



# 약물유전자검사 결과 해석의 임상검사실 적용 권고안

## Recommendations for Clinical Application of Pharmacogenetic Test Results Interpretation by Clinical Laboratories

임정훈<sup>1\*</sup> · 김지은<sup>2\*</sup> · 조선미<sup>3</sup>

John Hoon Rim, M.D.<sup>1\*</sup>, Jieun Kim, M.D.<sup>2\*</sup>, Sun-Mi Cho, M.D.<sup>3</sup>

연세대학교 의과대학 세브란스병원 진단검사의학과<sup>1</sup>, 순천향대학교 부속 서울병원 진단검사의학과<sup>2</sup>, 차의과학대학교 분당차병원 진단검사의학과<sup>3</sup>  
Department of Laboratory Medicine<sup>1</sup>, Yonsei University College of Medicine, Severance Hospital, Seoul; Department of Laboratory Medicine<sup>2</sup>, Soonchunhyang University Seoul Hospital, Seoul; Department of Laboratory Medicine<sup>3</sup>, CHA Bundang Medical Center, CHA University, Seongnam, Korea

As various clinical genetic tests become widely available, the quality of clinical practice in several medical fields, including clinical pharmacogenetics, can be dramatically improved based on genetic test results. Importantly, standardization and the appropriate result interpretation of pharmacogenetic tests are crucial steps toward successful clinical implementation. Among various guidelines published to support accurate clinical decisions, the most commonly utilized evidence is systematically organized in the Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines, which are regularly updated. The establishment of accurate evidence for each drug-gene pair in pharmacogenetic test result interpretation is essential, but is a complicated and challenging issue. Herein, we provide up-to-date evidence for preparing professional interpretative comments in clinical pharmacogenetic test reports. We provide therapeutic recommendations based on pharmacological genotype-phenotype annotations for a total of 32 drug-gene pairs with sufficient clinical evidence. This document aims to provide reliable evidence and practical information for pharmacogenetic variant interpretation in routine clinical settings, to maximize the efficacy and minimize the side-effects of various pharmacotherapies.

**Key Words:** Pharmacogenetics, Pharmacogenomic variants, Practice guideline

### 권고안의 목적, 범위 및 개발 과정

#### 1. 권고안의 목적

본 권고안은 환자 진료를 목적으로 하는 임상 약물유전자검사 중 Sanger 시퀀싱, 차세대염기서열분석법(next generation sequencing, NGS) 등 다양한 유전자검사 방법으로 확인할 수 있는 약물유전자검사의 결과의 임상적 의미를 임상검사실에서 해석함에 있어 정

확하고 올바른 정보 제공을 할 수 있는 결과 설명 표준안 설정에 대하여 전문가들이 문헌 검토 및 의견 조율을 통해 작성하였다. 본 권고안은 현재까지 밝혀진 약물유전학적 지식을 근거로 작성되었으므로 추후 새로운 근거 및 사실이 알려질 경우 적절한 수정이 필요할 수 있음을 명시한다.

#### 2. 권고안의 범위

본 권고안은 약물유전자검사의 검사법 선정, 검사 수행능 평가, 정도관리 등 검사 전 단계(pre-analytical phase) 및 검사 단계(analytical phase)를 제외하고 검사 결과 해석 단계의 결과 설명 근거를 설정하기 위한 범위로 국한한다. 본 권고안은 약물유전학적으로 임상검사실에서 적용하기에 그 유효성 및 결과 해석에 있어서 임상적 의의가 명확한 약물-유전자 조합을 대상으로 시행한 약물유전자검사 분석에 유효하다. 또한 약동학(pharmacokinetics) 및 약력학(pharmacodynamics)과 연관된 환자별 특성(간기능 상태, 신기능 상태)을 제외한 약물유전학적으로 근거가 충분한 표적 유전자의 결과 해석 설명 작성에 유효하다. 그 외에 유사 질환 또는 신규 약물에서 새로운 유전자 발굴이나 연구 목적으로 사용하고자 하는 약물유전자검사의 해석 및 결과 판독은 본 권고안의 범위에서 제외한다.

Corresponding author: Sun-Mi Cho, M.D.

<https://orcid.org/0000-0003-0528-7023>

Department of Laboratory Medicine, CHA Bundang Medical Center, CHA University, Seongnam 13496, Korea  
Tel: +82-31-780-6260, Fax: +82-31-780-5476, E-mail: sm178@cha.ac.kr

\*These authors contributed equally.

Received: May 12, 2022

Revision received: July 21, 2022

Accepted: August 4, 2022

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

© 2022, Laboratory Medicine Online

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<https://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.

### 3. 권고안 개발 과정

본 권고안 개발은 대한진단유전학회 임상진단지침/권고안/성명 개발사업으로 시행되었다. 기존의 관련 권고안 중 Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) 가이드라인을 중심으로 근거문헌을 추가하여 약제별로 또는 유전자별로 관련 문헌을 검색하였고, 최근 3년 이내의 영어로 표기된 문헌을 선별하여 체계적 문헌고찰 또는 종설을 위주로 검토하였다. 문헌 검색을 위해 PubMed, MEDLINE, Google scholar, KoreaMed 등의 데이터베이스를 활용하였으며, 질환별 특수 데이터베이스도 이용하였다. 권고안 초안 작성 후 저자들의 토의를 거쳐 권고안을 수정 및 보완하였으며, 대한진단유전학회의 임상진단지침/권고안/성명 개발위원회에서 상호검토하였다.

## 약물유전자검사 결과 해석에 대한 국제적 임상지침 가이드라인

약물유전자검사에 대한 일반적인 임상지침 가이드라인 제시를 위해 다양한 국가에서 전문가 집단들이 개별적으로 임상지침들을 제시하고 있다[1]; The Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG, The Netherlands), The Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC, USA), The Canadian Pharmacogenomics Network for Drug Safety (CPNDS, Canada), the French National Network of Pharmacogenetics (RNPGx). 각 전문가 집단별로 약물유전자검사 결과 해석에 대한 지침을 여러가지 형태로 제안하고 있으나, 이 중 CPIC에서 체계적이고 꾸준히 최신 연구 결과들을 반영하여 개정하고 있어 가장 신뢰할 수 있으며 국내 임상지침 적용에 적합하다고 판단하여 CPIC의 주요 지침을 기준으로 본 연구에서 목표하는 약물유전자검사 결과 설명 권고안에 대한 기본 정보를 얻을 수 있을 것으로 판단하였다. 특히 CPIC 가이드라인에서는 약물-유전자 조합에 대해 표준화된 용어를 제정하고 검사 결과 설명의 일관성 및 통일성을 확보하고자 노력하고 있어서 국내 임상검사실의 대상 약물-유전자 검사 항목에 대해 표준화된 검사 설명 용어를 도입할 수 있도록 제안하는 것이 가능할 것으로 생각하였다. 현재까지 임상검사실에서 검사하고 있는 대상 약물-유전자 조합이 제한적이며, 앞으로 많은 연구들을 통해 임상적 유효성이 충분한 약물유전자검사 대상 항목이 증가할 것이다. 따라서 본 권고안을 기준으로 향후 임상적 유효성이 밝혀지면서 임상검사실에서 추가되는 대상 약물-유전자 조합에 대한 결과 설명 권고안이 업데이트 될 것으로 기대하며 본 권고안에서 적용하는 방식을 바탕으로 일관성이 유지되는 약물유전자검사 결과 해석 지침이 지속적으로 개발되기를 목표로 한다.

### 대상 약물-유전자 조합 선정 방식

신규 약물 개발 및 해당 약물에 대한 연관 유전자의 발견은 임상적 유효성이 평가된 이후에 임상검사실에서 검사를 도입할 수 있는 제한점이 있다. 따라서 임상적 유효성이 충분한 약물-유전자 조합을 선별하는 것은 임상검사실에서 우선적으로 시행해야 하는 단계이며, 실제로 많은 임상검사실에서 검사 도입 시 가장 고민하는 부분이다. 따라서 약물유전자검사 수행을 위해 약물-유전자 조합의 임상적 의의를 평가할 수 있는 다양한 방법들이 있으며, 다음 3가지로 정리할 수 있다.

#### 1. 보험 급여 참고

보험급여 상에 존재하는 약물유전자검사 관련 검사는 총 8가지가 있다(Table 1). 검사법에 따른 분류체계에 의해 약물유전자검사는 중합효소연쇄반응(PCR) 기반의 검사가 대부분이며, 약물 종류의 경우 약제명으로 제시되어 있으나 *TPMT* 같은 경우는 *TPMT*에 의해 대사되는 약물로 지칭하여 의료진에 의한 해석이 필요한 부분이 있다.

#### 2. 대한진단검사의학회 가이드라인 참고

2016년 대한진단검사의학회에서 발표된 “임상약물유전학 검사와 적용: 진단검사의학 임상검사 지침2, 3”에서는 포괄적인 문헌고찰을 통해 총 12개의 약물-유전자 조합에 대해 약물유전자검사 결과 해석 관련 권고안을 제시하고 있으며, 추가적으로 3가지 항암제 연관 유전자들을 암종별로 약물유전자검사 권고안을 제시하고 있다. 해당 권고안은 약물-유전자 조합별로 권고안, 권고근거, 약물 대사와 작용기전, 유전형에 따른 부작용 또는 치료효과, 대립유전자의 빈도, 유전형 검사 및 해석, 유전형에 따른 약물 투약 권고를 구체적인 기준으로 제시하고 있어 국내 임상검사실에서 약물유전자검사 대상 약물-유전자 조합을 설정할 때 기본 지침이 되고 있다. 다만, 유전자별 돌연변이의 기능 연구 사항, 투약 권고에 대한 근거 자료 등의 최신 연구 정보가 포함되지 않아 해당 권고안 출판 이후의 과학적 및 임상적 근거 자료를 반영하기 어렵다. 하지만 기

Table 1. 건강보험요양급여에 포함되어 있는 약물유전자검사 항목

유전자	약물	수가코드
<i>CYP2C9</i>	Warfarin	C5801
<i>CYP2C9</i>	Phenytoin	C5801
<i>CYP2C9</i>	Fluoxetine	C5801
<i>CYP2C9</i>	Sertraline	C5801
<i>CYP2C9</i>	Losartan	C5801
<i>TPMT</i>	TPMT에 의해 대사되는 약물 사용	C5801
<i>VKORC1</i>	Warfarin	C5801
<i>HLA-B*58:01</i>	Allopurinol	D8414

존에 잘 알려져 있는 유전자 및 약물에 대해서는 충분한 임상자료들이 제시되고 있어 추가적인 정보에 의해 약물유전자검사 권고안이 변동되지 않음을 확인할 수 있다. 실제로 본 권고안의 대상 약물-유전자 조합은 기존 “임상약물유전학 검사와 적용: 진단검사의학 임상검사 지침3”에서 제시한 조합 중 해당 지침이 출판된 이후 국제적인 지침에서 개정이 있었던 항목(*CYP2C9/VKORC1*-Warfarin, *CYP2C19*-Clopidogrel, *TPMT*-thiopurine drugs)만을 포함하였으며, 그 외의 기존 지침에서 논의한 약물-유전자 조합은 해당 근거가 충분하여 본 권고안의 대상에서 제외하였다.

3. 국제적 가이드라인(CPIC) 참고

CPIC 소속 연구진들은 2009년부터 PharmGKB와 Pharmacogenomics Research Network (PGRN)의 연합 프로젝트로 시작되어 꾸준히 임상검사실에서 적용할 수 있는 약물유전 관련 가이드라인 및 지침을 출판하였으며, 특히 2018년에 College of American Pathologists (CAP)에서는 CPIC 지침에 대해 적극적으로 지지함을 밝힘으로써 국제적으로 가장 신빙도 있는 전문가 합치 의견 기반 가이드라인으로 적용할 수 있다. CPIC에서는 유전자-약물 조합의 임상적 유효성 근거를 총 4개의 등급(A, B, C, D)으로 구분하고 있으며, 이는 FDA 승인 약물 표기 여부 및 CPIC 전문가 의견 조율을 통해 등급의 검토 현황(Final, Provisional)을 지속적으로 업데이트 하여 제시함으로써 객관적인 근거를 통해 임상검사실에서 약물유

전자검사의 대상 선정을 위한 약물-유전자 조합을 설정할 수 있도록 정보를 제공하고 있다.

• CPIC 유전자-약물 조합 등급 설정 과정:

CPIC에서는 개별 유전자-약물 조합에 대해 4가지 등급을 설정하고 있다(Fig. 1).

이 중 CPIC A 또는 B 등급만을 임상검사실에서 시행할 수 있는 약물유전자검사 대상 항목으로 권고하고 있다.

• CPIC A/B 등급의 개별 약물-유전자별 가이드라인:

CPIC에서 개별 약물-유전자별 가이드라인을 별도의 지침 논문 형식의 문헌으로 제시하고 있는데 가이드라인을 작성하는 우선순위 기준은 다음의 항목으로 평가한다.

