

알츠하이머병 약물시험에서 최근 쟁점들



박 선 아

순천향대학교 부천병원 신경과

Current Issues in Alzheimer's Disease Drug Trials

Sun Ah Park, MD, PhD

Department of Neurology, Soonchunhyang University Bucheon Hospital, Bucheon, Korea

There have been continual efforts to develop disease-modifying therapeutics for Alzheimer's disease (AD). However, every endeavor has failed only to let transiently symptom-improving agents be approved for AD treatment. To overcome the previous failures the current drug trials tend to include the patients at the early stage of AD; mild cognitive impairments due to AD (also called as prodromal AD), and even preclinical AD. These efforts are expected to improve the efficacy of the candidate therapeutics against AD pathology. Accordingly, the importance of biomarkers which reflect the *in vivo* evidence of AD pathology thereby selecting the subjects at high risk of AD has been raised. The prevention drug trials with amyloid β ($A\beta$) immunotherapy have just started including the subjects with AD genetic mutations or positive $A\beta$ biomarkers. At the same time lots of drugs with non- $A\beta$ targeting strategy are under investigations, among which the advance of tau targeting drugs are the most noticeable. In regards to the outcome analysis, the necessity of more delicate interpretations has been stressed. Incorporations of various fluid and/or imaging biomarkers in addition to considerate validations of cognitive functions are underway. Taken together, all these efforts are expected to contribute to the development of new AD therapeutics with disease-modifying effects.

Key Words: Alzheimer's disease; Biomarkers; Drug; Immunotherapy; Treatment

서 론

치매의 가장 흔한 원인질환인 알츠하이머병을 극복할 치료제 개발을 위한 부단한 노력은 1984년 알츠하이머병에 대한 진단기준을 처음으로 정립했을 때부터 꾸준히 이어지고 있다.¹ 그러나, 현재 알츠하이머병의 치료제로 공인되어 임상에서 처방되고 있는 donepezil (1996년), rivastigmine (2000년), galantamine (2001년), 그리고 memantine (2003년) 이후 지난 10여년 동안 효능이 입증되어 알츠하이머병 치료제로 공인될 만한 약물이 개발되지 못했다. 게다가 이들 약물

은 알츠하이머병 자체를 타겟팅하여 질환의 진행을 억제하거나 치료하는 효능이 있는 것이 아니라, 인지저하 및 이상 행동 등 증상 자체를 일시적으로 개선시키는 효과가 있을 뿐이다. 알츠하이머병의 분자생물학적 기전을 공략하는 수많은 질환제어 후보약제들이 실험실 연구에서는 탁월한 효과를 보였음에도, 임상약물시험에서는 2상 혹은 3상의 벽을 넘지 못하고 효능규명에 실패해 왔다.

현재 알츠하이머병 약물시험에서의 주요 쟁점을 한마디로 요약한다면, 지난 약물개발들의 실패들을 되짚어 보면, 이를 극복할 방안을 찾는 노력들이라고 할 수 있다. 본 연자는 1) 조기치료, 2) 질환제어 약물 개발, 3) 베타아밀로이드($A\beta$) 면역치료, 4) 비아밀로이드 타겟팅 치료, 5) 적절한 약물시험 대상자 선정방법, 6) 다각도 분석을 통한 후보 치료제 효능 분석 등 측면에서 현재 알츠하이머병 약물시험에서 주요 쟁점들에 대해 논하겠다.

Sun Ah Park, MD, PhD

Department of Neurology, Soonchunhyang University Bucheon Hospital, 170 Jomaru-ro, Wonmi-gu, Bucheon 420-767, Korea
TEL: +82-32-621-5221 FAX: +82-32-621-5014
E-mail: sapark@schmc.ac.kr

