

三總藥訊

(ISGH Pharmacy Newsletter)

(76) 國報字第 一號

三軍總醫院 臨床藥學部藥物諮詢室 洪乃勻藥師主編
藥事委員會 出版

中華民國 75 年 12 月創刊

中華民國 95 年 03 月

本期要目：

嚴重藥物不良反應通報辦法及罰則

專題報導：吸入型胰島素 Exubera[®]

嚴重藥物不良反應通報辦法 (93年8月31日修正)

- 第 1 條 本辦法依藥事法(以下簡稱本法) 第四十五條之一規定訂定之。
- 第 2 條 本辦法所稱之藥物係指本法第四條所稱之藥物。
- 第 3 條 因藥物所引起之嚴重藥物不良反應發生時，醫療機構、藥局、藥商應依本辦法填具通報書，連同相關資料，向中央衛生主管機關或其委託機構通報。
- 第 4 條 本辦法所稱之嚴重藥物不良反應，係指因使用藥物致生下列各款情形之一者：
- 一、死亡。
 - 二、危及生命。
 - 三、造成永久性殘疾。
 - 四、胎嬰兒先天性畸形。

五、導致病人住院或延長病人住院時間。

六、其他可能導致永久性傷害需做處置者。

第 5 條 醫療機構及藥局應於得知前條第一款及第二款之嚴重藥物不良反應之日起七日內，依第三條規定辦理通報，並副知持有藥物許可證之藥商。

前項通報資料如未檢齊，應於十五日內補齊。

第一項通報資料如需持有藥物許可證之藥商提供產品相關資料，藥商不得拒絕。

第 6 條 持有藥物許可證之藥商於得知嚴重藥物不良反應之日起十五日內，依第三條規定辦理通報。

第 7 條 醫療機構、藥局及藥商依本辦法辦理通報，得以郵寄、傳真或網路等方式為之。

前項通報方式，於緊急時，得先行以口頭方式通報，並應於期限內完成書面通報。

第 8 條 中央衛生主管機關或其委託機構，於必要時，得向醫療機構、藥局及藥商請求提供嚴重藥物不良反應病人之就醫紀錄、給藥紀錄或產品資料，醫療機構、藥局及藥商不得拒絕。

第 9 條 本辦法自發布日施行。

根據藥事法(民國 94 年 02 月 05 日 修正)第 45-1 條，醫療機構、藥局及藥商對於因藥物所引起之嚴重不良反應，應行通報；其方式、內容及其他應遵行事項之辦法，由中央衛生主管機關定之。

藥事法(民國 94 年 02 月 05 日 修正)第 92 條，違反第 45-1 條，處新臺幣三萬元以上十五萬元以下罰鍰。

敬請院內相關醫師、藥師、護理人員，若發現嚴重藥物不良反應，務必盡快通知(三日內)院內藥物不良反應工作小組。小組接獲通知後會立即針對案例進行評估，案例確認，向執行官報告後，於規定時間內(七日內)通報衛生署。

藥物不良反應工作小組幹事：洪乃勻藥師，分機：17302

ADR網路回報卡：http://tsgh.www.ap/medicine_new/adr/adr.asp

吸入型胰島素 Exubera[®]

簡志豪 藥師

美國 FDA 於 2006 年 1 月 27 日，也就是在歐盟核准同成份同劑型藥品上市後隔天，核准輝瑞藥廠生產的吸入型胰島素 Exubera[®] 使用於成人第 1、2 型糖尿病。這新劑型的胰島素將為糖尿病人非侵入性的藥物投與的方式帶來一大福音。

