



임상약물유전학 검사와 적용: 진단검사의학 임상검사 개정 지침(2024)

Clinical Pharmacogenetic Testing and Applications: Updated Laboratory Medicine Clinical Practice Guidelines (2024)

김영곤^{1*} · 임정훈^{2*} · 김솔잎³ · 최리화^{4,5} · 이지수⁶ · 박승만⁷ · 이우창³ · 송은영⁶ · 이수연¹ · 전사일³ · 대한진단검사의학회
임상약물유전검사 진료지침 실무위원회

Young-gon Kim, M.D.^{1*}, John Hoon Rim, M.D.^{2*}, Sollip Kim, M.D.³, Rihwa Choi, M.D.^{4,5}, Jee-Soo Lee, M.D.⁶, Seungman Park, M.D.⁷, Woochang Lee, M.D.³, Eun Young Song, M.D.⁶, Soo-Youn Lee, M.D.¹, Sail Chun, M.D.³, on behalf of the Pharmacogenetics Guidelines Task Force Team of the Korean Society of Laboratory Medicine

성균관대학교 삼성서울병원 진단검사의학과¹, 연세대학교 의과대학 세브란스병원 진단검사의학과², 울산대학교 의과대학 서울아산병원 진단검사의학과³, GC녹십자의료재단⁴, 성균관대학교 의과대학 진단검사의학교실⁵, 서울대학교병원 진단검사의학과⁶, 국립암센터 진단검사의학과⁷
Department of Laboratory Medicine and Genetics¹, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul; Department of Laboratory Medicine², Yonsei University College of Medicine, Seoul; Department of Laboratory Medicine³, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul; Department of Laboratory Medicine⁴, GC Labs, Yongin; Department of Laboratory Medicine and Genetics⁵, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul; Department of Laboratory Medicine⁶, Seoul National University Hospital, Seoul; Department of Laboratory Medicine⁷, National Cancer Center, Goyang, Korea

In the era of precision medicine, pharmacogenetics holds huge potential as it deals with the inter-individual variability in drug responses. Although pharmacogenetics has been focused for many years producing dozens of formal guidelines, its clinical adoption is still limited to several gene-drug combinations in most countries, including Korea. Given that the main causes of its delayed implementation are technical challenges in genotyping and knowledge gaps among healthcare providers, the role of clinical laboratories is critical for the timely implementation of pharmacogenetics. This present version of the guidelines is an update of the previous one and aims to provide necessary information for clinical laboratories planning to implement or expand their pharmacogenetic tests. Current knowledge regarding nomenclature, gene-drug relationships, genotyping technologies, clinical delivery methods, quality control, and reimbursements were curated and are described herein.

Key Words: Pharmacogenetics, Pharmacogenomic testing, Clinical laboratory, Guidelines

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

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

Department of Laboratory Medicine and Genetics, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, 81 Irwon-ro Gangnam-gu, Seoul 06351, Korea
Tel: +82-2-3410-1834, Fax: +82-2-3410-2719, E-mail: suddenbz@skku.edu

Co-corresponding author: Sail Chun, M.D., Ph.D.

<https://orcid.org/0000-0002-5792-973X>

Department of Laboratory Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 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.

Received: August 30, 2024

Revision received: October 17, 2024

Accepted: October 24, 2024

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

© 2025, 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.

지침의 범위, 목적 및 개정사항

1. 지침의 목적과 범위

본 지침은 2016년에 발표되었던 대한진단검사의학회 약물유전 검사 진료지침[1, 2]에 대한 개정 지침으로, 진료지침 초판 발표 이후 2024년 현재까지의 학계/의료계 변화를 반영하기 위해 대한진단검사의학회 내에 임상약물유전검사 진료지침 개정위원회를 구성하여 개발하였다. 특히 국내 임상검사실 의료환경 변화, 약물유전검사 기술의 획기적인 발전 및 신규 약물유전검사 근거 축적을 담은 개정 지침 발표를 통해 최신 약물유전학 지식을 국내 진료 현장에서 실제적으로 활용할 수 있도록 돕고자 한다.

국제적으로 다양한 컨소시엄 및 전문가 집단이 임상약물유전검사에 대한 권고안 및 지침을 제시하여 왔고[3], 최근에는 데이터베이스의 통합 및 공동 합의 권고안들의 발표로 객관적이고 통합적인 근거가 제시되고 있다. 하지만 국가별로 임상검사실 및 진료 환

경이 다르고 인종별로 특정 유전 변이의 발견 빈도가 상이하며, 의료기관별로 다양한 방식의 검사 해석 및 품질 평가가 수행되고 있어 임상적으로 권장되는 임상약물유전 검사의 수준이 상이하다. 따라서 기존 진료지침 발간 이후 최근까지 개발되고 축적된 적절한 근거 및 판단 기준을 바탕으로 효율적인 약물유전검사를 활용할 수 있는 국내 임상지침 개정안이 필요하다. 본 지침의 목적은 약물유전검사를 수행하고 있거나 신규로 도입하고자 하는 임상검사실에서 검사를 효과적으로 운영하고 임상 적용을 적절히 할 수 있도록 약물유전검사 관련 명명법 개정 사항, 임상적 유용성이 충분히 입증된 대상 검사항목과 관련 근거, 임상약물유전검사 적용 전략 등을 최신 지견에 기초하여 원칙과 권고 사항을 제시하는 것이다.

2. 지침의 개정 사항

본 지침은 기존 지침에서 변경되거나 추가된 내용을 포함하여 명명법의 변화 및 검사 대상 유전자 및 약물 조합의 최신 근거 제시, 차세대 염기서열 분석(next-generation sequencing, NGS)을 포함한 현재 활용 중인 유전검사법에 대한 설명 및 지침을 제시하였다. 추가적으로 기존 지침에서는 논의하지 않은 약물유전검사의 보다 효과적인 임상 적용을 위한 선제적 검사와 임상 의사결정 시스템으로의 통합 전략을 설명하였다. 또한 기존 지침에서 언급하였던 국내의 외부정도관리 프로그램에 대한 현황 및 표준물질에 대한 상세 설명을 추가하였다. 마지막으로 기존 지침에서도 서술한 국내 인증 프로그램의 최근 변화 및 최신 요양급여비용 현황을 반영하여 본 지침을 개정하였다.

약물유전검사 개요

1. 약물유전검사 관련 용어

약물유전검사는 일반적으로 Fig. 1에 도식화한 것과 같은 고유

한 해석 과정을 거치게 되며, 약물유전검사의 최종 결과는 표현형과 이에 따른 임상 권고사항의 형태로 제시된다. 일반적으로 대사효소의 활성도에 따른 표현형은 매우 빠른 대사자(ultra-rapid metabolizer, UM), 빠른 대사자(rapid metabolizer, RM), 일반 대사자(normal metabolizer, NM), 중간 대사자(intermediate metabolizer, IM), 느린 대사자(poor metabolizer, PM)의 5 단계로 구분하나, 일부 유전자에 대해서는 추정 중간 대사자(likely intermediate metabolizer), 추정 느린 대사자(likely poor metabolizer) 등의 단계가 추가되기도 한다[4]. *CYP2D6*나 *CYP2C9*의 경우 효소활성도를 점수화(activity score)하여 표현하기도 한다. 약물수송체의 경우 그 기능성으로 표현하며(normal, increased, decreased, poor function), *HLA*나 부작용 위험도와 관련된 변이의 경우는 존재 유무를 확인하여 양성 또는 음성으로 표현한다[5].

