



급성 편두통 치료를 위한 글루탐산 수용체 길항제의 임상적 유효성에 대한 메타분석

김선희¹ · 백인환^{1*}

¹경성대학교 약학대학 임상약학실험실
(2019년 10월 7일 접수 · 2019년 11월 7일 수정 · 2019년 11월 7일 승인)

Meta-analysis on the Efficacy of Glutamate Receptor Antagonists for Acute Migraine Treatment

Sunhee Kim¹ and In-hwan Baek^{1*}

¹College of Pharmacy, Kyungsoong University, Busan 48434, Republic of Korea
(Received October 7, 2019 · Revised November 7, 2019 · Accepted November 7, 2019)

ABSTRACT

Background: Glutamate is implicated in the pathophysiology of migraine, a common neurological disorder. Therefore, glutamate receptor antagonists (GluRAs) have been suggested as a novel migraine treatment that are able to overcome the limitations of triptans. **Objective:** The aim of this study was to perform a meta-analysis to assess the efficacy of GluRAs for patients with migraine. **Method:** The PubMed, Cochrane Library, CINAHL, and Clinical Trial.gov databases were searched for randomized placebo-controlled trials of the efficacy of GluRAs for patients with migraine conducted up to August 2019. Two independent reviewers screened the literature according to inclusion and exclusion criteria and performed quality assessment and data extraction. Review Manager 5.3 software was used for the meta-analysis. **Results:** Three studies involving a total of 206 patients were included in the final analysis. Compared with placebo, GluRAs significantly improved the pain-free response at 2 hours (odds ratio [OR]=3.85, 95% confidence intervals [CIs]=1.63–9.09) and the 24-hour sustained pain freedom (OR=7.40; 95% CIs=2.36–23.20). The use of rescue medications with GluRAs was lower compared to that with placebo, but the difference was not significant (OR=0.39, 95% CI=0.10–1.47). **Conclusion:** Our meta-analysis showed that GluRAs were more effective than placebo for patients with migraine.

KEYWORDS: Meta-analysis, glutamate receptor antagonists, migraine, pain free, efficacy

한국 두통 학회의 지원으로 실시된 연구에 따르면 2009년 국내 성인에게서 편두통의 유병률은 연간 6.5%이며, 그 중 31.5%는 일상 생활에 심각한 지장을 미칠 정도로 삶의 질이 낮은 것으로 밝혀졌다.¹⁾ 2019년 한국 정신 신체 의학회의 두통진료지침에서는 중등도 이상의 급성 편두통 치료에 세로토닌 수용체 효현제(serotonin receptor agonists)인 트립탄 제제(triptans)를 권고하고 있다.²⁾ 하지만, 트립탄 제제에 반응하는 편두통 환자의 비율은 높지 않다. 대표적인 트립탄 제제인 수마트립탄 100 mg (sumatriptan 100 mg)은 경구 투여 후 2시간 이내에 통증이 해소되는 환자가 전체 복용 환자의 32% 밖에 되지 않는다.³⁾ 또한 트립탄 제제는 심장동맥 수축작용을 보이

기 때문에 허혈성 심질환이나 조절되지 않는 고혈압 등의 위험인자가 있는 환자에게는 투여금지이며, 당뇨병과 고혈압, 고지혈증 등의 관상동맥질환의 위험이 높은 환자에게도 권고되지 않는다.^{4,5,6)} 이뿐만 아니라 트립탄 제제를 복용한 후 24시간 이내에는 편두통이 재발하더라도 트립탄 제제 및 에르고트 제제를 추가로 복용할 수 없으며, 트립탄 제제의 복용은 1주일에 2일 이내로 제한되기 때문에 주3회 이상의 잦은 빈도를 나타내는 편두통 환자에게 임상적 사용이 제한된다.⁶⁾

따라서, 트립탄 제제에 효과가 없거나 심혈관 문제로 인해 트립탄 제제를 복용할 수 없는 편두통 환자들에게는 다른 기전의 편두통 치료제가 필요하다. 이러한 문제를 해결하기 위

*Correspondence to: In-hwan Baek, College of Pharmacy, Kyungsoong University, 309, Suyeong-ro, Nam-gu, Busan 48434, Republic of Korea
Tel: +82-51-663-4880, Fax: +82-51-663-4809
E-mail: baek@ks.ac.kr

