



임상약물유전학 검사와 적용: 진단검사의학 임상검사 지침 - 1부

Clinical Pharmacogenetic Testing and Application: Laboratory Medicine Clinical Practice Guidelines Part 1

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 and use of pharmacogenetic testing in clinical practice may result in an increase in medical costs and adverse patient outcomes. This document contains suggested pharmacogenetic testing guidelines for clinical application, interpretation, and reporting of the results through a literature review and evidence-based expert opinions. The clinical laboratory practice guideline includes clinical pharmacogenetic testing covered by public medical insurance in Korea. Technical, ethical, and regulatory issues related to clinical pharmacogenetic testing are also addressed. This document aims to improve the utility of pharmacogenetic testing in routine clinical settings.

Key Words: Pharmacogenetics, Testing, Practice guideline, Clinical laboratory

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

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: July 1, 2015

Revision received: August 14, 2015

Accepted: October 8, 2015

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.

범위와 목적

1. 목적

본 지침은 환자 진료를 목적으로 하는 건강보험 요양급여로 인정받는 임상약물유전검사에 대하여 전문가들이 문헌을 검토하고 의견을 모아 작성하였다. 약물유전학은 빠르게 발전하고 있으며 진료에 활용할 수 있는 검사항목도 증가하고 있다. 하지만 진료에서 개개의 약물유전검사를 활용함에 있어 적절한 처방과 결과 해석 여부에 따라 임상적 유용성이 달라질 수 있어, 현재까지 밝혀진 약물유전학 지식을 근거로 실제 진료에 활용할 수 있는 지침의 제시가 필요하다.

본 지침의 목적은 현재까지 보고된 약물유전검사 관련 문헌 자료를 바탕으로, 진료에서 활용 가능한 검사들을 소개하고, 검사의

적용 기준과 결과해석 및 보고 방법, 임상검사에서 검사법 도입과 수행에 관련된 기술적, 윤리적, 제도적 사안들을 살펴봄으로써 약물유전검사의 임상적 유용성 향상에 기여하고자 한다.

2. 지침의 범위

본 지침에서 다루는 약물유전검사는 환자 진료를 목적으로 하며 건강보험 요양급여로 인정받는 임상검사에 국한한다. 신약개발이나 연구 목적으로 사용하고자 하는 약물유전검사는 제외한다.

지침 개발방법

1. 지침 개발그룹

본 진료지침의 개발은 대한진단검사의학회의 학술발전 사업으로 시행되었다. 개발되어 있는 다른 지침을 바탕으로 개발하기로 하였고 2011년 3월에 한국보건 의료연구원 진료지침 지원국에서 펴낸 [진료지침 수용개작 매뉴얼 Ver 2.0]에 기초하여 개발하였다. 기존의 지침과 근거문헌을 종합하여 작성한 지침 초안을 바탕으로 위원회에서 합의과정을 거쳐 합의된 지침을 채택하였다.

대한진단검사의학회 약물유전검사 진료지침 개발/집필/검토 위원회가 개발하였고, 대한임상화학회, 대한임상검사정도관리협회, 전자검사평가원에서도 참여하였다. 개발 참여자들은 아래와 같다.

본 지침은 대한진단검사의학회의 지원으로 개발하였으나, 진료지침 개발/집필/검토 위원회는 독립적으로 활동하였으며, 학회는 지침의 개발에 영향을 주지 않았다.

진단검사의학회 약물유전검사 진료지침 개발/집필/검토 위원회 명단

- 김솔잎(인제대 진단검사의학과)
- 김인숙(부산대 진단검사의학과)
- 송상훈(서울대 진단검사의학과)
- 우혜인(성균관대 진단검사의학과)
- 윤여민(건국대 진단검사의학과)
- 이경아(연세대 진단검사의학과)
- 이수연(성균관대 진단검사의학과), 위원장
- 이우창(울산대 진단검사의학과)
- 전사일(울산대 진단검사의학과)
- 조현정(건양대 진단검사의학과)
- 지미숙(중앙보훈병원 진단검사의학과)
- 채효진(가톨릭대 진단검사의학과)

2. 지침 개발과정

수용개발을 위해 약물별로 또는 유전자별로 기존의 외국의 약

물유전검사와 관련된 지침을 검색하였다. 최근 5년의 지침 중 영어로 표기된 지침만을 선택하였으며 개정판이 있는 경우 최신판을 선정하였다. 단체 등을 대표하지 않고 한 명이 쓴 지침은 제외하였다. 지침이 없는 경우에는 체계적 문헌고찰이나 종설을 위주로 검색하였다.

각론 부분의 문헌고찰을 위한 포괄적인 문헌검색은 MEDLINE, PubMed, Cochrane Database of Systematic Reviews, EMBASE, KoreaMed 등의 데이터베이스를 사용하였고, 주제어는 해당 유전자와 대상 약물(예, *MTHFR*와 methotrexate)로 하며, 인간을 대상으로 하고 영어 또는 한국어로 출간된 문헌을 검색하였으며, 교과서, 최신지견, 학위논문, 학회발표물, 해당분야 전문가 자문 등의 추가적인 문헌도 검색하여, 중복문헌 제거 후, 초록을 검토하여 문헌을 선별하고, 원문을 검토하여 최종 대상 문헌을 선정하였다. 자세한 문헌검색 방법은 부록 1에 정리하였다.

3. 지침 도출방법

임상진료진료지침 개발/집필/검토 위원회 내에서 지침 초안을 바탕으로 토의를 거쳐 지침 도출과 채택을 합의하였다.

4. 지침 검토과정

채택된 지침을 임상진료진료지침 개발/집필/검토 위원회에서 상호검토하였다.

5. 지침 갱신

이 지침은 약물유전검사 기술의 발전, 의료환경의 변화, 그리고 약물유전검사와 관련된 근거의 축적에 따라 3-5년 주기로 개정할 예정이다.

약물유전학 및 약물유전검사 개요

1. 약물유전학(pharmacogenetics)

약물유전학(pharmacogenetics)이란 약리학(pharmacology)과 유전학(genetics)이 결합된 것으로, 약물반응의 다양성을 결정하는 유전적인 요소를 다루는 학문이며, 유전적 정보에 근거하여 약물반응을 예측함으로써 개인맞춤치료의 가능성을 제시한다. 약물유전학의 이해를 위해서는 기본적으로 약동학(pharmacokinetics) 및 약력학(pharmacodynamics)에 대한 정확한 이해가 필요하다. 약물유전학은 약동학과 약력학에서 유전적인 요소에 대한 것이며, 개개인이 나타내는 약물반응은 약물동역학에 관련된 여러 가지 유전적, 환경적 요인의 총체적인 합이다[1, 2].

Table 1. Classification of pharmacogenetic genes

Classification		Gene
Drug metabolizing enzyme	Phase I	CYP superfamily (<i>CYP1A1/2</i> , <i>CYP1B1</i> , <i>CYP2A6</i> , <i>CYP2B6</i> , <i>CYP2C8/9/19</i> , <i>CYP2D6</i> , <i>CYP2E1</i> , <i>CYP3A4/5/7</i>), <i>ALDH</i> , <i>ADH</i> , <i>DPD</i> , <i>NQO1</i> , etc.
	Phase II	<i>NAT1</i> , <i>NAT2</i> , <i>GSTs</i> , <i>SULTs</i> , <i>COMT</i> , <i>TPMT</i> , <i>UGTs</i> , etc.
Drug transporter		ABC transporter (<i>ABCB1</i> , <i>ABCC1/2</i> , <i>ABCG2</i>), SLC transporter (<i>SLC21A3/6/8/9</i> , <i>SLC22A1/2/3/6/7/8/11</i>)
Drug target		DNA repair (<i>XRCC1/3</i> , <i>APEX1</i> , <i>ERCC1/2</i> , <i>BRCA1</i>), <i>TYMS</i> , <i>EGFR</i> , <i>KRAS</i> , etc.

2. 약물유전자 분류와 명명법

일반적으로 약물유전학에서는 약물대사효소(drug metabolizing enzyme), 약물수송체(drug transporter), 약물표적(drug target)에 관련된 유전자변이를 고려한다(Table 1). 약물대사효소는 일반적으로 제1상(phase I) 및 제2상(phase II) 효소로 분류하며, 제1상 효소는 산화, 환원, 가수분해 역할을 하며, cytochrome P450 (CYP) 효소들이 대표적이다. 제2상 효소는 acetyl, glucuronyl, amino acyl, sulfate기 등을 약제에 결합 변형시키는 전이효소(transferase)들이며 uridine 5'-triphosphate glucuronosyltransferase (UGT), thiopurine methyltransferase (TPMT), glutathione S-transferase (GST), N-acetyltransferase (NAT) 등을 포함한다. 약물수송체는 약물을 세포 내외로 이동시켜 약물 분포 및 약물반응에 영향을 미치며, ATP-binding cassette (ABC)군과 solute carrier (SLC)군이 이에 속한다. 그 외 DNA 손상복구과정 및 항암제 작용기전에 관련된 약물표적부위 유전자들과 약물부작용 관련된 HLA (human leukocyte antigen) 유전형 등이 있다[3].

CYP를 비롯한 약물대사효소 유전자의 경우, 발견된 주요 변이의 조합에 따라 대립형질이 결정되는데, 유전자별로 명명위원회가 운영되거나(예, CYP의 경우 <http://www.cypalleles.ki.se/>) 지침이 제안된 바 있으므로 통일된 표기방식을 따르도록 한다[4, 5].