- 1) 약제 선택에 직접적인 변화를 줄 수 있는 영향력이 있는가? (Is there prescribing actionability?)
- 2) 약물유전자검사 결과가 약물 처방에 활용되지 않았을 때 임상적 결과(부작용 또는 무반응)의 중증도는 어떠한가? (What is the severity of the clinical consequences (adverse effects, lack of response) if genetics are not used to inform prescribing?)
- 3) 해당 유전자가 이미 CPIC 가이드라인에서 대상이 되고 있는가? (Is the gene already subject to other CPIC guidelines?)

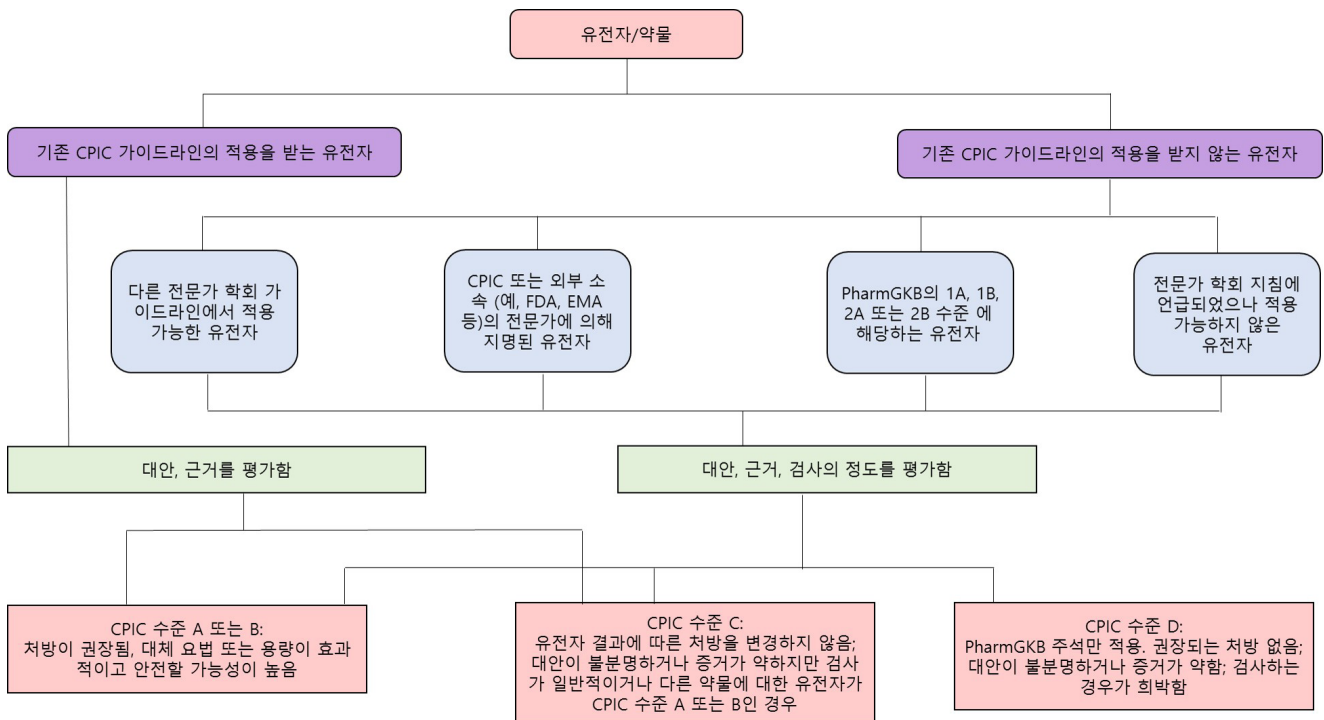


Fig. 1. 유전자-약물 조합에 따른 CPIC 등급 설정 알고리즘.

- 4) 해당 유전자에 대한 유전자검사가 가능한가? (Is there an available genetic test for that gene?)
- 5) 관련 약물이 얼마나 자주 사용되는가? (How commonly used are the affected drugs?)
- 6) 고위험 유전자변이가 얼마나 흔한가? (How common are the high-risk genetic variants?)
- 7) 약물 사용설명서에 유전자검사에 대한 언급이 있는가? (Is there mention of genetic testing in drug labelling?)
- 8) 다른 전문가 집단에 의한 약물유전학 기반의 처방 권고안이 존재하는가? (Are there pharmacogenetically-based prescribing recommendations from professional organizations or others?)

따라서 체계적으로 약물-유전자 조합들에 대해 일관된 평가 기준을 적용하여 검토하고 개정하는 방식으로 임상검사에서 약물 유전자검사 대상 항목을 설정하는 것은 임상적 유효성 근거가 명확하며 합리적이고 임상현장에서 적용할 수 있어 실용적인 방법이라고 할 수 있다.

이를 종합하여 본 연구진은 임상검사의 실정에 맞게 약물유전자검사 대상 항목 선정에 상기 방법들을 활용하여 시행할 것을 추천하며, CPIC A/B 등급 대상 약물유전자검사 중 결과 해석을 위한 CPIC 가이드라인이 명확한 항목에 대해 국내 검사실에서 실제적으로 적용할 수 있는 결과 해석 예시를 제시하고자 한다.

### 개별 약물-유전자 검사 결과 설명 권고안

임상검사에서 약물유전자검사의 적절한 해석을 제시하기 위해서는 해당 약물-유전자 조합의 검사 목적을 명확히 설정하는 것이 전제되어야 한다. 약물과 연관된 유전자에 따라 새로운 돌연변이들이 급속도로 밝혀지고 있는 상황에서 약물유전자의 유전형-표현형 관계(genotype-phenotype association)를 돌연변이의 생물학적 기능 변화 결과별로 해석하는 것이 중요한 과제이다. 실제로 다양한 데이터베이스 및 국제적 연구단체에서 특정 약물유전자의 돌연변이에 대한 기능 변화 여부를 대규모 단위의 세포실험 수준으로 평가하고 선별하고 있으며, 대표적인 예로는 MaveDB 등이 있

Table 2. 약물 대사효소의 표현형 용어와 정의

용어	기능적 정의
초신속 대사형	신속 대사형에 비해 증가된 효소 활성
신속 대사형	효소 활성이 정상 대사형에 비해 증가되었지만 초신속 대사형보다는 적음
정상 대사형	완전한 기능의 효소 활성
중간 대사형	효소 활성이 감소됨 (정상과 지연 대사형의 중간 활성)
지연 대사형	효소 활성이 거의 없거나 전혀 없음

다[4, 5]. 본 연구진은 대표적인 CPIC 가이드라인 및 양질의 문헌들을 바탕으로 총 50가지 약물-유전자 조합에 대해 신뢰할 수 있는 (reliable) 유전형별 해석 결과문 및 판단 근거를 제시한다. 해당 자료는 특정 약물 투여에 대한 유전형이 명확히 확인되었음을 전제하여 유전형에 대한 임상적 해석으로만 활용될 수 있음을 밝힌다.

본 권고안에서 표준화된 용어를 사용하기 위해 유전자-약물 조합에서 공통적으로 사용되는 용어에 대한 정의 및 권고 수준의 정의는 다음과 같다.

• 약물 대사효소의 표현형

유전형 검사결과의 해석을 통해 예측된 표현형은 약물대사효소의 활성도에 따른 대사속도의 차이에 따라 초신속대사형(ultra-rapid metabolizer, UM), 신속대사형(rapid metabolizer, RM), 정상대사형(normal metabolizer), 중간대사형(intermediate metabolizer, IM) 및 지연대사형(poor metabolizer, PM)으로 분류된다(Table 2).

이외에도 대립유전자의 조합으로부터 산출된 활성도 점수에 근거하여 약물대사효소의 표현형을 정의하는 방법도 있다. 각 대립유전자 기능 상태(allele functional status)에는 0에서 1 사이의 활동 값이 할당되며(예: 기능이 없는 경우 0, 기능이 저하된 경우 0.5, 정상 기능인 경우 1.0), 이 값을 합산하여 각 이배체형에 대한 활성도 점수를 계산한다.

예시로서 CYP2C9의 활성도 점수는 다음 표와 같이 표현형 분류 시스템으로 해석된다(Table 3). 활성도 점수가 0 또는 0.5인 개인은 지연대사형(poor metabolizer)이고, 1 또는 1.5인 경우 중간대사형(intermediate metabolizer)이며, 2는 정상대사형(normal metabolizer)이다.

• 권고 수준 정의

권고 수준은 검사 결과 설명을 어느 정도의 강도로 권고할 것인가를 나타내는 것이다.

Table 3. CYP2C9 유전형에 따른 표현형 정의

표현형	활성도 점수	유전형	예시
정상대사형	2	2개의 정상 기능 대립형질을 가지는 개인	*1/*1
중간대사형	1.5	1개의 정상 기능 대립형질과 1개의 감소된 기능 대립형질을 가지는 개인 또는	*1/*2
	1	1개의 정상 기능 대립형질과 1개의 무기능 대립형질을 가지는 개인 또는 2개의 감소된 기능 대립형질을 가지는 개인	*1/*3, *2/*2
지연대사형	0.5	1개의 무기능 대립형질과 1개의 감소된 기능 대립형질을 가지는 개인 또는	*2/*3
	0	2개의 무기능 대립형질을 가지는 개인	*3/*3

본 권고안에서 채택한 권고수준은 CPIC에서 제안한 방식에 기반을 두고 다음 표와 같이 정의하였다(Table 4).

최종적으로 본 연구진이 선별한 유전자-약물 조합에 대해 검사 목적 및 결과 해석을 바탕으로 임상적 권고의 방향성을 기준으로 5 가지 분류로 구분하였다; (1) star 유전형에 따른 약물 부작용 최소화, (2) star 유전형에 따른 약물 효과 극대화, (3) star 유전형에 따른 약물 부작용 최소화 및 효과 극대화, (4) 개별 돌연변이 유전형에 따른 약물 효과 극대화, (5) 복합적인 요소에 의한 약물 투여량 권고. 특히 약물유전자에 대한 많은 기능 연구가 수행되어 유전형에 따른 활성도 점수(activity score)가 제시되어 명확한 지수 계산을 기반으로 한 약물 투여 권고가 적용되는 특수 약물-유전자 조합에 대해서는 정확한 임상적 해석을 제공하기 위해 본 연구진은 지금까지 알려진 문헌 및 데이터베이스 그리고 임상현장의 경험을 바탕으로 검사결과 해석을 아래와 같이 예시로서 제시하고자 한다.

Table 4. 근거 수준에 따른 권고 수준

권고수준	설명
강함	근거의 질이 높고 바람직한 효과가 바람직하지 않은 효과보다 훨씬 큼
중간	근거의 질이 높고 바람직한 효과가 바람직하지 않은 효과보다 훨씬 크다는 것이 불확실함
선택	바람직한 효과는 바람직하지 않은 효과와 비슷하거나 증거가 약하거나 외삽에 기반한다. 권장 조치의 필요성에 대해 의견이 갈릴 여지가 있다.
권고사항 없음	임상에 적용하기에 근거, 신뢰도, 동의가 불충분함

Table 5. CYP2B6 표현형 및 유전형에 따른 efavirenz 치료 권고

표현형	유전형	치료권고	권고 수준
초신속 대사형	2개의 증가된 기능 대립형질을 가지는 개인	표준 용량인 600 mg/day로 투약을 시작한다.	강함
신속 대사형	1개의 정상 기능 대립형질과 1개의 증가된 기능 대립형질을 가지는 개인	표준 용량인 600 mg/day로 투약을 시작한다.	강함
정상 대사형	2개의 정상 기능 대립형질을 가지는 개인	표준 용량인 600 mg/day로 투약을 시작한다.	강함
중간 대사형	1개의 정상 기능 대립형질과 1개의 감소된 기능 대립형질을 가지는 개인 또는 1개의 정상 기능 대립형질과 1개의 무기능 대립형질을 가지는 개인 또는 1개의 증가된 기능 대립형질과 1개의 감소된 기능 대립형질을 가지는 개인 또는 1개의 증가된 기능 대립형질과 1개의 무기능 대립형질을 가지는 개인	표준 용량보다 감소한 400 mg/day로 투약을 시작할 것을 고려한다.	중간
지연 대사형	2개의 감소된 기능 대립형질을 가지는 개인 또는 2개의 무기능 대립형질을 가지는 개인 또는 1개의 감소된 대립형질과 1개의 무기능 대립형질을 가지는 개인	표준 용량보다 감소한 400 mg/day 또는 200 mg/day로 투약을 시작할 것을 고려한다.	중간

Table 6. CYP2C19 표현형 및 유전형에 따른 clopidogrel 치료 권고

표현형	유전형	치료권고	권고 수준
초신속 대사형	2개의 증가된 기능 대립형질을 가지는 개인 또는 1개의 증가된 기능 대립형질과 1개의 정상 기능 대립형질을 가지는 개인	약물 사용설명서에서 권장하는 용량 및 용법으로 투여 한다.	강함
신속 대사형	2개의 정상 기능 대립형질을 가지는 개인	약물 사용설명서에서 권장하는 용량 및 용법으로 투여 한다.	강함
중간 대사형	1개의 정상 기능 대립형질과 1개의 기능 소실 대립형질을 가지는 개인 또는 1개의 기능 소실 대립형질과 1개의 증가된 기능 대립형질을 가지는 개인	(금기사항이 없는) 대체 항혈소판 치료제를 사용한다 (예, prasugrel 또는 ticagrelor).	중간
지연 대사형	2개의 기능 소실 대립형질을 가지는 개인	(금기사항이 없는) 대체 항혈소판 치료제를 사용한다 (예, prasugrel 또는 ticagrelor).	강함

1. star 유전형에 따른 약물 부작용 최소화

1) CYP2B6-efavirenz [6]

CYP2B6 표현형 및 유전형에 따른 efavirenz 치료 권고는 다음과 같다(Table 5).

