

治疗特应性皮炎口服新药 abrocitinib

周映红¹,王春丽²,邓宏勇¹

(1 上海中医药大学科技信息中心,上海 201203;2 中国科学院上海药物研究所,上海 201203)

[摘要] abrocitinib 是一种选择性小分子 Janus 激酶(JAK)1 抑制剂,于 2022 年 1 月 14 日经美国 FDA 批准上市,用于难治性、中重度特应性皮炎成人患者。它是全球第三款获准治疗特应性皮炎的口服 JAK 抑制剂,略晚于因塞特公司开发的 baricitinib 以及艾伯维公司开发的 upadacitinib。虽然美国 FDA 药品标签中包含了一个针对 JAK 抑制剂的黑框警告,但临床试验表明,abrocitinib 具有可控的耐受性和长期安全性。本文对该药物的作用机制、用法用量、药动学、临床研究、安全性评价等进行介绍。

[关键词] abrocitinib;小分子;Janus 激酶-1 抑制剂;特应性皮炎

[中图分类号] R971.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)03-0241-05

Abrocitinib: a new oral drug treating atopic dermatitis

ZHOU Ying-hong¹, WANG Chun-li², DENG Hong-yong¹

(1 Science and Technology Information Center, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China; 2 Information Center, Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 201203, China)

[Abstract] Abrocitinib is a selective small-molecule Janus kinase-1 inhibitor. It was approved by the U. S. FDA for the treatment of adults with refractory, moderate-to-severe atopic dermatitis on January 14, 2022. It is the third oral JAK inhibitors for atopic dermatitis in the world, slightly later than baricitinib and upadacitinib developed by Incyte and AbbVie, respectively. Although the U. S. FDA label contains a black box warning against JAK inhibitors, safety data from clinical trials reveal a manageable tolerability and longer-term safety. This paper introduces the mechanism of action, dosage and administration, pharmacokinetics, clinical studies and safety evaluation of the drug.

[Key words] abrocitinib;small molecule;Janus kinase-1 inhibitor;atopic dermatitis

特应性皮炎(atopic dermatitis, AD)是一种以皮肤炎症和皮肤屏障缺陷为特征的慢性复发性皮肤病,常表现为红斑、瘙痒、丘疹、渗出和结痂,常早发于哮喘、过敏性鼻炎等其他过敏性疾病,且可能与哮喘等过敏性疾病的易感性方面有潜在关系^[1-3]。AD 的临床异质性使得精确统计患病率充满挑战,据估计全球范围内儿童患病率高达 25%,同时也影响 10% 成年人的健康。2017 年,WHO 发布数据显

示全世界至少有 2.3 亿人患有 AD,意味着全球年患病率达到 3.5%^[1,4-5]。过去 10 年中,西方国家 AD 患病率增加了 2~3 倍^[6]。在许多国家,尤其是在富裕地区,终生患病率超过 15%^[1]。在美国,13~17 岁患有 AD 的青少年中,轻度、中度及重度 AD 占比估计分别为 62.5%,29.5% 和 8.0%^[4]。患病人群中,约 80% 的病例始发于婴幼儿时期,部分患者持续终生,因慢性复发性湿疹样皮疹、严重瘙痒、睡眠缺失、饮食限制和心理影响而严重影响生活质量,是皮肤病中造成失能调整寿命(disability-adjusted life-years, DALY)年数最多的一种疾病^[4,7]。AD 给家庭和社会造成了严重经济负担,据统计每位患者每

[作者简介] 周映红,女,硕士,馆员,主要从事药物情报管理与分析。联系电话:(021)51322614,E-mail:zhouyh@shutcm.edu.cn。

[通讯作者] 邓宏勇,男,博士,研究员,主要从事循证医学、中药信息学研究。联系电话:(021)51322251,E-mail:denghy@shutcm.edu.cn。

年的平均总费用(含直接和间接)约为 15 000 欧元^[7]。此外,统计数据显示,2004 年美国 AD 治疗费用估计为 42 280 亿美元,相当于 2021 年的 59 720 亿美元^[8]。

