

“卡比”修邁注射劑

Idacio® 40mg/0.8ml Solution for Injection, Pre-filled Syringe/Pre-filled Pen

本品 Idacio® 為 Humira® 的生物相似性藥品

許可證字號

衛部菌疫輸字第 001154 號

類別

本藥限由醫師使用

1. 性狀

1.1 有效成分及含量

每 0.8 mL 注射液中有 40 mg adalimumab。

1.2 賦形劑

citric acid、disodium phosphate dihydrate、sodium dihydrogen phosphate dihydrate、mannitol、tri-sodium citrate dihydrate、polysorbate 80、sodium chloride、sodium hydroxide 和注射用水。

1.3 劑型

注射劑

1.4 藥品外觀

Idacio® 是以無菌、不含防腐劑的非經腸胃道的注射溶液供應。Idacio® 的溶液清澈、無色，其 pH 值為 5.2。每一單一劑量針筒中，含有 40 mg 的 adalimumab 於 0.8 mL 溶液 (50 mg/mL)。

“卡比”修邁注射劑預充填針筒含單一劑量無色溶液，針頭含安全頭套 (Needle Guard) 及附有酒精棉片。

“卡比”修邁注射劑預充填注射筆含單一劑量無色溶液。

2. 適應症

類風濕性關節炎

適用於患有中度至重度類風濕性關節炎，並且曾經對一種或超過一種的 DMARDs 藥物有不適當反應的成人病人，可減輕症狀與徵兆 (包括主要臨床反應和臨床緩解)、抑制結構上損害的惡化。

Idacio® 可單獨使用也可以和 MTX 或其他 DMARDs 藥物併用。

乾癬性關節炎

適用於對疾病緩解型抗風濕藥物無療效之成人活動性與進行性乾癬性關節炎。

Idacio® 可單獨使用也可以和 MTX 或其他 DMARDs 藥物併用。

僵直性脊椎炎

適用於減輕患有活動性僵直性脊椎炎的病人之症狀與徵兆。

克隆氏症

適用於對傳統治療無效之成人中度至重度克隆氏症 (CD)，可減輕症狀與徵兆及誘導與維持臨床緩解。

亦適用於對 infliximab 已經失去療效或無耐受性之成人中度至重度克隆氏症，可減輕症狀與徵兆及誘導與維持臨床緩解。

乾癬

對其他全身性治療，包括 cyclosporine、MTX 或其他光化學療法無效、有禁忌或無法耐受之中度至重度乾癬成人病人。

潰瘍性結腸炎

適用於對於皮質類固醇和/或 6-mercaptopurine (6-MP) 或 azathioprine (AZA) 等傳統治療無效、或對

這種療法不耐受或有醫療禁忌之中度至嚴重活動性潰瘍性結腸炎成人病人。

腸道貝西氏症

適用於治療對傳統治療無效之腸道貝西氏症(Intestinal Behcet's Disease)病人。

化膿性汗腺炎

適用於對傳統全身性療法反應不佳的進行性中到重度化膿性汗腺炎(又可稱作acne inversa)之成人病人。

葡萄膜炎

適用於治療對類固醇反應不佳，或不適合使用類固醇之成年病人的非感染性中段、後段和全葡萄膜炎。

小兒適應症

幼年型自發性多關節炎

與Methotrexate 併用適用於 2 歲及以上患有活動性幼年型自發性多關節炎，並且曾經對一種或超過一種 DMARDs 藥物反應不佳之病人。Idacio®可單獨用於對 Methotrexate 無法耐受或不適合持續使用之病人。

小兒克隆氏症

適用於對皮質類固醇及免疫調節劑 (Immunomodulators)反應不佳之 6 歲或大於 6 歲中度至重度克隆氏症病人，可減輕症狀與徵兆及誘導與維持臨床緩解。

小兒葡萄膜炎

適用於治療 2 歲以上患有慢性非感染性前葡萄膜炎，並且對傳統治療反應不佳之小兒病人 (詳見臨床試驗說明之小兒葡萄膜炎段落)。

3. 用法及用量

3.1 用法用量

類風濕性關節炎、乾癬性關節炎及僵直性脊椎炎

成年類風濕性關節炎、乾癬性關節炎、僵直性脊椎炎病人的Idacio®建議劑量為每隔一週皮下注射單一劑量 40 mg。Methotrexate (MTX)、糖質類固醇、水楊酸、非類固醇類抗發炎藥物、止痛劑或其他 DMARDs 藥物可於Idacio®治療期間繼續使用。

在類風濕性關節炎病人，有些沒有併用 MTX 的病人，則可能可以增加Idacio®的給藥頻率至每週 40 mg (非必須)。

克隆氏症

成年克隆氏症病人的Idacio®建議劑量為最初第1天皮下注射160 mg (可於一天注射4針或連續二天每天注射2針)，接著2週後注射80 mg (第15天)。再過2週後 (第29天) 開始每兩週一次給予維持劑量40 mg。Aminosalicylates、皮質類固醇和/或免疫調節劑 (如，6-mercaptopurine 和azathioprine) 可於Idacio®治療期間繼續使用。

有些覺得反應降低的病人可能可以經由增加Idacio®的給藥頻率至每週40 mg而獲益。有些於第4週仍未有反應的病人，可能因持續維持治療至12週而獲益。對於在這段期間無反應的病人應謹慎地再考慮是否持續治療。在維持治療期間，可依照臨床治療規範將皮質類固醇逐漸減量。

乾癬

成年乾癬病人的Idacio®建議劑量為初始劑量80 mg，接著初始劑量1週後開始每隔一週注射40mg。

潰瘍性結腸炎

中度至重度潰瘍性結腸炎成人病人的Idacio®誘導治療建議劑量為第0週注射160 mg (劑量可以一天分成四次注射或每天注射兩次連續兩天)，並在第2週注射80 mg。誘導治療後，建議劑量是每二週皮下注射40 mg。在Idacio®治療期間，Aminosalicylates、皮質類固醇和/或免疫調節劑 (如6-mercaptopurine和azathioprine) 可繼續使用。

在維持治療期間，可依照臨床治療規範將皮質類固醇逐漸減量。

只有少數反應降低的病人可能可以經由增加Idacio®的給藥頻率至每週40 mg而獲益。

現有的數據顯示，通常在治療2-8週內會達到臨床反應。Adalimumab應僅可針對治療前8週有反應的病人持續使用。

腸道貝西氏症

成年腸道貝西氏症病人的Idacio®初始劑量為皮下注射 160 mg，接著初始劑量 2 週後注射80mg。初始劑量 4 週後開始每隔一週注射40mg。

化膿性汗腺炎

治療成人化膿性汗腺炎(HS)的Idacio®建議療程為初始第一天160 mg(每天4次，每次40 mg注射或每天2次，每次40 mg連續投與兩天)，緊接著兩星期後，在第15天投與80 mg(一天投與40 mg 2次)。再過了兩個星期，從第29天開始每週投與40 mg。抗生素在必要時，可以和Idacio®合併治療使用。建議病人在Idacio®治療期間，每天使用外用抗菌劑在HS病灶部位。

若在已投藥12周後的病人身上發現沒有任何的好處，則需要再次考慮是否應該繼續療程。

若Idacio®療程必需被迫中斷，療程可能需要重新開始投與(詳見”化膿性汗腺炎的臨床試驗”)。長期治療下，利益與風險應定期評估。

葡萄膜炎

針對葡萄膜炎成年病人的Idacio®的建議劑量為一開始給予初始劑量 80 mg，給予初始劑量 1 週後開始每隔一週注射 40 mg。目前一開始就單獨使用Idacio®治療之相關經驗有限。開始使用Idacio®治療可併用皮質類固醇(可依臨床經驗調降劑量)或其他非生物性免疫調節劑。在開始使用Idacio®治療兩周後可依照臨床治療規範將皮質類固醇逐漸減量。

長期治療下，利益與風險應定期評估。

小兒適應症之用法用量

由於Idacio預充填針筒和預充填針筒注射筆僅提供40毫克的劑型，因此，Idacio預充填針筒和預充填注射筆不適用於單次所需劑量小於40毫克的兒童病人。單次所需劑量小於40毫克的兒童病人應選擇可提供該劑量之其他adalimumab劑型產品。

幼年型自發性多關節炎

2歲及以上幼年型自發性多關節炎的病人的Idacio®建議劑量須依體重而定，如下表所示。在Idacio®治療期間，Methotrexate、醣質類固醇、非類固醇抗發炎藥和/或止痛劑可繼續使用。

病人 (2歲及以上)	劑量
10 公斤 至 <15 公斤	每隔一週 10 mg (40mg 注射劑)
15 公斤 至 <30 公斤	每隔一週 20 mg (40mg 注射劑)
≥30 公斤	每隔一週 40 mg (40mg筆型注射器或針筒裝注射劑)

Adalimumab尚未被研究用於年齡<2 歲或體重<10 公斤的自發性多關節炎病人。

小兒克隆氏症

6 歲及以上克隆氏症的小兒病人的Idacio®建議劑量須依體重而定，如下表所示。

小兒病人	誘導劑量	於第四週 (第 29 日) 開始之維持劑量
17 公斤 至 <40 公斤	- 第1 天注射 80mg (於一日投與兩次 40mg 劑量)，及 - 第15 天 (兩週後) 注射 40mg	每兩週注射 20mg

≥ 40 公斤	- 第1 天注射 160mg (於一日投與四次 40mg 劑量或於連續兩日分別投予兩次 40mg 劑量)，及 - 第15 天 (兩週後) 注射 80mg (於一日投與兩次 40mg 劑量)	每兩週注射 40mg
---------	---	------------

於給予維持劑量 8 週後疾病復發或治療無效之病人，少數可能藉由增加給藥頻率至每週一次而獲益。

小兒葡萄膜炎

2歲以上小兒慢性非感染性前葡萄膜炎病人的Idacio®建議劑量依體重而定，如下表所示。Idacio®採皮下注射方式給藥。依據個人治療需求，Idacio®有不同劑量與/或包裝可供選擇。

針對小兒慢性非感染性前葡萄膜炎，尚未有Idacio®未併用 methotrexate 的使用經驗。

小兒葡萄膜炎Idacio®使用劑量

病人體重	維持劑量
<30 公斤	每隔一週 20 mg 與 methotrexate 併用
≥30 公斤	每隔一週 40 mg 與 methotrexate 併用

當開始給予Idacio®時，在維持劑量開始的前一週，<30 公斤病人可給予起始劑量(loading dose) 40 mg，≥30 公斤病人可給予起始劑量(loading dose) 80 mg。尚未有小於六歲兒童使用Idacio®起始劑量(loading dose)之臨床資料(見“藥物動力學”)。

針對此適應症，尚未有2 歲以下兒童使用Idacio®的相關經驗。長期治療，建議利益與風險應每年評估。

3.2 調製方法

Idacio®應於醫師的指導及監視下使用。如果有需要且醫師認定為適當並有醫療追蹤時，病人於適當的皮下注射技巧訓練後可自行注射Idacio®。

自行注射的部位包括大腿或腹部。應輪換注射部位。絕不可於敏感、瘀青、發紅或變硬的皮膚給予新一次的注射。

藥物產品注射前，應檢視溶液和容器有無微粒或變色。

不可將Idacio®和其他藥物在同一注射器或藥瓶中混合。

3.3 特殊族群用法用量

兒童的使用

Idacio®尚未研究用於小於 2 歲的兒童。

Idacio®尚未在小兒科病人除了幼年型自發性多關節炎、小兒克隆氏症和小兒葡萄膜炎以外的其他適應症上確立其安全性和有效性。

老年人的使用

在adalimumab原開發廠藥品臨床試驗的所有受試者中，9.4%為65歲以上，而約有2.0%為75歲以上。這些受試者和較年輕的病人在有效性大致上並未觀察到有差別，老年人無需調整劑量。

4. 禁忌

Idacio®禁用於已知對adalimumab 或Idacio®其他賦形劑過敏的病人。

5. 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

感染

病人接受TNF拮抗劑治療，已被觀察到有因細菌、分枝桿菌、侵入性黴菌(散播型或肺外組織漿菌病、麴菌病、球黴菌病)、病毒、寄生蟲或其他伺機性的嚴重感染發生。敗血症、極少數病例的結核病、念珠菌症、李斯特菌病、退伍軍人病和肺囊腫病，亦曾於使用TNF的拮抗劑時發

生，包括adalimumab。在原開發廠藥品臨床試驗中發現的其他嚴重感染，包括肺炎、腎盂腎炎、敗血性關節炎和敗血病。

已有因感染而造成住院或死亡的報導。這種嚴重感染易發生於併用其他免疫抑制藥物的病人，而使病人更易受到除了他們內在疾病以外的感染。

除非感染已受到控制，否則感染發作期間的病人不應開始Idacio®的治療，包括慢性或局部感染。對於曾暴露於結核菌下的病人，以及曾於結核病或地方性的黴菌病（如，組織漿菌病、球黴菌病或芽生黴菌病）的高風險區域旅行的病人，在開始治療前應考慮使用Idacio®治療之風險與利益（詳見“其他伺機性感染”）。

如同其他 TNF拮抗劑，病人應於Idacio®治療之前、治療期間和之後受到密切的感染監測-包括結核病。

於接受Idacio治療時發生新感染的病人應受到密切的監測並接受一個完整的診斷評估。如果病人發生嚴重的新感染或敗血症，則應停止投與Idacio®及開始適當的抗微生物或抗黴菌治療直到感染得到控制。

醫師應小心考慮使用Idacio®於有復發性感染病史或有潛在病況而有可能較易受到感染的病人。

結核病

曾被報導與投與adalimumab有關的結核病，包括復發及新發生的結核病。其中包括肺部及肺外的案例（如散佈性結核）。

在開始Idacio®治療前，所有的病人應接受活性及非活性（潛伏性）結核病感染的評估。此詳細醫療評估應包括病人結核病病史或是否先前曾接觸過活性結核病人和先前和/或現有的免疫抑制治療。應遵照當地的建議執行適當的篩檢試驗（如，胸部x光及結核菌皮膚試驗）。在開始Idacio治療前應先治療潛伏性結核病感染。當執行皮膚結核菌試驗以偵測潛伏性結核病感染時，皮膚腫塊面積大於或等於5 mm時應視為陽性反應，即使是先前已注射BCG卡介苗疫苗。應該將潛伏性結核病有可能無法測得的可能性列入考慮，特別是在那些來自或旅行至高結核病盛行國家或曾與活性結核病人密切接觸的病人。

如果診斷患有活性結核病，則不應開始Idacio®的治療。

如果診斷患有潛伏性結核病，應於Idacio®的治療開始前依當地建議給予適當的抗結核病預防。對於結核病試驗結果呈陰性但有許多或明顯的結核病感染危險因子的病人及過去有潛伏性或活性結核病病史但未確定有適當的治療療程之病人，亦應考慮在開始Idacio®治療前之抗結核病預防性的治療。應僅於斟酌潛伏性結核病的危險及治療結核病的危險後，再決定對這些病人開始抗結核病的治療。如果必要，應諮詢有治療結核病專業技術的醫師。

接受adalimumab治療之有潛伏性結核病的病人若同時接受抗結核病的治療，可降低復發的危險。儘管有預防性的結核病治療，接受adalimumab治療之病人仍有發生結核病復發的案例。而且，已有篩檢潛伏性結核病結果為陰性的病人，接受adalimumab治療後，發展為活性結核病的案例，且有一些已成功治療之活性結核病治療的病人，在接受 TNF 拮抗劑治療時，產生復發結核病。對於接受Idacio®治療的病人，應監測其活性結核病的徵兆/症候，特別是因潛伏性結核病感染試驗結果可能是偽陰性。應考慮皮膚結核菌試驗結果有偽陰性的風險，特別是對於有嚴重疾病或免疫不全的病人。

如果診斷患有潛伏性結核病，應於Idacio®的治療開始前依當地建議給予適當的抗結核病預防。在Idacio®治療期間，應指導病人如有暗示結核病感染的徵兆/症候（如：持續咳嗽、虛弱/體重減輕、微熱）發生時，尋求醫師建議。

其他伺機性感染

接受adalimumab治療的病人，已被觀察到有伺機性感染、包括侵入性黴菌感染的發生。這些感染在接受TNF拮抗劑的病人身上常不易被發覺，而導致適當治療的延遲，有時造成死亡的結果。接受TNF拮抗劑治療的病人，較容易受到嚴重黴菌感染，如組織漿菌病、球黴菌病、芽生黴菌病、麴菌病、念珠菌症和其他伺機性感染。病人產生發燒、倦怠、體重減輕、出汗、咳嗽、呼吸困難、和/或肺部浸潤、或其他嚴重的全身性疾病（有/無伴隨休克）時，應立即尋求醫療

照顧以進行診斷評估。

對於居住或旅遊於黴菌病盛行地域的病人，若病人產生可能是全身性黴菌感染的徵兆與症狀，應懷疑病人受到侵入性黴菌感染。病人處於組織漿菌病或其他侵入性黴菌感染之危險中，臨床醫師應考慮投與以經驗為依據的抗黴菌治療直到病原體被確認。在一些感染發作期的病人中，組織漿菌病抗原和抗體的測試結果有可能是陰性的。如果可行，投與以經驗為依據的抗黴菌治療決定，應諮詢有診斷和治療侵入性黴菌感染專業之醫師，且應將嚴重黴菌感染的風險及抗黴菌治療的風險皆納入考量。若病人產生嚴重的黴菌感染，應建議停止使用TNF拮抗劑治療直到感染獲得控制。

B 型肝炎的復發

使用TNF拮抗劑已被認為與慢性B型肝炎病毒(HBV)帶原病人產生HBV的復發有關。有一些案例在使用TNF拮抗劑治療時發生HBV的復發而致死。已知這些報導大多是發生在病人併用其他藥物而抑制了免疫系統，可能也促使HBV的復發。有HBV感染風險的病人，在開始以TNF拮抗劑治療前應評估其是否有HBV感染的證據。開處方者對已確認是HBV帶原的病人，應小心謹慎處方TNF拮抗劑。病人為HBV帶原且需要以TNF拮抗劑治療者，在治療期間及治療結束後數個月中應密切監測活性HBV感染的症狀與徵兆。尚未有針對HBV帶原病人以抗病毒療法併用TNF拮抗劑治療以預防HBV復發之足夠的安全性及有效性數據。病人產生HBV復發時，應停止使用Idacio®及開始使用有效的抗病毒治療和適當的支持療法。

