

Thiopurine 약물치료에 있어서 *NUDT15* 유전형 검사

NUDT15 Genotyping in Thiopurine Drug Therapy

이종권^{1*} · 최리화^{1,2*} · 이수연¹

Jong Kwon Lee, M.D.^{1*}, Rihwa Choi, M.D.^{1,2*}, Soo-Youn Lee, M.D.¹

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 진단검사의학과¹, 녹십자의료재단 진단검사의학부²

Department of Laboratory Medicine and Genetics¹, Sungkyunkwan University School of Medicine, Samsung Medical Center, Seoul; Department of Laboratory Medicine², Green Cross Laboratories, Yongin, Korea

Thiopurine is a pro-drug used to treat patients with inflammatory bowel disease, leukemia, malignancies, and autoimmune diseases as well as an immunosuppressive agent for post-transplantation states. Thiopurine drugs are metabolized into active metabolites by enzymes in various metabolic stages in the body. The importance of *NUDT15* genotyping is emerging in the literature and clinical guidelines since it has been found to be associated with fatal thiopurine-related adverse drug reactions such as cytopenia, hepatotoxicity, and hair loss. Therefore, this review provides practical information about the clinical pharmacogenetic test for *NUDT15* in patients treated with thiopurines to assist clinical laboratories in Korea. It focuses on thiopurine drug metabolism, clinical implications, and of *NUDT15* genotyping. Moreover, it considers reports of pharmacogenetic test results, including current recommendations on *NUDT15*-guided thiopurine dosing.

Key Words: Pharmacogenetics, *NUDT15*, Genotype, Thiopurine, Guideline

서론

Azathioprine (AZA), 6-mercaptopurine (6-MP), 6-thioguanine (6-TG)을 포함하는 티오퓨린(thiopurine) 약물은 퓨린(purine) 대사과정에서 항 대사물질(anti-metabolite) 작용을 하여 자가면역 질환, 크론병과 궤양대장염과 같은 염증성 장질환, 급성림프모구 백혈병의 치료제 및 고형 장기 이식 후 이식된 장기의 거부 반응을 줄이기 위한 면역억제제로 이용된다[1]. 티오퓨린 약물은 체내에서 다양한 효소에 의해 세포 내 대사과정을 거쳐 체내에 자연적으로

존재하는 퓨린과 활성 대사체를 모방하여 DNA 또는 RNA에 결합하며, 이 과정에서 세포사멸을 촉진하여 약물의 효과를 나타내기도 하지만 간 독성이나 혈구감소증과 같은 치명적인 독성을 일으킬 수 있다[2]. 이러한 과정은 약물동력학 및 약물유전적 요인과 관련이 있으며, 티오퓨린의 대사과정 및 약물유전학에 대한 이해가 최적화된 티오퓨린 치료에 중요하다[1, 3, 4].

Thiopurine S-methyltransferase (TPMT) 효소 활성도가 저하된 환자에서 티오퓨린 투약 시 약물 대사체인 6-thioguanine nucleotide (TGN)의 농도가 상승되고 독성 위험도가 증가된다는 사실은 잘 알려져 있다. 따라서, *TPMT* 유전형검사는 티오퓨린의 독성 예측 및 투약 용량 결정을 위해 널리 이용되어 왔으며, 대한진단검사의학회에서 발간한 국내 임상검사지침 ‘임상약물유전학 검사와 적용: 진단검사의학 임상검사지침’ 에도 임상적 활용 대상인 대표적인 약물유전검사로 제시된 바 있다[3, 4]. 그러나, 한국인에서는 *TPMT* 유전자 변이의 빈도가 낮아 티오퓨린 약물부작용에 있어 *TPMT* 유전자 외의 다른 요인에 대한 고려가 필요하였으며, 동양인에서 변이 빈도가 높은 Nudix hydrolase15 (*NUDT15*) 유전형과 약물부작용과의 연관성이 발견 및 검증되면서, 최근에는 티오퓨린 적정약물치료를 위한 *NUDT15* 유전형 검사도 주요 임상약물 유전검사 지침들에 포함되었다[1, 5, 6].

본 종설에서는 티오퓨린 약물 치료에 있어 특히 한국인에서 그 중요성을 가지는 *NUDT15* 유전형검사에 대한 종합적인 리뷰를 통

Corresponding author: Soo-Youn Lee, M.D., Ph.D.

<https://orcid.org/0000-0001-7595-4042>

Department of Laboratory Medicine and Genetics, Sungkyunkwan University School of Medicine, Samsung Medical Center, 81 Irwon-ro, Gangnam-gu, Seoul 06351, Korea

Tel: +82-2-3410-1834, Fax: +82-2-3410-2719, E-mail: suddenbz@skku.edu

*These two authors contributed equally to this work.

Received: January 10, 2022

Revision received: March 23, 2022

Accepted: March 30, 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.

해 진단검사의학과 임상검사실에 도움이 될 수 있는 실용적인 정보를 제공하고자 한다.

본 론

1. Thiopurine 대사 및 작용 기전

티오퓨린 약물은 전구약물(prodrug)로, 경구로 투여된 약물은 장에서 흡수되어 치료적 효과를 가지는 활성형 대사체인 6-thio-deoxyguanosine triphosphate (6-TdGTP)와 6-thioguanosine triphosphate (6-TGTP) 등의 TGN이 되기 위해 세포 내 많은 대사 단계를 거치며, 활성형이 된 후 세포 내에서 메틸화(methylation)와 산화(oxidation)를 거쳐 비활성화 된다(Fig. 1) [1, 2]. AZA는 간에서 효소의 관여없이 6-MP로 전환되고, 일부 소량은 glutathione S-

transferase에 의해 전환된다[1]. 6-MP의 대부분은 다양한 경로를 통해 경쟁적으로 대사되는데, 1) TMPT에 의해 비활성형 methyl-mercaptopurine (methylMP)이 되거나, 2) xanthine oxidase에 의해 비활성형 thiouric acid가 되어 배설되거나, 3) hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase (HGPRT)에 의해 thioinosine monophosphate로 변환된 후 inosine monophosphate dehydrogenase (IMPDH)와 guanosine monophosphate synthetase (GMPS)에 의해 thioguanine monophosphate (TGMP)가 형성된다[1, 2]. 이후 kinases에 의해 TGMP가 활성형인 6-TGTP로, 추가적인 효소들에 의해 인산화되어 6-TdGTP로 변환되며, 최종적으로 활성형 6-TdGTP와 6-TGTP를 NUDT15 효소가 가수분해한다[1, 2]. 퓨린 구아닌(purine guanine)과 구조적 유사성을 가진 활성형 대사체인 6-TGTP는 RNA로, 6-TdGTP는 DNA로 포함되어 각각 RNA 전사와

