

· 最新药物 ·

选择性 JAK 抑制剂——巴瑞替尼

张舒^{1,2}, 王其琼^{1,2}, 胡咏川¹, 刘蕾^{1*}

(1. 北京医院 药学部 国家老年医学中心 药物临床风险与个体化应用评价北京市重点实验室, 北京 100730; 2. 北京大学药学院 药事管理与临床药理学系, 北京 100191)

【摘要】 选择性 JAK 抑制剂巴瑞替尼是一种新上市的靶向合成改善病情的抗风湿药物 (disease-modifying anti-rheumatic drugs, DMARDs), 具有抑制 JAK-1 和 JAK-2 的作用, 用于治疗类风湿关节炎。本文将对其作用机制、药理学、临床评价、安全性、药物相互作用等进行综述。

【关键词】 类风湿关节炎; JAK 抑制剂; 巴瑞替尼; 作用机制; 临床评价

【中图分类号】 R971.1

【文献标志码】 B

【文章编号】 1672-3384(2019)08-0005-05

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2019.08.002

Baricitinib: selective JAK inhibitor

ZHANG Shu^{1,2}, WANG Qi-qiong^{1,2}, HU Yong-chuan¹, LIU Lei^{1*}

(1. Department of Pharmacy, Beijing Hospital, National Center of Gerontology, Assessment of Clinical Drugs Risk and Individual Application Key Laboratory, Beijing 100730, China; 2. Department of Pharmacy Administration & Clinical Pharmacy, School of Pharmaceutical Science, Peking University, Beijing 100191, China)

【Abstract】 JAK inhibitor baricitinib is a new approved disease-modifying anti-rheumatic drug (DMARDs). With an inhibitory efficacy of JAK-1 and JAK-2, it is used for rheumatoid arthritis. This article reviews its mechanism of action, pharmacokinetics, clinical evaluation, safety, drug interactions and so on.

【Key words】 rheumatoid arthritis; JAK inhibitor; baricitinib; mechanism of action; clinical evaluation

类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 是一种以慢性、侵蚀性多关节炎为主要表现的自身免疫病。主要表现为手、腕、膝、踝和足等小关节受累为主的对称性、持续性、进展性多关节炎, 逐渐出现关节软骨和骨破坏, 导致关节畸形和功能丧失; 还可出现发热、贫血、皮下结节及肺部损害等全身表现。RA 是造成人类丧失劳动力和致残的重要原因之一。RA 一经确诊应尽早使用改善病情的抗风湿药 (disease-modifying anti-rheumatic drugs, DMARDs), 该类物质不具备明显的镇痛和抗炎作用, 但可延缓或控制病情进展。Janus 激酶 (Janus kinase, JAK) 转导来自细胞表面受体的细胞内信号, 该信号作用于参与炎症和免疫功能的各种细胞

因子和生长因子, 因此 JAK 抑制剂作为靶向合成 DMARDs, 在炎症条件下具有治疗益处, 近些年越发受到关注。JAK 抑制剂——巴瑞替尼是由礼来公司和 Incyte 公司研发的用于治疗类风湿关节炎的新药 (商品名 Olumiant[®]), 已于 2017 年 2 月在欧洲批准上市^[1], 2018 年 6 月在美国批准上市^[2]。其化学结构式见图 1。

1 作用机制

巴瑞替尼是一种小分子口服 JAK 抑制药, 主要抑制 JAK-1 和 JAK-2。JAK 是一种胞内酶, 可传递由细胞因子或生长因子-受体在细胞膜上相互作用而产生的影响造血功能和免疫功能过程的信号。在信

[收稿日期] 2019-03-26

[作者简介] 张舒, 女, 硕士, 药师; 研究方向: 临床药学; Tel: 18813051885; E-mail: suesun1113@126.com

[通信作者] *刘蕾, 女, 主任药师, 硕士生导师; 研究方向: 临床药学; Tel: (010)85133630; E-mail: liuleibjy@126.com