동일한 표현형에 대해서도 약물별로 효과는 다르게 나타날 수 있으며, 이에 따라 임상적 권고도 달라질 수 있음에 유의하여야 한다. 가령 *CYP2D6* 느린 대사자의 경우 tamoxifen이 활성형인 endoxifen으로 전환되는 과정이 저하되어 약효 저하가 나타나게 되지만[6], nortriptyline의 경우 *CYP2D6*에 의해 비활성형으로 전환되는 속도가 저하되어 부작용의 위험성이 증가하게 된다[7]. 이와 같이 유전자별, 약물별로 표현형에 대한 분류기준 및 표현형에 따른 임상 진료 권고사항이 다양하며, 수시로 개정될 수 있으므로 검사 결과보고서 작성 시 최신 지침을 반영해야 한다. 유전자별, 약물별 임상진료 권고사항에 대해서는 이번 개정 지침에서 다루지 않으므로, 임상검사실에서는 국제적으로 가장 널리 활용되는 지침인 임상약물유전 컨소시엄(Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium, CPIC) 지침(<https://cpicpgx.org/guidelines/>)을 우선적으로 활용하고[4, 6-16], CPIC에서 다루지 않는 유전자, 약물에 대해서는 네덜란드 약물유전학 실무단(Dutch Pharmacogenetics Working Group, DPWG) 지침(<https://www.phar>



Fig. 1. General process of pharmacogenetic test interpretation.

mgkb.org/page/dpwwMapping)을 참조할 것을 권장한다.

2. 약물유전검사의 분류

1) 검사 시점 및 전략에 따른 분류

약물유전검사는 향후 약물치료가 필요할 경우를 대비해 미리 유전형 정보를 확보하기 위한 목적으로 검사를 시행하는 선제적 검사(preemptive testing)와, 특정 약물에 대한 치료 시 해당 유전자에 대해 시행하는 반응성 검사(reactive testing)로 분류된다. 특히 다양한 유전자들을 동시에 분석할 수 있는 검사기법들의 발전에 따라 주요 약물유전자에 대한 패널 기반 선제적 검사의 잠재적 가치가 점점 더 주목받고 있으며, 해당 내용에 대해서는 본 지침의 임상 적용 부분에서 보다 상세히 언급될 것이다.

2) 생식세포 변이 검사와 체세포 변이 검사

약물유전검사는 개인이 선천적으로 타고난 유전적 기질에 대한 검사이므로 생식세포변이(germline variant)를 검출하는 검사에 해당한다. 이에 상반되는 개념으로 체세포변이(somatic variant)를 검출하는 검사가 있으며, 임상에서 체세포변이 검사는 대부분 암 조직을 활용하여 시행된다. 지난 2016년 지침에서는 암 조직의 체세포변이를 검사하여 표적치료제에 대한 반응 여부를 예측하는 검사를 약물유전검사의 범주에 포함하여 소개했으나, 현재 이러한 목적의 체세포변이 유전자 검사는 하나의 독립적인 분야로 발전하여 별도의 데이터베이스, 진료지침 등을 구축하고 있는 바, 이번 개정 지침의 범위에는 포함하지 않았다.

임상 약물유전검사 대상 유전자 및 약물 조합

현재까지의 축적된 근거를 지속적이고 체계적으로 평가하여 담고 있는 PharmGKB와 CPIC 제공 자료는 약물유전학 분야의 데이터베이스로 널리 이용되고 있다. 이들은 국제적인 지침, 체계적인 최신 문헌 고찰 및 전문가의 검열을 통해 객관적인 유전자-약물 조합을 웹 기반으로 제시하며, 각 조합별로 지속적으로 근거 수준을 결정 및 선별정리(curation)하고 있다. 따라서, 이번 개정 지침에서는 2024년 8월 기준으로 두 데이터베이스 모두에서 공통적으로 충분한 임상적 근거를 확보하였다고 판단한 유전자 및 약물 조합을 Table 1에 정리하여 제시하였다. 이는 CPIC의 A (final/provisional), B (final) 등급이면서 PharmGKB Level 1A, 1B 수준에 해당하는 것으로, 임상적 근거가 충분하여 약물유전검사를 통한 약물의 용량 조절(dosage), 효과(efficacy), 대사/약동학적 변화(metabolism/PK), 독성(toxicity) 평가 및 예측에 도움을 받을 수 있는 조합이다. 임상검사실에서는 Table 1을 바탕으로 유전자-약물 조합별 임상적 유용성에 대한 근거 수준을 확인할 수 있으며, 활용 목적에 대한

정보를 파악함으로써 의료기관의 수요에 맞는 약물유전검사의 도입을 고려할 수 있다. 현재까지 근거가 다소 불충분하다고 평가한 유전자-약물 조합은 Supplementary Table 1에 정리하였다. 이들은 향후 임상 연구 및 기능성 연구를 통해 근거가 축적되면 임상 검사로 도입될 수 있다.

CPIC 및 PharmGKB 데이터베이스 외에 참고할 수 있는 자료로는 미국 식약청(U.S. Food and Drug Administration, FDA)에서 제시하는 약물 라벨에 포함된 약물유전정보(FDA label) 및 DPWG를 비롯한 국가별 또는 질환별 전문가 집단에서 발표하는 권고 지침들이 있다. 단, 국제적인 지침 및 관련 연구 결과에서 제시하는 용어 및 근거 수준이 상이할 수 있고, 지속적으로 새로운 정보나 권고 지침들이 나오고 있으므로, 임상검사로 도입하고자 하는 경우 대상 유전자-약물 조합에 대한 다양한 자료 및 최신 정보들을 검사실 책임자가 종합적으로 검토해야 한다.

약물유전자의 분석기법

약물유전자의 분석기법은 미리 정해진 주요 변이를 검사하는 표적 유전형 검사(targeted genotyping) 방법과 영역에 포함된 변이를 모두 검출할 수 있는 염기서열분석법(sequencing)으로 구분할 수 있으며, 각각의 특징 및 장단점은 Table 2와 같다.

1. 표적 유전형 검사(Targeted genotyping)

1) 실시간중합효소연쇄반응(Real-time PCR)

정해진 표적 변이에 대한 탐색자(probe)/시발체(primer)를 활용하여 대립유전자-특이 실시간중합효소연쇄반응(allele-specific real-time PCR)을 시행하는 방법으로, TaqMan 탐색자를 활용한 검사를 가장 많이 사용한다. 필요에 따라 주요 변이를 포함하는 패널을 검사실에서 직접 구성할 수 있으며, 상용화 시약과 전용 장비를 사용할 수도 있다. 실시간중합효소연쇄반응은 신속하고 해석이 간편하나, 표적에 포함되지 않은 변이를 검출할 수 없는 단점이 있다. 표준시료로 만든 표준곡선을 기준으로 역치 주기(threshold cycle, Ct)에 의한 정량이 가능하며, 복제 수 변이(copy number variant, CNV)를 검출하고자 하는 영역에 탐색자를 추가하면 CNV 검출도 가능하다.

