

# 아밀로이드 표적 알츠하이머치매 치료제

이애영

충남대학교 의과대학 충남대학교병원 신경과

## Amyloid-Targeting Drugs for the Treatment of Alzheimer Disease

Ae Young Lee, MD

Department of Neurology, Chungnam National University Hospital, Chungnam National University College of Medicine, Daejeon, Korea

Alzheimer's disease (AD) is the most common cause of dementia, characterized by cognitive impairment, neurobehavioral changes, and loss of functional ability. Current therapeutic options for AD are limited to medications that contribute to modest symptomatic improvement. The amyloid  $\beta$  ( $A\beta$ ) peptide is central to the pathogenesis, so that immunotherapy targeting  $A\beta$  has been focused as a putative disease-modifying treatment for AD. In this review, I review the ongoing  $A\beta$ -directed immunotherapies, including aducanumab, which is the new AD medication since 2003 as well as the first disease-modifying treatment on the market approved by the Food and Drug Administration.

J Korean Neurol Assoc 39(3):134-140, 2021

**Key Words:** Alzheimer's disease, Amyloid  $\beta$ , Immunotherapy

### 서론

치매는 노인에게 장애 또는 독립성 상실을 초래하며 신체, 정신, 사회·경제적 부담이 가장 큰 질환 중 하나이다. 세계적으로 약 오천만 명의 치매 환자가 있으며 우리나라에도 약 80만 명의 환자가 치매로 고통받고 있다.<sup>1</sup> 알츠하이머병에 의한 치매(Alzheimer's disease, AD)는 가장 흔한 유형으로 전체 치매의 60-70%를 차지하며 기억력을 포함한 인지기능 저하와 신경행동증상이 동반되어 결국 모든 기능을 상실하게 되는 신경퇴행질환이다.

현재 AD 치료제로는 콜린 가설(cholinergic hypothesis)<sup>2</sup>에 따라 아세틸콜린의 가수분해를 억제하여 콜린의 신경전달(cholinergic neurotransmission)과 시냅스 농도를 증가시키는 아세틸콜린에스테라아제(acetylcholinesterase) 차단제(donepezil, rivastigmine, galantamine)가 있다. 메만틴(memantine)은 N-methyl-D-aspartate

(NMDA) 수용체대항제(NMDA receptor antagonist)로써 글루타메이트의 흥분성 신경독성(excitatory neurotoxicity)을 감소시켜 중증도 또는 중증 AD 치료에 효과가 있는 것으로 알려져 있다.<sup>3</sup> 그러나 이런 치료제는 인지기능이나 전반적인 기능 개선 효과가 일부 있지만 그 효과가 크지 않고 신경보호 작용이나 질병경과변경 효과(disease-modifying effect)가 불확실하며, 경도인지장애(mild cognitive impairment, MCI)단계에서 치매로 진행을 억제하는 효과에 대한 근거도 부족하다.<sup>4</sup>

AD 발병기전은 아직 논란이 많지만 신경세포 밖에 아밀로이드판(amyloid plaques) 형태로 쌓이는 베타 아밀로이드( $\beta$ -amyloid,  $A\beta$ )단백질과 타우(tau)단백질 이상에 의해 세포 안에 생기는 신경원섬유매듭(neurofibrillary tangles, NFT)이 주요 원인으로 추정하고 있다.<sup>5,6</sup>

AD의 아밀로이드 연쇄반응 가설(amyloid cascade hypothesis)은  $A\beta$  펩타이드가 아밀로이드판 형태로 뭉치고 축적되어 신경독성(neurotoxicity)을 유발하고 신경퇴행(neurodegeneration)이 발생한다는 주장이다.<sup>6</sup> 아밀로이드 연쇄반응 가설을 근거로  $A\beta$ 를 감소시키는 아밀로이드 표적 치료로 질병의 진행 억제 또는 기능감퇴 지연효과를 기대하였으나 대부분의 임상시험에서 효과를 입증하지 못하였다.<sup>7,9</sup> 그러나 최근 미국 식품의약국(Food and Drug

Received July 12, 2021 Revised July 14, 2021  
Accepted July 14, 2021

Address for correspondence: Ae Young Lee, MD  
Department of Neurology, Chungnam National University Hospital, 282 Munwha-ro, Jung-gu, Daejeon 35015 Korea  
Tel: +82-42-280-7807 Fax: +82-42-252-8654  
E-mail: aelee@cnu.ac.kr

Administration, FDA)에서 AD 치료제로 조건부 승인된 아두카누맙(Aducanumab)은 2003년 메만틴 이후 18년 만에 승인받은 치매 약물이라는 점과 기존 치료제와 달리 A $\beta$  표적약물로 질병경과변경 가능성 때문에 의계뿐만 아니라 일반 대중의 큰 관심과 기대를 받고 있다. 이 글에서는 아두카누맙 승인을 계기로 아밀로이드 표적 AD 치료제(amyloid-targeting drugs for the treatment of AD)에 알아보려고 한다.

