팜리뷰 + PHARM REVIEW

©Copyright All Rights Reserved @ Korea Pharmaceutical Information Center

Trend Focus

위식도역류질환 약물요법의 최신 지견

- 칼륨 경쟁적 위산분비 억제제(PCAB)를 중심으로 -

저자 손유민
삼성서울병원 약제부
약학정보원 학술자문위원

개요

위식도역류질환(gastro-esophageal reflux disease, GERD)은 위산이나 위 속의 내용물이 식도로 역류하여 가슴 안쪽으로 타는 듯한 통증이나 쓰림을 일으키는 질환이다. 평상시에는 식도와 위 사이의 식도조임근에 의해 위 내용물이 역류하지 못하지만 식도조임근이 약해지거나 부적절하게 열리면 위식도역류가 발생하게 된다. 역류가 많아지면 위산과 위 속 내용물이 식도 점막을 자극하여 식도염, 식도궤양, 협착 등을 일으키게 된다. 위식도역류질환의 증상으로 가슴 쓰림, 위산 역류, 만성 기침, 연하곤란, 가슴 통증 등이 있다.

칼륨경쟁적 위산분비 억제제(potassium-competitive acid blocker, PCAB)은 양성자펌프 억제제(proton pump inhibitor, PPI)와 대등한 효과로 위식도역류질환의 초기 치료로 권고된다. 이번 팜리뷰에서는 PCAB의 개발과 성분별 특징을 살펴보고, PPI와 비교하여 PCAB의 특징을 정리해 보고자 한다.

키워드

위식도역류질환(GERD), PCAB, PPI

칼륨경쟁적 위산분비 억제제(PCAB)의 개발

1. GERD의 병태생리

위산은 단백질 소화, 칼슘이나 철분과 같은 미네랄 흡수, 섭취한 음식물에서 해로운 미생물 멸균 등 긍정적인 역할을 한다. 하지만 위산은 pH 1~2 정도의 매우 강한 산성이기 때문에 과다하게 위산이 분비되거나 식도로 역류할 경우, 위궤양이나 미란성 위식도역류질환(erosive reflux disease, ERD), 비미란성 위식도역류질환(nonerosive reflux disease, NERD)과 같은 위식도역류질환(gastro-esophageal reflux disease, GERD)을 야기할 수 있다.

위산분비는 벽세포(parietal cell)가 벽세포 자극인자에 의해 활성화되면 소관(secretory canaliculus)이 넓어지고, H^+/K^+ adenosine triphosphatase (ATPase(양성자펌프))가 벽세포의 세포막에 배치되어 벽세포의 세포질에 있는 수소이온과 위 내강의 칼륨이온을 맞교환하는 기전에 의해 이루어진다. 수소이온이 위 내로 분비되는 것이 바로 위산이다.

2. PCAB 개발

칼륨경쟁적 위산분비 억제제(potassium-competitive acid blocker, 이하 PCAB) 약제들은 이 펌프에 경쟁적으로 결합하여 펌프 작용을 억제하여 위산분비를 저해한다.

기존의 H_2 수용체 차단제(H_2-receptor antagonist, 이하 H_2RA)와 양성자펌프 억제제(proton pump inhibitor, 이하 PPI)는 위산분비 억제 효과가 좋아서 위산 관련 질환 치료제로 많이 사용되고 있다. 하지만 H_2RA는 위산분비 경로 중 히스타민 경로만 차단하기 때문에 쉽게 내성이 발생하는 한계가 있었다. 또한, PPI의 경우에도 전구 약물(prodrug)로 활성화 과정을 거친 후에 약효를 발휘하기 때문에 작용 발현 시간이 느리고 반감기가 짧아서 야간 위산분비 돌파(nocturnal acid breakthrough, NAB) 억제 효과가 적어 한계를 드러내었다. 또 다른 한계점으로 대사 경로 관련 약물 상호 작용과 식사 영향에 따른 약물 투여 시간 한계 등의 단점이 있었다. 따라서 이러한 단점을 보완할 수 있는 새로운 기전의 위산 관련 질환 치료제 개발이 필요했다.

