



# 藥訊

Ten-Chan Medical group

健康、真愛、天成心

出版單位：藥劑科  
聯絡電話：  
4629292-22525

期別 No.11108

## Azathioprine 成分藥品安全資訊

黃于珊 藥師

### 前言

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。

### 藥品安全有關資訊分析及描述

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。
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)。

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：

(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（<1%）。

(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。

### **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。