



友福邁40毫克預充填注射液

Yuflyma 40 mg solution for injection

衛部菌疫輸字 第 001205 號

限由醫師使用

版本日期 2023-03-03

1 性狀

1.1 有效成分及含量

本品友福邁40毫克預充填注射液(Yuflyma 40 mg solution for injection)為復邁注射劑 (Humira 40mg Solution for Injection)的生物相似性藥品。

每0.4 ml單劑預充填注射筆內含40 mg的adalimumab。

Yuflyma為利用中國倉鼠卵巢細胞製造的基因重組人類單株抗體。

1.2 賦形劑

醋酸

三水醋酸鈉

甘胺酸

聚山梨醇酯 80

注射用水

1.3 劑型

注射劑

1.4 藥品外觀

澄清度為透明至微乳白色，顏色為無色至淺棕色溶液。

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。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。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。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。

3 用法及用量

3.1 用法用量

本品僅適用40 mg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友福邁建議劑量為每隔一週皮下注射單一劑量40 mg。Methotrexate (MTX)、醣質類固醇、水楊酸、非類固醇類抗發炎藥物、止痛劑或其他DMARDs藥物可於友福邁治療期間繼續使用。

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

克隆氏症

成年克隆氏症病人的友福邁建議劑量為最初第1天皮下注射160 mg (劑量可於一天注射4針40

mg或連續二天每天注射2針40 mg)·接著2週後注射80 mg (第15天)·再過2週後 (第29天) 開始每隔一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) 可於友福邁治療期間繼續使用。

有些覺得反應降低的病人可能可以經由增加友福邁的給藥頻率至每週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

成年乾癬病人的友福邁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40 mg。

潰瘍性結腸炎

中度至重度潰瘍性結腸炎成人病人的友福邁誘導治療建議劑量為第0週注射160 mg (劑量可於一天注射4針40 mg或連續兩天每天注射2針40 mg)·並在第2週注射80 mg。誘導治療後·建議劑量是每隔一週皮下注射40 mg。在友福邁治療期間·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友福邁的給藥頻率至每週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。友福邁應僅可針對治療前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友福邁初始劑量為皮下注射160 mg·接著初始劑量2週後注射80 mg。初始劑量4週後開始每隔一週注射40 mg。

化膿性汗腺炎

治療成人化膿性汗腺炎(HS)的友福邁建議療程為初始第一天160 mg(劑量可於一天注射4針40 mg或連續二天每天注射2針40 mg)·緊接著兩星期後·在第15天投與80 mg(一天注射2針40 mg)·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·可以和友福邁合併治療使用。建議病人在友福邁治療期間·每天使用外用抗菌劑在HS病灶部位。

若在已投藥12週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。

若友福邁療程必需被迫中斷·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友福邁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友福邁治療之相關經驗有限。開始使用友福邁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。在開始使用友福邁治療兩週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。

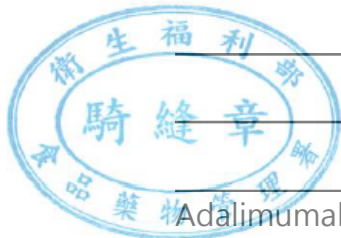
小兒適應症之用法用量

幼年型自發性多關節炎

2歲以上幼年型自發性多關節炎的病人的友福邁建議劑量須依體重而定·如下表(表1)所示。在友福邁治療期間·Methotrexate、醣質類固醇、非類固醇抗發炎藥和/或止痛劑可繼續使用。

表1

病人 (2歲及以上)	劑量
------------	----



10 公斤至 < 15 公斤

每隔一週 10 mg

15 公斤至 < 30 公斤

每隔一週 20 mg

≥ 30 公斤

每隔一週 40 mg

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。

友福邁僅適用40 mg用法用量，因此僅能用於30公斤以上的幼年型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友福邁建議劑量須依體重而定，如下表(表2)所示。

表2

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80 mg (劑量可於一天注射2針40 mg)，及 - 第15天 (兩週後) 注射40 mg	每隔一週注射 20 mg
≥ 40公斤	- 第1天注射160 mg (劑量可於一天注射4針40 mg或連續二天每天注射2針40 mg)，及 - 第15天 (兩週後) 注射80 mg (一天注射2針40 mg)	每隔一週注射 40 mg

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。

友福邁僅適用40 mg用法用量，因此無法用於17公斤至<40公斤克隆氏症小兒病人之維持劑量。

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友福邁建議劑量依體重而定，如下表(表3)所示。友福邁採皮下注射方式給藥。

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

表3. 小兒葡萄膜炎友福邁使用劑量

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

當開始給予友福邁時，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adalimumab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adalimumab的相關經驗。

長期治療，建議利益與風險應每年評估。

友福邁僅適用40 mg用法用量，因此無法用於<30公斤小兒葡萄膜炎病人之維持劑量。

3.2 調製方式

友福邁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友福邁。

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。

非口服的藥物產品注射前，應檢視溶液和容器有無微粒或變色。

不可將友福邁和其他藥物在同一注射器或藥瓶中混合。任何未使用的產品或廢棄物應依當地規定處置。

3.3 特殊族群用法用量

兒童的使用

尚未研究用於小於2歲的兒童。

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、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

