

정신의학에서의 약물유전학 현황

한양대학교구리병원 정신건강의학과,¹ 한국과학기술원,² 용인정신병원 정신건강의학과³

김일빈^{1,2} · 이유상³

Current Pharmacogenetics in Psychiatry

Il Bin Kim, MD,^{1,2} Yu Sang Lee, MD³

¹Department of Psychiatry, Hanyang University Guri Hospital, Guri, Korea

²Graduate School of Medical Science and Engineering, Korea Advanced Institute of Science and Technology, Daejeon, Korea

³Department of Psychiatry, Yong-In Mental Hospital, Yongin, Korea

Pharmacogenetics is opening a new era of precision medicine in psychiatry. Drug-metabolizing enzymes are characterized by genetic polymorphisms, which render a large portion of variability in individual drug metabolism. Dose adjustment based on pharmacogenetics knowledge is a first step to translate pharmacogenetics into clinical practice. However, diverse factors including cost-effectiveness should be addressed to provide clinical recommendation. To address current challenges in pharmacogenetics testing in psychiatry, this review provides an update regarding genotyping (SNP analysis, array, and next-generation sequencing), genotype-phenotype correlations, and cost-effectiveness. The current updates on pharmacogenetics in psychiatry will provide guidance for both clinician and researchers to have a consensus in harmonizing efforts to advance the pharmacogenetics field in a part of precision medicine in psychiatry.

Key Words Pharmacogenetics · Drug-metabolizing enzyme · CYP450 · Genotyping · Psychiatry.

Received: March 23, 2021 / Revised: April 6, 2021 / Accepted: April 8, 2021

Address for correspondence: Yu Sang Lee, MD

Department of Psychiatry, Yong-In Mental Hospital, 940 Jungbu-daero, Giheung-gu, Yongin 17089, Korea

Tel: +82-31-288-0114, Fax: +82-31-288-0187, E-mail: yusanglee@gmail.com

서 론

약물대사효소(drug-metabolizing enzyme)는 유전적 다형성(genetic polymorphism)에 따라 그 기능에 차이가 발생하는 것으로 알려져 있다.¹⁾ 특히, Cytochrome P 450(CYP450) 효소에 대한 유전형 분석(genotyping)은 정신질환 약물유전학연구(pharmacogenetics)의 핵심이다. 이러한 유전적 다형성은 치료 효과와 안정성에 영향을 미치는 약물제거율(drug clearance)에 있어서 약 10배 이상의 차이까지 내는 것으로 알려져 있다.²⁻⁵⁾ 이 중설에서는 약물대사효소의 유전적 다형성이 정신의학 약물치료에 미칠 수 있는 영향에 대해 기술할

것이다. 특히 약물유전학연구가 정신의학에서 갖는 강점과 약점을 임상적 유용성 측면에서 살펴볼 것이다.

정신의학약물 영역에서의 약물유전학 검사의 이론적 배경

약물대사효소의 유전적 변이는 약물 대사의 모든 단계에 영향을 미칠 수 있다. 약물대사의 1단계에서는, 지질친화성 약물이나 생체이물(xenobiotics) 등이 산화, 환원, 가수화 등에 의해 수용성 물질로 전환된다. 이러한 전환은 해독작용과 관련이 많으며, 간 혹은 신 배설 축진을 돕게 된다. 그러나 생체이물은 때로는 독성 물질 혹은 치료적 활성이 있는 화합물로 활성화되기도 한다. CYP450은 약물대사의 1단계를 매개하는 주요 효소에 속한다.⁶⁾ 간에서 대부분의 CYP450 효소는

© 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.

생체이물 대사에 관여하게 된다.

