

Indacaterol 用於慢性阻塞性肺病治療

國立成功大學醫學院臨床藥學與藥物科技研究所 邵時傑、賴嘉鎮

國立成功大學醫學院附設醫院醫師 李政宏

摘要

吸入性氣管擴張劑於慢性阻塞性肺病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 的治療中扮演著重要角色。Indacaterol 為一長效乙二型擬交感作用劑 (long-acting β_2 agonists; LABAs)，起始作用時間快 (5分鐘) 且維持作用時間長 (24小時)，藉由一天一次給藥來維持治療效果，因此可提升病人用藥方便性與順服性。臨床試驗發現，indacaterol 可顯著地增加 COPD 病人三個月後的平均 FEV1 (forced expiratory volume in one second)、改善生活品質，以及減少 COPD 急性惡化發生。2011年7月於美國 FDA 核准上市，適應症為 COPD 維持性治療藥品，每天一次75 μg 。老年人、輕到中度肝功能不良、腎功能不良的病人無須調整劑量。

關鍵字：indacaterol、慢性阻塞性肺病、長效吸入性氣管擴張劑

壹、前言

慢性阻塞性肺病為病人呼吸氣流受阻的疾病，病程大多會逐漸惡化¹。據統計，COPD 為全球第六大死因；美國與台灣則分別為第四、第十一大死因，是值得重視的疾病²。根據 GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) 治療指引，依病人肺氣流受限與急性惡化風險分成不同疾病嚴重度，而有不同治療建議¹。目前主要治療藥品為吸入性氣管擴張劑，共分為短效乙二型擬交感作用劑 (short-acting β_2 agonists, SABAs)、長效乙二型擬交感作用劑 (long-acting β_2 agonists, LABAs)、短效膽鹼性拮抗劑 (short-acting antimuscarinic agents, SAMAs) 和長效膽鹼性拮抗劑 (long-acting

antimuscarinic agents, LAMAs)。其中 LABAs 比起 SABAs 較能改善 COPD 病人的肺功能、緩解呼吸困難的症狀、增加生活品質、以及預防急性惡化³。然而，過去的 LABAs (如：salmeterol 和 formoterol) 持續作用時間只有12小時，需每天使用兩次以維持治療效果 (如表一所示)³，而可能影響病人用藥順從性及其治療效果³。相較於每天只需使用一次的 LAMAs (如：tiotropium)，LABAs 改善病人的肺功能和相關症狀的效果較差³。因此若能延長 LABAs 半衰期，降低使用頻率，必能增加病人用藥的方便性與治療效果³。

貳、新型 LABAs 吸入性氣管擴張劑 — indacaterol

Indacaterol 與其他 LABAs 機轉相同，

特色為半衰期較其他 LABAs 長，每天只需使用一次，使用方便性大為增加。2009年12月最先於歐盟上市，適應症為 COPD 的維持性治療，劑量為每天一次150 µg，最多可使用到每天一次300 µg，使用時須搭配特定吸入器。2011年7月於美國 FDA 核准上市，其適應症與歐盟建議相同，但劑量建議每天一次75 µg 即可。

表一 可用於治療 COPD 的吸入性 β₂ 氣管擴張劑³

藥品	建議劑量	起始作用時間	持續作用時間
短效β ₂ 作用劑 (COPD 病人急性發作之緩解性藥品)			
Salbutamol	每次200 µg，最多1天4次。	5分鐘	4-6小時
Terbutaline	每次500 µg，最多1天4次。	30分鐘	4-6小時
長效β ₂ 作用劑 (COPD 病人規律使用之維持性藥品)			
Formoterol	每次12 µg，一天兩次。	小於5分鐘	大於12小時
Salmeterol	每次50 µg，一天兩次	2小時	大於12小時
Indacaterol	每次75 µg，一天一次。	5分鐘	24小時

一、藥理機轉與藥物動力學特質

Indacaterol 於結構上含有脂溶性較高的側鏈，在吸入給藥後能快速擴散進入細胞膜內，約5分鐘即可發揮氣管擴張效果。相較於 salmeterol，indacaterol 能增加兩倍與 β₂ 受器的結合位置親和力，使氣管擴張效果可長達 24小時⁴。使用 indacaterol 15分鐘後即可達到最高血中濃度，並在連續使用12-15天後藥品濃度可達穩定狀態。擬似分佈體積 (volume distribution, Vd) 為2,557公升，大於一般人血液循環的體積，因此以局部性吸入方式給藥，能保有一半的藥量分佈在肺臟。Indacaterol 僅23%由 CYP3A4 進行代謝，少於2%由腎臟排泄，因此對於輕到中度肝功能不

