

裕利股份有限公司 函

M110292-7/26

聯絡地址：台北市南京東路四段126號10樓之1至之3

聯絡人員：余小姐

聯絡電話：02-25700064 分機：23607

聯絡傳真：02-25798587

電子信箱：haorder@zuelligpharma.com

受文者：天主教中華聖母修女會醫療財團法人*

發文日期：中華民國110年07月22日

發文字號：110 裕字-第000888號

主旨：本公司銷售台灣武田藥品工業股份有限公司之產品「Vocinti Film-Coated Tablets 20mg (福星定膜衣錠20毫克)」仿單變更事宜，如說明段。

說明：

- 一、本公司銷售台灣武田藥品工業股份有限公司之產品「Vocinti Film-Coated Tablets 20mg (福星定膜衣錠20毫克)(衛部藥輸字第027623號)承蒙 貴院採用，特此致謝。
- 二、接獲原廠通知，上述產品自批號495597起仿單變更，變更說明如附件。
- 三、仿單變更案於109年10月5日獲得衛生福利部核准，文號為衛授食字第1086039080號。
- 四、除上述變更外，其餘成份、品質、療效、產地等均維持不變。
- 五、特此通知，敬請轉知相關單位，造成不便之處，懇請見諒，並請繼續支持本公司為禱。

附件：仿單變更說明、原廠公文、衛生福利部核准函、仿單變更追蹤版、仿單



裕利股份有限公司

負責人：許待明



項目 Item	原來品 Original	變更品 Revised
仿單 Package Insert	適應症 1. 糜爛性食道炎(EE)的治療及維持治療。 用法用量 對於糜爛性食道炎的治療，成人每日口服劑量為 vonoprazan 20 mg，每日一次，服藥期間通常不超過 4 週。然而，當療效不完全時，可給藥最多達 8 週(參見臨床試驗段落)。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，每日給藥一次，然而，若效果不充分，則口服劑量可增加至 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療效安全性資料最多為一年。服藥時可無須考慮食物或食物服用時間的影響。	適應症 1. 糜爛性食道炎(EE)的治療及維持治療。 2. 治療胃潰瘍。 3. 治療十二指腸潰瘍。 4. 輔助根除幽門螺旋桿菌 (Helicobacter pylori)。說明：中、重度肝功能不全或重度腎功能不全病人不建議使用 用法用量 <u>糜爛性食道炎</u> 對於糜爛性食道炎的治療，成人每日口服劑量為 vonoprazan 20 mg，每日一次，服藥期間通常不超過 4 週。然而，當療效不完全時，可給藥最多達 8 週(參見臨床試驗段落)。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，每日給藥一次，然而，若效果不充分，則口服劑量可增加至 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療效安全性資料最多為一年。 <u>胃潰瘍、十二指腸潰瘍</u> 一般而言，成人每日口服劑量為 vonoprazan 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。 <u>輔助根除幽門螺旋桿菌(Helicobacter pylori)</u> 一般而言，成人每天 2 次於相同時間口服下列 3 種藥物：vonoprazan 20mg 次、amoxicillin 750mg 次以及 clarithromycin 200-400mg 次，使用 7 天。當質子幫浦抑制劑、amoxicillin 及 clarithromycin 3 種藥物組合用於幽門螺旋桿菌根除治療失敗時，可用下列 3 種藥物作為替代治療：通常成人每天 2 次於相同時間口服 3 種藥物：vonoprazan 20mg 次、amoxicillin 750mg 次及 metronidazole 250mg 次，使用 7 天。

正本



台灣武田藥品工業股份有限公司

函

機關地址：110 台北市信義區松高路1號17樓

傳 真：(02)8789-2699

聯絡人及電話：陳亭宇 (02)8729-9050

電子信箱：tim.chen@takeda.com

受文者：裕利股份有限公司、吉程股份有限公司

中華民國 110 年 7 月 19 日

發文字號：台武文字第 110301 號



速別：普通

密等及解密條件或保密期限：

附件：衛生福利部核准函複本、仿單影本

主旨：Vocinti 20mg 30T 品目仿單變更通知

說明：

- 一、本公司品目 Vocinti 20mg 30T 仿單變更通知(批號自 495597 起)
- 二、此變更案於 109 年 10 月 5 日獲得衛生福利部核准，文號為衛授食字第 1086039080 號。
- 三、除上述變更外，其餘成份、品質、療效、產地等皆不變，敬請 貴公司通知相關醫療院所知悉。



董事長暨總經理 林珮萱

正本：裕利股份有限公司、吉程股份有限公司

副本：



第一頁

共三頁

變更說明如下：

項目 Item	原來品 Original	變更品 Revised
仿單 Package Insert	適應症 1. 糜爛性食道炎(EE)的治療及維持治療。 用法用量 對於糜爛性食道炎的治療，成人每日口服劑量為 vonoprazan 20 mg，每日一次，服藥期間通常不超過 4 週。然而，當療效不完全時，可給藥最多達 8 週(參見臨床試驗段落)。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，每日給藥一次，然而，若效果不充分，則口服劑量可增加至 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療效安全性資料最多為一年。服藥時可無須考慮食物或食物服用時間的影響。	適應症 1. 糜爛性食道炎(EE)的治療及維持治療。 2. 治療胃潰瘍。 3. 治療十二指腸潰瘍。 4. 輔助根除幽門螺旋桿菌 (Helicobacter pylori)。說明：中、重度肝功能不全或重度腎功能不全病人不建議使用 用法用量 <u>糜爛性食道炎</u> 對於糜爛性食道炎的治療，成人每日口服劑量為 vonoprazan 20 mg，每日一次，服藥期間通常不超過 4 週。然而，當療效不完全時，可給藥最多達 8 週(參見臨床試驗段落)。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，每日給藥一次，然而，若效果不充分，則口服劑量可增加至 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療效安全性資料最多為一年。 <u>胃潰瘍、十二指腸潰瘍</u> 一般而言，成人每日口服劑量為 vonoprazan 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。 <u>輔助根除幽門螺旋桿菌(Helicobacter pylori)</u> 一般而言，成人每天 2 次於相同時間口服下列 3 種藥物：vonoprazan 20mg/次、amoxicillin 750mg/次以及 clarithromycin 200-400mg/次，使用 7 天。當質子幫浦抑制劑、amoxicillin 及 clarithromycin 3 種藥物組合用於幽門螺旋桿菌根除治療失敗時，可用下列 3 種藥物作為替代治療：通常成人每天 2 次於相同時間口服 3 種藥物：vonoprazan 20mg/次、amoxicillin 750mg/次及 metronidazole 250mg/次，使用 7 天。

衛生福利部 函

機關地址：11558 台北市南港區忠孝東路六段488號
傳 真：
聯絡人及電話：黃小姐(02)2787-7421
電子郵件信箱：

11073

台北市信義區松高路1號17樓

受文者：台灣武田藥品工業股份有限公司

發文日期：中華民國109年10月5日

發文字號：衛授食字第1086039080號

速別：普通件

密等及解密條件或保密期限：

附件：仿單核定本、風險管理計畫核定本、資料專屬期及國內外臨床試驗資料表各1份

主旨：貴公司申請「福星定膜衣錠20毫克(Vocinti Film-Coated Tablets 20mg)」(衛部藥輸字第027623號)適應症、用法用量、仿單及風險管理計畫變更一案(案號：1086039080)，本部同意，請於110年1月6日前持本通知來部辦理領證手續，逾期視同自願放棄，請查照。

