NOVARTIS

衛部菌疫輸字第 000990 號

樂舒晴注射劑 Lucentis

10毫克/毫升（預充填注射針筒）

solution for injection 10 mg/mL in pre-filled syringe

本藥限由醫師使用

眼藥注射劑。

描述及成分

藥理特性

注射劑

預充填注射針筒

無菌、清澈、無色至淡黃色，不含防腐劑之溶液。

活性物質

每毫升中含有 10 毫克的 ranibizumab。

每預充填注射針筒 0.165 毫升溶液中含有 1.65 毫克的 ranibizumab。

Ranibizumab 是由*大腸桿菌*細胞中經 DNA 重組技術所製成之擬人化單株抗體片段。

主成分

Ranibizumab

賦形劑

α，α-trehalose dihydrate, *L*-histidine hydrochloride monohydrate, *L*-histidine, polysorbate 20, water for injection

適應症

- 治療血管新生型（濕性）年齡相關性黃斑部退化病變 (age-related macular degeneration, AMD)。
- 治療糖尿病引起黃斑部水腫 (diabetic macular edema, DME) 所導致的視力損害。
- 治療視網膜靜脈阻塞（分支或中央視網膜靜脈阻塞；branch or central retinal vein occlusion；BRVO 或 CRVO) 續發黃斑部水腫所導致的視力損害。
- 治療病理性近視 (pathological myopia, PM) 續發的脈絡膜血管新生 (choroidal neovascularization, CNV) 所導致的視力損害。

用法用量

劑量

Lucentis 必須由對玻璃體注射有經驗之合格的眼科醫生來使用。

建議劑量為一次在玻璃體內注射 0.5 毫克的 Lucentis。這相當於一次注射 0.05 毫升。注射至同一個眼球內的兩次劑量，至少需間隔 4 週。

起始劑量為每月治療一次並一直持續至達到最佳視力，及 / 或無疾病活性徵兆表現為止，例如：在繼續接受治療期間，視力沒有惡化和沒有其它疾病仍存在活性的症狀和徵兆。對於濕性 AMD、DME 與 RVO 的病人，治療初期，可能需要每月一次連續三個月或更長期的注射治療。

因此，眼科醫生應依據病人的視力檢查結果及 / 或解剖學參數，來決定視力監測頻率與治療的間隔。

倘若，依據眼科醫生的意見，病人的視力檢查結果及解剖學參數顯示連續的注射治療並未改善視力，則建議停止治療。

監測疾病惡化的方式，包括臨床檢查、功能性檢驗或影像技術（例如：光學同調斷層掃描 (optical coherence tomography) 或螢光血管攝影術 (fluorescein angiography)。

倘若給予病人治療暨延長 (treat-and-extend，TE) 的療法，一旦達到最佳視力，及 / 或無疾病惡化徵兆，則治療的間隔時間可以逐漸延長，直到疾病惡化或視覺障礙的徵兆再次出現。對於濕性 AMD 的病人，每次延長治療的間隔時間應為不超過兩週，對於 DME 的病人，則為每次延長治療的間隔時間最多可達一個月。對於 RVO 的病人，治療的間隔時間或許可以逐漸延長，然而，目前沒有足夠的資料來決定治療間隔時間的長度。如果疾病惡化，應相對地縮短治療間隔時間。

對於病理性近視 (PM) 續發的脈絡膜血管新生 (CNV) 所導致的視力損害的病人，多數病人在接受治療的第一年內，可能只需要一或二次的注射治療，然而，有些病人可能需要更頻繁的治療（請見臨床試驗章節）。

以 Lucentis 與雷射光凝療法治療 DME 及視網膜分支靜脈阻塞 (BRVO) 導致的黃斑部水腫

曾經有 Lucentis 與雷射光凝療法同時使用的經驗。在同一天施行治療時，應於雷射光凝療法完成後至少 30 分鐘再施打 Lucentis。Lucentis 可用於先前曾接受雷射光凝療法治療的病人。

以 Lucentis 與 Visudyne 光動力療法治療病理性近視 (PM) 續發的脈絡膜新生 (CNV)

目前缺乏 Lucentis 與 Visudyne 同時使用的經驗。

特殊族群

肝功能不全病人：

Lucentis 並未在肝功能不全的病人身上進行過研究。然而因為給藥後之藥物全身性暴露量極低，故對於此族群並無特別需要顧慮的考量。

腎功能不全病人：

腎功能不全病人無須調整劑量（請參閱「臨床特性」章節）。

兒科病人：

由於缺乏安全性及療效的數據，故不建議兒童及小於 18 歲之青少年使用 Lucentis。

老年病人：

老年病人無須調整劑量。對於大於 75 歲老年病人之 DME 治療經驗有限。

用法

與所有非口服藥品 (medicinal products for parenteral use) 相同，在注射 Lucentis 前應以肉眼檢查是否有微粒與變色的狀況。

注射程序應在無菌環境下進行，包括使用外科手術手部消毒 (surgical hand disinfection)、無菌手套、無菌洞巾與消毒過的眼瞼擴張器（或其他替代物），應備妥無菌穿刺設備以作為預防措施。在執行玻璃體內的程序前，應先仔細評估病人的過敏反應醫療病史（請參閱「禁忌」章節）。在進行注射前，應先施予適當的麻醉與廣效型局部殺菌劑 (a broad-spectrum topical microbicide)，消毒眼睛四周的皮膚、眼瞼與眼睛表面。

關於準備 Lucentis 的資訊，請見 [使用及操作指引] 章節。

注射針頭應在角膜緣 (limbus) 後方 3.5-4.0 公釐處插入玻璃體腔位置，並避免水平方向而應朝向眼球中心插入。隨即緩緩注入藥物；以後之注射應選擇不同的鞏膜部位注射。

禁忌

對 Lucentis 主成分或任何賦形劑過敏者。

有或疑似眼睛或眼睛周圍感染者。

有眼內發炎者。

特殊警語及注意事項

玻璃體內注射之相關反應

包括 Lucentis 在內的玻璃體注射已被認為與眼內炎、眼內發炎、裂孔性視網膜剝離 (rhegmatogenous retinal detachment)、視網膜裂孔與醫源外傷性白內障有關（請參閱「不良反應」章節）。使用 Lucentis 時，都必需使用適當的無菌注射技術。此外，病人必須在注射後監測一個星期，以便發生感染時及早進行治療。應該指示病人若有任何眼內發炎的相關症狀或有任何前述之事件發生，立即通報。

曾發現在注射 Lucentis 後的 60 分鐘內暫時性的眼壓增加 (IOP, 請參閱「不良反應」章節）。也曾經通報持續性的眼壓增加。必須監測眼壓及視神經頭處 (optic nerve head) 的灌注 (perfusion)，並給予適當的處置。

動脈栓塞事件

玻璃體內注射 VEGF（血管內皮生長因子）抑制劑，可能具有動脈栓塞的危險。以 0.5 毫克 ranibizumab 治療的病人，發生中風的比例較 ranibizumab 0.3 毫克或對照組高，但未達統計上的差異。具有已知中風危險因子的病人，包括以前曾發生中風或有短暫性缺血性中風病史的病人，發生中風的比例較高，因此，醫師對這些病人應審慎評估是否適合使用 Lucentis 治療，及治療的效益是否大於可能的危險性。

免疫反應

如同其他治療性蛋白質一樣，Lucentis 潛在有免疫反應之特性，須注意是否有眼內發炎增強之情形，此為眼球內產生抗體之臨床表徵。

雙眼治療

現有的資料並未顯示雙眼治療會比單眼治療增加全身性不良反應事件。但若兩眼同時注射，可能會導致全身吸收量的增加而產生全身不良反應的風險。

資料有限的使用族群

對於第一型糖尿病黃斑部水腫病人使用 Lucentis 的經驗有限。

目前仍未有 Lucentis 用於曾接受過玻璃體注射，活動性全身性感染或同時併有視網膜剝離 (retinal detachment) 或黃斑裂孔 (macular hole) 之病人的研究。對於糖尿病人者 HbA1c 大於 12% 及未控制高血壓病人，也無使用 Lucentis 的經驗。

對於有不可逆缺血性視功能損失症狀的 RVO 病人，使用 Lucentis 的療效資料仍不足。

Lucentis 不應與其他 anti-VEGF 藥物（全身性或眼內）同時使用。

在病理性近視 (PM)，對於曾經使用 verteponfin 光動力療法 (vPDT) 治療失敗的病人，使用 Lucentis 的療效與安全性資料有限。另外，Lucentis 對於有 subfoveal 與 juxtafoveal 病灶的病理性近視病人，所觀察到的療效一致，但對於有 extrafoveal 病灶的病人，目前 Lucentis 的療效資料仍不足。

