**소아청소년 혈액-종양 질환에서의**

**약물 대사 유전체 연구**

**Pharmacogenomic analysis in pediatric/adolescent hematologic-oncologic diseases**

**책임연구자 소속: 서울아산병원 소아종양혈액과**

**책임연구자 이름: 임 호 준**

**연구 개요**

|  |  |
| --- | --- |
| 연구제목 | (국문) 소아청소년 혈액-종양 질환에서의 약물 대사 유전체 연구 |
| (영문) Pharmacogenomic analysis in pediatric/adolescent hematologic-oncologic diseases |
| 책임연구자 | 소아종양혈액과 임 호 준 |
| 연구비 지원기관 | 식품의약품안전평가원 |

|  |  |
| --- | --- |
| 연구 목적 | - 국내 소아청소년 혈액-종양 질환 환자에서 약물유전체 대사 유전체를 분석하여 국내 환자에서 해당 질환에서 투여 받는 항암제의 독성과 관련 있는 약물유전체 정보를 확보하고자 함.- 궁극적으로 연구 수행 결과를 기반으로 맞춤약물 처방에 대한 포괄적인 생체지표 지식베이스와 생물정보 통합 분석 플랫폼을 구축하는 기반으로 사용하고자 함.  |
| 연구 설계 | 전향적 코호트 연구 / 인체유래물 연구 |
| 연구 기간 | IRB승인일 ~ 2019.12.31 |
| 연구 대상  | 본 기관에서 연구기간 중 소아청소년과 혈액-종양 분과에서 관련 질환 (연구계획서 ‘7. 연구 대상 질환’ 참조)으로 진단 받고 치료적인 목적으로 항암제를 투여 받는 21세 이하의 소아청소년 환자  |
| 연구 대상자 수 | 본 연구는 탐색적 연구로서 연구기간 중 가능한 많은 연구대상자를 모집할 예정임. 1년에 본 기관에서 진단, 치료중인 혈액-종양 질환 환자를 고려할 때 전향적으로 150명 (1년에 약 50명), 후향적으로 약 200명 정도로 총 350명으로 예상됨.  |
| 취약한 연구대상자  | 소아청소년 |
| 연구 방법 | 1. 전향적, 후향적으로 연구 대상자 등록 2. 대상 항암제 투여 관련 임상 자료 수집 : 독성 및 치료 결과 3. Next generation sequencing을 이용한 약물 유전체 대량분석-Target genesequencing4. 통계적 분석을 통하여 독성과 관련 있는 약물유전체 biomarker를 확인 |
| 유효성 평가  | 해당사항없음 |
| 안전성 평가  | 해당사항없음 |
| 기대효과 및예상결과 | - 국내 최초로 소아청소년 혈액-종양 질환에서 약물유전 대량분석에 기반한 pharmacogenetic data를 확보.- 본 연구를 통하여 확보된 자료를 향후 국내 소아청소년 혈액-종양질환의 개인별 맞춤 치료를 위한 기반자료로 활용- 서구와는 다른 동양인의 pharmacogenetic data를 보고하고 인종간에 항암제 적정 용량의 차이가 있는지에 대한 탐색적 자료 제시.- 새로운 유전자 polymorphism의 발견 가능. - 동일한 대사과정을 거치는 약물을 사용하는 성인 질환에 확장 활용 가능.  |

**연구계획서**

1. **연구 제목**

소아청소년 혈액-종양 질환에서의 약물 대사 유전체 연구

1. **연구의 실시기관 명칭 및 주소**

서울대학교 병원

서울아산병원

삼성서울병원

1. **연구책임자 및 공동연구자 성명 및 직명**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **1) 연구책임자** | 서울아산병원 | 소아청소년과 | 임 호 준 |
| **2) 공동연구자** | 서울대학교의과대학 | 의료정보학교실  | 김 주 한 |
|  | 서울대학교병원 | 소아청소년과 | 강 형 진  |
|  | 서울대학교병원 | 소아청소년과 | 신 희 영 |
|  | 서울대학교병원 | 소아청소년과 | 박 경 덕 |
|  | 서울아산병원 | 소아청소년과 | 임 호 준 |
|  | 서울아산병원 | 소아청소년과 | 서 종 진 |
|  | 서울아산병원 | 소아청소년과 | 고 경 남 |
|  | 서울아산병원 | 소아청소년과 | 김 혜 리 |
|  | 삼성서울병원 | 소아청소년과 | 유 건 희 |
|  | 삼성서울병원 | 소아청소년과 | 구 홍 회 |
|  | 삼성서울병원 | 소아청소년과 | 성 기 웅 |
|  | 삼성서울병원 | 소아청소년과 | 이 지 원 |