2) 마이크로어레이(Microarray)

표적 영역에 상보적인 DNA 탐색자를 고밀도로 배열시킨 칩을 활용하여 유전형을 검사하는 방법이다. 형광 표지된 환자의 핵산을 칩에 교잡반응 후 이를 감지하여 신호 강도를 분석하며, 일반적으로 전용장비와 소프트웨어를 활용한다. 최대 100만개에 이르는 변이를 한 번에 확인할 수 있으나, 탐색자에 포함된 변이만 확인할

Table 1. Pharmacogenetic target gene–drug pairs with concordantly strong levels of evidence according to the CPIC and PharmGKB database (Last accessed on Aug 1, 2024)

Gene	Drug	Category	CPIC level (status)	PharmGKB LOE*	FDA label	Publications (PMID)
<i>ABCG2</i>	Rosuvastatin	Metabolism/PK, Toxicity	A (Final)	1A		35152405
<i>CACNA1S</i>	Desflurane, Enflurane, Isoflurane, Sevoflurane, Succinylcholine	Toxicity	A (Final)	1A	Actionable PGx	30499100
	Halothane, Methoxyflurane	Toxicity	A (Final)	1A		30499100
<i>CFTR</i>	Ivacaftor	Efficacy	A (Final)	1A	Testing required	24598717
<i>CYP2B6</i>	Efavirenz	Metabolism/PK, Toxicity	A (Final)	1A	Actionable PGx	31006110
	Sertraline	Metabolism/PK	B (Final)	1A		37032427
<i>CYP2C19</i>	Amitriptyline	Metabolism/PK	A (Final)	1A		23486447;27997040
	Citalopram, Escitalopram	Metabolism/PK, Toxicity	A (Final)	1A	Actionable PGx	25974703;37032427
	Clomipramine, Imipramine, Trimipramine	Metabolism/PK	B (Final)	1A		23486447;27997040
	Clopidogrel	Efficacy, Metabolism/PK, Toxicity	A (Final)	1A	Actionable PGx	21716271;23698643;35034351
	Dexlansoprazole	Metabolism/PK	B (Final)	1A	Actionable PGx	32770672
	Doxepin	Metabolism/PK	B (Final)	1A	Actionable PGx	23486447;27997040
	Lansoprazole	Efficacy, Metabolism/PK	A (Final)	1A		32770672
	Lornoxicam	Metabolism/PK	A (Final)	1A		32189324
	Omeprazole, Pantoprazole	Efficacy, Metabolism/PK	A (Final)	1A	Actionable PGx	32770672
	Sertraline	Metabolism/PK	A (Final)	1A		25974703;37032427
<i>CYP2C9</i>	Voriconazole	Metabolism/PK	A (Final)	1A	Actionable PGx	27981572
	Celecoxib, Flurbiprofen, Meloxicam, Piroxicam	Metabolism/PK	A (Final)	1A	Actionable PGx	32189324
	Fluvastatin	Metabolism/PK, Toxicity	A (Final)	1A		35152405
	Ibuprofen, Lornoxicam, Tenoxicam	Metabolism/PK	A (Final)	1A		32189324
	Phenytoin	Metabolism/PK, Toxicity	A (Final)	1A	Actionable PGx	25099164;32779747
	Siponimod	Metabolism/PK	A (Provisional)	1A	Testing required	29273968
<i>CYP2D6</i>	Warfarin	Dosage, Toxicity	A (Final)	1A	Actionable PGx	21900891;28198005
	Amitriptyline, Nortriptyline	Metabolism/PK, Toxicity	A (Final)	1A	Actionable PGx	23486447;27997040
	Atomoxetine	Metabolism/PK, Toxicity	A (Final)	1A	Actionable PGx	30801677
	Clomipramine, Desipramine, Doxepin, Fluvoxamine, Imipramine, Trimipramine	Dosage, Metabolism/PK, Toxicity	B (Final)	1A	Actionable PGx	23486447;27997040
	Codeine	Efficacy, Metabolism/PK, Toxicity	A (Final)	1A	Actionable PGx	22205192;24458010;33387367
	Hydrocodone	Efficacy, Metabolism/PK	B (Final)	1A		33387367
	Ondansetron	Efficacy	A (Final)	1A	Informative PGx	28002639
	Paroxetine	Metabolism/PK	A (Final)	1A		25974703;37032427
	Tamoxifen	Efficacy, Metabolism/PK	A (Final)	1A	Actionable PGx	29385237
	Tramadol	Efficacy, Metabolism/PK, Toxicity	A (Final)	1A	Actionable PGx	33387367
	Tropisetron	Efficacy, Metabolism/PK	A (Final)	1A		28002639
	Venlafaxine	Metabolism/PK, Toxicity	B (Final)	1A	Actionable PGx	37032427
	Vortioxetine	Metabolism/PK	A (Final)	1A	Actionable PGx	37032427
<i>CYP3A5</i>	Tacrolimus	Dosage, Metabolism/PK	A (Final)	1A		25801146
<i>CYP4F2</i>	Warfarin	Dosage	A (Final)	1A		21900891;28198005
<i>DPYD</i>	Capecitabine	Toxicity	A (Final)	1A	Testing recommended	23988873;29152729
	Fluorouracil	Toxicity, Other	A (Final)	1A	Actionable PGx	23988873;29152729
<i>G6PD</i>	Rasburicase	Toxicity	A (Final)	1A	Testing required	24787449;36049896
<i>HLA-A</i>	Carbamazepine (*31:01)	Toxicity	A (Final)	1A	Actionable PGx	23695185;29392710

(Continued to the next page)

Table 1. Continued

Gene	Drug	Category	CPIC level (status)	PharmGKB LOE*	FDA label	Publications (PMID)
HLA-B	Abacavir (*57:01)	Toxicity	A (Final)	1A	Testing required	24561393;22378157
	Allopurinol (*58:01)	Toxicity	A (Final)	1A	Testing recommended	23232549;26094938
	Carbamazepine (*15:02, *15:11), Oxcarbazepine (*15:02)	Toxicity	A (Final)	1A	Testing recommended	23695185;29392710
	Phenytoin (*15:02)	Toxicity	A (Final)	1A	Actionable PGx	25099164;32779747
IFNL3	Peginterferon alfa-2a	Efficacy	A (Final)	1B		24096968
	Peginterferon alfa-2b	Efficacy	A (Final)	1B	Actionable PGx	24096968
IFNL4	Peginterferon alfa-2a, Peginterferon alfa-2b	Efficacy	A (Final)	1B		23291588;24205831;24748394
MT-RNR1	Amikacin, Gentamicin, Streptomycin, Tobramycin	Toxicity	A (Final)	1A	Actionable PGx	34032273
	Dibekacin, Kanamycin, Netilmicin, Ribostamycin	Toxicity	A (Final)	1A		34032273
NAT2	Isoniazid	Toxicity	C [†] (Provisional)	1B		18330759;18421452;20392357
NUDT15	Azathioprine, Mercaptopurine	Dosage, Toxicity	A (Final)	1A	Testing recommended	21270794;23422873;30447069
RYR1	Desflurane, Enflurane, Isoflurane, Sevoflurane, Succinylcholine	Toxicity	A (Final)	1A	Actionable PGx	30499100
	Halothane, Methoxyflurane	Toxicity	A (Final)	1A		30499100
SLCO1B1	Atorvastatin, Fluvastatin, Lovastatin, Pitavastatin, Pravastatin	Metabolism/PK, Toxicity	A (Final)	1A		35152405
	Rosuvastatin	Metabolism/PK, Toxicity	A (Final)	1A	Actionable PGx	35152405
	Simvastatin	Metabolism/PK, Toxicity	A (Final)	1A		22617227;24918167;35152405
TPMT	Azathioprine, Mercaptopurine, Thioguanine	Dosage, Metabolism/PK, Toxicity	A (Final)	1A	Testing recommended	21270794;23422873;30447069
UGT1A1	Atazanavir	Toxicity	A (Final)	1A		26417955
	Irinotecan	Dosage, Toxicity	A (Provisional)	1A/1B	Testing recommended	28502040;36443464
VKORC1	Warfarin	Dosage, Toxicity	A (Final)	1A	Actionable PGx	21900891;28198005

*PharmGKB provided the "drug label PGx level" on the basis of the FDA drug labels, whose criteria and detailed explanations are described in a previous publication [39].