駕車及操作機器

Lucentis 治療過程中可能會導致暫時性視力障礙，影響駕車及操作機器的能力（請參閱「不良反應」章節）。有這些徵兆的病人，不可以駕車或使用機器直到這些暫時性的視力障礙消退。

不良反應

安全性資料摘要

濕性 AMD 族群

共有 1,315 位病人參與三個濕性 AMD 第 III 期對照性試驗 (FVF2598g (MARINA), FVF2587g (ANCHOR) and FVF3192g (PIER))，並使用 Lucentis 24 個月，其中 440 位病人使用 0.5 毫克的建議劑量進行治療。

與注射程序相關的嚴重不良反應，包括眼內炎、裂孔性視網膜剝離 (rhegmatogenous retinal detachment)、視網膜裂孔 (retinal tear)，以及醫源外傷性白內障（請參閱「警語及注意事項」章節）。

接受 Lucentis 治療的病人，曾發生過之其他嚴重的眼部不良反應，包括眼內發炎及眼壓增加（請參閱「警語及注意事項」章節）。

綜合具對照組之濕性 AMD 第 III 期研究的資料，在以 0.5 毫克 Lucentis 治療之病人中的發生率較對照組（假性注射（請參閱「臨床特性 / 藥效動力學」章節）或使用 verteporfin 光動力療法 (PDT)) 後，發生比例較高的不良反應（至少 2%) 列出如下。這些被視為是潛在可能的藥物不良反應。下述之安全性資料也包括 440 位使用 0.5 毫克 Lucentis 治療濕性 AMD 之病人的所有疑似至少可能與注射程序或藥品相關之不良反應。

DME 族群

在分別針對 102 位與 235 位因 DME 而發生視力損害並接受 ranibizumab 治療之病人所進行的一年假性注射對照試驗 (RESOLVE) 與一年雷射對照試驗 (RESTORE) 中，曾就 Lucentis 的安全性進行探討（參閱「臨床試驗」章節）。常見欄中的尿道感染事件符合以下表 1 的不良反應標準；此外，RESOLVE 與 RESTORE 試驗中之眼部事件及非眼部事件的發生頻率與嚴重度都和濕性 AMD 試驗中所見者類似。

RVO 族群

在兩項分別針對 264 位與 261 位因視網膜分支靜脈阻塞 (BRVO) 與視網膜中央靜脈阻塞 (CRVO) 續發黃斑部水腫而發生視力損害並接受 ranibizumab 治療之病人所進行的 12 個月試驗 (BRAVO 與 CRUISE) 中，曾就 Lucentis 的安全性進行探討（參閱「臨床試驗」)。BRAVO 與 CRUISE 試驗中之眼部事件及非眼部事件的發生頻率與嚴重度都和濕性 AMD 試驗中所見者類似。

PM 族群

在一個為期 12 個月的臨床試驗 (RADIANCE) 中，研究 Lucentis 的安全性，其中包括 224 位接受 ranibizumab 治療的病理性近視 (PM) 續發的脈絡膜新生 (CNV) 病人（參見臨床試驗章節）。試驗中的眼內和非眼內事件頻率和嚴重程度，與在濕性 AMD 試驗中所通報的結果類似。

臨床試驗中的藥物不良反應摘要表列

臨床試驗中的藥物不良反應依照 MedDRA 系統器官分類列出（表 1）。在每個系統器官分類中，藥物不良反應以頻率來排序，第一項為最常見的反應。在每個頻率分組內，依序列出的藥品不良反應的嚴重性遞減。另外，每個藥物不良反應，依照對應的頻率分類 (CIOMS III) 為：極常見（≥1/10），常見（≥1/100；< 1/10）；不常見（≥1/1,000；< 1/100）；罕見（≥1/10,000 至 < 1/1,000）；極罕見（< 1/10,000）。

表 1　臨床試驗中的藥物不良反應

感染和寄生蟲侵擾	
極常見	鼻咽炎
常見	流感、尿道感染 *
血液和淋巴系統疾病	
常見	貧血
精神疾病	
常見	焦慮
神經系統疾病	
極常見	頭痛
常見	中風
眼部疾病	
極常見	眼內發炎 (intraocular inflammation)、玻璃體炎、玻璃體剝離、視網膜出血、視力障礙、眼睛疼痛、玻璃體漂移 (vitreous floaters)、結膜出血、眼睛刺激感、眼內異物感、流淚增加、眼瞼炎 (blepharitis)、乾眼、眼睛充血、眼睛搔癢症 (eye pruritus)
常見	視網膜退化、視網膜疾病、視網膜剝離、視網膜裂孔、視網膜色素上皮細胞剝離、視網膜色素上皮細胞裂孔、視力減退、玻璃體出血、玻璃體疾病、葡萄膜炎、虹彩炎、虹膜睫狀體炎 (iridocyclitis)、白內障、囊下白內障、後囊膜混濁 (posterior capsule opacification)、斑點角膜炎、角膜磨損 (corneal abrasion)、前房閃輝、視力模糊、注射部位出血、眼睛出血、結膜炎、過敏性結膜炎、眼分泌物、閃光症、畏光、眼球不適症狀、眼瞼水腫、眼瞼疼痛、結膜充血。
不常見	眼盲、眼內炎、前房積膿、眼前房出血、角膜病變、虹膜沾黏、角膜沉澱 (corneal deposits)、角膜水腫、角膜條紋狀病變 (corneal striae)、注射部位疼痛、注射部位刺激、眼內異常感覺、眼瞼刺激。
呼吸道、胸腔和縱隔膜疾病	
常見	咳嗽
腸胃道疾病	
常見	噁心
皮膚和皮下組織疾病	
常見	過敏反應（疹子、蕁麻疹、搔癢、紅斑）
肌肉骨骼和結締組織疾病	
極常見	關節痛
免疫系統	
常見	過敏 (hypersensitivity)
試驗	
極常見	眼壓升高

* 僅見於 DME 族群

在第三期臨床試驗中，非眼球之出血率在 ranibizumab 組稍高，這不良反應與 VEGF(vascular endothelial growth factor) 抑制是潛在相關的。出血的型態不一致。理論上玻璃體內給予 VEGF 抑制劑會有動脈血栓的風險。在一日本人的臨床試驗中發生率較高的血液檢驗異常包括高血壓、尿酸過高、貧血、GPT 上升、總蛋白下降及白血球異常。

根據多項已完成的隨機分配、雙盲全球試驗的匯集安全性資料所進行的統合分析顯示，相較於對照組 (0.27/100 病人年)，接受 ranibizumab 0.5 毫克治療的 DME 病人 (1.85/100 病人年) 其非嚴重、非眼部傷口感染 / 發炎的發生率較高。與 ranibizumab 的關聯性尚不明確。

藥物交互作用

尚未有正式的藥物交互作用研究報告。

在治療糖尿病引起黃斑部水腫造成視力損害的臨床試驗中，病人以 Lucentis 治療後的視力或 central retinal subfiled thickness (CSFT) 之結果，並未受 thiazolidinedione 類藥物合併治療所影響（請見臨床試驗一節）。

關於併用雷射光凝療法與 Lucentis 治療 DME 與 BRVO 的說明，請參閱「臨床試驗」與「用法用量」。

預計懷孕、懷孕、 哺乳和具生育能力的婦女

預計懷孕的婦女

具生育能力的婦女於治療期間內須使用有效的避孕措施。對於想懷孕的婦女，建議於施打最後一劑 ranibizumab 至少三個月後方進行懷孕。

懷孕

目前尚無孕婦使用 ranibizumab 的臨床資料。

在食蟹猴的研究中，並未發現任何證據顯示會對懷孕或胎兒 / 胚胎發育造成直接或間接的不良影響（請參閱「非臨床試驗的安全資訊」章節）。

眼內注射 ranibizumab 的全身暴露量較低，但是由於 ranibizumab 的作用機轉，必須考慮其潛在造成致畸胎性及對胎兒 / 胚胎發育不良影響的可能性。懷孕時不建議使用 ranibizumab。