## 본 론

### 1. A $\beta$ 표적 면역 치료(amyloid-targeting immunotherapy)

잘못 접힌 A $\beta$  모노머(mis-folded A $\beta$  monomers)가 뭉쳐서 형성된 가용성(soluble) A $\beta$  올리고머(A $\beta$  oligomers)는 AD에서 신경독성을 유발하고 질환을 진행시키는 주요 물질로 알려져 있다.<sup>10</sup> 즉, 뇌에 쌓인 A $\beta$  펩타이드가 AD의 촉발병리(trigger pathology)이며 이를 시작으로 타우 인산화(tau phosphorylation), 신경원섬유매듭형성(NFT formation), 시냅스 소실(synaptic loss), 신경세포 사멸 그리고 인지저하가 연쇄적으로 발생한다는 것이다.<sup>11</sup>

대뇌피질에 아밀로이드의 축적이 임계수준을 넘으면 내측두엽부터 신경질로 타우병리가 확산되고 신경퇴행이 진행하여 인지기능 감퇴가 급속히 진행된다.<sup>12</sup> 가용성 아밀로이드 올리고머에 의한 신경퇴행은 1) 신경세포와 시냅스에 직접적인 독성작용(direct toxicity), 2) 장기강화작용(long-term potentiation) 억제에 의한 기억저하, 3) 글루타메이트를 통한 신경과흥분(glutamatergic neuronal hyperactivation), 4) 신호전달경로를 활성화시키는 수용체 결합(receptor binding to activate signaling pathways)의 기전에 의해 나타날 수 있다.<sup>13</sup>

아밀로이드 표적 치료제를 이용하여 뇌에 축적된 아밀로이드판이 감소되면 AD의 진행이 지연될 가능성이 있으므로 A $\beta$  생산(production) 감소, A $\beta$  응집(aggregation) 감소 그리고 A $\beta$  제거(clearance) 증가를 위한 항아밀로이드 치료(anti-amyloid therapy)에 관심이 모아져 왔다. A $\beta$  생산에는  $\beta$ -secretase ( $\beta$ -site amyloid precursor protein cleaving enzyme 1, BACE1)와  $\gamma$ -secretase 활성이 결정적인 역할을 하기 때문에 이 두 효소의 활성을 차단하는 약물 개발이 중요하다.<sup>14</sup> A $\beta$  응집 감소를 위해서는 A $\beta$ 가 결합하여 올리고머로 뭉치는 것을 차단함으로써 신경독성을 막는 항응집 치료(anti-aggregation therapy)가 질병경과변경에 효과가 있을 것이다.<sup>15</sup> A $\beta$  표적 면역 치료(amyloid-targeting immunotherapy)는 자가항체를 스스로 만들도록 면역체계를 유도하는 능동면역과 외부

에서 항체를 직접 주입하는 수동면역으로 나눌 수 있다. A $\beta$ 나 그 일부를 주입하면 환자의 면역시스템이 A $\beta$  자가항체를 형성하여 아밀로이드판을 제거하거나 생성을 억제할 수 있다.<sup>16,17</sup> 기존 연구에서 능동면역 치료가 뇌에 쌓인 A $\beta$  제거효과는 있었지만 아밀로이드 감소에 비해 인지기능이나 질환 진행에 미치는 영향은 크지 않았고, 일부 환자에서 T-세포매개 면역반응에 의해 무균수막뇌염이 발생하였다.<sup>18</sup> 따라서 능동면역 치료 성공을 위해서는 T-세포매개 자가면역반응을 억제하여 부작용을 줄이고 A $\beta$ 에 대한 항체형성과 안전성을 높인 백신 개발이 필요하다.

A $\beta$ 에 대한 단클론항체(monoclonal antibodies)를 이용하는 수동면역 치료는 용량 조절이 가능하고 세포매개 면역반응 위험이 적지만, 반복 주입이 필요하고 치료비용이 높다는 단점이 있다.<sup>19</sup> 수동면역 치료제인 바피누주맙(bapinuzumab)은 A $\beta$  펩타이드 N-말단에 대한 단클론항체로 임상시험 결과 효과가 없었고, 아밀로이드-연관영상 이상(amyloid-related imaging abnormalities [ARIA], vasogenic edema [ARIA-E], microbleeding [ARIA-H]) 부작용 때문에 연구가 중단되었다.<sup>20</sup> ARIA-E는 APOE4보인자( $\epsilon 4$  allele of apolipoprotein E, APOE  $\epsilon 4$  carrier)와, ARIA-H는 대뇌아밀로이드혈관병(cerebral amyloid angiopathy, CAA)과 각각 연관이 있었다. 솔라네주맙(solanezumab)은 A $\beta$  펩타이드 중앙부(central A $\beta_{13-28}$ )에 대한 단클론항체로, 치료 후 뇌척수액 A $\beta_{1-42}$ 가 증가하고 A $\beta_{1-40}$ 는 감소하였으며 뇌수막염이나 ARIA, 또는 약물관련 심각한 부작용은 없었다.<sup>21</sup> 그러나 솔라네주맙 역시 위약에 비해 확실한 임상효과가 없었다.<sup>22</sup> 간테네루맙(gantenerumab)은 A $\beta$ 의 N-말단과 중앙부에 대한 단클론항체로 중간효과분석(interim futility analysis)을 토대로 임상시험을 종료하였으나 개방표지 연장임상(open-label extension trial)을 진행한 결과 고용량 치료군에서 뇌아밀로이드 축적이 감소하였다.<sup>23</sup> 그러나 1/3에서 ARIA가 나타났는데 주로 아밀로이드 제거가 활발하게 일어난 위치와 일치하였다. 간테네루맙, 아두카누맙(aducanumab), 레카네맙(lecaneumab), ALZ-801은 아밀로이드 표적치료제 중 증상이 있는 AD 환자를 대상으로 2상 또는 3상 임상시험을 진행하고 비교적 장기적인 안전성이 증명되었으며 생체표지자로 효과가 부분적으로 입증된 약물이다. 아두카누맙과 레카네맙은 정맥주사제이며 간테네루맙은 피하주사제 그리고 ALZ-801은 경구복용약이다. 이 약물들은 신경독성이 있는 가용성 A $\beta$  올리고머와 상호작용을 한다는 공통점을 갖지만 작용기전이 약간 다르다. 아두카누맙과 간테네루맙, 레카네맙은 단클론항체로, A $\beta$  올리고머에 친화력이 매우 높고 Fc 수용체 매개 포식작용(phagocytosis)을 통해 A $\beta$ 를 제거한다.<sup>24-26</sup> ALZ-801은 잘못 접힌 A $\beta$  모노머를 선택적으로 차단하여 올리고머 형성을 막는다.<sup>27</sup> Table에 대표적인 아밀로이드 표적약물

