应用《中国医疗机构药品评价与遴选快速指南》评价富马酸伏诺拉生片Δ

薛朝军[1]*，杜雨晗[2]，靳会欣[1]，魏　欣[1#]（1.河北省人民医院药学部，石家庄　050051；2.河北省人民医院神经内五科，石家庄　050051）

中图分类号　R975　　文献标志码　A　　文章编号　1672-2124(2022)10-1228-05
DOI　10.14009/j.issn.1672-2124.2022.10.017

摘　要　目的：对新型钾离子竞争性酸阻滞剂富马酸伏诺拉生片进行药品评价，为医疗机构遴选该药品提供参考。方法：使用《中国医疗机构药品评价与遴选快速指南》（以下简称《快速指南》）的评价维度、评价细则及评价方法，对富马酸伏诺拉生片进行药品评价。结果：基于《快速指南》，富马酸伏诺拉生片的总评分为73.8分；其中，药学特性18.8分，有效性18分，安全性9分，经济性14分，其他指标14分。结论：富马酸伏诺拉生片的推荐意见为强推荐。《快速指南》能帮助医疗机构快速地评价与遴选药品，有在医疗机构推广的潜力和价值。

关键词　新型钾离子竞争性酸阻滞剂；伏诺拉生；药品评价；药品遴选；中国医疗机构药品评价与遴选快速指南

Evaluation of Vonoprazan Fumarate Tablets by Rapid Guideline for Drug Evaluation and Selection in Chinese Medical InstitutionsΔ

XUE Chaojun[1], DU Yuhan[2], JIN Huixin[1], WEI Xin[1] (1. Dept. of Pharmacy, Hebei Provincial People's Hospital, Shijiazhuang 050051, China; 2. Dept. of Neurology, Hebei Provincial People's Hospital, Shijiazhuang 050051, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE: To perform drug evaluation on the new potassium-competitive acid blocker Vonoprazan fumarate tablets, so as to provide reference for medical institutions to select the drug. METHODS: Evaluation dimensions, rules and methods of Rapid Guideline for Drug Evaluation and Selection in Chinese Medical Institutions (hereinafter referred to as "Rapid Guideline") were used to evaluate the Vonoprazan fumarate tablets. RESULTS: Based on Rapid Guideline, the total score of Vonoprazan fumarate tablets was 73.8. Among them, 18.8 points for pharmacological properties, 18 points for effectiveness, 9 points for safety, 14 points for economy and 14 points for other indicators. CONCLUSIONS: The recommendation for Vonoprazan fumarate tablets is strong. Rapid Guideline can help medical institutions to evaluate and select drugs quickly, and has the potential and value to be promoted in medical institutions.

KEYWORDS　Potassium-competitive acid blocker; Vonoprazan; Drug evaluation; Drug selection; Rapid Guideline for Drug Evaluation and Selection in Chinese Medical Institutions

富马酸伏诺拉生片是一种新型钾离子竞争性酸阻滞剂（potassium-competitive acid blocker，P-CAB），由日本武田制药有限公司（日本Takeda公司）研发，于2019年12月经国家药品监督管理局批准在我国上市，适应证为反流性食管炎（reflux esophagitis，RE）。新药上市，医疗机构如何进行评价与遴选的相关研究和报道较少。2020年7月，赵志刚、董占军、刘建平联合国内数十位医药专家依据世界卫生组织指南标准制定了《中国医疗机构药品评价与遴选快速指南》（以下简称《快速指南》）[1]，探索性地为我国医疗机构的药品评价与遴选工作提供了方法。本研究将应用《快速指南》评价富马酸伏诺拉生片，以期为医疗机构遴选富马酸伏诺拉生片提供参考。

Δ 基金项目：河北省2021年度医学科学研究课题计划项目（No.20211191）

* 主管药师。研究方向：医院药学、循证药学。E-mail：xchjasd@126.com

通信作者：主任药师。研究方向：医院药学。E-mail：13933171365@163.com

1　资料与方法

评价方法、资料来源、相关数据库及检索范围参照《快速指南》。评价体系为百分制，指标体系、权重体系及评价细则见表1。

2　结果

2.1　药学特性评价

2.1.1　适应证：富马酸伏诺拉生片的适应证为RE。RE属于胃食管反流病（gastroesophageal reflux disease，GERD）范畴，主要治疗手段为抑酸，可选药物包括质子泵抑制剂（PPI）、H_2受体拮抗剂（H2RA）和P-CAB等。目前临床治疗首选PPI，次选H2RA和P-CAB[2-6]。富马酸伏诺拉生片的适应证评分为2分。

