



(19)대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.

A61K 31/445 (2006.01)  
A61K 31/40 (2006.01)  
A61P 25/28 (2006.01)

(11) 공개번호 10-2006-0133008  
(43) 공개일자 2006년12월22일

(21) 출원번호 10-2006-7021174

(22) 출원일자 2006년10월12일

심사청구일자 2006년10월12일

번역문 제출일자 2006년10월12일

(86) 국제출원번호 PCT/IB2005/000923

(87) 국제공개번호 WO 2005/099823

국제출원일자 2005년04월04일

국제공개일자 2005년10월27일

(30) 우선권주장 60/562,141 2004년04월14일 미국(US)

(71) 출원인 워너-램버트 캄파니 엘엘씨  
미국 07950 뉴저지주 모리스 플레인즈 테이버 로드 201

(72) 발명자 라슨 그레그 에이치  
미국 뉴욕주 10017 뉴욕 이스트 42번 스트리트 235 화이자 글로벌리서  
치 앤드 디벨롭먼트

(74) 대리인 김창세  
장성구

전체 청구항 수 : 총 10 항

(54) 알츠하이머병을 치료하기 위한 치료용 조합물

(57) 요약

본 발명은 알츠하이머병의 치료에 유용한 약학 조성물에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 알츠하이머병을 치료하는 방법에 관한 것이다.

특허청구의 범위

청구항 1.

(a) 소정량의 아세틸콜린 에스터라제 억제제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염;

(b) 소정량의 스타틴 또는 이의 약학적으로 허용되는 염; 및

(c) 약학적으로 허용되는 담체 또는 희석제

를 포함하는 약학 조성물.

## 청구항 2.

제 1 항에 있어서,

5mg 활성 스타틴 및 10mg 활성 아세틸콜린 에스터라제 억제제;

10mg 활성 스타틴 및 10mg 활성 아세틸콜린 에스터라제 억제제;

20mg 활성 스타틴 및 10mg 활성 아세틸콜린 에스터라제 억제제;

40mg 활성 아토르바스타틴 칼슘 및 10mg 활성 아세틸콜린 에스터라제 억제제;

80mg 활성 스타틴 및 10mg 활성 아세틸콜린 에스터라제 억제제;

5mg 활성 스타틴 및 5mg 활성 아세틸콜린 에스터라제 억제제;

10mg 활성 스타틴 및 5mg 활성 아세틸콜린 에스터라제 억제제;

20mg 활성 스타틴 및 5mg 활성 아세틸콜린 에스터라제 억제제;

40mg 활성 스타틴 및 5mg 활성 아세틸콜린 에스터라제 억제제; 및

80mg 활성 스타틴 및 5mg 활성 아세틸콜린 에스터라제 억제제

로 이루어진 군으로부터 선택된 고정 조합물을 포함하는 약학 조성물.

## 청구항 3.

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

소정량의 아토르바스타틴 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 약학 조성물.

## 청구항 4.

제 3 항에 있어서,

소정량의 도네페질 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 약학 조성물.

## 청구항 5.

약 0.20mg 내지 약 20mg의 도네페질 또는 이의 약학적으로 허용되는 염; 약 5mg 내지 약 80mg의 아토르바스타틴 또는 이의 약학적으로 허용되는 염; 및 약학적으로 허용되는 담체 또는 희석제를 포함하는 약학 조성물.

## 청구항 6.

알츠하이머병으로 고통받는 포유동물의 알츠하이머병-개질 효과를 달성하기 위하여, 소정량의 도네페질 또는 약학적으로 허용되는 담체 또는 희석제를 포함하는 제 2 약학 조성물과 함께 사용하기 위한, 소정량의 아토르바스타틴 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및 약학적으로 허용되는 담체 또는 희석제를 포함하는 제 1 약학 조성물로서,

알츠하이머병-개질 효과가 제 1 약학 조성물 및 제 2 약학 조성물을 개별적으로 투여함으로써 달성되는 효과의 합을 초과하는 제 1 약학 조성물.

### 청구항 7.

알츠하이머병 치료용 약제를 제조하기 위한, 제 1 항 내지 제 6 항중 어느 한 항에 따른 약학 조성물의 용도.

### 청구항 8.

안정화가 필요한 포유동물의 알츠하이머병의 증상을 안정화시키는 약제를 제조하기 위한, 제 1 항 내지 제 6 항중 어느 한 항에 따른 약학 조성물의 용도.

### 청구항 9.

제 8 항에 있어서,

안정화가 알츠하이머병 평가 척도-인지 부척도(ADAS-Cog) 또는 알츠하이머병 협력 연구-변화의 임상적인 전반적인 인상 척도(ADCS-CGIC)에 의해 평가되는 용도.

### 청구항 10.

하기 (a) 및 (b) 둘 다의 조합 투여에 의한 치료요법이 유리하므로 (a) 및 (b) 둘 다의 투여가 처방되는, 알츠하이머병으로 고통받고 있거나 알츠하이머병의 위험이 있는 것으로 진단된 포유동물을 치료하거나 예방하는 방법으로서,

(1) 아세틸콜린 에스테라제 억제제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염인, 소정량의 제 1 활성 성분 (a); 및

(2) 아토르바스타틴 또는 이의 약학적으로 허용되는 염인, 소정량의 제 2 활성 성분 (b)

를 상기 진단되고 처방된 포유동물에 투여하되, 제 1 활성 성분 (a) 및 제 2 활성 성분 (b)를 약학적으로 허용되는 담체 또는 희석제와 함께 단일 약학 조성물로서 투여함을 포함하는 방법.

### 명세서

#### 기술분야

본 발명은 알츠하이머병의 치료에 유용한 조성물에 관한 것이다. 본 발명은 또한 알츠하이머병으로 고통받는, 인간을 포함하는 대상을 치료하기 위한 조성물의 사용 방법에 관한 것이다.

#### 배경기술

본원은 2004년 4월 14일자로 출원된 미국 가출원 제 60/562,141 호에 대하여 35 U.S.C. 섹션 119(e)하의 우선권을 주장한다.

1906년에 알로이즈 알츠하이머(Alois Alzheimer)는 진행성 치매를 갖는 환자의 뇌의, 현재 알츠하이머병(AD)으로 불리는, 독특한 신경병리학적 특징을 기술한 최초의 사람이었다(문헌[Alzheimer A. Ueber eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. *Z Gesamte Neurol Psychiat.* 18: 177; 1907]). 65세 초과의 5% 초과의 개인이 치매에 걸린 것으로 평가된다(문헌[Hofman A, Rocca WA, Brayne C, Breteler MM, Clarke M, Cooper B, et al. The prevalence of dementia in Europe: A collaborative study of 1980-1990 findings. EURODEM Prevalence Research Group. *Int J Epidemiol.* 20(3): 736-748; 1991]). 치매의 60 내지 70%가 알츠하이머병(AD) 때문이다. 알츠하이머 협회에 따르면, 65세 초과의 사람중 1/10 및 85세 초과의 사람중 거의 절반이 AD로 고통받고 있다. 현재, 사백만 초과의 미국인이 이 질병으로 고통받고 있다. 이러한 수는 2050년까지 천사백만으로 증가할 것이다(문헌[Brookmeyer R and Gray S. Methods for projecting the incidence and prevalence of chronic diseases in aging populations: Application to Alzheimer's disease. *Stat Med.* 19(11-22): 1481-1493; 2000]).

알츠하이머병은 학습 및 기억에서의 인지 감소에 의해 명백해지는 만성 신경변성 질환이다. 알츠하이머병은 뇌의 광범위한 구조적 이상상태를 수반한다. 명백한 성장체는 베타 아밀로이드(A $\beta$ )가 상기 다인자성 변성 과정에서 중요한 역할을 하는 것을 시사한다(문헌[De Strooper B and Annaert W. Proteolytic processing and cell biological functions of the amyloid precursor protein. *J Cell Sci.* 113: 1857-1870; 2000]). 그러나, 에멀링 및 협력자들의 관찰에서는(문헌[Emmerling MR, Spiegel K, Hall ED, LeVine H, Walker LC, Schwarz RD and Gracon S. Emerging strategies for the treatment of Alzheimer's disease at the Millennium. *Emerging Drugs.* 4: 35-86; 1999]), AD를 "... 더 이상 단지 신경전달물질 결핍증 또는 아밀로이드 침착증으로 보지 않는다. 오히려, 여러 원인(아밀로이드증, 신경섬유 병리학, 염증, 산화 응력 및 너혈관 부전증)의 조합이 상호작용하여 치매를 일으킨다"라고 기술한다.

아세틸콜린 에스터라제 억제제는 AD의 치료에 유용한 것으로 공지되어 있다. 공지된 아세틸콜린 에스터라제 억제제의 예는 도네페질(아리셉트(Aricept, 등록상표명)), 타크린(코그넥스(Cognex, 등록상표명)), 리바스티그민(엑셀론(Exelon, 등록상표명)) 및 갈란타민(레미닐(Reminyl, 등록상표명))을 포함한다. 아리셉트(등록상표명)는 하기 미국 특허에 개시되어 있고, 참조로서 본원에 완전히 혼입되어 있다: 제 4,895,841 호, 제 5,985,864 호, 제 6,140,321 호, 제 6,245,911 호 및 제 6,372,760 호. 엑셀론(등록상표명)은 참조로서 본원에 완전히 혼입되어 있는 미국 특허 제 4,948,807 호 및 제 5,602,176 호에 개시되어 있다. 코그넥스(등록상표명)는 미국 특허 제 4,631,286 호 및 제 4,816,456 호에 개시되어 있다(참조로서 본원에 완전히 혼입되어 있다). 레미닐(등록상표명)은 참조로서 본원에 완전히 혼입되어 있는 미국 특허 제 4,663,318 호 및 제 6,099,863 호에 개시되어 있다.

콜레스테롤은 AD의 발생 및 진행에 중요한 역할을 할 수 있다. 다양한 지질 입자의 합성 및 분비가 말초 및 뇌에서 특이하게 발생한다. 중요하게는, AD에 걸린 말초 및 뇌 둘 다에서 지질의 수송 및 대사의 잠재적인 중요한 역할을 이해하기 위하여 추가의 연구가 필요하다(문헌[Beisiegel U and Spector AA. Lipids and lipoproteins in the brain. *Current Opinion in Lipidology.* 12: 243-244; 2001]).

콜레스테롤은 시험관내 및 동물 모델 연구를 통해 증명된 바와 같은 아밀로이드 전구체 단백질(APP)의 가공 및 연결된 A $\beta$ 의 생산을 조정한다(문헌[Emmerling MR, Spiegel K, Hall ED, LeVine H, Walker LC, Schwarz RD and Gracon S. Emerging strategies for the treatment of Alzheimer's disease at the Millennium. *Emerging Drugs.* 4: 35-86; 1999]). 배양균 또는 동물 식단의 과도한 콜레스테롤은 아밀로이드 전구체 단백질(APP)의 가공 및 A $\beta$ 의 생산의 증가를 야기한다. 배양균 또는 동물 식단에서의 콜레스테롤의 제거는 APP의 가공 및 A $\beta$ 의 생산의 감소를 야기한다(문헌[Bergmann C, Runz H, Jakala P and Hartmann T. Diversification of gamma secretase versus beta-secretase inhibition by cholesterol depletion. *Neurobiol Aging.* 21: S278; 2000]). 스타틴은 경로에서의 결정적인 단계, HMG-CoA의 메발론에이트로의 전환을 차단함으로써 신생 합성을 억제한다. 스타틴으로 공지된 HMG-CoA-환원효소를 통한 콜레스테롤의 저하는 APP의 가공 및 A $\beta$ 의 생산에 대해 유사한 효과를 가진다(문헌[Austen BM, Frears ER and Davies H. Cholesterol upregulates production of Abeta 1-40 and 1-42 in transfected cells. *Neurobiol Aging.* 21: S254; 2000]).

예를 들어, 로바스타틴으로 치료되는 정상적인 인간 대상에서, 혈청 A $\beta$  농도는 투여량에 따른 방식으로 감소된다(문헌[Friedhoff LT, Cullen EI, Geoghagen NS, Buxbaum JD. Treatment with controlled-release lovastatin decreases serum concentrations of human beta-amyloid(A $\beta$ ) 펩티드. *Int J Neuropsychopharmacol.*, 4(2): 127-30; June 2001]). 상기 데이터는 혈청 콜레스테롤의 저하가 APP 및  $\beta$  아밀로이드의 감소와 관련되는 것을 시사한다. 상기 감소는 질병 진행 및 인지 및 행동 기능의 개선을 야기한다.

AD의 발생에서 혈청 ApoE의 역할은 콜레스테롤을 통해서가 아니라 A $\beta$  축적에 더욱 직접적임을 시사하였다(문헌[Golde TE and Eckman CB. Cholesterol modulation as an emerging strategy for the treatment of Alzheimer's disease. *Drug Discovery Today*, 6(2): 1049-1055; 2001]). 연령이 증가함에 따라, 여성 및 가족 병력이 AD에 대한 명백한 위험 인자이다. 부가적인 위험 인자는 흡연, 체중, 혈압 및 지질 값을 포함한다. 그러나, 질병이 진행함에 따라, 상기 위험 인자의 상대적인 중요성은 변할 수 있다(문헌[Corti MC, Guralnik JM, Salive ME, Harris T, Ferrucci L, Glynn RJ, Havlik RJ. Clarifying the direct relation between total cholesterol levels and death from coronary heart disease in older persons. *Ann Intern Med*, 126: 753-760; 1997]). 일반적으로, AD의 진단은 과거 수십년간 상승된 혈청 콜레스테롤과 관련이 있다(문헌[Kivipelto M, Helkala EL, Heanninen T and others. Midlife vascular risk factors and late-life mild cognitive impairment-A population-based study. *Neurology*, 322: 1447-1451; 2001]).

스파크스 및 협력자들의 초기 작업(문헌[Sparks DL, Hunsaker JC and others. Cortical senile plaques in coronary artery disease, aging and Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 11(6): 601-607; 1990])은 치매가 없는 CAD 환자의 AD-유사 신경병리학적 병변을 증명하였다. 역학적인 작업은 높은 지방 식단 및 AD 위험 사이의 관련성을 증명하였다(문헌[Desmond DW, Tatemichi TK, Paik M, Stern Y. Risk factors for cerebrovascular disease as correlates of cognitive function in a stroke-free cohort. *Arch Neurol*, 50: 162-166; 1993]). 이른바 심장보호성인 식단은 AD 발병 위험의 감소를 나타냈다(문헌[Forette F, Seux ML, Staessen JA and others. Prevention of dementia in randomized double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe(Syst-Eur) trial. *Lancet*, 352: 1347-1351; 1998]).

최근의 후향적 연구는 콜레스테롤-저하제, 즉 스타틴의 사용, 및 콜레스테롤 및 AD 발병의 위험의 감소 사이의 긍정적인 관계를 지적한다(문헌[Jick H, Zornberg GL, Jick SS, Seshadri S and Drachman DA. Statins and the risk of dementia. *The Lancet*, 356: 1627-1631; 2000]).

아토르바스타틴은 고콜레스테롤혈증의 치료에 사용하기 위한 스타틴 유형의 지질 조절제중 하나이다. 미국 특허 제 4,681,893 호(참조로서 본원에 완전히 혼입됨) 및 미국 특허 제 5,273,995 호(참조로서 본원에 완전히 혼입됨)은 아토르바스타틴(리피토르(Lipitor, 등록상표명))을 개시한다. 다른 스타틴은 로바스타틴, 플루바스타틴, 세리바스타틴, 프라바스타틴, 심바스타틴 및 로수바스타틴을 포함한다.

#### 발명의 요약

본 발명은 소정량의 아세틸콜린 에스터라제 억제제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염; 소정량의 아토르바스타틴 또는 이의 약학적으로 허용되는 염; 및 약학적으로 허용되는 담체 또는 희석제를 포함하는 약학 조성물을 제공한다.

본 발명은 추가로 알츠하이머병으로 고통받는 포유동물에 아세틸콜린 에스터라제 억제제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염인, 치료 효과량의 제 1 화합물; 및 아토르바스타틴 또는 이의 약학적으로 허용되는 염인, 치료 효과량의 제 2 화합물을 투여함을 포함하는, 상기 포유동물을 치료하는 방법을 제공한다.

포유동물에 아세틸콜린 에스터라제 억제제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염인, 치료 효과량의 제 1 화합물; 및 아토르바스타틴 또는 이의 약학적으로 허용되는 염인, 치료 효과량의 제 2 화합물을 투여함을 포함하는, 상기 포유동물의 알츠하이머병을 예방하는 방법을 추가로 제공한다.

하기 (a) 및 (b) 둘 다의 조합 투여에 의한 치료요법이 유리하므로 (a) 및 (b) 둘 다의 투여가 처방되는, 알츠하이머병으로 고통받고 있거나 알츠하이머병의 위험이 있는 것으로 진단된 포유동물을 치료하거나 예방하는 방법으로서, 아세틸콜린 에스터라제 억제제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염인, 소정량의 제 1 활성 성분 (a); 및 아토르바스타틴 또는 이의 약학적으로 허용되는 염인, 소정량의 제 2 활성 성분 (b)를 상기 진단되고 처방된 포유동물에 투여하되, 상기 제 1 활성 성분 (a) 및 상기 제 2 활성 성분 (b)를 약학적으로 허용되는 담체 또는 희석제와 함께 단일 약학 조성물로서 투여하는 방법을 추가로 제공한다.

진료의에 의해 알츠하이머병에 대해 검사받고 하기 (a) 및 (b)로 고안된 활성 성분의 공동 투여에 의한 알츠하이머병에 대한 치료요법이 필요한 것으로 진단된 포유동물의 알츠하이머병을 치료하거나 예방하는 방법으로서, 상기 활성 성분이 아세틸콜린 에스터라제 억제제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염인, 치료 효과량의 제 1 활성 성분 (a); 및 아토르바스타틴 또는 이의 약학적으로 허용되는 염인, 치료 효과량의 제 2 활성 성분 (b)를 포함하되, 상기 제 1 활성 성분 (a) 및 상기 제 2 활성 성분 (b)를 약학적으로 허용되는 담체 또는 희석제와 함께 단일 약학 조성물로서 투여하는 방법을 추가로 제공한다.

제 1 단위 제형 형태내의 치료 효과량의 아세틸콜린 에스터라제 억제제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및 약학적으로 허용되는 담체 또는 희석제; 제 2 단위 제형 형태내의 치료 효과량의 아토르바스타틴 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및 약학적으로 허용되는 담체 또는 희석제; 및 상기 제 1 및 제 2 제형 형태를 함유하기 위한 용기 수단을 포함하는, 포유동물의 치료 효과를 달성하기 위한 키트를 추가로 제공한다.

알츠하이머병으로 고통받는 포유동물의 알츠하이머병-개질 효과를 달성하기 위하여, 소정량의 아세틸콜린 에스터라제 억제제 또는 약학적으로 허용되는 담체 또는 희석제를 포함하는 제 2 약학 조성물과 함께 사용하기 위한, 소정량의 아토르바스타틴 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및 약학적으로 허용되는 담체 또는 희석제를 포함하는 제 1 약학 조성물로서, 알츠하이머병-개질 효과가 상기 제 1 및 제 2 약학 조성물을 개별적으로 투여함으로써 달성되는 효과의 합을 초과하는 제 1 약학 조성물을 추가로 제공한다.

소정량의 아세틸콜린 에스터라제 억제제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염; 소정량의 스타틴 또는 이의 약학적으로 허용되는 염; 및 약학적으로 허용되는 담체 또는 희석제를 포함하는 약학 조성물을 추가로 제공한다.

아세틸콜린 에스터라제 억제제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염인, 치료 효과량의 제 1 화합물; 및 스타틴 또는 이의 약학적으로 허용되는 염인, 치료 효과량의 제 2 화합물을 알츠하이머병으로 고통받는 포유동물에게 투여함을 포함하는, 상기 포유동물을 치료하는 방법을 추가로 제공한다.

아세틸콜린 에스터라제 억제제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염인, 치료 효과량의 제 1 화합물; 및 스타틴 또는 이의 약학적으로 허용되는 염인, 치료 효과량의 제 2 화합물을 포유동물에게 투여함을 포함하는, 상기 포유동물의 알츠하이머병을 예방하기 위한 방법을 추가로 제공한다.

하기 (a) 및 (b) 둘 다의 조합 투여에 의한 치료요법에 유리하므로 (a) 및 (b) 둘 다의 투여가 처방되는, 알츠하이머병으로 고통받고 있거나 알츠하이머병의 위험이 있는 것으로 진단된 포유동물을 치료하는 방법으로서, 아세틸콜린 에스터라제 억제제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염인, 소정량의 제 1 활성 성분 (a); 및 스타틴 또는 이의 약학적으로 허용되는 염인, 소정량의 제 2 활성 성분 (b)를 상기 진단되고 처방된 포유동물에 투여하되, 상기 제 1 활성 성분 (a) 및 상기 제 2 활성 성분 (b)를 약학적으로 허용되는 담체 또는 희석제와 함께 단일 약학 조성물로서 투여하는 방법을 추가로 제공한다.

진료의에 의해 알츠하이머병에 대해 검사받고 하기 (a) 및 (b)로 고안된 활성 성분의 공동 투여에 의한 알츠하이머병에 대한 치료요법이 필요한 것으로 진단된 포유동물의 알츠하이머병을 치료하거나 예방하는 방법으로서, 활성 성분이 아세틸콜린 에스터라제 억제제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염인, 치료 효과량의 제 1 활성 성분 (a); 및 스타틴 또는 이의 약학적으로 허용되는 염인, 치료 효과량의 제 2 활성 성분 (b)를 포함하되, 상기 제 1 활성 성분 (a) 및 상기 제 2 활성 성분 (b)를 약학적으로 허용되는 담체 또는 희석제와 함께 단일 약학 조성물로서 투여하는 방법을 추가로 제공한다.

제 1 단위 제형 형태내의 치료 효과량의 아세틸콜린 에스터라제 억제제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및 약학적으로 허용되는 담체 또는 희석제; 제 2 단위 제형 형태내의 치료 효과량의 스타틴 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및 약학적으로 허용되는 담체 또는 희석제; 및 상기 제 1 및 제 2 제형 형태를 함유하기 위한 용기 수단을 포함하는, 포유동물의 치료 효과를 달성하기 위한 키트를 추가로 제공한다.

