钾离子竞争性酸阻滞剂的临床综合评价Δ

黄琳琅*，黄笑芳，刘艳艳，秦译炜，陈　新，季　波#（中国人民解放军南部战区总医院药剂科，广州　510010）

中图分类号　R975+.2；R573　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2024）23-2851-07
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2024.23.03

摘　要　目的　对我国已上市的3种钾离子竞争性酸阻滞剂（P-CAB）进行临床综合评价，为医疗机构遴选新药、优化用药目录以及合理使用该类药物提供参考。**方法**　收集并整理富马酸伏诺拉生片、替戈拉生片、盐酸凯普拉生片相关的临床应用指南、专家共识、药品说明书、药品注册资料（包括Ⅲ期临床试验）以及PubMed、中国知网等数据库的Meta分析/系统综述等相关文献资料，依据《中国医疗机构药品评价与遴选快速指南（第二版）》中药学特性、有效性、安全性、经济性、其他属性5个维度对三者进行量化综合评价。**结果**　3种P-CAB的5个维度评分从高到低依次为富马酸伏诺拉生片（81.8分）、替戈拉生片（75.7分）、盐酸凯普拉生片（75.6分）。在药学特性、有效性、经济性及其他属性4个维度中，富马酸伏诺拉生片得分均最高；而安全性得分稍低。**结论**　3种P-CAB均为强推荐，表现出良好的临床效用；其中，富马酸伏诺拉生片在药学特性、有效性、经济性方面更有优势。

关键词　钾离子竞争性酸阻滞剂；富马酸伏诺拉生片；盐酸凯普拉生片；替戈拉生片；临床综合评价

Clinical comprehensive evaluation of potassium-competitive acid blockers

HUANG Linlang, HUANG Xiaofang, LIU Yanyan, QIN Yiwei, CHEN Xin, JI Bo (Dept. of Pharmacy, General Hospital of Southern Theater Command of PLA, Guangzhou 510010, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE To conduct a clinical comprehensive evaluation of potassium-competitive acid blockers (P-CAB) and provide reference for medical institutions to select new drugs, optimize drug catalogs, and use such drugs reasonably. **METHODS** clinical application guidelines, expert consensus, drug instructions, drug registration data (including phase Ⅲ clinical trials), meta-analysis/systematic review of databases such as PubMed and CNKI related to Vonoprazan fumarate tablets, Tegorasen tablets, and Keverprazan hydrochloride tablets already on the market in China were collected and organized. Based on the *Quick Guidelines for Drug Evaluation and Selection in Chinese Medical Institutions* (*Second Edition*), a comprehensive evaluation of the three P-CAB drugs was conducted from five dimensions: pharmaceutical characteristics, efficacy, safety, economy, and the other property. **RESULTS** The five dimensions of the three P-CAB were ranked from high to low as follows: Vonoprazan fumarate tablets (81.8 points), Tegorasen tablets (75.7 points), and Keverprazan hydrochloride tablets (75.6 points). Among them, Vonoprazan fumarate tablets scored the highest in 4 dimensions of pharmaceutical properties, efficacy, economy, and the other property; but the safety score was slightly low. **CONCLUSIONS** The three types of P-CAB are comprehensively strongly recommended and demonstrated good clinical efficacy. Vonoprazan fumarate tablets have more advantages in terms of pharmaceutical properties, efficacy, and economy.

KEYWORDS　potassium-competitive acid blockers; Vonoprazan fumarate tablets; Keverprazan hydrochloride tablets; Tegorasen tablets; clinical comprehensive evaluation

钾离子竞争性酸阻滞剂（potassium-competitive acid blockers，P-CAB）是新型的抑酸剂，目前已被我国国家药品监督管理局批准上市的P-CAB有富马酸伏诺拉生片、替戈拉生片、盐酸凯普拉生片3种[1]。P-CAB与质子泵抑制剂（proton pump inhibitor，PPI）相比，具有起效更快、抑酸更持久、酸稳定性更强、服用不受进餐影响等特点[1]，现已被越来越多地应用于酸相关性疾病的治疗中，如胃食管反流病（gastroesophageal reflux disease，GERD）、消化性溃疡病和幽门螺杆菌感染等。虽然3种P-CAB的主要适应证相似，但其药学特性、有效性、安全性、经济性和其他属性等方面可能存在差异，给医疗机构新药品种引进造成了选择压力。本研究基于《中国医疗机构药品评价与遴选快速指南（第二版）》（以下简称《遴选指南》）评价体系[2]，结合3种P-CAB的药学信息及临床应用特点，建立了一套科学、客观、可量化的P-CAB综合评价方法，以帮助临床客观、快速、全面地评价该类药物的特点，加强此类药物的临床合理使用，并为医疗机构遴选新药、优化用药目录等提供科学依据。

Δ **基金项目**　中国药学会全国医药信息网科普研究重点项目（No.CMEI2022KPYJ001108，No.CMEI2024KPYJ00173）；2023年PSM广东药学科普研究基金（先声基金）项目（No.2023KP24）

＊ **第一作者**　主管药师。研究方向：医院药学、临床药学。E-mail：2118825170@qq.com

通信作者　主任药师，硕士。研究方向：临床药学、药事管理。E-mail：jbjenny@sina.com

1 资料与方法

1.1 评价指标来源

评价指标来源于《遴选指南》评价体系的量化表。

1.2 纳入评价药物

截至2024年5月，全球共有5种P-CAB上市，其中3种在我国上市，分别为富马酸伏诺拉生片、盐酸凯普拉生片、替戈拉生片。本研究只纳入我国已上市的原研/参比药品作为评价对象，具体品种情况见表1。

