Urol* 2013; 189:s93-s101

대한의사협회지, 요실금의 약물요법, 이규성/이영숙

Homma Y, Yoshida M, Seki N, Yokoyama O, Kakizaki H, Gotoh M, et al. Symptom assessment tool for overactive bladder syndrome--overactive bladder symptom score. *Urology* 2006;68:318-23.

Coyne K, Revicki D, Hunt T, Corey R, Stewart W, Bentkover J, et al. Psychometric validation of an overactive bladder symptom and health-related quality of life questionnaire: the OAB-q. *Qual Life Res* 2002;11:563-574.

Choo MS, Lee YS, Kim HY, Lee JB, Kwon DD, Lee T. The prevalence of overactive bladder in Korea [abstract]. *Int Urogynecol J* 2001;12:S169.

Kim UH, Kim JM, Kim YH, Jeon YS, Kim ME, Lee NK, et al. The prevalence of overactive bladder syndrome and urinary incontinence in young and middle aged women. *J Korean Continence Soc* 2003;7:9-14.

Irwin DE, Milsom I, Hunskaar S, et al. Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder and other lower urinary tract symptoms in five countries: results of the EPIC study. *Eur Urol.* 2006;50(6):1306-1315

Coyne KS, Sexton CC, Vats V, Thompson C, Kopp ZS, Milsom I. National community prevalence of overactive bladder in the United States stratified by sex and age. *Urology.* 2011;77(5):1081-1087.

Abrams P, Chapple C, Khoury S, Roehrborn C, de la Rosette J; International Consultation on New Developments in Prostate Cancer and Prostate Diseases. Evaluation and treatment of lower urinary tract symptoms in older men. *J Urol.* 2013 Jan;189(1 Suppl):S93-S101

Lingping Zhu, Xiaoxia Cheng, Jiaxin Sun, Shiyi Lv, Suzhen Mei, Xing Chen, Sisi Xi, Jin Zhang, Mukun Yang, Wenpei Bai, Xiaoyan Yan, Association between Menopausal Symptoms and Overactive Bladder: A Cross-Sectional Questionnaire Survey in China. *PLoS One.* 2015; 10(10): e0139599

Jacek Tomaszewski, Postmenopausal overactive bladder, *Prz Menopauzalny.* 2014 Dec; 13(6): 313-329.

Bunyavejchevin S, Manchana T, PREVALENCE OF UNDIAGNOSED OVERACTIVE BLADDER IN THE OUTPATIENT CLINICS. ICS 2011 Abstract number 655.

Karin S. Economic Burden of Urgency Urinary Incontinence in the United States: A Systematic Review. *J Manag Care Pharm.* 2014;20(2):130-40

Tune LE. Anticholinergic effects of medication in elderly patients. *J Clin Psychiatry.* 2001;62 Suppl 21:11-4.

Emilio Sacco, Riccardo Bientinesi, Mirabegron: a review of recent data and its prospects in the management of overactive bladder, *Ther Adv Urol.* 2012 Dec; 4(6): 315-324.

Katherine Warren, Helena Burden, Paul Abrams, Mirabegron in overactive bladder patients: efficacy review and update on drug safety, *Ther Adv Drug Saf.* 2016 Oct; 7(5): 204-216.

Wu T, Duan X, Cao CX, Peng CD, Bu SY, Wang KJ, The role of mirabegron in overactive bladder: a systematic review and meta-analysis. *Urol Int.* 2014;93(3):326-37

SR Shim, IS Shin, JM Bae, Intervention Meta-Analysis Using STATA Software, *J Health Info Stat* 2016;41(1):123-134

Glass GV. Primary, secondary and meta-analysis of research. *Educational Researcher* 1976;5:3-8

Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327:557-60.

Higgins JPT, Altman DG, Stern JAC. *Cochrane handbook for Systematic Reviews of Interventions.* Version 5.1.0. The Cochrane Collaboration, 2011

Oxman AD, Guyatt GH. A consumer's guide to subgroup analysis. *Ann Intern Med* 1992;116:78-84

Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* 1997;315:629-34

Begg CB, Mazumdar M. Operating characteristics of a rank correlation test for

publication bias. *Biometrics*. 1994 Dec;50(4):1088-101.

Yamaguchi O, Marui E, Igawa Y, Takeda M, Nishizawa O, Ikeda Y, Ohkawa S.
Efficacy and Safety of the Selective β_3 -Adrenoceptor Agonist Mirabegron in
Japanese Patients with Overactive Bladder: A Randomized, Double-Blind,
Placebo-Controlled, Dose-Finding Study. *Low Urin Tract Symptoms*. 2015
May;7(2):84-92.

HChorng Kuo^a, HH Lin^b, HJ Yuc, CL Cheng^d, MJ Hunge, ATL Lin
Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study of mirabegron in a
Taiwanese population with overactive bladder and comparison with other clinical
trials. *Urol Sci* 2015;26; 41-48

Yamaguchi O, Marui E, Kakizaki H, Homma Y, Igawa Y, Takeda M, Nishizawa O,
Gotoh M, Yoshida M, Yokoyama O, Seki N, Ikeda Y, Ohkawa S.
Phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled study of the β_3 -adrenoceptor
agonist mirabegron, 50 mg once daily, in Japanese patients with overactive bladder.
BJU Int. 2014 Jun;113(6):951-60. doi: 10.1111/bju.12649. Epub 2014 Mar 17.

Herschorn S, Barkin J, Castro-Diaz D, Frankel JM, Espuna-Pons M, Gousse AE,
Stölzel M, Martin N, Gunther A, Van Kerrebroeck P, A phase III, randomized,
double-blind, parallel-group, placebo-controlled, multicentre study to assess the
efficacy and safety of the β_3 adrenoceptor agonist, mirabegron, in patients with
symptoms of overactive bladder. *Urology*. 2013 Aug;82(2):313-20.

Nitti VW, Auerbach S, Martin N, Calhoun A, Lee M, Herschorn S.
Results of a randomized phase III trial of mirabegron in patients with overactive
bladder. *J Urol*. 2013 Apr;189(4):1388-95.

Khullar V, Amarenco G, Angulo JC, Cambronero J, Høye K, Milsom I, Radziszewski

P, Rechberger T, Boerrigter P, Drogendijk T, Wooning M, Chapple C. Efficacy and tolerability of mirabegron, a $\beta(3)$ -adrenoceptor agonist, in patients with overactive bladder: results from a randomised European-Australian phase 3 trial. *Eur Urol.* 2013 Feb;63(2):283-95.

Chapple CR, Dvorak V, Radziszewski P, Van Kerrebroeck P, Wyndaele JJ, Bosman B, Boerrigter P, Drogendijk T, Ridder A, Van Der Putten-Slob I, Yamaguchi O; Dragon Investigator Group. A phase II dose-ranging study of mirabegron in patients with overactive bladder. *Int Urogynecol J.* 2013 Sep;24(9):1447-58.

Otsuka A, Kageyama S, Suzuki T, Matsumoto R, Nagae H, Kitagawa M, Furuse H, Ozono S. Comparison of mirabegron and imidafenacin for efficacy and safety in Japanese female patients with overactive bladder: A randomized controlled trial (COMFORT study). *Int J Urol.* 2016 Dec;23(12):1016-1023.

Vecchioli Scaldazza Cl, Morosetti C. Comparison of Therapeutic Efficacy and Urodynamic Findings of Solifenacin Succinate versus Mirabegron in Women with Overactive Bladder Syndrome: Results of a Randomized Controlled Study. *Urol Int.* 2016;97(3):325-329.

Kinjo M, Sekiguchi Y, Yoshimura Y, Nutahara K. Long-term Persistence with Mirabegron versus Solifenacin in Women with Overactive Bladder: Prospective, Randomized Trial. *Low Urin Tract Symptoms.* 2016 Dec 2.

Batista JE, Kölbl H, Herschorn S, Rechberger T, Cambroner J, Halaska M, Coppel A, Kaper M, Huang M, Siddiqui E; BEYOND study group. The efficacy and safety of mirabegron compared with solifenacin in overactive bladder patients dissatisfied with previous antimuscarinic treatment due to lack of efficacy: results of a noninferiority, randomized, phase IIIb trial. *Ther Adv Urol.* 2015 Aug;7(4):167-79.

Chapple CR, Kaplan SA, Mitcheson D, Klecka J, Cummings J, Drogendijk T, Dorrepaal C, Martin N. Randomized double-blind, active-controlled phase 3 study to assess 12-month safety and efficacy of mirabegron, a $\beta(3)$ -adrenoceptor agonist, in overactive bladder. *Eur Urol.* 2013 Feb;63(2):296-305.

Torimoto K, Matsushita C, Yamada A, Goto D, Matsumoto Y, Hosokawa Y, Miyake M, Aoki K, Hirayama A, Tanaka N, Fujimoto K. Clinical efficacy and safety of mirabegron and imidafenacin in women with overactive bladder: A randomized crossover study (the MICRO study). *Neurourol Urodyn.* 2016 Jun 6.

부록 1. 자세한 검색전략

1. 국외DB 검색전략

<Pubmed> 검색일 : 2017. 3. 13

| 연번 | 검색어 | 검색건수 |
|----|---------------------------|------|
| #1 | mirabegron[Title] | 178 |
| #2 | b3 adrenergic[Title] | 12 |
| #3 | #1 OR #2 | 190 |
| #4 | overactive bladder[Title] | 2636 |
| #5 | #3 AND #4 | 113 |

<Embase> 검색일 : 2017. 3. 13

| 연번 | 검색어 | 검색건수 |
|----|--|------|
| #1 | mirabegron:ti | 342 |
| #2 | beta:ti AND 3:ti AND adrenergic:ti AND receptor:ti | 72 |
| #3 | overactive:ti AND bladder:ti | 4190 |
| #4 | #1 OR #2 | 464 |
| #5 | #3 AND #4 | 203 |

2. 국내DB 검색전략

<KoreaMed> 검색일 : 2017. 3. 13

| 연번 | 검색어 | 검색건수 |
|----|------------|------|
| #1 | mirabegron | 5 |

Limits Activated: Clinical Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Evaluation Studies, Observational Study, Original Article, Randomized Controlled Trial, Humans, Cited in KoMCI, Cited in Synapse/CrossRef

("Clinical Trial" [PT] OR "Comparative Study" [PT] OR "Controlled Clinical Trial" [PT] OR "Evaluation Studies" [PT] OR "Observational Study" [PT] OR "Journal Article" [PT] OR "Original Article" [PT] OR "Randomized Controlled Trial" [PT]) AND ("Humans" [MH])

<KMBASE> 검색일 : 2017. 3. 13

| 연번 | 검색어 | 검색건수 |
|----|------------------------|------|
| #1 | mirabegron (검색필드 : 전체) | 5 |

<KoMCI> 검색일 : 2017. 3. 13

| 연번 | 검색어 | 검색건수 |
|----|-----|------|
|----|-----|------|

| | | |
|----|------------------------|---|
| #1 | mirabegron (검색필드 : 전체) | 4 |
|----|------------------------|---|

<RISS> 검색일 : 2017. 3. 13

| 연번 | 검색어 | 검색건수 |
|----|------------------------|------|
| #1 | mirabegron (검색필드 : 전체) | 3 |

<KISS> 검색일 : 2017. 3. 13

| 연번 | 검색어 | 검색건수 |
|----|------------------------|------|
| #1 | mirabegron (검색필드 : 전체) | 0 |

부록 2. 메타분석에 사용된 문헌정보

1. Yamaguchi O, Marui E, Igawa Y, Takeda M, Nishizawa O, Ikeda Y, Ohkawa S.
Efficacy and Safety of the Selective β_3 -Adrenoceptor Agonist Mirabegron in Japanese Patients with Overactive Bladder: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Finding Study. *Low Urin Tract Symptoms*. 2015 May;7(2):84-92.
2. HChorng Kuoa., HH Linb, HJ Yuc, CL Chengd, MJ Hunge, ATL Lin
Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study of mirabegron in a Taiwanese population with overactive bladder and comparison with other clinical trials. *Urol Sci* 2015;26; 41-48
3. Yamaguchi O, Marui E, Kakizaki H, Homma Y, Igawa Y, Takeda M, Nishizawa O, Gotoh M, Yoshida M, Yokoyama O, Seki N, Ikeda Y, Ohkawa S.
Phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled study of the β_3 -adrenoceptor agonist mirabegron, 50 mg once daily, in Japanese patients with overactive bladder. *BJU Int*. 2014 Jun;113(6):951-60. doi: 10.1111/bju.12649. Epub 2014 Mar 17.
4. Herschorn S, Barkin J, Castro-Diaz D, Frankel JM, Espuna-Pons M, Gousse AE, Stölzel M, Martin N, Gunther A, Van Kerrebroeck P, A phase III, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, multicentre study to assess the efficacy and safety of the β_3 adrenoceptor agonist, mirabegron, in patients with symptoms of overactive bladder. *Urology*. 2013 Aug;82(2):313-20.
5. Nitti VW, Auerbach S, Martin N, Calhoun A, Lee M, Herschorn S.
Results of a randomized phase III trial of mirabegron in patients with overactive bladder. *J Urol*. 2013 Apr;189(4):1388-95.
6. Khullar V, Amarenco G, Angulo JC, Cambronero J, Høye K, Milsom I,

Radziszewski P, Rechberger T, Boerrigter P, Drogendijk T, Wooning M, Chapple C. Efficacy and tolerability of mirabegron, a $\beta(3)$ -adrenoceptor agonist, in patients with overactive bladder: results from a randomised European-Australian phase 3 trial. *Eur Urol.* 2013 Feb;63(2):283-95.