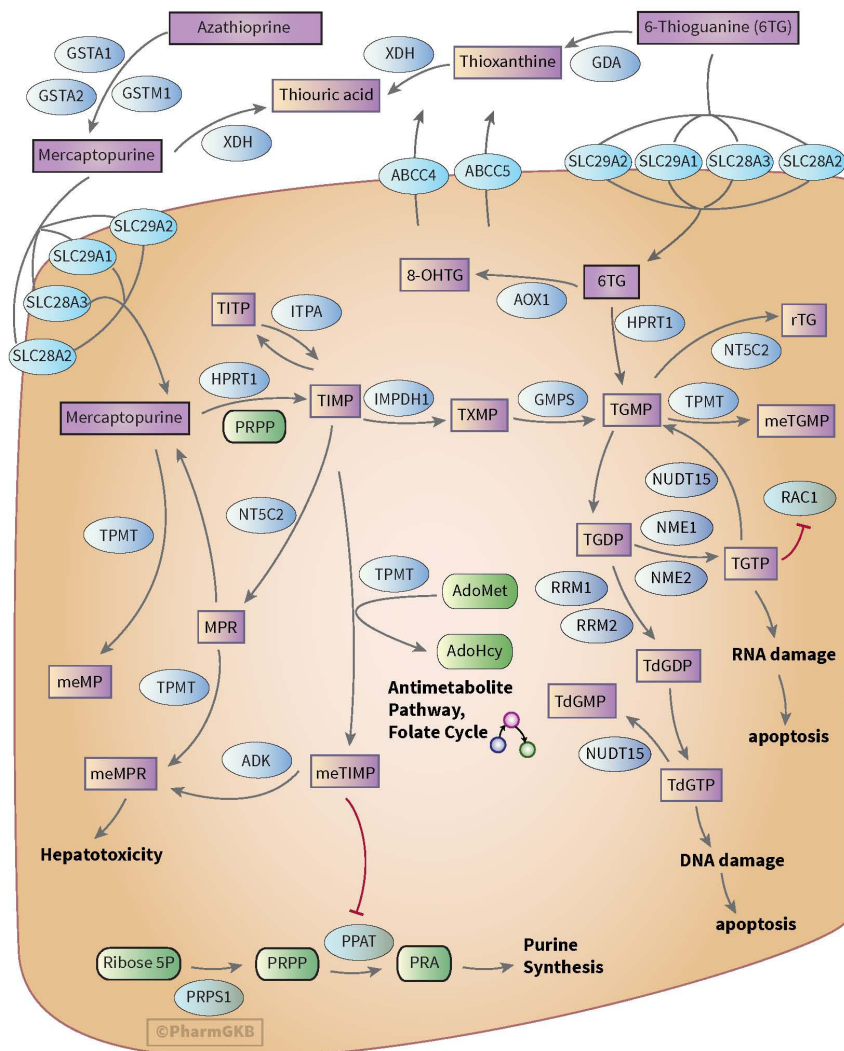


Fig. 1. Thiopurine pathway [61]. Permission has been given by PharmGKB and Stanford to use this figure (<https://www.pharmgkb.org/pathway/PA2040>). Pathway images and data are available under a Creative Commons BY-SA 4.0 license.

DNA 복제를 억제하여 세포자멸사(cell apoptosis)를 일으키며, 6-TGTP는 Rac1 GTPase에 의해 억제되어 있던 림프구의 세포자멸사를 활성화하여 항 백혈병 효과와 면역억제 효과 등을 나타내는 것으로 알려져 있다[2, 7]. 티오퓨린 약물 중 6-TG는 6-MP와 유사한 대사과정을 거치는데, 6-TG는 직접 TGN으로 변환되므로 6-MP보다 약 6배 높은 세포질 내 6-TGN 농도를 보이는 것으로 보고된 바 있다[8, 9]. 티오퓨린 약물의 대사과정에 포함된 다양한 효소와 대사 반응에 변화가 발생하여 대사체인 6-TGN의 혈중 농도가 상승하는 경우 용량-의존적 티오퓨린 약물 부작용이 나타날 수 있다[1, 10, 11]. 특히 TPMT의 활성도는 선천적으로 결정되며, *TPMT* 유전자의 변이로 인해 TPMT 활성도가 저하된 경우 혈중 6-TGN 대사물이 증가하며, 이는 심각한 골수 억제 등 약물 부작용과 연관이 있으므로, 다양한 지침에서 *TPMT* 유전형에 따른 적정 용량 결정을 권고하고 있다[1, 3, 4].

2. *NUDT15*의 임상적 의의

*NUDT15*는 nudix hydrolase superfamily에 속하는 164개의 아미노산으로 구성된 단백질 효소로, 티오퓨린 대사 과정 마지막 단계에서 DNA에 통합된 6-TdGTP를 6-TdGMP로 변환시킴으로써 6-MP와 그 전구체인 AZA의 활성형 대사체를 조절한다[2, 7, 12]. *NUDT15*는 8-oxo-dGTP와 8-oxo-dGDP를 분해하여 DNA와 nucleotide 사이에서 산화 손상된 형태의 구아닌(7,8-dihydro-8-oxoguanine)을 제거함으로써 결과적으로 8-oxo-dGTP가 DNA 사이로 잘못 들어가거나 A:T 결합이 C:G 결합으로 바뀌는 것을 방지하여, DNA 손상을 최소화하고, 이후 일어나는 DNA 복구 및 세포자멸사를 막는 안정장치 역할을 한다[7, 12, 13]. 2014년 한국인 크론병 환자 대상 전장유전체연관분석(genome-wide association study, GWAS) 연구를 통해 *NUDT15* 유전자 변이와 AZA 치료로 인한 백혈구감소증과의 연관성이 처음으로 발견되었다[5]. 이후 티오퓨린 치료를 이용하는 다양한 질환 및 다양한 인종에서 간독성, 위장불내성

Table 1. Clinical implication of *NUDT15* in different diseases and its association with thiopurine drug toxicity

References	Disease	Drug	Study population	Subjects (N)	Genotyping method	Associated toxicity
Walker et al. [18]	IBD	AZA	European	1,170	GWAS and EWAS	Myelosuppression
Sutiman et al. [43]	IBD	AZA	Multiethnic Asian	129	Pyrosequencing	Leukopenia, neutropenia
Banerjee et al. [49]	IBD	AZA	Indian	1,014	TaqMan SNP genotyping	Leukopenia, neutropenia
Chao et al. [50]	IBD	AZA	Chinese	732	PCR-RFLP and sequencing	Leukopenia
Wang et al. [51]	IBD	AZA	Chinese	219	TaqMan SNP genotyping	Leukopenia
Kojima et al. [44]	IBD	AZA	Japanese	96	TaqMan SNP genotyping or Sanger sequencing	Leukopenia
Akiyama et al. [52]	IBD	AZA	Japanese	83	Sanger sequencing	Leukopenia
Sato et al. [53]	IBD	AZA	Japanese	160	TaqMan SNP genotyping or Sanger sequencing	Gastrointestinal intolerance, leukopenia, alopecia
Kakuta et al. [54]	IBD	AZA	Japanese	2,630	GWAS	Gastrointestinal intolerance, leukopenia, alopecia
Yang et al. [5]	IBD	AZA	Korean	978	ImmunoChip and TaqMan SNP genotyping	Leukopenia
Choi et al. [55]	IBD	AZA or 6-MP	Korean	131	Sanger sequencing	Leukopenia
Yang et al. [23]	ALL	6-MP	East Asian, European, African, and Hispanic	1,028	Genome-wide genotyping	Thiopurine intolerance
Ju et al. [48]	ALL	6-MP	Korean	71	Sanger sequencing	Lower thiopurine dose
Buaboonnam et al. [42]	ALL	6-MP	Thai	102	Allele-specific PCR	Neutropenia
Puangpetch et al. [56]	ALL	6-MP	Thai	100	Sanger sequencing	Neutropenia
Yi et al. [57]	ALL	6-MP	Korean	182	Sanger sequencing	Hematotoxicity, lower thiopurine dose
Choi et al. [22]	ALL	6-MP	Korean	139	Sanger sequencing	Leukopenia
Schaeffeler et al. [58]	ALL	AZA	European	796	Sanger sequencing	Hematotoxicity
Moriyama et al. [30]	ALL	AZA	Guatemalan, Singaporean, and Japanese	270	Sanger sequencing	Thiopurine intolerance
Fei et al. [34]	Autoimmune diseases	AZA	Chinese	87	TaqMan SNP genotyping	Leukopenia
Fan et al. [33]	Autoimmune hepatitis	AZA	Chinese	149	TaqMan SNP genotyping	Leukopenia
Kim et al. [32]	Neuro-immunological diseases	AZA	Korean	84	Sanger sequencing	Leukopenia, alopecia