表1 纳入评价的3种P-CAB

药品名称	英文名称	中文商品名	生产厂家
富马酸伏诺拉生片	Vonoprazan fumarate tablets	沃克	Takeda Pharmaceutical Company Limited, Hikari Plant
盐酸凯普拉生片	Keverprazan hydrochloride tablets	倍稳	南京柯菲平盛辉制药有限公司
替戈拉生片	Tegoprazan tablets	泰欣赞	山东罗欣药业集团股份有限公司

1.3 证据收集

根据《遴选指南》中的评价要素，通过以下途径收集3种P-CAB的相关信息：国家卫生行政机构发布的相关诊疗规范，近5年内颁布的高质量临床指南和临床路径，各专业学会制定并发布的专家共识，药品说明书，药品注册资料（包括Ⅲ期临床试验），PubMed、中国知网等数据库中的Meta分析/系统综述等相关文献资料，国家药品监督管理局药品审评中心、欧洲药品管理局等权威药品管理机构/信息查询平台，广州药品集团采购平台（http://gpo.gzggzy.cn，GPO）中“药品价格查询”功能，《2024年国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录》《国家基本药物目录》，工业和信息化部发布的“中国医药工业百强企业榜单”，《制药经理人》杂志发布的“全球制药企业Top 50榜单”以及国家医疗保障局等信息查询平台。

1.4 分析评价方法

在搜集的文献资料证据基础上，按照《遴选指南》中药学特性、有效性、安全性、经济性和其他属性5个维度对纳入综合评价的药物进行评分。由2名具有主管药师资格证并经过统一专科培训的专职临床药师独立评价，当两者评分结果差异较大时（>3分），邀请相关领域具有主任药师职称的专家（第3人）讨论确定，以降低主观误差，减少偏倚。综合评分70分以上，建议为强推荐；60～70分根据临床是否有替代治疗药物，建议为弱推荐或不推荐；60分以下，建议为不推荐[2]。

2 结果

2.1 药学特性

2.1.1 药理作用

3种P-CAB的临床疗效确切，作用机制明确。富马酸伏诺拉生片、盐酸凯普拉生片、替戈拉生片均通过抑制氢钾ATP酶活性来抑制胃酸生成，从而抑制胃肠道上部黏膜损伤。富马酸伏诺拉生片于2014年12月26日在日本上市，2019年12月18日在我国上市，是第一款真正意义上抑酸作用优于PPI并且几乎避免了夜间酸突破的P-CAB[3]。相对于盐酸凯普拉生片和替戈拉生片，富马酸伏诺拉生片的药理作用描述更为详尽，临床疗效更为确切，作用机制具有创新性，该项目得分为5分；盐酸凯普拉生片与替戈拉生片的作用机制与富马酸伏诺拉生片类似，二者的主要药理作用仅限于抑制胃酸的分泌，因此在该项目上的评分均为4分。3种P-CAB的药理作用及作用机制见表2。

表2 3种P-CAB的药理作用及作用机制

药品名称	药理作用	作用机制
富马酸伏诺拉生片	具有抑制胃酸分泌作用，并可使血清胃泌素水平升高	以钾离子竞争性方式可逆性地抑制氢钾ATP酶活性
盐酸凯普拉生片	抑制胃酸分泌，从而抑制胃肠道上部黏膜损伤	抑制氢钾ATP酶活性
替戈拉生片	抑制胃酸分泌，从而抑制胃肠道上部黏膜损伤	以钾离子竞争性方式可逆性地抑制氢钾ATP酶活性

注：信息来源为药品说明书。

2.1.2 体内过程

3种P-CAB均在健康受试者中开展药代动力学研究，体内过程及参数均较为完整、明确，该项目得分均为5分。3种P-CAB的药代动力学参数及代谢、排泄方式见表3。

2.1.3 药剂学和使用方法

（1）主要成分与辅料评分：3种P-CAB的主要成分及辅料明确，均得2分。

（2）规格与包装评分：3种P-CAB均有多种包装规格，适合于临床应用。在剂量调整方面，3种P-CAB均不建议在患者无法吞服的情况下使用，均不可以碾碎进行鼻饲；但富马酸伏诺拉生片可分半片服用。因此，富马酸伏诺拉生片得1.5分；盐酸凯普拉生片和替戈拉生片不可进行剂量调整，均得1分。

表3 3种P-CAB的药代动力学参数及代谢、排泄方式

药品名称（用法用量）	药代动力学参数						代谢	排泄
	t_{max}/h	c_{max}/(ng/mL)	$t_{1/2}$/h	$AUC_{0\text{-}24\,h}$/(μmol·h/L)	PPBR/%	CL/(L/h)		
富马酸伏诺拉生片（10 mg，qd）	1.981	11.01	7.573	93.90	85.20～88.00	117.4	主要通过CYP3A4进行代谢，部分通过CYP2B6、CYP2C19、CYP2D6代谢；此外，还可通过SULT2A1代谢（体外）	67.4%通过尿液排出，31.1%通过粪便排出
富马酸伏诺拉生片（20 mg，qd）	2.025	23.43	7.587	212.70		101.4		
盐酸凯普拉生片（10 mg，qd）	1.250～2.000	28.80～43.10	6.000～7.510	233.00～361.00	97.73～98.69	88.8～198.0	主要通过CYP3A4代谢，其余同工酶（包括CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19和CYP2D6）起很小作用或者不起作用	主要通过尿液（54.37%）和粪便（44.53%）排出
替戈拉生片（50 mg，qd）	0.500	813.80±234.97	3.870	2 710.80±514.38	87.20～91.30	138.0～165.0	通过CYP3A4代谢	大部分通过粪便排出

t_{max}：达峰时间；c_{max}：峰浓度；$t_{1/2}$：半衰期；AUC：药时曲线下面积（area under the drug concentration time curve）；PPBR：血浆蛋白结合率（plasma protein binding rate）；CL：清除率（clearance）；CYP：细胞色素P_{450}（cytochrome P_{450}）；SULT：硫酸基转移酶（sulfotransferase）；数据来源为药品说明书。

