

台灣男性睪固酮補充療法的新選擇— Natesto[®]

洪正憲

秀傳醫療財團法人彰濱秀傳紀念醫院藥學部

摘要

Natesto[®] 耐他妥鼻內凝膠劑於 2014 年通過 FDA 核准用於成年男性之睪固酮補充療法，2019 年 TFDA 許可上市。目前全球睪固酮補充製劑包括皮膚外用、口服製劑、口頰製劑、肌肉注射、經鼻製劑和皮下製劑等劑型，而台灣取得許可證的劑型有肌肉注射、口服、皮膚外用凝膠與最新的鼻內凝膠劑。使用時需要考量使用病人的偏好及價值觀、給藥途徑、藥物動力學、治療效果、副作用、價錢、是否會透過皮膚將藥物傳給家人等情形，提供醫療人員及病患更多選擇，期望能達到更好的治療成效。

關鍵字：睪固酮缺乏症、睪固酮補充治療、testosterone、Natesto

壹、疾病前言

睪固酮 (testosterone) 在男性體內是由睪丸所製造，製造機制受腦下垂體前葉分泌的促性腺激素 (FSH/LH) 所調控，對於維持人體的器官正常運作扮演重要角色。男性睪固酮缺乏症是指睪丸生成睪固酮的功能下降，而這些異常可能由睪丸疾病 (原發性性腺機能減退) 或下丘腦或垂體疾病 (繼發性性腺機能減退) 引起，然而最常見的主因為年齡增長的睪丸功能下降 (late on-set hypogonadism)。通常男性超過 40 歲之後，睪固酮的分泌會逐漸減少，當出現血中睪固

酮濃度低下，會透過檢測血中睪固酮濃度與促性腺激素濃度，來診斷為原發性或繼發性的性腺機能減退¹。男性老化引起的睪固酮下降，雖然不像女性停經之後的更年期有很明顯的生理變化，但由於性腺分泌不足進而會有性慾低下、早晨勃起減少、體毛脫落，以及肌肉力量下降和情緒低落等症狀²。一般成年男性睪固酮的正常範圍約為 350 至 1000 ng/dL，若在早晨小於正常值 (美國 serum testosterone <300 ng/dL、歐洲 serum testosterone <350 ng/dL)，且伴隨著前列相關症狀，則懷疑有睪固酮缺乏症。對於睪固酮

通訊作者：洪正憲／通訊地址：彰化縣鹿港鎮鹿工路 6 號

服務單位：秀傳醫療財團法人彰濱秀傳紀念醫院藥學部／聯絡電話：(0) 04-7813888 ext 71255-71258

不足應利用臨床特徵明確證實，並以生物化學分析法確認，然後才開始進行治療。一般治療方法有睪固酮補充治療，或使用抗雌激素、促性腺激素等。

貳、睪固酮補充治療

根據歐洲及美國的治療指引，建議患者需要符合下列兩項條件：一、有睪固酮低下相關的症狀及診斷；二、低於正常的睪固酮抽血數值，由主治醫師評估及檢查確認後，才治療。美國泌尿外科學會（AUA）建議在提供睪固酮補充治療之前，臨床醫生應測量血紅素濃度和血球容積比（HCT），並告知患者紅血球增多症（erythrocytosis）不良反應的風險可能增加，以避免未來相關心血管風險，另外，須檢測促黃體生成素（LH），排除腦下垂體疾病的可能。治療前須排除相關的禁忌症如前列腺癌和乳腺癌、紅血球增多症等，有懷孕計畫的男性也不建議進行睪固酮補充治療^{1,3,4}。睪固酮補充的治療目標是改善睪固酮濃度不足帶來的各種症狀與不適，並且隨著定期監測提升血中睪固酮濃度，到正常生理所需濃度。根據2017年的系統性文獻回顧資料⁵，針對男性睪固酮補充治療，收納87篇隨機對照試驗（RCT）及51篇非隨機研究（NRS），睪固酮補充治療改善了生活品質（SMD -0.26，95% CI -0.41 to -0.11）、性慾（SMD 0.33，95% CI 0.16 to 0.50）、憂鬱（SMD -0.23，95% CI -0.44 to -0.01）、勃起功能（SMD 0.25，95% CI 0.10 to 0.41），另外根據2020年的文獻回顧⁶，睪固酮補充治療對於性功能、貧血、骨骼密度有顯著改善，而活力及身體功能也有所改善，於認知試驗中沒有益處，而在心血管試驗有負面影響。但在另一篇系統性文獻指出，正確使用睪固酮補充治療並不會使心血

