

衛署藥輸字第 023086 號  
衛署藥輸字第 022043 號  
衛署藥輸字第 022044 號

## 普樂可復® 膠囊 0.5 毫克，1 毫克，5 毫克

### Prograf® Capsules 0.5 mg, 1 mg, 5 mg

(Tacrolimus)

儲存方法：避免受潮，儲存於 30°C 以下，打開後請儲存於乾燥處。  
使用期限：標示於外盒（製造後 3 年）

#### 【警告】

- (1) 給予本藥可能會造成因嚴重的不良反應（腎臟衰竭，心臟衰竭，感染症，全身痙攣，意識障礙，腦梗塞，血栓性微血管障礙，全血球減少症等）而有致死的可能，故在緊急時要有能充分處置的醫療設備，及要由對本藥有充分知識和經驗的醫師來使用。
- (2) 對器官移植給予本藥時，必須在精通免疫抑制療法及移植病人的主治醫師指導下給藥。
- (3) 曾經觀察到用藥錯誤，包括不小心的、無意的、不受監督的替換 tacrolimus 的速效劑型或持續性藥效劑型。這已引起嚴重的不良事件，包括移植排斥反應或其他副作用，後者可能是 tacrolimus 的暴露量不足或過多造成的結果。病人應以相當的每日劑量，保持單一的 tacrolimus 劑型；只有在移植專科醫師的密切監督下，才可以改變劑型或療法(見用法用量)。

#### 【禁忌（以下病人不可給藥）】

- (1) 對本藥任何成分有過敏症的病史者
- (2) 正在使用 ciclosporin 或 bosentan 的病人（參考「藥物交互作用」項目）
- (3) 保鉀型利尿劑給藥中的病人（參考「重要的注意事項」及「藥物交互作用」項目）

#### 【成分・性狀】

##### 1. 成分

	成分・含量	膠囊實體中含有	賦形劑
Prograf capsules 0.5 mg	每一膠囊中含有 0.51 mg 的 tacrolimus 水合物 (tacrolimus 0.5 mg)	Ferric ironoxide-Yellow Titanium dioxide Gelatin	Hypromellose, Lactose Monohydrate, Croscarmellose Sodium,
Prograf capsules 1 mg	每一膠囊中含有 1.02 mg 的 tacrolimus 水合物 (tacrolimus 1 mg)	Titanium dioxide Gelatin	Magnesium Stearate
Prograf capsules 5 mg	每一膠囊中含有 5.1 mg 的 tacrolimus 水合物 (tacrolimus 5 mg)	Ferric ironoxide-Red Gelatin Titanium dioxide	

##### 2. 製劑性狀

	劑型	顏色	號碼	重量	識別碼
--	----	----	----	----	-----

Prograf capsules 0.5 mg	硬膠囊	淡黃色	5 號	約 93 mg	田 607
Prograf capsules 1 mg	硬膠囊	白色	5 號	約 93 mg	田 617
Prograf capsules 5 mg	硬膠囊	灰紅色	4 號	180 mg	田 657

### 【適應症】

肝腎移植之第一線用藥或肝腎移植 ciclosporin 無效之第二線用藥，心臟移植之第二線用藥，心臟移植之第一線用藥。

### 【用法・用量】

本藥須由醫師處方使用

#### 腎臟移植

通常移植前 2 天，口服 tacrolimus 一天兩次，一次 0.15 mg/kg。手術後初期，口服 tacrolimus 一天兩次，一次 0.15mg/kg。然後逐漸減量至維持劑量一次 0.06 mg/kg，一天兩次為標準，但可依病人症狀適當地調整。

#### 肝臟移植

通常初期口服 tacrolimus 一天兩次，一次 0.15 mg/kg。然後逐漸減量至維持劑量 0.10 mg/kg/天為標準，但可依病人症狀適當地調整。

#### 心臟移植

通常初期口服 tacrolimus 一天兩次，一次 0.03~0.15 mg/kg。若是排斥反應出現後才開始給予本藥時，通常口服 tacrolimus 一天兩次，一次 0.075~0.15 mg/kg。劑量依病人症狀可適當地調整，如果病人狀況穩定後，可慢慢減量維持在有效的最低劑量。

本藥口服給藥時的吸收不定，因病人不同而有個人差異，所以為了防止因高血中濃度時的可能不良反應、以及血中濃度低時引起的排斥反應及移植植物對宿主疾病，可依據病人的狀況監測血中濃度，參考血中濃度谷值（trough level）來調整給藥劑量。特別是移植之後或是開始給藥之後，可常測量血中濃度，若血中trough濃度長時間超過20 ng/mL時，則易產生不良反應，要注意。

#### <用法・用量的使用注意事項>

- （1）因為在持續高血中濃度時，可能發生腎功能不全，所以在投予大約 12 小時後儘可能地將血中濃度維持在 20 ng/mL 或以下。
- （2）和其他免疫抑制劑併用時，可能有過度的免疫抑制，要注意。特別是當器官移植要使用三、四種免疫抑制劑的多重藥物合併治療時，本藥的起始劑量應根據移植病人的狀況與其他併用免疫抑制劑的種類和劑量加以調整（有些病例可將其設定成低劑量）。
- （3）在有肝功能不全或有腎功能不全的病人，為了防止不良反應的發生，要定期測量血中濃度，調整投與量。

### 【使用上的注意事項】

#### 1. 慎重給藥（對以下之病人應慎重給藥）

- (1) 肝功能不全病人[因其藥物代謝功能降低，本藥血中濃度可能上昇]
- (2) 有腎功能不全的病人[有使腎功能不全惡化的可能性]
- (3) 高齡者(參考「對高齡者之的給藥」)
- (4) 有感染症的病人[感染症有惡化的可能性]

