

Carbimazole 及 methimazole 成分藥品安全性探討

劉好庭、曾昱婷、黃薇伊、陳文雯
財團法人藥害救濟基金會 全國藥物不良反應通報中心

前言

Carbimazole 及 methimazole (thiamazole) 同屬於 thionamide 類甲狀腺激素合成抑制藥品，臨床用於治療甲狀腺亢進。Carbimazole 為 methimazole 前驅藥物，其主要作用為抑制甲狀腺激素合成過程中碘離子的有機化和偶合反應，進而減少 triiodothyronine (T3) 及 thyroxine (T4) 的生成，且不會影響已存在於甲狀腺或血液循環中的甲狀腺激素之活性，也不干擾口服或注射甲狀腺激素的作用¹。衛生福利部核准含 carbimazole 成分藥品製劑許可證共 2 張，核准含 methimazole 成分藥品製劑許可證共 12 張，皆為口服製劑，核准適應症為「甲狀腺機能亢進、甲狀腺中毒症、白色陀氏病、甲狀腺手術前治療基礎新陳代謝過高。」及「由於甲狀腺機能亢進引起之疾患如巴西多氏病、甲狀腺腫、甲狀腺炎、甲狀腺手術前後。」²。

Carbimazole 及 methimazole 可能造成的常見不良反應有皮疹、蕁麻疹、噁心嘔吐、味覺異常、關節疼痛或關節炎等，其他少見但嚴重的副作用則有顆粒性白血球缺乏症、再生性不良性貧血等與骨髓抑制相關之症狀¹。近期歐洲醫藥管理局 (EMA) 及瑞士藥品管理局 (Swissmedic) 先後於 2019 年 1 月及 4 月發佈含 carbimazole

及 methimazole 成分藥品可能具有導致「胎兒先天性畸形」及「急性胰臟炎」風險之安全性資訊與相關行政措施^{3,4}。有鑒於 carbimazole 或 methimazole 藥品可能具上述安全性疑慮，全國藥物不良反應通報中心針對國內之藥品不良反應通報資料進行分析並回顧各國文獻資料，以了解國內使用 carbimazole 及 methimazole 成分藥品之相關風險。

國內不良反應通報案件分析

經搜尋全國藥物不良反應通報系統資料庫，統計至 2019 年 11 月 30 日止，通報中心共接獲 252 件疑似因使用含 carbimazole 成分藥品引起不良反應之通報案例。所有通報案件中，男性佔 22.2% (56 例)，女性佔 77.8% (196 例)，年齡中位數為 42 歲，年齡範圍介於 14-94 歲 (如表一)。Carbimazole 成分藥品通報案件之不良反應後果含死亡案 1 例，該案為 78 歲女性，通報懷疑使用 carbimazole 及 colchicine 後造成之顆粒性白血球減少，死亡原因為敗血性休克。另有危及生命案 6 例，通報不良反應症狀包含血小板低下、顆粒性白血球減少及急性肝炎等。導致病人住院或延長病人住院時間案 30 例，其他具重要臨床意義之嚴重不良反應案 45 例。所有通報案件症狀進

一步以 Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) 分類，總計有 283 筆。其器官系統 (system organ of class, SOC) 分佈以 skin and subcutaneous tissue disorders 為最多，共有 188 筆，佔所有症狀筆數 66.4%，詳如表二及圖一。

此外，統計至 2019 年 11 月 30 日止，通報中心共接獲 480 件疑似因使用含 methimazole 成分藥品引起不良反應之通報案例。所有通報案件中，男性佔 24.6% (118 例)，女性佔 75.4% (362 例)，年齡中位數為 43 歲，年齡範圍介於 14-96 歲 (如表一)。Methimazole 成分藥品通報案件之不良反應後果含死亡案 5 例及危及生命案 12 例，上述案例皆通報血液相關不良

反應，死亡及危及生命原因皆為嚴重感染及相關併發症。另有導致病人住院或延長病人住院時間案 77 例，其他具重要臨床意義之嚴重不良反應案 79 例。所有通報案件症狀依 MedDRA 分類，總計有 504 筆。其器官系統分佈以 skin and subcutaneous tissue disorders 為最多，共有 293 筆，佔所有症狀筆數 58.1%，詳如表三及圖二。

