과제 진행사항 및 추진계획

- 소아 희귀 암의 개인맞춤형 약물치료 및 임상평가 기술 개발 -

서울대학교 의과대학
김 주 한

Contents

- 과제 소개
  - 과제 개요
  - 연구개발 목표 및 내용
  - 세부연구목표 및 평가목표 착안점
  - 착수 보고회 (2016년 7월 25일 진행)

- 현재 진행사항
  - 한국인 유전체 변이 특성이 반영된 의약품 효능/이상 반응 생체지표 발굴
  - 한국인 소아 희귀암 연구를 위한 다기관 임상 코호트 및 프로토콜 설계

- 향후 추진계획
  - 소아 희귀 암 맞춤약물 처방을 위한 NGS 기반 약물 타겟 패널 설계
  - 다기관 임상 코호트 구축을 위한 메타데이터 기반 eCRF 등록소 구축
  - 사전 연구에 기반한 전향적 관찰연구 착수
  - 1차년도 성과 관련 계획

과제 소개

과제 개요

- 세사업명
  - 식의약품 민간적용 기반기술 연구
- 총괄과제명
  - 소아 희귀 암의 개인맞춤형 약물치료 및 임상평가 기술 개발
- 총연구기간
  - 2016년 6월 16일 ~ 2019년 12월 31일 (43개월)
- 당해연도 연구기간
  - 2016년 6월 16일 ~ 2017년 3월 31일 (9.5개월)
  - 추진 일정

1분기 (1/4)	2분기 (2/4)	3분기 (3/4)	4분기 (4/4)
2016년 6월 16일 ~ 2016년 9월 30일	2016년 10월 1일 ~ 2016년 11월 30일	2016년 12월 1일 ~ 2017년 1월 31일	2017년 2월 1일 ~ 2017년 3월 31일

연구기관

- 제 1세부: 서울대병원 (김주한 교수님)
  - 소아 희귀암 개인맞춤형 약물치료 및 임상평가 통합분석 플랫폼 개발
- 제 2세부: 서울대병원 (강형진 교수님)
  - 소아 희귀암/희귀질환의 조혈모세포이식 임상평가
- 제 3세부: 서울아산병원 (임호준 교수님)
  - 소아 고위험군 및 재발한 급성 림프모구 백혈병 임상평가
- 제 4세부: 삼성서울병원 (유건희 교수님)
  - 소아 급성 골수성 백혈병 임상평가

연구과제제안요청서(RFP)

- 연구목표
  - 한국인 특성이 반영된 **생체지표** 발굴 또는 검증
  - 한국인 희귀질환자 대상 **임상시험** 수행으로 맞춤형 기법 및 약효 검증
  - 맞춤약물 처방에 대한 생체지표 **데이터 베이스** 구축

- 주요 연구내용
  - 희귀질환 영역의 생체지표 발굴 및 검증
  - 한국인 희귀질환자 대상 맞춤형 임상평가 실용화 신기술 지원 연구
  - 개인별 맞춤약물 처방에 대한 생체지표 정보시스템 개발

- 기대성과 및 활용분야
  - 환자의 특성을 고려한 맞춤약물 발굴을 위한 생체지표 검증
  - 환자의 특성을 고려한 맞춤약물 개발 기술에 근거한 약물투여 기반 마련
  - 환자의 특성을 고려한 맞춤약물 정보에 근거한 생체지표 데이터베이스 구축
  - 부작용을 감소시키는 맞춤약물 기술을 이용한 임상 수행으로 맞춤의학에 대한 기대감 고취

CPIC®
Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium

- 미국 식약청 (US Food and Drug Administration, FDA)
  - 수많은 약제의 라벨에 약물유전정보를 반영
  - 임상약물유전 컨소시움(Clinical Pharmacogenomics Implementation Consortium, CPIC)은 순차적으로 주요 약제-유전자에 대한 약물유전검사 및 용량조절 지침을 개발하고 제안하고 있음.