본 론

1. 조기치료

1) 진단기준에 따른 알츠하이머병 조기단계 개념

알츠하이머병의 임상진단기준으로 현재 사용 중인 것은 2011년의 National Institute on Aging-Alzheimer's Association (NIA-AA) workgroup criteria와² 2007/2010년에 만들어져 최근 2014년 최근 개정된 International Working Group (IWG) criteria이다.³ 두 진단기준의 기본 틀은 유사하나, 몇 가지 차이가 있다. 이 중 하나가, 치매 증상 발현 이전단계에 대한 정의이다. 알츠하이머병은 치매의 임상증상이 나타나기 10년 이상 전부터 뇌에 알츠하이머병 병리가 시작된다.⁴ 이를 토대로 NIA-AA에서는 임상증상이 전혀 없는 단계에서도 알츠하이머병 뇌병리의 증거가 관찰되면, '알츠하이머병의 임상전단계(preclinical stage of AD) [NIA-AA]'라고 분류한다.⁵ 반면 IWG는 치매증상까지 나온 후에야 '알츠하이머병'이라고 하고, 알츠하이머병 뇌병리의 증거가 관찰되나 임상증상이 전혀 없는 시기는 '알츠하이머병 위험성이 높은 무증상시기(asymptomatic stage at risk for AD)'로 분류한다.³ 그러나, 체염색체우성 알츠하이머병의 원인 유전자 이상을 갖는 경우는, IWG에서도 임상증상이 전혀 없더라도 별도로 '알츠하이머병의 증상 전단계(presymptomatic AD)'라고 정의하여 알츠하이머병이 있는 것으로 간주한다.³

다음 단계인 객관적 인지저하가 있으나, 일상생활수행능력은 유지되어 있는 시기를 NIA-AA에서는 '알츠하이머병에 의한 경도인지장애(MCI due to AD)'로 정의하고, IWG에서는 'prodromal AD'로 정한다.

알츠하이머병 진단기준에서 치매 발병 전의 조기단계 개념이 최근 매우 중시되고 있다. 이의 가장 큰 이유는 이전 질환제어 치료제 임상연구들이 현저한 뇌병리가 발생하여 치매 증상까지 발현된 후를 대상으로 했었기에 실패했다고

생각하여, 전세계적으로 약물시험을 치매 이전단계로 앞당기고 있기 때문이다.⁶

2) 알츠하이머병치매 예방치료(Table 1)

조기단계를 대상으로 한 임상약물연구가 현재 활발히 진행 중인데, 특히, Aβ병리 타겟팅 약물을 이용한 연구들이 더욱 그러하다.

인지기능에 이상이 관찰되지 않는 시기에 부작용이 있을 수도 있는 알츠하이머병 후보치료제 투여를 시작하여 임상시험을 한다는 것은 새롭고 도전적이다. 따라서 이들 예방치료 연구는 체염색체우성 알츠하이머병의 원인유전자 이상이 있어 향후 알츠하이머병에 의한 치매 발생이 강력히 예측되는 대상자에게서 시작할 수 있었다. 미국 중심으로 영미권 국가에서 시작된 Dominantly Inherited Alzheimer's Network-Trial Unit (DIAN-TU) 연구와^{7,8} PSEN1 E280A 유전자 이상에 의해 알츠하이머병이 발생하는 콜롬비아의 큰가계 중심으로 계획된 Alzheimer's Prevention Initiative (API) 이 대표적이다.⁹ DIAN-TU는 2012년 12월부터 Aβ 농도를 줄이는 단클론항체인 Gantenerumab와 Solanezumab를 위약과 비교하는 임상2상과 3상을 진행 중이다[ClinicalTrials.gov Identifier, NCT01760005]. API 연구는 2013년 11월부터 Aβ 단클론항체인 Crenezumab을 이용한 임상2상을 진행하고 있다[ClinicalTrials.gov Identifier, NCT01998841].

이들 두 예방치료 연구에 힘입어, 유전자 이상이 없고 정상인지를 가지고 있으나, florbetapir positron emission tomography (PET)에서 fibrillar Aβ 대뇌 침착이 확인된 경우를 대상으로 Aβ 단클론항체인 solanezumab 투여를 시도하는 A4 예방치료 연구가 2014년 2월부터 시작하였다[ClinicalTrials.gov Identifier, NCT02008357]. A4 연구는 대부분의 알츠하이머병 치매에 해당하는 비유전성 알츠하이머병의 조기단계를 대상으로 하는 예방치료 연구라는 점에서 그 의미가 크다. 또한 초기에는 알츠하이머병 발생 기전의 정설

