

## 新型雄激素受体抑制剂达洛鲁胺的药理作用与临床评价

安鹏蛟<sup>1,2</sup>, 杨莉萍<sup>1,2\*</sup>

1. 北京大学药学院 药事管理与临床药理学系, 北京 100191; 2. 北京医院 药理学部 国家老年医学中心 中国医学科学院老年医学研究院, 北京 100730

**【摘要】**达洛鲁胺(NUBEQA)是新型雄激素受体(AR)抑制剂,于2019年7月在美国获得批准上市,用于治疗非转移性去势抵抗性前列腺癌。相较于其他AR抑制剂(如恩扎鲁胺和阿帕鲁胺),达洛鲁胺对AR亲和力更强,且对多种导致一、二代AR抑制剂耐药的基因突变有活性,血脑屏障透过率更低,在有效延长患者无转移生存期的同时降低了中枢不良反应发生率。本文以达洛鲁胺为关键词进行文献检索,并对其药理作用、药物代谢动力学、临床评价、安全性、用法用量和药物相互作用等进行综述。

**【关键词】**达洛鲁胺;雄激素受体抑制剂;非转移性去势抵抗性前列腺癌;临床评价

**【中图分类号】**R979.1

**【文献标识码】**B

**【文章编号】**1672-3384(2020)08-0005-05

**Doi:**10.3969/j.issn.1672-3384.2020.08.002

### Pharmacological action and clinical evaluation of darolutamide—a novel androgen receptor inhibitor

AN Peng-jiao<sup>1,2</sup>, YANG Li-ping<sup>1,2\*</sup>

1. Department of Pharmacy Administration and Clinical Pharmacy, School of Pharmaceutical Sciences, Peking University, Beijing 100191, China; 2. Department of Pharmacy, Beijing Hospital, National Center of Gerontology, Institute of Geriatric Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China

前列腺癌(prostate cancer, PC)是男性高发肿瘤,据世界卫生组织统计,PC是第2位常见男性癌症和第5位癌症相关死亡原因<sup>[1]</sup>。雄激素剥夺治疗(androgen-deprivation therapy, ADT)可以有效降低睾酮雄激素的合成率和血液中的雄激素水平,引起前列腺腺体退化,是局部或晚期PC的主要治疗手段<sup>[2]</sup>,但约有1/3的患者在接受一段时间ADT后仍会发生疾病进展,即发展为去势抵抗性前列腺癌(castration-resistant PC, CRPC)<sup>[3]</sup>。这类患者通常伴有前列腺特异性抗原(prostate specific antigen, PSA)的上升。部分CRPC患者无影像学转移证据,为非转移性CRPC(non-metastatic CRPC, nmCRPC),延缓肿瘤转移是其最关键的治疗目标。

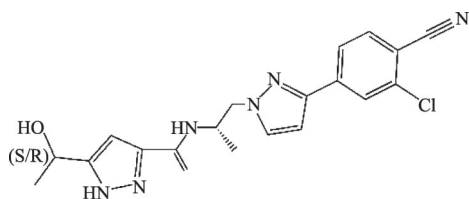
nmCRPC通常是由于雄激素受体(androgen receptor, AR)或AR信号通路的异常引起的<sup>[4]</sup>。因此,AR信号阻断剂成为了nmCRPC治疗药物的开发焦

点。以往用于nmCRPC治疗的第一代AR抑制剂,如比卡鲁胺或氟他胺,以及雄激素生物合成抑制剂酮康唑等传统药物,已被证实并不会带来生存获益<sup>[5]</sup>。第二代AR抑制剂对AR的选择性更高,亲和力更强,能够明显延长患者的无转移生存期(metastasis-free overall survival, MFS),降低血液循环和肿瘤组织内的雄激素和血清PSA<sup>[6-7]</sup>。

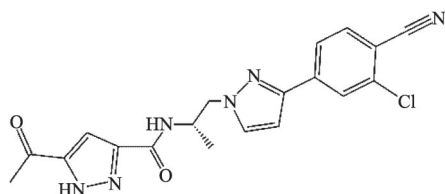
达洛鲁胺是美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准上市的第3种第二代AR抑制剂,2019年7月获批用于nmCRPC的治疗<sup>[4]</sup>。其结构不同于其他AR抑制剂,2个非对映体[S,R]-达洛鲁胺和[S,S]-达洛鲁胺及其主要代谢物酮基-达洛鲁胺均具有药理活性,见图1<sup>[3]</sup>。达洛鲁胺竞争性地抑制雄激素结合、AR核转运和AR介导的转录,相比前2种第二代AR抑制剂恩杂鲁胺和阿帕他胺,达洛鲁胺对AR的亲和力更强,同时对多种导致其