1. **연구 의뢰기관
1) 연구 의뢰기관 명칭 및 주소** 해당없음
**2) 모니터요원 성명 및 직명** 해당없음
2. **연구비 지원기관 명칭 및 주소**

식품의약품안전평가원

1. **예상연구기간**

IRB승인일 ~ 2019.12.31

1. **연구 대상 질환**

백혈병, 골수이형성증후군, 재생불량성 빈혈, 악성림프종, 뇌종양, 신경모세포종, 윌름스종양, 망막모세포종, 골육종, 횡문근육종양, 유잉육종, 간모세포종, 생식세포종양, 조직구증 등, 그 외 선천성대사이상 질환 및 비악성 혈액질환 중에서 조혈모세포 이식을 받는 경우 (Appendix 1.에 있는 모든 질환 포함)

1. **연구의 배경 및 목적**

**□ 약물 부작용(이상반응)과 유전체 변이 생체지표 발굴의 임상적 중요성**

* 약화사고는 가장 큰 약물 안전성 문제로, 미국에서 매년 약 10만 명이 사망함. 이는 흡연, 음주, 총기사고 보다 큰 문제로, 매년 수백만 명의 환자가 약물유해반응으로 입원함.
* 약물유해반응으로 초래되는 의료비는 매년 1,360억 달러에 이르러 심장병/당뇨병 치료에 드는 총 의료비보다 큰 것으로 파악되고 있음.
* 약물 부작용은 발생기전에 따라 특발성 반응 (idiosyncrasy), 과민반응 (hypersensitivity), 약물상호작용 (drug interaction), 약리학적 반응 (pharmacological) 등으로 구분함.
* 특발성 반응(idiosyncratic effect)은 상용량에서 약물, 단백질, 기타 물질에 대해서 개체적인 특이 반응을 보이는 경우를 지칭하며, 기전은 불명확하나 약물대사의 유전적 차이가 그 원인으로 지목됨. 약리학적 반응(pharmacological effect)은 약제 투여 용량과 직접 관련된 약리학적 효과로 과량투여나 피할 수 없는 부작용을 의미하며, 동일 용량 투여에도 개인 간 약물 대사의 차이로 부작용을 보이는 경우도 포함함.
* 특발성 반응과 약리학적 반응은 현재 예측이 불가능하며, 발생 시 환자에게 치료 실패나 사망 등의 심각한 결과를 초래하여 약물 유전체 연구들을 통항 예측 방법론 개발이 필요함.
* 이에 최근 NGS 기술 발달로 개인 유전체 변이 차이가 특발성 반응 및 약리학적 반응의 상당부분을 설명-예측하는 생체지표 연구결과가 속속 보고되고 있음.

**□ 소아 혈액-종양 질환에서 약물유전체 연구**

* 대표적인 소아 혈액-종양인 소아 급성림프모구백혈병은 약물투여 용법 조절만으로 예후가 향상됨이 알려져 있음. 예를 들어, 대표적인 약제인 6-mercaptopurine의 경우 이상반응 발생시 용량 변경이 필요한데, 미리 이를 예측하지 못하여 투약하게 되면 dose intensity의 변화가 심해지고, 이 dose intensity 예측 없이 투약 시 안정적인 경우에 비해 재발률이 20%정도 나쁜 것으로 알려져 있음.



* + 이와 같은 배경으로 genetic polymorphism에 기인한 환자별 variability를 반영하여 개인별 맞춤형 치료를 개발하려는 노력이 지속되어 왔으며, 선진국에서는 특히 소아 급성림프모구백혈병을 중심으로 환자의 약물 대사 유전체를 적용하여 부작용이 적고 효과적인 치료 지침이 개발되어 왔음.
	+ 이중에서도 *TPMT* gene의 genetic polymorphism에 대한 기존의 연구에 따르면 *TPMT*의 nonfunctional variant allele을 가진 경우 TPMT activity가 낮고, 따라서 TGN이 과도하게 축적되어 mercaptopurine 치료 시 높은 hematopoietic toxicity를 보이게 됨.



