

# 치매 치료제의 개발 동향

저자 김성철  
영남대학교 임상약학대학원 겸임교수  
약학정보원 학술자문위원

## 개요

치매는 주로 내과적 신경과적 원인으로 뇌신경의 일시적 혹은 지속적인 손상이 발생한 것으로, 정신기능의 전반적인 장애가 나타나는 것을 특징으로 하는 진행성·퇴행성 질환이다. 흔히 '노망' 또는 '망녕'으로도 일컬어지며 아직까지 발병 원인이 정확하게 밝혀지지 않았지만 노화와 밀접한 관계가 있는 것으로 알려져 있다.

치매는 노인인구가 급격히 증가하고 있는 현대 사회에서 최대의 노화 질환일 뿐만 아니라 21세기에 인류가 당면할 심각한 보건문제가 될 것으로 예상되고 있기 때문에 '21세기 질환'으로 명명되고 있다. 현재까지 치매의 원인으로 받아들여지고 있는 노화 과정에서 베타 아밀로이드(Beta-amyloid)라는 단백질이 뇌에 축적되어 야기되는 알츠하이머병이 가장 중요한 것이고, 이것 이외의 치매의 원인에 따른 종류로는 뇌동맥의 경화에서 오는 혈관형 치매, 알코올성 치매, 그리고 파킨슨병 치매 등이 있다.

현재까지 FDA등을 통해 공식적으로 치매 치료제로 허가된 약물은 대부분 알츠하이머병에 의한 치매를 대상으로 하고 있다. 그리고 그 약물 작용점도 acetylcholinesterase라는 효소로 제한되어 있다. 하지만 이 효소는 치매를 일으키는 근본적인 원인을 제공하는 것은 아니다. 이 효소를 저해함으로써, 알츠하이머병으로 인한 치매 환자에게 나타나는 acetylcholine이라는 신경 전달 물질 저하 현상을 억제하여 정상적인 생활이 가능하도록 유도하는 역할만을 할 뿐이다. 아직까지는 어떤 범주에 속하는 치매이건 간에 치매라는 질환의 원인을 근본적으로 되돌려 정상 상태로 만들어주는 약물은 없는 실정이다. 본 호에서는 아직까지 원인이 확실하게 밝혀져 있지 않은 치매의 치료제 동향에 대하여 알아본다.

## 키워드

알츠하이머병, 베타아밀로이드, 타우 단백질, 아세틸콜린

## 1. 서론

치매(dementia)는 알츠하이머병(Alzheimer's disease, AD)을 포함하는 신경퇴행성 질환으로 잘 알려져 있다. 치매는 여러 종류로 구분되며 그 중에는 50-80%가 알츠하이머병 (Alzheimer's disease, AD), 20-30%가 혈관성 치매(vascular dementia), 5-10%정도가 이마관자엽 치매(frontotemporal dementia), 나머지 5%미만이 루이소체 치매(dementia with Lewy bodies) 등이 있다. 치매의 증상으로 기억력 및 인지능력의 저하를 손꼽을 수 있고, 그 중 알츠하이머병은 기억력 감퇴, 우울감, 판단력 저하 및 혼란 증세를 나타낸다. 혈관성 치매는 알츠하이머병과 유사한 증상을 나타내지만 기억력에는 영향을 덜 미치며, 이마관자엽 치매는 인간성, 성격의 변화를 가져오고 언어구사에 어려움을 겪는다. 루이소체 치매는 알츠하이머병과 유사하고 환각과 떨림 증세를 나타낸다. 신경병리학적으로 알츠하이머병은 아밀로이드 플라크(amyloid plaque), 신경원섬유 엉킴(neurofibrillary tangle), 혈관성 치매는 일련의 경미한 뇌졸중으로 인한 뇌의 혈류 감소를 나타내며, 이마관자엽 치매는 정면 및 측두엽에 제한적으로 손상이 발견된다. 루이소체 치매의 경우 피질의  $\alpha$ -synuclein의 루이소체가 neuron 내에서 관찰된다. 또한 tauopathy도 관찰된다. 이러한 치매의 원인을 표적하는 여러 종류의 원인 물질을 타겟으로 연구를 계속하고 있다.

