

# 中榮 藥訊

## VGHTC Drug Bulletin

發行人：傅雲慶 總編輯：陳秀美

編 輯：朱裕文、劉兆鴻、董侑淳、

施羽桓、廖婕仔、陳曉薇、鄭景耀

地 址：台中市西屯區臺灣大道四段 1650 號 藥學部

網 址：<http://www.vghtc.gov.tw/>

電子信箱：[phar@vghtc.gov.tw](mailto:phar@vghtc.gov.tw)

創刊日期：八十三年一月二十日



### 新藥介紹

## Tirzepatide (Mounjaro®)

施羽桓 藥師

### 前言

肥胖為一種慢性、進行性且易復發之疾病，全球約有 6.5 億人受到影響。肥胖會增加多種疾病風險，包括第二型糖尿病、高血壓、高血脂、心血管疾病、慢性腎臟病、非酒精性脂肪性肝炎、睡眠呼吸中止症及關節炎等[1]。第二型糖尿病為常見之慢性代謝性疾病，多數病人同時合併體重過重或肥胖，以及高血脂或高血壓。美國糖尿病學會 (American Diabetes Association) 及歐洲糖尿病學會 (European Association for the Study of Diabetes) 指引均建議，強調體重管理是第二型糖尿病治療重要的一環。若能

達到至少 5–15% 的體重減輕，不僅可改善血糖控制，亦能降低心血管風險、提升生活品質，甚至可能達到糖尿病緩解[2]。然而，相較於僅有肥胖的病人，合併第二型糖尿病的肥胖病人欲達顯著減重更具挑戰性，即使使用減重藥物，其療效通常也較差[3]

### 作用機轉

Tirzepatide 為同時作用於葡萄糖依賴性促胰島素勝肽 (glucose-dependent insulinotropic polypeptide · GIP) 受體及類升糖素勝肽-1 (glucagon-like peptide-1 ·

GLP-1) 雙受體促效劑。除了有 GLP-1 抑制食慾、延遲胃排空的效果外，GIP 可促進脂肪代謝，增加脂肪氧化與能量消耗，增加體重減輕的效應，並同時減少噁心等副作用，達到降糖及減重效果。

## Tirzepatide 臨床試驗結果

### 一、降血糖效果：第二型糖尿病且肥胖之病人

Tirzepatide 規劃系列性的 SURPASS 研究，以隨機、雙盲或開放式之多國第三期臨床試驗，探討 tirzepatide 在第二型糖尿病合併肥胖病人中的療效 [4]。臨床試驗 SURPASS 1~5 分別針對不同族群及併用藥物與對照組進行比較，分析 HbA1c (glycated hemoglobin) 之變化，如表 1。

從 SURPASS 系列研究得知，整體而言，tirzepatide 降血糖效果優於傳統口服降血糖藥、GLP-1 受體促效劑及長效胰島素，且降血糖效果呈現劑量依賴性 (dose-dependent)。

### 二、減重效果：合併或未合併第二型糖尿病之肥胖或過重病人

在針對糖尿病合併肥胖病人之 SURPASS 系列研究亦同時比較第 40 週時體重變化。SURMOUNT-1 試驗是 tirzepatide 用於治療非糖尿病肥胖病人的第三期臨床試驗。在該研究中，接受 tirzepatide (5、10 及 15 mg) 組，第 72 週時與對照組比較體重變化。Tirzepatide 與對照組平均體重下降(%) (表 1)。除此之外，在 tirzepatide 10 mg、15 mg 組中，分別有 50%、57% 的病人至少減重 20%，安慰劑組僅 3% 的病人達標 [10]。SURMOUNT-5 試驗的研究族群亦是針對非糖尿病肥胖病人。該試驗比較 tirzepatide (10/15 mg) 組和 semaglutide (1.7/2.4 mg) 組間的效果。在第 72 週時 tirzepatide 組及 semaglutide 組平均體重分別降低 20.2% 及 13.7%。比較兩組間體重降低至少 10%、15%、20% 及 25% 的比例，tirzepatide 組皆有更高比例達標 [11]。

表 1. Tirzepatide 臨床試驗結果總覽

研究名(研究設計)	研究族群	實驗組	對照組	研究週期	降 HbA1c 效果 (%)					減重效果 (Kg)					
					Tirzepatide			對照組	Tirzepatide			對照組			
					5 mg	10 mg	15 mg		5 mg	10 mg	15 mg				
SURPASS-1 (Phase III, double blind)	T2DM adults	tirzepatide	placebo	40 weeks	-1.87	-1.89	-2.07	+0.04	-7.0	-7.8	-9.5	-0.7			
SURPASS-2 (Phase III, open-label)	T2DM adults with metformin	tirzepatide	semaglutide	40 weeks	-2.01	-2.24	-2.30	-1.86	-7.6	-9.3	-11.2	-5.7			
SURPASS-3 (Phase III, open-label)	T2DM adults with metformin ± SGLT2i	tirzepatide	insulin degludec	52 weeks	-1.93	-2.20	-2.37	-1.34	-7.5	-10.7	-12.9	+2.3			
SURPASS-4 (Phase III, open-label)	T2DM adults with 1-3 OHAs	tirzepatide	insulin glargine	52 weeks	-2.24	-2.43	-2.58	-1.44	-7.1	-9.5	-11.7	+1.9			
SURPASS-5 (Phase III, double blind)	T2DM adults with insulin glargine ± metformin	tirzepatide	placebo	40 weeks	-2.11	-2.4	-2.34	-0.86	-5.4	-7.5	-8.8	+1.6			
SURMOUNT-1 (Phase III, double blind)	adults with obesity without T2DM	tirzepatide	placebo	72 weeks					-	-15.0%	-19.5%	-20.9%	-3.1%		
SURMOUNT-5 (Phase III, open-label)	adults with obesity without T2DM	tirzepatide	semaglutide	72 weeks					-		-20.2%		-13.7%		

T2DM, type 2 diabetes mellitus; SGLT2i, sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor; OHAs, oral hypoglycemic agents

## 藥物動力學

- 吸收：生體可用率為 80 %。
- 分布：分布體積 (volume of distribution) 約 9.7-11.8 L。蛋白結合率為 99%。
- 代謝：透過勝肽骨架的蛋白酶水解切割、C20 脂肪二酸鏈的β氧化和醯胺水解進行代謝。
- 排除：清除率為 0.061 L/h；排除半衰期 ( $t_{1/2}$ ) 約 5 天；其代謝物經尿液及糞便排出。

## 劑量、用法與保存方式

- 劑量建議：tirzepatide 為單次劑量預充填注射筆。成人起始劑量為每週一次，每次 2.5 mg。4 週後調升至每次 5 mg。之後可每 4 週增加 2.5 mg，最高劑量為每週一次，每次 15 mg。肝、腎功能不全與老年人不須調整劑量。
- 注射途徑：為皮下注射，注射部位可注射於腹部、大腿或上臂，須輪替注射部位，並避免與其他針劑注射於同一部位。
- 注射時間：可於一天中任何時間注射，不限餐前/後，但建議固定於每週同一日注射。若遺漏劑量，應於 4 天內補打；若超過 4 天，則跳過該次劑量並於原本預定的日期注射下次劑量。如果有必要更改每週注射的時間，2 劑之間間隔至少 3 天即可。
- Tirzepatide 若未開封需冷藏 (2-8°C)，避光儲存於原包裝內，不可冷凍；已開封則室溫下 (不超過 30 °C) 置於原包裝盒中可保存至多 30 天。

## 不良反應與注意事項

最常見 (> 10%) 副作用為腸胃道症狀，包括便祕 (6-17%)、食慾減低 (5-11%)、腹瀉 (12-23%)、噁心 (12-29%)、嘔吐 (5-13%)，多於劑量調升時發生，通常逐漸緩解。其他潛在風險包括：急性胰臟炎、低血糖 (與 sulfonylurea 類或 insulin 併用時)、過敏反應、嚴重腸胃疾病、糖尿病視網膜病變、急性腎損傷及急性膽囊疾病。

需注意 tirzepatide 延緩胃排空，可能影響口服藥物吸收，尤其是治療區間狹窄或需藥物濃度監測者，應密切追蹤療效。Tirzepatide 可能增加甲狀腺 C 細胞瘤 (thyroid C-cell tumors) 風險，故禁用於個人或是家族有甲狀腺髓質瘤病史病人或第二型多發性內分泌腫瘤綜合症病人 (multiple endocrine neoplasia syndrome type 2)。根據動物生殖研究，於懷孕期間使用 tirzepatide 可能對胎兒造成風險。目前未知 tirzepatide 是否會分泌於乳汁，若須於 tirzepatide 使用期間哺乳需權衡母嬰風險。

## 結論

Tirzepatide 為首個 GIP/GLP-1 雙受體促效劑，台灣核准適應症包括(1) 血糖控制：合併飲食與運動，用於改善成人第二型糖尿病血糖控制。(2) 體重管理：合併低熱量飲食與運動，用於成人肥胖 ( $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) 或過重 ( $BMI \geq 27 \text{ kg/m}^2$  且至少合併一項共病)。(3) 阻塞性睡眠呼吸中止症：適用於  $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$  之成人，可改善病情嚴重度。Tirzepatide 的主要副作用為腸胃