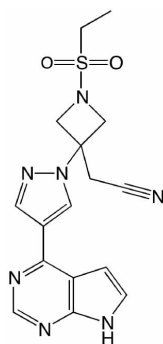


图1 巴瑞替尼

号传导通路中, JAK 可使信号转导和转录激活因子 (STATs) 磷酸化和活化, 调节细胞内活动, 包括基因表达。JAK 通过配对 (如, JAK1/JAK2, JAK1/JAK3, JAK1/TYK2, JAK2/JAK2, JAK2/TYK2) 传递细胞因子信号, 这些酶在类风湿性关节炎中发生的炎症和关节损伤过程中起着重要作用。巴瑞替尼作用于 JAK 位点调节信号传导途径, 阻止信号传导及转录激活因子 (signal transducers and activator of transcription, STAT) 的磷酸化和活化, 通过阻断 JAK, 减轻炎症和疾病的其他症状。在无细胞分离的酶测定中, 相对于 JAK3, 巴瑞替尼对 JAK1、JAK2 和 TYK2 具有更强的抑制作用。在人白细胞中, 巴瑞替尼抑制细胞因子诱导的由 JAK1/JAK2、JAK1/JAK3、JAK1/TYK2 或 JAK2/TYK2 介导的 STAT 磷酸化, 且对四者作用是相当的。然而, 目前尚不明确抑制特定 JAK 酶与治疗效果的关联性^[3]。

2 药动学

口服巴瑞替尼后, 大约 1 h 血浆浓度达到峰值。在治疗剂量范围内巴瑞替尼的血药浓度随给药剂量增加而增加, 而药代动力学参数不随时间而变化。巴瑞替尼每日给药 1 次, 在多剂量研究中, 第 1 次给药后 48 h 内达到稳态^[4]。巴瑞替尼口服清除率较低, 约为 $17 \text{ L} \cdot \text{h}^{-1}$, 并且达到最小蓄积量。在 RA 患者中的平均表观清除率为 $9.42 \text{ L} \cdot \text{h}^{-1}$, 半衰期为 12.5 h。RA 患者稳态 C_{\max} 和浓度-时间曲线下面积 (area under the curve, AUC) 值比健康受试者高 1.4 和 2.0 倍^[4]。巴瑞替尼的绝对生物利用度为 79%, 高脂肪膳食对暴露剂量没有临床相关影响。巴瑞替尼分布于组织中, 静脉输注后表观分布容积为 76 L, 约 50% 与血浆蛋白结合, 45% 与血清蛋白

结合。巴瑞替尼是 Pgp、BCRP、OAT3 和 MATE2-K 转运蛋白的底物, 在药物分布中起到重要作用^[3]。巴瑞替尼体内生物转化 (主要通过 CYP3A4 代谢) 的剂量只有不到 10%, 主要是作为原型药物通过尿液 (69%) 和粪便 (15%) 排泄^[3]。

与肾功能正常的受试者相比, 轻度、中度、重度和有血液透析的肾功能不全患者使用巴瑞替尼的 AUC 分别是其 1.41、2.22、4.05 和 2.41 倍。 C_{\max} 的相应值分别为正常受试者的 1.16、1.46、1.40 和 0.88 倍^[3]。肌酐清除率低于 $30 \sim 60 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ 的患者需要减少剂量, 不建议用于肌酐清除率低于 $30 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ 的患者。与肝功能正常的受试者相比, 中度肝功能不全患者使用巴瑞替尼的 AUC 和 C_{\max} 分别是其 1.19 和 1.08 倍。体重、性别、种族和年龄对巴瑞替尼的药代动力学 (AUC 和 C_{\max}) 没有临床相关影响。

3 临床评价

Genovese 等^[5]进行的 RA-BEACON 试验是一项为期 24 周的随机、双盲、安慰剂对照的 III 期临床试验。该试验在 24 个国家的 178 个中心进行, 入组了 527 例对 TNF 抑制剂和 (或) 其他生物 DMARDs 无效或不良反应严重的患者。患者年龄 ≥ 18 岁, 并有中度至重度活动性类风湿性关节炎 (检查 68 个关节 ≥ 6 个疼痛关节, 检查 66 个关节 ≥ 6 个肿胀关节, 血清 C-反应蛋白水平 $\geq 3 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$)。除了患者在入组时已经接受的治疗之外, 受试者以 1:1:1 的比例随机分入 2 mg 每日 1 次巴瑞替尼组、4 mg 每日 1 次巴瑞替尼组和安慰剂组, 主要终点是在第 12 周获得 ACR20 的患者比例。ACR20 意为关节肿胀和肿胀的数量减少 20% 及以上, 并且在以下 ACR 核心测量中至少有 3 项改善 20% 及以上: ①患者对疼痛的评估; ②医生对疾病的全球评估; ③患者对疾病的全面评估; ④通过健康评估问卷-残疾指数 (HAQ-DI) 评估的身体功能; ⑤急性期反应物的水平。次要终点包括 ACR50 和 ACR70 (即根据 ACR 的标准, 分别改善至少 50% 和至少 70%)、通过 HAQ-DI 评估的身体功能 (评分范围从 0~3, 评分越高表示残疾越大)、通过 28 关节疾病活动评分评估疾病活动 [基于高敏感性 C-反应蛋白 (DAS28-CRP) 或红细胞沉降率 (DAS28-ESR)]、临床疾病活动指数 (clinical disease activity index, CDAI)