2.1.2　药理作用：伏诺拉生通过氢键和离子键作用于质子泵

表 1　医疗机构药品评价与遴选量化记录表

Tab 1　Quantitative record form for drug evaluation and selection in medical institutions

指标体系及权重系数	细则(指标信息和数据来源)
一:药学特性(20)	
适应证(3)	□3 临床必需,首选
	□2 临床需要,次选
	□1 可选药品较多
药理作用(3)	□3 临床疗效确切,作用机制明确
	□2 临床疗效确切,作用机制尚不十分明确
	□1 临床疗效一般,作用机制不明确
体内过程(3)	□3 体内过程明确,药动学参数完整
	□2 体内过程基本明确,药动学参数不完整
	□1 体内过程尚不明确,无药动学相关研究
药剂学和使用方法(6)(可多选)	□1 主要成分及辅料明确
	□2 剂型适宜
	□1 给药剂量便于掌握
	□1 给药频次适宜
	□1 使用方便
一致性评价(5)	□5 原研药品/参比药品
	□3 通过一致性评价仿制药品
	□1 非原研或未通过一致性评价药品
二:有效性(20)	
诊疗规范、循证指南、专家共识推荐(20)	□20 诊疗规范推荐(国家卫生行政部门)
	□18 指南Ⅰ级推荐(A 级证据 18,B 级证据 17,C 级证据 16,其他 15)
	□14 指南推荐(A 级证据 14,B 级证据 13,C 级证据 12,其他 11)
	□10 专家共识推荐
	□6 以上均无推荐
三:安全性(20)	
不良反应分级或依据常见不良事件评价标准(CTCAE)分级(7)	□7 症状轻微,无需治疗或 CTC 1 级
	□6 症状明显,需要干预或 CTC 2 级
	□5 症状明显,需要干预或 CTC 3 级
	□4 症状严重,危及生命或 CTC 4—5 级,发生率<0.1%
	□3 症状严重,危及生命或 CTC 4—5 级,发生率为 0.1%~<1%
	□2 症状严重,危及生命或 CTC 4—5 级,发生率为 1%~<10%
	□1 症状严重,危及生命或 CTC 4—5 级,发生率≥10%
特殊人群(可多选)(7)	□2 儿童可用
	□1 老人可用
	□1 妊娠期妇女可用
	□1 哺乳期妇女可用
	□1 肝功能异常者可用
	□1 肾功能异常者可用
药物相互作用(3)	□3 轻中度:一般无需调整用药剂量
	□2 重度:需要调整剂量
	□1 禁忌:禁止在同一时段使用
其他(可多选)(3)	□1 不良反应均为可逆性
	□1 无致畸致癌
	□1 无特别用药警示
四:经济性(20)	
同通用名药品(5)	□5 日均治疗费用最低
	□4 日均治疗费用低于中位数
	□3 日均治疗费用居中
	□2 日均治疗费用高于中位数
	□1 日均治疗费用最高
主要适应证可替代药品(15)	□15 日均治疗费用最低
	□13 日均治疗费用低于中位数
	□11 日均治疗费用居中
	□9 日均治疗费用高于中位数
	□7 日均治疗费用最高
五:其他属性	
国家医保(5)	□5 国家医保甲类,且没有支付限制条件
	□4 国家医保甲类,有支付限制条件
	□3 国家医保乙类/国家谈判药品,且没有支限制条件
	□2 国家医保乙类/国家谈判药品,有限制条件
	□1 不在国家医保目录
基本药物(3)	□3 在《国家基本药物目录》,没有△要求
	□2 在《国家基本药物目录》,有△要求
	□1 不在《国家基本药物目录》
贮藏条件(3)	□3 常温贮藏
	□2.5 常温贮藏,避光或遮光
	□2 阴凉贮藏
	□1.5 阴凉贮藏,避光或遮光
	□1 冷藏贮藏
药品有效期(3)	□3 ≥36 个月
	□2 ≥24 个月,<36 个月
	□1 <24 个月
全球使用情况(3)	□3 美国、欧洲、日本均已上市
	□2 美国或欧洲或日本上市
	□1 美国、欧洲、日本均未上市
生产企业状况(3)	□3 生产企业为世界销量前 50 的制药企业(美国制药经理人)
	□2 生产企业在工信部医药工业百强榜
	□1 其他企业