Abbreviations: 6-MP, 6-mercaptopurine; ALL, acute lymphoblastic leukemia; AZA, azathiopurine; EWAS, epigenome-wide association study; GWAS, genome-wide association study; IBD, inflammatory bowel disease; SNP, single nucleotide polymorphism.

(gastrointestinal intolerance), 혈구감소증과 그로 인한 치명적인 감염, 출혈과 사망 및 탈모 등의 부작용과의 연관성이 지속적으로 보고되면서 티오퓨린 약물 치료에 있어서의 *NUDT15* 유전자 검사의 임상적 중요성이 확인되었다[1, 2] (Table 1).

1) 염증장질환에서 *NUDT15*

AZA와 6-MP는 크론병 및 궤양성대장염 등의 염증장질환에서 유지 치료를 위해 이용된다. 티오퓨린 독성에 의한 약물 부작용을 고려하여 미국소화기학회(American Gastroenterological Association, AGA) 진료지침에서는 활동성 염증장질환 환자 치료 및 용법 변경 시 적혈구 내 활성형 대사체인 6-TGN과 methylMP의 농도 측정을 통한 치료적약물모니터링(therapeutic drug monitoring, TDM)을 권고한 바 있다[14-17]. *NUDT15* 유전자 변이는 2014년 한국인 크론병 환자를 대상으로 한 연구에서 처음으로 그 임상적 의의가 발견 및 보고되었고[5], 2015년 대한장연구학회(Korean Association for the Study of Intestinal Diseases, KASID)의 합의문(consensus statement)에서는 티오퓨린 약물 유발성 백혈구감소증의 고위험 환자를 식별하는 데 *NUDT15* 유전자 검사가 도움이 될 수 있다고 하였다[17].

AZA 및 6-MP 등의 티오퓨린 치료를 받는 염증장질환자에서 골수억제, 위장 증상, 탈모 등과 같은 약물부작용과 *NUDT15* 변이와의 연관성에 대한 많은 연구들이 다양한 인종을 대상으로 진행되어 왔다. *NUDT15* 유전자에 기능소실(loss-of-function) 변이가 있는 환자에서의 티오퓨린 약물 연관 백혈구감소증 발생 위험도 증가가 공통적으로 확인된 바 있으며, 동아시아인 대상 연구에서는 심한 탈모와의 연관성이 발견되기도 하였다[18-20].

이에 2018년 National Institutes of Health's Pharmacogenomics Research Network (NIH PGRN) 산하 Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC)의 지침에서는 티오퓨린 치료를 받는 환자에서 *TPMT*와 더불어 *NUDT15* 유전자 검사를 권고함과 동시에, 유전형에 따른 티오퓨린 용법 조절 지침을 제시하였다[1]. 2019년 영국소화기내과학회 염증장질환 임상진료지침에서도 *NUDT15* 유전형을 고려한 티오퓨린 용법 권고안을 포함하였고[21], 2020년 일본의 염증장질환 임상진료지침에서는 *NUDT15* 유전자 변이인 rs116855232, NM_018283.3:c.415C>T: p.Arg139Cys (p.R139C)를 가진 환자에서 심한 급성 백혈구감소증과 심한 탈모를 예측하는 데 도움이 되므로, 티오퓨린 치료 개시 전에 *NUDT15* 유전자 검사를 시행할 것을 권고하였다[19].

2) 백혈병에서 *NUDT15*

6-MP는 급성림프모구백혈병 환자에서 치료 효과를 높이기 위해 다양한 항암제(methotrexate, vincristine, prednisone 등)와 함께

유지 치료에 이용되는 주요 약제이며, 6-TG는 강화 치료나 비립프구성백혈병 등의 치료에 이용된다[9, 22-24]. 소아 급성림프모구백혈병 환자에서 *NUDT15* 유전자변이에 의한 6-MP 불내성(intolerance)과 이로 인한 6-MP 투약 감량이 보고된 바 있으며[23], *NUDT15* 유전자 변이와 골수억제, 간독성, 심한 탈모 등과의 연관성이 다양한 인종을 대상으로 한 연구들에서 보고되었다[22, 25-28]. CPIC 지침에서는 악성 종양 환자에서는 항암치료의 효과가 중요하므로, 대체 치료제의 선택이 제한된 경우 감량 투약을 권하고 있으며[1, 29], 백혈병세포주 실험결과 고려 시, 이론적으로는 *NUDT15* 유전형을 고려한 티오퓨린 감량 시에도 티오퓨린의 항암효과가 유지될 수 있는 가능성을 제시하였다[1, 30].

3) 기타 질환에서 *NUDT15*

AZA는 다양한 면역질환 및 장기이식 환자에서 면역억제제로 이용된다. 면역질환에서 *NUDT15* 유전자 변이와 AZA 독성과의 연관성에 대해서는 주로 동아시아인에서 가장 흔히 발견되는 것으로 알려진 rs116855232, NM_018283.3:c.415C>T: p.Arg139Cys (p.R139C) 변이를 대상으로 한 연구가 소수 있다[31]. 한국에서 다기관 연구를 통해 AZA 치료를 받은 중증근무력증(myasthenia gravis), 시신경척수염(neuromyelitis optica, NMO), 재발성 골수염(recurrent myelitis), 만성 염증성 탈수초성 다발성신경병증(chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, CIDP), 염증근염(inflammatory myositis), 혈관염증신경병증(vasculitic neuropathies)과 염증다발신경병증(inflammatory polyneuropathies) 등의 다양한 신경면역질환들에서 *NUDT15* 유전자 변이(p.R139C)와 심한 백혈구감소증 및 탈모 연관성을 보고하였다[32]. 중국인을 대상으로 한 연구에서는 AZA 치료를 받은 자가면역 간염과 연관된 간경화 환자에서 *NUDT15* 유전자 변이(p.R139C)와 백혈구 감소증의 연관성을 보고하였고[33], AZA 치료를 받은 다양한 종류의 자가면역 질환(전신홍반루푸스, 전신경화증, 피부근육염 및 기타 질환) 환자에서 백혈구 감소증의 연관성을 보고하였다[34]. 천포창(pemphigus vulgaris)으로 AZA 치료 후 심한 백혈구감소증이 발생한 중국인 환자[35] 및 신이식 후 AZA 투약 후 심한 백혈구감소증과 탈모를 보인 일본인 당원축적병(glycogen storage disease) 환자가 *NUDT15* 유전자 변이(p.R139C)에 대한 동형접합체(homozygote)로 확인된 증례 보고들도 있다[36].

