# 경도인지장애 및 전임상단계 알츠하이머병 환자에서 약물치료 전략



#### 박 경 원

동아대학교 의과대학 신경과학교실, 동아대학교병원 인지장애·치매센터

# Pharmacological treatment of mild cognitive impairment and preclinical Alzheimer's disease

#### Kyung Won Park, MD, PhD

Department of Neurology, Dong-A University College of Medicine, Cognitive Disorders and Dementia Center, Dong-A University Hospital, Busan, Korea

The prevalence of Alzheimer's disease (AD) is increasing as the global population ages. Currently available treatments for AD target cholinergic and glutamatergic neurotransmission. There have been modest symptomatic effects, but disease modifying effects have not been accomplished. Mild cognitive impairment (MCI) is a term to describe clinical intermediate state between normal cognition and very mild dementia, especially AD. Still controversy surrounds their characterization, definition and especially treatment application in clinical practice. Therefore, innovations in clinical trial designs are necessary, including revised diagnostic criteria and treatment at the earliest stages of AD. Several prevention trials started in 2013, emphasizing these innovative principles of clinical trial design. In this review, we will discuss MCI treatment of pharmacological approach and the paradigm shift for AD clinical trials and ongoing preventative trials.

Key Words: Mild cognitive impairment, Alzheimer's disease, Pharmacological treatment, Clinical trial

## 서 론

우리나라의 고령인구비율은 점차 증가하고 있는 추세이다.<sup>1</sup> 65세 이상 고령인구의 비율은 1999년에 7%를 넘어 고령화 사회에 도달한 이후, 2013년에는 12.2%로 증가하였고, 2030 년에는 24.3%로 높아져 초고령 사회로 들어갈 전망이다.<sup>1</sup>고 령인구가 증가하면서 퇴행성 신경계 질환을 가진 환자수도 늘어나게 되었다. 그 중 알츠하이머병(Alzheimer's disease) 은 유병률이 높을 뿐 아니라 장기간에 걸친 장애로 노인건강 에서 가장 중요한 질환 중 하나가 되었다.<sup>2</sup> 알츠하이머병은 노인에서 치매를 일으키는 가장 흔한 질환이며, 65세에서 85

Kyung Won Park, MD, PhD

Department of Neurology, Dong-A University College of Medicine Tel: +82-51-240-2966 Fax: +82-51-245-2966 E-mail: neuropark@dau.ac.kr 세 범위 내에서는 나이가 5세 증가할 때마다 발병률이 2배씩 높아진다.<sup>2</sup>

경도인지장애(Mild cognitive impairment, MCI)<sup>1</sup>는 노령에 서 정상노화인지기능에서 치매로 이행되는 시기(transitional state)를 일컫는 용어로서 치매가 아닌 인지장애(cognitive impairment, no dementia)<sup>2</sup>로 표현된다. MCI는 주관적인 또 는 보호자에 의한 기억장애의 호소, 일상생활능력(activities of daily living)은 정상, 일반적인 다른 인지기능은 정상이나 나이와 교육 수준을 고려한 기억력 장애(1 또는 1.5 표준편차 이하)를 보이는 상태로 정의하고, 유병률은 60세 이상의 인 구에서는 3%, 75세 이상의 인구에서는 15%로 보고되었다.<sup>3</sup> 퇴행성 치매질환의 입상 전(preclinical) 상태, 즉 퇴행성 뇌 질환에 의해 인지기능 장애는 있으나, 아직 치매라고 할 수는 없는 상태에 대한 관심이 높아지고 있는데, 그 이유는 이 시 기가 치매를 예방할 수 있는 가장 적절한 조기 진단, 조기 치료의 목표가 될 수 있기 때문이다.

