



헬리코박터 파일로리 제균 치료의 새로운 치료법으로서의 칼륨 경쟁적 위산분비 차단제

안병윤, 조수정

서울대학교 의과대학 서울대학교병원 내과 및 서울대학교 의과대학 간연구소

Potassium-competitive Acid Blockers: A New Therapeutic Strategy for *Helicobacter pylori* Eradication

Byeong Yun Ahn, Soo-Jeong Cho

Department of Internal Medicine and Liver Research Institute, Seoul National University Hospital, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

The escalating prevalence of clarithromycin resistance in cases of *Helicobacter pylori*, insufficient acid suppression, and pharmacodynamic variations secondary to inter-individual differences in CYP2C19 polymorphism collectively contribute to suboptimal eradication rates observed with proton pump inhibitor (PPI)-based therapy. Compared with PPIs, potassium-competitive acid blockers (PCABs) produce rapid, potent, and long-lasting suppression of gastric acid through reversible inhibition of gastric H⁺, K⁺-ATPase. PCAB-based therapy results in significant inhibition of acid secretion and has therefore emerged as a novel and effective approach for *H. pylori* eradication. In this study, we review the efficacy and safety profile of PCAB-based eradication regimens comprising vonoprazan, tegoprazan, and fexuprazan. (Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res 2023;23:174-179)

Key Words: Drug resistance, microbial; Drug therapy; Gastric acid; *Helicobacter pylori*; Proton pump inhibitors

서론

Helicobacter pylori 감염의 유병률은 전세계적으로 40% 이상에 달하는 것으로 추정되며,¹ 국내에서는 50% 이상의 유병률이 확인되는 흔한 감염질환이다.² *H. pylori* 감염은 위 점막에 만성 염증을 발생시켜 만성 위염, 소화성 궤양, 위 점막연관림프조직 림프종, 위 선암 등의 위장관 질환을 일으킨다.³ 특히 *H. pylori* 감염은 위암 발생의 주요 위험인자로 알려져 있어 적극적이고 효과적인 *H. pylori* 제균 치료에 대한 필요성이 제기되고 있다.⁴

2020년 국내 *H. pylori* 감염 치료 가이드라인에서 1차 제균 치료 요법으로 권고하고 있는 프로톤펌프억제제(proton pump inhibitor, PPI) 기반 3제 요법은 표준용량의 PPI와 amoxicillin, 그리고 clarithromycin을 14일간 투여하는 요법이다.⁵ *H. pylori* 제균 치료 시 위산 분비 억제제를 항생제와 병용하는 것은

위내 pH를 높게 유지하기 위함이다. *H. pylori*는 pH 6.0~8.0의 환경에서 주로 단백질 합성 및 증식을 하는데, amoxicillin 및 clarithromycin은 주로 세균이 복제될 때 살균 효과를 보이므로 제균이 이루어지기 위해서는 산성도가 약한 *H. pylori*의 증식 환경을 조성하는 것이 중요하다.^{6,7} 또한, 제균을 위해 함께 투약한 항생제가 안정적인 상태로 작용하기 위해 적절한 위산 분비 억제가 도움이 된다. 그러나, PPI 기반 3제 요법은 80% 미만의 제균율을 보이고 있고 시간이 경과함에 따라 점차 감소하는 경향을 보이는데 이는 clarithromycin 내성 *H. pylori* 감염의 증가로 인한 것으로 추정된다.^{5,8,9} 한편, CYP2C19 유전자 다형성(polymorphism) 또한 개인 간 PPI 대사 속도의 차이를 유발하여 PPI 기반 3제 요법의 제균율에 영향을 줄 수 있다.¹⁰ 이와 같은 PPI 기반 3제 요법의 한계를 극복하고, 효과적으로 *H. pylori*를 제균할 수 있는 새로운 치료법에 대한 연구가 지속되고 있다.

