의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2021.05.20.</td><td>접수번호</td><td>20210121806</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">희귀신약(■ 최초, □ 변경)</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">한국다케다제약(주)</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">세프로틴주(사람단백질씨)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">사람단백질씨</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td>□ 제조 ■ 수입</td><td>전문/일반</td><td>■ 전문 □ 일반</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">제형 : 용액용동결건조분말주사제
함량 : 1 바이알(500, 1000 아이유)중,
· 사람단백질씨 500, 1000 아이.유</td></tr>
<tr><td rowspan="2">신청
사항</td><td>효능효과</td><td colspan="3">소아 및 성인의 중증의 선천성 단백질 C 결핍증 환자의 정맥혈전증 및 전격 자색반병 예방 및 치료</td></tr>
<tr><td>용법용량</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td rowspan="6">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2022.08.02</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의
주의사항</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td>저장방법 및
사용기간</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td>허가조건</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">미국(FDA) : 2007.03.30.
유럽(EMA) : 2001.07.16.</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>첨단제품허가담당관</td><td>허가담당자</td><td>최선림 심사원, 남주선 연구관, 김남수 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>생물제제과(안유,기시)
바이오의약품품질관리과(RMP)</td><td>심사담당자</td><td>(안유, 기시) 박상미 주무관, 김영훈 연구관, 김재옥 과장
(RMP) 이진영 주무관, 김영림 연구관, 김은주 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*
평가부서</td><td>바이오의약품품질관리과</td><td>GMP
담당자</td><td>조성혜 심사원, 이경욱 사무관, 김은주 과장</td></tr>
</table>

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

1. 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 <붙임 1 참조>

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

소아 및 성인의 중증의 선천성 단백질 C 결핍증 환자의 정맥혈전증 및 전격자색반병 예방 및 치료

○ 용법·용량

정맥 투여한다.
용량
• 단백질C 활성 모니터링이 가능한 곳에서, 응고인자/억제인자 대체 요법에 숙련된 임상의의 감독하에 치료를 시작한다.
• 용량, 투여 빈도 및 기간은 단백질 C 결핍증의 중증도, 환자의 연령, 환자의 임상적 상태 및 환자의 혈장 단백질 C 수준에 따른다.
• 개별 환자의 약동학 프로파일에 따라 투여를 조절한다. (사용상의 주의사항 '3. 일반적 주의' 항 참조)
표. 급성 에피소드, 단기 및 장기 예방요법을 위한 투여 일정[a]

	시작 용량[b]	후속 3회 용량[b]	유지 용량[b]
급성 에피소드 / 단기 예방요법[c]	100-120 IU/kg	60-80 IU/kg 매 6 시간 마다	45-60 IU/kg 매 6 - 12시간 마다
장기 예방요법	해당사항 없음	해당사항 없음	45-60 IU/kg 매 12시간 마다

a. 15명의 환자를 대상 임상시험을 기반으로 함.
b. 각 개인의 약동학 프로파일에 따라 용량을 조절한다.
c. 목표하는 항응고에 도달할 때까지 투여를 지속한다.

• 급성 에피소드와 단기 예방요법에 대한 회복 및 반감기 결정을 위한 초기 투여용량은 100 - 120 IU/kg 이다.
• 100%의 목표 피크 단백질 C 농도를 유지하기 위하여 용량을 조절한다.
• 급성 에피소드가 해결된 이후에도, 치료 기간동안 최저 단백질 C 활성 수준이 25%를 초과하여 유지될 수 있도록 동일한 용량 투여를 지속한다.
• 이 약의 예방적 투여를 받은 환자에서, 혈전증 위험이 증가된 경우 (예, 감염, 외상 또는 수술적 중재) 더 높은 단백질 C 활성 수준이 정당화될 수 있다. 최저 단백질 C 활성 수준은 25% 초과하여 유지하도록 권장된다.
• 소아에 대해서도 동일한 투여 가이드라인이 권장된다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고 1) 과민반응

이 약은 제조공정에 따라 미량의 마우스 단백질 및/또는 헤파린을 함유할 수 있어, 이 단백질들에 대한 알레르기 반응을 배제할 수 없다. 과민반응/알레르기 증상이 발생한 경우 주입을 중단한다. 아나필락시스 쇼크의 경우, 현재의 의학적 치료 기준이 준수되어야 한다.

2) 전염성 감염원

이 약은 사람의 혈장으로 제조되므로 감염원 (예, 바이러스, 변형크로이츠펠트-야콥병(vCJD), 이론적으로 크로이츠펠트-야콥병(CJD)) 전파의 위험이 수반될 수 있다.

의사가 이 약에 의해 전파되었을 수 있다고 의심하는 모든 감염은 의사 혹은 다른 보건의료제공자로부터 제품 수입자에게 보고되어야 한다. 이 제품의 위해성 및 유익성에 대하여 환자와 논의한다.

3) 출혈 에피소드

임상시험에서 일부 출혈이 관찰되었다. 병용된 항응고 의약품이 이러한 출혈 에피소드의 원인일 수 있으나, 이 약의 투여가 출혈 에피소드에 더 기여할 수 있음을 완전히 배제할 수 없다. 이 약과 조직 플라스미노겐 활성제(tPA)의 동시 투여는 tPA 로 인한 출혈 위험성을 더 증가시킬 수 있다.

4) 헤파린 유도 혈소판 감소증(HIT)

이 약은 빠른 혈소판 수 감소를 보일 수 있는 헤파린-유도 혈소판 감소증으로 이어질 수 있는 미량의 헤파린을 포함한다. 중증의 선천성 단백질 C 결핍환자의 급성기에 이러한 증상이 이미 존재할 수 있기 때문에 HIT를 확인하는 것은 어렵다. 즉시 혈소판 수치를 측정하고 이 약의 중단을 고려한다.

5) 저 나트륨 식이 / 신장애

저 나트륨 식이를 진행 중인 환자에게 이 약의 1일 최대 용량에 함유된 나트륨 양이 200mg을 초과한다는 점을 알린다. 신장애 환자에서 나트륨 과부하에 대하여 면밀히 모니터링 한다.

2. 약물이상반응

이 약 치료와 관련된 관찰된 흔한 이상반응은 다음과 같은 과민반응 또는 알레르기 반응 (어지러움, 소양성 발진) 이었다.

1) 임상시험

임상 시험은 광범위하고 다양한 조건하에 수행되기 때문에, 하나의 임상 시험에서 관찰된 이상반응 비율은 다른 임상시험의 비율과 직접 비교될 수 없고, 실제 진료 환경에서 관찰되는 비율이 반영되지 않을 수 있다.

이 약의 안전성 프로파일은 중증 선천성 단백질 C 결핍증 대상 임상시험과 동정적사용에서 121명의 환자에 근거하였으며, 약물 노출 기간은 1일에서 8년에 이르는 범위였다. 한 환자가 과민반응/알레르기 반응 (소양성 발진) 과 어지러움을 경험했는데 이는 시험자에 의해 이 약과 관련 있음으로 판정되었다. 임상시험에서 이 약에 대한 억제 항체는 관찰되지 않았으나, 항체 발생 가능성을 배제할 수는 없다.

이상반응은 신체 기관 대분류 및 빈도에 따라 다음 표. 에 수록되어 있으며, 빈도는 다음과 같이 정의된다; 매우 흔하게 (≥ 1/10), 흔하게 (≥ 1/100 ~ < 1/10), 흔하지 않게 (≥ 1/1,000 ~ < 1/100), 드물게 (≥ 1/10,000 ~ < 1/1,000) 또는 매우 드물게 (< 1/10,000).

표. 이 약에 대하여 보고된 약물이상반응

신체기관 분류	약물이상반응	대상자 수 (%) (N = 121)	빈도
피부 및 피하 조직 장애	소양성 발진	1 (0.8%)	흔하지 않게
각종 신경계 장애	어지러움	1 (0.8%)	흔하지 않게

2) 시판 후 사용

다음의 이상반응이 이 약의 시판 후 사용에서 확인되었다. 이러한 반응은 불특정한 크기의 집단에서 자발적으로 보고되기 때문에, 이들의 빈도를 확실히 추정하거나 약물 노출과의 관련성 확립이 항상 가능한 것은 아니다.

- 정신과적 이상 : 안절부절
- 피부 및 피하조직 이상 : 다한증
- 전신 이상 및 투여 부위 상태 : 주사 부위 반응

3. 일반적 주의

1) 단백질 C 활성 모니터링

● 이 약의 치료 전과 후의 단백질 C 활성을 측정하기 위하여, 비색법(Chromogenic assay)이 권장된다.

이 약의 반감기는 급성 혈전증, 전격자색반병 및 피부괴사와 같은 특정 임상 상황에서 단축될 수 있다. 급성 혈전증의 경우, 환자가 안정될 때까지 다음 번 주사 직전에 단백질 C 활성 측정을 수행하도록 권장된다. 환자가 안정화된 후, 최저 단백질 C 수준이 25%를 초과하여 유지되도록 단백질 C 수준의 모니터링을 지속한다.

• 질환의 급성기동안 치료를 받은 환자는 단백질 C 활성이 훨씬 더 낮은 증가를 보일 수 있다. 응고 파라미터의 측정이 확인되어야 하지만, 임상시험에서 단백질 C 활성 수준과 응고 파라미터 간 상호작용을 확립하기에는 자료가 불충분 하였다.

2) 비타민K 길항제 투여 시작

• 비타민 K 길항제 계열에 속하는 경구용 항응고제 치료를 시작한 환자에서, 원하는 항응고 효과가 명확히 나타나기 이전에 일시적인 과응고 효과가 나타날 수 있다. 비타민 K 에 의존적인 단백질 C가 다른 대부분의 비타민K 의존 단백질 (예, 제 II, IX 및 X 인자) 보다 더 짧은 반감기를 보인다는 사실로 설명될 수 있다.

• 치료 초기에, 단백질C 활성은 응고 촉진인자 보다 더 빠르게 억제된다. 이러한 이유로, 환자가 경구용 항응고제로 전환한 경우, 안정적인 항응고가 얻어질 때까지 단백질 C 보충이 계속되어야 한다. 경구용 항응고제 요법 치료를 시작하는 동안 모든 환자에서 와파린 유도 피부괴사가 발생할 수 있으나, 중증 선천성 단백질 C 결핍증을 보이는 사람의 경우 특히 위험하다.

• 경구용 항응고제 요법을 시작하는 동안, 표준 항응고제 용량을 사용하기 보다 낮은 용량으로 시작하고 이를 점증적으로 조절하도록 권장된다.

4. 약물상호작용

약물상호작용에 대하여 수행된 시험은 없다. (기타 상호작용 정보는 1. 경고 중 3) 출혈 에피소드의 조직 플라스미노겐활성제(tPA) 동시투여 및 3. 일반적 주의의 2)비타민K 길항제 투여 시작 참조.)

5. 임산부 및 수유부에 대한 투여

1) 임산부

약물 관련 위험성을 알리기 위한 임산부를 대상으로 한 이 약의 사용 자료는 없다. 이 약을 통한 동물 생식 시험은 수행되지 않았다. 이 약이 임신한 여성에게 투여되었을 때 태아 혹은 생식능력에 미치는 영향에 대하여 알려진 바는 없다.

이 약의 진통 및 분만 과정 동안 사용에 대해 연구되지 않았다.

2) 수유부

사람 모유 내 이 약의 존재, 수유 중인 영아에 미치는 영향 또는 모유 생산에 미치는 영향에 대한 정보는 없다. 수유부를 대상으로 한 이 약의 사용에 대하여 연구되지 않았다.

이 약 투여에 대한 산모의 임상적 필요성 및 이 약 혹은 산모의 기저상태가 수유중인 영아에게 미치는 잠재적인 부정적 영향을 발달 및 모유 수유 시 건강상 이점과 함께 고려해야 한다.

6. 소아에 대한 투여

소아 시험대상자가 전향적 및 후향적 임상 시험에 등록되었다. 전향적 시험 기간 동안 등록된 18명의 시험대상가 가운데, 1명은 신생아, 3명은 생후 28일에서 23개월 사이였고, 9명은 2세에서 11세 사이, 1명은 12세에서 16세 사이였으며, 4명은 16세 이상이었다. 후향적 시험 기간동안 등록되고 치료받은 11명의 시험대상자 가운데, 9명은 2세에서 11세 사이였고, 2명은 16세 이상이었다.

7. 고령자에 대한 투여

이 약의 임상시험에서 이 약이 65세 미만의 시험대상자와 다르게 반응하는지 확인하기 위한 충분한 수의 65세 이상의 시험대상자가 참여하지 않았다.

8. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 이 약은 단 회 투여용 주사제로, 바이알 당 기준 역가가 500 IU 또는 1000IU 이다.

2) 실제 역가는 이 약 바이알에 기재되어 있다.

3) 이 제품은 한개의 이 약 동결건조 바이알, 한 개의 주사용수 바이알 및 한 개의 제품 설명서로 구성 되어있다.

4) 2-8° C 에서 냉장보관 한다. (제품 손상을 방지하기 위하여 냉동 보관하지 마십시오.)

5) 이 약의 사용기한은 제조일로부터 36개월이며, 실제 라벨에 기재되어 있는 사용기한을 참고하십시

오. (사용기한이 지난 제품은 사용하지 마십시오.)
6) 이 약을 차광하여 제품 상자에 보관하십시오.
7) 이 약은 주사용수와 혼화 후 3시간 이내에 사용하십시오

9. 전문가를 위한 정보

(1) 약리작용 정보

1) 작용기전

단백질 C는 간에서 합성되는 비타민K의존적 항응고 당단백질 (세린 단백분해효소)의 전구물질이다. 이는 내피세포 표면에서 트롬빈/트롬보모둘린 복합체를 통해 활성화된 단백질C 로 전환된다. 활성화 단백질 C는 특히, 그 보조인자 단백질 S의 존재 시 강력한 항응고 효과를 보이는 세린 단백분해 효소이다. 활성화 단백질 C는 활성화된 인자 V 및 VIII 형태의 불활성화를 통해 그 효과가 나타나며, 이는 트롬빈 형성의 감소로 이어진다. 활성화 단백질 C는 전구피브린 분해 효과를 보이는 것으로도 나타났다. 단백질 C 경로는 응고 시스템 조절 기전과 활성 자극에 대한 과도한 응고촉진 반응의 예방을 제공한다. 단백질 C가 완전히 없으면 생존이 불가능 하다. 이 항응고 단백질의 심각한 결핍은 조절 기전의 결함을 유발하고 억제되지 않은 응고 활성화로 이어져, 트롬빈 생성 및 혈전증을 동반하는 혈관 내 혈전 형성을 야기한다.

2) 약력학

임상시험에서 이 약의 정맥 내 투여는 투여 후 약 30분 이내에, 혈장 활성 단백질 C 수준의 일시적인 증가를 보였다. 단백질 C가 결핍된 환자에서 단백질 C 보충요법이 예방적으로 제공될 경우 혈전 합병증을 예방하고 조절할 것으로 예상된다.

3) 약동학

아래 표는 단백질 C 결핍증이 있는 유증상 및 무증상 시험대상자의 약동학 결과이다.

표. 중증 선천성 단백질 C 결핍증 시험대상자에서 약동학

PK 파라미터	N	중앙값	중앙값에 대한 95 % CI	최소값	최대값
C_{max}[IU/dL]	21	110	106 - 127	40	141
T_{max}[h]	21	0.50	0.50 - 1.05	0.17	1.33
회복증가분[(IU/dL)/(IU/kg)]	21	1.42	1.32 - 1.59	0.50	1.76
초기 반감기 [h]	21	7.8	5.4 - 9.3	3.0	36.1
최종 반감기 [h]	21	9.9	7.0 - 12.4	4.4	15.8
비-구획 접근에 의한 반감기 [h]	21	9.8	7.1 - 11.6	4.9	14.7
$AUC_{0\text{-}Infinity}$[IU*h/dL]	21	1500	1289 - 1897	344	2437
MRT [h]	21	14.1	10.3 - 16.7	7.1	21.3
청소율 [dL/kg/h]	21	0.0533	0.0428 - 0.0792	0.0328	0.2324
항정 상태 분포 용적 [dL/kg]	21	0.74	0.70 - 0.89	0.44	1.65

C_{max}= 주입 후 최대 농도; T_{max}= 최대 농도 시간; $AUC_{0\text{-}Infinity}$= 0에서 무한대까지 곡선 하 면적; MRT = 평균 체류 시간;회복증가분 = 주입 이후 단백질 C 농도의 최대 증가를 용량으로 나눈 값

혈장 단백질 C 활성은 비색법(chromogenic assay) 및/또는 응고법에 의해 측정되었다. 최대 혈중 농도 (Cmax) 및 혈장 농도-시간곡선 하 면적 (AUC)은 40 및 80 IU/kg 사이에서 용량-선형적 증가를 보였다. 회복증가분 중앙값은 이 약의 정맥 내 투여 이후 1.42 [(IU/dL)/(IU/kg)] 였다. 비-구획 방법에 기반한 반감기 중앙값은 4.9 시간에서 14.7 시간 범위였고 중앙값은 9.8 시간이었다. 급성 혈전증 환자에서, 반감기뿐 아니라 혈장 단백질 C 농도의 증가시 현저히 감소될 수 있다. 이 약의 약동학에 대한 인종 및 성별과 같은 공변량이 미치는 영향을 평가하는 공식적인 시험이나 분석은 수행되지 않았다.

소아의 약동학 프로파일에 대한 평가는 공식적으로 수행되지 않았다. 제한적인 자료는 이 약의 약동학이 매우 어린 아동 및 성인 사이에서 상이 할 수 있다고 제시한다. 전신 노출 (Cmax 및 AUC)은 나이가 더 많은 시험대상자 보다 매우 어린 아동에서 더 빠른 청소율, 더 큰 분포 용적 및/또는 더 짧은 반감기로 인해 상당히 감소될 수 있다. 이러한 사실을 소아의 투여요법 결정시 고려하도록 한다. 용량은 단백질 C 활성 수준에 근거하여 개별화되어야 한다.

(2) 임상시험 정보

3파트의 중증의 선천성 단백질C 결핍증 환자 대상 다기관, 공개, 비무작위 배정 시험에서 전격자색반병, 와파린 유도 피부 괴사 및 기타 혈전증과 같은 급성 혈전 에피소드와 장기 및 단기 예방요법에 대한 이 약의 유효성 및 안전성을 평가하였다. 0세(신생아) 에서 25.7세 연령 범위의 시험대상자 18명 (9명 남성, 9명 여성) 이 참여하였다.

시험의 평가변수는 전격자색반병 또는 기타 혈전증의 '효과적인 치료', '합병증을 동반한 효과적인 치료' 또는 '효과적으로 치료되지 않음' 이었다. 아래 표는 사람단백질C 농축액과 과거 치료법의 전격자색반병에 대한 일차 유효성 평가 변수 비교이다.

표. 과거 치료법에 대한 사람단백질C농축액의 전격자색반병에 대한 일차 유효성 평가 변수 비교

		사람단백질C농축액		과거 치료법 (대조군)	
에피소드 유형	일차 유효성 평가	N	%	N	%
전격자색반병	효과적임	17	94.4	11	52.4
	합병증 동반 효과적임	1	5.6	7	33.3
	효과없음	0	0.0	3	14.3
	전체	18	100	21	100

* 본 임상시험에서 와파린유도피부괴사(WISN) 환자 1명이 치료에 대한 자료 불충분으로 평가에서 제외되었음.

일차 유효성 평가를 위해 이 약으로 치료받은 18건의 전격자색반병 가운데 (중증 6건, 중등증 11건, 경증 1건), 17건은 (94.4%) 효과적임으로, 1건은 (5.6%) 합병증을 동반한 효과적임으로 평가되었으며, 효과없음으로 평가된 것은 없었다 (0.0%). 과거 치료법 (대조군)의 21건의 전격자색반병과 비교하였을 때, 중증의 선천적 단백질C 결핍환자에서 신선 동결 혈장 또는 종래의 항응고제와 같은 방식으로 치료된 경우보다 이 약을 투여하였을 때 더 효과적으로 치료되었다.

표. 피부 병변 및 기타 혈전 에피소드의 치료에 대한 이차 유효성 평가 요약 - 사람단백질C농축액 시험 파트1

	전격자색반병 피부 괴사								기타 혈전 사건		전체	
	경증		중등증		중증		전체		전체			
평가 범주	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
훌륭함	1	5.6	7	38.9	5	27.8	13	72.2	4	80.0	17	73.9
좋음	0	0.0	4	22.2	0	0.0	4	22.2	1	20.0	5	21.7
양호함	0	0.0	0	0.0	1	5.6	1	5.6	0	0	1	4.3
전체	1	5.6	11	61.1	6	33.3	18	100.0	5	100.0	23	100.0
N = 에피소드 수												

이차 유효성 평가에서, 이 약으로 치료받은 18건의 전격자색반병 에피소드 가운데 13건이 (72.2%) 훌륭함으로 평가되었고, 4건이 (22.2%) 좋음으로 평가되었으며, 1건의 (5.6%) 중증 전격자색반병 에피소드는 양호한 것으로 평가되었다 ; 모두 효과적임으로 평가되었다. 5건의 정맥혈전증 에피소드 가운데 4건이 (80%)이 훌륭함으로 평가되었고, 1건이 (20%) 좋음으로 평가되었다.

또한 이 약은 피부 병변의 크기와 수 감소에 효과적인 것으로도 입증되었다. 아래 표에 제시된 바와 같이, 비 괴사성 피부 병변은 최대 12일 (중앙값 4일) 기간 동안, 괴사성 피부 병변은 최대 52일(중앙값 11일) 동안 이 약으로 치료되었다.

표. 사람단백질 C 농축액시험에서 피부 병변의 완전한 치유까지 소요된 일수

병변 유형	에피소드 수 (시험대상자 수)	평균	중앙값	최소값	최대값
비-괴사성	16 (9 명의 시험대상자)	4.6	4.0	1	12
괴사성	7 (5 명의 시험대상자)	21.1	11.0	5	52

5건의 혈전색전성 에피소드에 대하여 정맥 혈전증 정도의 변화를 측정하였다. 이 약은 투여 3일 동안

4건 (80%) , 투여 5일 동안 1건 (20%) 에서 혈전 증가를 예방하였다.
아래 표에 제시된 바와 같이 총 7건의 단기 예방요법 투여 건 모두 전격자색반병 또는 혈전색전성 합병증이 나타나지 않았다.

표. 사람단백질C농축액 시험에서 단기 예방요법에서의 합병증 요약

투여 사유	투여 건수	투여 기간 동안 전격자색반병		투여 기간 동안 혈전색전 합병증		합병증 보이지 않음	
		N	%	N	%	N	%
항응고요법	3	0	0.0	0	0.0	3	100.0
수술적 절차	4	0	0.0	0	0.0	4	100.0
전체	7	0	0.0	0	0.0	7	100.0

아래 표에 나타난 바와 같이, 42일에서 338일 범위의 이 약의 장기 예방 요법을 받은 4명의 시험대상자에서 전격자색반병은 발생하지 않았다. 예방 요법을 받지 않고, 필요 시에만 이약을 투여 받았을 때, 동일한 4명의 시험 대상자는 19일에서 323일에 걸쳐 총 13건 (3건의 중앙값)의 전격자색반병을 경험하였다. 이들 4명의 시험대상자에 대해 장기 예방 요법을 중단한 이후 첫 전격자색반병 에피소드까지 소요된 시간은 12일에서 32일에 이르는 범위였다.

표. 사람 단백질 C 농축액 시험에서 장기 예방 요법을 받고 필요시에 따른 치료를 받은 4 명의 시험대상자에 대한 피부 병변 또는 혈전증 에피소드의 수 및 비율

요약 통계	장기 예방 요법			필요시[a]			장기 예방 치료를 중단한 이후 첫 에피소드까지 소요된 시간
	시험대상자당 에피소드 수	예방 치료를 받은 일수	월별 에피소드 비율	시험대상자당 에피소드 수	시험약을 투여 받지 않은 일수	월별 에피소드 비율	
평균	0	229	0.0	3.3	165	1.91	23.3
중앙값	0	268	0.0	3.0	159	0.49	24.5
최소값	0	42	0.0	1.0	19	0.25	12.0
최대값	0	338	0.0	6.0	323	6.40	32.0

[a]시험대상자에서 필요시 투여에 따른 에피소드 발 생 건수는 총 13건이었다.

후향적 분석
개발의약품의 응급 사용시 이 약을 투여 받은 중증의 선천성 단백질 C 결핍증 시험대상자를 대상으로 투여 정보 및 결과를 확인하기 위한 후향적 시험이 수행되었다. 연령이 2.1세에서 23.8세 범위인 11명의 시험대상자 (6명 남성, 5명 여성)가 이 시험에 참여하였다. 28건의 급성 전격자색반병 / 와파린유도 피부괴사 및 혈관 혈전 에피소드가 보고되었고, 해결되기까지의 시간 범위는 0일에서 46일이었다. 1건을 제외한 모든 사례에서 이 에피소드에 대한 치료 효과는 효과적이었다.