약물유전학에서 유전적 변이는 일반적으로 부모로부터 물려받은 배선변이(germline mutation) 및 개개인의 생애 중에 후천적으로 발생하는 체성변이(somatic mutation)로 나눌 수 있다. 배선변이는 전신에 고루 분포하므로 일반적으로 말초혈액 림프구를 이용한 검사를 통해 변이를 발견할 수 있고, 개인별 약물반응도에 영향을 준다. 체성변이는 후천적으로 종양세포에서 발생하므로 해당 종양세포를 이용한 검사를 통해 변이를 발견하며, 주로 약물표적 부위와 연관이 있어 치료약물을 선택하는 데 이용된다. 전자의 예로 *CYP*, *TPMT*, *NAT1/2*, *VKORC1* 유전자 등이 있으며, 후자의 예로 *EGFR*, *KRAS*, *BCR/ABL*, *PML/RARA* 유전자 등이 있다.

3. 약물유전자 검사

약물유전자 검사에는 표현형검사(phenotyping)와 유전형검사(genotyping)가 있다. 표현형검사는 약제를 투약하고 약물 및 대사물의 혈중 또는 요중 농도를 측정하여 대사율(metabolic ratio)을

계산하는 방법, 말초혈액에서 관련된 효소활성도를 측정하는 방법이 대표적이다. 표현형검사는 유전적 요소를 포함해 총체적인 약물대사능을 평가할 수 있으나, 약제 투약 및 시간에 따른 채혈 등의 번거로움으로 인해 진료환경에서 시행하기 어려운 경우가 많으며, 검체 내 효소나 대사산물의 불안정성이 결과에 영향을 줄 수 있다. 또한, 연령, 성별, 식이, 병용약제, 질환상태, 수혈 등 여러 인자의 영향을 받는다. 반면, 유전형검사는 검사시거나 외부 환경적인 요인의 영향을 받지 않는다는 장점이 있다. 그러나, 검사방법과 분석범위에 따른 제한점이 있으며, 유전자형 분석결과는 유전형-표현형 상관성 등을 고려하여 최종적으로 표현형의 예측으로 재해석되어야 한다. 본 지침에서는 유전형검사를 중심으로 다루었다.

유전형 검사결과의 해석을 통해 예측된 표현형은 약물대사효소의 활성도에 따른 대사속도의 차이에 따라 신속대사형(extensive metabolizer, EM), 지연대사형(poor metabolizer, PM), 중간대사형(intermediate metabolizer, IM) 및 초신속대사형(ultra-rapid metabolizer, UM)으로 분류된다[6, 7]. 각 유전형에 따라 효소활성도가 매우 감소되거나 완전히 결핍된 경우도 있고, 반대로 정상보다 증가된 활성도를 보일 수도 있다. 약제를 불활성화시키는 효소의 활성도 감소 또는 결핍을 초래하는 유전형에 대한 동형접합자인 경우 PM으로 판정하며, 일반적인 용량에서도 약제 독성을 보일 가능성이 있으므로 감량하거나 다른 약제로의 전환을 고려해야 한다. 반대로 UM인 환자에서는 일반적인 치료 용량에서 치료 효과가 미흡할 수 있으므로 증량을 고려해야 한다. 만일 대사효소가 해당약제를 활성화시키는 과정에 관여한다면 효소활성도의 임상적 효과에 대한 결과해석과 적용방향은 반대가 된다.

임상약물유전자 검사 (Clinical Pharmacogenetic Testing)

1. 적응증 및 시행 시기

약물유전자 검사는 통상적인 약물치료 시에 이상반응을 보인 환자에 대해 유전적 소인을 확인하기 위해서 후향적으로 시행하거나(retrospective testing), 치료 시작 전에 미리 치료 반응 및 부작용을 예측하여 안전하고 효과적인 투약이 가능하게 하는 전향적인 검사(prospective testing)를 시행할 수 있다.

임상약물유전검사 시행을 고려할 수 있는 대상약제들의 특성으로는 약물반응의 개인 간 차이가 크며, 치료역이 좁고, 심각한 부작용 가능성이 있거나, 치료저항성 발생, 장기간 치료가 필요한 경우, 고가의 치료제 등이 있다. 이러한 약제들에 대한 검사의 적응증 예시는 아래와 같다.

임상약물유전검사 적응증 예시

- 약물혈중농도가 예상보다 너무 낮거나 높을 때
- 약물혈중농도는 치료적범위에 있으나 치료효과가 없을 때
- 일반용량에서 심한 부작용을 보일 때
- 적절한 치료효과를 얻기 위한 필요 용량이 타인에 비해 너무 낮거나 높을 때
- 심각한 부작용을 일으킬 수 있는 약제를 사용할 때
- 약물치료에 대한 저항성을 보일 때
- 약물유전형이 약물치료성과의 예측인자 또는 근거가 될 수 있을 때
- 장기 치료가 필요한 경우 유전적 요소를 기본적으로 확인하고자 할 때
- 고가 치료가 필요한 경우 치료제 선택에 도움이 될 수 있을 때

2. 임상검사로서의 조건 및 고려사항

약물유전검사의 목적은 치료 실패나 독성 발현 등을 예측하여 적합한 약제를 선택하고 적정 투약용법을 결정하는 데 기여하는 것이다. 특히 임상약물유전검사는 과학적 근거 및 임상적 유용성이 명백히 입증되어 있고, 검사결과에 따라 대체약제의 선택 및 용량조절이 가능하여야 하며, 이에 대한 표준지침이 마련되어 있는 경우에 임상검사로서 적용가능성 및 활용도가 높다.

예를 들어, 심각한 출혈부작용을 초래할 수 있는 warfarin, 치료 효과 미흡 또는 약제 저항성이 문제가 되는 clopidogrel이나 tamoxifen, 치료반응을 파악하기까지 장기간이 요구되며 약물치료 의존도가 높은 정신과약물, 심한 부작용 및 예후와 관련된 항암제 치료를 위한 약물유전검사는 치료실패율을 줄이고 부작용을 예방하여 환자 예후를 향상시키는 데 도움을 줄 수 있다. 표적항암치료제의 선택을 위해 종양세포에서 체성변이의 확인이 필수적인데, trastuzumab (Herceptin) 치료에서의 *ERBB2* (HER-2/neu), imatinib 치료에서의 *KIT* (CD117), 그리고 anti-EGFR 치료에서의 *EGFR*, *KRAS* 등이 그 대표적인 예이다.

또한 유전자별로 흔히 발견되는 유전형의 종류 및 빈도가 인종에 따라 다르므로 이를 고려한 검사 및 결과의 해석이 중요하다. 예를 들어, 항경련제 유발성 피부독성에서의 HLA 유전형은 특정 인종에서만 국한된 의미를 갖는다. 따라서, 임상약물유전검사로서의 도입을 위해서는 한국인에서의 유전형의 종류 및 빈도에 대한

충분한 사전 연구자료가 필요하며, 약물유전자의 검사방법 선정 및 결과 해석 시에 이에 대한 고려가 반드시 필요하다. 특히 상품화된 진단시약을 사용할 경우 포함된 분석대상에 대한 주의깊은 검토가 필요하다. 예를 들어, 서양인에서 흔한 변이는 검사대상이지만 한국인에서 흔한 변이는 검사대상에 포함되지 않는 경우가 있고, 단일염기순서변이의 발견에는 적합하나, 큰 결실 또는 삽입과 같은 유전자 변이는 검사법에 따라 발견하지 못하는 등의 제한점이 있을 수 있으므로, 이를 고려하여 검사법을 선정하고 결과 해석 및 정보를 제공하여야 한다.

임상약물유전검사는 비용효율적이어야 하며, 적절한 시간 내에 결과를 보고할 수 있어야 한다. 특히 *TPMT* 유전형 검사와 같이 약물치료 시작 전에 시행하는 검사는 신속한 결과보고가 필요하며, warfarin 유전형 검사와 같이 투여용량 결정을 위해 치료 초기 단계에 시행되는 검사는 결과보고가 빨리 이루어질수록 기여도가 크다. 이러한 전향적 약물유전검사들은 주요 변이형만을 검사하여 신속한 결과보고가 가능한 방법이 좋다. 반면, 약물독성 발현 후 투약을 중단한 상태에서 유전적 요소에 대한 확인을 위한 후향적 약물유전검사의 경우, 검사의 신속성보다는 가능성 있는 유전적 및 비유전적 요소에 대한 심도 있는 분석이 더욱 중요하다.

약물반응과 유전형 사이의 상관성에 대한 소수의 연구결과만을 근거로 약물유전검사를 임상검사로 시행할 수는 없다. 임상약물유전검사는 유전형이 약물반응을 어느 정도까지 설명할 수 있는지, 약물용법에 어떻게 적용할 수 있는지에 대한 해석과 권고가 가능하도록 근거 및 지침이 있어야 한다. 임상약물유전검사의 궁극적 목표는 단순한 유전적 변이의 확인이 아니라, 유전형 분석을 통해 약물반응의 표현형을 예측하는 데 있다. 따라서 임상약물유전검사는 임상약리학적, 유전학적 지식 및 경험과 실제 환자군을 대상으로 한 임상시험 연구결과를 근거로 한 종합적 결과해석을 요구한다. 따라서, 유전형 결과의 해석 시, 나이, 체중, 질환상태, 해당약제 및 병용약제의 상사 투약력, 각종 검사조건, 약물혈중농도, 임상적 치료효과, 부작용 등을 종합적으로 고려하여, 환자 개개인에서 가장 적합한 약제와 용량을 결정할 수 있도록 하는 것이 중요하다.