새로운 치료적 접근 중 하나로 칼륨 경쟁적 위산분비 차단제(potassium-competitive acid blocker, PCAB)를 이용한 제균 치료가 시도되고 있다. PCAB은 H⁺, K⁺-ATPase를 가역적이고 칼륨 경쟁적으로 억제하는 방식으로 위산 분비를 줄이고 위내 pH를 상승시킨다.¹¹ PCAB은 PPI에 비해 식사시간에 관계없이

Received: August 11, 2023 Revised: August 28, 2023 Accepted: August 28, 2023

Corresponding author: Soo-Jeong Cho
Department of Internal Medicine, Liver Research Institute, Seoul National University Hospital, Seoul National University College of Medicine, 101 Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 05080, Korea
Tel: +82-2-2072-4073, Fax: +82-2-762-9662, E-mail: crystal522@daum.net

Copyright © 2023 Korean College of Helicobacter and Upper Gastrointestinal Research

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

투약이 가능하고 체내로 빠르게 흡수되며, 위벽세포(parietal cell)에 축적되어 지속적이고 강력한 위내 pH 상승 효과를 보이며, CYP3A4에 의해 대사되는 특성으로 인해 CYP2C19 유전자 다형성의 영향을 적게 받는다고 알려져있다.^{12,13} 따라서 PPI에 비해 우월한 위산 분비 억제 효과를 보이는 PCAB이 효과적인 *H. pylori* 제균에 기여할 것으로 기대되었고, 기존 PPI 기반 제균 치료에서 PPI를 PCAB으로 대체한 PCAB 기반 제균 치료의 효과와 안전성을 평가하는 연구들이 진행되어 왔다.

본고에서는 국내외에서 시판 승인을 받고 사용 중인 보노프라잔(vonoprazan), 테고프라잔(tegoprazan), 펙수프라잔(fexuprazan) 기반 제균 치료에 대해 논하고자 한다. 각 제균 치료의 용법과 제균율은 Table 1에 요약하였다.

본 론

1. 보노프라잔 기반 제균 치료

보노프라잔은 여러 전임상 연구에서 lansoprazole에 비해 강력하고 오래 지속되는 위내 pH 상승 효과가 확인되었고,¹⁴⁻¹⁷ 건강한 성인과 미란성 식도염 환자를 대상으로 시행한 임상시험들에서 유효성과 안전성이 입증되어 2015년에 승인받아 일본 내 시장에서 사용되고 있다.¹⁸⁻²¹

소화성 궤양 과거력이 있는 *H. pylori* 양성 환자군을 대상으로 일본에서 진행된 무작위배정 임상시험 결과, 보노프라잔 기반

3제 요법이 lansoprazole 기반 3제 요법(vonoprazan 20 mg 또는 lansoprazole 30 mg; amoxicillin 750 mg; clarithromycin 200 mg 또는 400 mg, 1일 2회, 7일)에 비해 제균율이 통계적으로 비열등하였으며, 부작용에서도 두 치료법 간에 유의한 차이는 없었다.²² 보노프라잔 기반 3제 요법의 제균 효과의 비열등성은 추가적인 무작위배정 임상시험과 메타분석에서도 입증되었다.²³⁻²⁵ 또한, clarithromycin 내성 *H. pylori* 감염에 대해서 보노프라잔 기반 3제 요법이 PPI 기반 3제 요법에 비해 우월한 제균율을 보였으며,^{22,26} 또다른 메타 분석에서는 2차 제균 치료전략으로 보노프라잔 기반 제균 치료(vonoprazan 20 mg; amoxicillin 750 mg; metronidazole 250 mg, 1일 2회, 7일)가 PPI 기반 제균 치료(esomeprazole 20 mg, lansoprazole 30 mg, omeprazole 20 mg, rabeprazole 10 mg; amoxicillin 750 mg; metronidazole 250 mg, 1일 2회, 7일)에 비해 유의하게 높은 제균율을 보였다.²⁷ 따라서, 보노프라잔 기반 3제 요법은 기존 PPI 기반 3제 요법을 대체하는 새로운 제균 치료로 사용될 수 있을 뿐만 아니라, clarithromycin 내성 *H. pylori* 감염 환자나 1차 제균 치료가 실패한 환자에게 구제 요법으로 시도해볼 수 있음을 시사한다.