\*通信作者:杨莉萍, E-mail: yanglp\_2000@hotmail.com

他AR抑制剂耐药的AR突变有抑制活性<sup>[4]</sup>。本文就达洛鲁胺的药理作用、药物代谢动力学、临床评价、安全性、用法用量和药物相互作用等进行综述,旨在为临床应用提供参考。



1a. 达洛鲁胺



1b. 主要代谢物酮基-达洛鲁胺

图1 达洛鲁胺及其主要代谢物酮基-达洛鲁胺的分子结构

## 1 药理作用

细胞实验和小鼠体内PC模型表明,达洛鲁胺可以抑制雄激素诱导的核转运,抑制程度近似于恩杂鲁胺和阿帕他胺<sup>[8]</sup>。在使用去势大鼠腹侧前列腺的胞质溶解物进行的竞争性AR结合试验中,达洛鲁胺的抑制常数为11 nmol/L,明显低于恩杂鲁胺(86 nmol/L)和阿帕他胺(93 nmol/L)<sup>[4]</sup>;而AR-hek293细胞中的转录激活试验表明,达洛鲁胺及酮基-达洛鲁胺是人类AR的强效完全抑制剂,半数抑制浓度(IC<sub>50</sub>)值分别为26和38 nmol/L,同样远低于恩杂鲁胺(219 nmol/L)和阿帕他胺(200 nmol/L)<sup>[4]</sup>。由此可见,达洛鲁胺及其代谢产物对AR介导的转录激活的抑制作用明显强于以往的第二代AR抑制剂。此外,达洛鲁胺在体外对孕激素受体有轻微抑制作用(约为AR抑制作用的1%)<sup>[9]</sup>。

达洛鲁胺可抑制导致第一代AR抑制剂耐药的W741L和T877A突变,对W741L突变体其IC<sub>50</sub>为1500 nmol/L,而恩杂鲁胺和阿帕他胺IC<sub>50</sub>均>10 000 nmol/L;但是对T877A突变体其无明显优势,IC<sub>50</sub>为1782 nmol/L,大于恩杂鲁胺(296 nmol/L)和阿帕他胺(1130 nmol/L)。对于可将比卡鲁胺对AR抑制作用逆转为激动作用的W742C/L突变,达洛鲁胺

抑制作用强于恩杂鲁胺,与阿帕他胺相近<sup>[8]</sup>。最重要的是达洛鲁胺克服了导致第二代AR抑制剂作用逆转的F876L突变,且IC<sub>50</sub>仅为66 nmol/L,几乎与对野生型AR的抑制作用对等<sup>[3]</sup>。

CRPC患者骨转移来源的VCaP细胞系中进行的抗增殖试验表明,当人工合成的雄激素浓度低于最大浓度时,达洛鲁胺比恩杂鲁胺和阿帕他胺能更有效地抑制雄激素诱导的细胞增殖,三者IC<sub>50</sub>值分别为230、410和420 nmol/L;但其对于AR阴性细胞系、DU-145PC细胞和H1581肺癌细胞的生存能力无影响,表明达洛鲁胺对AR依赖性PC细胞具有选择性<sup>[4]</sup>。随后在VCaP异种移植瘤小鼠模型中进行的实验表明,口服达洛鲁胺(50 mg/kg,每日2次)可显著抑制肿瘤生长,相比恩杂鲁胺更有效( $P=0.0245$ ),同时不影响血清睾酮水平<sup>[4]</sup>。LAPC-4和KuCaP-1异种移植瘤小鼠模型体内研究同样证明了达洛鲁胺对PC肿瘤的抑制作用<sup>[8]</sup>。

## 2 药物代谢动力学

口服达洛鲁胺(每次600 mg,每日2次)时,平均稳态最大血药浓度( $C_{max}$ )和0~12 h血药浓度-时间曲线下面积(area under curve, AUC)分别为4.79 mg/L (CV=30.9%)和52.82 h·μg<sup>-1</sup>·mL<sup>-1</sup> (CV=33.9%)。与食物同服时,约2~5 d达到稳态,蓄积比≈2。每次口服剂量在100~700 mg范围内时, $C_{max}$ 和AUC<sub>0~12h</sub>均以接近剂量比例增加,剂量达到900 mg后不再增加<sup>[9]</sup>。

