

NUBEQA

諾博戈膜衣錠

Darolutamide

300 mg/ tab

專業人員版 | 林庭睿藥師撰寫
方麗華藥師審閱

Darolutamide 是一種新一代雄性素受體

(AR) 抑制劑，專為治療前列腺癌而開發，特別是非轉移性去勢抗性前列腺癌 (nmCRPC, non-metastatic castration-resistant prostate cancer) 和後期轉移性的去勢敏感性前列腺癌 (mHSPC, metastatic hormone-sensitive prostate cancer) 。

Darolutamide 是由 Orion Corporation (芬蘭製藥公司) 與拜耳(Bayer)合作開發的。它對雄激素受體有高的親和力，阻止雄激素結合。低血腦屏障穿透，減少中樞神經系統相關的副作用，如癲癇 (enzalutamide 常見)。抑制劑抗藥性的 AR 突變仍然有效。

早期臨床開發 (2014–2017) · ARADES (2016) 試驗顯示在去勢抵抗性前列腺癌 (CRPC) 中具有良好的活性，且中樞神經系統毒性最小。

第三期 ARAMIS 試驗招募了 1,509 名患有 nmCRPC (高轉移風險) 的病人。Darolutamide + ADT 顯著改善的無轉移生存期 (MFS) (40.4 個月對比安慰劑的 18.4 個月)，且耐受性良好，中央神經系統副作用最小。批准用於非轉移性去勢抵抗性前列腺癌 (nmCRPC)。

另外在第三期 ARASENS Trial 評估 darolutamide + ADT + docetaxel 在轉移性賀爾蒙敏感前列腺癌中的效果。也顯示存活益處，於是擴大批准於轉移性賀爾蒙敏感性前列腺癌 (mHSPC)。

常見適應症 (藥物於 2019 年 FDA 允許上市)

關鍵差異比較

特徵	nmCRPC (非轉移性去勢抗性前列腺癌)	mHSPC (轉移性去勢敏感性前列腺癌)
轉移狀態	無遠端轉移 (侷限性疾病)	已發生遠端轉移

雄激素敏感性	去勢抗性 (對 ADT 無反應)	荷爾蒙敏感 (仍對 ADT 有效)
治療重點	延緩轉移，首選次世代 AR 抑制劑	控制轉移，使用 ADT + 其他合併治療

無論是 nmCRPC 或 mHSPC，患者都需要長期荷爾蒙治療，但因轉移狀況及對雄激素的敏感度不同，治療策略會有所差異。

1. 治療非轉移性的去勢抗性前列腺癌(nmCRPC)的病人
2. 與 docetaxel 併用於治療轉移性的去勢敏感性前列腺癌(mHSPC)的病人。

疾病類型	臨床試驗名稱 (期刊引用)	Pts (n)	無進展生存期 (PFS/MFS)	總生存期 (OS)	Darolutamide 劑量/方案
非轉移性去勢抗性前列腺癌 (nmCRPC)	ARAMIS, Phase 3 randomized darolutamide (955 pts) vs placebo (554 pts). NEJM 2019; 380:1235-1246	1509	中位無轉移生存期(MFS)：40.4 vs 18.4 months (HR=0.41 · P<0.0001)	3 年 OS：83% vs 77% (HR=0.69 · P=0.003)	600 mg 口服 BID · 持續合併 ADT vs ADT
轉移性荷爾蒙敏感性前列腺癌 (mHSPC)	Randomized (1:1) Phase 3 ARASENS NEJM 2022;386:1132-1142	1305	放射學無進展生存期(rPFS)：顯著改善 (HR≈0.68)	中位 OS：未達 vs 48.9 個月 (HR=0.68 · 95% CI 0.57–0.80 · P<0.0001) 4 年 OS 率 62.7% vs 50.4%	600 mg 口服 BID + Docetaxel 75mg/m ² q3w ×6 周期 (合併 ADT) Vs placebo + Docetaxel 75mg/m ² q3w ×6 周期 (合併 ADT)

上述試驗結果顯示 Darolutamide 在 nmCRPC 可顯著延遲轉移發生並改善總生存；在 mHSPC 合併化療則能進一步提高患者的長期存活率。總結支持 FDA 核准之關鍵三期臨床試驗，包括適應症、試驗名稱、患者數目、總體反應率(ORR)、無進展生存期(PFS)或相關替代指標、總生存期(OS)、治療劑量/方案及主要發表文獻：

作用機轉

Darolutamide 屬於第二代雄激素受體阻斷劑。它透過阻斷男性荷爾蒙 (雄激素) 與癌細胞上雄激素受體的結合來發揮作用。換言之，Darolutamide 就像