## 2. 치매 치료제의 작용기전에 따른 분류

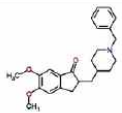
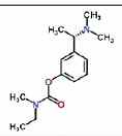
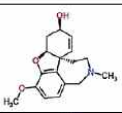
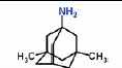
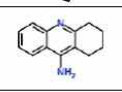
### 1) Cholinesterase inhibitor

1996년 donepezil (Aricept<sup>®</sup>)이 FDA의 승인을 받았으며, acetylcholinesterase (AChE)의 활성을 억제하여 acetylcholine의 분해를 억제함으로써 신경연접 내의 아세틸콜린 농도를 증가시킬 수 있고, 이로써 인지기능의 향상을 유도한다. 3~10 mg의 donepezil의 용량에서 인지 저하에 효과를 나타낸다고 보고하였다. rivastigmine (Exelon<sup>®</sup>)은 AChE와 butyryl-cholinesterase (BuChE)을 동시에 저해하며 AChE에 의해 바로 대사되어 다른 약물과의 상호작용이 적다고 알려져 있다. Galantamine(Reminyl<sup>®</sup>)은 AChE억제의 역할을 하며 nicotinic receptor와의 구조적 유사성으로 인한 잠재력이 예상되는 약물이다. 상대적으로 순응도가 낮지만 집중력 개선에 조금 더 효과적이라는 보고가 있다. 일반적으로 cholinesterase inhibitor의 흔한 부작용으로는 오심, 구토, 식욕감퇴, 복통 등의 소화기 계통의 부작용이 있다. Donepezil은 상대적으로 부작용이 적다고 알려져 있고, 최근 개발된 rivastigmine의 경피제재(Exelon<sup>®</sup> patch)는 대사속도가 느리며 체내 약물농도의 변화가 적어 경구제재와 비슷한 효과를 보이며 소화기계 부작용이 1/3가량 적다는 장점이 있다.

### 2) NMDA 수용체 길항제

정상적인 기억회로에서 NMDA는 tau-FYN의 결합하여 기억의 형성에 관여한다. 알츠하이머병에서 NMDA 수용체는 glutamate에 의해 활성화되어 흥분독성(excitotoxicity)과 신경퇴행을 유발한다. 또한 비정상적 과활성은 Aβ와 tau 단백질의 생성 증가에 관여한다. 2003년에 FDA는 memantine (Ebixa<sup>®</sup>)을 알츠하이머병 치료제로 승인하였고, 그 기전은 비경쟁적 NMDA 수용체 길항제로서 glutamate의 과활성을 억제하는 것으로 보고되었다. 부작용은 cholinesterase inhibitor와 비교하였을 때 상대적으로 드물게 나타나지만 두통, 기면, 피로, 불안초조 등의 증상이 보고되어있다. Memantine의 cholinesterase inhibitor와의 병용은 가능하나 단일제재와 비교했을 때 그 효과의 우월성은 보고되지 않았다. 또한, memantine은 경증-중증도(moderate-to-severe)에서만 그 효과가 승인되었고 더 경미한 단계에서는 그 효능이 제한적으로 나타났다.(표-1)

(표-1) 시판 중인 치매치료제

성분명	상용명	구조	FDA 승인	기전	대상
Donepezil	Aricept <sup>®</sup>		1996년	AChE 저해	경증-중증도 치매
Rivastigmine	Exelon <sup>®</sup>		1997년	AChE, BuChE 동시 저해	경증 AD 치매
Galantamine	Razadyne		2001년	AChE 억제, nicotinic receptor 유사구조	경증 AD
Memantine	Ebixa <sup>®</sup>		2003년	NMDA 수용체 길항제, glutamate의 과활성 억제	경증-중증도 치매
Tacrine-huperzine A			1993년 (tacrine)		경증 치매 증상 관리
Donepezil + memantine	NAMZARIC		2014년	Cholinesterase inhibitor + NMDA receptor 길항제	중증도-중증 AD