大多数轻中度 AD 患者接受润肤剂或避免刺激物和疾病诱因,辅以标准局部抗炎治疗将会获得较好的疗效^[9]。若局部疗效不佳或者中重度患者,目前的诊疗指南推荐使用包括口服抗组胺药、免疫抑制剂和生物制剂 dupilumab 在内的系统疗法,但种类有限,且临床上许多中重度 AD 患者疾病控制不佳,急需更多的治疗选择以便更好地控制症状,提高生活质量^[10-11]。

abrocitinib(商品名:Cibinqo)是一种口服小分子选择性 Janus 激酶(Janus kinase, JAK) 1 抑制剂,由辉瑞公司开发,先后于 2018 年 2 月和 2021 年 2 月被美国 FDA 授予突破性疗法和优先审评资格,并于 2022 年 1 月 14 日成功获批用于治疗成人难治性、中重度特应性皮炎,此疾病不能通过包括生物制剂在内的其他系统性药物得到充分控制,或不适宜使用这些疗法。abrocitinib 全球获批最早是在英国(2021 年 9 月 9 日),其后为日本(2021 年 9 月 27 日)^[12-13]。abrocitinib 上市剂型为片剂,批准规格有 3 种,分别为 50, 100, 200 mg。它在片剂中以游离碱形式存在,分子量为 323.42 g·mol⁻¹,分子式为 C₁₄H₂₁N₅O₂S,化学名为 *N*-((1*s*,3*s*)-3-(甲基(7*H* 吡咯[2,3-*d*] 啉-4-基)氨基)环丁基)丙烷-1-磺酰胺,化学结构式见图 1^[14]。

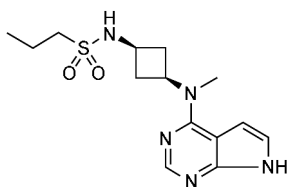


图 1 abrocitinib 的化学结构式

1 作用机制

JAK 家族属于细胞内非受体型蛋白酪氨酸激酶,在哺乳动物中由 JAK1, JAK2, JAK3 和酪氨酸激酶-2 (tyrosine kinase 2, TYK2) 4 个成员组成。JAK 激活可刺激细胞增殖、迁移、分化和凋亡等,它主要通过 JAK-STAT 信号通路在免疫介导的炎症性皮肤病的病理生理学中起着重要作用,如 AD、银屑病、斑秃和白癜风等^[15]。通过抑制 JAK 可调节与 AD 发病机制高度相关的多条下游信号通路,包括白介

素(IL)-4, IL-13, IL-22, IL-31 和胸腺基质淋巴细胞生成素等^[16]。

abrocitinib 通过阻断 ATP 结合位点可逆地抑制 JAK1 的活性。临床前研究显示,abrocitinib 对 JAK1 的选择性高于 JAK2 (28 倍), JAK3 (> 340 倍), TYK2 (43 倍) 以及更广泛的激酶谱。原形及其活性代谢物在体外实验中显示出水平相当的选择性 JAK1 抑制活性^[14-15]。

2 用法与用量

正常成年人推荐使用剂量为 100 mg·d⁻¹, *qd*, 若疗效不佳,推荐剂量调整为 200 mg·d⁻¹, *qd*。中度肾损伤或 CYP2C19 弱代谢型患者日推荐剂量为 50 或 100 mg。在接受 abrocitinib 治疗的前 3 个月,严禁与除低剂量阿司匹林(剂量不得超过 81 mg·d⁻¹)之外的其他抗血小板药物联用。不建议将 abrocitinib 与其他 JAK 抑制剂、生物免疫调节剂或免疫抑制剂联用。鉴于患者血小板、淋巴细胞和脂质在临床试验中有一定变化,建议对这些指标进行实验室监测。避免在接受 abrocitinib 治疗前、治疗中及治疗后立即注射活疫苗^[14-15]。