(3) 비임상 정보
1) 발암, 돌연변이 및 생식력 저하
이 약에 함유된 단백질 C는 사람 혈장의 정상적인 구성 성분으로 내인성 단백질 C와 같이 작용한다. 발암성, 생식 독성 및 발달 독성을 평가하기 위한 이종 대상 시험은 수행되지 않았다.
이 약은 Salmonella Thyphimurium 복귀 돌연변이 분석 (Ames test) 에서 돌연변이 유발 가능성을 보이지 않았다.
2) 동물 독성학 및 약리학
안전성 약리학 :
개를 대상으로 평균 동맥압, 심장 박출량, 전신 혈관 저항성, 심박수, QT 간격변화, 폐 동맥압, 호흡수 및 분당 호흡량을 평가하기 위하여 수행된 심-폐 시험에서 최대용량 500 IU/kg에서 유해효과가 없음을 보였다. 아나필락시스양 반응은 기니피그에서 수행된 기관지 연축 활성 측정으로 평가되었으며 300 IU/kg의 최대 용량에서 유해 효과가 없음을 보였다. 혈전형성 가능성은 토끼에서 Wessler 울혈 모델을 사용하여 평가되었고 200 IU/kg 에서 유해효과가 없음을 보였다. 전반적인, 안전성 약리 시험은 심폐기능, 급성 투여 아나필락시스양 가능성 및 혈전성향으로 평가되었고 체중 Kg 당 사람 최대 단회 용량의 1.6배에서 4.2배에 이르는 용량 범위에서 유해효과가 없었다.

단회 투여 독성 :
랫트와 마우스에서 각각 2000 IU/kg 또는 1500 IU/kg를 단회 투여하였을 때, 투여 후 14일에 유해한 임상 효과 혹은 육안상 병적 소견이 없음을 보였다.
반복 투여 독성 :
동물에서 반복 투여 독성을 평가하기 위한 시험은 수행되지 않았다. 이전의 이 약 투여 경험은 사람 유래 단백질의 반복 투여에 따른 이종 간 면역원성 반응을 제시하였다. 동물을 대상 반복 투여에 따른 장기 독성 가능성은 알 수 없다.
국소내성시험 :
토끼에서 주입 경로의 내성 시험은 이 약의 500 IU/kg (5mL) 정맥 내, 동맥 내 주사와 100 IU/kg (1mL)의 정맥주위 주사 이후 어떠한 국소 반응도 유발하지 않음을 보였다.
구연산 독성 : 재 구성된 이 약은 mL 당 4.4mg의 시트르산삼나트륨이수화물을 함유한다(TCD). 10 mL의 부형제로 재구성된 1000 IU 바이알을 30 mL/kg (132mg/kg TCD) 및 60 mL/kg (264 mg/kg TCD)으로 투여한 후 평가한 마우스 대상 시험은 시트르산 독성의 징후를 보였다. (호흡곤란, 느린 움직임, 혈액 복막, 폐 및 흉선 출혈 및 신우 팽창)

○ 저장방법 및 사용기간

- 사용(유효)기간 : 제조일로부터 36개월
- 저장방법 : 밀봉용기, 냉장(2 - 8° C) 보관

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당사항 없음

1.4 허가조건

○ **(재심사) 11년**

*****「희귀질환관리법」 제19조 제4호 및 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」 제22조 제4항, 제5항

○ **(위해성 관리계획)**

* 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제4조제1항 및 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」제7조의2(위해성 관리 계획의 작성)

1.5 개량신약 지정 여부

○ 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과

「희귀질환관리법」 제19조 제4호에 따른 재심사 대상 의약품으로 신청하여 재심사 기간 11년(소아 적응증 포함) 부여에 대하여 중앙약사심의위원회 자문 결과 타당함

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	안전성·유효성 기준 및 시험방법 관련 자료	제조 및 품질관리 기준 관련 자료	시험법 관련 자료	RMP 관련 자료	기타 (의료기기)
신청일자	2021.05.20.	2021.05.20.	2021.05.20.	-	2021.05.20.	-
보완요청 일자	2021.09.30. 2022.05.11.	2021.09.30. 2022.05.09.	2022.02.04. 2022.06.07.	-	2021.07.28. 2022.04.22.	-
보완접수 일자	보완연장-1 ('21.11.29. → '22.01.28.) 보완연장-2 ('22.01.28 → '22.03.31) (1차)2022.03.31. (2차)2022.05.23.	-	보완연장-1 ('22.04.04. → '22.05.04.) 보완연장-2 ('22.05.04. → '22.06.03.) (1차)2022.06.03. (2차)2022.06.13.	-	-	-
최종처리 일자	2022.08.02.	2022.06.20.	2022.06.13.	-	2022.06.08.	-

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물의약품의 품목허가·심사 규정(식약처고시) [별표 1]에 따른 구분, 신약(희귀)

구분 \ 제출자료	자 료 번 호																																		
	1	2																3						4						5				6		7	8
		가								나								가			나															
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)		1)	2)	3)	1)	2)	3)	가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나		
제출자료	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		○	○	○	○	○	○	○	△	△	△	△	△	○	△	△	△	○	○	○	○
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		○	x	x	○	○	x	○	x	○	×	x	○	×	○	x	x	○	x	○	○
면제사유	▪ 자료번호 4의 나, 라, 마는 제24조제1항4호로 사람혈장 유래 의약품으로 면제 ▪ 자료번호 3의 가, 나 및 5의 가, 다, 라는 제24제1항4호로 면제 ▪ 자료번호 6의 나는 제25조4제6호나목(별표9)으로 가교자료 면제																																				

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 구조결정에 관한 자료
      2) 물리화학적 성질에 관한 자료
      3) 제조방법에 관한 자료
      4) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
      5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      6) 시험성적에 관한 자료
      7) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
      8) 용기 및 포장에 관한 자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
      1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
      2) 제조방법에 관한 자료
      3) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
      4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      5) 시험성적에 관한 자료
      6) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
      7) 용기 및 포장에 관한 자료
3. 안정성에 관한 자료
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험
   나. 완제의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험
      2) 가속시험자료
4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

다. 유전투여독성시험자료

바. 기타독성시험자료

5. 약리작용에 관한 자료

나. 안전성약리시험자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청 품목은 '소아 및 성인의 중증의 선천성 단백질 C 결핍증 환자의 정맥혈전증 및 전격자색반병 예방 및 치료'에 대하여 품목허가를 신청함
- 선천성 단백질 C 결핍은 단백질 C의 정량적 또는 기능적 결핍으로 생명을 위협하는 유전질환임 중증인 단백질 C 결핍증 환자는 응고 항진상태를 일으켜 생명을 위협하는 혈전색전성 질환이 나타날 수 있으며 전격자색반병은 출혈이 속발하는 모세혈관 혈전증의 결과임
- 비임상시험자료로 단회투여 및 반복투여독성시험, 유전투여독성시험, 기타독성시험(항원성, 국소내성), 약리작용시험자료를 제출하였고 독성시험결과에서 독성학적으로 우려될 사항은 없었으며, 안전성약리시험에서는 기니픽, 토끼, 개를 통해 폐의 팽창압, 혈전 형성, 생물학적 반응을 확인한 결과 최대 용량에서 유해한 효과가 없음을 보였음
- 임상시험에서는 중증의 선천성 단백질 C 결핍 환자에서 전격자색반병, 정맥혈전증과 같은 급성 혈전 에피소드와 장기 및 단기 예방요법에 대한 유효성을 평가한 결과 유효함(p=0.0032)을 보였고 억제 항체는 관찰되지 않았으며, 임상시험에서 약과 관련 있는 이상반응은 과민반응, 알레르기반응(소양성발진), 어지러움이 있었음

[약어 및 정의]

약어	정의
SCPCD	Severe congenital PC deficiency(중증 선천성 PC 결핍)
PF	purpura fulminans(전격 자색반병)
CISN	coumarin-induced skin necrosis(also known as WISN [Warfarin-induced skin necrosis])(쿠마린(와파린) 유도성 피부 괴사)
DIC	disseminated intravascular coagulation(파종 혈관 내 응고)
LMWH	low molecular weight heparin(저분자량 헤파린)
RDC	Retrospective data collection(후향적 자료 수집)(특히 시험 IMAG-039, IMAG-041 및 동정적 사용에 대한 것)
PC	protein C(단백질 C)(이와 같이: PC 활성, PC 결핍)
APC	activated protein C(활성화 단백질 C)
CL	clearance(청소율) * Dose×생체이용률/AUC
IR	incremental recovery(회수 증가분)
IVR	in vivo recovery(생체 내 회수율)
MRT	mean residence time(평균 체류 시간) * 각각의 분자가 우리 몸에 머무는 평균값
$t_{1/2}$	half-life(반감기)
Vdss	volume of distribution at steady state(항정상태 시 분포용적) * MRT×CL

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

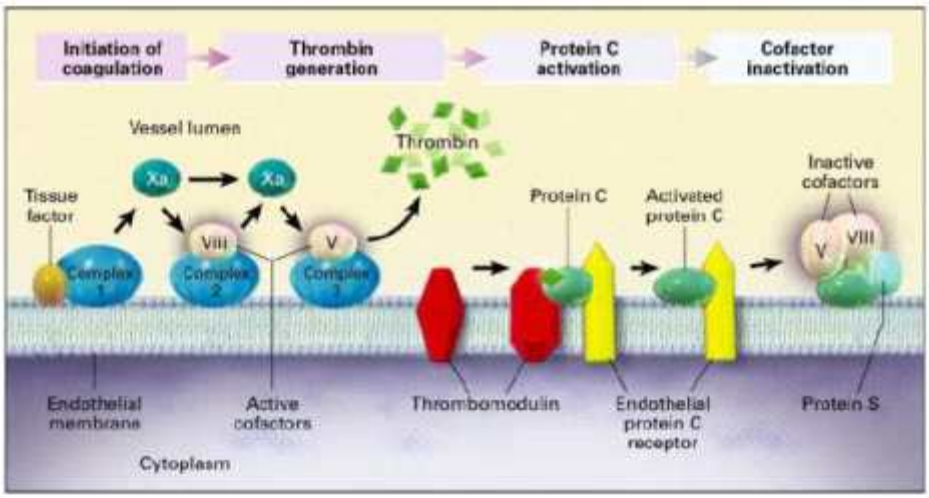
1.1. 제품정보

- 제품명: 세프로틴주(사람단백질씨)
- 단백질 C는 세린 단백분해효소(효소)인 활성화 단백질 C의 비활성 효소원(효소전구체)인 비타민 K 의존성 미량 혈장 단백질로서 간에서 합성된다. 단백질 C 경로는 응고 체계를 조절하고 활성화하는 자극에 대한 과잉 응혈 촉진성 반응을 예방하기 위한 자연적 기전을 제공한다. 이러한 항응고 단백질의 중증 결핍은 해당 조절 기전에 결함을 일으키고 억제되지 않는 응고 활성화의 원인

이 되며 그 결과 트롬빈이 생성되고 혈전증과 함께 혈관 내 응혈이 형성된다.