（3）剂型评分：3种P-CAB均为口服剂型，均得2分。

（4）给药剂量评分：3种P-CAB均为固定剂量，均得2分。

（5）给药频次评分：富马酸伏诺拉生片用于反流性食管炎为每天1次，与适当的抗菌药物联用以根除幽门螺杆菌为每天2次；盐酸凯普拉生片用于十二指肠溃疡和反流性食管炎均为每天1次；替戈拉生片用于反流性食管炎为每天1次。可见，3种P-CAB治疗反流性食管炎均为每天1次，均得2分。

（6）使用便捷性评分：3种P-CAB均可由患者自行服用，均得2分。

2.1.4　贮藏条件

（1）贮藏温度评分：3种P-CAB均为常温贮藏，均得3分。

（2）遮光/避光评分：盐酸凯普拉生片需遮光保存，得0分；其余2种P-CAB均无需遮光或避光保存，均得1分。

2.1.5　药品有效期

富马酸伏诺拉生片有效期为36个月，得1.5分；其余2种P-CAB的有效期均为24个月，均得1分。

3种P-CAB的药剂学、使用方法、贮藏条件和药品有效期根据相应临床使用指南进行评价，具体内容见表4。

综上所述，药学特性评分维度中，3种P-CAB的药学特性评分分别为富马酸伏诺拉生片27分、盐酸凯普拉生片24分、替戈拉生片25分。3种P-CAB的药学特性评分细则见表5。

2.2　有效性

2.2.1　适应证

依据药品说明书，富马酸伏诺拉生片的适应证为：反流性食管炎、与适当的抗生素联用根除幽门螺杆菌；盐酸凯普拉生片的适应证为：十二指肠溃疡和反流性食管炎；替戈拉生片的适应证为：反流性食管炎。依据临床应用指南和专家共识，含P-CAB的铋剂四联方案在治疗幽门螺杆菌感染方面获得推荐，其中特别提及了伏诺拉生[4—5]。同时，相关临床应用指南和专家共识也推荐P-CAB作为消化道溃疡治疗的抑酸药物[1,6—8]。此外，P-CAB被认为是GERD患者初始治疗和维持治疗的首选药物[9—12]。基于药品的适应证，富马酸伏诺拉生片和盐酸凯普拉生片为首选，得5分；替戈拉生片为次选，得3分。

2.2.2　指南推荐

P-CAB在诊疗规范、指南、专家共识中的推荐情况见表6。由表6可知，3种P-CAB均被相关诊疗规范/指南/专家共识推荐。其中富马酸伏诺拉生片在多个指南/专家共识中提及，故得12分；盐酸凯普拉生片和替戈拉生片均得10分。

2.2.3　临床疗效评分

由于每个药物都有多个临床试验，本研究主要以药物上市的Ⅲ期临床试验，以及药品说明书所列的共同适应证——反流性食管炎的临床试验结果为依据进行临床疗效评分。根据药品说明书、临床试验及文献资料，3种P-CAB的主要终点与次要终点见表7[13—17]。

在伏诺拉生、凯普拉生和替戈拉生用于反流性食管炎的Ⅲ期临床试验的疗效评估中，替戈拉生和凯普拉生主要终点疗效接近，而伏诺拉生疗效稍低于这两者。在次要终点疗效的比较中，疗效高低为替戈拉生＞伏诺拉生＞凯普拉生。因此，替戈拉生片、盐酸凯普拉生片的主要终点疗效均得6分，富马酸伏诺拉生片得5.5分；替戈拉生片的次要终点疗效得4分，富马酸伏诺拉生片得3.5分，盐酸凯普拉生片得3分。

