# 세프로틴주(사람단백질씨)(한국다케다제약㈜)

## 가. 약제 정보

| 구 분 | 내 용 |
|---|---|
| 심의대상구분 | 결정신청 |
| 주성분 함량 | 1병 중 human protein c 500 IU |
| 제형 및 성상 | 흰색 내지 미백색의 동결건조 분말이 바이알에 든 주사제로, 첨부용제로 용해시 입자가 보이지 않는 무색 또는 미황색 또는 약간의 유백색의 용액 |
| 효능·효과 | 소아 및 성인의 중증의 선천성 단백질 C 결핍증 환자의 정맥혈전증 및 전격자색반병 예방 및 치료 |
| 용법·용량 | 정맥 투여한다.<br>● 단백질C 활성 모니터링이 가능한 곳에서, 응고인자/억제인자 대체 요법에 숙련된 임상의의 감독하에 치료를 시작한다.<br>● 용량, 투여 빈도 및 기간은 단백질 C 결핍증의 중증도, 환자의 연령, 환자의 임상적 상태 및 환자의 혈장 단백질 C 수준에 따른다.<br>● 개별 환자의 약동학 프로파일에 따라 투여를 조절한다.<br><br>표. 급성 에피소드, 단기 및 장기 예방요법을 위한 투여 일정[a]<br><br>(아래 표 참조)<br><br>a. 15명의 환자를 대상 임상시험을 기반으로 함.<br>b. 각 개인의 약동학 프로파일에 따라 용량을 조절한다.<br>c. 목표하는 항응고에 도달할 때까지 투여를 지속한다.<br><br>● 급성 에피소드와 단기 예방요법에 대한 회복 및 반감기 결정을 위한 초기 투여용량은 100 - 120 IU/kg 이다.<br>● 100%의 목표 피크 단백질 C 농도를 유지하기 위하여 용량을 조절한다.<br>● 급성 에피소드가 해결된 이후에도, 치료 기간동안 최저 단백질 C 활성 수준이 25%를 초과하여 유지될 수 있도록 동일한 용량 투여를 지속한다.<br>● 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.<br>● 소아에 대해서도 동일한 투여 가이드라인이 권장된다. |
| 의약품 분류 | (634) 혈액제제류 / 전문의약품, 생물의약품 |
| ATC | B01AD12 |

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

| | |
|---|---|
| **약리기전[1)]** | 단백질 C는 간에서 합성되는 비타민K 의존적 항응고 당단백질(세린 단백분해효소)의 전구물질임 |
| **품목허가일** | 2022년 8월 2일 |