- 내피세포 표면의 트롬빈/ 트롬보모둘린 복합체와의 상호작용에 따라 C 단백이 활성화되며 강력한 항응고 효과를 보이는 활성화 단백질 C(APC)로 전환된다. 또 다른 비타민 K 의존성 단백질인 단백질 S가 있으나 APC의 항응고 기능의 적절한 발현을 필요로 한다. 보조 인자인 단백질 S (또 다른 비타민 K 의존성 단백질)의 존재 하에 APC는 제V인자 (제Xa인자로 유발되는 프로트롬빈 활성화의 보조인자) 및 제VIII인자 (제IXa인자로 유발되는 제X인자 활성화의 보조인자)의 활성화 형태를 분해하여 트롬빈 형성을 감소시킴으로써 효과를 발휘한다. 혈장의 단백질 C는 내피세포 표면의 수용체인 트롬보모둘린(TM)에 결합한 트롬빈과 복합체를 형성함으로써 활성화된다. TM 및 '내피세포 C 단백 수용체'(EPCR)는 모두 내피세포에 존재하며 단백질 C 경로를 조절한다. 트롬빈은 TM에 결합하여 트롬빈에 따른 C 단백 활성화의 촉매로서 작용한다. EPCR은 C 단백에 결합하여 TM-트롬빈 복합체에 따른 C 단백 작용기전을 10배만큼 촉진시킨다. (그림 1)

그림 1. 내피세포 응고 활성과 단백질 C 작용기전



- 단백질 C는 (국소적) 혈소판의 활성화, 부착, 응집과 같이 트롬빈 생성, 혈관 및 전염증에 영향을 미치는 인자들의 발현, 내피세포의 투과성 증가, 내피세포의 혈소판 활성화 인자 및 과립막 단백질-140((granule membrane protein -140)의 발현과 같은 결과들을 저해할 수 있다.
- 세프로틴(CEPROTIN)에 들어 있는 사람 단백질 C는 내인성 단백질 C처럼 작용한다. 세프로틴은 흰색이나 유백색인 정맥 주사용 분말 또는 부스러지기 쉬운 고체 형태이며, 멸균 주사용수로 용해한 후 사용한다. 세프로틴은 바이알 당 1000IU 또는 500IU가 들어 있는 단회 투여 바이알로 시판되고 있다.
- 혈장 농도 : 건강한 성인에서 C 단백의 혈중 농도는 4~5ug/mL이고, 활성 C 단백은 1~3ng/mL 가량이다. 이러한 농도를 통해 활성 범위는 정상 혈장 혼합(100% 활성이나 4ug/mL 가량으로 정의)의 60% ~ 130% 사이가 된다.
- 건강한 신생아에서 C 단백의 농도는 0.12IU/mL 만큼 낮아 성인의 참고 범위를 상당히 밑돈다. 성인의 수치는 10 대 후반까지 이루어진다. 하지만 성인에서도 C 단백(PC)의 농도는 10년마다 4% 가량 오르면서 나이에 따라 서서히 증가한다. 중증인 C 단백 결핍에서 C 단백의 농도는 보통 0.01IU/mL 미만이고 중등증인 결핍에서 그 농도는 0.01~0.2IU/mL 의 범위 내에 있으며 경증인 결핍에서 그 농도는 0.2IU/mL 를 넘는다.
- 패혈증 및 전격자색반병(PF)과 같은 병적 상태의 경우 보통 5IU/dl(0.05IU/mL) 미만으로 감소한 PC 농도와 연관되어 있지만, 건강한 만기 신생아에서 연상의 소아 및 성인 대비 감소하고 매우 가변적인 C 단백의 생리적 농도가 나타나며 이는 태어나고 첫 6개월 동안 계속해서 증가하는 경

향이 있음을 인식하는 것이 중요하다. 파종 혈관 내 응고(DIC)의 존재 역시 이와 같은 선천적인 항응고 인자의 소모로 인해 현저히 감소한 혈장의 PC 농도와 보통 연관되어 있다.

1.2. 기원 및 개발경위

- 최초에 세프로틴은 학술적 목적으로 만들어졌으며 이 제품의 허가를 취득할 계획은 없었다. 하지만 과학계에 단백질 C가 존재했다는 것이 알려지게 되자 생명을 위협하는 질환이 있는 환자에게 동정적 사용에 기반하여 해당 제품을 공급하도록 의사들이 당사에 강력히 권고했는데 이들 환자에게 다른 적절한 치료를 구할 수 없었기 때문이다.
- 세프로틴이 허가되기 전에는 선천성 PC 결핍을 치료하기 위해서 신선동결혈장(FFP), 저분자량 헤파린(LMWH)을 사용하는 것과 간 이식이 포함되어 있었으나 단백질 C의 농도가 극미량이기에 체액 과부하, 알레르기, 바이러스 전파 위험, 혈전성 합병증 증가의 위험, 헤파린의 장기적인 사용은 헤파린 유발성 혈소판감소증, 골다공증 위험 등이 가중시킬 수 있었고, 아스피린, 코르티코스테로이드, 설핀피라존, 비타민 K, ATIII 농축액 및 혈전 용해제는 치료에 성공적이지 않았다.
- 세프로틴은 SCPCD 환자를 대상으로 한 혈전증의 치료 및 예방에 있어 보충 요법을 위해 개발되었으며 단백질 C에 대해 단클론 항체를 사용하여 면역친화성 크로마토그래피로 사람의 혼합 혈장에서 제조한다. 해당 제조공정에는 2가지의 독립적인 바이러스 불활화 절차가 포함되어 있다. 또한 SCPCD 환자에서 전격 자색반병 및 쿠마린 유발성 피부 괴사에 대한 단기적인 예방적 사용과 치료를 위해 2001년 7월 16일에 통합 절차(등록 번호는 EMEA/H/C/000334)로 유럽의약품청(EMA)에서 허가되었으며 2007년 3월에 미국 식품의약국(FDA)에서는 정맥 혈전증 및 전격 자색반병에 대한 예방과 치료를 위해 SCPCD 가 있는 소아 및 성인 환자의 경우에서 세프로틴을 허가하였다. 또한 40개국에서 현재 허가되어 있다.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 선천성 단백질 C 결핍은 단백질 C의 정량적 또는 기능적 결핍이 특징인 생명을 위협하는 유전질환이다. 선천성 중증의 단백질 C 결핍은 동형 접합성 또는 (복합) 이중 이형 접합성 유전적 결손에 기인하는 희귀질환이고, 상염색체 열성 형질로 유전된다. 선천성 단백질 C 결핍과 관련하여 중증인 단백질 C 결핍증의 예상되는 유병률은 25,000 ~ 40,000명 당 1명이다. (동형 접합성 단백질 C 결핍의 예상되는 유병률은 160,000 ~ 360,000 births 당 1명) 또한 단백질 C 결핍은 중증이고 보통 생명을 위협하는 혈전 색전성 질환으로 나타날 수 있으며 보통 태어난지 첫 수 시간 또는 수 일 이내에 임상 소견이 나타난다. 전격자색반병(PF)의 임상 징후는 출혈이 속발하는 모세 혈관 혈전증의 결과이며 치료를 받지 않는 경우 출혈성 물집으로 신속히 번지는 반상 출혈성 피부 병변으로 이루어진다. 후속 괴저 괴사와 함께 이는 절단술을 필요로 할 수 있다. 해당 병변은 주로 손발에서 나타나지만 엉덩이, 복부, 음낭 및 두피에서도 나타난다. 혈전증은 더 큰 혈관에서 발생할 수도 있으며 이로 인해 중증인 파종성혈관내응고(DIC)와 관련한 다발성 장기 부전이 일어난다.
- 해당 질환을 치료하지 않은 채로 방치하면 이와 같은 혈전성 병변이 진행되어 실명, 중증인 뇌손상, 다발성 장기 부전 및 사망이 발생한다. 단백질 C가 완전히 없으면 사망에 이르게 된다.
- 전격자색반병과 유사한 증상이 쿠마린(와파린) 유발성 피부 괴사(CISN/WISN)에서도 관찰되며, 이는 경구용 항응고제 요법의 희귀하지만 중대한 합병증으로 와파린(쿠마린) 유도체를 투여받은 환자 중 0.01%~0.1%로 추정된 이에서 나타나며, 일반적으로 투여 초기에 발생한다. 1940년대에 문헌에서 맨 먼저 설명되었던 이후 이 희귀 질환은 세계적으로 오직 400건 가량 보고되었다.
- 해당 치료법: 세프로틴주가 허가되기 전에는 신선동결혈장 및 저분자량 헤파린(LMHW)을 사용하는 것과 간 이식이 포함되어 있었으나 단백질 C 농도가 극미량이기에 성공적이지는 않았다.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 중요한 잠재적 위해성에 일부 출혈이 발생되었다. 병용된 항응고 의약품이 이러한 출혈 에피소드의 원인일 수 있으나 이 약의 투여가 출혈 에피소드에 더 기여할 수 있음을 완전히 배제할 수 없다.

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 한국희귀·필수의약품센터 등록(약가고시일 2015.12.09.)

< 세프로틴주 500IU/바이알 > - 적응증 : 중증 선천성 단백질 C 결핍증 - 효능효과 : 중증의 선천성 단백질 C 결핍증 환자들의 전격자색반병 및 쿠마린 유발성 피부괴사의 예방과 치료. 또한 세프로틴은 다음 조건 중 하나 이상이 충족되는 경우에 중증의 선천성 단백질 C 결핍증 환자의 단기 예방에 사용된다. · 수술 또는 침습적 치료가 임박한 경우 · 쿠마린 치료를 시작하는 동안 · 쿠마린 단독요법만으로는 충분하지 않은 경우 · 쿠마린 치료가 불가능한 경우

- 희귀의약품 지정(식품의약품안전처 공고 제2021-96호, 2021.3.2.)

< 세프로틴주 500IU/바이알 > - 성분(일반명) : 사람단백질C농축액(주사제) - 대상질환 : 중증의 선천성 단백질C 결핍 환자의 혈전증 및 전격자색반병의 예방 및 치료를 위한 보충 요법

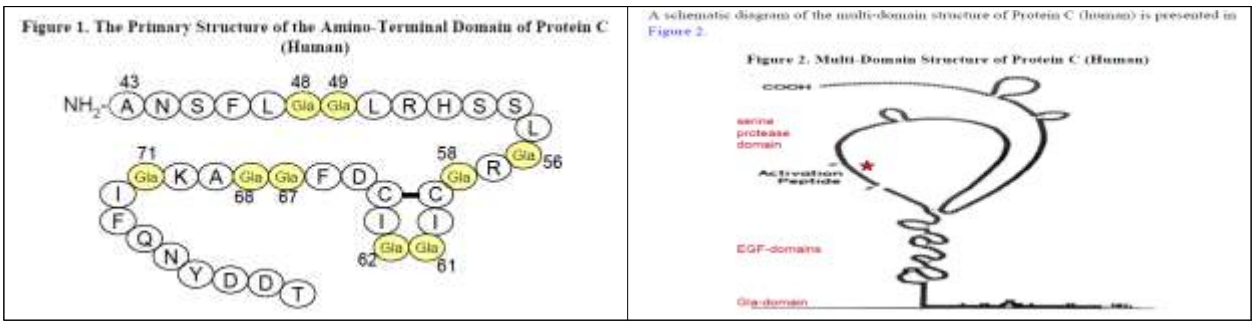
2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 주성분 : 사람단백질 C

- 비타민 K 의존성 단백질군(family)에 속하는 2-사슬 다중 도메인 혈장 당단백질, 간에서 합성됨
- 분자량은 61.1kDa, 4개의 N-글리칸 형태로 존재하는 탄수화물을 약 23% 함유
- 41kDa 중쇄와 21kDa 경쇄는 dipeptide Lys-198과 Arg-199에 의해 연결되어 있고, 분비되는 동안 절단되는 것으로 보여지고, 12개 이황화결합(8개 경쇄, 3개 중쇄, 1개 두 사슬 연결)을 포함함



2.1.2 원료의약품 시험항목

개별혈장	효소면역시험, 핵산증폭시험
대량수집혈장	효소면역시험, 핵산증폭시험
원획분	단백질, 시트르산나트륨함량, 염화나트륨함량
증기열처리 전	수분, 단백질, 시트르산나트륨함량, 염화나트륨함량, 역가, 특이활성
증기열처리 후	수분, 역가, 증기열처리 전, 후의 역가감소

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류

- 사람알부민, 시트르산삼나트륨이수화물, 염화나트륨

2.2.2. 완제의약품 시험항목

최종원액 □pH ■단백질 □무균 □발열성물질 □엔도톡신 ■역가 □확인 ■기타([redacted])
완제의약품 ■pH ■성상 ■단백질 ■무균 □발열성물질 □보존제 ■엔도톡신 ■역가 □이상독성부정 ■수분함량 □확인 □주사제 관련 시험(□불용성미립자 □불용성이물 □실용량 □제제균일성(수산화알루미늄 함량) ■기타([redacted])

* [redacted] 민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다.