3. *NUDT15* 유전자

NUDT15 유전자는 염색체 13q14.2에 위치하며 3개의 exon을 가지는데, *NUDT15* 효소 단백질의 기능적 또는 구조적 영향을 주는 것으로 알려진 변이와, 그 기능적 영향이 아직 명확히 밝혀지지 않은 변이들이 있다(Table 2) [37]. 유전자형 결과를 해석할 때에는 관찰

Table 2. Minor allele frequency of *NUDT15* allelic variants [6, 59, 60]

Star allele	cDNA position (NM_018283.3)	Amino acid change	Allele function [60]	Central/ South Asian	East Asian	European	Korean [6]	African [6]	RS number
*1	Wild-type sequence		Normal Function	0.930	0.879	0.993	0.867	0.998	
*2	55_56insGAGTCG + c.415C>T	V18_V19insGV + R139C	No Function	0.000	0.035	0.000	0.044	0.000	rs746071566 + rs116855232
*3	c.415C>T	R139C	No Function	0.067	0.061	0.002	0.069	0.001	rs116855232
*4	c.416G>A	R139H	Uncertain Function	0.000	0.001	0.000	0.004	0.000	rs147390019
*5	c.52G>A	V18I	Uncertain Function	0.000	0.011	0.000	0.011	0.000	rs186364861
*6	55_56insGAGTCG	V18_V19insGV	Uncertain Function	0.002	0.013	0.003	0.005	0.001	rs746071566
*7	101G>C	R34T	Uncertain Function	0.000	0.001	0.000			rs766023281
*8	103A>G	K35E	Uncertain Function						
*9	50delGAGTCG	G17_V18del	No Function	0.000	0.000	0.002			rs746071566
*10	2T>C	M1T	Not assigned						rs769369441
*11	139G>A	G47R	Not assigned						
*12	156C>G	F52L	Not assigned						rs149436418
*13	342_343insG	E115G fs	Not assigned						rs761191455
*14	80_81insCGGG	C28G fs	Not assigned						rs777311140
*15	467T>A	L156Q	Not assigned						rs139551410
*16	88C>T	L30V	Not assigned						
*17	352G>T	E118X	Not assigned						rs1368252918
*18	221delA	N74M fs	Not assigned						rs1457579126
*19	3G>C	M1I	Not assigned						
*20	386C>G	P129R	Not assigned						rs768324690

된 변이 종류와 특성, 대립형질 결정의 관계, 동형접합체 또는 이형 접합체 유무 등을 확인해야 한다[4]. *NUDT15* 유전자 변이의 종류 및 CPIC 지침의 명명법에 따른 변이형의 알려진 빈도를 Table 2에 정리하였다[37]. *NUDT15* 유전자 변이형은 동아시아인에서 가장 높은 빈도로 발견되며, 각 대립형질의 종류 및 빈도는 인종별로 차이가 있다[1, 37]. 동아시아인에서 가장 많이 발견되는 대립형질은 *NUDT15**2와 *NUDT15**3이며, *NUDT15**9의 경우 유럽 인종에서만 발견되고 아시아인에서 보고된 바 없다[1]. Table 2에 있는 변이들 외에도 지속적으로 새로운 변이가 추가 발견되어 보고되고 있다[37, 38]. 유전자 분석을 통해 새로운 변이가 발견된 경우 효소활성도 검사나 약물 대사체의 측정, 기능적 실험 연구 등을 통해 약물대사반응성에 대한 영향을 규명할 필요가 있으며, 표준화된 변이 보고를 위해 PharmVar (<http://www.PharmVar.org>)를 통해 제출할 것이 권장된다[37].

4. *NUDT15* 유전형 검사

1) 적응증, 대상 및 시행 시기

2016년 발간된 진단검사의학 임상약물유전검사 지침에서는 티오퓨린 치료에 있어서 개인별 적정 초기용량 결정을 위해 티오퓨린 계열 약물의 치료 시작 전 *TPMT* 유전형 검사 시행이 권고된 바 있다[4]. 그러나 한국인에서는 *TPMT* 유전자 변이형의 발견 빈도가 0.8-2.5%로 낮게 보고되며[4, 39], 이후 *NUDT15*의 중요성이 알려지

면서 2020년 아시아 염증장질환학회와 아시아 태평양 소화기내과 학회에서는 염증성장질환 환자에 대해 치료 시작 전 *NUDT15* 유전형 검사를 시행할 것을 권장하였다[40]. 미국식품의약국과 유럽 의약청에서는 티오퓨린 약제의 라벨에 약물유전정보를 반영하였으며, 유럽의약청에서는 소아급성림프모구백혈병 치료에 이용되는 6-MP의 라벨에 *NUDT15* 유전자 변이형을 가진 환자에서 조기 백혈구감소증과 탈모의 위험도를 언급하면서, 치료 시작 전 *NUDT15* 유전자 검사의 시행을 제안하였다[41]. 국내에서는 유전성 유전자 검사 급여기준 일반 원칙(보건복지부 고시 제2020-135호)에 따라 해당 유전자검사가 특정 약물의 심각한 부작용을 의미 있게 예측할 수 있는 경우 요양급여 인정 대상이 된다. *TPMT* 유전자 검사는 2020년부터 티오퓨린 제제 투약 중 심한 골수억제 등 약제 부작용이 의심되어 유전 변이를 확인하기 위해 실시한 경우 요양급여 인정되며, 티오퓨린 투약 계획이 있는 환자 중 상기 이외에 실시하는 경우에는 본인부담률 80%로 적용되고 있다. *NUDT15* 유전자 검사는 유전성 유전자검사 급여기준 일반 원칙에 따라 2020년 8월부터 요양급여로 적용되고 있다.

2) 검사법 및 고려 사항

약물유전검사의 검사방법으로는 주요 대립유전자만 우선적으로 선택하여 유전자의 특정 변이 부위만을 검사하는 분석방법과 유전자의 전체 부위를 모두 분석하는 방법이 있다. 인종별로 흔한

대립유전자형이 서로 다르기 때문에, 검사법의 개발 또는 선택 시 해당 분석법에 포함된 분석대상에 대한 정확한 이해와 검토가 필요하다. *NUDT15* 유전형 분석에는 allele-specific PCR/ARMS, NGS, real-time PCR, pyrosequencing, Sanger sequencing 등의 여러 검사법이 가능하나[23, 32, 42-44], 현재 국내에서는 염기서열분석법(Sanger sequencing)만이 요양급여 인정을 받고 있다.