현재까지 알츠하이머병의 약물치료제로서 아세틸콜린에 스테라아제 억제제와 NMDA수용체대항제를 사용해왔다.<sup>4</sup> 또 한 경도인지장애 환자에서 아세틸콜린에스테라아제 억제제 의 효과를 입증하기 위해 수 차례 임상시험을 시행하였으나, 이 약물들은 약간의 증상을 일시적으로 완화시키지만 질병 변경효과(disease-modifying effect)는 입증되지 않아 병의 진 행을 근본적으로 억제하거나 예방하는 치료제의 개발이 필요 하였다.<sup>4,5</sup> 최근 아밀로이드와 타우단백을 표적으로 하거나 신 경전달물질, 신경염증 등 알츠하이머병의 병리에 기반을 둔 약물들이 개발되었고 임상시험을 시행하였으나 대부분 실패 하였으나<sup>4,6</sup> 성공적인 약물개발을 위해서 생제지표(biomarker) 를 이용한 새로운 진단기준을 도입하는 등 많은 노력을 기울 이고 있다.<sup>7-10</sup> 이 고찰에서는 경도인지장애 및 무증상 알츠하 이머병의 약물임상시험과 최근 새로 시도되고 있는 임상약 물시험의 최신 현황과 변화 양상에 대해 살펴보고자 한다.

## 본 론

#### 1. 알츠하이머병의 생체지표와 새로운 진단기준

알츠하이머병의 발병원인은 아직 명확하지 않으나 베타아 밀로이드(beta-amyloid, Aβ)의 비정상적인 대사로 인해 Aβ 관(plaque)이 형성되어 축적되는 것과 타우(tau)의 과인산화 로 인한 신경세포손상이 가장 유력하다.<sup>11</sup> 그 외에도 아포E 단백질유전자, 알파-시누클레인 침착, 산화스트레스, 뇌세포 의 염증변화 등이 뇌세포 손상을 일으켜 알츠하이머병의 발 생에 영향을 미치는 것으로 알려져 있다.11 알츠하이머병의 생체지표(biomarker)는 체내에서 진행되는 알츠하이머병의 병리적 변화를 나타내는 생리적, 생화학적, 해부적인 지표들 로 병의 단계를 나누거나 병의 조기 진단에 이용될 수 있다. 가장 잘 알려진 알츠하이머병의 생체지표는 뇌척수액 Aβ42의 감소, 뇌척수액 타우의 증가, fluorodeoxyglucose-positron emission tomography (FDG-PET)에서 특정 뇌부위의 당대 사의 감소, 아밀로이드 PET에서 아밀로이드의 축적, 뇌MRI 에서 관찰되는 뇌위축 등이다. 12 지난 30년간의 연구에서 알 츠하이머병 생체지표의 변화는 인지기능이 정상일 때부터 시작되고 이런 일련의 변화들이 십 여 년 이상 지속된 후에 비로소 임상적으로 치매가 발현된다는 것을 알게 되었다.12 이런 결과를 바탕으로 2011년 National Institute on Aging-Alzheimer's Association (NIA-AA)에서는 알츠하이머병의 병

리는 있으나 임상적으로 증상이 발현되기 전 상태를 전임상 단계(preclinical) 알츠하이머병이라고 새로 제안하였다.<sup>8</sup> 이 진단기준에 의하면 전임상단계 알츠하이머병은 아밀로이드 침착만 있는 1단계, 아밀로이드침착과 신경세포퇴행이 있는 2단계, 2단계에서 경한 인지장애를 동반한 3단계로 나눌 수 있다.<sup>7,8</sup> 전임상단계를 지나 인지장애가 나타나기 시작하는 단계를 경도인지장애단계라 하고 인지장애가 진행하여 기능 적 저하를 동반한 단계를 치매단계라 정의하였다.<sup>9,10</sup> 이와 같 이 알츠하이머병은 무증상의 시기부터 증상이 나타나 진행 하는 시기까지 일련의 스펙트럼을 가진다.<sup>7</sup> 생체지표는 임상 증상이 나타나기 전에 진행되고 있는 알츠하이머병리를 확 인할 수 있는 방법이며 알츠하이머병의 일차예방이나 이차 예방을 위한 연구에서 유용하게 사용될 것으로 보인다.<sup>7,12</sup>