神經病變

TNF拮抗劑，包括adalimumab，在極少數病例中與中樞神經系統去髓鞘疾病 (demyelinating disease)，包括多發性硬化、視神經炎 (optic neuritis)和周邊去髓鞘疾病，包括Guillain Barré 症候群的臨床症狀和/或有放射線學診斷證實之新生或惡化有關。開處方者於曾患有或最近發生之中樞或周邊神經系統去髓鞘疾病的病人，宜格外謹慎使用本藥；若發生前述任一種疾病，應考慮停用Idacio®。

目前已知中段葡萄膜炎與中樞神經系統去髓鞘疾病之間有相關性。在非感染性中段葡萄膜炎病人中，開始施行Idacio®治療前應先進行神經學評估是否病人原本即患有中樞神經系統去髓鞘疾病。

惡性腫瘤

在TNF拮抗劑之對照臨床試驗中，與對照組比，接受TNF拮抗劑治療組病人被觀察到發生較多包括淋巴瘤的惡性腫瘤案例。對照組人數及其有限的治療期間無法導出確定的結論。此外，高疾病活動度的久病類風濕性關節炎病人，也有較高的淋巴瘤背景發生率而使風險評估變困難。在使用原開發廠adalimumab治療之長期、開放性試驗期間，惡性腫瘤的整體發生率與一般人口之年齡、性別及人種之預期相似。

以現有的知識，不能排除接受TNF拮抗劑治療之病人發展淋巴瘤或其他惡性腫瘤的可能風險。已有幼兒及青少年接受TNF拮抗劑的治療後發生惡性腫瘤的報導，部分為致死案例。其中約一半的案例為淋巴瘤，包括Hodgkin氏及非Hodgkin氏淋巴瘤。其他案例則呈現各種不同的惡性腫瘤，包括與免疫力低下經常相關的罕見惡性腫瘤發生。惡性腫瘤發生的中位數約在接受治療的30個月後。大部份的病人同時併服免疫抑制劑。這些案例的取得來自不同來源的上市後通報，包括病例登記以及自發性的上市後通報。

有極罕見的上市後報導曾在使用adalimumab治療的病人發現有一種罕見但經常會致死的侵略性淋巴瘤—肝脾T細胞淋巴瘤 (Hepatosplenic T-cell lymphoma, HSTCL)。大部份的病人先前曾使用infliximab治療且併用azathioprine或6-mercaptopurine治療發炎性腸道疾病。Idacio®併用azathioprine或6-mercaptopurine時，應小心考量它的潛在風險。肝脾T細胞淋巴瘤的成因與adalimumab的相關性未知。

尚未有adalimumab對曾有惡性腫瘤病史病人的研究或接受adalimumab治療時發展出惡性腫瘤病人的持續治療研究。應額外小心考慮使用Idacio®治療這些病人。

所有的病人，特別是有廣泛免疫抑制劑治療史的病人或光化學療法 (PUVA) 治療史的乾癬病人，

在接受Idacio®治療前及治療期間應檢查是否有出現非黑色素瘤皮膚癌。

已有急性及慢性白血病的案例被報導在上市後TNF拮抗劑用於類風濕性關節炎及其他適應症相關。患有類風濕性關節炎的病人相較於一般族群，即使未使用TNF抑制劑治療，也可能具有較高產生白血病的風險(高達兩倍)。

現有數據未知是否以adalimumab治療會影響產生異常增生(dysplasia)或結腸癌的風險。所有會增加異常增生(dysplasia)或結腸癌風險的潰瘍性結腸炎的病人(如，長期潰瘍性結腸炎或原發性硬化性膽管炎)或先前有異常增生(dysplasia)或結腸癌病史的病人，在治療前及疾病期應定期進行異常增生(dysplasia)篩檢。此評估應包括依當地建議進行結腸鏡檢查和切片檢查。

過敏

與adalimumab有關的嚴重過敏不良反應於原開發廠藥品的臨床試驗中為罕見。使用adalimumab曾有嚴重過敏反應包括過敏性休克的案例報告。若有過敏性休克反應發生時，應立即停止投與Idacio並開始適當的治療。

血液學病變

以TNF拮抗劑治療罕有發生全部血球減少症包括再生不良性貧血的報導。但有使用adalimumab產生血液系統的不良反應被報導，包括醫學上明顯的血球減少症(如，血小板減少症、白血球減少症)。adalimumab與這些報導的因果關係未明。所有病人應被告知如果他們在使用Idacio的療程中發生可能與惡血質相關的症狀(如，持續發燒、瘀青、出血、蒼白)，須立刻就醫。病人確知有顯著血液學異常現象時，應考慮停止使用Idacio®治療。

同時使用生物製劑類DMARDS或TNF-拮抗劑

在臨床試驗中發現合併使用anakinra和其他TNF拮抗劑治療(etanercept)有發生嚴重感染的現象，而卻沒有比單獨使用etanercept有更多的臨床效益。由於etanercept和anakinra合併使用會產生這樣的不良反應，若是anakinra和其他的TNF拮抗劑合併使用也可能造成類似的毒性。因此，並不建議Idacio®與anakinra合併使用。

因為會增加感染的風險及其他潛在的藥理學交互作用，因此不建議Idacio®與其他生物製劑類DMARDS(如，anakinra與abatacept)或其他TNF拮抗劑併用。

免疫抑制

在一個有64位接受原開發廠adalimumab治療的類風濕性關節炎病人的試驗中，並無證據顯示遲發性過敏反應的抑制、免疫球蛋白濃度的降低或功能細胞T和B細胞和NK細胞、單核白血球細胞/巨噬細胞和嗜中性白血球數量的改變。

疫苗注射

在一個隨機、雙盲、安慰劑對照的原開發廠藥品試驗，共有226位類風濕性關節炎的成年病人以adalimumab治療，評估接受肺炎雙球菌和流行性感疫苗後的抗體反應。對於肺炎雙球菌抗原，86%使用adalimumab的病人可達到具有保護性抗體的濃度，在安慰劑組為82%。共有37%以adalimumab治療的受試者以及40%安慰劑組的受試者，對於肺炎雙球菌疫苗的五種抗原中至少三種達到至少兩倍抗體量的增加。在同一個試驗當中，adalimumab組98%的病人以及安慰劑組95%的病人對於流行性感疫苗抗原達到具有保護力的抗體濃度。共有52%adalimumab治療組的受試者及63%安慰劑組的受試者，對於流行性感疫苗病毒的三種抗原中至少兩種達到至少四倍的抗體增加量。

如果可能，建議小兒病人在開始以Idacio®治療前，應依據現行預防接種的基準完成當時所需要的所有免疫接種。

除了活體疫苗以外，使用Idacio®的病人可以同時接受疫苗的施打。沒有數據顯示使用adalimumab的病人因為施打活體疫苗而造成感染的二次傳播。

暴露到Idacio®的子宮內胎兒，不建議在母親懷孕期間最後注射Idacio®的5個月內接受活體疫苗的施打。

鬱血性心衰竭

尚未有adalimumab對鬱血性心衰竭(CHF)病人的正式研究，然而，在另一種TNF拮抗劑臨床

試驗中，有較高比例的與 CHF 相關的嚴重不良反應發生，包括 CHF 惡化及新發生的 CHF。CHF 惡化的案例亦曾於使用adalimumab治療的病人中被報導。當Idacio[®]使用在有心脏衰竭的病人時，醫生應特別小心並對病人進行監測。

自體免疫過程

使用adalimumab治療可能會產生自體免疫抗體的形成。

長期使用adalimumab治療對產生自體免疫疾病的影響未知。

如果病人在使用Idacio[®]治療後產生疑似類狼瘡(lupus-like)症狀時，應停止治療(見不良反應，自體抗體)。

6. 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

胚胎-胎兒產期發育毒性試驗 adalimumab 原開發廠已於-cynomolgus 猴執行，劑量最高達 100 mg/kg (約為人類皮下投與 40 mg 時 AUC 的 373 倍)，顯示並無由於 adalimumab 而對胎兒造成傷害的證據。然而，並未於懷孕婦女中有足夠且控制良好的試驗。

一項 adalimumab 原開發廠上市後依據懷孕暴露登錄執行的前瞻性世代研究中，收錄 257 位患有類風濕性關節炎或克隆氏症，並且在第一孕期時接受至少一劑 adalimumab 治療的婦女(暴露組)，以及 120 位患有類風濕性關節炎或克隆氏症，但未接受 adalimumab 治療的婦女(對照組)。主要評估指標為重大先天缺陷(major birth defects)。研究結果顯示，排除失去追蹤(lose-to-follow-up)，經傾向評分(propensity score)調整後，暴露組發生主要評估指標的風險並未顯著高於對照組(調整後勝算比 0.84，95% 信賴區間 [CI] 0.34、2.05)，次要評估指標(包括輕度畸形(minor malformations)、自發性流產、早產、出生體重偏低及嚴重或伺機性感染)分析，亦有類似的結果，本研究未有通報發生死胎或一歲以下嬰兒有惡性腫瘤的情況。

雖然此登錄研究存在有研究方法的限制，包括樣本數小及非隨機分配試驗設計，然資料顯示，相較於患有類風濕性關節炎或克隆氏症且未接受 adalimumab 治療的婦女，患有類風濕性關節炎或克隆氏症的婦女接受 adalimumab 治療而發生不良懷孕結果的風險並未顯著增加。

懷孕婦女於懷孕期間接受 adalimumab 治療，adalimumab 可能會通過胎盤進入胎兒血漿中。而這些胎兒可能會增加感染的風險。暴露到 Idacio[®]之子宮內胎兒，不建議在母親懷孕期間注射最後一劑 Idacio[®]後的 5 個月內接受活體疫苗的施打。

應建議育齡婦女於接受 Idacio[®]治療期間避免懷孕

6.2 哺乳

有限的文獻訊息指出，adalimumab 會分泌於乳汁中，人類乳汁中 adalimumab 濃度為母體血清濃度的 0.1% 至 1%。不建議於 Idacio[®]最後一次的治療 5 個月內進行哺乳。應考慮藥物對母親的重要性以決定應停止哺乳或停藥。

6.3 有生育能力的女性與男性

Adalimumab 對生產或分娩之影響未知。

6.5 老年人

在接受 adalimumab 治療的病人中，65 歲以上的病人發生嚴重感染的頻率比 65 歲以下的病人高。在 adalimumab 原開發廠藥品臨床試驗的所有受試者中，9.4% 為 65 歲以上，而約有 2.0% 為 75 歲以上。因為在老年族群大致有較高的感染發生率，所以在治療老年人時應小心謹慎。

7. 交互作用

在原開發廠藥品之研究中，當投與 adalimumab 至 21 位穩定接受 MTX 治療的類風濕性關節炎病人時，血清中 MTX 濃度的改變並沒有統計上的意義。相對地，在單一和多次投藥後，MTX 分別使 adalimumab 的擬似清除率降低 29% 和 44%。結果顯示不需要調整 adalimumab 或 MTX 的劑量。

尚未於正式的藥物動力學試驗中評估 adalimumab 和 MTX 以外之藥物的交互作用。原開發廠藥品之臨床試驗中，當 adalimumab 和常用的 DMARDs (疾病修飾抗風濕藥物：sulfasalazine、hydrochloroquine、leflunomide 和非口服的黃金製劑)、醣質類固醇、水楊酸、非類固醇類抗發炎藥物或止痛劑使用時，未曾觀察到交互作用。

藥物/實驗室試驗交互作用

無已知干擾存在於 adalimumab 和實驗室試驗之間。

8. 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

本章節皆來自 adalimumab 原開發廠藥品所執行之類風濕性關節炎、幼年型自發性多關節炎、乾癬性關節炎、僵直性脊椎炎、中軸型椎關節炎包括僵直性脊椎炎、克隆氏症、乾癬、潰瘍性結腸炎、化膿性汗腺炎及葡萄膜炎臨床試驗

Adalimumab 原開發廠已在 9506 位病人進行對照及開放標籤達 60 個月或更長時間的樞紐臨床試驗。這些試驗包含有早期和長期疾病之類風濕性關節炎病人、幼年型自發性多關節炎、乾癬性關節炎、僵直性脊椎炎、中軸型椎關節炎包括僵直性脊椎炎、克隆氏症、乾癬、潰瘍性結腸炎、化膿性汗腺炎及葡萄膜炎病人。

原開發廠藥品樞紐對照試驗包含於對照階段接受 adalimumab 治療的 6089 位病人和接受安慰劑或活性對照品治療的 3801 位病人。

在原開發廠藥品樞紐試驗之雙盲、對照階段中，因不良事件而中斷治療的病人中，有 5.9% 為使用 adalimumab 的病人，而有 5.4% 為接受對照治療的病人。

大約 13% 的病人會經歷注射部位反應，是 adalimumab 相關臨床試驗上非常常見的不良反應之一。至少可能與 adalimumab 有因果關係的不良事件，包括臨床和實驗室檢驗，依系統器官分類和頻率 (非常常見：≥1/10；常見：≥1/100 至 <1/10；不常見：≥1/1000 至 <1/100；罕見：≥1/10,000 至 <1/1000) 列於表一。已包含各種適應症中頻率最高的不良事件。在系統器官分類欄中標示星號 (*) 者，可於其他章節，禁忌、警語及注意事項以及不良反應章節，找到進一步的資訊。

表一、原開發廠藥品臨床試驗的不良反應

系統器官分類	頻率	不良反應
感染及蔓延*	非常常見 常見 不常見	呼吸道感染 (包括上、下呼吸道感染、肺炎、鼻竇炎、咽喉炎、鼻咽炎及皰疹病毒肺炎) 系統性感染 (包括敗血症、念珠菌症以及流行性感冒)、腸道感染 (包括病毒性腸胃炎)、皮膚及軟組織感染 (包括甲溝炎、蜂窩組織炎、小膿皰疹、壞死性肌膜炎以及帶狀皰疹)、耳朵感染、口腔感染 (包括單純皰疹、口腔皰疹以及齒感染)、生殖道感染 (包括陰道黴菌感染)、泌尿道感染 (包括腎盂腎炎)、真菌感染、關節感染 伺機性感染及結核病 (包括球黴菌病、組織漿菌病以及複雜型禽結核分枝桿菌感染)、神經感染 (包括病毒性腦膜炎)、眼睛感染、細菌感染
良性、惡性及未特定腫瘤 (包括囊包及息肉)*	常見 不常見	良性腫瘤、黑色素瘤以外的皮膚癌 (包括基底細胞癌及鱗狀細胞癌) 淋巴瘤**、實體器官腫瘤 (包括乳癌、肺腫瘤以及甲狀腺腫瘤)、黑色素瘤**
血液及淋巴系統異常*	非常常見 常見 不常見 罕見	白血球減少 (包括嗜中性白血球減少症及顆粒球缺乏症)、貧血 血小板數量減少、白血球增多 原發性血小板缺乏紫斑症 全血球數量減少

免疫系統異常	常見	敏感、過敏症 (包括季節性過敏)
代謝和營養異常	非常常見 常見	脂質增加 低血鉀症、尿酸增加、血鈉異常、低血鈣症、血糖過高、低磷酸血症、脫水
精神異常	常見	情緒改變 (包括抑鬱)、焦慮、失眠
神經系統異常*	非常常見 常見	頭痛 皮膚感覺異常 (包括感覺遲鈍)、偏頭痛、神經根壓迫
眼睛異常	不常見 罕見	顫抖、神經病變 多發性硬化症
	常見	視力損傷、結膜炎、瞼緣炎 (blepharitis)、眼睛腫
	不常見	複視
耳朵及迷路異常	常見	眩暈
	不常見	聾、耳鳴
心臟異常*	常見	心搏過速
	不常見	心律不整、鬱血性心衰竭
	罕見	心搏停止
血管異常	常見	高血壓、發紅、血腫
	不常見	動脈血管阻塞、血栓性靜脈炎、主動脈動脈瘤
呼吸、胸及縱膈膜異常*	常見	咳嗽、氣喘、呼吸困難
	不常見	慢性阻塞性肺病、間質性肺疾病、肺炎
胃腸異常	非常常見 常見	腹痛、噁心嘔吐 腸胃道出血、消化不良、胃食道逆流病症、乾燥症 (sicca syndrome)
	不常見	胰臟炎、吞嚥困難、臉部水腫
肝膽異常*	非常常見	肝酵素增加
	不常見	膽囊炎及膽石症、膽紅素增加、肝臟脂肪變性
皮膚和皮下組織異常	非常常見 常見	紅疹 (包括脫屑性紅疹) 搔癢、蕁麻疹、瘀青 (包括紫斑症)、皮膚炎 (包括濕疹)、指甲破損、多汗
	不常見	夜汗、癍痕
肌肉骨骼及結締組織異常	非常常見	肌肉骨骼疼痛
	常見	肌肉痙攣 (包括血中肌酸磷酸酶增加)
	不常見	橫紋肌溶解、全身性紅斑性狼瘡
腎臟及尿道異常	常見	血尿、腎臟損傷
	不常見	夜尿
生殖系統及乳房異常	不常見	勃起功能障礙
一般異常及注射部位狀況*	非常常見	注射部位反應 (包括注射部位紅疹)
	常見	胸痛、水腫
	不常見	發炎
實驗室數據	常見	凝血及流血異常 (包括活性局部血栓形成激素時間延長)、自體抗體測試呈陽性 (包括雙股DNA 抗體)、血中乳酸去氫酶增加
損傷、中毒及因醫療處置造成的併發症*	常見	傷口痊癒能力受損

