타크로 0.1% 연고

(타크로리무스수화물)

전 문 의 약 품
분류번호 269

비스테로이드성 면역억제제

Tacro ointment 0.1%

■ **원료약품 및 분량** : 1g 중
타크로리무스수화물(별규)----------1.02mg(타크로리무스로서 1.0mg)

■ **성 상**
흰색 내지 미황색의 연고

■ **효능 · 효과**
다음 환자의 중등도~중증의 아토피성 피부염의 2차 치료제로서 단기 치료 또는 간헐적치료
- 면역기능이 정상인 성인 환자
- 대체요법이나 기존치료법에 적절히 효과가 없거나 내약성이 있는 환자

■ **용법 · 용량**
성인 : 1일 2회 환부에 도포 (전신흡수를 촉진시킬 수 있는 밀봉요법은 피함.)

■ **사용상의 주의사항**

1. 경고
1) 이 약의 장기 사용에 대한 안전성은 확립되지 않았다. 인과관계가 확립되지 않았으나 이 약을 포함한 국소칼시뉴린(calcineurin) 억제제를 사용한 환자에서 드물게 악성 종양(피부 암, 림프종 등)이 보고되었다.
- 모든 연령군의 환자에서 이 약의 지속적인 장기간 사용은 피해야 하며, 이 약은 아토피성 피부염 부위에만 국한하여 사용한다.
- 2세 미만의 소아에게는 이 약의 사용을 금지한다.
- 면역기능이 저하된 환자에게는 이 약을 사용해서는 안된다.
- 6주 내에 아토피성 피부염 증상(가려움, 발진, 발적 등)이 호전되지 않는 경우에는 아토피성 피부염에 대한 확진을 받기 위해 의학전문인으로부터 재검진을 받아야 한다.
- 1년 이상의 간헐적 사용에 대한 안전성은 확립되지 않았다.

2) 지속적인 면역억제를 위하여 칼시뉴린 억제제를 장기간 전신적으로 사용한 동물실험이나 이식환자 등에서 감염, 림프종, 피부 종양의 발생 위험이 증가하였다. 이러한 위험은 면역억제제의 기간 및 강도와 관련이 있다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것.
1) 미란 · 궤양면이 있는 환자
2) 고도의 신장해, 고도의 고칼륨혈증이 있는 환자 (신장해, 고칼륨혈증이 악화될 가능성이 있음.)
3) 임부 또는 임신할 가능성이 있는 부인
4) 타크로리무스나 첨가물에 대하여 과민증의 기왕력이 있는 환자
5) PUVA 요법 등의 자외선 요법을 실시중인 환자
6) 어린선(魚鱗癬)양 홍피증 질환(Netherton's Syndrome) 환자

3. 이상반응
광독성 및 광항원성은 정상지원자 각각 12명과 216명의 임상연구에서 전혀 검출되지 않았다. 198명의 정상지원자 중에서 1명이 접촉성 감작성 연구에서 감작의 증거를 보여주었다. 3가지 12주 무작위 기제대조 연구와 4가지 안전성연구에서, 각각 655명과 9,163명의 환자들은 이 약으로 치료받았다. 안전성연구의 성인 및 소아에 대한 추적관찰 기간은 다음 표1과 같다.

[표1] 4가지 공개 안전성연구의 추적관찰 기간

추적관찰 기간	성인	소아	전체
1년 미만	4,682	4,481	9,163
1년 이상	1,185	1,349	2,534
2년 이상	200	275	475
3년 이상	118	182	300

다음 표2에 기제, 이 약 0.03% 및 0.1% 치료군의 환자들에 대하여 3가지 동일하게 설계된 12주 대조 연구를 종합하여 조정한 이상반응 발생율과 4가지 안전성시험의 조정하지 않은 이상반응 발생율을 시험약과의 관계에 상관없이 기재하고 있다.