而就本文探討之致畸胎風險及急性胰臟炎不良反應，在國內不良反應通報案件中未接獲有關孕婦使用 carbimazole 或 methimazole 成分藥品後通報胎兒先天性畸形案例或其他任何不良反應，亦未接獲有關使用 carbimazole 或 methimazole 成分藥品後發生胰臟炎及其相關症狀之通報。

表一、不良反應通報個案之基本資料及不良反應後果分析

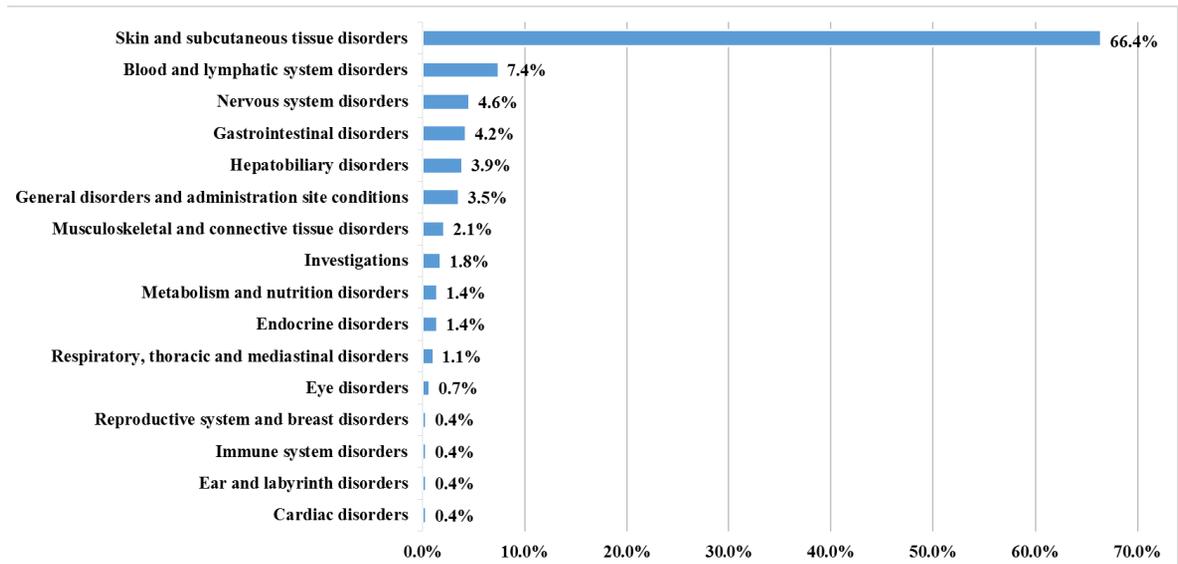
通報個案基本資料及不良反應後果	Carbimazole 案件數 (%)	Methimazole 案件數 (%)
性別		
男	56 (22.2)	118 (24.6)
女	196 (77.8)	362 (75.4)
年齡 (歲)		
中位數 (範圍)	42 (14- 94)	43 (14- 96)
不良反應後果		
死亡	1 (0.4)	5(1.0)
危及生命	6 (2.4)	12 (2.5)
導致病人住院或延長住院時間	30 (11.9)	77 (16.0)
其他嚴重不良反應 (具重要臨床意義之事件)	45 (17.8)	79 (16.5)
非嚴重不良反應	170 (67.5)	307 (64.0)
總數	252 (100)	480 (100)

表二、Carbimazole 通報案件之不良反應症狀 (N=283)