*可於禁忌、警語及注意事項以及不良反應章節找到進一步的資訊

**包括開放標籤延伸試驗

腸道貝西氏症

原開發廠藥品在日本腸道貝西氏症試驗中，病人之安全性資料與已建立之 adalimumab 安全性資料相似。

化膿性汗腺炎

化膿性汗腺炎病人使用 adalimumab 每週治療的安全性資料，和使用 adalimumab 已知的安全性資料是一致的。

葡萄膜炎

非感染性葡萄膜炎病人接受 adalimumab 治療的安全性資料，和使用 adalimumab 已知的安全性資料一致。

幼年病人

普遍來說，幼年病人的不良反應在發生頻率與種類上與成人病人相似。

注射部位反應

在原開發廠藥品樞紐對照的試驗中，在成人與兒童病人中，12.9%接受 adalimumab 治療的病人顯現注射部位反應(紅疹和/或發癢、出血、疼痛或腫脹)，而有 7.2%接受對照治療的病人顯現這些反應。大部分注射部位反應輕微且大多不需停藥。

感染

在原開發廠藥品樞紐對照的試驗中，在成人與兒童病人中，adalimumab 治療的病人感染率為 1.51/病人年，而對照組治療的病人為 1.46/病人年。以 adalimumab 治療的病人嚴重感染的發生率為 0.04/病人年，而對照組治療的病人為 0.03/病人年。這些感染主要為鼻咽炎、上呼吸道感染及鼻竇炎。大部分的病人在感染恢復後仍繼續接受 adalimumab 的治療。

在 adalimumab 原開發廠藥品對照、開放性試驗中，在成人與兒童病人中，曾報導有發生嚴重感染(包括很少發生的致死性感染)，包括有結核病(含粟粒狀結核病及肺外結核)及侵入性伺機感染(如，散佈型組織胞漿菌病、肺囊蟲肺炎、麴菌病及李斯特菌病)。

惡性腫瘤及淋巴增生疾病

在原開發廠藥品臨床試驗中，249 位幼年型自發性多關節炎小兒病人以 adalimumab 治療 655.6 病人年，未觀察到有惡性腫瘤的發生。

此外，在一個有 192 位克隆氏症兒童病人以 adalimumab 治療 498.1 病人年的原開發廠藥品臨床試驗中，未觀察到有惡性腫瘤的發生。

以中度至嚴重活動性類風濕性關節炎、乾癬性關節炎、僵直性脊椎炎、中軸型椎關節炎包括僵直性脊椎炎、克隆氏症、乾癬、潰瘍性結腸炎、化膿性汗腺炎和葡萄膜炎成人病人為對象至少為期 12 週之 adalimumab 原開發廠藥品樞紐對照試驗之對照部份中，在 5291 位以 adalimumab 治療的病人中，觀察到惡性腫瘤(淋巴瘤和非黑色素細胞瘤皮膚癌除外)之發生率(95%信賴區間)為 6.8 (4.4,10.5)/1000 病人年，相對於 3444 位對照組治療的病人為 6.3 (3.4, 11.8)/1000 病人年，其中 adalimumab 的中位治療期間為 4.0 個月而對照治療的病人為 3.8 個月。

在以 adalimumab 治療的病人中，非黑色素細胞瘤皮膚癌的發生率(95%信賴區間)為 8.8 (6.0, 13.0)/1000 病人年，而對照治療組的病人為 3.2 (1.3, 7.6)/1000 病人年。在這些皮膚癌中，adalimumab 治療組的病人鱗狀細胞癌的發生率(95%信賴區間)為 2.7 (1.4, 5.4)/1000 病人年，而對照治療組的病人為 0.6 (0.1, 4.5)/1000 病人年。

在以 adalimumab 治療的病人中，淋巴瘤的發生率(95%信賴區間)為 0.7 (0.2, 2.7)/1000 病人年，而對照治療的病人為 0.6 (0.1, 4.5)/1000 病人年。

在原開發廠藥品臨床試驗的對照部份以及進行中和已完成的開放標籤延伸試驗中所觀察到除了淋巴瘤及非黑色素細胞瘤皮膚癌以外的惡性腫瘤發生率每 1000 病人年約為 8.5。非黑色素細胞瘤皮膚癌觀察到的發生率每 1000 病人年約為 9.6，淋巴瘤觀察到的發生率每 1000 病人年約為 1.3。這些試驗的中位期間約為 3.3 年，共包含 6427 位曾使用 adalimumab 至少一年以上或在開始治療一年內產生惡性腫瘤的病人，代表超過 26439.6 病人年的治療。

自體抗體

對病人在原開發廠-RA 試驗 I 至 V 中之多個時間點的血清樣本測試自體抗體。在這些適當且受到良好控制的試驗中，於基準點呈現陰性抗核抗體效價的病人，有 11.9% 接受 adalimumab 治療者和 8.1% 接受安慰劑及活性對照品治療者，於 24 週時呈現陽性效價。

在 3989 位接受 adalimumab 治療的所有原開發廠-RA、PsA 及 AS 試驗的病人中，有兩位病人產生顯示新發生的類紅斑性狼瘡之臨床症狀。病人於停止治療後獲得改善。沒有病人顯現紅斑性狼瘡腎炎或中樞神經系統的症狀。尚不清楚長期以 adalimumab 治療對發展自體免疫疾病的影響。

乾癬: 新形成以及惡化

已有報導使用包括 adalimumab 等 TNF 拮抗劑，產生包括膿疱性乾癬以及手腳掌蹼乾癬的新發生乾癬案例，以及原已患乾癬的惡化病例。這些病人許多皆同時併服免疫抑制劑(如：MTX、皮質類固醇)。其中一些病人需要住院。大部分病人在停止使用 TNF 拮抗劑後乾癬皆已改善。一些病人在再次使用不同的 TNF 拮抗劑後，再次產生乾癬。對於嚴重案例以及儘管已使用局部外用藥治療但病情仍無改善或加重者，應考慮停用 Idacio®。

肝臟酵素升高

在以 RA 與 PsA 病人為對象，對照期從第 4 週至 104 週之原開發廠 adalimumab (每隔一週皮下注射 40mg) Phase 3 對照試驗中，有 3.7% adalimumab 治療組病人及 1.6% 對照治療組病人，發生 ALT 升高 $\geq 3 \times \text{ULN}$ 的現象。在這些試驗中的許多病人亦服用會使肝臟酵素升高的藥物(如，NSAIDs, MTX)，但 adalimumab 與肝臟酵素升高兩者之關聯性尚不清楚。

在以克隆氏症病人為對象，對照期從第 4 週至 52 週之原開發廠 adalimumab (初始劑量分別在第 1 天和第 15 天使用 160 mg 與 80 mg 或 80 mg 與 40 mg，隨後每隔一週 40mg) Phase 3 試驗，有 0.9% adalimumab 治療組病人及 0.9% 對照治療組病人，發生 ALT 升高 $\geq 3 \times \text{ULN}$ 的現象。

在以潰瘍性結腸炎病人為對象，對照期從第 1 週至第 52 週之原開發廠 adalimumab (初始劑量分別在第 1 天和第 15 天使用 160 mg 與 80 mg，隨後每隔一週 40mg) Phase 3 試驗中，有 1.5% adalimumab 治療組病人及 1.0% 對照治療組病人，發生 ALT 升高 $\geq 3 \times \text{ULN}$ 的現象。

在以乾癬病人為對象，對照期從第 12 週至第 24 週之原開發廠 adalimumab (初始劑量為 80 mg，然後每隔一週 40 mg) Phase 3 對照試驗中，有 1.8% adalimumab 治療組病人及 1.8% 對照組病人，發生 ALT 升高 $\geq 3 \times \text{ULN}$ 的現象。

以化膿性汗腺炎的病人為對象，在原開發廠 adalimumab 的對照治療組中(在第 0 週投與初始劑量 160 mg，在第 2 週投與 80 mg，緊接著在第 4 週開始每週投與 40 mg)和對照期從第 12 至第 16 週比較，在 0.3% adalimumab 治療的病人及在對照組 0.6% 的病人中，ALT 都有升高 $> 3 \times \text{ULN}$ 的現象。

在以僵直性脊椎炎及中軸型椎關節炎病人為對象，對照期從第 12 週至第 24 週原開發廠 adalimumab (每隔一週 40 mg) Phase 3 對照試驗中，有 2.1% adalimumab 治療組病人及 0.8% 對照治療組病人，發生 ALT 升高 $\geq 3 \times \text{ULN}$ 的現象。

在以年齡 4 至 17 歲幼年型自發性多關節炎病人為對象的原開發廠-Phase 3 對照試驗中，有 4.4% adalimumab 治療組病人及 1.5% 對照治療組病人，發生 ALT 升高 $\geq 3 \times \text{ULN}$ 的現象。大部分 ALT 升高發生在合併 methotrexate 治療組。在年齡 2 至 4 歲幼年型自發性多關節炎病人為對象的 Phase 3 試驗中，未發現 ALT 升高 $\geq 3 \times \text{ULN}$ 的現象。

在以小兒克隆氏症病人為對象之原開發廠-Phase 3 試驗中，評估 adalimumab 在依體重調整之誘導治療接著投與兩種依體重調整之維持劑量，持續治療 52 週之有效性及安全性，有 2.6% (5/192) 的病人發生 ALT 升高 $\geq 3 \times \text{ULN}$ 的現象，而這些病人中其中 4 人於基準點有合併使用免疫抑制劑。

在原開發廠藥品以葡萄膜炎病人為對象之 adalimumab 對照試驗(第 0 週的初始劑量為 80 mg，接著從第 1 週開始為每隔一週 40 mg)，追蹤達 80 週，adalimumab 治療組和對照治療組的暴露

中位數分別為 166.5 天和 105.0 天，有 2.4% adalimumab 治療組病人及 2.4% 對照治療組病人發生 ALT 升高 $\geq 3 \times \text{ULN}$ 的現象。

在所有適應症中，ALT 升高的病人為無症狀且在大部份的案例此升高現象為暫時性的，且持續治療即可恢復。然而，在接受 TNF 拮抗劑，包括 adalimumab，治療的病人中，曾有嚴重肝臟不良反應包括肝臟衰竭之上市後極罕見報導發生。此病因與使用 adalimumab 之關聯性仍不清楚。

合併 azathioprine/6-mercaptopurine 治療

在原開發廠藥品成人克隆氏症試驗中，與 adalimumab 單獨治療組相比，惡性及嚴重感染相關的不良事件在 adalimumab 與 azathioprine/6-mercaptopurine 合併治療組具較高發生率。

8.3 上市後經驗

上市後監測或原開發廠藥品第四期臨床試驗觀察到的其他不良反應

於核准後期間使用 adalimumab 產生的不良反應已被報導。因為這些事件來自於不確定數目人口之自願性通報，通常無法可靠地估計他們的頻率或建立與 adalimumab 暴露的因果關係。

表二、上市後監測或原開發廠藥品第 IV 期臨床試驗觀察到的其他不良反應

身體系統	不良反應
感染及蔓延	憩室炎
良性、惡性、非特定性腫瘤 (包括囊包及息肉)*	肝脾 T-細胞淋巴瘤、白血病、Merkel 細胞癌 (神經內分泌性皮膚癌)
免疫系統異常*	過敏性休克 (anaphylaxis)、類肉瘤
神經系統異常*	去髓鞘病變 (如視神經炎、吉蘭-巴雷氏症候群 Guillain-Barré syndrome)、中風
呼吸、胸及縱膈腔異常	肺栓塞、肋膜積液、肺部纖維化
胃腸道異常*	腸穿孔
肝膽異常*	B 型肝炎復發、肝臟衰竭、肝炎
皮膚和附屬組織異常	皮膚血管炎、史蒂芬強生 (Stevens Johnson) 症候群、血管水腫、新發生或惡化的乾癬 (包括手腳掌蹠膿疱乾癬)、多形性紅斑、禿髮
肌肉骨骼及結締組織異常	類狼瘡症候群
心臟異常	心肌梗塞
一般性疾病及注射部位狀況	發熱
*可於禁忌、警語及注意事項以及不良反應章節找到進一步的資訊	

9. 過量

尚未建立人體對 adalimumab 的最大耐受劑量。未曾於 adalimumab 的臨床試驗中發現劑量限制性毒性。曾在 adalimumab 原開發廠藥品的臨床試驗中對病人投與高達 10 mg/kg 的多次劑量，並無劑量限制性毒性的證據。如發生過量，建議觀察病人是否有任何不良反應的症狀或影響，並且立即給予適當的症狀性治療。

10. 藥理特性

10.1 作用機轉

Idacio® 含有 adalimumab。Adalimumab 是一種基因重組之人類單株抗體 IgG1。Adalimumab 是以噬菌體呈現技術 (phage display technology) 得到人類重鏈和輕鏈變異區 (variable region) 序列，具有對人類腫瘤壞死因子 (TNF) 的專一性。Adalimumab 對可溶性腫瘤壞死因子 (TNF- α) 有高度的

親和性和專一性，但對淋巴毒素 (TNF-beta) 並無此特性。Adalimumab 是藉由哺乳動物細胞表現系統的基因重組技術而製造，含有 1330 個胺基酸，分子量約為 148 仟道爾頓 (kilodalton)。

10.2 藥效藥理特性

臨床藥理學

一般

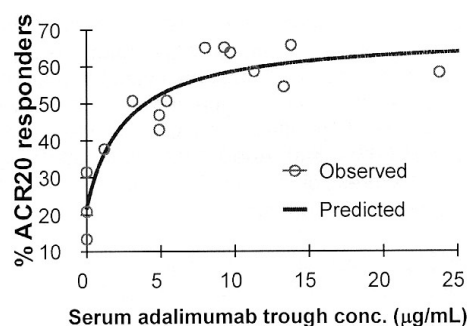
Adalimumab 對 TNF 具有結合專一性，藉由阻斷其與 p55 和 p75 細胞表面 TNF 接受器的交互作用而中和 TNF 的生物活性。TNF 是一種與正常發炎和免疫反應有關的天然生成細胞素 (cytokine)。在類風濕性關節炎、幼年型自發性多關節炎、乾癬性關節炎及僵直性脊椎炎病人的關節液中可發現 TNF 濃度的升高，這對病理性發炎和關節破壞扮演著重要的角色，也是這些疾病的顯著特徵。TNF 的濃度增加亦可於乾癬中發現。對於乾癬，使用 adalimumab 治療可降低表皮的厚度和發炎細胞的浸潤。在化膿性汗腺炎的病灶上也能發現 TNF 濃度的增加。這些 adalimumab 產生的臨床作用機轉與其藥物藥效學活性之間的關係目前未知。

Adalimumab 也調節由 TNF 誘發或控制的生物反應，包括負責白血球細胞移動的黏著分子濃度改變 (ELAM-1、VCAM-1 和 ICAM-1, 50% 抑制濃度 (IC₅₀) 為 $1-2 \times 10^{-10}$ M)。

藥物藥效學

在接受 adalimumab 治療後，可發現炎症急性期反應物 (C 反應蛋白 (CRP) 和紅血球沉降速率 (ESR) 和血清細胞激素 (IL-6) 的濃度較類風濕性關節炎病人的基準值快速降低。幼年型自發性多關節炎、克隆氏症或潰瘍性結腸炎及化膿性汗腺炎的病人亦被發現 CRP 濃度快速的下降，且克隆氏症的病人結腸中 TNF 的濃度及發炎指標，如人類白血球抗原 (HLA-DR) 和骨髓過氧化酶 (MPO)，亦顯著的下降。產生組織再造而造成軟骨破壞的細胞基質蛋白酵素 (Matrix metalloproteinases, MMP-1 和 MMP-3) 的血清濃度也在投與 adalimumab 後降低。類風濕性關節炎、乾癬性關節炎、僵直性脊椎炎的病人常發生輕度至中度的貧血和淋巴細胞數的降低，並且會有嗜中性白血球和血小板數量的升高。接受 adalimumab 治療的病人通常在慢性炎症的這些血液指標上得到改善。

以美國風濕病學院的反應標準 (ACR 20) 測量血清 adalimumab 的濃度-療效關係如下所示，似乎是遵照 Hill E_{max} 公式：



圖一：濃度-療效關係

從參與第二和第三階段試驗病人的浮腫關節數量、觸痛關節數量和 ACR 20 的反應之藥物動力學/藥物藥效學模式分析得到半數有效濃度 (EC₅₀) 預估值介於 0.8 至 1.4 mcg/mL 之間。

10.3 臨床前安全性資料

從單一劑量毒性、重複劑量毒性和基因毒性臨床前試驗之資料顯示，對人類無特別危險。

致癌性、突變性和生殖力的損害

未執行長期的 adalimumab 動物試驗以評估致癌性的可能或對生殖力的影響。

於小白鼠體內微核分析 (micronucleus test) 或沙門氏菌-大腸桿菌 (Ames) 測試法中沒有觀察到 adalimumab 致分裂性 (clastogenic) 或致突變性 (mutagenic) 影響。

11. 藥物動力學特性

[本章節內容來自 adalimumab 原開發廠藥品之臨床試驗數據]

吸收

在皮下投與單一劑量 40 mg 的 adalimumab 至 59 位健康受試者後，adalimumab 的吸收和分佈緩慢，平均最高血清濃度約在投藥後 5 天到達。由三個經由皮下投與單一劑量 40 mg 之試驗中，估計所得 adalimumab 之平均絕對生體可用率為 64%。

分佈和排除

單一劑量 adalimumab 的藥物動力學在靜脈投與劑量範圍在 0.25 至 10 mg/kg 的幾個研究中被測定。Adalimumab 的分佈體積 (Vss) 介於 4.7 至 6.0 L，表示 adalimumab 大約平均分佈於血管和血管外液之間。Adalimumab 的排除緩慢，清除率通常小於 12 mL/h。在這數個研究中的平均最終半衰期約為 2 週，範圍介於 10 至 20 天。在所研究的劑量範圍，清除率和半衰期並不因研究劑量而相對改變，且靜脈和皮下投藥後的最終半衰期相似。一些類風濕性關節炎病人關節液中的 adalimumab 濃度，為 adalimumab 在血清中濃度的 31 至 96%。