[표2] 치료를 요하는 이상반응의 발생

	12주, 무작위 이중맹검 3상임상시험 12주 조정된 발생율(%)					공개임상시험(3년까지) 0.1% 및 0.03% 타크로리무스연고 발생율(%)		
	성인			소아		성인	소아	전체
	기제 n=212	0.03% 연고 n=210	0.1% 연고 n=209	기제 n=116	0.03% 연고 n=118	n=4,682	n=4,481	n=9,163
피부자극감†	26	46	58	29	43	28	20	24
가려움†	37	46	46	27	41	25	19	22
감기양증상†	19	23	31	25	28	22	34	28
알러지반응	8	12	6	8	4	9	13	11
피부홍반	20	25	28	13	12	12	7	9
두통†	11	20	19	8	5	13	9	11
피부감염증	11	12	5	14	10	9	16	12
발열	4	4	1	13	21	2	14	8
감염증	1	1	2	9	7	6	10	8
기침증가	2	1	1	14	18	3	10	6
천식	4	6	4	6	6	4	13	8
단순포진	4	4	4	2	0	4	3	3
포진성습진	0	1	1	0	2	0	0	0
안두염	3	3	4	11	6	4	12	8
사고 외상	4	3	6	3	6	6	8	7
농포성 발진	2	3	4	3	2	2	7	5
모낭염†	1	6	4	0	2	4	2	3
비염	4	3	2	2	6	2	4	3
중이염	4	0	1	6	12	2	11	6
부비강염†	1	4	2	8	3	6	7	6
설사	3	3	4	2	5	2	4	3
두드러기	3	3	6	1	1	3	4	4
약효부족	1	1	0	1	1	6	6	6
기관지염	0	2	2	3	3	4	4	4
구토	0	1	1	7	6	1	4	3
반점구진성발진	2	2	2	3	0	2	1	1
발진†	1	5	2	4	2	2	3	3
복통	3	1	1	2	3	1	3	2
전균성 피부염	0	2	1	3	0	2	4	3
위장염	1	2	2	3	0	2	4	3
알콜과민성†	0	3	7	0	0	4	0	2
여드름†	2	4	7	1	0	3	2	3
일광화상	1	2	1	0	0	2	1	1
피부질환	2	2	1	1	4	2	2	2
결막염	0	2	2	2	1	3	3	3
동통	1	2	1	0	1	2	1	2
대소수포성발진†	3	3	2	0	4	2	1	1
임파절증	2	2	1	0	3	1	2	1
오심	4	3	2	0	1	2	1	2
피부자통†	2	3	8	1	2	2	1	1
얼굴부종	2	2	1	2	1	1	1	1
소화불량†	1	1	4	0	0	2	2	2
피부건조	7	3	3	0	1	1	1	1
지각과민†	1	3	7	0	0	2	0	1
앙성피부종양‡‡	1	1	1	0	0	1	2	2
요통†	0	2	2	1	1	3	0	2
말초부종	2	4	3	0	0	2	0	1
수두/대상포진‡	0	1	0	0	5	1	2	2
접촉성피부염	1	3	3	3	4	2	2	2
무력증	1	2	3	0	0	1	0	1
폐렴	0	1	1	2	0	1	3	2
습진	2	2	2	0	0	1	0	1
불면	3	4	3	1	1	2	0	1
박탈성피부염	3	3	1	0	0	0	1	0
월경불순	2	4	4	0	0	2	1	1
치주농양	1	0	1	0	0	1	1	1
근육통†	0	3	2	0	0	2	1	1
낭포†	0	1	3	0	0	1	0	1
연조직염	1	1	1	0	0	1	1	1
미처료부위 악화	1	0	1	1	0	1	1	1
시술합병증	1	0	0	1	0	1	1	1
고혈압	0	0	1	0	0	2	0	1
치아 질환	0	1	1	1	0	2	1	1
관절통	1	1	3	2	0	2	1	2
우울	1	2	1	0	0	1	0	1
지각이상	1	3	3	0	0	2	1	2
탈모	0	1	1	0	0	1	1	1
요로감염	0	0	1	0	0	2	1	2
귀아픔	1	0	1	0	1	0	1	1

† 이 약의 사용과 어느 정도 관련이 있을 수 있다
‡ 소아 12주 연구에서 보고된 모든 대상포진 및 공개 소아 시험에서 보고된 대부분의 대상포진 사례는 수두였다.
‡‡ 일반적으로 "사마귀"