和简化疾病活动指数 (simplified disease activity index, SDAI) ≤ 3.3 。试验使用逐步分层测试以避免 I 型错误,只有当第 1 项测试结果有显著性差异时,才会进入逐步分层测试的下一项测试,这种有效的控制方法可用于多重比较。该试验首先用 4 mg 巴瑞替尼组与安慰剂组进行比较,然后用 2 mg 剂量组进行比较。安慰剂组有 32% 的患者接受了抢救治疗,2 和 4 mg 巴瑞替尼组抢救治疗的比例分别是 22% 和 19%。安慰剂组研究中止率为 18%,2 和 4 mg 巴瑞替尼组的中止率分别为 10% 和 11%。在第 12 周,接受 4 mg 巴瑞替尼的患者的 ACR20 (主要终点) 为 55%,而接受安慰剂的患者为 27% ($P < 0.001$)。与安慰剂相比,接受 4 mg 巴瑞替尼的患者在第 12 周的 2 项主要的次要指标 (DAS28-CRP 和 HAQ-DI 评分) 也有显著改善 ($P < 0.001$)。但对于第四顺位终点 (SDAI 评分 ≤ 3.3),安慰剂与 4 mg 巴瑞替尼之间无显著差异 ($P = 0.14$)。

Taylor 等^[6]进行的 RA-BEAM 试验是一项为期 52 周的随机、双盲、安慰剂和阳性对照 III 期临床试验,1280 位受试者以 3:3:2 的比例随机分配到安慰剂组、4 mg 每日 1 次巴瑞替尼组和 40 mg 每隔 1 周阿达木单抗组。第 24 周,安慰剂组患者转为使用巴瑞替尼且不知情。肾小球滤过率为 $40 \sim 60 \text{ mL} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$ (约 4%) 的患者如果在巴瑞替尼组治疗,则使用剂量由 4 降为 2 mg。允许受试者合用稳定剂量的常规合成 DMARDs、非甾体类抗炎药、镇痛药或糖皮质激素 ($\leq 10 \text{ mg}$ 泼尼松或每天等量)。安慰剂组、巴瑞替尼组和阿达木单抗组的抢救治疗率分别为 27%、9% 和 15%。在第 12 周,使用巴瑞替尼的 ACR20 为 70%,而使用安慰剂的 ACR20 为 40% ($P < 0.001$)。在第 12 周时,与安慰剂相比,使用巴瑞替尼对于 HAQ-DI、DAS28-CRP、SDAI 和每日日记测量 (即早晨关节僵硬的持续时间和严重程度、最严重的疲劳和最严重的关节疼痛) 均有显著改善。与安慰剂相比,巴瑞替尼和阿达木单抗在第 24 周时结构性关节损伤的影像学进展显著减少。在 12 周时,巴瑞替尼组的 ACR20 不劣于阿达木单抗组 (70% vs. 61%),非劣效率为 12% (95% CI: 2% ~ 15%),巴瑞替尼显著优于阿达木单抗 ($P = 0.01$)。此外,与基线相比,DAS28-CRP 在第 12 周的平均变化,巴瑞替尼亦优于阿达木单抗 (巴瑞替尼 DAS28-CRP 变化为 -2.24,阿达木

单抗为 -1.95; $P < 0.001$)。

一项基于 4 项临床试验 (RA-BEGIN^[7]、RA-BEAM^[6]、RA-BUILD^[8] 和 RA-BEACON^[5]) 结果的对于日本人群^[9]的亚组分析显示,第 24 周时,接受 4 mg 巴瑞替尼的日本患者与甲氨蝶呤相比,ACR20 有显著改善 (72% vs. 69%); 第 12 周时与安慰剂相比有更大的改善 (67% vs. 34%)。在第 12 周时,接受 4 mg 巴瑞替尼的日本患者与安慰剂相比也显示出更大的改善。在所有研究中,巴瑞替尼耐受性良好,所有不良事件 (adverse events, AE) 都是轻度或中度,没有出现死亡以及恶性肿瘤病例。不过,在 RA-BEGIN^[7] 和 RA-BEAM^[6] 试验中,日本患者的带状疱疹发生率高于总体人群。

