

< 요약문 >

연구분야(코드)	G-3		과제번호	1310650
과제명	유전자치료제 AdCMV.Rz.HSVtk의 임상1상 진입			
연구기간/연구비 (천원)	합계	2013년 4월 1일 ~ 2013년 12월 31일		100,000
	1차년도	2013년 4월 1일 ~ 2013년 12월 31일		100,000
	2차년도	년 월 일 ~ 년 월 일		
	3차년도	년 월 일 ~ 년 월 일		
과제책임자	성명	이상진		
	소속	비뇨생식기암 연구과		
색인단어	국문	유전자치료제, 아데노바이러스, 임상1상 진입, 양전자 방사 단층 촬영법		
	영문	gene therapy, adenovirus, phase1 entry, FHBG-PET		

◆ 연구목표

<최종목표>

유전자치료제 AdCMV.Rz.HSV.tk의 임상1상 승인신청서 획득

<당해연도목표>

- 유전자치료제 AdCMV.Rz.HSVtk를 이용하여 표준 치료에 실패하거나 재발한 대장암 혹은 췌장암의 간전이 암환자를 위한 임상1상 진입
- [3H]FHBG를 이용한 PET 영상 임상시험 허가를 위한 자료 수집

◆ 연구내용 및 방법

I. 임상시험승인신청서 및 IRB 신청서 제출/승인

- 임상시험계획 승인신청서 자료 작성 및 KFDA 임상시험 승인 획득
 - 임상시험 계획서
 - 시설적합입증자료
 - 자가기준 및 시험방법
 - 안정성 유효성과 관련 자료 수집 작성
- IRB 신청서 작성
 - 국립암센터에서 수행하게될 AdCMV.Rz.HSVtk 유전자 치료제를 이용한 제1상 임상시험의 IRB 신청서를 제출하여 IRB 승인을 획득

II. [3H]FHBG reagent를 이용한 PET 촬영의 임상 허가 준비

- 전임상 시험을 통한 LD50 결정 프로토콜 확립
- ADME 결정을 위한 PK 연구 프로토콜 확립
- 임상시험 허가 획득을 위한 식약청 관련 컨설팅

◆ 목표 연구성과

<정량적 성과>

현재까지 (10월말), 임상1상 진입을 위한 IND filing 90% 완료

<정성적 성과>

-아데노바이러스 Ad5CMV.Rz.HSVtk 임상시험 1상 진입

◆ 참여연구원

(최종연도 참여인원)

성 명

이상진, 김학균, 김석기, 김윤희, 강세훈, 최정은, 서혜현

Project Summary

Title of Project	The entry to Clinical Trial Phase1 of Adenovirus AdCMV.Rz.HSVtk
Key Words	gene therapy, adenovirus, phase1 entry, FHBG-PET
Project Leader	Sang-Jin Lee
Associated Company	

Our goal in this project is to prepare all documents for IND filing to KFDA for entry of the adenovirus Ad5CRT into clinical trial. Ad5CRT is a adenovirus targeting cancer cells over-expressing hTERT mRNAs and killing them by HSVtk cytotoxic gene plus prodrug GCV. Therefore, this adenovirus could be generally utilized for many different types of cancer cells. In this project, we tried to introduce this adenovirus for primary hepatoma and liver-metastasized colon cancer patients. At the beginning of this project, we included [3H]FHBG-PET clinical trial during treatment period, but we excluded the [3H]FHBG-PET clinical trial due to cost and duration allowed to us.

Up-to-date, we prepared most of documents for IND filing to KFDA; clinical trial protocol, adenovirus production in GMP facility, efficacy results, etc. These documents are listed in the end of this reports as a table.

We will try to finish up the preparation of IND filing. Sooner or later, this product will be right on the track of clinical trial. After end of clinical trial phase I, we are planning to move this project to the clinical trial phase II and hopefully this product wil get in the standard therapies for primary liver cancer and liver-metastasized colon cancer patients.

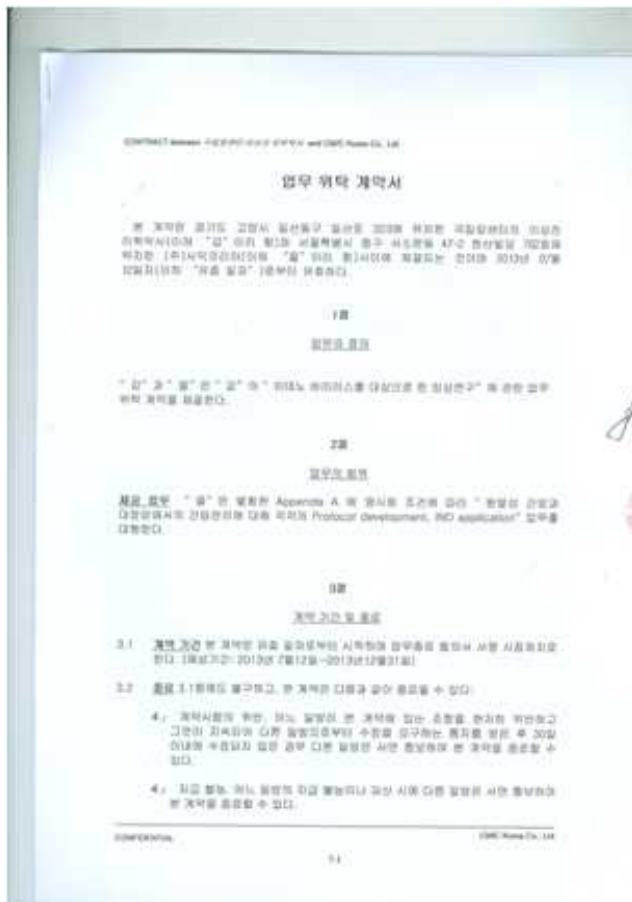
편집순서 6 : 연구결과

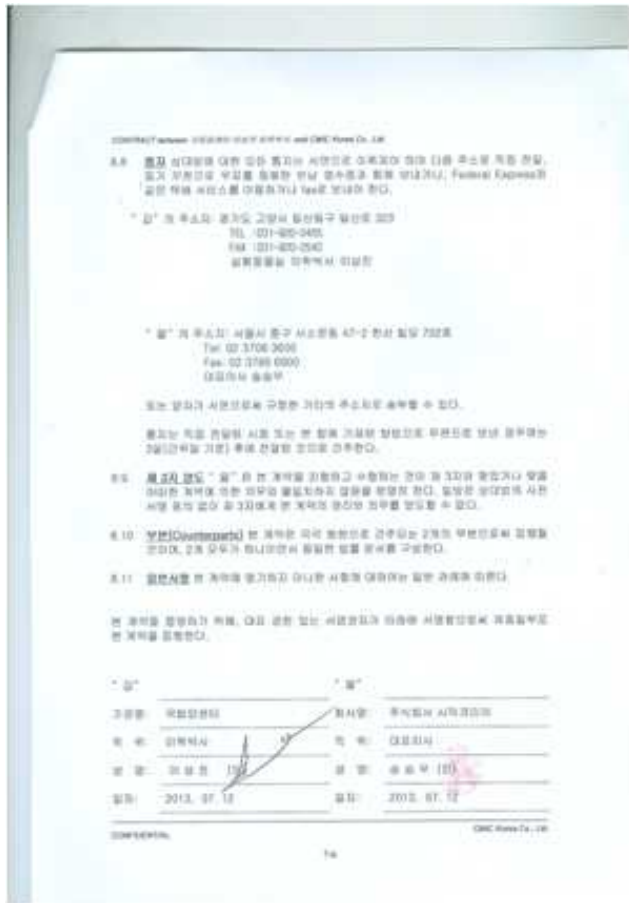
1. 연구의 최종목표

대상암과 췌장암의 간전이 암환자 치료를 위한 유전자치료제 AdCMV.Rz.HSV.tk의 임상1상 승인 획득 및 [3H]FHBG-PET의 임상시험 허가를 위한 자료 수집.
(임상시험에 관한 국내의 자료 미비와 임상시험 준비를 위한 연구비의 부족 등으로 [3H]FHBG-PET의 임상시험 허가는 중도에 포기함)

2. 연구의 내용 및 결과

1. 임상시험 프로토콜 작성을 위한 CRO 선정





2. 임상시험 프로토콜 작성

2-1. 바이러스의 정맥투여 임상시험계획서(일부분)