7. Chapple CR, Dvorak V, Radziszewski P, Van Kerrebroeck P, Wyndaele JJ, Bosman B, Boerrigter P, Drogendijk T, Ridder A, Van Der Putten-Slob I, Yamaguchi O; Dragon Investigator Group. A phase II dose-ranging study of mirabegron in patients with overactive bladder. *Int Urogynecol J.* 2013 Sep;24(9):1447-58.

8. Otsuka A, Kageyama S, Suzuki T, Matsumoto R, Nagae H, Kitagawa M, Furuse H, Ozono S. Comparison of mirabegron and imidafenacin for efficacy and safety in Japanese female patients with overactive bladder: A randomized controlled trial (COMFORT study). *Int J Urol.* 2016 Dec;23(12):1016-1023.

9. Vecchioli Scaldazza Cl, Morosetti C. Comparison of Therapeutic Efficacy and Urodynamic Findings of Solifenacin Succinate versus Mirabegron in Women with Overactive Bladder Syndrome: Results of a Randomized Controlled Study. *Urol Int.* 2016;97(3):325-329.

10. Kinjo M, Sekiguchi Y, Yoshimura Y, Nutahara K. Long-term Persistence with Mirabegron versus Solifenacin in Women with Overactive Bladder: Prospective, Randomized Trial. *Low Urin Tract Symptoms.* 2016 Dec 2.

11. Batista JE, Kölbl H, Herschorn S, Rechberger T, Cambronero J, Halaska M, Coppell A, Kaper M, Huang M, Siddiqui E; BEYOND study group. The efficacy and safety of mirabegron compared with solifenacin in overactive bladder patients dissatisfied with previous antimuscarinic treatment due to lack of efficacy: results of a noninferiority, randomized, phase IIIb trial. *Ther Adv Urol.* 2015 Aug;7(4):167-79.

12. Chapple CR, Kaplan SA, Mitcheson D, Klecka J, Cummings J, Drogendijk T, Dorrepaal C, Martin N. Randomized double-blind, active-controlled phase 3 study to assess 12-month safety and efficacy of mirabegron, a $\beta(3)$ -adrenoceptor agonist, in overactive bladder. *Eur Urol.* 2013 Feb;63(2):296-305.

13. Torimoto K, Matsushita C, Yamada A, Goto D, Matsumoto Y, Hosokawa Y, Miyake M, Aoki K, Hirayama A, Tanaka N, Fujimoto K. Clinical efficacy and safety of mirabegron and imidafenacin in women with overactive bladder: A randomized crossover study (the MICRO study). *Neurourol Urodyn.* 2016 Jun 6.

부록 3. 자료추출형식

| Citation No. | # | |
|------------------------------|-----------------------------|--|
| Background information | Authors | |
| | Publication year | |
| | Title | |
| | Journal | |
| | Country | |
| Method | Design | |
| Subjects (Treatment/Control) | No. of subjects | |
| | % Female | |
| | Age | |
| Intervention | Drug | |
| | Dosage(mg) | |
| | Follow-up(week) | |
| | Baseline micturition | |
| | Baseline urgency | |
| | Baseline incontinence | |
| Outcome (mean change, SD) | micturition change | |
| | urgency change | |
| | incontinence change | |
| | UI change | |
| | UUI change | |
| | nocturia change | |
| | voided volume/mic change | |
| | responder rate | |
| | OABSS total change | |
| | OAB-q symptom bother change | |
| | OAB-q HRQOL change | |
| | PPBC change | |
| | TS-VAS change | |
| | AE | |
| | SAE | |
| | Constipation | |
| | Dry mouth | |
| | Blurred vision | |
| | Increased BP | |
| | Increased HR | |
| QT-prolongation | | |
| AUR | | |
| Others(Qmax, PVR etc) | | |
| Bias Assessment | RoB | |
| Grade | Level of evidence | |
| Comment | | |

부록 4. 자료추출

| Citation No. | #1 | |
|------------------------------|-----------------------------|---|
| Background information | Authors | Yamaguchi O. |
| | Publication year | 2015 |
| | Title | Efficacy and Safety of the Selective β 3-Adrenoceptor Agonist Mirabegron in Japanese Patients with Overactive Bladder: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Finding Study |
| | Journal | LUTS (2015) 7, 84-2 |
| | Country | Japan |
| Method | Design | RCT, superiority trial |
| Subjects (Treatment/Control) | No. of subjects (FAS, SAF) | 208/211, 208/212 |
| | % Female | 85.1/80.1 |
| | Age | 56.2/55.7 |
| Intervention | Drug | mirabegron/placebo |
| | Dosage(mg) | 50mg/NA |
| | Follow-up(week) | 12 |
| | Baseline micturition | 11.77/11.17 |
| | Baseline urgency | 4.84/4.57 |
| Outcome (mean change, SD) | Baseline incontinence | 2.00/1.68 |
| | micturition change | -2.12(2.38)/-1.18(2.16) |
| | urgency change | -2.24(3.12)/-1.83(2.97) |
| | incontinence change | -1.28(1.36)/-0.64(1.36) |
| | UI change | -1.14(1.81)/-0.68(1.36) |
| | UUI change | NA |
| | nocturia change | -0.38(0.81)/-0.24(0.98) |
| | voided volume/mic change | 27.25(39.51)/11.18(36.93) |
| | responder rate | NA |
| | OABSS total change | NA |
| | OAB-q symptom bother change | NA |
| | OAB-q HRQOL change | NA |
| | PPBC change | NA |
| | TS-VAS change | NA |
| | AE | 171/157 |
| | SAE | NA |
| | Constipation | 5/3 |
| | Dry mouth | 3/1 |
| | Blurred vision | 0/0 |
| | Increased BP | 1/0 |
| Increased HR | NA | |
| QT-prolongation | NA | |
| AUR | NA | |
| Others(Qmax, PVR etc) | NA | |
| Biases Assessment | RoB | U/U/Y/Y/U (U) |
| Grade | Level of evidence | 1++ |
| Comment | KHQ (mean change 값만 제시) | General : 0.3/-2.2, severity :-8.5/-4.7 |
| | phase 2 | |

| Citation No. | #2 | |
|------------------------------|-----------------------------|---|
| Background information | Authors | Kuo H.-C., |
| | Publication year | 2015 |
| | Title | Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study of mirabegron in a Taiwanese population with overactive bladder and comparison with other clinical trials |
| | Journal | Urological Science 26 (2015) 41-48 |
| | Country | Taiwan |
| Method | Design | RCT, superiority trial |
| Subjects (Treatment/Control) | No. of subjects (FAS, SAF) | 76/68, 85/77 |
| | % Female | 61.8/61.8 |
| | Age | 59.0/58.4 |
| Intervention | Drug | mirabegron/placebo |
| | Dosage(mg) | 50mg/NA |
| | Follow-up(week) | 12 |
| | Baseline micturition | 11.60/13.20 |
| | Baseline urgency | 5.50/5.50 |
| | Baseline incontinence | 2.50/2.60 |
| Outcome (mean change, SD) | micturition change | -2.12(2.91)/-1.28(3.49) |
| | urgency change | -1.97(3.49)/-1.49(4.84) |
| | incontinence change | -1.37(3.72)/-0.58(2.51) |
| | UI change | -1.73(2.71)/-1.02(2.68) |
| | UUI change | NA |
| | nocturia change | -0.50(1.14)/-0.55(1.54) |
| | voided volume/mic change | 22.17(47.80)/5.54(32.30) |
| | responder rate | NA |
| | OABSS total change | NA |
| | OAB-q symptom bother change | NA |
| | OAB-q HRQOL change | NA |
| | PPBC change | NA |
| | TS-VAS change | NA |
| | AE | 36/33 |
| | SAE | 0/1 |
| | Constipation | NA |
| | Dry mouth | 6/3 |
| | Blurred vision | NA |
| | Increased BP | 2/0 |
| | Increased HR | NA |
| QT-prolongation | 1/2 | |
| AUR | 0/0 | |
| Others(Qmax, PVR etc) | NA | |
| Bias Assessment | RoB | Y/Y/Y/Y/Y (Y) |
| | Grade | Level of evidence 1++ |
| Comment | KHQ (mean change 값만 제시) | General : -6.85(24)/1.17(22.5), severity : -6.67(16.3)/-0.42(16.2) |
| | phase 3 | |
| | | |

| Citation No. | #3 | |
|------------------------------|-----------------------------|---|
| Background information | Authors | Yamaguchi O. |
| | Publication year | 2014 |
| | Title | Phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled study of the β_3 -adrenoceptor agonist mirabegron, 50 mg once daily, in Japanese patients with overactive bladder |
| | Journal | BJU Int 2014; 113: 951-60 |
| | Country | Japan |
| Method | Design | RCT, superiority trial |
| Subjects (Treatment/Control) | No. of subjects (FAS, SAF) | 369/368, 379/379 |
| | % Female | 84.3/84.2 |
| | Age | 58.3/58.2 |
| Intervention | Drug | mirabegron/placebo |
| | Dosage(mg) | 50mg/NA |
| | Follow-up(week) | 12 |
| | Baseline micturition | 11.15/11.29 |
| | Baseline urgency | 4.27/4.42 |
| | Baseline incontinence | 1.99/1.91 |
| Outcome (mean change, SD) | micturition change | -1.67(2.21)/-0.86(2.35) |
| | urgency change | -1.85(2.56)/-1.37(3.19) |
| | incontinence change | -1.12(1.48)/-0.66(1.86) |
| | UI change | -1.01(1.34)/-0.60(1.75) |
| | UUI change | NA |
| | nocturia change | -0.44(0.93)/-0.36(1.06) |
| | voided volume/mic change | 24.30(35.48)/9.72(29.09) |
| | responder rate (%) | incontinence : 50.8/39.4 |
| | OABSS total change | NA |
| | OAB-q symptom bother change | NA |
| | OAB-q HRQOL change | NA |
| | PPBC change | NA |
| | TS-VAS change | NA |
| | AE | 93/91 |
| | SAE | NA |
| | Constipation | 13/10 |
| | Dry mouth | 10/11 |
| | Blurred vision | NA |
| | Increased BP | 0/1 |
| | Increased HR | 1/0 |
| QT-prolongation | NA | |
| AUR | NA | |
| Others(Qmax, PVR etc) | NA | |
| Biases Assessment | RoB | Y/Y/Y/Y/Y (Y) |
| Grade | Level of evidence | 1++ |
| Comment | KHQ | 그래프로만 제시, 수치 확인할 수 없음. |
| | phase 3 | |
| | | |

| Citation No. | #4 | |
|------------------------------|-----------------------------|---|
| Background information | Authors | Herschorn S., |
| | Publication year | 2013 |
| | Title | A Phase III, Randomized, Double-blind, Parallel-group, Placebo-controlled, Multicentre Study to Assess the Efficacy and Safety of the β_3 Adrenoceptor Agonist, Mirabegron, in Patients With Symptoms of Overactive Bladder |
| | Journal | UROLOGY 82: 313-320, 2013 |
| | Country | EU/North America |
| Method | Design | RCT, superiority trial |
| Subjects (Treatment/Control) | No. of subjects (FAS, SAF) | 440/433, 440/433 |
| | % Female | 68.9/69.5 |
| | Age | 60.3/58.2 |
| Intervention | Drug | mirabegron/placebo |
| | Dosage(mg) | 50mg/NA |
| | Follow-up(week) | 12 |
| | Baseline micturition | 11.66/12.80 |
| | Baseline urgency | 5.80/6.39 |
| | Baseline incontinence | 2.51/2.93 |
| Outcome (mean change, SD) | micturition change | -1.60(2.48)/-1.18(2.70) |
| | urgency change | -1.94(3.10)/-1.35(4.10) |
| | incontinence change | -1.38(1.92)/-0.96(3.50) |
| | UI change | -1.33(1.76)/-0.94(3.31) |
| | UUI change | NA |
| | nocturia change | NA |
| | voided volume/mic change | 20.70(45.41)/8.30(56.80) |
| | responder rate | NA |
| | OABSS total change | NA |
| | OAB-q symptom bother change | NA |
| | OAB-q HRQOL change | -18.80(18.58)/-16.10(26.40) |
| | PPBC change | NA |
| | TS-VAS change | NA |
| | AE | 208/217 |
| | SAE | NA |
| | Constipation | NA |
| | Dry mouth | 7/9 |
| | Blurred vision | NA |
| | Increased BP | 49/37 |
| | Increased HR | 7/4 |
| QT-prolongation | 0/0 | |
| AUR | NA | |
| Others(Qmax, PVR etc) | NA | |
| Bias Assessment | RoB | U/U/Y/Y/U (U) |
| Grade | Level of evidence | 1+ |
| Comment | outcome | mean change/SE 값을 -> mean change/SD로 치환 |
| | 2014년 meta 분석 포함연구 | |
| | phase 3 | |