給前列腺癌細胞的「催化燃料」裝上了鎖，使睪固酮和二氫睪固酮等雄激素無法啟動癌細胞生長。這代表 Darolutamide 可以減少雄性激素對前列腺癌的刺激，從而延緩癌細胞的生長和擴散。

致吐性及骨髓方面副作用

致吐性風險：極低

骨髓抑制：屬於 A 級（無骨髓抑制作用）

注意事項及常見副作用

1. 心臟血管方面副作用：心衰竭 (2%)、缺血性心臟疾病 (4%)、高血壓 (7%)
2. 中樞神經副作用：疲勞 (16%)、跌倒 (4%)、暈眩 (5%)、肌肉無力 (16%)、意識改變 (0.4%)、記憶受損 (0.5%)、四肢疼痛 (6%)
3. 皮膚方面副作用：搔癢 (3%)、熱潮紅 (5%)
4. 代謝及內分泌方面副作用：體重下降 (4%)、甲狀腺低下 (0.2%)、高血糖 (57%)*、體重增加 (18%)*、低血鈣 (31%)*
5. 胃腸方面副作用：便秘 (6%)、腹瀉 (7%)、食慾減低 (19%)*、噁心 (5%)
6. 血液方面副作用：嗜中性白血球低下 (20%)、貧血 (6%)、出血 (18%)*
7. 腎臟方面副作用：尿道感染 (5%)、尿滯留 (4%)
8. 肝臟方面副作用：膽紅素上升 (16%)、AST 上升 (23%)
9. 肌肉骨骼方面副作用：肌肉疼痛 (6%)、骨折 (4%)、背痛 (9%)、關節疼痛 (8%)

* : with docetaxel in ARASENS

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

➤ 腎功能不全劑量調整：

- CrCl 30 to 89 mL/minute :不需調整
 - CrCl <30 mL/minute :15 to 29 mL/minute 建議 darolutamide 劑量降至 300 mg 一日二次。15 mL/minute 以下資料不完全，故不建議使用。
- 肝功能不全劑量調整：
- 輕度肝功能不全(Child-Pugh class A): 不用調整。
 - 中度肝功能不全(Child-Pugh class B): 建議 darolutamide 劑量降至 300 mg 一日二次。
 - 重度肝功能不全(Child-Pugh class C&D):不建議使用。

警告/注意事項與不良反應有關的處理

副作用	處理
<p>心血管影響</p> <p>臨床試驗排除在過去的 6 個月中具有臨床顯著心血管疾病的病人，包括中風、心肌梗塞、嚴重/不穩定型心絞痛、冠狀動脈/周圍動脈繞道手術和有症狀的充血性心衰竭。因此，尚未確定 darolutamide 在這些病人中的安全性。此外，雄激素去勢療法可能會增加心血管疾病的風險。服藥期間應監測收縮壓和舒張壓，並優化心血管危險因素（包括高血壓、糖尿病和/或血脂異常）的控制。</p>	<p>如患者 3 級或 4 級缺血性心臟病，停用 enzalutamide 治療。</p>
<p>肝毒性</p> <p>已知有關於 darolutamide 之特異性藥物性肝損傷 (idiosyncratic drug induced liver injury, idiosyncratic DILI)的通報，包含有 ALT 和/或 AST ≥ 第 3 級升高及伴隨膽紅素 ≥ 2x UL，約於開始使用 darolutamide 後 1 個月至 12 個月發生特異性藥物肝損傷。</p>	<p>肝指數異常於 darolutamide 停用後是可逆的。如果肝功能檢驗異常顯示為特異性 DILI，則永久停用 darolutamide</p>
<p>癲癇發作</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 在 darolutamide 臨床試驗中觀察到癲癇發作。癲癇發作在 darolutamide 治療開始後 38 至 340 天之間。在一項評估容易發生癲癇發作風險的研究中，接受 darolutamide 治療的病人中有 0.2% 出現了癲癇發作。 	<p>如果在治療期間發生癲癇發作，永久停用 darolutamide。</p>

- | | |
|---|--|
| ■ 目前尚不清楚抗癲癇藥物是否可以預防 darolutamide 相關的癲癇發作。 | |
|---|--|

藥物交互作用

- Substrate of CYP3A4 (minor), P-glycoprotein/ABCB1 (minor), UGT1A1, UGT1A9; Inhibits BCRP/ABCG2, OATP1B1/1B3 (SLCO1B1/1B3); Induces CYP3A4 (weak)。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