알츠하이머병으로 고통받는 포유동물의 알츠하이머병-개질 효과를 달성하기 위하여, 소정량의 아세틸콜린 에스터라제 억제제 또는 약학적으로 허용되는 담체 또는 희석제를 포함하는 제 2 약학 조성물과 함께 사용하기 위한, 소정량의 스타틴 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및 약학적으로 허용되는 담체 또는 희석제를 포함하는 제 1 약학 조성물로서, 알츠하이머병-개질 효과가 상기 제 1 및 제 2 약학 조성물을 개별적으로 투여함으로써 달성되는 효과의 합을 초과하는 제 1 약학 조성물을 추가로 제공한다.

본 발명은 소정량의 도네페질 또는 이의 약학적으로 허용되는 염; 소정량의 아토르바스타틴 또는 이의 약학적으로 허용되는 염; 및 약학적으로 허용되는 담체 또는 희석제를 포함하는 약학 조성물을 추가로 제공한다.

알츠하이머병으로 고통받는 포유동물에 도네페질 또는 이의 약학적으로 허용되는 염인, 치료 효과량의 제 1 화합물; 및 아토르바스타틴 또는 이의 약학적으로 허용되는 염인, 치료 효과량의 제 2 화합물을 투여함을 포함하는, 상기 포유동물을 치료하는 방법을 추가로 제공한다.

포유동물에 도네페질 또는 이의 약학적으로 허용되는 염인, 치료 효과량의 제 1 화합물; 및 아토르바스타틴 또는 이의 약학적으로 허용되는 염인, 치료 효과량의 제 2 화합물을 투여함을 포함하는, 상기 포유동물의 알츠하이머병을 예방하는 방법을 추가로 제공한다.

하기 (a) 및 (b) 둘 다의 조합 투여에 의한 치료요법이 유리하므로 (a) 및 (b) 둘 다의 투여가 처방되는, 알츠하이머병으로 고통받고 있거나 알츠하이머병의 위험이 있는 것으로 진단된 포유동물을 치료하거나 예방하는 방법으로서, 도네페질 또는 이의 약학적으로 허용되는 염인, 소정량의 제 1 활성 성분 (a); 및 아토르바스타틴 또는 이의 약학적으로 허용되는 염인, 소정량의 제 2 활성 성분 (b)를 상기 진단되고 처방된 포유동물에 투여하되, 상기 제 1 활성 성분 (a) 및 상기 제 2 활성 성분 (b)를 약학적으로 허용되는 담체 또는 희석제와 함께 단일 약학 조성물로서 투여하는 방법을 추가로 제공한다.

진료의에 의해 알츠하이머병에 대해 검사받고 하기 (a) 및 (b)로 고안된 활성 성분의 공동 투여에 의한 알츠하이머병에 대한 치료요법이 필요한 것으로 진단된 포유동물의 알츠하이머병을 치료하는 방법으로서, 활성 성분이 도네페질 또는 이의 약학적으로 허용되는 염인, 치료 효과량의 제 1 활성 성분 (a); 및 아토르바스타틴 또는 이의 약학적으로 허용되는 염인, 치료 효과량의 제 2 활성 성분 (b)를 포함하되, 상기 제 1 활성 성분 (a) 및 상기 제 2 활성 성분 (b)를 약학적으로 허용되는 담체 또는 희석제와 함께 단일 약학 조성물로서 투여하는 방법을 추가로 제공한다.

제 1 단위 제형 형태내의 치료 효과량의 도네페질 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및 약학적으로 허용되는 담체 또는 희석제; 제 2 단위 제형 형태내의 치료 효과량의 아토르바스타틴 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및 약학적으로 허용되는 담체 또는 희석제; 및 상기 제 1 및 제 2 제형 형태를 함유하기 위한 용기 수단을 포함하는, 포유동물의 치료 효과를 달성하기 위한 키트를 추가로 제공한다.

알츠하이머병으로 고통받는 포유동물의 알츠하이머병-개질 효과를 달성하기 위하여, 소정량의 도네페질 또는 약학적으로 허용되는 담체 또는 희석제를 포함하는 제 2 약학 조성물과 함께 사용하기 위한, 소정량의 아토르바스타틴 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및 약학적으로 허용되는 담체 또는 희석제를 포함하는 제 1 약학 조성물로서, 알츠하이머병-개질 효과가 상기 제 1 및 제 2 약학 조성물을 개별적으로 투여함으로써 달성되는 효과의 합을 초과하는 제 1 약학 조성물을 추가로 제공한다.

### 발명의 상세한 설명

본 발명은 소정량의 아세틸콜린 에스터라제 억제제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염; 소정량의 아토르바스타틴 또는 이의 약학적으로 허용되는 염; 및 약학적으로 허용되는 담체 또는 희석제를 포함하는 약학 조성물을 제공한다.

아토르바스타틴의 헤미칼슘 염을 포함하는 상기 조성물을 추가로 제공한다.

약 0.2mg 내지 약 20mg의 아세틸콜린 에스터라제 억제제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및 약 5mg 내지 약 80mg의 아토르바스타틴 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 상기 조성물을 추가로 제공한다.

5mg 활성 아토르바스타틴 칼슘 및 10mg 활성 아세틸콜린 에스터라제 억제제; 10mg 활성 아토르바스타틴 칼슘 및 10mg 활성 아세틸콜린 에스터라제 억제제; 20mg 활성 아토르바스타틴 칼슘 및 10mg 활성 아세틸콜린 에스터라제 억제제; 40mg 활성 아토르바스타틴 칼슘 및 10mg 활성 아세틸콜린 에스터라제 억제제; 80mg 활성 아토르바스타틴 칼슘 및 10mg 활성 아세틸콜린 에스터라제 억제제; 5mg 활성 아토르바스타틴 칼슘 및 5mg 활성 아세틸콜린 에스터라제 억제제; 10mg 활성 아토르바스타틴 칼슘 및 5mg 활성 아세틸콜린 에스터라제 억제제; 20mg 활성 아토르바스타틴 칼슘 및 5mg 활성 아세틸콜린 에스터라제 억제제; 40mg 활성 아토르바스타틴 칼슘 및 5mg 활성 아세틸콜린 에스터라제 억제제; 및 80mg 활성 아토르바스타틴 칼슘 및 5mg 활성 아세틸콜린 에스터라제 억제제로 이루어진 군으로부터 선택된 고정 조합물을 포함하는 약학 조성물을 추가로 제공한다.

알츠하이머병으로 고통받는 포유동물에 아세틸콜린 에스터라제 억제제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염인, 치료 효과량의 제 1 화합물; 및 아토르바스타틴 또는 이의 약학적으로 허용되는 염인, 치료 효과량의 제 2 화합물을 투여함을 포함하는, 상기 포유동물을 치료하는 방법을 추가로 제공한다.

포유동물에 아세틸콜린 에스터라제 억제제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염인, 치료 효과량의 제 1 화합물; 및 아토르바스타틴 또는 이의 약학적으로 허용되는 염인, 치료 효과량의 제 2 화합물을 투여함을 포함하는, 상기 포유동물의 알츠하이머병을 예방하는 방법을 추가로 제공한다.

하기 (a) 및 (b) 둘 다의 조합 투여에 의한 치료요법이 유리하므로 (a) 및 (b) 둘 다의 투여가 처방되는, 알츠하이머병으로 고통받고 있거나 알츠하이머병의 위험이 있는 것으로 진단된 포유동물을 치료하는 방법으로서, 아세틸콜린 에스터라제 억제제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염인, 소정량의 제 1 활성 성분 (a); 및 아토르바스타틴 또는 이의 약학적으로 허용되는 염인, 소정량의 제 2 활성 성분 (b)를 상기 진단되고 처방된 포유동물에 투여하되, 상기 제 1 활성 성분 (a) 및 상기 제 2 활성 성분 (b)를 약학적으로 허용되는 담체 또는 희석제와 함께 단일 약학 조성물로서 투여하는 방법을 추가로 제공한다.

진료의에 의해 알츠하이머병에 대해 검사받고 하기 (a) 및 (b)로 고안된 활성 성분의 공동 투여에 의한 알츠하이머병에 대한 치료요법이 필요한 것으로 진단된 포유동물의 알츠하이머병을 치료하거나 예방하는 방법으로서, 활성 성분이 아세틸콜린 에스터라제 억제제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염인, 치료 효과량의 제 1 활성 성분 (a); 및 아토르바스타틴 또는 이의 약학적으로 허용되는 염인, 치료 효과량의 제 2 활성 성분 (b)를 포함하되, 상기 제 1 활성 성분 (a) 및 상기 제 2 활성 성분 (b)를 약학적으로 허용되는 담체 또는 희석제와 함께 단일 약학 조성물로서 투여하는 방법을 추가로 제공한다.

제 1 단위 제형 형태내의 치료 효과량의 아세틸콜린 에스터라제 억제제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및 약학적으로 허용되는 담체 또는 희석제; 제 2 단위 제형 형태내의 치료 효과량의 아토르바스타틴 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및 약학적으로 허용되는 담체 또는 희석제; 및 상기 제 1 및 제 2 제형 형태를 함유하기 위한 용기 수단을 포함하는, 포유동물의 치료 효과를 달성하기 위한 키트를 추가로 제공한다.

알츠하이머병으로 고통받는 포유동물의 알츠하이머병-개질 효과를 달성하기 위하여, 소정량의 아세틸콜린 에스터라제 억제제 또는 약학적으로 허용되는 담체 또는 희석제를 포함하는 제 2 약학 조성물과 함께 사용하기 위한, 소정량의 아토르바스타틴 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및 약학적으로 허용되는 담체 또는 희석제를 포함하는 제 1 약학 조성물로서, 알츠하이머병-개질 효과가 상기 제 1 및 제 2 약학 조성물을 개별적으로 투여함으로써 달성되는 효과의 합을 초과하는 제 1 약학 조성물을 추가로 제공한다.

안정화가 필요한 포유동물에게 안정화시키는 양의 상기 약학 조성물을 투여함을 포함하는, 상기 포유동물의 알츠하이머병의 증상을 안정화시키는 방법을 추가로 제공한다.

안정화가 알츠하이머병 평가 척도-인지 부척도(Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale: ADAS-Cog)에 의해 평가되는 방법을 추가로 제공한다. 안정화가 알츠하이머병 협력 연구-변화의 임상적인 전반적인 인상 척도(Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinical Global Impression of Change scale: ADCS-CGIC)에 의해 평가되는 방법을 추가로 제공한다.

더욱 추가적으로, 본 발명은 소정량의 아세틸콜린 에스터라제 억제제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염; 소정량의 스타틴 또는 이의 약학적으로 허용되는 염; 및 약학적으로 허용되는 담체 또는 희석제를 포함하는 약학 조성물을 제공한다.

약 0.2mg 내지 약 20mg의 아세틸콜린 에스터라제 억제제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및 약 5mg 내지 약 80mg의 스타틴 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 상기 조성물을 추가로 제공한다.

5mg 활성 스타틴 및 10mg 활성 아세틸콜린 에스터라제 억제제; 10mg 활성 스타틴 및 10mg 활성 아세틸콜린 에스터라제 억제제; 20mg 활성 스타틴 및 10mg 활성 아세틸콜린 에스터라제 억제제; 40mg 활성 아토르바스타틴 칼슘 및 10mg 활성 아세틸콜린 에스터라제 억제제; 80mg 활성 스타틴 및 10mg 활성 아세틸콜린 에스터라제 억제제; 5mg 활성 스타틴 및 5mg 활성 아세틸콜린 에스터라제 억제제; 10mg 활성 스타틴 및 5mg 활성 아세틸콜린 에스터라제 억제제; 20mg 활성 스타틴 및 5mg 활성 아세틸콜린 에스터라제 억제제; 40mg 활성 스타틴 및 5mg 활성 아세틸콜린 에스터라제 억제제; 및 80mg 활성 스타틴 및 5mg 활성 아세틸콜린 에스터라제 억제제로 이루어진 군으로부터 선택된 고정 조합물을 포함하는 상기 약학 조성물을 추가로 제공한다.

아세틸콜린 에스터라제 억제제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염인, 치료 효과량의 제 1 화합물; 및 스타틴 또는 이의 약학적으로 허용되는 염인, 치료 효과량의 제 2 화합물을 알츠하이머병으로 고통받는 포유동물에게 투여함을 포함하는, 상기 포유동물을 치료하는 방법을 추가로 제공한다.

아세틸콜린 에스터라제 억제제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염인, 치료 효과량의 제 1 화합물; 및 스타틴 또는 이의 약학적으로 허용되는 염인, 치료 효과량의 제 2 화합물을 포유동물에게 투여함을 포함하는, 상기 포유동물의 알츠하이머병을 예방하기 위한 방법을 추가로 제공한다.

하기 (a) 및 (b) 둘 다의 조합 투여에 의한 치료요법이 유리하므로 (a) 및 (b) 둘 다의 투여가 처방되는, 알츠하이머병으로 고통받고 있거나 알츠하이머병의 위험이 있는 것으로 진단된 포유동물을 치료하는 방법으로서, 아세틸콜린 에스터라제 억제제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염인, 소정량의 제 1 활성 성분 (a); 및 스타틴 또는 이의 약학적으로 허용되는 염인, 소정량의 제 2 활성 성분 (b)를 상기 진단되고 처방된 포유동물에 투여하되, 상기 제 1 활성 성분 (a) 및 상기 제 2 활성 성분 (b)를 약학적으로 허용되는 담체 또는 희석제와 함께 단일 약학 조성물로서 투여하는 방법을 추가로 제공한다.

진료의에 의해 알츠하이머병에 대해 검사받고 하기 (a) 및 (b)로 고안된 활성 성분의 공동 투여에 의한 알츠하이머병에 대한 치료요법이 필요한 것으로 진단된 포유동물의 알츠하이머병을 치료하거나 예방하는 방법으로서, 활성 성분이 아세틸콜린 에스터라제 억제제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염인, 치료 효과량의 제 1 활성 성분 (a); 및 스타틴 또는 이의 약학적으로 허용되는 염인, 치료 효과량의 제 2 활성 성분 (b)를 포함하되, 상기 제 1 활성 성분 (a) 및 상기 제 2 활성 성분 (b)를 약학적으로 허용되는 담체 또는 희석제와 함께 단일 약학 조성물로서 투여하는 방법을 추가로 제공한다.

제 1 단위 제형 형태내의 치료 효과량의 아세틸콜린 에스터라제 억제제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및 약학적으로 허용되는 담체 또는 희석제; 제 2 단위 제형 형태내의 치료 효과량의 스타틴 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및 약학적으로 허용되는 담체 또는 희석제; 및 상기 제 1 및 제 2 제형 형태를 함유하기 위한 용기 수단을 포함하는, 포유동물의 치료 효과를 달성하기 위한 키트를 추가로 제공한다.

알츠하이머병으로 고통받는 포유동물의 알츠하이머병-개질 효과를 달성하기 위하여, 소정량의 아세틸콜린 에스터라제 억제제 또는 약학적으로 허용되는 담체 또는 희석제를 포함하는 제 2 약학 조성물과 함께 사용하기 위한, 소정량의 스타틴 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및 약학적으로 허용되는 담체 또는 희석제를 포함하는 제 1 약학 조성물로서, 알츠하이머병-개질 효과가 상기 제 1 및 제 2 약학 조성물을 개별적으로 투여함으로써 달성되는 효과의 합을 초과하는 제 1 약학 조성물을 추가로 제공한다.

안정화가 필요한 포유동물에게 안정화시키는 양의 상기 약학 조성물을 투여함을 포함하는, 상기 포유동물의 알츠하이머병의 증상을 안정화시키는 방법을 추가로 제공한다.

안정화가 알츠하이머병 평가 척도-인지 부척도(ADAS-Cog)에 의해 평가되는 방법을 추가로 제공한다. 안정화가 알츠하이머병 협력 연구-변화의 임상적인 전반적인 인상 척도(ADCS-CGIC)에 의해 평가되는 방법을 추가로 제공한다.

더욱 추가적으로, 본 발명은 소정량의 도네페질 또는 이의 약학적으로 허용되는 염; 소정량의 아토르바스타틴 또는 이의 약학적으로 허용되는 염; 및 약학적으로 허용되는 담체 또는 희석제를 포함하는 약학 조성물을 제공한다.

상기 약학 조성물은 아토르바스타틴의 헤미칼슘 염을 포함하는 상기 약학 조성물을 추가로 제공한다. 도네페질 HCl을 포함하는 조성물을 추가로 제공한다.

약 0.2mg 내지 약 20mg의 도네페질 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및 약 5mg 내지 약 80mg의 아토르바스타틴 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 상기 약학 조성물을 추가로 제공한다.

5mg 활성 아토르바스타틴 칼슘 및 10mg 활성 도네페질; 10mg 활성 아토르바스타틴 칼슘 및 10mg 활성 도네페질; 20mg 활성 아토르바스타틴 칼슘 및 10mg 활성 도네페질; 40mg 활성 아토르바스타틴 칼슘 및 10mg 활성 도네페질; 80mg 활성 아토르바스타틴 칼슘 및 10mg 활성 도네페질; 5mg 활성 아토르바스타틴 칼슘 및 5mg 활성 도네페질; 10mg 활성 아토르바스타틴 칼슘 및 5mg 활성 도네페질; 20mg 활성 아토르바스타틴 칼슘 및 5mg 활성 도네페질; 40mg 활성 아토르바스타틴 칼슘 및 5mg 활성 도네페질; 및 80mg 활성 아토르바스타틴 칼슘 및 5mg 활성 도네페질로 이루어진 군으로부터 선택된 고정 조합물을 포함하는 상기 약학 조성물을 추가로 제공한다.

알츠하이머병으로 고통받는 포유동물에 도네페질 또는 이의 약학적으로 허용되는 염인, 치료 효과량의 제 1 화합물; 및 아토르바스타틴 또는 이의 약학적으로 허용되는 염인, 치료 효과량의 제 2 화합물을 투여함을 포함하는, 상기 포유동물을 치료하는 방법을 추가로 제공한다.

포유동물에 도네페질 또는 이의 약학적으로 허용되는 염인, 치료 효과량의 제 1 화합물; 및 아토르바스타틴 또는 이의 약학적으로 허용되는 염인, 치료 효과량의 제 2 화합물을 투여함을 포함하는, 상기 포유동물의 알츠하이머병을 예방하는 방법을 추가로 제공한다.

아토르바스타틴의 헤미칼슘 염을 포함하는 상기 방법을 추가로 제공한다. 도네페질 HCl을 포함하는 방법을 추가로 제공한다.

하기 (a) 및 (b) 둘 다의 조합 투여에 의한 치료요법이 유리하므로 (a) 및 (b) 둘 다의 투여가 처방되는, 알츠하이머병으로 고통받고 있거나 알츠하이머병의 위험이 있는 것으로 진단된 포유동물을 치료하는 방법으로서, 도네페질 또는 이의 약학적으로 허용되는 염인, 소정량의 제 1 활성 성분 (a); 및 아토르바스타틴 또는 이의 약학적으로 허용되는 염인, 소정량의 제 2 활성 성분 (b)를 상기 진단되고 처방된 포유동물에 투여하되, 상기 제 1 활성 성분 (a) 및 상기 제 2 활성 성분 (b)를 약학적으로 허용되는 담체 또는 희석제와 함께 단일 약학 조성물로서 투여하는 방법을 추가로 제공한다.

활성 성분 (b)가 아토르바스타틴의 헤미칼슘 염인 상기 방법을 추가로 제공한다. 활성 성분 (a)가 도네페질 HCl인 방법을 추가로 제공한다.

진료의에 의해 알츠하이머병에 대해 검사받고 하기 (a) 및 (b)로 고안된 활성 성분의 공동 투여에 의한 알츠하이머병에 대한 치료요법이 필요한 것으로 진단된 포유동물의 알츠하이머병을 치료하는 방법으로서, 활성 성분이 도네페질 또는 이의 약학적으로 허용되는 염인, 치료 효과량의 제 1 활성 성분 (a); 및 아토르바스타틴 또는 이의 약학적으로 허용되는 염인, 치료 효과량의 제 2 활성 성분 (b)를 포함하되, 상기 제 1 활성 성분 (a) 및 상기 제 2 활성 성분 (b)를 약학적으로 허용되는 담체 또는 희석제와 함께 단일 약학 조성물로서 투여하는 방법을 추가로 제공한다.

활성 성분 (b)가 아토르바스타틴의 헤미칼슘 염인 상기 방법을 추가로 제공한다. 활성 성분 (a)가 도네페질 HCl인 방법을 추가로 제공한다.

제 1 단위 제형 형태내의 치료 효과량의 도네페질 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및 약학적으로 허용되는 담체 또는 희석제; 제 2 단위 제형 형태내의 치료 효과량의 아토르바스타틴 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및 약학적으로 허용되는 담체 또는 희석제; 및 상기 제 1 및 제 2 제형 형태를 함유하기 위한 용기 수단을 포함하는, 포유동물의 치료 효과를 달성하기 위한 키트를 추가로 제공한다.

알츠하이머병으로 고통받는 포유동물의 알츠하이머병-개질 효과를 달성하기 위하여, 소정량의 도네페질 또는 약학적으로 허용되는 담체 또는 희석제를 포함하는 제 2 약학 조성물과 함께 사용하기 위한, 소정량의 아토르바스타틴 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및 약학적으로 허용되는 담체 또는 희석제를 포함하는 제 1 약학 조성물로서, 알츠하이머병-개질 효과가 상기 제 1 및 제 2 약학 조성물을 개별적으로 투여함으로써 달성되는 효과의 합을 초과하는 제 1 약학 조성물을 추가로 제공한다.

안정화가 필요한 포유동물에게 안정화시키는 양의 상기 약학 조성물을 투여함을 포함하는, 상기 포유동물의 알츠하이머병의 증상을 안정화시키는 방법을 추가로 제공한다.