4 药物相互作用

在体外,巴瑞替尼不会显著抑制或诱导细胞色素 P450 酶 (如 CYP 3A、1A2、2B6、2C8、2C9、2C19 和 2D6) 的活性。当与巴瑞替尼共同给药时,辛伐他汀、乙炔雌二醇或左炔诺孕酮 (CYP3A 底物) 的药代动力学 (pharmacokinetics, PK) 参数没有临床意义上的变化^[3]。

体外研究表明,巴瑞替尼不会抑制转运蛋白、P-糖蛋白 (P-glycoprotein, Pgp) 或有机阴离子转运多肽 OATP1B1; 可抑制有机阴离子转运蛋白 OAT1、OAT2、OAT3、有机阳离子转运蛋白 OCT1、OCT2、OATP1B3、乳腺癌耐药蛋白 (BCRP) 以及多药及毒性化合物外排转运蛋白 MATE1 和 MATE2-K,但作为这些转运蛋白底物的药物与巴瑞替尼合用时,其药代动力学变化不明显。当与巴瑞替尼共同给药时,地高辛 (Pgp 底物) 或甲氨蝶呤 (几种转运蛋白的底物) 的 PK 没有临床意义上的变化^[3]。

巴瑞替尼是 CYP3A4 底物,但当与酮康唑 (CYP3A 抑制剂) 共同给药时,巴瑞替尼的 PK 没有受到影响。当与氟康唑 (CYP3A/CYP2C19/CYP2C9 抑制剂) 或利福平 (CYP3A 诱导剂) 共同给药时,巴瑞替尼的 PK 亦没有临床意义上的变化。

巴瑞替尼还是 OAT3、Pgp、BCRP 和 MATE2-K 的底物。在临床研究中,丙磺舒 (强 OAT3 抑制剂) 可导致巴瑞替尼 $\text{AUC}_{0-\infty}$ 约增加 2 倍,而对其 C_{max} 和 t_{max} 没有影响。然而,使用双氯芬酸或布洛芬 (弱 OAT3 抑制剂) 对巴瑞替尼的 PK 影响很小。环孢菌素 (Pgp 和 BCRP 抑制剂)、甲氨蝶呤 (多种

转运蛋白的底物)与巴瑞替尼共同给药时,对巴瑞替尼的PK亦没有临床意义上的影响^[3]。

5 用法用量

巴瑞替尼推荐用量为口服 $2\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$,可以单独使用或与甲氨喋呤及其他DMARDs同用,可与食物同服而不受其影响。肌酐清除率为 $30\sim 60\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ 的患者需要减少剂量,不建议用于肌酐清除率 $<30\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ 的患者。因丙磺舒(强OAT3抑制剂)可导致巴瑞替尼 $\text{AUC}_{0-\infty}$ 约增加2倍,故不推荐巴瑞替尼与丙磺舒同用。

巴瑞替尼不推荐用于淋巴细胞计数 $<0.5\times 10^9\cdot\text{L}^{-1}$ 、中性粒细胞计数 $<1\times 10^9\cdot\text{L}^{-1}$ 或血红蛋白 $<80\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ 的患者,一旦数值低于规定值,应中断巴瑞替尼的使用,直到数值达标。巴瑞替尼禁用于活动性、严重性感染(包括局部感染),若有感染,应首先控制感染后再继续使用巴瑞替尼。巴瑞替尼还应避免与活疫苗同用。

6 安全性评价

使用巴瑞替尼可能引起的不良反应^[3]有上呼吸道感染(16.3%)、恶心(2.7%)、单纯疱疹(0.8%)、带状疱疹(1.0%)、痤疮($<1\%$)、系统感染、严重感染、肺结核、恶性肿瘤和淋巴组织增生性疾病、血栓形成、胃肠道穿孔以及实验室检查异常等,绝大多数不良反应为轻至中度,严重不良反应的发生率很低。

