

# 捷可衛錠

**5 毫克**  
**10 毫克**  
**15 毫克**  
**20 毫克**

## JAKAVI® 5 mg, 10 mg, 15 mg and 20 mg tablets

### 本藥須由醫師處方使用

### 組成說明

**劑型**  
 5、10 毫克，白色圓形錠劑  
 15 毫克，白色橢圓形錠劑  
 20 毫克，白色膠囊形錠劑

**主成分**  
 Ruxolitinib phosphate  
 每顆錠劑含 ruxolitinib 5 毫克  
 每顆錠劑含 ruxolitinib 10 毫克  
 每顆錠劑含 ruxolitinib 15 毫克  
 每顆錠劑含 ruxolitinib 20 毫克

**活性成分**  
 Ruxolitinib  
**賦形劑**  
 微晶纖維素  
 硬脂酸鎂  
 膠態無水矽酸  
 甘醇酸澱粉素 (A 型)  
 羧丙基纖維素  
 聚維酮磷

每顆 5 毫克錠劑含有 71.45 毫克單水乳糖  
 每顆 10 毫克錠劑含有 142.90 毫克單水乳糖  
 每顆 15 毫克錠劑含有 214.35 毫克單水乳糖  
 每顆 20 毫克錠劑含有 285.80 毫克單水乳糖

### 適應症

適用於治療 International Working Group (IWG) Consensus Criteria 中度風險 -2 或高風險之骨髓纖維化，包括原發性骨髓纖維化、真性紅血球增多症後骨髓纖維化、或血小板增多症後骨髓纖維化。  
 適用於接受 hydroxyurea 治療後有抗藥性或無耐受性的真性紅血球增多症患者。

### 用法用量

### 監視指示

血球計數：在開始使用 Jakavi 治療前應先進行血球計數檢測 (包含白血球分類計數)。  
 血球計數每 2-4 週監測一次全血球計數，直到劑量穩定為止，之後亦應視臨床需要進行檢測 (參見警語和注意事項)。

**起始劑量**  
 對血小板計數介於 100,000 和 200,000/mm<sup>3</sup> 之間的患者，Jakavi 的建議起始劑量為 15 毫克每日口服兩次，對血小板計數 >200,000/mm<sup>3</sup> 的患者則為 20 毫克每日兩次。對血小板計數介於 50,000 和 100,000/mm<sup>3</sup> 之間的患者，由於現有的資料有限，因此無法提供起始劑量方面的建議。這類患者的最高建議起始劑量為 5 毫克每日兩次，之後並應小心調整劑量。

血小板計數	起始劑量
大於 200 × 10 <sup>9</sup> /升	20 毫克每日口服兩次
100 × 10 <sup>9</sup> /升至 200 × 10 <sup>9</sup> /升	15 毫克每日口服兩次

真性紅血球增多症患者的建議起始劑量為 10 毫克，每日兩次。  
 劑量調整

表：因安全性問題而中斷治療後再重新開始投予 Jakavi 時的最高劑量\*

目前的血小板計數	重新開始使用 Jakavi 治療時的最高劑量*
大於或等於 125 × 10 <sup>9</sup> /升	20 毫克每日兩次
100 至低於 125 × 10 <sup>9</sup> /升	15 毫克每日兩次
75 至低於 100 × 10 <sup>9</sup> /升	10 毫克每日兩次，持續治療至少 2 週；如果狀況穩定，可提高至 15 毫克每日兩次
50 至低於 75 × 10 <sup>9</sup> /升	5 毫克每日兩次，持續治療至少 2 週；如果狀況穩定，可提高至 10 毫克每日兩次
低於 50 × 10 <sup>9</sup> /升	繼續停藥

\*表中所示為最高劑量。重新開始投藥時，應以較中斷治療時之劑量低至少 5 毫克 (每日兩次) 的劑量開始投藥。

### 表：血小板減少時的給藥建議

血小板計數	血小板計數下降時的劑量				
	25 毫克 每日兩次	20 毫克 每日兩次	15 毫克 每日兩次	10 毫克 每日兩次	5 毫克 每日兩次
100 至低於 125 × 10 <sup>9</sup> /升	20 毫克 每日兩次	15 毫克 每日兩次	不變	不變	不變
75 至低於 100 × 10 <sup>9</sup> /升	10 毫克 每日兩次	10 毫克 每日兩次	10 毫克 每日兩次	不變	不變
50 至低於 75 × 10 <sup>9</sup> /升	5 毫克 每日兩次	5 毫克 每日兩次	5 毫克 每日兩次	5 毫克 每日兩次	不變
低於 50 × 10 <sup>9</sup> /升	停藥	停藥	停藥	停藥	停藥

可依據病患血液相及安全性與療效的表現來調整劑量。血小板計數低於 50,000/mm<sup>3</sup> 或絕對嗜中性白血球計數低於 500/mm<sup>3</sup> 時，應中斷治療。真性紅血球增多症患者的血紅素低於 8 g/dL 時，需中斷治療，待血球計數恢復到這些數值以上之後，可以 5 毫克每日兩次的劑量重新開始投藥，並依據小心監測血球計數的結果逐步提高劑量。

如果血小板計數下降至 100,000/mm<sup>3</sup> 以下，應考慮降低劑量，但前提是要避免因血小板減少而中斷給藥。真性紅血球增多症患者的血紅素低於 12 g/dL 時，應考慮減少劑量，血紅素低於 10 g/dL 時，則建議減少劑量。如果認為療效不足，且血球計數足夠，可以最高 5 毫克每日兩次的增幅提高劑量，每日最高劑量為 25 毫克。在最初 4 週治療期間不可增加起始劑量，之後若需增加劑量，每次改變劑量後至少需維持 2 週以上，方得再次增加劑量。

### 表：真性紅血球增多 - 劑量減低

紅血球及 / 或血小板計數	建議劑量
血紅素高於或等於 12 g/dL，與血小板高於或等於 100 × 10 <sup>9</sup> /升	不變
血紅素介於 10 至低於 12 g/dL，與血小板介於 75 至低於 100 × 10 <sup>9</sup> /升	應考慮降低劑量，並以避免出現貧血和血小板低下症而中斷用藥為原則。
血紅素為 8 至低於 10 g/dL，或血小板為 50 至低於 75 × 10 <sup>9</sup> /升	5 毫克每日兩次；服用 5 毫克每日兩次的病患，減低為 5 毫克每日一次。
血紅素低於 8 g/dL，或血小板低於 50 × 10 <sup>9</sup> /升	停藥

### 表：真性紅血球增多 - 因安全性問題而中斷治療後再重新開始投予 Jakavi 時的血液學參數

紅血球，血小板計數，或 ANC	重新開始使用 Jakavi 治療時的最高劑量
血紅素低於 8 g/dL，或血小板低於 50 × 10 <sup>9</sup> /升，或 ANC 低於 1 × 10 <sup>9</sup> /升	繼續停藥
血紅素介於 8 至低於 10 g/dL，或血小板介於 50 至低於 75 X × 10 <sup>9</sup> /升，或 ANC 介於 1 至低於 1.5 × 10 <sup>9</sup> /升	5 毫克每日兩次*，或較中斷治療時之劑量低，且不高於 5 毫克 (每日兩次) 的劑量。
血紅素介於 10 至低於 12 g/dL，或血小板介於 75 至低於 100 × 10 <sup>9</sup> /升，或 ANC 介於 1.5 至低於 2 × 10 <sup>9</sup> /升	10 毫克每日兩次，或較中斷治療時之劑量低，且不高於 5 毫克 (每日兩次) 的劑量。
血紅素高於或等於 12 g/dL，或血小板高於或等於 100 × 10 <sup>9</sup> /升，或 ANC 高於或等於 2 × 10 <sup>9</sup> /升	15 毫克每日兩次*，或較中斷治療時之劑量低，且不高於 5 毫克 (每日兩次) 的劑量。