单次口服600 mg后,达到 $C_{max}$ 的时间( $t_{max}$ )为4 h。禁食时,达洛鲁胺生物利用度为30%;与食物同服时,达洛鲁胺的生物利用度增加2.0~2.5倍,酮基-达洛鲁胺也受到类似影响。达洛鲁胺和酮基-达洛鲁胺蛋白结合率分别为92.0%和99.8%,后者在血浆中的总暴露量约为前者的1.7倍。

达洛鲁胺主要通过细胞色素P450(Cytochrome P450, CYP)3A4酶代谢,也可通过尿苷二磷酸葡萄糖醛酸基转移酶(UDP-glucuronosyltransferase, UGT)1A9和UGT1A1代谢。达洛鲁胺和酮基-达洛鲁胺的有效半衰期( $t_{1/2}$ )为20 h,静脉给药时,清除率(clearance rate, CL)为116 mL/min (CV=39.7%)。原形药物及

代谢物通过尿液和粪便排出体外,经前者排出 63.4% (包含 7% 原型药物),经后者排出 32.4% (包含 30% 原型药物),7 d 内超过 95% 药物排出体外。

年龄、种族、轻度至中度肾功能损害( $\text{eGFR } 30 \sim 89 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ )对达洛鲁胺药物代谢动力学没有显著影响。然而,未接受透析的严重肾功能损害( $\text{eGFR } 15 \sim 29 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ )或中度肝功能损害(Child-Pugh 分级 B 级)患者体内药物暴露量增加,分别增加 1.9 倍和 2.5 倍。

### 3 临床评价

以往临床试验的主要终点指标通常为总体生存期(overall survival, OS),但是 nmCRPC 在发展成 mCRPC 之前会存活数年,即使发展成 mCRPC 后中位 OS 尚有 3 年<sup>[10]</sup>,因此总是以 OS 作为 nmCRPC 临床试验的主要终点是不切实际的。由于延缓肿瘤转移是 nmCRPC 最关键的治疗目标,MFS 成为了有力的终点替代指标<sup>[5]</sup>。FDA 基于 MFS 结果批准了恩杂鲁胺和阿帕他胺用于 nmCRPC 的治疗,而达洛鲁胺获批的临床 III 期试验 ARAMIS(NCT02200614)同样采用了这一主要终点指标,试验设计与恩杂鲁胺和阿帕他胺的批准试验 PROSPER 和 SPARTAN 几乎相同<sup>[6-7]</sup>,试验结果对比见表 1<sup>[11]</sup>。

ARAMIS 是一项随机、双盲、安慰剂对照的国际多中心 III 期临床试验<sup>[12]</sup>。研究人群为  $\geq 18$  岁未发生转移及无转移史,符合基线  $\text{PSA} \geq 2 \text{ ng/mL}$ 、PSA 倍增时间  $\leq 10 \text{ min}$ 、且美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)体力状态评分 0~1 分的 CRPC 患者;不排除有癫痫史的患者。按照随机、双盲原则,将患者以 2:1 的比例分配到试验组和对

照组。试验组每日 2 次,与食物一起服用达洛鲁胺 600 mg(2 片);对照组服用安慰剂;每位患者均同时进行 ADT,直至因不良事件而终止或退出。研究的主要终点是 MFS,次要终点是 OS 和疼痛进展时间等。计算样本量为 1500 名患者,最终纳入 1509 例,其中达洛鲁胺组 955 例,安慰剂组 554 例。中位随访时间为 17.9 个月<sup>[12]</sup>。达洛鲁胺组的中位 MFS 为 40.4 [95% CI: 34.3, 尚未达到(not reached, NR)]个月,而安慰剂组为 18.4 (95% CI: 15.5 ~ 22.3)个月,试验组明显优于对照组( $HR=0.45$ , 95% CI: 0.34 ~ 0.50)。由于 PC 的生存期相对较长,患者的偏好和治疗方案对生活质量(quality of life, QoL)的影响在 PC 治疗决策中十分重要<sup>[13]</sup>,ARAMIS 中 QoL 数据表明,达洛鲁胺明显延长了患者的疼痛进展时间(40.3 vs. 25.4 个月,  $HR=0.65$ , 95% CI: 0.53 ~ 0.79,  $P < 0.001$ )和出现首次症状性骨骼事件的时间(中位数 NR,  $HR=0.43$ , 95% CI: 0.22 ~ 0.84,  $P = 0.01$ )。