2) CYP2C19-clopidogrel [7]

CYP2C19 표현형 및 유전형에 따른 clopidogrel 치료 권고는 다음과 같다(Table 6).

3) NUDT15/TPMT-azathioprine/mercaptopurine/thioguanine [8]

NUDT15/TPMT 유전형에 따른 표현형 정의는 다음과 같다(Table 7).

NUDT15/TPMT 표현형에 따른 mercaptopurine 치료 권고는 다

Table 7. NUDT15/TPMT 유전형에 따른 표현형 정의

표현형	유전형
정상대사형	2개의 정상 기능 대립형질을 가지는 개인
중간대사형	1개의 정상 기능 대립형질과 1개의 무기능 대립형질을 가지는 개인
예상 중간대사형	1개의 불확실 기능 대립형질과 1개의 무기능 대립형질을 가지는 개인
지연대사형	2개의 무기능 대립형질을 가지는 개인
미결정형	2개의 불확실 기능 대립형질을 가지는 개인 또는 1개의 정상 기능 대립형질과 1개의 불확실 기능 대립형질을 가지는 개인

Table 8. NUDT15/TPMT 표현형에 따른 mercaptopurine 치료 권고

TPMT 표현형	NUDT15 표현형	치료 권고	권고수준
정상대사형	정상대사형	표준 시작용량 (75 mg/m <sup>2</sup> /day or 1.5 mg/kg/day)으로 시작하고, mercaptopurine에 대한 특별한 강조없이 mercaptopurine 및 기타 골수억제 요법의 용량을 조정한다. 각 용량 조정 후에 최소 2주에는 항정 상태에 도달하도록 한다.	강함
	중간대사형	시작용량이 ≥ 75 mg/m <sup>2</sup> /day or ≥ 1.5 mg/kg/day 인 경우, 표준용량의 30-80%로 감량하여 투여하고, 골수억제 정도와 질환별 가이드라인에 따라 조절한다. 각 용량 조정 후에 2-4주에는 항정 상태에 도달하도록 한다. 골수억제가 발생하면, 다른 치료 방법으로 변경하거나, mercaptopurine을 줄이는 데 중점을 두어야 한다. 시작용량이 이미 < 75 mg/m <sup>2</sup> /day or < 1.5 mg/kg/day 인 경우 감량은 권장하지 않는다.	강함
	지연대사형	악성질환의 경우, 10 mg/m <sup>2</sup> /day로 시작하고, 골수억제 정도와 질환별 가이드라인에 따라 조절한다. 각 용량 조정 후에 4-6주에는 항정 상태에 도달하도록 한다. 골수억제가 발생하면, mercaptopurine을 줄이는 데 중점을 두어야 한다. 악성질환이 아닌 경우 nonthiopurine 면역억제치료를 고려한다.	강함
중간대사형	정상대사형	시작용량이 ≥ 75 mg/m <sup>2</sup> /day or ≥ 1.5 mg/kg/day 인 경우, 표준용량의 30-80%로 감량하여 투여하고, 골수억제 정도와 질환별 가이드라인에 따라 조절한다. 각 용량 조정 후에 2-4주에는 항정 상태에 도달하도록 한다. 골수억제가 발생하면, 다른 치료 방법으로 변경하거나, mercaptopurine을 줄이는 데 중점을 두어야 한다. 시작용량이 이미 < 75 mg/m <sup>2</sup> /day or < 1.5 mg/kg/day 인 경우 감량은 권장하지 않는다.	강함
	중간대사형	시작용량이 ≥ 75 mg/m <sup>2</sup> /day or ≥ 1.5 mg/kg/day 인 경우, 표준용량의 30-80%로 투여하고, 골수억제 정도와 질환별 가이드라인에 따라 조절한다. 각 용량 조정 후에 2-4주에는 항정 상태에 도달하도록 한다. 골수억제가 발생하면, 다른 치료방법으로 변경하거나, mercaptopurine을 줄이는 데 중점을 두어야 한다. 시작용량이 이미 < 75 mg/m <sup>2</sup> /day or < 1.5 mg/kg/day 인 경우 감량은 권장하지 않는다.	강함
	지연대사형	악성질환의 경우, 10 mg/m <sup>2</sup> /day로 시작하고, 골수억제 정도와 질환별 가이드라인에 따라 조절한다. 각 용량 조정 후에 4-6주에는 항정 상태에 도달하도록 한다. 골수억제가 발생하면, mercaptopurine을 줄이는 데 중점을 두어야 한다. 악성질환이 아닌 경우 nonthiopurine 면역억제치료를 고려한다.	강함
지연대사형	정상대사형	악성질환의 경우, 정상 일일 복용량을 크게 감소하여 시작한다(1일 복용량 10배 감량하고, 매일이 아닌 주3회 복용). 골수억제 정도와 질환별 가이드라인에 따라 조절한다. 각 용량 조정 후에 4-6주에는 항정 상태에 도달하도록 한다. 골수억제가 발생하면, mercaptopurine을 줄이는 데 중점을 두어야 한다. 악성질환이 아닌 경우 nonthiopurine 면역억제치료를 고려한다.	강함
	중간대사형	악성질환의 경우, 정상 일일 복용량을 크게 감소하여 시작한다(1일 복용량 10배 감량하고, 매일이 아닌 주3회 복용). 골수억제 정도와 질환별 가이드라인에 따라 조절한다. 각 용량 조정 후에 4-6주에는 항정 상태에 도달하도록 한다. 골수억제가 발생하면, mercaptopurine을 줄이는 데 중점을 두어야 한다. 악성질환이 아닌 경우 nonthiopurine 면역억제치료를 고려한다.	강함
	지연대사형	악성질환의 경우, 정상 일일 복용량을 크게 감소하여 시작한다(1일 복용량 10배 감량하고, 매일이 아닌 주3회 복용). 골수억제 정도와 질환별 가이드라인에 따라 조절한다. 각 용량 조정 후에 4-6주에는 항정 상태에 도달하도록 한다. 골수억제가 발생하면, mercaptopurine을 줄이는 데 중점을 두어야 한다. 악성질환이 아닌 경우 nonthiopurine 면역억제치료를 고려한다.	강함

Table 9. NUDT15/TPMT 표현형에 따른 azathioprine 치료 권고

TPMT 표현형	NUDT15 표현형	치료 권고	권고수준
정상대사형	정상대사형	표준 시작용량 (2-3 mg/kg/day)으로 시작하고, 질환별 가이드라인에 따라 조절한다. 각 용량 조정 후에 최소 2주에는 항정 상태에 도달하도록 한다.	강함
	중간대사형	시작용량이 2-3 mg/kg/day 인 경우, 표준용량의 30-80%로 감량하여 투여하고, 골수억제 정도와 질환별 가이드라인에 따라 조절한다. 각 용량 조정 후에 2-4주에는 항정 상태에 도달하도록 한다.	강함
	지연대사형	악성질환이 아닌 경우 nonthiopurine 면역억제치료를 고려한다. 악성질환의 경우, 정상 일일 복용량을 크게 감소하여 시작한다(1일 복용량 10배 감량). 골수억제 정도와 질환별 가이드라인에 따라 조절한다. 각 용량 조정 후에 4-6주에는 항정 상태에 도달하도록 한다.	강함
중간대사형	정상대사형	시작용량이 2-3 mg/kg/day 인 경우, 표준용량의 30-80%로 감량하여 투여하고, 골수억제 정도와 질환별 가이드라인에 따라 조절한다. 각 용량 조정 후에 2-4주에는 항정 상태에 도달하도록 한다.	강함
	중간대사형	시작용량이 2-3 mg/kg/day 인 경우, 표준용량의 30-80%로 감량하여 투여하고, 골수억제 정도와 질환별 가이드라인에 따라 조절한다. 각 용량 조정 후에 2-4주에는 항정 상태에 도달하도록 한다.	강함
	지연대사형	악성질환이 아닌 경우 nonthiopurine 면역억제치료를 고려한다. 악성질환의 경우, 정상 일일 복용량을 크게 감소하여 시작한다(1일 복용량 10배 감량). 골수억제 정도와 질환별 가이드라인에 따라 조절한다. 각 용량 조정 후에 4-6주에는 항정 상태에 도달하도록 한다.	강함
지연대사형	정상대사형	악성질환이 아닌 경우 nonthiopurine 면역억제치료를 고려한다. 악성질환의 경우, 정상 일일 복용량을 크게 감소하여 시작한다(1일 복용량 10배 감량하고, 매일이 아닌 주3회 복용). 골수억제 정도와 질환별 가이드라인에 따라 조절한다. 각 용량 조정 후에 4-6주에는 항정 상태에 도달하도록 한다.	강함
	중간대사형	악성질환이 아닌 경우 nonthiopurine 면역억제치료를 고려한다. 악성질환의 경우, 정상 일일 복용량을 크게 감소하여 시작한다(1일 복용량 10배 감량하고, 매일이 아닌 주3회 복용). 골수억제 정도와 질환별 가이드라인에 따라 조절한다. 각 용량 조정 후에 4-6주에는 항정 상태에 도달하도록 한다.	강함
	지연대사형	악성질환이 아닌 경우 nonthiopurine 면역억제치료를 고려한다. 악성질환의 경우, 정상 일일 복용량을 크게 감소하여 시작한다(1일 복용량 10배 감량하고, 매일이 아닌 주3회 복용). 골수억제 정도와 질환별 가이드라인에 따라 조절한다. 각 용량 조정 후에 4-6주에는 항정 상태에 도달하도록 한다.	강함

음과 같다(Table 8).

NUDT15/TPMT 표현형에 따른 azathioprine 치료 권고는 다음과 같다(Table 9).

NUDT15/TPMT 표현형에 따른 thioguanine 치료 권고는 다음과 같다(Table 10).

4) *SLCO1B1*-simvastatin [9]

*SLCO1B1* 표현형 및 유전형에 따른 simvastatin 치료 권고는 다음과 같다(Table 11).

5) *UGT1A1*-atazanavir [10]

*UGT1A1* 표현형 및 유전형에 따른 atazanavir 치료 권고는 다음과 같다(Table 12).

과 같다(Table 12).

2. star 유전형에 따른 약물 효과 극대화

1) *CYP2C19*-amitriptyline [11]

*CYP2C19* 표현형 및 유전형에 따른 amitriptyline 치료 권고는 다음과 같다(Table 13).

2) *CYP2C19*-citalopram/escitalopram [12]

*CYP2C19* 표현형 및 유전형에 따른 citalopram/escitalopram 치료 권고는 다음과 같다(Table 14).

