

· 综述 ·

Janus 激酶靶点药物国内外研发总览

王素云, 王立峰

〔华诺通(北京)医药科技有限公司, 北京 100070〕

摘要: Janus 激酶(JAK)是一类非受体酪氨酸蛋白激酶家族,包括 JAK1, JAK2, TYK2 和 JAK3。JAK/STAT 信号通路对调控免疫系统、促进细胞生长、抗凋亡及促进细胞周期等发挥重要作用,作用于 JAK 靶点的药物已广泛用于血液系统疾病、肿瘤、类风湿性关节炎和银屑病等治疗,并且不断扩展新的适应证。目前,全球 JAK 靶点药物研发及临床研究取得新进展,并取得巨大的市场成功。全球共批准上市 JAK 靶点药物 10 个,申请上市 1 个,临床 III 期 8 个,临床 II 期 20 个,临床 I 期 23 个。在国内已经上市的有 5 个:磷酸芦可替尼、枸橼酸托法替布、巴瑞替尼、乌帕替尼和阿布昔替尼,氢溴酸吡西替尼、氟可来昔替尼(BMS-986165)和硫酸伊伐马替尼(SHR-0302)也完成了部分适应证的临床研究。但同时 JAK 靶点药物的安全问题也逐步显现,今后亟待加强对此类药物不良反应的监测工作。

关键词: Janus 激酶; 靶点; 抑制剂; 新药

中图分类号: R914.2

文献标志码: A

文章编号: 1000-3002-(2022)08-0619-15

DOI: 10.3867/j.issn.1000-3002.2022.08.009

Janus 激酶(Janus kinase, JAK)是一类非受体酪氨酸蛋白激酶家族,包括 JAK1, JAK2, TYK2 和 JAK3。JAK1, JAK2 和 TYK2 广泛存在于多种组织和细胞,能被多种细胞因子激活;而 JAK3 仅存在于骨髓和淋巴系统中,只在白细胞中表达。JAK 的底物为信号转导及转录激活因子(signal transduction and activator of transcription, STAT)。JAK 通过催化与之相连的 STAT 使其酪氨酸磷酸化而激活细胞。STAT 是一类存在于胞浆、激活后转入细胞核内结合 DNA 的蛋白家族。细胞因子与相应的受体结合后引起膜通道开放,使与受体偶联的 JAK 相互接近并活化。JAK 被激活后,催化受体上的酪氨酸残基发生磷酸化修饰,活化的 STAT 以二聚体形式进入细胞核内与 DNA 结合,调控基因转录及表达,该信号转导途径被称为 JAK/STAT 信号通路^[1]。JAK/STAT 信号通路对调控免疫系统、促进细胞生长、抗凋亡及促进细胞周期等发挥重要作用,同时与肿瘤的发生发展也有密切关系,对造血细胞的生长发育也有重要的调控作用^[2]。因此,开发适合的 JAK 抑制剂抑制 JAK 激活进而阻断 JAK/STAT 信号通路,可用于血液系统疾病、肿瘤、类风湿性关节炎和银屑病等治疗。本文主要从 JAK 抑

制剂药理作用,全球已批准上市、申请上市和正处于临床研究阶段的 JAK 靶点药物及其临床应用的潜在风险等方面介绍 JAK 靶点药物研发概况,并跟进追踪了当前国内 JAK 靶点药物基础及临床研究进展。

1 JAK 抑制剂药理作用

不同的细胞因子激活不同的 JAK 亚型,因此针对不同 JAK 的选择性抑制剂可能具有不同的潜在用途和不良反应。基于它们的选择性和作用靶点不同,将 JAK 小分子抑制剂分为 3 类,即非选择性 JAK 抑制剂、选择性 JAK 抑制剂及 JAK 和其他激酶共同抑制剂^[3]。

1.1 非选择性 JAK 抑制剂

非选择性 JAK 抑制剂指的是一类同时作用于多个 JAK 的小分子化合物,这类化合物能阻断多条 JAK 相关信号通路,对多种自身免疫性疾病有效。2011 年最先获得美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准的芦可替尼(ruxolitinib)是一种非选择性 JAK 抑制剂,2017 年 3 月在中国上市。芦可替尼既可用于抑制 JAK1,也可用于抑制 JAK2,因此其既可用于治疗炎症性疾病,也可用于治疗由于 JAK2 功能异常而引发的骨髓纤维化、真性红细胞增多症和银屑病等。2012 年美国 FDA 批准上市的托法替布(tofacitinib)也是典

作者简介: 王素云,学士,工程师,主要从事新药研发;王立峰,硕士,高级工程师,主要从事医药评估与立项工作。

通讯作者: 王立峰, E-mail: 22914692@qq.com

型的非选择性 JAK 抑制剂的代表药物,2017 年 3 月在中国上市,批准用于与甲氨蝶呤(methotrexate)或其他非生物改善病情抗风湿药物联用治疗对甲氨蝶呤反应不足或对其无法耐受的中度至重度活动性类风湿性关节炎成年患者,其作用时优先抑制与 JAK3 或 JAK1 相关细胞因子受体的信号转导,对 JAK2 有较弱的抑制作用,但对 TYK2 无效^[4]。巴瑞替尼(baricitinib)也是一种非选择性 JAK 抑制剂,强效抑制 JAK1 和 JAK2,但对 TYK2 和 JAK3 的抑制作用较弱^[5]。

1.2 选择性 JAK 抑制剂

由于非选择性 JAK 抑制剂出现较多不良反应,因此针对某一特定 JAK 靶点的药物,则可在控制疾病发展的同时显著减少不良反应事件的发生。因此,此类小分子抑制剂是当前 JAK 抑制剂研发的热点之一^[6]。

1.2.1 选择性 JAK1 抑制剂

JAK1 与白细胞介素 6 和干扰素 γ 等炎症因子的激活密切相关,因此认为选择性 JAK1 抑制剂对治疗类风湿性关节炎和银屑病等自身免疫性疾病具有潜在的治疗效果。索西替尼(solcitinib)是通过高通量筛选得到的代表性选择性 JAK1 抑制剂,其首先被开发应用于治疗斑块型银屑病,并取得了较好的临床疗效,而后对其用于治疗成人系统性红斑狼疮也进行了 II 期临床试验研究,但在该项研究中发生了 10 例严重不良反应事件,该临床试验被提前终止^[7]。由于 JAK1 和 JAK2 与细胞因子的 ATP 结合方式各不相同,因此通过结构预测开发出选择性 JAK1 抑制剂乌帕替尼(upadacitinib)。该产品对类风湿性关节炎的治疗效果较好,重复给药无明显累积。在健康受试者每天服用 2 次数日后,头痛是最常见的不良事件,所有因治疗引起的不良事件的严重程度均为轻度或中度^[8]。国内企业恒瑞制药申报的硫酸伊伐马替尼(ivarmacitinib sulfate, SHR-0302)也是 JAK1 抑制剂。

