



박 경 원

동아대학교 의과대학 신경과학교실, 동아대학교병원 신경과/인지장애·치매센터

## Lessons from Results of Recent Clinical Drug Trials in 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 Medical Center, Busan, Korea

Currently available treatments for AD are symptomatic, with modest efficacy and limited impact on long term disease progression. There have been no newly approved pharmaceutical treatments in the last decade, despite enormous efforts to develop disease-modifying treatments focused on essential Alzheimer's pathology. An unprecedented collaborative effort of government, regulators, industry, academia, and the community is needed to address this crisis and to develop an actionable plan for rapid progress toward successfully developing effective treatments. In the field of AD research, it has taken almost three decades for diagnostic thesis to refine exactly. In recent clinical trials of AD, solanezumab and bapineuzumab, two humanized monoclonal antibodies that binds amyloid, failed to show improving cognition or functional abilities. The shift towards presymptomatic and pre-dementia stages of AD has brought prevention and treatment trials much closer to each other than before. New approaches in prevention trials include enrichment strategies based on genetic risk factors or beta-amyloid biomarkers, and multidomain interventions simultaneously targeting vascular and lifestyle related risk factors. Furthermore building infrastructures for international collaborations is necessary for managing the worldwide public health problem of AD and dementia.

**Key Words:** Alzheimer's disease; Treatment; Clinical trial; Prevention

### 서 론

우리나라는 세계에서 가장 빠른 속도로 노령화되고 있다. 젊은 사람들의 출산율을 급격히 떨어지고, 수명은 가파르게 증가하고 있기 때문이다. 65세 이상 노인의 비율이 7%를 넘는 고령화 사회로 이미 1999년에 진입했고, 2022년에는 그 비율이 전 인구의 14%가 넘는 고령사회로 들어갈 것으로 예상된다.<sup>1,2</sup>

알츠하이머병(Alzheimer's disease, AD)은 기억과 인지 기능의 진행성 경과를 나타내는 치명적인 퇴행성 뇌질환이

다.<sup>3</sup> AD는 전 세계적으로 고령자에서 치매를 일으키는 가장 흔한 원인이다. 65세에서 85세 범위 내에서는 나이가 5세 증가할 때마다 알츠하이머병의 발병률이 2배씩 높아진다. 현재 전 세계적으로 치매를 앓고 있는 환자의 수는 3,560만명에 달하며 2030년에는 6,570만명에 달할 것으로 추정된다. AD는 초기 단계에서는 스스로 인지하기 어렵고, 이 단계의 주된 호소 증상으로 단기 기억력 상실이 증가하는 경우가 많은데 배우자나 가족에 의해 인지되는 경우가 많다. 질병의 진행기간으로 10년 이상 걸리는 경우가 많기 때문에, 사회에 막대한 사회적 및 재정적 부담을 끼치면서 가족구성원에게도 심각한 정서적 고통을 주고 있다. AD 환자는 서서히 기억력이 감퇴되고 언어 구사 및 다른 사람들과의 대화가 힘들어지며 점차 간단한 일상 업무 수행이 어려워진다. 시간, 장소에 대한 개념이 흐려지며 학습을 통하여 새로운 지식을 습득하지 못하고 어떤 일을 미루어 생각

Kyung Won Park, MD, PhD

Department of Neurology, Dong-A University College of Medicine, 26, Daesingongwon-ro, Seo-gu, Busan 602-715, Korea

TEL: +82-51-240-2966 FAX: +82-51-245-2966

E-mail: neuropark@dau.ac.kr

하거나 판단하는 능력이 떨어짐은 물론 간단한 계산조차 못 하게 된다. 병이 더 진행되면 성격변화를 동반한 행동심리 증상이 나타나며 결국에는 단순한 일상 생활능력마저 유지 하기 힘들며 자기 자신을 돌볼 수 없게 되는 심각한 상태로 진행된다.