#### 2. 약물치료 현황

그동안 MCI에서 치매로 이행되는 것을 지연시킬 수 있는 지에 대해 많은 약물 연구가 진행되어왔다(Table 1). 이러한 약물로는 항콜린분해효소억제제(Donepezil, Rivastigmine, Galantamine), non-steroidal anti-inflammatory drugs, estrogen replacement therapy (ERT), ginkgo biloba와 vitamin E가 있다. 아쉽게도 이러한 약물들은 임상적 인지기능의 호 전 및 치매로의 이행을 늦추는 효과를 입증하지 못한 것으로 결론지어졌다. 따라서 MCI의 증상을 치료하기 위한 치료 지 침(Guideline)으로 추천되는 약물은 아직 없다.<sup>13</sup>

알츠하이머병의 치료제는 증상을 완화 시키는 약물과 질 병변경효과를 가진 약물로 나눌 수 있다. 질병변경효과란 알 츠하이머병의 근본적인 병리에 영향을 미쳐 신경을 보호하 고 병의 진행을 차단하는 것을 의미하여 환자의 관점에서는 병리기전과 상관 없이 어떤 치료적 개입을 했을 때 병의 진 행을 지연시키고 그 효과가 지속적인 것을 말한다.<sup>14</sup> 1990년 대 중반에 아세틸콜린에스테라아제 억제제가 도입되었고 2003 년 NMDA수용체대항제가 승인되었다.<sup>6</sup> 그러나 이 약물들은 알츠하이머병의 일부 증상을 완화시키지만 병의 진행을 억제 하는 질병변경효과는 밝혀지지 않았다.<sup>5</sup> 질병변경효과를 가 진 약물을 개발하기 위해 최근까지 약 80개의 후보 물질과 200 개의 임상연구가 시행되었으나 대부분 연구가 실패하였다.<sup>4,15-20</sup> 또한 최근에 관심을 모았던 Aβ의 N-terminal을 인식하는 항 체인 bapineuzunab과 mid-portion을 표적으로 하는 항체인 solanezumab 및 면역글로불린 기반(immunoglobulin-based)

Table 1. Pharmacological interventions for Alzheimer's disease prevention trials					
Alzheimer's disease-specific pharmacological intervention					
• Donepezil (5 mg/day, 10 mg/day, or 5 mg/day for 42 days followed by forced dose escalation to 10 mg/day)					
• Rivastigmine (3-12 mg/day)					
• Galantamine (16 mg/day or 16-24 mg/day)					
• Galantamine (16 mg/day) + memantine (20 mg/day)					
Non-specific pharmacological interventions					
Non-steroidal anti-inflammatory drugs					
• Naproxen (400 mg/day)					
• Celecoxib (440 mg/day)					
• Rofecoxib (25 mg/day)					
• Trifl usal (900 mg/day)					
Antihypertensive treatment					
• Lisinopril (10-40 mg/day)					
• Candesartan (8-32 mg/day)					
• Slow-release indapamide (1 · 5 mg/day) with optional perindopril (2-4 mg/day)					
• Nitrendipine (10-40 mg/day) with enalapril (5-20 mg/day), hydrochlorothiazide (12 $\cdot$ 5-25 mg/day), or both					
• Perinopril (4 mg/day) with optional indapamide (2 $\cdot$ 5 mg/day [or 2 mg/day in Japan])					
Hormone replacement therapy					
• 17 $eta$ -oestradiol (1 mg/day) and norethindrone (0 $\cdot$ 35 mg on 3 days per week)					
• Conjugated equine oestrogen (0 · 625 mg/day)					
$ullet$ Conjugated equine oestrogen (0 $\cdot$ 625 mg/day) + medroxyprogesterone acetate (2 $\cdot$ 5 mg/day)					
Other					
$ullet$ Intensive glycaemic control targeting HbA1c to less than 6 $ ext{\cdot}$ 0% using various antidiabetic treatments					
• Ginkgo biloba (240 mg/day)					
Nutritional interventions					
Homocysteine-lowering vitamins:					
• Vitamin B12 (1,000 μg/day)					
• Vitamin B12 (1,000 μg/day) + folic acid (400 μg/day)					
• Vitamin B12 (400-500 μg/day) + folic acid (2-2 · 5 mg/day) or folate (800-1,000 μg/day) + vitamin B6 (10-25mg/day)					
Fish oil or omega-3 fatty acids:					
• Docosahexaenoic acid (DHA; 900 mg/day)					
• DHA (500 mg) + eicosapentaenoic acid (EPA; 200 mg/day)					
• Fish oil (1,800 or 400 mg/day EPA-DHA)					
Other:					
• High-dose (990 mg/day), medium-dose (520 mg/day), or low-dose (45 mg/day) flavanol supplement					
• Vitamin E (2,000 IU/day)					

