台中慈濟藥訊

Taichung Tzuchi Hospital
Drug Bulletin

Vol. 13. No. 04

發行人：簡守信 總編輯：陳綺華 執行編輯：藥學部臨床藥學科
電 話：（04） 36060666-4029 傳 真：（04） 25362258
◆ 2022 年 08月號 【雙月刊】◆

目 錄

醫藥專欄：減重藥品新知 p.02

醫藥專欄：MGMT 啟動子非甲基化神經膠質母細胞瘤的探討及 veliparib 的臨床使用 p.08

全民健保藥品給付相關規定異動 p.14

家庭藥師
Family Pharmacist

醫藥專欄

減重藥品新知

林麗玉 藥師 撰稿

世界衛生組織建議以身體質量指數（Body Mass Index, BMI）來衡量肥胖程度，其計算公式是以體重 (kg) 除以身高 (m) 平方。超重是指超過“正常”範圍的體重。超重定義為 BMI 介於 24-27 kg/m^2 間；肥胖定義為 BMI ≥ 27 kg/m^2，重度肥胖定義為 BMI ≥35 kg/m^2。肥胖會增加第 2 型糖尿病、高血壓、血脂異常和心血管疾病的風險，BMI 越高，發病和死亡的風險就越大 [1]。隨著新一代、新機轉的減重藥物上市為藥物治療提供了另一項選擇。以下針對減重藥物的使用考量與特點進行介紹。

(一) 改變脂肪消化： Orlistat (羅鮮子 , Xenical®)

Orlistat 是一種胰臟脂肪酶抑制劑，在腸道中可抑制脂肪被水解和吸收，正常飲食中約有 30% 組成為脂肪，所以藥理上可減少 30% 的熱量攝取。腸胃道中沒有分解的脂肪會隨糞便排出，故常見不良反應包括胃腸脹氣、油便、排氣、排便失禁、排便增加，發生率為 15%-30% [2-4,14]。降低飲食中油脂類的攝取可降低副作用發生的機率。

療效上而言，以一篇匯集 12 個臨床試驗成果的 Meta-analysis 顯示，隨機分配至 Orlistat 或安慰劑組治療一年後，Orlistat 組減輕 5-10 公斤體重（基礎體重的 8%），而安慰劑組為 3-6 公斤，兩組間平均差異為 3 公斤（95% CI -3.9 至 -2.0 kg）。另一個長時間四年期多中心雙盲臨床試驗，在第一年，Orlistat 治療組的體重減輕幅度為 11%，而安慰劑治療組 6%。在剩餘的三年試驗中體重略有回升，因此到四年結束時 Orlistat 組降低 6.9%，而安慰劑為 4.1%，其中也發現 Orlistat 組的糖尿病累積發病率較低（6.2% vs 9%）。心血管效益上來說，Orlistat 可改善血壓 (收縮壓 / 舒張壓 -2.5 /-1.9 mmHg) 和降低 4-11% 總膽固醇、5-10% 低密度脂蛋白。綜合上述，顯示 Orlistat 除了減重效果，另具有降低心血管風險的附加療效。

Orlistat 目前核准的適應症為成人和肥胖的 12 歲以上青少年，禁用於慢性吸收不良、膽汁淤積或有草酸鈣結石病史的患者。因 Orlistat 降低脂肪吸收率同時也降低脂溶性維生素（A、D、E、K）與 β- 胡蘿蔔素（beta carotene）的吸收效果，建議睡前需要補充綜合維生素 [14]。

雖然 Orlistat 已被證實對於血糖、血脂和血壓有益，且藥品安全性高。但因患者通常無法耐受其副作用，以及有其他減重藥品可選擇的情況下。目前已不考慮優先使用 Orlistat 作為減重藥品。

(二) 人體類升糖素胜肽 -1 受體促效劑 (Glucagon-like peptide-1 receptor agonist ，GLP-1 RA)

人體中 GLP-1 與受體結合後，可促進刺激葡萄糖依賴型胰島素分泌、降低升糖素分泌及延遲胃排空和抑制食物攝取，從而降低血糖和減輕體重。GLP-1 RA 則為人工合成胜肽，結合至 GLP-1 受體產生相同效果，並透過劑型設計來達到長效型目的。GLP-1 RA 原先用來治療第二型糖尿病患者，有其控制血糖的療效。現行用於治療第二型糖尿病患者的藥品包含 : Liraglutide (Victoza®)、Semaglutide (Ozempic®、Rybelsus®)、Dulaglutide (Trulicity®)、Lixisenatide (Lyxumia®)。其中 Liraglutide 和 Semaglutide 因觀察用藥患者體重大幅下降，後續延伸進行肥胖者臨床試驗，於美國 FDA 取得減重之適應症。目前台灣僅上市 Liraglutide (善纖達 ® Saxenda®)，Semaglutide (Wegovy®) 尚未取得台灣藥證。GLP-1RA 目前核准的適應症為成人且初始 BMI≥30 kg/m²，或 ≥27 kg/m² 且病人至少有一項體重相關共病，例如第二型糖尿病、高血壓或血脂異常。尚未確認其 18 歲以下兒童安全性和療效。禁用於 (1) 個人或是家族有甲狀腺髓質癌 (Medullary thyroid carcinoma, MTC) 病史的病人，以及有第 2 型多發性內分泌腫瘤綜合症病人 (Multiple Endocrine Neoplasia syndrome type 2, MEN 2)。主要為胃腸道副作用，包括便秘、腹瀉、噁心、嘔吐、低血糖和頭痛。緩慢增加使用劑量可減少副作用發生機率 [3,4,14]。