* + 이와 같은 연구결과를 바탕으로 *TPMT* variant allele를 가진 환자에서 mercaptopurine의 용량을 감량하여 투여하여 독성을 감소시키는 개별화된 개인별 맞춤 용량 지침이 개발되었음.
	+ 약물 대사에 관련된 여러 가지 유전자의 genetic polymorphism의 종류와 빈도는 인종별로 차이가 있음이 알려져 있으나, 국내 급성림프모구백혈병에서의 보고는 거의 없는 상태임.
	+ 서구의 치료 지침과 동일한 용량을 사용할 경우에 국내 환자에서 독성이 높은 이유도 이러한 유전적 polymorphism의 인종적 차이에 기인한 결과일 수 있음.
	+ 즉, 인종별로 variant allele frequency의 차이가 있어, 서양에서 guideline에 명시된 주요 variant에 대한 pharmacogenetic guideline이 다른 인종에서는 동일한 clinical implementation을 보이지 않음.
	+ 따라서 국내 적용을 위해서는 인종간 약물유전체 차이를 고려한 한국인에서의 연구가 필요함.
	+ 이 외에도, 뇌종양, 골종양, 신경모세포종, 망막모세포종, 조혈모세포 이식 등 여러 소아 희귀 암에서 널리 사용되고 있는 Carboplatin의 경우 신독성을 유발하며, 이를 고려한 여러 용량 계산 방식이 제시되 있으나, 부작용 발현과 관련한 환자 개인의 약물 유전체 분석이 꼭 필요한 것으로 예견되고 있음.
	+ 또한 항암 치료는 단일 약제 치료보다 다약제 병합요법 치료 시 더 좋은 효과를 보이는데, 이 병합요법에서는 항암제의 특수성으로 인한 여러 부작용이 나타날 수 있으며, 그 부작용의 정도는 개인별로 차이가 심해 유전체 생체지표 발굴이 필요함.

**2) 연구 가설 및 목적**

* 국내 소아청소년 혈액-종양 질환 환자에서 약물유전체 대사 유전체를 분석하여 국내 환자에서 해당 질환에서 투여 받는 항암제의 독성과 관련 있는 약물유전체 정보를 확보하고자 함.
* 궁극적으로 연구 수행 결과를 기반으로 맞춤약물 처방에 대한 포괄적인 생체지표 지식베이스와 생물정보 통합 분석 플랫폼을 구축하는 기반으로 사용하고자 함.
1. **연구대상자의 선정 기준, 제외기준, 목표한 대상자 수 및 산출 근거**
2. **선정기준**

본 기관에서 연구기간 중 소아청소년과 혈액-종양 분과에서 관련 질환 (연구계획서 ‘7. 연구 대상 질환’ 참조)으로 진단 받고 치료적인 목적으로 항암제를 투여 받는 21세 이하의 소아청소년 환자

1. **제외기준**

본 연구 참여에 동의하지 않은 환자

1. **목표한 대상자 수 및 산출 근거**

본 연구는 탐색적 연구로서 연구기간 중 가능한 많은 연구대상자를 모집할 예정임. 1년에 본 기관에서 진단, 치료중인 혈액-종양 질환 환자를 고려할 때 전향적으로 150명 (1년에 약 50명), 후향적으로 약 200명 정도로 총 350명으로 예상됨. 3개 병원(서울대학교병원, 서울아산병원, 삼성서울병원)에서 동일하게 진행되며, 연구 기간 동안 총 1,000명의 환자를 등록할 계획임.

