新光醫療財團法人
新光吳火獅紀念醫院
SHIN KONG WU HO-SU MEMORIAL HOSPITAL

# 新 光 藥 訊

111年10月 第179期

## 新藥介紹：Nubeqa®
## (Darolutamide 300 mg/tab)

黃威文 黃美智

一、引言

根據衛生福利部110年死因統計分析，前列腺(攝護腺)癌位居男性癌症十大死因的第六順位。早期前列腺癌生長緩慢且無明顯症狀，容易被患者忽視。當腫瘤逐漸長大，可能會出現一些和攝護腺肥大十分相似的症狀，例如夜尿、頻尿、漏尿、排尿及射精困難等問題。癌細胞還會轉移到淋巴結和骨骼，使民眾感到疼痛或是僵硬。晚期的病人甚至可能會因為紅血球過低而有疲倦的狀況甚至食慾不振。

前列腺癌常見的治療方法有：前列腺根治術切除、放射治療、冷凍治療和化療。由於前列腺癌細胞的生長和轉移受到雄性素很大的影響，常規的治療都以降低患者雄性素為主，一般稱為荷爾蒙療法或是去勢療法。但經過一兩年去勢療法的治療之後，前列腺癌細胞可能會在沒有雄性素的存在下復發和轉移，稱之為去勢抗性前列腺癌。本文將介紹於2019年美國食品藥物管理署(FDA)核准用於治療非轉移性的去勢抗性前列腺癌(Non-Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer, nmCRPC)藥物Nubeqa®(Darolutamide)。

二、作用機轉與藥物動力學

**1. 機轉：**

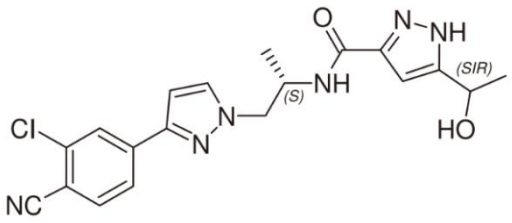
Darolutamide由兩種非鏡像異構物[(S,R)-darolutamide和 (S,S)-darolutamide]組成(圖一)，經由主要游離代謝物keto-darolutamide(圖二)相互轉換而成，且優先轉換為(S,S)-darolutamide。Darolutamide是一種雄性素受體抑制劑，以競爭

**本院ADR通報專線**
**#2165 或 線上通報**
https://www.skh.org.tw/skh/f81aed3515.html
任何醫療人員發現懷疑因藥物引起的不良反應時，請即通報本院ADR小組。

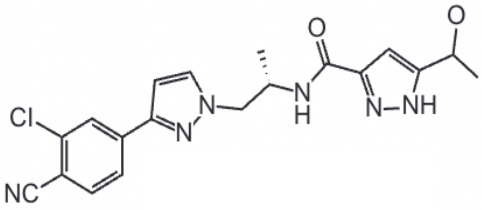
## 本期要目

新藥介紹：Nubeqa® (Darolutamide 300 mg/tab) ……..黃威文 藥師 P1
預防血脂異常 ……..林秉賢 藥師 P7
黴菌感染症與Isavuconazole ……..林聖翔 藥師 P12
新光吳火獅紀念醫院111年8月、111年9月藥品異動總覽……編輯室 P19
藥物不良反應相關公告…編輯室 P21

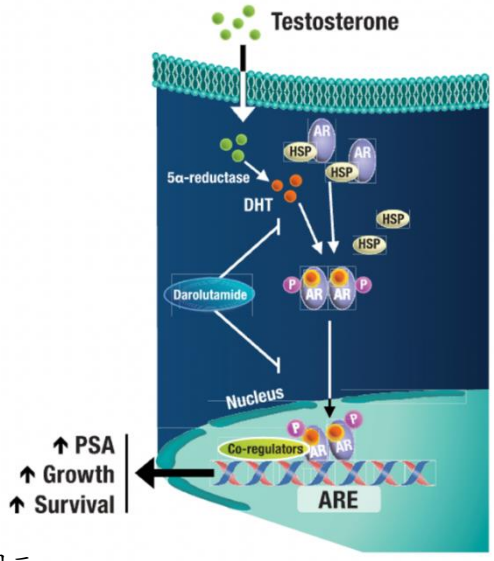
發行人：吳東進
網址：https://www.skh.org.tw/skh/a8ce0d2415.html
局版台誌第10144號
發行所：新光吳火獅紀念醫院/台北市士林區文昌路95號
電子郵件信箱：T010066@ms.skh.org.tw
執行編輯：藥物諮詢組/(02)28332211#2166




