

# 成醫藥誌



## Pharmacy Forum

發行人：李 經 維  
總編輯：鄭 靜 蘭  
主 編：藥品諮詢組  
地 址：台南市勝利路 138 號  
電 話：(06) 2353535 轉 2515  
<http://nckupharmacy.hosp.ncku.edu.tw/NewHomePage/index.asp>  
八十年十月創刊  
新聞局出版事業登記證  
局版台省誌字第1207號

### 新藥介紹：Apalutamide

王祥宇、何俊杰

#### 前言

Apalutamide 60 mg/tab (Erleada<sup>®</sup>，中文商品名：安列康) 為雄性素接受體 (AR) 抑制劑，其機轉為透過直接結合雄性素接受體來抑制細胞核易位 (nuclear translocation)、DNA 的結合與受體媒介轉譯 (receptor-mediated transcription)，減少腫瘤細胞增殖和增加細胞凋亡，而縮小腫瘤體積。衛福部核准適應症為「1.轉移性的去勢敏感性前列腺癌 (mCSPC)。2.非轉移性的去勢抗性前列腺癌 (nmCRPC)」[1]。

同屬於新一代治療前列腺癌的荷爾蒙藥品，尚有 darolutamide、enzalutamide、abiraterone 等，本篇將主要介紹 apalutamide 並與同類藥品比較 (表一)。

#### 藥品特性

前列腺癌是男性常見的癌症，在 NCCN 指引[2]中，建議依據復發危險程度及預期餘命來選擇治療方式，對於局部性前列腺癌可選擇積極監測、根除性治療、放射線治療或雄性素剝奪療法，對於局部性淋巴結侵犯之前列腺癌，使用放療加上雄性素剝奪療法，而轉移性前列腺癌則主要使用雄性素剝奪療法與新一代荷爾蒙藥品。

雄性素剝奪療法 (androgen-deprivation therapy, ADT)，也就是所謂的去勢 (castration)，為使用手術 (睪丸切除) 或藥物治療 (LHRH 促進劑、LHRH 抑制劑) 來降低體內雄性素濃度，阻止雄性素促進前列腺癌細胞的生長，但後期前列腺癌容易產生抗性而再度復發，成為所謂的去勢抗性前列腺癌 (CRPC)。產生抗性後，過去主要使用化學療法為主，而現在多了新一代的賀爾蒙療法的選擇，一種是從源頭抑制雄性素合成的 abiraterone，另一種是抑制雄性素和受體結合的 apalutamide、darolutamide 及 enzalutamide。

目前 NCCN 指引中，將 ADT 合併 abiraterone、apalutamide、docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup>) 或 enzalutamide 列為 mCSPC 患者 category 1 的治療方法，且將 ADT 合併 apalutamide、darolutamide 或 enzalutamide 列為攝護腺特異抗原 (PSA) 倍增時間少於或等於 10 個月的 nmCRPC 患者 category 1 的治療方法。Apalutamide 和 darolutamide 目前健保皆給付於治療高風險 nmCRPC 的成年男性，對於尚未進展成 mCRPC 的患者搭配 ADT 治療可降低死亡風險，為患者治療增加新的選擇。

#### 相關文獻

在治療非轉移性的去勢抗性前列腺癌 (nmCRPC) 方面，2018 年發表在 NEJM 上

的 SPARTAN trial[3]中，共收錄了 1,207 名患有 nmCRPC 且 PSA 倍增時間少於或等於 10 個月的男性，以 2:1 的比例隨機分組，806 位使用 apalutamide (240 mg/day) 與 ADT，另外 401 位使用安慰劑與 ADT，主要研究終點為無轉移存活期 (metastasis-free survival)。結果發現，中位數疾病無轉移存活期顯著優於安慰劑 (HR, 0.28; 95% CI, 0.23 to 0.35;  $P < 0.001$ )，在 grade 3-4 不良反應的部分，apalutamide 為 45.1%，在安慰劑組為 34.2%，總體不良反應相較於安慰劑組在發生疲勞 (30.4% vs. 21.1%)、高血壓 (24.8% vs. 19.8%)、皮疹 (23.8% vs. 5.5%)、跌倒 (15.6% vs. 9.0%)、骨折 (11.7% vs. 6.5%) 的機率更高。

