

# 年齡相關性黃斑部退化病變治療新藥：

## Ranibizumab (Lucentis)

胡敏秀 柯榮川

### 一、前言

年齡相關性黃斑部退化(age-related macular degeneration, AMD)為因老化而產生視網膜中央黃斑部病變的疾病，可分為乾性與濕性二種類型，乾性又稱為非滲出性(non-exudative)；濕性又稱為滲出性(exudative)或血管新生性(neovascular)，濕性病變的預後遠較乾性病變為差，對視力的影響更具威脅性。

脈絡膜是眼睛主要的血管結構層，當脈絡膜產生了不正常的新生血管稱為脈絡膜血管新生(choroidal neovascularization, CNV)，是引起AMD病變，視力障礙的重要因素之一。絡膜新生血管發生的原因仍不明，主要與視網膜色素上皮層及布魯克氏膜(Bruch's membrane)發生病變有關。新生的脈絡膜血管因管壁較脆弱極易滲漏和出血，滲出物和血液會積聚於視網膜的黃斑部，使黃斑部內的感光細胞受損，導致視力的減退，若未積極接受治療，造成視網膜剝離或纖維化，最終將導致無法彌補的視力喪失。藉由眼底螢光血管攝影(fluorescein angiography)檢查，CNV以其典型血管新生病灶比例區分為(1)典型佔大部分型(predominantly classic)：典型佔病灶50%以上 (2)典型佔少部分型

(minimally classic)：典型佔病灶小於50% (3)潛匿型(occult)：完全為潛匿型新生血管，無典型新生血管形成。

對已形成的CNV，採用外科手術、雷射及光動力學療法(photodynamic therapy, PDT)治療雖具有一定的效果，但復發率較高及併發症較多，且無法去除促新生血管形成的因子；而血管內皮生長因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是關鍵的促血管生成因子之一，ranibizumab即為針對VEGF的CNV抑制劑，為目前繼pegaptanib之後，第二個經FDA核准用於治療AMD所產生的血管新生抑制劑，藉由阻斷VEGF以減少病理性新生血管形成。

### 二、作用機轉

Ranibizumab是一種對抗血管內皮生長因子A(vascular endothelial growth factor A, VEGF-A)的單株抗體片段，對人類VEGF-A的所有亞型均具有特異性與親和力，當ranibizumab與VEGF-A結合後，會阻礙VEGF-A與表皮細胞表面的受體VEGFR-1及VEGFR-2結合，進而達到抑制新生血管的形成與血管滲漏的作用。

### 三、臨床療效研究結果

在多項的臨床試驗數據顯示 ranibizumab 具有減緩視力衰退、維持甚至改善視力的作用。ANCHOR (ANti-VEGF antibody for the treatment of predominantly classical CHORoidal neovascularization in AMD) 為一多中心進行的隨機對照，為期兩年的第三期臨床試驗。試驗對象為423位典型CNV患者，接受不同劑量 ranibizumab (0.3 mg 和 0.5 mg，每個月注射一次) 或 PDT 治療(三個月一次)。試驗結果顯示，患者視力減退少於15個字母在0.3 mg、0.5 mg 及 PDT 治療三組，分別為 94.3%、96.4% 與 64.3% ( $P < 0.001$ )；在患者平均視力變化方面，分別為提高 8.5個字母、提高 11.3個字母及減退 9.5個字母( $P < 0.001$ )。

MARINA (Minimally classic/occult trial of the Anti-VEGF antibody Ranibizumab In the treatment of Neovascular AMD) 是一項為期兩年的多中心、隨機對照、雙盲的第三期臨床試驗。試驗對象為716位典型佔少部分型 (minimally classic) 或潛匿型 (occult) CNV 患者，隨機分成三組，治療組每月接受一次 ranibizumab 眼睛玻璃體內注射 0.3 mg 或 0.5 mg，對照組則僅行注射操作，而無藥物注入。研究結果顯示，視力減退少於15個字母在 0.3 mg、0.5 mg 及對照組三組，分別為 94.5%、94.6% 與 62.2% ( $P < 0.001$ )；視力減退超過 30個字母分別為 0.8%、1.2% 與 14.3% ( $P < 0.001$ )；視力提高超過 15個字母分

別為 28.4%、33.8% 與 5.0%；而平均視力變化分別為提高 6.5個字母、提高 7.2個字母及減退 10.4個字母( $P < 0.001$ )。

另一 PIER (a phase IIIb, multi-center, randomized, double-masked, sham injection-controlled study of the efficacy and safety of ranibizumab in subjects with subfoveal choroidal neovascularization with or without classic CNV secondary to AMD) 為一項為期兩年的多中心、隨機、雙盲、有虛假注射對照的 IIIb 臨床試驗。對象為 184 位典型或非典型 CNV 患者，接受眼睛玻璃體內注射 0.3 mg 或 0.5 mg ranibizumab 或虛假注射，最初三個月每月一次，之後改為三個月一次，試驗結果顯示，三組患者視力減退少於 15 個字母分別為 83.3%、90.2% 與 49.2%；視力提高超過 15 個字母分別為 11.7%、13.1% 與 9.5%；平均視力變化分別為減退 1.6 個字母、減退 0.2 個字母及減退 16.3 個字母( $P < 0.0001$ )。由以上幾項試驗研究發現，對於濕性黃斑部病變，ranibizumab 能改善視力，PDT 僅能減緩視力衰退程度；在療效方面以每月持續注射比連續三次每月一次後改為每三個月一次較佳。