授乳

目前未知 Lucentis 是否會分泌於人體乳汁中。為了小心起見，婦女在使用 Lucentis 的治療期間不建議餵哺母乳。

生殖力

目前尚未有生殖力的資料。

劑量過量

於濕性 AMD 臨床試驗與上市後資料曾有意外劑量過高的報告（注射劑量超過 Lucentis 的建議劑量 0.05 毫升）。與這些報告案例有關之最常見的不良反應為眼壓升高、短暫眼盲、視力減退、角膜水腫、角膜疼痛與眼睛疼痛。若發生劑量過量，而主治醫師認為必要時，應監測眼壓並進行治療。

曾有濕性 AMD 和 DME 病人，在臨床試驗中使用 2 毫克劑量，約 0.05 毫升到 0.10 毫升注射量的 ranibizumab。眼部和全身性不良反應的類型和頻率，與發生在 0.5 毫克（相當於 0.05 毫升） Lucentis 劑量的不良反應一致。

藥效動力學

作用機轉

Ranibizumab 是一種對抗人類血管內皮生長因子 A (VEGF-A) 的擬人化單株抗體片段。它能以高度親合力與 VEGF-A 同分異構物（例如 $VEGF_{110}$、$VEGF_{121}$ 與 $VEGF_{165}$) 結合，因此能夠預防 VEGF-A 與其受體 VEGFR-1、VEGFR-2 結合。VEGF-A 若和受體結合，會導致內皮細胞增生和血管新生作用，也會導致血管滲漏，這些作用都可能會使血管新生型（濕性）年齡相關性黃斑部退化病變以及糖尿病性黃斑部水腫、視網膜靜脈阻塞續發黃斑部水腫與病理性近視續發的脈絡膜血管新生所導致的視力損害更加惡化。

藥物動力學

吸收

經過一個月一次的 Lucentis 玻璃體注射，血管新生型 AMD 病人的血清 ranibizumab 濃度通常很低，最高濃度 (C_{max}) 通常不到足以阻斷 VEGF 生物活性濃度的 50% (11 ～ 27 ng/mL，經體外細胞增生方法所評估）。在 0.05~1.0mg/eye 的劑量濃度下，C_{max} 和劑量成正比。在每月一次的 0.5mg/eye Lucentis 玻璃體內注射後，血清中 ranibizumab 的 C_{max} 通常在注射後一天出現，預估通常介於 0.79~2.90 ng/mL 之間，而 C_{min} 則通常介於 0.07~0.49 ng/mL。

從有限的 DME 病人血清濃度分析顯示，相較於血管新生型 AMD，無法排除 DME 病人有稍高的全身暴露量 (systemic exposure)。RVO 病人中的血清 ranibizumab 濃度，和在血管新生型 AMD 病人中所見類似或稍高。

分布與代謝

根據族群藥物動力學和給予 0.5mg 劑量治療之血管新生型 AMD 病人的 ranibizumab 血清清除分析，玻璃體內的平均排除半衰期約為 9 天。血清的 ranibizumab 濃度估計約比玻璃體內低 90,000 倍。

特殊族群

腎功能不全病人：尚未有正式的試驗來檢驗 Lucentis 在腎功能不全病人體內的藥物動力學狀態。在一項針對血管新生型 AMD 病人所進行的族群藥物動力學分析中，有 68% 的病人 (136/200) 併有腎功能不全 (46.5% 輕微 [50-80mL/min]，20% 中度 [30-50mL/min]，1.5% 重度 [<30mL/min])。在 RVO 病人中，有 48.2% 的病人 (253/525) 並有腎功能不全 (36.4% 輕度，9.5% 中度，2.3% 重度）。全身清除率的確較低一些，但不具臨床意義。

肝功能不全病人：尚未有正式的試驗來檢驗 Lucentis 在肝功能不全病人體內的藥物動力學狀態。

臨床試驗

治療濕性 AMD

在濕性 AMD 方面，Lucentis 的臨床安全性及療效係經由三個針對新生血管型 AMD 病人進行的隨機、雙盲、以假性治療 ** 或活性藥物進行對照的試驗來評估 (FVF2598g (MARINA), FVF2587g (ANCHOR) and FVF3192g (PIER))。總共 1,323 位病人參與前述之三個試驗 (Lucentis 組有 879 位，對照組有 444 位）。

FVF2598g (MARINA) 試驗及 FVF2587g (ANCHOR) 試驗

在 FVF2598g (MARINA) 試驗中，第 24 個月時，近典型 (minimally classic) 或隱性非典型 (occult with no classic) CNV (chorodial neovascularization) 病人接受每月一次的玻璃體內注射 0.3mg 或 0.5mg 的 Lucentis 或是假性治療，共有 716 名病人參與本試驗（假性治療組 238 位；0.3mg 組 238 位；0.5mg 組 240 位）。

在 FVF2587g (ANCHOR) 試驗中，第 24 個月時，主要都是典型 CNV 病灶的病人，接受下列其中一項治療：1) 每月玻璃體內注射 0.3mg Lucentis，並接受假 PDT 治療；2) 每月玻璃體內注射 0.5mg Lucentis，並接受假 PDT 治療；3) 假玻璃體內注射和活性 Verteporfin PDT 治療。Verteporfin（或假性）PDT 治療都會在第一次 Lucentis（或假性）注射時進行，之後若螢光血管攝影術出現持續血管滲漏或復發，則每三個月追加一次。本試驗共有 423 名病人加入 (Lucentis 0.3mg 組 140 位；Lucentis 0.5mg 組 140 位；Verteporfin PDT 組 143 位）。

*** 假 Lucentis 注射控制組的流程包括先以和 Lucentis 玻璃體注射相同的方法麻醉眼睛，接著將沒有針頭的針筒前端貼緊結膜處，並壓下活塞。*

重要的試驗結果摘要於表 2-3 與圖 1。

表 2　FVF2598g (MARINA) 試驗第 12 個月與第 24 個月的結果

測量結果	月	假性治療 (n=238)	Lucentis 0.5 毫克 (n=240)
視力減退小於 15 個字母 (%)[a]（視力維持）	第 12 個月	62%	95%
	第 24 個月	53%	90%
視力增加 15 個字母以上 (%)[a]	第 12 個月	5%	34%
	第 24 個月	4%	33%
視力平均變化值（字母數）(SD)[a]	第 12 個月	-10.5 (16.6)	+7.2 (14.4)
	第 24 個月	-14.9 (18.7)	+6.6 (16.5)

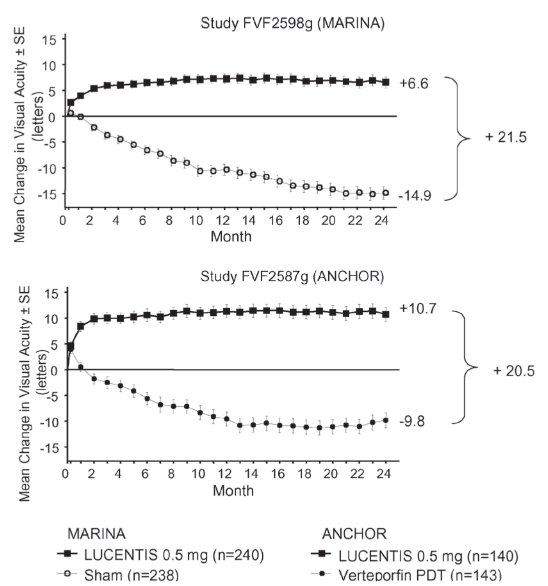
[a] p<0.01

表 3　FVF2587g (ANCHOR) 試驗第 12 個月與第 24 個月的結果

測量結果	月	Verteporfin PDT (n=143)	Lucentis 0.5 毫克 (n=140)
視力減退小於 15 個字母 (%)[a]（視力維持）	第 12 個月	64%	96%
	第 24 個月	66%	90%
視力增加 15 個字母以上 (%)[a]	第 12 個月	6%	40%
	第 24 個月	6%	41%
視力平均變化值（字母數）(SD)[a]	第 12 個月	-9.5 (16.4)	+11.3 (14.6)
	第 24 個月	-9.8 (17.6)	+10.7 (16.5)

[a] p<0.01

圖 1　FVF2598g (MARINA) 試驗以及 FVF2587g (ANCHOR) 試驗從基線到第 24 個月的平均視力變化：*ITT 族群*



平均而言，可於 Lucentis 治療組的病人身上觀察到 CNV 病灶極小幅度的增大。第 12 個月時，Lucentis 治療的病人 CNV 病灶平均範圍增加 0.1 到 0.3 個 DA，對照組則增加 2.3 到 2.6 個 DA。

