

특 허 법 원

제 4 부

판 결

사 건 2024허13541 권리범위 확인(특)
원 고 주식회사 A

대표이사 B
소송대리인 특허법인 리채 담당변리사 주영식
피 고 C

대표이사 D
소송대리인 변호사 손천우, 변리사 이석재, 박정민, 안다영, 조성신
피고 보조참가인 E 주식회사

대표이사 F

소송대리인 변리사 김희진

변 론 종 결 2024. 12. 12.

판 결 선 고 2025. 1. 23.

주 문

1. 원고의 청구를 기각한다.
2. 소송비용은 보조참가로 인한 부분을 포함하여 모두 원고가 부담한다.

청 구 취 지

특허심판원이 2024. 6. 5. 2023당685호 사건에 관하여 한 심결을 취소한다.

이 유

1. 기초사실

가. 이 사건 특허발명(갑 제1, 2호증, 을 제6호증)

1) 국제출원일 / 번역문제출일 / 우선권주장일 / 등록일 : 2006. 12. 6. / 2008. 7.

17. / 2005. 12. 19. 및 2006. 5. 23. / 2011. 11. 23.

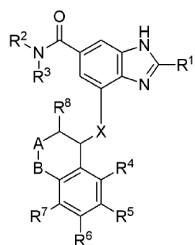
2) 청구범위

청구항 1¹⁾. 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염:

화학식 I

상기 식에서, -A-B-는 -O-CH₂-, -S-CH₂-, -CH₂-O- 또는 -CH₂-S-이고; X는

1) 청구항 1 내지 3에서 각각 마쿠쉬 형식으로 표시된 무수히 많은 화합물 중 밑줄 친 치환기의 조합을 가지면서 치환기 R⁵=R⁷이 수소원자이고, 치환기 R⁴=R⁶이 할로젠 원자 중 플루오르(불소)인 화합물이 **데고프라잔**이다.



산소 원자 또는 NH이고; R¹은 치환되지 않거나 또는 하이드록시기 및 C₁-C₆ 알콕시기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 2개의 치환기로 치환된 C₁-C₆ 알킬기이며; R² 및 R³은 독립적으로 수소 원자, C₁-C₆ 알킬기, C₃-C₇ 사이클로알킬기, 또는 N, O 및 S로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로 원자를 함유하는 5- 내지 6-원 고리인 헤테로아릴기이며, 이 때 상기 C₁-C₆ 알킬기, 상기 C₃-C₇ 사이클로알킬기 및 상기 헤테로아릴기는 치환되지 않거나 또는 할로젠 원자, 하이드록시기, C₁-C₆ 알콕시기, C₃-C₇ 사이클로알킬기, 아미노기, C₁-C₆ 알킬아미노기 및 다이(C₁-C₆ 알킬)아미노기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 치환되거나; 또는 R²와 R³은 이들이 부착된 질소 원자와 함께 치환되지 않거나 또는 하이드록시기, C₁-C₆ 알킬기, C₁-C₆ 아실기 및 하이드록시-C₁-C₆ 알킬기로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 2개의 치환기로 치환된 4 내지 6원 헤테로환상 기를 형성하며; R⁴, R⁵, R⁶ 및 R⁷은 독립적으로 수소 원자, 할로젠 원자, 하이드록시기, C₁-C₆ 알킬기 또는 C₁-C₆ 알콕시기이며; R⁸은 수소 원자, 하이드록시기 또는 C₁-C₆ 알콕시기이다(이하 '이 사건 제1항 발명'이라 하고 나머지 청구항도 같은 형식으로 부르며, 이 사건 제1 내지 6항 발명을 합하여 '이 사건 특허발명'이라 부른다).

청구항 2. 제 1 항에 있어서, 상기 X가 산소 원자이고; 상기 R² 및 R³이 독립적으로 C₁-C₆ 알킬기 또는 C₃-C₇ 사이클로알킬기이며, 이 때 상기 C₁-C₆ 알킬기 및 상기 C₃-C₇ 사이클로알킬기가 치환되지 않거나 또는 할로젠 원자, 하이드록시기, C₁-C₆ 알

콕시기, C₃-C₇ 사이클로알킬기 및 다이(C₁-C₆ 알킬)아미노기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 치환되거나; 또는 R² 와 R³이 이들이 부착된 질소 원자와 함께 아제티딘일기, 피롤리딘일기, 피페라진일기 또는 모폴리노기를 형성하고, 이 때 상기 아제티딘일기, 피롤리딘일기, 상기 피페라진일기 또는 상기 모폴리노기가 치환되지 않거나 또는 하이드록시기, C₁-C₆ 알킬기, C₁-C₆ 아실기 및 하이드록시-C₁-C₆ 알킬기로 이루어진 군으로부터 선택되는 치환기로 치환되며; 상기 R⁴, R⁵, R⁶ 및 R⁷이 독립적으로 수소 원자, 할로젠 원자 또는 C₁-C₆ 알킬기이며; 상기 R⁸이 수소 원자인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 3. 제 1 항에 있어서, 상기 -A-B가 -O-CH₂- 또는 -CH₂-O-이고; 상기 X가 산소 원자이고; 상기 R¹이 C₁-C₆ 알킬기이고; 상기 R² 및 R³이 독립적으로 치환되지 않거나 또는 하이드록시기 및 C₁-C₆ 알콕시기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 치환된 C₁-C₆ 알킬기이거나; 또는 R₂와 R₃이 이들이 부착된 질소 원자와 함께 치환되지 않거나 또는 하이드록시기, C₁-C₆ 알킬기 및 하이드록시-C₁-C₆ 알킬기로 이루어진 군으로부터 선택되는 치환기로 치환된 피롤리딘일기를 형성하며; 상기 R⁴, R⁵, R⁶ 및 R⁷이 독립적으로 수소 원자, 할로젠 원자 또는 C₁-C₆ 알킬기이며; 상기 R⁸이 수소 원자인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 4. 제 1 항에 있어서, 상기 화합물이 4-[(5,7-다이플루오로-3,4-다이하이드로-2H-크로멘-4-일)옥시]-N,N,2-트라이메틸-1H-벤즈이미다졸-6-카복스아마이드²⁾; 4-[(5,7-다이플루오로-3,4-다이하이드로-2H-크로멘-4-일)옥시]-2-메틸-6-(피롤리딘-1-일카본일)-1H-벤즈이미다졸; 4-[(5-플루오로-3,4-다이하이드로-2H-크로멘-4-일)옥

2) 테고프라잔의 이명(異名) 중 하나이고, 라세미 형태에 해당한다.

시]-N,N,2-트라이메틸-1H-벤즈이미다졸-6-카복스아마이드, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염으로부터 선택되는 화합물.

청구항 5. 제 1 항에 있어서, 상기 화합물이 (-)-4-(((4S)-5,7-다이플루오로-3,4-다이하이드로-2H-크로멘-4-일)옥시)]-N,N,2-트라이메틸-1H-벤즈이미다졸-6-카복스아마이드³⁾; (-)-4-[(5,7-다이플루오로-3,4-다이하이드로-2H-크로멘-4-일)옥시]-2-메틸-6-(피롤리딘-1-일카본일)-1H-벤즈이미다졸;(-)-4-[(5-플루오로-3,4-다이하이드로-2H-크로멘-4-일)옥시]-N,N,2-트라이메틸-1H-벤즈이미다졸-6-카복스아마이드, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염으로부터 선택되는 화합물.

청구항 6. 제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는, 위장관 질환, 위식도 질환, 위식도 역류 질환(GERD), 인후두 역류 질환, 소화성 궤양, 위궤양, 십이지장 궤양, NSAID-유도되는 궤양, 헬리코박터 파일로리(Helicobacter pylori) 감염증, 소화불량, 기능성 소화불량, 졸링거-엘리슨(Zollinger-Ellison) 증후군, 비미란성 역류 질환(NERD), 내장 연관통, 압, 가슴 쓰림, 오심, 식도염, 연하 곤란, 침 흘림, 기도 장애 또는 천식을 치료하기 위한 약학 조성물.

청구항 7. (청구취지와 무관하므로 기재 생략)

청구항 8-9. (삭제)

청구항 10-11. (청구취지와 무관하므로 기재 생략)

3) 발명의 주요 내용

1 기술분야

3) (-)는 편광성 표시에 의해 좌선성 광학이성질체 형태의 데고프라잔으로 한정된 것이다.

[0001] 본 발명은 크로메인 치환된 벤즈이미다졸 유도체에 관한 것이다. 이들 화합물은 선택적인 산 펌프 억제 활성을 갖는다. 본 발명은 또한 산 펌프 조절 활성, 특히 산 펌프 억제 활성에 의해 매개되는 질환을 치료하기 위해 상기 유도체를 포함하는 조성물, 치료 방법 및 용도에 관한 것이다.

[2] 배경기술

[0002] 양성자 펌프 억제제(PPI⁴)가 H^+/K^+ -ATP아제의 시스테인 잔기에 공유 결합함으로써 이를 억제할 수 있게 되는 산-촉진되는 화학 재배열 반응을 거치는 전구약물임은 널리 확립된 사실이다[자흐스(Sachs, G.) 등, Digestive Diseases and Sciences, 1995, 40, 3S-23S; 자흐스 등, Annu Rev Pharmacol Toxicol, 1995, 35, 277-305]. 그러나, PPI와는 달리, 산 펌프 길항제는 H^+/K^+ -ATP아제의 가역적인 칼륨-경쟁 억제를 통해 산 분비를 억제한다. SCH28080은 이러한 가역적인 억제제 중 하나이고, 광범위하게 연구되었다. 다른 보다 새로운 약제(레바프라잔, 소라프라잔, AZD-0865 및 CS-526)는 임상 시험에 들어가 인간에서의 이들의 효능이 확인되었다[포프(Pope, A.), 파슨즈(Parsons, M.), Trends in Pharmacological Sciences, 1993, 14, 323-5; 베이킬(Vakil, N.), Alimentary Pharmacology and Therapeutics, 2004, 19, 1041-1049]. 일반적으로, 산 펌프 길항제는 위장관 질환, 위식도 질환, 위식도 역류 질환(GERD), 인후두 역류 질환, 소화성 궤양, 위궤양, 십이지장 궤양, 비-스테로이드성 소염 약물(NSAID)-유도되는 궤양, 위염, 헬리코박터 파일로리(Helicobacter pylori) 감염증, 소화불량, 기능성 소화불량, 졸링거-엘리슨(Zollinger-Ellison) 증후군, 비미란성 역류 질환(NERD), 내장 연관통, 암, 가슴 쓰림, 오심, 식도염, 연하 곤란, 침 흘림, 기도 장애 또는 천식을 비롯한 다양한 질환[이후, "APA⁵ 질환"이라고 함; 킬잔더(Kiljander, Toni O), American Journal of Medicine, 2003, 115 (부록 3A), 65S-71S; 함(Ki-Baik Hahm) 등, J. Clin. Biochem. Nutr., 2006, 38, (1), 1-8]의 치료에 유용한 것으로 밝혀졌다.

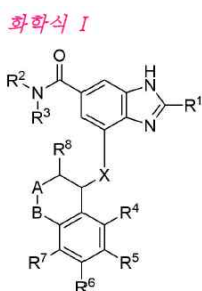
[0003] WO 04/054984 호는 산 펌프 길항제로서 인단-1-일 옥시 벤즈이미다졸 유도체 같은 몇몇 화합물을 인용한다.

[0004] 우수한 약물 후보이고 질환을 치료하기 위해 PPI에 의해 충족되지 못한 요구를 다루는 신규의 산 펌프 길항제가 필요하다. 구체적으로, 바람직한 화합물은 다른 수용체에 대해서는 친화력을 거의 나타내지 않으면서 산 펌프에 강력하게 결합해야 하고, 위산-분비의 억제제로서의 기능적 활성을 나타내어야 한다. 이들은 위장관으로부터 우수하게 흡수되어야 하고, 대사 안정성이어야 하며, 바람직한 약동학적 특성을 가져야 한다. 이들은 비-독성이어야 한다. 뿐만 아니라, 이상적인 약물 후보는 안정하고 비-흡습성이며 용이하게 제형화되는 물리적 형태로 존재할 것이다.

[3] 발명의 개요

[0006] 본 발명에서는, 최근 크로메인 잔기로 치환된 벤즈이미다졸 구조체를 갖는 신규 화합물 부류가 산 펌프 억제 활성 및 약물 후보로서의 바람직한 특성을 나타내고, 따라서 APA 질환 같은 산 펌프 억제 활성에 의해 매개되는 질환을 치료하는데 유용함을 밝혀내었다.

[0007] 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 이들의 전구약물을 제공한다:



[0018] 또한, 본 발명은 각각 본원에 기재된 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 치료 효과량을 치료가 필요한 포유동물에게 투여함을 포함하는, 포유동물에서 산 펌프 억제 활성에 의해 매개되는 질병을 치료하는 방법을 제공한다.

[0019] 산 펌프 억제 활성에 의해 매개되는 질병의 예는 APA 질환을 포함하지만, 이들로 국한되지는 않는다.

[0020] 또한, 본 발명은 산 펌프 억제 활성에 의해 매개되는 질병을 치료하는 의약을 제조하기 위한, 각각 본원에 기재된 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염의 용도를 제공한다.

[0021] 약제를 제조하기 위한, 각각 본원에 기재된 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염의 용도를 제공한다.

[0022] 본 발명의 화합물은 우수한 생체내 이용 효율, 더 적은 독성, 우수한 흡수, 우수한 분배, 우수한 반감기, 우수한 용해도, 산 펌프 외에서는 더 적은 단백질 결합 친화력, 더 적은 약물-약물 상호작용 및 우수한 대사 안정성을 나타낼 수 있다.

[4] 발명의 상세한 설명

[0036] 본원에 사용되는 용어 "치료하는" 및 "치료"는 이러한 용어가 적용되는 장애 또는 질병, 또는 이러한 장애 또는 질병의 하나 이상의 증상의 진행을 역전, 경감, 억제하거나 또는 상기 장애 또는 질병, 또는 이러한 장애 또는 질병의 하나 이상의 증상을 예방함을 포함하는, 치료, 경감 및 예방적 처치를 말한다.

[0343] 조합

[0344] 상기 논의된 바와 같이, 본 발명의 화합물은 산 펌프 억제 활성을 나타낸다. 특히 위식도 역류 질환의 치료에서는, 본 발명의 산 펌프 길항제를 다른 하나의 약리학적 활성 화합물, 또는 둘 이상의 다른 약리학적 활성 화합물과 유용하게 조합할 수 있다. 예를 들어, 산 펌프 길항제, 구체적으로는 상기 정의된 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 하기로부터 선택되는 하나 이상의 약제와 함께 동시, 연속 또는 별도 투여될 수 있다:

[0345] 히스타민 H₂ 수용체 길항제, 예를 들어 라니티딘, 라퓨티딘, 니자티딘, 시메티딘, 라모티딘 및 록사티딘;

[0346] (ii) 양성자 펌프 억제제, 예를 들어 오메프라졸, 에소메프라졸, 판토프라졸, 라베프라졸, 테나토프라졸, 일라프라졸 및 란소프라졸;

[0358] (xiv) 헬리코박터 파일로리(Helicobacter pylori) 감염증 치료제, 예를 들어 클라리트로마이신, 록시트로마이신, 로키타마이신, 플루리트로마이신, 텔리트로마이신, 아목시실린, 암피실린, 테모실린, 바캄피실린, 아스폭시실린, 설타미실린, 피페라실린, 레남피실린, 테트라사이클린, 메트로니다졸, 시트르산비스무트 및 비스무트 서브살리실레이트; (후략)

[0382] 생물학적 활성을 평가하는 방법:

[0383] 본 발명의 화합물의 산 펌프 억제 활성 및 다른 생물학적 활성을 하기 절차에 의해 결정하였다. (후략)

[0384] 신선한 돼지 위장으로부터의 위 소포의 제조

[0385] 4°C에서 0.25M 슈크로즈중에서 짝 맞추어진 폴리테트라플루오로에틸렌[테플론(Teflon; 등록상표)] 균질화기로 균질화시킴으로써 신선한 돼지 위장의 점막으로부터 돼지 위 H⁺/K⁺-ATP아제 저해 분석용 돼지 위 소포를 제조하였다. 20,000g에서 30분간 원심분리시켜 조질 펠렛을 제거하였다. 20000g에서 30분간 원심분리시켜 조질 펠렛을 제거하였다. 이어, 상청액을 100000g에서 30분간 원심분리시켰다. 생성된 펠렛을 0.25M 슈크로즈에 재현탁시킨 다음, 132000g에서 90분 동안 밀도 구배 원심분리시켰다. 7% 피콜(FicolITM) PM400[에머삼 바이오사이언시즈(Amersham Biosciences)]를 함유하는 0.25M 슈크로즈층 상의 계면으로부터 위 소포를 수집하였다. 이 절차를 냉장실에서 수행하였다.

[0386] 이온-누출성 돼지 위 H⁺/K⁺-ATP아제 저해

[0387] 문헌[Biochemical Pharmacology, 1988, 37, 2231-2236]에 기재되어 있는 변형 방법에 따라 이온-누출성 돼지 위 H⁺/K⁺-ATP아제 저해를 측정하였다.

[0390] 이온-방지성(ion-tight) 돼지 위 H⁺/K⁺-ATP아제 저해

[0391] 문헌[Biochemical Pharmacology, 1988, 37, 2231-2236]에 기재되어 있는 변형 방법에 따라 이온-방지성 돼지 위 H⁺/K⁺-ATP아제 저해를 측정하였다.

[0393] (전략) 실시예의 화합물의 저해 활성의 IC₅₀ 값 결과가 아래 표 1에 기재된다.

[표 1]

실시예 번호	IC ₅₀ (μM)
1	0.19
2	0.086
3	0.098
4	0.068
5	0.032
6	0.030
7	1.1
8	0.61
9	0.13
10	0.14
11	0.12
12	0.23
13	0.13
14	0.22
15	0.21
16	0.068
17	0.092
18	0.13
19	0.24
20	0.071
21	0.082
22	0.67
23	0.11
24	0.37
25	0.16

[0395] 개 신장 Na⁺/K⁺-ATP아제 저해

[0397] 위강-관류된 래트에서의 산 분비의 억제

[0398] 와타나베(Watanabe) 등의 방법[와타나베 등, J. Physiol. (파리) 2000; 94: 111-116]에 따라 위강-관류된 래트에서의 산 분비를 측정하였다.

[0401] 하이덴하인(Heidenhain) 파우치 개에서의 위산 분비의 억제

[0402] 하이덴하인 파우치[하이덴하인: Arch Ges Physiol. 1879; 19: 148-167]를 갖는 체중 7 내지 15kg의 수컷 비글개를 이용하였다.

[0403] 실시예 2의 화합물은 우수한 억제 활성을 나타내었다.

5 실시예

[0475] 실시예 1

[0476] 4-[(5,7-다이플루오로-3,4-다이하이드로-2H-크로멘-4-일)옥시]-N,N,2-트라이메틸-1H-벤즈이미다졸-6-카복사아마이드

[0514] 단계 9: 4-[(5,7-다이플루오로-3,4-다이하이드로-2H-크로멘-4-일)옥시]-N,N,2-트라이메틸-1H-벤즈이미다졸-6-카복사아마이드

[0515] 실온에서 테트라하이드로퓨란(8mL) 및 메탄올(4mL)중 4-[(5,7-다이플루오로-3,4-다이하이드로-2H-크로멘-4-일)옥시]-N,N,2-트라이메틸-1-[(4-메틸페닐)-설포닐]-1H-벤즈이미다졸-6-카복사아마이드(280mg, 조질, 단계 8)의 용액에 수산화나트륨(165mg, 4.1밀리몰)을 첨가하였다. 실온에서 1시간동안 교반한 후, 혼합물을 포화 인산이수소나트륨 수용액으로 급랭시키고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 합치고 황산마그네슘 상에서 건조시킨 후 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔(다이클로로메테인으로부터 에틸 아세테이트:메탄올 10:1

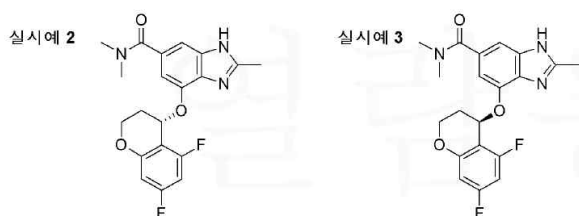
로의 구배 용리) 상에서의 칼럼 크로마토그래피에 의해 잔류물을 정제시켜, 표제 화합물을 백색 고체(74mg, 2단계에 대해 65%)로서 수득하였다.

[0518] 실시예 2

[0519] (-)-4-[[[(4S)-5,7-다이플루오로-3,4-다이하이드로-2H-크로멘-4-일]옥시]-N,N,2-트라이메틸-1H-벤즈이미다졸-6-카복사아마이드 및

[0520] 실시예 3

[0521] (+)-4-[[[(4R)-5,7-다이플루오로-3,4-다이하이드로-2H-크로멘-4-일]옥시]-N,N,2-트라이메틸-1H-벤즈이미다졸-6-카복사아마이드



[0523] 하기와 같은 HPLC에 의해 라세미 4-4-[(5,7-다이플루오로-3,4-다이하이드로-2H-크로멘-4-일)옥시]-N,1,2-트라이메틸-1H-벤즈이미다졸-6-카복사아마이드(1.63g, 실시예 1의 단계 9)로부터 분획-1(582mg) 및 분획-2(562mg)를 제조하였다:

[0528] (-)-4-[[[(4S)-5,7-다이플루오로-3,4-다이하이드로-2H-크로멘-4-일]옥시]-N,N,2-트라이메틸-1H-벤즈이미다졸-6-카복사아마이드(분획-1)

[0532] (+)-4-[[[(4R)-5,7-다이플루오로-3,4-다이하이드로-2H-크로멘-4-일]옥시]-N,N,2-트라이메틸-1H-벤즈이미다졸-6-카복사아마이드(분획-2)

나. 의약품 품목 허가 신청 등

1) 이 사건 특허발명의 전용실시권자인 피고 보조참가인은 2017. 9. 6. 이 사건 특허발명의 크로메인 치환된 벤즈이미다졸 유도체에 관한 화합물 중 '테고프라잔'을 유효 성분으로 하는 의약품인 '케이캡정50밀리그램'에 관하여 ❶ 미란성 위식도역류질환의

4) Proton Pump Inhibitor의 약어이다. 'Proton'은 양성자로, 위산인 H⁺(수소 양이온)가 양전하를 띤 상태이므로 PPI는 양성자 펌프 억제제로 불린다.

5) Acid Pump Antagonist

6) 실시예 1은 라세미체 화합물이고, 실시예 2, 3은 각각 실시예 1의 라세미체를 광학분할하여 얻은 좌선회성, 우선회성 광학이성질체이며, 실시예 2의 화합물이 케이캡[®]의 유효성분인 광학이성질체이다.

치료(이하 '❶ 효능·효과' 또는 '❶ 적응증'이라 하고 나머지 효능·효과도 같은 방식으로 부른다) 및 ❷ 비미란성 위식도역류질환의 치료를 효능·효과로 하는 의약품을 1 품목으로 하는 허가 신청을 하였다.

2) 식품의약품안전처는 2018. 7. 5. 약사법 규정에 따라 안전성·유효성을 심사하여 케이캡정으로 품목허가를 하였다.

3) 피고 보조참가인은 이미 허가받은 케이캡정 의약품의 효능·효과에 대하여 다음 각 효능·효과를 추가하는 품목 허가 신청을 하여 식품의약품안전처로부터 각 변경 허가를 받았다.

품목번호	변경 허가일자	허가 사항
❸	2019. 7. 26.	위궤양의 치료
❹	2020. 3. 9.	소화성 궤양 및/또는 만성 위축성 위염 환자에서의 헬리코박터 파일로리 제균을 위한 항생제 병용요법
❺	2022. 7. 20.	미란성 위식도 역류질환 치료 후 유지요법

다. 특허권 존속기간 연장등록(이하 '이 사건 연장등록'이라 한다)

1) 등록 경위(갑 제1호증)

가) 연장등록출원일 / 연장등록출원번호: 2018. 10. 4. / 제2018-0118522호

나) 연장등록결정일 / 연장기간 / 연장등록된 존속기간(예정) 만료일 : 2020. 2. 20. / 1723일 / 2031. 8. 25.