1) 식품의약품안전처. 세프로틴주(사람단백질씨) 허가증. 사용상의주의사항 10. 전문가를 위한 정보 (1) 약리작용 정보

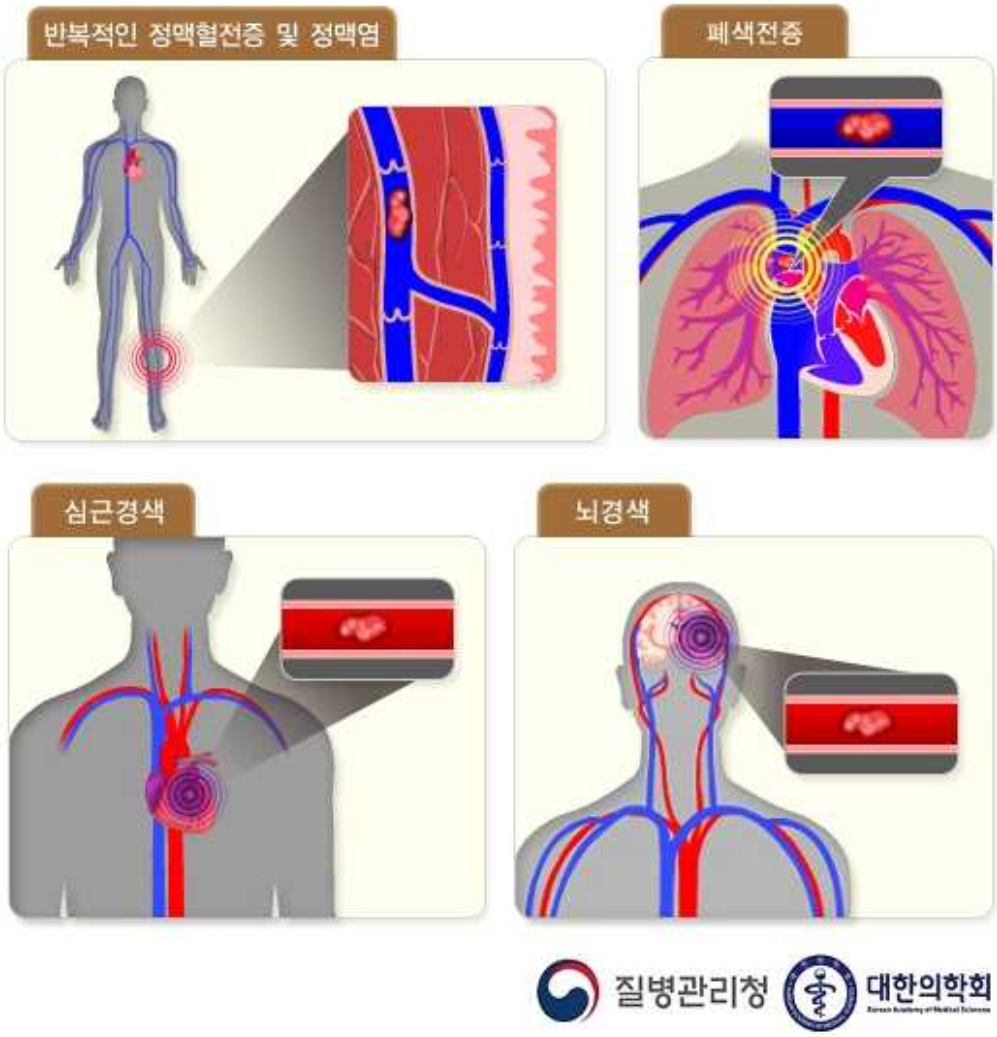
## 나. 주요 내용

### (1) 대상 질환의 특성[2)]

○ **(개요) C 단백 결핍**은 드문 유전 질환으로서 혈액 응고질환의 일종이며, 1981년에 최초로 보고되었고 유병율은 약 0.2~0.5% 정도로 추정됨.

○ **(증상)** C 단백 결핍은 반복적인 정맥 혈전증이 특징적인 질환이나, 성인에서는 많은 경우 증상이 없을 수도 있음. 증상이 있는 경우에는 반복적인 정맥혈전증 및 정맥염이 나타나며 폐색전증을 동반하기도 함. 이러한 증상들은 가족력을 보일 수 있으며 심근경색, 뇌경색 등으로 이어지기도 함.

〈그림 C 단백 결핍의 주요 증상〉




2) 질병관리청. 희귀질환헬프라인. 희귀질환정보. D68.5 단백질 C 결핍(Protein C deficiency)

- **(중증소견)** 중증의 **단백질 C 결핍증**이 있는 영아는 출생 후 몇 시간에서 며칠 이내에 증상이 발생함. **전격자색반병**(purpura fulminans, PF)이라고 불리는 치명적인 질환을 보일 수 있는데 몸 전체의 혈관에 혈전이 형성되는 것이 특징임. 혈전은 팔과 다리에 주로 영향을 미치지만 전신에 퍼질 수 있으며(파종성 혈관 내 응고), 정상적인 혈액 흐름을 차단하고 주변 조직의 괴사를 유발할 수 있음. 영아는 이환 부위에서 비정상적인 출혈을 보이고 피부에 큰 보라색 반점 또는 반점이 형성되어 피부 괴사가 발생함.

○ **(원인)** C 단백은 비타민 K 의존 단백의 일종으로 체내에서는 트롬빈-트롬보모둘린(thrombomodulin) 복합체에 의하여 활성화 되는데 S 단백을 보조인자로 하여 혈액응고인자 V와 VIII을 억제하며, 플라스미노겐 활성제 억제인자(plasminogen activator inhibitor; PAI)의 생성과 분비를 억제함으로써 섬유소용해능력을 증가시키는 역할을 함. C 단백이 이러한 천연 항응고제 역할을 하기 때문에, C 단백의 유전적인 결핍증은 과도한 혈액응고 기전의 활성화를 일으키고 혈전증을 유발하게 됨.

