捷抑炎® XR 持續性藥效錠 11 毫克

XELJANZ® XR Extended Release Tablets 11 mg

衛部藥輸字第 027000 號
本藥須由醫師處方使用

特殊警語：嚴重感染、死亡、惡性腫瘤、主要心血管不良事件與血栓

嚴重感染

病人使用**XELJANZ XR**治療時，發生可能導致住院或死亡之嚴重感染症的風險會升高***[參見警語/注意事項(5.1.1)、副作用/不良反應(8.2)]***。發生這些感染症的病人大部份都曾同時使用免疫抑制劑(如**methotrexate**)或皮質類固醇。

如果發生嚴重的感染症，應暫時停用**XELJANZ XR**，直到感染獲得控制。

曾見於報告的感染症包括：

- 活動性結核病，可能會伴隨出現肺臟疾病或肺外疾病。病人在接受**XELJANZ XR**治療之前與治療期間都應接受潛伏性結核病的檢查。潛伏性感染的治療應在使用**XELJANZ XR**之前即開始進行。
- 侵入性黴菌感染症，包括隱球菌病和肺囊蟲病。罹患侵入性黴菌感染症的病人可能會出現瀰漫性(而非局部性)的疾病表現。
- 伺機性病原體所引起的細菌性感染、病毒性感染，包括帶狀皰疹，及其它感染症。

對患有慢性或復發性感染症的病人，在開始治療前應審慎評估使用**XELJANZ XR**治療的風險與效益。

在使用 **XELJANZ XR** 治療期間與治療之後，應密切監視病人是否出現感染的徵兆與症狀，包括開始治療前在潛伏性結核病感染檢驗中呈陰性反應的病人是否發生結核病***[參見警語/注意事項(5.1.1)]***。

死亡

在一項大型、隨機針對 **50** 歲(含)以上，且具有至少 **1** 項心血管(CV)風險因子之類風濕性關節炎(RA)病人的上市後安全性試驗中，觀察到相較於 **TNF blockers** 治療者，每日使用兩次 **5** 毫克或每日使用兩次 **10** 毫克 **XELJANZ** 具有更高總死亡率，包括心血管猝死***[參見警語/注意事項(5.1.2)]***。因此不建議以 **10** 毫克 **XELJANZ** 每日兩次(或每日一次以 **22** 毫克 **XELJANZ**)治療類風濕性關節炎(RA)或乾癬性關節炎(PsA)***[參見用法用量(3.1)]***。

惡性腫瘤

曾有使用 **XELJANZ** 和其他 **Janus** 激酶抑制劑(用於治療發炎性疾病)發生惡性腫瘤(包括淋巴瘤和實體瘤)之案例。觀察到相較使用 **TNF blockers** 治療 **RA** 者，每日使用兩次 **5** 或 **10** 毫克 **XELJANZ** 可能具有更高惡性腫瘤發生率(但不包括 **NMSC**)***[參見警語/***

注意事項(5.1.3)]。

相較使用 **TNF blockers** 治療 **RA** 者，每日使用兩次 **5** 或 **10** 毫克 **XELJANZ** 具有更高淋巴癌和肺癌發生率。曾有或現在有抽煙習慣者可能會增加該風險之發生率。

在使用 **XELJANZ** 治療並同時使用免疫抑制藥物的腎臟移植病人中，曾觀察到 **Epstein Barr** 病毒相關性移植後淋巴增生疾病的發生率升高的現象***[參見警語/注意事項(5.1.3)]***。

主要心血管不良事件
觀察到相較使用 **TNF blockers** 治療 **50** 歲 (含)以上，且具有至少 **1** 項心血管(CV)風險因子之類風濕性關節炎(RA)病人，每日使用兩次 **5** 或 **10** 毫克 **XELJANZ** 可能具有更高主要心血管不良事件(MACE)（定義為心血管死亡、心肌梗塞和中風）之發生率。曾有或現在有抽煙習慣者可能會增加該風險之發生率。曾有心肌梗塞或中風病史者不建議使用本藥品***[參見警語/注意事項(5.1.4)]***。

血栓
曾有使用 **XELJANZ** 和其他 **Janus** 激酶抑制劑 (用於治療發炎性疾病) 病人發生血栓，包括肺栓塞、深層靜脈血栓以及動脈血栓之案例。其中有許多嚴重事件，某些事件甚至導致死亡。在一項大型、隨機針對 **50** 歲 (含) 以上，且具有至少 **1** 項心血管(CV)風險因子之類風濕性關節炎(RA)病人的上市後安全性試驗中，觀察到相較於 **TNF blockers** 治療者，每日使用兩次 **5** 或 **10** 毫克 **XELJANZ** 可能具有更高血栓發生率。應避免對有風險病人使用 **XELJANZ XR**。對於使用 **XELJANZ XR** 後出現血栓症狀的病人，應停藥並立刻進行評估***[參見警語/注意事項(5.1.5)]***。

1. 性狀

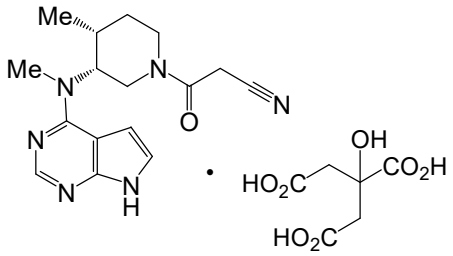
1.1 有效成分及含量

XELJANZ XR 為口服製劑，其含量規格為 11 毫克 tofacitinib (相當於 17.77 毫克 tofacitinib citrate)，粉紅色的橢圓形持續性藥效膜衣錠，錠劑環帶一端鑽有一小孔。每顆 XELJANZ XR 錠劑都含有適量的檸檬酸鹽型態的 tofacitinib。
XELJANZ XR（tofacitinib）錠劑為 tofacitinib 的檸檬酸鹽製劑，tofacitinib 則是一種 JAK 抑制劑。

Tofacitinib citrate 為白色至灰白色的粉末，其化學名如下：(3R,4R)-4-methyl-3-(methyl-7H-pyrrolo- [2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)-ß-oxo-1-piperidinepropanenitrile, 2-hydroxy-1,2,3-propanetricarboxylate (1:1)。

Tofacitinib citrate 在水中的溶解度為 2.9 毫克/毫升（pH 3.54）。

Tofacitinib citrate 的分子量為 504.5 Daltons (tofacitinib 的分子量為 312.4 Daltons)，分子式為 $C_{16}H_{20}N_6O•C_6H_8O_7$。Tofacitinib citrate 的化學結構為：



1.2 賦形劑

Sorbitol、hydroxyethyl cellulose、copovidone、magnesium stearate、cellulose acetate、hydroxypropyl cellulose、hypromellose、titanium dioxide、triacetin 和 red iron oxide。噴印墨水包含 shellac glaze、ammonium hydroxide、propylene glycol 和 black iron oxide。

1.3 劑型

持續性藥效錠

1.4 藥品外觀

XELJANZ XR 錠劑

含 11 毫克 tofacitinib：粉紅色、橢圓形、持續性藥效膜衣錠，錠劑環帶一端鑽有一小孔，錠劑另一面印有「JKI 11」字樣。

2. 適應症

2.1 類風濕性關節炎

- 適用於治療患有中至重度活動性類風濕性關節炎(Rheumatoid Arthritis, RA)且對 methotrexate 無法產生適當治療反應或無法耐受 methotrexate 之成人病人。本品可用於單一療法或與 methotrexate 或其他非生物性的疾病緩解型抗風濕藥物(DMARDs)合併使用。

使用限制：不建議與生物性的疾病緩解型抗風濕藥物（DMARDs），或與強效免疫抑制劑（如 azathioprine 與 cyclosporine）合併使用。

2.2 乾癬性關節炎

- 與非生物性的疾病緩解型抗風濕藥物(DMARDs)合併使用，適用於治療患有活動性乾癬性關節炎(Psoriatic Arthritis, PsA)且對 methotrexate 或其他疾病緩解型抗風濕藥物（DMARDs）無法產生適當治療反應或無法耐受之成人病人。

使用限制：不建議與生物性的疾病緩解型抗風濕藥物（DMARDs），或與強效免疫抑制劑（如 azathioprine 與 cyclosporine）合併使用。

2.3 僵直性脊椎炎

- 適用於治療曾對非類固醇抗發炎藥物（NSAID）反應不佳或耐受性不良的活動性僵直性脊椎炎（Ankylosing Spondylitis, AS）成人病人。

使用限制：不建議 XELJANZ 與生物性的疾病緩解型抗風濕藥物（DMARDs），或與強效免疫抑制劑（如 azathioprine 與 cyclosporine）合併使用。

2.4 潰瘍性結腸炎

- 適用於治療對類固醇、azathioprine、6-mercaptopurine (6-MP)或 TNF 抑制療法失敗或無法耐受之中度至重度活動性潰瘍性結腸炎成人病人。

使用限制：不建議與治療潰瘍性結腸炎之生物性療法或與強效免疫抑制劑（如 azathioprine 與 cyclosporine）合併使用。

3. 用法及用量

3.1 用法用量

重要使用方法

- 應由醫療照護提供者進行 XELJANZ 和 XELJANZ XR 之間的轉換。
- 對絕對淋巴球計數低於 500 細胞/毫米 ^{3}、絕對嗜中性白血球計數(ANC)低於 1000 細胞/毫米 ^{3} 或血紅素濃度低於 9 g/dL 的病人，不可開始使用 XELJANZ XR。
- 建議中斷給藥以處理淋巴球減少、嗜中性白血球減少和貧血的情況*[參見警語/注意事項(5.1.8)、副作用/不良反應(8.2)]*。
- 如果病人發生嚴重的感染症，應暫時中斷 XELJANZ XR 的治療，直到感染獲得控制*[參見警語/注意事項(5.1.1)]*。
- XELJANZ XR 的建議劑量為 11 毫克每日一次。
- XELJANZ XR 為口服給藥，可與食物併服，亦可不與食物併服*[參見藥物動力學特性(11)]*。
- 請完整吞服 XELJANZ XR 錠劑，不可壓碎、剝半或咀嚼。

由 XELJANZ 錠劑轉成 XELJANZ XR 持續性藥效錠劑

接受 XELJANZ 5 毫克錠劑每日兩次治療的病人，可在服用最後一劑 XELJANZ 5 毫克的次日轉成 XELJANZ XR 11 毫克持續性藥效錠劑每日一次。

3.1.1 類風濕性關節炎的劑量

XELJANZ XR 可用於單一療法或與 methotrexate 或其他非生物性的疾病緩解型抗風濕藥物(DMARDs)合併使用。XELJANZ XR 的建議劑量為 11 毫克每日一次。

3.1.2 乾癬性關節炎的劑量

XELJANZ XR 的建議劑量為 11 毫克每日一次，與非生物性的疾病緩解型抗風濕藥物（DMARDs）合併使用。

XELJANZ XR 單一治療的療效還未於乾癬性關節炎進行研究。

3.1.3 僵直性脊椎炎的劑量

XELJANZ XR 的建議劑量為 11 毫克每日一次。

3.1.4 潰瘍性結腸炎的劑量

治療潰瘍性結腸炎時，XELJANZ XR 11 毫克每日一次只能用來取代 XELJANZ 5 毫克每日二次的維持劑量。

3.1.5 類風溼性關節炎、乾癬性關節炎與僵直性脊椎炎的建議劑量調整

表 1 呈現 XELJANZ XR 的成人每日建議劑量和接受 CYP2C19 及/或 CYP3A4 抑制劑、具有中度或重度腎功能不全（包括但不限於正在接受血液透析的重度功能不全病人）、中度肝功能不全、淋巴球減少、嗜中性白血球減少或貧血病人的劑量調整方式。

表 1：類風濕性關節炎 [1]、乾癬性關節炎 [2] 與僵直性脊椎炎病人的 XELJANZ XR 建議劑量

	XELJANZ XR 持續性藥效錠劑
成人病人	XELJANZ XR 11 毫克每日一次
同時接受下列藥物的病人： • 強效 CYP3A4 抑制劑(如 ketoconazole)，或 • 兼具中效 CYP3A4 抑制劑與強效 CYP2C19 抑制劑(如 fluconazole) *[參見交互作用(7)]*	將劑量降低至 Xeljanz 5 毫克每日一次（參見衛部藥輸字第 026219 號）。
下列情況的病人： • 中度或重度腎功能不全*[參見特殊族群注意事項(6.7)]* • 中度肝功能不全*[參見特殊族群注意事項(6.6)]* *	將劑量降低至 Xeljanz 5 毫克每日一次（參見衛部藥輸字第 026219 號）。 對於正在接受血液透析的病人，應於透析日當天之透析過程結束後再服用 XELJANZ。若於透析過程前服用 XELJANZ，不建議病人於透析結束後再服用補充劑量。
經重複檢測確認為淋巴球計數低於 500 細胞/毫米 [3] 的病人	停止用藥。
ANC 介於 500 至 1000 細胞/毫米 [3] 的病人	暫時停止給藥。 當 ANC 高於 1000 時，重新投予 Xeljanz XR 11 毫克每日一次。
ANC 低於 500 細胞/毫米 [3] 的病人	停止用藥。
血紅素低於 8.0 g/dL 或降低超過 2 g/dL 的病人	暫時停止給藥，直到血紅素值恢復正常。

	XELJANZ XR 持續性藥效錠劑

1. 於類風濕性關節炎病人中，XELJANZ XR 可能為單一療法或與 methotrexate 或其他非生物性的疾病緩解型抗風濕藥物(DMARDs)合併使用。
2. 於乾癬性關節炎病人中，XELJANZ XR 與非生物性的疾病緩解型抗風濕藥物（DMARDs）合併使用。XELJANZ XR 單一治療的療效還未於乾癬性關節炎進行研究。

*不建議 XELJANZ XR 使用於重度肝功能不全的病人。

3.1.6 潰瘍性結腸炎的建議劑量調整

表 2 呈現 XELJANZ XR 的成人每日建議劑量和接受 CYP2C19 及/或 CYP3A4 抑制劑、具有中度或重度腎功能不全（包括但不限於正在接受血液透析的重度功能不全病人）、中度肝功能不全、淋巴球減少、嗜中性白血球減少或貧血病人的劑量調整方式。

表 2：潰瘍性結腸炎病人的 XELJANZ XR 建議劑量

潰瘍性結腸炎	**XELJANZ XR 持續性藥效錠劑**
成人病人	誘導劑量：XELJANZ 10 毫克每日兩次，持續 8 週。評估病人，並根據治療反應決定是否轉變至維持療法。如有需要，持續 10 毫克每日兩次治療最多達 16 週。若仍未達到足夠之治療反應，在誘導治療 16 週後應停止 10 毫克每日兩次之治療。 維持劑量：XELJANZ XR 11 毫克每日一次 在審慎考量個別病人的效益與風險之下誘導治療後，僅限於對失去治療反應者使用 10 毫克每日兩次之維持治療，且應盡可能縮短使用 10 毫克每日兩次的期間。應使用可維持病人治療反應所需之最低有效劑量。
同時接受下列藥物的病人： • 強效 CYP3A4 抑制劑(如 ketoconazole)，或 • 兼具中效 CYP3A4 抑制劑與強效 CYP2C19 抑制劑 (如 fluconazole) *[參見交互作用(7)]*	將劑量降低至 XELJANZ 5 毫克每日一次（參見衛部藥輸字第 026219 號）。
下列情況的病人： • 中度或重度腎功能不全*[參見特殊族群注意事項(6.7)]* • 中度肝功能不全*[參見特殊族群注意事項(6.6)]**	將劑量降低至 XELJANZ 5 毫克每日一次（參見衛部藥輸字第 026219 號）。 對於正在接受血液透析的病人，應於透析日當天之透析過程結束後再服用 XELJANZ。若於透析過程前服用 XELJANZ，不建議病人於透析結束後再服用補充劑量。

潰瘍性結腸炎	XELJANZ XR 持續性藥效錠劑
經重複檢測確認為淋巴球計數低於 500 細胞/毫米 ^{3} 的病人	停止用藥。
ANC 介於 500 至 1000 細胞/毫米 ^{3} 的病人	暫時停止給藥，直到 ANC 高於 1000 時重新給予 XELJANZ XR 11 毫克每日一次。
ANC 低於 500 細胞/毫米 ^{3} 的病人	停止用藥。
血紅素低於 8.0 g/dL 或降低超過 2 g/dL 的病人	暫時停止給藥，直到血紅素值恢復正常。

*不建議使用 XELJANZ XR 於重度肝功能不全的病人。

4. 禁忌

無

5. 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

5.1.1 嚴重感染

在接受 XELJANZ 治療的病人中，曾有發生細菌、分枝桿菌、侵入性黴菌、病毒或其它伺機性病原體所引起之嚴重感染症(有時甚至造成死亡)的報告。使用 XELJANZ 時最常見於報告的嚴重感染症包括肺炎、蜂窩性組織炎、帶狀皰疹、泌尿道感染、憩室炎，與闌尾炎。使用 XELJANZ 時最常見於報告的伺機性感染症為結核病與其他分枝桿菌感染症、隱球菌病、組織胞漿菌病、食道念珠菌病、肺囊蟲病、複數皮節型帶狀皰疹、巨細胞病毒感染症、BK 病毒感染症以及李斯特菌病。有些病人會出現瀰漫性(而非局部性)的疾病表現，且通常都有合併使用免疫調節劑(如 methotrexate)或皮質類固醇的情形。

在潰瘍性結腸炎族群中，相較於接受 XELJANZ 5 毫克每日兩次治療的病人，接受 10 毫克每日兩次者有較高的嚴重感染風險。此外，接受 XELJANZ 10 毫克每日兩次治療的病人曾出現伺機性帶狀皰疹感染(包括腦膜腦炎、眼部及皮膚散布性感染)。

也可能會發生其他未見於臨床研究報告的嚴重感染症(如球孢子菌病)。

對患有活動性、嚴重感染症(包括局部感染)的病人，避免使用 XELJANZ XR。對下列病人，在開始使用 XELJANZ XR 之前應先衡量治療的風險與效益：

- 患有慢性或復發性感染症；
- 曾經與結核病病人接觸；
- 有發生嚴重或伺機性感染症的病史；
- 曾經在結核病或黴菌病盛行的地區居住或旅行；
- 患有可能會令他們較容易發生感染的潛在疾病；或
- 使用強效免疫抑制劑(如 azathioprine 與 cyclosporine)的病人。

在使用 XELJANZ XR 治療期間與治療之後，應密切監測病人是否出現感染的徵兆與

症狀。如果病人發生嚴重感染、伺機性感染或敗血症，即應停用 XELJANZ XR。病人在使用 XELJANZ XR 治療期間如果發生新的感染症，應立即進行完整且適用於免疫不全病人的診斷性檢查，並施以適當的抗菌治療，此外也應密切監測病人的狀況。

