



# 臺北市立聯合醫院藥訊

發行人：黃勝堅

主編：楊淑瑜

總編輯：鮑俊蓓

執行編輯：葉馨智、吳宗修

地址：臺北市大同區鄭州路 145 號

電話：(02) 2555-3000 轉 2783

創刊：94 年 03 月 15 日

110 年 10 月第 199 期

## 本期專題

1. 異位性皮膚炎新治療藥物 dupilumab (Dupixent®)
2. 胃潰瘍治療新藥：Vonoprazan fumarate (Vocinti®)

## 異位性皮膚炎新治療藥物 dupilumab (Dupixent®)

撰稿：吳儀蓁藥師；校稿：林勵之藥師/方喬玲主任

### 壹、前言

異位性皮膚炎 (atopic dermatitis, AD) 是一種慢性、搔癢性 (pruritic)、發炎性的皮膚疾病<sup>1,2</sup>。異位性皮膚炎的臨床特徵包括皮膚乾燥、紅斑、傷口滲出和結痂以及苔蘚樣變 (lichenification)。搔癢是這種疾病的一個標誌，也是造成患者及其家人困擾的主要原因<sup>2</sup>。

異位性皮膚炎治療的目標主要為減輕症狀 (搔癢和皮膚炎)、防止病情惡化，並將治療風險降至最低。標準治療方式主要是使用局部抗發炎藥物和皮膚保濕，對患有嚴重疾病的患者，當患者對其他治療方式失敗，且對生活品質產生重大影響時，可能需要照光治療或全身性藥物治療<sup>3,4</sup>。

全身性的治療藥物包括 dupilumab、cyclosporine 及 methotrexate 等，在 2018 年我國食品藥物管理署新核准單株抗體 dupilumab 使用於異位性皮膚炎。本文將針對 dupilumab 的治療機轉、適應症、交互作用、副作用等相關資訊進行介紹。

## 貳、機轉與適應症<sup>5,6</sup>

### 一、機轉

Dupilumab 是一種 IgG4 人類單株抗體，它能透過專一性地結合 IL-4R $\alpha$  (interleukin-4 receptor alpha) 次單位，抑制 IL-4 (interleukin-4) 及 IL-13 (interleukin-13) 的訊息傳遞，包括釋放促發炎細胞激素 (proinflammatory cytokines)、趨化素 (chemokines)、一氧化氮及免疫球蛋白 E (immunoglobulin E, IgE)，達到抗發炎及控制皮疹的效果。

### 二、適應症

根據 2020 年臺灣皮膚科醫學會異位性皮膚炎診療共識，AD 的第一線藥品為局部皮質類固醇 (topical corticosteroid, TCS)、抗組織胺、潤膚劑。全身性免疫調節劑，如 dupilumab 為第三線治療藥品<sup>7</sup>。2020 年 dupilumab 仿單將異位性皮膚炎的適應症使用年齡下調，適用於治療 6 歲 (含) 以上患有中度至重度異位性皮膚炎且對局部處方治療控制不佳，或不適合使用局部治療的病人；可併用或不併用局部皮質類固醇治療。

### 三、使用方式

Dupilumab 治療異位性皮膚炎，成人建議劑量為一劑起始劑量 600 毫克 (300 毫克皮下注射兩劑)，再以 300 毫克隔週 (every other week) 皮下注射一次。於 6~17 歲病人建議劑量詳見表一。Dupilumab 於異位性皮膚炎可單獨使用或併用局部皮質類固醇治療，亦可併用局部 calcineurin 抑制劑 (topical calcineurin inhibitors)，但應限用於臉部、頸部、腹股溝及會陰部等特殊患部。對於有肝功能或腎功能不全族群的治療劑量，本藥尚無正式研究報告。

本藥的健保給付規定，限用於經照光治療及其他系統性 (全身性) 治療無效，或因醫療因素而無法接受照光治療及其他系統性 (全身性) 治療之全身慢性重度之異位性皮膚炎患者。初次申請時，以 6 個月為 1 個療程，每 6 個月須再次申請續用。患者經過 6 個月治療 (初次療程) 後未達療效者 (eczema area and severity index, EASI 改善未達 50%)，建議應停止使用；治療 1 年後符合 EASI $\leq$ 20 者則可暫緩使用。

表一、6~17 歲異位性皮膚炎病人的建議劑量

體重	起始劑量	後續劑量
15~<30 公斤	600 毫克 (300 毫克注射兩劑)	300 毫克，每隔 4 週一次 (Q4W)
30~<60 公斤	400 毫克 (200 毫克注射兩劑)	200 毫克，隔週一次 (Q2W)
$\geq$ 60 公斤	600 毫克 (300 毫克注射兩劑)	300 毫克，隔週一次 (Q2W)