管疾病的風險上升⁷。國際老年男性研究學會（ISSAM）於2015年的建議指出，接受睪固酮補充治療的患者，約3-6周左右能感受到性慾及精神的改善，而全身性的改善約需要持續治療半年至一年以上⁸。對於已經開始睪固酮補充治療的患者，治療指引皆建議在治療開始後對患者進行持續監測，以評估患者是否對治療有反應及是否遵守療程。在長期接受睪固酮補充療法的病患，通常於治療開始時的3、6、12個月進行睪固酮濃度檢查，此後每隔12個月檢查一次，亦必須定期檢查血紅蛋白（Hgb）、血球容積比（HCT）、抽血檢驗攝護腺特異抗原指數（PSA）、肝功能、血脂和骨密度等參數值的變化，並且定期追蹤前列腺癌、良性攝護腺肥大、紅血球增多症、心血管疾病等潛在風險⁹。

參、睪固酮治療選項

目前睪固酮補充劑型包括皮膚外用、口服製劑、口頰製劑、肌肉注射、經鼻製劑和皮下製劑等劑型，使用時需要考量使用病人的偏好及價值觀、給藥途徑、藥物動力學、治療效果、副作用、價錢、是否會透過皮膚將藥物傳給家人等情形，睪固酮治療選擇見表一。

一、皮膚外用（凝膠和溶劑）

濃度有1%、1.62%、2%等，目前台灣核准劑量為1%及1.62%劑型，常用劑量為每天一次，將凝膠和溶劑塗抹在乾淨、乾燥的皮膚上，且直到下次塗抹前不應清洗治療部位。使用數天後，睪固酮可達到穩定血中濃度，並在24小時內保持穩定，偶爾會發生局部皮膚刺激，但通常不需要停止治療，使用後須避免使用部位與他人接觸，以免透過皮膚直接將藥物傳給他人³。

附件

表一 睪固酮補充治療選擇^{1,3,15}

劑型成分	劑量用法	優點	缺點	TFDA
口服				
Methyl T	10-50 毫克/天, 每日 1-3 次	方便而且口服給予	具有肝毒性	有
T undecanoate	40-80 毫克, 每日 2-3 次, 隨餐服用	方便而且口服給予	臨床效果及血中濃度每個人不一樣; 需與脂肪食物並用; 食物可能會影響吸收	有 (2021 註銷)
肌肉注射				
T enanthate or cypionate	每兩周 150-200 毫克 或 75-100 毫克/周	相對便宜; 劑量方便調整	需要肌肉注射; 血中濃度波動高	有
長效油劑 T undecanoate	1000 毫克, 六周後 1000 毫克, 之後每 10-14 周 1000 毫克	不需要頻繁給藥	需要肌肉大量注射; 少數人注射後有咳嗽不適	有
皮膚外用				
睪固酮凝膠: 1%, 1.62%, or 2%	50-100 毫克的 1% 穿皮凝膠 20.25-81 毫克的 1.62% 凝膠 40-70 毫克的 2% 凝膠	劑量方便調整; 容易給予且良好的皮膚耐受性; 紅血球增多症較注射少	可能傳給伴侶或小孩; 體內濃度因使用情形而異; 少數人有皮膚刺激	有 有 無
睪固酮腋下溶液	60 毫克的睪固酮溶液於腋下	容易給予且良好的皮膚耐受性; 紅血球增多症較注射少	可能傳給伴侶或小孩; 體內濃度因使用情形而異; 少數人有皮膚刺激	無
睪固酮貼片	一到兩個貼片, 設計為 24 小時內釋放 2-4 毫克睪固酮	容易操作	部分人可能需要使用兩個貼劑提升血中濃度; 許多人有皮膚刺激	無
口頰				
睪固酮口頰貼片	30 毫克緩釋劑型, 生物粘附劑, 每天兩次	方便且隱蔽	16% 治療男性有牙齦相關問題發生	無
皮下植入				
睪固酮顆粒	含有 600-1200 毫克睪固酮皮下植入顆粒; 顆粒的數量和方案可能會依配方而異	不需要頻繁給藥	需要手術植入; 顆粒可能會自動擠出; 極少數情況下, 可能會發生局部血腫和感染	無
鼻用				
睪固酮鼻用凝膠	11 毫克每日 2-3 次	吸收快速且無首渡效應; 相較其他外用劑型不易傳給他人	需要一天使用較多次; 可能有鼻腔局部不良反應; 不適用於有鼻部疾病患者	有

TFDA : Taiwan Food and Drug Administration(衛生福利部食品藥物管理署), T : testosterone (睪固酮)

二、皮膚外用（貼劑）

目前台灣未上市，此劑型的優點是維持相對穩定的血清睪固酮濃度，從而維持相對穩定的能量、情緒和性慾。相較於其他外用凝膠，藥物轉移機會小，缺點有很高的比率引起皮膚不適³。