建議注意有慢性肺部疾病史或患有間質性肺部疾病的病人，因其可能更易發生感染。

感染風險可能隨著淋巴球細胞減少程度的增加而提高，應考量以淋巴球細胞計數評估個別病人感染的風險。請參考建議之淋巴球細胞減少時的停藥與監測標準[*參見用法用量（3.1）*]。

結核病
在開始投予 XELJANZ XR 之前和投予 XELJANZ XR 期間，應根據適用之準則先對病人進行評估，並檢查是否患有潛伏性或活動性的感染症。

對有潛伏性或活動性結核病過往病史且無法確定是否已接受過適當療程的病人，以及潛伏性結核病檢驗呈陰性反應但有感染結核病之危險因子的病人，在投予 XELJANZ XR 之前也應考慮施以抗結核病治療。建議與治療結核病的專科醫師進行會診，這有助於判定個別病人是否適合接受抗結核病治療。

應密切地監測病人是否出現結核病的徵兆與症狀，包括開始治療前在潛伏性結核病感染檢驗中呈現陰性反應的病人。

對患有潛伏性結核病的病人，在投予 XELJANZ XR 前應先以標準的抗分枝桿菌療法進行治療。

病毒再活化
在 XELJANZ 的臨床研究中曾觀察到病毒再活化的現象，包括皰疹病毒再活化(如帶狀皰疹)的病例。接受過 XELJANZ 治療的病人中，曾有 B 型肝炎再活化的上市後案例通報。目前尚不確知 XELJANZ XR 對慢性病毒性肝炎再活化的影響。在篩檢時發現患有 B 型或 C 型肝炎的病人都被排除於臨床試驗之外。開始 XELJANZ XR 治療之前，應依據臨床準則進行病毒性肝炎篩檢。使用 XELJANZ XR 治療的病人發生帶狀皰疹風險會增加，並且似乎在日本與韓國使用 XELJANZ 治療的病人有較高的風險。

5.1.2 死亡
在一項大型、隨機針對 50 歲(含)以上，且具有至少 1 項心血管(CV)風險因子之類風濕性關節炎(RA)病人的上市後安全性試驗中(RA Safety Study 1)，觀察到相較於 TNF blockers 治療者，每日使用兩次 5 毫克或每日使用兩次 10 毫克 XELJANZ 具有更高的全因死亡發生率(rate of all-cause mortality)，包括心血管猝死。在該研究中觀察到每 100 人年(patient-years)每日兩次使用 5 毫克 XELJANZ 全因死亡發生率(rate of all-cause mortality)為 0.88；每日兩次使用 10 毫克 XELJANZ 全因死亡發生率(rate of all-cause mortality)為 1.23；使用 TNF blockers 治療者全因死亡發生率(rate of all-cause mortality)為 0.69*[參見副作用/不良反應-安全性試驗(8.2)]*。因此開立本藥品予病人前，應審慎評估其臨床效益及風險。

同時不建議以 10 毫克 XELJANZ 每日兩次(或每日一次以 22 毫克 XELJANZ)治療類風濕性關節炎(RA)、乾癬性關節炎(PsA)或僵直性脊椎炎(AS)*[參見用法用量(3.1)]*。

針對潰瘍性結腸炎(UC)治療，應使用達到/維持治療反應所需最低有效劑量與最短治療時間*[參見用法用量(3.1)]*。

5.1.3 惡性腫瘤與淋巴增生疾病
在 XELJANZ 的臨床研究中曾觀察到發生惡性腫瘤之案例，包括淋巴瘤(lymphomas)和實體瘤(solid cancers)*[參見副作用/不良反應(8.2)]*。

在 RA Safety Study 1 中，觀察到相較於 TNF blockers 治療者，每日使用兩次 5 毫克或每日使用兩次 10 毫克 XELJANZ 具有更高惡性腫瘤發生率(但不包括非黑色素瘤皮膚癌，NMSC)。在該研究中觀察到每 100 人年(patient-years)每日兩次使用 5 毫克 XELJANZ 惡性腫瘤發生率為 1.13，每日兩次使用 10 毫克 XELJANZ 惡性腫瘤發生率為 1.13，使用 TNF blockers 治療者惡性腫瘤發生率為 0.77。倘病人過去或現在具有吸煙習慣，可能會增加其發生率*[參見副作用/不良反應-安全性試驗(8.2)]*。

在該研究中觀察到相較於 TNF blockers 治療者，每日使用兩次 5 毫克或每日使用兩次 10 毫克 XELJANZ 具有更高淋巴癌及肺癌發生率，每 100 人年(patient-years)每日兩次使用 5 毫克 XELJANZ 淋巴瘤發生率為 0.07，每日兩次使用 10 毫克 XELJANZ 淋巴瘤發生率為 0.11，使用 TNF blockers 治療者淋巴瘤發生率為 0.02；每 100 人年(patient-years)每日兩次使用 5 毫克 XELJANZ 肺癌發生率為 0.48，每日兩次使用 10 毫克 XELJANZ 肺癌發生率為 0.59，使用 TNF blockers 治療者肺癌發生率為 0.27*[參見副作用/不良反應-安全性試驗(8.2)]*。

開立本藥品予已知患有惡性腫瘤(不包括已成功治療的 NMSC)病人，或是用藥期間發生惡性腫瘤的病人，以及過去或現在具有吸煙習慣病人時，應審慎評估其臨床效益及風險。因此不建議以 10 毫克 XELJANZ 每日兩次(或每日一次以 22 毫克 XELJANZ)治療類風濕性關節炎(RA)或乾癬性關節炎(PsA)*[參見用法用量(3.1)]*。

另針對新的腎臟移植病人所進行的第 2B 期對照性劑量範圍研究中，所有病人都以 basiliximab、高劑量皮質類固醇和 mycophenolic acid 類產品進行誘導治療，結果在 218 位使用 XELJANZ 治療的病人中一共觀察到 5 個發生 Epstein Barr 病毒相關性移植後淋巴增生疾病的病例(2.3%)，在 111 位使用 cyclosporine 治療的病人中則觀察到 0 個病例。

在臨床試驗和上市後調查觀察到惡性腫瘤的發生，包括但不限於肺癌、乳癌、黑色素瘤、攝護腺癌和胰臟癌。

非黑色素瘤皮膚癌（Non-Melanoma Skin Cancer, NMSC）
使用 XELJANZ 治療的病人曾有非黑色素瘤皮膚癌(NMSC)的報告。對於罹患皮膚癌風險較高的病人，建議定期接受皮膚檢查。在潰瘍性結腸炎族群中，接受 XELJANZ 10 毫克每日兩次的病人罹患非黑色素瘤皮膚癌的風險較高。

5.1.4 主要心血管不良事件

在 RA Safety Study 1 中，觀察到相較使用 TNF blockers 治療 50 歲 (含)以上，且具有至少 1 項心血管(CV)風險因子之類風濕性關節炎(RA)病人，每日使用兩次 5 或 10 毫克 XELJANZ 可能具有更高主要心血管不良事件(major adverse cardiovascular events，MACE)發生率，主要心血管不良事件定義包括心血管疾病死亡(cardiovascular death)、非致死性心肌梗塞(non-fatal myocardial infarction)及非致死性中風(non-fatal stroke)。在該研究中，觀察到每 100 人年(patient-years)每日兩次使用 5 毫克 XELJANZ MACE 發生率為 0.91，每日兩次使用 10 毫克 XELJANZ MACE 發生率為 1.11，使用 TNF blockers 治療者 MACE 發生率為 0.79；每 100 病人年(patient-years)每日兩次使用 5 毫克 XELJANZ 致死或非致死性心肌梗塞(fatal or non-fatal myocardial infarction)發生率為 0.36，每日兩次使用 10 毫克 XELJANZ 致死或非致死性心肌梗塞(fatal or non-fatal myocardial infarction)發生率為 0.39，使用 TNF blockers 治療者致死或非致死性心肌梗塞(fatal or non-fatal myocardial infarction)發生率為 0.2*[參見副作用/不良反應-安全性試驗(8.2)]*。倘病人過去或現在具有吸煙習慣，可能會增加其發生率。

因此開立本藥品予已知具有心血管病史病人，或過去或現在具有抽煙習慣病人時，應審慎評估其臨床效益及風險，並應告知病人發生心血管事件時之病癥及採取對應的措施，對於曾有心肌梗塞或中風史之病人不建議使用本藥品。不建議以 10 毫克 XELJANZ 每日兩次(或每日一次以 22 毫克 XELJANZ)治療類風濕性關節炎(RA)或乾癬性關節炎(PsA)*[參見用法用量(3.1)]*。

5.1.5 血栓

曾有使用 XELJANZ 和其他 Janus 激酶抑制劑 (用於治療發炎性疾病)病人發生血栓，包括肺栓塞(PE)、深層靜脈血栓(DVT)以及動脈血栓之案例。其中有許多嚴重事件，某些事件甚至導致死亡*[參見警語/注意事項(5.1.2)]*。

在 RA Safety Study 1 中，觀察到相較使用 TNF blockers 治療 50 歲(含)以上，且具有至少 1 項心血管(CV)風險因子之類風濕性關節炎(RA)病人，每日使用兩次 5 或 10 毫克 XELJANZ 可能具有更高血栓發生率。該研究中，觀察到每 100 人年(patient-years)每日兩次使用 5 毫克 XELJANZ DVT 發生率為 0.22，每日兩次使用 10 毫克 XELJANZ DVT 發生率為為 0.28，使用 TNF blockers 治療者 DVT 發生率為 0.16；每 100 人年(patient-years)每日兩次使用 5 毫克 XELJANZ PE 發生率為 0.18，每日兩次使用 10 毫克 XELJANZ PE 發生率為 0.49，使用 TNF blockers 治療者 PE 發生率為 0.05*[參見副作用/不良反應-安全性試驗(8.2)]*。

不建議以 10 毫克 XELJANZ 每日兩次(或每日一次以 22 毫克 XELJANZ)治療類風濕性關節炎、乾癬性關節炎或僵直性脊椎炎*[參見用法用量(3.1)]*。

在一項針對潰瘍性結腸炎病人的長期延伸試驗中，五位病人服用 XELJANZ 10 毫克每日兩次後被通報為肺栓塞案例，其中一位罹患末期癌症的病人死亡。

當病人出現血栓症狀時應立即進行評估，並讓出現血栓症狀的病人停用 XELJANZ XR。

應避免對血栓風險增加的病人使用 XELJANZ XR。針對潰瘍性結腸炎治療，應使用達到/維持治療反應所需的 XELJANZ XR 最低有效劑量與最短治療時間*[參見用法用量(3.1)]*。

5.1.6 胃腸穿孔

在針對 XELJANZ 所進行的臨床試驗中曾有發生胃腸穿孔事件的報告，但目前並不確知 JAK 抑制作用在這些事件中所扮演的角色。在這些臨床試驗中，許多類風濕性關節炎病人都有接受非類固醇抗發炎藥的背景治療。

在潰瘍性結腸炎病人的臨床試驗中，安慰劑組與 XELJANZ 組發生胃腸穿孔的頻率沒有可辨別之差異，且這其中許多人有接受類固醇的背景治療。

對發生胃腸穿孔之風險可能較高的病人(如有憩室炎病史的病人或服用非類固醇抗發炎藥)，使用 XELJANZ XR 時應謹慎。對出現新發生之腹部症狀的病人，應立即進行評估，以便早期發現胃腸穿孔*[參見副作用/不良反應(8.2)]*。

5.1.7 過敏

過去曾在使用 XELJANZ XR 的病人中，觀察到血管性水腫和蕁麻疹等可能代表藥物過敏的反應。有些事件為嚴重事件。如果發生嚴重過敏反應，應立即停用 tofacitinib，同時評估反應的可能成因 *[參見副作用/不良反應(8.3)]*。

5.1.8 接種疫苗

活性疫苗應避免與 XELJANZ XR 同時投予。活性疫苗接種與開始 tofacitinib 治療之間的間隔應符合現行關於免疫抑制劑的疫苗接種準則。

有一例案例發現接種活性減毒帶狀皰疹病毒疫苗（Zostavax）的 16 天後，及開始使用 tofacitinib 5 毫克每日 2 次治療的 2 天後，病人發生水痘帶狀皰疹病毒的疫苗菌種傳播。病人並無水痘感染的病史也沒有抗水痘抗體的產生，顯示病人從未感染過水痘病毒。經停用 tofacitinib，且病人以標準劑量的抗病毒藥物治療後該現象即恢復。

開始使用 XELJANZ XR 治療之前應先瞭解病人依現行免疫接種指引接種疫苗的最新狀態。

5.1.9 服用不變形緩釋劑型可能造成的胃腸道阻塞風險，如 XELJANZ XR

與任何其他不會變形之材質相同的是，對原本即患有嚴重腸胃道狹窄(病理性或醫源性)的病人施用 XELJANZ XR 時應謹慎。在已知有狹窄的病人中，曾有攝入其他採用不變形緩釋劑型的藥物後出現阻塞症狀的罕見案例。

5.1.10 使用於 65 歲以上族群

考慮到 65 歲以上病人使用本藥品可能會增加嚴重感染(serious infections)、心肌梗塞(myocardial infarction)、及惡性腫瘤(malignancies)之風險，因此本藥品應謹慎使用於 65 歲以上病人，並於無其他適當替代藥品或治療方案時方可考慮使用。

5.4 實驗室檢測

實驗室參數異常

淋巴球異常

使用 XELJANZ 治療時，暴藥一個月後會先出現淋巴球增多的現象，然後平均絕對淋巴球計數在 12 個月治療期間會逐漸下降至較基礎值低約 10%的程度。淋巴球計數低於 500 細胞/毫米 ^{3} 時，需要治療之感染症及嚴重感染症的發生率會隨之升高。

對淋巴球計數偏低(如低於 500 細胞/毫米 ^{3})的病人，應避免立即開始使用 XELJANZ XR 治療。對絕對淋巴球計數確定低於 500 細胞/毫米 ^{3} 的病人，不建議使用 XELJANZ XR 治療。

在基期應監測淋巴球計數，之後亦應每 3 個月監測一次。以淋巴球計數為依據的建議劑量調整方式*[請參見用法用量(3.1)]*。

嗜中性白血球減少（Neutropenia）

使用 XELJANZ 治療時，嗜中性白血球減少(低於 2000 細胞/毫米 ^{3})的發生率會較使用安慰劑時升高。

對嗜中性白血球計數偏低(如 ANC 低於 1000 細胞/毫米 ^{3})，應避免立即開始使用 XELJANZ XR 治療。當發生 ANC 在 500 至 1000 細胞/毫米 ^{3} 時，應暫時停用 XELJANZ XR，直到 ANC 高於或等於 1000 細胞/毫米 ^{3}。對病人發生 ANC 低於 500 細胞/毫米 ^{3}，不建議使用 XELJANZ XR 治療。

在基期及開始治療 4-8 週後應監測嗜中性白血球計數，之後亦應每 3 個月監測一次。以 ANC 檢測結果為依據的建議劑量調整方式*[請參見用法用量(3.1)]*。

貧血（Anemia）

對血紅素濃度偏低(如低於 9 g/dL)的病人，應避免立即開始使用 XELJANZ XR 治療。對在治療期間發生血紅素濃度低於 8 g/dL 或血紅素濃度降低幅度大於 2 g/dL 之現象的病人，應暫時停止使用 XELJANZ XR 治療。

在基期及開始治療 4-8 週後應監測血紅素，之後亦應每 3 個月監測一次。以血紅素檢測結果為依據的建議劑量調整方式*[請參見用法用量(3.1)]*。

肝臟酵素升高

和安慰劑相比較，使用XELJANZ治療時，肝臟酵素升高的發生率會上升。這些異常現象大部份都是發生於使用背景DMARD (主要為methotrexate)治療的研究。

建議定期監視肝功能檢驗的結果，並及時探查肝臟酵素升高的導因，藉以確認可能發生藥物誘發性肝臟損害的病例。如果懷疑發生藥物誘發性肝臟損害，應暫時停用 XELJANZ XR，直到這項診斷排除為止。

脂質升高

使用 XELJANZ 治療會伴隨出現劑量依賴之脂質參數升高的現象，包括總膽固醇、低密度脂蛋白(LDL)膽固醇、以及高密度脂蛋白(HDL)膽固醇。最大影響通常都會在 6 週之內出現。LDL/HDL 膽固醇比值沒有出現臨床相關性變化。目前尚未評估過這

些脂質參數升高現象對心血管罹病率及死亡率的影響。

在開始使用 XELJANZ XR 治療約 4-8 週後，應進行脂質參數評估。

應依據高血脂症的臨床治療指引[如：國家膽固醇教育計劃(NCEP)]來控制病人的狀況。

6. 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

風險概要

孕婦使用 XELJANZ 的現有資料不足以確立 XELJANZ 具有重大出生缺陷、流產、不良於母體或胎兒結果相關的藥物風險。在懷孕時，類風濕性關節炎及潰瘍性結腸炎會對母親及胎兒產生相關風險(參見臨床考量)。在動物生殖研究中，在懷孕的大鼠及兔子於器官形成期分別給予相當於 73 倍與 6.3 倍最大建議劑量 10 毫克每日兩次的 tofacitinib 暴藥量，發現具胎兒致死作用及致畸作用。此外，在大鼠的週產期前後研究中，給予相當於 73 倍建議劑量 5 毫克每日兩次與約相當於 36 倍最大建議劑量之 10 毫克每日兩次的 tofacitinib 暴藥量會造成存活子代大小、產後存活率和幼胎的體重減少*(參見數據)*。

適應症族群的重大出生缺陷與流產之估計背景風險為未知。所有的懷孕都有重大出生缺陷、流產或其他不良結果的背景風險。美國一般族群的重大出生缺陷與流產背景風險比例分別為臨床確認懷孕的 2 至 4%以及 15 至 20%。

臨床考量

疾病相關母體及/或胚胎/胎兒風險

已發表數據表示，患有類風濕性關節炎或潰瘍性結腸炎婦女的疾病活動性增加與發生不良懷孕結果的風險相關。不良懷孕結果包括早產(早於懷孕 37 週)、低出生體重(少於 2500 克)嬰兒，以及出生時胎兒小於妊娠年齡(small for gestational age)。

