

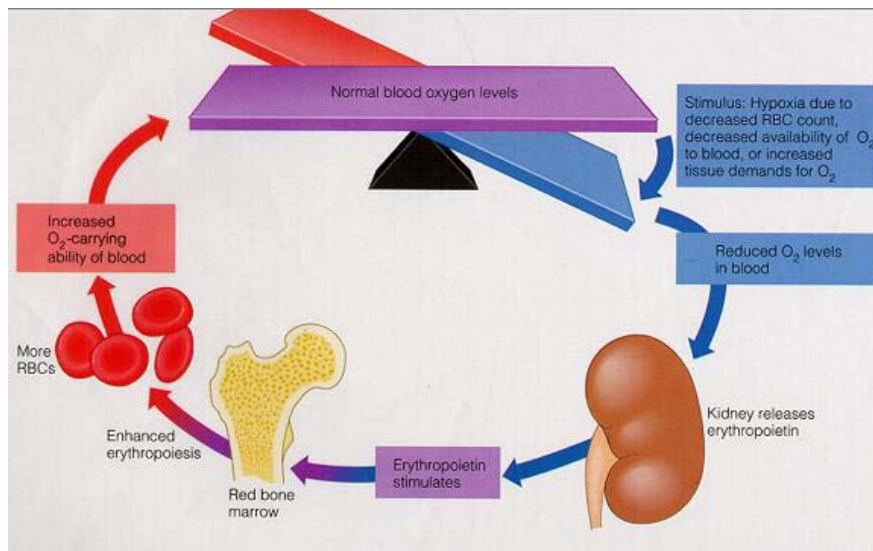
第三代紅血球生成素刺激劑—Mircera[®]

李振維 陳宏毅

一、前言

紅血球生成素 (Erythropoietin, Erythropoetin, EPO) 為一種控制紅血球生成的醣蛋白激素 (glycoprotein hormone)，刺激骨髓產生成熟的紅血球。它主要由腎皮質內腎小管周圍的微血管內皮細胞製造，少部分於肝臟產生 (見圖一)。EPO 之轉錄因子—缺氧誘導因子

(HIFs) 在有氧狀態下會被分解，而在組織缺氧時此因子會刺激 EPO 釋出進入血液，故其調節是依賴血氧的負迴饋機制。在增加紅血球生成、腦部及神經傷害之反應及傷口癒合皆可見此機制參與其中。



【圖一】 Erythropoietin mechanism for regulating the rate of erythropoiesis

紅血球生成素刺激劑 (Erythropoiesis-stimulating agent, ESA) 是透過 DNA 重組技術在哺乳動物細胞的培養下產生的，可在體外合成再輸入體內刺激紅血球生成。

慢性腎臟竭 (Chronic renal failure) 的患者其 EPO 的製造會減少，而 EPO 不足即為貧血症狀的主要原因。貧血也是癌症患者常見的併發症之一，包括癌細胞造成出血或鐵質吸收不良、活化吞噬細胞吞噬紅血球、或是癌細胞轉移至骨髓破壞造血功能等。癌細胞所產生的物質可能會造成自體免疫反應，導致紅血球破壞

及發炎反應，可能會導致溶血。化療藥物本身也會抑制造血生長因子的合成或是產生骨髓抑制的副作用，也可能會導致貧血。改善貧血可大幅提升病患的生活品質。

傳統的 ESAs 半衰期較短 (第一代: Epoetin alfa and beta: 7~9 hours, 第二代: Darbepoietin alfa: 25 hours)，需要增加施打頻率來彌補 (如一週三次)。Continuous erythropoietin receptor activator (CERA) 為第三代 ESA，其半衰期較傳統 ESAs 更長 (130 hours)，故只需 2~4 週施打一次即可。Roche 藥廠於 2008 年 1 月取得美國 FDA 核准其