## 參、藥物動力學<sup>5,6,8</sup>

一、吸收：給予皮下注射起始劑量後，約 1 週會達到最高平均血中濃度。若後續持續給予維持劑量，其穩定狀態濃度會在第 16 週前達到。

二、分布：dupilumab 在體內的預估分布體積約為  $4.8 \pm 1.3L$ 。

三、代謝與排除：dupilumab 目前沒有代謝與排除路徑的研究。依資料顯示，因 dupilumab 是一種 IgG4 人類單株抗體，因此預期它會經由代謝途徑分解為小肽及氨基酸，其過程與內生性免疫球蛋白 G (IgG) 相同。

## 肆、交互作用<sup>5,9</sup>

### 一、活性疫苗

目前 dupilumab 尚未有藥物交互作用資訊，仿單註記建議應避免與活性疫苗，如水痘疫苗、麻疹腮腺炎德國麻疹 (MMR) 同時接種。

### 二、不活性疫苗

仿單提供一項針對異位性皮膚炎的臨床試驗，受試者在接受 dupilumab 300 mg 每週一次 (為建議給藥頻率的 2 倍)，測驗的疫苗為減量之破傷風白喉非細胞性百日咳混合疫苗 (Adacel<sup>®</sup>) 及流行性腦脊髓膜炎疫苗 (多醣體型) (Menomune<sup>®</sup>)，共治療 16 週的情況下，進行免疫反應評估。治療 12 週後，對疫苗中的破傷風類毒素、腦膜炎的血清群 C (serotype C) 腦脊髓膜炎雙球菌多醣體進行抗體反應評估。結果發現，dupilumab 治療組及安慰劑組對破傷風疫苗及流行性腦脊髓膜炎疫苗 (多醣體型) 的抗體反應是無差異的。然此研究並未對白喉、百日咳進行相關的效果檢測，因此若須併用不活性疫苗仍應多加注意。

## 伍、異位性皮膚炎相關臨床試驗與藥物比較

### 一、異位性皮膚炎 (成人)<sup>5,10,11</sup>

有三項隨機、雙盲、安慰劑對照試驗 (分別為 SOLO1、SOLO2 及 CHRONOS)，共計收納 2,119 名，試驗對象為 18 歲 (含) 以上患有中度至重度異位性皮膚炎且以局部藥物治療。試驗之評估標準包括研究者總體評估量表 (investigator's global assessment, IGA)、異位性皮膚炎面積暨嚴重度指數 (eczema area and severity index, EASI)、每週最大搔癢程度的數字等級量表 (numerical rating scale, NRS) 為評估標準，其嚴重程度定義如下：

1. 異位性皮膚炎病灶所做的 IGA 分數  $\geq 3$  分 (量表為 0-4 分)。
2. EASI  $\geq 16$  分 (量表為 0-72 分)。
3. 體表面積 (BSA) 最小涉及範圍  $\geq 10\%$ 。
4. 每週最大搔癢程度的 NRS 分數  $> 4$  分為改善 (量表為 0-10 分)。

試驗之受試者皆在第 0 週接受 dupilumab 600 mg 皮下注射，接著 Q2W，即隔週給予 300 mg。SOLO1 及 SOLO2 為單用 dupilumab 之試驗，接受 16 週的 dupilumab 或安慰劑治療；CHRONOS 為受試者接受 dupilumab 或安慰劑併用局部皮質類固醇治療合併需要時使用局部 calcineurin 抑制劑 (限定用於特殊患部，例如臉部、頸部、腹股溝及會陰部)，共治療 52 週。三項試驗的主要療效指標皆為從 0 期至第 16 週達到 IGA 0 分 (即完全清除) 或 1 分 (幾乎清

除) 且 IGA 至少改善 2 分的病人比例。另外亦納入研究中其他指標，包括從 0 週至第 16 週的 EASI 達到 EASI-75，即至少改善 75% 之受試者比例，及 NRS 之搔癢程度減輕至少達 4 分改善之受試者比例。

結果顯示 IGA 為 0-1 分及至少改善 2 分的病人比例，三項試驗約為 38~39%，皆高於安慰劑組 8~12%；EASI-75 在三項試驗約為 44~69%，遠高過安慰劑組的 12~23%；NRS 改善 $\geq$ 4 分之比例，三項試驗則為 36~59%，亦優於安慰劑組的 10~20%。除此之外，CHRONOS 除了統計至 16 周，甚至 52 周皆有效果的比例佔 22%<sup>5</sup>。由此可知，dupilumab 對於 AD 的確有一定的治療效果。

