



임상약물유전학 검사와 적용: 진단검사의학 임상검사 지침- 2부

Clinical Pharmacogenetic Testing and Application: Laboratory Medicine Clinical Practice Guidelines Part 2

김솔잎^{1†} · 윤여민^{2†} · 김인숙³ · 송상훈⁴ · 우혜인⁵ · 이경아⁶ · 이우창⁷ · 조현정⁸ · 지미숙⁹ · 채효진¹⁰ · 이수연^{11*} · 전사일^{7*}
Sollip Kim, M.D.^{1†}, Yeo-Min Yun, M.D.^{2†}, In-Suk Kim, M.D.³, Sang Hoon Song, M.D.⁴, Hye In Woo, M.D.⁵, Kyung-A Lee, M.D.⁶,
Woochang Lee, M.D.⁷, Hyun-Jung Cho, M.D.⁸, Misuk Ji, M.D.⁹, Hyo-Jin Chae, M.D.¹⁰, Soo-Youn Lee, M.D.^{11*}, Sail Chun, M.D.^{7*}

인제대학교 의과대학 일산백병원 진단검사의학과¹, 건국대학교 의학전문대학원 진단검사의학교실², 부산대학교 의과대학 진단검사의학교실³, 서울대학교병원 진단검사의학과⁴, 성균관대학교 의과대학 삼성창원병원 진단검사의학과⁵, 연세대학교 의과대학 진단검사의학교실⁶, 울산대학교 의과대학 서울아산병원 진단검사의학과⁷, 건양대학교 의과대학 진단검사의학교실⁸, 중앙보훈병원 진단검사의학과⁹, 가톨릭대학교 의과대학 진단검사의학교실¹⁰, 성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 진단검사의학과¹¹

Department of Laboratory Medicine¹, Ilsan Paik Hospital, Inje University College of Medicine, Goyang; Department of Laboratory Medicine², Konkuk University Medical Center, Konkuk University School of Medicine, Seoul; Department of Laboratory Medicine³, School of Medicine, Pusan National University, Busan; Department of Laboratory Medicine⁴, Seoul National University Hospital and College of Medicine, Seoul; Department of Laboratory Medicine⁵, Samsung Changwon Hospital, Sungkyunkwan University School of Medicine, Changwon; Department of Laboratory Medicine⁶, Yonsei University College of Medicine, Seoul; Department of Laboratory Medicine⁷, University of Ulsan College of Medicine and Asan Medical Center, Seoul; Department of Laboratory Medicine⁸, Konyang University Hospital, College of Medicine, Konyang University, Daejeon; Department of Laboratory Medicine⁹, Veterans Health Service Medical Center, Seoul; Department of Laboratory Medicine¹⁰, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul; Department of Laboratory Medicine and Genetics¹¹, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Pharmacogenetics is a rapidly evolving field and the number of pharmacogenetic tests for clinical use is steadily increasing. However, incorrect or inadequate implementation of pharmacogenetic tests in clinical practice may result in a rise in medical costs and adverse outcomes in patients. This document suggests guidelines for the clinical application, interpretation, and reporting of pharmacogenetic test results based on a literature review and the collection of evidence-based expert opinions. The clinical laboratory practice guidelines encompass the clinical pharmacogenetic tests covered by public medical insurance in Korea. Technical, ethical, and regulatory issues related to clinical pharmacogenetic tests have also been addressed. In particular, this document comprises the following pharmacogenetic tests: *CYP2C9* and *VKORC1* for warfarin, *CYP2C19* for clopidogrel, *CYP2D6* for tricyclic antidepressants, codeine, tamoxifen, and atomoxetine, *NAT2* for isoniazid, *UGT1A1* for irinotecan, *TPMT* for thiopurines, *EGFR* for tyrosine kinase inhibitors, *ERBB2 (HER2)* for erb-b2 receptor tyrosine kinase 2-targeted therapy, and *KRAS* for anti-epidermal growth factor receptor drugs. These guidelines would help improve the usefulness of pharmacogenetic tests in routine clinical settings.

Key Words: Pharmacogenetics, Genetic testing, Practice guidelines, Clinical laboratory services

Corresponding author: Soo-Youn Lee

Department of Laboratory Medicine and Genetics, Sungkyunkwan University School of Medicine, Samsung Medical Center, 81 Irwon-ro, Gangnam-gu, Seoul 06351, Korea
Tel: +82-2-3410-1824, Fax: +82-2-3410-2719, E-mail: suddenbz@skku.edu

Corresponding author: Sail Chun

Department of Laboratory Medicine, University of Ulsan College of Medicine and Asan Medical Center, 88 Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul 05505, Korea
Tel: +82-2-3010-4513, Fax: +82-2-478-0884, E-mail: sailchun@amc.seoul.kr

[†]These authors contributed equally to this work.

^{*}These corresponding authors contributed equally to this work.

Received: December 1, 2015

Revision received: February 18, 2016

Accepted: March 2, 2016

This article is available from <http://www.labmedonline.org>

© 2016, Laboratory Medicine Online

© This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

본 지침에서는 ‘임상약물유전학 검사와 적용: 진단검사의학 임상검사 지침- 1부’에서 소개한 약물유전검사 중 국내에서 신의료 기술평가를 거쳐 건강보험 요양급여 항목으로 등재되었고 임상적 활용이 가능한 약물유전검사를 중심으로 다루었다. 문헌고찰을 위한 포괄적인 문헌검색은 MEDLINE, PubMed 및 KoreaMed 데이터베이스 등을 사용하였고, 주제어는 해당 유전자와 대상 약물(예, *CYP2C19* 및 clopidogrel) 또는 해당 유전자와 질환명(예, *EGFR* 및 비소세포폐암) 등을 이용하였으며, 인간을 대상으로 하고 영어로 출간된 문헌을 선정하였다. 중복문헌 제거 후 초록을 검토하여 문헌을 선별하고, 선별된 문헌의 원문을 검토하여 최종 대상 문헌을 선정하였다. 권고안 개발/집필/기술 위원회 내에서 권고안 초안을 바탕으로 토의를 거쳐 권고안을 도출하고 채택하였다. 본 지침

에서 다루는 약물유전검사는 다음과 같다: 1) Warfarin 약물 적정 용량 예측을 위한 *CYP2C9* 및 *VKORC1* 유전자 검사; 2) Clopidogrel 치료 저항성 예측을 위한 *CYP2C19* 유전자 검사; 3) 삼환계항우울제, codeine, tamoxifen, atomoxetine 약물 효과 및 부작용 예측을 위한 *CYP2D6* 유전자 검사; 4) Isoniazid의 간독성 예측을 위한 *NAT2* 유전자 검사; 5) Irinotecan 부작용 예측을 위한 *UGT1A1* 유전자 검사; 6) Thiopurine 계 약물의 적정용량 예측을 위한 *TPMT* 유전자 검사; 7) 비소세포폐암 환자 중 tyrosine kinase inhibitor (TKI) 사용대상 선별을 위한 *EGFR* 유전자 검사; 8) 유방암 환자 중 HER2 표적치료제 사용대상 선별을 위한 *ERBB2 (HER2)* 유전자 검사; 9) 전이성결장직장암 환자 중 anti-EGFR 약제 사용대상 선별을 위한 *KRAS* 유전자 검사.

CYP2C9, VKORC1 유전자와 Warfarin

1. 권고안

Warfarin 치료 시 개인별 적정 약물용량의 예측을 위해 *CYP2C9* 및 *VKORC1* 유전형검사를 시행하는 것을 권고한다.

2. 권고 근거

Warfarin은 가장 흔히 처방되는 경구용 항응고제로 뛰어난 효능을 보이지만 치료 지수(therapeutic index)가 좁고 개인간 편차가 크기 때문에 복용량 결정이 까다로우며[1-3], 부적절한 복용으로 인한 합병증 발생의 위험성이 높다[4]. 적절한 복용량을 결정하는

데 수 개월 소요될 수도 있으며, 이 기간 동안 환자는 과항응고상태 혹은 저항응고상태가 되어 혈전색전증 또는 출혈의 위험에 놓이게 된다. 미국 식품의약국(Food and Drug Administration, FDA)에서는 2007년에 *CYP2C9*과 *VKORC1*의 유전형 검사가 warfarin의 적정 초기 용량 결정에 유용할 것으로 warfarin 표시기재를 수정하였고[5] 2010년에는 *CYP2C9*과 *VKORC1* 유전형 조합에 따른 초기 용량 권고를 표시기재에 추가하였다.

본 권고는 National Institutes of Health's Pharmacogenomics Research Network (NIH PGRN) 산하 Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) 지침[6]을 기반으로 작성되었으며, Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) 지침[7], National Academy of Clinical Biochemistry (NACB)의 Laboratory Analysis and Application of Pharmacogenetics to Clinical Practice [8] 등을 참고하였다.

3. Warfarin 대사와 작용기전

Warfarin제제는 R과 S 입체이성체(stereoisomer)의 혼합물(racemic mixture) 형태로 구성되어 있으며, S-warfarin이 R-warfarin에 비해 효능이 3-5배 강하고[9], cytochrome P450 2C9 (*CYP2C9*)에 의해 대부분 7-hydroxy metabolites 및 6-hydroxy metabolites로 대사된다. Warfarin은 vitamin K epoxide reductase의 억제제를 통해 환원형 vitamin K의 이용을 제한하여 응고인자 형성을 감소시킴으로써 항응고작용을 나타낸다[10].

Table 1. *CYP2C9* alleles and enzyme activity [11]

Allele	Constituted by genotypes at:	Amino acid changes	Enzymatic activity
*1	Reference allele		Normal
*2	C>T at rs1799853	R144C	Decreased
*3	A>C at rs1057910	I359L	Decreased
*4	T>C at rs56165452	I359T	Decreased
*5	C>G at rs28371686	D360E	Decreased
*6	delA at rs9332131	273 frame shift	Null
*7	C>A at rs67807361	L19I	
*8	G>A at rs7900194	R150H	Decreased
*9	A>G at rs2256871	H251R	
*11	C>T at rs28371685	R335W	Decreased
*12	C>T at rs9332239	P489S	Decreased
*13	T>C at rs72558187	L90P	Decreased
*14	G>A at rs72558189	R125H	Decreased
*15	C>A at rs72558190	S162X	Null
*16	A>C at rs72558192	T299A	Decreased
*17	1144C>T	P382S	Decreased
*18	A>C at rs1057910, A>C at rs72558193, A>T at rs1057911	I359L; D397A	Decreased
*25	delAGAAATGGAA at rs72558188	118 frame shift	Null
*33	G>A at rs72558184	R132Q	Decreased

4. CYP2C9, VKORC1 유전형과 warfarin 투여용량 및 부작용

CYP2C9은 cytochrome P450 상과(superfamily)에 속하는 약물 대사 효소로서, 간에 존재하며 S-warfarin의 주된 대사 효소이다. 30개 이상의 CYP2C9 대립유전자(allele)가 알려져 있고[11], CYP2C9*1 동형접합 야생형은 정상 효소활성을 보인다(Table 1). 서양인에서 효소 활성을 감소시키는 가장 흔한 변이형은 CYP2C9*2(rs1799853)와 CYP2C9*3(rs1057910)로 알려져 있으나[12], 한국인을 비롯한 아시아 인종에서는 CYP2C9*2(rs1799853)는 보고된 바 없다(Table 2) [12, 13]. 이들 CYP2C9*2와 CYP2C9*3는 시험관내 및 체외 연구에서 S-warfarin 대사를 각각 -30-40% 및 -80-90% 감소시키는 것으로 보고되었다[12]. CYP2C9*1 동형접합 야생형에 비해 CYP2C9*2 또는 CYP2C9*3 대립유전자를 갖는 환자는 warfarin 치료 시 출혈의 위험이 더 크므로[1, 14, 15], 상대적으로 적은 용량을 복용해야 하며 prothrombin time international normalized ratio (PT INR)이 안정되기까지 더 많은 시간이 요구된다[14, 16].

VKORC1 유전자는 warfarin의 표적 효소인 vitamin K epoxide reductase를 코딩(coding)한다[10, 17]. Vitamin K epoxide reductase는 vitamin K 회로의 속도 제어 단계인 vitamin K epoxide를 vitamin K로 환원시키는 과정에 관여한다[18]. 흔한 비코딩 변이(noncoding variant)인 c.-1639G>A (VKORC1 -1639G>A, rs9923231) 변이는 VKORC1 유전자의 전사인자 결합 부위를 변화시켜 단백질 발현을 감소시키므로[3, 19], warfarin의 낮은 투약요구량과 밀접한 관련이 있다[3, 13, 19-22].

5. CYP2C9, VKORC1 대립유전자의 빈도

CYP2C9, VKORC1 대립유전자의 빈도는 Table 2와 같다.

6. CYP2C9, VKORC1 유전형검사 및 해석

CYP2C9 및 VKORC1 유전형검사를 통해 대립유전자 명명법에 따른 CYP2C9 및 VKORC1 유전형을 확인하고, 이에 기반한 표현형을

예측할 수 있다[11]. 한국인을 포함한 아시아 인종에서는 CYP2C9 유전자의 경우 가장 흔한 변이형인 *3에 대한 검사를 우선적으로 시행한다. VKORC1 유전자는 VKORC1 -1639G>A 또는 이와 완전-연관 불균형(complete linkage disequilibrium)을 보이는 c.174-136C>T (VKORC1 1173T>C, rs9934438) 변이를 검사한다.

7. CYP2C9, VKORC1 유전형에 따른 warfarin 투약 권고

미국 FDA에서 승인한 warfarin (Coumadin) 표시기재에서 권고하는 CYP2C9 및 VKORC1 유전형에 기반한 평균 유지용량 범위를 Table 3에 요약하였다. 각 용량 범위 내에서 환자의 연령, 체표면적, 상호작용하는 약물 등의 다른 주요 인자들을 고려하여 약물 용량을 결정하여야 한다.

상기와 같은 유전형-기반 용량표(genotype-based dosing table)를 이용하는 것에서 더 나아가, CPIC 지침에서는 warfarin 투여 시에 CYP2C9 및 VKORC1 유전형을 기반으로 warfarin 유지 용량을 결정하는 유전형-기반 용량 알고리즘(genotype-based dosing algorithm)을 적용할 것을 강력히 권고한다[23]. 2개의 대표적인 warfarin 투여량 예측 알고리즘은 Table 4와 같다[21, 22]. 이들 알고리즘은 안정 상태에서 요구되는 warfarin 유지 용량을 좀 더 정확하게 예측할 수 있도록 유전 정보 및 임상 정보를 포함한다[21, 22]. 이러한 유전형-기반 용량 알고리즘은 유전 정보를 배제한 임상 알고리즘이나 고정 용량법보다 적정 유지 용량의 예측력이 뛰어나다.