해서 새로운 편두통 치료제 개발 연구가 꾸준히 되어왔으며, 그 중에 주목받는 치료제로 글루탐산 수용체 길항제(Glutamate receptor antagonists, GluRAs)가 있다.⁷⁾ 글루탐산은 중추신경계의 흥분성 신호전달에서 광범위하게 중요한 작용을 하기 때문에 편두통을 일으키는 핵심 원인 요소로 제시되어 왔다.⁸⁾ 실제로 편두통 환자에게서 편두통 발작 시기에 높은 혈중 글루탐산 수치를 보이며, 만성 편두통 환자에게서는 글루탐산 수용체의 내인성 조절자로 작용하는 카이뉴레닌(kynurenine)의 혈중 농도가 증가하였다.⁹⁾

이와 같이 글루탐산과 편두통의 병태생리학적 상관성이 규명됨에 따라 새로운 편두통 치료제를 개발하기 위한 GluRAs에 대한 비임상 및 임상연구가 다수 수행되었다. 기존 문헌의 보고에 따라 편두통 동물 모델에서 새로운 GluRAs를 개발하기 위한 비임상 연구는 총 37건이었으며,¹⁰⁾ 최근까지 총 5개의 GluRAs (ADX10059, BGG492, LY2300559, LY293558, LY466195)에 대하여 위약 또는 트립탄 제제와 임상적 효능을 비교하기 위한 임상 2상 연구가 수행되었다.^{7,11,12)} 비록 각 GluRAs에 대한 독립적인 임상연구를 통해 임상적 유효성이 확립되었으나, 전세계적으로 아직까지 GluRAs를 이용한 편두통 치료제가 허가된 적이 없다. 또한 일부에서는 GluRAs에 대한 임상적 유효성과 편두통 치료제 개발 가능성에 의문을 제기하고 있다.^{8,11)}

따라서 본 연구에서는 편두통 발작 횟수가 한 달에 15일 미만인 환자를 대상으로 실시한 GluRAs의 무작위 대조 임상 2상 시험의 연구 문헌을 통합하여 메타분석을 통해 급성 편두통 치료를 위한 GluRAs의 임상적 효능을 확립하고자 한다.

연구 방법

문헌 검색

위약에 비해 GluRAs가 급성 편두통에 임상적 효과가 있는지를 알아보기 위하여 이와 동일한 연구 목적으로 수행된 임상 시험 데이터를 포함하는 문헌들을 2019년 5월부터 8월까지 검색하였다. 전자 데이터베이스 검색을 위하여 미국립의학도서관 의학정보 검색 데이터베이스(PubMed), 코크란 라이브러리(Cochrane library), CINAHL (Cumulative Index to

Nursing and Allied Health Literature), 그리고 Clinical Trials.gov를 사용하였다. 각 검색 데이터베이스에서 출판 년도는 제한하지 않았으나, 출판 언어는 영어로 제한하였다. 사용한 검색어는 ‘migraine disorders’, ‘excitatory amino acid antagonists’, ‘glutamic acid’, ‘clinical trial as topic’의 의학주제표목(Medical Subjects Headings, MeSH) 용어와 ‘migraine’, ‘glutamate receptor antagonist’, ‘efficacy’, ‘randomized controlled trial’, ‘trial’의 조합이었다. 또한, 기존 문헌에서 조사된 글루탐산 수용체 길항제인 ‘ADX10059 (raseglurant)’, ‘BGG492 (selurampanel)’, ‘LY2300559’, ‘LY293558 (tezampanel)’, ‘LY466195’도 검색어로 활용하였다. 최종적으로 사용한 질의어는 Table 1과 같다.

문헌 선택

핵심질문 전략인 PICO-SD (Participants, Intervention, Comparison, Outcomes, Study Design)에 따라 문헌을 선택하였다. 임상 2상 또는 3상의 무작위 대조 시험(randomized controlled trial, RCT) 중에서 편두통 치료를 위하여 GluRAs의 임상적 유효성을 위약과 비교하는 문헌을 선택하였다. 구체적으로 핵심질문 전략인 PICO (Participants, Intervention, Comparison, Outcomes)에 따라 다음을 만족하는 문헌을 선택하였다. 연구대상(participants)은 국제두통학회(International Headache Society, IHS)의 국제두통질환분류(International Classification of Headache Disorders, ICHD) 진단 체계 1.1과 1.2에 부합하는 것을 기준으로 하여,¹⁷⁾ 전조 유무와 상관 없이 중등도 이상의 통증을 동반하는 편두통이 월 15일 이하인 환자를 대상으로 실시한 것이어야 한다. 중재(interventions)는 ADX10059, BGG492, LY2300559, LY293558, LY466195 등 GluRAs를 투여한 것으로 하였으며, 비교대상(comparison)은 위약군으로 하였다. 결과변수(outcome)는 IHS의 편두통 임상 시험 가이드라인에 따라 ‘복용 2시간 후 통증 해소(pain-free response at 2 hours)’, ‘24시간 지속하는 통증 해소(24 hours sustained pain freedom)’, ‘구조약물의 사용(use of rescue medication)’을 1차 또는 2차 결과변수로 제시한 것으로 하였다.¹⁸⁾ 문헌 검색과 선택은 연구자 2인이 사전에 정해놓은 기준에 따라 독립적으로 수행하였으며, 의견이 일치하지 않는 경