약물대사 2단계에서는, 친수성 잔여기(hydrophilic residues)와의 결합(conjugation)을 통해 약물의 수용성(solubility)이 증가된다. 2단계에 관여하는 주요 약물대사효소로는 glucuronyl transferase, N-acetyltransferase, sulfonyletransferase와 glutathione S-transferases 등이 있다. 이들 효소도 역시 기능상의 다형성(polymorphism)을 보일 수 있다. 그러나 대부분의 정신의학약물은 1단계 약물대사효소에 의해 대사되므로, 약물유전학적 효과의 대부분은 1단계에 속하며, lamotrigine이나 morphine 등 2단계에서 대사되는 약물은 일부에 불과하다. 1단계 약물대사효소 중에서 특히 CYP2D6는 흔히 처방되는 정신의학약물 중 약 절반의 대사에 관여하는 것으로 알려져 있다.⁷⁾ 약물대사의 3단계에서는 수송체에 의해 약물이 배설된다. 관련된 수송체의 기능적 다형성이 역시 잘 알려져 있으나 이 종설의 주제에 맞지 않으므로 논의하지 않는다.⁸⁾

약물대사효소의 기능은 임상에서 다양한 스펙트럼을 갖는데, 특기할 만한 점은 거의 언제나 단일유전적 형질(monogenic trait)에 속한다는 것이다. 관계된 유전자의 발현 변화와 단백질 구조의 변형이 이렇게 다양한 스펙트럼의 원인으로 작용한다. 약물대사효소의 임상적 스펙트럼은 그 유전형분석에 따라 다음의 네 가지 주요 그룹으로 나뉘게 된다. 첫째, 저 수준의 약물대사효소로서, 두 개의 대립유전자 모두 결함을 갖는 상태이다. 둘째, 중간 수준의 약물대사효소로서, 두 개 중 어느 하나의 대립유전자에 결함이 있거나 아니면 두 개의 대립유전자가 부분적인 기능만을 지니고 있는 상태에 해당한다. 셋째, 고 수준의 약물대사효소로서, 두 개의 기능적 대립유전자가 온전히 존재하는 상태이다. 마지막 넷째, 초고 수준의 약물대사효소로서, 효소 기능의 직접적인 항진을 촉발하는 대립유전자를 지닌 경우에 해당한다.⁹⁾

약물대사에서 유전적 다형성이 효소 기능에 영향을 미칠 때 고려해야 할 요인들이 있다. 첫째, 유전적 다형성은 약물대사효소의 활성도에 큰 영향을 미칠 수 있다.¹⁰⁾¹¹⁾ 높은 정도의 다형성(high degree polymorphism)은 저 수준 혹은 초고 수준의 약물대사효소 표현형을 모두 갖는 경우를 의미한다. 이러한 경우, 약물대사효소 기질의 혈중농도는 일반인구집단에서 쌍봉(bimodal) 혹은 삼봉(trimodal) 분포를 갖게 된다(그림 1). 즉, 기능적 효소의 부재 혹은 반대로 증강된 효소의 존재로 말미암아 약물대사효소의 표현형이 다양해질 수 있는 것이다. 이와는 반대로, 낮은 정도의 다형성(low degree polymorphism)은 유전적 변이가 존재하나 혈중효소기질 농도의 단봉(unimodal) 분포를 가리킨다. 분산의 대부분은 아마 환경적 요인으로부터 기인할 것이며, 이들 중 일부는 유전자 발

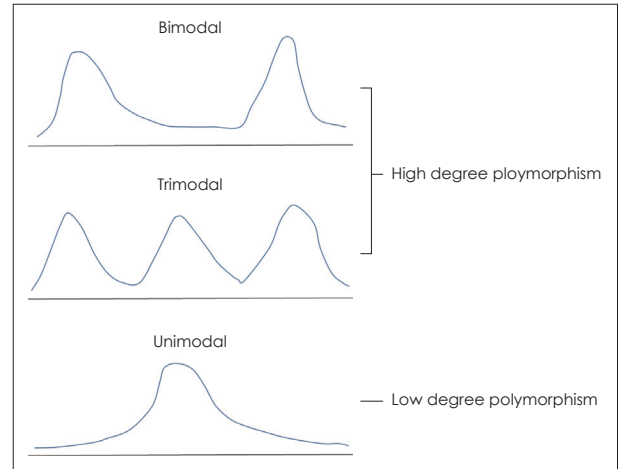


Fig. 1. Polymorphism distribution for metabolism. Phenotypes for drug-metabolizing enzymes are divided into high and low degree polymorphisms. High degree polymorphism is marked by bimodal or trimodal distributions for metabolism, while low degree polymorphism is by unimodal distribution.

