

吸入型胰島素: Exubera

文/范郁青 藥師

黃莉茵組長審閱

您還在使用注射型的胰島素嗎?就在今年 (2006 年) 的 1 月 27 日, 美國的食品暨藥物管理局 (FDA) 批准通過吸入型胰島素 Exubera, 不久即將在美上市, 對於那些需要長期注射胰島素的病患, 預料可不再需要每天忍受多次的皮肉之苦, 實為全球廣大的糖尿病患者的一大福音。

吸入型胰島素的研究發展

吸入型胰島素其實在 1920 年代的早期就已經有人開始研究了, 到 1970 年代已有實驗發現兔子在使用吸入性的胰島素噴霧後產生血糖降低的效果。肺部其實是一個很好的吸收部位, 因為它擁有廣大的面積 (100-140m²) 可供藥物吸收, 高度可穿透性的薄膜, 以及豐富的血流分佈。就空氣動力學來說, 傳遞到肺泡最理想的藥物顆粒直徑大小為 1-3 μm , 顆粒大於 5 μm 就容易會在到達肺泡前先沈積在口咽和上呼吸道。Exubera 的顆粒為 1-5 μm , 因此是屬於理想的大小。表一為目前正在研究發展的吸入型胰島素製劑, 主要分為乾粉和溶液兩種劑型, 其中 Exubera 是目前研究最為廣泛的, 已完成 phase III 的臨床試驗, 也是第一個 FDA 核准通過的吸入型胰島素, 歐洲的藥品評價局 (European Medicine Evaluation Agency) 也在 FDA 核准前不久通過了 Exubera 的審核。

表一、目前正在研究發展的吸入型胰島素製劑

劑型	商品名	研發廠商	臨床試驗分級
Solution	AERx iDMS	Novo Nordisk, Aradigm	Phase III clinical trial in progress
	Aerodose	Aerogen	Phase II clinical trial completed; development halted in Jan 2003
Powder	Exubera	Pfizer, Aventis, Nektar	Phase III clinical trial completed; long-term safety studies ongoing; marketing authorization application filed with EMEA in Mar 2004; new drug application filled with FDA in 2005
	ProMaxx	Epic Therapeutics	Preclinical studies
	AIR	Eli Lilly, Alkermes	Phase II clinical trial in progress
	Spiros	Eli Lilly, Dura	Discontinued after merger between

	Pharmaceuticals	Dura and Elan Pharmaceuticals
Technosphere	Mankind	Late Phase II clinical trial ongoing;
Insulin	Corporation	Phase III clinical trial initiated in
System		Europe

參考文獻：*Am J Health-Syst Pharm* 2005; 62 (13):1359-64.

藥物動力學

胰島素屬於一種多胜肽的蛋白質，若口服給藥在消化道會被分解失效，因此通常都是以注射的方式。注射型胰島素依照起始作用和作用時間一般分為速效、短效、中效和長效，Exubera 則是屬於一種快速作用型的胰島素。一個研究中比較了乾粉吸入型胰島素和皮下注射速效胰島素 Lispro Insulin 以及皮下注射短效胰島素 Regular Insulin 的藥動學，結果發現吸入型胰島素的起始作用時間 (onset of action) 為 32 ± 8 分鐘，相較於皮下注射 Regular Insulin 的 48 ± 15 分鐘 ($p=0.0011$) 以及 Lispro Insulin 的 40 ± 15 分鐘 ($p=0.0704$) 為快速。Exubera 的作用持續期間 (duration) 約為 6 小時，相較於速效型 Lispro Insulin (4-5 小時) 為長，而與短效型 Regular Insulin (5-7 小時) 相當。

在一個藥動學的實驗中針對 24 位非糖尿病的氣喘病患做研究，使用 Exubera 後對胰島素的吸收程度的比較 (在沒有使用支氣管擴張劑治療下)，結果顯示有氣喘的病患較沒有氣喘的病患吸收程度少了將近 20%; 而另一個實驗則是針對有慢性肺阻塞 (COPD) 的病患做研究，結果發現有 COPD 的病患其全身性暴露量 (Systemic exposure) 幾乎是正常組的兩倍高。因此有肺部疾病的病患，由於其安全性及有效性的考量，是不建議使用 Exubera 的，尤其是那些狀況不穩定或是控制不好的病患，更是列為禁忌。

臨床試驗

一個為期 12 週的 Phase II、隨機、開放標示的臨床試驗中，72 位第一型糖尿病患者 (baseline mean HbA1c 為 8.5%) 分為兩組，一組是每天使用餐前的吸入型胰島素加上睡前的長效皮下注射胰島素 (Ultralente)，另一組則是標準的皮下注射胰島素 (餐前 human-soluble insulin 以及早餐和睡前 isophane insulin)，結果在 HbA1c (糖化血色素) 的降低方面分別是 -0.6% vs -0.8% (adjusted difference 0.2%, 95% CI -0.2 to 0.5)，也就是說兩組血糖控制的效果是相當的。而同一組研究團隊針對 26 位第二型糖尿病患者做了另一個為期 12 週的 Phase II、隨機、開放標示的臨床試驗 (同樣使用餐前的吸入型胰島素加上睡前的長效皮下注射胰島素 Ultralente)，之前 4 週則是使用一天 2-3 次皮下注射胰島素作為基準 (baseline HbA1c 為 8.67%)，結果平均 HbA1c 相較於基準降低了 0.71% (95% CI -1.00 to -0.42)，再次證明了吸入型胰島素與標準皮下注射胰島素在血糖降低效果方面是相當的。