穩定狀態的藥物動力學

以每隔一週皮下投與 40 mg 的 adalimumab 至類風濕性關節炎的病人，所得平均穩定狀態最低濃度 (trough concentration) 分別約為 5 mcg/mL (無併用 methotrexate (MTX)) 和 8 至 9 mcg/mL (併用 MTX)，以其半衰期來預測 adalimumab 的蓄積情況。在以 20、40、80 mg 每隔一週和每週皮下投藥後，在穩定狀態下的血清 adalimumab 最低濃度 (trough level) 約隨劑量成比例增加。在投藥超過 2 年以上的長期研究中，並無證據顯示清除率會隨著時間而改變。

小兒葡萄膜炎病人的 adalimumab 暴露量可依據其他小兒病人 (小兒乾癬、幼年型自發性多關節炎、小兒克隆氏症及附著點相關關節炎) 之跨適應症藥物動力學 (cross-indication pharmacokinetics)，利用群體藥動分析與模擬的方法預測出來。尚未有小於六歲兒童使用 adalimumab 起始劑量之臨床資料。預測的暴露量顯示，在沒有 methotrexate 的情況下，起始劑量可能導致全身起始暴露量增加。

乾癬病人以每隔一週投與 40 mg adalimumab 的單一藥物治療，所得平均穩定狀態最低濃度為 5mcg/mL。

化膿性汗腺炎的病人，adalimumab 的初始劑量為第 0 週投予 160 mg，緊接著在第 2 週投與 80 mg，而血漿中 adalimumab 的最低濃度會在第 2 及 4 個週達到約 7 mcg/mL 到 8 mcg/mL。在 adalimumab 每週 40 mg 的治療期間，其平均最低血中濃度會在第 12 週至第 36 週到達，值約 8 mcg/mL 到 10 mcg/mL。

葡萄膜炎的病人，第 0 週時給予 80 mg adalimumab 的初始劑量，接著從第 1 週後開始每兩週給予一劑 40 mg adalimumab，其平均穩定態濃度約為 8 到 10mcg/mL。

從超過 1200 位病人的族群藥物動力學 (population pharmacokinetic) 的資料分析顯示，併用 MTX 對 adalimumab 的擬似清除率 (apparent clearance, CL/F) (見“藥品交互作用”) 有內在的影響。一如預期地，隨著體重的增加和抗 adalimumab 抗體的存在，adalimumab 的擬似清除率有升高的傾向。

其他較次要的因素也被確認：接受低於建議劑量的病人和類風濕性因子或 C 反應蛋白 (CRP) 濃度高的病人，預測會有較高的擬似清除率，這些因素不太可能具有臨床上的重要性。

克隆氏症的病人，adalimumab 起始劑量為第 0 週時皮下注射 160 mg，之後第 2 週皮下注射 80 mg，在第 2 週和第 4 週達到平均血清 adalimumab 最低濃度約為 12 mcg/mL。克隆氏症病人在接受 adalimumab 每隔一週 40 mg 之維持劑量後，在第 24 週及第 56 週被觀察到的平均穩定狀態最低濃度約為 7 mcg/mL。

潰瘍性結腸炎病人，adalimumab 起始劑量為第 0 週時皮下注射 160 mg，之後第 2 週皮下注射 80 mg，在誘導期達到血清 adalimumab 最低濃度約為 12 mcg/mL。潰瘍性結腸炎病人在接受 adalimumab 每隔一週 40 mg 之維持劑量後達到平均穩定狀態最低濃度約為 8 mcg/mL。

在日本的腸道貝西氏症病人中，adalimumab 起始劑量為第 0 週時皮下注射 160 mg，之後第 2 週皮下注射 80 mg，在誘導期達到血清 adalimumab 最低濃度約為 13 mcg/mL。日本的腸道貝西氏症病人在接受 adalimumab 每隔一週 40 mg 之維持劑量後達到平均穩定狀態最低濃度約為 9 mcg/mL。

特殊族群

特殊族群的藥物動力學是利用族群藥物動力學分析研究。

老年人

年齡似乎對 adalimumab 的擬似清除率僅有極小的影響。從族群分析中，在 40 歲至 65 歲 (n=850) 和大於或等於 65 歲 (n=287) 的病人，其以體重校準後的平均清除率分別為 0.33 和 0.30 mL/h/kg。

兒童

年齡 4 至 17 歲幼年型自發性多關節炎(JIA) 病人，在每隔一週皮下投與 24 mg/m² (最高不超過 40mg) 後，平均穩定狀態下的血清 adalimumab 最低濃度(自 20 週至 48 週測得) 分別為 5.6 ± 5.6 mcg/mL (102 %CV) (adalimumab 單獨治療) 和 10.9 ± 5.2 mcg/mL (47.7% CV) (併用 MTX)。

體重<30 kg 年齡 4 至 17 歲幼年型自發性多關節炎(JIA) 病人每隔一週單獨皮下投與 adalimumab 20 mg 或併用 MTX，平均穩定狀態下的血清 adalimumab 最低濃度分別為 6.8 mcg/mL 和 10.9 mcg/mL。

體重≥30 kg 每隔一週單獨皮下投與 adalimumab 40 mg 或併用 MTX，平均穩定狀態下的血清 adalimumab 最低濃度分別為 6.6 mcg/mL 和 8.1 mcg/mL。

針對年齡 2 至<4 歲或年齡 4 歲或以上體重<15kg 之幼年型自發性多關節炎(JIA) 病人進行之 JIA-II 試驗，每隔一週單獨皮下投與 adalimumab 或併用 MTX，平均穩定狀態下的血清 adalimumab 最低濃度分別為 6.0 mcg/mL (adalimumab 無併用 MTX) 和 7.9 mcg/mL (併用 MTX)。

體重≥40 公斤的克隆氏症小兒病人中，在第 0 週和第 2 週時分別皮下投與 160 mg 和 80mg 的第四週平均血清 adalimumab 濃度(±標準差)為 15.7 ± 6.5 mcg/mL，每隔週皮下投與 40mg 的第五十二週平均穩定狀態下的血清 adalimumab 最低濃度(±標準差)為 10.5 ± 6.0 mcg/mL。體重<40 公斤的克隆氏症小兒病人中，在第 0 週和第 2 週時分別皮下投與 80 mg 和 40mg 的第四週平均血清 adalimumab 濃度(±標準差)為 10.6 ± 6.1 mcg/mL，每隔週皮下投與 20mg 的第五十二週平均穩定狀態下的血清 adalimumab 最低濃度(±標準差)為 6.9 ± 3.6 mcg/mL

性別

在校正病人的體重後，並無性別相關的藥物動力學差異。

種族

免疫球蛋白清除率預期不會因種族而有差別。從有限的非白種人資料並無發現 adalimumab 藥物動力學上的重大差別。

肝和腎功能不全

並無肝或腎功能不全病人的藥物動力學資料。

疾病狀態

健康受試者和類風濕性關節炎的病人顯示相似的 adalimumab 藥物動力學。

12. 臨床試驗資料

[本章節內容來自 adalimumab 原開發廠藥品之臨床試驗數據]

類風濕性關節炎臨床試驗

在所有的原開發廠藥品類風濕性關節炎臨床試驗中共有超過 3000 位的病人來評估 adalimumab。adalimumab 的療效性和安全性在 5 個隨機、雙盲和適當對照組的試驗中評估，其中有些病人接受長達 120 個月的治療。

類風濕性關節炎 (RA) 試驗 I (DE009) 評估 271 位大於或等於 18 歲正患有中度至重度類風濕性關節炎，且曾以至少一種但不超過四種的疾病修飾抗風濕藥物 (DMARDs) (如，hydroxychloroquine、口服或可注射之黃金(gold)製劑、azathioprine、D-penicillamine、sulfasalazine) 治療失敗，且曾以每週劑量 12.5 至 25 mg 的 MTX (若是 MTX 不耐受則以 10 mg 的劑量)，以及 MTX 的劑量持續維持在每週 10 至 25 mg 而治療失敗的病人。病人有 6 個或 6 個以上的浮腫關節和 9 個或 9 個以上的觸痛關節，且依據 ACR 標準診斷為類風濕性關節炎。每隔一週投與劑量為 20、40 或 80 mg 的 adalimumab 或安慰劑，為期 24 週。

RA 試驗 II (DE011) 評估 544 位大於或等於 18 歲正患有中度至重度類風濕性關節炎，且曾以至少一種疾病修飾抗風濕藥物 (DMARD) (如：MTX、sulfasalazine、hydroxychloroquine、口服或可注射之黃金製劑、D-penicillamine、azathioprine) 治療失敗之病人。病人曾有 10 個或 10 個以上的浮腫關節和 12 個或 12 個以上的觸痛關節，並且也依據 ACR 標準診斷。以皮下注射的方式每隔一週投與劑量為 20 或 40 mg 的 adalimumab 並在隔週投與安慰劑或每週投與 adalimumab，為期 26 週；安慰劑則在相同的期間每週投與。

RA 試驗 III (DE019) 評估 619 位大於或等於 18 歲正患有中度至重度類風濕性關節炎，每週以劑量 12.5 至 25 mg 的 MTX (若是 MTX 不耐受則以 10 mg 的劑量)，且其 MTX 的劑量持續維持在每週 12.5 至 25 mg，而無法達到有效治療的病人。不同於 RA 試驗 I，RA 試驗 III 的病人不需曾經有除 MTX 外任何一種疾病修飾抗風濕藥物 (DMARDs) 的治療失敗。病人有 6 個或 6 個以上的浮腫關節和 9 個或 9 個以上的觸痛關節，並且依據 ACR 標準診斷為類風濕性關節炎。本試驗共有三組。第一組每週接受安慰劑的注射，為期 52 週。第二組每週接受 20 mg 的 adalimumab，為期 52 週。

第三組每隔一週接受 40 mg 的 adalimumab，而於間隔週接受安慰劑注射。在第一階段 52 週的試驗完成後，其中 457 位病人繼續參加一開放標籤的延續試驗，每隔一週接受 40 mg 的 adalimumab 或 MTX 之治療最長達十年。

RA 試驗 IV (DE031) 評估 636 位大於或等於 18 歲正患有中度至重度類風濕性關節炎的病人。這些病人符合 ACR 標準診斷為類風濕性關節炎至少達 3 個月，且至少有 6 個浮腫關節和 9 個觸痛關節。病人可以不曾接受疾病修飾抗風濕藥物 (DMARD) 的治療或持續其現有的類風濕性關節炎治療，只要該治療已穩定持續至少 28 天。病人隨機分配至每隔一週 40 mg 的 adalimumab/安慰劑，為期 24 週。

RA 試驗 V (DE013) 評估 799 位未曾使用 MTX 治療患有中度至重度活動性早期類風濕性關節炎的成人病人 (平均患病期間小於 9 個月)。此試驗是每隔一週使用 adalimumab 40 mg 與 MTX 合併治療、每隔一週 40 mg 的 adalimumab 單獨治療及 MTX 單獨治療達 104 週，以其類風濕性關節炎之症狀及徵兆與進行性關節損壞速率之降低來評估其有效性。在第一階段 104 週的試驗完成後，其中 497 位病人繼續參加一開放標籤的延伸試驗，每隔一週接受 40 mg 的 adalimumab 之治療最長達十年 (兩年雙盲，八年開放標籤)。

此五個臨床試驗的結果全部以 ACR 的反應標準判斷病人類風濕性關節炎改善程度百分比來表達。RA 試驗 I、II 和 III 的主要療效指標和 RA 試驗 IV 的次要療效指標為於第 24 或 26 週病人達到 ACR 20 反應的百分比。RA 試驗 V 之主要療效指標為於第 52 週病人達到 ACR 50 反應的百分比。RA 試驗 III 和 V 於第 52 週有附加的主要療效指標為疾病惡化的遲緩 (以 x 光結果檢測)。RA 試驗 III 亦以生活品質的改變為其主要療效指標。

臨床反應

試驗 I、II 和 III

在所有三項試驗中病人接受adalimumab治療且達到 ACR 20、50 和 70 反應的百分比一致。此三項試驗的結果總結於表三

表三、原開發廠藥品之安慰劑對照試驗中 ACR 反應(病人百分比)

反應	RA 試驗 I ^{a*}		RA 試驗 II ^{a*}		RA 試驗 III ^{a*}	
	安慰劑/ MTX n=60	Adalimumab ^b MTX n=63	安慰劑 n=110	Adalimumab ^b *n=113	安慰劑/ MTX n=200	Adalimumab ^b MTX n=207
ACR 20						
6 個月	13.3%	65.1%	19.1%	46.0%	29.5%	63.3%
12 個月	NA	NA	NA	NA	24.0%	58.9%
ACR 50						
6 個月	6.7%	52.4%	8.2%	22.1%	9.5%	39.1%
12 個月	NA	NA	NA	NA	9.5%	41.5%
ACR 70						
6 個月	3.3%	23.8%	1.8%	12.4%	2.5%	20.8%
12 個月	NA	NA	NA	NA	4.5%	23.2%

^a RA 試驗 I 於 24 週、RA 試驗 II 於 26 週、RA 試驗 III 於 24 週和 52 週

^b 每隔一週投與 40 mg 的 adalimumab

* p<0.01，在所有的時間點 adalimumab 相較於安慰劑的 ACR 20、50、70

RA 試驗 II 中每週接受 40 mg adalimumab 的病人，於第 6 個月時 ACR 20、50 和 70 的反應比率分別為 53.4%、35.0%和 18.4%，亦達到統計上之顯著意義。

RA 試驗 III 的 ACR 反應標準結果細項列於表四。下列敘述的結果一般可代表每一個執行過的試驗。

在 RA 試驗 III 開放標籤延伸試驗，大多數具 ACR 反應的病人在觀察至最長達到 10 年仍維持反應。在 207 位於隨機試驗期中分配到隔週 40mg adalimumab 治療的病人中，114 位持續隔週 40mg adalimumab 治療達五年。在這些病人當中，86 位 (75.4%) 達到 ACR20 反應；72 位 (63.2%) 達到 ACR50 反應；41 位 (36%) 達到 ACR70 反應。在 207 位病人中，81 位持續隔週 40mg adalimumab 治療長達十年。在這些病人當中，64 位 (79.0%) 達到 ACR20 反應；56 位 (69.1%) 達到 ACR50 反應；43 位 (53.1%) 達到 ACR70 反應。

表四、原開發廠藥品之RA 試驗 III 的 ACR 反應細項

參數(中位數)	安慰劑/MTX (N=200)			adalimumab ^a /MTX (N=207)		
	基準點	24 週	52 週	基準點	24 週	52 週
觸痛關節的數量 (0-68)	26.0	15.0	15.0	24.0	8.0*	6.0*
浮腫關節的數量 (0-66)	17.0	11.0	11.0	18.0	5.0*	4.0*
醫師總體評估疾病活性 ^b	63.0	35.0	38.0	65.0	20.0*	16.0*

病人總體評估疾病活性 ^b	53.5	39.0	43.0	52.0	20.0*	18.0*
疼痛 ^b	59.5	38.0	46.0	58.0	21.0*	19.0*
殘障指數 (HAQ) ^c	1.50	1.25	1.25	1.50	0.75*	0.75*
CRP (mg/L)	10.0	9.0	9.0	10.0	4.0*	4.0*

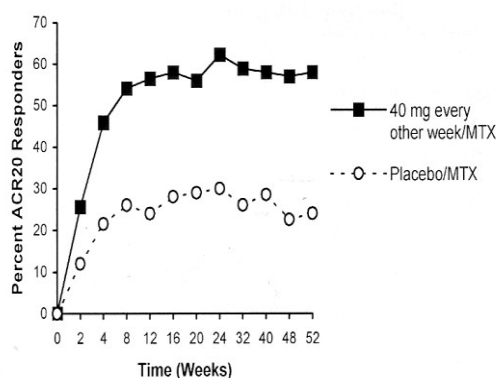
^a每隔一週投與 40 mg 的 adalimumab

^b視覺類比量表；0 = 最佳，100 = 最差

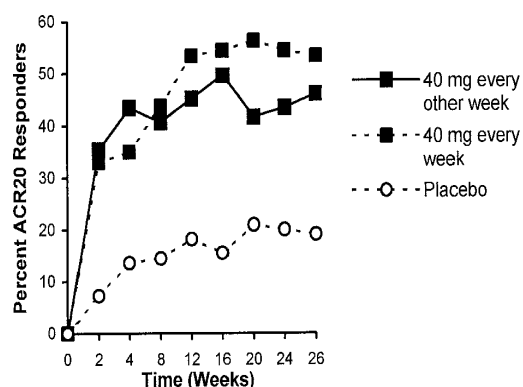
^c健康評估問卷的殘障指數；0 = 最佳，3 = 最差，評估病人實行下列活動的能力：穿衣/打扮、起立、吃飯、步行、伸手、緊握、保持衛生和維持日常活動

* $p < 0.001$ ，adalimumab 相較於安慰劑，以自基準點的平均改變值為依據

在 RA 試驗 III 中，84.7% 在第 24 週有 ACR 20 反應的病人在第 52 週保持相同的反應。下列圖表說明在試驗 III 和 II 中 adalimumab 對 ACR 20 反應的耐久性。



圖二：原開發廠藥品之RA 試驗 III 52 週間的 ACR 20反應



圖三：原開發廠藥品之RA 試驗 II 26 週間的 ACR 20 反應

RA 試驗 IV

接受 adalimumab 治療和標準照護的病病人的 ACR 20 反應相較於接受安慰劑治療和標準照護的病病人具有統計意義的改善 ($p < 0.001$)。並無觀察到 adalimumab 和其他 DMARDs 藥物併用相關的特殊不良反應。

在 RA 試驗 I 至 IV 中，接受 adalimumab 治療的病病人比接受安慰劑治療的病病人較快且較常達到 ACR 20、50 和 70 反應。在 RA 試驗 I 中，接受 adalimumab 治療的病病人 (26.0%) 和接受安慰劑的病病人 (5.0%) 在第一週 (第一次試驗回診) ACR 20 反應具有統計意義之差別。具有統計意義之差異