1. **연구 대상자 모집 계획**
* 전향적 연구 대상자 모집은 본 기관에서 치료 받고 있는 모든 대상자를 대상으로 모집할 계획임.
* 해당 대상자의 경우, 부모 또는 법적 보호자에게 연구 내용에 대해 설명하고 참가를 권유하고 참여 의사를 밝히면 연구참가동의서를 받아 연구대상장부에 등록하고 검체를 채취함.
* 본 연구에 참여하지 않더라도 어떠한 불이익 없이 기존의 치료를 진행함을 확실하게 설명하고 동의를 받을 예정임.
* 본 연구의 책임연구자 및 공동연구자는 제외기준 외의 어떠한 다른 사유에 의해서도 대상 환자를 배제시키지 않을 것이며, 이 연구의 선정기준에 합당하다면, 가능한 환자들이 이 연구에 참여할 수 있도록 노력할 것임.
* 후향적 연구 대상자의 경우 서울아산병원 조직세포자원센터에 저장된 혈액/골수 인체유래물을 이용할 예정임. (2009년 1월부터 IRB승인일까지의 검체를 이용할 계획임)

1. **연구 방법**

**□ 구체적인 연구방법**

1. 전향적, 후향적으로 연구 대상자 등록

2. 대상 항암제 투여 관련 임상 자료 수집 : 독성 및 치료 결과

3. Next generation sequencing을 이용한 약물 유전체 대량분석-Target gene

sequencing

4. 통계적 분석을 통하여 독성과 관련 있는 약물유전체 biomarker를 확인

**□ 항암제 투여시 관련 임상 자료 수집**

* 약물 투여 시 CTCAE v 4.0기준으로 Grade 3이상의 독성이 발생한 경우를 기록.
* 독성 발생 전 투여 약물 종류, 투여 시기, 용량 등의 정보를 수집.
* 치료 성공 여부 - 재발, 생존 여부, 재발 혹은 사망시 날짜 및 원인 기재.
* 후향적 연구인 경우 BRC의 검체를 이용할 계획이며, 이에 대한 임상정보는 익명화 시스템인 ABLE을 통하여 매칭할 계획임.

**□ Next generation sequencing을 이용한 유전체 대량분석**

- 유전체 분석은 의료정보학교실 김주한 교수 연구실에서 진행할 예정임.

|  |
| --- |
| - **Specimen Requirements** : 말초혈액 EDTA 5mL 혈액 검사 시 추가 말초 혈액 검체 5mL 1회 + 머리카락 3~5가닥 혹은 침 소량 * + 백혈병의 경우 완전관해에 도달하지 않는 경우도 있어 genomic DNA를 획득하기 위하여 모근이 포함된 머리카락 3~5가닥이나 침을 소량 수집할 계획임.
	+ 머리카락이나 침의 경우 전용 DNA 추출 kit를 사용할 계획임.

- **Sample timing** : sample 시행 시 1회 시행 (백혈병의 경우 완전 관해 시 말초혈액 sample), 머리카락은 진단 시 1회 추출, 침의 경우 진단 시 1회 추출 - **Sampling frequency :** 1회 |

**- Targeted gene-Panel Sequencing**

- 총 211개의 약물유전자 중 147개 유전자의 엑솜영역 시퀀싱과 64개 유전자 영역에 분포하는 84개 약물유전자변이(SNVs)를 포함하는 comprehensive panel을 이용하여 sequencing을 진행할 예정임.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| ABCB1 | CHRM3 | FMO6P | MYC | SERPINA6 |
| ABCC1 | CHRM4 | FMO9P | NAT1 | SLC15A2 |
| ABCC2 | CHRM5 | GDA | NAT10 | SLC22A1 |
| ABCC4 | CTH | GGT1 | NAT11 | SLC22A2 |
| ABCC5 | CUL9 | GGT2  | NAT12 | SLC22A4 |
| ABCG2 | CYP1A1 | GGT3P | NAT13 | SLC22A5 |
| ADA | CYP1A2 | GGT5 | NAT14 | SLC22A6 |
| ADK | CYP1B1 | GGT6 | NAT15 | SLC22A7 |
| ADORA1 | CYP2A6 | GGT7 | NAT2 | SLC22A8 |
| ADORA2A | CYP2B6 | GMPS | NAT5 (NAA20) | SLC28A2 |
| ADORA2B | CYP2C19 | GSTA1 | NAT8 | SLC28A3 |
| ADRB1 | CYP2C8 | GSTA2 | NAT8L | SLC29A1 |
| ADRB2 | CYP2C9 | GSTM1 | NAT9 | SLC29A2 |
| ALB | CYP2D6 | GSTP1 | NFKB1 | SLCO1A2 |
| ALOX5 | CYP2E1 | GSTT1 | NR3C1 | SLCO1B1 |
| AOX1 | CYP3A4 | HDAC2 | NR3C2 | SLCO1B3 |
| APEX1 | CYP3A5 | HPRT1 | NUDT15 | SLCO2B1 |
| BAG3 | CYP3A7 | HSD11B1 | PPAT | SULT1A1 |
| BBC3 | CYSLTR1 | IMPDH1 | PDE3A | TNF |
| BCL2 | CYSLTR2 | IMPDH2 | PDE4A | TOP2A |
| BCL2L1 | DBH | IL5 | PDE4B | TPMT |
| BCL2L10 | DPEP1 | ITPA | PDE4C | UGT1A1 |
| BIK | DPEP2 | LTBR | PDE4D | UGT2B15 |
| BIRC2 | DPEP3 | MGMT | PDE5A | UGT2B17 |
| BNIP3 | DPYD | MGST2 | PGR | UGT2B7 |
| CCL18 | FMO1 | MLH1 | PLA2G4A | XDH |
| CDC2 (CDK1) | FMO2 | MPG | PTGS1 | XIAP |
| CHEK2 | FMO3 | MPO | RAC1 |  |
| CHRM1 | FMO4 | MSH2 | RNASE3 |  |
| CHRM2 | FMO5 | MUC2 | STAT3 |  |