| Citation No. | #5 | |
|------------------------------|-----------------------------|---|
| Background information | Authors | Nitti V.W. |
| | Publication year | 2013 |
| | Title | Results of a Randomized Phase III Trial of Mirabegron in Patients with Overactive Bladder |
| | Journal | THE JOURNAL OF UROLOGY Vol. 189, 1388-1395, April 2013 |
| | Country | US/Canada |
| Method | Design | RCT, superiority trial |
| Subjects (Treatment/Control) | No. of subjects (FAS, SAF) | 442/453, 442/453 |
| | % Female | 72.9/76.2 |
| | Age | 59.2/60.1 |
| Intervention | Drug | mirabegron/placebo |
| | Dosage(mg) | 50mg/NA |
| | Follow-up(week) | 12 |
| | Baseline micturition | 11.80/11.50 |
| | Baseline urgency | 5.90/5.60 |
| | Baseline incontinence | 1.90/1.90 |
| Outcome (mean change, SD) | micturition change | -1.66(2.73)/-1.05(2.73) |
| | urgency change | -1.57(3.30)/-0.82(3.33) |
| | incontinence change | -1.47(2.31)/-1.13(2.34) |
| | UI change | -1.32(1.77)/-0.89(1.80) |
| | UUI change | NA |
| | nocturia change | -0.57(1.44)/-0.38(1.25) |
| | voided volume/mic change | 18.20(2.44)/7.00(2.41) |
| | responder rate | NA |
| | OABSS total change | NA |
| | OAB-q symptom bother change | -17.00(20.60)/-10.80(20.65) |
| | OAB-q HRQOL change | 14.80(18.55)/10.70(18.73) |
| | PPBC change | -0.70(2.06)/-0.50(2.08) |
| | TS-VAS change | 1.55(3.30)/0.70(3.33) |
| | AE | NA |
| | SAE | NA |
| | Constipation | NA |
| | Dry mouth | 2/7 |
| | Blurred vision | NA |
| | Increased BP | 33/32 |
| | Increased HR | 6/2 |
| QT-prolongation | NA | |
| AUR | NA | |
| Others(Qmax, PVR etc) | NA | |
| Bias Assessment | RoB | Y/Y/Y/Y/Y (Y) |
| Grade | Level of evidence | 1++ |
| Comment | outcome | mean, SE 로 제시한 값을 mean, SD로 치환함. |
| | 2014년 meta 분석 포함연구 phase 3 | |

| Citation No. | #6 | |
|------------------------------|-----------------------------|--|
| Background information | Authors | Khullar V. |
| | Publication year | 2013 |
| | Title | Efficacy and Tolerability of Mirabegron, a b3-Adrenoceptor Agonist, in Patients with Overactive Bladder: Results from a Randomised European-australian Phase 3 Trial |
| | Journal | EUROPEAN UROLOGY 63 (2013) 283 -295 |
| | Country | EU/AUS |
| Method | Design | RCT, superiority trial |
| Subjects (Treatment/Control) | No. of subjects (FAS, SAF) | 493/494, 493/494 |
| | % Female | 72.4/72.1 |
| | Age | 59.1/59.2 |
| Intervention | Drug | mirabegron/placebo |
| | Dosage(mg) | 50mg/NA |
| | Follow-up(week) | 12 |
| | Baseline micturition | 11.65/11.71 |
| | Baseline urgency | NA |
| | Baseline incontinence | 2.83/2.67 |
| Outcome (mean change, SD) | micturition change | -1.94(2.52)/-1.37(2.52) |
| | urgency change | -2.25(3.25)/-1.65(3.28) |
| | incontinence change | -1.62(2.35)/-1.13(2.15) |
| | UI change | NA |
| | UUI change | NA |
| | nocturia change | NA |
| | voided volume/mic change | 24.20(2.01)/12.30(1.99) |
| | responder rate (%) | incontinence : 45.10/40.50 |
| | OABSS total change | NA |
| | OAB-q symptom bother change | -19.60(18.33)/-14.90(18.30) |
| | OAB-q HRQOL change | 16.10(16.66)/13.70(16.53) |
| | PPBC change | -1.00(1.22)/-0.80(1.04) |
| | TS-VAS change | 2.55(3.03)/1.89(3.02) |
| | AE | 211/214 |
| | SAE | NA |
| | Constipation | 8/7 |
| | Dry mouth | 14/13 |
| | Blurred vision | NA |
| | Increased BP | 29/38 |
| | Increased HR | NA |
| | QT-prolongation | 0/0 |
| | AUR | NA |
| Others(Qmax, PVR etc) | NA | |
| Bias Assessment | RoB | Y/Y/Y/Y/U (Y) |
| | Level of evidence | 1+ |
| Comment | 2014년 meta 분석 포함연구 phase 3 | |
| | | |
| | | |

| Citation No. | #7 | |
|------------------------------|-----------------------------|--|
| Background information | Authors | Chapple C.R. |
| | Publication year | 2013 |
| | Title | A phase II dose-ranging study of mirabegron in patients with overactive bladder |
| | Journal | Int Urogynecol J (2013) 24:1447-1458 |
| | Country | UK |
| Method | Design | RCT, superiority trial |
| Subjects (Treatment/Control) | No. of subjects (FAS, SAF) | 167/166, 169/169 |
| | % Female | 89.2/91.0 |
| | Age | 56.9/57.1 |
| Intervention | Drug | mirabegron/placebo |
| | Dosage(mg) | 50mg/NA |
| | Follow-up(week) | 12 |
| | Baseline micturition | NA |
| | Baseline urgency | NA |
| | Baseline incontinence | NA |
| Outcome (mean change, SD) | micturition change | -2.08(1.12)/-1.44(0.67) |
| | urgency change | NA |
| | incontinence change | -1.15(0.17)/-0.53(0.87) |
| | UI change | NA |
| | UUI change | NA |
| | nocturia change | NA |
| | voided volume/mic change | NA |
| | responder rate (%) | incontinence : 41.70/36.80, micturition : 27.50/19.30, urgency : 14.50/15.20, nocturia : 23.90/14.60 |
| | OABSS total change | NA |
| | OAB-q symptom bother change | -20.36(8.14)/-16.11(6.14) |
| | OAB-q HRQOL change | NA |
| | PPBC change | NA |
| | TS-VAS change | NA |
| | AE | 38/26 |
| | SAE | NA |
| | Constipation | 4/2 |
| | Dry mouth | 3/3 |
| | Blurred vision | 2/3 |
| | Increased BP | NA |
| | Increased HR | NA |
| QT-prolongation | NA | |
| AUR | NA | |
| Others(Qmax, PVR etc) | NA | |
| Bias Assessment | RoB | U/U/Y/Y/Y (U) |
| Grade | Level of evidence | 1+ |
| Comment | ICIQ-OAB (mean 값만 제시) | -2.51/-1.82 |
| | ICIQ-OABqol (mean 값만 제시) | -20.36/-16.11 |
| | 2014년 meta에 포함된 연구 phase 2 | |

| Citation No. | #8 | |
|------------------------------|--|--|
| Background information | Authors | Otsuka A |
| | Publication year | 2016 |
| | Title | Comparison of mirabegron and imidafenacin for efficacy and safety in Japanese female patients with overactive bladder: A randomized controlled trial (COMFORT study) |
| | Journal | International Journal of Urology (2016) 23, 1016-1023 |
| | Country | Japan |
| Method | Design | RCT, superiority trial |
| Subjects (Treatment/Control) | No. of subjects (FAS, SAF) | 42/47, 42/47 |
| | % Female | 100/100 |
| | Age | 73.5/74 |
| Intervention | Drug | mirabegron/imidafenacin |
| | Dosage(mg) | 50mg/0.2mg |
| | Follow-up(week) | 12 |
| | Baseline micturition | 10.96/10/48 |
| | Baseline urgency | 2.28/2.48 |
| | Baseline incontinence | 2.69/2.57 |
| Outcome (mean change, SD) | micturition change | -1.96(2.26)/-1.41(1.85) |
| | urgency change | -1.28(2.67)/-1.60(2.41) |
| | incontinence change | -1.76(3.16)/-1.08(2.09) |
| | UI change | NA |
| | UUI change | -0.94(2.31)/-0.78(1.22) |
| | nocturia change | -0.31(1.00)/-0.16(0.67) |
| | voided volume/mic change | 28.9(38.1)/19.7(28.1) |
| | responder rate (%) | NA |
| | OABSS total change | -4.51(3.05)/-3.60(2.86) |
| | OAB-q symptom bother change | -20.50(20.2)/-16.60(22.30) |
| | OAB-q HRQOL change | 15.20(14.80)/13.80(15.80) |
| | PPBC change | NA |
| | TS-VAS change | NA |
| | AE(n) | 6/25 |
| | SAE(n) | NA |
| | Constipation(n) | 2/5 |
| | Dry mouth(n) | 2/10 |
| | Blurred vision(n) | 0/1 |
| | Increased BP(n) | NA |
| | Increased HR(n) | NA |
| | QT-prolongation(n) | NA |
| | AUR(n) | NA |
| Others(Qmax, PVR etc) | PVR : 1(17)/-2.4(14.1), IPSS Total : -3.46(4.34)/-2.85(3.95) | |
| B i a s Assessment | RoB | U/U/N/Y/Y/U (N) |
| Grade | Level of evidence | 1+ |
| Comment | female OAB 만을 대상으로 함. | phase 4 |

| Citation No. | #9 | |
|------------------------------|---|---|
| Background information | Authors | Vecchioli Scaldazza C |
| | Publication year | 2016 |
| | Title | Comparison of Therapeutic Efficacy and Urodynamic Findings of Solifenacin Succinate versus Mirabegron in Women with Overactive Bladder Syndrome: Results of a Randomized Controlled Study |
| | Journal | Urol Int 2016;97:325-29 |
| | Country | Italy |
| Method | Design | RCT, superiority trial |
| Subjects (Treatment/Control) | No. of subjects (FAS, SAF) | 31/29 |
| | % Female | 100/100 |
| | Age | 56/58 |
| Intervention | Drug | mirabegron/solifenacin |
| | Dosage(mg) | 50mg/5mg |
| | Follow-up(week) | 12 |
| | Baseline micturition | NA |
| | Baseline urgency | NA |
| | Baseline incontinence | NA |
| Outcome (mean change, SD) | micturition change | NA |
| | urgency change | NA |
| | incontinence change | NA |
| | UI change | NA |
| | UUI change | NA |
| | nocturia change | NA |
| | voided volume/mic change | NA |
| | responder rate | NA |
| | OABSS total change | 1: -0.45(0.55)/-0.78(0.59), 2: -1.29(0.86)/-1.04(1.03), 3: -1.45(1.63)/-1.35(1.57), 4: -0.97(1.16)/-1.21(1.53) |
| | OAB-q symptom bother change | NA |
| | OAB-q HRQOL change | NA |
| | PPBC change | NA |
| | TS-VAS change | NA |
| | AE | 171/157 |
| | SAE | NA |
| | Constipation | 5/3 |
| | Dry mouth | 3/1 |
| | Blurred vision | 0/0 |
| | Increased BP | 1/0 |
| | Increased HR | NA |
| QT-prolongation | NA | |
| AUR | NA | |
| Others(Qmax, PVR etc) | Qmax : 1.36(5.83)/-2.69(3.79), PVR : -1.13(10.41)/3.28(13.84) | |
| Bias Assessment | RoB | Y/Y/N/Y/Y/U (N) |
| | Level of evidence | 1- |
| Comment | Outcome | before/after 값만 주어짐. 주어진 값으로 mean change/SD 치환. |
| | female OAB 만을 대상으로 함. | |
| | phase 4 | |