數據

動物數據

一項大鼠的胚胎胎兒發育研究顯示，懷孕大鼠在胚胎器官形成期接受tofacitinib約相當於146倍建議劑量5毫克每日兩次，以及在約相當於73倍最大建議劑量10毫克每日兩次的暴藥量下(100毫克/公斤/日的大鼠口服劑量，以AUC為基礎)，tofacitinib具有致畸性。致畸作用包括外部組織畸形與軟組織畸形(分別為全身水腫與膜性心室中隔缺損)，以及骨骼畸形或變異(無頸弓；股骨、腓骨、肱骨、橈骨、肩胛骨、脛骨及尺骨彎曲；胸骨裂；無肋骨；股骨畸形；肋骨分叉；肋骨融合；胸椎融合；以及半中心胸椎椎體畸形)。此外，著床後流產率也有升高的現象(包括初期與後期胚胎再吸收)，並因而導致活產數減少。胎兒平均體重有降低的現象。在大鼠的研究中，於約相當於58倍建議劑量5毫克每日兩次，以及於約相當於29倍最大建議劑量10毫克每日兩次的暴藥量下(30毫克/公斤/日的懷孕大鼠口服劑量，以AUC為基礎)，並未發現任何發育毒性。

兔子的胚胎胎兒發育研究顯示，懷孕兔子在胚胎器官形成期接受tofacitinib約相當於13倍建議劑量5毫克每日兩次，以及在約相當於6.3倍最大建議劑量10毫克每日兩次的暴藥量下(30毫克/公斤/日的兔子口服劑量，以AUC為基礎)，tofacitinib具有致畸性，但並無任何發生母體毒性反應的跡象。致畸作用包括胸腹裂、臍突出、膜性心室中隔缺損、顱骨/骨骼畸形(小口症、小眼症)、以及中線和尾部缺損。此外，與後期胚胎再吸收相關的著床後流產率也有增加的現象。在兔子的研究中，於約相當於3倍建議劑量5毫克每日兩次，以及在約相當於1.5倍最大建議劑量10毫克每日兩次的暴藥量下(10毫克/公斤/日的懷孕兔子口服劑量，以AUC為基礎)，並未發現任何發育毒性。

在一項大鼠的週產期前後發育研究中，懷孕大鼠從懷孕第 6 天至哺乳第 20 天接受 tofacitinib 約相當於 73 倍建議劑量 5 毫克每日兩次，以及於約相當於 36 倍最大建議劑量 10 毫克每日兩次的暴藥量下(50 毫克/公斤/日的大鼠口服劑量，以 AUC 為基礎)曾觀察到活產仔鼠體型減小、出生後存活率降低及仔鼠體重減輕的現象。在大鼠的研究中，於約相當於 17 倍建議劑量 5 毫克每日兩次，以及於約相當於 8.3 倍最大建議劑量 10 毫克每日兩次的暴藥量下(10 毫克/公斤/日的大鼠口服劑量，以 AUC 為基礎)，F1 代仔鼠的行為與學習評估結果、性成熟作用或交配與生下能夠成活之 F2 代仔鼠的能力皆未受到任何影響。

6.2 哺乳

風險概要

目前尚無資料顯示tofacitinib是否會分泌進入人類的乳汁、也沒有資料顯示tofacitinib對母乳餵哺嬰兒造成的影響，或對母乳分泌造成影響的相關數據。Tofacitinib會出現於哺乳大鼠的乳汁中*(參見數據)*。若一種藥物會出現在動物乳汁中，很有可能也會出現在人類乳汁中。考量接受以XELJANZ XR治療的成人病人曾發生嚴重不良反應，如嚴重感染風險增加，告知病人在治療期間及接受最後一劑藥物後至少36小時內不要餵哺母乳(約6個排除半衰期)。

數據

給予哺乳大鼠 tofacitinib 之後，乳汁內 tofacitinib 的濃度會隨時間與血清內的濃度平行，且其在所測量的所有時間點皆比母體血清內高約 2 倍。

6.3 有生育能力的女性與男性

避孕

女性

在動物生殖研究中，tofacitinib 在 AUC 約相當於 13 倍建議劑量 5 毫克每日兩次的暴藥量下，以及在約相當於 6.3 倍最大建議劑量 10 毫克每日兩次的暴藥量下會導致不良胚胎-胎兒結果*[參見特殊族群注意事項(6.1)]*。

然而，並不確定這些動物實驗發現與接受建議臨床治療劑量之具生育能力婦女之間的關聯性。應為具生育能力的婦女考量懷孕計畫與避孕。

生育力

女性
根據在大鼠中的發現，XELJANZ XR 的治療可能導致具生育能力婦女的生育力降低。目前未知此影響是否可逆*[參見臨床前安全性資料(10.3)]*。

6.4 小兒
XELJANZ XR 用於兒科病人的安全性及有效性尚未確立。

6.5 老年人
在試驗 I 至 V 所收納的 3315 位類風濕關節炎病人中，共有 505 位為 65 歲(含)以上的類風濕性關節炎病人，其中並包括 71 位 75 歲(含)以上的病人。在接受 XELJANZ 治療的 65 歲(含)以上的病人中，嚴重感染症的發生頻率要高於 65 歲以下的病人。

在潰瘍性結腸炎臨床試驗計劃內接受 XELJANZ 治療的 1156 位病人中，共有 77 位病人(7%)年齡等於或大於 65 歲。年齡大於及等於 65 歲的人數不足以判定他們與較年輕病人的治療反應是否有所差異。

由於老年族群中的感染症發生率一般而言都較高，因此在治療老年人時應謹慎*[參見警語/注意事項(5.1.1)]*。

6.6 肝功能不全
重度肝功能不全
目前尚未於重度肝功能不全的病人中研究 XELJANZ；因此，重度肝功能不全的病人不建議使用 XELJANZ。

中度肝功能不全
接受 XELJANZ 治療的中度肝功能不全病人的血液 tofacitinib 濃度高於接受 XELJANZ 治療的肝功能正常病人*[參見藥物動力學特性(11)]*。較高的血液濃度可能會增加某些不良反應的風險，因此，中度肝功能不全病人建議調整 XELJANZ XR 的劑量*[參見用法用量(3.1)]*。

輕度肝功能不全
輕度肝功能不全病人無須調整 XELJANZ 劑量。

B 型肝炎或 C 型肝炎血清學
目前尚未對 B 型肝炎病毒或 C 型肝炎病毒血清學檢查呈陽性反應的病人研究過使用 XELJANZ 的安全性與療效。

6.7 腎功能不全
中度與重度腎功能不全
與腎功能正常病人相比，接受 XELJANZ 治療的中度或重度腎功能不全病人有較高的 tofacitinib 濃度。因此，建議對中度或重度腎功能不全病人（包括但不限於正在接受血液透析的重度功能不全病人）進行 XELJANZ XR 劑量調整*[參見用法用量(3.1)]*。

輕度腎功能不全

輕度腎功能不全病人無須調整劑量。

6.8 其他族群

糖尿病病人之使用

由於糖尿病族群中的感染發生率一般都較高，因此在治療糖尿病病人時應謹慎。

7. 交互作用

表 3 列出與 XELJANZ XR 同時使用時會出現重要臨床交互作用的藥物，以及預防或處理這些交互作用的方法。

表 3：與以下藥物併用時會對 XELJANZ XR 產生臨床相關之交互作用影響

強效 CYP3A4 抑制劑(如 ketoconazole)	
臨床效應	Tofacitinib 暴藥量升高
介入方式	建議調整 XELJANZ XR 劑量 *[參見用法及用量(3)、藥物動力學特性、圖 3(11)]*
中效 CYP3A4 抑制劑合併強效 CYP2C19 抑制劑(如 fluconazole)	
臨床效應	Tofacitinib 暴藥量升高
介入方式	建議調整 XELJANZ XR 劑量 *[參見用法及用量(3)、藥物動力學特性、圖 3(11)]*
強效 CYP3A4 誘導劑(如 rifampin)	
臨床效應	Tofacitinib 暴藥量降低且可能導致臨床反應的降低或喪失
介入方式	不建議與 XELJANZ XR 合併使用 *[參見藥物動力學特性、圖 3(11)]*
免疫抑制劑(如 azathioprine、tacrolimus、cyclosporine)	
臨床效應	有免疫抑制作用增強的風險；目前尚無針對類風濕性關節炎、乾癬性關節炎、僵直性脊椎炎或潰瘍性結腸炎病人進行併用生物性 DMARDs 或強效免疫抑制劑的研究。
介入方式	不建議與 XELJANZ XR 合併使用 *[參見適應症(2)、藥物動力學特性、圖 3(11)]*

8. 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

下列臨床顯著不良反應已在其他章節說明：

- 嚴重感染*[參見警語/注意事項(5.1.1)]*
- 死亡*[參見警語/注意事項(5.1.2)]*
- 惡性腫瘤與淋巴增生疾病*[參見警語/注意事項(5.1.3)]*
- 重大心血管不良事件*[參見警語/注意事項(5.1.4)]*
- 血栓*[參見警語/注意事項(5.1.5)]*
- 胃腸穿孔*[參見警語/注意事項(5.1.6)]*
- 過敏*[參見警語/注意事項(5.1.7)]*
- 實驗室參數異常*[參見警語/注意事項(5.1.8)]*

8.2 臨床試驗經驗

由於臨床試驗的進行條件差異很大，因此，在一種藥物之臨床試驗中所觀察到的不良反應發生率不可直接和另一種藥物之臨床試驗中的發生率進行比較，也可能無法

預測臨床實務上在較廣泛之病人族群中所見的發生率。

類風濕性關節炎

以下段落描述的臨床試驗係以 XELJANZ 進行。在臨床試驗有探討 XELJANZ 的其他劑量，然 XELJANZ XR 的建議劑量為 11 毫克每日一次。不建議以 XELJANZ 10 毫克每日兩次的劑量方案治療類風濕性關節炎*[請參見用法用量(3.1)]*。在 RA 安全性試驗 1 中，1455 名病人接受 XELJANZ 5 毫克每日兩次治療，1456 名病人接受 XELJANZ 10 毫克每日兩次治療，1451 名病人接受 TNF 阻斷劑治療，治療持續時間中位數為 4.0 年*[請參見副作用/不良反應-安全性試驗(8.2)]*。

以下資料係源自兩項第 2 期及五項第 3 期的雙盲、安慰劑對照性、多中心研究。在這些研究中，病人於隨機分組後分別接受 XELJANZ 5 毫克每日兩次(292 位病人)或 10 毫克每日兩次(306 位病人)之單一療法的治療，或是接受 XELJANZ 5 毫克每日兩次(1044 位病人)或 10 毫克每日兩次(1043 位病人)合併 DMARDs (包括 methotrexate)的治療，或是接受安慰劑治療(809 位病人)的治療。這 7 項安慰劑對照性研究的計劃書都規定，接受安慰劑治療的病人在第 3 個月或第 6 個月時可依病人的反應(以疾病活動性未獲控制為評估基礎)或研究設計改成使用 XELJANZ 治療，所以不良事件並不一定能夠明確地歸因於所提供的治療。因此，有些後續的分析便將安慰劑組與 XELJANZ 組中的在特定期間因研究設計或病人反應而從安慰劑改成使用 XELJANZ 治療的病人納入分析。安慰劑與 XELJANZ 之間的比較係以最初 3 個月的暴藥結果為基礎，XELJANZ 5 毫克每日兩次與 XELJANZ 10 毫克每日兩次之間的比較則是以最初 12 個月的暴藥結果為基礎。

長期安全性研究的受試族群包括所有曾參與一項雙盲安慰劑對照研究(包括較早期的發展階段研究)，然後又參與兩項長期安全性研究中之一項研究的病人。這項長期安全性研究的設計允許依據臨床判斷調整 XELJANZ 的劑量。此設計也限制了劑量層面的長期安全性數據的詮釋。

最為常見的嚴重不良反應為嚴重感染症*[參見警語/注意事項(5.1.1)]*。

在雙盲安慰劑對照研究的第 0 至 3 個月暴藥期間，使用 XELJANZ 治療之病人因發生任何不良反應而停止治療的病人比例為 4%，在使用安慰劑治療的病人中則為 3%。

<u>所有感染症</u>

在這 7 項安慰劑對照性研究的第 0-3 個月暴藥期間，5 毫克每日兩次組與 10 毫克每日兩次組中的整體感染症發生率分別為 20%與 22%，安慰劑組則為 18%。

使用 XELJANZ 時最常通報的感染症為上呼吸道感染、鼻咽炎與尿道感染(發生率分別為 4%、3%與 2%)。

嚴重感染

在這 7 項安慰劑對照性研究的第 0-3 個月暴藥期間，有 1 位(每 100 個病人年數 0.5 例)接受安慰劑治療的病人及 11 位(每 100 個病人年數 1.7 例)接受 XELJANZ 5 毫克或 10 毫克每日兩次治療的病人通報發生嚴重感染。XELJANZ 5 毫克每日兩次組與

10 毫克每日兩次組合併計算後再與安慰劑組相減的治療組間比率差異(及相對應的95%信賴區間)為每 100 個病人年數 1.1 (-0.4, 2.5)例。

在這 7 項安慰劑對照性研究的第 0-12 個月暴藥期間，有 34 位(每 100 個病人年數 2.7 例)接受 XELJANZ 5 毫克每日兩次治療的病人及 33 位(每 100 個病人年數 2.7 例)接受 10 毫克每日兩次治療的病人通報發生嚴重感染。XELJANZ 10 毫克每日兩次組與 XELJANZ 5 毫克每日兩次組相減的 XELJANZ 劑量組間比率差異(及相對應的95%信賴區間)為每 100 個病人年數-0.1 (-1.3, 1.2)例。

最為常見的嚴重感染症包括肺炎、蜂窩性組織炎、帶狀皰疹、與泌尿道感染 *[參見警語/注意事項(5.1.1)]*。

結核病
在這 7 項安慰劑對照性研究的第 0-3 個月暴藥期間，接受安慰劑、XELJANZ 5 毫克每日兩次或 XELJANZ 10 毫克每日兩次治療的病人皆無發生結核病的報告。

在這 7 項安慰劑對照性研究的第 0-12 個月暴藥期間，有 0 位(每 100 個病人年數 2.7 例)接受 XELJANZ 5 毫克每日兩次治療的病人及 6 位(每 100 個病人年數 0.5 例)接受 10 毫克每日兩次治療的病人通報發生結核病。XELJANZ 10 毫克每日兩次組與 XELJANZ 5 毫克每日兩次組相減的 XELJANZ 劑量組間比率差異(及相對應的 95%信賴區間)為每 100 個病人年數 0.5 (0.1, 0.9)例。

也有發生瀰漫性結核病的病例報告。在診斷確定發生結核病之前的中位 XELJANZ 暴藥時間為 10 個月(範圍：152 至 960 天) *[參見警語/注意事項(5.1.1)]*。

伺機性感染(不包括結核病)
在這 7 項安慰劑對照性研究的第 0-3 個月暴藥期間，接受安慰劑、XELJANZ 5 毫克每日兩次或 XELJANZ 10 毫克每日兩次治療的病人皆無發生伺機性感染的報告。

在這 7 項安慰劑對照性研究的第 0-12 個月暴藥期間，有 4 位(每 100 個病人年數 0.3 例)接受 XELJANZ 5 毫克每日兩次治療的病人及 4 位(每 100 個病人年數 0.3 例)接受 10 毫克每日兩次治療的病人通報發生伺機性感染。XELJANZ 10 毫克每日兩次組與 XELJANZ 5 毫克每日兩次組相減的 XELJANZ 劑量組間比率差異(及相對應的 95%信賴區間)為每 100 個病人年數 0 (-0.5, 0.5)例。

在診斷確定發生伺機性感染之前的中位 XELJANZ 暴藥時間為 8 個月(範圍：41 至 698 天) *[參見警語/注意事項(5.1.1)]*。

<u>惡性腫瘤</u>
在這 7 項安慰劑對照性研究的第 0-3 個月暴藥期間，有 0 位接受安慰劑治療的病人及 2 位(每 100 個病人年數 0.3 例)接受 XELJANZ 5 毫克或 10 毫克每日兩次治療的病人通報發生惡性腫瘤(不包括 NMSC)。XELJANZ 5 毫克與 10 毫克每日兩次組合併計算後再與安慰劑組相減的治療組間比率差異(及相對應的 95%信賴區間)為每 100 個病人年數 0.3 (-0.1, 0.7)例。

在這 7 項安慰劑對照性研究的第 0-12 個月暴藥期間，有 5 位(每 100 個病人年數 0.4 例)接受 XELJANZ 5 毫克每日兩次治療的病人及 7 位(每 100 個病人年數 0.6 例)接受 10 毫克每日兩次治療的病人通報發生惡性腫瘤(不包括 NMSC)。XELJANZ 10 毫克每日兩次組與 XELJANZ 5 毫克每日兩次組相減的 XELJANZ 劑量組間比率差異(及相對應的 95%信賴區間)為每 100 個病人年數 0.2 (-0.4, 0.7)例。這些惡性腫瘤中有一例為一位使用 XELJANZ 10 毫克每日兩次治療的病人在第 0-12 個月期間所發生的淋巴瘤。

最為常見的惡性腫瘤類型(包括在長期延長研究期間所觀察到的惡性腫瘤)為肺癌和乳癌，其次為胃癌、大腸直腸癌、腎細胞癌、前列腺癌、淋巴瘤、以及惡性黑色素瘤*[參見警語/注意事項(5.1.3)]*。

實驗室檢驗異常

淋巴球減少（Lymphopenia）
在安慰劑對照性臨床研究的最初 3 個月暴藥期間，XELJANZ 5 毫克每日兩次組與 10 毫克每日兩次組共有 0.04%的病人發生絕對淋巴球計數確定降低至 500/毫米 ^{3} 以下的現象。

淋巴球計數確定低於 500/毫米 ^{3} 時，需要治療之感染症及嚴重感染症的發生率會隨之升高*[參見警語/注意事項(5.1.8)]*。

嗜中性白血球減少
在安慰劑對照性臨床研究的最初 3 個月暴藥期間，XELJANZ 5 毫克每日兩次組與 10 毫克每日兩次組共有 0.07%的病人發生 ANC 確定降低至 1000/毫米 ^{3} 以下的現象。

在任何治療組中皆未發現 ANC 確定降低至 500/毫米 ^{3} 以下的現象。

嗜中性白血球減少與嚴重感染症的發生率之間並無任何明確的關聯性。

在長期安全性研究的受試族群中，ANC 確定降低的模式與發生率和在安慰劑對照性臨床研究中所見者相符合*[參見警語/注意事項(5.1.8)]*。

肝臟酵素升高
在使用 XELJANZ 治療的病人中曾觀察到肝臟酵素確定升高超過正常值上限 3 倍(3 倍 ULN)的現象。對出現肝臟酵素升高之現象的病人，應調整治療的方式，如降低併用之 DMARD 的劑量、暫時停用 XELJANZ、或降低 XELJANZ 的劑量，以使肝臟酵素降低或恢復正常。