한편, 미국과 유럽에서 진행된 무작위배정 임상시험에서는 보노프라잔 기반 3제 요법 및 2제 요법, 그리고 lansoprazole 기반 3제 요법의 제균 효과를 비교하였다.²⁸ 보노프라잔 기반 3제 (vonoprazan 20 mg; amoxicillin 1 g; clarithromycin 500 mg, 1일 2회, 14일) 및 2제 요법(vonoprazan 20 mg 1일 2회; amox-

Table 1. Comparison of the Effectiveness of PCAB-based *Helicobacter pylori* Eradication Therapies

Study	Regimen	Eradication rate
Murakami et al. [22]	VPZ 20 mg, AMX 750 mg, CLR 200 or 400 mg, twice daily for 7 days	FAS 92.6% (300/324) CLR resistant group 82% (82/100)
	VPZ 20 mg, AMX 750 mg, MTZ 250 mg, twice daily for 7 days	Treatment failure group 98% (49/50)
Maruyama et al. [23]	VPZ 20 mg, AMX 750 mg, CLR 200 or 400 mg, twice daily for 7 days	ITT 95.8% (69/72), PP 95.7% (67/70)
Chey et al. [28]	VPZ 20 mg, AMX 1 g, CLR 500 mg, twice daily for 14 days	FAS 80.8% (273/338), PP 85.7% (240/280) CLR resistant group 65.8% (48/73)
	VPZ 20 mg twice daily, AMX 1 g 3 times daily, for 14 days	FAS 77.2% (250/324), PP 81.1% (215/265) CLR resistant group 69.6% (39/56)
Suzuki et al. [30]	VPZ 20 mg, AMX 750 mg, CLR 200 mg, twice daily for 7 days	ITT 89.2% (149/167), PP 90.2% (148/164) CLR resistant group 76.2% (32/42)
	VPZ 20 mg, AMX 750 mg, twice daily for 7 days	ITT 84.5% (142/168), PP 87.1% (142/163) CLR resistant group 92.3% (36/39)
Choi et al. [36]	TPZ 50 mg, AMX 1 g, CLR 500 mg, twice daily for 7 days	ITT 62.9% (110/175), PP 69.3% (104/150) CLR resistant group 11.1% (1/9)
Kim et al. [39]	TPZ 50 mg and placebo twice daily, TTC 500 g 4 times daily, MTZ 500 mg 3 times daily, Bismuth 300 mg 4 times daily, for 14 days	ITT 80% (84/105), PP 90.2% (74/82)

AMX, amoxicillin; CLR, clarithromycin; FAS, full analysis set; ITT, intention-to-treat; MTZ, metronidazole; PCAB, potassium-competitive acid blocker; PP, per-protocol; TPZ, tegoprazan; TTC, tetracycline; VPZ, vonoprazan.

icillin 1 g 1일 3회, 14일) 모두 lansoprazole 기반 3제 요법 (lansoprazole 30 mg; amoxicillin 1 g; clarithromycin 500 mg, 1일 2회, 14일)에 비해 유의하게 높은 제균율을 보였으며, 특히 clarithromycin 내성 *H. pylori* 제균에 있어서도 우월한 효과를 보여 선행연구들과 일관된 결과를 보여주었다. 보노프라잔, amoxicillin으로 구성된 2제 요법이 보노프라잔 기반 3제 요법에 준하는 효과적인 제균율을 보인 이 연구 결과는 clarithromycin을 제외한 2제 요법이 항생제 내성이 증가하는 현 상황에서 새로운 치료 전략이 될 수 있음을 시사한다. 이를 뒷받침하는 연구 결과로, 아시아 태평양 지역을 대상으로 진행한 메타분석에 따르면 amoxicillin 내성 *H. pylori* 감염의 유병률은 3% 정도로 낮았지만 clarithromycin 내성 *H. pylori* 감염의 유병률은 평균적으로 17%에 달하며, 특히 clarithromycin 내성이 20%가 넘는 지역에서는 clarithromycin 포함 제균 요법이 불충분한 제균 효과를 보이는 것이 확인되었다.²⁹ 일본에서 시행된 무작위 배정 임상시험에서는 보노프라잔 기반 3제 요법 (vonoprazan 20 mg; amoxicillin 750 mg; clarithromycin 200 mg, 1일 2회, 7일)과 2제 요법(vonoprazan 20 mg; amoxicillin 750 mg, 1일 2회, 7일)의 제균 효과를 비교하였는데, 2제 요법이 3제 요법과 비교 시 비열등하였으며, 2제 요법이 clarithromycin 내성 균주에 대해 우월한 제균 효과를 보였다 (92.3% vs. 76.2%, $P=0.048$).³⁰ 보노프라잔 기반 2제 요법이 3제 요법보다 clarithromycin 내성 균주에 우월한 효과를 보인 것은 보노프라잔과 clarithromycin 간 상호작용으로 인해 과도하게 위산이 억제되면서 amoxicillin의 작용이 불충분했기 때문일 수 있다.³¹⁻³³

