

Review

## 근위축측삭경화증에 대한 치료약물 임상시험 현황

동국대학교 일산병원 신경과

김남희 · 이민오

### Update of Therapeutic Clinical Trials for Amyotrophic Lateral Sclerosis

Nam-Hee Kim, Min Oh Lee

*Department of Neurology, Dongguk University Ilsan Hospital, Goyang, Korea*

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a fatal neurodegenerative disease that is characterized by progressive death of motor neurons in the cortex, brainstem, and spinal cord. Until now, many treatment strategies have been tested in ALS, but so far only Riluzole has shown efficacy of slightly slowing disease progression. The pathophysiological mechanisms underlying ALS are multifactorial, with a complex interaction between genetic factors and molecular pathways. Other motor neuron disease such as spinal muscular atrophy (SMA) and spinobulbar muscular atrophy (SBMA) are also progressive neurodegenerative disease with loss of motor neuron as ALS. This common thread of motor neuron loss has provided a target for the development of therapies for these motor neuron diseases. A better understanding of these pathogenic mechanisms and the potential pathological relationship between the various cellular processes have suggested novel therapeutic approaches, including stem cell and genetics-based strategies, providing hope for feasible treatment of ALS. (Korean J Clin Neurophysiol 2015;17:1-16)

**Key Words:** Amyotrophic lateral sclerosis, Clinical trial, Treatment

Received 12 December 2014; received in revised form 10 February 2015; accepted 29 May 2015.

#### 서 론

운동신경세포질환(motor neuron disease, MND)은 신경계의 척수, 뇌간, 대뇌피질에 위치한 운동신경세포가 어떤 원인에 의해 진행성 및 퇴행성으로 손상되는 일련의 신경계 질환을 총칭한다. 근위축측삭경화증(amyotrophic lateral sclerosis, ALS), 척수연수근위축증(spinobulbar muscular dystrophy, SBMA), 척수근위축증(spinal muscular atrophy, SMA) 등은

대표적 운동신경세포질환으로, 모두 아직까지 효과적인 치료법이 없는 실정이다. 이들 질환은 발병원인은 서로 다르지만 운동신경세포의 소실이라는 공통적 과정을 공유하며, 이러한 공통 기전은 치료에 중요한 표적으로 활발히 연구되고 있다.

지난 25년간 약 270여개의 임상시험이 ALS의 알려진 병인기전들에 대해 시도되었다. 글루탐산염 독성, 산화세포 독성, 사립체 이상, 신경염증, 면역매개반응, 단백응집, 유전자이상 등을 목표로 한 치료제 개발 연구들이 있었으며, 본고에서는 이러한 ALS의 발병기전에 따른 임상시험들에 대해 중점적으로 기술하고자 한다.

Address for correspondence;

**Nam-Hee Kim**

Department of Neurology, Dongguk University Ilsan Hospital,  
27 Dongguk-ro, Ilsandong-gu, Goyang 410-773, Korea  
Tel: +82-31-961-7214 Fax: +82-31-961-7212  
E-mail: nheekim8@hanmail.net

Copyright 2015 by The Korean Society of Clinical Neurophysiology

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

## 본 론

### 1. 글루탐산염 독성 관련 기전

글루탐산염 매개 흥분독성은 ALS의 운동신경세포퇴행에서 중요한 역할을 담당하는 것으로 오래 전부터 알려져 있었기 때문에 많은 임상시험들이 이를 조절하는 약물에 대해 이뤄졌지만, 시냅스전에서 글루탐산염 배출을 억제하는 Riluzole이 현재까지 승인된 유일한 치료제이다. 글루탐산염에 의한 흥분신호는 글루탐산염을 재흡수하는 아교세포글루탐산수송체(glial excitatory amino acid transporter)인 EAAT2의 작용으로 종료된다. ALS에서는 EAAT2의 발현이 감소되어 글루탐산염의 증가가 일어나며 글루탐산염수송체가 민감해지는 등의 여러 요인에 의해 글루탐산염수송체(N-methyl-D-aspartate (NMDA) 또는  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA) 수용체)의 과도한 활성화가 발생하고, 세포내의 칼슘의 균형이 깨어지면서 단백질 및 활성산소 관련 기전, 사립체이상 및 adenosine triphosphate (ATP) 생산기전 등의 변화가 발생하여 궁극적으로 운동신경세포사가 유발된다.<sup>1</sup>

#### 1) Riluzole

글루탐산염의 분비와 NMDA 수용체를 억제하는 작용이 있다. 1994년에 155명 환자에 대한 최초 임상시험에서 3개월 정도 생존을 연장시켰지만, 근력이나 다른 기능에는 유의한 호전이 없었다.<sup>2</sup> Cochrane review에 의하면 현재까지 총 974명의 Riluzole 치료군과 503명의 대조군에 대한 4개의 대규모 무작위대조군 연구가 있으며, 모든 연구에서 유의한 생존율 향상이 관찰되었다.<sup>3</sup> 요약하면 생존이 11.8개월에서 14.8개월로 3개월 정도 연장되고, 1년 생존율이 9% 더 향상되며, 근력향상은 없으나 연하 및 사지 기능이 향상되고, 간 수치 상승이 종종 관찰되었다.<sup>3</sup> 이외에도 7개의 소규모 연구들이 있는데, 특히 2000년 이후의 연구들에서는 생존기간이 이전 연구에 비해 다소 더 연장되는 결과(6~21개월)를 보여주었는데, 이는 다른 중재치료(예를 들어 위루나 호흡기)가 추가됨에 따른 영향일 수 있어 향후 더 확인되어야 할 부분이다.<sup>1</sup> 초기 연구의 소집단 분석에서 연수형이 사지형에 비해 생존율이 더 좋았고,<sup>2</sup> 2007년 이탈리아 연구에서는 연수형에서만 생존기간이 6개월 연장되게 관찰되는 등 연수형에서 좀 더 약물 효과가 좋은 경향이 있었다.<sup>1,3</sup>

2) 항뇌전증약물 (Gabapentin, topiramate, lamotrigine, sodium valproate, ONO-2506 (valproic acid enantiomer))  
항뇌전증약물들은 글루탐산염의 AMPA 수용체를 통한

신경전달을 감소시키는 작용이 있어 다양한 임상시험들이 시도되었지만 유의한 효과가 없었다.<sup>4,9</sup>

#### 3) Memantine

NMDA 수용체 길항제로 기억력개선작용이 있어 치매치료에 승인된 약물이다. 63명의 환자에 대한 연구에서 효과가 없다고 2010년에 보고되었으나, 안전성이 입증되어 제 2상 연구가 2017년 종료 예정으로 진행 중이다.<sup>8,10</sup>

#### 4) Talampanel (LY300164)

AMPA 수용체 길항제이며, 항경련, 항염증작용이 있다. ALS의 동물모델인 Superoxide dismutase 1 (SOD1) 마우스에 투여 시 근력이 호전되고 생존율이 향상되었다.<sup>11</sup> 59명의 환자에 대한 제 2상 연구에서 근력이나 기능이 더 천천히 감소됨이 확인되었지만, 사망률에서는 차이가 없었다. 이러한 결과를 토대로 제 3상 연구가 진행되어 2010년에 종료되었고, 문헌보고는 없으나 효과가 없었던 것으로 알려져 있다.<sup>8,11,12</sup>

#### 5) Ceftriaxone

글루탐산염수송체 EAAT2의 전사(transcription)를 증가시켜 글루탐산염의 재흡수를 통해 농도를 줄여서, 글루탐산염 독성으로부터 운동신경세포를 보호작용이 있다.<sup>11</sup> SOD1 마우스에서 ceftriaxone이 운동신경세포의 소실을 줄이고, 근력을 유지하며, 생존율을 증가시켰다.<sup>11</sup> 2013년 보고에 의하면, 제 1-3상 임상시험을 동시에 진행하였고, 제 1상 연구에서 66명 환자에서 위약, 2 g, 4 g으로 투여하여 혈청과 뇌척수액에서의 약물동력학을 확인하였고, 제 2상에서는 20주 투여 시 안전성과 내약성을 확인 후 4 g으로 매일 투여하는 용량으로 정하여, 514명 환자에서 제 3상 연구를 진행하였다. 이후 결과에 대한 공식 보고는 아직 없으나, 효과가 없어 2012년경 중간 종료된 것으로 알려져 있다.<sup>8,11,13</sup>

#### 6) LDN/OSU-0212320 (Pyridazine derivative)

글루탐산염수송체인 EAAT2 단백질을 증가시켜서 글루탐산염 제거를 원활하게 하는 작용이 있으며, 유전자부호해독 활성제(translational activator)로서 전사에는 영향이 없다. SOD1 마우스에서 운동기능악화를 지연시키고 생존기간을 연장시켰으며, 향후 임상시험이 기대되는 약물이다.<sup>14</sup>

#### 7) Mexiletine

소듐통로 차단제로 부정맥에 허가된 약물로 쥐의 탈수초성 척수, 척수손상, 뇌허혈 등에서 신경보호작용이 있음이 보고되었으며, ALS에서 소듐통로의 과활성도를 줄