的 ACR 20 反應也見於 RA 試驗 II、III 和 IV 的第二週 (第一次試驗回診) 接受 adalimumab 治療的病人 (分別為 36.4%、29.1%和 33.7%) 和接受安慰劑的病人 (分別為 7.3%、13.0%和 8.6%) 之間。第一個 ACR 50 和 70 反應時間也於所有四項試驗中觀察到具有相似的型態。

有些沒有併用 MTX 的病人可能因為增加 adalimumab 的投藥頻率至每週 40 mg 而得到額外的益處。這可從一個開放標籤的長期試驗中再得到確認，在該試驗中，不完全反應的病人其投藥頻率從每隔一週 40 mg 增加至每週 40 mg。

RA 試驗 V

RA 試驗 V 是以未曾使用 MTX 治療之早期類風濕性關節炎病人，以 adalimumab 與 MTX 合併治療，與單獨使用 MTX 及 adalimumab 相較，結果在第 52 週時有較快及較顯著的 ACR 反應，並且維持至第 104 週 (請見表五)。

在第 52 週時，以 adalimumab/MTX 治療者所有 ACR 反應所列之項目都有進步，並且維持至第 104 週。在這個兩年的試驗中，接受 adalimumab/MTX 合併治療的病人中有 48.5%達到主要的臨床反應 (ACR70，連續六個月)；接受 MTX 單獨治療的病人有 27.2%達到主要臨床反應 ($p<0.001$)；接受 adalimumab 單獨治療的病人則有 24.5%達到主要臨床反應 ($p<0.001$)。

表五、原開發廠藥品之 RA 試驗 V 中之 ACR 反應 (病人百分比)

反應	MTX ^b N=257	adalimumab ^c N=274	adalimumab/MTX N=268
ACR 20			
第 52 週	62.6%	54.4%	72.8%
第 104 週	56.0%	49.3%	69.4%
ACR 50			
第 52 週	45.9%	41.2%	61.6%
第 104 週	42.8%	36.9%	59.0%
ACR 70			
第 52 週	27.2%	25.9%	45.5%
第 104 週	28.4%	28.1%	46.6%
主要臨床反應 ^a			
第 104 週	27.2%	24.5%	48.5%

^a主要臨床反應定義為持續六個月反應達到 ACR 70 以上

^b $p<0.05$ ，adalimumab/MTX 合併治療相較於 MTX 單獨治療之 ACR 20 反應； $p<0.001$ ，adalimumab/MTX 合併治療相較於 MTX 單獨治療之 ACR 50、ACR 70 反應及主要臨床反應

^c $p<0.001$ ，adalimumab/MTX 合併治療相較於 adalimumab 單獨治療

在 RA 試驗 V 的開放標籤延伸試驗中，觀察至最長達 10 年維持 ACR 反應率。542 位隨機分配至隔週 40 mg adalimumab 治療的病人中，170 位持續隔週 40 mg adalimumab 治療達 10 年。在這些病人當中，154 位病人 (90.6%) 達到 ACR 20 反應；127 位病人 (74.7%) 達到 ACR 50 反應；102 位病人 (60.0%) 達到 ACR 70 反應。

第 52 週時，接受 adalimumab/MTX 合併治療之病人有 42.9%達到臨床緩解 (DAS28-CRP <2.6)；接受 MTX 單獨治療之病人有 20.6%達到臨床緩解；接受 adalimumab 單獨治療之病人則有 23.4%達到臨床緩解。adalimumab/MTX 的合併治療在临床上及統計上對於中度至重度的類風濕性關節炎病人達到低疾病狀態，都優於 MTX ($p<0.001$) 及 adalimumab ($p<0.001$) 單獨治療的結果 (請見表六)。原先隨機分配到 adalimumab 單一療法或 adalimumab/methotrexate 合

併治療，且進入開放標籤延伸試驗的 342 位受試者中，171 位受試者完成 10 年 adalimumab 治療。在這些受試者當中，109 位受試者(63.7%) 在第 10 年時通報處於緩解期。

表六、原開發廠藥品之 RA 試驗 V 中之 DAS28 反應

DAS28 反應	MTX N=257	adalimumab N=274	adalimumab/MTX N=268
第 52 週			
基準點 (平均值)	6.3	6.4	6.3
自基準點之改變平均值 (平均值 ± 標準偏差)	-2.8 ± 1.4 ^a	-2.8 ± 1.5 ^b	-3.6 ± 1.3
緩解期之病人百分比 (DAS28<2.6)	20.6% ^a	23.4% ^b	42.9%
第 104 週			
基準點 (平均值)	6.3	6.3	6.3
自基準點之改變平均值 (平均值 ± 標準偏差)	-3.1 ± 1.4 ^a	-3.2 ± 1.4 ^b	-3.8 ± 1.3

^a p<0.001，adalimumab/MTX 合併治療相較於 MTX 單獨治療

^b p<0.001，adalimumab/MTX 合併治療相較於 adalimumab 單獨治療

放射線影像反應

在 RA 試驗 III 中，接受 adalimumab 治療的病人平均罹患類風濕性關節炎的期間約為 11 年，關節結構損害以放射線影像評估並以調整過的合計之 Sharp 分數 (modified total Sharp score) 及其項目：侵蝕分數 (erosion score) 和關節空間狹隘分數 (JSN) 的改變來表達。手/手腕和前足的放射線影像於基準點、6 個月和 12 個月讀取。第 12 個月的結果列於表七。調整過的合計 Sharp 分數 (Total Sharp Score, TSS) 和侵蝕分數在第 6 個月時可觀察到具有統計意義的改變，並且於第 12 個月時維持不變。放射線影像上的變化在第 52 週可顯示出：接受 adalimumab 與 MTX 合併治療的病人其惡化程度較單獨使用 MTX 者低。

表七、原開發廠藥品之 RA 試驗 III 中以 MTX 為比較於為期 12 個月間放射線影像的改變

	安慰劑 N=200	adalimumab ^a N=207	adalimumab ^a 和 安慰劑的差別	p 值
調整過的合計之 Sharp 分數的改變 (平均值)	2.7	0.1	-2.6	≤0.001 ^b
侵蝕的改變 (平均值)	1.6	0.0	-1.6	≤0.001
沒有新的侵蝕 (病人的百分比)	46.2	62.9	16.7	≤0.001
關節腔狹窄 (JSN) 分數的改變 (平均值)	1.0	0.1	-0.9	0.002

^a 每隔一週投與 40 mg

^b 以 ranked ANCOVA 分析為根據

RA 試驗 III 的開放標籤延續研究中，結構上損害的惡化速率的降低在部分病人中可維持 8 年和 10 年。在第 8 年，207 位病人中的 81 位於隨機試驗期以 adalimumab 隔週 40mg 治療的病人以放射線影像評估。在這些病人當中，48 位病人沒有結構損害的惡化 (定義為調整過的合計之 Sharp 分數的改變小於 0.5)。在第 10 年，207 位病人中的 79 位於隨機試驗期以 adalimumab 隔週 40mg

治療的病人以放射線影像評估。在這些病人當中，40 位病人沒有結構損害的惡化 (定義為調整過的合計之 Sharp 分數的改變小於 0.5)。

在 RA 試驗 V 中，關節結構損害之評估與 RA 試驗 III 相同。在第 52 週及第 104 週以合計之 Sharp 分數、侵蝕分數及 JSN 評估其放射線影像的改變，結果顯示相較於 MTX 或 adalimumab 單獨治療組，adalimumab/MTX 合併治療組對於惡化的程度有較大的抑制 (請見表八)。

表八、原開發廠藥品之 RA 試驗 V 中第 52 週之放射線影像的改變平均值

	MTX ^a N=257 (95%信賴區間)	adalimumab ^b N=274 (95%信賴區間)	adalimumab/MTX N=268 (95%信賴區間)
合計之 Sharp 分數	5.7 (4.2-7.3)	3.0 (1.7-4.3)	1.3 (0.5-2.1)
侵蝕分數	3.7 (2.7-4.7)	1.7 (1.0-2.4)	0.8 (0.4-1.2)
JSN 分數	2.0 (1.2-2.8)	1.3 (0.5-2.1)	0.5 (0-1.0)

^a p<0.001 在第 52 週和 104 週 adalimumab/MTX 合併治療相較於 MTX 單獨治療

^b p<0.01 在第 52 週 adalimumab/MTX 合併治療相較於 adalimumab 單獨治療及 p<0.001 在 104 週 adalimumab/MTX 合併治療相較於 adalimumab 單獨治療

在 52 週及 104 週的治療後，沒有惡化 (調整過的合計之 Sharp 分數的改變 $\square$ 0.5) 的病人百分比在 adalimumab/MTX 合併治療的組別 (分別為 63.8% 及 61.2%) 顯著地比 MTX 單獨治療 (分別為 37.4% 及 33.5%，p<0.001) 及 adalimumab 單獨治療 (分別為 50.7%，p<0.002 及 44.5%，p<0.001) 高。在 RA 試驗 V 的開放標籤延伸試驗中，第 10 年時，原先隨機分配到 methotrexate 單獨治療、adalimumab 單獨治療和 adalimumab/methotrexate 合併治療的病人，其調整過的合計 Sharp 分數(modified Total Sharp Score)自基準點之改變平均值分別為 10.8、9.2 和 3.9。未發生放射線影像惡化的病人相對比例分別為 31.3%、23.7%、36.7%。

生活品質與身體活動功能

在所有五個適當且受到良好控制的試驗中，利用健康評估問卷 (HAQ) 的殘障指數來評估與健康相關的生活品質，也是 RA 試驗 III 已預先指定在第 52 週的主要療效指標。在所有四個試驗中 adalimumab 所有劑量/時間表顯示，從基準值至第 6 個月時 HAQ 的殘障指數相較於安慰劑具統計上有意義的改善。在 RA 試驗 III 中，從基準點至第 52 週的改善平均值 (信賴區間)，adalimumab/MTX 合併治療病人為 -0.60 (-0.65, -0.55)，安慰劑/MTX 合併治療者為 -0.25 (-0.33, -0.17) (P<0.001)。63% 的 adalimumab/MTX 合併治療病人其 HAQ 在第 52 週 (雙盲的研究階段) 可達到 0.5 或以上的改善。大多數達到身體活動功能改善並持續治療的病人維持改善持續到 520 週 (10 年) 開放標籤治療階段。

在四個適當且受到良好控制的試驗中，簡式健康調查 (SF 36) 也被用來評估整體與健康相關的生活品質。在所有四個試驗中，adalimumab 所有的劑量/時間表顯示從基準點至第 6 個月 SF 36 身體細項總分數較安慰劑有統計意義的改善，這也在 RA 試驗 III 的第 52 週繼續保持。SF 36 的平均改善亦在第 156 週 (第 36 個月) 測量結束繼續保持。試驗 II 和 IV 中，adalimumab 在第 6 個月時 SF 36 心理細項總分數也較安慰劑有統計意義的增加。在所有四個試驗中，SF 36 的疼痛和生命有關分數顯示從基準點至第 6 個月每隔一週劑量 40 mg 的 adalimumab 較安慰劑有統計意義的改善。這些發現可由慢性疾病治療功能性評估 (FACIT) 分數得到證實，顯示在所有分析的三個試驗中，第 6 個月時疲倦有統計意義的減輕，並且在 RA 試驗 III 的第 52 週繼續保持。

在 RA 試驗 V 中，第 52 週時，adalimumab/MTX 合併治療在 HAQ 殘障指數、SF 36 的身體細項總分數皆較 MTX 單獨治療及 adalimumab 單獨治療進步很多 (P<0.001)，並持續至第 104 週。在完成開放標籤延伸試驗的 250 位受試者中，在 10 年治療期間有維持身體活動功能的改善。

乾癬性關節炎臨床試驗

adalimumab的安全性及藥效已於以 413 位乾癬性關節炎的病人為對象之 2 個隨機、雙盲、安慰劑對照的試驗被評估。乾癬性關節炎 (PsA) 試驗 I (M02-518) 納入 313 位中度至重度惡化中的乾癬性關節炎成年病人 (>3 個腫脹關節及>3 個觸痛關節)，這些病人對於非固醇類消炎藥 (NSAID) 有下列其中一種形式的不適反應：1. 末梢指骨間 (distal interphalangeal, DIP) 相關 (N=23)；2. 多關節性關節炎 (無類風濕性結節，有乾癬出現) (N=210)；3. 殘毀性關節炎 (arthritis mutilans) (N=1)；4. 非對稱性乾癬性關節炎 (N=77)；或 5. 類僵直性脊椎炎 (N=2)。原本接受 MTX 治療 (穩定劑量 ≤30 mg/週，超過一個月) 的病人 (313 位病人中的 158 位) 可以繼續接受 MTX 相同劑量的治療。此試驗為 adalimumab 40 mg 或是安慰劑每兩個星期給一次，為期 24 週之雙盲試驗。PsA 試驗 II (M02-570) 為期 12 週，治療 100 位對於 DMARD 治療效果不佳的病人。在完成此 2 個試驗時，共有 383 位病人納入一每隔一週投與adalimumab 40 mg 之開放標籤延伸試驗。

ACR 和 PASI 反應

和安慰劑相較，以 adalimumab 治療的病人在疾病活性的測量上有改善 (請見表九及表十)。在接受adalimumab治療的乾癬性關節炎病人中，在第一次試驗回診 (兩週後) 時有些病人的臨床反應很明顯。雖然有少數病人在納入時有殘毀性關節炎以及類僵直性脊椎炎之亞型，但類似的反應在每一類乾癬性關節炎亞型病人都可見到。無論在基準點時病人是否有同時接受 MTX 的治療，反應皆相似。

對有乾癬至少佔身體表面積 (body surface area, BSA) 百分之三以上的病人評估其乾癬面積及嚴重指數 (PASI) 反應。在第 24 週，adalimumab 治療組 (N=69) 達到 75% 或 90% 改善的病人比例分別是 59% 及 42%。在安慰劑組 (N=69) 達到 75% 或 90% 改善的病人比例則分別是 1% 及 0% ($p<0.001$)。第一次試驗回診時 (兩週後) 某些病人的 PASI 反應很明顯。無論在基準點時病人是否有同時接受 MTX 的治療，反應皆相似。

表九、在原開發廠藥品安慰劑對照之乾癬性關節炎試驗之 ACR 反應 (病人百分比)

反應	PsA 試驗 I		PsA 試驗 II	
	安慰劑 N=162	adalimumab N=151	安慰劑 N=49	adalimumab N=51
ACR 20				
第 12 週	14%	58% ^a	16%	39% ^b
第 24 週	15%	57% ^a	N/A	N/A
ACR 50				
第 12 週	4%	36% ^a	2%	25% ^a
第 24 週	6%	39% ^a	N/A	N/A
ACR 70				
第 12 週	1%	20% ^a	0%	14% ^b
第 24 週	1%	23% ^a	N/A	N/A

^a $p<0.001$ ，針對adalimumab與安慰劑之所有比較

^b $p<0.05$ ，針對adalimumab與安慰劑之所有比較

N/A 不適用

表十、在原開發廠藥品乾癬性關節炎試驗 I 病人之疾病活動要素

	安慰劑 N=162	adalimumab* N=151
--	-----------	-------------------

參數：中位數	基準點	第 24 週	基準點	第 24 週
觸痛關節的數量 ^a	23.0	17.0	20.0	5.0
浮腫關節的數量 ^b	11.0	9.0	11.0	3.0
醫師總體評估 ^c	53.0	49.0	55.0	16.0
病人總體評估 ^c	49.5	49.0	48.0	20.0
疼痛 ^c	49.0	49.0	54.0	20.0
殘障指數 (HAQ) ^d	1.0	0.9	1.0	0.4
CPR ^e	7.8	7.4	8.0	2.1

* p<0.001，adalimumab相較於安慰劑，以自基準點的中位數改變值為依據

^a 範圍 0-78

^b 範圍 0-76

^c 視覺類比量表；0 = 最佳，100 = 最差

^d 健康評估問卷的殘障指數；0 = 最佳，3 = 最差，評估病人實行下列活動的能力：穿衣/打扮、起立、吃飯、步行、伸手、緊握、保持衛生和維持日常活動

^e 正常範圍：0-2.87 mg/L

在開放性標籤延伸試驗中，ACR 反應可維持長達 136 週。

放射線影像反應

在乾癬性關節炎試驗中以放射線影像的改變來評估。手、手腕和腳的放射線影像是在基準點、第 24 週 (病人使用adalimumab或安慰劑之雙盲期間) 及第 48 週 (所有病人使用開放標籤adalimumab) 取得。由不知病人治療組別之醫師以調整過的合計 Sharp 分數 (modified Total Sharp Score, mTSS)，包括遠端指間關節 (與類風濕性關節炎試驗中之 TSS 不同)，來評估放射線影像。

與安慰劑組比，以adalimumab治療的病人可降低放射線影像惡化，且可維持至第 48 週。(請見表十一)。

表十一、原開發廠藥品試驗中乾癬性關節炎之調整過的合計 Sharp 分數改變

	安慰劑 N=141	adalimumab N=133	
	第 24 週	第 24 週	第 48 週
基準點平均值	22.1	23.4	23.4
改變平均值 ± 標準差	0.9±3.1	-0.1±1.7	-0.2±4.9*

* p<0.001，adalimumab (第 48 週)相較於安慰劑(第 24 週)之改變值為依據(原始分析)

以adalimumab治療且於起始至第 48 週無放射線性進展之受試者 (n=102) 中，84%在 144 週治療下持續顯示無放射線性進展。

生活品質與身體活動功能

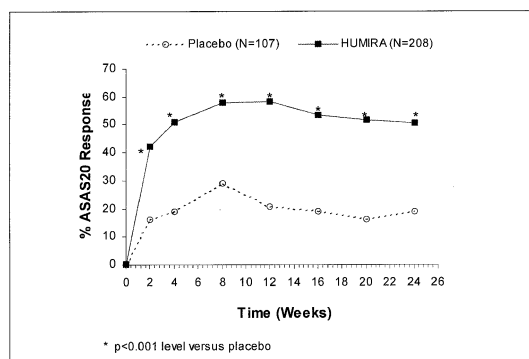
使用adalimumab治療的病人在第 24 週與安慰劑組比，以 HAQ 及 SF 36 評估，顯示在身體活動功能有統計意義的改善。在開放標籤延伸試驗期間，身體活動功能的改善持續至 136 週。

