

## 含 azathioprine 成分藥品安全資訊風險溝通表

製表日期：111/10

藥品成分	azathioprine
藥品名稱及許可證字號	衛生福利部核准含 azathioprine 成分藥品製劑許可證共 5 張。 查詢網址： <a href="https://www.fda.gov.tw/mlms/H0001.aspx">https://www.fda.gov.tw/mlms/H0001.aspx</a>
適應症	腎臟移植手術防止排斥作用的輔助療法、全身紅斑性狼瘡、重度風濕性關節炎、急慢性白血病
藥理作用機轉	Azathioprine 為 6-mercaptopurine (6-MP) 之 imidazole 衍生物，在體內快速分解成 6-MP 和 methylnitroimidazole。無法預知二者的療效或毒性，真正的作用機轉仍待加以說明，下列是一些被提出的作用機轉，包括： (1) 釋放出一種作為嘌呤類抗代謝物的 6-MP。 (2) 烴基化作用可能阻斷 SH 基。 (3) 阻斷核酸生成步驟，因此阻止與免疫反應加強與確定有關細胞的繁殖。 (4) 加入 purine thioanalogues 以破壞 DNA。
訊息緣由	我國全國藥物不良反應通報中心接獲數例疑似使用含 azathioprine 成分藥品，引起全血球低下 (pancytopenia) 而導致死亡之嚴重不良反應通報案例。
藥品安全有關資訊分析及描述	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Azathioprine 之活性代謝物會經由硫嘌呤甲基轉移酶 (Thiopurine methyltransferase, TPMT) 及 Nudix hydrolase 15 (此水解酶由 NUDT15 基因編碼) 兩種酵素，進行代謝及去活化作用。</li> <li>2. 全國藥物不良反應通報中心接獲數件疑似使用含 azathioprine 成分藥品導致全血球低下 (pancytopenia) 之不良反應通報，當中包含死亡及危及生命之案例，並有個案基因檢測結果顯示 NUDT15 基因表現型為弱代謝型 (poor metabolism)。</li> <li>3. 目前已知 TPMT 及 NUDT15 具基因多型性，其基因變異型與 azathioprine 代謝相關，而有關藥品基因體學相關文獻研究內容綜整如下： <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) TPMT 基因表現為弱代謝型者，發生於歐美及非裔族群之機率較高 (約 0.3%)，於東亞裔族群之發生機率較為罕見；NUDT15 基因表現為弱代謝型者，發生於東亞裔族群之機率約為 2% (具風險之基因變異頻率約為 9.8%)，於歐美族群中較為罕見 (&lt;1%)。</li> <li>(2) 此兩類基因多型性具有種族特異性，根據目前研究指出，TPMT 及 NUDT15 之酵素代謝基因型雖可於用藥前由基因檢測發現，卻無法辨識所有可能造成 azathioprine 不良反應或毒性之風險因素，故基因檢測仍無法取代定期進行全血球監測在臨床治療上之必要性。</li> </ol> </li> </ol>

◎ **食品藥物管理署說明：**

1. 考量國內曾接獲疑似使用含 azathioprine 成分藥品於體內缺乏 TPMT 或 NUDT15 酵素活性之病人，發生全血球低下 (pancytopenia) 不良反應之案例，經本署彙整國內、外相關資料進行整體性評估，評估結果為：我國含 azathioprine 成分藥品中文仿單應於「警語及注意事項」段落刊載 TPMT 缺乏、NUDT15 基因變異可能增加骨髓抑制風險，以及用藥期間應密切監測全血球之相關安全性資訊。
2. 為保障民眾用藥安全，本署已要求我國含 azathioprine 成分藥品許可證持有商辦理中文仿單變更，並發布此風險溝通表以提醒醫療人員注意相關風險。

◎ **醫療人員應注意事項：**

1. 先天性缺乏硫嘌呤甲基轉移酶 (TPMT) 活性之病人對 azathioprine 的骨髓抑制作用非常敏感；NUDT15 表現微弱代謝型者在亞裔族群中發生頻率較高，此類病人使用 azathioprine 治療時，可能會增加嚴重的骨髓抑制風險，並可能導致病人危及生命或死亡之後果。
2. 目前基因檢驗尚無法辨識出所有具嚴重毒性風險因子的病人，因此**在使用 azathioprine 時須密切監測病人之血球計數。**
3. 使用 azathioprine 期間，應特別監測血液毒性是否發生，必要時調降維持劑量以達到臨床反應所需之最低劑量。開始使用 azathioprine 的 8 週內，建議最少每週進行一次全血細胞監測（包含血小板），高劑量下或有嚴重腎臟/肝臟功能不全時更應密切進行測量，後可視情況逐漸減少測量頻率。使用 azathioprine 8 週後，建議每月進行一次全血細胞監測或者至少間隔不要超過 3 個月。
4. 血球計數一旦出現異常下降的徵兆，應立即中斷治療，因白血球與血小板在治療中斷後，仍可能會持續減少。

◎ **病人應注意事項：**

1. 曾有使用含 azathioprine 成分藥品發生嚴重不良反應之通報案例。若您為先天性硫嘌呤甲基轉移酶 (TPMT) 活性缺乏者，或已知 NUDT15 基因具變異者，或正在或即將合併使用其他免疫抑制藥品者，請於用藥前主動告知處方醫師。
2. 若您於使用含 azathioprine 成分藥品期間，出現疲倦、噁心嘔吐、喉嚨痛、發熱、發冷、口腔潰瘍、不正常出血或瘀血、呼吸急促，或任何疑似感染現象等癥候，請立即告知醫療人員或尋求醫療協助。
3. 若您對用藥有任何的疑問或疑慮，請諮詢醫療人員。

醫療人員或病人懷疑因為使用（服用）藥品導致不良反應發生時，請立即通報給衛生福利部所建置之全國藥物不良反應通報中心，並副知所屬廠商，藥物不良反應通報專線 02-2396-0100，網站：<https://adr.fda.gov.tw>；

<p>衛生福利部食品藥物管理署獲知藥品安全訊息時，均會蒐集彙整相關資料進行評估，並對於新增之藥品風險採取對應之風險管控措施。</p>
--------------------------------------------------------------------