| Citation No. | #10 | |
|------------------------------|-----------------------------|--|
| Background information | Authors | Kinjo M. |
| | Publication year | 2016 |
| | Title | Long-term Persistence with Mirabegron versus Solifenacin in Women with Overactive Bladder: Prospective, Randomized Trial |
| | Journal | LUTS (2016) |
| | Country | Japan |
| Method | Design | RCT, superiority trial |
| Subjects (Treatment/Control) | No. of subjects (FAS, SAF) | 76/72 |
| | % Female | 100/100 |
| | Age | 63.4/61.5 |
| Intervention | Drug | mirabegron/solifenacin |
| | Dosage(mg) | 25-50mg/2.5-5mg |
| | Follow-up(week) | 52 |
| | Baseline micturition | NA |
| | Baseline urgency | NA |
| Outcome (mean change, SD) | Baseline incontinence | NA |
| | micturition change | NA |
| | urgency change | NA |
| | incontinence change | NA |
| | UI change | NA |
| | UUI change | NA |
| | nocturia change | NA |
| | voided volume/mic change | NA |
| | responder rate (%) | NA |
| | OABSS total change | NA |
| | OAB-q symptom bother change | NA |
| | OAB-q HRQOL change | NA |
| | PPBC change | NA |
| | TS-VAS change | NA |
| | AE | NA |
| | SAE | 6/20 |
| | Constipation | NA |
| | Dry mouth | NA |
| | Blurred vision | NA |
| | Increased BP | NA |
| Increased HR | NA | |
| QT-prolongation | NA | |
| AUR | NA | |
| Others(Qmax, PVR etc) | persistence rate : 9%/15% | |
| Bias Assessment | RoB | N/N/N/Y/Y/U (N) |
| | Level of evidence | 1- |
| Grade | female OAB 만을 대상으로 함. | post-menopausal female |
| | phase 4 | |
| | | |

| Citation No. | #11 | |
|------------------------------|-----------------------------|---|
| Background information | Authors | Batista J.E. |
| | Publication year | 2015 |
| | Title | The efficacy and safety of mirabegron compared with solifenacin in overactive bladder patients dissatisfied with previous antimuscarinic treatment due to lack of efficacy: results of a noninferiority, randomized, phase IIIb trial |
| | Journal | Ther Adv Urol 2015, Vol. 7(4) 167-179 |
| | Country | Europe |
| Method | Design | RCT, non-inferiority trial |
| Subjects (Treatment/Control) | No. of subjects (FAS, SAF) | 936/934, 936/934 |
| | % Female | 76.1/75.9 |
| | Age | 56.7/57.4 |
| Intervention | Drug | mirabegron/solifenacin |
| | Dosage(mg) | 50mg/5mg |
| | Follow-up(week) | 12 |
| | Baseline micturition | 11.60/11.40 |
| | Baseline urgency | 7.70/7.80 |
| | Baseline incontinence | 2.10/2.10 |
| Outcome (mean change, SD) | micturition change | -2.95(2.75)/-3.13(2.75) |
| | urgency change | -4.61(2.83)/-4.84(2.69) |
| | incontinence change | -1.40(3.25)/-1.60(2.97) |
| | UI change | -1.47(2.83)/-1.53(2.69) |
| | UUI change | NA |
| | nocturia change | -0.95(1.98)/-0.94(1.98) |
| | voided volume/mic change | NA |
| | responder no. | incontinence : 276/290, micturition : 407/439 |
| | OABSS total change | NA |
| | OAB-q symptom bother change | -28.89(19.63)/-30.76(19.62) |
| | OAB-q HRQOL change | 24.53(18.54)/25.94(18.54) |
| | PPBC change | -1.53(1.26)/-1.67(1.26) |
| | TS-VAS change | 3.44(2.98)/3.86(2.96) |
| | AE | 274/282 |
| | SAE | 14/13 |
| | Constipation | 21/23 |
| | Dry mouth | 29/54 |
| | Blurred vision | 6/4 |
| | Increased BP | 10/14 |
| | Increased HR | 1/2 |
| QT-prolongation | 2/0 | |
| AUR | 0/0 | |
| Others(Qmax, PVR etc) | NA | |
| Bias Assessment | RoB | Y/Y/Y/Y/Y (Y) |
| Grade | Level of evidence | 1++ |
| Comment | change SD 값 | 등분산가정을 만족한다는 가정하에, baseline SD 값으로 추정함. |
| | phase 3 | |
| | | |

| Citation No. | #12 | |
|------------------------------|-----------------------------|---|
| Background information | Authors | Kuo H.-C |
| | Publication year | 2015 |
| | Title | Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study of mirabegron in a Taiwanese population with overactive bladder and comparison with other clinical trials |
| | Journal | Urological Science 26 (2015) 41-48 |
| | Country | Taiwan |
| Method | Design | RCT, superiority trial |
| Subjects (Treatment/Control) | No. of subjects (FAS, SAF) | 76/74, 85/81 |
| | % Female | 61.8/59.5 |
| | Age | 59/56.4 |
| Intervention | Drug | mirabegron/tolterodine |
| | Dosage(mg) | 50mg/4mg |
| | Follow-up(week) | 12 |
| | Baseline micturition | 11.60/12.30 |
| | Baseline urgency | 5.50/5.90 |
| | Baseline incontinence | 2.50/1.60 |
| Outcome (mean change, SD) | micturition change | -2.12(2.91)/-0.98(3.18) |
| | urgency change | -1.97(3.49)/-1.96(4.33) |
| | incontinence change | -1.37(3.72)/-0.79(2.02) |
| | UI change | -1.73(2.71)/-0.98(2.44) |
| | UUI change | NA |
| | nocturia change | -0.50(1.14)/-0.45(1.25) |
| | voided volume/mic change | 22.17(47.80)/13.30(36.90) |
| | responder rate | NA |
| | OABSS total change | NA |
| | OAB-q symptom bother change | NA |
| | OAB-q HRQOL change | NA |
| | PPBC change | NA |
| | TS-VAS change | NA |
| | AE | 36/40 |
| | SAE | 0/2 |
| | Constipation | NA |
| | Dry mouth | 6/7 |
| | Blurred vision | NA |
| | Increased BP | 2/1 |
| | Increased HR | NA |
| | QT-prolongation | 1/4 |
| | AUR | 0/0 |
| Others(Qmax, PVR etc) | NA | |
| Bias Assessment | RoB | Y/Y/Y/Y/Y (Y) |
| Grade | Level of evidence | 1++ |
| Comment | KHQ (mean change, SD) | General : -6.84(24)/-4.93(25.2), severity : -6.67(16.3)/-4.69(16.1), bladder : -6.89(16)/-9.15(14.8) |
| | phase 3 | |
| | | |

| | | |
|------------------------------|-----------------------------|--|
| Citation No. | #13 | |
| Background information | Authors | Yamaguchi O. |
| | Publication year | 2014 |
| | Title | Phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled study of the β 3-adrenoceptor agonist mirabegron, 50 mg once daily, in Japanese patients with overactive bladder |
| | Journal | BJU Int 2014; 113: 951-60 |
| | Country | Japan |
| Method | Design | RCT, superiority trial |
| Subjects (Treatment/Control) | No. of subjects (FAS, SAF) | 369/368, 379/375 |
| | % Female | 84.3/82.6 |
| | Age | 58.3/58.3 |
| Intervention | Drug | mirabegron/tolterodine |
| | Dosage(mg) | 50mg/4mg |
| | Follow-up(week) | 12 |
| | Baseline micturition | 11.15/11.10 |
| | Baseline urgency | 4.27/4.13 |
| | Baseline incontinence | 1.99/1.89 |
| Outcome (mean change, SD) | micturition change | -1.67(2.21)/-1.40(2.18) |
| | urgency change | -1.85(2.56)/-1.66(2.56) |
| | incontinence change | -1.12(1.48)/-0.97(1.61) |
| | UI change | -1.01(1.34)/-0.95(1.58) |
| | UUI change | NA |
| | nocturia change | -0.44(0.93)/-0.42(0.85) |
| | voided volume/mic change | 24.30(35.48)/28.83(34.72) |
| | responder no. | incontinence : 133/115 |
| | OABSS total change | NA |
| | OAB-q symptom bother change | NA |
| | OAB-q HRQOL change | NA |
| | PPBC change | NA |
| | TS-VAS change | NA |
| | AE | 93/131 |
| | SAE | NA |
| | Constipation | 13/13 |
| | Dry mouth | 10/50 |
| | Blurred vision | NA |
| | Increased BP | 0/18 |
| | Increased HR | 11/11 |
| QT-prolongation | NA | |
| AUR | NA | |
| Others(Qmax, PVR etc) | NA | |
| Biases Assessment | RoB | Y/Y/Y/Y/Y (Y) |
| Grade | Level of evidence | 1++ |
| Comment | phase 3 | |
| | | |
| | | |

| | | |
|------------------------------|-----------------------------|---|
| Citation No. | #14 | |
| Background information | Authors | Chapple C.R |
| | Publication year | 2013 |
| | Title | Randomized Double-blind, Active-controlled Phase 3 Study to Assess 12-Month Safety and Efficacy of Mirabegron, a β_3 -Adrenoceptor Agonist, in Overactive Bladder |
| | Journal | EUROPEAN UROLOGY 63 (2013) 296 -305 |
| | Country | EU/US/Canada/South africa/AUS/NZ |
| Method | Design | RCT, superiority trial |
| Subjects (Treatment/Control) | No. of subjects (FAS, SAF) | 812/812, 812/812 |
| | % Female | 74.1/73.9 |
| | Age | 59.2/59.6 |
| Intervention | Drug | mirabegron/tolterodine |
| | Dosage(mg) | 50mg/4mg |
| | Follow-up(week) | 52 |
| | Baseline micturition | 11.13/10.94 |
| | Baseline urgency | NA |
| | Baseline incontinence | NA |
| Outcome (mean change, SD) | micturition change | -1.3(3.97)/-1.47(4.00) |
| | urgency change | NA |
| | incontinence change | -1.05(3.71)/-1.33(3.42) |
| | UI change | NA |
| | UUI change | NA |
| | nocturia change | NA |
| | voided volume/mic change | 18(58.71)/18.4(56.53) |
| | responder rate | NA |
| | OABSS total change | NA |
| | OAB-q symptom bother change | -13.1(18.26)/-14.3(18.41) |
| | OAB-q HRQOL change | 10.7(16.29)/11.4(16.31) |
| | PPBC change | -0.8(1.12)/-0.8(1.12) |
| | TS-VAS change | 2.08(4.78)/2.27(4.50) |
| | AE | 485/508 |
| | SAE | NA |
| | Constipation | 23/22 |
| | Dry mouth | 23/70 |
| | Blurred vision | NA |
| | Increased BP | NA |
| | Increased HR | NA |
| QT-prolongation | 3/3 | |
| AUR | 1/3 | |
| Others(Qmax, PVR etc) | NA | |
| Bias Assessment | RoB | Y/Y/Y/Y/Y (Y) |
| | Level of evidence | 1+ |
| Grade | 2014년 meta 에 포함 | |
| | SD | change SD값이 주어지지 않은 경우, Baseline SE 값으로 추정함. |
| Comment | phase 3 | |
| | | |