이에 2005년 최초로 revaprazan이 개발되었으나, 위식도역류질환에 적응증을 받지는 못하였다. 2015년 이후 기존 PPI 단점을 개선한 tegoprazan, vonoprazan과 같은 PCAB이 개발되었다. Vonoprazan

2015년 일본에서, tegoprazan 2019년 한국에서 출시되었고, fexuprazan은 2021년 12월 30일 국내 허가를 받아 2022년 한국에서 출시되었다. 현재 국내에서 위식도역류질환에 사용되는 PCAB은 tegoprazan, fexuprazan 두 종류이며, PCAB 전반에 대해서도 [표 2]에 정리하였다.

PCAB의 작용기전과 PPI

PPI는 수소이온(위산) 자극에 의하여 활성화된 양성자펌프에만 비가역적으로 결합하는 반면 PCAB은 기존 PPI와는 달리 활성화 과정이 필요 없다. 그렇기 때문에 활성형뿐만 아니라 세포질의 소낭(tubulovesicle) 내 비활성형 양성자펌프와도 가역적으로 결합한다. Tegoprazan은 가역적으로 양성자펌프와 결합하며, 위산에서 PPI보다 더욱 안정하여 소관에서 오래 잔존하기 때문에 새롭게 합성되는 양성자펌프까지 잘 억제할 수 있다.

또한, PPI는 분비소관(secretory canaliculi) 내부의 산성 환경에서 활성화체로 전환되어 H^+/K^+ ATPase에 공유결합한다(그림1. A). 즉, 위 벽세포(parietal cell)에 의해 흡수된 후 활성화된다. PCAB은 분비소관(secretory canaliculi)에서 고농도로 축적되어 H^+/K^+ ATPase에 가역적으로 결합하게 되므로 활성화를 위한 산성 환경은 필요 없다(그림1. b).

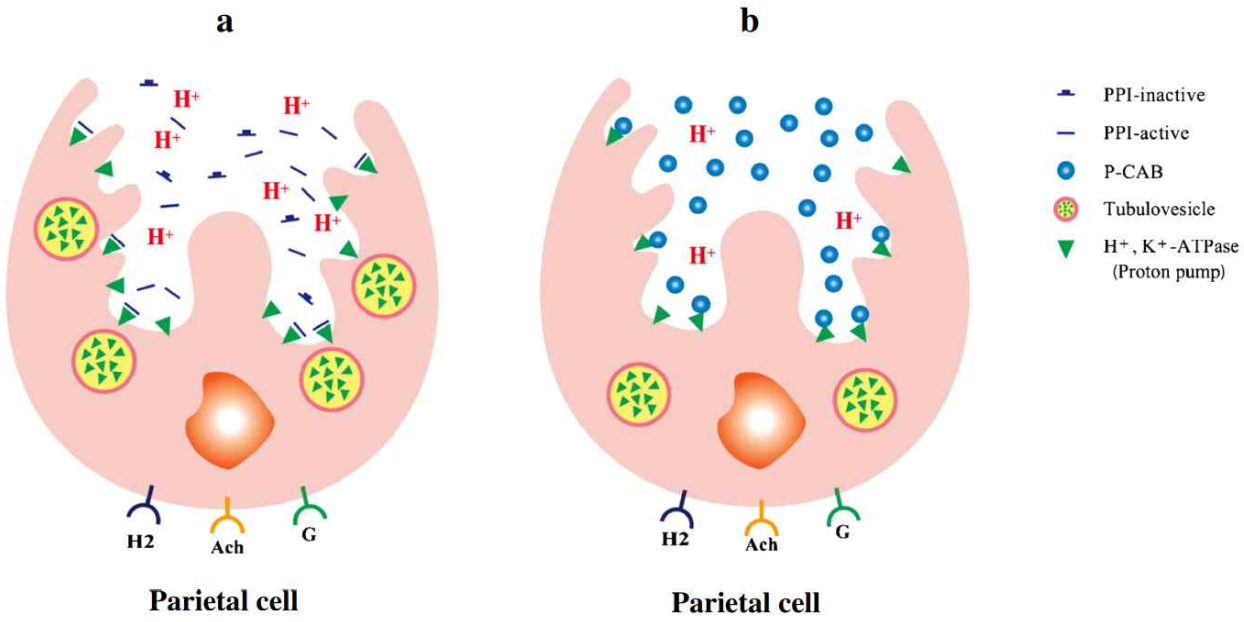


그림 1. PCAB과 PPI 작용기전 비교(출처. Curr Gastroenterol Rep. 2020 Mar 17;22(4):16)