依據原開發廠藥品之臨床試驗數據，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

禁用於已知對於有效成分或第1.2節所列的任何賦型劑過敏的病人。

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adalimumab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包括adalimumab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adalimumab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adalimumab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adalimumab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adalimumab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adalimumab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adalimumab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adalimumab的治療。

如果診斷患有潛伏性結核病，應於adalimumab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adalimumab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adalimumab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adalimumab的治療開始前依當地建議給予適當的抗結核病預防。

在adalimumab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adalimumab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adalimumab。

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adalimumab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。Adalimumab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adalimumab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adalimumab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adalimumab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adalimumab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adalimumab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adalimumab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adalimumab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位接受原開發廠藥品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、安慰劑對照的試驗，共有226位類風濕性關節炎的成年病人以原開發廠藥品治療，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%使用原開發廠藥品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%以原開發廠藥品治療的受試者以及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adalimumab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adalimumab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adalimumab的子宮內胎兒，不建議在母親懷孕期間最後注射adalimumab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adalimumab使用在有心衰竭的病人時，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adalimumab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)。

5.3 操作機械能力

友福邁可能會對開車能力與使用機器的能力造成些許的影響。投予友福邁後可能會發生眩暈及視力障礙(請見第8節)。

5.5 其他注意事項

鈉含量

本藥品每0.4 ml劑量含有不到1 mmol的鈉(23 mg)，幾乎可說是「不含鈉」。

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。如確實有必要，可考慮在懷孕期間使用adalimumab。

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adalimumab之子宮內胎兒，不建議在母親懷孕期間注射最後一劑adalimumab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友福邁治療期間避免懷孕。

Adalimumab對生產或分娩之影響未知。

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%。口服給予免疫球蛋白G蛋白會經由腸道進行蛋白水解作用，且生體可用率不佳。預期對哺乳餵養的新生兒/嬰兒沒有影響。因此，adalimumab可以在哺乳期間使用。

6.3 有生育能力的女性與男性

具有生育能力的女性應考慮採取適當的避孕方式，並持續使用至接受最後一劑友福邁治療後至少五個月，以避免懷孕。

生育

目前缺乏adalimumab對生育力影響的臨床前數據。

6.4 小兒

請見上方疫苗接種。

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

以下段落來自原開發廠藥品之臨床試驗數據。

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

以下段落來自原開發廠藥品之類風濕性關節炎、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數據。

Adalimumab原開發廠藥品已在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。

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。

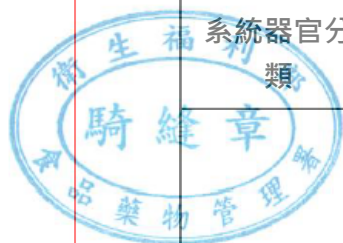
在樞紐試驗之雙盲、對照階段中，因不良事件而中斷治療的病人中，有5.9%為使用adalimumab的病人，而有5.4%為接受對照治療的病人。

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。

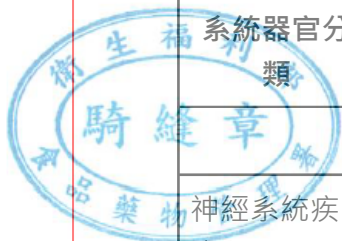
至少可能與adalimumab有因果關係的不良事件，包括臨床和實驗室檢驗，依系統器官分類和頻率(非常常見：≥1/10；常見：≥1/100至<1/10；不常見：≥1/1000至<1/100；罕見：≥1/10,000至<1/1000)列於下表(表4)。已包含各種適應症中頻率最高的不良事件。在系統器官分類欄中標示星號(*)者，可於其他章節，禁忌、警語及注意事項以及不良反應章節，找到進一步的資訊。

表4
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	呼吸道感染(包括上、下呼吸道感染、肺炎、鼻竇炎、咽喉炎、鼻咽炎及疱疹病毒肺炎)



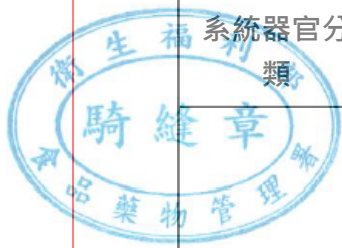
系統器官分類	頻率	不良反應
	見	
	常見	系統性感染(包括敗血症、念珠菌症以及流行性感冒)、腸道感染(包括病毒性腸胃炎)、皮膚及軟組織感染(包括甲溝炎、蜂窩組織炎、小膿皰疹、壞死性肌膜炎以及帶狀皰疹)、耳朵感染、口腔感染(包括單純皰疹、口腔皰疹以及齒感染)、生殖道感染(包括陰道黴菌感染)、泌尿道感染(包括腎盂腎炎)、真菌感染、關節感染
	不常見	伺機性感染及結核病(包括球黴菌病、組織漿菌病以及複雜型禽結核分枝桿菌感染)、神經感染(包括病毒性腦膜炎)、眼睛感染、細菌感染
良性、惡性與未特定腫瘤(包括囊腫與息肉)*	常見	良性腫瘤、黑色素瘤以外的皮膚癌 (包括基底細胞癌及鱗狀細胞癌)
	不常見	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**
血液和淋巴系統異常*	非常常見	白血球減少症(包括嗜中性白血球減少症與顆粒性白血球減少症)、貧血
	常見	血小板數量減少、白血球增多
	不常見	原發性血小板缺乏紫斑症
	罕見	全血球數量減少
免疫系統疾病	常見	敏感、過敏症(包括季節性過敏)
代謝與營養異常	非常常見	脂質增加
	常見	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	情緒改變(包括抑鬱)、焦慮、失眠