1.2.2 选择性 JAK2 抑制剂

JAK1 主要针对于炎症靶点,而 JAK2 适宜作为治疗自身免疫性疾病的靶点。JAK2 可单独介导红细胞生成素等细胞因子,与血液细胞增殖和分化密切相关。JAK2 突变体 JAK2V617F 与真性红细胞增多症、原发性血小板增多症和骨髓纤维化密切相关。因此,JAK2 抑制剂有可能应用于此类血液疾病的治疗,同时因可能具有抑制血细胞生成的作用,多数选择性 JAK2 抑制剂的不良反应相对较大。临床试验结果表明,JAK2 抑制剂潜在的

不良反应与剂量因素有关,因此其疗效窗口很小。目前进展最快的选择性 JAK2 抑制剂是进入到 II 期临床阶段的加多替尼(gandotinib)、BMS-911543 和依吉替尼(ilginatinib)。

1.2.3 选择性 JAK3 抑制剂

JAK3 仅存在于骨髓和淋巴系统,在 NK 细胞和胸腺细胞中高表达,且在 T 细胞、B 细胞和髓样细胞中可被诱导表达。因此,选择性靶向 JAK3 可能具有较小的不良反应,可用于预防移植排斥和治疗多种自身免疫性疾病如类风湿性关节炎、强直性脊柱炎、银屑病、关节炎和克罗恩病等,并且可降低由于抑制 JAK1 和 JAK2 而引发的不良反应^[9]。地舍诺替尼(decernotinib)是通过筛选针对免疫细胞中关键信号激酶 JAK3 的化合物库得到的一种新型选择性 JAK3 抑制剂,II 期临床研究用于联合甲氨蝶呤治疗对甲氨蝶呤单用无效的类风湿性关节炎患者,服药后患者病情最快可在 1 周内得到改善,但存在高脂血症、肌酐升高、转氨酶升高、嗜中性白细胞减少症和淋巴细胞减少症等不良反应^[10],因此目前临床无更新的进展。PF-06651600 是美国辉瑞(Pfizer)公司开发的选择性 JAK3 抑制剂,目前正在进行治疗克罗恩病、类风湿性关节炎和溃疡性结肠炎的 II 期临床试验研究^[11]。

1.3 JAK 和其他激酶共同抑制剂

还有一部分在研药物,在抑制 JAK 的同时对其他激酶也具有抑制作用。如色度拉替尼(cerdulatinib)是一种 JAK 和 SYK 共同抑制剂,在 II 期临床试验中显示出对外周 T 细胞淋巴瘤(peripheral T-cell lymphoma, PTCL)和皮肤 T 细胞淋巴瘤(cutaneous T-cell lymphoma, CTCL)良好的疗效和耐受性,在 PTCL 和 CTCL 部分亚型甚至可观察到完全而持久的缓解^[12],该结果也为 SYK 和 JAK 共同抑制剂提供了有力支持。SB-1578 是作用于 JAK2、集落刺激因子 1 受体和 FMS 样酪氨酸激酶 3(FMS-like tyrosine kinase 3)的共同抑制剂,2010 年被欧洲委员会授予用于治疗骨髓纤维化的孤儿药资格^[13],但近几年未见进一步的临床进展报告。

2 全球已批准上市、申请上市和正处于临床研究阶段的 JAK 靶点药物

目前 JAK 靶点药物,全球共批准上市 10 个,申请上市 1 个,临床 III 期 8 个,临床 II 期 20 个,临床 I 期 23 个(表 1)。上市的 10 个药物分别是诺华治疗血液病的芦可替尼(Jakavi)、辉瑞治疗类风湿性关节

炎的托法替布(Xeljanz)和治疗特应性皮炎的阿布昔替尼(abroxitinib, Cibinqo)、Incyte Corp 的巴瑞替尼(Olumiant)、Concert 和中国台湾杏国新药治疗骨髓纤维化的帕瑞替尼(pacritinib, Vonjo)、比利时 Galapagos Nv 的非戈替尼(filgotinib, Jyseleca)、日本烟草的地戈昔替尼(delgocitinib, Corectim)、艾伯维的乌帕替尼(Rinvoq)、赛诺菲的非卓替尼(fedratinib, Inrebic)和安斯泰来的吡西替尼(peficitinib, Smyraf)。正在申请上市的是百时美施贵宝的氩可来昔替尼(deucravacitinib, BMS-986165), 用于治疗皮肤红斑狼疮、盘状红斑狼疮、溃疡性结肠炎、克罗恩病和狼疮性肾炎。

3 国内 JAK 靶点药物临床安全性研究

目前,国内进展到临床 III 期以上的 JAK 靶点药物见表 2,其中已上市的有 5 个:阿布昔替尼、乌帕替尼、巴瑞替尼、枸橼酸托法替布和磷酸芦可替尼。氢溴酸吡西替尼、氩可来昔替尼和硫酸伊伐马替尼也完成了部分适应证的临床研究,未来几年将陆续提交上市申请。

由于阿布昔替尼和乌帕替尼在我国上市时间较短,尚未见其临床安全性的相关报道。巴瑞替尼国内有少量的临床报道,刘擘等^[14]观察了 24 例巴瑞替尼治疗中重度特应性皮炎患者的疗效和安全性,仅出现 3 例轻微胃部不适和 1 例眼部瘙痒。张梨等^[15]通过对美国 FDA 15 480 927 份不良事件报告的系统研究,挖掘药物不良反应(adverse drug reactions, ADR)信号 1162 个,数量排名前 3 位的分别为感染和侵袭性疾病(invasive disease),呼吸系统、胸及纵隔疾病和良性、恶性及性质不明的疾病; ADR 报告数量排名前 3 位的首选语(preferred terms)分别为肺栓塞、带状疱疹和深静脉血栓形成;信号强度(signal intensity)排名前 3 位的分别为弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 IV 期、带状疱疹脑膜炎和结核性胸膜炎。其中女性多发于男性;年龄 ≥ 45 岁者最多,占 76.40%;认为使用巴瑞替尼时除需关注常见 ADR 外,还应重视药品说明书中未涉及的新的 ADR 信号。用药期间需密切关注呼吸道和皮肤等部位的严重感染及栓塞等,以便及时采取相应防范措施,避免发生严重 ADR。秦元等^[16]通过国内外临床数据进行荟萃(Meta)分析,纳入 6 个符合标准的共 3546 例患者数据。结果表明,巴瑞替尼与安慰剂比较可增加感染和带状疱疹的不良反应发生率,且巴瑞替尼剂量增加并未显著提高疗效。