综上所述，有效性评分维度中，3种P-CAB的有效性评分分别为富马酸伏诺拉生片26分、盐酸凯普拉生片24分、替戈拉生片23分。3种P-CAB有效性评分细则见表8。

表4　3种P-CAB的药剂学、使用方法、贮藏条件和药品有效期的评分细则

药品名称	主要成分与辅料	规格与包装（适宜临床应用）	规格与包装（剂量调整）	剂型	给药剂量	给药频次	使用便捷性	服用时间	贮藏条件	药品有效期
富马酸伏诺拉生片	主要成分：富马酸伏诺拉生 辅料：D-甘露醇、微晶纤维素、羟丙纤维素、富马酸、交联羧甲基纤维素钠、硬脂酸镁、羟丙甲纤维素、聚乙二醇6000、二氧化钛、红氧化铁（仅20 mg片剂）、黄氧化铁（仅10 mg片剂）	铝塑泡罩包装，含7片/盒、10片/盒、14片/盒	规格为20 mg的带两面分割线的片剂，可以分半片服用。碾磨成粉末服用属于未获批的用法，向人体给予粉末时的有效性、安全性尚未确定	口服制剂	固定剂量	用于治疗反流性食管炎时每天1次，用于治疗幽门螺杆菌感染时每天2次	使用方便，自行口服	无时间限制	30 ℃以下密封保存	36个月
盐酸凯普拉生片	主要成分：盐酸凯普拉生 辅料：甘露醇、微晶纤维素、交聚维酮、羟丙纤维素（口服）、硬脂酸镁、薄膜包衣预混剂（胃溶型）	铝塑泡罩包装（聚氯乙烯固体药用硬片、药品包装用铝箔）。具体包装有：8片/板，1板/袋，1袋/盒；8片/板，2板/袋，1袋/盒；10片/板，1板/袋，1袋/盒；10片/板，2板/袋，1袋/盒	整片吞服，不可咀嚼或压碎	口服制剂	固定剂量	用于治疗反流性食管炎和十二指肠溃疡时每天1次	使用方便，自行口服	早餐前服用	遮光，不超过30 ℃密封保存	24个月
替戈拉生片	主要成分：替戈拉生 辅料：D-甘露醇、微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠、羟丙基纤维素、胶态二氧化硅、硬脂酸镁和欧巴代®Ⅱ	聚氯乙烯/聚偏二氯乙烯固体药用复合硬片，药用铝箔。具体包装有：7片/板，1板/盒；7片/板，2板/袋	未提及	口服制剂	固定剂量	用于治疗反流性食管炎时每天1次	使用方便，自行口服	空腹或餐后服用	不超过30 ℃密封保存	24个月

表5　3种P-CAB的药学特性评分细则

药学特性(总分)	评分细则
药理作用(5分)	5分:临床疗效确切,作用机制明确,作用机制或作用靶点有创新性
	4分:临床疗效确切,作用机制明确
	2分:临床疗效尚可,作用机制尚不明确
	1分:临床疗效一般,作用机制尚不明确
体内过程(5分)	5分:体内过程明确,药代动力学参数完整
	3分:体内过程明确,药代动力学参数不完整
	1分:体内过程尚不明确,或无药代动力学相关研究
药剂学与使用方法(多选,12分)	2分:主要成分与辅料(均明确2分,1项明确1分)
	2分:规格与包装(均适宜临床应用/剂量调整2分,1项适宜1分)
	2分:剂型(口服/吸入/外用制剂2分,皮下/肌内注射剂1.5分,静脉滴注/静脉注射剂1分)
	2分:给药剂量(固定剂量2分,使用过程中需调整用药剂量1.5分,根据体重或体表面积计算用药剂量1分)
	2分:给药频次(≤1次/d,2分;2次/d,1.5分;≥3次/d,1分)
	2分:使用方便(无需辅助、可自行给药2分,无需辅助、在他人帮助或训练后自行给药1.5分,医务人员给药1分)
贮藏条件(多选,4分)	3分:常温贮藏
	2分:阴凉贮藏
	1分:冷藏/冷冻贮藏
	1分:无需遮光/避光贮藏
药品有效期(2分)	2分:≥60个月
	1.5分:36～<60个月
	1分:24～<36个月
	0.5分:12～<24个月
	0.25分:<12个月

2.3　安全性

2.3.1　不良反应评分

由于3种P-CAB的临床试验中各项不良反应出现的情况并不完全一致,故本研究基于各药品说明书【不良反应】所涉及的临床研究,以及PubMed中检索到的随机对照试验(randomized controlled trial,RCT)文献报告与Meta分析进行不良反应评价。

富马酸伏诺拉生片的药品说明书仅列举重要不良反应且频率未知;在PubMed检索到的RCT文献报告以及Meta分析中[18－19],该药均无严重不良反应发生,大部分不良反应都是轻微的,未导致试验中断且在试验结束后自然消退。

盐酸凯普拉生片的药品说明书仅提供了其单独使用时不良反应的发生频率,但未详细说明这些不良反应的严重程度。在PubMed数据库检索到的RCT文献报告和Meta分析中,并未记录由该药物引起的死亡病例。然而,存在1例严重不良反应(胃息肉)[20],该药物相关的不良反应基本上与药品说明书中的描述相符。

替戈拉生片的药品说明书仅提及了其单独使用时不良反应的发生频率,并未详细描述这些不良反应的严重程度。在PubMed数据库中检索到的RCT文献报告和Meta分析中,大多数研究指出未发现明显的药物相关不良反应或新的安全问题,且大多数不良反应为轻度。然而,文献中也提到了1例严重的恶心和呕吐不良反应[21]。

