

Trend Focus

# 치매 치료제의 국내·외 최신 개발 동향

저자 권기정

BCNSP, KBCOP, KBCCP, KBCIDP

영남대학교병원 약제부

약학정보원 학술자문위원

## 개요

치매는 알츠하이머를 포함하는 신경 퇴행성 질환이다. 기억력, 학습능력 및 인지기능이 떨어져서 일상생활에 어려움이 나타나는 것이 주요 증상이다. '대한민국 치매 현황 2021' 보고서에 따르면 국내 65세 이상 치매 환자는 84만 명 이상으로 65세 노인 인구 10명 중 1명꼴로 나타나고 있다. 2030년 136만 명, 2040년 217만 명, 2050년에는 300만 명을 넘을 것으로 추정되며 국가치매관리 비용은 2020년 17조 원을 넘어서는 만큼 국가 경제에 심각한 위협이 되고 있다. 치매의 76%를 차지하는 알츠하이머에 대한 정확한 발병 기전과 원인에 대해서는 알려지지 않았지만, 환자의 뇌에서 발견되는 병리학적 소견을 바탕으로 뇌 속에 존재하는 아밀로이드 베타(amyloid-beta, Aβ)와 과인산화 타우(hyperphosphorylated tau)등 이상 단백질이 뇌 속에 쌓여 발생하는 것을 주 원인으로 보고 있다. 지금까지의 치매 치료는 증상완화제로 근본적인 원인 치료가 되지 못했다. 병태가설에 기반한 Aβ 단백질과 타우병증 타겟 치료제, 세포치료제, 신경전달과정 표적, microglia 활성화 등 다방면의 임상시험이 시도되었으나 유효성을 나타내지 못하거나 부작용으로 인해 개발이 중단된 약제들이 많다. 그러한 가운데 2021년 6월 근본적인 치료제로 aducanumab이 최초로 FDA의 조건부 승인을 받았다. 앞으로의 치매 치료제가 근본적인 질병조절 치료제(disease modifying therapy, DMT)로 변화할 수 있을 것이라는 기대를 가져본다.

## 키워드

알츠하이머 치매, 아밀로이드 베타(amyloid-beta), 타우 단백질(tau), 질병조절 치료제(DMT)

## 서론

치매(dementia)는 알츠하이머(Alzheimer's disease, AD)를 포함하는 신경 퇴행성 질환으로 잘 알려져 있다. 알츠하이머(Alzheimer's disease)는 치매를 일으키는 가장 흔한 퇴행성 뇌 질환으로, 국내 65세 이상 치매 환자 4명 중 3명은 알츠하이머 치매이다. 혈관성 치매(vascular dementia), 이마관자엽 치매(frontotemporal dementia), 루이소체 치매(dementia with Lewy bodies) 등의 순으로 발병률을 나타내며, 알츠하이머는 주로 기억력의 감퇴를 보이다가 점진적으로 병세가 진행되면서 일상적인 사고와 추론이 불가능해지며, 언어 능력을 잃기도 한다. 혈관성 치매는 알츠하이머와 유사한 증상을 나타내지만 기억력에는 영향을 덜 미치며, 이마관자엽 치매는 인간성, 성격의 변화를 가져오고 언어구사에 어려움을 보이며 루이소체 치매는 알츠하이머와 유사하고 환각과 떨림 증세를 나타낸다.

알츠하이머 치매의 정확한 발병 기전과 원인에 대해서는 알려지지 않았지만, 신경병리학적으로 알츠하이머는 아밀로이드 베타 단백질이 침착되어 생기는 아밀로이드반(amyloid plaque), 타우 단백질이 과인산화되면서 형성되는 신경섬유덩어리(neurofibrillary tangle, NFT)가 관찰된다. 혈관성 치매는 일련의 경미한 뇌졸중으로 인한 뇌의 혈류 감소를 보이고, 이마관자엽 치매는 정면 및 측두엽에 제한적으로 손상이 발견된다. 루이소체 치매의 경우 피질의  $\alpha$ -synuclein의 루이소체가 뉴런 내에서 관찰되며 타우병증(tauopathy)도 관찰된다.

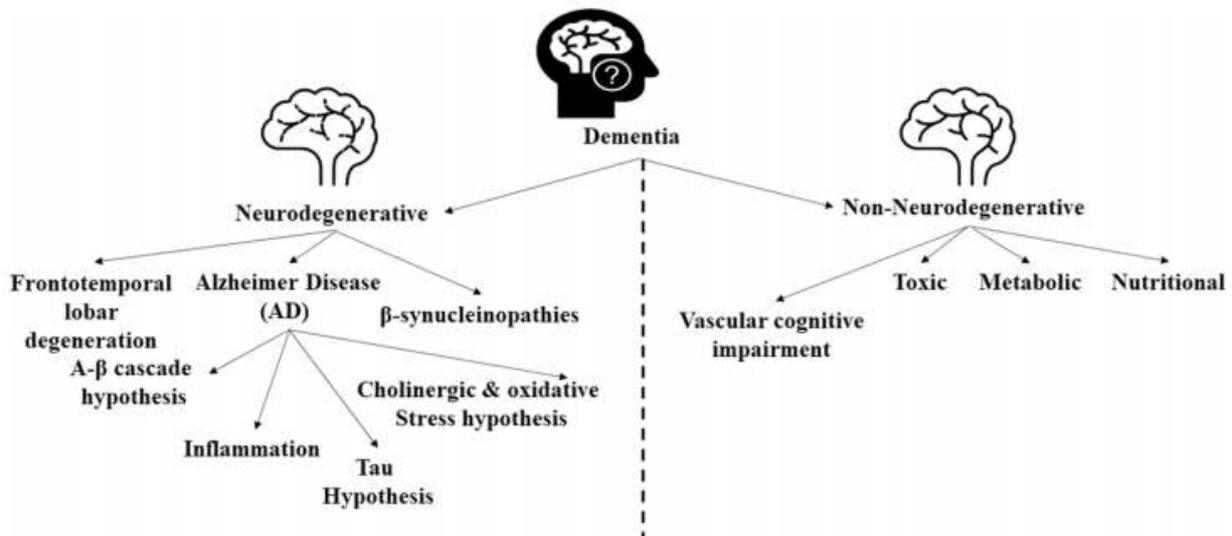


그림 1. 치매 병태생리 가설 (출처: Biomed Pharmacother. 2022 Aug;152 :113168.)