대부분의 유전형 기반 용량 알고리즘은 PT INR 2-3을 목표로 하므로, 목표 INR이 이 범위를 벗어나는 경우에는 알고리즘을 적용하기 어려우며[24], 유전형-기반 용량 알고리즘에 따라 투약하더라도 PT INR은 반드시 모니터링 해야 한다[6]. 소아에서는 warfarin 용량에 대한 CYP2C9 및 VKORC1 유전자의 영향이나 관련된 알고리즘에 대한 자료가 거의 없기 때문에[25], 소아에 대한 warfarin 용량조절 권고안은 없다. 이미 오랜 기간 안정적으로 warfarin을 복용하고 있는 환자 및 vitamin K가 포함된 식이를 하거나 불규칙

Table 2. Allele frequencies (%) of CYP2C9 and VKORC1

Allele	White [6]	Asian [6]	Black [6]	Korean [105-110]	Chinese [111-118]	Japanese [119-123]
CYP2C9*2	13	0	3	0	0	0
CYP2C9*3	7	4	2	4-5	2-9	2
VKORC1 -1639G>A (rs9923231) or 1173C>T (rs9934438)	39	91	11	87-94	88-93	86-92

Table 3. Recommended warfarin doses (mg/day) to achieve a therapeutic international normalized ratio based on CYP2C9 and VKORC1 genotypes using the warfarin product insert approved by the United States Food and Drug Administration

VKORC1 -1639G>A	CYP2C9*1/*1	CYP2C9*1/*2	CYP2C9*1/*3	CYP2C9*2/*2	CYP2C9*2/*3	CYP2C9*3/*3
GG	5-7	5-7	3-4	3-4	3-4	0.5-2
GA	5-7	3-4	3-4	3-4	0.5-2	0.5-2
AA	3-4	3-4	0.5-2	0.5-2	0.5-2	0.5-2

Table 4. Representative warfarin dosing algorithms

	International Warfarin Pharmacogenetic Consortium (IWPC) algorithm	Gage algorithm
Derivation cohort, total/Asian (n)	4,043/1,229	1,015/NA
Validation cohort, total/Asian (n)	1,009/300	292/NA
Variables in the dosing equation	Age (decades), height (cm), weight (kg), <i>VKORC1</i> genotype (-1639G>A), <i>CYP2C9</i> genotype (*2, *3), race (Asian, black/African American, missing, or mixed), enzyme inducer (carbamazepine, phenytoin, rifampin, or rifampicin) status, amiodarone status	<i>VKORC1</i> genotype (-1639G>A), BSA, <i>CYP2C9</i> genotype (*2, *3), Age (decades), target INR, per 0.5 increase, amiodarone status, current smoker, race (African American), DVT/PE
Output	Square root of weekly warfarin dose	Daily dose
Internet source	http://www.warfarindosing.org, http://www.pharmgkb.org	http://www.warfarindosing.org

Abbreviations: BSA, body surface area in meters; DVT, deep vein thrombosis; INR, international normalized ration; PE, pulmonary embolism.

한 복용으로 안정적인 용량투여가 힘든 환자의 경우는 유전형검사의 이득이 낮다. 유전형검사를 이용한 용량 결정은 치료 시작 전이나 치료 초기 단계에서 가장 효과적이다[26]. Warfarin 투약 중 약물대사 및 반응성에 영향을 미치는 다양한 요인들을 파악하는데 있어서는 혈중 약물농도 측정이 도움이 될 수 있다[27-29].

CYP2C19 유전자와 Clopidogrel

1. 권고안

경피적관상동맥중재술을 시행 받았거나 시행 예정인 급성관상동맥증후군 환자에서 항혈소판제 치료 시 *CYP2C19* 유전형검사를 시행하는 것을 권고한다.

2. 권고 근거

Clopidogrel은 체내에서 여러 cytochrome P450 (CYP) 효소에 의해 활성형으로 전환되어 혈소판 응집을 억제함으로써 항응고효과를 나타낸다. 특히 cytochrome P450 2C19 (*CYP2C19*) 효소의 활성에 따라 clopidogrel이 활성형으로 전환되는 속도가 결정되므로 급성관상동맥증후군의 주요 합병증과 스텐트혈전증의 발생률이 달라진다[30]. 따라서, clopidogrel에 대한 치료저항성을 예측하거나 대체 약물을 고려하기 위해 *CYP2C19* 유전형검사를 시행하는 것이 권고된다. 본 권고는 NIH PGRN 산하 CPIC 지침[30, 31]을 기반으로 작성되었으며, DPWG 지침[7], NACB의 Laboratory Analysis and Application of Pharmacogenetics to Clinical Practice [8] 등을 참고하였다.

3. Clopidogrel의 대사와 작용기전

Clopidogrel은 thienopyridine 계열의 전구형 약물로서, 투여 후 간에서 활성형으로 전환되어 혈소판의 P2Y purinoceptor 12 (P2RY12)를 선택적, 비가역적으로 억제함으로써 혈소판 응집을 방해한다. Clopidogrel의 약 85%는 carboxylesterase 1에 의해 비활성화되고,

나머지 15%가 여러 CYP 효소의 작용으로 활성형으로 전환된다[30]. 여러 CYP 효소 중 *CYP2C19*은 clopidogrel 대사 과정에서 가장 중요한 역할을 할 뿐 아니라, 다양한 항우울제, benzodiazepine, mephenytoin, proton pump inhibitor, voriconazole 등의 대사에 관여한다[30]. *CYP2C19* 유전형에 따라 clopidogrel의 대사 속도가 달라지고, clopidogrel의 부작용의 빈도에 차이를 보이는 것으로 보고되었다.

4. CYP2C19유전형과 clopidogrel 치료효과

*CYP2C19*의 활성이 낮을수록 clopidogrel 사용 시 혈중 활성 대사가 감소하여 혈소판 응집에 대한 억제 효과가 감소한다. *CYP2C19* *2 이형접합 변이형 및 동형접합 변이형은 주요 심혈관 부작용의 위험이 *CYP2C19**1 동형접합 야생형보다 각각 1.5배, 1.7배 증가한다[32]. 또한 스텐트혈전증이 이형접합 변이형에서 2.67배, 동형접합 변이형에서 3.97배 증가한다[32]. 심방세동, 뇌졸중, 안정형심증과 같은 질환에서는 *CYP2C19* 유전자 변이에 따른 활성도 감소가 심혈관 부작용 위험도에 미치는 영향이 아직 정립되지 않았다. *CYP2C19**3 변이형의 경우에는 서양에서는 빈도가 낮지만 clopidogrel에 대한 반응성을 감소시킨다고 하였으며[33], 중국 및 한국인을 대상으로 한 연구에서도 *CYP2C19**2 변이형과 유사한 정도의 효과가 있는 것으로 보고된 바 있다[34-39].

5. CYP2C19 대립유전자의 빈도

The Human Cytochrome P450 (CYP) Allele Nomenclature Database에 등록된 변이는 60여 개이며, 이 중 대립유전자로 등록된 것은 40여 개이다. 임상적인 영향을 미치는 것으로 알려진 대부분의 대립유전자는 기능상실(loss-of-function, LOF) 대립유전자이며, 일부 기능획득(gain-of-function) 대립유전자도 알려져 있다. *CYP2C19* 대립유전자의 빈도는 인종에 따라 다르며, 특히 동양인에서 LOF 대립유전자의 빈도가 높으므로 한국인에서의 대립유전자 빈도를 파악하는 것이 중요하다(Table 5). 기능상실을 유발하

는 대표적인 대립유전자인 *CYP2C19**2와 *CYP2C19**3의 한국인에서의 빈도는 각각 26.0-30.3% 및 6.8-10.1% 이다[40-47].

6. *CYP2C19* 유전형검사 및 해석

CYP2C19 유전자의 변이는 유전자 전체에 걸쳐서 발견되나, 효소의 기능 이상을 초래하는 대표적인 변이들이 알려져 있으므로 이에 해당하는 대립유전자만 우선적으로 검사하는 것이 가능하다.

*CYP2C19**1은 동형접합 야생형으로 정상 효소 활성을 갖는다. *CYP2C19* 유전자의 대립유전자는 대부분 clopidogrel의 대사 속도를 감소시키는데, 그 중 *2 및 *3의 빈도가 가장 높다. 반면, *17 대립유전자는 clopidogrel의 대사 속도를 증가시킨다(Table 6). 한국인에서는 서양에서는 거의 검출되지 않는 *3빈도가 7-10%로 비교적 흔하며, 반대로 서양에서 비교적 흔한 *17의 빈도는 1% 정도로 매우 낮다. *CYP2C19* 유전형에 따른 표현형은 Table 6과 같이 4

Table 5. Frequencies (%) of *CYP2C19* alleles

Allele	White [124, 125]	African American [124, 125]	Hispanic [124]	Ashkenazi Jewish [124]	Asian [30]	Korean [40-47]
*1	84-87.1	75-82	85	83	60-62	60.0-65.3
*2	12-12.9	12-25.0	10	12	29-35	26.0-30.3
*3	0	0	-	-	2.4-8.9	6.8-10.1
*4	0.3	0	0	0.45	0-0.5	0
*5	-	-	-	-	0-0.6	-
*6	-	-	-	-	0	0
*7	-	-	-	-	-	-
*8	0.4	0.3	0	0.15	0	0
*17	-	-	-	-	0.3	1.2-1.5

Table 6. Assigning likely *CYP2C19* phenotypes based on genotypes [31]

Likely phenotype	Genotypes	Examples of diplotypes
Ultra-rapid metabolizer: normal or increased activity (~5-30% of patients)	An individual carrying 2 increased-activity alleles (*17), or 1 functional allele (*1) plus 1 increased-activity allele (*17)	*1/*17, *17/*17
Extensive metabolizer: homozygous wild-type or normal activity (~35-50% of patients)	An individual carrying 2 functional (*1) alleles	*1/*1
Intermediate metabolizer: heterozygote or intermediate activity (~18-45% of patients)	An individual carrying 1 functional allele (*1) plus 1 loss-of-function allele (*2-*8)	*1/*2, *1/*3
Poor metabolizer: homozygous variant, mutant, low, or deficient activity (~2-15% of patients)	An individual carrying 2 loss-of-function alleles (*2-*8)	*2/*2, *2/*3, *3/*3

Table 7. Clopidogrel therapy based on *CYP2C19* phenotype for ACS/PCI patients initiating antiplatelet therapy [31]

Phenotype (genotype)	Implications for clopidogrel	Therapeutic recommendations
Ultra-rapid metabolizer (UM) (*1/*17, *17/*17) and extensive metabolizer (EM) (*1/*1)	Normal (EM) or increased (UM) platelet inhibition; normal (EM) or decreased (UM) residual platelet aggregation ^a	Clopidogrel label-recommended dosage and administration
Intermediate metabolizer (IM) (*1/*2, *1/*3, *2/*17)	Reduced platelet inhibition; increased residual platelet aggregation; increased risk for adverse cardiovascular events	Prasugrel or other alternative therapy (if no contraindication)
Poor metabolizer (PM) (*2/*2, *2/*3, *3/*3)	Significantly reduced platelet inhibition; increased residual platelet aggregation; increased risk for adverse cardiovascular events	Prasugrel or other alternative therapy (if no contraindication)

^aThe *CYP2C19**17 allele may be associated with an increased risk of bleeding.

가지로 분류한다; 신속대사형(extensive metabolizer, EM), 지연대사형(poor metabolizer, PM), 중간대사형(intermediate metabolizer, IM), 초신속대사형(ultra-rapid metabolizer, UM). *1 동형접합 야생형인 경우 EM, *1과 *2/*3의 이형접합 변이형인 경우 IM, 두 개의 기능상실 대립유전자(*2, *3 등)를 갖는 경우 PM, *17 동형접합 변이형 또는 *1과 *17의 이형접합 변이형인 경우 UM으로 분류할 수 있다.

7. *CYP2C19* 유전형에 따른 clopidogrel 투약 권고

급성관상동맥증후군으로 경피적관상동맥중재술을 시행받은 환자에서 *CYP2C19* 유전자 변이가 clopidogrel 치료에 미치는 영향이 여러 연구에서 밝혀졌으므로, 미국 FDA에서는 약물 라벨에 돌출주의문(black box warning)을 포함하도록 하고 있다. 미국 심장협회(American College of Cardiology/American Heart Association, ACC/AHA)에서는 예정된 고위험 경피적관상동맥중재술과 같이 결과가 중등도 이상으로 좋지 않을 것으로 예상되는 환자에서 clopidogrel 치료 전 유전형검사를 하도록 권고하고 있다. 중국인을 대상으로 한 최근 연구에서도 *CYP2C19* 유전형에 따라 치료 방침을 달리하는 경우 주요 심혈관 부작용의 발생률이 감소하였다[48].

CYP2C19 유전형검사에서 PM 또는 IM으로 판명된 환자의 경우 clopidogrel 이외에 prasugrel, ticagrelor와 같은 최근 개발된 항혈소판제 투여를 고려할 수 있다(Table 7). Prasugrel은 clopidogrel과는 달리 *CYP2C19* 변이의 영향을 거의 받지 않고 항혈소판 효과도 유사하거나 더 뛰어난 것으로 보고되었으나[30], 출혈과 같은 부작용

용이 clopidogrel 사용 환자보다 높다고 알려져 있다. Ticagrelor는 가역적으로 혈소판 기능을 억제하는 약물로 clopidogrel 보다 우수한 임상 성적을 나타냈다는 보고가 있다[30]. IM의 경우, clopidogrel 치료 시 잔여 혈소판 활성이 증가하고 심각한 심혈관 부작용의 위험이 증가하는 것으로 보고되고 있지만, 개인 차가 크기 때문에 다른 임상적 요인들을 고려하여 결정하는 것이 바람직하다.

CYP2C19 유전형 분석 결과 clopidogrel의 대사가 저하될 것으로 예상되는 환자에서의 clopidogrel의 증량 효과에 대해서는 아직 증거가 충분하지 않다[30]. 일부 proton pump inhibitor 등 clopidogrel과 병용하는 경우 CYP2C19 효소활성을 억제시켜 clopidogrel의 활성형 생성을 저하시켜 clopidogrel의 효과에 영향을 줄 수 있다[30, 39].

CYP2D6 유전자와 삼환계 항우울제, Codeine, Tamoxifen, Atomoxetine

1. 권고안

1) 삼환계 항우울제 투약 시 CYP2D6 유전형검사를 시행하는 것을 권고한다. 2) Codeine 투약 시 CYP2D6 유전형검사를 시행하는 것을 권고한다. 3) Tamoxifen 투약 시 CYP2D6 유전형검사를 시행하는 것을 권고한다. 4) Atomoxetine 투약 시 CYP2D6 유전형검사를 시행하는 것을 권고한다.

2. 권고 근거

환자의 CYP2D6 유전형에 따라 cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) 효소에 의해 대사되는 약물 대사 능력이 결정된다. 삼환계 항우울제, codeine, tamoxifen, atomoxetine 약물의 효과 및 안전성은 환자 개개인의 CYP2D6 유전형에 따른 CYP2D6 대사능 차이에 따라 결정된다[4, 49-51]. 이에 상기 약물 투약 시 CYP2D6 유전형검사를 통한 CYP2D6 대사능 평가가 필요하다. CYP2D6 유전형 차이에 따라 삼환계 항우울제의 치료 실패 또는 약물 부작용, codeine 약물 효과 및 안정성, tamoxifen 약물 효과, atomoxetine 약물 부작용 발생 빈도의 차이가 보고되었다[8, 49-51].