현의 조절, 유전자-유전자 상호작용에 영향을 미칠 수 있을 것으로 보인다. 둘째, 특정 약물대사효소에 대한 약물의 친화도(affinity)는 높아야 한다. 수많은 외인성 화합물을 처리해야 하는 약물대사효소는 기질에 대한 친화도가 모두 다르다는 것이 알려져 있다. 셋째, 약물대사효소는 약물 제거와 생체내 활성화(bioactivation)에 관여하는 주요 대사경로를 구성해야 한다. 마지막으로, 약물의 치료적 효과의 범위가 좁아야 한다. 그리하여 이러한 좁은 치료범위에서 벗어남은 결국 불충분한 혈중 약물농도로 인한 치료 실패 혹은 고용량의 약물 투여에 따른 부작용의 발생을 의미하게 된다.¹²⁾

정신의학약물 영역에서의 약물유전학 효용성 검증 연구

전향적 무작위 대조군 임상연구

유전형 분석과 효소 활성은 밀접한 관계를 보이는 것으로 알려져 있으나, 여전히 임상적 결과를 개선시키기 위한 가이드라인에 대한 정보가 부족한 상황이다. 약물치료에 있어 약물유전학 정보가 유용할 수 있음으로 보여주는 초창기 연구들 중 하나는 Hall-Flavin 등¹³⁾에 의한 것인데, 표준치료를 받은 대조군에 비하여 유전학적 정보가 주어진 실험군에서는 8주 후 호전을 보인 환자 수가 유의하게 더 많은 것으로 발표된 바 있다. CYP2D6, CYP2C19, CYP1A2, SLC6A4, 그리고 HTR2A에 대한 약물유전학 정보가 114명의 환자들에 대한 용량 조절을 위해 사용되었다.¹³⁾ 최근의 메타분석 연구에 따르면, 2013~2019년까지 출간된 우울증상 관해에 관한 5개의 전향적 무작위 대조군 연구의 총 1737명의 대상자들에서 약

물유전학 기반의 치료를 받은 환자들(n = 887)은 표준치료를 받은 대조군에 비하여 증상 관해에 도달할 확률이 1.71배 더 높은 것으로 나타났다.¹⁴⁾ 2066명을 대상으로 한 연구에서는 초고 수준의 CYP2C19 약물대사효소와 저 수준의 CYP2C19 약물대사효소 그룹은 모두 escitalopram에서 다른 약물로 변경하는 비율이 높은 것으로 드러났다.¹⁵⁾ 이러한 연구들은 모두 정신의학약물치료에 있어 약물유전학 정보가 유용할 수 있음을 보여준다. 하지만, 유의성을 확보하지 못한 연구들 또한 다수 존재하고 있다. 2013~2018년까지 출간된 16개 연구를 분석한 Solomon 등¹⁶⁾에 의한 최근의 체계적 총설에 이 내용이 잘 기술되어 있다. 유의성 확보 실패의 이유로는 비-무작위화(non-randomization), 조사시점 설정의 비합리성, 대상자의 임의 배제, 특정 인종에 국한된 연구설계, 약초 등의 동시사용, 약물의 복잡한 약동학 등이 있다.

후향적, 확인적 대조군 연구

Aripiprazole과 risperidone은 모두 CYP2D6에 의해 대사되는 약물이다. 이들 두 약물에 대한 후향적 연구가 Norway에서 진행된 바 있다. 2005~2018년까지의 데이터를 분석한 결과, CYP2D6 유전형(genotype)에 대한 사전 지식이 없는 상황에서 임상가들은 저 수준의 CYP2D6 약물대사효소 그룹에 대해 risperidone 용량을 19%[95% confidence interval (CI), 5~35; p = 0.010], 그리고 aripiprazole 용량을 15%(95% CI, 1~28; p = 0.033) 감량한 것으로 나타났다. 하지만, 만약 약물유전학 정보에 따르면, 이들 저 수준의 CYP2D6 그룹은 각각 40%와 35% 약물감량 받았을 것으로 추정된다.¹⁷⁾ 아울러, risperidone에서 다른 항정신병 약물로 전환하는 비율은 대조군에 비하여 초고 수준의 CYP2D6 약물대사효소 그룹 [odds ratio(OR), 2.9; 95% CI, 1.4~6.0; p = 0.003]과 저 수준의 CYP2D6 그룹(OR, 1.9; 95% CI, 1.1~3.1; p = 0.015)에서 유의하게 높은 것으로 나타났다. 이는 적어도 risperidone에 대해서는 CYP2D6 유전형분석이 임상적 효과를 직접적으로 보일 수 있음을 의미한다.

