



2020-04

발송일: 2020년 4월 13일

상부위장관 진료 시 관련된 약제: P-CAB

양성자펌프억제제(proton-pump inhibitors, PPIs)는 소화성 궤양 및 위식도 역류질환 등의 위산 연관질환(acid-related diseases) 치료에 효과적이다. PPIs는 위벽세포(parietal cells)의 H^+/K^+ -ATPase를 억제하여 선택적으로 위산분비를 억제한다. 하지만 PPIs는 야간위산분비(nocturnal acid breakthrough), 약물 작용시간의 지연, 수용체와의 비가역적 결합 등이 문제점으로 알려져 있다. 또한 PPI는 식전에 복용하여야 하므로 환자의 약물 순응도를 떨어트리고 중단하였을 때 다른 약제보다 심한 반발 위산분비를 보이는 문제점도 있다.¹ 위산 분비 억제제로 최근 개발된 potassium-competitive acid blockers (P-CABs) 계열의 tegoprazan, (S)-4-((5,7-difluorochroman-4-yl)oxy)-N, N, 2-trimethyl-1H-benzo[d]imidazole-6-carboxamide은 PPI 이후 개발된 위산 연관 질환의 새로운 치료제로 각광을 받고 있다. 최초 개발된 P-CAB은 revaprazan이며 소화성 궤양 치료제로 승인되었다. vonoprazan fumarate는 2015년 두 번째 개발된 P-CAB으로 일본에서 소화성 궤양과 미란성 식도염 치료에 승인되었다. tegoprazan은 한국에서 미란성 뿐 아니라 비미란성 식도염(NERD)에 2018년 7월 승인되어 NERD에 사용 가능해진 첫 번째 P-CAB이다.² 약리학적으로 P-CABs은 위벽세포의 potassium-binding site에 경쟁적으로 결합하여 H^+/K^+ -ATPase를 억제하여 위산분비를 억제한다. P-CABs은 PPI와 다르게 H^+/K^+ -ATPase의 활동형 뿐 아니라 비활동형에도 결합하므로 PPI가 약제 활성화 과정을 필요로 하는 것에 비해 빠른 작용 시간과 빠른 위산 억제작용을 보인다. 또한 tegoprazan은 위산에 잘 견디는 약염기로 구성되어 위벽세포의 높은 산도환경의 canaliculi에 남아 있을 수 있으며 canaliculi에 고농도로 축적되어 위산 농도나 음식 섭취에 상관없이 작용한다.² tegoprazan은 투약 0.5-1.5시간 후에 평균 최고농도(T_{max})를 보이고 평균 반감기(mean elimination half-life ($t_{1/2}$))는 3.65-5.39시간이다. tegoprazan 투약 후 C_{max} 와 AUC_{last} 는 용량에 비례하여 증가하고 주로 CYP3A4에 의해 대사된다.³ tegoprazan 투여 후 안전성,

tolerability, 약물동력학을 확인하기 위한 1상 연구에서 건강인에 tegoprazan 50, 100, 200, 400 mg을 각각 1회 투여하거나 100, 200 mg을 1일1회 1주일간 투여한 결과 tegoprazan 투여자 모두 잘 순응하였고 약제는 빠르게 작용하고 용량에 비례하여 강력한 위산 억제 작용을 보였다. tegoprazan 약동학 지표인 pH 중간값, 24시간 동안 pH>4 유지 시간은 용량에 비례하여 증가하였으며 24시간 동안 15분마다 측정된 pH중간값의 평균값은 3.6-5.8, 24시간 동안 pH>4 시간 비율은 48.9-87.4%였다. 또한 tegoprazan을 반복 투여해도 7일 후 체내 약제 과잉 축적은 없었다.³ tegoprazan 투여 후 gastrin 수치는 투여 8시간까지 서서히 증가하였고 24시간이 되어 감소하였다. 약제를 7일간 반복 투여하였을 때 gastrin 수치는 더 증가하였으나 약제 중단 후에는 정상화되었다.³ 미란성 식도염 환자에서 tegoprazan 50, 100 mg과 esomeprazole 40 mg 투여 비교 연구에서 8주 치료 후 내시경 치유율은 tegoprazan 각 군에서 98.9%, 98.9%, esomeprazole 군에서 98.9%로 tegoprazan의 두 용량이 모두 esomeprazole 대비 비열등하였다($P<0.0001$). 또한 4주 치료 후 내시경 치유율은 tegoprazan 각 군에서 91.3%, 93.4%, esomeprazole 94.3%로 유사하였다. 4주 치료 후 ITT분석에서 내시경 치유율은 tegoprazan 각 군에서 87.9%, 90.2%, esomeprazole 군에서 87.9%로 tegoprazan 50 mg, 100 mg은 esomeprazole 40 mg 대비 비열등하였다($P=0.0156$, $P=0.0026$; respectively). 또한 4주, 8주 치료 후 heartburn, dyspepsia, regurgitation 증상도 모든 약제에서 모두 호전되었다.² 소화성 궤양과 만성 위축성 위염 환자의 *H. pylori* 제균 치료에서 tegoprazan 3제요법(tegoprazan 50 mg bid)과 lansoprazole 3제요법(lansoprazole 30 mg bid)을 비교한 PP분석 결과 *H. pylori* 제균율은 tegoprazan 군 69.33%, lansoprazole 군 67.33%로 tegoprazan 군이 lansoprazole 군 대비 비열등함을 통계적으로 유의하게 입증하였다($P=0.0127$). 각 질환에 따른 *H. pylori* 제균율을 보면 소화성 궤양에서 tegoprazan 군 76.19%, lansoprazole 군 66.67%였으며 만성 위축성 위염에서 tegoprazan 군 66.67%, lansoprazole 군 66.62%로 소화성 궤양에서 만성 위축성 위염에 비해 *H. pylori* 제균율이 높았으며 tegoprazan 군과 lansoprazole 군 간에 유의한 차이는 없었다. 한편 vonoprazan은 일본에서 미란성 식도염과 위궤양, 십이지장 궤양 치료 등에 승인되었다. 위, 십이지장 궤양의 vonoprazan과 lansoprazole의 내시경 치유 효과 비교 연구에서 위 궤양 치유는 vonoprazan 93.5%, lansoprazole 93.8%로 비열등하였고($P=0.0011$), 십이지장 궤양 치유는 vonoprazan 95.5%, lansoprazole 98.3%로 vonoprazan은 lansoprazole 대비 비열등성을 입증하지 못하였다($P=0.0654$).^{4,5} *H. pylori* 제균 치료에 있어 vonoprazan 3제요법은 PP