說明：

一、復貴公司108年12月20日台武文字第108310號藥品變更登記申請書及109年9月18日台武文字第109420號函。

二、核准變更項目：

(一)適應症：

1、糜爛性食道炎(EE)的治療及維持治療。

2、治療胃潰瘍。

3、治療十二指腸潰瘍。

4、輔助根除幽門螺旋桿菌(Helicobacter pylori)。

(二)用法用量及仿單變更：詳如核定本。

三、本品於仿單適應症「輔助根除幽門螺旋桿菌(Helicobacter pylori)」加註說明如下：「中、重度肝功能不全或重度腎功能不全病人不建議使用」。



0 8 10 6 4 0 9 2 7 5 3

裝

訂

線

0 8 10 6 4 0 9 2 7 5 3

1086039080

1086039080

訂

線

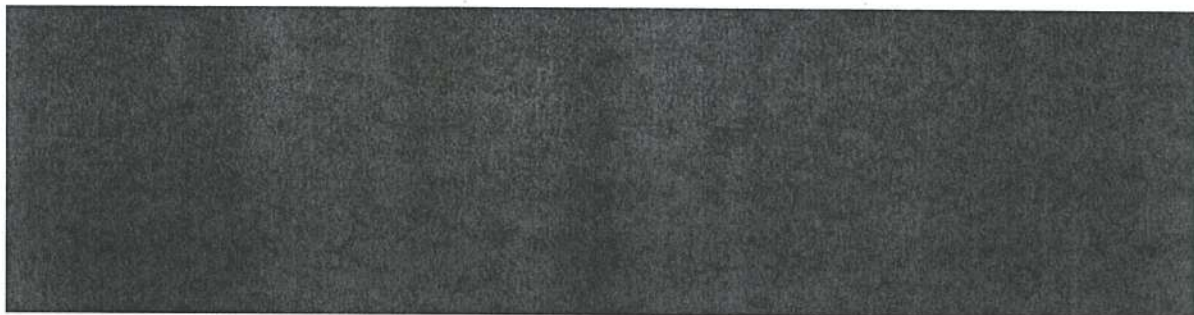
六、有關仿單規定如下：市售藥品得僅放置經審查核定之中文仿單。但如市售藥品同時放置中、外文仿單者，外文仿單內容須與核定本之中文仿單內容相符，廠商得依核定之中文仿單自行修正其外文仿單內容。

七、請備齊下列資料辦理領證手續：申請人私章及公司行號圖章。【請於本函用印，無須攜帶至本部】

八、請依本部同意之風險管理計畫（Version: 3.0/Issued Date:



2020年9月) 確實執行，並根據風險管理計畫內所訂時程，定時提供報告。



十、對上述內容如有疑義，請與承辦人黃玉芬聯絡，電話(02) 8170-6000#503，電子郵件信箱yfhuang812@cde.org.tw。

正本：台灣武田藥品工業股份有限公司

副本：財團法人醫藥品查驗中心

部長陳時中

儲存條件：
30°C 以下。

有效期間：
請勿使用超過包裝
上有效期限之藥
品。(拆封後應儘早
使用，即後仍在有
效期限內。)

抑離子競爭性胃酸抑制劑

福星定®膜衣錠 10 毫克

Vocinti® Film-Coated Tablets 10mg

福星定®膜衣錠 20 毫克

Vocinti® Film-Coated Tablets 20mg

Venoprazan Fumarate 錠劑

藥品許可證字號：
10mg:衛新藥輸字第 027622 號
20mg:衛新藥輸字第 027623 號

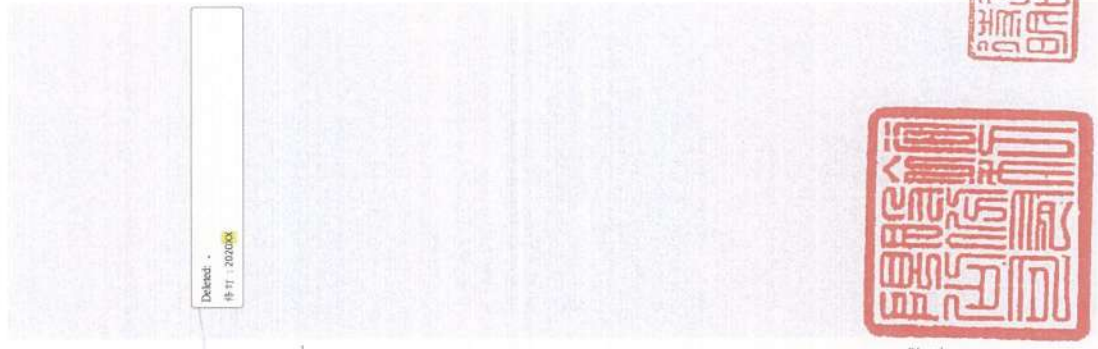
本品須由醫師處方使用

禁忌 (福星定®膜衣錠禁止使用於下列病人)
[1] 對本藥主成分或任何賦形劑曾有過敏史之病人。
[2] 正在接受 atazanavir sulfate 或 rilpivirine hydrochloride 治療的病人(詳見：藥物交互作用)。

描述

每顆錠劑之有效成分含量	福星定® 10 毫克 Venoprazan 10 mg (相當於venoprazan fumarate 13.36 mg)	福星定® 20 毫克 Venoprazan 20 mg (相當於venoprazan fumarate 26.72 mg)
顏色/劑型	淡黃色膜衣錠	淡紅色膜衣錠，雙面皆有刻痕
識別碼	◎B217	◎B218
正面		
反面		
側面		
長軸(mm)	8.2	11.2
短軸(mm)	4.7	6.2
厚度(mm)	大約3.4	大約3.9
重量(mg)	大約115	大約229

賦形劑：D-甘露醇、微晶纖維素、交聯羧甲基纖維素鈉、羧甲基纖維素、反式丁烯二酸、硬脂酸鎂、羧甲基纖維素、聚乙二醇6000、氧化鈉(以上存在於所有產品)、黃色氧化鐵(僅存在於福星定®膜衣錠10毫克)、紅色氧化鐵(僅存在於福星定®膜衣錠20毫克)



適應症

1. 胃酸過多(GERD)的治療及維持治療。
2. 治療胃潰瘍。
3. 治療十二指腸潰瘍。
4. 輔助根除幽門螺旋桿菌(Helicobacter pylori)。說明：中、重度肝功能不全或重度腎功能不全病人，不建議使用。

用法用量

應斷性食道炎
對於胃酸過多及胃酸反流的治療，成人每日口服劑量為 venoprazan 20 mg，每日一次，服藥期間通常不超過 4 週。然而，當療效不完全時，可給藥最多達 8 週(參見臨床試驗段落)。對於胃酸過多及胃酸反流，當療效不完全時，每日口服劑量為 10 mg，每日給藥一次，然而，若效果不充分，則口服劑量可增至 20 mg，每日給藥一次。目前臨床試驗中 venoprazan 用於胃酸過多及胃酸反流的療效安全性資料最多為一年。

副作用，十二指腸潰瘍

一般而言，成人每日口服劑量為 venoprazan 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。

輔助根除幽門螺旋桿菌(Helicobacter pylori)

一般而言，成人每天 2 次於相同時間口服下列 3 種藥物：venoprazan 20mg/次、amoxicillin 750mg/次以及 clarithromycin 200-400mg/次，使用 7 天。當胃主胃酸抑制劑、amoxicillin 及 clarithromycin 3 種藥物組合用於幽門螺旋桿菌根除治療失敗時，可用下列 3 種藥物作為替代治療：通常成人每天 2 次於相同時間口服 3 種藥物：venoprazan 20mg/次、amoxicillin 750mg/次及 metronidazole 250mg/次，使用 7 天。

特殊警語和特殊注意事項

1. 肝毒性
臨床試驗曾有肝功能異常之報告，包括肝臟損傷。上市後通報亦曾接獲使用 venoprazan 治療病人的肝功能異常事件。這大多發生在治療剛開始後不久。若病人有肝功能異常之證據或出現肝功不全的徵兆或症狀，應建議停用 venoprazan。建議這時檢測肝功能。

2. 胃酸 pH 值升高
Venoprazan 會使胃酸 pH 值升高，因此不建議與吸收會受胃酸 pH 值所影響的藥物一起併用。
Venoprazan 的療效反應，無法排除急性胃腸道不適存在的可能性。