[†]The validity of the NAT2-isoniazid pair as a PGx target was confirmed by the authors despite current Level C provisional annotation by the CPIC.

Abbreviations: CPIC, Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium; LOE, Level of evidence; PGx, Pharmacogenomics; PK, Pharmacokinetics.

Table 2. Methods for pharmacogenetic testing

Methods	Target variants	Short variants	Copy number variant	Available platforms
Real-time PCR	Predefined variants	Accurate	Limited	TaqMan
MicroArray	Predefined variants	Accurate	Limited	PharmacoScan
Single-base extension	Predefined variants	Accurate	Not available	Agena (detection by mass spectrometry) SPMed (detection by capillary electrophoresis)
Sanger sequencing	All variants in the target range	Accurate	Not available	Laboratory-developed tests
Next-generation sequencing	All variants in the target range	Accurate	Limited	MiSeq, NextSeq, NovaSeq Ion Torrent S5, Genexus
Long-read sequencing	All variants in the target range	Less accurate	Available	PacBio Nanopore

수 있다는 한계점이 있다. 약물유전검사를 위한 칩들도 상용화되어 있다. CNV를 검출하고자 하는 영역에 탐색자를 추가하고, 해당 영역의 신호 강도를 활용하여 CNV를 분석할 수 있다.

3) 단일염기확장법(single-base extension)

검사하고자 하는 염기서열 바로 앞까지 시발체를 제작하여 결합시키고, 형광 또는 질량으로 표지된 염기를 다음 서열에 결합시

킴으로써 해당 위치의 염기서열을 확인하는 검사법이다. 정해진 타겟 변이에 대해서만 검사가 가능하며, CNV 분석은 불가능하다. 해외에서는 질량 표지된 염기를 질량 분석기로 확인하는 Agena사의 MassARRAY검사가 활용되고 있으며, 국내에서는 형광 표지된 염기를 모세관 전기영동으로 분석하는 에스피메드사의 SPMED Genotyping Kit검사가 활용되고 있다. 후자의 검사법은 SNaPshot으로도 알려져 있으며, 모세관 전기영동을 시행할 수 있

는 염기서열 분석장비 및 분석 소프트웨어를 필요로 한다.

2. 염기서열분석(Sequencing)

1) Sanger 염기서열 분석(Sanger sequencing)

가장 기본적인 염기서열 분석법으로, 일반적으로 500 bp 정도의 영역을 하나의 단위로 증폭하여 염기서열을 확인한다. 여러 영역을 검사하고자 할 경우 검사 및 해석 과정이 길어지는 단점이 있어, 주로 엑손의 개수가 많지 않은 유전자의 검사 또는 주요 변이를 포함하는 엑손만 확인하는 검사에 활용된다. 검사 대상에 포함된 영역 안에서는 모든 변이의 검출이 가능하나, CNV 분석은 불가능하다. 기존에 Sanger 염기서열 분석을 시행하고 있는 검사실의 경우 별도의 추가 장비나 시설, 소프트웨어 없이 시발체만 제작하면 새로운 유전자 검사를 시행할 수 있다.

2) 차세대 염기서열 분석(Next-generation sequencing, NGS)

한 번에 여러 유전자 영역을 검사할 수 있는 차세대 염기서열 분석법의 활용이 약물유전 분야에서도 증가하고 있다. 여러 유전자를 동시에 검사할 수 있는 장점으로 인해 선제적 검사 목적의 유전자 패널 검사 형태로 상용화되고 있으며, 미국의 PGRNseq [17] 등이 대표적이나, 유전자 및 대상 변이를 임상검사실에서 자유롭게 구성하여 검사를 시행할 수도 있다. 전장 유전체 분석(whole-genome sequencing)과 엑솜 분석(whole-exome sequencing)은 아직까지는 연구 목적으로만 활용되고 있다. 임상적 의의가 확립된 약물유전 분야 유전자의 수가 제한적임을 고려할 때, 임상검사 목적으로는 표적 패널 차세대 염기서열 분석(targeted panel NGS)이 가장 적절하다. NGS는 유전자에 존재하는 대부분의 변이를 검출할 수 있으므로, 이를 조합하여 *1/*1, *1/*2와 같은 이배체형(diplo-type)을 도출하는 과정은 다양한 경우의 수로 인해 매우 복잡한 과정이 될 수 있다. 최근 이배체형뿐 아니라 표현형 도출, 임상 권고사항 도출까지 자동화할 수 있는 다양한 소프트웨어가 발표되고 있어 이들을 활용할 수 있으며[18-21], 검사실에서 자체적으로 자동화 파이프라인을 구축하는 것도 가능하다. 대부분의 표준 데이터베이스 및 응용 소프트웨어들이 GRCh38 (hg38) 표준 염기서열을 기준으로 하고 있으므로, 약물유전검사를 위한 생물정보학 파이프라인 구축에도 이를 활용하는 것이 강력하게 권장된다. 커버리지 깊이(depth of coverage)를 정규화하여 대조군과 비교하는 방식을 통해 CNV 분석이 가능하며, 이 또한 상기 언급된 소프트웨어들의 도움을 받을 수 있다[19, 20].

3) 긴염기서열분석(Long-read sequencing)

한 번에 수십 kb 길이의 리드를 읽을 수 있는 긴염기서열분석이 개발되고 그 정확도가 점차 개선되어 주목받고 있다. 긴염기서열

분석은 구조 변이(structural variant)와 CNV를 정확하게 검출하는 것에 강점을 갖기 때문에 *CYP2D6*과 같이 CNV가 흔한 유전자의 정확한 유전형 검출에 기여할 것으로 기대된다. 또한 여러 변이가 검출되는 경우, 이들이 동일한 상동염색체에 위치하는지(phasing) 알기 쉬우므로, 일배체형 결정(haplotyping)이 중요한 약물유전 검사에서 큰 이점을 갖는다. 단, 단일염기변이(single nucleotide variant, SNV)나 짧은 삽입/결실(short indel) 변이의 검출 정확도는 일반적인 차세대 염기서열 분석법에 비해 다소 떨어진다. 나노포어(Nanopore)와 팩바이오(PacBio) 두 가지 플랫폼을 활용할 수 있는 검사가 상용화되어 있으며(Twist Alliance Long-Read PGx Panel 등), 그 외에도 두 가지 플랫폼을 *CYP2D6* 유전형 검출에 적용한 연구결과들이 발표되고 있다[22, 23].