현재 치매 치료에 사용되는 약물의 종류는 원인을 치료하기보다는 인지기능을 개선시켜주는 약물로 '아세틸콜린분해효소 억제제'와 'NMDA 수용체 길항제' 두 종류가 있다. 증상을 완화시키는 정도의 치료제라는 한계를 극복하기 위하여 현재까지 밝혀진 알츠하이머 병태생리가설을 기반으로 한 약물이 개발되고 있다.(그림 2, 표1) 근본적인 치매 치료를 위해서는 치매의 원인이 되는 물질들의 생성을 억제하고 이미 만들어진 물질을 신경계에서 제거하는 방법이 필요하다. 그중에서 아밀로이드 베타 및 타우 단백을 타겟으로 하는 질병조절 치료제(disease modifying therapy, DMT) 연구가 활발히 진행 중이다. 그러한 가운데 2021년 6월 7일에 아밀로이드 베타 단일클론 항체인 aducadumab이 2003년 memantine 이후 18년 만에 FDA로부터 승인을 받았다. 다른 항체 의약품인 lecanemab은 현재 FDA의 심사를 받고 있으며 donanemab, gantenerumab이 영향권에 들어와 있다. 오랜 기다림 끝에 임상승인을 받으면서 치매 치료에 새로운 지평을 열었지만 aducanumab도 1회 투여제가 상당히 고가이고, 진행한 두 개의 임상 중 한 개에서만 효과를 보였기 때문에 4상 추가 임상을 필수적으로 수행한 후 10년 후 재평가하는 조건부 승인 상태이다.

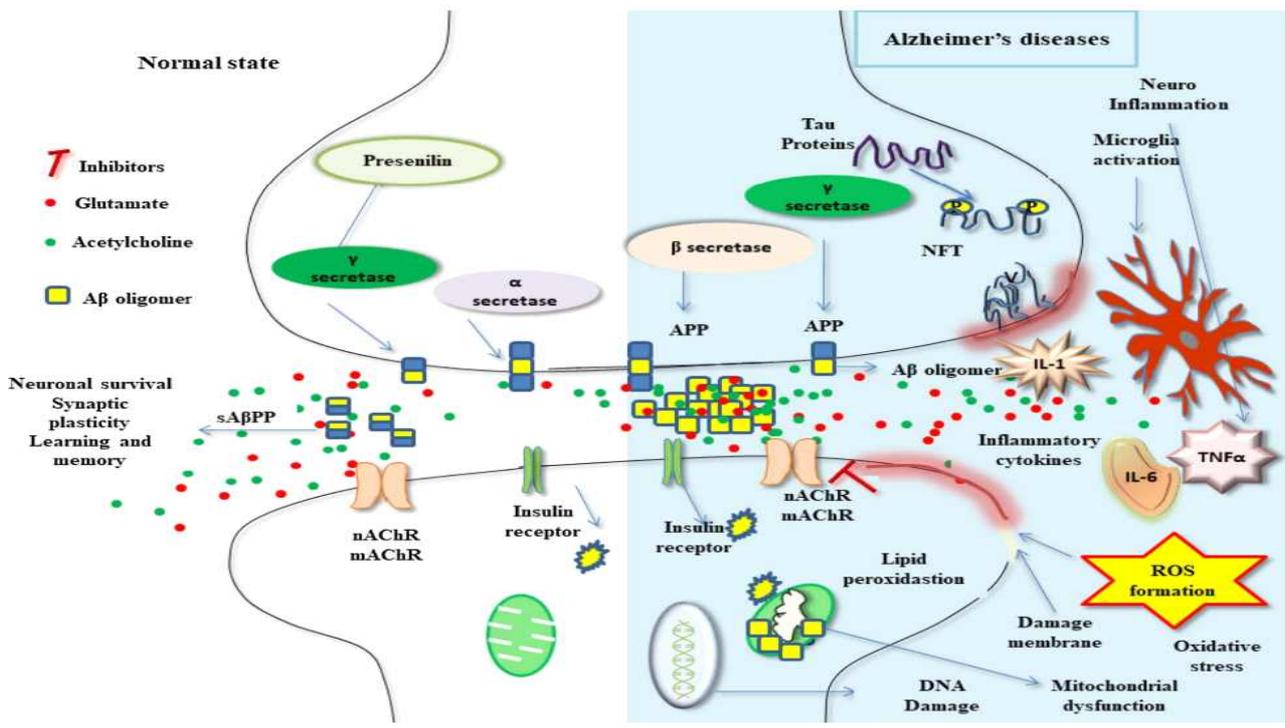


그림 2. 병태생리에 기반 치매 타겟 (출처: Biomed Pharmacother. 2018 Feb; 98:297-307.)

APP: Amyloid precursor protein; Aβ oligomer: Amyloid β oligomer sAβPP: Soluble amyloid β precursor protein; ROS: Reactive oxygen species; IL-1: Interleukin-1; IL-6: Interleukin-6; TNFα: Tumor necrosis factor α; NFT: Neurofibrillary tangles; nAChR: Nicotinic acetylcholine receptor; mAChR: Muscarinic acetylcholine receptor; DNA: deoxyribonucleic acid

표 1. 병태생리에 기반한 타겟 약물 (출처: J Korean Neuropsychiatr Assoc. 2018;57(1):30-42)

Therapeutic strategies in Alzheimer's disease	
1. Modulating neurotransmission Cholinesterase inhibitors N-methyl D-aspartate receptor antagonism GABAergic modulation Serotonin receptor modulation Histaminergic modulation Adenosine receptor modulation	2. Amyloid based strategies Secretase enzymes modulation Amyloid transport Preventing amyloid aggregation Promoting amyloid clearance Amyloid based immunotherapy
3. Tau based therapies Tau phosphorylation inhibition Microtubule stabilization Blocking Tau oligomerization Enhancing Tau degradation Tau based immunotherapy	4. Modulating intracellular signaling cascades 5. Oxidative stress reduction Exogenous antioxidant supplementation Augmenting endogenous defense 6. Mitochondrial targeted therapy 7. Modulation of cellular calcium homeostasis 8. Anti-inflammatory therapy
9. Others Gonadotropin supplementation, Lipid modifiers-Statins, Growth factor supplementation, Metal chelation, Epigenetic modifiers, Caspase inhibitors, Nitic oxide synthase modulation, Nucleic acid drugs, Multi-target directed ligands	

다음에서는 현재 국내·외 임상시험 중인 치매 약물 현황과 치매 치료에 활용할 수 있는 타겟에 대한 연구 및 이에 기반하여 현재 개발되고 있는 임상시험 약물들에 대해 알아보고자 한다.