1.Liraglutide (善纖達 Saxenda®)

皮下注射，起始劑量為每天 0.6 mg，持續一週。每週增加劑量（1.2、1.8、2.4、3 mg）至維持劑量 3 mg[3,6]。在一項為期 56 週的雙盲臨床試驗，收案 3731 名無糖尿病且至少 BMI ≥30 kg/m^2 或 ≥27 kg/m^2 且病人至少有一項體重相關共病的受試者，分為每日 3 mg 皮下注射 Liraglutide（2487 名）與安慰劑（1244 名）。其研究結果顯示兩組體重減輕 >5% 的受試者比為 63.2% vs. 27.1% (p< 0.001)、減輕 >10% 為 33.1% vs. 10.6% (p < 0.001)、平均體重減少 8.4 kg (8%) vs. 2.8 kg (2.6%) (p< 0.001)，由此可知，Liraglutide 用於減重有顯著的效果。試驗期間由非前期糖尿病（prediabetes）進展為前期糖尿病的人數比例 7.2% vs. 20.7% (p<0.001)，由此可知，除了減重 Liraglutide 亦有降低前期糖尿病風險的功能 [8]。心血管效益上來說，已被證明在第二型糖尿病患者可減少主要心血管疾病事件，但在肥胖者的試驗結果尚未獲得證實。

2.Semaglutide (Wegovy ®)

在美國，Semaglutide 口服 (Rybelsus®) 和注射劑 (Ozempic®) 都被批准用於治療第 2 型糖尿病，而只有注射劑 (Wegovy ®) 是被核准用於治療肥胖症。使用方式為皮下給藥，初始劑量為 0.25 mg，每週一次，持續 4 週。劑量每 4 週增加一次（0.5、1、1.7、2.4 mg）至維持劑量 2.4 mg[3]。一項隨機對照試驗包括 1961 名無糖尿病且 BMI ≥ 30 kg/m²（或 ≥27 且有 1 項以上體重相關合併症）的成年人，被隨機分配 Semaglutide 或安慰劑的雙

盲試驗。試驗結果 Semaglutide 組和安慰劑組體重減輕 15.3 (14.9%) vs 2.6 kg (2.4%)。受試者體重減輕 ≥5%（86.4% vs 31.5%）、≥10%（69.1% vs 12.0%）和 ≥15%（50.5% vs 4.9%）和 ≥20%（32% vs 1.7%），Semaglutide 組體重減輕明顯降低。Semaglutide 組因胃腸道副作用而停止治療的比例較高（4.5% vs 0.8%）[3,9]。

Semaglutide 與 Liraglutide 隨機對照試驗，收納 338 名肥胖者，受試者被隨機分配至 Semaglutide、Liraglutide 或安慰劑組。在 68 週時，Semaglutide 組比 Liraglutide 組減輕了更多的體重（-15.8% vs -6.4%；治療差異 -9.4% [95% CI –12.0 至 –6.8]）。由此而知，Semaglutide 比 Liraglutide 療效更佳。

口服 Semaglutide (瑞倍適 ,Rybelsus®) 目前只核准於治療第二型糖尿病。為了克服 GLP-1 RA 只可以皮下的困境，劑型設計上加入了增強分子 SNAC (Salcaprozate sodium)。SNAC 的主要功能為提高胃中局部 pH 值以促進胃壁細胞吸收 Semaglutide，半衰期極長的 Semaglutide 血中濃度雖然在服藥後迅速爬升，但是排除速度卻相當緩慢，可維持長時間穩定濃度 [13]。以藥物動力學上來說，每日一次口服 Semaglutide 14 mg 後的暴露量與每週一次皮下注射 Semaglutide 0.5 mg 的暴露量相近。目前僅就第二型糖尿病患者之臨床試驗結果來看，一項為期 52 週雙盲、雙模擬試驗中，711 名第二型糖尿病病人隨機分配至每日一次 Semaglutide 14 mg、皮下注射 Liraglutide 1.8 mg 或安慰劑，皆併用 metformin 或 metformin 加上 SGLT2 抑制劑。到試驗終點體重自基準點的變化為 Semaglutide (-4.3kg)、Liraglutide (-3.0kg) 和安慰劑 (-1.0kg)，三者皆有統計學意義。故就糖尿病族群和治療劑量，口服 Semaglutide 降低體重效果優於 Liraglutide。口服 Semaglutide (n=229 [80%]) 和 Liraglutide (n=211 [74%]) 的不良事件比安慰劑組 (n=95 [67%]) 更常見 [12] [5]。2021 年已開始進行 50 毫克口服 Semaglutide 於肥胖症的第三期臨床試驗。心血管效益上來說，Semaglutide 已被證明在第二型糖尿病患者可減少主要心血管疾病事件，但在肥胖者的試驗結果尚未獲得證實。

GLP-1RA 使用時建議每六週監測一次體重減輕、血壓和心率。在糖尿病控制良好的患者中，使用抗肥胖藥物治療的前 4 週內，須根據血糖值進行降血糖藥品劑量調整，尤其是 sulfonylurea 類和胰島素的劑量。醫療人員應監測患者是否出現急性胰腺炎和膽囊疾病的症狀。

