

## 약물대사효소의 유전적 다형성 및 임상적 응용

김경임 BS<sup>a</sup> · 김승희 BS<sup>a</sup> · 박지은 BS<sup>a</sup> · 채한정 Ph.D.<sup>b</sup> · 최지선 MS<sup>c</sup> ·  
신완균 Pharm.D., Ph.D.<sup>a</sup> · 손인자 Ph.D.<sup>d</sup> · 오정미 Pharm.D.<sup>a</sup>

<sup>a</sup>서울대학교 약학대학, <sup>b</sup>전북대학교 의과대학, <sup>c</sup>삼성의료원 약제부, <sup>d</sup>서울대학교병원 약제부

### Clinical Pharmacogenomics of Drug Metabolizing Enzymes and its Clinical Application

Kyung Im Kim<sup>a</sup>, Seung Hee Kim<sup>a</sup>, Ji Eun Park<sup>a</sup>, Han Jung Chae<sup>b</sup>,  
Ji Sun Choi<sup>c</sup>, Wan Gyun Shin<sup>a</sup>, In Ja Son.<sup>d</sup>, Jung Mi Oh<sup>a</sup>

<sup>a</sup>College of Pharmacy, Seoul national University, Seoul, 151-742, Korea

<sup>b</sup>College of Medicine, Chonbuk National University, Jun-ju, 561-180, Korea

<sup>c</sup>Department of Pharmacology, Samsung Medical center, Seoul, 135-710, Korea

<sup>d</sup>Department of Pharmacology, Seoul National University Hospital, Seoul, 110-744, Korea

Great inter-variability in drug response and adverse drug reactions is related to inter-variability of drug bioavailability, drug interaction and patient's disease and physiological state that cause change in absorption, distribution, metabolism and excretion of drugs. However, these alone do not sufficiently predict and explain inter-variability in drug response. In recent studies, it is reported that inter-variability in drug response and adverse drug reactions may largely resulted from genetically determined differences in drug absorption, distribution, metabolism and drug target proteins. Especially, the major human drug-metabolizing enzymes such as CYP450, N-acetyl transferase, thiopurine S-methyl transferase, glutathione S-transferase are identified as the major gene variants that cause inter-individual variability in drug's response and adverse drug reactions. These variations may have most significant implications for those drugs that have narrow therapeutic index and serious adverse drug reactions. Therefore, the genetic variation such as polymorphisms in drug metabolizing enzymes can affect the response of individuals to drugs that are used in the treatment of depression, psychosis, cancer, cardiovascular disorders, ulcer and gastrointestinal disorders, pain and epilepsy, among others. This review describes the pharmacogenomics of the drug metabolizing enzymes associated with the drug response and its clinical applications.

□ **Key words** – Clinical pharmacogenomics, Inter-individual variability, Drug metabolizing enzyme, CytochromeP450, Phase II enzyme

#### I. 개인간 약물반응 다양성

약물치료반응에서의 개인간 다양성은 특정 환자에서의 약물 효과 및 안전성의 예측을 어렵게 한다. 약물동력학, 나이, 인종, 병용 약물 등 많은 인자가 이러한 개인간 약물반응에 영향을 미치는 것이 이미 규명되었지만 각 개인의 약물 효능성과 안전성을 예상하기에는 불충분하다. 이러한 개인간 약물반응의 다양성 간과로 인한 부적절한 약물치료 및 그로

인한 이상반응은 유병률 및 사망률의 증가 외에 의료비용, 재원기간 등의 증가를 야기한다. 약물반응의 개인간 차이는 약물동태학(pharmacokinetics)과 약물동력학(pharmacodynamics)으로 설명할 수 있다. 약물동태학적 다양성은 약물분포의 개인간 차를 설명하며, 약물역학적 다양성은 유사한 약물농도에도 불구하고 개인간의 약물반응 차를 설명한다. 약물의 흡수·대사·분포·배설 과정과 관련한 유전자의 변이는 약물의 동태학적 및 역학적 기전에 영향을 미침으로써 결과적으로 약물치료 반응에 영향을 주게 된다. 약물 동태학적 기전에 영향성을 가지는 유전자는 CYP 효소와 같은 약물 대사 효소의 유전자 또는 P-glycoprotein과 같은 약물 수송 단백질의 유전자들이다. 한편 수용체, 효소 및 세포내 신호 전달 단백질은 약물역학적 기전에 영향성을 가진다. 질병에 대한 감수성

Correspondence to : 오정미

서울대학교 약학대학  
서울특별시 관악구 신림동 산 56-1, 151-742  
Tel: 02-880-7997, Fax: 02-882-9560  
E-mail: jmoh@snu.ac.kr

또는 심각성과 관련한 유전자는 또한 약물의 유효성 및 이상반응 정도에 영향을 끼칠 수 있다.

이러한 약물반응과 유전학의 관련성은 1950년대 초반 항말라리아제 promaquine으로 인한 용혈반응이 glucose-6-phosphate dehydrogenase의 유전적 결핍에 의함이 규명되면서 밝혀진 이후 지난 30년간 급격한 발전을 이루었다<sup>1)</sup>. 오늘날의 약물유전체학은 약물 수송·대사 관련 효소 및 약물 표적 세포를 암호화하는 유전자까지 넓은 범위에 걸쳐 약물반응과 유전자 다형성간의 상관관계를 다루고 있다. 특히 약물대사 효소 중 CYP450 효소의 유전자 다형성이 약물반응간의 개인 차에 가장 큰 영향을 미침이 여러 연구를 통해 밝혀짐에 따라 CYP450 관련 약물유전체 분야는 지난 25년간 급격한 발전을 이루었다<sup>2-7)</sup>. 대부분의 주요 약물 대사 관련 CYP450 효소가 규명되었으며, 약물 반응의 개인간 차 및 이상반응과 관련한 주된 유전자 변이들이 밝혀짐에 따라 우울증, 정신질환, 암, 심혈관 질환, 케양 및 위장관 질환, 통증, 간질 등의 약물치료에서 개인간 약물반응의 차이가 설명되고 있다. 이러한 정보는 좀더 효율적이고 안전한 약물요법에서의 약물유전체학 역할의 기초를 제시하여 이를 근거로 한 용량 설정 및 동일한 효소의 대사를 받는 약물간의 상호작용의 이해를 가능케 함으로써 약물치료 효과의 증대를 야기한다.

약물유전체학의 궁극적인 목표는 각 개인의 유전적 프로필(DNA)에 기초하여 가장 효과적이며 안전한 약물치료를 통해 질병의 약물치료 효과를 최대화하는 것이다. 따라서 약물유전체학은 이상반응을 최소화하고 치료결과를 극대화 할 수 있는 약물, 약용량, 치료 기간의 선택 시 유전적 정보의 사

용을 추구한다. 약물유전체학 연구의 결과는 궁극적으로 DNA 프로필에 기초한 약물 선택과 세포 기능상의 유전적 조절에 대한 이해를 기초로 하여 질병 치료와 예방의 새로운 전략을 수립하기 위해 유전적 검사를 이용할 수 있는 기회를 제공한다.