임상약물유전검사는 비용 효율성 및 결과 보고 시간을 고려해야 하며, 특히 전향적 약물유전검사인 경우는 주요 변이형만을 대상으로 한 신속한 결과 보고가 유리할 수도 있다. 반면, 약물 독성 발현 후 유전적 요소에 대한 확인을 위한 후향적 약물유전검사의 경우에는 가능성 있는 유전적 및 비유전적 요소에 대한 심도 있는 분석이 더욱 중요할 수 있겠다[3, 4].

NUDT15 유전형 검사 시 분석대상으로 반드시 포함하여야 하는 대표적 변이는 c.52G>A (rs186364861), c.36_37insGGAGTC (rs554405994), c.415C>T (rs116855232), c.416G>A (rs147390019)이다. 한국인의 경우 보고된 대립형질의 빈도는 *1, *2, *3, *4, *5, *6에 대해 각각 86.7%, 4.4%, 6.9%, 0.4%, 1.1%, 0.5%로 알려져 있으므로[6], 이를 고려하여 분석 범위를 결정하도록 한다.

외부정보관리 프로그램으로는 College of American Pathologists (CAP) 주관 pharmacogenetics (PGX) survey가 있으며 rs116855232 (c.415C>T, *2 또는 *3), rs147390019 (c.416G>A, *4), rs186364861 (c.52G>A, *5) 등 세 변이만을 대상으로 연 2회 실시되고 있다. 국내에서는 2022년 대한임상검사정도관리협회의 약물유전 진단유전검사 프로그램에 *NUDT15* genotyping 항목이 신규 등록되었다.

3) 결과 해석 및 적용

약물유전검사 결과보고서는 유전자의 염기서열 변화, 예측되는 아미노산 서열의 변화, 그에 따른 대립형질 및 유전형, 예측되는 표현형을 포함하여야 한다. 검사법에 따라 특정 변이 부위만을 선별적으로 검사하는 경우에는 전체 변이를 검출할 수 없어 야생형으로 잘못 분류될 가능성이 있으므로 검사방법과 분석대상에 대한 정보도 반드시 포함되어야 한다[3, 4].

약물유전검사에서는 유전형과 표현형 간의 상관성, 즉, 약물대사 및 반응에 대한 예측 정보가 중요하다[3, 4]. *NUDT15* 유전자의 다양한 변이에 따라 예측되는 표현형은 Table 2에 정리하였다. 기능소실변이(loss-of-function variation)를 포함하는 *NUDT15**2, *3, *9은 *NUDT15* 효소 기능의 결핍으로 인해 대사가 저하되는 표현형으로 분류된다[1, 37]. CPIC 2018 지침에 따라 2개의 정상 대립유전자형을 갖는 *1/*1은 정상대사형(normal metabolizer)으로, 정상 대립유전자 1개와 기능이 없는 대립유전자 1개를 가진 경우(예, *1/*2, *1/*3) 중간대사형(intermediate metabolizer)으로, 기능이 없는 대립유전자 2개를 가진 경우(예, *2/*2, *2/*3, *3/*3) 지연대사

형(poor metabolizer)으로 분류하며, 기능이 없는 대립유전자 1개와 기능이 명확히 밝혀지지 않은 대립유전자 1개를 이형접합체로 가진 표현형의 경우(예, *2/*5, *3/*6) 추정 중간대사형(possible intermediate metabolizer)으로 구분하고, 정상 대립유전자 1개와 기능이 불분명한 대립유전자가 함께 있거나 기능이 불분명한 대립유전자 2개를 갖는 표현형인 경우(*1/*4, *1/*5, *4/*5, *5/*6)에는 미결정형(indeterminate)으로 분류한다[1, 37]. 약물대사효소에 따른 표현형은 2017년에 발표된 ‘약물유전형 검사 결과의 표준 명명법’에 따르며, 정상대사형은 완전한 기능을 하는 효소 활성도를, 지연대사형은 없거나 거의 존재하지 않을 정도의 효소 활성도를, 중간대사형은 정상과 지연대사형의 중간 단계의 효소활성도를 의미한다[45]. 더불어 *NUDT15* 효소 기능과의 연관성이 아직까지는 명확하게 밝혀지지 않은 대립형질도 있으므로 이들에 대해서는 추후 연구가 더 필요하다[1, 37].

약물유전검사 보고 시 단순히 유전형분석 결과만 보고하기보다, 약물유전형에 따른 약물 선택 및 용량 조절에 대한 표준화된 지침을 제시하는 것이 도움이 될 수 있다[4]. CPIC나 DPWG 등의 지침에서는 *NUDT15* 유전형에 따른 티오퓨린 약물의 용법 조절을 권고하고 있다(Table 3) [10]. 중양 치료의 경우 감량을, 비중양 치료의 경우 질환별 대체 약제를 선택할 수 있으며, 치료 시작 단계에서부터 표준용량을 변경할 수 있고, 치료 시작 후 임상적으로 티오퓨린 연관 부작용이 발생하지 않는지 다양한 혈액검사 및 임상양상을 함께 모니터링하여 조정해 나가도록 한다[1]. 티오퓨린 약제는 여러 질환에서 서로 다른 치료 목표 아래 다양한 용법으로 이용되며, 인종별로 약물유전형 및 표현형의 빈도는 다르기 때문에, 여러 지침과 약물 라벨에서 제시된 *NUDT15* 유전형의 적용 권고안에는 다소 차이가 있다(Table 3) [1, 2]. 기본적인 시작 용법은 다양한 질환별 및 인종별 진료지침에 따를 것이 제시되고 있기 때문에 한국인 환자에게 적합한 질환별 티오퓨린 약물 치료지침이 필요하다[2-4]. 예를 들어, 2017년 한국인 궤양성대장염 치료 가이드라인에 의하면 동아시아인에서는 처음부터 목표용량으로 티오퓨린 치료를 시작하지 않고 목표용량에 이를 때까지 수개월동안 점진적으로 증량하는 방법이 제시되어 있는데, 아직까지 한국인에서 질환별 *NUDT15* 유전자형에 따른 티오퓨린 약물용법의 상세한 정보를 기술한 치료지침은 마련된 바 없다[40, 46].

NUDT15 유전형 검사에서 c.50_55dup와 c.415C>T 변이가 동시에 관찰될 경우, 두 변이가 동일한 대립유전자에 위치하는 경우(*cis*) *1/*2의 중간대사형, 서로 다른 대립유전자에 위치하는 경우(*trans*) *3/*6의 추정 중간대사형의 가능성이 있는데, 한국인에서는 *1/*2의 빈도가 높을 것으로 추정된다[6]. 중간대사형과 추정 중간대사형의 경우 CPIC 지침에 따르면 동일한 용법을 권고하고 있어 현재로써 임상적인 차이는 없다.