在安慰劑對照性單一治療研究(0-3 個月)中，安慰劑組、XELJANZ 5 毫克每日兩次組及 10 毫克每日兩次組之間在 ALT 或 AST 升高的發生率方面並無任何差異。

在安慰劑對照性背景 DMARD 研究(0-3 個月)中，接受安慰劑、5 毫克及 10 毫克每日兩次之劑量治療的病人分別有 1.0%、1.3%及 1.2%出現 ALT 升高超過 3 倍 ULN

的現象。在這些研究中，接受安慰劑、5 毫克及 10 毫克每日兩次之劑量治療的病人分別有 0.6%、0.5%及 0.4%出現 AST 升高超過 3 倍 ULN 的現象。

有一位使用XELJANZ 10毫克每日兩次治療約2.5個月的病人通報發生藥物誘發性肝臟損害。該病例係出現有症狀的AST與ALT升高超過3倍ULN的現象，以及膽紅素升高超過2倍ULN的現象，並須住院治療及進行肝臟切片檢查。

脂質升高
在安慰劑對照性臨床試驗中，曾在暴藥 1 個月後觀察到與劑量相關的脂質參數(總膽固醇、LDL 膽固醇、HDL 膽固醇、三酸甘油脂)升高的現象，後續則一直維持穩定狀態。在安慰劑對照性臨床研究之最初 3 個月暴藥期間的脂質參數變化摘述如下：

- XELJANZ 5 毫克每日兩次組中的平均 LDL 膽固醇升高了 15%，XELJANZ 10 毫克每日兩次組則升高了 19%。
- XELJANZ 5 毫克每日兩次組中的平均 HDL 膽固醇升高了 10%，XELJANZ 10 毫克每日兩次組則升高了 12%。
- 在接受 XELJANZ 治療的病人中，平均 LDL/HDL 比值基本上並無變化。

在一項安慰劑對照性臨床試驗中，LDL 膽固醇與 ApoB 升高的現象在使用 statin 類藥物治療後都可下降至治療前的程度。

在長期安全性研究的受試族群中，脂質參數升高的情形和在安慰劑對照性臨床研究中所見者相符合。

血清肌酸酐升高
在安慰劑對照性臨床試驗中，曾在使用XELJANZ治療期間觀察到與劑量相關的血清肌酸酐升高的現象。在12個月綜合安全性分析中，血清肌酸酐的平均升高幅度為<0.1 mg/dL；不過，在長期延長研究中，隨著暴藥時間延長，有高達2%的病人因計劃書預設的肌酸酐較基礎值升高超過50%的停藥標準而停止使用XELJANZ治療。目前並不確知所觀察到之血清肌酸酐升高現象的臨床意義。

<u>其他不良反應</u>
在接受 XELJANZ 5 毫克每日兩次或 10 毫克每日兩次治療之病人中的發生率為 2%或更高，且較接受安慰劑(合併或未合併 DMARD)治療之病人中的觀察結果高出至少 1%的不良反應如表 4 所示。

表 4：在接受 XELJANZ 合併或未合併 DMARDs 治療(0-3 個月)之類風濕性關節炎病人中常見的不良反應*

	XELJANZ 5 毫克每日兩次	**XELJANZ 10 毫克每日兩次****	**安慰劑**
不良反應	**N = 1336 (%)**	**N = 1349 (%)**	**N = 809 (%)**
上呼吸道感染	4	4	3
鼻咽炎	4	3	3
腹瀉	4	3	2

頭痛	4	3	2
高血壓	2	2	1

N 表示在 7 項安慰劑對照性臨床試驗中接受隨機分組與治療的病人

*發生於大於等於 2%之 XELJANZ 任一劑量之治療組且較安慰劑組中的結果高出至少 1%。

**類風濕性關節炎之 XELJANZ 建議使用劑量為 5 毫克每日兩次*[請參見用法用量(3.1)]*。

在安慰劑對照性試驗與開放性延長研究中所發生的其他不良反應包括：

血液與淋巴系統疾患：貧血
感染和寄生蟲感染：憩室炎
代謝與營養疾患：脫水
精神疾患：失眠
神經系統疾患：感覺異常
呼吸道、胸腔與縱膈疾患：呼吸困難、咳嗽、鼻竇充血、間質性肺部疾病(病例只限於發生在類風濕性關節炎病人且有些為致死性)
胃腸道疾患：腹痛、消化不良、嘔吐、胃炎、噁心
肝膽疾患：脂肪肝
皮膚與皮下組織疾患：皮疹、紅斑、搔癢
肌肉骨骼、結締組織與骨骼疾患：肌肉骨骼疼痛、關節痛、肌腱炎、關節腫脹
良性、惡性和未明性質之腫瘤 (包括囊腫與瘜肉)：非黑色素瘤皮膚癌
全身性疾患與投藥部位症狀：發熱、疲倦、周邊水腫

<u>未曾接受 Methotrexate 治療之病人的臨床經驗</u>
試驗 RA-VI 為未曾接受 Methotrexate 治療之病人的活性藥物對照臨床試驗*[參見臨床試驗資料(12)]*。此類病人的安全經驗與試驗 RA-I 至 V 一致。

安全性試驗
一項隨機開放式(open-label)試驗(RA Safety Study 1；NCT02092467)中，比較在 50 歲(含)以上，且具有至少 1 項心血管(CV)風險因子之類風濕性關節炎(RA)病人，使用 TNF blockers (N=1451)，與每日使用兩次 5 毫克 XELJANZ (N=1455)，每日使用兩次 10 毫克 XELJANZ (N=1456)治療者之安全性。本次臨床試驗之共同主要療效指標(co-primary endpoints)以 MACE (定義包括 cardiovascular death、non-fatal myocardial infarction 及 non-fatal stroke)及惡性腫瘤為主。對於個別共同主要療效指標，此臨床試驗將使用 XELJANZ 與 TNF blockers 之風險比，預先設定以 1.8 作為風險臨界值，並具有獨立委員會依據預定標準對於共同主要療效指標進行判定。本臨床試驗屬事件驅動(event driven)模式，對於病人進行追蹤，直到收集足夠之主要終點結果事件。其他終點(endpoint)包括死亡率(mortality)、嚴重感染(serious infections)及血栓等。整體研究時間中位數為 4 年。

病人平均年齡為 61 歲（範圍：50 至 88 歲）。多數病人為女性(78%)及高加索人(77%)，罹患 RA 時間平均為 10 年，具腫脹和疼痛症狀之中位數時間分別為 11 及 15。心血管風險因子包括過去或現在具有吸煙習慣(48%)、高血壓(66%)、高密度脂蛋白<40 mg/dL(12%)、糖尿病(17%)、具有早發性冠狀動脈心臟病家族史(15%)、與

RA 相關關節疾病(37%)，及冠狀動脈心臟病病史(11%)。

不劣性試驗(non-inferiority criterion)中，使用 XELJANZ 與 TNF blockers 風險比之 95%信賴區間(CI)上限已超過原定 1.8 (對於 MACE，95% CI 上限為 1.94；不包括 NMSC 之惡性腫瘤，95% CI 上限為 2.09）。

下表為本臨床試驗中個別共同主要療效指標及其他終點研究結果。顯示相較於 TNF blockers 治療者，以每日兩次使用 5 或 10 毫克 XELJANZ，其死亡、MACE、惡性腫瘤、嚴重感染和血栓風險皆有增加。

表 5：RA Safety Study 1 試驗結果

臨床試驗終點	**每天兩次 5 毫克 XELJANZ N=1455 PY=5490**	**每天兩次 10 毫克 XELJANZ N=1456 PY=5298**	**TNF Blocker N=1451 PY=5468**
MACE, n [IR] HR (95% CI)*	50 [0.91] 1.16 (0.77, 1.74)	59 [1.11] 1.41 (0.95, 2.10)	43 [0.79]
MI,† n [IR] HR (95% CI)*	20 [0.36] 1.81 (0.87, 3.79)	21 [0.39] 1.97 (0.95, 4.09)	11 [0.20]
Stroke, † n [IR] HR (95% CI)*	18 [0.33] 0.89 (0.47, 1.69)	21 [0.39] 1.08 (0.59, 2.00)	20 [0.36]
Cardiovascular Death, n [IR] HR (95% CI)*	18 [0.32] 1.20 (0.60, 2.37)	25 [0.47] 1.71 (0.90, 3.24)	15 [0.27]
Malignancies Excl. NMSC, n [IR] HR (95% CI)*	62 [1.13] 1.47 (1.00, 2.18)	60 [1.13] 1.48 (1.00, 2.19)	42 [0.77]
Malignancies Excl. NMSC (among current and past smokers)††	41 [1.53]	48 [1.91]	25 [0.99]
HR (95% CI)*	1.55 (0.94, 2.55)	1.94 (1.19, 3.14)	
All Death HR (95% CI)*	49 [0.88] 1.29 (0.84, 1.96)	66 [1.23] 1.79 (1.20, 2.66)	38 [0.69]
Serious Infections HR (95% CI)*	155 [2.95] 1.17 (0.93, 1.47)	184 [3.65] 1.44 (1.15, 1.80)	133 [2.52]
DVT HR (95% CI)*	12 [0.22] 1.33 (0.56, 3.15)	15 [0.28] 1.72 (0.75, 3.92)	9 [0.16]

PE HR (95% CI)*	10 [0.18] 3.32 (0.91, 12.08)	26 [0.49] 8.95 (2.71, 29.56)	3 [0.05]
VTE HR (95% CI)*	18 [0.33] 1.50 (0.72, 3.10)	36 [0.68] 3.10 (1.61, 5.96)	12 [0.22]
ATE HR (95% CI)*	51 [0.93] 1.13 (0.76, 1.69)	55 [1.04] 1.26 (0.85, 1.87)	45 [0.83]
TE HR (95% CI)*	67 [1.23] 1.19 (0.84, 1.70)	86 [1.65] 1.60 (1.14, 2.23)	56 [1.03]

備註：數據監測委員會出自安全性考量，停用每天兩次以 10 毫克 XELJANZ 治療方式，並將使用前述治療方式之病人轉為以每天兩次 5 毫克 XELJANZ。「每天兩次以 10 毫克 XELJANZ 治療」欄包括所有隨機分配之病人所發生事件。不建議以 10 毫克 XELJANZ 每日兩次(或每日一次以 22 毫克 XELJANZ)治療 RA 或 PsA *[參見用法用量(3.1)]*。

N：病人人數；n：事件發生人數；IR：每 100 人年(PY)發生率。

†包括致死和非致死之 MI 及中風事件。

††包括過去或現在具有吸煙習慣病人之惡性腫瘤(除 NMSC 外)數據及分析。共有 720 名過去或現在具有吸煙習慣病人隨機接受每天兩次以 5 毫克 XELJANZ 治療，704 名接受每天兩次以 10 毫克 XELJANZ 治療，679 名接受 TNF blocker 治療。

*XELJANZ 與 TNF blockers HR 之 95% CI (Univariate Cox Proportional Hazard Model)。

NMSC：非黑色素瘤皮膚癌；MACE：主要心血管事件；HR：風險比；DVT：深部靜脈栓塞；PE：肺栓塞；VTE：靜脈栓塞，首次 VTE 定義為合併已判定之 DVT 及 PE；ATE：動脈血栓栓塞；TE：血栓，首次血栓定義為合併已判定為 VTE 與未判定之 ATE。

淋巴瘤與肺癌為 RA Safety Study 1 中惡性腫瘤之一個子群體，相較於 TNF blockers 治療者，每日兩次以 5 毫克或 10 毫克 XELJANZ 治療者具有更高發生率。共有 4 例接受每天兩次以 5 毫克 XELJANZ 治療後發生淋巴瘤，6 例接受每天兩次以 10 毫克 XELJANZ 治療後發生淋巴瘤及 1 例接受 TNF blocker 治療後發生淋巴瘤之病例（IR 分別為每 100 PY 0.07、0.11 及 0.02）。過去或現在具有吸煙習慣病人中，共有 13 例接受每天兩次以 5 毫克 XELJANZ 治療後發生肺癌，15 例接受每天兩次以 10 毫克 XELJANZ 治療後發生肺癌及 7 例接受 TNF blocker 治療後發生肺癌之病例（IR 分別為每 100 PY 0.48、0.59 及 0.27）。

因此不建議以 10 毫克 XELJANZ 每日兩次(或每日一次以 22 毫克 XELJANZ)治療 RA 或 PsA*[參見用法用量(3.1)]*。

乾癬性關節炎

兩項雙盲 3 期臨床試驗已對 5 毫克每日兩次 XELJANZ 及 10 毫克每日兩次 XELJANZ 在活動性乾癬性關節炎（PsA）病人中進行了研究。雖然也曾進行其他 XELJANZ 劑量研究，但 XELJANZ 的建議劑量為 5 毫克每日兩次。XELJANZ XR 的建議劑量為 11 毫克每日一次。不建議以 XELJANZ 10 毫克每日兩次的劑量治療乾癬性關節炎*[請參見用法用量(3.1)]*。

PsA-I 試驗(NCT01877668)為一項為期 12 個月的試驗，試驗納入了對非生物性的 DMARD 未產生適當治療反應且未接受過 TNF 阻斷劑治療的病人。PsA-I 試驗包括一段為期 3 個月的安慰劑對照期，也包括為期 12 個月每 2 週一次皮下注射 adalimumab 40 毫克的治療期。

PsA-II 試驗(NCT01882439)為一項為期 6 個月的試驗，試驗納入至少對一種核准的 TNF 阻斷劑未產生適當治療反應的病人。此臨床試驗包括一段為期 3 個月安慰劑對照期。

在這些合併其他藥物使用的 3 期臨床試驗中，經隨機分配後接受 5 毫克每日兩次 XELJANZ 治療和 10 毫克每日兩次 XELJANZ 治療的病人人數分別為 238 位和 236 位。臨床試驗中所有病人均須接受穩定劑量的非生物性的 DMARD 治療 [大多數（79%）接受 methotrexate]。隨機分配後，共 474 位病人接受了 XELJANZ 治療，在基期時其中包括 45 位 65 歲（含）以上的病人（占 9.5%），以及 66 位罹患糖尿病的病人（占 13.9%）。

在兩項 PsA 對照性臨床試驗中，474 名接受 XELJANZ 加上非生物性 DMARD(6 至 12 個月暴露)的病人中被診斷出 3 個惡性腫瘤病例（非黑色素瘤皮膚癌除外），對比於在 236 名接受安慰劑加上非生物性 DMARD 組(3 個月暴露)的病人中，診斷出 0 個惡性腫瘤的病例，以及在 106 名接受 adalimumab 加上非生物性 DMARD 組(12 個月暴露)的病人中，診斷出 0 個惡性腫瘤的病例。兩項試驗均未報告出現淋巴瘤病例。在長期延伸試驗中，也觀察到接受 XELJANZ 治療的乾癬性關節炎病人發生惡性腫瘤。

在接受 XELJANZ 治療的活動性乾癬性關節炎病人中所觀察到的安全性特性與在類風濕性關節炎病人身上所觀察到的安全性特性一致。

僵直性脊椎炎

5 毫克每日兩次 XELJANZ 已在一項確認性、雙盲、安慰劑對照性第 3 期臨床試驗（AS-I 試驗） 和一項劑量範圍第 2 期臨床試驗 （AS- II 試驗） 中，於活動性僵直性脊椎炎 (AS) 病人進行研究。

AS-I 試驗 (NCT03502616) 是一項為期 48 週的試驗，納入對至少 2 種 NSAID 未產生適當治療反應的病人。AS-I 試驗包括一段為期 16 週、病人接受每日兩次 5 毫克 XELJANZ 或安慰劑的雙盲期，也包括一段為期 32 週、所有病人都接受 5 毫克每日兩次 XELJANZ 的開放標籤治療期。

AS-II 試驗 (NCT01786668) 是一項為期 16 週的試驗，納入對至少 2 種 NSAID 未產生適當治療反應的病人。這項臨床試驗包括一段為期 12 週、病人接受每日兩次 2 毫克、5 毫克、10 毫克 XELJANZ 或安慰劑的治療期。

合併這些第 2 期和第 3 期臨床試驗，共有 420 位病人接受每日兩次 2 毫克、 5 毫克或 10 毫克的 XELJANZ 治療。其中 316 位病人接受 5 毫克每日兩次 XELJANZ 最長達 48 週。在合併雙盲期間，隨機分配後分別有 185 位病人接受 5 毫克每日兩

次 XELJANZ 治療和 187 位病人接受安慰劑治療最多達 16 週。可允許以穩定劑量之非生物性 DMARD、NSAID 或類固醇（≤10 毫克/天）作為合併治療。在基期時隨機分配接受 XELJANZ 治療的族群其中包括 13 位 65 歲（含）以上的病人（占 3.1%），以及 18 位罹患糖尿病的病人（占 4.3%）。

在接受 XELJANZ 治療的活動性僵直性脊椎炎病人中所觀察到的安全性特性與在類風濕性關節炎和乾癬性關節炎病人身上所觀察到的安全性特性一致。

潰瘍性結腸炎

XELJANZ 已在 4 項隨機分配、雙盲、安慰劑對照試驗(UC-I、UC-II、UC-III 與劑量範圍試驗 UC-V)和一項開放標籤長期延伸試驗(UC-IV)中，針對中度至重度潰瘍性結腸炎的病人進行研究*[參見臨床試驗資料(12.4)]*。

在誘導或維持臨床試驗中，於接受 XELJANZ 5 毫克或 10 毫克每日兩次的病人通報大於等於 5%，且與接受安慰劑病人相比通報高出大於等於 1%的不良反應為：鼻咽炎、膽固醇濃度上升、頭痛、上呼吸道感染、血液肌酸磷酸激酶上升、皮疹、腹瀉及帶狀皰疹。

誘導試驗(試驗 UC-I、UC-II 與 UC-V)

在 3 項誘導試驗中，於接受 XELJANZ 10 毫克每日兩次的病人通報大於等於 2%，且與接受安慰劑病人相比通報高出大於等於 1%的常見不良反應為：頭痛、鼻咽炎、膽固醇濃度上升、面皰、血液肌酸磷酸激酶上升及發燒。

維持試驗(試驗 UC-III)

接受 XELJANZ 任一劑量治療的病人通報大於等於 4%，且與接受安慰劑病人相比通報高出大於等於 1%的常見不良反應列於表 6。

表 6：維持試驗(試驗 UC-III)中潰瘍性結腸炎病人常見的不良反應*

不良反應	**XELJANZ 5 毫克每日兩次** **N = 198 (%)**	**XELJANZ 10 毫克每日兩次** **N = 196 (%)**	**安慰劑** **N = 198 (%)**
鼻咽炎	10	14	6
膽固醇濃度上升**	5	9	1
頭痛	9	3	6
上呼吸道感染	7	6	4
血液肌酸磷酸激酶上升	3	7	2
皮疹	3	6	4
腹瀉	2	5	3
帶狀皰疹	1	5	1
腸胃炎	3	4	3
貧血	4	2	2
噁心	1	4	3