2.3. 품질에 관한 자료에 대한 심사자 의견

- 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정 제7조제2호, 제26조, 제29조에 따라 품질 자료의 적절성을 검토한 결과 타당함

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존	-20 ℃ 이하	Polypropylene vials	적합

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존	2 ~ 8 ℃	유리바이알(미국약전)	적합
가속	25 ℃	고무마개(미국약전)	적합

3.3. 안정성에 대한 심사자 의견

- 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정 제7조제3호에 따라 저장방법 및 사용(유효)기간 설정을 위한 안정성 자료의 적절성을 검토한 결과 타당함

4. 독성에 관한 자료

- 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정 제24조제1항에 따라 사람혈장 유래 의약품은 동물에서 사람의 단백질을 반복투여로 시험하는 것은 이종 수용자에 있어 항체 형성의 위험성이 있어 반복투여, 발암성, 생식 발생독성을 수행하지 않음

4.1. 독성시험자료 개요

구분	종 (계통)	투여 경로	투여 기간	GLP	시험결과
단회	마우스(NMRI), 랫트(Sprague Dawley)	정맥	1회/2주	○	단백질C 1500IU/kg 또는 알부민 대조물질 15mL/kg을 투여한 마우스에서 임상적 징후 및 죽음은 없었으며 단백질 C 3000IU/kg 이상 또는 알부민 대조물질 30mL/kg 이상으로 투여한 동물에서 경련, 호흡곤란, 행동 억제, 사망이 관찰되어 시트르산염 독성의 징후를 보임, 2000IU/kg 투여시 급성독성 임상적 징후 없었음
유전	TA97a, TA98, TA100, TA102, TA1535	in vitro	48h	○	살모넬라티피무륨(salmonella typhimurium) 복귀돌연변이 측정법(Ames시험)을 사용한 시험관 내 돌연변이 유발시험 수행 결과 돌연변이 유발 가능성을 보이지 않음
항원성	토끼	피하	1회/주, 1, 3, 4주 투여	○	단백질C를 증기 열처리한 후 신생 항원의 형성 및 어떠한 변화도 나타나지 않음
국소 내성	토끼 (NZW)	정맥, 동맥 또는 정맥 주위 주사	1회, 72시간	○	토끼에서 투여 경로의 내성 시험은 500IU/kg 정맥내, 동맥내 주사와 100IU/kg의 정맥 주위 주사 이후 어떠한 국소 반응도 유발하지 않음

4.2. 독성에 대한 심사자 의견

- 마우스, 랫트, 토끼를 통한 독성시험을 수행하였으며, NOAEL은 마우스에서의 1500IU/kg, 랫트 2000IU/kg으로 정의되었으며 급성독성 임상적 징후가 없었고, 국소내성시험 결과 어떠한 국소반응도 유발하지 않았음, 이 약은 mL당 4.4 mg의 시트르산삼나트륨을 함유하는데 10mL의 부형제로 재구성된 1000IU 바이알을 30mL/kg (132mg/kg TCD) 및 60mL/kg (264mg/kg TCD)으로 투여한 후 평가한 마우스 대상 시험에서 세프로틴에 의한 독성이 아닌 시트르산 독성의 징후를 보임

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정 제24조제1항에 따라 약리작용에 관한 자료를 효력시험자료 또는 임상시험자료로 갈음할 수 있음
- 기니픽, 토끼, 개를 통해 안전성약리시험을 수행하여 단백질 C에 대한 폐의 팽창압, 혈전 형성, 생물학적 반응을 확인함

5.2. 효력시험

- 이미 가용한 임상자료의 관점으로 동종 보충 단백질인 해당 물질의 특징으로 별도의 시험은 실시하지 않음

5.3. 안전성약리시험

구분	종(계통)	투여농도 (IU/kg)	투여 경로	결과	GLP
기관지 연축 활성	기니픽 (Dunkin Hartley)	300	동맥	평균 폐의 팽창압은 단백질 C, 알부민 위약 또는 식염수(음성대조물질)를 투여한 지 1분 후에 변하지 않았고, 면역글로불린(양성대조물질)을 투여한 후 극적으로 증가함	O
혈전 형성 가능성	토끼 (NZW)	200	정맥	혈전의 형성은 혈전 형성에 비례하는 평점제(0=혈전이 없는 액상의 혈액, 0.5 내지 1=몇몇 소규모 혈전, 2=여러 중간 크기의 혈전 또는 수많은 소규모 혈전, 3=수가 더 많은 중간 크기의 혈전, 3.5=소수의 더 큰 혈전, 4=큰 혈전)로 평가한 결과, 단백질 C(200IU/kg)로 인해 점수가 0.5였던 1마리를 제외하고 모든 동물에서 점수는 0으로 단백질 C를 투여한 후 혈전 형성의 위험은 매우 낮았음	O
일반적 안전성 약리	개 (Beagle/Mongrel)	500	정맥	마취된 수컷 및 암컷 비글 개에 500IU/kg 단백질 C와 동등한 용적(5mL/kg)인 알부민 위약 대조물질 또는 음성 대조물질로서의 등장 식염수를 투여한 결과 단백질 C, 알부민 위약 또는 식염수를 투여하였을 때 생물학적으로 유의한 변화는 보이지 않았으며 면역글로불린(양성대조물질)은 심박수를 제외한 모든 변수의 변화를 유발함	O

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

- 해당사항 없음(사람 대상 약동학 자료는 이미 가용 가능)

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 기니픽을 이용하여 기관지 연축 활성 측정을 평가한 결과 300IU/kg의 최대 용량에서 유해 효과가 없음을 보였으며 혈전 형성 가능성은 토끼에서 평가되었고 200IU/kg에서 유해 효과가 없음을 보였다. 일반적 안전성 약리 시험은 심폐기능, 급성 투여 아나필락시스 가능성 및 혈전 성향으로 평가되었고 체중 Kg 당 사람 최대 단회 용량의 1.6배에서 4.2배에 이르는 용량 범위에서 유해 효과가 없었음

6. 임상시험성적에 관한 자료

- 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정 제25조(심사기준)제6호나목[별표9]에 따라 희귀의약품은 가교자료가 제출이 면제됨

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 허가 당시 제출자료 증명서 (FDA TOC)

6.2. 임상시험자료집 개요

시험번호	시험목적	디자인	투여용량	피험자수	대상환자	투여기간
IMAG-039	중증의 단백질C 결핍 환자(PF가 있거나 없는) 에서의 유효성, 안전성	후향적 공개라벨 다기관 다국가	시작: 10U/kg 후속: 40IU/kg 예방: 40IU/kg	34	중증 선청성 단벡질 C 결핍 환자 22명, 57명의 단백질 C 결핍(단순 이형, 기타)	연구기간: 10년 노출일: 1~2,239일
IMAG-041	경구용 항응고제 치료 중 CISN 발병한 후천적, 또는 선천적 단백질C 결핍환자에서의 유효성, 안전성	후향적 공개라벨 다기관 다국가	시작: 10U/kg, 후속: 40 IU/kg	4		
동정적사용	-	동정적사용	임상의 결정	41		
IMAG-098	동형 또는 이중 이형 무증상의 선천적 단백질 C 결핍환자의 PK	공개라벨 비중재적 비무작위배정, 다기관 다국가	시작: 80IU/kg 추가적 예방 및 보충 치료	13	중증 선천성 단백질 C 결핍	연구기간: 4.5년 노출일: 1개월~4.3년
400101 **Pivotal**	PK, 중증 선천성 단백질 C 결핍의 안전성, 유효성 파트 1- 급성 에피소드 파트 2- 단기 예방 파트 3- 장기 예방	다기관, 공개라벨, 비무작위배정, 2/3상	연구파트에 따라 정맥투여	15	중증 선천성 단백질 C 결핍	연구기간: 1.6년 노출일 파트 1: 2~59일, 파트 2: 4~15일, 파트 3 : 3~57일
400501	중증의 선청성 단백질 C 결핍의 세프로틴 투여 결과 및 투여용량 수집	후향적, 공개라벨, 다기관	환자별 투여용량	11	증증 선천성 단백질 C 결핍	연구기간: 21~2134일
400701	선천성 및 후천성 단백질 C 결핍환자의 레지스트리 연구	전향적, 국제적, 공개라벨, 비중재적, 다기관, 관찰연구	지역별 규정에 따른 세프로틴 투여량 다양	43 (25: 선천성, 18: 후천성)	선천성 및 후천성 단백질 C 결핍	연구기간: 5년 노출일 -선천성: 39.7개월 --후천성: 17.8개월
IMAG-103	유효성 및 안전성, 혈전성 전격자색반병	전향적, 무작위배정, 위약대조, 다기관	초기: 100 IU/kg 유지: 72시간 동안 6시간마다 100IU/kg 4일간 하루에 2회	9	세균성 패혈증의 후천성 혈전성 자색반증	연구기간: 30개월 노출: 7일동안 최대 20회
IMAG-112	안전성, 유효성 투여 용량 결정	무작위배정, 위약대조, 다기관	초기: 50/100/150 IU/kg 유지: 50/100/150 IU/kg, 72시간 동안 6시간	30	발진을 동반한 패혈성 쇼크	연구기간:2.5년 노출: 7일 동안 최대 21회

			마다, 4일간 하루에 2회			
CEPROTIN D -001	허가후 안전성, 유효성 및 내약성, 선천성 또는 후천성 단백질 C 결핍	후향적 다기관, 비중재적,	500IU, 1000IU	94	선천성, 후천성 단백질 C 결핍 환자	연구기간: 4.1개월

6.3. 생물약제학시험

- 해당사항 없음
- 세프로틴은 1989년부터 제조되고 1992년 임상연구 프로그램에 사용되었다. 1992년 전후에 제조된 제품 모두 PC 결핍을 치료하기 위한 세프로틴의 사용과 관련된 후향적 자료수집에 보고되었던 시험 IMAG-039와 IMAG-041, 그리고 동정적 용도에 사용하였다. 1992년 이후에 제조된 제품은 추가 임상시험 IMAG-103, IMAG-112, IMAG-098, PASS-CEPROTIN-D-001, 400101, 400501, 그리고 등록체계시험 400701에 사용하였다.

6.4. 임상약리시험

시험	설계	대상 환자	투여용량	시험군	CI (mL/h/kg)	MRT (h)	Vdss (ml/kg)	$T_{1/2}$(h)	IVR(%)	IR(IU/dL per IU/kg)
RDC	후향적	7	40IU/kg	무증상 2명 급성5명	11.5	8.7	94	5.6 (1.1~9.7) 6.0 (1.4~10.5)	41.4 (11.4~87.1)	1.1 (0.2~2.3)
IMAG-098	전향적, 비중재, 비무작위배정	13	80IU/kg, 단회	무증상13명	6.2	14.4	74	9.9 (4.4~15.8) 10.0 (4.9~14.7)	66.8 (25.9~83.2)	1.38 (0.5~1.73)
400101	전향적 미무작위배정	6	80IU/kg, 단회	무증상6명	4.9	14.20	69	11.6 (7.8~15.1)	NA	1.5 (1.3~1.6)

CL=Clearance, MRT= Mean Residencve Time, Vdss=Volume of Distribution at steady state, T1/2=Half life, IVR= In vivo recovery, IR=Incremental recovery

- 소아에서 세프로틴의 PK 자료를 분석한 결과 소아와 성인 가운데 세프로틴의 분포, 대사 제거에 있어 차이가 있었으며 소아에서 청소율이 더 빨라 소아용 용법 용량을 결정할 때 고려해야 함

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성・안전성시험 개요

- 6.2 임상시험자료집 참고

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- 주시험 400101

시험제목	중증 선천성 PC 결핍증(severe congenital protein C deficiency) 시험대상자를 대상으로 세프로틴주의 안전성 및 유효성 입증하기 위한 다기관, 공개, 비무작위배정, 2/3상 시험
시험대상	중증 선천성 PC 결핍증 환자(미국 내 13개 기관)(기간 : 1.6년)
목적	1. 전격자색반병(PF), 쿠마린유도피부괴사(CISN) 및 다른 정맥 혈전 색전증과 같은 급성 혈전성 에피소드의 치료(파트 1) 2. 수술 중, 산후기 중, 경구 또는 비경구 항응고제 치료 개시 동안 급성 혈전성 에피소드의 단기 예방 요