Table 1. Queries used to retrieve studies on glutamate receptor antagonists for acute migraine treatment

| Database | Query |
|---------------------|---|
| PubMed | ("migraine disorders"[MeSH TERMS] OR migraine) AND (glutamate OR "glutamic acid" OR "excitatory amino acid antagonists"[MeSH TERMS] OR LY293558 OR LY466195 OR BGG492 OR ADX10059 OR LY2300559) AND ("clinical trials as topic"[MeSH Terms] OR trial) |
| Cochrane Library | migraine |
| CINAHL | AND (glutamate OR LY293558 OR LY466195 OR bgg492 OR adx10059 OR LY2300559) |
| Clinical Trials.gov | AND ("randomized controlled trial" OR trial) |

Table 2. Characteristics of studies included in the meta-analysis of glutamate receptor antagonists for acute migraine treatment

| | ADX10059 (Raseglurant) | LY293558 (Tezampanel) | BGG492 (Selurampanel) |
|---------------------|--|---|--|
| Intervention | <ul style="list-style-type: none"> • Placebo (n=64) • ADX10059 375 mg p.o. (n=60) | <ul style="list-style-type: none"> • Placebo (n=16) • Sumatriptan 6mg s.c (n=15) • LY293558 1.2mg/kg i.v (n=13) | <ul style="list-style-type: none"> • Placebo (n=25) • Sumatriptan 100 mg p.o. (n=25) • BGG492 250 mg p.o. (n=25) |
| Design | mc, r, db, pc, pg, phase 2 | mc, r, tb, ac & pc, pg, PoC, phase 2 | mc, r, db, ac & pc, pg, PoC, phase 2 (clinical trial leader unblinded) |
| Inclusion criteria | <ul style="list-style-type: none"> • Patients with 18-65 years old • IHS categories 1.1 and 1.2 • 2-8 migraine headaches/month • Migraine onset before 50 years of age • The stable dose of migraine prophylactic agents are allowed | <ul style="list-style-type: none"> • Patients at least 18 years old • IHS categories 1.1 and 1.2 • 1-15 migraine episodes/month • Past use of triptans • Administration of study drug within 8 hours of onset | <ul style="list-style-type: none"> • Patients with 18-60 years old • IHS categories 1.1 and 1.2 • 1-15 migraine episodes/month • Migraine onset before 50 years of age • Past use of triptans • Report to the center within 4 hours of onset |
| Exclusion criteria | <ul style="list-style-type: none"> • >15 headache days/month • Taking medications that interact with ADX10059 • Pregnant or breast feeding women or women of childbearing potential, etc. | <ul style="list-style-type: none"> • Pregnant or breastfeeding women or women of childbearing potential | <ul style="list-style-type: none"> • >6 non-migraine headaches/month • Receiving migraine prophylaxis treatment • Taking medications that interact with BGG492 • Smokers, etc. |
| Primary endpoints | <ul style="list-style-type: none"> • Pain free rate at 2 hrs post-dose | <ul style="list-style-type: none"> • The response rate at 2 hrs after infusion | <ul style="list-style-type: none"> • The response rate at 2, 3 and 4 hrs post-dose. |
| Secondary endpoints | <ul style="list-style-type: none"> • Time to pain-free and/or pain relief, • 24-h headache recurrence • Presence of accompanying features of migraine • Use of rescue medication • Patients' evaluation of study medication efficacy and adverse events | <ul style="list-style-type: none"> • Pain-free rate at 2 hrs • ≥ 2-point improvement in pain score at 2 hrs • Sustained response • Sustained pain free • Relief of associated symptoms • Use of a rescue medication | <ul style="list-style-type: none"> • Pain-free rate at 2, 3, and 4 hours • ≥ 2-point improvement in pain score • Sustained response rate • Sustained pain-free rate • Relief of associated symptoms • Recurrence rate |

Abbreviation: mc:multi center; r:randomized; db:double-blinded; tb:triple-blinded; ac:active-controlled; pc:placebo-controlled; pg:parallel-group; PoC:Proof of Concept study; IHS:International Headache Society

우에는 연구 회의를 통하여 선택 여부를 결정하였다.