肺部投藥系統

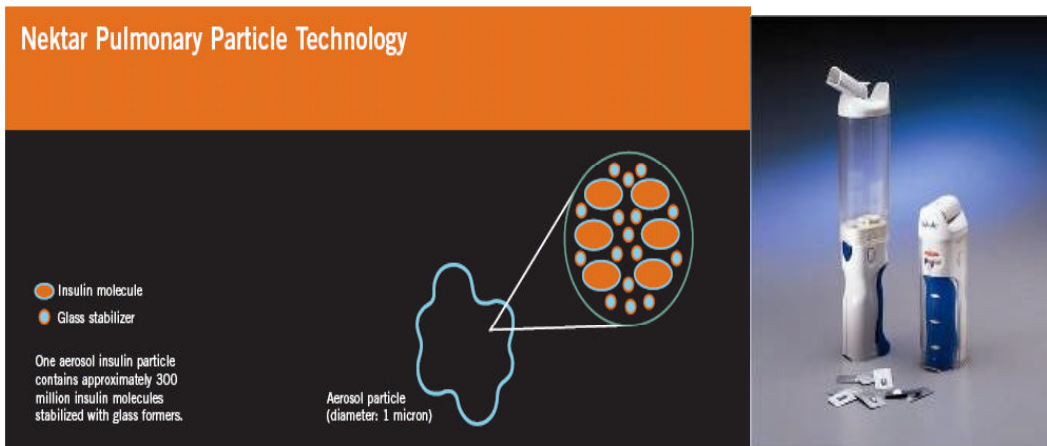
Exubera[®] 是由 Nektar、Sanofi-Aventis 和 Pfizer 三家公司於 1995 年開始合作研究的產品，其最大特色就是它的非侵入性的給藥方式。Nektar 創始人之一的 John Patton 提出：在非侵入性的藥物投與中，由肺途徑給藥可以提供最大的生體可用率，且相較於皮下注射，經肺投予方式可以讓藥物更快被血流吸收。

為了讓大分子量的藥物（如胰島素）經肺投予仍可達到療效，藥物劑型設計時必須能將其有效地運送到達肺部深處的肺泡，讓藥物可以很快被血流吸收。除此肺部的投藥系統必須有幾個特性：

- 劑量具有一致性及再現性。
- 可攜帶性和方便使用。
- 可提供具彈性的劑量選擇。
- 藥物在室溫安定。
- 可以很快在肺氣流中分解。

為了讓大分子量的藥物能被運送到全身，Nektar 開發出幾個新的技術，並針對吸入型胰島素發展出如下的專門技術：

1. 在顆粒設計方面，改變藥物分子到最理想的大小(1-3 micron)，藥物可有效達到深層的肺部以使其快速吸收至血流中。（見圖一）
2. 利用特殊技術將粉末製成玻璃似的光滑性質，使其在室溫下能夠安定，排除冷藏的需要，同時讓粒子在肺氣流中可以很快分解。
3. 可以處理微米大小的聚合性粉末及計量個別藥物劑量至小膜泡包裝（small blister pack）的粉末填充技術。
4. 可攜帶的、容易使用的吸入器，可將具再現性且與流動速率無關的藥物劑量有效送進肺部。

