



臺北榮總藥訊

Taipei Veterans General Hospital Drug Bulletin

發行人：陳威明 出版：臺北榮民總醫院藥學部 中華民國 82 年 3 月創刊

副發行人：李偉強 地址：臺北市石牌路2段201號 電話：02-2875-7289

112年3月
第33卷第3期

主編：張豫立 網址：<https://wd.vghtpe.gov.tw/pharm/Fpage.action?moid=4117&fid=3421>
編輯：何沁沁、王斯郁、周千瀟、李婉詩、朱佩欣

版權所有
翻印必究

藥品新知

Drug Update

Darolutamide用於非轉移性 去勢抗性前列腺癌

陳俊豪

前列腺癌 (prostate cancer) 也被稱為攝護腺癌，為男性常見的癌症之一。根據衛生福利部國民健康署最新發布的108年癌症登記報告，前列腺癌發生率的排名為男性癌症第5位，癌症死亡率的排名於男性為第7位，前列腺癌個案數相較去年增加百分比7.09%，列居第二。前列腺癌危險因子含年齡、家族史、種族、肥胖、飲食與環境等，非單一因素造成，近年來臺灣人口年齡結構快速老化，逐漸轉變為高齡社會，前列腺癌對男性健康影響亦隨之攀升，是目前須被大眾關注的健康議題。

早期前列腺癌幾乎沒有症狀而難以察覺，必須仰賴相關檢查如肛門指診 (digital rectal examination, DRE) 與前列腺特異抗原 (prostate specific antigen, PSA) 輔助，而確定的診斷必須經由前列腺切片或手術標本上的病理檢查去確認，後續再依腫瘤分期、葛里森分數 (Gleason score) 及PSA決定疾病的預後程度與選擇治療方式。初期局限性腫瘤治療僅需密集監測PSA，後續可考慮手術治療、放射線治療並可伴隨輔助荷爾蒙治療 (androgen-deprivation therapy, ADT)；進展至局部侵犯腫瘤後可再考慮接受長期荷爾蒙治療，然而傳統荷爾蒙治療平均一到兩年即會出現去勢抗性，過去一旦發生抗藥性後僅能使用化學藥物治療，可使用的品項少且療效有限。近年許多新興荷爾蒙治療藥物陸續上市，繼apalutamide、enzalutamide與abiraterone acetate後，口服雄性激素受體抑制劑darolutamide也於

2019年取得美國食品藥物管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 核准，使用於治療非轉移性的去勢抗性前列腺癌 (non-metastatic castration-resistant prostate cancer, nmCRPC) 的病人，其藥物機轉為雄性素受體 (androgen receptor, AR) 抑制劑，以競爭方式抑制雄性素結合、AR核易位以及AR媒介調節的轉錄，darolutamide的問世也讓病人對於非轉移性前列腺癌治療有新的選擇。

Fizazi等人於2019年新英格蘭醫學期刊 (The New England Journal of Medicine, NEJM) 發表一篇隨機分配、雙盲、多中心的三期臨床試驗 (ARAMIS)，針對前列腺特異性抗原倍增時間 (PSA doubling time, PSADT) ≤ 10 個月的非轉移性去勢抗性前列腺癌病人使用darolutamide進行療效與安全性的評估。此試驗共收錄1509名病人，收錄條件包含同時接受促性腺激素釋放激素 (gonadotropin-releasing hormone, GnRH) 類似物或進行雙側睪丸切除等，以2:1的比例進行隨機分配darolutamide (n=955) 與對照組 (n=554)。研究結果顯示，在無轉移存活期 (metastasis-free survival, MFS) 方面具有統計上顯著差異的改善 (HR 0.413; 95% CI 0.341-0.500, $p < 0.000001$)，darolutamide (40.4個月) 相較於對照組 (18.4個月) 延長接近2年；另外在整體存活期 (overall survival, OS) 方面也具統計顯著性的改善 (HR 0.685; 95% CI 0.533-0.881, $p = 0.003048$)；無惡化存活期 (progression-free survival, PFS) (HR