임으로써 운동신경세포를 보호하는 작용이 있다.<sup>11</sup> SOD1 마우스의 운동신경세포사를 줄이고, 생존을 연장하는 결과가 2013년에 보고되었다.<sup>11</sup> 안전성 유효성 평가를 위한 제 2상 연구가 2014년 종료되었으며, ALS 환자의 근경련 치료에 대한 효과 연구가 2015년 종료 예정으로 진행 중이다.<sup>8,11</sup>

#### 8) Methylcobalamin (E0302)

비타민 B12 유사체로 말초신경에서 슈반세포와 희소돌기아교세포에서 수초화를 증진시키는 작용을 한다. Methylmalonyl-CoA mutase와 methionine synthetase의 보조인자로, 글루탐산염 세포독성에 대한 신경보호작용이 있다. ALS 환자의 복합근육활동전위 진폭의 감소를 둔화시키는 작용이 보고되었으며, 일본에서 360명 환자에 대한 주 2회 근육주사요법의 효과를 관찰하는 제 2, 3상 연구가 2014년 3월에 종료되었으며 결과가 기대된다.<sup>8,15</sup>

## 2. 산화스트레스 관련 기전

### 1) 비타민 E (alpha-tocopherol)

SOD1 마우스에서 발병과 마비의 진행을 늦추는 것이 관찰되었으나, 2001년에 보고된 289명 환자에 대한 제 3상 연구에서는 효과가 없었다.<sup>16</sup>

### 2) Aeolus (AEOL-10150)

SOD의 촉매부위에 작용하는 항산화물질로 다양한 활성산소와 자유기를 제거하는 물질이다. 피하주사로 SOD1 마우스에서 운동기능과 생존의 호전이 관찰되었고, 2005년 제 1상 연구에서 큰 부작용은 없었으나, 이후 추가적 임상시험은 시행되지 않았다.<sup>8,17</sup>

### 3) Edaravone (MCI-186, Radicut)

일본서 개발된 자유기 제거작용이 있는 항산화제로 뇌경색에 대해 2001년에 승인된 약물이다. ALS 환자에 정맥 투여 시 안전하며, 운동기능의 악화를 줄이는 작용이 보고되었고,<sup>18</sup> 제 3상 연구가 2015년 종료 예정으로 진행 중이다.<sup>8,19,20</sup>

### 4) Acetylcysteine

자유기를 제거해 산화손상을 줄이며, 1995년에 보고된 165명 환자에 대한 제 2상 연구에서 효과가 없었고, 주사부위 발적 등의 부작용이 관찰되었다.<sup>21</sup>

### 5) Inosine

혈중 요산염(urate)의 증가를 유도하는 약물로, 요산염은

다양한 퇴행성질환에서 항산화기전을 통한 신경보호작용이 알려져 있다. ALS에서 혈중 요산염이 높을수록 생존기간이 길고 더 느리게 진행된다.<sup>22</sup> 2014년도부터 제 1상 연구가 진행 중이다.<sup>8,20</sup>

## 3. 사립체(Mitochondrial) 관련 기전

사립체의 기능이상은 ALS의 초기에 중요한 작용을 한다. 산발성 ALS 환자 부검에서 척수전각세포에서 사립체 이상이 관찰되며, 사립체의 응집이 신경이나 골격근에도 관찰된다.<sup>23</sup>

### 1) Minocycline

테트라사이클린계열의 항생제로 사립체에서 시토크롬 C의 분비를 억제함으로써 세포자멸사(apoptosis)를 막는 작용이 있고, 또한 미세아교세포의 활성화를 억제하는 항염증 작용도 있다. SOD1 마우스에서 질환의 발병을 늦추고, 생존기간을 연장시켰지만, 2007년에 발표된 제 3상 연구에서는 효과가 없었으며, 오히려 약물투여 군에서 더 악화가 되는 양상으로 관찰되었다.<sup>24</sup>

### 2) 크레아틴(Creatine)

사립체막을 안정화시키며 사립체의 ATP 생산에 중요한 작용을 하며, 근력향상에 도움이 되는 것으로 알려져 있다. SOD1 마우스에서 생존을 연장시키고, 근력을 유지시키는 작용이 있었으나, 2006년과 2008년 보고된 제 2, 3상 연구에서 안전하나, 뚜렷한 효과가 없었다.<sup>25</sup>

### 3) CoQ10

사립체의 전자이동의 보조인자이다. SOD1 마우스에서 생존을 향상시켰다. 2009년 보고된 185명의 ALS 환자에 대한 제 2상 연구에서는 효과가 없었다.<sup>26</sup>

### 4) Dexpramipexole (KNS-760704)

Pramipexole의 이성질체(enantiomer)로 사립체에 작용하며, 산화인산화의 효율성을 높여 신경보호작용이 있다. SOD1 마우스에서 dexpramipexole은 생존기간을 늘리고, 운동기능을 보존하였다.<sup>11</sup> 2011년 보고된 102명의 환자에 대한 제 2상 연구에서 용량에 따른 기능점수 악화의 감소가 있으며, 기능점수와 사망률에서 유의한 차이가 있었고, 고용량에서 좀 더 효과적이었다.<sup>11,27</sup> 이후 제 3상 연구(EMPOWER)가 진행되었는데, 474명의 투약군(300 mg/d)과 468명의 위약군에서 12개월째 기능점수와 사망률의 차이가 없음이 2013년에 보고되었다.<sup>11,28</sup>

5) Rasagiline (Azilect)

Monoamine-oxide 억제제로 파킨슨병에서 증상치료제로 승인된 약물인데, 사립체에 작용하여 신경보호효과가 허혈성, 뇌손상, 다계통위축증(multiple systemic atrophy, MSA), ALS 동물모델에서 확인되었고, 파킨슨병에서 기능 약화를 지연시키며 질환의 활성을 조절한다. SOD1 마우스에 투여 시 운동기능의 호전과 생존율이 증가했다. 2013년에 보고된 소규모 연구에서 안전성이 확인되었고, 사립체의 과다분극, 세포사멸의 감소, 산화스트레스에 대한 항산화보호작용이 생체지표분석에서 확인되었다. 현재 250명과 80명의 환자에 대한 제 2상 연구가 2015년과 2016년에 종료 예정으로 진행되고 있다.<sup>8,20</sup>

6) Olesoxime (TRO19622)

사립체구멍에 결합하여 사립체의 투과성을 조정하는데, SOD1 마우스에서 발병을 늦추고 생존기간을 연장시킨다. 2014년 보고된 유럽에서 진행된 512명 ALS 환자에 대한 제 2, 3상 연구에서 안전하나 유의한 효과는 없었다.<sup>29</sup>

7) TUDCA (tauroursodeoxycholic acid)

환약성분 중의 하나로 사립체와 연관된 세포자멸사를 조절하는 작용이 있다. 사립체막의 투과성변이와 시토크롬 C 배출을 억제하고 사립체막의 탈분극을 억제하며, 사립체로부터 Bax의 자리옮김과 caspase 활성화를 막으며, 또한 산화스트레스를 줄인다. 파킨슨병 쥐모델, 헌팅팅병 마우스모델, 뇌졸중 쥐모델에서 모두 신경보호작용이 관찰되었다. 2005년 국내에서 63명 환자에 대한 연구에서 안전성이 확인되었고,<sup>30</sup> Riluzole과 복합투여를 비교하는 제 2상 연구가 2008년 시작되어 2012년 종료된 상태인데 아직 결과 보고는 없다.<sup>1</sup>

8) Acetyl-L-carnitine (ALC)

사립체의 산화스트레스를 효과적으로 억제하여, 사립체와 연관된 세포자멸의 기전을 억제한다. Riluzole과 함께 투여하여 42명의 투약군과 40명의 대조군을 비교하였고, 기능검사 및 호흡기능검사서 유의한 호전이 있었으며, 생존율도 23개월 더 연장됨이 확인되었으며, 큰 부작용은 없음이 2013년에 보고되었고, 향후 제 3상 연구가 기대된다.<sup>8,11</sup>

9) Melatonin

사립체의 세포사 과정을 억제하며, 2006년에 보고된 제 1, 2상 연구에서 안전성이 확인되었고, 산화손상관련 표지자의 정상화가 관찰되었다.<sup>31</sup> 이후 제 3상 연구는 진행되지는 않은 것으로 확인된다.<sup>8,11</sup>

10) Mitogard

Cyclosporin A는 사립체의 투과성을 조절하여 사립체의 세포사 과정을 억제하는데, 경구투여시에는 효과가 없었으나, 척수강 내 투여시에 마우스에서 생존기간을 연장시키는 결과가 있었다.<sup>32</sup> Mitogard는 척수강 내 투여 cyclosporin 제제로 현재 제 2상 연구가 진행 중이다.<sup>8,20</sup>

4. 신경염증(neuroinflammation) 관련 기전

1) Celecoxib

COX-2 (cyclo-oxygenase 2)는 SOD1 돌연변이 ALS의 염증진행에 관여하는데, 글루탐산염 독성에 대한 신경 감수성을 강화한다. 선택적인 COX-2 억제제로서 SOD1 마우스에서 운동기능의 향상과 생존 연장이 관찰되며, 미세아교세포의 활성화와 별아교세포증을 줄인다. 2006년 보고된 임상시험에서는 안전하나, 효과가 없었으며, 2008년 보고된 제 2상 연구에서는 minocycline 또는 celecoxib과의 복합요법을 비교하였는데, celecoxib 복합요법에서 기능저하가 상대적으로 덜 심하게 관찰되었다.<sup>33</sup>