兩篇試驗的結果指出，持續接受 ranibizumab 治療，對第一年治療期間最佳矯正視力 (BCVA) 喪失 ≥ 15 個字母的病人，亦具有療效。

在 MARINA 與 ANCHOR 兩項試驗中，藉由國家眼科研究中心視力功能調查表 (VFQ-25) 來了解病人自行感受的益處，結果顯示 Lucentis 0.5 毫克治療 12 個月後 Lucentis 治療組與另外兩個對照組的差異，p 值範圍可達 0.009 到 <0.0001。

FVF3192g (PIER) 試驗

FVF3192g (PIER) 試驗為一項針對新生血管型 AMD 病人（有或無典型 CNV) 所進行之隨機、雙盲、有假性治療對照的兩年試驗，以評估 Lucentis 的臨床安全性和療效。病人一開始需接受每月一次的玻璃體內注射，可能是 0.3 或 0.5mg 的 Lucentis 或是假性治療，連續 3 劑之後，改為每 3 個月注射一劑。從試驗的第 14 個月開始，假性治療的病人可以轉為使用 ranibizumab，由第 19 個月開始，允許更頻繁（間隔小於 3 個月）的治療，參與 PIER 試驗期間，接受 Lucentis 治療的病人，平均接受 10 次注射。

主要療效指標為第 12 個月與基線相比之視力平均變化值。平均而言，在一開始（每個月給藥）的視力增加之後，每 3 個月 Lucentis 給藥一次的病人會視力減弱，在第 12 個月時回到基線視力。大部分以 Lucentis 治療的病人 (82%) 在第 24 個月的資料顯示都可以維持這樣的效果。有少數的病人是由一年以上的假性治療後轉由接受 ranibizumab 治療，其資料顯示，較早開始治療可能與維持較好的視力有關。

FVF3689g (SAILOR) 試驗

FVF3689g (SAILOR) 試驗是以未治療或曾接受治療的 AMD 續發 CNV 病人為研究對象的單盲、一年多中心第 IIIb 期臨床試驗，主要試驗目的為評估受試者治療 12 個月的眼球及非眼球嚴重不良反應發生率。整體來說，以 1 比 1 的比例將 2378 名病人隨機分配，每月接受眼球玻璃體注射 0.3 毫克或 0.5 毫克 ranibizumab 連續 3 個月，之後若有需要再治療時，再追加施打，兩劑間隔時間不應短於 1 個月。

0.5 毫克組發生中風的比例有較 0.3 毫克組高的趨勢，整體中風發生率 95% CI 都很寬 (0.3 毫克組為 0.3% 至 1.3%，0.5 毫克組為 0.7% 至 2.0%)。具有已知中風危險因子的病人，包括以前曾發生中風或有短暫性缺血性中風病史的病人，發生中風的比例可能較高。

CRFB002A2304 (Extend III) 試驗是為期一年的開放性、多中心、第三期單一試驗組的臨床試驗，以評估韓國及台灣的血管新生型黃斑部退化病變 (AMD) 病人使用 Lucentis 的療效及安全性，並與 global 樞杻試驗資料比較，於 51 名台灣病人及 44 名韓國病人每月於玻璃體注射 Lucentis 0.5 毫克。第四個月期中分析顯示最佳校正視力 (BCVA) 與基值比較起來明顯增加，台灣病人增加 10.1 個字母，韓國人增加 8.3 個字。在這期間未發現眼球相關的嚴重不良反應。有 10 名病人發生非眼球相關的嚴重不良反應，但都未停止 Lucentis 的治療，最常見的非眼球相關性不良反應為前列腺癌 (n=4)，這四個案例均為老年人 (>65 歲）且有良性攝護腺肥大病史，使用 Lucentis 治療最多四個月。

試驗 A2412 (EVEREST II)

試驗 A2412 (EVEREST II) 是一項兩年期、隨機分配、雙盲、多中心試驗，其設計是要在 322 位患有症狀性黃斑息肉樣脈絡膜血管病變 (PCV，一種濕性年齡相關性黃斑部退化病變 [AMD] 的亞型）的病人中，評估 Lucentis 0.5 毫克單一療法相較於 Lucentis 0.5 毫克併用 verteporfin 光動力療法 (vPDT) 的療效與安全性。兩個試驗組中的病人以三劑的每月 Lucentis 注射展開治療，並加上僅於第一劑 Lucentis 注射時給予虛擬或活性的 vPDT 治療。展開治療後，根據眼科臨床評估（包括造影技術 [如：OCT、FA、ICGA])，*視具體情況* (PRN) 給予 Lucentis 單一療法與 Lucentis 併用 vPDT 治療。第 12 個月的主要結果證實在 BCVA 相較於基期的變化 (8.3 個字母與 5.1 個字母，p = 0.013) 與完全息肉消退 (complete polyp regression) (69.3% 與 34.7%，p < 0.001) 兩方面，Lucentis 併用 vPDT 治療優於 Lucentis 單一療法。接受 Lucentis 與 vPDT 治療的病人所接受的 Lucentis 注射平均次數較接受 Lucentis 單一療法的病人少 2.3 次 (5.1 與 7.4 次注射）。

第 24 個月時，證實在 BCVA 相較於基期的變化 (9.6 個字母與 5.5 個字母，p = 0.005) 與完全息肉消退 (56.6% 與 26.7%，p < 0.0001) 兩方面，Lucentis 併用 vPDT 治療相較於 Lucentis 單一療法的優越性。接受 Lucentis 與 vPDT 治療的病人所接受的 Lucentis 注射平均次數較接受 Lucentis 單一療法的病人少 4.2 次 (8.1 與 12.3 次注射）。

在這些病人中的安全性概況與先前使用 Lucentis 單一療法的臨床試驗中觀察到的結果一致。

治療 DME 所導致的視力損害

在兩個隨機、雙盲、假性治療或給予治療的試驗中（試驗 D2301 (RESTORE) 與 D2201 (RESOLVE))，藉由 DME 造成的視力損傷來觀察 Lucentis 的療效及安全性。總共收納 496 位病人 (336 治療組與 160 位對照組），大多數為第 II 型糖尿病病人，28 位接受 ranibizumab 治療者為第 I 型糖尿病病人。

D2301 (RESTORE) 試驗

在 D2301 (RESTORE) 研究中，共有 345 位因黃斑部水腫而發生視力損害的病人參與研究，隨機分派至下列治療：先單獨在玻璃體內注射 ranibizumab 0.5 毫克，再進行假雷射光凝療法 (n=116)；合併使用 ranibizumab 0.5 毫克與雷射光凝療法 (n=118)；或是假注射 ** 加單獨進行雷射光凝療法 (n=111)。Ranibizumab 的起始治療方式為每月玻璃體內注射一次。當最近連續三次回診的結果顯示視力維持穩定時，則暫緩治療。當因 DME 惡化而出現 BCVA 降低的現象時，則重新開始治療。雷射光凝療法係於基礎期施行，在同一天中， 至少於注射 ranibizumab 30 分鐘前，然後依據 ETDRS(Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) 的標準於需要時再次施行。

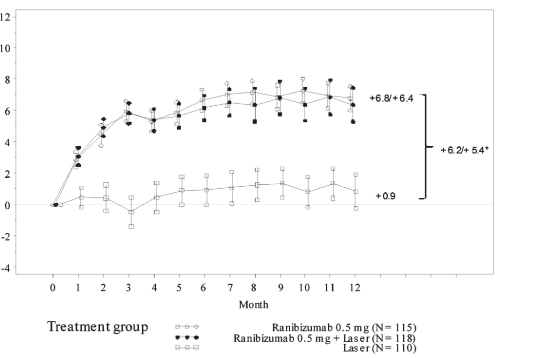
主要療效指標和其它次要評估的結果詳列於以下的表 4 及圖 2。

表 4　D2301 (RESTORE) 試驗第 12 個月的結果

測量結果	Ranibizumab 0.5 毫克 (n=115)	Ranibizumab 0.5 毫克 + 雷射治療 (n=118)	雷射治療 (n=110)
第 1 個月至第 12 個月的平均 BCVA 和基礎值相比較變化（字母數）[b]（標準差）	+6.1 (6.43)	+5.9(7.92)	+0.8(8.56)
第 12 個月的 BCVA 和基礎值相比較的平均變化（字母數）[b]（標準差）	+6.8 (8.25)[b]	+6.4 (11.77)[c]	+0.9 (11.44)
第 12 個月的 BCVA 增加≥ 10 個字母（病人比例 %)	37.4[d]	43.2[b]	15.5
第 12 個月的 BCVA 增加≥ 15 個字母（病人比例 %)	22.6[e]	22.9[f]	8.2