	법(파트 2) 3. 장기 혈전성 예방 요법(파트 3)
시험 디자인	<시험대상자 수> ▫ 등록 18명 - 구성 : 성별(남 9, 여 9), 나이(0~25.7세) * 0~6세 미만: 8명/ ~12세 미만: 5명/ ~18세: 2명/ 이외 3명 - 안전성·유효성 분석 15명 (파트 1 : 11명 / 파트 2 : 3명 / 파트 3 : 8명 / PK : 6명) * 3명 제외(등록 후 혈전성 에피소드가 발생하지 않아 시험약을 주입받지 않음) <시험군> **(파트 1) 급성 혈전성 에피소드** ▫ PF, CISN 및 정맥 혈전증과 같은 급성 혈전성 에피소드의 치료에서 단백질 C의 유효성 및 안전성평가 ▫ 피부 병변의 심각성, 정맥 혈전증의 위치와 정도(location and extent of the thrombus), 출혈 에피소드 치료의 4점 척도 평가(excellent, good, fair, not effective), D-dimer 모니터링(PF 또는 CISN을 가진 환자에서 DIC 발생 여부) ▫ (투여 요법) - 최초 120 IU/kg BW(#1) → 6시간 간격, 60IU/kg, 3회(#2, 3, 4) - 모든 지속적인 주입을 위한 용량은 처음 용량 이후 단백질 C 피크(#1주입 이후 peak에 따른 dosing table 참조)를 기본으로 하여 #4 주입 6시간 후 1회 주어지며(#5) 모든 피부 병변(non-necrotic)이 해결되고 혈관성 혈전이 안정될 때까지 매 6시간마다(#6 ~) 치료를 받았다. 이후 모든 피부 병변(necrotic)이 회복되고 성공적으로 항응고 상태에 도달할 때까지 동일 용량으로 하루 2회(매 12시간)로 줄이게 된다. 이후 추가적으로 48시간 동안 동일 용량으로 하루 1회(매 24시간) 주입된다. **(파트 2) 단기 예방요법** ▫ 수술, 산후기 중, 경구 또는 비경구 항응고제 치료 개시 동안 급성 혈전성 에피소드의 단기 예방요법에서 단백질 C의 유효성 및 안전성 평가 ▫ 추가적으로 비경구 ↔ 경구 항응고제 치료 전환하는 동안 시험자의 재량에 따라 파트 2에 참여할 수 있었다. ▫ (투여 요법) [수술] - (비긴급 수술) 수술 전 초기 120 IU/kg BW (1일 1회) / (긴급 수술) 수술 전 항응고 역전 기간 동안 초기 100 IU/kg BW * 중요 혈액 보충을 가진 주요 수술의 경우, 더 잦은 빈도로 단백질 C를 필요로 할 수 있으며, 시험자의 재량에 따라 투여될 수 있다. 그러나 1회 용량 당 150 IU/kg BW 또는 1일 600 IU/kg BW 초과되어서는 안된다. - 수술(Day 0) 15분 전 60 IU/kg BW, 수술 시작 이후 처음 24시간 동안 매 6시간마다 60 IU/kg BW(#1-5) - 주입 빈도는 24시간과 48시간 사이(Day 1) 매 8시간 마다 3회(#6-8), 48시간(Day2)부터 항응고 상태가 달성될 때까지 매 12시간마다 60 IU/kg BW 이후 추가적인 48시간 동안 매 24시간 마다 60 IU/kg BW [항응고제 치료 개시(경구 또는 비경구)] - 초기 60 IU/kg BW, 처음 24시간 동안 매 6시간마다 60 IU/kg BW(#1-5) - 주입 빈도는 24시간과 48시간 사이(Day1) 매 8시간 마다 3회(#6-8), - Day 2부터 충분한 항응고 상태에 도달할 때까지 매 12시간 마다 60 IU/kg BW

	- 그 이후 추가적인 48시간 동안 매 24시간마다 60 IU/kg BW [산후기간동안] - 분만 후 1시간 내 초기 용량 80 IU/kg BW(#1) - 분만 후 24시간까지 추가적인 4회 용량, 매 6시간마다 60 IU/kg BW(#2-5) - 24시간과 48시간 사이(Day1) 매 8시간마다 60 IU/kg BW(#6-8) - 48시간(Day2)부터 충분한 항응고 상태에 도달할 때까지 매12시간마다 60 IU/kg BW - 그 이후 추가적인 48시간 동안 매 24시간마다 60 IU/kg BW **(파트 3) 장기 예방요법** ▫ 급성 혈전성 에피소드의 장기 예방요법에서 단백질 C의 유효성 및 안전성 평가 ▫ 원칙적으로 시험대상자의 자격은 아래와 같음 - 파트 1 치료요법에도 불구하고 최소 3회 이상 경구 또는 비경구 항응고제 치료에서 실패 경험 - 항응고제 치료 금지 대상 - 등록 전 긴급 사용 또는 다른 연구에서 단백질 C의 장기 예방요법 치료 경험자 ▫ FDA 요청(2004.6.21.)에 따라 생후 6개월 미만의 시험대상자로 등록을 제한하였고 장기 투여는 총 6개월로 제한 ▫ (투여 요법) - 개별 약동학적 정보를 포함한 이전 임상적 데이터를 기반하여 시험자에 의해 확립되었다. - 혈중 농도 25% 이하로 줄어들지 않도록 하였다.(또는 장기 항응고제 치료 환자는 10%) - 최초 3회 용량은 병원에서 주입되고 안정적인 주입 요법이 확립되면 최대 6개월 동안 가정 내 적용되었다. 주입 전후 수준은 매2달마다 측정되었다. - 혈전성 에피소드 또는 수술이 생길 시 혈전성 징후 및 DIC가 완전히 해결될 때까지 파트 1 또는 2로 전환 하에 병원에서 치료되었다. * 파트 2, 3 동안 급성 혈전성 에피소드를 경험한 시험대상자는 파트 1로 전환 <모든 시험대상자 대상 실시 파라미터> ▫ 약동학(곡선하 면적[AUC], 최종 반감기, 분포 용적, 평균 체류 시간), 장기간의 장애 예방, AE, 활력 징후, 모든 말초 맥박, 호흡 수, 체온, 혈압, 혈액검사, 혈중화학검사, 혈전성향증, 트롬빈-항트롬빈 III(TAT) 복합체, 바이러스 안전성(항-뮤린 면역글로불린 G[IgG], 인체 면역결핍 바이러스 1/2[HIV1/2]에 대한 중합효소 연쇄 반응[PCR], HIV1/2 항체, 알라닌 아미노전이효소[ALT], A 형 간염 바이러스[HAV] 항체, B 형 간염 표면 항원[HbsAg], B 형 간염 표면 항체[HBsAb], B 형 간염 바이러스[HBV] 항체에 대한 PCR, , C 형 간염 바이러스[HCV] 항체, HCV 에 대한 PCR, 파르보 바이러스 B19[PVB19] IgG, PVB19 IgM, PVB19 에 대한 PCR), C 단백 억제 항체 <투여경로 > 정맥투여
평가 변수	▫ **일차 평가변수** - PF, CISN 및/또는 기타 혈전색전 사건 에피소드가 효과적으로 치료되는지, 합병증을 동반한 상태에서 효과적으로 치료되는지 또는 효과적으로 치료되지 않은지 평가 * 평가기준 : 효과적임(effective), 효과적이나 합병증 동반(effective with complication), 효과적이지 않음(not effective) ▫ **이차 평가변수** 1. PF 및 혈전성 사건 에피소드의 백분율, 이 경우 치료의 유효성을 사전에 정의한 척도에 따라 우수함, 좋음, 그저 그럼 또는 없음으로 평가하였다(파트 1) 2. 치료 제 0~6 일, 14 일, 28 일 및 효과적인 항응고가 정립된 날에 C 단백 농축제제를 투여 받은 급성

PF 에피소드 중 피부 병변의 수와 크기에서 베이스라인(증상 발현 시) 대비 백분율 변화 평균 및 중간값(파트 1).

3. 영상 검사 스캔을 통해 평가되어야 하는 베이스라인 시 및 치료 제 2~3 일과 제 4~5 일 및 효과적인 항응고 정립 시 급성 정맥 혈전색전 에피소드에 대한 정맥 혈전의 규모(확대, 위축 및/또는 소통[canalized] 또는 동일하게 유지)(파트 1)
4. PF 에피소드에 대한 D-이합체 농도(DIC 지표) 정상화까지의 평균 시간(파트 1, 단 중간 분석에는 포함되지 않음)
5. 필요한 주입 횟수 중간값, D-이합체 농도 정상화 전 용량 평균 및 중간값, 에피소드당 총 용량뿐만 아니라 경구 항응고 요법의 정립 기간 동안 용량 평균 및 중간값(파트 1)
6. C 단백에 대해 65~300% 범위 내로 피크 농도를 끌어낸 시험대상자당 주입 백분율(파트 1 과 2)
7. 급성 에피소드 또는 단기 예방요법을 위해 투여받은 모든 시험대상자에서 C 단백 활성의 최저 농도 25% 이상을 끌어냈던 시험대상자당 주입 백분율(파트 1 과 2)
8. PF 또는 혈전색전 합병증 증상 없이 C 단백 농축제제를 단기 예방요법으로 활용했던 수술 에피소드 및 기타 치료의 백분율(파트 2)
9. 장기간 C 단백 농축제제 예방요법을 투여받고 있는 동안의 PF 에피소드 및/또는 혈전성 에피소드 횟수(파트 3)
10. 베이스라인, 제 12 개월 및 24 개월, 시험 종료 시 신체검사를 통해 평가된 장기간의 장애를 경험한 시험대상자 백분율. 베이스라인, 제 12 개월 및 24 개월, 시험 종료 시 장기간의 장애를 경험한 시험대상자당 평균 신체 계통 수. 사지 또는 장기의 영구 손실에 관한 자료는 장기간의 장애 평가변수를 서술하는 항에서 보고된다(파트 1, 2, 3)
11. 단백질 C의 억제인자가 생성된 시험대상자 수(파트 1, 2, 3)
12. 이상사례(중증, 증등증, 경증 등) : 시험대상자별 치료 중단 또는 방해를 초래한 시험약과 관련된 이상사례의 수
13. 무증상 시험대상자에서 단백질 C의 약동학 파라미터(AUC, terminal half-life, volume of distribution, mean residence time(MRT))(파트 1, 2, 3)

통계분석

▫ 일차 평가 변수

- 문헌조사를 통한 historical control data와 비교

▫ 이차 평가 변수 : 결과 기술

결과

유효성

▫ 시험대상자 수 : 15명 중 14명 분석(1명은 무증상으로 시험약을 투여받지 않음. PK군에 포함)

(파트 1) 급성 혈전성 에피소드(11명, 24건)

▫ 24건 중 19건 전격자색반병(PF, 18)/쿠마린유도피부괴사(CISN, 1), 5건 정맥 혈전증

▫ 전격자색반병/쿠마린유도피부괴사의 19건 에피소드(7명 중증, 11명 중등증, 1명 경증)에 대하여, 18건(94.7%)은 '효과적임'이고, 1건(5.3%)은 '합병증을 동반한 효과적임' 임

표. 과거 치료법에 대한 사람단백질C의 전격자색반병에 대한 일차 유효성 평가 변수 비교

		사람단백질 C		과거 치료법 (대조군)	
에피소드 유형	**일차 유효성 평가**	N	%	N	%
전격자색반병	효과적임	17	94.4	11	52.4
	합병증 동반 효과적임	1	5.6	7	33.3
	효과없음	0	0.0	3	14.3
	전체	18	100	21	100

표. 피부 병변 및 기타 혈전 에피소드의 치료에 대한 이차 유효성 평가 요약 – 사람단백질 C 파트 1

	전격자색반병/피부 괴사								기타 혈전 사건		전체	
	경증		중등증		중증		전체		전체			
평가 범주	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
훌륭함	1	5.6	7	38.9	5	27.8	13	72.2	4	80.0	17	73.9
좋음	0	0.0	4	22.2	0	0.0	4	22.2	1	20.0	5	21.7
양호함	0	0.0	0	0.0	1	5.6	1	5.6	0	0	1	4.3
전체	1	5.6	11	61.1	6	33.3	18	100.0	5	100.0	23	100.0

N = 에피소드 수

▫ 피부 병변의 수와 크기

- 단백질 C 치료시 피부 병변의 크기와 수를 줄였고 예상대로 단백질 C 치료 후 괴사성 병변의 크기와 수의 변화는 비괴사성 병변보다 더 느렸다. 비괴사성 피부 병변이 최소 1일, 최대12일 동안 치유(100%)된 반면, 괴사성 피부 병변은 최소 5일, 최대 52일 동안 치유(100%)되었다.

표. 사람단백질 C 에서 피부 병변의 완전한 치유까지 소요된 일수

병변 유형	에피소드 수 (시험대상자 수)	평균	중앙값	최소값	최대값
비-괴사성	16 (9)	4.6	4.0	1	12
괴사성	7 (5)	21.1	11.0	5	52

▫ 정맥 혈전 규모

- 정맥 혈전 규모의 변화를 파트 1 에서 발생한 혈전색전 에피소드 5 건에 대해 방사선영상을 독립적으로 검토하여 측정하였다. 단백질 C 치료는 혈전색전 에피소드 동안 혈전 규모가 증가하는 것을 방지할 수 있다. 10일째 어떤 에피소드에 대해 측정되지 않았다.
- 3일 동안 4건(80%), 5일 동안 1건(20%)에서 혈전 증가 예방

▫ 투여 평균 총 용량

- PF/CISN 급성 에피소드 치료를 위해 투여된 평균 총 용량은 PF/CISN 중증 에피소드인 경우 125.0 IU/kg/day, 중등증 에피소드인 경우 132.6 IU/kg/day, 경증 에피소드 1 건인 경우 98.1 IU/kg/day 였다.
- 정맥 혈전증 에피소드 5 건 각각에 대한 평균 총 용량은 132.4 IU/kg/day 였다. 피크 및 최저 PC 활성 수준을 투여에 대한 반응으로 모니터링하였다.
- 급성 혈전성 에피소드 치료에 사용된 세프로틴 용량은 정상 농도의 66%를 초과해 PC 농도를 상승시키는 데에 효과적임을 입증하였다.
- 첫 주입 전후 PC 활성 수준 및 APC 를 증가하는 PC 활성 수준에 대한 볼루스 주입의 유효성 지표로서 모니터링하였다. 세프로틴 볼루스 주입은 PC 활성을 증가시키는 데에 효과적이라고 결과는 시사한다.