0.380, $p < 0.000001$) 與PSA惡化時間 (HR 0.164, $p < 0.000001$) 同樣與MFS、OS有相同的趨勢。在安全性方面，使用darolutamide後出現不良反應的比例與對照組治療相當，發生疲勞、癲癇、跌倒、骨折與認知障礙的風險與對照組相比並無顯著上升，且兩組因副作用而中斷治療的比例分別為 (darolutamide 8.9% vs. 對照組8.7%)，表示不增加因發生不良反應而中斷治療的發生率，94%病人未曾因為不良反應而降低劑量，以上結果顯示darolutamide在治療效果與安全性方面皆有不錯的表現。

臺灣衛生福利部於2021年11月1日正式通過健保給付，給付對象為治療高風險非轉移性去勢抗性前列腺癌 (high risk nmCRPC) 的成年男性，且在用於治療nmCRPC時，與apalutamide僅能擇一使用，且不可互換，且接受darolutamide治療的病人還應同時接受GnRH類似物或應進行雙側睪丸切除術。建議劑量為每次服用600mg (兩錠)、每日服用兩次 (相當於每日總劑量1200 mg darolutamide)，另建議與食物併服，可增加藥物的生體可用率。在使用darolutamide治療期間使用強效CYP3A4和P-gp誘導劑可能會降低darolutamide的血中濃度，因此也要注意與其他併用藥物間的交互作用。接受darolutamide的病人中常見的藥物不良反應為疲勞 (15.8%)、四

肢疼痛 (5.8%) 與紅疹 (2.9%) 等。Zurth等人發表於2019年Journal of Clinical Oncology期刊的文獻中，將三種新型AR抑制劑 (apalutamide、enzalutamide與darolutamide) 用於動物試驗，darolutamide在腦部/血管藥物濃度比 (brain to blood ratio) 中相較於另兩種藥物有較低的濃度比 (darolutamide: 8%, apalutamide: 85%, enzalutamide: 81%)，可預期在動物試驗裡darolutamide發生中樞系統相關的副作用較低。另期待未來也能在臨床試驗中看到類似結果。

前列腺癌初期大多為無症狀不易被察覺，目前美國國家綜合癌症網路 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 之治療準則已將darolutamide列入PSADT ≤ 10 個月的未轉移去勢抗性前列腺癌治療首選，與apalutamide和enzalutamide同為第一線用藥，提供臨床用藥更多選擇。

參考資料：

1. Fizazi K, Shore N, Tammela TL, et al. Darolutamide in nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2019;380(13):1235-46.
2. Zurth C, Sandman S, Trummel D, et al. Higher blood-brain barrier penetration of [14C]apalutamide and [14C]enzalutamide compared to [14C]darolutamide in rats using whole-body autoradiography. *J Clin Oncol* 2019;37(7 suppl):156.

表、本院治療前列腺癌之非固醇類抗雄激素藥品比較

學名	Darolutamide	Apalutamide	Enzalutamide
英文商品名	Nubeqa®	Erleada®	Xtandi®
中文商品名	諾博戈	安列康	安可坦
含量 (mg)	300 mg/tab	60 mg/tab	40 mg/cap
健保核准適應症	治療非轉移性去勢抗性前列腺癌	(1) 轉移性去勢敏感性前列腺癌 (2) 非轉移性去勢抗性前列腺癌	(1) 轉移性去勢敏感性前列腺癌，且與雄性素去除療法併用 (2) 高風險非轉移性去勢抗性前列腺癌 (3) 轉移性去勢抗性前列腺癌，且在雄性素去除療法失敗後不須化學治療者 (4) 轉移性去勢抗性前列腺癌且曾接受docetaxel治療者
用法用量	600 mg BID	240 mg QD	160 mg QD
副作用	疲倦、嗜中性白血球低下、肝功能指數異常等	高膽固醇血症、高血糖、高三酸甘油酯、皮疹、高血壓等	疲倦、背痛、便秘、熱潮紅、頭痛、高血壓、失眠、焦慮等
健保價	519 元	519 元	483 元