Bayesian network 메타 분석에서 경증 알츠하이머병 치료제 가운데 ChE의 효능과 내성에 대한 조사에 따르면 ChE는 인지능력 개선에 유의적으로 관여하며 galantamine, rivastigmine, donepezil 순으로 보고되었다. 또한, 전역 변경(global change)는 donepezil과 rivastigmine이 placebo 군과 비교하였을 때 유의적으로 개선 능을 나타내었고 donepezil에 더 나은 효율을 나타내었다. ChE간의 내성(tolerability)의 경우 donepezil을 제외한 ChE가 부작용이 높게 나타났다(표-2)

(표-2) 시판 알츠하이머병 치료제의 효율 및 내성도 비교표

증상	치료제 별 효율/내성 계층도
인지(cognition)	Galantamine > rivastigmine > donepezil
전역 변경(global change)	Donepezil > rivastigmine > galantamine
신경 정신병적 증상	Galantamine > donepezil > rivastigmine
부작용 보고	Donepezil < galantamine < rivastigmine patch < rivastigmine
메스꺼움(nausea)	Rivastigmine patch < donepezil < galantamine < rivastigmine
구토(vomiting)	Donepezil < rivastigmine patch < galantamine < rivastigmine
설사(diarrhea)	Galantamine < rivastigmine < rivastigmine patch < donepezil
어지럼증(dizziness)	Rivastigmine patch < galantamine < donepezil < rivastigmine

(표-2)에 나타난 바와 같이 기존 약물들의 심각한 부작용은 메스꺼움, 구토, 설사, 어지러움증이 주된 것이었다. 따라서 이를 해소하기 위하여 생체이용률, 체내 약물의 지속시간을 유지하면서 부작용을 감소시킬 수 있는 패치 타입, 마이크로니들 타입 등 경피제제의 제형 개발이 진행 중이다. 2016년 보령제약과 라파스는 도네페질 마이크로니들 경피제제의 공동 개발 및 공급 계약을 체결하여 새로운 제형의 치매치료제를 개발 중에 있으나 아직까지 확실한 임상 효과를 증명하지 못한 상태이다.

### 3) $\beta$ amyloid 단백질 억제제

아밀로이드 가설은 AD 발병 가설에서 가장 중심이 되는 이론으로, 아밀로이드 전구 단백질 (amyloid precursor protein)이 단백질분해효소( $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ - secretase)에 의하여  $A\beta$ 를 생성시키거나 혹은  $A\beta$ 를 생성시키지 않는 경로로 나뉘어 진행된다. 현재까지 아밀로이드 가설이 AD 발병에 중요한 역할을 한다고 여겨졌기 때문에 개발중인 많은 치매치료제 후보 물질이 이 가설의 대사산물 및 관련 효소를 표적하고 있으며, 이와 관련한 많은 임상 시험이 수행되고 있다. 뇌조직에서  $A\beta$  농도를 감소시키기 위하여  $A\beta$ 의 생성을 감소시키거나  $A\beta$  aggregation 억제,  $A\beta$ 의 분해 및 배설을 촉진시키는 것이 그 기전이라 할 수 있다.  $A\beta$ 의 생성을 감소시키기 위하여  $A\beta$ 의 생성에 관여하는 효소인  $\alpha$ -secretase의 강화,  $\beta$ -secretase의 억제,  $\gamma$ -secretase의 조절을 기반으로 후보 치료물질이 연구되고 있고,  $A\beta$  aggregation 억제제는  $A\beta$  monomer 및 oligomer가 fibril로 응집을 저해시키는 것을 목표로 한다. 응집 이후에  $Cu^{2+}$ 와  $Zn^{2+}$ 와 같은 금속이온에 작용하는 metal chelator 역할을 하는 금속 단백질 감소 물질인 PBT2 에 대한 연구가 진행되었고, 능동 및 수동 면역치료제의 연구도 진행 중이다.