AD 환자들은 각 환자마다 서로 다른 임상양상을 나타내는데 이러한 임상적 발현의 차이점은 발생연령, 병전성격, 육체적 건강, 치매의 가족력, 문화적, 인종적 배경 등 여러 가지 요소에 의해 결정된다. AD의 확진시 병리소견은 노인성판(senile plaque)과 신경섬유농축제(neurofibrillary tangle)의 두 병변의 분포 정도가 AD를 확진하는 기준이 되어왔다.<sup>3</sup>

## 발병기전과 원인

알츠하이머병의 발병기전과 원인에 대해서는 아직까지 정확히 알려져 있지 않으며, 현재까지 신경전달물질인 아세틸콜린합성감소, 베타 아밀로이드(beta-amyloid)의 침착, 타우(Tau)의 과인산화로 인한 신경세포의 손상이 주된 원인으로 알려져 있다. 그 외에도 apoE 유전자,  $\alpha$ -synuclein 단백질 침착, 산화스트레스, 뇌세포의 염증변화 등도 뇌세포 손상에 기여하여 치매발병에 영향을 미치는 것으로 알려져 있다.<sup>4</sup>

## 임상시험약물 현황

현재까지 알츠하이머병을 근본적으로 치료할 수 있는 약

물은 없으나, 인지 및 행동증상을 완화시키고 진행을 지연시키는 약물들이 있다.<sup>5</sup> AD 약제로 사용되고 있는 아세틸콜린분해효소 억제제와 NMDA 수용체길항제는 일시적으로 증상을 완화시키지만 병의 진행을 억제하는 효과는 입증되어 있지 않아서 질병진행억제(disease modification) 치료제에 대한 미충족 수요가 높다. 1998년부터 2011년까지 약 100여개의 AD 치료제 개발이 실패로 돌아갔으며, 같은 기간 단 3개의 약물만이 승인을 받았다. 또한 최근에 관심을 모았던 베타 아밀로이드를 인식하는 항체인 Bapineuzumab과 Solanezumab 및 면역글로불린 기반(immunoglobulin-based) 약물인 Gammagard에 대한 3상 임상시험이 모두 실패 또는 부분 실패로 돌아감으로써 AD 치료제 개발의 험난함을 더욱 실감하고 있다. 현재 다양한 기전의 물질이 임상 단계에서 개발 중이다(Table 1).<sup>6,7</sup> 현재까지 베타 아밀로이드를 표적으로 하는 기전의 약물이 40%를 차지하고 있으며 신경전달물질 기전의 약물이 33%를 차지하고 있음을 확인할 수 있다. 최근에도 알츠하이머병에 대한 약 90여개 물질의 임상시험이 계속 진행되고 있다.

## 임상시험디자인

### 1. 전형적인 알츠하이머병 임상시험

전형적인 알츠하이머병 임상시험 디자인은 콜린분해효소 억제제 개발 과정에서 개발되었다. 증상을 완화하기 위한 신약의 3상 임상시험은 인지기능(예, ADAS-cog 등)과 일상생활수행능력(예, CDR, CDR-SOB, ADCS-ADL, DAD 등)에

**Table 1.** Key pipeline products for Alzheimer's disease, 2014

Drug	Mode of Action	Pathway	Originator/Partner	Stage of development
Solanezumab (LY2062430)	Beta amyloid MAb	Beta amyloid	Eli Lilly	Phase 3
Bapineuzumab	Beta amyloid MAb	Beta amyloid	Johnson & Johnson, Elan	Phase 3 → Failed
Gantenerumab (RG1450)	Beta amyloid MAb	Beta amyloid	MorphoSys/ Roche	Phase 3
ACC-001 (vanutide cridifcar)	Beta amyloid vaccine	Beta amyloid	Elan / Johnson & Johnson, Pfizer	Phase 2
CAD-106	Beta amyloid vaccine	Beta amyloid	Cytos Biotechnology/ Novartis	Phase 2
Crenezumab (RG7412)	Beta amyloid MAb	Beta amyloid	AC Immune/ Roche	Phase 2
Leuco-methylthioninium (LMTM, TRx0237)	Tau aggregation inhibitor	Tau	TauRx Therapeutics Ltd	Phase 3
EVP-6124	Alpha-7 nicotinic receptor agonist	Neurotransmitter	EnVivo (FORUM) Pharmaceuticals/ Mitsubishi Tanabe	Phase 2
Lu AE58054	5-HT6 receptor antagonist	Neurotransmitter	Lundbeck	Phase 2
LY2886721	BACE inhibitor	Beta amyloid	Eli Lilly	Phase 2

대한 이중 평가(co-primary outcome)를 바탕으로 하는 이중눈가림, 위약대조, 평행군시험의 디자인이 일반적이다.<sup>6,7</sup> 이러한 전형적인 디자인에서 피험자는 시험약 또는 위약에 배정되고 3, 6 또는 12개월 후에 기저 시점으로부터의 변화를 측정하게 된다. 즉, 이러한 연구의 목표는 인지기능 개선이 환자에게서 임상적으로 의미있는 일상 기능의 개선과 관련이 되어 있음을 확인하는데 있다. 한편, AD에 대한 질병 진행억제(disease modification)를 입증하는 전형적인 임상

시험 디자인은 성공사례가 아직까지는 없다고 알려져 있다.