약물유전학 검사의 비용-효과

약물유전학 검사를 임상에서 실제 약물용량 조절에 활용할 지 여부는 비용 측면에서 고찰할 필요가 있다. 난제 중 하나는, 여러 실험실에 따라 혹은 국가에 따라 약물유전학 검사의 비용이 상이하다는 데 있다.¹⁸⁾¹⁹⁾ 최근 Maciel 등²⁰⁾에 의한 보고에 따르면, 실제 임상에서 우울증환자의 약물치료에 약물유전학 검사에 따른 연간 1인당 의료비용의 감소액이 3962 USD에 해당한다고 한다. 이는 10개 유전자로 구성된

NeuroID genitix panel 키트로 검사했을 때 소요되는 2000 USD로부터의 추정치이다. Hornberger 등²¹⁾은 2000 USD의 약물유전체(pharmacogenomic) 검사 패널을 사용했을 때 환자 1인당 3647 USD를 절약할 수 있다고 보고한 바 있다. 반면, 네덜란드에서는 CYP2D6/CYP2C19의 유전형분석 비용이 약 100~300 EUR 소요되는 것으로 알려져 있는데, 이는 미국 연구에 비해 매우 절감된 금액에 해당한다. 따라서, 경제적 측면에서 약물유전학 검사는 실제로 매우 이득이 큰 행위에 해당한다. 개발도상국에서는 선진국의 연구로부터 약물유전학 정보를 얻을 수 있을 것이며, 불필요한 약물 부작용 내지는 과도한 의료비용을 절감하는 데 도움을 받게 될 수 있다. 또한, 약물유전학 검사는 종래에 행해지던 약물의 혈중 농도를 측정하는 방식보다 용이하고 신속하게 진행될 수 있는 장점을 가지고 있기도 하다. 그러나, 개발도상국에서 특정 변이 분석에 수반되는 비용, 행위의 논리근거, 그리고 관련 사전지식은 임상에 적용되기 전에 충분히 논의되어야 함은 물론이다. 개발도상국에서 약물유전학 검사를 도입할 때 고찰해야 할 항목들은 기존 총설에 잘 반영되어 있다.²²⁾²³⁾

약물유전학 연구의 난제들

유전형분석의 주요 과제 중 하나는 유전자의 어떤 변이를 조사할 것인지를 정하는 데 있다. 이는 표현형 예측의 신뢰도(reliability)에 막대한 영향을 끼칠 수 있다. 약물대사효소의 정상 범주에 대한 정의가 조사되는 변이의 수에 따라 달라질 수도 있다는 뜻이다.²⁴⁾ 분석되는 변이의 수가 많을수록, 약물대사효소에 대한 예측력은 강해질 수밖에 없다. 이렇다 하더라도, 각 실험실에서는 각자의 변이 리스트를 가지고 있으며, 대개 사용하는 유전형분석 플랫폼이 상이한 상황이다. 그래서 각 실험실은 어떤 단일염기다형성(single nucleotide polymorphism)을 조사했는지 보고하게 된다. 약물유전학의 임상적 적용은 어떤 변이가 연구되는 것이 좋을지에 대한 합의를 이끌어내는 과정이기도 하다. 2018년도에 American Molecular Pathology는 CYP2C19 검사에 대한 가이드라인을 발간하였다. Tier 1은 CYP2C19*2, *3, *17 변이 대립유전자를, 그리고 Tier 2는 CYP2C19*4A~*4B, *5, *6, *7, *8, *9, *10, *35 대립유전자를 보유한 경우로 구분하였다.²⁵⁾ Tier 1 변이 대립유전자는 다음 3가지 경우에 동시에 해당하는 것으로 정의된다. 첫째, 약물 반응성에 영향을 미치는 CYP2C19 활성의 차이가 잘 밝혀져 있고, 해당 기능적 변이의 종류가 잘 알려져 있다. 둘째, 환자 집단 내에서 대립유전자형빈도(Minor Allele Frequency)가 알려져 있다. 셋째, 일반 인구 집단의 참조 대립유전자형 빈도(Reference Allele Frequency) 역시 알

려져 있다. Tier 2 대립유전자는 Tier 1에 포함된 3가지 사항 중 적어도 하나 이상을 만족한 경우에 속하며, 유전형분석 패널의 확장에 선택적으로 적용될 여지가 있는 후보군이다. 이는 정상기능의 변이 대립유전자, 낮은 빈도의 대립유전자, 일반 인구 집단으로부터 가용한 참조 대립유전자형 빈도가 없는 대립유전자를 의미할 수 있다.