약물인 gammagard에 대한 3상 임상약물시험도 모두 실패 또는 부분 실패로 돌아감으로써 알츠하이머병 치료제 개발의 험난함을 시사하였다.<sup>16-18</sup> 현재에도 질병변경효과를 입증하기 위한 다양한 기전의 약물이 개발 중이며 그 중 Αβ를 표적으 로 하는 약물이 가장 많고,<sup>21-26</sup> 타우의 과인산화와 응집을 억 제하는 약물,<sup>32</sup> 신경전달물질 조절을 기전으로 하는 약물,<sup>27-28</sup> 그 외 면역기전이나 신경염증 등과 관련된 약물 등이 개발되 고 있다(Table 2).<sup>29-31</sup>

Target pathway		Drug	mode of action	Status of clinical trial
Amyloid	$\downarrow A\beta$ production	BMS-708163	γ-secretase inhibitor	Phase II, discontinued
		EHT0202	$\alpha$ -secretase stimulator	Phase II, completed
		EVP-0962	γ-secretase modulator	Phase II, single center
		Tarenflurbil	$\gamma$ -secretase modulator	Failed in phase III
		Semagacestat	γ-secretase inhibitor	Failed in phase III
		TTP488	RAGE inhibitor	Phase IIb
	$\downarrow$ A $\beta$ aggregation	Tramiprosate	$\downarrow$ A $\beta$ aggregation	Failed in phase III
	↑ Aβ clearance	Crenezumab	Passive immunization	Phase II, completed
		Solanezumab	Passive immunization	Phase III
		Gantenezumab	Passive immunization	Phase II
		IVIG newGAM	Passive immunization	Phase II
		Affitope AD02	Active immunization	Phase II, completed
		CAD106	Active immunization	Phase II
Tau	↓ tau aggregation	TRx0237	Tau aggregation inhibitor	Phase III
		Epothilone D	Microtubule stabilizer	Phase I
Neurotransmitter		Varenicline	Nicotine agonist	Phase II, discontinued
		Lu AE58054	5-HT6 antagonist	Phase III
Other		Simvastatin	Immunomodulation	Phase II
		Thalidomide	TNF- $\alpha$ inhibitor	Phase II
		Intranasal insulin	Synaptic modulation, Regulate A $eta$	Phase II, completed

Table 2. Currently proposed disease-modifying therapies for Alzheimer's disease

 $A\beta$ , beta-amyloid; RAGE, receptor for advanced glycation end products Source: http://www.clinicaltrials.go

#### 3. 무증상 혹은 전임상단계 알츠하이머병 임상약물시험

최근 학계에서는 알츠하이머병리가 너무 많이 진행되어 뇌의 손상이 비가역적인 단계에 이르기 전에 초기 단계의 환 자를 진단하고 치료하는 것에 대한 중요성이 대두되고 있 다.<sup>8</sup> 따라서 초기 단계의 알츠하이머병에 대한 임상시험이 급격히 증가하는 추세이며, 미국식품의약국에서는 초기 단 계 알츠하이머병 임상시험에 대한 지침을 공지하였고 학계 의 의견을 수렴 중에 있다.<sup>33</sup> 초기 단계의 알츠하이머병 환자 의 경우 전반적인 일상생활수행능력에는 거의 문제가 없어 이전의 진단기준으로 환자를 선택하고 결과를 측정하는데 어려움이 있다는 것을 인정하였다. 즉 최근 생체지표를 이용 한 새로 제시된 알츠하이머병의 진단기준을 적용하여 환자 를 선택할 수 있게 하였고<sup>8-10,33</sup> 임상시험의 결과 측정에서도 인지기능과 사회적 활동 및 일상생활기능을 종합적으로 평 가하는 Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes (CDR-SB) score와 같은 혼합스케일(composite scale)을 측정하거나, 미 세한 인지장애는 일상생활기능에 변화를 주지 못하므로 적 절한 인지기능검사를 단독으로 사용하거나, 치매가 발생 할 때까지의 생존분석(time-to-event survival analysis)방법으로 결과를 분석하는 방안을 제시하고 있다.<sup>33</sup>