综合药品说明书、RCT文献报告以及Meta分析结果,3种P-CAB在中度不良反应的评分均为2分;在重度不良反应方面,其评分均为5分。

2.3.2　特殊人群评分

特殊人群的评分主要参考药品说明书。

(1)儿童患者评分:富马酸伏诺拉生片、盐酸凯普拉生片未进行临床试验,替戈拉生片安全性未确定,均得0分。

(2)老年患者评分:3种P-CAB的药品说明书均建议老年患者谨慎使用,均得0.5分。

表6　3种P-CAB的诊疗规范、指南、专家共识推荐情况

诊疗规范/指南/专家共识	主要制定组织	推荐药品	推荐内容
巴西胃食管反流病治疗管理指南[9]	巴西胃肠病学联合会	伏诺拉生	在治疗侵蚀性GERD方面,使用伏诺拉生是一种更适合的选择,且伏诺拉生与PPI在不良反应事件发生频率上没有差异(证据质量:中等;建议力度:强烈支持)
2024年墨西哥胃肠病协会的专家建议:胃食管反流病诊断和治疗[10]	墨西哥胃肠病协会	P-CAB	P-CAB是治疗GERD的首选药物
2024爱尔兰幽门螺杆菌制定组共识:幽门螺杆菌感染的诊断和治疗[5]	爱尔兰幽门螺杆菌工作组	伏诺拉生	P-CAB伏诺拉生能够抑制胃酸分泌,并有助于提高幽门螺杆菌的根除率。然而,目前在爱尔兰市场上尚无法购得伏诺拉生
消化性溃疡基层诊疗指南(2023)[1]	中华医学会	P-CAB	P-CAB是新型抑酸剂,具有起效更快、抑酸更持久、服用不受进餐影响等特点,目前有伏诺拉生、替戈拉生、凯普拉生3款P-CAB
中国胃食管反流病诊疗规范(2023)[11]	中华医学会消化病学分会	P-CAB	目前研究显示,在缓解GERD症状、改善食管炎方面,P-CAB的疗效不劣于传统PPI。因此,PPI和P-CAB均为GERD初始治疗和维持治疗的首选药物
2022中国幽门螺杆菌感染治疗指南[4]	中华医学会消化病学分会	P-CAB(特别提及伏诺拉生)	含PPI和含P-CAB的铋剂四联方案,均被推荐作为幽门螺杆菌感染初次和再次根除治疗方案(弱推荐,低质量)。P-CAB的用法为伏诺拉生20 mg,每天2次
中国慢性胃炎诊治指南(2022年,上海)[6]	中华医学会消化病学分会	P-CAB	新一代抑制胃酸的药物P-CAB具有更强效、更持久的抑酸作用,且不受宿主药物代谢基因多态性的影响,有助于进一步提高幽门螺杆菌的根除率
消化性溃疡诊断与治疗共识意见(2022年,上海)[7]	中华消化杂志编辑委员会	P-CAB	PPI和P-CAB均可有效抑制胃酸分泌,促进溃疡愈合
胃食管反流病循证临床实践指南[12]	日本胃肠病学会	P-CAB(特别提及伏诺拉生)	伏诺拉生推荐用于轻度及重度反流性食管炎及非糜烂性反流病初始治疗有效的长期治疗
2020年JSGE循证临床实践指南:消化性溃疡[8]	日本胃肠病学会	P-CAB(特别提及伏诺拉生)	推荐P-CAB作为胃溃疡、十二指肠溃疡初始非根治性治疗的一线药物,推荐伏诺拉生作为幽门螺杆菌根除疗法的一线药物

表7　3种P-CAB的主要终点与次要终点研究结果

Ⅲ期临床试验的对照试验药品	主要终点(研究结果)	次要终点(研究结果)
伏诺拉生(20 mg) vs. 兰索拉唑(30 mg)	8周内经内镜检查证实反流性食管炎愈合的受试者的比例(92.4% vs. 91.3%)	4周内经内镜检查证实反流性食管炎愈合的受试者的比例(85.3% vs. 83.5%)
凯普拉生(10 mg) vs. 兰索拉唑(30 mg)	8周内经内镜检查证实反流性食管炎愈合的受试者的比例(95.8% vs. 89.9%)	4周内经内镜检查证实反流性食管炎愈合的受试者的比例(82.4% vs. 81.5%)
替戈拉生(50 mg) vs. 艾司奥美拉唑(40 mg)	8周内经内镜检查证实反流性食管炎愈合的受试者的比例(96.0% vs. 92.9%)	4周内经内镜检查证实反流性食管炎愈合的受试者的比例(87.9% vs. 87.9%)
艾司奥美拉唑(40 mg) vs. 兰索拉唑(30 mg)	8周内经内镜检查证实反流性食管炎愈合的受试者的比例(92.6% vs. 88.8%)	4周内经内镜检查证实反流性食管炎愈合的受试者的比例(79.4% vs. 75.1%)

表8　3种P-CAB的有效性评分细则

有效性(总分)	评分细则
适应证(5分)	5分:临床必需,首选
	3分:临床需要,次选
	1分:可选药品较多
指南推荐(12分)	12分:诊疗规范/临床路径、国家卫生行政机构发布的共识/管理办法等、指南Ⅰ级推荐(A级证据12分,B级证据11分,C级证据及其他10分)
	9分:指南Ⅱ级及以下推荐(A级证据9分,B级证据8分,C级证据及其他7分)
	6分:专家共识推荐(由学会组织基于系统评价发布的共识6分,学会组织发布的共识5分,其他4分)
	3分:系统评价/Meta分析(大样本、高质量的系统评价/Meta分析3分,小样本、低质量的系统评价/Meta分析2分,非RCT研究的系统评价/Meta分析1分)
临床疗效(10分)	6分:以主要疗效终点指标评分
	4分:以次要疗效终点指标评分