表一、減重藥物比較表：[3,6,10,14]

商品名	Xenical	Saxenda	Ozempic
學名	Orlistat	Liraglutide	Semaglutide
藥理機轉	胰臟脂肪酶抑制劑	GLP-1 agonist	

適用年齡	12 歲以上青少年和成人	成人	
用法用量	1 tab TID PO	0.6 mg-3 mg QD SC	0.25 mg-2.4mg QW SC
半衰期	1-2 小時	12.3 -13 小時	一週
肝腎功能不全	不需調整劑量	應謹慎使用	不需調整劑量
體重下降率 (vs 安慰劑)	208 週 (4 年) 6.9% vs 4.1%	56 週 8% vs. 2.6%	68 週 14.9% vs 2.4%
常見副作用	油便	噁心、嘔吐	
療效比較	Semaglutide> Liraglutide> Orlistat		

(三) 雙重刺激葡萄糖依賴性胰島素刺激多肽 (gastric inhibitory polypeptide, GIP) 與類升糖素胜肽 -1(glucagon-like peptide-1, GLP-1) 的受體活化劑

近期有另一個雙重藥理機轉的藥品 Tirzepatide 研發中，Tirzepatide 為具有同時活化 GLP-1 受體和 GIP 受體的多胜肽藥品，兩者比較如表二。使用禁忌症與副作用和 GLP-1RA 相同。與單獨 GLP-1RA 相比，似乎具有顯著的降血糖和減輕體重功效。Tirzepatide (Mounjaro®) 已於美國 FDA 通過用於第二型糖尿病的患者，在減重方面的臨床試驗已完成，2022 年正在進行減重許可證申請。

使用初始劑量為每週一次皮下注射 2.5 mg，持續 4 週，然後每四週以每週 2.5 毫克的增量增加劑量；最大劑量每週 15 mg。常見的不良反應有腹痛、便秘、食慾下降、腹瀉、消化不良、噁心和嘔吐。

一項包括 1879 名糖尿病患者的 open-label 試驗中，隨機分配至每週一次的 Tirzepatide (5、10 和 15 mg) 和 Semaglutide (1mg)。在 40 週時，體重分別降低 Tirzepatide 5mg (-7.6kg)、10mg (-9.3kg) 和 15 mg (-11.2 kg)，Semaglutide 1 mg (-5.7 kg)。雖 Semaglutide 1 mg 並非為減重劑量，但 Tirzepatide 在降血糖與減重的效果，都優於 Semaglutide，而且副作用並沒有高更多 [16]。在一項包括超過 2500 名肥胖（無糖尿病）成年人的雙盲安慰劑對照隨機試驗中，在 72 週時，Tirzepatide 與安慰劑相比，體重分別降低 Tirzepatide 5mg (-16.1kg, 15%)、10mg (-22.2kg, 19.5%) 和 15 mg (-23.6 kg, 20.9%)，安慰劑組 (-2.4kg, 3.1%)[17]。Tirzepatide 15mg 的體重下降的幅度已可達到減重手術治療效果。心血管報告僅作安全性評估的一部分進行了測量。Tirzepatide 不會增加主要心血管事件的風險，專門設計用於評估心血管益處的試驗正在進行中 [15]。

表二、GLP-1 和 GIP 在葡萄糖穩定狀態中的作用 [15]

	GLP-1	GIP
合成地點	小腸 L 細胞	小腸 K 細胞
葡萄糖依賴性刺激胰島素分泌	是的	是的
減少胃排空	是的	沒有效果
減少 glucagon 不適當的分泌	在血糖正常或低血糖期間：無效 在高血糖期間：抑制 glucagon	在血糖正常或低血糖期間：刺激 glucagon 在高血糖期間：無影響
減肥	是的	是的

結論：

減重藥物僅適用於肥胖的病人經過飲食控制、規律運動或生活習慣改變後仍無法達到目標體重。建議使用減重藥品輔助治療時，需由專業人員評估藥物治療計畫選用並監測不良反應，使用藥物期間或停用藥物之後，飲食與適度運動仍是維持體重的必要因素。

過去以往的減重藥品可能因為嚴重的不良反應或療效不佳而停用，如諾美婷因心血管問題而下市、沛麗婷因膀胱癌疑慮而暫停使用。GLP-1RA 藥品的開發，確實提供減重藥品的新曙光。在療效與不良反應的利弊得失下，GLP-1RA 為目前減重藥品最佳選擇。

Refrence:

1. Leigh Perreault MD ,Caroline Apovian MD. Obesity in adults: Overview of management. UpToDate. May 2022.

2. Orlistat 仿單

3. Leigh Perreault MD. Obesity in adults: Drug therapy. UpToDate. May 2022.

4. Dhiren Pate. Pharmacotherapy for the management of obesity. Metabolism. Volume 64, Issue 11, November 2015, Pages 1376-1385.

5. 吳昇曄、張凱程、陳玉瑩 . GLP-1RA 之概述與臨床試驗結果 . 藥學雜誌 第 143 冊 第 36 卷第 2 期 Jun. 30 2020。

6. Liraglutide 仿單。

7. Daniel J.Drucker. GLP-1 physiology informs the pharmacotherapy of obesity. Molecular Metabolism. Volume 57, March 2022, 101351.