○ **(진단)** 임상적으로 의심이 될 경우 C 단백의 혈중농도를 측정하는데, C 단백의 양 뿐 아니라 기능적 활성도의 측정도 이루어져야 하며, 선별검사에서 이상 소견이 관찰되면 유전적 결함여부를 확인함.

○ **(치료)** 가족력을 동반한 경우 일차적인 예방치료로 헤파린, 와파린, 아스피린 등의 항응고 치료를 고려해 볼 수 있음.

## (2) 약제 특성[3)]

○ **(작용기전)** 단백질 C는 간에서 합성되는 비타민 K 의존적 항응고 당단백질(세린 단백분해효소)의 전구물질로 내피세포 표면에서 트롬빈/트롬보모둘린 복합체를 통해 활성화된 단백질 C로 전환됨.

- 활성화 단백질 C는 보조인자 단백질 S가 있을 때, 강력한 항응고 효과를 보이는 세린 단백분해효소로, 활성화된 인자 V 및 Ⅷ 형태의 불활성화를 통해 효과가 나타나며, 이는 트롬빈 형성의 감소로 이어지게 되고, 전구피브린 분해 효과 또한 확인됨.

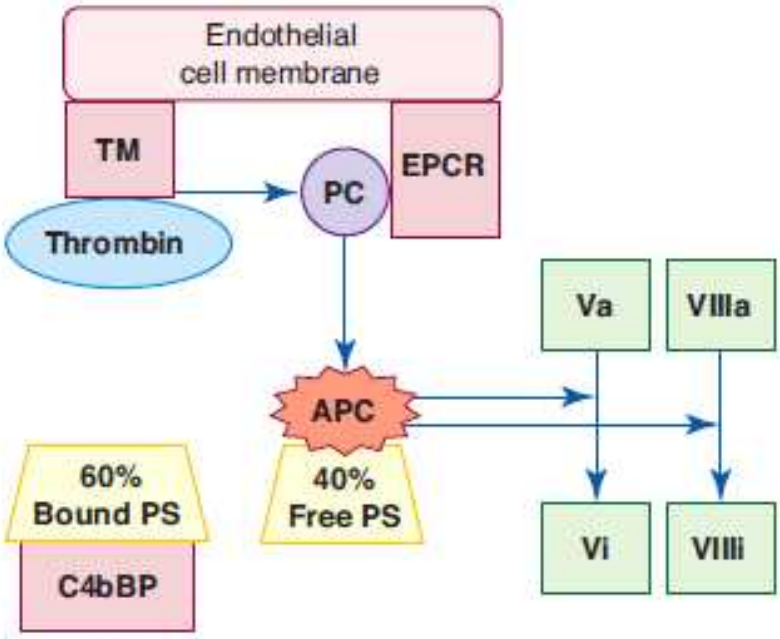



**Figure 37-19** Protein C pathway. After binding thrombomodulin (*TM*), thrombin activates protein C (*PC*), bound by endothelial cell protein C receptor (*EPCR*). Free protein S (*PS*) [not bound to C4b binding protein (*C4bBP*)] binds and stabilizes activated protein C (*APC*). The APC/protein S complex digests and inactivates factors Va (Vi, inhibited factor V) and VIIIa (VIIIi, inhibited factor VIII).

- 단백질 C 경로는 응고 시스템 조절 기전과 활성 자극에 대한 과도한 응고 촉진 반응의 예방을 제공함. 단백질 C가 완전히 없으면 생존이 불가능하며, 이 항응고 단백질의 심각한 결핍은 조절 기전의 결함을 유발하고 억제되지 않은 응고 활성화로 이어져, 트롬빈 생성 및 혈전증을 동반하는 혈관 내 혈전 형성을 야기함.

3) 식품의약품안전처. 세프로틴주(사람단백질씨) 허가사항. 사용상의주의사항 10. 전문가를 위한 정보 (1) 약리작용 정보

## (3) 교과서 및 임상진료지침

○ 교과서[4)5)6)7)] 및 임상진료지침[8)9)10)]에서 신청품은 “소아 및 성인의 중증의 선천성 단백질 C 결핍증 환자(severe congenital protein C deficiency, SCPCD)의 정맥혈전증 및 전격자색반병”의 급성 에피소드 치료의 단백질 C 대체요법 중 하나로 권고됨.