임상시험제목	AdCRT정맥투여의 최대내약용량결정 및 안전성 평가를 위한 제 1상 임상 시험
임상시험계획서번호	미정
임상시험기간	MTD가결정되면임상시험을종료함.
임상시험목적	<p><u>1차목적</u></p> <p>-정맥 투여된Ad- CMV-h TERT. Ribo_TK (AdCRT) 의최대내약용량 (MTD, Maximum Tolerated Dose)과 용량제한독성(Dose-limiting toxicity; DLT)의 결정</p> <p><u>2차목적</u></p> <p>-정맥 투여된AdCRT의 안전성 평가</p> <p>-정맥 투여된 AdCRT의 약동력학 평가</p>
임상시험기관	국립암센터

	(임상시험센터 책임연구원 김학균)															
시험 방법	Open- label, intervention, dose-escalation, single center trial															
시험 단계	1상															
목표 피험자 수	각용량군당 3명-6명의피험자가필요. (15~30명)															
임상시험디자인및 방법	<p>AdCRT의 최대내약용량(MTD)을 평가 하기 위해“표 1: AdCRT의 각 용량 단계”에 명시된 각 단계 용량을 투여하게 되고 각 용량 단계에서 시험약 투여시작일 이후 DLT를 평가 하게 된다.</p> <p>각 용량 단계에서 연구자에 의해 판단된 시험약과 관련성이 있는 이상 반응을Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0에 근거하여 판정한다.</p> <p>DLT 는, AdCRT와 연관된 Grade 3이상의 비혈액학적 독성(구역 제외) 또는 Grade 4이상의 혈액학적 독성으로 정의된다. MTD는3명중 2명 이상 또는 6명중 2명 이상에서 DLT가 발생한 용량군으로 결정한다. DLT 평가는 Day 29 에 시행한다.</p> <p>첫 피험자 3명을 제 1 용량군에 등록하고 AdCRT 투여 후 28 일 동안 용량 제한 독성 발생 여부를 관찰하여, DLT가없으면, 새로운 3명의 피험자를 다음 단계 용량군에 등록한다. 만일 어느 한 군에서 3명중에 1명에서 용량 제한 독성이 발생한다면, 같은 용량에서 3명의 환자를 추가 등록한 후 DLT를 평가하여 추가된 3명의 환자에서 DLT발생이 없으면 다음 단계로 증량하고, 추가된 3명의 환자에서 1명의 DLT가 발생하는 경우 한 단계 아래 용량에서 총 6명까지 DLT를 평가하여 6명의 환자에서 1명 이하 에서 DLT가 발생하면 한 단계 위의 용량을 MTD로 결정하고 6명의 환자에서 2명 이상에서 DLT가 발생하는 경우 현재 단계의 용량을 MTD로 결정한다. 그리고 어느 한 군에서 3명중 2명에서 DLT가 발생하는 경우 한 단계 아래 용량에서 총 6명까지 DLT를 평가하여 6명의 환자에서 1명 이하 에서 DLT가 발생하면 한 단계 위의 용량을 MTD로 결정하고 6명의환자에서 2명 이상에서 DLT가 발생하는 경우 현재 단계의 용량을 MTD로 결정한다. MTD와 전반적인 독성을 평가하여 제2상 임상시험의 권장용량을 결정한다. 단, 제 1용량군에서 3명중 2명에서 DLT가 발생하거나, 6명중 2명이상의 DLT가 발생하는 경우, 임상시험계획서변경을 고려해야한다. 한 용량단계에서 3명 또는 6명이 등록되었거나 DLT가 2명 이상에서 나타났다면 등록은 잠시 중단 될 것 임</p> <p>표1 :AdCRT 각 용량단계</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Cohort</th> <th>IP*</th> <th>N</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>제 1 용량군</td> <td>1 X 10¹⁰VP</td> <td>3-6</td> </tr> <tr> <td>제 2 용량군</td> <td>1 X 10¹¹VP</td> <td>3-6</td> </tr> <tr> <td>제 3용량군</td> <td>1 X 10¹²VP</td> <td>3-6</td> </tr> <tr> <td>제 4용량군</td> <td>2 X 10¹²VP</td> <td>3-6</td> </tr> </tbody> </table>	Cohort	IP*	N	제 1 용량군	1 X 10 ¹⁰ VP	3-6	제 2 용량군	1 X 10 ¹¹ VP	3-6	제 3용량군	1 X 10 ¹² VP	3-6	제 4용량군	2 X 10 ¹² VP	3-6
Cohort	IP*	N														
제 1 용량군	1 X 10 ¹⁰ VP	3-6														
제 2 용량군	1 X 10 ¹¹ VP	3-6														
제 3용량군	1 X 10 ¹² VP	3-6														
제 4용량군	2 X 10 ¹² VP	3-6														

	<p>Day 29 이전에 질병의 진행 (progressive disease) 으로 판정되어 임상시험을 종료하고 임상시험 외의 전신요법을 시행해야 하는 환자 또는 DLT 이외의 다른 사유로 임상 참여를 중단 하게 되면 dose escalation 을 위한 용량결정분석에서 제외하고 추가 피험자로 대체할 것임</p>															
<p>임상시험용 의약품 및 투여방법</p>	<p>1. 시험용 의약품: 코드명: AdCRT. 투여방법 : intra-venous 주사, 단회 투여 투여 용량 단계 : 1×10^{10}-2×10^{12}VP</p> <p>표1 : AdCRT 각 용량단계</p> <table border="1" data-bbox="491 1122 1310 1323"> <thead> <tr> <th>Cohort</th> <th>IP*</th> <th>N</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>제 1 용량군</td> <td>1×10^{10}VP</td> <td>3-6</td> </tr> <tr> <td>제 2 용량군</td> <td>1×10^{11}VP</td> <td>3-6</td> </tr> <tr> <td>제 3 용량군</td> <td>1×10^{12}VP</td> <td>3-6</td> </tr> <tr> <td>제 4 용량군</td> <td>2×10^{12}VP</td> <td>3-6</td> </tr> </tbody> </table> <p>2. Ganciclovir 5mg/kg iv q 12 h for 14d (D6- 19) 시작일이 휴일인 경우 3일 이내로 조정 가능</p>	Cohort	IP*	N	제 1 용량군	1×10^{10} VP	3-6	제 2 용량군	1×10^{11} VP	3-6	제 3 용량군	1×10^{12} VP	3-6	제 4 용량군	2×10^{12} VP	3-6
Cohort	IP*	N														
제 1 용량군	1×10^{10} VP	3-6														
제 2 용량군	1×10^{11} VP	3-6														
제 3 용량군	1×10^{12} VP	3-6														
제 4 용량군	2×10^{12} VP	3-6														

2-2. 바이러스의 catheter를 이용한 간으로의 바이러스 투여 임상시험계획서(일부분)

<p>임상시험 제목</p>	<p>진행성 간세포암종환자에서 Ad-CMV-hTERT.Ribo-TK의 경간동맥주입과 Ganciclovir의 정맥주사의 병용 치료에 대한 안전성과 유효성 평가를 위한 임상 1상 시험 (Phase I Study of Adenoviral Vector Delivery of the HSV-TK Gene with Cancer Targeting Ribozyme via Hepatic Arterial Infusion and the Intravenous Administration of Ganciclovir in Advanced Hepatocellular Carcinoma)</p>
-----------------------	---

임상시험 계획서 번호	20130906
임상시험기간	MTD가 결정되면 임상시험을 종료함.
임상시험 목적	<p><u>1차목적</u></p> <p>-AdCRT의 최대내약용량 (MTD, Maximum Tolerated Dose) 과 용량제한독성(Dose-limiting toxicity; DLT)의 결정</p> <p><u>2차목적</u></p> <p>- AdCRT의 안전성 평가</p> <p>-AdCRT의 약력학 평가</p> <p>- AdCRT의 객관적 반응(Objective Response) 평가</p>
임상시험기관	<p>동아대학교 병원</p> <p>책임 연구자 소화기내과 한상영 교수</p>
시험 방법	Open- label, intervention, Dose-escalation, single center trial
시험 단계	1상
목표 피험자 수	각용량군당 3명-6명의피험자가필요. (15~30명)
임상시험디자인 및 방법	<p>AdCRT의최대내약용량(MTD)을 평가하기 위해“표 1: AdCRT의 각용량단계”에 명시된 각단계 용량을 투여하게 되고 각 용량 단계에서 시험약 투여 시작일 이후 DLT를 평가 하게 된다.</p> <p>각 용량 단계에서 연구자에 의해 판단된 시험약과 관련성이 있는 DLT는Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0에 근거하여 투여약물 소실이 50%이상인 2주 까지 추적 관찰하여 이 기간내에Grade 3이상의 비혈액학적 독성 또는 Grade 4이상의 혈액학적 독성으로 정의한다. MTD는 임상시험의 1주기에서, 3명중 2명이상 또는 6명중 2명이상에서 DLT가 발생한 용량군으로 결정한다.</p> <p>첫 피험자 3명을 제 1 용량군에 등록하고 투여약물 소실이 50% 이상인 2주까지 추적 관찰하여 이 기간 내에 용량제한독성발생여부를 관찰하여, DLT가없으면, 새로운 3명의피험자를 다음 단계 용량군에 등록한다. 만일 어느 한군에서 3명중에 1명에서 용량제한 독성이 발생한다면, 같은 용량에서 3명의 환자를 추가 등록한 후 DLT를 평가하여 추가된 3명의 환자에서DLT발생이 없으면 다음 단계로 증량하고, 추가된 3명의 환자에서 1명의DLT가 발생하는 경우 한단계 아래 용량에서 총 6명까지 DLT를 평가하여 6명의 환자에서 1명이하 에서 DLT가 발생하면 한 단계 위의 용량을 MTD로 결정하고 6명의 환자에서 2명 이상에서 DLT가 발생하는 경우 현재 단계의 용량을 MTD로 결정한다. 그리고 어느 한군에서 3명중 2명에서 DLT가 발생하는 경우 한 단계 아래 용량에서 총 6명까지 DLT를 평가하여 6명의 환자에서 1명 이하에서 DLT가 발생하면 한 단계 위의 용량을 MTD로 결정하고 6명의 환자에서 2명 이</p>

