

## 含 azathioprine 成分藥品之中文仿單修訂內容

### ➤ 「警語及注意事項」段落（應包含下列內容）：

#### 監測

使用 azathioprine 有潛在的危險性，只有病人於接受治療期間能隨時監測毒性反應，才可使用 azathioprine。

應特別注意監測血液毒性反應，並調降維持劑量以達到臨床反應所需之最低劑量。使用 azathioprine 的最初 8 個星期中，建議最少每星期做一次全血細胞計數（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，建議每月做一次全血細胞計數或者至少間隔不要超過三個月。血球計數一出現異常下降的徵兆，便應立即中斷治療，因白血球與血小板在治療中斷後，仍可能會持續減少。

應告知接受 azathioprine 治療之病人，在有任何感染現象，無預期瘀傷或出血、骨髓抑制情形出現時應立即告訴醫生。

#### 基因多型性

基因檢測無法取代定期全血球監測在臨床治療上之必要性，故在使用 azathioprine 治療期間，應密切監測血球計數與相關毒性反應。

#### ● 硫嘌呤甲基轉移酶 (Thiopurine methyltransferase, TPMT)

先天性缺乏硫嘌呤甲基轉移酶 (Thiopurine methyltransferase, TPMT) 的病人，對 azathioprine 的骨髓抑制作用非常敏感，隨著 azathioprine 開始治療則易於發展為快速骨髓抑制。若同時併用抑制 TPMT 的藥物如 olsalazine、mesalazine 或 sulfasalazine 時可能會使情況惡化。且有 6-mercaptopurine (6-MP, azathioprine 的活性代謝物) 併用其他細胞毒性藥物的報告指出，降低 TPMT 活性與次發性血癌及脊髓發育不全可能有關。部分實驗室可提供 TPMT 活性缺乏之檢測，但這些檢驗無法辨識出所有具嚴重毒性風險的病人，因此仍必須密切監測血球計數。當與其他主要或次要毒性為骨髓抑制之藥品合併使用時，建議須降低 azathioprine 之使用劑量。

- NUDT15 基因變異型

NUDT15 基因變異導致 NUDT15 酶功能喪失的病人，使用 azathioprine 治療可能增加嚴重甚至危及生命的骨髓抑制風險，曾有相關死亡案例。在亞裔族群中，此基因突變的頻率較高，因此亞裔病人骨髓抑制的風險較高。不過，基因檢測結果只是顯示風險的可能性高低，不能取代病人的血球計數，不管是否有做基因檢測，皆須密切監測病人之血球計數。

➤ 「藥物動力學特性」段落（應包含下列內容）：

代謝

- 硫嘌呤甲基轉移酶 (Thiopurine methyltransferase, TPMT)

TPMT 的活性與紅血球 6-MP 衍生的硫鳥糞嘌呤核苷酸濃度成反比，硫鳥糞嘌呤核苷酸的濃度愈高，白血球與嗜中性白血球數量的降幅就愈大。缺乏 TPMT 的人，具有細胞毒性的硫鳥糞嘌呤核苷酸濃度，將升得非常高。

基因型定型測試可測定病人的對偶基因型。目前 95%的人因為具有 TPMT\*2、TPMT\*3A 與 TPMT\*3C 這三個對偶基因，因此 TPMT 的活性較低。約 0.3% (1:300) 的病人，TPMT 基因上有兩個對偶基因不具功能（缺乏同型合子），酶的活性極低，甚至無法測得活性；約 10%的病人具有一個 TPMT 對偶基因不具功能（異型合子），因而 TPMT 的活性居中或低下；90%的人具有兩個功能性對偶基因，因此 TPMT 的活性正常；而約有 2%的人，TPMT 的活性非常高。表現型測試可測定紅血球內的巯基嘌呤核苷酸 (thiopurine nucleotide) 濃度或 TPMT 的活性，可傳達一些訊息。

- NUDT15 基因變異型

近期研究顯示導致 NUDT15 酶功能喪失的 NUDT15 基因變異型 NUDT15 c.415C>T [p.Arg139Cys]（或稱為 NUDT15 R139C [rs116855232]）與 thiopurine-mediated 的毒性（例如白血球減少症和禿頭）之間存在很強的關聯性。NUDT15 c.415C>T 基因變異的頻率具有種族差異性，在東亞人中為 9.8%、在西班牙裔中為 3.9%、在歐洲人中為 0.2%、在非洲人中為 0.0%，表明亞洲族群的風險較高。帶有 NUDT15 基因變異同型合子（NUDT15 T 危險對偶基因）的病人發生 thiopurine 毒性的風險超越 C 同型合子。