표 1. 칼륨경쟁적 위산분비 억제제(PCAB)와 양성자펌프 억제제(PPI) 차이점 비교

특성	PCAB	PPI
작용기전	활성과 과정 없이 바로 작용	전구 약물(prodrug)로, 위산에 의한 활성화 과정이 필요
Proton pump와 결합 형태	가역적 (K^+ 경쟁적)	비가역적 (공유결합)
Proton pump 활동화 여부의 영향	비활동형/활동형 proton pump 모두에 작용	활동형 proton pump 에만 작용
위 소관에서의 안정성	안정	불안정하여 쉽게 분해됨
반감기	긴 반감기	짧은 반감기
식사 영향	식사 무관	대체로 식전 투여

PCAB의 성분별 특징

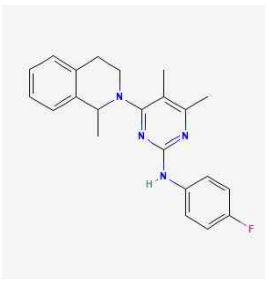
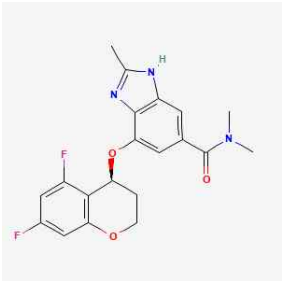
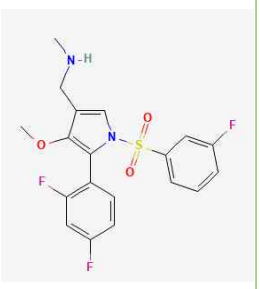
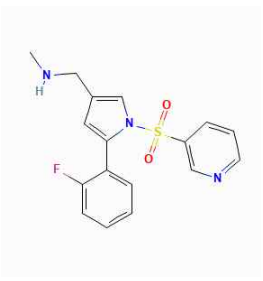
현재 우리나라에서 사용되고 있는 PCAB 중 Tegoprazan은 미란성 및 비미란성 위식도역류질환의 치료, 위궤양의 치료, 소화성 궤양 및/또는 만성 위축성 위염 환자에서의 헬리코박터 파일로리 제균을 위한 항생제 병용요법으로 사용한다. Tegoprazan은 구조적 sulfinyl benzimidazole 유도체인 기존 PPI와 유사한 benzimidazole carboxamide 구조를 가진다. 하지만 PCAB 중 vonoprazan은 sulfonyl pyrrole로 tegoprazan과는 구조가 달라서 같은 약물군에 속하여도 서로 간에 약물군효과(class effect)는 없다. Tegoprazan은 야간 위산 과다 분비 억제 효능이 확인되었고, 주요 간대사효소를 억제하지 않아 약물 상호작용에 의한 위험성이 크지 않다.

Fexuprazan은 미란성 위식도역류질환의 치료에 대하여 2021년 12월 식약처 승인을 받고, 2022년 7월 급여 처방이 가능하게 된 국내 신약 34호이다. 벽세포(parietal cell) 내 H^+/K^+ ATPase의 K^+ 통로를 가역적, K^+ 경쟁적으로 차단하여 위산의 분비를 저해한다.

PCAB에 속한 약물은 작용기전상의 차이로 PPI와 달리 활성화 형태로의 전환 과정이 필요 없이 직접 H^+/K^+ ATPase를 저해하기 때문에 빠른 약효를 나타낼 수 있다. 또한, 식사와 관계없이 1일 1회 복용한다.