보노프라잔 기반 제균 치료는 기존의 PPI 기반 제균 치료를 대체하여 효과적이고 안전한 치료 전략으로 활용될 수 있으며, 특히 항생제 내성 균주에 좋은 효과를 보일 수 있다. 또한, 불필요한 항생제 사용을 줄이면서도 제균 효과를 유지할 수 있는 2제 요법 또한 새로운 제균 치료로 고려될 수 있겠다. 그러나, 현재까지 나온 2제 요법의 효과는 주로 일본과 미국 지역에서만 시행된 연구 결과이므로, 지역 간 항생제 내성률 차이를 고려해 우리나라 등 다른 지역 및 국가에서의 2제 요법의 구성과 효과에 대해 평가하는 연구가 필요하다.

2. 테고프라잔 기반 제균 치료

테고프라잔은 국내에서 개발된 PCAB으로 보노프라잔과 마찬가지로 PPI에 비해 신속하고 강력한 위산 분비 억제 효과를 보여, 2018년부터 위식도 역류질환, 소화성 궤양 등 위산 관련 질환의 치료에 승인받아 처방되고 있다.^{34,35}

국내에서 진행된 다기관 무작위배정 임상시험에서는 *H. pylori*

양성 환자군을 대상으로 테고프라잔 기반 3제 요법과 lansoprazole 기반 3제 요법(tegoprazan 50 mg 또는 lansoprazole 30 mg; amoxicillin 1 g; clarithromycin 500 mg, 1일 2회, 7일)의 제균율을 비교하였다.³⁶ *H. pylori* 제균율은 테고프라잔 기반 3제 요법이 lansoprazole 기반 3제 요법에 비해 열등하지 않았으며 안전성 측면에서도 두 치료군 간에 유의한 차이가 없었다. 하지만 두 치료군 모두 70% 미만의 낮은 제균율을 보였다. 또한, 일본에서 진행된 임상시험에서 보노프라잔 기반 3제 요법은 clarithromycin 내성 *H. pylori* 감염 환자군이나 CYP2C19 신속대사자(extensive metabolizer) 환자군에서 PPI 기반 3제 요법에 비해 유의하게 높은 제균율을 보인 반면,²² 테고프라잔 기반 3제 요법은 해당 환자군에서 PPI 기반 3제 요법과 비교 시 제균율의 유의한 차이를 보여주지 못했다. 이러한 제균 효과의 차이는 낮은 테고프라잔 용량, 짧은 치료기간(7일), 일본과 한국 간의 항생제 내성의 최소 억제 농도(minimal inhibitory concentration, MIC)와 분포의 차이에서 기인한 것으로 추정된다.³⁶ 테고프라잔 기반 제균요법을 각각 7일, 14일 시행한 그룹에서의 제균율을 비교한 후향 연구에서는 14일 제균요법이 7일 제균요법에 비해 유의하게 높은 제균율을 보였으며, 부작용 측면에서는 큰 차이를 보이지 않았다(intention-to-treat, 78.6% vs. 63.9%, $P<0.001$).³⁷

