

乙肝抗病毒药阿德福韦酯有低磷血症及骨软化风险

CFDA 关注阿德福韦酯不良反应

12月10日，国家食品药品监督管理总局（CFDA）发布《药品不良反应信息通报》，提示关注阿德福韦酯致低磷血症及骨软化风险。（CFDA官网）

根据CFDA数据，目前拥有阿德福韦酯产品（片、胶囊）批号的企业近40家，其中包括正大天晴、双鹭药业、齐鲁制药、葛兰素史克等。

国家药品不良反应监测数据库分析提示，阿德福韦酯在长期使用后可引



起低磷血症及骨软化。骨软化主要是非矿化的骨样组织增生、骨质软化，而产生骨痛、骨畸形、骨折

等一系列临床症状和体征。目前共收到阿德福韦酯引起骨软化的不良反应病例报告21份。不良反应除骨

软化外，还表现为肾小管酸中毒、肾小管病变、范可尼综合征、骨折等，并均伴有血磷降低。CFDA表示，阿德福韦酯引起的骨软化发生周期长、病程进展缓慢，多在用药3年后发生，初期可能有血磷降低，采取停药或相关对症治疗等措施，可达良好预后。

阿德福韦酯于2005年在我国上市，有片剂和胶囊两种剂型，临床上用于治疗有乙型肝炎病毒活动复制证据，并伴有血清氨

基转移酶（丙氨酸转氨酶或天冬氨酸转氨酶）持续升高或肝脏组织学活动性病变的肝功能代偿慢性乙型肝炎患者。

CFDA建议，临床医生充分了解并及时识别阿德福韦酯药物不良反应，对使用阿德福韦酯出现低磷血症及骨软化患者，应及时采取停药或相关对症治疗等措施。患者使用阿德福韦酯时，应常规监测肾功能和血清磷。此外，相关生产企业应修改完善药品说明书相关内容。

安全警戒



FDA：齐拉西酮或导致致命皮肤反应

美国食品药品监督管理局（FDA）于12月11日警告称，辉瑞抗精神病药齐拉西酮及其仿制药可能导致潜在致命皮肤反应。（FDA官网）

药品说明书中已加入新的警告条文，该不良反应被称为药物反应伴嗜酸性粒细胞增多症和系统症状（DRESS），最初可能为皮疹，随后发展至全身。其他症状包括发烧，淋巴结肿大和器官炎症。目前虽无死亡报告，但监管机构审查时发现，6例患者服用齐拉西酮11~30d出现了DRESS典型症状。FDA建议，若使用该药的患者出现发烧、皮疹和（或）淋巴结肿大，应立即紧急治疗；若医生怀疑患者出现DRESS病兆，建议立即停止使用该药。

齐拉西酮通过减少幻觉、妄想等精神症状来治疗精神分裂症和I型双相情感障碍症。FDA表示，美国去年共处方250万份齐拉西酮口服制剂。



研究视界

WHS研究：阿司匹林一级预防需个体化

女性健康研究（WHS）的最新分析提示，并非所有健康中年和老年女性都应服用小剂量阿司匹林进行心血管病（CVD）或大肠癌的一级预防，因其所致严重胃肠道（GI）出血风险大于预防获益。（Heart.2014年12月4日在线版）

WHS中27939例≥45岁的健康女性被随机分配接受安慰剂或100mg阿司匹林隔日服用。15年期间，女性不良事件风险为11.4%；CVD1.5%、大肠癌0.5%、其他癌症8.7%以及严重GI出血0.8%。

与安慰剂相比，规律服用小剂量阿司匹林与心脏病、卒中和大肠癌风险降低相关，但服用阿司匹林的女性有1.1%发生严重GI出血。但阿司匹林预防CVD的保护作用随年龄增加而增强，对≥65岁的很多女性，阿司匹林在CVD和癌症风险方面的保护作用大于出血风险的增加。

研究者建议，女性应与医师讨论阿司匹林治疗利弊。WHS研究未包括GI出血风险增加如有消化性溃疡或既往胃肠道出血病史的女性，对该人群不建议应用阿司匹林进行一级预防。

强化降糖或减少缺血性心脏病风险



ACCORD研究最近一项结果显示，强化血糖控制可降低糖尿病患者缺血性心脏病风险。（The Lancet.2014年11月29日在线版）。

ACCORD研究由于强化治疗组出现无法解释原因的心血管死亡率增加35%，全因死亡率增加22%，在3.7年后提前终止。但值得注意的是，非致命性心肌梗死降低24%。由于既往研究显示强化血糖