三、口服

傳統口服睪固酮主要成分為 methyltestosterone，但因為研究發現有肝毒性¹⁰，現在已經較少使用。近年來新的口服睪固酮 testosterone undecanoate 在許多國家獲得許可，是親脂性，建議與脂類食物一同攝取，因為通過腸道淋巴系統吸收，避開肝臟首渡效應（first pass effect），較少肝毒性；但因為血中濃度波動較高，仍需留意血壓升高和心血管事件³。

四、口頰

台灣未上市，此劑型每天兩次 30 mg，塗在口腔牙齦上的粘膠粘附片可將睪固酮持續釋放，避開肝臟首渡效應直接進入體循環，而提高生物利用度，在 24 小時達到穩定血中濃度。由於可能有牙齦疾病及味覺改變，在歐洲已不再使用⁸。

五、肌肉注射

若為短效藥物，主要成分有 testosterone enanthate 或 testosterone cypionate。多年以來用於睪固酮補充，優點是免於日常管理，以及副作用發生時較方便進行劑量調整。缺點是需要每 1 到 3 週進行一次肌肉注射，以及監測血清睪固酮濃度的波動，且紅血球增多症的發生率較其他劑型高³。長效藥物為另一種脂類製劑 testosterone undecanoate，已經在許多國家獲得許可。在美國的核准每次

劑量為 750mg，首次注射後隔 6 周再注射一次，之後每 10 周注射一次；其他國家則是每次劑量 1000mg，注射後隔 6 周再注射一次，此後每 10-14 周注射一次。因為患者須忍受大量注射的不適，且長效注射容易發生副作用不易調整，不建議用於新診斷之病人，通常用於不方便取得藥品的患者⁹。

六、皮下植入物

藥效可持續 4 至 6 個月，但缺點是植入的地方有感染及排斥發炎反應的風險，目前只有美國或澳洲用於睪固酮補充療法⁹。

七、鼻內凝膠

藥品透過鼻黏膜吸收，約 40 分鐘內達到最大濃度。與其他配方製劑相比，最大的優點是鼻內凝膠轉移到伴侶或孩子的風險最小，且易於給藥。但缺點是一天需要使用 2 至 3 次（依患者調整劑量），且有鼻病變的患者可能會感到不適⁹。

肆、耐他妥鼻內凝膠劑（Natesto®）新藥介紹

本藥於 2014 年 5 月獲得美國 FDA 批准用於成年男性之睪固酮補充療法，此後於許多國家陸續取得許可，台灣於 2019 年 11 月核准使用。

一、適應症

適合在成年男性中作為睪固酮補充療法，經臨床徵象及實驗室檢驗確認因睪固酮缺乏之男性生殖腺功能不足症（hypogonadism）的替代治療。

二、用法用量

Natesto 是睪固酮鼻用黏膠，劑型為內含定量幫浦的給藥器。每按一次幫浦可對每

個鼻孔送出 5.5 mg 的睪固酮。每次用藥時需按兩下幫浦（一個鼻孔一次），劑量合計為 11.0 mg。

三、臨床研究及安全性

2016年針對 Natesto 使用三個月的療效安全性研究（Phase 3 study），此研究美國收案，為期 90 天，為一隨機、多中心開放性試驗¹¹。全案共收納 306 位符合睪固酮低下診斷且 18 歲以上患者，並隨機分派至兩組，1. 固定劑量組：一天給藥三次；2. 調整劑量組：前 45 天一天給藥兩次，並於第 45 天抽血，若血中睪固酮低於正常濃度（300ng/dL）即可調高劑量為一天三次，並於第 90 天抽血檢測。實驗首要治療終點為治療第 90 天兩組平均血中濃度達到正常（300-1050ng/dL）之比率。治療之後，所有組的平均總睪固酮從 200.8 ng/dL 皆增加到正常範圍；固定劑量組有 90%、調整劑量組有 68% 睪固酮回復正常平均血中濃度。固定劑量組常見不良反應有流鼻水（6.7%）、流鼻血（4.9%）、鼻咽炎（4.3%）等，調整劑量組常見不良反應有流鼻水（5.6%）、厭食（4.9%）、流鼻血（4.2%）等。研究期間血容比維持穩定，並無受試者因血容比上升中止用藥，另有 9 名受試者（2.9%）因治療中的不良事件而終止治療。

2019 年加拿大另一項多中心、單臂、非對照研究（MY-T study）¹²，醫師依據患者睪固酮低下症狀調整 Natesto 劑量，共收納 117 名成年男性患者，以 11mg 每天兩次的劑量進行 90 天的治療，在第 90 天進行評估是否需要提升劑量，並在第 0、30、60、90 和 120 天進行症狀評估。治療之後，有 77% 的患者睪固酮回復正常平均血中濃度，qADAM（quantitative Androgen Deficiency in the Aging Male）症狀評分從起始 30.8 分顯著