* 接受 XELJANZ 任一劑量治療的病人通報大於等於 4%，且與接受安慰劑病人相比通報高出大於等於 1%。

** 包括高膽固醇血症、高血脂症、血液膽固醇上升、血脂異常、血液三酸甘油脂上升、低密度脂蛋白上升、低密度脂蛋白異常或脂肪增加。

相較於接受 XELJANZ 5 毫克每日兩次，接受 10 毫克每日兩次治療病人的劑量依賴不良反應包括下列：帶狀皰疹感染、嚴重感染及非黑色素瘤皮膚癌*[參見警語/注意事項(5.1.1, 5.1.3)]*。

在納入 1220 名病人的潰瘍性結腸炎(UC)對照臨床試驗（8 週誘導期和 52 週維持期試驗）期間，在接受 XELJANZ 治療的病人中觀察到 0 個實質固態瘤或淋巴瘤病例。

在長期延伸試驗中，接受 XELJANZ 5 毫克和 10 毫克每日兩次治療的病人被觀察到發生惡性腫瘤(包括實質固態瘤、淋巴瘤及非黑色素瘤皮膚癌)*[參見警語/注意事項(5.1.3)]*。接受 XELJANZ 10 毫克每日兩次的病人中有通報 5 例肺栓塞個案，其中包含一例末期癌症病人死亡個案*[參見警語/注意事項(5.1.5)]*。

8.3 上市後經驗

XELJANZ XR 上市後使用經驗曾發現下列不良反應。由於這些反應是由非固定人數族群自發性回報，因此無法估計出可信賴的發生頻率，或確立其與藥物暴藥量間的因果關係。

*免疫系統異常：*藥物過敏（過去曾觀察到血管性水腫和蕁麻疹等事件）。

*皮膚和皮下組織異常：*痤瘡。

9. 過量

XELJANZ XR 過量並無任何特定的解毒劑。如果用藥過量時，建議應監測病人是否出現不良反應的徵兆與症狀。

一項探討接受血液透析之末期腎病（ESRD）受試者的試驗顯示，血漿中 tofacitinib 濃度在血液透析期間下降較快，且透析機效率（算法為透析機廓清率除以進入透析機之血流）偏高[平均(SD) = 0.73 (0.15)]。然而，由於 tofacitinib 有顯著的非腎廓清率，故透過血液透析排除佔總排除量的比例甚低，使得血液透析在 XELJANZ XR 治療時發生用藥過量的影響有限。

10. 藥理特性

10.1 作用機轉

Tofacitinib是一種Janus激酶(JAK)抑制劑。JAKs屬於細胞內酵素，此酵素會將細胞激素或生長因子與接受體在細胞膜上發生交互作用所產生的訊息傳送出去，從而影響造血細胞運轉與免疫細胞功能。在傳遞路徑中，JAKs會促使訊息傳導與轉錄活化因子(STATs)磷酸化及活化，STATs則會調節細胞內的機能，包括基因表現。Tofacitinib可

從JAKs這個點來調節此傳遞路徑，並阻止STATs磷酸化與活化。JAK酵素會透過JAKs成對模式(如JAK1/JAK3、JAK1/JAK2、JAK1/TyK2、JAK2/JAK2)傳遞細胞激素所發出的訊息。Tofacitinib可抑制JAK1/JAK2、JAK1/JAK3及JAK2/JAK2等組合體的體外活性，其IC_{50}分別為406、56與1377 nM。不過，目前並不確知特定JAK組合體與治療效果之間的關聯性。

10.2 藥效藥理特性

在使用 XELJANZ 治療期間，血液循環中的 CD16/56+自然殺手細胞會出現與劑量相關的降低現象，且降低程度估計會在開始治療後約 8-10 週達到最大。這些變化通常在停止治療後的 2-6 週內便會恢復正常。在使用 XELJANZ 治療期間，B 細胞計數會出現與劑量相關的升高現象。血液循環中之 T 淋巴球計數與 T 淋巴球亞群(CD3+、CD4+和 CD8+)的變化都很小，且不具一致性。目前並不確知這些變化的臨床意義。

對類風濕性關節炎病人投藥 6 個月後，IgG、IgM 與 IgA 的總血清濃度要比使用安慰劑時低；不過，變化的幅度都很小，且不具劑量相關性。

對類風濕性關節炎病人使用 XELJANZ 治療之後，曾觀察到血清 C 反應蛋白(CRP)快速降低的現象，且此現象在整個投藥期間都持續存在。使用 XELJANZ 治療時所觀察到的 CRP 變化在停藥 2 週內並未能完全恢復正常，這表示其藥效學作用的持續時間要比藥物動力學半衰期長。

雖然沒有評估其可逆性，但已在活動性乾癬性關節炎病人中觀察到於 T 細胞、B 細胞和血清 CRP 中類似的變化。並未在活動性乾癬性關節炎的病人中評估其總血清免疫球蛋白的變化。

10.3 臨床前安全性資料

致癌性、致突變性、生育力損害

在一項以猴子進行的39週毒理學研究中，tofacitinib在約相當於6倍建議劑量5毫克每日兩次以及約3倍10毫克每日兩次的暴藥量下(5毫克/公斤每日兩次的口服劑量，以AUC為基礎)會引發淋巴瘤。在此項研究中，於相當於1倍建議劑量5毫克每日兩次以及約0.5倍10毫克每日兩次的暴藥量下(1毫克/公斤每日兩次的口服劑量，以AUC為基礎)並未發現任何淋巴瘤。

在為期 6 個月的 rasH2 基因轉殖小鼠致癌性研究與為期 2 年的大鼠致癌性研究中評估 tofacitinib 的致癌可能性。在約相當於 34 倍建議劑量 5 毫克每日兩次以及約 17 倍 10 毫克每日兩次的暴藥量下(200 毫克/公斤/日的口服劑量，以 AUC 為基礎)，tofacitinib 對小鼠並不具致癌性。

在以 Sprague-Dawley 鼠所進行的 24 個月口服致癌性研究中，tofacitinib 在大於或等於 30 毫克/公斤/日的的劑量下(以 AUC 為基礎，約相當於 42 倍建議劑量 5 毫克每日兩次以及約 21 倍 10 毫克每日兩次所達到之暴藥量)會引發良性 Leydig 氏細胞瘤、褐色脂肪瘤(發生於褐色脂肪組織的惡性腫瘤)、以及良性胸腺瘤。目前並不確知良性 Leydig 氏細胞瘤與人類風險的關聯性。

在細菌回復突變分析中，tofacitinib並不具致突變性。在以人類淋巴球所進行的體外染

色體變異分析中，於加入代謝酵素的情況下，tofacitinib會呈染色體斷裂性陽性反應，但在未加入代謝酵素的情況下則會呈陰性反應。Tofacitinib在體內大鼠微核分析、體外CHO-HGPRT分析及體內大鼠肝細胞非程序DNA合成分析中皆呈陰性反應。

在大鼠的研究中，tofacitinib 在約相當於 17 倍建議劑量 5 毫克每日兩次以及約 8.3 倍 10 毫克每日兩次的暴藥量下(10 毫克/公斤/日的口服劑量，以 AUC 為基礎)會增加著床後流產率，從而降低雌鼠的生育力。在與建議劑量 5 毫克每日兩次相同以及約 0.5 倍 10 毫克每日兩次的暴藥量下(1 毫克/公斤/日的口服劑量，以 AUC 為基礎)，tofacitinib 對雌鼠的生育力並不會造成任何損害。在約相當於 133 倍建議劑量 5 毫克每日兩次以及約 67 倍 10 毫克每日兩次的暴藥量下(100 毫克/公斤/日的口服劑量，以 AUC 為基礎)，tofacitinib 對公鼠的生育力、精蟲活動力或精蟲濃度皆無任何影響。

11. 藥物動力學特性

XELJANZ XR
口服投與 XELJANZ XR 後，會在 4 小時後達到尖峰血中濃度，半衰期約為 6-8 小時。以每日一次的方式投藥，可於 48 小時達到穩定狀態濃度且幾無蓄積現象。XELJANZ XR 11 毫克每日服用一次時，tofacitinib 的 AUC 和 C_{max} 與 XELJANZ 5 毫克每日服用兩次時相當。

表 7：多次口服給藥後 XELJANZ / XELJANZ XR 的藥物動力學參數

PK 參數 [a] (CV%)	XELJANZ		XELJANZ XR
給藥方案	5 毫克 每日兩次	10 毫克 每日兩次	11 毫克 每日一次
AUC_{24} (ng.hr/mL)	263.4 (15)	539.6 (22)	269.0 (18)
C_{max} (ng/mL)	42.7 (26)	84.7 (18)	38.2 (15)
C_{min} (ng/mL)	1.41 (40)	3.10 (54)	1.07 (69)
T_{max} (小時)	1.0 (0.5 至 14.0[b])	0.8 (0.5 至 14.0[b])	4.0 (3.0 至 4.0)

縮寫：AUC_{24} = 0 到 24 小時之血漿濃度-時間曲線下面積；C_{max} = 最高血漿濃度；C_{min} =最低血漿濃度；T_{max} =達到 C_{max} 的時間；CV =變異係數。

[a] 數值表示幾何平均值，但 T max 除外，其為顯示中位數（範圍）。

[b] 服用晚上劑量 (每日兩次服用 XELJANZ 早上劑量後的 12 小時) 後超過 12 小時的數值。

吸收

XELJANZ XR
XELJANZ XR 和高脂食物併服並不會使其 AUC 發生任何改變，而 C_{max} 上升 27%、T_{max} 延長約 1 小時。

分佈

靜脈注射給藥後的分佈體積為 87 升。Tofacitinib 的蛋白質結合率約為 40%。Tofacitinib 主要都是與白蛋白結合，且似乎並不會與α1 酸性醣蛋白結合。Tofacitinib 在紅血球與血漿中的分佈情形大致相當。

代謝與排除

Tofacitinib 的廓清機制是約 70%經由肝臟代謝，30%經由腎臟排泄。Tofacitinib 主要經由 CYP3A4 進行代謝，少部份由 CYP2C19 負責。一項人類放射性標記研究顯示，循環中的總放射性活性物質，超過 65%屬於未改變的 tofacitinib，其餘 35%則為 8 種代謝物，各代謝物在總放射性活性物質中所佔的比例都低於 8%。Tofacitinib 的藥理活性係源自其原形藥物。

病人族群的藥物動力學

群體藥物動力學分析指出類風濕性關節炎、乾癬性關節炎、僵直性脊椎炎及潰瘍性結腸炎病人族群的藥物動力學特性相似。不同疾病病人間 tofacitinib 的 AUC 變異係數(CV%)大致近似，介於 22%到 34%(表 8)。

表 8：接受 5 毫克每日兩次及 10 毫克每日兩次病人族群的 XELJANZ 暴露量

藥物動力學參數[a] 幾何平均數 (CV%)	**XELJANZ 5 毫克 每日兩次**				**XELJANZ 10 毫克每日兩次**
	類風濕性關節炎	**乾癬性關節炎**	**僵直性脊椎炎**	**潰瘍性結腸炎**	**潰瘍性結腸炎**
$AUC_{0\text{-}24,ss}$ (ng·h/mL)	504 (22.0%)	419 (34.1%)	381 (25.4%)	423 (22.6%)	807 (24.6%)

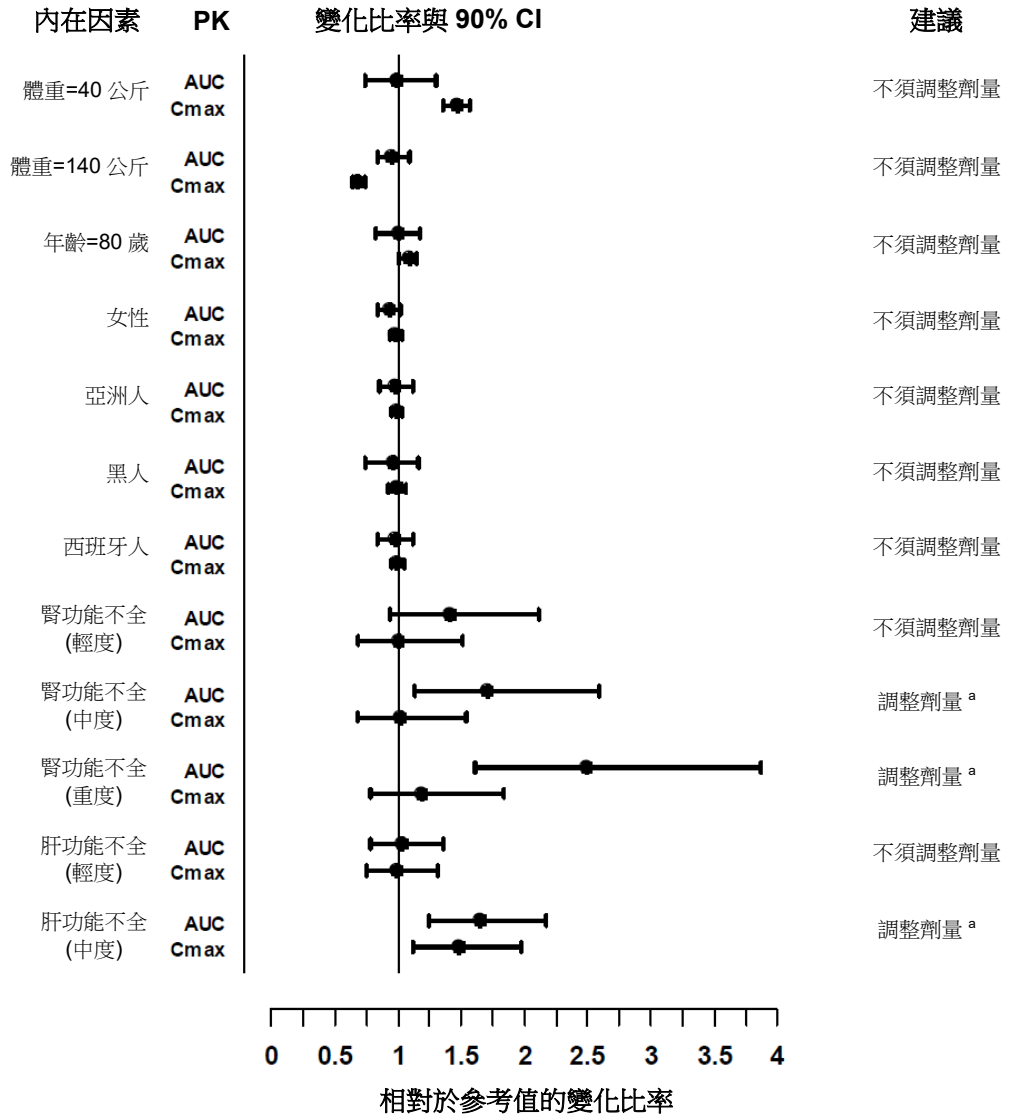
縮寫：$AUC_{0\text{-}24,ss}$=24 小時穩定狀態之血漿濃度-時間曲線下面積；CV=變異係數。

[a] 藥物動力學參數是根據群體藥物動力學分析進行估計。

特殊族群

以成年病人族群進行群體藥物動力學分析的協變量評估顯示，將病人腎功能差異(即肌酸酐廓清率)納入考慮之後，tofacitinib 的暴露量並不會因年齡、體重、性別或種族的差異出現具臨床相關性的變化(圖 1)。由於分佈體積與體重間具線性關係，使得體重較輕之病人的尖峰濃度(C_{max})較高，低谷濃度(C_{min})較低。不過，一般並不認為此差異具有臨床相關性。腎功能與肝功能不全及其他內在因素對 tofacitinib 之藥物動力學的影響如圖 1 所示。

圖 1：內在因素對 tofacitinib 之藥物動力學的影響



註：用於進行比較之參考值的體重、年齡、性別及種族分別是 70 公斤、55 歲、男性及白人；腎功能與肝功能不全的參考族群是腎功能與肝功能正常的受試者。

[a] 類風濕性關節炎、乾癬性關節炎、僵直性脊椎炎與潰瘍性結腸炎病人的劑量調整方式*[請參見用法用量(3.1)]*。

在以血液透析作為維持治療的 ESRD 受試者中，平均 AUC 比健康受試者的歷史數據高出約 40%，與 tofacitinib 腎廓清率對總廓清率貢獻約 30%的特性相符。針對以血液透析作為維持治療的 ESRD 病人，建議調整類風濕性關節炎、乾癬性關節炎、僵直性脊椎炎和潰瘍性結腸炎的 ESRD 病人劑量*[請見用法用量(3.1)]*）。

藥物交互作用試驗

XELJANZ XR 對其他藥物之藥物動力學造成影響的可能性

體外研究顯示，在相當於以 10 毫克每日兩次之劑量所達到之穩定狀態 C_{max} 的濃度下，tofacitinib 對人類主要之藥物代謝酵素 CYPs (CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及 CYP3A4)的活性並不會產生明顯的抑制作用或誘導作用。這些體外研究的結果也在一項人類藥物交互作用試驗中獲得證實，這項研究顯示，與 XELJANZ 合併投與時，midazolam (一種高敏感性的 CYP3A4 受質)的藥物動力學並未發生改變。

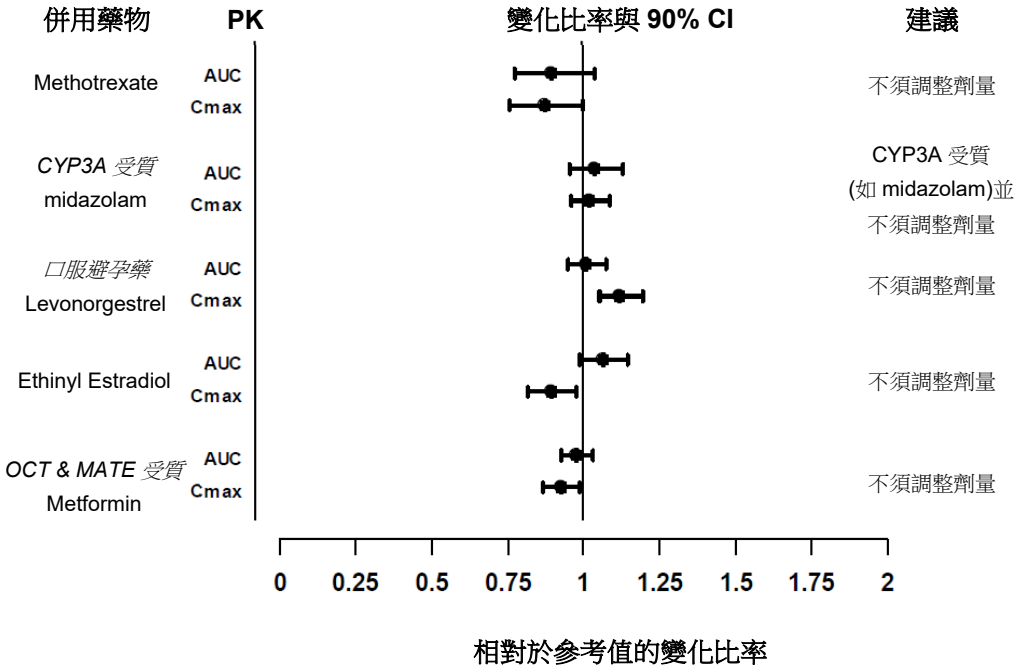
體外研究顯示，在以 10 毫克每日兩次劑量所達到之穩定狀態 C_{max} 濃度的大於 250 倍濃度下，tofacitinib 對人類主要之藥物代謝酵素尿苷 5'-二磷酸葡醣醛酸基轉移酶 (UGT) [UGT1A1、UGT1A4、UGT1A6、UGT1A9 與 UGT2B7] 的活性並不會產生明顯的抑制作用。