## 치매 치료제 임상시험 현황

미국국립보건원(NIH) 자료에 의하면 143개의 신약후보 물질에 대해 총 172건이 임상시험 중에 있으며, 임상 3상에 진입한 신약후보 물질은 31개(임상 47건)로, 임상 2상 82개(임상 94건), 임상 1상은 30개(임상 31건)로 연구가 진행 중이다.(2022.01.22 기준) 질병조절 치료제(disease modifying therapy, DMT)가 누적 전체 후보물질 중 83.2%로 대부분을 차지하며, '21년도 신약 임상에서도 DMT가 82.5%의 높은 점유율을 보이며 꾸준히 큰 비중을 유지하고 있다. 질병조절 치료제 중 바이오 의약품은 33.6%, 저분자 의약품은 66.4%이며, 후보물질 임상에 등록된 계열로는 아밀로이드 베타 표적 계열이 16.8%, 타우 단백질 표적 계열이 10.9%이다.



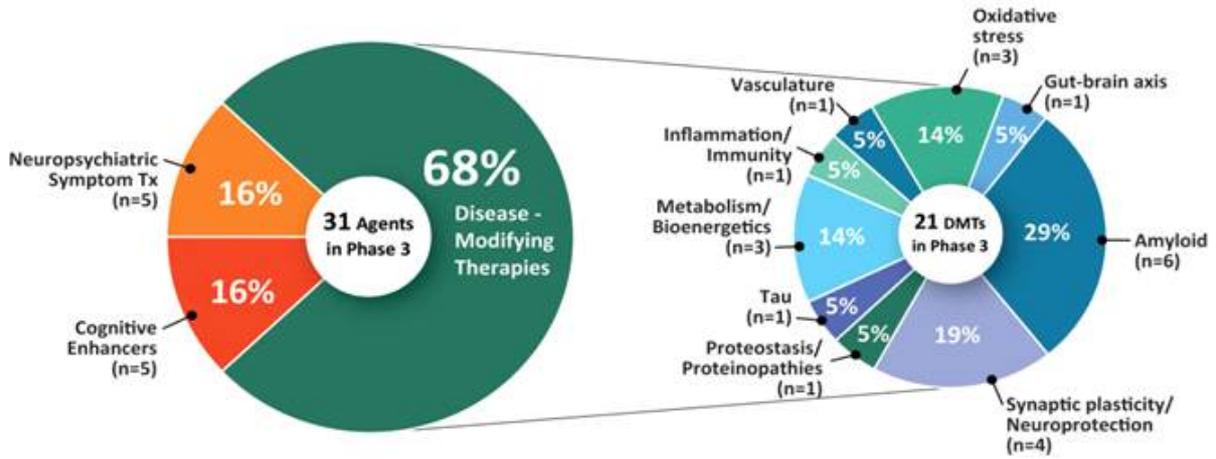


그림 4. 알츠하이머 임상 3단계의 약물 용도별 분포 (출처: 2022 Alzheimer's Dement. 2022;8:e12295)

## 아밀로이드 표적 약물

아밀로이드 펩타이드 생성과 응집은 인지기능을 퇴화시키고 뇌기능과 시냅스 가소성(synaptic plasticity)에 해로운 영향을 준다.

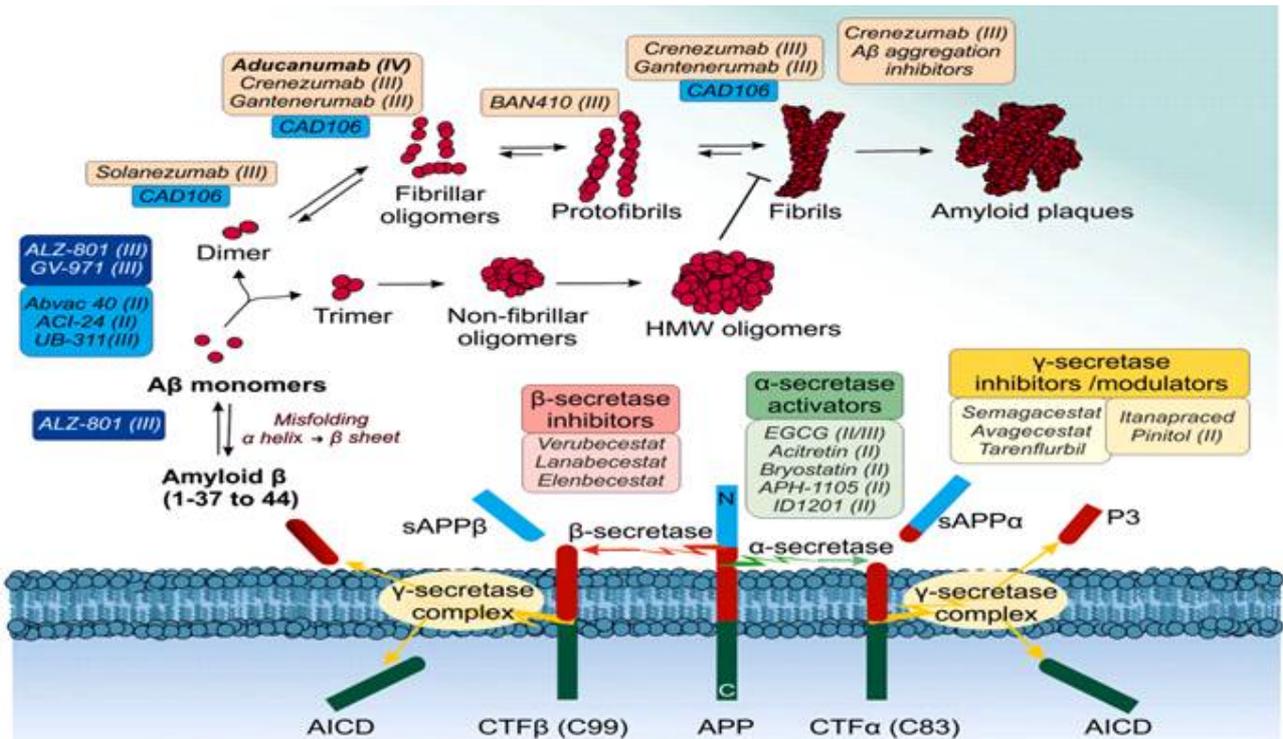


그림 5. 아밀로이드 표적 약물 (출처: Ageing Res Rev. 2021 Dec; 72:101496)

## 1. 분해효소 조절제

아밀로이드 베타 단백질은 아밀로이드 베타 전구 단백질(A $\beta$  precursor protein, APP)로부터 베타 분비효소( $\beta$ -secretase)와 감마 분비효소( $\gamma$ -secretase)의 작용으로 잘라져 나오는 토막이다. 알파 분비효소( $\alpha$ -secretase)는 APP에 비아밀로이드 경로로 작용을 한다. 이러한 이유로 베타 분비효소나 감마 분비효소의 억제와 알파 분비효소의 활성이 잠재적 치료제 개발의 표적이 될 수 있다.

