

### 常見適應症 (於 2018 年 FDA 允許上市)

- 對去勢治療敏感的轉移性前列腺癌：口服：每天一次 240 毫克 (治療的病人還應同時接受促性腺激素釋放激素類似物)；持續到疾病進展或出現不可接受的毒性。
- 對去勢抗性的非轉移性前列腺癌：口服：240 毫克，每天一次 (治療的病人還應同時接受促性腺激素釋放激素類似物 (或接受過雙側睪丸切除術)；持續到疾病進展或出現不可接受的毒性。

US FDA 適應症	試驗設計/適用病人	試驗結果	用法劑量
Treatment of metastatic, castration-sensitive prostate cancer. (TITAN) N Engl J Med 2019; 381:13-24	double-blind, phase 3 trial, Pts with metastatic, castration-sensitive prostate cancer 525 pts : apalutamide plus ADT 527 pts : placebo plus ADT.	Radiographic PFS at 24 months : 68.2% ( apalutamide) vs 47.5% ( P<0.001). OS at 24 months : 82.4% vs 73.5% ( P=0.005). Grade 3 or 4 ADE : 42.2% vs 40.8% ( rash was more common in the apalutamide group)	Apalutamide 240mg 口服 + All the patients continued to receive androgen-deprivation therapy (Previous treatment for localized disease and previous docetaxel therapy were allowed.)

Treatment of nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. (SPARTAN) N Engl J Med 2018; 378:1408-1418	double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial Pts: 1207, nonmetastatic castration-resistant prostate cancer and a prostate-specific antigen doubling time of 10 months or less. in a 2:1 ratio (806 (apalutamide) vs 401 (placebo)).	Median metastasis-free survival : 40.5 months (apalutamide) vs 16.2 months ( placebo) ; P<0.001). ADE leading to discontinuation of the trial : 10.6% vs 7.0% . ADE : rash (23.8% vs. 5.5%), hypothyroidism (8.1% vs. 2.0%), and fracture (11.7% vs. 6.5%).	Apalutamide 240 mg qd 口服 + All the patients continued to receive androgen-deprivation therapy.
---	---	---	---

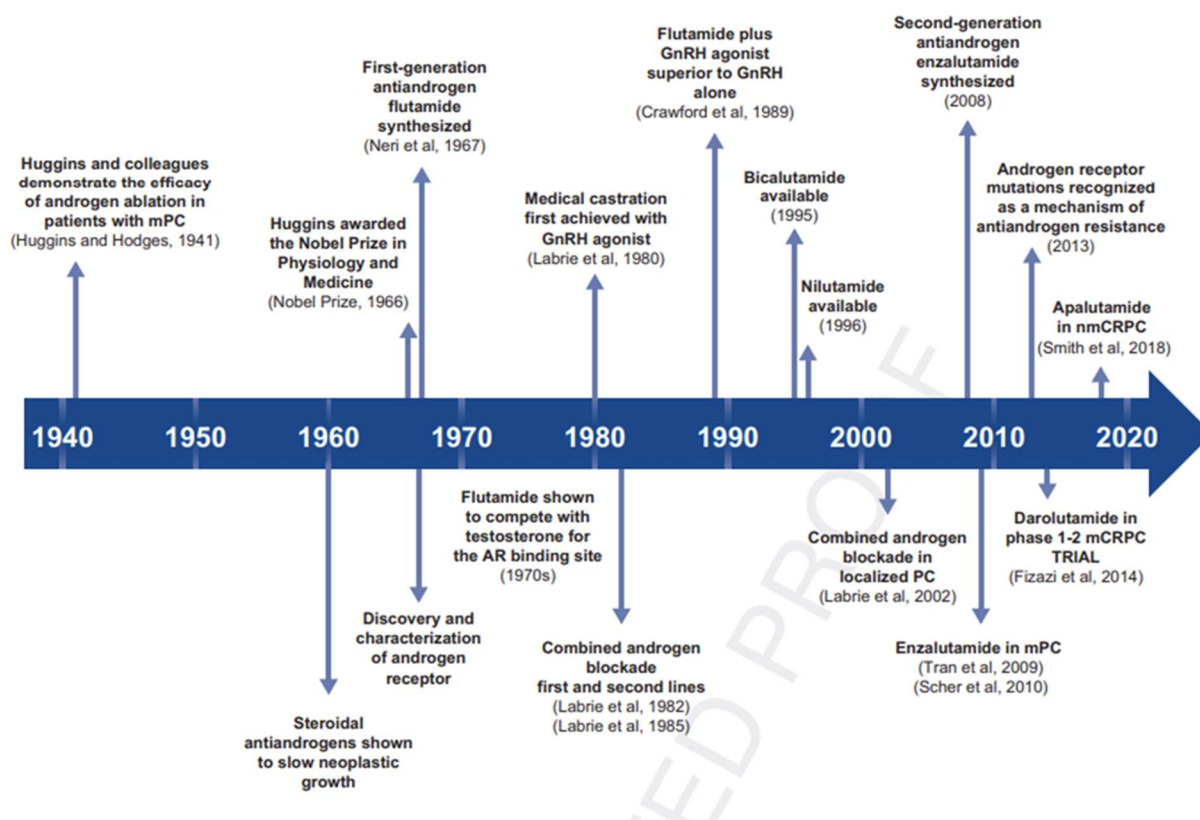
mOS: median overall survival, progression-free survival : PFS, ADE: adverse event