Drug(s)	Gene(s)	CPIC Recommendations
Azathioprine, 6-mercaptopurine and thioguanine	TPMT	Dosing recommendations based on TPMT genotype
Clopidogrel	CYP2C19	Recommendations for alternative treatment based on CYP2C19 genotype in post-percutaneous
Warfarin	VKORC1/ CYP2C9	Recommendations for use of pharmacogenetics algorithms that incorporate VKORC1 and CYP2C9 genotype with clinical factors for warfarin dose prediction
Codeine	CYP2D6	Recommendation to avoid codeine in individuals with ultra rapid or poor metabolizer phenotype predicted based on CYP2D6 genotype
Abacavir	HLA-B	Recommendation to avoid abacavir in individuals positive for HLA-B*57:01 genotype
Simvastatin	SLCO1B1	Guidance for simvastatin use or dosing based on SLCO1B1 genotype
Allopurinol	HLA-B	Recommendation to avoid allopurinol in individuals positive for HLA-B*58:01 genotype
Tricyclic antidepressants	CYP2D6/ CYP2C19	Dosing recommendations for tricyclic antidepressants based on CYP2D6 and CYP2C19 genotype

약물유전체 지침-국제 연구 경향

- 미국임상생화학회(National Academy of Clinical Biochemistry, NACB)
  - 약물유전검사의 실제 임상 적용과 관련된 다양하고 중요한 사안들을 다룬 "Laboratory Analysis and Application of Pharmacogenetics to Clinical Practice"를 발표.

- 네덜란드 약물유전학 실무단(Dutch Pharmacogenetics Working Group)
  - 약물유전형에 따른 약물용량의 지침을 발표.

- PharmGKB (http://www.pharmgkb.org/)
  - 중요한 약물유전 정보와 약제들, 약물 라벨에 반영된 정보와 용법 권고 지침, 유전형과 표현형과의 상관성, 관련 약물유전연구 결과 등을 통합적으로 제공.

Mercaptopurine dosing guideline
- CPIC guideline -

Phenotype (Genotype)	Diplotypes	Implications for 6-MP pharmacologic measures	Dosing recommendations
Homozygous wild-type (Caucasian 90%)	*1/*1	High methyl TIMP	Normal starting dose (75 mg/m^2/d) Steady state – 2 weeks
Heterozygote (Caucasian 10%)	*1/*2 *1/*3A *1/*3B *1/*3C *1/*4	Moderate to high TGN Low methyl TIMP	Reduced doses (30-70%: 50 mg/m^2/d) Steady state – 2 - 4 weeks
Homozygous Variant (Caucasian 0.33%)	*3A/*3[a] *2/*3[a] *3C/*3A *3C/*4 *3C/*2 *3A/*4	Extremely high TGN No methyl TIMP	Drastically reduced doses (reduce daily dose by 10-fold reduce 10 mg/m^2/d given 3 days/wk) Steady state – 4 - 6 weeks

Relling MV et al. Clin Pharmacol Ther 2011
www.pharmgkb.org

예상연구성과

- 약물 유전체를 반영한 guideline의 특징
  - Ethnic variation in discovery, Global application in clinic
  - TPMT는 variant frequency가 높은 서양인에서 발견되었지만, 아시아인에서도 mercaptopurine sensitivity에 관여함.

- 국내 환자들에게서 발견된 약물유전체 변이를 반영한 소아 희귀암 치료제에서 한국형 CPIC guideline을 개발

연구 개발의 목표

- 한국인 **소아 희귀 암**의 **인종별 차이**를 반영한 NGS 기반의 의약품 효능/이상반응의 **생체지표 발굴** 및 임상 검증

- 코호트 구축과 발굴지표를 반영한 **전향적 임상연구**/시험 수행으로 소아 희귀암의 맞춤약물기술 및 **임상평가 실용화 신기술** 개발

- 개인별 맞춤약물 처방을 위한 의약품 효능/이상반응 관련 유전체 변이 **생체지표 지식베이스** 구축 및 **생물정보 통합분석 시스템** 구축

1차년도	2차년도
소아 희귀 암의 한국인 유전체 변이 특성이 반영된 생체지표 발굴	**인종 차이를 반영한 약물 이상반응 생체지표 발굴 및 통합 생물정보 분석 플랫폼 구축**
기관별 IRB진행	
질환별 후향적, 전향적 sample을 수집하여 whole exome sequencing 시행	
각 약물의 부작용 관련 임상 지표 조사	
	인종 차이를 반영한 약물 이상반응 생체지표 발굴