2) 연장등록(특허권 존속기간 연장등록 등록결정공보; 을 제1호증)

가) 연장대상 청구범위 : 이 사건 제1 내지 6항 발명

나) 연장기간: 1723일

다) 특허법 제89조에 따른 허가 등의 내용7)

- ① 허가 등을 받은 일자 : 2018. 7. 5.
- ② 허가내용(등록내용) : 약사법 제31조 및 제42조에 따른 의약품 제조판매 품목허가 제5147호
- ③ 유효성분의 화합물명 : 7-[[[(4S)-5,7-다이플루오로-3,4-다이하이드로-2 H-크로멘-4-일]옥시]-N,N,2-트리메틸-3H-벤즈이미다졸-5-카복사마이드
- ④ 일반명(품목명) : 테고프라잔(Tegoprazan)
- ⑤ 제품명(상품명) : 케이캡정50밀리그램(K-CAB tab. 50mg)
- ⑥ 효능 및 효과(용도)

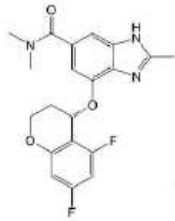
❶ 미란성 위식도역류질환의 치료

❷ 비미란성 위식도역류질환의 치료

라. 확인대상발명

아래 화학식 1의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 소화성 궤양 및/또는 만성 위축성 위염 환자에서의 헬리코박터파일로리 제균을 위한 항생제 병용요법용 약학 조성물이다.

- 7) 의약품의 품목허가·신고·심사 규정 식품의약품안전처고시 제2017-44호(2017. 5. 23. 일부 개정 된 것)
- 제3조(의약품의 허가신청 및 신고) ② 의약품의 제조업자 또는 위탁제조판매업자가 의약품을 판매하기 위하여 품목별로 제조 판매품목허가를 받거나 제조판매품목신고를 하는 경우와 수입자가 수입 품목허가를 받거나 품목신고를 하는 경우 **다음 각 호의 어느 하나에 해당하는 품목은 1개 품목으로 품목허가를 신청하거나 품목신고한다.** 다만, 다음 각 호에 해당하는 품목이라해도 제조판매품목허가와 수입 품목허가는 각각 별개 품목으로 제품명을 달리하여 신청해야 하며 신고의 경우도 같다.
1. 원료의약품의 경우 성분명과 규격(기준)이 동일한 품목
 2. <삭 제>
 3. 제1호 이외의 품목의 경우 단위제형 당 주성분의 함량과 제형·투여경로가 동일한 제제(수화물이 상이한 경우를 포함한 다). 다만, 다음 각 목의 경우에는 예외로 한다.
 - 가. 동일한 규격의 범위 내에서 제제의 특성이 인정되는 경우. 이 경우 각 1회 복용량이 동일한 경우에는 소환, 중환, ○○환 등 제제 크기별로 원료약품 및 그 분량을 각각 병기할 수 있다.
 - 나. 「의약품분류기준에관한규정」(식품의약품안전처 고시) 제3조제3항, 제5조에 따른 검토 결과 또는 「의약품 재평가 실시에 관한 규정」(식품의약품안전처 고시)에 따른 의약품 분류재평가 결과에 따라 효능·효과를 달리하여 전문의약품 및 일반의약품으로 허가를 받거나 신고하려는 경우
 - 다. 수출만을 목적으로 하는 의약품의 경우



[화학식 1]

마. 이 사건 심결의 경위

1) 원고는 2023. 2. 7. 특허심판원에 이 사건 특허발명의 특허권자인 피고를 상대로, '확인대상발명은 존속기간이 연장된 이 사건 제1 내지 6항 발명의 보호범위에 속하지 않는다.'라고 주장하면서, 확인대상발명에 대한 소극적 권리범위확인심판을 청구하였다.

2) 특허심판원은 원고의 위 심판청구를 2023당685 사건으로 심리한 다음 2024. 6. 5. 위 심판청구를 기각하는 내용의 이 사건 심결을 하였다.

[인정근거] 다툼 없는 사실, 갑 제1 내지 3호증, 을 제1, 2, 6, 24호증의 각 기재, 변론 전체의 취지

2. 당사자 주장의 요지

가. 원고

다음과 같은 이유로 확인대상발명은 존속기간이 연장된 이 사건 특허발명의 권리 범위에 속하지 아니하므로, 이와 결론을 달리한 이 사건 심결은 위법하다.

1) 특허발명의 존속기간의 연장은 연장등록의 이유가 된 허가사항에 따라 판단해야 한다. 특허법 제95조에 규정된 존속기간이 연장된 특허권의 효력은 그 연장등록의 이유가 된 허가 등의 대상물건에 대하여 특정의 용도가 정해진 경우에는 그 용도로 제한되는데, '특정의 용도'는 약사법에 따른 최초의 품목 허가를 받은 효능·효과이다. 따라서 연장된 특허권의 효력은 약사법에 따라 품목허가를 받은 '의약품의 효능·효과' 중

'최초 허가된 사항'에만 미친다.

2) 이 사건 연장등록 대상은 최초로 품목 허가를 받은 ❶ 및 ❷ 적응증(미란성 및 비미란성 위식도 역류질환의 치료)을 효능·효과로 하는 의약품으로, 연장된 특허권의 효력은 위 의약품의 실시에 대해서만 미친다. 확인대상발명의 의약용도는 '소화성 궤양 및/또는 만성 위축성 위염 환자에서의 헬리코박터 파일로리 제균을 위한 항생제 병용 요법'으로, '케이캡정50밀리그램'의 추가로 품목 허가를 받은 ❹ 적응증과 같지만, ❶ 및 ❷ 적응증과는 품목 허가의 대상이 달라 연장된 특허권의 효력이 미치지 않는다. 따라서 확인대상발명은 이 사건 특허발명의 권리범위에 속하지 않는다.

나. 피고

아래와 같은 이유로 확인대상발명은 존속기간이 연장된 이 사건 특허발명의 권리범위에 속하므로, 이와 결론을 같이 한 이 사건 심결은 적법하다.

1) 특허 존속기간 연장제도는 신약개발 노력에 대한 인센티브 제공 및 허가 등으로 인한 불실시 기간에 대한 보상에 그 취지가 있고 특허법 제95조에서는 연장된 특허권의 효력 범위를 '특허발명의 실시'로 규정하므로 연장된 특허권의 효력 범위는 '유효성분, 치료효과 및 용도의 동일성' 여부로 판단해야 한다. 특허법 제95조의 '용도'는 약사법상 최초로 품목허가를 받은 '효능·효과'에 한정할 것이 아니라 특허발명의 명세서의 기술적 의의를 고려하여 특허법상 '의약용도'로 판단해야 한다.

2) 최초 품목 허가를 받은 ❶ 및 ❷ 적응증과 추가 품목 허가를 받은 ❹ 적응증은 모두 '위산 분비를 억제하여 치료되는 산 관련 질환'이고, 이 사건 특허발명은 ❶, ❷, ❹ 적응증에 사용할 수 있는 신규한 테고프라잔 화합물을 만든 것에 그 기술적 의의가 있다. 따라서 ❶, ❷, ❹ 적응증은 모두 '치료효과 및 용도'가 동일하다.

이 사건 특허발명과 확인대상발명은 모두 테고프라잔 등의 신규 화합물이고, 확인대상발명의 치료효과 및 용도는 '케이캡정50밀리그램'의 효능·효과 중 추가된 ④ 적응증과 같으므로, 이 사건 특허발명의 존속기간 연장의 기초가 된 의약품과 확인대상발명은 유효성분, 치료효과, 용도가 모두 동일하다. 따라서 확인대상발명은 이 사건 특허발명의 권리범위에 속한다.

3. 이 사건 심결의 위법 여부

가. 확인대상발명이 이 사건 특허발명의 권리범위에 속하지 않는지 여부

1) 관련 규정 및 법리 등

가) 구 특허법(2016. 3. 29. 법률 제14112호로 개정되기 전의 것, 이하 '구 특허법'이라 한다) 제89조 제1항은 "특허발명을 실시하기 위하여 다른 법령에 따라 허가를 받거나 등록 등을 하여야 하고, 그 허가 또는 등록 등(이하 "허가 등"이라 한다)을 위하여 필요한 유효성·안전성 등의 시험으로 인하여 장기간이 소요되는 대통령령으로 정하는 발명인 경우에는 제88조 제1항에도 불구하고 그 실시할 수 없었던 기간에 대하여 5년의 기간까지 그 특허권의 존속기간을 한 차례만 연장할 수 있다."라고 규정하고 있다. 그 위임에 따라 구 특허법 시행령(2020. 7. 14. 대통령령 제30844호로 개정되기 전의 것, 이하 같다) 제7조 제1호는 '허가 등을 위하여 필요한 유효성·안전성 등의 시험으로 인하여 장기간이 소요되는 발명' 중 하나로 "특허발명을 실시하기 위하여 약사법 제31조 제2항·제3항 또는 제42조 제1항에 따라 품목허가를 받은 의약품[신물질(약효를 나타내는 활성부분의 화학구조가 새로운 물질을 말한다. 이하 이 조에서 같다)을 유효성분으로 하여 제조한 의약품으로서 최초로 품목허가를 받은 의약품으로 한정한다]의 발명"을 규정하고 있다.

존속기간이 연장된 특허권의 효력에 대해 구 특허법 제95조는 '그 연장등록의 이유가 된 허가 등의 대상물건(그 허가 등에 있어 물건에 대하여 특정의 용도가 정하여져 있는 경우에는 그 용도에 사용되는 물건)에 관한 그 특허발명의 실시 행위에만 미친다.'라고 규정한다. 특허법은 이와 같이 존속기간이 연장된 특허권의 효력이 미치는 범위를 규정하면서 청구범위를 기준으로 하지 않고 '그 연장등록의 이유가 된 허가 등의 대상물건에 관한 특허발명의 실시'로 규정하고 있을 뿐, 허가 등의 대상 '품목'의 실시로 제한하지는 않았다. 이러한 법령의 규정과 제도의 취지 등에 비추어 보면, 존속기간이 연장된 의약품 특허권의 효력이 미치는 범위는 특허발명을 실시하기 위하여 약사법에 따라 품목허가를 받은 의약품과 특정 질병에 대한 치료효과를 나타낼 것으로 기대되는 특정한 유효성분, 치료효과 및 용도가 동일한지 여부를 중심으로 판단해야 한다(대법원 2019. 1. 17. 선고 2017다245798 판결 참조).

나) 확인대상발명은 테고프라잔을 포함하는 소화성궤양 및/또는 만성 위축성 위염 환자에서의 헬리코박터 파일로리 제균을 위한 항생제 병용요법용 약학 조성물에 관한 것이고, 그 치료효과 및 용도는 케이캡정의 효능·효과 중 ④에 대응된다. 존속기간이 연장된 이 사건 특허권의 효력이 확인대상발명에 미치는지는 연장등록의 이유가 된 허가 등의 대상물건과 확인대상발명 사이의 치료효과를 나타낼 것으로 기대되는 특정한 유효성분, 치료효과 및 용도가 동일한지 여부를 중심으로 판단해야 할 것이므로 먼저, 치료효과를 나타낼 것으로 기대되는 유효성분이 동일한지 살펴본 다음 이어서 치료효과 및 용도가 동일한지 판단한다.

2) 유효성분이 동일한지 여부

가) 연장의 기초가 된 대상물건의 유효성분(을 제1, 2, 24호증)

이 사건 특허발명은 약사법에 따라 허가를 받을 필요성이 있는 의약품에 관한 발명으로 인정되어 특허권 존속기간이 연장된 것이고, 그 허가 대상물건은 약효를 나타내는 활성성분의 화학구조가 새로운 물질을 유효성분으로 하여 2018. 7. 5. 최초로 품목허가를 받은 케이캡정 의약품(이하 '이 사건 허가 대상물건'⁸⁾이라 한다)이며, 여기서 약효를 나타내는 신물질은 케이캡정의 유효성분인 '테고프라잔'이다.

나) 연장등록의 이유가 된 허가 등의 대상물건의 실시에 관한 특허발명

연장등록 전 이 사건 제1 내지 3항 발명이 마쿠쉬 형식에 의해 수많은 화합물을 보호범위에 포함하고 있을지라도 이 사건 특허발명의 효력은 구 특허법 제95조에 의해 이 사건 허가 대상물건의 특허발명의 실시로 제한된다. 따라서 존속기간 연장의 효력은 연장의 기초가 된 대상물건의 유효성분인 테고프라잔에만 미친다.

즉, 연장된 이 사건 제1 내지 3항 발명의 경우, 마쿠쉬 형식으로 기재된 화합물 중 치환기 A, B가 $-CH_2-O-$ 이고, 치환기 X가 산소 원자이며, 치환기 R^1 이 C_1 -알킬인 메틸이고, 치환기 R^2 및 R^3 가 C_1 -알킬인 메틸이며, 치환기 R^4 및 R^6 가 수소 원자이고, 치환기 R^5 및 R^7 이 할로젠 원자 중 플루오로이며, 치환기 R^8 이 수소 원자인 화학식 I의 화합물에만 미친다.

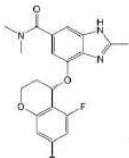
이 사건 제4, 5항 발명 또한 복수의 화합물을 포함하더라도 존속기간 연장의 효력은 테고프라잔에 해당하는 4-[(5,7-다이플루오로-3,4-다이하이드로-2H-크로멘-4-일)옥시]-N,N,2-트라이메틸-1H-벤즈이미다졸-6-카복스아마이드, (-)-4-[(4S)-5, 7-다이플루오로-3,4-다이하이드로-2H-크로멘-4-일)옥시]-N,N,2-트라이메틸-1H-벤즈이미다졸-6-카복스아마이드 화합물에만 미친다.

8) 구 특허법 제95조의 연장등록의 이유가 된 허가 등의 대상물건.

이 사건 제6항 발명은 이 사건 제1 내지 5항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 유효성분으로 포함하는 의약품도발명이다. 따라서 각각 인용하는 청구항에 기재된 화합물 중 '테고프라잔'에 대응하는 화합물을 유효성분으로 하는 의약품도발명만이 연장된 특허권이 효력이 미치는 허가 등의 대상물건의 실시에 관한 특허발명이다.

다) 확인대상발명의 유효성분

확인대상발명은 화학식 1의 화합물을 포함하는 약학 조성물에 관한 것이므로, 화

학식 1의 화합물이 유효성분에 해당한다. 화학식 1의 화학구조()는

'(-)-4-(((4S)-5, 7-다이플루오로-3,4-다이하이드로-2H-크로멘-4-일)옥시]-N,N,2-트라이메틸-1H-벤즈이미다졸-6-카복스아마이드'로, 테고프라잔이다.

라) 대비 결과

연장 등록의 이유가 된 이 사건 허가 대상물건과 확인대상발명의 유효성분은 모두 '테고프라잔'으로 서로 동일하다(이에 대해서는 당사자 간 다툼도 없다).

3) 치료효과 및 용도의 동일 여부

가) 쟁점

확인대상발명이 존속기간이 연장된 특허발명의 권리범위에 속하는지는 유효성분의 동일 외에도 그 치료효과와 용도의 동일 여부에 달려 있고, 구 특허법 95조에 의하면 존속기간이 연장된 특허권의 효력은 '연장등록의 이유가 된 허가 등의 대상물건에 대하여 특정의 용도가 정하여진 경우 그 용도'로 제한되는 것은 앞서 살펴 본 바와 같다.

그런데, 여기서의 '용도'를 약사법상 최초 허가된 '적응증'으로 한정한다면 이 사건 허가 대상물건의 ❶ 및 ❷ 적응증에 관한 특허발명의 실시에 대해서만 연장된 특허권의 효력이 미치고, 추가로 허가를 받은 ❸ 적응증에 관한 특허발명의 실시에는 연장된 특허권의 효력이 미치지 않는다. 이 경우 ❸ 적응증과 치료효과 및 용도가 동일한 확인대상발명에는 연장된 특허권의 효력이 미치지 않으므로 확인대상발명은 이 사건 특허발명의 권리범위에 속한다고 보기는 어렵다.

그러나 구 특허법 제95조의 '용도'를 약사법상 최초 품목 허가의 적응증이나 효능·효과로 제한할 것이 아니라 특허발명의 기술적 의의 등을 참작하여 파악되는 특허법상 '치료효과 및 용도'로 보아야 하는 경우에는 특허발명의 명세서 기재 및 출원 당시 기술 상식 등에 비추어 최초 품목 허가를 받은 ❶ 및 ❷ 적응증에 관한 특허발명의 실시와 추가 허가를 받은 ❸ 적응증에 관한 특허발명의 실시에서의 치료효과 및 용도가 실질적으로 동일하다고 판단한다면, 존속기간이 연장된 이 사건 특허권의 효력은 ❸ 적응증에 관한 특허발명의 실시에 미치고, 따라서 ❸ 적응증과 치료 효과 및 용도가 동일한 확인대상발명은 이 사건 특허발명의 권리범위에 속하는 것으로 볼 수 있다.

결국 이 사건의 쟁점은, 구 특허법 제95조의 '용도'를 약사법상 최초 허가된 '적응증'으로만 한정해야 하는지 특허발명의 기술적 의의를 고려하여 구체적·개별적으로 판단할 수 있는지에 있다(이하 '쟁점 1'이라 한다). 만일 후자와 같이 판단해야 한다고 볼 경우 ❶ 및 ❷ 적응증에 관한 특허실시와 추가 허가를 받은 ❸ 적응증에 관한 특허실시에서의 치료효과 및 용도가 동일하여 존속기간이 연장된 이 사건 특허권의 효력이 ❸ 적응증에 관한 특허발명의 실시에도 미치는지 살펴본다(이하 '쟁점 2'라 한다).

나) 쟁점 1에 대한 판단

아래와 같은 사정을 종합해 보면, 구 특허법 제95조가 규정하는 '특허발명의 실시 행위' 및 특허권의 존속기간이 연장된 특허권의 효력이 미치는 범위로서의 '치료효과 및 용도의 동일성'은 약사법상 최초로 허가받은 '효능·효과'로 한정할 것이 아니라 특허발명의 명세서 등을 참작하여 허가 대상물건의 '특허법상 치료효과 및 의약용도'의 실질적 동일 여부로 판단해야 한다.

① 허가 등으로 인하여 특허 발명을 실시할 수 없었던 기간에 대하여 특허권의 존속기간을 연장시켜주어 신약 개발을 위한 노력에 대한 일종의 보상을 제공하는 것에 특허권 존속기간 연장제도의 의의가 있는 점, 구 특허법 제89조, 제95조에 의하면 '최초 품목허가'를 기준으로 연장 여부를 판단하더라도 존속기간이 연장되는 대상은 '최초 품목허가를 받은 의약품'이 아니라 '특허발명' 그 자체이고 다만 그 효력 범위만을 '연장등록의 이유가 된 허가 등의 대상물건에 관한 그 특허발명의 실시'로 한정하고 있는 점, 이와 같은 특허권 존속기간 연장제도의 취지와 특허법 규정에 비추어 존속기간이 연장된 의약품 특허권의 효력이 미치는 범위는 특허발명을 실시하기 위하여 약사법에 따라 품목허가를 받은 의약품과 특정 질병에 대한 치료효과를 나타낼 것으로 기대되는 특정한 유효성분, 치료효과 및 용도가 동일한지 여부를 중심으로 판단해야 함은 앞서 살펴 본 바와 같다.

이에 의하면 '최초 품목 허가'를 기준으로 존속기간의 연장 여부를 판단하더라도 연장되는 대상은 '최초 품목 허가를 받은 의약품'이 아니라 '특허발명' 그 자체이고, 존속 기간이 연장된 특허권의 효력은 연장 전 특허권에 비해 허가 등의 대상물건에 관한 특허발명의 '실시'로 그 범위가 축소되는 것일 뿐이다.

② 특허법은 발명을 보호·장려하고 그 이용을 도모함으로써 기술의 발전을 촉진

하여 산업발전에 이바지하는 것을 목적으로 하나, 약사법은 약사(藥事)에 관한 일들이 원활하게 이루어질 수 있도록 필요한 사항을 규정함으로써 국민보건 향상에 기여하는 것을 목적으로 하는 점에서 그 취지가 다르다.

특허법상 '의약품'은 의약품으로 치료할 수 있는 적응증인 점에서 약사법상 의약품 허가 사항의 '효능·효과'와 일부 공통되기는 한다. 그러나 의약품도발명에서는 특정 물질 외에 그 용도가 발명을 구성하고, 그 중 의약품도는 널리 알려진 약리기전 외에는 질병의 진단, 치료, 경감, 처치 또는 예방에 해당하는 효과나 대상 질환으로 표현된다. 반면, 약사법상 의약품 품목허가의 '효능·효과'는 유효성이 명확하게 실증(實證)될 수 있는 질환명 또는 증상명 등을 의학적으로 인정되는 범위에서 되도록 구체적으로 표시해야 하고, 치료, 예방, 진단을 구분하여 대상 질병 또는 증상을 정의해야 하는데,⁹⁾ 이는 모집된 피험자의 병력이나 중증도 등에 따른 유효성의 실증 정도가 달리 평가되기 때문으로 보인다.

또한, 하나의 발명으로 보호받는 구체적인 약효로서의 의약품도발명은 복수(複數)의 효능·효과를 가진 의약품으로 허가를 받을 수 있지만 약사법상 품목 허가에서의 '효능·효과'는 제도의 취지상 임상시험을 통해 안전성 및 유효성이 확증¹⁰⁾된 구체적인

9) 의약품 허가사항 검토 시 일반적 고려사항(식품의약품안전처 발행, 식품의약품안전처 허가총괄과 2022. 4. 6. 제13개정 21-22면)

3.3.5. 효능·효과

가. 이 항목은 적절하게 계획되고 잘 통제된 임상시험의 결과로부터 나온 제품의 안전성과 유효성에 근거하여 작성한다. 식품의약품안전처로부터 승인받은 효능·효과만을 포함할 수 있다.

나. 이 항목은 명확하고 간략하게 기술되어야 한다.

· 대상 질병 또는 증상(항생제의 경우 감염증, 유효균종 기재)

- 치료(대증요법, 치료 또는 질병의 진행경과 완화), 예방(일차 또는 이차), 진단 등을 구분하여 대상 질병 또는 증상을 정의해야 한다.

10) 치료적 확증시험은 임상시험 3상에 해당되고(을 제36호증, 갑 제7, 8호증), 이 사건 허가대상 의약품도 핵심임상시험(Pivotal studies)에 모집된 시험대상자인 환자군(미란성 위식도역류질환 환자, 비미란성 위식도역류질환 환자)에 기초하여 '효능·효과'를 ① 및 ② 효능·효과로 기재하고 있다(을 제24호증의 6.5.2. 절).

즉, 임상시험 3상에 모집된 환자군에 대해 유효성·안전성이 실증된 이후에만 그 시험모델에 적합한 '효능·효과'를 작성하여 품목허가를 신청할 수 있다.

질병이나 증상으로 명확하게 표시되어야 하는 점에서도 차이가 있다.

이와 같은 특허법과 약사법의 각 취지, 존속기간 연장제도와 품목 허가 제도의 목적과 운용방식의 차이 등에 비추어 볼 때 특허법상 '용도'를 약사법상 '효능·효과'와 동일하게 판단할 만한 특별한 이유를 찾기는 어려울뿐더러 존속기간이 연장된 특허권의 효력범위를 판단하기 위한 '용도'를 약사법상 허가받은 의약품의 '효능·효과'로 해석해야 한다고 볼 만한 법률상 근거도 없다.

③ 특허발명이 복수의 효능·효과가 있고 특허권자가 효능·효과 별로 품목 허가를 받기 위해 관련 임상시험을 동시에 진행하더라도 각 적응증마다 요구되는 치료적 확증 가이드라인, 피험자 모집 용이성 등의 차이로 인해 모든 효능·효과에 대한 유효성 및 안전성 시험 성적자료 등을 동시에 확보하는 것은 사실상 불가능하다. 뿐만 아니라, 모든 효능·효과와 관련된 시험 성적자료들이 얻어질 때까지 기다렸다가 동시에 품목 허가를 신청하도록 강제할 이유나 필요도 없다. 또한 특허권자는 시장 상황이나 판매 정책 등에 따라 효능·효과별로 품목허가 신청을 달리하거나 같은 효능·효과라 하더라도 일부 적응증에 대한 품목 허가 신청 후 추가 품목 허가를 받는 전략을 구사할 수도 있다. _이와 같은 품목 허가 제도의 운용 실정에 비추어 보더라도 연장된 특허권의 효력범위를 판단하기 위한 기준으로서의 특허법상 '용도'가 약사법상 품목 허가의 '효능·효과'와 반드시 일치한다고 보기는 어렵다.