不良反應之器官分類 / 症狀	N	不良反應之器官分類 / 症狀	N
Blood and lymphatic system disorders	21	Immune system disorders	1
Agranulocytosis	10	Urticaria	1
Febrile neutropenia	2	Investigations	5
Leukopenia	5	Alanine aminotransferase increased	1
Neutropenia	1	Hepatic enzyme increased	2
Pancytopenia	2	Weight decreased	1
Thrombocytopenia	1	White blood cell count decreased	1
Cardiac disorders	1	Metabolism and nutrition disorders	4
Tachycardia	1	Decreased appetite	3
Ear and labyrinth disorders	1	Increased appetite	1
Vertigo	1	Musculoskeletal and connective tissue disorders	6
Endocrine disorders	4	Arthralgia	3
Goitre	1	Muscle spasms	1
Hyperthyroidism	3	Myositis	1
Eye disorders	2	Neck mass	1
Eye swelling	1	Nervous system disorders	13
Ocular hyperaemia	1	Dizziness	7
Gastrointestinal disorders	12	Headache	5
Abdominal pain upper	1	Hypoxic-ischaemic encephalopathy	1
Diarrhoea	2	Reproductive system and breast disorders	1
Dysphagia	1	Dysmenorrhoea	1
Faeces discoloured	1	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	3
Flatulence	2	Oropharyngeal pain	3
Gastrooesophageal reflux disease	1	Skin and subcutaneous tissue disorders	188
Nausea	3	Acne	1
Vomiting	1	Alopecia	5
General disorders and administration site conditions	10	Angioedema	2
Application site pruritus	1	Laryngeal oedema	1
Febrile neutropenia	1	Pruritus	74
Nodule	1		

不良反應之器官分類 / 症狀	N	不良反應之器官分類 / 症狀	N
Oedema peripheral	1	Pruritus generalised	3
Pyrexia	6	Rash	73
Hepatobiliary disorders	11	Rash generalised	1
Hepatitis	1	Rash maculo-papular	1
Hepatitis acute	1	Rash papular	1
Hepatitis cholestatic	2	Rash pruritic	10
Hyperbilirubinaemia	1	Skin irritation	1
Jaundice	5	Urticaria	15
Jaundice cholestatic	1		

註：由於評估乃根據通報個案中之所有藥物與症狀配對，因此單一個案可能有一個以上的評估相關性結果。



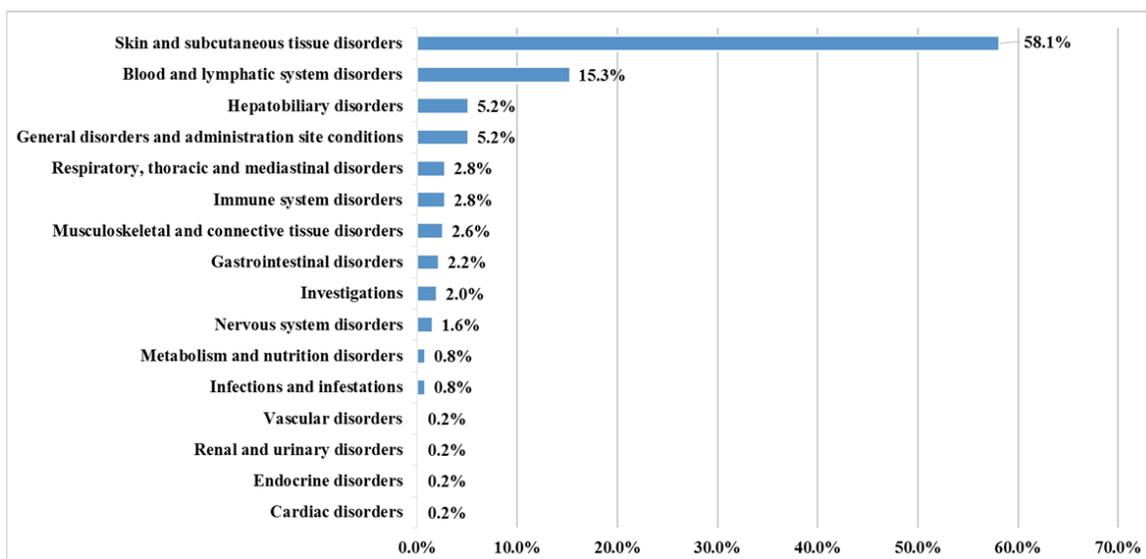
圖一、Carbimazole 通報案件不良反應症狀依器官系統分類 (SOC) 之分布

表三、Methimazole 通報案件之不良反應症狀 (N=504)