- 監控醫囑遵從性。
- CBC 血球計數、肝腎功能(基礎值、定期)、INR
- 糖尿病、高血脂、高血壓等心血管疾病風險因素 (基礎值、定期)。
- 監測缺血性心臟病的徵兆與症狀，並注意癲癇發作的可能性。

藥物與食物交互作用

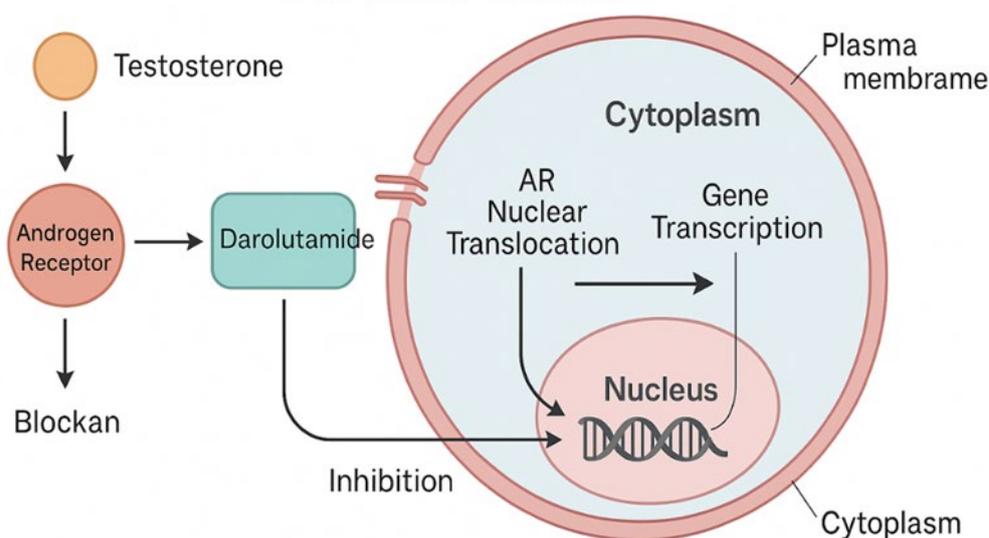
- Darolutamide 的生物利用性在與食物併用時，會增加了 2 到 2.5 倍；其活性代謝物 Ketodarolutamide 的暴露也同樣增加。建議：與食物同時給藥。

機轉

Darolutamide 是一種非類固醇類雄激素受體拮抗劑。它選擇性、競爭性地與雄激素受體(AR)結合並充當「沉默型拮抗劑」，阻止受體活化。Darolutamide 及其主要活性代謝物 keto-darolutamide 對 AR 具有高親和力 (結合力 K_i 約 11 nM) 和強抑制作用 (IC_{50} 約 26 nM) ，其與 AR 的親和力和抑制效力高於 enzalutamide 與 apalutamide。Darolutamide 結合 AR 後，可防止 AR 完成構象改變、移位至細胞核及結合 DNA 上的雄激素反應元件，從而抑制下游基因轉錄。此外，Darolutamide 已證實可抑制多種已知的 AR 基因突變所導致的受體活性 (包括對

enzalutamide 和 apalutamide 產生抗藥性的 F876L 突變)。與第一代抗雄激素不同，Darolutamide 不具部分促進作用，不會引起「雄激素受體拮抗劑轉換」或雄激素戒斷症候群。Darolutamide 的分子結構特殊：它由一對對映異構物([S,R]和[S,S]-darolutamide)組成的 1:1 混合物，兩者可透過其酮代謝物互相轉換。這種結構使 Darolutamide 具有低血腦屏障通透性，在動物和人體中幾乎不進入中樞神經系統。由於幾乎不進入腦部，Darolutamide 預期有較低的中樞副作用風險，如癲癇發作或認知影響。總而言之，Darolutamide 透過高效阻斷雄激素受體作用，抑制前列腺癌細胞增殖，同時因分布特性減少了對腦部的非目標作用。

Mechanism of Darolutamide in Prostate Cancer



Darolutamide 與其他雄激素受體抑制劑的作用機轉示意圖。睪丸及腎上腺分泌的雄激素 (睪固酮 T) 可被 5- α 還原酶轉換為二氫睪酮(DHT)，後者與雄激素受體 (AR)結合並進入細胞核，促進腫瘤相關基因表達 (ARE：雄激素反應元件)。Darolutamide、Enzalutamide、Apalutamide 等新一代類固醇 AR 拮抗劑能阻斷 AR 的功能，抑制前列腺癌細胞的生長