④ 약사법상 품목 허가는 신청 시기에 따라 구분되는데 이를 치료효과나 용도의 판단기준으로 삼을 경우 '치료효과 및 용도'의 동일성이 특허발명의 기술적 의의가 아니라 행정 행위의 일종인 '품목 허가'에 의해 결정될 수밖에 없다. 최초 품목 허가 신청 시 여러 가지 적응증으로 동시에 신청하여 허가를 받은 경우와 순차로 허가받은 경

우를 비교해 볼 때 같은 특허발명임에도 전자가 후자에 비해 연장된 존속기간의 효력 범위가 넓어지는 불합리가 발생한다.

⑤ 반면, 특허법 제95조는 연장되는 특허권의 범위를 특허발명의 기술사상의 동일성 여부와 관계없이 특허권 존속기간 만료 전까지 허가받은 모든 효능·효과에 미치는 것으로 본다면 특허발명이 기여한 기술사상 보다 과도하게 보호되는 문제가 발생할 수도 있다. 유효성분이 동일하다고 해서 치료효과나 그 용도가 반드시 같다고 볼 수는 없는바,¹¹⁾ 동일 유효성분의 약물이 같은 작용기전(mechanism)에 의해 효력을 발휘하는 경우라도 약물이 작용하는 기관(organ)이나 조직(tissue), 질병의 종류, 병증 등에 따라 발현되는 효과와 치료 용도가 다를 수 있고, 치료 효과나 용도가 같다고 하여 유효성분과 작용기전이 반드시 동일한 것도 아니기 때문이다.¹²⁾

⑥ 결국, 특허법과 약사법의 목적, 특허 존속기간 연장제도와 의약품 품목 허가제도의 각 취지 및 구체적 운용 방식 등을 종합해 보면, 연장된 특허권의 효력범위를 판단하기 위한 기준으로서의 특허법상 '용도'에는 의약품 허가에서 '최초 품목 허가를 받은 적응증' 뿐만 아니라 이와 실질적으로 동일한 질환의 예방과 치료에 사용되는 의약품의 적응증까지 모두 포함하는 것으로 봄이 타당하다. 그리고 '용도'의 동일 여부는 명세서 기재 등을 통해 파악한 특허발명의 기술적 의의나 기술사상의 핵심, 약리기전의 동일 여부, 적용대상 기관(organ)이나 조직(tissue) 등 구체적 적용 부위, 대상 병증, 처방 등 사용 현황 등을 종합적으로 고려하여 구체적·개별적으로 판단해야 한다.

11) '치료'는 '병이나 상처 따위를 잘 다스려 낫게 함'의 의미를 가지므로, '치료효과(therapeutic effect)'는 '결과적으로 유용하거나 유리한 것으로 판단되는 모든 종류의 치료 후 반응'으로 정의할 수 있다.

'용도'는 '쓰이는 길, 쓰이는 곳'의 의미를 가지므로, '의약품용도'는 '병을 예방하거나 치료하는 약품이 사용되는 방법이나 사용되는 곳'으로 정의할 수 있다.

12) '제산제'와 '양성자 펌프 억제제'는 위장 내 산의 농도를 저하시켜 위궤양을 치료하는 용도의 약물인 점에서 그 치료 효과와 용도가 같지만, 유효성분과 작용기전은 완전히 다르다.

다)쟁점 2에 대한 판단 - ❶, ❷ 적응증과 ❸ 적응증의 동일 여부

앞서 든 증거에 을 제7 내지 23호증의 각 기재 및 변론 전체의 취지를 종합하여 인정되는 아래와 같은 각 사실 및 사정에 의하면, 최초 품목 허가를 받은 ❶ 및 ❷ 효능·효과와 추가 허가를 받은 ❸ 효능·효과는 모두 이 사건 특허발명이 공개한 특유의 기술적 사상인 '산-펌프 길항에 의한 위산 분비 억제를 통한 산 관련 질환의 치료'라는 의약용도를 실질적으로 구현한 것이고, ❶, ❷, ❸ 적응증은 '이 사건 특허발명에서 공개한 '양성자 펌프를 억제하는 기전의 칼륨 경쟁적 산 억제제(potassium competitive acid blocker, 'P-CAB'이라 한다)를 통한 위산분비 억제'라는 치료 효과에 기초하여 치료할 수 있는 '산 관련 질환'에 속하는 것으로, 용도가 동일하다.

① 이 사건 특허발명은 산 펌프 억제활성에 의해 매개되는 산 관련 질환을 치료하기 위한 크로메인 치환된 벤즈이미다졸 유도체에 관한 물질발명으로, 그 중 이 사건 특허발명의 청구항 1 내지 5는 7-(((4S)-5,7-다이플루오로-3,4-다이하이드로-2H-크로멘-4-일)옥시]-N,N,2-트라이메틸-3H-벤즈이미다졸-5-카복스아마이드(이 사건 허가 의약품인 '케이캡정'의 유효성분 화합물명으로, 그 일반명이 '테고프라잔'이다)를 포함하는 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능 염에 관한 발명이다.

이 사건 특허발명의 명세서에는 위 특허발명의 기술적 특징으로 'H⁺/K⁺-ATPase의 가역적인 칼륨-경쟁 억제를 통해 산 분비를 억제'하는 효과가 있어 Proton Pump Inhibitor(이하 'PPI'라 한다)에 의해 충족되지 않는 요구를 다루는 산 펌프 길항제로 작용하는 신규 크로메인 치환된 벤즈이미다졸 화합물을 제공하는 것'임을 들고 있고(식별번호 [0001], [0002], [0004], [0006] 등), ❶, ❷, ❸ 적응증을 포함하는 다수의 '산 펌프를 억제하여 위산 분비를 억제함으로써 치료되는 산 관련 질환(Acid Pump Antagonist

질환, 이하 'APA 질환'이라 한다)'을 공개하고 있다.

이와 같은 명세서 기재를 종합하면 이 사건 특허발명은 '산 펌프 억제 활성화에 의해 매개되는 산 관련 질환을 치료하기 위한 특정 기본 골격을 갖는 테고프라잔 화합물을 제공하는 것을 특징으로 하는 물질특허로, P-CAB류의 신규 위산 분비 억제제를 제공하는데 기술적 의의가 있음을 알 수 있다.

이 사건 특허발명(갑 제2호증, 을 제6호증)	
기술분야	
[0001] 본 발명은 <u>크로메인 치환된 벤즈이미다졸 유도체</u> 에 관한 것이다. 이들 화합물은 <u>선택적인 산 펌프 억제 활성을 갖는다</u> . 본 발명은 또한 <u>산 펌프 조절 활성화, 특히 산 펌프 억제 활성화에 의해 매개되는 질환을 치료</u> 하기 위해 상기 유도체를 포함하는 조성물, 치료 방법 및 용도에 관한 것이다.	
배경기술	
[0002] 양성자 펌프 억제제(PPI)가 H^+/K^+ -ATP아제의 시스테인 잔기에 공유 결합함으로써 이를 억제할 수 있게 되는 산-촉진되는 화학 재배열 반응을 거치는 전구약물임은 널리 확립된 사실이다. 그러나, PPI와는 달리, <u>산 펌프 길항제는 H^+/K^+-ATP아제의 가역적인 칼륨-경쟁 억제를 통해 산 분비를 억제한다</u> . SCH28080은 이러한 가역적인 억제제 중 하나이고, 광범위하게 연구되었다. 다른 보다 새로운 약제(레바프라잔, 소라프라잔, AZD-0865 및 CS-526)는 임상 실험에 들어가 인간에서의 이들의 효능이 확인되었다[중략]. <u>일반적으로, 산 펌프 길항제는 위장관 질환, 위식도 질환, 위식도 역류 질환(GERD), 인후두 역류 질환, 소화성 궤양, 위궤양, 십이지장 궤양, 비-스테로이드성 소염 약물(NSAID)-유도되는 궤양, 위염, 헬리코박터 파일로리(Helicobacter pylori) 감염증, 소화불량, 기능성 소화불량, 졸링거-엘리슨(Zollinger-Ellison) 증후군, 비미란성 역류 질환(NERD), 내장 연관통, 암, 가슴 쓰림, 오심, 식도염, 연하 곤란, 침 흘림, 기도 장애 또는 천식을 비롯한 다양한 질환[이하, "APA 질환"이라고 함; 중략]의 치료에 유용한 것으로 밝혀졌다</u> .	
[0004] 우수한 약물 후보이고 질환을 치료하기 위해 PPI에 의해 충족되지 못한 요구를 다루는 신규의 산 펌프 길항제가 필요하다. 구체적으로, 바람직한 화합물은 다른 수용체에 대해서는 친화력을 거의 나타내지 않으면서 산 펌프에 강력하게 결합해야 하고, 위산-분비의 억제제로서의 기능적 활성을 나타내어야 한다. (후략)	
[0005] 발명의 개요	

[0006] 본 발명에서는, 최근 크로메인 잔기로 치환된 벤즈이미다졸 구조체를 갖는 신규 화합물 부류가 산 펌프 억제 활성 및 약물 후보로서의 바람직한 특성을 나타내고, 따라서 APA 질환 같은 산 펌프 억제 활성에 의해 매개되는 질환을 치료하는데 유용함을 밝혀내었다.

[0018] 또한, 본 발명은 각각 본원에 기재된 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 치료 효과량을 치료가 필요한 포유동물에게 투여함을 포함하는, 포유동물에서 산 펌프 억제 활성에 의해 매개되는 질병을 치료하는 방법을 제공한다.

[0019] 산 펌프 억제 활성에 의해 매개되는 질병의 예는 APA 질환을 포함하지만, 이들로 국한되지는 않는다.

[0020] 또한, 본 발명은 산 펌프 억제 활성에 의해 매개되는 질병을 치료하는 의약을 제조하기 위한, 각각 본원에 기재된 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염의 용도를 제공한다.

발명의 상세한 설명

[0036] 본원에 사용되는 용어 "치료하는" 및 "치료"는 이러한 용어가 적용되는 장애 또는 질병, 또는 이러한 장애 또는 질병의 하나 이상의 증상의 진행을 역전, 경감, 억제하거나 또는 상기 장애 또는 질병, 또는 이러한 장애 또는 질병의 하나 이상의 증상을 예방함을 포함하는, 치료, 경감 및 예방적 처치를 말한다.

[0344] 상기 논의된 바와 같이, 본 발명의 화합물은 산 펌프 억제 활성을 나타낸다. 특히 위 식도 역류 질환의 치료에서는, 본 발명의 산 펌프 길항제를 다른 하나의 약리학적 활성 화합물, 또는 둘 이상의 다른 약리학적 활성 화합물과 유용하게 조합할 수 있다. 예를 들어, 산 펌프 길항제, 구체적으로는 상기 정의된 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염을 하기로부터 선택되는 하나 이상의 약제와 함께 동시, 연속 또는 별도 투여될 수 있다:

② 이 사건 특허발명의 명세서에는 크로메인 치환된 벤즈이미다졸 유도체 화합물의 '칼륨-경쟁적 산 분비 억제'에 따른 의약 화합물로서의 실질적 유용성을 평가하기 위해 생체 내 활성을 검증하는 시험방법이 공개되어 있다. 그리고 이 사건 특허발명이 시험관 내 시험(이온 방지성 돼지 위 H^+/K^+ -ATPase 저해) 및 동물시험[위장-관류된 래트(Rat)에서의 산 분비의 억제, 하이덴하인(Heidenhain) 파우치 개에서의 위산 분비의 억제]에서 우수한 억제 활성을 나타내는 약리효과가 있다는 점도 구체적으로 명시되어

있다(표 1, 식별번호 [0400] 등).

이에 의하면 종래 PPI가 공유결합을 통해 '위 H^+/K^+ -ATPase 저해' 효과를 나타내는 것과 달리 이 사건 특허발명은 ' H^+/K^+ -ATPase의 가역적인 칼륨-경쟁 억제를 통해 산 분비를 억제'하는 효과를 가지고 있음을 알 수 있다. 따라서 이 사건 특허발명의 기술사상의 핵심은 APA 질환과 같은 산 펌프 활성 억제에 의해 매개되는 질환을 치료하기 위해 PPI에 의해 충족되지 않는 요구를 다루는 '산 펌프 길항제로 작용하는 신규 화합물'을 제공하는 것이다.

이 사건 특허발명(갑 제2호증, 을 제6호증)

[0382] 생물학적 활성을 평가하는 방법:

[0383] 본 발명의 화합물의 산 펌프 억제 활성 및 다른 생물학적 활성을 하기 절차에 의해 결정하였다.

[0386] 이온-누출성 돼지 위 H^+/K^+ -ATPase 저해

[0387] 문헌[Biochemical Pharmacology, 1988, 37, 2231-2236]에 기재되어 있는 변형 방법에 따라 이온-누출성 돼지 위 H^+/K^+ -ATPase 저해를 측정하였다.

[0390] 이온-방지성(ion-tight) 돼지 위 H^+/K^+ -ATPase 저해

[0391] 문헌[Biochemical Pharmacology, 1988, 37, 2231-2236]에 기재되어 있는 변형 방법에 따라 이온-방지성 돼지 위 H^+/K^+ -ATPase 저해를 측정하였다.

표 1

식별번호	IC ₅₀ (μM)
1	0.19
2	0.086
3	0.098
4	0.058
5	0.032
6	0.030
7	1.1
8	0.61
9	0.13
10	0.14
11	0.12
12	0.23
13	0.13
14	0.22
15	0.31
16	0.068
17	0.099
18	0.13
19	0.24
20	0.071
21	0.080
22	0.57
23	0.11
24	0.37
25	0.16

[0394]

[0395] 개 신장 Na^+/K^+ -ATPase 저해

[0397] 위강-관류된 래트에서의 산 분비의 억제

[0398] 와타나베(Watanabe) 등의 방법[와타나베 등, J. Physiol. (파리) 2000; 94: 111-116]에 따라 위강-관류된 래트에서의 산 분비를 측정하였다.

[0401] 하이덴하인(Heidenhain) 파우치 개에서의 위산 분비의 억제

[0403] 실시예 2의 화합물은 우수한 억제 활성을 나타내었다.

[0475] 실시예 1

[0476] 4-[(5,7-다이플루오로-3,4-다이하이드로-2H-크로멘-4-일)옥시]-N,N,2-트라이메틸-1H-벤즈이미다졸-6-카복사마이드

[0518] 실시예 2

[0519] (-)-4-[(4S)-5,7-다이플루오로-3,4-다이하이드로-2H-크로멘-4-일)옥시]-N,N,2-트라이메틸-1H-벤즈이미다졸-6-카복사마이드

③ 이 사건 특허발명의 우선일(2005. 12. 19.) 이전부터 위장에 발생한 산 관련 질환의 치료에 위산 분비 억제 기전을 활용해 온 점¹³⁾, 산 분비 경로가 다양하더라도 최종적으로는 H^+/K^+ -ATPase의 작용으로 위산의 분비가 이루어지는 점, 광의의 '양성자 펌프 억제제'에는 PPI와 P-CAB이 포함되고, 위 약물들이 모두 산 관련 질환 치료에 사용되는 점, 특히 위산 분비 억제제의 1차 선택약물로 사용되던 PPI가 식전 복용의 번거로움 및 늦은 작용시간과 병용금지 등의 단점이 확인되자 이를 극복하기 위해 P-CAB에 대한 연구가 활발히 진행된 점 등은 통상의 기술자에게 잘 알려져 있었다.¹⁴⁾

④ H^+/K^+ -ATPase 차단을 통한 산 분비를 억제하여 치료하는 산 관련 질환으로는 비미란성 역류질환(NERD)을 포함한 위식도 역류질환(GERD), 십이지장 궤양, 위 궤양이 알려져 있고,¹⁵⁾ 헬리코박터 파일로리 균에 의한 소화성 궤양과 위축성 위염 치료 시에도 항균제와 PPI의 병용 투여로 인한 상승 효과를 활용한 치료법이 표준요법으로 확립되어 온 점 또한 이 사건 출원 전부터 약물학 교과서, 치료 가이드라인, 여러 학술 논문 등을 통해 쉽게 확인할 수 있다.¹⁶⁾

13) [별지 1] 참조.

14) 을 제19호증의 60면, 을 제20호증의 25면, 을 제21호증의 1383면 도입, 을 제22호증의 초록, 을 제23호증의 초록, 267면 등.

15) 을 제19 내지 23호증의 각 기재.

16) 을 제19호증의 166면, 을 제20호증의 초록, 22, 31면, 을 제21호증의 1383, 1392, 1393면, 을 제22호증의 22면, 을 제23호증의 초록, 274면 등.

특히 ❶, ❷ 적응증은 위 내용물이 식도로 역류하여 발생하는 질환들로, 역류물로 인한 식도점막의 자극을 없애거나 줄이기 위해 위 내의 산을 중화하거나 산 분비를 억제하는 치료방법이 사용되고, ❹ 적응증은 헬리코박터 파일로리 균을 항생제로 제거하고 위 균의 감염으로 발생한 위염이나 위궤양 부위에 위산이 분비되어 유발하는 통증과 궤양 진행 등을 막는 치료와 관련이 있어, 위 내의 산을 중화하거나 산 분비를 억제하는 치료가 필수적이며, ❶, ❷ 및 ❹ 효능·효과와 관련한 대상 질환이 위산 분비 억제를 통해 치료할 수 있는 산 관련 질환임은 이 사건 출원 이전부터 이미 널리 알려진 기술 상식에 불과하다.¹⁷⁾

⑤ 여러 약물학 교과서나 치료 가이드라인에서는 ❶, ❷ 적응증과 관련한 위식도 역류 질환의 치료에 PPI 및 P-CAB 사용을 제안하고 있고,¹⁸⁾ ❹ 적응증과 관련이 있는 헬리코박터 파일로리 제균요법에 항생제와 PPI 표준용량을 사용한 병용요법이 사용되어 왔으며¹⁹⁾, 가역적으로 산 펌프를 억제하여 강력한 위산 분비 억제 효과를 나타내는 P-CAB이 PPI를 대신할 수 있는 치료로도 제안되어 왔고,²⁰⁾ PPI 또는 P-CAB 중 선택하여 적용할 수 있음은 진료 가이드라인을 통해 널리 소개되기도 하였다.²¹⁾

⑥ 케이캡정 의약품 품목허가 허가보고서²²⁾에 따르면 확증적 임상시험에 해당하는 3상 임상시험을 수행한 결과에 따라 ❶ 및 ❷ 효능·효과에 대해 품목 허가 신청을 하였으나, 이미 의약품의 개발과정에서 위산분비 억제 효과 및 관련 질환으로 추가된 ❹ 효능·효과의 적응증도 고려하고 있었던 것으로 보인다.

17) 별지 1, 2, 참조.

18) 을 제30호증.

19) 을 제7호증의 표 60-7, 을 제8, 11, 12, 13호증의 각 기재 참조.

20) 을 제9호증의 17, 19면 기재 참조.

21) 을 제10, 13, 14, 15, 17호증의 각 기재 참조.

22) 별지 3 참조.

라) 검토결과

이 사건 특허발명의 명세서 기재, 해당 기술분야의 기술상식 등에 비추어 이 사건 허가 대상물건의 ❶ 및 ❷ 적응증과 추가 허가를 받은 ❹ 적응증은 특허법상 '치료 효과와 용도'가 실질적으로 동일하다. 존속기간이 연장된 특허권의 효력은 이 사건 허가 대상물건에 관한 특허발명의 실시에 미치고, 그 허가 대상물건의 '용도'에는 최초 품목 허가를 받은 ❶ 및 ❷ 적응증 외에도 추가로 품목 허가를 받은 ❹ 적응증과 관련한 효능·효과도 포함된다. 확인대상물건의 용도는 이 사건 허가 대상물건의 ❹ 효능·효과와 실질적으로 동일하므로 '치료효과와 용도'가 서로 같다.

나. 소결론

이 사건 허가 대상물건과 확인대상발명은 유효성분이 테고프라잔으로 같고, 그 치료효과 및 용도 또한 위산 분비 억제제를 통한 산 관련 질환의 치료로서 실질적으로 동일하다. 따라서 확인대상발명은 존속기간이 연장된 이 사건 특허발명의 권리범위에 속하므로 이 사건 심결에는 원고가 주장하는 것과 같은 위법이 없다.

4. 결 론

원고의 청구는 이유 없어 이를 기각하기로 하여 주문과 같이 판결한다.

재판장 판사 우성엽

판사 이지영

판사 안지열

[별지 1] 이 사건 특허발명의 우선일 전 위산분비억제제에 관한 기술 수준

을 제19호증(1996년)
<p>pH, 산 관련 질환의 치유율 및 증상 완화</p> <p>[초록]</p> <p><u>위산 분비의 억제는 산 관련 질환의 치료에 널리 사용되고 논리적이다. 십이지장 궤양, 위궤양 및 위식도 역류 질환의 치유는 24시간 이상의 위내 산도 억제 정도와 기간 및 치료 기간과 유의한 상관관계가 있다. 현재까지 PPI는 현재 사용 가능한 항분비제 중 가장 효과적인 약제로 가장 높은 치유율과 가장 빠른 증상 해결을 제공한다. 항분비 약물과 하나 이상의 항균제의 조합은 소화성 궤양의 치유를 가속화한다.</u></p> <p>[159면] 서론 2단락</p> <p>10년 전 보다 더 많은 H. pylori가 분리된 이후[1] 위 십이지장 궤양의 발병기전에 대한 우리의 인식은 극적으로 변화되었다. 대부분, 이 미생물이 십이지장 궤양의 90% 이상과 위 궤양의 약 70%를 유발한다는 증거가 이제 확정적이다[2]. 많은 연구에서 건강한 지원자와 H. pylori 감염이 있는 십이지장 궤양 환자 모두 기저 및 최대 펜타스트린 및 가스트린 방출, 펩티드 자극 산 분비[3-5] 및 펩신 산출량[3]이 증가했다. 또한, H. pylori 감염의 박멸은 산 분비의 이상균의 정상화를 초래하고[3-5] DU 재발을 극적으로 감소시킨다[6]. 따라서 <u>H. pylori 감염의 제균은 H. pylori 양성 궤양 환자에서 위산 분비를 조절한다는 개념에 중요한 의미를 갖는다[7].</u></p> <p>항분비 약물에 의한 GERD, DU 및 GU의 치유는 각각 위산 분비의 제어와 높은 상관관계가 있다[8-10]. 이들 질환의 치료 목표는 증상을 완화하고, 확립된 병변을 치유하고 재발 및 합병증의 발생을 예방하는 것이다. 이러한 목표를 달성하기 위해 많은 임상시험이 수행되었지만, 결과는 약물과 요법에 따라 다르다. 본 논문은 <u>GERD 및 소화성 궤양 질환 환자의 궤양 및 증상에 대한 pH의 관계 및 위내 pH 조절 및 치유율 및 증상 완화에 초점을 맞출 것이다.</u></p> <p>[160면] 위산 분비의 생리학</p> <p>(전략) 산 분비의 조절은 복잡하다. 고전적인 생리학적 연구에 따르면 두정세포의 최소 3가지 유형의 수용체가 산 분비 조절에 관여한다. 수용체는 신경분비 경로를 통한 아세틸콜린(M3 수용체), 호르몬 경로를 통한 가스트린(가스트린 수용체) 및 파라크린 경로를 통한 히스타민(히스타민 수용체)에 의해 자극된다[14]. 이들 수용체 사이의 수용체 후 상호작용의 관련성 및 중요성은 수년 동안 논의되어 왔다[15]; 그러나, <u>H⁺/K⁺-ATPase 또는 양성자 펌프는 이들 3개의 수용체에 대한 산 분비에 대한 최종 공통 경로로서 인식된다[15].</u></p> <p>GERD에서의 위산 및 증상</p>

운동장애의 증거에도 불구하고, 위산은 식도 점막 손상의 개시 및 지속, GERD 환자에서 증상의 발달에 중심으로 중요한 것으로 여겨진다. (중략) 모든 대상체는 관류액의 pH가 1~1.5일 때 통증을 경험했다. 80%는 pH 2.0에서 통증이 있었고, 절반은 6인 25명의 증상 환자에서 pH 2.5와 점막 사이의 통증을 경험했다.

(중략) 그러나 펩신 활성은 pH 의존적이므로(11), 약리학적으로, 환류물의 pH를 4 이상으로 증가시켜 펩신의 활성을 억제함으로써 식도 점막에 대한 펩신의 손상 효과를 감소시키는 것이 가능하다. H2RA로 치료하는 동안 일과성 위내 pH의 덜 효과적인 제어는 여전히 펩신이 단백질 분해 활성을 갖도록 하는 반면, 양성자 펌프 억제제(PPI)로 달성된 평균 pH는 펩틱 활성을 사실상 제거할 만큼 충분히 높다[25]. 따라서 산 억제는 GERD 환자에게 산과 펩신 둘 다의 유해한 효과를 최소화하기 위해 적절하다.