Mike Wenzel 等人於 2022 年發表的一篇對於高風險的 nmCRPC 病患使用 apalutamide、darolutamide 及 enzalutamide 對於整體存活率及不良反應的系統性回顧[4]中，在相對於單獨使用 ADT，三種藥品對於整體存活率(overall survival)都有顯著效益，但不論是在整體存活率或是產生 grade 3 以上的不良反應發生率，都是 darolutamide 最佳，其次是 enzalutamide 和 apalutamide。

在轉移性的去勢敏感性前列腺癌 (mCSPC) 方面，第三期雙盲、安慰劑對照、隨機分派的臨床試驗 (TITAN trial) [5]，收錄了 525 位 mCSPC 病患接受 apalutamide 加上 ADT，及另 527 位病患接受安慰劑加上 ADT，主要研究終點為疾病無惡化存活期 (progression free survival) 及整體存活率。結果發現，使用 apalutamide 組別在 24 個月的疾病無惡化存活期 (68.2% vs. 47.5%; HR, 0.48; 95%CI, 0.39 to 0.60;  $P < 0.001$ ) 和整體存活率 (82.4% vs. 73.5%; HR, 0.67; 95% CI, 0.51 to 0.89;  $p < 0.001$ ) 皆顯著優於安慰劑組別，在發生 grade 3 或 4 不良反應 (42.2% vs.

40.8%) 和嚴重不良事件 (19.8% vs. 20.3%) 在兩組之間沒有顯著差異。

一篇在比較 mCSPC 全身性治療的臨床試驗有效性和安全性的系統性回顧及網絡統合分析[6]中，共納入七個臨床試驗，其中包含六種治療方法 (abiraterone acetate、apalutamide、docetaxel、enzalutamide、非類固醇抗雄性素及安慰劑/未治療)。作為 ADT 的附加治療可以改善整體存活率的有 abiraterone acetate、apalutamide、docetaxel；可以改善影像學無惡化存活期的包括 enzalutamide、apalutamide、abiraterone acetate 和 docetaxel。在嚴重不良反應方面，docetaxel 有較明顯的增加，abiraterone acetate 則是輕微增加，其他治療方式則無顯著增加。綜觀來說，apalutamide 和 abiraterone 可以提供較佳的治療效益，且伴隨著較少的嚴重不良反應。

## 不良反應

Apalutamide 常見副作用[7]：

1. 心血管：高血壓 (18-25%)、水腫 (11%)。
2. 皮膚病：搔癢 (6-11%)、皮疹 (25-28%)。
3. 內分泌和代謝：熱潮紅 (14-23%)、高膽固醇血症 (76%)、高血糖 (70%)、高血鉀 (32%)、高三酸甘油酯血症 (17-67%)、促甲狀腺激素升高 (25%)。
4. 胃腸道：食慾下降 (12%)、腹瀉 (9-20%)、噁心 (18%)。
5. 血液和腫瘤學：貧血 (70%)、嗜中性白血球低下 (47%)、淋巴球減少 (41%)。
6. 神經系統：跌倒 (16%)、疲勞 (39%)。
7. 神經肌肉和骨骼：關節痛 (16-17%)、骨折 (9-12%)。

## 注意事項

Apalutamide 建議劑量為每日一次口服

240 mg，病人也應同時接受促性腺激素釋放激素（GnRH）類似物的治療，或是接受雙側睪丸切除術。應告知病人如果出現任何心血管事件的症狀需立即就醫，且可能增加跌倒、骨折風險，或有發生皮疹的狀況。若病人出現高於或等於第3級的毒性反應或無法耐受的副作用時，應暫時停藥，直到症狀改善至低於或等於第1級或原本的等級，再視需要重新開始投予相同的劑量或較低的劑量（180 mg 或 120 mg）。

關於服用方式，錠劑應整顆吞服，可隨食物或不隨食物服用，若病患難以吞嚥整顆錠劑，可以加蘋果醬混合後服用，不需壓碎錠劑，等待15分鐘後攪拌混合物，再等待15分鐘後，攪拌混合物直至錠劑分散（充分混合，沒有殘餘大塊的錠劑），再用湯匙立即吞下混合物，並重複以水沖洗容器飲用內容物。