系統器官分類	頻率	不良反應
神經系統疾病*	見	
	非常常見	頭痛
	常見	皮膚感覺異常(包括感覺遲鈍)、偏頭痛、神經根壓迫
	不常見	顫抖、神經病變
	罕見	多發性硬化症
眼睛異常	常見	視力損傷、結膜炎、瞼緣炎(blepharitis)、眼睛腫
	不常見	複視
耳朵與迷路異常	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、鬱血性心臟衰竭
	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



系統器官分類	頻率	不良反應
呼吸、胸及縱隔膜異常*	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
胃腸疾病	非常常見	腹痛、噁心嘔吐
	常見	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
皮膚與皮下組織異常	非常常見	紅疹(包括脫屑性紅疹)
	常見	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
肌肉骨骼與結締組織異常	非常常見	肌肉骨骼疼痛
	常	肌肉痙攣(包括血中肌酸磷酸酶增加)



系統器官分類	頻率	不良反應
	見	
	不常見	橫紋肌溶解、全身性紅斑性狼瘡
腎臟與尿道異常	常見	血尿、腎臟損傷
	不常見	夜尿
生殖系統與乳房異常	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(包括注射部位紅斑)
	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

8.2 臨床試驗經驗

以下段落來自原開發廠藥品之類風濕性關節炎、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數據。

Adalimumab原開發廠藥品已在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。

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。

腸道貝西氏症

在原開發廠藥品之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)。

惡性腫瘤與淋巴增生疾病

在臨床試驗中，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病人年的臨床試驗中，未觀察到有惡性腫瘤的發生。

在一個有60位葡萄膜炎小兒病人以adalimumab治療58.4病人年的臨床試驗中，未觀察到有惡性腫瘤的發生。

在一個有93位潰瘍性結腸炎小兒病人以adalimumab治療65.3病人年的臨床試驗中，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蹠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adalimumab。

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adalimumab (每隔一週皮下注射40 mg) 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40 mg) 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40 mg) 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。

在以小兒潰瘍性結腸炎病人(N=93)為對象之Phase 3對照試驗中，依體重調整，第0週和第1週的誘導劑量為2.4 mg/kg (最大劑量160 mg)，第2週為1.2 mg/kg (最大劑量80 mg) (N=63)，或第0週誘導劑量為2.4 mg/kg (最大劑量160 mg)，第1週為安慰劑，第2週為1.2 mg/kg (最大劑量80 mg) (N=30)，接著投與維持劑量，每隔一週0.6 mg/kg (最大劑量40 mg) (N=31)和每週0.6 mg/kg (最大劑量40 mg) (N=32)，以評估adalimumab的療效和安全性，而有1.1% (1/93)的病人發生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

以下段落來自原開發廠藥品之上市後經驗。

上市後監測或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5

上市後監測或第 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、苔癬樣皮膚反應 (lichenoid skin reaction)**
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 **可能發生於使用腫瘤壞死因子(TNF-alpha)拮抗劑的病人，包括友福邁	

9 過量

尚未建立人體對adalimumab的最大耐受劑量。未曾於adalimumab原開發廠的臨床試驗中發現劑量限制性毒性。曾在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