[161면] GERD의 관리에서 산 억제의 이론적 근거

GERD 환자의 하부 식도에서 비정상적인 운동 기능에도 불구하고 위산은 증상 및 점막 손상의 발달에 필수적인 것으로 판단된다. (중략) pH 4.0의 역치는 생리학적 및 병리학적 역류를 구별하기 위한 최적의 pH로서 대부분의 연구자들에 의해 제안되었다[22, 32, 40]. pH가 4를 넘으면 번스타인 검사 시 소수의 환자만이 식도 통증을 경험한다[22]. 이 역치는 93.3%의 최대 민감도 및 92.9%의 특이도를 갖는다[40]. 따라서 환류물의 식도 내 pH가 24시간 동안 4 이상으로 유지될 수 있다면, 대다수의 환자는 증상이 없는 상태로 남아 식도염의 치유를 겪을 것이다[9]. (중략)

[163면] II-IV 등급의 식도염에서 PPI의 공개된 실험에 대한 간단한 메타 분석에서, 4주에서의 치유는 PPI의 다양한 용량과 상관관계가 있다. 란소프라졸 30mg이 식도염 환자의 79%를 치유했고, 오메프라졸 20mg, 판토프라졸 40mg, 란소프라졸 15mg으로 각각 71%, 69%, 66%를 치유했다. 그러나 오메프라졸 40mg은 환자의 76%를 치유해 란소프라졸 30mg(79%)에 가까운 비율을 보였다(그림 1 참조). 이러한 데이터는 아마도 다양한 용량의 PPI에 의해 달성된 24시간 산 분비의 억제를 반영할 것이다[57,58,59].

위내 pH 4를 초과하는 기간과 식도염의 치유 사이의 역학적 관계는 우리의 이전 연구에서 나타났다[9]. 24시간 기간 중 96% 이상 동안 식도 내 pH를 4 이상으로 유지하는 치료는 산에 대한 식도 노출 시간을 정규화하고 가장 높은 치유율과 관련이 있다[9, 46]. 8주간의 식도염 치유는 식도산 노출과 역 상관관계가 있다. 따라서 식도염의 치유율은 임의의 항분비 약물에 의해 달성되는 pH 초과와 위내 산도의 억제 기간에 의해 예측될 수 있다[9].

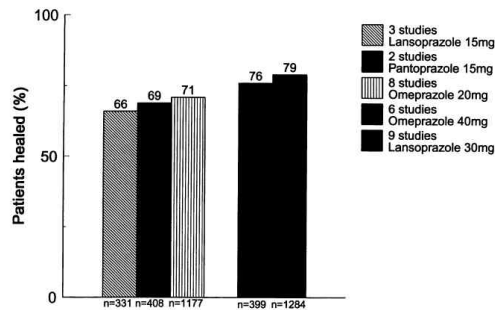


Figure 1. Dose comparisons and healing rates at four weeks with various PPIs in patients with esophagitis grades II-IV.

[164면] 십이지장 궤양(DU)에서의 증상 완화 및 치유를 위한 산 제어

산 프로파일

DU 환자는 일반적으로 야간과 낮 모두에서 정상 대상자보다 더 많은 위산을 분비한다[60, 61]. (중략)

산, 십이지장 궤양 및 통증

궤양 통증의 발병 기전은 잘 알려져 있지 않고 제대로 조사되지 않았다. 궤양을 둘러싼 산, 운동성 및 염증 반응의 3가지 주요 요인이 논의되었다[65]. 위산은 여전히 DU 환자의 점막 손상 인과에서 주요한 역할을 하는 것으로 여겨진다. 무위축 환자에서 DU의 부족과 졸링거-엘리슨 증후군 환자에서 보이는 중증 소화성 궤양 또한 궤양 발생에서 산의 중요성을 뒷받침한다. 낮은 위내 및 십이지장내 pH는 DU 환자의 상복부 통증과 유의하게 상관관계가 있다 [66].

DU의 관리에서 산 억제제의 근거

DU의 치료는 위산의 분비를 억제하는 데 초점이 맞춰져 있다. 이는 전통적으로 수술 [71], 방사선 요법 [72] 및 약리학적 제제의 스펙트럼 [73]에 의해 달성되었다. 선택적 수술은 1970년대에 H2RA 클래스의 효과적인 약물이 도입된 이후 극적으로 감소했으며, 최근에는 H⁺/K⁺-ATPase PPIs가 있다[73].

[165면] 우리 그룹은 항 분비제의 다양한 요법에 의한 궤양 치유와 산 억제 사이의 관계에 대한 두 가지 모델을 확립했다[8, 79]. (중략) 따라서 DU 치유를 결정하는 데 있어 야간 산 분비만을 억제하는 것보다 24시간 산 분비 억제가 더 중요하다. H2RA와 달리 PPI는 자극에 관계없이 산 분비 억제 정도가 상당히 높고 지속 시간이 더 길다. 그러나 치료 기간도 중요한 결정 요인이며, 20mg의 오메프라졸로 달성한 치유율은 치료가 8주차로 연장된다면 H2RA에 의해 근접된다[79].

추가 분석에서는 항분비 억제제에 의한 DU 치유를 결정하는 3가지 주요 매개변수, 즉 산

분비 억제 정도, 24시간 동안의 산 억제 지속 시간 및 주 단위 치료 기간을 확인했다[8]. 따라서 위내 pH를 하루 18-20시간 동안 3 이상으로 유지할 수 있다면 4주에 DU의 치유율을 100%로 예측할 수 있다[8]. 이는 PPI가 H2RA보다 DU를 더 효과적으로 치유하는 이유를 설명할 수 있는데, 24시간 위내 산도 연구에 따르면 PPI, 오메프라졸[80], 란소프라졸[58], 및 판토프라졸[59]이 H2RA에 비해 더 긴 지속 시간과 더 높은 수준의 산 억제를 달성한다는 것을 나타낸다.

[166면] DU 치유에서 H. pylori 제균의 중요성

최근 십이지장 궤양의 발병기전에서 H. pylori 감염의 역할에 대한 인식으로, 많은 임상 실험들이 항분비제로 십이지장 궤양을 치유하는 동시에 항균제로 감염을 치유하기 위해 수행되었다[92-94]. 따라서 항균제와 항분비제의 조합은 DU 치유를 가속화할 것으로 예상할 수 있다. (중략) 보다 최근에, 하나 이상의 항균제와 조합된 PPI는 H. pylori 양성 DU 환자를 치유하고, 감염을 치료하고, 궤양 재발을 방지하기 위한 효과적이고, 안전하고, 간단한 요법으로서 점점 더 많이 받아들여지고 있다 [96-98]. (중략) 오메프라졸 또는 란소프라졸과 같은 PPI는 위내 산도를 감소시켜 산에 불안정한 항생제가 더 효과적으로 작용할 수 있기 때문에 병용 요법으로 달성되는 가속화된 치유 환경은 항분비 약물과 항균제 사이의 시너지 효과에서 기인할 수 있다[99]. 더욱이, H. pylori 제균은 회복되는 데 시간이 걸리지만 산 분비[5, 100-102] 및 펩신 출력[101]의 정상화를 초래하고, 산 분비 및 펩신 출력의 감소는 결국 궤양 재발의 위험을 감소시킬 수 있다.

(중략) PPI는 신속한 궤양 치유 및 신속한 증상 완화를 위한 최상의 제제이기 때문에, PPI를 포함하는 2중 또는 3중 항균 요법은 H. pylori-양성 DU 환자에서 궤양 치유 및 증상 해결을 위한 논리적 선택이다.

[167면] 위궤양(GU)에서의 증상 완화 및 치유를 위한 산 제어

GU의 산 억제에 관한 연구

(중략) 이러한 관찰에도 불구하고 위산 분비 억제는 위궤양 치료의 주요 방법으로 남아 있지만 산 억제와 위궤양 치유 간의 관계는 DU의 경우만큼 명확하지 않다[112]. 우리 그룹의 메타 분석 결과에 따르면 위궤양 치유를 결정하는 주요 변수는 십이지장 궤양의 경우와 유사하지만 치료 기간이 가장 중요한 결정 요인이라고 보고되었다[10]. 24시간 위내 산도 억제도 GU 치유와 상당한 상관관계가 있지만 산도 억제를 증가시키는 것으로 인한 치료적 이득은 DU의 경우만큼 관련성이 없다[113]. (중략) 하루 18-20시간 동안 위내 pH를 3 이상으로 유지할 수 있다면 위궤양은 8주에 거의 100% 치유될 것으로 예측할 수 있으며, 십이지장 궤양의 경우 4주에 이를 달성할 수 있다[8]. 이는 위궤양이 십이지장 궤양보다 치유되는 데 시간이 더 오래

걸리고 효과적인 치료를 지속하는 것이 궤양의 완전한 치유를 보장하는 중요한 요소라는 임상 관찰과 일치한다[8, 10].

을 제20호증(1997년)

양성자 펌프 억제제 및 산 관련 질환

[초록]

(전략) PPIs는 위식도 역류 질환의 병변을 치유하고 증상을 더 효과적이고 더 빠르게 완화시킨다. 이는 H2RA보다 효과적이고 소화성 궤양 질환에 더 빠르게 작용한다. H. pylori는 소화성 궤양의 대다수와 위축성 위염의 주요 병인이다. H2RA와 달리 PPI는 H. pylori를 제거하는 데 항생제와 상승효과를 내기 때문에 H. pylori 양성인 모든 환자는 치료뿐만 아니라 제균도 필요하기 때문에 이들의 사용은 모든 산 관련 질환에서 적절하다.

[22면 우측 컬럼] 산-관련 질환의 발병

속쓰림, 식도염, 소화성 궤양 질환 발생에 산이 필수적이라는 점이 인정된 만큼 이 분야 약물 연구는 위 내용물의 pH를 높이는 데 초점을 맞춰졌다. (중략)

소화성 궤양의 치료에는 산 분비를 제어하고 H. pylori를 제거하는 방식의 조합이 필요하다. (중략)

반면에 산 분비의 조절과 기전에 대한 이해는 상대적으로 훨씬 앞서 있다. 이것은 산 분비를 제어할 수 있는 다수의 제제의 개발의 기초를 제공하여 산 관련 질병의 치유를 위한 효과적인 치료를 제공한다. H. pylori 감염에 대한 지식이 진행됨에 따라 감염을 치료하기 위한 약물 조합에 대한 이론적 근거가 확립될 수 있다. 그러나 산과 H. pylori 균이 모두 있는 많은 사람들이 궤양이 없는 상태로 남아 있는 것은 여전히 사실이며, 이 발견에 대해 증명된 설명은 아직 없다. 유전적 요인부터 유기체에 의해 생성된 독성 요인에 이르기까지 많은 이론이 가정되었다. 위축성 위염을 일으키는 기전에 대한 우리의 무지를 고려할 때, 죽은 H. pylori를 좋은 H. pylori로 생각하는 것이 가장 좋을 수 있다.

양성자펌프억제제(PPI) 계열의 약물은 제균 요법을 위해 항생제와 상승작용을 하는데, PPI를 포함한 병용요법은 치료 기간과 하루 섭취 정제 수 측면에서 가장 경제적인 방법이다.

[25면 좌측 컬럼] H2RAs

H2RAs의 개발은 산 관련 질병의 의료 요법의 진행에 이정표였다. (중략)

그러나 이러한 약물의 유용성은 제한적이다.(중략)

항수용체 약물은 유용한 임상 제제이다. 위산 펌프를 목표로 한 대체 요법은 자극 경로와 관계없이 산 분비를 안정적으로 억제하는 데 더 효과적인 것으로 증명될 것이다.

[25면 우측 컬럼] 위산 펌프

H⁺/K⁺-ATPase의 기능

(전략) H⁺/K⁺-ATPase에 의한 HCl의 분비는 산 분비의 최종 단계이며 모든 자극은 이 펌프를 활성화하기 위해 수렴한다. 펌프의 차단은 세포에 의해 자극이 사용되는 경로와 관계없이 산 분비를 억제한다.

[26면 좌측 컬럼] H⁺/K⁺-ATPase의 구조

이 효소는 위산 분비 억제의 바람직한 표적이기 때문에 구조에 대한 지식은 억제 메커니즘을 이해하고 향후 억제 약물을 설계하는 데 중요하다. (후략)

[29면 좌측 컬럼] PPI의 약리학

약동학

H2RA와 대조적으로, H⁺/K⁺-ATPase에 대한 PPI의 공유 결합은 약 2시간의 혈장 반감기를 넘어 그들의 작용을 길게 연장시킨다. 그들의 작용을 반전하려면 펌프 단백질의 새로운 합성 또는 아마도 세포 글루타티온에 대한 노출에 의한 이황화 제거가 필요하다. 래트에서 ATPase의 반감기는 약 2일이고, 인간에서 산 산출물의 억제의 반감기는 약 2-3일이다. 이는 인간의 억제 역전은 펌프 단백질의 새로운 합성 때문이며 약물의 손실은 미미할 수 있음을 시사한다.

[30면 우측 컬럼] 임상 효능

많은 수의 임상시험은 이러한 화합물의 효능과 안전성을 모두 보여주었다. 산 관련 질병의 치료에 대한 개념적 근거는 많은 실험의 메타 분석을 통해 탐색되었다. 이는 하루 중 75%(즉, 18시간) 동안 위내 pH를 3.0 초과로 상승시키는 것이 십이지장 궤양의 치유에 최적이었음을 보여주었다. 위내 pH를 4.0 이상으로 높이는 위식도 역류 질환(GERD)의 치료에 최적이었다. 위궤양의 치유에 대한 데이터는 덜 명확했다. 항생제 조합으로 H. pylori 제균을 위해서는 pH 5.0 이상으로 상승해야 하는 것으로 나타났다. 그림 8은 이러한 상피 결합의 치료를 위한 pH 상승-지속 시간 개념을 예시한다.

[31면 좌측 컬럼]

소화성 궤양 질환 환자 및 박테리아 관련 GERD가 있는 환자로 알려진 적응증은 모두 유기체의 박멸이 필요하다는 것을 지시한다. 그 경우, 치료는 또한 병변을 치유해야 한다. 대부분의 임상시험 결과를 비교할 때, H2RA는 항생제와의 상승작용을 고려하더라도 제균 측면에서 거의 도움이 되지 않는다. 대조적으로, PPI는 산 분비를 조절하는 능력과 증상이 완화되고 병변이 치유되는 속도가 분명히 우수하다. 중요하게도, 그들은 또한 H. pylori 제균하는 데 있어 항생제와 시너지 효과를 낼 수 있다. 산 관련 질병의 효과적인 치료 측면에서, 특히 제균이 선택 사항일 때, PPI는 어떤 식이요법에서도 먼저 고려되어야 한다.

환자들이 H2RA에 반응하지 않을 경우를 대비하여 이러한 약물을 비축하여 보관해야 한다

는 의견이 종종 제시되었다. (중략) 특히 H. pylori 제균이 소화성 궤양 질환을 촉발할 수 있는 것으로 보이는 지금 PPIs가 항분비제의 선택지가 될 것으로 보인다.

[32면 좌측 컬럼]

H. pylori

1980년대에는 H2RA, 선택적 미주 절제술 및 PPI의 사용으로 얻은 데이터를 바탕으로 궤양 질환에 산 분비가 필요하다는 개념이 굳건해졌다. (중략)

현재 H. pylori라고 불리는 이 나선형 유기체는 1980년대에 궤양 질환에 감염이 필요하다는 가정이 내려졌을 때 재발견되었다. 처음에 이 아이디어는 회의론과 맞닥뜨렸지만 이제 대부분의 십이지장 및 위궤양은 산 분비와 H. pylori의 존재를 필요로 한다는 것이 받아들여진다. 50세 이상 성인의 대다수가 감염이 있지만, 소수의 궤양 질환만 경험한다. 이에 대한 설명은 불분명하지만 H. pylori 제균은 십이지장 궤양에 대해 치유를 갖는 것으로 보인다. 감염은 GERD의 병인의 일부가 아니다.

을 제21호증(2000년)

총설 : 위산 조절 및 H. pylori 제균

초록

본 고찰은 소화성 궤양 및 위-식도 역류 질환에서 산 분비 조절의 치료 표적으로서 위산 펌프에 주목한다. 양성자 펌프 억제제의 메커니즘과 임상 사용에 대해 논의한다. 이어서 내산성 메커니즘과 관련하여 위 서식자로서 H. pylori의 생물학에 대해 논의한다. (중략) 제균을 위한 조합 요법의 근거에 대한 가설도 제시하고 있다.

[1383면] 도입

20세기의 지난 25년 동안 위산 분비와 산 관련 질병의 생물학에 대한 이해에서 특히 H. pylori의 역할과 관련하여 일련의 혁명이 발생했다. (중략) 다른 한편으로, 우리는 위-식도 역류 질환(GERD)과 H. pylori 감염의 장기적 결과, 다시 우리의 치료 방법을 바꿀 결과에 대해 훨씬 더 많이 인식하게 되었다.

H2RA의 도입은 처음으로 소화성 궤양 질환의 성공적이고 비교적 일상적인 의료 관리를 허용했다. 하지만 이후 십이지장 궤양 치료에는 이들 약물로 유지요법이 필요하다는 사실이 분명해지면서 재발 원인에 대한 의문이 제기되고 있다. (중략) 십이지장 궤양 질환의 급성 치료와 유지는 만족스러웠지만, 확실히 도입 전에 비해 위-식도 미란 치료는 덜했다. 그러나 이들 수용체 길항제 중 제1 세대가 도입됨과 동시에, 위의 산 펌프(위 H, K ATPase)가 기재되었고, 더 나은 치료 표적으로서의 그의 잠재력이 인식되었다.

치료 요법, 특히 GERD의 개선으로 도입된 약물은 산 펌프를 표적으로 했다. 이제 모든 유

형의 산 관련 질병에 대한 진정으로 신뢰할 수 있는 치료가 양성자 펌프 억제제의 형태로 가능해졌다. 그러나 초기 치료 시 우수한 산 분비 억제에도 불구하고 소화성 궤양의 재발 문제는 여전히 존재하였다.

제1세대 양성자 펌프 억제제(오메프라졸)가 특허(1979년)를 받은 것과 동시에 서호주 병리학자 로빈 워렌은 궤양 질환 부위에 세균이 존재한다는 관찰에 호기심을 가졌다. 그는 젊은 주민인 배리 마셜에게 이것이 궤양 재발을 설명할 수 있고 *Campylobacter*, 현재 *H. pylori*의 문을 열었다고 확신시켰다. 오늘날 이 유기체에 의한 감염이 소화성 궤양 질환의 주요 원인이고 현재 일반적으로 양성자 펌프 억제제와 아목시실린 및 클라리스로마이신의 조합에 의해 제균이 수행된다는 것이 인식된다. 이 종설에서는 이러한 발전 중 마지막 두 가지인 양성자 펌프 억제제와 그 메커니즘 및 프로파일과 위를 선호하는 서식지로 선택한 유기체의 특성에 대해 논의할 것이다.

[1390면 우측 컬럼]

약물로서의 양성자 펌프 억제제

현재 시판 중인 양성자펌프억제제는 오메프라졸, 란소프라졸, 판토프라졸, 라베프라졸 등 양성자펌프억제제 중 가장 최근 시판 중인 4종이 있다. 이 섹션에서는 주로 GERD 및 순수한 NSAID 유도 위궤양에 대한 사용에 대해 논의한다. 이들의 *H. pylori* 제균 사용에 대해서는 본 검토의 별도 절에서 다루기로 한다.

GERD

위-식도 역류질환은 전 세계적으로 빠르게 증가하는 질병이다. 식도 상피에 대한 산(또는 소화성) 손상은 하부 식도 괄약근의 무능으로 인한 것이지만 복잡한 이완 패턴을 정상화하는데 효과적인 치료가 표면화되지 않았다. 따라서 산 조절은 IV 등급 미란으로의 단순한 속쓰림의 치료를 위한 효과적인 선택 방법이다.

메타 분석에 기초한 GERD의 치유를 위한 치료의 안내 가정은 그림 5와 같이 하루 18시간 이상 동안 위내 중간 pH를 최소 4.0으로 높이는 것이다. 이는 치유를 최적화할 것으로 예측되며 아마도 합리적인 기반을 가지고 있다. 이 질환은 하부 식도 괄약근의 무능으로 인해 산 및 기타 위 내용물이 식도로 역류하여 발생한다. 주요 손상제는 산이지만, 산 분비 억제의 효능에 의해 증명되는 바와 같이 펩신 및 아마도 담즙과 같은 다른 요인도 질병의 중증도를 결정하는 역할을 할 수 있다. 효과적이고 안전한 의학적 항역류 요법이 없는 경우, 효과적인 산 억제는 현재로서는 유일한 의학적 선택이다.

(중략) 따라서 산도를 >4.0의 평균 주간 pH로 제어할 뿐만 아니라 pH < 2.0으로의 일탈을 방지한다. 바람직한 표적일 수 있다.

[1392면 좌측 컬럼]

GERD 및 H. pylori

H. pylori의 제균이 널리 퍼짐에 따라 H. pylori의 제균과 양성자 펌프 억제제의 효능 감소와 관련된 데이터를 얻을 수 있게 되었다. (중략)

[1393면 좌측 컬럼]

십이지장 궤양

(중략) 이제 유증상 십이지장 질환이나 십이지장 궤양 병력이 있는 모든 감염 환자에서 H. pylori를 제균하는 것이 관례이다. 3중 요법에서의 양성자 펌프 억제제는 유사한 요법에서의 H2RA보다 효과적이다. (중략)

위 궤양

이 부위의 궤양은 또한 H. pylori 감염 또는 NSAID 섭취로 인한 것이다. 간혹 Zollinger-Ellison 증후군에서 십이지장 궤양과 함께 위궤양이 공존할 수 있다. 전자의 경우 제균이 필수적인 반면 후자의 경우 사이클로옥시게나제-1을 억제하는 NSAID의 소비를 중단하는 것이 바람직하다. 이러한 약물을 복용하는 경우, 양성자 펌프 억제제는 비록 일반적으로 질병 예방에 효과적인 용량이지만 양성자 펌프 억제제는 NSAID 사용 빈도 및 수준에 맞게 조정되어야 한다. 지금까지 사이클로옥시게나제-2 억제제는 위 병리를 덜 유발하고 통증 치료제로서 사이클로옥시게나제-1 억제를 대체할 수 있다. Zollinger-Ellison 증후군은 고용량의 양성자 펌프 억제제로 치료하여 산 분비 능력을 90% 이상 감소시킨다. 가스트린의 출처를 정의할 수 있는 경우, 외과적 제거가 표시된다.

[1398면 우측 컬럼]

현재 치료적 접근방식

(중략) 따라서 양성자 펌프 억제제는 하루에 두 번 아목시실린 및 클라리스로마이신과 함께 투여한다. 항생제 단독 또는 양성자 펌프 억제제 단독은 유기체의 퇴치가 불충분하다. 따라서 이 두 가지 약물 계열은 유기체를 제거하기 위해 시너지 효과를 낸다. (중략) 따라서 양성자 펌프 억제제 + 아목시실린 + 클라리스로마이신을 사용한 공동 요법은 제균에 대한 적절한 현재 표준 요법이다.

을 제22호증(2004년)

종설 기사: 위산 관련 질병의 증상 완화 - 라베프라졸 치료에서 산 억제와의 상관관계
초록

증상 완화는 비미란성 역류질환(NERD)을 포함한 위식도 역류질환(GERD), 십이지장 및 위 궤양 등 위산 관련 질환 관리의 핵심 목표 중 하나이다. 스림과 역류는 GERD의 전형적인 증

상인 반면, 십이지장 및 위궤양은 상복부 통증과 관련이 있다. 위산과 증상 유무의 관계는 GERD와 십이지장 궤양에서는 상관관계가 높지만 위궤양과 NERD에서는 상관관계가 없다. 그럼에도 불구하고, 이러한 모든 장애에서 위산은 주요 병원성 요소로 간주되며 산 억제는 치료의 중심에 남아 있다. 산 억제에 대한 심오하고 장기적인 효과로 양성자 펌프 억제제는 이러한 장애에 대한 1차 선택 요법으로 간주된다. 라베프라졸은 오메프라졸, 란소프라졸 또는 판토프라졸보다 더 빠르게 위 양성자 펌프와 산 분비를 억제하는 신세대 양성자 펌프 억제제이다. 임상 시험 환경에서 라베프라졸은 빠르고 지속적인 증상 완화를 제공했으며, 이는 환자의 치료 수용을 보장하고 환자 순응을 돕는 데 도움이 될 수 있다.