임상약물유전검사의 조건 및 고려사항

- 약물유전형에 따른 약물 선택 및 용량 조절에 대한 표준화된 지침
- 약물유전형의 임상적 유용성에 대한 명확하고 충분한 증거 자료(대규모 연구, 무작위 대조군 임상시험, 메타분석 등)
- 민족 또는 인종에 따른 대립형질 및 유전형의 종류 및 분포 자료
- 유전형과 표현형 상관성 정도(약물반응에 대한 예측력)
- 검사기법의 기술적 용이성, 기대 수준의 분석능 및 비용

- 비용효율성(검사비용 대비 임상적 효용성)
- 결과보고시간(검사적응증 및 진료환경 요구수준에 적합해야 함)
- 의학·임상약리·임상유전학·검사의학 분야의 충분한 지식·경험을 통한 종합적 결과해석보고 가능 여부

3. 정확한 임상약물유전검사의 중요성

임상검사 결과는 환자 치료를 위해 사용되므로 적절하고 정확하며 믿을 수 있어야 한다. 그러나, 측정 시스템 고장부터 검사자 실수 및 환경 조건에 이르기까지 수많은 요인들이 검사 결과의 질에 부정적 영향을 끼침으로써 궁극적으로는 환자에게 손상의 위험을 야기할 수 있어 각 단계별로 위험도 관리가 필수적이다. 특히 유전형은 타고난 것으로 평생 변하지 않기 때문에, 한번 검사에 오류가 있는 경우에는 그 결과를 평생 잘못 알고 있게 된다. 또한 유전형에 따라 약물에 대한 반응도가 매우 다르므로 잘못 해석하여 약물용량을 조절할 경우 오히려 위험하다. 따라서 임상검사실에서는 약물유전검사의 질 관리를 위해 위험요소 동정, 위험도 추산, 위험도 평가, 위험도 통제 단계를 아우르는 질 향상 계획을 세우고 이를 실천해야 한다[8, 9].

4. 임상 적용 후보 대상 항목들

미국 식약청은 수많은 약제의 라벨에 약물유전정보를 반영하였으며, 임상약물유전 컨소시엄(Clinical Pharmacogenomics Implementation Consortium, CPIC)은 순차적으로 주요 약제-유전자에 대한 약물유전검사 및 용량조절 지침을 개발하고 제안하고 있다. 미국임상생화학학회(National Academy of Clinical Biochemistry, NACB)에서는 약물유전검사의 실제 임상 적용과 관련된 다양하고 중요한 사안들을 다룬 “Laboratory Analysis and Application of Pharmacogenetics to Clinical Practice”를 발표하였으며, 네덜란드 약물유전학 실무단(Dutch Pharmacogenetics Working Group)에서도 약물유전형에 따른 약물용량의 지침을 발표하였다. 이러한 국제적인 지침을 바탕으로 웹 기반의 PharmGKB (<http://www.pharmgkb.org/>)는 중요한 약물유전 정보와 약제들, 약물 라벨에 반영된 정보와 용법 권고 지침, 유전형과 표현형과의 상관성, 관련 약물유전연구 결과 등을 통합적으로 제공하고 있다. 현재까지 발표된 국제 지침 및 관련 연구결과들을 종합적으로 검토하여 약물유전검사 대상으로 고려할 수 있는 항목을 Table 2에 정리하였다.

Table 2. Pharmacogenetic target genes and level of evidence according to the international guideline and study results

Gene	Drug	Category	LOE*	Guideline and reference
<i>ANKK1</i>	Antipsychotics	Toxicity/ADR	1B	Mol Psychiatry. 2007;12:794
<i>BCR/ABL1</i>	Imatinib, Dasatinib, Nilotinib, Bosutinib	Efficacy	-	CLSI, Clinical chemistry textbook Eur J Clin Pharmacol. 2013;69:S17
<i>BRAF</i>	Vemurafenib, Cetuximab	Efficacy	-	N Engl J Med. 2011;364:2507 J Clin Oncol. 2008;26:5705
<i>CFTR</i>	Ivacaftor	Efficacy	1A	Pharmacol Ther. 2014;95(6):592-7
<i>COMT</i>	Cisplatin	Toxicity/ADR	1B	Nat Genet. 2009;41:1345
<i>CYP2C19</i>	Clopidogrel	Dosage, Efficacy, Toxicity/ADR	1A	CPIC (High), DPWG (3, 4)
<i>CYP2C9</i>	Warfarin	Dosage, Toxicity/ADR	1A	NACB (A-II), CLSI, CPIC (High)
<i>CYP2D6</i>	Antidepressants, Tamoxifen, Atomoxetine	Dosage, Efficacy, Toxicity/ADR	1A/2A	NACB (B-III; tamoxifen, atomoxetine) CPIC (high, moderate; antidepressants), DPWG (3, 4)
<i>CYP3A5</i>	Tacrolimus	Dosage	1B	DPWG (4)
<i>CYP4F2</i>	Acenocoumarol	Dosage	1B	J Thromb Haemost. 2013;11:1200
<i>DPYD</i>	Pyrimidine analogs	Toxicity/ADR	1B	CPIC (Weak, Moderate, High), DPWG (3)
<i>EGFR</i>	Erlotinib, Gefitinib	Efficacy	1B	J Thorac Oncol. 2012;7:1490
<i>EML4/ALK</i>	Crizotinib	Efficacy	-	N Engl J Med. 2010;363:1734
<i>ERBB2</i>	HER2/neu Inhibitor	Efficacy	3	NACB (B-II)
<i>ESR1</i>	Exemestane	Efficacy	-	Eur J Clin Pharmacol. 2013;69:S17 Breast Cancer Res Treat. 2013;138:807
<i>FIP1L1/PDGFR</i>	Imatinib	Efficacy	-	Haematologica. 2007;92:1173
<i>FLOT1</i>	Carbamazepine	Toxicity/ADR	1B	Epilepsia. 2008;49:2087
<i>G6PD</i>	Dapsone	Toxicity/ADR	1B	Pharmacogenet Genomics. 2012;22:219
<i>GRIK4</i>	Citalopram	Efficacy	1B	Am J Psychiatry. 2007;164:1181
<i>GSTA1</i>	Anticancer drug	Toxicity/ADR	3	Clinical chemistry textbook Pharmacogenomics. 2012;13:171
<i>GSTM1</i>	Isoniazid	Toxicity/ADR	3	Clinical chemistry textbook J Clin Pharm Ther. 2012;37:712

(Continued to the next page)

Table 2. Continued

Gene	Drug	Category	LOE*	Guideline and reference
<i>GSTM3</i>	Anticancer drug	Toxicity/ADR	3	Pharmacogenomics J. 2010;10:54
<i>GSTP1</i>	Anticancer drug	Efficacy, Toxicity/ADR	2A/3	Clinical chemistry textbook J Clin Oncol. 2010;28:3227
<i>GSTT1</i>	Thalidomide	Toxicity/ADR	3	Leuk Res. 2011;35:1178
<i>HLA-B</i>	Abacavir, Allopurinol	Toxicity/ADR	1A	NACB (A-II; abacavir), CPIC (High)
<i>IFNL3</i>	Peginterferon	Efficacy	1A/1B	J Viral Hepat. 2013;20:e107
<i>c-KIT</i>	Imatinib	Efficacy	-	CLSI, Clinical chemistry textbook Proc Natl Acad Sci USA. 2009;106:1542
<i>KRAS</i>	EGFR inhibitor	Efficacy	3	CLSI, Clinical chemistry textbook Cancer Res. 2006;66:3992
<i>MTHFR</i>	Methotrexate	Toxicity/ADR	1B	Pharmacogenomics. 2013;14:305
<i>NAT2</i>	Isoniazid	Toxicity/ADR	2B/3	Clinical chemistry textbook J Toxicol Sci. 2008;33:187
<i>PDGFRB</i>	Imatinib	Efficacy	-	Blood. 2007;109:61
<i>PML/RARA</i>	Arsenic Trioxide	Efficacy	-	CLSI, Clinical chemistry textbook Eur J Clin Pharmacol. 2013;69:S17
<i>SLCO1B1</i>	Simvastatin	Toxicity/ADR	1A	CPIC (High)
<i>TMEM43</i>	Cisplatin	Toxicity/ADR	1B	Pharmacogenomics. 2010;11:1377
<i>TPMT</i>	Purine analogs	Toxicity/ADR	1A	NACB (A-I), CPIC (High), DPWG (4)
<i>UGT1A1</i>	Irinotecan	Toxicity/ADR	2A, 3, 4	NACB (A-II), DPWG (3)
<i>VKORC1</i>	Warfarin	Dosage	1A/1B	NACB (A-II), CLSI, CPIC (High)

*Level of evidence [42]: **Level 1A**, annotation for a variant-drug combination in a CPIC or medical society-endorsed pharmacogenomic guideline, or implemented at a PGRN site or in another major health system. **Level 1B**, annotation for a variant-drug combination where the preponderance of evidence shows an association. The association must be replicated in more than one cohort with significant *P* values and preferably will have a strong effect size. **Level 2A**, annotation for a variant-drug combination that qualifies for level 2B where the variant is within a very important pharmacogene as defined by PharmGKB. The variants in level 2A are in known pharmacogenes; therefore, functional significance is more likely. **Level 2B**, annotation for a variant-drug combination with moderate evidence of an association. The association must be replicated but some studies may not show statistical significance, and/or the effect size may be small. **Level 3**, annotation for a variant-drug combination based on a single significant (not yet replicated) annotation for a variant-drug combination evaluated in multiple studies but lacking clear evidence of an association. **Level 4**, annotation based on a case report, non-significant study, or in vitro, molecular, or functional assay evidence only (<https://www.pharmgkb.org/>).

Abbreviations: LOE, level of evidence; ADR, adverse drug reaction; NACB, National Academy of Clinical Biochemistry [19]; CLSI, Clinical and Laboratory Standards Institute, MM19AE [18]; Clinical chemistry textbook, Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics. 5th ed. Elsevier [37]; CPIC, Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium [38-40]; DPWG, Dutch Pharmacogenetics Working Group [41].

약물유전검사의 검사방법 및 질 관리

1. 검사방법

실시간중합효소연쇄반응(Real-time PCR) [10, 11]

방법: 추출한 DNA로 실시간중합효소연쇄반응(SYBR Green I을 이용한 interchelating법 또는 Taqman 등의 형광표식 탐색자 이용) 검사를 실시한다. 표준시료로 만든 표준곡선을 기준으로 역치주기(threshold cycle, Ct)에 의한 정량값을 산출한다.