## II. 약물 대사효소(Drug-metabolizing enzyme) 유전자 다형성 및 임상적 응용

약물 대사효소의 유전자 변이는 약물의 혈중농도에 변화를 야기하여 특히 치료영역이 좁은 warfarin, phenytoin, mercaptopurine과 같은 약물의 치료에 중요한 영향을 미친다. 유전자 변이는 nucleotide 염기 대사효소뿐 아니라 1상(phase 1) 및 2상(phase2) 약물 대사효소 모두에서 가능하다(Fig. 1). 주된 1상 효소들은 CYP 동위효소 superfamily이며 N-acetyl tranferase, thiopurine S-methyl transferase, glutathione S-transferase는 유전적 다형성을 유발하는 2상 대사 효소의 예이다. Table 1은 약물반응과 관련된 약물대사효소 유전자의 예를 보여준다.

### A. 제 1상대사 효소(Cytochrome P450 enzymes)

Cytochrome P450 효소는 임상적으로 사용되는 약물의 phase I 대사 중 약 70~80%를 담당하며<sup>2,8)</sup> 다수의 내인성 및 외인성 화학물질의 대사과정에 관여한다. 이러한 CYP450 효소들은 아미노산 서열이 40%이상 일치할 경우는 family, 60% 이상 일치하는 경우는 subfamily로 분류된다.

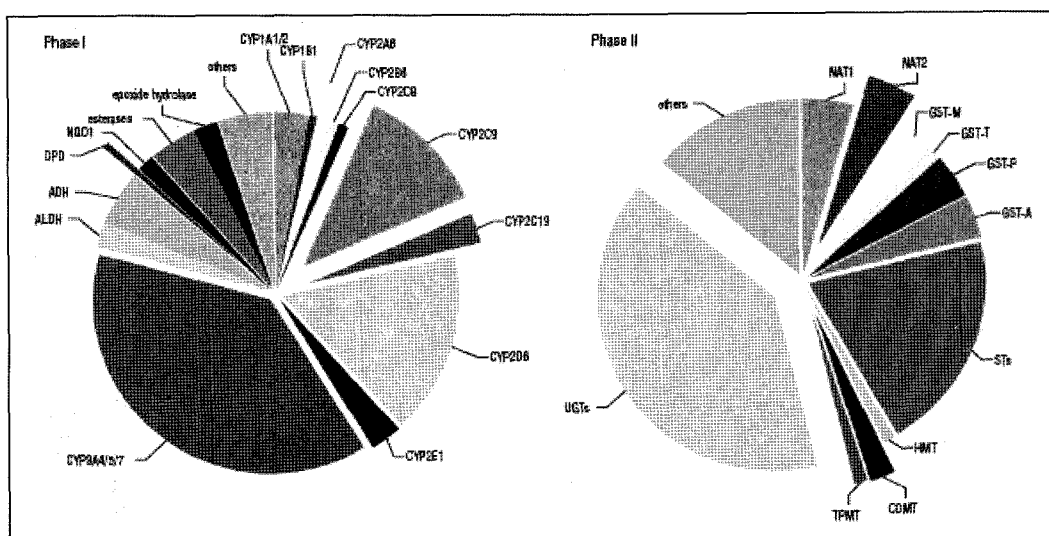


Fig 1. Principle enzyme exhibiting a polymorphism implicated in drug metabolism. AHD - alcohol dehydrogenase; ALDH- aldehyde dehydrogenase; CYP - cytochrome P450; DPD - dihydropyrimidine dehydrogenase; NQO1 - NADPH-quinone oxidoreductase; COMT - catechol-O-methyl transferase; GST - glutathion S-tranferase; HMT - histamine methyl-transferase; NAT - N-acetyl transferase; STs - sulfotransferases; TPMT - thiopurine methyltransferase; UGTs - uridine 5'-triphosphate glucuronosyl transferase

**Table 1. Examples of Drug Metabolizing Enzyme Genes Associated with Drug Response**

Gene	Drug/Drug class
<b>Cytochrome P450 Phase I Enzymes</b>	
1A2	Clozapine Warfarin
2C9	Losartan Phenytoin
2C19	Proton-pump inhibitors Codeine Metoprolol
2D6	Olanzapine Selective serotonin reuptake inhibitors Serotonin agonists Tricyclic antidepressant
<b>Phase II enzymes</b>	
N-acetyltransferase	Isoniazid Procainamide Hydralazine Sulfonamide
UDP-glucuronosyl transferase	Irinotecan
Glucose -6-phosphate dehydrogenase	Primaquine
<b>Nucleotide Base Metabolizing Enzymes</b>	
Thymidilate phosphorylase	Fluorouracil
Dihydropyrimidine dehydrogenase	Fluorouracil Azathiopurine
Thiopurine methyltransferase	Mercaptopurine

최근까지 체내에 존재하는 57개의 다른 CYP 동위효소가 발견되었으며, 그 중 42개는 약물을 포함하는 생체이물과 steroid 또는 prostaglandin 같은 내인성 물질의 대사에 관여함이 알려졌다<sup>9)</sup>. 또한 CYP450 동위효소의 기능적 유전자 다형성이 CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 및 CYP3A4/5에 대해서 발견되었으며 이러한 다형성은 개인간 약물 반응 차이 및 몇몇 약물의 이상반응 발현과 상관관계를 가짐이 규명되었다<sup>10-12)</sup>. 한 이상반응 연구에서 이상반응 유발 약물의 56%가 다형성을 가지는 1상 대사효소에 의해 대사되며, 그 중 86%는 CYP450임을 보고했다<sup>3)</sup>. 이러한 개인간 약물 반응의 차이 및 약물 이상반응은 치료 비용, 사망 및 입원률 등의 증가를 야기한다. 따라서 CYP450 효소의 유전자 다형성의 이해는 약물 치료 및 약물 개발 모두에서 그 기초가 된다<sup>6,7)</sup> (Table 2).

1) Cytochrome P450 2B6

이전의 연구들은 간의 전체 CYP 효소들 중 CYP2B6가 단지 0.2%만 존재하기 때문에 약물의 대사에 중요한 작용을 하지 않는다고 보고하였다. 그러나 최근의 연구는 이러한 CYP2B6의 기여가 5~20%로, CYP2B6가 cyclophosphamide, ifosfamide 등을 비롯한 여러 항암제와 bupropion, nevirapine, efavirenz와 같은 약물의 대사에 관여하여 치료효과 및 이상반응의 정도에 임상적으로 중요한 기여를 한다고

보고하고 있다. 한 연구는 CYP2B6\*6 형질 보유자에게서 이러한 약물의 대사가 증가한다는 것이 보고되었다<sup>13)</sup>.