Table 10. NUDT15/TPMT 표현형에 따른 thioguanine 치료 권고

TPMT 표현형	NUDT 표현형	치료권고	권고수준
정상대사형	정상대사형	표준 시작용량 (40-60 mg/m <sup>2</sup> /day)으로 시작하고, thioguanine에 대한 특별한 강조 없이 thioguanine 및 기타 골수억제 요법의 용량을 조정한다. 각 용량 조정 후에 최소 2주에는 항정 상태에 도달하도록 한다.	강함
	중간대사형	시작용량이 ≥ 40-60 mg/m <sup>2</sup> /day 인 경우, 표준용량의 50-80%로 감량하여 투여하고, 골수억제 정도와 질환별 가이드라인에 따라 조절한다. 각 용량 조정 후에 2-4주에는 항정 상태에 도달하도록 한다. 골수억제가 발생하면, 다른 치료방법으로 변경하거나, thioguanine을 줄이는데 중점을 두어야 한다.	중간
	지연대사형	약성질환의 경우, 표준용량의 25%로 감량하여 사용하고, 골수억제 정도와 질환별 가이드라인에 따라 조절한다. 각 용량 조정 후에 4-6주에는 항정 상태에 도달하도록 한다. 골수억제가 발생하면, thioguanine을 줄이는데 중점을 두어야 한다. 약성질환이 아닌 경우, nonthiopurine 면역억제치료를 고려한다.	강함
중간대사형	정상대사형	시작용량이 ≥ 40-60 mg/m <sup>2</sup> /day 인 경우, 표준용량의 50-80%로 감량하여 투여하고, 골수억제 정도와 질환별 가이드라인에 따라 조절한다. 각 용량 조정 후에 2-4주에는 항정 상태에 도달하도록 한다. 골수억제가 발생하면, 다른 치료방법으로 변경하거나, thioguanine을 줄이는데 중점을 두어야 한다.	중간
	중간대사형	시작용량이 ≥ 40-60 mg/m <sup>2</sup> /day 인 경우, 표준용량의 50-80%로 감량하여 투여하고, 골수억제 정도와 질환별 가이드라인에 따라 조절한다. 각 용량 조정 후에 2-4주에는 항정 상태에 도달하도록 한다. 골수억제가 발생하면, 다른 치료방법으로 변경하거나, thioguanine을 줄이는데 중점을 두어야 한다.	중간
	지연대사형	약성질환의 경우, 표준용량의 25%로 감량하여 사용하고, 골수억제 정도와 질환별 가이드라인에 따라 조절한다. 각 용량 조정 후에 4-6주에는 항정 상태에 도달하도록 한다. 골수억제가 발생하면, thioguanine을 줄이는데 중점을 두어야 한다. 약성질환이 아닌 경우, nonthiopurine 면역억제치료를 고려한다.	강함
지연대사형	정상대사형	약성질환의 경우, 정상 일일 복용량을 크게 감소하여 시작한다(1일 복용량 10배 감량하고, 매일이 아닌 주3회 복용). 골수억제 정도와 질환별 가이드라인에 따라 조절한다. 각 용량 조정후에 4-6주에는 항정 상태에 도달하도록 한다. 골수억제가 발생하면, thioguanine을 줄이는데 중점을 두어야 한다. 약성질환이 아닌 경우 nonthiopurine 면역억제치료를 고려한다.	강함
	중간대사형	약성질환의 경우, 정상 일일 복용량을 크게 감소하여 시작한다(1일 복용량 10배 감량하고, 매일이 아닌 주3회 복용). 골수억제 정도와 질환별 가이드라인에 따라 조절한다. 각 용량 조정 후에 4-6주에는 항정 상태에 도달하도록 한다. 골수억제가 발생하면, thioguanine을 줄이는데 중점을 두어야 한다. 약성질환이 아닌 경우 nonthiopurine 면역억제치료를 고려한다.	강함
	지연대사형	약성질환의 경우, 정상 일일 복용량을 크게 감소하여 시작한다(1일 복용량 10배 감량하고, 매일이 아닌 주3회 복용). 골수억제 정도와 질환별 가이드라인에 따라 조절한다. 각 용량 조정후에 4-6주에는 항정 상태에 도달하도록 한다. 골수억제가 발생하면, thioguanine을 줄이는데 중점을 두어야 한다. 약성질환이 아닌 경우 nonthiopurine 면역억제치료를 고려한다.	강함

Table 11. *SLCO1B1* 표현형 및 유전형에 따른 simvastatin 치료 권고

표현형	유전형	약제 위험도	치료권고	권고 수준
정상 기능	2개의 정상 기능 대립형질을 가지는 개인	표준 근육병증 위험도	제시된 시작 용량으로 처방하고 질병 특이적 지침에 따라 약물 용량을 조절한다.	강함
중간 기능	1개의 정상 기능 대립형질과 1개의 감소 기능 대립형질을 가지는 개인	중간 근육병증 위험도	감소한 용량을 처방하거나 대체 statin을 고려한다 (예, pravastatin 또는 rosuvastatin). 정기적인 CK 감시 평가를 고려한다.	강함
저기능	2개의 감소 기능 대립형질을 가지는 개인	고 근육병증 위험도	감소한 용량을 처방하거나 대체 statin을 고려한다 (예, pravastatin 또는 rosuvastatin). 정기적인 CK 감시 평가를 고려한다.	강함

3) CYP3A5-tacrolimus [13]

CYP3A5 표현형 및 유전형에 따른 tacrolimus 치료 권고는 다음과 같다(Table 15).

3. star 유전형에 따른 약물 부작용 최소화 및 효과 극대화

1) CYP2C19-lansoprazole/omeprazole/pantoprazole [14]

CYP2C19 표현형 및 유전형에 따른 lansoprazole/omeprazole/

Table 12. UGT1A1 표현형 및 유전형에 따른 atazanavir 치료 권고

표현형	유전형	치료권고	권고 수준
신속대사형	2개의 기준 기능 대립형질을 가지는 개인 또는 2개의 증가 기능 대립형질을 가지는 개인 또는 rs887829 C/C로 동형접합자	약물을 변경할 필요가 없으며, 일부 환자들은 황달로 인해 약물을 중단하는 경우가 있으나 해당 환자는 5% 정도로 가능성이 낮다.	강함
중간대사형	1개의 기준 기능 대립형질과 1개의 감소 기능 대립형질을 가지는 개인 또는 1개의 증가 기능 대립형질과 1개의 감소 기능 대립형질을 가지는 개인 또는 rs887829 C/T로 이형접합자	약물을 변경할 필요가 없으며, 일부 환자들은 황달로 인해 약물을 중단하는 경우가 있으나 해당 환자는 5% 정도로 가능성이 낮다.	강함
지연대사형	2개의 감소 기능 대립형질을 가지는 개인 또는 rs887829 T/T로 동형접합자	황달을 주의해야 하는 경우 대체 약물을 고려해야 한다. 만약 약물을 사용하였을 때는 황달이 발생하여 약물을 중단할 가능성이 높다(20-60%).	강함

Table 13. CYP2C19 표현형 및 유전형에 따른 amitriptyline 치료 권고

표현형	유전형	치료권고	권고 수준
초신속대사형	2개의 증가된 기능 대립형질을 가지는 개인	최적에 도달하지 못하는 반응의 가능성으로 인해 3차 아민 사용을 피한다. CYP2C19에 의해 대사되지 않는 대체 약물을 고려한다. 주요 CYP2C19 대사를 거치지 않는 TCA는 2차 아민들로서 nortriptyline과 desipramine이 있다. 3차 아민을 사용하는 경우라면, 치료적 약물 모니터링을 시행하여 용량 조절을 안내한다.	선택
신속대사형	1개의 정상 기능 대립형질과 1개의 증가된 기능 대립형질을 가지는 개인	최적에 도달하지 못하는 반응의 가능성으로 인해 3차 아민 사용을 피한다. CYP2C19에 의해 대사되지 않는 대체 약물을 고려한다. 주요 CYP2C19 대사를 거치지 않는 TCA는 2차 아민들로서 nortriptyline과 desipramine이 있다. 3차 아민을 사용하는 경우라면, 치료적 약물 모니터링을 시행하여 용량 조절을 안내한다.	선택
정상대사형	2개의 정상 기능 대립형질을 가지는 개인	권고된 시작 용량으로 치료를 시작한다.	강함
중간대사형	1개의 정상 기능 대립형질과 1개의 감소된 기능 대립형질을 가지는 개인 또는 1개의 정상 기능 대립형질과 1개의 무기능 대립형질을 가지는 개인 또는 1개의 증가된 기능 대립형질과 1개의 감소된 기능 대립형질을 가지는 개인 또는 1개의 증가된 기능 대립형질과 1개의 무기능 대립형질을 가지는 개인	권고된 시작 용량으로 치료를 시작한다.	강함
지연대사형	2개의 감소된 기능 대립형질을 가지는 개인 또는 2개의 무기능 대립형질을 가지는 개인 또는 1개의 감소된 대립형질과 1개의 무기능 대립형질을 가지는 개인	최적에 도달하지 못하는 반응의 가능성으로 인해 3차 아민 사용을 피한다. CYP2C19에 의해 대사되지 않는 대체 약물을 고려한다. 주요 CYP2C19 대사를 거치지 않는 TCA는 2차 아민들로서 nortriptyline과 desipramine이 있다. 3차 아민의 경우 권고 시작 용량보다 50% 감량하여 시작할 것을 고려한다. 치료적 약물 모니터링을 시행하여 용량 조절을 안내한다.	중간

Table 14. CYP2C19 표현형 및 유전형에 따른 citalopram/escitalopram 치료 권고

표현형	유전형	치료권고	권고 수준
초신속대사형	2개의 증가된 기능 대립형질을 가지는 개인 또는 1개의 증가된 기능 대립형질과 1개의 정상 기능 대립형질을 가지는 개인	주로 CYP2C19에 의해 대사되지 않는 대체 약물을 고려한다.	중간
신속대사형	2개의 정상 기능 대립형질을 가지는 개인	권고된 시작 용량으로 치료를 시작한다.	강함
중간대사형	1개의 정상 기능 대립형질과 1개의 기능 소실 대립형질을 가지는 개인 또는 1개의 기능 소실 대립형질과 1개의 증가된 기능 대립형질을 가지는 개인	권고된 시작 용량으로 치료를 시작한다.	강함
지연대사형	2개의 기능 소실 대립형질을 가지는 개인	권고된 시작 용량의 50%로 감량할 것을 고려하여 반응에 따라 적정 용량을 조절하거나 주로 CYP2C19에 의해 대사되지 않는 대체 약물을 고려한다.	중간



Table 15. CYP3A5 표현형 및 유전형에 따른 tacrolimus 치료 권고

표현형	유전형	치료권고	권고 수준
정상대사형	2개의 정상 기능 대립형질을 가지는 개인	권고된 시작 용량보다 1.5~2배 증량하여 치료를 시작한다. 총 시작 용량은 0.3 mg/kg/day를 초과하면 안 된다. 치료적 약물 모니터링을 시행하여 용량 조절을 안내한다.	강함
중간대사형	1개의 정상 기능 대립형질과 1개의 무기능 대립형질을 가지는 개인	권고된 시작 용량보다 1.5~2배 증량하여 치료를 시작한다. 총 시작 용량은 0.3 mg/kg/day를 초과하면 안 된다. 치료적 약물 모니터링을 시행하여 용량 조절을 안내한다.	강함
지연대사형	2개의 무기능 대립형질을 가지는 개인	권고된 시작 용량으로 치료를 시작한다. 치료적 약물 모니터링을 시행하여 용량 조절을 안내한다.	강함

Table 16. CYP2C19 표현형 및 유전형에 따른 lansoprazole/omeprazole/pantoprazole 치료 권고

표현형	유전형	치료권고	권고 수준
초신속대사형	2개의 증가된 기능 대립형질을 가지는 개인	시작 용량을 2배로 치료를 시작한다. 하루 총 투여량을 분배하여 투여 가능하다. 효과를 모니터링한다.	선택
신속대사형	1개의 정상 기능 대립형질과 1개의 증가된 기능 대립형질을 가지는 개인	표준 시작 용량으로 치료를 시작한다. Helicobacter pylori 감염과 부식성 식도염 치료를 위해 50~100% 증가는 것을 고려한다. 하루 총 투여량을 분배하여 투여 가능하다. 효과를 모니터링한다.	중간
정상대사형	2개의 정상 기능 대립형질을 가지는 개인	표준 시작 용량으로 치료를 시작한다. Helicobacter pylori 감염과 부식성 식도염 치료를 위해 50~100% 증가는 것을 고려한다. 하루 총 투여량을 분배하여 투여 가능하다. 효과를 모니터링한다.	중간
가능성 높은 중간 대사형	1개의 정상 기능 대립형질과 1개의 감소된 기능 대립형질을 가지는 개인 또는 1개의 증가된 기능 대립형질과 1개의 감소된 기능 대립형질을 가지는 개인 또는 2개의 감소된 기능 대립형질을 가지는 개인	표준 시작 용량으로 치료를 시작한다. 12주 이상의 지속적 치료 효과를 위해 하루 투여량에서 50% 감량을 고려하고 지속적인 효과를 모니터링한다.	선택
중간대사형	1개의 정상 기능 대립형질과 1개의 무기능 대립형질을 가지는 개인 또는 1개의 증가된 기능 대립형질과 1개의 무기능 대립형질을 가지는 개인	표준 시작 용량으로 치료를 시작한다. 12주 이상의 지속적 치료 효과를 위해 하루 투여량에서 50% 감량을 고려하고 지속적인 효과를 모니터링한다.	선택
가능성 높은 지연대사형	1개의 감소된 대립형질과 1개의 무기능 대립형질을 가지는 개인	표준 시작 용량으로 치료를 시작한다. 12주 이상의 지속적 치료 효과를 위해 하루 투여량에서 50% 감량을 고려하고 지속적인 효과를 모니터링한다.	중간
지연대사형	2개의 무기능 대립형질을 가지는 개인	표준 시작 용량으로 치료를 시작한다. 12주 이상의 지속적 치료 효과를 위해 하루 투여량에서 50% 감량을 고려하고 지속적인 효과를 모니터링한다.	중간
미결정형	1개 혹은 2개의 불확실 기능 대립형질을 가지는 개인	권고사항 없음	권고사항 없음

pantoprazole 치료 권고는 다음과 같다(Table 16).