(3)妊娠期患者评分:3种P-CAB均未在妊娠期的患者中进行临床研究,均得0分。

(4)哺乳期患者评分:富马酸伏诺拉生片、盐酸凯普拉生片未进行哺乳期患者临床研究,替戈拉生片在哺乳期禁用,均得0分。

(5)肝功能不全患者评分:3种P-CAB均建议肝功能不全患者慎用,均得2分。

(6)肾功能不全患者评分:富马酸伏诺拉生片在肾功能不全患者中慎用;盐酸凯普拉生片、替戈拉生片在肾功能不全患者中无使用经验,不推荐使用。三者均得2分。

3种P-CAB的特殊人群用情况详见表9。

表9　3种P-CAB的特殊人群用药情况

药品	儿童患者	老年患者	妊娠期患者	哺乳期患者	肝功能异常患者	肾功能异常患者
富马酸伏诺拉生片	无临床资料	经过评估后谨慎使用	仅在获益超过任何可能的风险时使用	避免服用该药,必须给药时应首先停止哺乳	该类患者代谢和排泄可能会延迟,从而导致血液中该药浓度升高,应慎用	该类患者代谢和排泄可能会延迟,从而导致血液中该药浓度升高,应慎用
盐酸凯普拉生片	无临床资料	临床用药经验有限,经过评估后谨慎使用	仅在获益超过任何可能的风险时使用	避免服用该药,必须给药时应首先停止哺乳	尚无用药经验,应慎用	尚无用药经验,应慎用
替戈拉生片	临床安全性尚未确定	经过评估后谨慎使用	禁用	禁用	尚无用药经验,应慎用	尚无用药经验,应慎用

2.3.3　药物相互作用评分

根据药品说明书,3种P-CAB均会导致胃内pH升高,可能影响依赖于胃内pH的药物的吸收,存在相互作用药物,因此均得1分。

2.3.4　其他评分

(1)不良反应可逆性评分:3种P-CAB的药品说明书中临床研究结果均显示,其不良反应通常可自行缓解,无需中断治疗或医疗干预,并在治疗后消失。因此,这3种P-CAB均得1分。

(2)致畸、致癌评分:目前缺乏这3种P-CAB的临床试验数据。动物实验表明,尽管无遗传毒性,但大剂量使用时存在致畸性和致癌性。因此,这3种P-CAB均得0分。

(3)特别用药警示评分:在日本上市的富马酸伏诺拉生片药品说明书中有警示语,得0分;盐酸凯普拉生片和替戈拉生片无特别用药警示,均得1分。

综上所述,安全性评分维度中,富马酸伏诺拉生片得分为13.5分,盐酸凯普拉生片和替戈拉生片的得分均为14.5分。

3种P-CAB的安全性评分细则见表10。

表10　3种P-CAB的安全性评分细则

安全性(总分)	评分细则
不良反应(多选,8分)	
中度不良反应(3分)	3分:发生率<1%
	2分:发生率为1%～<10%
	1分:发生率≥10%
	0分:未提供药品不良反应发生数据
重度不良反应(5分)	5分:发生率<0.01%
	4分:发生率为0.01%～<0.1%
	3分:发生率为0.1%～<1%
	2分:发生率为1%～<10%
	1分:发生率≥10%
	0分:未提供药品不良反应发生数据
特殊人群(多选,11分)	
	2分:儿童可用(均可用2分,3个月以上可用1.9分,6个月以上可用1.8分,9个月以上可用1.7分,1岁以上可用1.6分,2岁以上可用1.5分,3岁以上可用1.4分,4岁以上可用1.3分,5岁以上可用1.2分,6岁以上可用1.1分,7岁以上可用1.0分,8岁以上可用0.9分,9岁以上可用0.8分,10岁以上可用0.7分,11岁以上可用0.6分,12岁以上可用0.5分)
	1分:老人可用(可用1分,慎用0.5分)
	1分:妊娠期妇女可用(妊娠早期可用1分,妊娠中期可用0.8分,妊娠晚期可用0.5分)
	1分:哺乳期妇女可用(可用1分,慎用0.5分)
	3分:肝功能异常者可用(重度可用3分,中度可用2分,轻度可用1分)
	3分:肾功能异常者可用(重度可用3分,中度可用2分,轻度可用1分)
药物相互作用(3分)	3分:无需调整用药剂量
	2分:需要调整用药剂量
	1分:禁止在同一时段使用
其他(多选,3分)	1分:不良反应均可逆
	1分:无致畸性、致癌性
	1分:无特别用药警示

2.4　经济性

2.4.1　同通用名药品评分

所评价药品均为原研/参比药品,3种P-CAB均得3分。

2.4.2　主要适应证可替代药品评分

主要适应证可替代药品的日均治疗费用比较如下:本研究中药品的日均治疗费用(元/d)以原研或参比药品价格为基准。评价时参考药品说明书推荐的日均治疗剂量,并确定具有同等药效的药物日均使用量。费用计算根据GPO挂网价格(查询日期:2024年4月20日),并保留小数点后2位的数值。所得3种P-CAB的日均治疗费用如下:富马酸伏诺拉生片9.90元/d、盐酸凯普拉生片11.36元/d、替戈拉生片11.18元/d。富马酸伏诺拉生片在待评价药品中日均费用最低,得7.0分;其余2种P-CAB根据《遴选指南》细则分别计算得分,取值保留小数点后1位,结果替戈拉生片得6.2分、盐酸凯普拉生片得6.1分。

综上所述，3种P-CAB的经济性评分分别为富马酸伏诺拉生片10分、盐酸凯普拉生片9.1分、替戈拉生片9.2分。3种P-CAB的经济性评分细则见表11。

表11　3种P-CAB的经济性评分细则

项目(总分)	评分细则
同通用名药品(3分)	3分：最低日均治疗费用/评价药品日均治疗费用×3
主要适应证可替代药品(7分)	7分：最低日均治疗费用/评价药品日均治疗费用×7