안정화가 알츠하이머병 평가 척도-인지 부척도(ADAS-Cog)에 의해 평가되는 상기 방법을 추가로 제공한다. 안정화가 알츠하이머병 협력 연구-변화의 임상적인 전반적인 인상 척도(ADCS-CGIC)에 의해 평가되는 상기 방법을 추가로 제공한다.

본 발명의 한 양태는 인지 및 전반적인 기능에 의해 측정된 바와 같이, 특히 알츠하이머병 평가 척도-인지 부척도(ADAS-Cog) 및 알츠하이머병 협력 연구-변화의 임상적인 전반적인 인상 척도(ADCS-CGIC) 각각에 의해 평가된 바와 같이, 도네페질만을 사용하는 치료보다 더 개선된, 아토르바스타틴과 아세틸콜린 에스테라제 억제제를 투여함을 포함하는, 안정화가 필요한 포유동물의 알츠하이머병의 증상을 안정화시키기 위한 개선된 방법이다. 본원에 사용된 "안정화"는 시간에 걸쳐 상기 참조된 측정치(ADAS-Cog 및 ADCS-CGIC)에서 추가의 감소가 없음을 의미한다.

본 발명의 추가의 양태는 AD-질병-개질 효과를 갖는 스타틴(예를 들어, 아토르바스타틴)과 아세틸콜린 에스테라제 억제제(예를 들어, 도네페질)의 조합물인 약학 제형이다.

본 발명의 추가의 양태는 알츠하이머병의 진행을 상당히 늦추고 악화를 감소시키는 스타틴(예를 들어, 아토르바스타틴)과 아세틸콜린 에스터라제 억제제(예를 들어, 도네페질)의 조합물인 약학 제형이다.

본원에 사용된 "조합 치료"는 스타틴(예를 들어, 아토르바스타틴) 및 아세틸콜린 에스터라제 억제제(예를 들어, 도네페질)를 약학적으로 허용되는 담체 또는 희석제와 함께 단일 약학 조성물로서 투여하는 것을 의미한다.

본원에 사용된 "알츠하이머병-개질 효과" 또는 "안정화"는 AD로 고통받는 포유동물의 AD 증상의 추가의 감소가 없음을 의미한다. 본원에 사용된 "알츠하이머병을 안정화시키는 양"은 상기 포유동물의 AD 증상의 상기 안정화를 달성하는데 필요한 투여량을 의미한다.

AD 치료 처방의 질병-개질 효과뿐만 아니라 AD의 다른 임상적인 측정은 다음과 같은 것을 포함한다: 신경정신병 목록(the Neuropsychiatric Inventory: NPI)에 의해 측정된 행동; 간이-정신 상태 검사(the Mini-Mental Status Examination: MMSE)에 의해 측정된 일반적인 인지 상태; 임상적인 치매 평가 등급-항목의 합(the Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes: CDR-SB)에 의해 측정된 전체적인 치매 심각성; 및 알츠하이머병 기능 평가 및 변화 척도(the Alzheimer's Disease Functional Assessment and Change Scale: ADFACS)에 의해 평가된 일상 기능.

또한, MRI 및 MRS를 통해 뇌 부피 및 대사의 측정은 AD 치료 처방의 질병-개질 효과의 징후를 제공한다. MRI 측정은 전체 뇌, 뇌실 및 해마 부피를 포함한다. MRS 측정은 N-아세틸아스파르테이트(NAA) 및 미오이노시톨(MI)을 포함한다. 질병 개질의 증거는 상기 측정에서 치료 군 사이의 차이에 의해 증명된다.

또한, AD의 말초 바이오마커(Biomarker), 특히  $\beta$ -아밀로이드 펩티드(A $\beta$ 1-40, A $\beta$ 1-42), 세레브로스테롤(24S-하이드록시콜레스테롤) 및 S 100b의 혈장 수준의 측정은 AD 치료 처방의 질병-개질 효과의 징후를 제공한다. 질병 개질의 증거는 상기 측정에서 치료 군 사이의 차이에 의해 증명된다.

본원에 사용된 용어 "환자"는 인간을 포함하는 모든 포유동물을 의미한다. 환자의 예는 인간, 소, 개, 고양이, 염소, 양, 돼지 및 토끼를 포함한다.

"치료 효과량"은 환자에게 투여하는 경우에 AD의 증상을 개선시키는 본 발명의 화합물의 양이다.

용어 "약학적으로 허용되는 염"은 본 발명의 화합물의 비교적 비독성, 무기 및 유기 산 또는 염기 첨가 염을 지칭한다. 이들 염을 화합물의 최종 단리 및 정제 중에, 또는 유리 형태인 정제된 화합물을 적합한 유기 또는 무기 산 또는 염기와 개별적으로 반응시키고 형성된 염을 단리시킴으로써 동일 반응계내에서 제조할 수 있다. 대표적인 염은 하이드로브로마이드, 하이드로클로라이드, 설페이트, 바이설페이트, 나이트레이트, 아세테이트, 옥살레이트, 발리레이트, 울리에이트, 팔미테이트, 스테아레이트, 로레이트, 보레이트, 벤조에이트, 락테이트, 포스페이트, 토실레이트, 시트레이트, 말리에이트, 퓨마레이트, 석신에이트, 타르트레이트, 나프틸레이트 메실레이트, 글루코헵톤에이트, 락토바이오네이트 및 로릴설포네이트 염 등을 포함한다. 이들은 알칼리 및 알칼리 토 금속, 예를 들어 나트륨, 리튬, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 등에 기초한 양이온, 및 비독성 암모늄, 4급 암모늄 및 비제한적으로 암모늄, 테트라메틸암모늄, 테트라에틸암모늄, 메틸아민, 다이메틸아민, 트라이메틸아민, 트라이에틸아민, 에틸아민 등을 포함하는 아민 양이온을 포함할 수 있다(예를 들어, 본원에 참조로서 혼입된 문헌[Berge S.M. et al, "Pharmaceutical Salts," *J. Pharm. Sci.*, 1997; 66: 1-19] 참조). 유리 염기 형태는 염 형태를 염기와 접촉시킴으로써 발생할 수 있다. 유리 염기가 물성, 예를 들어 용해도에 의해서 염 형태와 구별될 수 있는 반면에, 염은 본 발명의 목적을 위한 각각의 유리 염기와 등가이다.

본 발명의 조성물은 알츠하이머병의 치료, 조절 또는 예방을 위해 환자에게 투여되기에 적합하다. 용어 "치료", "치료하는", "조절", "예방" 등은 이러한 용어가 적용되는 질병 또는 이상상태의 진행, 또는 상기 질병 또는 이상상태의 하나 이상의 증상을 역행, 완화 또는 억제하는 것을 지칭한다. 본원에 사용된 바와 같이, 상기 용어는 또한 환자의 이상상태에 따라, 질병 또는 이상상태와 관련된 증상의 질병 또는 이상상태의 발생을 예방하는 것을 포함하고, 상기 질병 또는 이상상태로 고통받기 전에 이와 관련된 질병 또는 이상상태 또는 증상의 심각성을 감소시키는 것을 포함한다. 상기 예방 또는 고통 전의 감소는 본 발명의 화합물을 투여시에는 질병 또는 이상상태로 고통받지 않는 대상에게 투여함을 지칭한다. "예방"은 또한 이와 관련된 증상의 질병 또는 이상상태의 재발을 예방하는 것을 포함한다. 따라서, 본 발명의 조성물은 환자에게 단독으로, 또는 모두 당업계에 공지되어 있는, 부형제, 희석제 및 담체와 같은 다른 성분을 함유하는 조성물의 일부로서 투여될 수 있다. 조성물은 인간 및 동물에게, 경구적으로, 직장내로, 비경구적으로(정맥내로, 근육내로 또는 피하내로), 수조내로, 질내로, 복막내로, 방광내로, 국지적으로(분말, 연고 또는 점적) 또는 협측 또는 비강내 분무로 투여될 수 있다.

비경구적 주사에 적합한 조성물은 생리적으로 허용되는 멸균 수성 또는 비수성 용액, 분산액, 현탁액 또는 유화액, 및 멸균 주사가 가능한 용액 또는 분산액으로의 재구성을 위한 멸균 분말을 포함할 수 있다. 적합한 수성 및 비수성 담체, 희석제, 용매 또는 매개체의 예는 물, 에탄올, 폴리올(프로필렌글라이콜, 폴리에틸렌글라이콜, 글리세롤 등), 이의 적합한 혼합물, 식물유(예컨대, 올리브유) 및 주사가 가능한 유기 에스터, 예컨대 에틸 올리에이트를 포함한다. 적절한 유동성은, 예를 들어 레시틴과 같은 피복제를 사용함으로써, 분산액의 경우에 요구되는 입자 크기를 유지함으로써, 그리고 계면활성제를 사용함으로써 유지될 수 있다.

상기 조성물은 또한 방부제, 습윤제, 유화제 및 분산제와 같은 보조제를 함유할 수 있다. 미생물 작용의 예방은 다양한 항균제 및 항진균제, 예를 들어 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 소르빈산 등에 의해 보장될 수 있다. 등장제, 예를 들어 설탕, 염화 나트륨 등을 포함하는 것이 바람직할 수도 있다. 주사가 가능한 약학적 형태의 장기간의 흡수는 흡수를 지연시키는 약물, 예를 들어 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴의 사용에 의해 야기될 수 있다.

경구 투여를 위한 고체 제형 형태는 캡슐, 정제, 알약, 분말 및 과립을 포함한다. 상기 고체 제형 형태에서, 활성 화합물은 하나 이상의 불활성인 통상적인 부형제(또는 담체), 예컨대 나트륨 사이트레이트 또는 다이칼슘 포스페이트 또는 (a) 충전제 또는 증량제, 예를 들어 전분, 락토스, 수크로즈, 글루코즈, 만니톨 및 규산; (b) 결합제, 예를 들어 카복시메틸셀룰로오스, 알리그네이트, 젤라틴, 폴리비닐피롤리돈, 수크로즈 및 아카시아; (c) 습윤제, 예를 들어 글리세롤; (d) 분해제, 예를 들어, 우무, 칼슘 카보네이트, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 특정 작물 실리카이트 및 나트륨 카보네이트; (e) 용액 억제제, 예를 들어 파라핀; (f) 흡수 가속제, 예를 들어 4급 암모늄 화합물; (g) 습윤제, 예를 들어 세틸 알콜 및 글리세롤 모노스테아레이트; (h) 흡수제, 예를 들어 고령토 및 벤토나이트; 및 (i) 윤활제, 예를 들어 활석, 칼슘 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 고체 폴리에틸렌 글라이콜, 나트륨 로틸 설페이트, 또는 이의 혼합물과 혼합된다. 캡슐, 정제 및 알약의 경우에, 제형 형태는 완충제를 포함할 수도 있다.

유사한 유형의 고체 조성물이 연질- 및 경질-충진된 젤라틴 캡슐내에 락토스 또는 유당 및 고분자량 폴리에틸렌글라이콜 등과 같은 상기 부형제를 사용하여 충전제로서 사용될 수도 있다.

정제, 당제, 캡슐, 알약 및 과립과 같은 고체 제형 형태는 피복제 및 껍질, 예를 들어 장용성 피복제 및 당업계에 주지된 다른 것을 사용하여 제조될 수 있다. 고체 제형 형태는 불투명화제를 함유할 수 있고, 또한 지연된 방식으로 창자의 특정한 부위에서 활성 화합물을 방출하는 조성물일 수 있다. 사용될 수 있는 조성물을 포함하는 예는 중합체성 성분 및 왁스이다. 활성 화합물은 또한 필요에 따라 하나 이상의 상기 부형제를 갖는 마이크로캡슐화 형태일 수 있다.

경구 투여를 위한 액체 제형 형태는 약학적으로 허용되는 유화액, 용액, 현탁액, 시럽 및 엘릭시르를 포함한다. 활성 화합물 외에, 액체 제형 형태는 당업계에서 통상적으로 사용되는 불활성 희석제, 예를 들어 물 또는 다른 용매, 가용화제 및 유화제, 예를 들어 에틸 알콜, 아이소프로필 알콜, 에틸 카보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알콜, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글라이콜, 1,3-부틸렌글라이콜, 다이메틸폼아마이드, 오일, 특히 면실유, 땅콩 오일, 옥수수유, 올리브유, 피마자유, 참깨 오일, 글리세롤, 테트라하이드로푸르푸릴 알콜, 폴리에틸렌글라이콜 및 대두의 지방 산 에스터 또는 상기 성분의 혼합물 등을 함유할 수 있다.

상기 불활성 희석제 외에, 조성물은 또한 보조제, 예컨대 습윤제, 유화제 및 현탁제, 감미제, 향미제 및 향료 약물을 포함할 수 있다.

활성 화합물 외에, 현탁액은 현탁제, 예를 들어 에톡실화 아이소스테아릴 알콜, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 및 소르비탄 에스터, 미세결정성 셀룰로오스, 알루미늄 메타하이드록사이드, 벤토나이트, 우무 및 트래거캔스, 또는 상기 성분의 혼합물 등을 함유할 수 있다.

직장내 투여를 위한 조성물은 바람직하게는 본 발명의 혼합물을 적합한 비자극성 부형제 또는 담체, 예컨대 코코아 버터 또는 폴리에틸렌글라이콜과 혼합함으로써 제조될 수 있는 좌제이거나, 또는 좌제 왁스이고, 이는 상온에서 고체이나 체온에서는 액체이므로 직장 또는 질강에서 용융되고 활성 성분을 방출한다.

본 발명의 국소 투여를 위한 제형 형태는 연고, 분말, 분무액 또는 흡입제를 포함한다. 활성 성분은 멸균 조건하에 생리적으로 허용되는 담체 및 필요에 따라 임의의 방부제, 완충제 또는 추진제와 혼합된다. 안과 제형, 눈 연고, 분말 및 용액이 또한 본 발명의 범위에 속하는 것으로 간주된다.

일반적으로, 하기 투여량으로 스타틴이 투여된다: 일반적으로 약 2.5mg 내지 약 160mg, 바람직하게는 약 10mg 내지 약 40mg의 심바스타틴; 일반적으로 약 2.5mg 내지 약 160mg, 바람직하게는 약 10mg 내지 약 40mg의 프라바스타틴; 일반적으로 약 25 $\mu$ m 내지 약 5mg, 바람직하게는 약 1mg 내지 약 3.2mg의 세리바스타틴; 일반적으로 약 2.5mg 내지 약 160mg, 바람직하게는 약 20mg 내지 약 80mg의 플루바스타틴; 일반적으로 약 2.5mg 내지 약 160mg, 바람직하게는 약 10mg 내지 약 80mg의 로바스타틴; 및 일반적으로 약 2.5mg 내지 약 160mg, 바람직하게는 약 10mg 내지 약 80mg의 아토르바스타틴.

그러나, 사용된 특정 투여량은 변할 수 있다. 예를 들어, 투여량은 환자의 요구조건, 치료되는 이상상태의 심각성 및 사용되는 화합물의 약물학적 활성을 포함하는 많은 인자에 따라 변할 수 있다. 특정 환자에 대한 최적 투여량의 결정은 당업자에게 주지되어 있다.

특정량의 활성 성분을 갖는 다양한 약학 조성물을 제조하는 방법은 당업자에게 공지되어 있거나, 상기 개시에 의해 명백할 것이다. 약학 조성물의 제조 방법의 예는 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easter, Pa., 15<sup>th</sup> Edition(1975)]을 참조하시오.

본 발명이 개별적으로 투여될 수 있는 활성 성분의 조합을 갖는, 본원에 기술된 질병/이상상태의 치료에 관한 양상을 가지므로, 본 발명은 또한 키트 형태로 개별적인 약학 조성물을 조합하는 것에 관한 것이다. 키트는 2개의 개별적인 약학 조성물을 포함한다: 본 발명의 화합물, 이의 전구 약물 또는 상기 화합물 또는 전구약물의 염, 및 상기한 바와 같은 제 2 화합물. 키트는 용기, 분리된 병 또는 분리된 호일 팩과 같은 개별 조성물을 함유하기 위한 수단을 포함한다. 전형적으로, 키트는 개별 성분의 투여를 위한 사용법을 포함한다. 키트 형태는 특히 개별 성분이 바람직하게는 상이한 제형 형태(예컨대, 경구 또는 비경구)로 투여되고, 상이한 투여 간격으로 투여되거나, 조합물의 개별 성분의 적정이 처방하는 내과의에 의해 요구되는 경우에 유리하다.

상기 키트의 예는 이른바 블리스터 팩(blister pack)이다. 블리스터 팩은 포장 산업에 주지되어 있고, 약학적인 단위 제형 형태(정제, 캡슐 등)를 포장하는데 광범위하게 사용된다. 블리스터 팩은 일반적으로 바람직하게는 투명한 플라스틱 물질의 호일로 도포된 비교적 딱딱한 물질의 시트로 이루어진다. 포장 공정중에 우묵히 들어간 곳이 플라스틱 호일내에 형성된다. 우묵히 들어간 곳은 포장되는 정제 또는 캡슐의 크기 및 형태를 가진다. 그 후, 정제 또는 캡슐은 우묵히 들어간 곳에 위치하고, 비교적 딱딱한 물질의 시트를 실제로 우묵히 들어간 곳이 형성된 방향과 반대가 되는 플라스틱 호일에 밀봉시킨다. 그 결과, 플라스틱 호일 및 시트 사이의 우묵히 들어간 곳에서 정제 또는 캡슐이 밀봉된다. 바람직하게는 시트의 강도는 우묵히 들어간 곳에 손으로 압력을 가하고, 이에 의해 우묵히 들어간 위치의 시트내에 개구가 형성됨으로써 정제 또는 캡슐이 블리스터 팩으로부터 제거될 수 있는 정도이다. 이어서, 정제 또는 캡슐은 상기 개구를 통하여 제거될 수 있다.

키트상에 기억 보조기를 제공하는 것, 예를 들어 특정한 정제 또는 캡슐이 섭취되어야 하는 처방의 일에 상응하는 수를 정제 또는 캡슐 옆에 숫자의 형태로 제공하는 것이 바람직할 수 있다. 상기 기억 보조기의 다른 예는 카드상에 인쇄된 달력, 예를 들어 "제 1 주, 월요일, 화요일, ... 등... 제 2 주, 월요일, 화요일, ..." 등이다. 다른 다양한 기억 보조기를 용이하게 생각할 수 있다. "일일 투여량"은 주어진 날에 섭취해야 하는 단일 정제 또는 캡슐 또는 수개의 알약 또는 캡슐일 수 있다. 또한, 본 발명의 화합물의 일일 투여량은 제 2 화합물의 일일 투여량이 수개의 정제 또는 캡슐로 이루어질 수 있는 반면에 하나의 정제 또는 캡슐로 이루어질 수 있고, 그 역 또한 같다. 기억 보조기는 이를 반영하여야 한다.

본 발명의 다른 특정 양태에서, 의도된 순서에 따라 한번에 한번 일일 투여량을 투여하도록 고안된 분배기가 제공된다. 바람직하게는, 분배기는 처방과 일치하는 것을 더욱 용이하게 하기 위하여 기억 보조기가 장치된다. 상기 기억 보조기의 예는 분배된 일일 투여량의 수를 지시하는 기계적인 계수기이다. 상기 기억 보조기의 다른 예는 액정 관독기가 결합되어 있거나, 예를 들어 지난 일일 투여량이 섭취된 날짜를 읽고/읽거나 다음 투여량을 섭취해야될 때를 상기시켜주는 청각 상기 신호가 장치된 건전지 방식 마이크로칩 기억 보조기이다.

## 제형

본 발명의 조성물은 단독으로 또는 하나 이상의 치료제와 조합으로 투여될 수 있다. 치료제는, 예를 들어 알츠하이머병을 치료, 예방 또는 조절하기 위한 다른 약물을 포함한다.

따라서, 조성물은 AD의 예방 및 치료를 위해 포유동물에 편리하게 투여하기에 매우 적합하다.

하기 예는 추가로 본 발명에 의해 제공되는 조성물의 전형적인 제형을 예시한다. 본원에 사용된 "화합물"은 아세틸콜린 에스터라제 억제제 또는 스타틴을 의미하고, 각각 도네페질 및 아토르바스타틴을 포함한다.

**제형 1**

성분	양
화합물 1	5 내지 80mg
화합물 2	5 내지 80mg
나트륨 벤조에이트	5mg
등장성 살린	1000ml

상기 성분은 혼합되고, 환자에게 투여하기 위해 살린에 용해된다.

**제형 2**

성분	양
화합물 1	5 내지 80mg
화합물 2	5 내지 80mg
미세결정성 셀룰로즈	400mg
스테아르산	5mg
이산화 규소	10mg
사탕류의 당	50mg

상기 성분은 균일하게 배합되고, 환자에게 경구 투여하기에 매우 적합한 정제로 압착된다.

**제형 3**

성분	양
화합물 1	5 내지 80mg
화합물 2	5 내지 80mg
무수 전분	250mg
마그네슘 스테아레이트	10mg

상기 성분은 조합되고 분쇄되어 환자에게 투여되는 경질 젤라틴 캡슐을 충전하기에 적합한 물질이 된다.

**제형 4**

성분	양(%, 중량/총 중량)
화합물 1	5 내지 80mg
화합물 2	5 내지 80mg
폴리에틸렌 글라이콜 1000	32 내지 75
폴리에틸렌 글라이콜 4000	16 내지 25

상기 성분을 용융을 통하여 조합하고, 이어서 주형에 붓는다.

본 발명의 양태가 예시되고 기술되지만, 이들 양태는 본 발명의 모든 가능한 형태를 예시하고 기술하는 것으로 의도된 것은 아니다. 오히려, 본원에 사용된 단어는 한정하는 것이 아니라 묘사하는 단어이고, 본 발명의 사상 및 범위를 벗어나지 않고 다양하게 변화를 줄 수 있다.