#### 2. 重要的注意事項

- (1) 因腎功能不全的發生率高（參考「不良反應」項目），故應常做臨床實驗檢查（肌酸酐、BUN、肌酸酐廓清率，尿中 NAG，尿中  $\beta_2$ -microglobulin 等）。特別是在治療初期，要特別注意這些現象。
- (2) 因高鉀血症可能發生，故應常監測血清鉀值，應避免同時併用保鉀型利尿劑（spironolactone、potassium canrenoate、triamterene）或攝取過多的鉀。
- (3) 高血糖、尿糖等胰臟功能不全的發生率高（參考「不良反應」項目），故應常做臨床實驗檢查（血液檢查、空腹時血糖、澱粉酶、尿糖等），或採取適當的措施。特別是在治療初期應注意。
- (4) 因為投與本藥曾觀察到心臟衰竭、心律不整、狹心症、心肌梗塞、心肌功能不全（包含心臟功能低下、心室肥大）等，故使用時要做心電圖、心臟超音波、胸部 X 光檢查及其他檢查，詳細觀察病人狀態。
- (5) 因可能發生高血壓，故應定期測量血壓。萬一血壓升高，應採取適當的措施例如降血壓治療。
- (6) 要注意避免感染症的發生或惡化。
- (7) 過度的免疫抑制可能增加感染的易感性及產生淋巴瘤及其他惡性腫瘤，必須注意。
- (8) B 型肝炎病毒帶原者若接受免疫抑制劑，可能由於 B 型肝炎病毒再活化而肝炎發作。並且，報告指出，B 型肝炎表面抗原（HBs）陰性病人若開始免疫抑制劑治療，可能由於 B 型肝炎病毒再活化而肝炎發作。此外，C 型肝炎病毒帶原者開始免疫抑制劑治療後，C 型肝炎可能會惡化。當本藥用於肝炎病毒帶原者時，應採取措施，例如監測肝功能試驗值及肝炎病毒標記，來注意 B 型肝炎病毒再活化或 C 型肝炎惡化顯示的徵候和症狀的發展。
- (9) 使用本藥可減少腎上腺皮質素的維持劑量，但仍應小心觀察腎上腺皮質素不良反應的發生。
- (10) 若發生移植對宿主疾病時，要儘速地展開治療。在已經投與 ciclosporin 的病例，應儘快決定是否繼續治療，若是不適合，則立即中止使用 ciclosporin 並轉換為本藥。

### 3. 藥物交互作用

本藥主要由 CYP3A4 代謝酵素代謝（見藥物動態）

#### (1) 併用禁忌（不可併用）

藥物	臨床症狀/處置方法	作用機轉/危險因子
活疫苗 冷凍乾燥弱毒性活麻疹疫苗 冷凍乾燥弱毒性活風疹疫苗 口服活脊髓灰質炎疫苗等	在類似藥的免疫抑制下，有病人接種活疫苗而發生感染症狀的報告。	免疫抑制作用有增加發生症狀的可能性。
ciclosporin (Sandimmun、Neoral)	曾有 ciclosporin 的血中濃度上昇、不良反應增強的報告 <sup>1)</sup> 。由 ciclosporin 轉換為本藥時，應從 ciclosporin 的最後投與起經過 24 小時以上才可開始投與本藥。	本藥和 ciclosporin 皆由 CYP3A4 代謝，併用時會競爭性的阻礙 ciclosporin 的代謝。
Bosentan (Tracleer)	會造成 bosentan 的血中濃度上昇，有可能發生 bosentan 的不良反應。同時本藥的血中濃度有可能變動。	本藥和 bosentan 皆由 CYP3A4 代謝，併用時 bosentan 的血中濃度有可能上昇。Bosentan 由此酵素代謝外，同時會誘導此酵素。併用時，本藥的血中濃度有變動的可能性。
保鉀型利尿劑 Spironolactone (Aldactone-A, Almatol) Potassium canrenoate (Soldactone) Triamterene (Triteren)	高鉀血症可能發生。	本藥和該等藥物的不良反應會相互地增強。

(2) 併用注意 (與下列藥物併用上之注意)

藥物	臨床症狀・處置方法	作用機轉・危險因子
抗生素 Erythromycin、Josamycin、 Clarithromycin Azole 抗黴菌劑 Itraconazole、Fluconazole、 Voriconazole 等 鈣離子拮抗劑 Nifedipine、Nilvadipine*、 Nicardipine、Diltiazem 等 HIV protease 阻斷劑 Ritonavir、Saquinavir、 Nelfinavir 其他藥物 Bromocriptine、Danazol、 Ethinylestradiol、Omeprazole、 Lansoprazole、Tofisopam、 Amiodarone 食物及飲料 葡萄柚或葡萄柚汁 草藥 五味子萃取物	本藥的血中濃度上昇、腎功能不全或 QT 延長的不良反應可能發生。故應監測本藥血中濃度及採取適當的措施，例如依需要做減低劑量或暫時停藥等的處置。	與經由 CYP3A4 代謝之藥物，或與具有 CYP3A4 抑制作用的藥物、食品和飲料併用，會抑制本藥的代謝。
Telaprevir	曾有報告，以 telaprevir 750 mg 每日三次口服治療 8 天後併用本藥時，tacrolimus 的 AUC 增加了 70 倍。 <sup>2)</sup> 應監測 tacrolimus 的血中濃度及 tacrolimus 相關不良反應，依需要做減低劑量或暫時停藥等的處置。	
Grazoprevir Letermovir	本藥的血中濃度上昇，諸如腎功能不全的不良反應可能發生，故應監測本藥血中濃度及採取適當的措施，例如依需要做減低劑量或暫時停藥等的處置。	本藥的代謝被抑制，是由於 CYP3A4 抑制作用。
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir</li> <li>• Ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir/ dasabuvir</li> </ul>	曾有報告，以 ombitasvir / paritaprevir /ritonavir (25mg / 150mg / 100mg(每天一次)) 及以 ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir/dasabuvir (25mg/ 150mg/ 100mg(每天一次))/400mg(每天兩次)口服治療後併用本藥時，tacrolimus 的 AUC 分別增加了 86 倍及 57 倍。除非絕對必要，應避免與這些藥物併用。如果併用是不可避免的，應監測本藥血中濃度，並調整本藥的劑量和給藥間隔。此外，應仔細監測病人的狀況，特別要注意不良反應的發生。	本藥的代謝被抑制，是由於 ritonavir 的 CYP3A4 抑制作用。