2) Cytochrome P450 2D6

Cytochrome P450 2D6는 간 CYP 효소의 약 5%를 차지하며 현재 사용되는 약물 중 약 20%의 대사를 담당한다. CYP2D6 유전자 다형성은 CYP 변이 중에서 가장 잘 규명되어 수년간 최소 48개 유전자 변이와 53개 대립형질이 CYP2D6 유전자에서 규명되었다<sup>14)</sup>. CYP2D6\*1은 wild type으로 정상 효소 활성을 나타낸다. CYP2D6\*2는 CYP2D6\*1와 같은 활성을 가지며 복사나 증폭이 가능하고 CYP2D6\*1와 CYP2D6\*2 형질 모두 EM(extensive metabolizer)이다. CYP2D6\*4(detective splicing)와 CYP2D6\*5(gene deletion) 변이는 효소의 불활성화 및 부재를 야기하며 CYP2D6\*10(Pro34Ser)와 CYP2D6\*17(Arg296Cys)는 모두 단일 아미노산의 치환으로 효소 활성의 감소를 야기하여 이들은 모두 PM(poor metabolizer)이다. 최근의 연구에서 CYP2D6 다형성의 경제적 영향성을 분석한 결과, Ultra metabolizer(UM)과 PM의 연간 치료비용은 EM과 IM(intermediate metabolizer; 한 개의 비기능적 대립형질과 한 개의 감소된 활성을 지닌 대립형질 보유자)의 치료비용보다 훨씬 높은 \$4000~6000였다<sup>15)</sup>. 이러한 관점에서 볼 때 유전자 분석에 드는 비용은 심한 이상반응을 보이는 환자의 치료비용보다 오히려 적다. 따

Table 2. Distribution of the principle alleles of four human cytochromes P450

Enzyme	Predominant allelic variant	Mutation	Consequences for enzyme function	Allelic Frequency (%)			
				Caucasians	Asians	Africans	Ethiopians and Saoudians
CYP2A6	CYP2A6*2	Leu160His	Inactive enzyme	1-3	0	ND	ND
	CYP2A6del	Deletion	No enzyme	1	15	ND	ND
CYP2C9	CYP2C9*2	Arg144Cys	Reduced affinity for P450	8-13	0	ND	ND
	CYP2C9*3	Ile359Leu	Specificity for the substrate altered	6-9	2-3	ND	ND
CYP2C19	CYP2C19*2	Aberrant splicing site	Inactive enzyme	13	23-32	13	14-15
	CYP2C19*3	Premature stop codon	Inactive enzyme	0	6-10	ND	0-2
CYP2D6	CYP2D6*2xN	Gene duplication or multiduplication	Increased enzyme activity	1-5	0-2	2	10-16
	CYP2D6*4	Defective splicing	Inactive enzyme	12-21			
	CYP2D6*5	Deletion	No enzyme	2-7	1	2	1-4
	CYP2D6*10	Pro34Ser, Ser486Thr	Unstable enzyme	1-2	6	4	1-3
	CYP2D6*17	Thr107Ile, Arg296Cys	Reduced affinity for substrates	0	51	6	3-9
		Ser486Thr			ND	34	3-9

ND: not detected

라서 Brockmoller는 최근 CYP2D6 기질인 haloperidol의 보다 나은 치료 성공을 위해 CYP2D6 유전자 분석의 이용 방법을 제시하였다<sup>16)</sup>. CYP2D6 효소의 기질 예로는 삼환계 항우울제, 정신작용약물, 항암제, 심혈관질환 약물 및 진통제 등이 있으며 각 약물요법에서의 CYP2D6 유전자 다형성으로 인한 개인간 약물 반응 차이는 Table 1과 같다.

#### · 항우울제

CYP2D6는 항우울제를 비롯하여 대다수 정신작용약물의 대사를 담당한다. 특히 삼환계 항우울제는 거의 전부가 CYP2D6에 의해 대사되며 CYP2D6 phenotype에 따른 약물 용량의 결정이 요구된다. Nortriptyline은 CYP2D6 효소에 의해 10-hydroxynortriptyline으로 전환되는데 nortriptyline의 약동학은 활성 CYP2D6 유전자 수에 의존한다는 연구가 보고되었다<sup>17,18)</sup>. 즉 UM(ultra rapid metabolizer)은 기능적 CYP2D6\*2 대립형질의 다수 복제를 일으키는 복사, 증폭된 변이 형질을 보유함으로써 아주 높은 CYP2D6의 활성을 나타내어 기질인 nortriptyline의 정상용량 투여 시 비치료 범위의 혈중농도를 보인다<sup>19)</sup>. 동일 혈중농도에 도달하기 위한 약물 용량은 PM(poor metabolizer)에서 30~50mg인 것에 비해 UM에서는 500mg에 달한다. 다른 연구에서도 nortriptyline에 반응하지 않는 환자들은 UM 표현형을 보유함이 규명되었으며 Huddinge University Hospital은 항우울치료를 받는 환자 중 치료에 반응하지 않는 환자에서 UM 표현형이 약 10배 많음을 보고했다<sup>20)</sup>. 또한 UM은 강력한 CYP2D6 저해제이자 기질인 paroxetine과 nortriptyline간의 약물 상호작용에 영향을 끼친다는 보고도 있다<sup>21)</sup>.

#### · 항정신병제

항정신병 약물에 관한 연구는 CYP2D6 기질 약물로 치료 중인 환자에서 약물 이상 반응의 발생률이 UM에서 PM으로 갈수록 증가함을 보였다<sup>22)</sup>. 더욱이 PM 환자에서 치료기간의 연장과 치료비용의 증가가 요구되었다. 여러 전향 및 후향적 연구는 EM 환자와 비교 시 PM 환자에서 더 높은 파킨슨병 유사 이상반응(Parkinsonism-like side-effects) 발현율을 보이며 그에 따라 PM 환자에서 파킨슨 치료약물 처방이 4배 정도 더 많음을 보고했다<sup>23)</sup>. 또한 perphenazine, thioridazine 등의 다른 항정신병 약물치료 후, PM 환자에서 과진정 효과가 관찰되었음이 많은 연구에서 보고되었다. 그러나 CYP2D6 다형성과 지연성운동장애(tardive dyskinesia), 급성 근긴장이 상증(acute dystonia), 추체의외로중후군(extrapyramidal symptoms) 및 정좌불능증(akathisia)간의 명확한 상관관계는 규명되지 않았다<sup>24)</sup>.

#### · 항구토제

Ondansetron, tropisetron과 같은 5-HT<sub>3</sub> 수용체 길항제인 항구토약물의 효과가 CYP2D6 표현형과 밀접한 상관관계를 가짐이 규명되었다. 그 예로, CYP2D6 활성 형질을 많이 보유한 환자는 5-HT<sub>3</sub> 수용체 길항제의 혈중농도가 낮으며 이로 인해 더 많은 횡수와 더 높은 강도의 구토를 경험함이 보고되었다<sup>25)</sup>.