**알츠하이머병 평가 척도-인지 부척도(ADAS-Cog)**

ADAS-Cog는 AD 환자의 인지 손상의 심각성을 평가하기 위해 고안된 11-항목 척도이다. 항목은 단어 상기, 물체 및 손가락 명명, 명령 따라하기, 구성 행동, 관념 행동, 적응, 단어 인식, 구어 능력, 구어 이해력, 자발적인 말하기에서의 단어 찾기

어려움 및 시험 지시 기억하기를 포함한다. 총 점수는 0 내지 70의 범위이고, 70은 나쁜 인지를 나타낸다. 상기 연구에 대하여, 2개의 부가적인 항목이 ADAS-Cog에 첨가되었다. 이것을 지체된 단어 상기 및 집중/주위산만이다. 상기 2개의 부가적인 항목이 원래의 11-항목 ADAS-Cog와 조합되는 경우에, 수단은 개질된 ADAS-Cog로서 지칭된다.

알츠하이머병 협력 연구-변화의 임상적인 전반적인 임상 척도(ADCS-CGIC)

ADCS-CGIC는 임상적인 인터뷰에 기초한 변화의 인상과 간병인의 입력(CIBIC-플러스)의 ADCS 버전이다. 이것은 독립적인 임상적인 의한 대상 및 간병인의 포괄적인 인터뷰를 통해 유도된 환자 기능의 변화를 전반적으로 등급화하는 것이다.

임상적인 치매 등급-항목의 합(CDR-SB)

CDR-SB는 인지 및 기능을 평가하는 6개 영역인 치매 심각성의 측정이다: 기억, 적응, 판단 및 문제 해결, 공공 직무, 가정 및 취미, 및 개인 위생.

신경정신병 목록(NPI)

신경정신병 목록(NPI)은 치매 대상에게 통상적으로 발생하는 행동 장애의 12-항목 척도이다: 망상, 환각, 초조/공격성, 우울증/불쾌감, 불안, 들뜸/도취, 무감동/무관심, 탈억제, 과민성/불안정성, 이상 운동 활동, 수면, 및 식욕 및 섭식 장애. 간병인과의 조직화된 인터뷰를 통해, 12개 항목의 행동을 각각 평가한다. 각각의 행동의 빈도(0 내지 4) 및 심각성(0 내지 3)을 측정하고 곱하여 총 점수는 0 내지 144이다. 점수가 더 높을수록 정신병리학적으로 더 심각함을 나타낸다. 또한, 간병인 고통의 정도(0 내지 5)를 각각의 행동에 대해 측정한다.

알츠하이머병 기능 평가 및 변화 척도(ADFACS)

ADFACS는 임상적인 연구에 통상적으로 사용되는 수단적이고 기초적인 일상 활동(ADL)에 기초한 16-항목 기능 평가 수단이다. 이것은 6개의 기초 ADL(용변보기, 식사, 옷입기, 개인 위생 및 몸치장하기, 목욕 및 걷기) 및 10개의 수단적 ADL(전화 사용 능력, 가사, 가사 용품 사용, 돈 관리, 쇼핑, 요리, 집안 및 집밖 돌아다니는 능력, 취미 및 레저 활동, 개인 우편 관리, 상황의 이해 또는 설명)을 포함한다. 각각의 항목의 평가는 대상의 간병인의 인터뷰에 기초한다. 각각의 기초 ADL 항목은 0(손상 없음) 내지 4(매우 심각한 손상)의 등급으로 점수매겨지고, 기초 ADL의 총 점수는 0 내지 24이다. 각각의 수단적인 ADL 항목은 0(손상 없음) 내지 3(심각한 손상)의 등급으로 점수매겨지고, 수단적인 ADL의 총 점수는 0 내지 30이다. 그러므로, 전체 16개 항목 ADFACS는 0 내지 54의 범위인 총 점수를 가진다.

간이-정신 상태 검사(MMSE)

MMSE는 전체적인 인지 상태를 평가하기 위한 간단하고 광범위하게 사용된다. MMSE는 기억, 적응, 주의, 언어 및 행동과 같은 인지의 선택된 양상을 0 내지 30의 등급으로 측정한다. 점수가 낮을수록 더 큰 인지 손상을 나타낸다.

개질된 알츠하이머병 평가 척도-인지 부척도(개질된 ADAS-Cog)

개질된 ADAS-Cog는 2개의 항목-지체된 단어 상기 및 집중/주의산만-이 첨가된 상기 11-항목 ADAS-Cog와 동일한 수단이다.

임상적 치매 등급-항목의 합(CDR-SB)

CDR-SB는 인지 및 기능을 평가하는 6개 영역을 갖는 치매 심각성의 측정이다: 기억, 적응, 판단 및 문제 해결, 공공 직무, 및 가정 및 취미. 각각의 영역에 대한 등급은 임상적인 방문중에 수행된 모든 시험으로부터의 결과를 고려한 후, 대상의 평가팀(ADCS-CGIC를 수행하는 임상적인 제외함)에 의해 일치된다. CDR-SB 일치 논의는 인터뷰 노트 및 ADCS-CGIC 인터뷰하는 사람의 등급을 포함하여야 하나, ADCS-CGIC 인터뷰하는 사람은 CDR-SR 논의에 참가하지 않는다. 각각의 영역의 등급은 합쳐져서 전반적인 임상 측정치, 항목의 합을 제공한다.

신경정신병 목록(NPI)

신경정신병 목록(NPI)은 치매 대상에게 통상적으로 발생하는 행동 장애의 12-항목 척도이다: 망상, 환각, 초조/공격성, 우울증/불쾌감, 불안, 들뜸/도취, 무감동/무관심, 탈억제, 과민성/불안정성, 이상 운동 활동, 수면, 및 식욕 및 섭식 장애. 간병

인과의 조직화된 인터뷰를 통해, 12개 항목의 행동을 각각 평가한다. 각각의 행동의 빈도(0 내지 4) 및 심각성(0 내지 3)을 측정하고 곱하여 총 점수는 0 내지 144이다. 점수가 더 높을수록 정신병리학적으로 더 심각함을 나타낸다. 또한, 간병인 고통의 정도(0 내지 5)를 각각의 행동에 대해 측정한다.

#### 알츠하이머병 기능 평가 및 변화 척도(ADFACS)

ADFACS는 임상적인 연구에 통상적으로 사용되는 수단적이고 기초적인 일상 활동(ADL) 척도에 기초한 16-항목 기능 평가 수단이다. 이것은 6개의 기초 ADL(용변보기, 식사, 옷입기, 개인 위생 및 몸치장하기, 목욕 및 걷기) 및 10개의 수단적 ADL(전화 사용 능력, 가사, 가사 용품 사용, 돈 관리, 쇼핑, 요리, 집안 및 집밖 돌아다니는 능력, 취미 및 레저 활동, 개인 우편 관리, 상황의 이해 또는 설명)을 포함한다. 각각의 항목의 평가는 대상의 간병인의 인터뷰에 기초한다. 각각의 기초 ADL 항목은 0(손상 없음) 내지 4(매우 심각한 손상)의 등급으로 점수매겨지고, 기초 ADL의 총 점수는 0 내지 24이다. 각각의 수단적인 ADL 항목은 0(손상 없음) 내지 3(심각한 손상)의 등급으로 점수매겨지고, 수단적인 ADL의 총 점수는 0 내지 30이다. 그러므로, 전체 16개 항목 ADFACS는 0 내지 54의 범위인 총 점수를 가진다.

#### 질병 개질

##### 금단 상

임의추출된 금단 고안은 AD의 진행에서 약물-유도된 변화를 평가하기 위한 연구 고안으로서 제안되었다(레버 1996, 1997)(문헌[Leber P. Observations and suggestions on antidementia drug development. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 10(1): S31-S35; 1996]). (AD에서) 지침의 조화에 대한 국제 작업 그룹(the International Working Group on the Harmonization of Guidelines)은 상기 개념을 뒷받침한다(문헌[Bodick N, Forette F, Hadler D, et al. Protocols to the demonstrate the slowing of Alzheimer's disease progression. Position paper from the International Working Group on Harmonization of Dementia Drug Guidelines. The Disease Progression Sub-Group. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 11(suppl 3): 50-3; 1997]). 임의추출된 금단 고안에서, 충분한 존속시간 동안 잠재적인 질병-개질제를 사용한 치료에 이어서, 활성 치료가 중지된다(대상의 한 하위군은 활성 치료를 계속하고, 다른 하위군은 중지된다). 치료(예를 들어, 아도르바스타틴의 경우)가 단지 증후성 효과인 경우에, 위약으로 바꾼 대상의 기능은 처음부터 위약을 투여한 대상 군의 기능 수준으로 감소될 것으로 기대되었다. 이러한 고안을 이용하는, AD에 대한 하나 이상의 공개된 임상 실험이 있었다(문헌[Rother M, Erkinjuntti T, Roessner M et al., Propentofylline in the treatment of Alzheimer's disease and vascular dementia: A review of Phase III trials. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 9(1): 36-43; 1998]).

#### MRI/MRS 후속연구: 뇌영상: 자기 공명 영상법(MRI)/자기 공명 분광법(MRS)

AD 진행에서 인지 감소에 따라, 뇌 부피에서 같은 정도의 변화가 일어나며, 진행성 위축을 야기한다. 조직병리학적이고 방사선학적인 연구는 AD를 가진 환자와 정상 대조군 사이의 특정 뇌 구조의 크기 및 위축률 사이에 상당한 차이가 있음을 나타냈다. 질병 진행의 심각성에 따라, 상기 변화가 총 위축의 생체내 측정과 같은 구조 부피를 측정하기 위한 MRI의 사용을 통해 점검될 수 있다(문헌[Kesslak, JP, Nalcioglu O, Cotman CW. Quantification of magnetic resonance scans for hippocampal and parahippocampal atrophy in Alzheimer's disease. *Neurology*, 41: 57; 1991]).

상기 차이는 기억 및 다른 인지 기능과 관련된 영역에서 가장 현저하다. 연구는 질병 진행을 점검하기 위하여 내측 측두엽 구조, 특히 해마, 및 뇌실, 및 전체 뇌 부피의 유용성에 초점을 맞췄다(문헌[Friedhoff LT, Cullen EI, Geoghagen NS, Buxbaum JD. Treatment with controlled-release lovastatin decreases serum concentrations of human beta-amyloid(A $\beta$ ) peptide. *Int J Neuropsychopharmacol.*, 4(2): 127-30; June 2001]). 특별하게는, 해마 위축은 AD의 민감한 초기 지시자인 것으로 증명되었고, 연구는 각각 약 90%의 민감도와 특이성을 가지고 가벼운 내지 중간의 AD 및 정상 대조군 사이를 구별짓는 능력을 나타냈다. 게다가, 해마 위축의 정도는 기억 손실의 심각성과 관련된 것으로 나타났다(문헌[Laasko MP, Soininen H, Partanen K et al. MRI of the hippocampus in Alzheimer's disease: sensitivity, specificity and analysis of the incorrectly classified subjects. *Neurobiol Aging*, 19: 23-31; 1998]).

AD에 대한 치료가 개발됨에 따라, 상기 치료요법이 단지 증후성인지 또는 또한 질병 개질성인지에 대한 의문이 남아있다.

MRI 스캐너 및 특정 소프트웨어의 사용과 함께, 자기 공명 분광법(MRS)은 관심 뇌 영역내의 생화학적 대사산물을 측정할 수 있다. AD에서, 연구는 2개의 대사산물에서 특정 변화를 증명하였다: N-아세틸 아스파르테이트(NAA) 및 미오이노시톨(MI). 뉴런에 의해 일차적으로 생성된 NAA은 뉴런 미토콘드리아 대사의 표시자이고 따라서 AD 환자내의 다양한 뇌 영역

에서 온전한 뉴런이 감소되었음을 나타낸다(문헌[Klunk, W, Panchalingam K, Moosy J, McClure R, Pettigrew J. N-acetyl-L aspartate and other amino acid metabolites in Alzheimer's disease brain: a preliminary proton nuclear magnetic resonance study. *Neurology*, 42: 1578-1585; 1992]). 거꾸로 말하면, 정상세포에서 발생하고 신경교증의 표지자인 MI는 개체수가 증가되는 것으로 나타났다. 이와 함께, 연구는 가벼운 내지 중간의 AD를 갖는 환자를 확인하는데 높은 감도와 특이성을 나타냈다(문헌[Shonk TK, Moats R, Gifford P, Michaelis T, Mandingo JC, Izumi J, Ross BD. Probable Alzheimer's disease: diagnosis with proton MR spectroscopy. *Radiology*, 195: 65-72; 1995]). 따라서, 상기 측정은 질병 진행 및 치료요법에 대한 응답의 점검자로서 역할을 한다.

MRI로부터의 관심부의 측정은 전반적이거나 국지적인 부피의 변화율, △부피/시간으로서 정의되는 전반적인 뇌 위축 및 국지적인 뇌 위축(해마 위축)이다. MRS에 대한 관심부의 측정은 크레아틴에 대한 N-아세틸아스파르테이트의 변화, 및 전 두엽 피질 및 후두엽 피질내의 정상화된 NAA 수준, 및 MI/Cr 및 MI/NAA 및 정상화된 MI 수준이다.

본원에 사용된 "말초 바이오마커"는 단백질, 펩티드 및 지질을 지칭하고, 혈액에서 발견되고 알츠하이머병의 병리생리학에 관련된다.

말초 바이오마커, 특히 β-아밀로이드 펩티드(Aβ1-40, Aβ1-42), 세레브로스테롤(24S-하이드록시콜레스테롤) 및 S 100b의 혈장 수준은 조합된 스타틴(예를 들어, 아토르바스타틴)과 아세틸콜린 에스터라제 억제제(예를 들어, 도네페질)의 질병 개질 효과에 대한 증거이다. 아포지단백질 B(ApoB), 아포지단백질 E(ApoE)(문헌[Davignon J, Gregg RE, Sing CE. Apolipoprotein E polymorphism and atherosclerosis. *Arteriosclerosis*, 8: 1-21; 1988]), 혈청 총 콜레스테롤, 혈청 LDL-C, 혈청 VLDL-C, 세레브로스테롤, 트라이글리세라이드 및 HDL-C, 및 RBC 아세틸콜린 에스터라제 억제제(RBC AChE-I)는 또한 질병 개질 또는 진행의 바이오마커이다.

관심부의 혈장 바이오마커는 혈장 β-아밀로이드 펩티드(Aβ1-40, Aβ1-42), S 100b 및 24-하이드록시콜레스테롤(세레브로스테롤)을 포함한다.

혈장 Aβ 수준은 AD의 수개의 가족성 형태 및 질병의 발병전에 AD 환자의 제 1급 친척에서 증가된다(문헌[Golde TE, Eckman CB, Younkin SG. Biochemical detection of Abeta isoforms: implications for pathogenesis, diagnosis, and treatment of Alzheimer's disease. *Biochim Biophys Acta.*, 26; 1502(1): 172-87; 26-July-2000]). 상기 소견은 증가된 혈장 Aβ 수준 및 AD의 위험과의 관계를 의미한다. 고령 집단(평균 연령 80세 초과)의 후향적 연구는 높은 혈장 Aβ 수준을 갖는 대상이 이후 3년에 걸쳐 AD 진단에 대한 증가된 위험을 가짐을 나타낸다(문헌[Mayeux R, Tang MX, Jacobs DM, Manly J, Bell K, Merchant C, Small SA, Stern Y, Wisniewski HM, Mehta PD. Plasma amyloid beta-peptide 1-42 and incipient Alzheimer's disease. *Ann Neurol.*, 46(3): 412-6; Sep 1999]). 최근의 연구는 혈장 Aβ의 수준이 HMG-CoA 환원효소 억제제를 사용하는 치료에 의해 인간 대상에서 감소될 수 있음을 나타낸다(문헌[Friedhoff LT, Cullen EI, Geoghagen NS, Buxbaum JD. Treatment with controlled-release lovastatin decreases serum concentrations of human beta-amyloid(Aβ) peptide. *Int J Neuropsychopharmacol.*, 4(2): 127-30; June 2001]).

세레브로스테롤(24S-하이드록시콜레스테롤)은 뇌에서 대부분 생산되고(문헌[Bjorkhem I, Lutjohann D, Diczfalusy U, Stahle L, Ahlborg G, and Wahren J. Cholesterol homeostasis in human brain: turnover of 24S-hydroxycholesterol and evidence for a cerebral origin of most of this oxysterol in the circulation. *J Lipid Res*, 39: 1594-1600; 1998])(Bretillon L, Lutjohann D, Stahle L, Widhe T, Bindl L, Eggertsen G, Diczfalusy U, Bjorkhem I), 혈액-뇌 장벽을 따라 이동하고(문헌[Lutjohann D, Breuer O, Ahlborg G and others. Cholesterol homeostasis in human brain: evidence for an age-dependent flux of 24S-hydroxycholesterol from the brain into the circulation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 93: 9799-9804; 1996]), 조기-발생 AD를 갖는 환자의 혈장내에서 더 높은 농도로 발견된다(문헌[Lutjohann D, Papassotiropoulos A, Bjorkhem I and others. Plasma 24S-hydroxycholesterol (cerebrosterol) is increased in Alzheimer and vascular demented patients. *J Lipid Res*, 41: 195-198; 2000]). 로카텔리와 협력자들(Locatelli S, Lutjohann D, Schmidt HH, Otto C, Beisiegel U, von Bergmann K. Reduction of plasma 24S-hydroxycholesterol(cerebrosterol) levels using high-dosage simvastatin in patients with hypercholesterolemia: evidence that simvastatin affects cholesterol metabolism in the human brain. *Arch Neurol.*, 59(2): 213-6; Feb 2002])은 심바스타틴이 고콜레스테롤혈증 환자의 혈장내의 총 콜레스테롤 및 세레브로스테롤을 감소시키는 것을 증명하였다.

S 100b는 세포간 신호 분자이고, 칼슘 수준의 조절에 포함된다(문헌[Mrak RE, Griffin WS. The role of activated astrocytes and of the neurotrophic cytokine S100B in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 22(6): 915-22. Review; Nov-Dec 2001]). 활성화된 정상세포는 뇌 손상 및 염증으로부터 야기되는 S 100b의 증가된 수

준을 가진다. 가벼운 내지 중간의 AD 환자의 CSF내의 S 100b의 수준은 연령-부합된 대조 대상에 비해 증가된다(문헌 [Peskind ER, Griffin WS, Akama KT, Raskind MA, Van Eldik LJ. Cerebrospinal fluid S100B is elevated in the earlier stages of Alzheimer's disease. *Neurochem Int.*, 39(5-6): 409-413; Nov-Dec 2001]). 뇌내의 S 100b의 증가는 혈액내의 S 100b의 증가된 수준을 야기할 수도 있다.

본원에 사용된 하기 용어는 하기의 의미를 가진다:

AChE: 아세틸콜린 에스터라제;

AD: 알츠하이머병;

ADAS-Cog: 알츠하이머병 평가 척도-인지 부척도;

ADCS-CGIC: 알츠하이머병 협력 연구-변화의 임상적인 전반적인 임상 척도

ADFACS: 알츠하이머병 기능 평가 및 변화 척도;

ADL: 일상 활동;

ADRDA-NINCDS: 알츠하이머 유형 다중 인지 결핍의 치매에 대한 알츠하이머병 진단 기준(Alzheimer's Disease Diagnostic Criteria for Dementia of the Alzheimer's Type Multiple Cognitive Deficits);

AE: 유해 사례;

APP: 아밀로이드 전구체 단백질;

FDA: 식품 의약국;

ALT: 알라닌 아미노전이효소(ALAT)=글루탐에이트 피루베이트 아미노전이효소(GPT)

ANCOVA: 공분산의 분석;

ANOVA: 분산의 분석;

ApoE: 아포지단백질 E;

AST: 아스파르테이트 아미노전이효소(ASAT)=글루탐에이트 옥살아세테이트 아미노전이효소(GOT);

BP: 혈압;

BPM: 분당 박동수;

BUN: 혈액 요소 질소;

CAD: 심장 동맥병;

DCR-SB: 임상적인 치매 등급-항목의 합;

CFR: 연방 규정집(Code of Federal Regulations);

CI: 신뢰 구간;

CIBIC-Plus: 임상의 인터뷰에 기초한 변화의 인상과 간병인 입력(Clinician's Interviewed-Based Impression of Change plus caregiver input);

CGIC: 변화의 임상적인 전박적인 인상;

CPK: 크레아티닌 인산활성효소;

CRF: 사례 보고서 양식;

CRO: 임상적인 조사 기관;

CRP: C-반응성 단백질;

CSF: 세레브로스피날 유체;

CT: 두개골 컴퓨터화된 단층촬영;

CVA: 뇌혈관 사고;

DSM-IV: 미국 정신병 협회의 정신 질환의 진단적이고 통계적인 매뉴얼, 제 4 개정판 1987(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders of the American Psychiatric Association, Fourth Edition-Revised 1987);

DNA: 데옥시리보핵산;

ECG: 심전도;

ECT: 전기-경련 요법;

EDTA: 에틸렌 다이아민 테트라아세테이트;

EEG: 뇌파도;

ELISA: 효소연관 면역흡착법;

GCP: 의약품 임상시험 관리기준(Good Clinical Practice);

HAM-D: 해밀턴(Hamilton) 우울증 지수;

HDL: 고밀도 지단백질;

HIS: 하킨스키(Hachinski) 허혈 지수;

HIV: 인간 면역결핍 바이러스;

HMG-CoA: 하이드록시메틸글루타릴 조효소 A;

ICH: 조화에 대한 국제 협회(International Conference on Harmonisation);

IEC: 독립 윤리 위원회(Independent Ethics Committee);

IPI: 국제 제품 정보(International Product Information);

IRB: 임상시험 심사 위원회(Institutional Review Board);

LDL: 저밀도 지단백질;

LOCF: 이전에 수행된 마지막 관찰(Last observation carried forward);

MANOVA: 분산의 다요인 분석(Multivariate Analysis of Variance);

MDD: 주요 우울증;

MI: 미오이노시톨;

MITT: 집단을 치료하기 위한 개질된 의도(Modified intent to treat population);

MMSE: 간이-정신 상태 검사;

MRI: 자기 공명 영상법;

MRS: 자기 공명 분광법;

NAA: N-아세틸아스파르테이트;

NAA/Cr: 크레아틴에 대한 N-아세틸아스파르테이트;

NPH: 정산 압력 수두증;

NPI: 신경정신병 목록;

NSAID: 비스테로이드계 항염증 약물;

PI: 약제사용 설명서(Package Insert);

PRN: 필요시 복용;

QD: 매일;

RBC: 적혈구 수;

RBC AChE-I: 적혈구 수 아세틸콜린 에스터라제 억제;

ROI: 관심 영역;

RPR: 신속 혈장 리아진;

RR: 위험율;

SAE: 심각한 유해 사례;

SOP: 관리 운용 규정(Standard Operation Procedure);

TSH: 갑상선 자극 호르몬;

TFT: 갑상선 기능 시험;

ULN: 정상치 상한.

