역류성 식도염에서 칼륨 경쟁적 위산분비억제제의 치료 효과

박은영^{1,2}, 김광하^{1,2}

부산대학교 의과대학 내과학교실¹, 부산대학교병원 의생명연구원²

Effect of Potassium-competitive Acid Blockers in Reflux Esophagitis

Eun Young Park^{1,2}, Gwang Ha Kim^{1,2}

Department of Internal Medicine, Pusan National University School of Medicine¹, Biomedical Research Institute, Pusan National University Hospital², Busan, Korea

Article: Phase III, randomised, double-blind, multicentre study to evaluate the efficacy and safety of vonoprazan compared with lansoprazole in Asian patients with erosive oesophagitis (*Gut* 2020;69:224-230)

요약: 최근 개발된 칼륨 경쟁적 위산분비억제제(potassium-competitive acid blocker, P-CAB)인 vonoprazan이 역류성 식도염의 치료제로 각광받고 있다. 상기 연구는 역류성 식도염이 있는 아시아 환자에서 lansoprazole에 대한 vonoprazan의 비열등성을 평가한 3상, 이중 맹검, 다기관 연구이다. 내시경으로 확인된 역류성 식도염 환자를 vonoprazan 20 mg 또는 lansoprazole 30 mg을 양 군에 무작위 배정하여 최대 8주 동안 매일 복용하게 하였다. 일차 평가 변수는 8주째 역류성 식도염의 치유율 이었고, 이차 평가 변수는 2주 및 4주째 역류성 식도염의 치유율 이었다. Vonoprazan군(n=238) 및 lansoprazole군(n=230)에서 8주째 역류성 식도염의 치유율은 각각 92.4% 및 91.3%였다 (difference 1.1% [95% CI -3.822% to 6.087%]). 2주째 역류성 식도염의 치유율은 vonoprazan군 75.0%, lansoprazole군 67.8% (difference 7.2% [95% CI -1.054% to 15.371%]), 4주째 치유율은 vonoprazan군 85.3%, lansoprazole군 83.5% (difference 1.8% [95% CI -4.763% to 8.395%])였다. Los Angeles (LA) 분류 등급 C/D군에서 2주, 4주 및 8주째 역류성 식도염의 치유율은 vonoprazan군이 lansoprazole군에 비하여 더 높았다 (2주: 62.2% vs. 51.5%, difference 10.6% [95% CI -5.708% to 27.002%]; 4주: 73.3% vs. 67.2%, difference 6.2% [95% CI -8.884% to 21.223%]; 8주: 84.0% vs. 80.6%, difference 3.4%

[95% CI -9.187% to 15.993%]). 전체적으로 역류성 식도염의 치유율은 vonoprazan군이 lansoprazole군에 비하여 더 높았다. 치료 약제 관련 부작용은 vonoprazan군의 38.1%, lansoprazole군의 36.6%에서 관찰되었다. 종합하면 8주째 역류성 식도염의 치유율에 있어 lansoprazole에 대한 vonoprazan의 비열등성이 입증되었으며, 약제 관련 안전성은 양 군에서 비슷하였다.

해설: 위식도역류질환은 위 내용물의 식도 역류로 인하여 가슴 쓰림이나 산 역류가 주 증상인 질환으로, 비미란성 위식도역류질환과 미란성 위식도역류질환으로 분류된다. 미란성 위식도역류질환, 즉 역류성 식도염의 내시경 분류에는 LA 분류가 널리 사용되며 A, B, C, D 등급으로 나누어진다. 특히 C/D 등급은 장기 합병증 예방을 위하여 적극적인 치료가 권고되는 등급이다. 역류성 식도염의 치료 목표는 증상 완화, 관해 유지 및 삶의 질 개선이며, 양성자펌프억제제(proton pump inhibitor, PPI)가 표준 치료법으로 안정성이 확립되어 있다. PPI는 위 내의 hydrogen potassium adenosine triphosphatase (H^+-K^+ ATPase)를 비가역적으로 억제함으로써 위벽세포로부터 위산의 분비를 억제하여 효과를 나타낸다.¹ 그러나 PPI는 작용 발현 시간이 길어 최대 산 억제 효과를 나타내기까지 3~5일이 소요되어, 증상 완화를 시킬 정도의 산 억제에 도달하기 위해서는 여러 번의 투여가 필요할 수 있다.²