藥品評估

Drug Evaluation

高強度Stains用於降低動脈粥狀硬化缺血性中風復發

王明業

腦中風可分為缺血性與出血性二種，其中引起缺血性中風有如大動脈粥狀硬化 (large artery atherosclerosis, LAA)、心因性血栓 (cardio-embolism, CE) 與小血管阻塞 (small vessel occlusion, SVO) 等多種原因。過去研究發現，LDL-C 血中濃度高與LAA相關的缺血性腦中風具有強烈的正相關性，對於曾經發生缺血性腦中風的病人，LDL-C血中濃度升高亦會使後續發生重大心血管事件的風險提高。而對於具有動脈粥狀硬化性心血管疾病 (atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD) [如急性冠心症 (acute coronary syndrome, ACS)、心肌梗塞 (myocardial infarction, MI) 或曾接受冠狀動脈或其他動脈重建術]、LAA 相關腦中風、暫時性腦缺血 (transient ischemic attack, TIA) 或周邊動脈疾病 (peripheral artery disease, PAD) 病史的病人，2022年一篇發表在JAMA Neurol的統合分析研究收入19項臨床試驗，結果發現使用強效的LDL-C降低治療 [statins、ezetimibe、proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibitors等]，比起較弱效的LDL-C降低治療或沒有治療，可顯著減少腦中風的相對風險 (RR 0.81, 95% CI 0.77-0.86)。

2019年美國心臟學會/美國腦中風學會 (American Heart Association/American Stroke Association, AHA/ASA) 急性缺血性腦中風治療指引建議，合併有ASCVD的急性缺血性腦中風病人應立即使用statins治療，年齡<75歲者應優先考慮高強度statins類藥物。2020台灣腦中風學會腦血管疾病血脂異常治療指引也建議已有ASCVD的病人，積極使用藥物降低LDL-C以減少腦中風發生率 (建議等級I、證據強度A)。此外，對於合併有ASCVD的缺血性腦中風或TIA病人，建議使用高強度或中強度statins治療以預防未來發生的重大心血管事件 (major adverse car-

diovascular event, MACE)，並在必要時合併使用ezetimibe，將治療目標設定為LDL-C <70 mg/dL (建議等級IIa、證據強度A)。而AHA/ASA指引在2021年進一步建議，非心因性血栓之缺血性腦中風，且LDL-C >100 mg/dL的病人，適用每日atorvastatin 80 mg，以降低中風復發的風險。

鑒於高強度LDL-C降低治療用於降低中風復發風險的利弊尚未明瞭，Lee等人進行一項隨機對照臨床試驗的綜合分析，以評估含statins類藥物之高強度LDL-C降低治療，相比低強度statins治療，用於缺血性中風患者的臨床結果。Lee等人瀏覽截至2021年7月31日的文獻，一共搜尋到11篇針對中風病人，比較高強度與較低強度statins降低治療之中風復發風險的臨床試驗。這11篇臨床試驗共納入20,163位中風病人，男性受試者占67.0% (13,518/20,163)，平均年齡為64.9±3.7歲，平均追蹤時間為4年。研究結果彙整如表一。整體而言，高強度statins治療相較於低強度statins治療可以顯著降低中風復發風險 ($p=0.004$)，且不同比較組合的結果均呈現一致 (p for interaction=0.42)。而單看缺血性中風的復發風險，高強度statins治療的效果顯著優於低強度statins治療 ($p<0.001$)。在不同比較組合之間，亦不存在顯著差異 (p for interaction=0.48)。另一方面，高強度statins治療可使MACE和心肌梗塞的風險顯著降低，不同比較組合之間的結果依舊呈現一致 (MACE： p for interaction=0.68。MI： p for interaction=0.65)。