**Table.** Characteristics of anti-amyloid agents

Clinical & biomarker profile	Aducanumab, 10 mg/kg monthly IV	Donanemab, 1,400 mg monthly IV	Lecanemab, 10 mg/kg twice per month IV	ALZ-801/tramiprosate, 265 mg twice daily, oral tablet
Selectivity for oligomer	+	+	++	+++ Blocks oligomer formation
Study population	Early AD All genotypes	Early AD All genotypes	Early AD All genotypes	Mild AD APOE4/4 homozygotes
Cognition, ADAS-cog (benefit vs. placebo)	27% ( $p=0.0097$ )	32% ( $p=0.04$ )	47% ( $p=0.017$ )	125% ( $p=0.0001$ )
Function, CDR-SB (benefit vs. placebo)	22% ( $p=0.012$ )	23% ( $p=NS$ )	26% ( $p=NS$ )	81% ( $p=0.0197$ )
Imaging biomarkers	Significant decreased in tau PET signal	Significant decreased in tau PET signal	Increase in HA (7.6%, NS)	Significant decrease of HA
Brain edema (vs. placebo)	35% (42% in APOE4)	27%	10%	0%

Data sources: aducanumab phase 3 studies; phase 2 study of donanemab; lecanemab phase 2 study; ALZ-801/tramiprosate phase 3 study. Data adopted from Tolar et al.<sup>13</sup>

IV; intravenous, AD; Alzheimer’s disease, APOE4; ε4 allele of apolipoprotein E, ADAS-cog; Alzheimer’s disease assessment scale-cognitive subscale, CDR-SB; clinical dementia rating-sum of boxes, NS; not significant, PET; positron emission tomography, HA; hippocampal atrophy.

의 특성을 정리하였다.

약동학(pharmacokinetics) 측면에서 Aβ를 감소시키는 아밀로이드 표적 치료제의 효과는 1) 올리고머에 대한 선택성(selectivity)과 2) 혈액뇌장벽(blood-brain barrier)을 통과하여 올리고머에 결합하는 정도와 그 결과로 나타나는 뇌약물농도가 중요하다.<sup>13</sup> 그러나 Aβ 올리고머가 제거 또는 감소되고 그 결과 신경독성의 감소 또는 신경퇴행 지연이 나타나려면 시간이 걸릴 수 있으므로 임상효과가 지연될 수 있다.<sup>28</sup> 임상효과 지연은 Aβ 올리고머 축적 정도(Aβ oligomer burden), APOE4 대립유전자형, 나이, 질병 단계에 따라 달라질 수 있다. 약동학 특성에 따라 효과발생 시점이나 최대 임상 효과 발현까지 시간이 다를 수 있고 환자의 개별적인 특징이 복합되어 치료제 반응이나 부작용 발현이 환자마다 다를 수 있다.<sup>29</sup> APOE4보인자는 비보인자에 비하여 Aβ 올리고머 축적이 훨씬 많고 AD 발병이나 진행이 더 빠를 수 있으므로 아밀로이드 표적약물 치료가 더 시급하다. 하지만 뇌혈관에 비용해성 아밀로이드 침착이 더 많아 항아밀로이드항체로 치료할 경우 위험이 커서 약물 효과와 안전성을 더 신중하게 고려해야 한다.<sup>16</sup>

아두카누맙의 안전성, 내약성, 약동학, 약역동학(pharmacodynamics)을 알아보기 위하여 전구단계(prodromal) 또는 경증 AD이면서 아밀로이드 positron emission tomography (PET) 양성인 165명을 대상으로 PRIME 연구를 진행하였다.<sup>24</sup> 이중눈가림, 위약 대조 무작위 배정 연구로 54주 후 효과 평가를 위하여 임상치매척도-총합(clinical dementia rating-sum of boxes, CDR-SB)과 간이정신상태검사(Mini-Mental State Examination, MMSE) 점수를 비교하였다. CDR-SB는 치매 환자의 가정에서 일상활동, 문제해결능력, 사회활동에 대하여 인지와 기능 항목이 모두 포함된 종합평가지수로서, 많은 AD 임상시