副作用方面，SOLO1 與 SOLO2 統計皆以注射部位外滲為最多，分別為 13% 及 14%；其次為鼻咽炎 (nasopharyngitis)，分別為 10% 及 8%。CHRONOS 則以眼部疾病 (eye disorder) 34% 最多，其次為鼻咽炎為 25%<sup>11</sup>。

## 二、藥物比較<sup>12</sup>

在一篇 systematic review 及 network meta-analysis 的研究顯示，統計 2017~2019 年中，蒐集包括兒童及成人，中重度 AD 且給藥方式包括口服給藥、皮下注射、靜脈注射給藥、局部給藥、所有給藥間隔、單用或併用之研究。研究的測量有各藥物使用結果的 EASI、用藥期間症狀改變的平均標準差異 (The standardized mean difference, SMD) 等。

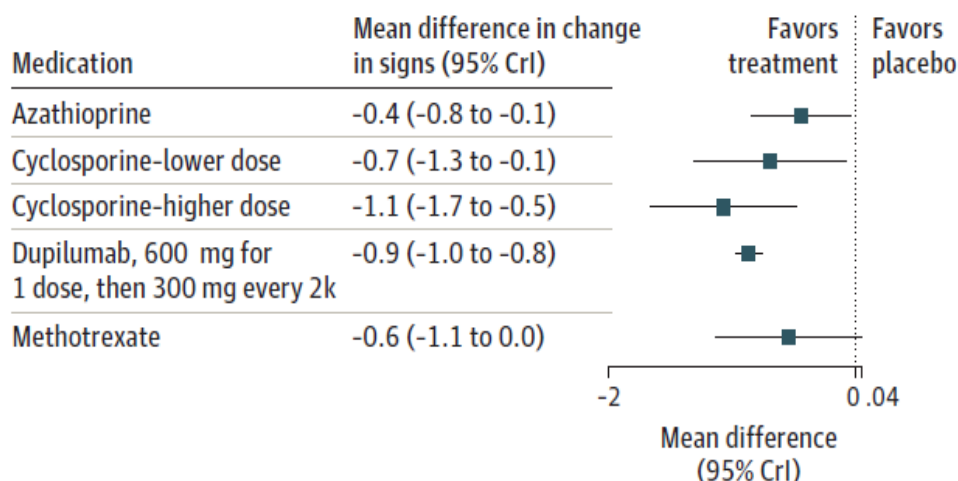
研究共收納了 39 篇文章，6,360 位病人，人口學描述 45% 為女性，年齡層分布為 6~44 歲。搜尋所得之研究包括 dupilumab、nemolizumab、cyclosporine、methotrexate、azathioprine 等藥物，大部分使用週數皆少於 16 周，且為與安慰劑比較之研究。

此篇研究所取得 dupilumab 與傳統全身治療藥物，如 cyclosporine、methotrexate、azathioprine 比較之結果主要為用藥期間症狀改變之 SMD，由圖二可看出上述藥品各與安慰劑的效果，dupilumab 600mg 及後續劑量每兩周 300mg 給予的給藥方式，與其他藥品與安慰劑之比較，在前四週相較其他藥品與安慰劑的比較，有不錯的效果(減少 0.9, 95%CI=-1.0~-0.8)，能減少臨床症狀、搔癢 (itching) 及提高生活品質。然此篇研究針對 dupilumab 與傳統全身治療藥物的比較，並無搜尋到藥品 (head-to-head) 直接比較的文章，是較可惜的部份，且搔癢測量方式有可能會不同，無法呈現癢的程度。另外，所搜尋文獻之治療週數皆小於 16 週，僅能解讀短期的效果。儘管如此，從數據可得知，dupilumab 用來治療 AD，除了高劑量的 cyclosporine，能有優於其他傳統全身治療藥物的效果。

## 陸、不良反應、注射注意事項<sup>5,6,8</sup>

### 一、過敏反應

過敏反應包括全身性蕁麻疹、皮疹、結節性紅斑及血清疾病 (serum sickness) 或類血清疾病反應 (serum sickness-like reaction)，臨床試驗發生率低於 1%，若出現臨床上重大過敏反應，則應停藥處理。

圖二、Network Meta-analysis 結果之森林圖<sup>11</sup>

## 二、結膜炎

結膜炎有較高的發生率，約 2~10%，多數出現結膜炎能在治療期間痊癒或逐漸康復。

## 三、注射部位反應 (injection site reaction)

注射部位反應約 6~18%，有報告指出注射 dupilumab 300mg Q2W 有 9.6% 會出現；300mg QW 有 13.9%。

## 四、DFR (dupilumab facial redness)

DFR 為使用 dupilumab 導致發生或惡化的頭頸皮膚炎症狀 (head and neck dermatitis)，為 65 歲以上患者，使用至中期時可能發生的副作用，發生率約 4~10%，目前機轉不明。其可能導致原疾病治療的延宕或失敗、過敏反應等症狀。使用 dupilumab 出現 DFR，在文獻紀錄是繼續使用 dupilumab，同時使用局部類固醇、局部 calcineurin 抑制劑、局部或全身抗黴菌藥治療 DFR，並沒有惡化這個副作用的狀況。