僵直性脊椎炎臨床試驗

每隔一週給予劑量 40 mg 的adalimumab的安全性及藥效已於 2 個以 393 位活動性僵直性脊椎炎的成人病人為對象之隨機、為期 24 週之雙盲、安慰劑對照的試驗被評估。一項較大的試驗 (AS 試驗 I 或稱 M03-607) 納入 315 位活動性僵直性脊椎炎〔定義符合下列 3 個標準中至少 2 個項目：(1) Bath 僵直性脊椎炎疾病活動指數 (Bath AS disease activity index, BASDAI) 分數 ≥ 4 cm、(2) 整體背痛之視覺類比量表 (visual analog score, VAS) ≥ 40 mm、(3) 晨間僵硬 ≥ 1 小時〕，且對傳統療法無效之成人病人〕。在盲性試驗期之後，緊接著

一個開放試驗期，病人接受皮下投與每隔一週劑量 40 mg 的adalimumab高達 236 週。結果顯示，與安慰劑治療組比，以adalimumab治療的病人其僵直性脊椎炎症狀與徵兆有具統計意義的改善。如圖四、表十二及表十三所示，於第二週首先觀察到疾病的活動性有明顯的改善，且持續至第 24 週。

有脊椎完全僵直 (total spinal ankylosis) 的病人也被納入此試驗 (n=11)。這些病人與沒有完全僵直的病人反應相似。



圖四：原開發廠藥品試驗中每次回診之 ASAS 20 反應

表十二、原開發廠藥品安慰劑對照之僵直性脊椎炎試驗之藥效反應—AS 試驗 I：症狀與徵兆的減輕

反應	對照組 N=107	adalimumab 組 N=208
ASAS ^a 20		
Week 2	16%	42%***
Week 12	21%	58%***
Week 24	19%	51%***
ASAS 50		
Week 2	3%	16%***
Week 12	10%	38%***
Week 24	11%	35%***
ASAS 70		
Week 2	0%	7%**
Week 12	5%	23%***
Week 24	8%	24%***
BASDAI ^b 50		
Week 2	4%	20%***
Week 12	16%	45%***
Week 24	15%	42%***

***, **在第 2、12 及 24 週，adalimumab 與安慰劑組間所有的比較之 $P < 0.001$ 、 < 0.01 時為統計上有意義。

^a 僵直性脊椎炎的評估

^b Bath 僵直性脊椎炎疾病活動指數 (Bath AS disease activity index, BASDAI)

在第 24 週時，相較於 6%以安慰劑治療的病人，22%以adalimumab治療的病人達到一個低階的疾病活動性 (以在四個 ASAS 反應參數〔分數範圍 0-100 mm〕中的每一個反應值<20 為指標)($P<0.001$)。

表十三、原開發廠藥品試驗中僵直性脊椎炎的疾病活動要素

	對照組 N=107		adalimumab 組 N=208	
	基準點 平均	第 24 週 平均	基準點 平均	第 24 週 平均
ASAS 20 反應指標*				
病人總體疾病活動的評估 ^{a*}	65	60	63	38
總背痛數*	67	58	65	37
發炎 ^{b*}	6.7	5.6	6.7	3.6
BASFI ^{c*}	56	51	52	34
BASDAI ^d 分數*	6.3	5.5	6.3	3.7
BASMI ^e 分數*	4.2	4.1	3.8	3.3
Tragus to wall (cm)	15.9	15.8	15.8	15.4
腰椎彎曲 (cm)	4.1	4.0	4.2	4.4
頸椎旋轉 (度)	42.2	42.1	48.4	51.6
腰椎側彎 (cm)	8.9	9.0	9.7	11.7
踝間距 (cm)	92.9	94.0	93.5	100.8
CRP ^{f*}	2.2	2.0	1.8	0.6

^a 以視覺類比量表 (Visual Analog Scale (VAS) 0=無，100=嚴重) 作評估，至少有 20%和 10 單位改善的病人百分比

^b 問題 5 和 6 之 BASDAI (定義見 d) 的平均

^c Bath 僵直性脊椎炎功能指數 (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index, BASFI)

^d Bath 僵直性脊椎炎疾病活動指數 (Bath AS disease activity index, BASDAI)

^e Bath 僵直性脊椎炎衡量指數 (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index, BASMI)

^f C 反應性蛋白 (C-Reactive Protein, mg/dL)

*在第 24 週時adalimumab治療組與安慰劑組之所有比較為統計上有意義

在以 82 位活動性僵直性脊椎炎成人病人為對象的小型隨機、雙盲、安慰劑對照試驗 (AS 試驗II, M03-606) 中已看出有相同的趨勢。

病人報告的結果是在兩個使用一般性的健康狀況問卷 SF-36 及疾病特定的僵直性脊椎炎生活品質問卷 (ASQoL) 之僵直性脊椎炎試驗來評估。與安慰劑治療組相比，以adalimumab治療的病人 SF-36 Physical Component Score 在第 12 週有明顯較大的改善 (平均改變為 6.93，安慰劑組平均改變為1.55； $P<0.001$)，且持續至第 24 週 (平均改變 7.44 v.s. 1.85)。

僵直性脊椎炎生活品質問卷 (ASQoL) 的結果支持這些在整體生活品質改善的發現。與安慰劑治療組相比，以adalimumab治療的病人在第 12 週有統計上有意義的改善 (平均改變為-3.15，安慰劑組平均改變為-0.95； $P<0.001$)，且持續至第 24 週 (平均改變-3.58 v.s. -1.06)。

克隆氏症臨床試驗

adalimumab多重劑量的安全性及藥效已於中至重度成人克隆氏症病人 (克隆氏症活動性指標 (CDAI) ≥ 220 且 ≤ 450) 為對象之隨機、雙盲、安慰劑對照的試驗被評估。併用穩定劑

量的aminosalicylates、類固醇和/或免疫調節劑是被允許的，有 79%的病人持續接受至少一種的這些藥物。

臨床緩解之誘導(定義為 CDAI<150)已在 2 個試驗中被評估。在 CD 試驗 I (M02-403) 中，有 299位未曾使用 TNF-拮抗劑的病人被隨機分成 4 個治療組；安慰劑組在第 0 週、第 2 週接受安慰劑，160/80 組在第 0 週接受adalimumab 160 mg 及第 2 週接受 80 mg，80/40 組在第 0 週接受adalimumab 80 mg及第 2 週接受 40 mg，及 40/20 組在第 0 週接受adalimumab 40 mg 及第 2 週接受 20 mg。在第 4 週時評估臨床結果。

在 CD 試驗 II (M04-691) 中，325 位對 infliximab 已失去療效或無耐受性的病人被隨機安排在第 0 週接受adalimumab 160 mg 及第 2 週 80 mg 或第 0 週及第 2 週接受安慰劑。在第 4 週時評估臨床結果。

臨床緩解之維持已在 CD 試驗 III (M02-404) 中被評估。在此試驗中，有 854 病人接受adalimumab開放標籤治療，在第 0 週接受 80 mg 及第 2 週接受 40 mg。然後，在第 4 週病人被隨機分成每隔一週接受adalimumab 40 mg、每週接受adalimumab 40 mg 或接受安慰劑。總試驗期間為 56 週。分別對在第 4 週有臨床反應 (CR-70=降低至 CDAI $\geq$ 70) 與未有臨床反應的病人分類和分析。

臨床緩解的誘導

無論是未曾使用 TNF 拮抗劑的病人 (CD 試驗 I)，或對 infliximab 已失去反應或無耐受性的病人 (CD 試驗 II)，相較於安慰劑組，160/80 adalimumab治療組有較高比例的病人在第 4 週達到臨床緩解之誘導(見表十四)。

表十四、原開發廠藥品CD 試驗 I 和 CD 試驗 II 之臨床緩解之誘導 (病人百分比)

	CD 試驗 I		CD 試驗 II	
	安慰劑 N=74	adalimumab 160/80 mg N=76	安慰劑N=166	adalimumab 160/80 mg N=159
第 4 週				
臨床緩解	12%	36%*	7%	21%*
臨床反應 (CR-70)	34%	58%**	34%	52%**

臨床緩解為 CDAI 指數<150；臨床反應為減少 CDAI 指數至少 70 點。

* p<0.001 是來自adalimumab v.s.安慰劑成對的比較

** p<0.01 是來自adalimumab v.s.安慰劑成對的比較

臨床緩解之維持

在 CD 試驗 III 中，58% (499/854) 的病人在第 4 週產生臨床反應且已在主要分析中被評估。這些在第 4 週產生臨床反應的病人中，在第 26 週及 56 週，相較於安慰劑維持組，每隔一週接受adalimumab 40 mg 維持組有較高比例的病人達到臨床緩解(見表十五)。相較於每隔一週接受adalimumab治療組，每週接受adalimumab治療組未有明顯較高的臨床緩解率。

表十五、原開發廠藥品CD 試驗 III 之臨床緩解之維持 (病人百分比)

	安慰劑 N=170	每隔一週接受 adalimumab 40 mg N=172	每週接受 adalimumab 40 mg N=157
第 26 週			
臨床緩解	17%	40%*	47%*
臨床反應	28%	54%*	56%*

第 56 週			
臨床緩解	12%	36%*	41%*
臨床反應	18%	43%*	49%*

臨床緩解為 CDAI 指數 < 150；臨床反應為減少 CDAI 指數至少 70 點。

* $P < 0.001$ ，adalimumab 相較於安慰劑成對的比較

那些在第 4 週產生臨床反應而在試驗期間獲得緩解的病人，相較於安慰劑維持組，每隔一週接受 adalimumab 治療組的病人有明顯較長時間的緩解繼續保持。相較於安慰劑組，在第 56 週，adalimumab 治療組與疾病相關的住院及手術的比例呈現具統計意義的降低。

相較於安慰劑組，在第 26 週，adalimumab 治療組受試者的瘻管癒合具統計意義的較高比例，adalimumab 組為 [21/70 (30.0%)]，而安慰劑組為 [6/47 (12.8%)]。分別有 23/70 (32.9%) 的 adalimumab 組病人和 6/47 (12.8%) 安慰劑組病人瘻管完全癒合維持至第 56 週。

在一個納入 135 位病人的內視鏡試驗 (M05-769) 中，研究 adalimumab 對粘膜癒合的療效。27.4% 接受 adalimumab 治療的病人於第 12 週達到粘膜癒合，而安慰劑組只有 13.1% ($p = 0.056$)，24.2% 接受 adalimumab 治療的病人於第 52 週達到粘膜癒合，而安慰劑組則為 0% ($p < 0.001$)。

生活品質

在 CD 試驗 I 和 II 中，相較於安慰劑組，在第 4 週隨機分配至 adalimumab 80/40 mg 和 160/80 mg 組的病人其疾病特定之發炎性腸道疾病問卷 (IBDQ) 總分數有達到有統計意義的改善。在 CD 試驗 III 中，在第 26 週及 56 週，adalimumab 治療組亦有統計意義的改善。

潰瘍性結腸炎臨床試驗

在二個隨機、雙盲、安慰劑對照試驗中，針對中度至嚴重活動性潰瘍性結腸炎成年病人 (Mayo 指數 6 至 12 分，內視鏡檢次指數 2-3 分) 進行 adalimumab 多重劑量的安全性和有效性評估。併用穩定劑量的 Aminosalicylates、皮質類固醇和/或免疫調節劑是允許的。

在 UC 試驗 I 進行誘導臨床緩解 (定義為 Mayo 指數 ≤ 2 且無次指數 > 1) 的評估。在 UC 試驗 I 中，390 位未曾有腫瘤壞死因子 (TNF) 拮抗劑治療經驗的病人，隨機分配至其中一組安慰劑組在第 0 週及第 2 週接受安慰劑，adalimumab 組在第 0 週接受 adalimumab 160 mg，第 2 週接受 adalimumab 80 mg，或在第 0 週接受 adalimumab 80 mg，隨後第 2 週接受 adalimumab 40 mg。在第 2 週後，adalimumab 兩治療組病人每隔一週接受 adalimumab 40 mg。而在第 8 週評估臨床緩解。

在 UC 試驗 II 中，有 248 位病人在第 0 週接受 adalimumab 160 mg，第 2 週接受 adalimumab 80 mg 之後每隔一週接受 adalimumab 40 mg，有 246 位病人則接受安慰劑。

在第 8 週評估臨床緩解之誘導，第 52 週評估臨床緩解之維持。

相較於安慰劑組，接受 160/80 mg adalimumab 治療，在 UC 試驗 I (分別為 18.5% vs. 9.2%， $p = 0.031$) 及 UC 試驗 II (分別為 16.5% vs. 9.3%， $p = 0.019$) 中，在第 8 週時具有統計意義上較高比例的受試者達到臨床緩解。在 UC 試驗 II，以 adalimumab 治療在第 8 週達到臨床緩解的病人中，在第 52 週時 41 位中有 21 (51%) 位病人達臨床緩解。

UC 試驗 II 之整體試驗結果如表十六。

表十六: 原開發廠藥品-UC 試驗 II 之反應、緩解和黏膜癒合 (病人百分比)

	安慰劑 N=246	每隔一週注射 adalimumab 40 mg N=248
第 52 週		
臨床緩解	8.5%	17.3%*
臨床反應	18%	30%*

黏膜癒合	15%	25%*
第 8 週和第 52 週		
持續緩解	4%	8.5%*
持續反應	12%	24%**
持續黏膜癒合	11%	19%*

臨床緩解定義為 Mayo 指數 ≤ 2 且無次指數 > 1 ;

* $p < 0.05$ 是來自 adalimumab v.s. 安慰劑成對的比較

** $p < 0.001$ 是來自 adalimumab v.s. 安慰劑成對的比較

^a 在基準點接受皮質類固醇

在第八週有反應的病人中在於第 52 週時，47%的病人有反應，29%的病人達到臨床緩解，41%的病人有黏膜癒合。

所有疾病造成及 UC 相關的住院率，在 UC 試驗 I 和 II 的匯整分析中皆觀察到具統計上有意義的降低。

在 UC 試驗 II 中，約有 40%的病人在使用 TNF-拮抗劑前已對 infliximab 治療失敗。相較於未曾有 TNF-拮抗劑使用經驗的病人，adalimumab 對這些病人的療效會降低。在這些使用 TNF-拮抗劑前已治療失敗的病人中，安慰劑組有 3%及 adalimumab 組有 10%的病人在第 52 週時達到臨床緩解。

UC 試驗 I 及 II 的病人可選擇進入一開放標籤延伸試驗(UC 試驗 III)。大約 30%的病人在未到 3 年之前停止治療，接受 adalimumab 治療 3 年後，以 partial Mayo score 評估，有 75% (301/402) 的病人達到臨床緩解。治療一年或一年以上失去反應的病人，可能可以經由增加 adalimumab 的給藥頻率至每週 40 mg 而獲益。

腸道貝西氏症臨床試驗

在一個開放標籤、無安慰劑對照試驗中，在第 24 週時，對於傳統治療 (類固醇或免疫抑制劑) 無效之腸道貝西氏症日本病人的顯著改善率為 45.0% (9/20)。顯著改善率是指病人中整體的胃腸道症狀及內視鏡評估的分數皆小於等於 1 (使用 composite disease assessment scale 評估)，並在潰瘍大小及腸胃道症狀有改善的比例。

乾癬臨床試驗

adalimumab 的安全性和有效性已於以適合全身性療法或光照療法之成人慢性乾癬 (chronic plaque psoriasis) 病人 (包含 $\geq 10\%$ 體表面積且乾癬範圍及嚴重度指標 (PASI) ≥ 12 或 ≥ 10) 為對象之隨機、雙盲、安慰劑對照試驗被評估。73%納入乾癬試驗 I 和試驗 II 的病人，先前有接受全身性療法或光照療法。adalimumab 的安全性和有效性也在以適合全身性療法之伴隨手和/或足乾癬的中度至重度成人慢性乾癬 (chronic plaque psoriasis with concomitant hand and/or foot psoriasis) 病人為對象之隨機、雙盲試驗被評估 (乾癬試驗 III)。

乾癬試驗 I (M03-656) 評估 1212 位病人的三個治療階段。在階段 A，病人接受安慰劑或 adalimumab 80 mg，接著在初始劑量一週後給予每隔一週 40 mg。在治療 16 週後，至少達到 PASI 75 反應 (與基準點相比，PASI 分數改善至少 75%) 的病人，接著進入階段 B，接受開放標籤每隔一週 40 mg adalimumab。在第 33 週仍維持 $\geq$ PASI 75 反應且原先在階段 A 被隨機分配到接受活性藥物治療的病人，接著在階段 C 會被再隨機分配接受每隔一週 40 mg adalimumab 或安慰劑，額外為期 19 週。所有的治療組，平均基準點 PASI 分數為 18.9，及基準點醫師總體評估 (PGA) 分數範圍涵蓋中度 (含 53% 病人) 至嚴重 (41%) 到非常嚴重 (6%)。

乾癬試驗 II (M04-716)，比較在 271 位病人中，相較於 MTX 及安慰劑，使用 adalimumab 的安全性和有效性。病人接受安慰劑及 MTX 初始劑量 7.5 mg，然後增加劑量至第 12 週最高達 25 mg 或 adalimumab 初始劑量 80 mg 接著每隔一週 40 mg (在初始劑量一週後開始) 至第

16 週。目前尚未有超過 16 週之adalimumab與 MTX 比較治療的數據。接受 MTX 治療的病人在第 8 週及/或第 12 週若達 $\geq$ PASI 50 反應則不再進一步增加劑量。所有的治療組，平均基準點 PASI 分數為 19.7，及基準點 PGA 分數範圍涵蓋為輕度(<1%)至中度(48%)至嚴重(46%)到非常嚴重(6%)。