Table1. The current prevention drug trials in Alzheimer's disease

Name	Drugs vs. Placebo	Patients	Trial Start	Responsible Party
DIAN-TU	Gantenerumab, Solanezumab	Families with carriers for ADAD	Dec 2012	Washington Univ.
API	Crenezumab	Cognitively health carriers for familial AD (PSEN1 E280A)	Dec 2013	Banner Alzheimer's Institute, Phoenix, AZ
A4	Solanezumab	Older individual with Aβ positive PET	Feb 2014	Harvard Medical School, BWH

DIAN-TU, Dominantly Inherited Alzheimer's Network-Trial Unit; API, Alzheimer's Prevention Initiative; ADAD, autosomal dominant Alzheimer's disease; PET, positron emission tomography

로 받아들여졌으나, 그 후 연이는 약물시험이 실패함에 따라 많은 공격을 받고 있는 ‘베타아밀로이드가설’에 이론적 근거 둔 것으로 이 가설을 진위를 검증하게 되는 약물시험이기도 하다.

3) 알츠하이머병치매 조기치료

위의 예방치료와 달리 이미 인지장애가 발생한 경우를 대상으로 한다. 즉, 알츠하이머병에 의한 경도인지장애[NIA-AAI, 혹은 prodromal AD [IWG]로 불리는 단계 환자를 대상으로 하는 조기치료이다(Table 2). 현재 clinicaltrial.gov 에 등록된 알츠하이머병 약물시험 중 20%는 이 단계를 대상으로 진행되고 있다. 대상환자 선정기준은 각 연구별로 상세히 기술되어 있는데(<http://clinicaltrial.gov>), A β 타겟팅 치료약제의 경우는 인지기능 장애 외에 뇌척수액 A β 42농도 감소, A β -PET양성 같은 A β 뇌병리 존재가 확인된 경우로 국한하려는 추세이다. 반면 대뇌피질 혹은 해마의 용적감소 등 신경세포손상 증거를 A β 병리 고려 없이 선정기준으로 정의한 조기치료 연구도 있다. 종합하면, 이전 조기치료 임상시험 연구들과의 큰 차이는 인지장애 정도 같은 임상기준만이 아닌 A β 병리나 신경세포손상 같은 알츠하이머병 뇌병리소견이 바이오마커검사에서 확인된 경우를 선별하여 임상약물시험을 진행하고 있다는 점이다.

2. 질환제어 약물 개발

지금까지 미국식약청에 알츠하이머병 치료제로 공인되어 전세계적으로 널리 사용중인 약물은 모두 신경전달물질을 타겟팅하여 증상을 개선시키는 약물들로, 알츠하이머병의 병적기전을 제어하는 약물들이 아니다. 경미한 알츠하이머병 병리개선 효과 등에 대한 보고들이 있지만, 이에 대한 효과는 미미하다.¹ 수많은 기초실험 연구들을 통해 밝혀진 알츠하이머병의 분자생물학적 기작을 타겟팅하여 알츠하이머병을 예방하거나 질환의 진행을 막을 약물을 개발하는 임상약물시험도 그 동안 많은 실패에도 불구하고 지속되고 있다. 이 중 대표적인 것이 앞서 언급한 예방치료와 조기치료에서 가장 활발히 이용 중인 A β 면역치료이다. 이와 더불어 대상 표적을 A β 가 아닌 타우 등 다른 물질에 둔 비아밀로이드 타겟팅 치료약제들 개발도 연이어 진행되고 있고, 이를 이용한 임상약물시험들도 활발해지고 있다.

3. 베타아밀로이드 면역치료

A β 타겟팅 하는 치료제 개발 및 이를 이용한 임상약물시험이 막대한 비용을 투자하면서 진행되었지만, 아직 효능이 규명된 것이 없다. 현재는 베타아밀로이드 병리만이 주로 존재한다고 추정되는 임상증상 전단계를 대상으로 진행 중인 ‘예방치료연구’ 결과가 A β 타겟팅의 알츠하이머병 제어

Table 2. The current drug trials targeting prodromal or early Alzheimer's disease