본 권고는 NIH PGRN 산하 CPIC 지침을 기반으로 작성되었으며 [49-51], DPWG 지침[7], NACB의 Laboratory Analysis and Application of Pharmacogenetics to Clinical Practice [8] 등을 참고하였다.

3. 약물 대사와 작용기전

삼환계 항우울제는 세로토닌(serotonin)과 노르아드레날린(nor-epinephrine) 재흡수 억제 물질의 혼합물로서, 우울증, 강박 장애, 신경병성 통증 치료와 편두통 예방 등에 사용된다. 삼환계 항우울제는 세로토닌 효과가 큰 3차 아민(tertiary amines)과 노르아드레

날린 효과가 큰 2차 아민(secondary amines) 약제로 구분된다. 3차 아민과 2차 아민 모두 CYP2D6에 의하여 낮은 활성을 가진 물질인 수산화 대사물(hydroxyl metabolites)로 대사된다[49]. 3차 아민 약제인 amitriptyline 및 imipramine은 CYP2C19에 의해 탈메틸화되며, 그 대사산물들은 각각 2차 아민 약제인 nortriptyline 및 desipramine과 동일하다. 따라서, 삼환계 항우울제의 대사에는 주로 CYP2D6와 일부 CYP2C19 효소가 관여하는데, 여기에서는 CYP2D6만을 기술하기로 한다.

Codeine은 마약성 진통제로 중등도 및 심한 통증 완화를 위하여 사용된다. Codeine은 u-opioid 수용체 친화도가 morphine에 비해 약 200배 낮은 약물이다. 투여된 codeine의 약 80%는 비활성 대사로 전환되며, 약 5-15% 정도가 CYP2D6에 의하여 O-demethylation되어 활성 대사물인 morphine으로 대사되는데 CYP2D6를 통한 대사과정은 진통 효과를 나타내는 데 중요하다[50, 51].

Tamoxifen은 호르몬 의존성 유방암의 치료와 예방을 위해 사용되는 선택적 에스트로겐 수용체 조절제이다. Tamoxifen은 전구약물(prodrug)이며, CYP2D6는 tamoxifen이 endoxifen (4-hydroxy-N-desmethyl-tamoxifen)으로 대사되는 과정에서 속도 제어 단계에 관여한다. Endoxifen은 tamoxifen에 비하여 항에스트로겐 역가가 30-100배 높은 활성 대사물이다. Tamoxifen에 대한 약물 대사 및 반응의 개인간 차이에는 CYP2D6 유전자 변이가 관여하는 것으로 생각되나 연구에 따라 다른 결과를 보이기도 하였다[4, 8, 52].

Atomoxetine은 주의력결핍 과잉행동장애(attention deficit hyperactivity disorder, ADHD)의 치료를 위해 소아, 청소년 및 젊은 성인에서 사용하는 약물이다. CYP2D6에 의해 낮은 활성의 hydroxyatomoxetine으로 대사된다.

그 외에도 CYP2D6는 임상적으로 주로 사용하는 약물 중 약 25%의 대사에 관여한다. CYP2D6에 의해 대사되는 대표적인 약물들은 다음과 같다: 항우울제(citalopram, clomipramine, doxepin, fluvoxamine, maprotiline, mianserin, fluoxetine, paroxetine), 마약성 진통제(dihydrocodeine, tramadol), 항암제(debrisoquine, gefitinib, sparteine), 항정신병약물(chlorpromazine, clozapine, haloperidol, perphenazine, risperidone, thioridazine, zuclopenthixol), 항부정맥제제(flecainide, mexiletine, propafenone), 베타 길항제(carvedilol, metoprolol, yohimbine, timolol), 그 외 약물(dextromethorphan, perhexiline, tolterodine).

4. CYP2D6 활성에 따른 약물치료효과 및 부작용

CYP2D6 활성도에 따라 약물 제거율 또는 활성 대사물질로의 전환율에 차이를 보이므로 CYP2D6 변이형에서는 치료 실패 또는 부작용의 위험이 증가할 수 있다.

삼환계 항우울제의 경우 CYP2D6 PM에서는 약물 대사과정이

지연되어 혈중 약물 농도가 증가하므로 항콜린작용, 중추신경장애, 심장기능장애 등 부작용 발생 가능성이 높으며, CYP2D6 UM에서는 혈중 약물 농도가 감소하므로 치료 실패 가능성이 높아진다[49].

Codeine의 경우 CYP2D6 PM에서는 morphine으로 전환되는 비율이 현저히 감소하여 진통 효과가 불충분할 수 있으며, CYP2D6 UM에서는 morphine으로 전환되는 비율이 증가하여 약물 부작용 발생 가능성이 높아진다[50, 51]. Codeine의 흔한 약물 부작용은 구역, 구토, 어지러움, 졸음, 진정, 숨가쁨, 변비, 가려움증 등이며, 심각한 약물 부작용으로는 호흡 곤란과 드물게 발생하는 순환장애, 호흡 정지, 쇼크, 심장 마비 등이 있다.

Tamoxifen의 경우 CYP2D6 PM에서 endoxifen으로의 전환 감소에 따라 혈중 endoxifen의 농도가 감소하고 이에 따라 유방암 재발 위험성이 높아진다[7, 8]. Endoxifen 농도는 개인 간 변이가 크며, 부분적으로는 CYP2D6 유전자 변이 때문으로 생각되고 있다[4, 8, 52]. 몇몇 연구에서는 CYP2D6 유전자 변이와 tamoxifen 치료 결과와의 관련성을 보고하였는데, CYP2D6 활성도가 저하된 환자의 경우 더 나쁜 치료 성적을 보였다는 연구도 있지만 치료 성적에 차이가 없었다는 연구도 있어 아직 논란의 여지가 있다[4, 8, 52].

Atomoxetine의 경우 CYP2D6 PM에서 약물 대사과정의 지연에 따라 반감기가 현저히 증가하여 혈중 약물 농도가 EM에 비해 약 5배 높다는 보고가 있다[8]. 따라서, PM에서는 부작용 발생 가능성이 높으므로 atomoxetine사용 시 주의해야 한다. Atomoxetine의 흔한 약물 부작용은 두통, 불면, 구강건조, 복통, 구토, 식욕 감소, 오심, 기침 등이다. CYP2D6 억제제인 paroxetine 이나 fluoxetine 등을 함께 복용할 경우 atomoxetine 대사가 억제되어 CYP2D6 PM과 유사한 부작용이 나타날 수 있다[8].

5. CYP2D6 대립유전자의 빈도

현재까지 보고된 CYP2D6 대립유전자의 종류는 100가지 이상이며[11], 효소활성도가 정상인 기능성 대립유전자는 CYP2D6*1 및 CYP2D6*2이다. CYP2D6 대립유전자 분포는 인종에 따라 다

르며, 주요 대립유전자의 빈도는 Table 8에 정리하였다. 한국인을 포함한 아시아인은 CYP2D6*10 대립유전자가 많으므로 IM이 백인 및 흑인에 비해 상대적으로 많다[52-55]. 한국인에서의 표현형 빈도는 IM이 27.50%, EM이 68.25%, UM이 1.25%, PM이 0.25%로 보고된 바 있다[55].

한국인에서는 효소 활성 감소와 관련된 대립유전자 중 CYP2D6*10, 효소 활성이 전혀 없는 대립유전자 중 CYP2D6*5 (null allele)가 주로 발견되며, 2개 이상의 기능성 대립유전자가 증폭된 CYP2D6*1xN 및 CYP2D6*2xN은 1% 이하로 나타난다(Table 8).

6. CYP2D6 유전형검사 및 해석

CYP2D6 유전형 분석법으로는 직접염기순서검사 또는 CYP2D6 돌연변이 단일염기확장 검사법(SNaPshot), GeneChip 등 여러 가지가 있다. CYP2D6 유전형을 결정하기 위해서는 상기 검사와 함께 long PCR이나 multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) 등의 유전자의 거대 결손 및 증폭을 확인하기 위한 검사를 반드시 병행해야 한다. 한국인에서 검사 시에는 주요 변이형인 *10 및 유전자의 결손(*5) 및 반복(xN)을 검출할 수 있는 방법을 반드시 포함해야 한다.

CYP2D6 대립유전자의 조합으로부터 산출된 활성도 점수에 근거하여 CYP2D6 표현형을 정의하는 방법도 제안되었다[56, 57]. UM 환자에서는 tamoxifen 복용 시 활성 대사물질의 농도가 높아지므로 부작용 발생 확률이 높아지며, PM인 경우 약물 효과가 떨어질 확률이 높다. 반대로, UM 환자가 atomoxetine 복용 시 약물 효과가 떨어질 수 있으며, PM인 경우에는 약물 대사속도가 저하되어 통상 용량에서도 부작용 발생 확률이 높아지게 된다.

PM 환자에서 삼환계 항우울제 또는 atomoxetine 복용 시 약물 대사가 지연되어 부작용 발생 가능성이 높아지며, tamoxifen 복용 시는 endoxifen 혈중 농도 감소로 유방암 재발 가능성이 증가할 수 있고, codeine 복용 시에는 불충분한 통증 감소를 유발할 수 있다[7, 8, 51, 58, 59]. UM 환자에서는 삼환계 항우울제 복용 시 치료 실패 가능성이 높아지며, codeine 복용 시 morphine으로 전환되

Table 8. Frequencies of CYP2D6 alleles (%)

Allele	East Asian [50]	Korean [126]	Korean [54]	Europe [50]	African [50]	South/Central Asian [50]	Oceanian [50]
*1	34.17	33.25	32.32	53.63	39.23	53.70	70.15
*2	12.82	10.13	10.88	26.91	20.12	31.90	1.20
*3	0.00	0.00	-	1.32	0.03	0.00	0.00
*4	0.42	0.25	-	18.50	3.36	6.56	1.13
*5	5.61	6.13	5.61	2.69	6.07	2.54	4.95
*10	42.31	45.00	45.58	3.16	6.77	19.76	1.60
*41	1.97	1.88	2.24	8.56	10.94	10.50	0.00
*2xN	0.38	0.50	0.99	1.27	1.56	0.50	0.00
*1xN	0.28	0.13	0.07	0.80	1.47	0.50	11.83

Table 9. Assignment of likely phenotypes based on diplotypes of *CYP2D6* [49, 127]

Likely phenotype	Activity score	Genotypes	Examples of diplotypes
Ultra-rapid metabolizer (~1-2%)	> 2.0	An individual carrying duplications of functional alleles	(*1/*1)xN, (*1/*2)xN, (*2/*2)xN
Extensive metabolizer (~77-92%)	1.0-2.0	An individual carrying 2 functional alleles or 1 functional and 1 nonfunctional allele or 1 functional and 1 reduced function allele	*1/*1, *1/*2, *2/*2, 1/*9, *1/*41, *1/*5, *1/*4
Intermediate metabolizer (~2-11%)	0.5	An individual carrying 1 reduced function and 1 nonfunctional allele or 2 reduced function alleles	*4/*41, *5/*9, *4/*10, *41/*41
Poor metabolizer (~5-10%)	0	An individual carrying no functional alleles	*4/*4, *3/*4, *5/*5, *5/*6

Table 10. Dosing recommendations for amitriptyline and nortriptyline based on *CYP2D6* phenotype [49]

Phenotype	Implication	Therapeutic recommendation
Ultra-rapid metabolizer	Increased metabolism of tricyclics to less active compounds when compared with extensive metabolizers. Lower plasma concentrations will increase the probability of pharmacotherapy failure.	Avoid tricyclic use due to potential lack of efficacy. Consider an alternative drug not metabolized by <i>CYP2D6</i> . If a tricyclic is warranted, consider increasing the starting dose. Utilize therapeutic drug monitoring to guide dose adjustments.
Extensive metabolizer	Normal metabolism of tricyclics.	Initiate therapy with recommended starting dose.
Intermediate metabolizer	Reduced metabolism of tricyclics to less active compounds when compared with extensive metabolizers. Higher plasma concentrations will increase the probability of side effects.	Consider a 25% reduction of the recommended starting dose. Utilize therapeutic drug monitoring to guide dose adjustments.
Poor metabolizer (~5-10%)	Greatly reduced metabolism of tricyclics to less active compounds when compared with extensive metabolizers. Higher plasma concentrations will increase the probability of side effects.	Avoid tricyclic use due to the potential for side effects. Consider an alternative drug not metabolized by <i>CYP2D6</i> . If a tricyclic is warranted, consider a 50% reduction of the recommended starting dose. Utilize therapeutic drug monitoring to guide dose adjustments.

는 비율이 증가하여 약물 부작용 발생 가능성이 높아진다[7, 8, 51, 58, 59]. 또한 *CYP2D6* 유전형 변이뿐 아니라, *CYP2D6* 억제제를 동시에 투약하는 경우에도 PM과 유사하게 *CYP2D6* 활성 결핍이 생길 수 있으므로 유의해야 한다. *CYP2D6* 억제제에는 paroxetine, fluoxetine, bupropion, amiodarone, clomipramine, cimetidine, quinidine, haloperidol 등이 있다.

한 임상시험 결과가 보고된 바 있다[60, 61]

CYP2D6 표현형에 따른 atomoxetine 치료 권고안은 다음과 같다. EM인 경우, atomoxetine 권고되는 투약용량은 몸무게가 70 kg 미만에서 1.2 mg/kg/day, 70 kg 이상에서 80 mg/kg/day이고, PM인 경우, 70 kg 미만에서 0.5 mg/kg/day, 70 kg 이상에서 40 mg/day 이다[8].

7. *CYP2D6* 유전형에 따른 삼환계 항우울제, codeine, tamoxifen, atomoxetine 투약 권고

CYP2D6 표현형에 따른 삼환계항우울제 치료 권고안은 Tables 9, 10에 정리되어 있다. Amitriptyline 등의 용량조절 시 *CYP2C19* 유전형 검사도 시행하는 것이 도움이 된다.

CYP2D6 표현형에 따른 codeine 치료 권고안은 다음과 같다. UM인 경우 약물 부작용 발생 가능성이 높으므로 codeine 사용을 피하고 대체 진통제의 사용을 고려하고, IM인 경우 통상 용량으로 치료 시작하며 통증이 경감되지 않을 경우 대체 진통제의 사용을 고려한다. PM인 경우 약물 효과가 떨어지므로 대체 진통제의 사용을 고려한다[51]. 미국 FDA에서는 codeine 표시기재에 편도제거술을 받은 어린이의 수술 후 통증 조절을 위한 codeine 사용을 금지하도록 하는 돌출주의문을 포함하도록 하고 있다.