임상시험이 진행 중인 제품은 Roche/Genetech의 Gantenerumab과 Roche/Genetech/AC immune의 Crenezumab 및 Biogen의 adcanumab이 있다.

Gantenerumab은 A $\beta$ 의 N-terminus의 epitope에 결합하는 단일클론 항체 (monoclonal antibody)로 microglia에 매개한 plaque의 phagocytic clearance를 야기시킨다. 본 제품은 경증-중증도 AD 환자에 대한 3상 임상시험에서 실패하였으나, 현재 초기단계의 AD 환자를 대상으로 새로운 3상 임상시험을 진행 중에 있다. Crenezumab은 monomer, oligomer, fibril과 같은 A $\beta$ 의 여러 형태에 결합하는 단일클론항체 (monoclonal antibody)로 2014년의 2상 임상시험에서는 인지기능 감소를 서서히 낮추어 실패하였으나 이 결과를 바탕으로 고농도가 경증 AD에 효과가 있을 것으로 추정하여 현재 3상 임상시험을 하고 있다. Adcanumab의 경우 2016년에 Nature에 54주 동안 165명의 전조기 및 경증 AD환자에 대한 PRIME study를 발표하면서 3상 임상시험에 대한 가능성을 제시하였다. Nature에 따르면 adcanumab 3, 6, 10 mg/kg은 뇌의 A $\beta$  plaque를 농도에 의존적으로 감소시켰고 이로 인하여 A $\beta$  plaque 감소에 대한 임상시험적 가설에 힘을 실어주었다. 2017년에 Alzheimer's & Dementia에 발표된 CAD106의 2b상 시험에서는, 능동 A $\beta$  면역치료제 (active A $\beta$  immunotherapy) 후보물질인 CAD106는 450  $\mu$ g에서 항체반응과 내성 사이에서 최적의 균형을 나타내었고 향후 초기단계의 환자를 대상으로 대규모 임상시험의 필요성을 피력하고 있다.

본 제품들은 임상 시험이 빨라도 2020년 이후에 종결될 것으로 예상되고 있다.

#### 4) tau 관련 물질

Tau에 대한 연구로 tau병증에 직접적으로 작용하는 물질이 있다. 예를 들어, SRN-033-556, CHIR-98014, SB216763, alsterpaullone, AR-A014418과 같은 tau kinase inhibitor와 paclitaxel과 같은 microtule stabilizer, Thimet-G와 같은 O-GlcNAcase inhibitor 등이다. 타우병증 (tauopathy)을 치료하는 질병변형치료제(disease-modifying therapy)는 아직까지는 없지만, 개발을 위한 노력이 계속되고 있다. 임상 시험에서 tau-기반 면역치료를 진행 중에 있고, tau-표적 antisense oligonucleotides를 처음 보고하였다. 또한, PET-기반 생체 내 tau 이미징의 개발과 병인성 tau에 의한 신경세포의 사멸 및 오작동을 중재하는 핵과 유전체의 유의적 파괴를 포함하는 세포 내 기전을 확인하는 방법이다.

#### 5) 줄기세포 치료제

줄기세포치료제는 mesenchymal stem cell (MSCs)을 임상에서 면역에 매개하는 다양한 질병을 치료하기 위한 치료방법이다. 전임상 연구에서 MSC 이식이 MSC와 host cell간의 상호작용을 통해 단기간에 치료 가능한 효과를 나타내었음을 보고하였고, 세 건의 줄기세포치료에 대한 2상 임상시험이 시행 중이다. 한 건은 안전, 제한 독성 용량, 효율에 대한 1/2상 임상시험으로 국내기업인 메디포스트의 Neurostem이다. MSC 이식에 대하여 알레르기 반응은 보고되지 않았고 면역학적으로 안정하고 독성이 없다고 보고하고 있다. 둘째는 umbilical cord MSC(제대 줄기세포)이식의 안전성과 내성, 효과에 대한 1/2a상 임상연구가 시행중이다. 셋째는 차바이오텍의 CB-AC-02가 1/2a상 임상시험단계에 있다. 줄기세포를 이용한 치매치료제는 특히 국내 연구가 활발하게 진행되고 있다.