#### 4. 알츠하이머병 예방 약물치료 전략

알츠하이머병의 예방은 건강한 인구가 알츠하이머병의 병 리가 발생하지 않도록 하는 1차예방과 알츠하이머병의 병리 가 시작되었지만 아직 치매로 진단 받기 전 단계에서 병의 진행을 억제하는 2차예방, 임상적으로 치매로 진단된 후 증 상을 완화하고 이차적으로 발생하는 합병증을 예방하는 3차 예방으로 나눌 수 있다. 효과적인 예방을 위해서는 1차예방 혹은 2차예방에 해당하는 알츠하이머병리가 발생하기 전 혹 은 병리는 있으나 아직 임상증상이 발현되기 전에 중재를 하 는 것이 바람직할 것으로 생각된다. 최근 알츠하이머병 예방 을 위한 다양한 임상약물 시험이 시도 되고 있으며, 특히 Δβ

# 대한신경과학회 2016년도 제35차 춘계학술대회 - 강의록 -

를 표적으로 하는 면역억제제의 효과를 검증하는 이중눈가 림, 위약대조, 평행군 임상시험이 2013년부터 시작되고 있다 (Table 2).<sup>34,35</sup> 이 중 Alzheimer's Disease Cooperative Study (ADCS)에서 시행하는 A4 연구에서는 아밀로이드 PET에서 양성을 보이는 인지기능이 정상인 노인을 대상으로 solaneuzumab (anti-Aβ<sub>16-24</sub>)이 인지기능저하를 예방할 수 있는지 시험 중이며,<sup>36</sup> API (Alzheimer's Preventive Initiative) 연구는 E280A PS1 돌연변이를 가진 군에서 crenuzumab (Hu IgG4 anti-multiple epitope Aβ<sub>1-40</sub>)의 효과를 시험하고 있다.<sup>37</sup> DIAN 연구에서는 상염색체 우성으로 유전되는 PSEN1, PSEN2, APP 돌연변이를 가진 피험자군에서 solaneuzumab, gantenerumab (antibody to fibrillary form, Aβ3-12; 18-27)의 효과를 시험 한다.<sup>34</sup> 이 연구들은 아직 치매로 발병하기 전의 피험자를 대 상으로 하였으며 좀 더 예민하게 임상약물시험의 효과측정 을 위해 인지기능뿐 아니라 생체지표, 정상 인지기능에서 경 도인지장애로 진행하는데 걸리는 시간 등을 같이 측정할 예 정이다.<sup>35</sup>

# 결 론

알츠하이머병이 너무 많이 진행되어 뇌의 손상이 비가역 적인 단계에 이르기 전, 고위험 상태 혹은 초기 단계 인지장 애 환자를 진단하고 치료하는 것에 대한 중요성이 최근 많은 연구에서 대두되고 있다. 현재 생체지표의 발달로 뇌척수액 생체지표(Aβ<sub>42</sub>, 타우) 혹은 아밀로이드 PET 영상을 이용한 조 기 발견 및 질병진행 예측 등이 어느 정도 가능해졌으며 알 츠하이머병의 진행을 억제하는 대규모 약물 입상시험의 결 과가 주목되는 시점이다. 결국 알츠하이머병은 단순히 하나 의 특효약에 의해서 치료되기는 어렵고, 질병의 변화가 시작 되는 중년의 나이부터 다양한 치료 전략을 적용하는 다영역 중재 및 예방적 치료가 무엇보다 필요하다.