Drugs	Avagacestat	NewGam	Ganteneurumab	BAN2401	BIIB037
Sponsor	Bristol-Myers Squibb	Octapharma	Roche	Eisai	Biogen Idec
Criteria [Clinical]	Prodromal AD: Memory complaint, MMSE 24-30, CDR 0.5, impairment on WMS Logical Memory II or FCSRT	MCI: Amnesic MCI, MMSE 24-30, CDR 0.5	Prodromal AD: Age 50-85 worsening memory, MMSE \geq 24, impairment on Logical Memory II or FCSRT	MCI due to AD or early AD: Age 50-90, MMSE 23-30, CDR 0.5, impairment on Logical Memory II	Prodromal or mild AD: MMSE 20-30, cut-off on FCSRT <27 CDR 0.5 or 1
Criteria [Biomarker]	CSF A β ₄₂ <200 pg/mL or t-tau/A β ₄₂ \geq 0.39	Moderate or severe atrophy (cortex or Hippo)	+A β PET scan	+A β PET scan	+A β PET scan
Duration	2 years	2 years	2 years	1.5 years	2.5 years
Outcomes	Primary: safety, CSF markers	MRI ventricular volume, AD, clinical ratings	Primary: CDR-SB and brain A β ; Secondary: ADAS-cog, safety, pharmacokinetics	Primary: composite clinical score at 1 year; Secondary: hippocampal volume, brain amyloid	Primary: safety, tolerability; Secondary: A β PET, immunogenicity

AD, Alzheimer's disease; CDR, clinical dementia rating; CDR-SOB, CDR-sum of box; MCI, mild cognitive impairments; MMSE, mini-mental state examination; WMS, Wechsler; FCSRT, ;PET, positron-emission tomography

전략으로서 가치를 평가하는데 근원적 답변을 줄 것으로 기대하고 있다.

A β 타겟팅 치료제 중에서 현재 가장 활발히 임상약물시험에 이용되고 있는 것은 면역치료이다. 항원인 A β 자체를 주입하여 이에 대한 항원-항체반응을 체내에 유도하는 능동면역과 외부에서 A β 에 대한 항체를 만들어 이를 주기적으로 체내에 주입해주는 수동면역치료가 있다. 능동면역치료는 한번 주입으로 효과가 오래 지속되는 장점이 있지만, A β 전체를 주입했던 초기 면역치료인 AN1792 임상약물시험이 뇌염이라는 심각한 부작용으로 인해 중단되었던 경험으로 인해 세포면역반응을 유도하지 않는 A β 일부만을 항원으로 이용하면서 조심스럽게 진행되고 있다(Table 3). 만들어진 A β 항체를 투여하는 수동면역 치료제는 알츠하이머병치매에서는 효능 규명에 실패하였음에도 불구하고, 부작용이 적었던 solanezumab 등을 중심으로 알츠하이머병 예방치료와 조기단계치료 위한 약물시험에 적극적으로 이용되고 있다(Table 3). 이들 면역치료의 알츠하이머병 제어 기전은 1) 포식세포를 활성화 시켜 응집형태의 A β 를 없애거나, 2) 뇌에 증가된 A β 를 혈액내로 빠져나가게 하거나, 3) A β 를 응집되지 않게 하는 효과인 것으로 생각되고 있다.¹⁰

4. 비아밀로이드 타겟팅 치료

A β 타겟팅 치료제의 연이은 임상약물시험 실패는 조기단계로 치료 시점을 앞당기려는 노력 뿐 아니라, A β 외에 다른 기능성 높은 병리기전을 타겟팅하는 치료제 개발의 활성화

를 유도하였다. 알츠하이머병 제어목적으로 타우단백 타겟팅 전략이 최근 가장 주목할 만한 성장을 하였다. 그 밖에도 염증 억제/조절, 항산화, 시냅스 가소성 회복, 인슐린저항성 개선 등을 통해 알츠하이머병의 병적진행을 제어하려는 후보 치료제들을 이용한 다양한 임상약물시험이 진행 중이다.¹

1) 타우타겟팅 치료

알츠하이머병 주된 뇌병리 중 하나인 타우병리는 A β 병리에 비해 치매 진행 정도와 상관성이 높고,¹¹ 신경퇴행과 함께 증가하고, 시기적으로 나중에 나타난다.¹² 이 같은 특성은 타우단백 타겟팅 전략이 A β 타겟팅에 비해 알츠하이머병리 및 인지기능 회복 면에서 높은 치료효과를 얻는데 더 효율적일 것이라는 기대를 갖게 했다.¹³ 타우병리를 공략하는 치료제 개발은 다양하게 진행 중이다.¹⁴ 이 중 가장 활발히 임상시험 중인 약물들은 타우면역치료와 미세소관안정화 약물들이다(Table 4).