\*持續治療至少 2 週；如果狀況穩定，可提高至 5 毫克每日兩次。

### 用法用量指引

Jakavi 的最高劑量為 25 毫克每日兩次。如果漏服一劑，患者不可額外多服一劑藥物，而應依據平常的處方劑量服用下一劑藥物。只要效益風險評估仍維持正面的結果，便可持續治療。若是開始治療六個月後脾臟體積沒有減少或症狀無改善，則應停止治療。建議有某種程度臨床改善的病患，在脾臟長度與基期相較增加達 40% (約為脾臟體積增加達 25%) 且沒有明確的疾病相關之症狀改善時，停止 ruxolitinib 治療。和強效型 CYP3A4 抑制劑或 fluconazole 併用時的劑量調整方式：當 Jakavi 與強效型 CYP3A4 抑制劑或 CYP2C9 與 CYP3A4 雙重酵素抑制劑 (例如 fluconazole) 合併投予時，應將 Jakavi 的每日總劑量降低約 50%，每日兩次之方式投予。避免和每日劑量大於 200 毫克的

fluconazole 併用 (請見交互作用章節)。在開始使用併用強效型 CYP3A4 抑制劑或併用 CYP2C9 與 CYP3A4 雙重酵素抑制劑時，建議應更為頻繁地 (例如：每週兩次) 監測血液學參數，以及是否出現 Jakavi 相關不良反應的臨床徵兆與症狀。

**特殊族群**  
**腎功能不全**  
 輕度或中度腎功能不全的病患，不需要特別調整劑量。對嚴重腎功能不全 (肌酸酐清除率 (Clcr) 低於 30 毫升 / 分鐘) 的骨髓纖維化病患，應依據血小板計數將建議起始劑量降低約 50%，以每日兩次的方式投予。嚴重腎功能不全的真性紅血球增多症患者的建議起始劑量為 5 毫克，每日兩次。在 Jakavi 治療期間應小心監測病患的安全性和療效。對接受血液透析治療的晚期腎病 (ESRD) 之最佳劑量選擇的資料有限，基於可用的資料，推算這群病患的藥動學 / 藥效學顯示，對於接受血液透析治療的晚期腎病 (ESRD) 骨髓纖維化患者的建議起始劑量為單一劑量 15-20 毫克，或者間隔 12 個小時給予兩劑 10 毫克，僅於每次血液透析結束後投予一次。對於血小板計數介於 100,000/mm<sup>3</sup> 至 200,000/mm<sup>3</sup> 之間的病患，建議劑量為給予單一劑量 15 毫克。血小板計數 > 200,000/mm<sup>3</sup> 的病患，建議劑量為給予單一劑量 20 毫克或間隔 12 個小時給予兩劑 10 毫克。這些建議劑量是推測而得，對接受血液透析治療的晚期腎病患者的任何劑量修改後，應小心監測其安全性與療效。對於正在接受腹膜透析或連續性靜脈 - 靜脈血液過濾的病患，沒有可用的資料供選擇劑量。對於接受血液透析治療的晚期腎病 (ESRD) 真性紅血球增多症患者的建議起始劑量為單一劑量 10 毫克，或者間隔 12 個小時給予兩劑 5 毫克，僅於每次血液透析結束後投予一次。(請見藥物動力學章節)

### 表：真性紅血球增多 - 劑量減低

紅血球及 / 或血小板計數	建議劑量
血紅素高於或等於 12 g/dL，與血小板高於或等於 100 × 10 <sup>9</sup> /升	不變
血紅素介於 10 至低於 12 g/dL，與血小板介於 75 至低於 100 × 10 <sup>9</sup> /升	應考慮降低劑量，並以避免出現貧血和血小板低下症而中斷用藥為原則。
血紅素為 8 至低於 10 g/dL，或血小板為 50 至低於 75 × 10 <sup>9</sup> /升	5 毫克每日兩次；服用 5 毫克每日兩次的病患，減低為 5 毫克每日一次。
血紅素低於 8 g/dL，或血小板低於 50 × 10 <sup>9</sup> /升	停藥

### 表：真性紅血球增多 - 因安全性問題而中斷治療後再重新開始投予 Jakavi 時的血液學參數

紅血球，血小板計數，或 ANC	重新開始使用 Jakavi 治療時的最高劑量
血紅素低於 8 g/dL，或血小板低於 50 × 10 <sup>9</sup> /升，或 ANC 低於 1 × 10 <sup>9</sup> /升	繼續停藥
血紅素介於 8 至低於 10 g/dL，或血小板介於 50 至低於 75 X × 10 <sup>9</sup> /升，或 ANC 介於 1 至低於 1.5 × 10 <sup>9</sup> /升	5 毫克每日兩次*，或較中斷治療時之劑量低，且不高於 5 毫克 (每日兩次) 的劑量。
血紅素介於 10 至低於 12 g/dL，或血小板介於 75 至低於 100 × 10 <sup>9</sup> /升，或 ANC 介於 1.5 至低於 2 × 10 <sup>9</sup> /升	10 毫克每日兩次，或較中斷治療時之劑量低，且不高於 5 毫克 (每日兩次) 的劑量。
血紅素高於或等於 12 g/dL，或血小板高於或等於 100 × 10 <sup>9</sup> /升，或 ANC 高於或等於 2 × 10 <sup>9</sup> /升	15 毫克每日兩次*，或較中斷治療時之劑量低，且不高於 5 毫克 (每日兩次) 的劑量。

\*持續治療至少 2 週；如果狀況穩定，可提高至 5 毫克每日兩次。

### 用法用量指引

Jakavi 的最高劑量為 25 毫克每日兩次。如果漏服一劑，患者不可額外多服一劑藥物，而應依據平常的處方劑量服用下一劑藥物。只要效益風險評估仍維持正面的結果，便可持續治療。若是開始治療六個月後脾臟體積沒有減少或症狀無改善，則應停止治療。建議有某種程度臨床改善的病患，在脾臟長度與基期相較增加達 40% (約為脾臟體積增加達 25%) 且沒有明確的疾病相關之症狀改善時，停止 ruxolitinib 治療。和強效型 CYP3A4 抑制劑或 fluconazole 併用時的劑量調整方式：當 Jakavi 與強效型 CYP3A4 抑制劑或 CYP2C9 與 CYP3A4 雙重酵素抑制劑 (例如 fluconazole) 合併投予時，應將 Jakavi 的每日總劑量降低約 50%，每日兩次之方式投予。避免和每日劑量大於 200 毫克的

fluconazole 併用 (請見交互作用章節)。在開始使用併用強效型 CYP3A4 抑制劑或併用 CYP2C9 與 CYP3A4 雙重酵素抑制劑時，建議應更為頻繁地 (例如：每週兩次) 監測血液學參數，以及是否出現 Jakavi 相關不良反應的臨床徵兆與症狀。

**特殊族群**  
**腎功能不全**  
 輕度或中度腎功能不全的病患，不需要特別調整劑量。對嚴重腎功能不全 (肌酸酐清除率 (Clcr) 低於 30 毫升 / 分鐘) 的骨髓纖維化病患，應依據血小板計數將建議起始劑量降低約 50%，以每日兩次的方式投予。嚴重腎功能不全的真性紅血球增多症患者的建議起始劑量為 5 毫克，每日兩次。在 Jakavi 治療期間應小心監測病患的安全性和療效。對接受血液透析治療的晚期腎病 (ESRD) 之最佳劑量選擇的資料有限，基於可用的資料，推算這群病患的藥動學 / 藥效學顯示，對於接受血液透析治療的晚期腎病 (ESRD) 骨髓纖維化患者的建議起始劑量為單一劑量 15-20 毫克，或者間隔 12 個小時給予兩劑 10 毫克，僅於每次血液透析結束後投予一次。對於血小板計數介於 100,000/mm<sup>3</sup> 至 200,000/mm<sup>3</sup> 之間的病患，建議劑量為給予單一劑量 15 毫克。血小板計數 > 200,000/mm<sup>3</sup> 的病患，建議劑量為給予單一劑量 20 毫克或間隔 12 個小時給予兩劑 10 毫克。這些建議劑量是推測而得，對接受血液透析治療的晚期腎病患者的任何劑量修改後，應小心監測其安全性與療效。對於正在接受腹膜透析或連續性靜脈 - 靜脈血液過濾的病患，沒有可用的資料供選擇劑量。對於接受血液透析治療的晚期腎病 (ESRD) 真性紅血球增多症患者的建議起始劑量為單一劑量 10 毫克，或者間隔 12 個小時給予兩劑 5 毫克，僅於每次血液透析結束後投予一次。(請見藥物動力學章節)