3차년도	4차년도
한국인 소아 희귀 암 대상 임상시험 수행 및 맞춤형 임상평가 신기술 개발	**검증된 약물유전체 생체지표의 다기관 임상 검증 및 맞춤형 임상평가 신기술 임상적용 실현**
생체지표를 반영한 약물 부작용 관련 용량 가이드라인 개발 2세부 : 이식 관련 약물 / 3세부 : ALL관련 약물 4세부 : AML관련 약물	
가이드라인에 대한 다기관 임상 검증	
	(상용화 관련)
전향적 sample 지속적 수집, sequencing	

소아 희귀암 치료제에서 한국형 CPIC guideline 개발

1차 연도 연구개발 목표 및 내용

- [개발 목표]
  - 소아 희귀 암의 한국인 유전체 변이 특성이 반영된 생체지표 발굴

- [개발 내용]
  - 한국인 소아 희귀 암의 생체지표 발굴
    - 희귀질환 지식베이스 구축: 질환, 시설, 검사, 전문인력 등
    - 한국인 유전체 변이 특성이 반영된 의약품 효능/이상반응 생체지표 분석기술 개발
    - 소아 희귀 암 치료 약물 효능군 및 이상반응군 약물유전체 정보 획득 및 분석
    - 소아 희귀 암 맞춤약물 처방을 위한 NGS 기반 약물유전체 타겟 패널 설계
  - 한국인 소아 희귀 암 임상 연구를 위한 기술개발
    - 소아 희귀 암 치료에 사용되는 약물 사용 현황 분석
    - 한국인 소아 희귀 암 연구용 다기관 임상 코호트 및 임상연구 프로토콜 설계
    - 다기관 임상연구 및 임상시험 수행을 위한 메타데이터 기반 eCRF 등록소 구축

세부연구목표 및 평가목표 착안점

구분	년도	세부 연구목표	세부 연구개발 내용	평가목표 및 착안점	가중치 (연구비)	추진일정			
						1분기 (1/4)	2분기 (2/4)	3분기 (3/4)	4분기 (4/4)
1차 년도	2016	한국인 소아 희귀 암의 생체지표 발굴	한국인 유전체 변이특성이 반영된 의약품 효능/이상 반응 생체지표 발굴	한국인 소아암 유전체 생체지표 발굴 건수 및 약물 유전체 타겟 패널 설계 여부	70%				
			소아 희귀 암 맞춤약물 처방을 위한 NGS 기반 약물 타겟 패널 설계						
		한국인 소아 희귀 암 임상 연구를 위한 기술 개발	한국인 소아 희귀암 연구를 위한 다기관 임상 코호트 및 프로토콜 설계	임상연구 프로토콜 설계 여부 및 eCRF 등록소 구축 여부	30%				
			다기관 임상 코호트 구축을 위한 메타데이터 기반 eCRF 등록소 구축						
			사전 연구에 기반한 전향적 관찰연구 착수						

‘소아암의 개인 맞춤형 약물 치료 연구’ 착수 보고회 (2016.07.25)

- 과제 목표
  - 소아 희귀 암 맞춤 항암 치료의 필요성과 국내 환자 대상 연구의 필요성에 따른 맞춤 치료 기술 및 한국형 약물 가이드라인 수립

- 연차 계획
  - 제 1, 2차 년도: whole exome sequencing 분석 단계
  - 제 3, 4차 년도: sequencing 분석에서 얻은 target에 따라 validation 및 상용화 단계