2) 염증 억제/조절 치료

지난 7월에 개최된 Alzheimer's Association 국제 학회에서는 염증억제 혹은 조절을 통해 알츠하이머병을 제어하려고 개발된 약물들을 이용한 임상시험들이 비중 있게 논의되었다(<http://aaic.sclivelearningcenter.com/>). 미세아교세포의 기능을 조절하여 염증효과보다는 이상단백을 포식하는 효과를 증대시키는 CHF5074, Tumor necrosis factor-alpha

Table 3. The current A β immunotherapy trials in Alzheimer's disease

Trials	Kinds	Phase	Status	Target
CAD106	Active	I/II	Not reported	A β 1-6
ACC-001	Active	II	Finishing	A β 1-6
AFFITOME AD02	Active	II	Not reported	N-terminus of A β
AFFITOME	Active	I	Ongoing	N-terminus of A β
ACI-24	Active	I/IIa	Not reported	A β in a β -sheet form
Bapineuzumab AAB-001	Passive	III	No improvement	A β 1-5
Solanezumab	Passive	III	No improvement	A β 16-24
Bapineuzumab AAB-003	Passive	I	Ongoing	A β 1-5
Gantenerumab	Passive	II/III	Ongoing (DIAN)	Fibrillar A β 3-12 : 18-27
Crenezumab	Passive	II/III	Ongoing (API)	A β 12-23, Monomer, Oligo, protofibril A β
IVIG Octapharma	Passive	II	No improvement	A β (naturally occurring)
IVIG Gammagrad	Passive	III	No improvement	A β (naturally occurring)
IVIG new Gam	Passive	II	Ongoing	A β (naturally occurring)

Table 4. The action mechanisms of tau targeting therapeutics under development

Mechanism	Drugs	Stage
Kinase inhibitor	Lithium	Interventional (completed) in MCIs: ↓CSF p-Tau, some cognitive improvements
	Valproate	Phase II (completed): not effective
	Tideglusib (NP031112, NP-12):	Phase I/II (completed): acceptable safety, effectiveness not reported
Microtubule stabilizer	Davunetide (AL-108, NAP)	Phase II (completed): some cognitive benefits in MCIs
	BMS-241027	Phase I (ongoing) in AD
Tau assembly inhibitors	TauRx (LMTX™, TRx-237-007)	Phase II (ongoing) in AD, Phase III (ongoing) in bvFTD
Passive immunotherapy	ACI-35 (against pTau)	Phase I in AD
Active immunotherapy	AADvac1	Phase 1 (ongoing) in mild AD

AD, Alzheimer's disease; bvFTD, behavioral variant frontotemporal dementia; MCIs, mild cognitive impairments

(TNF- α) 억제제인 etanercept, 그리고 단핵구에서 분비되어 뇌혈관장벽의 기능과 신경세포 손상을 유도하는 lipoprotein-associated phospholipase A2를 억제하는rilapladi를 이용한 임상약물시험 보고들은 현재 알츠하이머병 치료제개발에서 염증 억제/조절 전략의 현황을 보여준다.

3) 기타 다양한 알츠하이머병 기전들을 고려한 임상약물시험 필요성

알츠하이머병의 발병에는 다양한 기전들이 연계된다고 생각하여, 이들을 고려한 치료전략들이 결국 알츠하이머병의 치료제로 성공가능성이 높을 것이라는 주장이 높아지고 있다. 아밀로이드혈관병, 기타 뇌혈관질환, 노화, 인슐린저항성, 환경유해인자 등 다양한 원인들이 복합적으로 알츠하이머병의 발병에 연계되는데, 이들을 고려하지 않은 치료 전략은 결국 실패하거나, 아니면 일부 알츠하이머병 환자들에게만 효과 있는 약제개발로 이어져 그 효과가 제한적일 것이라는 주장들이 있다.¹⁵ 따라서 다양한 기전에 대한 다각도 접근을 통한 치료제 개발을 하려는 노력들이 활발해지고 있다.