注意事項
1. 特殊提醒
[[1]]有肝臟疾病的病人應小心使用福星定®膜衣錠，因肝功不全有可能造成福星定®膜衣錠的延遲代謝及排泄，而導致venoprazan血中濃度上升。(詳見：藥物動力學)。

Deleted: 服藥時可無須考慮食物或食物服用時間的影響。

Deleted: 小心服用 (福星定®膜衣錠應小心服用於下列病人)
Deleted: 勿

- (2) 中度至重度腎功能不全病人不建議使用編星定®膠囊(20mg每天2次，尚未在此類病人族群評估)。
- (3) 有腎臟疾病的病人應小心使用編星定®膠囊，因為功能不全有可能造成編星定®膠囊的緩慢排泄，而導致vonoprazan血中濃度上升。(詳見：藥物動力學)。
- (4) 中度腎功能不全的病人不建議使用編星定®膠囊(20mg每天2次，尚未在此類病人族群評估)。
- (5) 老年病人(詳見：5.老年人之使用)。

2. 重要的注意事項

- (1) 服用編星定®膠囊後有可能會造成胃酸過多。因此，在開始使用本藥前，應先確認並無非惡性胃酸過多。
- (2) 根據多項國際的觀察性研究報告指出，接受胃酸抑制劑治療會增加發生胃腸癌及胃癌的風險。根據多項國際的觀察性研究報告指出，接受胃酸抑制劑治療的成人(主要是住院病人)有較高風險發生因胃酸過多所引發的胃腸癌或胃癌。合併使用編星定®膠囊及抗生素用於幽門螺旋桿菌根除治療時可能造成偽菌性腸炎，若有發生腹痛且經常性腹瀉，應採取適當措施，例如立即停止治療。
- (4) 關於腸胃不適的維持治療，對於不需給予維持治療的病人應避免使用。當治療已維持一段時間後且無再發風險，應考慮將劑量從20 mg降低至10 mg或暫時停藥。
- (5) 編星定®膠囊用於輔助根除幽門螺旋桿菌，應再添加對用於根除治療之其他合併藥物上相關的注意事項，例如禁食、小心使用及臨床顯著性不良反應。

3. 藥物交互作用

編星定®膠囊經由肝臟藥物代謝酶CYP3A4所代謝，部分由CYP2B6、CYP2C19及CYP2D6代謝。

編星定®膠囊的抗胃酸分泌作用可能促進或抑制併用藥物之吸收。因此，vonoprazan不建議與某些藥物併用，因為這些藥物的吸收會受胃酸pH值所影響。

(1) 併用禁忌 (編星定®膠囊不可與下列藥物併用)

藥物	說明	機轉和危險因子
Atazanavir sulfate	Atazanavir sulfate 的藥效可能會降低。	編星定®膠囊的抗胃酸分泌作用可能會降低 atazanavir sulfate 的濃度，因而降低 atazanavir 的血中濃度。
Ripivirine hydrochloride	Ripivirine hydrochloride 的藥效可能會降低。	編星定®膠囊的抗胃酸分泌作用可能會降低 ripivirine hydrochloride 的吸收，因而降低

Deleted: 治療，應密切觀察病人並採取適當措施以減輕副作用。

編星定®膠囊在服用時，應使用開水送服。

Deleted: 長期服用編星定®膠囊時，應使用開水送服。

Deleted: 長期服用編星定®膠囊時，應使用開水送服。

(2) 併用禁忌 (編星定®膠囊與下列藥物併用應小心)

藥物	說明	機轉和危險因子
CYP3A4抑制劑 Clarithromycin 等。	編星定®膠囊的血中濃度可能會上升。	有報告指出，當併用 clarithromycin 時，編星定®膠囊的血中濃度會上升。(詳見：藥物動力學)
Digoxin、 Methyldigoxin	這些藥物的作用可能會被加強。	編星定®膠囊的抗胃酸分泌作用可能會抑制 digoxin 的水解，而導致 digoxin 的血中濃度上升。
Itraconazole Gefitinib、 Nilotinib、 Erlotinib Nefazvir mesylate	這些藥物的作用可能會下降。	編星定®膠囊的抗胃酸分泌作用可能會導致這些藥物的血中濃度下降。

4. 不良反應

胃潰瘍、十二指腸潰瘍及腸胃不適：藥物批准前所進行的臨床試驗中共有2,271名病人，這些病人每日服用一次vonoprazan 10mg (有501名)或20mg (有1,770名)，其中186名(8.2%)病人曾發生不良事件(包括實驗室數值異常)，主要的不良反應為便秘(0.7%)。

輔助根除幽門螺旋桿菌：藥物批准前所進行的臨床試驗中共有329名病人，這些病人服用 vonoprazan、amoxicillin 及 clarithromycin，其中62名(20.4%)病人曾發生不良事件(包括實驗室數值異常)，主要的不良反應為腹瀉(12.5%)。另，在藥物批准前所進行的vonoprazan、amoxicillin 及 metronidazole 的50名病人之臨床試驗中，其中15名(30%)病人曾發生不良事件(包括實驗室數值異常)。

(1) 臨床試驗觀察到的不良反應

當觀察到下列不良反應，應根據症狀採取適當措施。

適應症：胃潰瘍、十二指腸潰瘍、腸胃不適

	0.1% ~ < 5%
1) 胃腸方面	便秘、腹瀉、感覺腹部脹大或噁心
2) 過敏反應 ^{註2}	皮疹
3) 肝臟方面 ^{註3}	AST (GOT)、ALT (GPT)、ALP、LDH或γ-GTP濃度上升
4) 其他	水腫或嗜酸性白血球增多症

註2) 若出現這些症狀，應停用編星定®膠囊。

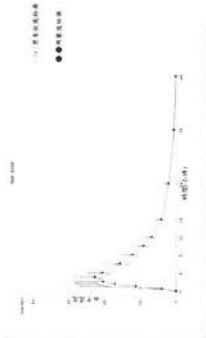
註3) 應進行密切監測，若發現任何異常，應採取適當措施，例如停用編星定®膠囊。

適應症：輔助根除幽門螺旋桿菌

	≥ 5%	0.1% ~ < 5%
--	------	-------------

Deleted: (包括對胃潰瘍、十二指腸潰瘍及腸胃不適)

1) 共有



2. 臺灣給藥之藥物動力學
健康成年男性受試者給予vonoprazan每日劑量10mg或20mg，連續給藥7天，每日一次，AUC_(0-∞)和C_{max}會隨著劑量的增加而增加，其增加程度高於劑量增加之比例。一般認為給藥後第3天即已達到穩定血中狀態，因為第3-7天的vonoprazan最低血中濃度皆維持不變。此外，根據vonoprazan之AUC_(0-∞)和T_{1/2}累積狀況的評估結果看來，vonoprazan連續給藥之藥物學不具時間依賴性。下表所示為vonoprazan給藥7天的藥物學參數。

劑量	10 mg	20 mg
T _{max} (h)	1.5 (0.75, 3.0)	1.5 (0.75, 3.0)
C _{max} (ng/mL)	12.0 ± 1.8	23.3 ± 6.6
T _{1/2} (h)	7.0 ± 1.6	6.1 ± 1.2
AUC _(0-∞) (ng·h/mL)	79.5 ± 16.1	151.6 ± 40.3

9名受試者的平均值±標準差 (T_{max}以中位數-最小值、最大值表示)