8. Xavier Pi-Sunyer, M.D., Arne Astrup, M.D., D.M.Sc., Ken Fujioka, et. al.

A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. N Engl J Med. 2015;373(1):11-22.

9. John P.H. Wilding, D.M., Rachel L. Batterham, M.B., B.S., Ph.D, et. al. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesit. n engl j med. March 18, 2021; vol. 384 no. 11.

10. Ozempic 仿單。

11. Rybelsus 仿單。

12. Richard Pratley, Aslam Amod, Søren Tetens Hoff, et. al. Oral semaglutide versus subcutaneous liraglutide and placebo in type 2 diabetes (PIONEER 4): a randomised, double-blind, phase 3a trial. Lancet. 2019 Jul 6;394(10192):39-50.

13. 生物醫學編輯部 . 第二型糖尿病生物製劑治療新進展 . 生物醫學第十三卷第一期

14.Micromedex

15. Kathleen Dungan MD , Anthony DeSantis, MD. Glucagon-like peptide 1-based therapies for the treatment of type 2 diabetes mellitus. UpToDate . Jun 02, 2022.

16. Juan P. Frías, M.D ., Melanie J. Davies, M.D., Julio Rosenstock, M.D. et. al. Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med. August 5, 2021; 385:503-515.

17. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN et. Al. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. N Engl J Med. 2022 Jun 4 doi: 10.1056/NEJMoa2206038. Online ahead of print.

醫藥專欄

MGMT 啟動子非甲基化神經膠質母細胞瘤的探討及 veliparib 的臨床使用

沈凡意 藥師 撰稿

壹、前言

神經膠質母細胞瘤（Glioblastoma）是大腦最常見的惡性原發性腦腫瘤，好發年齡約在 55 至 60 歲之間，其初期症狀並不明顯，通常是當患者出現特異性症狀時才發現，如語言障礙、認知缺損、感覺異常、肢體無力、癲癇發作、嚴重意識昏迷等，發生率約每 10 萬人中有 2~4 位，雖然較其它惡性腫瘤低，但若發病，不到 2% 的患者能存活超過 5 年時間，且治療上相當困難，即便接受最大限度治療，平均餘命 1 至 2 年不等，若無積極治療，更可能於 3 個月內死亡。

神經膠質母細胞瘤的發病原因不明，目前推測與異檸檬酸脫氫酶 1 型 /2 型突變（IDH1/IDH2 mutation）等基因異常因素有關。IDH 突變會產生和 α-酮戊二酸（α-ketoglutarate, α-KG）結構相似的腫瘤代謝物 R-2-羥基戊二酸（R-2-hydroxyglutarate, 2HG），競爭性抑制 DNA 的去甲基化酶，造成 DNA 修復酶的啟動子 CpG 被高甲基化，即所謂“膠質瘤 CpG 島甲基化表型（glioma-CpG island methylator phenotype, G-CIMP）”[1] [2]。統計顯示有約 96% 的 G-CIMP 病例屬於 MGMT 啟動子甲基化狀態。而 O6-甲基鳥嘌呤 -DNA 甲基轉移酶（O6-methylguanine-DNA methyltransferase, MGMT）是一種 DNA 修復酶，根據統計，有大約 40 %的神經膠質母細胞瘤病患呈現 MGMT 啟動子甲基化狀態。

神經膠質母細胞瘤的治療方式以外科手術為主，並於術後搭配使用放射線治療和化學治療，且因藥物必須要能通過血腦障壁，目前臨床上可用的種類很少，以 temozolomide(TMZ）為首選用藥。但有研究指出當病患屬於 MGMT 啟動子非甲基化狀態類型時，temozolomide 的治療效果較差，故本文來探討 MGMT 啟動子對神經膠質母細胞瘤的影響及新型 PARP 抑制劑 veliparib 用於 MGMT 啟動子非甲基化神經膠質母細胞瘤的療效。

貳、藥物治療

美國食品暨藥物管理局（FDA）已於 2005 年 3 月核准 temozolomide 為神經膠質母細胞瘤的第一線化療用藥，近年來也有不少臨床試驗探討 veliparib 使用在神經膠質母細胞瘤的可行性。以下將介紹這 2 種化療藥物：

（一）Temozolomide：

Temozolomide 是目前神經膠質母細胞瘤的首選用藥，為一種口服烷化劑，藉由在鳥

嘌呤（Guanine, G）N7、O6 處及腺嘌呤（Adenine, A）N3 處添加一個甲基（Methyl group, Me）形成 N7MeG、O6MeG、N3MeA，造成 DNA 的錯配，誘導細胞損傷，進而抑制腫瘤的生長。正常細胞下，N7MeG 和 N3MeA 通過鹼基切除修復修復（base-excision repair, BER），而 O6MeG 則由 MGMT 去除 DNA 中鳥嘌呤 O6 位置的烷基來修復 DNA[3]，如下圖一。

在正常組織中，MGMT 啟動子區 CpG 位點會處於非甲基化狀態，但隨著腫瘤發生，MGMT 啟動子區甲基化，導致 MGMT 基因沉默，轉譯的蛋白量減少，修復 DNA 功能下降，使腫瘤細胞對 temozolomide 等烷化劑更加敏感 [1]，如下圖二。故若病患為 MGMT 啟動子非甲基化狀態，temozolomide 的預後效果較差，因此 MGMT 啟動子甲基化狀態被視為評估膠質母細胞瘤療效的重要指標。

