

Dacogen®
達珂凍晶注射劑

Decitabine
50mg/vial

專業人員版 | 洪維宏藥師撰 方麗華藥師審

常見適應症 (藥物於 2006 年 FDA 允許上市)

Myelodysplastic syndromes (MDS)

including previously treated and untreated, de novo, and secondary MDS of all French-American-British (FAB) subtypes (refractory anemia, refractory anemia with ringed sideroblasts, refractory anemia with excess blasts, refractory anemia with excess blasts in transformation, and chronic myelomonocytic leukemia), and Intermediate-1, Intermediate-2, and High-Risk International Prognostic Scoring System (IPSS) groups.

骨髓增生不良症候群

歷史發展故事：急性髓系白血病 (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

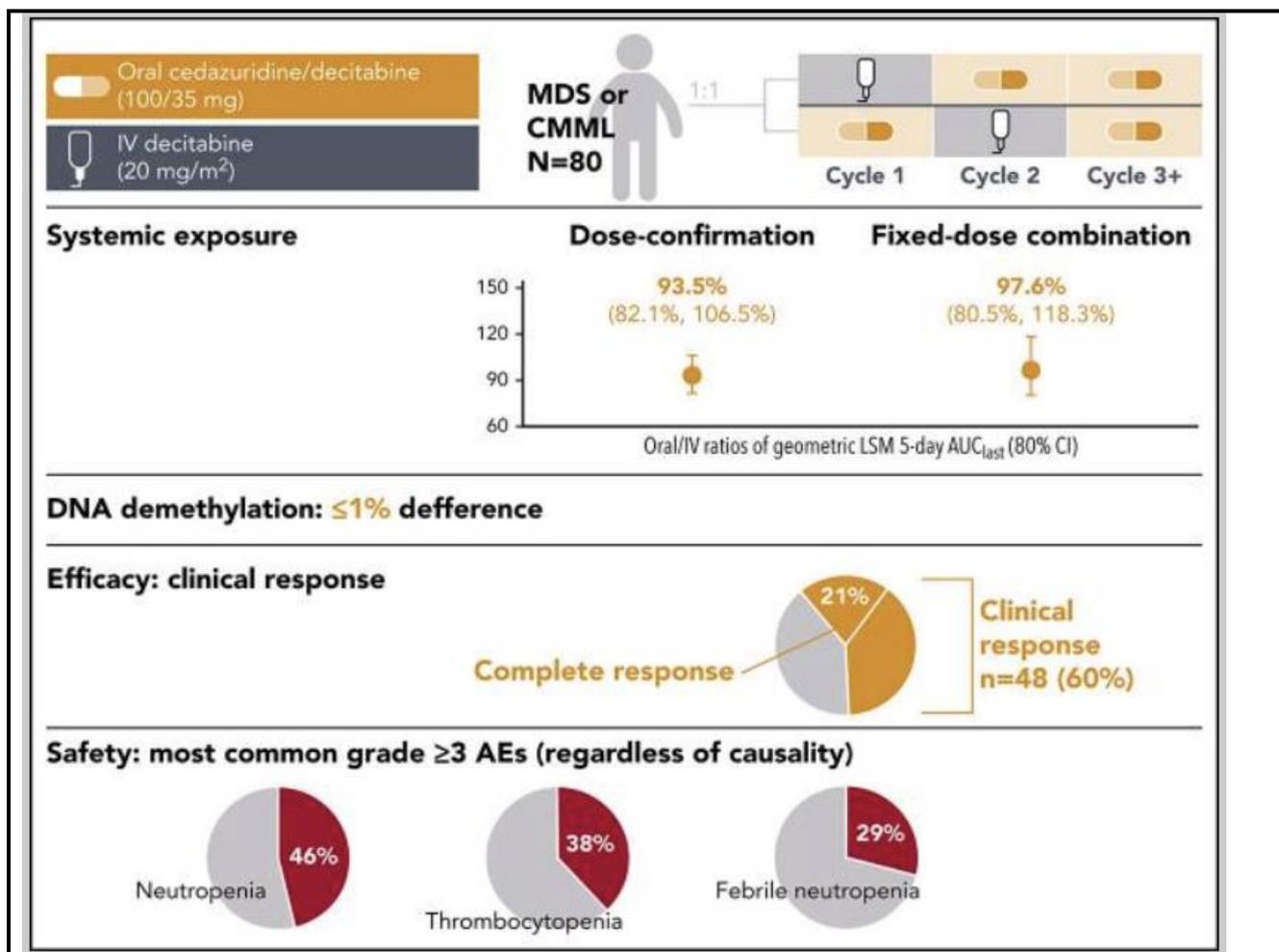
標準療法，用於不適合異體幹細胞移植和進行強化化療的病人。這兩種藥物在結構上略有不同：AZA 是一種核糖核苷，而 DAC 是一種脫氧核糖核苷。AZA 和 DAC 均通過消耗 DNA 甲基轉移酶發揮作用。然而，這兩種藥物具有不同的作用機制：80-90%的 AZA 被整合到 RNA 中，導致核糖體組裝異常，抑制腫瘤相關蛋白的合成；10%~20%也可在核糖核苷酸還原酶的作用下轉化為 5-aza-2'-脫氧胞苷與 DNA 結合，從而抑制 DNA 甲基轉移酶，使抑癌基因再度表達。DAC 雖僅併入 DNA。高劑量 DAC 通過細胞毒性抑制 DNA 交聯(cross-link)和合成，而低劑量 DAC 則通過抑制 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。臨床前研究顯示 DAC 在體內的抗白血病活性方面比 AZA 更有效；然而，臨床數據卻顯示 AZA 比 DAC 更有效。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
Decitabine improves patient outcomes in myelodysplastic syndromes: results of a phase III randomized study. Cancer. 2006;106:1794–803.	Decitabine (n = 89) vs Supportive care (n = 81)	ORR : 17% vs 0% CR 8(9%) vs 0(0%) PR 7(8%) vs 0(0%) HI 12(13%) vs 6(7%) Median time to (CR + PR) response: 3.3(2.0 – 9.7) Median duration of (CR + PR) response : 10.3(4.1 – 13.9) ADR: neutropenia, thrombocytopenia, and anemia), pyrexia, fatigue, nausea, cough, petechiae, diarrhea, and constipation	Dose : 15 mg/m ² over 3 hours every 8 hours × 3 days every 6 weeks