### 四、適應症

Ranibizumab 衛生署核准的適應症為用於治療血管新生型(濕性)年齡相關性黃斑部退化病變，目前國內健保尚未給付，病患須自費治療。

## 五、藥物動力學

每月一次的ranibizumab眼睛玻璃體內注射，血管新生型AMD患者的血清ranibizumab濃度通常很低，血清中的濃度較玻璃體內低約90000-140000倍，因此即使最高血中濃度( $C_{max}$ )仍不足以抑制全身VEGF-A的生物活性。在每月一次的0.5 mg/eye ranibizumab玻璃體內注射後，約一天即可達到 $C_{max}$ ， $C_{max}$ 介於0.79-2.90 ng/ml之間，而 $C_{min}$ 則介於0.07-0.49 ng/ml，在眼睛玻璃體內ranibizumab的平均排除半衰期約為9天。

## 六、使用劑量及用法

Ranibizumab 僅能用於眼睛玻璃體內注射(intravitreal injection)，治療AMD的建議劑量為0.5 mg，每月一次，連續注射三個月。往後每月監測視力，若病患經視力檢查確定是因AMD減退且超過5個字母，再追加施打，兩次劑量間隔不應短於一個月，每次注射應選擇不同的鞏膜部位注射，注射前應先投與麻醉劑及廣效抗生素後再以無菌的方式進行玻璃體內注射，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。

在執行玻璃體內注射前，須先評估病患有無眼睛、眼睛周圍感染或眼內發炎，並應指示病患在每次注射前後三天使用抗微生物眼用滴劑。

目前尚未有正式的研究進行檢驗ranibizumab在肝腎功能不全患者體內

的藥物動力學狀態，但因給藥後的藥物全身性暴露量極低，故有肝或腎功能不全的患者均無需調整劑量。

## 七、藥物不良反應及注意事項

由於ranibizumab是採局部注射，故可避免一些全身性的副作用，但仍有部分病患會產生眼部或身體其他部位的不良反應。在ranibizumab治療中最常見的眼部不良反應(發生率 $\geq 10\%$ )包括眼睛疼痛、眼睛刺激感、眼內異物感、流淚增加、眼睛充血、眼睛搔癢、眼內發炎、玻璃體剝離、玻璃體漂移、視網膜出血、視覺障礙、結膜出血、眼壓上升等。其他非眼部的不良反應(發生率 $\geq 10\%$ )包括鼻咽炎、頭痛、關節炎等。目前尚未有ranibizumab同時注射於雙眼的療效及安全性研究，雙眼若同時注射，可能會導致全身吸收的量增加而產生全身不良反應的風險。

在臨床研究中發現，約有1~6%的病患使用後對此藥產生低效價(low-titer)的抗體，此藥臨床的免疫反應仍不清楚，而抗體的產生有可能會導致過敏反應或使藥物動力學性質改變，另約有2-3%病患在注射ranibizumab後發生動脈血栓，對此不良反應的安全性須更長期的追蹤與評估。

Ranibizumab治療過程中可能會導致暫時性視覺障礙，影響駕車及操作機械的能力，有這些徵兆的病患，應避免駕車或操作機械直至此暫時性的視覺障礙消退。

Ranibizumab 懷孕用藥分級為 C，接受治療具生育能力的婦女在治療期間內，須採取有效避孕措施。目前尚未知 ranibizumab 是否會分泌於人體乳汁中，因此婦女在接受治療期間不建議授乳。

## 八、結語

由於近年基礎醫學的進展，使得對 AMD 的生理病理機轉較過去有更

多的了解，發展出以新生血管抑制劑治療 AMD 的革命性療法，阻斷新生血管的生長及血管滲漏，為較治本的治療方法。Ranibizumab 經大規模臨床研究證實不僅可維持病患視力，更有機會提升恢復視力，而相對安全、低風險的玻璃體內注射的治療方式為病患提供更多治療上的便利，提高病患的生活品質。

## 九、參考文獻

1. Stephanie KA Blick, Gillian MK, et al: Ranibizumab. *Drugs* 2007; 67 (8):1199-1206.
2. Hernandez-Pastor LJ, Ana Ortega, et al: Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Am J of Health-Syst Pharm* 2008; 65(19):1805-14.
3. P Mitchell, J-F Korobelnik, et al: Ranibizumab (Lucentis) in neovascular age-related macular degeneration: evidence from clinical trials. *Br J Ophthalmol* 2010;94:2-13.
4. Brown DM, Kaiser PK, et al: Ranibizumab versus Verteporfin for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *N Engl J Med* 2006; 355(14):1432-1444
5. Rosenfeld PJ, Brown DM, et al: Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355(14):1419-31.
6. Abraham P. Yue H. Wilson L. et al:Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER study year 2. *Am J Ophthalmol* 2010;150:315-324.