圖一、Darolutamide




圖二、keto-darolutamide




圖三、

方式抑制雄性素結合、雄性激素受體核易位以及雄性激素受體媒介調節的轉錄(圖三)。

**2. 藥物動力學**

**(1)吸收：**

口服600 mg (2錠300 mg)後，約4小時會達到最高血漿濃度。根據穩定狀態的AUC(0-12)資料，兩種非鏡像異構物的比例 ((S,R)-darolutamide：(S,S)-darolutamide)從錠劑中的1： 1變為血漿中約1：9的比例。食物可增加生體可用率，在空腹禁食狀態下口服1錠300 mg darolutamide後，絕對生體可用率約為30%。當與食物併服時，darolutamide的生體可用率增加2~2.5倍，主要代謝物keto-darolutamide也有類似增加的情形。在與食物併服給藥後，在每日兩次重複給藥2-5天後達到穩定狀態。

**(2)分佈：**

Darolutamide的分佈體積大且與人類血漿蛋白中度(92%)結合(兩種非鏡像異構物之間並沒有任何差異)，主要代謝產物keto-darolutamide則與血漿蛋白高度(99.8%))結合。

**(3)代謝：**

單次口服300 mg 14C-darolutamide後，keto-darolutamide為darolutamide唯一的主要代謝物，其血漿濃度比darolutamide高約2倍。Darolutamide主要透過CYP3A4代謝以及優先由UGT1A9和UGT1A1媒介的直接葡醣醛酸化代謝。此外，AKR1C異型體主要催化keto-darolutamide還原為此藥的非鏡像異構物。

**(4)排除：**

Darolutamide和keto-darolutamide在病人血漿中的有效半衰期約為20小時。Darolutamide的兩種鏡像異構物中，相較於(S,S)-darolutamide的有效半衰期為22小時，(S,R)-darolutamide的有效半衰期較短，為9小時。Darolutamide的清除率為 116 mL/min (CV：39.7%)。共有63.4%的藥物在尿液中排出(其中7%為原型藥)，32.4%在糞便中排泄，在服藥後7天內可回收超過95%的劑量。

## 三、適應症與用法劑量

用於治療非轉移性的去勢抗性前列腺癌(nmCRPC)的病人。建議劑量為每日服用兩次，每次服用600mg(兩錠300mg) darolutamide，每日總劑量相當於1200 mg darolutamide。建議與食物併服並吞服整顆藥錠。如果漏服一次darolutamide，應在病人服用下一次預定劑量前想起時立即服用，不應同時服用2倍藥物來補足漏服的劑量。接受darolutamide治療的病人還應同時接受促性腺激素釋放激素(GnRH)類似物或應進行雙側睪丸切除術。

## 四、特殊族群劑量調整

Darolutamide對18歲以下的孩童及青少年之安全性及療效尚未確立，因此不建議使用。

輕度肝功能不全的病人不需調整劑量，但對中度(Child-Pugh B級)肝功能不全的病人，建議始劑量為每日服用兩次300mg darolutamide。目前尚不清楚重度(Child-Pugh C級)肝功能不全對darolutamide藥物動力學的影響。

輕度或中度腎功能不全的病人不需調整劑量，對重度(eGFR 15～29 mL/min/1.73 $m^2$)腎功能不全且未接受透析治療的病人，建議起始劑量為每日服用兩次300mg darolutamide。目前尚未針對接受洗腎的末期腎病病人(eGFR < 15 mL/min/1.73 $m^2$)研究darolutamide的藥物動力學。