### 1) $\beta$ secretase inhibitor(베타 분비효소 억제제)

아이슬란드 사람 중 0.5% 정도는 APP에 돌연변이가 있어 이  $\beta$  secretase inhibitor가 잘 작용하지 못한다고 하는데, 이들에게서 알츠하이머의 발생 위험성이 다섯 배나 낮다는 점에 착안하여  $\beta$  secretase inhibitor의 여러 후보물질(verubecestat, lanabecestat, atabecestat, umibecestat, elenbecestat, LY3202626)이 개발되어 임상시험을 진행하였으나 뇌인지 기능개선을 보여주지 못해 현재는 추가 임상 중단 상태이다.

### 2) $\gamma$ secretase inhibitor(감마 분비효소 억제제)

감마 분비효소 억제제로 개발된 semagacestat는 대규모 임상연구에서 체중감소와 피부암 등의 발현으로 중단되었으며 avagacestat 역시 효능 부족과 부작용으로 임상시험이 중단되었다. Tarenflurbil, EVP-0962, itanapraded, BMS-932481는 효능 문제와 부작용으로 임상시험을 통과하지 못했다.

### 3) Activation of $\alpha$ secretase(알파 분비효소 활성화)

$\alpha$  secretase의 활성화는 APP가 비아밀로이드 경로로 수용성 APP 생성에 관여하여 결과적으로 뇌기능 보호 효과를 나타내므로 알파 분비효소를 활성화시키는 방향으로 연구들이 진행되고 있다. Etazolate, acitretin, epigallocatechin-3-gallate (EGCG)는 더 이상은 임상시험이 진행되지 않고 APH-1105, bryostatin은 임상시험 중에 있으며 ID1201은 현재 2상 임상시험을 완료하였다.

## 2. 아밀로이드 베타(A $\beta$ ) 단백질 응집 억제제

용해성(soluble)인 A $\beta$  단백질은 점차 올리고머(oligomer)를 형성하면서 비용해성인 섬유질로 뭉치고 대뇌에 침착된다. 응집 억제를 위해 Cu $^{2+}$ 와 Zn $^{2+}$ 와 같은 금속이온에 작용하여 metal chelator 역할을 하는 금속 단백질 감소 물질인 PBT2(2-(dimethylamino)methyl-5,7-dichloro-8-hydroxyquinoline)에 대한 연구가 진행되었다. 경구제제로 inositol stereoisomer인 scyllo-inositol (scyllo-cyclohexanehexol,

AZD-103, ELND-005)은 임상 2상을 완료하였으나 둘 다 유효한 결과를 나타내지 못했다.

Homotaurine인 tramiprosate는 3상을 완료했으나 인지증상 개선이나 일상생활 기능 면에서 별다른 효능을 보이지 못하였지만, 그 이후 미국에서는 건강식품으로 시판되었다. 현재 tramiprosate의 prodrug인 valiltramiprosate (ALZ-801)는 2상 임상 중에 있으며 Apoe4/4 유전자형인 알츠하이머 환자에서 3상 임상을 수행 중이다.

### 3. 면역 치료제

면역 치료제는 이미 생성된 A $\beta$  단백을 제거하여 신경독성을 줄이고자 하는 전략으로 개발되었다.

#### 1) 능동면역

항원을 주입함으로써 신체의 항체 반응을 유도하는 능동면역(active immunization)은 이론적으로는 몇 번의 항원 주입만으로 평생 지속되는 항체 반응을 유발할 수 있다는 장점이 있지만, 고령의 노인에서는 충분한 항체 반응이 유도되지 않는 경우가 많으며, 만약 항체로 인해 부작용이 생긴다면, 항체가 체내에 남아 있는 한 부작용이 지속될 수도 있다는 단점이 있다.

가장 먼저 시도된 AN1792 백신은 경도에서 중등도 알츠하이머 환자 372명에게 주입되었는데, 6%의 환자에서 면역반응으로 인한 무균성 뇌수막염이 발생하여 임상시험이 중단되었다. 백신을 맞은 사람 중 20%에서만 충분한 항체 반응을 보인 점도 문제였다. 충분한 항체 반응을 나타낸 사람조차 인지기능 개선과 같은 임상 효과를 보이지 않았으나, 사후 부검에서는 백신을 맞은 사람의 아밀로이드 신경반이 감소됨을 확인하여 생물학적 기전이 추정대로 작동하고 있음을 입증하였다. 백신을 맞은 사람에서 오히려 뇌의 위축이 더 심했는데 이것 역시 A $\beta$  단백질이 제거됨으로써 나타난 현상으로 이해되었다.

AN1792 이후 격렬한 항원 항체 반응을 보이지 않도록 디자인된 몇 개의 능동면역 약제가 임상시험을 진행하였으나 부작용 증가와 충분한 효과를 나타내지 못해 임상시험은 중단되었고, 현재 ABvac40은 2상 임상 진행 중으로 안정성과 효능에 대해 기대되는 약물이다.

#### 2) 수동면역

아밀로이드 가설에 기반한 약물 임상시험 중 가장 많은 비중을 차지하고 있는 약물로 단일 클론 항체

(monoclonal antibody)를 외부에서 주입하므로 피험자는 자신의 면역 시스템을 가동할 필요가 없으며 항체를 반복으로 주입해야 하는 반복 투여의 번거로움과 비용의 문제가 있지만, 항체가 제거되면서 부작용도 사라지므로 안전성 면에서는 능동면역보다 이점이 있을 수 있으며 전염증성 사이토카인 (pro-inflammatory cytokine)을 억제하는 기능도 가질 수 있다.