Table 3. Thiopurine drug dosing recommendations according to *NUDT15* phenotypes (based on genotypes) in different guidelines and drug labels

<i>NUDT15</i> phenotype	Examples of <i>NUDT15</i> diplotypes	Clinical guidelines	6-MP	AZA	6-TG
Intermediate metabolizer	*1/*2, *1/*3	CPIC	Reduce starting dose (30–80% of a normal dose)	Reduce starting dose (30–80% of a normal dose)	Reduce starting dose (50–80% of normal dose)
		DPWG	Reduce starting dose (50–70% of a normal dose)	Reduce starting dose (50–70% of a normal dose)	Reduce starting dose (75% of normal dose)
		EMA EPAR	Reduce dose (optimal dose reduction not available)	Not available	Not available
		USFDA drug label	Reduce starting dose (50–90% of a normal dose) If heterozygous for both <i>TPMT</i> and <i>NUDT15</i> , dose based on a tolerability of 30–50%	Reduce starting dose (optimal dose reduction not available)	Reduce starting dose (50–90% of normal dose) If heterozygous for both <i>TPMT</i> and <i>NUDT15</i> , dose based on a tolerability of 30–50%
Possible intermediate metabolizer	*2/*5, *3/*6	CPIC	Reduce starting dose (30–80% of a normal dose)	Reduce starting dose (30–80% of a normal dose)	Reduce starting dose (50–80% of normal dose)
		DPWG	Not available	Not available	Not available
		EMA EPAR	Reduce dose (optimal dose reduction not available)	Not available	Not available
		USFDA drug label	Reduce starting dose (50–90% of a normal dose) If heterozygous for both <i>TPMT</i> and <i>NUDT15</i> , dose based on a tolerability of 30–50%	Reduce starting dose (optimal dose reduction not available)	Reduce starting dose (50–90% of normal dose) If heterozygous for both <i>TPMT</i> and <i>NUDT15</i> , dose based on a tolerability of 30–50%
Poor metabolizer	*2/*2, *2/*3, *3/*3	CPIC	For malignancy, reduce starting dose (10 mg/m ² /day) For a nonmalignant condition, consider alternative non-thiopurine agents	For malignancy, reduce starting dose (10% of a normal dose) For a nonmalignant condition, consider alternative non-thiopurine agents	For malignancy, reduce starting dose (25% of normal dose) For nonmalignant condition, consider alternative non-thiopurine agents
		DPWG	Avoid 6-MP Reduce starting dose (10–20%* of a normal dose)	Avoid AZA Reduce starting dose (10–20%* of a normal dose)	Avoid 6-TG Reduce starting dose (10–20%* of normal dose)
		EMA EPAR	Reduce dose (optimal dose reduction not available)	Not available	Not available
		USFDA drug label	Reduce starting dose (5–10% of a normal dose)	Consider alternative non-thiopurine agents	Reduce starting dose (5–10% of normal dose)

It has been known that normal starting doses vary by race/ethnicity and treatment regimens. If the standard dose is below the normal recommended dose, dose reduction might not be recommended for intermediate metabolizers [1].

*There were insufficient data available to calculate the exact percentage.

Abbreviations: 6-MP, 6-mercaptopurine; 6-TG, 6-thioguanine; AZA, azathiopurine; CPIC, Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium; DPWG, Dutch Pharmacogenetics Working Group; EMA EPAR, European Medicines Agency European Public Assessment Report; US FDA, US Food and Drug Administration.

티오퓨린 약물은 간에서 대사되는데, 질환에 따라 티오퓨린 이외에도 다른 약물을 병용하여 증상을 조절하는 경우가 많아 약물 대사에 영향을 줄 수 있는 복잡하고 다양한 인자들이 존재한다[2, 29]. 예를 들어, 소아 림프모구백혈병의 치료 시 methotrexate에 의해서도 골수억제 부작용이 있을 수 있으며, allopurinol은 메틸화된 활성형 대사물을 줄이는 역할을 하는 등 티오퓨린 외 약물이 티오퓨린의 약물동력학에 영향을 줄 수 있다[29]. 또한 *TPMT*와 *NUDT15* 유전형 검사 이외에도 약물 치료 중인 환자의 모니터링에 있어서는 질환별 표준 임상지침에 따라 약물의 효과와 부작용을 모니터링 할 수 있는 혈구 검사와 간기능 검사, 염증 지표 등의 추가적인 진단검사의학 검사와 임상양상을 함께 고려하는 것이 필요하다[1, 29].

티오퓨린 약제 투약 시 TDM 방법으로서, 적혈구 내 활성형 대사체 6-TGN과 methyl-MP를 측정할 수 있다[13, 21]. 단, *NUDT15* 변이형을 가진 환자에서는 적혈구 내 활성형 대사체 농도가 적정 범위 내에 있더라도 독성이 발생할 수 있으므로[1], 실제 티오퓨린 대사체의 표적이 DNA인 점을 고려하였을 때 DNA 내 대사체 농도 측정이 더욱 적합한 방법이 될 수 있다. 이에, 국내외에서 적혈구 및 DNA 대상 티오퓨린 약물대사체 농도 모니터링에 대한 연구가 시행되기도 하였다[2, 8, 47, 48]. 다양한 질환에서의 여러가지 티오퓨린 약물 치료에 있어서 *NUDT15* 유전형 기반 적정약물요법에 대한 임상지침이 마련되기 위해서는 TDM 활용을 포함한 지속적인 연구가 필요하다[1, 2].

결론

본 종설에서는 티오퓨린 치료를 받는 한국인 환자에서 임상적 중요성이 높은 *NUDT15* 약물유전형 검사를 임상검사에서 시행함에 있어 도움이 될 수 있는 종합적인 리뷰를 제공하였다. 티오퓨린 계열 약물과 대사에 대해 살펴보고, *NUDT15* 약물유전형 검사 과정의 각 단계에서 고려해야 할 사항들에 대해 기술하였다. *NUDT15* 유전적 변이와 치명적인 혈구감소증 등의 티오퓨린 약물 부작용과의 연관성이 잘 알려져 있으며, 다양한 지침에서 *NUDT15* 유전형에 기반한 용법 조절 권고안이 제시되고 있으므로 임상검사에서 *NUDT15* 약물유전형 검사를 제공함으로써 환자와의료진에게 도움을 줄 수 있을 것이다.

요약

티오퓨린 약물은 염증성 장질환, 백혈병, 종양, 자가면역질환, 이식 후 면역억제제 등 다양한 질환에서 치료제로 이용되는 전구약물이다. 티오퓨린 약물은 체내에서 여러 단계에 걸친 매우 다양한 효소에 의해 활성형 대사체로 대사된다. *NUDT15* 유전자 변이와 티오퓨린 약물의 치명적인 부작용인 혈구감소증이나 간독성, 탈모 등의 연관성이 밝혀져, 다양한 진료 지침과 문헌에서 *NUDT15* 유전자 검사의 중요성이 제시되고 있다. 이에 본 종설에서는 티오퓨린 치료를 받는 한국인 환자에서 임상적 중요성이 큰 *NUDT15* 약물유전형 검사를 임상검사에서 시행함에 있어 실질적으로 도움이 될 수 있는 정보를 제공하고자 하였다. 본 종설에서는 티오퓨린 약물 대사, *NUDT15* 유전자의 임상적 의미와 유전형 및 표현형, *NUDT15* 유전형에 근거한 티오퓨린 적정약물요법 권고안을 포함하여 *NUDT15* 약물유전형 검사 결과 보고 시 고려해야 하는 사항에 대해 중점을 두었다.

이해관계

저자들은 본 연구와 관련하여 어떠한 이해관계도 없음을 밝힙니다.

REFERENCES

1. 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.
2. Moyer AM. *NUDT15*: A bench to bedside success story. *Clin Biochem* 2021;92:1-8.