一项Ⅱb期临床试验^[10]对巴瑞替尼的安全性进行研究,在该研究期间,巴瑞替尼在所有剂量下都具有良好的耐受性。在最初的12周内,巴瑞替尼和安慰剂组的不良事件发生率相当,上呼吸道感染是最常见的AE。严重不良事件并不常见,该研究24周内共有3例患者报告了3例严重感染(1例支气管炎,1例肺炎和1例细菌性肺炎)这3名患者均住院治疗,均完全恢复并继续参与研究。重要的是,在这项为期24周的研究中没有报告结核病、机会性感染或死亡的病例。实验室检查变化包括血红蛋白的剂量依赖性降低和低密度脂蛋白、高密度脂蛋白、肌酐和肌酐磷酸激酶的升高。该试验经过24周的盲法期后,符合条件的患者开始进入第1个52周延长期开放性研究(OLE),完成第1个OLE的患者有资格进入第2个52周的OLE并且无

论先前的剂量如何都接受 4 mg 每日1次。该试验^[11]在共计128周内没有观察到机会性感染、肺结核或淋巴瘤病例;第1个OLE期间发生1人死亡。在所有OLE患者中,第24周达到疾病改善的比例与第76周和第128周相似或更高。长达128周的试验显示巴瑞替尼的安全性和耐受性与早期观察结果一致。

一项为期52周的Ⅲ期双盲试验^[12]评估巴瑞替尼对中国人、阿根廷人和巴西人的有效性和安全性,在0~24周期间,巴瑞替尼组和安慰剂组突发AE比率分别为74.5%和62.1%;报告感染病例的比率分别为42.1%和28.3%。2组中共有2.8%的患者报告了严重AE。在第0~24周,巴瑞替尼组中发生1例非严重的食管念珠菌病,报告了3例带状疱疹事件(安慰剂组1例,共4例)。没有报告严重的心血管事件、死亡、肺结核、静脉血栓栓塞事件或恶性肿瘤,没有观察到意外的安全信号。

综上,临床试验表明,JAK抑制剂巴瑞替尼能够显著改善类风湿关节炎症状,效果优于阿达木单抗、甲氨喋呤,且较为安全、耐受性好、吸收不受食物影响。除丙磺舒外,与其他药物之间相互影响较小。其口服的给药方式相对于皮下注射来说也更加便捷,未来应用前景良好。

【参考文献】

- [1] SOURCE Eli Lilly and Company, Incyte Corporation. European Commission approves once-daily olumiant tablets for treatment of adults with moderate-to-severe active rheumatoid arthritis [EB/OL]. (2017-02-13) [2019-03-21]. <https://investor.incyte.com/node/9811/pdf>.
- [2] SOURCE Eli Lilly and Company, Incyte Corporation. FDA approves OLUMIANT® (baricitinib) 2-mg tablets for the treatment of adults with moderately-to-severely active rheumatoid arthritis [EB/OL]. (2018-06-01) [2019-03-21]. <https://investor.incyte.com/node/19331/pdf>.
- [3] FDA. OLUMIANT (baricitinib) tablets, for oral use [EB/OL]. (2018-05-30) [2019-03-22]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/207924s000lbl.pdf.
- [4] Shi J G, Chen X, Lee F, et al. The pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of baricitinib, an oral JAK 1/2 inhibitor, in healthy volunteers [J]. J Clin Pharmacol, 2014, 54 (12): 1354-1361.

(下转第22页)