MCI는 치매 특히 알츠하이머병으로의 진행을 막을 수 있 는 최후의 보루라는 점에서 치매 치료의 가장 좋은 목표가 될 수 있는 대상이다. 즉 적절한 치료가 있다면 조기 진단과 적절한 위험요소의 치료 등으로 환자의 남은 생활의 질을 높 여 줄 수 있고, 국가와 같은 집단의 경제적, 사회적 부담을 줄 일 수 있는 가장 좋은 접근 대상이라고 할 수 있다. 하지만 아 직 MCI에 대한 정확한 기준과 이 기준을 적용시킬 수 있는 검사 방법 등의 객관화 내지는 합의가 이루어지지 않았기 때 문에 연구자들마다 다른 결과를 보여주고 있고 기존 알츠하 이머병의 약물적 치료요법으로 MCI 환자를 치료해야 하는지 에 대해서는 이견이 있지만 MCI의 치료법은 기존 알츠하이 머병의 치료법에 근간을 둘 수 밖에 없다

#### References

- 1. 통계청. 한국의 사회지표. 2013.
- Rizzi L, Rosset I, Roriz-Cruz M. Global epidemiology of dementia: Alzheimer's and vascular types. *Biomed Res Int* 2014; 2014:908-915.
- 3. 보건복지가족부. 2008년 치매 유병률 조사. 2008.
- Nygaard HB. Current and emerging therapies for Alzheimer's disease. *Clin Ther* 2013;35: 1480-1489.
- Rogers SL, Farlow MR, Doody RS, Mohs R, Friedhoff LT, Donepezil Study Group. A 24-week, double-blind, placebocontrolled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease. *NEUROLOGY* 1998;50:136-145.
- Cummings JL, Morstorf T, Zhong K. Alzheimer's disease drug-development pipeline: few candidates, frequent failures. *Alzheimers Res Ther* 2014;6:37-43.
- Jack CR, Knopman DS, Weigand SD, Wiste HJ, Vemuri P, Lowe V et al. An Operational Approach to NIA-AA Criteria for Preclinical Alzheimer's Disease. *Ann Neurol* 2012;71:765-775.
- 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.
- Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubis B, Feldman HH, Fox NC et al. The diagnosis of mild cognitive impairment 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;7:270-279.
- 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.
- Hardy J, Selkoe DJ. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science* 2002;297:353-356.
- Jack CR, Jr., Knopman DS, Jagust WJ, Shaw LM, Aisen PS, Weiner MW et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol* 2010; 9:119-128.
- 13. Andrieu S, Coley N, Lovestone S, Aisen PS, Vellas B. Prevention of sporadic Alzheimer's disease: lessons learned from

clinical trials and future directions. Lancet Neurol. 2015;14: 926-44.

