

常見適應症 (藥物於 2004 年 FDA 允許上市)

- 常見適應症：骨髓增生不良症候群
- 歷史發展故事：急性骨髓系白血病

(AML) 和高危骨髓增生不良症候群 (HR-MDS) 是異質性血液惡性腫瘤，臨床表現為貧血、出血和感染。HR-MDS 被定義為國際預後評分系統 (IPSS) 評分為中等 2 或高風險；修訂後的國際預後評分系統 (IPSS-R) 評分為中等、高或極高風險。HR-MDS 是侵襲性疾病，可快速進展為 AML，儘管進行了強化化療 (IC)，但預後依然不佳。AML 的年發病率高於每年每 100,000 人 4.2 人。老年 AML 病人的 2 年和 5 年總生存率 (OS) 分別約為 10% 和 2%。異體造血幹細胞移植 (allo-HSCT) 是 HR-MDS 和 AML 的唯一治愈方法。受 HLA 匹配、身體狀況、年齡、費用、治療相關死亡率 (TRM) 和移植物抗宿主病 (GVHD) 的限制。許多病人不符合異體幹細胞的條件。因此，迫切需要為這些不適合移植的病人開發一種有效的治療方法。

Azacitidine (AZA) 與 decitabine (DAC) 屬低強度的化療藥物，已被美國食品和藥物管理局 (FDA) 批准用於治療 MDS。2020 年 9 月 1 日，FDA 批准口服 AZA 用於 AML 病人的維持治療。低甲基化劑 (HMA) 已成為 HR-MDS 或 AML 患者的標準療法，用於不適合異體幹細胞移植和進行強化化療的病人。這兩種藥物在結構上略有不同：AZA 是一種核糖核苷，而 DAC 是一種脫氧核糖核苷。AZA 和 DAC 均通過消耗 DNA 甲基轉移酶發揮作用。然而，這兩種藥物具有不同的作用機制：80-90% 的 AZA 被整合到 RNA 中，導致核糖體組裝異常，抑制腫瘤相關蛋白的合成；10%~20% 的 AZA 也可在核糖核苷酸還原酶的作用下轉化為 5-aza-2'-脫氧胞苷與 DNA 結合，從而抑制 DNA 甲基轉移酶，使抑癌基因再度表達。雖然 DAC 僅影響 DNA。高劑量 DAC 通過細胞

毒性抑制 DNA 交聯(cross-link)和合成，而低劑量 DAC 則 通過抑制 DNA 甲基轉移酶、重新激活沉默的腫瘤抑制基因來發揮 DNA 去甲基化作用。

對這兩種藥物的觀察性研究發現，在治療難治性貧血伴原始細胞過多 (MDS-RAEB) 方面具有相似的療效和毒性特徵。與 CCR (傳統治療方案) 相比，AZA 和 DAC 都顯示出延遲進展為 AML。然而，只有 AZA 在 HR-MDS 和 20-30% 骨髓原始細胞的 AML 病人中顯示出與 CCR(conventional care regimens 傳統治療方案) 相比在 OS(總存活率) 方面具有顯著優勢 (中位 OS，分別為 24.5 個月和 15 個月)，將其確立為不適合移植的病人的第一線治療選擇。

迄今為止，很少有隨機試驗對 AZA 和 DAC 進行直接比較，導致病人和醫生在這兩種藥物的選擇上存在兩難選擇。目前有一些系統性文獻回顧及統合分析比較 AZA 和 DAC 在 MDS 或 AML 病人中的療效和安全性。DAC 顯示出比 AZA 更高的療效，尤其是 CR 率 (雖低確定性證據)，而 AZA 的 3/4 級血細胞減少頻率低於接受 DAC 治療的病人。

(<https://doi.org/10.3389/fphar.2021.701690>)

2022 年 NEJM evidence 一篇 Low-Dose Decitabine 比上 Low-Dose Azacitidine in Lower-Risk MDS，以每 28 天週期的第 1 至 3 天每天接受 20 mg/m² decitabine 或 75 mg/m² azacitidine 比較，總緩解率分別為 67% 和 48% (P=0.042)；能達到不需輸血 41% 比上 15%；P=0.039。結論:低風險 MDS 病人降低甲基化藥物劑量治療可以改善根據低風險預後評分系統定義為高風險人群的結果，而不會出現受限劑量副作用。

