|  |
| --- |
| 제 안 서 |

|  |
| --- |
| **결핵 또는 비결핵항산균 감염 환자에서**  **개인별 적정맞춤약물 요법 개발을 위한**  **다기관 코호트 구축 연구** |

제안서\_cPMTb-001 Version 4.0

2020. 10. 26

과학기술정보통신부 선도연구센터

**인제대학교 결핵 정밀맞춤치료 선도연구센터**

***Center for Personalized Precision Medicine of Tuberculosis [cPMTb]***

|  |  |
| --- | --- |
| **1** | **임상연구계획서 개요** |

* **연구 제목**
  + - 결핵 또는 비결핵항산균 감염 환자에서 개인별 적정맞춤약물 요법 개발을 위한 다기관 코호트 구축 연구
* **연구 목적**
* 수집된 항결핵제 농도 자료 및 환자의 임상 정보를 통하여 환자 진료 적용에 참고 가능한 약동학 분석 보고서를 제공하고, 환자의 검체로부터 얻은 항결핵제의 최소억제농도(Minimum inhibition concentration, MIC)를 이용하여 약동/약력학 지표를 탐색함.
* 이를 통해 얻어진 약동학 파라미터를 이용하여 치료적 약물농도 모니터링(therapeutic drug monitoring, TDM)에 적용 가능한 항결핵제 모델을 개발하고자 함.
* 연구개발 과정을 통해서 임상연구자들의 TDM 기반의 개인별 맞춤 약물용법 조정에 대한 이해와 관심, 그리고 경험을 축적하도록 함.
* **연구 기간**
  + - 연구계획서 승인일로부터 5년
* **목표 연구 대상자 수** 
  + - 5,000명 이상의 환자 (약물 감수성 및 다제내성 결핵 포함, 국내외 포함)
* **연구 대상 약물**
  + - 국내외에서 처방되는 1차 및 2차 항결핵제, NTM 약제를 대상으로 함.

isoniazid (INH), rifampicin/rifampin (RIF), pyrazinamide (PZA), ethambutol (EMB), rifapentine (RPN) or rifabutin (RFB), streptomycin (STR), kanamycin (KAN), amikacin (AMK), bedaquiline (BQN), ciprofloxacin (CFX), levofloxacin (LFX), moxifloxacin (MFX), para-aminosalicylic acid (PAS), cycloserine (CS), ethionamide (ETA), prothionamide (PTA), linezolid (LZD), clofazimine (CFZ), amoxicillin plus clavulanate (AMX/CLV), clarithromycin (CLR), roxithromycin (RXM), meropenem(MPM), imipenem(IPM), delamanid(DLM)

azithromycin, cefoxitin, tigecycline, doxycycline, minocycline, cotrimoxazole (trimothoprim+sulfametoxazol)

* **선정/제외 기준**
  + - 선정 기준

1) 결핵, 잠복결핵 또는 비결핵항산균(NTM) 감염으로 항결핵제 투여 중인 모든 환자

2) 연구 참여에 앞서 연구의 목적, 내용 등에 대하여 충분히 설명을 듣고 이해 및 농도 측정, TDM (치료적 약물농도 모니터링) 수행, 유전형 검사 및 임상 정보 제공에 서면 동의한 지원자

* + - 제외 기준

1) 법정 대리인의 동의가 불가능한 영/소아(미성년자)

|  |  |
| --- | --- |
| **2** | **요청 사항 (참여기관에서 진행해야 할 사항)** |

* **동의 취득**
* **시료 채취**
  + - 외래 환자: 항결핵제 복용 중 1회 채혈 (5ml), 반복 TDM 가능할 경우, 동일한 환자에서 외래 방문 시에 추적 관찰 및 용법 재조정 자문 가능
    - 입원 환자: 항결핵제 복용 후 0~6h 사이에 4회 채혈(5+3+3+3, 총 14ml)
    - 추적관찰 TDM: 연구자 판단에 따라 필요 시 채혈 (횟수 제한 없음. 총 3ml)
* **분주**
  + - 채혈 후 2시간 이내 원심분리 🡺 2cc 전혈(유전형 분석용) + 0.3cc X 4 혈장(TDM용)
* **임상 정보 기록**
  + - 항결핵제 투약시간 및 용량, 채혈시간, 병용약물, 식사시간, 일부 Lab(Cr 등)
    - ADR(이상약물사례) 발생 시 관련 정보

|  |  |
| --- | --- |
| **3** | **지원 사항 (cPMTb에서 지원하는 사항)** |

* IRB 업무(초기 심의, 변경 심의, 지속 심의 등) 지원
* 모집 공고문 제작
* Lab kit 및 검체 이송 지원
* 각 연구자가 진행중이거나 예정된 연구에 약물농도 분석 또는 약동학 분석 절차 추가를 희망하는 경우, 해당 연구 결과를 공유하거나 cPMTb를 연구 지원 기관으로 포함하는 조건으로 연구 지원 가능

|  |  |
| --- | --- |
| **4** | **연구 참여 시 혜택** |

* 임상 연구 자료 실시간 공유
  + - 30여종 이상의 항결핵제 및 NTM 치료제 대상 투여 약물의 혈중 농도 측정 및 결과 보고
    - 집단약동학분석을 통한 PK/PD index (예, AUC\*/MIC\*, Cmax\*/MIC 또는 T>MIC) 산출 및 결과보고

\* AUC: 약물농도 곡선 하 면적, area under the curve

\* Cmax: 최고 농도, concentration max

\* MIC: 최소억제 농도, minimal inhibitory Concentration

* + - 결핵 균주 제공 가능한 경우에, 균주 특이적 최소억제농도(MIC) 포함한 결과 공유 가능
    - 약물유전형 생체지표(예, NAT2) 분석 및 결과보고
* 논문 투고 시 상대적 기여 정도에 따라 저작권(authorship) 자격
* 해당 연구자가 제공한 대상자 및 시료 관련 기초자료(raw data, 확보된 임상 정보, 약물농도 및 유전형 분석 결과 등) 제공 및 연구 결과 공유 (요청 시)
* CRC 인건비 지원 (직접적인 금전적 비용 지원은 국가 연구비 재원의 특성상 제한이 있음.)
* 향후 본 센터에서 구축하는 항결핵제 맞춤치료 연구 관련 데이터베이스를 연구협력 절차를 통해서 공유 하도록 함.

|  |  |
| --- | --- |
| **5** | **향후 진행 절차** |

참여 의향이 있는 경우 붙임1에 내용을 기재하여 담당 CRA 또는 CRM에게 회신



계획서, 동의서 및 관련서류 송부



IRB 절차 진행 (본센터 CRA가 대관업무 지원)



개시모임, 검체처리/eCRF 교육 및 물품 전달



환자 등록 (동의 취득 필요)



채혈 후 4주이내 TDM 결과 회신(결과는 eCRF상에서 열람 가능)

**붙임 1.**

연구 참여 의향이 있는 경우, 아래의 정보를 기재하여 담당 CRA**(김지혜: 051-890-5901, kimjihye.pgrc@gmail.com) 또는** CRM**(백인혜: 051-890-5901, ihbaek@inje.ac.kr)**에게 연락 주시기 바랍니다.

|  |  |
| --- | --- |
| **기관 명** |  |
| **연구자 명** |  |
| **연구자 연락처** | Tel.:  e-mail: |
| **CRC 명\*** |  |
| **CRC 연락처\*** | Tel.:  e-mail: |

\*CRC 인력 있는 경우 기재