2.5　其他属性

2.5.1　国家医保评分

根据《2024年国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录》及其更新信息，3种P-CAB均为国家医保乙类药物，且有支付限制条件，各得1.5分。

2.5.2　国家基本药物评分

3种P-CAB均不在《国家基本药物目录》中，各得1分。

2.5.3　国家集中采购药品评分

3种P-CAB均非国家集中采购中选药品，各得0分。

2.5.4　原研/参比/一致性评价评分

3种P-CAB均为原研/参比药品，均得1分。

2.5.5　生产企业状况评分

依据工业和信息化部公布的“中国医药工业百强企业榜单”以及《制药经理人》杂志发布的“全球制药企业Top 50榜单”，富马酸伏诺拉生片的生产厂家Takeda Pharmaceutical Company Limited（武田制药）在“全球制药企业Top 50榜单”中位列第11，得0.8分；盐酸凯普拉生片和替戈拉生片的生产厂家均未出现在“全球制药企业Top 50榜单”上，同样也不在工业和信息化部公布的“中国医药工业百强企业榜单”之内，因此二者的评分均为0分。

2.5.6　全球使用情况

富马酸伏诺拉生片在美国、日本及中国均已上市，得1分；盐酸凯普拉生片仅在中国上市，替戈拉生片在韩国和中国上市，均得0.5分。

综上所述，3种P-CAB的其他属性评分分别为富马酸伏诺拉生片5.3分、盐酸凯普拉生片4分、替戈拉生片4分。3种P-CAB的其他属性评分细则见表12。

2.6　3种P-CAB的各维度总体评分结果

综合评分结果表明，在3种P-CAB药物中，按照5个评估维度的得分高低排序依次为富马酸伏诺拉生片（81.8分）、替戈拉生片（75.7分）以及盐酸凯普拉生片（75.6分）。富马酸伏诺拉生片得分最高，得益于其在3种P-CAB中上市最早，在药学特性、有效性方面，尤其是适应证、临床推荐方面的优势突出。在新药引进时，根据《遴选指南》中提到的“用于新品种引进时，70分以上为强推荐”，3种P-CAB均为强推荐。在调整药品时，医疗机构可根据综合评价得分排名及医疗机构实际收治患者人群特点进行药物遴选。3种P-CAB的各维度总体评分结果详见表13。

表12　3种P-CAB的其他属性评分细则

其他属性(总分)	评分细则
国家医保(3分)	3分：国家医保甲类，没有支付限制条件
	2.5分：国家医保甲类，有支付限制条件
	2分：国家医保乙类，没有支付限制条件
	1.5分：国家医保乙类，有支付限制条件
	1分：不在国家医保目录中
国家基本药物(3分)	3分：国家基本药物，没有“△”[a]要求
	2分：国家基本药物，有“△”[a]要求
	1分：不在国家基本药物目录中
国家集中采购药品(1分)	1分：国家集中采购中选药品
原研/参比/一致性评价(1分)	1分：原研/参比药品
	0.5分：通过一致性评价的仿制药品
生产企业状况(1分)	1分：为“中国医药工业百强企业榜单”“全球制药企业Top 50榜单”上榜企业（在“全球制药企业Top 50榜单”中排1～10名1分，11～20名0.8分，21～30名0.6分，31～40名0.4分，41～50名0.2分；在“中国医药工业百强企业榜单”中排1～20名1分，21～40名0.8分，41～60名0.6分，61～80名0.4分，81～100名0.2分）
全球使用情况(1分)	1分：中国、美国、欧洲国家、日本均已上市
	0.5分：国内外均有销售

a：“△”号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，并应加强使用监测和评价。

表13　3种P-CAB的各维度总体得分情况（分）

维度	富马酸伏诺拉生片	盐酸凯普拉生片	替戈拉生片
药学特性	27	24	25
有效性	26	24	23
安全性	13.5	14.5	14.5
经济性	10	9.1	9.2
其他	5.3	4	4
总分	81.8	75.6	75.7

3　讨论

本次综合评价根据现有的各项属性证据，进行了科学、客观、真实的搜集、整合和评估。然而，本研究也具有一定的局限性：（1）仅评价了各药品的原研生产企业，未将仿制药品纳入考量，导致对市场上P-CAB类药物的评价不够全面。（2）由于P-CAB上市时间晚且临床应用时间短，致使该类药物在适应证、指南推荐、《国家基本药物目录》等方面的评分相对较低。因此，对P-CAB类药物的评估工作仍需持续改进，未来应考虑纳入新的适应证、循证医学证据、价格信息等评价指标，以确保能够实时且准确地反映药品的特性。此外，对于后续新上市的P-CAB新药、仿制药，建议完善其说明书资料及各类属性的证据，以供后续医疗机构进行更科学、客观、真实的药品临床快速综合评价及遴选。本综合评价的评价结果只作为药品遴选、医疗机构药品目录优化的参考，在临床实际应用中仍需结合指南共识、患者实际病情及经济状况等综合考虑。

参考文献

[1] 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. 消化性溃疡基层诊疗指南：2023年[J]. 中华全科医师杂志，2023，22（11）：1108-1117.
Chinese Medical Association，Chinese Medical Association Publishing House，Chinese Society of Gastroenterology，et al. Primary care guide for peptic ulcer：2023[J].