道症狀，但其在糖尿病合併肥胖病人中，能同時改善體重、血糖、脂肪分布與心血管健

康，提供臨牀上兼具減重與降糖的新選擇。本院單方 GLP-1 RA 彙整如表 2。

表 2. 本院單方類升糖素勝肽-1 受體促效劑之比較

學名	Liraglutide		Dulaglutide	Semaglutide		Tirzepatide
商品名	善纖達 Saxenda	胰妥善 Victoza	易週糖 Trulicity	胰妥讚 Ozempic	瑞倍適 Rybelsus	猛健樂 Mounjaro
作用機轉	GLP-1 R agonist					GLP-1 / GIP R dual agonist
使用途徑 /劑型	皮下注射 針劑	皮下注射 針劑	皮下注射 針劑	皮下注射 針劑	口服 錠劑	皮下注射 針劑
本院規格	18 mg/3 mL	18 mg/ 3mL	1.5 mg/ 0.5 mL	4 mg/ 3mL	3 mg 7 mg 14mg	1.5mg/ 0.6mL 5 mg / 0.6 mL 10 mg/ 0.6 mL
台灣適應症						
第二型 糖尿病	X	√	√	√	√ (健保未給付)	√ (健保未給付)
減重	√	X	X	X	√	√
建議劑量	起始劑量：每日一次，每次 0.6 mg 使用一週之後可以以每週增加 0.6 mg/天的劑量調整 方式增加至每日一次，每次 3 mg	起始劑量：每日一次，每次 0.6 mg 最大劑量：每日一次，每次 1.8 mg	起始劑量：每週一次，每次 0.75 mg 最大劑量：每週一次，每次 1.5 mg	每週一次，每次 0.25 mg，持續 4 週後增加至每週一次，每次 0.5 mg 最大劑量：每週一次，每次 1 mg	須空腹使用， 起始劑量：每日一次，每次 3 mg。 持續 30 天後增加至每日一次，每次 7 mg，持續 30 天後可視血糖目標值增至每日一次，每次 14 mg	起始劑量：每週一次，每次 2.5 mg。 4 週後調升至每週一次，每次 5 mg 最大劑量：每週一次，每次 15 mg
肝不全劑量 調整	不須調整，但須慎用		無資料，須慎用	不須調整		不須調整
腎不全劑量 調整	輕至中度：不須調整； 重度：謹慎使用； 血液/腹膜透析：不須調整，但須謹慎使用		輕至重度：不須調整； 血液/腹膜透析：不須調整，但須慎用	輕至重度：不須調整； 血液/腹膜透析：不須調整，但須慎用		不須調整

## 參考文獻

1. Hamza M, Papamargaritis D, Davies MJ. Tirzepatide for overweight and obesity management. Expert Opin Pharmacother. 2025;26(1) : 31–49.
2. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 8. Obesity and Weight Management for the Prevention and Treatment of Type 2 Diabetes : Standards of Care in Diabetes -2023. Diabetes Care. 2023;46(Suppl 1) : S128–s39.
3. Lingvay I, Sumithran P, Cohen RV, le Roux CW. Obesity management as a primary treatment goal for type 2 diabetes : time to reframe the conversation. Lancet. 2022;399 (10322) : 394–405.
4. Syed YY. Tirzepatide: First Approval. Drugs. 2022;82(11) : 1213–20.

5. Rosenstock J, Wysham C, Frías JP, Kaneko S, Lee CJ, Fernández Landó L, et al. Efficacy and safety of a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide in patients with type 2 diabetes (SURPASS-1) : a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2021;398(10295) : 143–55.
6. Frías JP, Davies MJ, Rosenstock J, Pérez Manghi FC, Fernández Landó L, Bergman BK, et al. Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2021;385(6) : 503–15.
7. Ludvik B, Giorgino F, Jódar E, Frias JP, Fernández Landó L, Brown K, et al. Once-weekly tirzepatide versus once-daily insulin degludec as add-on to metformin with or without SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes (SURPASS-3) : a randomised, open-label, parallel-group, phase 3 trial. *Lancet*. 2021;398(10300) : 583–98.
8. Del Prato S, Kahn SE, Pavo I, Weerakkody GJ, Yang Z, Doupis J, et al. Tirzepatide versus insulin glargine in type 2 diabetes and increased cardiovascular risk (SURPASS-4) : a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, phase 3 trial. *Lancet*. 2021;398(10313) : 1811–24.
9. Dahl D, Onishi Y, Norwood P, Huh R, Bray R, Patel H, et al. Effect of Subcutaneous Tirzepatide vs Placebo Added to Titrated Insulin Glargine on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes : The SURPASS-5 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2022;327(6) : 534–45.
10. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, Wharton S, Connery L, Alves B, et al. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. *N Engl J Med*. 2022;387(3) : 205–16.
11. Aronne LJ, Horn DB, le Roux CW, Ho W, Falcon BL, Gomez Valderas E, et al. Tirzepatide as Compared with Semaglutide for the Treatment of Obesity. *N Engl J Med*. 2025;393(1) : 26–36.



# 注意力不足過動症

## Attention Deficit Hyperactivity Disorder

廖婕仔 藥師

### 前言

注意力不足過動症 (Attention Deficit Hyperactivity Disorder, ADHD) 為兒童及成人常見的神經發展疾患，對學習、人際互動與日常功能具長期影響。現行國際治療指引一致將刺激性藥物 (Stimulant medications) 視為第一線藥物治療，特別是 6 歲以上兒童與成人族群，以 methylphenidate 與 amphetamines 為主要選擇，並依情況搭配行為治療。對於學齡前兒童，則建議優先採用父母行為訓練與心理社會介入，methylphenidate 於此年齡層僅作為第二線且屬非適應症使用。非刺激性藥物 (Non-stimulant medications) 則提供對刺激性藥物反應不足或無法耐受者的治療替代選擇，包括 atomoxetine、長效 guanfacine、長效 clonidine，以及近年核准之 viloxazine。除藥物治療外，行為介入 (Behavioral and psychosocial interventions) 為 ADHD 治療核心，涵蓋父母訓練、教室管理策略及認知行為治療 (cognitive-behavioral therapy, CBT)，其中 CBT 於成人治療中角色更為重要。近年

亦有新型非刺激性藥物與科技輔助治療 (如神經回饋與數位治療設備) 持續開發，但目前尚未列入標準照護。本文將針對 ADHD 的流行病學、病因、臨床症狀及診斷，以及治療之最新發展進行說明。

### 流行病學

ADHD 為全球性疾病，不同國家的盛行率會因診斷標準 (如 DSM-III、DSM-IV 等) 而有所差異。根據「美國精神醫學會」 (American Psychiatric Association, APA) 於 2013 年發行的精神疾病診斷和統計手冊第五版 DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder, 5th ed) 統計，兒童 ADHD 的平均盛行率約為 6-8% [1]，且男孩罹病率約為女孩的 2 倍，原因可能是男生表現出來的症狀通常較明顯，容易被察覺而診斷出 ADHD。在臺灣，根據衛生福利部心理健康司 2024 年 5 月統計的資料，ADHD 的盛行率為 9.02%，就醫診斷率 1.62%，而接受完整治療者僅約 1%，顯示臨床上仍有相

當比例的病人未獲得妥善照顧[2]

## 病因與病理生理

造成 ADHD 的原因目前尚無定論，常見的原因包含以下 4 種[3]：

### 一、大腦的結構或功能異常[4]

ADHD 病人的前額葉皮質區異常，活性明顯低於正常人，該區域與專注力、認知及執行能力密切相關。

### 二、神經傳導物質失衡

神經傳導物質如多巴胺 ( dopamine, DA ) 與正腎上腺素 ( norepinephrine, NE ) 在大腦前額葉皮質區的分泌不足，無法篩選有效的訊息傳遞，導致 ADHD 病人難以集中注意力且行為控制困難，出現衝動與過動的行為。

### 三、基因[5]

ADHD 具高度遺傳性，遺傳率可達 70–90%。某些特定基因異常時也可能提高罹病的風險，如多巴胺受體相關基因 ( D2、D4、D5 )。

### 四、環境因素[6]

早產、出生體重過輕 (<1500 g) 之新生兒，以及孕期母親有酗酒、抽菸或吸毒行為

表 1. ADHD 臨床症狀

A1 注意力不足	A2 過動/衝動
1. 常無法注意細節，粗心犯錯	1. 常坐立不安、動來動去
2. 難長時間維持注意力	2. 常離席、難以久坐
3. 和別人說話時難以專心	3. 常在不適合的情況下亂跑、觸碰或玩弄視野內的任一物體
4. 缺乏時間管理及組織能力	4. 無法安靜地玩或從事休閒活動
5. 常逃避、不喜歡從事需要持續專注的事情	5. 常處於活躍狀態，精力充沛
6. 常弄丟平常需要用的東西	6. 多話，靜不下來
7. 易被外界的刺激吸引而分心	7. 常難以等待、排隊
8. 常沒有遵守指示完成該做的事	8. 常打斷或干擾他人進行活動
9. 容易把注意力放錯地方	9. 常在別人把問題講完前搶答
10. 健忘、容易忘記例行公事	

者，其後代罹患發展相關問題的風險可能較高。此外，若體內合成神經傳導物質所需的微量元素 ( 如鐵、鋅、鎂 ) 不足，亦可能影響神經發育；而精製糖與食物添加物過量攝取亦被視為潛在的不良影響因子。

## 臨床症狀及診斷

依據 DSM 將 ADHD 之臨床症狀區分為 A1 注意力不足與 A2 過動/衝動，分別說明如表 1。

台灣是依據精神疾病診斷與統計手冊 DSM 的診斷方式做標準。同時符合以下 6 點即可診斷為 ADHD，包含：

1. 在 “注意力不足” 或 “過動/衝動” 兩分類項目中出現  $\geq 6$  種的症狀
2. 症狀持續至少 6 個月
3. 這些症狀必須出現在大約 12 歲以前
4. 症狀必須至少出現在 2 種以上的場合 (譬如說家裡、學校、工作場合)
5. 這些症狀確實影響或降低病人的應對能力與生活品質
6. 無法被其他心理疾病更好地定義、解釋 ( 例如：情感障礙、焦慮症 )