연구의 비뚤림 위험 평가

최종적으로 선택된 문헌들은 코크란 그룹의 Risk of bias (RoB) 도구를 사용하여 연구의 질평가를 위한 비뚤림 위험 평가를 수행하였다. RoB는 7개의 평가영역으로 구성되어 있으며, 문헌에서 기술된 내용을 바탕으로 각 항목의 비뚤림 위험도를 '낮음(low risk of bias)' 또는 '높음(high risk of bias)'으로 평가하였다. 해당 항목에 대한 정보가 불확실하거나 없을 때에는 '불확실(unclear risk of bias)'로 처리하였다. 비뚤림 위험 평가 역시 연구자 두 명이 독립적으로 수행하였으며, 불일치한 결과에 대해서는 의견 조율 후 재평가하였다.

자료 추출과 자료 변환

자료 추출은 연구방법, 연구대상, 비교중재, 결과변수, 포함/배제 사유, 기타 특이사항의 정보를 '연구 특성표'로 작성하였다(Table 2). 연구 결과(results) 값들은 '결과 제시표'로 추출하였고, 추출된 결과값들은 마이크로 소프트 엑셀을 이용하여

정리하였다. 백분율로 나타난 자료들은 해당 실험군의 총 환자수를 이용하여 실제 결과를 보인 환자수로 변환하였다.

결과변수와 통계 분석 방법

1차 결과변수로 '복용 2시간 후 통증 해소'를 설정하였고, 2차 결과변수는 '24시간 지속하는 통증 해소'와 '구조약물의 사용'으로 하였다. '복용 2시간 후 통증 해소'는 중등도 이상의 통증이 시험약 또는 대조약/위약 복용 2시간 이내에 소실되는지에 대한 변수이며, '24시간 지속하는 통증 해소'는 그 통증 해소가 24시간 지속되었는지에 대한 항목이다. '구조약물의 사용'은 시험약 또는 대조약/위약 복용 이후 정해진 시험 프로토콜에 따라 추가로 편두통 치료제를 사용한 결과이다.

각 항목의 이질성을 결정하기 위하여 χ^2 검사를 통한 I^2 을 산출하였다. 이질성이 크지 않은 경우($I^2 < 50\%$)에는 고정효과 모델을 사용하였고, 그렇지 않은 경우($I^2 \geq 50\%$) 변량 효과 모델(random-effect model)을 적용하여 숲그림(Forest plot)을 작성하였다.²⁰⁾ 각 연구의 가중치 계산은 Mantel-Haenszel 방법을 사용하였고, 승산비(odds ratio)를 이용하여 효과크기를 측정

하고 95%의 신뢰구간으로 결과를 계산하였다.²¹⁾ 모든 메타분석은 코크란 리뷰 그룹의 RevMan5.3 (Review manager version 5.3)을 이용하였다.

연구결과

문헌 선택 및 문헌의 비뚤림 위험 평가

문헌 검색 결과 PubMed에서 37편, the Cochrane Library에서 26편, CINAHL에서 19편, Clinical Trial.gov에서 3편으로 총 82편의 문헌이 검색되었다(Fig. 1). 제목과 저자를 기준으로 18편의 중복된 문헌을 제거하였고, 제목과 초록을 바탕으로 관련 연구가 아니거나 중설 논문 또는 임상시험의 결과가 없는 문헌을 제외시켰다. 이러한 1차 선별 작업으로 얻은 4편의 문헌은 메타분석 최종 포함 여부를 결정하기 위하여 본문을 통해 2차 선별하였고, 이 중 1편의 문헌(LY230059)은 결과변수에 대한 구체적인 데이터를 포함하지 않았기 때문에 배제하였다.

최종적으로 선택된 3편의 문헌인 ADX10059 (성분명: raseglurant), BGG492 (성분명: selurampanel), LY293448 (성분명: tezampanel)에 대하여 RoB의 7가지 평가항목에 대한 비뚤림 위험도를 평가한 결과 BGG492와 LY293448은 모든 항목에서 비뚤림 위험이 '낮음'으로 평가되었다. ADX10059는 비록 다기관 무작위 이중맹검 임상시험이라고 명시되어 있으나, 자세한 프로토콜에 대한 언급은 없어서 위험도 '불확실'로 평가하였다(Fig. 2).

