

thiopurine 類成分藥品安全資訊風險溝通表

製表日期：114/9/16

本院現有品項：

成分名	醫令碼	商品名
Azathioprine	OIMU	IMURAN 50MG TAB

◎ 醫療人員應注意事項：

1. 孕期肝內膽汁鬱積症曾罕見地被通報與 azathioprine 治療相關。此風險被認為同樣適用於其他 thiopurine 類藥品，包括 mercaptopurine 及 tioguanine。
2. 相對於非藥物誘發之 ICP，在懷孕期間由 thiopurine 類藥品引發之 ICP 可能發生得更早，且可能對 ursodeoxycholic acid 治療沒有反應。停用 thiopurine 類藥品或調降劑量可能有助於改善肝功能。
3. 對於發生 ICP 的懷孕病人，建議監測其血中膽酸濃度以評估自發性早產(膽酸濃度 $\geq 40 \mu\text{mol/L}$)或死產(非空腹血清膽酸濃度 $\geq 100 \mu\text{mol/L}$)之風險。

安全資訊風險溝通表原文：

藥品成分	Thiopurine 類藥品，包含 azathioprine、mercaptopurine 及 tioguanine (thioguanine)。
藥品名稱及許可證字號	衛生福利部核准 thiopurine 類成分藥品許可證共 5 張(azathioprine 共 4 張、mercaptopurine 共 1 張)。 查詢網址： https://lmspiq.fda.gov.tw/web/DRPIQ/DRPIQLicSearch
適應症	● azathioprine：腎臟移植手術防止排斥作用的輔助療法、全身性紅斑狼瘡、重度風濕性關節炎、急慢性白血病。 ● mercaptopurine：急性白血病及慢性骨髓白血病。
藥理作用機轉	● azathioprine：為 mercaptopurine 的 imidazole 衍生物，在體內經 glutathione-S-transferase 快速分解成 mercaptopurine 和 methylnitroimidazole。其作用機轉包含釋出嘌呤類抗代謝物 mercaptopurine 及阻斷核酸生成步驟，阻止與免疫反應有關的細胞增生。 ● mercaptopurine：一種無活性的前驅藥物，可作為嘌呤拮抗劑 (purine antagonist)，但需經細胞攝取並在細胞內合成代謝為 thioguanine nucleotides (TGN)。TGN 可嵌入 DNA 和 RNA 造成細胞毒性。TGN 和其他 mercaptopurine 代謝物亦可抑制嘌呤合成以及嘌呤與核苷酸相互轉換。
訊息緣由	英國醫藥品管理局 (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, MHRA) 於 114 年 5 月 15 日針對 thiopurine 類藥品具有罕見的孕期肝內膽汁鬱積症 (intrahepatic cholestasis of pregnancy, ICP) 風險發布安全性資訊。 網址： https://www.gov.uk/drug-safety-update/thiopurines-and-intrahepatic-cholestasis-of-pregnancy
藥品安全有關資訊分析及描述	1. 從醫學文獻中的少數案例報告發現 thiopurine 類藥品具有發生 孕期肝內膽汁鬱積症 (ICP) 的風險。部分接受 azathioprine 與 mercaptopurine 治療的懷孕病人曾通報發生 ICP。由於 thiopurine 類藥品具有相似的代謝途徑，故此風險被認為適用於整類 thiopurine 類藥品(包括 azathioprine、mercaptopurine 及 tioguanine)。 2. Thiopurine 類藥品引發 ICP 的發生率被認為遠低於非 thiopurine 類藥品引發之 ICP，後者約每 150 例中發生 1 例。目前的案例報告主要來自於接受發炎性腸道疾病 (inflammatory bowel diseases, IBD) 治療或器官移植的病人。在許多案例中，相較於典型非藥物誘發之 ICP，與 thiopurines 治療相關之 ICP 在懷孕期間發生的時間更早，且部分病人的膽酸濃度在使用 ursodeoxycholic acid 後仍 無法下降；然而，亦有些病人於 停用 thiopurine 類藥品後，膽酸及肝功能有所改善。 3. 這些案例報告通常很嚴重，有些甚至導致胎兒死亡。早期診斷並停用 thiopurine 類藥品或調降劑量可能有助於減少對胎兒的不良

	影響。若確診為 ICP，應針對 thiopurine 類藥品用於治療孕婦既有疾病的重要效益、對母體的風險以及 ICP 對胎兒的影響進行全面性評估。
食品藥物管理署 風險溝通說明	◎ 食品藥物管理署說明： - 我國核准含 thiopurine 類藥品許可證共 5 張，成分包含 azathioprine 及 mercaptopurine，其中文仿單核准適應症分別為「腎臟移植手術防止排斥作用的輔助療法、全身性紅斑狼瘡、重度風濕性關節炎、急慢性白血病。」及「急性白血病及慢性骨髓白血病」，部分藥品之仿單未刊載懷孕期間肝內膽汁鬱積症相關安全性資訊。 - 本署現正評估是否針對該等成分藥品採取進一步風險管控措施。 ◎ 醫療人員應注意事項： 孕期肝內膽汁鬱積症曾罕見地被通報與 azathioprine 治療相關。此風險被認為同樣適用於其他 thiopurine 類藥品，包括 mercaptopurine 及 tioguanine。 - 相對於非藥物誘發之 ICP，在懷孕期間由 thiopurine 類藥品引發之 ICP 可能發生得更早，且可能對 ursodeoxycholic acid 治療沒有反應。停用 thiopurine 類藥品或調降劑量可能有助於改善肝功能。 - 應告知懷孕病人使用 thiopurine 類藥品可能的 ICP 風險，且對於 ICP 徵象及症狀應保持警覺，並於必要時照會病人的免疫治療處方醫師及肝膽專科醫師討論疑慮。 - 若病人發生孕期膽汁淤積症，建議進行個人化評估以確認適當的臨床處置，並考量持續用藥或停藥之臨床效益及風險。 - 對於發生 ICP 的懷孕病人，建議監測其血中膽酸濃度以評估自發性早產(膽酸濃度$\geq 40 \mu\text{mol/L}$)或死產(非空腹血清膽酸濃度$\geq 100 \mu\text{mol/L}$)之風險。 ◎ 病人應注意事項： - Thiopurine 類藥品(包含 azathioprine 和 mercaptopurine)可能具有發生孕期肝內膽汁鬱積症的罕見風險。若您於懷孕期間用藥後出現膽汁淤積症相關症狀，包括無皮疹的劇烈搔癢、噁心及食慾不振等，請立即尋求醫療協助。 - 請遵循醫囑用藥。除非您的處方醫師建議，否則不應自行停藥。 - 若對於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（全國藥物不良反應通報中心：專線 02-2396-0100，網站 https://adr.fda.gov.tw）；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。