위 표2의 임상시험에서 0.2% 이상, 1% 미만 사이로 발생된 다른 이상반응들은 다음을 포함한다 ;시각이상, 농양, 아나필락시양 반응, 빈혈, 식욕결핍, 불안, 관절염, 관절증, 빌리루빈혈증, 안검염, 골절환, 양성유방신생물, 윤활낭염, 상세불명의 백내장, 가슴통증, 오한, 대장염, 결막부종, 변비, 경련, 피부모낭리아증, 방광염, 탈수, 어지러움, 건성안, 구강건조, 코마름, 호흡곤란, 귀질환, 반상출혈, 부종, 비출혈, 안통, 절종증, 위염, 위장장애, 탈장, 고콜레스테롤혈증, 과다근육긴장증, 감상생기능항진증, 괄절장애, 후두염, 백색피부증, 폐질환, 권태, 편두통, 모낭리아증, 구강궤양, 손발톱질환, 목의 통증, 앙성신생물, 구강모낭리아증, 외이염, 광과민성반응, 직장질환, 지루, 피부암종, 피부탈색, 피부비후, 피부궤양, 구내염, 건질환, 이상사고, 충치, 발한, 실신, 빈맥, 미각도착증, 예기치 않은 임신, 질 모낭리아증(칸디다증), 질염, 심장판막증, 혈관확장, 현훈.
시판후 조사에서 다음과 같은 이상반응이 보고되었다. 다만, 이러한 이상반응은 불특정 규모의 자발적 보고인 관계로 발생빈도의 예측 신뢰성이나 약물과의 인과관계의 확증이 가능한 것은 아니다.
- 중추신경계 : 발작
- 종양 : 림프종, 기저세포암종, 편평세포암종, 악성 흑색종
- 감염 : 대수포성 농가진, 골수염, 패혈증, 눈헤르페스
- 신장 : 신장애, Netherton's Syndrome을 동반하거나 동반하지 않은 급성 신부전
- 피부 : 주사코 (酒皶코, rosacea), 적응 부위 부종
- 약물 농도 증가 ("4.일반적주의, 7)항" 참조)

<국내 시판후 사용성적조사 결과>
국내에서 1,097명의 아토피성 피부염 환자를 대상으로 실시한 6년간의 시판후 사용성적조사 결과 나타난 이상반응의 발현율은 21.4 % (235 례/ 1,097 례)이었다. 이 중 약물과의 인과관계를 배제할 수 없는 이상반응 (약물이상반응) 발현율은 21.3 % (234례/1,097례)이었다. 피부자극감이 14.2 % (156 례/1,097 례)로 가장 많았고, 그 다음은 가려움 5 % (55 례/1,097 례), 피부홍반 4.4 % (48 례/1,097 례), 모낭염 3례, 피부감염증 2례, 부종, 여드름, 지각과민, 감기양증상이 각각 1례 순이었다.

4. 일반적주의
1) 전암성(pre-malignant) 또는 악성 피부 상태에는 이 약의 사용을 피해야 한다. 피부 T세포 림프종(CTCL) 등과 같은 일부 악성 피부 상태는 아토피성 피부염의 증상과 유사하므로 사용시 주의해야 한다.
2) 연구들은 임상적으로 감염된 아토피성피부염의 치료에서 이 약의 안전성과 유효성을 평가하지 않았다. 이 약으로 치료를 개시하기 전에, 치료부위의 임상적인 감염이 제거되어야 한다.
3) 아토피성피부염을 가진 환자들은 포진성습진(카포시 수두양발진증)을 포함한 표재성 피부감염에 노출되어 있는 반면, 이 약의 치료는 바리셀라 조스터 바이러스 감염(수두 또는 대상포진), 단순포진 바이러스감염, 또는 포진성습진의 증가된 위험과 관련이 있을 수 있다. 이러한 감염의 존재 하에서, 이 약의 사용과 관련한 위험과 유익성의 균형이 판단되어야한다.
4) 임상연구에서, 112/13494명(0.8%)의 임파절증이 보고되었고, 대개 감염과 관련되어 있으며(특히 피부에), 적절한 항생제치료로 관해한다고 알려져 있다. 이들 112명 중에서, 다수의 사례는 분명한 병인을 갖고 있거나 치료할 수 있는 것으로 알려져 있다. 면역억제제(예를 들면 전신용 타크로리무스)를 투여받고 있는 이식환자들은 임파종으로 발전할 위험성이 증가되어 있다. 따라서, 이 약을 투여받고 임파절증으로 발전하는 환자들은 그들의 임파절증의 병인을 조사받아야 한다. 임파절증에 대한 분명한 병인이 없거나 급성 감염성 단핵세포증이 존재하는 경우에는 이 약의 사용 중단이 고려되어야 한다. 임파절증으로 발전하는 환자들은 임파절증이 관해하는 것을 확실히 하기 위해 모니터링해야한다.
5) 자외선 암전성의 증가가 반드시 광독성 기전에 의존하는 것은 아니다. 사람에서 관찰된 광독성이 없음에도 불구하고(이상반응 참조), 이 약은 동물 광암원성연구에서 피부종양 형성 시간을 단축시켰다(암원성, 돌연변이원성, 태자독성을 참조). 따라서, 환자들은 자연광이나 인공광의 노출을 피하거나 최소화하도록 하는 것이 좋다.
6) 이 약의 사용은 피부 화끈거림(작열감, 콕콕 찌르는 느낌, 통증) 또는 가려움 같은 국소증상을 일으킬 수 있다. 국소화된 증상들은 이 약을 사용한 처음 며칠간 가장 흔하며 전형적으로 아토피성 피부염 병소가 치유됨에 따라 개선된다. 이 약 0.1%로, 피부 화끈거림 증상들의 90%는 2분에서 3시간 지속한다(평균 15분). 가려움의 90%는 3분에서 10시간(평균 20분) 지속한다.
7) 타크로리무스 연고제의 사용은 타크로리무스의 전신 흡수를 증가시킬 가능성이 있는 피부장벽 결손이 있는 환자에서는 권장되지 않는다 (예. Netherton's syndrome, 층판상 어린선, 전신성 홍색피부증 또는 피부이식편대숙주질환). 또한, 이 약의 경구 적용 역시 권장되지 않는다. 시판후 조사에서 보고된 타크로리무스 혈중 농도 상승 사례는 이러한 조건에서 보고된 것이다.
8) 전신흡수를 촉진시킬 수 있는 밀봉요법의 안전성은 확립되지 않았으므로 이 약을 사용한 부위를 밀폐시켜서는 안된다.
9) 면역체계가 억제된 환자에 대한 이 약의 안전성 · 유효성은 연구되지 않았다.