Temozolomide 的劑量是根據體表面積（Body Surface Area, BSA）來做計算。在術後放療合併化療期間（concurrent chemoradiotherapy phase），temozolomide 的劑量為每天 75 mg/m^2 空腹使用，為期 6 週，並且需要每週進行全血細胞計數（CBC）監測，如果有數值異常的情形需視情況停用或中斷 temozolomide，如下表一。在合併治療完成後 4 週進入輔助化療階段（adjuvant chemotherapy phase），化療週期為 28 天，每天給予 temozolomide 150 mg/m^2，共 5 天，總共六週期，且在每個週期的第 22 天和第 29 天進行 CBC 監測作為 temozolomide 在次週期劑量調整的參考依據，如下表二 [4]。

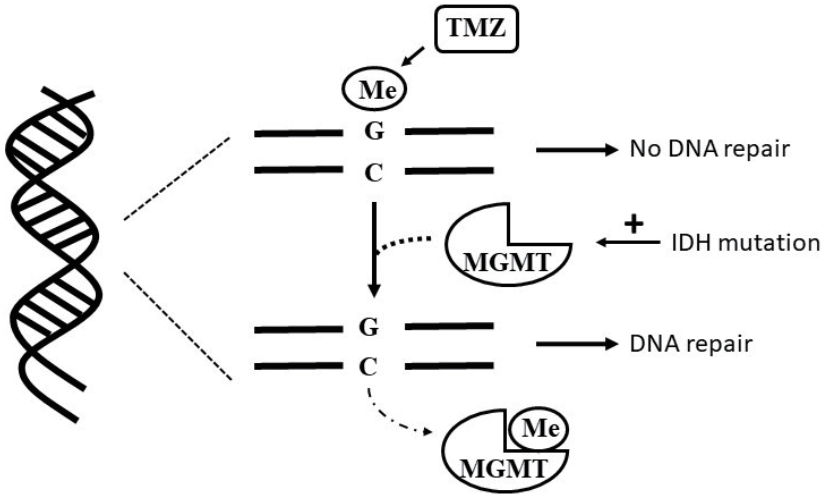
表一：Temozolomide 於術後放療合併化療階段的使用時機

	中斷 temozolomide	停用 temozolomide
絕對嗜中性白血球數	0.5×10^9/L ≤ ANC < 1.5×10^9/L	ANC < 0.5×10^9/L
血小板計數	10×10^9/L ≤ plat < 100×10^9/L	plat < 10×10^9/L
非血液性毒性	血液循環腫瘤細胞第二期	血液循環腫瘤細胞第三期或第四期

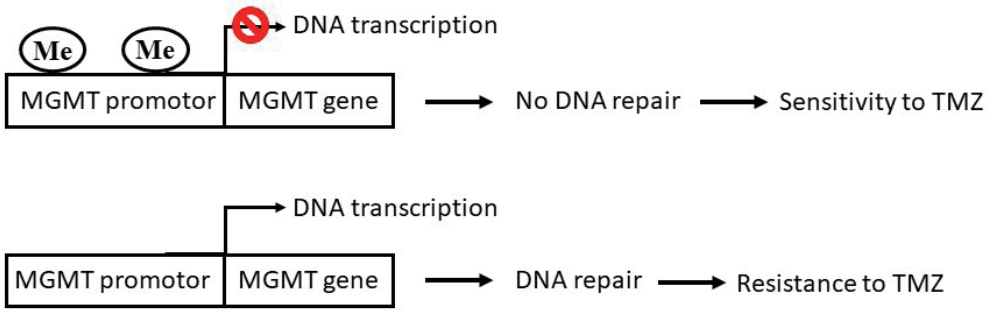
表二：Temozolomide 在化學輔助療程的劑量調整方式

絕對嗜中性白血球數	血小板計數	Temozolomide 劑量調整
ANC > 1.5×10^9/L	plat > 100×10^9/L	次週期增加 TMZ 劑量至每天 200 mg/m^2
10^9/L ≤ ANC < 1.5×10^9/L	50×10^9/L ≤ plat < 100×10^9/L	延遲治療至 ANC > 1.5×10^9/L、plat>100×10^9/L，TMZ 劑量維持在 150 mg/m^2
ANC < 10^9/L	plat < 50×10^9/L	延遲治療至 ANC > 1.5×10^9/L、plat > 100×10^9/L，TMZ 劑量減低至 50 mg/m^2