A $\beta$  단백질의 N-단말에 작용하는 bapineuzumab이 첫 번째 단일클론 항체이다. 경증에서 중등도 알츠하이머 환자들을 대상으로 한 2상 임상시험에서는 효능을 보였지만, 대규모 3상 시험에서는 효능이 입증되지 못하였고 MRI 상에서 뇌 피질 부종 등의 부작용 병변이 나타나 개발이 중단되었다. 그 외에도 solanezumab, crenezumab, ponezumab 등은 임상시험을 진행하였으나 효과를 입증하지 못하고 부작용으로 임상시험은 중단되었다.

Aducanumab(Aduhelm<sup>®</sup>)은 2021년 6월 FDA에 조건부 승인을 받은 약물로 아직 우리나라에는 도입되지 않았다. 근본적인 치료제로는 최초 허가를 받은 aducanumab의 경우에도, 임상 1상(PRIME 연구)에서 경증 알츠하이머 대상으로, 아밀로이드 베타 제거에서의 안전성과 효능을 확인하고 신속승인(fast track) 과정을 밟았으나, 최종적으로 중증 알츠하이머병을 대상으로 한 임상 3상 시험에서 충분한 유효성을 입증받지 못하여, 임상 4상을 진행하는 조건으로 조건부 허가(가속화 승인, accelerated approval)를 받은 상황이다. 또한, 유효성 입증 서류 부족 사유로 2022년 4월 20일 바이오젠에서 유럽의약품청(EMA) 승인 신청을 자진 철회한 상태이다.

Lecanemab은 3상 완료 후 현재 FDA 승인절차를 진행 중이다. 항체 약제의 가장 큰 부작용인 아밀로이드 관련 비정상적 영상 소견(amyloid-related imaging abnormalities, ARIA)이 임상 2상 결과에서 10% 수준으로, 이는 aducanumab(40%), donanemab(20%) 보다 낮은 결과를 나타냈다. 그 외 donanemab, gantenerumab 등도 2상, 3상 연구가 진행되고 있다.

## ■ 타우 단백질 표적 약물

타우(tau) 단백질은 세포 내에 있는 단백질로 tubulin이 중합할 때 결합하여 미세관(microtubule)을 안정화시키는 역할을 한다. 알츠하이머병에서는 타우 단백질이 비정상적으로 인산화되어 신경섬유 덩어리

(neurofibrillary tangle, NFT)를 형성하여 세포 내 미세 골격 구조가 손상되고, 세포형태 유지나 대사물 이동 등의 생체기능을 유지하지 못하게 되어 결국 신경세포 사멸로 이어지게 된다. 타우 병변인 신경섬유덩어리(neurofibrillary tangle, NFT)는 아밀로이드 신경반보다 치매의 임상 양상과 더 잘 부합됨에도 불구하고 최근까지의 알츠하이머 치료제 개발은 주로 아밀로이드 가설에 기반한 이를 표적으로 하는 수많은 후보물질이 개발되어 임상시험이 진행되어 왔다. 그러나 빈번한 임상시험 실패로 최근에는 타우 기반 치료제 개발이 주목받고 있다. 인산화 타우 단백질을 조절하는 방법에는 먼저 인산화 작용 효소를 차단하는 법과 인산화 타우의 응집을 억제하는 물질이나 응집된 인산화 타우 단백질을 제거하는 제거하는 방법이 있다.

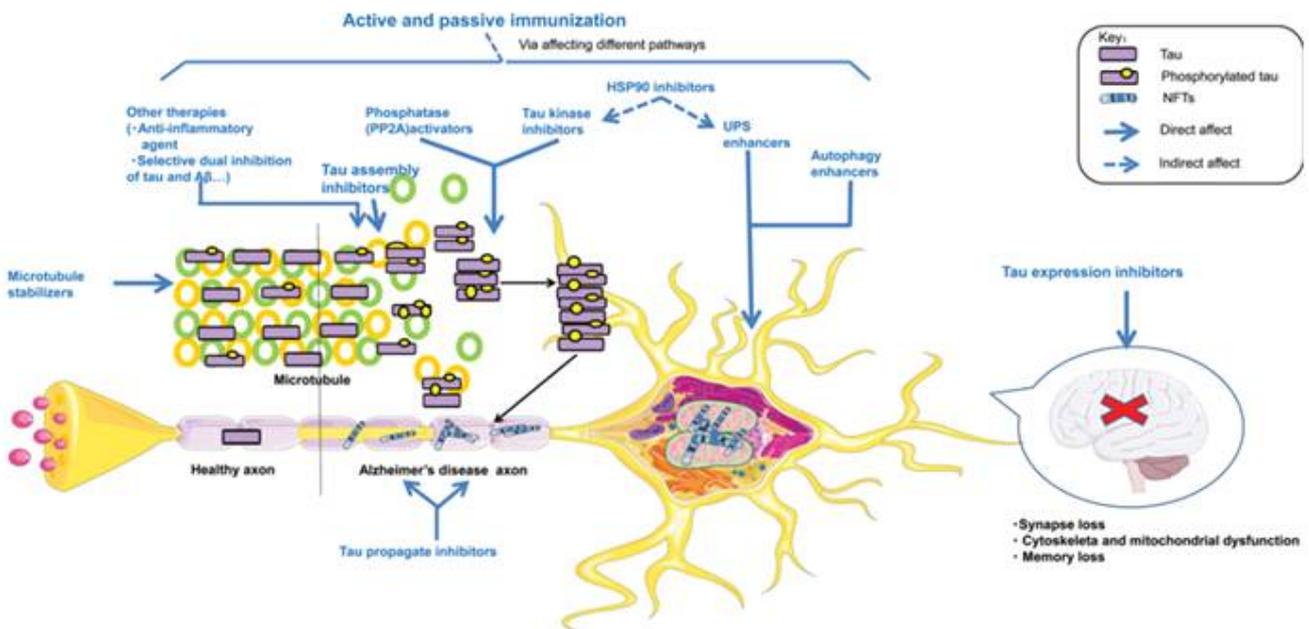


그림 6. 타우 표적 약물 (출처: Curr Alzheimer Res. 2018;15 (3):283-300)

### 1. 타우 과인산화 억제제

타우 단백질과 신경섬유덩어리(NFT)는 단백질 인산화(protein kinase) 효소들 (glycogen-synthase-kinase-3β; GSK3β, phosphatase PP2A) 간의 작용 불균형으로 인해 발생하며, GSK3β의 과다 작용이 알츠하이머병 발생에 주요한 역할을 하고 있다고 여겨진다. Glycogen synthase kinase-3β (GSK3β), cyclin dependent kinase 5(CDK5) 등의 kinase와 protein phosphatase 2A (PP2A, serine/threonine phosphatase)가 타겟이다.