良和腎功能障礙的病人，不需做劑量調整。此藥半衰期為40-49小時，皆比 salmeterol 和 formoterol 來的長 (如表二所示)⁵。

表二 Indacaterol 藥物動力學參數⁵

吸收	
1.絕對生體可用率	43-45%
2.到達血中最高濃度時間	平均15分鐘
3.到達穩定狀態濃度時間	12-14天
分布	
1.擬似分佈體積	2,557升
2.蛋白質結合率	94-96%
排除	
1.經由 UDP- glucuronosyltransferase 1A1 代謝成 phenolic O-glucuronide 及23%的劑量會由 CYP 3A4 代謝成 hydroxylated indacaterol。	
2.以原型藥方式，54%的劑量從糞便和少於2%的劑量從尿液排泄。	
3.連續用藥下，indacaterol 有效的半衰期為40-49小時*。	

(*salmeterol 半衰期為 5.5 小時，formoterol 乾粉劑型為10-14小時、霧化溶液劑型為7小時¹³。)

二、臨床試驗

(一) 治療效果

四個大型、隨機、雙盲、安慰劑控制性的臨床試驗發現 (如表三所示)⁶，中重度的 COPD 病人使用 indacaterol 治療後能顯著增加三個月的平均 FEV₁。其中三個試驗使用聖喬治呼吸問卷 (St. George's Respiratory Questionnaire, SGRQ) 評估病人因呼吸困難對生活品質的影響，結果發現使用 indacaterol 的病人在試驗結束時能有較好的生活品質⁵。Wang 等人蒐集使用 indacaterol 半年以上的臨床試驗進行統合分析 (meta-analysis)⁷，雖然這些研究允許病人同時使用原先治療的吸入性類固醇，但結果發現使用 indacaterol 相較於安慰劑可顯著減少病人發生 COPD 急性惡化 [OR:0.82 (95% CI: 0.69-0.97)]。

表三 Indacaterol 的隨機、雙盲、安慰劑控制性臨床試驗⁶

年份	研究作者	研究時間	人數	介入*	3個月後平均 FEV1 增加毫升數 (相較於安慰劑)	生活品質改善 (相較於安慰劑)
2010年	Feldman G 等人	12周	416	IND 150 µg QD 安慰劑	IND 150 µg: 130 mL (IND vs. 安慰劑, p<0.05)	無比較
2010年	Donohue JF 等人	26周	1,683	IND 150 µg QD IND 300 µg QD TIO 18 µg QD 安慰劑	IND 150 µg: 180 mL IND 300 µg: 180 mL TIO 18 µg: 140 mL (IND vs. 安慰劑, p<0.05) (IND vs. TIO, p<0.05)	第26周, SGRQ 結果: IND 150 µg: -3.3 IND 300 µg: -2.4 TIO 18 µg: -1.0 (IND vs. 安慰劑 p<0.05) (IND 150 µg vs. TIO, p<0.05)
2011年	Kornmann O 等人	26周	1,002	IND 150 µg QD SAL 50 µg BID 安慰劑	IND 150 µg: 170 mL SAL 50 µg: 110 mL (IND vs. 安慰劑, p<0.05) (IND vs. SAL, p<0.05)	第26周, SGRQ 結果: IND 150 µg: -5.0 SAL 50 µg: -4.1 (IND vs. 安慰劑 p<0.05)
2010年	Dahl R 等人	52周	1,732	IND 300 µg QD IND 600 µg QD FOR 12 µg BID 安慰劑	IND 300 µg: 170 mL IND 600 µg: 170 mL FOR 12 µg: 70 mL (IND vs. 安慰劑, p<0.05) (IND vs. FOR, p<0.05)	第52周, SGRQ 結果: IND 300 µg: -4.7 IND 600 µg: -4.6 FOR 12 µg: -4.0 (IND vs. 安慰劑 p<0.05)

* IND : indacaterol, TIO : tiotropium, SAL : salmeterol, FOR : formoterol, QD : once daily, BID : twice daily

(二) 劑量與給藥時間

2009年歐盟建議 indacaterol 使用劑量為每天一次150 µg，最多可使用到每天一次300 µg。但 Renard 等人整理過去11個臨床試驗發現⁸，indacaterol 75 µg 即可為最低有效劑量；當劑量增加時能提供更強的支氣管擴張效果，可使用於嚴重的 COPD。美國 FDA 諮詢委員會也對於 indacaterol 的合理劑量進行討論過，整理先前臨床試驗後發現，病人於三個月的平均 FEV1 改善，在75 µg 與150 µg、300 µg 三個劑量之間都沒有統計上顯著的差異⁹。因此，2011年美國 FDA 建議 indacaterol 使用劑量為每天一次75 µg，並且使用不受給藥時間而影響藥效¹⁰，只需每天固定某時間使用，方便性大為提升。

(三) 副作用及注意事項

相較於安慰劑，每日使用 indacaterol 75 µg 三個月中，病人發生大於2%以上的副作用包含：咳嗽 (6.5%)、鼻咽部疼痛 (2.2%)、鼻咽炎 (5.3%)、頭痛 (5.1%) 和噁心