Tamoxifen에 대해서는 아직 확립된 투약 권고안은 없으나, DPWG 지침에는 폐경 후의 유방암 환자에게 aromatase inhibitor를 고려할 것을 권고하고 있으며[7], *CYP2D6* 유전형기반 용량 증량에 대

NAT2 유전자와 Isoniazid

1. 권고안

항결핵제 isoniazid 투약 시 *NAT2* 유전형검사를 시행하는 것을 권고한다.

2. 권고 근거

항결핵제 isoniazid 투약 시 간염은 흔히 발생하는 약물 부작용 중 하나이며, *NAT2* 유전자의 아세틸화 정도에 따른 약물 대사의 차이로 인해 약물 유발 간독성의 위험도가 달라질 수 있다[62-64].

3. Isoniazid 대사와 작용기전

Isoniazid는 결핵의 1차 치료제 중의 하나로, arylamine N-acetyltransferase 2 (*NAT2*) 효소에 의해 주로 간에서 대사된다. Isoniazid는 *NAT2*에 의해 acetyl-isoniazid로 전환된 후, amidase에 의해 acetyl-hydrazine로 가수분해된다. Acetyl-hydrazine은 *NAT2* 효소

에 의해 다시 비독성 대사물질인 diacetylhydrazine으로 아세틸화되어 배설된다. Isoniazid 약물 자체 및 대사물질인 acetyl-hydrazine, hydrazine, ammonia 등에 의해 간 손상이 발생할 수 있으며, isoniazid의 제거율이 감소하는 경우 약물 관련 부작용이 발생할 위험도가 더 높다.

4. NAT2 활성도와 isoniazid 부작용

NAT2 활성도는 활동성 대립유전자의 수에 따라 결정되며, 효소 활성의 감소로 인해 아세틸화 정도가 낮을수록 isoniazid의 제거율이 감소하여 약물 및 그 대사물질에 대한 노출이 증가한다. 두 개의 NAT2 대립유전자 활성이 모두 저하된 지연 아세틸화군(slow acetylator)의 경우, 대립유전자의 활성이 정상인 신속 아세틸화군(rapid acetylator)에 비해 약물 유발 간독성의 위험도가 더 높다 [65-67].

5. NAT2 대립유전자의 빈도

NAT2 대립유전자는 현재까지 80개 이상이 알려져 있으며, 야생형 대립유전자는 NAT2*4이다[68]. NAT2 대립유전자의 빈도는 인종별로 매우 큰 차이를 보이며[69-72], 한국인에서는 다른 인종에서 흔한 NAT2*5 대립유전자의 빈도가 낮고, NAT2*6 및 NAT2*7 대립유전자의 빈도가 상대적으로 높다(Table 11).

6. NAT2 유전형검사 및 해석

NAT2*5, NAT2*6, NAT2*7 변이는 모두 엑손(exon)에 위치한 단일염기 변이이며 모두 아미노산 변화를 유발한다. 한국인에서 발견되는 주요 변이는 c.590G>A (*6)와 c.857G>A (*7)이며, 이들 대립유전자는 모두 NAT2 효소 활성의 저하와 관련있다. 표현형은 대

립유전자의 개수에 따라 3가지로 나뉘며, 각 유전형에 따른 활성도는 Table 12와 같다. 한국인과 일본인에서 각 표현형의 비율은 신속 아세틸화군 42.8-46.5%, 중등도 아세틸화군(intermediate acetylator) 44.2-46.9%, 지연 아세틸화군 9.3-9.6%로 보고된 바 있다[70, 73]. 문헌에 따라서는 최소 1개 이상의 야생형 대립유전자(NAT2*4)를 가진 경우를 신속 아세틸화군으로, 그 외의 모든 경우 또는 NAT2*4 대립유전자를 가지지 않은 경우를 지연 아세틸화군으로 정의하기도 한다[65, 69].

7. NAT2 유전형에 따른 isoniazid 투약 권고

Isoniazid 투약 시 NAT2 유전형에 따라 약물 유발 간독성 발생 위험도가 달라지는데 일반적으로 지연 아세틸화군이 신속 아세틸화군에 비해 위험도가 더 높다고 알려져 있었다[65]. 그러나 메타분석 결과 동아시아인에서 NAT2 지연 아세틸화군의 약물 유발 간독성에 대한 교차비(odds ratio)는 3.32 (95% 신뢰구간 2.43-4.53)로 보고된 반면, 백인에서는 관련성을 밝혀내지 못하였다. NAT2 유전형 또는 표현형에 따른 isoniazid 용량 조절에 대해서는 아직 합의된 바가 없으며 소수의 임상시험 결과만 있는 상태로 향후 자료가 축적되면 유전형에 따른 용량 조절에 대해 제시될 가능성이 있다. 최근 일본 및 국내에서 시행된 한 무작위대조시험 연구에서 NAT2 유전형 및 표현형에 따라 isoniazid 용량을 조절하는 항결핵요법을 제안한 바 있다[66]. 지연 아세틸화군에서 표준용량보다 감량 투약 시에 치료 효과는 감소하지 않고 약물 유발 간독성이 감소하였으며, 신속 아세틸화군에서 증량 투약 시 간독성의 증가 없이 초기 치료 실패율을 감소시킬 수 있었다. 그러나 현재까지 체계적인 권고안은 없는 실정으로 추후 더 많은 연구가 필요할 것으로 보인다. 항결핵제 치료 중에는 약물흡수 문제, 복약순응도, 병용약제의 영향 등과 관련 치료효과가 미흡한 경우 등 혈중약물농도 측정이 도움이 될 수 있다[74, 75].

Table 11. Frequencies of NAT2 alleles (%)

Allele	Cambodian [69]	Japanese [71]	Korean [70]	Korean [71]	Korean [72]	European [71]	African [71]
*4	40.1	69.3	65.7	62.4	62.3	-	8.9
*5	11.3	-	1.6	-	1.9	53.3	71.6
*6	31.4	22.7	20.1	22.4	21.2	-	-
*7	17.2	-	11.5	15.2	13.5	-	-
*11	-	-	-	-	-	44.4	19.4
*12	-	-	0.8	-	0.5	-	-
*13	-	8.0	0.1	-	0.7	2.3	-

Table 12. Assignment of likely phenotypes based on diplotypes of NAT2 [68, 70]

Likely phenotype	Genotype	Examples of diplotypes
Normal/high activity (rapid acetylator)	2 rapid NAT2 alleles (*4, *11, *12, *13)	*4/*4, *4/*12, *4/*13, etc.
Intermediate activity (intermediate acetylator)	1 rapid NAT2 allele and 1 slow NAT2 allele	*4/*5, *4/*6, *4/*7, etc.
Low activity (slow acetylator)	2 slow NAT2 alleles (*5, *6, *7)	*6/*6, *7/*7, *6/*7, *5/*6, *5/*7, etc.

UGT1A1 유전자와 Irinotecan

1. 권고안

Irinotecan 고용량 요법 시 UGT1A1 유전형검사를 시행하는 것을 권고한다.

2. 권고 근거

UGT1A1 유전형에 따라 irinotecan 투약 시 약물 대사능의 차이로 인해 중증 호중구 감소증과 설사 등 심각한 부작용이 발생할 수 있다. Irinotecan 고용량 요법(>250 mg/m²)을 고려하는 경우 개인별 적정 초기용량 결정과 약물관련 유해 반응 예방을 위해 치료 시작 전 UGT1A1 유전형검사를 시행하는 것을 권고한다[8]. UGT1A1*28 대립유전자에 대한 동형접합 변이형을 가진 경우 부작용 발생 위험도가 증가하므로 irinotecan 투여량 감량을 고려해야 하며, 아시아인에서 상대적으로 흔한 UGT1A1*6 대립유전자도 irinotecan 유발 독성과 관련이 있다[76, 77]. 미국 FDA에서는 irinotecan에 대한 부작용 발생 위험도가 높은 환자의 선별을 위해 UGT1A1 유전형검사를 권고한다. 그러나 이는 치료방침 결정에 보조적으로 사용되어야 하며 임상적 판단과 임상적 경험을 대체할 수는 없다. 또한 간기능, 신장기능, 연령, 병용 약물 등 다른 중요한 사항들을 함께 고려해야 한다. 본 권고는 NACB의 Laboratory Analysis and Application of Pharmacogenetics to Clinical Practice [8]를 기반으로 작성되었으며 DPWG 지침[7]을 참고하였다.

3. Irinotecan 대사와 작용기전

Irinotecan은 전이성 대장암과 기타 고형암의 치료에 사용되는 약물로, 간세포 내에서 carboxylesterase에 의해 활성 대사물질인 7-ethyl-10-hydroxycamptothecin (SN-38)으로 전환되어 암세포 내에서 약물 효과를 나타내게 된다. SN-38은 uridine diphosphate glucuronosyl-transferase (UGT) 1A1 효소에 의해 글루쿠론산화되어 비활성 상태로 담즙으로 배설되며, SN-38 농도의 증가는 irinotecan 관련 부작용을 유발할 수 있다

4. UGT1A1 활성에 따른 irinotecan 부작용

UGT1A1 효소 활성도가 감소되어 있는 경우에는 SN-38가 글루쿠로나이드(glucuronide) 대사물질로 원활히 전환되지 못하여 배설

이 저하되므로 SN-38 활성 대사물질이 증가한다. Irinotecan 치료 중 25-30%의 환자에서 호중구 감소증과 설사 등의 심각한 부작용을 경험하며[78], 효소 활성을 저하시키는 UGT1A1 유전자 변이가 있는 경우 약물 부작용의 위험도가 상승한다.

5. UGT1A1 대립유전자의 빈도

UGT1A1 대립유전자의 빈도는 인종별로 매우 다양하다. Table 13과 같이 아시아인에서는 UGT1A1*28 대립유전자의 빈도가 다른 인종에 비해 낮으며, 다른 인종에서는 거의 없는 UGT1A1*6 대립유전자의 빈도가 상대적으로 높다. 따라서 아시아인인 경우 UGT1A1 유전형검사 시에 UGT1A1*28 뿐만 아니라 UGT1A1*6도 확인하는 것이 바람직하다.

6. UGT1A1 유전형검사 및 해석

UGT1A1*28는 promoter 부위에 7개의 TA 반복 염기가 있는 것으로(NM_000463.2:c.-53_-52TA[7]), 6개의 반복 염기순서를 가지고 있는 야생형에 비해 반복 염기가 추가된 것이다. UGT1A1*6은 엑손 1번 부위의 아미노산 치환을 유발하는 단일염기의 변이다(NM_000463.2:c.211G>A). 두 대립유전자는 모두 UGT1A1 효소의 활성을 저하시키며, 각 표현형 및 유전형에 따른 활성도는 Table 14와 같다. UGT1A1*28 동형접합 변이형은 동형접합 야생형에 비해 호중구 감소증이 발생할 상대위험도가 2.0-7.2배 높았으며, irinotecan 용량이 높을수록 위험도도 더 증가한다고 보고된 바 있다[79].

7. UGT1A1 유전형에 따른 irinotecan 투약 권고

UGT1A1*28 대립유전자에 대한 동형접합 변이형을 가진 환자에서 250 mg/m² 이상 고용량의 irinotecan을 투약하는 경우 한 단계 낮은 용량(예, 125 mg/m²)을 투약하거나[80], 30% 감량 투약하는 것을 권고한다[7].

UGT1A1*28 이형접합 변이형을 갖는 환자에서는 용량 감량이 과소치료(under-treatment)를 유발할 수 있으므로 추천되지 않는다[7]. UGT1A1*6도 UGT1A1 효소의 활성을 저하시키는 변이형이지만, UGT1A1*6을 가진 환자에서의 약물 용량 조절에 대해서는 현재까지는 확립된 권고사항이 없다[81].

Table 13. Frequencies of UGT1A1 alleles (%)

Allele	Asian [128]	Korean [129]	Korean [130]	Korean [131]	Korean [132]	Korean [133]	White [128]	Black [128]
*6	15.7	21.3	18.6	15.5	22.2	19.3	0.7	0.0
*28	9.7	12.7	10.4	10.3	9.5	11.4	38.8	44.6

Table 14. Assignment of likely phenotypes based on diplotypes of UGT1A1

Likely phenotype	Genotype	Examples of diplotypes
Homozygous wild (normal/high activity)	Two functional alleles (*1)	*1/*1
Heterozygote (intermediate activity, intermediate metabolizer)	One functional (*1) and one reduced function allele (*6, *28)	*1/*6, *1/*28
Compound heterozygote [134] (low activity, poor metabolizer)	One reduced function allele (*6) and another reduced function allele (*28)	*6/*28
Homozygous variant (low activity, poor metabolizer)	Two reduced function alleles (*6, *28)	*6/*6, *28/*28

TPMT 유전자와 Thiopurine 계열 약물 (azathioprine, mercaptopurine, thioguanine)

1. 권고안

Thiopurine 계열 약물(azathioprine, mercaptopurine, thioguanine) 치료 시작 전 TPMT 유전형검사를 시행하는 것을 권고한다.

2. 권고 근거

Thiopurine 계열 약물(azathioprine, mercaptopurine, thioguanine) 투약 시 TPMT 유전형 및 표현형에 따라 약물 대사능의 차이로 인해 골수억제가 발생할 수 있으므로 개인별 적정 초기용량 결정에 위해 thiopurine 계열 약물의 치료 시작 전 TPMT 유전형검사를 시행하는 것을 권고한다. 미국 FDA 및 유럽의약청(European Medicines Agency)에서는 TPMT 유전형 또는 표현형에 따라 thiopurine 계열 약물의 용량 조절을 시행할 것을 권고하고 있다.

본 권고는 NIH RPGN 산하 CPIC 지침(2011년 권고안 및 2013년 업데이트)을 기반으로 작성되었으며[23, 82], DPWG 지침[7] 및 NACB의 Laboratory Analysis and Application of Pharmacogenetics to Clinical Practice [8] 등을 참고하였다.

3. Thiopurine 계열 약물 대사와 작용기전

Azathioprine, mercaptopurine, thioguanine의 세 가지 thiopurine 계열 약물이 임상적으로 사용되고 있으며 경구로 투약한다. Azathioprine은 염증성장질환을 포함한 면역질환, mercaptopurine은 면역질환 및 림프계 악성 질환, thioguanine은 골수성 백혈병의 치료에 주로 이용된다. Azathioprine은 mercaptopurine으로 대사되며 mercaptopurine의 대부분은 thiopurine S-methyltransferase (TPMT) 효소에 의해서 비활성형인 methyl-mercaptopurine (methylMP)으로 전환되고, 일부가 여러 대사 단계를 거쳐 면역억제 및 간독성 효과를 나타내는 methyl-thioinosine monophosphate (methylTIMP) 및 활성형인 thioguanine nucleotide (TGN)으로 전환된다[23, 83, 84]. Thiopurine 계열 약물의 대사에 TPMT외에 inosine triphosphate pyrophosphatase 등이 관여하나 현재로서 임상 검사 대상은 아니다.