3. 蛋白質結合率

當^[14C] vonoprazan以0.1 - 10 µg/mL濃度加入人類血漿後，其蛋白質結合率為85.2 - 88.0% (體外試驗)。

4. 代謝

- (1) Vonoprazan 主要經由肝臟藥物代謝酶CYP3A4所代謝，部分經由CYP2B6、CYP2C19及CYP2D6代謝。Vonoprazan亦可經由亞硝酸基轉移酶SULT2A1所代謝(體外試驗)。
- (2) Vonoprazan對CYP2B6、CYP2C19及CYP3A4/5有時間依賴性抑制作用(體外試驗)。此外，vonoprazan對CYP1A2有輕微的濃度依賴性誘導作用，但對CYP2B6和CYP3A4/5的誘導作用則有限(體外試驗)。

5. 排泄

當健康成年男性受試者口服放射性標記藥物(vonoprazan 15mg)後168小時，有98.5%放射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%。

6. 肝臟疾病病人的藥物動力學

根據國外臨床試驗評估肝功能不全對vonoprazan藥物學影響的結果顯示，正常肝功能受試者和有輕度、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，有輕度、中度及重度肝功能不全之病人之AUC_(0-∞)和C_{max}會分別高出1.2-2.6倍和1.2-1.8倍。

7. 腎臟疾病病人的藥物動力學

根據國外臨床試驗評估腎功能不全對vonoprazan藥物學影響的結果顯示，正常腎功能受試者和有輕度、中度及重度腎功能不全之病人和本期腎病(ESRD)病人在服用vonoprazan 20 mg後，對比於正常腎功能者，有輕度、中度及重度腎功能不全病人的AUC_(0-∞)和C_{max}會分別高出1.3-2.4倍和1.2-1.8倍，這表示vonoprazan的體內暴露量會隨著腎功能降低而增加。本期腎病(ESRD)病人的AUC_(0-∞)和C_{max}比正常腎功能者分別高出1.3倍和1.2倍。

8. 藥物交互作用

(1) Vonoprazan和clarithromycin併用之藥物學

在一項藥物交互作用研究中，健康成年男性受試者於第1日和第8日早餐後30分鐘給予vonoprazan 40 mg單次劑量，且於第3-9日以每日2次的方式於早餐和晚餐前30分鐘重複給予clarithromycin 500 mg (錠劑)，結果顯示當vonoprazan與clarithromycin併用時，vonoprazan的AUC_(0-∞)和C_{max}會比vonoprazan單獨給藥時分別高出1.6倍和1.4倍。

(2) Vonoprazan、amoxicillin hydrate和clarithromycin併用之藥物學

在一項藥物交互作用研究中，健康成年男性受試者併用vonoprazan 20 mg、amoxicillin hydrate 750 mg (錠劑)和clarithromycin 400 mg (錠劑)每日2次共7天，結果顯示amoxicillin原型藥物的藥物學不受影響，然而，vonoprazan的AUC₍₀₋₁₂₎和C_{max}分別增加了1.8倍和1.9倍，clarithromycin原型藥物的AUC₍₀₋₁₂₎和C_{max}則分別增加了1.5倍和1.6倍。

(3) Vonoprazan和低劑量aspirin併用或vonoprazan和非類固醇抗發炎藥物(NSAID)併用之藥物學

在一項藥物交互作用研究中，健康成年男性受試者併用vonoprazan 40 mg和aspirin 100 mg或併用vonoprazan 40 mg和NSAID類藥物(loxoprofen sodium 60 mg、diclofenac sodium 25 mg或meloxicam 10 mg)，結果顯示低劑量aspirin或NSAID對vonoprazan藥物學沒有顯著影響，vonoprazan對低劑量aspirin或NSAID藥物學亦無顯著影響。

臨床試驗

1. 臨床療效

(1) 胃酸過多及胃酸反流的治療

- 1) 下表為在一項在日本執行之雙盲、比較性對照試驗，給予劑量性胃酸過多病人口服vonoprazan 20 mg或lansoprazole 30 mg每日一次至多治療8週)，評估治療4週後及8週後的癒治感率。在給藥

達8週後，Voponprazan治療組的治療率被證實不劣於lansoprazole治療組。此外，給藥4週後的vonoprazan治療組和給藥8週後的lansoprazole治療組之治療率差異的點估計值(雙尾95%信賴區間)為1.1% (-2.702, 4.918)。

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

小括號內的數字代表治療病人數/評估病人數
a) 治療組之間的差異，中括號內的數字代表雙尾95%信賴區間
b) Farrington & Manning檢定所採用的不劣性臨界值為10%。

2) 下表為另一項在中國、南韓、台灣及馬來西亞執行之雙盲、比較性對照試驗，給予藥劑性食道炎病人口服vonoprazan 20 mg或lansoprazole 30 mg(每日一次至多治療8週)，評估治療4週後及8週後的癒治癒率。在給藥達8週後，Vonoprazan治療組的癒治癒率被證實不劣於lansoprazole治療組。

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

小括號內的數字代表治療病人數/評估病人數
a) 治療組之間的差異，中括號內的數字代表雙尾95%信賴區間
b) Vonoprazan療法不劣於lansoprazole已獲得證實，因為CI的下限值大於-10% (不劣性臨界值)

(2) 藥劑性食道炎治療後的維持治療

1) 對於藥劑性食道炎已確認治療且完成上述(1-1)試驗的病人，在單盲長期試驗中接受vonoprazan 10 mg或20 mg每日一次為期52週之治療，其癒治癒率於10 mg組為9.4% (14/149名病人)，於20 mg組為9.0% (13/145名病人)。

2) 下表為在一項雙盲、比較性對照試驗中，針對接受vonoprazan 20 mg每日口服一次至多治療8週且已確認「治癒」的藥劑性食道炎病人，給予vonoprazan 10 mg或20 mg或lansoprazole 15

mg口服劑量，每日一次共24週之維持治療，以觀察其復發率。Vonoprazan 10 mg和20 mg治療組不劣於lansoprazole治療組已獲得證實。

Vonoprazan 10 mg (110/197名病人)	Vonoprazan 20 mg (4/201名病人)	Lansoprazole 15 mg (33/196名病人)
5.1% <Vonoprazan 10 mg治療組 vs. Lansoprazole 15 mg治療組> -11.8% [-17.830%, -5.691%] ^{a)} p < 0.0001 ^{b)}	2.0% <Vonoprazan 20 mg治療組 vs. Lansoprazole 15 mg治療組> -14.8% [-20.430%, -9.264%] ^{a)} p < 0.0001 ^{b)}	16.8% (33/196名病人)

小括號內的數字代表復發病人數/評估病人數
a) 治療組之間的差異，中括號內的數字代表雙尾95%信賴區間
b) Farrington & Manning檢定所採用的不劣性臨界值為10%。

(3) 胃潰瘍、十二指腸潰瘍

下表為在雙盲、比較性對照試驗中，給予胃潰瘍及十二指腸潰瘍病人每天一次口服劑量20 mg vonoprazan或30 mg lansoprazole最多8週(若為胃潰瘍)及6週(若為十二指腸潰瘍)，列出其癒治癒率。其針對胃潰瘍病人進行的試驗，vonoprazan治療組不劣於lansoprazole組已獲得證實，但十二指腸潰瘍病人的試驗無法證實vonoprazan治療組不劣於lansoprazole治療組。

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

小括號內的數字代表復發病人數/評估病人數
a) 治療組之間的差異，中括號內的數字代表雙尾95%信賴區間
b) Farrington & Manning檢定，所採用的不劣性臨界值為-8%
c) Farrington & Manning檢定，所採用的不劣性臨界值為-6%

(4) 胃潰瘍及十二指腸潰瘍的門門硬使併發症

下表為在雙盲、比較性對照試驗中，針對門門硬使併發症併發性的胃潰瘍或十二指腸潰瘍病人給予下列3種藥物：vonoprazan 20 mg或30 mg, lansoprazole, amoxicillin及clarithromycin每天2次，共7天，評估其癒治癒率，vonoprazan三藥療法不劣於lansoprazole三藥療法已獲得證實。