## 疾病藥物發展史

長期以來，前列腺癌（PC）一直是美國男性中最常診斷出的非皮膚癌症，目前癌症相關死亡率僅次於肺癌。通過每年一次的直腸指檢、前列腺特異性抗原（PSA）篩查和後續組織切片檢查。早期前列腺癌生長緩慢，因此可以在醫療介入之前通過主動監測（也稱為“觀察等待”）進行一段時間的監測，以避免過度治療並提高生活質量。局限性前列腺癌主要通過根治性前列腺切除術和/或放射療法進行治療，可得到很好的預後。轉移性或復發性前列腺癌，通常採用激素療法或雄激素去勢療法（androgen deprivation therapy, ADT）進行治療。這些治療通過抑制睪丸和前列腺腫瘤產生的睪酮，阻斷雄激素受體（AR, androgen receptor），超過 80% 前列腺癌有雄激素依賴性。ADT 包括 luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) 促進劑和阻斷劑，以及 AR 阻斷劑如 bicalutamide。接受 ADT 治療的患者最初反應良好，但由於雄激素受體（AR）信號的可變機制、AR 放大或可變剪接、腫瘤內產生雄激素或腎上腺睪酮等因素，大多數情況在幾年內會出現復發，此時疾病被稱為去勢抗性前列腺癌（CRPC），目前尚無法治愈。

去勢抗性前列腺癌通常指已轉移的前列腺癌，並且是造成前列腺癌病人死亡的大部分原因。去勢抗性前列腺癌的治療選擇包括抗雄激素療法、taxane 化療、sipuleucel-T (provenge) 疫苗或鐳 223。抗雄激素與 LHRH 阻斷劑的不同之處在於阻斷雄激素特定信號傳導。第一代抗雄激素藥物 bicalutamide, nilutamide, flutamide 專門針對 AR 易位至細胞核並阻止下游信號傳導，而第二代抗雄激素

enzalutamide、apalutamide and darolutamide 對雄激素受體(AR)有更高親和力和選擇性。abiraterone acetate 則是防止雄激素生物合成。



J Urol . 2018 Nov;200(5):956-966.

## 作用機轉

Apalutamide 是一種雄性素接受體(AR)抑制劑，會直接與 AR 的配體結合區結合，抑制 AR 的核轉移作用、抑制 DNA 結合作用、並阻斷 AR 所媒介的轉錄作用，降低腫瘤細胞的增生並增加凋亡作用，從而使得腫瘤體積縮小。

## 注意事項及常見副作用

- 常見副作用為皮疹、疲倦、低甲狀腺功能。
- 其他各系統副作用如下：
  1. 心血管系統：高血壓 (18 - 25%)、四肢水腫(11%)、缺血性心臟疾病(4%)、心衰竭(2%)
  2. 內分泌與代謝系統：熱潮紅 (14% - 23%)、膽固醇上升(76%)、三酸甘油脂上

升(17% - 67%)、血糖上升(70%)、血鉀上升(32%)、促甲狀腺激素上升(25%)、體重下降(16%)、甲狀腺素低下 (4 - 8%)

3. 皮膚系統 :搔癢(6 - 11%)、 皮疹(25 - 28%)為臨床最常見副作用。
4. 胃腸道消化系統 :食慾下降(12%)、腹瀉(9 - 20%)、噁心(18%)、味覺改變(3%)。
5. 中樞神經系統 :疲勞(39%)
6. 神經肌肉和骨骼 :關節痛 (16 - 17%)、骨折(9 - 12%)、肌肉痙攣 ( 3%)。
7. 血液 :貧血(70% ; 3/4 級 <1%)、白血球減少(47% ; 3/4 級 <1%)、淋巴球減少(41% ; 3/4 級 2%)

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所有可能副作用。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