대립유전자의 별표(*; star allele) 표식을 사용하여 SNP를 변이 대립유전자로 표현하는 것은 의미가 크다. *1은 정상 활성 효소를 부호화하는 디플트 값으로 칭하는 것이다. CYP2D6의 경우 131개의 변이 대립유전자가 밝혀져 있는데, 이들은 정상 활성, 감소된 활성, 비활성 변이로 구분된다.²⁶⁾ 비록 mRNA나 단백질 발현에 영향을 미치는 다형성이 그러한 일반적 변이 구분의 어느 하나에 속하긴 하나, 어떤 특정 변이들은 아미노산 치환을 유발하여 효소활성을 직접적으로 변화시킬 수 있을 정도로 영향력이 크다. 즉, 여러 변이의 영향력을 세세하게 구분하는 작업이 필요한데, 이를 구현할 수 있는 방식으로 활성 점수할당(activity scoring, AS) 방식을 사용해볼 수 있다. 비-기능성 대립유전자에 대해서는 0점, 감소된 활성부터 정상활성 대립유전자까지에 대해서는 0.25, 0.5, 0.75의 점수를 할당하는 것이다.²⁷⁾ 점수의 총합은 환자가 저수준의 약물대사효소(AS = 0), 중간 수준의 약물대사효소(AS = 0.25~1.25), 정상 수준의 약물대사효소(AS = 1.5~2.25), 혹은 고 수준의 약물대사효소(AS > 2.25)의 어느 하나에 속하는지 판별하는 데 사용된다. 이러한 점수합산 방식은 기존에 저 수준, 정상 수준, 고 수준으로 대별되던 정보의 함량이 낮은 방식보다 더 유용할 것으로 기대된다. 임상가들과 약물유전학 연구자들은 향후로도 심도있는 논의를 통해 약물대사효소의 그룹을 풍부하고 의미있는 정보를 함유한 형태로 구분하는 작업을 진행해 나가야 할 것이다. 다른 차원에서 짚어볼 또 다른 연구난제는, 대부분의 변이가 단일염기다형성 분석에 의해 밝혀졌다는 점이며, 따라서 인구집단에서 빈번하게 발견되는 변이에 분석이 집중되어 있다는 사실이다. 차세대 염기서열분석(next generation sequencing, NGS)은 CYP 대립유전자를 심도있게 분석하는 데 매우 유용한 도구가 될 수 있다. 예를 들어, 아직 밝혀지지 않은 새로운 변이를 발굴하는 데 차세대 염기서열분석이 사용될 수 있다. 그러나 CYP2D6의 변이 구간(locus)은 분석하기 까다로운 특징이 있는데, CYP2D7과 CYP2D8 유사유전자(pseudogene)와 강한 상동성(homology)을 보이기 때문이다. Lauschke와 Ingelman-Sundberg²⁸⁾는 NGS의 가치에 대해 특히 강조하였는데, 실제로 CYP2D6에서 임상적 의미를 지니는 희귀변이(rare variants)를 발굴한 바 있다. 물론, 모든 희귀변이에 임상적 관련성을 덧붙이는 작업은 아직 어려울 수 있다. 다만