상에서 DLT가 발생하는 경우 현재 단계의 용량을 MTD로 결정한다. MTD와 전반적인 독성을 평가하여 제 2상 임상시험의 권장 용량을 결정한다. 단, 제 1용량 군에서 3명중 2명에서 DLT가 발생하거나, 6명중 2명 이상의 DLT가 발생하는 경우, 임상시험 계획서변경을 고려 해야한다. 한 용량 단계에서 3명 또는 6명이 등록되었거나 DLT가 2명 이상에서 나타났다면 등록은 잠시 중단될 것이다. 반복 투여가 가능한 경우는 MTD가 결정되고 임상적 치료반응이 있는 경우에 DLT가 없었던 저용량군 환자에게 치료반응이 있는 용량을 투여할 수 있다.

Ganciclovir는 Ad-CRT 투여한 다음날 7-14일간(?) 5 mg/kg을 1시간 이상에 걸쳐 하루 2회 정맥주사한다.

표1 :AdCRT 각 용량단계

Cohort	IP*	N
제 1 용량군	1 X 10 ¹⁰ VP	3-6
제 2 용량군	1 X 10 ¹¹ VP	3-6
제 3용량군	1 X 10 ¹² VP	3-6
제 4용량군	2 X 10 ¹² VP	3-6

임상 시험용 의약품 및 투여방법

1. 시험용 의약품: 코드명 :AdCRT.
2. 투여방법 : catheter를 사용한 경간동맥주사 단회투여
3. 투여 용량 단계 : 1 X 10¹⁰-2X10¹²VP

표1 :AdCRT 각 용량단계

Cohort	IP*	N
제 1 용량군	1 X 10 ¹⁰ VP	3-6
제 2 용량군	1 X 10 ¹¹ VP	3-6
제 3용량군	1 X 10 ¹² VP	3-6
제 4용량군	2 X 10 ¹² VP	3-6

<p>선정제외 및 제외 기준</p>	<p>[선정기준] 본 연구에 등록될 피험자는 다음의 기준을 모두 충족 해야 한다.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 피험자 동의서에 서명한 시점에 만20세 이상의 환자 2) Subject must be diagnosed with unresectable or metastatic HCC defined by: <ul style="list-style-type: none"> ● Histologic or cytologic diagnosis OR ● European Association for the Study of Liver Criteria <ul style="list-style-type: none"> ○ Radiological criteria: two coincident imaging techniques (Four techniques considered: ultrasound, spiral computed tomography (CT), magnetic resonance imaging (MRI) and angiography) ○ Focal lesion > 2 cm with arterial hypervascularization ○ Combined criteria: one imaging technique associated with AFP (alpha Fetoprotein) > 400 ng/mL 3) Subjects must have a measurable lesion by RECIST on CT scan in at least one site which has not received prior radiotherapy. 4) Subjects must show signs of progression (i.e., new lesion per RECIST) if prior liver-directed therapy was received. ; 외과적 수술, 경동맥화학색전술, 화학치료법, 방사선 치료등의 표준치료에도 불구하고 진행한환자 5) Subject has an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance status of 0 to 1. 6) Subject must have the following laboratory values: <ul style="list-style-type: none"> ● Total Bilirubin \leq 3.0 mg/dL or equivalent ● AST/ALT \leq 5 \times ULN ● PTT \leq 1.5 \times ULN and INR < 1.5 ● ANC \geq 1.0 \times 10⁹/L ● Platelet count \geq 50 \times 10⁹/L; if splenomegaly is not present, platelet count \geq 70 \times 10⁹/L ● Serum Creatinine \leq 1.5 \times ULN 7) Child-Pugh 분류법으로 A, B7에 속하는 환자

- 8) 서면동의서 서명을 위해 충분한 이해와 의지가 있는 환자
- 9) 임상시험과정과 추적검사를 따라올 수 있는 환자
- 10) 예측되는 생존기간이 12주 이상인 환자

[제외기준]

아래 항목 중 어느 하나라도 해당 된다면 연구에 포함 되어서는 안된다.

- 1) 아데노바이러스 벡터를 이용한 유전자 치료를 받은 적이 있는 경우
- 2) 치료를 요하는 활동성 감염이 있는 경우
- 3) 임상시험등록 전 4주 이내 다른 약물임상시험, 방사선요법, 화학요법, 수술을 받은 환자 위내시경으로 확인된 치료를 요하는 위 장관출혈이나 식도 정맥류 출혈이 등록 6개월 이내인 경우 (단, 치료 후 4주 후에는 참여 가능)
- 4) 연구에 등록하기 28일 이내에 다른 임상연구에 참여한 경우
- 5) 이전 치료로부터 발현된 독성이 지속되는 경우(탈모, 피로, Grade 1 독성 제외)
- 6) 중증의 심혈관 질환이 있는 경우(예, 약물치료로 조절 되지 않는 허혈성 심질환, 최근 6개월 이내에 심근경색증이 있었던 경우, New York Heart Association [NYHA]에서 정의한 Grade 3-4 울혈성심부전)
- 7) 뇌 전이가 되었거나 임상적 상태를 근거로 뇌 전이가 의심되는 경우
- 8) 활동성 중독암이 있는 경우.
- 9) 알려진 HIV-antibody 양성인 경우
- 10) 스크리닝일로부터 1개월 이내에 전신적으로 Corticosteroid 투여한 적이 있거나 면역억제 요법을 받은 적이 있는 경우
- 11) 임상시험 기간 동안 면역 억제요법의 시행이 필요한 경우 (예, 장기의 동종 이식 자
- 12) 임신 중이거나 수유부 혹은 임상시험기간 동안 및 임상

	<p>시험 종료 후 90일 까지 피임을 지속하는 것을 동의하지 않은 가임기 여성 또는 남성.</p> <p>13) 연구자가 판단하기에 의학적 혹은 정신적 상태가 임상 시험에 대한 이해와 서면동의 하는 것이 불가능 한 경우</p> <p>14) 임상적으로 중한 감염질환 혹은 조절 되지 않는 질환자 (호흡기, 신경계, 심혈관계, 위장관계, 비뇨기계, 피부과)</p> <p>15) 심각한 면역결핍 상태의 환자 혹은 그러한 가족이 있는 환자</p> <p>16) 시험약의 성분에 과민증이 있는 환자</p>
<p>중도탈락</p>	<p>다음과 같은 경우에는 사유로 임상시험에서 중도 탈락될 수 있다.</p> <ul style="list-style-type: none"> - 환자가 동의를 철회한 경우 - 시험자에 의해 질병의 진행이 확인된 경우 (DLT가 없었던 저용량군 환자에게 치료반응이 있는 용량을 투여할 수 있다.) - 선정/제외 기준에 적합하지 않은 시험대상자가 시험에 참여한 경우 - 임상시험을 지속할 수 없는 이상반응 발현된 경우 - 허용 되지 않는 병용약물이나 치료를 받은 경우 - 시험자가 어떤 다른 이유로 환자가 연구를 지속하기 어렵다고 판단한 경우
<p>병용약물</p>	<p>보존적 치료와 시험자의 안전을 위해 필요하다고 판단되는 병용약물은 임상시험 기간 동안 허용 (예 .혈액 또는 혈액제제의 항생제, 항구토제, 진통제, 지사제, 항알러지제 등)</p>
<p>병용금지약물</p>	<p>다음의 약물은 스크리닝 및 투여 기간에 사용 되어서는 안된다.</p> <ul style="list-style-type: none"> - 다른 임상시험용 의약품 - 항암 화학 요법, 방사선 치료 및 호르몬 치료를 포함한 다른 항암요법 - 전신적 corticosteroid, 면역억제요법 - 한약 - Ganciclovir병용 금기 약물 <p>사용이 금지되는 약물 및 처치를 받은 시험자의 경우 시험약에 영향 여부를 판단하여 사화에 따라 그 시점 까지만 안정 및 유효성을 평가할 수 있다.</p>
<p>유효성평가</p>	<p>객관적반응은평가 RECIEST Version 1.1</p>