2) CYP2C19-*voriconazole* [15]

성인과 소아에 대한 구분을 바탕으로 차별적인 권고안을 적용한다. 성인에서 CYP2C19 표현형 및 유전형에 따른 *voriconazole* 치료 권고는 다음과 같다(Table 17).

소아 및 18세 미만의 청소년에서 CYP2C19 표현형 및 유전형에 따른 *voriconazole* 치료 권고는 다음과 같다(Table 18).

4. 개별 돌연변이 유전형에 따른 약물 효과 극대화

1) *IFNL3*-*peginterferon α-2a/b* [16]

*IFNL3* (IL28B) 유전자는 항바이러스, 항증식작용 및 면역 조절을 담당하는 *interferon-λ 3* (IFN-λ 3) 단백을 합성하며, HCV 1형

감염 미치료 환자에서 치료 효과 예측과 가장 상관관계가 높은 것으로 알려져 있다. *IFNL3* 변이 중 가장 흔한 변이는 rs12979860 및 rs8099917 이며 두 유전형을 기반으로 한 가능한 *IFNL3* 표현형은 다음과 같다(Table 19).

*IFNL3* 유전자형에 기반한 PEG-IFN-α 함유 요법 치료 권고는 다음과 같다(Table 20).

5. 복합적인 요소에 의한 약물 투여량 권고

1) CYP2C9-NSAID [17]

CYP2C9 표현형에 따른 *celecoxib*, *flurbiprofen*, *lornoxicam*, *ibuprofen* 치료 권고는 다음과 같다(Table 21).

CYP2C9 표현형에 따른 *meloxicam* 치료 권고는 다음과 같다(Table 22).

Table 17. 성인에서 CYP2C19 표현형 및 유전형에 따른 voriconazole 치료 권고

표현형	유전형	치료권고	권고 수준
초신속대사형	2개의 증가된 기능 대립형질을 가지는 개인	CYP2C19에 의해 대사되지 않는 대체 약물(isavuconazole, liposomal amphotericin B, posaconazole)을 고려한다.	중간
신속대사형	1개의 정상 기능 대립형질과 1개의 증가된 기능 대립형질을 가지는 개인	CYP2C19에 의해 대사되지 않는 대체 약물(isavuconazole, liposomal amphotericin B, posaconazole)을 고려한다.	중간
정상대사형	2개의 정상 기능 대립형질을 가지는 개인	권고된 시작 용량으로 치료를 시작한다.	강함
중간대사형	1개의 정상 기능 대립형질과 1개의 무기능 대립형질을 가지는 개인 또는 1개의 증가된 기능 대립형질과 1개의 무기능 대립형질을 가지는 개인	권고된 시작 용량으로 치료를 시작한다.	중간
지연대사형	2개의 무기능 대립형질을 가지는 개인	CYP2C19에 의해 대사되지 않는 대체 약물(isavuconazole, liposomal amphotericin B, posaconazole)을 고려한다. 임상적 판단에 따라 voriconazole이 가장 적합한 약제일 경우, 지연 대사형 환자는 표준 용량보다 낮은 용량으로 투여해야 하며, 치료 적 약물 모니터링을 해야 한다.	중간

Table 18. 소아 및 18세 미만의 청소년에서 CYP2C19 표현형 및 유전형에 따른 voriconazole 치료 권고

표현형	유전형	치료권고	권고 수준
초신속대사형	2개의 증가된 기능 대립형질을 가지는 개인	CYP2C19에 의해 대사되지 않는 대체 약물(liposomal amphotericin B, posaconazole)을 고려한다.	중간
신속대사형	1개의 정상 기능 대립형질과 1개의 증가된 기능 대립형질을 가지는 개인	권고된 시작 용량으로 치료 시작하고, 치료적 약물 모니터링을 사용하여 치료 최저 농도로 용량을 적정한다.	중간
정상대사형	2개의 정상 기능 대립형질을 가지는 개인	권고된 시작 용량으로 치료를 시작한다.	강함
중간대사형	1개의 정상 기능 대립형질과 1개의 무기능 대립형질을 가지는 개인 또는 1개의 증가된 기능 대립형질과 1개의 무기능 대립형질을 가지는 개인	권고된 시작 용량으로 치료를 시작한다.	중간
지연대사형	2개의 무기능 대립형질을 가지는 개인	CYP2C19에 의해 대사되지 않는 대체 약물(liposomal amphotericin B, posaconazole)을 고려한다. 임상적 판단에 따라 voriconazole이 가장 적합한 약제일 경우, 지연 대사형 환자는 표준 용량보다 낮은 용량으로 투여해야 하며, 치료 적 약물 모니터링을 해야 한다.	중간

Table 19. IFNL3 유전형에 따른 표현형 정의

표현형	의미	유전형	rs12979860 대립유전자
좋은 예후의 유전형	치료 반응이 좋지 않은 환자와 비교했을 때 PEG-IFN- $\alpha$ 및 RBV (ribavirin) 치료에 대한 반응 가능성 증가	두 개의 좋은 치료반응 대립유전자를 가진 개인	CC
좋지 않은 예후의 유전형	치료 반응이 좋은 환자와 비교했을 때 PEG-IFN- $\alpha$ 및 RBV 치료에 대한 반응 가능성 감소	한 개 이상의 안좋은치료반응 대립유전자를 가진 개인	CT 또는 TT

Table 20. IFNL3 표현형에 기반한 PEG-IFN- $\alpha$  함유 요법 치료 권고

표현형	PEG-IFN- $\alpha$ 와 RBV 치료	프로테아제 억제제와 PEG-IFN- $\alpha$ 와 RBV 조합치료	권고 수준
좋은 예후의 유전형	48주간의 치료 후 SVR에 도달할 확률이 70%이며 PEG-IFN- $\alpha$ 와 RBV 치료시작 전 임상적 영향을 고려해야 한다.	24-48주간의 치료 후 SVR 에 도달할 확률이 90%이며 환자의 80-90%에서 치료 단축이 가능하다(24-28주 vs. 48주). PEG-IFN- $\alpha$ 와 RBV 함유 요법 사용에 무게가 실린다.	강함
좋지 않은 예후의 유전형	치료 반응이 좋은 환자와 비교했을 때 PEG-IFN- $\alpha$ 및 RBV 치료에 대한 반응 가능성 감소(낮은 SVR 비율)	24-48주간의 치료 후 SVR 에 도달할 확률이 60%이며 환자의 50%에서 치료 단축이 가능하다(24-28주 vs. 48주). PEG-IFN- $\alpha$ 와 RBV 함유 요법 시작 전에 임상적 영향을 고려해야한다.	강함

SVR, sustained virologic response: '지속적 바이러스 반응성'은 치료 종료 후 12-24주까지 혈청 바이러스 RNA가 검출되지 않는 경우로 정의함.

CYP2C9 표현형에 따른 piroxicam과 tenoxicam 치료 권고는 다음과 같다(Table 23).

CYP2C9/HLA-B 표현형에 따른 fosphenytoin/phenytoin 치료 권고는 다음과 같다(Table 26).

2) CYP2C9/HLA-B-fosphenytoin/phenytoin [18]

CYP2C9 유전형에 따른 표현형 정의는 다음과 같다(Table 24).

HLA-B 유전형에 따른 표현형 정의는 다음과 같다(Table 25).

3) CYP2C9/CYP4F2/VKORC1-warfarin [19]

성인에서 CYP2C9, VKORC1 및 CYP4F2 유전형에 따른 warfarin 투약 권고

Table 21. CYP2C9 표현형에 따른 celecoxib, flurbiprofen, lornoxicam, ibuprofen 치료 권고

표현형	치료 권고	권고 수준	비고
정상대사형	권장 시작 용량으로 치료를 시작한다. 처방 내용에 따라 각 환자의 치료 목표 달성을 위해 가장 낮은 유효 용량을 최단 기간 동안 사용한다.	강함	
중간대사형 (활성도 점수 1.5)	권장 시작 용량으로 치료를 시작한다. 처방 내용에 따라 각 환자의 치료 목표 달성을 위해 가장 낮은 유효 용량을 최단 기간 동안 사용한다.	중간	중간대사형은 개인이 약물 청소에 영향을 미치는 간 장애를 가지고 있거나 고령인 경우 약물로 발생할 수 있는 부작용에 대해 정상 보다 높은 위험도를 가질 수 있다. 특히 CYP2C9*2 유전형을 가진 개인은 CYP2C8*3 유전형과 연관불균형을 가지고 있으므로 CYP2C8로도 대사되는 ibuprofen 투여 시 주의를 기울여야 한다.
중간대사형 (활성도 점수 1)	권장 최소 용량으로 치료를 시작한다. 주의하며 용량을 임상적 적정 효과 또는 최대 권장 복용량까지 증량한다. 처방 내용에 따라 각 환자의 치료 목표 달성을 위해 가장 낮은 유효 용량을 최단 기간 동안 사용한다. 치료 기간 동안 혈압 또는 신기능과 같은 부작용에 대해 주의 깊게 관찰한다.	중간	중간대사형은 개인이 약물 청소에 영향을 미치는 간 장애를 가지고 있거나 고령인 경우 약물로 발생할 수 있는 부작용에 대해 정상 보다 높은 위험도를 가질 수 있다. 특히 CYP2C9*2 유전형을 가진 개인은 CYP2C8*3 유전형과 연관불균형을 가지고 있으므로 CYP2C8로도 대사되는 ibuprofen 투여 시 주의를 기울여야 한다.
지연대사형	권장 최소 용량의 25-50%로 치료 시작. 주의하며 용량을 임상적 적정 효과 또는 최대 권장 복용량의 25-50%까지 상향함. 처방 내용에 따라 각 환자의 치료 목표 달성을 위해 가장 낮은 유효 용량을 최단 기간 동안 사용한다. 항정상태에 도달할 때까지 용량의 상향이 발생하지 않아야 한다(지연대사형에서 초기 투여 이후 celecoxib의 경우 8일, ibuprofen, flurbiprofen과 lornoxicam 의 경우 5일). 치료 기간 동안 혈압 또는 신기능과 같은 부작용에 대해 주의 깊게 관찰한다. 또한 CYP2C9에 의해 대사되지 않거나 CYP2C9 변이에 영향을 받지 않는 대체요법을 고려한다.	중간	CYP2C9에 의해 주로 대사 되지 않는 대체요법은 aspirin, ketorolac, naproxen, 및 sulindac가 있다. 치료는 환자 개인의 치료 목표와 독성 위험도에 따라 선택된다.
미결정	권고사항 없음	권고사항 없음	

Table 22. CYP2C9 표현형에 따른 meloxicam 치료 권고

표현형	치료 권고	권고 수준	비고
정상대사형	권장 시작 용량으로 치료를 시작한다. 처방 내용에 따라 각 환자의 치료 목표 달성을 위해 가장 낮은 유효 용량을 최단 기간 동안 사용한다.	강함	
중간대사형 (활성도 점수 1.5)	권장 시작 용량으로 치료를 시작한다. Meloxicam 처방 내용에 따라 각 환자의 치료 목표 달성을 위해 가장 낮은 유효 용량을 최단 기간 동안 사용한다.	중간	중간대사형은 개인이 약물 청소에 영향을 미치는 간 장애를 가지고 있거나 고령인 경우 약물로 발생할 수 있는 부작용에 대해 정상 보다 높은 위험도를 가질 수 있다.
중간대사형 (활성도 점수 1)	권장 최소 용량의 50%로 치료를 시작한다. 주의하며 용량을 임상적 적정 효과 또는 최대 권장 복용량의 50%까지 증량한다. Meloxicam 처방 내용에 따라 각 환자의 치료 목표 달성을 위해 가장 낮은 유효 용량을 최단 기간 동안 사용한다. 항정상태에 도달할 때까지 용량의 상향이 발생하지 않아야 한다(최소 7일). 치료 기간 동안 혈압 또는 신기능과 같은 부작용에 대해 주의 깊게 관찰한다. 또한 CYP2C9에 의해 대사되지 않거나 CYP2C9 변이에 영향을 받지 않는 대체요법을 고려한다. 또한 CYP2C9에 대사되지만 반감기가 짧은 다른 NSAID를 선택한다.	중간	중간대사형은 개인이 약물 청소에 영향을 미치는 간 장애를 가지고 있거나 고령인 경우 약물로 발생할 수 있는 부작용에 대해 정상 보다 높은 위험도를 가질 수 있다. CYP2C9에 의해 주로 대사 되지 않는 대체요법은 aspirin, ketorolac, naproxen 및 sulindac가 있다. 치료는 환자 개인의 치료 목표와 독성 위험도에 따라 선택된다.
지연대사형	CYP2C9에 의해 대사되지 않거나 CYP2C9 변이에 영향을 받지 않는 대체요법을 고려한다. 또한 CYP2C9에 대사되지만 반감기가 짧은 다른 NSAID를 선택한다.	중간	

2017년 CPIC 지침에서는 유전형 기반의 warfarin 투여 알고리즘 사용을 권고하며 나이, 성별, 인종, 체중, 신장, 흡연 상태, warfarin 적응증, 목표 INR, 병용 약물 등의 임상적 요소를 반영한다. 한국인에서는 VKORC1 -1639G>A 및 CYP2C9\*2 또는 \*3에 대한 정보를 바탕으로 CYP2C9가 지연대사형이거나(예, CYP2C9 \*2/\*3, \*3/\*3) VKORC1의 경우 -1639 A/A여서 민감도가 높은 경우 대체 항응고 요법을 고려할 수 있다. 또한 CYP4F2 유전자에서 CYP4F2\*3 (예, c.1297A, p.433Met) 유전형으로 판정되는 경우, 용량은 5-10% 증량한다(Fig. 2).