除 nmCRPC 外, I 期试验 ARAFOR(NCT01-784757)和 I/II 期试验 ARADES(NCT01429064)还探究了达洛鲁胺对于 mCRPC 患者的安全性和有效性<sup>[14]</sup>。在 ARAFOR 试验的延长期,30 例患者每日 2 次服用达洛鲁胺 600 mg,直至病情缓解。PSA 下降率为 83%,30% 的患者 PSA 水平降低 90%,PSA 进展的中位时间为 54 周,影像学进展的中位时间为 66 周。12 周时,血清睾酮中位数为 0.60 nmol/L(基线时为 0.80 nmol/L)。ARADES II 期试验部分纳入每日 2 次服用达洛鲁胺 100 mg( $n=38$ )、200 mg( $n=37$ )或 700 mg( $n=35$ )的患者,在各种剂量下均观察到 PSA 降低,但先前接受过 CYP17 抑制剂治疗的患者 PSA 反应弱于未接受过 CYP17 抑制剂的患者,每日 2 次

表 1 3 种第二代 AR 抑制剂临床试验结果指标对比

研究项目	中位无进展生存期(月)	中位总体生存期(月)	导致死亡的不良事件发生率(%)	$\geq 3$ 级不良事件发生率(%)
PROSPER <sup>[6]</sup> E vs. P	36.6 (E) vs. 14.7 (P), $HR=0.29$	2 组均 NR	3.0 (E) vs. 1.0 (P)	31.0 (E) vs. 23.0 (P)
SPARTAN <sup>[7]</sup> A vs. P	40.5 (A) vs. 16.2 (P), $HR=0.28$	NR (A) vs. 39.0 (P)	1.2 (A) vs. 0.3 (P)	45.1 (A) vs. 34.2 (P)
ARAMIS <sup>[12]</sup> D vs. P	40.4 (D) vs. 18.4 (P), $HR=0.41$	2 组均 NR	3.9 (D) vs. 3.2 (P)	24.7 (D) vs. 19.5 (P)

注: E 表示恩杂鲁胺; P 表示安慰剂; A 表示阿帕他胺; D 表示达洛鲁胺; NR 表示尚未达到



服用700 mg且未曾接受过化疗的患者有效率最高(86%)<sup>[15]</sup>。2项试验结果表明,达洛鲁胺能在一定程度上控制mCRPC进展。

## 4 安全性

在ARAMIS试验中,达洛鲁胺组和安慰剂组中分别有83.2%和76.9%的患者报告了不良事件(adverse event, AE),大多数为1、2级(前者54.6%,后者54.2%),3、4级AE的比例分别为24.7%和19.5%,导致死亡的AEs发生率相似(分别为3.9%和3.2%);达洛鲁胺组严重AEs发生率为24.8%,高于安慰剂组(20.0%),2组中由于AE而终止试验的患者比例相似(8.9% vs. 8.7%);发生频率在5%~10%的AEs中,组间差异>2%的有疲劳(12.1% vs. 8.7%)、四肢疼痛(5.8% vs. 3.2%)和尿潴留(3.5% vs. 6.5%),其他事件如背痛、关节痛、腹泻、高血压等在2组发生率相似<sup>[12]</sup>。在调整治疗时长或观察时长后,高血压、皮疹、眩晕、认知障碍等AE的组间差异均减少或消失。但一项Meta分析表明,达洛鲁胺与阿帕他胺类似,可增加心血管事件风险( $RR=2.710$ , 95% $CI$ : 1.129~6.504)<sup>[16]</sup>。

以往研究表明,第二代AR抑制剂与中枢神经系统(central nervous system, CNS)相关AE有关,例如疲劳、癫痫、头晕、跌倒等<sup>[16]</sup>,在PROSPER和SPARTAN试验中恩杂鲁胺和阿帕他胺试验组疲劳发生率均在30%左右,可能与其血脑屏障透过率高和增加血清睾酮水平相关<sup>[6-7,17]</sup>。相比恩杂鲁胺,达洛鲁胺的血脑屏障透过率几乎可以忽略(前者脑/血比为0.765,而后者为0.079),因此CNS毒性的可能性更小<sup>[18]</sup>。ARAMIS试验中并未排除有癫痫病史的患者,但达洛鲁胺组和安慰剂组的癫痫(0.2% vs. 0.2%)、跌倒(4.2% vs. 4.7%)、头晕(4.5% vs. 4.0%)和认知障碍(0.4% vs. 0.2%)的发生率相当,试验组疲劳发生率仅为12.1%,相较恩杂鲁胺和阿帕他胺,有明显降低。