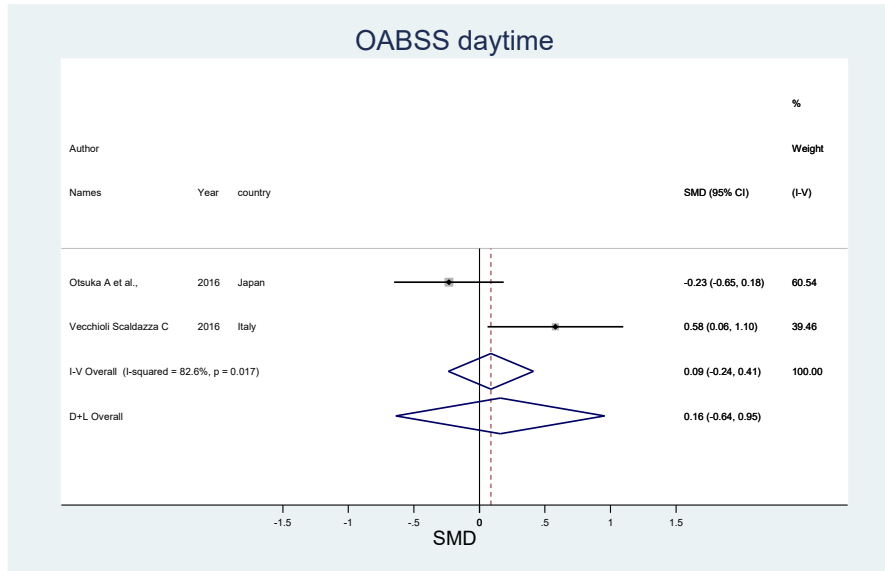
| Citation No. | #15 | |
|------------------------------|-----------------------------|--|
| Background information | Authors | Khullar V. |
| | Publication year | 2013 |
| | Title | Cand Tolerability of Mirabegron, a b3-Adrenoceptor Agonist, in Patients with Overactive Bladder: Results from a Randomised European-australian Phase 3 Trial |
| | Journal | EUROPEAN UROLOGY 63 (2013) 283 -295 |
| | Country | EU/AUS |
| Method | Design | RCT, superiority trial |
| Subjects (Treatment/Control) | No. of subjects (FAS, SAF) | 493/495 |
| | % Female | 72.4/72.9 |
| | Age | 59.1/59.1 |
| Intervention | Drug | mirabegron/tolterodine |
| | Dosage(mg) | 50mg/4mg |
| | Follow-up(week) | 12 |
| | Baseline micturition | 11.65/11.55 |
| | Baseline urgency | NA |
| | Baseline incontinence | NA |
| Outcome (mean change, SD) | micturition change | -1.94(2.52)/-1.57(2.68) |
| | urgency change | -2.25(3.25)/-2.07(3.26) |
| | incontinence change | -1.62(2.35)/-1.21(2.37) |
| | UI change | NA |
| | UUI change | NA |
| | nocturia change | NA |
| | voided volume/mic change | 24.2(43.67)/25.0(43.59) |
| | responder no. | incontinence : 132/142 |
| | OABSS total change | NA |
| | OAB-q symptom bother change | -19.6(18.33)/-18.4(18.4) |
| | OAB-q HRQOL change | 16.1(16.66)/14.8(16.69) |
| | PPBC change | -1.0(1.22)/-1.0(1.24) |
| | TS-VAS change | 2.55(3.03)/2.44(3.03) |
| | AE | 211/231 |
| | SAE | NA |
| | Constipation | 8/10 |
| | Dry mouth | 14/50 |
| | Blurred vision | NA |
| | Increased BP | NA |
| | Increased HR | NA |
| | QT-prolongation | 0/2 |
| | AUR | NA |
| Others(Qmax, PVR etc) | NA | |
| Biases Assessment | RoB | Y/Y/Y/Y/U (Y) |
| Grade | Level of evidence | 1+ |
| Comment | 2014년 meta 에 포함 | |
| | phase 3 | |
| | | |

| Citation No. | #16 | |
|------------------------------|--|---|
| Background information | Authors | Chapple C.R. |
| | Publication year | 2013 |
| | Title | A phase II dose-ranging study of mirabegron in patients with overactive bladder |
| | Journal | Int Urogynecol J (2013) 24:1447-1458 |
| | Country | UK |
| Method | Design | RCT, superiority trial |
| Subjects (Treatment/Control) | No. of subjects (FAS, SAF) | 167/85, 169/85 |
| | % Female | 89.2/81.2 |
| | Age | 56.9/56.6 |
| Intervention | Drug | mirabegron/tolterodine |
| | Dosage(mg) | 50mg/4mg |
| | Follow-up(week) | 12 |
| | Baseline micturition | NA |
| | Baseline urgency | NA |
| | Baseline incontinence | NA |
| Outcome (mean change, SD) | micturition change | -2.08(1.12)/-1.99(1.04) |
| | urgency change | NA |
| | incontinence change | -1.15(0.17)/-0.81(0.09) |
| | UI change | NA |
| | UUI change | NA |
| | nocturia change | NA |
| | voided volume/mic change | NA |
| | responder no | incontinence : 45/19, micturition : 46/16, urgency : 24/13, nocturia : 34/13 |
| | OABSS total change | NA |
| | OAB-q symptom bother change | -20.36(8.14)/-17.42(9.13) |
| | OAB-q HRQOL change | NA |
| | PPBC change | NA |
| | TS-VAS change | NA |
| | AE | 38/13 |
| | SAE | NA |
| | Constipation | 4/1 |
| | Dry mouth | 3/3 |
| | Blurred vision | NA |
| | Increased BP | NA |
| | Increased HR | NA |
| QT-prolongation | NA | |
| AUR | NA | |
| Others(Qmax, PVR etc) | ICIQ-OAB : -2.51/-2.21, ICIQ-OABqol : -20.36, -17.42 | |
| Bias Assessment | RoB | U/U/Y/Y/Y/Y (U) |
| Grade | Level of evidence | 1+ |
| Comment | 2014년 meta 에 포함 | |
| | phase 2 | |
| | | |

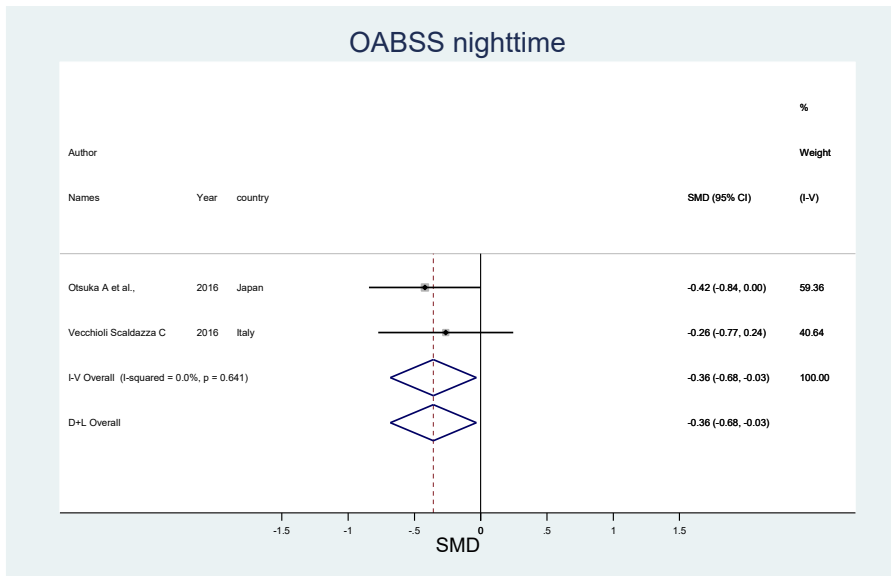
| | | |
|------------------------------|-----------------------------|--|
| Citation No. | #17 | |
| Background information | Authors | Torimoto K |
| | Publication year | 2016 |
| | Title | Clinical Efficacy and Safety of Mirabegron and Imidafenacin in Women With Overactive Bladder: A Randomized Crossover Study (The MICRO Study) |
| | Journal | Neurourology and Urodynamics |
| | Country | Japan |
| Method | Design | Cross-over, superiority trial |
| Subjects (Treatment/Control) | No. of subjects (FAS, SAF) | 33/37 |
| | % Female | 100/100 |
| | Age | 68.2/66.7 |
| Intervention | Drug | mirabegron/imidafenacin |
| | Dosage(mg) | 50mg/0.2mg |
| | Follow-up(week) | 16 |
| | Baseline micturition | 10.16/10.60 |
| | Baseline urgency | NA |
| | Baseline incontinence | NA |
| Outcome (mean change, SD) | micturition change | -2.17(1.82)/-1.48(2.81) |
| | urgency change | NA |
| | incontinence change | NA |
| | UI change | NA |
| | UUI change | NA |
| | nocturia change | NA |
| | voided volume/mic change | NA |
| | responder rate | NA |
| | OABSS total change | -3.97(3.46)/-3.19(2.67) |
| | OAB-q symptom bother change | NA |
| | OAB-q HRQOL change | NA |
| | PPBC change | NA |
| | TS-VAS change | NA |
| | AE | NA |
| | SAE | NA |
| | Constipation | NA |
| | Dry mouth | NA |
| | Blurred vision | NA |
| | Increased BP | NA |
| | Increased HR | NA |
| QT-prolongation | NA | |
| AUR | NA | |
| Others(Qmax, PVR etc) | NA | |
| Biases Assessment | RoB | U/U/U/Y/Y/U (U) |
| Grade | Level of evidence | 1- |
| Comment | OAB female만을 대상으로 함. | |
| | phase 4 | |
| | | |

부록 5. 기타 결과 forest plot 및 효과크기

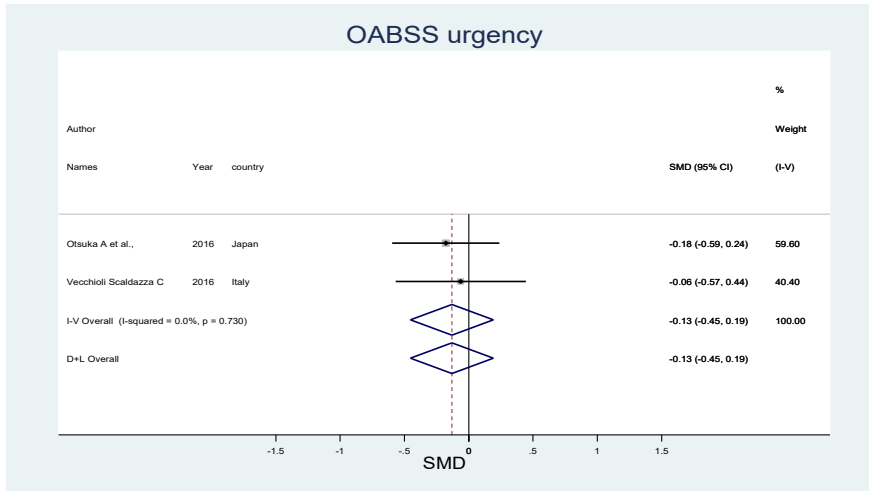
- mirabegron과 항콜린제의 OABSS 1번 점수에 대한 forest plot



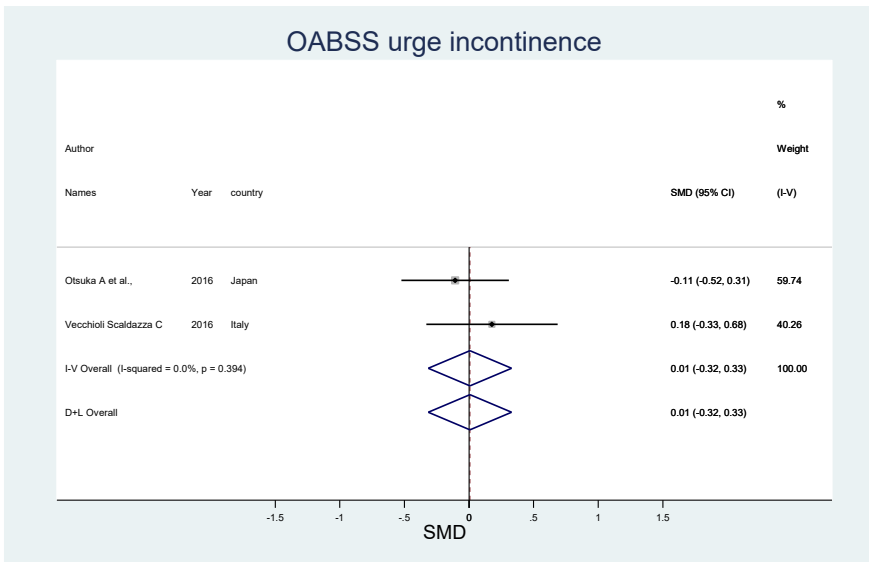
- mirabegron과 항콜린제의 OABSS 2번 점수에 대한 forest plot



