

# 新藥介紹 - Vonoprazan (Vocinti®)

梅乃驊 蘇連益

## 一、前言

消化性潰瘍疾病泛指食道、胃、十二指腸等黏膜受到胃液持續分泌、刺激、侵蝕所形成的消化道破損，可致腸胃道的出血或穿孔，嚴重更可能造成死亡<sup>1</sup>。此疾病於全球盛行率為5-10%<sup>2</sup>，在台灣，消化性潰瘍的盛行率約為9.4-10.9%<sup>3</sup>。隨著非類固醇抗發炎藥物 (Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAID) 的使用量增加，加上治療幽門螺旋桿菌 (*Helicobacter pylori*) 感染的抗生素濫用所衍生的抗藥性，無論H2拮抗劑還是目前治療主流-氫離子幫浦阻斷劑 (proton pump inhibitor, PPI) 的治療

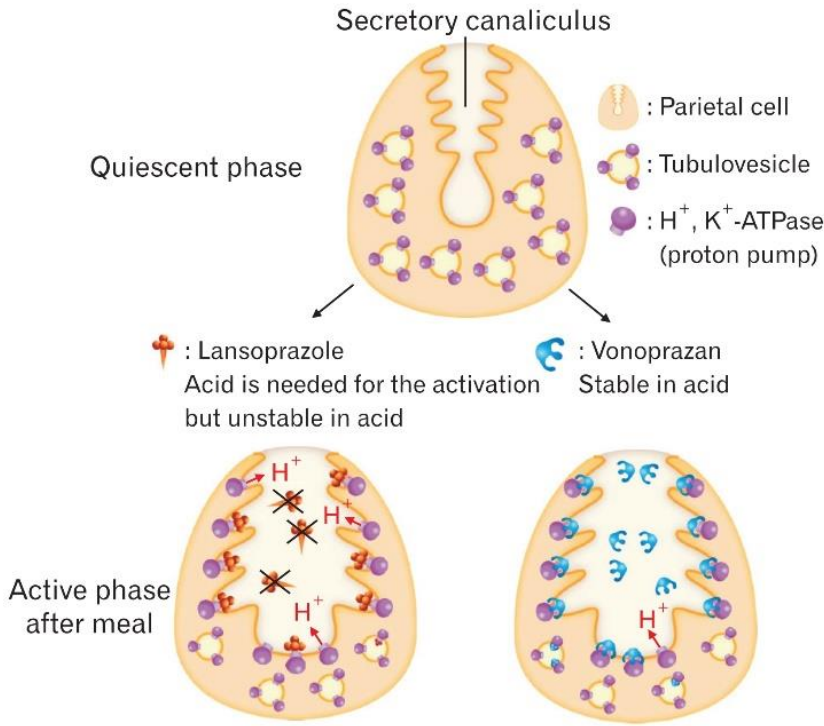
下成效似乎還是有限，而這可能歸咎於PPI較短的半衰期、晚間抑制胃酸的療效不足、需要3到5天才能達到最高濃度及人種間因CYP2C19基因多形性所導致的代謝差異。而在2014年由日本武田與大塚藥廠所研發的鉀離子競爭性酸阻滯劑 (potassium competitive acid blocker, P-CAB)，Vonoprazan fumarate被核准用於消化性潰瘍疾病，並於2015年上市。而此藥-Vonoprazan所強調的速效、強勁、持久的胃酸分泌抑制時間，為相關胃腸疾病帶來新的進展和更多臨床上的治療選擇。

## 二、作用機轉

Vonoprazan是一種鉀離子競爭型酸阻斷劑。無需藉由酸性環境的活化，而主要經由可逆性、鉀離子競爭性的方式抑制氫／鉀離子 - ATP 酶 (H<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPase)。Vonoprazan為強鹼性因此可以長時間停留於胃壁細胞的胃酸分泌處，抑制胃酸的形成，如圖一。同時，Vonoprazan的高度抑制效果能避免胃腸道上的黏膜受損。但是，對於幽門桿菌尿素酶並無抑制活性，因此本身不具抗幽門桿菌的效果。但是vonoprazan在根除幽門桿菌的治療中，仍扮演不可或缺的角色，經由提高胃中的pH值，進而增加amoxicillin、clarithromycin及metro-

nidazole的抗菌活性。針對健康的成年男性受試者，在連續7天給予vonoprazan 10 mg或20 mg後，於24小時內所達到胃酸pH值為4以上的時間比例分別為63±9%和83±17%。