抗癲癇劑 Carbamazepine、 Phenobarbital、Phenytoin** 抗生素 Rifampicin	本藥有可能出現血中濃度降低 因而發生排斥反應，應監測血 中濃度及採取適當的措施，例 如依需要做增加劑量等的處置	誘導藥物代謝酵素，促進本藥的 代謝
食物及飲料 西洋小連翹（弟切草） 含有（St. John's Wort）食品	本藥的代謝會增加及血中濃度 可能降低。給予本藥時，請注 意不要攝取含有西洋小連翹 （弟切草）的食品	誘導 CYP3A4，促進本藥的代謝
具有腎毒性的藥劑 Amphotericin B Aminoglycoside 抗生素、 Sulfamethoxazole/Trimethoprim 非類固醇抗炎症劑等	腎功能不全可能發生。	本藥和該等藥物的腎毒性會相互 地增強。
非活疫苗 流行性感冒 HA 疫苗	疫苗的效果會減弱。	透過本藥的免疫抑制作用，會抑 制接種疫苗產生抗體
具有免疫抑制作用的藥劑 免疫抑制劑 副腎皮質荷爾蒙等 抗風濕病的藥劑 (DMARD) Methotrexate 等	曾發生過度的免疫抑制。 （參考重要的注意事項）	皆有免疫抑制作用
Eplerenone	血清中鉀離子濃度可能會上 昇。應注意，採取諸如定期監 測血鉀濃度等措施。	本藥和 eplerenone 會加強彼此的 不良反應。

\*因併用而互相阻礙代謝，nilvadipine 血中濃度有上昇的可能性。

\*\*有因併用本藥而 phenytoin 血中濃度上昇的報告（作用機轉不明）。

#### 4. 不良反應

##### 移植

因投與本藥(膠囊/顆粒/注射劑)的肝移植病例 808 例，骨髓移植的移植物對宿主疾病的治療例 236 例，骨髓移植排斥反應及移植物對宿主疾病的預防病例 482 例，及腎移植病例 1,978 例，在取得許可證之前的臨床試驗，及上市後的新藥監視期的主要不良反應或臨床檢查值異常有感染、腎功能不全、高血糖、肝功能異常、高尿酸血症及高鉀血症。

在取得許可證之前，執行於移植領域的臨床試驗中由於本藥而導致停藥的主要不良反應或臨床實驗檢查值異常有腎功能不全、高血糖及胸痛（表一及表二）。腎功能檢查值異常中，肌酸酐及 BUN 上昇大都是在投與本藥 4 週內出現（表三）。

（肝臟移植、骨髓移植及腎臟移植再評估結果的通知：2008 年 12 月）

核發許可證時，在日本國內沒有得到心臟移植，肺臟移植、胰臟移植及小腸移植的臨床結果。

而在上市後監視期，共有心臟移植病例 20 例，肺臟移植病例 29 例，及胰臟移植病例 36 例，因本藥(膠囊/顆粒/注射劑)引起的主要不良反應或臨床檢查值異常，包含感染（28.2%，24/85 例）、腎功能不全（9.4%，8/85 例）、高血糖（5.9%，5/85 例）、高膽固醇血症 5.9%（5/85 例）、中樞神經系統疾病（5.9%，5/85 例）。

（日本心臟移植，肺臟移植，胰臟移植再評估結果的通知：2012 年 6 月）

##### (1) 重大不良反應

- 1) 急性腎損傷、腎症候群：急性腎損傷（發生率大於或等於 0.1%，小於 5%），腎症候群可能發生（發生率小於 0.1%），應常做臨床實驗檢查（肌酸酐、BUN、肌酸酐廓清率、尿蛋白、尿中 NAG，尿中  $\beta_2$ -microglobulin 等），若發現有檢查值異常時，應做減低劑量或暫時停藥等的適當處置。
- 2) 心臟衰竭、心律不整、心肌梗塞、狹心症、心包膜積水、心肌功能不全：心肌功能不全（ST-T 變化、心功能衰竭、心腔擴大、心室肥大等），心臟衰竭、心室性或是上心室心律不整、心肌梗塞、狹心症、心包膜積水（發生率各大於或等於 0.1%，小於 5%）可能發生。使用本藥治療時應做心電圖、心臟超音波、胸部 X 光檢查或其他檢查，仔細觀察病人的狀態，若發現有異常時，應做減低劑量或暫時停藥等的適當處置。