不良反應之器官分類 / 症狀	N	不良反應之器官分類 / 症狀	N
Blood and lymphatic system disorders	77	Investigations	10
Agranulocytosis	30	Alanine aminotransferase abnormal	1
Aplastic anaemia	2	Alanine aminotransferase increased	3
Febrile neutropenia	13	Blood creatine phosphokinase increased	1
Leukopenia	12	Hepatic enzyme increased	2
Neutropenia	10	Liver function test abnormal	2
Neutrophilia	1	White blood cell count decreased	1
Pancytopenia	6	Metabolism and nutrition disorders	4
Thrombocytopenia	3	Decreased appetite	3
Cardiac disorders	1	Hypoglycaemia	1
Torsade de pointes	1	Musculoskeletal and connective tissue disorders	13
Endocrine disorders	1	Arthralgia	5
Hypothyroidism	1	Back pain	1
Gastrointestinal disorders	11	Lupus-like syndrome	1
Abdominal pain	1	Muscle spasms	1
Abdominal pain upper	1	Muscular weakness	2
Mouth ulceration	1	Myalgia	3
Nausea	4	Nervous system disorders	8
Oropharyngeal pain	1	Dizziness	2
Vomiting	3	Headache	3
General disorders and administration site conditions	26	Hypoaesthesia	1
Asthenia	1	Seizure	1
Chills	1	Tremor	1
Discomfort	1	Renal and urinary disorders	1
Face oedema	1	Chromaturia	1
Febrile neutropenia	2	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	14
Malaise	1	Cough	1
Oedema	2	Dry throat	1
Oedema peripheral	3	Dyspnoea	4
Pyrexia	14	Oropharyngeal pain	6
Hepatobiliary disorders	26	Pharyngeal oedema	1
Drug-induced liver injury	1	Respiratory failure	1

不良反應之器官分類 / 症狀	N	不良反應之器官分類 / 症狀	N
Hepatic function abnormal	2	Skin and subcutaneous tissue disorders	293
Hepatitis	6	Alopecia	2
Hepatitis acute	6	Angioedema	3
Hepatitis B	1	Blister	1
Hepatotoxicity	2	Drug eruption	1
Jaundice	7	Erythema	1
Liver disorder	1	Genital ulceration	1
Immune system disorders	14	Pigmentation disorder	1
Angioedema	1	Pruritus	71
Dermatitis allergic	1	Pruritus generalised	7
Eyelid oedema	1	Rash	121
Hypersensitivity	3	Rash erythematous	4
Insulin autoimmune syndrome	1	Rash generalised	8
Urticaria	7	Rash macular	1
Infections and infestations	4	Rash maculo-papular	2
Necrotising fasciitis	1	Rash pruritic	23
Oral candidiasis	1	Skin swelling	1
Peritonsillar abscess	1	Urticaria	44
Septic shock	1	Urticaria chronic	1
		Vascular disorders	1
		Shock	1

註：由於評估乃根據通報個案中之所有藥物與症狀配對，因此單一個案可能有一個以上的評估相關性結果。



圖二、methimazole 通報案件不良反應症狀依器官系統分類 (SOC) 之分布

安全性資訊討論

甲狀腺亢進是孕婦常見的內分泌相關疾病之一，在妊娠期間若未妥善治療甲狀腺異常將提高胎兒早產、子癲前症 (preeclampsia) 等風險⁵。孕婦之藥物治療選擇包含 propylthiouracil 或 carbimazole 或 methimazole。此三項藥品皆屬於 thionamide 類甲狀腺激素合成抑制劑。目前已有許多流行病學研究探討關於孕婦使用這類抗甲狀腺藥品造成的胎兒先天性畸形風險。在一篇丹麥的族群研究中，母親於第一孕期接觸抗甲狀腺藥品比起懷孕期間未接觸藥品者，其小孩先天性缺陷盛行率較高 (propylthiouracil, 8.0% ; carbimazole/methimazole, 9.1% ; carbimazole/methimazole 和 propylthiouracil, 10.1% ; 曾使用抗甲狀腺藥品而孕期末使用者, 5.4% ; 從未使用抗甲狀腺藥品者, 5.7% ; $P < 0.001$)⁶。妊娠期間使用含 carbimazole 或 methimazole 成分所造成的胎兒畸形可能表現在胎兒不同器官系統上，包括神經系統、循環系統和消化系統等，目前已知包含先天性皮膚發育不全、後鼻孔閉鎖、臍膨出、食道閉鎖等畸胎症狀。在一篇探討孕婦使用 methimazole/carbimazole 或 propylthiouracil 造成胎兒先天性畸形的 12 篇文獻之統合分析中，妊娠期間使用 methimazole (或 carbimazole) 比起未接受抗甲狀腺藥品者會提高先天性畸胎的風險 (odds ratio(OR), 1.88 ; 95%CI, 1.33-2.65) ，比起使用 propylthiouracil 治療者亦有較高風險 (OR, 1.90 ; 95%CI, 1.30-2.78) 導致胎兒先天性畸形⁷。另有一篇韓