## 2. 질병진행억제 입증 임상시험

질병진행억제를 입증하기 위해서는 바이오마커(biomarker)의 변화가 임상적인 효과를 입증한다는 것을 보여주는 방법이 있다.<sup>8</sup> 하지만 현재까지는 AD 임상시험에서 임상적인 변화를 지지하기에 적절한 특정 바이오마커에 대한 일치된 의견은 없는 상황이다. 따라서 최근 FDA 지침(Alzheimer's

Table 2. Characteristics of selected RCTs for prevention of Alzheimer's disease (AD), based on compounds targeting beta-amyloid<sup>9</sup>

RCT	ADCS-A4	API	DIAN	Zinfandel-Takeda prevention study
Sample size	1,500 older adults with no cognitive impairment	300 members of Colombian families (Antioquia) with early-onset AD. Subjects with no cognitive impairment.	240 members of families with early-onset AD. Subjects can be asymptomatic or have very mild memory and cognitive problems including mild dementia	5,000 elderly subjects with no cognitive impairment
Main inclusion criteria	Evidence of brain amyloid accumulation (PET). Subjects with no evidence of amyloid burden will also be included	Carriers of a mutated PSEN1 gene.	Carriers (n=120) of mutation in PSEN1, PSEN2 or APP.	Subjects at risk of developing MCI due to AD within 5 years. The risk stratification is based on an algorithm including age and TOMM40 and APOE genotype.
Age at enrolment	≥70 years	≥30 years	18-80 years	68-83 years
Study design	Randomized, double blind, placebo-controlled trial	Randomized, double-blind, placebo-controlled trial	Phase II/III randomized, double-blind, placebo-controlled trial	Phase III randomized, double blind, placebo-controlled trial
Intervention	Anti-amyloid monoclonal antibody: solanezumab (Eli Lilly)	Anti-amyloid monoclonal antibody: crenezumab (Genentech)	Two anti-amyloid therapies: the anti-amyloid monoclonal antibodies gantenerumab (Hoffmann-La Roche) and solanezumab	Pioglitazone, an oral medication already approved for the treatment of type 2 diabetes (Zinfandel-Takeda)
Duration	3 years + 2 year extension	5 years, (interim analysis at 2 years)	2 years+3 year extension	5 years
Outcomes	Primary: cognitive function Secondary: change in AD biomarkers	Primary: cognitive function Secondary: change in AD biomarkers, including brain amyloid load and brain atrophy	Initial phase (2 years): change in AD biomarkers, including brain and CSF amyloid, to identify the most promising drug candidate Follow-up phase (3 years): cognitive function	Primary: cognitive function (i.e. time to onset of MCI due to AD) Secondary: qualification of the algorithm based on age and TOMM40 and APOE genotype
Status	Start in 2013	Start in 2013	Start in 2013	Start in 2013

ADCS-A4, Anti-Amyloid Treatment of Asymptomatic Alzheimer's disease; API, Alzheimer's Prevention Initiative; DIAN, Dominantly Inherited Alzheimer Network; MCI, mild cognitive impairment; CSF, cerebrospinal fluid; APOE, apolipoprotein E; APP, amyloid precursor protein; PET, positron emission tomography; PSEN1, presenilin 1; PSEN2, presenilin 1; TOMM40, translocase of outer mitochondrial membrane 40 homolog.