이에 반하여 vonoprazan은 P-CAB의 한 종류로서, PPI와 달리 H^+-K^+ ATPase를 가역적으로 억제한다.³ Vonoprazan은 위산에도 안정적이며 수용성이고,⁴ 기존의 약제보다 위산 분비 억제 효과가 더 높으며,^{5,6} PPI와 달리 식사와 무관하게 복용이

Received: February 23, 2020 Revised: March 2, 2020 Accepted: March 2, 2020

Corresponding author: Gwang Ha Kim
Department of Internal Medicine, Pusan National University School of Medicine,
Biomedical Research Institute, Pusan National University Hospital, 179 Gudeok-ro,
Seo-gu, Busan 49241, Korea
Tel: +82-51-240-7869, Fax: +82-51-244-8180, E-mail: doc0224@pusan.ac.kr

Copyright © 2020 Korean College of *Helicobacter* and Upper Gastrointestinal Research

© The Korean Journal of *Helicobacter* and Upper Gastrointestinal Research is an Open-Access Journal. All articles are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

가능하고 cytochrome P450 2C19 (CYP2C19)의 유전자형에 영향을 받지 않는다는 장점이 있다.⁷

일본에서는 2015년 위산과 관련된 소화기 질환, 즉 역류성 식도염, 위/십이지장 궤양 및 헬리코박터 제균 치료에 vonoprazan이 승인되었으며, vonoprazan 20 mg은 역류성 식도염 치료를 위하여 승인된 용량이다. 하지만 아시아 환자들에서 역류성 식도염 치료를 위한 vonoprazan의 효과 및 안정성은 입증되지 않았기에 상기 연구에서는 아시아 역류성 식도염 환자군에서 lansoprazole에 대한 vonoprazan의 안정성 및 비열등성을 평가하였다. 일차 평가 변수로 8주째 역류성 식도염의 치유율을 조사하였는데 vonoprazan군 92.4%, lansoprazole군 91.3%로 vonoprazan의 비열등성이 입증되었으며, 이는 일본에서 시행된 이전 3상 연구 결과와 일치한다(99.0% vs. 95.5%).⁸ 또한 상기 연구에서 전체 환자 중 2주째 역류성 식도염의 치유율과 LA C/D등급 환자에서 2주, 4주 및 8주째 역류성 식도염의 치유율이 vonoprazan군에서 더 높았는데, 이는 vonoprazan의 위산 억제 효과가 더 강하기 때문에 보다 강력하고 빠른 치료 효과를 나타낸 것으로 생각된다. 따라서 P-CAB이 PPI를 대신하여 역류성 식도염의 표준 치료법으로 자리매김할 수 있을 것으로 기대된다.

약제 관련 부작용은 양 군에서 비슷하였으며, 대다수의 환자는 치료와 관련이 없는 부작용을 호소하였다. 즉, 심각한 부작용은 드물었고 연구 중 사망은 보고되지 않았다. 일본에서 시행된 vonoprazan 장기 투여의 안정성 및 재발에 관한 3상 연구에서 역류성 식도염의 치유를 내시경으로 확인한 305명의 환자에게 vonoprazan 10 mg 혹은 20 mg을 52주간 투여하였을 때 87.7% 및 85.4%에서 치료를 완료하였고, 약제 관련 부작용은 각각 9.7% 및 16.6%였으며, 이 중 심각한 합병증은 0.6% 및 1.3%로 매우 낮았다.⁸ 또한 52주째 역류성 식도염의 재발률도 각각 9.4% 및 9.0%로 낮은 것이 확인되었다. 상기 연구에서도 내시경적으로 치유된 역류성 식도염 환자를 12주 및 24주 장기 유지 연구에 등록하여 안정성 및 재발에 대하여 평가할 예정에 있어, 추후 아시아인에서 vonoprazan 장기 투여의 안정성 및 낮은 재발률을 증명할 수 있을 것으로 기대된다.