DOI:<https://doi.org/10.1056/EVIDoa2200034>)

US FDA 適應症	試驗設計	試驗結果	用法劑量
treatment of all subtypes of Myelodysplastic syndromes (MDS) FDA approved on 2004 The Oncologist 2005;10:176–182	Azacitidine (99 pts) (IV, SC) vs best supportive care (95 pts)	ORR : 16% vs 0% Sustain median durations : 11 months ADR : gastrointestinal (nausea, vomiting , diarrhea, constipation, and anorexia), hematologic (neutropenia, thrombocytopenia), fevers, rigors, ecchy-moses, petechiae, injection site events, arthralgia , headache, and dizziness	Dose : 75 mg/m2/day for 7 days every 28 days,

* mPFS: medium progression free survival; ORR: Objective response rate;
DOR: duration of response, CR :complete response, MDR : The median duration of response, DC : Disease control OS :overall survival, mOS : median Survival

作用機轉

高濃度時可鑲嵌到細胞的 DNA 與 RNA 上，抑制 DNA，RNA 和蛋白質的合成。
低濃度時可降低 DNA 甲基化，可恢復正常的抑癌基因功能。

致吐性及骨髓方面副作用

- 一、致吐性：中度致吐 (30-90%的病人會發生嘔吐)。
- 二、骨髓抑制程度：重度至極重度抑制。貧血 (25% - 70% ; 3/4 級 : 4% - 14%)、嗜中性白血球低下發燒 (7% -16% ; 3/4 級 : 11%-13%)、白血球減少症 (18% 至 14%) 48% ; 3/4 級 : 15%)、嗜中性白血球低 (32% 至 74% ; 3/4 級 : 49% 至 61%)、出血點 (11% 至 24% ; 更常見於靜脈給藥)、血小板減少 (65 % - 70% ; 3/4 級 : 21%-58%)。因免疫力降低，可能增加感染的危險。通常白血球會在給藥後降低，如果有任何感染的症狀如發燒，打顫，咳嗽，喉嚨痛等，請盡速就醫。也會造成血小板減少及貧血的現象，要注意身上是否有小紫斑，或小出血點。可能會較容易感到疲勞。

注意事項及常見副作用

- 心血管系統：胸痛 (16%)、心房顫動 (<5%)、充血性心肌症 (<5%)、心臟衰竭 (<5%)、高血壓 (9%)、低血壓 (7%)
- 皮膚系統：瘀斑 (31%)、皮膚紅斑 (7%-17%)、瘙癢 (12%)、皮疹 (10%-14%)、蜂窩組織炎 (<5%)
- 胃腸道系統：腹痛 (13%- 22%)、腹部壓痛 (12%)、厭食 (21%)、便秘 (34%- 50%)、食慾下降 (13%)、腹瀉 (36%- 50%)、噁心 (48% - 71%)、嘔吐 (27%- 60%)
- 內分泌和代謝系統：脫水 (<5%)、低鉀血症 (6% ; 靜脈給藥更常見)、體重減輕 (4% 至 8%)
- 局部：注射部位瘀青 (5% ~ 14%)、注射部位發紅 (35% ~ 43%)、注射部位反應 (14% ~ 29%)、注射部位疼痛 (19% ~ 23%)
- 神經系統：焦慮 (5%~13%)、頭暈 (11%~19%)、疲勞 (≤44%)、頭痛 (22%)、失眠 (9%~11%)、身體不適 (11%)、腦出血 (<5%)、嗜睡 (7% 至 8%)、肌無力 (<5%)、癲癇發作 (<5%)
- 神經肌肉和骨骼：關節痛 (14% 至 22%)、虛弱 (≤44%)、肢體疼痛 (11%)、肌痛 (16%)

- 呼吸系統：呼吸困難 (5% 至 29%)、鼻咽炎 (15%)、肺炎 (8% 至 27%)、上呼吸道感染 (9% 至 13%)、咯血 (<5%)、咽喉痛 (6%)、肺炎 (<5%)、鼻炎 (6%)、鏈球菌性咽炎
- 泌尿生殖系統：血尿 (6%)、尿路感染 (9%)
- 眼科：結膜下出血 (<5%)
- 腎臟系統：腰痛 (<5%)、腎功能衰竭症候群 (<5%)
- 其他：發燒 (30% - 52%)