藥師小叮嚀

1. **服藥方式：** 您應按照醫師指示每天服用 NUBEQA (Darolutamide) 藥片。建議劑量通常為**每天兩次，每次兩錠 300 mg**，早晚各服用一次。請**隨餐服用**本藥。需**整片吞下，不可咀嚼、壓碎或磨粉**。若不慎漏服一劑，請在想起時盡快補服；如果已接近下次服藥時間，則跳過漏服劑量。
2. 請每天大約在相同時間服藥，以維持體內恆定藥物濃度。本藥通常需要持續長期服用，**除非醫師指示，請勿自行停止**。在治療期間，您還需同時接受去勢治療（如每月施打促性腺激素釋放激素類似物或接受過雙側睪丸切除術），兩者缺一不可。
3. **預防與減輕副作用：** Darolutamide 通常耐受性良好，但您可能會感到**疲倦或虛弱**。建議安排足夠的休息時間，量力而為地從事活動，必要時午後小憩。適度的運動和均衡飲食可幫助維持體力。由於本藥可能造成輕微的**高血壓**或加重心血管風險，請定期監測血壓，遵從醫囑控制血壓、血糖和膽固醇。如果出現**頭暈**，起身動作請放慢，避免突然改變體位，以免跌倒。
4. Darolutamide 不太會引起跌倒或骨折，但長期荷爾蒙抑制治療可能影響骨骼健康。醫師可能會建議您補充**鈣片和維生素 D**，並從事安全的重量訓練或散步等活動來強化骨骼。如有骨質疏鬆高風險，可能另開骨質保護藥物。
5. **皮疹**方面，本藥少數人會出現輕微皮疹或乾癢，您可使用低敏保濕乳液保養皮膚，穿著寬鬆棉質衣物。如皮疹嚴重或有剝皮、黏膜潰瘍情形，請立即回報醫師。
6. **腸胃不適如腹瀉或噁心**通常輕微：建議清淡飲食、多喝電解質水避免脫水。若腹瀉次數頻繁（一天超過 4–6 次）或持續不止，可聯絡醫師，必要時使用止瀉藥。Darolutamide 錠劑中含有乳糖，對於遺傳性乳糖不耐症或嚴重乳糖酶缺乏的患者，服藥可能引起胃腸不適，需審慎評估。
7. **食慾減退**時，少量多餐、攝取易消化高蛋白質食物有助維持體力。

藥師小叮嚀

8. **熱潮紅**（發熱感、出汗）在合併荷爾蒙治療下可能發生，穿著透氣衣物、適時補充水分可舒緩，若嚴重可諮詢醫師是否需要藥物緩解。
9. **懷孕與生育考量**：Darolutamide 可能對胎兒造成傷害。**孕婦嚴禁使用或接觸本藥**。本藥專門給男性患者服用，但如果您的伴侶可能懷孕，請務必採取措施保護她。**男性患者在治療期間以及最後一劑藥後至少 1 週內，應使用有效的避孕措施**。治療期間**請勿讓伴侶懷孕**；如懷疑懷孕，請立刻通知醫師。也建議您**不要捐精**或計劃使他人受孕，直到停藥後至少 3 個月。停止治療後，請諮詢醫師何時可安全嘗試受孕，一般建議等待至少 1 週（或依醫囑更長時間）以確保體內藥物完全清除
10. 若您計畫未來要孩子，請在治療前與醫師討論，也可考慮於治療前**冷凍儲存精液**作日後生育使用，因為長期荷爾蒙治療可能影響精子品質。總之，在使用 Darolutamide 期間以及停藥後的一段時間內，一定要做好避孕，保護您伴侶與未來寶寶的安全。
11. **飲食與生活注意**：服用 Darolutamide 期間，您可以照常飲食，**一般食物無特殊禁忌**。適量咖啡因與酒精通常無礙，但酗酒可能加重肝臟負擔且影響判斷力，應予節制。養成**多喝水**的習慣，有助減少便秘並支持腎臟代謝。每日固定運動（如散步 20-30 分鐘）可促進血液循環，減輕疲勞感。
12. **藥物交互作用**：在您開始 Darolutamide 治療前，請將**目前服用的所有藥品**（包含西藥、中藥、草藥、保健食品）告知醫師或藥師。某些藥物會影響 Darolutamide 的療效或增加副作用風險。
13. 若發生癲癇或意識喪失，請立即回報醫師，並避免從事可能因突發意識喪失而對自身或他人造成危害的活動（例如駕駛或操作重型機械）。
14. **定期門診追蹤**：請依照醫師預約按時回診。門診時會進行血液檢查（包括 PSA、肝腎功能、血球計數等）來監測治療效果與身體狀況。