4. TPMT 유전형과 thiopurine계 약물 부작용

TPMT 활성도는 선천적으로 결정되며, TPMT 활성도가 낮을수록 thiopurine 계열 약물의 사용 시 혈중 TGN 대사물이 증가한다. 두 개의 TPMT 대립유전자의 활성이 모두 저하된 유전형을 가진 경우, 일반적인 용량의 azathioprine 및 mercaptopurine 투여 시 TGN 농도가 높게 유지되므로 생명을 위협하는 심한 골수억제를 보인다(골수억제 위험도 100%). 하나의 TPMT 대립유전자 활성이 저하된 이형접합 변이형인 경우에는 중등도 또는 심한 골수억제를 보인다(위험도 ~30-60%). 두 개의 TPMT 대립유전자의 활성이 모두 정상인 동형접합 야생형인 경우는 TGN이 상대적으로 적게 생성되므로 골수억제의 위험이 낮다[23, 85].

TPMT 활성이 정상보다 낮은 환자에서 thiopurine 계열 약물을 사용하는 경우, 심한 골수억제가 생기지 않더라도 이차종양과 같은 지연 부작용이 생길 수 있다. Thiopurine 계열 약물 외의 다른 약물과 연관된 TPMT 활성 저하에 의한 부작용은 보고된 바 없으며, 반대로 thiopurine계열 약물의 부작용 중 췌장염 및 간독성은 낮은 TPMT 활성과는 무관하다[23].

5. TPMT 대립유전자의 빈도

30여 개의 TPMT 대립유전자가 알려져 있으나 정상 대립유전자에 비해 활성이 저하되는 대립유전자는 대표적인 몇 개가 대부분을 차지하고 있으므로, 흔한 대립유전자만 우선적으로 선택하여 TPMT 유전형검사를 시행할 수 있다[86]. 각 대립유전자의 빈도는 Table 15에 정리하였다. 한국인에서 발견되는 변이형으로는 *3 빈도가 가장 높고(0.8-2.5%), 이외 드물게 *6, *16, *32, *38이 보고된 바 있다[87].

6. TPMT 검사 및 해석

TPMT 활성을 예측하기 위한 검사로는 말초혈액에서 DNA를 추출하여 TPMT 유전자 변이를 확인하는 유전형검사 이외에도 말초혈액 적혈구에서 TPMT 효소의 활성을 측정하는 표현형검사가 있다. 유전형검사는 검사의 시기나 외부적 요인의 영향없이 비교적 쉽게 시행할 수 있다는 장점이 있다. 그러나, 알려지지 않은 또는 해당분석법에서 검출할 수 없는 활성 저하 대립유전자가 있거나 병

Table 15. Frequencies of TPMT alleles (%)

Allele	Asian [82]	Korean [40]	Korean [41]	Korean [42]	Korean [43]	Korean [44]	Korean [45]	Korean [87]	Caucasian [82]
*1	98.35	98.88	97.51	98.95	98.78	96.19	96.00	96.44	95.73
*2	0	0	0	0	0	0	1.00	0	0.19
*3A	0.01	0	0	0	0	0	0.50	0	3.56
*3B	0	0	0	0	0	0	0	0	0.05
*3C	1.57	0.88	1.75	1.05	1.22	2.54	2.50	1.44	0.42
*6	0.07	0.25	0.73	-	-	1.27	-	0.17	-

Table 16. Assignment of likely thiopurine S-methyltransferase phenotypes based on genotypes [23]

Likely phenotype	Genotypes	Examples of diplotypes
Homozygous wild-type or normal high activity (constitutes ~86-97% of patients)	An individual carrying two or more functional (*1) alleles	*1/*1
Heterozygote or intermediate activity (~3-14% of patients)	An individual carrying one functional allele (*1) plus one nonfunctional allele (*2, *3A, *3B, *3C, or *4)	*1/*2, *1/*3A, *1/*3B, *1/*3C, *1/*4
Homozygous variant, mutant, low, or deficient activity (~1 in 178 to 1 in 3,736 patients)	An individual carrying two nonfunctional alleles (*2, *3A, *3B, *3C, *3A/*3A, *2/*3A, *3C/*3A, *3C/*4, *3C/*2, *3A/*4 or *4)	

용약제 등 비유전적 요인에 의해 효소활성도가 영향을 받는 경우에는 유전형검사에서 변이가 발견되지 않더라도 TPMT 활성 저하 및 골수억제의 부작용이 발생할 수 있다[83, 88]. 각 표현형 및 유전형에 따른 TPMT 활성 및 부작용의 위험은 Table 16에 정리하였다.

7. TPMT 유전형에 따른 thiopurine 계 약물 투약 권고

TPMT 유전형 및 표현형에 따라 적절하게 약물 용량을 조절하는 경우 약물의 항암 효과 및 면역억제 효과를 유지하면서 부작용을 감소시킬 수 있으며, 급성 림프구성 백혈병에서도 재발 위험의 증가 없이 독성을 감소시킬 수 있다. TPMT 변이유전형을 갖는 환자 수는 적지만, 골수억제를 일으키는 다른 약제와 thiopurine 계열 약물을 병용 투약하는 경우가 많고, 특히 동형접합 변이형에서는 일반적인 시작 용량으로 단기간 투약하는 경우에도 사망 또는 골수억제 등 심한 부작용을 보일 수 있어, 초기 용량을 결정하기 위해서 thiopurine계열 약물의 투약 전 TPMT 유전형검사를 시행하는 것이 권장된다.

단, TPMT 이형접합 변이형에서는 일반적인 용량으로 투약하는 경우 환자 중 30-60%에서만 골수억제를 보이므로, 모든 환자에게 감량 투약하면 부작용을 보이지 않을 나머지 환자는 내약용량 (tolerable dose)보다 낮은 용량을 투여받게 된다. 따라서, 항정상태에 도달할 때까지 과소 투약 기간을 최소화하기 위해 환자 상태, 병용 약제, 부작용 발생 여부 및 질병 진행 과정을 모니터링하여 용량을 조절해야 한다. 말초혈액 적혈구에서 thiopurine 대사물인 TGN과 methylMP를 측정하여 치료적 약물 모니터링(therapeutic drug monitoring, TDM)을 시행할 수 있으며, 이는 복약순응도와 병용약제 영향 등을 평가하고 백혈구 감소 등의 원인이 thiopurine 계열 약물의 투약에 의한 것인지를 판단하는 데도 도움이 될 수 있다[23, 89].

EGFR 유전자와 비소세포폐암

1. 권고안

비소세포폐암 환자 중 epidermal growth factor receptor (EGFR) 표적치료제인 TKI 사용의 대상이 되는 환자를 선별하기 위하여 EGFR 유전자검사를 시행하는 것을 권고한다.

2. 권고 근거

유럽의약청에서는 TKI, 특히 gefitinib 사용시에는 EGFR 유전자 검사를 반드시 시행하도록 규정하고 있다. 국내 폐암 진료 지침에서는 비소세포암에서 EGFR 유전자 돌연변이가 있는 경우 gefitinib 혹은 erlotinib을 1차 항암치료제로 처방하며, 돌연변이가 없는 경우 백금(platinum)제제를 근간으로 하는 항암화학치료를 권고하고 있다. 식품의약품안전처의 gefitinib (Iressa) 사용 주의사항에서는 환자의 EGFR 변이 상태 평가 시 위음성 또는 위양성 판정을 피하기 위하여 적절히 검증되고 확립된 방법을 선택하는 것이 중요하다고 기술하고 있다.

본 권고는 College of American Pathologists/International Association for the Study of Lung Cancer/Association for Molecular Pathology (CAP/IASLC/AMP)의 Molecular Testing 지침[90]을 기반으로 작성되었으며, 이외 National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 지침[91]을 참고하였다.

3. 임상적의의 및 유전자변이 빈도[90, 91]

EGFR 유전자의 엑손 18-21번 부위에 활성화 돌연변이가 있는 비소세포폐암 환자는 TKI에 치료 효과를 보이며 평균 수명이 연장된다. 엑손19번(아미노산 729-761)에 위치하는 틀내 결손(in-frame deletion) 및 엑손21번에 위치하는 L858R가 약제 감수성을 보이는 가장 흔한 변이로 전체의 약 90%를 차지한다. 그러나 초기 TKI 치료에 반응을 보이는 환자 중 상당수는 치료 도중 약제 내성이 생기는데, 엑손 20번에 위치하는 T790M 변이가 내성 획득과 관련이 있다. T790M 변이는 대부분 치료 전에는 발견되지 않지만 드물게 가족성 폐암의 경우에는 배선 돌연변이로도 발견될 수 있다.

EGFR 변이는 동양인에서 약 30-40%의 빈도로 나타나 서양인의 10-15%에 비해 높으며 그 외 비흡연자, 여성에서 빈도가 높다. 그러나 흡연 여부, 성별, 인종 등의 임상 정보에 따라 EGFR 검사를 선택적으로 시행하는 것은 바람직하지 않으며, 대상이 되는 모든 환자에서 시행할 것을 권고한다.

4. EGFR 유전자검사 및 해석

파라핀 포매, 신선한 상태, 냉동, 알코올로 고정된 조직 또는 세포진단용 체액 검체를 사용하여 검사를 시행할 수 있다. 최소한

Table 17. Drug sensitivity according to genetic variations in *EGFR*

Major genetic variation	Nomenclature	Phenotype
G719S (exon 18)	NM_005228.3:c.2155G < A, NP_005219.2:p.Gly719Ser	TKI sensitivity
G719C (exon 18)	NM_005228.3:c.2155G < T, NP_005219.2:p.Gly719Cys	TKI sensitivity
G719A (exon 18)	NM_005228.3:c.2155G < C, NP_005219.2:p.Gly719Ala	TKI sensitivity
In-frame deletions (exon 19)	NM_005228.3:c.2235_2249del15, NP_005219.2:p.Glu746_Ala750del	TKI sensitivity
	NM_005228.3:c.2236_2250del15, NP_005219.2:p.Glu746_Ala750del	TKI sensitivity
	NM_005228.3:c.2239_2248delinsC, NP_005219.2:p.Leu747_Ala750delinsPro	TKI sensitivity
	NM_005228.3:c.2240_2257del18, NP_005219.2:p.Leu747_Pro753delinsSer	TKI sensitivity
T790M (exon 20)	NM_005228.3:c.2369C > T, NP_005219.2:p.Thr790Met	TKI resistance
L858R (exon 21)	NM_005228.3:c.2573T > G, NP_005219.2:p.Leu858Arg	TKI sensitivity
L861Q (exon 21)	NM_005228.3:c.2582T > A, NP_005219.2:p.Leu861Gln	TKI sensitivity

50%의 중앙 세포를 검출할 수 있는 분자유전학적 검사법을 사용하여 하며, 적어도 10%의 중앙 세포를 검출할 수 있는 검사법을 사용할 것을 강력히 권고한다. 약제 내성과 관련된 T790M을 검출하기 위해서는 5% 정도의 중앙 세포도 검출할 수 있는 높은 분석 민감도를 가진 검사법을 사용해야 하며, 폐암에서 1% 이상의 빈도를 보이는 것으로 보고된 모든 유전자변이를 검출할 수 있어야 한다. TKI 대상을 선별하기 위한 목적으로 검사하는 경우 면역조직화학염색법(Immunohistochemistry, IHC)은 추천되지 않는다.

Table 17에 정리된 *EGFR* 돌연변이별 TKI 표현형을 기준으로 검출된 돌연변이가 활성 돌연변이인지 내성 돌연변이인지 해석한다.

ERBB2 (HER2) 유전자와 유방암

1. 권고안

1) 유방암 환자에서 진단, 재발 및 전이 시 erb-b2 receptor tyrosine kinase 2 (ERBB2, HER2) 표적치료제 적용 여부 결정을 위해, 동소교잡반응검사(in situ hybridization, ISH)를 이용하여 HER2 유전자 증폭을 확인하거나 IHC를 통해 *HER2* 단백질 과발현을 확인할 것을 권고한다. 2) *HER2* 유전형에 따라 HER2 표적치료제 적용 여부를 결정할 것을 권고한다.

2. 권고 근거

유방암의 15-20%에서 HER2 과발현이 관찰되며 HER2 과발현 양성인 경우에만 HER2 수용체 차단제 치료에 반응하므로, HER2 과발현 여부는 HER2 표적치료에 대한 치료반응 예측 지표로 알려져 있다. 따라서, 유방암 환자에서 진단, 재발 및 전이 시 HER2 수용체 차단제 치료 전, 그 적용 여부를 결정하기 위해 *HER2* 유전자 증폭 또는 HER2 과발현 검사의 시행을 권고하며, 검사 양성인 환자만 HER2 표적치료의 대상이 될 수 있다. 미국 FDA 및 유럽의약청에서는 표적치료 대상자 선별을 위해 HER2 검사를 반드시 시행하도록 권고하고 있다.

본 권고는 American Society of Clinical Oncology (ASCO)/CAP Clinical Practice 지침[92, 93]을 기반으로 작성되었으며, 이외 NCCN 지침[94], Spanish Society of Pathology (SEAP) and Spanish Society of Medical oncology (SEOM) 지침[95] 및 United Kingdom (UK) Recommendation [96] 등을 참고하였다.

3. 임상적의의 및 유전자변이 빈도

ERBB2 유전자는 티로신키나아제(tyrosine kinase) 수용체의 표피성장인자 수용체 군(epidermal growth factor receptor family)에 속하는 단백질을 코딩하는 유전자로서, *HER2*, *NEU*, *NGL*, *TKRI*, *Her-2*, *c-erb B2*, *Her-2/new* 등으로 불리기도 한다.

HER2 유전자 증폭은 HER2 과발현의 주요 기전으로서, *HER2* 유전자 증폭이 있는 중앙에서는 티로신키나아제 활성을 가진 185 kDa 당단백 농도가 비정상적으로 상승된다. HER2 과발현은 유방암 환자의 임상 예후와 관련이 있어, HER2 표적치료 여부를 결정하는 강력한 예측 인자이다.

약 15-20%의 유방암에서 *HER2* 유전자 증폭에 의한 단백질의 과발현이 관찰되며, 이들 중앙은 trastuzumab (Herceptin), lapatinib, pertuzumab, trastuzumab emtansine (KADCYLA)과 같은 HER2 표적치료제 투여의 적응증이 된다. 따라서, 모든 침습성(초기 또는 재발) 유방암 환자에 대해 HER2 검사를 통상적으로 시행할 것을 권고하며, 검사결과 양성인 경우에만 HER2 표적치료를 적용하도록 한다.

4. HER2 검사 및 해석

HER2 검사는 원발성, 재발성 암 또는 전이 부위의 암 조직 검체를 대상으로 하며 적출 수술 또는 침생검을 통해 얻을 수 있다. 포르말린 고정 검체를 사용하되, 조직 획득 후 고정까지 걸리는 시간을 가능한 최소화하고(1시간 이내), 검체는 6-72시간 동안 중성완충 포르말린에서 고정시켜야 한다. 검사 6주 이전에 절단된 조직 절편은 HER2 검사에 사용하지 않는다. 이상의 조건이 충족되지

않거나, 정도관리물질이 부적절한 결과를 보인 경우는 검체 거절 및 재검 판정한다. 특히 ISH검사에서는 침습성 압의 적어도 2개 부위 이상이 관찰 가능해야 하며, 25% 이상에서 신호가 약해 점수산정이 불가능하거나, 세포질에서 10% 이상의 신호가 관찰되는 경우, 핵 분리능(nuclear resolution) 저하 및 자가형광이 강한 경우에는 검체 거절 및 재검 대상이 된다.