在類風濕性關節炎病人中，tofacitinib 的口服廓清率並不會隨時間而改變，這表示 tofacitinib 並不會使類風濕性關節炎病人的 CYP 酵素活性標準化。因此，就類風濕性關節炎病人而言，一般並不認為與 XELJANZ XR 合併投與會使 CYP 受質的代謝作用出現具臨床相關性的升高現象。

體外研究的資料顯示，在治療濃度下，tofacitinib 對載體(如 P 醣蛋白、有機陰離子或陽離子的載體)產生抑制作用的可能性很低。

與 XELJANZ XR 合併投與時，併用藥物的劑量建議如圖 2 所示。

圖 2. Tofacitinib 對其他藥物之藥物動力學的影響

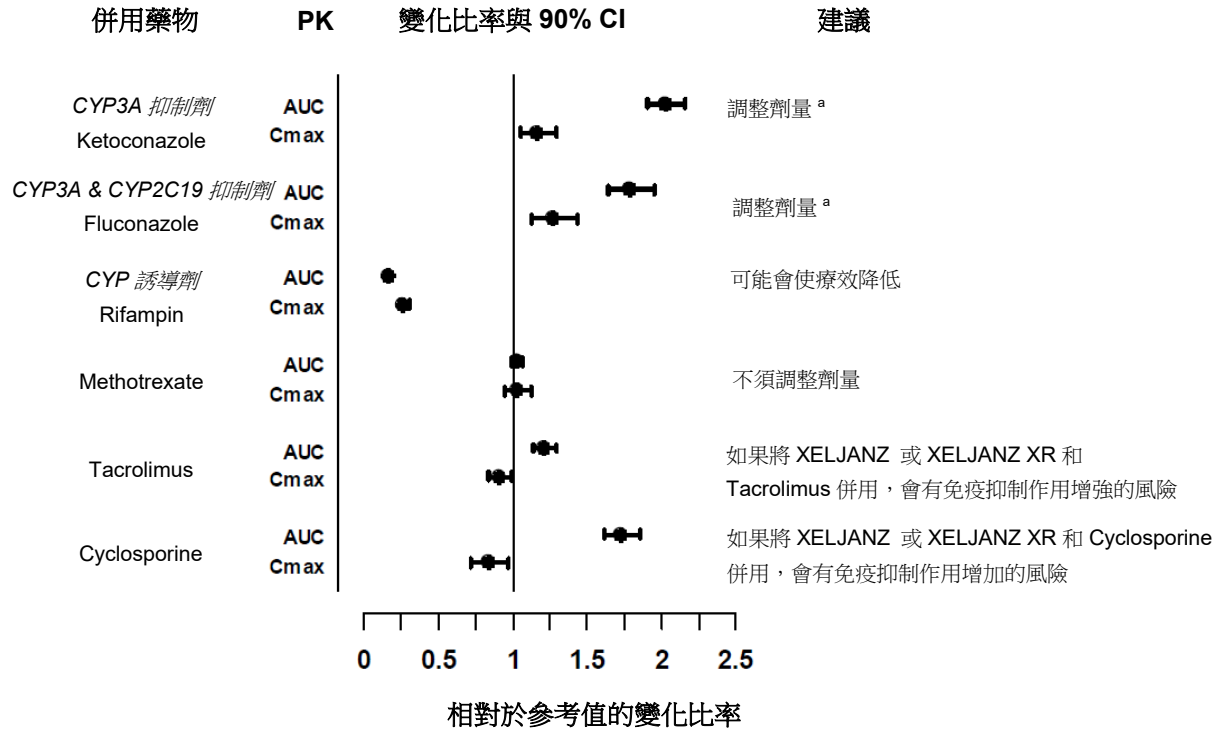


註：參考族群為僅投與併用藥物的受試者；OCT=有機陽離子載體；MATE=多重藥物與毒物外排蛋白。

<u>其他藥物對 Tofacitinib 之藥物動力學造成影響的可能性</u>

由於 tofacitinib 係透過 CYP3A4 進行代謝，因此很可能與會抑制或誘導 CYP3A4 的藥物發生交互作用。僅具 CYP2C19 或 P 醣蛋白抑制作用的藥物不太可能會使 tofacitinib 的藥物動力學發生明顯的改變。如圖 3 所示。

圖 3. 其他藥物對 Tofacitinib 之藥物動力學的影響



註：參考族群為僅投予tofacitinib的受試者。

[a] *[參見用法用量(3.1)、交互作用(7)]*。

12. 臨床試驗資料

12.1 類風濕性關節炎

XELJANZ的臨床發展計劃包括六項確認試驗。雖然已進行其他劑量的試驗，但XELJANZ的建議劑量為5毫克每日兩次。不建議以XELJANZ 10毫克每日兩次的劑量治療類風濕性關節炎*[請見用法用量(3.1)]*。

確認試驗

試驗 RA-I(NCT00814307)是一項為期 6 個月的單一藥物治療研究，在這項研究中共有 610 位患有中至重度活動性類風濕性關節炎，並且對 DMARD (非生物性或生物性)無法產生適當治療反應的病人接受 XELJANZ 5 或 10 毫克每日兩次或安慰劑的治療。在第 3 個月的回診時，所有原先被隨機分配進入安慰劑組的病人都進一步以盲性模式接受第二預定療法(即 XELJANZ 5 或 10 毫克每日兩次)的治療。第 3 個月時的主要終點指標為達到 ACR20 療效反應的病人比例、健康評估問卷-失能指數(HAQ-DI)的變化、以及疾病活動性分數 DAS28-4(ESR)低於 2.6 的比率。

試驗 RA-II(NCT00856544)是一項為期 12 個月的研究，在這項研究中共有 792 位患有中至重度活動性類風濕性關節炎，並且對非生物性 DMARD 無法產生適當治療反應的

病人在 DMARD (不包括強效的免疫抑制藥物，如 azathioprine 或 cyclosporine)的基礎療程中再加入 XELJANZ 5 或 10 毫克每日兩次或安慰劑。在第 3 個月的回診時，無反應的病人都進一步以盲性模式接受第二預定療法(即 XELJANZ 5 或 10 毫克每日兩次)的治療。在第 6 個月結束時，所有的安慰劑組病人都進一步以盲性模式接受第二預定療法的治療。主要的終點指標為第 6 個月時達到 ACR20 療效反應的病人比例、第 3 個月時的 HAQ-DI 變化、以及第 6 個月時 DAS28-4(ESR)低於 2.6 的比率。

試驗 RA-III(NCT00853385)是一項針對 717 位患有中至重度活動性類風濕性關節炎並且對 MTX 無法產生適當治療反應之病人所進行的 12 個月研究。病人在 MTX 的基礎療程中分別再加入 XELJANZ 5 或 10 毫克每日兩次、隔週皮下注射 adalimumab 40 毫克、或安慰劑。和試驗 II 一樣，安慰劑組的病人後續都接受進一步的治療。主要的終點指標為第 6 個月時達到 ACR20 療效反應的病人比例、第 3 個月時的 HAQ-DI、以及第 6 個月時的 DAS28-4(ESR)低於 2.6。

試驗 RA-IV(NCT00847613)是一項為期 2 年的研究，並且在第 1 年時進行了計劃分析，在這項試驗中共有 797 位患有中至重度活動性類風濕性關節炎，並且對 MTX 無法產生適當治療反應的病人在 MTX 的基礎療程中再加入 XELJANZ 5 或 10 毫克每日兩次或安慰劑。和試驗 II 一樣，安慰劑組的病人後續都接受進一步的治療。主要的終點指標為第 6 個月時達到 ACR20 療效反應的病人比例、第 6 個月時之 van der Heijde 修正 Sharp 總分(mTSS)相對於基礎值的平均變化、第 3 個月時的 HAQ-DI、以及第 6 個月時的 DAS28-4(ESR)低於 2.6。

試驗 RA-V(NCT00960440)是一項為期 6 個月的研究，在這項研究中共有 399 位患有中至重度活動性類風濕性關節炎，並且對至少一種已核准之 TNF 阻斷性生物製劑無法產生適當治療反應的病人在 MTX 的基礎療程中再加入 XELJANZ 5 或 10 毫克每日兩次或安慰劑。在第 3 個月的回診時，所有原先被隨機分配進入安慰劑組的病人都進一步以盲性模式接受第二預定療法(即 XELJANZ 5 或 10 毫克每日兩次)的治療。第 3 個月時的主要終點指標為達到 ACR20 療效反應的病人比例、HAQ-DI、以及 DAS28-4(ESR)低於 2.6。

試驗 RA-VI(NCT01039688)是一項為期 2 年的單一療法試驗，並且在第 1 年時進行了計劃分析，此試驗共有 952 位患有中至重度活動性類風濕性關節炎，且未曾接受 MTX 治療的病人，以 XELJANZ 5 或 10 毫克每日兩次，或於 8 週之間將 MTX 的劑量逐漸增加至每週 20 毫克治療。主要指標為第 6 個月的 van der Heijde 修正 Sharp 總分(mTSS)相對於基礎值的平均變化，以及第 6 個月達到 ACR70 療效反應的病人比例。

臨床反應

試驗 RA-I、IV 和 V 中之 XELJANZ 治療組病人達到 ACR20、ACR50 及 ACR70 療效反應的比例如表 9 所示。在試驗 RA-II 和 III 中也觀察到類似的結果。在試驗 RA-I 至 V 中，和接受安慰劑合併或未合併背景 DMARD 治療的病人相比較，接受 5 毫克每日兩次之 XELJANZ 治療的病人在第 3 和第 6 個月時都達到較高的 ACR20、ACR50 及 ACR70 療效反應率。在 2 週內即可觀察到 ACR20 療效反應率較安慰劑組高的現象。在為期 12 個月的試驗中，使用 XELJANZ 治療之病人的 ACR 療效反應率在第 6 個月與第 12 個月時皆可維持一致。

表 9：達到 ACR 療效反應的病人比例

	病人比例					
	對無法對非生物性或生物性 DMARD 產生適當治療反應者施以單一療法 [c]		**對 MTX 無法產生適當治療反應者 [d]**		**對 TNF 阻斷劑無法產生適當治療反應者 [e]**	
	試驗 I		**試驗 IV**		**試驗 V**	
N[a]	安慰劑 122	XELJANZ 5 毫克每日兩次 243	安慰劑 + MTX 160	XELJANZ 5 毫克每日兩次 + MTX 321	安慰劑 + MTX 132	XELJANZ 5 毫克每日兩次 + MTX 133
ACR20 第 3 個月 第 6 個月	26% NA[b]	59% 69%	27% 25%	55% 50%	24% NA	41% 51%
ACR50 第 3 個月 第 6 個月	12% NA	31% 42%	8% 9%	29% 32%	8% NA	26% 37%
ACR70 第 3 個月 第 6 個月	6% NA	15% 22%	3% 1%	11% 14%	2% NA	14% 16%

[a] N表示接受隨機分組與治療的病人人數。

[b] NA表示不適用，因為在試驗I和V中，安慰劑治療組後來都接受進一步的治療，所以沒有第3個月之後的數據。

[c] 因療效不彰或出現毒性反應而無法對至少一種的DMARD (生物性或非生物性)產生適當的治療反應。

[d] 無法對MTX產生適當的治療反應，定義為出現符合進入試驗之條件的足夠殘餘疾病活動性。

[e] 因療效不彰及/或無法耐受藥物作用而未能對至少一種的TNF阻斷劑產生適當的治療反應。

在試驗 RA-IV 中，以 DAS28-4(ESR)低於 2.6 為評估標準，使用 XELJANZ 5 毫克每日兩次加 MTX 治療的病人於第 6 個月時達到低度疾病活動性之效果的病人比例要高於僅使用 MTX 治療的病人(表 10)。

表 10：達到 DAS28-4(ESR)低於 2.6 之效果的病人比例及殘餘活動性關節的數目

試驗 IV		
DAS28-4(ESR)低於 2.6	**安慰劑 + MTX**	**XELJANZ 5 毫克每日兩次 + MTX**
		321

	160	
第 6 個月時的療效反應者比例(n)	1% (2)	6% (19)
在療效反應者中，有 0 個活動性關節的比例(n)	50% (1)	42% (8)
在療效反應者中，有 1 個活動性關節的比例(n)	0	5% (1)
在療效反應者中，有 2 個活動性關節的比例(n)	0	32% (6)
在療效反應者中，有 3 個(含)以上之活動性關節的比例(n)	50% (1)	21% (4)

試驗 RA-IV 中的 ACR 療效反應標準之個別評估項目的評估結果如表 11 所示。在試驗 RA-I、II、III、V 和 VI 中也觀察到 XELJANZ 有類似的結果。

表 11：第 3 個月時之 ACR 療效反應的個別評估項目

	試驗 IV			
	XELJANZ 5 毫克 每日兩次 + MTX N=321		**安慰劑 + MTX N=160**	
評估項目(平均值)[a]	基礎值	第 3 個月 [a]	基礎值	第 3 個月 [a]
觸痛關節數 (0-68)	24 (14)	13 (14)	23 (13)	18 (14)
腫脹關節數 (0-66)	14 (8)	6 (8)	14 (9)	10 (9)
疼痛 [b]	58 (23)	34 (23)	55 (24)	47 (24)
病人整體評估 [b]	58 (24)	35 (23)	54 (23)	47 (24)
失能指數 (HAQ-DI)[c]	1.41 (0.68)	0.99 (0.65)	1.32 (0.67)	1.19 (0.68)
醫師整體評估 [b]	59 (16)	30 (19)	56 (18)	43 (22)
CRP (毫克/升)	15.3 (19.0)	7.1 (19.1)	13.7 (14.9)	14.6 (18.7)

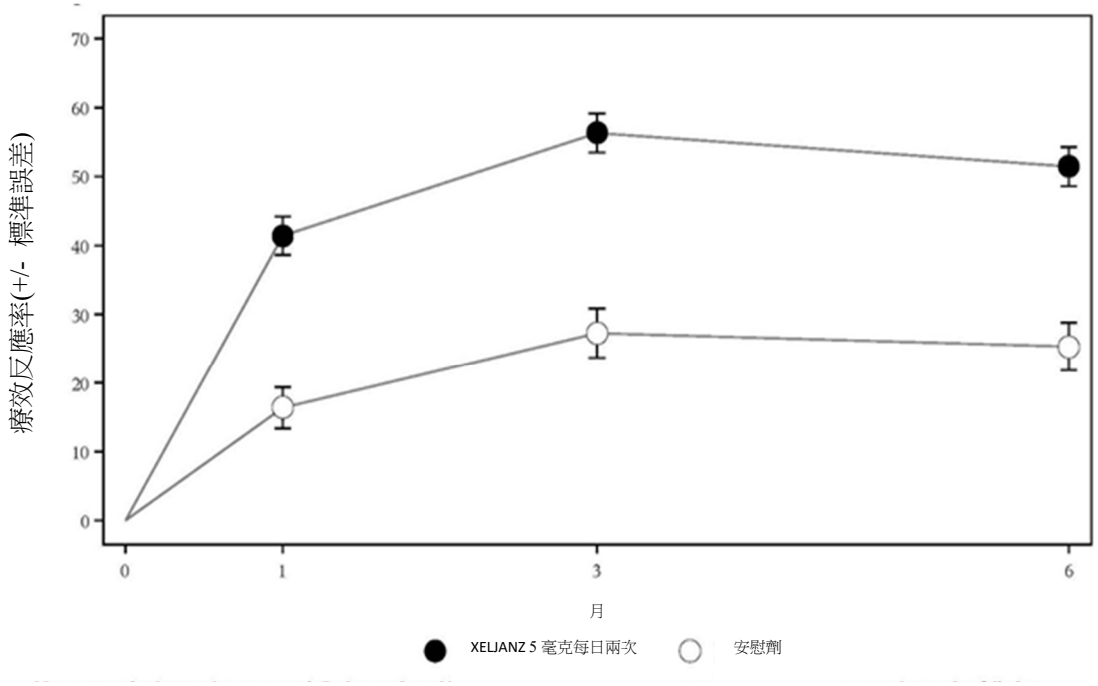
[a] 所示數據為第 3 個月時的平均值(標準偏差)。

[b] 視覺類比量表：0 = 最佳，100 = 最差。

[c] 健康評估問卷失能指數：0 = 最佳，3 = 最差；20 組問題；問題類別：穿衣梳洗、起身、進食、行走、清潔衛生、伸手、握物、以及活動能力。

試驗 RA-IV 期間每次回診時的 ACR20 療效反應者比例如圖 4 所示。在試驗 RA-I、II、III、V 和 VI 中也觀察到 XELJANZ 有類似的結果。

圖 4：試驗 RA-IV 期間每次回診時的 ACR20 療效反應者比例



採用無療效反應者插補法(Non-responder imputation)。退出研究的病人都視為治療失敗，一如第 3 個月時未能達到改善關節數至少為 20%之效果的病人。

放射線影像反應（Radiographic Response）

有兩項試驗評估 XELJANZ 對關節結構傷害的效果。試驗 RA-IV 與試驗 RA-VI 以放射線影像評估關節結構損傷惡化情形，評估結果以第 6 與第 12 個月時，mTSS 與其個別評估項目、糜爛分數、關節腔狹窄分數，相對於基礎值的變化表示。並評估放射線影像未惡化的病人比例(mTSS 變化小於等於 0)。

試驗 RA-IV 中， XELJANZ 5 毫克每日兩次可減少結構傷害惡化的平均程度 (未達統計顯著)如表 12 所示。侵蝕與關節腔狹窄分數的分析，與整體結果一致。