2) Thalidomide

임산부에서 구토억제제로 처방되었으나 기형아 문제로 사용이 중단된 약물이다. 염증관련 시토카인(cytokine)인 종양괴사인자 (tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )의 합성을 억제하고, SOD1 마우스에서 미세아교세포증과 별아교세포증을 억제하며 운동기능을 향상시키고, 운동신경세포의 사멸을 줄이며, 생존기간을 연장시켰다. 그러나 2009년 보고된 제 2상 연구에서 서맥이나 심부정맥혈전과 같은 심각한 부작용이 있었으며 치료 효과는 없었다.<sup>34</sup>

3) Glatiramer acetate

다발성경화증에 승인된 T세포를 조절하는 약물인데, 뇌 유래신경영양인자(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)와 항염증성 싸이토카인을 분비하는 Th2세포를 유도하여, 염증을 줄이고 신경세포의 생존을 증진시키는 작용이 있다. SOD1 마우스에서 운동기능의 개선 효과가 약간 있다. 2006년에 보고된 20명 환자에 대한 제2상 연구에서 부작용은 없었지만, 2009년 보고된 366명의 환자에 대한 제 2상 연구에서 효과가 없었다.<sup>35</sup>

4) Fingolimod

재발성 다발성경화증에 승인된 약물로, 말초혈액에서 돌아다니는 임파구의 수를 줄이며, 임파선에 임파구들이 모이도록 하는 기전을 가지고 있다. ALS에서도 면역 활성도가 증가가 관찰되는데, 활성화된 대식세포가 SOD1 마우스

의 좌골신경에 관찰되며, 염증을 통해 운동신경세포 퇴행이 진행되고, 대식세포집락자극인자(macrophage colony stimulating factor)가 SOD1 마우스의 질환을 악화시키며, 염증 단핵구가 활성화되며 척수의 신경손상과 비례해서 척수에 모여든다. MicroRNA를 이용하여 염증단핵구를 조절하면 마우스의 생존이 연장된다. 이러한 ALS의 면역활성 기전에 대해 Fingolimod의 면역조절에 의한 신경보호작용이 기대되고 있다. 현재 안전성평가를 위한 30명 환자에 대한 제 2상 연구가 진행 중으로 2014년 6월 환자모집 완료되어 진행 중이다.<sup>8,11</sup>

#### 5) NP001 (Neuraltus)

대식세포의 활성화를 조절하는데, ALS에서 비정상적인 대식세포 활성화도가 기전에 관련된다. NP001은 활성화 또는 염증상태의 대식세포를 정상으로 회복시키도록 작용하여 염증에 의한 운동신경세포 손상을 줄인다. 56명 환자에 대한 제 1상연구에서 안전하며, 용량에 비례하여 혈액 중 단핵구의 발현을 감소시켰다.<sup>36</sup> 136명 ALS 환자에 대한 제 2상 연구가 최근 종료되었으며, 아직 문헌보고는 없지만 2013년 미국신경과학회와 ALS 학회에서 발표된 바에 의하면 안전하고, 내약성이 좋으며, 질환의 진행속도를 늦추는 경향이 있지만 통계적 유의성은 없었다.<sup>8,11</sup> 그러나 사후 연구에서 고농도투여 군의 27%에서 6개월간 질환의 진행이 멈추었고, 대조군과 비교해도 통계적으로 유의하였다.<sup>11</sup> 이에 2014년부터 제 3상 연구가 진행 중이다.<sup>8,11</sup>

#### 6) Pioglitazone

Peroxisome proliferation activated receptors (PPARs)의 전사활성을 자극하는 당뇨약인데, 항염증작용이 ALS에 도움이 된다. SOD1 마우스에서 염증매개물질의 감소가 관찰되고 발병이 지연되며, 생존기간이 연장되었지만, 2012년 219명 환자에 대한 제 2상 연구에서 효과가 없었다.<sup>37</sup>

#### 7) Masitinib (tyrosine kinase inhibitor)

비만세포(mast cell)가 미세아교세포와 별모양세포의 상호작용하여 신경염증에 관여하는데, 이러한 비만세포의 탈과립(degranulation)을 억제하여 뇌혈관장벽을 안정화시키고, 신경염증을 줄인다. 현재 알츠하이머치매, 다발성경화증, 뇌혈관질환 등에 적용하는 연구들이 진행 중이며, 2012년부터 유럽에서 제 3상 연구가 진행 중이다.<sup>8,20</sup>

#### 8) Acthar

부신피질자극호르몬(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)으로 면역억제작용이 있으며, 피하주사를 통한 40명 환자에

에 대한 제 2상 연구가 2013년도부터 진행 중이다.<sup>8,20</sup>

### 5. 신경영양인자 (neurotrophic factors) 관련 기전

#### 1) Hepatocyte growth factor (HGF, VM202)

강력한 운동신경의 생존증진인자이다. SOD1 마우스에 HGF 유전자를 발현시키면 운동신경퇴행이 억제되고 생존기간이 증가되었으며, 척수강 내로 HGF를 투여하면 운동신경퇴행이 늦춰지고, 생존기간이 연장되었다. 현재 HGF 단백질질을 발현을 증가시키는 VM202 근육주사에 대한 제 1, 2상 연구가 2015년 완료 예정으로 진행 중이다.<sup>8,23,24</sup>

#### 2) Insulin-like growth factor 1 (IGF-1)

Tyrosine kinase transmembrane 수용체 관련 기전을 통해 신경재생을 돕고, 운동신경세포의 세포자멸사를 막는다. SOD1 마우스에서 운동신경세포사멸을 감소시키며, 운동기능저하는 지연시키고, 생존기간을 향상시켰다. 그러나 2008년에 발표된 330명 환자에 대한 제 3상 연구에서는 유의한 효과가 없었다.<sup>38</sup>

#### 3) 기타 신경영양인자들 (GDNF, BDNF, CNTF, VEGF)

**신경아교세포유도신경영양인자 (glial cell line-derived neurotrophic factor, GDNF)**는 척수운동신경세포의 가장 강력한 신경보호인자이다. 파킨슨병에 효과가 입증되었으며, SOD1 마우스에서 운동기능에 효과가 있었지만, 환자의 뇌실 내 투여 시는 효과가 없었다.<sup>1</sup>

BDNF는 1999년 보고된 1135명에 대한 제 3상 연구에서 효과가 없었으며, **섬모신경영양인자(ciliary neurotrophic factor, CNTF)**도 1996년에 보고된 730명 환자에 대한 제 2, 3상 연구에서 효과가 없었다.<sup>3,39</sup> 그러나 BDNF와 CNTF는 줄기세포연구의 분화과정, 유전자치료에 같이 사용되기도 한다.<sup>36</sup>

**혈관내피성장인자(vascular endothelial growth factor, VEGF)**는 SOD1 마우스에서 질환의 진행을 늦추고 생존기간을 연장하며, VEGF의 촉진제(promotor)를 제거하면 운동신경의 퇴행이 진행된다.<sup>23,24</sup> VEGF가 발현 증가되도록 작용하는 플라스미드(plasmid)주사제인 SB-509는 2010년 제 2상 연구에서 유의한 효과가 없었다.<sup>8,20</sup> 운동신경에서 세포사유도유전자를 억제하는 Recombinant VEGF 165 (sNN0029)를 뇌실 내로 주입하는 제 1, 2상 연구가 2014년 환자모집이 종료되어 진행 중이다.<sup>23</sup>

#### 4) Xaliproden (SR57746A)

작은 펩타이드로 신경영양 및 보호인자로 작용하며, 2004년에 보고된 1,210명 환자에 대한 제 3상 연구에서 호흡기

능에는 유의한 효과가 있었으나 생존기간 및 인공호흡까지의 기간 연장의 효과는 없었다.<sup>40</sup>

5) GM 604

내인성 배아기 신경조절신호 관련 펩타이드이며, 신경계의 발달, 유지, 수정 등의 여러 과정에 작용하고, ALS관련 유전자의 조정에도 관여하며, 운동신경영양인자와 같은 시퀀스가 존재한다. 동물실험에서 신경보호작용이 입증되었었고, 제 2상 연구가 2013년부터 시작되어 2014년 종료되었으며, 결과는 아직 보고되지 않았다.<sup>11</sup>

6. 세포자멸사(Apoptosis) 관련 기전

1) Indinavir

HIV의 단백분해효소 억제제인데 세포자멸사를 억제하는 작용이 있다. 2005년 보고된 임상시험에서 효과가 없었다.<sup>41</sup>

2) TCH 346 (CGP3466)

Glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase (GAPDH)에 결합하여 세포자멸사 경로를 차단하는 작용이 있다. 그러나 SOD1 마우스에 피하주사 시 뚜렷한 효과가 없었으며, 2007년 보고된 412명의 환자에 대한 제 2, 3상 연구에서도 유의한 효과가 없었다.<sup>42</sup>

3) Pentoxifylline

Phosphodiesterase 4B (PDE4B)를 억제하여 세포의 cyclic AMP와 GMP를 증가시켜 세포자멸사를 억제하여 퇴행하는 신경세포에 대한 보호작용이 있는데, 2006년 보고된 유럽서 시행한 제 2상 연구에서 효과가 없었다.<sup>43</sup>

7. 단백질 관련 기전

단백응집 및 포함체(inclusion body)는 알츠하이머병, 파킨슨병, ALS 등의 신경퇴행질환들에서 공통적으로 보고된다.

