

알츠하이머병의 진단과 치료제 개발 동향

김지운 연구원 한국바이오협회 바이오경제연구센터
김행준 전문위원 치매극복연구개발사업단

알츠하이머병(Alzheimer's disease)은 치매를 일으키는 가장 흔한 퇴행성 뇌 질환으로, 국내 65세 이상 치매 환자 4명 중 3명은 알츠하이머형 치매이다. 알츠하이머병의 정확한 발병 기전과 원인에 대해서는 알려지지 않았지만, 뇌 속에 존재하는 아밀로이드 베타(Aβ)와 과인산화 타우(Hyperphosphorylated Tau) 단백질 등 이상 단백질이 뇌 속에 쌓여 발생하는 것으로 그 원인을 보고 있다.

IMARC 리서치 자료에 의하면, 글로벌 알츠하이머병 치료제 시장 규모는 2020년 63억 4,000만 달러에 달하며, 2021년부터 2026년까지 연평균성장률(CAGR) 6.5%로 확대할 것으로 예상되고 있다. 그러나, 현재까지 미국식품의약국(FDA)에서 승인한 알츠하이머병 약물들은 인지 기능을 개선하고 증상을 완화하는 목적 위주이며, 아직 근본적인 치료 약물이 없어 글로벌 시장의 미충족 수요가 매우 높다. 근본적인 치료제로는 최초 허가를 받은 '아두헬름(Aduhelm)'의 경우에도, 임상 1상 (PRIME 연구)에서 경증 알츠하이머병 대상으로, 아밀로이드 베타 제거에서의 안전성(Safety)과 효능(Efficacy)을 확인하였고, 패스트 트랙(Fast track)의 과정을 밟았다. 그러나, 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 실정이다.

치매증상 발병 10~20년 전부터 뇌의 병변이 나타나는 것이 알려지면서 바이오마커를 활용하여 알츠하이머병에 의한 중증 인지기능 장애 발생 전에 알츠하이머병을 진단할 수 있는 조기진단법 개발의 중요성이 더욱 강조되고 있다. 알츠하이머병 진단 바이오마커는 조기진단에서의 활용을 위해 높은 재현성(reproducibility), 특이도(specificity)와 민감도(sensitivity)가 요구되며, 실제 임상에서 활용이 가능해야 한다. 본 브리프에서는 알츠하이머병의 진단과 관련된 바이오마커 개발 동향을 살펴보고, 알츠하이머병 치료제 개발의 국내·외 임상 및 파이프라인 등에 대하여 분석하여 동향을 파악하고자 한다.

알츠하이머병 진단 및 바이오마커(Biomarker) 개발 동향

현재 근원적 치료법이 없지만 알츠하이머병의 초기 단계(preclinical 또는 prodromal 단계)에서의 조기진단 및 새로운 알츠하이머병 바이오마커의 사용은 알츠하이머병의 치료제 개발에서 매우 효과적인 전략으로 활용될 수 있다. 최근에는 진단기술이 발달해 환자의 뇌척수액으로부터 아밀로이드 베타와 타우 단백질을 측정해 질환 감별이 가능하다. 이와 관련하여 2022년 5월 4일, 미국식품의약국(FDA)은 아밀로이드 플라그의 조기발견을 위한 최초의 ‘Lumipulse G β -Amyloid Ratio(1-42/1-40)’ 체외진단(IVD) 테스트에 대한 마케팅을 허용하였다. Lumipulse 테스트는 인간의 뇌척수액에서 발견되며 플라그 형성이 가능한 특정 단백질인 아밀로이드 베타 1-42와 1-40 농도의 비율을 측정하는 방식으로, 의료진이 환자의 특징적인 징후를 발견하는데 도움이 된다. 승인은 ADNI(Alzheimer’s Disease Neuroimaging Initiative) 샘플에 대한 임상 연구의 안전성 및 효능 데이터를 기반으로 하였으며, 양성 결과가 나온 사람의 97%는 PET 스캔에서 아밀로이드 플라그를 확인하였고, 음성 결과가 나온 사람의 80%는 음성 아밀로이드 PET 스캔을 보였다.¹

그러나, 뇌척수액 또는 양전자방출단층촬영(PET)을 이용한 바이오마커 분석을 통해 알츠하이머병을 조기 진단하는 방법의 경우 확실한 진단에 비해 한계점이 존재한다. 뇌척수액 검사법의 경우 침습적이며, PET 검사는 비용적으로 큰 부담이 있어 수많은 환자를 대상으로 범용적으로 적용하기에는 어렵다는 단점이 존재한다 (표1).²