- 3) 中樞神經系統的功能不全：包括可逆性後腦病變症候群 (posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES) 和高血壓性腦病變：中樞神經系統功能不全包括可逆性後腦病變症候群和高血壓性腦病變 (發生率大於或等於 0.1%，小於 5%) 可能發生。如果觀察到諸如全身痙攣、意識障礙、錯亂、語言功能不全、視障、半身麻痺等腦病徵象，應透過神經學的檢查和 CT 及 MRI 的影像診斷監測病人，減低本藥之治療劑量或停藥，並採取適當處置如血壓控制及抗痙攣治療。
- 4) 腦血管功能不全：腦梗塞、腦出血等的腦血管功能不全可能發生 (發生率大於或等於 0.1%，小於 5%)，若出現這些症狀時，應透過神經學的檢查和 CT、MRI 的影像診斷監測病人，做減低劑量或暫時停藥等的適當處置。
- 5) 血栓性微血管障礙：因可能發生溶血性尿毒症症候群及血栓性血小板減少性紫斑症等的血栓性微血管障礙 (發生率大於或等於 0.1%，小於 5%)，故應定期檢查仔細觀察，若發現有異常時，做減低劑量或暫時停藥等的適當處置。
- 6) 全血球減少症、血小板減少性紫斑症、顆粒性白血球缺乏症、嗜中性球低下發燒、溶血性貧血及單純紅血球再生不良 (aplasia pure red cell)：可能會發生全血球減少症、血小板減少性紫斑症 (發生率各大於或等於 0.1%，小於 5%) 及顆粒性白血球缺乏症、嗜中性球低下發燒、溶血性貧血或單純紅血球再生不良 (各別的發生率不明)，故應定期檢查仔細觀察，若發現有異常時，做減低劑量或停藥等的適當處置。
- 7) 腸阻塞：腸阻塞 (發生率大於或等於 0.1%，小於 5%) 可能發生，出現這樣的症狀時，應做減低劑量或暫時停藥等的適當處置。
- 8) 眼黏膜皮膚症候群 Oculomucocutaneous syndrome (Stevens-Johnson 症候群)：眼黏膜皮膚症候群可能發生 (發生率不明)，若出現這樣的反應時，應做中止給藥的適當處置。
- 9) 呼吸困難：因可能發生呼吸困難、成人呼吸窘迫症候群 (發生率各大於或等於 0.1%，小於 5%)，故應仔細觀察，若在治療期間發現此種反應，應做減低劑量或暫時停藥等的適當處置。
- 10) 感染症：細菌性、病毒性、真菌或是原蟲性感染症 (發生率大於或等於 15%) 可能發生或是出現惡化的狀況。可能會發生因 B 型肝炎病毒再活化而引發的肝炎或 C 型肝炎惡化。因此，應仔細觀察正在接受本藥的病人，若觀察到任何異常，應做減低劑量或暫時停藥、投與抗生素等的適當處置。
- 11) 漸進性多病灶腦白質病 (Progressive multifocal leukoencephalopathy, PML)：漸進性多病灶腦白質病 (發生率不明) 可能會發生，因此病人在投藥期間與完成投藥後均應小心觀察。若出現症狀，諸如意識混亂、認知功能不全、癱瘓 (半身不遂、四肢麻痺)、語言功能不全等，應做磁振造影 (MRI) 和腦脊髓液檢查，同時應該停止投藥，並且採取適當的措施。
- 12) BK 病毒腎病變：BK 病毒腎病變 (發生率不明) 可能會發生，倘若發生，應減低劑量或停藥，並且採取適當的措施。
- 13) 淋巴瘤及其他惡性腫瘤：和 Epstein-Barr 病毒相關的淋巴增殖性異常或是淋巴瘤可能發生 (發生率大於或等於 0.1%，小於 5%) (初期症狀：發燒、淋巴結腫大等)，如果發生像這樣的症狀時，做減低劑量或暫時停藥等的適當處置。特別是在乳兒及 2 歲以下的嬰幼兒病例或使用抗淋巴球抗體的病例，發生率會增加。因為過度的免疫抑制可能會增加發生惡性腫瘤的風險，故應仔細觀察，若發現有異常時，應作減低劑量或停藥等的適當處置。
- 14) 胰臟炎：因為胰臟炎有可能發生 (發生率大於或等於 0.1%，小於 5%)，故應定期檢查，仔細觀察，若發現有異常時，做減低劑量及暫時停藥等適當處置。
- 15) 糖尿病、高血糖：因糖尿病 (發生率大於或等於 0.1%，小於 5%) 可能發生或使其惡化，高血糖 (發生率大於或等於 15%)，故需詳細觀察，若有發現異常時，則做減量或暫時停藥等的適當處置。
- 16) 肝功能不全和黃疸：因可能發生肝功能不全或黃疸 (各別的發生率不明)，伴隨 AST (GOT) 和 ALT (GPT)， $\gamma$ -GTP，ALP，和乳酸脫氫酶 (LDH) 等顯著上昇，故需詳細觀察，若有發現異常時，則做減量或暫時停藥等適當處置。
- 17) 腸胃道穿孔：曾有使用 tacrolimus 治療的病人發生腸胃道穿孔的報告，但所有的病例都被認為是移植手術的併發症或伴有感染、憩室或惡性腫瘤。因為腸胃道穿孔是重大醫療事件，可能導致危及生命或嚴重的狀況，出現疑似症狀後，應立即考慮適當的治療 (包括手術)。
- 18) QT 延長及 Torsades de Pointes：Tacrolimus 可能會延長 QT 間期，也可能引起 Torsades de Pointes。用於有 QT 間期延長危險因子 (包括但不限於先天性或後天性 QT 間期延長，併用已知會延長 QT 間期或增加 tacrolimus 暴露量的藥物) 的病人應小心。
- 19) 視神經病變 (發生率不明)