- ASH[11)] 임상진료지침(2018)에 따르면, 동형 접합체의(homozygous) 단백질 C 결핍증으로 인한 선천성 전격자색반병 소아 환자에서(conditional recommendation based on very low certainty in the evidence of effects)

① 항응고제 보다 단백질 C 대체요법(신청품 또는 신선동결혈장 등) 투여가 권고됨.

▪ 단백질 C 대체요법의 장기 효과는 항응고제 보다 우월하며, 항응고제의 출혈 이상반응 위험이 없으나, 매우 고가임.

② 항응고제 단독 보다 항응고제와 단백질 C 대체요법의 병용투여가 권고됨.

▪ 장기 치료 시, 항응고제와 단백질 C 대체요법 병용투여가 항응고제 필요 용량을 감소시킬 수 있어, 출혈 위험을 감소시킴.

③ 간이식 또는 간이식 없이 항응고제 또는 단백질 C 대체요법 투여가 권고됨.

▪ 간이식은 단백질 C 결핍증을 완치시키지만, 이식 관련 치료 부담과 급·만성의 위험을 가져옴. 단백질 C 대체요법의 장기 유지는 비싸며, 소아 성장을 어렵게 하고, 장기 항응고제 투여는 유의하게 출혈 위험을 증가시킴.

---

4) Current Diagnosis & Treatment: Pediatrics, 26e. 2022. Chapter 30: Hematologic Disorders

5) Williams Hematology, 10e. 2021. Chapter 121: The Vascular Purpuras

6) Cecil Essentials of Medicine, 10e. 2021. Chapter 53 Disorders of Hemostasis: Thrombosis

7) Rodak's Hematology: Clinical Principles and Applications, 5e. 2016.

8) Minford A, et al. Diagnosis and management of severe congenital protein C deficiency (SCPCD): Communication from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost. 2022 Jul;20(7):1735-1743.

9) Monagle P, et al. American Society of Hematology 2018 Guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of pediatric venous thromboembolism. Blood Adv. 2018 Nov 27;2(22):3292-3316.

10) Monagle P, et al. Antithrombotic therapy in neonates and children: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012 Feb;141(2 Suppl):e737S-e801S.

11) american society of hematology

– 국제혈전지혈학회[12] 임상진료지침(2022)에 따르면, 중증의 선천성 단백질 C 결핍증 진단 시 신청품 또는 혈장 제제가 신속히 투여되어야 함.

▪ (장기 예방요법) 신청품은 장기 예방요법에서 우선 권고되나, 중심 정맥관 기기의 유의한 문제로 인해 정맥 투여보다 피하주사(허가 외 용법)가 더 선호됨.