## 5 用法用量

达洛鲁胺推荐剂量<sup>[9]</sup>为每日2次,每次600 mg(2片),建议与食物同服。接受达洛鲁胺治疗的患者应

同时接受药物或物理ADT。如果下次服药前发现漏服,应立即补服原剂量,但不要多服一剂。

如果患者出现≥3级或无法忍受的不良反应时,应停药或将剂量减少为每日2次,每次300 mg,症状改善后可以恢复原治疗量。但不建议将每次剂量减少到300 mg以下。

对于没有接受血液透析的严重肾功能损伤( $eGFR$  15~29 mL·min<sup>-1</sup>·1.73 m<sup>-2</sup>)和中度肝功能损伤(Child-Pugh 分级B级)的患者,推荐剂量为每日2次,每次300 mg。

## 6 药物相互作用

体外实验表明<sup>[19]</sup>,达洛鲁胺主要通过CYP3A4进行代谢,是药物转运体P-糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp)和乳腺癌耐药蛋白(breast cancer resistance protein, BCRP)的底物;达洛鲁胺对9种CYP亚型酶(CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1和3A4)活性无明显抑制或有轻微抑制作用,实验预测其在临床实际中因抑制CYP导致药物相互作用的风险非常低。此外,达洛鲁胺对CYP1A2和CYP2B6无诱导作用;对于BCRP、P-gp、多药和有毒化合物外排蛋白(multidrug and toxin extrusion protein, MATE)1、MATE2-K、有机阴离子转运多肽(organic anion transporting polypeptide, OATP)1B1、OATP1B3等转运蛋白,达洛鲁胺具有抑制作用。

临床I期试验数据显示<sup>[19]</sup>,达洛鲁胺与伊曲康唑(CYP3A4、P-gp、BCRP强抑制剂)联用时暴露量增加了1.75倍,与利福平(CYP3A4、P-gp强诱导剂)联用时则减少了72%,群体药物代谢动力学研究则表明,伊曲康唑对达洛鲁胺的药物代谢动力学情况没有显著影响;咪达唑仑(CYP3A4底物)与其联用时AUC和 $C_{max}$ 分别降低了29%和32%,而达比加群酯(P-gp底物)与其联用时AUC和 $C_{max}$ 分别降低了9%和16%。因此推断,达洛鲁胺在人体内有轻微CYP诱导性,几乎无P-gp抑制性;与多种转运蛋白底物瑞舒伐他汀联用时,后者暴露量增加了5.2倍,可能是由于达洛鲁胺抑制BCRP、OATP1B1和OATP1B3导致。

由于恩杂鲁胺和阿帕他胺是多种代谢酶和转运蛋白的诱导剂或抑制剂,药物相互作用可能性很高。

85%接受恩杂鲁胺治疗的mCRPC患者存在临床显著的药物相互作用风险,需要至少对1种并发症进行治疗<sup>[20]</sup>。然而,达洛鲁胺的Ⅲ期临床试验数据显示,同时使用常见的高血压药物、糖尿病药物、高脂血症药物(包括他汀类)等药物对达洛鲁胺的药物代谢动力学参数没有显著影响,药物相互作用未显著增加AEs发生率<sup>[21]</sup>。但合并用药中几乎无强CYP3A4诱导剂或抑制剂,且试验样本量较小。考虑到以上数据,临床使用时仍应尽量避免达洛鲁胺与CYP3A4或P-gp强诱导剂及BCRP底物同时使用<sup>[9]</sup>。

综上,相比同为第二代AR抑制剂的恩杂鲁胺和阿帕他胺,达洛鲁胺对AR选择性和亲和力更强,血脑屏障透过性更低,因此在保证有效性的同时降低了CNS相关AEs发生率,且药物相互作用风险较低。目前临床正在开展达洛鲁胺用于mCRPC患者的治疗研究,或与放/化疗结合用于PC患者的研究,或许会为临床提供更多的治疗选择。