托法替布和芦可替尼由于上市时间较长,安全性研究相关报道较多。罗洁等^[17]对 2 年内使用芦可替尼治疗骨髓纤维化超过 12 个月的 60 例患者进行跟踪研究,发现血液系统不良反应主要为贫血(68.09%)和血小板减少(40.3%),非血液系统不良反应主要是感染(23.33%)。李森^[18]通过回顾性研究发现,随访 33 例使用芦可替尼治疗骨髓纤维化的患者,其中 31 例出现 1 次及以上的不良事件,最常见的血液系统不良反应是贫血和血小板减少,非血液系统不良反应主要有脱发、头晕、腹胀、带状疱疹、水肿、血糖升高、牙龈出血、恶心、肺炎和失眠。患者对不良反应可耐受,很少因不良事件而停药。吴晶^[19]通过检索国内外各大数据库(包括中国知网和 Pubmed 等)建库以来至 2020 年 1 月的数据并进行 Meta 分析,纳入的 8 项研究中含 2139 例参与者和 1440 项事件。在安全性方面,贫血发生率[相对危险度(relative risk, RR)=1.60, 95% 置信区间(confidence interval, CI)(1.24, 2.05), $P=0.0003$]和血小板数减少发生率[RR=1.61, 95%CI(1.17, 2.21), $P=0.003$]较安慰剂相比有所升高。中性粒细胞减少发生率[RR=1.82, 95%CI(0.83, 3.98), $P=0.13$]、消化道反应[RR=6.31, 95%CI(0.96, 41.52), $P=0.06$]、感染[RR=1.48, 95%CI(0.95, 2.28), $P=0.08$]及其他常见不良反应发生率,包括疲劳乏力、腹痛、呼吸困难、发热、心脏毒性和周围神经病等,与安慰剂比较无统计学差异。在第二肿瘤发生率方面,芦可替尼不良反应发生率[RR=3.12, 95%CI(1.87, 5.20), $P<0.0001$]高于安慰剂。高乐女等^[20]采用托法替布联合甲氨蝶呤治疗对传统改善病情抗风湿药物或联合生物制剂治疗效果均不佳的中重度类风湿性关节炎患者 21 例,所有患者在接受托法替布治疗前后均未发生过敏反应,血常规、肝肾功能无异常变化,亦无其他严重不良反应,认为托法替布联合甲氨蝶呤治疗类风湿性关节炎安全性较高。张爱玲等^[21]对托法替布临床数据库进行 Meta 分析,纳入 8 项随机对照研究,共 3308 例银屑病患者。数据结果分析显示,与安慰剂相比,托法替布组的体内胆固水平升高和带状疱疹发生率增加,其他不良反应,如严重感染、机会性感染、恶性肿瘤和胃穿孔等发生率无统计学差异。

刘洁等^[22]收集美国 FDA 不良反应报告系统数据库中关于 JAK 靶点类药物相关的血栓栓塞事件并进行统计分析,结果 4 种 JAK 抑制剂均检测出血栓栓塞事件,芦可替尼、托法替布、巴瑞替尼和乌帕替尼发生血栓栓塞事件的总数分别为 484, 1886,

表 1 全球已批准上市、申请上市及正处于临床 III 期、II 期和 I 期研究的 Janus 激酶 (JAK) 靶点药物汇总 (截止 2022 年 4 月 1 日)

药物名称	全球研发状态	国内申报进展	原研公司	靶点	全球批准的主要适应症
帕瑞替尼 (pacritinib)	批准上市	无申报	中国台湾杏新药业股份有限公司, Concert	JAK2, CSF1R, FLT3, IRAK1, CDK2	骨髓纤维化
阿布昔替尼 (abrocitinib)	批准上市	申请上市	辉瑞	JAK1	特应性皮炎
马来酸非戈替尼 (filgotinib maleate)	批准上市	无申报	Galapagos Nv	JAK1	溃疡性结肠炎, 类风湿关节炎
地戈昔替尼 (delgocitinib)	批准上市	无申报	日本烟草(香港)有限公司	JAK	特应性皮炎
乌帕替尼 (upadacitinib)	批准上市	批准上市	艾伯维	JAK1	溃疡性结肠炎, 特应性皮炎, 银屑病关节炎, 强直性脊柱炎, 类风湿关节炎
非卓替尼 (fedratinib)	批准上市	临床 III 期	赛诺非	JAK2, FLT3	骨髓纤维化, 脾大
吡西替尼 (peficitinib)	批准上市	临床 III 期	Astellas Pharma Inc	TYK2, JAK2, JAK3, JAK1	类风湿关节炎
巴瑞替尼 (baricitinib)	批准上市	批准上市	Incyte Corp	JAK2, JAK1	特应性皮炎, 类风湿关节炎
枸橼酸托法替布 (tofacitinib citrate)	批准上市	批准上市	辉瑞	JAK1, JAK2, JAK3	强直性脊柱炎, 幼年型类风湿性关节炎, 溃疡性结肠炎, 银屑病关节炎, 银屑病关节炎, 类风湿关节炎
磷酸芦可替尼 (ruxolitinib phosphate)	批准上市	批准上市	Incyte Corp	JAK2, JAK1	特应性皮炎, 移植物抗宿主病, 骨髓纤维化, 原发性血小板增多症, 真性红细胞增多症
氟可来昔替尼 (deucravacitinib, BMS-986165)	申请上市	临床 III 期	百时美施贵宝	TYK2, JAK	皮肤红斑狼疮, 盘状红斑狼疮, 溃疡性结肠炎, 克罗恩病, 狼疮性肾炎
伊他替尼 (itacitinib)	临床 III 期	终止	Incyte Corp	JAK2, JAK1	皮肤红斑狼疮, 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤, 移植物抗宿主病, 真性红细胞增多症
利特昔替尼 (ritlecininib)	临床 III 期	临床 III 期	辉瑞	JAK3	溃疡性结肠炎, 克罗恩病, 类风湿关节炎, 非节段性白癜风, 斑秃
盐酸杰克替尼 (jakitinib hydrochloride)	临床 III 期	临床 III 期	苏州泽璟生物	JAK2, JAK1	移植物抗宿主病, 特发性肺纤维化, 骨髓增生异常综合征, 肝功能不全
色度拉替尼 (cerdulatinib)	临床 III 期	无申报	波多拉制药, Roivant Sciences Inc	JAK, Syk	弥漫性大 B 细胞淋巴瘤, 套细胞淋巴瘤, 非霍奇金淋巴瘤, Sezary 综合征, 滤泡中心淋巴瘤, 外周 T 细胞淋巴瘤
硫酸依伐马替尼 (ivarmacitinib sulfate, SHR0302)	临床 III 期	临床 III 期	江苏恒瑞医药	JAK1	-