알츠하이머 유형의 치매(알츠하이머병)에 대한 DSM-IV 진단 기준

치매

치매는 일반적인 의학적 이상상태의 직접적인 생리 효과, 성분의 지속 효과, 또는 다중 병인에 기인한 다중 인지 결핍(기억 손상을 포함함)의 발생에 특징이 있다(예를 들면, 뇌혈관 질병 및 알츠하이머병의 조합된 효과).

진단 특징

치매의 필수적인 특징은 기억 손상 및 하나 이상의 하기 인지 장애를 포함하는 다중 인지 결핍의 발생이다: 언어상실증, 행위상실증, 인식불능증, 또는 실행성 기능 장애. 인지 결핍은 직업적 또는 사회적 기능의 손상을 야기하기에 충분히 심각하여야 하고, 이전의 더 높은 수준의 기능으로부터의 감소를 나타내야 한다. 인지 결핍이 섬망의 과정중에 배타적으로 발생하는 경우에, 치매의 진단을 해서는 안된다. 그러나, 섬망이 존재하지 않는 경우에 치매가 존재하는 경우에는, 치매 및 섬망 둘 다 진단될 수 있다. 치매는 일반적인 의학적 이상상태, 성분 사용의 지속 효과(독소 노출을 포함함), 또는 이들 인자의 조합에 병인적으로 관련될 수 있다. 기억 손상은 치매의 진단을 필요로 하고 현저한 초기 증상이다(기준 A1). 치매를 갖는 개인은 새로운 자료를 학습하는 능력이 손상되거나, 이전에 학습한 자료를 잊어버린다. 치매를 갖는 대부분의 개인은, 비록 종종 증명하기 어렵지만, 기억의 손상과 질환중에 이전에 학습한 자료의 손실 둘 다의 형태이다. 이들은 지갑 및 열쇠와 같은 귀중품을 잃어버릴 수 있고, 화로에서의 요리법을 잊을 수 있고, 친하지 않은 이웃을 잊을 수 있다. 치매의 진행 단계에서, 기억 손상은 너무 심각하여 개인은 그의 직업, 학교 교육, 생일, 가족 구성원 및 종종 심지어 이름조차 잊을 수 있다.

기억은 개인에게 정보를 등록하고, 보유하고, 상기하고 인식하도록 요청함으로써 전형적으로 시험될 수 있다. 새로운 정보를 학습하는 능력은 개인에게 일련의 단어를 학습하도록 요청함으로써 평가될 수 있다. 개인은 단어를 반복하도록 요청되고(등록), 수분 후에 정보를 상기하도록 요청되고(보유, 상기), 다수의 목록으로부터 단어를 인식하도록 요청된다(인식). 새로운 정보의 학습에 어려움을 갖는 개인은 처음에 자료를 학습하지 못하므로 실마리 또는 조언에 의해 도움받지 못한다(예를 들어, 다중-선택 질문).

대조적으로, 주로 재생 결핍을 갖는 개인은 그의 손상이 그의 기억에 접근하는 능력에 있으므로, 실마리 및 조언에 의해 도움받을 수 있다. 오래된 기억은 개인에게 개인 정보 또는 개인이 관심을 가졌던 과거 자료(예를 들어, 정치, 스포츠, 연예)를 상기하도록 요청함으로써 시험될 수 있다. 개인 기능(예를 들어, 일, 쇼핑, 요리, 지불 또는 길을 잃지 않고 집에 돌아오는 능력)상의 기억 손상의 영향을 (개인 또는 피조사자로부터) 측정하는 것이 또한 유용하다.

언어 기능의 악화(언어상실증)는 개인 또는 물체의 명칭을 나타내는 어려움에 의해서 명백해질 수 있다(기준 A2a). 언어상실증을 갖는 개인의 말하기는 매우 완곡한 성구 및 "것" 또는 "그것"과 같은 불명료한 인용 용어의 과도한 사용으로 모호하고, 공허할 수 있다. 구어 및 문어의 이해력 및 언어의 반복이 또한 포함될 수 있다. 치매의 진행 단계에서, 개인은 침묵하거나, 또는 반향언어증(즉, 들리는 것을 반향함) 또는 동어반복증(즉, 계속 소리 또는 단어를 반복함)에 특징이 있는 악화된 말하기 경향을 가질 수 있다. 언어는 개인에게 실내의 물체(예를 들어, 넥타이, 옷, 책상, 등) 또는 신체 부위(예를 들어, 코, 턱, 어깨)의 명명, 명령 따라하기("문을 가리키고 이어서 탁자를 가리키시오") 또는 성구 반복하기("의심의 여지 없는")를 요청함으로써 시험될 수 있다.

치매를 갖는 개인은 행동상실증(즉, 완전한 운동 능력, 감각 기능 및 필요한 일의 이해에도 불구하고, 운동 활동을 수행하는 능력의 손상)을 나타낼 수 있다(기준 A2b). 개인은 물체의 사용을 손짓으로 나타내거나(예를 들어, 머리빚기), 또는 알고 있는 운동 활동(예를 들어, 수인사하기)을 수행하는 능력에 손상을 입을 것이다. 행동상실증은 요리, 옷입기 및 그리기의 결핍에 공헌할 것이다. 운동 기술 장애는 개인에게 운동 기능(예를 들어, 양치하기, 오각형 교차치키는 것 따라하기, 블록 조립하기 또는 특정 고안대로 막대 배열하기를 보여주기)을 수행하도록 요청함으로써 시험된다.

치매를 갖는 개인은 인식불능증(즉, 완전한 감각 기능에도 불구하고 물체를 인식하거나 확인하지 못함)을 나타낼 수 있다(기준 A2c). 예를 들어, 개인은 정상적인 시각적인 예민함을 가졌으나, 의자 또는 연필과 같은 물체를 인식하는 능력을 잃을 수 있다. 경우에 따라, 개인은 가족 구성원 또는 심지어 거울에 비친 자신조차도 인식할 수 없을 수 있다. 유사하게는, 개인은 정상적인 촉감을 가졌으나, 촉감만으로 자신의 손위에 위치한 물체(예를 들어, 동전 또는 열쇠)를 확인할 수 없을 수 있다.

수행 기능의 장애는 치매의 공통적인 명백한 증거이고(기준 A2d) 특히 전두엽 질환에 관련되거나 피질하 경로에 관련될 수 있다. 수행 기능은 추상적으로 생각할 수 있는 능력 및 복잡한 행동을 계획하고, 시작하고, 계속하고, 점검하고 멈출 수 있는 능력을 포함한다. 추상적인 생각의 손상은 새로운 일에 대처하는데 어려움을 갖고, 새롭고 복잡한 정보를 처리하는데 요구되는 상황을 회피하는 개인에 의해 명백해질 수 있다.

추상화하는 능력은 개인에게 관련된 단어 사이의 유사성 또는 차이를 찾도록 요청함으로써 전형적으로 평가될 수 있다. 수행 기능 장애는 또한 정신적인 고정 관념을 변경하고, 새로운 언어적 또는 비언어적 정보를 발생시키고, 연속적인 운동 활동을 수행하는 능력의 감소에서 명백하다. 수행 기능의 시험은 개인에게 10까지 세기, 알파벳 암송하기, 연속적의 7 빼기, 1분내에 가능한 많은 동물 말하기, 또는 교호적인 m 및 n으로 이루어진 연속 선 그리기를 요청하는 것을 포함한다. 개인 일상의 수행 기능(예를 들어, 일하고, 활동을 계획하고, 예산을 짜는 능력)에서의 장애의 영향을 (개인 및 피조사자로부터) 측정하는 것이 또한 유용하다.

기준 A1(기억 손상) 및 기준 A2(언어상실증, 행위상실증, 인식불능증 또는 수행 기능 장애) 둘 다의 항목은 사회적 또는 직업적 기능(예를 들어, 학교가기, 일하기, 쇼핑, 옷입기, 목욕, 재정 관리 및 다른 일상 활동)에서 상당한 손상을 야기하기에 충분하도록 심각해야 하고, 기능의 이전 수준으로부터의 감소를 나타내야만 한다(기준 B). 손상의 성질 및 정도는 다양하고, 종종 개인의 특정 사회적 환경에 따라 다르다. 인지 손상의 동일한 수준은 복잡한 직업뿐만 아니라 덜 복잡한 직업을 수행하는 개인 능력을 상당히 손상시킬 수 있다. 신체적 유지(예를 들어, 개인 위생), 지적 기능 및 기구 또는 도구(예를 들어, 전화기, 세척기)를 사용하는 능력을 측정하는 표준화된 공개된 등급 척도는 손상의 심각성을 측정하는데 사용될 수 있다.

섬망의 진행중에 상기 증상이 배타적으로 발생한다면, 치매는 진단되지 않는다. 그러나, 섬망은 기존의 치매에 동반될 수 있고, 이러한 경우에 둘 다 진단되어야 한다.

### 알츠하이머 유형의 치매

#### 진단 특징

인지 결핍(기준 A) 및 필요한 손상(기준 B)은 상기 논의되어 있다. 알츠하이머 유형의 치매의 발생은 점진적이고, 연속되는 인지 감소를 포함한다(기준 C). 알츠하이머병의 존재의 직접적인 병리학적 증거를 수득하는 것이 어렵기 때문에, 진단은 단지 치매의 다른 병인이 불가능한 경우에만 행해질 수 있다. 특히, 인지 결핍은 기억 및 인지의 진행성 결핍을 야기하는 다른 중추 신경계 이상상태(예를 들어, 뇌혈관 질환, 파킨슨병, 헌팅턴병), 치매를 야기하는 것으로 공지된 조직적 이상상태(예를 들어, 갑상선기능저하증, 비타민 B<sub>12</sub> 결핍, HIV 감염), 또는 성분의 지속 효과(예를 들어, 알콜)에 기인하지 않는다(기준 D). 부가적인 병인(예를 들어, 알츠하이머 유형의 치매를 악화시키는 두부 외상)이 있는 경우에, 치매의 유형 둘 다는 부호화되어야 한다(문헌[Dementia Due to Multiple Etiologies, page 154] 참조). 알츠하이머 유형의 치매는 증상이 섬망중에 배타적으로 발생하는 경우에는 진단되어서는 안된다(기준 E).

그러나, 섬망은 기존의 알츠하이머 유형의 치매에 동반할 수 있고, 이러한 경우에 섬망을 갖는 아류형(With Delirium subtype)이 지시되어야 한다. 마지막으로, 인지 결핍은 다른 축 I 질환(예를 들어, 주요 우울증 또는 정신분열증)에 의해 더 양호하게 설명되지 않는다(기준 F).

#### 알츠하이머 유형의 치매에 대한 진단 기준

A. 하기 (1) 및 (2) 둘 다에 의해 명백한 다중 인지 결핍의 발생

(1) 기억 손상(새로운 정보를 학습하거나 이전에 학습한 정보를 상기하는 능력의 손상)

(2) 하나(또는 하나 이상)의 하기 인지 장애:

(a) 언어상실증(언어 장애)

(b) 행위상실증(완전한 운동 기능에도 불구하고 운동 활동을 수행하는 능력의 손상)

(c) 인식불능증(완전한 감각 기능에도 불구하고 물체를 인식하거나 확인하지 못함)

(d) 수행 기능(즉, 계획, 조직, 계속, 추상화)의 장애.

B. 각각 사회적 또는 직업적 기능의 상당한 손상을 야기하고, 기능의 이전 수준으로부터의 상당한 감소를 나타내는 기준 A1 및 A2의 인지 결핍.

C. 점진적인 발생 및 연속적인 인지 감소에 특징이 있는 과정.

D. 하기중 임의의 것에 기인하지 않는 기준 A1 및 A2의 인지 결핍:

(1) 기억 및 인지의 진행성 결핍을 야기하는 다른 중추 신경계 이상상태(예를 들어, 뇌혈관 질병, 파킨슨병, 헌팅톤병, 경막하 혈종, 정상압 수두증, 뇌 종양)

(2) 치매를 야기하는 것으로 공지된 조직적 이상상태(예를 들어, 갑상선기능저하증, 비타민 B<sub>12</sub> 또는 엽산 결핍, 니아신 결핍, 고칼슘혈증, 신경매독, HIV 감염)

(3) 성분-유도된 이상상태.

E. 섬망의 과정중에 배타적으로 발생하지 않는 결핍.

F. 다른 축 I 질환(예를 들어, 주요 우울증, 정신분열증)에 의해 더 양호하게 설명되지 않는 장애.

유형(DSM-IV 부호를 포함함)

알츠하이머 유형의 치매, 후기 발생(65세 후에 발생)

섬망을 갖는 290.30

망상을 갖는 290.20

우울증 형태를 갖는 290.21

복잡하지 않은 290.00

알츠하이머 유형의 치매, 초기 발생(65세 또는 이전에 발생)

섬망을 갖는 290.11

망상을 갖는 290.12

우울증 형태를 갖는 290.13

복잡하지 않은 290.10

알츠하이머병의 임상적인 진단-NINCDS-ADRDA 기준

A. 치매 증후군의 기준

치매는 기능의 감소 병력 및 임상적인 조사 및 신경심리학적 시험으로부터 기록된 비정상에 의해 측정된 환자의 이전 기능 수준과 비교되는 기억 및 다른 인지 기능의 감소이다. 치매의 진단은 의식이 섬망, 졸음, 혼미 또는 혼수상태에 의해 손상

된 경우, 또는 다른 임상적인 비정상이 정신 상태의 적절한 평가를 방해하는 경우에는 행해질 수 없다. 치매는 행동에 기초한 진단이고, 컴퓨터화된 단층촬영, 뇌파도, 또는 다른 실험적인 기구에 의해 측정될 수 없으나, 치매의 특정 원인은 이들 수단에 의해 확인될 수 있다.

**B. 알츠하이머병의 기준**

알츠하이머병은 통상적으로 중년 또는 말년의 진행성 치매 질환이다. 개연적(PROBABLE), 가능한(POSSIBLE) 및 분명한(DEFINITE) 알츠하이머병의 진단을 위한 임상적인 기준이 표 1에 요약되어 있다. 개연적 알츠하이머병의 임상적인 진단은 진행중인 전형적인 치매의 잠행성 발생이 있고 진행성 기억 및 다른 인지 결핍을 설명할 수 있는 다른 조직 또는 뇌 질병이 없는 경우에, 확신있게 행해질 수 있다. 배제되어야 하는 질환중에는 조울증 질환, 파킨슨병, 다발경색 치매 및 약물중독이 있고; 치매를 야기할 수 있는 덜 통상적인 질환은 갑상선 질환, 악성 빈혈, 매독성 뇌 질환 및 신경계의 다른 만성 감염, 경막하 혈종, 잠재 수두증, 헌팅톤병, 크로이츠펠트-야콥병 및 뇌 종양을 포함한다.

분명한 알츠하이머병의 진단은 조직병리학 확인을 필요로 한다. 가능한 알츠하이머병의 임상적인 진단은 다른 중요한 질병의 존재하에, 특히 임상적인 판단상에 알츠하이머병이 진행성 치매의 더 유력한 원인으로 고려되는 경우에 행해질 수 있다. 개연적 보다 오히려 가능한 알츠하이머병의 임상적인 진단이 존재 또는 원인이 다소 비정상적인 경우에 사용될 수 있다. 상기 기준을 적용하는데 필요한 정보는 검사의 표준 방법에 의해 취득된다: 의학적 병력; 신경학적, 정신과적 및 임상적인 검사; 신경심리학적 시험; 및 실험실 연구.

**[표 1]**

알츠하이머병의 임상적인 진단 기준

I.	개연적 알츠하이머병의 임상적인 진단 기준은 다음과 같은 것을 포함한다:
	임상적인 검사에 의해 평가되고 간이-정신 시험, 블레스드 치매 척도 (Blessed Dementia Scale) 또는 일부 유사한 검사에 의해 상세히 기록되고, 신경심리학적 시험에 의해 확인된 치매 상태; 2개 이상의 인지의 구역에서의 결핍; 기억 및 다른 인지 기능의 진행성 악화; 의식의 장애 없음; 40세 내지 90세, 가장 빈번하게는 65세 이후에 발생; 및 기억 및 인지의 진행성 결핍을 설명할 수 있는 조직적 질환 또는 다른 뇌 질병의 부재.
II.	개연적 알츠하이머병의 진단은 다음과 같은 것에 의해 지지된다:
	언어(언어상실증), 행동 기술(행위상실증) 및 인식(인식불능증)과 같은 특정 인지 기능의 진행성 악화; 손상된 일상 활동 및 행동의 변경된 경향; 유사한 질환, 특히 신경병리학적 가족 병력; 실험실 결과; 표준 기술에 의해 평가된 정상 요추 천자; 증가된 서파 활동과 같은, EEG에서의 정상 경향 또는 비특정 변화; 및 연속 관찰에 의해 상세히 기록된 진행을 갖는 CT상의 뇌 위축의 증거.
III.	알츠하이머병 외의 치매의 원인의 배제 후, 개연적 알츠하이머병의 진단과 일치된 다른 임상적인 특징은 다음과 같은 것을 포함한다:
	병의 진행 과정에서의 플래토(plateau); 우울증, 불면증, 실금, 망상, 착각, 환각, 파국적 언어, 감정적 또는 물리적 폭발, 성적 질환 및 체중 감소의 관련 증상; 일부 환자, 특히 더욱 진행된 질병을 갖는 환자의 경우에, 증가된 근육 긴장, 간대성근경련증 또는 보행 장애를 포함하는 다른 신경학적 비정상; 진행된 질병에서의 발작; 및 연령에 따른 정상 CT.



연구 방문

선별 방문 1(-14일 내지 -1일)

선별을 약물 투여를 위해 -14일 내지 -1일 이내에 수행하여야 한다. 연구 참가 전에, 하기 선별 과정을 수행한다.

- 문서화된 사전 동의 받기
- 의학적 병력 기록
- 참가 기준에의 적합여부 검증
- 완전한 신체 검사
- 신장 및 체중 기록
- 완전한 신경학적 검사
- 활력 징후
- 실험실 평가, 요검사, 화학검사, 혈액검사, 혈청검사, 보관된 혈청 견본 및 완전한 지질 프로필
- 12-납 심전도(ECG)
- MRI/CT 스캔(이전의 MRI/CT 스캔이 선별 12개월 이내에 가벼운 내지 중간의 알츠하이머병의 진단을 확인하기 위해 이용할 수 없는 경우에만)
- 모든 수반하는 약제에 대한 심사
- 간이-정신 상태 검사(MMSE)
- 알츠하이머병 평가 척도-인지 부척도(ADAS-Cog)
- 로센 개질된 하킨스키(포함하기 위한 선별에서 대상은 4 이하의 값을 가져야 한다)
- 다른 대상에게 할당하지 않아야 하는 특유한 8자리 대상 번호를 할당하기
- 다음 방문 계획잡기(방문 2/기준일)

연구 약물 치료 기간중의 과정

방문 2 기준일/임의추출 방문 2(0일)

- 참가자 기준에의 적합여부 검증
- 완전한 신체 검사
- 체중 기록
- 완전한 신경학적 검사
- 활력 징후

- 실험실 평가, 요검사, 화학검사, 혈액검사, 혈장 바이오마커 건본추출, 임의 유전자형 건본, 도네페질 수준 및 RBC AChE
- 간이-정신 상태 검사(MMSE)
- 알츠하이머병 평가 척도-인지 부적도(ADAS-Cog)
- 알츠하이머병 협력 연구-변화의 임상적인 전반적인 인상 척도(ADCS-CGIC)
- 신경정신병 목록(NPI)
- 임상적인 치매 등급-항목의 합(CDR-SB)
- 알츠하이머병 기능 평가 및 변화 척도(ADFACS)
- 간병인 부담 질문서(Caregiver Burden Questionnaire)
- 환자 건강관리 자료 유용성 질문서(Patient Healthcare Resource Utilization Questionnaire)
- 최저로 이용가능한 임의추출 번호를 할당하기. 이 번호를 다른 대상에서 다시 할당하면 안된다.
- 방문 2에 대한 연구 약제 투여
- 다음 방문 계획잡기(방문 3/6주)
- 수반하는 약제 기록
- 유해 사례 기록

방문 3/6주(42일)

- 실험실 평가, 화학검사 및 혈액검사
- 다음 방문 계획잡기(방문 4/3개월)
- 수반하는 약제 기록
- 유해 사례 기록

방문 4/3개월(84일)

- 개설된 신체 검사 평가
- 체중 기록
- 활력 징후
- 실험실 평가, 화학검사, 혈액검사, 완전한 지질 프로필 및 혈장 바이오마커 건본추출
- 간이-정신 상태 검사(MMSE)
- 알츠하이머병 평가 척도-인지 부적도(ADAS-Cog)
- 알츠하이머병 협력 연구-변화의 임상적인 전반적인 인상 척도(ADCS-CGIC)

- 방문 2 이후에 섭취된 연구 약제 기록
- 연구 약제 처방의 치료순응도 평가
- 모든 약제 용기의 수집
- 방문 4에 대한 연구 약제 투여
- 다음 방문 계획잡기(방문 5/6개월)
- 모든 수반하는 약제 기록
- 유해 사례 기록

방문 5/6개월(168일)