유용성 및 제한점: 신속하고 간편하게 해석할 수 있으며, 오염의 위험이 적다. 검출 예민도가 높고 정량이 가능하다. 모든 유전자형을 검출할 수는 없고, 디자인에 따라 특정 유전자형을 검출한다.

대상 약물유전자: *CYP2C9*, *VKORC1*, *CYP2C19*, *TPMT*, *MTHFR*, *KRAS*, *EGFR*

Pyrosequencing (전기영동을 이용하지 않는 실시간 DNA

염기순서분석법) [11]

방법: 추출한 DNA로 PCR 검사한다. 시발체가 단일가닥 주형에 교

잡하여 중합효소-촉매 염기통합(incorporation)할 때 방출되는 무기피로인산염(inorganic pyrophosphate, PPI)을 pyrogram상의 밝은 정점으로 감시한다.

유용성 및 제한점: Sanger 염기순서분석법에 비해 정량화가 가능하다.

대상 약물유전자: *CYP2C9*, *MTHFR*, *KRAS*

직접염기순서분석(direct sequencing) [11]

방법: 추출한 DNA로 PCR 시행 후 전기영동하여 PCR 산물을 확인한다. 다시 전처리하여 염기순서분석 반응시키고 색소 제거 과정 후 판독한다.

유용성 및 제한점: 거의 모든 약물유전자의 유전자형 검사에 적용시킬 수 있다. 차세대 염기분석장비가 아닌 경우 처리량의 한계가 있다. 염기순서분석 오류가 있다. 복제 수 변화를 검출할 수 없지만, 한 번의 검사로 복제 수 변화 이외의 모든 유전자형을 검출할 수 있다.

대상 약물유전자: 모든 약물유전자

올리고핵산염 마이크로어레이 교잡법(oligonucleotide microarray hybridization method) [12]

방법: 정제된 DNA로 PCR한 후 증폭산물에 대해 라벨링한다. 만 개 이상의 올리고핵산염이 집적된 마이크로어레이에 교잡시킨 후, 결합된 산물을 염색한다. 마이크로어레이 스캐닝 후 알고리즘 기반의 소프트웨어를 이용하여 표현형으로 해석한다.

유용성 및 제한점: 만 개 이상의 올리고핵산염 탐색자를 이용하여 동시에 다수의 대립유전자 검사를 8시간 내에 가능하다. 일부의 드문 유전자형을 검사할 수 없으며, 새로운 유전자형을 발견할 수 없다. *CYP2D6* 유전자형 검사에 사용할 경우, 초신속대사형 유전형인 추가 복제수의 정확한 수는 결정할 수 없다. AmpliChipCYP450 - 미국과 유럽에서 승인되어 있으나, 국내에는 승인되어 있지 않다.

대상 약물유전자: *CYP2D6*, *CYP2C19*

비드 어레이(bead array, microsphere-based array) [12]

방법: Luminex Tag-It 돌연변이 검출시약을 사용한다. 분리한 DNA로 다중 PCR 시행하고, 다중 대립유전자-특이 시발체 확장(multiplex allele-specific primer extension, ASPE) 후 비드를 교잡시키고 결과를 판독한다.

유용성 및 제한점: 동시에 다수의 대립유전자 검사가 빠른 시간 내에 가능하다. *CYP2D6* 유전자형 검사의 경우 대립유전자 중복을 알지 못하며, 표현형 예측 알고리즘 소프트웨어와 연계되어 있지 않다.

대상 약물유전자: *CYP2D6*, *CYP2C19*, *CYP2C9*

PCR-제한효소절편길이다형성(PCR-restriction fragment length polymorphism, PCR-RFLP) [11]

방법: 추출한 DNA로 PCR 시행한 후 제한효소를 처리하고 전기영동하여 띠를 확인한다.

유용성 및 제한점: 비용이 저렴하며, 디자인하기 쉽고 특별한 장비 없이 SNP분석에 적용 가능하다. 분석하고자 하는 변이가 제한효소 인식부위를 생성하거나 없애는 변이여야 한다. 제한효소 인식부위에 하나 이상의 염기순서 변이가 있는 경우 정확한 유전형 판정이 힘들 수도 있다. 시간 소요가 많으며, 대용량 검사로는 부적합하다.

대상 약물유전자: SNP를 가지는 유전자에서 주요 다형성을 검출한다.

펩티드핵산 매개 실시간 중합효소연쇄반응 고정법(PANAGENE, PNAclap™) [13]

방법: 분리한 DNA로 PNA annealing 원리를 이용한 실시간 PCR 시행 후 결과를 분석한다.

유용성 및 제한점: PCR 혼합물 내 소량의 돌연변이 DNA 염기순서만을 선택적으로 증폭할 수 있다. PNA 탐색자는 상보기닥에 특이적으로 강하게 결합하며, 시발체로서는 DNA 중합효소에 의해 전

혀 인지되지 않는다.

대상 약물유전자: *KRAS*, *EGFR*

2. 약물유전검사의 정도관리 및 인증

약물유전검사 결과는 약물 치료에 대한 반응성, 독성 부작용 등을 예측하여 약물의 투여 용량을 결정하거나 대체 약물을 선택하는 등 환자의 치료에 직접적인 영향을 줄 수 있기 때문에 검사실에서는 정확하고 신뢰도 높은 결과를 얻기 위하여 검사의 질을 지속적으로 유지, 개선할 수 있는 종합적인 질 관리를 시행하여야 한다.

국내에서 약물유전검사를 시행하는 유전자검사기관은 생명윤리 및 안전에 관한 법률[14]에 근거하여 한국유전자검사평가원에서 시행하는 정확도평가 및 대한진단검사의학회의 검사실 인증 심사를 받아야 한다. 이들 인증 심사는 분자진단검사를 시행하는 과정 중 동반될 수 있는 분석 전, 중, 후 단계의 문제점을 해결하기 위하여 정도관리와 관련한 다양한 세부 항목 및 지침에 따라 이루어진다.

약물유전검사를 시행하는 유전자검사실은 아래와 같은 지침에 따라 검사실 자체의 정도관리 체계를 구축하고 이에 따라 검사를 수행하여야 하며, 검사가 적절하게 수행되고 있는지 항시 점검 및 보완하여야 한다[15, 16].

외부정도관리

- 외부정도관리 참여: 검사실에서 시행하는 검사 종목에 대하여 한국유전자검사평가원, 대한임상검사정도관리협회 등에서 시행하는 외부정도관리 프로그램에 참여하여야 하며 외부정도관리 시행과 관련한 규정이 마련되어 있어야 한다.
- 외부정도관리 프로그램 운영: 평가기준, 결과 분석, 대책 수립 및 그에 따른 시행 여부, 기록 보관 등이 적절하게 이루어져야 한다.
- 외부정도관리 프로그램에 참가하지 않는 종목에 대한 대체 프로그램의 적절성: 대상항목 실시율, 평가방법 및 허용 범위, 평가 결과 분석 및 그에 따른 대책 수립이 적절히 이루어져야 한다.

내부정도관리(질 관리)

- 검사실 자체의 질관리 프로그램이 마련되어 있어야 한다. 이러한 프로그램에는 환자 확인 및 준비단계에 대한 절차 및 방법, 검체 채취, 보관방법, 검사 방법, 검사의 분석능을 모니터링하는 방법, 정확한 검사 결과 보고 및 검사 전, 중, 후 단계에서 발생할 수 있는 오류 방지 대책 등에 관한 세부 사항이 정립되어 있어야 한다.

불일치 결과에 대한 관리 지침

- 분석적 민감도 및 특이도는 각 검사 방법별로 평가되어야 한다.
 - 무작위 오류는 검사 결과와 임상적 표현형이 불일치할 경우 발견 가능하며, 체계적 오류의 경우에는 예상되는 유전형 빈도 분포와

실제 검사 결과를 비교하였을 때 경향성을 보고 검출할 수 있다.

- 어떤 검사법의 경우 크기가 큰 결손이나 삽입은 검출할 수 없기 때문에 검사 결과를 동형접합 야생형 등으로 잘못 보고할 수 있다. 예를 들어 형광동소보합법의 경우 크기가 큰 결손이나 유전자 수준의 중복은 검출할 수 있지만 유전자 내의 부분적인 중복이나 유전자 전체의 결손 등을 검출할 수 없다. 반면 직접염기순서검사는 단일 염기 수준의 변화를 보기 위한 검사로서 한 쪽 대립유전자에만 존재하는 크기가 큰 결손은 검출할 수 없다.
- 분석 결과가 임상정보와 불일치를 보이는 경우 또는 환자 결과의 통계치가 해당 인구 집단의 유전형 빈도 분포를 벗어나는 경우 그 원인에 대한 검토가 이루어져야 한다.
- 정상 또는 변이형 유전형을 검출하는 데 있어서 유의한 변화나 경향성을 파악하기 위하여 환자 결과 자체 통계치를 산출하여 검토하여야 한다.

약물유전검사 검증용 물질

각 약물유전검사 검증용 검체의 유전형 분석 결과는 독립적으로 확인한 자료여야 하며, 지속적으로 사용할 수 있는 재생 가능한 물질이면 더욱 좋다.

분석 결과에 영향을 미치는 방해요인에 대한 관리 지침

검체 종류에 따른 검증 과정은 분자진단검사의 표준 지침을 따라야 한다.

- 대립유전자특이증폭, 제한효소처리, 절단기반검사(cleavage-based assay) 등 효소를 사용하는 분석법의 경우 억제인자를 확인할 수 있는 대조 실험이 환자 분석과 매번 병행되어야 한다.
- 체외진단제품 제조사는 이와 관련한 정보를 식품의약품안전처 등 관련 기관에 제공하여야 한다.