在分類上，若過去 6 個月同時符合 A1 和 A2 屬於混合型，此類型佔 ADHD 病人比例最高(約 80%)，符合 A1 注意力不足型(10-15%)次之，而符合 A2 屬於過動及衝動型最少(5%)

## 治療選擇

目前臨床治療以多模式治療 (multimodal treatment)為原則，結合藥物治療、非藥物治療 (心理/行為治療) 與環境支持。治療目標在於改善症狀、促進學習與人際功能，並降低共病風險。在治療選擇上應考量 ADHD 病人的年齡、症狀嚴重程度及共病狀況做個別化的調整(如表 2)[8]

表 2. ADHD 治療選擇

ADHD 病人年齡層	治療重點
幼兒期(<6 歲)	行為治療為主，不建議常規用藥
兒童期(6-12 歲)	行為治療 + 藥物治療並行
青少年期(13-18 歲)	藥物 + 認知行為治療 (CBT)，以強化自我管理
成人期	藥物 + CBT + 職場支持與時間管理訓練

## 藥物治療 (Pharmacological Treatment)

藥物治療能有效改善核心症狀 (注意力不足、過動、衝動行為)，尤其對中重度病人效果最明顯。藥物主要分為中樞興奮劑 (stimulants) 與非中樞興奮劑 (non-stimulants) 兩類。以下依各類別藥物特性加以說明：

### 一、中樞興奮劑 (stimulants) -

#### Methylphenidate (MPH)

為目前台灣核准用於治療注意力不足過動症的第一線藥物，屬於弱效中樞神經興奮

劑，並列為三級管制藥品。其主要作用機轉為抑制多巴胺 (dopamine) 與正腎上腺素 (norepinephrine) 自突觸間隙回收至突觸前神經元，藉此提高這兩種神經傳導物質在突觸間隙的濃度，增強突觸後神經元的刺激作用，進而改善前額葉皮質功能。

Methylphenidate 為一種消旋混合物，由 d-methylphenidate (d-MPH) 與 l-methylphenidate (l-MPH) 以 1:1 比例組成，其中 d-MPH 具有較高的藥理活性。該藥不受食物影響，能良好經由腸胃道吸收，且與血漿蛋白結合率低，因具高親脂性，能有效穿越血腦屏障進入中樞神經系統發揮作用。

目前台灣核准上市的 methylphenidate 製劑主要可分為即釋型 (immediate-release, IR) 與緩釋型 (extended-release, ER) 兩大類。即釋型製劑起效快，作用時間約 3-4 小時，需每日服用 2-3 次以維持療效，適合需要短時間專注或可配合學習時段使用的病人。而緩釋型製劑為採控釋或多層包覆技術，使藥效可持續 8-12 小時，減少每日服藥次數並改善依從性，亦可降低藥效波動所引起的副作用。methylphenidate 藥物製劑比較如表 3.

目前上市的 methylphenidate 緩釋劑型主要採用 SODAS®、OROS® 與 ORADUR® 等三種控釋技術，其設計目的皆在於延長藥效時間、穩定血中濃度並提升服藥依從性。以下介紹各類劑型的作用方式：

(1) 口服圓粒藥物吸收系統 Spheroidal Oral Drug Absorption System (SODAS®)

採多顆粒設計，藥物膠囊內包含速效型和緩釋型顆粒，顆粒外層包覆不同厚度的高分子薄膜，使藥物能在腸胃道中逐步釋放，維持穩定的血中濃度。此劑型的藥效可持續約 8-12 小時，可有效減少每日服藥次數與血中濃度波動。

(2) 滲透壓汞型控釋系統 Osmotic-controlled Release Oral-delivery System (OROS®)

為滲透壓控釋系統，藥錠外層覆有半透膜，水分進入後產生滲透壓，推動藥物自藥錠上的微孔緩慢釋出，使藥物能穩定釋放 10-12 小時。

(3) 多層次藥物控釋技術 + 半固體凝膠劑型 (ORADUR®)

此技術以半固體凝膠基質包覆藥物，外層再以含速效型藥物的膠囊包裹。服用後，膠囊外層可迅速崩解，釋放部分藥物以提供即時藥效；而內層的半固體凝膠則透過擴散機制在腸胃道中緩慢釋放藥物，得以延長藥效持續時間。該技術同時具備抗濫用設計，可防止藥錠被粉碎、抽取或注射濫用，進一步提升用藥安全性。

臨牀上，劑型選擇會依據病人的生活作息、症狀嚴重程度及對藥物反應而調整。治療初期通常以低劑量開始，根據療效與耐受性逐步調整劑量，以達到最佳治療效果並減

表 3. Methylphenidate 各劑型藥物比較

藥品名稱	Ritalin®[9]	Ritalin LA®[10]	Concerta ER®[11]	Methydur SR®[12]
劑型含量規格	10mg	20mg	18 mg 27 mg 36 mg	22 mg 33 mg 44 mg
劑型專利		SODAS®	OROS®	ORADUR®
藥物組成	100%IR	50%IR + 50%ER	22%IR + 78%ER	18%IR + 82%ER
作用時間	3-5 小時	6-8 小時	10-12 小時	8-12 小時
Tmax	2 小時	Tmax1 1-3 小時 Tmax2 5-8 小時	6-10 小時	3-6 小時
T1/2	3 小時	3-4 小時	3.5 小時	6-7 小時
兒童每日劑量	起始：5 mg BID 最大：60 mg	起始：10mg 最大：40mg	起始：18mg 最大：54mg	起始：22mg 最大：44mg
成人每日劑量	起始：20-30mg (BID-TID) 最大：60 mg	起始：20mg 最大：60mg	起始：18-36mg 最大：72mg	起始：22mg 最大：44mg
劑量增加方式		10 mg QW	18 mg QW	11 mg QW
注意事項	最後劑量應於 18 點前服用	可將膠囊打開， 服用膠囊內藥粒	不可咀嚼、剝半 或磨粉	不可咀嚼、剝半 或磨粉
常見副作用 及處置方式	<ul style="list-style-type: none"> <li>失眠 - 短效 MPH 於下午 6 點前服用/長效 MPH 於上午 9 點前服用</li> <li>噁心、食慾不振 - 飯後服藥</li> <li>生長延遲 - 定期停藥，適當給予藥物假期，同時可評估治療效果</li> </ul>			

少副作用。

## 二、非中樞興奮劑 ( non-stimulants )

### (一) 選擇性正腎上腺素再回收抑制劑 SNRI

(selective norepinephrine reuptake inhibitor)

#### 1. Atomoxetine ( Mixre® ) [13]

為治療注意力不足過動症( ADHD )的第二線藥物。由於無成癮與濫用的風險，因此未被列為管制藥品。其主要作用機轉為提升

前額葉皮質區內正腎上腺素 ( norepinephrine ) 的濃度，以改善病人的專注力與認知功能。

Atomoxetine 需透過逐漸累積達到穩定的血中濃度後方能產生療效，通常需持續服用 2 至 4 週。因其作用建立較慢，治療期間不建議採取「藥物假期」或自行中斷用藥，以免影響療效。建議劑量如表 4：

表 4. Atomoxetine 使用建議劑量

	Children and Adolescents( ≤ 70 kg)	Children and Adolescents( > 70 kg)
使用頻率		每日 1-2 次
初始劑量	0.5 mg/kg/day	40 mg/day
目標劑量 (3 日後)	1.2 mg/kg/day	80 mg/day
最大劑量 (2-4 週後)	1.4 mg/kg/day or 100 mg/day, whichever is less	100 mg/day
肝功能調整	Moderate impairment (Child-Pugh class B): 一般劑量的 50% Severe impairment (Child-Pugh class C): 一般劑量的 25%	
常見副作用	<ul style="list-style-type: none"> <li>噁心嘔吐、腸胃不適，可與食物併服來緩解症狀</li> <li>頭痛、血壓上升、便祕、嗜睡</li> <li>少數病人會出現自殺想法，須持續觀察是否有異常情緒變化</li> <li>必須整顆吞服，不可以打開膠囊，因它是一種眼睛刺激物</li> </ul>	
注意事項	<ul style="list-style-type: none"> <li>若內容物不小心接觸到眼睛、手或其他地方的皮膚，應立即用清水清洗</li> <li>Atomoxetine 停藥不須逐漸減量</li> </ul>	

#### 2. Viloxazine ( Qelbree® )

2021 年美國 FDA 核准用於治療 6-17 歲的 ADHD 病人，並在隔年擴大核准用於成人 ADHD 病人。作用機轉同 atomoxetine 為選擇性正腎上腺素再回收抑制劑，目前台灣尚未上市。在一項臨床試驗中，50 位受試者分別先使用平均劑量 60mg 的 atomoxetine(25-100mg QD)，並且在 5 日後(atomoxetine 完全代謝後)改用平均劑量 300mg 的 viloxazine (100-600mg QD)，分別比較了治療效果及起效時間的差異[14]。

如圖 1 所示，根據 ADHD Rating Scale-5 ( ADHD-RS-5 ) 評估結果顯示，無論是注意力不足型、過動/衝動型或混合型的 ADHD 病人，接受 viloxazine 治療後的評分均顯著下降，顯示該藥物能在各類型 ADHD 症狀上均帶來明顯的改善效果。在起效時間方面，如圖 2，viloxazine 的治療反應通常可於治療後約 2 週內出現，而 atomoxetine 則約需 4 週左右症狀才會顯著改善，顯示 Viloxazine 具有較快的起效速度。[14]