Chin J Gen Pract，2023，22(11)：1108-1117.
[2] 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：第二版[J]. 医药导报，2023，42(4)：447-456.
ZHAO Z G，DONG Z J，LIU J P. A quick guideline for drug evaluation and selection in Chinese medical institutions：the second edition[J]. Her Med，2023，42(4)：447-456.
[3] ECHIZEN H. The first-in-class potassium-competitive acid blocker，vonoprazan fumarate：pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations[J]. Clin Pharmacokinet，2016，55(4)：409-418.
[4] ZHOU L Y，LU H，SONG Z Q，et al.2022 Chinese national clinical practice guideline on *Helicobacter pylori* eradication treatment[J]. Chin Med J（Engl），2022，135(24)：2899-2910.
[5] SMITH S M，BOYLE B，BRENNAN D，et al. The second Irish *Helicobacter pylori* Working Group consensus for the diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection in adult patients in Ireland[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol，2024，36(8)：1000-1009.
[6] Chinese Society of Gastroenterology，Cancer Collaboration Group of Chinese Society of Gastroenterology，Chinese Medical Association，et al. Guidelines for diagnosis and treatment of chronic gastritis in China：2022，Shanghai [J]. J Dig Dis，2023，24(3)：150-180.
[7] 中华消化杂志编辑委员会，邹多武，谢渭芬，等. 消化性溃疡诊断与治疗共识意见：2022年，上海[J]. 胃肠病学，2023，28(4)：208-225.
Editorial Board of Chinese Journal of Digestion，ZOU D W，XIE W F，et al. Consensus on the diagnosis and treatment of peptic ulcer：2022，Shanghai[J]. Chin J Gastroenterol，2023，28(4)：208-225.
[8] KAMADA T，SATOH K，ITOH T，et al. Evidence-based clinical practice guidelines for peptic ulcer disease 2020 [J]. J Gastroenterol，2021，56(4)：303-322.
[9] MORAES-FILHO J P P，DOMINGUES G，CHINZON D，et al. Brazilian clinical guideline for the therapeutic management of gastroesophageal reflux disease（Brazilian federation of gastroenterology，FBG）[J]. Arq Gastroenterol，2024，61：e23154.
[10] VALDOVINOS DÍAZ M A，AMIEVA-BALMORI M，CARMONA-SÁNCHEZ R，et al. Good clinical practice recommendations for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. An expert review from the Asociación Mexicana de Gastroenterología[J]. Rev Gastroenterol Mex（Engl Ed），2024，89(1)：121-143.
[11] 中华医学会消化病学分会胃肠动力学组，胃肠功能性疾病协作组，食管疾病协作组. 中国胃食管反流病诊疗规范[J]. 中华消化杂志，2023，43(9)：588-598.
Gastroenterology Group of Gastrointestinal Motility of the Chinese Medical Association，Gastrointestinal Functional Disease Cooperative Group，Esophageal Disease Cooperative Group. Chinese consensus on diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease [J]. Chin J Dig，2023，43(9)：588-598.
[12] IWAKIRI K，FUJIWARA Y，MANABE N，et al. Evidence-based clinical practice guidelines for gastroesophageal reflux disease 2021[J]. J Gastroenterol，2022，57(4)：267-285.
[13] 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.
[14] CHEN S F，LIU D L，CHEN H H，et al. The efficacy and safety of keverprazan，a novel potassium-competitive acid blocker，in treating erosive oesophagitis：a phase Ⅲ，randomised，double-blind multicentre study[J]. Aliment Pharmacol Ther，2022，55(12)：1524-1533.
[15] LEE K J，SON B K，KIM G H，et al. Randomised phase Ⅲ trial：tegoprazan，a novel potassium-competitive acid blocker，vs. esomeprazole in patients with erosive oesophagitis[J]. Aliment Pharmacol Ther，2019，49(7)：864-872.
[16] CASTELL D O，KAHRILAS P J，RICHTER J E，et al. Esomeprazole（40 mg）compared with lansoprazole（30 mg）in the treatment of erosive esophagitis[J]. Am J Gastroenterol，2002，97(3)：575-583.
[17] RAGHUNATH A S，GREEN J R B，EDWARDS S J. A review of the clinical and economic impact of using esomeprazole or lansoprazole for the treatment of erosive esophagitis[J]. Clin Ther，2003，25(7)：2088-2101.
[18] HARUMA K，KINOSHITA Y，YAO T，et al. Randomised clinical trial：3-year interim analysis results of the VISION trial to evaluate the long-term safety of vonoprazan as maintenance treatment in patients with erosive oesophagitis[J]. BMC Gastroenterol，2023，23(1)：139.
[19] GONG H Y，HAN D，LIU S，et al. Adverse events of vonoprazan in the treatments of acid-related diseases：a systematic review and meta-analysis[J]. Rev Esp Enferm Dig，2023，115(6)：294-300.
[20] TAN N D，MIAO X P，LIAO A J，et al. Efficacy and safety of keverprazan compared with lansoprazole in the treatment of duodenal ulcer：a phase Ⅲ，randomized，double-blind，multicenter trial[J]. Clin Transl Gastroenterol，2023，14(7)：e00602.
[21] KIM J S，KO W，CHUNG J W，et al. Efficacy of tegoprazan-based bismuth quadruple therapy compared with bismuth quadruple therapy for *Helicobacter pylori* infection：a randomized，double-blind，active-controlled study[J]. Helicobacter，2023，28(3)：e12977.

（收稿日期：2024-07-16　修回日期：2024-10-28）
（编辑：刘明伟）