분석법 검증 및 로트 간 비교를 위한 물질

분석법 검증을 위한 검체는 가능한 모든 유전형 즉, 동형접합 야생형, 이형접합 변이형, 동형접합 변이형을 모두 포함하는 것이 좋다. 충분한 검체 수로 검증해야 시발체나 소식자가 결합하는 부위의 드문 유전자다형성에 의한 분석 오류를 평가할 수 있다.

- 만일 검사를 전혈 이외에 구강점막 등 다른 검체로 시행한다면 핵산에 대한 수, 크기, 순도, 억제인자 여부 등의 수행능이 각 검체별로 검증되어야 한다. 핵산 추출 과정은 분자진단 지침에 따른다.
- 가능한 모든 변이형을 검출할 수 있는 대조물질을 로트 간 변화를 확인하거나 통상적인 정도관리 과정 중에 사용할 수 있다. 이때 플라스미드와 같이 합성된 핵산 대조물질을 사용할 수 있으며, 분석 성능에 크게 영향을 미치지 않는다면 혼주 검체를 사용할 수도 있다. 각 대립유전자에 대한 대조물질을 적절한 시간 간격으

로 교대로 사용할 수도 있다. 만일 분석 결과가 정도관리 기준에 적합하지 않을 경우 재검을 시행하여 적절한 시간 내 결과보고가 가능한지를 고려하여 사용 주기를 결정한다. 드문 유전형에 대한 전장유전체증폭의 경우 비증폭물질과 비교하여 질 검증이 이루어져야 한다. 극히 드문 유전형의 경우 검체를 얻기 힘들기 때문에 외부정도관리 대체 프로그램 등을 활용하여 검증할 수 있다.

- 전장유전체증폭의 질은 핵산의 질에 많은 영향을 받는다. 참조 핵산의 질이 불량할 경우 전장유전체증폭 검체에서 상이한 대립유전자 결과를 보일 수 있다. 그러므로 사용 전 전장유전체증폭 검체가 대조물질로서 적절한지 검증되어야 한다.

약물유전검사를 위한 정확도평가 및 검사실 인증

- 한국유전자검사평가원 정확도평가: 검사 대상자가 검사에 대한 비용을 지불하는 진료 목적의 약물유전검사를 시행하는 모든 검사실(의료기관 및 비의료기관)은 한국유전자검사평가원에서 시행하는 정확도평가, 현장실사와 숙련도평가(외부정도관리)를 받아야 한다. 한국유전자검사평가원의 정확도평가에 대한 자세한 내용은 7장 관련규정을 참조한다.

- 진단검사의학재단 인증 심사[17]: 인체유래검체를 이용하여 진단검사의학 검사를 시행하고 이를 환자의 임상 진료에 활용하는 검사실을 운용하는 의료기관으로 진단검사의학과 전문의가 상근하는 검사실이 인증 심사의 대상이 된다. 심사는 검사실운영, 진단혈액, 임상화학, 요경검, 진단면역, 임상미생물, 수혈의학, 유세포검사, 조직적합성검사, 세포유전검사, 분자진단검사, 현장검사, 종합검증, 수탁검사의 14분야로 나뉘어 있으며 약물유전검사를 시행하는 기관은 검사항목에 따라 검사실운영 및 분자진단검사, 세포유전검사에 대한 인증이 필요하다.

약물유전검사의 해석 및 적용

1. 결과의 해석

약물유전검사는 다음 지침에 따라 해석한다[18-24].

- 1) 약물유전검사는 검사의학, 임상의학, 유전학, 임상약리학에 대한 지식을 가진 해당 전문의가 판독하여야 한다.
 - 약물유전검사에서 검출된 유전자형(예: “CYP2D6*5/*10”)만을 보고하는 것은 큰 의미가 없다. 임상이가 약물유전검사를 유용하게 활용하기 위해서는 검사 결과를 임상적 판단에 직접 사용할 수 있도록 전문가의 해석이 필요하다.
- 2) 유전자형 결과를 해석할 때 변이의 위치, 관찰된 변이 종류와 대립유전자 결정의 관계, 동형접합체 또는 이형접합체 유무

- 등을 고려한다.
- 일부 유전자는 다형성이 있는 경우 약물 결합부위에 변형을 초래하여 약물감수성에 변화를 일으킬 수 있으므로 해석에 유의한다. 예를 들어 *VKORC1* 유전자 변이는 warfarin 약리학에 변화를 일으킨다.
- 3) 검사법 관련 유의사항 및 제한점
- 검사법에 따라 검출 가능한 변이의 종류가 다르다.
 - 방법에 따라 드문 유전자형을 검사할 수 없거나 새로운 유전자형을 발견할 수 없으며, 대규모 결실이나 중복을 검출할 수 없다. 인종에 따라 대립유전자 빈도가 현저히 다른 경우에는 국외 제품의 유용성이 낮다.
- 4) 결정된 유전자형을 바탕으로, 유전형-표현형 관련성을 고려하여 예측되는 표현형(약물대사효소의 경우 예측 활성도)을 제시한다.
- 특정 약물에 대한 대사 정도에 따라 EM, PM, IM, UM으로 보고한다.
- 5) 치료지침 결정을 위한 실제적인 권고사항을 제공해야 한다. 약물유전검사 결과에 근거하여 아래와 같은 형태로 보고할 수 있다.
- 약제 선택, 대체 약물 또는 대체 치료 방침 사용에 대한 결정: 일부 약물유전검사는 심각한 부작용 발생을 예측할 수 있으며 이 경우 대체약물을 사용해야 한다. 예를 들어 HIV/AIDS 환자에서 *HLA-B*57:01* 유전자형을 가지는 경우 치료제로 abacavir를 사용해서는 안 된다. 또한 일부 유전형에서는 다른 유전형에 비하여 치료효과가 낮으므로 대체 치료 방침을 고려하여야 한다. 예를 들면 clopidogrel의 경우 *CYP2C19* PM에서는 대체 치료 약제를 고려해야 한다.
 - 적절한 치료시작 약물 용량 또는 유지 용량의 결정: 일부 약물유전검사는 약물 효과를 증대시키고 부작용을 최소화하기 위한 적절한 약물 용량을 예측하는 데 사용한다. 치료시작 시 약물 용량을 계산하거나, 약물의 용량조절 필요 유무 결정 및 필요한 경우 감량 또는 증량 여부를 결정하는 데 이용 가능하다. 예를 들어 warfarin 치료시작 용량은 유전자형 결과, 인구역학 자료, 투약력을 고려하여 적정 용량을 예측할 수 있다.
- 6) 환자의 치료 성적에 영향을 줄 수 있는 많은 요소들이 있으므로 약물반응을 약물유전검사로 완벽히 예측할 수는 없다. 약물유전검사의 시행 목적은 약물반응을 예측하여 환자별 약물 효과를 증대시키고 부작용을 감소시키기 위함이다.

- 7) 중앙 약물유전검사에서는 약물 대사에 관여하는 효소 또는 운반 효소를 코딩하는 유전자 이외에도, 표적 약물을 변화시키거나(예: *EGFR*, *HER2*) DNA 수복 기전 또는 세포 주기 조절과 관련된 유전자의 변이도 항암제 감수성을 변화시킬 수 있다.

8) 중앙 약물유전검사 결과의 해석

- 표적 돌연변이 분석 검사는 음성 결과의 해석에 주의해야 한다. 시행한 검사에서 음성이라고 하더라도, 환자에서 모든 변이가 없다는 뜻은 아니다. 일반 인구 집단에서 해당 돌연변이 빈도가 매우 낮은 경우에는 검사 패널에 포함되지 않을 수 있다. 환자의 유전자에 변이가 존재하지만 검사의 검출 민감도 한계를 벗어나는 경우에는 검출할 수 없다. 또한 시발체 결합부위에 예상치 못한 변이가 존재할 때에는 위음성 결과를 초래할 수 있다.
- 결과를 명확히 해석할 수 없는 경우도 있어 추가적인 유전검사가 필요할 수도 있다. 이전에 보고되지 않은(또는 임상적 중요성이 잘 알려져 있지 않은) 염기순서 변이가 있을 때 이를 어떻게 해석할 것인가에 대해서는 어려움이 있을 수 있으나, 가능한 한 해당 변이가 어떤 효과를 미칠지에 대해 평가하여 임상 의에게 전달해야 한다.
- 배선변이와 체성변이의 차이점을 알고 있어야 한다. *CYP2C9*, *CYP2C19* 유전자 변이가 대표적인 배선변이의 예라고 할 수 있으며 말초혈액에서 추출한 핵산을 이용해 검사한다. 최근 들어 표적항암제를 사용함에 따라 특정 유전자 변이와 치료 반응성의 연관성이 잘 알려졌고, 체성변이의 중요성이 크게 부각되었다. 특히 iressa 치료 시의 *EGFR* 변이, cetuximab 치료 시의 *KRAS* 변이는 약물유전 영역에서도 큰 의미를 가진다. 체성변이는 종양세포에만 존재하기 때문에 종양세포를 포함하는 검체의 확보가 매우 중요한데 수술을 통해 얻은 조직이나 체액을 이용할 수 있다. 그러나 대부분의 검체에 종양세포와 정상세포가 혼재되어 있기 때문에 검사법의 민감도와 검사결과의 해석이 매우 중요하다.

2. 보고서에 포함되어야 할 내용

- 1) 환자의 결과를 임상 의에게 효과적으로 전달할 수 있도록 약물유전검사 보고서를 설계해야 한다. 검사 결과를 명확히 설명하고 특수용어나 전문기술용어의 사용은 최소화하여 검사실 전문의와 임상 의 간의 소통을 원활히 한다.
- 최종보고서에는 검사결과 판독 요약 및 의뢰의사가 제공한 임상정보와 관련된 해석 보고가 있어야 한다.