改善為 35.5 分，而有 37% 的患者提升劑量為一天三次，並無嚴重不良反應報告。而於另一篇研究報告患者滿意度及偏好，有 67.2% 的患者非常同意或同意 Natesto，相較於皮膚外用劑型有更好的使用體驗，有 59% 的患者希望繼續使用 Natesto 進行治療¹³。

四、治療監測及劑量調整

根據 Natesto 仿單¹⁴，可在治療至少 30 天後，依單次抽血（晨間施用 Natesto 的 20 分鐘至 2 小時後）所得的 serum T（serum testosterone）作調整。病人應定期檢查血清總睪固酮濃度（serum total testosterone），遵循下列規則：1. 針對使用 22.0 mg（BID）的患者：若從單次晨間抽血測得 serum total T < 300 ng/dL，可將 Natesto 22.0 mg/day 提高至 33.0 mg/day（TID）；2. 針對使用 33.0 mg 的患者：若從單次晨間抽血測得的 serum total T < 300 ng/dL，或者未達成理想的臨床反應，應停用 Natesto 並考慮採用替代治療。若用藥後的晨間 serum total T > 1050 ng/dL，應停用藥物。

伍、結論

綜上所述，男性睪固酮補充治療須由專業醫療人員評估及檢查後才能開始使用，而且需要定期監測療效及副作用，Natesto 是一種安全而有效的選擇，有劑量調整方便及不容易透過皮膚將藥物傳給家人等優點，但可能會有鼻病變相關的副作用，應充分考慮每種藥物的優缺點及患者的治療需求、偏好及價值觀、安全性、耐受性和生活方式等。期許未來於台灣男性睪固酮補充治療有更多選擇，達到更好的治療效果。

New Choice of Testosterone Replacement Therapy in Taiwan- Natesto

Cheng-Hsien Hung

Department of Pharmacy, Chang Bing Show Chwan Memorial Hospital

Abstract

Natesto was approved in the United States for the treatment of male hypogonadism in 2014 and was approved by the TFDA in 2019. Several testosterone preparations are currently available for treating testosterone deficiency. Testosterone preparations include topical/transdermal delivery, oral, buccal, intramuscular, transnasal, and subcutaneous preparations. Only intramuscular, oral, topical dermatological gel and transnasal preparations are available in Taiwan. The medication options require consideration of patient preference, route of administration, therapeutic effect, side effects, prices, and potential of transfer to family members. New medication provides medical staff and patients in the hope of achieving better treatment results.

參考資料：

1. Bhasin S, Brito JP, Cunningham GR, et al. Testosterone Therapy in Men With Hypogonadism: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2018;103:1715-44.
2. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, et al. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2010;95:2536-59.
3. Mulhall JP, Trost LW, Brannigan RE, et al. Evaluation and Management of Testosterone Deficiency: AUA Guideline. *The Journal of urology* 2018;200:423-32.
4. Salonia A, Bettocchi C, Boeri L, et al. European Association of Urology Guidelines on Sexual and Reproductive Health-2021 Update: Male Sexual Dysfunction. *European urology* 2021.
5. Elliott J, Kelly SE, Millar AC, et al. Testosterone therapy in hypogonadal men: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ open* 2017;7:e015284.
6. Swerdloff R, Wang C. Reflections on the T Trials. *Andrology* 2020;8:1512-8.
7. Corona G, Rastrelli G, Di Pasquale G, et al. Testosterone and Cardiovascular Risk: Meta-Analysis of Interventional Studies. *The journal of sexual medicine* 2018;15:820-38.
8. Lunenfeld B, Mskhalaya G, Zitzmann M, et al. Recommendations on the diagnosis, treatment and monitoring of hypogonadism in men. *The aging male : the official journal of the International Society for the Study of the Aging Male* 2015;18:5-15.
9. Barbonetti A, D'Andrea S, Francavilla S. Testosterone replacement therapy. *Andrology* 2020;8:1551-66.
10. Westaby D, Ogle SJ, Paradinas FJ, et al. Liver damage from long-term methyltestosterone. *Lancet (London, England)* 1977;2:262-3.
11. Rogol AD, Tkachenko N, Bryson N. Natesto™, a novel

- testosterone nasal gel, normalizes androgen levels in hypogonadal men. *Andrology* 2016;4:46-54.
12. Lee J, Brock G, Barkin J, et al. MY-T study: Symptom-based titration decisions when using testosterone nasal gel, Natesto®. *Canadian Urological Association journal = Journal de l'Association des urologues du Canada* 2019;13:301-6.
 13. Lee J, Brock G, Barkin J, et al. The My-T study: Patient satisfaction and preference comparing topical and nasal testosterone therapies. *Canadian Urological Association journal = Journal de l'Association des urologues du Canada* 2019;13:384-9.
 14. (Natesto®) 藥品仿單.
 15. 衛福部食藥署 - 西藥、醫療器材及化粧品許可證查詢.