#### · 심혈관질환 약물

약물대사 및 약물의 치료 농도범위에서 손상된 CYP2D6 경로의 중요성을 고려할 때 PM에서는 약물 농도 상승의 결

과로 이상반응이 발생할 수 있다. 그 예로 항협심증 약물인 perhexiline의 monohydroxylation은 거의 독점적으로 CYP2D6에 의해 촉매 되어, CYP2D6 PM은 EM에 비해 100배 정도 낮은 CYP2D6 활성을 보인다<sup>26)</sup>. Perhexiline은 농도 의존적 간독성과 말초 신경염을 유발하므로 EM과 비교 시, PM에서 perhexiline 치료 후 신경 장애가 더 많이 발생하였다<sup>27)</sup>. 따라서 CYP2D6 유전형의 결정은 perhexiline 필요 용량 결정과 농도 의존적 독성 위험도 감소를 가능하게 한다<sup>28)</sup>. 반면에 CYP2D6의 길항적 저해제를 포함한 약물 상호작용 가능성 및 중요성은 EM이 PM보다 더 크다<sup>[29,30]</sup>. 그 예로 Hamelin은 EM에서 CYP2D6의 기질인 metoprolol에 대한 혈류학적 반응 및 diphenhydramine(CYP2D6 길항적 저해제) 병용 투여 시의 반응 연장을 보고하였다<sup>31)</sup>. 따라서 강력한 CYP2D6 저해제는 EM이 표현형적으로 PM으로 보이게끔 EM의 대사능력을 눈에 띄게 감소시킬 수 있다.

· 진통제

CYP2D6 다형성의 치료학적 의미는 대상 약물이 약물 전구체(prodrug)일 경우 달라진다. 이 경우 PM은 약물을 치료적 활성을 지니는 대사체로 전환시키지 못한다. 그 예로 codeine은 통증완화효과를 갖기 위해 CYP2D6에 의해 morphine으로 대사되어야 하며<sup>32)</sup>, tramadol도 CYP2D6에 의해 활성 대사체인 O-desmethyiltramadol로 대사되어야 한다<sup>33)</sup>. 따라서 CYP2D6 PM은 이러한 약물 복용 후에도 진통효과를 거의 또는 전혀 얻을 수 없다<sup>34,35)</sup>. 이처럼 PM은 대부분의 CYP2D6 기질과 약물 전구체의 효능 감소 및 약물 독성의 관점에서 볼 때 불리한 입장이지만 codeine, oxycodone, hydrocodone과 같은 아편계 진정제의 남용을 막을 수 있다는 점에서 긍정적인 측면을 가지고 있다. 이와 같은 아편 남용자 중 PM이 존재하지 않는다는 관찰결과 이러한 약물을 약리학적 활성을 가지는 대사체로 전환시키지 못하는 PM을 반영한다<sup>36)</sup>. CYP2D6 PM사이에서 아편 남용의 감소 가능성에 따라, 연구자들은 아편 남용의 보조치료로 남용자들을 EM에서 PM으로 대사적으로 전환시키기 위해 CYP2D6 저해제인 fluoxetine을 1일 20 mg 사용하였다<sup>37)</sup>.

3) Cytochrome P450 2C19

CYP2C19 유전적 다형성의 주요 결함 대립형질은 CYP2C19\*2(aberrant splice site)와 CYP2C19\*3(premature stop codon)으로 CYP2C19효소의 불활성화와 PM을 야기한다. 아시아인은 CYP2D6 다형성에서처럼 대부분의 CYP2C19 기질 대사의 정도가 caucasian계보다 낮아 (Asian PM 13~20% vs. Caucasian PM 2~6%)<sup>38)</sup>, CYP2C19 유전적 다형성이 개인간 약물 반응 차이에 더 영향성을 가질 것으로 기대된다. CYP2C19 다형성의 임상적 의미는 다음과 같다.

· 위장관 질환 치료제

특정 혈중농도 도달을 위한 제양 치료제의 용량은 CYP2C19 표현형과 매우 밀접하다. 한 연구는 CYP2C19의 기질인 omeprazole의 투여 시, CYP2C19 PM은 EM과 비교하여 omeprazole의 AUC가 12배 이상 높음을 보고하였다<sup>39)</sup>. 또한 상대적으로 낮은 용량(20mg)의 omeprazole을 투여한 연구에서 치료율은 EM의 경우 25%, IM의 경우 50% 그리고 PM의 경우는 100%를 보여, 효과적인 치료를 위한 높은 혈중농도의 필요성을 설명하고 있다<sup>40)</sup>. 이 밖의 다른 연구들도 이와 유사한 결과를 보인다<sup>41)</sup>. CYP2C19 결함 형질의 존재는 helicobacter pylori 치료에서 omeprazole과 amoxicillin을 포함한 이중요법 또는 omeprazole, amoxicillin, clarithromycin을 포함한 삼중치료 요법 후에 치료율이 이형과 동형 EM에서 각각 60%와 29%를 보인 것에 비해 PM에서는 100%인 것으로 잘 설명된다<sup>42)</sup>. 또 다른 두 연구에서 EM은 이중 치료요법에서는 41%, 삼중 치료요법에서는 74~83%의 H. Pylori 박멸률을 보인 반면, 같은 연구에 참여한 모든 15명의 PM은 이중과 삼중 치료요법 모두에서 100%의 치료율을 보였다<sup>43,44)</sup>. 이는 다양한 CYP2C19 유전형 집단에 8일 동안 20 mg omeprazole을 투여한 후의 장관 내 pH의 변화를 관찰한 연구에서 EM의 경우 1.2에서 2.5로, IM의 경우 1.2에서 5.5로, PM의 경우 pH 6까지의 증가를 보인 것과 같은 의미를 가진다. 이러한 연구를 바탕으로 한 CYP2C19 유전형 확인은 제양치료 시의 비용 감소를 가능케 할 것으로 기대된다<sup>45)</sup>.

· 항우울제

CYP2D6 유전적 다형성이 대부분의 정신작용 약물의 대사에 관여하는 반면, CYP2C19 유전적 다형성은 선택적 serotonin(5-HT) 재흡수 억제제(SSRIs)의 대사에 영향을 끼치는 것으로 보인다. SSRI 약물인 sertraline 치료를 받는 CYP2C19 PM 환자의 경우 약물 축적으로 인한 독성 농도가 구토 및 현기증과 같은 약물 이상반응을 유발함이 발견되었다<sup>46)</sup>. Citalopram의 약동학 역시 CYP2C19 유전적 다형성의 영향을 받는다<sup>47)</sup>.

4) Cytochrome P450 2C9

Warfarin, phenytoin, tolbutamide는 CYP2C9에 의해 대사 되는 좁은 치료농도 범위를 가진 약물 예이다.