한편, 최근 가이드라인에서 항생제 내성 검사가 불가능하거나 검사결과를 확인하지 못하는 경우 경험적 제균 치료로 비스무스(bismuth)를 포함하는 4제 요법을 1차 제균 치료로 권고하고 있다.³⁸ 비스무스 4제 요법에서 PPI를 테고프라잔으로 대체한 테고프라잔 기반 4제 요법(tegoprazan 50 mg 및 placebo 또는 lansoprazole 30 mg 및 placebo, 1일 2회; tetracycline 500 mg, 1일 4회; metronidazole 500 mg, 1일 3회; bismuth 300 mg, 1일 4회, 14일)을 1차 제균 치료로 처방하였을 때 제균 효과를 분석한 국내 무작위배정 임상시험에서는 테고프라잔 기반 4제 요법이 기존 PPI 기반 4제 요법과 비교하여 비열등함을 보여주었다(modified intention-to-treat, 90.3% vs. 84.5%, $P<0.001$).³⁹

위 연구들은 테고프라잔 기반 제균 치료가 기존 PPI 기반 제균 치료를 대체할 수 있음을 시사하였으나, 테고프라잔 기반 제균 치료의 제균율을 향상시키기 위해서는 테고프라잔 용량을 증량하거나, 치료 기간을 14일로 늘릴 필요가 있겠다. 또한 이러한 보다 효과적인 용법을 적용하여 CYP2C19 신속대사자 또는 clarithromycin 내성균 감염 환자에 대한 *H. pylori* 제균 효과를 확인할 필요가 있겠다.

3. 펙수프라잔 기반 제균 치료

펙수프라잔은 2021년부터 국내에서 역류성 식도염에 대해 시판 승인을 받아 사용 중인 약제이다. 건강한 성인을 대상으로 한 국내 임상시험에서 식사와 관계없이 신속하고 오래 지속되는 위산 분비 억제효과를 보여 위산 관련 질환의 효과적인 치료제로의 사용 가능성이 확인되었다.⁴⁰ 역류성 식도염과 위염 환자에서 유효성과 안전성을 확인한 임상 시험은 시행되었으나,^{41,42} 현재 *H. pylori* 제균 치료와 관련된 임상시험은 아직 발표된 것이 없다.

한편, 펙수프라잔의 위염 개선 효과를 측정하는 연구에서 *H. pylori* 감염 여부에 따른 하위그룹 분석을 하였는데, 미란 개선율은 *H. pylori* 감염 환자군에서 유의하게 높았다(81.8% vs. 61.3%).⁴¹ 이러한 결과는 위염 환자에 대한 레바프라잔 (revaprazan)의 미란 개선율이 *H. pylori* 감염 환자군에서 *H. pylori* 비감염 환자군에 비해 유의하게 높았던 연구 결과와도 일치하였다.⁴³ 과거 레바프라잔의 항염증 효과에 대해 다룬 전 임상 연구결과를 함께 종합해보면,^{44,45} *H. pylori* 감염 위 점막에서 PCAB은 점막 보호 기능을 통해 *H. pylori* 제균에 있어서 위내 pH 조절뿐만 아니라 추가적인 역할을 할 수 있음을 시사한다.

결 론

PCAB은 빠르고 강력하며, 오래 지속되는 위산 분비 억제효과를 보여 역류성 식도염, 소화성 궤양, *H. pylori* 감염 등 위산 관련 질환의 치료제로 각광받고 있다. 특히 항생제 내성 균주의 증가로 인해 기존 PPI 기반 제균 치료의 제균율이 낮아짐에 따라 효과적인 제균 치료에 대한 필요성이 대두되었고, 최근 새로운 치료적 접근으로 PCAB 기반 제균 치료가 시도되고 있다. PCAB 기반 제균 치료의 유효성을 입증하여 기존 PPI 기반 제균 치료를 대체할 수 있는 근거를 마련한 여러 연구들이 진행되었으며, 특히 clarithromycin 내성 *H. pylori* 제균에 도움이 될 수 있음을 시사하였다. 그러나 *H. pylori* 제균 치료의 새로운 치료로서 PCAB 기반 제균 치료의 제균율을 높이고 PPI 기반 제균 치료 대비 우월성을 입증하기 위해서는 약제 종류, 용량, 투약기간, 1차 또는 2차 치료, CYP2C19 유전자 다형성, clarithromycin 내성 균주 여부 및 MIC를 고려한 추가 연구가 필요하겠다.