### 表：真性紅血球增多 - 劑量減低

紅血球及 / 或血小板計數	建議劑量
血紅素高於或等於 12 g/dL，與血小板高於或等於 100 × 10 <sup>9</sup> /升	不變
血紅素介於 10 至低於 12 g/dL，與血小板介於 75 至低於 100 × 10 <sup>9</sup> /升	應考慮降低劑量，並以避免出現貧血和血小板低下症而中斷用藥為原則。
血紅素為 8 至低於 10 g/dL，或血小板為 50 至低於 75 × 10 <sup>9</sup> /升	5 毫克每日兩次；服用 5 毫克每日兩次的病患，減低為 5 毫克每日一次。
血紅素低於 8 g/dL，或血小板低於 50 × 10 <sup>9</sup> /升	停藥

### 表：真性紅血球增多 - 因安全性問題而中斷治療後再重新開始投予 Jakavi 時的血液學參數

紅血球，血小板計數，或 ANC	重新開始使用 Jakavi 治療時的最高劑量
血紅素低於 8 g/dL，或血小板低於 50 × 10 <sup>9</sup> /升，或 ANC 低於 1 × 10 <sup>9</sup> /升	繼續停藥
血紅素介於 8 至低於 10 g/dL，或血小板介於 50 至低於 75 X × 10 <sup>9</sup> /升，或 ANC 介於 1 至低於 1.5 × 10 <sup>9</sup> /升	5 毫克每日兩次*，或較中斷治療時之劑量低，且不高於 5 毫克 (每日兩次) 的劑量。
血紅素介於 10 至低於 12 g/dL，或血小板介於 75 至低於 100 × 10 <sup>9</sup> /升，或 ANC 介於 1.5 至低於 2 × 10 <sup>9</sup> /升	10 毫克每日兩次，或較中斷治療時之劑量低，且不高於 5 毫克 (每日兩次) 的劑量。
血紅素高於或等於 12 g/dL，或血小板高於或等於 100 × 10 <sup>9</sup> /升，或 ANC 高於或等於 2 × 10 <sup>9</sup> /升	15 毫克每日兩次*，或較中斷治療時之劑量低，且不高於 5 毫克 (每日兩次) 的劑量。

\*持續治療至少 2 週；如果狀況穩定，可提高至 5 毫克每日兩次。

### 用法用量指引

Jakavi 的最高劑量為 25 毫克每日兩次。如果漏服一劑，患者不可額外多服一劑藥物，而應依據平常的處方劑量服用下一劑藥物。只要效益風險評估仍維持正面的結果，便可持續治療。若是開始治療六個月後脾臟體積沒有減少或症狀無改善，則應停止治療。建議有某種程度臨床改善的病患，在脾臟長度與基期相較增加達 40% (約為脾臟體積增加達 25%) 且沒有明確的疾病相關之症狀改善時，停止 ruxolitinib 治療。和強效型 CYP3A4 抑制劑或 fluconazole 併用時的劑量調整方式：當 Jakavi 與強效型 CYP3A4 抑制劑或 CYP2C9 與 CYP3A4 雙重酵素抑制劑 (例如 fluconazole) 合併投予時，應將 Jakavi 的每日總劑量降低約 50%，每日兩次之方式投予。避免和每日劑量大於 200 毫克的

fluconazole 併用 (請見交互作用章節)。在開始使用併用強效型 CYP3A4 抑制劑或併用 CYP2C9 與 CYP3A4 雙重酵素抑制劑時，建議應更為頻繁地 (例如：每週兩次) 監測血液學參數，以及是否出現 Jakavi 相關不良反應的臨床徵兆與症狀。

**特殊族群**  
**腎功能不全**  
 輕度或中度腎功能不全的病患，不需要特別調整劑量。對嚴重腎功能不全 (肌酸酐清除率 (Clcr) 低於 30 毫升 / 分鐘) 的骨髓纖維化病患，應依據血小板計數將建議起始劑量降低約 50%，以每日兩次的方式投予。嚴重腎功能不全的真性紅血球增多症患者的建議起始劑量為 5 毫克，每日兩次。在 Jakavi 治療期間應小心監測病患的安全性和療效。對接受血液透析治療的晚期腎病 (ESRD) 之最佳劑量選擇的資料有限，基於可用的資料，推算這群病患的藥動學 / 藥效學顯示，對於接受血液透析治療的晚期腎病 (ESRD) 骨髓纖維化患者的建議起始劑量為單一劑量 15-20 毫克，或者間隔 12 個小時給予兩劑 10 毫克，僅於每次血液透析結束後投予一次。對於血小板計數介於 100,000/mm<sup>3</sup> 至 200,000/mm<sup>3</sup> 之間的病患，建議劑量為給予單一劑量 15 毫克。血小板計數 > 200,000/mm<sup>3</sup> 的病患，建議劑量為給予單一劑量 20 毫克或間隔 12 個小時給予兩劑 10 毫克。這些建議劑量是推測而得，對接受血液透析治療的晚期腎病患者的任何劑量修改後，應小心監測其安全性與療效。對於正在接受腹膜透析或連續性靜脈 - 靜脈血液過濾的病患，沒有可用的資料供選擇劑量。對於接受血液透析治療的晚期腎病 (ESRD) 真性紅血球增多症患者的建議起始劑量為單一劑量 10 毫克，或者間隔 12 個小時給予兩劑 5 毫克，僅於每次血液透析結束後投予一次。(請見藥物動力學章節)

### 表：真性紅血球增多 - 劑量減低

紅血球及 / 或血小板計數	建議劑量
血紅素高於或等於 12 g/dL，與血小板高於或等於 100 × 10 <sup>9</sup> /升	不變
血紅素介於 10 至低於 12 g/dL，與血小板介於 75 至低於 100 × 10 <sup>9</sup> /升	應考慮降低劑量，並以避免出現貧血和血小板低下症而中斷用藥為原則。
血紅素為 8 至低於 10 g/dL，或血小板為 50 至低於 75 × 10 <sup>9</sup> /升	5 毫克每日兩次；服用 5 毫克每日兩次的病患，減低為 5 毫克每日一次。
血紅素低於 8 g/dL，或血小板低於 50 × 10 <sup>9</sup> /升	停藥

### 表：真性紅血球增多 - 因安全性問題而中斷治療後再重新開始投予 Jakavi 時的血液學參數

紅血球，血小板計數，或 ANC	重新開始使用 Jakavi 治療時的最高劑量
血紅素低於 8 g/dL，或血小板低於 50 × 10 <sup>9</sup> /升，或 ANC 低於 1 × 10 <sup>9</sup> /升	繼續停藥
血紅素介於 8 至低於 10 g/dL，或血小板介於 50 至低於 75 X × 10 <sup>9</sup> /升，或 ANC 介於 1 至低於 1.5 × 10 <sup>9</sup> /升	5 毫克每日兩次*，或較中斷治療時之劑量低，且不高於 5 毫克 (每日兩次) 的劑量。
血紅素介於 10 至低於 12 g/dL，或血小板介於 75 至低於 100 × 10 <sup>9</sup> /升，或 ANC 介於 1.5 至低於 2 × 10 <sup>9</sup> /升	10 毫克每日兩次，或較中斷治療時之劑量低，且不高於 5 毫克 (每日兩次) 的劑量。
血紅素高於或等於 12 g/dL，或血小板高於或等於 100 × 10 <sup>9</sup> /升，或 ANC 高於或等於 2 × 10 <sup>9</sup> /升	15 毫克每日兩次*，或較中斷治療時之劑量低，且不高於 5 毫克 (每日兩次) 的劑量。

