

成醫藥誌



Pharmacy Forum

發行人：楊 俊 佑
總編輯：張 慧 真
主 編：藥品諮詢組
地 址：台南市勝利路 138 號
電 話：(06)2353535 轉 2515
<http://www.ncku.edu.tw/~pharmacy/>
八十年十月創刊
新聞局出版事業登記證
局版台省誌字第1207號

藥物介紹：Azacitidine

江和州¹、陳弘益

前言

骨髓增生不良症候群 (myelodysplastic syndrome, MDS) 為惡性造血幹細胞疾病，特徵為產生發育不良、數量不足的血球，且有風險會轉變為急性骨髓性白血病 (acute myeloid leukemia, AML)。MDS 好發於 65 歲以上的老人，男性罹患率比女性高。日本 2008 年資料粗發生率為每十萬人有 3.8 人罹患 MDS，美國統計 1975 年至 2010 年平均每十萬人有 4.8 人罹患 MDS。目前治療的方式有以下幾種：(1)支持性療法 (2)低強度化學療法 (3)密集誘導化學療法 (4)骨髓移植。

以下介紹本院藥品 azacitidine (Vidaza®) 100 mg/vial，此藥品為低強度化學療法用藥，用於治療骨髓增生不良症候群的高危險性病患。

治療用途

衛生福利部核准的適應症為治療骨髓增生不良症候群高危險性的病患：頑固性貧血併有過量芽細胞 (RA with excess blasts, RAEB)、轉變中的頑固性貧血併有過量芽細胞 (RAEB in transformation, RAEB-T)、及慢性骨髓單核細胞性白血病 (chronic myelomonocytic leukemia, CMML)。相關健保給付

規範如下：需經事前審查核准後使用，申請事前審查時必須確定病患無病情惡化至急性骨髓性白血病，即可繼續使用，其中急性骨髓性白血病之定義為骨髓芽細胞 (myeloblast) 大於 30 %。第一次申請可有 4 次治療療程，第二次開始每 3 次療程申請一次。

作用機轉

Azacitidine 為胞嘧啶的嘧啶核苷酸類似物 (a pyrimidine nucleoside analog of cytidine) (如圖一)。此藥主要是藉由以下兩個機轉來發揮抗腫瘤作用：(1)嵌入 DNA 和 RNA 來直接毒殺骨髓中不正常的造血幹細胞 (2)抑制 DNA 甲基轉移酶，引起 DNA 的低甲基化。低甲基化可以恢復對分化和增生相當重要的基因的功能。

藥物動力學

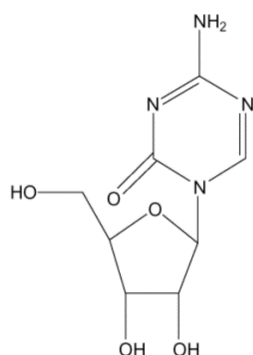
根據 azacitidine 單一劑量 75 mg/m² 之藥物動力學研究，皮下注射吸收快速，生體可用率約為靜脈輸注的 89%，注射後 30 分鐘達最高血中濃度；靜脈輸注擬似分布體積約為 76 ± 26 L，不會穿越血腦障壁。代謝部份主要是自發性水解。經由尿液排泄比例約 50~85%。皮下注射半衰期為 41 ± 8 分鐘，靜脈輸注則為 22 ± 1 分鐘 (表一)。

劑量與用法

皮下注射或靜脈輸注 75 mg/m²，每日一

¹ 嘉南藥理科技大學藥學系實習生

圖一、Azacitidine 化學結構



表一、Azacitidine 之藥物動力學

吸收	皮下注射	生體可用率約 89%， Tmax=30 min
	靜脈輸注	生體可用率約 100%， Tmax=11 min
分布	擬似分布體積	76 ± 26 L (IVD)，SC 未估算
	血漿蛋白結合	尚無資訊
	穿越血腦障壁	否
代謝	主要是自發性水解，另外是 cytidine deaminase 的 deamination	
	活性代謝物	尚無資訊
	非活性代謝物	尚無資訊
排泄	主要以原型藥和代謝物經由尿液排泄	
	尿液	50~85%
	糞便	<1%
	半衰期	SC : 41 ± 8 min
		IVD : 22 ± 1 min
	清除率	4 hours

次連續七天，每四星期重複一次療程，建議至少接受 4~6 次療程。如兩次療程後未見療效，且除噁心及嘔吐外無其他毒性反應，則可將劑量增加到 100 mg/m²。

皮下注射液的配製須使用 4 mL 無菌注射用水以無菌技術調配。調配後在 25°C 下最多可保存 1 小時，或在 2~8°C 下可保存 8 小時。靜脈輸注液使用 10 mL 無菌注射用水以無菌技術調配，調配後保存在 25°C，於

45 分鐘內完成投予。

不良反應

常見副作用為：

1. 血液系統：貧血(51.4-69.5%)、斑狀出血(30.5%)、白血球減少症(18.3-48.2%)、嗜中性白血球減少症(32.3-65.7%)、血小板減少症(65.5-69.7%)
2. 胃腸消化系統：便秘(33.6-50.3%)、腹瀉(36.4%)、食慾下降(20.5%)、噁心(48-70.5%)、嘔吐(26.9-54.1%)
3. 皮膚組織：注射部位紅腫(35-42.9%)、注射部位疼痛(18.9-22.7%)
4. 神經系統：暈眩(18.6%)、頭痛(21.8%)
5. 其他：疲倦(24%)、發燒(30.3%-51.8%)