## 五、注意事項<sup>3</sup>

- (一) 若 Dupixent<sup>®</sup> 起始劑量為 600 毫克，應於不同部位注射兩劑 300 毫克。200 毫克規格比照作法。
- (二) 應注射於大腿或腹部，但不得注射於肚臍周圍 2 吋 (5 公分) 以內的範圍。若由照護者協助病人注射，亦可注射於上臂。
- (三) 若漏打一次劑量，應指示病人在漏打劑量後的 7 天內補行注射，之後按照原有時程給藥。若漏打的劑量沒有在 7 天內注射，則病人應依照原有時程等到下次劑量再給藥，不須補藥。
- (四) Dupixent<sup>®</sup> 應保存於 2~8°C，注射前，先將預填注射器從冰箱取出，不要拔除針蓋使之回溫至室溫，注意兩種規格之藥品，回溫時間有些許不同，300mg/2 mL 的預填注射器需 45 分鐘，200mg/1.14 mL 的預填注射器需 30 分鐘。室溫下若不超過 25°C，最多可使用至 14 天，須於 14 天內使用完畢。可用肉眼檢查是否出現顆粒及變色，

應為澄清至淡乳白色，或無色至淡黃色的溶液。若液體內有肉眼可見之顆粒、變色或呈現混濁（非為澄清至淡乳白色，無色至淡黃色的溶液）則不應使用。此藥品因不含防腐劑，因此預填注射器內任何未使用的剩餘藥品都應丟棄。



圖三、預填注射器<sup>13</sup>

## 柒、總結

嚴重的異位性皮膚炎常造成病人及病人家屬在治療上的嚴重壓力，dupilumab 治療中度及重度異位性皮膚炎患者在藥理學、副作用上，整體相較其他全身性藥物，如 cyclosporine 及 methotrexate 等這類傳統免疫抑制劑（conventional immunosuppressant agents）有較安全的資料<sup>2</sup>。除了注意特定的副作用及保存方式外，dupilumab 也提供了這類疾病的另一個選擇。

## 捌、參考文獻

1. Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. *The Lancet*. 2016;387(10023):1109-1122.
2. Uptodate: Treatment of atopic dermatitis (eczema). Available at [https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-atopic-dermatitis-eczema?search=Dupilumab&source=search\\_result&selectedTitle=3~41&usage\\_type=default&display\\_rank=2#H11](https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-atopic-dermatitis-eczema?search=Dupilumab&source=search_result&selectedTitle=3~41&usage_type=default&display_rank=2#H11) Accessed 08/2021.
3. Eichenfield LF, Tom WL, Berger TG, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2014; 71:116. 71(1), 116-132.
4. Sidbury R, Davis DM, Cohen DE, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2014; 71(2), 327-349.
5. 藥品仿單：Dupixent solution for injection 300mg. Available at <https://info.fda.gov.tw/MLMS/H0001D3.aspx?LicId=60001082> Accessed 08/2021.

6. 衛生福利部食品藥物管理署：新成分新藥核准審查報告摘要-Dupixent. Available at <https://www.fda.gov.tw/TC/siteList.aspx?sid=2712&key=Dupixent> Accessed 08 /2021.
7. 朱家瑜、李志宏、吳南霖等。2020 臺灣皮膚科醫學會異位性皮膚炎診療共識。社團法人臺灣皮膚科醫學會。2020 年 5 月。
8. Uptodate: Dupilumab. Available at [https://www.uptodate.com/contents/dupilumab-drug-information?search=Dupilumab&source=panel\\_search\\_result&selectedTitle=1~41&usage\\_type=panel&kp\\_tab=drug\\_general&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/dupilumab-drug-information?search=Dupilumab&source=panel_search_result&selectedTitle=1~41&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1) Accessed 08 /2021.
9. Blauvelt A, Simpson EL, Tying SK, et al. Dupilumab does not affect correlates of vaccine-induced immunity: a randomized, placebo-controlled trial in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80(1):158-167.s
10. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, et al. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *New England Journal of Medicine.* 2016;375:2335-2348.
11. Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet.* 2017; 389(10086), 2287-2303.
12. Drucker AM, Ellis AG, Bohdanowicz M, et al. Systemic immunomodulatory treatments for patients with atopic dermatitis: a systematic review and network meta-analysis. *JAMA dermatology.* 2020;156(6):659-667.
13. Dupixent 使用手冊。 Available at <https://info.fda.gov.tw/MLMS/ShowFile.aspx?LicId=60001082&Seq=003&Type=8> Accessed 08 /2021.