<p>口服劑型 decitabine and cedazuridine for adult with previously treated and untreated, de novo and secondary MDS (FDA 2020, approved) Blood. 2020 Aug 6; 136(6): 674– 683.</p>	<p>Adults (N:80) with Internatio nal Prognostic Scoring System intermedia te-1/2- or high-risk myelodysp lastic syndrome s (MDS) or chronic myelomon ocytic leukemia (CMML)</p>	<p>ORR : 48 (60%), CR : 17 (21%) Grade ≥3 ADR : neutropenia (46%), thrombocytopenia (38%), and febrile neutropenia (29%). Oral cedazuridine/decita bine (100/35 mg) produced similar systemic decitabine exposure, DNA demethylation, and safety vs decitabine 20 mg/m2 IV in the first 2 cycles, with similar efficacy.</p>	<p>were randomized 1:1 to receive oral cedazuridine/decitabine (100/35 mg) or IV decitabine 20 mg/m2 in cycle 1, followed by crossover to the other treatment in cycle 2. All patients received oral cedazuridine/decitabine in subsequent cycles. Cedazuridine and decitabine were given initially as separate capsules in a dose- confirmation stage and then as a single fixed- dose combination (FDC) tablet.</p>
--	---	--	---



* 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 PR, partial response; HI, hematologic improvement.

作用機轉

Decitabine 是一種去甲基化劑。磷酸化後，Decitabine 滲入 DNA 並抑制 DNA 甲基轉移酶，導致低甲基化和隨後的細胞死亡（在細胞週期的 S 期）。

致吐性及骨髓方面副作用

- 致吐性：低度致吐(<10%)
- 骨髓抑制程度：重度至極重度抑制。貧血（31% - 82%）、低嗜中性球病人合

併發燒 (20%- 29% ; 3/4 級 : 23%) 、白血球減少症 (6% - 28%) 、淋巴結腫大 (12%) 、低嗜中性球 (38%- 90% ; 3/4 級 : 87%) 、口腔粘膜瘀斑 (13%) 、瘀斑 (12%- 39%) 、血小板減少症 (27% - 89% ; 3/4 級 : 85%) 、瘀傷 (9%) 、血腫 (5%) 、全血細胞減少症 (5%) 。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