- mirabegron과 항콜린제의 OABSS 3번 점수에 대한 forest plot



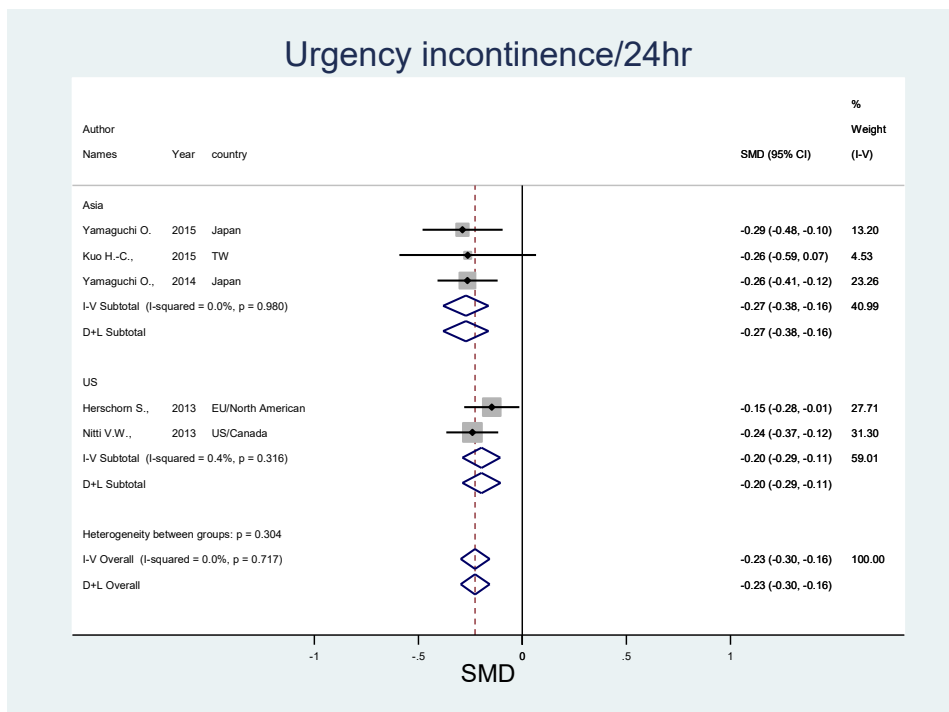
- mirabegron과 항콜린제의 OABSS 4번 점수에 대한 forest plot



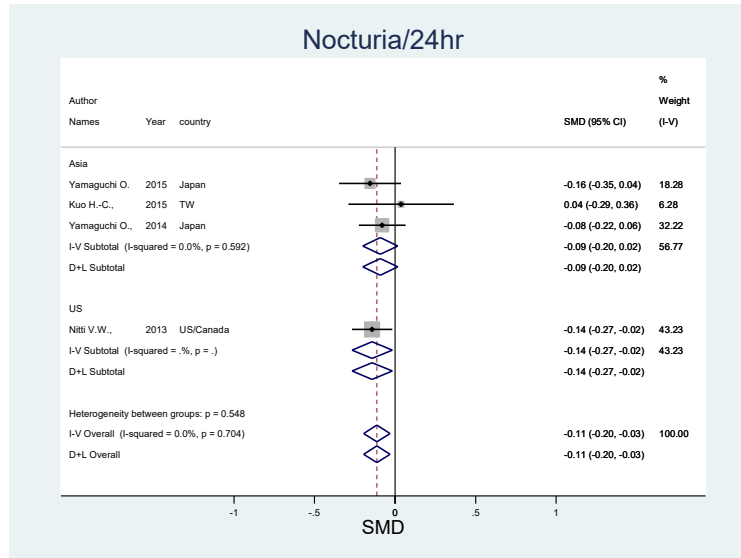
- 위약과 비교한 과민성방광증상개선 효과에 대한 하위그룹 분석

| 결과변수 | 분류 | 분류항목 | 효과크기 (95% 신뢰구간) | 하위그룹간 이질성검정 |
|------------|----|------|----------------------|----------------|
| 절박성 요실금횟수 | | 아시아 | -0.27 (-0.38, -0.16) | p=0.304 |
| | | 미주 | -0.20 (-0.29, -0.11) | |
| | | 유럽 | - | |
| 야간뇨횟수 | 지역 | 아시아 | -0.09 (-0.20, -0.02) | p=0.548 |
| | | 미주 | -0.14 (-0.27, -0.02) | |
| | | 유럽 | - | |
| 1회 배뇨시 배뇨량 | | 아시아 | 0.43 (0.32, 0.54) | p<0.001 |
| | | 미주 | 1.29 (1.17, 1.40) | |
| | | 유럽 | 5.95 (5.66, 6.24) | |

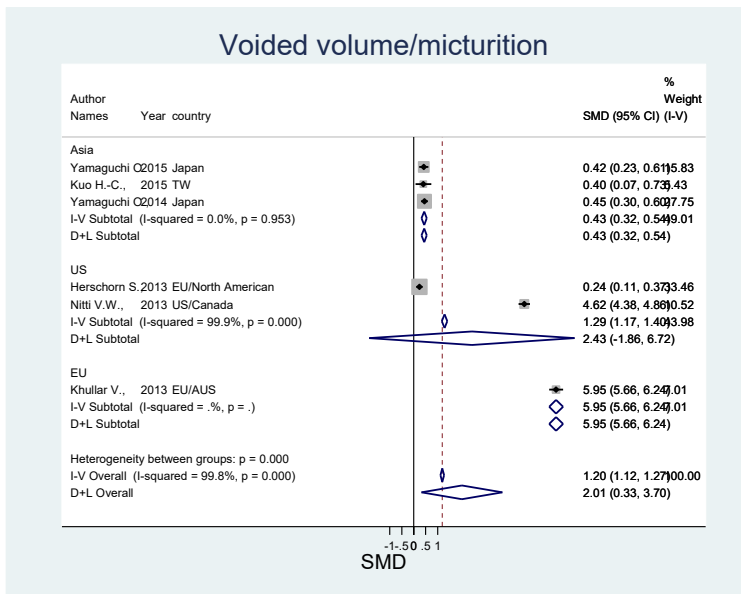
- 연구지역에 따른 mirabegron과 위약의 24시간 평균절박성요실금횟수에 대한 하위그룹 분석 forest plot



- 연구지역에 따른 mirabegron과 위약의 평균야간뇨횟수에 대한 하위그룹 분석 forest plot



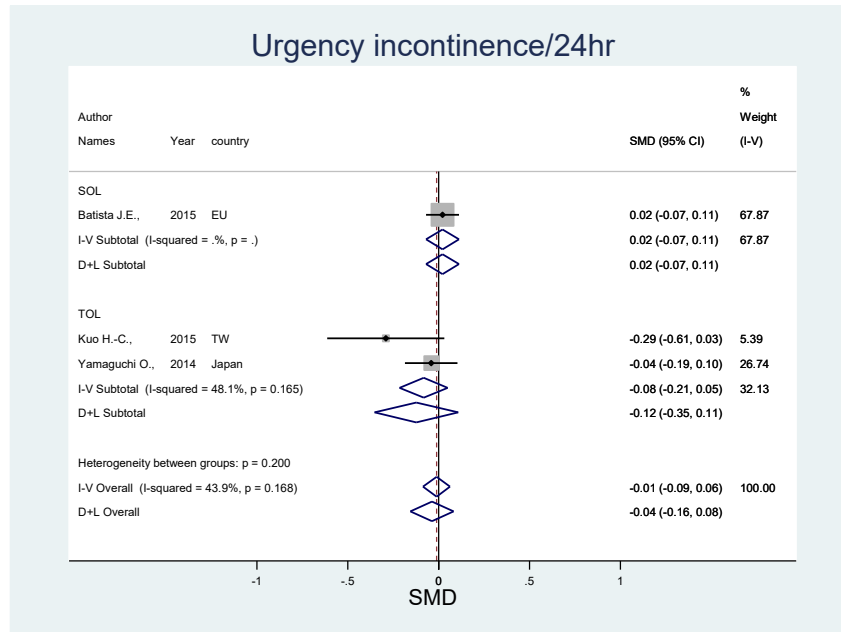
- 연구지역에 따른 mirabegron과 위약의 1회 배뇨시배뇨량에 대한 하위그룹 분석 forest plot



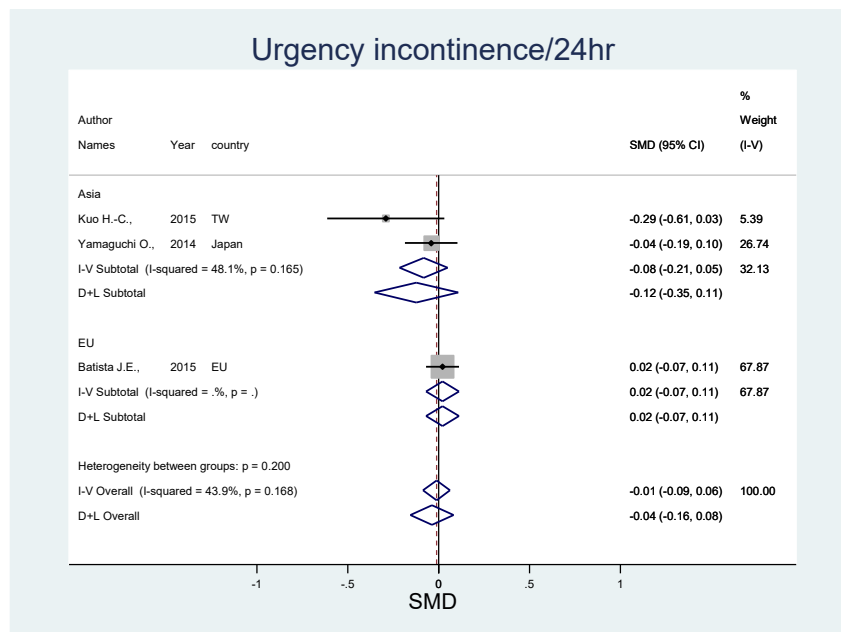
- 항콜린제와 비교한 과민성방광증상개선 효과에 대한 하위그룹 분석

| 결과변수 | 분류 | 분류항목 | 효과크기 (95%신뢰구간) | 하위그룹간 이질성검정 |
|--------|--------------------|---------------------|---------------------|--------------------|
| 절박성요실금 | 대조약물 | IMI | - | - |
| | | SOL | 0.02(-0.07, 0.11) | p=0.200 |
| | | TOL | -0.08(-0.21, 0.05) | |
| | 연구지역 | 아시아 | -0.08(-0.21, 0.05) | p=0.200 |
| | | 유럽 | 0.02(-0.07, 0.11) | |
| | | 미국 | - | - |
| 야간뇨 | 대조약물 | IMI | -0.18(-0.60, 0.24) | p=0.720 |
| | | SOL | -0.01(-0.10, 0.09) | |
| | | TOL | -0.03(-0.16, 0.11) | |
| | 연구지역 | 아시아 | -0.04(-0.17, 0.09) | p=0.662 |
| | | 유럽 | -0.01(-0.10, 0.09) | |
| | | 미국 | - | - |
| 1회 배뇨량 | 대조약물 | IMI | 0.28(-0.14, 0.70) | p=0.159 |
| | | TOL | -0.03(-0.09, 0.04) | |
| | | 아시아 | -0.04(-0.17, 0.08) | |
| | 연구지역 | 유럽 | -0.02(-0.14, 0.11) | p=0.916 |
| | | 미국 | -0.01(-0.10, 0.09) | |
| | | 관찰기간 | 12주 | -0.03(-0.12, 0.06) |
| 12주 초과 | -0.01(-0.10, 0.09) | | | |
| 연구대상 | 여성 | 0.28(-0.14, 0.70) | p=0.159 | |
| | 전체 | -0.03(-0.09, 0.04) | | |
| | PPBC | 대조약물 | IMI | - |
| SOL | | | 0.11(0.02, 0.20) | p=0.067 |
| TOL | | | 0.00(-0.08, 0.08) | |
| 연구지역 | | 아시아 | - | - |
| | | 유럽 | 0.07(-0.00, 0.15) | p=0.243 |
| | | 미국 | 0.00(-0.10, 0.10) | |
| 관찰기간 | 12주 | 0.07(-0.00, 0.15) | p=0.243 | |
| | 12주 초과 | 0.00(-0.10, 0.10) | | |
| TS-VAS | 대조약물 | IMI | - | - |
| | | SOL | -0.14(-0.23, -0.05) | p=0.033 |
| | | TOL | -0.01(-0.09, 0.06) | |
| | 연구지역 | 아시아 | - | - |
| | | 유럽 | -0.08(-0.15, -0.01) | p=0.532 |
| | | 미국 | -0.04(-0.14, 0.06) | |
| 관찰기간 | 12주 | -0.08(-0.15, -0.01) | p=0.532 | |
| | 12주 초과 | -0.04(-0.14, 0.06) | | |

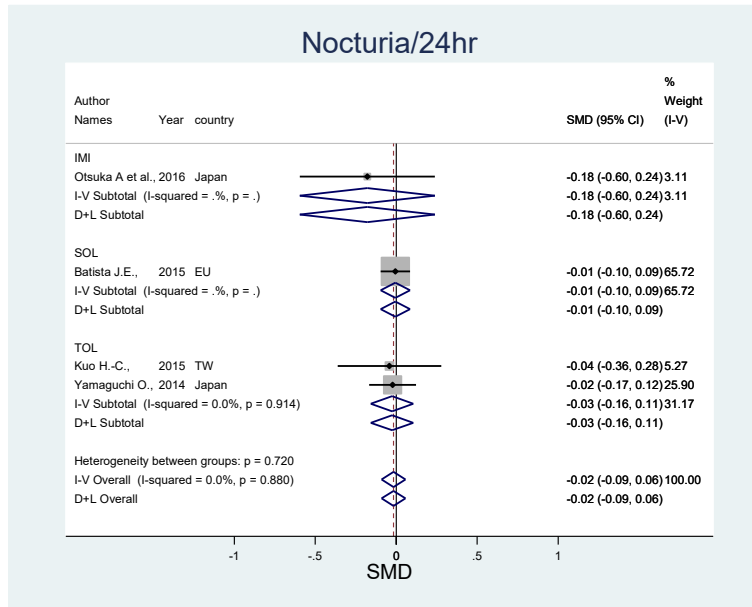
- 대조항콜린제에 따른 24시간 평균 절박성요실금 횟수 하위그룹 분석 forest plot