第 6 個月時，安慰劑加入 MTX 組中，有 74%的病人無放射線影像惡化，而 XELJANZ 5 毫克每日兩次加入 MTX 的病人，有 84%無放射線影像惡化。

試驗 RA-VI 中，第 6 與 12 個月時，針對抑制結構傷害惡化，XELJANZ 與 MTX 相比的結果如表 12 所示。侵蝕與關節腔狹窄分數的分析，與整體結果一致。

第 6 個月時，MTX 組中有 55%的病人無放射線影像惡化，而 XELJANZ 5 毫克每日兩次治療的病人，有 73%無放射線影像惡化。

表 12：第 6 與第 12 個月的放射線影像變化

	試驗 IV		
	安慰劑	**XELJANZ 5 毫克每日兩次**	**XELJANZ 5 毫克每日兩次**

	N=139 **平均 (SD)[a]**	**N=277** **平均(SD) [a]**	**與安慰劑的平均差 [b]** **(CI)**
mTSS 基礎值 第 6 個月	 33 (42) 0.5 (2.0)	 31 (48) 0.1 (1.7)	 - -0.3 (-0.7, 0.0)
	試驗 VI		
	MTX **N=166** **平均(SD)[a]**	**XELJANZ 5 毫克每日兩次** **N=346** **平均(SD) [a]**	**XELJANZ 5 毫克每日兩次** **與 MTX 的平均差 [b]** **(CI)**
mTSS[c] 基礎值 第 6 個月 第 12 個月	 17 (29) 0.8 (2.7) 1.3 (3.7)	 20 (40) 0.2 (2.3) 0.4 (3.0)	 - -0.7 (-1.0, -0.3) -0.9 (-1.4, -0.4)

[a] SD =標準差。

[b] XELJANZ 減安慰劑或 MTX 最小均方差 (95% CI = 95%信賴區間)。

[c] 第 6 與第 12 個月的資料為相對於基礎值的平均變化。

身體功能反應

身體功能的改善程度係以 HAQ-DI 做為評估的依據。第 3 個月的分析結果顯示，在接受 XELJANZ 5 毫克每日兩次治療的病人中，身體功能較基期改善的程度都大於安慰劑組的病人。

在試驗RA-III的第3個月時，在接受XELJANZ 5毫克治療的病人中，HAQ-DI較基期改善之程度與安慰劑組相比較的平均差異(95% CI)為-0.22 (-0.35, -0.10)。在試驗RA-I、II、IV和V中也都獲得類似的結果。在為期12個月的試驗中，使用XELJANZ治療之病人的HAQ-DI改善效果在第6個月與第12個月時皆可維持一致。

其他健康相關結果

整體健康狀況以簡式健康調查問卷(SF-36)評估。試驗RA-I、IV與V中，接受XELJANZ 5毫克每日兩次治療的病人，相較於安慰劑組，從基線值至第3個月的生理健康層面總評(PCS)與心理健康層面總評(MCS)分數以及SF-36所有8個層面，證明具有較大改善。

12.2 乾癬性關節炎

在評估XELJANZ療效與安全性臨床發展計劃中，已在816名18歲和18歲以上的病人中進行了兩項多中心、隨機、雙盲、安慰劑對照的驗證性試驗（PsA-I與PsA-II）。雖然其他劑量也有被研究，但XELJANZ建議劑量為5毫克每日兩次。不建議以XELJANZ 10毫克每日兩次的劑量治療乾癬性關節炎*[請參見用法用量(3.1)]*。根據乾癬性關節炎分類標準（CASPAR），所有病人均患有活動性乾癬性關節炎至少6個月，且至少具有3個觸痛/疼痛關節與至少3個腫脹關節以及活動性斑塊狀乾癬。於篩選期患有活動性乾癬性關節炎不同亞型的病人被隨機納入此兩項臨床試驗中，包括病灶發生少於5個關節或不對稱性周邊關節炎（21%）、5個及5個以上關節炎（90%）、遠端指骨間（DIP）

關節炎(61%)、破壞性關節炎(8%)與脊椎炎(19%)。這些臨床試驗病人被診斷為乾癬性關節炎年數的平均值(SD)為7.7(7.2)年。在基期時，患有著骨點炎和指（趾）炎的比率分別為80%與53%。在基期時，所有病人均需接受穩定劑量的非生物性的DMARD治療（79%接受methotrexate，13%接受sulfasalazine，7%接受leflunomide，1%接受其他非生物性的DMARD）。兩項臨床試驗之主要終點指標均為ACR20反應率與第3個月時HAQ-DI較基期的改變。

PsA-I 試驗為一項為期 12 個月的臨床試驗，該試驗納入了 422 名對非生物性的 DMARD 未產生適當治療反應（對 1 種非生物性的 DMARD 和兩種及兩種以上非生物性的 DMARDs 未產生適當治療反應的比例分別為 67%與 33%），且未曾接受過 TNF 阻斷劑治療之病人。所有病人以 2:2:2:1:1 的比率隨機分配入 5 毫克每日兩次 XELJANZ 組、10 毫克每日兩次 XELJANZ 組、隔週皮下注射 40 毫克 adalimumab 組、安慰劑換至 5 毫克每日兩次 XELJANZ 的治療順序組、安慰劑換至 10 毫克每日兩次 XELJANZ 的治療順序組；試驗藥物合併背景非生物性的 DMARD 治療。所有隨機分配接受安慰劑治療的病人在第 3 個月回診時預先以盲性方式決定接受 5 毫克或 10 毫克每日兩次 XELJANZ。PsA-I 試驗設計並非為了證明相對於 adalimumab 的非劣性或優越性。

PsA-II試驗為一項為期6個月的臨床試驗，該試驗納入了394名對至少對一種核准的TNF阻斷劑未產生適當治療反應之病人（對1種、兩種或3種及3種以上TNF阻斷劑未產生適當治療反應的比例分別為66%、19%、15%）。病人以2:2:1:1的比率隨機分配入5毫克每日兩次XELJANZ組、10毫克每日兩次XELJANZ組、安慰劑換至5毫克每日兩次XELJANZ治療順序組或安慰劑換至10毫克每日兩次XELJANZ治療順序組；試驗藥物合併背景非生物性的DMARD治療。如同PsA-I試驗，安慰劑治療組病人在第3個月回診時以盲法方式預先決定接受5毫克或10毫克每日兩次XELJANZ。

臨床反應

在第 3 個月時，相較安慰劑組，PsA-I 試驗中 5 毫克每日兩次 XELJANZ 治療組病人有較高的 ACR20、ACR50、及 ACR70 反應率（$p \leq 0.05$），而 PsA-II 試驗中，5 毫克每日兩次 XELJANZ 治療組病人有較高的 ACR20、ACR50 反應率；PsA-II 試驗中，5 毫克每日兩次 XELJANZ 之 ACR70 反應率亦高於安慰劑組，但兩者間之差異無統計學意義（$p > 0.05$）（表 13 與 14）。

表 13：PsA-I*試驗中達到 ACR 療效反應之病人比例 [對非生物性 DMARD 未產生適當治療反應者 (未接受過 TNF 阻斷劑治療)]

治療組	安慰劑	XELJANZ 5 毫克 每日兩次	
N[a]	105	107	
	反應率	反應率	與安慰劑差異(%) 95% CI
第 3 個月			
ACR20	33%	50%	17.1 (4.1, 30.2)
ACR50	10%	28%	18.5 (8.3, 28.7)
ACR70	5%	17%	12.1 (3.9, 20.2)

資料遺失的受試者視為無反應者。

*受試者同時接受一種非生物性 DMARD。

[a] N 表示接受隨機分配與治療的病人人數。

表 14：PsA-II*試驗中達到 ACR 療效反應之病人比例 (對 TNF 阻斷劑治療未產生適當治療反應者)

治療組	安慰劑	XELJANZ 5 毫克 每日兩次	
N[a]	131	131	
	反應率	反應率	與安慰劑差異(%) 95% CI
第 3 個月			
ACR20	24%	50%	26.0 (14.7, 37.2)
ACR50	15%	30%	15.3 (5.4, 25.2)
ACR70	10%	17%	6.9 (-1.3, 15.1)

資料遺失的受試者視為無反應者。

*受試者同時接受一種非生物性 DMARD。

[a] N 表示接受隨機分配與治療的病人人數。

表 15 為兩項試驗 ACR 反應標準之個別項目相較於基期的改善情況。

表 15：PsA-I 試驗和 PsA-II 試驗中基期時與第 3 個月時 ACR 療效反應的個別評估項目

	對非生物性 DMARD 未產生適當治療反應者（未接受過 TNF 阻斷劑治療）		對 TNF 阻斷劑未產生適當治療反應者	
	PsA-I 試驗*		PsA-II 試驗*	
治療組別	安慰劑	XELJANZ 5 毫克每日兩次	安慰劑	XELJANZ 5 毫克每日兩次
N(基期)	105	107	131	131
ACR 評估項目 [a]				
觸痛/疼痛關節數 (0-68)				
基期	20.6	20.5	19.8	20.5
第 3 個月	14.6	12.2	15.1	11.5
腫脹關節數 (0-66)				
基期	11.5	12.9	10.5	12.1
第 3 個月	7.1	6.3	7.7	4.8
病人關節疼痛的評估 [b]				
基期	53.2	55.7	54.9	56.4
第 3 個月	44.7	34.7	48.0	36.1
病人關節炎的整體評估 [b]				
基期	53.9	54.7	55.8	57.4
第 3 個月	44.4	35.5	49.2	36.9
失能指數（HAQ-DI）[c]				
基期	1.11	1.16	1.25	1.26
第 3 個月	0.95	0.81	1.09	0.88
醫師整體評估 [b]				
基期	53.8	54.6	53.7	53.5
第 3 個月	35.4	29.5	36.4	27.0
CRP（毫克/升）				
基期	10.4	10.5	12.1	13.8
第 3 個月	8.6	4.0	11.4	7.7

* 受試者同時接受一種非生物性 DMARD。

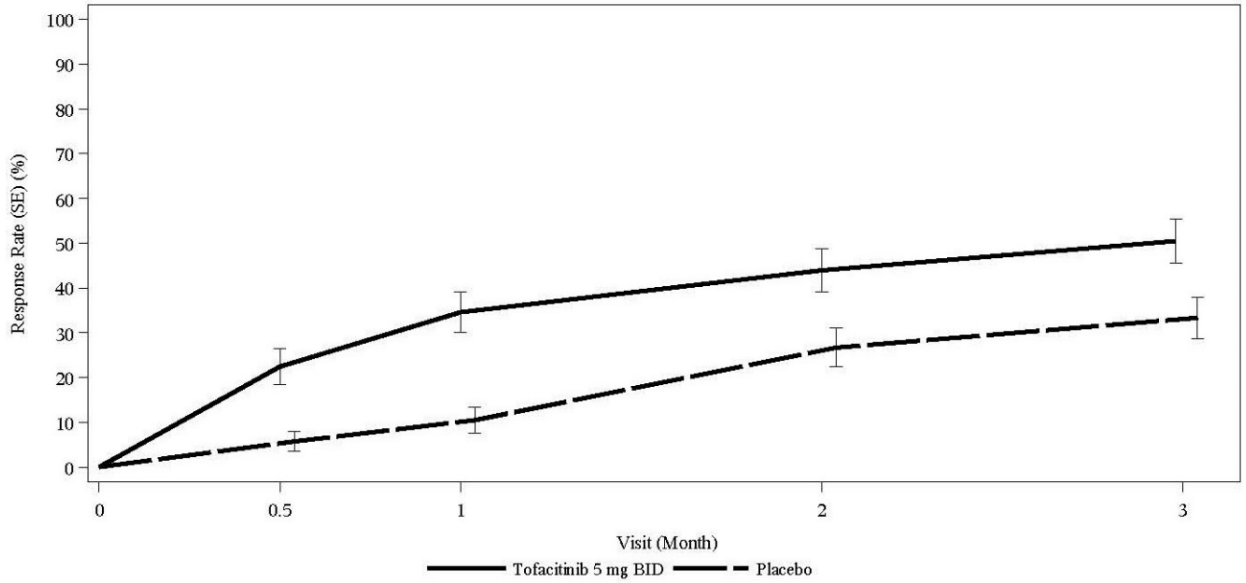
[a] 所示數據為基期與第 3 個月時的平均值

[b] 視覺類比量表：0 = 最佳，100 = 最差

[c] HAQ-DI：健康評估問卷失能指數：0 = 最佳，3 = 最差；20 組問題；問題類別：穿衣梳洗、起身、進食、行走、清潔衛生、伸手、握物、以及活動能力。

PsA-I 試驗中回診時 ACR20 療效反應者比例如圖 5 所示。在 PsA-II 試驗中觀察到類似的反應。在兩個試驗的基期後第一次回診 (第 2 週) 時，就觀察到對 XELJANZ 治療的 ACR20 反應改善。

圖 5：PsA-I 試驗*中 3 個月回診期間的 ACR20 療效反應者百分比



BID=每日兩次；SE=標準誤差。

資料遺失的受試者視為無反應者。

* 受試者同時接受一種非生物性 DMARD。

在活動性乾癬性關節炎病人中，XELJANZ 治療組病人觀察到對著骨點炎與指(趾)炎有益的證據。

身體功能

身體功能的改善程度是以 HAQ-DI 做為評估依據。5 毫克每日兩次 XELJANZ 治療組的病人，與安慰劑組相比較，第 3 個月時身體功能較基期的改善程度顯著較佳（$p \leq 0.05$）（表 16）。

表 16：PsA-I 試驗與 PsA-II 試驗中 HAQ-DI 較基期改善之程度

	在第 3 個月時 HAQ-DI 最小均方差較基期改善之程度			
	對非生物性 DMARD 未產生適當治療反應者 [b]（未接受過 TNF 阻斷劑治療）		對 TNF 阻斷劑未產生適當治療反應者 [c]	
	PsA-I 試驗*		PsA-II 試驗*	
治療組別	安慰劑	XELJANZ 5 毫克每日兩次	安慰劑	XELJANZ 5 毫克每日兩次
N[a]	104	107	131	129
最小均方差較基期改善之程度	-0.18	-0.35	-0.14	-0.39
與安慰劑組的差異 (95% CI)	-	-0.17 (-0.29, -0.05)	-	-0.25 (-0.38, -0.13)

*受試者同時接受一種非生物性 DMARD。

[a] N 表示統計分析中受試者的總數。

[b] 因療效不彰及/或無法耐受藥物作用而無法對至少一種非生物性 DMARD 產生適當的治療反應。

[c]因療效不彰及/或無法耐受藥物作用而未能對至少一種的 TNF 阻斷劑產生適當的治療反應。

在 PsA-I 試驗中，5 毫克每日兩次 XELJANZ 治療組和安慰劑組的病人中，在第 3 個月時 HAQ-DI 反應者（相較於基期改善程度≥0.35）比率分別為 53%和 31%。在 PsA-II 試驗中也觀察到類似的結果。

其他健康相關結果

整體健康狀況以簡式健康調查問卷（SF-36）進行評估。在 PsA-I 試驗與 PsA-II 試驗中，5 毫克每日兩次 XELJANZ 治療組之病人，相較於安慰劑組，自基期至第 3 個月的生理健康層面總評（PCS）分數具有較大程度改善，心理健康層面總評（MCS）分數則無。接受 XELJANZ 5 毫克每日兩次的病人相對於安慰劑組，在生理功能、身體疼痛程度、活力狀況及社會功能層面一致性的改善較多，但在因身體健康所引起的角色限制、整體健康、因情緒問題所引起的角色限制或心理健康層面上則無。

放射線影像反應（Radiographic Response）

無法以 PsA-I 試驗的結果確立治療對於抑制乾癬性關節炎之放射線進展的效果。

12.3 僵直性脊椎炎

評估XELJANZ之療效和安全性的臨床發展計劃包括一項安慰劑對照性確認試驗（AS-I 試驗）。患有活動性疾病病人定義為即便接受非類固醇抗發炎藥 (NSAID)、皮質類固醇或疾病緩解型抗風濕藥物 (DMARD) 治療，仍符合巴斯僵直性脊椎炎疾病活動量表 (BASDAI) 且背痛分數 (BASDAI 問題 2) 大於或等於 4分。

確認試驗（AS-I 試驗）

AS-I 試驗是一項隨機分配、雙盲、安慰劑對照、為期 48 週的臨床試驗，共有 269 位對至少 2 種 NSAID 未產生適當治療反應（臨床反應不足或無法耐受）的成人病人。病人被隨機分配接受 5 毫克每日兩次 XELJANZ 或安慰劑共 16 週之盲性治療，之後全部接受額外 32 週的 5 毫克每日兩次 XELJANZ 治療。主要指標為評估在第 16 週達到 ASAS20 療效反應的病人比例。

基期到第 16 週分別約有 7%及 21%的病人併用 methotrexate 或 sulfasalazine。百分之二十二的病人對 1 種或 2 種 TNF 阻斷劑未產生適當治療反應。

臨床反應

在第 16 週時，相較於安慰劑組，接受 5 毫克每日兩次 XELJANZ 治療的病人在 ASAS20 和 ASAS40 療效反應上改善幅度較大（表 17）。在第 16 週時，觀察到接受 TNF 阻斷劑治療的子組病人在 ASAS20（主要終點指標）和 ASAS40（次要終點指標）均出現療效反應不佳的一致結果（表 16）。

表 17：AS-I 試驗第 16 週 ASAS20 和 ASAS40 療效反應

	安慰劑	XELJANZ 5 毫克 每日兩次	與安慰劑差異 (95% CI)
所有病人（人數）	136	133	
ASAS20 療效反應*, %	29	56	27 (16, 38)**
ASAS40 療效反應*, %	13	41	28 (18, 38)**
TNFi-IR 病人（人數）	30	29	
ASAS20 療效反應, %	17	41	25 (2, 47)
ASAS40 療效反應, %	7	28	21 (2, 39)