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

小括弧內的數字代表成功根除病人數/評估病人數
a) 至少吃13天後檢查結果為陰性
b) 治療組之間的差異，中括弧內的數字代表差異95%信賴區間
c) Farrington & Manning檢定，所採用的不劣性顯著值為10%

此外，下表為在臨床試驗中，50名接受vonoprazan或lansoprazole、amoxicillin及clarithromycin
幽門螺旋桿菌根除治療失敗病人而後接受口服給予 vonoprazan 20mg、amoxicillin 及
metronidazole 每天2次，共7天之根除率。

各項藥物的每次給藥劑量	根除率
Vonoprazan 20 mg Amoxicillin 750 mg Metronidazole 250 mg	98.0% (49/50名病人)

小括弧內的數字代表成功根除病人數/評估病人數
a) 至少吃13天後檢查結果為陰性

臨床藥理學

1. 作用機制

Vonoprazan 無需酶的激活，並藉由可逆性及鉀離子競爭性的方式抑制氫/鉀離子-ATP酶
(H⁺-K⁺-ATPase)。Vonoprazan 為強鹼性且可長時間停留於胃部壁細胞的胃酸分泌處，因此可以
抑制胃酸的生成。Vonoprazan 能強化抑制胃酸分泌的胃酸分泌受體。Vonoprazan 不具有幽門
螺旋菌活性，對於幽門螺旋菌生長亦不具有抑制活性。

2. 抑制胃酸分泌之活性

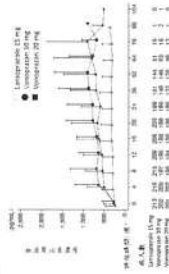
健康成年男性受試者連續給予vonoprazan 10 mg或20 mg共7天，其在24小時內達到胃酸pH值4
以上的時間比例(pH 4 HTR)分別為63 ± 9%和83 ± 17%。

3. 輔助用於根除幽門螺旋桿菌

Vonoprazan 在幽門螺旋桿菌根除治療的角色為延長胃內 pH 值，進而增加併用 amoxicillin、
clarithromycin 及 metronidazole 的抗菌活性。

4. 對血清胃泌素和胃黏膜之內分泌細胞密度的影響

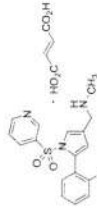
1) 在給予口服每日一次 vonoprazan 10mg 或 20mg 後，在 vonoprazan 治療組的血清胃泌素是
連續高於 lansoprazole 治療組。



2) 當臨牀性食道炎病人接受 vonoprazan 10 mg 或 20 mg 口服劑量每日一次，共給藥 52 週的
維持治療後，胃黏膜之內分泌細胞密度未見明顯增加。

物理化學

結構式：



一般名稱：Vonoprazan Fumarate [日本]

化學名：1-[5-(2-Fluorophenyl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyridin-3-yl]-N-methylmethanamine
monofumarate

分子式：C₁₇H₁₆FN₃O₅·C₄H₄O₄

分子量：461.46

熔點：194.8°C

說明：Vonoprazan Fumarate 為白色至幾近白色的結晶或結晶性粉末。它可溶於二甲基亞砜、略
溶於N,N-二甲基乙酰胺，微溶於甲醇和水，且幾乎不溶於2-丙醇和乙醇。

包裝

2-1000錠紙箔盒裝

版本：JP201903TW01

製造廠：Takeda Pharmaceutical Company Limited, Hikari Plant

廠 址：4720, Takeda, Mitsui, Hikari, Yamaguchi 743-8502, Japan
分包裝廠：Kokando Co., Ltd.
廠 址：No. 9-1, Umezawa-cho 2-chome, Toyama 930-0055, Japan
辦 商：台灣式田藥品工業股份有限公司
地 址：台北市信義區松高路1號17樓
電 話：0800-008-999



儲存條件：
30°C 以下。
有效期限：
請勿使用超過包裝
上有效期限之藥
品。(拆封後應儘早
使用，即仍係在
有效期內。)

新機子親爭性胃酸阻斷劑

福星定®膜衣錠 10 毫克

Vocinti® Film-Coated Tablets 10mg

福星定®膜衣錠 20 毫克

Vocinti® Film-Coated Tablets 20mg

「武田」
Vonoprazan Fumarate 錠劑

藥品許可證字號：
10mg:衛部藥輸字第 027622 號
20mg:衛部藥輸字第 027623 號

本品須由醫師處方使用

禁忌 (福星定®膜衣錠禁止使用於下列病人)
[1] 對本藥主成分或任何賦形劑曾有過敏史之病人。
[2] 正在接受 atazanavir sulfate 或 rilpivirine hydrochloride 治療的病人(詳見：藥物交互作用)。

描述		
每顆錠劑之有效成分含量	福星定® 10 毫克 Vonoprazan 10 mg (相當於 vonoprazan fumarate 13.36 mg)	福星定® 20 毫克 Vonoprazan 20 mg (相當於 vonoprazan fumarate 26.72 mg)
顏色(劑型)	淡黃色膜衣錠	淡紅色膜衣錠，雙面皆有刻痕
識別碼	B217	B218
外觀	正面	
	反面	
	側面	
	長軸(mm)	8.2
短軸(mm)	4.7	11.2
	厚度(mm)	大約3.4
重量(mg)	大約115	大約229

賦形劑：D-甘露醇、微晶纖維素、交聯聚甲基纖維素鈉、羧甲基纖維素鈉、羧丙基纖維素、聚乙二醇6000、氧化鈦(以上存在於所有產品)、黃色氧化鐵(僅存在於福星定®膜衣錠10毫克)、紅色氧化鐵(僅存在於福星定®膜衣錠20毫克)

Page 1 of 12

適應症

1. 糜爛性食道炎(EI)的治療及維持治療。
2. 治療胃潰瘍。
3. 治療十二指腸潰瘍。
4. 輔助根除幽門螺旋桿菌(Helicobacter pylori)。說明：中、重度肝功能不全或重度腎功能不全病人不建議使用。

用法用量

糜爛性食道炎

對於糜爛性食道炎的治療，成人每日口服劑量為 vonoprazan 20 mg，每日一次，服藥期間通常不超過 4 週。然而，當療效不完全時，可給藥最多達 8 週(參見臨床試驗段落)。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，每日給藥一次，然而，若效果不充分，則口服劑量可增加至 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療效安全性資料最多為一年。

胃潰瘍、十二指腸潰瘍

一般而言，成人每日口服劑量為 vonoprazan 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。

輔助根除幽門螺旋桿菌(Helicobacter pylori)

一般而言，成人每天 2 次於相同時間口服下列 3 種藥物：vonoprazan 20mg/次、amoxicillin 750mg/次以及 clarithromycin 200-400mg/次，使用 7 天。當質子幫浦抑制劑、amoxicillin 及 clarithromycin 3 種藥物組合用於幽門螺旋桿菌根除治療失敗時，可用下列 3 種藥物作為替代治療：通常成人每天 2 次於相同時間口服 3 種藥物：vonoprazan 20mg/次、amoxicillin 750mg/次及 metronidazole 250mg/次，使用 7 天。

特殊警語和特殊注意事項

1. 肝毒性

臨床試驗曾有肝功能異常之報告，包括肝臟損傷。上市後通報亦曾接獲使用 vonoprazan 治療病人的肝功能異常事件，這大多發生在治療開始後不久。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。建議適時檢測肝功能。

2. 胃酸 pH 值升高

Vonoprazan 會使胃酸 pH 值升高，因此不建議與吸收會受胃酸 pH 值所影響的藥物一起併用。
Vonoprazan 的療效反應，無法排除惡性胃部腫瘤存在的可能性。

注意事項

1. 特殊族群
(1) 有肝臟疾病的病人應小心使用福星定®膜衣錠，因肝功能不全有可能造成福星定®膜衣錠的延遲代謝及排泄，而導致 vonoprazan 血中濃度上升。(詳見：藥物動力學)。