1. 心臟血管系統：水腫 (5% - 18%) 、心臟雜音 (16%) 、低血壓 (6% - 11%) 、周邊水腫 (25%- 27%) 、心臟衰竭 (5%) 、胸部不適 (7%) 、胸痛 (6%) 、胸痛 (7%) 、高血壓 (6%) 、心跳過速 (8%)
2. 皮膚系統：蜂窩組織炎 (9% - 12%) 、瘀斑 (9%- 22%) 、皮膚紅斑 (5% - 14%) 、蒼白 (23%) 、瘙癢症 (9% 至 11%) 、皮膚損傷 (5% - 11%) 、皮疹 (11% - 19%) 、脫髮 (8%) 、導管部位紅斑 (5%) 、皮膚表皮脫落 (5%) 、面部腫脹 (6%) 、盜汗 (5%) 、蕁麻疹 (6%) 、乾皮症 (8%)
3. 內分泌和代謝系統：高血糖 (6%- 33%) 、高鉀血症 (13%) 、低白蛋白血症 (24%) 、低鉀血症 (12%- 22%) 、低血鎂症 (5% - 24%) 、低血鈉症 (19%) 、血清碳酸氫鹽減少 (5%) 、血清總蛋白減少 (5%) 、脫水 (6% 至 8%) 、低氯血症 (6%) 、LDH 增加 (8%) 、血清碳酸氫鹽增加 (6%)) , 體重降低 (9%)
4. 胃腸道系統：腹痛 (14%) 、厭食 (16% - 23%) 、便秘 (30%- 35%) 、食慾下降 (8% - 16%) 、腹瀉 (28%- 34%) 、消化不良 (10% - 12%) 、噁心 (40% - 42%) 、口腔炎 (11%- 12%) 、嘔吐 (16% - 25%) 、腹脹 (5%) 、吞嚥困難 (5% 至 6%) 、胃食管逆流 (5%) 、舌痛 (5%) 、痔瘡 (8%) 、稀便 (7%) 、粘膜腫脹 (9%) 、口腔念珠菌病 (6%) 、口腔變化 (軟組織 : 6%) 、口腔粘膜潰瘍 (唇 : 5%) 、舌潰瘍 (7%) 、牙痛 (6%) 、上腹痛 (5% 至 6%) 。
5. 肝臟：高膽紅素血症 (14%) 、血清鹼性磷酸酶升高 (11%) 、腹水 (10%) 、血清

- 膽紅素降低 (5%)、GOT (血清天冬氨酸轉氨酶)升高 (10%)
6. 神經系統：焦慮 (9%- 11%)、發冷 (16%)、意識模糊 (8%- 12%)、頭暈 (18%- 21%)、疲勞 (46%)、頭痛 (23%- 28%)、感覺遲鈍 (11%)、失眠 (14%- 28%)、嗜睡 (12%)、疼痛 (5%- 13%)、寒顫 (22%)、憂鬱 (9%)、跌倒 (8%)、口痛 (5%)、肌無力 (5%)
 7. 肌肉和骨骼系統：關節痛 (17%- 20%)、乏力 (15%)、背痛 (17%)、四肢疼痛 (18%)、肌肉痙攣 (7%)、肌肉骨骼疼痛 (5% - 6%)、肌痛 (5% - 9%)、骨痛 (6%)
 8. 呼吸系統：咳嗽 (27% - 40%)、呼吸困難 (29%)、鼻出血 (13%)、咽喉炎 (16%)、肺炎 (20%- 22%)、羅音 (8% 至 14%)、呼吸音異常 (5% 至 10%)、缺氧 (10%)、鼻竇充血 (5%)、咽喉痛 (8%)、胸腔積液 (5%)、鼻涕倒流 (5%)、肺部水腫 (6%)、鼻竇炎 (5% 至 6%)、上呼吸道感染 (10%)
 9. 其他：發燒 (6% - 53%)、導管感染 (8%)、導管疼痛 (5%)、注射部位腫脹 (5%)
 10. 泌尿生殖系統：排尿困難 (6%)、尿頻 (5%)、尿路感染 (7%)
 11. 超敏反應：輸血反應 (7%)
 12. 感染：菌血症 (5%)、念珠菌病 (10%)、葡萄球菌菌血症 (8%)、葡萄球菌感染 (7%)、牙膿腫 (5%)
 13. 眼：視力模糊 (6%)
 14. 耳：耳痛 (6%)
 15. 腎臟：血尿素氮增加 (10%)。