HER2 검사법으로는 크게 2가지 유형, 즉, 단백 발현을 확인하는 IHC와 유전자 발현을 확인하는 ISH가 있다. ISH에는 형광동소교잡반응검사(fluorescent in situ hybridization, FISH) 또는 실버동소교잡반응검사(silver in situ hybridization, SISH) 등이 포함된다. 이외에도 마이크로어레이 기법을 이용한 DNA발현, messenger RNA reverse transcription polymerase chain reaction (mRNA-RT PCR) 등 새로운 기법들이 소개되고 있으나, 아직까지 HER2 유전자 발현 확인을 위한 임상검사로 인정되기에는 증거가 불충분하다.

HER2 검사 결과는 양성(positive), 불분명(equivocal), 음성(negative), 미결정(indeterminate)으로 보고한다. HER2 양성은 인접해 있는 균질한 암세포가 10% 이상인 중앙 부위를 관찰하여, IHC에서 단백 과발현이 있거나, ISH에서 유전자 증폭(20개 이상의 세포 계수에 근거한 HER2 copy 또는 HER2/CEP17 비율)이 확인된 경우로 정의한다.

HER2 유전자 증폭 검사 결과 양성 또는 IHC 검사 결과 HER2 단백 과발현 양성인 환자는 HER2 표적치료제를 사용할 수 있다. 만약 일차 검사에서 불분명한 결과를 얻은 경우에는, 동일 검체에 대해 대체검사법(IHC 또는 ISH)으로 확인하거나 새로운 검체로 검사해야 한다. 어떤 검사법이든 조직병리학적 소견에서 불일치가 존재할 경우에는 추가적인 HER2검사 시행을 고려하고 이에 대한 의사결정 과정과 결과를 보고서에 기재해야 한다.

KRAS 유전자와 전이성 결장직장암

1. 권고안

전이성 결장직장암 환자에서 anti-epidermal growth factor receptor (EGFR) 제제 (cetuximab 및 panitumumab)의 치료 효과 예측을 위하여 투약 전 KRAS 유전자검사를 시행하는 것을 권고한다.

2. 권고 근거

약 40%의 결장직장암에서 KRAS 유전자 코딩부위 엑손 2번의 코돈(codon) 12, 13에서 돌연변이가 발견된다. 이들 돌연변이가 있으면 EGFR을 표적으로 하는 치료에 대한 반응이 없을 것으로 예측할 수 있다. 따라서, 진단 시 암 4기인 모든 전이성 결장직장암 환자의 암 조직(원발암 조직 또는 전이암 조직)에서 KRAS 유전자검사를 하는 것을 강력히 권고한다. 미국 FDA는 KRAS 유전자 돌연

변이가 있는 결장직장암 환자에서 cetuximab 및 panitumumab 사용을 추천하지 않는다.

본 권고는 NCCN 지침[91]을 기반으로 작성되었으며, 이외 ASCO Provisional Clinical Opinion [97], European Society for Medical Oncology (ESMO) Clinical Practice 지침[98], 2010 European Science Foundation-University of Barcelona (ESF-UB) Conference on Pharmacogenetics and Pharmacogenomics [99], Italy Recommendation [100] 및 SEAP and SEOM 지침[101]을 참고하였다.

3. 임상적의의 및 유전자변이 빈도

세 종류의 RAS gene family (HRAS, NRAS, KRAS) 중 KRAS 돌연변이가 결장직장암에서 가장 많이 발견된다. 정상적으로, KRAS 유전자는 RAS 단백질 세트를 코딩하며 막 수용체의 활성화로 인해 생성된 신호를 전달한다. 불활성화 상태의 RAS 단백질은 guanosine diphosphate (GDP)에 묶여 있는데, 자극을 받으면 guanine nucleotide exchange factor가 활성화된 guanosine triphosphate complex (GTP)-RAS 형성을 촉진한다. 정상적으로 RAS 단백질에 내재된 GTPase는 GTP를 GDP로 가수분해 하여 불활성을 유지하지만, KRAS 유전자에 돌연변이가 있을 경우에는, GTPase 활성이 막혀 RAS 단백질이 지속적으로 활성화된다. 대부분의 돌연변이는 코돈 12, 13에서 생기며, 드물게 코돈 61에서 생기기도 한다.

KRAS 검사는 선호하는 치료요법(regimen)의 선정을 위한 것보다는, 초기단계에 신속하게 KRAS 상태를 확인함으로써 적절한 치료계획(treatment continuum)을 수립하기 위함이다. 결장직장암 1-3기 환자에서는 anti-EGFR 제제가 치료에 사용되지 않으므로, KRAS 유전자검사도 이들 환자군에서는 추천되지 않는다. KRAS 야생형 전이성 결장직장암 환자는 항암치료에 항-EGFR 항체를 추가하는 것이 항암제 단독치료에 비해 전체반응률(overall response rate)이 높고 전체생존기간(overall survival)이 길다고 알려져 있다 [101].

코돈 13 돌연변이(p.G13D)가 치료 무반응을 예측할 수는 없다는 일부 주장도 있으나[102, 103], 아직 가설 단계의 주장으로 전향적 연구가 더 필요하다. 따라서 현재는 p.G13D 돌연변이를 가진 환자에서 anti-EGFR 제제를 사용하는 것은 통상진료로 받아들여지지 않는다. 또한 KRAS 야생형인 경우에도 anti-EGFR 제제에 효과가 없는 경우가 있으므로, KRAS 이후 경로에서 cetuximab 또는 panitumumab에 대한 적절한 추가적 생물표지자가 있는지 연구되고 있다.

결장직장암 환자에서 KRAS 코돈12 및 13의 변이 빈도는 39.3%이며 가장 흔한 변이는 코돈12의 p.G21D (36%)와 코돈 12의 p.G12V (21.8%)이다(Table 18) [104]. 인종에 따른 KRAS 변이 빈도는 아직까지 확립된 연구결과가 없다.

Table 18. Number and type of mutations, affected codons, and corresponding altered amino acids in exon 2, codons 12 and 13 of the *KRAS* gene, analyzed separately for specimens derived from primary tumors and metastases [104]

Codon	Type of point mutation	Frequency of mutations in primary tumors (n=879) (% of all tumors)	Frequency of mutations in metastases (n=139) (% of all tumors)
12	c.35G>A (p.G12D)	123 (14.0%)	21 (15.1%)
	c.35G>T (p.G12V)	78 (8.9%)	9 (6.5%)
	c.34G>T (p.G12C)	29 (3.3%)	3 (2.2%)
	c.34G>A (p.G12S)	21 (2.4%)	5 (3.6%)
	c.35G>C (p.G12A)	21 (2.4%)	3 (2.2%)
	c.34G>C (p.G12R)	4 (0.5%)	1 (0.7%)
	c.34G>A, c.35G4T (p.G12I)	1 (0.1%)	Not reported
	c.34G>T, c.35G4T (p.G12F)	1 (0.1%)	1 (0.7%)
13	c.38G>A (p.G13D)	68 (7.7%)	Not reported
	c.37G>T (p.G13C)	2 (0.2%)	7 (5.0%)
	c.37G>C (p.G13R)	1 (0.1%)	1 (0.7%)
Wild type		530 (60.3%)	88 (63.3%)

4. KRAS 유전자검사 및 해석

KRAS 돌연변이 검사는 수술에서 얻은 검체(원발성 또는전이성대장암 조직), 내시경적 조직검사 검체 또는 세침흡인액으로 시행하며, 동결조직 또는 파라핀 포매 조직으로도 가능하다. *KRAS* 유전자검사에 필요한 검체 내 종양세포 비율에 대해서는 아직 정립된 기준은 없지만, 검사기술이 발전함에 따라 필요로 하는 종양세포 비율은 낮아지고 있다. 5µm 사이즈로 최소 6-10개 조각을 사용하는 것이 좋고 가능하면 종양세포 비율이 높은 검체를 이용하는 것이 바람직하다.

KRAS 돌연변이는 결장직장암 형성과정 중 초기단계에 발생하므로 원발암 조직과 전이암 조직에서 돌연변이 상태에 큰 차이가 없다. 따라서 *KRAS* 유전자검사는 보관되어 있는 원발암 조직 또는 전이암 조직 모두로 가능하다. 원발암 조직 또는 전이암 조직 모두가 없는 경우가 아니라면 *KRAS* 유전자검사만을 위해 조직 생검을 해서는 안 된다.

KRAS 유전자 분석에는 여러 가지 검사법이 있고 각각 장단점이 있으므로 *KRAS* 돌연변이검사를 위한 특정 검사법을 추천하지는 않는다. 직접염기순서검사는 검사한 부위에 존재하는 모든 돌연변이를 발견해 낼 수 있다. 이 방법은 특이도는 높지만 민감도가 낮으므로(민감도, 약 10-25%), 돌연변이를 가진 DNA가 많은 양 필요하다(최소 50%의 종양세포). 파이로시퀀싱(pyrosequencing)은 전체 DNA 중 5-10%가 돌연변이를 가지면 검출해 낼 수 있다. 실시간 정량PCR은 목표로 하는 특정 돌연변이만 검출할 수 있으며 기술(Taq-Man 또는Scorpions ARMS 등)에 따라 민감도는 1-10%이다. PCR에 종양증폭기술을 접목할 경우 민감도를 0.1% 이하까지 높일 수 있다.

KRAS 유전자 검사에서 돌연변이가 발견되면 cetuximab과 panitumumab에 무반응군으로, 돌연변이가 없으면 반응군으로 판정한다[99].

요 약

약물유전학은 빠르게 발전하는 분야이며 임상진료에 활용할 수 있는 검사항목도 꾸준히 증가하고 있으나, 개개의 약물유전검사를 활용함에 있어 적절한 처방과 결과 해석 여부에 따라 임상적 유용성이 달라질 수 있으므로, 현재까지 밝혀진 약물유전학적 지식을 근거로 실제 임상진료에 활용할 수 있는 권고안의 제시가 요구되어 왔다. 본 지침은 건강보험 요양급여로 인정받는 진료 목적의 임상 약물유전검사에 대하여 전문가들이 문헌을 검토하고 의견을 모아 작성하였다. 또한 임상진료에서 활용 가능한 검사들을 소개하고, 검사의 적용 기준과 결과 해석 및 보고 방법, 임상검사실에서 검사법의 도입과 수행에 관련된 기술적, 윤리적, 제도적 이슈들을 살펴봄으로써 약물유전검사의 임상적 유용성 향상에 기여하고자 한다. 특히, 본 권고안에서는 *CYP2C9* 및 *VKORC1*과 warfarin, *CYP2C19*과 clopidogrel, *CYP2D6*와 삼환계 항우울제, codeine, tamoxifen, atomoxetine, *NAT2*와 isoniazid, *UGT1A1*과 irinotecan, *TPMT*와 thiopurine 계열 약물, *EGFR*과 tyrosine kinase 억제제, *ERBB2 (HER2)*와 erb-b2 receptor tyrosine kinase 2 (HER2) 표적치료제, *KRAS*와 anti-epidermal growth factor receptor (EGFR) 제제에 대해서 중점적으로 다루었다.

REFERENCES

- Higashi MK, Veenstra DL, Kondo LM, Wittkowsky AK, Srinouanprachanh SL, Farin FM, et al. Association between CYP2C9 genetic variants and anticoagulation-related outcomes during warfarin therapy. *JAMA* 2002;287:1690-8.
- Jacobs LG. Warfarin pharmacology, clinical management, and evaluation of hemorrhagic risk for the elderly. *Clin Geriatr Med* 2006;22:17-32.
- Rieder MJ, Reiner AP, Gage BF, Nickerson DA, Eby CS, McLeod HL, et al. Effect of VKORC1 haplotypes on transcriptional regulation and warfarin dose. *N Engl J Med* 2005;352:2285-93.
- Shehab N, Sperling LS, Kegler SR, Budnitz DS. National estimates of emergency department visits for hemorrhage-related adverse events from clopidogrel plus aspirin and from warfarin. *Arch Intern Med* 2010;170:1926-33.
- FDA. Food and Drug Administration. New labeling information for warfarin (marketed as Coumadin) <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm152972.htm>.
- Johnson JA, Gong L, Whirl-Carrillo M, Gage BF, Scott SA, Stein CM,