- 과제 수행 방향: 전향적 연구와 후향적 연구의 2-way 방식
  - Finding: pilot study 에 그치지 않도록 환자의 숫자가 중요
    연간 300명을 목표로 3년간 데이터 수집
    인정 받을 수 있는 학회의 논문으로 출판
  - Validation: 6MP 를 이용하여 100~200 명의 단기간 내 간단한 연구 가능
    발견된 바이오 마커 및 약물의 복용량 적용

현재 진행사항

한국인 소아 희귀 암의 생체지표 발굴

한국인 소아 희귀 암 임상 연구를 위한 기술 개발

한국인 소아 희귀 암의 생체지표 발굴

- 한국인 유전체 변이 특성이 반영된 의약품 효능/이상 반응 생체지표 발굴
- 소아 희귀 암 맞춤약물 처방을 위한 NGS 기반 약물 타겟 패널 설계

- 통합 IRB 논의 및 작성하여 심사 진행 중 (제 2, 3, 4세부)
  - 전/후향적 sample을 모두 포함할 수 있도록 작성

전향적 샘플	후향적 샘플	
IRB 승인 후 샘플 모집	ALL	약 550명
	AML	약 265명
	이식 환자*	215명

*제 2세부의 이식 환자는 Busulfan 약물을 처방받은 환자를 대상으로 함.

한국인 소아 희귀 암의 생체지표 발굴

- 한국인 유전체 변이 특성이 반영된 의약품 효능/이상 반응 생체지표 발굴
- 소아 희귀 암 맞춤약물 처방을 위한 NGS 기반 약물 타겟 패널 설계

- 기존의 Proton 장비 외에 S5 장비 추가하여 서울대병원에 설치
  - 상용화 단계(신기술 임상 적용)를 위해 환자의 수가 중요
  - 연간 300명의 sequencing 을 목표

Ion Proton™ Sequencer

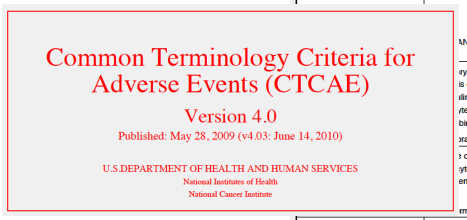
Thermo Fisher Scientific Ion S5™ System

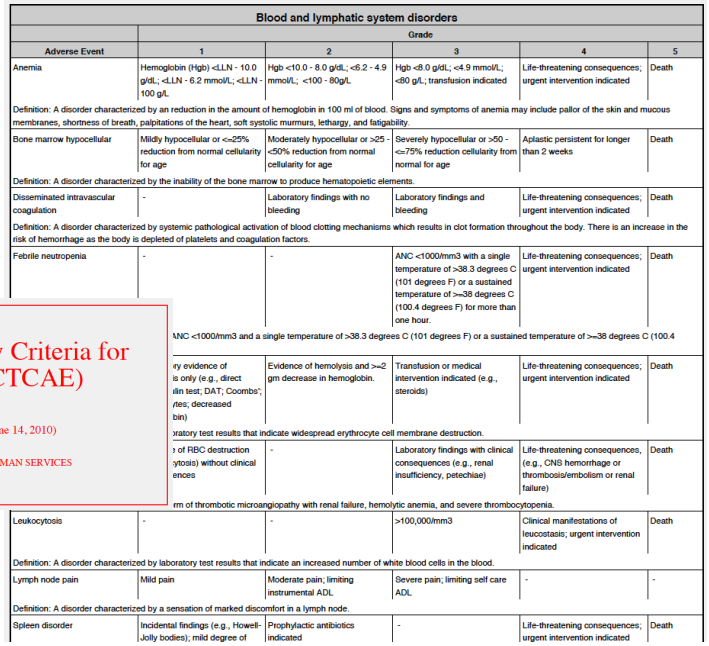
한국인 소아 희귀 암 임상 연구를 위한 기술 개발

- 한국인 소아 희귀암 연구를 위한 다기관 임상 코호트 및 프로토콜 설계
- 다기관 임상 코호트 구축을 위한 메타데이터 기반 eCRF 등록소 구축
- 사전 연구에 기반한 전향적 관찰연구 착수