따라서, 기존 검사의 단점 보완이 가능한 대안으로서 혈액 내 바이오마커 기반의 알츠하이머병 진단 연구가 활발하게 진행되고 있다. 유망한 혈액 내 알츠하이머병 바이오마커로 아밀로이드베타(A β), 타우(Tau), 인산화 타우(phosphor-Tau)가 알츠하이머병 증상과 직접적인 마커로 알려져 있으며, 미세신경섬유 경쇄(Neurofilament light chain, NfL), 교섬유산성단백질(Glial fibrillary acidic protein, GFAP)등의 마커도 신경독성에 따른 마커로 주목받고 있다. 이 밖에도, 다양한 혈액진단 검사 및 대사체학 기반 검사 등을 추가하여 알츠하이머병에 대한 진단 정확도, 민감도, 특이도 등 진단 성능을 향상시킬 수 있는 진단 방법이 지속적으로 개발되고 있다.³

[표 1] 알츠하이머병 진단 바이오마커⁴

대분류 (Biomarker)	소분류 (Target)	장점	한계점
① 이미징(Imaging) *PET Imaging	(1) 아밀로이드 이미징 (Amyloid imaging)	· 경도인지장애(Mild cognitive impairment, MCI)에서 알츠하이머병 (AD)로의 진행에 대한 높은 예측 정확도를 가짐. · 항 아밀로이드(Anti-amyloid)요법에 대한 모니터링시, 유용하게 사용됨.	· 경도인지장애(Mild cognitive impairment, MCI)초기부터 농도가 높게 나타나므로 이후의 병의 진행상황에 따른 변화를 판단하기 어려움. · 극심한 인지장애의 경우, 예측이 어려움.
	(2) 타우 이미징 (Tau imaging)	· Tau 항체(PHF)에 대한 높은 선택성 및 유용성을 가짐. · 아밀로이드 이미징 방법보다, 더 높은 예측 정확도를 가짐.	· 비 특이적 타우 뇌영상 리간드들이 개발되거나, Monoamine oxidase A(MAO-A)의 결합 등의 문제가 발생함.
	(3) 신경변성 이미징 (Neurodegeneration imaging)	· 경도인지장애(Mild cognitive impairment, MCI)에서 치매까지의 진행에 대한 모니터링이 가능함.	· 급성(Acute)과 만성(Chronic) 염증에 대한 식별이 어려움.
② 뇌척수액(AD fluid)	(1) 뇌척수액 속 아밀로이드 베타 단백질(A β in fluids)	· 알츠하이머 질환에 대해 고감도 식별이 가능함.	· 질병의 진행정도(Progress)와는 낮은 상관 관계를 보임.
	(2) 뇌척수액 속 타우 단백질 (Tau in fluids)	· 질병의 진행정도(Progress)와 높은 상관관계를 보임.	· 알츠하이머 이외에 다른 치매(Dementia) 및 신경변성질환이 같이 동반 질환 (Comorbidity)으로 판단될 수 있음.
	(3) 뇌척수액 속 신경 변성 마커들 (Neurodegeneration markers in fluids)	· 급격하게 진행되는 인지감소증상 및 질병 진행을 트래킹 하기 유용함.	

📦 글로벌 알츠하이머병 신약 파이프라인 분석⁵

코로나 19 팬데믹의 장기화로 인해 임상 환자 모집 등의 어려움을 겪거나 연구가 중단 및 지연되는 일이 빈번하게 일어남에도 불구하고, 2021년 알츠하이머병 치료제 개발 영역에는 여전히 다양한 연구들이 시도되고 있다. 전세계 약 5,000만명으로 추산되는 알츠하이머병 환자가 매년 지속적으로 증가하고, 알츠하이머병으로 인해 고조된 공중 보건 위기(Public health crisis)로 인해 발병을 예방 및 지연하고, 원인을 치료하기 위한 치료제 개발 필요성이 더욱 커지게 되었다.

미국국립보건원이 운영하는 임상시험정보사이트(clinicaltrials.gov)의 2022년 1월 5일자 자료를 기준으로, 2022년 알츠하이머병 신약 파이프라인에 대한 연례보고서가 발표되었다. 2022년 알츠하이머병 신약 임상 상황을 보면, 전 세계에서 143개 신약 후보물질을 대상으로 총 172건의 임상시험이 시행되었다.

상용화에 가장 근접한 임상 3상에 진입한 신약 후보물질은 31개 (임상 47건)로, 임상 2상 82개 (임상 94건), 임상 1상은 30개(임상 31건)로 연구가 진행되었다.