注:“△”表示药品应在具备相应处方资质的医师或在专科医师指导下使用,并加强使用监测和评价

Note:“△” indicates that drugs should be used by clinicians with corresponding prescription qualifications or under the guidance of specialist clinicians, and the monitoring and evaluation should be strengthened

H^+-K^+-ATP 酶,可逆性地抑制其构象改变,使之无法完成氢钾交换从而抑制胃酸分泌[7-8]。体外研究结果表明,伏诺拉生可同时结合静息与激活的质子泵[9]。伏诺拉生的药理作用机制明确,抑制胃酸分泌作用确切,评分为 3 分。

2.1.3　体内过程:富马酸伏诺拉生片 20 mg,1 日 1 次,单次及连续 7 d 给药的主要药动学参数(参照药品说明书)见表 2。伏诺拉生体外血浆蛋白结合率为 85.2%~88.0%,主要在肝脏代谢,主要代谢酶为 CYP3A4,次要代谢酶为 CYP2B6、CYP2C19、CYP2D6 和磺基转移酶 SULT2A1。伏诺拉生主要通过尿液(67.4%)和粪便(31.1%)排泄[10]。伏诺拉生体内过程明确,药动学参数完整,评分为 3 分。

2.1.4　药剂学和使用方法:富马酸伏诺拉生片的主要成分为富马酸伏诺拉生,化学名称为 1-[5-(2-氟苯基)-1-(吡啶-3-磺酰基)-1 H-吡咯-3-基]-*N*-甲基甲胺单富马酸盐,主要成分明确,辅料未做说明,评分为 0.8 分;剂型为薄膜衣片,剂型适宜,评分为 2 分;给药剂量为 1 次 20 mg,便于掌握,评分为 1 分;给药频次为 1 日 1 次,频次适宜,评分为 1 分;富马酸伏诺拉生片每日固定时间给药即可,相比于 PPI 餐前给药的限制[11],有助于提高患者依从性,无需医务人员辅助,使用方便,评分为 1 分。本项共评为 5.8 分。

2.1.5　一致性评价:日本 Takeda 公司生产的富马酸伏诺拉生片为原研药品、参比制剂(收录于仿制药参比制剂目录第三十八批),评分为 5 分。

2.2　有效性评价

3 个指南/专家共识推荐使用伏诺拉生。(1)《2020 年中

表 2　富马酸伏诺拉生片单次及连续 7 d 给药的主要药动学参数

Tab 2　Pharmacokinetic parameters of single and continuous 7-day administration of Vonoprazan fumarate tablets

药动学参数	20 mg,单次给药		20 mg,连续给药 7 d
	空腹	餐后	
达峰时间(T_{max})/h(中位数、最小值和最大值)	2.00(0.75,4.00)	2.50(0.75,4.00)	2.00(0.75,3.00)
峰浓度(C_{max})/($\bar{x}\pm s$,ng/mL)	18.20±4.50	25.20±10.00	23.40±6.14
半衰期($T_{1/2}$)/($\bar{x}\pm s$,h)	7.0±1.0	7.1±0.7	7.6±0.7
药-时曲线下面积($AUC_{0-\infty}$)/($\bar{x}\pm s$,h·ng/mL)	188.1±43.1	226.8±67.1	213.0±57.2

国胃食管反流病专家共识》[2] 推荐,PPI 或 P-CAB 为治疗 GERD 的首选药物。(2)《2020 首尔共识:胃食管反流病的诊断和治疗》[12] 推荐,P-CAB 的疗效与 PPI 相当,可作为 GERD 的初始治疗方法。(3)《2020 欧洲神经胃肠病学与动力学会/美国神经胃肠病学与动力学会难治性胃食管反流病的诊断和治疗》[13] 声明,P-CAB 1 日 1 次给药,比任何标准剂量的 PPI 1 日 1 次给药更有效,在难治性 GERD 中有潜在价值。