▫ DIC 소멸 지표

- D-이합체 농도 정상화까지의 시간을 세프로틴으로 치료된 PF/CISN 에피소드에 대해 모니터링하였다. 전반적으로, D-이합체 농도는 세프로틴 치료 개시 시 대부분의 사례에서 감소하였으며, 이는 제품이 DIC 를 조절하거나 없애는 데에 효과적이라는 점을 시사한다.

(파트 2) 단기 예방요법(3명)

세 명의 시험대상자가 시험 제품을 이용한 단기 예방요법 투여를 위해 총 7 회 시험의 파트 2 에 참여하였다. 세 명 모두 항응고제 치료 개시를 위해 파트 2에 참여하였고, 시험대상자 중 2 명은 외과적 시술을 위해서도 파트 2에 참여하였다. 단계 예방요법 투여 7 회 모두 PF/CISN 또는 혈전색

전 사건의 합병증이 없었다.

표. 사람단백질 C 시험에서 단기 예방요법에서의 합병증 요약

투여 사유	투여 건수	투여 기간 동안 전격자색반병		투여 기간 동안 혈전색전 합병증		합병증 보이지 않음	
		N	%	N	%	N	%
항응고요법	3	0	0.0	0	0.0	3	100.0
수술적절차	4	0	0.0	0	0.0	4	100.0
전체	7	0	0.0	0	0.0	7	100.0

(파트 3) 장기 예방요법(8명)

장기 예방요법 투여를 위해 총 10회 파트 3에 참여한 시험대상자 8명 중 4명은 실제로 파트 3 에서 장기 예방요법 투여를 받았고, 시험 중 각기 다른 시점에 필요 시 치료도 받았다. 이러한 4 명에서 장기 예방요법 투여 일수는 각각 42일, 198일, 337일, 338일이었다. 장기 예방요법을 위한 주입 횟수는 39~334 회였다(평균: 202.0 회, 중간값: 183.0 회). 이러한 시험대상자에서 총 915 일에 해당하는 예방요법 투여 중 PF/CISN 에피소드는 발생하지 않았다. 하지만 동일한 4 명은 필요 시 치료를 받고 제품을 투여받지 않았던 660 일 동안에는 13 건의 PF/CISN 에피소드를 경험하였다. 이러한 자료는 장기 예방요법 투여가 PC 결핍증 시험대상자를 치료하는 데에 효과적이라는 점을 입증한다.

표. 사람 단백질 C 시험에서 장기 예방 요법을 받고 필요시에 따른 치료를 받은 4 명의 시험대상자에 대한 피부 병변 또는 혈전증 에피소드의 수 및 비율

요약 통계	장기 예방 요법			필요시			장기 예방 치료를 중단한 이후 첫 에피소드까지 소요된 시간
	시험대상자당 에피소드 수	예방 치료를 받은 일수	월별 에피소드 비율	시험대상자당 에피소드 수	시험약을 투여받지 않은 일수	월별 에피소드 비율	
평균	0	229	0.0	3.3	165	1.91	23.3
중앙값	0	268	0.0	3.0	159	0.49	24.5
최소값	0	42	0.0	1.0	19	0.25	12.0
최대값	0	338	0.0	6.0	323	6.40	32.0

(장기간의 장애 평가)

치료받은 시험대상자에서 시각 장애 및 절단 측면에서 장기간의 장애에 주요한 변화는 관찰되지 않았다. 시험대상자 1명은 베이스라인 시점에 비정상적인 신경학적 상태에서 시험 종료 시 개선된 상태로 변하였다.

안 전 성

(파트 1, 급성 에피소드) : 평균 총 투여량은 11명에 대해 67,737.57 IU이며, 24건의 PF/CISN 또는 혈전색전증 에피소드에 대해 치료를 받았다.

(파트 2, 단기 예방) 평균 총 투여량은 18,711.6IU로서 7번의 외과적 수술을 받은 3명이 투여받았다.

(파트 3, 장기 예방) 평균 총 투여량은 17,870.3IU로서 장기 예방 요법을 받은 8명이 투여받았다.

총 348건 이상사례가 있었고 35건은 중대한, 313건은 중대하지 않았다. 15명 중 9명(60%)는 중대한 이상사례이고 15(100%)는 중대하지 않은 이상사례를 경험하였다. 파트 3에서 1명이 사망하였으나 세프로틴과 관련되지 않았다. 중대하거나 중대하지 않은 이상사례의 어느 것도 단백질 C 농축물과 관련된 것으로 조사자에 의해 판단되지 않았다. 어느 이상사례도 연구에서 철회를 야기하지 않았다. 15건의 관련이 없는 이상사례는 용량에서 변화와 일치되었다. 그러나 모든 용량 변화는 주입시점 또는 파트 1에서 급성 에피소드, 또는 파트 2에서 외과적 처치에서 일어날 수 있다. 1건의 무관한 이상사례는 격렬한 행동으로 기인하여 용량의 방해와 관련되었다. 시험대상자의 기저 단백질 C 결핍에 2차적인 것으로 보고된 가장 일반적인 이상사례는 발열(40%), 상부 호흡기 감염(40%), 빈혈

		(33.3%), 타박상(33.3%), 사지 통증(33.3%), 코 박힘(33.3%), 비루(33.3%), 홍반(33.3%), 설사(26.7%), 구토 NOS(26.7%), 감염(26.7%), 기침(26.7%), 림프절 병증(20%), 카테터 부위 관련 반응(20%), 중이염(20%), 절지 동물 물림(20%), 사지 통증(20%)이였다. 비정상적인 임상적 중대한 시험과 관련된 것은 없었다. 개체별 시험적 수치에서 변화(Shifts)는 일반적으로 보고된 이상사례의 결과이거나 만성 질환 상태의 결과였다. 모든 시험대상자들은 단백질 C에 대한 항체의 존재를 확인하였고 단백질 C에 대한 억제 항체는 발생되지 않았으며, 장기 예방 요법에서 조차 관찰되지 않았다.
결론 (요약)		<유효성> ▫ 주평가(PF/CISN)(유효 치료 유무)에서 14명 중 1) 급성 에피소드 치료 - 11명(24건) 중 19건의 PF/CISN 치료에 사용되었으며, 모두 유효함으로 평가 - 세프로틴 이외의 처치로 치료한 PF/CSIN 23건과 유효성 비교 시 FFP, 항응고제와 같은 그 밖의 치료 방식보다 더 유효함을 보임(p=0.0032) ▫ 이차 유효성 평가 - PF 또는 CISN 19건 중 13건(우수), 4건(좋음), 2건(그저그러함) - 정맥혈전증 5건 중 4건(우수함), 1건(좋음) ⇒ 통합 평가 : 70.8%(우수), 20.8%(좋음) 2) 단기 예방 - 3명(7회), PF 또는 CISN이나 혈전 색전성 합병증 없었음 3) 장기 예방 - 4명 : PF 또는 CISN 발생하지 않음(다만, 필요시 투여를 받거나 투여받지 않았던 기간 중 13건 발생 => 장기 예방 용법 치료에 유효함을 확인) 4) 장기적인 장애 평가 - 1명이 초기 비정상적인 신경학적 상태에서 시험종료시 호전 <안전성> - 15명(348건) 이상반응 보고, 이 중 35건 중대하였으나, 시험약과 관련 없는 것으로 간주됨 - 사망 1건은 관련 없음, 억제인자 발생되지 않음

6.5.3. 비핵심임상시험(Non pivotal studies)

- 후향적 연구(400501)

제목	긴급 사용 임상시험계획승인신청(IND)를 위한 증증 선천성 단백질 C 결핍 환자의 투여 용량 및 치료결과를 수집하는 후향적 연구 ※ 동 시험은 Baxter Healthcare Corporation 긴급 사용 임상시험계획승인신청(IND) 하에서 세프로틴 치료를 받았던 시험대상자에 대한 투여 및 치료 결과 자료를 수집하는 후향적 시험이였고, 미국에서 세프로틴 품목허가를 고려하기 위해 FDA에서 요청한 시험이였음
설계	후향적, 공개라벨, 다기관
날짜	연구기간: 7개월(2005.06~2005.12)
목적	긴급 사용 IND를 위한 증증 선천성 단백질 C 결핍 환자의 투여 용량 및 치료결과를 수집
대상	IND를 위한 11명의 중증 선천성 단백질 C 결핍환자(6 M / 5 F)
치료요법	의뢰자에 의한 각각 개별적인 용량 결정 IND를 위한 사용일: 21~2134일
평가변수	- 투여량 정보 - 급성 에피소드 또는 예방 치료를 위한 용량 - 단백질 C 활성의 Peak 및 trough levels

	- 급성 에피소드를 위한 치료시 D-Dimer 레벨 - 괴사성 및 비괴사성 병변 치료 시간 - 혈관 혈전 해결시까지의 시간 - 사용된 경우 사용된 추가 항응고제 - 긴급 사용 IND에 따른 치료기간 - 치료결과, 단백질 C 치료와 관련된 모든 부작용
결과(요약)	▫ 나이는 2.1세~23.8세(, 기간은 21일~2,134일, 에피소드 해소시간까지 0-46일 소요, 출혈 에피소드에 대한 체중 보정 용량은 28.85IU/kg BW에서 186.77IU/kg BW 였고, 예방요법은 19.64IU/kg BW에서 291.67IU/kg BW 였음 ▫ 전체 세프로틴 치료 기간동안 11명에게 추가 항응고제, 항혈소판제, 전신혈전용해제 사용되었고, 일부 시험자는 항응고제 치료에 내약성을 보이지 않았고, 예방목적의 세프로틴 용량 투여를 유지하였음 ▫ 유효성 - 보고된 급성 에피소드(28건)에서 1건 제외하고 유효(세프로틴 용법을 시작한 시험대상자에서 PF 또는 CISN, 혈관 혈전해소) * (제외사유) 피험자 1명은 급성 에피소드 데이터 없음 ▫ 안전성 - 관련 AE가 보고된 바 없음(후향적 자료 수집 상 세프로틴과 관련없는 AE는 문서화되지 않음) - 고용량으로 투여받은 일부 대상자에서 안전성 또는 독성 문제가 야기되지 않았음
결론	세프로틴주의 출혈 에피소드, 단기 및 장기 예방요법 사용에 효과적으로 사용할 수 있다는 근거를 제공하고 전반적으로 안전하고 내약성이 좋음을 보여주고 있음

- 선천성 및 후천성 단백질 C 결핍 환자의 레지스트리 연구(400701) 중 선천성 자료

제목	선천성 및 후천성 단백질 C 결핍 환자의 세프로틴 치료
설계	전향적, 비중재적, 다국가, 다기관, 관찰연구 치료 유럽 5개국(오스트리아, 독일, 이탈리아, 네덜란드, 영국)과 미국 24개소 시험기관 등록
날짜	2010.06.23.~2015.6.22(약 5년)
목적	세프로틴 처방 및 투여시 세프로틴 치료 레지스트리에 참여, 안전성 및 치료결과에 대한 데이터 수집
대상	평가 가능한 43명 중 25명 중증 선천성 단백질 C 결핍, 18명 중증 후천성 PC 결핍, 등록 시 시험대상자 중 67.4%가 이미 세프로틴 사용 중
치료요법	- 급성 혈전 에피소드 치료 - 단기 예방 (3개월 이하) - 장기 예방 (3개월 이상) 25명 중 19명 장기예방, 2명은 단기예방
평가변수	- 세프로틴 치료요법CEPROTIN treatment regimens - 세프로틴 치료 및 치료결과 - 임신 분만, 수술, 연령대, 신장 및 간기능장애시의 치료결과(유효성 평가 시 후향적, 전향적 모두 수집)
결과(요약)	<유효성> - 중증 선천성 단백질 C 결핍 25명 중 88.0%가 세프로틴에 치료 경험이 있고, 22명(과거 84회 투여) 중 88.1%(74회)은 응고병증 및 혈전증 예방 유효로 간주되었고, 21명에서 확인된 완화는 3년 동안 지속 ▫ 급성 에피소드 25건 중 22건은 회복, 2건은 개선, 1건 변함없음(악화 없었음), 혈전증 또는 응고증을 멈추거나 반전시킴. 악화된 경우는 없었음 ▫ 단기 보충요법(수술 또는 침습적인 시술, 28건 중 23건에 투여) : 응고병증 및 혈전증 예방에 모두 유효 ▫ 장기 예방 : 25명 중 19명 참여(평균 40.2±9.41개월, 24.0~56.1개월) <안전성> - 25명 중 22명(111건) 보고, 13명(39건) 중대, 1명 사망(울혈성 심부전, 관련 없음) - 이상반응 3건(1명)은 세프로틴주와 관련 가능성이 있는 것으로 간주되었고 그 중 2건은 중대 이상

	반응(복통, 사지통증), 1건은 중대하지 않은 전격자색반병이였음. 3건에 대해 용량 증대 및 세프로틴을 중단하지 않음 - 장기적인 예방에 대한 선천성 PC 결핍의 분석에서 관련된 AE는 없었다. - AE 때문에 해당 등록체계에서 중단한 시험대상자는 없었다.