2) 약물유전검사 보고서에는 검사 의뢰 관련 정보를 포함해야 한다. 정확한 결과 해석을 위해서는 적절한 환자 정보가 필요하다.

- 검사 의뢰 이유 또는 검사 적응증
- 임상 진단명 또는 임상 정보
- 약물 복용력
- 인구역학 자료(나이, 성별, 인종 등)

3) 약물유전검사 보고서에는 검사 정보를 포함해야 한다.

- 검체 종류
- 분석 유전자 이름 및 유전자 위치
- 검사에 포함된 유전자 범위(예: 엑손 X-X 번을 포함했는지 등)
- 검사방법의 명사: 자체 개발 또는 기존 키트 사용 여부 표시
- 검사방법의 한계: (1) 임상적 의미가 있으나 사용된 검사법으로 검출할 수 없는 유전자형이 있는 경우 언급한다. (2) 검사방법의 특징에 따라 특이사항 언급한다.
- 검사의 민감도

4) 약물유전검사 보고서에는 유전자형 결과 보고를 포함해야 한다.

- 관찰된 유전자 변이 종류, 해당 변이 관련 대립유전자 및 유전자형 결과 표시: (1) 유전자 변이는 표준명명법을 사용하여 기술되어야 한다. (2) 이형접합체 또는 동형접합체 유무를 기술한다. (3) 발견된 변이의 종류를 기술한다.
- 검사되지 않은 변이의 존재 가능성에 대해 언급한다.
- 관련 참고문헌: 한국인 대립유전자 빈도 자료가 있는 경우 이를 포함한다.

5) 약물유전검사 보고서에는 환자의 상황을 고려한 임상적 해석을 포함해야 한다.

- 검사 결과의 해석: (1) 예상되는 효소 활성도에 대한 설명. (2) 해당 효소가 관여하는 중요 약물에 대한 간략한 설명. (3) 다른 약물과 병용 시 위험도가 증가하는 경우에 대한 설명. (4) 해당되는 경우, 검사 결과 해석에 대한 주의. (5) 해당되는 경우, 추가 검사에 대한 권고. (6) 검사 결과와 검사 적응증과의 관련성에 대한 언급.
- 중앙 약물유전검사 보고서: (1) 발견된 변이와 관련된 약물 반응도에 대한 설명(감수성/내성 여부 등). (2) 관련된 중앙에서 해당 유전자 변이의 관찰 빈도. (3) 유전형에 따른 치료 반응물 차이. (4) 유전형에 따른 약물 용량 조절 또는 대체 약물 사용 등 임상 적용 관련 사항.

6) 필요한 경우, 환자의 임상 관리를 위한 권고사항으로 약물 용량 조절 및 약물 사용 관련 정보를 포함한다.

- 해당 환자에서 약물 감량 또는 증량 투약 권장사항
- 약물부작용
- 약물감수성과 약물 선택

7) 최종보고서 형식에 포함되어야 하는 기타 사항

- 최종보고서에 대해 검사실 책임자가 판독하고 (전자)서명한 사항
- 검사실의 이름과 주소, 환자 이름, 환자 고유번호 및 생년월일 (또는 연령)
- 의뢰의사의 성명 및 소속(동일기관이 아닌 경우 의뢰기관의 명칭 또는 연락처 포함)
- 검체 접수 날짜와 결과보고 날짜

8) 검사자 이름 및 결과판독 검사실 책임자 (전자)서명, 위탁검사로 수행한 경우 위탁 여부 명시 및 의뢰기관의 검사실 책임자 (전자)서명

3. 치료적약물모니터링(therapeutic drug monitoring, TDM) 및 기타 검사들과의 조화

1) 약물유전검사는 약물 대사 또는 약물 반응도를 예측하는 데 중요하지만, 약물 반응에 대한 임상적 평가나 TDM을 대체할 수는 없다.

- 현재 복용 중인 약물 농도나 대사체의 농도 측정을 권장한다.

2) TDM과 약물유전검사는 서로 상호보완적이므로 모두를 적절히 활용한다.

- 일반적으로 약물유전검사는 치료시작 전 해당 약물의 적절성과 위험성을 판단하는 데 도움을 줄 수 있는 정보를 제공하며, 약물농도측정을 포함하는 TDM은 약물 또는 약물용량 선택 이후 치료 과정에서 중요하다.
- 유전형에 따라서 약물 제거 반감기가 달라지므로 항정상태에 이르는 시간이 길어지거나 짧아질 수 있다. 반감기를 증가 또는 감소시키는 유전형을 가진 환자는 투약 시 혈장 농도 변화 양상이 달라지므로 TDM 시행 시기를 조절해야 한다. 또한 약물이 체내에서 제거되는 데 소요되는 시간도 반감기와 연관되어 있으므로, 투약 중지 후에도 기저 상태로 돌아가기 위해 필요한 시간이 다르다.
- 유전형 결과가 약물 수용체 감수성에 변화를 유발하는 경우, 약물반응도와 관련되어 있으므로 약물의 치료 범위 조정이 필요할 수도 있다.
- TDM은 시간에 따른 약물농도 변화를 평가하는 약동학과 약

물농도와 약물효과와의 관련성을 평가하는 약력학 측면에 대한 정보를 제공한다. 유전형-표현형의 관련성이 완벽하지 않으므로, TDM 과정을 통하여 유전형 이외에 병용약제, 간기능 등에 의한 영향을 파악할 수 있다. 또한 복약순응도 및 약물 내성 원인 파악에도 도움을 줄 수 있으며, 유전형 검사법의 특성상 모든 변이를 검사하지 못하거나 새로운 변이가 검출된 경우에 약물 농도 및 대사물의 측정을 포함한 TDM 과정이 약물유전 검사를 보완해줄 수 있다.

- 유전자형에 의해 약물 용량을 결정한 경우, 실제 적절한 용법 인지 확인 및 필요한 경우 재조정을 위해서 TDM을 활용할 수 있다. 와파린의 경우 유전형을 이용하여 최적 유지 용량을 예측할 수 있으나, 실제 용량 사이의 상관성은 $r=0.6$ 정도이므로 와파린 투약 시 PT INR (prothrombin time international normalized ratio) 모니터링 과정이 반드시 필요하다.

3) TDM 이외에도 생화학검사 등이 약물 반응을 평가하거나 환자 상태를 파악하는 데 유용하다.

- 간기능 또는 신기능 관련 검사를 활용할 수 있다.

4) NACB의 “Laboratory Analysis and Application of Pharmacogenetics to Clinical Practice”에 포함된 약물유전결과 해석/보고 시 검사실에서 고려할 사항 및 권고사항은 다음과 같다[19].

- 검사실은 검사 결과와 함께 해당 약물 관련 대사 경로의 복잡한 특성들을 설명할 수 있는 교육 자료를 제공해야 하고, 현재 임상 상황에서 어떤 유전자를 검사해야 할지에 관한 지침을 제공하여, 검사 결과에 대한 적절한 해석 및 임상 적용이 가능하도록 해야 한다.
- 특히 약물 또는 그와 유사한 약물에 관련된 적절한 해석 지침을 제공하기 위해서는, 환자의 현재 및 과거 투약력 및 기타 지표들을 분석하여 환자별로 특이한 약물-유전자 상호작용 정보를 제공해야 한다.
- 검사실은 약물유전검사 결과 해석에 대한 정보를 제공할 수 있어야 한다. 검사 보고 과정의 하나로서 해석에 관한 정보를 제공할 여건이 되지 않는 경우에는 해석적 결과 보고서를 제공하기 위한 다른 대안을 찾아야 한다.
- 결과 보고서에는 사용된 검사방법에 대한 충분한 정보를 제공해야 한다. 검사결과의 견고성, 결과 해석, 민감도, 특이도에 영향을 미칠 수 있는 검사의 한계에 대해 언급하여야 한다.
- 약물유전검사 보고서는 환자 개인의 유전 정보 보호와 관련 기관 요구사항에 따라 작성되어야 한다. 검사결과에 포함된 환자의 예민한 유전 정보는 기밀로 취급되어야 한다.

관련 규정

1. 개요

약물유전검사를 독립적으로 다룬 규정은 존재하지 않으므로 약물유전검사의 허가, 신의료기술, 건강보험에 대해서는 체외진단 검사에 일반적으로 적용되는 규정과 유전자검사에 적용되는 “생명윤리 및 안전에 관한 법률”의 규정을 포괄적으로 적용할 수 있다.

2. 기기, 시약의 허가

의료기기의 허가는 식품의약품안전처에서 주관하고 있으며 체외진단검사용 기기 및 시약을 의료기기로 분류하고 있다. 식품의약품안전처의 “의료기기 품목 및 품목별 등급에 관한 규정”[25]에 의하면 기기와 시약을 따로 분류하고 있는데 약물유전검사에 필요한 핵산추출기구, 혈액 검사용 기기에 속하며 1등급으로, 마이크로레이징분석장치, 유전자증폭장치, 유전자서열검사는 유전자 분석 기구에 속하며 모두 2등급으로 분류하고 있다. 약물유전자검사시약은 분자유전 검사용 시약에 속하며 3등급으로 분류하고 있다. 2등급 이상은 허가를 받아야 등록할 수 있으며 1등급은 신고만으로도 등록할 수 있다. 보정물질, 정도관리물질 등은 1-4등급이 모두 가능한데 이의 분류 규정이 명문화되어 있지는 않지만 일반적으로 전용 보정물질, 정도관리물질은 시약의 등급을 따르며 범용 보정물질, 정도관리물질은 개별적으로 심사를 받아 등급을 부여받는다.