续表 1

药物名称	全球研发状态	国内申报进展	原研公司	靶点	全球批准的主要适应症
二盐酸莫洛替尼 (mometinib dihydrochloride)	临床 III 期	无申报	Gilead Sciences Inc	JAK2, ACVR1, JAK1	真性红细胞增多症,骨髓纤维化,血小板增多症,类风湿关节炎
氘代芦可替尼 (deuterated ruxolitinib)	临床 III 期	无申报	Concert	JAK2, JAK1	-
OB756	临床 II 期	临床 II 期	杭州广良生物医药,杭州澳津生物医药	JAK	移植物抗宿主病,真性红细胞增多症,血小板减少症,骨髓纤维化,类风湿关节炎
TQ-05105	临床 II 期	临床 II 期	正大天晴药业集团,连云港润众制药,北京赛林泰医药	JAK2, ROCK2, ROCK1, TYK2	移植物抗宿主病,嗜血细胞性淋巴瘤组织细胞增多症,骨髓增生性疾病,骨髓纤维化
LNK-01001	临床 II 期	临床 II 期	凌科药业(杭州)	JAK1	类风湿关节炎,强直性脊柱炎,特应性皮炎
ATI-1777	临床 II 期	无申报	Aclaris Therapeutics Inc	JAK1, JAK3	特应性皮炎
芬戈莫德/托法替布 (fingolimod/tofacitinib)	临床 II 期	无申报	Vyne Therapeutics Inc	EDG3, EDG1, EDG6; EDG5, JAK1, JAK2, JAK3	-
替能戈替尼 (tinengotinib)	临床 II 期	临床 II 期	药捷安康(南京)科技股份有限公司	AURKA, URKB, VEGFR, FGFR, JAK1, JAK2, CSF1R	-
戈利替尼 (golidocitinib)	临床 II 期	临床 II 期	阿斯利康,迪哲(江苏)医药股份有限公司	JAK1	多发性骨髓瘤,外周 T 细胞淋巴瘤,皮肤 T 细胞淋巴瘤,转移性非小细胞肺癌
加道替尼 (gandotinib)	临床 II 期	无申报	礼来制药	JAK2	-
BMS-911543	临床 II 期	无申报	百时美施贵宝	JAK2	-
奈珠替尼 (nezulcitinib)	临床 II 期	无申报	Theravance Biopharma	JAK	新型冠状病毒感染肺炎导致的急性肺损伤
TLL-018	临床 II 期	临床 II 期	TII Pharmaceutical	JAK1, TYK2	类风湿关节炎,自身免疫性疾病,炎症疾病
TD-8236	临床 II 期	无申报	Theravance Biopharma	JAK	哮喘,肺部炎症,呼吸系统疾病,慢性阻塞性肺疾病
依吉替尼 (iliginatinib)	临床 II 期	无申报	日本新药株式会社	JAK2	真性红细胞增多症,血小板减少症,骨髓纤维化,血小板增多症
OST-122	临床 II 期	无申报	Oncostellae	TYK2, JAK3	结肠肿瘤,溃疡性结肠炎,炎症性肠病,克罗恩病,纤维化

续表 1

药物名称	全球研发状态	国内申报进展	原研公司	靶点	全球批准的主要适应证
WXFL-10203614	临床 II 期	临床 II 期	无锡福欣医药研究开发有限公司, 无锡药明康德新药开发股份有限公司	JAK1	类风湿关节炎
佐替拉西里 (zotiraciclib)	临床 II 期	临床 I 期	中国台湾杏国新药股份有限公司	CDK1, JAK2, FLT3, CDK7, CDK9, CDK2	肝细胞癌, 血液肿瘤, 实体瘤, 胶质瘤, 胶质母细胞瘤, 间变性星形胶质细胞瘤
布雷昔单抗 (brepocitinib)	临床 II 期	临床 II 期	辉瑞	TYK2, JAK1	溃疡性结肠炎, 克罗恩病, 系统性红斑狼疮, 银屑病关节炎, 非节段性白癜风
KL-130008	临床 II 期	临床 II 期	四川科伦博泰生物医药股份有限公司	JAK	类风湿关节炎
古萨昔替尼 (gusacitinib)	临床 II 期	无申报	Asana Biosciences	JAK, Syk	特应性皮炎, 湿疹
INCB-054707	临床 II 期	无申报	Incyte Corp	JAK1	皮肤红斑狼疮, 系统性红斑狼疮, 非节段性白癜风, 化脓性汗腺炎, 结节性痒疹
SNA-125	临床 II 期	无申报	Creabilis, Sienna Biopharmaceuticals	TRKA, JAK3	-
NIP-046	临床 I 期	临床 I 期	中国医药研究开发有限公司	JAK1	类风湿关节炎
CEE-321	临床 I 期	无申报	Novartis Pharmaceuticals Corp	JAK	特应性皮炎
LBG-1600M	临床 I 期	临床 I 期	苏州隆博泰药业	JAK1	特应性皮炎
马来酸氟诺替尼 (flonolitinib maleate)	临床 I 期	临床 I 期	成都毓灵生物医药科技有限公司	JAK2, FLT3	-
CPL-409116	临床 I 期	无申报	Celon Pharma Sa	JAK	系统性红斑狼疮, 类风湿关节炎, 自身免疫性疾病, 银屑病, 哮喘
SYHX-1901	临床 I 期	临床 I 期	石药集团欧意药业	JAK, Syk	系统性红斑狼疮, 类风湿关节炎
AZD-4604	临床 I 期	无申报	阿斯利康	JAK	-
TT-00420/阿特珠单抗 (atezolizumab)	临床 I 期	临床 I 期	药捷安康(南京)科技股份有限公司	PD-L1, AURKA, AURKB, VEGFR, FGFR, JAK1, JAK2, CSF1R	胆管癌, 小细胞肺癌, 胃肠道肿瘤, 转移性胃癌, 转移性前列腺癌, 转移性膀胱癌