5. 상호작용
이 약을 사용하여 공식적인 외용제 상호작용 연구는 실시되지 않았다. 이 약은 거의 흡수되지 않기 때문에, 이 약과 전신투여약과의 상호작용은 일어날 것 같지 않지만 배제할 수는 없다. 범위가 넓은 및/또는 중피증성 질환을 가진 환자에서 기존의 CYP3A4 억제제의 동시투여는 주의깊게 행해여야 한다. 그러한 약물의 몇가지 예는 에리스로마이신, 이트라코나졸, 케토코나졸, 플루코나졸, 칼슘채널억제제 및 시메티딘이다.

6. 임부에 및 수유부에 대한 투여
1) 임부에서 타크로리무스를 국소투여하는 적절하고 잘 콘트롤된 연구는 없었다. 임부에 의해 사용되는 이 약의 경험은 너무 제한적이어서 임신중 사용시의 안전성을 분석할 수가 없다.
2) 랫트와 토끼의 생식에 대한 실험에서, 태아에 대한 이상반응은 주로 어미에게 독성을 나타내는 용량 범위에서 관찰되었다. 토끼의 기관 형성 시기에 경구 용량으로 0.32와 1.0mg/kg의 타크로리무스를 투여하면 유산이 증가할 뿐 아니라 어미에게도 독성이 나타난다. 이러한 용량은 0.04× 체표면적에 근거한 추천용량(0.32mg/kg) 및 0.12× 체표면적에 근거한 추천용량 (1.0mg/kg)과 같았다. 단지 고용량에서만 기관형성장애 및 발육장애가 증가되었다. 타크로리무스는 랫트의 기관형성 시기에 경구 용량으로 3.2mg/kg을 투여하면 어미에게 독성이 나타나며 높은 재흡수 증가의 원인이 되고 살아있는 태아 분만의 감소, 새끼의 체중 및 생존 감소가 나타났다. 랫트의 기관형성이 끝난 임신기 및 수유기 동안에 타크로리무스를 경구 용량으로 1.0과 3.2 mg/kg을 투여하면 (0.04× 체표면적에 근거한 추천용량과 0.12× 체표면적에 근거한 추천용량과 동일) 태아의 체중감소가 나타났다. 그러나 암컷과 수컷에서 생식 능력의 감소에 대한 증거는 발견되지 않았다.
3) 임부에서 전신투여된 타크로리무스에 대한 적절한 잘 콘트롤된 연구는 없다. 타크로리무스는 태반을 통과한다. 임신중 전신투여된 타크로리무스의 사용은 신생아의 고칼륨혈증과 신기능장애와 관련이 있었다. 이 약은 임부에 대한 이익이 태아에 대한 위험성을 상회하는 경우에만 임신중에 사용되어야 한다.
4) 이 약의 외용 적용후 타크로리무스의 전신흡수가 전신투여에 비하여 최소일지라도, 타크로리무스는 모유로 분비된다고 알려져 있다. 타크로리무스를 수유중 섭취한 유아에서의 중대한 이상반응이 일어날 가능성 때문에, 수유부에게 약물의 중요성을 설명하고 수유를 중단할지 아니면 약물투여를 중단할 지를 결정해야 한다.