약동학 평가	혈중농도-시간곡선하면적 (AUC_{last} , AUC_{inf}) 및 C_{max} , T_{max} , $t_{1/2}$
안전성평가	ECOG 수행능력 점수, 신체검사, 활력징후, 실험실적 검사치 및 이상반응 발생 빈도
생물학적 활성 관련 평가	아데노바이러스에 대한 중화항체, Adenoviral DNA, Cytokine, Viral shedding
평가항목	<p><안전성평가관련관찰항목></p> <p>1) 임상적 이상반응 : 시험약 투여 이후 입원기간 동안과 매 방문 시마다 NCI-CTC Version 4.0 기준에 근거하여 관찰 및 평가</p> <p>2) 활력징후 평가 시기 : 스크리닝 및 임상시험용 의약품 투여일(day 0) 후 day 1, day 2, day 3, day 4, day 7, day 14, day 28 방문 시 마다 특히, 시험약 투여일 (0day)은 1시간 동안은 15분마다 측정 한 후, 2, 4, 8, 12, 16, 20, 24시간 측정 한다. 평가항목 : 혈압, 맥박, 체온, 호흡수</p> <p>3) 임상병리검사 평가시기: 스크리닝기 및 임상시험용 의약품 투여 후 입원기간 중 매일, 그리고 퇴원 후, 방문 시 평가항목 : - 일반 혈액 검사 : RBC, WBC, Hb, Hct, PLT, Differential count (Neutrophils, Lymphocytes, Monocytes, Eosinophils, Basophils) - 혈액 응고 검사 : PT, PTT - 혈액 생화학 검사 : Total protein, Albumin, Total bilirubin, ALP, AST, ALT, Glucose, BUN, Creatinine, Uric acid, Total Ca, Na, K, Cl, bicarbonate, P, CPK, LDH, prothrombin time - 뇨검사 : pH, Protein Glucose, Ketone, Blood RBC</p> <p>4) ECOG : 스크리닝 및 임상시험용 의약품 투여일(day 0) 후 day 1, day 2, day 3, day 4, day 7, day 14, day 28 방문 시</p> <p>5) 심전도검사(12-lead ECG) : 스크리닝기 및 임상시험용 의약품 투여일(day 0) 후 day 1,</p>

day 7, day 14, day 28 방문 시

6) 신체검사

-이학적 신체검사 및 신장 :스크리닝기

- 체중 : 스크리닝 및 임상시험용 의약품 투여일(day 0) 후 day 1, day 2, day 3, day 4, day 7, day 14, day 28 방문 시

<임상적 유효성평가 관련 관찰항목>

1) 종양반응검사

① 평가시기 : 스크리닝기 및 임상시험의약품 투여 후 day 28 방문 시

② 평가방법 : CT-scan 이용해 반응평가RECIST Ver. 1.1기준에 따라 평가

2) 종양표지자는

① 평가시기 : 스크리닝기 및 임상시험의약품 투여 후 day 28 day 56방문 시

② 평가항목 : AFP, PIVKA-II

<생물학적 활성관련 관찰 항목 >

1) 아데노바이러스에 대한 중화항체

① 평가시기 : 스크리닝기 및 임상시험의약품 Ad-CRT 투여 다음날과 투여후 일주일 간격으로 한 달간 그 후5개월간 달마다

② 평가방법 :항체로 인해 약효가 영향을 받는지 확인 하기 위해 혈액 샘플을 채취하여 아데노바이러스에 대한 중화 항체를 측정

2) Adenoviral DNA

① 평가시기 : 약동학 연구와 동일 Ad-CRT 투여 다음날과투여후일주일간격으로한달간그후 5개월간 달마다(?)

② 평가 방법 : 종양에 투여한AdCRT이 혈액 내 순환하고 있는지 판단 하기 위해 혈장(plasma)에서 아데노바이러스 존재 여부를 위해 PCR로 확인

3) Cytokine분석

- ① 평가 시기 : 스크리닝 및 치료기 중 1 cycle 의 XX day, XX
- ② 평가 방법 : 혈액 샘플은 채취하여 IL-6, TNF-alpha, IFN-gamma 분석

4) Viral shedding

- ① 평가시기 : 스크리닝 및 치료기 중 1 cycle 의 XX day, XX
- ② 평가방법 : 객담과 뇨를 통해 바이러스가 배출 되는 지를 검출 하기 위해 PCR로 확인

5) 생검 (biopsy)(단, 동의한 피험자에 한해 시행한다.)

스크리닝 및 치료기 중 1 cycle의 14day, X day 에 조직 생검을 시행하여 평가한다.

(단, 스크리닝 이전에 생검한 조직이 있을 경우 스크리닝기에 이용 가능 하다)

<약동학 관련 관찰 항목 >

- ① 평가 시기 : 동일 Ad-CRT 투여 다음날 과투여후 일주일간격으로 한달간 그 후 5개월간달마다(?)
- ② 평가 방법 : 채혈하여 혈중에 adenoviral DNA (virus 농도) 확인 viremia

<기타 평가 방법 >

- 혈청 또는 소변 임신 검사 : 가임기 여성에 한해 스크리닝 시 1 회 시행
- CD4 lymphocyte count : 스크리닝 시 1회 시행
- 흉부 X-선 촬영 : 심장, 폐 등의 이상 여부를 확인 하기 위해 스크리닝 시 와 입원기간중과 외래방문시마다

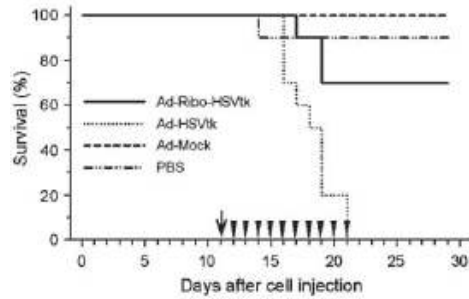
3. 효력시험

3-1. 자료 요약서

시험명	Antitumor Effects of Systemically Delivered Adenovirus Harboring <i>Trans</i> -Splicing Ribozyme in Intrahepatic Colon Cancer Mouse Model	
자료의 적합성	<input type="checkbox"/> 허가당시제출자료(허가국) <input checked="" type="checkbox"/> 전문학회지(sci) <input type="checkbox"/> 국내외기관 <input type="checkbox"/> GLP	
시험목적	대장암 세포주를 이용한 간전이 모델에서 Ad5CRT의 효능 평가	
시험약물	대상약물	Ad-Rivo-HSVtk plus ganciclovir
	대조약물	Ad-HSVtk, Ad-Mock plus ganciclovir
시험내용	시험계	nude mice (BALB/cAnNCrj-nu/nu)
	시험방법	<p>(i) in vivo/in vitro; 생존기간 및 종양억제실험 2×10^6 HT-29 세포주를 49마리 마우스의 spleen으로 주사하여 종양모델을 만들고, 무작위 배정하여 세포 주사 후 11일째 되는 날 Ad-Mock, Ad-HSVtk, Ad-Ribo-HSVtk, PBS (virus particle:0.25×10^{11}, PBS:100μL ;각 군당 10마리) 주사하고, 하루 후에 (세포 주사 후 12일째 되는 날) 50mg/kg GCV를 하루에 두 번씩 10일 동안 투여 한 뒤 마우스의 생존을 관찰한다. 또한 virus particle 투여 후 12일째 되는 날 살아남은 마우스를 안락사 시켜 간을 수거하여 종양의 무게를 측정하고 조직 염색으로 종양의 유무를 확인한다. [종양의 무게=총 간의 무게(mg) X 측정된 종양의 분획]</p> <p>(ii) in vivo/in vitro : 120일간 생존기간 실험/형태학적 변화 2×10^6 HT-29 세포주를 49마리 마우스의 spleen으로 주사하여 종양모델을 만들고, 무작위 배정하여 세포 주사 후 11일째 되는 날 0.125×10^{11}의 virus particle (Ad-Mock, Ad-HSVtk, Ad-Ribo-HSVtk ;각 군당 15마리)을 주사하고, 하루 후에(세포 주사 후 12일째 되는 날) 50mg/kg을 하루에 두 번씩 10일 동안 투여한다. virus particle을 30일 간격을 두고 세 번 투여를 반복한 후 마우스의 생존을 관찰한다. 또한 virus particle의 첫 번째 투여로부터 100일째 되는 날 까지 살아남은 Ad-Ribo-HSVtk군의 10마리의 마우스를 안락사 시킨 후 종양 부위의 형태학적변화를 관찰한다. 이때 대조군으로는 88일째 되는 날 PBS군과 Ad-Mock군 중 한 마리의 마우스의 종양부위를 사용한다.</p>
평가지표	생존율, 종양의 크기	
통계방법	Kruskal-Wallis Test, Wilcoxon rank-sum test	