3. 복제 수 변이 검출을 위한 검사법(methods for CNV detection)

CYP2D6 유전자의 경우 CNV가 매우 흔하게 발견되며, 한국인의 57%는 CNV가 하나 이상 포함된 *CYP2D6* 유전형을 갖는 것으로 보고되었다[24]. 상기 언급된 검사법들 중 실시간중합효소연쇄 반응, 마이크로어레이, 차세대 염기서열 분석, 긴염기서열분석을 사용할 경우 CNV검출을 시도할 수 있다. 단, *CYP2D6* 검사법을 개발할 때에는 *CYP2D7*, *CYP2D8*과 같은 가성 유전자(pseudogene)로 인한 맵핑 오류 가능성과 *CYP2D6-2D7* 등과 같은 하이브리드(hybrid) 유전형 해석에 매우 세심한 고려가 필요하다. 따라서 한국인에서 흔히 발견되는 유전형에 대해 검출 정확도가 충분히 검증된 *CYP2D6* 유전형 검사법을 사용해야 하며, 위양성 또는 위음성의 가능성이 배제되지 않는 경우 다중연결의존탐침증폭(multiplex ligation-dependent probe amplification, MLPA)과 장거리 중합효소 연쇄반응(long-range PCR) 등을 추가로 검사할 수 있다[24, 25]. 가성 유전자 분포를 포함한 *CYP2D6* 유전자의 구조 및 하이브리드 유전형을 이해하기 위해서는 Pharmacogene Variation Consortium (PharmVar, <https://www.pharmvar.org/>)에서 최근 발표한 *CYP2D6* 구조 변이에 대한 지침의 활용을 권장한다[25].

약물유전검사의 효과적인 임상 적용 전략

임상약물유전검사의 적응증 및 시행 시기는 기존 지침에서 상세히 설명된 바 있으므로[2], 이번 개정 지침에서는 선제적 검사의 의의와 적용 전략을 중심으로 다룬다. 임상검사실에서는 선제적 검사 및 임상 의사결정 시스템(clinical decision supporting system, CDSS)을 정확히 이해하고 장단점을 파악함으로써 기관별 상황에 맞는 효과적인 임상 적용 전략을 세울 수 있다.

1. 선제적 검사(Preemptive testing)

선제적 약물유전검사는 약물 치료 시작 전에 미리 치료 반응 및 부작용을 예측하여 안전하고 효과적인 투약이 가능하도록, 미래의 약물치료를 대비해 사전에 실시하는 전향적 검사이다. 일반적으로 약물 투여 전에 결과를 확인하는 경우를 지칭하나, 질병의 유무 및 약물 투여의 가능성과 무관하게 건강한 상태에서 검사를 진행하는 경우도 포함한다. 잘못된 약물 투여로 인한 부작용 발생 위험도와 그에 따른 비용을 고려하였을 때, NGS 기반 다중 약물유전자 검사를 통한 선제적 약물유전검사가 비용효과적임이 확인되어[26, 27] 전략적 접근법으로 제시되고 있다. 또한 선제적 약물유전검사는 1회 검사를 통해 일생 동안 활용 가능한 유전정보를 얻을 수 있는 장점이 있다. 따라서 선제적 약물유전검사를 통해서 현재 국내 급여 체계에서 제한적으로 활용되고 있는 약물유전검사의 적응증을 확장해야 할 필요성을 시사한다.

일반인구집단에서도 임상적으로 유의하거나 약물 치료에 적용 가능한 변이(actionable variant)들이 고빈도로 발견된다[28]. 또한 고령화 및 기대수명 연장으로 인해 개인이 약물유전검사 대상 약제를 투약할 확률이 높아지고 있으며, 국내 연관 약제 처방 빈도가 증가하고 있는 추세이므로[29] 선제적 약물유전검사 전략이 유용할 것으로 기대된다. 선제적 약물유전검사의 경우 다중 타겟 유전자 분석이 비용-효과적이며, 심각한 약물 부작용 예방에 도움을 줄 것으로 예상된다.

선제적 검사 관련 고려사항으로는 대상 유전자 및 분석법 선정, 결과 해석 및 보고 방식, 법률 및 윤리적 이슈, 관련 의료진에 대한 교육, 수가 및 요양급여비용 적용 문제 등이 있다[30]. 유럽 내 다국가에서 선제적 약물유전검사의 임상적 유용성을 무작위 배정 임상시험으로 평가한 최근 연구에서는 12개 약물유전자 패널 검사를 활용한 유전형 기반 치료 전략이 약물부작용 발생 빈도를 약 6.7-7.1% 정도 감소시켰다고 보고하였다[31, 32]. 한편, 항응고제 치료와 연관된 약물유전검사의 선제적 접근 전략은 주요 심혈관계 부작용 발생률을 감소시키지 못한 연구도 있어[33], 적용 대상 및 검사전략 등에 대한 신중한 검토가 필요하다.

2. 임상 의사결정 시스템(CDSS)으로의 통합

약물유전검사 결과를 바탕으로 한 약물용량 조정 및 대체약물 선택이 효과적으로 이루어지기 위해서는 유전자 검사 결과로부터 실제적인 약물 조정 과정까지의 임상 의사결정 시스템의 복잡성을 극복할 수 있도록 현실적인 방안이 마련되어야 한다. 이를 위한 약물유전검사 결과에 대한 임상 의사결정 시스템으로의 통합 및 적용을 위한 생물정보학 기법(bioinformatics tool)에는 PharmGKB 및 PGRN에서 개발한 PharmCAT [21] 외에도 FARMAPRICE, GeneSight, RIGHT, PREDICT, PG4KDS 등이 있다[34, 35].

CDSS의 제시 내용은 플랫폼별로 상이하지만 경고 메시지(alert), 대체 약물 또는 조정 용량 권고사항, 근거 수준 등을 공통적으로 제시한다. CDSS의 적용은 약물유전검사의 활성화 및 임상적 유용성 증대를 위해 효과적인 전략이며, 핵심정보 전달 체계 구축, 적절한 범위의 정보 제공 한계 설정, 최신의 데이터베이스 적용을 위한 지속적인 CDSS 점검 및 개정이 선제되어야 한다.

정도관리 및 인증

1. 정도관리

1) 내부정도관리

약물유전검사를 위한 검사실 자체의 품질관리 프로그램이 마련되어 있어야 한다. 이는 일반적인 분자유전검사에 필요한 환자 확인, 검체 채취, 분석에 관한 내용을 포함해야 하며, 데이터베이스 기반 해석에 중점을 두는 약물유전검사의 특징을 고려하여 주기적 데이터베이스 업데이트에 관련된 사항을 포함해야 한다. 데이터베이스는 PharmGKB 또는 CPIC 누리집에서 유전자별 Allele definition table, Allele functionality reference, Diplotype-phenotype table, Frequency table을 주기적으로 내려받기 하여 그대로 사용하거나, 검사실별로 필요한 형태로 가공하여 사용할 수 있다. 약물유전검사 개요에서 언급된 CPIC, DPWG 지침의 갱신 여부도 주기적으로 확인하는 것이 바람직하다. 업데이트는 최소 6개월에 한 번 시행하는 것이 권장된다. 검사결과는 통계로 관리되어야 하며 검출되는 유전형의 분포가 인구집단에서 알려진 분포에서 벗어나는 경우 해석 과정의 오류를 의심해 보아야 한다. 한국인의 유전형 분포를 확인하기 위해서는 상기 언급된 Frequency table에서 East Asian 값을 참조할 수 있으며, 다른 신뢰도 높은 문헌에서 제시하는 값을 사용할 수도 있다.

약물유전검사의 정도관리, 신규검사 도입 시 검증 등의 과정에서 유전형이 알려진 표준물질을 활용할 수 있으며, CORIELL INSTITUTE의 Get-RM 누리집(<https://www.coriell.org/1/NIGMS/Additional-Resources/Pharmacogenetics>)에서 구매할 수 있다. 변이의 조합으로 결정되는 약물유전자 유전형의 정의는 PharmGKB, CPIC 등의 데이터베이스에 빈번하게 업데이트되고, 같은 물질이라도 검사법에 따라 다른 결과가 도출될 수 있으므로, 상기 누리집에 논문 형태로 제시되어 있는 정답을 확인한 이후 검증에 활용될 수 있다. 단, 이들 논문 또한 오래되어 최신 데이터베이스를 반영하지 않는 경우가 있으므로, 필요시 해당 물질을 활용한 최신 논문을 검색하여 참조할 수 있다.