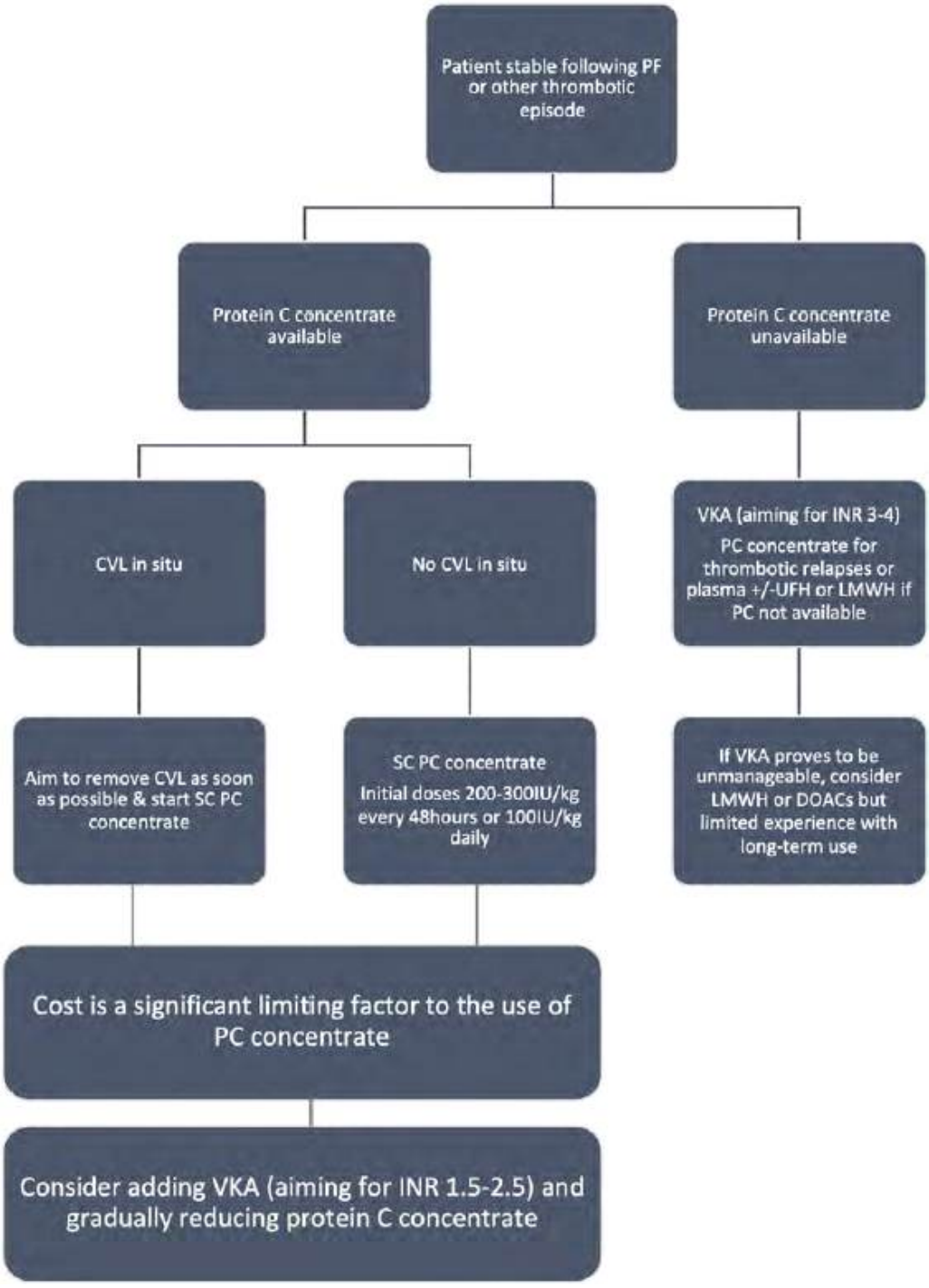



**FIGURE 1** Long-term management flowchart. CVL, central venous line; DOAC, direct oral anticoagulant; INR, international normalized ratio; LMWH, low molecular weight heparin; PC, protein C; SC, subcutaneous; UFH, unfractionated heparin; VKA, vitamin K antagonist

12) International Society on Thrombosis and Haemostasis, ISTH

## (4) 임상 연구 논문

▢ 신청품 임상연구논문으로 신청품을 투여한 2/3상 임상문헌 1편 등을 검토함.

○ **[2/3상]**[13] 중증의 선천성 단백질 C 결핍증(Severe congenital protein C deficiency, SCPCD)[14] 환자 18명(0세-25.7세) 대상 허가 전, 전향적, 다기관, 공개, 비무작위 배정 2/3상 시험에서 전격자색반병(purpura fulminans, PF), 쿠마린 유도 피부 괴사증(CISN[15]) 및 기타 혈전증과 같은 급성 혈전 에피소드와 단기 및 장기 예방요법에 대한 신청품의 유효성 및 안전성을 평가함.

**[Part 1: 급성 정맥혈전증 치료]**

- **(설계)** 동 시험은 세 부분으로 구성되었으며, 급성 혈전 에피소드 치료(part 1) 관련 내용만 문헌으로 발표됨. Part 1 시험에 등록된 15명의 환자 중 급성 혈전 에피소드 치료를 위해 11명[16]에서 신청품이 투여되었으며, 1차 유효성 평가[17]는 전격자색반병 또는 기타 혈전증의 '효과적인 치료(effective)', '합병증을 동반한 효과적인 치료(effective with compli-cations)' 또는 '효과적으로 치료되지 않음(not effective)'으로 정의됨.
  - 대조군 환자는 시험 개시 전 과거 자료에서 확인하여, 전체 출간된 문헌에서 후향적으로 인용되었으며, 신선동결혈장 등의 과거 치료법[18]이 투여됨.
- **(유효성①)** 1차 유효성 평가결과 신청품 투여 에피소드의 평가 등급은 과거 대조군 대비 유의하게 높게 관찰됨(p=0.0032).