도입

위-식도 역류 질환(GERD) 및 십이지장 및 위 궤양의 1차 치료 목표에는 증상적 완화, 확립된 병변/미란 치유, 재발 및/또는 합병증 발생 예방이 포함된다. GERD 및 십이지장 및 위 궤양의 치유는 위산 분비의 조절과 양호한 상관관계가 있다고 제안되었으며, 산 억제 정도와 증상 완화 사이의 상관관계는 또한 GERD 및 십이지장 궤양에 대해 기록되었다. 이러한 장애의 병태생리에 대한 이해의 최근 발전은 위산 이외의 요인의 존재를 강조하였다. 예를 들어, 헬리코박터 파일로리(Helicobacter pylori)는 전형적인 소화성 궤양(십이지장 및 위 궤양)의 발병기전의 원인 유기체이고, GERD의 운동성의 이상은 위 내용물을 식도로 역류시키는 것뿐만 아니라 위 내용물에 대한 식도 점막의 장기간 노출에 기여한다는 것이 이제 인식된다. 이러한 발견을 토대로 위산 억제가 GERD 및 십이지장 및 위궤양 치료에 기여하는 정도를 추정하는 것이 중요하다. 이 글에서는 GERD, 십이지장 궤양 및 위궤양의 증상과 산 억제가 증상 완화에 미치는 영향에 초점을 둘 것이다. 증거 기반 접근법을 사용하여 이 문서에서는 라베프라졸에 특히 초점을 맞춘 다양한 항분비제의 임상 효능과 산 억제와 증상 조절 사이의 관계를 설명할 것이다.

[20면 우측 컬럼]

미란성 식도염

다인자 질환, GERD는 위액의 과도한 역류 및/또는 식도로부터의 이러한 역류물의 제거 장애의 조합에 의해 야기된다. GERD에 기여하는 요인으로서는 위장 운동에서 협응 부족, 역류를 예방하기 위한 하부 식도 괄약근의 부전 및 위 역류의 가성 특성이 있다. 이러한 모든 요인은 증상의 주요 원인인 $\text{pH} < 4$ 에 대한 원위 식도의 장기적 및/또는 빈번한 노출에 기여한다. GERD의 전형적인 증상인 속쓰림과 역류는 인구의 21-59%에서 발생한다. GERD는 또한 천식, 만성 기침, 부비동염, 폐렴, 후두염, 목쉼, 딸꾹질 및 치과 질환과 같은 식도 외 증상으로 나타난다.

고전적 또는 식도의 증상의 형태이든 GERD의 임상 제시는 운동장애 또는 식도산 노출의 기본 원인 인자를 안정적으로 예측할 수 없다. 그러나 평균 식도산 노출 수준과 식도염의 중증도 사이에는 잘 확립된 관계가 있다. 여러 연구에서 증상(즉, 속쓰림, 역류, 통증)의 중증도 및 빈도가 위-식도 역류의 기간, 산에 대한 식도 노출의 정도 및 역류액의 pH와 유의하게 상관관계가 있음을 증명하였다. 점막 손상의 중증도는 pH < 4의 환류액에 대한 식도 노출 기간과 매우 관련이 있다. 반대로, 식도산 노출 수준이 감소한 위산 분비의 억제는 증상 해결의 개선폰만 아니라 식도염의 치유율 증가와 관련이 있다.

항분비제로 치료

위 역류는 부식성이고 식도 손상의 직접적인 원인이 되기 때문에 위산 억제는 GERD 요법의 초석이다.

[22면 우측 컬럼]

십이지장 궤양

1900년대 초에 칼 슈워츠는 "산이 없으면 궤양도 없다" 이라는 명명(dictum)을 고안했다. 최근 몇 년 동안 위십이지장 궤양의 발병기전에 대한 인식이 H. pylori의 분리와 함께 극적으로 변화했지만 많은 연구에서 십이지장 궤양 환자가 펩신 생산량뿐만 아니라 기저 및 최대 산 분비를 증가시켰다는 것이 증명되었으며, 따라서 슈바르츠의 명명은 여전히 사실이다. 증가된 산 분비는 적어도 부분적으로 H. pylori 감염에 의해 유도된 고가스트린 혈증 및 이에 따른 벽측 세포 덩어리의 증가에 의해 야기될 수 있다. 십이지장 궤양은 위산도, H. pylori 감염에 의한 만성 위염 및 위 화생의 존재의 복잡한 상호작용에서 기인한다고 제시되었다. H. pylori의 존재는 특히 십이지장 궤양 재발과 관련이 있다. 십이지장 궤양은 또한 H. pylori가 없을 때 발생하며, 이는 비스테로이드성 항염증제(NSAID)와 특발성 원인 모두에서 기인한다. (중략)

항분비제로 치료

증상이 있는 십이지장 질환이나 십이지장 궤양 병력이 있는 모든 감염 환자에서 H. pylori의 제균이 필요하다. 여러 연구에서 삼중 요법에서의 양성자 펌프 억제제가 유사한 요법에서 히스타민2-수용체 길항제보다 더 효과적이라는 것이 입증되었다. 위내 pH를 증가시킴으로써, 양성자 펌프 억제제는 산분해성 항생제의 분해를 감소시키거나 항생제 흡수, 분비 또는 조직 분포를 아마도 향상시킬 수 있다. 우수한 항분비 효능 및 더 큰 산 억제는 양성자 펌프 억제제를 히스타민2-수용체 길항제와 구별하는 주요 특성이기 때문에, 이러한 차이는 원칙적으로 십이지장 궤양에서 양성자 펌프 억제제에서 볼 수 있는 더 빠른 증상 완화를 설명할 수 있다. 헬리코박터 파일로리균의 박멸은 궤양의 자발적 치유를 초래하지만 양성자 펌프 억제제(오메프라졸)를 동시에 투여하면 궤양 통증 완화가 더 빠르게 이뤄진다. 양성자 펌프 억제제로 얻은

더 빠른 증상 완화는 통증의 원인으로 십이지장 궤양의 "산성 목욕" 가설을 더욱 뒷받침한다.

[24면 좌측 컬럼]

위 궤양

십이지장 궤양 환자와 달리 위궤양 환자는 대부분 정상 분비자 또는 저분비자이다. 이러한 환자에서 감소된 산-소화제 활성은 손상된 점막 방어를 시사한다. 염증, 보호 결핍 및 중량의 산과 펩신의 조합은 궤양화를 유도하기에 충분할 수 있다. 산이 위 궤양 통증의 발병기전에 역할을 하는 것으로 제안되었지만, 산 분비와 통증의 관계는 덜 명확해 보인다. (중략) 따라서 증상 완화는 산 억제보다는 궤양 치유와 더 잘 상관관계가 있을 수 있다. 최근에는 위궤양이 H. pylori 감염 또는 NSAID 섭취에 의해 유발되는 것으로 인식되고 있다. 따라서 치료는 H. pylori의 박멸과 후자의 경우 NSAID 소비의 중단에 관한 것이다.

항분비제로 치료

양성자펌프억제제는 일반적으로 증상에 대한 극적인 효과가 적고 위궤양 환자의 증상 조절에 있어 라니티딘보다 근소하게 더 우수하다. (중략)

[25면 좌측 컬럼]

비미란성 역류질환(NERD)

NERD에 대한 제안된 정의는 내시경에서 가시적인 식도 점막 손상이 없는 상태에서 식도 내 산에 의해 유발되는 GERD의 전형적인 증상의 존재이다. NERD는 유병률이 매우 높은 만성 질환이며, 지역사회 환경에서 전형적인 GERD 증상을 나타내는 환자의 최대 70%는 상부 내시경에서 식도 점막 손상의 증거가 없다. GERD와 마찬가지로 속쓰림은 전형적인 증상이다. NERD 환자에서 속쓰림 증상을 초래하는 메커니즘은 여전히 강력한 연구의 영역으로 남아 있지만, 역류된 산이 식도 점막에 위치한 신경 말단에 도달할 수 있게 하는 세포 투과성의 증가가 이러한 환자에서 속쓰림을 야기할 수 있다고 제안된다. **증상과 산 역류 사건 사이의 관계를 평가한 결과, NERD 환자의 약 50%가 정상 범위의 식도산 노출을 보였다.** (중략)

NERD의 항분비제

전반적으로, NERD 환자에서 미란성 식도염 환자보다 항분비제의 치료 효능이 낮다. **항분비제에 의한 증상 조절은 pH가 초기에 4 미만인 총 시간에 비례하며, 즉, 원위 식도에서의 치료 전 산 노출이 클수록, 완전한 증상 완화를 달성하는 데 있어서 반응이 더 크다.** (중략) 그러나 NERD 환자가 미란성 GERD 환자와 동일한 치료를 필요로 한다는 증거가 증가하고 있다.

[27면 좌측 컬럼]

결론

증상 완화는 미란성 GERD, NERD 및 십이지장 및 위 궤양의 관리에 있어 1차적인 목표 중

하나이다. 위산과 증상 사이의 관계는 GERD와 십이지장 궤양의 경우 명확하지만 위 궤양과 NERD의 경우 그렇지 않다. 그럼에도 불구하고 산은 후자의 장애와 관련된 증상을 유발하는 역할을 하며, 항분비제로 산을 억제하는 것은 이러한 각 산 관련 질환에서 치료의 초석이다. 양성자 펌프 억제제는 히스타민2-수용체 길항제에 비해 일관되게 상당한 우월성을 증명했다. GERD 및 십이지장 궤양에서 산 억제 및 증상 완화 제공 따라서 양성자 펌프 억제제는 이러한 장애 관리에서 1차 선택되는 제제로 간주된다. (후략)

을 제23호증(2000년)

양성자-펌프 억제제: 유사점과 차이점

초록

목적: 이 논문은 양성자 펌프 억제제(PPI)의 임상적 약리학을 검토하고 이러한 제제에 대한 몇 가지 비교 연구를 간략하게 검토한다.

배경: PPIs는 위식도 역류질환 (GERD) 및 소화성 궤양 질환을 포함한 산 관련 질환의 선택 치료제로 부상했다.

결과: MEDLINE@에서 발견된 비교 임상 시험에서, 매일 1회 투여된 PPI는 치료 4주 후 십이지장 궤양 환자의 90% 이상, 치료 6주 후 위 궤양 환자의 90% 이상, 치료 8주 후 궤양 또는 미란성 GERD 환자의 90% 이하에서 치유에 대한 내시경 증거를 생성했다. 1일 용량의 PPI를 사용한 유지 요법은 GERD 재발을 예방하는 효과적인 수단인 것으로 나타났다. PPIs는 또한 현재 소화성 궤양 질환의 중요한 요인으로 인식되는 헬리코박터 파일로리의 성장을 억제하고 항생제와 병용하여 투여할 때 박테리아의 박멸을 위한 최상의 치료를 제공한다. (중략)

[267면 좌측 컬럼]

PPI는 위식도역류질환(GERD), 십이지장 궤양, 위궤양 등 산 관련 질환 환자를 치료하기 위해 선택한 약물군으로 부상했다. PPI는 바렛 식도와 졸링거-엘리슨 증후군 환자를 치료하는 데에도 효과가 있다. 이들 제제는 두정세포의 소낭 막에서 위산 펌프인 H^+,K^+-ATP 아제를 표적으로 하여 위산 분비를 억제한다. 산 분비의 조절은 많은 세포 유형, 호르몬 및 매개체와 관련된 복잡한 과정이지만 이러한 과정은 H^+,K^+-ATP 아제와 관련된 최종 공통 단계로 수렴한다. 결과적으로 PPI는 벽 세포를 자극하는 과정과 관계없이 산 분비를 효과적으로 억제한다. PPI 클래스 - 오메프라졸, 란소프라졸, 판토프라졸 및 라베프라졸의 각 구성체는 무작위 대조 임상 시험에서 효과적이고 내약성이 좋은 것으로 나타났다. 이 논문은 PPI의 임상 약리학을 조사하고 MEDLINE@에서 발견된 일부 비교 PPI 연구를 간략히 검토한다.

[268면 우측 컬럼]

위산 분비 억제

위산은 일반적인 위장 건강에 중요한 요소이다. 그 역할의 정확한 특성은 GERD, 위궤양,

십이지장궤양, Zollinger-Ellison 증후군, 바렛 식도에서 다양하지만 모두 산 관련 질환이다. 이러한 조건에서 위산의 중요한 역할에 대한 증거는 많은 환자에서 항분비 요법의 성공에 의해 제공된다. (중략)

H. pylori의 존재는 이제 위궤양의 70% 이상, 십이지장 궤양의 90%를 유발하는 것으로 생각된다. 이 미생물의 존재는 위산의 분비를 증가시키고 PPI의 항분비 활성화에도 영향을 미친다. 따라서 궤양 치유를 생성하기 위해 적절한 산 억제를 달성하는 것은 약리학적으로 복잡하다. 위산 억제와 위 궤양 치유의 관계는 특히 복잡하며, 치유는 보통 다음을 필요로 한다. 십이지장 궤양 환자보다 위궤양 환자에서 더 긴 억제 기간을 가진다.

[269면 좌측 컬럼]

양성자-펌프 억제제 및 위산 분비

클래스로서, PPI는 24시간 이내 pH 상승에 있어서 히스타민 (H₂)-수용체 길항제보다 더 효과적이지만, 개별 작용제는 산 제어의 개시 시간에 있어서 상이하다. (중략)

PPI의 임상 적응증

위식도역류질환(GERD)

산성 위 내용물에 대한 식도 점막의 지속적이고 반복적인 노출을 특징으로 하는 위식도 역류 질환(GERD)은 종종 식도에 미란성 또는 궤양성 손상을 동반한다. 수많은 임상 시험의 메타 분석에서, Bell 등은 GERD에서의 식도 치유가 24시간 기간 내의 산 억제 기간과 관련이 있다는 것을 발견하였다. 로빈슨 등은 GERD 환자에서 라베프라졸 20 또는 40 mg을 7일 동안 매일 1회 투여하면 평균 24시간 이내 pH가 각각 4.2 및 4.7로 증가한다는 것을 발견하였다. 위 내 pH의 이러한 증가는 식도 pH가 <4인 시간의 백분율의 감소뿐만 아니라 전체 역류 에피소드 및 연장된 역류 에피소드의 수를 동반했다.

[269면 우측 컬럼]

PPI로 장기 치료를 받는 대다수의 환자에서 GERD 치유가 유지되고 증상이 예방된다. GERD로 1년 동안 매일 치료를 받고 치료의 내시경 증거가 있는 환자에서 재발률은 위약이나 라니티딘보다 란소프라졸 또는 오메프라졸에서 유의하게 낮았다.

[271면 좌측 컬럼]

위 궤양

다양한 항분비 약물 요법을 포함하는 연구에 대한 메타 분석에서 하우덴과 헛트는 24시간 이내 산도 억제와 치료 2주(P = 0.01), 4주(P < 0.01) 및 8주(P < 0.01) 후 위 궤양 치유율 간의 상관관계가 유의미하다는 결과를 발견했다. (중략)

[272면 좌측 컬럼]

십이지장 궤양

십이지장 궤양 환자의 치료는 재발 위험을 줄이기 위해 H. pylori의 제균이 필요하다. 그러나 대다수의 비교 임상에서는 H. pylori의 역할을 다루지 못하고 있다. 다수의 임상 연구에 대한 한 메타 분석에서는 매일 ≥ 18 시간 동안 위내 pH를 >3 으로 높이는 십이지장 궤양 치유에 최적이라는 것을 발견했다. 그러나 설명되는 바와 같이, 복합 항생제 요법으로 H. pylori를 박멸하려면 위내 pH가 >5 로 상승해야 할 수 있다. (중략)

[272면 우측 컬럼]

졸링거-엘리슨 증후군

췌장 또는 십이지장에서 가스트린종으로부터 가스트린의 지속적인 방출은 졸링거-엘리슨 증후군의 발병기전의 핵심이다. 가스트린은 기저산 분비를 증가시켜 위점막의 비대를 유발하고, 이는 다시 두정세포의 수를 증가시켜 최대 산 배출량을 증가시킨다. 조절되지 않은 산과 펩신의 과분비는 중증 소화성 궤양 질환, 식도염, 설사를 유발한다. 가스트린종은 천천히 성장하는 경향이 있기 때문에 이 증후군의 초기 이환율과 사망률은 산 과분비와 궤양 합병증에 기인한다.

치료 목표는 산 과분비의 조절, 위종의 위치 및 가능한 제거의 두 가지이다. 하지만 전이가 없는 환자에서도 가스트린종 절제술 후 5년 완치율은 $<30\%$ 일 수 있다. 따라서 증상 완화 및 궤양 치유를 달성하기 위한 산의 조절은 이 질환 관리의 중심이다. 합병증을 예방하기 위해서는 산 분비를 <10 mmol/h로 줄여야 한다. (중략)

[273면 우측 컬럼]

바렛 식도

바렛 식도는 정상 편평 내막 대신 하부 식도에 원주 상피가 존재하는 것이 특징이다. 이 상태는 위식도 역류 및 식도암의 위험 증가와 관련이 있다. 이 장애는 증상만으로는 GERD와 구별할 수 없으며 진단을 확인하기 위해 내시경과 생검이 필요하다. 그럼에도 불구하고, 산 역류의 치료는 어느 경우든 동일하며, PPI는 단독으로 또는 시사프라이드와 함께 투여된 H₂-수용체 길항제보다 더 효과적이다. PPI는 또한 H₂-수용체 길항제를 사용한 치료에 불응성인 많은 환자에서 효과적이다. 대부분의 환자에서 치료와 함께 증상이 사라지지만 치료를 중단한 후 수일 내에 재발할 수 있다. 따라서, PPI의 장기간 사용이 필요할 수 있다. (중략)

[274면 좌측 컬럼]

헬리코박터 파일로리 제균

H. pylori는 소화성 궤양 질환과 밀접한 관련이 있으며 발병기전에 중요한 역할을 하는 것으로 판단된다. 이 유기체의 박멸은 초기 또는 재발성 여부에 관계없이 위 또는 십이지장 궤양의 관리에서 강력하게 권장된다. 그러나 항생제 단독요법은 H. pylori에 대한 강력한 시험관 내 활성에도 불구하고 제균율이 좋지 않으며 여러 항생제를 동시에 투여하면 허용할 수 없는 부작용을 유발한다. 나중에 논의되는 PPI와 항생제의 공동 투여는 시너지 효과를 가지며 높은 H. pylori 제균율을 산출하는 것으로 판단된다.

항균 효과

PPI는 위 $H^+/K^+-ATPase$ 를 억제하는 농도와 유사한 농도에서 *H. pylori*의 성장을 억제한다. (중략) PPI의 성장 억제 효과는 공동 투여된 항생제에 의한 *H. pylori*의 박멸을 가능하게 하기
에 충분할 수 있다.

PPI는 여러 메커니즘에 의해 *H. pylori* 성장을 억제할 수 있다. (중략) PPI는 중성 pH에서 본질적으로 비활성이었지만 pH 4에서 이 ATPase를 강력하게 억제하는 것으로 확인되었다.

[274면 우측 컬럼]

PPI 기반 병용 요법

PPI 기반 이중, 삼중 및 사중 약물 요법으로 *H. pylori*의 박멸은 많은 무작위 임상 연구에서 평가되었다. 최근 여러 연구의 결과가 표에 요약되어 있다. Maastricht Consensus Report에 따르면, *H. pylori* 제균을 위한 권장 요법은 PPI와 클라리스로마이신, 아목시실린 또는 니트로 이미다졸(즉, 메트로니다졸 또는 티니다졸)의 2가지 항생제로 구성된 7일 동안의 PPI 기반 삼중 약물 요법이다.

[275면 우측 컬럼]

다양한 PPI는 많은 공통점을 가지며, 특히 산-관련 질환의 치료에서 H_2 -수용체 길항제에 대한 우수성을 갖는다. GERD 및 소화성 궤양 질환에서, PPI의 1일 1회 투여는 H_2 -수용체 길항제를 이용한 치료보다 매일 수회 더 빠르고 더 효과적이다. 임상 시험에서, 매일 1회 투여된 PPI는 치료 4주 후 십이지장 궤양 환자의 90% 초과, 치료 6주 후 위 궤양 환자의 90% 초과, 치료 8주 후 궤양 또는 미란성 GERD 환자의 90% 초과에서 치유의 내시경 증거를 생성했다. 1일 PPI를 사용한 유지 요법은 GERD 재발을 예방하는 데 효과적이다. 비교 임상 시험은 개별 PPI가 동등한 궤양 치유를 생성한다는 것을 나타내지만, 이러한 연구가 동등성을 증명하도록 설계되었다는 것을 인식하는 것이 중요하다. (중략)

이러한 보다 빠른 산 제어의 시작은 짧은 7일 치료 코스가 권장될 때 *H. pylori* 제균을 위한 PPI 기반 삼중 약물 요법과 특히 관련이 있을 수 있다. (후략)

을 제7호증 (교과서)
<p>60장, 소화성 궤양</p> <p>1. 개요</p> <p>소화성궤양(peptic ulcer disease, PUD)은 위산과 펩신에 의해서 위장관 점막이 손상되면서 발생한다. 조직학적으로는 괴사된 점막의 결손이 점막층을 넘어서서 점막근육 등 점막하층 또는 그 아래까지 발생하는 경우 궤양이라고 정의하는데, 이는 일반적으로 결손부분이 점막층 상피의 표면에 국한되는 미란(erosion)과 구분된다. (중략) 내시경 또는 영상검사에서 미란과 궤양을 100% 정확하게 구분하기가 어려우므로 일반적으로 위와 십이지장에서 발생하는 궤양과 미란을 모두 포함해서 소화성궤양으로 일컫는 경우가 많다.</p> <p>1980년대 초반 Black 등에 의한 H2RA(histamine-2 receptor antagonists)의 개발과 이후 PPI(proton pump inhibitors)의 개발은 소화성궤양의 치료에 큰 영향을 미쳤다. 또한 헬리코박터 파일로리(Helicobacter pylori, H. pylori)의 발견과 이의 치료는 소화성궤양의 유병률과 재발률에 획기적인 변화를 가져왔을 뿐 아니라, 소화성궤양을 <u>만성적인 재발성 질환에서 치유가 가능한 질환으로 바꾸는 계기</u>가 되었다.</p> <p>[4면] 좌측 컬럼 2단락</p> <p>(중략) 우선 유병률에 긍정적인 영향을 미치는 요소로는 경제수준의 향상과 더불어 위생습관의 향상으로 인한 H. pylori 감염률 감소와 효과적인 위산분비억제제의 개발과 사용을 들 수 있다. (중략)</p> <p>[11면] VI. 약물치료</p> <p>1. 치료목표</p> <p>소화성궤양의 일반적인 치료목표는 궤양으로 인한 통증의 완화, 궤양 병변의 치유, 궤양의 재발 예방, 궤양으로 인한 합병증 예방과 감소라고 할 수 있다. H. pylori 양성 궤양의 경우에는 H. pylori 제균이 중요한 치료목표가 된다.</p> <p>2. 치료의 일반적 접근방법</p> <p>소화성궤양의 치료는 H. pylori 제균치료 이후 궤양의 재발률이 현저하게 감소하면서 큰 발전을 이루었다. 궤양의 적절한 치료를 위해서는 먼저 H. pylori 감염여부를 확인하는 것이 중요하며, H. pylori 감염이 없는 환자의 경우에는 궤양을 유발할 수 있는 다른 원인을 찾아야 한다. <u>소화성궤양 치료의 기본은 항궤양 약제의 사용</u>이다.</p> <p>4. 약물요법</p> <p>가. 소화성궤양 치료에 사용되는 약물</p> <p>2) 히스타민수용체 길항제(H2RAs)</p>

3) 양성자펌프 억제제

가) PPIs

(전략) 현재까지 시중에 나와 있는 모든 PPI 제제는 궤양 치료나 증상 완화 측면에서 효과가 비슷하다. (후략)

나) 칼륨경쟁적 산억제제(Potassium competitive acid blockers, P-CABs)

Rebaprazan(Revanex)은 PPI와 유사하게 위산분비 최종단계인 양성자펌프를 차단하여 위산분비를 억제하는 약물이다. 그러나 기존의 PPI와는 달리 위산에 의한 활성화 기전없이 양성자펌프의 K^+ 결합부위에 경쟁적으로 이온결합하여 H^+ 의 교환과정을 방해하는 가역적인 기전을 통해 위산분비를 감소시키는 것으로 알려져 있다. 이러한 약리학적 차이로 인해 rebaprazan은 과거에는 위산펌프길항제(acid pump antagonist, APA)로 불리웠으나, 최근에는 '칼륨경쟁적 산억제제(P-CABs)'로 불린다. Rebaprazan은 기존의 PPI와 비슷한 위산분비 억제효과를 나타내면서 PPI에 비해 효과가 빠르게 나타난다고 보고되고 있다.