(2) 其他不良反應

若出現以下的不良反應，應依症狀做減低劑量或暫時停藥等的適當處置。

	大於或等於 5% 或發生率不明	大於或等於 0.1%， 小於 5%	小於 0.1%
腎臟	腎功能不全（BUN 上昇、肌酸酐上昇、肌酸酐廓清率降低、尿蛋白） （23.1%）	尿量減少、血尿、多尿	頻尿、殘尿感
新陳代謝	高鉀血症、高尿酸血症、低鎂血症、肌酸激酶（肌酸磷酸激酶）（CPK）升高 <sup>註1)</sup>	酸中毒、高膽固醇血症、高磷酸血症、低磷酸血症、高氯血症、高鈣血症、低鈣血症、低蛋白血症、低鈉血症、低鉀血症、高三酸甘油酯血症、尿糖	
心臟血管	血壓上昇	浮腫、脈搏快速、心悸、心電圖異常、血壓降低	脈搏緩慢
精神神經系統	震顫、運動失調 <sup>註1)</sup> 、幻覺 <sup>註1)</sup>	發麻、失眠、定向力缺失、譫妄、焦慮、頭痛、感覺異常	暈眩、眼球震顫、外展神經麻痺、四肢僵硬、嗜眠、意識混濁、憂鬱、興奮
胃腸道	心口灼熱 <sup>註1)</sup> 、消化道出血 <sup>註1)</sup>	腸道運動功能不全、食慾不振、下痢、腹痛、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、大腸炎、口腔炎、噁心、嘔吐、腹脹	黑便
胰臟		澱粉酶上昇	
肝臟	肝功能異常（AST [GOT] 上昇、ALT [GPT] 上昇、A1-P 上昇、LDH 上昇、γ-GTP 上昇		
血液	嗜中性白血球減少 <sup>註1)</sup>	貧血、血小板增多、血小板減少、白血球增多、白血球減少	淋巴球減少
皮膚		發疹、紅斑、搔癢、禿髮	
其他	疼痛 <sup>註1)</sup> 、發紅 <sup>註1)</sup> 、眼睛痛 <sup>註1)</sup> 、多汗 <sup>註1)</sup> 、口渴 <sup>註1)</sup> 、感覺冷 <sup>註1)</sup>	胸肋膜積水、腹水、哮喘、發熱、全身倦怠感、體重減輕、熱潮紅、月經過多	咽喉異物感、肌肉痛、關節痛、味覺異常

發生率是根據本藥用於肝臟移植、骨髓移植及腎臟移植的結果。

註 1) 發生率不明

註 2) 於獨立的病例中，曾被報導有肢體末端疼痛的症狀，這被視為是鈣調磷酸酶抑制劑誘發的疼痛症候群(Calcineurin-Inhibitor Induced Pain Syndrome, CIPS)的一部份，其通常在下肢呈現雙側且對稱的嚴重上行疼痛。

表 1 主要不良反應

項目	發 生 率 (%)			強 度				處 置 (tacrolimus)						
	肝臟移植	骨髓移植	腎臟移植	重度	中度	輕度	不明	中止	停藥	減量	給藥途徑 改變	繼續	其他	不明
震顫	8/39 (20.5)	18/190 (9.5)	38/328 (11.6)	2	12	50	0	2	2	14	1	43	2	0
胸痛	0/39	11/190 (5.8)	34/328 (10.4)	5	11	29	0	10	2	7	1	24	1	0



發熱	1/39 (2.6)	18/190 (9.5)	8/328 (5.5)	1	4	32	0	2	0	4	1	27	3	0
腹脹	0/39	8/190 (4.2)	22/328 (6.7)	1	9	20	0	1	0	6	0	23	0	0
頭痛	0/39	22/190 (11.6)	13/328 (4.0)	2	13	20	0	2	1	13	0	18	1	0
嘔吐	2/39 (5.1)	31/190 (16.3)	9/328 (2.7)	2	19	21	0	1	2	15	1	18	5	0
腎功能不全	—*	—*	77/309 (24.9)	5	17	22	33	16	1	37	0	5	0	18
高血糖	—*	—*	79/309 (25.6)	4	11	3	61	10	0	17	0	50	0	2

\*臨床實驗檢查值異常之合計

表 2 主要的臨床實驗檢查值異常

項目	發生率(%)			惡化程度 [中間值 (min-max)]	處置 (tacrolimus)				
	肝臟移植	骨髓移植	腎臟移植		中止	停藥	減量	繼續	不明
肌酸酐廓清率低下	1/1	25/40 (62.5)	—*	33.5mL/分 (6.0~56.1)	4	3	3	9	7
BUN 上昇	8/39 (20.5)	93/190 (48.9)	0/19**	41mg/dL (22~248)	24	13	22	27	15
肌酸酐上昇	3/39 (7.7)	96/190 (50.5)	0/19**	1.8mg/dL (0.9~5.5)	26	19	20	22	12
高血糖	2/37 (5.4)	49/173 (28.3)	0/18**	285mg/dL (115~670)	5	0	2	25	19
高鉀血症	7/39 (17.9)	58/188 (30.9)	66/327 (20.2)	5.8mEq/L (4.4~7.4)	4	7	28	80	12
高尿酸血症	5/37 (13.5)	22/143 (15.4)	43/325 (13.2)	9.9mg/dL (7.0~26.0)	1	1	7	50	11

\*不良反應的總括統計

\*\*從膠囊轉換為顆粒時症狀以外的不良反應之合計

表 3 腎功能檢查異常值開始出現時間

項目	測量 例數	異常值 出現例數	開始出現時間(日)						異常值開始出現時間 (日) [中間值 (min-max)]	最高值開始出現時間 (日) [中間值 (min-max)]
			<8	8-14	15-28	29-90	91-180	>180		
肌酸酐上昇	221	98	19	17	24	29	4	5	24 (2~409)	38 (2~409)
BUN 上昇	221	100	30	17	20	22	8	3	18 (1~409)	33 (1~409)
肌酸酐廓清率低下	41	26	0	7	7	12	0	0	28 (8~86)	48 (8~86)