---

13) Manco-Johnson MJ, et al. Efficacy and safety of protein C concentrate to treat purpura fulminans and thromboembolic events in severe congenital protein C deficiency. Thromb Haemost. 2016 Jul 4;116(1):58-68.

14) 단백질 C 기능이 정상의 20% 미만이며, 염기서열 변이 분석 또는 단백질 C 결핍 가족력이 확인된 SCPCD 환자; 6개월 이상의 환자의 경우, 경구 항응고제를 복용하지 않는 무증상 상태에서 혈장 단백질 C 활성도 확인

15) coumarin-induced skin necrosis

16) 급성 혈전성 에피소드 총 24건 중 전격자색반병 18건, 쿠마린 유도 피부 괴사증 1건, 정맥혈전증 5건

17) Primary efficacy endpoint definitions (rating scale)

| Rating | 개별 치료법<br>(약물/병용, 용량, 빈도) | 치료 과정<br>(차후 치료법) |
|---|---|---|
| 효과적인 치료<br>(Effective) | • 피부 병변의 안정화 및 회복<br>• 혈전의 안정화 | • 최종 치료법이 효과적이었으며 안정된 항응고요법을 투여 받으며 퇴원한 경우<br>• 과거 대조군의 경우 단백질 C 결핍증의 적절한 진단 전 치료법(예. 패혈증 추정 항생제 투여)이 적용되었을 수 있으므로, 효과적이지 않은 치료법은 무시됨 |
| 합병증을 동반한 효과적인 치료(Effective with complications) | • 효과적이나 약물 이상반응으로 인해 치료법 조정(용량 또는 빈도 변경) 또는 중단되거나, 병원성 바이러스 감염 유발 | • 최종 치료법이 효과적이며(합병증 동반 가능),<br>• 합병증을 동반한 효과적인 치료법이 1개 이상이나, 안정된 항응고요법을 투여 받으며 퇴원한 경우 |
| 효과적으로 치료되지 않음(Not effective) | • 기타 | • 최종 치료법이 효과적이지 않으며/않거나,<br>• 안정된 항응고요법을 투여 받으며 퇴원하지 못한 경우 |

18) 신선동결혈장(fresh frozen plasma), 경구용 항응고제(oral anticoagulants), 헤파린(heparin) 등

- 신청품이 투여된 전격자색반병 및 쿠마린 유도 피부 괴사증 에피소드 19건(중증 7건, 중등증 11건, 경증 1건) 중 94.7%(18건)가 피부 병변 또는 혈전이 안정화된 '효과적인 치료(effective)'로 평가되었으며, 5.3%(1건)는 '합병증을 동반한 효과적인 치료(effective with complications)'로 평가됨.
- 과거 대조군 환자의 에피소드 안정화 및 유지 시의 항응고 치료 효과에도 불구하고, 치료 시 유의한 합병증 등[19]이 보고되었으며 34.8%가 '합병증을 동반한 효과적인 치료(effective with complications)'로 평가됨.

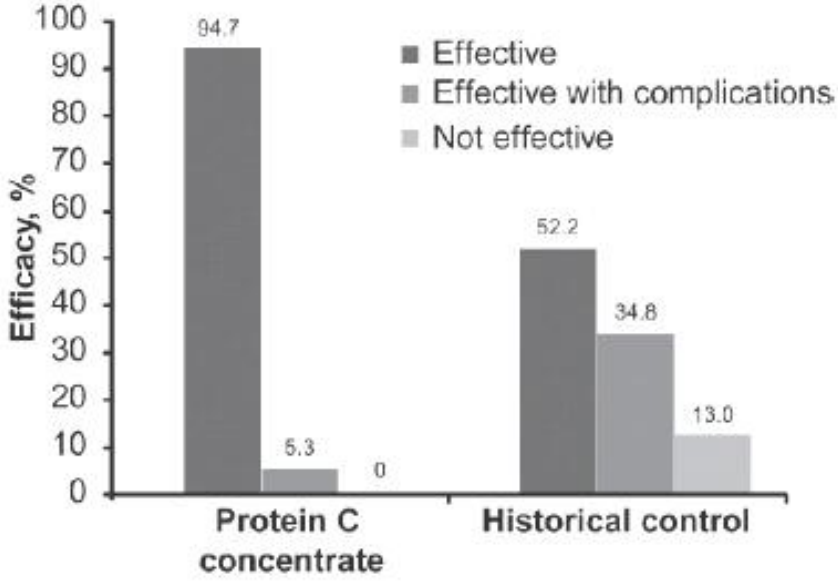



Figure 1: Efficacy ratings for purpura fulminans/coumarin-induced skin necrosis treated with protein C concentrate vs prupura fulminans/coumarin-induced skin necrosis treated with conventional therapy (historical control group).