3 药动学^[12,14,17]

abrocitinib 最大血药浓度(C_{max})和血药浓度-时间曲线下面积(AUC)随着剂量加大而成比例增加, *qd* 服药后 48 h 内即可达到稳态血浆浓度,口服吸收率超过 91%,绝对口服生物利用度约为 60%,达峰时间 < 1 h。高脂肪、高能量饮食对 abrocitinib 的暴露无临床相关影响[AUC 和 C_{max} 分别增加了约 26% 和 29%,达峰时间(T_{max})延长了 2 h]。abrocitinib 主要由细胞色素 P450 酶(CYP450)代谢,如 CYP2C19 (约 53%), CYP2C9 (约 30%), CYP3A4 (约 11%) 和 CYP2B6 (约 6%),人体中的活性代谢物主要为 M1 (3-羟丙基)和 M2 (2-羟丙基) 2 种,其中 M1 的活性低于原形,而 M2 的活性与原形相当。研究显示,abrocitinib 的药理活性可归因于药物原形(约 60%)以及体循环中 M1 (约 10%) 和 M2 (约 30%) 的未结合暴露量。

静脉注射后,abrocitinib 分布体积约为 100 L。循环中的原形、M1 和 M2 分别约有 64%, 37% 和 29% 与血浆蛋白结合,且主要与白蛋白结合,并在红细胞和血浆之间均匀分布。abrocitinib 主要通过代谢清除机制消除。原形、M1 及 M2 平均清除半衰期为 3 ~ 5 h,其代谢物是有机阴离子转运蛋白 3 (OAT3) 转运体的底物,主要通过尿液排泄。

对于中重度肾损伤 ($eGFR \leq 59 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$) 患者, abrocitinib M1 和 M2 的联合暴露量 ($AUC_{inf,u}$) 相对于肾功能正常 ($eGFR \geq 90 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$) 人群分别增加 191% 和 110%, 据此推测轻度肾损伤 ($eGFR 60 \sim 89 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$) 患者 $AUC_{inf,u}$ 无显著增加。轻中度肝损伤 (Child-Pugh A 及 Child-Pugh B) 人群 $AUC_{inf,u}$ 分别增加 4% 和 15%, 但无临床意义。目前尚未针对肾脏移植者及乙肝、丙肝、重度肝损伤 (Child-Pugh C) 患者进行药动学研究。abrocitinib 的药动学不受体重、性别、年龄和种族的影响。

4 临床评价

abrocitinib 获批上市主要基于 3 项 III 期临床试验, 它们比较充分地评估了 abrocitinib 单用或与外用皮质类固醇联用的疗效及安全性。

Trial-AD-1 (NCT03349060) 是一项随机、双盲、安慰剂对照、多中心 III 期临床试验, 旨在评估 abrocitinib 单一疗法对中重度特应性皮炎患者的疗效及安全性, 试验人群年龄 ≥ 12 岁且体重 $\geq 40 \text{ kg}$ 。根据试验方案, 入组的 387 例患者至少确诊 1 年以上。受试者分为 3 组: abrocitinib 100 mg 组 (156 例)、200 mg 组 (154 例) 和安慰剂组 (77 例), *qd*, 持续 12 周。共同主要终点为治疗第 12 周研究者总体评分 (investigator's global assessment, IGA) 为皮损完全清除 (IGA 评分为 0) 或几乎完全清除 (IGA 评分为 1) 且相对基线改善 ≥ 2 分, 以及治疗第 12 周湿疹面积和严重程度指数 (eczema area and severity index, EASI) 评分相对基线改善 $\geq 75\%$ 的患者百分比, 只有当 2 个主要终点与安慰剂组相比在统计学上都存在显著性差异时, 方可认为试验达到主要终点。关键次要终点为在治疗第 2, 4, 12 周, 采用峰值瘙痒数值评定量表 (peak pruritus numerical rating scale, PP-NRS) 测定的瘙痒严重程度相对基线降低 ≥ 4 分的患者比例, 以及第 12 周特应性皮炎瘙痒和症状评分 (pruritus and symptoms assessment for atopic dermatitis, PSAAD) 相对于基线的下降幅度。统计发现, 各组患者人口统计特征和疾病基线数据相当: 男性多于女性 (58% vs 42%), 白种人 (72%) 居多, 黑种人 (8%) 和亚洲人 (15%) 占有一定比例; 根据 IGA 评分, 入组的中度 AD 患者多于重度 AD 数量 (59% vs 41%); 96% 患者在入组前曾接受过局部用药或全身药物治疗。3 组受试者分别有 135 例、137 例和 61 例完成临床试验, abrocitinib 治疗组中止研究的最常见原因为不良事件, 但这 2 组因不良事件而停