· 심혈관 질환 치료제

항응고제인 warfarin과 coumarol은 모두 CYP2C9의 대사를 받는다. Warfarin은 racemic 화합물로서 이 중 S-isomer가 CYP2C9에 의해 대사된다. 많은 연구는 CYP2C9 유전형이 평형상태에서의 warfarin 용량 결정에 중요한 영향을 끼침을 규명하였다<sup>48)</sup>. CYP2C9\*2(Arg144Cys)와 CYP2C9\*3(Ile359Ieu)은 가장 일반적인 CYP2C9 변이로, 모두 효소 활성의 중요한 위치에서 단일 아미노산의 치환을 야기한다<sup>49)</sup>. 이것은

warfarin 치료 중인 환자에서 임상적으로 중요하여 CYP2C9\*3 동질접합에서 S-warfarin의 소실이 wild type과 비교 시 90% 감소한다<sup>50</sup>). 따라서 일반적으로 CYP2C9\*2 및 \*3의 이형형질을 보유한 환자는 동질접합의 wild-type 환자에 비해 평균적으로 각각 21%와 34%의 warfarin 용량의 감소가 필요하며 CYP2C9\*2 및 \*3의 동질접합을 보유한 환자는 이보다 더 많은 60~75%의 용량감소가 요구된다<sup>51</sup>). 또한 변이 형질 보유자들은 warfarin 유도치료에 더 많은 어려움이 있어 한 연구 결과에 따르면 warfarin 요법을 안정화하는데 CYP2C9 wild-type환자에서 보다 95일이 더 소요되며, 더 높은 빈도로 출혈을 경험하는 것으로 보고된다. 따라서 치료 초기 시점에서 CYP2C9 유전형질을 확인하는 것은 좀 더 안전한 환자 특이적 warfarin의 치료를 위해 가치 있는 것으로 보인다<sup>52</sup>). 또한 CYP2C9 유전형은 고혈압 치료제인 irbesartan의 치료효과에도 영향을 끼치는 것으로 보인다<sup>53</sup>).

#### · 간질 치료제

Phenytoin은 주로 CYP2C9에 의해 대사되므로 phenytoin의 용량은 CYP2C9 유전형과 높은 관련성을 가진다. CYP2C9 결함 형질을 보유한 환자는 phenytoin 투여 후 운 동실조와 같은 CNS 중독증상과 그 외 신경학적 장애의 이상반응을 보임이 여러 연구에서 관찰되었다<sup>54</sup>). 양극성 장애의 치료에 일반적으로 쓰이는 valproate 역시 CYP2C9 유전적 다형성에 영향을 받으며, 특히 valproate의 경우 모든 주대사체의 형성이 변이 형질의 존재에 의해 현저히 감소됨이 규명되었다<sup>47,55</sup>). 그러나 이러한 발견의 임상적 영향은 더 많은 연구를 필요로 한다.

#### 5) Cytochrome P450 2A6

최근 CYP2A6 다형성 연구에 따라 CYP2A6\*1(wild type), CYP2A6\*2 (single amino acid substitution), CYP2A6\*3(유전자 전환), CYP2A6\*4A-CYP2A6\*4B-CYP2A6\*4D(3-gene deletion)와 같은 다양한 변이들이 규명되었다<sup>56</sup>). CYP2A6 유전자의 결함은 아시아인에서 매우 흔해, 아시아인(20%)과 유럽인을 포함한 Caucasian(1%) 사이에서의 큰 PM 빈도차를 야기한다<sup>56,57</sup>).

#### · 금연보조제

Nicotine은 CYP2A6에 의해 대사되므로 CYP2A6 다형성의 임상적 의미는 흡연자 관리에서 볼 수 있다<sup>58</sup>). 연구자들은 CYP2A6 결함형질이 흡연자보다 비흡연자에서 더 높다는 것과 CYP2A6 결함형질을 보유한 흡연자의 경우도 보다 적게 담배를 피거나 금연을 의도함을 관찰하였다<sup>58</sup>). CYP2A6 결함형질로 인한 nicotine 비대사 능력은 nicotine에 대한 이상반응을 증가시키므로 CYP2A6 저해가 흡연자 관리에 중요한 역할을 할 것으로 기대된다<sup>59</sup>).

#### 6) Cytochrome P450 3A4/5

CYP3A의 동위효소로는 CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7이 규명되었다. 이러한 CYP3A 동위효소는 간에 존재하는 가장 풍부한 CYP 효소이며 간 내 CYP 단백질의 약 30%를 이룬다. 또한 소장 상피세포에도 풍부하게 존재하여 경구투여 약물의 전신흡수 전 소실에도 주된 영향을 끼친다<sup>60</sup>). 간 및 소장 내 CYP3A 활성이 개인간의 상당한 차이(약 5~10 배)를 보임과<sup>61</sup>) 인체 사용 약물의 40~50%가 CYP3A 효소에 의해 산화됨을 근거로 할 때, CYP3A 동위효소의 이해는 개인간 약물 반응 차 및 약물 상호작용 등의 측면에서 임상적으로 중요하다<sup>62</sup>). CYP3A4는 간 내 주된 CYP 동위효소이며, 3A5는 신장에 존재한다. Exon 7과 12 위치에서 아미노산이 치환된 CYP3A4 변이는 기질인 nifedipine의 촉매 활성저하와 연관성을 가진다는 연구결과가 보고되었지만 더 많은 규명과 확인을 필요로 한다<sup>11</sup>). CYP3A5는 아프리카계 미국인의 약 60%와 Caucasian의 약 33%에서 다형성을 보인다. CYP3A5\*1 형질과는 대조적으로 CYP3A5\*3(aberrant splice site)는 기능적인 CYP3A5 효소활성을 나타내지 않는다<sup>12</sup>).

#### · 자몽주스

자몽주스는 bioflavonoid(주로 naringin)와 furacoumarin을 함유하며, 이러한 성분은 특히 장관 내 CYP3A4의 활성을 억제하여 약물의 대사를 억제한다. 따라서 약물과 자몽주스를 같이 복용 시, 상당수 약물의 전신순환 전 소실을 억제하고 생체 흡수율을 증가시킨다<sup>63-65</sup>).

#### · 경구용 피임제

Rifampicin과 rifabutin은 CYP3A 효소 유도를 일으켜 경구용 피임제 내 성분인 estradiol과 norethisterone의 대사를 증가시킴으로써 경구용 피임제의 효과를 감소시킨다<sup>66</sup>). (Table 3)

## B. 제2상 대사 효소

2상 대사효소는 약물, 오염물질, bilirubin 및 hormone 등과 같은 여러 내·외인성 물질과 1상 대사중의 부산물을 glucuronidation, sulfation, acetylation, methylation, glycine conjugation, glutathione conjugation 과정을 통하여 배설을 촉진한다. 대부분의 2상 대사 효소들이 무독화에 관여하는 반면에 몇몇의 효소들은 치료 및 이상 반응에 관여한다.