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

- 無劑量調整資料。已經有腎功能不全者，需小心評估可能治療危險與好處。
- 治療中發生腎毒性: Serum creatinine ≥ 2 mg/dL: 先暫停，直到腎功能恢復。

➤ 肝功能不全

- 無劑量調整資料。已經有肝功能不全者，需小心評估可能治療危險與好處。
- 治療中發生肝毒性：ALT and/or bilirubin ≥ 2 times ULN 先暫停，直到肝功能恢復。

➤ 血液學毒性：ANC $< 1,000/\text{mm}^3$ 和血小板 $< 50,000/\text{mm}^3$ ：延遲隨後的 decitabine 治療週期，直到血液學恢復至 ANC $\geq 1,000/\text{mm}^3$ 和血小板 $\geq 50,000/\text{mm}^3$ 。

➤ 3 天方案(15mg/m² q8h)：血液學毒性持續 > 6 週：延遲下一周期 decitabine 並減少下一個劑量如下：

- 持續 > 6 週但 < 8 週的血液學毒性：延遲 decitabine 最多 2 週，重新開始時，將 decitabine 劑量暫時減少至每 8 小時 11 mg/m² (33 mg/m²/天)，持續 3 天 (99 mg/m²/cycle)。
- 持續 > 8 週但 < 10 週的血液學毒性：評估骨髓疾病進展情況；在沒有疾病進展的情況下，將 decitabine 劑量延遲最多 2 週，並將 decitabine 劑量減少至每 8 小時 11 mg/m² (33 mg/m²/天)，持續 3 天 (99 mg/m²/cycle)；如果有臨床症狀，在隨後的周期中維持或增加 decitabine 的劑量。

➤ 非血液學毒性：

- 活動性或不受控制的感染：暫時停用 decitabine；在解決問題之前不要恢復 decitabine。

警告/注意事項與不良反應有關的處理

不良反應種類	處理
<p>骨髓抑制：decitabine 常發生骨髓抑制（嗜中性粒球減少、血小板減少和貧血），包括 3 級和 4 級嗜中性球減少、血小板減少和嗜中性球減少伴隨發燒；可能是嚴重的或致命的。</p>	<p>考慮給予 G-CSF, 等血球生長因子。每個治療週期之前監測血細胞計數（包括血小板），並根據需要監測反應和毒性。骨髓抑制和嗜中性球減少在前兩個治療週期中更為常見，並且可能與潛在的骨髓增生不良症候群的進展無關。血液學毒性可能需要減少劑量、延遲治療、停藥、生長因子支持和/或抗生素使用。監測感染情況。</p>
<p>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</p>	<p>預防:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Hydration <ul style="list-style-type: none"> ✧ (2 to 3 L/m² daily) to achieve a urine output of at least 80 to 100 mL/m² per hour urinary alkalinization ✧ 尿液鹼化僅用於代謝性酸中毒之病人 ■ High risk of TLS <ul style="list-style-type: none"> ✧ 若腎功能極差者建議使用 rasburicase 而非 allopurinol ■ Intermediate risk of TLS <ul style="list-style-type: none"> ✧ 可用 Febuxostat 來取代無法適用 allopurinol 或 rasburicase (G6PD deficiency 禁忌) s ■ Posttreatment monitoring <p>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)。</p>