药的患者比例均低于安慰剂组^[18]。

研究结果显示, 治疗 12 周, 200 mg 组和安慰剂组各有 1 例未纳入主要终点评估范围。100 mg 组、200 mg 组和安慰剂组达到 IGA 反应的比例分别为 24%, 44% 和 8%, 且 abrocitinib 治疗组对皮损清除的百分比均显著优于安慰剂组 ($P = 0.0037$ 和 $P < 0.0001$)。3 组实现 EASI-75 反应的比例分别为 40%, 63% 和 12%, abrocitinib 治疗组相对于安慰剂组而言均存在显著性差异 (P 值均 < 0.0001)。对并列主要终点敏感性分析得出了类似结果, 在 12 周时, 无论是青少年还是成人患者, 也无论基线疾病严重程度为中度还是重度, abrocitinib 治疗组达到 IGA 和 EASI-75 应答的患者比例均高于安慰剂组, 表明试验达到主要终点。对于 2 个关键次要终点, 试验结果分别如下: 治疗第 2 ~ 12 周, abrocitinib 治疗组获得 PP-NRS 反应的患者比例相对于安慰剂组均显著增加 ($P < 0.05$); 治疗 12 周, 100 mg 组 PSAAD 总分相对于基线的最小二乘均值变化分值与安慰剂组该变化分值相比降低 1.1 (95% CI: 1.7 ~ 0.4; $P = 0.0010$), 200 mg 剂量组相较安慰剂组降低 2.1 (95% CI: 2.7 ~ 1.4; $P < 0.0001$)。这些数据表明, 与安慰剂相比, 2 种剂量 abrocitinib 在改善皮损清除、湿疹面积和严重程度、瘙痒控制方面具有显著优越性。100 mg 组、200 mg 组和安慰剂组不良事件发生率为 69%, 78% 和 57%, 严重不良事件发生率为 3%, 3% 和 4%。没有与治疗相关的死亡报告^[18]。

Trial-AD-2 (NCT03575871) 试验设计与 Trial-AD-1 相同。统计显示, 391 例患者中 229 例 (58.6%) 为男性, 平均年龄 35.1 岁, 100 mg、200 mg 和安慰剂组入组人数分别为 158, 155 和 78 例。白人、亚裔、黑人和西班牙裔所占比例分别为 59.3%, 33.0%, 5.4% 和 2.3%。中度 AD 265 例患者 (67.8%), 重度 AD 126 例 (32.2%)。结果显示, 第 12 周有效数据的患者中, 100 mg 组、200 mg 组和安慰剂组中实现 IGA 且比基线水平降低 ≥ 2 分的患者比例分别为 28.4%, 38.1% 和 9.1%, abrocitinib 治疗组在损伤清除方面均显著优于安慰剂组 ($P < 0.001$)。第 12 周 EASI-75 评分分别为 44.5%, 61.0% 和 10.4%, abrocitinib 治疗组在改善瘙痒面积和严重程度方面均显著优于安慰剂组 ($P < 0.0001$)。不同年龄段亚组分析显示, 年龄 < 18 岁的患者, 100 mg 组、200 mg 组和安慰剂组达到 IGA 比例依次为 12.5% (2/16), 40.0% (6/15) 和 0% (0/7), 达到 EASI-75 的比例