#### 6) 한방제제

치매 치료에 한 획을 그을 수 있는 제품이 한방임상을 이용한 치료제 개발이다.

(표-3) 한약의 항알츠하이머 효능-기전별 정리

효능	모델	한약
	<i>in vivo</i> only or plus <i>in vitro</i>	활머지활판, 오자연활판, 소풍순기원, 가미온담탕, Fuzhisan, ESP-102, 온합염, 벽화저모염, <i>W. somnifera</i> , <i>T. polium</i> , <i>Trasina</i>
	<i>in vitro</i> and <i>ex vivo</i>	<i>P. alscoides</i>
Anti-cholinesterase	<i>in vitro</i>	동명곡, 장포, 백골재, <i>M. officinalis</i> , <i>S. officinalis</i> , <i>S. lavandulaefolia</i> , <i>A. plum graveolens</i> , <i>Amica chermissonis</i> , <i>Asclepias fruticosa</i> , <i>Cuminum cyminum</i> , <i>Cyrtanthus obliquus</i> , <i>Fistula villosa</i> , <i>Gunnera perperna</i> , <i>Hypericum undulatum</i> , <i>Levandula pedunculata</i> , <i>Mentha suaveolens</i> , <i>Narcissus Assoanus</i> , <i>Narcissus confusus</i> , <i>Narcissus perez-chiscanoi</i> , <i>Origanum majorana</i> , <i>Peganum harmala</i> , <i>Ruta graveolens</i> , <i>Vitisamopsis marginata</i> , <i>Watsonia densiflora</i>
Anti-NMDA 수용체	<i>in vivo</i> only or plus <i>in vitro</i>	산기환, 조구동
	<i>in vitro</i>	결명자, 구기자, 온합염
Anti-Aβ	<i>in vivo</i> only or plus <i>in vitro</i>	십전대보탕, GEPT, 백두옹, 표박, 육계, 물안피, 대산, 온합염, 정수환, 벽화저모염, <i>C. asiatica</i> , <i>Aconasus</i> -활효, 풀국미, <i>P. alscoides</i>
	<i>in vitro</i>	당귀좌약산, 강황, 조구동, 상염, 죽여, <i>P. amnaceus</i> , <i>Juglans regia</i>
Anti-tau	<i>in vivo</i>	온합염, 대산
	<i>in vitro</i>	Fuzhisan, 당귀, Cinnamon oil
	<i>in vivo</i> only or plus <i>in vitro</i>	현삼, 감초, 백두옹, 투스액, 대산, 화수오, 석류씨, 돌과피, 비파염, 풍두구, <i>Evolvulus alainoides</i> , <i>C. cajan</i> , <i>C. asiatica</i> , <i>G. herbecsam</i> , <i>Hibiscus rosa sinensis</i> , <i>Indigofera tinctoria</i> , <i>M. atropurpurea</i> , <i>Monascus</i> -활효, 풀국미, <i>Rhodiola rosea</i> , <i>Rubia cordifolia</i>
	<i>in vitro</i>	당귀좌약산, 생략산, 당귀, 황금, 죽여, 율래브, 마황근, 치자, 온합염, 백복령, 결명자, St. John's wort, 벽화저모염, <i>M. officinalis</i> , <i>S. officinalis</i> , <i>T. polium</i> , <i>S. lavandulaefolia</i> , <i>Bombycis corpus</i> , <i>Buddleja salivifolia</i> , <i>C. bamaecrisis menosoides</i> , <i>Laurocerasus officinalis</i> , <i>Levandula verdis</i> , <i>Phagnalon saxatile</i> , <i>Polyporus voluatus</i> , <i>Salvia chionantha</i> , <i>Salvia leriifolia</i> , <i>Salvia trilifolia</i> , <i>Schottia brachypetala</i> , <i>Scutellaria brevibracteata</i> , <i>Uncaria hirsuta</i> , <i>W. somnifera</i>
Anti-oxidative stress	<i>in vivo</i>	대산, SK0506, <i>P. alscoides</i>
Anti-inflammation	<i>in vitro</i>	Jeongshin-Tang, 생강, 풍두구, <i>Monascus</i> -활효, 풀국미, <i>S. lavandulaefolia</i> , <i>itis pseudopumila</i>
Anti-apoptosis	<i>in vivo</i> only or plus <i>in vitro</i>	오자연활판, 소풍순기원, TX0201, <i>M. officinalis</i> , <i>C. cajan</i> , <i>G. herbecsam</i> , <i>Valeriana amurensis</i>
	<i>in vitro</i>	당귀좌약산, 가미온담탕, 대산, 황금, 영지, 온합염, 구기자, 백복령, <i>S. officinalis</i> , <i>Uncaria hirsuta</i>