하지만 상기 연구에서는 CYP2C19 유전자형의 분석을 시행하지 않았기 때문에 extensive metabolizer에서 vonoprazan의 효능을 조사할 수 없었다는 제한점이 있다. 그러나 vonoprazan이 extensive metabolizer에서 다른 PPI에 비하여 위산 억제 효과가 높았다는 여러 보고들이 있어,⁷ 상기 연구에서 확인되지 않은 extensive metabolizer 중 vonoprazan 투여 후 역류성 식도염이 치유된 환자의 비율은 lansoprazole 투여 후 치유된 환자의 비율보다 높을 것으로 예상된다.

요약하면, 상기 연구에서 역류성 식도염을 가진 아시아 환자

에서 vonoprazan이 치료에 효과적이고 안전함이 확인되었다. 현재 국내에서도 tegoprazan (CJ HealthCare, Seoul, Korea)이 개발되어 역류성 식도염 환자를 대상으로 한 무작위 다기관 대조 연구에서 esomeprazole에 대한 tegoprazan의 비열등성이 입증되었다.⁹ 이러한 결과를 토대로 2019년 3월 tegoprazan이 역류성 식도염의 치료에 적응증을 받아 실제 임상에서 널리 사용되고 있다. 추후 위식도역류질환 치료의 패러다임이 바뀌지 않을까 조심스럽게 예측해본다.

CONFLICT OF INTEREST

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

ORCID

Eun Young Park <https://orcid.org/0000-0003-4933-7790>

Gwang Ha Kim <https://orcid.org/0000-0001-9721-5734>

REFERENCES

- Maradey-Romero C, Fass R. New and future drug development for gastroesophageal reflux disease. J Neurogastroenterol Motil 2014;20:6-16.
- Tytgat GN. Shortcomings of the first-generation proton pump inhibitors. Eur J Gastroenterol Hepatol 2001;13 Suppl 1: S29-S33.
- Hori Y, Imanishi A, Matsukawa J, et al. 1-[5-(2-Fluorophenyl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-methylmethanamine monofumarate (TAK-438), a novel and potent potassium-competitive acid blocker for the treatment of acid-related diseases. J Pharmacol Exp Ther 2010;335:231-238.
- Otake K, Sakurai Y, Nishida H, et al. Characteristics of the novel potassium-competitive acid blocker vonoprazan fumarate (TAK-438). Adv Ther 2016;33:1140-1157.
- Sakurai Y, Nishimura A, Kennedy G, et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of single rising TAK-438 (vonoprazan) doses in healthy male Japanese/non-Japanese subjects. Clin Transl Gastroenterol 2015;6:e94.
- Jenkins H, Sakurai Y, Nishimura A, et al. Randomised clinical trial: safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of repeated doses of TAK-438 (vonoprazan), a novel potassium-competitive acid blocker, in healthy male subjects. Aliment Pharmacol Ther 2015;41:636-648.
- Kagami T, Sahara S, Ichikawa H, et al. Potent acid inhibition by vonoprazan in comparison with esomeprazole, with reference to CYP2C19 genotype. Aliment Pharmacol Ther 2016; 43:1048-1059.

8. Ashida K, Sakurai Y, Hori T, et al. Randomised clinical trial: vonoprazan, a novel potassium-competitive acid blocker, vs. lansoprazole for the healing of erosive oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;43:240-251.
9. 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.