Apalutamide 健保給付（111/3/11 修訂）規定治療高風險 nmCRPC 的成年男性，須先事前審查，且與 darolutamide 僅能擇一使用，且不可互換；治療高風險 mCSPC，也須先經事前審查，與 abiraterone、enzalutamide 僅能擇一使用，且不可互換（但若屬嚴重藥品副作用耐受性不佳者，不在此限），總療程以24個月為限。

## 結論

新一代賀爾蒙藥品提供前列腺癌晚期治療的新選擇，特別是在使用 ADT 後產生抗性的復發，目前 NCCN 指引也將新一代賀爾蒙藥品列為晚期前列腺癌的首選治療方法。

Apalutamide 是第一個健保給付用於 nmCRPC，也是唯一同時可以用於治療 nmCRPC 和 mCSPC 的藥品。對於無法吞嚥病人可搭配蘋果醬服用，能提升服藥順從性

，但仍需注意相關不良反應的風險，提醒病人有相關心血管症狀需就醫，以及可能有皮疹或增加跌倒、骨折風險，確保病人用藥安全。

## 參考文獻

1. Apalutamide (Erleada) 2021 仿單
2. National Comprehensive Cancer Network. Prostate Cancer (Version 4.2022). [cited 2022 Aug 15]. Available from: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/prostate.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf).
3. Smith et al. Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2018; 378 (15):1408-1418.
4. Wenzel et al. Overall survival and adverse events after treatment with darolutamide vs. apalutamide vs. enzalutamide for high-risk non-metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2022; 25 (2):139-148.
5. Chi et al. Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2019; 381(1):13-24.
6. Wang et al. Comparison of Systemic Treatments for Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Oncol* 2021; 7(3): 412-420.
7. UpToDate. Lexicomp Drug Information [database on the Internet]. Waltham (MA): UpToDate. [cited 2022 Aug 15]. Available from: <http://www.uptodate.com>.

表一、新一代荷爾蒙藥品之比較

學名	Apalutamide	Enzalutamide	Darolutamide	Abiraterone
商品名	Erleada <sup>®</sup> 安列康膜衣錠	Xtandi <sup>®</sup> 安可坦軟膠囊	Nubeqa <sup>®</sup> 諾博戈膜衣錠	Zytiga <sup>®</sup> 澤珂錠
規格	60 mg/tab	40 mg/cap	300mg/tab	250 mg/tab
藥理機轉	雄性素受體抑制劑			抑制 17 $\alpha$ 羥化酶/C17, 20 裂解酶的作用
適應症	<ul style="list-style-type: none"> <li>轉移性的去勢敏感性前列腺癌 (mCSPC)</li> <li>非轉移性的去勢抗性前列腺癌 (nmCRPC)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>轉移性的去勢敏感性前列腺癌 (mCSPC)，且與雄性素去除療法併用</li> <li>高風險非轉移性的去勢抗性前列腺癌 (nmCRPC)</li> <li>轉移性的去勢抗性前列腺癌 (mCRPC)，且在雄性素去除療法失敗後屬無症狀或輕度症狀而不須使用化學治療者</li> <li>轉移性的去勢抗性前列腺癌 (mCRPC)，且已接受過 docetaxel 治療者</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>治療非轉移性的去勢抗性前列腺癌 (nmCRPC) 病人</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>併用 prednisone 或 prednisolone，以治療藥物或手術去勢抗性的轉移性前列腺癌 (mCRPC)，且在雄性素去除療法失敗後屬無症狀或輕度症狀而不須使用化學治療者</li> <li>藥物或手術去勢抗性的轉移性前列腺癌 (mCRPC) 且已接受過 docetaxel 治療者</li> </ul>
建議劑量	240 mg QD	160 mg QD	600 mg BID	1,000 mg QD (合併 prednisone 或 prednisolone 5 mg BID)
副作用	<ul style="list-style-type: none"> <li>皮疹</li> <li>高血壓</li> <li>疲勞</li> <li>跌倒</li> <li>骨折</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>熱潮紅</li> <li>高血壓</li> <li>周邊水腫</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>疲勞</li> <li>四肢疼痛</li> <li>紅疹</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>關節腫脹或不適</li> <li>水腫</li> <li>熱潮紅</li> <li>高血壓</li> <li>肝指數上升</li> </ul>