#### 1) Thiopurine S-methyl transferase(TPMT), dehydropyrimidine dehydronase(DPD), UDP-glucuronosyl transferase(UGT)

TPMT 유전자는 TPMT\*3A(가장 흔함), TPMT\*2, TPMT\*3C의 3가지 변이형질을 가진다. 동종 또는 이종 TPMT 변이형질을 갖는 환자는 mercaptopurine 치료 중 심각한 빈혈을 일으킬 가능성이 높다. 또한 DPD는 5-fluorouracil의 대사에

**Table 3. Examples of the clinical impact of CYP450 pharmacogenetics<sup>a</sup>**

Disease	Enzyme	% of dose <sup>b</sup>		Examples
Depression	CYP2C9	-	-	Bipolar disorder and valproate
	CYP2C19	-	40	PMs and SSRIs
	CYP2D6	200	30	Non-responder (UMs) and side effect of tricyclic antidepressants (PMs)
Psychosis	CYP2D6	160	30	Haloperidol and parkinsonian side effects; oversedation and perphenazine, thioridazine
Ulcer	CYP2C19	-	20	Dosing of PPIs; pH and gastrin changes
Cancer	CTP2B6	-	-	Cyclophosphamide metabolism
	CYP2D6	250	60	Non-response to anti-emetic drugs (UMs)
Cardiovascular	CYP2C9	-	30	Warfarin dosing; irbersatan and BP response
	CYP2D6	160	30	Perhexiline neuropathy and hepatotoxicity
Pain	CYP2D6	-	-	Codeine, no response (PMs)
Epilepsy	CYP2C9	-	-	Phenytoin, pharmacokinetics and side effects

<sup>a</sup>Abbreviations: CYP, cytochrome P456; PMs, poor metabolizer; PPIs, proton pump inhibitors; SSRIs, selective serotonin reuptake inhibitors; UMs, ultrametabolizers; BP, blood pressure

<sup>b</sup>The doses shown for depression and psychosis are weighted as related to the size of samples in all studies published, as reviewed by Kirchheiner et al.<sup>46</sup>. The other doses are based on data presented in the main text. All doses are percentage of the normal dose.

관여하므로 DPD유전자의 결함 형질을 가진 환자는 5-fluorouracil을 대사하지 못해, 높은 약물 유발 신경독성을 경험할 수 있다<sup>67,68</sup>. Camptothecin 유도체인 irinotecan (CPT-11)은 carboxyl esterase에 의해 강력한 topoisomerase I 저해제인 SN-38로 전환된다. CTP-11 관련 독성을 유발하는 SN-38은 다형성 UDP-glucuronosyl 전이효소(UGT1A1)를 통한 glucuronidation으로 불활성화된다. UGT1A1 유전자 promoter 부위의 다형성은 (TA)7TAA 형질을 야기하여 wild type인 (TA)6TAA 형질보다 낮은 효소활성을 지니므로 (TA)7TAA 형질 동형을 가진 환자는 SN-38 glucuronidation이 약화된다<sup>69</sup>. 비정상적으로 높은 SN-38 농도는 설사를 유발하므로<sup>70</sup> (TA)7TAA 형질을 보유한 환자들은 장관 내로 SN-38의 분비가 증가되어 일반적인 CTP-11 용량으로도 설사가 일어날 수 있다. 이러한 관찰은 (TA)7TAA 동형 또는 이형 형질 보유자에서 좀 더 심각한 설사와 호중성백혈구 감소증의 발현을 증명한 전향적 임상시험에서 확인되었다<sup>71</sup>

2) NAT(N-acetyltransferase)

NAT에 의한 acetylation은 arylamine의 2상 대사의 주 경로로써, NAT를 암호화하는 2가지 유전자(NAT1\*와 NAT2\*)는 chromosome 8 위치에 각각 존재한다<sup>72</sup>. 빠른 NAT1 아세틸화 대사능을 지닌 사람은 방광암 발생 가능성이 평균보다 높다<sup>66</sup>. 이것과는 별개로, NAT2는 coding region에서 point mutation으로 인해 유전적 다형성을 가지며, 이러한 변이를 보유한 사람은 slow 또는 fast 대사자 표현형으로 구별된다<sup>73</sup>. Risch는 189명의 방광암 환자와 59명의 비악성의 비뇨기적 문제를 호소하는 Caucasian계 대조군에서 fast와 slow NAT2 acetylator 유전형 및 흡연률을 연구하였다<sup>74</sup>. 그 결과 그들은 slow N-acetylation 유전형 보유자가 직업 및 흡연 관련 방광암 유발가능성이 높음을 규명하였다. 최근엔

NAT2 유전형과 직업적으로 노출되는 hydrazine 대사간의 상관성 역시 규명되었는데<sup>75,76</sup> 여러 연구는 hydrazine의 생체 내 반감기가 NAT2 slow 유전형을 가진 근로자에서 intermediate 또는 rapid 유전자형 보유자에서보다 길어짐을 보고했다. 따라서 NAT2 유전형은 암 유발성 외에 직업적 화학물질 노출에 대한 체내 모니터링에 있어서도 중요한 역할을 한다.

III. 결 론

Cytochrome P450 효소, N-acetyl transferase, thiopurine S-methyl transferase, glutathione S-transferase와 같은 1상 및 2상 대사효소의 유전적 변이는 각 효소의 기질이 되는 약물의 대사 또는 무독화 과정에 영향을 미쳐 결과적으로 개인 간 약물의 동태학적 및 동력학적 차이를 유발한다. 이러한 유전적 다형성은 우울증, 정신질환, 암, 심혈관 질환, 케양 및 위장관 질환, 통증, 간질 등의 약물치료에서 개인간 약물 반응의 차이를 설명한다. 궁극적으로 이러한 약물유전체학 정보는 DNA 프로필에 기초한 약물 선택과 세포 기능상의 유전적 조절에 대한 이해를 기초로 하여 질병 치료와 예방의 새로운 전략 수립을 가능케 한다. 그 예로 치료역이 좁고 심각한 이상반응을 유발하는 약물의 TDM(Therapeutic Drug Monitoring)에 있어 이러한 약물유전체학 정보의 적용은 후천적 요인과 함께 약물의 효능과 독성을 예측하는데 중요하여 환자 개개인에게 적합한 치료 범위의 설정을 가능하게 할 것으로 기대되고 있다. 이처럼 각 개인의 유전형을 고려한 약물의 선택과 용량 및 용법의 설정은 치료효과의 최대화와 함께 약물이상반응의 감소, 치료 기간 및 비용의 절감을 야기한다.

## 감사의 말씀

이 논문은 한국학술진흥재단 2006년도 소규모 연구회 (E00033)의 지원에 의해 연구 되었습니다.