在給予10 mg和20 mg vonoprazan後，血清胃泌素皆高於lansoprazole治療組所偵測濃度。52週後胃黏膜之內分泌細胞密度也未見明顯增加。而在使用低劑量Aspirin預防性治療所導致之胃潰瘍或十二指腸潰瘍中，根據一長期臨床試驗顯示血清胃泌素濃度之變化停止服藥的二到八週後濃度就會快速恢復。



圖一、Lansoprazole (傳統氫離子幫浦阻斷劑)與Vonoprazan (鉀離子競爭性酸阻滯劑)治療機轉的比較<sup>4</sup>

### 三、適應症

Vonoprazan 可用於糜爛性食道炎 (erosive esophagitis, EE) 的治療及維持治療，胃潰瘍，十二指腸潰瘍，或與其他抗生

素併用，輔助根除幽門螺旋桿菌 (*Helicobacter pylori*) 所引起的感染。

### 四、用法用量<sup>6</sup>

對於糜爛性食道炎的治療，成人建議每日口服劑量為vonoprazan 20 mg，每日一次，服藥期間則是通常不會超過4週。但是，當療效不完全時，可給藥最多達8週。針對糜爛性食道炎癒合療效之維持治療，每日口服劑量則建議為10 mg，每日給藥一次，然而，若效果不佳，口服劑量仍可增加至20 mg，每日給藥一次。目前臨床試驗中，Vonoprazan用於糜爛性食道炎維持治療的

臨床療效及安全資料最多為一年。

針對治療胃潰瘍或十二指腸潰瘍，成人建議每日口服劑量為vonoprazan 20mg，每日一次。針對治療胃潰瘍，服藥期間通常不超過8週。針對十二指腸潰瘍的藥物治療則是不超過6週。

相較於傳統用藥，若是vonoprazan使用於根除幽門螺旋桿菌 (*Helicobacter pylori*)，一般而言，成人每天兩次於相同時間服用下

列3種藥物：vonoprazan 20mg/次、amoxicillin 750mg/次以及clarithromycin 200-400mg/次，並服用7天。然而，當質子幫浦抑制劑（PPI），抗生素 amoxicillin 和 clarithromycin這三種藥物組合用於治療幽門

螺旋桿菌失敗時，可以改用下列3種藥物作為替代治療：成人每天兩次於相同時間服用下列3種藥物：vonoprazan 20mg/次、amoxicillin 750mg/次以及 metronidazole 250mg/次，使用7天。

## 五、不良反應及注意事項、特殊族群<sup>5</sup>

當 vonoprazan 被用於治療胃潰瘍、十二指腸潰瘍及糜爛性食道炎，在2,271位受試者中，其中186名 (8.2%) 曾發生胃腸、肝臟不良事件，甚至是水腫或嗜酸性白血球增多症，但是主要觀察到的不良反應為便秘 (0.7%)。針對輔助根除幽門螺旋桿菌的第一個 vonoprazan、amoxicillin 及 clarithromycin 組合，主要不良反應為腹瀉 (12.5%)。另一組合 vonoprazan、amoxicillin 及 metronidazole 也有導致胃腸、肝臟及過敏相關不良反應

的可能性。

因此有肝功能不全的病人應小心使用 vonoprazan，相較於正常肝功能者，藥物延遲代謝及排泄會使得 AUC<sub>0-inf</sub> 和 C<sub>max</sub> 分別高出 1.2-2.6 倍和 1.2-1.8 倍。針對腎功能不全者，隨著病人腎功能降低，vonoprazan 在體內的暴露量也會隨之升高，同時考慮到此類族群安全性尚未被評估，在重度腎功能不全的病人中 20mg vonoprazan 每天兩次是不被建議使用的。