표 60-5 소화성궤양 치료에 사용되는 양성자펌프 억제제

약물분류	약물명	십이지장/위궤양 치료 및 유지용량
기존 양성자펌프 억제제(PPIs)	Omeprazole	20-40 mg 1일 1회
	Omeprazole-sodium bicarbonate	20-40 mg 1일 1회
	Esomeprazole	20-40 mg 1일 1회
	Lansoprazole	15-30 mg 1일 1회
	Dexlansoprazole	30-60 mg 1일 1회
	Rabeprazole	20 mg 1일 1회
	Pantoprazole	40 mg 1일 1회
	Elaprazole	10 mg 1일 1회
칼륨경쟁적 산억제제(P-CAB)	Rebaprazan	200 mg 1일 1회
	Tegoprazan	50 mg 1일 1회*

P-CAB, potassium competitive acid blocker; PPIs, proton pump inhibitors

* 위궤양 치료 용량

[25면] 61장. 위식도역류병(Gastroesophageal Reflux Disease)

주요 요점

- 위식도역류병은 만성적인 증상을 유발하므로 적절한 치료를 하지 않은 경우 환자의 삶의 질을 저하시킬 수 있다.
- 위식도역류병의 치료에는 대부분 산분비억제 치료가 필요하다.
- 양성자펌프 억제제는 미란성 및 비미란성 역류질환 치료에 가장 효과적인 약물이다. 위식도역류병의 초기치료는 표준용량의 양성자펌프 억제제를 1일 1회 초소 4-8주간 투여한다.
- 위식도역류병의 초기치료 이후 지속적으로 증상을 조절하고 합병증을 방지하기 위해서는

표 60-6 H. pylori 제균 치료대상³⁸

국내 권고안 지침	근거수준 및 권고등급
1. H. pylori에 감염된 소화성궤양 환자에서 제균치료가 필요하다.	1A
2. 변연부B세포림프종(MALT type)에서 H. pylori 제균치료가 필요하다.	1A
3. H. pylori에 감염되어 있는 조기 위암환자에서는 내시경 절제술 후 제균치료가 필요하다.	1A
4. 위축성 위염/장상피화생 환자의 일부에서 H. pylori 제균치료가 위암 예방에 도움이 된다.	2C
5. 위암의 가족력이 있는 경우 H. pylori에 감염된 가족에서 제균치료가 위암 예방에 도움이 될 수 있다.	2B
6. 소화불량증에서는 H. pylori 검사 후 제균치료보다 내시경검사를 권장한다.	1C
7. 기능성 소화불량증 환자의 일부에서 H. pylori 제균치료가 장기적 증상 개선에 도움이 된다.	2A
8. H. pylori 제균치료는 위식도역류질환의 발생 및 임상 경과에 영향을 미치지 않는다.	2B
9. 소화성궤양의 병력이 있는 환자에서 장기간 저용량 아스피린을 투여하는 경우 소화성궤양 재발 방지를 위하여 H. pylori 제균치료가 필요하다.	2C
10. 장기간 비스테로이드소염제를 투여하는 환자에서 H. pylori 제균치료만으로는 소화성궤양 발생의 위험을 감소시키지 못한다.	1A
11. 만성 특발성 혈소판감소성 자반증 환자에서 H. pylori 제균치료를 권장한다.	1A

근거수준(level of evidence): A, 높음; B, 중간; C, 낮음

권고등급(strength of recommendation): 1, 높음; 2, 낮음

표 60-7 H. pylori 제균요법

약물요법	약물
PPI-근간 삼제요법	• PPI 표준용량 ^a 1일 2회 + clarithromycin 500 mg 1일 2회 + amoxicillin 1,000 mg 1일 2회 (또는 metronidazole ^b 500 mg 1일 2회)
Bismuth-근간 사제요법	• Bismuth 120 mg 1일 4회 + PPI 표준용량 ^a 1일 2회 + metronidazole 500 mg 1일 3회 + tetracycline ^c 500 mg 1일 4회
Bismuth 비포함 사제요법(동시요법)	• PPI 표준용량 ^a 1일 2회 + amoxicillin 1,000 mg 1일 2회 + metronidazole 500 mg 1일 2회 + clarithromycin 500 mg 1일 2회
순차요법	• PPI 표준용량 ^a 1일 2회(1-10일) + amoxicillin 1,000 mg 1일 2회(1-5일) + clarithromycin 500 mg 1일 2회(6-10일) + metronidazole (또는 tinidazole) 250-500 mg 1일 2회(6-10일)
구제요법	• Bismuth 120 mg 1일 4회 + PPI 표준용량 ^a 1일 2회 + metronidazole 500 mg 1일 3회 + tetracycline ^c 500 mg 1일 4회 • PPI 표준용량 ^a 1일 2회 + amoxicillin 1,000 mg 1일 2회 + levofloxacin 250 mg 1일 2회 (또는 500 mg 1일 1회) • PPI 표준용량 ^a 1일 2회 + amoxicillin 1,000 mg 1일 2회 + rifabutin 150 mg 1일 2회

PPI, proton pump inhibitor

^a Lansoprazole 30 mg, omeprazole 20 mg, pantoprazole 40 mg, rabeprazole 20 mg, esomeprazole 20 mg

^b 페니실린에 알레르기가 있는 환자일 경우

^c Tetracycline을 사용할 수 없는 경우 doxycycline 100 mg 1일 2회

대부분의 환자에서 장기간의 양성자펌프 억제제의 유지요법 등의 치료가 필요하다.

[26면] III. 병리와 병인

위식도역류병의 발생에는 여러 생리적 요소들이 복합적으로 작용하는데, 일반적으로 식도의 방어인자(항역류 장벽, 식도 산청소능, 점막의 저항성)와 공격인자(위산, 위내용물의 부피, 십이지장 내용물)의 불균형에 의해서 발생한다.

[28면] 4. 위 관련인자(Gastric factors)

위의 내용물이나 구성성분은 역류성 식도염 발생에 중요한 역할을 한다. 위산은 식도의 점막손상 정도를 결정하며, 위 내용물의 증가는 일과성 하부식도괄약근이완을 유발시킨다.

가. 위산분비

일반적으로 위식도역류병 환자에 있어서 위산분비는 정상인 경우가 많다. 그러므로 위식도 역류병의 발생에 있어서는 위산의 분비량보다는 위산이 어디에 분포하느냐가 더 중요하다고 할 수 있다. 식도점막은 pH 4 미만인 위산의 역류 횟수가 증가하고 역류시간이 길어질수록 손상되는 정도가 증가한다.

[32면] VI. 약물치료

1. 치료목표

위식도역류병의 치료목표는, (1) 환자의 증상을 없애거나 적어도 완화시켜주고, (2) 내시경적 또는 조직학적으로 미란성 식도염이 있는 경우 점막병변을 치유하며, (3) 증상의 재발을 감소시키고, (4) 식도협착이나 Barrett식도, 식도선암 등의 합병증 발생을 예방하는 것이다.

2. 치료의 일반적 접근방법

위식도역류병의 치료는 크게 두 가지 전략으로 접근할 수 있다. 첫 번째는, 위식도역류병의 발생에 관여하는 병태생리기전을 교정해주는 것으로, 일과성 하부식도괄약근 이완의 빈도를 줄이고 식도의 산청소능을 개선시킴으로써 식도가 위산에 노출되는 것을 최소화하는 것이다. 여기에 속하는 치료법으로는 생활습관의 변경을 비롯하여 위장 운동촉진제와 같은 약물요법, 수술적 치료 및 내시경적 시술 등이 있다. 두 번째 전략은, 더 흔히 사용하는 방법으로 위내의 산도를 중화하거나 산분비를 억제함으로써 위내용물이 식도로 역류되더라도 식도점막의 자극이 일어나지 않도록 하는 방법이다. 산분비억제제나 제산제를 사용하는 약물요법이 여기에 속한다. 위식도역류병은 만성질환이므로 지속적인 장기가 치료가 필요할 수 있다.

[33면] 4. 약물요법

위식도역류병에 있어서 약물치료의 성공여부에 영향을 미치는 가장 중요한 세가지 요인은, (1) 산 억제의 정도, (2) 24시간 산 억제의 기간, (3) 치료기간으로 알려져 있다. 위내 pH가 4 이상으로 거의 항상 유지되는 것이 증상의 제거뿐만 아니라 식도염의 치유에도 절대적이라 할 수 있기 때문에 효과적인 위산 억제 기준은 위의 pH를 4 이상으로 유지하는 것이다.

가. 위식도역류병에 사용되는 약물

현재 위식도역류병의 치료에 사용되는 약물로는 양성자펌프 억제제, 히스타민수용체 길항제, 제산제, 위장운동촉진제, 점막보호제, 하부식도괄약근 작용제, 항우울제 및 항불안제 등이 있다. 양성자펌프 억제제, 히스타민수용체 길항제, 제산제의 약리학적 작용 및 이상반응에 대해서는 제8장 소화성궤양을 참고하기 바란다.

1) 양성자펌프 억제제

양성자펌프 억제제는 위식도역류병의 치료에 있어서 위약에 비하여 월등히 효과적일 뿐만 아니라, 히스타민수용체 길항제보다 우수한 치료효과가 입증되었다. 양성자펌프 억제제를 8주

간 투여했을 때 증상의 호전율은 83%이며, 내시경적 병변치유율도 78%로 복되었다. 비미란성 역류질환의 치료에 있어서는 미란성 역류질환에서보다 치료효과가 낮기는 하나, 양성자펌프 억제제는 미란성 및 비미란성 역류질환 치료에 가장 효과적인 약물이라고 할 수 있다. 또한 위 식도역류병의 초기치료로 양성자펌프 억제제를 사용하는 것이 가장 비용 효과적이다. 현재 사용되고 있는 양성자펌프 억제제의 치료효과는 약물의 종류에 상관없이 거의 비슷하다.

표 61-4 위식도역류병의 약물요법

약물명	표준용량	흔한 부작용
히스타민수용체 길항제		두통, 설사, 어지러움, 피로, 혼동
Cimetidine	• 100 mg 1일 2회	
Famotidine	• 20 mg 1일 2회	
Nizatidine	• 150 mg 1일 2회	
Ranitidine	• 150 mg 1일 2회	
양성자펌프 억제제		두통, 설사, 변비, 복통
Omeprazole	• 20-40 mg 1일 1회(또는 20 mg 1일 2회)	
Esomeprazole	• 20-40 mg 1일 1회	
Lansoprazole	• 30 mg 1일 1회(또는 1일 2회)	
Dexlansoprazole	• 30 mg 1일 1회(또는 1일 2회)	
Rabeprazole	• 20 mg 1일 1회(또는 1일 2회)	
Pantoprazole	• 40 mg 1일 1회(또는 1일 2회)	
위장운동촉진제		중추신경/추체외로 이상반응, 유즙분비
Metoclopramide	• 5-10 mg 1일 3-4회	
Domperidone	• 10-20 mg 1일 3회	
Itopride	• 50 mg 1일 3회	• 간기능 장애, 과민반응
Levosulpiride	• 25 mg 1일 3회	
Mosapride	• 5 mg 1일 3회	• 간기능 장애, 과민반응
하부식도괄약근 작용제		• 중추신경계 이상반응
Baclofen	• 5 mg 1일 3-4회로 시작하여 10일만에 걸쳐 1일 용량 • 40-60 mg으로 상향조정	

[37면] 라. 위식도역류병의 장기치료

역류성 식도염과 비미란성 역류질환은 약물치료 중단 후 75-92%의 많은 환자에서 재발된다. 역류성 식도염이 오래 지속되면 식도협착 또는 바렛식도와 같은 합병증이 발생할 수 있으며, 식도선암의 위험이 증가한다. 비미란성 역류질환에 있어서도 증상의 재발은 환자의 삶의 질을 저하시킨다. 따라서 증상의 재발방지를 위한 장기간의 치료가 필요하다. 장기치료로는 일정기간 약물치료를 지속하는 유지요법(maintenance drug therapy)과 증상이 있을 때만 약물을 복용하는 간헐적 요구 약물요법(intermittent on-demand drug therapy), 항역류수술(antireflux surgery), 내시경시술(endoscopic modalities) 등이 있다.

1) 산분비억제제의 유지요법

위식도역류병에 있어서 열공탈장이나 식도의 운동기능이상, 식도의 산청소능 저하 등이 동반된 경우에는 단기간의 양성자펌프 억제제 치료로 지속적인 치료성적을 기대하기 어렵다. 뿐만 아니라 산분비억제제의 투여 중단 후 발생하는 반발성(rebound) 위산과다분비에 의해서

도 증상이 재발할 수 있다. 그러므로 대부분의 환자에서 산분비 억제제의 장기적인 유지요법이 필요하다.

가) 양성자펌프 억제제

양성자펌프 억제제의 유지요법은 히스타민수용체 길항제, 위장운동촉진제 등에 비하여 치료효과가 우수하다. 또한 양성자펌프 억제제는 위식도역류병의 장기치료에 있어서 히스타민수용체 길항제와 비교하였을 때 비용 효과적이기 때문에 위식도역류병의 유지요법에 선호되어 사용된다.

을 제8호증

양성자 펌프 억제제: 헬리코박터 파일로리 제균 치료의 핵심 성분

초록

양성자펌프억제제(PPI)와 아목시실린, 클라리스로마이신, 메트로니다졸의 3가지 항생제 중 2가지 항생제를 병용하면 높은 제균율을 달성하는 것으로 보고되었다. 이러한 요법은 전 세계적으로 표준 요법으로 받아들여지고 있다. PPI 기반 삼중 요법의 이론적 근거는 많은 임상 실험과 많은 실험 증거에 의해 확립되었다. PPIs는 간접효과와 직접효과 모두 헬리코박터 파일로리 제균에 중추추적인 영향을 미친다. (중략) 실제로 임상시험 결과 PPIs 단독으로는 제균 효과가 미약한 것으로 나타났다. PPI의 간접적인 상승 효과는 PPI 기반 삼중 요법에서 제균율을 높이는 것일 수 있다. 가장 강력한 효과는 적대적인 위 환경에서 병용 항생제, 특히 클라리스로마이신과 아목시실린의 안정화 및 항균 효과를 높이는 것이다. 이들은 H. pylori 감염의 제균 치료에서 핵심적인 항생제이다. 또한, PPI는 위액 억제를 통해 항생제를 농축시키는 강력한 활성을 갖는다. 따라서 임상적 측면에서 PPI 기반 삼중 요법에 의한 제균율을 높이기 위해서는 간접효과가 중요한 역할을 할 수 있을 것이다. (중략)

[59면]

헬리코박터 파일로리는 조직학적 위염, 위궤양, 십이지장 궤양, 위 MALT 림프종, 위암의 발병기전에서 주요 병인인자로 인식되고 있다. 헬리코박터 파일로리균 제균 치료는 위 또는 십이지장 궤양의 재발을 완전히 방지하는 것으로 증명되었으며 궤양 질환의 자연사를 변화시켰다[1-3]. 최근의 강력한 증거는 H. pylori 제균이 위암의 발병을 예방할 수 있음을 증명했다[4]. 또한, 제균은 위 MALT 림프종의 호전을 입증하였고[5], 조직학적 관해는 장기간 보존되어 10년 추적 관찰에서 95%까지 긴 전체 생존을 달성하였다[6]. H. pylori 제균을 위해 수많은 약리학적 요법이 제안되었다. 양성자펌프억제제(PPI)와 아목시실린, 클라리스로마이신, 니트로이미다졸의 세 가지 항생제 중 두 가지를 병용하면 높은 제균율을 달성하는 것으로 보고되었다. 이 요법들은 유럽 [7] 및 일본 [8]의 가이드라인 권고에서 PPI 기반 삼중 요법의 수용으로 이어졌다. PPI 기반 삼중 요법의 이론적 근거는 많은 임상 시험 [9] 및 시험관 내 실험 데이

터에 의해 확립되었다. 본 장에서는 **제균 치료에서 PPI의 역할에 대해 임상적, 기본적인 측면에서 논의하고자 한다.** (중략)

[60면] **PPI는 제균 요법의 핵심 성분이다.** (중략)

GU-MACH2 연구 [14]에서는 H. pylori 제균에 대한 오메프라졸 자체의 효능을 연구하였다. OAC군(오메프라졸 20mg, 아목시실린 1,000mg, 클라리스로마이신 500mg, 1일 2회)과 OMC군(오메프라졸 20mg, 클라리스로마이신 250mg, 메트로니다졸 400mg, 1일 2회)의 ITT 분석에서 7일 동안 제균율은 각각 79%, 86%였다. 그러나 O기(오메프라졸: 20mg, 1일 2회)의 제균율은 4%에 불과하였다. 이 결과는 PPI 자체가 헬리코박터 파일로리균에 대해 약한 항균 효과를 가지며 제균 치료의 강력한 효과는 아목시실린과 클라리스로마이신 또는 메트로니다졸과 클라리스로마이신에 대한 시너지 효과 때문일 수 있음을 시사했다.

[61면]

양성자 펌프 억제제가 헬리코박터 파일로리균에 대한 항균 효과를 어떻게 보이는가?

PPI는 직접적 및 간접적 효과인 헬리코박터 파일로리균 감염 퇴치에 중추적인 영향을 미친다(표 1). PPI는 12.5~50 μ g/l[16, 17] 사이의 MIC₅₀에서 시험관 내에서 헬리코박터 파일로리균에 대해 약한 항균 활성을 갖는다. 이러한 효과는 PPIs의 피리미딘 고리의 위치 4에서 플루오로알콕시기의 치환에 의해 향상될 수 있다. 또한, PPI의 여러 산 전환 대사산물도 모 PPI보다 더 강력한 항균 효과를 보여주었다. 또한, PPI에 의한 H. pylori 유레아제의 시험관 내 억제는 H. pylori의 유레아제의 설프히드릴기에 치환된 벤즈이미다졸에 의한 공유 결합의 결과로 추정된다[18]. 세 번째 직접적인 효과는 H. pylori의 ATPase 억제이다[19]. 모든 PPI는 살아있는 H. pylori의 막에서 p 유형의 ATPase에 결합할 수 있고 산성 환경에서 효소 활성을 억제할 수 있다. 이러한 효과는 위의 적대적인 산성 환경에서 H. pylori의 생존에 기여할 수 있다. 그러나 H. pylori에 대한 이러한 시험관 내 항균 효과는 생체 내 제균율 증가에 기여하는 것이 의심스럽다. 앞서 언급한 바와 같이 PPIs 단독은 여러 임상시험에서 분명히 약한 제균 효과를 보였다.

PPI의 간접적인 상승 효과는 PPI 기반 삼중 요법에서 제균율의 상승일 수 있다. 가장 강력한 효과는 복합 항생제의 항균 활성을 안정화하고 높이는 것이다. 여러 논문에서 H. pylori에 대한 항생제의 최소억제농도는 위내 pH에 의존한다는 것을 입증했다(표 2) [20, 21]. 아목시실린의 활성 약물인 암피실린의 MIC₉₀은 pH 5.7-6.0에서 2 μ g/ml이고 pH 7.4에서 0.25 μ g/ml이다. 중성 위 pH에서는 H. pylori에 대한 항균 활성이 8배로 증가한다. 클라리스로마이신의 원형인 에리트로마이신에서는 H. pylori에 대한 항균 활성이 최대 약 20배 이상 증가한다. 이들은 H. pylori 감염의 제균 치료에서 핵심적인 항생제이다. 그러나 H. pylori에 대한 메트로니다

졸의 MIC₉₀은 위내 pH에 의존하지 않는다.

(중략)

[63면]

제균 치료에서 바람직한 양성자 펌프 억제제는 무엇인가?

앞서 설명한 바와 같이 위내 pH에 따라 복합 항생제의 항균 활성이 증가했기 때문에 H. pylori 감염에 대한 PPI 기반 삼중 요법에서 더 높은 제균율을 달성하기 위해서는 **강력한 산 억제 활성이 필요하다**. 클라리스로마이신의 항-H. pylori 활성은 위내 pH에 크게 의존한다. **중성 pH에서는 20배 이상으로 증가한다**. 이 강력한 활성은 위 조직과 위 내강에서 중간 내성 균주의 MIC₉₀ 수준에 도달할 수 있으며 클라리스로마이신 내성(부분적으로)을 극복할 수 있다 [24].

을 제9호증

연속적인 헬리코박터 제균 실패 시의 접근

[17면] 3) 위산 분비 억제

H. pylori 제균 치료에 있어 위산의 분비를 충분히 억제하는 것은 제균 치료의 성공을 위해 **매우 중요하다**. 1999년에 발표된 MACH2 연구에서는 H. pylori 양성인 십이지장궤양 환자 539명을 4군으로 나누어 다음과 같이 제균 치료를 시행하였다; 1) 오메프라졸(omeprazole) + 아목시실린(amoxicillin) + 클라리스로마이신(clarithromycin) (OAC), 2) 아목시실린(amoxicillin) + 클라리스로마이신(clarithromycin) (AC), 3) 오메프라졸(omeprazole) + 메트로니다졸(metronidazole) + 클라리스로마이신(clarithromycin) (OMC), 4) 메트로니다졸(metronidazole) + 클라리스로마이신 (clarithromycin) (MC).¹² 그 결과, 각각의 제균 성공률은 OAC 군에서 94% (ITT 분석)/95% (PP 분석), AC군에서 26% (ITT 분석)/25% (PP 분석) (P<0.001), OMC군에서 87% (ITT 분석)/91% (PP 분석), MC군에서 69% (ITT 분석)/72% (PP 분석) (P<0.001) 인 것으로 나타났다. 이를 통해 **제균 치료를 할 때에는 항생제와 함께 양성자 펌프억제제를 같이 투여하는 것이 효과적임을 증명하였다**.

위산의 분비를 억제시키는 것이 제균 치료 성공 여부에 있어 중요한 이유는 H. pylori의 **생활사와 관련**이 있다. H. pylori는 평균 pH가 1.5~3.5인 위 내 환경에서도 살 수 있는 균으로 알려져 있지만, 이것이 강산에서 쉽게 생존하고 증식할 수 있다는 의미는 아니다. H. pylori가 잘 생존할 수 있는 pH는 4~8.2 사이이며, 그 중에서도 pH가 6~8 정도일 때 H. pylori의 단백질 합성이 일어나 H. pylori가 증식할 수 있는 환경이 된다.^{13,14} 제균 치료를 시행할 때 많이 사용하는 항생제 중 하나인 메트로니다졸은 DNA의 나선형 구조를 파괴하여 단백질 합성을 저해함으로써 살균 효과를 나타내기 때문에 위 내의 산도에 영향을 받지 않는다. 하지만 아목시실린이나 클라리스로마이신의 경우는 균이 분열할 때에 효과를 나타내는 항생제이므로, H.

pylori가 증식하지 않는 pH 4~6인 환경에서는 위강 내 H. pylori의 밀도가 높더라도 항생제에 저항을 띄게 된다. 따라서 양성자펌프억제제 등을 이용하여 위 내의 pH를 6~8 사이로 높이면 H. pylori의 분열을 일으킴으로써 H. pylori 제균에 대한 아목시실린이나 클래리스로마이신의 효과를 향상시킬 수 있다. 같은 맥락에서 제균 치료 시 강력한 위산 분비 억제제인 칼륨 경쟁적 위산 분비 억제제(potassium-competitive acid blockers, P-CABs)을 사용하는 것은 H. pylori 제균 성공률을 더 높일 수 있을 것이라는 가설에 대한 근거가 된다.