**Table 3.** Characteristics of selected RCTs for prevention of cognitive impairment, dementia and Alzheimer's disease based on multi-domain interventions<sup>9</sup>

RCT	FINGER	MAPT	PreDIVA
Sample size	1260 community dwellers, from previous population-based observational cohorts	1,680 community dwellers	3,533 community dwellers
Main inclusion criteria	Dementia risk score >6 and cognitive performance at mean level of slightly lower than expected for age	Frail elderly individuals (subjective memory complaint, slow walking speed, limitation in IADL)	All elderly within GP practices, non-demented (MMSE >23)
Age at enrolment	60-77 years	≥70 years	70-78 years
Study design	Multi-center, randomized, double blind pursued, parallel-group trial	Multi-center, randomized, double-blind controlled trial	Multi-site, open, cluster randomized, parallel-group trial
Intervention	Multidomain: (i) nutritional guidance, (ii) exercise, (iii) cognitive training and social activity, (iv) Monitoring, and management of metabolic and vascular risk factors	Multidomain: risk factors assessments, nutritional advice, exercise advice, cognitive training and/or DHA 800 mg/day	Multidomain: nurse-led vascular care including medical treatment of risk factors, nutritional advice, exercise advice
Duration	2 years+5-year extended follow-up	3 years+2-year extended follow-up	6 years
Outcomes	Primary: Cognitive performance measured by Neuropsychological Test Secondary: dementia/AD, cognition disability, depressive symptoms, vascular risk factors and outcomes, dietary markers, quality of life, health resource utilization, change in AD biomarkers	Primary: change in cognitive function Secondary: cognition (MMSE, CDR), functional status, depression, health resource utilization, change in AD biomarkers	Primary: dementia, disability Secondary: cognitive decline (MMSE, VAT), depression, cardiovascular events
Status	Ongoing, will be completed in 2014	Ongoing, will be completed in 2014	Ongoing, will be completed in 2015

FINGER, Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive impairment and Disability; MAPT, Multidomain, Alzheimer Prevention Study; PreDIVA, prevention of dementia by intensive vascular care; CDR, Clinical Dementia Rating scale; DHA, docosahexaenoic acid; GP, general practitioner; IADL, instrumental activities of daily living; MMSE, mini mental state examination; VAT, visual association test.

Disease: Developing Drugs for the Treatment of Early Stage Disease, February 2013)에 의하면 초기 AD에 대한 임상시험에서 바이오마커만으로 효과를 평가하는 것은 아직 이르며 임상적인 평가와 함께 이차 평가지표로써 바이오마커를 활용하는 것을 권장하고 있다.

이외에도 Randomized withdrawal 또는 Staggered start 임상시험 디자인을 통해서 질병진행억제(Disease-modification)를 입증하는 방법이 있다. 윤리적인 면을 고려하면 Staggered start 디자인이 더 적절할 것으로 보인다. 본 디자인에서는 피험자가 위약이나 시험약에 배정되었다가 일정 시점 후부터 위약을 투여받은 환자는 시험약을 투여받게 된다. 만약 처음에 위약을 투여받은 환자가 시험약을 투여받고나서 적절한 시점에 처음부터 시험약을 투여받은 피험자와 같은 정도의 인지기능에 도달하지 못한다면 그 약제는 질병진행억제 효과가 있음을 보여준다고 할 수 있다. 하지만 아직까지 이러한 디자인이 임상시험에서 성공적으로 사용된 사례는

없다.

### 3. 초기 단계의 알츠하이머병 임상시험

최근 학계에서는 알츠하이머 병변이 너무 많이 진행되어 뇌의 손상이 비가역적인 단계에 이르기 전에 초기 단계의 환자를 진단하고 치료하는 것에 대한 중요성이 대두되고 있다. 따라서 초기 단계의 AD에 대한 임상시험이 급격히 증가하는 추세이며, 최근 FDA에서는 초기 단계 임상시험에 대한 지침(Alzheimer's Disease: Developing Drugs for the Treatment of Early Stage Disease, February 2013)을 공지하였고 학계의 의견을 수렴 중에 있다. 주요 내용은 초기 단계의 AD 환자의 경우, 전반적인 일상생활수행능력에는 거의 문제가 없어 임상시험에서 이러한 환자의 기능적 변화를 측정하기에는 현 시점에서 어려움이 있는 것을 인정하여 초기 단계의 AD에 대한 신약 허가의 기준을 낮추고자 한다는 것이다. 그 예로써 인지기능과 사회적 활동 및 일상생활

기능을 종합적으로 평가하는 Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes (CDR-SB) score와 같은 혼합스케일(composite scale)을 단독 평가지표로 사용하는 것도 하나의 방안이 될 수 있다고 기술하고 있다.