소아에서 CYP2C9, VKORC1 및 CYP4F2 유전형에 따른 warfa-

rin 투약 권고

소아의 경우 아시아 인종에서 VKORC1 및 CYP2C9 유전형 정보가 거의 없어 적정 용량 투여를 위한 알고리즘을 권고할 수 없으나 유럽인의 경우 CYP2C9\*2와 \*3 및 VKORC1 -1639 유전형 정보를 바탕으로 다음과 같은 약물유전 알고리즘을 바탕으로 적정 용량을 계산할 것으로 권고하고 있다(Fig. 3).

### 검사 결과보고서 작성 권고안

본 권고안 개발진은 권고안의 대상 약물-유전자에 특수적으로

Table 23. CYP2C9 표현형에 따른 piroxicam과 tenoxicam 치료 권고

표현형	치료 권고	Piroxicam 권고 수준	Tenoxicam 권고 수준	비고
정상대사형	권장 시작 용량으로 치료를 시작한다. 처방 내용에 따라 각 환자의 치료 목표 달성을 위해 가장 낮은 유효 용량을 최단 기간 동안 사용한다.	강함	강함	
중간대사형 (활성도 점수 1.5)	권장 시작 용량으로 치료를 시작한다. 처방 내용에 따라 각 환자의 치료 목표 달성을 위해 가장 낮은 유효 용량을 최단 기간 동안 사용한다.	중간	중간	중간대사형은 개인이 약물 청소에 영향을 미치는 간 장애를 가지고 있거나 고령인 경우 약물로 발생할 수 있는 부작용에 대해 정상보다 높은 위험도를 가질 수 있다.
중간대사형 (활성도 점수 1)	CYP2C9에 의해 대사되지 않거나 CYP2C9 변이에 영향을 받지 않는 대체요법을 고려한다. 또한 CYP2C9에 대사되지만 반감기가 짧은 다른 NSAID를 선택한다.	중간	선택	CYP2C9에 의해 주로 대사 되지 않는 대체요법은 aspirin, ketorolac, naproxen 및 sulindac가 있다. 치료는 환자 개인의 치료 목표와 독성 위험도에 따라 선택된다.
지연대사형	CYP2C9에 의해 대사되지 않거나 CYP2C9 변이에 영향을 받지 않는 대체요법을 고려한다. 또한 CYP2C9에 대사되지만 반감기가 짧은 다른 NSAID를 선택한다.	중간	선택	CYP2C9에 의해 주로 대사 되지 않는 대체요법은 aspirin, ketorolac, naproxen 및 sulindac가 있다. 치료는 환자 개인의 치료 목표와 독성 위험도에 따라 선택된다.
미결정	권고사항 없음	권고사항 없음	권고사항 없음	

Table 24. CYP2C9 유전형에 따른 표현형 정의

표현형	활성도 점수	유전형	예시
정상대사형	2	2개의 정상 기능 대립형질을 가지는 개인	*1/*1
중간대사형	1.5	1개의 정상 기능 대립형질과 1개의 감소된 기능 대립형질을 가지는 개인	*1/*2
		또는	
	1	1개의 정상 기능 대립형질과 1개의 무기능 대립형질을 가지는 개인 또는 2개의 감소 기능 대립형질을 가지는 개인	*1/*3, *2/*2
지연대사형	0.5	1개의 무기능 대립형질과 1개의 감소된 기능 대립형질을 가지는 개인	*2/*3
		또는	
		0	2개의 무기능 대립형질을 가지는 개인

Table 25. HLA-B 유전형에 따른 표현형 정의

표현형	유전형	예시
HLA-B*15:02 음성	HLA-B*15:02 이외의 동형접합	*X/*X *X=HLA-B*15:02 이외의 HLA-B allele
HLA-B*15:02 양성	이형 또는 동형접합 변이형	*15:02/*X, HLA-B*15:02/HLA-B*15:02 *X=HLA-B*15:02 이외의 HLA-B allele

활용할 수 있는(drug-gene pair-specific) 일반적인 임상적 치료권고를 제시하였으므로 그 외의 환자 개인별 추가 임상정보 및 동일 성분명 약물에 대한 다양한 상품명 약제 종류에 따른 추가 고려사항들은 개별 검사실에서 임상 환경에 맞추어 적절하게 변형하여 적용할 수 있음을 명시한다. 특히 결과 설명문 작성에 있어서 권고수준에 대한 임상 의사의 적절한 해석에 도움이 될 수 있도록 정기적인 개정 및 정보 제공을 위해 주치의와의 활발한 의사 소통을 추천한다.

추가적으로 본 권고안을 활용한 약물유전자검사 결과 보고서 작성에 대한 유의사항은 다음과 같으며, 2016년 대한진단검사의학회에서 발표한 “임상약물유전학 검사와 적용: 진단검사의학 임상 검사 지침” [2, 3]의 원칙을 적용할 수 있다.

1. 본 권고안의 내용 및 임상 근거를 적극 활용하여 환자의 유전

형 및 예측 표현형 검사결과를 임상 의사와 처방의에게 명확히 제시하여야 하며, 표준화된 약물유전 의학 용어를 사용하여 검사실 전문의와 임상 의사와 처방 의사의 간의 원활한 소통을 추구한다.

2. 약물유전자검사의 의뢰 관련 정보 확인이 필요하며, 임상적 유용성이 잘 입증된 유전자-약물 조합의 검사가 처방되었는지 임상 진단명, 임상 정보, 약물 복용력 등을 바탕으로 검사실 전문의가 자문 및 확인하여야 한다.
3. 타 진단유전 검사와 동일하게 분자진단적 검사방법의 정보, 한계점 및 검사 결과 해석에 대한 주의를 명시하고, 임상적으로 필요한 경우 추가 검사의 가능성을 제안할 수 있어야 한다.
4. 가능한 경우, 한국인 대립유전자 빈도 정보를 제공하여 약물유전자검사 결과의 활용도를 높일 수 있다.

결론적으로, 검사 결과보고서 작성 시 결과보고서에 포함되어야 하는 필수항목과 선택항목은 다음과 같다.

1. 필수항목

- 1) 환자 관련 사항: 환자명, 등록번호, 성별/나이, 진단명, 처방의 과, 처방의

Table 26. CYP2C9/HLA-B 표현형에 따른 fosphenytoin/phenytoin 치료 권고

HLA-B*15:02 표현형	CYP2C9 표현형	의미	치료 권고	권고 수준
양성	모든 표현형	Phenytoin 유발 SJS/TEN의 위험도 증가	Phenytoin 사용력이 없는 경우, phenytoin/fosphenytoin을 사용하지 않는다. Carbamazepine과 ox-carbamazepine의 사용도 피한다. 환자가 이전에 피부 이상반응 없이 3개월 이상 phenytoin을 지속적으로 사용한 적이 있는 경우, 향후 phenytoin을 주의하여 고려한다. 약제 유발 SJS/TEN의 잠복기는 지속적 투약 및 치료 기간 (4-28일)인 경우 짧으며, 대부분 3개월 투약 이내에 발생한다.	강함* 선택**
음성	정상대사형	정상대사	일반적인 용량 전략에 조정이 필요하지 않다. 후속 용량은 치료 약물 모니터링, 반응 및 부작용에 따라 조정되어야 한다. HLA-B*15:02 음성이 phenytoin 유발 SJS/TEN 위험도가 없다는 것이 아니므로, 환자를 표준 지침에 따라 주의 깊게 모니터링 해야 한다.	강함
음성	중간대사형(활성도 점수 1.5)	경도로 감소된 대사; 그러나 부작용 증가를 의미하지는 않는다.	일반적인 용량 전략에 조정이 필요하지 않다. 후속 용량은 치료 약물 모니터링, 반응 및 부작용에 따라 조정되어야 한다. HLA-B*15:02 음성이 phenytoin 유발 SJS/TEN 위험도가 없다는 것이 아니므로, 환자를 표준 지침에 따라 주의 깊게 모니터링 해야 한다.	중간
음성	중간대사형(활성도 점수 1.0)	감소된 대사; 높은 혈장 농도로 인해 독성 가능성이 높아질 수 있다.	일반적인 초기용량으로 치료를 시작하고, 일반적인 유지용량 보다 약 25% 감량하여 사용한다. 후속 용량은 치료 약물 모니터링, 반응 및 부작용에 따라 조정되어야 한다. HLA-B*15:02 음성이 phenytoin 유발 SJS/TEN 위험도가 없다는 것이 아니므로, 환자를 표준 지침에 따라 주의 깊게 모니터링 해야 한다.	중간
음성	지연대사형	감소된 대사; 높은 혈장 농도로 인해 독성 가능성이 높아질 수 있다.	일반적인 초기용량으로 치료를 시작하고, 일반적인 유지용량 보다 약 50% 감량하여 사용한다. 후속 용량은 치료 약물 모니터링, 반응 및 부작용에 따라 조정되어야 한다. HLA-B*15:02 음성이 phenytoin 유발 SJS/TEN 위험도가 없다는 것이 아니므로, 환자를 표준 지침에 따라 주의 깊게 모니터링 해야 한다.	강함
음성	미결정			권고사항 없음

\* Eslicarbazepine, lamotrigine, phenobarbital을 포함한 다른 aromatic anticonvulsants는 HLAB\*15:02 대립유전자로 인한 SJS/TEN의 근거가 약하지만, 주의하여 사용하여야 한다; \*\* 이전의 phenytoin 내성이 다른 aromatic anticonvulsants에 대한 내성을 의미하지는 않는다.  
Abbreviation: SJS/YEN, Stevens-Johnson syndrome/toxic epiderma necrosis.

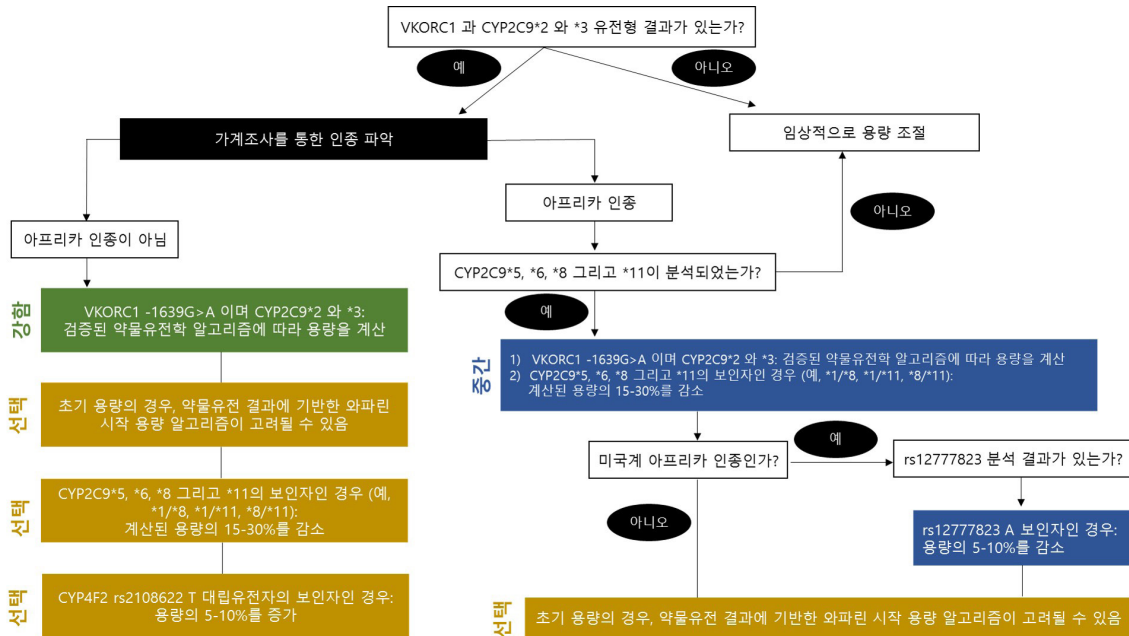


Fig. 2. 성인에서 CYP2C9, VKORC1 및 CYP4F2 유전형에 따른 warfarin 투약 권고.