NGF 용도	<i>in vivo</i>	육종물
	<i>in vitro</i>	노루궁뎅이버섯, <i>Jania adhaerens</i> , <i>Sargassum macrocarpum</i>
사슴눈 형성	<i>in vivo only</i> or plus <i>in vitro</i>	귀비향, 소풍순거위, 총명향, <i>I. diversicata</i>
	<i>in vitro</i>	가시오가피, 영지, 원지
Anti-ER stress	<i>in vitro</i>	역간산, 현삼
미토콘드리아 매개 보호	<i>in vitro</i>	삼정천, 은행엽, 부스덕
효소인도제	<i>in vivo</i>	당귀적막산, 백부동, 은행엽, <i>Aforinga oleifera</i>
신경전달물질 조절	<i>in vitro</i>	<i>S. lavandulifera</i>

### 7) 기타 개발 예정 제품들

N-methyl D-aspartate(NMDA) receptor antagonism, GABAergic 조절, serotonin receptor 조절, histaminergic 조절, adenosine receptor 조절과 같은 신경전달(neurotransmission), 세포 내 신호전달체계의 조절, 항산화 보충제의 섭취 및 내생적 방어시스템 활성화를 통한 산화적 스트레스의 감소, 미토콘드리아 표적 치료, 세포 내 칼슘 항상성 조절, 항염증치료, gonadotropin 보충, statin과 같은 지질 변화, 성장인자 보충, caspase 저해제, nitric oxide 생합성 조절, 핵산 치료제 등을 고려하여 연구되고 있다.(표-4)(표-5)

(표-4) 현재 연구 중에 있는 치매 치료제들

약물명	기전	임상시험 단계	비고
Saracatinab	Tyrosine kinase Fyn inhibitor	2상	기존
Liraglutide	Neuronal activity promoter	2상	기존
Exendin	Neuronal activity promoter	2상	기존
losartan	Angiotensin receptor 차단제	2상	기존
Telmisartan	Angiotensin receptor 차단제	2상	기존
Minocyclin	항생제	2상	기존
VX-745	p38 MAPK inhibitor	2상	기존
Ladostigil	Monoamine oxidase B inhibitor	2상	신규
Idalopirdine	serotonin receptor 길항제	3상	신규
RVT-101	serotonin receptor 길항제	3상	신규
GLN-1062 (memogain)	Cholinergic system	1상	신규
NEUROSTEM®	신경세포재생 (neuronal regeneration)	1/2상	신규
umbilical cord MSCs	신경세포재생 (neuronal regeneration)	1/2상	신규
GC 021109	Microglia 활성화	1상	신규
BI 409306	Posphodisterase 9A (PDE9A)	2상	신규
Leukine® (GM-CSF, sargramostim)	Microglia 활성화	2상	기존
ABT-957	Calpain inhibitor	1상	신규

(표-5) 국내 연구 중인 치매 치료제 현황(출처: 머니투데이 안정준 기자 2016.03.09)

### 국내 치매 치료제 개발현황

기업명	신약후보물질
SK케미칼	SK PC B70M
광동제약	KD501
대화제약	DHP1401
동아ST	DA9803
메디포스트	Neurostem
메디프론	RAGE 길항제
보령제약	BNT002
일동제약	ID1201
제일약품	Dehydroevodiamine/JGK-263
젬백스엔카엘	GV1001
차바이오텍	CB-AC-02
퓨리메드	PM012
환인제약	INM-176 / 천연물 신약(전임상)