### ➤ 腎功能調整：

- eGFR 30 to 89 mL/minute/1.73 m<sup>2</sup> : 不須調整
- eGFR ≤29 mL/minute/1.73 m<sup>2</sup> 無資料

### ➤ 肝功能調整

- 輕至中度肝功能不全：不須調整
- 重度肝功能不全: 無資料

## 警告/注意事項與不良反應有關的處理

副作用	處理
-----	----

腦血管及缺血性心血管事件	應監視是否出現缺血性心臟病及腦血管疾病的徵兆與症狀。應盡可能充分控制好心血管危險因子，如高血壓、糖尿病或血脂異常。如果發生第3和4級的不良反應事件，應考慮停藥ERLEADA <sup>®</sup> 。
骨折	應評估病人是否有發生骨折的風險。應依據已確立的治療指引監視及處理有骨折風險的病人，並應考慮使用骨骼作用藥物(bone-targeted agents)
跌倒	應評估病人是否有發生跌倒的風險，老年人的發生頻率較高。
癲癇發作	應告知病人在接受ERLEADA <sup>®</sup> 治療期間會有發生癲癇發作的風險，在治療期間發生癲癇發作的人應永久停用ERLEADA <sup>®</sup>
胚胎-胎兒毒性	ERLEADA <sup>®</sup> 用於女性的安全性與療效尚未確立。根據其作用機制，對孕婦投予ERLEADA <sup>®</sup> 可能會導致胎兒傷害與流產。應囑咐有具生育能力的男性病人的伴侶，在治療期間及投予最後一劑ERLEADA <sup>®</sup> 後的3個月內，應採取有效的避孕措施

## 藥物交互作用

- 可能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

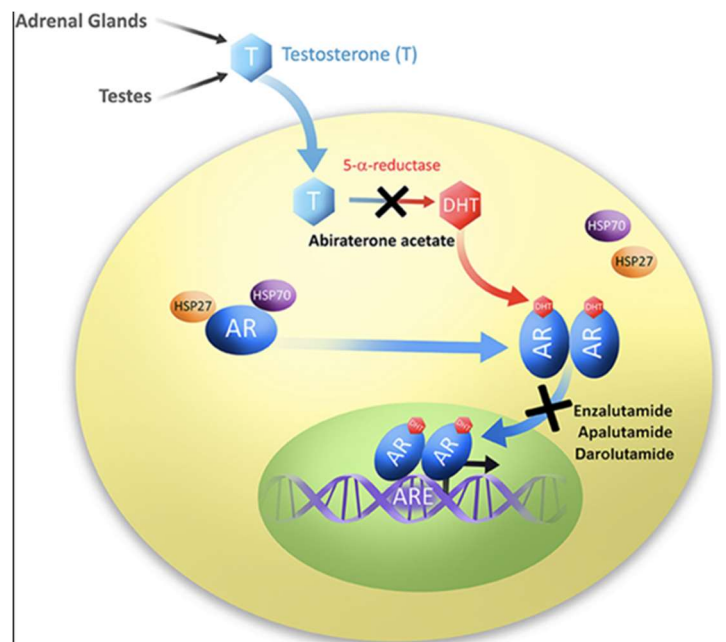
- 服藥順從性
- CBC 血球計數
- 血壓 ( 基礎值、定期 )
- 甲狀腺功能 ( 基礎值、定期 )
- 心臟缺血症狀、癲癇發作、皮膚反應
- 跌倒、骨折風險
- PSA

## 機轉

- Apalutamide is an oral nonsteroidal AR inhibitor that blocks androgen-induced AR activation, prevents nuclear translocation, inhibits DNA binding, and impedes AR-mediated transcription.

- References :

doi: 10.3389/fonc.2019.00801





### 藥師小叮嚀

1. 一天一次，固定時間服用(飯前飯後皆可)。整粒吞服、勿咬碎。若錯過服藥時間，直接在下次服藥時間吃藥即可，不需補吃遺漏的劑量。
2. 接受 aplutamide 治療的病人還應同時接受促性腺激素釋放激素類似物(或接受過雙側睪丸切除術)。
3. Apalutamide 與許多藥物有交互作用，請與藥師確認您目前所服用的藥物之間是否有相關的藥物交互作用。
4. 此藥可能會影響生育能力及胎兒發育，病人於服藥期間至停藥後 3 個月應採有效避孕措施。
5. 可能會使血壓上升，增加心血管疾病的風險。請監測血壓。
6. 有骨折風險，注意骨密度變化。有跌倒風險，特別注意年長者。
7. 副作用等級 3/4 級即表示該副作用需要入院接受治療。
8. 臨床監測項目: 定期監測血壓、PSA 指數。