藥理分類：免疫抑制劑、腫瘤壞死因子 α (TNF- α)抑制劑。ATC編碼：L04AB04

友福邁是具有生物相似性的藥品。

10.1 作用機轉

以下段落來自原開發廠藥品之實驗數據

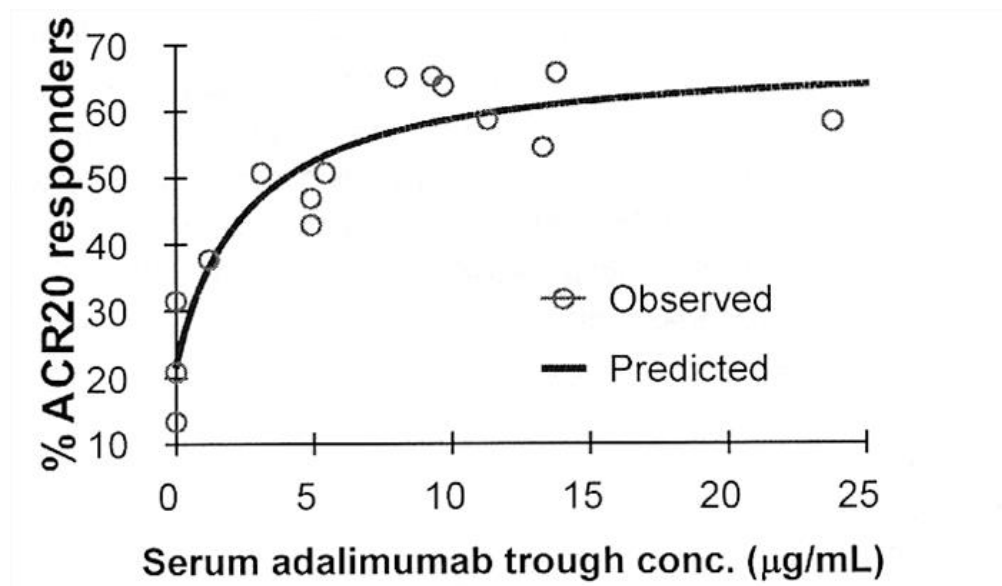
Adalimumab對腫瘤壞死因子 (TNF) 具有結合專一性，藉由阻斷其與p55和p75細胞表面TNF接受器的交互作用而中和TNF的生物活性。TNF是一種與正常發炎和免疫反應有關的天然生成細胞素 (cytokine)。在類風濕性關節炎、幼年型自發性多關節炎、乾癬性關節炎及僵直性脊椎炎病人的關節液中可發現TNF濃度的升高，這對病理性發炎和關節破壞扮演著重要的角色，也是這些疾病的顯著特徵。TNF的濃度增加亦可於乾癬中發現。對於乾癬，使用adalimumab治療可降低表皮的厚度和發炎細胞的浸潤。在化膿性汗腺炎的病灶上也能發現TNF濃度的增加。這些adalimumab產生的臨床作用機轉與其藥物藥效學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

以下段落來自原開發廠藥品之實驗數據

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 (EC_{50}) 預估值介於0.8至1.4 mcg/mL之間。

10.3 臨床前安全性資料

以下段落來自原開發廠藥品之實驗數據

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

以下段落來自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。

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5 mcg/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，其平均穩定狀態濃度約為8 mcg/mL到10 mcg/mL。

群體藥動及藥動/藥效分析與模擬的方法預測，在類風濕關節炎、化膿性汗腺炎、潰瘍性結腸炎、克隆氏症、乾癬及體重大於40公斤之小兒克隆氏症及潰瘍性結腸炎病人，每週給予40 mg adalimumab與每隔一週給予80 mg adalimumab比較其暴露量及有效性是相當的。

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。

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“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 40 mg) 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80 mg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40 mg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40 mg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20 mg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。

年齡5至17歲潰瘍性結腸炎小兒病人每隔一週皮下投與以體重為基礎的0.6 mg/kg 劑量(最大劑量40 mg)後，第52週平均穩定狀態下的血清adalimumab最低濃度為5.01±3.28 µg/mL。而每週接受0.6 mg/kg (最大劑量40 mg)的病人，其第52週平均穩定狀態下的血清adalimumab最低濃度(±標準差)為15.7±5.60 µg/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

本章節來自原開發廠藥品之臨床試驗數據。

類風濕性關節炎臨床試驗

以下段落來自原開發廠藥品之臨床試驗數據。

在所有的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。兩項隨機、活性藥物對照、單盲、雙時期交叉試驗曾評估adalimumab 40 mg/0.8 mL 及adalimumab 40 mg/0.4 mL引起的注射部位疼痛。

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)。

RA試驗VI和試驗VII各評估了60名≥ 18歲的中重度活動性類風濕性關節炎病人。納入試驗的病人是目前正在使用adalimumab 40 mg/0.8 mL、且將其平均注射部位疼痛評為至少3公分(在0 - 10公分的視覺類比量表[VAS]上)的病人，或者未曾使用生物製劑且即將開始使用adalimumab 40 mg/0.8 mL的受試者。病人接受了隨機分配，開始接受單劑adalimumab 40 mg/0.8 mL或adalimumab 40 mg/0.4 mL，接著在下一次給藥時注射相反的治療。

RA試驗I到試驗V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下表(表6)。

表6
安慰劑對照試驗中ACR反應(病患百分比)

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7。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40 mg adalimumab治療的病人中，114位持續隔週40 mg 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40 mg 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7
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*