최근의 연구들에 따르면 생물정보학(bioinformatics) 도구가 NGS 분석에 접목될 가능성이 높다.²⁹⁾ 사용 가능한 특정 프로그램 도구로는 Aldy, Astrolabe, Stargazer 등이 있다. 그럼에도 불구하고, NGS를 활용한 희귀변이 분석 및 적용에는 한계가 존재하는데, 희귀변이의 임상적 의미를 충분히 파악하기 어렵다는 점과 이로 인해 처방에 도움을 줄 수 있는 여지는 아직 부족하다는 점이다. CYP2D6 유전형 분석의 또 다른 난제는, 유전자 결손, 중복, 그리고 CYP2D6/7의 잡종(hybrid) 대립유전자 발생 등이며, 이는 최근의 CYP2D6에 관한 종설에 잘 언급된 바 있다.²⁶⁾ CYP2D6의 복제수변이(copy number variation)는 exon 9에서의 신호강도를 조사하는 copy number variation(CNV) array 분석법이나, XL-polymerase chain reaction(PCR)(Autogenomics 또는 Luminex)에 의한 특정 PCR 산물 분석법에 의해 조사될 수 있다. CNV에 대한 두 개의 탐침(probes) 즉 intron2와 exon9를 사용하거나, 혹은 13개의 CYP2D6 탐침을 활용하는 VeriDose 방식(Agena BioScience)은 이형 대립유전자를 분석할 때 사용할 수 있는 대안이 될 것이다. CYP2D6 유전형 분석의 기술적 복잡성은 향후 해결해야 할 정신의학 약물유전학 영역의 주요 난제이다. 마지막으로, 인종 간 약물대사효소의 유전형에 따른 표현형의 차이의 규명도 난제로 남아있다. 아시아계가 코카시아에 비해 약물대사효소의 활성이 낮다고 알려져 있는 일반적 사실 이외에는, 일관성 있는 연구결과가 미흡한 실정이다.³⁰⁾ 그럼에도 불구하고, CYP2D6 대립유전자 빈도에 관한 연구는 한국인이 여타 인종과는 다른 약물대사효소 특성을 가지고 있을 가능성을 가리킨 바 있다. 특히, 한국인을 대상으로 한 독립적인 연구들에서 CYP2D6의 다양한 유전형의 빈도가 다른 인종들(일본인, 중국인, 코카시아인, 아프리카인)과 유의한 차이를 보일 수 있다는 견해가 제시되고 있다.³¹⁻³⁴⁾ 대표적으로 CYP2D6 *1, *5, *10은 한국인에서 빈도가 유의하게 낮게 나오는 유전형에 해당한다. 한국인에서 관찰되는 이러한 유전형 빈도의 특징이 어떠한 임상적 의미를 갖는지를 규명하는 것은 향후 과제로 남아 있다.

국내에서 이루어진 연구로서, 표준화된 방식으로 인종에 따른 약물대사효소 표현형의 차이를 집중적으로 분석해야 할 필요가 크다.

결론

정신의학 약물대사에 있어서, 약물대사효소의 유전적 다형성에 관한 지식은 지난 수십년간의 연구와 임상 노력에 의해 상당부분 축적되어 왔다.³⁵⁾³⁶⁾ 여기에, 약물유전학 연구는 그 공고한 영역의 중심에 자리잡고 있으며, 그 주된 목적은 여러

연구에서 도출된 데이터를 바탕으로 임상 가이드라인을 제정하는 데 사용되며 약물유전학 정보의 임상적 효과를 평가하는 것이다. 현재 약물유전학연구 영역은 약물대사효소의 유전형 분석 정보에 따라 각 개인의 혈중 약물 농도를 예측함으로써 약물용량 조절에 일부 가이드라인을 제공할 수 있는 정도로 발전하였다. 그럼에도 불구하고 아직 정밀 의학(precision medicine)의 수준에 미치지 못하는 까닭은 혈중 약물 농도만으로 약물의 임상효과가 결정되지는 않기 때문이다. 아직, 분석되지 못한 변이의 종류 또한 다수 남아 있다. 향후 임상가와 약물유전학 연구자들 간에 정신의학 약물대사효소의 유전형과 표현형 분석에 긴밀한 협력이 필요할 것으로 전망된다.

중심 단어: 약물유전학 · 약물대사효소 · CYP450 · 유전형 분석 · 정신의학.

Acknowledgments

본 연구는 용인정신의학 연구소의 지원을 받아 수행되었음.

Conflicts of interest

The authors have no financial conflicts of interest.

Author Contributions

Conceptualization: Il Bin Kim. Data curation: Il Bin Kim. Funding acquisition: Yu Sang Lee. Project administration: Yu Sang Lee. Supervision: Yu Sang Lee. Visualization: Il Bin Kim. Writing—original draft: Il Bin Kim. Writing—review & editing: Yu Sang Lee.