7. 소아에 대한 투여
1) 2세 미만의 소아에게는 이 약의 사용을 금지한다. 이 약의 안전성과 유효성은 2세 미만의 소아 환자에서는 확립되어 있지 않다.
2) 이 약 0.03%는 2세 이상의 소아환자에서 사용될 수 있다. 4가지의 연구가 2-15세의 환자 총 약 4400명에서 수행되었다: 12주 무작위 기제대조 연구 한 가지와, 1~3년 기간의 공개 장기간 안전성 연구 세 가지였다. 이 환자들 중 약 2500명이 2-6세였다.
소아환자에서 이 약의 적용과 관련된 가장 흔한 이상반응은 피부자극감과 가려움이었다(이상반응 참조). 피부자극감과 가려움에 추가로, 덜 흔한 이상반응(5% 미만)은 바리셀라 조스터(대개 수두), 대소수포성 발진으로 기제에 비해 이 약 0.03%로 치료받은 환자에서 더 자주 일어났다. 공개 안전성연구에서, 감염을 포함한 이상반응 발생율은 시험약의 투여기간이나 사용된 연고량의 증가로 증가하지는 않았다. 이 약을 투여받은 약 4400명의 소아환자들 중 24명(0.5%) 에서 포진성습진이 보고되었다. 2세 미만의 소아 환자에서는 이 약의 안전성과 유효성이 확립되어 있지 않았으므로, 이 연령대의 환자에서의 사용은 권장되지 않는다.

8. 고령자에 대한 투여
65세 이상의 환자 404명이 3상 임상에서 이 약을 투여 받았다. 이들 환자에 대한 이상반응 프로파일은 다른 성인환자들과 유사했다.

9. 과량투여시의 처치
이 약은 경구용이 아니다. 이 약을 경구섭취한 경우 타크로리무스의 전신투여와 관련된 이상반응이 일어날 수 있다. 경구섭취시 의사와 상의하도록 한다.