임상 효과 통합 분석 결과

GluRAs의 유효성을 확립하기 위한 1차 결과변수 항목인 '복용 후 2시간 통증 해소'는 이질성이 크지 않았으므로($\chi^2=2.87$, $I^2=30\%$) 고정효과 모형(fixed-effects model)을 적용하여 통합하였다(Fig. 3a). 통합한 결과 GluRAs의 '복용 후 2시간 통증 해소' 효과 크기가 위약 대비 유의하게 개선하였다(승산비=3.85, 95% 신뢰구간=1.63-9.09, $p=0.002$).

GluRAs의 유효성을 확립하기 위한 2차 결과변수인 '24시간

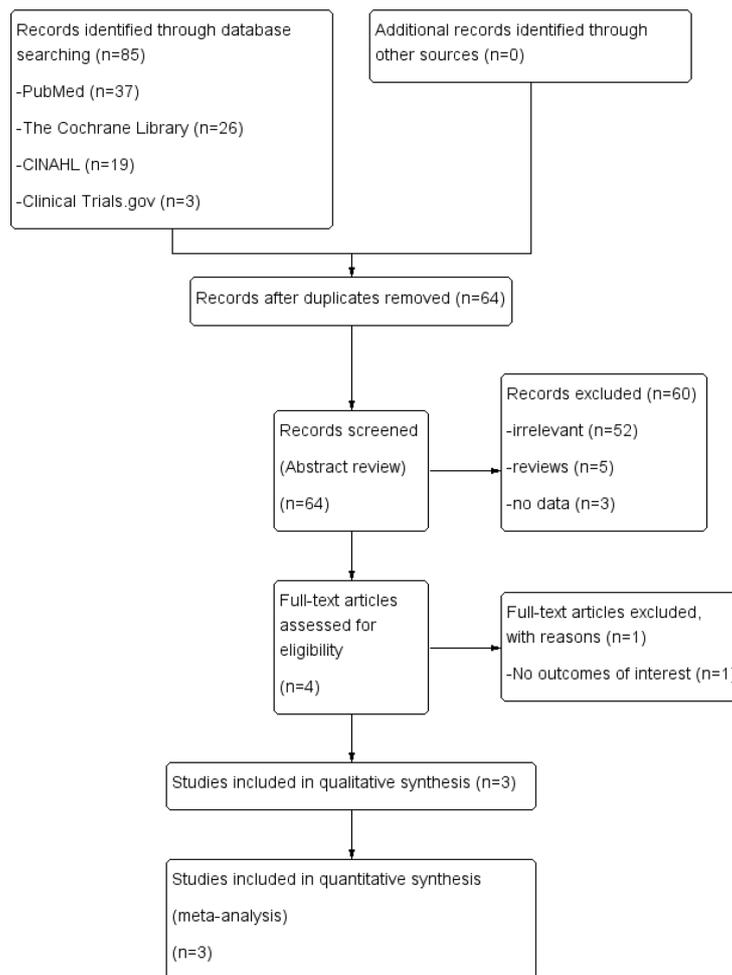


Fig. 1. Study flow diagram of literature search process.

| | Random sequence generation (selection bias) | Allocation concealment (selection bias) | Blinding of participants and personnel (performance bias) | Blinding of outcome assessment (detection bias) | Incomplete outcome data (attrition bias) | Selective reporting (reporting bias) | Other bias |
|-----------------------------|---|---|---|---|--|--------------------------------------|------------|
| Raseglurant (ADX10059) 2016 | ? | ? | ? | ? | + | + | + |
| Selurampanel (BGG492) 2014 | + | + | + | + | + | + | + |
| Tezampanel (LY293558) 2004 | + | + | + | + | + | + | + |

Fig. 2. Risk of bias summary for the three literatures. (+) low risk of bias; (?) unclear risk of bias; (-) high risk of bias;

지속하는 통증 해소' 역시 1차 결과변수와 같이 이질성이 크지 않았다($\chi^2=2.43, I^2=18\%$). 따라서 고정효과 모형을 사용하여 통합하여 숲그림(forest plot)을 작성하였으며(Fig. 3b), 통합한 GluRAs의 '24시간 지속하는 통증 해소' 효과 크기는 위약 대비 유의한 효능을 나타내었다(승산비=7.40, 95% 신뢰구간=2.36-23.20, $p=0.0006$).