\*持續治療至少 2 週；如果狀況穩定，可提高至 5 毫克每日兩次。

### 用法用量指引

Jakavi 的最高劑量為 25 毫克每日兩次。如果漏服一劑，患者不可額外多服一劑藥物，而應依據平常的處方劑量服用下一劑藥物。只要效益風險評估仍維持正面的結果，便可持續治療。若是開始治療六個月後脾臟體積沒有減少或症狀無改善，則應停止治療。建議有某種程度臨床改善的病患，在脾臟長度與基期相較增加達 40% (約為脾臟體積增加達 25%) 且沒有明確的疾病相關之症狀改善時，停止 ruxolitinib 治療。和強效型 CYP3A4 抑制劑或 fluconazole 併用時的劑量調整方式：當 Jakavi 與強效型 CYP3A4 抑制劑或 CYP2C9 與 CYP3A4 雙重酵素抑制劑 (例如 fluconazole) 合併投予時，應將 Jakavi 的每日總劑量降低約 50%，每日兩次之方式投予。避免和每日劑量大於 200 毫克的

fluconazole 併用 (請見交互作用章節)。在開始使用併用強效型 CYP3A4 抑制劑或併用 CYP2C9 與 CYP3A4 雙重酵素抑制劑時，建議應更為頻繁地 (例如：每週兩次) 監測血液學參數，以及是否出現 Jakavi 相關不良反應的臨床徵兆與症狀。

**特殊族群**  
**腎功能不全**  
 輕度或中度腎功能不全的病患，不需要特別調整劑量。對嚴重腎功能不全 (肌酸酐清除率 (Clcr) 低於 30 毫升 / 分鐘) 的骨髓纖維化病患，應依據血小板計數將建議起始劑量降低約 50%，以每日兩次的方式投予。嚴重腎功能不全的真性紅血球增多症患者的建議起始劑量為 5 毫克，每日兩次。在 Jakavi 治療期間應小心監測病患的安全性和療效。對接受血液透析治療的晚期腎病 (ESRD) 之最佳劑量選擇的資料有限，基於可用的資料，推算這群病患的藥動學 / 藥效學顯示，對於接受血液透析治療的晚期腎病 (ESRD) 骨髓纖維化患者的建議起始劑量為單一劑量 15-20 毫克，或者間隔 12 個小時給予兩劑 10 毫克，僅於每次血液透析結束後投予一次。對於血小板計數介於 100,000/mm<sup>3</sup> 至 200,000/mm<sup>3</sup> 之間的病患，建議劑量為給予單一劑量 15 毫克。血小板計數 > 200,000/mm<sup>3</sup> 的病患，建議劑量為給予單一劑量 20 毫克或間隔 12 個小時給予兩劑 10 毫克。這些建議劑量是推測而得，對接受血液透析治療的晚期腎病患者的任何劑量修改後，應小心監測其安全性與療效。對於正在接受腹膜透析或連續性靜脈 - 靜脈血液過濾的病患，沒有可用的資料供選擇劑量。對於接受血液透析治療的晚期腎病 (ESRD) 真性紅血球增多症患者的建議起始劑量為單一劑量 10 毫克，或者間隔 12 個小時給予兩劑 5 毫克，僅於每次血液透析結束後投予一次。(請見藥物動力學章節)

### 表：真性紅血球增多 - 劑量減低

紅血球及 / 或血小板計數	建議劑量
血紅素高於或等於 12 g/dL，與血小板高於或等於 100 × 10 <sup>9</sup> /升	不變
血紅素介於 10 至低於 12 g/dL，與血小板介於 75 至低於 100 × 10 <sup>9</sup> /升	應考慮降低劑量，並以避免出現貧血和血小板低下症而中斷用藥為原則。
血紅素為 8 至低於 10 g/dL，或血小板為 50 至低於 75 × 10 <sup>9</sup> /升	5 毫克每日兩次；服用 5 毫克每日兩次的病患，減低為 5 毫克每日一次。
血紅素低於 8 g/dL，或血小板低於 50 × 10 <sup>9</sup> /升	停藥

### 表：真性紅血球增多 - 因安全性問題而中斷治療後再重新開始投予 Jakavi 時的血液學參數

紅血球，血小板計數，或 ANC	重新開始使用 Jakavi 治療時的最高劑量
血紅素低於 8 g/dL，或血小板低於 50 × 10 <sup>9</sup> /升，或 ANC 低於 1 × 10 <sup>9</sup> /升	繼續停藥
血紅素介於 8 至低於 10 g/dL，或血小板介於 50 至低於 75 X × 10 <sup>9</sup> /升，或 ANC 介於 1 至低於 1.5 × 10 <sup>9</sup> /升	5 毫克每日兩次*，或較中斷治療時之劑量低，且不高於 5 毫克 (每日兩次) 的劑量。
血紅素介於 10 至低於 12 g/dL，或血小板介於 75 至低於 100 × 10 <sup>9</sup> /升，或 ANC 介於 1.5 至低於 2 × 10 <sup>9</sup> /升	10 毫克每日兩次，或較中斷治療時之劑量低，且不高於 5 毫克 (每日兩次) 的劑量。
血紅素高於或等於 12 g/dL，或血小板高於或等於 100 × 10 <sup>9</sup> /升，或 ANC 高於或等於 2 × 10 <sup>9</sup> /升	15 毫克每日兩次*，或較中斷治療時之劑量低，且不高於 5 毫克 (每日兩次) 的劑量。

\*持續治療至少 2 週；如果狀況穩定，可提高至 5 毫克每日兩次。

### 用法用量指引

Jakavi 的最高劑量為 25 毫克每日兩次。如果漏服一劑，患者不可額外多服一劑藥物，而應依據平常的處方劑量服用下一劑藥物。只要效益風險評估仍維持正面的結果，便可持續治療。若是開始治療六個月後脾臟體積沒有減少或症狀無改善，則應停止治療。建議有某種程度臨床改善的病患，在脾臟長度與基期相較增加達 40% (約為脾臟體積增加達 25%) 且沒有明確的疾病相關之症狀改善時，停止 ruxolitinib 治療。和強效型 CYP3A4 抑制劑或 fluconazole 併用時的劑量調整方式：

有 16.8% 使用 Jakavi 治療的患者和 0.7% 使用安慰劑治療的患者出現新發生或更加惡化的第 1 級膽固醇升高現象。在 Jakavi 組中，第 2 級膽固醇升高現象的發生率為 0.6%，且無任何發生第 3 或 4 級膽固醇升高現象的病例。

## 出血

在第 3 期樞紐試驗中被通報的出血事件（包括顱內、胃腸道、瘀傷和其他出血事件），接受 Jakavi 治療的患者有 32.6%，和使用對照治療（安慰劑或現行最佳可用治療）的患者有 23.2%。第 3、4 等級的出血事件在 Jakavi 治療組或對照治療組的病患身上發生頻率相當（4.7% 和 3.1%）。大多數患者在治療期間出血事件為瘀傷（65.3%）。服用 Jakavi 的患者比對照治療組的患者，更頻繁發生瘀傷的事件（21.3% 和 11.6%）。服用 Jakavi 的患者，通報有 1% 的顱內出血和對照治療組有 0.9%。服用 Jakavi 的患者，通報有 5.0% 的胃腸道出血，對照治療組有 3.1%。其他出血事件（包括鼻出血、術後出血和血尿等事件），Jakavi 組的患者通報有 13.3%，對照治療組有 10.3%。