・因腎臟移植於給藥前已呈現腎功能異常，很難與器官排斥反應區分，故從本統計中排除。

・從膠囊轉換為顆粒的試驗中所觀察的異常，因有效成分相同且於試驗前已給藥，故從本統計中排除。

## 5. 對高齡者的給藥

因高齡者一般生理功能（腎功能、肝功能、免疫功能等）都很低，故須觀察病人的狀況慎重給藥。

## 6. 對孕婦、產婦、授乳婦等的給藥

- (1) 孕婦等：當預期的治療益處超過用藥的可能風險且無其它更安全的替代方法時，孕婦或可能懷孕的婦女可以考慮使用本藥治療。[在動物試驗（兔子）中有催畸形作用及胎兒毒性的報告<sup>3)</sup>。]已有本藥會穿過人體胎盤的報告<sup>4)</sup>。據報告，孕婦於懷孕期間使用本藥，會早產及/或影響嬰兒(低出生體重、先天性畸形、高鉀血症、腎功能不全和胎兒窘迫)<sup>5)6)</sup>。]

Tacrolimus 可能會增加糖尿病孕婦(包括妊娠糖尿病)的高血糖症。定期監測母親的血糖。

Tacrolimus 可能會加重孕婦的高血壓並增加子癰前症(pre-eclampsia)。監測並控制血壓。

有生殖能力的女性及男性在使用 Tacrolimus 治療之前，應考慮使用適當的避孕方法。

- (2) 授乳婦：Tacrolimus 對母乳哺育的嬰兒或乳汁產量的影響尚未評估。無法排除對新生兒的不利影響。本藥投與中應避免授乳。[有分泌至母乳中的報告]（參考[藥物動態]）

## 7. 對小兒的給藥

- (1) 在腎臟移植中，本藥對低出生體重兒、新生兒、乳兒、幼兒的安全性尚未確立。（臨床經驗不足）

- (2) 本藥對小兒心臟移植的安全性尚未確立。（心臟移植臨床經驗不足）。

## 8. 過量給藥

徵兆、症狀：有 BUN 上昇、肌酸酐上昇、噁心、手震顫、肝酵素上昇等的報告<sup>7)8)</sup>。

處置：洗胃、口服活性炭、投與 phenytoin 等的處置曾被報導過，經驗尚不足夠。因為 tacrolimus 脂溶性高且蛋白結合率也高，故血液透析並沒有用，應依需要做支持性及對症療法。

## 9. 使用上的注意事項

藥劑交付時：指導病人從 PTP (press-through package) 鋁箔片包裝中取出藥劑以服用。（有因誤吞 PTP 鋁箔片，而硬的尖角部刺入食道黏膜，進而引起穿孔併發縱隔腔炎等嚴重合併症的報告。）

不相容性：Tacrolimus 與 PVC 不相容。用於製備或投與 Prograf 膠囊內容物的懸浮液的管路、注射器和其他設備不可含有 PVC。

## 10. 其他注意事項

- (1) 接受免疫抑制劑治療的病人，有惡性腫瘤（特別是淋巴瘤、皮膚癌等）發生率高的報告。

- (2) 在大鼠（1.0~3.0 mg/kg，皮下投與）中，有發現精子數減少及運動功能低下，在高劑量下生育輕微降低的現象<sup>9)</sup>。

## 【藥物動態】

### 1. 血中濃度

#### (1) 腎臟移植

- 1) 在取得許可證之前的臨床試驗中，在成人腎臟移植病人 9 例中，經口投與 tacrolimus 膠囊 0.16 mg/kg 時的藥物動態參數如下<sup>10)</sup>：

tmax (h)	4.2 ± 2.9
Cmax (ng/mL)	44 ± 45
AUC <sub>0-12h</sub> (ng·h/mL)	274 ± 198
Trough level* (ng/mL)	16 ± 12
F** (%)	20 ± 17.8

\*投與 12 小時後的血中濃度 (平均±S.D.)

\*\*生體可用率

#### (2) Tacrolimus 膠囊與顆粒的生物相等性

成人腎臟移植病人 9 例中，投與相同用量的 tacrolimus 膠囊和顆粒時的血中濃度參數如下<sup>11)</sup>：

病例編號	投與量 (mg/kg/次)	膠囊		顆粒		比值 (顆粒/膠囊)	
		Cmax (ng/mL)	AUC <sub>0-12h</sub> (ng·h/mL)	Cmax (ng/mL)	AUC <sub>0-12h</sub> (ng·h/mL)	Cmax	AUC <sub>0-12h</sub>
1	0.03	10	42.7	18	94.4	1.80	2.21
2	0.02	10	70.2	9.3	68.6	0.93	0.98
3	0.06	27	165.4	23	113.3	0.85	0.69
4	0.02	14	105.6	7.2	41.8	0.51	0.40
6	0.02	9.9	61.5	14	69.2	1.41	1.13
7	0.03	13	92.0	13	103.8	1.00	1.13
8	0.02	6.2	36.7	6.8	27.6	1.10	0.75
9	0.02	4.1	32.6	3.8	34.1	0.93	1.05
10	0.04	20	230.8	42	320.0	2.10	1.39
平均值 ±S.D.	—	—	—	—	—	1.18 ± 0.50	1.08 ± 0.51

### 2. 吸收<sup>12)</sup> (非日本人的資料)

在健康成年人於飯後立即和飯後 1.5 小時口服投與本藥時，跟空腹比起來發現其 Cmax 及 AUC 有意義地降低，Tmax 延長。

### 3. 分佈<sup>13)</sup> (參考：大鼠的資料)

對大鼠靜脈注射 <sup>14</sup>C 標識 tacrolimus 0.32 mg/kg，5 分鐘後放射能幾乎移轉到所有組織，特別是在腎上腺、肺、心臟、甲狀腺的濃度相當高，隨著血中濃度降低此移轉的放射能亦隨之消失，此外發現移轉至大腦、小腦的濃度較低，而且放射能的消失較慢。