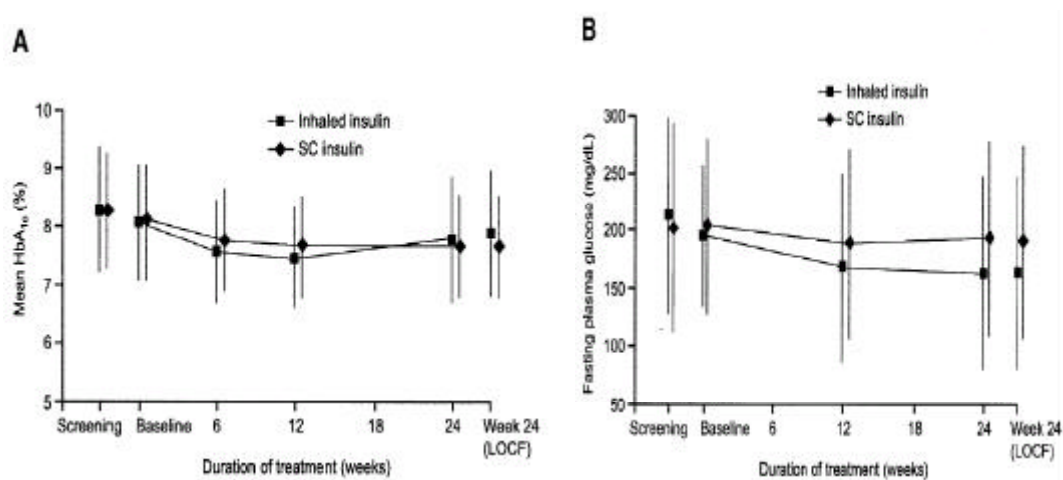
<圖一>⁶

劑量設計

在藥物的包裝劑量上，目前有1 mg的膜泡包裝和3 mg的膜泡包裝。劑量換算上，一個1 mg blister的Exubera[®]相當於3 unit皮下注射的Regular Insulin，而一個3 mg blister的Exubera[®]相當於8 unit皮下注射的Regular Insulin，所以要切記：1個3 mg blister = 3個1 mg blister；連續吸入三個1 mg blister劑量其胰島素暴露量顯著大於一個3 mg bliter劑量，因此若是病人需要3 mg之劑量時，不可直接以三個1 mg blister來取代。若是病人已穩定使用3 mg blister控制病情，而3 mg blister暫時無藥可用時，可短時間使用2個 1 mg blister替代投藥，並須密切監測血糖。

效能

在一項健康受試者研究中，針對Exubera[®]、Rapid Insulin (Lispro)、Regular Human Insulin的比較中得到一個結果：Exubera[®] 開始作用時間比皮下注射Rapid Insulin和Regular Human Insulin (32、41、48 min) 快，而作用時間的持續 Exubera[®] (387min) 大於皮下注射Rapid Insulin (313min)，和皮下注射Regular Insulin (415min) 則差不多。所以可以將Exubera[®]想成是作用和皮下注射Rapid Insulin一樣快（更快），而作用時間和皮下注射Regular Insulin又差不多久的一種胰島素劑型。另一個研究則是針對第一型的糖尿病，比較皮下注射Regular Insulin和Exubera[®]（兩組的平均病史分別是16.5年和16.2年）的效果和安全性：平均降低HbA_{1c}的能力，Exubera[®]和皮下注射Regular Insulin是差不多的；但是在飯前血糖和飯後血糖的控制上，Exubera[®]有比較好的效果（但研究僅附有FPG的圖表，見圖二）。

<圖二>⁵

副作用

在副作用上，與皮下注射Regular Insulin不同的就是Exubera[®]有肺功能下降的問題，其中以FEV₁和DL_{CO}下降明顯，尤其是DL_{CO}；而在另一個針對第二型糖尿病人的研究中（Exubera[®]：Avandia[®]）卻只有提到輕微改變肺功能，而輕、中度咳嗽發生率雖較高，但是使用後慢慢地都有改善，這就讓人聯想今年二月九日關於Exubera[®]的新聞：[儘管一開始有對於肺功能影響的顧慮，FDA仍然核准輝瑞藥廠生產的吸入型胰島素Exubera[®]](#)。

下列情形“不建議使用Exubera[®]”：

1. 18歲以下的小孩（目前尚無足夠的研究數據）。
2. 對Insulin或是製劑內其他成份過敏者。
3. 本身有氣喘、慢性肺栓塞或其他控制不良的肺部疾病。
4. 吸煙者或戒煙不到六個月（吸菸者由Exubera[®]得到的Insulin暴露量為不吸菸者的2-5倍）。

使用Exubera[®]須定期監測肺功能，建議在使用前、使用後第六個月以及每一年都要做一次肺活量測定；若一開始的FEV₁或DL_{CO} < 70%，目前的安全性及效力都還不清楚的情況下是不建議使用；若是使用後第六個月或是一年的檢查發現肺功能降低20%，Exubera[®]應停藥改以其他的方式來替代治療。

其他與肺部有關的不良反應有咳嗽（1.2%的受試者停止治療）、呼吸困難（0.4%停止治療）、咽頭炎、痰多及流鼻水等等。

劑量及使用方法

在初次劑量的計算上可以： $[\text{體重(kg)} \times 0.05 \text{ mg/kg} = \text{餐前的劑量}]$ ，得到的值再取近似值的一個整數量，例如：3.7 mg就約等於3 mg，劑量也可對照以下表格¹：

Patient Weight (Kg)	Initial Dose Per Meal	Number Of 1 mg Blisters Per Does	Number Of 3 mg Blisters Per Dose
30 to 39.9 kg	1 mg per meal	1	-
40 to 59.9 kg	2 mg per meal	2	-
60 to 79.9 kg	3 mg per meal	-	1
80 to 99.9 kg	4 mg per meal	1	1
100 to 119.9 kg	5 mg per meal	2	1
120 to 139.9 kg	6 mg per meal	-	2