3. Kim S, Yun YM, Chae HJ, Cho HJ, Ji M, Kim IS, et al. Clinical pharmacogenetic testing and application: Laboratory medicine clinical practice guidelines. *Ann Lab Med* 2017;37:180-93.
4. 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.
5. Yang SK, Hong M, Baek J, Choi H, Zhao W, Jung Y, et al. A common missense variant in *NUDT15* confers susceptibility to thiopurine-induced leukopenia. *Nat Genet* 2014;46:1017-20.
6. Kim HT, Choi R, Won HH, Choe YH, Kang B, Lee K, et al. *NUDT15* genotype distributions in the Korean population. *Pharmacogenet Genomics* 2017;27:197-200.
7. Valerie NC, Hagenkorf A, Page BD, Masuyer G, Rehling D, Carter M, et al. *NUDT15* hydrolyzes 6-thio-deoxyGTP to mediate the anticancer efficacy of 6-thioguanine. *Cancer Res* 2016;76:5501-11.
8. Evans WE. Improving the treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia by optimizing the use of 70-year-old drugs. *Haematologica* 2021;106:2794-6.
9. Larsen RH, Utke Rank C, Grell K, Nørgaard Møller L, Malthe Overgaard U, Kampmann P, et al. Increments in DNA-thioguanine level during thiopurine-enhanced maintenance therapy of acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 2021;106:2824-33.
10. Dean L and Kane M. Mercaptopurine Therapy and *TPMT* and *NUDT15* genotype. In: Pratt VM and Scott SA, et al., eds. Medical genetics summaries. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK100660/> (Updated on Oct 2020).
11. Dickson AL, Daniel LL, Zanussi J, Dale Plummer W, Wei WQ, Liu G, et al. *TPMT* and *NUDT15* variants predict discontinuation of azathioprine for myelotoxicity in patients with inflammatory disease: real-world clinical results. *Clin Pharmacol Ther* 2022;111:263-71.
12. Carreras-Puigvert J, Zitnik M, Jemth AS, Carter M, Unterlass JE, Hallström B, et al. A comprehensive structural, biochemical and biological profiling of the human NUDIX hydrolase family. *Nat Commun* 2017;8:1541.
13. Singh A, Mahajan R, Kedia S, Dutta AK, Anand A, Bernstein CN, et al. Use of thiopurines in inflammatory bowel disease: an update. *Intest Res* 2022;20:11-30.
14. American Gastroenterological Association. Therapeutic drug monitoring in inflammatory bowel disease: clinical decision support tool. *Gastroenterology* 2017;153:858-9.
15. Feuerstein JD, Nguyen GC, Kupfer SS, Falck-Ytter Y, Singh S. American gastroenterological association institute guideline on therapeutic drug

- monitoring in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2017;153:827-34.
16. Lee SD, Shivashankar R, Quirk D, Zhang H, Telliez JB, Andrews J, et al. Therapeutic drug monitoring for current and investigational inflammatory bowel disease treatments. *J Clin Gastroenterol* 2021;55:195-206.
17. Lee KM, Kim YS, Seo GS, Kim TO, Yang SK. Use of Thiopurines in Inflammatory Bowel Disease: A Consensus Statement by the Korean Association for the Study of Intestinal Diseases (KASID). *Intest Res* 2015;13:193-207.
18. Walker GJ, Harrison JW, Heap GA, Voskuil MD, Andersen V, Anderson CA, et al. Association of genetic variants in *NUDT15* with thiopurine-induced myelosuppression in patients with inflammatory bowel disease. *JAMA* 2019;321:773-85.
19. Nakase H, Uchino M, Shinzaki S, Matsuura M, Matsuoka K, Kobayashi T, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for inflammatory bowel disease 2020. *J Gastroenterol* 2021;56:489-526.
20. Lee YJ, Hwang EH, Park JH, Shin JH, Kang B, Kim SY. *NUDT15* variant is the most common variant associated with thiopurine-induced early leukopenia and alopecia in Korean pediatric patients with Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016;28:475-8.
21. Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, Hendy PA, Smith PJ, Limdi JK, et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2019;68:s1-106.
22. Choi R, Sohn I, Kim MJ, Woo HI, Lee JW, Ma Y, et al. Pathway genes and metabolites in thiopurine therapy in Korean children with acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Clin Pharmacol* 2019;85:1585-97.
23. Yang JJ, Landier W, Yang W, Liu C, Hageman L, Cheng C, et al. Inherited *NUDT15* variant is a genetic determinant of mercaptopurine intolerance in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2015;33:1235-42.
24. Karol SE and Yang JJ. Pharmacogenomics and ALL treatment: How to optimize therapy. *Semin Hematol* 2020;57:130-6.
25. Khaeso K, Nakkam N, Komwilaisak P, Wongmast P, Chainansamit SO, Dornsena A, et al. Genetic polymorphisms of drug-metabolizing enzymes involved in 6-mercaptopurine-induced myelosuppression in Thai pediatric acute lymphoblastic leukemia patients. *J Pediatr Genet* 2021;10:29-34.
26. Fan POL, Leung KT, Chan KYY, Leung AWK, Lam GKS, Chow TTW, et al. *ABCC4*, *IITPA*, *NUDT15*, *TPMT* and their interaction as genetic predictors of 6-mercaptopurine intolerance in chinese patients with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Hematol Oncol* 2022;39:254-66.
27. Ramalingam R, Kaur H, Scott JX, Sneha LM, Arun Kumar GP, Srinivasan A, et al. Pharmacogenetic evaluation of 6-mercaptopurine-mediated toxicity in pediatric acute lymphoblastic leukemia patients from a South Indian population. *Pharmacogenomics* 2021;22:401-11.
28. Tsujimoto S, Osumi T, Uchiyama M, Shirai R, Moriyama T, Nishii R, et al. Diplotype analysis of *NUDT15* variants and 6-mercaptopurine sensitivity in pediatric lymphoid neoplasms. *Leukemia* 2018;32:2710-4.
29. Koutsilieri S, Caudle KE, Alzghari SK, Monte AA, Relling MV, Patrinos GP. Optimizing thiopurine dosing based on *TPMT* and *NUDT15* genotypes: It takes two to tango. *Am J Hematol* 2019;94:737-40.
30. Moriyama T, Nishii R, Perez-Andreu V, Yang W, Klusmann FA, Zhao X, et al. *NUDT15* polymorphisms alter thiopurine metabolism and hematopoietic toxicity. *Nat Genet* 2016;48:367-73.
31. Tanaka Y and Saito Y. Importance of *NUDT15* polymorphisms in thiopurine treatments. *J Pers Med* 2021;11:778.
32. Kim SY, Shin JH, Park JS, Kang SY, Nam TS, Kim JK, et al. *NUDT15* p.R139C variant is common and strongly associated with azathioprine-induced early leukopenia and severe alopecia in Korean patients with various neurological diseases. *J Neurol Sci* 2017;378:64-8.
33. Fan X, Yin D, Men R, Xu H, Yang L. *NUDT15* polymorphism confer increased susceptibility to thiopurine-induced leukopenia in patients with autoimmune hepatitis and related cirrhosis. *Front Pharmacol* 2019;10:346.
34. Fei X, Shu Q, Zhu H, Hua B, Wang S, Guo L, et al. *NUDT15* R139C variants increase the risk of azathioprine-induced leukopenia in Chinese autoimmune patients. *Front Pharmacol* 2018;9:460.
35. Shih YC, Zou YR, Wang B, Zheng J, Pan M. Azathioprine-induced myelosuppression in two pemphigus vulgaris patients with homozygous polymorphism of *NUDT15*. *J Dermatol* 2019;46:e59-61.
36. Saida K, Kamei K, Ogura M, Matsumura S, Kano Y, Sato M, et al. Azathioprine-induced agranulocytosis and severe alopecia after kidney transplantation associated with a *NUDT15* polymorphism: A case report. *Transplant Proc* 2018;50:3925-7.
37. Yang JJ, Whirl-Carrillo M, Scott SA, Turner AJ, Schwab M, Tanaka Y, et al. Pharmacogene variation consortium gene introduction: *NUDT15*. *Clin Pharmacol Ther* 2019;105:1091-4.
38. Wang Q, Mailloux J, Schwarz UI, Kim RB, Wilson A. A novel *NUDT15* variant identified in Caucasian *TPMT* wild type patients with inflammatory bowel disease and azathioprine-related myelotoxicity. *Pharmacogenet Genomics* 2022;32:39-41.
39. 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.