CERA 製劑 Methoxy polyethylene glycol-epoetin β (Mircera[®])用於治療慢性腎病所導致

的貧血，包括已在進行透析的患者。

二、物化性質

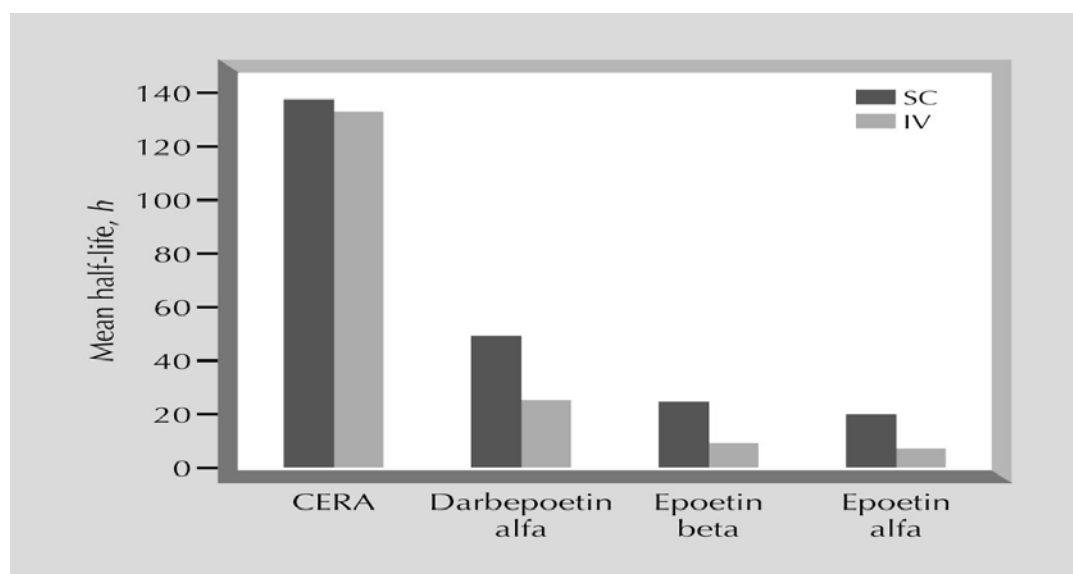
Mircera[®]為一無菌且不含防腐劑的靜脈注射或皮下注射用蛋白質溶液，主成分外尚含磷酸鈉、硫酸鈉、甘露醇、甲硫胺酸及 poloxamer 188。此注射液為無色至淡黃色之澄清溶液，pH 值為 6.2 ± 0.2 。學名為 Methoxy

polyethylene glycol-epoetin β ，是將紅血球生成素(Erythropoietin)的 N 端胺基或 8 個 lysine 中任一胺基(主要為 Lys52 與 Lys45)以化學鍵和甲氧基聚乙二醇(Polyethylene glycol, PEG)丁酸連結在一起，總分子量約為 60000 daltons

三、作用機制

Mircera[®]為連續性紅血球生成素受體拮抗劑(Continuous Erythropoietin Receptor Activator, CERA)，其體內活性較紅血球生成素(Erythropoietin)高，可連續多次活化受體，因此半衰期也較長。和 Darbepoetin alfa 相比，其施打頻率最多可延長至四星期一次。(圖二)

研究顯示在 1200 透析患者中，使用 CERA 一個月 1~2 次的患者，其 Hgb 值維持效果和使用 Erythropoietin 一週 1~3 次的效果相似，在尚未接受透析的慢性腎病(Chronic kidney disease, CKD)患者也有同樣作用。



【圖二】 Mean half-lives of erythropoiesis-stimulating agents: Continuous Erythropoietin Receptor Activator (CERA), darbepoetin alfa, epoetin beta, and epoetin alfa. IV—intravenous; SC—subcutaneous.