注意事項

D5W、hetastarch 或是含有重碳酸鹽之溶液可能增加 azacitidine 降解速度，應避免使用。惡性肝臟腫瘤末期及對 azacitidine 或 mannitol 過敏的病患不可使用本藥品。腎功能不足之病患尚無劑量調整之建議。但是若用藥後病人之尿素氮(BUN)或肌酸酐(Scr)上升或血清中重碳酸鹽濃度降至 20 mEq/L 以下，則待 BUN/Scr 回復時才可繼續使用，且劑量調整為 50%。

懷孕用藥安全等級 D，孕婦使用 azacitidine 可能會造成胎兒傷害，因此具有生育能力的婦女，在接受 azacitidine 治療期間應避免受孕。

每次療程前至少要檢測一次全血血球計數，以監測其反應及毒性。後續療程須根據血球最低計數值以減少劑量或延後療程。

臨床療效

一項在美國 53 個地點進行的隨機分

表二、院內骨髓增生不良症候群治療用藥比較表

學名	Azacitidine	Lenalidomide	
商品名	Vidaza	Revlimid	
劑量規格	100 mg/vial	25 mg/cap	
投予途徑	SC or IVD	PO	
藥理機轉	1. 抑制 DNA 甲基化 2. 毒殺骨髓中不正常的造血幹細胞 (干擾核酸代謝)	1. 抑制周邊血液單核球分泌促進發炎的細胞激素，並增加抗發炎細胞激素的分泌 2. 誘導細胞週期中止與凋亡	
衛福部核可適應症	骨髓增生不良症候群高危險性的病人：RAEB、RAEB-T、CMML	多發性骨髓瘤(Multiple myeloma, MM)	
美國 FDA 核可適應症	骨髓增生不良症群： 1. RA 或 RARS 2. RAEB 3. RAEB-T 4. CMML	1. 具有 5q deletion 染色體異常之低危險性或是中度一級危險性的骨髓增生不良症候群患者 2. 多發性骨髓瘤 3. 被套細胞淋巴瘤 (mantle cell lymphoma)	
建議劑量	75 mg/m ² SC 或 IVD 連續七天，28 天為一個療程	骨髓增生不良症候群	10 mg qd
腎功能不佳劑量調整	尚未有建議資料	CrCl 30~60 mL/min	5 mg qd
		CrCl<30 mL/min	2.5 mg qd
		血液透析	2.5 mg (透析後)
肝功能不佳劑量調整	惡性肝臟腫瘤末期病患禁用	尚未有建議資料	
副作用	白血球及血小板減少、注射部位紅腫疼痛、便秘、倦怠、貧血、腹瀉、噁心、嘔吐、發燒	嗜中性球缺少症、貧血、血小板缺乏症、便秘、腹瀉、疲勞、虛弱、抽筋、呼吸困難	
懷孕分級	D	X	
健保價	15,423 元/vial	8,746 元/cap	

配、開放標記、對照的臨床試驗，對罹患 MDS 五種 FAB 亞型中任一型的病患，共 191 位病患，比較接受皮下注射 azacitidine 加上支持性照護，或只接受支持性照護的安全性及療效。支持性照護包括輸注血液製劑、抗生素、止吐劑、止痛劑和解熱劑，但不使用造血生長因子。評估療效反應標準為觀察骨髓及周邊血液芽細胞的百分比。結果顯示，azacitidine 整體反應率(完全反應+部分反應)，治療組顯著高於觀察組 (15.7% vs. 0%，

$p<0.0001$)。對治療有反應的病患中，75%在治療結束時依然有部分反應或更好的反應。

院內同類藥品比較

Azacitidine 為本院目前唯一衛生福利部核可用於治療 MDS 的藥品，美國 FDA 另有核准 decitabine、lenalidomide 用於治療 MDS，lenalidomide 特別用於具有 5q deletion 染色體異常之低危險性或是中度一級危險性的 MDS 患者。目前院內有的品項為

azacitidine 和 lenalidomide，比較如表二。

結論

多年來，MDS 的治療只能靠輸血等支持性療法才得以控制症狀，骨髓移植雖可根治 MDS，但因病患多為 65 歲以上，因此手術的風險須謹慎評估。Azacitidine 提供另一個治療 MDS 的選擇，透過抑制 DNA 甲基化的作用，恢復對血球分化及增生重要的基因，直接毒殺骨髓中不正常的造血幹細胞，以改善造血功能、血球細胞正常化、減少輸血的需求、延緩疾病惡化成 AML 的時間及延長存活的時間。

參考資料

1. Chihara D et al. Incidence of Myelodysplastic Syndrome in Japan. J Epidemiol. 2014;24(6): 469-473.
2. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mds.pdf
3. Azacitidine. In: In Depth Answers [database on the Internet]. Ann Arbor (MI): Truven Health Analytics; 2015 [cited 25 Sep 2015]. Available from: www.micromedexsolutions.com.
4. Vidaza® 藥品仿單 2014 年。
5. Estey EH et al. Treatment of high or very high risk myelodysplastic syndromes. In: UpToDate, Larson, RA (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2015.