藥物交互作用

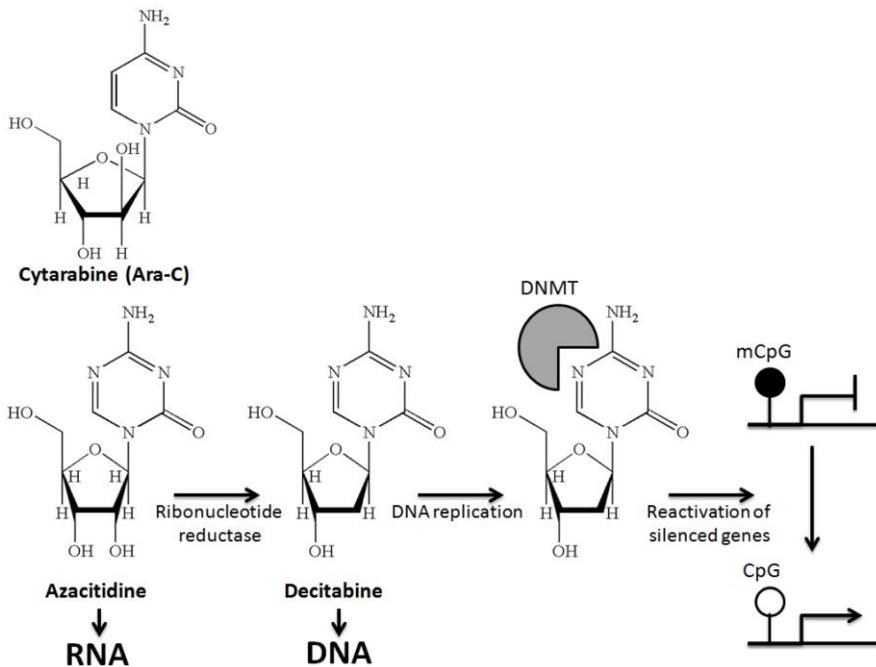
- 存在潛在的顯著藥物交互作用，需要調整劑量或頻率，附加監測和/或選擇替代療法。請查閱藥物交互作用資料庫以取得更多詳細訊息。

臨床監測項目

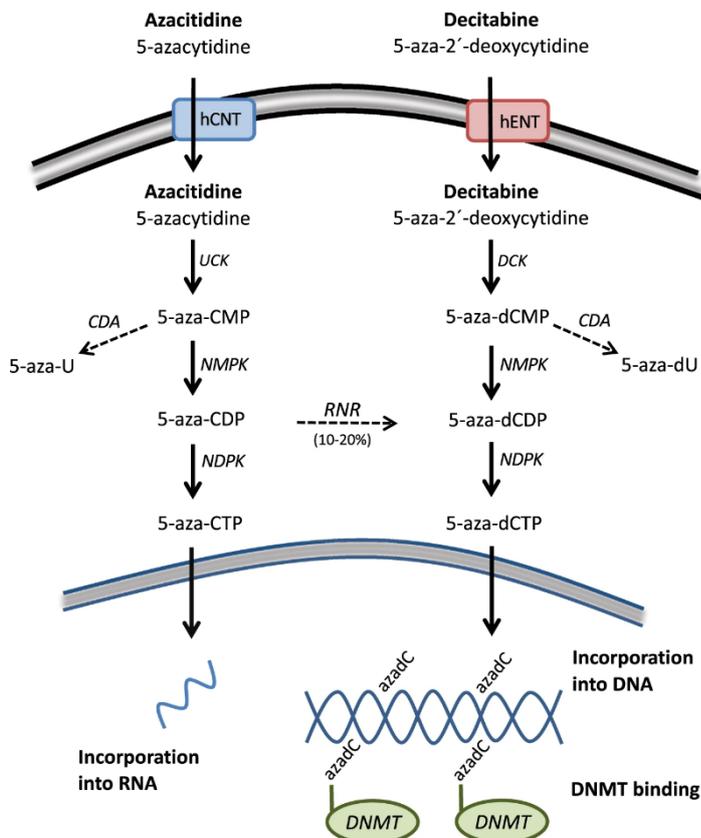
- CBC
- 肝腎功能
- 用分類和血小板監測 CBC (治療前和每個治療週期；如果需要更頻繁)
- 肝功能 (治療開始前和定期)
- 血清 Cr (治療開始前和定期)。
- 對具有生殖潛能的女性進行治療前評估妊娠狀態。
- 監測感染的症狀。
- 在治療前評估腫瘤溶解症後群 (TLS) 的風險並監測 TLS 的症狀。
- 監測血液學療效
- 檢驗乙型肝炎表面抗原 (HBsAg)、乙型肝炎核心抗體 (anti-HBc)、乙型肝炎表面抗體 (anti-HBs)。有慢性或過去有 HBV 感染的病史，在檢測後，需要進行風險評估以確定是否需要抗病毒藥物預防。

機轉

Decitabine 是一種去甲基化劑。磷酸化後，Decitabine 進入 DNA 並抑制 DNA 甲基轉移酶，導致低甲基化和隨後的細胞死亡 (在細胞週期的 S 期)。



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



Leukemia volume 35, pages1873–1889 (2021)

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. 劑量調整依白血球與血小板的數量調整。
3. 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。
4. 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。
5. 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。
6. 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病人。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。
7. 如果有感到自己心跳異常時，呼吸困難、發燒時請盡速就醫。
8. 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。
9. 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。