- et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines for CYP2C9 and VKORC1 genotypes and warfarin dosing. *Clin Pharmacol Ther* 2011;90:625-9.
7. Swen JJ, Nijenhuis M, de Boer A, Grandia L, Maitland-van der Zee AH, Mulder H, et al. Pharmacogenetics: from bench to byte--an update of guidelines. *Clin Pharmacol Ther* 2011;89:662-73.
 8. Roland Valdes Jr, Payne DA, Linder MW. Laboratory analysis and application of pharmacogenetics to clinical practice. Laboratory medicine practice guideline. In: The national academy of clinical biochemistry, 2010.
 9. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:160S-198S.
 10. Rost S, Fregin A, Ivaskevicius V, Conzelmann E, Hortnagel K, Pelz HJ, et al. Mutations in VKORC1 cause warfarin resistance and multiple coagulation factor deficiency type 2. *Nature* 2004;427:537-41.
 11. Sim SC. The Human Cytochrome P450 (CYP) Allele Nomenclature Database www.cypalleles.ki.se
 12. Lee CR, Goldstein JA, Pieper JA. Cytochrome P450 2C9 polymorphisms: a comprehensive review of the in-vitro and human data. *Pharmacogenetics* 2002;12:251-63.
 13. Limdi NA, Wadelius M, Cavallari L, Eriksson N, Crawford DC, Lee MT, et al. Warfarin pharmacogenetics: a single VKORC1 polymorphism is predictive of dose across 3 racial groups. *Blood* 2010;115:3827-34.
 14. Aithal GP, Day CP, Kesteven PJ, Daly AK. Association of polymorphisms in the cytochrome P450 CYP2C9 with warfarin dose requirement and risk of bleeding complications. *Lancet* 1999;353:717-9.
 15. Limdi NA, McGwin G, Goldstein JA, Beasley TM, Arnett DK, Adler BK, et al. Influence of CYP2C9 and VKORC1 1173C/T genotype on the risk of hemorrhagic complications in African-American and European-American patients on warfarin. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 83:312-21.
 16. Lindh JD, Holm L, Andersson ML, Rane A. Influence of CYP2C9 genotype on warfarin dose requirements--a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 2009;65:365-75.
 17. Ross KA, Bigham AW, Edwards M, Gozdzik A, Suarez-Kurtz G, Parra EJ. Worldwide allele frequency distribution of four polymorphisms associated with warfarin dose requirements. *J Hum Genet* 2010;55: 582-9.
 18. Wajih N, Hutson SM, Owen J, Wallin R. Increased production of functional recombinant human clotting factor IX by baby hamster kidney cells engineered to overexpress VKORC1, the vitamin K 2,3-epoxide-reducing enzyme of the vitamin K cycle. *J Biol Chem* 2005;280:31603-7.
 19. Yuan HY, Chen JJ, Lee MT, Wung JC, Chen YF, Charng MJ, et al. A novel functional VKORC1 promoter polymorphism is associated with inter-individual and inter-ethnic differences in warfarin sensitivity. *Hum Mol Genet* 2005;14:1745-51.
 20. Wadelius M, Chen LY, Downes K, Ghori J, Hunt S, Eriksson N, et al. Common VKORC1 and GGCC polymorphisms associated with warfarin dose. *Pharmacogenomics J* 2005;5:262-70.
 21. Gage BF, Eby C, Johnson JA, Deych E, Rieder MJ, Ridker PM, et al. Use of pharmacogenetic and clinical factors to predict the therapeutic dose of warfarin. *Clin Pharmacol Ther* 2008;84:326-31.
 22. Klein TE, Altman RB, Eriksson N, Gage BF, Kimmel SE, Lee MT, et al. Estimation of the warfarin dose with clinical and pharmacogenetic data. *N Engl J Med* 2009;360:753-64.
 23. Relling MV and Klein TE. CPIC: Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium of the Pharmacogenomics Research Network. *Clin Pharmacol Ther* 2011;89:464-7.
 24. Nunnelee JD. Review of an Article: The international Warfarin Pharmacogenetics Consortium (2009). Estimation of the warfarin dose with clinical and pharmacogenetic data. *NEJM* 360 (8): 753-64. *J Vasc Nurs* 2009;27:109.
 25. Nowak-Gottl U, Dietrich K, Schaffranek D, Eldin NS, Yasui Y, Geisen C, et al. In pediatric patients, age has more impact on dosing of vitamin K antagonists than VKORC1 or CYP2C9 genotypes. *Blood* 2010; 116:6101-5.
 26. Lenzini P, Wadelius M, Kimmel S, Anderson JL, Jorgensen AL, Pirmohamed M, et al. Integration of genetic, clinical, and INR data to refine warfarin dosing. *Clin Pharmacol Ther* 2010;87:572-8.
 27. Lombardi R, Chantarangkul V, Cattaneo M, Tripodi A. Measurement of warfarin in plasma by high performance liquid chromatography (HPLC) and its correlation with the international normalized ratio. *Thromb Res* 2003;111:281-4.
 28. Harrington DJ, Gorska R, Wheeler R, Davidson S, Murden S, Morse C, et al. Pharmacodynamic resistance to warfarin is associated with nucleotide substitutions in VKORC1. *J Thromb Haemost* 2008;6:1663-70.
 29. Lee K, Woo HI, Bang OY, On YK, Kim JS, Lee SY. How to use warfarin assays in patient management: analysis of 437 warfarin measurements in a clinical setting. *Clin Pharmacokinet* 2015;54:517-25.
 30. Scott SA, Sangkuhl K, Stein CM, Hulot JS, Mega JL, Roden DM, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines

- for CYP2C19 genotype and clopidogrel therapy: 2013 update. *Clin Pharmacol Ther* 2013;94:317-23.
31. Scott SA, Sangkuhl K, Gardner EE, Stein CM, Hulot JS, Johnson JA, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for cytochrome P450-2C19 (CYP2C19) genotype and clopidogrel therapy. *Clin Pharmacol Ther* 2011;90:328-32.
 32. Mega JL, Simon T, Collet JP, Anderson JL, Antman EM, Bliden K, et al. Reduced-function CYP2C19 genotype and risk of adverse clinical outcomes among patients treated with clopidogrel predominantly for PCI: a meta-analysis. *JAMA* 2010;304:1821-30.
 33. Harmsze A, van Werkum JW, Bouman HJ, Ruven HJ, Breet NJ, Ten Berg JM, et al. Besides CYP2C19*2, the variant allele CYP2C9*3 is associated with higher on-clopidogrel platelet reactivity in patients on dual antiplatelet therapy undergoing elective coronary stent implantation. *Pharmacogenet Genomics* 2010;20:18-25.
 34. Hwang SJ, Jeong YH, Kim IS, Koh JS, Kang MK, Park Y, et al. The cytochrome 2C19*2 and *3 alleles attenuate response to clopidogrel similarly in East Asian patients undergoing elective percutaneous coronary intervention. *Thromb Res* 2011;127:23-8.
 35. Xie X, Ma YT, Yang YN, Li XM, Ma X, Fu ZY, et al. CYP2C19 phenotype, stent thrombosis, myocardial infarction, and mortality in patients with coronary stent placement in a Chinese population. *PLoS One* 2013;8:e59344.
 36. Jeong YH, Tantry US, Kim IS, Koh JS, Kwon TJ, Park Y, et al. Effect of CYP2C19*2 and *3 loss-of-function alleles on platelet reactivity and adverse clinical events in East Asian acute myocardial infarction survivors treated with clopidogrel and aspirin. *Circ Cardiovasc Interv* 2011;4:585-94.
 37. Park KJ, Chung HS, Kim SR, Kim HJ, Han JY, Lee SY. Clinical, pharmacokinetic, and pharmacogenetic determinants of clopidogrel resistance in Korean patients with acute coronary syndrome. *Korean J Lab Med* 2011;31:91-4.
 38. Lee JM, Park S, Shin DJ, Choi D, Shim CY, Ko YG, et al. Relation of genetic polymorphisms in the cytochrome P450 gene with clopidogrel resistance after drug-eluting stent implantation in Koreans. *Am J Cardiol* 2009;104:46-51.
 39. Depta JP and Bhatt DL. Antiplatelet therapy and proton pump inhibition: cause for concern? *Curr Opin Cardiol* 2012;27:642-50.
 40. Lee SS, Kim WY, Jang YJ, Shin JG. Duplex pyrosequencing of the TPMT*3C and TPMT*6 alleles in Korean and Vietnamese populations. *Clin Chim Acta* 2008;398:82-5.
 41. Jun JB, Cho DY, Kang C, Bae SC. Thiopurine S-methyltransferase polymorphisms and the relationship between the mutant alleles and the adverse effects in systemic lupus erythematosus patients taking azathioprine. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23:873-6.
 42. Cheon JH, Kim JH, Kim BY, Kim SW, Hong SY, Eun CS, et al. Allele frequency of thiopurine methyltransferase and inosine triphosphate pyrophosphatase gene polymorphisms in Korean patients with inflammatory bowel diseases. *Hepatogastroenterology* 2009;56:421-3.
 43. Kim JH, Cheon JH, Hong SS, Eun CS, Byeon JS, Hong SY, et al. Influences of thiopurine methyltransferase genotype and activity on thiopurine-induced leukopenia in Korean patients with inflammatory bowel disease: a retrospective cohort study. *J Clin Gastroenterol* 2010;44:e242-8.
 44. Schaeffeler E, Zanger UM, Eichelbaum M, Asante-Poku S, Shin JG, Schwab M. Highly multiplexed genotyping of thiopurine s-methyltransferase variants using MALD-TOF mass spectrometry: reliable genotyping in different ethnic groups. *Clin Chem* 2008;54:1637-47.
 45. Kim H, Kang HJ, Kim HJ, Jang MK, Kim NH, Oh Y, et al. Pharmacogenetic analysis of pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia: a possible association between survival rate and ITPA polymorphism. *PLoS One* 2012;7:e45558.
 46. Lee JH, Jung HY, Choi KD, Song HJ, Lee GH, Kim JH. The Influence of CYP2C19 Polymorphism on Eradication of *Helicobacter pylori*: A Prospective Randomized Study of Lansoprazole and Rabeprazole. *Gut Liver* 2010;4:201-6.
 47. Kim KA, Song WK, Kim KR, Park JY. Assessment of CYP2C19 genetic polymorphisms in a Korean population using a simultaneous multiplex pyrosequencing method to simultaneously detect the CYP2C19*2, CYP2C19*3, and CYP2C19*17 alleles. *J Clin Pharm Ther* 2010;35:697-703.
 48. Xie X, Ma YT, Yang YN, Li XM, Zheng YY, Ma X, et al. Personalized antiplatelet therapy according to CYP2C19 genotype after percutaneous coronary intervention: a randomized control trial. *Int J Cardiol* 2013;168:3736-40.
 49. Hicks JK, Swen JJ, Thorn CF, Sangkuhl K, Kharasch ED, Ellingrod VL, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guideline for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of tricyclic antidepressants. *Clin Pharmacol Ther* 2013;93:402-8.
 50. Crews KR, Gaedigk A, Dunnenberger HM, Leeder JS, Klein TE, Caudle KE, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for cytochrome P450 2D6 genotype and codeine therapy: 2014 update. *Clin Pharmacol Ther* 2014;95:376-82.
 51. Crews KR, Gaedigk A, Dunnenberger HM, Klein TE, Shen DD, Cal-

- laghan JT, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guidelines for codeine therapy in the context of cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) genotype. *Clin Pharmacol Ther* 2012;91:321-6.
52. Park HS, Choi JY, Lee MJ, Park S, Yeo CW, Lee SS, et al. Association between genetic polymorphisms of CYP2D6 and outcomes in breast cancer patients with tamoxifen treatment. *J Korean Med Sci* 2011;26:1007-13.
53. Kim J, Lee SY, Lee KA. Copy number variation and gene rearrangements in CYP2D6 genotyping using multiplex ligation-dependent probe amplification in Koreans. *Pharmacogenomics* 2012;13:963-73.
54. Lee SJ, Lee SS, Jung HJ, Kim HS, Park SJ, Yeo CW, et al. Discovery of novel functional variants and extensive evaluation of CYP2D6 genetic polymorphisms in Koreans. *Drug Metab Dispos* 2009;37:1464-70.
55. Lee SY, Sohn KM, Ryu JY, Yoon YR, Shin JG, Kim JW. Sequence-based CYP2D6 genotyping in the Korean population. *Ther Drug Monit* 2006;28:382-7.
56. Gaedigk A, Gotschall RR, Forbes NS, Simon SD, Kearns GL, Leeder JS. Optimization of cytochrome P4502D6 (CYP2D6) phenotype assignment using a genotyping algorithm based on allele frequency data. *Pharmacogenetics* 1999;9:669-82.
57. Gaedigk A, Simon SD, Pearce RE, Bradford LD, Kennedy MJ, Leeder JS. The CYP2D6 activity score: translating genotype information into a qualitative measure of phenotype. *Clin Pharmacol Ther* 2008;83:234-42.
58. Hicks JK, Swen JJ, Thorn CF, Sangkuhl K, Kharasch ED, Ellingrod VL, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guideline for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of tricyclic antidepressants. *Clin Pharmacol Ther* 2013;93:402-8.
59. Crews KR, Gaedigk A, Dunnenberger HM, Leeder JS, Klein TE, Caudle KE, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for cytochrome P450 2D6 genotype and codeine therapy: 2014 update. *Clin Pharmacol Ther* 2014;95:376-82.
60. Dezentje VO, Opdam FL, Gelderblom H, Hartigh den J, Van der Straten T, Vree R, et al. CYP2D6 genotype- and endoxifen-guided tamoxifen dose escalation increases endoxifen serum concentrations without increasing side effects. *Breast Cancer Res Treat* 2015;153:583-90.
61. Irvin WJ Jr, Walko CM, Weck KE, Ibrahim JG, Chiu WK, Dees EC, et al. Genotype-guided tamoxifen dosing increases active metabolite exposure in women with reduced CYP2D6 metabolism: a multicenter study. *J Clin Oncol* 2011;29:3232-9.
62. Kim SH, Bahn JW, Kim YK, Chang YS, Shin ES, Kim YS, et al. Genetic polymorphisms of drug-metabolizing enzymes and anti-TB drug-induced hepatitis. *Pharmacogenomics* 2009;10:1767-79.
63. Bozok Cetintas V, Erer OF, Kosova B, Ozdemir I, Topcuoglu N, Aktogu S, et al. Determining the relation between N-acetyltransferase-2 acetylator phenotype and antituberculosis drug induced hepatitis by molecular biologic tests. *Tuberk Toraks* 2008;56:81-6.
64. Lee SW, Chung LS, Huang HH, Chuang TY, Liou YH, Wu LS. NAT2 and CYP2E1 polymorphisms and susceptibility to first-line anti-tuberculosis drug-induced hepatitis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010;14:622-6.
65. Cai Y, Yi J, Zhou C, Shen X. Pharmacogenetic study of drug-metabolizing enzyme polymorphisms on the risk of anti-tuberculosis drug-induced liver injury: a meta-analysis. *PLoS One* 2012;7:e47769.
66. Azuma J, Ohno M, Kubota R, Yokota S, Nagai T, Tsuyuguchi K, et al. NAT2 genotype guided regimen reduces isoniazid-induced liver injury and early treatment failure in the 6-month four-drug standard treatment of tuberculosis: a randomized controlled trial for pharmacogenetics-based therapy. *Eur J Clin Pharmacol* 2013;69:1091-101.
67. Cho HJ, Koh WJ, Ryu YJ, Ki CS, Nam MH, Kim JW, et al. Genetic polymorphisms of NAT2 and CYP2E1 associated with antituberculosis drug-induced hepatotoxicity in Korean patients with pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis (Edinb)* 2007;87:551-6.
68. Human NAT2 Alleles (Haplotypes) http://nat.mbg.duth.gr/Human%20NAT%20alleles_2013.htm.
69. Bertrand J, Verstuyft C, Chou M, Borand L, Chea P, Nay KH, et al. Dependence of efavirenz- and rifampicin-isoniazid-based antituberculosis treatment drug-drug interaction on CYP2B6 and NAT2 genetic polymorphisms: ANRS 12154 study in Cambodia. *J Infect Dis* 2014;209:399-408.
70. Lee SY, Lee KA, Ki CS, Kwon OJ, Kim HJ, Chung MP, et al. Complete sequencing of a genetic polymorphism in NAT2 in the Korean population. *Clin Chem* 2002;48:775-7.
71. Kang TS, Jin SK, Lee JE, Woo SW, Roh J. Comparison of genetic polymorphisms of the NAT2 gene between Korean and four other ethnic groups. *J Clin Pharm Ther* 2009;34:709-18.
72. Lee KM, Park SK, Kim SU, Doll MA, Yoo KY, Ahn SH, et al. N-acetyltransferase (NAT1, NAT2) and glutathione S-transferase (GSTM1, GSTT1) polymorphisms in breast cancer. *Cancer Lett* 2003;196:179-86.
73. Fukino K, Sasaki Y, Hirai S, Nakamura T, Hashimoto M, Yamagishi F, et al. Effects of N-acetyltransferase 2 (NAT2), CYP2E1 and Glutathione-S-transferase (GST) genotypes on the serum concentrations of