[b]p<0.0001, [c]p=0.0004, [d]p=0.0001, [e]p=0.0032, [f]p=0.0021

圖 2　D2301 (RESTORE) 試驗中，BCVA 和基礎值相減之值隨時間的變化



BL= 基礎值 (baseline); SE= 平均標準誤差 (standard error of mean)

D2301E1 試驗 (RESTORE 延伸性試驗）

D2301E1 試驗 (RESTORE 延伸性試驗）是一項開放性、多中心、為期 24 個月的延伸性試驗。共有 240 位完成 12 個月主試驗的病人進入延伸性試驗，並依需要 (PRN) 對主試驗中挑選的同一受試眼以 ranibizumab 0.5 mg 進行治療。當因糖尿病引起黃斑部水腫 (DME) 造成最佳矯正視力 (BCVA) 降低時，重新以每月一次的間隔開始治療，直到最佳矯正視力達到穩定為止。此外，如果試驗主持人認為有必要，則依據早期治療糖尿病視網膜病變試驗 (ETDRS) 的標準給予雷射治療。

以 ranibizumab 治療的主試驗病人，在 24 個月的延伸期內，每位病人平均注射 6.4 次 ranibizumab。74 位在主試驗以雷射治療的病人中，有 59 位 (79%) 病人於延伸期的某些時間點接受 ranibizumab 治療。這 59 位病人在 24 個月的延伸試驗中，每位病人平均注射 8.1 次 ranibizumab。延伸期間內，不需要任何 ranibizumab 治療的病人比例分別為： 先前接受 ranibizumab 治療組 (19%)、先前接受 ranibizumab 加雷射治療組 (25%) 和先前接受雷射治療組 (20%)。

主要測量結果摘錄於表 5。

表 5　D2301E1 試驗 (RESTORE 延伸性試驗）第 36 個月的結果

相較於主試驗基線值 (baseline) 之測量結果	先前接受 ranibizumab 0.5 mg 治療 n=83	先前接受 ranibizumab 0.5 mg + 雷射治療 n=83	先前接受雷射治療 n=74*
第 36 個月相較於主試驗基線值的最佳矯正視力變化平均值（標準差）	+8.0 (10.09)	+6.7 (9.59)	+6.0 (9.35)
第 36 個月相較於主試驗基線值增加≥ 10 個字母或最佳矯正視力≥ 84 個字母 (%)	47.0	44.6	41.9
第 36 個月相較於主試驗基線值增加≥ 15 個字母或最佳矯正視力≥ 84 個字母 (%)	27.7	30.1	21.6

n：在主試驗基期（第 0 個月）和第 36 個月回診均有數值結果的病人人數。

*：74 位先前接受雷射治療的病人中，有 59 位 (79%) 病人於延伸性試驗中接受 ranibizumab 治療。

先前於主試驗於接受 ranibizumab 治療的病人，其 VFQ-25 分數於延伸期內維持穩定。主試驗中對照組接受雷射治療，並在延伸期內轉為依需要進行 ranibizumab 治療的病人，結果顯示其 VFQ - 25 分數有所改善。

本 24 個月延伸性試驗觀察到的 ranibizumab 長期安全性概況，與已知的 Lucentis 安全性概況相符。

D2201 (RESOLVE) 試驗

在 D2201 (RESOLVE) 研究中，共有 151 位因病變侵犯黃斑部中心而導致視力損害的病人參與研究，隨機分派至 ranibizumab 治療組 (6mg/mL, n=51, 10mg/mL, n=51) 或假性治療組 (n=49)，每個月進行玻璃體內注射直到符合事先定義的治療終點指標。

第一次注射之後，在研究期間的任何時間，如果研究人員的評估顯示並未充分達到治療反應，可將劑量提高為初始 ranibizumab 劑量 (0.3 mg 或 0.5 mg) 的兩倍。在研究的第 3 個月之後，可進行雷射光凝療法救援治療。

此項研究可分成兩個部份：在探索部份的研究中（最初有 42 位病人於第 6 個月時間點接受分析），在療效確證部份的研究中（保留 109 位病人於 12 個月時接受分析）。

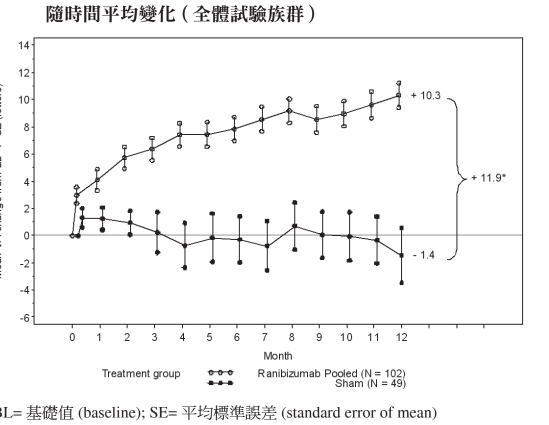
詳細的結果如表 6 和圖 3 所示。

表 6　D2201 (RESOLVE) 試驗的 12 個月評估結果（全體試驗族群）

測量結果	整合後的 Ranibizumab 組 (n=102)	假性治療組 (n=49)
第 1 個月至第 12 個月的平均 BCVA 和基礎值相比較的變化（字母數）(SD)[b]	+7.8 (7.72)	-0.1 (9.77)
第 12 個月的 BCVA 和基礎值相比較的變化（字母數）(SD)[b]	+10.3 (9.14)	-1.4 (14.16)
第 12 個月的 BCVA 增加≥ 10 個字母（病人比例 %)[b]	60.8	18.4
第 12 個月的 BCVA 增加≥ 15 個字母（病人比例 %)[g]	32.4	10.2

[b]p<0.0001, [g]p=0.0043

圖 3　D2201 (RESOLVE) 試驗中的視力和基礎值相減之值的隨時間平均變化（全體試驗族群）



BL= 基礎值 (baseline); SE= 平均標準誤差 (standard error of mean)

使用 ranibizumab 治療之病人的中央視網膜厚度有持續減小的現象。在第 12 個月時，ranibizumab 組的 CRT (Central retinal thickness) 和基礎值相比較的變化為 -194 微米，假性治療對照組則為 -48 微米。

整體而言，在 D2201 與 D2301 這兩項研究之 DME 病人中的眼

部及非眼部安全性發現，除了 DME 病人有觀察到尿道感染，其他和先前在濕性 AMD 病人中所觀察到的已知安全性概況大致相當。

D2304 試驗 (RETAIN 試驗)

第 IIIb 期 D2304 試驗 (RETAIN 試驗) 中，372 位糖尿病引起黃斑部水腫型視力損害病人，經由隨機分配接受下列任一種玻璃體內注射：

- Ranibizumab 0.5 mg 合併雷射光凝治療，採用治療暨延長 (treat-and-extend，TE) 療法 (n=121)
- Ranibizumab 0.5 mg 單一治療，採用 TE 療法 (n=128)
- Ranibizumab 0.5 mg 單一治療，採用依需要 (PRN) 的療法 (n=123)

所有的治療組，病人接受每月一次的玻璃體內注射 ranibizumab，直到最佳矯正視力達到穩定至少連續三個月為止。雷射光凝治療於第一次注射 ranibizumab 的同一天同時給予，之後則依據早期治療糖尿病視網膜病變試驗 (ETDRS) 的標準給予雷射治療。在 TE 療法組，注射 ranibizumab 後，每 2-3 個月定期注射 ranibizumab。在依需要 (PRN) 療法組，每月進行 BCVA 評估，若有需要於同次回診所給予 ranibizumab。所有的治療組，當因 DME 惡化而造成 BCVA 降低時，則重新開始治療，直到又達到穩定的 BCVA。本試驗為期 24 個月。

在 RETAIN 試驗中，採用 TE 療法的病人回診治療次數比依需要 (PRN) 的療法降低約 40%。在這兩種療法中，超過 70% 的病人在 ≥ 2 個月的回診頻率中，可以維持他們的 BCVA。

主要結果列於表 7。

表 7　D2304 (RETAIN) 試驗的結果

和基線值相比較的測量結果	TE 療法，Ranibizumab 0.5 mg + 雷射治療 n=117	TE 療法，Ranibizumab 0.5 mg 治療 n=125	依需要 (PRN) 療法，Ranibizumab 0.5 mg 治療 n=117
第 1 個月至第 12 個月的平均 BCVA 變化 (標準差)	+5.9 (5.5)[b]	+6.1 (5.7)[b]	+6.2 (6.0)
第 1 個月至第 24 個月的平均 BCVA 變化 (標準差)	+6.8 (6.0)	+6.6 (7.1)	+7.0 (6.4)
第 24 個月的平均 BCVA 變化 (標準差)	+8.3 (8.1)	+6.5 (10.9)	+8.1 (8.5)
第 24 個月增加 ≥ 10 個字母或 BCVA ≥ 84 個字母 (%)	43.6	40.8	45.3
第 24 個月增加 ≥ 15 個字母或 BCVA ≥ 84 個字母 (%)	25.6	28.0	30.8