续表 1

药物名称	全球研发状态	国内申报进展	原研公司	靶点	全球批准的主要适应症
VC-005	临床 I 期	临床 I 期	江苏威凯尔医药科技有限公司	JAK1	溃疡性结肠炎, 炎症性肠病, 克罗恩病
劳普昔替尼 (lorpucitinib)	临床 I 期	无申报	Janssen Research & Development, LLC	JAK	-
H-018	临床 I 期	临床 I 期	江苏柯菲平医药股份有限公司, 南京柯菲平盛辉制药有限公司	JAK1	-
MAX-40070	临床 I 期	无申报	Maxinovel Pty Ltd	JAK1, JAK2, JAK3, TYK2	-
GLPG-3121	临床 I 期	无申报	Galapagos Nv	JAK1, TYK2	银屑病, 炎症性疾病
TD-3504	临床 I 期	无申报	Theravance Biopharma	JAK	溃疡性结肠炎
AZD-0449	临床 I 期	无申报	Rigel Pharmaceuticals Inc	JAK	哮喘
依折昔替尼(izencitinib)	临床 I 期	无申报	Theravance Biopharma	JAK	炎症性肠病, 克罗恩病
DTRMHS-07	临床 I 期	临床 I 期	浙江导明医药, 浙江海正药业	JAK	类风湿关节炎
CJ-15314	临床 I 期	无申报	CJ Healthcare Corp	JAK	类风湿关节炎
FZJ-003	临床 I 期	临床 I 期	上海复旦张江生物医药	JAK1	类风湿关节炎, 自身免疫性疾病, 特应性皮炎
CS-12192	临床 I 期	临床 I 期	深圳微芯生物科技股份有限公司	TBK1, JAK3, JAK1	移植物抗宿主病, 多发性硬化, 系统性红斑狼疮, 类风湿关节炎, 自身免疫性疾病, 银屑病
TD-5202	临床 I 期	无申报	Theravance Biopharma	JAK3	炎症性肠病, 肠炎
依舒昔替尼/乌帕替尼 (eisubrutinib/ upadacitinib)	临床 I 期	临床 I 期	艾伯维	BTK, JAK1	-
WXSH-0150	临床 I 期	临床 I 期	珠海联邦制药	JAK1	类风湿关节炎
ZL-82	临床申请	临床申请	成都颀灵生物医药	JAK3	-
APL-581	非临床	无申报	Aptose Biosciences	BRD4, JAK	血液肿瘤, 骨髓纤维化
XH-5102	非临床	临床前	上海勳和医药	JAK2	真性红细胞增多症, 慢性粒细胞白血病, 骨髓增生性疾病, 骨髓纤维化
CK-23	非临床	临床前	欣凯医药科技(上海)有限公司	JAK	-

续表 1

药物名称	全球研发状态	国内申报进展	原研公司	靶点	全球批准的主要适应症
VVN-461	非临床	无申报	维俾生物科技(上海)有限公司	JAK1, TYK2	-
ARQ-255	非临床	无申报	Arcutis Biotherapeutics Inc	JAK1	斑秃
SDC-1801	非临床	无申报	Sareum	TYK2, JAK1	细菌性肺炎, 新型冠状病毒感染, T 细胞急性淋巴细胞白血病, 多发性硬化, 溃疡性结肠炎
SDC-1802	非临床	无申报	Sareum	TYK2, JAK1	B 细胞淋巴瘤, T 细胞急性淋巴细胞白血病, 胰腺肿瘤, 结肠肿瘤, 肾肿瘤
iJak-381	非临床	无申报	基因泰克	JAK1	哮喘
PNQ-401	非临床	无申报	Advinus	JAK1, JAK3	-
OMT-001	非临床	无申报	Ohm oncology Inc	JAK2, BRD2	-
OMT-003	非临床	无申报	Ohm oncology Inc	JAK2	-
PNQ-701	非临床	无申报	Advinus	JAK1	类风湿关节炎
OST-246	非临床	无申报	Oncostellae	TYK2, JAK3	-
EC-70124	非临床	无申报	ENTRECHEM SL	mTOR, NF- κ B, STAT3, 原癌基因蛋白 c-AKT, RSK, JAK2, FLT3, IKK	实体瘤, 炎症疾病
DWP-212525	非临床	无申报	大熊制药株式会社	BTK, JAK3	系统性红斑狼疮, 类风湿关节炎, 皮肤病, 天疱疮
ATI-2138	非临床	无申报	Aclaris Therapeutics	JAK3, 上皮间充质转化蛋白-酪氨酸激酶	炎症性肠病, 银屑病
EX-76545	非临床	无申报	Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals Inc	JAK1, JAK2	非酒精性脂肪性肝炎, 肝纤维化
P-13	非临床	非临床	中国科学院上海药物研究所	JAK2	-
SKLB-850	非临床	非临床	四川大学	JAK2, SYK, SRC	-
CS-12328	非临床	非临床	深圳微芯生物科技股份有限公司	JAK	-
CT-15300	非临床	非临床	东莞东阳光药物研发有限公司	JAK1	类风湿关节炎

续表 1

药物名称	全球研发状态	国内申报进展	原研公司	靶点	全球批准的主要适应症
ZT-55	非临床	非临床	中国医学科学院药物研究所	JAK2	-
AC-0025	非临床	非临床	杭州艾森医药研究有限公司; Sorrento Therapeutics	BTK, JAK3	-
SIM-0280	非临床	非临床	先声药业集团有限公司	BTK, JAK3	-
VVN-461-e	非临床	非临床	维眸生物科技(上海)有限公司	TYK2, JAK1	-
XTYW-011	非临床	非临床	中国药科大学, 西安新通药物股份有限公司	JAK3	-
KBP-7536	非临床	非临床	山东亨利医药科技有限责任公司	BTK, JAK3	骨髓增生性疾病, 自身免疫性疾病, 炎症疾病
地舍诺替尼 (decernotinib)	终止	无申报	Vertex Pharmaceuticals Incorporated	JAK3	-
AT-9283	终止	无申报	大冢制药株式会社	JAK2, Bcr-Abl, AURKA, FLT3, AURKB	-
ATI-502	终止	无申报	Rigel Pharmaceuticals Inc	JAK3, JAK1	特应性皮炎, 脱发, 斑秃
AEG-41174	终止	无申报	The Hospital For Sick Children	JAK2, Bcr-Abl	-
INCB-47986	终止	无申报	Incyte Corp	JAK1	-
来托昔替尼 (lestaurtinib)	终止	无申报	协和发酵麒麟株式会社	JAK2, NTRK3, TRKA, NTRK2, FLT3	-
INCB-52793	终止	无申报	Incyte Corp	JAK1	血液肿瘤, 骨髓增生异常综合征, 骨髓增生性疾病
索西替尼(solcitinib)	终止	终止	葛兰素史克	JAK1	-
R-932348	终止	无申报	Rigel Pharmaceuticals Inc	JAK3, Syk	干眼症
JAK-3 SCID	终止	无申报	Nonindustrial Source	JAK3	-
PF-6263276	终止	无申报	辉瑞	JAK2, JAK3, JAK1	-
XL-019	终止	无申报	Exelixis Inc	JAK2	-