# 胃潰瘍治療新藥：Vonoprazan Fumarate (Vocinti®)

撰稿：鄭家弘藥師；校稿：吳淑娟主任

## 壹、前言

胃食道逆流是因胃酸不正常逆流至食道而形成的不適症狀，主要症狀為胃酸逆流及心灼熱，次要症狀可能有胸痛、吞嚥困難等。依據內視鏡檢查結果可分為三種，非糜爛性逆流症（non-erosive reflux disease, NERD）、糜爛性食道炎（erosive esophagitis, EE）及更嚴重的巴瑞特氏食道症（Barrett's esophagus）。非糜爛性逆流症有逆流症狀但內視鏡下無黏膜發炎破損，糜爛性食道炎的食道黏膜組織會因逆流而發炎，巴瑞特氏食道症的食道鱗狀上皮被柱狀上皮取代<sup>1</sup>。

消化性潰瘍為食道、胃、十二指腸等之粘膜，受到胃液之侵蝕而形成之深入組織的消化道壁良性破損，一般比糜爛來得深一點，通常為胃或十二指腸潰瘍，少數發生在食道。嚴重的消化性潰瘍會產生許多併發症，如潰瘍出血、因腸胃穿孔而出現之急性腹部症狀，或因潰瘍處發炎變形而有腸阻塞現象等。

胃食道逆流疾病及消化性潰瘍的病因很多，一般認為體重過重、抽菸、飲酒、飲食不正常、以及過度辛辣和油膩食物等，都是導致及加重胃食道逆流疾病的危險因子。消化性潰瘍在病因分類上，可分為與幽門螺旋桿菌相關，與非類固醇消炎止痛藥（non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs）相關及壓力性潰瘍，而以幽門螺旋桿菌相關為最大的因素。

治療方面，首先要進行生活型態的調整。藥物治療的主要方向在於抑制胃酸分泌、促進胃液排空和加強下食道括約肌的張力。治療藥物包括氫離子幫浦抑制劑（proton pump inhibitor, PPI）、H<sub>2</sub>受體拮抗劑（histamine 2-receptor antagonists, H<sub>2</sub>-blocker）、制酸劑及調節胃腸蠕動藥物等。PPI抑制胃酸分泌的效果最好，可有效改善症狀和促進食道炎傷口的癒合，是目前治療的首選藥物。若藥物治療後仍反覆出現逆流相關症狀，或本身存在不可逆的結構異常，則可能需要手術治療。幽門螺旋桿菌陽性的消化性潰瘍則要清除幽門螺旋桿菌，以PPI加上抗生素多種組合方式來治療<sup>1</sup>。

臨床上主要使用的PPI其藥效是漸進式出現，可能需要數天才能緩和相關症狀，且部分病人可能因CYP2C19基因多態性因素，不同人代謝效率不同，而有藥效學不同的現象，導致治療成效不如預期。因而有了鉀離子競爭性酸抑制劑（potassium-competitive acid blocker, P-CAB）在其他國家核准上市，有2005年9月於韓國上市的revaprazan、2014年12月於日本上市的vonoprazan及2018年7月於韓國上市的tegoprazan，以下介紹其中的vonoprazan<sup>2</sup>。

## 貳、藥物機轉

Vonoprazan fumarate 無需酸性環境激活，藉由可逆性、鉀離子競爭性的方式抑制氫/鉀離子ATP酶（H<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPase），且為強鹼性可長時間停留於胃部壁細胞的胃酸分泌處，因此可抑制胃酸的生成，避免胃腸道上端的黏膜受損。Vonoprazan不具抗幽門桿菌活性，對於幽門桿菌尿素酶亦不具有抑制活性<sup>2,3</sup>。



## 參、適應症與用法用量

日本厚生勞動省於 2014 年 12 月核准 vonoprazan fumarate (Takecab<sup>®</sup>) 為日本第一個鉀離子競爭性酸抑制劑，而臺灣食品藥物管理署也於 2019 年 12 月核准此藥，商品名 Vocinti<sup>®</sup>，中文名為福星定膜衣錠，含量有 10 毫克及 20 毫克。