## 感染

在第 3 期樞紐試驗中，有 1.0% 的患者被通報為第 3、4 等級的泌尿道感染，4.3% 的患者被通報為肺炎狀疹和 1.0% 的患者被通報為結核病。

## 交互作用

### 會導致 ruxolitinib 的血中濃度上升的製劑

**強效型 CYP3A4 抑制劑**：在連續 4 天每天投予兩次 200 毫克 ketoconazole（一種強效型 CYP3A4 抑制劑）的健康受試者中，Jakavi 的 AUC 會升高 91%，半衰期也會從 3.7 小時延長至 6.0 小時。

當與強效型 CYP3A4 抑制劑合併投予時，Jakavi 的每日總劑量應降低約 50%。應嚴密監測患者是否出現血球低下的現象，並依據安全性與療效的表現調整劑量（請參見用法用量）。

**弱或中效型 CYP3A4 抑制劑**：在連續 4 天每天投予兩次 500 毫克 erythromycin（一種中效型 CYP3A4 抑制劑）的健康受試者中，Jakavi 的 AUC 會升高 27%。

與弱效或中效型 CYP3A4 抑制劑（如 erythromycin）合併投予時，並不建議調整 Jakavi 劑量。在開始使用中效型 CYP3A4 抑制劑時，應嚴密監視患者是否出現血球低下的現象。中效 CYP2C9 及 CYP3A4 雙重抑制劑（例如：Fluconazole）：根據電腦模擬，併用 200 及 400 毫克的 fluconazole 時，ruxolitinib 的 AUC 預計分別會增加 2.9 及 4.3 倍。因此當併用 CYP2C9 及 CYP3A4 的雙重抑制劑時，建議將劑量減半。使用 Jakavi 時，應避免同時使用每日劑量大於 200 毫克的 fluconazole。

**CYP3A4 誘導劑**：在開始使用 CYP3A4 誘導劑時，並不建議調整 Jakavi 劑量。但在合併治療期間，如果治療效果有減弱的現象，可考慮逐步提高 Jakavi 的劑量。

在連續 10 天每天投予一次 600 毫克 rifampin（一種強效型 CYP3A4 誘導劑）的健康受試者中，投予單次劑量之 Jakavi 後所達到的 AUC 會降低 71%，半衰期也會從 3.3 小時縮短至 1.7 小時。和原成分相比較，活性代謝物的相對含量有增加的現象。**P- 醯蛋白與其它轉運體**：將 Jakavi 和會與 P-gp 及其它轉運體發生交互作用的物質合併投予時，並不建議調整劑量。

## 其他藥品交互作用

**CYP3A4 受質**：在一項健康受試者的試驗當中，Jakavi 與 midazolam（CYP3A4 受質），沒

有明顯的臨床藥物動力學相關的交互作用。

## 口服避孕藥：

在一項健康受試者的試驗當中發現，Jakavi 並不影響含有 ethinylestradiol 與 levonorgestrel 的口服避孕藥的藥物動力學。因此，我們並不預期避孕效果會受到併用 ruxolitinib 影響。

## 具生育能力的婦女、懷孕、授乳及生育力

### 具生育能力的婦女

具生育能力的婦女必須採取適當的預防措施，以免在治療期間懷孕。

如果懷孕，應以個人狀況進行風險 / 效益評估，並利用現有的最新資料評估患者胎兒可能面臨的風險。

## 懷孕

目前尚無任何適當且控制良好的對孕婦使用 Jakavi 的研究。在健康受試者與骨髓纖維變性患者中，ruxolitinib 皆可於投藥 2 小時後達到最大的 STAT3 磷酸化抑制作用，並會在 8 小時內回復到接近基礎狀態，這表示其原形成分或活性代謝物不會蓄積在體內。治療前伴有體質症狀的發炎標記高現象的 MF 受試者，如 TNF-α、IL-6 與 CRP，在使用 ruxolitinib 治療後都會降低。骨髓纖維變性患者對使用 ruxolitinib 治療的藥效學作用並不會隨時間而產生拮抗性。相似的，真性紅血球增生症患者，在基期也有發炎標記升高的現象，在使用 ruxolitinib 治療後都會降低。在一項針對健康受試者所進行的完整 Q1 間期研究中，在單劑最高達 200 mg 的超過治療範圍的劑量下，並無任何證據顯示 ruxolitinib 會產生 QT/QTc 間期延長的作用，這表示 ruxolitinib 對心臟的再極化作用並無任何影響。

正在使用 Jakavi 治療的婦女不可餵哺母乳。

在授乳的大鼠中，ruxolitinib 及（或）其代謝物會分泌進入乳汁，且濃度要比母體的血中濃度高出 13 倍。目前並不確知 Jakavi 是否會分泌進入人類的乳汁。

## 生育力

目前並無 ruxolitinib 對人類生育力之影響方面的資料。在動物試驗中，並未發現本品會對公大鼠或母大鼠的生育力或生殖能力造成任何影響。在在大鼠所進行的出生前後試驗中，第一代仔鼠的生育力也未受到影響（參見第 13 節非臨床安全性資料）。

## 過量

目前對 Jakavi 使用過量並無任何已知的解毒劑。曾投予單劑高達 200 毫克顯示仍在可接受之急性耐受性的範圍之內。重複投予高於建議劑量會伴隨出現骨髓抑制作用增強的現象，包括白血球減少、貧血及血小板低下。應施以適當的支持性治療。

一般並不認為血液透析會加速 Jakavi 的排除。

### 臨床藥理學

### 作用機制

Ruxolitinib 是一種具有選擇性的 Janus 激酶 (JAKs) JAK1 與 JAK2 的抑制劑（對 JAK1 與 JAK2 酵素的 IC<sub>50</sub> 值分別為 3.3 nM 與 2.8 nM）。這些激酶可媒介許多對造血作用及免疫功能極為重要之細胞激素與生長因子之傳遞作用。JAK 傳導作用涉及 STATs（訊息傳導與轉錄因子）被喚至細胞激酶受體、進而活化 STATs、接續的 STATs 達到細胞核內聚集，從而產生調節基因表現的作用。JAK-STAT 路徑失調會引發多種癌症，並會增強惡性腫瘤細胞的增生能力與存活能力。骨髓纖維變性 (MF) 與真性紅血球增生症是一種已知和 JAK1 及 JAK2 傳遞失調有關的骨髓增生性腫瘤

(MPN)。一般認為這種失調現象的根源包括循環中出現大量會活化 JAK-STAT 路徑的細胞激素、獲得功能性 (gain-of function) 突變（如 JAK2V617F）、以及負向調節機制未活化。不論 JAK2V617F 突變的狀態為何，MF 患者都會出現 JAK 傳遞失調的現象。有 >95% 的真性紅血球增生症患者，被發現有 JAK2（V617F 或 exon 12）活化突變的現象。

Ruxolitinib 可抑制 JAK-STAT 傳遞及血液惡性腫瘤之細胞激素依賴性細胞模型的細胞增生作用，亦可抑制因表現出 JAK2V617F 突變蛋白而呈現非細胞激素依賴性之 Ba/F3 細胞的增生作用，且其 IC<sub>50</sub> 的範圍為 80-320 nM。一項 JAK2V617F 陽性 MPN 的小鼠模型研究顯示，在不會引發骨髓抑制作用的劑量下，口服投予 ruxolitinib 可預防脾臟腫大、減少脾臟中的 JAK2V617F 突變細胞、減少循環中的發炎性細胞激素（如 TNF-α 與 IL-6）、並使小鼠的存活時間明顯延長。