1) 4-phenylbutyrate (PBA)

소디움부틸레이트(histone deacetylase 억제제)는 케네디병 마우스모델에서 신경손상의 악화를 억제한다. SOD1 마우스에서는 생존을 연장하며, 항-세포자멸사 유전의 발현을 조절한다. ALS에서 전사 이상이 기전에 관련되며, histone deacetylase 억제제로 유전자의 전사 및 전사 이후의 과정을 개선시켜서 SOD1 마우스에서 세포의 생존을 증가시킨다. 2형 SMA 환자 연구에서 안전성이 있으며 survival motor neuron (SMN) 단백질을 증가시키며, 효과가 있음이 밝혀졌다. 2009년에 보고된 40명 환자에 대한 연구에서 안전하나, 효과는 없었다.<sup>44</sup> 2009년에 보고된 Phenybutyrate 제 1, 2상 연

구에서는 유의한 효과가 없었다.<sup>45</sup>

2) Arimoclomol (BRX-345)

Hydroxylamine 유도체로 세포의 스트레스 상황에서 세포 보호기전인 열충격(heat shock) 반응의 공동유도인자이다. 열충격단백질은 스트레스 시 세포기능 유지에 중요하며, 정상단백질의 조절에 관여한다. ALS에서 열충격단백질의 이상이 운동신경세포 퇴행을 유발하며, SOD1 세포에서 열충격단백질 발현의 상향조절이 운동신경세포의 생존을 연장시킨다. Arimoclomol은 열충격단백질 발현을 증폭시켜 계속되는 스트레스 하의 운동신경세포의 퇴행을 방지하는 작용을 한다. Arimoclomol 투여 시 SOD1 마우스에서 다리근육의 기능이 현저히 호전되고 생존률이 증가되었다.<sup>11,46</sup> 2008년 보고된 제 2상 연구에서 안전성이 확인되었으며, 현재 80명의 SOD1 가족성 ALS에 대한 제 2,3상 연구가 현재 진행 중에 있으며 2016년에 종료 예정이다.<sup>11,47</sup>

3) 타목시펜(Tamoxifen)

유방암에 대해 승인된 약물로 활성산소의 관련된 protein kinase C에 대한 억제제이며, proteasome의 작용과 자기포식기전을 항진시킬 수 있다. ALS 운동신경세포에서 칼슘의 존성인 protein kinase C가 비정상적으로 활성화되며, 비정상적으로 인산화(phosphorylated)된 단백질이 발견된다. 또한 TDP-43 단백질이 ALS 기전과 연관되며 ubiquitinated 또는 phosphorylated TDP-43 단백질이 증가되면서 ALS 발병을 일으키는데, TDP-43 단백질은 proteasome 또는 자가포식기전으로 제거될 수 있다. 자가포식기전을 활성화시키면 TDP-43 단백질의 축적이 사라지고 운동기능이 항진됨이 동물모델에서 확인되었다. Tamoxifen이 TDP-43의 축적과 포함체를 제거할 것으로 기대된다. 유방암과 ALS가 있는 환자에서 Tamoxifen 치료 후 질환의 경과가 늦춰진 증례가 있었고, 2004년의 보고에 의하면 생존기간의 연장에 효과가 있는 듯한 결과가 있었으며, 60명의 환자에 대한 2013년 종료된 제 2상 연구 결과 안전성이 확인되어, 현재 제 3상 연구 중으로 2016년 종료 예정이다.<sup>1,8</sup>

4) 리튬 (Lithium)

리튬은 ALS 세포와 동물모델에서 자가포식작용 연관된 신경보호작용이 있음이 밝혀져 있다. 비정상적 사립체와 단백질응집을 제거하며, 사립체 형성에 관여하고, 아교세포의 증식을 억제하며, 신경세포의 분화에 관여한다. 2008년 valproic acid와 복합투여 시 발병을 늦추고 생존기간을 연장하였으나, 2009년 보고에서는 단독투여 시 SOD1 마우스에서 뚜렷한 신경보호효과가 없었다.<sup>11</sup> 44명의 환자에 대한

소규모연구에서 12, 15개월째 생존율에 유의한 효과가 있었는데, Riluzole만 투여한 28명에 비해 리툼과 Riluzole을 함께 투여한 16명에서 질환의 진행이 느려짐이 확인되었다. 그러나 이후 진행된 임상시험들에서는 효과가 없었다. 리툼과 Riluzole 복합투여의 안전성 및 효과에 대한 대규모연구에서는 질환의 진행을 늦추는 작용이 관찰되지 않았다. 또한 리툼 용량을 조절한 연구, 리툼 투여 107명과 249명 대조군에 대한 제 2상 연구, 2012년 보고된 66명 투여군과 67명 대조군에 대한 제 2b상 연구에서도 효과가 없었으며, 2013년에 발표된 각각 107명의 투여군과 대조군에 대한 제 3상 연구(영국)에서도 Riluzole만 투여 군에 비해 복합투여 군에서 생존율에 차이가 없었다.<sup>48</sup>

#### 5) L-serine

광형 ALS-Parkinson's dementia에 관련된  $\beta$ -methylamino-L-alanine (BMAA)가 ALS, 파킨슨병, 치매 등의 다양한 퇴행성질환의 뇌조직에서 고농도로 관찰되는데, 만성적으로 BMAA를 포함한 음식을 섭취하게 되면 신경세포의 단백질융합의 이상이 발생되어 단백질집이 발생하여 세포사가 진행된다.<sup>49</sup> L-serine이 BMAA의 작용을 억제하여 세포사를 막는다.<sup>49</sup> 이러한 기전을 배경으로 2013년부터 20명 환자에 대한 제 1, 2상 연구가 진행 중이다.<sup>8,20</sup>

### 8. RNA 관련 기전

Antisense oligonucleotide (ASO)나 siRNA (small interfering RNAs)가 SOD1 마우스에서 돌연변이 mRNA의 농도를 낮춰서 질환의 진행을 느리게 하고 생존을 향상시켰다. 그러나 RNA 조절 관련 기술은 돌연변이가 없는 산발성 ALS나 돌연변이형을 모르는 가족성 ALS에서는 별로 도움이 안되며,<sup>11</sup> 지속적인 돌연변이 RNA의 감소 효과를 위해서 지속적 약물 공급이 필요한 문제점이 있다. RNA의 조절 및 대사 이상은 ALS 병인기전의 하나로, 돌연변이에 의한 비정상 TDP-43과 FUS (fused in sarcoma protein)가 환자의 포합체에서 발견되는데, 이 단백질들의 기능은 DNA결합과 RNA결합이다. 최근 개발된 유도만능줄기세포(induced pluripotent stem cell)가 다양한 돌연변이에 의한 질환모델을 가능케 하여 질환원인에 맞춘 치료 가능성이 높아졌다.<sup>11</sup> 가장 최근에는 C9ORF72 repeat expansion 돌연변이가 발견되었고 ALS 발현에 매우 중요한데, 이를 목표로 한 ASO 연구가 현재 활발히 이뤄지고 있다.<sup>11</sup>

#### 1) Antisense oligonucleotide against SOD1 (ASOs SOD1, ISIS 333611)

SOD1 유전자돌연변이가 가족성 ALS의 20%에서 연관된

다. ASO로 비정상 SOD1 단백질의 농도를 줄임으로써 SOD1 가족성 ALS의 질환진행을 늦출 수 있을 것으로 기대된다. ASO는 짧은 합성 핵산으로 특정 목표 mRNA에 결합하도록 설계되어 있으며, RNase 효소의 활성을 통해 mRNA의 분해를 일으킬 수 있다. SOD1 마우스의 뇌실 내로 주입 시에 비정상 SOD1 단백질이 감소되고, 뇌와 척수 조직의 mRNA 수치가 감소되며, 생존율이 증가되었다.<sup>11</sup> ISIS 333611의 개발에 약 6년 여의 시간이 소요되었으며, SOD1 돌연변이의 다양성에 맞추고 또한 독성을 최소화하기 위해 계속 개량되고 있다.<sup>11</sup> 2013년에 보고된 제 1상 연구에서 22명의 SOD1 가족성 ALS 환자의 척수강 내로 투여하였는데 부작용은 없었고, 내약성이 좋았다.<sup>8,11</sup> 이에 현재 제 2상 연구가 계획 중에 있다.<sup>11,50</sup>