### 一、糜爛性食道炎

Vonoprazan 的成人每日口服劑量為 20 mg，每日一次，一般療程不超過 4 週；當療效不完全時，可給藥最多達 8 週。對於糜爛性食道炎癒合療效之維持治療，每日口服劑量為 10 mg，每日一次；若效果不充分，則可增加至 20 mg，每日一次。目前臨床試驗中用於糜爛性食道炎維持治療的療效安全性資料最多為一年<sup>3</sup>。

### 二、胃潰瘍、十二指腸潰瘍

一般 vonoprazan 的成人每日口服劑量為 20 mg，每日一次。針對胃潰瘍治療，服藥期間通常不超過 8 週，針對十二指腸潰瘍，通常不超過 6 週<sup>3</sup>。

### 三、輔助根除幽門螺旋桿菌 (*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)

一般而言，vonoprazan 輔助根除 *H. pylori* 的用法是同時服用 3 種藥物：vonoprazan 20mg/次、amoxicillin 750mg/次及 clarithromycin 200-400mg/次，每日 2 次，使用 7 天。而當 PPI、amoxicillin 及 clarithromycin 3 種藥物組合用於幽門螺旋桿菌根除治療失敗時，可用以下作為替代治療：vonoprazan 20mg/次、amoxicillin 750mg/次及 metronidazole 250mg/次，每日 2 次，使用 7 天<sup>3</sup>。

### 四、使用禁忌

- (一) 對 vonoprazan 或任何賦形劑曾有過敏史之病人。
- (二) 正在接受 atazanavir sulfate 或 rilpivirine hydrochloride 治療的病人。Vonoprazan 的抗胃酸分泌作用可能會降低 atazanavir sulfate 的溶解度，減少 rilpivirine hydrochloride 的吸收，因而降低此兩種藥物的血中濃度<sup>3</sup>。

### 五、特殊族群用量調整

- (一) 有肝臟疾病者應小心使用，肝功能不全有可能造成延遲代謝及排泄，而導致藥物血中濃度上升。中度至重度肝功能不全病人不建議使用。
- (二) 有腎臟疾病者應小心使用，腎功能不全有可能造成延遲排泄。重度腎功能不全的病人不建議使用<sup>3</sup>。

## 肆、藥物動力學

口服吸收結果如表一，由健康成年男性分別於禁食情況下和用餐後單次服用 vonoprazan 20mg。根據試驗結果，服藥時無須考慮食物的影響。

表一、空腹及餐後藥物動力學比較

劑量 (單位)	禁食	餐後
T <sub>max</sub> (h)	1.5	3.0
C <sub>max</sub> (ng/mL)	24.3 ± 6.6	26.8 ± 9.6
T <sub>1/2</sub> (h)	7.7 ± 1.0	7.7 ± 1.2
AUC <sub>0-48</sub> (ng*h/mL)	222.1 ± 69.7	238.3 ± 71.1

T<sub>max</sub>:the time taken to reach maximum concentration.

C<sub>max</sub>:maximum plasma concentration.

T<sub>1/2</sub>:half-life.

AUC<sub>0-48</sub>:area under the plasma concentration-time curve from time zero to 48 h.

Vonoprazan 主要經由肝臟代謝酶 CYP3A4 (cytochrome P450 3A4) 所代謝，部分經由 CYP2B6、CYP2C19 和 CYP2D6 代謝。

當健康成年男性口服放射活性標記的 vonoprazan 15mg 168 小時後，有 98.5% 放射活性會排泄於尿液和糞便中，其中尿液占了 67.4%，糞便占了 31.1%。

輕度、中度及重度肝功能不全之病人在服用 vonoprazan 20mg 後，對比於正常肝功能者，時間零至無限大血清濃度對時間曲線下面積 (area under the curve from time 0 extrapolated to infinite time, AUC<sub>0-inf</sub>) 和最高血中濃度 (maximum plasma concentration, C<sub>max</sub>) 會分別高出 1.2-2.6 倍和 1.2-1.8 倍。輕度、中度及重度腎功能不全之病人和末期腎病(end stage renal disease, ESRD) 病人服用 vonoprazan 20 mg 後，對比於正常腎功能者，AUC<sub>(0-inf)</sub>和 C<sub>max</sub> 會分別高出 1.3-2.4 倍和 1.2-1.8 倍，表示 vonoprazan 的體內暴露量會隨著腎功能降低而增加。末期腎病病人的 AUC<sub>(0-inf)</sub>和 C<sub>max</sub> 比正常腎功能者分別高出 1.3 倍和 1.2 倍<sup>3</sup>。

## 伍、臨床試驗

### 一、糜爛性食道炎

在日本執行之雙盲、比較性對照試驗，針對糜爛性食道炎病人，口服 vonoprazan 20 mg 或 lansoprazole 30 mg，每日一次，評估治療 4 週後及 8 週後的總治癒率 (表二)。結果顯示 vonoprazan 的治癒率不劣於 lansoprazole<sup>4</sup>。