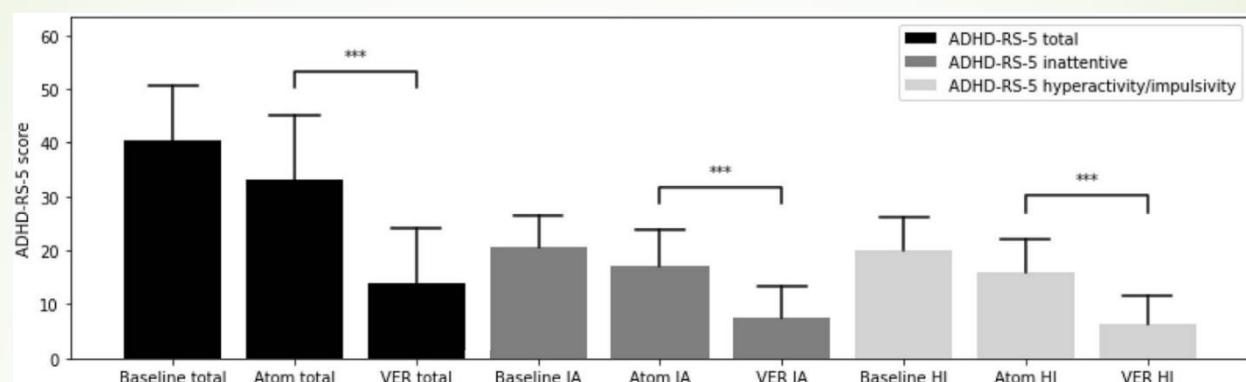


圖 1. 比較基線、使用 Atomoxetine 期間及使用長效 Viloxazine 期間之 ADHD-RS-5 評分[14] \*\*\* $p < 0.00001$ . ADHD attention-deficit hyperactivity disorder, Atom atomoxetine, HI hyperactivity/impulsivity, IA inattentive, RS rating scale, VER viloxazine extended-release

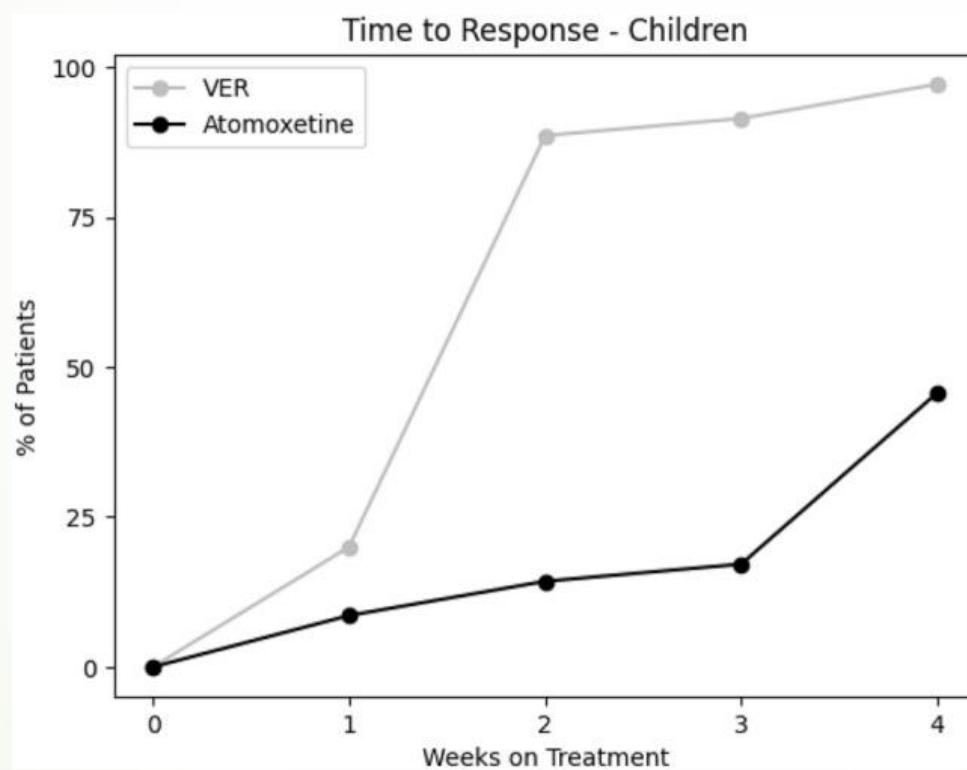


圖 2. 每週累積比較，使用長效釋放 Viloxazine ( VER ) 相較於 Atomoxetine 之兒童正向反應比例[14]

## 3. 正腎上腺素-多巴胺再吸收抑制劑

NDRI (Norepinephrine and dopamine reuptake inhibitor)

**Bupropion (Wellbutrin XL®)[15]**

美國 FDA 尚未批准用於 ADHD 的治療 ( off-label use )，本身是一種抗憂鬱的藥品，適用於有共病憂鬱症的 ADHD 病人。初始劑量 1.5-3 mg/kg/day，最大劑量為 6mg/kg/day 或 300mg/day。為避免副作用產生，建議從小劑量開始給予，再逐漸調整至目標劑量。另外 bupropion 可能誘發嚴重癲癇，禁用於有癲癇的孩童。

4.  $\alpha$ 2-腎上腺素促效劑( $\alpha$ 2- Adrenergic agonist)

**Clonidine (Catapres®)[16]**

美國 FDA 已核准用於治療 ADHD 的單一療法或與 stimulants 併用的輔助治療，屬於第三線治療藥物。因其具有鎮靜效果，適用於對 MPH 或 atomoxetine 反應不佳且以過動 / 衝動為主要症狀的病人。使用建議劑量如表 5。

表 5. Clonidine 治療 ADHD 建議劑量

體重	27 - 40.5 kg	40.5 - 45 kg	> 45 kg
初始劑量	0.05 mg HS	0.1 mg HS	
劑量調整 (每 2-3 天)	0.05 mg	0.1 mg	
每日最大劑量	0.2 mg	0.3 mg	0.4 mg

在臨床使用上，需連續服藥約 2 週後方可逐漸顯現療效。為避免血壓出現突發性變化，治療開始與結束時皆應採取漸進式劑量調整，逐步增加或減少劑量。治療期間不可自行中斷給藥，以免引發反彈性高血壓、心跳加速、頭痛等戒斷症狀。

**心理與行為治療 ( Behavioral and Psychological Interventions ) [17]**

心理與行為治療在 ADHD 照護中扮演重要角色。心理治療在兒童期尤其重要，可作單獨治療( 輕症 )或與藥物合併( 中重度 )。行為治療( Behavioral Therapy )則透過明確規則與獎懲制度，協助病人培養自我控制與穩定習慣，常見方式包括家長行為訓練、教師協助訂立規範與獎勵措施、代幣制或行為契約，以及以正向強化為核心的介入方式。其中之認知行為治療( Cognitive Behavioral Therapy, CBT )則特別適用於青少年與成人，可提升時間管理與組織能力、減少拖延與分心、改善焦慮與自我懷疑等情緒困擾，並教授如運用行事曆、分解任務與設定提醒等具體技巧。此外，社交技巧訓練 ( Social Skills Training )著重改善人際互動能力，包含學習輪流、傾聽、控制衝動發言等技巧，以及處理衝突與拒絕的策略，以全面支持病人的社會適應與人際發展。

**教育與環境支持 ( Educational & Environmental Support )**

ADHD 之病人在學校與家庭的支持同樣重要。學校介入包括制定個別化教育計畫、調整學習環境如座位安排與降低干擾、提供延長考試時間或分段完成作業的彈性措施，並搭配課程輔導與心理支持，以協助學生因應學習與專注挑戰。

家庭層面的支持包括建立穩定規律的作息、設定清楚的家庭規範與獎勵制度、家長積極參與治療計畫與相關教育課程，同時避免對孩子過度責備或與他人比較，以營造正

向且一致的成長環境。

## 結論

注意力不足過動症(ADHD)會影響學習、人際與情緒調節，需及早診斷並採多模式治療。臨床證據顯示，結合行為介入與藥物治療，多數病人可達到顯著改善，約有70–80%個案對中樞興奮劑(如methylphenidate)有良好反應。對反應不足或無法耐受者，可

使用非興奮劑如atomoxetine或α2刺激劑；近年新興的 viloxazine 亦展現良好效果，研究顯示症狀改善較 atomoxetine 更快，約在2週即可見效。整體而言，持續追蹤、個別化調整治療計畫，並搭配家庭與學校支持，可顯著提升病人功能與生活品質。持續追蹤與多專業合作(醫師、心理師、家長與教師)是成功治療的關鍵。