註釋：當癌症藥物進行臨床試驗時，所收載的副作用，包括：藥物本身的副作用、原本疾病表現的症狀，或是當下併用的其他藥物的可能副作用。藥物副作用的定義是由美國癌症研究院制訂的常見毒性標準 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE)，常使用來描述病人接受化學治療後，所發生器官毒性的嚴重度分級。毒性分級由器官系統的特別分類，分為輕微 (1 級)、中級 (2 級)、嚴重 (3 級)、致命 (4 級) 或死亡 (5 級)。當發生 3 級以上的副作用時，需醫療介入處理且進行劑量調整或停藥；若發生 4 級情形，大多需要住院介入醫療處理。

劑量調整

- 腎功能調整
 - 由於 Azacitidine 及其代謝物皆由腎臟代謝，無需進行劑量調整，小心評估毒性。
 - 血液透析(Hemodialysis): 無需調整劑量。
 - 在治療中: 發生無從解釋的 BUN 或血漿 Creatinine 升高，等到數值恢復至正常後，對下次治療劑量，可降低 50% Azacitidine 劑量。
- 肝功能不全
 - 晚期惡性肝腫瘤：禁用。
 - 建議進行以下調整：
 - ✓ 輕度或中度損傷：無需調整劑量。
 - ✓ 白蛋白 <30 g/L：不推薦使用。
- 對基礎值 WBC $\geq 3,000/\text{mm}^3$ 、ANC $1,500/\text{mm}^3$ 和血小板 $\geq 75,000/\text{mm}^3$ 的病人，根據任何給定週期的最低點血球計數或血球最低點時的骨髓切片細胞組成。除非有明顯臨床改善在下一個週期的細胞分化中 (成熟顆粒細胞的百分比更高，ANC 比該過程開始時更高)，在這種情況下，當前治療的劑量應該繼續。劑量調整如下

Hematologic toxicity: Myelodysplastic syndromes (骨髓增生不良症候群)

Azacitidine Dosage Adjustment Based on Hematology Values		
Nadir counts		% dose in the next course
ANC and platelets		
<500/mm ³	<25,000/mm ³	50%
500 to 1,500/mm ³	25,000 to 50,000/mm ³	67%
>1,500/mm ³	>50,000/mm ³	100%

Azacitidine 劑量調整依血球最低點時的骨髓切片細胞結構			
WBC or platelet nadir % decrease in counts from baseline	Bone marrow biopsy cellularity at time of nadir		
	30% to 60%	15% to 30%	<15%
50% to 75%	Administer 100% of the previous dose.	Administer 50% of the previous dose.	Administer 33% of the previous dose.
>75%	Administer 75% of the previous dose.	Administer 50% of the previous dose.	Administer 33% of the previous dose.

如果出現了上表中定義的最低點，則下一個療程應在前一療程開始後 28 天進行，前提是 WBC 和血小板計數均高於最低點 >25% 並且是上升趨勢。如果到第 28 天沒有看到比最低點增加 >25%，則應每 7 天重新評估一次血球計數。如果到第

42 天沒有看到 25% 的增加，那麼病人應該接受 50% 預定劑量的治療。

- 非血液學毒性：電解質不平衡的劑量調整：如果血清 NaCO_3 (碳酸氫鹽) 降至 $<20 \text{ mEq/L}$ (無法解釋的下降)：將下一個療程的 azacitidine 劑量減少 50%。