续表 1

药物名称	全球研发状态	国内申报进展	原研公司	靶点	全球批准的主要适应症
R-548	终止	无申报	Rigel Pharmaceuticals Inc	JAK3	斑秃
AC-430	终止	无申报	第一三共株式会社	JAK2	-
CT-1578	终止	无申报	中国台湾杏新药业股份有限公司	JAK2, FLT3	-
AZD-1480	终止	无申报	阿斯利康	JAK2, JAK1	-
R-333	终止	无申报	Rigel Pharmaceuticals Inc	JAK3, Syk	-
AC-410	无进展	无申报	第一三共株式会社	JAK2	-
ATI-501	无进展	无申报	Rigel Pharmaceuticals Inc	JAK3, JAK1	斑秃
Debio-0617B	无进展	无申报	Debiopharm Group	JAK, SRC	-
EP-009	无进展	无申报	Ep Pharma	JAK3	疼痛
FLLL-100P	无进展	无申报	The Ohio State University	JAK2, STAT3	-
VR-588	无进展	无申报	Vectura	JAK2, TRPV1, JAK3, JAK1	哮喘
GLPG-555	无进展	无申报	Galapagos Nv	JAK1	-
MTF-003	无进展	无申报	Motif Bio	JAK3	-
VR-611	无进展	无申报	Vectura	JAK2, JAK3, JAK1	-

CSF1R: 集落刺激因子 1 受体; FLT3: FMS 样酪氨酸激酶 3; IRAK1: 白细胞介素 1 受体相关激酶 1; CDK2: 依赖细胞周期蛋白的蛋白激酶 2; TYK2: 酪氨酸蛋白激酶 2; Syk: 脾酪氨酸激酶; ACVR1: 激活素受体 I 型; ROCK2: RHO 关联卷曲螺旋蛋白激酶 2; EDG3: 内皮细胞分化 G 蛋白偶联受体 3; AURKA: 极光激酶 A; AURKB: 极光激酶 B; VEGFR: 血管内皮生长因子受体; FGFR: 成纤维细胞生长因子受体; CDK1: 细胞周期蛋白依赖激酶 1; TRKA: 原肌球蛋白相关激酶 A; PD-L1: 程序性死亡受体配体 1; TBK1: TANK 结合激酶 1; BTK: 布鲁顿(Bruton)酪氨酸激酶; BRD4: 溴结构域蛋白 4; mTOR: 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白; NF-κB: 核转录因子 κB; STAT3: 信号传导与转录激活因子 3; SRC: 原癌基因酪氨酸蛋白激酶 Src; Bcr-Abl: 簇区蛋白活性断点/ Abelson 鼠科白血病病毒癌基因同源物 1; NTRK3: 神经源性酪氨酸激酶受体 3 型; TRPV1: 转化受体电位阳离子通道亚家族 V 成员 1; -: 无相关信息。

表 2 目前国内进展到临床 III 期以上的 JAK 靶点药物

药物名称	企业	类别	上市时间或当前状态		全球申报或研究的适应症	国内正在申报的适应症
			国内	全球		
磷酸芦可替尼(ruxolitinib phosphate)	诺华	化药 2.4	2017-03-10	2011-11-16	特应性皮炎 移植宿主病 骨髓纤维化 原发性血小板增多症 真性红细胞增多症	中危或高危的原发性和真性红细胞增多症或原发性血小板增多症继发的骨髓纤维化 疾病相关脾肿大或疾病相关症状;真性红细胞增多症 骨髓纤维化 急性及慢性移植宿主病
枸橼酸托法替布(tofacitinib citrate)	辉瑞和其他 16 家仿制企业	化药 2.2/2.4/ 3.1/4/5.1	2017-03-10 (19 个批准文号)	2012-11-06	强直性脊柱炎 幼年型类风湿性关节炎 溃疡性结肠炎 银屑病关节炎 类风湿性关节炎 类风湿性关节炎	全身型幼年特发性关节炎 类风湿性关节炎相关性间质性肺炎 癩痕疙瘩 脓毒症 风湿性多肌痛 皮炎炎
巴瑞替尼(baricitinib)	礼来制药	化药 1/2.2/2.4/ 5.1	2019-06-24	2017-02-13	特应性皮炎 类风湿性关节炎	中度至重度活动性类风湿性关节炎 幼年特发性关节炎 类风湿性关节炎 中度至重度慢性斑块状银屑病
乌帕替尼(upadacitinib)	艾伯维	化药 1/2.4/5.1	2021-02-18	2019-08-16	溃疡性结肠炎 特应性皮炎 银屑病关节炎 强直性脊柱炎 类风湿性关节炎	中度至重度活动性类风湿性关节炎 中轴型脊柱关节炎 中重度特发性皮炎 中重度活动性银屑病关节炎 溃疡性结肠炎
阿布昔替尼(abrocitinib)	辉瑞	化药 1/5.1	2022-04-18	2021-12-10	特应性皮炎	对外用治疗反应不佳或不适合这些治疗的 ≥12 岁中至重度特应性皮炎 特应性皮炎

续表 2

药物名称	企业	类别	上市时间或当前状态		全球申报或研究的 适应症	国内已经完成的适应症	国内正在申报的适应症
			国内	全球			
氢溴酸吡西替尼 (peficitinib)	安斯泰来	化药 1	临床 III 期	2019-07-01	类风湿关节炎	类风湿关节炎	-
盐酸非卓替尼 (fedratinib)	新基	化药 1/5.1	临床 III 期	2019-08-16	骨髓纤维化 脾大	-	高危原发性骨髓纤维化 真性红细胞增多症 原发性血小板增多症
氟可来昔替尼 (deucravacitinib, BMS-986165)	百时美施 贵宝	化药 1	临床 III 期	注册申请	皮肤红斑狼疮 盘状红斑狼疮 溃疡性结肠炎 克罗恩病 斑秃	中度至重度斑块状银屑病 自身免疫性疾病	中重度克罗恩病 活动性银屑病关节炎
利特昔替尼 (rittecitinib)	辉瑞	化药 1	-	临床 III 期	溃疡性结肠炎 克罗恩病 类风湿关节炎 非节段性白癜风	-	-
盐酸杰克替尼 (jaktinib hydro- chloride)	苏州泽璟生物	化药 1	-	临床 III 期	移植物抗宿主病 特发性肺纤维化 骨髓增生异常综合征 特应性皮炎 斑秃	-	-
硫酸伊伐替尼 (ivarmacitinib sulfate, SHR-0302)	江苏恒瑞医药	化药 1	临床 III 期	临床 III 期	溃疡性结肠炎 克罗恩病 类风湿关节炎 强直性脊柱炎	类风湿关节炎 斑秃 特应性皮炎 溃疡性结肠炎	放射学阴性中轴型脊柱关节炎 白癜风 克罗恩病

-: 无相关信息.