## 六、交互作用<sup>5</sup>

Vonoprazan 主要是經由肝臟藥物代謝酶 CYP3A4 所代謝，部分由 CYP2B6、CYP2C19 及 CYP2D6 代謝。

因為 vonoprazan 抗胃酸分泌的特性可能

促進或抑制同時併用的其他藥物吸收。而在這之中為**併用禁忌**的藥物為 atazanavir sulfate 和 rilpivirine hydrochloride。表格一則是與 vonoprazan **併用時須注意**的藥物。

表一、Vonoprazan 的藥物交互作用<sup>5</sup>

Drugs	Cause
CYP3A4 inhibitors Clarithromycin	Increased serum level
Digoxin、Methyl digoxin	Inhibits digoxin hydrolysis causing an increase in serum level
Itraconazole Tyrosine kinase inhibitors Nelfinavir mesylate	Gastric secretion inhibition leads to decrease in serum level

## 七、相關研究

在日本一雙盲、比較性對照試驗中，兩組皆有約 200 名病人，一組給予 vonoprazan 20mg 而另外一組則是使用 lansoprazole 30mg，每日一次，治療糜爛性食道炎，並評估兩組於治療後 4 週及 8 週的總治癒率。在給藥 8 週後，服用 vonoprazan 的治癒率為 99%，而 lansoprazole 治癒率則為 95.5%，差異的點估計值(雙尾 95% 信賴區間)為 1.1% (-2.702, 4.918)。在中國、韓國、台灣及馬來西亞所執行之相似雙盲、比較性對照試驗也呈現出了同樣的結果。因此 vonoprazan 在治療糜爛性食道炎的療效上並不劣於 lansoprazole，可提供治療上的替代選擇。

後續在已確認治癒且完成上述試驗的病人，經一單盲 52 週的試驗中接受 vonoprazan 10 mg 或 20 mg，每日一次。試驗結果為使用 10mg 的病人復發率是 9.4% (14/149 名病人)，而 20 mg 組是 9.0% (13/145 名病人)。如再將兩組劑量與 lansoprazole 15 mg 的治療療效比較，仍證實 vonoprazan 不劣於 lansoprazole。

最終，在針對幽門螺旋桿菌感染所造成胃潰瘍及十二指腸潰瘍的雙盲對照試驗中，相較於 lansoprazole 的三重療法只達到 75.9% 的細菌根除率，每天兩次 vonoprazan 20mg、amoxicillin 750mg 及 clarithromycin 200 or 400 mg 細菌根除率可高達 92.6%。

## 八、總結

相較於傳統 PPI，Vonoprazan 在第一劑之後就能快速達到血中治療濃度及幾乎完全抑制胃酸的療效，而代謝途徑不經由 CYP2C19 代謝也使得藥物間交互作用較

少。不論是抑酸作用、藥物穩定性、胃食道逆流治癒率、幽門螺旋桿菌清除率皆優於 PPI。但在未來臨床上 P-CAB 是否會成為主流治療藥物進而取代 PPI 仍需觀察。

## 九、參考資料

1. Lanas A, Chan FKL. Peptic ulcer disease. *Lancet*. 2017;390(10094):613-624.
2. Rosenstock SJ, Jorgensen T. Prevalence and incidence of peptic ulcer disease in a Danish County--a prospective cohort study. *Gut*. 1995;36(6):819-824.
3. Wang FW, Tu MS, Mar GY, et al. Prevalence and risk factors of asymptomatic peptic ulcer disease in Taiwan. *World J Gastroenterol*. 2011;17(9):1199-1203.
4. *Journal of Neurogastroenterology and Motility* 2018;24:334~344  
<https://doi.org/10.5056/jnm18029>
5. 藥品仿單（中文）：Available at <https://www.takeda.com/zh-tw/what-we-do/our-products/20/>
6. Lexicomp-Vonoprazan