식품의약품안전처에서는 또한 “의료기기 시행규칙”에 의거한 의료기기 허가, 신고, 심사 등에 관한 규정[26]을 제시하고 있는데 사용목적, 저장방법과 사용기한에 관한 자료 등과 더불어 성능시험에 관한 자료에 분석적민감도, 분석적특이도, 정밀도, 정확도, 교차반응, 임상적민감도, 임상적특이도 등을 포함시켜야 한다. 세부적인 내용은 식품의약품안전처 홈페이지를 참고하거나 직접 문의할 수 있다. 식품의약품안전처에서는 체외진단분석기용 시약의 허가심사 지침을 제시하고 있는데 현재 약물유전검사와 관련한 지침은 아직 마련되어 있지 않다. 약물유전검사와 관련된 기기와 시약의 분류와 등급을 Table 3에 정리하였다.

3. 약물유전검사의 신의료기술평가 및 도입, 시행

일반적인 체외진단검사와 마찬가지로 새로 개발한 약물유전검사를 임상검사로 사용하려면 사전에 신의료기술평가[27, 28]를 받아야 하는데 이는 의료법 제4장 제53조, 제54조 등[29]에 명문화되어 있다. 신의료기술평가는 의료법에 의한 안전성, 유효성과 국민건강보험법령에 따른 급여 적정성 및 비용-효과성과 더불어 사회적, 윤리적, 법적 영향을 모두 고려하여 이루어진다. 신의료기술평가를 통과하여 보건복지부 고시가 이루어진 검사는 기관에서 건

강보험심사평가원에 신고하면 검사로 이용할 수 있는데 이에 관한 정보는 신의료기술평가사업본부 홈페이지에 게시된 고시를 확인하면 된다. 단, 고시에 명시된 목적 이외의 목적으로 사용하면 안 된다. 2014년 1월 현재 건강보험심사평가원에 등재되어 임상적인 목적으로 시행 가능한 약물유전검사는 Table 4와 같다[30, 31].

4. 임상약물유전검사 수행자 및 보고자의 자격

임상약물유전검사의 자격에 관한 규정은 일반적인 임상검사의 자격에 관한 규정을 따르면 된다. 이에 관해서는 “의료기사 등에 관한 법률” [32]과 같은 법의 시행령[33]에서 다루고 있는데 국민의 보건 및 의료 향상에 이바지함을 목적으로 하고 있으며 “의료기

Table 3. Classification and grade of reagents and instruments related to pharmacogenetic tests

Classification code	Grade	Korean name	English name	Explanation
A22000	혈액 검사용 기기			
A22280.02	1	핵산추출기구	Extractor, nucleic acid	유전자 증폭 검사를 위해 혈액 및 혈청, 객담, 조직등의 다양한 검체에서 필요한 핵산을 분리하는 장치
A22500	유전자 분석 기구			
A22510.01	2	마이크로어레이칩분석장치	Analyser, microarray chip	질병을 진단하기 위하여 유전자(DNA) 또는 단백질 칩 등에서 특정 유전자의 변이 및 발현 정도 또는 특정 단백질의 분포 및 반응 양상을 분석하는 장치
A22520.01	2	유전자증폭장치	DNA amplifier	질병 진단을 위해 특정 유전자(DNA 또는RNA)의 증폭에 사용하는 장치
A22530.01	2	유전자서열검사기	Gene analyser, sequencing	유전자(DNA 또는 RNA)의 특정 여러 위치에서 변이 등을 검출하기 위하여 유전자(DNA 또는 RNA) 서열 검사에 사용하는 장치
D06000	분자유전 검사용 시약			
D06030.01	3	약물유전자검사시약	IVD reagents for pharmacogenetics	CYP2C19, CYP2C9, VKORC1 등 약물유전검사 시 사용되는 시약

Table 4. Pharmacogenetic tests in the medical insurance reimbursement list

Classification	EDI code	Test name	Gene name
나580 유전성질환 유전자검사	C5802	"나. 중합효소연쇄반응-확장 (2) 중합효소연쇄반응-절편분석 (가) 중합효소연쇄반응-제한효소절편길이다형"	(10) MTHFR 유전자
	C5807	"다. 염기서열분석 (2) 10회 초과 20회 이하"	(35) UGT1A1 유전자
나583 비유전성질환 유전자검사	C5831	"나. 중합효소연쇄반응-확장 (1) 중합효소연쇄반응-교잡반응"	(19) EGFR 유전자
	C5834	"다. 염기서열분석 (2) 4회"	(20) KRAS 유전자 (01) KRAS 유전자
	C5836	"다. 염기서열분석 (4) 8회"	(01) EGFR 유전자
	C5839	"라. 기타 (1) 서던블롯"	(04) HER2 유전자
	C5841	"라. 기타 (3) 형광동소교잡반응, 실버동소교잡반응"	(02) HER2 유전자
노597 유전자형 검사	CZ900	CYP2C19 유전자	
	CZ901	CYP2D6 유전자	
	CZ902	NAT2 유전자[염기서열검사]	
	CZ904	TPMT 유전자[염기서열검사]	
	CZ905	CYP2C9 유전자[염기서열검사]	
	CZ906	VKORC1 유전자[염기서열검사]	
	CZ910	TPMT 유전자[실시간 중합효소연쇄반응]	
	CZ911	CYP2C9 유전자[실시간 중합효소연쇄반응]	
	CZ912	VKORC1 유전자[실시간 중합효소연쇄반응]	

사”란 의사 또는 치과의사의 지도 아래 진료나 의화학적 검사에 종사하는 사람을 말한다. 의료기사가 되려면 국가시험에 합격한 후 보건복지부장관의 면허를 받아야 하며 의료기사가 아니면 의료기사의 업무를 할 수 없다. 이를 위반할 경우 3년 이하의 징역 또는 1천만 원 이하의 벌금에 처하도록 되어 있다. 약물유전검사는 임상병리사가 수행해야 하는 업무이며 임상병리사의 업무 범위는 기계·기구·시약 등의 보관·관리·사용, 가검물 등의 채취·검사, 검사용 시약의 조제, 혈액의 채혈·제제·제조·보존·공급, 그 밖의 임상병리검사업무로 되어 있다. 약물유전검사 중 급여로 분류된 검사는 모두 별표항목으로서 진단검사의학과/병리과 전문의의 확인, 판독, 보고가 필요하다.

5. 윤리적 문제

약물유전검사 등 유전자 검사는 개개인의 고유한 유전 정보를 다루는 일이므로 윤리성을 확보하는 것이 매우 중요하다. 이에 관해서는 “생명윤리 및 안전에 관한 법률” [14] 및 같은 법의 시행령 [34]과 시행규칙[35]에서 규정하고 있는데 인간의 존엄과 가치를 침해하거나 인체에 위해를 끼치는 것을 방지함으로써 생명윤리 및 안전을 확보하고 국민의 건강과 삶의 질 향상에 이바지함을 목적으로 한다. 상기 법률에서 정의하는 “유전자검사”란 인체유래물로부터 유전정보를 얻는 행위로서 개인의 식별 또는 질병의 예방, 진단, 치료 등을 위하여 하는 검사를 말한다. 시행령에는 일부 유전자검사를 금지하고 있는데 약물유전검사에 해당하는 검사는 없다. 시행규칙에는 유전자검사기관의 신고 및 유전자검사의 정확도 평가, 시설 요건에 관한 규정 등을 포함하고 있다[36]. 유전자검사의 정확도 평가 기관은 보건복지부 고시를 통해 한국유전자검사평가원으로 지정되어 있다. “생명윤리 및 안전에 관한 법률”에서 유전자검사에 관한 조항으로는 제6장 제46조, 제49조, 제50조, 제51조, 제52조, 제53조가 있다.

6. 검사실 인증

미국의 경우 검사실 인증에 관한 법적 근거가 있는 반면 유럽, 일본을 포함한 대부분의 국가에는 이러한 근거가 마련되어 있지 않다. 국내에도 검사실 인증에 관한 법적 근거가 없으나 검사의 적정성을 인정받기 위해서는 검사실 인증 프로그램에 참여하는 것이 바람직하다. 검사실 인증 프로그램에서는 검사실 환경, 시설, 인력, 질 관리 등의 전반적인 사항을 심사하여 해당 분야의 검사를 수행하기에 적합한지를 판정한다. 약물유전검사에 특화된 인증 프로그램은 없으므로 일반적인 인증 프로그램에 참여할 수 있다. 한국유전자검사평가원은 보건복지부에서 지정한 유전자검사의 정확도 평가 기관이므로 참여하는 것이 바람직하다. 이외에도 국내 검사실에서 참여하고 있는 검사실 인증 프로그램으로는 진단

검사의학재단, College of American Pathologists (CAP) 등의 프로그램이 있다. 검사실개발검사의 경우에는 이러한 인증 프로그램을 통해 검사의 적합성 여부를 확인할 수 있다.

7. 유전자검사 정확도평가

생명윤리 및 안전에 관한 법률 제24조 제3항에 의거하여 한국유전자검사평가원은 유전자검사기관으로 신고한 기관에 대해 매해 정확도평가를 실시하고 있다. 평가는 크게 외부정도관리평가와 현장실사로 이루어진다.

외부정도관리는 숙련도 평가라고도 하며 유전자검사를 시행하는 모든 기관을 대상으로 정기적으로 그 수행능력을 평가하는 프로그램으로서 유전자검사의 정확도, 유전자검사기관의 업무수행과정의 적정성, 유전자검사 인력의 적정성 등을 검증하여 정확도를 평가한다. 표준화된 정도관리물질(동일한 검사 샘플)을 각 유전자검사기관에 발송하여 실제 환자검체와 동일한 검사방법 및 분석방법으로 검사를 시행하도록 한 후 그 회신된 결과를 상호 비교함으로써 적합(정답) 또는 부적합(오답)으로 판정하여 유전자검사의 정확도를 평가하는 방식이다. *EGFR*, *KRAS* 등을 포함한 임상약물유전검사항목이 시행된 바 있으며 평가 중목은 매년 시행하는 유전자검사기관 현황 조사 결과를 토대로 한국유전자검사평가원 외부정도관리위원회에서 결정한다.