## 參考文獻

1. Willcutt EG. The prevalence of DSM-IV attention-deficit / hyperactivity disorder: a meta-analytic review. *Neurotherapeutics*. 2012;9(3):490–9.
2. 衛生福利部心理健康司. 注意力不足過動症心理健康促進. <https://dep.mohw.gov.tw/DOMHAOH/cp-4911-76241-107.html>. Accessed 2024. 05.24
3. Sharma A, Couture J. A review of the pathophysiology, etiology, and treatment of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Ann Pharmacother*. 2014;48(2):209–25.
4. Albajara Sáenz A, Villemonteix T, Massat I. Structural and functional neuroimaging in attention-deficit /hyperactivity disorder. *Dev Med Child Neurol*. 2019; 61(4):399–405.
5. Williams NM, Zaharieva I, Martin A, Langley K, Mantripragada K, Fossdal R, et al. Rare chromosomal deletions and duplications in attention-deficit hyperactivity disorder: a genome-Wide analysis. *Lancet*. 2010;376(9750):1401–8.
6. Banerjee TD, Middleton F, Faraone SV. Environmental risk factors for attention-deficit hyperactivity disorder. *Acta Paediatr*. 2007;96(9): 1269–74.
7. Association AP. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* 《精神疾病診斷與統計手冊》. DSM-5-TR ed2013 0518.
8. Wolraich ML, Hagan JF, Jr., Allan C, Chan E, Davison D, Earls M, et al. Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents. *Pediatrics*. 2019;144(4).
9. 衛生福利部食品藥物管理署 Ritalin® 仿單.
10. 衛生福利部食品藥物管理署 Ritalin LA® 仿單.
11. 衛生福利部食品藥物管理署 Concerta ER® 仿單.
12. 衛生福利部食品藥物管理署 Methyldur SR® 仿單.
13. 衛生福利部食品藥物管理署 Mixre® 仿單.
14. Price MZ, Price RL. Extended-Release Viloxazine Compared with Atomoxetine for Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *CNS Drugs*. 2023;37(7):655–60.
15. 衛生福利部食品藥物管理署 Wellbutrin XL® 仿單.
16. 衛生福利部食品藥物管理署 Catapres ® 仿單.
17. Kaplan A, Adesman A. Clinical diagnosis and management of attention deficit hyperactivity disorder in preschool children. *Curr Opin Pediatr*. 2011;23(6):684–92.



# 卡爾曼氏症—嗅覺與性腺功能缺乏的交會點

陳曉薇 藥師

## 前言

卡爾曼氏症候群( Kallmann syndrome, KS )是一種罕見的遺傳性疾病，其核心臨床特徵為性腺發育遲滯或功能不足，同時合併嗅覺缺失或減弱( anosmia/hyposmia )。病因源自下視丘促性腺荷爾蒙釋放荷爾蒙( gonadotropin-releasing hormone, GnRH )神經元缺乏或功能異常，導致黃體生成素( luteinizing hormone, LH )與卵泡刺荷爾蒙( follicle-stimulating hormone, FSH )分泌不足，進而影響青春期發育與生殖功能。由於此疾病同時涉及生殖內分泌、神經發育及生長成熟，其臨床表現多在青春期前後才被察覺，對病人身心健康與生活品質均有長期影響。本文旨在建立對 KS 的整體性與臨床導向認識，並聚焦於當前可行的荷爾蒙治療策略、藥物選擇與監測要點，以作為藥事照護、用藥教育與跨專業溝通的參考。

## 流行病學

卡爾曼氏症候群屬於促性腺荷爾蒙缺乏症( isolated hypogonadotropic

hypogonadism, IHH )的亞型，促性腺荷爾蒙缺乏症( IHH )影響男性與女性，但男性病人顯著多於女性。依據芬蘭的研究估計，其中 KS 的盛行率約為 1:48,000，其中男性為 1:30,000，女性為 1:125,000 (  $p = 0.02$  ) [1]。在臺灣，卡爾曼氏症候群已列入罕見疾病通報個案中。

## 病理機轉

卡爾曼氏症候群表現的性腺發育遲滯或功能不足之機轉與下視丘促性腺荷爾蒙釋放荷爾蒙( GnRH )相關，其為源自於下視丘所分泌的荷爾蒙，可刺激腦下垂體前葉釋放黃體生成素( LH )和卵泡刺荷爾蒙( FSH )，進而調控性腺( 睾丸或卵巢 )的功能與性荷爾蒙分泌，維持生殖能力與性成熟 [2,3]。不同於大多數腦部神經元，胚胎分化 GnRH 神經元是起始於鼻腔附近的嗅覺板( olfactory placode )，沿著嗅覺神經( olfactory nerve, ON )和犁鼻神經( vomeronasal nerve, VN )的軸突向前腦進行延伸，並沿末端神經

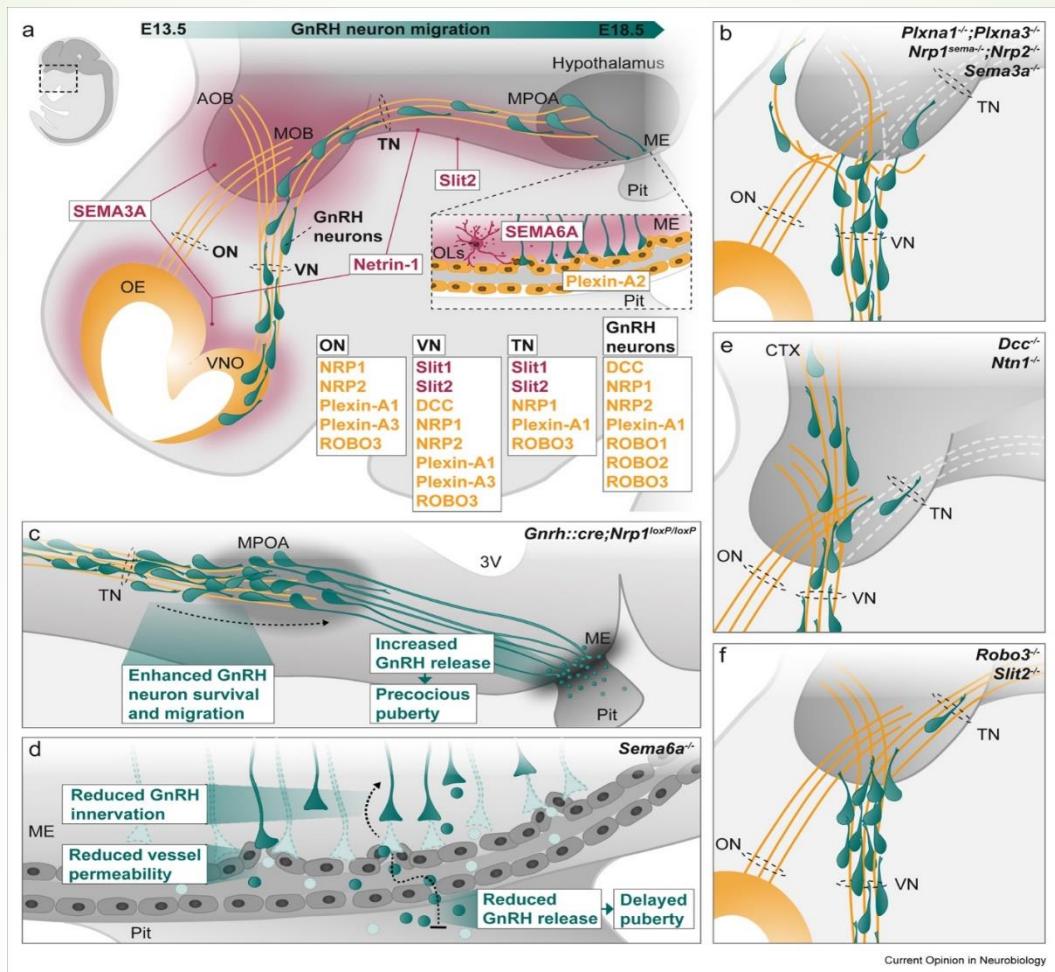


圖 1: 基因異常影響軸突導向機制 (直接或間接) 調控 GnRH 神經元的遷移與正中隆起 (median eminence, ME) 之神經支配機轉。[4] a 圖為正常發展 · b,c,d,e,f 圖為基因異常。

OE : olfactory epithelium ; VNO : vomeronasal organ ; ON : olfactory nerve ; VN : vomeronasal nerve ; AOB : accessory olfactory bulb ; MOB : medial olfactory bulb ; TN : terminal nerve ; MPOA : medial preoptic area ; ME : median eminence

( terminal nerve, TN ) · 最終抵達下視丘的內側視前區 ( medial preoptic area, MPOA ) · 最後將 GnRH 神經軸突投射至正中隆起 ( median eminence, ME ) 來釋放 GnRH · 並啟動下視丘 - 腦下垂體 - 性腺軸 ( hypothalamic-pituitary-gonadal axis, HPG axis ) [4] 。( 圖 1a )

而卡爾曼氏症候群的病理機轉源自於胚胎分化 GnRH 神經元無法正常延伸進入大腦下視丘的內側視前區。軸突導引蛋白 ( axon

guidance proteins ) · 如 semaphorins ( SEMA3A ) · netrins 和 slits · 會導引 GnRH 神經元正確定位。若導引訊號異常 ( 如 SEMA3A 基因功能缺失突變 ) · GnRH 神經元可能錯位或滯留於鼻間質而無法正常延伸進入大腦 · 導致神經遷移異常及嗅覺喪失。嗅覺喪失為卡爾曼氏症候群之特殊表現 · 也是與促性腺荷爾蒙缺乏症最大的差異。

迄今已確認超過 30 種相關基因 · 包含 ANOS1 · FGFR1 · PROKR2 · CHD7 等 [4] 。

這些基因大多干擾 GnRH 神經元與嗅覺神經元在胚胎期的共同發育路徑(圖 1- b, c, d, e, f)。因此形成卡爾曼氏症候群表現出「嗅覺異常合併性腺功能缺乏」的典型臨床組合。促性腺荷爾蒙缺乏症的遺傳模式複雜，包括常染色體顯性 ( autosomal dominant )、常染色體隱性 ( autosomal recessive ) 及 X 連鎖隱性遺傳( x-linked recessive )。部分病例呈現複雜寡基因遺傳 ( oligogenic inheritance )，多個基因交互突變共同影響疾病表現[5-8]。由於 GnRH 神經元遷移依賴嗅神經路徑，因此嗅神經發育異常常伴隨 GnRH 缺陷，解釋了部分病人嗅覺喪失的原因。