控制可减少心肌梗死风险，且对缺血性心脏病的益处似乎需3~4年才显现。研究者额外纳入1.2年随访数据，这些患者改用标准血糖控制方案。

结果显示，心肌梗死风险减少16%，心肌梗死、冠脉血运重建和不稳定性心绞痛复合终点降低13%。在5年随访间，非致死性心肌梗死降低16%，不稳定性心绞痛降低19%。研究者表示，校正糖化血红蛋白水平后，强化血糖组缺血性心脏事件风险消失，也与降低血糖影响缺血性心脏病的假设一致。但由于它并不是预设终点事件，只能视为假说。



焦点争鸣

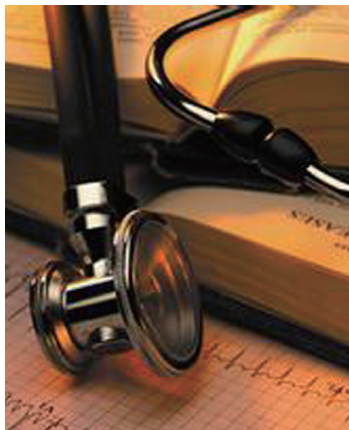
吡格列酮和罗格列酮与膀胱癌无关？

一项数据分析显示，服用降糖药物吡格列酮和罗格列酮与膀胱癌无关。（Diabetologia.2014年12月7日在线版）

研究者评估了全球6个国家，共纳入101万人、逾590万人·年的数据。随访4.0~7.4年，共记录到3248例膀胱癌病例，其中仅117例曾接受吡格列酮治疗。校正多因素后，吡格列酮的累积服用量与膀胱癌无相关性。且膀胱癌发生风险不随吡格列酮

服用时间延长而增加。

研究者表示，该研究不支持吡格列酮与膀胱癌间的因果关系，但与此前很多研究结论相反。此前多项观察性临床研究显示，服用吡格列酮患者膀胱癌风险增加，导致噻唑烷二酮类药物在法国和德国相继撤市，FDA和欧洲药



品管理局也建议禁止对目前或既往膀胱癌患者使用吡格列酮。



新药动态

我国首个自主研发抗癌新药阿帕替尼上市

本报讯（记者王坤）12月13日，江苏恒瑞医药股份有限公司宣布：我国食品药品监督管理局批准用于治疗晚期胃癌的新型药物——艾坦®（甲磺酸阿帕替尼）在中国正式上市，标志着我国自主研发小分子靶向抗癌药物能力发展到新高度。

艾坦即甲磺酸阿帕替尼片，是目前晚期胃癌靶向药物中唯一的口服制剂，同时也是全球首个被证实在晚期胃癌标准化疗失败后安全有效的小分子抗血管生成靶向药物。

据统计，2013年全球胃癌新发病例约95万，中国约占半数。多数胃癌

患者在就诊时已近晚期，但现有治疗手段有限，预后差，患者5年生存率不足20%。解放军南京八一医院秦叔逵教授表示，阿帕替尼的问世，为胃癌标准化疗失败后患者提供新的药物和治疗方案，标志着我国胃癌治疗新时代的开启。

秦教授在会上指出，阿帕替尼是血管内皮生长因子受体-2（VEGFR-2）的小分子酪氨酸激酶抑制剂，通过高度选择性竞争细胞内VEGFR-2的ATP结合位点，阻断下游信号转导，抑制酪氨酸激酶的生成从而抑制肿瘤组织新血管的生成，最终达到治

疗肿瘤的目的。其作为口服药物，方便应用，可极大提高患者治疗的依从性，同时大大降低患者治疗费用。

由秦叔逵教授和复旦大学附属肿瘤医院李进教授共同牵头、38家中心参与的阿帕替尼治疗晚期胃癌Ⅲ期临床试验，不仅客观证实了阿帕替尼的有效性和安全性，还证明阿帕替尼能为晚期胃癌患者带来明显的生存获益。Ⅲ期研究中的31号晚期胃癌患者已服用阿帕替尼生存44个月。

今年6月，该Ⅲ期临床研究被美国临床肿瘤学会（ASCO）选作大会报

告。这是中国创新药研究首次在全球顶级学术会议亮相，首次入选ASCO优秀研究。

艾坦是国家“十一五”、“十二五”重大新药创制专项之一，是我国首个完全自主研发的抗癌新药，它的诞生是建设我国医药科技产业创新体系的“结晶”，表明我国民族制药企业有能力，并且已经从仿制生产走向创新研发的道路，具有里程碑式的意义。对此，国家卫计委和工信部领导对江苏恒瑞医药的创新精神表示高度肯定。

编译 袁佳