동물실험에서는 리튬과 발프로산(valproate)이 GSK3β의 작용을 억제하고, 인산화 타우 단백질에 의한 독성을 제거하는 데 효과적이거나 인체를 대상으로 한 실험에서 두 물질 모두 효과가 없었다. GSK3β 억제

제인 tideglusib은 뇌 위축을 경감시키는 등의 효과도 일부 보였으나 임상 2상에서 전체적으로 긍정적 효과가 보이지 않아 중지되었다.

조효소 NAD<sup>+</sup>의 전구체인 나이아신(Vitamin B<sub>3</sub>)도 미세관의 중합을 억제하여 인산화 타우 형성을 줄이는 역할을 하여 동물실험에서는 인지기능 개선에 효과적이라고 보고되어 현재 경미한 알츠하이머 환자를 대상으로 2상 임상시험 중이나 특별한 부작용은 보고되지 않았다.

Heat shock protein 90(Hsp90) inhibitor인 PU AD (PU-HZ151, icapamespib)는 타우 단백질의 과인산화 억제와 응집을 억제하는 약물로 현재 2상 임상 중이다.

O-GlcNAcase inhibitor인 LY3372689, ASN51은 타우 당화(tau glycosylation)로 타우 과인산화를 억제하여 신경섬유덩어리(NFT) 생성을 감소시키는 기전으로 각각 2상, 1상 임상시험 중이다.

## 2. 타우 응집 억제제

타우의 응집을 억제하여 신경섬유덩어리(NFT) 형성을 억제하고 치료 효과를 얻기 위한 약제들이 개발 중이다. 메틸렌 블루(methylene blue, Rember<sup>®</sup>)가 임상 2상 후 중지 상태이다. Rember<sup>®</sup>의 개선제인 TRx0237(LMTX)가 임상 3상 진행되었으나 최근 긍정적 결과를 보이지 않는 것으로 보고되었으나, 개발 회사인 TauRx 측은 다른 약물이 병용 투여되지 않은 단독 약물 그룹에서는 효과가 있는 것으로 보고 하였다. 그리고 현재 새로운 프로토콜로 연구 중에 있다.

## 3. 타우 능동면역 백신

아밀로이드 베타에 비해 타우를 타겟으로 하는 백신 개발은 초기 단계이며, N-말단에서 잘린 타우 분절을 타겟으로 아미노산 294-305(KDNIKHVPGGGS)을 항원결정부위(epitope)로 하여 개발된 AADvac-1 (Axon peptide 108)은 임상 2상까지 완료하여 긍정적 결과를 나타냈다. 196명의 경증 알츠하이머병 환자에게 'AADvac1'을 24개월 동안 투여한 결과, 혈액의 미세신경섬유 경쇄(neurofilament light chain)를 측정해 평가한 신경퇴행성 변화를 58%만큼 감소시켰으며 뇌척수액에서의 타우 단백질(total tau, phosphotau-T181, phosphotau-T217)도 감소시켰다. 특히 젊은 환자에게서 효과가 뚜렷하게 나타났으며, 대조군에 비하여 임상 증상이 덜 악화됐고 MRI에서의 뇌위축도 덜 나타났다. 또한, 백신 투여에 따른 항체 반응도 분명하게 나타났으며 안전성도 확인됐다.

S396/S404가 인산화된 타우를 타겟으로 한 리포솜 기반 능동면역 제제인 ACI-35를 임상 2상 수행 중이다.

#### 4. 타우 항체

아밀로이드 베타에 비해 타우를 타겟으로 하는 항체 개발도 초기 단계이며, S422 인산화 타우(tau phospho-phoeptope)를 인식하는 항체인 RG7345(RO6926496)는 임상 1상을 완료하였으나 더 이상의 진행이 이루어지지 못했다.

N-말단에서 잘린 타우가 타우의 전파 현상에 관여된다는 이론에 기반하여 개발된 항체 gosuranemab (BMS-986168, IPN007)을 진행성 핵상마비(progressive supranuclear palsy, 진행성 파킨슨 증후군)와 알츠하이머 치매를 대상으로 임상 2상을 완료하였으나 실패하였다. 경도인지장애(MCI)와 경증 알츠하이머 환자를 대상으로 한 임상에서 1차 평가지표인 임상치매척도(CDR-SB)의 78주 기준치를 충족시키지 못해서다.

응집/외부 형태의 타우가 타우의 전파 현상에 관여된다는 이론에 기반하여 개발한 항체 tilavonemab (C2N8E12, ABBV-8E12)은 타우의 N-말단에 결합하는 기전으로 진행성 핵상마비(progressive supranuclear palsy, 진행성 파킨슨 증후군)와 알츠하이머 치매를 대상으로 임상 2상을 완료하였으나 또한 실패하였다. Zagotenemab 또한 2상을 완료하였으나 유효한 결과를 얻지 못하였다.

Semorinemab (R07105705)은 microglial의 활성을 억제하는 항체로 초기 알츠하이머병 환자를 대상으로 진행한 2상 임상 TAURIEL 연구(NCT03289143)에서도 주요 일차 평가변수를 충족하지 못하여 실패를 하였다. 또 다른 2상 임상 LAURIET 연구에서는 TAURIEL 연구에서 보다 알츠하이머병 중증도가 상대적으로 높은 환자군을 대상으로 진행되었다. LAURIET 연구의 경우 1차 평가변수인 ADAS-Cog11(The Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale 11) 지표의 경우 위약군 대비 인지저하 비율을 43.6%까지 늦추는 것으로 발표했다. 하지만 2차 평가변수로 설정된 간이정신상태검사(Mini-Mental State Examination, MMSE) 및 치매 중증도 구별을 위한 임상치매척도(Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes, CDR-SB) 분석에서도 위약군과 비교해 이렇다 할 차이점이 확인되지 않았다.

아밀로이드 베타와 타우 응집을 자극하는 galactose-specific lectin3(galectin3)에 대한 항체 TB006와 타우 펩타이드로 구성된 항체 Lu AF87908이 임상 1상을 수행 중이다.

Bepranemab (UCB0107)은 central tau epitope (amino acids 235-250)를, E2814는 타우의 HVPGG epitope을, JNJ-63733657는 타우의 microtubule binding region (MTBR)을 타겟으로 하여 임상 2상 진행 중이다.