2) 외부정도관리

검사실에서 운영하는 모든 검사 항목에 대해 외부정도관리 프

로그래에 참여해야 하며, 참여하지 않는 항목에 대해서는 대체 프로그램이 마련되어 있어야 한다. 국내에서는 대한진단검사정도관리협회에서 약물유전 진단유전검사 프로그램을 운영하고 있으며, 2024년 기준 *CYP2C19*, *CYP2C9*, *VKORC1*, *CYP2D6*, *TPMT*, *NUDT15* 유전자가 포함되어 있다. 한국유전자검사평가원의 외부정도관리 프로그램에는 평가범주1에 Pharmacogenomics 항목이 있다. 단, Pharmacogenomics 평가에 *CYP2C19* 유전자만 포함되어 있고(2024년 기준), 대한진단검사정도관리협회에서 시행하는 인증을 받는 경우 한국유전자검사평가원의 외부정도관리는 면제된다.

국의 외부정도관리 프로그램은 College of American Pathologists (CAP), European Molecular Genetics Quality Network (EMQN) 등이 있다. CAP에서는 아래와 같은 세 가지 프로그램을 운영하고 있으므로, 필요한 기관에서는 신청하여 참여할 수 있다.

- PGX (*CYP2C19*, *CYP2C9*, *CYP2B6*, *CYP2D6*, *CYP3A4*, *CYP3A5*, *CYP4F2*, *SLCO1B1*, *VKORC1*)
- PGX1 (*IL28B*, *COMT*, *G6PD*, *OPRM1*)
- PGX3 (*DPYD*, *NUDT15*, *TPMT*, *UGT1A1*)

EMQN의 Pharmacogenetics 프로그램은 *DPYD*와 *UGT1A1* 두 개의 유전자를 대상으로 한다.

2. 인증

1) 한국유전자검사평가원 숙련도 평가

국내에서 유전자검사를 시행하는 유전자검사기관은 생명윤리 및 안전에 관한 법률(이하 생명윤리법)에 근거하여 매년 한국유전자검사평가원에서 시행하는 숙련도평가를 받아야 한다. 단, 의료기관에서 질병의 진단 및 치료를 목표로 시행하며 진단검사의학재단, 대한진단검사정도관리협회, 대한병리학회에서 시행하는 인증을 받는 유전자검사의 경우 한국유전자검사평가원의 외부정도관리 평가 및 현장평가는 면제될 수 있으며, 이 경우에도 서면을 통한 현황조사는 제출해야 한다. 의료기관이 아닌 유전자검사기관이 직접 실시하는 유전자검사의 경우 상기 면제 조건에 해당하지 않는다.

2) 진단검사의학재단 우수검사실 신임인증평가

인체유래 검체를 이용하여 진단검사의학 검사를 시행하고 이를 환자의 임상 진료에 활용하는 검사실을 운영하는 의료기관으로, 진단검사의학과 전문의가 상근하는 검사실이 평가의 대상이 된다. 진단검사의학 전문의로 구성된 심사팀이 기관을 직접 현장 방문하여 심사하는 동료평가 형식으로 진행되며, 내/외부정도관리, 검사수행전후 평가, 기구 및 장비, 인력, 시설, 환경 등에 대한 종합적인 평가가 이루어진다. 약물유전검사를 시행하는 검사실은 14개 분야 중 검사실 운영 및 분자진단검사 분야에 대한 인증이 필요하다.

보훈

국내에서는 약물유전검사만을 독립적으로 다룬 규정은 존재하지 않으나, 임상적으로 약물유전검사를 이용하기 위해서는 의료법, 의료기사 등에 관한 법률, 생명윤리 및 안전에 관한 법률, 체외진단의료기기법, 국민건강보험법 등의 관련 규정을 포괄적으로 적용할 수 있다. 최근에는 기술의 발전으로 약물유전검사에서의 차세대 염기서열 분석법을 이용한 다중 검사의 임상적 활용성에 대한 기대가 대두되고 있으며, 생명윤리 및 안전에 관한 법률에 따라 신의료기술평가 전의 신의료기술은 비급여대상 행위로 이용될 수 있다[36-38]. 건강보험요양급여 체계에서는 약물유전검사만을 위한 독립적인 분류 체계가 있는 것은 아니며, 2016년 지침 제정시에는 ‘노-597 유전자형 검사’에 약물유전검사에 포함되는 유전자들에 대해 개별 유전자와 분석법의 조합이 각각의 EDI 코드로 개별 지정되어 있었으나[2], 2017년 2월 1일 유전자 검사의 분류 체계 개편이 시행됨에 따라 하나의 EDI 코드에 유사 분석법으로 시행되는 유전자가 다수 포함되도록 변경되었다(Table 3). 2024년 8월 1일 기준으로 약물유전검사는 “사람유전자 분자유전검사” 분류에 ‘나-580 유전성 유전자 검사’와 ‘나-583 비유전성 유전자 검사’, ‘면역검사’ 분류에 ‘조직적합성’ 행위의 그룹으로 ‘누-841 조직형검사’에 각 개별 유전자명으로 제시되어 있다(Table 3, 단 본 개정지침의 목적에 제시한 바에 따라 체세포변이 유전자 검사인 ‘나-583 비유전성 유전자 검사’는 표에서 다루지 않았다). 또한 별도의 고시 사항으로 요양 급여 인정기준을 관리하고 있으며, 2024년 7월 1일 보건복지부 고시 제2024-128호 ‘나-580 유전성 유전자검사 일반원칙’으로 제시된 내용에 따라 유전자 검사결과가 치료방법의 결정에 필요한 경우, 또는 특정 약물의 심각한 부작용을 의미 있게 예측할 수 있는 경우 급여 인정된다는 일반적인 기준을 따른다. 이외 일부 유전자(*MTHFR*, *TPMT*, HLA-B*5801)의 경우 일반원칙에 우선되는 세부인정사항을 따르는데, *MTHFR*의 경우 Methotrexate 투약 과정에서 독성을 예측하기 위한 목적으로 실시한 경우에는 요양급여가 인정되지 않고(보건복지부 고시 제2020-19호), *TPMT*의 경우 Thiopurine 투약 중 부작용이 발생이 의심되어 시행하는 경우 요양급여가 인정되나, Thiopurine 투약 계획 단계에서 시행하는 검사는 본인부담률 80%의 선별급여가 적용된다(보건복지부 고시 제2020-135호). HLA-B*5801은 알로푸리놀 약제 투여가 필요한 환자에서 만성 신질환 환자로 통풍 진단 후, 고노산혈증의 치료가 필요한 경우(uric acid 검사상 9 mg/dL 이상) 누841다 조직형검사-단일형-핵산증폭-(03)HLA-B5801 또는 누841라 조직형검사-단일형-염기서열분석-(03)HLA-B5801을 인정하나, 이에 해당되지 않는 경우라도 누841다 조직형검사-단일형-핵산증폭-(03)HLA-B5801을 인정하고 알로푸리놀 최초 투여 전 1회 요양급여가 인정된다(보건복

Table 3. List of pharmacogenetic tests in the medical insurance reimbursement list in Korea