ORCID iDs

Il Bin Kim <https://orcid.org/0000-0002-8011-6868>
Yu Sang Lee <https://orcid.org/0000-0003-3411-9790>

REFERENCES

- Ingelman-Sundberg M, Oscarson M, McLellan RA. Polymorphic human cytochrome P450 enzymes: an opportunity for individualized drug treatment. *Trends Pharmacol Sci* 1999;20:342-349.
- Gonzalez FJ, Idle JR. Pharmacogenetic phenotyping and genotyping. *Clin Pharmacokinet* 1994;26:59-70.
- Motulsky AG. Drug reactions, enzymes, and biochemical genetics. *J Am Med Assoc* 1957;165:835-837.
- Kalow W. Contribution of hereditary factors to the response to drugs. *Fed Proc* 1965;24:1259-1265.
- Mahgoub A, Dring LG, Idle JR, Lancaster R, Smith RL. Polymorphic hydroxylation of debrisoquine in man. *Lancet* 1977;2:584-586.
- Nelson DR, Nebert DW. Cytochrome P450 (CYP) gene superfamily. eLS [serial online] 2011 Jan 17 [cited 2021 March 20]. Available from URL: <https://doi.org/10.1002/9780470015902.a0005667.pub2>.
- Mulder H, Heerdink ER, van Iersel EE, Wilimink FW, Egberts AC. Prevalence of patients using drugs metabolized by cytochrome P450 2D6 in different populations: a cross-sectional study. *Ann Pharmacother* 2007;41:408-413.
- Sakaeda T, Nakamura T, Okumura K. Pharmacogenetics of drug transporters and its impact on the pharmacotherapy. *Curr Top Med Chem* 2004;4:1385-1398.
- Stingl JC, Brockmüller J, Viviani R. Genetic variability of drug-metabolizing enzymes: the dual impact on psychiatric therapy and regulation of brain function. *Mol Psychiatry* 2013;18:273-287.
- Nebert DW, Zhang G, Vesell ES. From human genetics and genomics to pharmacogenetics and pharmacogenomics: past lessons, future directions. *Drug Metab Rev* 2008;40:187-224.
- Ingelman-Sundberg M, Sim SC, Gomez A, Rodriguez-Antona C. Influence of cytochrome P450 polymorphisms on drug therapies: pharmacogenetic, pharmacoepigenetic and clinical aspects. *Pharmacol Ther* 2007;116:496-526.
- Baumann P, Hiemke C, Ulrich S, Eckermann G, Gaertner I, Gerlach M, et al. The AGNP-TDM expert group consensus guidelines: therapeutic drug monitoring in psychiatry. *Pharmacopsychiatry* 2004;37:243-265.
- Hall-Flavin DK, Winner JG, Allen JD, Carhart JM, Proctor B, Snyder KA, et al. Utility of integrated pharmacogenomic testing to support the treatment of major depressive disorder in a psychiatric outpatient setting. *Pharmacogenet Genomics* 2013;23:535-548.
- Bousman CA, Arandjelovic K, Mancuso SG, Eyre HA, Dunlop BW. Pharmacogenetic tests and depressive symptom remission: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacogenomics* 2019;20:37-47.
- Jukić MM, Haslemo T, Molden E, Ingelman-Sundberg M. Impact of CYP2C19 genotype on escitalopram exposure and therapeutic failure: a retrospective study based on 2,087 patients. *Am J Psychiatry* 2018;175:463-470.
- Solomon HV, Cates KW, Li KJ. Does obtaining CYP2D6 and CYP2C19 pharmacogenetic testing predict antidepressant response or adverse drug reactions? *Psychiatry Res* 2019;271:604-613.
- Jukić MM, Smith RL, Haslemo T, Molden E, Ingelman-Sundberg M. Effect of CYP2D6 genotype on exposure and efficacy of risperidone and aripiprazole: a retrospective, cohort study. *Lancet Psychiatry* 2019;6:418-426.
- Rosenblat JD, Lee Y, McIntyre RS. Does pharmacogenomic testing improve clinical outcomes for major depressive disorder? A systematic review of clinical trials and cost-effectiveness studies. *J Clin Psychiatry* 2017;78:720-729.
- Peterson K, Dieperink E, Anderson J, Boundy E, Ferguson L, Helfand M. Rapid evidence review of the comparative effectiveness, harms, and cost-effectiveness of pharmacogenomics-guided antidepressant treatment versus usual care for major depressive disorder. *Psychopharmacology (Berl)* 2017;234:1649-1661.
- Maciel A, Cullors A, Lukowiak AA, Garces J. Estimating cost savings of pharmacogenetic testing for depression in real-world clinical settings. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2018;14:225-230.
- Hornberger J, Li Q, Quinn B. Cost-effectiveness of combinatorial pharmacogenomic testing for treatment-resistant major depressive disorder patients. *Am J Manag Care* 2015;21:e357-e365.
- Mitropoulos K, Johnson L, Vozikis A, Patrinos GP. Relevance of pharmacogenomics for developing countries in Europe. *Drug Metabol Drug Interact* 2011;26:143-146.
- Roederer MW, Sanchez-Giron F, Kalideen K, Kudzi W, McLeod HL, Zhang W; Pharmacogenetics for Every Nation Initiative. Pharmacogenetics and rational drug use around the world. *Pharmacogenomics* 2011;12:897-905.
- Mrazek DA. Psychiatric pharmacogenomic testing in clinical practice. *Dialogues Clin Neurosci* 2010;12:69-76.
- Pratt VM, Del Tredici AL, Hachad H, Ji Y, Kalman LV, Scott SA, et al. Recommendations for clinical CYP2C19 genotyping allele selection: a report of the association for molecular pathology. *J Mol Diagn* 2018;20:269-276.
- Nofziger C, Turner AJ, Sangkuhl K, Whirl-Carrillo M, Agúndez JAG, Black JL, et al. PharmVar GeneFocus: CYP2D6. *Clin Pharmacol Ther* 2020;107:154-170.
- Gaedigk A, Simon SD, Pearce RE, Bradford LD, Kennedy MJ,