- electronic Case Report Form (eCRF)를 구축을 위한 설계 진행
  - eCRF는 **Common Terminology Criteria for Adverse Events** (CTCAE) 의 가이드에 따라 **약물 부작용 여부 및 Grade** 를 판단
    - CTCAE 는 미국 국립암연구소 (National Cancer Institute, NCI) 에서 개발한 Adverse Event 의 부작용 공통용어 기준
    - 26개 질병에 대한 전신의 모든 약물 독성 여부를 Grade 1 ~ 5 의 단계로 구분하여 서술
  - eCRF 에서 약물 독성의 Grade는 3 또는 4단계인지 판단하여 알림

Grade 1	Mild
Grade 2	Moderate
Grade 3	Severe
Grade 4	Life-threatening
Grade 5	Death



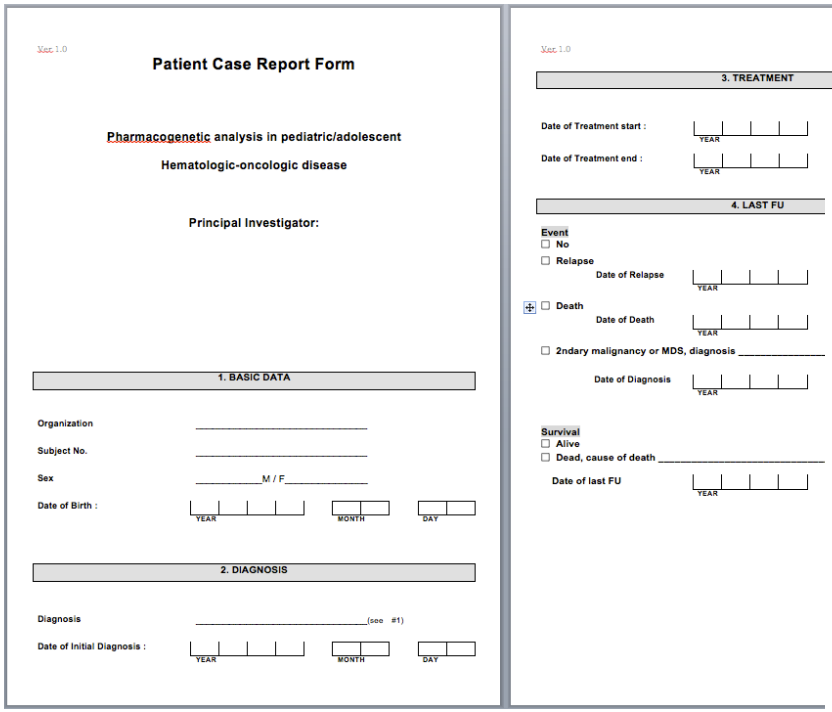


Blood and lymphatic system disorders					
	Grade				
Adverse Event	1	2	3	4	5
Anemia	Hemoglobin (Hgb) <LLN - 10.0 g/dL; <LLN - 6.2 mmol/L; <LLN - 100 g/L	Hgb <10.0 - 8.0 g/dL; <6.2 - 4.9 mmol/L; <100 - 80g/L	Hgb <8.0 g/dL; <4.9 mmol/L; <80 g/L; transfusion indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by an reduction in the amount of hemoglobin in 100 ml of blood. Signs and symptoms of anemia may include pallor of the skin and mucous membranes, shortness of breath, palpitations of the heart, soft systolic murmurs, lethargy, and fatigability.					
Bone marrow hypocellular	Mildly hypocellular or <=25% reduction from normal cellularity for age	Moderately hypocellular or >25 - <50% reduction from normal cellularity for age	Severely hypocellular or >50 - <=75% reduction cellularity from normal for age	Aplastic persistent for longer than 2 weeks	Death
Definition: A disorder characterized by the inability of the bone marrow to produce hematopoietic elements.					
Disseminated intravascular coagulation	-	Laboratory findings with no bleeding	Laboratory findings and bleeding	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by systemic pathological activation of blood clotting mechanisms which results in clot formation throughout the body. There is an increase in the risk of hemorrhage as the body is depleted of platelets and coagulation factors.					
Febrile neutropenia	-	-	ANC <1000/mm3 with a single temperature of >38.3 degrees C (101 degrees F) or a sustained temperature of >=38 degrees C (100.4 degrees F) for more than one hour.	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
ANC <1000/mm3 and a single temperature of >38.3 degrees C (101 degrees F) or a sustained temperature of >=38 degrees C (100.4					