- **Sanger sequencing을 이용한 위양성 결과 배제**

* 선별된 변이 중 차세대 염기서열 분석법의 기술적 한계로 발생한 위양성 결과를 배제하기 위하여 정확도가 높은 Sanger 염기 서열 분석법을 이용하여 실험 결과의 정확도를 높이는 과정

- 시료 선택 : 선별된 변이가 발견된 DNA 시료 전체

- 염기서열 조각 증폭 : 목표 변이가 포함되는 염기서열 조각의 증폭을 위해서 변이의 Upstream과 Downstream 영역에 대응하는 두 종류의 Oligo primer를 제작, DNA 시료와 primer를 이용하여 PCR 방식으로 염기서열 조각을 증폭

- 염기서열 분석 : Capillary sequencer를 이용하여 염기서열의 정보를 획득한 후 Chromatogram에 나타나는 Peak의 형태를 분석하여 차세대 염기서열 분석법에서 얻어진 변이들의 진위 여부를 판정.

- 위양성 결과 배제 : 우선순위가 높은 변이부터 순차적으로 Sanger 염기서열 분석법을 시행하여, 위양성 결과로 확인된 변이들은 후보군에서 제외

- 환자군과 대조군의 분석결과를 비교하여 약물 반응에 영향을 준 것으로 보이는 유효한 후보 유전자 변이를 확보.

**(본 연구에서 얻은 자료를 기반으로, 궁극적으로 약물 부작용을 고려한 개인별 항암제 적정 용량을 투여할 수 있는 전향적 프로토콜을 작성하여, prospective validation을 진행하고자 함.)**

1. **비교군 설정 및 무작위 배정 방법**

해당사항 없음.

1. **시험약 투여∙사용량, 투여∙사용 방법, 병용 요법, 대조약 사용시 그 선택사유**

해당사항 없음.

1. **관찰항목**

**1. 질병관련 사항**

- 진단 정보 : 진단명, 진단일,

- 치료 결과 : 재발 여부, 사망 여부

**2. 약물 관련 사항**

- 약물 투여 일지

- 약물 투여 시 이상 반응 (이상반응 정도, 이상반응명, 발현일/소실일, 중증도 등)

1. **중지∙탈락 기준**

- 연구대상자 혹은 부모 또는 법적 보호자가 어떤 이유에서든지 탈퇴 의사를 밝히는 경우

- 연구 책임자에 의해 대상 환자의 연구 진행이 어렵다고 판단되는 경우

1. **자료 분석 및 통계 분석 방법**
* 유전체의 차이가 있는 군간의 임상양상의 분석은 Wilcoxon rank sum test, 상관 관계 분석은 Spearman’s rank correlation test 등의 이용함.
* 생존 곡선은 각 유전체에 따라 Log-rank test의 95% 신뢰구간을 이용하여 비교함.
* 위험 요소는 Cox proportional hazard model을 이용함.
1. **연구수행일정표**