표 2. 칼륨경쟁적 위산분비 억제제(PCAB) 성분별 특징 비교

성분 (대표 제품명)	Revaprazan (레바넥스®)	Tegoprazan (케이캡정®)	Fexuprazan (펙수클루®)	Vonoprazan (보신티정®)
적응증	1. 십이지장궤양의 단기치료 2. 급성위염 및 만성위염의 위점막 병변의 개선 3. 위궤양의 단기치료	1. 미란성 위식도역류질환(ERD) 2. 비미란성 위식도역류질환(NERD) 3. 미란성 위식도역류질환 치료 후 유지요법 4. *H. pylori* 제균 요법	1. 미란성 위식도역류질환(ERD) 2. 급성위염, 만성위염(10mg에 한함)	1. 미란성 위식도역류질환(ERD) 2. 미란성 위식도역류질환 치료 후 유지요법 3. 위궤양 4. 비스테로이드소염진통제(NSAIDs) 투여 시 위궤양 또는 십이지장궤양 재발 방지
용량	100mg, 200mg	-나정: 25mg, 50mg -구강붕해정: 50mg	10mg, 40mg	10mg, 20mg
ERD 용법	-	50mg 1일 1회 4~8주	40mg 1일 1회 4~8주	20mg 1일 1회 4~8주
최고혈중농도(t_{max}) 도달	0.5시간	0.5-1시간	1.75-3.5시간	1.5시간
반감기($t_{1/2}$)	2.1 시간	4.1시간	9.7시간	7.7시간
pH 4 도달 시간	30분	1시간	-	4시간
대사	CYP3A4	CYP3A4	CYP3A4	주로 CYP3A4 그 외 CYP2B6, 2C19, 2D6
배설	-	-담즙: 41.1% -뇨: 25.7% -변: 28.4%	-담즙: 88% -뇨: 18.8%	-뇨: 67.4% -변: 31.1%
약물-약물 상호작용	CYP3A4의 기질	CYP3A4의 기질	CYP3A4의 기질	CYP3A4의 기질 CYP2B6, 2C19, 3A4/5 억제 CYP1A2 유도
	pH 의존성 흡수 약물의 흡수에 영향	pH 의존성 흡수 약물의 흡수에 영향	pH 의존성 흡수 약물의 흡수에 영향	pH 의존성 흡수 약물의 흡수에 영향
		항바이러스제, 디곡신 등	항바이러스제, 디곡신 등	항바이러스제, 디곡신 등
부작용(≥1%)	급성 복통, 상복부 쓰림, 구역, 설사, 트림 등	소화불량, 설사, 오심, 호흡기 감염	소화불량, 설사, 오심	소화불량, 설사, 오심, 간독성, 부종, 호중구증가증
장점	1. Circadian rhythm에 충실한 위산분비 조절제 2. 신속한 작용 발현 및 편리한 복용법 3. 위점막 보호 작용을 지	1. 빠른 효과발현 시간 2. 6개월 이상 간독성 관찰되지 않음 3. vonoprazan 대비 약물 상호작용 적음	1. 긴 작용지속 시간 2. 아직 유의미한 간독성 관찰되지 않음 3. vonoprazan 대비 약물 상호 작용 적음	ERD 재발률 가장 낮음