6.5.4. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

- 후향적 데이터 수집(RDC[IMAG-039, IMAG-041, and Compassionate Use/동정적 사용])

제목	단백질 C 결핍 치료를 위한 후향적 자료 수집:
설계	후향적, 공개라벨, 다기관, 다국가
날짜	1989.10~1999.7(약 10년)
목적	PF 또는 CISN 유무에 관계없이 단백질 C결핍이 있는 환자의 세프로틴의 유효성 및 안전성 평가
대상	79명 (남 42명/여 37) : 중증의 PC 결핍 22명(동형 또는 이중 이형). 57명(단순 이형접합 획득 또는 알려지지 않은 PC 결핍환자
치료요법	10IU/kg BW의 시험 용량과 40IU/kg BW의 초기 치료 용량에 대한 반응을 평가한 후 조사자가 결정한 CEPROTIN 용량. 기간: 1일 ~ 2,239일(다수의 시험자는 혈전증의 급성기 동안 6시간마다 100IU/kg BW 용량 사용, 임상 증상 해소 후 1일 1회 로 감소)
평가변수	연구시작시 존재하는 피부 병변의 퇴행 및 혈전성 폐색의 용해, 단기 및 장기 예방, 치료중 혈전성 에피소드 및 피부 병변 예방
결과(요약)	<유효성> 중증 해당 22명 중, 1) 급성 혈전성 에피소드 치료 : 17명(37건) 중 - 10명 16건, 4명(6건), DVT 1건, 7명(1/8건) : 호전 또는 나음 2) 단기 예방 : 6명, 12회(우수, 좋음) 3) 장기 예방 : 9명 중 7명 우수(2명 미평가) <안전성> - 79명 중 34명(84건) 이상반응(자료가 후향적으로 수집되었던 점 때문에 중대한 AE와 중대하지 않은 AE간 구별하지 않음) : 가장 흔한 이상반응은 중심 IV 카테터에 의한 패혈증, 두통, 발열, 조직 괴사, 저혈압, 고혈압, 빈맥이었고 이 외 모든 이상반응은 3회 이하로 보고 : 중증 이상반응 4건(복통, 편두통, 빈맥(박동수가 300회 이상), 발가락 절제) - 관련된 이상반응 보고 없음 - 사망 8건은 세프루틴 투여와 관련된 것으로 평가되지 않음

6.5.5. 시판후 경험에 대한 보고서

- 세프로틴주는 국내에서 시판되지 않았으나 한국희귀의약품센터를 통해 국내 세프로틴주의 투여가 필요한 환자에게 공급되고 2021년 2월 10일 희귀의약품으로 지정되었다. 국내에서 수집된 이상사례는 없었으며, 최신 정기적인 유익성-위해성 평가 보고를 통해 전세계 시판 후 이상사례를 확인하였다. 세프로틴에 따른 시판 후 경험은 세프로틴의 국제 판매 허가일(2001년 7월 16일)부터 2017년 7월 31일까지의 기간을 다루는 정기적인 최신 안전성 보고 18건에 기반하고 있다.
- 세프로틴은 현재 37개국에서 유효한 허가가 있으며 누적하여 2001년 7월 1일에서 2017년 7월 31일 사이에 전 세계적으로 판매된 세프로틴의 단위(IU)에 대한 총수는 285,020,781IU이며, 해당기간 동안 1일 114,008 회의 치료로 추정된 환자 노출에 해당한다(60~80IU/kg인 권장 용량, 평균 개인의 체중인 30~40kg, 그리고 시험대상자 중 상당한 비율이 소아일 것이라는 가정에 기반했을 때 평균 1일 치료 용량이 2500IU임을 감안함).
- 시판 후 경험에서 다음과 같은 이상반응이 보고된 바 있으며 국제의약용어(MedDRA)의 기관계 대분류(SOC)에 따라 기재되어 있다:
  - 각종 정신 장애: 안절부절

- 피부 및 피하 조직 장애: 다한증
- 전신 장애 및 투여 부위 병태: 주사 부위 반응

- 현재까지 세프로틴과 관련한 안전성 실마리정보는 규명된 바 없다.

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 유효성을 확인하기 위한 평가변수인 전격자색반병 및 기타 혈전색전 사건 에피소드가 효과적으로 치료되는지, 합병증을 동반한 상태에서 효과적으로 치료가 되는지 평가한 결과 급성 에피소드 치료 11명(24건) 중 17건은 효과적임, 1건은 합병증을 동반한 효과적임으로 평가되었고 세프로틴 이외의 처치로 치료한 전격자색반병, 와파린유도피부괴사 23건과 유효성 비교시 보다 더 유효함을 보임 (p=0.0032), 또한 이차 유효성 평가에서 전격자색반병 또는 와파린유도피부괴사 19건 중 13건이 우수로, 4건은 좋음, 2건은 그저그러함으로 평가되었으며 정맥혈전증 5건 중 4건이 우수함, 1건이 좋음으로 평가되어 총 70.8%가 우수, 20.8%가 좋음의 결과였음, 피부 병변의 크기와 수 감소에 효과적인 것으로 입증됨
- 단기 예방으로 전격자색반병 또는 와파린유도피부괴사, 혈전 색전성 합병증이 없었으며 장기 예방 결과에서도 전격자색반병 또는 와파린유도피부괴사가 발생하지 않아 장기 예방법 치료에 유효함을 확인함
- 투여 평균 총 용량으로 급성 에피소드 치료를 위해 투여된 평균 총 용량은 중증 에피소드인 경우 125.0IU/kg/day, 중등증 에피소드인 경우 132.6IU/kg/day, 경증 에피소드 1건인 경우 98.1 IU/kg/day였으며, 정맥 혈전증 에피소드 5건 각각에 대한 평균 총 용량은 132.4IU/kg/day였음, 급성 혈전성 에피소드 치료에 사용된 세프로틴 용량은 정상 농도의 66%를 초과해 PC 농도를 상승시키는 데에 효과적임을 입증하였음

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 주임상시험에서는 15명(348건)의 이상사례가 있었고 35건은 중대한, 313건은 중대하지 않았으며 모두 시험약과 관련 없는 것으로 간주 되었음, 모든 시험대상자들은 단백질 C에 대한 항체의 존재를 확인하였고 단백질 C에 대한 억제 항체는 발생되지 않았으며 장기 예방요법에서도 관찰되지 않았음
- 중증 선천성 단백질 C 결핍증 대상 4개 임상시험과 동정적 사용에서, 약물 노출 기간은 1일~ 8년의 범위였으며 한 명의 환자가 과민반응(가려움 및 발진)과 어지러움을 경험했는데 이는 시험자에 의해 이 약과 관련있음으로 판정되었음, 또한 이 약에 대한 억제 항체는 관찰되지 않았음

6.6. 가교자료

- 신청한 세프로틴주는 희귀의약품의 지정으로 가교자료 제출이 면제됨

6.7 임상에 대한 심사자의견

- 중증 선천성 단백질 C 결핍증 환자를 대상으로 전격자색반병, 정맥혈전증과 같은 급성 혈전 에피소드와 장기 및 단기 예방요법에 대한 약의 유효성을 평가한 결과 유효함(p=0.0032)을 보임
- 급성 혈전증 에피소드에 대한 일반적인 용량 권장사항은 초기에 100%의 단백질 C 활성이 달성되어야 하고 치료기간 동안 활성이 25% 이상으로 유지되어야 함, 투여 근거는 약동학 연구(IMAG 039/041, 098, 112)와 무증상 및 증상이 있는 주임상시험 400101에서 얻은 결과를 기반으로 100~120IU/kg, 초기 투여 후 6시간마다 단백질 C 농축액을 투여한 결과 혈장 단백질 C 수치가 정

상 범위임을 보여줌

- 급성 에피소드 및 단기 예방을 위해 100~120IU/kg의 초기용량이 권장되며 100%의 목표 피크 단백질 C 활성을 유지하도록 용량을 조정해야 함, 치료기간 동안 최저 단백질 C 활성수준을 25% 이상으로 유지하려면 급성 에피소드가 해결된 후 동일한 용량으로 치료를 계속해야 함, 단백질 C 농축액의 예방적 투여를 받는 환자에서 혈전증의 위험이 증가된 상황(감염, 외상 또는 외과적 개입)에서 더 높은 최고 단백질 C 활성 수준이 필요할 수 있으며 최저 단백질 C 활성 수준을 25% 이상으로 유지하는 것이 좋음, 장기 예방의 경우 12시간마다 45~60IU/kg 의 유지용량을 권하며 혈전증의 위험이 증가된 상황(감염, 외상 또는 외과적 개입)에서는 더 높은 최고 단백질 C 활성 수준이 필요할 수 있으며 단백질 C 활성 수준을 25% 이상으로 유지하는 것이 좋음

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

Country	Trade name	Strength	License Number	Approval date	Registration Status	Currently Marketed
European Union	CEPROTIN	500 IU	EU/1/01/190/001	2001.07.16	Approved	Yes
		1000 IU	EU/1/01/190/002		Approved	Yes
Switzerland	CEPROTIN	500 IU	56124 001	2003.02.25	Approved	No
		1000 IU	56124 003		Approved	Yes
Australia	CEPROTIN	500 IU	AUSTR 104537	2005.06.30	Approved	Yes
		1000 IU	AUSTR 104538		Approved	Yes
Russia	CEPROTIN	500 IU	N° ЛС- 002446	2006.12.29	Approved	Yes
		1000 IU			Approved	No
United States	CEPROIN	500 IU	125234	2007.03.30	Approved	Yes
		1000 IU			Approved	Yes
South Africa*	CEPROTIN	500 IU	A39/30.4/0417	2008.04.18	Approved	No
		1000 IU	A39/30.4/0418		Approved	No
Saudi Arabia	CEPROTIN	500 IU	16-187-10	2010.06.15	Approved	Yes
		1000 IU	17-187-10	2010.05.23	Approved	No
Turkey	CEPROTIN	500 IU	12.04.2016 - 2016/318	2014.09.17	Approved	Yes
United Arab Emirates	CEPROTIN	500 IU	-	2017.10.12	Approved	Yes
		1000 IU			Approved	Yes
Kuwait	CEPROTIN	500 IU	7838	2018.12.13	Approved	Yes
		1000 IU	7839		Approved	Yes

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 해당사항 없음

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	한국다케다제약㈜	허가일	2022.08.02.
제품명	세프로틴주(사람단백질 C)	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	v1.3 (2022.06.03)
주성분 및 함량	사람단백질 C 500IU, 사람단백질 C 1000IU		
효능·효과	소아 및 성인의 중증의 선천성 단백질 C 결핍증 환자의 정맥혈전증 및 전격자색반병 예방 및 치료		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법
1. 중요한 규명된 위해성		
· 활성 성분, 부형제, 마우스 단백질 또는 헤파린에 대한 과민반응	일반적인 의약품 감시 활동 시판 후 사용성적조사	첨부문서 환자용 사용 설명서
2. 중요한 잠재적 위해성		
· 출혈 에피소드 · 감염원의 전파 위험성 · 억제 항체 발생 · 헤파린 유도 혈소판 감소증	일반적인 의약품 감시 활동 시판 후 사용성적조사	첨부문서 환자용 사용 설명서
3. 부족정보		
· 임상시험에서 세프로틴주의 생식능력, 임신, 수유에 미치는 영향이 확립되지 않음 · 신기능/간기능 장애를 가진 환자에게서 세프로틴주를 사용한 임상자료가 없음 · 65세 이상의 고령 환자에게서 세프로틴주를 사용한 임상자료가 없음	일반적인 의약품 감시 활동 시판 후 사용성적조사	첨부문서 환자용 사용 설명서

* 첨부문서, 환자용 사용 설명서, 안전사용 보장조치