[b]p<0.0001

在 DME 研究中，所有治療組顯示最佳矯正視力 (BCVA) 的改善伴隨有 central retinal subfield thickness (CSFT) 減少。

RETAIN 試驗顯示，病人的 BCVA 或 CSFT 結果，並未受 thiazolidinedione 類藥物合併治療所影響。

D2303 試驗 (REVEAL 試驗)

D2303 試驗 (REVEAL 試驗) 是一項為期 12 個月、隨機、雙盲的第 IIIb 期亞洲人臨床試驗。試驗設計、收納 / 排除條件與 RESTORE 的 12 個月的核心期試驗相似。共 390 位因黃斑部水腫導致視力損害的病人，分別接受 0.5 毫克的 ranibizumab 單方注射治療及假性雷射光凝治療 (n=133)，或 0.5 毫克的 ranibizumab 注射治療及雷射光凝治療 (n=129)，或假性注射治療及雷射光凝治療 (n=128)。在第 12 個月的平均視力變化，相較於基線值，ranibizumab 單方注射治療組增加 6.6 個字母，ranibizumab 注射治療加上雷射光凝治療組為增加 6.4 個字母，雷射光凝治療組為增加 1.8 個字母。整體來說，REVEAL 試驗中的亞洲人種 DME 病人與 RESTORE 試驗中的白種人 DME 病人的療效及安全性結果一致。

治療 RVO 續發黃斑部水腫所導致的視力損害 (參照歐盟版本仿單內容)

FVF4165g (BRAVO) 試驗及 FVF4166g (CRUISE) 試驗

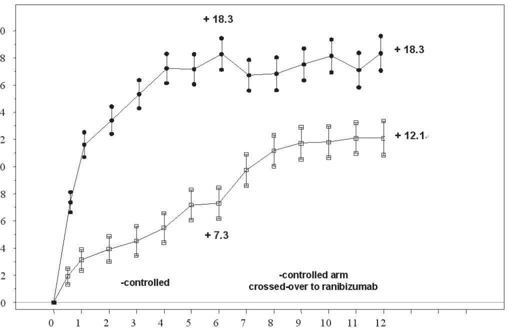
在隨機、雙盲、對照性研究 BRAVO 與 CRUISE 中曾評估過 Lucentis 對因 RVO 續發黃斑部水腫而發生視力損害之病人的臨床安全性與療效。分別收納 BRVO 的病人 (n=397) 與 CRVO 的病人 (n=392)。在兩個試驗中，病人接受 0.3 毫克或 0.5 毫克的玻璃體內 ranibizumab 注射或假性治療 **。6 個月後，假性治療組的病人，會轉為使用 0.5 毫克的 ranibizumab。在 BRAVO 試驗中，第三個月後，所有的組別都允許使用雷射光凝療法作為急救治療。BRAVO 與 CRUISE 的主要結果列於表 8、表 9 和圖 5。

表 8　第 6 與 12 個月的結果 (BRAVO)

	假注射 / Lucentis 0.5 毫克 (n=132)	Lucentis 0.5 毫克 (n=131)
第 6 個月和基礎值相比較的平均變化 (字母數) (主要療效指標) [b]	+7.3	+18.3
第 12 個月和基礎值相比較的平均變化 (字母數)	+12.1	+18.3
第 6 個月 BCVA 較基礎值增加 ≥ 15 個字母的病人比例 [b]	28.8%	61.1%
第 12 個月 BCVA 較基礎值增加 ≥ 15 個字母的病人比例	43.9 %	60.3 %
接受雷射治療超過 12 個月的病人比例	61.4 %	34.4 %

[b]p<0.0001

圖 4　BCVA 和基礎值相比較至 6 與 12 個月期間的平均變化 (BRAVO)



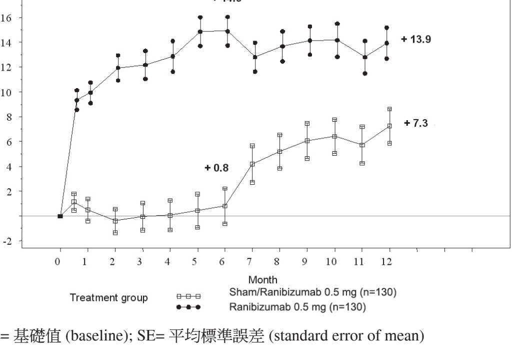
BL= 基礎值 (baseline); SE= 平均標準誤差 (standard error of mean)

表 9　第 6 與 12 個月的結果 (CRUISE)

	假注射 / Lucentis 0.5 毫克 (n=130)	Lucentis 0.5 毫克 (n=130)
第 6 個月的視力和基礎值相比較的平均變化 (字母數) [b]	+0.8	+14.9
第 12 個月的視力和基礎值相比較的平均變化 (字母數)	+7.3	+13.9
第 6 個月的 BCVA 較基礎值增加≥ 15 個字母的病人比例 [b]	16.9%	47.7%
第 12 個月的 BCVA 較基礎值增加≥ 15 個字母的病人比例	33.1%	50.8%

[b]p<0.0001

圖 5　BCVA 和基礎值相比較至 6 與第 12 個月的平均變化 (CRUISE)



BL= 基礎值 (baseline); SE= 平均標準誤差 (standard error of mean)

在這兩項研究中，除了視力獲得改善之外，根據中央視網膜厚度的檢測結果，黃斑部水腫也有持續減輕的現象。

患有 BRVO 的病人 (BRAVO 與 HORIZON 的延伸試驗中)：兩年後，病人前六個月在假性治療組中，隨後換到 ranibizumab 治療組，相較於在試驗開始即以 ranibizumab 治療的病人 (~16 個字母)，視力療效評估結果相當 (~15 個字母) 。然而，完成 HORIZON 兩年試驗的病人數有限，且只有安排每季一次的追蹤回診。因此，目前有限的證據不足以建議何時開始以 ranibizumab 來治療患有 BRVO 的病人。

患有 CRVO 的病人 (CRUISE 與 HORIZON 的延伸試驗中)：兩年後，病人前六個月在假性治療組中，隨後換到 ranibizumab 治療組，相較於在試驗開始即以 ranibizumab 治療的病人 (~12 個字母)，視力療效評估結果較差 (~6 個字母) 。

使用 ranibizumab 治療除了在 6 個月與 12 個月時所見的視力改善效果之外，另外還有由病人所通報的治療效益，其評估工具為美國國家眼睛研究院視力功能問卷 (VFQ-25) 中和近距離及遠距離活動有關之子量表 (預設的次要療效終點指標) 的評估結果。Lucentis 0.5 毫克組與對照組之間的差異係於第 6 個月時進行評估，p 值為 0.02 至 0.0002。

E2401 試驗 (CRYSTAL) 與 E2402 試驗 (BRIGHTER)

在 BRIGHTER 試驗與 CRYSTAL 試驗中分別納入 BRVO (n=455) 與 CRVO (n=357) 的受試者，長期 (24 個月) 評估 Lucentis 對於因 RVO 繼發黃斑部水腫而發生視力損害的病人之臨床安全性與療效。在二項試驗中，受試者接受 0.5 毫克 ranibizumab 依需要 (PRN) 療法 (劑量依照個人穩定標準訂定)。BRIGHTER 是一項三組、隨機分配、活性藥物對照試驗，其比較 0.5 毫克 ranibizumab 單一治療或併用輔助雷射光凝療法或單獨使用雷射光凝療法。六個月之後，單獨使用雷射療法組的受試者可接受 0.5 毫克 ranibizumab 治療。CRYSTAL 是一項 0.5 毫克 ranibizumab 單一治療的單組試驗。BRIGHTER 與 CRYSTAL 的主要測量結果列於表 10 與圖 6、圖 7。

表 10　第六個月的結果 (BRIGHTER) 與第 24 個月的結果 (BRIGHTER 及 CRYSTAL)