## ■ 당뇨 치료제

알츠하이머 치매 환자의 뇌 내 당대사에 변화가 있다는 점으로 인해 제2형 당뇨약제인 thiazolidinedione 계열의 rosiglitazone과 pioglitazone의 연구가 진행되었다. Pioglitazone은 혈액 뇌 장벽을 통과하나 rosiglitazone은 통과 여부가 불명확하다. Nuclear peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ )의 자극으로 인하여 인슐린 저항성 개선으로 glucose와 lipid 대사를 개선시키는 약리 기전을 배경으로 하여 경증 알츠하이머에 대해서 대규모 대조군 실험이 실행되었으나 효과가 없다고 밝혀졌고, 심장에 대한 독성으로 rosiglitazone이 시장에서 퇴출되어 더 이상의 연구는 진행되지 않고 있다.

PPAR  $\delta/\gamma$  수용체 항진 약물인 non-thiazolidinedione인 T3D-959와 SGLT 2 inhibitor인 dapagliflozin가 현재 2상 임상 진행 중이다.

## ■ 면역염증에 관계되는 약물

최근 유전자분석기술 발달을 통해 2017년도에 이스라엘 와이즈만 연구소의 Michal Schwartz 교수팀이 DAM (disease associated microglia)이라고 명명한 알츠하이머 치매와 밀접한 관련이 있는 특정 미세아교세포 집단인 "질병미세아교세포"가 존재함을 최초로 학술지 Cell에 보고하면서 뇌 내의 면역시스템을 담당하는 미세아교세포의 활성화와 기능에 대한 연구가 활발히 이루어지고 있다. 그 뒤를 이어 펜실베이니아 연구팀은 일반미세아교세포를 DAM으로 전환시킬 수 있는 유전자가 알츠하이머병 진행에 관여하는 핵

심 유전자 리스트에 포함되어 있음을 Nature Genetics에 발표하였다. 국내 아이비스바이오(Aevisbio)와 미국 국립 보건원(NIH) 산하 국립노화연구소(NIA) 연구진이 신경염증 및 면역조절 메커니즘을 가진 후보 물질을 동물 모델에서 평가한 결과, 아밀로이드 베타 침착 정도에 상관없이 뇌염증을 개선시키고 인지저하를 늦춘다는 결과를 2022년 Alzheimer's & Dementia 3월호에 발표하였다. 이처럼 미세아교세포의 활성 변화가 질병과 밀접한 관련이 있으며 신경염증에 관여하는 미세아교세포를 조절하는 것이 잠재력 높은 새로운 치료제 타겟이다.

## ■ 줄기세포치료제

줄기세포치료제는 mesenchymal stem cell (MSCs)을 임상에서 면역에 매개하는 다양한 질병을 치료하기 위한 치료 방법이다. 전임상 연구에서 MSC 이식이 MSC와 host cell 간의 상호작용을 통해 단기 간에 치료 가능한 효과를 나타내었음을 보고하였고, 국내외 전체 7건 중에 우리나라가 3건의 임상시험이 시행 중으로 특히 국내 연구가 활발하게 진행되고 있다.

첫 번째로 안전, 제한 독성 용량, 효율에 대한 1/2상 임상시험으로 국내기업인 메디포스트의 Neurostem이다. MSC 이식에 대하여 알레르기 반응은 보고되지 않았고 면역학적으로 안정하고 독성이 없다고 보고하고 있지만 1차 평가변수인 ADAS-Cog (The Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale)가 위약군과 비교해 큰 차이가 없어 임상시험은 중단된 상태이며 2a 임상에 참여했던 환자를 대상으로 장기추적검사를 통해 연구는 이어지고 있다. 둘째는 umbilical cord MSC(제대 줄기세포) 이식의 안전성과 내성, 효과에 대한 1/2a상 임상연구가 시행 중이다. 셋째는 차바이오텍의 CB-AC-02가 1/2a상 임상시험 단계에 있다.

## ■ Gut-brain-axis와 마이크로바이옴

장-뇌-축(Gut-brain-axis) 체내 면역세포의 70%가 집중되어 있는 기관인 장(腸)이 면역력에 중요한 역할을 한다는 사실은 익히 알려져 있다. 최근에는 장내에 서식하는 미생물총(microbiota)이 신경계까지 영향을 준다는 사실에 근거하여, 갈조류에서 추출한 oligomannate 마이크로바이옴 기반의 경구 치료제인

GV-971이 임상시험을 수행하였다.

GV-971은 중국 제약회사인 그린밸리(Shanghai Green Valley Pharma)가 자체 개발한 알츠하이머 치료제로 조건부 허락을 받아 중국 내에서 신약 판매 승인을 얻게 되었다. 글로벌 임상 3상을 진행하였으나 최근 자금조달 문제 등의 사유로 중단된 상태다. 기존에 발표된 여러 연구결과와 더불어 장내 미생물 조절이 치매 예방 및 치료의 도구로 사용될 수 있는 가능성을 시사해 준다.

## 미토콘드리아 기능장애에 작용하는 약물

알츠하이머에서는 미토콘드리아의 장애가 동반되는데, 이로 인하여 신경 연결이 손상 받고 세포자살로 이어져 신경 퇴행의 중요한 기전으로 설명되고 있다. 미토콘드리아가 정상적으로 작동하지 않을 때 ATP 양이 감소하고 시냅스 구조가 영향을 받는다. ATP 양의 감소되면  $Ca^{2+}$  제거가 이루어지지 못해 과도한 ROS 생성으로 신경독성이 생길 수 있다.

## 기타 개발 중인 제품들

N-methyl D-aspartate (NMDA) receptor antagonism, GABAergic 조절, serotonin receptor 조절, histaminergic 조절, 아데노신 수용체조절과 같은 신경전달, 세포 내 신호전달체계의 조절, 항산화 보충제의 섭취 및 내생적 방어시스템 활성화를 통한 산화적 스트레스의 감소, gonadotropin 보충, statin과 같은 지질 변화, nitric oxide 생합성 조절, 핵산 치료제 등이 연구중에 있다.