分别为 43.8% (7/16)、60.0% (9/15) 和 0% (0/7); 年龄 ≥ 18 岁的患者, 3 组受试者以上 2 个指标的比例依次为 30.2% (42/139), 37.9% (53/140), 10.0% (7/70) 以及 44.6% (62/139), 61.2% (85/139), 11.4% (8/70), 且无论哪个年龄亚组, abrocitinib 治疗组患者的应答率均高于安慰剂组。第 12 周, 100 mg 组、200 mg 组和安慰剂组 PP-NRS 反应率分别为 45.2%, 55.3% 和 11.5%, 说明 abrocitinib 治疗组在改善瘙痒严重程度方面显著优于安慰剂组 ($P < 0.0001$)。对于 PSAAD 参数, 100 mg 组、200 mg 组和安慰剂组相比基线的最小二乘均值分别降低 2.4 [95% CI: 2.8 ~ 2.1], 3.0 [95% CI: 3.3 ~ 2.7] 和 0.8 [95% CI: 1.3 ~ 0.3], abrocitinib 治疗组 PSAAD 降低幅度显著大于安慰剂组 ($P < 0.0001$)。100 mg 组、200 mg 组和安慰剂组不良事件发生率分别为 62.7%, 65.8% 和 53.8%, 严重不良事件发生率为 3.2%, 1.3% 和 1.3%。在 200 mg 组中, 血小板计数减少的发生率为 1.3%^[19]。

Trial-AD-3 (JADE COMPAR, NCT03720470) 是一项随机、双盲、双模拟、安慰剂对照、平行组、多中心研究, 旨在评估 abrocitinib 和 dupilumab 与安慰剂相比, 对接受背景局部治疗的中重度特应性皮炎成年受试者的疗效和安全性。本研究共纳入 838 例受试者, 结果第 12 周观察到 100 mg 组、200 mg 组、dupilumab 组和安慰剂组达到 IGA 反应的患者比例分别为 36.6%, 48.4%, 36.5% 和 14.0%, abrocitinib 治疗组与安慰剂组相比可显著改善皮肤损伤情况 ($P < 0.001$); 在第 12 周时, 观察到以上 4 组 EASI-75 的应答率分别为 58.7%, 70.3%, 58.1% 和 27.1%, abrocitinib 治疗组与安慰剂组相比可显著改善瘙痒面积和严重程度 ($P < 0.001$)。在第 2 周的瘙痒反应方面, 4 组 PP-NRS 反应率依次为 31.8%, 49.1%, 26.4% 和 13.8%, abrocitinib 治疗组相对于安慰剂组均有显著差异 ($P < 0.001$), abrocitinib 200 mg 组显著优于 dupilumab 组 ($P < 0.001$), 100 mg 组与 dupilumab 组相比无显著优越性 ($P = 0.20$)。第 16 周, abrocitinib 治疗组的其他 2 个关键次要终点 (IGA 反应率及 EASI-75) 均显著优于安慰剂组 ($P < 0.001$), 但与 dupilumab 组无显著差异。abrocitinib 100 mg 组和 200 mg 组的恶心发生率分别为 4.2% 和 11.1%, 痤疮发生率分别为 2.9% 和 6.6%^[20]。

5 安全性评价

JAK1 抑制剂虽然有效性明确, 但在 AD 人群中

长期使用的安全性尚且不明。迄今为止, 人们对 JAK 抑制剂安全性的认知主要建立在类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 患者身上。RA 中 JAK 抑制与感染风险、恶性肿瘤、非黑色素瘤皮肤癌、静脉血栓栓塞、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 和高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 增加以及血液学参数的各种变化有关。目标用药人群的不同以及 JAK1 高选择性可能有助于提高 JAK1 抑制剂的安全性。