2 项系统评价/Meta 分析[14-15] 与 1 项网状 Meta 分析[16] 报道了伏诺拉生对比 PPI 的有效性研究。结果显示:(1)伏诺拉生作为 GERD 患者的治疗方法并不劣于 PPI;(2)对于重度 GERD 患者,伏诺拉生比 PPI 更有效;(3)伏诺拉生对 GERD 的愈合效果高于雷贝拉唑 20 mg,但不高于其他 PPI。富马酸伏诺拉生片治疗 RE 的循证证据见表 3。

综上所述,有效性评分为 18 分。

2.3　安全性评价

2.3.1　不良反应分级或依据 CTCAE 分级:伏诺拉生临床试验期间常见的不良反应包括腹泻、便秘,偶见的不良反应包括恶心、腹胀、γ-谷氨酰转移酶升高、天冬氨酸转氨酶升高、丙氨酸转氨酶升高、碱性磷酸酶升高、乳酸脱氢酶升高、头痛、皮疹、水肿和嗜酸性粒细胞增多。上市后的不良反应包括药物超敏反应(包括过敏性休克)、药物性皮炎、荨麻疹、肝毒性、黄疸、多形性红斑、史蒂文斯-约翰逊综合征和中毒性表皮坏死松解症。上市后有休克、过敏反应、严重皮肤疾病及肝损伤和低镁血症的报告[30-31]。系统评价和 Meta 分析结果表明,伏诺拉生与 PPI 的安全性相当,风险比(RR)为 1.08(95% *CI* = 0.96~1.22)[14-15]。本项评分为 4 分。

2.3.2　特殊人群:(1)儿童。未进行该项临床研究,且无可靠参考文献,评分为 0 分。(2)老人。应慎用本品,评分为 0.5 分。(3)妊娠期妇女。尚未在妊娠受试者中进行临床研究,动物实验结果表明大剂量有胚胎毒性,除非预期的获益大于风险,不建议妊娠患者使用伏诺拉生,评分为 0 分。(4)哺乳期妇女。动物研究结果表明,该药可经乳汁分泌,在哺乳期避免使用伏诺拉生,必须给药时需停止哺乳,评分为 0 分。(5)肝功能异常者。临床试验及上市后数据均有使用该药后肝功能异常/损伤的报告,肝功能异常患者慎用本品,评分为 0.5 分。(6)肾功能异常者。临床研究结果表明,伏诺拉生的血浆暴露量会随着肾功能降低而升高,肾功能异常患者慎用本品,评分为 0.5 分。综上,本项评分为 1.5 分。

2.3.3　药物相互作用:伏诺拉生禁止与抗病毒药阿扎那韦或利匹韦林联合应用。伏诺拉生升高胃内 pH,可能降低部分药物的吸收,包括抗真菌药(酮康唑、伊曲康唑和伏立康唑)、酪氨酸激酶抑制剂(吉非替尼、达沙替尼和厄洛替尼等)和其他药物(维生素 B_{12}、铁剂和钙剂等)[11]。本项评分为 1 分。

2.3.4　其他:不良反应可逆性评分为 1 分。动物实验结果显示,该药高剂量有胚胎毒性,评分为 0.5 分。无特别用药警示,评分为 1 分。综上,本项评分为 2.5 分。

2.4　经济性评价

药品价格数据来源于河北省药品集中采购平台。富马酸伏诺拉生片同通用名仅 1 家生产企业,同通用名药品经济性评分为 5 分。主要适应证可替代药品口服 PPI 制剂与 H2RA 制剂,采购平台共有 46 个药品,日均费用为 0.12~13.93 元,中位数为 3 元。富马酸伏诺拉生片日均治疗费用 9.9 元,高于中位数,评分为 9 分。