험에서 효과를 입증하기 위한 포괄적이며 유용한 평가변수로 사용하고 있다.<sup>30</sup> 아두카누맙의 Aβ 제거효과를 알아보기 위하여 florbetapir 아밀로이드 PET의 표준 섭취값 비율(standard uptake value ratio, SUVR) 복합점수(composite score)를 비교하였다. 위약에 비해 아두카누맙으로 치료한 환자에서 1년 후 용량에 비례하여 CDR-SB 총합점수에서 진행 지연효과가 있었다(greatest slowing for 10 mg/kg vs. placebo,  $p=0.07$ ). MMSE 점수 역시 1년 후 아두카누맙 치료군에서 용량 비례 진행지연효과가 있었다(greatest effects at 3 mg/kg & 10 mg/kg vs. placebo,  $p<0.05$ ). 아두카누맙 치료 54주 후 평균 PET SUVR 복합점수가 위약에 비하여 용량에 비례하여 통계적으로 유의하게 감소하였다. 특히 아두카누맙 치료 후 대뇌피질에 축적된 아밀로이드판 감소에 뚜렷한 효과가 있었다.<sup>24,31</sup> 연구 도중 40명의 환자가 탈락하였고 가장 흔한 부작용은 ARIA, 두통, 요로감염, 상기도 감염이었다. ARIA-E가 위약군에서는 전혀 발생하지 않았으나 아두카누맙 치료군에서는 용량에 비례하여 빈도가 증가하였다(3%, 1 mg/kg; 6%, 3 mg/kg; 37%, 6 mg/kg; 41%, 10 mg/kg). ARIA-E는 주로 치료 초기에 나타났고 magnetic resonance imaging (MRI) 이상은 대개 4-12주 내에 좋아졌다. PRIME 연구 결과 아두카누맙은 뇌에 침투하여 대뇌피질에 축적된 Aβ를 감소시켰고 그 효과는 시간과 용량에 비례하였다. 무증상 아밀로이드 PET 양성 환자의 Aβ 병리 축적 기간을 약 20년으로 가정하였을 때 아두카누맙 1년 치료 후 PET에서 관찰된 Aβ 제거효과는 아두카누맙의 질병경과변경 가능성을 시사하였다.<sup>24,31</sup>

항Aβ 단클론항체(anti-Aβ monoclonal antibodies)에 대한 최근 임상시험에서 아두카누맙, 레카네맙, 간테내루맙(gantenerumab), 도나네맙(donanemab)이 위약에 비하여 질환의 진행지연과 축적된

뇌아밀로이드 감소효과를 보였다.<sup>13,32-34</sup> 도나넨 2상 임상시험에서 뇌에 축적된 아밀로이드 감소와 인지기능과 전반적인 기능 호전 사이에 연관성이 입증되어 아두카누맙 3상 임상 결과를 뒷받침하였다.<sup>34</sup>

최근 AD 치료에 대한 A $\beta$  단클론항체 연구 결과를 정리하면 1) 가용성 올리고머 표적약물만이 효과가 있고 아밀로이드 모노머나 아밀로이드판을 표적으로 하는 약물은 효과가 없었으며, 2) 뇌에 축적된 아밀로이드판 감소와 임상호전 사이에 직접적인 연관성이 없으며, 3) 긍정적인 결과가 나온 연구에서 뇌에 A $\beta$  올리고머 농도가 더 높은 것으로 알려진 APOE4보인자에서 치료효과가 더 큰 경향을 보였다.<sup>13</sup> A $\beta$ 에 의한 신경독성 차단이 타우병리 감소효과를 증명함으로써 아밀로이드 독성이 타우 형성과 축적을 유도한다는 기존 가설을 뒷받침하였다. 최근 임상시험에서는 항A $\beta$ 단클론항체를 기존보다 훨씬 고용량으로 치료하거나 치료 대상을 광범위한 비가역 신경퇴행이 일어나기 훨씬 전인 초기 단계 환자로 선정하는 경향을 보이고 있다.<sup>35</sup>

## 2. 아두카누맙 3상 연구

PRIME 연구 결과를 근거로 아두카누맙의 효과와 안정성 검증을 위하여 연구 방법이 같은 두 개의 3상 임상시험(study 301, ENGAGE, n=1647, 221AD301; study 302, EMERGE, n=1638, 221AD302)이 50-85세, 초기 알츠하이머치매(MCI due to AD & mild AD) 환자를 대상으로 18개월 이중눈가림(double blind) 무작위 위약-대조 연구(randomized placebo-controlled trial, RCT) 형태로 진행되었다.<sup>36,37</sup> 임상시험 대상은 아밀로이드 PET 양성, 간이정신상태검사 24-30점, 임상치매척도 0.5, Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status-Delayed Memory Index (RBANS-DMI) 점수 85점 이하로 선정하고 위약, 저용량과 고용량 아두카누맙군을 각각 1:1:1로 나누어 4주마다 정맥주사하였다. 일차평가변수(primary end point)는 치료 시작 전과 72주째 CDR-SB를 비교하였고 이차평가변수(secondary end point)는 MMSE 점수, 알츠하이머병평가척도-인지보조척도(Alzheimer's disease assessment scale-cognitive subscale, ADAS-cog), 알츠하이머병합동연구-일상생활 척도(Alzheimer's Disease cooperative study activities of daily living, ADCS-ADL)를 비교하였다. ENGAGE와 EMERGE 임상시험에 대하여 중간 유용성 분석을 하였고 아두카누맙이 뇌에 축적된 아밀로이드 감소효과는 있지만 위약에 비하여 기능감퇴 지연효과가 없다고 판단함에 따라 2019년 3월 연구가 조기 중단되었다.<sup>38</sup> 그러나 임상시험이 중단되기 전 치료를 마친