- isoniazid and metabolites in tuberculosis patients. *J Toxicol Sci* 2008; 33:187-95.
74. Peloquin CA. Therapeutic drug monitoring in the treatment of tuberculosis. *Drugs* 2002;62:2169-83.
75. Um SW, Lee SW, Kwon SY, Yoon HI, Park KU, Song J, et al. Low serum concentrations of anti-tuberculosis drugs and determinants of their serum levels. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007;11:972-8.
76. Han FF, Guo CL, Yu D, Zhu J, Gong LL, Li GR, et al. Associations between UGT1A1*6 or UGT1A1*6/*28 polymorphisms and irinotecan-induced neutropenia in Asian cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol* 2014;73:779-88.
77. Cheng L, Li M, Hu J, Ren W, Xie L, Sun ZP, et al. UGT1A1*6 polymorphisms are correlated with irinotecan-induced toxicity: a system review and meta-analysis in Asians. *Cancer Chemother Pharmacol* 2014; 73:551-60.
78. Innocenti F and Ratain MJ. Pharmacogenetics of irinotecan: clinical perspectives on the utility of genotyping. *Pharmacogenomics* 2006; 7:1211-21.
79. Sim SC, Kacevska M, Ingelman-Sundberg M. Pharmacogenomics of drug-metabolizing enzymes: a recent update on clinical implications and endogenous effects. *Pharmacogenomics J* 2013;13:1-11.
80. Roshtkhari F, Mohammadi G, Mayameei A. Serological evaluation of relationship between viral pathogens (BHV-1, BVDV, BRSV, PI-3V, and Adeno3) and dairy calf pneumonia by indirect ELISA. *Trop Anim Health Prod* 2012;44:1105-10.
81. Kim KP, Kim HS, Sym SJ, Bae KS, Hong YS, Chang HM, et al. A UGT1A1 *28 and *6 genotype-directed phase I dose-escalation trial of irinotecan with fixed-dose capecitabine in Korean patients with metastatic colorectal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2013;71:1609-17.
82. 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: 2013 update. *Clin Pharmacol Ther* 2013;93:324-5.
83. Benkov K, Lu Y, Patel A, Rahhal R, Russell G, Teitelbaum J. Role of thiopurine metabolite testing and thiopurine methyltransferase determination in pediatric IBD. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;56:333-40.
84. Lennard L. The clinical pharmacology of 6-mercaptopurine. *Eur J Clin Pharmacol* 1992;43:329-39.
85. Evans WE, Hon YY, Bomgaars L, Coutre S, Holdsworth M, Janco R, et al. Preponderance of thiopurine S-methyltransferase deficiency and heterozygosity among patients intolerant to mercaptopurine or azathioprine. *J Clin Oncol* 2001;19:2293-301.
86. Appell ML, Berg J, Duley J, Evans WE, Kennedy MA, Lennard L, et al. Nomenclature for alleles of the thiopurine methyltransferase gene. *Pharmacogenet Genomics* 2013;23:242-8.
87. Kim HY, Lee SH, Lee MN, Kim JW, Kim YH, Kim MJ, et al. Complete sequence-based screening of TPMT variants in the Korean population. *Pharmacogenet Genomics* 2015;25:143-6.
88. Lennard L, Cartwright CS, Wade R, Richards SM, Vora A. Thiopurine methyltransferase genotype-phenotype discordance and thiopurine active metabolite formation in childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Clin Pharmacol* 2013;76:125-36.
89. Turner D, Levine A, Escher JC, Griffiths AM, Russell RK, Dignass A, et al. Management of pediatric ulcerative colitis: joint ECCO and ESPGHAN evidence-based consensus guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;55:340-61.
90. Lindeman NI, Cagle PT, Beasley MB, Chitale DA, Dacic S, Giaccone G, et al. Molecular testing guideline for selection of lung cancer patients for EGFR and ALK tyrosine kinase inhibitors: guideline from the College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer, and Association for Molecular Pathology. *J Mol Diagn* 2013;15:415-53.
91. Benson AB, Venook AP, Beksaai-Saab T, Chan E, Chen YJ, Choti MA, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Colon Cancer. Version 2.2014 <http://pic1.cmt.com.cn/newspic/files/%E7%BB%93%E8%82%A0%E7%99%8CNCCN2014%E6%8C%87%E5%8D%97.pdf>
92. Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, Hagerty KL, Allred DC, Cote RJ, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:118-45.
93. Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG, Dowsett M, McShane LM, Allison KH, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2013;31:3997-4013.
94. Theriault RL, Carlson RW, Allred C, Anderson BO, Burstein HJ, Edge SB, et al. Breast cancer, version 3.2013: featured updates to the NCCN guidelines. *J Natl Compr Canc Netw* 2013;11:753-60.
95. Albanell J, Andreu X, Calasanz MJ, Concha A, Corominas JM, Garcia-Caballero T, et al. Guidelines for HER2 testing in breast cancer: a national consensus of the Spanish Society of Pathology (SEAP) and the Spanish Society of Medical Oncology (SEOM). *Clin Transl Oncol* 2009; 11:363-75.

96. Bartlett JM, Starczynski J, Atkey N, Kay E, O'Grady A, Gandy M, et al. HER2 testing in the UK: recommendations for breast and gastric in-situ hybridisation methods. *J Clin Pathol* 2011;64:649-53.
97. Morton RF and Hammond EH. ASCO Provisional Clinical Opinion: KRAS, Cetuximab, and Panitumumab—Clinical Implications in Colorectal Cancer. *J Oncol Pract* 2009;5:71-2.
98. Van Cutsem E, Nordlinger B, Cervantes A. Advanced colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for treatment. *Ann Oncol* 2010; 21 Suppl 5:v93-7.
99. Becquemont L, Alfirevic A, Amstutz U, Brauch H, Jacqz-Aigrain E, Laurent-Puig P, et al. Practical recommendations for pharmacogenomics-based prescription: 2010 ESF-UB Conference on Pharmacogenetics and Pharmacogenomics. *Pharmacogenomics* 2011;12:113-24.
100. Normanno N, Pinto C, Castiglione F, Bardelli A, Gambacorta M, Botti G, et al. KRAS mutations testing in colorectal carcinoma patients in Italy: from guidelines to external quality assessment. *PLoS One* 2011; 6:e29146.
101. Garcia-Alfonso P, Salazar R, Garcia-Foncillas J, Musulen E, Garcia-Carbonero R, Paya A, et al. Guidelines for biomarker testing in colorectal carcinoma (CRC): a national consensus of the Spanish Society of Pathology (SEAP) and the Spanish Society of Medical Oncology (SEOM). *Clin Transl Oncol* 2012;14:726-39.
102. De Roock W, Jonker DJ, Di Nicolantonio F, Sartore-Bianchi A, Tu D, Siena S, et al. Association of KRAS p.G13D mutation with outcome in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer treated with cetuximab. *JAMA* 2010;304:1812-20.
103. Tejpar S, Celik I, Schlichting M, Sartorius U, Bokemeyer C, Van Cutsem E. Association of KRAS G13D tumor mutations with outcome in patients with metastatic colorectal cancer treated with first-line chemotherapy with or without cetuximab. *J Clin Oncol* 2012;30:3570-7.
104. Neumann J, Zeindl-Eberhart E, Kirchner T, Jung A. Frequency and type of KRAS mutations in routine diagnostic analysis of metastatic colorectal cancer. *Pathol Res Pract* 2009;205:858-62.
105. Cho HJ, Sohn KH, Park HM, Lee KH, Choi B, Kim S, et al. Factors affecting the interindividual variability of warfarin dose requirement in adult Korean patients. *Pharmacogenomics* 2007;8:329-37.
106. Kim HS, Lee SS, Oh M, Jang YJ, Kim EY, Han IY, et al. Effect of CYP2C9 and VKORC1 genotypes on early-phase and steady-state warfarin dosing in Korean patients with mechanical heart valve replacement. *Pharmacogenet Genomics* 2009;19:103-12.
107. Choi JR, Kim JO, Kang DR, Yoon SA, Shin JY, Zhang X, et al. Proposal of pharmacogenetics-based warfarin dosing algorithm in Korean patients. *J Hum Genet* 2011;56:290-5.
108. Cho HJ, On YK, Bang OY, Kim JW, Huh W, Ko JW, et al. Development and comparison of a warfarin-dosing algorithm for Korean patients with atrial fibrillation. *Clin Ther* 2011;33:1371-80.
109. Park SM, Lee JK, Chun SI, Lee HI, Kwon SU, Kang DW, et al. VKORC1 and CYP2C9 Genotype Variations in Relation to Warfarin Dosing in Korean Stroke Patients. *J Stroke* 2013;15:115-21.
110. Yoon IK, Choi YJ, Chang BC, Lee KE, Rhie JY, Lee BK, et al. Effects of inflammatory cytokine gene polymorphisms on warfarin maintenance doses in Korean patients with mechanical cardiac valves. *Arch Pharm Res* 2014;37:752-9.
111. Ye C, Jin H, Zhang R, Sun Y, Wang Z, Sun W, et al. Variability of warfarin dose response associated with CYP2C9 and VKORC1 gene polymorphisms in Chinese patients. *J Int Med Res* 2014;42:67-76.
112. Zhong SL, Liu Y, Yu XY, Xu D, Tan HH, Lin QX, et al. The influence of genetic polymorphisms and interacting drugs on initial response to warfarin in Chinese patients with heart valve replacement. *Eur J Clin Pharmacol* 2011;67:581-90.
113. Wang TL, Li HL, Tjong WY, Chen QS, Wu GS, Zhu HT, et al. Genetic factors contribute to patient-specific warfarin dose for Han Chinese. *Clin Chim Acta* 2008;396:76-9.
114. Liang R, Li L, Li C, Gao Y, Liu W, Hu D, et al. Impact of CYP2C9*3, VKORC1-1639, CYP4F2rs2108622 genetic polymorphism and clinical factors on warfarin maintenance dose in Han-Chinese patients. *J Thromb Thrombolysis* 2012;34:120-5.
115. Liu Y, Yang J, Xu Q, Xu B, Gao L, Zhang Y, et al. Comparative performance of warfarin pharmacogenetic algorithms in Chinese patients. *Thromb Res* 2012;130:435-40.
116. Xu Q, Xu B, Zhang Y, Yang J, Gao L, Wang H, et al. Estimation of the warfarin dose with a pharmacogenetic refinement algorithm in Chinese patients mainly under low-intensity warfarin anticoagulation. *Thromb Haemost* 2012;108:1132-40.
117. Zhang W, Zhang WJ, Zhu J, Kong FC, Li YY, Wang HY, et al. Genetic polymorphisms are associated with variations in warfarin maintenance dose in Han Chinese patients with venous thromboembolism. *Pharmacogenomics* 2012;13:309-21.
118. Larramendy-Gozalo C, Yang JQ, Verstuyft C, Bodin L, Dubert L, Zhang Y, et al. Genetic polymorphism of vitamin K epoxide reductase (VKORC1) 1173C>T in a Chinese and a Caucasian population. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2006;98:611-3.
119. Tomita H, Kadokami T, Momii H, Kawamura N, Yoshida M, Inou T,

- et al. Patient factors against stable control of warfarin therapy for Japanese non-valvular atrial fibrillation patients. *Thromb Res* 2013;132:537-42.
120. Cha PC, Mushiroda T, Takahashi A, Kubo M, Minami S, Kamatani N, et al. Genome-wide association study identifies genetic determinants of warfarin responsiveness for Japanese. *Hum Mol Genet* 2010;19:4735-44.
121. Yoshizawa M, Hayashi H, Tashiro Y, Sakawa S, Moriwaki H, Akimoto T, et al. Effect of VKORC1-1639 G>A polymorphism, body weight, age, and serum albumin alterations on warfarin response in Japanese patients. *Thromb Res* 2009;124:161-6.
122. Obayashi K, Nakamura K, Kawana J, Ogata H, Hanada K, Kurabayashi M, et al. VKORC1 gene variations are the major contributors of variation in warfarin dose in Japanese patients. *Clin Pharmacol Ther* 2006;80:169-78.
123. Mushiroda T, Ohnishi Y, Saito S, Takahashi A, Kikuchi Y, Shimomura H, et al. Association of VKORC1 and CYP2C9 polymorphisms with warfarin dose requirements in Japanese patients. *J Hum Genet* 2006;51:249-53.
124. Strom CM, Goos D, Crossley B, Zhang K, Buller-Burkle A, Jarvis M, et al. Testing for variants in CYP2C19: population frequencies and testing experience in a clinical laboratory. *Genet Med* 2012;14:95-100.
125. Goldstein JA, Ishizaki T, Chiba K, de Morais SM, Bell D, Krahn PM, et al. Frequencies of the defective CYP2C19 alleles responsible for the mephenytoin poor metabolizer phenotype in various Oriental, Caucasian, Saudi Arabian and American black populations. *Pharmacogenetics* 1997;7:59-64.
126. Lee SY, Sohn KM, Ryu JY, Yoon YR, Shin JG, Kim JW. Sequence-based CYP2D6 genotyping in the Korean population. *Ther Drug Monit* 2006;28:382-7.
127. Meyer UA. Pharmacogenetics - five decades of therapeutic lessons from genetic diversity. *Nat Rev Genet* 2004;5:669-76.
128. Kaniwa N, Kurose K, Jinno H, Tanaka-Kagawa T, Saito Y, Saeki M, et al. Racial variability in haplotype frequencies of UGT1A1 and glucuronidation activity of a novel single nucleotide polymorphism 686C>T (P229L) found in an African-American. *Drug Metab Dispos* 2005;33:458-65.
129. Ki CS, Lee KA, Lee SY, Kim HJ, Cho SS, Park JH, et al. Haplotype structure of the UDP-glucuronosyltransferase 1A1 (UGT1A1) gene and its relationship to serum total bilirubin concentration in a male Korean population. *Clin Chem* 2003;49:2078-81.
130. Park WB, Choe PG, Song KH, Jeon JH, Park SW, Kim HB, et al. Genetic factors influencing severe atazanavir-associated hyperbilirubinemia in a population with low UDP-glucuronosyltransferase 1A1*28 allele frequency. *Clin Infect Dis* 2010;51:101-6.
131. Choi YH, Kim TW, Kim KP, Lee SS, Hong YS, Ryu MH, et al. A Phase II study of clinical outcomes of 3-week cycles of irinotecan and S-1 in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: influence of the UGT1A1 and CYP2A6 polymorphisms on clinical activity. *Oncology* 2012;82:290-7.
132. Jo JC, Lee JL, Ryu MH, Chang HM, Kim M, Lee HJ, et al. Phase II and UGT1A1 genotype study of irinotecan dose escalation as salvage therapy for advanced gastric cancer. *Br J Cancer* 2012;106:1591-7.
133. Park SR, Kong SY, Rhee J, Park YI, Ryu KW, Lee JH, et al. Phase II study of a triplet regimen of S-1 combined with irinotecan and oxaliplatin in patients with metastatic gastric cancer: clinical and pharmacogenetic results. *Ann Oncol* 2011;22:890-6.
134. Lee SY and McLeod HL. Pharmacogenetic tests in cancer chemotherapy: what physicians should know for clinical application. *J Pathol* 2011;223:15-27.