마지막 변수인 '구조약물의 사용'은 이질성이 컸으며($\chi^2=7.24, I^2=72\%$), 변량효과 모형(random-effect model)을 이용하여 전체 효과크기를 추정하였다(Fig. 3c). 통합한 GluRAs의 '구조약물의 사용'은 비록 위약 대비 감소하였으나 통계적 유의성은 없었다(승산비=0.39, 95% 신뢰구간=0.10-1.47, $p=0.16$).

고 찰

본 연구는 글루탐산 수용체 길항제(GluRAs)가 급성 편두통의 치료제로서 임상적인 유효성이 있는지를 알아보기 위하여 위약과 비교하여 체계적으로 문헌을 수집 및 고찰하고 메타분석을 통해 효과크기를 통합하였다. 총 3개의 GluRAs (ADX10059, BGG492, LY293558)에 대하여 임상 2상 시험 결과를 발표한 3편의 문헌이 통합되었고, 이 때 총 편두통 환자수는 206명(위약군: 99명, 시험군: 107명)이었다. 메타분석 결과 가장 중요한 1차 결과변수인 '복용 후 2시간 통증 해소'에서 GluRAs가 위약 대비 유의하게 개선하였으며, 급성 편두통 치료제 개발의 궁

극적 목표인 '24시간 통증 해소 지속'도 역시 GluRAs가 유의하게 지속시켰다.¹⁹⁾

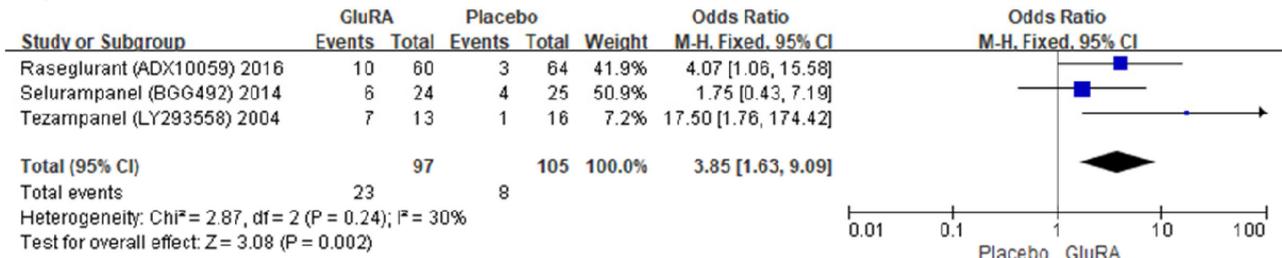
3편의 문헌 중 LY293558과 BGG492에 대한 임상연구 2편은 위약군 뿐만 아니라 편두통의 1차 치료제인 수마트립탄 투여군을 별도로 두었다. 이를 통해 GluRAs와 편두통 치료제 개발을 위한 임상시험 디자인에 대한 중요한 의미를 추정할 수 있다. LY293558을 이용한 임상연구에서 1차 결과 변수인 '복용 2시간 후 통증 해소'는 LY293558을 투여한 군이 54% (7명/13명), 수마트립탄을 투여한 군이 60% (9명/15명) 이었다. 또한 BGG492를 이용한 임상연구에서는 BGG492를 투여한 군의 '복용 2시간 후 통증 해소'가 25% (6명/24명), 수마트립탄을 투여한 군은 24% (6명/25명) 이었다. 따라서 LY293558과 BGG492 모두 수마트립탄과 상응할 만한 편두통 치료 효과를 나타내었다고 판단된다. 향후 GluRAs와 수마트립탄의 비교 또는 GluRAs와 NSAID의 비교를 위한 메타분석 연구가 필요할 것으로 사료된다. 또한 두 임상시험간에 수마트립탄의 효과가 다소 차이가 있음을 알 수 있다. 비록 피험자의 인구학적 정보와 세부적인 시험 디자인이 상이하므로 동일한 약물에서 비교적 큰 효과 차이가 발생한 이유에 대한 연구가 필요하지만, 편두통 치료제 개발을 위한 임상시험 디자인의 근본적인 개선을 고려할 필요가 있다.