157 和 174 例;在年龄构成上,芦可替尼、托法替布和巴瑞替尼发生血栓栓塞事件的年龄多分布于 65~85 岁,乌帕替尼多分布于 18~64 岁;在性别构成上,女性均高于男性。

相较而言,国内对这几个新型 JAK 抑制剂的临床疗效较为认可,促进了此类药物在临床上的广泛快速应用。但同时,国内对此类药物严重不良反应的报道较为少见,多数是对美国 FDA 不良反应数据跟进研究。因此,未来需要加强对此类药物严重不良反应的跟踪以确保用药安全,同时及时公布临床监测数据并提高临床安全性认知。

4 JAK 抑制剂临床应用的潜在风险

目前海外已上市的 10 个产品,预计 2024 年全球销售额将接近 200 亿美元,国内市场预计也将在 2024 年超过 100 亿元。目前已经出现年销售额超过 10 亿美元的重磅产品芦可替尼、托法替布和乌帕替尼,其中乌帕替尼 2019 年刚刚上市,2021 年的销售额即高达 16.51 亿美元,预计 2025 年其销售额将超过 75 亿美元^[23]。

由于 JAK 抑制剂在临床上取得了良好的治疗效果,此类药物与甲氨蝶呤单用或联用已成为一些疾病如类风湿性关节炎的一二线临床治疗方案^[24]。但与此同时,JAK 抑制剂的毒理学问题日益突出。由于许多信号转导途径均通过 JAK 活化完成,JAK 缺失可导致严重的免疫缺陷综合征,而 JAK 过度激活则会引起肿瘤发生,这也是开发 JAK 靶点新药面临的最主要风险。美国 FDA 在其药品安全通讯中发布专题警示,要求对于治疗某些慢性炎症的 JAK 抑制剂引起严重心脏相关事件、癌症、血栓和死亡风险增加发出警告,批准的用途也仅限于某些特定患者群体。同时美国 FDA 要求对托法替布、巴瑞替尼和乌帕替尼说明书进行修订,增加黑框警告(美国 FDA 最重要的警告),以纳入包括严重心脏相关事件、癌症、血栓和死亡风险的安全性信息。对医务人员的建议包括在开始或继续治疗前,需要综合考虑对个体患者的获益和风险。此外,为确保该 3 种药物对接受治疗的患者的获益大于风险,美国 FDA 将所有批准的临床使用限制为对一种或多种肿瘤坏死因子抑制剂反应不充分或不能耐受的特定患者。美国 FDA 同时要求生产企业修订药品说明书的处方信息,要求修订多个相关的用药指南,提醒临床等专业人士和患者关注相应的信息变化,注意不良反应风险^[25]。

其他 JAK 抑制剂尚未进行类似的大型安全性临床试验研究,因此该类药物的风险尚未得到评估。然而,由于它们与托法替布具有相同的作用机制,美国 FDA 认为该类药物可能具有与托法替布安全性试验类似的风险。

事实上,虽然 JAK 靶点药物巨大的市场潜力促进了该类新药的研发,但潜在的安全风险也会影响新药上市。葛兰素史克开发的索西替尼在 II 期临床试验中由于严重的不良事件(肝酶升高、药疹伴嗜酸粒细胞增多和系统症状)及其与他汀类药物的相互作用而提前终止。Vertex 公司的地舍诺替尼由于 II 和 III 期临床试验中出现中性粒细胞减少而终止研究。非戈替尼虽然在欧盟和日本获批,但美国 FDA 以安全隐患为由,拒绝批准其上市。

5 展望

虽然 JAK 抑制剂的临床应用具有潜在风险,但 JAK 仍然是国内外众多企业关注的热门靶点,特别是 JAK 高选择性抑制剂,因为其有助于降低不良反应而将成为后续“best in class”研发的重点。JAK 靶点新药的不断上市及其优异的市场表现和巨大的市场潜力,也会带动我国该靶点药物研发快速跟进,且该类药物在斑秃、白癜风和瘢痕等领域拓宽了 JAK 靶点类药物的适应边界,新的剂型和给药方式也会受到关注。但与此同时,该类药物的不良反应在临床大量使用后可能会表现得更加突出,需要在临床中加大关注并加强上报力度。

参考文献:

- [1] Coskun M, Salem M, Pedersen J, *et al.* Involvement of JAK/STAT signaling in the pathogenesis of inflammatory bowel disease [J]. *Pharmacol Res*, 2013, 76: 1-8.
- [2] 魏亚茹. JAK 激酶抑制剂作用及传递机制的理论计算 [D]. 郑州: 河南大学, 2019.
- [3] 唐晓楠, 张海婧, 王文杰, 等. 靶向 JAK 治疗自身免疫病的小分子药物研究进展 [J]. *药学学报 (Acta Pharmaceutica Sinica)*, 2018, 53 (10): 1591-1597.
- [4] Lee EB, Fleischmann R, Hall S, *et al.* Tofacitinib versus methotrexate in rheumatoid arthritis [J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(25): 2377-2386.
- [5] Markham A. Baricitinib: first global approval [J]. *Drugs*, 2017, 77(3): 697-704.
- [6] Dymock BW, Yang EG, Chu-Farseeva Y, *et al.*