Page 2 of 12

- (2) 中度至重度肝功能不全病人不建議使用福星定®膜衣錠20mg每天2次。尚未在此類病人族群評估vonoprazan 20mg每天2次的安全性。(詳見：藥物動力學)。
- (3) 有腎臟疾病的病人應小心使用福星定®膜衣錠，因腎功能不全有可能造成福星定®膜衣錠的延遲排泄，而導致vonoprazan血中濃度上升。(詳見：藥物動力學)。
- (4) 重度腎功能不全的病人不建議使用福星定®膜衣錠20mg每天2次。尚未在此類病人族群評估vonoprazan 20mg每天2次的安全性。(詳見：藥物動力學)。
- (5) 老年病人(詳見：5.老年人之使用)。

2. 重要的注意事項

- (1) 服用福星定®膜衣錠有可能會遮蔽胃癌症狀。因此，在開始使用本藥前，應先確認潰瘍並非惡性腫瘤所造成。
- (2) 根據多項國外的觀察性研究報告指出，接受氫離子幫浦阻斷劑治療會增加與骨質疏鬆症相關之腕部、手腕或脊椎的骨折風險，特別是接受高劑量或長期(1年或更久)治療的病人有較高的骨折風險，這種風險主要見於老年人或存在其他已知風險因子的病人。
- (3) 上升胃內pH值的藥物可能與困難梭狀芽胞桿菌(Clostridium difficile)所引起的胃腸道感染的風險增加有關，根據多項國外的觀察性研究報告指出，接受氫離子幫浦阻斷劑治療的病人(主要為住院病人)有較高風險會發生困難梭狀芽胞桿菌所引起的胃腸道感染。合併使用福星定®膜衣錠及抗生素用於幽門螺旋桿菌根除治療時可能造成偽膜性腸炎，若有發生腹痛且經常性腹瀉，應採取適當措施，例如立即停止治療。
- (4) 關於藥劑性食道炎的維持治療，對於不需給予維持治療的病人應避免使用。當治療已維持一段時間後且無再發風險，應考慮將劑量從20 mg降低至10 mg或暫時停藥。
- (5) 福星定®膜衣錠用於輔助根除幽門螺旋桿菌，應再次核對用於根除治療之其他合併藥物仿單上相關的注意事項，例如禁忌、小心使用及臨床顯著性不良反應。

3. 藥物交互作用

福星定®膜衣錠主要經由肝臟藥物代謝酶CYP3A4所代謝，部分由CYP2B6、CYP2C19及CYP2D6代謝。

福星定®膜衣錠的抗胃酸分泌作用有可能促進或抑制併用藥物之吸收。因此，vonoprazan不建議與某些藥物併用，因為這些藥物的吸收會受胃酸pH值所影響。

(1) 併用禁忌 (福星定®膜衣錠不可與下列藥物併用)

藥物	徵兆	機轉和危險因子
Atazanavir sulfate	Atazanavir sulfate 的療效可能會降低。	福星定®膜衣錠的抗胃酸分泌作用可能會降低 atazanavir sulfate 的溶解度，因而降低 atazanavir 的血中濃度。
Rilpivirine hydrochloride	Rilpivirine hydrochloride 的療效可能會降低。	福星定®膜衣錠的抗胃酸分泌作用可能會降低 rilpivirine hydrochloride 的吸收，因而降低 rilpivirine 的血中濃度。

(2) 併用須注意 (福星定®膜衣錠與下列藥物併用應小心)

藥物	徵兆	機轉和危險因子
CYP3A4抑制劑 Clarithromycin 等。	福星定®膜衣錠的血中濃度可能會上升。	有報告指出，當併用 clarithromycin 時，福星定®膜衣錠的血中濃度會上升。(詳見：藥物動力學)
Digoxin、 Methyldigoxin	這些藥物的作用可能會被加強。	福星定®膜衣錠的抗胃酸分泌作用可能會抑制 digoxin 的水解，而導致 digoxin 的血中濃度上升。
Itraconazole 銹菌酶抑制劑 Gefitinib、 Nilotinib、 Erlotinib Nelfinavir mesylate	這些藥物的作用可能會下降。	福星定®膜衣錠的抗胃酸分泌作用可能會導致這些藥物的血中濃度下降。

4. 不良反應

胃潰瘍、十二指腸潰瘍及藥劑性食道炎：藥物核准前所進行的臨床試驗中共有2,271名病人，這些病人每日服用一次 vonoprazan 10mg (有501名)或20mg (有1770名)，其中186名(8.2%)病人曾發生不良事件(包括實驗室數值異常)，主要的不良反應為便秘(0.7%)。

輔助根除幽門螺旋桿菌：藥物核准前所進行的臨床試驗中共有329名病人，這些病人服用 vonoprazan、amoxicillin 及 clarithromycin，其中67名(20.4%)病人曾發生不良事件(包括實驗室數值異常)，主要的不良反應為腹瀉(12.5%)。另，在藥物核准前所進行服用 vonoprazan、amoxicillin 及 metronidazole 的50名病人之臨床試驗中，其中15名(30%)病人曾發生不良事件(包括實驗室數值異常)。

(1) 臨床試驗觀察到之不良反應

當觀察到下列不良反應，應根據症狀採取適當措施。

適應症：胃潰瘍、十二指腸潰瘍、藥劑性食道炎

	0.1% - < 5%
1) 胃腸方面	便秘、腹瀉、感覺腹部脹大或噁心
2) 過敏反應 ^{註2}	皮疹
3) 肝臟方面 ^{註3}	AST (GOT)、ALT (GPT)、ALP、LDH 或 γ-GTP 濃度上升
4) 其他	水腫或嗜酸性白血球增多症

註2) 若出現這些症狀，應停用福星定®膜衣錠。

註3) 應進行密切監測，若發現任何異常，應採取適當措施，例如停用福星定®膜衣錠。

適應症：輔助根除幽門螺旋桿菌

	≥ 5%	0.1% - < 5%
1) 胃腸方面	腹瀉 (10.6%)	味覺異常、口腔炎、感覺腹部不適，或感覺腹部腫脹

2) 過敏反應 ^{a2}	皮疹
3) 肝臟方面 ^{a3}	AST (GOT)、ALT (GPT)濃度上升

表格內的發生頻率依據為vonoprazan、amoxicillin及clarithromycin用於胃潰瘍或十二指腸潰瘍的試驗結果。

註2) 若出現這些症狀，應停用福星定[®]膜衣錠。

註3) 應進行密切監測，若發現任何異常，應採取適當措施，例如停用福星定[®]膜衣錠。

(2) 上市後經驗之不良反應
 下表為上市後曾觀察到的藥物不良反應(ADR)：
 Vonoprazan的上市後不良反應 (頻率不明)

系統器官分類 (SOC)	首選術語 (Preferred Term)
免疫系統異常	藥物過敏反應(包括過敏性休克)
	藥物疹
	毒蕁疹
肝膽異常	肝毒性
	黃疸
皮膚及皮下組織異常	Sevens-Johnson 症候群
	毒性表皮溶解症 多形性紅斑

5. 老年人之使用

因為通常老年病人的生理功能(例如肝或腎功能)會降低，因此使用福星定[®]膜衣錠應小心。

6. 懷孕、分娩或哺乳期間之使用

- (1) 目前尚無評估懷孕或哺乳受試者使用 vonoprazan 的臨床試驗。
- (2) 只有在預期的治療效益大於可能的風險情形下，福星定[®]膜衣錠才可使用於懷孕婦女或可能已懷孕的婦女。[動物試驗中，當大鼠的vonoprazan暴露量(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、外觀異常(肛門狹窄和尾巴異常)及內臟異常(模型心室中膈缺損和鎖骨下動脈異位)的情形。]
- (3) 哺乳的母親應避免服用福星定[®]膜衣錠。然而，若一定得服藥，則應停止哺乳。[根據大鼠動物試驗的報告，vonoprazan會進入母乳。]