Classification	EDI code	Test name	Gene name	Change from 2016 guidelines to 2024 updated guidelines
누841 조직형검사-단일형 HLA Typing	D8413	다. 조직형검사-단일형-핵산증폭	(03) HLA-B5801	Newly added
	D8414	라. 조직형검사-단일형-염기서열분석	(03) HLA-B5801	Newly added
나580 유전성 유전자검사	C5801	나. 종합효소연쇄반응-확장 (1) 종합효소연쇄반응-교잡반응	(02) CYP2C9 gene	Not reimbursable for pharmacogenetic indication
			(06) MTHFR gene*	
			(07) TPMT gene	
			(08) VKORC1 gene	
			(11) CYP2C19 gene	
	C1581	나. 종합효소연쇄반응-확장 (1) 종합효소연쇄반응-교잡반응 주. 유전자 다중검사 나. 종합효소연쇄반응-확장 (2) 종합효소연쇄반응-절편분석 (가) 종합효소연쇄반응-제한효소 절편길이다형	(02) 와파린 관련 유전자 (CYP2C9, VKORC1)	Newly added
			(10) MTHFR gene*	
	C5806	다. 염기서열분석 (1) 염기서열반응 10회 이하	(16) CYP2C9 gene	Added for the number of reactions
			(17) CYP2C19 gene	
			(35) TPMT gene	
(36) UGT1A1 gene				
C5807	다. 염기서열분석 (2) 염기서열반응 10회 초과 20회 이하	(37) VKORC1 gene	Newly added	
		(40) NUDT15 gene		
		(35) UGT1A1 gene		
C5808	다. 염기서열분석 (3) 염기서열반응 20회 초과 40회 이하	(42) CYP2C9 gene		
		(43) CYP2C19 gene		
		(44) CYP2D6 gene		
C5809	다. 염기서열분석 (4) 염기서열반응 40회 초과 80회 이하	(62) TPMT gene		
		(77) G6PD gene		
			(07) CFTR gene	

*Testing of the *MTHFR* gene is reimbursable for diagnostic investigations of patients with homocysteinemia (methylentetrahydrofolate reductase deficiency) but not for pharmacogenetic investigations of patients undergoing methotrexate treatment. As the current revised guidelines focus on pharmacogenetic tests for germline variants, tests for somatic variants are excluded from this table. The sequencing tests for *CYP2C9*, *CYP2C19*, *TPMT*, and *UGT1A1* have been divided into two groups on the basis of their number of sequencing reactions: those with 10 or fewer reactions and those with more than 10 but fewer than 20 reactions.

지부 고시 제2021-206호). *G6PD*와 *CFTR*의 경우는 각각 희귀질환인 포도당 6-인산 탈수소효소 결핍증(Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency)과 낭성섬유증(Cystic Fibrosis)의 원인유전자이면서 약물유전학적으로 중요한 유전자인데(Table 1), 한국인에서는 매우 드문 질환으로 알려져 있다. 향후 다문화가정이 증가함에 따라 그 중요성이 증가할 수 있으며, 현재는 별도의 급여 인정 기준은 없다.

검사법은 주로 실시간 종합효소연쇄반응-교잡반응(real-time PCR)과 염기서열분석이 등재되어 있다. 염기서열분석의 경우 반응 회수(Sequencing Reaction)에 따라 상대가치점수가 차등 부여되며, 반응 회수는 Sanger 염기서열분석에서 정방향(Forward)과 역방향(Reverse) 염기서열분석을 모두 시행하는 것을 전제로 하므로, 일반

적으로 엑손 하나당 2회로 계산할 수 있다. *CYP2C9*, *CYP2C19*, *TPMT*, *UGT1A1*의 경우 반응 회수 10회 이하, 10회 초과 20회 이하 두 가지가 등재되어 있는데, 이는 2016년 지침 제정시 대비 2017년 유전자 검사의 분류 체계 개편에 의하며, 가령 엑손이 9개인 *CYP2C9*의 전체 엑손을 검사하고자 할 경우 18회 반응이므로 10회 초과 20회 이하 코드를 사용하고, 주요 엑손 3개만 검사하고자 할 경우 10회 이하 코드를 사용할 수 있다. 결론적으로 본 임상약물유전검사 개정지침에서는 초판 발표 이후 변화된 내용을 중심으로 약물유전검사 분야의 용어, 검사 대상, 검사법, 질관리, 보험 등과 관련된 내용을 소개하고 권고안을 제시하였다. 본 지침은 임상약물유전검사의 적절한 도입과 활용 및 임상적 유용성 향상에 크게 기여할 것이다.

요 약

약물반응의 개인간 차이를 다루는 약물유전학은 정밀의학 시대에 중요한 역할을 할 수 있는 잠재력을 가지고 있다. 약물유전학은 수십 년간 연구되어 여러 공식적 지침이 제작되어 있음에도 불구하고, 한국을 포함한 대부분의 국가에서는 여전히 몇몇 유전자-약물 조합에만 제한적으로 임상에 활용되고 있다. 이러한 도입 지연의 주요 원인으로는 유전자 검사의 기술적 어려움과, 의료진들의 지식 부족 등이 꼽힌다. 따라서 약물유전학의 적시 구현을 위해 진단의학검사의 역할이 매우 중요하다. 본 지침은 이전 판의 개정판으로, 약물유전검사 검사를 구현하거나 확장하려는 진단의학검사에 필요한 정보를 제공하는 것을 목표로 한다. 명명법, 유전자-약물 관계, 유전자형 검사 기술, 임상 적용 방법, 질관리, 보험 정책에 대한 최신 지식을 종합하여 선별정리 기술하였다.

이해관계

저자들은 본 연구와 관련하여 어떠한 이해관계도 없음을 밝힙니다.

REFERENCES

- Kim S, Yun YM, Kim IS, Song SH, Woo HI, Lee KA, et al. Clinical pharmacogenetic testing and application: laboratory medicine clinical practice guidelines part 1. *Lab Med Online* 2016;6:119-33.
- 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.
- Abdullah-Koolmees H, van Keulen AM, Nijenhuis M, Deneer VHM. Pharmacogenetics guidelines: overview and comparison of the DPWG, CPIC, CPNDS, and RNPgX guidelines. *Front Pharmacol* 2021;11:595219.
- Lee CR, Luzum JA, Sangkuhl K, Gammal RS, Sabatine MS, Stein CM, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guideline for *CYP2C19* genotype and clopidogrel therapy: 2022 update. *Clin Pharmacol Ther* 2022;112:959-67.
- 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.
- Goetz MP, Sangkuhl K, Guchelaar HJ, Schwab M, Province M, Whirl-Carrillo M, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline for *CYP2D6* and tamoxifen therapy. *Clin Pharmacol Ther* 2018;103:770-7.
- Hicks JK, Sangkuhl K, Swen JJ, Ellingrod VL, Müller DJ, Shimoda K, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guideline (CPIC) for *CYP2D6* and *CYP2C19* genotypes and dosing of tricyclic antidepressants: 2016 update. *Clin Pharmacol Ther* 2017;102:37-44.
- Birdwell KA, Decker B, Barbarino JM, Peterson JF, Stein CM, Sadee W, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guidelines for *CYP3A5* genotype and tacrolimus dosing. *Clin Pharmacol Ther* 2015;98:19-24.
- Bell GC, Caudle KE, Whirl-Carrillo M, Gordon RJ, Hikino K, Prows CA, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline for *CYP2D6* genotype and use of ondansetron and tropisetron. *Clin Pharmacol Ther* 2017;102:213-8.
- Johnson JA, Caudle KE, Gong L, Whirl-Carrillo M, Stein CM, Scott SA, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline for pharmacogenetics-guided warfarin dosing: 2017 update. *Clin Pharmacol Ther* 2017;102:397-404.
- Amstutz U, Henricks LM, Offer SM, Barbarino J, Schellens JHM, Swen JJ, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline for dihydropyrimidine dehydrogenase genotype and fluoropyrimidine dosing: 2017 update. *Clin Pharmacol Ther* 2018;103:210-6.
- Brown JT, Bishop JR, Sangkuhl K, Nurmi EL, Mueller DJ, Dinh JC, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guideline for cytochrome P450 (*CYP*)2D6 genotype and atomoxetine therapy. *Clin Pharmacol Ther* 2019;106:94-102.
- 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.
- Crews KR, Monte AA, Huddart R, Caudle KE, Kharasch ED, Gaedigk A, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guideline for *CYP2D6*, *OPRM1*, and *COMT* genotypes and select opioid therapy. *Clin Pharmacol Ther* 2021;110:888-96.
- Cooper-DeHoff RM, Niemi M, Ramsey LB, Luzum JA, Tarkiainen EK, Straka RJ, et al. The Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guideline for *SLCO1B1*, *ABCG2*, and *CYP2C9* genotypes and statin-associated musculoskeletal symptoms. *Clin Pharmacol Ther* 2022;111:1007-21.
- Bousman CA, Stevenson JM, Ramsey LB, Sangkuhl K, Hicks JK, Strawn JR, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline for *CYP2D6*, *CYP2C19*, *CYP2B6*, *SLC6A4*, and *HTR2A* genotypes and serotonin reuptake inhibitor antidepressants. *Clin Pharmacol Ther* 2023;114:51-68.