ry evidence of is only (e.g., direct lin test; DAT; Coombs'; /tes; decreased bin)		Evidence of hemolysis and >=2 gm decrease in hemoglobin.	Transfusion or medical intervention indicated (e.g., steroids)	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
oratory test results that indicate widespread erythrocyte cell membrane destruction.					
of RBC destruction ytosis) without clinical ences	-	-	Laboratory findings with clinical consequences (e.g., renal insufficiency, petechiae)	Life-threatening consequences, (e.g., CNS hemorrhage or thrombosis/embolism or renal failure)	Death
rm of thrombotic microangiopathy with renal failure, hemolytic anemia, and severe thrombocytopenia.					
Leukocytosis	-	-	>100,000/mm3	Clinical manifestations of leucostasis; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by laboratory test results that indicate an increased number of white blood cells in the blood.					
Lymph node pain	Mild pain	Moderate pain; limiting instrumental ADL	Severe pain; limiting self care ADL	-	-
Definition: A disorder characterized by a sensation of marked discomfort in a lymph node.					
Spleen disorder	Incidental findings (e.g., Howell-Jolly bodies); mild degree of	Prophylactic antibiotics indicated	-	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death

한국인 소아 희귀 암 임상 연구를 위한 기술 개발

- 한국인 소아 희귀암 연구를 위한 다기관 임상 코호트 및 프로토콜 설계
- 다기관 임상 코호트 구축을 위한 메타데이터 기반 eCRF 등록소 구축
- 사전 연구에 기반한 전향적 관찰연구 착수

- 각 기관별로 전체 대상 환자의 약물 투여 관련 data 전체와 혈액 검사 결과 전체를 data set으로 저장하기 위한 **Case Report Form (CRF)** 로 작성
- 현재 version 1 이 완성되었으며, 기관별 논의를 통해 계속적인 업데이트 진행



Ver 1.0

Patient Case Report Form

Pharmacogenetic analysis in pediatric/adolescent

Hematologic-oncologic disease

Principal Investigator:

1. BASIC DATA

Organization _____

Subject No. _____

Sex _____M / F_____

Date of Birth : YEAR MONTH DAY

2. DIAGNOSIS

Diagnosis _____(see #1)

Date of Initial Diagnosis : YEAR MONTH DAY

Ver 1.0

3. TREATMENT

Date of Treatment start : YEAR

Date of Treatment end : YEAR

4. LAST FU

Event
☐ No
☐ Relapse
Date of Relapse YEAR
☐ Death
Date of Death YEAR
☐ 2ndary malignancy or MDS, diagnosis _____
Date of Diagnosis YEAR