Simpson 等^[21]开展了 abrocitinib 的综合安全性分析, 研究中纳入的临床试验数据来自包括 1 项 II 期临床试验和 4 项 III 期临床试验 (Trial-AD-1/2/3, REGIMEN) 和 1 项长期扩展临床试验 (EXTEND)。100 mg 组、200 mg 组和安慰剂组不良事件发生率分别为 61.0%, 68.3% 和 55.0%。最常见剂量相关不良反应是恶心、头痛和痤疮。94.2% 的患者有轻度或中度严重不良事件。大多数不良事件通常是自限性的, 很少需要中断或永久终止治疗。多数 (100 mg 组: 72.3%, 200 mg 组: 63.5%) 恶心不良事件发生在用药第 1 周, 中位缓解时间为 15 d (200 mg 为 17 d, 100 mg 为 8 d), 女性发生率高于男性 (18.1% vs 7.6%)。类似的, 超过 40% 头痛不良事件也发生在用药第 1 周, 中位缓解时间为 4 d。痤疮的中位缓解时间为 247 d, 根据 Kaplan-Meier 曲线估算, 约 1/3 首次痤疮事件在 d 84 得以缓解。在治疗早期或晚期末出现痤疮聚集事件, 其中 35.6% 发生在 8 周后。最常见严重不良反应是感染, 包括肺炎 (6 例)、单纯疱疹 (4 例) 和带状疱疹 (4 例)。实验室血液学检查发现, abrocitinib 治疗组患者血小板中位数出现剂量相关的数值下降, 在第 4 周降至最低点, 之后又恢复至接近基线值水平, 绝大多数 (>95%) 患者血小板值维持在 100×10^3 个 $\cdot \mu\text{L}^{-1}$ 以上。因血小板数低于 50×10^3 个 $\cdot \mu\text{L}^{-1}$ 而终止试验的发生率为 0.1% (2/2 718)。中位绝对淋巴细胞计数、绝对中性粒细胞计数或血红蛋白值均未发生临床意义上的变化。abrocitinib 治疗组 LDL-C 和 HDL-C 水平也出现剂量相关的升高, 不过 LDL-C/HDL-C 比值无显著变化。abrocitinib 治疗组还观察到血肌酸磷酸激酶呈剂量相关性增加 (安慰剂组: 1.5%, 100 mg 组: 2.3%, 200 mg 组: 2.9%); 未报告横纹肌溶解症病例。治疗期间, 丙氨酸转氨酶或天冬氨酸转氨酶基本未受影响。

6 结语

特应性皮炎最常发于儿童及青少年, 且复发率高, 既影响患者生活质量, 又给患者和社会造成一定

的经济负担,而且临床上可供选择的药品种有限,对于中重度患者而言更是急需新的特应性皮炎治疗药物。abrocitinib 成功上市为患者提供了更多选择,其口服用药的给药途径相对于注射用 dupilumab 而言具有更好的依从性。

已上市的 3 种口服 JAK 抑制剂都能在用药后 1~2 周内快速起效,改善皮肤状态,缓解不适症状,但在特异性激酶谱、安全性、用药人群等方面有所差异。首先,在作用机制方面,abrocitinib 和 upadacitinib 为特异性 JAK1 抑制剂,baricitinib 为选择性 JAK1/JAK2 抑制剂^[22]。其次,由于 JAK2 会干扰促红细胞生成素和其他集落刺激因子的功能,因此在使用 JAK2 抑制剂后血液学紊乱不良反应相较特异性 JAK1 抑制剂而言更为常见,在这一点上 abrocitinib 和 upadacitinib 相比 baricitinib 可能更有优势^[23]。最后,通过比较各国药品说明书可知在特应性皮炎这一适应症上,适用人群也有所不同。abrocitinib 除被日本批准用于 12 岁及以上青少年以及成人特应性皮炎患者外,其他国家或地区仅批准用于成人。upadacitinib 在上市地区都可用于年龄不小于 12 岁的青少年以及成年人。baricitinib 目前仅适用于成年人。

通过以上比较可知,abrocitinib 高特异性地抑制 JAK1 亚型可能赋予该药物更好的耐受性和安全性,这符合特应性皮炎患者长期用药的临床特征和需求,相信随着用药经验的积累,推广应用于 12 岁及以上青少年特应性皮炎人群的时间不会太长。

[参 考 文 献]