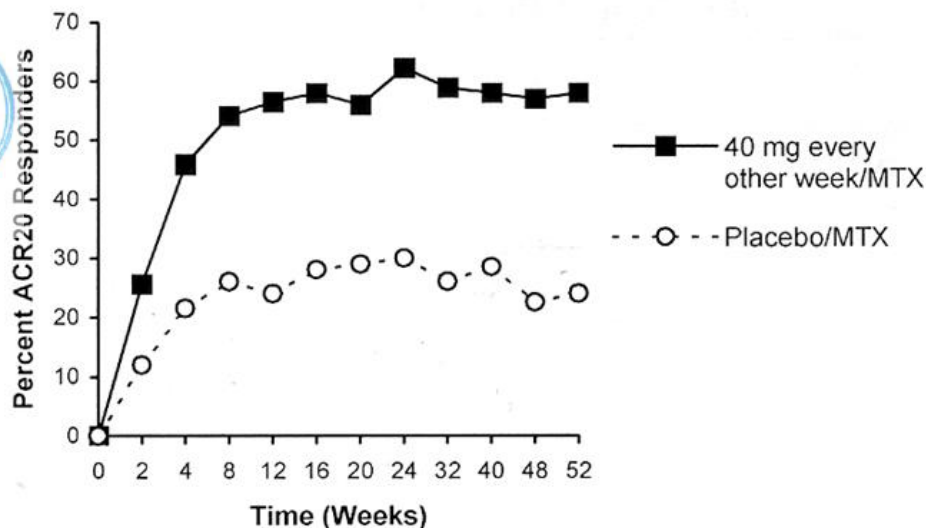
^a 每隔一週投與40 mg的adalimumab

^b 視覺類比量表；0 = 最佳，100 = 最差

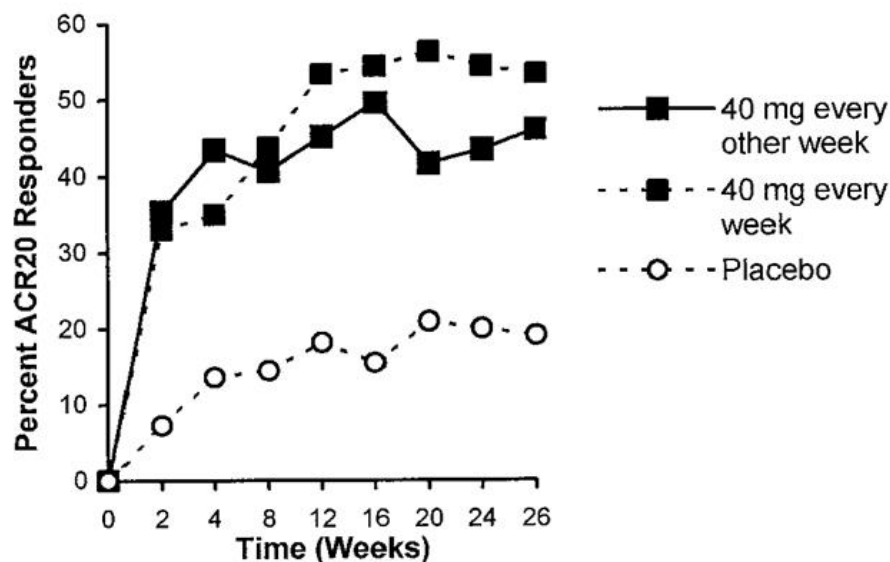
^c 健康評估問卷的殘障指數；0 = 最佳，3 = 最差，評估病人實行下列活動的能力：穿衣/打扮、起立、吃飯、步行、伸手、緊握、保持衛生和維持日常活動

* $p < 0.001$ ，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：RA試驗III 52週間的ACR 20 反應



圖三：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人的ACR 20反應相較於接受安慰劑治療和標準照護的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治療的病人比接受安慰劑治療的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治療的病人(26.0%) 和接受安慰劑的病人(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8）。

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（ACR 70，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8

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

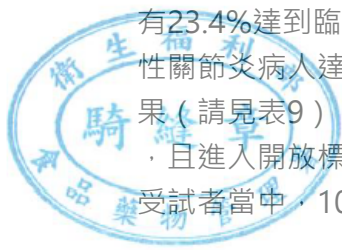
^b $p<0.05$ ，adalimumab/MTX合併治療相較於MTX單獨治療之ACR 20反應

； $p<0.001$ ，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的合併治療在臨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9）。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9
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10。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10
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40 mg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40 mg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11)。

表11

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≤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。

注射部位疼痛

在鼻整後的RA交叉試驗VI和VII中，曾觀察到adalimumab 40 mg/0.8 mL與adalimumab 40 mg/0.4 mL之間，用藥後立即出現的注射部位疼痛有統計上顯著的差異(平均VAS為3.7公分比上1.2公分，量表為0 - 10公分， $P < 0.001$)。而同一受試者使用不同濃度，注射部位疼痛下降百分比的中位數為84%。

乾癬性關節炎臨床試驗

以下段落來自原開發廠藥品之臨床試驗數據。

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)，這些病人對於非類固醇類消炎藥 (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12及表13)。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12

在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% ^b
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13

在乾癬性關節炎試驗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
CRP ^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14)。