PCAB 기반 제균 치료는 안전성 측면에서 PPI 기반 제균 치료와 비교 시 부작용 발생률의 유의한 차이를 보이지 않았으나, PCAB 기반 제균 치료 처방 시 설사, 비인두염, 미각 변화, 상복부 복통 등의 부작용이 발생할 수 있으므로 주의가 필요하겠

다. 한편, 테고프라잔의 경우 *H. pylori* 제균을 위한 항생제 병용요법 적응증에 대해 전액 본인부담으로 처방을 하게 되어 환자의 비용 부담이 있었으나, 최근 테고프라잔의 급여 기준이 확대되어 소화성 궤양 환자에서 *H. pylori* 제균을 위한 항생제 병용요법 적응증에 테고프라잔이 급여 적용되며 환자들의 비용 부담이 줄어들 것으로 생각된다.

AVAILABILITY OF DATA AND MATERIAL

Data sharing is not applicable to this article as no datasets were generated or analyzed during the study.

CONFLICT OF INTEREST

There is no potential conflict of interest related to this work.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conceptualization: Soo-Jeong Cho. Investigation: Byeong Yun Ahn. Supervision: Soo-Jeong Cho. Writing - original draft: Byeong Yun Ahn. Writing - review & editing: Byeong Yun Ahn and Soo-Jeong Cho.

ORCID

Byeong Yun Ahn  <https://orcid.org/0000-0003-0823-5720>
Soo-Jeong Cho  <https://orcid.org/0000-0001-7144-0589>

FUNDING STATEMENT

None.

ACKNOWLEDGMENTS

None.

REFERENCES

- Liou JM, Malfertheiner P, Lee YC, et al.; Asian Pacific Alliance on Helicobacter and Microbiota (APAHAM). Screening and eradication of *Helicobacter pylori* for gastric cancer prevention: the