- 2) 검사결과 관련 사항: 확인된 변이 정보(cDNA, amino acid 변 환 및 zygosity), 변이 기반으로 star allele이 있는 경우 star allele 유전형 결과, 유전형을 바탕으로 예측되는 표현형 결과
- 3) 결과해석 관련 사항: 검사 대상 유전자와 연관된 약제 정보 및 환자의 검사결과를 바탕으로 추천되는 약물 투여 정보
- 4) 검사정보 관련 사항: 검사 대상 검체, 검사대상 유전자 또는

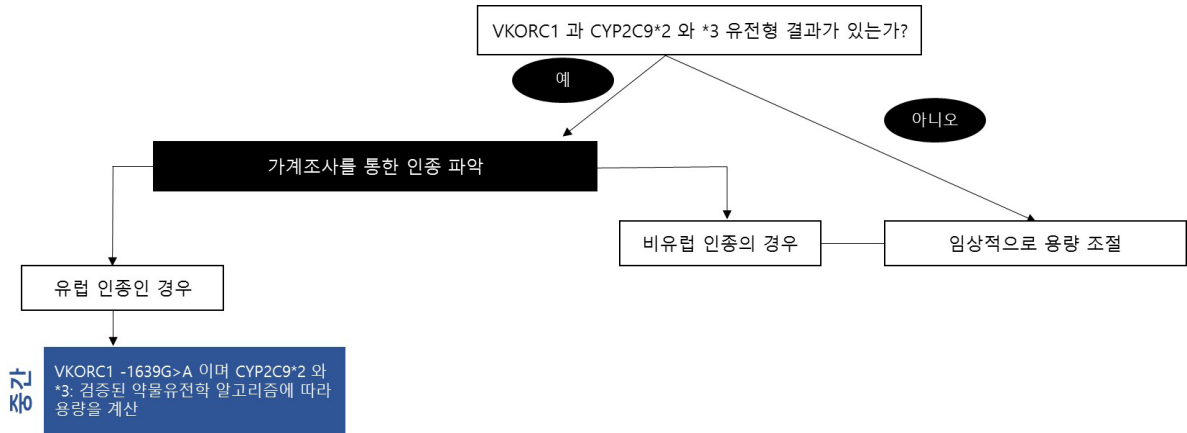


Fig. 3. 소아에서 CYP2C9, VKORC1 및 CYP4F2 유전형에 따른 warfarin 투약 권고.

**약물 유전 검사 결과보고서**

환자명	홍길동	등록번호	1234567	성별/나이	남/40
진단명	HIV	처방과	감염내과	처방의	가나다

참고사항  
 검사법의 한계: 위 검사법은 크기가 큰 결실이나 삽입 혹은 복제수 변이 등은 검출할 수 없습니다.  
 인종 특이적 검출 빈도: \*4는 동아시아 인구집단에서 8.42% 빈도로 관찰되는 유전자다형성입니다. \*4/\*4의 동형접합자는 동아시아 인구집단에서 0.71% 빈도로 관찰되는 이배수체 유전형입니다. 본 환자의 표현형으로 예측되는 초신속대사형(Ultrarapid metabolizer)의 동아시아 인구집단에서의 빈도는 0.71%입니다.  
 추가검사/연관검사 추천: Efavirenz 치료제에 내성을 보일 수 있는 HIV 돌연변이 검출을 위해 HIV mutation screening 검사를 추천합니다.

cDNA change	Amino acid Change	Zygotity
c.18053A>G	p.K262R	homozygote

CYP2B6 genotype	Predicted phenotype
*4/*4	Ultrarapid metabolizer

**결과해석**  
 CYP2B6 유전자에서 \*4/\*4 유전형이 확인되어 efavirenz 약물에 대한 초신속대사형의 표현형이 예상되며 표준 용량 투여가 추천됩니다.  
 약물 치료 권고 사항: 본 환자는 CYP2B6 2개의 대립형질에서 모두 증가된 기능을 보이는 유전형인 \*4/\*4 로 확인되었으며 따라서 CYP2B6 단백질은 efavirenz 약물에 대한 초신속대사형의 표현형을 나타냅니다. 해당 표현형을 가지는 환자는 약물 부작용 최소화를 위해 efavirenz 약물 투여 시작 시 표준 용량인 600 mg/일로 투약할 것이 강하게 권고되고 있습니다.

**검사정보**

- Specimen: Genomic DNA isolated from peripheral blood leukocytes
- Target Gene or SNP: CYP2B6
- Reference sequence: NM\_000767.5
- Method: Sanger sequencing

Fig. 4. CYP2B6-efavirenz 약물 유전 검사 결과보고서 작성 예시.

특정 SNP, 약물유전자검사 방법, 검사법의 한계

## 2. 선택항목

- 환자 관련 사항: 관련 약제의 투약 정보, (가능한 경우) 투약에 따라 발생한 부작용 또는 약물효과 임상 반응 지표
- 검사결과 관련 사항: 확인된 변이의 인종 특이적 검출 빈도, 유전형을 바탕으로 예측되는 표현형의 인구집단 예측 빈도

- 결과해석 관련 사항: 확인된 변이의 기능적 활성도 예측 점수 또는 연관 연구결과 정보, 약물 투약 정보의 권고 수준, 추천되는 추가 검사 또는 연관 검사(예, 치료적 약물 농도 검사)
- 검사정보 관련 사항: 검사법의 민감도, 검사 방법의 외부정도관리 또는 내부정도관리 시행 여부  
 특히 선택항목의 경우 정기적으로 최신 문헌 보고 및 가이드라인 개정을 통해 수정 및 보완이 필요할 수 있으며, 의료기관에 따

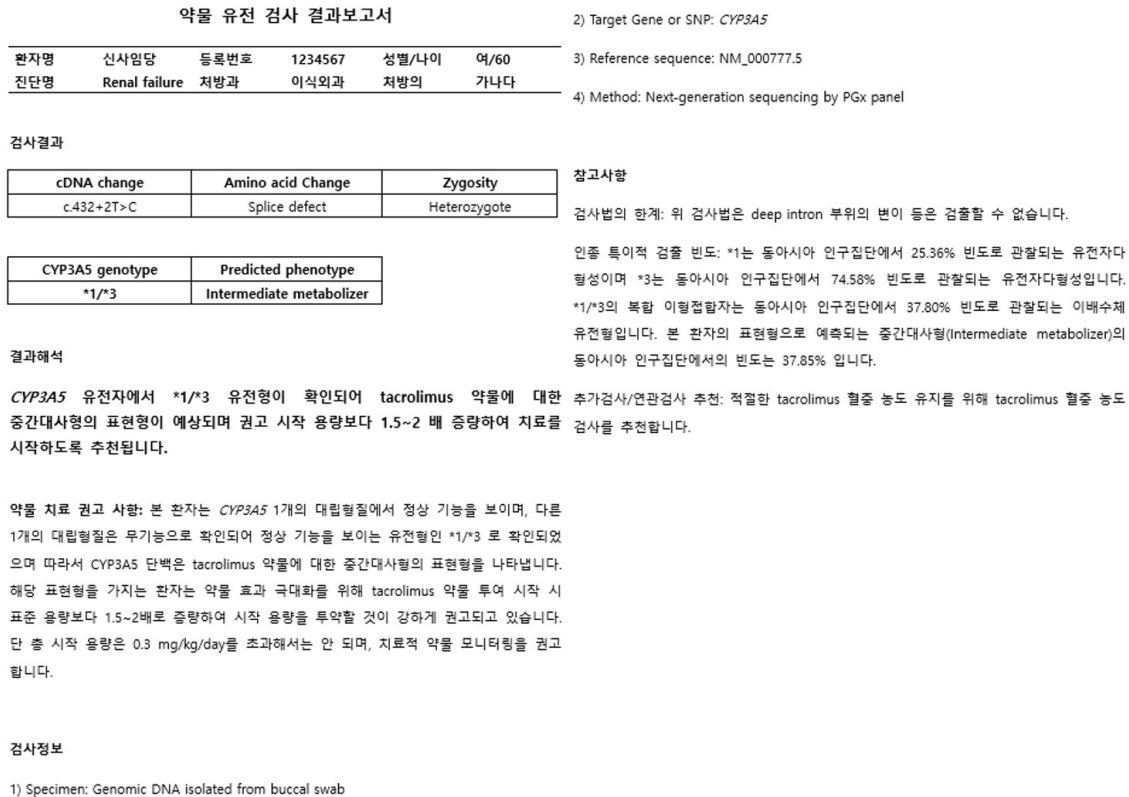


Fig. 5. *CYP3A5*-tacrolimus 약물 유전 검사 결과보고서 작성 예시.

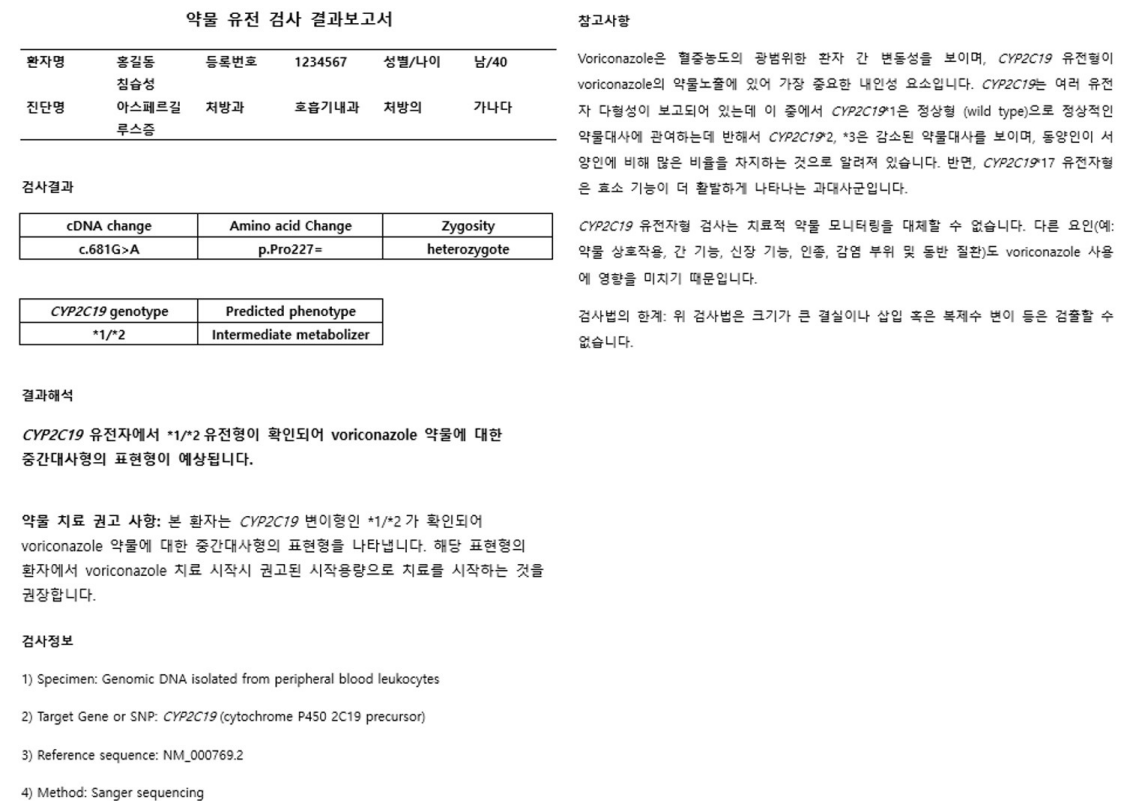


Fig. 6. *CYP2C19*-voriconazole 약물 유전 검사 결과보고서 작성 예시.