### 4. 乳汁中的移轉<sup>6)</sup> (非日本人的資料)

在肝臟移植後的 6 例授乳婦中，可發現本藥在乳汁中的 tacrolimus 濃度約為其在血中濃度的一半。

### 5. 代謝

(1) 本藥主要是由藥物代謝酵素 CYP3A4 代謝，因此，與由 CYP3A4 代謝的其他藥物併用時，有可能會使本藥的血中濃度上昇，同時，與誘導藥物併用的話，本藥的血中濃度有可能會降低。另一方面，本藥阻礙在 CYP3A4 的代謝，由 CYP3A4 代謝的其他藥物血中濃度有上昇的可能性。因本藥的血中蛋白結合率高 (98.8%或更高)，所以和血中蛋白的親和性強的藥劑有產生藥物交互作用。

(2) 肝臟移植病人的血漿，尿中及膽中之主要代謝物是脫甲基體及水酸化體<sup>14)</sup> (非日本人的資料)。

### 6. 排泄 (非日本人的資料)

代謝物大部分在膽汁中排泄，原型的 tacrolimus 在尿中排泄率是 1%或更低<sup>15)</sup>。本藥的血中濃度不受腎功能或是透析影響。

## 【臨床試驗結果】

### 1. 肝臟移植的排斥作用抑制

在取得許可證之前的臨床試驗中 (1990~1991 年)，在日本接受活體部分肝移植手術投與 tacrolimus (注射劑，膠囊) 之 24 個病例，其六個月的存活率是 65.6%，其中 8 例是屬於救急的治療。有 4/24 例 (16.7%) 發生 7 次排斥反應，但全都為輕度，除了其中一次外，其餘接受 steroid 脈衝療法 (pulse therapy) 治療或得以改善。此外，包括上述結果，1990-1995 年在日本接受活體部分肝移植，投與 tacrolimus (注射劑，膠囊) 120 個病例的六個月存活率是 81.7%<sup>16)17)</sup>。

在上市後的新藥監視期間 (1993~2003 年)，244 個成人病例的六個月存活率是 74.1%，504 個小兒病例的

六個月存活率是 87.9%<sup>18)</sup>。

#### 2. 腎臟移植的排斥反應之抑制

在取得許可證之前的臨床試驗中 (1990~1994 年)，在 186 例腎臟移植之首要療效試驗中，一年的存活率及移植器官存活率各為 97.3% 及 93.0%，74/186 例 (39.8%) 發生 101 次排斥反應<sup>10)19)20)</sup>，在救急性治療試驗中對於傳統免疫抑制劑無效之 104 病例投與 tacrolimus (注射劑，膠囊)，其中 55 例 (52.9%) 獲得了「有效」以上的改善<sup>21)</sup>。

在上市後的新藥監視期間 (1996~2006 年)，1,233 個成人病例一年的存活率及移植器官存活率各為 98.6% 及 95.8%，205 個小兒病例的一年存活率及移植器官存活率各為 99.3% 及 97.3%<sup>22)</sup>。

#### 3. 心臟移植的排斥反應之抑制

在國外 tacrolimus (注射劑，膠囊) 對於心臟移植產生的排斥反應的免疫抑制效果已經確認<sup>23-26)</sup>。

在上市後監測期，接受心臟移植主要治療的 10 例，12 週的病人和移植器官存活率均為 100%，12 週的累計排斥率是 40.0%。3 年的病人和移植器官存活率均為 100%，3 年累計排斥率為 50.0%。<sup>27)</sup>

### 【藥效藥理】

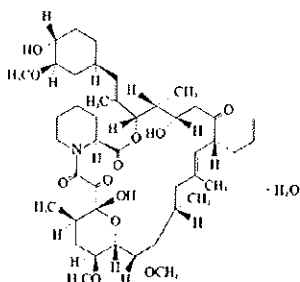
1. 本藥抑制諸如 interleukin-2 和 interferon- $\gamma$  等 lymphokines 的產生，以及進一步抑制腫瘤壞死因子 (TNF)  $\alpha$  (一種炎性細胞激素)、interleukin-1  $\beta$  和 interleukin-6 的產生<sup>28)</sup>。
2. 本藥對免疫系統以外的骨髓細胞等的增殖之抑制作用很弱，因而呈現了選擇性<sup>28-29)</sup>。
3. 本藥在動物實驗中明確地抑制了同種性肝臟移植的移植器官排斥反應，且延長了存活期間 (猴子<sup>30)</sup>、狗<sup>31)</sup>、大鼠<sup>32)</sup>)。
4. 本藥具有加強大鼠肝細胞的增殖 (即，再生) 及對門靜脈結紮的狗之肝臟萎縮可增強其恢復，且可促進細胞的增殖<sup>33-35)</sup>。
5. 本藥在移植器官對宿主疾病 model 中，會抑制移植器官對宿主疾病反應，且延長了存活期間 (小鼠<sup>36)</sup>、大鼠<sup>37)</sup>)。
6. 本藥在腎臟移植 model 中，明確地抑制了移植器官排斥反應，且延長了存活期間 (狒狒<sup>38)</sup>、狗<sup>39)</sup>、大鼠<sup>40)</sup>)。
7. 本藥在大鼠心臟移植 model 中，明確地抑制了移植器官排斥反應，且延長了存活期間<sup>41)</sup>。

### 【有效成分的物理化學性質】

一般名：Tacrolimus 水合物 Tacrolimus hydrate (JAN) (WHO recommended INN: Tacrolimus)

化學名：(–) - (1R, 9S, 12S, 13R, 14S, 17R, 18E, 21S, 23S, 24R, 25S, 27R) -17-Allyl-1, 14-dihydroxy-12[ (E) -2-[ (1R, 3R, 4R) -4-hydroxy-3-methoxycyclohexyl]-1-methylvinyl]-23, 25-dimethoxy-13, 19, 21, 27-tetramethyl-11, 28-dioxo-4-azatricyclo[22.3.1.0<sup>4,9</sup>]octacos-18-ene-2, 3, 10, 16-tetrone hydrate