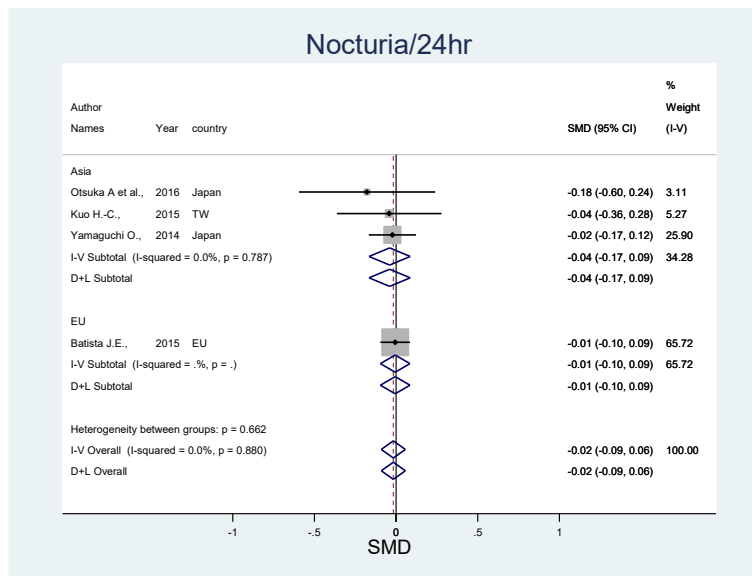
- 지역에 따른 24시간 평균 절박성요실금 횟수 하위그룹 분석 forest plot



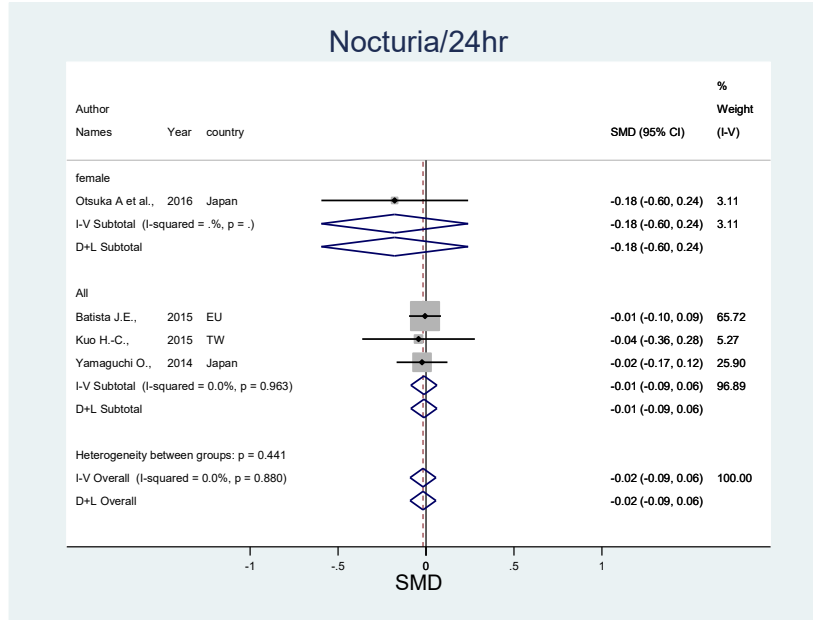
- 대조항플린제에 따른 평균 야간뇨횟수 하위그룹 분석 forest plot



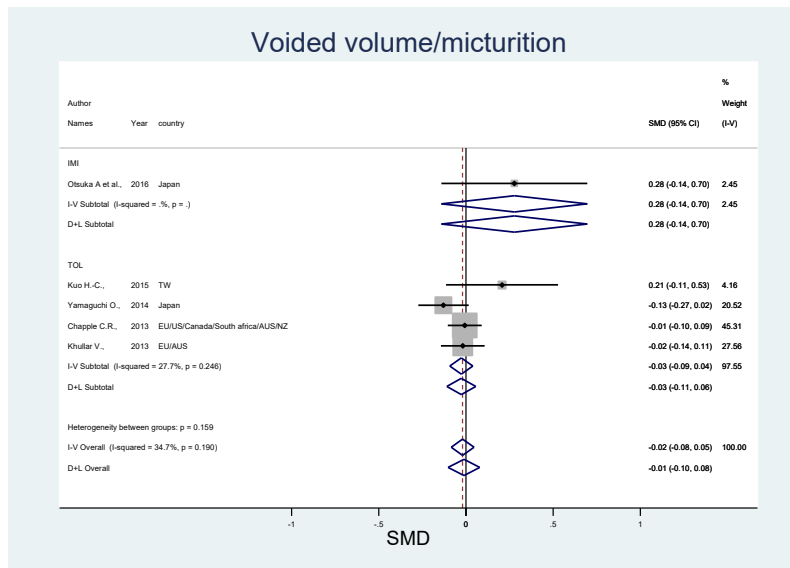
- 연구지역에 따른 평균 야간뇨횟수 하위그룹 분석 forest plot



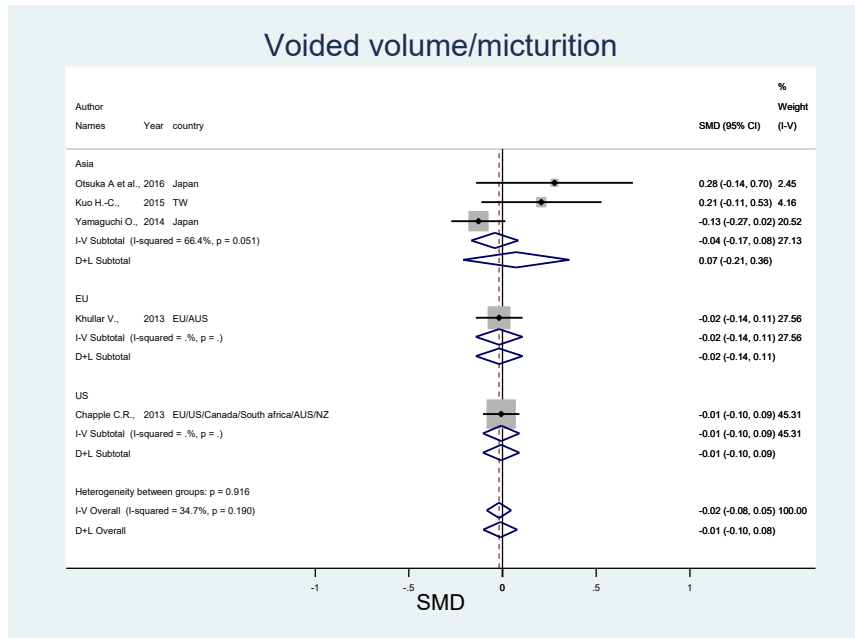
- 연구대상에 따른 평균 야간뇨횟수 하위그룹 분석 forest plot



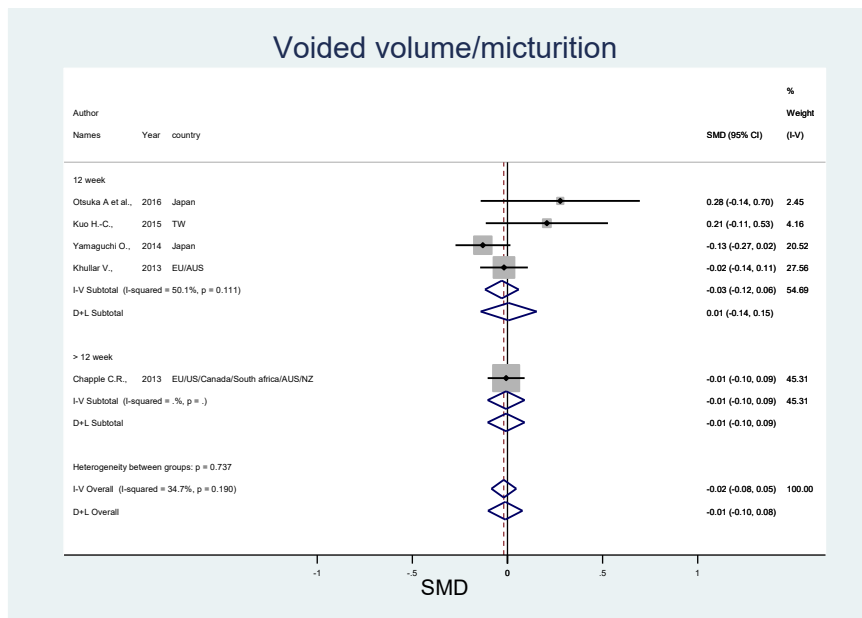
- 대조 항콜린제에 따른 평균 1회 배뇨시배뇨량 하위그룹 분석 forest plot



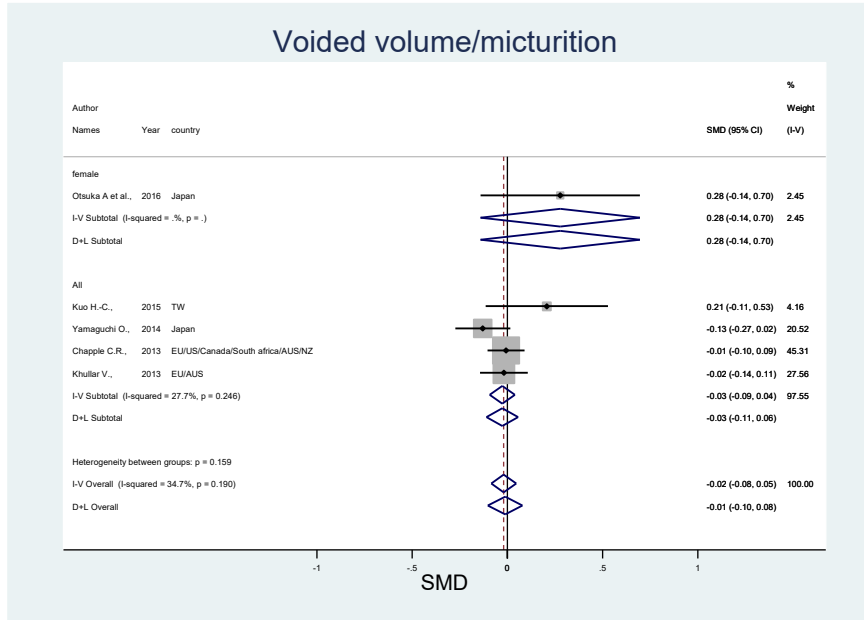
- 연구지역에 따른 평균 1회 배뇨시배뇨량 하위그룹 분석 forest plot



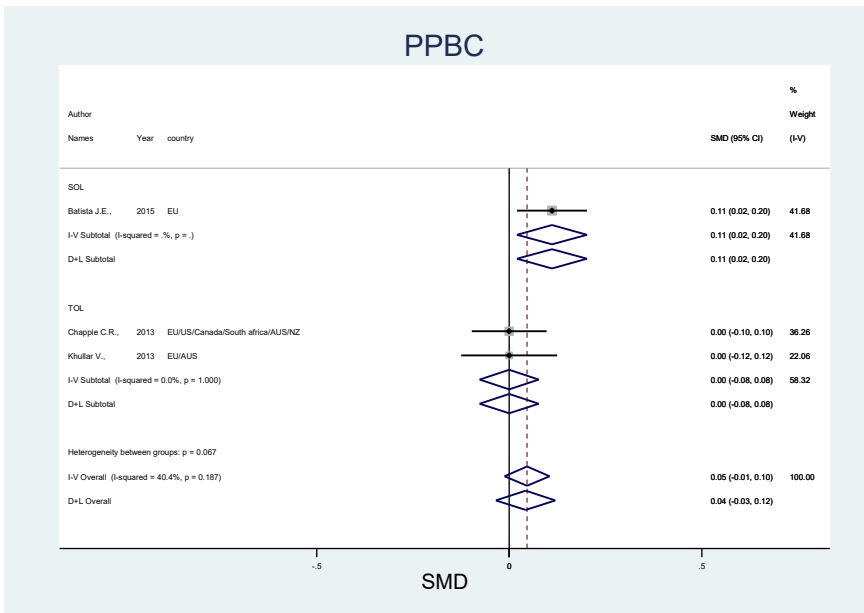
- 관찰기간에 따른 평균 1회 배뇨시배뇨량 하위그룹 분석 forest plot