5. 적절한 약물시험 대상자 선정방법

1) 바이오마커의 중요성

알츠하이머병 약물시험이 초기치매단계에서 경도인지장애를 거슬러 이제는 무증상 단계에까지 확대되고 있기에, 대상자가 과연 알츠하이머병 치매 발생 가능성이 매우 높은지 아닌지를 미리 아는 것이 대상 선정에 매우 중요한 쟁점이 되었다. 알츠하이머병 원인 체염색체우성유전자 변이를 갖는 것이 치매 발생을 예측하는 가장 확실한 요소이지만,

이것은 전체 알츠하이머병에서 1% 정도로 매우 드물다. 따라서, 대부분의 경우 알츠하이머병 뇌병리 존재 여부를 여러 가지 바이오마커를 이용하여 확인하고, 이 같은 바이오마커가 양성인 경우 알츠하이머병 치매 발병이 높을 것으로 예측하고 있다.^{2,3,12} 앞서 서술한 것처럼 A β 병리 발생이 알츠하이머병에서 가장 빠르다고 생각되고 있기에, 이를 반영하는 A β -관련 바이오마커 이상은 알츠하이머병의 임상전단계[NIA-AA] 혹은 알츠하이머병 위험성이 높은 무증상시기 [IWG] 진단에서 매우 중요하다. 최근 개정된 IWG-2 진단기준에서 이의 중요성은 더욱 명확해져서³ '뇌척수액내 A β 42 농도의 감소와 함께 tTau (혹은 pTau) 농도의 증가'가 있거나, 'A β -PET에서 fibrillar A β 침착이 뇌에 관찰되는 경우'만을 뇌 조직검사 없이 확인할 수 있는 '알츠하이머병 병리 증거'로 정하였다. 이전에 비해 '신경세포손상'의 바이오마커인 뇌척수액내 Tau농도의 증가, fluorodeoxyglucose (FDG)-PET에서 대사율감소, 그리고 magnetic resonance imaging (MRI)에서 관찰되는 뇌위축은 다른 퇴행성뇌질환에서도 관찰될 수 있는 소견으로 받아들여져 알츠하이머병 특이 바이오마커로서의 가치가 다소 저하되었다. 그러나, 여전히 신경퇴행을 반영하는 중요한 바이오마커로서 알츠하이머병 약물시험에서 이용되고 있다(Table 5).

6. 치료제 효능의 다각도 분석

인지기능 호전여부, 치매진행여부와 같은 임상수치 외에, 알츠하이머병리 변화 상세 추적 등을 통해 세밀하게 약물 효능 분석을 해야 한다는 의견이 증가되고 있다.¹⁵ 이는 초기단계로 임상시험시기가 앞당겨지는 최근 연구분위기에서 더욱 중요한 쟁점이다. 약물 투여가 인지기능에 문제가 없거나 미미할 때 이루어지기에, 효능분석을 이전 연구들처럼

Table 5. 알츠하이머병 약물시험에서 대상자 선별 및 효능판별에 이용 중인 바이오마커

A β pathology		Neuronal damage or loss
CSF	A β 42 levels	Total Tau levels
		pTau181 levels ¹⁶
Image	A β burden on A β -PET	Glucose metabolism on FDG-PET
	Fibrillar Tau burden on Tau-PET	Brain atrophy on MRI (medial, basal, and lateral temporal lobe, and medial parietal cortex)
		MRI tensor image

인지평가 등 관찰되는 임상양상에만 국한한다면, 효능이 있었을 가능성 있는 후보 치료제를 파악하지 못하는 오류를 범할 수 있다. 따라서, 최근 진행 중인 대부분 약물시험들은 효능분석에서 약물 투여에 따른 다양한 체액 및 뇌영상 바이오마커들의 변화를 고려하고 있다. 더불어, 인지평가에서도 세밀한 인지영역별 분석을 통해 효능에 대한 다각도 분석을 도모하려는 노력이 크다.

대부분의 약물시험이 1-2년 기간에 종료가 되기에, 그 후 오랜 기간에 걸쳐 서서히 나타날 수 있는 약물의 효능에 대한 평가를 위해서는 인지기능 효과 유/무 외에도, 그 정도를 파악하는 것이 장기 효과를 예측하는데 필요하다고 주장되고 있다. 6개월 단기간 평가한 특정 약제에 대한 인지기능 개선효과가 컸던 경우가 효과는 있었지만 그 정도가 적었던 경우에 비해 개선 효과가 오래 지속되었고, 경도인지장애 환자였던 경우 치매로의 전환율이 낮았다(Rockwood K, AAIC 2014, Abstracts).

