UGT2B7 유전형이 발프로익산(Valproate)의 약동학에 미치는 영향

서울대학교 의과대학 약리학교실 및 서울대학교병원 임상약리실

정재용, 조주연, 유경상, 김정렬, 임경수, 정혜령, 신상구, 장인진

=Abstract=

Effect of *UGT2B7* Genotype on Pharmacokinetics of Valproate in Human Healthy Subjects

Jae-Yong Chung, Joo Youn Cho, Kyung-Sang Yu, Jung-Ryul Kim
Kyoung-Soo Lim, Hye-Ryung Jung, Sang-Goo Shin, In-Jin Jang

Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology Unit,
Seoul National University College of Medicine and Hospital, Seoul, Korea

UDP-glucuronosyl transferases (UGT) mediate a conjugation reaction by glucuronidation of various clinically important drugs. The functional significance of genetic polymorphisms in these UGTs are main concern of the current researchers of UGTs. Valproate (valproic acid) is an antiepileptic drug glucuronidated mainly by *UGT2B7*. We investigated the effect of genetic polymorphism on pharmacokinetics of valproate in healthy normal volunteers. Before the clinical study, we screened genotype of *UGT2B7*-T801A (T:*1, A:*2). Twenty three healthy subjects were enrolled and grouped with regard to the *UGT2B7* genotype. The pharmacokinetic profile of valproate was characterized after valproate administration (600 mg once daily for 5 days). The plasma concentrations of valproate were analyzed before and 1, 1.25, 1.5, 2, 2.5, 3, 5, 7, 9, 13, 25, 49 hours after 5th valproate administration by TDX with FPIA method. Although the pharmacokinetic profiles of valproate did not showed significant differences between the *UGT2B7* genotype groups, a trend of decrease of clearance as increase of *UGT2B7**2 allele was observed. Oral clearance of valproate in the *UGT2B7**2/*2 group was 66% of that of the *UGT2B7**1/*1 group. The results suggest that the *UGT2B7**2/*2 genotype group possibly has a decreased clearance of valproate. Further study may be required to clarify the results.

Key words : Valproate · *UGT2B7* · Pharmacokinetics · Pharmacogenetics.

본 연구는 보건복지부 약물유전체사업단(03-PJ10-PG13-GD01-0002)에 의한 지원에 의해 이루어졌음

교신저자 : 장인진

소 속 : 서울대학교 의과대학 약리학교실 및 서울대병원 임상약리실

주 소 : 서울 종로구 연건동 28, 서울대학교 의과대학 약리학교실 610호

전 화 : 02) 740-8290, FAX : 02) 745-7996 E-mail : ijjang@snu.ac.kr

서 론

사람에서 외인성 및 내인성 물질의 제거나 조절을 위한 생체전환(biotransformation)에는 수많은 대사효소들이 다양하게 관여한다. UDP-glucuronosyltransferase(UGT)는 uridine 5'-disphosphoglucuronic acid로부터 glucuronyl 기를 여러 가지 기질에 전달하여 포합(conjugation) 시킴으로써 glucuronidation 반응을 매개하는 Phase II 대사 효소이다. UGT는 현재 최소한 24 종류 이상의 동종 효소(isozyme)가 발견되었으며, UGT1 family는 주로 빌리루빈, 외인성 페놀류¹⁾, UGT2 family는 주로 스테로이드의 glucuronidation을 담당하며, 이들은 약물대사와 스테로이드 호르몬 조절, 해독작용, 화학적 보호작용에 있어서 중요한 역할을 하고 있다²⁾.

UGT는 Phase II 대사효소 중에서 가장 많은 부분을 차지함에도 불구하고, 지금까지 이에 대한 연구는 Cytochrome P450 (CYP450) 효소에 비하여 많이 진행되지 않았다. 그 이유는 많은 효소들의 활성이 겹치고, 선택적인 탐침(probe) 기질이 거의 없으며, 대사체인 glucuronide가 장간내순환을 거치는 등의 glucuronidation 사이클의 복잡성, *in vitro* - *in vivo* 예측능력의 미비함, 분석방법의 어려움 등의 원인들 때문이었다³⁾.

최근 UGT에 대한 연구는 과거 10년 전 보다 크게 증가하고 있으며, 인간게놈프로젝트 이후 유전자의 정보에 따른 기능 및 이를 이용한 개인별 맞춤형 약물 치료에 대한 가능성이 제기 되면서, 유전자형에 따른 UGT활성에 대한 연구도 많은 부분 진행되고 있다. 그러나 지금까지 사람에서 UGT에 대하여 유전적 다형성(genetic polymorphism)의 기능적 의미가 확립된 기질은 비교적 흔하지 않으며, 빌리루빈⁴⁾과, 항암제인 이리노테칸의 활성대사체인 SN-38⁵⁾ 만이 보고되었다. 본 연구에서는 이러한 UGT에 대한 연구의 일환으로 사람에서

UGT2B7의 유전적 다형성과, 기질약물에 대한 대사능력의 차이에 대하여 알아보고자 하였다.