* 已控制第一型誤差。

** p 值<0.0001。

縮寫：CI = 信賴區間；TNFi-IR = 腫瘤壞死因子抑制劑療效反應不佳。

相較於安慰劑，5 毫克每日兩次 XELJANZ 對於 ASAS 療效反應的組成項目及其他疾病活動性指標的改善程度較高，如表 18 所示。

表 18：AS-I 試驗第 16 週 ASAS 組成項目及其他疾病活動性指標

	安慰劑 (N=136)		XELJANZ 5 毫克每日兩次 (N=133)		
	基期 (平均值)	第 16 週 (與基期相比 LSM 變化)[g]	基期 (平均值)	第 16 週 (與基期相比 LSM 變化)[g]	與安慰劑差異(95% CI)[g]
ASAS 組成項目					
-疾病活動性病人整體評估 (0-10)[a,*]	7.0	-1.0	6.9	-2.5	-1.5 (-2.00, -0.97)**
-脊椎總疼痛 (0-10)[a,*]	6.9	-1.1	6.9	-2.6	-1.5 (-2.00, -1.03)**
-BASFI (0-10)[b,*]	5.9	-0.8	5.8	-2.0	-1.2 (-1.64, -0.79)**
-發炎 (0-10)[c,*]	6.8	-1.1	6.6	-2.8	-1.7 (-2.13, -1.18)**
BASDAI分數[d]	6.5	-1.2	6.4	-2.6	-1.4 (-1.86, -0.98)**
BASMI[e,*]	4.4	-0.1	4.5	-0.6	-0.5 (-0.66, -0.36)**
hsCRP[f,*] (毫克/公合)	1.8	-0.1	1.6	-1.1	-0.9 (-1.17, -0.69)**

* 已控制第一型誤差。

** $p < 0.0001$。

[a] 以數字評定量表評定，0=非活動性或無疼痛，10=活動性非常高或最嚴重疼痛。

[b] 巴斯僵直性脊椎炎功能量表是以數字評定量表評定，0 = 輕鬆，10 = 無法。

[c] 發炎為兩次病人回報 BASDAI 僵直自我評估的平均值。

[d] 巴斯僵直性脊椎炎疾病活動量表總分。

[e] 巴斯僵直性脊椎炎計量量表。

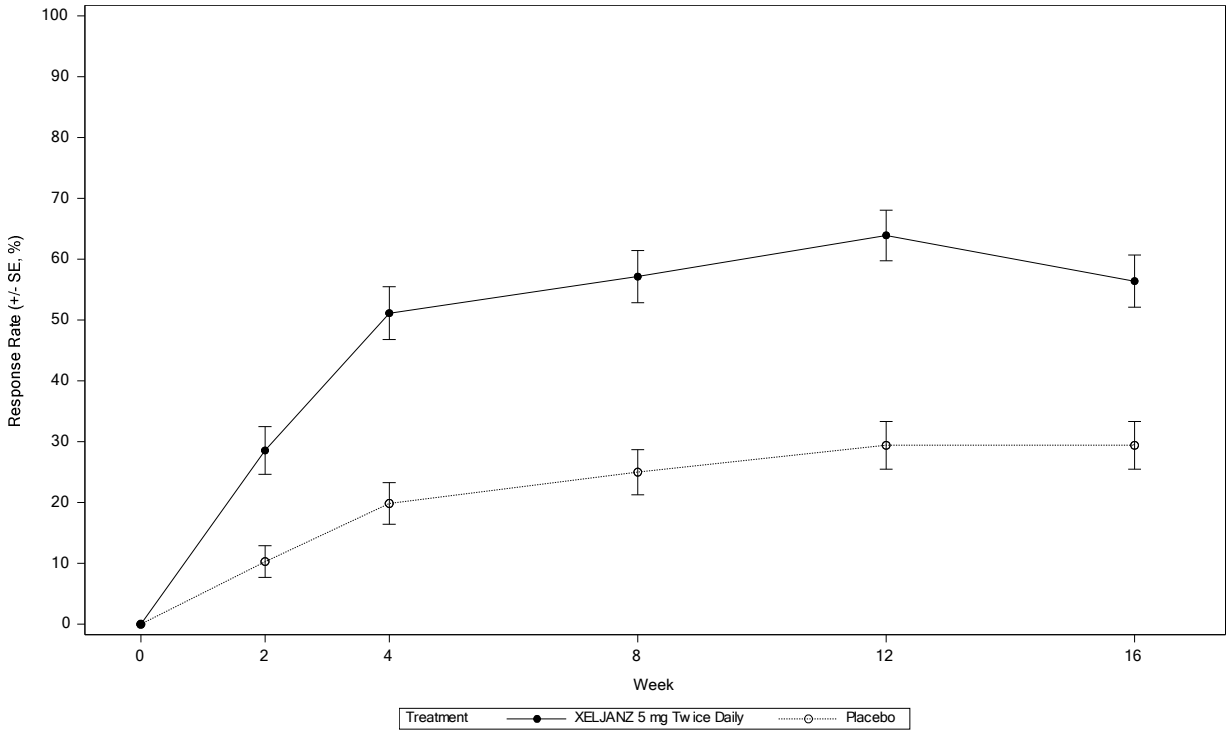
[f] 高敏感度C-反應蛋白。

[g] 估計量是根據混合模型產生的，以使用治療和非治療資料進行重複測量。

LSM=最小平方平均值

各次回診達到 ASAS20 療效反應的病人比例呈現於圖 6。

圖 6：AS-I 試驗：隨時間變化至第 16 週之 ASAS20 療效反應



SE=標準誤差。

資料遺失的受試者視為無反應者。

<u>其他健康相關結果</u>

在第 16 週時，相較於接受安慰劑治療病人，接受 5 毫克每日兩次 XELJANZ 治療的病人從基期以來的僵直性脊椎炎生活品質(ASQoL)的改善程度較多(-4.0 vs -2.0)。

12.4 潰瘍性結腸炎

誘導試驗(試驗 UC-I [NCT01465763]與試驗 UC-II [NCT01458951])

在兩項相同的誘導試驗(UC-I 與 UC-II)中，1139 位病人以 4:1 治療分配比隨機分配至接受 XELJANZ 10 毫克每日兩次或安慰劑(兩個試驗分別為 598 位病人及 541 位病人)。這些試驗包含患有中度至重度活動性潰瘍性結腸炎的成人病人(Mayo score 總分為 6 至 12 分，合併內視鏡子分數至少 2 分，與直腸出血子分數至少 1 分)且曾接受至少 1 種下列治療但失敗或無法耐受：口服或靜脈注射類固醇、azathioprine、6-MP 或 TNF 阻斷劑。

疾病活動性程度以 Mayo 評分指標(0 到 12 分)評估，由四個子分數(各項子分數為 0 到 3 分)組成：排便頻率、直腸出血、內視鏡發現與醫師整體病情評估。內視鏡子分數 2 分的定義為顯著紅斑、缺乏血管型態、任何脆弱及糜爛；內視鏡子分數 3 分的定義為自發性出血及潰瘍。

在這些試驗中，可允許病人使用穩定劑量之口服 aminosalicylates 及皮質類固醇(相當於 prednisone 每日劑量最高至 25 毫克)。在這些試驗中不允許潰瘍性結腸炎病人同時使用免疫抑制劑(口服免疫調節劑或生物性療法)。

之前發生治療失敗或無法耐受的病人比例對於 TNF 阻斷劑為 52% (試驗 UC-I 有 51%、試驗 UC-II 有 52%)、對於皮質類固醇為 73% (試驗 UC-I 有 75%、試驗 UC-II 有 71%)及/或對於免疫抑制劑為 72% (試驗 UC-I 有 74%、試驗 UC-II 有 70%)。

有 47%的病人同時接受口服皮質類固醇做為潰瘍性結腸炎的合併治療(試驗 UC-I 有 45%、試驗 UC-II 有 48%)，同時接受 aminosalicylate 做為潰瘍性結腸炎合併治療的病人則有 71% (試驗 UC-I 有 71%、試驗 UC-II 有 72%)。接受 XELJANZ 治療與接受安慰劑的病人其基期之臨床特性整體上近似。

試驗 UC-I 與試驗 UC-II 的主要終點指標為第 8 週時緩解的病人比例，而關鍵次要終點指標為第 8 週時內視鏡所見黏膜表面有改善的病人比例。

試驗 UC-I 與試驗 UC-II 的療效結果是依據中央判讀之內視鏡結果，列於表 19。

表 19：第 8 週達到主要及關鍵次要療效指標的病人比例(誘導試驗 UC-I 與試驗 UC-II、中央內視鏡判讀)

試驗 UC-I			
終點指標	**安慰劑**	**XELJANZ 10 毫克 每日兩次**	**與安慰劑相比的治療差異 (95% CI)**
第 8 週緩解 [a]			
群體總數	N=122 8%	N=476 18%	10%* (4.3, 16.3)
曾發生 TNF 阻斷劑治療失敗 [b]	N=64 2%	N=243 11%	
未曾發生 TNF 阻斷劑治療失敗 [c]	N=58 16%	N=233 26%	
第 8 週內視鏡所見黏膜表面有改善 [d]			
群體總數	N=122 16%	N=476 31%	16%** (8.1, 23.4)
曾發生 TNF 阻斷劑治療失敗 [b]	N=64 6%	N=243 23%	
未曾發生 TNF 阻斷劑治療失敗 [c]	N=58 26%	N=233 40%	

試驗 UC-II			
終點指標	**安慰劑**	**XELJANZ 10 毫克 每日兩次**	**治療差異 (95% CI)**
第 8 週緩解 [a]			
群體總數	N=112 4%	N=429 17%	13%** (8.1, 17.9)
曾發生 TNF 阻斷劑治療失敗 [b]	N=60 0%	N=222 12%	
未曾發生 TNF 阻斷劑治療失敗 [c]	N=52 8%	N=207 22%	
第 8 週內視鏡所見黏膜表面有改善 [d]			
群體總數	N=112 12%	N=429 28%	17%** (9.5, 24.1)
曾發生 TNF 阻斷劑治療失敗 [b]	N=60 7%	N=222 22%	
未曾發生 TNF 阻斷劑治療失敗 [c]	N=52 17%	N=207 36%	

CI=信賴區間；N=分析組病人數；TNF=腫瘤壞死因子。

* p 值 <0.01、** p 值 <0.001。

[a] 緩解定義為臨床緩解 (Mayo score 小於等於 2 且無個別子分數大於 1)且直腸出血子分數為 0。

[b] 在本計畫中曾發生 TNF 阻斷劑治療失敗定義為對 TNF 阻斷劑治療反應不足、無反應或無法耐受。

[c] 此群病人曾對一種或多種傳統療法(皮質類固醇、azathioprine、6-mercaptopurine)治療失敗，但之前未有 TNF 阻斷劑治療失敗的病史。

[d] 內視鏡所見黏膜表面有改善定義為 Mayo 內視鏡子分數為 0 (正常或非活動性疾病) 或 1 (紅斑、血管型態減少)。

第 8 週臨床反應

臨床反應定義為與基期相比，Mayo score 減少大於等於 3 分且大於或等於 30%，同時直腸出血子分數減少大於或等於 1 分或直腸出血的絕對子分數為 0 或 1。

在試驗 UC-I 中，接受 XELJANZ 10 毫克每日兩次治療的病人有 60%可觀察到臨床反應，安慰劑組病人為 33%，試驗 UC-II 觀察到的比例分別為 55%與 29%。

第 8 週內視鏡所見黏膜表面正常化

內視鏡所見黏膜表面正常化定義為 Mayo 內視鏡子分數為 0，在試驗 UC-I 與 UC-II 中觀察到接受 XELJANZ 10 毫克每日兩次治療的病人有 7%達到此標準，而安慰劑組病人為 2%。

直腸出血與排便頻率

接受 XELJANZ 治療的病人早在第 2 週就可觀察到直腸出血及排便頻率子分數減少的情形。

維持試驗(試驗 UC-III [NCT01458574])
共有 593 位完成誘導試驗(UC-I 或 UC-II)並達到臨床反應的病人進入試驗 UC-III，以 1:1:1 的治療分配比重新隨機分配接受 XELJANZ 5 毫克每日兩次、XELJANZ 10 毫克每日兩次或安慰劑共 52 週。建議之維持療法劑量為 XELJANZ 5 毫克每日兩次，在誘導治療後，僅限於對失去治療反應者給予最短時間之 XELJANZ 10 毫克每日兩次治療 *[參見用法用量(3.1)]*。如同誘導試驗，可允許病人使用穩定劑量的口服 aminosalicylates，但在基期時有使用皮質類固醇的病人必須自進入本試驗後，逐步調降劑量。不允許同時使用免疫抑制劑(口服免疫調節劑或生物性療法) 。

在試驗 UC-III 基期：

- 179 (30%) 位病人處於緩解狀態
- 289 (49%) 位病人接受口服皮質類固醇
- 265 (45%)、445 (75%) 及 413 (70%) 位病人之前分別對 TNF 阻斷劑、皮質類固醇和免疫抑制劑治療失敗或無法耐受。

試驗主要終點指標為第 52 週時緩解的病人比例。有兩項關鍵次要終點指標：第 52 週時內視鏡所見黏膜表面有改善的病人比例，以及第 24 週與第 52 週時，在試驗 UC-III 基期為緩解狀態的病人持續保持無皮質類固醇緩解狀態的比例。

試驗 UC-III 的療效結果是依據中央判讀之內視鏡結果，摘要呈現於表 20。

表 20：維持試驗 UC-III 中達到主要及關鍵次要療效指標的病人比例(中央內視鏡判讀)

				與安慰劑相比的治療差異 (95% CI)	
終點指標	**安慰劑**	**XELJANZ 5 毫克每日兩次**	**XELJANZ 10 毫克每日兩次**	**XELJANZ 5 毫克每日兩次**	**XELJANZ 10 毫克每日兩次**
第 52 週緩解 [a]					
群體總數	N=198 11%	N=198 34%	N=197 41%	23%* (15.3, 31.2)	30%* (21.4, 37.6)
曾發生 TNF 阻斷劑治療失敗 [b]	N=89 11%	N=83 24%	N=93 37%		
未曾發生 TNF 阻斷劑治療失敗 [c]	N=109 11%	N=115 42%	N=104 44%		
第 52 週內視鏡所見黏膜表面有改善 [d]					
群體總數	N=198 13%	N=198 37%	N=197 46%	24%* (16.0, 32.5)	33%* (24.2, 41.0)
曾發生 TNF 阻斷劑治療失敗 [b]	N=89 12%	N=83 30%	N=93 40%		

				與安慰劑相比的治療差異 (95% CI)	
終點指標	**安慰劑**	**XELJANZ 5 毫克 每日兩次**	**XELJANZ 10 毫克 每日兩次**	**XELJANZ 5 毫克 每日兩次**	**XELJANZ 10 毫克 每日兩次**
未曾發生 TNF 阻斷劑治療失敗 [c]	N=109 14%	N=115 43%	N=104 51%		
基期為緩解狀態的病人在第 24 週與第 52 週持續保持無皮質類固醇緩解狀態 [e]					
群體總數	N=59 5%	N=65 35%	N=55 47%	30%* (17.4, 43.2)	42%* (27.9, 56.5)
曾發生 TNF 阻斷劑治療失敗 [b]	N=21 5%	N=18 22%	N=18 39%		
未曾發生 TNF 阻斷劑治療失敗 [c]	N=38 5%	N=47 40%	N=37 51%		

***** p 值 <0.0001。

CI=信賴區間；N=分析組病人數；TNF=腫瘤壞死因子。

[a] 緩解定義為臨床緩解 (Mayo score 小於等於 2 且無個別子分數大於 1)且直腸出血子分數為 0。

[b] 在本計畫中曾發生 TNF 阻斷劑治療失敗定義為對 TNF 阻斷劑治療反應不足、無反應或無法耐受。

[c] 此群病人曾對一種或多種傳統療法(皮質類固醇、azathioprine、6-mercaptopurine)治療失敗，但之前未有 TNF 阻斷劑治療失敗的病史。

[d] 內視鏡所見黏膜表面有改善定義為 Mayo 內視鏡子分數為 0 (正常或非活動性疾病) 或 1 (紅斑、血管型態減少)。

[e] 持續保持無皮質類固醇緩解狀態定義為在第 24 週與第 52 週時，都處於緩解狀態且於回診前至少 4 週未使用皮質類固醇。

維持臨床反應

維持臨床反應定義為在試驗 UC-III 基期與第 52 週時，符合臨床反應定義(定義為與誘導試驗(UC-I、UC-II)基期相比，Mayo score 減少大於等於 3 分且大於等於 30%，伴隨直腸出血子分數減少大於等於 1 分或直腸出血的子分數為 0 或 1)的病人比例。

觀察到接受 XELJANZ 5 毫克每日兩次治療組維持臨床反應比例為 52%，接受 XELJANZ 10 毫克每日兩次治療組為 62%，相比較之安慰劑組病人為 20%。

維持緩解(基期為緩解狀態病人)

在試驗 UC-III 基期處於緩解狀態的 179 位病人(安慰劑有 59 位、XELJANZ 5 毫克每日兩次有 65 位、XELJANZ 10 毫克每日兩次有 55 位)中，第 52 週維持緩解狀態的比例在 XELJANZ 5 毫克每日兩次組有 46%，XELJANZ 10 毫克每日兩次組有 56%，相比較之安慰劑組病人有 10%。

內視鏡所見黏膜表面正常化

內視鏡所見黏膜表面正常化定義為 Mayo 內視鏡子分數為 0，在第 52 週觀察到接受 XELJANZ 5 毫克每日兩次治療的病人有 15%達到內視鏡所見黏膜表面正常化，XELJANZ 10 毫克每日兩次組有 17%，相比較之安慰劑組病人有 4%。

開放性延伸試驗(試驗 UC-IV [NCT01470612])
在試驗 UC-IV 中，共有 914 位病人接受治療，其中 156 位接受 XELJANZ 5 毫克每日兩次、758 位接受 XELJANZ 10 毫克每日兩次治療。

在 8 週誘導試驗(試驗 UC-I 或試驗 UC-II)中被分配接受 XELJANZ 10 毫克每日兩次的 905 位病人中，有 322 位病人完成誘導試驗但未達臨床反應。在這 322 位之中，有 291 位病人繼續接受 XELJANZ 10 毫克每日兩次(非盲性)治療，且在試驗 UC-IV 有額外 8 週後的數據可使用。在額外 8 週(共 16 週治療)後，有 148 位病人達到臨床反應，且有 25 位病人達到緩解(根據中央內視鏡判讀結果)。在 143 位於第 16 週達到臨床反應且在第 52 週有可用數據的病人中，有 66 位在持續接受 XELJANZ 10 毫克每日兩次治療共 52 週後達到緩解(根據當地內視鏡判讀結果)。

13. 包裝及儲存

13.1 包裝
2~1000 粒鋁箔盒裝、塑膠瓶裝。

請勿重新包裝。

13.2 效期
如外包裝所示。

13.3 儲存條件
請將 XELJANZ XR 儲存於 30°C 以下的環境中。

15. 其他
版本：USPI 202405-3

製 造 廠：Pfizer Ireland Pharmaceuticals
廠　　址：Little Connell, Newbridge, Co. Kildare, Ireland
分 包 裝 廠：Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
廠　　址：Mooswaldallee 1, 79108 Freiburg Im Breisgau, Germany
藥　　商：輝瑞大藥廠股份有限公司
地　　址：台北市信義區松仁路 100 號 42、43 樓