	BRIGHTER			CRYSTAL
	Lucentis 0.5 毫克 N=180	Lucentis 0.5 毫克 + 雷射 N=178	雷射 * N=90	Lucentis 0.5 毫克 (N=356)
第 6 個月的 BCVA 平均變化 [b] (字母數) (標準差)	+14.8 (10.7)	+14.8 (11.13)	+6.0 (14.27)	+12.0 (13.95)
第 24 個月的 BCVA 平均變化 [b] (字母數) (標準差)	+15.5 (13.91)	+17.3 (12.61)	+11.6 (16.09)	+12.1 (18.60)
第 24 個月的 BCVA 增加≥ 15 個字母的病人比例	52.8 %	59.6 %	43.3 %	49.2 %
注射的平均次數 (標準差) (第 0 23 個月)	11.4 (5.81)	11.3 (6.02)	NA	13.1 (6.39)

* 允許第 6 個月開始以 ranibizumab 0.5 毫克治療 (24 位病人僅接受雷射治療)。

[b]：BRIGHTER 試驗在第 6 個月的二組比較皆 p<0.0001：Lucentis 0.5 毫克相較於雷射，以及 Lucentis 0.5 毫克 + 雷射相較於雷射。

[b] CRYSTAL 試驗的虛無假設為 p<0.0001，即第 24 個月時相較於基礎值的平均變化為零。

圖 6　BRIGHTER 試驗：24 個月期間相較於基礎值的 BCVA 平均變化

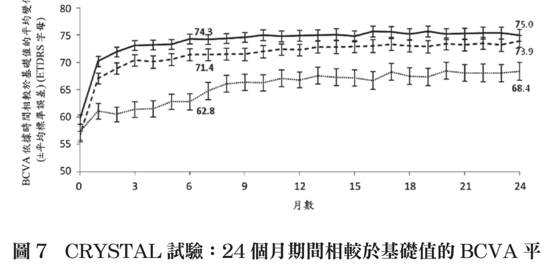
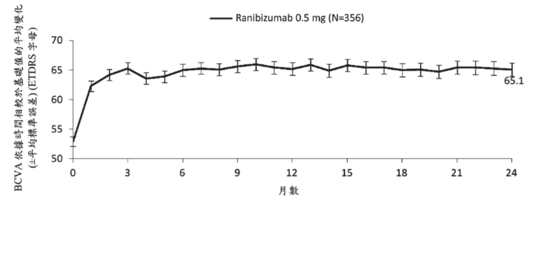


圖 7　CRYSTAL 試驗：24 個月期間相較於基礎值的 BCVA 平均變化



在 BRIGHTER 試驗中，以基礎值至第 24 個月的 BCVA 平均變化評估證明 0.5 毫克 ranibizumab 併用輔助雷射療法相較於 ranibizumab 單獨治療的非劣性。此期間二個組別的 ranibizumab 注射次數並無差別。

二項試驗均在第 1 個月觀察到中央視野視網膜厚度相較於基礎值快速又顯著的減少。此影響持續到第 24 個月。

無論是否有視網膜缺血，ranibizumab 治療的效果皆相似。在 BRIGHTER 試驗中，有視網膜缺血的病人 (N=46) 或無視網膜缺血的病人 (N=133) 接受 ranibizumab 單獨治療後，第 24 個月相較於基礎值的平均變化分別為 +15.3 及 +15.6 個字母。在 CRYSTAL 試驗中，有視網膜缺血的病人 (N=53) 或無視網膜缺血的病人 (N=300) 接受 ranibizumab 單獨治療後，相較於基礎值的平均變化分別為 +15.0 及 +11.5 個字母。

在 BRIGHTER 及 CRYSTAL 試驗中，所有接受 0.5 毫克 ranibizumab 單獨治療的病人皆觀察到視力改善的效果，不論其疾病期間長短。在 BRIGHTER 及 CRYSTAL 試驗中，疾病期間 < 3 個月的病人在第 1 個月的視力分別增加 13.3 及 10.0 個字母；在第 24 個月分別增加 17.7 及 13.2 個字母。必須考慮於診斷時開始治療。

這些為期 24 個月試驗觀察到的 ranibizumab 長期安全性概況，與已知的 Lucentis 安全性概況相符。

治療病理性近視 (PM) 續發的脈絡膜血管新生 (CNV) 所導致的視力損害

F2301 (RADIANCE) 試驗

一項為期 12 個月的隨機、雙盲、對照樞紐性臨床試驗 F2301 (RADIANCE) 用以評估 Lucentis 對於病理性近視且有脈絡膜血管新生 (CNV in PM) 而導致視力損害病人的安全性和療效，此一臨床試驗目的為評估 0.5 毫克 ranibizumab 兩種不同給藥方式的玻璃體內注射，與 verteporfin 光動力療法（vPDT、 Visudyne 光動力療法） 相比較的結果。

277 位病人被隨機分配到下面組別之一：

- 第一組（0.5 毫克 ranibizumab ，給藥方式以 " 穩定 " 的標準來決定，定義為最佳矯正視力 (BCVA) 結果與前面的兩個月評估結果相比無變化）
- 第二組（0.5 毫克 ranibizumab，給藥方式以 " 疾病惡化 " 標準來決定，定義為由 OCT 與 / 或 FA 評估， 因 CNV 病變導致視網膜內或視網膜下液、或動態滲漏所致視力損害）
- 第三組 （vPDT- 病人被允許在第 3 個月後接受 ranibizumab 治療）

經過 12 個月的試驗，第一組中的病人平均接受 4.6 次注射 （範圍 1-11），第二組中的病人為 3.5 次注射 （範圍 1-12）。在 12 個月的試驗期間，第二組中 (病人基於疾病惡化的情形，接受建議劑量的治療，請見用法用量章節)，有 50.9% 的病人需要 1 或 2 次的注射、 34.5% 的病人需要 3 到 5 次注射和 14.7% 的病人需要 6 到 12 次注射。在第二組中，有 62.9% 的病人在後 6 個月內不需要再接受注射。

RADIANCE 試驗主要結果彙整於表 11 和圖 8。

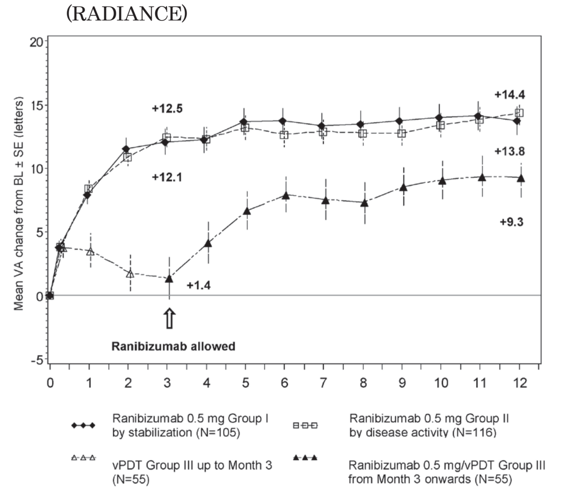
表 11　在 3 個月和 12 個月的結果 (RADIANCE)

	第一組 Ranibizumab 0.5 毫克 " 視力穩定 " (n = 105)	第二組 Ranibizumab 0.5 毫克 " 疾病惡化 " (n = 116)	第三組 vPDT * (n = 55)
3 個月			
第 1 個月至第 3 個月的平均 BCVA 和基礎值相比較變化 (字母數) [a]	+10.5	+10.6	+2.2
有下列狀況的病人比例			
≥ 10 字母或 BCVA 達到 ≥ 84 字母	61.9 %	65.5 %	27.3 %
≥ 15 字母或 BCVA 達到 ≥ 84 字母	38.1 %	43.1 %	14.5 %
12 個月			
12 個月接受注射的次數：			
平均數	4.6	3.5	不適用
中位數	4.0	2.0	不適用
第 1 個月至第 12 個月的平均 BCVA 和基礎值相比較變化 (字母數)	+12.8	+12.5	不適用
有下列狀況的病人比例			
≥ 10 字母或 BCVA 達到 ≥ 84 字母	69.5 %	69.0 %	不適用
≥ 15 字母或 BCVA 達到 ≥ 84 字母	53.3 %	51.7 %	不適用

* 3 個月的比較性對照。在第 3 個月時 vPDT 組的病人允許接受 ranibizumab 治療 (在第三組，從 3 個月以後有 38 例接受 ranibizumab)

[a]：與 vPDT 對照組相比較，p < 0.00001

圖 8　BCVA 和基礎值相比較至第 12 個月的平均變化 (RADIANCE)



BL= 基礎值 (baseline); SE= 平均標準誤差 (standard error of mean)