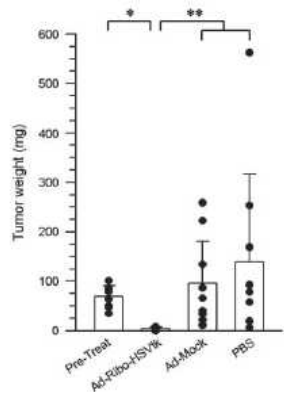
결과
(도표화 자료
등)

(i) 생존기간 실험



PBS, Ad5Mock은 마우스의 생존에 크게 영향을 끼치지 못하였으며, 간에서 비특이적인 HSVtk 발현되지 않음에 따라 GCV투여 기간 중 Ad-HSVtk군의 모든 마우스들은 사망했다. [*HT-29 세포주 투여 29일 후까지의 마우스 생존율 : PBS-100%; 9마리 모두 생존, Ad5Mock-100%; 10마리 모두 생존, Ad-Ribo-HSVtk-70%; 7마리 생존, Ad-HSVtk-0%, 10마리 모두 사망]

(i) 종양억제실험



상기의 생존기간 실험을 통해 살아남은 마우스의 간에서 종양을 수확하여 종양의 무게를 측정한 결과 Ad-Ribo-HSVtk는 AdMock, PBS와 비교하여 종양을 제거하는 항종양 효과가 현저히 뛰어난 것을 확인할 수 있었다.

[*간 종양 무게 : pre-treatment:69.7±21.9(median-79.1),
Ad-Ribo-HSVtk:4.5±3.3(median-6.1),
Ad-Mock:96.2±84.8(median-76.2),
PBS:139.6±177.5(median-78.0)]

(ii) 120일간 생존기간 실험/형태학적변화

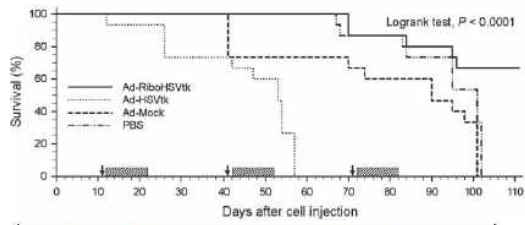
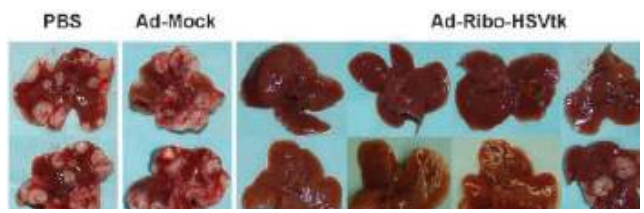


Table 1. Hazard ratios for survival differences in three treatment groups, compared with PBS.

Treatment group	Hazard ratio (95% confidence interval)*	P †
PBS	1.00 (reference group)	
Ad-Mock	1.65 (0.75 - 3.63)	0.21
Ad-HSVtk	18.27 (5.46 - 61.07)	<0.0001
Ad-Ribo-HSVtk	0.26 (0.09 - 0.74)	0.01

*Hazard ratios (95% confidence interval) obtained from a multivariable Cox proportional hazards model.
 † P values from Wald test.

Ad-HSVtk군의 생존률이 가장 낮았으며, Ad-Ribo-HSVtk군의 생존률이 가장 높았다. Cox 모델을 (Cox proportional hazard regression model) 통해서 확인해 본 결과 Ad-HSVtk군이 PBS와 비교하여 사망 위험도가 18배 높았으며, Ad-Ribo-HSVtk군은 PBS군에 비해 74% 낮은 사망위험도를 나타내었다.



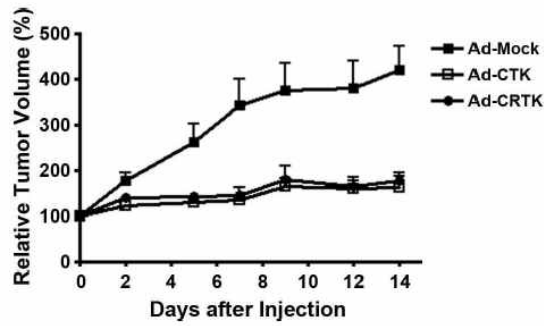
첫 번째 virus particle의 투여로부터 100일째 되는 날 까지 살아남은 10마리의 마우스를 안락사 시키고 종양부위의 대조군으로는 첫 번째 virus particle의 투여부터 88일째 되는 날 PBS군과 Ad-Mock 군 중 한 마리의 마우스를 사용하였다. 대조군에 속하는 마우스의 간 표면에서 다수의 큰 종양 결절들을 확인할 수 있었으나, Ad-Ribo-HSVtk 군은 종양 결절의 수와 부피가 감소함을 확인할 수 있었다.

결론 간전이를 동반한 결장암의 치료에 Ad-Ribo-HSVtk/GCV가 종양억제 및 생존율을 증가시키는데 효과가 있음을 확인할 수 있었다.

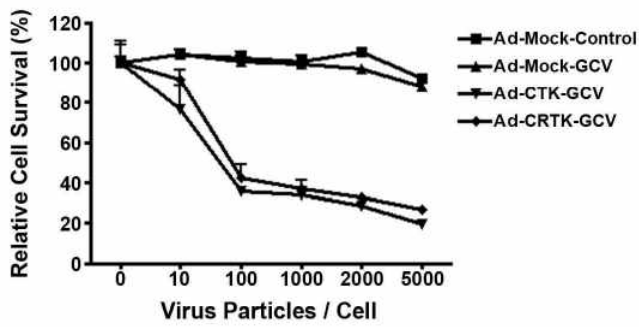
검토의견

3-2. 자료 요약서

시험명	Concomitant tumor suppressive activity by <i>hTERT</i> -targeting trans-splicing ribozyme in hepatocellular carcinoma model	
자료의 적합성	<input type="checkbox"/> 허가당시제출자료(허가국) <input type="checkbox"/> 전문학회지(sci) <input checked="" type="checkbox"/> 국내외기관 <input type="checkbox"/> GLP	
시험목적	간세포암종에 대한 Ad-CRT의 효능평가	
시험약물	대상약물	Ad-CRTK
	대조약물	Ad-CTK/Ad-Mock
시험내용	시험계	BALB/c nude mice
	시험방법	<p>(i) in vivo 3X10⁶Hep3B세포를 주사하여 종양을 형성하고 종양이 100mm³크기에 도달하였을 때 (12일째 되는 날) 꼬리 정맥으로 2.5X10¹⁰virus particle(AdMock-6마리, AdCT-6마리, AdCRT-5마리)을 주사하고 GCV(50mm/kg)를 하루에 두 번씩 10일 동안 투여하여 14일 동안 종양 성장억제효과를 관찰하였음</p> <p>(ii) in vitro 여러 다른 수의 바이러스를 감염시키고 5일 동안 GCV를 100μM로 넣어 주고 이틀 후에 세포의 사멸을 측정하였음</p> <p>(iii) in vitro - invasion assay 100mm 배양접시에 1 X 10⁵ Hep3B 세포를 넣어 배양하고, 아데노바이러스를 넣어 감염시킨다. materigel에 얹어 invasiveness를 측정하여 침윤하는 세포의 수를 계산 한다.</p> <p>(v) in vivo/ in vitro : 생존기간 및 종양억제 실험 Hep3B 세포를 주사하여 종양을 형성하고 무작위 배정하여 11일째 되는날 2.5X10¹¹ virus particle (Ad-CRTK, Ad-CTK, Ad-Mock 군당 10마리)을 주사하고, 하루 지난 후 10일 동안 GCV를 투여한다. virus particle 투여 후 22일째가 되었을 때 살아남은 마우스들을 안락사시켜 간의 무게를 재고, 조직병리학적으로 평가한다.</p>
평가지표	종양의 크기	
통계방법	Wilcoxn-rank-sum test, Kruskal-Wallis Test	
결과 (도표화 자료 등)	<p>(i) in vivo 치료유전자를 탑재하지 않은 대조군 바이러스인 Ad-Mock과 비교하여 AdCRT의 종양 성장 억제 효과는 CMV 전사조절체가 직접 HSVtk의 발현을 조절하는 유전자를 탑재하고 있는 AdCT와 동등함을 확인할 수 있었다.</p> <p>(ii) in vitro</p>	