一個為期 12 週的 Phase II、隨機控制、開放標示的臨床試驗，68 位第二型糖尿病以口服降血糖藥物 (sulfonylurea and/or metformin) 控制不好的病患為對象，分為兩組，以繼續使用原本的口服降血糖藥物作為控制組 (n=36)，另一組則是還有再加上餐前的吸入型胰島素 (n=32)，結果有使用吸入型胰島素的這組相較於只有使用口服降血糖藥物的控制組平均 HbA1c 明顯降低較多 (-2.3% vs -0.1%, p<0.001)。

兩個為期 6 個月 Phase III、隨機控制、開放標示的臨床試驗中，分別針對第一型 (N=334) 和第二型 (N=298) 糖尿病患者為對象，比較使用餐前的吸入型胰島素加上睡前的長效皮下注射胰島素，和一天 2-3 次的標準皮下注射胰島素 (regular/NPH)，結果兩個實驗在 HbA1c 的降低效果方面，顯示兩組都是相當的。

2004 年美國糖尿病協會科學會議上所發表的兩個分別為 1 年及 4 年治療延長的臨床試驗中，顯示了第一型和第二型糖尿病患者長期使用吸入型胰島素有持續的血糖控制效果以及肺功能的安全性(依據用力呼氣 1 秒量 FEV1 及肺瀰散量 lung diffusion capacity 缺乏明顯的改變)。在病患滿意度方面，在一個 12 週的試驗，第一型糖尿病患者 (n=70) 和第二型糖尿患者 (n=51) 被隨機分配到使用吸入型胰島素或是使用皮下注射胰島素，在接下來一年的延長試驗中，病患則可以自由選擇換組或退出。結果原本被隨機分配到皮下注射胰島素這組的病患有 75.4% 決定換到吸入型胰島素這組，而原本被隨機分配到吸入型胰島素這組的病患有 85% 選擇繼續使用吸入型胰島素。整體滿意度為 37.9% vs 3.1% (p<0.01)，使用方便性 43.2% vs 0.9% (p<0.01)。

安全性與副作用

Exubera 副作用主要有低血糖、口乾、及輕度到中度的咳嗽和胸部不適。低血糖本來就是使用胰島素治療的最主要副作用，因此使用吸入型胰島素也是如此。大體上吸入型胰島素發生低血糖的危險性相較於皮下注射胰島素是相似的或是較低的。在兩個 Phase III 的臨床試驗中，發生低血糖事件的比率，吸入型和注射型胰島素分別為 8.6 vs 9.0 次/人 月以及 1.4 vs 1.6 次/人 月 (Hollander et al., 2004)。但是若和口服降血糖藥物比的話，吸入型胰島素發生低血糖的危險性則是較高。在 Weiss et al., 2003 的研究中，發生低血糖的比率為 69% (吸入型胰島素加上口服降血糖) vs 17% (口服降血糖)，但其中只有 1 件是屬於嚴重需要他人協助的，其他的都是輕度到中度低血糖。另一個 3 個月的試驗中，Exubera 和 Rosiglitazone 發生低血糖的比率分別為 0.7 vs 0.05 次/人 月，而其中沒有任何一件是屬於嚴重的低血糖。因此當病患開始使用吸入型胰島素時，在病患教育上應該要強調低血糖的預防與處理，尤其是對那些從未使用過注射型胰島素的人。

其他的副作用還包括胰島素抗體的形成以及對肺部健康的影響。雖然少數的研究顯示出使用吸入型胰島素會比注射型產生較多的胰島素抗體，但是在這些短期的研究中並沒有顯示會因此產生較多的副作用。目前由於有肺部疾病的病患 (像是氣喘或慢性肺阻塞) 使用 Exubera 的安全性和有效性都尚未確立，因此並不

建議使用在這類族群上。

禁忌與注意事項

抽煙已被證實會對吸入型胰島素的 AUC (濃度-時間曲線下面積) 以及 Cmax (最高血中濃度) 產生影響 (會使 AUC 以及 Cmax 增加), 而停止吸煙也會改變吸入型胰島素的藥物動力學。一個研究指出, 在停止吸煙後三個禮拜, 吸入型胰島素的 Cmax 降低至原本的 49%, AUC 降至 59%。因此 Exubera 目前是禁忌使用在吸煙者, 或者戒煙不到 6 個月的病患。