## 臨床表現

卡爾曼氏症候群之臨床表現為性腺發育遲滯或功能不足，合併嗅覺缺失或減弱。性腺發育遲滯或功能不足的表現依據生長階段而有不同。在新生兒期時，男性新生兒可能表現為陰莖過小 ( microphallus ) 及/或隱睪症 ( cryptorchidism )。女性新生兒通常無明顯的生殖道異常。兒童期之 HPG 軸處於休眠狀態，IHH 可能透過非生殖性表徵被懷疑，例如嗅覺缺失、唇裂、顎裂或聽力異常等。青春期則病人可能為完全型 IHH ( 缺乏第二性徵，女性原發性閉經，男性缺乏男性化特徵及生長突增 ) 或部分型 IHH ( 性徵輕微但發育停滯 )。未進入青春期者常呈閹人樣體型 ( eunuchoid body habitus )，長骨骨骺閉合延遲，臂展常超過身高 5 公分以上[9]

## 診斷

卡爾曼氏症候群之診斷包含先天性促性腺激素低下症 ( congenital hypogonadotropic hypogonadism, CHH ) 與嗅覺喪失或減弱 ( anosmia / hyposmia )。因無法直接測量門脈循環中的 GnRH，因此多為間接證據。先天性促性腺荷爾蒙缺乏症常見[9]：

1. 腦下垂體前葉的其他功能正常 ( 如甲狀腺、腎上腺軸 )。
2. 腦部 MRI 顯示下丘腦及腦下垂體外觀正常，建議細切面掃描嗅球區以檢測微細結構異常，有助於決定基因檢測策略。
3. 青春期後血清性類固醇仍處於低濃度 ( 非診斷標準 )：清晨男性睾固酮 ( testosterone )  $< 100 \text{ ng/dL}$  ( $< 3.5 \text{ nmol/L}$ )；女性雌二醇 ( estradiol )  $< 20 \text{ pg/mL}$  ( $< 73 \text{ pmol/L}$ )。
4. 血清促性腺荷爾蒙 ( LH、FSH ) 濃度偏低或正常，而非原發性性腺衰竭所見的升高值 ( $< 4\text{--}5 \text{ IU/L}$ )。因原發性性腺功能減退可導致 LH、FSH 升高，由此可鑑別 KS 之非原發性性腺衰竭。

除了先天非性腺之異常 ( 嗅覺缺失、唇顎裂 ) 外，確診 KS 需排除體質性生長與青春期延遲 ( Constitutional Delay of Growth and Puberty, CDGP ) 及功能性下視丘閉經 ( Functional Hypothalamic Amenorrhea, FHA )，因此通常病人需至 18 歲左右才能確診。

## 治療

Kallmann 氏症候群 (Kallmann Syndrome, KS) 除生殖軸功能低下外，同時伴隨嗅覺缺失或減退。臨床治療上，因 KS 病人之嗅覺缺失或減退並無適當治療方式，因此使用賀爾蒙替代療法 (Hormone Replacement Therapy, HRT) 或促性腺荷爾蒙療法，達到恢復第二性徵發育以及在有生育需求時促進生殖功能為治療目標[9]。

1. 賀爾蒙替代療法 (HRT) — 促進第二性徵發育與維持性腺功能 (表 1)，對於兒童期確診且病因明確的病人，應在青春

期開始的平均年齡 (約 11 歲) 接受青春期誘導治療。12 歲後延遲診斷者則於診斷時啟動 HRT。兩組的最終劑量通常相同，然而對於發病年齡較大的病人，劑量會更頻繁地增加以促進青春期更快發展 [15]。

- 促性腺荷爾蒙療法或脈衝式 GnRH 療法 — 促進生育能力
  - 女性：促性腺荷爾蒙療法 (hCG + FSH 或 hMG) 是主要方法，但多胎妊娠率和卵巢過度刺激症候群 (Ovarian HyperStimulation Syndrome, OHSS)

表 1. Kallmann 氏症候群賀爾蒙替代療法 (HRT) [10,12-14]

治療項目	女性	男性
主要治療目標	促進乳房發育、子宮與骨骼成熟；建立規律月經週期	促進男性第二性徵發育；使血清睪固酮維持於正常成年男性範圍
首選用藥	雌激素貼片：17-β Estradiol (經皮貼片)	睪固酮注射劑：testosterone cypionate 或 enanthate
起始劑量	低劑量起始：0.08–0.12 mcg/kg/day (經皮)	低劑量起始：50 mcg / 每 4 週 (IM 注射)
劑量調整	逐年緩慢增加，模擬青春期自然變化	逐步增加劑量，使血清 testosterone 濃度達 500–600 ng/dL (正常成年男性中位值)
給藥途徑理由	① 經皮可避免肝臟首渡代謝 ② 不抑制 IGF-I，有利於達到峰值骨量 (peak bone mass) ③ 靜脈血栓風險較低	注射劑為標準治療：安全且兒科醫師接受度高
後續需加入的治療	乳房發育完成後加入黃體素預防子宮內膜增生，例如：Micronised progesterone 200 mg，每月第 1–12 天給藥	無需額外荷爾蒙 (除非合併不孕症治療時需加用 hCG / FSH)
其他可用劑型	—	① 睪固酮凝膠：較少使用於青少年，且有接觸傳遞風險 ② 鼻腔睪固酮：可避免接觸傳遞 口服睪固酮：具肝毒性，不建議使用
不建議使用的劑型	—	口服睪固酮：具肝毒性，不建議使用
使用注意事項	監測乳房發育、子宮厚度、骨密度	凝膠使用須避免接觸傳遞：睡前塗抹、避免他人皮膚接觸、確保完全乾燥

風險較高，建議採用低劑量方式遞增 [16]。

- (2) 男性：傳統療法為 hCG 結合重組 FSH (rFSH) 或 hMG，以誘導精子生成。精子最早可於治療後 12 個月出現(通常需要 3 年或更久)，睪丸體積小 (1 – 3 mL) 或有隱睪病史者需更長療程。研究顯示對於睪丸體積小的病人，先單獨使

用 rFSH 進行預處理 (priming)，可能有助於最大化精子產量。[17]

- (3) 脈衝式 GnRH 療法：模擬下視丘的脈衝分泌，為最接近生理的治療方式 (表 2)。此療法在部分國家已投入使用，但在美國除某些醫學中心可作為研究性治療使用外，尚未普及。

表 2：脈衝式 GnRH 療法[16,18]

性別	GnRH 起始劑量	脈衝間隔	備註
男性	25 ng/kg	每 120 分鐘一次，以幫浦持續輸注	根據需要調整劑量，直到血清睪酮濃度恢復正常。每 2-3 個月測量睪丸大小並進行精液分析。
女性 < 50Kg	2.5 µg / pulse	每 60-90 分鐘注射一次，以幫浦持續輸注	最具生理性的 IV 劑量為：75 ng/kg/ pulse。逐步遞增，直到誘導排卵所需的最小劑量。在臨床實務中，脈衝式 GnRH 療法可在排卵後停止，接者以人類絨毛膜促性腺荷爾蒙來支持黃體功能。
女性 ≥50Kg	5 µg / pulse		

## 副作用

女性 KS 患者使用 HRT 治療，而雌激素荷爾蒙的使用與多種癌症的高發生率有關。2025 年美國臨床腫瘤學會 (ASCO) 年會摘要顯示，使用 TriNetX 的美國協作網路將 18 歲以上女性 KS 患者依是否接受 HRT 進行分組，並以傾向分數配對進行年齡、種族及共病因素的控制，最終共納入 2 組各 14,895 名病人。調查女性 KS 患者中雌激素荷爾蒙相關癌症的發生率。與停經後使用 HRT 之女性罹患乳癌及靜脈血栓栓塞風險較高[19]不同。研究發現女性 KS 患者未接受 HRT 的病人罹患乳癌及深層靜脈血栓的風險顯著高於接受 HRT 者 (乳癌 HR 0.409, p < 0.001；

DVT HR 0.948, p = 0.036)，而在子宮、卵巢、子宮頸、及大腸直腸癌或肺栓塞等發生率上則無顯著統計差異[20]。此研究增進了對 HRT 在罕見性內分泌疾病病人中安全性的理解，但仍需進一步研究以解析生理與分子機制。

男性病人在接受 HRT 或促性腺激素荷爾蒙治療期間，可能出現的副作用包括紅血球增多症與前列腺癌風險上升。其中，紅血球增多症通常定義為血比容 (hematocrit) > 54% 或血紅素 (hemoglobin) > 17.5 g/dL。

值得注意的是，即使長期接受 HRT，男性 IHH 病人的骨質密度仍顯著低於健康男性[21]，顯示單純補充性腺類固醇仍不足以

完全恢復骨骼健康，提示可能仍需額外介入以達到最佳骨骼保護效果。因此，臨床實務中除定期監測睪固酮濃度外，亦應追蹤血球比容、前列腺特異抗原(PSA)及骨質密度，以降低治療風險並確保長期安全性。

## 結論

卡爾曼氏症候群為結合神經與內分泌異常的罕見疾病，其臨床表現跨越生殖、神經、心理及代謝多個層面。藥師在治療過程中不僅負責HRT之療效與副作用監測與進行調整建議，亦在長期追蹤、服藥配合度、生活品質及生育規劃提供重要支持。