7. 兒科之使用

福星定[®]膜衣錠對於低於出生體重之嬰兒、新生兒、嬰兒、幼童、兒童或青少年的安全性尚未建立(尚無臨床試驗)。

8. 對駕駛及機械操作能力的影響

Vonoprazan對駕駛及機械操作能力的影響仍是未知。

9. 過量使用

沒有vonoprazan使用過量的經驗。Vonoprazan無法利用血液透析從血液循環中移除。如有過量情形發生，應給予對於症狀及支持性的治療。

10. 使用之注意事項

給藥物時，應告訴病人在服藥前應先將藥錠從泡殼包裝(PTP)中取出。[已有報告指出，若吞食PTP鋁箔片，鋁箔片的尖端有可能會刺穿食道黏膜，這有可能導致嚴重的併發症，例如縱膈腔炎。]

11. 其他注意事項

一項為期2年，以大鼠和大鼠為對象所做的致瘤性研究中，曾觀察到以下現象：與vonoprazan臨床劑量(20 mg/day)之曝露量相近時，於大鼠及大鼠胃部發現神經內分泌腫瘤；當曝露量達到臨床曝露量約300倍時於大鼠胃部發現腺瘤；而當曝露量達到臨床曝露量大約13倍(大鼠)和大約58倍(大鼠)以上時則有發現肝腫瘤。

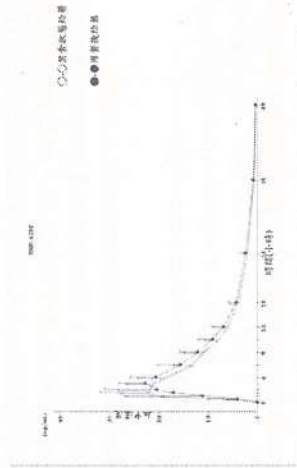
藥物動力學

1. 單次給藥之藥物動力學

下表所示為健康成年男性受試者分別於禁食情況下和用餐後單次服用vonoprazan 20mg之藥動學參數。依據試驗結果，本品服藥時可無須考慮食物或食物服用時間的影響。

測量情形	禁食	用餐後
T _{max} (h)	1.5 (1.0, 3.0)	3.0 (1.0, 4.0)
C _{max} (ng/mL)	24.3 ± 6.6	26.8 ± 9.6
T _{1/2} (h)	7.7 ± 1.0	7.7 ± 1.2
AUC ₀₋₄₈ (ng·h/mL)	222.1 ± 69.7	238.3 ± 71.1

12名受試者的平均值±標準差 (T_{max}以中位數(最小值, 最大值)表示)



2. 重複給藥之藥物動力學

健康成年男性受試者給予vonoprazan每日劑量10mg或20mg，連續給藥7天，每日一次， $AUC_{(0-24)}$ 和 C_{max} 會隨著劑量的增加而增加。其增加程度稍高於劑量增加之比例。一般認為給藥後第3天即已達到穩定血中狀態，因為第3-7天的vonoprazan最低血中濃度皆維持不變。此外，根據vonoprazan之 $AUC_{(0-24)}$ 和 $T_{1/2}$ 累積狀況的評估結果看來，vonoprazan連續給藥之藥動學不具時間依賴性。下表所示為vonoprazan給藥第7天的藥動學參數。

劑量	10 mg	20 mg
T_{max} (h)	1.5 (0.75, 3.0)	1.5 (0.75, 3.0)
C_{max} (ng/mL)	12.0 ± 1.8	23.3 ± 6.6
$T_{1/2}$ (h)	7.0 ± 1.6	6.1 ± 1.2
$AUC_{(0-24)}$ (ng·h/mL)	79.5 ± 16.1	151.6 ± 40.3

9名受試者的平均值±標準差 (T_{max} 以中位數(最小值, 最大值)表示)

3. 蛋白質結合率

當 $[^{14}C]$ vonoprazan以0.1 - 10 $\mu g/mL$ 濃度加入人類血漿後，其蛋白質結合率為85.2 - 88.0% (體外試驗)。

4. 代謝

(1) Vonoprazan主要經由肝臟藥物代謝酶CYP3A4所代謝，部分經由CYP2B6、CYP2C19和CYP2D6代謝。Vonoprazan亦可經由亞硫酸基轉移酶SULT2A1所代謝(體外試驗)。

(2) Vonoprazan對CYP2B6、CYP2C19和CYP3A4/5有時間依賴性抑制作用(體外試驗)。此外，vonoprazan對CYP1A2有輕微的濃度依賴性誘導作用，但對CYP2B6和CYP3A4/5的誘導作用則有限(體外試驗)。

5. 排泄

當健康成年男性受試者口服放射性標記藥物(vonoprazan 15mg)後168小時，有98.5%放射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%。

6. 肝臟疾病病人的藥物動力學

根據國外臨床試驗評估肝功能不全對vonoprazan藥動學影響的結果顯示，正常肝功能受試者和有輕度、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，有輕度、中度及重度肝功能不全之病人之 $AUC_{(0-24)}$ 和 C_{max} 會分別高出1.2-2.6倍和1.2-1.8倍。

7. 腎臟疾病病人的藥物動力學

根據國外臨床試驗評估腎功能不全對vonoprazan藥動學影響的結果顯示，正常腎功能受試者和有輕度、中度及重度腎功能不全之病人和末期腎病(ESRD)病人在服用vonoprazan 20 mg後，對比於正常腎功能者，有輕度、中度及重度腎功能不全病人的 $AUC_{(0-24)}$ 和 C_{max} 會分別高出1.3-2.4倍和1.2-1.8倍，這表示vonoprazan的體內暴露量會隨著腎功能降低而增加。末期腎病(ESRD)病人的 $AUC_{(0-24)}$ 和 C_{max} 比正常腎功能者分別高出1.3倍和1.2倍。

8. 藥物交互作用

(1) Vonoprazan和clarithromycin併用之藥動學

在一項藥物交互作用研究中，健康成年男性受試者於第1日和第8日早餐後30分鐘給予vonoprazan 40 mg單次劑量，且於第3-9日以每日2次的方式於早餐和晚餐前30分鐘重複給予clarithromycin 500 mg (效價)，結果顯示當vonoprazan與clarithromycin併用時，vonoprazan的 $AUC_{(0-24)}$ 和 C_{max} 會比vonoprazan單獨給藥時分別高出1.6倍和1.4倍。

(2) Vonoprazan、amoxicillin hydrate和clarithromycin併用之藥動學

在一項藥物交互作用研究中，健康成年男性受試者併用vonoprazan 20 mg、amoxicillin hydrate 750 mg (效價)和clarithromycin 400 mg (效價)每日2次共7天，結果顯示amoxicillin原型藥物的藥動學不受影響，然而，vonoprazan的 $AUC_{(0-12)}$ 和 C_{max} 分別增加了1.8倍和1.9倍，clarithromycin原型藥物的 $AUC_{(0-12)}$ 和 C_{max} 則分別增加了1.5倍和1.6倍。

(3) Vonoprazan和低劑量aspirin併用或vonoprazan和非類固醇抗發炎藥物(NSAID)併用之藥動學
在一項藥物交互作用研究中，健康成年男性受試者併用vonoprazan 40 mg和aspirin 100 mg或併用vonoprazan 40 mg和NSAID類藥物(loxoprofen sodium 60 mg、diclofenac sodium 25 mg或meloxicam 10 mg)，結果顯示低劑量aspirin或NSAID對vonoprazan藥動學沒有顯著影響，vonoprazan對低劑量aspirin或NSAID藥動學亦無顯著影響。