- **(유효성②)** 2차 유효성 평가[20]에서 신청품의 모든 치료가 효과적이었다고 평가되었으며[68.4% 훌륭함(excellent); 21.1% 좋음(good); 10.5% 양호함(fair)], 5건의 정맥혈전증 에피소드 중 80%가 훌륭함(excellent), 20%가 좋음(good)으로 평가됨.
- **(유효성③)** 전격자색반병 및 쿠마린 유도 피부 괴사증 에피소드의 치료기간 전체 평균은 11.1일, 중앙값은 7일이었으며, 치료기간 동안 평균 투여량은 195.8 IU/kg/day (범위 86-373)로 관찰됨.
- **(안전성)** 치료 관련 또는 심각한 이상반응은 발생되지 않음.

19) e.g. fluid/protein overload necessitating a change in treatment, painful skin necrosis followed by permanent scarring, HIV and hepatitis B virus infections, pulmonary emboli, neurological damage, loss of pregnancy, and failure of venous access

20) Secondary efficacy endpoint definitions (rating scale)

## [Part 2: 단기 예방요법][21)]

- **(목적)** 수술, 산후기 중, 경구 또는 비경구 항응고제 치료 개시 동안 급성 혈전성 에피소드의 단기 예방요법으로 신청품의 유효성 및 안전성을 평가함.
- **(결과)** 3명에서 투여된 단기 예방요법 7건 모두 전격자색반병 또는 혈전색전성 합병증이 나타나지 않았음.

표. 단기 예방요법에서의 합병증 요약

| 투여 사유 | 투 여 건수 | 투여 기간 동안 전격자색반병 | | 투여 기간 동안 혈전 색전 합병증 | | 합병증 보이지 않음 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | N | % | N | % | N | % |
| 항응고요법 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 100 |
| 수술적절차 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 | 100 |
| 전체 | 7 | 0 | 0 | 0 | 0 | 7 | |

| Rating | 전격자색반병 또는 쿠마린 유도 피부 괴사증 | 혈전색전증(혈전 범위) |
|---|---|---|
| 훌륭함 (Excellent) | • 치료 48시간 후 새로운 피부 병변이 발생하지 않으며,<br>• 단백질 C 농축액 치료 5일 내 비-괴사성 피부 병변이 완전히 소실되고,<br>• 치료 14(±2)일 내 괴사 병변이 회복된 경우 | • 2-3일째 혈전 범위가 기저 대비 감소하며, 단백질 C 농축액 치료 2-3일 후 혈전이 확대되지 않은 경우 |
| 좋음 (Good) | • 치료 48시간 후 새로운 피부 병변이 발생하지 않으며,<br>• 단백질 C 농축액 치료 6-14일 사이에 추가 진행 없이 비-괴사성 피부 병변이 완전히 소실되고,<br>• 치료 14-28(±2)일 사이 괴사 병변이 회복된 경우 | • 4-5일째 혈전 범위가 기저 대비 감소하며, 단백질 C 농축액 치료 4-5일 후 혈전이 확대되지 않은 경우 |
| 양호함 (Fair) | • 치료 48시간 후 새로운 피부 병변이 발생하지 않으며,<br>• 단백질 C 농축액 치료 14(±2)일 이후 추가 진행 없이 비-괴사성 피부 병변이 완전히 소실되고,<br>• 치료 28(±2)일 이후에 괴사 병변이 회복된 경우 | • 단백질 C 농축액 치료 4-5일 후 혈전이 확대되지 않은 경우 |
| 효과 없음 (Not effective) | • 단백질 C 농축액 치료와 관련이 있을 것으로 추정되는 중대한 이상반응으로 인해 치료가 중단된 경우<br>• 24시간 후 조직 병변 진행을 억제하지 못했거나, 치료 48시간 후 피부 표면의 병변 발생 억제에 효과가 없는 경우 | • 단백질 C 농축액 치료와 관련이 있을 것으로 추정되는 중대한 이상반응으로 인해 치료가 중단된 경우<br>• 단백질 C 농축액 치료 개시 48시간 후 추가적인 혈전색전증이 발생한 경우 |
| Not rated | • 단백질 C 농축액 치료 반응 평가 전 혈전용해 치료를 시작한 경우 | • 단백질 C 농축액 치료 5일 내 혈전용해 치료를 위해 단백질 C 농축액 치료를 중단한 경우 |

