|  |  |
| --- | --- |
| thiopurine類成分藥品安全資訊風險溝通表 | |
| 製表日期：114/6 | |
| 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：**  1. 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。** 2. 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：**  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. 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。 4. 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。 5. 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≧ 40 μmol/L)或死產(非空腹血清膽酸濃度≧ 100 μmol/L)之風險。  * **病人應注意事項**：  1. 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。 2. 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。 3. 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。 |