表二、糜爛性食道炎治癒率比較

給藥時間	Vonoprazan 20 mg	Lansoprazole 30 mg
4 週後	96.6% (198/205 名病人)	92.5% (184/199 名病人)
	4.1% [-0.308%, 8.554%]	
8 週後	99.0% (203/205 名病人)	95.5% (190/199 名病人)
	3.5% [0.362%, 6.732%] p < 0.0001	

另一項研究在中國、南韓、臺灣及馬來西亞執行之雙盲、比較性對照試驗，針對糜爛性食道炎病人，口服 vonoprazan 20 mg 或 lansoprazole 30 mg，每日一次，評估治療 4 週後及 8 週後的總治癒率（表三）。結果顯示 vonoprazan 的治癒率不劣於 lansoprazole<sup>3</sup>。

表三、糜爛性食道炎治癒率比較

給藥時間	Vonoprazan 20 mg	Lansoprazole 30 mg
4 週後	85.3% (203/238 名病人)	83.5% (192/230 名病人)
	1.8% [-4.8%, 8.4%]	
8 週後	92.4% (220/238 名病人)	91.3% (210/230 名病人)
	1.1% [-3.822%, 6.087%]	

## 二、糜爛性食道炎治癒後的維持治療

對糜爛性食道炎確認治癒的病人，於單盲試驗中，接受 vonoprazan 10 mg 或 20 mg，每日一次，為期 52 週之治療，其復發率於 10 mg 組為 9.4%（14/149 名病人），於 20 mg 組為 9.0%（13/145 名病人）。

一項雙盲、比較性對照試驗，針對接受 vonoprazan 20 mg 每日口服一次，至多治療 8 週，已確認治癒的糜爛性食道炎病人，給予 vonoprazan 10 mg 或 20 mg，或 lansoprazole 15 mg 口服每日一次，共 24 週之維持治療，觀察其復發率（表四）。證實 vonoprazan 10 mg 和 20 mg 組不劣於 lansoprazole 組別<sup>5</sup>。

表四、糜爛性食道炎維持治療之復發率比較

Vonoprazan 10 mg	Vonoprazan 20 mg	Lansoprazole 15 mg
5.1% (10/197 名病人)	2.0% (4/201 名病人)	16.8% (33/196 名病人)
<Vonoprazan 10 mg vs. Lansoprazole 15 mg> -11.8% [-17.830%, -5.691%], p < 0.0001		
<Vonoprazan 20 mg vs. Lansoprazole 15 mg> -14.8% [-20.430%, -9.264%], p < 0.0001		

## 三、胃潰瘍、十二指腸潰瘍

在雙盲、比較性對照試驗中，每天一次口服 vonoprazan 20 mg 或 lansoprazole 30 mg，給予胃潰瘍病人最多 8 週、十二指腸潰瘍病人最多 6 週的結果（表五）。胃潰瘍病人之 vonoprazan 治療組不劣於 lansoprazole，但十二指腸潰瘍病人則無法證實<sup>3</sup>。

表五、胃潰瘍、十二指腸潰瘍治癒率比較

	Vonoprazan 20 mg	Lansoprazole 30 mg
胃潰瘍	93.5% (216/231 名病人)	93.8% (211/225 名病人)
	-0.3% [-4.750%, 4.208%] p=0.0011	
十二指腸潰瘍	95.5% (170/178 名病人)	98.3% (177/180 名病人)
	-2.8% [-6.400%, 0.745%] p=0.0654	

#### 四、胃潰瘍及十二指腸潰瘍的幽門螺旋桿菌感染

在雙盲、比較性對照試驗中，針對幽門螺旋桿菌陽性的胃潰瘍或十二指腸潰瘍癒痕期病人給予下列 3 種藥物：vonoprazan 20 mg 或 30 mg lansoprazole、amoxicillin 及 clarithromycin 每天 2 次、共 7 天，評估其根除率，證實 vonoprazan 三重療法不劣於 lansoprazole 三重療法（表六）。

表六、幽門桿菌根除率比較

各項藥物的每次給藥劑量	根除率	各組差異
Vonoprazan 20 mg Amoxicillin 750 mg Clarithromycin 200 mg or 400 mg	92.6% (300/324 名病人)	16.7% [11.172%,22.138%] p<0.0001
Lansoprazole 30 mg Amoxicillin 750 mg Clarithromycin 200 mg or 400 mg	75.9% (243/320 名病人)	