### 藥效學

在源自健康受試者、MF 與 PV 患者的全血中，ruxolitinib 可抑制細胞激素所誘發的 STAT3 磷酸化作用。在健康受試者與骨髓纖維變性患者中，ruxolitinib 皆可於投藥 2 小時後達到最大的 STAT3 磷酸化抑制作用，並會在 8 小時內回復到接近基礎狀態，這表示其原形成分或活性代謝物不會蓄積在體內。治療前伴有體質症狀的發炎標記高現象的 MF 受試者，如 TNF-α、IL-6 與 CRP，在使用 ruxolitinib 治療後都會降低。骨髓纖維變性患者對使用 ruxolitinib 治療的藥效學作用並不會隨時間而產生拮抗性。相似的，真性紅血球增生症患者，在基期也有發炎標記升高的現象，在使用 ruxolitinib 治療後都會降低。在一項針對健康受試者所進行的完整 Q1 間期研究中，在單劑最高達 200 mg 的超過治療範圍的劑量下，並無任何證據顯示 ruxolitinib 會產生 QT/QTc 間期延長的作用，這表示 ruxolitinib 對心臟的再極化作用並無任何影響。

## 藥物動力學

## 吸收

Ruxolitinib 在生物藥劑學分類系統中屬於第 1 類藥物，亦即具有高通透性、高溶解性及快速分解的特性。在臨床研究中，ruxolitinib 在口服投予後很快就會被吸收進入體內，並會於投藥後 1 小時左右達到最高血中濃度（C<sub>max</sub>）。根據一項人體質量平衡研究，ruxolitinib 的口服吸收率為 95% 或更高。在單劑 5-200 毫克的劑量範圍內，ruxolitinib 的平均 C<sub>max</sub> 及總曝藥量 (AUC) 會隨劑量成比例升高。與高脂食物併服時，ruxolitinib 的藥物動力學並未出現具臨床關聯性的變化。平均 C<sub>max</sub> 會中度降低 (24%)，平均 AUC 則幾無變化（升高 4%）。

穩定狀態下的平均表面分佈體積，骨髓纖維化患者為 72 升，個體間差異為 29.4%，真性紅血球增生症患者為 75 升，個體間差異為 22.6%。體外研究顯示，在臨床相關濃度下，ruxolitinib 的血漿蛋白結合率約為 97%，大部份都是與白蛋白結合。一項以大鼠所進行的全身自動放射顯影研究顯示，ruxolitinib 並不會穿透血腦屏障。

生物轉化 / 代謝
體外研究顯示，CYP3A4 是負責 ruxolitinib 代謝的主要酵素 (>50%)，少部分藉由 CYP2C9 代謝。在人體內，原形化合物是主要的存在成分，約相當於循環中之藥物相關物質的 60%。在健康受試者的血漿中可檢出兩種主要的活性代謝物，其 AUC 分別相當於原形化合物 AUC 的 25% 與 11%。這些代謝物的 JAK 相關藥理活性約為原形化合物的二分之一至五分之一。所有活性代謝物之藥效學作用的總和約佔 ruxolitinib 之整體藥學作用的 18%。體外研究顯示，在臨床相關濃度下，ruxolitinib 並不會抑制 CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 或 CYP3A4 的作用，且並非 CYP1A2、CYP2B6 或 CYP3A4 的強效誘導劑。體外研究顯示，ruxolitinib 可能會抑制腸道內的 CYP3A4、P-gp 與 BCRP。

排除
對健康成人受試者投予單劑口服 [<sup>14</sup>C] 標記的 ruxolitinib 之後發現，其排除主要是透過代謝系統，有 74% 的放射性會排入尿液，有 22% 是經由糞便排出體外。在排出體外的總放射性中，未改變之原形藥物所佔的比例低於 1%。Ruxolitinib 的平均排除半衰期約為 3 小時。

線性 / 非線性關係

在單次與多次投藥研究中皆呈現劑量增加比例關係。

### 特殊族群

年齡、性別或種族的影響

基於在健康受試者中，ruxolitinib 的藥物動力學並未因性別或種族而出現任何相關的差異。一項針對骨髓纖維變性患者所進行的族群藥物動力學評估顯示，口服藥清率與病患的年齡或種族之間並無任何明顯的關聯性。在女性體內的廓清率為 17.7 升/小時，男性則為 22.1 升/小時，骨髓纖維化患者個體間的差異為 39%。真性紅血球增生症病患的廓清率為 12.7 升/小時，個體間的差異為 42%，口服藥清率與病患的性別、年齡或種族之間並無任何明顯的關聯性。

### 兒童

對兒童病患使用 ruxolitinib 的安全性及有效性尚未確立。

### 腎功能不全

投予單劑 25 毫克的 ruxolitinib 之後，其在不同程度（依 Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) 與尿液中的肌酸酐 (urinary creatinine) 來判斷腎功能）之腎功能不全患者的藥物動力學表現和腎功能正常的受試者大致相當。在開始治療之前，Jakavi 組有 37.4% 的患者第 1 級貧血，31.6% 第 2 級貧血，並有 4.5% 第 3 級貧血，安慰劑組則有 35.8% 第 1 級貧血，35.1% 第 2 級貧血，4.6% 第 3 級貧血，0.7% 第 4 級貧血。12.9% 的 Jakavi 組患者及 13.2% 的安慰劑組患者有第 1 級的血小板低下。在 COMFORT-I 研究中，兩治療組患者基礎病統計資料與疾病特性都大致相當。中位年齡為 68 歲，有 61% 的患者為 65 歲以上，54% 為男性，50% 的患者患有原發性骨髓纖維化，31% 患有紅血球增多症後骨髓纖維化，18% 患有原發性血小板增多症後骨髓纖維化，21% 的患者在進入研究前 8 週內曾輸注紅血球。中位血小板計數為 251,000/mm<sup>3</sup>，76% 之患者的 JAK 蛋白基因編碼出現 V617F 取代的突變。患者觸診所及的脾臟中位長度為 16 公分。在開始治療之前，Jakavi 組有 28.8% 第 2 級貧血，7.5% 第 3 級貧血，最佳現有療法組則有 38.6% 第 1 級貧血，28.6% 第 2 級貧血，14.3% 併有第 3 級貧血，1.4% 有第 4 級貧血，8.2% 的 Jakavi 組患者及 10.1% 的最佳現有療法組患者有第 1 級的血小板低下。COMFORT-I 與 COMFORT-II 研究的主要療效指標分析如下表 2 所示。在這兩項研究中，Jakavi 組達到脾臟體積較基礎值降低超過 35% 以上之效果的患者比例都明顯高於 COMFORT-I 研究的安慰劑組及 COMFORT-II 研究的最佳現有療法組。

肝功能不全

曾針對不同程度之肝功能不全患者在投予單劑 25 毫克的 ruxolitinib 之後評估 ruxolitinib 的藥物動力學與藥效學表現。和肝功能正常的患者相比較，ruxolitinib 在中度及重度肝功能不全患者中的平均 AUC 分別會升高 87%、28% 與 65%，表示和 Child-Pugh 評分分較低之患者不完全程度並無明確的關聯性。在肝功能不全的患者中，終端排除半衰期有較健康對照組延長的現象（分別為 4.1-5.0 小時與 2.8 小時）。對肝功能不全的患者，建議降低 50% 的劑量（請參見用法用量）。

### 臨床研究

## 骨髓纖維化

曾針對骨髓纖維化患者（原發性骨髓纖維化、真性紅血球增多症後骨髓纖維化、或原發性血小板增多症後骨髓纖維化）進行過兩項隨機分組的第三期臨床研究（COMFORT-I 與 COMFORT-II）。在這兩項研究中，患者都有助骨邊緣下至少 5 公分觸診可及的脾臟腫大現象，且在國際工作小組共識標準 (IWG) 中的風險等級都屬於中高度風險 2（有 2 個預後因子）或高風險（有 3 個或更多個預後因子）。IWG 標準的預後因子包括年齡大於 65 歲、出現體質症狀（體重減輕、發燒、盜汗）、貧血（血紅素小於 10 g/dL）、白血球增多 (WBC 計數大於 25 x 10<sup>9</sup>/L)、以及循環中的血小板細胞超過 1% 以上。起始劑量係以血小板計數做為決定的依據。血小板計數介於 100,000 與 200,000/mm<sup>3</sup> 之間的患者以 Jakavi 15 毫克每日兩次開始治療，血小板計數大於 200,000/mm<sup>3</sup> 的患者則是以 Jakavi 20 毫克每日兩次開始治療。然後再個別依據耐受性與療效的表現調整劑量，對血小板計數在 100,000 至 125,000/mm<sup>3</sup> 之間的患者，最大劑量為 20 毫克每日兩次，血小板計數在 75,000 至 100,000/mm<sup>3</sup> 之間的患者為 10 毫克每日兩次，血小板計數在 50,000 至 75,000/mm<sup>3</sup> 之間的患者則為 5 毫克每日兩次。