- 활력 징후
- 체중 기록
- 실험실 평가, 요검사, 화학검사, 혈액검사, 완전한 지질 프로파일 및 혈장 바이오마커 견본추출
- 12-납 심전도(ECG)
- 간이-정신 상태 검사(MMSE)
- 알츠하이머병 평가 척도-인지 부척도(ADAS-Cog)
- 알츠하이머병 협력 연구-변화의 임상적인 전반적인 인상 척도(ADCS-CGIC)
- 신경정신병 목록(NPI)
- 알츠하이머병 기능 평가 및 변화 척도(ADFACS)
- 간병인 부담 질문서
- 환자 건강관리 자료 유용성 질문서
- 방문 4 이후에 섭취된 연구 약제 기록
- 연구 약제 처방의 치료순응도 평가
- 모든 약제 용기 수집
- 방문 5에 대한 연구 약제 투여
- 다음 방문 계획잡기(방문 6/9개월)
- 모든 수반하는 약제 기록
- 유해 사례 기록

방문 6/9개월(252일)

- 개질된 신체 검사 평가
- 체중 기록
- 활력 징후
- 간이-정신 상태 검사(MMSE)
- 알츠하이머병 평가 척도-인지 부척도(ADAS-Cog)
- 알츠하이머병 협력 연구-변화의 임상적인 전반적인 인상 척도(ADCS-CGIC)
- 방문 5 이후에 섭취된 연구 약제 기록
- 연구 약제 처방의 치료순응도 평가
- 모든 약제 용기 수집
- 방문 6에 대한 연구 약제 투여
- 다음 방문 계획잡기(방문 7/12개월)
- 모든 수반하는 약제 기록
- 유해 사례 기록

방문 7/12개월(336일)

- 완전한 신체 검사
- 완전한 신경학적 검사
- 체중 기록
- 활력 징후
- 실험실 평가, 요검사, 화학검사, 혈액검사, 완전한 지질 프로필 및 혈장 바이오마커 견본추출
- 간이-정신 상태 검사(MMSE)
- 알츠하이머병 평가 척도-인지 부척도(ADAS-Cog)
- 알츠하이머병 협력 연구-변화의 임상적인 전반적인 인상 척도(ADCS-CGIC)
- 신경정신병 목록(NPI)
- 임상적 치매 등급-항목의 합(CDR-SB)
- 알츠하이머병 기능 평가 및 변화 척도(ADFACS)
- 간병인 부담 질문서
- 환자 건강관리 자료 유용성 질문서

- 방문 6 이후에 섭취된 모든 연구 약제 기록
- 연구 약제 처방의 치료순응도 평가
- 모든 약제 용기 수집
- 방문 7에 대한 연구 약제 투여
- 다음 방문 계획잡기(방문 8/15개월)
- 모든 수반하는 약제 기록
- 유해 사례 기록

방문 8/15개월(420일)

- 활력 징후
- 체중 기록
- 간이-정신 상태 검사(MMSE)
- 알츠하이머병 평가 척도-인지 부척도(ADAS-Cog)
- 알츠하이머병 협력 연구-변화의 임상적인 전반적인 인상 척도(ADCS-CGIC)
- 방문 7 이후에 섭취된 모든 연구 약제 기록
- 연구 약제 처방의 치료순응도 평가
- 모든 약제 용기 수집
- 방문 8에 대한 연구 약제 투여
- 다음 방문 계획잡기(방문 9/18개월)
- 모든 수반하는 약제 기록
- 유해 사례 기록

방문9/18개월(504일)-금단법 제 1 방문/MRI 후속연구 참가 종료/이중맹검 부분을 위한 조기 종료 방문

- 완전한 신체 검사
- 완전한 신경학적 검사
- 활력 징후
- 체중 기록
- 실험실 평가, 요검사, 화학검사, 혈액검사, 완전한 지질 프로필, 보관된 혈청 건본 및 혈장 바이오마커 건본추출, 도네페질 수준 및 RBC AChE- I

- 12-납 심전도(ECG)
- 간이-정신 상태 검사(MMSE)
- 알츠하이머병 평가 척도-인지 부척도(ADAS-Cog)
- 알츠하이머병 협력 연구-변화의 임상적인 전반적인 인상 척도(ADCS-CGIC)
- 신경정신병 목록(NPI)
- 임상적인 치매 등급-항목의 합(CDR-SB)
- 알츠하이머병 기능 평가 및 변화 척도(ADFACS)
- 간병인 부담 질문서
- 환자 건강관리 자료 유용성 질문서
- 방문 8 이후에 섭취된 연구 약제 기록
- 연구 약제 처방의 치료순응도 평가
- 모든 약제 용기 수집
- 방문 9에 대한 연구 약제 투여(금단법 약제)
- 다음 방문 계획잡기(방문 10/20개월)
- 모든 수반하는 약제 기록
- 유해 사례 기록

방문 10/20개월(560일)-최종 방문/금단법 치료암에 대한 조기 종료 방문

- 완전한 신체 검사
- 체중 기록
- 활력 징후
- 실험실 평가, 요검사, 화학검사, 혈액검사, 완전한 지질 프로필, 보관된 혈청 건본 및 혈장 바이오마커 건본추출
- 12-납 심전도(ECG)
- 간이-정신 상태 검사(MMSE)
- 알츠하이머병 평가 척도-인지 부척도(ADAS-Cog)
- 알츠하이머병 협력 연구-변화의 임상적인 전반적인 인상 척도(ADCS-CGIC)
- 임상적인 치매 등급-항목의 합(CDR-SB)
- 방문 9 이후에 섭취된 연구 약제 기록

- 연구 약제 처방의 치료순응도 평가
- 모든 약제 용기 수집
- 모든 수반하는 약제 기록
- 유해 사례 기록

실험실 측정:

시험 전에 대상을 12시간 동안 금식시키고, 시험 전날에 격렬한 운동 및 식단의 변화가 없어야 한다. 대상이 금식하지 않은 경우, 임상 방문을 가능한 빨리 다시 계획잡아야 한다. 대상의 자세는 지질 혈액 채취를 위해 표준화되어야 한다. 대상은 앉은 자세여야 한다(5분 이하). 지혈대가 사용될 수 있으나(2분 이하), 혈액 채취전에 풀어주어야 한다.

하기 실험실 시험이 수행되었다:

- 혈액검사: 헤모글로빈, 적혈구용적률, 적혈구 수, 백혈구 및 혈소판 수, (WBC가 비정상인 경우) 중성구, 림프구, 단핵구, 호산구 및 호염기구의 특이성.
- 임상적인 화학검사: 알부민, 글루코즈, 알칼리성 인산분해효소, 총 빌리루빈, 혈액 요소 질소(BUN), 크레아티닌, 요산, 클로라이드, 칼륨, 총 단백질, 나트륨, 인, 칼슘, 글로불린, 락테이트 탈수소효소, C-반응성 단백질, 알라닌 아미노전이효소 (ALT), 아스파르테이트 아미노전이효소(AST) 및 CPK. ALT 또는 AST가 3x 정상치 상한(ULN)을 초과하는 경우에, 대상은 반복 시험을 위해 1주일 이내에 다시 와야한다. 값이 계속 3x ULN을 초과하는 경우, 대상을 연구로부터 제외하여야 하고, ALT/AST의 추적 측정을 비정상이 자연치유될 때까지 계속하여야 한다. CPK가 5x ULN을 초과하는 경우에, CPK-MB를 수행하여야 한다. CPK가 10x ULN을 초과하는 경우에, 대상을 배제하여야 하고, CPK의 추적 측정을 비정상이 자연치유될 때까지 계속하여야 한다.
- 지질 프로필: 총 콜레스테롤, LDL-C, HDL-C, VLDL-C, 트라이글리세라이드 및 아포지단백질(ApoE 및 ApoB); 직접적인 LDL-C 측정을 트라이글리세라이드 수준에 관계없이 수행한다. 안정성 측정은 계획이 없다. 견본을 분석을 위해 선별시, 3, 6, 12, 18 및 20개월에 수집한다.
- 갑상선 프로필: (선별시에만) 갑상선 자극 호르몬(TSH) 및 혈청 티록신(T<sub>4</sub>).
- 혈청검사: 간염 C 및 RPR(특정 시험 선별시에만 확인되는 양성 시험)
- 비타민검사: 비타민 B<sub>12</sub> 및 RBC 엽산 수준(선별시에만)
- 당뇨 제어: HbA<sub>1c</sub> 수준(선별시에만)
- 요검사: pH, 백혈구, 아질산, 우로빌리노젠, 비중, 단백질, 글루코즈, 케톤 및 혈액을 평가하기 위해 신선하게 방출된 시편의 디프스틱(dipstick). 요검사를 선별시, 기준일, 6, 12, 18 및 20개월에 수행한다.

실험실 평가를 (상기 달리 기록되지 않은 경우) 선별시, 기준일, 6주, 3, 6, 12, 18 및 20개월에 수행한다. 선별 후에 기록된 임상적으로 주목할 만한 비정상적인 실험실 시험 값에서(상기 지침이 주어진 경우 ALT/AST/CPK 외에), 시험을 연구 메디컬 모니터(Medical Monitor)에 의해 승인하고, 즉시 반복하고, 정상 범위로 회복되고/되거나 비정상에 대한 적절한 설명이 발견될 때까지 추적 검사하여야 한다.

12-납 심전도

심전도(ECG)는 완전한 표준 12-납 기록이다. ECG를 선별시, 6, 18 및 20개월에 수행한다.

활력 징후, 체중 및 신장

활력 징후를 선별시, 기준일, 3, 6, 9, 12, 15, 18 및 20개월에 수행한다. 이것은 앉은 자세에서 측정된 체온(경구), 호흡수, 맥박수, 및 수축기 및 확장기 혈압을 포함한다. 기록을 대상이 5분 동안 앉아 있는 후에 행한다. 신발을 벗은 상태의 체중(kg)을 측정한다. 신장을 선별시 cm 단위로 기록한다. 체중을 선별시, 기준일, 및 3, 6, 9, 12, 15, 18 및 20개월에 기록한다.

### 완전한 신체 검사

완전한 신체 검사는 선별시, 기준일, 12, 18 및 20개월에 수행한다. 일반적인 신체 안녕을 머리, 눈, 귀, 코, 인후, 목, 심장, 흉부, 폐, 복부, 팔다리, 말초 맥박, 피부 및 다른 중요한 신체 이상상태(가슴, 생식비뇨기 및 직장은 선택적임)를 평가함으로써 평가한다. 기준일 상태의 평가 또는 증상 또는 AE의 평가를 위해 필요한 임의의 다른 평가도 수행하여야 한다. AE 양식은 임상적으로 주목할 만한 선별 후에 확인되는 모든 변화에 대해 완결되어야 한다. 신발을 벗은 상태의 신장을 선별시에만 기록한다. 체중을 매 방문시에 기록한다.

### 신체 상태 평가

간단한 일상적인 신체 검사: 일반적인 신체 상태를 3 및 9개월에 간단한 신체 검사에 의해 평가한다. 대상 및 간병인에게 선별시 행해진 이전 검사 이후의 신체 상태의 변화에 관하여 질문하여야 한다. 체중을 매 방문시 기록한다.

### 신경학적 검사

완전한 신경학적 검사를 선별시, 기준일, 12 및 18개월의 임상적인 방문시 수행한다. 검사는 뇌신경(시야를 포함함), 운동, 감각, 뇌간, 소뇌 및 자율 기능의 평가를 포함한다.

### 선별 CT 또는 MRI

과거 12개월 이내에 수행되지 않은 경우, CT 스캔 또는 MRI를 완료해야 한다. MRI/MRS 후속연구에 참가하지 않은 대상의 경우에, MRI는 CT 결과가 진단 기준에 부합하기에 모호한 경우에만 필요하다.

### 정신측정학 검사

알츠하이머병 평가 척도-인지 부척도(ADAS-Cog); 알츠하이머병 협력 연구-변화의 임상적인 전반적인 인상 척도(ADCS-CGIC); 및 신경정신병 목록(NPI) 척도를 관리하기 위해 공인된 평가자가 필요하다.

동일한 공인된 평가자가 거의 동일한 날에 모든 정신측정학 검사를 수행하여야 한다. 주어진 평가에 대한 평가자의 모든 변화를 대상의 근본 서류에 기록하여야 한다. 정신측정학 시험을 실험실 시험 후에 그리고 대상이 식사한 후에 바로 행한다.

### 간이-정신 상태 검사(MMSE)

MMSE는 전체적인 인지 상태를 평가하기 위해 간단하고 광범위하게 사용되는 시험이다. MMSE는 기억, 적응, 주의, 언어 및 행동과 같은 인지의 선택된 양상을 0 내지 30의 등급으로 측정한다. 점수가 더 낮을수록 더 높은 인지 손상을 나타낸다. MMSE를 선별시, 기준일 및 3, 6, 9, 12, 15, 18 및 20개월에 수행한다.

### 알츠하이머병 평가 척도-인지 부척도(ADAS-Cog)

ADAS-Cog는 AD 환자의 인지 손상의 심각성을 평가하기 위해 고안된 11-항목 척도이다. 항목은 단어 상기, 물체 및 손가락 명명, 명령 따라하기, 구성 행동, 관념 행동, 적응, 단어 인식, 구어 능력, 구어 이해력, 자발적인 말하기에서의 단어 찾기의 어려움 및 시험 지시 기억하기를 포함한다. 총 점수는 0 내지 70의 범위이고, 70은 나쁜 인지를 나타낸다. 상기 연구를 위하여, 2개의 부가적인 항목이 ADAS-Cog에 첨가되었다. 이것은 지체된 단어 상기 및 집중/주의산만이다. 이들 2개의 부가적인 항목이 원래의 11-항목 ADAS-Cog와 조합되는 경우에, 도구는 개질된 ADAS-Cog로 지칭된다. 본 연구에 포함되기 위해서 대상이 개질된 ADAS-Cog를 완료할 수 있음을 보증하는 것이 필수적이다. 개질된 ADAS-Cog를 선별시, 기준일 및 3, 6, 9, 12, 15, 18 및 20개월에 수행한다.

알츠하이머병 협력 연구-변화의 임상적인 전반적인 인상 척도(ADCS-CGIC)

ADCS-CGIC는 변화의 인상에 기초한 인상의 인터뷰와 간병인 입력(CIBIC-Plus)의 ADCS 버전이다. 이것은 독립적인 인상의에 의한 대상 및 간병인의 포괄적인 인터뷰를 통해 유도된 환자 기능의 변화의 전반적인 등급이다. 단지 기준일에서, 임의의 다른 자료로부터의 대상에 대한 임상적인 정보를 다른 평가팀 구성원, 의학적 병력, 신체 검사, 및 선별 및 기준일 방문으로부터의 등급 및 시험결과와 같이 기준일 노트를 만드는데 사용되어야 한다. 대상 및 간병인을 항상 개별적으로 인터뷰한다; 대상을 먼저 인터뷰한다. 대상 및 간병인 인터뷰의 비디오테이프가 또한 기준일에 필요하다. 기준일 방문 후, 인상의는 그의 기준일 노트 및 인터뷰 비디오테이프를 참고하여야 하나, 다른 연구 과정/결과를 관찰하거나 평가팀의 다른 구성원과 대상에 대해 논의해서는 안된다. 인상의는 대상의 기준일로부터의 변화의 정도를 평가하기 위하여 7-점 등급으로 등급화한다: 1-현저한 개선, 2-중간의 개선, 3-최소의 개선, 4-변화 없음, 5-최소의 악화, 6-중간의 악화, 7-현저한 악화. 단지 상기 기준일 노트 및 인터뷰 비디오테이프가 각각의 기준일 후 인터뷰 및 등급화의 수행중에 인상의에게 이용 가능하다(문헌[Schneider LS, Olin JT, Doody RS, Clark CM, Morris JC, Reisberg G, Schmitt FA, Grundman M, Thomas RG, Ferris SH and the Alzheimer's Disease Cooperative Study. Validity and reliability of the Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinical Global Impression of Change. *Alzheimer's Dis. Assoc. Disorder*, 2: S22-S32; 1997]).

인상의는 혼자서 다른 직원의 조언없이 변화에 대해 결정해야 한다. 각각의 인터뷰의 초기에, 인상의는 인터뷰받는 사람에게 그가 경험할 수 있는 임의의 부작용을 언급하는 것을 삼가하도록 주의를 주어야 한다. 기준일로부터의 변화의 평가를 3, 6, 9, 12, 15 및 18개월에 행한다. 20개월에서의 변화의 평가(연구의 금단 상의 종료시)를 18개월에 대하여가 아니라 기준일에 대하여 행한다.

임상적인 치매 등급-항목의 합(CDR-SB)

CDR-SB는 인지 및 기능을 평가하는 6개 영역의 치매 심각성 측정이다: 기억, 적응, 판단 및 문제 해결, 공공 직무, 가정 및 취미, 개인 위생. 각각의 영역의 등급은 임상 방문중에 수행된 모든 시험으로부터의 결과를 고려한 후에 대상 평가팀 (ADCS-CGIC를 수행하는 인상의 제외)에 의해 일치된다. CDR 일치 논의는 인터뷰 노트 및 ADCS-CGIC 인터뷰한 사람의 등급을 포함하여야 하나, ADCS-CGIC 인터뷰한 사람은 CDR 논의에 참가하지 않는다. 각각의 영역에서의 등급은 합계 되어 전반적인 인상 측정, 항목의 합을 제공한다. CDR-SB를 기준일, 12, 18 및 20개월에 수행한다.

신경정신병 목록(NPI)

신경정신병 목록(NPI)은 치매 대상에게 공통적으로 발생하는 행동 장애의 12-항목 척도이다: 망상, 환각, 초조/공격성, 우울증/불쾌감, 불안, 들뜸/도취, 무감동/무관심, 탈억제, 과민성/불안정성, 이상 운동 활동, 수면, 및 식욕 및 섭식 장애. 간병인과의 조직화된 인터뷰를 통해, 12개 항목의 행동을 각각 평가한다. 각각의 행동의 빈도(0 내지 4) 및 심각성(0 내지 3)을 측정하고 곱하여 총 점수는 0 내지 144이다. 점수가 더 높을수록 정신병리학적으로 더 심각함을 나타낸다. 또한, 간병인 고통의 정도(0 내지 5)를 각각의 행동에 대해 측정한다. NPI를 기준일, 6, 12 및 18개월에 수행한다.

알츠하이머병 기능 평가 및 변화 척도(ADFACS)

ADFACS는 임상적인 연구에 통상적으로 사용되는 수단적이고 기초적인 일상 활동(ADL) 척도에 기초한 16-항목 기능 평가 수단이다. 이것은 6개의 기초 ADL(용변보기, 식사, 옷입기, 개인 위생 및 몸치장하기, 목욕 및 걷기) 및 10개의 수단적 ADL(전화 사용 능력, 가사, 가사 용품 사용, 돈 관리, 쇼핑, 요리, 집안 및 집밖 돌아다니는 능력, 취미 및 레저 활동, 개인 우편 관리, 상황의 이해 또는 설명)을 포함한다. 각각의 항목의 평가는 대상의 간병인의 인터뷰에 기초한다. 각각의 기초 ADL 항목은 0(손상 없음) 내지 4(매우 심각한 손상)의 등급으로 점수매겨지고, 기초 ADL의 총 점수는 0 내지 24이다. 각각의 수단적인 ADL 항목은 0(손상 없음) 내지 3(심각한 손상)의 등급으로 점수매겨지고, 수단적인 ADL의 총 점수는 0 내지 30이다. 그러므로, 전체 16개 항목 ADFACS는 0 내지 54의 범위인 총 점수를 가진다. ADFACS를 기준일, 6, 12 및 18 개월에 수행한다.

뇌영상: 뇌 형태 및 대사

MRI/MRS 후속연구에서, 자기 공명 영상법(MRI) 및 자기 공명 분광법(MRS)은 뇌내의 질병 진행의 측정에서 치료의 효과를 평가하기 위한 제 2 효율성 변수로서 사용된다. MRI를 뇌 부피 변화(전반적인 위축 및 국지적인 위축)를 평가하기 위해 기준일 및 방문 9/18개월에 수행한다. MRS를 N-아세틸아스파르테이트(NAA) 및 미오이노시톨(MI)을 포함하는, 내인성 뇌 대사산물을 평가하기 위해 동일한 방문시에 수행한다.

MRI를 위한 관심부의 분석은 전반적이거나 국지적인 부피의 변화율, △부피/시간에 의해 정의되는 전반적인 뇌 수축 및 국지적인 뇌 수축(해마 수축)이다. MRS에 의한 관심부의 분석은 크레아틴에 대한 N-아세틸아스파르테이트의 변화(NAA/Cr) 및 전두엽 피질 및 후두엽 피질내의 정상화된 NAA 수준, 및 MI/Cr 및 MI/NAA 및 정상화된 MI 수준이다. 뇌영상 스캔을 획득하는 것은 논리적 복잡성을 가지며, 약 200명 대상의 하위군에서 수행한다.

#### 말초 바이오마커

혈액에서 발견되고 알츠하이머병의 병리생리학에 영향을 받는, 단백질, 펩티드 및 지질을 연구 집단에서 측정한다.

#### 혈장 바이오마커

관심부의 혈장 바이오마커는 혈장 β-아밀로이드 펩티드(Aβ1-40, Aβ1-42), S 100b 및 24-하이드록시콜레스테롤(세레브로스테롤)을 포함한다. 혈장 바이오마커를 분석을 위해 기준일, 3, 6, 12, 18 및 20개월에 수집한다.

전체 혈액 10ml로부터의 혈장 분획을 각각의 대상에 대해 EDTA에 수집한다. 견본을 -70°C에서 신속히 얼리고 그 장소에 저장한다.

#### 혈청 바이오마커

대상의 지질 프로필을 총 콜레스테롤, LDL-C, HDL-C, VLDL-C, 트라이글리세라이드 및 아포지단백질(ApoE 및 ApoB)을 측정함으로써 평가한다. 지질 및 지단백질의 혈청 견본의 분석을 수행한다. 혈청 바이오마커를 분석을 위해 선별시, 3, 6, 12, 18 및 20개월에 수집한다. 선별이 기준일 방문의 2주 이내이므로 선별 견본을 기준일로 간주한다.

#### 도네페질 혈장 수준 및 RBC 아세틸콜린 에스터라제 억제(RBC AChE-I)

7ml의 전체 혈액을 대상내의 RBC AChE-I의 측정을 위해 기준일 및 18개월(표 2)에 수집한다. 도네페질의 혈장 농도는 적혈구내의 측정된 아세틸콜린 에스터라제 활성과 관련된다.