21) 식품의약품안전처. 의약품 품목허가 보고서(세프로틴주(사람단백질씨)).

[Part 3: 장기 예방요법][22)]

- **(결과)** 42일에서 338일 범위의 이 약의 장기 예방 요법을 받은 4명의 시험 대상자에서 전격자색반병은 발생하지 않았음.
  - 예방 요법을 받지 않고, 필요시에만 신청품을 투여 받았을 때, 동일한 4명의 시험 대상자는 19일에서 323일에 걸쳐 총 13건(3건의 중앙값)의 전격자색반병을 경험함.
  - 이들 4명의 시험대상자에 대해 장기 예방 요법을 중단한 이후 첫 전격자색반병 에피소드까지 소요된 시간은 12일에서 32일에 이르는 범위였음.

표. 장기 예방 요법을 받고 필요시에 따른 치료를 받은 4명의 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 투여받지 않은 일수 | 월별 에피소드 비율 | |
| 평균 | 0 | 229 | 0 | 3.3 | 165 | 1.91 | 23.3. |
| 중앙값 | 0 | 268 | 0 | 3.0 | 159 | 0.49 | 24.5 |
| 최소값 | 0 | 42 | 0 | 1.0 | 19 | 0.25 | 12.0 |
| 최대값 | 0 | 338 | 0 | 6.0 | 323 | 6.40 | 32.0 |

a 시험대상자에서 필요시 투여에 따른 에피소드 발생 건수는 총 13건이었음.

22) 식품의약품안전처. 세프로틴주(사람단백질씨) 허가사항. 사용상의주의사항 10. 전문가를 위한 정보 (2) 임상시험 정보

## (5) 학회 의견[23)24)25)]

○ 관련 학회에서는 중증의 단백질 C 결핍증은 경증과 달리 warfarin이나 heparin과 같은 항응고제를 예방적으로 투여하더라도 질환을 완전히 조절할 수 없으며 자반증이나 출혈 등이 반복적으로 발생하므로 단백질 C 대체요법인 신청품이 기본 치료제라는 의견을 제시함.

- 또한, 희귀의약품센터를 통해 세프로틴이 공급되기 이전에는 혈장 수혈을 통한 단백질 C 공급만이 가능하였으나, 혈장 내 단백질 C는 매우 소량으로 일시적인 증상 완화만이 가능하므로 충분한 치료가 어려우며, 바이러스 감염의 위험을 완전히 배제하기 어려운 한계가 있음.
- 아울러, 해당 환자에서 급성 혈전증 발생 시 세프로틴주를 우선적으로 투여하고 있으나, 희귀의약품센터의 제품은 매우 고가이며 공급이 제한적이고 처방이 자유롭지 않아 여전히 최적의 치료를 제공하지 못하는 상황이므로 신청품의 시급한 등재가 필요하다는 의견임.

## (6) 진료상 반드시 필요한 약제인지에 대한 검토

○ 신청품은 “소아 및 성인의 중증의 선천성 단백질 C 결핍증 환자의 정맥혈전증 및 전격자색반병 예방 및 치료”에 허가받은 약제로, 해당 질환에 신선동결혈장 제제가 사용되고 있는 점과, 생존기간 연장 등에 대한 자료가 없는 점 등을 고려 시, 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요하다고 판단되는 약제)에 해당하지 않음.

## (7) 제외국 등재 현황

○ 신청품은 A8 국가 중 5개국 약가집(미국, 영국, 독일, 프랑스, 이탈리아)에 수재되어 있음.

○ 신청품의 제외국 평가결과는 검색되지 않음.

---

23) 대한혈액학회([redacted])

24) 대한소아혈액종양학회([redacted])

25) 한국혈전지혈학회([redacted])