- Selective JAK inhibitors[J]. *Future Med Chem*, 2014, 6(12): 1439-1471.
- [7] Kahl L, Patel J, Layton M, *et al*. Safety, tolerability, efficacy and pharmacodynamics of the selective JAK1 inhibitor GSK2586184 in patients with systemic lupus erythematosus [J]. *Lupus*, 2016, 25(13): 1420-1430.
- [8] Mohamed MF, Camp HS, Jiang P, *et al*. Pharmacokinetics safety and tolerability of ABT-494, a novel selective JAK inhibitor, in healthy volunteers and subjects with rheumatoid arthritis[J]. *Clin Pharmacokinetics*, 2016, 55(6): 1547-1558.
- [9] 殷缘, 张天泰, 张大永. JAK-3 激酶及其抑制剂的研究进展[J]. *药学报*(*Acta Pharmaceutica Sinica*), 2016, 51(10): 1520-1529.
- [10] Gadina M, Schwartz DM, O'Shea JJ. Decernotinib: a next generation jakinib[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2016, 68(1): 31-34.
- [11] Thorarensen A, Dowty ME, Banker ME, *et al*. Design of a Janus kinase 3 (JAK3) specific inhibitor 1-((2*S*, 5*R*)-5-((7*H*-pyrrolo[2,3-*d*] pyrimidin-4-yl)amino)-2-methylpiperidin-1-yl) prop-2-en-1-one(PF-06651600) allowing for the interrogation of JAK3 signaling in humans[J]. *J Med Chem*, 2017, 60(5): 1971-1993.
- [12] Horwitz SM, Feldman TA, Ye JC, *et al*. Phase 2a study of the dual SYK / JAK inhibitor cerdulatinib (ALXN2075) as monotherapy in patients with relapsed / refractory peripheral T-cell lymphoma[J / OL]. *Blood*, 2021, 138 (S1): 622 (2021-11-23) [2022-07-01]. <https://doi.org/10.1182/blood-2021-148352>.
- [13] News Medical Life Sciences. EC grants orphan drug designation to S*Bio's SB1518 for treatment of myelofibrosis[EB/OL]. (2010-10-18) [2022-07-01]. <https://www.news-medical.net/news/20101018/EC-grants-orphan-drug-designation-to-SBIOs-SB1518-for-treatment-of-myelofibrosis.aspx>.
- [14] 刘攀, 宋晓婷, 廖双, 等. 巴瑞替尼治疗中重度特应性皮炎的疗效和安全性观察[J]. *中华皮肤科杂志*(*Chinese Journal of Dermatology*), 2022, 55(4): 304-307.
- [15] 张梨, 林劲松, 林彦全, 等. 基于 FAERS 的巴瑞替尼药品不良反应信号挖掘[J]. *中国药业*(*China Pharmaceuticals*), 2022, 31(1): 106-109.
- [16] 秦元, 彭芳. Janus 激酶抑制剂巴瑞替尼治疗类风湿关节炎疗效的 Meta 分析[J]. *中国新药与临床杂志*(*Chinese Journal of New Drugs and Clinical Remedies*), 2018, 37(8): 477-483.
- [17] 罗洁, 谭雅娴, 黄继贤, 等. 芦可替尼治疗骨髓纤维化阶段性疗效及安全性评估[J]. *实用医学杂志*(*Journal of Practical Medicine*), 2021, 37(9): 1187-1192.
- [18] 李森. 芦可替尼治疗骨髓纤维化患者的疗效及安全性分析[D]. 济南: 山东大学, 2020.
- [19] 吴晶. 芦可替尼与新一代 JAK2 抑制剂治疗骨髓纤维化疗效及不良反应的 Meta 分析[D]. 西宁: 青海大学, 2020.
- [20] 高乐女, 钟兵, 陈雪猛, 等. 托法替布治疗中重度类风湿关节炎的疗效及安全性分析[J]. *临床合理用药杂志*(*Chinese Journal of Clinical Rational Drug Use*), 2019, 12(13): 29-31.
- [21] 张爱玲, 孟海阳, 杨莉萍. 托法替布治疗中、重度银屑病疗效及安全性的系统评价和 Meta 分析[J]. *中国药理学杂志*(*Chinese Pharmaceutical Journal*), 2019, 54(8): 665-670.
- [22] 刘洁, 汤正波. JAK 抑制剂与血栓栓塞事件之间的关联性分析——基于 FDA 不良事件报告系统数据的真实世界研究[J]. *中国医院药学杂志*(*Chinese Journal of Hospital Pharmacy*), 2022, 42(10): 1046-1050.
- [23] 观研天下. 2021 年中国 JAK1 抑制剂行业分析报告——产业规模现状与发展规划趋势[R/OL]. (2021-09-19) [2022-05-01]. <https://baogao.chinabaogao.com/sheng-wuzhiyao/559919559919.html>.
- [24] 纪前前, 郭伟伟, 张倩倩, 等. JAK 抑制剂在类风湿性关节炎治疗中的研究进展[J]. *中国药房*(*China Pharmacy*), 2016, 27(5): 711-713.
- [25] FDA. FDA requires warnings about increased risk of serious heart-related events, cancer, blood clots, and death for JAK inhibitors that treat certain chronic inflammatory conditions [EB/OL]. (2021-09-01)[2022-07-01]. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-requires-warnings-about-increased-risk-serious-heart-related-events-cancer-blood-clots-and-death>.

Overview of Janus kinase (JAK) inhibitor drugs in China and abroad: research and development

WANG Su-yun, WANG Li-feng

[*Huanuotong (Beijing) Pharmaceutical Technology Co., Ltd., Beijing 100070, China*]

Abstract: Janus kinase (JAK) inhibitors are a group of medications that inhibit the activity of one or more of the JAKs (JAK1, JAK2, JAK3, and TYK2). JAK/STAT (signal transducers and activators of transcription) pathway plays an important role in the regulation of the immune system, promotion of cell growth and cell cycle, and anti-apoptosis. It has been used in the treatment of hematological diseases, tumors, rheumatoid arthritis and psoriasis, and indications are on the rise. Here, we provide a review of the JAK inhibitors in the clinic research and commercial tendency. There are 10 JAK inhibitors that have been in use worldwide. One was approved, eight in phase III, twenty in phase II and twenty-three in phase I. Five of them have been approved in China: ruxolitinib phosphate, tofacitinib citrate, baricitinib, upadacitinib and abrocitinib. Peficitinib, deucravacitinib (BMS-986165) and ivarmacitinib sulfate (SHR-0302) were approved recently. However, problems with the safety of JAK inhibitors have emerged, making it necessary to strengthen the monitoring of adverse drug reactions of JAK inhibitors.

Key words: Janus kinase (JAK); target; inhibitors; new drugs

Corresponding author: WANG Li-feng, E-mal: 22914692@qq.com

(收稿日期: 2022-07-05 接受日期: 2022-08-02)

(本文编辑: 齐春会)

欢迎投稿 欢迎订阅

《中国药理学与毒理学杂志》是为军事科学院主管,军事科学院军事医学研究院主办的学术性刊物,月刊。被北大图书馆评为药学专业中文核心期刊(中文核心期刊要目总览),同时还是中国科技核心期刊、中国学术核心期刊和中国生物医学核心期刊等。被美国《化学文摘》(CA)等十余家数据库收录。

《中国药理学与毒理学杂志》设有前沿论坛、论著、实验方法和综述栏目。读者对象主要为从事药理学、毒理学、药学、医学和生物基础科学研究的工作者。中英文稿件兼收,更欢迎英文稿件。

遵照上级部门有关规定,本刊目前暂停收稿件处理费和版面费。

本刊全年 12 期,每期定价 20.00 元。国内外公开发行,国内邮发代号:82-140,国外邮发代号:BM-1051。本刊主要通过邮局订阅,也可以联系编辑部商谈杂志订阅事宜。

地址:北京市海淀区太平路 27 号毒物药物研究所《中国药理学与毒理学杂志》编辑部

邮编: 100850

电话: (010)66930636, (010)66931617

E-mail: cjpt518@163.com

网址: <http://cjpt.magtechjournal.com>