[19면] 4) P-CABs 포함 제균 요법

위 내 산도를 높이는 것이 H. pylori 제균 성공률 향상에 도움이 될 것이라는 점에서 P-CABs은 양성자펌프억제제의 대안으로 제시되었다. 초창기 연구는 대부분 보노프라잔(vonoprazan)을 이용하였던 일본 연구들이었는데, 1개의 무작위 대조군 연구와 9개의 후향적 연구(n=10,644)를 메타분석했던 결과에 따르면 1차 제균 치료로서 보노프라잔 포함 3제요법은 양성자펌프억제제 포함 3제요법에 비해 통계적으로 우월한 제균율을 보였고(RR, 1.19 95% CI, 1.15~1.24 P<0.00001 I²=69%), 클래리스로마이신 내성이 있는 H. pylori를 치료함에 있어서도 양성자펌프억제제 포함 3제요법에 비해 더 효과적인 것으로 나타났다(RR, 1.94 95% CI, 1.63~2.31 P<0.00001 I²=0%).²⁷ 하지만 최근에 발표된 또 다른 메타분석 연구에서는 일부 다른 결과들을 보고하였다. 7개의 무작위 대조군 연구(n=1,168)를 분석하였을 때, 1차 치료로서는 P-CABs 포함 요법이 양성자펌프억제제 포함 요법에 비해 통계적으로 의미 있는 효과를 보였으나(RR, 1.18 95% CI, 1.10~1.28 P<0.0001 I²=39%), 구제치료에 있어서는 P-CABs 포함 요법과 양성자펌프억제제 포함요법 사이에 통계적인 차이를 확인하지 못하였다(RR, 1.11 95% CI, 0.69~1.78 P=0.66 I²=73%).²⁸ 하위 분석으로 국가별로 나누어 분석한 결과를 살펴보면, 일본에서 시행된 연구들에서는 P-CABs 포함 요법이 양성자펌프억제제 포함 요법에 비해 통계적으로 우월한 효과를 보였으나(RR, 1.21 95% CI, 1.14~1.29 P<0.00001 I²=45%), 일본 외의 국가들에서는 양 군 간에 차이가 없는 것으로 나타났다(RR, 1.10 95% CI, 0.99~1.22 P=0.07 I²=0%).²⁸

Gao 등²⁹은 1차 제균 치료에 실패한 환자들을 대상으로 보노프라잔을 이용한 고용량 2제요법 결과를 발표하였다. 2020년 5월부터 2021년 6월까지 1차에서 7차까지 제균 치료를 받았던 186명의 환자들을 대상으로 하루 보노프라잔 20 mg 또는 40 mg과 아목시실린 3 g을 14일 동안 투여하였을 때, 제균율은 92.5% (172/186)였고, 부작용은 7.5% (14/186)로 보고하였다.²⁹ 최근 테고프라잔(tegoprazan)을 이용한 이중 맹검, 무작위 3상, 국내 연구 결과가 보고되었는데, 1차 치료로서 테고프라잔 포함 3제 요법은 양성자펌프억제제 포함 3제요법에 비해 열등하지 않음을 보여주었으나 통계적으로 우월한 제균율을 보여주지는 못하였다.³⁰ 앞으로 1

차 치료뿐 아니라 구제 치료 측면에서도 P-CABs 포함 제균 요법의 효과에 대한 국내 연구들이 필요할 것으로 고려된다.

을 제10호증

위식도역류질환의 진단과 치료에 관한 서울 진료지침 2020

[72면 좌측 컬럼]

위식도 역류 질환의 이러한 임상 표현형이 중요한 것은 그 발병 기전에 따라 다른 치료 접근이 필요하기 때문이다. 위식도 역류 질환이 만성적이고 재발이 흔하여 **장기간 산분비억제제를 사용**하게 되는데, 이로 인한 사회경제적 부담이 클 뿐 아니라 약제 사용과 연관된 부작용이 일부 보고되고 있으며, 불필요한 항역류 수술이 시행되는 경우가 있어 위식도 역류 질환의 임상 표현형을 이해하고 적절한 치료를 하는 것이 중요하다. 최근 리옹 합의(the Lyon consensus)에서는 객관적인 검사를 통하여 위식도 역류 질환이 확인된 '입증된 위식도 역류 질환(proven gastroesophageal reflux disease)'이라는 개념을 강조하였고, 그 진단 기준을 강화하였다[6]. 위식도 역류 질환의 임상 표현형에 따라 맞춤형 치료 방법의 선택은 불필요한 치료를 최소화하고 제한된 의료 자원을 효과적으로 사용할 수 있게 할 것이다.

양성자펌프억제제

양성자펌프억제제를 사용한 위식도 역류 질환의 초기 치료

권고안 17. 위식도 역류 질환의 초기 치료로 4주에서 8주의 1일 1회 표준 용량 양성자펌프억제제 투여를 권고한다.

근거 수준: **높음**

권고 강도: **강함**

전문가 의견: 전적으로 동의(77.8%), 대체로 동의(22.2%), 미정(0.0%), 대체로 동의하지 않음(0.0%), 전적으로 동의하지 않음(0.0%)

칼륨경쟁적 위산분비억제제

권고안 21. 칼륨경쟁적 위산분비억제제는 양성자펌프억제제와 대등한 효과로 위식도 역류 질환의 초기 치료로 권고된다.

근거 수준: **중등도**

권고 등급: **강함**

전문가 의견: 전적으로 동의함(66.7%), 대체로 동의함(33.3%), 미정(0.0%), 대체로 동의하지 않음(0.0%), 전적으로 동의하지 않음(0.0%)

을 제11호증

소화성 궤양의 진단과 관리

[398면] 2. 약물치료

헬리코박터균의 발견과 더불어 소화성 궤양 발생의 병태생리 기전에 대한 이해가 깊어지면서 소화성궤양에 대한 치료에는 많은 발전이 있었다. 20세기 중반만 하더라도 소화성 궤양은 높은 이환율과 낮은 치료율로 난치성 질환으로 간주되며 외과적 수술이 치료의 근간을 이루었다. 하지만 1970년대 초반 Brimblecombe 등에 의한 히스타민-2 수용체길항제(histamin-2 receptor antagonist, H2RA) 개발, 1980년대 초반 Olbe 등에 의해 양성자펌프억제제(proton pump inhibitor, PPI) 개발 등 산 분비 억제제의 등장으로 인하여 소화성 궤양은 이제 약물로 치료가 가능한 내과적 질환으로 그 인식이 변하였다.

1) 헬리코박터균 제균 요법

소화성 궤양의 치료에 있어서 헬리코박터균의 제균은 무엇보다 중요하다. 궤양의 단계(활동기, 치유기, 반흔기)에 관계없이 헬리코박터균의 감염 여부를 확인해야 하며, 감염이 확인되면 반드시 제균치료를 시작해야 한다. 이것은 궤양의 치유뿐만 아니라 재발방지에도 중요한 역할을 한다. 헬리코박터균의 1차 제균요법에는 PPI를 근간으로 하는 여러 가지 약제의 조합방법이 있으나, 현재 국내에서는 1주간 'PPI+clarithromycin (CLA)+amoxicillin (AMX)'의 삼제요법을 적용하는 것이 표준적인 1차 제균요법으로 널리 사용되고 있다.^{43,44)} (중략)

2) 산 분비 억제제

산분비억제제로는 H2RA 계열과 PPI 계열의 약제가 있다. H2RA는 PPI의 등장 이전부터 궤양치료에 사용되었던 약제로 위체부와 위저부에 분포하는 벽세포(parietal cell)의 산분비 경로에서 히스타민수용체를 차단하여 산분비를 억제시키는 작용을 한다. 하지만 위산분비는 히스타민수용체 외에도 콜린성 자극이나 가스트린 등에 의해서도 분비되므로, 산분비의 마지막 단계의 양성자펌프(proton pump, H⁺-K⁺ ATPase) 자체를 억제하는 PPI보다는 위산분비 억제효과가 떨어진다. (중략)

PPI의 종류로는 omeprazole, lansoprazole, rabeprazole, pantoprazole, esomeprazole, ilaprazole, revaprazan 등이 있으며, 각각의 약제는 생물학적 이용능, 최고혈중농도, 배출경로 등에서는 다소의 차이가 있으나, 여러 가지 연구를 통해서 효능 면에서는 큰 차이가 없음이 밝혀져 있다. PPI는 앞에서 언급한 대로 산 분비의 마지막 단계를 차단하므로 산 분비 억제작용이 H2RA에 비해 강력하며, 또한 헬리코박터균에 대한 제균효과까지 있으므로 현재 궤양치료에 있어서 첫 번째 선택 약제로 여겨지고 있다. (중략)

[399면]

결론

헬리코박터균의 발견과 H2RA와 PPI 제제의 개발은 소화성 궤양의 치료에 있어서 혁신적인 변화를 가져왔다. 소화성 궤양의 치료에 대한 원칙을 한마디로 요약하자면 헬리코박터균의 감염 여부 확인을 통한 제균요법 시행과 함께 위산 분비 억제제 유지치료라 할 수 있겠다. (중략)

요약

(중략) 소화성 궤양의 병인에는 위산 분비와 함께 헬리코박터균이 관여하며, 여기에 방어인자들의 감소도 영향을 끼친다. 이러한 소화성 궤양의 치료의 근간은 양성자펌프억제제나 2형 히스타민수용체 길항제 같은 산 분비 억제제이며, 여기에 방어인자 증강제도 치료에 도움이 될 수 있다. 헬리코박터균 감염이 동반된 소화성 궤양의 경우 재발 방지를 위해 제균 치료는 필

수적이며, 제균 치료의 확인은 상부 위장관 내시경 추적 검사 시에 조직검사를 이용하여 신속요소분해효소검사를 이용하거나 또는 내시경 검사 없이 요소호기검사를 통해 확인할 수 있다.

을 제12호증

총설 : 2020 한국의 H. pylori 감염 치료를 위한 증거 기반 지침

[169면 좌측 컬럼]

이번 개정안은 설명할 수 없는 철분 결핍 빈혈(IDA), 위선종의 내시경적 절제술(ER) 후, 위축성 위염(CAG, chronic atrophic gastritis) 및/또는 IM(Intestinal Metaplasia, 장상피화생) 환자의 제균 요법과 같은 부가 적응증에 대한 체계적 고찰을 실시하여 증거를 생성하는 것을 목적으로 한다.

효과적인 제균을 위해서는 항-분비제가 포함된 다제항생제 요법을 사용한다. 성공하지 못한 제균은 높은 박테리아 부하, 높은 위산, 헬리코박터 균주의 독성 및 불량한 순응도와 관련이 있다. 그러나 항생제 내성 증가, 특히 클라리스로마이신 내성은 제균율을 감소시키는 주요 원인으로 보인다.

[174면 우측 컬럼]

4) 만성 위축성 위염 및 IM

만성 위축성 위염과 IM이 동반된 상태에서 H. pylori 제균이 위암 예방에 효과적인가?

H. pylori 제균은 위암 발생 위험을 낮출 수 있다. 하지만 제균이 만성 위축성 위염(CAG)과 IM을 포함한 전(pre)-암 병변이 있는 개인에게 유익할 수 있을지는 논란의 여지가 있다.

최근 발표된 두 가지 메타분석에서는 비위축성 또는 CAG가 있는 개인은 위암의 위험을 줄이는 데 제균의 혜택을 받은 반면 IM 및 이형성이 있는 개인은 그렇지 않은 것으로 나타났다. H. pylori 제균의 효과는 점막 위축의 정도에 의해 영향을 받을 수 있다. H. pylori 제균은 광범위한 위축성 위염 환자보다 경증 점막 위축 환자에게 더 유리할 수 있다.

[175면 우측 컬럼]

2. H. pylori 제균 요법

1) 일차 요법

처음으로 H. pylori 제균 치료를 받는 환자에서 다음 네 가지 요법 중 하나를 사용할 수 있다: 클라리스로마이신 후 14일 표준 삼중 요법, 비-비스무트 사중 요법, 7일 표준 삼중 요법 내성 검사 및 비스무트 4중 요법.

(1) 표준 삼중 요법

표준 삼중 요법이 H. pylori 제균을 위한 1차 요법 중 하나가 될 수 있는가?

진술 4. 14일 동안 매일 표준 삼중 요법(표준 용량 PPI, 아목시실린 1g, 클라리스로마이

신 500mg 2회 투여)을 복용할 것이 1차 요법으로 권고된다.

권고 등급: **강함**

근거 수준: 보통

전문가 의견: 전적으로 동의 (27.0%), 대부분 동의 (50.0%), 부분적으로 동의 (14.0%), 대부분 반대 (9.0%), 전혀 동의하지 않음(0%), 확실하지 않음(0%)

1차 요법을 적절히 선택하기 위해서는 지역적 내성 양상 및 제균율에 대한 고려가 필요하다. 순응도, 위산도, 박테리아 부하와 같은 많은 요인들이 삼중 요법의 효능과 관련이 있다. 하지만 표준 삼중요법의 제균율은 주로 클라리스로마이신 내성에 영향을 받는다. 클라리스로마이신 내성은 한국에서 지난 10년 동안 증가했으며, 클라리스로마이신 내성률은 한국에서 17.8%-31.0%로 보고되었다. 클라리스로마이신 내성의 지리적 분포는 매우 가변적인 것으로 보고되었다. 최근 발표된 우리나라의 전국적인 항생제 내성 지도 연구에 따르면 클라리스로마이신의 내성률은 서울 및 충청 지역에서 15% 미만이었고 다른 지역에서는 15% 이상이었다. 이러한 결과는 클라리스로마이신 삼중 요법이 여전히 한국의 일부 지역에서 일차 치료제로 허용된다는 것을 시사한다.

을 제13호증

일본소화기병학회 위식도 역류 질환(GERD) 진료 지침(2021) (개정 제3판)
(55면)

CQ 4-1

(2) 치료

수단

경증 역류성 식도염의 초기 치료로 PPI와 P-CAB 중 어느 것을 권장하는가?

권고

- 경증 역류성 식도염의 초기 치료에 있어서 PPI와 P-CAB은 모두 내시경적

식도 점막상해의 치유를 가져오므로, 경증 역류성 식도염의 제1 선택약으로서 사용하는 것을 추천한다.

[권고 강도: 강(합의율:100%), 근거 레

벨 : B]

[해설]

경증 역류성 식도염은 내시경적 중증도 분류인 로스앤젤레스 분류에서의 Grade A와 Grade B에 해당한다. 이전 판에서는 초기 치료에 권장되는 제1 선택제는 PPI였지만, 전

판 발간 이후 실제 임상에서 사용 가능하게 된 P-CAB가 새로운 치료 옵션이 되었다. 초기 치료로 8 주 이내로 정의하고 경증 역류성 식도염 치료에서 기존 PPI와 P-CAB 중 어느 것이 권장되는지에 대한 정형적 체계적인 검토를 실시했다. 덧붙여 이번 검토에서는 국내에서 사용 가능한 기존 PPI와 P-CAB(보노프라잔)에 관한 연구 논문을 대상으로 하고, 그 대상 논문 수에 한계가 있기 때문에, 설정 가능한 결과는 내시경적 점막 치유만이 었다.

(59면)

CQ 4-2

(2) 치료

수단

중증 역류성 식도염의 초기 치료로 PPI와 P-CAB 중 어느 것을 권장하는가?

권고

- 중증 역류성 식도염의 초기 치료로 보노프라잔 200mg/일을 4주간 투여하는

것을 제안한다.

[권고 강도: 약(합의율:100%), 근거 레

벨 : C]

[해설]

「중증 역류성 식도염의 초기 치료로 PPI와 P-CAB 중 어느 것을 권장하는가?라는 CQ에 대하여 역류성 식도염, 보노프라잔, 프로톤 펌프 저해제라는 키워드로 문헌 검색을 실시한 결과, PubMed : 165 건, Cochrane : 15 건, 의증지 : 207 건이 검출되었다. 또한 최근 발표된 네트워크 분석과 비용 대비 효과를 조사한 2 건의 문헌을 추가했다. 1차 스크리닝에서는 9건의 문헌이 선택되었지만 1건은 메타 분석의 프로토콜 논문으로 제외되었다. 8건의 문헌이 2차 스크리닝의 대상이 되었지만, 경증 역류성 식도염과 중증 역류성 식도염을 나누어 데이터를 나타낸 문헌은 2건뿐이었다. 한편, 검색기간 외에 1건의 RCT가 발표되어 있어, 이 1건을 추가한 합계 3건의 RCT에 대해서 정성적 체계적 검토를 실시했다. 또한 모든 RCT 모두 결과는 역류성 식도염 치유율이었으며, 역류성 식도염의 비치유율을 결과로 하여 메타 분석을 실시했다.

을 제14호증

2016년 개정판 H. pylori 감염의 진단 및 치료 가이드라인

[서문 2단락]

일본에서는 2013년에 H. pylori 위염에 대한 제균 치료로 보험적용이 확대되었는데, 본 학

회의 지침이 지금까지의 보험적용에 중요한 역할을 담당해 왔다. 이 적용확대에 의해 일본에서의 H. pylori 제균 인구가 급속히 증대하여 H. pylori를 박멸하여 위암 예방에 연결시키기 위한 기반이 마련되었다고 생각한다. 이러한 배경을 근거로 하여 7년만의 지침 개정을 단행했다. 이번에도 종래와 같이 진단과 치료에 관해서는 성인을 대상으로 한 지침으로서 적응, 진단, 치료에 대해서 개정을 실시했다. 개정은 온라인으로 검색할 수 있는 최신의 논문을 포함한 증거에 기반하였다.

이번 개정에서는 H. pylori 제균의 적응 질환은 H. pylori 감염증이라는 기본방침은 바뀌지 않습니다만, H. pylori 감염 위염이 보험적용이 됨에 따라 다소 수정할 필요가 생겼다. 게다가 H. pylori 감염과 관련성이 추측되는 질환이 신규로 추가되었다. (중략)

H. pylori 제균에 있어서의 세계적인 상황으로서, 제1 선택의 제균법에는 90% 이상의 제균 성공률을 기대할 수 있는 요법이 요구되고 있다. 그러나 일본에서의 보험 진료에서는, 지금까지 1차 제균은 프로톤 펌프 저해제(PPI)와 아목시실린, 클라리스로마이신의 조합, 2차 제균은 PPI와 아목시실린, 메트로니다졸의 조합으로 정해져 있다. 클라리스로마이신의 1차 내성률의 증가와 함께, 보험 진료상에서의 1차 제균법에서는 90%이상의 제균 성공률은 전혀 기대할 수 없다. **최근 칼륨 이온을 이용한 1차 제균 요법에서도 클라리스로마이신 감수성 균이라면 90%의 제균율을 달성할 수 있다.** 나아가 **PPI 또는 P-CAB와 아목시실린, 메트로니다졸의 조합**으로 높은 제균율을 기대할 수 있다. 세계적으로 90% 이상의 제균율을 기대할 수 있는 요법을 제1 선택의 제균 요법으로 권장하는 것이 당연하다고 생각하며, 기존의 지침에서 변경하여 제균 요법의 선택은 약제 감수성 시험을 실시하여 가장 높은 제균율이 기대되는 조합을 권장한다고 했다.

[21면]

7. 위식도 역류질환

위식도 역류질환에 대해 **장기적으로 산 분비 억제제를 투여**하는 경우에 H. pylori 감염 합병 예에서는 미리 제균해 둘 것을 권장한다. 위 전정부 우위 위염에서는 H. pylori 제균에 의해 위산 분비가 감소하고 위식도 역류질환이 개선된다. 또, H. pylori 제균 후에 위식도 역류질환의 발병이나 증상 악화를 인정하는 경우가 있지만, 위식도 역류질환의 존재가 H. pylori 제균에 방해가 되지 않는다.

해설

위식도 역류질환(gastroesophageal reflux disease: GERD)은 위 내용물의 역류에 의해 불쾌한 증상 혹은 합병증을 일으킨 병태이며, 식도 점막 상해를 가진 '역류성 식도염'과 증상만으로 점막 상해를 인정하지 않는 '비미란성 위식도역류증: NERD'로 분류된다.

십이지장궤양 환자와 같이 H. pylori 감염이 위 전정부에 국한되어(위 전정부 우위 위염), 위 체부에 염증이 강하지 않은 경우는 고산 상태이기 때문에 H. pylori 제균에 의해 위산분비가 감소하고 역류성 식도염이 개선되는 것이 보고되어 있으며, 제균이 권장된다.

GERD 환자의 치료에는 양성자 펌프 억제제(PPI)등의 위산 분비 억제제가 장기 계속 사용되는 경우가 많지만, H. pylori 감염자에서는 주의를 요한다. 1996년에는 H. pylori 감염자에서는 PPI의 사용에 의해 위 체부 위염이 악화되어 위 체부 점막 위축이 진전되는, 즉 발암 위험이 상승할 가능성이 보고되고 있다. 그 후, 그 가능성에 대한 논의가 활발히 이루어졌는데, 2015년의 체계적 검토에서 H. pylori 감염자에서는 PPI의 장기 지속 사용에 의해 유의하게 위 체부 점막 위축이 진전되는 것이 나타나기에 이르렀다. 즉, H. pylori 감염자에서는 PPI의 장기 지속 사용 전에 미리 제균해 둘 필요가 있다.

을 제15호증

일본소화기질환학회(2020), 소화성궤양 진료지침 2020(개정 제3판)

CQ 3-1

(2)1차 제균

일차 제균 치료는 어떤 요법을 권장하는가?

권장

- **보노프라잔**을 이용한 아목시실린 및 클라리스로마이신의 3제 요법은 PPI 사용시보다 제균율이 높으므로 1차 제균 치료에서는 **보노프라잔**을 사용하는 것이 권장된다.

【권장의 강도 : 강 (합의율 100%), 에비던스 레벨 : A】

- 3제 요법의 항균제 선택은 아목시실린 및 클라리스로마이신 또는 메트로니다졸의 조합을 권장한다. 일본에서는 클라리스로마이신의 내성균률이 높기 때문에 아목시실린과 메트로니다졸의 조합을 권장한다(보험 적용 제외).

【권장의 강도 : 강 (합의율 100%), 에비던스 레벨 : A】

- **PPI 사용 시에는 순차적(연속) 치료 및 4제 병용 요법은 3제 요법에 비해 제균 효과가 우수하므로 실시하도록 제안한다(보험 적용 외).**

【권장의 강도: 약(합의율 100%), 에비던스 레벨: A】

해설 ■

현재 일본의 보험진료에서는 H. pylori에 대한 1차 제균요법은 **PPI 혹은 보노프라잔(VPZ)**과 아목시실린(AMPC)+클라리스로마이신(CAM)의 2종류의 항균약을 7일간 투여하는 것이 인정되고 있다. 2015년의 '소화성궤양 진료 가이드라인 2015(개정 제2판)'의 발간시와 비교하여 일본의 CAM 내성균률이 35~40% 전후로 증가 경향을 보이고 있는 점, **PPI보다도 강력한 산분비억제제인 VPZ의 사용이 가능해진 점 등 제균 치료를 둘러싼 환경은 크게 변화하고 있다.**

[제66면]

CQ 4-1

(1)치료 수단(위궤양)

위궤양에 대한 비제균 치료(초기 치료)에 어떤 약제를 권장할 것인가?

권장

1) 제1선택약

● PPI(오메프라졸, 란소프라졸, 라베프라졸 나트륨, 에소메프라졸 마그네슘 수화물) 및 보노프라잔(VPZ) 중 하나를 제1선택제로 하는 것을 권장한다.