警告/注意事項與不良反應有關的處理

不良反應種類	處理
骨髓抑制：常見中性顆粒細胞減少、血小板減少和貧血；有中性顆粒細胞減少性發燒的報導。	考慮給予 G-CSF, 等血球生長因子
Hepatotoxicity baseline albumin $<30 \text{ g/L}$	肝毒性：可能對已有肝功能損害的病人造成肝毒性。因轉移性疾病導致廣泛腫瘤負荷的病人，尤其是那些基值白蛋白 $<30 \text{ g/L}$ 的病人，有致死性的進行性肝昏迷。肝功能不全病人被排除在骨髓異常增生 (MDS) 和幼年粒單核細胞白血病 (JMML) 的臨床研究之外。建議避免使用於肝臟持續有惡化病徵的病人。
Injection-site reactions 注射部位反應，常見於皮下注射之給藥途徑	Dexamethasone Vena
Nephrotoxicity 腎毒性 (serum bicarbonate decrease to $<20 \text{ mEq/L}$ associated with alkaline urine and serum potassium $<3 \text{ mEq/L}$)	■ 當血—中的 bicarbonate $<20 \text{ mEq/L}$、BUN $> 20\text{mg/dL}$ 或 serum creatinine $> 1.2 \text{ mg/dL}$ 建議中斷治療或是減少劑量。 ■ 與其他化療藥物聯合使用時靜脈注射 Azacitidine。 ■ 腎功能不全病人發生腎毒性的風險可能

腎毒性：包括血清肌酐升高、腎小管酸中毒（血清碳酸氫鹽降低至 <20 mEq/L，與鹼性尿液和血清鉀 <3 mEq/L 相關）和腎衰竭（有些是致命的）已有報導。	增加。腎功能不全病人皆被排除在 MDS 和 JMML 的臨床研究之外。
Tumor lysis syndrome (腫瘤溶解症後群) - 高尿酸血症 - 高磷酸血症 - 高血鉀症 - 低血鈣症 - 急性腎衰竭	預防: ■ Hydration ✧ (2 to 3 L/m² daily) to achieve a urine output of at least 80 to 100 mL/m² per hour urinary alkalization ✧ 尿液鹼化僅用於代謝性酸中毒之病人 ■ High risk of TLS ✧ 若腎功能極差者建議使用 rasburicase 而非 allopurinol ■ Intermediate risk of TLS ✧ 可用 Febuxostat 來取代無法適用 allopurinol 或 rasburicase (G6PD deficiency 禁忌) s ■ Posttreatment monitoring TLS 高風險病人應接受強化支持治療，包括持續的心臟監測、密切監測尿量和體液平衡，以及頻繁連續監測電解質、肌酐(creatinine)和尿酸 (uric acid)。

藥物交互作用

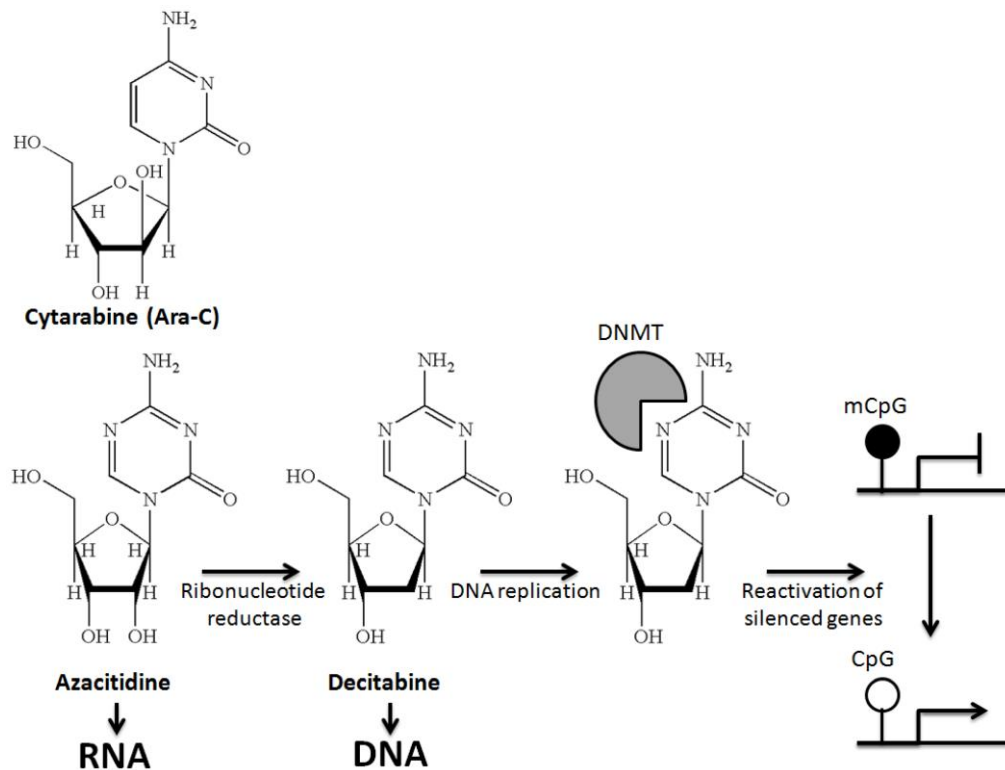
- 存在潛在的顯著藥物交互作用，需要調整劑量或頻率，附加監測和/或選擇替代療法。請查閱藥物交互作用資料庫以取得更多詳細訊息。