40. Ran Z, Wu K, Matsuoka K, Jeon YT, Wei SC, Ahuja V, et al. Asian Organization for Crohn's and Colitis and Asia Pacific Association of Gastroenterology practice recommendations for medical management and monitoring of inflammatory bowel disease in Asia. *J Gastroenterol Hepatol* 2021;36:637-45.
41. Agency. EM. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170713138228/anx_138228_en.pdf 2017.
42. Buaboonnam J, Sripatanatadasakul P, Treesucon A, Glomglao W, Sirapapapat P, Narkbunnam N, et al. Effect of *NUDT15* on incidence of neutropenia in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Int* 2019;61:754-8.
43. Sutiman N, Chen S, Ling KL, Chuah SW, Leong WF, Nadiger V, et al. Predictive role of *NUDT15* variants on thiopurine-induced myelotoxicity in Asian inflammatory bowel disease patients. *Pharmacogenomics* 2018;19:31-43.
44. Kojima Y, Hirotsu Y, Omata W, Sugimori M, Takaoka S, Ashizawa H, et al. Influence of *NUDT15* variants on hematological pictures of patients with inflammatory bowel disease treated with thiopurines. *World J Gastroenterol* 2018;24:511-8.
45. Caudle KE, Dunnenberger HM, Freimuth RR, Peterson JF, Burlison JD, Whirl-Carrillo M, et al. Standardizing terms for clinical pharmacogenetic test results: consensus terms from the Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC). *Genet Med* 2017;19:215-23.
46. Choi CH, Moon W, Kim YS, Kim ES, Lee BI, Jung Y, et al. Second Korean Guideline for the Management of Ulcerative Colitis. *Korean J Gastroenterol* 2017;69:1-28.
47. Choi R, Chun MR, Park J, Lee JW, Ju HY, Cho HW, et al. Quantification of thioguanine in DNA using liquid chromatography-tandem mass spectrometry for routine thiopurine drug monitoring in patients with pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Ann Lab Med* 2021;41:145-54.
48. Ju HY, Lee JW, Cho HW, Hyun JK, Ma Y, Yi ES, et al. DNA-thioguanine nucleotide as a treatment marker in acute lymphoblastic leukemia patients with *NUDT15* variant genotypes. *PLoS One* 2021;16:e0245667.
49. Banerjee R, Ravikanth VV, Pal P, Bale G, Avanthi US, Goren I, et al. *NUDT15* C415T variant compared with *TPMT* genotyping in predicting azathioprine-induced leucopenia: prospective analysis of 1014 inflammatory bowel disease patients in India. *Aliment Pharmacol Ther* 2020;52:1683-94.
50. Chao K, Wang X, Cao Q, Qian J, Wu K, Zhu X, et al. Combined detection of *NUDT15* variants could highly predict thiopurine-induced leucopenia in Chinese patients with inflammatory bowel disease: A multicenter analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2017;23:1592-9.
51. Wang HH, He Y, Wang HX, Liao CL, Peng Y, Tao LJ, et al. Comparison of *TPMT* and *NUDT15* polymorphisms in Chinese patients with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2018;24:941-8.
52. Akiyama S, Matsuoka K, Fukuda K, Hamada S, Shimizu M, Nanki K, et al. Long-term effect of *NUDT15* R139C on hematologic indices in inflammatory bowel disease patients treated with thiopurine. *J Gastroenterol Hepatol* 2019;34:1751-7.
53. Sato T, Takagawa T, Kakuta Y, Nishio A, Kawai M, Kamikozuru K, et al. *NUDT15*, *FTO*, and *RUNX1* genetic variants and thiopurine intolerance among Japanese patients with inflammatory bowel diseases. *Intest Res* 2017;15:328-37.
54. Kakuta Y, Kawai Y, Okamoto D, Takagawa T, Ikeya K, Sakuraba H, et al. *NUDT15* codon 139 is the best pharmacogenetic marker for predicting thiopurine-induced severe adverse events in Japanese patients with inflammatory bowel disease: a multicenter study. *J Gastroenterol* 2018;53:1065-78.
55. Choi R, Lee MN, Kim K, Baek SY, Kim TJ, Hong SN, et al. Effects of various genetic polymorphisms on thiopurine treatment-associated outcomes for Korean patients with Crohn's disease. *Br J Clin Pharmacol* 2020;86:2302-13.
56. Puangpetch A, Tiysirichokchai R, Pakakasama S, Wiwattanakul S, Anurathapan U, Hongeng S, et al. *NUDT15* genetic variants are related to thiopurine-induced neutropenia in Thai children with acute lymphoblastic leukemia. *Pharmacogenomics* 2020;21:403-10.
57. Yi ES, Choi YB, Choi R, Lee NH, Lee JW, Yoo KH, et al. *NUDT15* variants cause hematopoietic toxicity with low 6-TGN levels in children with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Res Treat* 2018;50:872-82.
58. Schaeffeler E, Jaeger SU, Klumpp V, Yang JJ, Igel S, Hinze L, et al. Impact of *NUDT15* genetics on severe thiopurine-related hematotoxicity in patients with European ancestry. *Genet Med* 2019;21:2145-50.
59. Whirl-Carrillo M, Huddart R, Gong L, Sangkuhl K, Thorn CF, Whaley R, et al. An evidence-based framework for evaluating pharmacogenomics knowledge for personalized medicine. *Clin Pharmacol Ther* 2021;110:563-72.
60. Gaedigk A, Casey ST, Whirl-Carrillo M, Miller NA, Klein TE. Pharmacogene Variation Consortium (PharmVar). <https://www.pharmvar.org/about> (Updated on Mar 2018).
61. Zaza G, Cheok M, Krynetskaia N, Thorn C, Stocco G, Hebert JM, et al. Thiopurine pathway. *Pharmacogenet Genomics* 2010;20:573-4.