2.5　其他属性

2.5.1　国家医保:富马酸伏诺拉生片为国家谈判药品,医保乙类,限 RE 患者,评分为 2 分。

2.5.2　基本药物:富马酸伏诺拉生片非国家基本药物,评分为 1 分。

2.5.3　贮藏条件:富马酸伏诺拉生片密封,在 30 ℃以下保存,评分为 3 分。

2.5.4　药品有效期:富马酸伏诺拉生片有效期为 36 个月,评分为 3 分。

2.5.5　全球使用情况:除我国外,富马酸伏诺拉生片在日本上市,评分为 2 分。

2.5.6　生产企业状况:日本 Takeda 公司为《制药经理人》发布的全球制药企业"Top 50"中的第 10 位[32],评分为 3 分。

2.6　富马酸伏诺拉生片最终评价结果

基于《快速指南》的富马酸伏诺拉生片评分见表 4。

3　讨论

目前在我国上市的 PPI 有奥美拉唑、艾司奥美拉唑、雷贝拉唑、泮托拉唑、兰索拉唑和艾普拉唑共 6 个药品。使用 PPI 进行抑酸治疗是典型 GERD 的主要治疗方法。但是,PPI 仍存在治疗缺陷:(1)约 40% 的 GERD 患者存在 PPI 耐药的现象[13];(2)PPI 有夜间酸突破现象[33];(3)CYP2C19 遗传多态性影响 PPI 的药动学,个体间的药效学变异性显著[29];(4)PPI 对酸不稳定,均为肠溶制剂[11];(5)PPI 需要餐前 0.5~1 h 服用且连续用药 3~5 d 才能达到完全稳定的抑酸效果[11]。

伏诺拉生通过与 PPI 不同的作用机制发挥抑制胃酸分泌的作用[7-8]。临床研究结果表明,对 PPI 耐药的患者,使用伏诺拉生仍然有效。在健康受试者中,伏诺拉生的夜间酸控制作用也显著优于 PPI[25-26]。在健康受试者中,无论 CYP2C19 基因型如何,伏诺拉生的抑酸效果均优于艾司奥美拉唑[29]。伏诺拉生对酸稳定,制剂为薄膜衣片,无餐前给药的限制。体外研究结果表明,伏诺拉生可同时结合静息与激活的质子泵[9]。伏诺拉生对 PPI 的治疗缺陷有一定程度的改进,但两类药物均通过抑制胃酸分泌改善 GERD 的症状,为对症治疗。表 3 中罗列了 13 项临床研究,其中仅 1 项研究在我国、马来西亚和韩国