Survival
☐ Alive
☐ Dead, cause of death _____
Date of last FU YEAR

Ver 1.0

Neurologic	Definition	Grade 3	Grade 3 이상 Yes/No
Encephalopathy	A disorder characterized by a pathologic process involving the brain.	Severe symptoms; limiting self care ADL	
Leukoencephalopathy	A disorder characterized by diffuse reactive astrocytosis with multiple areas of necrotic foci without inflammation.	Severe symptoms; extensive T2/FLAIR hyperintensities, involving periventricular white matter involving 2/3 or more of susceptible areas of cerebrum +/- moderate to severe increase in SAS and/or moderate to severe ventriculomegaly	
Peripheral motor neuropathy	A disorder characterized by inflammation or degeneration of the peripheral motor nerves.	Severe symptoms; limiting self care ADL; assistive device indicated	
Peripheral sensory neuropathy	A disorder characterized by inflammation or degeneration of the peripheral sensory nerves.	Severe symptoms; limiting self care ADL	
Seizure	A disorder characterized by a sudden, involuntary skeletal muscular contractions of cerebral or brain stem origin.	Multiple seizures despite medical intervention	
Others	**Definition**	**Grade 3**	**Grade 3 이상 Yes/No**
Pneumonitis	A disorder characterized by inflammation focally or diffusely affecting the lung parenchyma.	Severe symptoms; limiting self care ADL; oxygen indicated	
Avascular necrosis			
Osteonecrosis of jaw	A disorder characterized by a necrotic process occurring in the bone of the mandible.	Severe symptoms; limiting self care ADL; elective operative intervention indicated	
Osteoporosis	A disorder characterized by reduced bone mass, with a decrease in cortical thickness and in the number and size of the trabeculae of cancellous bone (but normal chemical composition), resulting in increased fracture incidence.	Loss of height >=2 cm; hospitalization indicated; limiting self care ADL	
Hearing impaired	A disorder characterized by partial or complete loss of the ability to detect or understand sounds resulting from damage to ear structures.	Pediatric (on a 1, 2, 3, 4, 6 and 8kHz audiogram): hearing loss sufficient to indicate therapeutic intervention, including hearing aids): Threshold shift >20 dB at 3 kHz and above in at least one ear; additional speech-language related services indicated.	
Blurred vision	A disorder characterized by visual perception of unclear or fuzzy images.	Limiting self care ADL	
Other disorders - specify		Severe or medically significant but not immediately life-threatening; hospitalization or prolongation of existing hospitalization indicated; disabling; limiting self care ADL	

상기 이상 반응 발생 1주일 전부터 투여한 약물 전체

약물명	프로토콜상 예정 투여량/day	실제 투여량/day	투여일 (YYYY/MM/DD)	이상반응이후 중단 혹은 변경 사항

향후 추진계획

한국인 소아 희귀 암의 생체지표 발굴

한국인 소아 희귀 암 임상 연구를 위한 기술 개발

1차년도 성과 관련

1차년도 2분기 진행 계획

한국인 소아 희귀 암의 생체지표 발굴

- 한국인 유전체 변이 특성이 반영된 의약품 효능/이상 반응 생체지표 발굴
- 소아 희귀 암 맞춤약물 처방을 위한 NGS 기반 약물 타겟 패널 설계

- 샘플 대상: 혈액, 모근이 붙어있는 머리카락, 타액
  - 샘플을 채취하여 전용 키트에 보관하여 전달
  - 채취시에 오염이나 감염이 있을 수 있어 완전 관해 (complete remission; CR) 시의 혈액으로 수집할 계획이었으나, CR이 될때까지 기다려야 하는 문제와 persistent 상태에서 약물 관련 독성으로 사망한 경우, 중요한 연구 대상이지만 sampling timing을 놓치게 되는 문제가 있음.
- IRB 통과 후 각 기관 별로 전향적 연구 샘플에 대한 질환 및 side effect의 판단 기준 (time point) 의 논의 필요

한국인 소아 희귀 암의 생체지표 발굴

- 한국인 유전체 변이 특성이 반영된 의약품 효능/이상 반응 생체지표 발굴
- 소아 희귀 암 맞춤약물 처방을 위한 NGS 기반 약물 타겟 패널 설계

- 1차년도 2분기 (10월 중순) 부터 **후향적 샘플 위주**로 whole exome sequencing을 시작할 계획

- IRB 통과 후, **전향적 샘플** 명단이 정리되면 1차년도 3분기부터 진행 예정

한국인 소아 희귀 암 임상 연구를 위한 기술 개발

- 한국인 소아 희귀암 연구를 위한 다기관 임상 코호트 및 프로토콜 설계
- 다기관 임상 코호트 구축을 위한 메타데이터 기반 eCRF 등록소 구축
- 사전 연구에 기반한 전향적 관찰연구 착수