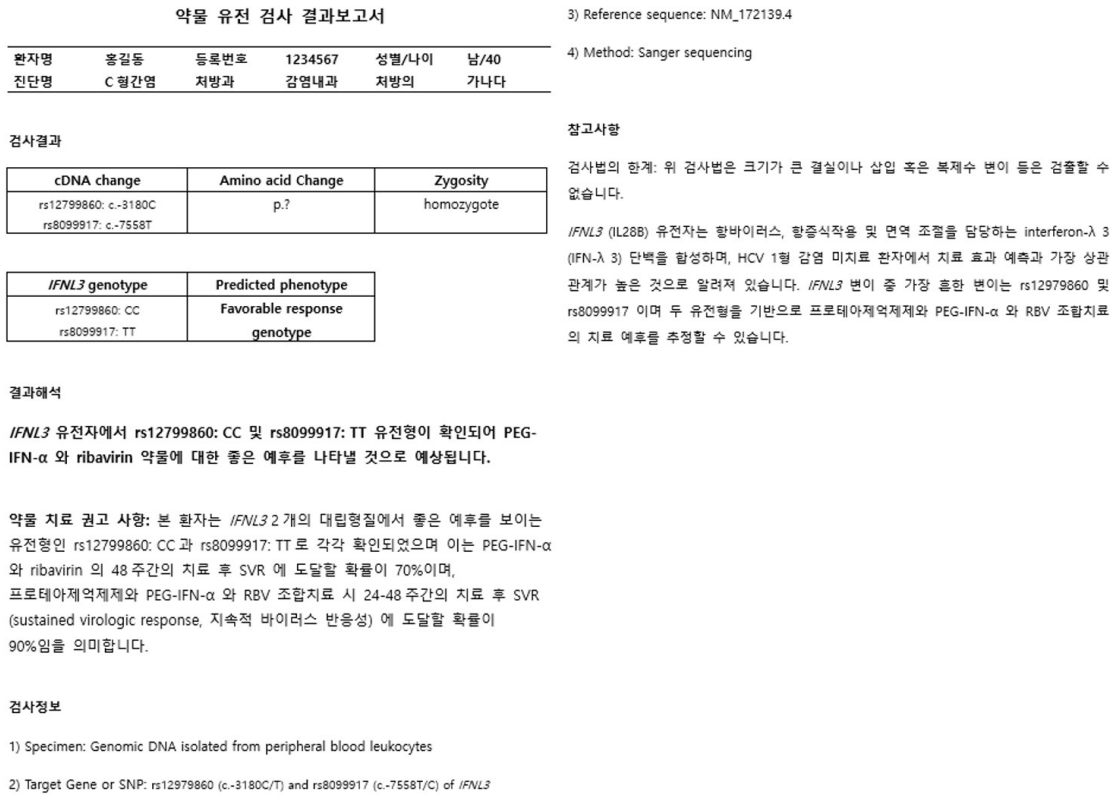


Fig. 7. IFNL3- PEG-IFN-α, ribavirin 약물 유전 검사 결과보고서 작성 예시.

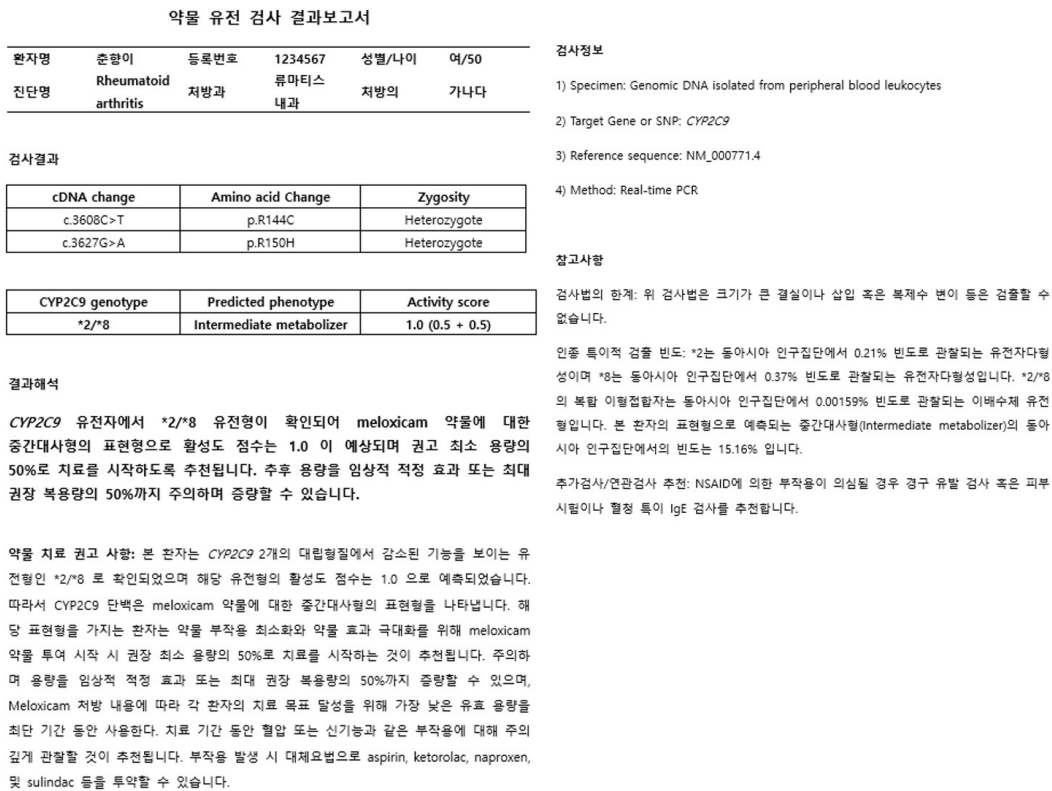


Fig. 8. CYP2C9-meloxicam 약물 유전 검사 결과보고서 작성 예시.



라 관련 임상과와 활발한 의사 소통을 통해 적절한 보고 항목 및 범위를 정하도록 추천한다.

또한 통일된 용어를 사용함으로써 약물유전자검사 항목별 보고서 간의 통일성을 확보한다.

### 본 권고안을 활용한 약물유전보고서 작성 예시

본 권고안 개발진은 권고안의 대상 약물-유전자 중 5가지 조합에 대하여 본 권고안을 활용하여 가상으로 작성한 약물유전자검사 결과보고서 예시를 제시한다. 다음의 예시들은 가상의 임상 상황에 대한 결과보고서로서 각 검사실의 환경과 상황에 알맞게 참고할 수 있는 자료로서 활용될 수 있다. 5가지 예시 항목은 다음과 같다; (1) *CYP2B6*-efavirenz, (2) *CYP3A5*-tacrolimus, (3) *CYP2C19*-voriconazole, (4) *IFN3*과 PEG-IFN- $\alpha$  또는 ribavirin, (5) *CYP2C9*-meloxicam (Figs. 4-8).

### 본 권고안을 적용할 시 유의할 점

현재까지 각 약물 및 유전자에 대한 실험적/임상적 연구가 활발하게 진행되고 있다는 점과 본 권고안의 근거가 된 연구들에서 연구 대상 약물 종류, 약물유전자 수, 인구 집단, 분석 기법 등의 다양한 고려사항들이 존재하여 본 권고안의 일률적이고 맹목적인 적용은 어렵다. 따라서 본 연구진은 해당 권고안을 임상검사실에서 적용함에 있어서 다음의 사항들을 유의할 것을 명시한다.

1. 해당 약물-유전자의 검사 대상 환자 집단(patient population)이 임상검사실 별로 상이할 수 있음을 인지하여야 한다.
2. 현재까지 밝혀지지 않은 약물 유전자 또는 유전형이 존재한다면 해당 권고안은 변동될 수 있으며 권고 수준도 변동될 수 있다.
3. 한국인 특이적 데이터베이스가 많지 않은 현재의 시점에서 인종 간의 차이를 반영하는 권고안은 일반화하기 어려우나 추후 한국인 환자들에서의 약물유전체 데이터가 축적된다면 인종 특이적 권고 사항을 적용할 필요가 있다.

### 요 약

다양한 임상 유전 검사들이 폭넓게 활용됨에 따라, 임상 약물유전학을 포함한 여러 의학분야에서 유전 검사 결과를 바탕으로 임상 진료의 질이 뚜렷하게 향상될 수 있다. 약물유전자검사의 표준화와 적절한 결과 해석은 성공적인 임상적 활용을 위해 필수적인 단계이다. 임상 의사 결정을 정확하게 돕기 위해 다양한 지침들 중에서 Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC)

가이드라인은 체계적으로 작성되어 있으며 정기적으로 개정되어 가장 많이 활용되는 근거이다. 각 약물-유전자 조합에 대한 정확한 근거를 세우는 것은 약물유전자검사 결과 해석에서 중요하지만 복잡하고 어려운 사안이다. 본 권고안을 통해 저자들은 임상 약물유전자검사 보고서의 전문가적 해석적 판독문 작성에 도움이 될 수 있는 최신 지견 근거를 제공하고자 하였다. 본 권고안에서는 충분한 임상 근거가 있는 총 32개의 약물-유전자 조합에서 약리학적 유전형-표현형 설정에 기반한 약물 투여 권고안을 요약한다. 본 권고안은 임상검사실에서 다양한 약물 치료의 효용성을 극대화하고 부작용은 최소화할 수 있도록 약물유전학적 변이 해석을 위한 신뢰할 만하고 실용적인 근거 정보를 제시하고자 하였다.

### 이해관계

저자들은 본 연구와 관련하여 어떠한 이해관계도 없음을 밝힙니다.

### 감사의 글

대한진단유전학회의 연구비 지원에 감사드립니다.

### REFERENCES

1. Abdullah-Koolmees H, van Keulen AM, Nijenhuis M, Deneer VHM. Pharmacogenetics Guidelines: Overview and Comparison of the DPWG, CPIC, CPNDS, and RNPGx Guidelines. *Front Pharmacol* 2021;11:595219.
2. Kim S, Yun YM, Kim IS, Song SH, Woo HI, Lee KA, et al. Clinical Pharmacogenetic Testing and Application: Laboratory Medicine Clinical Practice Guidelines Part 1. *Lab Med Online* 2016;6:119-33.
3. Kim S, Yun YM, Kim IS, Song SH, Woo HI, Lee KA, et al. Clinical Pharmacogenetic Testing and Application: Laboratory Medicine Clinical Practice Guidelines Part 2. *Lab Med Online* 2016;6:193-213.
4. Esposito D, Weile J, Shendure J, Starita LM, Papenfuss AT, Roth FP, et al. MaveDB: an open-source platform to distribute and interpret data from multiplexed assays of variant effect. *Genome Biol* 2019;20:223.
5. Zhang L, Sarangi V, Moon I, Yu J, Liu D, Devarajan S, et al. *CYP2C9* and *CYP2C19*: Deep Mutational Scanning and Functional Characterization of Genomic Missense Variants. *Clin Transl Sci* 2020;13:727-42.
6. Desta Z, Gammal RS, Gong L, Whirl-Carrillo M, Gaur AH, Sukasem C, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for *CYP2B6* and Efavirenz-Containing Antiretroviral Therapy. *Clin Pharmacol Ther* 2019;106:726-33.
7. Scott SA, Sangkuhl K, Stein CM, Hultol 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.
8. Relling MV, Schwab M, Whirl-Carrillo M, Suarez-Kurtz G, Pui CH, Stein CM, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for Thiopurine Dosing Based on *TPMT* and *NUDT15* Genotypes: 2018 Update. *Clin Pharmacol Ther* 2019;105:1095-105.
  9. Ramsey LB, Johnson SG, Caudle KE, Haidar CE, Voora D, Wilke RA, et al. The clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline for *SLCO1B1* and simvastatin-induced myopathy: 2014 update. *Clin Pharmacol Ther* 2014;96:423-8.
  10. Gammal RS, Court MH, Haidar CE, Iwuchukwu OF, Gaur AH, Alvarrellos M, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for *UGT1A1* and Atazanavir Prescribing. *Clin Pharmacol Ther* 2016;99:363-9.
  11. Hicks JK, Sangkuhl K, Swen JJ, Ellingrod VL, Müller DJ, Shimoda K, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline (CPIC) for *CYP2D6* and *CYP2C19* genotypes and dosing of tricyclic antidepressants: 2016 update. *Clin Pharmacol Ther* 2017;102:37-44.
  12. Hicks JK, Bishop JR, Sangkuhl K, Müller DJ, Ji Y, Leckband SG, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for *CYP2D6* and *CYP2C19* Genotypes and Dosing of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. *Clin Pharmacol Ther* 2015;98:127-34.
  13. Birdwell KA, Decker B, Barbarino JM, Peterson JF, Stein CM, Sadee W, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guidelines for *CYP3A5* Genotype and Tacrolimus Dosing. *Clin Pharmacol Ther* 2015;98:19-24.
  14. Lima JJ, Thomas CD, Barbarino J, Desta Z, Van Driest SL, El Rouby N, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for *CYP2C19* and Proton Pump Inhibitor Dosing. *Clin Pharmacol Ther* 2021;109:1417-23.
  15. Moriyama B, Obeng AO, Barbarino J, Penzak SR, Henning SA, Scott SA, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guidelines for *CYP2C19* and Voriconazole Therapy. *Clin Pharmacol Ther* 2017;102:45-51.
  16. Muir AJ, Gong L, Johnson SG, Lee MT, Williams MS, Klein TE, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guidelines for *IFNL3* (IL28B) genotype and PEG interferon- $\alpha$ -based regimens. *Clin Pharmacol Ther* 2014;95:141-6.
  17. Theken KN, Lee CR, Gong L, Caudle KE, Formea CM, Gaedigk A, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline (CPIC) for *CYP2C9* and Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Clin Pharmacol Ther* 2020;108:191-200.
  18. Karnes JH, Rettie AE, Somogyi AA, Huddart R, Fohner AE, Formea CM, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for *CYP2C9* and *HLA-B* Genotypes and Phenytoin Dosing: 2020 Update. *Clin Pharmacol Ther* 2021;109:302-9.
  19. Johnson JA, Caudle KE, Gong L, Whirl-Carrillo M, Stein CM, Scott SA, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for Pharmacogenetics-Guided Warfarin Dosing: 2017 Update. *Clin Pharmacol Ther* 2017;102:397-404.