【권장의 강도 : 강 (합의율 100%), 에비던스 레벨 : A】

을 제16호증

위식도 역류질환의 진단 및 관리를 위한 ACG(미국소화기학회) 임상지침

표 1. 권고의 요약 및 강도

	근거품질 등급	권고강도 등급
GERD의 진단		
자각증상이 없는 고전적인 GERD 증상의 속쓰림 및 역류 환자의 경우, 식사 전에 매일 1회 경험적 PPIs의 8주 시험을 권장한다.	중	강력
고전적인 GERD 증상이 PPI의 8주 경험적 시험에 반응하는 환자에서 PPI를 중단하려고 시도하는 것을 권고한다.	하	조건부
심장 질환을 배제할 수 있는 적절한 평가를 받은 흉통 환자에서는 GERD에 대한 객관적 검사(내시경 및/또는 역류 모니터링)가 권고된다.	하	조건부
우리는 GERD에 대한 진단 검사로 단독 바륨 연하를 권고하지 않는다.	하	조건부
우리는 연하곤란 또는 기타 자각 증상(체중 감소 및 GI 출혈)을 보이는 환자와 바렛 식도에 대한 여러 위험 인자를 가진 환자의 평가를 위한 첫 번째 검사로 내시경을 권장한다.	하	강력
GERD의 진단이 의심되지만 명확하지 않고 내시경 검사에서 GERD의 객관적 증거가 없는 환자의 경우, 우리는 역류 모니터링을 요법을 통해 수행하여 진단을 확립할 것을 권고한다.	하	강력
우리는 LA 등급 C 또는 역류성 식도염의 내시경 증거가 있는 것으로 알려진 환자 또는 장분절 바렛 식도가 있는 것으로 알려진 환자에서 GERD에 대한 진단 테스트로서 역류모니터링 요법을 하는 것에 반대한다.	하	강력
GERD 관리		
GERD 증상 개선을 위해 과체중 및 비만 환자의 체중 감량을 권고한다.	중	강력
취침 2~3시간 이내에 식사를 피할 것을 제안한다.	하	조건부
우리는 GERD 증상이 있는 환자에서 담배 제품/흡연을 피하는 것을 제안한다.	하	조건부
GERD 증상 조절을 위해 "자극적 식품"을 피할 것을 제안한다.	하	조건부
우리는 야간 GERD 증상에 대해 침대 머리를 높이는 것을 제안한다.	하	조건부

우리는 EE 치유를 위해 H2RA로 치료하는 것보다 PPI로 치료하는 것을 추천한다.	상	강력
우리는 EE에 대한 치료 유지를 위해 H2RA보다 PPIs로 치료하는 것을 추천한다.	중	강력
GERD 증상 조절을 위해 취침 시간이 아닌 식사 30-60분 전에 PPI 투여를 권장한다.	중	강력
EE 또는 바렛 식도가 없고 PPI 요법으로 증상이 해결된 GERD 환자의 경우 PPI를 중단하려는 시도를 해야 한다.	하	조건부
PPIs를 이용한 유지 요법이 필요한 GERD 환자의 경우, GERD 증상을 효과적으로 조절하고 역류성 식도염의 치유를 유지하는 최저 용량으로 PPIs를 투여해야 한다.	하	조건부
우리는 PPI 비-반응자에서 의료 요법의 일상적인 추가를 권고한다.	중	조건부
LA C 또는 D 등급 식도염 환자에 대해서는 무기한 유지 PPI 요법 또는 항역류 수술을 권고하였다.	중	강력
GERD의 객관적인 증거가 없는 경우 바클로펜을 권장하지 않는다.	중	강력
위 마비의 객관적 증거가 없는 한 GERD 요법에 대한 모든 종류의 위장관 운동 촉진제를 사용한 치료를 권고한다.	하	강력
임신 중 이외에는 GERD 요법으로 수크랄페이트를 권고하지 않는다.	하	강력
NERD 환자의 속쓰림 증상 조절을 위해 필요시/ 또는 간헐적 PPI 요법을 제안한다.	하	조건부
식도 외 GERD 증상		
GERD에 증상을 부여하기 전에 가능한 식도 외 증상이 있는 환자에서 비 GERD 원인에 대한 평가를 권고한다.	중	강력
우리는 전형적인 GERD 증상(예를 들어, 속쓰림 및 역류) 없이 GERD의 식도 외 증상이 있는 환자에게 PPI 요법 전에 평가를 위해 역류 검사를 받도록 권고한다.	중	강력
식도 외 증상과 전형적인 GERD 증상이 모두 있는 환자의 경우 추가 검사 전 8-12주 동안 매일 2회 PPI 요법 시험을 고려하는 것이 좋다.	하	조건부
우리는 상부 내시경을 GERD 관련 천식, 만성 기침 또는 LPR의 진단을 확립하는 방법으로 사용해서는 안 된다고 제안한다.	하	조건부
후두경 검사 소견만으로 LPR 진단에 반대할 것을 제안하고 추가 검사를 고려해야 한다고 권고한다.	하	조건부
식도 외 역류질환으로 치료받은 환자에서 수술적 또는 내시경적 항역류 수술이 환자에 대한 객관적 증거가 있는 환자에서만 권고된다.	하	조건부
불응성 GERD		
불응성 GERD 우리는 불응성 GERD 관리의 첫 단계로 PPI 요법의 최적화를 권장한다.	중	강력
이전 pH 모니터링 연구나 장-분절 바렛 식도 또는 중증 역류성 식도염(LA C 또는 D 등급)을 보여주는 내시경으로 GERD 진단이 확립되지 않은 경우, OFF PPI를 수행하는 식도 pH 모니터링(Bravo, 카테터 기반 또는 결합 임피던스-pH 모니터링)을 권고한다.	하	조건부

증상이 1일 2회 PPI 요법에 적절하게 반응하지 않은 GERD의 확진된 진단을 받은 환자에 대해 PPI에 대해 수행된 식도 임피던스-pH 모니터링을 권고한다.	하	조건부
1차 PPI-불응성 증상으로 역류가 있고 객관적 검사로 기록된 위식도 역류 이상이 있는 환자의 경우 항역류 수술이나 TIF를 고려하는 것이 좋다.	하	조건부
GERD를 위한 수술 및 내시경 옵션		
객관적인 GERD의 증거가 있는 환자의 장기 치료를 위한 옵션으로 숙련된 외과의가 수행하는 항역류 수술을 권한다. 그러한 환자에는 중증의 역류성 식도염(LA C 또는 D 등급), 큰 열공 탈장 및/또는 수술로 가장 큰 혜택을 볼 가능성이 있는 지속적이고 골치 아픈 GERD 증상이 있는 사람들이 있다.	중	강력
의료 관리에 실패한 역류성 환자에게 복강경 안저 주름술의 대안으로 MSA에 대한 고려를 권고한다.	중	강력
이 절차의 후보이며 생활방식 변경에 대한 위험과 요구 사항을 기꺼이 받아들이는 비만 환자를 치료하기 위한 옵션으로 RYGB를 권고한다.	하	조건부
EE, 미란성 식도염; GERD, 위식도역류질환; GI, 위장관; 권고 등급, 평가, 발달 및 평가; H2RA, 히스타민-2-수용체 길항제; LA, 로스앤젤레스; LPR, 후두인두 역류; MSA, 자기 괄약근 증대; NERD, 비침식성 역류 질환; PPI, 양성자 펌프 억제제; TIF, 경구적 무절개 안저주름형성; RYGB, 루엡와이 위 우회술.		
[35면]		
약물 치료		
GERD를 위한 약리학적 요법의 중심은 위산의 중화 또는 감소에 관한 약물 치료이다. 이 부류의 작용제는 제산제, H2RA 및 PPI를 포함한다. (중략)		
양성자 펌프 억제제		
PPI는 H2RA에 비해 개선된 치유뿐만 아니라 일관되게 우수한 속쓰림 및 역류 완화를 입증하는 충분한 데이터에 기초하여 가장 일반적으로 처방되는 약물이다.		
을 제17호증		
ACG(미국소화기학회) 임상지침: H. pylori 감염 치료		
초록		
H. pylori는 소화불량, 소화성 궤양 질환 및 위암을 유발하는 만연한 전 세계적 감염성 질환이다. 미국 소화기학회는 북미에서 H. pylori 감염 환자의 증거 기반 관리를 알리기 위해 이 임상 실무 지침(CPG)을 의뢰했다.		
[1731면 우측 컬럼]		
(중략) 고려된 중재는 양성자 펌프 억제제(PPI) -클라리스로마이신 3중 요법, 비스무트 4중		

ACG Clinical Practice Guideline

Treatment of <i>H. pylori</i> Infection in North America				
Regimen	Treatment Naive	Treatment-Experienced (Salvage)		Penicillin Allergy
		Empiric	Proven antibiotic sensitivity	
Optimized Bismuth Quadruple	☑☑☑	☑☑	☑☑	☑☑☑ *
Rifabutin Triple	☑☑	☑☑	☑☑	
Vonoprazan Dual	☑☑	?	?	
Vonoprazan Triple			☑☑	
Levofloxacin Triple			☑☑	

☑☑☑ Recommended ☑☑ Suggested ? May be considered when other treatments are not options

* When Bismuth Quadruple Therapy not an option, consider referral for formal penicillin allergy testing and/or desensitization

요법(BQT), 동시 요법, 리파부틴 3중 요법, PCAB 2중 요법, PCAB 3중 요법, 퀴놀론 기반 요법, 고용량 PPI 2중 요법, 감수성 유도 요법 및 프로바이오틱스였다. 비교군으로는 PPI-클라리스로마이신 3중 요법, BQT, 경험적(즉, 감수성 유도되지 않음) 요법이 포함되었다. 치료 요법의 개별 구성 요소 및 해당 중재군과 대조군의 투여량/빈도는 개별 연구에서 정의된다; 이는 데이터 평가 목적으로 기록되었다. 고려된 결과는 치료 의도(ITT) 및 프로토콜별(PP) 분석, 치료 준수 및 부작용 발생률 측면에서 제균율이었다.

[1735면]

표 4. *H. pylori* 검사 및 치료 적응증

H. pylori 감염을 검사하고 치료할 그룹^a:

· 소화성 궤양 질환: 이전 병력 또는 활성 질환

[1737면]

표 5. *H. pylori* 감염 치료 미경험 환자에 대한 권고 요법

요법	약물(용량)	투여간격	FDA 승인	권고
	PPI (표준 용량)^b	b.i.d	아니	강력
최적화된 비스무트 4중 요법 ^a	비스무트 (120-300mg)	q.i.d	오 ^c	(중간 수준 증거)
	또는 (300mg) ^d	q.i.d		
	섭살리실레이트	t.i.d. 또는		

리파부틴 3중(Talicia) ^f	테트라사이클린 (500mg) ^e		q.i.d.	조건부 (낮은 수준 증거)
	메트로니다졸 (500mg)			
	오메프라졸(10mg) ^b			
PCAB 2중 (Qozuezna DualPak) ^g	아목시실린(250mg)		4 캡슐 t.i.d.	조건부 (중간 수준 증거)
	리파부틴(12.5mg)			
	보노프라잔(20mg)		b.i.d.	
PCAB 3중 (Qozuezna TriplePak) ^h	아목시실린(1000mg)		t.i.d.	조건부 (중간 수준 증거)
	보노프라잔(20mg)			
	클라리스로마이신(500mg)		b.i.d.	
	아목시실린(1000mg)			증거)

[1743면]

표 6. H. pylori 치료 경험 환자에 대한 권고 요법

요법	약물(용량)	투여간격	AST 요구 ?	권고
최적화된 비스무트 4중 요법 ^a	PPI (표준 용량) ^b	b.i.d	아니 오	조건부 (매우 낮은 수준 증거)
	비스무트 십시트레이트 (120-300mg)	q.i.d		
	또는 십살리실레이트 (300mg)	q.i.d		
	테트라사이클린 (500mg)	t.i.d. 또는		
	메트로니다졸 (500mg)	q.i.d.		
리파부틴 3중	PPI(표준 내지 2배 용량) ^b	b.i.d.	아니	조건부
	아목시실린(1000mg)	b.i.d. 또는	오	(낮은 수준

		t.i.d.		
	리파부틴(50-300mg)	q.d., bid 또는 (Talcia 50mg tid) ^c	증거)	
	PPI (표준 용량) ^b			
		bid	조건부	
레 보 플 록 사	레보플록사신(500mg) ^d	qd	예	(낮은 수준
신 3중 ^d	아목시실린(1000mg) 또는	bid	증거)	
	메트로니다졸 ^e (500mg)			
P-CAB 3중	보노프라잔(20mg)			권고하지
(Voquenza	클라리스로마이신(500mg)	b.i.d.	예	않음(증거
TriplePak) ^f	아목시실린(1000mg)			차이)
	보노프라잔(20mg) 또는	b.i.d. 또는		권고하지
고용량	PPI(2배용량)	tid	예	않음(증거
2중 요법 ^g	아목시실린(1000mg)	tid		차이)
을 제18호증				
[미국 소화기학회 홈페이지] 소화성 궤양 질환				
원인/위험 인자				
궤양의 가장 중요한 두 가지 원인은 H. pylori 감염과 NSAID로 알려진 약물군이다.				
H. pylori("HP"라고도 함)은 감염자의 위에 사는 박테리아다. H. pylori가 궤양을 유발할 수 있다는 이해는 20세기 후반의 가장 중요한 의학적 발견 중 하나였다. 사실, 배리 마셜 박사와 J. 로빈 워렌 박사는 이 발견으로 2005년 노벨 의학상을 수상했다.				
H. pylori에 감염된 사람들은 소화성 궤양에 걸릴 위험이 높다. 궤양 진단을 받으면 종종 H. pylori 검사를 실시한다. H. pylori를 진단하기 위한 검사는 여러 가지가 있으며 사용되는 검사의 종류는 상황에 따라 다르다.				
H. pylori에 감염된 궤양 환자는 감염 치료를 받아야 한다. 치료는 보통 3~4가지 약물을 복용하는 것으로 이루어진다. 약물 요법은 항생제 요법 및 아마도 펩토-비스몰과 같은 비스무트 함유제와 함께 양성자 펌프 억제제(PPI)를 사용한 산 억제 요법을 사용할 것이다. H.				

pylori는 치료하기가 매우 어려울 수 있으므로, 이 감염으로 치료를 받는 사람들은 처방된 대로 전체 항생제 과정을 밟는 것이 매우 중요하다.

치료

궤양을 치료하는 방법은 여러 가지 특징에 따라 다르다. 거의 모든 소화성 궤양은 양성자 펌프 억제제(PPI)로 치료될 것이다. PPIs는 알약으로 복용하거나 IV로 투여할 수 있는 강력한 산 차단 약물이다.

[별지 3] 케이캡정 의약품 품목허가 허가보고서

을 제24호증

○ 효능·효과

1. 미란성 위식도역류질환의 치료

2. 비미란성 위식도역류질환의 치료

○ 사용상의 주의사항

(중략)

4. 일반적 주의

(중략)

2) 시아노코발라민(비타민B12) 결핍 : 위산 억제약물을 장기간(예, 3년 이상) 매일 투여하는 경우, 저염산증 또는 무위산증에 의해 시아노코발라민 흡수장애가 나타날 수 있다. 문헌에서 **위산 억제 약물** 투여 시에 시아노코발라민 결핍이 드물게 보고되었다. 시아노코발라민 결핍과 같은 임상증상이 관찰되는 경우 이러한 진단을 고려해야 한다. (중략)

5. 상호작용

1) pH-의존성 흡수 약동학을 보이는 약물

위산의 pH가 생체내이용률의 중요한 결정 요인이 되는 약물인 경우에는 **이 약에 의한 위산분비억제작용** 때문에 약물의 흡수가 저해될 수 있다. (중략)

13. 전문가를 위한 정보

가. 약리작용

이 약은 위벽세포에 존재하는 프로톤펌프($H^+/K^+-ATPase$)에 칼륨이온과 경쟁적으로 결합하여 가역적으로 **위 내 산분비를 억제하는 칼륨경쟁적 위산분비억제(potassium-competitive acid blocker, P-CAB)**이다. 이 약은 농도 의존적으로 결합하여 위산 분비를 저해하고, 가역성을 갖는다. 이 약은 산에 의한 활성을 거치지 않고 직접 프로톤펌프를 억제한다. (중략)

다. 임상시험 정보

1) 미란성 위식도역류질환

미란성 위식도역류질환 환자 302명을 대상으로 이 약 50mg 또는 100mg, 또는 에스오메프라졸 40mg을 최대 8주까지 투여한 무작위배정, 이중눈가림, 비교 3상 임상시험을 수행하였다. (중략)

2) 비미란성 위식도역류질환

비미란성 위식도역류질환 환자 324명을 대상으로 이 약 50mg 또는 100mg, 또는 위약을 4주간 투여한 무작위배정, 이중눈가림, 비교 3상 임상시험을 수행하였다. (중략)

○ [심사자 종합의견]

- 이 약은 위벽세포에 존재하는 프로톤펌프(H^+/K^+ -ATPase)에 칼륨이온과 경쟁적으로 결합하여 가역적으로 위 내 산분비를 억제하는 칼륨경쟁적 위산분비억제제 (potassium-competitive acid blocker, P-CAB)로서 미란성 및 비미란성 위식도역류질환 등 위산분비 관련 질환의 치료제로서 개발하고자 함
- 미란성 위식도역류질환 및 비미란성 위식도역류질환 환자를 대상으로 한 핵심 임상시험 2건을 포함한 임상시험성적에 관한 자료등을 근거로 미란성 및 비미란성 위식도역류질환 환자에서 이 약 1일 1회 50mg 투여시 각 대상환자군에 대한 유효성 인정가능하며, 최대 8주간 단기 투여시 안전성 및 내약성 양호하였음 (중략)

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 약리작용에 따른 분류 : 칼륨경쟁적 위산분비 억제제(Potassium-Competitive Acid Blocker, P-CAB)
- 약리작용 기전 :
 - 테고프라잔은 칼륨경쟁적 위산분비억제제(Potassium-Competitive Acid Blocker, P-CAB)이다. 기존의 PPI(Proton Pump Inhibitor, PPI)는 prodrug으로 산성조건에서 활성화된 후, 위벽세포에서 위산분비 최종 단계에 관여하는 효소인 H^+/K^+ -ATPase (Proton Pump)의 티올기(-SH)와 비가역적 공유결합을 형성하여 위산분비를 억제한다. 반면, 테고프라잔은 활성화 과정이 불필요하며 모체가 직접 칼륨이온과 경쟁적으로 프로톤펌프를 억제하므로 보다 빠르고 강력하게 위산분비를 억제하는 위산관련질환 치료제이다.

5. 약리작용에 관한 자료 (중략)

5.2.1. Primary Pharmacodynamics

6.2. 임상시험자료집 개요 (CTD 5.2)

- 임상시험성적자료 : 총 13건, 1상 9건, 2상 1건, 3상 3건

6.4. 임상약리시험 (CTD 5.3.3. 및 5.3.4)

<i>in vivo</i> pharmacology Shay rat model	Rat (SD) M (N=3)	IV	0.3-30mg/kg/ tegoprazan, M1	<ul style="list-style-type: none"> • Total acid output was inhibited by tegoprazan and M1 in a dose-dependent manner. • ED50 on gastric acid secretion CJ-12420 1.13 mg/kg M1 5.47mg/kg
<i>in vivo</i> pharmacology inrat GERD model	Rats (SD) M (N=3)	Intra duodenal	0.3-30mg/kg tegoprazan, Esomeprazole	<ul style="list-style-type: none"> • Tegoprazan exhibited more potent inhibitory effects than PPI
<i>in vivo</i> pharmacology innaproxen-induced GUmodel	Rats (SD) M (N=8)	PO	0.1-10mg/kg/ tegoprazan, M1 and vonoprazan; 0.3-30mg/kg / Esomeprazole	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibition ofNaproxen-induced gastric ulcer was inhibited by tegoprazan and M1 in a dose-dependent manner. • The potency of tegoprazan was superior to that of M1, vonoprazanand Esomeprazole.
<i>in vivo</i> pharmacology in ethanol-induced GUmodel	Rats (SD) M (N=8)	PO	0.1-10mg/kg/ tegoprazan, M1 and vonoprazan; 0.3-30mg/kg / Esomeprazole	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibition ofethanol-induced gastric ulcer was inhibited by tegoprazan and M1 in a dose-dependent manner • The potency of tegoprazanwas superior to that of M1, vonoprazanandEsomeprazole.
<i>in vivo</i> pharmacology in stress-induced GUmodel	Rats (SD) M (N=10)	PO	0.1-10mg/kg / tegoprazanand vonoprazan, 0.3-30mg/kg/ Esomeprazole,	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibition ofwater-immersion-restraintstress (WIRS)-induced gastric ulcergastric ulcer was inhibited by tegoprazanand M1 in a dose-dependent manner • The potency of tegoprazanwas superior to that of M1, vonoprazanand Esomeprazole.

단 계	시험 (번호/저널명)	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법 투여기간	평가항목
1상	[CJ_APA_101] 건강한 남성 자 원자를 대상으로 CJ-12420의 안전 성, 내약성, 약동 학 및 약력학을 평가하기 위한 무작위배정, 이중 눈가림, 위약대 조, 단계적 증량 단회/반복 투여 제 1상 임상시험	단 일 기 관, 무작 위 배 정, 이 중 맹 검, 단회/ 반복 증 량, 활성 대조	건 강 한 성인 남 성 56명	[Cohort1] (N=32) - 단회용량증량 - 단회, 공복 - CJ-12420 50, 100, 200, 400mg(정제) 또는 위약 [Cohort2] (N=16) - 반복용량증량 - 100, 200(정제) - 7일 반복, 공 복	<평가항목> [PK] AUClast, AUCinf, Cmax, tmax 등 [PD] pH > 4로 유지 되는 시간 (Time pH>4)등 [안전성] 이상반응 등 <평가항목> [PK] AUClast, AUCinf, Cmax, tmax 등 [PD] pH > 4로 유지 되는 시간 (Time pH>4)등 [안전성] 이상반응 등

단 계	시험 (번호/저널명)	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법 투여기간	평가항목
				[Cohort3] (N=8) - 활성대조(에스 오메프라졸40mg) - 7일 반복 공복	
1상	[CJ_APA_104] CJ-12420의 용량 별 단회/반복 투 여 시 약동, 약력 학적 특성을 탐 색하기 위한 제 1상 임상시험	단 일 기 관, 무작 위 배 정, 이 중 맹 검, 단회/ 반복 증 량	H.pylori 음 성 이 며, 건강 한 성인 남성 12 명 H.pylori 양 성 이 며, 건강 한 성인 남성 4 명	[Cohort1] (N=12) - 반복용량증량 - 50, 100(정제) - 7일 반복, 공 복 [Cohort2] (N=4) - 단회, 공복 - 50, 100(정제)	<평가항목> [PK] AUClast, AUCinf, Cmax, tmax, t1/2β (1D, 7D) [PD] pH > 4로 유지 되는 시간 (Time pH>4)등 <평가항목> [PK] AUClast, AUCinf, Cmax, tmax 등 [PD] pH > 4로 유지 되는 시간 (Time pH>4)등 [안전성] 이상반응 등
1상	[CJ_APA_102] 건강한 성인 남 성에서 CJ-12420 경구 단회 투여 시 약동학 특성 및 약력학 특성에 대한 음 식물 영향을 평 가하기 위한 임 상시험	무작위배 정, 공개, 단 회 투 여, 교차 시험	건 강 한 성인 남 성 24명	[Cohort1] (N=12) - 반복용량증량 - 200mg 공복 또는 표준식이후	<평가항목> [PK] AUClast, AUCinf, Cmax, tmax, t1/2β (1D, 7D) [PD] pH > 4로 유지 되는 시간 (Time pH>4)등
1상	[CJ_APA_103] 건강한 남성에서 CJ-12420 과 클 래리트로마이신 의 약동학적 상호작 용을 평가하기 위한 공개, 무작 위배정, 6-순서, 3-시기, 교차설계 임상시험	무작위배 정, 공 개, 6-순 서, 3-시 기, 교차 설계	건 강 한 성인 남 성 24명	-T: CJ-12420 100mg 2정 1일 1회 및 클래리시 드 필름 코팅 정 500mg 1정 1일 2회 5일간 투여 -R1: CJ-12420 100mg 2정 1일 1회 5일간 투여 -R2: 클래리시드 필름 코팅 정 500mg 1정 1일 2회 5일간 투여	<평가항목> [PK] CJ-12420 및 Clarithromycin C _{ss,max} , AUC τ [안전성] 이상반응 등
1상	[CJ_APA_107] 건강한 대상자에 서 CJ-12420 아 목시실린/클래리 트로마이신의 경	공개, 무 작 위 배 정, 반복 투여임상 시험	건 강 한 성인 남 성 24명	-T1 CJ-12420 100mg BID for 4days, 100mg QD on 5 th day -T2: 아목시실린	<평가항목> [PK] CJ-12420, 클래리트로마이신, 아목시실린

단 계	시험 (번호/저널명)	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법 투여기간	평가항목
	구반복투여시약 동학적상호작용, 약력학적특성및 안전성을 평가하기위한공 개, 무작위배정임 상시험			1000mg/클래리스 로마이신 500mg BID for 4 days, QD on 5 th day -T3: CJ-12420, 목 시 실 린 1000mg/클래리스 로마이신 500mg BID for 6 days and QD on 7 th day	
			H. pylori 양 성 이 고, 건강 한 남성 36명	-T1: CJ-12420 50 mg + amoxicillin 1000 mg/clarithromyci n 500 mg BID for 7 days -T2: -12420 100 mg + amoxicillin 1 0 0 0 mg/clarithromyci n 500 mg BID for 7 days -R: Pantoprazole 40mg + a m o x i c i l l i n 1000mg/clarithro mycin 500mg BID for 7 days	<평가항목> [일차] 위내 pH [이차] 제균 성공율
1상	[CJ_APA_105] 건강한 남성 자 원자를 대상으로 CJ-12420 과 dexlansoprazole 야간 투여시 약력학적 특성을 비교 평가하기 위한 제 1상 임 상시험	무작위배 정, 공 개, 6-순 서, 3-시 기, 교차 설계	건 강 한 성인 남 성 24명	-CJ-12420 50, 100, 200mg 단회 저녁(9pm) 투여	<평가항목> [PK] Cmax, tmax, AUClast [PD] pH>4 유지시간 등