另外，50 名接受 vonoprazan 或 lansoprazole、amoxicillin 及 clarithromycin，幽門螺旋桿菌根除治療失敗病人，改接受口服 vonoprazan 20mg、amoxicillin 750 mg 及 metronidazole 250 mg 每天 2 次、共 7 天之根除率為 98.0%（49/50 名病人）<sup>6</sup>。

#### 陸、不良反應與注意事項

治療消化道潰瘍及糜爛性食道炎之臨床試驗中，其中 8.2% 病人曾發生不良事件（包括實驗室數值異常），常見不良反應有腸胃方面的腹瀉、便秘、腹部脹大或噁心，肝臟指數 AST、ALT、ALP、LDH 或  $\gamma$ -GTP 濃度上升，水腫或嗜酸性白血球增多。用於輔助根除幽門螺旋桿菌時，最常見的不良反應為腹瀉（10.6%），其他不良反應發生率在 0.1% - 5%，有腸胃不適、味覺異常、口腔炎、AST、ALT 濃度上升；過敏反應多為皮疹<sup>3</sup>。

臨床試驗及上市後通報有肝功能異常事件，建議適時檢測肝功能；若病人有肝功能異常之證據或出現肝功能不全的徵兆或症狀，應建議停用 vonoprazan。尚未有針對新生兒、嬰兒、幼童、兒童或青少年的臨床試驗，因此安全性尚未建立。尚未有針對懷孕或哺乳受試者的臨床試驗，只有在預期治療效益大於可能的風險情形下，才可使用於懷孕或疑似懷孕婦女。動

物試驗中，當大鼠的曝露量（AUC）大約達到最高臨床劑量（40 mg/day）的 28 倍以上時，曾觀察到有胎鼠體重和胎盤重量減輕、外觀及內臟異常的情形。根據大鼠動物試驗，vonoprazan 會進入母乳，因此哺乳時應避免服用，若必須服藥，則應停止哺乳<sup>3</sup>。

Vonoprazan 可能會遮蔽胃癌症狀，因此開始使用前，應先確認潰瘍非惡性腫瘤所造成。接受高劑量或長期氫離子幫浦阻斷劑治療，會增加骨質疏鬆症相關的骨折風險；且因胃內 pH 值上升，有較高風險發生困難梭狀芽胞桿菌（*Clostridium difficile*）引起的胃腸道感染。合併 vonoprazan 及抗生素用於幽門螺旋桿菌根除治療時，可能會造成偽膜性腸炎。因此若有發生腹痛且經常性腹瀉，應採適當措施，例如停止治療<sup>3</sup>。

## 柒、總結

根據臨床試驗及核准的適應症，vonoprazan 的治療地位與 lansoprazole 相似，且對糜爛性食道炎的維持治療有較低的復發率，對幽門螺旋桿菌治療有較高的根除率。由於此藥不像氫離子幫浦抑制劑需要酸性環境幫助活化，不受飯前飯後影響，對病人使用上較為方便，可能有助於提高服藥順從性。因此雖然此藥目前尚未有健保給付，未來可能在納入健保給付之後，更加普遍使用。

## 捌、參考資料

1. 財團法人醫藥品查驗中心：得喜胃通緩釋膠囊（Dexilant<sup>®</sup>）醫療科技評估報告。Available at [https://www.nhi.gov.tw/Content\\_List.aspx?n=D71E5FA5C6BB7FF8&topn=23C660CAACAA159D](https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=D71E5FA5C6BB7FF8&topn=23C660CAACAA159D) Assessed 10/2013。
2. 財團法人醫藥品查驗中心：福星定膜衣錠（Vocinti 20 mg、10 mg）醫療科技評估報告。Available at [https://www.cde.org.tw/Content/Files/HTA/%E8%97%A5%E5%93%81/2020%E5%B9%B4/195%E8%A8%8E%E8%AB%96%E6%A1%888\\_Vocinti.pdf](https://www.cde.org.tw/Content/Files/HTA/%E8%97%A5%E5%93%81/2020%E5%B9%B4/195%E8%A8%8E%E8%AB%96%E6%A1%888_Vocinti.pdf) Assessed 10/2021。
3. 藥品仿單：福星錠膜衣錠 10 毫克/20 毫克。Available at <https://info.fda.gov.tw/MLMS/H0001D.aspx?Type=Lic&LicId=52027623> Assessed 10/2021。
4. 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. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2016;43(2):240-251.
5. Ashida K, Iwakiri K, Hiramatsu N, et al. Maintenance for healed erosive esophagitis: Phase III comparison of vonoprazan with lansoprazole. *World journal of gastroenterology*. 2018;24(14):1550-1561.
6. Murakami K, Sakurai Y, Shiino M, et al. 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(9):1439-1446.