318명의 데이터를 추가 분석한 결과 EMERGE 연구에서 유용성이 있다는 결과를 다시 발표하였다.<sup>39</sup> EMERGE 연구에 참여한 고용량 치료군에서 기능 감퇴가 22% 지연되었고 이는 4개월 정도의 지연효과에 해당되었다(22% reduction,  $p=0.01$ ). ENGAGE 연구에서는 일차평가변수가 통계적 유의수준에 미치지 못하였지만 고용량으로 충분한 기간 치료받은 환자의 자료만 분석하였을 때는 EMERGE 결과와 유사하였다. 즉, 두 임상시험 모두 아두카누맙 고용량을 최소 14회 이상 치료받은 참가자는 CDR-SB로 평가한 기능감퇴 지연효과가 비슷하였다(30% in EMERGE; 27% in ENGAGE). CDR-SB보다 MMSE 점수, ADAS-cog 점수, ADCS-ADL 같은 이차평가변수 변화는 좀 더 확실하여 위약군에 비해 치료군에서 기능감퇴속도가 약 40% 지연되었다. 따라서 EMERGE와 ENGAGE 3상 임상 연구는 기존 PRIME 연구와 동일하게 아두카누맙의 안전성과 효용성을 확인하였다.<sup>40</sup> EMERGE 연구에서 AD에 흔히 동반되는 신경행동증상을 신경정신상목록(Neuropsychiatric Inventory)으로 평가한 결과 고용량 치료군에서 치료 전에 비해 증상과 간병 스트레스가 각각 87%, 84%만큼 감소하였다. 두 임상시험 모두 아밀로이드 PET로 비교한 뇌아밀로이드 축적이 아두카누맙 치료 후 뚜렷하게 감소하였다. 인지기능 감퇴와 밀접한 연관성을 보이는 인산화 타우단백(phosphorylated tau)의 뇌척수액 농도와 타우 PET로 측정된 내측두엽 신경원섬유매듭도 일부 환자에서 감소하였다. A $\beta$  감소와 EMERGE의 임상평가지수, A $\beta$  감소와 뇌척수액 인산화 타우단백농도 변화 사이에 통계적으로 의미 있는 연관성도 확인하였다.<sup>40</sup>

## 3. 아두카누맙 연구관련 쟁점

지금까지 수많은 RCT 연구가 아밀로이드 연쇄반응 가설에 실패하였으며 대상 선정과 연구 방법이 동일하게 디자인한 EMERGE와 ENGAGE 임상시험 결과의 불일치는 통계 오류라는 주장이 있다.<sup>41</sup> 두 연구의 결과 차이를 설명하기 위해 APOE $\epsilon$ 4 대립유전자나 아두카누맙 증량 방법의 차이, ENGAGE 연구에 참여한 고용량 치료 환자 중 '급속진행자(rapid progressors)'가 상대적으로 많았던 점을 고려할 수 있겠다. 급속진행자를 제외하면 아두카누맙 치료가 일부 효과가 있었지만 '급속진행자'에 대한 확실한 기준 정립이 필요하고 ENGAGE 연구 결과에 대한 사후비교분석(post hoc analyses) 통계도 결과를 뒤집지는 못하였다.

임상시험에서 분석 대상, 평가변수 또는 분석 방법을 바꾸는 사후비교분석은 가설 설정에는 적합하지만 통계 타당성 입증에 활용하는 것은 적절하지 않으며, 안전성과 효과를 입증하는 전향적 연

구를 대신할 수는 없다.<sup>41,42</sup> 연구 방식이 같고 동시에 진행된 두 연구 중에서 결과가 좋은 자료만을 선택하는 것은 원하는 목적에 부합하는 데이터 선택의 위험성을 내포하여 마치 총을 먼저 쏘고 나서 좋아하는 구멍을 골라 주위에 과녁을 그리는 것에 비유하기도 한다. 어떤 치료도 효과가 적은 참여자를 분석에서 제외하면 좀 더 효과가 있는 것처럼 보일 것이다. 사후비교분석이 향후 연구에서 검증할 흥미로운 가설을 제시하는 데 유용하지만 신약의 유용성에 대한 정보 제공에는 부족함이 있으며 FDA 승인에 사후비교분석을 이용하는 것은 바람직하지 않다는 쟁점이 있다.

미국 FDA는 일반적으로 적절하게 잘 구성된 2개의 임상시험에서 구체적인 효과가 입증되면 신약을 승인하지만 1997년 개정된 연방 식품·의약품·화장품법에 따라 치료제가 없는 일부 질병에 대하여 예외적으로 단일임상시험에서 효과가 입증되어도 승인이 가능하다. 단일임상시험 승인에 대한 명문화된 규정은 없지만 지침에 따르면 효과에 대한 구체적인 증거를 입증하는 단일임상시험의 설득력이 중요함을 강조하고 있다.<sup>43</sup> 2012-2016년까지 단일임상시험에 대한 승인은 통계 유의성이  $p < 0.01$ 인 경우였다.<sup>44</sup> 아두카누맙 임상시험의 일차평가변수인 CDR-SB의 최소 임상 차이(minimum clinically important difference)가 0-18점 중 1-2점은 되어야 하는데,<sup>45</sup> EMERGE 연구의 고용량 아두카누맙 치료군에서 확인한 CDR-SB 22% 감소는 절대차(absolute difference) 값이 0.39에 해당하였다.<sup>41</sup>

위약에 비해 아두카누맙이 유익한지 확인하기 위하여 초기 1b 연구부터 결정적인 3상 임상 연구 자료까지 제약사와 FDA가 함께 분석하였다. 이런 공동작업은 신약승인 검토에 대한 FDA의 공정성 훼손 가능성 때문에 비난과 논란의 대상이 되었다.<sup>46</sup> 그러나 FDA는 정기적인 회의를 통해 모든 제약사에 서면안내서를 제공하고 임상시험 진행이나 결과해석에 대하여 확실하게 의사소통을 하고 긴밀하게 협조한다. 아두카누맙에 대한 FDA 협조과정과 결정이 AD 환자와 가족에게 미치는 영향력과 치료 승인 후 달라질 수 있는 환자의 삶을 고려한다면 긴밀한 의사소통을 당연한 과정이라고 생각할 수도 있다.<sup>35</sup> FDA 자문위원회는 EMERGE 연구 결과에 대하여 ‘알츠하이머치매 치료제로써 아두카누맙의 효과를 입증하는 강력한 근거’가 될 수 있는지에 대하여 의견 차이가 많았으나 속고 끝에 2021년 6월 7일 4상 임상을 진행하여 효과를 입증해야 한다는 조건으로 승인하였다.