圖一：Temozolomide 的作用機制



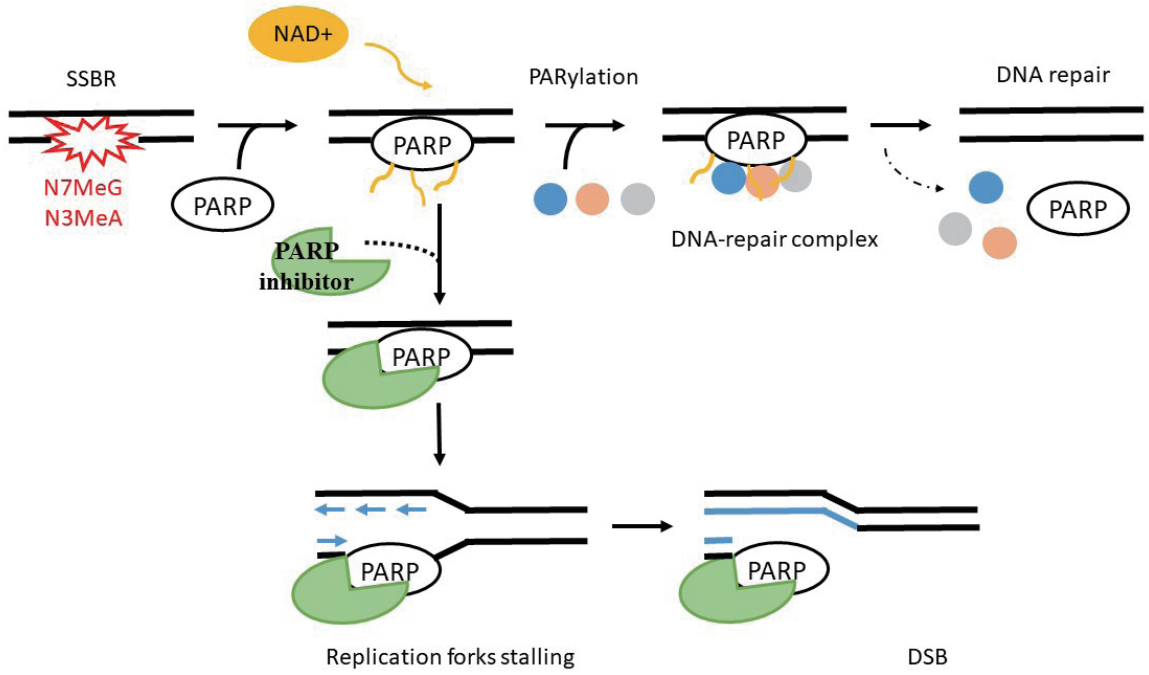
圖二：Temozolomide 與 MGMT 啟動子甲基化的關係



（二）Veliparib：

Veliparib 是一種 PARP 抑制劑，而 poly（ADP ribose）polymerase（PARP）是一種 DNA 修復酶，負責 DNA 雙股螺旋中的單股 DNA 斷裂修復（single strand break repair, SSBR），主要是透過 BER 的方式來進行，其作用機轉是藉由消耗 NAD+ 活化 PARP，並通過 PARylation 的過程召集修補 DNA 所需的蛋白質，組成 DNA 修復組合體（DNA-repair complex）來修復 DNA。一旦 PARP 活性受到抑制，會促使 PARP 與 DNA 修復組合體無法解離，導致 DNA 複製時產生複製叉停滯（replication forks stalling），造成雙股DNA破損（DNA double-strand break, DSB），進而導致細胞凋亡，如下圖三[5][8]。

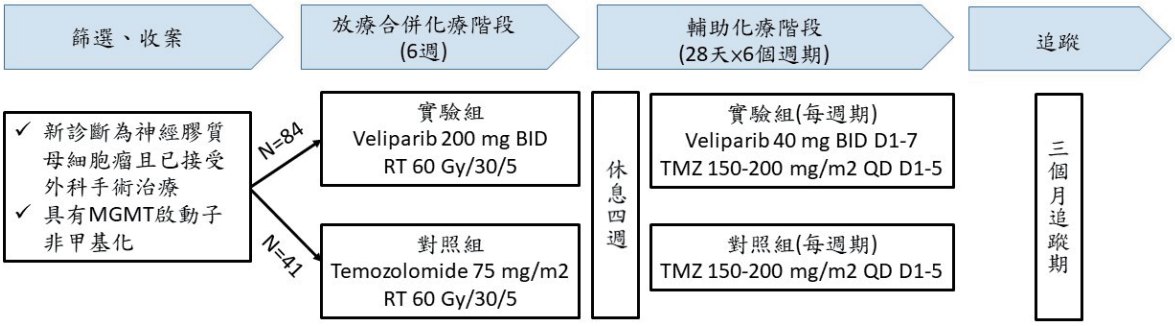
圖三：PARP 在 DNA 受損修復所扮演的角色及 PARP 抑制劑作用機轉



參、Veliparib 臨床研究說明 [6]

多中心臨床試驗第二期以隨機、非比較性、開放性治療來評估 veliparib 用於神經膠質母細胞瘤的安全性及有效性。收錄患者的標準有三：其一，患者必須是新診斷為 MGMT 啟動子非甲基化狀態的神經膠質母細胞瘤。其二，患者年齡須大於 18 歲且最低預期壽命須大於 12 週，並根據美國東部腫瘤協作組（Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG）的日常體能狀態來評估，年齡小於 70 歲的病患評分為 0-2、大於 70 歲的病患評分為 0 才可收案。其三，骨髓功能正常（neutrophils >1.5 × 109/L、platelets >100 × 109/L）、肝功能正常（AST、ALT 數值上限需小於正常值的 1.5 倍）、腎功能正常（creatinine clearance > 40 mL/min）者納入研究。研究設計用兩種不同治療方式治療神經膠質母細胞瘤，並根據結果來探討其療效性：實驗組在術後以 veliparib 200 mg BID 搭配放療治療 6 週，休息 4 週後進入輔助化療階段，第 1 至 7 天給予 veliparib 40 mg 及第 1 至 5 天給予 temozolomide 150-200 mg/m^2 合併治療，共六個週期。對照組則是在術後以 temozolomide 75 mg/m^2 搭配放療治療 6 週，休息 4 週後在第 1 至 5 天給予 temozolomide 150-200 mg/m^2 化療輔助，共六個週期。研究流程如圖四。二者在輔助化療階段的每個週期療程開始前皆須視情況調整劑量。這項試驗橫跨澳大利亞 16 州，總共收案 125 名病患，並以約 2：1 的比例做治療（實驗組 84 名、對照組 41 名），試驗者的中位年齡為 61 歲（男性佔 70%），59% ECOG 最初表現狀態為 0，僅 1 名有典型 IDH 突變，並且二組使用糖皮質激素的比例皆相似。這項研究的試驗終點及結果如下表三。