臨床監測項目

- 口服 Azacitidine 治療 MDS 的安全性和有效性尚未確定，不推薦在臨床試驗之外使用口服 azacitidine 治療 MDS。骨髓增生不良症候群(MDS)：在一項針對因 MDS 導致紅血球輸血依賴性貧血和血小板減少症的臨床試驗中，病人被隨機分配接受口服 azacitidine (300 毫克，每天一次，每 28 天一次，共 21 天) 對比安慰劑。接受口服 Azacitidine 中位數為 5 個週期。由於 Azacitidine 組早期致命和/或嚴重不良反應的發生率較高，因此在試驗早期就停止收案；敗血症是最常見的致命性不良反應。
- 基礎值線和每個治療週期之前和臨床需要下監測 LFT、電解質、CBC 計數與血小板、腎功能 (BUN 和血清 creatinine)，如果有症狀則須更頻繁監測，特別是在嚴重腎功能不全的病人 (azacitidine 和代謝物經腎臟排泄)。
- 在治療前評估腫瘤溶解症後群 (TLS) 的風險並監測 TLS 的症狀。
- 監測血液學療效
- 噁心/嘔吐和注射部位反應。
- 治療前檢驗乙型肝炎表面抗原 (HBsAg)、乙型肝炎核心抗體 (anti-HBc)、乙型肝炎表面抗體 (anti-HBs)。有慢性或過去有 HBV 感染的病史，在檢測後，需要進行風險評估以確定是否需要抗病毒藥物預防。

機轉

Azacitidine (5-azacytidine)為一種胞嘧啶的嘧啶核苷酸類似物，主要能降低 DNA 的甲基化作用(hypomethylation)，以及對骨髓中的異常造血細胞產生直接的細胞毒性作用，來發揮它的抗腫瘤作用。



J. Clin. Med. 2015, 4(1), 1-17; <https://doi.org/10.3390/jcm4010001>

藥師小叮嚀

1. 主要適應症為骨髓增生異常症候群(Myelodysplastic syndrome) 與急性骨髓白血病 (AML)。
2. 用於肝腎功能不全病人，需小心(因臨床試驗排除有腎肝功能不全的病人)。
3. 本藥物為懸浮液，皮下注射時須搖晃均勻後再注射。
4. 劑量調整依白血球與血小板的數量調整。
5. 可能產生腫瘤溶解症候群，腫瘤死亡後將形成尿酸由體內排出，醫師會給予監測與足夠輸液以利尿酸排除。
6. 劑型中含有 Polysorbate 80 (Tweens)可能會有過敏反應產生。藥物注射時，注意是否有紅疹、呼吸困難等過敏症狀。
7. 此藥與許多藥物有交互作用。如有使用其他藥物，請藥師檢查是否有藥物之間交互作用。
8. 此藥可能會影響生育能力及胎兒發育，病人於用藥期間至停藥後 3 個月應採有效避孕措施並避免哺乳。
9. 使用此藥可能會增加感染風險，盡量避免出入公共場所或接觸有感染的人。高齡者的生理機能較低，特別是易有消化道發炎（腹瀉、口內炎）及骨髓抑制情形，應密切觀察。
10. 如果有感到自己心跳異常時，呼吸困難、發燒時請盡速就醫。
11. 副作用等級 3/4 級即表示該副作用需要回診或入院接受治療。
12. 臨床監測項目: 血球計數、肝腎功能、定期監測心電圖和電解質。