## 參考文獻

1. Laitinen EM, Vaaralahti K, Tommiska J, Eklund E, Tervaniemi M, Valanne L, et al. Incidence, phenotypic features and molecular genetics of Kallmann syndrome in Finland. *Orphanet J Rare Dis.* 2011 Jun 17;6:41.
2. Ma Y, Fan X, Han J, Cheng Y, Zhao J, Fang W, et al. Critical illness and sex hormones: response and impact of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2025;16:20420188251328192.
3. Belchetz PE, Plant TM, Nakai Y, Keogh EJ, Knobil E. Hypophysial responses to continuous and intermittent delivery of hypothalamic gonadotropin-releasing hormone. *Science.* 1978;202(4368):631-3.
4. Eljo Y, van Battum, Marleen H, van den Munkhof, R, Jeroen Pasterkamp. Novel insights into the regulation of neuron migration by axon guidance proteins. *Current Opinion in Neurobiology.* 2025; 92:103012.
5. Pingault V, Bodereau V, Baral V, Marcos S, Watanabe Y, Chaoui A, et al. Loss-of-function mutations in SOX10 cause Kallmann syndrome with deafness. *Am J Hum Genet.* 2013;92:707-24
6. Miraoui H, Dwyer AA, Sykiotis GP, Plummer L, Chung W, Feng B, et al. Mutations in FGF17, IL17RD, DUSP6, SPRY4, and FLRT3 are identified in individuals with congenital hypogonadotropic hypogonadism. *Am J Hum Genet.* 2013;92:725-43.
7. Tornberg J, Sykiotis GP, Keefe K, Plummer L, Hoang X, Hall JE, et al. Heparan sulfate 6-O-sulfotransferase 1, a gene involved in extracellular sugar modifications, is mutated in patients with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108(28):11524-9.
8. Quaynor SD, Kim HG, Cappello EM, Williams T, Chorich LP, Bick DP, et al. The prevalence of digenic mutations in patients with normosmic hypogonadotropic hypogonadism and Kallmann syndrome. *Fertil Steril.* 2011;96(6):1424-1430.e6.
9. Isolated gonadotropin-releasing hormone deficiency. <https://www.uptodate.com/contents/isolated-gonadotropin-releasing-hormone-deficiency-idiopathic-hypogonadotropic-hypogonadism/> Accessed 10 Oct 2025.
10. Ankarberg-Lindgren C, Elfving M, Wiklund KA, Norjavaara E. Nocturnal application of transdermal estradiol patches produces levels of estradiol that mimic those seen at the onset of spontaneous puberty in girls. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(7):3039-44.
11. Dural O, Ulusoy HE, Tikiz MA, Gurbanova T, Yasa C, Ugurlucan FG, et al. Effects of hormone replacement therapy on low bone mineral density in adolescents and young women with hypogonadism: comparison of oral and transdermal 17 beta-estradiol administration. *J Pediatr*

- Adolesc Gynecol. 2022;35(6):634-7.
12. Taboada M, Santen R, Lima J, Hossain J, Singh R, Klein KO, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral and transdermal 17 $\beta$  estradiol in girls with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(11):3502-10.
13. Çakır ED, Sağlam H, Eren E, Özgür T, Tarım ÖF. Retrospective evaluation of pubertal development and linear growth of girls with Turner syndrome treated with oral and transdermal estrogen. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2015;28(11-12):1219-26.
14. Shah S, Forghani N, Durham E, Neely EK. A randomized trial of transdermal and oral estrogen therapy in adolescent girls with hypogonadism. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2014;2014(1):12.
15. Delayed puberty: approach to evaluation and management. <https://www.uptodate.com/contents/delayed-puberty-approach-to-evaluation-and-management/> Accessed 10 Oct 2025.
16. Overview of ovulation induction. <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-ovulation-induction/> Accessed 10 Oct 2025.
17. Lee HS, Shim YS, Hwang JS. Treatment of congenital hypogonadotropic hypogonadism in male patients. *Ann Pediatr Endocrinol.* 2022;27(3):176-182.
18. Induction of fertility in males with secondary hypogonadism. <https://www.uptodate.com/contents/induction-of-fertility-in-males-with-secondary-hypogonadism/> Accessed 10 Oct 2025.
19. Pinkerton JV. Hormone Therapy for Postmenopausal Women. *N Engl J Med.* 2020 Jan 30;382(5):446-55.
20. Sarah Eidbo, Akshay Ratnani, Muluken Megiso, Sam Joseph King, Maxim Barnett. Long-term oncological implications of hormone-replacement therapy in women with Kallmann syndrome: a propensity-matched study from the Global Federated Health Research Network. *J Clin Oncol* 43, e22525-e22525(2025).
21. Testosterone treatment of male hypogonadism. <https://www.uptodate.com/contents/testosterone-treatment-of-male-hypogonadism/> Accessed 10 Oct 2025.
22. De Silva NL, Hyams E, Grant B, Dixit P, Bassi R, Bassett P, et al. Incomplete evidence of bone density normalization following long-term reproductive hormone treatment in men with hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2025;dgaf488.



## 用藥安全資訊

鄭景耀 藥師

### 一、Valproate 可能增加孩童神經發育障礙及胎兒出生體重偏低[1]

英國 MHRA 發布男性於女性受孕前使用 valproate 可能增加孩童神經發育障礙風險及懷孕期間暴露於 valproate 可能導致胎兒出生體重偏低相關安全資訊。醫療人員應注意以下事項：

1. 流行病學研究顯示，曾於子宮內暴露 valproate 之胎兒，出生體重平均較輕，且相較未暴露於 valproate 或暴露於 lamotrigine 之胎兒，發生低出生體重 (<2500 g) 或胎兒小於妊娠年齡 (small for gestational age) 之風險較高。
2. 女性病人在懷孕期間使用含 valproate 相關成分藥品可能導致其子女具出生缺陷或神經發育障礙等重大風險，故應嚴格遵守現行相關風險預防措施（如懷孕前接受風險評估、執行避孕計畫、孕期禁用或限縮使用等）。
3. 男性病人在女性受孕前 3 個月內使用含 valproate 相關成分藥品，其所生子女亦

可能具神經發育障礙之潛在風險；處方醫師應告知病人在治療期間及停藥後 3 個月內，需與伴侶採取有效避孕措施並避免捐精，若病人有生育計畫，應進行討論並考慮合適的替代治療方案。

#### 本院品項 (5 項)：

1. Valproate sodium tab 500mg  
(Depakine chrono f.c. tab 500mg; 帝拔癲持續性藥效膜衣錠 500 毫克)
2. Valproate sodium tab 200mg  
(Depakine GR tab 200mg; 帝拔癲腸溶錠)
3. Valproate sodium soln 200mg/mL  
(Depakine oral soln 200mg/mL, 40mL; 帝拔癲口服液)
4. Valproate sodium inj 400mg  
(Depakine inj 400mg/4mL; 帝拔癲凍晶注射劑 400 公絲/小瓶)
5. Valproate sod. inj 100mg/mL, 4mL  
(Depavent Inj 400mg/4mL; 癲立平注射劑 100 毫克/毫升)

## 二、Pseudoephedrine 成分藥品 仿單之禁忌與警語及注意事項 修訂內容[2]

依據衛生福利部食品藥物管理署公告，處方藥品中文仿單內容：

- 【禁忌】需加刊：嚴重高血壓(收縮壓 180mmHg 和 /或舒張壓 120mmHg)、末期腎病或在進行透析之病人。
- 【警語及注意事項】處加刊：可逆性後腦病變症候群 (posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES) 和可逆性腦血管收縮症候群 (reversible cerebral vasoconstriction syndrome, RCVS)

此風險會因病人具嚴重或未控制(未受治療或頑固性)高血壓、嚴重急/慢性腎病或腎衰竭而增加。使用含 pseudoephedrine 藥品時若發生以下症狀：突發嚴重頭痛或雷擊性頭痛、噁心、嘔吐、混亂、癲癇和 /或視力障礙，應立即停藥並尋求醫療協助。大部分發生 PRES 或 RCVS 的案例在停藥並接受適當治療後會痊癒。

- 僅限短期使用，應避免長期或過量使用。未滿 12 歲有腎功能不全或高血壓之兒童患者，須經醫師評估後謹慎使用。

### 本院品項 (1 項)：

- Cetirizine, Pseudoephedrine 5/120 (Hiros S.R.M. cap 5/120mg; 喜洛緩釋微粒膠囊)

## 三、含 Burosumab 成分藥品可能增加嚴重高血鈣風險[3]

Burosumab 適應症為性聯遺傳型低磷酸鹽症(X-linked hypophosphatemia, XLH)：適用於 1 歲以上兒童與青少年，及合併有 XLH 相關骨骼疾病之成人。

加拿大 Health Canada 發布警訊，說明既有三發性副甲狀腺功能亢進(tertiary hyperparathyroidism)病史和其他高血鈣風險因子(如長期活動受限、脫水、維生素 D 過多、腎功能不全)之病人，使用含 burosumab 成分藥品可能增加嚴重高血鈣風險。醫療人員應注意以下事項：

- 使用 burosumab 治療的病人曾發生血鈣上升或副甲狀腺素濃度上升的情形，因此建議於治療前和治療期間監測病人的血鈣和副甲狀腺素濃度。
- 既有三發性副甲狀腺功能亢進病史和高血鈣風險因子(如長期活動受限、脫水、維生素 D 過多、腎功能不全)的病人，使用 burosumab 可能增加嚴重高血鈣的風險，而中重度高血鈣病人在病情得到充分控制前不建議使用 burosumab。
- 長期或嚴重高血鈣可能導致腎損傷、心律異常和神經系統功能障礙，應於用藥前告知病人潛在的高血鈣風險，以及若出現疑似高血鈣相關症狀時(如便祕、噁心、嘔吐、腹痛、喪失食慾和多尿等)，應尋求醫療協助。