10. 적용상의 주의
1) 단기간 또는 간헐적으로 아토피성 피부염 부위에만 국한하여 사용할 것. (이 약의 지속적인 장기간 사용은 피해야 한다.)
2) 이 약을 사용하기 전에 손을 씻을 것.
3) 의사가 습진으로 진단한 환부에만 이 약을 얇게 펴서 바른다. 환자의 증상을 조절하기 위한 최소 필요량을 사용 할 것. (튜브에서 짜낸 완두콩 크기 정도의 양은 지름 약 5cm 크기의 면적을 바를 수 있는 양이다.)
4) 1일 2회 12시간 간격으로 바를 것.
5) 목욕이나 샤워 후 이 약을 바르기 전에 피부가 완전히 다 말랐는지 확인할 것.
6) 약을 바른 부위에 밴드, 드레싱 또는 랩으로 밀봉하지 말 것. (의사가 따로 지시하지 않았다면, 이 약을 바른 위에 다른 타입의 피부제품을 바르지 말 것. 하지만 평상복은 입을 수 있다.)
7) 이 약을 바른 후에 곧바로 목욕, 샤워, 수영하지 말 것. (연고가 씻겨나갈 수 있다.)
8) 환자에게 이 약을 발라주는 보호자나 또는 손을 치료할 필요가 없는 환자는 이 약을 바른 후 비누와 물로 손을 씻을 것. 손에 남아있는 모든 연고를 제거할 것.
9) 피부에만 이 약을 사용할 것. 이 약을 삼키지 말 것.
10) 햇빛, 일광 램프, 썬탠, UVA나 UVB광선요법을 피할 것. 이 약을 바른 후 실외로 나갈 일이 있을 때는 헐렁한 옷을 입어 햇빛으로부터 환부를 보호할 것. 더불어, 환자는 사용해야 할 햇빛 차단제의 종류를 의사에게 물어볼 것.
11) 아토피성 피부염의 증상 및 증후가 소실되면 이 약의 사용을 중단할 것
12) 다음의 경우 의사나 약사와 상의할 것.
(1) 이 약 사용중에 다른 새로운 약을 사용하기 시작함.
(2) 피부에 다른 연고, 로션 또는 크림을 사용하기 시작함.
(3) 다른 처방약, 비처방약, 또는 영양제을 사용하는 경우
(4) 피부에 광선요법(Phototherapy, UVA 또는 UVB)을 받는 경우
(5) 다른 종류의 피부약을 사용하는 경우
(6) 임신중이거나 임신을 계획하고 있는 경우
13) 이 약의 가장 흔한 이상반응들은 이 약의 적용부위에 콕콕 쑤시는 느낌, 통증, 화끈거리는 느낌 또는 피부가려움이다. 이 이상반응들은 대개 경도 또는 중등도로 치료 시작 처음 며칠간 가장 흔하며 전형적으로 피부가 개선됨에 따라 줄어든다.
덜 흔한 이상반응들은 여드름, 부종, 또는 모낭 감염, 두통, 뜨겁거나 차가운 온도에 대한 피부의 과민성증가, 또는 감기유사증상(감기와 코막힘)이다. 어떤 사람들은 피부가 따끔따끔 쑤시거나 위부불쾌감, 허피스(수두 또는 대상포진), 또는 근육통을 앓으킬 수 있다. 이 약 사용중에 술을 마시면 피부나 얼굴이 벌겋게 또는 뜨끌게 되고 뜨거운 느낌이 올 수 있다. 이상반응이 계속되거나 문제가 되면 의사와 상의할 것.

11. 취급 및 보관상의 주의사항
1) 실온(15℃-30℃)에 보관할 것.
2) 춥거나 더운 날씨에 차안에 이 약을 두지 말 것.
3) 튜브의 뚜껑이 잘 닫혀있는지 확인할 것
4) 아이들의 손이 닿지 않는 곳에 보관할 것.