四、適應症

治療 CKD 所引起的症狀性貧血。但尚未核准用於因癌症化療所引起之貧血。

五、使用劑量

之前未使用過任何 ESA 治療之患者，起使劑量為 IV/SC 0.6 mcg/kg/2 weeks。

目前正在使用其他 ESA 治療之患者，可參照以下表格轉換劑量後改為 Mircera。

Previous Weekly Epoetin alfa, beta	Previous Weekly Darbepoetin alfa	Methoxy polyethylene glycol-epoetin beta	
units/week	mcg/week	mcg/month	mcg/every 2 weeks
<4000	<20	80	40
4000~<8000	20~<40	120	60
8000-16000	40-80	200	100
>16000	>80	360	180

六、用藥需知

Mircera[®]應以靜脈(IV)或皮下(SC，於腹部、手臂或大腿)給藥，若患者正在進行血液透析，則建議 IV 途徑給藥以避免免疫反應發生。和其他蛋白質製劑一樣，Mircera 也有可能引起免疫反應。雖然在收納 1789 位受試者使用 Mircera[®]的臨床研究中，於治療前與治療期間以酵素連結免疫吸收分析法(ELISA)進行抗體檢測，結果並未發現有抗體產生，但有報告指出在使用其他 ESA 治療的患者中曾有出現中和性紅血球生成素抗體而發生單純紅血球再生性不良(PRCA)或嚴重貧血(可能合併其他血球減少現象)，而 PRCA 主要發生於以皮下注射方式投予 ESA 之 CKD 患者。

若患者使用 Mircera 的治療反應突然減

弱，並合併嚴重貧血及網狀細胞數偏低的現象時，應即刻評估血紅素反應改變的主因，如是否有鐵質、葉酸或 VIT B12 缺乏，或是一些併發症如感染、惡性腫瘤、發炎、潛在性血液流失(occult blood loss)、溶血、嚴重鋁中毒、囊狀纖維性骨炎(osteitis fibrosis cystica)、潛在血液學疾病如地中海型貧血、骨髓造血不良(myelodysplastic disorders)或骨髓纖維化等。若未發現其他因素，則應評估是否有發生 PRCA 的現象，於投予最後一劑 Mircera 後，至少一個月再採集血液樣本，以避免 Mircera 對分析造成干擾。如果懷疑為抗紅血球生成素引起的貧血，應永久停用 Mircera 及其他 ESA 製劑。

七、療效監測

投予 Mircera 後每 2~4 週須監測 Hgb 值一次，將 Hgb 值控制在 10~12 g/dL 之間。當 Hgb 接近 12 或 2 週內上升程度超過 1 g/dL 時，應降低 Mircera 劑量約 25%。調整劑量後血紅素需要 2~6 週才會出現明顯變化，故調整劑量頻率，一個月只能調整一次。而在尚未接受透析的慢性腎病(Chronic kidney disease,

CKD)患者比接受透析患者容易對 Mircera 的作用產生反應，因此所需劑量較低。在使用 Mircera 12 週後，若 Hgb 仍未達到 10~12 g/dL，則不應投予更高的劑量，應將 Mircera 維持在不需額外輸注 RBC 的劑量後，評估是否有其他造成貧血之因素並加以改善。若仍未改善且需額外輸注 RBC，則應停止 Mircera 之

治療。

八、臨床研究

1.慢性腎衰竭引起之貧血

在一項隨機試驗中，1432 位尚未接受透析治療的 CKD 患者使用 Epoetin alfa 治療，將 Hgb 目標值定為 13.5 g/dL 及 11.3 g/dL。較高 Hgb 的 715 位患者中有 125 位(18%)發生重大心血管事件，包括心肌梗塞、中風、充血性心衰竭以及死亡，而在較低 Hgb 的 717 位患者中有 97 位(14%)發生。

另一項針對 1265 位患有臨床明顯心臟病(如缺血性心臟病或充血性心衰竭)之血液透析患者進行的隨機試驗中，也使用 Epoetin alfa 治療，並將目標值定為 14 g/dL 及 10 g/dL。結

果發現 634 位隨機分配到 Hgb 14 g/dL 之患者其死亡率較 631 位 Hgb 10 g/dL 要高(35%比 29%)，非致命性心肌梗塞、透析 瘻管堵塞及其他栓塞事件也是 Hgb 14 g/dL 之組別發生率較高。