### 9. 근육 관련 기전

#### 1) Tirasemtiv (CK-2017357, CK-357)

골격근을 활성화시키는 약물로, 칼슘에 대한 민감도를 증진시킴으로써 troponin 복합체를 선택적으로 활성화시켜 근력을 증가시킨다.<sup>23</sup> 제 2상 연구에서 안전성이 확인되었고, 피로감, 근력, 폐기능이 호전됨이 확인되었다.<sup>3,23</sup> 473명의 환자에 대한 제 2b상 연구가 2014년 4월 종료된 상태로 2014년 미국 신경과학회에서 발표되었는데, 오심 등의 소화기계 부작용에 따른 체중감소의 부작용이 있기는 하였으나, 대조군에 비해 폐활량의 감소와 골격근 근력감소를 1/3로 줄이는 근력향상에 유의한 결과를 보여 향후 임상 적용이 기대되고 있다.<sup>1,39,51</sup>

#### 2) Ozanezumab (anti-Neurite outgrowth inhibitor, anti-Nogo-A)

Ozanezumab은 운동신경과 근섬유 사이의 연결을 원활하게 하는 작용이 있다. Nogo-A는 축삭재생을 막는 단백질인데, SOD1 마우스의 골격근과 산발성 ALS 환자에서 고농도로 발현됨이 알려져 있으며, 발현 정도는 운동기능손상의 정도와 상관관계가 있다.<sup>11</sup> ALS 마우스에서 Nogo-A를 유전적으로 제거하면 근육의 탈신경화가 줄고 생존이 연장되며, 정상근섬유에서 Nogo-A를 과발현시키면 시냅스이후 부위가 위축되며 시냅스이전의 운동중단이 오히려 된다.<sup>11</sup> ALS 근육에서 Nogo-A의 발현을 억제하는 것이 운동신경종말부의 불안정화를 막고, 이에 따라 축삭과 운동신경세포가 사멸하는 것을 막을 수 있다.<sup>11</sup> 단클론항체인 Ozanezumab은 Nogo-A 단백질을 목표로 만들어졌는데, 근육기능을 유지하고 ALS 진행을 느리게 할 것으로 기대된다.<sup>11</sup> 2014년 보고에 의하면 76명의 환자에 대한 제 1상 연구에서 내약성과 안전성이 입증되었으며, 골격근의 Nogo-A에 잘 작동함

이 관찰되어, 294명의 ALS 환자에 대한 제 2상 연구가 2015년에 종료 예정으로 진행되고 있다.<sup>8,11</sup>

10. 줄기세포치료

최근 주목 받고 있는 치료로서, 성장인자를 제공하고, 면역조절을 하며, 미세아교세포의 항염증 효과와 운동신경세포의 대체 등의 기전을 통해 운동신경세포질환의 진행을 늦추거나 멈출 수도 있을 것으로 기대된다.<sup>11,52</sup> 골수, 신경줄기세포(neural stem cells, NSCs), 중간엽줄기세포(mesenchymal stem cells, MSCs), 별아교세포전구세포(astrocyte precursor cell), 유도만능줄기세포(induced pluripotent stem cells) 등이 사용될 수 있는데, 어떤 종류의 줄기세포가 가장 안전하고 효과적이며, 어떻게 운동신경세포와 주변의 별아교세포, 미세아교세포에 작용하는지 등에 대한 연구가 필요하다.<sup>11,52</sup>

신경줄기세포가 SOD1 쥐(rat)의 운동신경세포질환에 효과가 있었고, SOD1 쥐의 척수에 이식 시 분화되어서 운동신경계에 연결과 통합을 이루는 것이 관찰되었으며, 경수와 요수의 여러 척수분절에 이식 시 생존율도 연장되었다.<sup>11,52</sup> 이식된 신경줄기세포가 신경형성과 내재된 척수의 복구 기전이 작동하도록 자극하는 것으로 추정된다.<sup>11,52</sup> 신경줄기세포의 ALS 환자 척수이식이 2009년에 FDA 승인되었고, 제 1상 연구에서 안전함이 2012년과 2014년에 보고되었다.<sup>11,52</sup> 1차 연구에서 12명의 ALS 환자에 척수줄기세포를 L2-4 분

절에 척수 내로 주사하였고, 이후 연구에서는 6명의 ALS 환자에 신경줄기세포를 C3-5 분절에 주사하였는데 이 중 3명은 1차 연구에도 참여하였다.<sup>11,52</sup> 신경줄기세포에 대한 제 2상 연구가 2013년 시작되어 환자모집은 종료되었으며, 2016년 종료예정으로 진행되고 있다.<sup>11,52</sup> 제 1상 연구에서 한 명의 초기 ALS 환자에서 수개월에 걸쳐 증상의 완전한 호전을 보였는데 이식된 줄기세포의 효과 외에도 투여한 면역억제제 효과의 가능성도 있을 수 있어, 면역억제제만 투여하는 제 2상 연구가 2013년부터 진행되고 있다.<sup>11,52</sup>

SOD1 마우스에 중간엽줄기세포를 정맥, 척수강 내, 뇌 내, 척수 내로 투여한 연구에서 질환의 진행을 늦추고, 운동기능을 개선시키며, 운동신경세포소실을 지연시키고, 생존을 연장하였다.<sup>11,52</sup> 신경보호작용을 하는 glucagon-like peptide 1을 발현시킨 중간엽줄기세포를 마우스 뇌 내로 투여하였을 때 생존이 13일 연장되고 발병이 15일 지연되었으며, 운동기능도 개선되었다. 자가 중간엽줄기세포를 척수강 내, 뇌 내로 이식하는 것의 안전성이 밝혀져서 제 1, 2상 연구로 중간엽줄기세포를 정맥 또는 척수강 내로 ALS 또는 다발성경화증 환자에 투여하였다.<sup>11,52</sup> 중간엽줄기세포를 12명의 ALS 환자에게 근육 내 또는 척수강 내로 투여하는 제 1, 2상 연구가 2013년에 종료되었으며, 신경보호인자를 분비하는 자가 중간엽줄기세포 제 2상 연구가 현재 진행 중에 있다.<sup>8,11,52</sup>

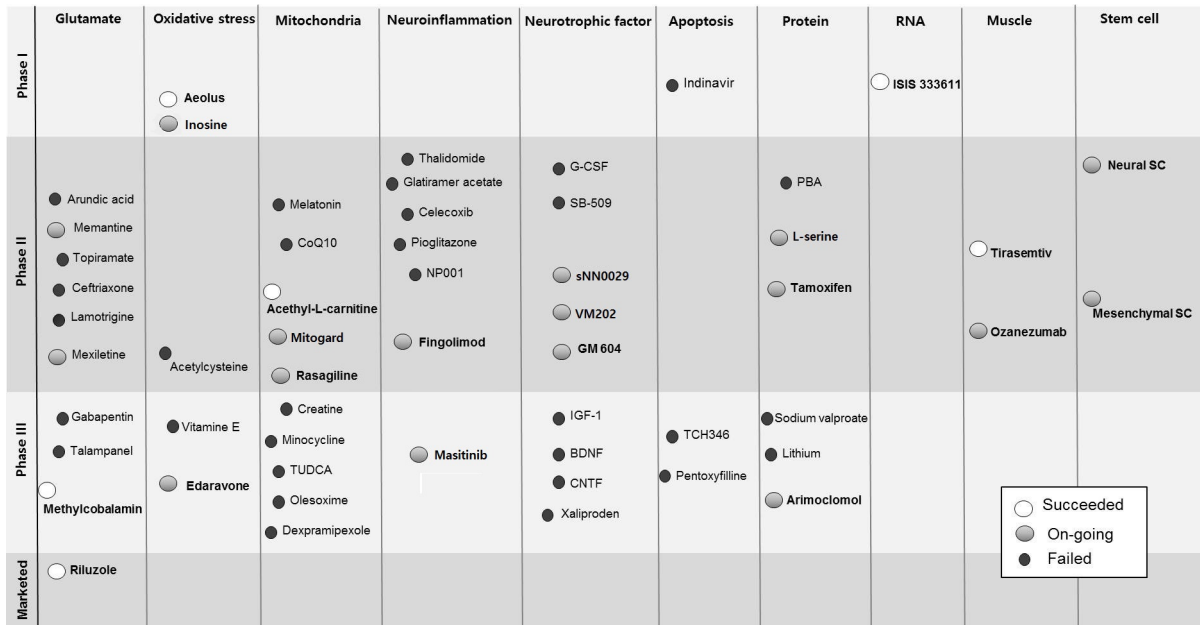


Figure 1. Update of therapeutic clinical trials for ALS. CoQ10; conenzyme Q10, TUDCA; tauroursodeoxycholic acid, G-CSF; granulocyte colony stimulating factor, BDNF; brain-derived neurotrophic factor, IGF-1; insulin-like growth factor-1, CNTF; ciliary neurotrophic factor, PBA; 4-phenylbutyrate, SC; stem cell.