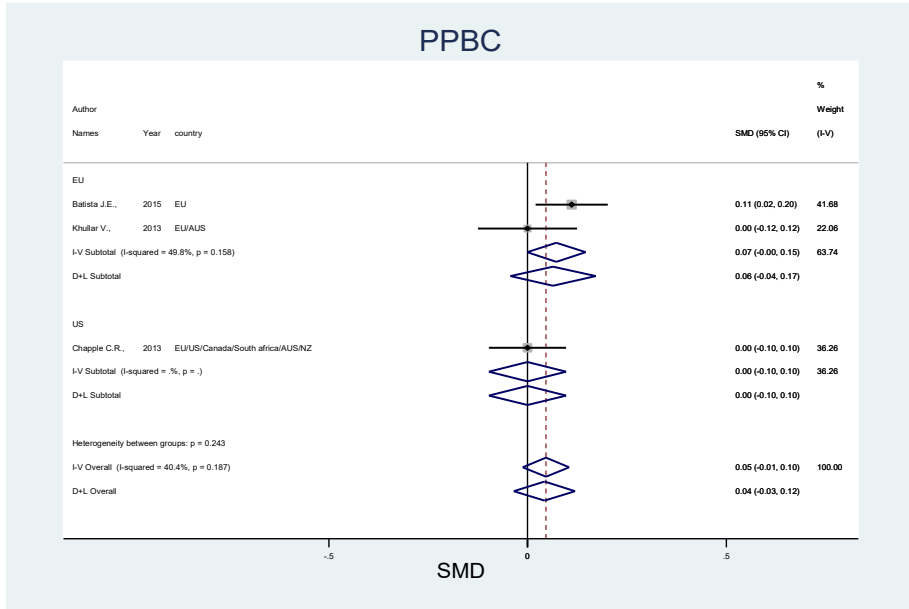
- 연구대상에 따른 평균 1회 배뇨시배뇨량 하위그룹 분석 forest plot



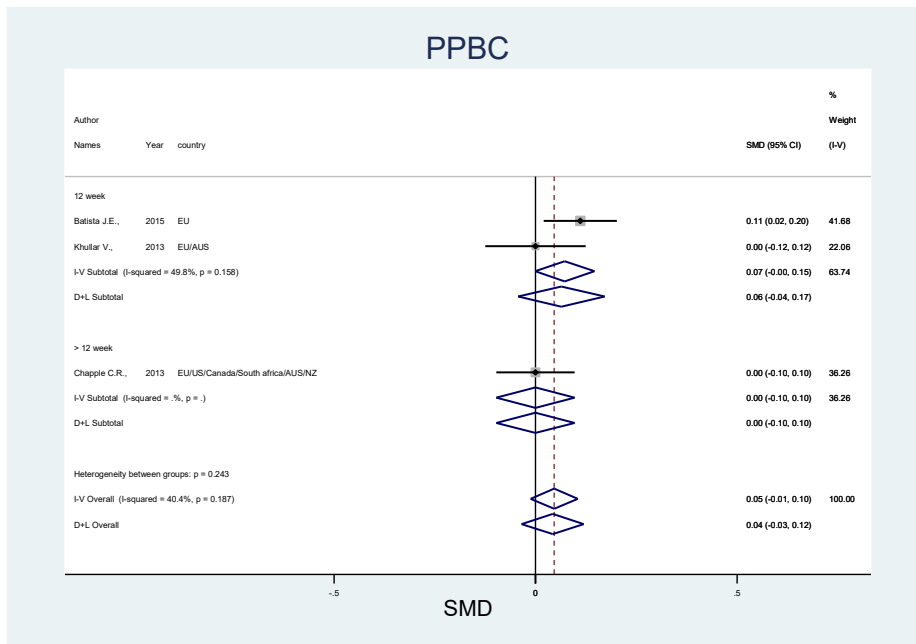
- 대조항콜린제에 따른 PPBC 하위그룹 분석 forest plot



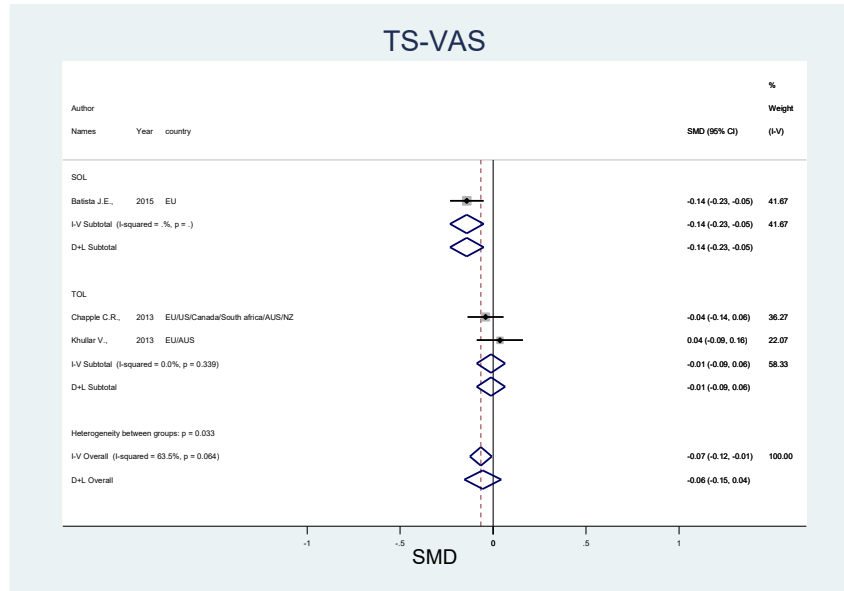
- 연구지역에 따른 PPBC 하위그룹 분석 forest plot



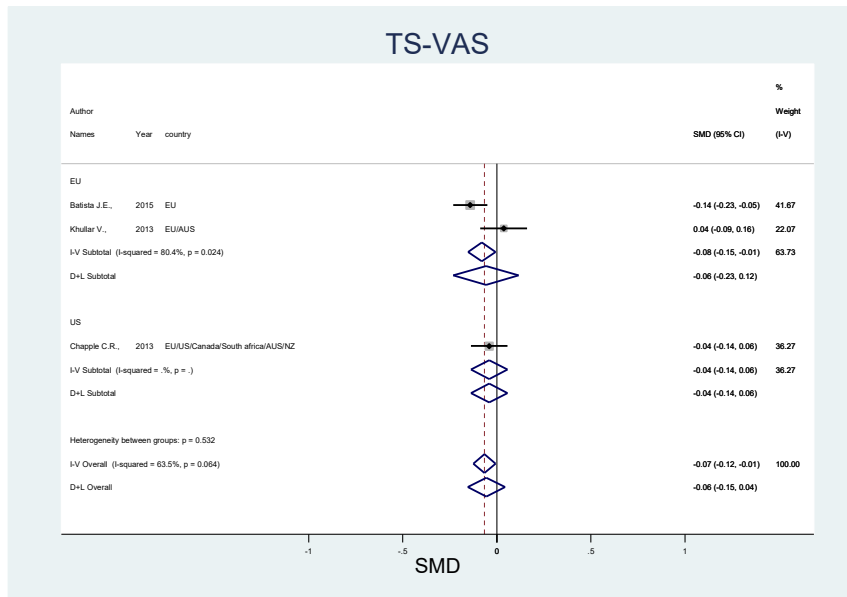
- 관찰기간에 따른 PPBC 하위그룹 분석 forest plot



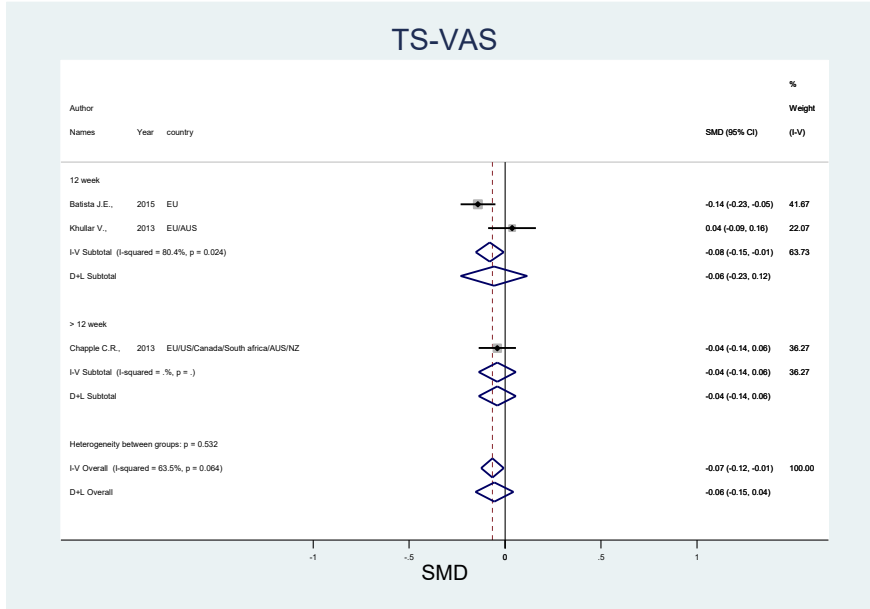
- 대조항플린제에 따른 TS-VAS 하위그룹 분석 forest plot



- 연구지역에 따른 TS-VAS 하위그룹 분석 forest plot



- 관찰기간에 따른 TS-VAS 하위그룹 분석 forest plot



Abstract

Efficacy and safety of mirabegron in patient with overactive bladder : A Systematic Review and Meta Analysis

Hyunjung Kim
Graduate School of Public Health
Yonsei University

(Directed by Professor Sohee Park, Ph.D.)

Overactive bladder (OAB) is a symptom complex that is characterized by urinary urgency, with or without urgency-associated urinary incontinence.

Mirabegron, a recently approved drug in Korea, is a beta-3 adrenergic receptor agonist with new mechanism of action, which acts on the bladder relaxation in storage phase and increases the bladder capacity.

In this study, we compared the efficacy and safety of mirabegron 50mg with placebo or anti-cholinergics(AMs). A systematic review and meta-analysis were conducted to compare the effect sizes of various possible efficacy outcome variables and the various adverse events including cardiovascular events.

A total of two electronic databases were used for the international literature review and a total of five electronic databases were used for the domestic literature review. Following the searching strategy, the searching key words, 'mirabegron', 'b3 adrenergic', 'overactive bladder' in English were inputted and based on the inclusion/exclusion criteria, a total of 17 studies in 13 literatures were finally selected.

For the selected literatures, quality assessment was conducted using SIGN and

RoB tool. Results of voiding diary, patient-reported outcomes, Urodynamic finding were evaluated as the efficacy of mirabegron, and anti-cholinergic and cardiovascular adverse events were collected as the safety outcome. Using these outcomes, effect size, sub-group analysis and publication bias have been conducted in this study.

Compared with placebo, frequency effect size of mirabegron drug was -0.286 (95% CI: -0.345 , -0.227), urgency effect size was -0.179 (95% CI: -0.240 , -0.118), incontinence effect size was -0.274 (95% CI: -0.333 , -0.215). Mirabegron 50mg did demonstrate significant improvement versus placebo for frequency, urgency and incontinence. Overall adverse events effect size of mirabegron was 1.021 (95% CI : 0.950 , 1.098), dry mouth effect size was 0.949 (95% CI: 0.633 , 1.422). Mirabegron was well tolerated in terms of overall safety, dry mouth, constipation, the AE rate was similar with that of placebo.

Compared with AMs, frequency effect size of mirabegron drug was -0.027 (95% CI: -0.079 , 0.025), urgency effect size was 0.006 (95% CI: -0.073 , 0.085), incontinence effect size was -0.066 (95% CI: -0.119 , -0.014). Significant differences were not seen for frequency and urgency versus AMs, although mirabegron 50mg demonstrated significant improvements versus AMs for incontinence. Compared with AMs, Mirabegron was superior in terms of overall AE and dry mouth, and had no difference in constipation.

To sum up with the efficacy and safety of mirabegron compared to placebo and AMs, improvement effect of objective and subjective OAB symptoms was confirmed, and for overall safety, it can be concluded that mirabegron was well-tolerated. In order to evaluate the efficacy and safety of mirabegron comprehensively, Further studies with longer follow up or studies that use the nation-wide database like HIRA or NHIS are needed.

keywords : mirabegron; overactive bladder