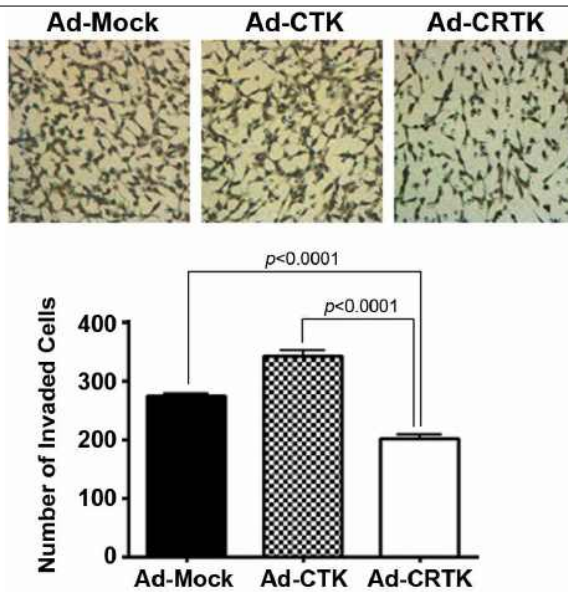


동물에서의 종양 성장 억제 효과와 비슷하게 AdCRT는 AdCT와 비슷하게 세포의 사멸을 유도하였다.



(iii) in vitro

Microarray 실험과 RT-PCR을 통해 Ad5CRT의 세포감염으로 PI3K/Akt 신호전달체계의 여러 단백질 발현이 감소하고 궁극적으로 VEGF-C가 발현이 준다는 사실을 확인할 수 있었다. VEGF-C는 암 세포의 침윤에 관련하는 유전자로 침윤하는 세포의 수를 계산한 결과 Ad5CRT로 감염된 세포에서 침윤하는 기능이 크게 감소함을 확인 할 수 있었다.



(iv) in vivo / in vitro : 생존기간 및 종양억제 실험

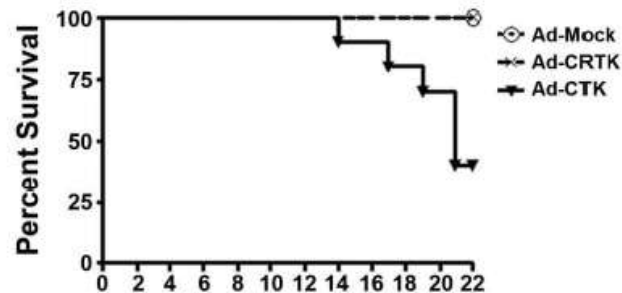
virus particle 투여 후 3일째가 되던 날 비특이적인 HSVtk 발현되지 않음에 따라 Ad-CTK 군 중 한 마리가 사망했으며, 실험 마지막까지 살아남은 4마리의 마우스들은 체중감소, 쇠약, 건조-주름피부, 전조의 증상을 보였다. 생존기간 실험을 통해 살아남은 마우스의 간에서 종양을 수확하여 종양의 무게를 측정 한 결과는 다음과 같았다.

Ad-CRTK 군 (28.2±18.6, 중간값 30.2 범위 1.6~61.5)

Ad-CTK 군 (26.7±29.9, 중간값 19.3 범위 0.0~68.1)

Ad-Mock 군 (387.3±178.8, 중간값 362.8, 범위 107.4~665.7)

두 실험군(Ad-CRTK, Ad-CTK)과 대조군(Ad-Mock)의 종양무게를 비교한 결과 종양 무게에는 현저한 차이가 있었으며, Student-Newman-Keuls test를 사용하여 짝비교를 한 결과 Ad-CRTK와 Ad-CTK는 Ad-Mock에 비해 종양 무게가 현저하게 감소했다. Ad-CRTK과 Ad-CTK의 종양무게에는 차이가 없었다.

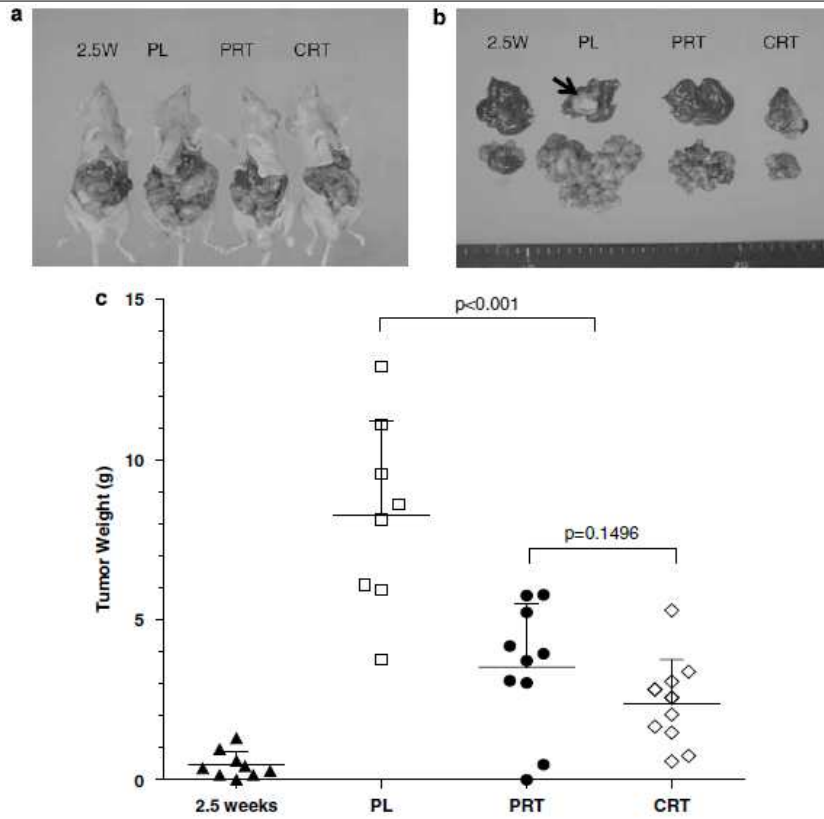


	<p>Tumor weight (mg)</p> <p>Ad-Mock Ad-CTK Ad-CRTK</p>
결론	Ad-CRTK는 Ad-CTK와 동등하게 종양의 성장을 억제하는 효과를 관찰하였다.
검토의견	

3-3. 자료 요약서

시험명	Validation of tissue-specific promoter-driven tumor-targeting trans-splicing ribozyme system as a multifunctional cancer gene therapy device in vivo	
자료의 적합성	<input type="checkbox"/> 허가당시 제출자료(허가국) <input checked="" type="checkbox"/> 전문학회지(sci) <input type="checkbox"/> 국내외기관 <input type="checkbox"/> GLP	
시험목적	피하종양모델과 복강내 암전이 모델에서의 효능 평가	
시험약물	대상약물	Ad-PEPCK.Ribo-TK
	대조약물	Ad-PEPCK-LacZ Ad-CMB.Ribo-TK
시험내용	시험계	BALB/cAnNCrI nude mice
	시험방법	<p>(i) in vitro - 피하종양모델</p> <p>2X10⁷의 Hep3B 혹은 1X10⁷의 HeLa 세포주를 수컷 nude 마우스의 옆구리에 주사하여 종양모델을 만들고, 종양의 크기가 6-9mm가 될 때까지 배양한다. 무작위 배정하여 1X10⁹의 PEPCK-LacZ (PL)과 Ad-PEPCK.Ribo-TK(PRT)와 Ad-CMV.Ribo-TK (CRT)를 주사하고, 5일 후에 virus particle을 한 번 더 투여한다. Virus particle 주사 하루 후에 GCV(50mg/kg)를 10일 동안 투여한 뒤 tumor growth와 tumor volume을 조사한다. Tumor volume는 다음의 식을 사용하여 계산한다. (Maximal length) X (perpendicular width)²/2</p> <p>(ii) in vitro - 복강내 암전이 모델</p> <p>2 X 10⁷ Hep 3B 세포주를 마우스의 복강내에 주사하여 종양모델을 만들고, 무작위 배정하여 세 군으로 나누고 이로부터 2.5주 후에 각 군당 10마리의 마우스에 2.5 X 10¹⁰ virus particle (PEPCK-LacZ;PL,</p>