표적 치료로 뇌에 축적된 아밀로이드를 제거하는 면역매개 청소(immune-mediated clearance)과정에서 혈액뇌장벽이 손상되어 ARIA-E와 ARIA-H가 나타난다.<sup>13</sup> ARIA의 빈도는 아밀로이드 제거효과와 관련이 있는데 아두카누맙과 간테네루맙은 약 30%에서

발생하였는데 고용량 아두카누맙 치료군에서 ARIA-E가 더 많이 발생하였다(34%, EMERGE; 35.5%, ENGAGE). 아밀로이드판에 친화력이 상대적으로 낮은 레카네맙은 약 10%에서 발생하였다.<sup>13,35</sup> ARIA는 주로 치료 초기에 나타나며 대부분 무증상이지만 고용량 치료 환자의 6%는 부작용 때문에 치료를 중단하였으며 위약에 비해 ARIA-E 빈도 차이가 뚜렷하였다(위약, 2.7%; 고용량 아두카누맙, 35%). ARIA는 약 0.9%에서 착란(confusion), 지남력 상실(disorientation), 보행장애, 실조, 시각장애, 두통, 오심, 낙상, 흐려보임 같은 심각한 증상이 나타났다.<sup>13</sup> APOE ε4/4 대립유전자를 가진 한 환자에서 치료 도중 갑자기 심한 두통, 착란증상, 실서증을 동반하지 않는 실독증(alexia without agraphia)이 생겼다.<sup>47</sup> MRI 액체감쇠역전회복영상(fluid attenuated inversion recovery)에서 ARIA-E와 감수성영상에서 ARIA-H가 왼쪽 전두엽과 측두두정엽에 있었고 대비증강영상(contrast enhance sequence)에서 혈액뇌장벽 손상을 나타내는 결절형 대비증강이 보였다. 병변 위치는 11C-PiB PET에서 방사성추적자 흡수가 높았던 영역과 일치하였다. 혈압 치료와 함께 levetiracetam과 methylprednisolone 1,000 mg을 5일 정맥주사 후 ARIA관련 증상은 6개월에 걸쳐 회복되었다.<sup>47</sup>

ARIA-E와 비슷한 MRI 이상이 posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES)과 대뇌 아밀로이드혈관병(CAA)에 대한 염증반응으로 나타날 수 있으며 임상증상도 매우 비슷하고 증상개선에 따른 영상변화도 비슷하다.<sup>48</sup> PRES에서는 내피손상에 의해 혈액뇌장벽이 파괴되고 악성 고혈압이 유발되기도 한다. 반면 CAA 염증반응에서는 혈관성 Aβ에 대한 항체나 또는 뇌실질 Aβ가 혈관주위 간극공간으로 이동이 증가하면서 내피가 손상되는데 ARIA-E의 발생 기전도 비슷하다. ARIA-E에서 면역 매개 혈관손상에 의해 뇌혈관자동조절기능이 상실되고 내피기능 이상반응으로 악성 고혈압이 발생하는 것으로 추정한다.<sup>47,48</sup> 뇌영상을 반복촬영하고 용량 조절 모니터링을 통해 ARIA의 위험성을 줄일 수 있지만 향후 임상현장에서 ARIA 위험 감소를 위한 일관성 있는 종합 대책이 필요하다.

## 결 론

질병의 심각한 영향력과 부담감 때문에 안전하고 효과적인 약물 개발에 대한 기대감이 가장 큰 질환 중 하나인 알츠하이머치매는 치료제 효과와 선택의 한계에 따른 사회적 수요와 책임감이 신약 개발의 원동력으로 작용해 왔다. 최근 아두카누맙 승인을 계기로 AD 치료에 새로운 시대가 열리고 환자, 가족, 의료인 그리고 고령

화에 직면한 많은 일반인까지 관심과 희망을 갖게 되었다. 앞으로 해결해야 할 논란이 많지만 아두카누맙 승인은 향후 치료제 승인에도 변화와 영향을 미치게 될 것이다. 특정 약물 승인조건이 향후 개발될 약물의 승인기준 완화에 선례가 되어서는 안되며 과학적 근거기반 의학(evidence-based medicine)을 원칙으로 임상효과, 안전성, 편의성 평가를 통하여 더 나은 치료제 개발의 기틀을 마련하는 계기가 되어야 할 것이다. 치료한계에 직면하여 고통받는 환자의 선택권이 약효의 불확실성이나 위험성보다 우선하는 의료환경을 조성해서는 안 된다. 의사는 처방하는 약물에 대한 확신이 있어야 하고, 약물의 효과뿐 아니라 안전성 또는 불확실한 측면까지 환자 및 가족에게 솔직하고 충분히 설명해야 할 윤리적 책무가 있다. AD 치료제로 아밀로이드 표적 항체 치료가 도입되면 임상적 ARIA 관련 증상과 치료에 대하여 잘 숙지해야 한다. APOE ε4 대립유전자에 따른 위험성 계층화(risk stratification)가 치료 결정에 도움이 될 것이다. ARIA의 병태생리학적 기전을 규명하고 반응을 모니터링하고 적절하게 치료하기 위한 대규모 임상 연구가 필요할 것이다.