表14
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

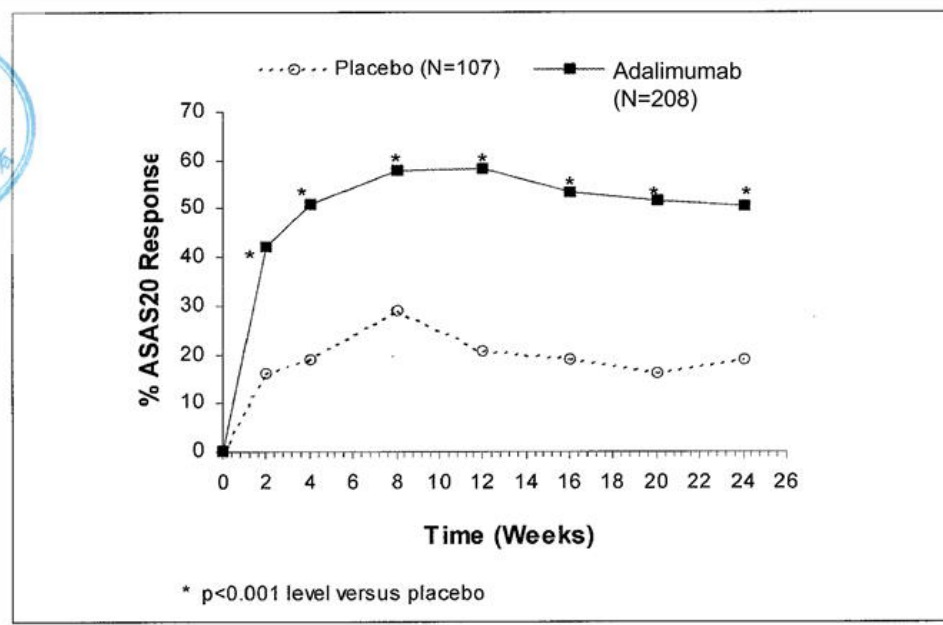
以下段落來自原開發廠藥品之臨床試驗數據。

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15及表16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：每次回診之ASAS 20反應

表15

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16

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

以下段落來自原開發廠藥品之臨床試驗數據。

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 ≥ 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17)。

表17

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 維持組有較高達比例的病人達到臨床緩解(見表18)。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18

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

以下段落來自原開發廠藥品之臨床試驗數據。

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19。

表19
UC試驗 II之反應、緩解和黏膜癒合 (病人 百分比)

	安慰劑	每隔一週注射adalimumab 40 mg
	N=246	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

以下段落來自原開發廠藥品之臨床試驗數據。

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

以下段落來自原開發廠藥品之臨床試驗數據。

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20和表21)。

表20
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	26 (6.5)	578 (70.9)



a		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21
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 (%)
≥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 $\geq$ 10% (60%的病人)及BSA<10%且 $\geq$ 5% (40%的病人)的指甲乾癬病人，具有治療效益。

表22

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
$\geq$ mNAPSI 75 (%)	2.9	26.0 ^a	3.4	46.6 ^a	65.0
PGA-F 清除/最小且改善 $\geq$ 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

以下段落來自原開發廠藥品之臨床試驗數據。

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至少有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23)。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23

第12週的有效性，HS 試驗I和II 評估指標

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質量表測量(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24)。

表24

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

以下段落來自原開發廠藥品之臨床試驗數據。

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。

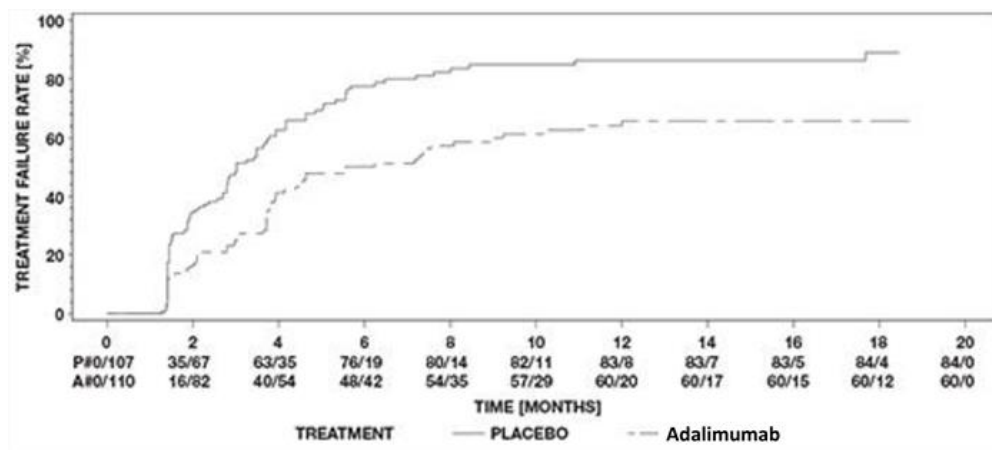
UV試驗II評估了226名在基期時需要長期皮質類固醇治療(每天口服prednisone 10-35 mg)以控制其疾病的非進行性葡萄膜炎病人。病人接著進入一段強制性劑量調降時程，到第19週時完全停用皮質