※증권가 및 식품의약품안전처 임상시험계획서 승인현황 취합



### 3. 결론

치매를 야기하는 원인은 매우 다양하며 아직까지 가설에 의한 발병 원인에 따른 치료제의 개발이었다 또한 진행중인 치료제의 임상시험도 모두 가설에 기반을 두고 임상시험을 수행하고 있으며, 실패를 거듭하고 있다. 즉 아직까지 확실한 원인을 규명하지 못하고 있다. 그나마 희망을 걸고있는 있는 것이 줄기세포를 이요한 방법과 한방제제의 개발이다. 이것의 임상 시험 효과가 증명되면 국내 연구진이 전세계의 치매치료제 개발의 프런티어가 될 것이 확실하다.

## 약사 Point

1. 우리 나라 만 65세 이상 노인 100 명 중 7 - 10 명이 치매에 걸려 있다.  
2002년 현재 치매 노인 30 만명으로 추산되지만, 2020년 치매 노인 80 만명으로 추산된다.  
적극적인 예방과 치료가 필요하다. 여기에는
  - 1) 개인의 노력 : 건강한 생활과 적극적 치료
  - 2) 사회의 노력 : 치매 계몽과 치매 환자 지원
  - 3) 국가의 노력 : 치매 보건복지지원체계 확립
2. 치매를 야기하는 신경 병태학적 가설을 숙지하여야 한다.
3. 치매치료제의 작용 기전과 각각 제품의 특징에 대하여 숙지하여야 한다.

### ■ 참고문헌 ■

1. 치매 치료제의 종류와 최근 개발 현황 (서지연 : BRIC View 2017-T28)
2. Abbott, A. (2011) Dementia: A problem for our age. Nature 475, S2-S4.
3. Hongjun Fu, G. A. R., Mathieu Herman, Sheina Emrani, Eden Nahmani, Geoffrey Barrett, Helen Y. Figueroa, Eliana Goldberg, S. Abid Hussaini, Karen E. Duff. (2017) Tau pathology induces excitatory neuron loss, grid cell dysfunction, and spatial memory deficits reminiscent of early Alzheimer's Disease. Neuron.
4. 양수정. (2015) 알츠하이머(Alzheimer's disease) 치료제 개발에 관한 동향보고서. BRIC View 동향리포트.
5. Cummings JL, G. D., Farlow M, Sabbagh M, Christensen, and D, B. P. (2013) High-dose donepezil (23 mg/day) for the treatment of moderate and severe alzheimer's disease: Drug profile and clinical guidelines. CNS Neurosci Ther 19, 294-301.
6. 한수정, 백. 치매의 약물치료. Brain & NeuroRehabilitation 8, 19-23.
7. Sarah A. Chau, C. S. L., Myuri Rùthirakuhan, Krista L. Lanctôt,, and Herrmann, a. N. (2016) Pharmacotherapy of dementia. Mental Health and Illness of the Elderly, 1-26.
8. Schneider LS, D. K., Higgins JP, McShane R. (2011) Lack of evidence for the efficacy of memantine in mild Alzheimer disease. Arch Neurol 68, 991-998.
9. Miranda E.Orr, A. C., Bess Frost. (2017) A brief overview of tauopathy: causes, consequences, and therapeutic strategies. Trends in Pharmacological Sciences 0.
10. 범부처신약개발사업단. (2013) 알츠하이머병과 치료제 개발.
11. RAPHAS. (2016) ㈜라파스, 보령제약과 '도네페질 마이크로니들 경피제제' 공동 개발 및 공급 계약 체결
12. 범부처신약개발사업단. 국내 치매치료제 개발 현황.
13. Yipeng Wang, E. M. (2016) Tau in physiology and pathology. Neuroscience 17, 22-35.
14. R. Anand, K. D. G., Abbas Ali Mahdi. (2013) Therapeutics of Alzheimer's disease: past, present and future. Neuropharmacology, 1-24.