## REFERENCES

- National Institute of Dementia. [online] [cited 2021 Jul 7]. Available from: URL:https://www.nid.or.kr/main/main.aspx.
- Bartus R, Dean R, Beer B, Lippa, A. The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunction. *Science* 1982;217:408-414.
- Long JM, Holtzman DM. Alzheimer disease: an update on pathobiology and treatment strategies. *Cell* 2019;179:312-339.
- Shinji M, Hiroshige F, Hajime T. Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors for mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *J Alzheimer's Dis* 2019;71:513-523.
- Hardy JA, Higgins GA. Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science* 1992;256:184-185.
- Selkoe DJ, Hardy J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. *EMBO Mol Med* 2016;8:595-608.
- Vaz M, Silvestre S. Alzheimer's disease: recent treatment strategies. *Eur J Pharmacol* 2020;887:173554.
- Foroutan N, Hopkins RB, Tarride JE, Florez ID, Levine M. Safety and efficacy of active and passive immunotherapy in mild-to-moderate Alzheimer's disease: a systematic review and network meta-analysis. *Clin Investig Med* 2019;42:53-65.
- Lozupone M, Solfrizzi V, D'Urso F, Di Gioia I, Sardone R, Dibello V, et al. Anti-amyloid-β protein agents for the treatment of Alzheimer's disease: an update on emerging drugs. *Expert Opin Emerg Drugs* 2020;25:319-335.
- Hong W, Wang Z, Liu W, O'Malley TT, Jin M, Willem M, et al. Diffusible, highly bioactive oligomers represent a critical minority of soluble Aβ in Alzheimer's disease brain. *Acta Neuropathol* 2018;136:19-40.
- Panza F, Lozupone M, Logroscino G, Imbimbo BP. A critical appraisal of amyloid-β-targeting therapies for Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol* 2019;15:73-88.
- Hanseuw BJ, Betensky RA, Jacobs H, Schultz AP, Sepulcre J, Becker JA, et al. Association of amyloid and tau with cognition in preclinical Alzheimer disease: a longitudinal study. *JAMA Neurol* 2019;76:915-924.
- Tolar M, Hey J, Power A, Abushakra S. Neurotoxic soluble amyloid oligomers drive Alzheimer's pathogenesis and represent a clinically validated target for slowing disease progression. *Int J Mol Sci* 2021;22:6355.
- Maria MA, Sousa E. BACE-1 and gamma-secretase as therapeutic targets for Alzheimer's disease. *Pharmaceuticals* 2019;12:41.
- Wang Q, Yu X, Li L, Zheng J. Inhibition of amyloid-beta aggregation in Alzheimer's disease. *Curr Pharm Des* 2014;20:1223-1243.
- Sperling R, Jack CR, Black SE, Frosch MP, Greenberg SM, Hyman BT, 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.
- Holmes C, Boche D, Wilkinson D, Yadegarfar G, Hopkins V, Bayer A, et al. Long-term effects of Abeta42 immunization in Alzheimer's disease: follow-up of a randomised, placebo-controlled phase I trial. *Lancet* 2008;372:216-223.
- Orgogozo JM, Gilman S, Dartigues JF, Laurent B, Puel M, Kirby LC, et al. Subacute meningoencephalitis in a subset of patients with AD after Abeta42 immunization. *Neurology* 2003;61:46-54.
- van Dyck CH. Anti-amyloid-β monoclonal antibodies for Alzheimer's disease: pitfalls and promise. *Biol Psychiatry* 2018;83:311-319.
- Panza F, Frisardi V, Imbimbo BP, Seripa D, Paris F, Santamato A, et al. Bapineuzumab: anti-beta-amyloid monoclonal antibodies for the treatment of Alzheimer's disease. *Immunotherapy* 2010;2:767-782.
- Imbimbo BP, Ottonello S, Frisardi V, Solfrizzi V, Greco A, Seripa D, et al. Solanezumab for the treatment of mild-to-moderate Alzheimer's disease. *Expert Rev Clin Immunol* 2012;8:135-149.
- Doody RS, Farlow M, Aisen PS. Phase 3 trials of solanezumab for mild-to-moderate Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2014;370:311-321.
- Delrieu J, Ousset PJ, Vellas B. Gantenerumab for the treatment of Alzheimer's disease. *Expert Opin Biol Ther* 2012;12:1077-1086.
- Sevigny J, Chiao P, Bussière T, Weinreb PH, Williams L, Maier M, et al. The antibody aducanumab reduces Aβ plaques in Alzheimer's disease. *Nature* 2016;537:50-56.
- Ostrowitzki S, Lasser RA, Dorflinger E, Scheltens P, Barkhof F, Nikolcheva T, et al. A phase III randomized trial of gantenerumab in prodromal Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther* 2017;9:95.
- Logovinsky V, Satlin A, Lai R, Swanson C, Kaplow J, Osswald G, et al. Safety and tolerability of BAN2401 - a clinical study in Alzheimer's disease with a protofibril selective Aβ antibody. *Alzheimers Res Ther* 2016;8:14.
- Hey JA, Kocis P, Hort J, Abushakra S, Power A, Vyhánek M, et al. Discovery and identification of an endogenous metabolite of tramiprosate and its prodrug ALZ-801 that inhibits beta amyloid oligomer formation in the human brain. *CNS Drugs* 2018;32:849-861.
- Young SC. A systematic review of anti-amyloidogenic and metal-chelating peptoids: two structural motifs for the treatment of Alzheimer's disease. *Molecules* 2018;23:296.
- Hashimoto T, Serrano-Pozo A, Hori Y, Adams KW, Takeda S, Banerji AO, et al. Apolipoprotein E, especially apolipoprotein E4, increases the oligomerization of amyloid peptide. *J Neurosci* 2012;32:15181-15192.
- Cedarbaum JM, Jaros M, Hernandez C, Coley N, Andrieu S, Grundman M, et al. Rationale for use of the clinical dementia rating sum of boxes