圖四：研究流程圖



表三：試驗結果

	實驗組 (N=80)	對照組 (N=40)
主要終點	PFS-6m	
次要終點	PFS-9m、OS	
PFS-6m		
人數 (%)	46%	31%
95% CI	36-57%	18-46%
Median PFS		
月數	5.7 個月	4.2 個月
95% CI	3.9-6.5 個月	2.4-5.7 個月
PFS-9m		
人數 (%)	19%	16%
95% CI	11-28%	6-28%
OS (overall survival，整體存活率)		
月數	12.7 個月	12.8 個月
95% CI	11.4-14.5 個月	9.5-15.8 個月

這項試驗使用 Fleming 一階段設計（Fleming's 1-stage design），在事件發生率恆定的假設前提下，估算出實驗組與對照組的 6 個月疾病無惡化存活期（progression-free survival rate at six months, PFS-6m）為 65% 與 53%[7]，並與試驗結果相互對照，探討其療效性。研究結果顯示 PFS-6m 在實驗組與對照組間的差異（46% 對 31%）與設計研究時所做的假設相似（65% 對 53%），缺乏足夠數據證明進入臨床試驗第三期的合理性。

在安全性的評估中主要觀察不良事件。不良事件包括血小板減少症（thrombocytopenia）、嗜中性白血球低下症（neutropenia）、癲癇（seizures）、疲勞（fatigue）等，發生的風險皆稍高於對照組，但並沒有治療相關死亡案例及疑似非預期嚴重不良反應發生（Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction, SUSAR）。

副作用與注意事項

發生比例較大的不良反應為疲勞 (81%)、頭痛 (69%)、噁心 (54%)、落髮 (45%)、厭食 (30%)、便祕 (36%) 等。常見較為嚴重的不良反應為骨髓抑制作用，可藉由降低劑量（約整體劑量的 60-70%) 來減少不良反應，但可能會影響藥物療效。

肆、結語

研究指出 MGMT 啟動子甲基化狀態是 temozolomide 在治療膠質母細胞瘤上的重要指標。不同於首選用藥 temozolomide 的作用機轉，veliparib 是藉由抑制 PARP 使之無法與 DNA-repair complex 解離，造成 DNA 無法複製，誘導細胞損傷，與 MGMT 啟動子是否為甲基化狀態的相關性較小。在副作用方面，veliparib 是具有安全性及耐受性的，但根據二期臨床試驗結果指出在術後放療合併化療及輔助化療階段，使用 veliparib 治療後的 PFS-6m 並無明顯優於歷史研究的基準值，故這項研究並不支持進入三期臨床試驗。儘管如此，veliparib 在治療膠質母細胞瘤的其他方面上仍具有很大的可能性，舉例來說，veliparib 可能賦予 IDH 突變的膠質母細胞瘤敏感性，又或者 veliparib 與 temozolomide 一同用於治療 MGMT 啟動子甲基化狀態膠質母細胞瘤的可行性等等，但這些推測仍待臨床試驗的結果。雖然這項臨床試驗並沒有達到主要終點，但也提供了與 PARP 抑制劑相關的訊息，在神經腫瘤學的研究領域上仍具有極大的價值。

伍、參考文獻

1.Hideaki ABE, Manabu NATSUMEDA, Yu KANEMARU, et al. MGMT Expression Contributes to Temozolomide Resistance in H3K27M-Mutant Diffuse Midline Gliomas and MGMT Silencing to Temozolomide Sensitivity in IDH-Mutant Gliomas. Neurol Med Chir (Tokyo) 2018;58(7):290—295. doi: 10.2176/nmc.ra.2018-0044

2.Tathiane M. Malta, Camila F. de Souza, Thais S. Sabedot, et al. Glioma CpG island methylator phenotype (G-CIMP): biological and clinical implications. Neuro-Oncology 2018;20(5):608—620. DOI: 10.1093/neuonc/nox183

3.Shiv K. Gupta, Emily J. Smith, Ann C. Mladek , et al. PARP Inhibitors for Sensitization of Alkylation Chemotherapy in Glioblastoma: Impact of Blood-Brain Barrier and Molecular Heterogeneity. Front Oncol 2019;8:670. DOI: 10.3389/fonc.2018.00670

4.UpToDate. Initial treatment and prognosis of newly diagnosed glioblastoma in adults. https://www.uptodate.com/contents/initial-treatment-and-prognosis-of-newly-diagnosed-glioblastoma-in-adults. Published Sep 13, 2021. Accessed Apr 2022..