- [3] Van Bommel E F, Siemes C, Hak L E, et al. Long-term renal and patient outcome in idiopathic retroperitoneal fibrosis treated with prednisone[J]. *Am J Kidney Dis*, 2007, 49(5):615-625.
- [4] Alberici F, Palmisano A, Urban M L, et al. Methotrexate plus prednisone in patients with relapsing idiopathic retroperitoneal fibrosis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2013, 72(9):1584-1586.
- [5] Scheel P J, Feeley N, Sozio S M. Combined prednisone and mycophenolate mofetil treatment for retroperitoneal fibrosis; a case series[J]. *Ann Intern Med*, 2011, 154(1):31-36.
- [6] Scheel P J, Piccini J, Rahman M H, et al. Combined prednisone and mycophenolate mofetil treatment for retroperitoneal fibrosis[J]. *J Urol*, 2007, 178(1):140-143.
- [7] Jois R N, Kerrigan N, Scott D G. Mycophenolate mofetil for maintenance of remission in idiopathic retroperitoneal fibrosis[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2007, 46(4):717-718.
- [8] Binder M, Uhl M, Wiech T, et al. Cyclophosphamide is a highly effective and safe induction therapy in chronic periaortitis; a long-term follow-up of 35 patients with chronic periaortitis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2012, 71(2):311-312.
- [9] Ormond J K. Bilateral ureteral obstruction due to envelopment and compression by an inflammatory retroperitoneal process[J]. *J Urol*, 1948, 59(6):1072-1079.
- [10] Hamano H, Kawa S, Ochi Y, et al. Hydronephrosis associated with retroperitoneal fibrosis and sclerosing pancreatitis[J]. *Lancet*, 2002, 359(9315):1403-1404.
- [11] Zen Y, Onodera M, Inoue D, et al. Retroperitoneal fibrosis; a clinicopathologic study with respect to immunoglobulin G4[J]. *Am J Surg Pathol*, 2009, 33(12):1833-1839.
- [12] Yamashita K, Haga H, Mikami Y, et al. Degree of IgG₄⁺ plasma cell infiltration in retroperitoneal fibrosis with or without multifocal fibrosclerosis[J]. *Histopathology*, 2010, 52(3):404-409.
- [13] Gilkson G S, Allen N B. Retroperitoneal fibrosis. A true connective tissue disease[J]. *Rheum Dis Clin North Am*, 1996, 22(1):23-38.
- [14] Liu H, Zhang G, Niu Y, et al. Retroperitoneal fibrosis; a clinical and outcome analysis of 58 cases and review of literature[J]. *Rheumatol Int*, 2014, 34(12):1665-1670.
- [15] Fry A C, Singh S, Gunda S S, et al. Successful use of steroids and ureteric stents in 24 patients with idiopathic retroperitoneal fibrosis; a retrospective study[J]. *Nephron Clin Pract*, 2008, 108(3):c213-c220.
- [16] Van Bommel E F, Pelkmans L G, Van Damme H, et al. Long-term safety and efficacy of a tamoxifen-based treatment strategy for idiopathic retroperitoneal fibrosis[J]. *Eur J Intern Med*, 2013, 24(5):444-450.
- [17] Mertens S, ZeeGers A G, Wertheimer P A, et al. Efficacy and complications of urinary drainage procedures in idiopathic retroperitoneal fibrosis complicated by extrinsic ureteral obstruction[J]. *Int J Urol*, 2014, 21(3):283-288.

(本文编辑:郭美晨)

(上接第8页)

- [5] Genovese M C, Kremer J, Zamani O, et al. Baricitinib in patients with refractory rheumatoid arthritis[J]. *N Engl J Med*, 2016, 374(13):1243-1252.
- [6] Taylor P C, Keystone E C, Van Der Heijde D, et al. Baricitinib versus placebo or adalimumab in rheumatoid arthritis[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(7):652-662.
- [7] Fleischmann R, Schiff M, van der Heijde D, et al. Baricitinib, methotrexate or combination in patients with rheumatoid arthritis and no or limited prior disease-modifying antirheumatic drug treatment[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2017, 69(3):506-517.
- [8] Dougados M, van der Heijde D, Chen Y C, et al. Baricitinib in patients with inadequate response or intolerance to conventional synthetic DMARDs; results from the RA-BUILD study[J]. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76(1):88-95.
- [9] Tanaka Y, Atsumi T, Amano K, et al. Efficacy and safety of baricitinib in Japanese patients with rheumatoid arthritis; subgroup analyses of four multinational phase 3 randomized trials[J]. *Mod Rheumatol*, 2018, 28(4):583-591.
- [10] Keystone E C, Taylor P C, Drescher E, et al. Safety and efficacy of baricitinib at 24 weeks in patients with rheumatoid arthritis who have had an inadequate response to methotrexate[J]. *Ann Rheum Dis*, 2015, 74(2):333-340.
- [11] Keystone E C, Genovese M C, Schlichting D E, et al. Safety and efficacy of baricitinib through 128 weeks in an open-label, long-term extension study in patients with rheumatoid arthritis[J]. *J Rheumatol*, 2018, 45(1):14-21.
- [12] Li Z, Hu J, Bao C, et al. SAT0218 efficacy and safety of baricitinib in mtx-ir patients with rheumatoid arthritis; 52 week results from a phase 3 study (RA-BALANCE)[J]. *Ann Rheum Dis*, 2018, 77(Suppl 2):S969-S970.

(本文编辑:郭美晨)