所有參加第2期及第3期乾癬試驗的病人皆納入開放標籤延伸試驗 (M03-658)，再接受adalimumab治療至少108週。

在乾癬試驗 I 和 II，主要指標為自基準點至第 16 週可達 PASI 75 反應的病人比例 (見表十七和表十八)。

表十七、原開發廠藥品乾癬試驗 I (M03-656)第 16 週的療效結果

	安慰劑 N=398 n (%)	每隔一週接受 40 mg adalimumab N=814 n (%)
$\geq$ PASI 75 ^a	26 (6.5)	578 (70.9) ^b
PASI 100	3 (0.8)	163 (20.0) ^b
PGA: 清除/最小	17 (4.3)	506 (62.2) ^b

^a 病人達 PASI 75 反應的比例是以集中調整 (center-adjusted) 比例來計算

^b P<0.001，adalimumab相較於安慰劑

表十八、原開發廠藥品乾癬試驗 II (M04-716)第 16 週的療效結果

	安慰劑 N=53 n (%)	MTX N=110 n (%)	每隔一週接受 40 mg adalimumab N=108 n (%)
$\geq$ PASI 75	10 (18.9)	39 (35.5)	86 (79.6) ^{a, b}
PASI 100	1 (1.9)	8 (7.3)	18 (16.7) ^{c, d}
PGA: 清除/最小	6 (11.3)	33 (30.0)	79 (73.1) ^{a, b}

^a P<0.001，adalimumab相較於安慰劑

^b P<0.001，adalimumab相較於MTX

^c P<0.01，adalimumab相較於安慰劑

^d P<0.05，adalimumab相較於 MTX

在乾癬試驗 I，於第 33 週時具有 PASI 75 反應的病人被再次隨機分配至安慰劑組後，有 28%產生“失去適當反應”(與基準點相比，PASI 分數於 33 週後和 52 週或 52 週前，導致<PASI 50 反應，相較於 33 週 PASI 分數至少增加 6 分)，相較下持續使用adalimumab 治療的病人只有 5%發生這樣的情形，p<0.001。重新被隨機分配至安慰劑組後，未有足夠反應的病人隨後被納入開放標籤延伸試驗，在重新治療 12 週和 24 週後，分別有 38% (25/66) 和 55% (36/66) 再達到 PASI 75 反應。在乾癬study I第16週與第33週達到PASI 75的233位病人共接受adalimumab治療達52週並進入開放標籤延伸試驗。而在額外的108週開放標籤延伸試驗治療 (共160週) 之後，這群病人的PASI 75與PGA of clear or minimal response rate分別是74.7%與59.0%。

乾癬study II中，共有94位病人隨機進入adalimumab治療，並在開放標籤延伸試驗持續使用adalimumab。而在額外的108週開放標籤延伸試驗治療 (共124週) 後，這群病人的PASI 75與PGA of clear or minimal response rate分別是58.1%與46.2%。

共計 347位穩定的反應者參與開放標籤延伸試驗中的停止治療和再度治療評估。復發

(PGA變成moderate或更差)的平均時間大約5個月。這些病人在停止治療期間並未出現病情的反彈。再度治療的病人中，有76.5% (218/285) 在16週後達到PGA of clear or minimal response，而不管病情復發是、或不是出現在停止治療後 (分別為 69.1% [123/178] 與88.8% [95/107])。

與安慰劑組 (試驗 I 和 II) 和MTX組 (試驗 II) 相比，從基準點至第 16 週顯示 DLQI (皮膚醫學生活品質指標) 有明顯的改善。在試驗 I 中，與安慰劑組相比，SF-36 之身體與心智要素的總結分數亦有明顯的改善。

在一開放標籤延伸試驗中，病人因為PASI反應低於 50%而劑量從每隔一週 40 mg 逐漸增加至每週 40 mg，於劑量逐漸增加後在第 12 週和 24 週評估，分別有 26.4%(92/349)和 37.8%(132/349)的病人達到 PASI 75 反應。

乾癬 study III (REACH)在 72 位患有中度至重度慢性乾癬與手和/或足乾癬的病人中，比較adalimumab相較於安慰劑的有效性和安全性。病人接受初始劑量adalimumab 80 mg，接著給予每隔一週 40 mg adalimumab或安慰劑(在初始劑量一週後開始)至第 16 週。在第 16 週，adalimumab治療組病人的手和/或足達到PGA of clear or almost clear 的比例在統計上顯著高於安慰劑組(分別為 30.6%與4.3% [P= 0.014])。

乾癬試驗 IV 在 217 位患有中度至重度指甲乾癬的成年病人中，比較adalimumab相較於安慰劑的療效性與安全性。病人接受初始劑量adalimumab 80 mg，接著每隔一週給予 40 mg (在初始劑量一週後開始) 或安慰劑共 26 週，接著再接受開放標籤adalimumab治療 26 週。指甲乾癬以調整後的指甲乾癬嚴重程度指數 (mNAPSI)、手指甲乾癬醫師整體評估 (PGA-F) 和指甲乾癬嚴重程度指數(NAPSI)進行評估。adalimumab顯示對不同皮膚侵犯程度包括 BSA≥10% (60%的病人)及 BSA<10%且≥5% (40%的病人)的指甲乾癬病人，具有治療效益。

表十九、原開發廠藥品乾癬試驗 IV 第 16、26 和 52 週的療效結果

指標	第 16 週安慰劑對照		第 26 週安慰劑對照		第 52 週開放標籤
	安慰劑 N=108	每隔一週接受 40 mg adalimumab N=109	安慰劑 N=108	每隔一週接受 40 mg adalimumab N=109	每隔一週接受 40 mg adalimumab N=80
≥ mNAPSI 75 (%)	2.9	26.0 ^a	3.4	46.6 ^a	65.0
PGA-F 清除/最小且 改善≥ 2 級(%)	2.9	29.7 ^a	6.9	48.9 ^a	61.3
全部手指甲 NAPSI 的百分比變化(%) (Percent Change in Total Fingernail NAPSI)	-7.8	-44.2 ^a	-11.5	-56.2 ^a	-72.2

^a p<0.001, adalimumab對安慰劑

與安慰劑相較，接受adalimumab治療的病人在第26週時，DLQI (Dermatology Life Quality Index皮膚學生活品質量表)呈現統計學上顯著改善。

化膿性汗腺炎的臨床試驗

adalimumab的安全性和有效性已於隨機雙盲安慰劑對照組試驗和開放標籤延伸性試驗中被評估，試驗對象主要以對全身性抗生素沒有充分反應、沒有耐受性及不能使用的中到重度化膿性汗腺炎(HS)的成人病人。在HS試驗I和HS試驗II中，試驗對象為符合Hurley Stage II或III的病人且至少都有3處的膿瘡及發炎結節。

HS試驗I (M11-313)是以2個治療階段評估307位病人。在階段A，第0週，病人投予安慰劑或adalimumab的初始劑量160 mg，接著在第2週投與80 mg；之後從第4至第11週，每週投與40 mg。試驗進行中，不允許同時服用抗生素。經過12週的療程後，在階段A接受過adalimumab治療的病人會隨機分派到階段B中3組中的其中一組(3組分別為：每週投與adalimumab 40 mg、每兩週投與adalimumab 40 mg 或在第12週至第35週投與安慰劑)。在階段A被隨機分派到安慰劑組的病人會直接被指派到階段B中接受每週投與adalimumab 40 mg。HS試驗II (M11-810)是以2個治療階段評估326位病人。在階段A，第0週，病人投與安慰劑或adalimumab的初始劑量160 mg，接著在第2週給與80 mg；之後從第4至第11週，每週投與40 mg，19.3%的病人在此試驗中繼續使用基本的口服抗生素治療。經過12週的療程後，在階段A接受過adalimumab治療的病人會隨機分派到階段B中3組中的其中一組(3組分別為：每週投與adalimumab 40 mg、每兩週投與adalimumab 40 mg 或在第12週至第35週投與安慰劑)。在階段A被隨機分派到安慰劑組的病人會直接被指派到階段B接受每週投與adalimumab 40 mg。參與HS試驗I和HS試驗II的病人皆納入每週使用adalimumab 40 mg的開放標籤延伸性試驗。所有adalimumab族群的平均暴露時間為762天。以上三個試驗中，病人每天都使用外用抗菌劑洗滌。

臨床反應

發炎病灶的臨床反應以化膿性汗腺炎的臨床反應來評估(HiSCR;整體膿瘡及發炎結節數有至少50%的減少，且膿管數量和基準值相比沒有增加)。和HS相關的皮膚疼痛減少程度用數字疼痛量表(Numeric Rating Scale)來評估；以11為滿分，病人初期的基準值為大於或等於3。

在第12週時，接受adalimumab治療的病人與安慰劑組的病人相比，有顯著較高比例達到HiSCR。另外在第12週時，在HS試驗II中接受adalimumab治療的病人與安慰劑組的病人相比，有顯著較高比例降低化膿性汗腺炎所引起的臨床相關皮膚疼痛(請看表二十)。使用adalimumab治療的病人在初期治療的第12週就有顯著降低疾病向外擴展的風險。

表二十、第12週的有效性，原開發廠藥品HS試驗I和II

評估指標	HS 試驗 I		HS 試驗 II	
	安慰劑	每週接受 40 mg adalimumab	安慰劑	每週接受 40 mg adalimumab
化膿性汗腺炎的 臨床反應 (HiSCR) ^a	N=154 40 (26.0%)	N=153 64 (41.8%)*	N=163 45 (27.6%)	N=163 96 (58.9%)*
>30%減少的皮膚 疼痛 ^b	N=109 27 (24.8%)	N=122 34 (27.9%)	N=111 23 (20.7%)	N=105 48 (45.7%)*

*P < 0.05, ***P < 0.001, adalimumab相對於安慰劑

^a 在所有隨機分派的病人中

^b 評估在有基準值和HS相關的皮膚疼痛的病人，以疼痛評分量表0-10; 0 = 沒有皮膚疼痛，10 = 非常疼痛

在每週使用adalimumab 40 mg的治療下，會顯著的降低膿瘡和膿管惡化的風險。在HS試驗I和HS試驗II的前12週中，安慰劑組約有兩倍的病人和使用adalimumab組的病人比較，歷經膿瘡惡化的比例分別為：23.0% vs 11.4%且膿管惡化的比例分別為：30.0% vs 13.9%。

在第12週時治療組和安慰劑組相比，針對和皮膚健康相關的生活水準基準值有大的進展，其生活水準由皮膚學生活量表測量(DLQI; HS試驗I和HS試驗II)；病人使用藥物治療的整體滿意度由病人主觀滿意度測量(TSQM; HS試驗I和HS試驗II)；生理性健康度以SF-36的身體健康狀態來評量(HS 試驗I)。在第12週時每週使用adalimumab 40 mg至少有局部反應的病人身上，在第36週時，持續每週使用adalimumab的病人，其HiSCR比例比使用adalimumab以隔週遞減劑量或退出治療的病人還高(請看表二十一)。

表二十一、原開發廠藥品試驗每週給與adalimumab治療且在第12週後重新分配的病人^a中，在第24到36週後達到HiSCR^b的比例

	安慰劑(退出治療) N = 73	隔週接受40 mg adalimumab N = 70	每週接受40 mg adalimumab N = 70
第24週	24 (32.9%)	36 (51.4%)	40 (57.1%)
第36週	22 (30.1%)	28 (40.0%)	39 (55.7%)

^a 每週使用adalimumab 40 mg的病人，在第12週的治療後至少有局部反應。

^b 若病人達到臨床試驗計劃案中的沒有反應或疾病沒有進展的標準，則需要中斷試驗並將其認定為沒反應者。

在第12週時每週使用adalimumab 40 mg至少有局部反應的病人和持續每週使用adalimumab的病人身上，在第48週的HiSCR比例是68.3%及在第96週的比例是65.1%。接受每週adalimumab 40 mg 治療達96週的長期治療，並未發現新的安全性結果。

在HS試驗I和HS試驗II，adalimumab組但於第12週退出的病人中，如再次投與每週adalimumab 40 mg，有56.0%的病人其HiSCR比例會回到基準值和退出前一樣。

葡萄膜炎臨床試驗

adalimumab的安全性及療效曾在兩項隨機、雙盲、安慰劑對照試驗(UV 試驗 I [M10-877]和UV 試驗II [M10-880])中，於非感染性中段、後段和全葡萄膜炎(亦稱為「影響後段的非感染性葡萄膜炎」)成年病人身上(排除只有前段葡萄膜炎的病人)，進行評估。病人接受安慰劑或adalimumab的治療，起始劑量為80 mg，接著在第一劑一週後開始每兩週給予一劑40 mg。試驗中允許併用穩定劑量的非生物性免疫抑制劑。兩試驗中的主要療效評估指標都是「治療失敗前所經時間(time to treatment of failure)」。在疾病剛開始受到控制後，治療失敗前所經時間若能延長，將導致疾病發作、發炎和視力喪失的風險下降。

治療失敗係以一項多要素預後結果定義，其中各要素為發炎性脈絡視網膜和/或發炎性視網膜血管病灶、前房(AC)細胞級別、玻璃體混濁(VH)程度，以及最佳校正後視力(BCVA)。UV 試驗 I 評估了217名雖已接受皮質類固醇(每天口服 prednisone 10-60 mg)治療但仍發生進行性葡萄膜炎的病人。所有病人在試驗均接受2週的每日 prednisone 60 mg 之標準化劑量，接著會有一段強制性劑量調降時程，到第15週時完全停用皮質類固醇。

UV 試驗 II 評估了226名在基期時需要長期皮質類固醇治療(每天口服 prednisone 10-35 mg)以控制其疾病的非進行性葡萄膜炎病人。病人接著進入一段強制性劑量調降時程，到第19週時完全停用皮質類固醇。

臨床反應

兩試驗的結果都證明，adalimumab治療組病人的治療失敗風險，在統計上顯著低於安慰劑治療組病人(見表二十二)。兩試驗都證明相較於安慰劑，adalimumab對於治療失敗率可產生早期且持久的效果(見圖5)。

表二十二：原開發廠藥品UV 試驗 I 和試驗 II 中的治療失敗前所經時間

分析治療	N	失敗案例數 (%)	前所經時間中位數(月)	HR ^a	HR 的 CI 95% ^a	P 值 ^b
UV 試驗 I 中，6 週(含)以後的治療失敗前所經時間						
主要分析 (ITT)						
安慰劑	107	84 (78.5)	3.0	--	--	--
Adalimumab	110	60 (54.5)	5.6	0.50	0.36, 0.70	< 0.001
UV 試驗 II 中，第 2 週(含)以後的治療失敗前所經時間						
主要分析 (ITT)						
安慰劑	111	61 (55.0)	8.3	--	--	--
Adalimumab	115	45 (39.1)	NE ^c	0.57	0.39, 0.84	0.004

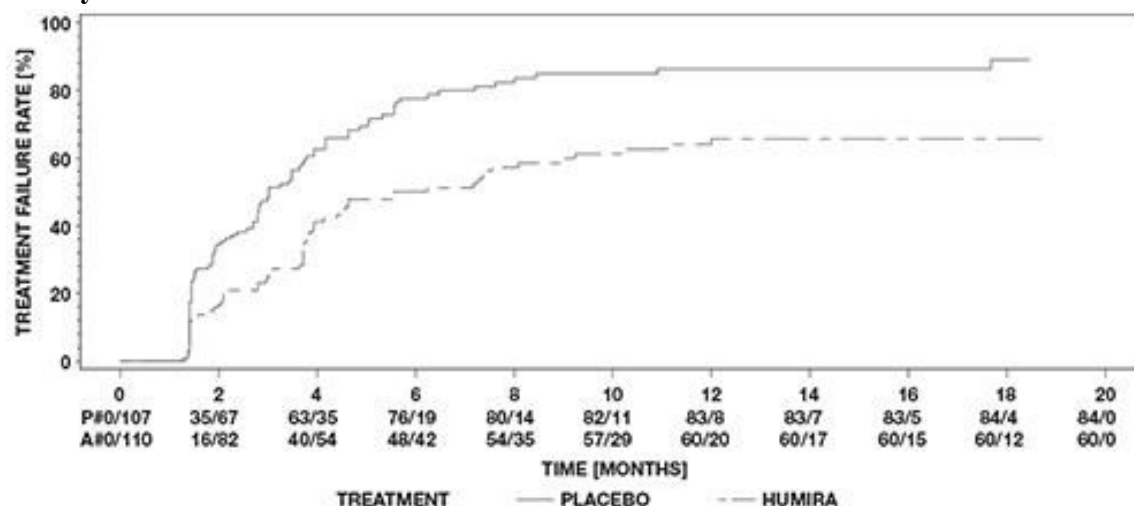
註：第6 週(含)以後的治療失敗(UV 試驗 I)或第2 週(含)以後的治療失敗(UV 試驗 II)，均計為事件。因治療失敗以外原因退出者，其截斷時間點即為退出時間。

^a以療法作為因子進行比例危險迴歸所算出的、adalimumab 比上安慰劑之 HR。

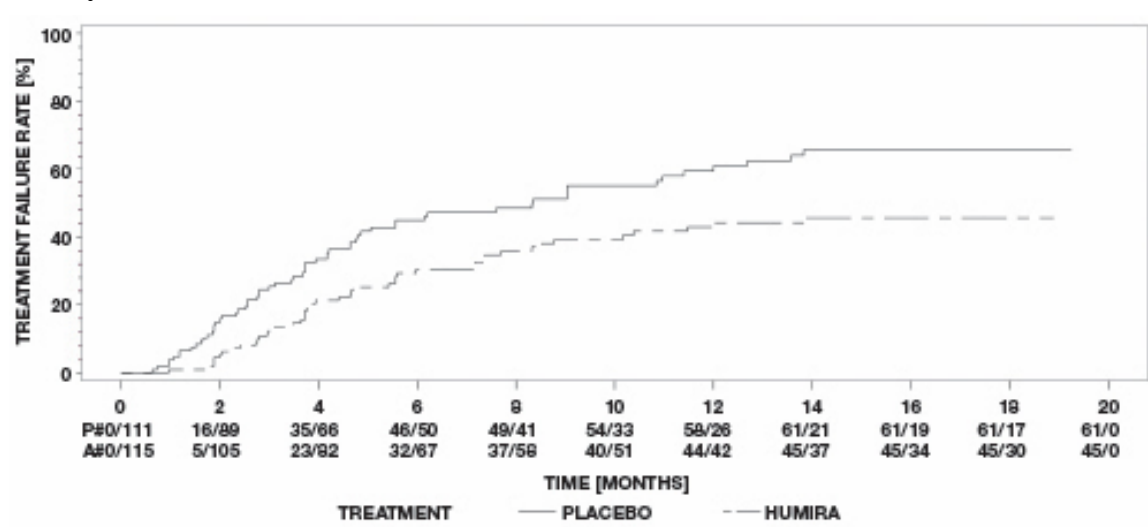
^b對數等級檢定中的雙邊 P 值。

^cNE = 無法估計。在有風險的受試者中，不到一半曾遭遇事件。

Study UV 1



Study UV II



圖五：原開發廠藥品試驗中對第6週(含)以後(UV 試驗 I)或第2週(含)以後(UV 試驗 II)治療失敗前所經時間進行摘要的Kaplan-Meier 曲線

註：P#=#安慰劑(事件人數/涉險人數)；A#=#adalimumab (事件人數/涉險人數)