## 五、不良反應與注意事項

Darolutamide不使用於女性病人，所以沒有關於darolutamide或其代謝產物存在母乳中、對母乳哺育孩子的影響或對泌乳影響的數據。FDA未定義懷孕分級，但根據藥理機轉，可能會傷害胎兒並造成流產，為避免藥物透過精液轉移，建議男性病人在治療期間及服用最後一次劑量的一週內，採取有效的避孕措施。

Darolutamide可能造成QT延長，併用時，需評估其效益及風險，包括評估扭轉式心室頻脈(Torsade de pointes)發生的可能性。

Darolutamide是CYP3A4和P-glycoprotein (P-gp)受質，因此不建議在使用darolutamide治療期間使用中強效CYP3A4誘導劑、P-gp誘導劑(如carbamazepine、phenobarbital、St John's wort、phenytoin和rifampicin等)。

Darolutamide是乳癌抗藥性蛋白(BCRP)和有機陰離子運輸蛋白OATP1B1及OATP1B3的抑制劑，應避免合併使用上述蛋白受質如methotrexate、sulfasalazine、fluvastatin、atorvastatin和pitavastatin，避免其血中濃度過高。併用時，建議監測受質藥品的不良反應。

常見的副作用有四肢疼痛、紅疹、疲倦，較嚴重的副作用有嗜中性白血球低下及肝指數上升的狀況。

如果病人出現3級以上的毒性或不可耐受的不良反應，應暫停給藥或將劑量減少至

每日兩次300 mg至症狀改善為止，再恢復每日兩次600 mg的治療劑量。不建議劑量減低至小於每日兩次300 mg。

Nubeqa®賦形劑成份含有乳糖，乳糖不耐症患者應於使用前須告知醫師。

## 六、臨床研究[3,5]

**1. 研究背景：**

Darolutamide 是一種雄性激素受體抑制劑用來治療非轉移性的去勢抗性前列腺癌。在第三期試驗( Androgen Receptor Antagonizing Agent for Metastasis-free Survival - ARAMIS)的主要分析中，使用darolutamide無轉移存活期的中位數為40.4個月，遠高於安慰劑組的18.4個月。但主要分析中，總存活率的數據並不完整。

**2. 方法：**

在一個隨機分配、雙盲、安慰劑對照、多中心的第三期試驗 (ARAMIS)中，針對18歲以上、PSA≥ 2ng/ml、攝護腺特異性抗原倍增時間(PSADT) ≤10個月、ECOG(Eastern Cooperative Oncology Group) score 0-1的非轉移性去勢抗性攝護腺癌患者，進行darolutamide的療效和安全性評估。共收錄1509名患者進行隨機分配試驗(其中使用藥物和安慰劑的患者比例為2:1)，每日口服兩次600 mg的darolutamide (n = 955)或對應的安慰劑 (n = 554)。治療會根據由盲性中央常規影像檢查 (CT、MRI、Tc99m骨掃描)評估，治療到影像顯示疾病惡化、產生無法承受的毒性或退出為止。

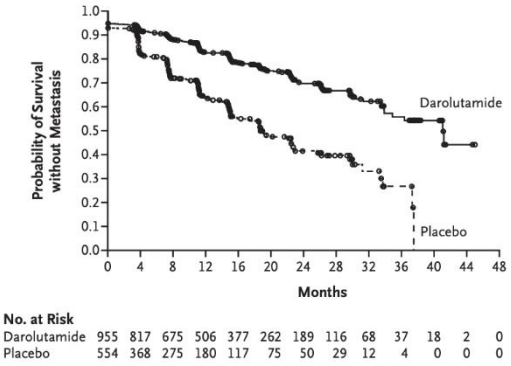
主要療效指標為無轉移存活期(Metastasis-free survival，MFS)，次要指標為整體存活期(Overall survival，OS)、疼痛惡化時間、開始首次攝護腺癌細胞毒性化的時間，以及首次症狀性骨骼事件開始時間。於MFS主要療效分析後，接受安慰劑的病人可以在試驗解盲後接受開放標籤(open-label) darolutamide藥品的治療(交叉設計選擇)。在隨機分配給予安慰劑的554名患者中，有170名(31%)接受了darolutamide治療。整體存活期分析未針對交叉的干擾影響進行調整。