**Table 1.** Summary of pathomechanism-based clinical trials for ALS

	Proposed mechanism	Phase	Number of pts (active/total)	Start/End	Dose	Results and comments	Report
<b>Glutamate target</b>							
Riluzole	Inhibition of presynaptic glutamate release, inhibit NMDA receptor, enhanced extracellular glutamate uptake	3	77/155	2001/2004	50 mg bid	Efficacy in survival (3 months) Bulbar-onset: improved 1yr survival rates 73% vs 35% for placebo, Limb-onset: 74% vs 64% for placebo	Bensimon, 1994, NEJM
Ceftriaxone	Decreases synaptic glutamate by transcriptional activate of EAAT2 expression	1, 2	340/513	2006/2012	4 g qd	Safety, Dose determine (4 g) Closed in 2012 due to no efficacy	Cudkowicz, 2013, PLoS One
Gabapentin	Inhibit AMPA receptor	3	102/204		3,600 mg qd	No efficacy, Significantly more rapid decline of FVC Mild side effects	Miller, 2001, Neurology
Topiramate	Diminish neuronal glutamate release and antagonize kainate activation of AMPA receptor	2	197/295		800 mg qd	No efficacy Faster rate of muscle strength decline Multiple Side effects	Cudkowicz, 2013, Neurology
Lamotrigine	Inhibit glutamate release and inactivates VGCC	2	19/38		300 mg qd	No efficacy	Ryberg, 2003, Acta Neurol Scand
Arundic acid (ONO-2506)	Opposing astrocyte activation through Inhibitory action on S100B synthesis	2	420	2006/2008 (safety 2013)	1,200 mg qd	Safety, No efficacy?	No report
Memantine	NMDA receptor antagonist	2, 3 Ongoing 2	63 90	2005/2009~ 2017	20 mg qd	Safety, No efficacy Effect on ALSFRS/ cognitive function (c FTD)	De Carvalho, 2010, Amyotroph Lateral Scler.
Talampanel	AMPA receptor antagonist Anti-inflammatory	3		2008/2010		No efficacy	Closed 2010 No report
LDN/OSU-0212320 (pyridazine derivative)	Decrease synaptic glutamate by increasing EAAT2 protein through translational activation	Animal study only				Efficacy in delayed motor decline and prolonged survival	
Methylcobalamin (E0302)	Decrease glutamate toxicity, Increasing myelination	2 Ongoing 3		2008/2014 (2016)	50 mg im 2/wk	Prolong survival time or period to become respirator-bound	Izumi, 2007, Brain Nerve, Eisai
Mexiletine	Sodium channel blocker, blocking excitotoxicity	2	60	2013/2014	300 mg or 900 mg qd	Safety: N/A	Washington Univ
Sodium valproate	Reduce glutamate toxicity (HDAC inhibitor transcriptional regulation)	1, 3	163	2005/2007	1,500 mg qd	Safety, No efficacy	Piepers, 2009, Ann Neurol.

Table 1. Continued

	Proposed mechanism	Phase	Number of pts (active/total)	Start/End	Dose	Results and comments	Report
<b>Oxidative stress</b>							
Vitamin E (alpha-tocopherol)	Mitigation of free radical oxidative injury	2/3	144/289		PO, 500 mg bid	Safety, No efficacy Riluzole + vitamin E remained longer in the milder states of ALS health state scale	Desnuelle, 2001, Motor Neuron Disord.
Aeolus (AEOL-10150)	Catalytically neutralizes hydrogen peroxide, superoxide, peroxynitrite and also inhibits lipid peroxidation	1	12/18		SC Multiple dose	Safety Efficacy: N/A	Orell, 2006, Curr Opin Investig Drugs
Edaravone (MC-186)	Free radical scavenger	2 3	20 (206) 128	2006/2008 2011/2015	IV, 60 mg	Safety, may delay progression Safety or Efficacy: N/A	Yoshino, 2006, Amyotroph Lateral Scler. Mitsubishi Tanabe pharm.
Acetylcysteine	Free radical scavenging	2	55/110		SC, 50 mg/kg/d	No efficacy Rash, pain at injection site	Louwerse, 1995, Arch Neurol.
Inosine	Increase of urate serving as a major defense against oxidative stress	1		2014/2016	Oral, up to 3 g	Safety or Effect on biomarkers: N/A	Sabrina, MGH, US
<b>Mitochondrial target</b>							
Minocycline	Inhibition of cytochrome c and caspase-3 activation	3	206/412	2003/2007	PO, up to 400 mg/d	No efficacy, AL-SFRS-R deterioration was faster Safety (side effects)	Gordon, 2007, Lancet Neurol.
Creatine	Stabilize mitochondrial transition pore and support mitochondrial ATP production (presumptively abating dysfunction occurring early in ALS)	2 3 3	50/104 107 156	2002/2006 2003/2005 2013	PO, 5 g qd	Safety, No efficacy but trend Effect on muscle strength: N/A	Shefner, 2004, Neurology
CoQ10	Antioxidant and mitochondrial cofactor	2	75/150	2005/2008	PO, 2700 mg/d	Safety, No efficacy	Kaufmann, 2009, Ann Neurol.
Dexpramipexole (KNS-760704)	Mitochondrial antioxidant effect	2/3	804/943	2011/2013	PO, multiple dose	2: Dose-dependent trend in slowing rate of disease progression by ALSFRS, trend toward survival benefit in 300 mg vs 50 mg Nausea, joint pain, neutropenia 3: Safety, No efficacy	Rudnicki, 2013, Amyotroph Lateral Scler. Cudkiewicz, 2013, Lancet Neurol.

Table 1. Continued

	Proposed mechanism	Phase	Number of pts (active/total)	Start/End	Dose	Results and comments	Report
Rasagiline (Azilect)	Anti-apoptotic compound, neuroprotective thru mitochondria	2, 2, 2	30 80, 250	2011/2013 2012/2016, 2015	PO, 2 mg qd		Yunxia Wang, US
Olesoxime (TRO19622)	Modulates mitochondrial permeability transition pore complex and reduces mitochondrial cytochrome c release after induction of neuronal apoptosis	2, 3	NE/512	2009/2011	PO, 330 mg qd	Safety, No efficacy	Lenglet, 2014, Eur J Neurol.
TUDCA (tauroursodeoxycholic acid)	Anti-apoptotic activity thru mitochondria	2 3	26 63	2008/2012 2005/2007	? 3.5 g qd	Safety or efficacy: N/A Safety, No efficacy	Italy, Istituto Nazionale Min, 2012, J KMS
Acetyl-L-carnitine (ALC)	Mitochondrial antioxidant effect	2	42/82			Safety, Better ALSFRS-R and FVC, Better survival	Beghi, 2013, Amyotroph Lateral Scler FTD
Melatonin	Antagonism of both caspase-med and caspase-independent mitochondrial induced cell death	1, 2	31/31		Rectal, 300 mg qd	No efficacy, Normalize marker of oxidative stress Safety	Weishaupt, 2006, J Pineal Res.
Mitogard	Cyclosporine A protects mitochondria from rupture.	2		2011	Intrathecal	Safety or Efficacy: N/A	NINDS
<b>Neuroinflammation</b>							
Celecoxib	Counteract elevated COX-2 which potentiate neuronal susceptibility to glutamate toxicity	2	201/300	2006/2011	800 mg qd	No effect Safety	Cudkiewicz, 2006, Ann Neurol.
Thalidomide	Penetrate BBB and produce anti-inflammatory effect thru modulation of cytokines (TNF- $\alpha$ )	2	23/23	2005/2007	400 mg qd	No efficacy Rash, sedation, bradycardia, sudden death	Stommel, 2009, Amyotroph Lateral Scler.
Glatiramer acetate	Stimulation of Th2 receptor	2	184/366	2006/2008	40 mg/d	No efficacy Injection site reactions	Meininger, 2009, Amyotroph Lateral Scler.
Fingolimod (TBI-132, Gilenya)	Reduce circulating lymphocytes	2	30	2013/2014	0.5 mg	Safety: N/A	Berry, US, MGH
NP001 (Neuraltus)	Control activation of macrophage and reduce motor neuron loss	2 3 (plan)	105	2011/2012		Safety, Non-significantly delay progression	ANA abstract. 2013 Neuraltus pharm US

Table 1. Continued

	Proposed mechanism	Phase	Number of pts (active/total)	Start/End	Dose	Results and comments	Report
Pioglitazone	Stimulating PPAR-gamma transcription factor, anti-inflammatory and anti-oxidant	2	219	2008/2011	45 mg qd	Safety, No efficacy	Duiss, 2012, PLoS One Ulm univ, DE
Masitinib	Inhibition of mast cell degranulation, reducing neuroinflammation	3		2012			Madrid, Spain
<b>Neurotrophic factor</b>							
G-CSF	Neurotropic and anti-apoptotic effect	2	17/39	2006/2007	SC, 5 ug/kg bid *4 day, every 3 month for 1 year	No efficacy, Successful mobilization of autologous BM cells, Safety (mild flu-like, nausea, asthenia)	Nefussy, 2010, Amyotroph Lateral Scler.
Haptocyte growth factor (HGF, VM202)	Promoting survival of motor neuron	1, 2	18	2014/2015	IM	Safety: N/A	US, ViroMed
Insulin-like growth factor (IGF-1)	Via tyrosine kinase transmembrane receptor mechanism exerting anti-apoptotic effect and support neuronal regeneration	3	167/330	-/2005	SC, 0.05 mg/kg bid	No efficacy Safety (headache, hepatotoxicity, VA change)	Sorenson, 2008, Neurology
GDNF	Protective factor of spinal motor neuron				intrathecal	No efficacy	
BDNF	Agonize low affinity nerve growth factor receptor	3	748/1135		SC, 35 or 100 ug/kg	No efficacy, Benefit in patients with early impaired respiratory and bowel function	BDNF study group, 1999, Neurology
CNTF	Neuroactive cytokine	2, 3	730		SC 30 ug or 15 ug/kg	Diarrhea, increased bowel move, injection site reaction Safety, No efficacy,	1996, Neurology
VEGF (s1NN0029, recombinant VEGF 165)	Anti-apoptosis	1, 2	18	2009/2014	Intraventricular ar using SynchroMed pump	Safety: N/A	NeuroNova, Belgium
SB-509	Increase production of VEGF-A	2	45	2008/2010	IM	Safety or efficacy: N/A	US