在與Regular Insulin單位換算上，可用下列的表格來對應¹：

Does (mg)	Approximate regular insulin SC dose in IU	Number of 1 mg Exubera [®] blisters per dose	Number of 3 mg Exubera [®] blisters per dose
1 mg	3	1	-
2 mg	6	2	-
3 mg	8	-	1
4 mg	11	1	1
5 mg	14	2	1
6 mg	16	-	2

在投與時間上，因為 Exubera[®]作用很快，所以請在**每餐飯前立即給藥，最多不要超過十分鐘以上**；而在第一型糖尿病人使用時，一定還是要配合一個長效型的胰島素（所以還是要扎一針）；而在第二型的病人身上，可以單獨使用、合併口服降血糖藥或是長效型胰島素。而不管是皮下注射型或是吸入劑型，胰島素的治療一定要根據病人本身的情形來做劑量上的調整，。

結語

Exubera[®]的出現告知了新的劑型的可能性，在可預見的未來，不止是糖尿病受惠，會有更多的其他疾病的病人可能藉由此新的劑型得到更好的療效與治療品質；但是就這個藥物本身，我想還是存在了非常多的未知數：

第一、在廠商所強調的可攜帶性上，雖然Exubera[®]可在室溫下保存，但原本的筆針型胰島素體積卻遠比Exubera[®]的要小。

第二、至於使用方便上，注射型的胰島素的工具如筆型用針頭或注射針筒，只要用完即可丟棄，未使用的胰島素保存在冷藏中，即可達到藥物安定與確保用具的清潔；反觀Exubera[®]吸嘴及透明空腔部份每個星期需要清洗一次，洗完後還需要4小時來晾乾（所以可能需要二支空腔交替使用），手把底座部份也要擦拭一次，此外釋放裝置（Exubera[®] release unit）更是要每二個星期更換一個，吸入器則每年需更換一個，非侵入式給藥在使用上可能不似注射會產生疼痛，但是荷包和精神上卻可能要付出更多。

第三、在2006年2月9日medscape的一則的新聞中提到：這些（第一型糖尿病人研

究中) 使用Exubera[®]的病人大多數在五年後仍都需要使用注射型的胰島素，而且多數都覺得比較容易上手。顯示Exubera[®]對於第一型糖尿病可能僅適用在初期的病人身上。

第四、 2006年1月Pfizer以13億美元的價格買斷Exubera[®]的全球銷售權，很難想像Exubera[®]的價格能有多便宜，是否會讓使用的比例大打折扣，也讓此藥品之普及度受到限制。

第五、 在長期使用上，肺功能影響的副作用上尚不能排除，而藥物仿單的最大劑量也只看到兩個3 mg的blister pack(16 unit)的使用，若是胰島素劑量需要更大時，Exubera[®]勢必無法應付。

最後補充一下，在同時使用其他吸入劑型藥物的病人上，小心監控血糖之外，建議病人先行使用其他的藥物吸入劑後，才可使用Exubera[®]。

在糖尿病的控制上原本就存在著很多的影響因素，新的劑型與藥品的出現屢屢帶來新的曙光，但是不管是病人或是醫療人員在使用新的藥物時，還是要小心謹慎，畢竟慢性病是急不得的，對病人來說，能得到長期良好的控制才是最重要的。

參考資料：

1. NDA 21-868 / Exubera[®] US Package Insert
2. Exubera[®] Medication Guide
3. Time-Action Profile Of Inhaled Insulin In Comparison With Subcutaneously Injected Insulin Lispro And Regular Human Insulin. *Diabetes Care* 28:1077–1082, 2005
4. Efficacy Of Inhaled Insulin In Patients With Type 2 Diabetes Not Controlled With Diet And Exercise. *Diabetes Care* 28:1922–1928, 2005
5. Efficacy And Safety Of Inhaled Insulin (Exubera[®]) Compared With Subcutaneous Insulin Therapy In Patients With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 27:2622–2627, 2004
6. Nektar Pulmonary Delivery Of Macromolecules. www.nektar.com
7. “Exubera[®] Approved Despite Initial Lung Function Concerns” By Laurie Barclay, Md