國研究顯示，在第一孕期接受 carbimazole (或 methimazole) 藥品治療，累積高劑量 (>495 mg) 比起低劑量 (1 至 126 mg) 造成畸胎風險更高 (adjusted OR, 1.87 ; 95%CI, 1.06-3.30) ，此研究亦發現在第一孕期甚至在懷孕之前的三個月內將 methimazole 轉換為 propylthiouracil 治療並無法下降胎兒畸胎的風險⁸。

針對使用含 carbimazole 及 methimazole 成分藥品造成的胰臟炎風險，目前除了 EMA 與 Swissmedic 發布關於急性胰臟炎之安全資訊外，尚未有其他國家對於該不良反應發布相關之警訊及行政措施。目前該風險所知文獻大多為案例報告，整理詳如表四，尚未有相關之大型流行病學研究⁹⁻¹⁶。綜觀這些案例報告以亞洲人為多數，所引起之急性胰臟炎可能在使用藥品 1 週至 1 個月後才發生胰臟炎，症狀大多在停藥後能夠緩解，但若再次給藥，復發急性胰臟炎的時間間隔會變短，可在數小時之內發生。目前推測造成胰臟炎機轉可能與該類藥品引起的自體免疫反應相關，但仍未有確切定論。

表四、使用 carbimazole 或 methimazole 藥品引起急性胰臟炎之案例報告

作者	地區	病人基本資料	懷疑藥品 / 適應症	發生時間 (天)	併用藥品	治療時間 (天)	是否再次投藥
Manabu Taguchi ⁹ , 1999	日本	66 歲女性	Carbimazole 45 mg daily /Graves' disease	21 天	不知	11 天	是。病人症狀好轉後，再次投藥當天第 2 劑量後 3 小時，再度發生相關症狀。
Monica Marazuella ¹⁰ , 2002	西班牙	33 歲女性	Carbimazole 45 mg daily /Graves' disease	30 天	無	3 天	是。暫時停藥後 7 天，再次給藥 24 小時後再度發生急性胰臟炎。
Chiaw Ling Chng ¹¹ , 2011	新加坡	70 歲亞洲女性	Carbimazole 30 mg daily /Graves' disease	14 天	Nifedipine Propranolol	60 天	無。
Albin Abraham ¹² , 2012	美國	80 歲女性 (高加索人種)	Methimazole 10mg /hyperthyroidism	30 天	Aspirin	4 天	無。
Mei Yang ¹³ , 2012	中國	18 歲女性	Methimazole 20mg daily /Graves' disease	4 天	不知	不知	是。2 年後，投藥了 4 次，每次使用後皆發生相關不良反應症狀。
Jung Hwa Jung ¹⁴ , 2014	韓國	51 歲韓國男性	Methimazole 20mg /Graves' disease	14 天	Bisoprolol, Aspirin	2 天	是。暫時停藥後 42 小時，再次給藥 5 小時後再度發生急性胰臟炎。
Katrina Agito ¹⁵ , 2015	美國	51 歲女性 (高加索人種)	Methimazole 10mg /subclinical hyperthyroidism	21 天	不知	2 天	是。停藥後一年使用，用藥 5 天發生胰臟炎。
Itsuka Kikuchi ¹⁶ , 2018	日本	76 歲日本女性	Methimazole 10mg /Graves' disease	24 天	Potassium iodide	3 天	無。

結語與建議

我國不良反應通報資料庫雖尚未接獲有關使用 carbimazole 或 methimazole 藥品導致胎兒先天性畸胎之通報，然目前流行病學資料已有充分證據顯示於第一孕期使用 carbimazole 或 methimazole 藥品可能增加胎兒先天性畸形風險，國外（如美國 FDA）仿單則已刊載孕婦需於第一孕期考慮是否選擇其他療法或以最低有效劑量給予此成分藥品與胎兒先天性畸形風險說明。故建議醫師或相關醫事人員在處方含 carbimazole 或 methimazole 成分藥品於懷孕婦女前應審慎評估其臨床效益與風險。患有甲狀腺機能亢進之懷孕婦女應接受充分治療以避免母體或胎兒發生嚴重的併發症，並與醫師詳細討論疾病治療方針，密切接受身體狀況的監測。