### 本院品項 (1 項)：

- Burosumab inj 10mg/1mL (Crysvita inj 10mg/1mL; 磷平 10 毫克注射液)

#### 四、Opioid 類(鴉片類)止痛藥長期使用之誤用、濫用、成癮及致命和非致命過量等風險[4]

美國 FDA 要求鴉片類止痛藥品應更新仿單，強調長期使用之誤用、濫用、成癮及致命和非致命過量等風險，並協助醫療人員及病患理解長期處方鴉片類止痛藥品的風險與效益。食品藥物管理署說明，包含 alfentanil、buprenorphine、butorphanol、codeine、fentanyl 、 pethidine(meperidine) 、 methadone 、 morphine 、 nalbuphine 、 opium 、 oxycodone 、 remifentanil 、 sufentanil 、 tramadol 成分，其中文仿單已刊載成癮、濫用、不當使用及藥物依賴性等相關安全性資訊，惟尚未刊載如和 gabapentinoid 類藥品之藥品交互作用、過量之中毒性腦白質病變、引起食道障礙等相關安全性資訊。醫療人員應注意以下事項：

1. 長期使用鴉片類止痛藥品可能具有誤用、濫用、成癮及過量的風險，處方該類藥品前應謹慎評估病人用藥之風險效益。
2. 若病人需使用鴉片類止痛藥品，宜考慮以速放劑型作為需要時使用之第一線治療，並保留緩釋/長效劑型於嚴重且持續性疼痛無法以其他替代治療有效控制時才使用。
3. 處方鴉片類止痛藥品時，應依照病人治療目標，開立最低有效劑量和最短用藥天數。由於鴉片類藥品過量的風險隨劑量增加而上升，且整個療程期間皆可能發生嚴重傷害，故調高劑量應保留於病人對較低劑量反應不佳且臨床效益明顯

大於其重大風險時。

4. 應定期評估病人用藥的風險效益及持續用藥之必要性，並監測病人是否出現成癮、誤用或濫用的徵兆。
5. 使用鴉片類藥品於可能具生理性依賴的病人時，應避免快速減低劑量或突然停藥，因可能導致嚴重的戒斷症狀、無法控制的疼痛或自殺。
6. 應告知病人使用鴉片類藥品可能的嚴重風險及遵照醫囑用藥之重要性；提醒併用酒精、benzodiazepines、或其他中樞神經抑制劑(如 gabapentinoids)時，可能增加鴉片類藥品過量的風險，並衛教病人識別呼吸抑制的症狀和徵象，若出現相關症狀時需立即就醫。

#### 本院品項：

1. Buprenorphine 2mg, Naloxone 0.5mg (Suboxone tab 2mg;舒倍生 2 毫克 舌下錠)
2. Buprenorphine 8mg, Naloxone 2mg (Suboxone tab 8mg;舒倍生 8 毫克 舌下錠)
3. Codeine tab 30mg (Codeine tab 30mg;磷酸可待因錠 30 毫克)
4. Fentanyl buccal tab 100mcg (Fentora buccal tab 100mcg;盼妥拉口頰錠 100 微公克)
5. Fentanyl buccal films 200mcg (PainkyL fentanyl buccal 200mcg;平舒疼口頰溶片 200 微公克)
6. Fentanyl buccal films 600mcg (PainkyL fentanyl buccal 600mcg;平舒疼口頰溶片 600 微公克)

7. Fentanyl patch 12.5mcg/hr (Fentanyl patch 12.5mcg/hr-PPCD; 吩坦尼穿皮貼片劑 12.5 微公克/小時)
8. Fentanyl patch 25mcg/hr (Fentanyl patch 25mcg/hr-PPCD; 吩坦尼穿皮貼片劑 25 微公克/小時)
9. Fentanyl patch 50mcg/hr (Fentanyl patch 50mcg/hr-PPCD; 吩坦尼穿皮貼片劑 50 微公克/小時)
10. Fentanyl inj 0.05mg/mL, 10mL-PPCD (Fentanyl inj 0.05mg/mL, 10mL-PPCD; 吩坦尼注射液 0.05 毫克/毫升)
11. Fentanyl inj 0.05mg/mL, 2mL-PPCD (Fentanyl inj 0.05mg/mL, 2mL-PPCD; 吩坦尼注射液 0.05 毫克/毫升)
12. Meperidine inj 50mg/mL (Pethidine inj 50mg/mL; 鹽酸配西汀注射液 50 毫克/毫升)
13. Methadone HCL soln 10mg/mL (Methadone oral conc. 10mg/mL; 美沙冬濃縮內服液 10 毫克/毫升)
14. Morphine sulfate tab 30mg (Morphine S.R.F.C. tab 30mg; 嗎啡長效膜衣錠 30 毫克)
15. Morphine sulfate tab 15mg (Morphine tab 15mg; 硫酸嗎啡錠 15 毫克)
16. Morphine HCL inj 10mg/mL (Morphine inj 10mg/mL; 鹽酸嗎啡注射液 10 毫克/毫升)
17. Morphine HCL inj 20mg/mL (Morphine inj 20mg/mL; 鹽酸嗎啡注射液 20 毫克/毫升)
18. Nalbuphine HCL soft cap 60mg (Oraphine soft cap 60mg; 懷特痛寶軟膠囊)
19. Nalbuphine ER inj 150mg/2mL (Naldebbain ER inj 150mg/2mL; 納疼解長效注射液)
20. Oxycodone IR cap 5mg (OxyNorm IR cap 5mg; 奧諾美 5 毫克速效膠囊)
21. Oxycodone CR tab 10mg (OxyContin CR tab 10mg; 疼始康定 10 毫克持續藥效錠)
22. Oxycodone CR tab 20mg (OxyContin CR tab 20mg; 疼始康定 20 毫克持續藥效錠)
23. Tramadol cap 50mg (Tramtor cap 50mg; 頓痛特膠囊 50 毫克)
24. Tramadol SR tab 100mg (Muaction SR tab 100mg; 妙而通持續釋放錠 100 毫克)
25. Tramadol SR tab 100mg (Tramadol, ScanoL tab 37.5/325mg; Tramacet f.c. tab 37.5/325mg; 妥美亭膜衣錠)
26. Tramadol, ScanoL tab 37.5/325mg (Tracetin f.c. tab 37.5/325mg; 服安痛膜衣錠)
27. Tramadol inj 100mg/2mL (TramaL inj 100mg/2mL; 舒敏注射液)
28. Gabapentin cap 100mg (Neurontin cap 100mg; 鎮禦癲膠囊 100 毫克)
29. Gabapentin cap 300mg (Neurontin cap 300mg; 鎮禦癲膠囊 300 毫克)
30. Gabapentin cap 300mg (Gaptin cap 300mg; 康平癲膠囊 300 毫克)

## 五、使用 mefenamic acid 、 trimethoprim/sulfamethoxazole (co-trimoxazole) 後發生無菌性腦膜炎[5]

瑞士 Swissmedic 曾接獲使用 mefenamic acid 、 trimethoprim/sulfamethoxazole (co-trimoxazole) 後發生無菌性腦膜炎的不良反應案例。食品藥物管理署說明，包含 ibuprofen 、 mefenamic acid 或 co-trimoxazole 。患有自體免疫疾病 ( 如紅斑性狼瘡 ) 的病人在使用 NSAIDs 後可能較易發生此不良反應，醫療人員應注意以下事項：

1. 曾有使用 mefenamic acid 或 co-trimoxazole 後發生罕見的無菌性腦膜炎之案例報告。患有自體免疫疾病 ( 如紅斑性狼瘡 ) 的病人在使用 NSAIDs 後可能較容易發生此不良反應，但亦可能發生於健康族群。

2. 藥品引起的無菌性腦膜炎，症狀一般會在初次暴露藥品後的數小時或數日內發生，或於再次暴露後的數分鐘至數小時內出現。停藥後症狀通常可以迅速緩解且無併發症。
3. 藥品可能是造成無菌性腦膜炎的原因之一，但容易被忽略。若病人出現典型腦膜炎症狀且於近期曾使用可疑藥品，在鑑別診斷時應考慮無菌性腦膜炎之可能性。

### 本院品項 (3 項)：

1. Co-trimoxazole tab 80/400mg (Bacide tab 80/400mg; 菌特制)
2. TMP 480mg, SMZ 2400mg susp 60mL (Sulfacotrim susp 60mL; 沙法克寧懸液劑)
3. Co-trimoxazole inj 80/400mg (Sevatrim inj 5mL; 雪白淨注射液)

## 參考文獻

1. 衛生福利部食品藥物管理署。公告含 valproate 相關成分藥品安全資訊風險溝通表。2025-07-22
2. 衛生福利部食品藥物管理署。公告含 pseudoephedrine 成分藥品之臨床效益及風險再評估結果相關事宜。2025-07-31
3. 衛生福利部食品藥物管理署。公告含 burosumab 成分藥品安全資訊風險溝通表。
4. 衛生福利部食品藥物管理署。公告 Opioid 類成分止痛藥品安全資訊風險溝通表。2025-10-20
5. 衛生福利部食品藥物管理署。公告含 mefenamic acid 成分和 trimethoprim/sulfamethoxazole 複方成分藥品安全資訊風險溝通表。2025-10-29