분석에서 1차 제균율 94.4%, 2차 제균율 97.1%의 우수한 치료 효과를 보였다.⁶ vonoprazan과 다른 PPIs 3제요법을 비교한 연구에서 vonoprazan 3제 요법이 대부분의 여러 PPI 3제요법보다 우수한 효과를 보였다.⁷ 전체적인 제균율은 ITT 분석에서 73%, PP 분석에서 76%를 보였으며 vonoprazan 3제요법에서 제균율은 ITT 83%, PP 85%를 보여 PPIs 포함 3제요법보다 우세하였으나 단지 esomeprazole 3제요법의 ITT 83%, PP 87% 결과와 유사 하였다. 특히 vonoprazan 3제요법은 대상 환자의 위축성 위염 유무에 관계없이 우수한 치료 효과를 보였다.⁷ 한편 P-CABs가 소화관 운동을 촉진한다는 보고가 있어 P-CABs의 소화관 운동 질환 치료 가능성에 대한 관심도 증가하고 있다. 동물실험에서 tegoprazan 3 mg/kg을 pentagastrin-treated dogs에 투약했을 때 즉시 migrating motor complex의 phase III contraction이 발생하였다. 이와 유사한 작용은 다른 P-CAB인 vonoprazan에서도 관찰되어 향후 소화기 운동질환의 치료에 사용 가능성도 열어놓고 있다.⁸

Key Words: Potassium-competitive acid blockers; Tegoprazan, Vonoprazan

참고문헌

1. Hwang JG, Yoo H, Lee JW, Song GS, Lee S, Kim MG. Comparison of pharmacokinetic characteristics of two Tegoprazan (CJ-12420) formulations in healthy male subjects. *Transl Clin Pharmacol* 2019;27:80-85.
2. Lee KJ, Son BK, Kim GH, et al. Randomised phase 3 trial: tegoprazan, a novel potassium-competitive acid blocker, vs. esomeprazole in patients with erosive oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2019;49:864-872.
3. Han S, Choi HY, Kim YH, et al. Randomised clinical trial: safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of single and multiple oral doses of tegoprazan (CJ-12420), a novel potassium-competitive acid blocker, in healthy male subjects. *Aliment Pharmacol Ther* 2019;50:751-759.
4. Rawla P, Sunkara T, Ofosu A, Gaduputi V. Potassium-competitive acid blockers - are they the next generation of proton pump inhibitors? *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2018;9:63-68.
5. Miwa H, Uedo N, Watari J, et al. Randomised clinical trial: efficacy and safety of vonoprazan vs. lansoprazole in patients with gastric or duodenal ulcers - results from two phase 3, non-inferiority randomised controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;45:240-252.

6. Tanabe H, Ando K, Sato K, et al. Efficacy of vonoprazan-based triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a multicenter study and a review of the literature. *Dig Dis Sci* 2017;62:3069-3076.
7. Shinozaki S, Nomoto H, Kondo Y, et al. Comparison of vonoprazan and proton pump inhibitors for eradication of *Helicobacter pylori*. *Kaohsiung J Med Sci* 2016; 32: 255-260.
8. Takahashi N, Take Y. Tegoprazan, a novel potassium-competitive acid blocker to control gastric acid secretion and motility. *J Pharmacol Exp Ther* 2018;364:275-286.

리뷰 : 문정섭 (인제대학교 의과대학 내과학교실)