兩項研究顯示在使用 ESAs 治療時，Hgb 目標值較高的患者比 Hgb 值較低的患者(13.5 比 11.3 g/dL 及 14 比 10 g/dL)發生死亡及嚴重心血管事件的風險高，而 CKD 患者對 ESA 治療若未能產生足夠血紅素生成反應，則心血管事件及死亡風險會比其他患者更高。

2.癌症化療引起之貧血

Mircera 用於治療因癌症化療而引起之貧血的患者及降低手術前後輸注異體 RBC 之需求的安全性與療效尚未確立。

研究/腫瘤 (n)	Hgb 目標值	所達到的血紅素 平均值	主要指標	含 ESA 之治療組 中的不良結果
化學治療				
BEST 研究/轉移 性乳癌 (n=939)	12~14 g/dL	12.9 g/dL	12 個月整體存活 率	12 個月整體存活 率降低
癌症研究 A/淋巴 性惡性腫瘤 (n=344)	13~15 g/dL(男) 13~14 g/dL(女)	11.0 g/dL	達到血紅素反應的 病患比例	整體存活率降低
單獨使用放射治療				
ENHANCE 研究/ 頭頸癌 (n=351)	>15g/dL(男) >14g/dL(女)	無資料	無局部區域惡化存 活率(LRPFS, locoregional progression-free survival)	5 年無局部區域 惡化之存活率降 低；整體存活率 降低
DAHANCA 研究 /頭頸癌	14~15.5 g/dL	無資料	局部區域疾病控制 率(LRC,	局部區域疾病控 制率降低

(n=522)			locoregional disease control)	
未進行任何化學治療或放射治療				
癌症研究 B/非小 細胞癌 (n=70)	12~14 g/dL	無資料	生活品質	整體存活率降低
癌症研究 C/非骨 髓性惡性腫瘤 (n=989)	12~13 g/dL	10.6 g/dL	RBC 輸注	整體存活率降低

【表一】癌症化療引起之貧血的治療

BEST 研究：939 位接受化療之乳癌女性投予 Epoetin alfa 或安慰劑的雙盲隨機試驗。
 ENHANCE 研究：351 位頭頸癌患者投予 Epoetin alfa 或安慰劑的隨機研究。
 DAHANCE 研究：522 位正接受放療的頭頸癌患者投予 Darbeoetin alfa 加上放療或單獨使用放射治療的隨機研究。
 癌症研究 A：344 位淋巴性惡性腫瘤患者投予 Darbeoetin alfa 或安慰劑的雙盲、隨機研究。
 癌症研究 B：70 位非小細胞癌患者投予 Epoetin 或安慰劑的多中心、雙盲、隨機研究。
 癌症研究 C：989 位非骨髓性惡性腫瘤患者投予 Darbeoetin alfa 或安慰劑的雙盲、隨機研究。

2007 年 11 月 30 日，Darbeoetin alfa(Aranesp[®])，Epoetin alfa(Epogen[®]、Procrit[®]) 的製造商 Amgen，提供 FDA 一份對 733 名接受化療的乳癌患者進行的研究報告，這些患者皆接受過化療。結果投予 Aranesp[®] 治療的患者有 14% 死亡，而未使用 Aranesp[®] 治療的患者死亡率為 9.8%，並發現使用 Aranesp[®] 治療的患者腫瘤生長較快速。同年 12 月 4 日 Amgen 提供另一份由國家癌症衛生研究所的婦科癌症研究團隊主持的研究報告，其中末期子宮頸癌

患者使用 Procrit[®] 維持 Hgb 值 12g/dL 以上或是採用輸血治療，未使用 Procrit[®] 者其存活率達 66%，而使用 Procrit[®] 的存活率只有 58%，由此顯示 EPO 可改善貧血卻未能提升存活率，反而縮短病人壽命。

美國 FDA 在 2008 年 1 月發布警訊指出使用 EPO 治療的乳癌及末期子宮頸癌患者引起的貧血，相較於未接受 EPO 治療的患者，腫瘤生長較快速，且存活期縮短。