#### 도네페질 혈장 농도의 분석

고성능 액체 크로마토그래피법을 사용하여, 도네페질 농도를 정량화한다. 연구 견본의 분석 전에, 분석 감도, 특이성 및 재현성을 상세히 기록한다.

#### RBC 콜린 에스터라제 억제의 분석:

방사성 효소법(radioenzymatic method)을 사용하여, 적혈구내의 아세틸콜린 에스터라제의 활성을 측정한다. 상기 연구에 사용하기 전에, 분석 감도, 특이성 및 재현성을 상세히 기록한다.

#### 간병인 부담 및 건강 경제

##### 간병인 평가-간병인 부담 질문서-기준일

간병인 평가는 간병인 부담 질문서에 의한 대상의 간병인 부담의 측정을 포함한다. 기준일에 질문서는 2개의 주요 부문, 간병인 시간(3개의 질문) 및 대상 편의(즉, 생활 상태; 1개의 질문)로 이루어진다. 간병인 시간 부문은 기준일 방문 전 4주에 적용될 수 있는 질문으로 이루어진다. 대상 편의의 부문은 현재의 생활 상태를 평가한다.

#### 효능 종말점의 정의

1차 효능

1차 효능 측정 및 측정 시점은 하기와 같다:

알츠하이머병 평가 척도-인지 부척도(ADAS-Cog)

ADAS-Cog는 AD 환자의 인지 손상의 심각성을 평가하기 위해 고안된 11-항목 척도이다. 항목은 단어 상기, 물체 및 손가락 명명, 명령 따라하기, 구성 행동, 관념 행동, 적응, 단어 인식, 구어 능력, 구어 이해력, 자발적인 말하기에서의 단어 찾기의 어려움 및 시험 지시 기억하기를 포함한다. 총 점수는 0 내지 70의 범위이고, 70은 나쁜 인지를 나타낸다. ADAS-Cog를 선별시, 기준일 및 3, 6, 9, 12, 15, 18 및 20개월에 수행한다.

알츠하이머병 협력 연구-변화의 임상적인 전반적인 인상 척도(ADCS-CGIC)

ADCS-CGIC는 변화의 임상의 인터뷰에 기초한 인상과 간병인 입력(CIBIC-Plus)의 ADCS 버전이다. 이것은 독립적인 임상의에 의한 대상 및 간병인의 포괄적인 인터뷰를 통해 유도된 대상 기능의 변화의 전반적인 등급이다. 단지 기준일에서, 임의의 다른 자료로부터의 대상에 대한 임상적인 정보는 다른 평가팀 구성원, 의학적 병력, 인체 검사, 및 선별 및 기준일 방문으로부터의 등급 및 시험결과와 같이 기준일 노트를 만드는데 사용되어야 한다. 대상 및 간병인 인터뷰의 비디오테이프가 또한 기준일에 필요하다. 기준일 방문 후, 임상의는 그의 기준일 노트 및 인터뷰 비디오테이프를 참조하여야 하나, 다른 연구 과정/결과를 관찰하거나 평가팀의 다른 구성원과 대상에 대해 논의해서는 안된다. 임상의는 대상의 기준일로부터의 변화의 정도를 평가하기 위하여 7-점 등급으로 등급화한다: 1-현저한 개선, 2-중간의 개선, 3-최소의 개선, 4-변화 없음, 5-최소의 악화, 6-중간의 악화, 7-현저한 악화. 단지 상기 기준일 노트 및 인터뷰 비디오테이프가 각각의 기준일후 인터뷰 및 등급화의 수행중에 임상의에게 이용가능하다(문헌[Schneider LS, Olin JT, Doody RS, Clark CM, Morris JC, Reisberg G, Schmitt FA, Grundman M, Thomas RG, Ferris SH and the Alzheimer's Disease Cooperative Study. Validity and reliability of the Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinical Global Impression of Change. *Alzheimer's Dis. Assoc. Disorder*, 2: S22-S32; 1997]).

임상의는 혼자서 다른 스태프의 조언없이 변화에 대해 결정해야 한다. 각각의 인터뷰의 초기에, 임상의는 인터뷰받는 사람에게 그가 경험할 수 있는 임의의 부작용을 언급하는 것을 삼가하도록 주의를 주어야 한다. 기준일로부터의 변화의 평가를 3, 6, 9, 12, 15 및 18개월에 행한다. 20개월에서의 변화의 평가(연구의 금단 상의 종료시)를 18개월에 대하여가 아니라 기준일에 대하여 행한다.

제 2 효능 변수-정신측정학적 검사

제 2 임상 효능 측정 및 시점은 다음과 같다:

간이-정신 상태 검사(MMSE)

MMSE는 전체적인 인지 상태를 평가하기 위해 간단하고 광범위하게 사용되는 시험이다. MMSE는 기억, 적응, 주의, 언어 및 행동과 같은 인지의 선택된 양상을 0 내지 30의 등급으로 측정한다. 점수가 더 낮을수록 더 높은 인지 손상을 나타낸다. MMSE를 선별시, 기준일 및 3, 6, 9, 12, 15, 18 및 20개월에 수행한다.

개질된 알츠하이머병 평가 척도-인지 부척도(개질된 ADAS-Cog)

개질된 ADAS-Cog는 2개의 항목-지체된 단어 상기 및 집중/주의산만-의 첨가를 갖는, 상기 11-항목 ADAS-Cog와 동일한 수단이다. 개질된 ADAS-Cog를 선별시, 기준일 및 3, 6, 9, 12, 15, 18 및 20개월에 수행한다.

임상적인 치매 등급-항목의 합(CDR-SB)

CDR-SB는 인지 및 기능을 평가하는 6개 영역의 치매 심각성의 측정이다: 기억, 적응, 판단 및 문제 해결, 공공 직무, 가정 및 취미. 각각의 영역의 등급은 임상 방문중에 수행된 모든 시험으로부터의 결과를 고려한 후에 대상 평가팀(ADCS-CGIC를 수행하는 임상의 제외)에 의해 일치된다. CDR 일치 논의는 인터뷰 노트 및 ADCS-CGIC 인터뷰한 사람의 등급을 포함하여야 하나, ADCS-CGIC 인터뷰한 사람은 CDR 논의에 참가하지 않는다. 각각의 영역에서의 등급은 합계되어 전반적인 임상 측정, 항목의 합을 제공한다. CDR-SB를 기준일, 12, 18 및 20개월에 수행한다.

신경정신병 목록(NPI)

신경정신병 목록(NPI)은 치매 대상에게 공통적으로 발생하는 행동 장애의 12-항목 척도이다: 망상, 환각, 초조/공격성, 우울증/불쾌감, 불안, 들뜸/도취, 무감동/무관심, 탈억제, 과민성/불안정성, 이상 운동 활동, 수면, 및 식욕 및 섭식 장애. 간병인과의 조직화된 인터뷰를 통해, 12개 항목의 행동을 각각 평가한다. 각각의 행동의 빈도(0 내지 4) 및 심각성(0 내지 3)을 측정하고 곱하여 총 점수는 0 내지 144이다. 점수가 더 높을수록 정신병리학적으로 더 심각함을 나타낸다. 또한, 간병인 고통의 정도(0 내지 5)를 각각의 행동에 대해 측정한다. NPI를 기준일, 6, 12 및 18개월에 수행한다.

알츠하이머병 기능 평가 및 변화 척도(ADFACTS)

ADFACTS는 임상적인 연구에 통상적으로 사용되는 수단적이고 기초적인 일상 활동(ADL) 척도에 기초한 16-항목 기능 평가 수단이다. 이것은 6개의 기초 ADL(용변보기, 식사, 옷입기, 개인 위생 및 몸치장하기, 목욕 및 걷기) 및 10개의 수단적 ADL(전화 사용, 가사, 가사 용품 사용, 돈 관리, 쇼핑, 요리, 집안 및 집밖 돌아다니는 능력, 취미 및 레저 활동, 개인 우편 관리, 및 상황의 이해 또는 설명)을 포함한다. 각각의 항목의 평가는 대상의 간병인의 인터뷰에 기초한다. 각각의 기초 ADL 항목은 0(손상 없음) 내지 4(매우 심각한 손상)의 등급으로 점수매겨지고, 기초 ADL의 총 점수는 0 내지 24이다. 각각의 수단적인 ADL 항목은 0(손상 없음) 내지 3(심각한 손상)의 등급으로 점수매겨지고, 수단적인 ADL의 총 점수는 0 내지 30이다. 그러므로, 전체 16개 항목 ADFACTS는 0 내지 54의 범위인 총 점수를 가진다. ADFACTS를 기준일, 6, 12 및 18개월에 수행한다.

질병 개선

금단 상

18개월의 완료시, 아세틸콜린 에스터라제 억제제(예를 들어, 도네페질)와 아토르바스타틴을 투여하도록 임의추출된 대상은 계속 아세틸콜린 에스터라제 억제제(예를 들어, 도네페질)와 아토르바스타틴을 실험의 완료시까지 투여하거나, 활성 아토르바스타틴 치료요법을 중지하고 단지 도네페질 치료요법만을 하면서 연구를 완료한다. 이러한 소정의 제 2 단계 임의추출은 연구 시작전에 결정된다. 활성 아토르바스타틴 치료요법중인 대상의 약 75%는 활성 아토르바스타틴 치료요법을 중지하도록 다시 임의추출된다. 따라서, 대상은 18개월에 다음과 같이 하도록 기준일에 임의추출된다:

- a. 부합되는 위약과 아세틸콜린 에스터라제 억제제(예를 들어, 도네페질 10mg)로 계속 치료하거나; 또는
- b. 아토르바스타틴 80mg과 아세틸콜린 에스터라제 억제제(예를 들어, 도네페질 10mg)로 계속 치료하거나; 또는
- c. 대상에게 8주간 부합되는 위약과 아세틸콜린 에스터라제 억제제(예를 들어, 도네페질 10mg)를 투여하도록 아토르바스타틴 80mg의 투여를 중지한다.

질병 진행의 변화를 간접적으로 평가하는 2개의 연구 고안이 제안되었다(레버 1996, 1997).

MRI/MRS 후속연구: 뇌영상: 자기 공명 영상법(MRI)/자기 공명 분광법(MRS)

MRI/MRS 후속연구에서, 자기 공명 영상법(MRI) 및 자기 공명 분광법(MRS)은 뇌내의 질병 진행의 측정에서 치료의 효과를 평가하기 위한 제 2 효율성 변수로서 사용된다. MRI를 뇌 부피 변화(전반적인 위축 및 국지적인 위축)를 평가하기 위해 기준일 및 18개월에 수행한다. MRS를 N-아세틸 L-아스파르테이트(NAA) 및 미오이노시톨(MI)을 포함하는 내인성 뇌 대사산물을 평가하기 위해 동일한 방문시에 수행한다.

MRI로부터의 관심부의 측정은 전반적이거나 국지적인 부피의 변화율, △부피/시간에 의해 정의되는 전반적인 뇌 수축 및 국지적인 뇌 수축(해마 수축)이다. MRS에 의한 관심부의 측정은 크레아틴에 대한 N-아세틸아스파르테이트의 변화(NAA/Cr) 및 전두엽 피질 및 후두엽 피질내의 정상화된 NAA 수준, 및 MI/Cr 및 MI/NAA 및 정상화된 MI 수준이다. 뇌영상 스캔을 수득하는 것은 논리적 복잡성을 가지며, 약 200명 대상의 하위군에서 수행한다.

아포지단백질(ApoE 및 ApoB): 지질 및 혈장 바이오마커에 대한 혈청 건본의 분석

관심부의 혈장 바이오마커는 혈장  $\beta$ -아밀로이드 펩티드(A $\beta$ 1-40, A $\beta$ 1-42), S 100b 및 24-하이드록시콜레스테롤(세레브로스테롤)을 포함한다. 혈장 바이오마커를 분석을 위해 기준일, 3, 6, 12, 18 및 20개월에 수집한다. S 100b는 세포간 신호 분자이고, 칼슘 수준의 조절에 포함된다(문헌[Mrak RE, Griffin WS. The role of activated astrocytes and of the neurotrophic cytokine S100B in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 22(6): 915-22. Review; Nov-Dec 2001]). 활성화된 정상세포는 뇌 손상 및 염증으로부터 야기된 S 100b의 증가된 수준을 가진다. 가벼운 내지 중간의 AD 환자의 CSF에서 S 100b의 수준은 연령에 부합하는 대조 대상에 비해 증가된다(문헌[Peskind ER, Griffin WS, Akama KT, Raskind MA, Van Eldik LJ. Cerebrospinal fluid S100B is elevated in the earlier stages of Alzheimer's disease. *Neurochem Int.*, 39(5-6): 409-413; Nov-Dec 2001]). 뇌내의 S 100b의 증가는 혈액내의 S 100b의 증가된 수준을 야기할 수도 있다. 따라서, 혈장내의 S 100b의 수준 및 S 100b 수준에 대한 약제의 영향을 평가한다.

포함/제외 기준

포함 기준

- 문서화된 사전 동의를 임의의 선별 활동을 시작하기 전에 대상, 간병인 및 대상의 법적 후견인(필요에 따라)으로부터 취득하여야 한다. 대상이 문서화된 사전 동의를 제공할 수 없는 경우에, 자격이 있는 대리인 및 증인의 출석하에 구술 동의를 대상으로부터 취득하여야 한다. 구술 동의를 문서화 및 대리인 및 증인의 출석 확인은 근거 문서 및 동의 양식 둘 다에서 행해져야 한다.
- 대상 및 간병인은 그들의 모국어에 충분히 능숙해야 하고, 선별 및 기준일에 신뢰성있게 연구 평가를 완료할 수 있어야 한다.
- 50세 내지 90세의 범위의 임의의 인종인 남성 및 여성 외래환자.
- 여성은 연구의 시작 전에 자발적이거나 외과수술에 의한 폐경의 발생을 겪고 6개월 이상 동안 월경하지 않았어야 한다. 자발적인 폐경은 자연적인 난소 기능의 정지로 정의된다. 외과수술에 의한 폐경은 완전한 자궁을 갖는 양쪽성 난소절제로서 정의된다.
- 개연적 알츠하이머병의 진단 증거는 선별시에 담당의사에 의해 행해진 NINCDS/ADRDA 및 DSM-IV 기준과 일치한다. 이러한 증거는 기준일 전에 대상의 근거 문서에 완전하게 상세히 기록되어야 한다. 조사자는 가벼운 내지 중간의 AD의 심각성 및 그 외엔 양호한 건강을 갖는 대상을 고려하여야 한다.
- 과거 12개월 이내의 CT 또는 MRI는 개연적 알츠하이머병의 진단과 일치하고, 임의의 다른 임상적으로 중요한 동반이환 병리가 없다. 보고서의 사본이 필요하고 CRF에 첨부되어야 한다. 과거 CT 또는 MRI와 선별 평가 사이에 발생한 뇌졸중 또는 다른 가능한 신경학적 질병을 암시하는 중요한 임상적인 변화가 있는 경우에, 스캔을 후원자의 승인하에 반복할 수 있다.

MRI/MRS 후속연구: MRI 후속연구에 참가하는 대상은 임의의 이전 뇌영상 연구의 시기에 관계없이, 기준일 및 방문 9/18개월(또는 기준일 후 9개월 이상인 경우에 조기 종료)에 연구-특정 MRI를 거칠 수 있어야 한다. 기준일에서의 MRI는 또한 개연적 AD(동반이환 병리의 가능성을 암시하는 임상적인 변화가 있는 대상 및 반복 뇌영상 스캔이 필요한 대상에 포함됨)의 진단을 지지하는 선별 MRI로서 역할을 한다.

- 대상의 간이-정신 상태 검사 점수(MMSE)는 선별시 13 내지 25의 범위이어야 한다.
- 대상은 선별전에 3개월 이상 10mg 도네페질의 고정 투여량을 섭취해야 한다.
- 대상은 어떠한 항고지혈증 약제도 섭취하지 않았어야 한다.
- 대상의 로센 개질된 하킨스키 허혈(문헌[Rosen WG, Terry RD, Fuld PA, Karzman R, Peck A. Pathological Verification of Ischemic Score in Differentiation of Dementias. *Ann. Neurol.*, 7: 486-488; 1980]) 등급은 4 이하이

다[하킨스키 점수 기준에는 어긋나지만, 조사자의 임상적인 의견에 따라서 다발경색 치매 또는 뇌혈관 질병에 관련된 치매를 갖지 않는 선택된 대상에 대해, 후원자와 함께 경우에 따라 예외를 행할 수 있다(예를 들어, 국소 신경학적 신호 또는 증상이 없고, CVA의 병력이 없는 경우)].

- 대상의 실험실 소견은 선별시 정상치 한계 이내이거나, 비정상인 경우 임상적으로 사소한 것으로 판단되어야 한다(임의의 비정상은 조사자에 의해 "임상적으로 중요하지 않음" 즉, 아마도 인지 손상 또는 의학적 불안정성을 야기하지 않음으로 상세히 기록되어야 한다).

- 대상은 100mg/dl 내지 190mg/dl의 LDL-C 수준을 가져야 하고, 조사자의 의견에 따라서 임의의 지질-저하 약물을 사용하는 이상지질혈증 치료를 필요로 하지 않아야 한다.

- 심장 동맥병의 병력 또는 증거를 갖는 대상은 메디컬 모니터에 의해 승인되어야 한다.

- 식단 및/또는 경구 혈당강하제 및/또는 인슐린의 고정 처방을 받는 당뇨병을 갖는 대상은 그들이 당뇨병 조절의 적합성을 보증하도록 규칙적으로 점검되고 메디컬 모니터에 의해 승인되는 경우에는 적합하다. 공지된 당뇨병을 갖는 대상은 HbA<sub>1c</sub> 수준이 10% 미만이고, 금식시 혈청 글루코즈 값이 170mg/dl 이하이어야 한다. 상기 기준에 부합하는 대상은 또한 100mg/dl 내지 130mg/dl의 LDL-C 값을 가져야 한다.

- 대상은 경구 약제(정제)를 삼킬 수 있어야 한다. 정제를 부셔서는 안된다.

- 대상의 활력 징후는 연령에 따라 정상으로 고려되어야 한다. 대상의 선별 12-납 ECG는 우세한 정상 동방 리듬을 증명하여야 한다. 조사자에 의해 임상적으로 사소한 것으로 상세히 기록된 소수의 비정상(분당 50 박동 이하의 동서맥을 포함함)은 허용된다. 임상적으로 중요하나 안정적인 ECG 비정상을 갖는 대상은 후원자의 문서화된 허락(예를 들어, 전화 또는 문서)이 있는 경우에만 실험에 참가할 수 있다.

- 우측각차단(완전하거나 부분적임) 및 심장박동기를 갖는 대상은 임상적으로 안정한 것으로 간주되는 경우에 연구에 포함될 수 있다.

- 대상은 모든 계획잡힌 방문에 대상과 동행하고 본 프로토콜에 필요한 대상에 대한 정보를 제공하고, 약물처치 계획에 순응할 것을 보증하는 동일한 신뢰성이 있는 간병인 또는 가족 구성원을 가져야 한다. 간병인은 일정하고 신뢰성이 있는 피조사자이어야 하고 주당 5일 이상, 그리고 주당 최소한 10시간 이상의 깨어 있는 시간 동안 대상과 접촉하여야 한다. 상기 접촉은 대상의 행동 및 일상 활동을 수행하는 그의 능력에 대한 정확히 보고를 보증하기에 적절한 것으로 조사자에 의해 판단되어야 한다.

- 대상은 그들이 모든 양상의 연구에 참가하는 것을 방해하는 감각(예를 들어, 손상된 청각 또는 시각) 또는 운동 곤란이 없다[지팡이 또는 보행기는 허락된다].

- 조사자의 의견에 따라서, 그리고 메디컬 모니터의 승인을 받은, ADFACS에서 특정된 모든 일상 활동을 수행하고 이에 대해 평가받을 기회를 갖는 원조받는 생활 상태에 있는 대상. 이러한 생활 상태는 연구 과정에 걸쳐 유지될 것으로 기대된다.

- 잠정적인 비처방/처방 인지 강화제(예를 들어, 은행나무, 고투여량 비타민 E, 레시틴, 에스트로겐, NSAIDS)는 제외되지는 않지만, 말려야 한다. 잠정적인 인지 강화제가 허락되는 경우에, 투여량은 임의추출 전에 3개월 이상 동안 고정적이어야 하고 연구 과정중에 변해서는 안된다.

### 제외 기준

- 선별 3개월 이내에 시험 아세틸콜린 에스터라제 억제제 외에 임의의 콜린 에스터라제 억제제로 치료를 받은 대상.

- 프로토콜에 순응할 수 없거나 결과 측정을 수행할 수 없는 대상.

- 연구 약물의 흡수, 분포 또는 대사에 영향을 주는 임의의 활성 또는 임상적으로 중요한 이상상태(예를 들어, 염증성 대장 질병, 위 또는 십이지장 궤양, 심각한 락토즈 불내성)를 갖는 대상.