## 참고문헌

- Alving AS, Carson PE, Flanagan CL, et al. Enzymatic deficiency in primaquine-sensitive erythrocytes. *Science* 1956; 124: 484-485.
- Evans WE, Relling, et al. Pharmacogenomics: translating functional genomics into rational therapeutics. *Science* 1999; 286: 487-491.
- Phillips KA. Potential role of pharmacogenomics in reducing adverse drug reactions: a systematic review. *J Am Med Assoc* 2001; 286: 2270-2279.
- Ingelman-Sundberg, M. Pharmacogenetics: an opportunity for a safer and more efficient pharmacotherapy. *J Intern Med* 2001; 250: 186-200.
- Spear BB. Clinical application of pharmacogenetics. *Trends Mol Med* 2001; 7: 201-204.
- Ingelman-Sundberg, M. Human drug metabolising Cytochrome P450 enzymes: properties and polymorphisms. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2004; 369: 89-104.
- Weinshilboum R. Inheritance and drug response. *New Engl J Med* 2003; 348: 529-537.
- Bertz RJ, Granneman GR. Use of in vitro and in vivo data to estimate the likelihood of metabolic pharmacokinetic interactions. *Clin Pharmacokinet* 1997; 32: 210-258.
- Nelson DR. Comparison of P450s from human and fugu: 420 million years of vertebrate P450 evolution. *Arch Biochem Biophys* 2003; 409:18-24.
- Evans WE, Relling MV. Pharmacogenomics: Translating functional genomics into rational therapeutics. *Science* 1999; 286: 487-491.
- Sata F, Sapone A, Elizondo G, et al. CYP3A4 allelic variants with amino acid substitutions in exons 7 and 12: Evidence for an allelic variant with altered catalytic activity. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 67: 48-56.
- Kuehl P, Zhang J, Lin Y, et al. Sequence diversity in CYP3A promoters and characterization of the genetic basis of polymorphic CYP3A5 expression. *Nature Genet* 2001; 27: 383-391.
- Xie H.J. Role of polymorphic human CYP2B6 in cyclophosphamide bioactivation. *Pharmacogenomics J* 2003; 3: 53-61.
- Marez D, Legrand M, Sabbagh N, et al. Polymorphism of the Cytochrome P450 CYP2D6 gene in a European population: Characterization of 48 mutations and 53 alleles, their frequencies and evolution. *Pharmacogenetics* 1997; 7: 193-202.
- Chou WH, Yan FX, de Leon J, et al. Extension of a pilot study: Impact from the cytochrome P450 2D6 polymorphism on outcome and costs associated with severe mental illness. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20: 246-251.
- Brockmoller J, Kirchheiner J, Schmider J, et al. The impact of the CYP2D6 polymorphism on haloperidol pharmacokinetics and on the outcome of haloperidol treatment. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 72: 438-452.
- Dalen P, Dahl ML, Ruiz ML, et al. 10-Hydroxylation of nortriptyline in white persons with 0, 1, 2, 3, and 13 functional CYP2D6 genes. *Clin Pharmacol Ther* 1998; 63: 444-452.
- Dalen, P. 10-Hydroxylation of nortriptyline in white persons with 0, 1, 2, 3, and 13 functional CYP2D6 genes. *Clin Pharmacol Ther* 1998;63: 444-452.
- Bertilsson L, Aberg-Wistedt A, Gustafsson LL, et al. Extremelyrapid hydroxylation of debrisoquine: A case report with implication for treatment with nortriptyline and other tricyclic antidepressants. *Ther Drug Monit* 1985; 7: 478-480.
- Kawanishi, C. Increased incidence of CYP2D6 gene duplication inpatients with persistent mood disorders: ultrarapid metabolism of antidepressants as a cause of nonresponse. A pilot study. *Eur J Clin Pharmacol*, in press.
- LamYW, Gaedigk A, EreshefskyL, et al.CYP2D6inhibition by selective serotonin reuptake inhibitors: Analysis of achievable steady-state plasma concentrations and the effect of ultrarapid metabolism at CYP2D6. *Pharmacotherapy* 2002; 22: 1001-1006.
- Chou, W.H. Extension of a pilot study: impact from the cytochrome P450 2D6 polymorphism on outcome and costs associated with severe mental illness. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20: 246-251.
- Kirchheiner J. Pharmacogenetics of antidepressants and antipsychotics: The contribution of allelic variations to the phenotype of drug response. *Mol Psychiatry*, in press.
- Dahl M.L. Cytochrome P450 phenotyping/genotyping in patients receiving antipsychotics: useful aid to prescribing? *Clin Pharmacokinet* 2002; 41: 453-470.
- Kaiser R. Patient-tailored antiemetic treatment with 5-hydroxytryptamine type 3 receptor antagonists according to cytochrome P-450 2D6 genotypes. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2805-2811.



26. Sorensen L.B. Polymorphic hydroxylation of perhexiline in vitro. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 55: 635-638.
27. Shah RR, Oates NS, Idle JR, et al. Impaired oxidation of debrisoquine in patients with perhexiline neuropathy. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982; 284: 295-299.
28. Barclay ML. Correlation of CYP2D6 genotype with perhexiline phenotypic metabolizer status. *Pharmacogenetics* 2003;13: 627-632.
29. Alfaro CL, Lam YW, Simpson J, et al. CYP2D6 status of extensive metabolizers after multiple-dose fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, or sertraline. *J Clin Psychopharmacol* 1999; 19: 155-163.
30. Alfaro CL, Lam YW, Simpson J, et al. CYP2D6 inhibition by fluoxetine, paroxetine, sertraline, and venlafaxine in a crossover study: Intraindividual variability and plasma concentration correlations. *J Clin Pharmacol* 2000; 40: 58-66.
31. Hamelin BA, Bouayad A, Methot J, et al. Significant interaction between the nonprescription antihistamine diphenhydramine and the CYP2D6 substrate metoprolol in healthy men with high or low CYP2D6 activity. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 67: 466-477.
32. Sindrup SH, Brosen K. The pharmacogenetics of codeine hypoalgesia. *Pharmacogenetics* 1995; 5: 335-346.
33. Sindrup S.H. Tramadol relieves pain and allodynia in polyneuropathy: a randomised, double-blind, controlled trial. *Pain* 1999; 83: 85-90.
34. Poulsen L, Arendt-Nielsen L, Brosen K, et al. The hypoalgesic effect of tramadol in relation to CYP2D6. *Clin Pharmacol Ther* 1996; 60: 636-644.
35. Sindrup SH, Brosen K, Bjerring P, et al. Codeine increases pain thresholds to copper vapor laser stimuli in extensive but not poor metabolizers of sparteine. *Clin Pharmacol Ther* 1990; 48: 686-693.
36. Tyndale RF, Droll KP, Sellers EM. Genetically deficient CYP2D6 metabolism provides protection against oral opiate dependence. *Pharmacogenetics* 1997; 7: 375-379.
37. Romach MK, Otton SV, Somer G, et al. Cytochrome P450 2D6 and treatment of codeine dependence. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20: 43-45.
38. Ghoneim MM, Korttila K, Chiang CK, et al. Diazepam effects and kinetics in Caucasians and Orientals. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 29: 749-756.
39. Andersson T, Regardh CG, Lou YC et al. Polymorphic hydroxylation of S-mephenytoin and omeprazole metabolism in Caucasian and Chinese subjects. *Pharmacogenetics* 1992; 2: 25-31.
40. Furuta T. Effect of genetic differences in omeprazole metabolism on cure rates for *Helicobacter pylori* infection and peptic ulcer. *Ann Intern Med* 1998; 129: 1027-1030.
41. Kaiser R. Patient-tailored antiemetic treatment with 5-hydroxytryptamine type 3 receptor antagonists according to cytochrome P-450 2D6 genotypes. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2805-2811.
42. Furuta T, Ohashi K, Kamata T, et al. Effect of genetic differences in omeprazole metabolism on cure rates for *Helicobacter pylori* infection and peptic ulcer. *Ann Intern Med* 1998; 129: 1027-1030.
43. Tanigawara Y, Aoyama N, Kita T, et al. CYP2C19 genotype-related efficacy of omeprazole for the treatment of infection caused by *Helicobacter pylori*. *Clin Pharmacol Ther* 1999; 66: 528-534.
44. Kawabata H, Habu Y, Tomioka H, et al. Effect of different proton pump inhibitors, differences in CYP2C19 genotype and antibiotic resistance on the eradication rate of *Helicobacter pylori* infection by a 1-week regimen of proton pump inhibitor, amoxicillin and clarithromycin. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 259-264.
45. Desta Z. Clinical significance of the cytochrome P450 2C19 genetic polymorphism. *Clin Pharmacokinet* 2002; 41: 913-958.
46. Wang JH. Pharmacokinetics of sertraline in relation to genetic polymorphism of CYP2C19. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 70: 42-47.
47. Yu BN. Pharmacokinetics of citalopram in relation to genetic polymorphism of CYP2C19. *Drug Metab Dispos* 2003; 31: 1255-1259.
48. Daly AK, King BP. Pharmacogenetics of oral anticoagulants. *Pharmacogenetics* 2003; 13: 247-252
49. Stubbins MJ, Harries LW, Smith G, et al. Genetic analysis of the human cytochrome P450 CYP2C9 locus. *Pharmacogenetics* 1996; 6: 429-439.
50. Takahashi H, Kashima T, Nomoto S, et al. Comparisons between in-vitro and in-vivo metabolism of (S)-warfarin: Catalytic activities of cDNA expressed CYP2C9, its Leu359 variant and their mixture versus unbound clearance in patients with the corresponding CYP2C9 genotypes. *Pharmacogenetics* 1998; 8: 365-373.
51. Takahashi H, Echizen H. Pharmacogenetics of CYP2C9 and interindividual variability in anticoagulant response to warfarin. *Pharmacogenomics J* 2003; 3: 202-214.
52. Higashi MK. Association between CYP2C9 genetic variants and anticoagulation-related outcomes during warfarin therapy. *J Am Med Assoc* 2002; 287: 1690-1698.
53. Hallberg P. The CYP2C9 genotype predicts the blood