九、禁忌

Mircera[®] 禁用於會對本品產生過敏的患者及高血壓未受控制的患者。高血壓患者在使用 Mircera[®] 之前，應使血壓獲得適當控制，在使用 Mircera[®] 期間應嚴密監測並控制血壓。若藥物治療或飲食皆難以使血壓獲得控制，就必

須降低 Mircera[®] 的劑量或停藥。

在 Mircera[®] 的臨床研究中，約有 27% 的慢性腎衰竭患者(包括透析及未透析)必須加強高血壓的治療，而其中也曾有發生高血壓性腦病變或癲癇發作的病例報告。

副作用	使用 Mircera 之患者 (n=1789) %	副作用	使用 Mircera 之患者 (n=1789) %
血管		肌肉骨骼與結締組織	
高血壓	13	肌肉痙攣	8
低血壓	5	背痛	6
		四肢疼痛	5
胃腸道		受傷、中毒及透析併發症	
腹瀉	11	透析中低血壓	8
嘔吐	6	動靜脈瘻管血栓	5
便秘	5	動靜脈瘻管部位併發症	5
感染或寄生蟲侵染		代謝與營養	
鼻咽炎	11	體液過多	7
上呼吸道感染	9		
尿道感染	5		
神經系統		呼吸道、胸腔及縱隔	
頭痛	9	咳嗽	6

【表二】在慢性腎衰竭患者中發生率>5%的不良反應

十、不良反應

以下數據為 2737 位使用 Mircera[®] 治療的患者，包括 1451 位治療 6 個月的患者，以及 1144 位治療超過一年的患者。在這些不良反應中，有些通常和慢性腎衰竭有關，或是認定

為透析的併發症，不一定可歸因於 Mircera[®] 的治療。在使用 Mircera[®] 治療與使用其他 ESA 治療的患者之間，不良反應的發生率並無任何重大差異。

十一、結論

目前 Mircera[®] 並沒有核准使用在癌症化療或放療引起的貧血，理由是臨床實驗發現有使用 Mircera[®] 的癌症患者，其腫瘤生長速度較未使用之病患快，存活率也較低。所以如需使用 ESAs 治療癌症化療或放療引起之貧血，要選用 Epoetin alfa, beta 或是 Darbepoietin alfa。不過，如之前臨床研究所述，研究報告指出乳癌、非小細胞癌、頭頸癌、淋巴瘤及子宮頸癌患者，使用 Epoetin alfa, beta 或是 Darbepoietin

alfa 也會加速腫瘤生長及降低存活率。原因可能是癌細胞表面亦有 EPO 受體，ESAs 除了刺激骨髓產生紅血球外，同時也刺激腫瘤細胞的新生與增生。美國 FDA 已在重新評估 ESAs 使用於癌症病患的安全性，並建議於仿單中加註警語。我國衛生署亦正嚴密追蹤並監測其用藥安全，醫師開立 EPO 時一定要謹慎評估其風險與效益。

十二、參考文獻

1. Siren AL et al., "Erythropoietin prevents neuronal apoptosis after cerebral ischemia and metabolic stress". *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:4044–4049.
2. Iain C. Macdougall, BSc, MD, FRCP: CERA (Continuous Erythropoietin Receptor Activator): A New Erythropoiesis-Stimulating Agent for the Treatment of Anemia. *Current Hematology Reports* 2005;4:436–440.
3. Iain C. Macdougall, et al., Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Intravenous and Subcutaneous Continuous Erythropoietin Receptor Activator (C.E.R.A.) in Patients with Chronic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:1211-5.
4. Iain C. Macdougall, Rowan Walker, Robert Provenzano, Fernando de Alvaro, Harold R. Locay, Paul C. Nader, Francesco Locatelli, Frank C. Dougherty, and Ulrich Beyer, on behalf of the ARCTOS study investigators: C.E.R.A. Corrects Anemia in Patients with Chronic Kidney Disease not on Dialysis: Results of a Randomized Clinical Trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:337-47.
5. Mircera[®] 仿單