## 【参考文献】

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-424.
- [2] Mohler J L, Antonarakis E S, Armstrong A J, et al. Prostate Cancer, Version 2.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2019, 17(5): 479-505.
- [3] Fizazi K, Smith M R, Tombal B. Clinical development of darolutamide: a novel androgen receptor antagonist for the treatment of prostate cancer [J]. *Clin Genitourin Cancer*, 2018, 16(5): 332-340.
- [4] Moilanen A M, Riikonen R, Oksala R, et al. Discovery of ODM-201, a new-generation androgen receptor inhibitor targeting resistance mechanisms to androgen signaling-directed prostate cancer therapies [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 12007.
- [5] Esther J, Maughan B L, Anderson N, et al. Management of nonmetastatic castration-resistant prostate cancer: recent advances and future direction [J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2019, 20(2): 14.
- [6] Hussain M, Fizazi K, Saad F, et al. Enzalutamide in men with nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(26): 2465-2474.
- [7] Smith M R, Saad F, Chowdhury S, et al. Apalutamide treatment and metastasis-free survival in prostate cancer [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(15): 1408-1418.
- [8] Sugawara T, Baumgart S J, Nevedomskaya E, et al. Darolutamide is a potent androgen receptor antagonist with strong efficacy in prostate cancer models [J]. *Int J Cancer*, 2019, 145(5): 1382-1394.
- [9] U.S. Food and Drug Administration. NUBEQA (darolutamide) tablets, for oral use [EB/OL]. [2020-02-11]. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-darolutamide-non-metastatic-castration-resistant-prostate-cancer>.
- [10] Afshar M, Evison F, James N D, et al. Shifting paradigms in the estimation of survival for castration-resistant prostate cancer: A tertiary academic center experience [J]. *Urol Oncol*, 2015, 33(8): 1-7.
- [11] Roviello G, Gatta Michelet M R, D'angelo A, et al. Role of novel hormonal therapies in the management of non-metastatic castration-resistant prostate cancer: a literature-based Meta-analysis of randomized trials [J]. *Clin Translational Oncol*, 2020, 22(7): 1033-1039.
- [12] Fizazi K, Shore N, Tammela T L, et al. Darolutamide in non-metastatic, castration-resistant prostate cancer [J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(13): 1235-1246.
- [13] Shevach J, Weiner A, Morgans A K. Quality of life-focused decision-making for prostate cancer [J]. *Current Urology Reports*, 2019, 20(10): 924.
- [14] Shore N D, Tammela T L, Massard C, et al. Safety and antitumour activity of ODM-201 (BAY-1841788) in chemotherapy-naïve and CYP17 inhibitor-naïve patients: follow-up from the ARADES and ARAFOR trials [J]. *European Urology Focus*, 2018, 4(4): 547-553.
- [15] Fizazi K, Massard C, Bono P, et al. Safety and antitumour activity of ODM-201 (BAY-1841788) in castration-resistant, CYP17 inhibitor-naïve prostate cancer: results from extended follow-up of the ARADES trial [J]. *European Urology Focus*, 2017, 3(6): 606-614.
- [16] Di Nunno V, Mollica V, Santoni M, et al. New hormonal agents in patients with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer: Meta-analysis of efficacy and safety outcomes [J]. *Clin Genitourin Cancer*, 2019, 17(5): 871-877.
- [17] Ryan C, Wefel J S, Morgans A K. A review of prostate cancer treatment impact on the CNS and cognitive function [J]. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2020, 23(2): 207-219.
- [18] Zurth C, Sandmann S, Trummel D, et al. Blood-brain barrier penetration of [<sup>14</sup>C]darolutamide compared with [<sup>14</sup>C]enzalutamide in rats using whole body autoradiography [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(Suppl 6): S345.
- [19] Zurth C, Koskinen M, Fricke R, et al. Drug-drug interaction potential of darolutamide: in vitro and clinical studies [J]. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, 2019, 44(6): 747-759.
- [20] Benoist G E, Van Oort I M, Smeenk S, et al. Drug-drug interaction potential in men treated with enzalutamide: mind the gap [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2018, 84(1): 122-129.
- [21] Shore N, Zurth C, Fricke R, et al. Evaluation of clinically relevant drug-drug interactions and population pharmacokinetics of darolutamide in patients with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer: results of pre-specified and post hoc analyses of the phase III ARAMIS trial [J]. *Targeted Oncology*, 2019, 14(5): 527-539.

收稿日期:2020-03-21

本文编辑:郭美晨