- 현재 또는 과거 5년 이내에 약물 또는 알콜 남용 또는 의존에 대한 DSM-IV 기준에 부합하는 대상.
- 도네페질 또는 피퍼리딘 유도체에 대한 중요한 알러지 또는 중요한 불내성을 갖거나, 또는 HMG-CoA 환원효소 억제제에 대한 공지된 과민감 또는 불내성을 갖는 대상.
- 임의의 다른 지질 저하제를 사용하는 대상.
- 선별 전 3개월 이내의 일당 10mg의 도네페질 치료를 견디지 못한 대상.
- 동시에 또는 좀 더 길더라도 선별 전 30일 또는 5 반감기 이내에 시험 또는 시판중인 제품을 포함하는 임의의 다른 연구에의 참가.
- 연구 기간중에 연구 프로토콜에 의해 허락되지 않는 약물을 사용하는 치료가 필요할 가능성이 있는 대상.
- 선별 전 30일 중에 혈액 또는 혈액 제품을 기증받았거나, 또는 연구에 참가하는 중에 또는 연구의 완료 후 4주 이내에 혈액을 기증받을 계획이 있는 대상.
- 현재 주요 우울증(MDD)의 DSM-IV 진단, 부분적으로 완화된 MDD, 또는 (DSM-IV에 관해) 알츠하이머병 외에 임의의 현재의 1 차 정신병 진단을 갖는 대상.
- 다른 기관의 질병에 의해 복잡해진 치매 또는 섬망을 갖는 알츠하이머병(DSM 290.30 또는 290.11)을 갖는 대상은 배제된다. 정신병 증상(예를 들어, 우울증, 불안 또는 망상)은 AD에서 공통적이거나, 선택적인 동시의 진단을 보증하는 것과 같은 공포된 심각한 증상을 갖는 대상은 배제되어야 한다.
- 조사자의 판단에 따라서, 현재 상당한 자살 위험을 나타내는 대상.
- 조사자의 판단에 따라서, 전기-경련 요법(ECT)을 사용하는 치료가 필요할 우려가 있는 대상.
- 조사자의 의견에 따라서, 정신작용 약물치료에서 주요한 조정 또는 개질이 필요할 가능성이 있는, 불안정한 정신병 증상을 갖는 대상.
- 발작 질환 또는 뇌염의 병력 또는 존재가 있는 대상.
- 뇌졸중, 두개내 출혈, 종괴성 병변 또는 정상압 수두증(NPH)의 진단과 일치하는 CT 또는 MRI 스캔을 갖는 대상.

#### MRI/MRS 후속연구

MRI/MRS 후속연구를 위한 모든 잠재적인 대상은 MR 검사에 대한 금기에 관해 선별된다. MR 검사에 대한 금기(예를 들어, 심장박동기, 경피신경자극기, 동맥류 클립 등)를 갖는 임의의 대상은 후속연구에서 배제된다. 선별은 기준일 및 80개월 스캐닝 둘 다에 대해 이루어 진다.

- 알츠하이머병 외의 원인에 기인하는 치매를 갖는 대상. 상기 원인은 독성, 알콜성 또는 혈관 병인 및 의학적 질환, 예컨대 HIV, 파킨슨병, 루이 소체 치매, 헌팅톤병, 피크병(Pick's disease), 크로이츠펠트-야콥병 및 신경매독을 포함한다.
- 두부 외상 직후의 인지 결핍의 병력을 갖는 대상. 의식의 손실을 갖는 심각한 두부 외상을 갖는 대상은 조사자의 판단을 필요로 한다(주의: 인지 후유증이 없는 오래전의 병력을 갖는 대상은 제외되지 않음).
- 숙련된 간호 시설에서 치료받거나 거주하는 대상 또는 연구 과정에 걸쳐 요양소에 들어갈 것으로 예상되는 대상.
- 심부정맥 혈전증, 폐색전 또는 임의의 다른 혈전-색전성 질환을 갖는 대상.
- 선별 전에 금지된 수반하는 약제를 섭취한 대상.

- 다음과 같은 것을 포함하는 임의의 임상적으로 중요하거나 불안정한 의학적 이상상태를 현재 경험하는 대상: 피부 질병, 혈액 질병, 폐 질병, 심장혈관 질병, 신장 질병, 간 질병, 위장 질병, 생식비뇨기 질병, 내분비 질병, 신경학적 질병(알츠하이머병 이외).
- 선별 전 3개월 이내에 심각한 감염 또는 주요 외과수술(예를 들어, 폐혈증, 심장동맥 성형술, 심장동맥 우회술, 둔부 교정술)로 고통받는 대상.
- 연구 참가 전 5년 이내에 치료받은 악성 신생물(피부의 기초 또는 편평 세포 암종 외에)의 병력을 갖거나 질병의 재발 또는 전이의 현재 증거가 있는 대상.
- 비타민 B<sub>12</sub> 결핍을 갖는 대상. 그러나, 선별 전 3개월 이상 동안 약제의 고정 투여량을 갖는 대상 및 선별시 정상 혈청 B<sub>12</sub> 수준을 갖는 대상은 적합하다. 고정 투여량을 연구하는 동안 유지하여야 한다.
- 조절되지 않는 갑상선기능저하증 및 갑상선기능항진증을 갖는 대상. 선별시 정상 TSH 및 유리 T<sub>4</sub>를 갖고 선별 전 3개월 이상 동안 약제의 고정 투여량을 갖는 대상은 정상갑상선기능으로 간주되고 적합하다. 고정 투여량은 연구하는 동안 유지되어야 한다.
- 비제한적으로, 선별시 정상치 상한의 3.0배 이상인 AST(SGOT) 또는 ALT(SGPT)에서 보이는 바와 같이, 손상된 간 기능을 갖는 대상.
- 선별시 30mg/dl 이상의 BUN을 갖는 대상.
- 선별시 3.0mg/dl 이상의 혈청 크레아티닌을 갖거나 요검사중에 존재하는 "흔적"을 초과하는 임의의 단백뇨를 갖는 대상.
- 선별시 정상치 상한의 5배를 초과하는 CPK(크레아티닌 인산활성효소)를 갖는 대상.
- 과거 6개월 이내에 지질 저하 치료요법을 받은 대상.
- 500mg/dl 이상의 혈청 트라이글리세라이드 수준을 갖는 대상.
- 조사자에 의해 평가되는 바와 같이, 수반하는 항고혈압 약제의 섭취 여부에 관계없이 조절되지 않는 고혈압(앉은 자세에서, 확장기 BP는 95mmHg 초과이고 수축기 BP는 160mmHg 초과임)을 갖는 대상.
- 조사자의 판단에 따라서, 대상에 대한 위험을 증가시킬 수 있거나, 본 연구의 목적에 부합하기 위해 필요한 데이터의 신뢰성을 감소시킬 수 있는 임의의 다른 이상상태.

하기 약제/치료요법은 연구중에 금지된다:

- 모든 항고지혈증 약제[예를 들어, 니아신, 프로부콜, 파이버레이트 및 유도체, 담즙산 격절형성 수치, 제니칼(Xenical), HMG-CoA 환원효소 억제제, 메타무실(Metamucil)을 포함하는 사일륨(psyllium) 유도체(일당 2개의 식탁용 수저를 초과함) 또는 어유].
- HMG-CoA 환원효소 억제제와 조합하는 횡문근융해와 관련된 것으로 공지된 약물(예를 들어, 사이클로스포린, 에리트로마이신 등). 상기 약물이 연구중에 일시적으로 필요한 경우에, 연구 약제는 적절히 중단되어야 한다.
- 아졸 항진균제.
- 임의의 면역억제제(예를 들어, 사이클로스포린, 마이코펜레이트 모페틸).
- 아이소트레티노인을 포함하는 모든 레티노이드와 같은, 지질 수준에 상당한 유해 효과를 갖는 것으로 공지된 약물.

· 제산제를 이용하는 경우에, 연구 약물과 동시에 섭취해서는 안된다. 연구 약물 전후 2시간 이상에서 섭취하는 것은 허락된다.

하기 약제는 연구중에 수반하는 약제로서 허락되지 않는다.

금지된 약제 목록

진통제

일반명	상품명(등록상표명)
트라마돌	울트람(Ultram)

항콜린작용제

일반명	상품명(등록상표명)
아만타딘	심메트렐(Symmetrel)
벤조트로핀	코겐틴(Cogentin)
사이프로헵타딘	페리아틴(Periactin)
다이사이클로민	벤틸(Bentyl)
다이펜하이드라민	베나드릴(Benadryl), 소미넥스(Sominex) 2, 베닐린(Benlylin)
아트로핀을 갖는 다이펜옥실레이트	로모틸(Lomotil)
하이드록시진	비스타릴(Vistaril), 아타락스(Atarax)
메클리진	안티베르트(Antivert), 보닌(Bonine)
오르펜아드린 사이트레이트	노르플렉스(Norflex)
옥시부티닌	다이트로판(Ditropan)
프로클로르페라진	콤파진(Compazine)
프로메타진	페네르간(Phenergan)
트라이헥시페니딜	아르테인(Artane)
트라이메토베자마이드	티간(Tigan)

항경련제

일반명	상품명(등록상표명)
카바마제핀	테그레톨(Tegretol)
클로나제팜	클로노핀(Klonopin)
클로자바잠	
에토석시마이드	자론티(Zarontin)

펠바메이트	펠바톨(Felbatol)
레비티라세탐	케프라(Kepra)
라모트리진	라믹탈(Lamictal)
페노바비탈	
페니토인	딜란틴(Dilantin)
프리미돈	미솔린(Mysoline)
토파라메이트	토파막스(Topamax)
발프로에이트	데파켄(Depakene), 데파코테(Depakote)
비가바트린	사브릴(Sabril)

항우울제

일반명	상품명(등록상표명)
아미트립틸린	엘라빌(Elavil)
아목사핀	아센딘(Asendin)
부프로피온	웰부트린(Welbutrin), 자이반(Zyban)
클로미프라민	아나프라닐(Anafranil)
데시프라민	노르프라민(Norpramin), 페르토프레인(Pertofrane)
독세핀	시네quan(Sinequan)
이미프라민	토프라닐(Tofranil)
아이소카복스아자이드	마르플란(Marplan)
리튬	
마프로틸린	루디오밀(Ludiomil)
미르타자핀	레메론(Remeron)
네파조돈	세르존(Serzone)
노르트립틸린	아벤틸(Aventyl), 파멜러(Pamelor)
페넬진	나르딜(Nardil)
프로트립틸린	비박틸(Vivactil)
트라닐사이프로민	파르네이트(Parnate)
트라이미프라민	수르몬틸(Surmontil)

항정신병약

일반명	상품명(등록상표명)
클로르프로마진	토라진(Thorazine)
플루페나진	프롤리신(Prolixin), 페르미틸(Permitil)
싸이오리다진	멜라릴(Mellaril)
록사핀	록시테인(Loxitane)
클로자핀	클로자릴(Clozaril)
몰린돈	모반(Moban)

항진균제

일반명	상품명(등록상표명)
플루사이토신	안코본(Ancobon)
암포테리신 B	펑지존 인트라베너스(Fungizone Intravenous), 암포텍(Amphotec), 암비숨(AmBisome), 아벨세트(Abelcet)
케토코나졸	니조랄(Nizoral)
플루코나졸	다이플루칸(Diflucan)
그리세오폴빈	풀비신(Fulvicin) U/F, 그리폴빈(Grifulvin) V, 그리삭틴(Grisactin)
나이스타틴	나이스타틴(Nystatin), 마이코스타틴(Mycostatin), 닐스타트(Nilstat)
이트라코나졸	스포라녹스(Sporanox)

항파킨슨병제

일반명	상품명(등록상표명)
바이페리텐	아키네톤(Akineton)
브로모크립틴	팔로델(Parlodel)
레보도파	라로도파(Larodopa), 시네메트(Sinemet)
페르콜라이드	페르맥스(Permax)
로피네톨	레킵(Requip)
셀레질린	데프레닐(Deprenyl), 엘데프릴(Eldepryl)
툴카폰	타스마르(Tasmar)

항불안제

일반명	상품명(등록상표명)
알프라졸람	자넥스(Xanax)
클로라제페이트	트란젠(Tranxene)
클로르디아아제폭사이드	리브륨(Librium)
다리아제팜	발륨(Valium)
에스트라졸람	프로솜(ProSom)
플루라제팜	달메인(Dalmane)
메프로바메이트	에콰닐(Equanil), 에콰제식 (Equagesic), 밀타운(Miltown)
옥사제팜	세랙스(Serax)
테마제팜	레스토릴(Restoril)
트라이아졸람	할시온(Halcion)

콜린자극제

일반명	상품명(등록상표명)
베타네콜	두보이드(Duvoid), 우레콜린 (Urecholine)
갈란타민	레미닐(Reminyl)
피소스티그민	
퍼리도스티그민	메스티논(Mestinon)
리바스티그민	엑셀론(Exelon)
테트라하이드로아미노아시딘(타크린)	코그넥스(Cognex)

\* 대상 시험 아세틸콜린 에스터라제 억제제 화합물이 없는 경우

\*\*\*\*사이토크롬 P450-3A4 억제제

일반명	상품명(등록상표명)
아미오다론	코르다론(Cordarone), 파세론(Pacerone)
칸나비노이즈	
시메티딘	타가메트(Tagamet)
클라리트로마이신	비아신(Biaxin)
클로트리마졸	로트리민(Lotrimin), 마이셀렉스(Mycelex)
사이클로스포린	젠그라프(Gengraf), 네오랄(Neoral), 샌드이뮤ن(Sandimmune)
다나졸	다노크린(Danocrine)
에리트로마이신	에리-탭(Ery-Tab)
플루코나졸	다이플루칸(Diflucan)
인디나비르	크릭시반(Crixivan)
이트라코나졸	스포라녹스(Sporanox)
케토코나졸	니조랄(Nizoral)
미코나졸	
넬피나비르	비라셉트(Viracept)
니카르디핀	
노르플록사신	
오메프라졸	프릴로섹(Prilosec)
프로폭시펜	다르본(Darvon), 다르본 풀블(Darvon Pulvule)
퀴닌딘	퀴니덱스 익스텐탭(Quinidex Extentab), 퀴나글루트 두라탭(Quinaglute Dura-Tab)
리토나비르	칼레트라(Kaletra), 노르비르(Norvir)
사퀴나비르	포르토바세(Fortovase), 인바라이스(Invarise)
트롤리안도마이신	타오(Tao)
자피르루카스트	
질류톤	

에리트로마이신

일반명	상품명(등록상표명)
에리트로마이신 염기	E-마이신(E-Mycin), 에리-탭(Ery-Tab), ERYC, 에리트로마이신(Erythromycin), 에리트로마이신 지연된 방출, PCE 디스퍼탭(Dispertab)
에리트로마이신 에틸 석신에이트	페디 아졸(Pedi azole)
아세틸 설피속사졸	

면역억제제

일반명	상품명(등록상표명)
립프구 면역성 글로불린	아트곰(Atgom)
Rho(D) 면역성 글로불린	HypRho-D, MICRhoGAM, 롬(Rohm)
아자싸이오페인 나트륨	이뮤란(Imuran)
바실릭시맵	시뮤렉트(Simulect)
무로모넵-CD3	오르토클론(Ortoclone) OKT3
사이클로스포린	젠그라프(Gengraf), 네오탈(Neoral), 샌드이뮤넨(Sandimmune)
마이코페놀레이트 모페틸	셀셉트(CellCept)
다클리주맵	제나팍스(Zenapax)
글라티라머 아세테이트	코팍손(Copaxone)
타크로리머스	프로그라프(Prograf)
시로리머스	라파뮴(Rapamune)

지질-조절제

일반명	상품명(등록상표명)
니아신/니코틴산	니아코르(Niacor), 니코비드(Nicobid), 니콜라(Nicolar), 슬로-니아신(Slo-Niacin)
프로부콜	로렐코(Lorelco)
클로파이브레이트	아트로미드(Atromid)-5
콜레스타이라민	콜라이바(Cholybar), 퀘스트란(Questran), 퀘스트란(라이트(Light)), 프리발라이트(Prevalite), 로콜레스트(LoCHOLEST)
콜레세벨람	웰콜(WeiChol)
콜레스티폴 염산	콜레스티드(Colestid)
젠포아이브로질	로피드(Lopid)
어유(오메가-3 지방산-처방만)	
플루바스타틴	레스콜(Lescol)
로바스타틴	메바코르(Mevacor)
프라바스타틴	프라바콜(Pravachol)
심바스타틴	조코르(Zocor)
세리바스타틴	베이콜(Baychol)
오를리스타트	제니칼(Xenical)
페노파이브레이트	트라이코르(Tricor)
텍스트로싸이록신 나트륨	콜록신(Choloxin)
로수바스타틴	크레스터(Crestor)

자극제

일반명	상품명(등록상표명)
암페타민	덱세드린(Dexedrine)
메틸페니데이트	리탈린(Ritalin)
페몰린	사일러트(Cylert)

다른 약물

일반명	상품명(등록상표명)
사이클로벤자프린	플렉세릴(Flexeril)
에르골로이드 메실레이트	하이더진(Hydergine)
아이소트레티노인	아큐테인(Accutane)
아이속스수프린	바소딜란(Vasodilan)
메만틴	에빅사(Ebixa)
메토카르바몰	로박신(Robaxin)
미베프라딜 다이하이드로클로라이드	포시코르(Posicor)
미토산트론	노반트론(Novantrone)
니모디핀	니모톱(Nimotop)
옥시부티닌	다이트로판(Ditropan)
파파베린	파바비드(Pavabid)

제한적으로 허용되는 약제

잠정적인 인지 강화제

잠정적인 비처방/처방 인지 강화제(예를 들어, 은행나무, 고투여량 비타민 E, 레시틴, 에스트로겐, NSAIDS)는 제외되지 않으나, 말려야 된다. 잠정적인 강화제가 허용되는 경우, 투여량은 임의추출 전 3개월 이상 동안 고정적이어야 하고, 연구 과정중에 변화해서는 안된다.

임상적인 실험 요소

1. 완전한 임상적 실험실

· 혈액검사

RBC

헤모글로빈

적혈구용적률

WBC

혈소판 수

감별진단(WBC가 비정상인 경우)

중성구

림프구

단핵구

호산구

호염기구

· 화학검사

SGOT(AST)

SGPT(ALT)

알칼리성 인산분해효소

LDH

CPK(CPK가 참고 상한치의 5배를 초과하여 증가된 경우에는 CPK-MB)

혈액 요소 질소

클로라이드

크레아티닌

요산

총 단백질

알부민

나트륨

칼륨

글루코즈

글로불린

인

칼슘

HbA<sub>1c</sub>(방문 1에서만)

총 빌리루빈

C-반응성 단백질

TSH 수준(방문 1에서만)

유리 T<sub>4</sub>(방문 1에서만)

B<sub>12</sub>(방문 1에서만)

RBC 엽산(방문 1에서만)

· 혈청검사

간염 C(방문 1에서만)

RPR(방문 1에서만)

· 지질 프로필

총 콜레스테롤

LDL-C

VLDL-C

트라이글리세라이드

HDL-C

ApoB

ApoE

· 혈장 건분추출

$\beta$ -아밀로이드(A $\beta$ 1-40, A $\beta$ 1-42)

S-100b

24S-하이드록시콜레스테롤(세레브로스테롤)

RBC AChE-1

2. 요검사

딤스틱에 의한 백혈구 측정

아질산

우로빌리노겐

단백질

PH

혈액

비중

케톤

글루코즈

하기 표 2는 상기 실험 방법을 요약한다.

[표 2]

부록 I - 연구 순서도/관찰 계획

프로토콜 A2581078

연구 과정/ 평가	선별 방문1 -14 내지 -1±7일	기준일/ 임의추 출 방문 2 0일 <sup>^</sup>	6주 방문 3 42±7일	3개월 방문 4 84±7일	6개월 방문 5 168±7일	9개월 방문 6 252±7 일	12개월 방문 7 336±7일	15개월 방문 8 420±7일	18개월 방문 9 이중맹 검 조기 종료 504±7 일 <sup>^</sup>	20개월 방문 10 최종 방문/조기 종료 방문 560±7일
사전 동의	X									
의학적 병력	X									
신체 검사	X <sup>1</sup>	X <sup>1</sup>					X <sup>1</sup>		X <sup>1</sup>	X <sup>1</sup>
신체 상태 평 가				X <sup>c</sup>		X <sup>c</sup>				
신경학적 검 사	X	X					X		X	
활력 징후	X	X		X	X	X	X	X	X	X
실험실 평가 (화학검사/혈 액검사)	X <sup>e</sup>	X	X	X	X		X		X	X
요검사	X	X			X		X		X	X
혈청 지질 프 로필	X			X	X		X		X	X
혈장 바이오 마커 <sup>6</sup>		X		X	X		X		X	X
이명의 유전 자형 견본 <sup>7</sup>		X								
보관된 혈청 견본	X								X	
도넨페질 및 RBC AChE-I 수준		X							X	
ECCG	X				X				X	X

MRI/MRS 후속연구 대상만		X <sup>1</sup>							X <sup>1</sup>	
MRI/CT 스캔(선별시에만)	X									
수반하는 약제	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
유해 사례		X	X	X	X	X	X	X	X	X
간이-정신 상태 검사(MMSE)	X	X		X	X	X	X	X	X	X
알츠하이머병 평가 척도-인지 부척도(ADAS-Cog)	X	X		X	X	X	X	X	X	X
알츠하이머병 협력 연구-변화의 임상적인 전반적인 임상 척도(ADCS-CGIC)		X <sup>2</sup>		X	X	X	X	X	X	X
신경정신병 목록(NPI)		X			X		X		X	
임상적인 치매 등급-항목의 합(CDR-SB)		X					X		X	X
로센 개질된 하킨스키	X									
알츠하이머병 기능 평가 및 변화 척도(ADFACTS)		X			X		X		X	
간병인 부담 질문서		X			X		X		X	
환자 건강관리 자료 유용성 질문서		X			X		X		X	
도네패질 투여		X		X	X	X	X	X	X <sup>3</sup>	
이중맹검 연구 약제 투여		X		X	X	X	X	X	X <sup>3</sup>	
약물 치료순응도 체크				X	X	X	X	X	X	X
<sup>1</sup> 완전한 신체 검사 <sup>2</sup> 개질된 신체 검사 <sup>3</sup> 대상 및 간병인에 대한 기준일 인터뷰 및 비디오테이프 <sup>4</sup> 대상이 9개월 또는 이후에 중단된 경우에만, 18개월/조기 종료 방문에서 MRI/MRS를 수행한다 <sup>5</sup> 기준일 MRI/MRS 스캔은 연구 약물처치 개시의 -10일에 행해야 하고 계획된 방문의 18개월±10일을 위함이다 <sup>6</sup> 금단법 약제를 투여한다 이전의 MRI/CT 스캔은 선별 방문 전 12개월 이내에 개인적 AD를 진단해야 한다 <sup>7</sup> β-아밀로이드(Aβ 1-40, Aβ 1-42), S 100b 및 세레브로스테롤을 포함하는 말초 바이오마커를 사용하는 방문 <sup>8</sup> ApoE를 포함한다 <sup>9</sup> 선별시에만 혈청검사										