	<p>Ad-PEPCK.Ribo-LacZ:PRT, Ad-CMV.Ribo-TK:CRT)을 복강 내 2일 간격으로 3회 주사하고 첫 번째 virus particle 투여 후 GCV(50mg/kg)을 10일 동안 주사한 뒤 Hep3B 세포주 투여로부터 5주가 지나면 복강 내 종양결절을 수집하고 현미경으로 관찰한다. 그 다음 종양 전체 무게를 측정한다.</p>																																																
평가지표	종양의 크기																																																
통계방법	Kruskal-Wallis test, Wilcoxon's rank sum test																																																
<p>결과 (도표화 자료 등)</p>	<p>(1) in vitro - 피하종양모델</p> <p>대조군인 PL/GCV 첫 번째 바이러스가 투여된 지 20일이 지났을 때 직경이 2cm까지 증가한 반면 PRT/GCV군과 CRT/GCV군은 직경이 3mm 이하로 현저하게 감소함을 확인할 수 있었다.</p> <table border="1"> <caption>Estimated Tumor Volume (mm³) from Graph</caption> <thead> <tr> <th>Days after 1st virus injection</th> <th>Ad - PEPCK -LacZ (PL)</th> <th>Ad - PEPCK.Ribo -TK (PRT)</th> <th>Ad - CMV.Ribo -TK (CRT)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>0</td><td>100</td><td>100</td><td>100</td></tr> <tr><td>2</td><td>110</td><td>110</td><td>110</td></tr> <tr><td>4</td><td>130</td><td>120</td><td>120</td></tr> <tr><td>6</td><td>160</td><td>130</td><td>130</td></tr> <tr><td>8</td><td>220</td><td>140</td><td>130</td></tr> <tr><td>10</td><td>240</td><td>130</td><td>120</td></tr> <tr><td>12</td><td>250</td><td>120</td><td>110</td></tr> <tr><td>14</td><td>330</td><td>110</td><td>100</td></tr> <tr><td>16</td><td>440</td><td>110</td><td>100</td></tr> <tr><td>18</td><td>550</td><td>100</td><td>80</td></tr> <tr><td>20</td><td>560</td><td>50</td><td>50</td></tr> </tbody> </table> <p>(ii) in vitro - 복강내 암전이 모델</p> <p>Hep3B 세포주의 투여로 횡경막 표면과 간문맥, 소장간막에 종양결절들이 확산되었으며 PRT, CRT군은 PL 군에 비해 종양 결절의 부피, 수가 감소함을 확인할 수 있었으며, 평균 종양의 무게는 다음과 같았다;</p> <p>pre-treatment군 0.53±0.41g PL/GCV군-8.26±2.97g, PRT/GCV군-3.52±1.99g, CRT/GCV군-2.36±1.39g</p> <p>hTERT를 표적하고 제단하는 ribozyme에 의해서 HSVtk의 발현이 조절되는 유전자를 탑재한 아데노바이러스가 투여된 군은 대조군에 비해 종양 성장 억제활성을 나타내었다.</p>	Days after 1st virus injection	Ad - PEPCK -LacZ (PL)	Ad - PEPCK.Ribo -TK (PRT)	Ad - CMV.Ribo -TK (CRT)	0	100	100	100	2	110	110	110	4	130	120	120	6	160	130	130	8	220	140	130	10	240	130	120	12	250	120	110	14	330	110	100	16	440	110	100	18	550	100	80	20	560	50	50
Days after 1st virus injection	Ad - PEPCK -LacZ (PL)	Ad - PEPCK.Ribo -TK (PRT)	Ad - CMV.Ribo -TK (CRT)																																														
0	100	100	100																																														
2	110	110	110																																														
4	130	120	120																																														
6	160	130	130																																														
8	220	140	130																																														
10	240	130	120																																														
12	250	120	110																																														
14	330	110	100																																														
16	440	110	100																																														
18	550	100	80																																														
20	560	50	50																																														



결론 RRT는 CRT와 동등하게 종양의 성장을 억제하는 효과를 관찰하였다.

검토의견

4. 임상시험 IB 자료 목록

◆ 목차 ◆	
1. 서론	4
1.1 개발 배경	4
1.2 계획하고자하는 임상시험계획	6
2. 구조결정, 물리화학적 및 생물학적 성질에 관한 자료	8
2.1. 구조 및 조성에 대한 자료	8
2.2 물리화학적 성질에 관한 자료	9
2.2.1 DWP455 입자구조	9
2.2.2 DWP455 제한효소 지도	9
2.2.3 DWP455 열기서열 분석	12
2.3 원료 및 분량	13
2.4 사용기간 또는 재검사일자 설정을 위한 안전성관련 자료	13
2.4.1 시험실시기관 :	13
2.4.2 제조처 :	13
2.4.3 보존조건	13
2.4.4 시험항목 및 시험방법	13
2.4.5. 결과	14
2.5 원료물질의 규격 또는 임상시험용 의약품의 품질관리	14
2.5.1 원료물질의 규격	14
2.5.2 임상시험용 의약품의 규격	16
3. 비임상시험성적에 관한 자료	18
3.1 효력 및 일반약리작용에 관한 자료	18
3.2 독성에 관한 자료	25
3.2.1 마우스를 이용한 단회 정맥내투여 독성시험	25
3.2.2 마우스를 이용한 4주 반복 정맥내투여 독성시험	28
3.2.3 마우스를 이용한 13주 반복 정맥내투여 독성시험	30
4. 임상시험성적에 관한 자료	34
4.1 Thymidine Kinase를 이용한 바이러스 벡터 임상 사례	34
4.2 간암을 타겟으로 하는 임상 사례	41
4.3 임상시험의 이론적 근거와 임상적 고찰	42
4.3.1 임상시험 대상 적응증	44
4.3.2 임상평가 방법과 예측되는 중대한 위험성	44
4.3.3 계획하고자하는 임상시험계획	45
REFERENCES	47

3. 연구결과 고찰 및 결론

□ 국내 대장암의 현황

○ 대장암 발생의 급격한 증가

생활 습관 및 식생활의 서구화로 인하여 대장암 발생이 최근 급격하게 증가하고 있음. 대장암 발생률은 연간 남자는 거의 7% 가까이 증가하였고, 여자는 연간 5% 가까이 증가였음. 다른 암에 비해서 최근 급격하게 증가하고 있음 (그림 1).

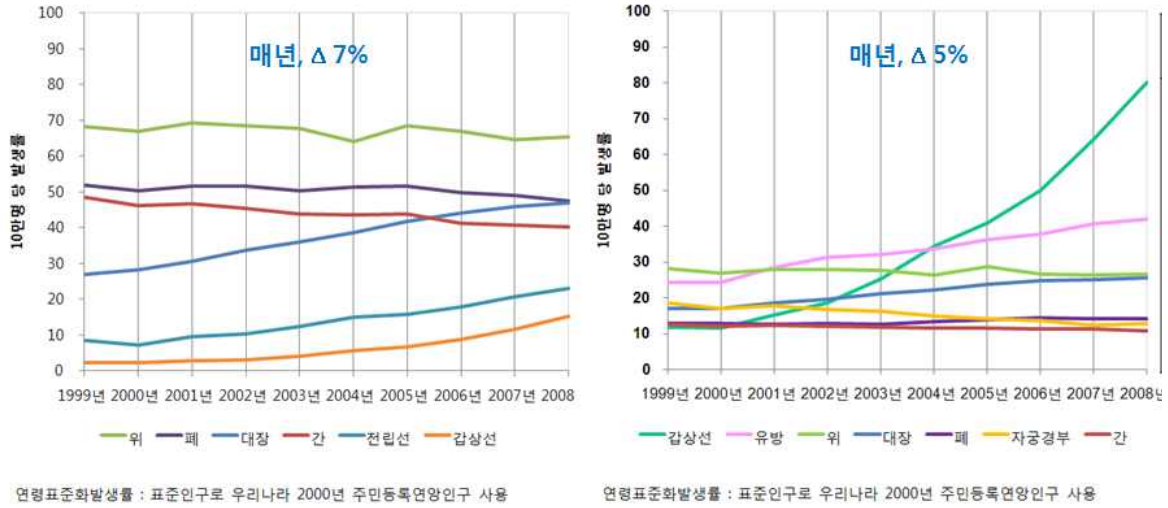


그림1. 1999 - 2008년도 대장암의 연간 발생율의 변화 (2008년 암등록통계)

○ 대장암으로 인한 사망율의 급격한 증가

내시경적 진단 및 수술법의 발달과 보급 확대로 인하여 전암성 병변인 선종과 조기 대장암의 완전 절제가 가능하고, 진행된 대장암에 대한 보조 치료 요법의 꾸준한 발전에도 불구하고, 대장암으로 인한 사망률은 2005년도 암으로 인한 사망 원인 중 4위를 차지하고 있으며 1995년부터 2005년까지 대장암으로 인한 사망은 115%가 증가하였음.