- 각 기관별로 전체 대상 환자의 약물 투여 관련 data 전체와 혈액검사 결과 전체를 data set 의 형식으로 받아서 이용할 계획

- IRB 를 추가 신청하여 각 병원의 EMR 데이터에서 환자의 medication history 를 추출하는 방안 논의 중

- 각 기관 별로 질환 및 side effect의 판단 기준 (time point) 논의 필요

한국인 소아 희귀 암 임상 연구를 위한 기술 개발

- 한국인 소아 희귀암 연구를 위한 다기관 임상 코호트 및 프로토콜 설계
- 다기관 임상 코호트 구축을 위한 메타데이터 기반 eCRF 등록소 구축
- 사전 연구에 기반한 전향적 관찰연구 착수

- 설계된 임상 코호트 및 프로토콜을 바탕으로 제 1세부에서 electronic Case Report Form (eCRF)를 구축할 예정
  - eCRF는 Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) 의 가이드에 따라 약물 부작용 여부 및 Grade 를 판단

한국인 소아 희귀 암 임상 연구를 위한 기술 개발

- 한국인 소아 희귀암 연구를 위한 다기관 임상 코호트 및 프로토콜 설계
- 다기관 임상 코호트 구축을 위한 메타데이터 기반 eCRF 등록소 구축
- 사전 연구에 기반한 전향적 관찰연구 착수

- 전향적 관찰 연구는 IRB 승인 후에 모집하는 샘플에 대해 후향적 연구에서 찾아낸 생체지표에 기반하여 관찰 연구 착수

- 각 기관별 샘플의 seqeuncing 데이터와 EMR 에서 추출한 Lab data 를 통해 연구 진행

1차년도 성과 관련

- 성과 지표 관련
- 중소 기업 참여 관련

- ALL, APEX1 논문 국외 SCI급 저널에 submission
- 대한소아과학회 추계학술대회 강의 예정 (제 3세부 김혜리, pharmacogenetics of ALL 연구와 관련된 내용이 포함될 예정)
- 상기 발표에 대해서는 식약처의 발표 계획 승인을 먼저 득할 계획

1차년도 성과 관련

- 성과 지표 관련
- 중소 기업 참여 관련

- 중소기업 참여 및 MOU 체결
  - (주) 랩지노믹스와 NGS exome 및 targeted sequencing 분석 수행 및 NGS 기반 임상 검사 기술 개발에 관한 협의 중
  - 1분기 내 양해 각서 체결 예정

1차년도 2분기 진행 계획

- 전반부: 2016년 10월 1일 ~ 2016년 10월 31일
- 후반부: 2016년 11월 1일 ~ 2016년 11월 30일

- 한국인 소아 희귀 암의 생체지표 발굴
  - 각 기관별 후향적 샘플(ALL, AML, 이식환자)을 모아서 whole exome sequencing 실험 시작 (10월 중순부터 진행 예정)

- 한국인 소아 희귀 암 임상 연구를 위한 기술 개발
  - 각 기관 별 질환 및 side effect의 판단 기준에 대한 논의를 거쳐 CRF (현재 version 1) 의 내용을 보강
  - eCRF 에 적용할 수 있도록 CTCAE 의 일부 서술 구문을 수식화 변형 작업 진행

1차년도 2분기 진행 계획

- 전반부: 2016년 10월 1일 ~ 2016년 10월 31일
- 후반부: 2016년 11월 1일 ~ 2016년 11월 30일

- 한국인 소아 희귀 암의 생체지표 발굴
  - Whole exome sequencing 실험이 진행된 샘플에 대한 전처리 과정 및 분석 진행
  - IRB 가 통과 되면 각 기관별 EMR 데이터 다운로드를 위한 IRB 작성 및 승인 진행

- 한국인 소아 희귀 암 임상 연구를 위한 기술 개발
  - eCRF 구축을 위한 CRF 의 수정 및 설계 작업 완료