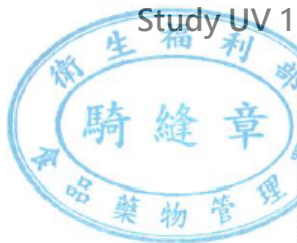
兩試驗的結果都證明，adalimumab治療組病人的治療失敗風險，在統計上顯著低於安慰劑治療組病人(見表25)。兩試驗都證明相較於安慰劑，adalimumab對於治療失敗率可產生早期且持久的效果(見圖五)。

表25

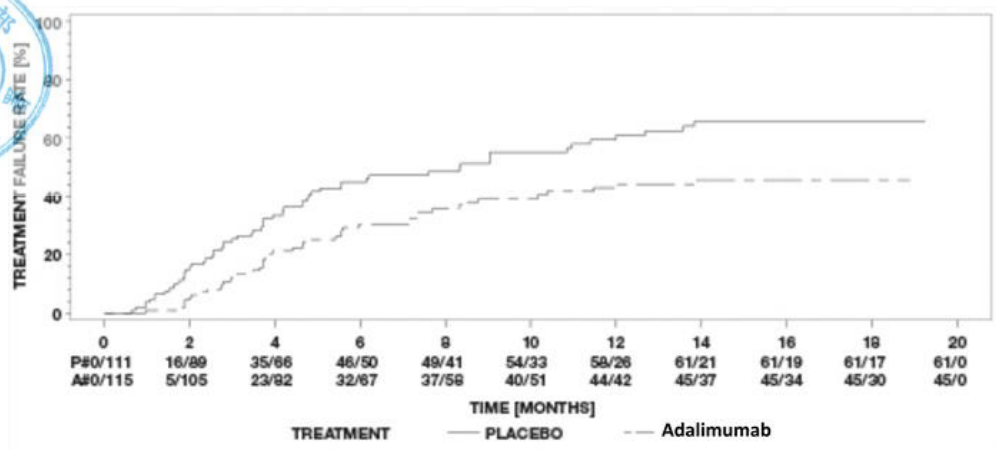
UV試驗I和試驗II中的治療失敗前所經時間

分析治療	N	失敗案例數(%)	失敗前所經時間中位數(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。 c. NE = 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：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。

包含非對照長期延伸性UV試驗I和UV試驗II的424位受試者中，有60位受試者不符合條件(例如，因為偏差或因白內障手術或玻璃體切除術導致糖尿病視網膜病變繼發併發症)，而排除在主要療效分析之外。其他364位病人中，269位可評估病人(74%)接受開放標籤adalimumab治療達78週。根據數據觀察法，216位每日同時服用 ≤ 7.5 mg類固醇的病人(80.3%)於非活動性狀態(無活動性發炎病灶，AC細胞級別 $\leq 0.5+$ ，VH程度 $\leq 0.5+$)，178位病人(66.2%)則無服用類固醇且於非活動性狀態。在第78週，有88.6%病人BCVA得到改善或維持(<5個字母的視力退化)。超過78週的數據基本上是結果一致，只是在這個時間之後受試者的人數降低。總之，停止試驗的病人，18%因為不良事件而停止，8%則因對adalimumab治療反應不佳而停止。

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

以下段落來自原開發廠藥品之臨床試驗數據。

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20 mg· 體重≥30kg病人每隔一週皮下投與40 mg。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-1 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

以下段落來自原開發廠藥品之臨床試驗數據。

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40 mg和對< 40 kg病人隔週投與20 mg。低劑量是對≥ 40 kg病人隔週投與20 mg和對< 40 kg病人隔週投與10 mg。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≤ 40 mg 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26)。建議的維持劑量是對 $< 40\text{kg}$ 病人隔週投與20 mg 和對 $\geq 40\text{kg}$ 病人隔週投與40 mg。

表26

PCDAI 試驗中臨床緩解與臨床反應

	低維持劑量組 [†] (每隔一週20 或10 mg) N=95	高維持劑量組 [#] (每隔一週40 或20 mg) 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20 mg 和對 $< 40\text{ kg}$ 病人隔週投與10 mg [#] 高維持劑量是對 $\geq 40\text{kg}$ 病人隔週投與40 mg 和對 $< 40\text{ kg}$ 病人隔週投與20 mg [‡] 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

以下段落來自原開發廠藥品之臨床試驗數據。

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 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、或部分改善為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6，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。