Table 1. Continued

	Proposed mechanism	Phase	Number of pts (active/total)	Start/End	Dose	Results and comments	Report
Xaliproden (SE57746A)	Promote neuroprotection and secretion of several endogenous motor neuron growth factors	3	804/1210		PO, 1 or 2 mg qd	No efficacy Weight gain, nausea, vomit, insomnia	Meininger, 2004, Amyotroph Lateral Scler
GM 604	Human motor neurotrophic factor	2	12	2013/2015	IV 6 dose over 2 weeks	Ongoing	Genervon bio-pharmaceuticals, MGH, US
<b>Apoptosis target</b>							
Indinavir	Anti-apoptosis	Pilot	23/46		PO, 800 mg qd	Toxicity (nephrolithiasis, GI problem) No efficacy	Scelsa, 2005, Neurology
TCH346 (CGP3466)	Binding to GAPDH and blocking apoptotic pathway in which GAPDH involved	2/3	442/591	2003/2004	PO, multiple dose	No efficacy	Miller, 2007, Neurology
Pentoxifylline	Anti-apoptotic effect thru inhibition of PDE4B (overexpressed in pre-clinical model with motor neuron degeneration)	3	199/201		PO, 1.2 g qd	No efficacy 43% increased risk of death Side effect: nausea, dysphagia, flushing	Meininger, 2006, Neurology
<b>Protein target</b>							
17-AAG (17-allyl-amino-17-demethoxygeldanamycin)	Inhibit Hsp 90 and activate autophagy					Effect on animal model	
4-phenylbutyrate (PBA, NaPB, Sodium PB)	Pan-HDAC inhibitor	1, 2	40	2005/2006	PO	Safety, No efficacy	Cudkowicz, 2009, Amyotroph Lateral Scler.
Arimoclomol (BRX-345)	Inducing heat shock protein expression under cell stress	2/3	80	2008/2016	200 mg tid	Safety In SOD1 positive FALS	Cudkowicz, 2008, Muscle Nerve
Tamoxifen	Anti-oxidant, inhibit protein kinase C, activate autophagy and remove TDP-43 aggregation	2, 1, 2	100 20	2001/2005 2014/2016	Escalating dose 40 mg qd	Safety, May prolong survival Safety?	Wisconsin univ, US
Lithium	Enhance macro autophagy with increased clearance of mSOD1	2, 3 3	40/84 107/214	2009/2009 2009/2011	PO, serum level of 0.4-0.8 meq/l	No efficacy, Safety	Aggarwal, 2010, Lancet Neurol. UKMND-LICALS study group, 2013, Lancet Neurol.
L-serine	L-serine could prevent the BMAA neurotoxin from being mis-incorporated into proteins, thereby preventing cell death	1, 2	20	2013/2014	PO, Up to 15 g bid	Safety: N/A	Levine, Phoenix neurological associates, US

Table 1. Continued

	Proposed mechanism	Phase	Number of pts (active/total)	Start/End	Dose	Results and comments	Report
<b>Muscle target</b>							
CK-2017357 (Tirasemtiv)	Selectively activates fast skeletal muscle troponin complex by increasing the sensitivity to calcium augments m force	2	67/67	2010/2012	PO, 250 or 500 mg for 3 dosing periods	Two doses had a dose-dependent improvement in fatigue, strength and pulmonary function Safety	Shefner, 2012, Amyotroph Lateral Sclero.
Ozanezumab (anti-Nogo-A, GSK1223249)	Suppress Neurite outgrowth inhibitor (Nogo-A) overexpressed in ALS skeletal m	1 2 (ongoing)	76, 294	2012/2014	IV	Safety, No efficacy Safety or efficacy: N/A	Meininger, 2014, PLoS One

NMDA; N-methyl-D-aspartate, EAAT2; glial excitatory amino acid transporter, AMPA;  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid, FVC; forced vital capacity, VGCC; voltage-gated calcium channel, ALSFRS; amyotrophic lateral sclerosis functional rating scale, FTD; frontotemporal dementia, HDAC; Histone deacetylases, PO; oral route, N/A; not available, COX-2; cyclooxygenase-2, TNF- $\alpha$ ; tumor necrotic factor- $\alpha$ , PPARs; peroxisome proliferator-activated receptors, G-CSF; granulocyte colony stimulating factor, GDNF; glial cell line-derived neurotrophic factor, BDNF; brain-derived neurotrophic factor, CNTF; ciliary neurotrophic factor, SC; subcutaneous, IM; intramuscular, VA; visual acuity; VEGF-A; vascular endothelial growth factor A, IV; intravenous, GAPDH; glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase, GI; gastrointestinal, PDE4B; phosphodiesterase 4B, Hsp; heat shock protein, SOD1; superoxide dismutase-1, FALS; familial amyotrophic lateral sclerosis, IDP-43; transactive response DNA binding protein 43, BMAA;  $\beta$ -N-methylamino-L-alanine, UKMND-LiCALS; United kingdom motor neuron disease-Lithium in patients with amyotrophic lateral sclerosis.

## 결 론

많은 약물 연구에도 불구하고 아직까지 효과적인 ALS 치료제는 개발되지 않았지만, 최근 유력한 약물 및 줄기세포 임상시험들이 활발히 진행 중이다(Fig. 1, Table 1). 유전자 치료의 개발로 일부의 유전자돌연변이에 의한 ALS 환자 치료가 가능해졌으며, 글루탐산염 독성, 산화손상, 신경염증, 사립체 이상, 세포자멸사, 단백질 이상, 축삭수송의 이상 등의 병인기전에 맞춘 치료제 연구들로 유전자 이상이 밝혀지지 않은 많은 산발성 ALS에 대한 치료 가능성도 높아졌다. 점차 더 많은 기전에 관련한 정보들이 밝혀지고 있으며, 이에 따른 새로운 치료법들이 활발히 연구되고 있으므로, 향후 효과적 ALS 치료제 개발이 기대된다.

## REFERENCES

- Morren JA, Galvez-Jimenez N. Current and prospective disease-modifying therapies for amyotrophic lateral sclerosis. *Expert Opin Investig Drugs* 2012;21:297-320.
- Bensimon G, Lacomblez L, Meininger V. A controlled trial of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. ALS/Riluzole Study Group. *N Engl J Med* 1994;330:585-591.
- Miller RG, Mitchell JD, Moore DH. Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND). *Cochrane Database Syst Rev* 2012;3:CD001447.
- Miller RG, Moore DH, 2nd, Gelinas DF, Dronsky V, Mendoza M, Barohn RJ, et al. Phase III randomized trial of gabapentin in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* 2001; 56:843-848.
- Cudkovic ME, Shefner JM, Schoenfeld DA, Brown RH, Jr., Johnson H, Qureshi M, et al. A randomized, placebo-controlled trial of topiramate in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* 2003;61:456-464.
- Ryberg H, Askmark H, Persson LI. A double-blind randomized clinical trial in amyotrophic lateral sclerosis using lamotrigine: effects on CSF glutamate, aspartate, branched-chain amino acid levels and clinical parameters. *Acta Neurol Scand* 2003;108:1-8.
- Piepers S, Veldink JH, de Jong SW, van der Tweel I, van der Pol WL, Uijtendaal EV, et al. Randomized sequential trial of valproic acid in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* 2009; 66:227-234.
- ClinicalTrials.gov. Amyotrophic lateral sclerosis [Internet]. Bethesda (MD, US): U.S. National Institutes of Health; c2015 [cited 2015 Feb 9]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=ALS+AND+Amyotrophic+Lateral+Sclerosis+%28ALS%29>.
- Tateishi N, Mori T, Kagamiishi Y, Satoh S, Katsube N, Morikawa E, et al. Astrocytic activation and delayed infarct expansion after permanent focal ischemia in rats. Part II: suppression of astrocytic activation by a novel agent (R)-(-)-2-propyloctanoic acid (ONO-2506) leads to mitigation of delayed infarct expansion and early improvement of neurologic deficits. *J Cereb Blood Flow Metab* 2002;22:723-734.
- de Carvalho M, Pinto S, Costa J, Evangelista T, Ohana B, Pinto A. A randomized, placebo-controlled trial of memantine for functional disability in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler* 2010;11:456-460.
- Goyal NA, Mozaffar T. Experimental trials in amyotrophic lateral sclerosis: a review of recently completed, ongoing and planned trials using existing and novel drugs. *Expert Opin Investig Drugs* 2014;23:1541-1551.
- Pascuzzi RM, Shefner J, Chappell AS, Bjerke JS, Tamura R, Chaudhry V, et al. A phase II trial of talampanel in subjects with amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler* 2010; 11:266-271.
- Berry JD, Shefner JM, Conwit R, Schoenfeld D, Keroack M, Felsenstein D, et al. Design and initial results of a multi-phase randomized trial of ceftriaxone in amyotrophic lateral sclerosis. *PLoS One* 2013;8:e61177.
- Kong Q, Chang LC, Takahashi K, Liu Q, Schulte DA, Lai L, et al. Small-molecule activator of glutamate transporter EAAT2 translation provides neuroprotection. *J Clin Invest* 2014;124: 1255-1267.
- Izumi Y, Kaji R. [Clinical trials of ultra-high-dose methylcobalamin in ALS]. *Brain Nerve* 2007;59:1141-1147.
- Desnuelle C, Dib M, Garrel C, Favier A. A double-blind, placebo-controlled randomized clinical trial of alpha-tocopherol (vitamin E) in the treatment of amyotrophic lateral sclerosis. ALS riluzole-tocopherol Study Group. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2001;2:9-18.
- Orrell RW. AEOL-10150 (Aeolus). *Curr Opin Investig Drugs* 2006;7:70-80.
- Abe K, Itoyama Y, Sobue G, Tsuji S, Aoki M, Doyu M, et al. Confirmatory double-blind, parallel-group, placebo-controlled study of efficacy and safety of edaravone (MCI-186) in amyotrophic lateral sclerosis patients. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2014;15:610-617.
- Yoshino H, Kimura A. Investigation of the therapeutic effects of edaravone, a free radical scavenger, on amyotrophic lateral sclerosis (Phase II study). *Amyotroph Lateral Scler* 2006;7: 241-245.
- ALSTDI homepage. Research center: Clinical Trials [Internet]. Cambridge, (MA, USA): ALS Therapy Development Institute; c2015 [cited 2015 Feb 9]. Available from: <http://www.als.net/ALS-Research/ALS-Clinical-Trials/>.
- Louwerse ES, Weverling GJ, Bossuyt PM, Meyjes FE, de Jong JM. Randomized, double-blind, controlled trial of acetylcysteine in amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Neurol* 1995;52: 559-564.
- Paganoni S, Zhang M, Quiroz Zarate A, Jaffa M, Yu H, Cudkovic ME, et al. Uric acid levels predict survival in men with amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol* 2012;259:1923-1928.
- Zinman L, Cudkovic M. Emerging targets and treatments in amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet Neurol* 2011;10:481-490.
- Gordon PH, Moore DH, Miller RG, Florence JM, Verheijde JL, Doorish C, et al. Efficacy of minocycline in patients with