- Vellas B, Andrieu S, Sampaio C, Wilcock G. Disease-modifying trials in Alzheimer's disease: a European task force consensus. *Lancet Neurol* 2007;6:56-62.
- Becker RE, Greig NH. Increasing the success rate for Alzheimer's disease drug discovery and development. *Expert Opin Drug Discov* 2012;7:367-370.
- 16. Salloway S, Sperling R, Fox NC, Blennow K, Klunk W, Raskind M et al. Two phase 3 trials of bapineuzumab in mild-to-moderate Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2014;370:322-333.
- Relkin N. Clinical trials of intravenous immunoglobulin for Alzheimer's disease. J Clin Immunol 2014;34(Suppl 1):S74-79.
- Doody RS, Thomas RG, Farlow M, Iwatsubo, T, Vellas B, Joffe S et al. Phase 3 trials of solanezumab for mild-to-moderate Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2014;370: 311-321.
- Mangialasche F, Solomon A, Winblad B, Mecocci P, Kivipelto M. Alzheimer's disease: clinical trials and drug development. *Lancet Neurol* 2010;9:702-716.
- 20. Vellas B, Carrillo MC, Sampaio C, Brashear HR, Siemers E, Hampel H et al. Designing drug trials for Alzheimer's disease: what we have learned from the release of the phase III antibody trials: a report from the EU/US/CTAD Task Force. *Alzheimers Dement* 2013;9:438-444.
- Vellas B, Sol O, Snyder PJ, Ousset PJ, Haddad R, Maurin M et al. EHT0202 in Alzheimer's disease: a 3-month, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Curr Alzheimer Res* 2011;8:203-212.
- 22. En Vivo Pharmaceuticals, Inc. Safety, tolerability, pharmacokinetics of EVP-0962 and effects of EVP-0962 on cerebral spinal fluid amyloid concentrations in healthy subjects and in subjects with mild cognitive impairment or early Alzheimer's disease. Available from: www.clinicaltrials.gov (Identifier: NCT01661673).
- Sabbagh MN, Agro A, Bell J, Aisen PS, Schweizer E, Galasko D. PF-04494700, an oral inhibitor of receptor for advanced glycation end products (RAGE), in Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2011;25:206-212.
- Panza F, Solfrizzi V, Imbimbo BP, Giannini M, Santamato A, Seripa D et al. Efficacy and safety studies of gantenerumab in patients with Alzheimer's disease. *Expert Rev Neurother* 2014; 14:973-986.
- 25. Affiris AG. Clinical and immunological activity, safety and tolerability of different doses/formulations of AFFITOPE AD02 in early Alzheimer's disease. Available from: www.clinical

trials.gov (Identifier: NCT01117818).

- 26. Farlow MR, Andreasen N, Riviere ME, Vostiar I, Vitaliti A, Sovago J et al. Long-term treatment with active Aβimmunotherapy with CAD106 in mild Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther* 2015;7:23-35.
- Gerald Z, Ockert W. Alzheimer's disease market: hope deferred. Nat Rev Drug Discov 2013;12:19-20.
- 28. Zhang B,Carroll J, Trojanowski JQ, Yao Y, Iba M, Potuzak JS et al. The microtubule-stabilizing agent, epothilone D, reduces axonal dysfunction, neurotoxicity, cognitive deficits, and Alzheimer-like pathology in an interventional study with aged tau transgenic mice. *J Neurosci* 2012;32:3601-3611.
- Serrano-Pozo A, Vega GL, Lütjohann D, Locascio JJ, Tennis MK, Deng A et al. Effects of simvastatin on cholesterol metabolism and Alzheimer disease biomarkers. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2010;24:220-226.
- 30. He P, Cheng X, Staufenbiel M, Li R, Shen Y. Long-term treatment of thalidomide ameliorates amyloid-like pathology through inhibition of β-secretase in a mouse model of Alzheimer's disease. *PLoS One* 2013;8(2):e55091.
- 31. Claxton A, Baker LD, Hanson A, Trittschuh EH, Cholerton B, Morgan A et al. Long-acting intranasal insulin detemir improves cognition for adults with mild cognitive impairment or early-stage Alzheimer's disease dementia. *J Alzheimers Dis* 2015;44:897-906.
- Katsuno M, Tanaka F, Sobue G, Perspectives on molecular targeted therapies and clinical trials for neurodegenerative diseases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83:329-335.
- 33. Administration US Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, Alzheimer's disease: Developing drugs for the treatment of early stage disease, 2013.
- 34. Moulder KL, Snider BJ, Mills SL, Buckles VD, Santacruz AM, Bateman RJ et al. Dominantly Inherited Alzheimer Network: facilitating research and clinical trials. *Alzheimers Res Ther* 2013;5:48-55.
- 35. Solomon A, Mangialasche F, Richard E, Andrieu S, Bennett DA, Breteler M et al. Advances in the prevention of Alzheimer's disease and dementia. *J Intern Med* 2014;275: 229-250.
- 36. Sperling RA, Rentz DM, Johnson KA, Karlawish J, Donohue M, Salmon DP et al. The A4 Study: Stopping AD before Symptoms Begin? *Sci Transl Med* 2014;6:228-233.
- 37. Reiman EM, Langbaum JBS, 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.