而針對 carbimazole 或 methimazole 藥品導致急性胰臟炎之安全性資料，至今尚無相關之大型流行病學研究，僅有少數案例報告，國內目前亦未接獲使用含 carbimazole 或 methimazole 藥品造成急性胰臟炎之通報案件。然考量急性胰臟炎屬於可能危及生命之嚴重不良反應，且一些案例報告顯示曾使用 methimazole、carbimazole 後發生急性胰臟炎者，再次投藥後可能導致急性胰臟炎於短時間內復發，故提醒處方醫師或相關醫事人員及用藥民眾，如因使用 carbimazole 或 methimazole 後，出現疑似急性胰臟炎相關的臨床表現，需警覺相關不良反應或有可能與所使用藥物有關聯，宜及早處置以維護用藥安全。

參考文獻

1. Product Information: METHIMAZOLE oral tablet, methimazole oral tablet, Taiwan Biotech CO., LTD, Taoyuan TW.
2. 西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢. <http://www.fda.gov.tw/MLMS/H0001.aspx>
3. European Medicines Agency: PRAC recommendations on signals. EMA/PRAC/826440/2018
4. https://www.swissmedic.ch/swissmedic/en/home/humanarzneimittel/market-surveillance/health-professional-communication--hpc-/dhpc-neo-mercazole_carbimazol.html
5. Männistö T, Mendola P, Grewal J, et al. Thyroid Diseases and Adverse Pregnancy Outcomes in a Contemporary US Cohort. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(7):2725-2733. doi:10.1210/jc.2012-4233
6. Andersen SL, Olsen J, Wu CS, et al. Birth defects after early pregnancy use of antithyroid drugs: a Danish nationwide study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(11):4373-4381. doi:10.1210/jc.2013-2831
7. Song R, Lin H, Chen Y, et al. Effects of methimazole and propylthiouracil exposure during pregnancy on the risk of neonatal congenital malformations: A meta-analysis. *PLoS One.* 2017;1-18.
8. Seo GH, Kim TH, Chung JH. Antithyroid Drugs and Congenital Malformations: A Nationwide Korean Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2018;168(6):405-413. doi:10.7326/M17-1398
9. Taguchi M, Yokota M, Koyano H, et al. Acute pancreatitis and parotitis induced by methimazole in a patient with Graves' disease. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1999;51(5):667-670.
10. Marazuela M, Sanchez de Paco G, Jimenez I, et al. Acute pancreatitis, hepatic cholestasis,

and erythema nodosum induced by carbimazole treatment for Graves' disease. *Endocr J*. 2002;49(3):315-318.

11. Chng CL, Kek PC, Khoo DH. Carbimazole-induced acute pancreatitis and cholestatic hepatitis. *Endocr Pract*. 2011;17(6):960-961
12. Abraham A, Raghavan P, Patel R, et al. Acute pancreatitis induced by methimazole therapy. *Case Rep Gastroenterol*. 2012;6(2):223-231. doi:10.1159/000338652
13. Yang M, Qu H, Deng H-C. Acute pancreatitis induced by methimazole in a patient with Graves' disease. *Thyroid*. 2012;22(1):94-96. doi:10.1089/thy.2011.0210
14. Jung JH, Hahm JR, Jung J, et al. Acute pancreatitis induced by methimazole treatment in a 51-year-old korean man: a case report. *J Korean Med Sci*. 2014;29(8):1170-1173. doi:10.3346/jkms.2014.29.8.1170
15. Agito K, Manni A. Acute Pancreatitis Induced by Methimazole in a Patient With Subclinical Hyperthyroidism. *J Investig Med high impact case reports*. 2015;3(2):2324709615592229. doi:10.1177/2324709615592229
16. Kikuchi I, Miyata N, Yoshimura Y, et al. Methimazole-induced acute pancreatitis : a case report. *Clin J Gastroenterol*. 2018;0(0):0. doi:10.1007/s12328-018-0926-5