而儘管statins類藥物的抗栓塞效果能有效降低缺血性事件的發生，高強度statins治療卻可能使缺血性中風患者的顱內出血 (intracranial hemorrhage, ICH) 風險上升。綜合分析的結果顯示，比起低強度statins治療，高強度statins治療與出血性中風風險顯著有關 ($p=0.006$)。在不同比較

組合的RR點估計不盡相同，但分析並未觀察到不同比較組合之間的顯著差異。

該研究還另外將受試者依據是否有動脈粥狀硬化區分，進行次族群分析。結果顯示具有動脈粥狀硬化的缺血性中風病人使用高強度statins治療，可顯著降低中風復發風險 (RR 0.79, 95% CI 0.69-0.91)；然而在沒有動脈粥狀硬化的病人中，高強度statins治療預防中風復發的效果與低強度statins治療沒有差別 (RR 0.95, 95% CI 0.85-1.07)。

此項綜合分析證實了高強度statins治療用於缺血性中風患者，能提供降低中風復發、MACE、MI等風險的臨床效益，但同時也有可能增加出血性中風的風險。然而次族群分析也

發現，高強度statins治療對於預防中風復發的好處，僅存在於具有動脈粥狀硬化的病人中，顯示若病人沒有明顯證據證實具有粥狀動脈硬化，也許不需要使用高強度statins治療。綜上所述，在臨床上當考慮statins做為中風預防治療時，可評估病人動脈粥狀硬化的情形做為選擇治療強度的參考指標。

參考資料：

- 2020台灣腦中風學會腦血管疾病血脂異常治療指引
- Lee M, Cheng CY, Wu YL, et al. Association between intensity of low-density lipoprotein cholesterol reduction with statin-based therapies and secondary stroke prevention: a meta-analysis of randomized clinical trials. JAMA Neurol 2022;79:349-58.

表1、綜合分析結果

研究終點	絕對風險 (%)		相對風險 (RR)
	高強度	低強度	
中風復發			
整體族群	8.1	9.3	0.88 (0.80-0.96)
Statins vs. 沒有statins	11.1	12.3	0.90 (0.81-1.01)
高劑量statins/ezetimibe vs. 低劑量statins/ezetimibe	7.4	9.6	0.77 (0.62-0.96)
PCSK9 inhibitors + statins vs. 安慰劑+statins	3.8	4.2	0.90 (0.71-1.15)
缺血性中風			
整體族群	6.3	7.7	0.82 (0.74-0.91)
Statins vs. 沒有statins	8.1	9.8	0.83 (0.73-0.94)
高劑量statins/ezetimibe vs. 低劑量statins/ezetimibe	6.2	8.5	0.73 (0.58-0.93)
PCSK9 inhibitors + statins vs. 安慰劑+statins	3.0	3.2	0.92 (0.68-1.24)
出血性中風			
整體族群	1.3	0.9	1.46 (1.11-1.91)
Statins vs. 沒有statins	1.8	1.1	1.57 (1.12-2.18)
高劑量statins/ezetimibe vs. 低劑量statins/ezetimibe	1.3	0.9	1.49 (0.80-2.77)
PCSK9 inhibitors + statins vs. 安慰劑+statins	0.5	0.5	0.99 (0.47-2.07)
重大心血管事件			
整體族群	13.9	16.7	0.83 (0.78-0.89)
心肌梗塞			
整體族群	3.1	4.3	0.73 (0.62-0.86)

表2、Statins類藥物的強度分類

	高強度	中強度	低強度
LDL-C降幅	≥50%	30-49%	<30%
Statins類藥物	atorvastatin 40*/80 mg rosuvastatin 20/40* mg	atorvastatin 10/20 mg rosuvastatin 5/10 mg simvastatin 20-40 mg	simvastatin 10 mg pravastatin 10-20 mg lovastatin 20 mg fluvastatin 20-40 mg

* 備註：Atorvastatin 40 mg約降低LDL-C 47%。Rosuvastatin 40 mg副作用太大而不建議使用。