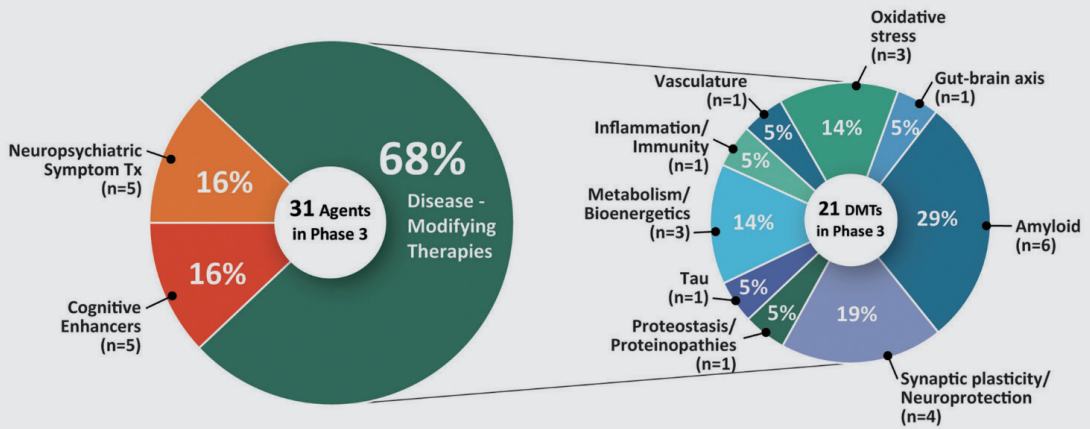
세부적으로, 원인조절치료제(Disease-modifying therapy, DMT)는 143개의 전체 후보물질 중 119개 (83.2%)로 대부분을 차지하였다. '21년도 신약 임상에서도 DMT의 경우, 126개 전체 후보물질 가운데 104개를 차지하며 82.5%의 높은 점유율을 보인만큼, 해당 용도의 후보물질은 꾸준히 큰 비중을 차지하고 있다. 다음으로 인지기능 강화제(Cognitive enhancer) 14개(9.8%), 신경정신행동 증상 개선제(Neuropsychiatric and behavioral)가 10개(6.9%)로 나타났다. 원인조절치료제(DMT)의 종류는 바이오의약품 40개(33.6%), 저분자 의약품 79개(66.4%)로 구분되었으며, 원인조절치료제(DMT) 용도의 후보물질 임상 은 아밀로이드 베타 표적 계열이 20개(16.8%), 타우 단백질 표적 계열이 13개(10.9%)로 나타났다.

[그림 1] 알츠하이머병 신약 개발 파이프라인(2022년 1월 5일 자 기준)



상용화를 타겟으로 하는 임상 3상 현황의 경우, 31개의 약물에 총 47건의 임상이 진행되었으며, 알츠하이머병 치료에 대한 약물이 용도별로 다양하게 분포되었다. 원인조절치료제(DMT) 임상이 67.8%로 대부분을 차지하며, 증상조절제(Neuropsychiatric Symptom)가 16%, 인지증진약물(cognitive enhancers)가 16%를 차지하였다. 더불어, 원인조절치료제(DMT) 임상에는 알츠하이머병의 주요한 원인 물질인 아밀로이드 베타를 주된 표적(29%)으로 하며, 신경계 가소성 및 보호(Synaptic plasticity/Neuroprotection, 19%) 등을 표적으로 하였다.

[그림 2] 알츠하이머병 임상 3상 단계의 약물 용도별 분포



🏥 국내 알츠하이머병 치료제 개발 동향

국내 바이오제약 기업의 줄기세포치료제, 펩타이드 의약품 등 알츠하이머병 치료제 개발 또한 활발히 이루어지고 있다. 몇 가지를 예로 들자면, ㈜젬백스앤카엘은 식약처로부터 중증 알츠하이머병 환자를 대상으로 펩타이드의약품에 해당되는 'GV1001'에 대해 3상 임상시험을 승인받았다. 차바이오텍은 줄기세포 치료제 기반의 알츠하이머병 치료제를 개발 중이다. 아리바이오는 단일 기전 약물에 집중해 온 다국적 제약사들과는 다르게, 약물 하나로 여러 작용을 하는 '다중기작' 약물을 개발 중이다. 에이비엘 바이오는 바이오 항체 치매신약 개발을 진행 중이다.

이밖에도, 셀트리온은 국내 경피용약물전달시스템(DDS) 개발 기업 '아이큐어'와의 공동개발

을 통해 알츠하이머병 치매 치료용 도네페질(Donepezil) 패치제에 대한 식약처 품목허가를 획득하며, 기업들은 경구제·주사제 이외에도 다양한 제형의 임상 및 상용화를 진행하고 있다.