12. 기타
1) 발암성, 변이원성, 생식장애
세균(살모넬라와 대장균) 또는 포유동물(차이니즈 햄스터 폐유래 세포)을 이용한 in vitro 변이원성 시험, in vitro CHO/HGPRT 변이원성 시험, 또는 마우스에서 수행된 in vivo 염색체이상 유발성 시험에서 유전독성의 증거는 보이지 않았다. 타크로리무스는 설치류의 간세포에서 DNA합성에 영향을 미치지 않았다.
경구(feed) 암원성 시험이 자궁 랫트와 마우스에서 타크로리무스를 전신투여하여 수행되었다. 80주 마우스시험과 104주 랫트 시험에서 각각 1일량 3mg/kg (9×AUC비교에 근거한 추천용량)과 5mg/kg (3×AUC비교에 근거한 추천용량)에서 타크로리무스는 용량에 대한 암발생의 관계는 발견되지 않았다.
104주 동안의 피부암원성 시험이 타크로리무스 연고로 마우스에서 타크로리무스량으로 1.1-118mg/kg/일 또는 3.3-354mg/㎡/일로 수행되었다(0.03% - 3%).
그 연구에서, 피부암 발생은 최소였고 타크로리무스 국소적용은 주위의 실내광하에서 피부암 발생과 관련이 없었다. 그러나, 마우스 피부 암원성 시험에서 고용량 수컷(25/50)과 암컷 동물(27/50)에서 다형태성 임파종의 발생이 통계적으로 유의하게 증가했고 고용량 암컷 동물(13/50)에서 미분화 임파종의 발생의 증가가 관찰되었다.
마우스 피부 암원성 시험에서 임파종이 일일용량 3.5mg/kg(0.1%타크로리무스연고)(26× AUC 비교에 근거한 추천용량)에서 관찰되었다. 마우스 피부 암원성 시험에서 일일용량 1.1mg/kg(0.03% 타크로리무스연고)(10×AUC비교에 근거한 추천용량)에서는 약물관련 종양은 관찰되지 않았다.
52주 광암원성 시험에서, 피부암 형성이 시작되는 median time(중앙시간)은 0.1%이상의 타크로리무스 연고와 동시에 UV 조사(40주 치료후 12주 관찰)에 노출시키고 만성 반복 도포시 제모 마우스에서 감소했다. 생식독성연구는 외용 타크로리무스로는 시행되지 않았다. 경구 타크로리무스의 시험에서 자궁 랫트에서 생식장애는 전혀 보이지 않았다. 타크로리무스를 경구용량으로 1.0mg/kg (0.12× 체표면적에 근거한 추천용량)을 수컷과 암컷 랫트에게 교배전과 교배중간에 투여 하였고 뿐만 아니라 어미에게 임신기와 수유기에 투여한 결과, 태아사망과 암컷의 생식 능력에 대한 이상반응과 관련이 있었다. 암컷 생식 능력(분만)에 미치는 영향과 태아 사망에 대한 효과는 적상전의 상실이 높은 비율로 나타났고 적상 위치까지 도달하지 않거나 새끼의 사망도 증가하였다. 3.2mg/kg (0.43× 체표면적에 근거한 추천용량)을 투여하였을 때 타크로리무스는 모체 뿐만 아니라 부체에서도 독성을 나타내었고 발정기, 분만, 태아 생존능 및 태아 발육장애에 대한 이상반응을 포함한 생식독성을 나타내었다.
2) 약물동력학
88명의 성인 아토피성 피부염 환자들을 대상으로 한 3가지 약물동력학 연구의 종합결과는 타크로리무스가 이 약 국소 도포 후 최소한으로 흡수된다는 것을 가리킨다. 타크로리무스 최고혈중농도는 이 약 0.03% 및 0.1%를 단회 또는 반복도포후 불검출부터 20ng/ml의 범위이며, 75/88명(85%) 환자의 최고혈중농도는 2ng/ml 미만이었다.
일반적으로, 치료가 진행되면 피부가 정상상태로 회복에 따라, 전신노출이 감소한다. 정기적인 혈액 분석을 실시한 임상시험에서, 성인 환자들의 타크로리무스 혈중농도는 비슷한 분포로 관찰되었고, 1253/1391명(90%)의 환자의 혈중농도가 2ng/mL 미만이었다. 또한, 소아 환자들의 임상시험에서도, 타크로리무스 혈중농도는 비슷한 분포로 관찰되었고, 509/522명(98%)의 환자의 혈중농도가 2ng/mL 미만이었다.
1년까지 간헐적으로 국소도포해도 전신적으로 타크로리무스가 축적한다는 혈중농도에 근거한 증거는 없었다. 국소 타크로리무스의 절대 생체이용율은 알려져 있지 않다.
비교를 위해 IV자료를 사용하여, 아토피성 피부염 환자에서 이 약으로부터 타크로리무스의 생체이용율은 0.5%미만이다. 체표면적의 평균 53%를 치료받은 성인에서, 이 약으로부터 타크로리무스의 노출(예를 들면, AUC)은 신장 및 간장이식환자들에서 경구 면역억제 용량에서 보이는 것의 약 30배나 적다.
전신효과가 관찰될 수 있는 가장 낮은 타크로리무스 혈중농도는 알려져 있지 않다.

■ **저장방법** : 기밀용기, 실온(1~30℃) 보관
■ **사용기한** : 제조일로부터 36개월
■ **포장단위** : 10g/튜브
■ **제조발매원** : (주)동구바이오제약, 경기도 화성시 향남읍 제약공단2길 18

* 의약품을 사용하시기 전에 첨부문서는 주의깊게 읽으시고 의약품과 함께 보관하십시오.
* 본 제품에 이상이 있을 경우 공정거래위원회에서 고시한 소비자분쟁해결기준에 따라 교환·환불 받을 수 있습니다.
* 의사 또는 약사의 지시에 따라 사용하십시오.
* 본 의약품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 만약 구입시 사용기한 또는 유효기한이 경과되었거나 변질, 변패또는 오손된 제품이 발견될 경우에는 구입처를 통하여 교환하여 드립니다.

이 첨부문서의 작성일(2017년 02월 06일)이후 변경된 내용은 식품의약품안전처 온라인의약 도서관(http://drug.mfds.go.kr)이나 소비자상담실 (080-611-8690 수신자부담)로 문의하시어 확인하실수 있습니다.

제조발매원
(주)동구바이오제약
경기도 화성시 향남읍 제약공단2길 18
www.dongkoo.com