	닌 dual action mechanism	4. vonoprazan 대비 고가스트린혈증 위험 낮음 5. vonoprazan 대비 atorvastatin 상호작용 적음 6. 구강붕해정 출시 7. NERD, ERD 유지요법 급여 가능 8. *H. pylori*까지 허가 있음 (아직 급여인정은 안됨)	4. 증상 심한 환자에서 esomeprazole (PPI) 대비 3배 많은 환자에서 가슴 쓰림 개선 5. 간독성 없음	
단점	위식도역류질환에 허가사항이 없음	호흡기감염 증가 부작용	NERD, ERD 유지요법, *H. pylori* 적응증 없음	1. 현재 국내 허가만 있으며, 아직 판매되지 않음 2. NERD 적응증 없음 3. tegoprazan 대비 고가스트린혈증 위험 높음 4. tegoprazan 대비 atorvastatin 상호작용 높음 5. 타 PCAB 약제 대비 약물 상호작용 높음 6. 간독성 부작용 7. 부종 및 호산구증가 부작용
기타	1. 국내 신약 9호(유한양행) 2. 금기: 임부 또는 가임여성, 수유부 등 3. 소아 안전성, 유효성 미확립	1. 국내 신약 30호(에이치케이이노엔) 2. 금기: 임부 및 수유부, 아자타나비르, 넬피나비어, 릴피비린 투여 환자 등 3. 소아, 청소년 안전성, 유효성 미확립	1. 국내 신약 34호(대웅제약) 2. 금기: 임부 및 수유부, 아자타나비르, 넬피나비어, 릴피비린 투여 환자 등 3. 소아, 청소년 안전성, 유효성 미확립	*H. pylori* 감염에서 복합제로 허가 1) vonoprazan+ amoxicillin (co-packed) 제형 2) vonoprazan+ amoxicillin+ clarithromycin
화학구조				

Ref. Front Pharmacol. 2021 Nov 11;12:754849; J Neurogastroenterol Motil. 2018:24(suppl 1):S1-S8; Chapter 53. Goodman & Gilman's :The pharmacological basis of therapeutics 14 e, 2023.

약사 Point

- GERD 초치료에서 PCAB은 PPI외 대등한 효과로 초치료로 권고된다. (2020 위식도역류질환의 진단과 치료에 관한 서울 진료지침)
- PCAB은 위산에 의한 활성화 과정이 필요 없으므로 1시간 이내 위 내 pH 4 이상 도달하여 빠른 효과를 나타내고, 야간 산분비 조절 효과가 확인되었으며, 식사와 관계없이 투여 가능하다.
- PCAB 계열의 약물도 부작용 면에서는 PPI와 마찬가지로 위산분비 억제제 장기 복용에 따라 발생 가능한 여러 가지 이상반응이 명시되어 있으므로 주의해야 한다.
- 소아 청소년, 임신 및 수유부, 중환자 등에는 아직 투여 안전성이 확립되지 않아 투여할 수 없다.
- 식사와 관계없이 1일 1회 복용한다.

참고문헌

1. Scarpignato C, Hongo M, Wu J et al. Pharmacologic treatment of GERD: Where we are now, and where are we going? Ann. N.Y. Acad.Sci. 2020:1482;193-212.
2. Savarino V, Marabotto E, Zenilin P. et al. Pharmacological management of gastro-esophageal reflux disease: An update or state-of-the art. Drug Design Development and Therapy 2021:1:15;1609-1621.
3. 위식도 역류 질환의 진단과 치료에 관한 서울 진료지침 2020. 정혜경, 태정현, 송경호 등. 대한내과학회지. 제97권 제2호 2022.
4. Hwang S, Ko JW, Lee H et al. Co-administration of vonoprazan, not tegoprazan, affects the pharmacokinetics of atorvastatin in healthy male subjects. Front Pharmacol.2021.
5. Citation: chapter 53. Pharmacotherapy for gastric acidity, peptic ulcers, and gastroesophageal reflux disease, Brunton LL, Knollmann BC. Goodman & Gilman's :The pharmacological basis of therapeutics 14 e, 2023.
6. Lee sc et al. J Neurogastroenterol Motil. 2018:24(suppl 1):S1-S8
7. Shibi F, Kitayama Y, Fass R. Novel therapies for gastroesophageal reflux disease: beyond proton pump inhibitors. Current Gastroenterology reports 2020.22:16

8. PubChem. https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/

9. 제품허가정보 (약학정보원. https://www.health.kr/)

본 문서의 내용은 집필자의 개인적인 의견으로 (재)약학정보원의 공식적인 견해와는 무관함을 알려드립니다. 본 문서는 학술적인 목적으로 제작되었으며, 문서 내용의 도용·상업적 이용은 원칙적으로 금지하고 있습니다(마케팅 목적 활용 금지, 내용 변경 금지, 출처 표시).