한국유전자검사평가원 현장실사는 유전자검사 평가전문가로 구성된 심사원들이 유전자검사실을 방문하여 검사결과와 정확도 점검, 인력의 적정성 평가, 업무 수행 과정의 적정성 평가, 시설 및 장비의 적합성 평가 등이 이루어지며 임상약물유전검사를 시행하는 검사실은 검사실운영 및 분자유전학 분야에 대한 현장실사를 받아야 한다. 한국유전자검사평가원에서 시행하는 현장실사 항목에는 검사의 질 관리와 관련된 항목 이외에 금지 및 제한된 유전자검사 항목 시행 여부, 검사 위탁에 관한 사항 등 생명윤리 및 안전에 관한 법률에서 유전자검사 시행과 관련하여 제한하고 있는 사항에 대한 평가 항목이 포함되어 있다.

정확도평가 결과는 현장실사와 숙련도평가 결과를 합산하여 등급화하며 매년 보건복지부 홈페이지를 통하여 공개된다. 평가등급 기준은 다음과 같다.

- 1) 유효성 검증항목 시행기관(건강보험 요양급여 등재항목 시행)
 - 등급정의: 외부정도관리 및 현장실사 평가를 모두 완료하여 정확도평가 결과 등급화가 가능한 검사실
 - 평가총점: 100점 만점(현장실사 75+외부정도관리 25)
 - 분야별 판정기준
 - A등급: 분야별 현장실사와 외부정도관리 합산 점수가 90점 이상
 - B등급: 분야별 현장실사와 외부정도관리 합산 점수가 90점 미만 80점 이상

- C등급: 분야별 현장실사와 외부정도관리 합산 점수가 80점 미만
- 2) 유효성 미검증 항목 시행 기관(건강보험 요양급여 미등재항목 시행)
- 등급정의: 현장실사만을 시행하여 정확도평가 등급화가 불가능한 검사실
- 평가총점: 75점 만점(현장실사)
- 분야별 판정기준
- P등급: 분야별 현장실사 점수가 65점 이상
- Q등급: 분야별 현장실사 점수가 65점 미만 55점 이상
- R등급: 분야별 현장실사 점수가 55점 미만

요 약

약물유전학이 빠르게 발전하고 있으며 진료에 활용할 수 있는 검사항목도 증가하고 있다. 하지만 진료에서 개개의 약물유전검사를 활용함에 있어 적절한 처방과 결과해석 여부에 따라 임상적 유용성이 달라질 수 있어, 현재까지 밝혀진 약물유전학 지식을 근거로 실제 진료에 활용할 수 있는 지침의 제시가 필요하다. 본 종설은 환자 진료를 목적으로 하는 건강보험 요양급여로 인정받는 임상 약물유전검사에 대하여 전문가들이 문헌을 검토하고 의견을 모아 작성하였다. 또한 진료에서 활용 가능한 검사들을 소개하고, 검사의 적용 기준과 결과해석 및 보고 방법, 임상검사실에서 검사법 도입과 수행에 관련된 기술적, 윤리적, 제도적 사안들을 살펴봄으로써 약물유전검사의 임상적 유용성 향상에 기여하고자 한다.

REFERENCES

1. Kawachi MH, Bahnson RR, Barry M, Busby JE, Carroll PR, Carter HB, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: prostate cancer early detection. *J Natl Compr Canc Netw* 2010;8:240-62.
2. Mohler J, Bahnson RR, Boston B, Busby JE, D'Amico A, Eastham JA, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: prostate cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2010;8:162-200.
3. Zelenetz AD, Abramson JS, Advani RH, Andreadis CB, Byrd JC, Czuczman MS, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: non-Hodgkin's lymphomas. *J Natl Compr Canc Netw* 2010;8:288-334.
4. 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.
5. Edwards MS, Chadda SD, Zhao Z, Barber BL, Sykes DP. A systematic review of treatment guidelines for metastatic colorectal cancer. *Colorectal Dis* 2012;14:e31-47.

6. Dalen P, Dahl ML, Bernal Ruiz ML, Nordin J, Bertilsson L. 10-Hydroxylation of nortriptyline in white persons with 0, 1, 2, 3, and 13 functional CYP2D6 genes. *Clin Pharmacol Ther* 1998;63:444-52.
7. Weinshilboum R and Wang L. Pharmacogenomics: bench to bedside. *Nat Rev Drug Discov* 2004;3:739-48.
8. Nichols J, Altaie S, Cooper G, Glavina P, Halim A, Hatjimihail A, et al. Laboratory quality control based on risk management; approved guideline. EP23-A. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2011.
9. Njoroge SW and Nichols JH. Risk management in the clinical laboratory. *Ann Lab Med* 2014;34:274-8.
10. Nolte F and Hill CE. Polymerase chain reaction and other nucleic acid amplification technology. In: McPherson RA, Pincus MR, eds. *Henry's clinical diagnosis and management by laboratory methods*. 22nd ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders, 2011:1271-81.
11. Kim MS. Method for genetic testing. In: *The Korean Society for Laboratory Medicine*, ed. *Laboratory medicine* 5th ed. Seoul: Panmun education, 2014:1003-13.
12. Seoung MW and Lee ST. Genomic test. In: *The Korean Society for Laboratory Medicine*, ed. *Laboratory medicine*. 5th ed. Seoul: Panmun education, 2014:1015-26.
13. Murdock DG and Wallace DC. PNA-mediated PCR clamping. Applications and methods. *Methods Mol Biol* 2002;208:145-64.
14. 생명윤리 및 안전에 관한 법률. 법률 제11844호. BIOETHICS AND SAFETY ACT. Act No. 11844.
15. Ki CS and Hong YJ. Quality assurance in molecular diagnosis. In: *The Korean Society for laboratory medicine*, ed. *Laboratory Medicine*. 5th ed. Seoul: Panmun education, 2014:1039-44.
16. Min WK. Laboratory quality management. In: *The Korean Society for Laboratory Medicine*, ed. *Laboratory Medicine*. 5th ed. Seoul: Panmun education, 2014:41-8.
17. The Korean Society for Laboratory Medicine/Laboratory Medicine Foundation. Good laboratory inspection checklist: molecular tests. In: *The Korean Society for Laboratory Medicine/Laboratory Medicine Foundation*, 2015.
18. Clinical and Laboratory Standards Institute. Establishing molecular testing in clinical laboratory environments: CLSI document MM19-A. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2011.
19. Valdes R, 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.
20. Korean Institute of Genetic Testing Evaluation. *Korean Institute of Ge-*

- netic Testing Evaluation inspection checklist for molecular genetic tests. In: Korean Institute of Genetic Testing Evaluation, 2015.
21. College of American Pathologists. Molecular Pathology Checklist In: College of American Pathologists Commission on Laboratory Accreditation, 2013.
 22. American College of Medical Genetics. Standards and guidelines for clinical genetics laboratories In: American College of Medical Genetics, 2008.
 23. Lee SY. Pharmacogenetic testing. In: The Korean Society for Laboratory Medicine, ed. Laboratory Medicine. 5th ed. Seoul: Panmun education, 2014:1101-6.
 24. Flockhart DA, O’Kane D, Williams MS, Watson MS, Gage B, Gandolfi R, et al. Pharmacogenetic testing of CYP2C9 and VKORC1 alleles for warfarin. *Genet Med* 2008;10:139-50.
 25. 의료기기 품목 및 품목별 등급에 관한 규정. Notification No. 2015-18 of the Ministry of Food & Drugs safety.
 26. 의료기기 허가·신고·심사 등에 관한 규정. Notification No. 2014-178 of the Ministry of Food & Drugs safety.
 27. 신의료기술평가에 관한 규칙. Enforcement regulations No. 310 of the Ministry of Food & Drugs safety.
 28. 신의료기술평가의 절차와 방법 등에 관한 규정. Notification No. 2014-125 of the Ministry of Health & Welfare.
 29. 의료법. 법률 제 13108호. MEDICAL SERVICE ACT. Act No. 13108.
 30. 건강보험요양급여비용의 내역. Notification No. 2014-189 of the Ministry of Health & Welfare.
 31. 건강보험 행위 급여, 비급여 목록표 및 급여 상대가치점수. Notification No. 2015-25 of the Ministry of Health & Welfare.
 32. 의료기사 등에 관한 법률. 법률 제11102호. MEDICAL TECHNICIANS, ETC. Act No. 11102.
 33. 의료기사 등에 관한 법률 시행령. 대통령령 제26130호. Enforcement decree of the Act on MEDICAL TECHNICIANS, ETC. Enforcement decree of the Act No. 26130.
 34. 생명윤리 및 안전에 관한 법률 시행령. 대통령령 제25840호. Enforcement decree of the Act on BIOETHICS AND SAFETY ACT. Enforcement decree of the Act No. 25840.
 35. 생명윤리 및 안전에 관한 법률 시행규칙. 보건복지부령 제283호. Enforcement regulations of the Act on BIOETHICS AND SAFETY ACT. Enforcement regulations of the Ministry of Health & Welfare No. 283.
 36. 유전자검사의 정확도 평가에 필요한 사항의 지정. Notification No. 2013-81 of the Ministry of Health & Welfare.
 37. Burtis C, Ashwood E, Bruns D. Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics. 5th ed. Elsevier, 2012.
 38. 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. *Clin Pharmacol Ther* 2011;89:387-91.
 39. 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.
 40. 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.
 41. 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.
 42. Whirl-Carrillo M, McDonagh EM, Hebert JM, Gong L, Sangkuhl K, Thorn CF, et al. Pharmacogenomics knowledge for personalized medicine. *Clin Pharmacol Ther* 2012;92:414-7.