결 론

알츠하이머병 약물시험이 그 동안의 수많은 노력에도 불구하고 10여년간 성과 없이 끝났다. 그러나 이에 굴하지 않고, 질환예방 및 진행억제 효과를 갖는 '질환제어약물'개발을 위한 노력이 지속되고 있다. 1) 조기치료, 2) 질환제어 약물 개발, 3) A β 면역치료, 4) 비아밀로이드 타겟팅 치료, 5) 적절한 약물시험 대상자 선정방법, 6) 다각도 분석을 통한 후보치료제 효능 분석 등이 현재 알츠하이머병 약물시험에서 주된 관심사들로서 앞으로 최소 예방치료 결과가 나오기까지 수년간은 이 같은 경향이 지속되리라 예측된다.

References

- Schneider LS, Mangialasche F, Andreasen N, Feldman H, Giacobini E, Jones R, et al. Clinical trials and late-stage drug development for Alzheimer's disease: an appraisal from 1984 to 2014. *J Intern Med* 2014;275:251-283.
- McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR Jr, Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011;7:263-269.
- Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Hampel H, Molinuevo JL, Blennow K, et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol* 2014;13:614-629.
- Buchhave P, Minthon L, Zetterberg H, Wallin AK, Blennow K, Hansson O. Cerebrospinal Fluid Levels of beta-Amyloid 1-42, but Not of Tau, Are Fully Changed Already 5 to 10 Years Before the Onset of Alzheimer Dementia. *Arch Gen Psychiatry* 2012;69:98-106.
- Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011;7:280-292.
- Aisen, P. S., Vellas, B. & Hampel, H. Moving towards early clinical trials for amyloid-targeted therapy in Alzheimer's disease. *Nature Rev Drug Discov* 2013;12:324.
- Bateman RJ, Aisen PS, De Strooper B, Fox NC, Lemere CA, Ringman JM, et al. Autosomal-dominant Alzheimer's disease: a review and proposal for the prevention of Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther* 2011;2:35.
- Bateman RJ, Xiong C, Benzinger TL, Fagan AM, Goate A, Fox NC, et al. Dominantly Inherited Alzheimer Network. Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2012;367:795-804.
- Reiman EM, Langbaum JB, Fleisher AS, Caselli RJ, Chen K, Ayutyanont N, et al. Alzheimer's Prevention Initiative: a plan to accelerate the evaluation of presymptomatic treatments. *J Alzheimers Dis* 2011;26 Suppl 3:321-329.
- Delrieu J, Ousset PJ, Caillaud C, Vellas B. Clinical trials in Alzheimer's disease: immunotherapy approaches. *J Neurochem* 2012;120 Suppl 1:186-193.
- Braak H, Braak E. Staging of Alzheimer's disease-related neurofibrillary changes. *Neurobiol Aging* 1995;16:271-278.
- Jack CR Jr, Knopman DS, Jagust WJ, Petersen RC, Weiner

- MW, Aisen PS, et al. Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers. *Lancet Neurol* 2013;12:207-216.
13. Giacobini E and Gold G. Alzheimer disease therapy-moving from amyloid β to tau Gilman S, Koller M, Black RS, Jenkins L, Griffith SG, Fox NC, et al. Clinical effects of Abeta immunization (AN1792) in patients with AD in an interrupted trial. *Neurology* 2005;64:1553-562.
14. Götz J, Ittner A, Ittner LM. Tau-targeted treatment strategies in Alzheimer's disease. *Br J Pharmacol* 2012;165:1246-1259.
15. Becker RE, Greig NH, Giacobini E, Schneider LS, Ferrucci L. A new roadmap for drug development for Alzheimer's disease. *Nat Rev Drug Discov* 2014;13:156.
16. Hampel H, Blennow K, Shaw LM, Hoessler YC, Zetterberg H, Trojanowski JQ. Total and phosphorylated tau protein as biological markers of Alzheimer's disease. *Exp Gerontol* 2010;45:30-40.