在 UV 試驗 I 中，對於治療失敗的每個組成項目，都曾觀察到adalimumab 有優於安慰劑組的統計上顯著差異。在 UV 試驗 II 中，雖然只觀察到視力項目有統計上顯著差異，但其它組成項目在數據上也支持adalimumab之療效。

生活品質

UV 試驗 I、UV 試驗 II 這兩個臨床試驗的病人報告結果，有關視力相關的機能測試(以 NEI VFQ-25 測量)，可觀察到支持adalimumab的數據，如UV 試驗 I 中的一般視力、眼痛、近視、心理健康與總分，以及 UV 試驗 II 中的一般視力與心理健康，皆有統計上顯著的平均差異。未觀察到支持adalimumab有利於視覺相關效應的數據，如 UV 試驗 I 中的色覺及 UV 試驗 II 中的色覺、週邊視力與近視。

小兒臨床試驗

幼年型自發性多關節炎

Adalimumab的安全性及有效性在兩個以活動性幼年型自發性多關節炎病人為對象的試驗中(JIA-I和II) 被評估。

JIA-I 試驗

Adalimumab的安全性及有效性於一以171位 (年齡4至17歲) 幼年型自發性多關節炎(JIA)病人為對象之多中心、隨機、雙盲、平行試驗中被評估。在試驗期間，病人依照MTX治療或非MTX治療分層。所有病人必須有顯現活動性中度或重度疾病徵象不論先前NSAIDs、止痛劑、皮質類固醇或DMARDs的治療。於治療前曾經接受過生物性DMARDs治療的病人則不納入此試驗。

試驗包含四個階段: 開放標籤起始試驗期 (OL-LI; 16週)，雙盲隨機停藥試驗期 (DB; 32週)，開放標籤延伸試驗期 (OLE-BSA; 直到136週)，開放標籤固定劑量試驗期 (OLE-FD; 16週)。在此試驗的前三個階段，病人每隔一週依體表面積皮下投與adalimumab 24 mg/m² 最高不超過40 mg。在OLE-FD階段，體重<30kg病人每隔一週皮下投與20mg，體重≥30kg病人每隔一週皮下投與40mg。病人持續使用穩定劑量的非類固醇抗炎藥劑 (NSAIDs) 及/或 prednisone (≤0.2 mg/kg/day或最大劑量10 mg/day)。

OL-LI階段末期達到小兒ACR30反應之病人將隨機分配至雙盲試驗期 (DB) 每隔一週接受adalimumab 或安慰劑，持續32週或用至疾病復發為止。疾病復發之定義為與基準點比，Pediatric ACR核心標準的六項中至少三項有30%以上的惡化、至少有二個發病關節、及六項中沒有超過一項有>30% 的改善。32週後或於DB期疾病復發後，病人將被納入開放標籤延伸試驗，在轉換到依據體重的固定劑量治療 (OLE-FD期)。

JIA-I 試驗臨床反應

在16週OL-LI期末期，94%MTX治療的病人及74%非MTX治療的病人達到小兒ACR30反應。在DB期，明顯觀察到與安慰劑相較，較少投與adalimumab病人疾病復發，不論無MTX (43% vs. 71%) 及有MTX (37% vs. 65%)。在與投予安慰劑病人之相較下，較多投予adalimumab的病人於第48週持續呈現ACR30/50/70反應。在整個研究中投予adalimumab的病人，小兒ACR反應於OLE期持續至兩年。

JIA-2 試驗

Adalimumab於一以32位 (年齡2至4歲、或4歲(含)以上且體重<15公斤) 的中度至重度活動性幼年型自發性多關節炎(JIA)兒童為對象之開放標籤、多中心試驗中被評估。大部分的病人 (97%) 每隔一周接受皮下注射單一劑量adalimumab 24 mg/m² 最高不超過20 mg至少達24週，最長達120週。試驗期間大部分病人合併使用MTX，且較少使用皮質類固醇或非類固醇抗炎藥劑 (NSAIDs)。這個研究的主要目的是評估安全性。

小兒克隆氏症

一隨機、雙盲的52週兩種adalimumab劑量的臨床試驗 (PCD-I 試驗) 針對192位年齡6至17歲中至重度小兒克隆氏症病人 (小兒克隆氏症活動性指標 (PCDAI) > 30) 為對象進行。納入的病人在過去兩年須對皮質類固醇或免疫調節劑 (例: azathioprine, 6-mercaptopurine, 或 methotrexate) 反應不佳。曾經接受過TNF阻斷劑之病人若先前曾對TNF阻斷劑失去反應，或對TNF阻斷劑耐受性不佳，則可被納入。

所有病人接受依體重 (體重≥ 40 kg和< 40 kg) 決定劑量之開放標籤誘導治療。體重≥ 40 kg者接受160 mg (於第0週) 及80 mg (於第2週)。體重< 40 kg者接受80 mg (於第0週) 及40 mg (於第2週)。在第4週時，在各個體重組 (≥ 40 kg和< 40 kg) 的病人隨機以1:1比例分配至接受兩種維持劑量 (高劑量與低劑量)。高劑量是對≥ 40 kg病人隔週投與40mg和對< 40 kg病人隔週投與20mg。低劑量是對≥ 40 kg病人隔週投與20mg和對< 40 kg病人隔週投與10mg。在整個研究期間允許同時併用穩定劑量的皮質類固醇 (prednisolone 每日 ≤ 40mg 或等同) 和免疫調節劑 (azathioprine, 6-mercaptopurine, 或 methotrexate)。

在第12週，疾病復發的病人(自第四週的PCDAI 增加 ≥ 15 或PCDAI值 > 30)，或沒有反應的病人(在兩次相隔至少兩週的回診未達到PCDAI值自基準點降低 ≥ 15) 則允許提高劑量(例：從盲性隔週投與換成盲性每週投與)；提高劑量的病人被視為治療失敗。

在基準值，38% 病人有投與皮質類固醇，62%有投與免疫調節劑。44%病人曾對TNF阻斷劑失去反應，或對TNF阻斷劑耐受性不佳。基準值的PCDAI中位數是40。

在所有192位病人中，188位完成了4週誘導期，152位病人完成了26週的治療，124位病人完成了52週的治療。51% (48 / 95) 在低維持劑量組的病人提高劑量，38% (35 / 93) 在高維持劑量組的病人提高劑量。在第四週，28% (52 / 188) 的病人有臨床緩解(定義為PCDAI ≤ 10)。達到臨床緩解(定義為PCDAI ≤ 10) 和臨床反應(定義為PCDAI從基準點降低至少15分)的比例在第26週和第52週評估。

在第26週及第52週，達到臨床緩解和臨床反應的病人比例在高劑量組比低劑量組高(表二十三)。建議的維持劑量是對 $< 40\text{kg}$ 病人隔週投與20mg和對 $\geq 40\text{kg}$ 病人隔週投與40mg。

表二十三：原開發廠藥品PCI-I 試驗中臨床緩解與臨床反應

	低維持劑量組 [†] (每隔一週 20 或 10mg) N=95	高維持劑量組 [#] (每隔一週 40 或 20mg) N=93
第 26 週		
臨床緩解 [‡]	28%	39%
臨床反應 [§]	48%	59%
第 52 週		
臨床緩解 [‡]	23%	33%
臨床反應 [§]	28%	42%
[†] 低維持劑量是對 $\geq 40\text{kg}$ 病人隔週投與 20mg 和對 $< 40\text{kg}$ 病人隔週投與 10mg [#] 高維持劑量是對 $\geq 40\text{kg}$ 病人隔週投與 40mg 和對 $< 40\text{kg}$ 病人隔週投與 20mg [‡] 臨床緩解定義為 PCDAI ≤ 10 [§] 臨床反應定義為 PCDAI 從基準點降低至少 15 分		

對adalimumab有臨床反應的小兒 CD 試驗的病人可選擇繼續參與一項開放性長期延伸試驗。在 5 年的 adalimumab療法後，有 74% (37/50)的病人維持臨床緩解，有 92% (46/50)的病人依 PCDAI 判定維持臨床反應。

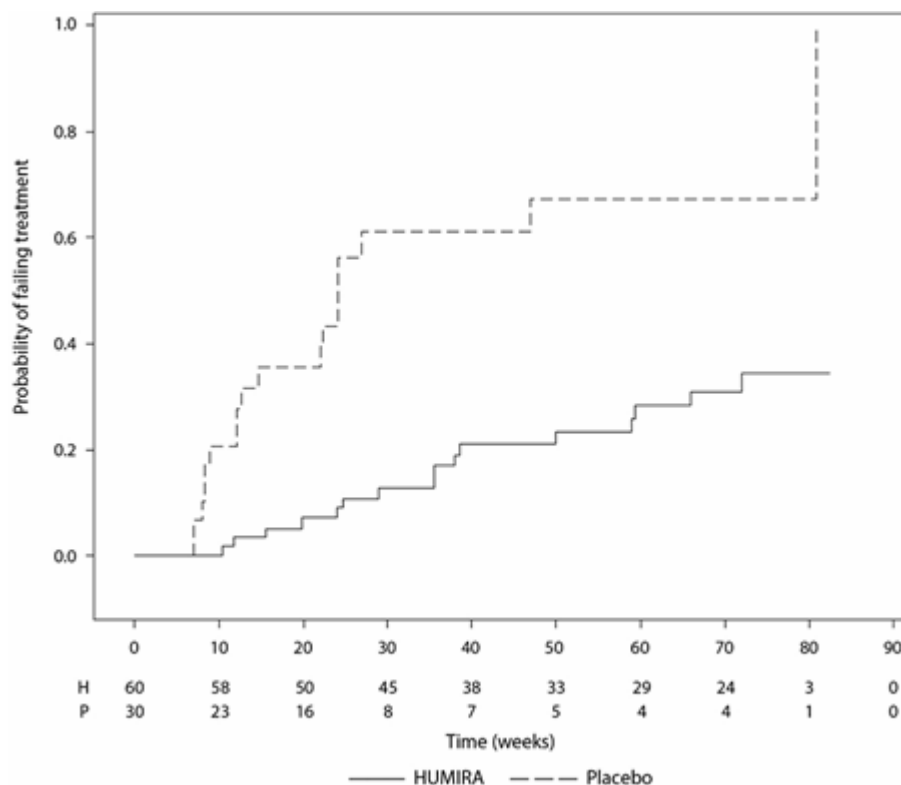
小兒葡萄膜炎

一項隨機分配、雙盲、具對照組試驗，評估 adalimumab的安全性和有效性。共收納 90 位患有幼年型自發性關節炎 (JIA) 相關的非感染性前葡萄膜炎，且接受至少 12 週 methotrexate 治療控制不良之 2 歲至小於 18 歲小兒病人。病人每隔一週接受安慰劑或 adalimumab 20 mg (若 < 30 公斤) 或 adalimumab 40 mg (若 ≥ 30 公斤)，各自併用基準點劑量的 methotrexate。

試驗主要療效指標為「治療失敗前所經時間(time to treatment failure)」。判定治療失敗的標準為惡化、或眼部發炎持續未改善、或部分改善惟持續發生眼部併發症、或眼部併發症惡化、或使用未經許可的併用藥物，及累積停止治療時間多於 4 週。

臨床療效反應

與安慰劑相較，adalimumab顯著延緩治療失敗前所經時間（參見圖六，對數等級檢定 $P < 0.0001$ ）。接受安慰劑治療受試者，其治療失敗前所經時間的中位數為 24.1週；然而接受 adalimumab 治療的受試者中，少於一半的受試者治療失敗，因而無法估計其治療失敗前所經時間中位數。相較於安慰劑，adalimumab 顯著減少 75% 治療失敗的風險，可由估計的危險比(HR = 0.25 [95% CI : 0.12, 0.49])得知。



圖六：原開發廠藥品小兒葡萄膜炎試驗中治療失敗前所經時間之 Kaplan-Meier 曲線

免疫性

抗adalimumab抗體的形成與adalimumab廓清率的提高及有效性降低有關。抗adalimumab抗體的出現與不良反應無明顯關係。

成人

原開發廠藥品RA試驗 I、II 和 III 的病人在第 6 至第 12 個月期間，會在數個不同的時間點檢測adalimumab抗體。在原開發廠藥品樞紐試驗中，相較於 2/370 位 (0.5%) 安慰劑組的病人，抗 -adalimumab 抗體已於 58/1053 位 (5.5%) adalimumab 治療組病人中被檢出。adalimumab 與 MTX 合併治療的病人，抗體發生率為 0.6%，相較之下，未與 MTX 合併治療的病人，抗體發生率為 12.4%。

乾癆性關節炎的病人中，adalimumab抗體已於 38/376 位 (10%) adalimumab治療組病人中被檢出。adalimumab與 MTX 合併治療的病人，抗體發生率為 7% (14/198 位病人)，相較之下，未與 MTX 合併治療的病人，抗體發生率為 13.5% (24/178 位病人)。

僵直性脊椎炎的病人中，抗體已於 17/204 位 (8.3%) adalimumab治療組病人中被檢出。相較於adalimumab與 MTX 合併治療的病人，抗體發生率為 1/19 (5.3%)，未與 MTX 合併治療的病人，抗體發生率為 16/185 (8.6%)。

克隆氏症的病人中，adalimumab抗體已於 7/269 位 (2.6%) adalimumab治療組病人中被檢出。在中度至重度活動性潰瘍性結腸炎病人中，有接受adalimumab治療的病人，抗體發生率是 5%。然而，由於分析檢驗條件之限制，抗adalimumab抗體只有在血清adalimumab濃度 <

2mcg/ml 時才可被偵測到。在所有血清adalimumab濃度 < 2mcg/ml 的病人中 (大約占有所有被研究的病人的25%)，抗體發生率是 20.7%。

在日本的腸道貝西氏症病人，抗adalimumab抗體已於 1/20 位 (5%) adalimumab治療病人中被檢出。

乾癬的病人中，抗adalimumab抗體已於 77/920 位 (8.4%) adalimumab單一藥物治療組病人中被檢出。

在參與停止治療與再度治療的adalimumab長期單一治療乾癬病人中發現，於再度治療後產生adalimumab抗體的比例為 2.3%，與停止治療的比例相當 (1.9%)。

在使用adalimumab治療中到重度的化膿性汗腺炎病人中，有 10.1%(10/99)的病人確認有抗adalimumab的抗體。

在非感染性葡萄膜炎病人中，adalimumab治療組病人中有 4.8% (12/249) 的病人產生抗adalimumab的抗體。

小兒

在年齡 4 至 17 歲幼年型自發性多關節炎的病人中，於 16% adalimumab治療組病人被檢出抗adalimumab抗體。單獨使用adalimumab治療的病人，抗體發生率為 26%；相較之下，adalimumab 與MTX 合併治療的病人，抗體發生率則為 6%。

年齡 2 至 4 歲、或 4 歲(含)以上且體重<15 公斤的幼年型自發性多關節炎的病人中，於 7%(1/15) 病人檢出抗adalimumab抗體，且此一檢出抗adalimumab抗體的病人為接受合併methotrexate 治療的病人。

在小兒克隆氏症病人中，於 3% 接受adalimumab治療病人被檢出抗adalimumab抗體。然而，由於分析檢驗條件之限制，抗adalimumab抗體只有在血清adalimumab濃度 < 2mcg/ml 時才可被偵測到。在所有血清adalimumab濃度 < 2mcg/ml 的病人中 (大約占有所有被研究的病人的32%)，抗體發生率是 10%。

因為這種免疫性的分析具有產品特異性，故不適合與其他產品比較抗體產生的比例。

13. 包裝及儲存

13.1 包裝

Idacio® (adalimumab) 無菌注射溶液為 40 mg 的adalimumab 溶於0.8 mL 的無菌溶液，以下列的非口服包裝型式供應：2 支裝或 6 支裝(含酒精棉片)

13.2 效期

依外盒刊載

13.3 儲存條件

儲存於 2 °C 至 8 °C (於冷藏室中) 並儲存藥瓶於外盒包裝中。

離開冷藏後可儲存在不高於 25 度之室溫中單次儲存達 14 天，且須避光儲存，若於室溫儲存的 14 天內未使用即應丟棄。

13.4 儲存注意事項

不可冷凍保存。超過有效期限後請勿使用。

14. 病人使用須知

請參考使用說明。

15. 其他

任何未使用的產品或廢棄物應依當地規定處置。

仿單版本：FKT-001154-0222

製造廠: Merck Serono S.p.A. (MS-Bari)

廠 址: Via delle Magnolie, 15(10c frazione Zona Industriale), 70026, Modugno, Italy

二級包裝廠：Fresenius Kabi Austria GmbH

廠址：Am Gewerbepark 6, 8402 Werndorf, Austria

藥 商：台灣費森尤斯卡比股份有限公司

地 址：台北市 10653 仁愛路三段 30 號 5 樓、32 號 5 樓

電 話：(02)2326-2200