[표 2] 국내 알츠하이머병 치료제 개발 기업 현황

회사명	핵심 후보물질 (Candidate)	임상 단계	분류	기능
	GV1001	3상	펩타이드 의약품	아밀로이드 베타(Aβ) 및 Tau 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

출처 : 각 기업 홈페이지

맺음말

알츠하이머병은 다른 퇴행성 뇌질환보다 조기진단을 통한 치료가 필수적으로 요구된다. 전 세계적으로, 알츠하이머병 환자의 뇌내 아밀로이드 베타 축적 및 타우 축적 특이적 표지자를 통한 이미징과 혈액 및 뇌척수액(Cerebrospinal Fluid, CSF) 속의 아밀로이드 베타 및 인산화 타우 축적을 통한 진단 등 상당한 연구가 진행되었으나, 현재까지 아밀로이드(Amyloid) 바이오마커 이외에 증명 및 승인되어 실제 임상적으로 적용한 마커는 아직 많지 않다. 그럼에도 불구하고, 알츠하이머병 연구자들은 질병의 중증도를 평가하기 위한 뇌활동, 체액 대사산물 변화 측정의 방법 등 신뢰할 수 있는 여러 진단 및 치료법을 개발중이다. 알츠하이머병의 임상 진단을 위한 바이오마커의 조건으로 높은 민감도(Sensitivity)와 특이도(Specificity)가 요구됨을 감안했을 때, 향후 진단 개발법에도 이러한 점이 충분히 고려되어야 할 것이다. 현재까지의 후보 바이오마커 및 진단 방식을 조합한 형태로 접근하였을 때, 조기발견에 대한 해답을 찾는 확률이 높아질 것으로 예상된다.

치료제 개발의 경우에도 성공률이 매우 낮고, 최근 임상 3상에서 실패하는 경우가 다수 발생하지만, 치료제 시장을 빠르게 선점하기 위해 전 세계적으로 '22년 기준 170여 개의 글

로벌 파이프라인을 통한 연구가 진행 중에 있다. 서론에 언급하였던 바이오젠의 ‘아두헬름 (Aduhelm)’의 경우에도, 치료제를 빠르게 승인하기 위한 신속 심사제도인 ‘Fast track’ 제도를 활용하여 조건부 허가를 받았으나, 유용성을 입증할 서류 부족 판단으로 최근 EU의 허가가 철회되었다. 이처럼 치료제 신약 개발에 대한 성공확률이 낮은 만큼, 정부의 적극적인 지원 및 민간 기업의 수요에 대응하기 위한 장기적인 전략과 투자가 중요할 것으로 보인다. 또한, 알츠하이머병 치료제 개발현황 중 원인조절치료제(DMT)의 연구가 가장 많다는 사실에 비추어 볼 때 전세계적으로 알츠하이머병의 근원적인 치료를 위한 방법을 모색하고 있다는 것을 시사한다.

앞으로의 알츠하이머병 치료제는 ‘완화’의 개념이 아닌, 명확한 원인 ‘치료’의 개념으로 변화해야 할 것이다.

< 참고자료 >

1. FDA, FDA Permits Marketing for New Test to Improve Diagnosis of Alzheimer’s Disease, 2022.05.04.
2. 환경 Bio Insight, 알츠하이머병 조기진단, 꿈에서 현실로, 2021.06
3. Antoine Leuzy et al. “Blood-based biomarkers for Alzheimer’s disease.” EMBO Mol Med (2022) 14:e14408
4. Zhou, John, Marc Benoit, and Md Golam Sharoar. "Recent advances in pre-clinical diagnosis of Alzheimer’s disease." Metabolic Brain Disease (2021): 1-23.
5. Cummings, Jeffrey, et al. "Alzheimer’s disease drug development pipeline: 2022." Alzheimer’s & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions 8.1 (2022): e12295.

Writer

김지운 한국바이오협회 바이오경제연구소, 연구원

Reviewer

김행준 치매극복연구개발사업단, 전문위원

BIO ECONOMY BRIEF

발행 : 2022년 5월 | 발행인 : 고한승 | 발행처 : 한국바이오협회 한국바이오경제연구소
 13488 경기도 성남시 분당구 대왕판교로 700 (삼평동, 코리아바이오파크) C동 1층, www.koreabio.or.kr
 * 관련 문의 : 한국바이오협회 한국바이오경제연구소 e-mail : Koreabio1@koreabio.org



Innovating Data Into Strategy & Business



9 772508 681005 55
 ISSN 2508-6812