在第 3 個月時隨機分配到 vPDT 組的病人允許接受 ranibizumab 治療。

視力的改善伴隨有中央視網膜厚度減少。

在綜合得分和幾個視力功能調查表 (NEI VFQ-25) 子量表 (一般的視力，近距離活動、 心理健康和依賴) 的改善程度上，觀察到 ranibizumab 治療組的病人自行感受的益處超過 vPDT 組 (p 值 < 0.05) 。

非臨床的安全資訊

試驗中針對食蟹猴進行雙眼玻璃體 ranibizumab 注射，劑量從 0.25mg/eye 到 2.0mg/eye，每兩週一次、持續 26 週，結果在眼部組織顯示藥物劑量性的作用。

在注射後的 2 天，眼球內劑量相關的前房閃輝與細胞量會達到高峰。在隨後的注射或復原期，發炎反應的嚴重性一般會降低。在眼球後段，玻璃體曾發生細胞滲透或懸浮物體，這通常跟藥物劑量有關，並持續到治療結束。一項 26 週的試驗發現，玻璃體發炎的嚴重性會隨著注射次數的增加而加劇。然而，在之後的復原期發現此現象是可逆性的。眼球後段的發炎反應就性質和時機來看，顯示是和免疫有關的抗體反應，而可能與臨床無關。有些試驗動物在長期的嚴重發炎之後，會出現白內障，這暗示水晶體的異常是因為嚴重發炎所導致的。玻璃體注射後眼內壓會出現短暫的上升，這和劑量大小無關。

眼內組織所觀察到的微量改變都和發炎反應有關，且和任何眼部結構的退化過程無關。某些眼球中的視神經盤有出現肉芽腫發炎反應，這些眼球後段的反應通常在復原期時會減輕，有時甚至完全回復。在玻璃體內注射後，沒有偵測到任何全身性的藥物毒性徵兆。然而，在某些受試的動物體內可偵測到針對 ranibizumab 的血清與玻璃體抗體。

目前尚未有 Lucentis 致癌性及致突變性的資料。

從藥理作用看來，ranibizumab 被認為具有導致畸胎或造成胚胎毒性的潛在特性。然而，給予懷孕母猩猩 ranibizumab 的試驗期間並未誘發發育毒性或導致畸型，亦未對胎盤的體重或結構產生任何影響。

然而限由眼內玻璃體注射之方式給予試驗動物適宜之劑量，雖其最高血中濃度為人體最高血中濃度的數倍，但並未達到母體生育毒性。Ranibizumab 不會影響胚胎發育主要是因為 Fab 片段無法穿越胎盤有關。

儘管如此，此動物試驗中曾描述有一案例是在母體血清中含高濃度的 ranibizumab 且胚胎血清中亦偵測到 ranibizumab。可能是因為 anti-ranibizumab 抗體 (含有 Fc 部位) 作為 ranibizumab 的攜帶蛋白，藉由 ranibizumab 與抗體的結合而降低母體血清中的清除率而促使其能穿透胎盤。由於上述的胚胎發育觀察是在健康的懷孕動物身上進行的，而疾病 (如：糖尿病) 可能改變胎盤對於 Fab 片段的穿透性。(請參閱預計懷孕、懷孕、 哺乳和具生育能力的婦女的章節的建議)

不相容性

現階段並無相容性試驗，所以切勿將本項藥物產品與其他藥物混合。

儲存

請見外盒。

儲藏在冰箱 (2˚C 到 8˚C)。

請勿冷凍。

預充填注射針筒避光裝於密封盒中。

使用前，未開封的密封盒可放置於室溫（25 ℃）保存達 24 小時。

超過包裝上所標示「EXP」的日期後，切勿再使用 Lucentis。

Lucentis 須置放在兒童無法取得與看不到之處。

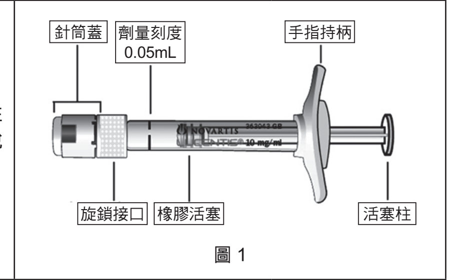
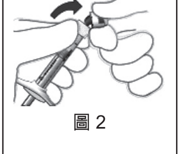
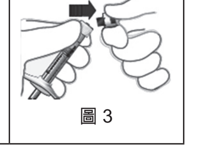
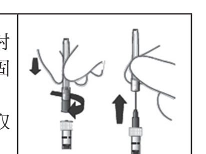
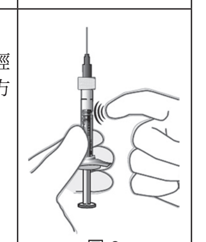
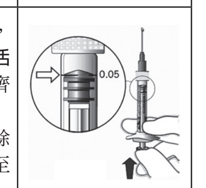
使用及操作指引

預充填注射針筒僅供單次使用 (請參閱用法用量一節)。注射後，必須丟棄任何未使用的產品。重覆使用，可能導致感染或其他疾病 / 傷害。

預充填注射針筒為無菌包裝，若包裝破損則請勿使用。除非外盒維持密封，否則無法保證預充填注射針筒的無菌狀態。若溶液變色、混濁或含顆粒，請勿使用預充填注射針筒。

進行玻璃體內注射時，應使用 30G x ½ 吋的注射針頭。

製備 Lucentis 進行玻璃體內投藥時，請遵守使用說明：

標題	說明	圖表 / 圖示
	使用預充填注射針筒前請仔細閱讀所有的說明。 預充填注射針筒僅供單次使用。預充填注射針筒為無菌包裝，若包裝破損則請勿使用。 應在無菌條件下打開密封盒口及進行所有後續步驟。 **註：劑量必須設定為 0.05 mL**	
預充填注射針筒說明	 圖 1	
製備	1. 確認您的包裝中含有： • 裝於密封盒中的 1 支無菌預充填注射針筒。 2. 撕開針筒盒的封蓋，以無菌方式小心取出針筒。	
檢查針筒	3. 檢查下列事項： • 針筒蓋並未脫離旋鎖接口 (Luer Lock)。 • 針筒並未受損。 • 藥物溶液外觀為澄清、無色至淡黃色，且無任何顆粒。 4. 若未符合上述任一種情形，請棄置預充填注射針筒，並取用新的針筒。	
取下針筒蓋	5. 取下 (請勿旋轉或扭轉) 針筒蓋 (見圖 2)。 6. 棄置針筒蓋 (見圖 3)。	 圖 2  圖 3
接上針頭	7. 將 30G x ½ 吋的無菌注射針頭緊鎖至旋鎖接口，固定在針筒上 (見圖 4)。 8. 以直接拉開的方式小心取下針頭蓋 (見圖 5)。 **註：不可擦拭針頭。**	 圖 4　圖 5
去除氣泡	9. 將針筒朝上直立。 10. 若有任何氣泡，以手指輕敲針筒讓氣泡浮到最上方 (見圖 6)。	 圖 6
設定劑量	11. 將針筒放在眼睛等高處，小心推動活塞直到**橡膠活塞的圓頂底端**與劑量線齊平 (見圖 7)。 • 藉此可排除空氣及多餘的溶液，將劑量設定至 0.05 mL。 **註：活塞柱與橡膠活塞並非連接在一起－以防將空氣抽進針筒中。**	 圖 7
注射	注射程序應在無菌狀態下進行 12. 注射針頭應從角鞏緣後方 3.5 至 4.0 mm 處刺入玻璃體腔中，避開水平軸線並瞄準眼球中央。 13. 緩慢注射直到橡膠活塞觸到針筒底端，完成 0.05 mL 劑量的投與。 14. 後續注射時應更換不同的鞏膜部位。 15. 注射後，請勿再將針頭蓋上蓋子或從針筒上取下。將使用過的針筒加上針頭丟棄至尖銳物收集盒中，或根據當地規定處理。	

製造廠： Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG
廠　址： Eisenbahnstrasse 2-4, 88085 Langenargen, Germany

Secondary packaging：Novartis Pharma Stein AG
Schaffhauserstrasse, CH-4332 Stein, Switzerland
Drug Substance： Roche Singapore Technical Operations Pte. Ltd.
10 Tuas Bay Link, Singapore 637394, Singapore.
Genentech, Inc.
1 DNA Way, South San Francisco, CA 94080-4990, USA

藥　商：台灣諾華股份有限公司
地　址：台北市仁愛路二段 99 號 11 樓

IPL: 24-Nov-2015/09-Dec-2015/EU SmPC, 2016
CDS 2.4
TWI-170118