5.Luca Livraghi, Judy E Garber. PARP inhibitors in the management of breast cancer: current data and future prospects. BMC Med 2015;13:188. DOI: 10.1186/s12916-015-0425-1

6.Hao-Wen Sim, Kerrie L. McDonald, Zarnie Lwin, et al. A randomized phase II trial of veliparib, radiotherapy, and temozolomide in patients with unmethylated MGMT glioblastoma: the VERTU study. Neuro Oncol 2021;23(10):1736-1749. DOI: 10.1093/neuonc/noab111

7.Gilbert MR, Wang M, Aldape KD, et al. Dose-dense temozolomide for newly diagnosed glioblastoma: a randomized phase III clinical trial. J Clin Oncol 2013;31(32):4085-91. DOI: 10.1200/JCO.2013.49.6968

8. 張金堅、張亞衡、郭文宏。癌症治療的新思維－合成致死 (Synthetic Lethality)。台灣醫界雜誌 2017；60：8-12。

全民健保藥品給付相關規定異動(111年06月)

公告主旨：自 111 年 06 月 01 日起，健保給付修正規定

公告內容： Rituximab 注射劑

抗癌瘤藥物 Antineoplastics drugs

一、 Rituximab 注射劑 (如 Mabthera，不同劑型之適用範圍需符合藥品許可證登載之適應症)：用於抗癌瘤部分

1. 復發或對化學療效有抗性之低惡度 B 細胞非何杰金氏淋巴瘤。

2. 併用 CHOP 或其他化學療法，用於 CD20 抗原陽性之 B 瀰漫性大細胞非何杰金氏淋巴瘤之病患。

3. 併用 CVP 化學療法，用於未經治療之和緩性（組織型態為濾泡型）B 細胞非何杰金氏淋巴瘤的病人。

4. 作為濾泡性淋巴瘤患者於接受含 rituximab 誘導化學治療後產生反應 (達 partial remission 或 complete remission) 之病患，若在接受含 rituximab 誘導化學治療前有下列情形之一者，得接受 rituximab 維持治療，限用八劑，每三個月使用一劑，最多不超過二年。

5. 慢性淋巴球性白血病：

   (1)、Rai Stage Ⅲ / Ⅳ (或 Binet C 級) 之 CLL 病人。若用於 Rai Stage Ⅰ / Ⅱ (或 Binet A/B 級) 併有疾病相關免疫性症候 (如自體免疫性溶血、免疫性血小板低下紫癜症等) 的病人時，需經過至少一種標準的烷化基劑治療無效或病情惡化者，且 CD20 陽性細胞須大於 50%。（Rixathon 不受「需經過一種標準的烷化基劑治療無效或病情惡化，且 CD20 陽性細胞須大於 50%」限制，僅須符合具 CD20 陽性細胞即可使用，做為第一線用藥需與 fludarabine 及 cyclophosphamide 併用）

   (2)、與化學療法併用，做為復發或頑固性的 CD20 陽性慢性淋巴球性白血病病患的

治療用藥，且 CD20 陽性細胞須大於 50%。（Rixathon 不受「CD20 陽性細胞須大於 50%」限制，僅須符合具 CD20 陽性細胞即可使用）

(3)、初次申請最多六個（月）療程，再次申請以三個療程為限。

6. 與類固醇併用，治療嗜中性白血球細胞質抗體 (ANCA) 陽性之肉芽腫性血管炎及顯微多發性血管炎病人：(略)

7. 使用於 1、4、5 及 6 病人時，需經事前審查核准後使用。

全民健保藥品給付相關規定異動(111年07月)

公告主旨：自 111 年 07 月 01 日起，健保給付修正規定

公告內容： 高眼壓及青光眼眼用製劑

眼科製劑 Ophthalmic preparations

一、 高眼壓及青光眼眼用製劑本類藥物療程劑量如下：

1. 多次使用包裝：

(1)、規格量≦ 3mL：一天點一次者 (如 Mikelan、Xalatan、Travatan、Lumigan，Taflotan、Eybelis 等)，單眼每 4 週處方為 1 瓶；雙眼得每 ~~2 週或~~ 3 週處方 1 瓶，3 個月處方 4 瓶。

(2)、規格量≧ 5mL：

I. 一天點一次者 (如 Vyzulta)，單眼每 8 週處方為 1 瓶；雙眼得每 ~~4 週~~ 6 週處方為 1 瓶，3 個月處方 2 瓶。

II. 一天點兩次者 (如 Timolol、Cosopt、Alphagan、Combigan 等)，單眼每 4 週處方為 1 瓶。雙眼得每 3 週處方 1 瓶，3 個月處方 4 瓶。

2. 單次使用包裝 (不含防腐劑)，單眼或雙眼每 4 週限處方支數如下

(1)、-(4).(略)

3. 治療時，不得併用其他同類藥品。另 Omidenepag(如 Eybelis) 不得併用前列腺素衍生物類。

二、 單方製劑

1. -3.(略)

4. 腎上腺激性作用劑 (α-2 adrenergic agonist)：限對 β-blockers 有禁忌、不適或使用效果不佳之病患使用。

5. Omidenepag(如 Eybelis)：

(6)、限對 β-blockers 有禁忌、不適或使用效果不佳之病患使用。宜先以單獨使用為原則。

(7)、療效仍不足時，得併用其他降眼壓用藥 (含複方製劑)，但不得併用前列腺素衍生物類。