Exubera 禁忌使用在那些狀況不穩定或是控制不好的肺部疾病患者, 由於其肺部功能的變異可能會因此影響藥品的吸收。一般的病患建議在開始使用 Exubera 前就要先檢查肺部功能, 使用之後也要持續定期檢查肺功能。另外, 年齡小於 18 歲的孩童不建議使用, 因為目前仍缺乏這方面的研究資料。

使用方式

Exubera 的成分為 insulin (~60%)、sodium citrate、mannitol、glycine、以及 sodium hydroxide。乾粉劑型的好處是在室溫下安定, 並且較可以耐微生物的生長。對於第一型糖尿病患者, Exubera 可和長效型胰島素合併使用, 第二型糖尿病患者, 則是可以單獨使用或是和口服降血糖藥物或長效型胰島素搭配使用。在每餐餐前 10 分鐘以口吸入可控制飯後血糖。

使用 Exubera 需要一個特殊設計的吸入器, 胰島素是以乾粉的形式, 裝在 1 毫克或 3 毫克的鋁箔片中, 經由口腔吸入至肺內 (如圖一), 再到達全身吸收。每 1 毫克的吸入性胰島素相當於 2-3 IU 的皮下注射 Regular Insulin。劑量須依據各個病患的臨床血糖反應和體重來調整。

總結

Exubera 的核准上市將是糖尿病治療的一大突破, 從前許多病患由於害怕針筒注射以至於順從性不佳, 造成血糖控制不好, 甚至會導致嚴重的併發症, 這種以口吸入的方式不僅方便, 實驗證明它與長效注射胰島素合併使用可提供與標準皮下注射胰島素效果相當的血糖控制, 它也可以作為第二型糖尿病患者口服藥物的輔助療法。相較於目前短效注射的常規型胰島素 (Regular Insulin), 它的起始作用更快, 作用持續時間則是相當。

使用 Exubera 肺部功能的安全性方面, 目前臨床實驗顯示至少可維持四年。不過仍有一些議題需要繼續進行研究, 像是長期使用對於肺功能的影響、肺部相關疾病的患者、小於 18 歲的孩童以及胰島素抗體形成的影響等。此外, 吸入型胰島素藥品顆粒很容易在進入人體肺泡吸收前就先耗損, 像是殘留在吸入器中或是被呼出, 因此劑量上會較注射型胰島素高, 而價格相信也將貴上好幾倍。

Exubera 提供糖尿病患者除了注射之外的另一個選擇, 並且資料顯示出有很好的病患滿意度, 可以減少從前每天多次注射胰島素的不適感, 這樣的方便性希

望可以帶給糖尿病患者更佳的血糖控制。



圖一、Exubera inhaler (Nektar therapeutics), adapted from Pfizer Inc.

參考文獻:

1. Odegard PS, Capoccia KL. Inhaled insulin: Exubera. *Annals of Pharmacotherapy*. 2005; 39(5):843-53.
2. Trubo R. Interest in inhaled insulin grows. *JAMA*. 2005; 294(10):1195-6.
3. Quattrin T, Belanger A, Bohannon NJ, Schwartz SL. Exubera Phase III Study Group. Efficacy and safety of inhaled insulin (Exubera) compared with subcutaneous insulin therapy in patients with type 1 diabetes: results of a 6-month, randomized, comparative trial. *Diabetes Care*. 2004; 27(11):2622-7.
4. Hollander PA, Blonde L, Rowe R, Mehta AE, Milburn JL, Hershon KS, Chiasson JL, Levin SR. Efficacy and safety of inhaled insulin (exubera) compared with subcutaneous insulin therapy in patients with type 2 diabetes: results of a 6-month, randomized, comparative trial. *Diabetes Care*. 2004; 27(10):2356-62.
5. Patton JS, Bukar JG, Eldon MA. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled insulin. *Clinical Pharmacokinetics*. 2004; 43(12):781-801.
6. Rosenstock J, Cappelleri JC, Bolinder B, Gerber RA. Patient satisfaction and glycemic control after 1 year with inhaled insulin (Exubera) in patients with type 1 or type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004; 27(6):1318-23.
7. Anonymous. Insulin inhalation--Pfizer/Nektar Therapeutics: HMR 4006, inhaled

- PEG-insulin--Nektar, PEGylated insulin--Nektar. *Drugs in R & D*. 2004; 5(3):166-70.
8. Cefalu WT. Inhaled insulin: a proof-of-concept study. *Annals of Internal Medicine*. 2001; 134: 795.
 9. Tarun K. Mandal: Inhaled insulin for diabetes mellitus, *Am J Health-Syst Pharm*. 2005; 62 (13): 1359-64.
 10. [Drugs@FDA](#): EXUBERA Approval history; EXUBERA Medication guide,2006-01-27.
 11. Heise T, Rave K, Bott S, SHA S. et al. Time-action profile of an inhaled insulin preparation in comparison to insulin lispro and regular insulin. *Diabetes*. 2000; 49 (suppl 1):A10.