- Taipei global consensus. *Gut* 2020;69:2093-2112.
2. Lee JH, Choi KD, Jung HY, et al.; Korean College of *Helicobacter* and Upper Gastrointestinal Research. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* in Korea: a multicenter, nationwide study conducted in 2015 and 2016. *Helicobacter* 2018;23:e12463.
 3. Malfertheiner P, Camargo MC, El-Omar E, et al. *Helicobacter pylori* infection. *Nat Rev Dis Primers* 2023;9:19.
 4. Plummer M, Franceschi S, Vignat J, Forman D, de Martel C. Global burden of gastric cancer attributable to *Helicobacter pylori*. *Int J Cancer* 2015;136:487-490.
 5. Jung HK, Kang SJ, Lee YC, et al.; Korean College of *Helicobacter* and Upper Gastrointestinal Research. Evidence-based guidelines for the treatment of *Helicobacter pylori* infection in Korea 2020. *Gut Liver* 2021;15:168-195.
 6. Scott D, Weeks D, Melchers K, Sachs G. The life and death of *Helicobacter pylori*. *Gut* 1998;43 Suppl 1(Suppl 1):S56-S60.
 7. Erah PO, Goddard AF, Barrett DA, Shaw PN, Spiller RC. The stability of amoxicillin, clarithromycin and metronidazole in gastric juice: relevance to the treatment of *Helicobacter pylori* infection. *J Antimicrob Chemother* 1997;39:5-12.
 8. Lee JW, Kim N, Kim JM, et al. Prevalence of primary and secondary antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori* in Korea from 2003 through 2012. *Helicobacter* 2013;18:206-214.
 9. Thung I, Aramin H, Vavinskaya V, et al. Review article: the global emergence of *Helicobacter pylori* antibiotic resistance. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;43:514-533.
 10. Saito Y, Serizawa H, Kato Y, et al. First-line eradication for *Helicobacter pylori*-positive gastritis by esomeprazole-based triple therapy is influenced by CYP2C19 genotype. *World J Gastroenterol* 2015;21:13548-13554.
 11. Oshima T, Miwa H. Potent potassium-competitive acid blockers: a new era for the treatment of acid-related diseases. *J Neurogastroenterol Motil* 2018;24:334-344.
 12. Echizen H. The first-in-class potassium-competitive acid blocker, vonoprazan fumarate: pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations. *Clin Pharmacokinet* 2016;55:409-418.
 13. Takeuchi T, Furuta T, Fujiwara Y, et al. Randomised trial of acid inhibition by vonoprazan 10/20 mg once daily vs rabeprazole 10/20 mg twice daily in healthy Japanese volunteers (SAMURAI pH study). *Aliment Pharmacol Ther* 2020;51:534-543.
 14. Hori Y, Matsukawa J, Takeuchi T, Nishida H, Kajino M, Inatomi N. A study comparing the antisecretory effect of TAK-438, a novel potassium-competitive acid blocker, with lansoprazole in animals. *J Pharmacol Exp Ther* 2011;337:797-804.
 15. Matsukawa J, Hori Y, Nishida H, Kajino M, Inatomi N. A comparative study on the modes of action of TAK-438, a novel potassium-competitive acid blocker, and lansoprazole in primary cultured rabbit gastric glands. *Biochem Pharmacol* 2011;81:1145-1151.
 16. Hori Y, Imanishi A, Matsukawa J, et al. 1-[5-(2-Fluorophenyl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-methylmethanamine monofumarate (TAK-438), a novel and potent potassium-competitive acid blocker for the treatment of acid-related diseases. *J Pharmacol Exp Ther* 2010;335:231-238.
 17. Shin JM, Inatomi N, Munson K, et al. Characterization of a novel potassium-competitive acid blocker of the gastric H,K-ATPase, 1-[5-(2-fluorophenyl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-methylmethanamine monofumarate (TAK-438). *J Pharmacol Exp Ther* 2011;339:412-420.
 18. Ashida K, Sakurai Y, Hori T, et al. Randomised clinical trial: vonoprazan, a novel potassium-competitive acid blocker, vs. lansoprazole for the healing of erosive oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;43:240-251.
 19. Ashida K, Sakurai Y, Nishimura A, et al. Randomised clinical trial: a dose-ranging study of vonoprazan, a novel potassium-competitive acid blocker, vs. lansoprazole for the treatment of erosive oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;42:685-695.
 20. Jenkins H, Sakurai Y, Nishimura A, et al. Randomised clinical trial: safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of repeated doses of TAK-438 (vonoprazan), a novel potassium-competitive acid blocker, in healthy male subjects. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41:636-648.
 21. Sakurai Y, Nishimura A, Kennedy G, et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of single rising TAK-438 (vonoprazan) doses in healthy male Japanese/non-Japanese subjects. *Clin Transl Gastroenterol* 2015;6:e94.
 22. Murakami K, Sakurai Y, Shiino M, Funao N, Nishimura A, Asaka M. Vonoprazan, a novel potassium-competitive acid blocker, as a component of first-line and second-line triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a phase III, randomised, double-blind study. *Gut* 2016;65:1439-1446.
 23. Maruyama M, Tanaka N, Kubota D, et al. Vonoprazan-based regimen is more useful than PPI-based one as a first-line *Helicobacter pylori* eradication: a randomized controlled trial. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2017;2017:4385161.
 24. Lyu QJ, Pu QH, Zhong XF, Zhang J. Efficacy and safety of vonoprazan-based versus proton pump inhibitor-based triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Biomed Res Int* 2019;2019:9781212.
 25. Jung YS, Kim EH, Park CH. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of vonoprazan-based triple therapy on *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;46:106-114.
 26. Sue S, Ogushi M, Arima I, et al. Vonoprazan- vs proton-pump inhibitor-based first-line 7-day triple therapy for clarithromycin-susceptible *Helicobacter pylori*: a multicenter, prospective, randomized trial. *Helicobacter* 2018;23:e12456.
 27. Shinozaki S, Kobayashi Y, Osawa H, et al. Effectiveness and safety of vonoprazan versus proton pump inhibitors for second-line *Helicobacter pylori* eradication therapy: systematic review and meta-analysis. *Digestion* 2021;102:319-325.
 28. Chey WD, Mégraud F, Laine L, López LJ, Hunt BJ, Howden CW. Vonoprazan triple and dual therapy for *Helicobacter pylori* infection in the United States and Europe: randomized clinical trial. *Gastroenterology* 2022;163:608-619.
 29. Kuo YT, Liou JM, El-Omar EM, et al.; Asian Pacific Alliance on *Helicobacter* and Microbiota. Primary antibiotic resistance in *Helicobacter pylori* in the Asia-Pacific region: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017;2:

- 707-715.
30. Suzuki S, Gotoda T, Kusano C, et al. Seven-day vonoprazan and low-dose amoxicillin dual therapy as first-line *Helicobacter pylori* treatment: a multicentre randomised trial in Japan. *Gut* 2020;69:1019-1026.
 31. Zhang WL, Lin BS, Li YY, Ding YM, Han ZX, Ji R. Efficacy and safety of vonoprazan and amoxicillin dual therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a systematic review and meta-analysis. *Digestion* 2023;104:249-261.
 32. Sakurai Y, Shiino M, Okamoto H, Nishimura A, Nakamura K, Hasegawa S. Pharmacokinetics and safety of triple therapy with vonoprazan, amoxicillin, and clarithromycin or metronidazole: a phase 1, open-label, randomized, crossover study. *Adv Ther* 2016;33:1519-1535.
 33. Graham DY, Fischbach L. *Helicobacter pylori* treatment in the era of increasing antibiotic resistance. *Gut* 2010;59:1143-1153.
 34. Takahashi N, Take Y. Tegoprazan, a Novel potassium-competitive acid blocker to control gastric acid secretion and motility. *J Pharmacol Exp Ther* 2018;364:275-286.
 35. Han S, Choi HY, Kim YH, et al. Randomised clinical trial: safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of single and multiple oral doses of tegoprazan (CJ-12420), a novel potassium-competitive acid blocker, in healthy male subjects. *Aliment Pharmacol Ther* 2019;50:751-759.
 36. Choi YJ, Lee YC, Kim JM, et al. Triple therapy-based on tegoprazan, a new potassium-competitive acid blocker, for first-line treatment of *Helicobacter pylori* infection: a randomized, double-blind, phase III, clinical trial. *Gut Liver* 2022;16:535-546.
 37. Jung YS, Kim S, Kim HY, Noh SJ, Park JH, Park CH. 7-day versus 14-day tegoprazan-based triple therapy to treat *Helicobacter pylori* infection: real-world evidence. *J Gastroenterol Hepatol* 2022;37:1911-1918.
 38. Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T, et al.; European Helicobacter and Microbiota Study group. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut* 2022;71:1724-1762.
 39. Kim JS, Ko W, Chung JW, Kim TH. Efficacy of tegoprazan-based bismuth quadruple therapy compared with bismuth quadruple therapy for *Helicobacter pylori* infection: a randomized, double-blind, active-controlled study. *Helicobacter* 2023;28:e12977.
 40. Sunwoo J, Oh J, Moon SJ, et al. Safety, tolerability, pharmacodynamics and pharmacokinetics of DWP14012, a novel potassium-competitive acid blocker, in healthy male subjects. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;48:206-218.
 41. Kim GH, Choi MG, Kim JI, et al. Efficacy and safety of fexuprazan in patients with acute or chronic gastritis. *Gut Liver* 2023 Feb 15 [Epub]. <https://doi.org/10.5009/gnl220457>.
 42. Lee KN, Lee OY, Chun HJ, et al. Randomized controlled trial to evaluate the efficacy and safety of fexuprazan compared with esomeprazole in erosive esophagitis. *World J Gastroenterol* 2022;28:6294-6309.
 43. Choi MG, Park SH, Kim SK, et al. Phase III clinical trial of revaprazan (Revanex[®]) for gastritis. *Korean J Gastrointest Endosc* 2006;33:212-219.
 44. Lee JS, Cho JY, Song H, Kim EH, Hahm KB. Revaprazan, a novel acid pump antagonist, exerts anti-inflammatory action against *Helicobacter pylori*-induced COX-2 expression by inactivating Akt signaling. *J Clin Biochem Nutr* 2012;51:77-83.
 45. Yeo M, Kwak M, Chung IS, et al. pharmacologic actions of proton pump inhibitors and acid pump antagonists; implication in the treatment of *Helicobacter pylori*-associated gastric diseases. *Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res* 2005;5:113-123.