臨床試驗

1. 臨床療效

(1) 糜爛性食道炎的治療

1) 下表為在一項在日本執行之雙盲、比較性對照試驗，給予糜爛性食道炎病人口服vonoprazan 20 mg或lansoprazole 30 mg(每日一次至多治療8週)，評估治療4週後及8週後的總治愈率。在給藥達8週後，Vonoprazan治療組的治愈率被證實不劣於lansoprazole治療組。此外，給藥4週後的vonoprazan治療組和給藥8週後的lansoprazole治療組之治愈率差異的點估計值(雙尾95%信賴區間)為1.1% (-2.702, 4.918)。

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)
8週後	99.0% (203/205名病人)	95.5% (190/199名病人)
3.5% [0.362%, 6.732%] ^{a)} p < 0.0001 ^{b)}		

小括號內的數字代表治愈病人數/評估病人數

- a) 治療組之間的差異，中括號內的數字代表雙尾95%信賴區間
b) Farrington & Manning檢定所採用的不劣性臨界值為10%

2) 下表為另一項在中國、南韓、台灣及馬來西亞執行之雙盲、比較性對照試驗，給予糜爛性食道炎病人口服vonoprazan 20 mg或lansoprazole 30 mg(每日一次至多治療8週)，評估治療4週後及8週後的總治療率。在給藥達8週後，Vonoprazan治療組的治療率被證實不劣於lansoprazole治療組。

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%] ^{a)}	
8週後	92.4% (220/238名病人)	91.3% (210/230名病人)
	1.1% [-3.822%, 6.087%] ^{a) b)}	

小括號內的數字代表治療病人數/評估病人數

- a) 治療組之間的差異，中括號內的數字代表雙尾95%信賴區間
b) Vonoprazan療效不劣於lansoprazole已獲得證實，因為CI的下限值大於-10% (不劣性臨界值)

(2) 糜爛性食道炎治療後的維持治療

1) 對於糜爛性食道炎已確認治療且完成上述(1-1)試驗的病人，在單盲長期試驗中接受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)。

2) 下表為在一項雙盲、比較性對照試驗中，針對接受vonoprazan 20 mg每日口服一次至多治療8週且已確認為「治療」的糜爛性食道炎病人，給予vonoprazan 10 mg或20 mg或lansoprazole 15 mg口服劑量，每日一次共24週之維持治療，以觀察其復發率。Vonoprazan 10 mg和20 mg治療組不劣於lansoprazole治療組已獲得證實。

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

小括號內的數字代表復發病人數/評估病人數

- a) 治療組之間的差異，中括號內的數字代表雙尾95%信賴區間
b) Farrington & Manning檢定所採用的不劣性臨界值為10%

(3) 胃潰瘍、十二指腸潰瘍

下表為在雙盲、比較性對照試驗中，給予胃潰瘍及十二指腸潰瘍病人每天一次口服劑量20 mg vonoprazan或30 mg lansoprazole最多8週(若為胃潰瘍)及6週(若為十二指腸潰瘍)，列出整體癒合率。其針對胃潰瘍病人進行的試驗，vonoprazan治療組不劣於lansoprazole組已獲得證實，但十二指腸潰瘍病人的試驗無法證實vonoprazan治療組不劣於lansoprazole治療組。

疾病	Vonoprazan 20mg	Lansoprazole 30mg
胃潰瘍	93.5% (216/231名病人)	93.8% (211/225名病人)
	-0.3% [-4.750%, 4.208%] ^{a)} p=0.0011 ^{b)}	
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%] ^{a)} p=0.0654 ^{c)}	

小括號內的數字代表復發病人數/評估病人數

- a) 治療組之間的差異，中括號內的數字代表雙尾95%信賴區間
b) Farrington & Manning檢定，所採用的不劣性臨界值為-8%
c) Farrington & Manning檢定，所採用的不劣性臨界值為-6%

(4) 胃潰瘍及十二指腸潰瘍的幽門螺旋桿菌感染

下表為在雙盲、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病人每天2次、共7天，評估其根除率，vonoprazan三重療法不劣於lansoprazole三重療法已獲得證實。

各項藥物的每次給藥劑量	根除 ^{a)} 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%] ^{b)} p<0.0001 ^{c)}
Lansoprazole 30 mg Amoxicillin 750 mg Clarithromycin 200 mg or 400 mg	75.9% (243/320名病人)	

小括號內的數字代表成功根除病人數/評估病人數

- a) 尿素碳13呼吸檢查結果為陰性
b) 治療組之間的差異，中括號內的數字代表雙尾95%信賴區間
c) Farrington & Manning檢定，所採用的不劣性臨界值為-10%

此外，下表為在臨床試驗中，50名接受 vonoprazan 或 lansoprazole、amoxicillin 及 clarithromycin 幽門螺旋桿菌根除治療失敗病人而改接受口服給予 vonoprazan 20mg、amoxicillin 及 metronidazole 每天2次、共7天之根除率。

各項藥物的每次給藥劑量	根除 ^{a)} 率
Vonoprazan 20 mg Amoxicillin 750 mg Metronidazole 250 mg	98.0% (49/50名病人)

小括號內的數字代表成功根除病人數/評估病人數

a) 尿素酶¹³C呼吸試驗結果為陰性

臨床藥理學

1. 作用機轉

Vonoprazan 無需酸的激活，並藉由可逆性及鉀離子競爭性的方式抑制氫/鉀離子-ATP酶 (H⁺,K⁺-ATPase)。Vonoprazan 為強鹼性且可長時間停留於胃部壁細胞的胃酸分泌處，因此可以抑制胃酸的生成。Vonoprazan 能強效抑制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。

2. 抑制胃酸分泌之活性

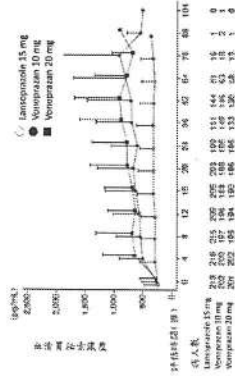
健康成年男性受試者連續給予 vonoprazan 10 mg 或 20 mg 共7天，其在24小時內達到胃酸pH值4 以上的時間比例(pH 4 HTR)分別為63 ± 9%和83 ± 17%。

3. 輔助用於根除幽門螺旋桿菌

Vonoprazan 在幽門桿菌根除治療所扮演的角色為提高胃內 pH 值，進而增加併用 amoxicillin、clarithromycin 及 metronidazole 的抗菌活性。

4. 對血清胃泌素和胃黏膜之內分泌細胞密度的影響

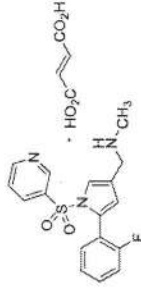
1)在給予口服每日一次 vonoprazan 10mg 或 20mg 後，在 vonoprazan 治療組的血清胃泌素是連續高於 lansoprazole 治療組。



2)當糜爛性食道炎病人接受 vonoprazan 10 mg 或 20 mg 口服劑量每日一次，共給藥 52 週的維持治療後，胃黏膜之內分泌細胞密度未見明顯增加。

物理化學

結構式：



一般名稱：Vonoprazan Fumarate [日本]

化學名：1-[5-(2-Fluorophenyl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyridin-3-yl]-N-methylmethanamine monofumarate

分子式：C₁₇H₁₆FN₃O₂S·C₄H₄O₄

分子量：461.46

熔點：194.8°C

說明：Vonoprazan Fumarate 為白色至幾近白色的結晶或結晶性粉末。它可溶於二甲基亞砜，略溶於N,N-二甲基乙醯胺，微溶於甲醇和水，且幾乎不溶於2-丙醇和乙腈。

包裝

2-1000錠鋁箔盒裝

版本：JP201903TW01

製造廠：Takeda Pharmaceutical Company Limited, Hikari Plant

廠址：4720, Takeda, Mitsui, Hikari, Yamaguchi 743-8502, Japan

分包裝廠：Kokando Co., Ltd.

廠址：No. 9-1, Umezawa-cho 2-chome, Toyama 930-0055, Japan

藥商：台灣武田藥品工業股份有限公司

地址：台北市信義區松高路1號17樓

電話：0800-008-999