- [1] WEIDINGER S, BECK LA, BIEBER T, *et al.* Atopic dermatitis [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2018, 4(1): 1.
- [2] OSZUKOWSKA M, MICHALAK I, GUTFREUND K, *et al.* Role of primary and secondary prevention in atopic dermatitis [J]. *Postep Derm Alergol*, 2015, 32(6): 409-420.
- [3] JIN M, YOON J. From bench to clinic: the potential of therapeutic targeting of the IL-22 signaling pathway in atopic dermatitis [J]. *Immune Netw*, 2018, 18(6): e42.
- [4] CORK MJ, MCMICHAEL A, TENG J, *et al.* Impact of oral abrocitinib on signs, symptoms and quality of life among adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis: an analysis of patient-reported outcomes [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2022, 36(3): 422-433.
- [5] SALVATI L, COSMI L, ANNUNZIATO F. From emollients to biologicals: targeting atopic dermatitis [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(19): 10381.
- [6] NAKATSUJI T, GALLO RL. The role of the skin microbiome in atopic dermatitis [J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2019, 122(3): 263-269.
- [7] BIEBER T. Atopic dermatitis: an expanding therapeutic pipeline for a complex disease [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2022, 21(1): 21-40.
- [8] KADER HA, AZEEM M, JWAVED SA, *et al.* Current insights into immunology and novel therapeutics of atopic dermatitis [J]. *Cells*, 2021, 10(6): 1392.
- [9] SIMPSON EL, BRUIN-WELLER M, FLOHR C, *et al.* When does atopic dermatitis warrant systemic therapy? Recommendations from an expert panel of the international eczema council [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2017, 77(4): 623-633.
- [10] 中华医学会皮肤性病学分会免疫学组, 特应性皮炎协作研究中心. 中国特应性皮炎诊疗指南(2020 版) [J]. 中华皮肤科杂志, 2020, 53(2): 81-88.
- [11] DAVIS DMR, DRUCKER AM, ALIKHAN A, *et al.* AAD Guidelines: awareness of comorbidities associated with atopic dermatitis in adults [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2022, 86(6): 1335-1336.
- [12] MHRA. Cibinqo 100 mg film-coated tablets [EB/OL]. (2021-09-08) [2022-01-15]. <https://www.medicines.org.uk/emc/product/12873/smpc>.
- [13] PMDA. New drugs approved in FY 2021 [EB/OL]. (2022-06-09) [2022-07-05]. <https://www.pmda.go.jp/files/000246734.pdf>.
- [14] FDA. Cibinqo (abrocitinib) tablets, for oral use [EB/OL]. (2022-01-14) [2022-01-15]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/213871s0001bl.pdf.
- [15] NEZAMOLOLAMA N, CROWLEY EL, GOODERHAM MJ, *et al.* Abrocitinib: A potential treatment for moderate-to-severe atopic dermatitis [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2020, 29(9): 911-917.
- [16] BLAUVELT A, SILVERBERG JI, LYND CW, *et al.* Abrocitinib induction, randomized withdrawal, and retreatment in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: Results from the JAK1 atopic dermatitis efficacy and safety (JADE) REGIMEN phase 3 trial [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2022, 86(1): 104-112.
- [17] EMA. Human medicine european public assessment report (EPAR): Cibinqo [EB/OL]. (2021-12-09) [2022-01-15]. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cibinqo>.
- [18] SIMPSON EL, RODNEY S, SETH F, *et al.* Efficacy and safety of abrocitinib in adults and adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis (JADE MONO-1): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2020, 396(10246): 255-266.
- [19] SILVERBERG JI, SIMPSON EL, THYSSEN JP, *et al.* Efficacy and safety of abrocitinib in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: a randomized clinical trial [J]. *JAMA Dermatol*, 2020, 156(8): 863-873.
- [20] BIEBER T, SIMPSON EL, SILVERBERG JI, *et al.* Abrocitinib versus placebo or dupilumab for atopic dermatitis [J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(12): 1101-1112.
- [21] SIMPSON EL, SILVERBERG JI, NOSBAUM A, *et al.* Integrated safety analysis of abrocitinib for the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis from the phase II and phase III clinical trial program [J]. *Am J Clin Dermatol*, 2021, 22(5): 693-707.
- [22] NEZAMOLOLAMA N, FIELDHOUSE K, METZGER K, *et al.* Emerging systemic JAK inhibitors in the treatment of atopic dermatitis: a review of abrocitinib, baricitinib, and upadacitinib [J]. *Drugs Context*, 2020, 9: 2020-8-5.
- [23] NOGUEIRA M, TORRES T. Janus kinase inhibitors for the treatment of atopic dermatitis: focus on abrocitinib, baricitinib, and upadacitinib [J]. *Dermatol Pract Concept*, 2021, 11(4): e2021145.

编辑:王宇梅/接受日期:2022-05-05