- pressure response to irbesartan: results from the Swedish Irbesartan left ventricular hypertrophy investigation vs Atenolol (SILVHIA) trial. *J Hypertens* 2002; 20: 2089-2093.
54. Lee CR. Cytochrome P450 2C9 polymorphisms: a comprehensive review of the in-vitro and human data. *Pharmacogenetics* 2002; 12: 251-263.
55. Ho PC. Influence of CYP2C9 genotypes on the formation of a hepatotoxic metabolite of valproic acid in human liver microsomes. *Pharmacogenomics J*, in press.
56. Nunoya K, Yokoi T, Kimura K, et al. A new deleted allele in the human cytochrome P450 2A6 (CYP2A6) gene found in individuals showing poor metabolic capacity to coumarin and (+)-cis-3, 5-dimethyl-2-(3-pyridyl)thiazolidin-4-one hydrochloride (SM-12502). *Pharmacogenetics* 1998; 8: 239-249.
57. Nunoya KI, Yokoi T, Kimura K, et al. A new CYP2A6 gene deletion responsible for the in vivo polymorphic metabolism of (+)-cis-3, 5-dimethyl-2-(3-pyridyl)thiazolidin-4-one hydrochloride in humans. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 289: 437-442.
58. Pianezza ML, Sellers EM, Tyndale RF. Nicotine metabolism defect reduces smoking. *Nature* 1998; 393: 750.
59. Sellers EM, Tyndale RF. Mimicking gene defects to treat drug dependence. *Ann NY Acad Sci* 2000; 909: 233-246.
60. Tsutsumi M, Takada A, Wang JS. Genetic polymorphisms of cytochrome P4502E1 related to the development of alcoholic liver disease. *Gastroenterology* 1994;107: 1430-5.
61. Shimada T, Yamazaki H, Mimura M, et al. Interindividual variation in human liver cytochrome P450 enzymes involved in oxidation of drugs, carcinogens and toxic chemicals: studies with liver microsomes of 30 Japanese and 30 Caucasians. *J Pharmacol Exp Ther* 1994; 270: 414-23.
62. Thummel KE, Wilkinson GR. In vitro and in vivo drug interactions involving CYP3A. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1998; 38: 389-430.
63. Bailey DG, Arnold MJ, Spence JB. Grapefruit juice-drug interactions. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 46:101-10.
64. Van Agtmael, Gupta B, van der Graaf CA, et al. The effect of grapefruit juice on the time-dependent decline of artemether plasma levels in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther* 1999; 66: 408-14.
65. Crovo PB, Trapnell CB, Ete E, et al. The effect of rifampicin and rifabutin on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of a combination oral contraceptive. *Clin Pharmacol Ther* 1999; 65: 428-38.
66. Badawi AF, Hirvonen A, Bell DA, et al. Role of aromatic amine acetyltransferases, NAT1 and NAT2, in carcinogen-DNA adduct formation 1995
67. Relling MV, Hancock ML, Rivera GK, et al. Mercaptopurine therapy intolerance and heterozygosity at the thiopurine S-methyltransferase gene locus. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 2001-2008.
68. Lu Z, Zhang R, Carpenter JT, et al. Decreased dihydropyrimidine dehydrogenase activity in a population of patients with breast cancer: Implication for 5-fluorouracil-based chemotherapy. *Clin Cancer Res* 1998; 4: 325-329.
69. Ando Y, Saka H, Asai G, et al. UGT1A1 genotypes and glucuronidation of SN-38, the active metabolite of irinotecan. *Ann Oncol* 1998; 9: 845-847.
70. Wasserman E, Myara A, Lokiec F, et al. Severe CPT-11 toxicity in patients with Gilbert's syndrome: Two case reports. *Ann Oncol* 1997; 8: 1049-1051.
71. Iyer L, Das S, Janisch L, et al. UGT1A1\*28 polymorphism as a determinant of irinotecan disposition and toxicity. *Pharmacogenom J* 2002; 2: 43-47.
72. Kadlubar FF. Biochemical individuality and its implications for drug and carcinogen metabolism: recent insights from acetyltransferase and cytochrome P4501A2 phenotyping and genotyping in humans. *Drug Met Rev* 1994; 26: 37-46.
73. Blum M, Grant DM, McBride W, et al. Human arylamine N-acetyltransferase acetyltransferase gene: isolation, chromosomal location, and functional expression. *DNA Cell Biol* 1990; 9: 193-203.
74. Risch A, Wallace DMA, Bathers S, et al. Slow N-acetylation genotype is a susceptibility factor in occupational and smoking related bladder cancer. *Hum Mol Genet* 1995; 4: 231-6.
75. Koizumi A, Nomiyama T, Tsukada M, et al. Evidence of N-acetyltransferase allele-associated metabolism of hydrazine in Japanese workers. *J Occup Environ Med* 1998; 40: 217-22.
76. Nomiyama T, Omae K, Tanaka S, et al. A cross-sectional observation of the health effects of hydrazine hydrate and differences of its metabolism by NAT2 polymorphism. *Int Arch Occup Environ Health* 1998; 71: S33-6.