- amyotrophic lateral sclerosis: a phase III randomised trial. *Lancet Neurol* 2007;6:1045-1053.
25. Shefner JM, Cudkowicz ME, Schoenfeld D, Conrad T, Taft J, Chilton M, et al. A clinical trial of creatine in ALS. *Neurology* 2004;63:1656-1661.
  26. Kaufmann P, Thompson JL, Levy G, Buchsbaum R, Shefner J, Krivickas LS, et al. Phase II trial of CoQ10 for ALS finds insufficient evidence to justify phase III. *Ann Neurol* 2009;66:235-244.
  27. Cudkowicz M, Bozik ME, Ingersoll EW, Miller R, Mitsumoto H, Shefner J, et al. The effects of dextramipexole (KNS-760704) in individuals with amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Med* 2011;17:1652-1656.
  28. Cudkowicz ME, van den Berg LH, Shefner JM, Mitsumoto H, Mora JS, Ludolph A, et al. Dextramipexole versus placebo for patients with amyotrophic lateral sclerosis (EMPOWER): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2013;12:1059-1067.
  29. Lenglet T, Lacomblez L, Abitbol JL, Ludolph A, Mora JS, Robberecht W, et al. A phase II-III trial of olesoxime in subjects with amyotrophic lateral sclerosis. *Eur J Neurol* 2014;21:529-536.
  30. Min JH, Hong YH, Sung JJ, Kim SM, Lee JB, Lee KW. Oral solubilized ursodeoxycholic acid therapy in amyotrophic lateral sclerosis: a randomized cross-over trial. *J Korean Med Sci* 2012;27:200-206.
  31. Weishaupt JH, Bartels C, Polking E, Dietrich J, Rohde G, Poeggeler B, et al. Reduced oxidative damage in ALS by high-dose enteral melatonin treatment. *J Pineal Res* 2006;41:313-323.
  32. Keep M, Elmer E, Fong KS, Csiszar K. Intrathecal cyclosporin prolongs survival of late-stage ALS mice. *Brain Res* 2001;894:327-331.
  33. Cudkowicz ME, Shefner JM, Schoenfeld DA, Zhang H, Andreasson KI, Rothstein JD, et al. Trial of celecoxib in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* 2006;60:22-31.
  34. Stommel EW, Cohen JA, Fadul CE, Cogbill CH, Graber DJ, Kingman L, et al. Efficacy of thalidomide for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis: a phase II open label clinical trial. *Amyotroph Lateral Scler* 2009;10:393-404.
  35. Meininger V, Drory VE, Leigh PN, Ludolph A, Robberecht W, Silani V. Glatiramer acetate has no impact on disease progression in ALS at 40 mg/day: a double-blind, randomized, multicentre, placebo-controlled trial. *Amyotroph Lateral Scler* 2009;10:378-383.
  36. Miller RG, Zhang R, Block G, Katz J, Barohn R, Kasarskis E, et al. NP001 regulation of macrophage activation markers in ALS: A phase I clinical and biomarker study. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2014;15:601-609.
  37. Dupuis L, Dengler R, Heneka MT, Meyer T, Zierz S, Kassubek J, et al. A randomized, double blind, placebo-controlled trial of pioglitazone in combination with riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. *PLoS One* 2012;7:e37885.
  38. Sorenson EJ, Windbank AJ, Mandrekar JN, Bamlet WR, Appel SH, Armon C, et al. Subcutaneous IGF-1 is not beneficial in 2-year ALS trial. *Neurology* 2008;71:1770-1775.
  39. Hansen R, Saikali KG, Chou W, Russell AJ, Chen MM, Vijayakumar V, et al. Tirasemtiv amplifies skeletal muscle response to nerve activation in humans. *Muscle Nerve* 2014;50:925-931.
  40. Meininger V, Bensimon G, Bradley WR, Brooks B, Douillet P, Eisen AA, et al. Efficacy and safety of xaliproden in amyotrophic lateral sclerosis: results of two phase III trials. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2004;5:107-117.
  41. Scelsa SN, MacGowan DJ, Mitsumoto H, Imperato T, LeValley AJ, Liu MH, et al. A pilot, double-blind, placebo-controlled trial of indinavir in patients with ALS. *Neurology* 2005;64:1298-1300.
  42. Miller R, Bradley W, Cudkowicz M, Hubble J, Meininger V, Mitsumoto H, et al. Phase II/III randomized trial of TCH346 in patients with ALS. *Neurology* 2007;69:776-784.
  43. Meininger V, Asselain B, Guillet P, Leigh PN, Ludolph A, Lacomblez L, et al. Pentoxifylline in ALS: a double-blind, randomized, multicenter, placebo-controlled trial. *Neurology* 2006;66:88-92.
  44. Cross AH, Naismith RT. Established and novel disease-modifying treatments in multiple sclerosis. *J Intern Med* 2014;275:350-363.
  45. Cudkowicz ME, Andres PL, Macdonald SA, Bedlack RS, Choudry R, Brown RH Jr, et al. Phase 2 study of sodium phenylbutyrate in ALS. *Amyotroph Lateral Scler* 2009;10:99-106.
  46. Kalmar B, Lu CH, Greensmith L. The role of heat shock proteins in Amyotrophic Lateral Sclerosis: The therapeutic potential of Arimoclomol. *Pharmacol Ther* 2014;141:40-54.
  47. Cudkowicz ME, Shefner JM, Simpson E, Grasso D, Yu H, Zhang H, et al. Arimoclomol at dosages up to 300 mg/day is well tolerated and safe in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* 2008;38:837-844.
  48. Aggarwal SP, Zinman L, Simpson E, McKinley J, Jackson KE, Pinto H, et al. Safety and efficacy of lithium in combination with riluzole for treatment of amyotrophic lateral sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2010;9:481-488.
  49. Dunlop RA, Cox PA, Banack SA, Rodgers KJ. The non-protein amino acid BMAA is misincorporated into human proteins in place of L-serine causing protein misfolding and aggregation. *PLoS One* 2013;8:e75376.
  50. Miller TM, Pestronk A, David W, Rothstein J, Simpson E, Appel SH, et al. An antisense oligonucleotide against SOD1 delivered intrathecally for patients with SOD1 familial amyotrophic lateral sclerosis: a phase I, randomised, first-in-man study. *Lancet Neurol* 2013;12:435-442.
  51. Shefner J, Cedarbaum JM, Cudkowicz ME, Maragakis N, Lee J, Jones D, et al. Safety, tolerability and pharmacodynamics of a skeletal muscle activator in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler* 2012;13:430-438.
  52. Thomsen GM, Gowing G, Svendsen S, Svendsen CN. The past, present, and future of stem cell clinical trials for ALS. *Exp Neurol* 2014;262:127-137.