COMFORT-I 是一項針對 309 位對現有療法具拮抗性或不適合接受現有療法之患者所進行的雙盲、隨機、安慰劑對照性研究。患者分別接受 Jakavi 或外觀相同之安慰劑的治療。主要療效指標為第 24 週時達到脾臟體積 (MRI 或 CT 的檢測結果) 較基礎值減小超過 35% 以上之效果的受試者比例。

COMFORT-II 是一項針對 309 位對現有療法具拮抗性或不適合接受現有療法之患者所進行的雙盲、隨機、安慰劑對照性研究。患者分別接受 Jakavi 或外觀相同之安慰劑的治療。主要療效指標為第 24 週時達到脾臟體積 (MRI 或 CT 的檢測結果) 較基礎值減小超過 35% 以上之效果的受試者比例。次要療效指標包括脾臟體積 (MRI 或 CT 的檢測結果) 較基礎值減小超過 35% 以上之效果的患者比例、第 24 週時的總症狀評分（評估依據為修正骨髓纖維化症狀評估表 (MFSAF) 2.0 修正版日誌）較基礎值降低超過 50% 以上的患者比例、第 24 週時的總症狀評分（評估依據為 MFSAF 2.0 修正版日誌）和基礎值相比較的變

化、以及整體存活期。

COMFORT-II 是一項針對 219 位患者所進行的開放性隨機分組研究。患者依 2：1 的比例隨機分組後分別接受 Jakavi 與最佳現有療法 (BAT) 的治療。最佳現有療法乃是由研究人員依據個別患者的狀況為他們所選擇的療法。在最佳現有療法組中，有 47% 的患者接受 hydroxyurea 的治療，16% 的患者接受 glucocorticoids 的治療。主要的療效終點指標為第 48 週時達到脾臟體積 (MRI 或 CT 的檢測結果) 較基礎值減小超過 35% 以上之效果的患者比例。

COMFORT-II 研究的次要療效指標為第 24 週時達到脾臟體積 (MRI 或 CT 的檢測結果) 較基礎值減小超過 35% 以上之效果的患者比例。產生療效反應之患者中的較基礎值減小超過 35% 以上之效果的持續時間也是一個次要療效指標。在 COMFORT-I 研究中，兩治療組患者基礎人口統計學概況與疾病特性都大致相當。中位年齡為 68 歲，有 61% 的患者為 65 歲以上，54% 為男性，50% 的患者患有原發性骨髓纖維化，31% 患有紅血球增多症後骨髓纖維化，18% 患有原發性血小板增多症後骨髓纖維化，21% 的患者在進入研究前 8 週內曾輸注紅血球。中位血小板計數為 251,000/mm<sup>3</sup>，76% 之患者的 JAK 蛋白基因編碼出現 V617F 取代的突變。患者觸診所及的脾臟中位長度為 16 公分。在開始治療之前，Jakavi 組有 37.4% 的患者第 1 級貧血，31.6% 第 2 級貧血，並有 4.5% 第 3 級貧血，安慰劑組則有 35.8% 第 1 級貧血，35.1% 第 2 級貧血，4.6% 第 3 級貧血，0.7% 第 4 級貧血。12.9% 的 Jakavi 組患者及 13.2% 的安慰劑組患者有第 1 級的血小板低下。在 COMFORT-II 研究中，兩治療組患者基礎病統計資料與疾病特性都大致相當。中位年齡為 66 歲，有 52% 的患者為 65 歲以上，57% 為男性。53% 的受試者患有原發性骨髓纖維化，31% 患有真性紅血球增多症後骨髓纖維化，16% 患有原發性血小板增多症後骨髓纖維化。在開始治療之前，有 19% 的患者被認定對輸血具有依賴性。患者觸診所及的脾臟中位長度為 15 公分。

在開始治療之前，Jakavi 組有 34.2% 的患者第 1 級貧血，28.8% 第 2 級貧血，7.5% 第 3 級貧血，最佳現有療法組則有 38.6% 第 1 級貧血，28.6% 第 2 級貧血，14.3% 併有第 3 級貧血，1.4% 有第 4 級貧血，8.2% 的 Jakavi 組患者及 10.1% 的最佳現有療法組患者有第 1 級的血小板低下。COMFORT-I 與 COMFORT-II 研究的主要療效指標分析如下表 2 所示。在這兩項研究中，Jakavi 組達到脾臟體積較基礎值降低超過 35% 以上之效果的患者比例都明顯高於 COMFORT-I 研究的安慰劑組及 COMFORT-II 研究的最佳現有療法組。

表 2 COMFORT-I 研究（第 24 週時）與 COMFORT-II 研究（第 48 週時）的脾臟體積較基礎值減小超過 35% 以上的患者比例 (ITT)

	COMFORT-I		COMFORT-II	
	Jakavi (N=155)	安慰劑 (N=153)	Jakavi (N=144)	最佳現有療法 (N=72)
時間點	第 24 週		第 48 週	
脾臟體積減小超過 35% 以上的受試者人數 (%)	65 (41.9)	1 (0.7)	41 (28.5)	0
95% 信賴區間	34.1；50.1	0；3.6	21.3；36.6	0.0；5.0
P 值		<0.0001		<0.0001

在 COMFORT-I 研究中，第 24 週時，Jakavi 組有 41.9% 的患者達到脾臟體積較基礎值減小超過 35% 以上的效果，安慰劑組則有 0.7% 達到此效果。在 Jakavi 組中有類似比例的患者達到觸診所及之脾臟長度減小超過 50% 以上的效果。

在 COMFORT-II 研究中，第 48 週時，Jakavi 組有 28.5% 的患者達到脾臟體積較基礎值減小超過 35% 以上的效果，最佳現有療法組則無人 (0%) 達到此效果。次要療效指標為第 24 週時達到脾臟體積 (MRI 或 CT 的檢測結果) 較基礎值減小超過 35% 以上之效果的患者比例。Jakavi 組有 46 位患者 (31.9%) 達到脾臟體積較基

礎值減小超過 35% 以上的效果，比例明顯高於最佳現有療法組的無人 (0%) 達到此效果 (p 值 <0.0001)。

不論是否出現 JAK2V617F 突變，或疾病的亞型為何（原發性骨髓纖維變性、真性紅血球增多症後骨髓纖維變性、原發性血小板增多症後骨髓纖維變性），Jakavi 組達到脾臟體積較基礎值減小超過 35% 以上效果的患者比例都明顯較高。

圖 1 為 COMFORT-I 研究的第 24 週脾臟體積和基礎值相比較之變化百分比的瀑布圖。Jakavi 組有 139 位患者在開始治療前與第 24 週都曾接受脾臟體積評估，在這些患者中，除了兩位患者之外，其他患者的第 24 週脾臟體積都有減小的現象，且中位減小幅度為 33%。安慰劑組有 106 位患者在開始治療前與第 24 週都曾接受脾臟體積評估，這些患者的脾臟體積中位變化幅度為增大 8.5%。