構造式：



分子式：C<sub>44</sub>H<sub>69</sub>NO<sub>12</sub> · H<sub>2</sub>O 分子量：822.03

熔點：130~133℃

分配係數：1000 以上 (1-octanol/水系)

性狀：Tacrolimus 水合物是白色的結晶或結晶性的粉末。非常容易溶於 ethanol (99.5)，也容易溶於 acetonitrile，N, N-dimethylformamide, ethanol (95)，及 acetone，溶於 diethylether，幾乎不溶於水。

【處理時注意】注意：本藥品包裝於高度防潮之袋內以維持品質。

【包裝】2-1000 粒以下盒裝

### 【主要文獻】

- 1) Fung, J.J. et al.: Transplant. Proc. 22 (Suppl.1) 6, 1990 [PRG00191]

- 2) Garg, V. et al.: Hepatology 54: 20, 2011 [PRG-28255]
- 3) Saegusa, T. et al.: The Clinical Report 26 969, 1992 [PRG001148]
- 4) Zheng, S. et al.: Br. J. Clin. Pharmacol. 76(6): 988, 2013 [PRG-36798]
- 5) Coscia, L.A. et al.: Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 28(8): 1174, 2014 [PRG-36799]
- 6) Jain, A. et al.: Transplantation 64 (4): 559, 1997 [PRG-05533]
- 7) Curran, C.F. et al.: Transplantation 62 1376, 1996 [PRG04546]
- 8) Mrvos, R. et al.: J. Toxicol. Clin. 35 395, 1997 [PRG05400]
- 9) Hisatomi, A. et al.: Astellas internal report (DIR940072)
- 10) Ishibashi, M. et al.: Ishoku (Transplant.) 29 294, 1994 [PRG02352]
- 11) Takahara, S. et al. Konnichino Ishoku (Transplantation Now) 12 537, 1999 [PRG08414]
- 12) Dressler, D. et al.: Clin. Pharmacol. Ther. 59 151, 1996 [PRG03974]
- 13) Iwasaki, K. et al.: Pharmacokinetics 13 259, 1998 [PRG06905]
- 14) Christians, U. et al.: Transplant. Proc. 23 2741, 1991 [PRG00688]
- 15) Venkataramanan, R. et al.: Transplant. Proc. 23 2736, 1991 [PRG00687]
- 16) Uemoto, S. et al.: Rinsho Masui (Journal of Clinical Anesthesia) 17 1087, 1993 [PRG01833]
- 17) Inomata, Y. et al.: Transplantation 61, 247, 1996 [PRG03643]
- 18) Astellas internal report (DIR080177)
- 19) Fukao, K. et al.: Ishoku (Transplant.) 29 614, 1994 [PRG02754]
- 20) Ochiai, T. et al.: Ishoku (Transplant.) 29 650, 1994 [PRG02756]
- 21) Takahashi, K. et al.: Ishoku (Transplant.) 29 682, 1994 [PRG02757]
- 22) Astellas internal report (DIR080178)
- 23) Reichart, B. et al.: J. Heart Lung Transplant. 17 775, 1998 [PRG07233]
- 24) Taylor, D.O. et al.: J. Heart Lung Transplant. 18 336, 1999 [PRG07960]
- 25) Mentzer, R. M. Jr. et al.: Transplantation 65 109, 1998 [PRG06237]
- 26) Pham, S. M. et al.: J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 111 764, 1996 [PRG03803]
- 27) Astellas internal report (Heart transplant patients, Drug-use results survey, etc.) (DIR 120159)
- 28) Kino, T. et al.: J. Antibiot. 40 1256, 1987 [PRG00003]
- 29) Sakuma, S. et al.: Br. J. Pharmacol. 130 1655, 2000 [PRG09368]
- 30) Monden, M. et al. Transplant. Proc. 22 (Suppl. 1) 66, 1990 [PRG00207]
- 31) Todo, S. et al.: Transplant. Proc. 19 (Suppl. 6) 64, 1987 [PRG00039]
- 32) Inagaki, K.: Hiroshima Daigaku Igaku Zasshi (Journal of Hiroshima University Medicine) 36 81, 1988 [PRG00110]
- 33) Okamura, N.: Ishoku (Transplant.) 26 436, 1991 [PRG00678]
- 34) Mazzaferro, V. et al.: Transplant. Proc. 22 (Suppl. 1) 93, 1990 [PRG00216]
- 35) Loréal, O. et al.: Transplant. Proc. 23 2825, 1991 [PRG00715]
- 36) Sakuma, S. et al.: Astellas internal report (DIR 940004)
- 37) Markus, P.M. et al.: Surgery 110 357, 1991 [PRG00582]
- 38) Todo, S. et al.: Surgery 106 444, 1989 [PRG00091]
- 39) Ochiai, T. et al.: Transplant. Proc. 19 (Suppl.6) 53, 1987 [PRG00035]
- 40) Jiang, H. et al.: Astellas internal report (DIR960009)
- 41) Ochiai, T. et al.: Transplantation 44 734, 1987 [PRG00050]

---

製造廠:

Astellas Ireland Co., Ltd.  
Killorglin, Co. Kerry, V93 FC86, Ireland

中間體(製造 Tacrolimus SDF)製造廠:

Astellas Pharma Inc. Toyama Technology Center  
2-178 Kojin-machi, Toyama city, Toyama 930-0809, Japan

藥商  
台灣安斯泰來製藥股份有限公司  
台北市民生東路三段 10 號 5 樓  
PRGC-I2208-11