表 3　伏诺拉生治疗 RE 的循证证据

Tab 3　Evidence-based evidence of vonoprazan in the treatment of RE

文献	研究类型	受试者(国家)	治疗方案(病例数)	治疗时间/周	结局指标	研究结果
Ashida 等(2018 年)[17]	随机对照试验	糜烂性食管炎患者(日本)	兰索拉唑 15 mg,1 日 1 次(201) 伏诺拉生 10 mg,1 日 1 次(202) 伏诺拉生 20 mg,1 日 1 次(204)	24	复发率	兰索拉唑 15 mg:16.8% 伏诺拉生 10 mg:5.1% 伏诺拉生 20 mg:2.0%
Ashida 等(2015 年)[18]	随机对照试验	糜烂性食管炎患者(日本)	兰索拉唑 30 mg,1 日 1 次(190) 伏诺拉生 20 mg,1 日 1 次(203)	8	愈合率	兰索拉唑:95.5% 伏诺拉生:99.0%
Xiao 等(2019 年)[19]	随机对照试验	糜烂性食管炎患者(中国、马来西亚和韩国)	兰索拉唑 30 mg,1 日 1 次(230) 伏诺拉生 20 mg,1 日 1 次(238)	8	愈合率	兰索拉唑:91.3% 伏诺拉生:92.4%
Oshima 等(2019 年)[20]	随机对照试验	糜烂性食管炎患者(日本)	兰索拉唑 30 mg,1 日 1 次(16) 伏诺拉生 20 mg,1 日 1 次(16)	2	至少连续 7 d 完全缓解昼夜胃灼热的时间	伏诺拉生比兰索拉唑更早缓解胃灼热(P<0.05);伏诺拉生的夜间胃灼热完全缓解更显著(P<0.01)
Ashida 等(2015 年)[21]	随机对照试验	糜烂性食管炎患者(日本)	兰索拉唑 30 mg,1 日 1 次(140) 伏诺拉生 5 mg,1 日 1 次(148) 伏诺拉生 10 mg,1 日 1 次(145) 伏诺拉生 20 mg,1 日 1 次(154) 伏诺拉生 40 mg,1 日 1 次(146)	4	愈合率	兰索拉唑 30 mg:92.3% 伏诺拉生 5 mg:92.5% 伏诺拉生 10 mg:94.4% 伏诺拉生 15 mg:97.0% 伏诺拉生 20 mg:93.2%
Sakurai 等(2019 年)[22]	随机对照试验	GERD 患者(日本)	艾司奥美拉唑 20 mg,1 日 1 次(30) 伏诺拉生 20 mg,1 日 1 次(30)	4	GerdQ、FSSG 和 GOS 评分	GerdQ 评分:艾司奥美拉唑 88.0% *vs.* 伏诺拉生 81.8% FSSG 评分:艾司奥美拉唑从 16.2 分降至 4.4 分 *vs.* 伏诺拉生从 19.2 分降至 5.4 分 GOS 评分:胃灼热缓解率,艾司奥美拉唑 87.0% *vs.* 伏诺拉生 77.8% GOS 评分:反流缓解率,艾司奥美拉唑 90.5% *vs.* 伏诺拉生 95%
Kinoshita 等(2019 年)[23]	随机对照试验	非糜烂性胃食管返流病患者(日本)	安慰剂 1 日 1 次(245) 伏诺拉生 10 mg,1 日 1 次(238)	4	治疗期间无胃灼热的时间(d)所占比例	安慰剂 61.50% *vs.* 伏诺拉生 72.55%(P=0.064 3)
Umezawa 等(2018 年)[24]	前瞻性研究	RE 患者(日本)	伏诺拉生 20 mg 按需治疗(30)	24	保持缓解的患者比例	86.20%
Mizuno 等(2020 年)[25]	前瞻性研究	PPI 抵抗 GERD 患者(日本)	伏诺拉生 20 mg,4 周后用伏诺拉生 10 mg 按需治疗(71)	48	食管黏膜不发生破裂患者的比例	86.00%
Hoshino 等(2017 年)[26]	前瞻性研究	PPI 抵抗 GERD 患者(日本)	伏诺拉生 20 mg 治疗(24) 伏诺拉生 10 mg 维持(24)	4 8	内窥镜检查食管黏膜愈合率	伏诺拉生 20 mg:食管黏膜愈合率为 87.5% 伏诺拉生 10 mg:预防食管黏膜破裂复发率为 76.2%
Takeuchi 等(2020 年)[27]	随机对照试验	健康受试者(日本)	伏诺拉生 20 mg,1 日 1 次(5) *vs.* 雷贝拉唑 10 mg,1 日 2 次(5) 伏诺拉生 20 mg,1 日 1 次(5) *vs.* 雷贝拉唑 20 mg,1 日 2 次(5) 伏诺拉生 10 mg,1 日 1 次(5) *vs.* 雷贝拉唑 10 mg,1 日 2 次(5)	1	24 h 胃内 pH≥4 保持时间的比例	(1)胃内 pH≥4 保持时间的比例: 伏诺拉生 20 mg 88.4% *vs.* 雷贝拉唑 10 mg 53.8% 伏诺拉生 20 mg 95.0% *vs.* 雷贝拉唑 20 mg 74.5% 伏诺拉生 10 mg 69.9% *vs.* 雷贝拉唑 10 mg 65.5% (2)夜间胃内 pH≥4 保持时间的比例:伏诺拉生 20 mg 91.5% *vs.* 雷贝拉唑 20 mg 73.2%
Sakurai 等(2015 年)[28]	随机对照试验	健康受试者(日本)	艾司奥美拉唑 20 mg,1 日 1 次(10) *vs.* 伏诺拉生 20 mg,1 日 1 次(10) 雷贝拉唑 100 mg,1 日 1 次(7) *vs.* 伏诺拉生 20 mg,1 日 1 次(7)	1	胃内 pH≥4 保持时间的比例	艾司奥美拉唑为 0.370±0.329 *vs.* 伏诺拉生为 0.825±0.075 雷贝拉唑为 0.393±0.158 *vs.* 伏诺拉生为 0.897±0.109
Kagami 等(2016 年)[29]	随机对照试验	健康受试者(日本)	CYP2C19 慢代谢型(7)、中间代谢型(11)和快代谢型(10),以随机交叉方式接受四种不同的治疗方案:伏诺拉生 20 mg,1 日 2 次;伏诺拉生 20 mg,1 日 1 次;艾司奥美拉唑 20 mg,1 日 2 次;艾司奥美拉唑 20 mg,1 日 1 次	1	24 h 胃内 pH	24 h 胃内 pH 中位数:伏诺拉生 20 mg、1 日 1 次为 6.5 *vs.* 艾司奥美拉唑 20 mg、1 日 1 次为 4.8(P<0.001);其中,慢代谢型为 6.4 *vs.* 4.8(P=0.018),中间代谢型为 6.5 *vs.* 5.1(P=0.005),快代谢型为 6.6 *vs.* 4.6(P=0.005)