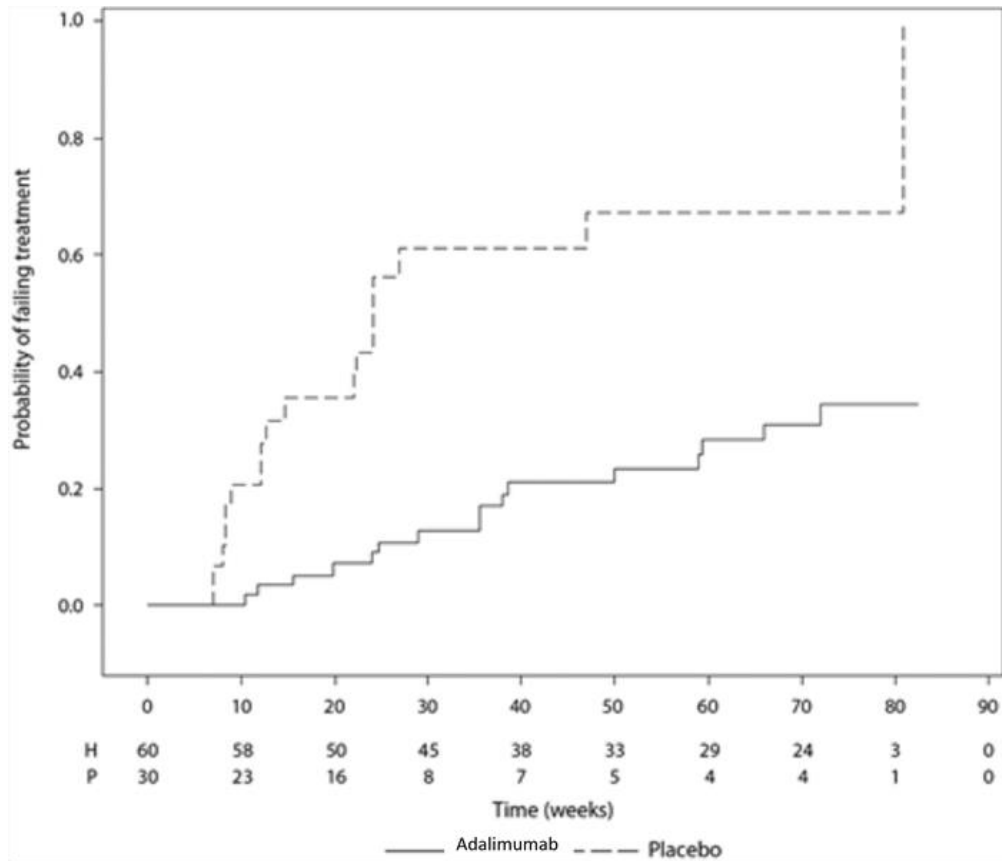


圖6：小兒葡萄膜炎試驗中治療失敗前所經時間之Kaplan-Meier 曲線

免疫性

生成抗體的發生率極為倚賴分析試驗的敏感度與特異性。此外，在一種分析試驗中呈現抗體(包括中和性抗體)陽性反應的發生率可能會受到多種因素的影響，包括分析的方法、樣本的處理、採集樣本的時機、併用的藥物、以及潛在疾病。基於這些原因，將出現可對抗adalimumab之抗體的發生率和出現可對抗其他產品之抗體的發生率進行比較可能會造成誤導。

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。

以下段落來自原開發廠藥品之臨床試驗數據。

成人

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 < 2 mcg/ml 時才可被偵測到。在所有血清adalimumab 濃度 < 2 mcg/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 < 2 mcg/ml 時才可被偵測到。在所有血清adalimumab 濃度 < 2 mcg/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%。

在中度至嚴重活動性潰瘍性結腸炎小兒病人，接受adalimumab而產生抗adalimumab抗體的機率為3%。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

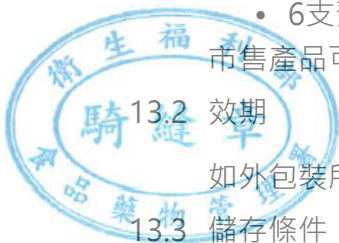
13.1 包裝

友福邁40毫克預充填注射筆注射液

注射液裝於預充填注射筆內，供病人使用，包含預充填注射器。筆內部的注射器由第1類玻璃製成，附有柱塞瓶塞(bromobutyl橡膠)和帶有針頭護套的針頭(熱塑性彈性體)。

包裝規格如下：

- 1支預充填注射筆(0.4 ml無菌溶液)與2片酒精棉墊。
- 2支預充填注射筆(0.4 ml無菌溶液)，各含1片酒精棉墊。
- 4支預充填注射筆(0.4 ml無菌溶液)，各含1片酒精棉墊。



- 6支預充填注射筆(0.4 ml無菌溶液)，各含1片酒精棉墊。

市售產品可能不含所有包裝規格。

13.2 效期

如外包裝所示

13.3 儲存條件

存放於冰箱(2°C - 8°C)。不得冷凍。

將注射筆保存於外盒內，以避光儲存。

13.4 儲存注意事項

單劑友福邁注射筆，存放於最高25°C可存放最多30天。注射筆必須避光儲存，若30天內未使用，則須丟棄。

14 病人使用須知

請參考病人使用須知 (patient information leaflet)

15 其他

不相容性

在缺乏相容性試驗下，本藥品不得與其他藥品混用。

丟棄時的特殊注意事項

應根據當地規定，丟棄任何尚未使用的藥品或廢棄物。

版次：TWPI-01 FEB2023 [Ref to Humira (MA-001039) PI-110-06-30]

製造廠

Catalent Belgium S.A.

Font Saint Landry 10, Brussels, B-1120, Belgium

藥商

台灣賽特瑞恩有限公司

臺北市信義區松仁路97號3樓之1