|  |
| --- |
| 연 차 (연구기간 : 2016.9 ～ 2019. 12. 30) |
| 월 연구내용 (분기)  | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 |
| 3 | 4 | 1 | 2 | 3 | 4 | 1 | 2 | 3 | 4 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 항암제 복용 환자의 약물유전체 검체 수집 | = | = | = | = | = | = | = | = | = | = |  |  |  |  |
| 약물 투여 관련 임상 자료 수집 (독성 자료, 치료 결과) | = | = | = | = | = | = | = | = | = | = | = |  |  |  |
| 유전체 대량 분석 | = | = | = |  |  |  |  |  | = | = | = |  |  |  |
| 결과분석  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | = | = | = |

1. **연구대상자의 안전보호를 위한 대책**

**1) 유전학적 정보의 수집 및 보관여부**

유전자 검사를 위한 검체는 DNA로 추출하여 서울대학교 의과대학 김주한 교수 연구실에 보관하도록 한다. 보유한 검체 및 유전정보는 신원을 확인할 수 있는 정보를 제거하고 고유식별번호를 부여하여 익명화하여 보관한다. 유전자 검사 후 남은 검체는 동의 여부에 따라 보관과 폐기 여부를 결정한다. 환자의 동의가 있는 경우에는 5년간 보관한다.

1. **연구대상자 안전보호에 대한 대책**

모든 임상 자료는 암호로 보호된 컴퓨터의 데이터베이스에 저장되며 모든 연구 데이터는 기밀을 유지할 수 있도록 연구관련 파일은 이중 잠금 장치가 있는 연구실에 보관하며 수집한 자료는 패스워드가 걸린 파일에 저장하여 보관하도록 한다. 본 연구에 참여한 연구 대상자의 개인 정보 수집과 운영은 연구의 분석에 필요한 경우로 제한한다. 개인 정보의 접근이 필요한 관련 인력들은 연구 대상자의 신원에 대한 비밀 유지에 동의할 것이며, 연구 대상자의 의무기록번호는 연구책임자의 책임 하에 별도의 파일로 보관하며 이를 code화하여 연구데이터를 개인 신상확인이 불가능하도록 관리한다. 이외 연구 대상자와 관련된 모든 정보들은 일반 진료 기록에 준하여 보호한다. 본 연구와 관련된 자료는 연구가 종료된 시점부터 5년간 보관한다.

1. **자료안전 모니터링 계획**

본 연구에서 시행되는 채혈은 기존에 보관된 검체로 시행되는 연구로 최소 위험 연구로 판단됨. 연구진 중 1인이 연 1회, 임상시험계획서와 GCP의 준수 여부를 확인, 증례기록서와 근거문서의 대조를 통한 자료의 정확성, 완전성 및 검증가능성을 확인함. 또한 임상시험이 아니고, 탐색적 연구이므로 DSMP는 해당사항 없음.

1. **연구대상자의 보상 방안 :** 본 연구는 탐색적 연구이며, 치료를 위하여 예정된 채혈 시 소량의 추가 채혈을 진행하는 정도로, 연구대상자에게 예측되는 부작용이나 위험은 없을 것으로 예상됨. 연구용 채혈을 위한 비용은 연구비에서 부담할 계획임.
2. **참고 문헌**
3. [Abubakar MB](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Abubakar%20MB%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27233906), [Gan SH](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Gan%20SH%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27233906). Molecular Targets in Advanced Therapeutics of Cancers: The Role of Pharmacogenetics. [Oncology.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27233906) 2016;91(1):3-12.
4. Cheok MH, Evans WE. Acute lymphoblastic leukaemia: a model for the pharmacogenomics of cancer therapy. Nat Rev Cancer. 2006;6(2):117-29.
5. Maagdenberg H, Vijverberg SJ, Bierings MB, Carleton BC, Arets HG, de Boer A, Maitland-van der Zee AH. [Pharmacogenomics in Pediatric Patients: Towards Personalized Medicine.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27142473) Paediatr Drugs. 2016 Aug;18(4):251-60
6. Relling MV, Gardner EE, Sandborn WJ, Schmiegelow K, Pui CH, Yee SW, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for thiopurine methyltransferase genotype and thiopurine dosing. Clin Pharmacol Ther. 2011;89(3):387-91.

**Appendix 1.**

****