ADX10059 및 LY293558와 달리 BGG492의 경우 '복용 후 2시간 통증 해소'보다 '복용 후 4시간 통증 해소'에서 보다 우수한 효과를 나타내었다. 이는 BGG492의 약물동태학적 요인으로 인한 차이인 것으로 추정된다. 각 3개의 임상시험에서 LY293558은 정맥투여하였으나 ADX10059와 BGG492는 경구투여 하였으며, 이 때 BGG492의 최고혈중농도시간은 약 2-3시간으로 ADX10059 (약 1시간)에 비해 지연된 시간을 나타내었다. 이 외에 편두통 환자들의 새로운 치료제에 대한 기대감으로 인해 초기에 위약의 반응이 높게 나왔거나 환자의 자택에서 자가 투약함에 따라 치료 지연이 있었을 것으로 추정된다.¹⁴⁾ 이러한 요인은 임상시험의 변이성을 증가시킬 수 있으므로 편두통 치료제 개발을 위한 임상시험 디자인의 개선이 필요한 부분이라고 할 수 있다.

GluRAs의 유효성을 확립하기 위한 세 번째 항목인 '구조약물의 사용'은 비록 GluRAs가 위약 대비 개선하였으나 통계적 유의성이 없었다($p=0.16$). 이는 가중치가 73.9%로 가장 높은 ADX10059의 승산비가 1.01 (95% 신뢰구간=0.46-2.19) 이었기 때문이다. 비록 ADX10059의 '복용 2시간 후 통증 해소'가 위약 대비 개선하였으나 실제 반응률은 17%로 다른 GluRAs에 비해 작은 반응률을 보였다. 이에 따라 통증을 해소하지 못한 환자들이 비교적 많았을 것으로 추정된다.¹⁵⁾

비록 본 연구에서 GluRAs의 약물이상반응에 대한 메타분석은 할 수 없었으나 3개의 GluRAs 모두 어지러움, 오심, 구토 등의 부작용이 주로 보고되었으며 심혈관 관련 부작용은 보고

(A) Pain free at 2 hours



(B) 24 hours sustained pain free



(C) Use of rescue medication

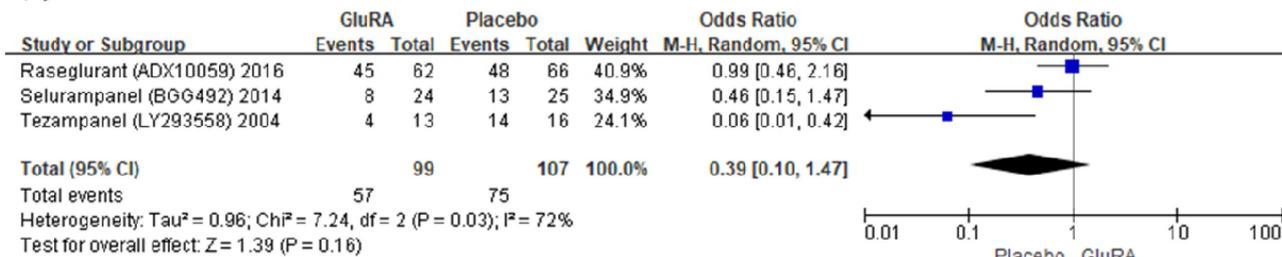


Fig. 3. Forest plot to compare effectiveness between glutamate receptor antagonists (GluRAs) and placebo for acute migraine treatment.

되지 않았다. ADX10059의 경우 현기증과 오심이 각각 48%, 21%로 보고되었으며, BGG492의 경우 1명의 환자가 중증 어지러움을 호소하였다. LY293558의 경우 어지러움과 진정 및 졸음이 각각 2건, 시각 증상과 온감이 각각 1건씩 보고되었다. 다만 ADX10059의 경우 다른 임상연구에서 간독성이 보고된 바 있다.¹⁵⁾

ADX10059, BGG492, LY293558 모두 GluRAs이지만, 각각 타겟으로 하는 수용체의 아형에는 차이가 있다. ADX10059는 대사형 글루탐산 수용체(G protein-coupled metabotropic glutamate receptors, mGluR)의 아형인 mGluR5 수용체의 음성적 알로스테리 조절자(negative allosteric modulator)이다. 또한 BGG492는 통로형 글루탐산 수용체(ionotropic glutamate receptor, iGluR)의 아형인 α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA) 수용체에만 작용하는 길항제인데 반해, LY293558은 AMPA 수용체와 kainite (iGluR5) 수용체에 작용하는 길항제이다. 이러한 약리학적 차이가 3개의 임상시험에서 GluRAs에 따른 유효성 및 안전성의 차이를

유발할 수도 있다. 따라서 향후에 편두통 치료를 위한 최적의 글루탐산 수용체 아형을 확립하기 위한 연구가 필요할 것으로 사료된다.