## 국내 알츠하이머 치료제 개발 동향

국내 바이오제약 기업의 줄기세포치료제, 펩타이드 의약품 등 알츠하이머병 치료제 개발 또한 활발히 이루어지고 있다. 식약처는 중증 알츠하이머병 환자를 대상으로 쥘벡스앤카엘 사가 개발 중인 16개 아미노산으로 구성된 텔로머라제 펩타이드 물질인 'GV1001'의 3상 임상시험을 승인하였다. 차바이오텍은 줄

기세포 치료제 기반의 치료제를 개발 중으로 알츠하이머, 헌팅턴병 등 신경질환 치료에 이용할 수 있을 것으로 기대하고 있다. 아리바이오가 개발 중인 'AR1001'은 경구용 알약이면서 다중기전 방식이라는 점에서 특이하며, AR1001은 미국에서 임상 2상(210명 대상, 6개월 투여)을 완료했으며, 저농도 투여군(10mg)과 고농도 투여군(30mg) 모두 인지기능이 의미 있게 개선된 결과를 나타내 국내기업 중 최초로 글로벌 임상 3상에 착수했다. 퇴행성 뇌신경질환 신약 후보물질 'NLY01'을 개발하고 있는 디앤디파마텍은 2020년 FDA로부터 알츠하이머 치매 2b상을 승인받은 상태다. 이 밖에도, 셀트리온은 국내 경피용 약물전달시스템(DDS) 개발 기업 '아이큐어'와의 공동개발을 통해 알츠하이머 치매 치료용 donepezil 패치제에 대한 식약처 품목허가를 획득하며, 경구제·주사제 이외에도 다양한 제형의 임상 및 상용화가 진행되고 있다.

표 2. 국내 알츠하이머 치료제 개발현황 (출처: BIO ECONOMY BRIEF, May 2022. Issue 153)

제약회사	핵심 후보물질 (Candidate)	임상 단계	분류	기능
	GV1001	3상	펩타이드 의약품	아밀로이드 베타(Aβ) 및 타우 축적 억제
	CB-AC-02	1/2a상	줄기세포 치료제	아밀로이드 베타(Aβ) 축적 억제
	AR 1001	2상	다중표적 치료제	1) 신경세포의 사멸 억제 2) 시냅스 사이의 가소성 회복 3) 아밀로이드 베타(Aβ) 제거
	NLY01	2b상	펩타이드 의약품	미세아교세포의 활성화 억제를 통해 신경 독성물질 분비 차단

## 결론

치매를 일으키는 원인은 매우 다양하며 복잡하다. 병태생리 가설에 의한 치료제 개발의 경우에도 성공률이 매우 낮고 최근 임상 3상에서 실패하는 경우가 다수 발생하지만 치료제 시장을 선점하기 위하여 22년 170여 개의 글로벌 파이프라인을 통한 임상연구가 진행 중에 있다. Aducanumab을 계기로 아밀로이드 베타 단일 항체 약품들이 FDA승인을 준비 중이고 알츠하이머병 치료제 중 질병조절 치료제(DMT)의 연구가 가장 많다는 사실에 비추어 볼 때 전 세계적으로 알츠하이머의 근원적인 치료를 위한 방법을 모색하고 있다는 것을 알 수 있다. 앞으로의 알츠하이머병 치료제는 '완화'의 개념이 아닌, 명확한 원인 '치료'의 개념으로 변화할 것으로 사료된다.

## 약사 Point

- 알츠하이머 치매의 원인은 아밀로이드 베타(amyloid-beta, A $\beta$ )라는 작은 단백질이 과도하게 만들어져 뇌에 침착되면서 뇌세포에 유해한 영향을 주는 것이 발병의 핵심 기전으로 알려져 있다. 그 외에도 뇌세포의 골격 유지에 중요한 역할을 하는 타우 단백질(tau protein)의 과인산화, 염증반응, 산화적 손상 등도 뇌세포 손상에 기여한다는 여러가지 병태생리에 대한 기반한 가설이 있다.
- 현재 치매 치료제로 임상시험 중인 약물의 약 80%가 질병조절 치료제(DMT)이며 그 중 아밀로이드 베타와 타우를 타겟으로 하는 신약개발 진행이 활발히 이루어지고 있다.
- Aducanumab(Aduhelm<sup>®</sup>)은 시판 후 효능과 안전성을 확인하는 임상 4상 시험을 한다는 조건부로 최초로 FDA 승인을 받은 근본적인 원인 치료제로 아밀로이드 베타 항체 약물이다.

## 참고문헌

1. Pharmacotherapy for Dementia. Geriatric Rehabilitation 2013; 3:42-50
2. Past and Future of Drug Treatments for Alzheimer's Disease. J Korean Neuropsychiatr Assoc. 2018;57(1):30-42
3. Past, present and future of therapeutic strategies against amyloid- $\beta$  peptides in Alzheimer's disease: a systematic review. Ageing Res Rev. 2021 Dec; 72:101496
4. 치매 치료제의 종류와 최근 개발 현황. BRIC View 2017-T28
5. 알츠하이머병(Alzheimer's disease) 치료제 개발에 관한 동향보고서. BRIC View 2015-T05
6. Alzheimer's disease drug development pipeline: 2022 Alzheimer's Dement. 2022;8:e12295.
7. 알츠하이머병의 진단과 치료제 개발 동향. BIO ECONOMY BRIEF. May 2022. Issue 153
8. Role of chronic neuroinflammation in neuroplasticity and cognitive function: A hypothesis. Alzheimer's Dement. 2022;1-14.
9. Tau in Alzheimer's Disease: Mechanisms and Therapeutic Strategies. Curr Alzheimer Res. 2018;15(3):283-300
10. Overview of therapeutic targets in management of dementia. Biomed Pharmacother. 2022 Aug ;

152 :113168.

11. Recent advances in the neurobiology and neuropharmacology of Alzheimer's disease. Biomed Pharmacother. 2018 Feb; 98:297-307.
12. 치매 원인 치료제 개발의 현황과 미래. KSMCB 2020년 12월호 Webzine  
<https://www.ksmcb.or.kr/webzine/2011/content/discussion.html>
13. ALZFORUM | NETWORKING FOR A CURE. <https://www.alzforum.org> > therapeutics
14. 중앙치매센터. <https://www.nid.or.kr>

---

본 문서의 내용은 집필자의 개인적인 의견으로 (재)약학정보원의 공식적인 견해와는 무관함을 알려드립니다. 본 문서는 학술적인 목적으로 제작되었으며, 문서 내용의 도용·상업적 이용은 원칙적으로 금지하고 있습니다(마케팅 목적 활용 금지, 내용 변경 금지, 출처 표시).

---