**3. 結果：**

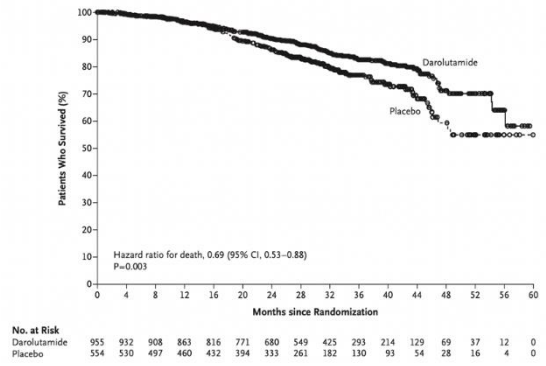
相較於安慰劑，darolutamide治療使MFS出現統計學意義上的改善(圖四)，使用darolutamide無轉移存活期的中位數(95% CI)為40.4 (34.3-NR) 個月，遠高於安慰劑組的18.4(15.5-22.3) 個月。P<0.001，Hazard ratio(HR)為0.41(95% CI, 0.34-0.50)。

相較於安慰劑，darolutamide治療在最終分析時，顯示整體存活期有統計學上顯著性的改善(圖五)。HR=0.69(95%CI, 0.53-0.88)，P=0.003。

相較於安慰劑，使用darolutamide治療，統計上顯著延遲疼痛惡化時間[HR=0.65(95%CI, 0.53-0.79), P<0.001]、第一次細胞毒性化療開始時間[HR=0.58(95%CI, 0.44-0.76), P<0.001]，及首次症狀性骨骼事件開始時間[HR=0.48(95%CI, 0.29-0.82), P=0.005](表一)




圖四[5]、無轉移存活期Kaplan-Meier曲線




圖五[3]、整體存活期的Kaplan-Meier曲線

表一[3]、ARAMIS試驗結果

| 療效參數 | 病人死亡數(%) | | Hazard Ratio(95% CI) | P value |
|---|---|---|---|---|
| | Darolutamide (N=955) | Placebo (N=554) | | |
| 整體存活期 | 148(15.5%) | 106(19.1%) | 0.69(0.53-0.88) | 0.003 |
| 疼痛惡化時間 | 251(26.3%) | 178(32.1%) | 0.65(0.53-0.79) | <0.001 |
| 第一次細胞毒性化療開始時間 | 127(13.3%) | 98(17.7%) | 0.58(0.44-0.76) | <0.001 |
| 首次症狀性骨骼事件開始時間 | 29(3.0%) | 28(5.1%) | 0.48(0.29-0.82) | 0.005 |

*危險比(Hazard ratio ,HR)< 1表示darolutamide較佳

## 七、結論

部分使用男性賀爾蒙藥物來治療攝護腺癌的病人，在一開始治療的時候，症狀都控制得很好，但長期使用賀爾蒙藥物抑制癌細胞生長，癌細胞為了生存，也會漸漸發展出抗性病人攝護腺特異性抗原指數(PSA)也不斷地爬升，病情惡化。衛生福利部健康保險署於2021核准Nubeqa®上市，用來治療非轉移性的去勢抗性前列腺癌，提供患者治療的新希望。

## 八、參考資料

1. 中文仿單NUBEQA / CCDS03 / TW02 / Jan 2021
2. 衛生福利部統計處資料
3. Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer and Survival with Darolutamide. N Engl J Med 2022; 386:1132-1142 DOI: 10.1056/NEJMoa2119115

4. Clinical Development of Darolutamide: A Novel Androgen Receptor Antagonist for the Treatment of Prostate Cancer, Karim Fizazi,Matthew R.Smith,BertrandTombal. Clinical Genitourinary Cancer Volume 16, Issue 5, October 2018, Pages 341-348
5. Fizazi K, Shore N, Tammela TL, et al. Darolutamide in nonmetastatic, castration- resistant prostate cancer. N Engl J Med 2019;380:1235-46.