- as a primary outcome measure for Alzheimer's disease clinical trials. *Alzheimers Dement* 2013;9:45-55.
31. Sevigny J, Chiao P, Bussière T, Weinreb PH, Williams L, Maier M, et al. Addendum: the antibody aducanumab reduces A $\beta$  plaques in Alzheimer's disease. *Nature* 2017;546:564.
  32. Swanson CJ, Zhang Y, Dhadda S, Wang J, Kaplow J, Lai RYK, et al. A randomized, double-blind, phase 2b proof-of-concept clinical trial in early Alzheimer's disease with lecanemab, an anti-A $\beta$  protofibril antibody. *Alzheimers Res Ther* 2021;13:80.
  33. Klein G, Delmar P, Voyle N, Rehal S, Hofmann C, Abi-Saab D, et al. Gantenerumab reduces amyloid-beta plaques in patients with prodromal to moderate Alzheimer's disease: a PET substudy interim analysis. *Alzheimers Res Ther* 2019;11:101.
  34. Mintun MA, Lo AC, Evas CD, Wessels AM, Ardayfio PA, Andersen SW, et al. Donanemab in early Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2021;384:1691-1704.
  35. Cummings J, Aisen P, Lemere C, Atri A, Sabbagh M, Salloway S. Aducanumab produced a clinically meaningful benefit in association with amyloid lowering. *Alzheimer's Res Ther* 2021;13:98-100.
  36. 221AD301 Phase 3 Study of Aducanumab (BIIB037) in Early Alzheimer's Disease (ENGAGE). [online] [cited 2021 Jul 7]. Available from: URL:<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02477800>.
  37. 221AD302 Phase 3 Study of Aducanumab (BIIB037) in Early Alzheimer's Disease (EMERGE). [online] [cited 2021 Jul 7]. Available from: URL:<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02484547>.
  38. Biogen. Biogen and eisai to discontinue phase 3 ENGAGE and EMERGE trials of aducanumab in Alzheimer's disease. [online] 2019 Mar 21 [cited 2021 Jul 7]. Available from: URL:<http://investors.biogen.com/news-releases/news-release-details/biogen-and-eisai-discontinue-phase-3-engage-and-emerge-trials>.
  39. Biogen. Biogen plans regulatory filing for aducanumab in Alzheimer's disease based on new analysis of larger dataset from phase 3 studies. [online] 2019 Oct 22 [cited 2021 Jul 7]. Available from: URL: <https://investors.biogen.com/news-releases/news-release-details/biogen-plans-regulatory-filing-aducanumab-alzheimers-disease>.
  40. Haeberlein SB, Hehn C, Tian Y, Chalkias S, Muralidharan KK, Chen T, et al. Emerge and engage topline results: phase 3 studies of aducanumab in early Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement* 2020;16(S9):e047259.
  41. Alexander GC. Evaluation of aducanumab for Alzheimer disease. Scientific evidence and regulatory review involving efficacy, safety, and futility. *JAMA* 2021;325:1717-1718.
  42. Arnold C. Post-hoc analysis could give new life to the Alzheimer's drug aducanumab. *Nat Med* 2020 Nov 2. [Epub ahead of print]
  43. U.S. Food and Drug Administration. Demonstrating substantial evidence of effectiveness for human drug and biological products. [online] 2019 Dec [cited 2021 Jul 7]. Available from: URL:<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/demonstrating-substantial-evidence-effectiveness-human-drug-and-biological-products>.
  44. Morant AV, Jagalski V, Vestergaard HT. Characteristics of single pivotal trials supporting regulatory approvals of novel non-orphan, non-oncology drugs in the European Union and United States from 2012-2016. *Clin Transl Sci* 2019;12:361-370.
  45. Andrews JS, Desai U, Kirson NY, Zichlin ML, Ball DE, Matthews BR. Disease severity and minimal clinically important differences in clinical outcome assessments for Alzheimer's disease clinical trials. *Alzheimers Dement (N Y)* 2019;5:354-363.
  46. Public Citizen. Request for an Office of Inspector General investigation of the FDA's inappropriate close collaboration with Biogen before and after the submission of the biologics license application for aducanumab for treatment of Alzheimer's disease. [online] [cited 2021 Jul 7]. Available from: URL:<https://mkus3lurbh3lbztg254fzode-wpengine.netdna-ssl.com/wp-content/uploads/2660.pdf>.
  47. VandeVrede L, Gibbs DM, Koestler M, Joie RL, Ljubenkova PA, Provost K et al. Symptomatic amyloid-related imaging abnormalities in an APOE  $\epsilon$ 4/ $\epsilon$ 4 patient treated with aducanumab. *Alzheimer's Dement* 2020;12:e12101.
  48. Sakai K, Yamada M. A $\beta$  immunotherapy for Alzheimer's disease. *Brain Nerve* 2013;65:461-468.