## 새로운 임상시험 동향

### 1. 알츠하이머병 예방관련 이중눈가림, 위약대조 임상시험

주요 알츠하이머병 병리소견이 인지기능 증상이나 뇌영상 변화를 나타내기 훨씬 이전부터 뇌에 침착되고 변화의 대부분이 진행되고 있음이 그 동안 많은 연구에서 확인되고 있다.<sup>9</sup> 따라서 알츠하이머병의 진행을 억제하기 위해서는 알츠하이머병 병리변화가 시작되는 시점 혹은 최소한의 병변이 나타나기 전에 약물 치료를 시작하는 것이 효과적이라는 점에서 전 세계적으로 대규모의 예방적 약물 치료, 특히 베타 아밀로이드 응집을 억제하는 면역억제제의 효과를 검증하는 이중눈가림, 위약대조, 평행군 임상시험이 2013년부터 시작되고 있다. 대표적인 알츠하이머병 예방 약물 임상시험의 종류와 내용을 표(Table 2)에 자세히 정리하였다.<sup>10</sup>

### 2. 알츠하이머병 예방관련 다영역 중재 대조군 임상시험

알츠하이머병의 진행을 억제하기 위한 예방적 약물 임상시험뿐만 아니라, 치매로 진행되기 이전 상태인 경도인지장애 혹은 고위험군 인지장애 환자 및 허약한 고령 환자를 대상으로 인지훈련 및 신체활동 강화, 영양 인자 및 다양한 생활습관 및 혈관성 위험 인자 등의 조절 및 개입을 통하여 질병 진행의 억제 효과를 확인하기 위한 대규모의 이중눈가림, 다영역 중재, 대조군 임상시험이 전 세계적으로 활발하게 진행되고 있고 대표적인 임상시험의 내용을 표(Table 3)로 자세히 정리하였다.<sup>10</sup>

## 결 론

알츠하이머병이 너무 많이 진행되어 뇌의 손상이 비가역적인 단계에 이르기 전, 고위험 상태 혹은 초기 단계 인지장애

환자를 진단하고 치료하는 것에 대한 중요성이 최근 많은 연구에서 대두되고 있다. 뇌척수액 바이오마커(CSF amyloid, tau) 혹은 아밀로이드 PET 영상을 이용한 조기 발견 및 질병진행 예측 등이 어느 정도 가능해진 현재, 알츠하이머병의 진행을 억제하는 대규모 약물 임상시험의 결과가 주목되는 시점이다. 결국 알츠하이머병은 단순히 하나의 특효약에 의해서 치료되기는 어렵고, 질병의 변화가 시작되는 중년의 나이부터 다양한 치료 전략을 적용하는 다영역 중재 및 예방적 치료가 무엇보다 필요하다.

## References

1. 통계청. 한국의 사회지표. 2003.
2. Kim DH. Epidemiology of dementia in Korea. J Korean Med Assoc 2002;45:356-360.
3. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA work group under the auspices of department of health and human services task force on alzheimer's disease. Neurology 1984;34:939-944.
4. Hardy J, Selkoe DJ. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. Science 2002;297:353-6.
5. Mayeux R. Clinical practice. early alzheimer's disease N Engl J Med 2010;362:2194-2201.
6. Salloway S, Sperling R, Fox NC, et al. Two phase 3 trials of bapineuzumab in mild-to-moderate Alzheimer's disease. N Engl J Med 2014;370:322-333.
7. Doody RS, Thomas RG, Farlow M, et al. Phase 3 trials of solanezumab for mild-to-moderate Alzheimer's disease. N Engl J Med 2014;370:311-321.
8. Sperling RA, Jack CR Jr, Black SE, et al. Amyloid-related imaging abnormalities in amyloid-modifying therapeutic trials: recommendations from the Alzheimer's Association Research Roundtable Workgroup. Alzheimers Dement 2011; 7:367-385.
9. Jack CR Jr, Knopman DS, Jagust WJ, et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. Lancet Neurol 2010;9:119-128.
10. Solomom A, Mangialasche F, Richard E, et al. Advances in the prevention of Alzheimer's disease and Dementia. J Intern Med 2014; 275: 229-250.