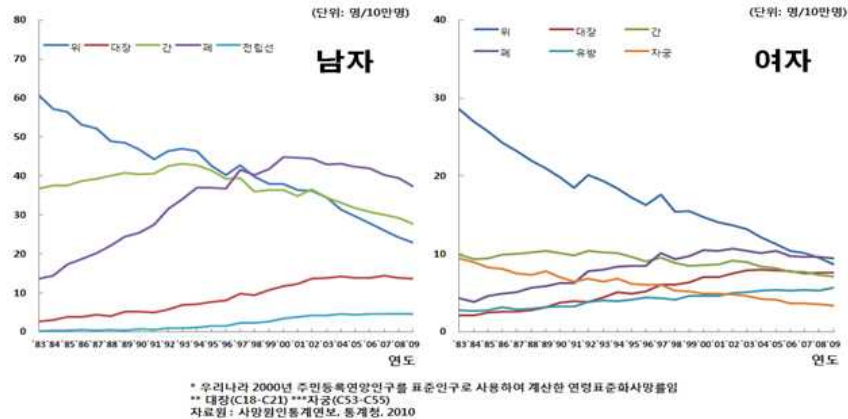


그림2. 우리나라 주요 암 종류별 사망률 변화

□ 국내 간암 혹은 간전이암의 현황

○ 우리나라의 경우도 암은 전체 사망원인 중에서 제일 높은 비중(약 21.9%)을 보이고 있으며 그 비중은 세계적인 추세를 따를 것으로 예상되어 암에 대한 두려움과 관심은 점점 높아질 것으로

사료되므로, 암의 치료는 우리 모두의 당면 과제임.

- 현재 국내 간암의 발병률, 특히 B형 간염 관련 간암의 빈도는 다른 선진국에 비해 높은 실정이나 국내외적으로 뚜렷한 효능의 간암 치료제는 아직 없는 상태이므로 새로운 치료제 개발이 시급함.
- 많은 암종이 간으로 전이를 잘 일으키며 재발시에 간에서만 종양이 나타나는 경우가 많으며 이러한 경우에도 수술적 치료로 간단히 제거 가능한 경우가 아니면 치료가 어려워 새로운 접근의 치료가 많이 개발되고 연구되고 있으나 아직 암의 특성을 고려한 적절한 치료제가 없는 상황이어서 치료제의 개발이 시급함.

□ 결론

위에서 논의하였듯이 간암 혹은 간전이 암에 대한 치료제의 개발이 시급함. 본 과제를 진행하여 위에 열거한 IND filing에 필요한 대부분의 서류를 완성하였으므로 식약처의 허가를 득하여 임상 시험을 곧 진행 할 수 있을 것임.

4. 연구성과 및 목표달성도

(1) 연구성과

가. 국내 및 국제 전문학술지 논문 게재 및 신청

논문명	저자 (저자구분 ¹⁾)	저널명(I.F.)	Year; Vol(No):Page	구분 ²⁾	지원과제번호 ³⁾
Phase II Study of Irinotecan Plus Cisplatin Induction Followed by Concurrent Twice-Daily Thoracic Irradiation With Etoposide Plus Cisplatin Chemotherapy for Limited-Disease Small-Cell Lung Cancer	O O O (교신)	Journal of Clinical Oncology (10.864)	2005; 23(15):3488-94	국외 SCI	0210140
Gefitinib is of more benefit in chemotherapy-naïve patients with good performance status and adenocarcinoma histology: Retrospective analysis of 575 Korean patients	O O O (공동)	Lung Cancer (3.172)	2006; 53(3):339-45	국외 SCI	없음

- 1) 저자구분 : 교신, 제1, 공동
- 2) 구분 : 국내, 국내 SCI, 국내 SCIE, 국외, 국외SCI, 국외SCIE 등
- 3) 지원과제번호(Acknowledgement)
 - 과제번호를 연차 표시(-1, -2, -3 등)를 생략하고 7자리로 기재하고, 과제와 관련성은 있으나 불가피하게 Acknowledgement가 누락된 경우에는 '없음'으로 기재

나. 국내 및 국제 학술대회 논문 발표

논문명	저자	학술대회명	지역 ¹⁾	지원과제번호

- 1) 지역 : 국내, 국외

다. 산업재산권

구분 ¹⁾	특허명	출원인	출원국	출원번호

1) 구분 : 발명특허, 실용신안, 의장등록 등

라. 저서

저서명	저자	발행기관(발행국, 도시)	쪽수	Chapter 제목, 쪽수 (공저일 경우)

마. 연구성과의 정부정책 기여

보고서명	정부정책	기여내용

바. 기타연구성과

(2) 목표달성도

가. 연구목표의 달성도

- 사업목표에 대한 달성내용 및 관련분야 기술발전예의 공헌도 등을 기술
- 달성도(%)는 연차별목표대비 당해연도 달성도 및 최종목표대비 당해연도까지의 누적 달성도를 반드시 기입

최종목표	연차별목표	달성내용	달성도(%)	
			연차	최종
아데노바이러스 Ad5CRT의 임상 1상 진입	AdCMV.Rz.HSVtk의 임상시험계획서 승인 획득	<ul style="list-style-type: none"> ■ 임상시험 계획서 작성 ■ 시설적합입증자료 획득 ■ 자가기준 및 시험방법 자료 획득 ■ 안전성, 유효성과 관련한 고시한 자료 준비 완료 	80	80
	PET agent로써 [3H]FHBG의 임상 사용허가 획득을 위한 준비	<ul style="list-style-type: none"> ■ LD50 결정을 위한 전임상 시험 ■ [3H]FHBG의 ADME 결정을 위한 PK 실험 수행 ■ 식약청 허가 획득을 위한 자료 수집 	10	10

	2차년도				
	3차년도				

나. 평가의 착안점에 따른 목표달성도에 대한 자체평가

평가의 착안점	자 체 평 가
임상시험 계획서 작성	-임상시험 계획서 현재 80%완료
시설적합입증자료 획득	-시설적합입증 자료 획득 100% 달성
자가기준 및 시험방법 자료 획득	-자가기준 및 시험방법 자료 획득 100% 달성
안전성, 유효성과 관련한 고시한 자료 준비 완료	-시설적합입증 자료 획득 100% 달성
[3H]FHBG 의 임상 사용 허가 획득을 위한 준비	-임상시험에서 [3H]FHBG임상 시험 포기 0% ([3H]FHBG를 사용하는 임상시험을 준비하는 기간이 너무 오래 걸리고 국내에 기준이 마련되어 있지 않으므로 본 과제에서 진행을 포기함)

5. 연구결과의 활용계획

(1) 연구종료 2년후 예상 연구성과

두 개의 임상시험 프로토콜에 따라서 임상1상 진입 및 완료. 첫째, 원발성 간암에 관한 임상시험 1상 완료. 둘째, 대장암 간전이의 임상1상 완료를 예측하고 있음.

구 분	건 수	비 고
학술지 논문 게재		
산업재산권 등록		
기 타	1	임상1상을 완료하고 기술이전 및 임상2상 진입

(2) 연구성과의 활용계획

- 본 과제에서 추진하는 Ad5CRT는 원발성 간암과 간전이 대장암에 관한 임상 1상을 완료할 예정이다.
- 임상1상을 완료하고 기술이전을 통해 국내외의 제약회사와 임상2상을 거쳐 산업화를 진행 할 예정이다.

3. Ad5CRT는 hTERT를 과발현하는 모든 암종에 적용할 수 있음. 따라서,, 뇌종양에 관한 전임상 시험 (MPI research)이 완료되어 있으므로 간암과 간전이 암의 임상1상 결과에 따라서 다른 암종으로 임상시험을 확대 할 예정임

6. 참고문헌

○ 보고서 작성시 인용된 모든 참고문헌을 열거

7. 첨부서류

○ 본 연구의 성과로 논문, 저서, 산업재산권, 정책정책 기여 등이 있을 경우 관련 증빙자료를 첨부토록 함