결론

본 연구에서는 편두통 발작 횟수가 한 달에 15일 미만인 환자를 대상으로 실시한 GluRAs의 유효성을 확립하고자 무작위 대조 임상 2상 시험의 연구 문헌 3건을 통합하여 메타분석을 실시하였다. 총 206명의 편두통 환자에서 GluRAs (ADX10059, BGG492, LY293558)가 ‘복용 2시간 후 통증 해소’와 ‘24시간 지속하는 통증 해소’를 위약 대비 유의하게 개선하였다. 또한 GluRAs가 ‘구조약물의 사용’을 위약보다 개선하였으나 통계적 유의성은 없었다. 수용체 아형에 따른 약리학적 연구를 통해 보다 개선된 GluRAs의 개발이 필요하며, 편두통 치료제 개발을 위하여 더욱 신뢰할 수 있는 임상시험 디자인의 확보가 마련되어야 한다.

감사의 말씀

이 논문은 2018년도 정부(교육부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 기초연구사업입니다(NRF-2018R1D1A1B07048150).

참고문헌

- Kim BK, Chu MK, Lee TG, *et al.* Prevalence and impact of migraine and tension-type headache in Korea. *J Clin Neurol* 2012;8:204-11.
- Kim SM, Ko YH, Yoon S, *et al.* Evidence-based clinical guideline for diagnosis and management of headache in Korea. *Psychiatry Investig* 2019;16(3):199-205.
- Derry CJ, Derry S, Moore RA. Sumatriptan (oral route of administration) for acute migraine attacks in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;2012(2):CD008615.
- Antonaci F, Ghiotto N, Wu S, *et al.* Recent advances in migraine therapy. *SpringerPlus* 2016;5:637.
- Chu MK. Diagnosis and treatment of migraine. *Korean J Fam Med* 2006;27:425-35.
- Chung CS. Drug therapy for migraine. *J Korean Med Assoc* 2007;50(10):917-23.
- Diener HC, Charles A, Goadsby PJ, *et al.* New therapeutic approaches for the prevention and treatment of migraine. *Lancet Neurol* 2015;14:1010-22.
- Chan K, MaassenVanDenBrink A. Glutamate receptor antagonists in the management of migraine. *Drugs* 2014;74:1165-76.
- Hoffmann J and Charles A. Glutamate and its receptors as therapeutic targets for migraine. *Neurotherapeutics* 2018;15:361-70.
- Andreou AP and Goadsby PJ. Therapeutic potential of novel glutamate receptor antagonists in migraine. *Expert Opin Investig Drugs* 2009;18(6):789-803.
- Ferrari A, Rustichelli C, Baraldi C. Glutamate receptor antagonists with the potential for migraine treatment. *Expert Opin Investig Drugs* 2017; 06(12):1321-30.
- Monteith D, Jones RS, Verfaillie SJ. Phase 2 trial of LY2300559 for treatment of acute migraine headaches. *Cephalalgia* 2013;33(11):981.
- Sang CN, Ramadan NM, Wallihan RG, *et al.* LY293558, a novel AMPA/GluR5 antagonist, is efficacious and well-tolerated in acute migraine. *Cephalalgia* 2004;24:596-602.
- Gomez-Mancilla B, Brand R, Jurgens TP, *et al.* Randomized, multicenter trial to assess the efficacy, safety and tolerability of a single dose of a novel AMPA receptor antagonist BGG492 for the treatment of acute migraine attacks. *Cephalalgia* 2014; 34(2):103-13.
- Waung MW, Akerman S, Wakefield M, *et al.* Metabotropic glutamate receptor 5: a target for migraine therapy. *Ann Clin Transl Neurol* 2016;3(8):560-71.
- Lupi C, Benemei S, Guerzoni S, *et al.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of new acute treatments for migraine. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2019;15(3):189-98.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society. The international classification of headache disorders (second edition). *Cephalalgia* 2004;24(Suppl 1):1-160.
- Diener HC, Tassorelli C, Dodick DW, *et al.* Guidelines of the International Headache Society for controlled trials of acute treatment of migraine attacks in adults: Fourth edition. *Cephalalgia* 2019;39(6):687-710.
- Tfelt-Hansen P, Pascual J, Ramadan N, *et al.* Guidelines for controlled trials of drugs in migraine: third edition. A guide for investigators. *Cephalalgia* 2012;32(1):6-38.
- Kang H. Statistical considerations in meta-analysis, *Hanyang Med Rev* 2015;35:23-32.
- Kim SY, Park JE, Seo HJ, *et al.* NECA's guidance for undertaking systematic reviews and meta-analyses for intervention. Seoul: National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency 2011; 129-99.