注:GerdQ 为胃食管反流病诊断问卷;FSSG 为胃食管反流病症状频率量表;GOS 为全球总体症状量表

NoteGerdQ is gastroesophageal reflux disease questionnaire; FSSG is frequency scale for the symptoms of GERD; GOS is global overall symptom

表 4　基于《快速指南》的富马酸伏诺拉生片评分

Tab 4　Scores of Vonoprazan fumarate tablets based on Rapid Guideline

药品通用名	规格	价格	生产厂家	评分/分					
				药学特性	有效性	安全性	经济性	其他	总分
富马酸伏诺拉生片	20 mg×7 片	69.3 元	日本 Takeda 公司	18.8	18	9	14	14	73.8

进行,其余 12 项研究均在日本开展,目前伏诺拉生的循证证据主要在日本产生,因此,其在我国人群的临床疗效及优势有待国内的临床实践进行探究。

药品遴选决策面临多准则、多利益相关者、多价值观的难题,医疗机构遴选药品需要决策工具的帮助[34]。《快速指南》从医疗机构遴选药品的角度出发,建立了 5 个维度 18 个指标的量化评价体系与评价办法,评价维度全面。量化的评价结果可对待遴选药品进行排序与比较,能快速有效地指导医疗机构药品遴选决策。

综上所述,富马酸伏诺拉生片药品遴选推荐意见为强推荐。《快速指南》能帮助医疗机构快速地评价与遴选药品,有在医疗机构推广的潜力和价值。

参考文献

[1]　赵志刚, 董占军, 刘建平. 中国医疗机构药品评价与遴选快速

指南[J]. 医药导报, 2020, 39(11): 1457-1465.
[2] 中华医学会消化病学分会. 2020 年中国胃食管反流病专家共识[J]. 中华消化杂志, 2020, 40(10): 649-663.
[3] 中国医疗保健国际交流促进会胃食管反流多学科分会. 中国胃食管反流病多学科诊疗共识[J]. 中华胃食管反流病电子杂志, 2020, 7(1): 1-28.
[4] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会消化病学分会, 等. 胃食管反流病基层诊疗指南(2019 年)[J]. 中华全科医师杂志, 2019, 18(7): 635-641.
[5] IWAKIRI K, KINOSHITA Y, HABU Y, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for gastroesophageal reflux disease 2015 [J]. J Gastroenterol, 2016, 51(8): 751-767.
[6] HUNT R, ARMSTRONG D, KATELARIS P, et al. World gastroenterology organisation global guidelines: GERD global perspective on gastroesophageal reflux disease[J]. J Clin Gastroenterol, 2017, 51(6): 467-478.
[7] SCOTT D R, MUNSON K B, MARCUS E A, et al. The binding selectivity of vonoprazan (TAK-438) to the gastric H^+, K^+-ATPase [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2015, 42(11/12): 1315-1326.
[8] YANG X X, LI Y Y, SUN Y Y, et al. Vonoprazan: a novel and potent alternative in the treatment of acid-related diseases[J]. Dig Dis Sci, 2018, 63(2): 302-311.
[9] MATSUKAWA J, HORI Y, NISHIDA H, et al. 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[J]. Biochem Pharmacol, 2011, 81(9): 1145-1151.
[10] 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[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2015, 41(7): 636-648.
[11] 中国药学会医院药学专业委员会,中华医学会临床药学分会,《质子泵抑制剂优化应用专家共识》写作组. 质子泵抑制剂优化应用专家共识[J]. 中国医院药学杂志,2020,40(21):2195-2213.
[12] JUNG H K, TAE C H, SONG K H, et al. 2020 Seoul consensus on the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease [J]. J Neurogastroenterol Motil, 2021, 27(4): 453-481.
[13] ZERBIB F, BREDENOORD A J, FASS R, et al. ESNM/ANMS consensus paper: diagnosis and management of refractory gastroesophageal reflux disease[J]. Neurogastroenterol Motil, 2021, 33(4): e14075.
[14] CHENG Y, LIU J L, TAN X, et al. Direct comparison of the efficacy and safety of vonoprazan versus proton-pump inhibitors for gastroesophageal reflux disease: a systematic review and meta-analysis[J]. Dig Dis Sci, 2021, 66(1): 19-28.
[15] MIYAZAKI H, IGARASHI A, TAKEUCHI T, et al. Vonoprazan versus proton-pump inhibitors for healing gastroesophageal reflux disease: a systematic review[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2019, 34(8): 1316-1328.
[16] MIWA H,IGARASHI A,TENG L D,et al. Systematic review with network meta-analysis: indirect comparison of the efficacy of vono-prazan and proton-pump inhibitors for maintenance treatment of gastroesophageal reflux disease[J]. J Gastroenterol,2019,54(8):718-729.