- Leeder JS. The CYP2D6 activity score: translating genotype information into a qualitative measure of phenotype. *Clin Pharmacol Ther* 2008;83:234-242.
- 28) **Lauschke VM, Ingelman-Sundberg M.** Prediction of drug response and adverse drug reactions: from twin studies to next generation sequencing. *Eur J Pharm Sci* 2019;130:65-77.
- 29) **Fabbri C, Kasper S, Kautzky A, Zohar J, Souery D, Montgomery S, et al.** A polygenic predictor of treatment-resistant depression using whole exome sequencing and genome-wide genotyping. *Transl Psychiatry* 2020;10:50.
- 30) **McGraw J, Waller D.** Cytochrome P450 variations in different ethnic populations. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2012;8:371-382.
- 31) **Lee SY, Sohn KM, Ryu JY, Yoon YR, Shin JG, Kim JW.** Sequence-based CYP2D6 genotyping in the Korean population. *Ther Drug Monit* 2006;28:382-387.
- 32) **Lee SJ, Lee SS, Jung HJ, Kim HS, Park SJ, Yeo CW, et al.** Discovery of novel functional variants and extensive evaluation of CYP2D6 genetic polymorphisms in Koreans. *Drug Metab Dispos* 2009;37:1464-1470.
- 33) **Park IH, Ro J, Park S, Lim HS, Lee KS, Kang HS, et al.** Lack of any association between functionally significant CYP2D6 polymorphisms and clinical outcomes in early breast cancer patients receiving adjuvant tamoxifen treatment. *Breast Cancer Res Treat* 2012;131:455-461.
- 34) **Byeon JY, Kim YH, Lee CM, Kim SH, Chae WK, Jung EH, et al.** CYP2D6 allele frequencies in Korean population, comparison with East Asian, Caucasian and African populations, and the comparison of metabolic activity of CYP2D6 genotypes. *Arch Pharm Res* 2018;41:921-930.
- 35) **Kirchheiner J, Fuhr U, Brockmüller J.** Pharmacogenetics-based therapeutic recommendations--ready for clinical practice? *Nat Rev Drug Discov* 2005;4:639-647.
- 36) **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;89:662-673.