

- 일시: 2018년 10월 23일 오후 5시~오후 7시 30분

- 장소: 서울대 연건캠퍼스 행정관 대회의실(208호)

- 참석인원: 총 24명

식약처: 정제혁 연구관님 외 3명

제 1세부: 김주한 교수님 외 6명

제 2세부: 강형진 교수님 외 2명

제 3세부: 임호준 교수님 외 1명

제 4세부: 유건희 교수님 외 2명

패널: 고대구로 병원 이은상 교수님

분당차병원 이나희 교수님

영남대병원 이재민 교수님

연세대병원 한승민 교수님

서울대병원 윤성수 교수님

1. Busulfan 논의

2세부는 앞으로 간독성을 분석 할 때, 이식의 종류, 이식 횟수, heavily treated 등의 정보도 함께 넣어서 분석할 예정이다. 또한 NGS 분석 결과 유의한 variant는 실험으로도 확인하였으면 한다. Busulfan 분석은 환자를 한명이라도 놓쳐서는 안 되기 때문에, sensitivity를 높일 수 있는 예측을 하겠다.

2. 6MP 논의

3세부는 NUDT15, TPMT 2개의 gene이 워낙 6MP 투약량에 미치는 영향이 잘 확립되어 있으므로, 이 2개 gene에 기반한 6MP 임상프로토콜을 구성할 것이다. 추가적으로 NGS 분석을 통해 발견되는 variant는 전향적으로 관찰할 것이다.

현재 미국이나 유럽에서도 NUDT15, TPMT gene의 star allele에 기반한 투약량 조절은 보편화되지는 않았다. 우리는 한국형 모델을 만드는 것이 목적이다.

임상프로토콜을 만들고, 치료중단 기간이나 ANC<500의 빈도를 예측하는 것이 궁극적인 목적이다.

3. GDM 시연 및 앞으로의 활용

1세부에서는 임상정보와 유전체 정보를 아우를 수 있는 GDM 시스템을 만들어서 유지/업데이트 중이다. 현재 서울대병원의 소아백혈병 500 여 케이스 외에 다른 질병군의 유전체 정보가 업로드 되어있다. GDM은 비단 논문 뿐이 아니라 임상 적용 차원에서도 유용하게 사용할 수 있다. 백혈병 샘플 정보는 지속적으로 업데이트하여 임상 선생님들도 도움을 받을 수 있으면 좋겠다.

4. 차년도(2019년도) 계획

올해까지가 후향적 연구 위주였다면, 차년도부터는 전향적으로 약물부작용을 예측하는 것 위주로 연구가 진행될 것이다.

현재 1세부에서는 NUDT15, TPMT variant에 대한 genotyping을 할 수 있는 패널을 고안 중이다. 이 패널이 완성되면 환자의 NUDT15, TPMT variant에 대한 결과를 2주 안으로 받

아보실 수 있도록 하겠다. NUDT15, TPMT는 6MP의 복용량에 미치는 영향력이 크고, 다른 연구결과들에서도 확립되어 있기 때문에 초기 6MP 투여량을 예측하는데 도움이 될 것이다. 추가적으로, genotyping 이외에도 희망하는 환자에 대해서는 WXS 실험도 지원할 것이다. 꼭 3개 병원(서울대병원, 아산병원, 삼성병원)의 환자가 아니더라도 소아 ALL 환자의 샘플을 보내준다면 genotyping 및 WXS 분석을 지원하겠다.

5. 패널 교수님들의 의견

약물 투여량을 늘리지 않지만 몸무게가 늘어나면서 dose percent가 점점 낮아지는 문제가 있을 것 같다. 원래 6MP를 더 많이 투약할 수 있는 환자들은 더 투약을 하는 방안도 고려해 보았으면 한다. 전향적 연구를 통해 6MP 투약량 증가에 대한 가이드라인도 마련되었으면 한다.

Busulfan의 VOD, AUC를 예측할 때 현재 포함되지 않은 다른 임상변수들도 포함하면 좋을 것 같다.

dose percent로 6MP 부작용을 측정하는 것 이외에, metabolite를 측정하는 방안도 고려되었으면 한다. 또한 유지요법 시에는 MTX와 다른 약물들도 함께 처방하기 때문에, 부작용이 6MP로부터 기인한 것인지 아니면 다른 약물에서 기인한 것인지 구분할 필요가 있다.

또한 dose percent를 계산할 때, 마지막 사이클로 계산하는 방법 이외에 전체 유지요법기간의 6MP 투약량을 평균하여 계산하는 방법도 있다.

6. 식약처의 의견

과제 기간 내에 유의미한 성과들이 나왔으면 좋겠다.