[17] ASHIDA K, IWAKIRI K, HIRAMATSU N, et al. Maintenance for healed erosive esophagitis: phase III comparison of vonoprazan with lansoprazole[J]. World J Gastroenterol, 2018, 24(14): 1550-1561.
[18] 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[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2015, 42(6): 685-695.
[19] XIAO Y L, ZHANG S T, DAI N, et al. Phase Ⅲ, randomised, double-blind, multicentre study to evaluate the efficacy and safety of vonoprazan compared with lansoprazole in Asian patients with erosive oesophagitis[J]. Gut, 2020, 69(2): 224-230.
[20] OSHIMA T, ARAI E, TAKI M, et al. Randomised clinical trial: vonoprazan versus lansoprazole for the initial relief of heartburn in patients with erosive oesophagitis [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2019, 49(2): 140-146.
[21] 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 [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2016, 43(2): 240-251.
[22] SAKURAI K, SUDA H, FUJIE S, et al. Correction to: short-term symptomatic relief in gastroesophageal reflux disease: a comparative study of esomeprazole and vonoprazan[J]. Dig Dis Sci, 2019, 64(6): 1724.
[23] KINOSHITA Y, SAKURAI Y, TAKABAYASHI N, et al. Efficacy and safety of vonoprazan in patients with nonerosive gastroesophageal reflux disease: a randomized, placebo-controlled, phase 3 study [J]. Clin Transl Gastroenterol, 2019, 10(11): e00101.
[24] UMEZAWA M, KAWAMI N, HOSHINO S, et al. Efficacy of on-demand therapy using 20-mg vonoprazan for mild reflux esophagitis [J]. Digestion, 2018, 97(4): 309-315.
[25] MIZUNO H, NISHINO M, YAMADA K, et al. Efficacy of vonoprazan for 48-week maintenance therapy of patients with healed reflux esophagitis[J]. Digestion, 2020, 101(4): 411-421.
[26] HOSHINO S, KAWAMI N, TAKENOUCHI N, et al. Efficacy of vonoprazan for proton pump inhibitor-resistant reflux esophagitis [J]. Digestion, 2017, 95(2): 156-161.
[27] 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)[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2020, 51(5): 534-543.
[28] SAKURAI Y, MORI Y, OKAMOTO H, et al. Acid-inhibitory effects of vonoprazan 20 mg compared with esomeprazole 20 mg or rabeprazole 10 mg in healthy adult male subjects— a randomised open-label cross-over study[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2015, 42(6): 719-730.
[29] KAGAMI T, SAHARA S, ICHIKAWA H, et al. Potent acid inhibition by vonoprazan in comparison with esomeprazole, with reference to *CYP2C*19 genotype[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2016, 43(10): 1048-1059.
[30] AIBA M, TSUTSUMI Y, NAGAI J, et al. Convulsive seizure due to hypomagnesemia caused by short-term vonoprazan intake[J]. Intern Med, 2022, 61(2): 237-240.
[31] OKAMOTO M, WAKUNAMI Y, HASHIMOTO K. Severe hypomagnesemia associated with the long-term use of the potassium-competitive acid blocker vonoprazan[J]. Intern Med,2022,61(1):119-122.
[32] Pharmaceutical Executive. 2021 pharm exec top 50 companies[EB/OL]. (2021-01-10)[2022-06-02]. https://www.pharmexec.com/view/2021-pharma-50.
[33] 李意茹, 李亚, 牛春燕. 质子泵抑制剂在胃食管反流病中应用的研究进展[J]. 国际消化病杂志, 2018, 38(3): 170-173.
[34] 薛朝军, 任炳楠, 郭彩会, 等. 基于 EVIDEM 理念的医疗机构药品遴选多准则循证决策框架探究[J]. 中国医院药学杂志, 2021, 41(3): 303-308.

(收稿日期:2022-02-18 修回日期:2022-06-02)