(2.4%)。除此之外，使用 indacaterol 後也需注意病人是否有 COPD 急性惡化、氣管痙攣、心血管副作用、低血鉀和低血糖等罕見且嚴重的不良反應¹¹。另外，需特別注意使用 LABAs 所導致的氣喘相關性死亡；美國 FDA 曾於2010年8月發布藥物警訊，針對氣喘病人不建議單用 LABAs，而應同時加上吸入性類固醇，以減少病人發生氣喘發生。

(四) 成本效益

Price 等人研究發現¹²，相對於 tiotropium 和 salmeterol，使用 indacaterol 可以增加病人經生活品質調整後的存活人年 (quality-adjusted life year, QALY) 和三年的死亡率，並且醫療費用較低。雖然此研究 indacaterol 的劑量為歐盟建議的每天一次150 µg，但可預期75 µg 也有相似的成本經濟效益。

參、結論

根據 GOLD 治療指引，中重度以上的 COPD 病人應規律使用 LABAs。透過結構

的修飾，indacaterol 延長了半衰期至40-49小時，克服了因藥品半衰期不長而導致使用方便性與順服性問題，造福病人得以每天使用一次，同時又兼具治療成本效益。此藥目前已在台灣上市，對某些有順服性問題的病人，預期 indacaterol 將是一個不錯的選擇。

參考資料：

1. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2011. (Accessed on Jun 17, 2012, at <http://www.goldcopd.org>.)
2. 何明霖。老年人罹患慢性阻塞性肺疾合併急性發作的個案報告。台灣老年醫學雜誌 2006; 1: 260-6.
3. Tashkin DP, Fabbri LM. Long-acting beta-agonists in the management of chronic obstructive pulmonary disease: current and future agents. *Respir Res* 2010; 11: 149.
4. Lombardi D, Cuenoud B, Kramer SD. Lipid membrane interactions of indacaterol and salmeterol: do they influence their pharmacological properties? *Eur J Pharm Sci* 2009; 38: 533-47.
5. Moen MD. Indacaterol: in chronic obstructive pulmonary disease. *Drugs* 2010; 70: 2269-80.
6. Jones PW, Barnes N, Vogelmeier C, et al: Efficacy of indacaterol in the treatment of patients with COPD. *Prim Care Respir J*. 2011; 20: 380-8.
7. Wang J, Nie B, Xiong W, et al: Effect of long-acting beta-agonists on the frequency of COPD exacerbations: a meta-analysis. *J Clin Pharm Ther*. 2012; 37: 204-11
8. Renard D, Looby M, Kramer B, et al: Characterization of the bronchodilatory dose response to indacaterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease using model-based approaches. *Respir Res* 2011; 12: 54.
9. Meeting materials of the March 8, 2011, meeting of the Pulmonary-Allergy Drugs Advisory Committee. Silver Spring, MD: Food and Drug Administration (Accessed on Jun 17, 2012, at <http://www.fda.gov/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/Pulmonary-AllergyDrugsAdvisoryCommittee/ucm238265.htm>).
10. Magnussen H, Verkindre C, Jack D, et al: Indacaterol once-daily is equally effective dosed in the evening or morning in COPD. *Respir Med* 2010; 104: 1869-76.
11. ARCAPTA NEOHALER (indacaterol maleate) capsule, package insert. Novartis Pharmaceuticals Corporation. (Accessed on Jun 17, 2012, at <http://dailymed.nlm.nih.gov/>)
12. Price D, Gray A, Gale R, et al: Cost-utility analysis of indacaterol in Germany: A once-daily maintenance bronchodilator for patients with COPD. *Respir Med* 2011; 105: 1635-47.
13. American Pharmacists Association. Drug Information Handbook with International Trade Names Index, 20th ed. Hudson, Ohio. Lexi-Comp: American Pharmacists Association, 2011; 765, 1575.

Indacaterol in COPD Managements

Shih-Chieh Shao¹, Chia-Cheng Lai¹, Cheng-Hung Lee²

Institute of Clinical Pharmacy and Pharmaceutical sciences, College of Medicine; National Cheng Kung University¹

Department of Internal Medicine, National Cheng Kung University Hospital²

Abstract

Bronchodilator inhalants play important roles in managements of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The U.S FDA recently approved indacaterol taking 75 µg once daily in COPD maintenance therapy, which is a long-acting β_2 agonist (LABA) with fast onset (5 minutes) and long duration (24 hours) comparing with traditional LABAs such as formoterol and salmeterol. Notably, taking once daily may improve drug adherence of patients and has clinical benefits on COPD therapies. Significant improvements of trough FEV1 (forced expiratory volume in one second) in three months, quality of life, as well as decrease the acute exacerbations in patients with moderate to severe COPD receiving indacaterol were demonstrated by number of clinical trials. Furthermore, dosage adjustment is not needed in patients who were elderly, mild to moderate hepatic dysfunction, and renal dysfunction.