圖 1 COMFORT-I 研究的第 24 週脾臟體積和基礎值相比較之變化百分比的瀑布圖（觀察到的病例）

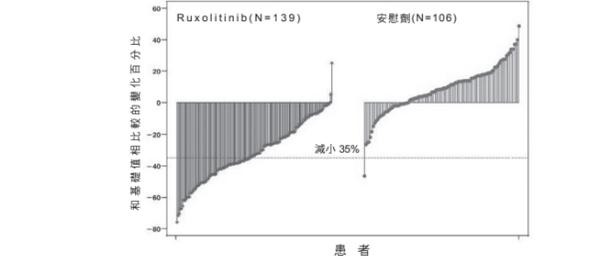
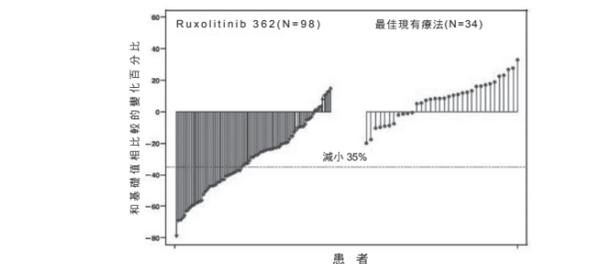


圖 2 為 COMFORT-II 研究的第 48 週脾臟體積和基礎值相比較之變化百分比的瀑布圖。Jakavi 組有 98 位患者在開始治療前與第 48 週都曾接受脾臟體積評估，在這些患者中，第 48 週的脾臟體積中位減小幅度為 28%。最佳現有療法組有 34 位患者在開始治療前與第 48 週都曾接受脾臟體積評估，這些患者的脾臟體積中位增大幅度為 8.5%。

圖 2 COMFORT-II 研究的第 48 週脾臟體積和基礎值相比較之變化百分比的瀑布圖



在 COMFORT-I 與 COMFORT-II 研究中，從脾臟體積首度減小超過 35% 以上到較最低值增大 25% 且療效反應消失所經過之時間的可能性如以下的表 3 所示。

表 3 從脾臟體積首度減小超過 35% 以上到較最低值增大 25% 且療效反應消失所經過之時間的 Kaplan-Meier 分析 (COMFORT-I 與 II 研究)

統計分析	Jakavi (COMFORT-I)	Jakavi (COMFORT-II)
經過時間 >12 週的可能性 (95% CI)	0.98 (0.89, 1.00)	0.92 (0.82, 0.97)
經過時間 >24 週的可能性 (95% CI)	0.89 (0.75, 0.95)	0.87 (0.76, 0.93)
經過時間 >36 週的可能性 (95% CI)	0.71 (0.41, 0.88)	0.77 (0.63, 0.87)
經過時間 >48 週的可能性 (95% CI)	不適用	0.52 (0.18, 0.78)

於 COMFORT-I (80 位) 與 COMFORT-II (69 位) 之研究之任何時間點達到體積減小超過 35% 以上效果的患者中，患者對 Jakavi 之療效反應可維持至少 24 週的可能性分別為 89% (COMFORT-I) 與 87% (COMFORT-II)，此外，在 COMFORT-II 研究中，對 Jakavi 之療效反應可維持至少 48 週的可能性為 52%。Jakavi 可使 PMF、PPV-MF 及 PET-MF 患者的骨髓纖維化相關症狀及生活品質 (QOL) 獲得改善。在 COMFORT-I 研究中係採用 MFSAF 日誌 2.0 版本記錄 MF 的症狀，並且讓患者使用電子日誌來填寫。第 24 週時的總評分和基礎值相比較的變化是這項研究的次要療效指標。在 Jakavi 組中，第 24 週時達到總症狀評分較基礎值改善超過 50% 以上之效果的受試者比例明顯高於安慰劑組（分別為 45.9% 與 5.3%，利用卡方檢定法而得的 p 值 <0.0001）。

COMFORT-I 與 COMFORT-II 的研究皆採用 EORTC QLQ-C30 問卷來評估整體生活品質的改善情形。COMFORT-I 研究係於 24 週後比較 Jakavi 與安慰劑的差異，COMFORT-II 研究則是於 48 週後比較 Jakavi 與最佳現有療法的差異。在這兩項研究中，Jakavi 組與對照組在開始治療前的 EORTC QLQ-C30 個別子量表評分都大致相當。在 COMFORT-I 研究的第 24 週時，和安慰劑組相比較，Jakavi 組在 EORTC QLQ-C30 問卷的整體健康狀態 / 生活品質方面有明顯的改善 (Jakavi 組與安慰劑組的平均變化分別為 +12.3 與 -3.4，p<0.0001)。在第 24 週與第 48 週時，COMFORT-II 研究中的 Jakavi 組在整體健康狀態 / 生活品質方面的改善程度有較最佳療法組來得大的傾向（探索性的療效指標），這和 COMFORT-I 研究中的發現相符合。在 COMFORT-I 試驗中，試驗中期的 34.3 個月觀察到，隨機分配到 ruxolitinib 治療組的患者的死亡率為 27.1% (155 位患者中有 42 位)，隨機分配到安慰劑組的患者死亡率為 35.1% (154 位患者中有 54 位)。與安慰劑相比，ruxolitinib 治療組患者的死亡風險減少了 31.3% (HR 0.687; 95%CI 0.459-1.029; p= 0.0668)。在 COMFORT-II 試驗中，試驗中期的 34.7 個月觀察到，隨機分配到 ruxolitinib 治療組的患者的死亡率為 19.9% (146 位患者中有 29 位)，隨機分配到最佳可用療法 (best available therapy; BAT) 組的患者死亡率為 30.1% (73 位患者中有 22 位)。與最佳可用療法組相比，ruxolitinib 治療組患者的死亡風險減少了 52% (HR 0.48; 95%CI 0.28-0.85; p= 0.009)。

**真性紅血球增生症**

對於 222 例接受 hydroxyurea 治療後有抗藥性或無耐受性的真性紅血球增多症患者，執行一項隨機、開放、雙盲對照組的第 3 期臨床試驗 (RESPONSE)，有 110 例患者被隨機分配到 ruxolitinib 組，和 112 例患者分配在最佳現有療法組 (BAT)。Jakavi 的起始劑量為 10 毫克每日兩次。之後基於個別病患的耐受性和療效來調整劑量，最大劑量為 25 毫克每日兩次。最佳現有療法之藥劑，由試驗主持人基於個別病患的狀況作選擇，包括 hydroxyurea (59.5%)、interferon/pegylated interferon (11.7%)、anagreotide (7.2%)、pipobroman (1.8)、和觀察 (15.3%)。

在兩個治療組之間比較線入口結構和疾病特徵。年齡中位數為 60 歲（範圍是 33 至 90 歲）。Ruxolitinib 組的患者被診斷出 PV 病變的歷史為 8.2 年，並且曾經接受 hydroxyurea 治療的期間中位數大約為 3 年。大多數病人 (> 80%) 在試驗篩選前的 24 週內接受了至少兩次放血 (phlebotomies) 治療。主要療效指標是達到不符合放血資格 (HCT 對照組) 和從基期到第 32 週的脾臟體積減少 ≥ 35% 的病患比

例。放血資格的定義為確認的血球容積 HCT 值 > 45%，並且比基期的 HCT 高於至少 3 個百分比，或無論哪個較低，確認的 HCT 值 > 48%。關鍵的療效指標包括：達到主要療效指標的比例，第 48 週時疾病無惡化的病患比例，以及第 32 週達到血液學症狀完全緩解比例。試驗結果達到了主要目標，Jakavi 組的患者有較高的比例達到主要療效指標和個別主要療效指標項目。Jakavi 組的患者 (20.9%)，與最佳現有療法組的患者 (0.9%) 相比，有較多的患者顯著達到主要反應 (p < 0.0001)。Jakavi 組有 60% 的患者達到符合主要療效指標的血球容積值，最佳現有療法組的患者比例為 19.6%。Jakavi 組有 38.2% 的患者，脾臟體積減少 ≥ 35%，相較於最佳現有