17. Gordon AS, Fulton RS, Qin X, Mardis ER, Nickerson DA, Scherer S. PGRNseq: a targeted capture sequencing panel for pharmacogenetic research and implementation. *Pharmacogenet Genomics* 2016;26:161-8.
18. Twist GP, Gaedigk A, Miller NA, Farrow EG, Willig LK, Dinwiddie DL, et al. Constellation: a tool for rapid, automated phenotype assignment of a highly polymorphic pharmacogene, *CYP2D6*, from whole-genome sequences. *NPJ Genom Med* 2016;1:15007.
19. Lee SB, Wheeler MM, Patterson K, McGee S, Dalton R, Woodahl EL, et al. Stargazer: a software tool for calling star alleles from next-generation sequencing data using *CYP2D6* as a model. *Genet Med* 2019;21:361-72.
20. Hari A, Zhou Q, Gonzaludo N, Harting J, Scott SA, Qin X, et al. An efficient genotyper and star-allele caller for pharmacogenomics. *Genome Res* 2023;33:61-70.
21. Li B, Sangkuhl K, Keat K, Whaley RM, Woon M, Verma S, et al. How to run the pharmacogenomics clinical annotation tool (PharmCAT). *Clin Pharmacol Ther* 2023;113:1036-47.
22. Charnaud S, Munro JE, Semene L, Mazhari R, Brewster J, Bourke C, et al. PacBio long-read amplicon sequencing enables scalable high-resolution population allele typing of the complex *CYP2D6* locus. *Commun Biol* 2022;5:168.
23. Turner AJ, Dereziński AD, Gaedigk A, Berres ME, Gregorik DB, Brown K, et al. Characterization of complex structural variation in the *CYP2D6-CYP2D7-CYP2D8* gene loci using single-molecule long-read sequencing. *Front Pharmacol* 2023;14:1195778.
24. Kim J, Lee SY, Lee KA. Copy number variation and gene rearrangements in *CYP2D6* genotyping using multiplex ligation-dependent probe amplification in Koreans. *2012*;13:963-73.
25. Turner AJ, Nofziger C, Ramey BE, Ly RC, Bousman CA, Agúndez JAG, et al. PharmVar tutorial on *CYP2D6* structural variation testing and recommendations on reporting. *Clin Pharmacol Ther* 2023;114:1220-37.
26. Zhu Y, Moriarty JP, Swanson KM, Takahashi PY, Bielinski SJ, Weinshilboum R, et al. A model-based cost-effectiveness analysis of pharmacogenomic panel testing in cardiovascular disease management: pre-emptive, reactive, or none? *Genet Med* 2021;23:461-70.
27. Morris SA, Alsaïdi AT, Verbyla A, Cruz A, Macfarlane C, Bauer J, et al. Cost effectiveness of pharmacogenetic testing for drugs with Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guidelines: a systematic review. *Clin Pharmacol Ther* 2022;112:1318-28.
28. Li B, Sangkuhl K, Whaley R, Woon M, Keat K, Whirl-Carrillo M, et al. Frequencies of pharmacogenomic alleles across biogeographic groups in a large-scale biobank. *Am J Hum Genet* 2023;110:1628-47.
29. Huh KY, Hwang S, Na JY, Yu KS, Jang IJ, Chung JY, et al. Estimation of the benefit from pre-emptive genotyping based on the nationwide cohort data in South Korea. *Clin Transl Sci* 2024;17:e13772.
30. Chenchula S, Atal S, Uppugunduri CRS. A review of real-world evidence on preemptive pharmacogenomic testing for preventing adverse drug reactions: a reality for future health care. *Pharmacogenomics J* 2024;24:9.
31. Rogers A, Mackenzie IS, MacDonald TM, Doney ASF. The PREPARE study: benefits of pharmacogenetic testing are unclear. *Lancet* 2023;401:1850.
32. Swen JJ, van der Wouden CH, Manson LE, Abdullah-Koolmees H, Blagec K, Blagus T, et al. A 12-gene pharmacogenetic panel to prevent adverse drug reactions: an open-label, multicentre, controlled, cluster-randomised crossover implementation study. *Lancet* 2023;401:347-56.
33. Massmann A, Christensen KD, Van Heukelom J, Schultz A, Shaukat MHS, Hajek C, et al. Clinical impact of preemptive pharmacogenomic testing on antiplatelet therapy in a real-world setting. *Eur J Hum Genet* 2024;32:895-902.
34. Hinderer M, Boeker M, Wagner SA, Lablans M, Neue S, Hülsemann JL, et al. Integrating clinical decision support systems for pharmacogenomic testing into clinical routine - a scoping review of designs of user-system interactions in recent system development. *BMC Med Inform Decis Mak* 2017;17:81.
35. Roncato R, Dal Cin L, Mezzalana S, Comello F, De Mattia E, Bignucolo A, et al. FARMAPRICE: a pharmacogenetic clinical decision support system for precise and cost-effective therapy. *Genes (Basel)* 2019;10:276.
36. Park KS, Kim Y, Shin S, Park I, Lee KA, Kim JW. Understanding genetic testing in healthy individuals, and related regulations in Korea. *Lab Med Online* 2024;14:201-7.
37. Rim JH, Kim J, Cho SM. Recommendations for clinical application of pharmacogenetic test results interpretation by clinical laboratories. *Lab Med Online* 2022;12:244-61.
38. Milo Rasouly H, Aggarwal V, Bier L, Goldstein DB, Gharavi AG. Cases in precision medicine: genetic testing to predict future risk for disease in a healthy patient. *Ann Intern Med* 2021;174:540-7.
39. Kim JA, Ceccarelli R, Lu CY. Pharmacogenomic biomarkers in US FDA-approved drug labels (2000-2020). *J Pers Med* 2021;11:179.