UGT2B7은 현재 유전적 다형성이 보고되어, *UGT2B7*1* (268H), *UGT2B7*2* (268Y)의 allele이 밝혀졌고, *UGT2B7*1*의 allele의 빈도는 서양인에서 0.51, 일본인에서 0.73으로 보고되었다. 유전형에 따라서 glucuronidation의 차이는 약물마다 상이한 결과를 보여주었는데, zidovudine, morphine 등은 *in vitro* 실험에서 UGT2B7의 유전적 다형성에 따라 glucuronidation 활성의 차이가 관찰되었다⁶⁾.

발프로익산(valproate)은 중추신경계에서 억제성 신경전달물질인 gamma-aminobutyric acid (GABA) 수준을 높여서 간질발작을 억제하는 기전을 가진⁷⁾ 항전간제로서 임상적으로 사용되는 약물로, 포함반응은 주로 *UGT2B7*에 의해 대사되는 약물로 알려져 있다⁸⁾. 발프로익산은 치료적 범위가 좁고, 약물상호작용의 가능성이 크며, 약동학적 변이가 큰 약물로서 치료적 농도 모니터링(therapeutic drug monitoring, TDM)을 통하여 적정 혈중농도(50~100 mcg/ml)를 유지하며 사용해야 하는 약물이다⁹⁾. 아직까지 발프로익산의 대사에서 *UGT2B7*의 유전적 변이가 어느 정도로 기여하는지 알려진 바 없으나, 이것이 발프로익산의 약동학적 변이에 한 원인이 될 수 있을 것으로 예상할 수 있다. 따라서, 이러한 유전적 다형성이 전체 약동학적 변이에서 어느 정도의 비중을 차지하는 지에 대한 연구를 통하여 그 임상적인 의의를 찾을 수 있다.

현재까지 사람을 대상으로 발프로익산의 대사가 *UGT2B7*의 유전형에 따라 차이가 있음을 증명한 연구는 없었다. 또한 한국인에서 *UGT2B7*를 포함한 *UGT2B* subfamily에 대한 유전형의 빈도를 조사한 사례가 아직 없었다. 본 연구에서는 한국인에서 *UGT2B7*에 대한 유전적 다형성의 빈도를 조사하고, 건강인을 대상으로 유전형에 따라 군별로 지원자를 모집하여 발프로익산을 투여 한 후 약동학

분석을 통하여 그 차이를 유전형 별로 나누어 검토하고자 하였다.

연구방법

1. 연구대상

*UGT2B7*의 유전자 변이 검색은 157명의 친척관계가 없는 20세 이상 40세 이하의 건강한 성인 남녀를 대상으로 하였다. 피험자에게 연구목적 및 내용 등에 대하여 충분한 설명을 하고 난 후, 서면 동의를 받았다. 피험자로부터 EDTA 처리된 전혈 5 ml를 채혈하였으며, 인구학적 정보와 연구에 관련된 정보를 얻었다.

유전형 분석을 실시한 사람을 대상으로 *UGT2B7*의 유전형(*1/*1, *1/*2, *2/*2)에 따라 세 군으로 나누고, 각 군 별로 피험자를 모집하였다. 20-40세, 이상체중의 20% 범위 이내이면서, 알러지를 포함한 임상적으로 의미 있는 급만성 병력, 약물남용, 60일 이내 타 임상연구참여, 1개월내 헌혈 경력, 과도한 음주(알코올을 40 g/day 이상) 및 흡연(20개피 이상)에 해당되지 않는 자원자를 대상으로, 연구시작 3주 이내에 스크리닝 건강검진(문진, 혈액검사, 임신검사)을 실시하여 연구에 적합하다고 판단된 건강한 남성 및 여성 지원자를 대상으로 하였다. 지원자는 공고를 통하여 지원신청을 받아 모집하였다. 의약품 임상시험관리기준에 준하여 이 연구에 참여하는 지원자들에게 임상연구를 위한 설명서 내용을 충분히 설명하고 피험자의 자유의사에 의하여 서면 동의를 받았다¹⁰⁾. 본 연구를 위한 유전형 분석과 임상연구의 연구계획에 대하여 임상시험기관인 서울대병원의 임상시험심사위원회(IRB)의 심사를 받았다.

아직까지 이러한 설계에 의한 연구가 없으므로 약동학 파라미터의 군간 예상 평균의 차이를 예측하기에는 사전정보가 부족하지만 ANOVA 분석을 토대로 한 군당 필요한 최소 피험자 수를 예측하

였다. 군마다 평균의 차이를 20~25%씩 나는 것으로 가정하고, 군 내의 표준편차는 30%로 가정하였을 때, 유의수준(α) 0.05 에서 검출력($1-\beta$)이 0.8 이상 되도록 하는 군별 최소 표본수는 7명이었다. 따라서, 한 군당 피험자 수를 7명 이상인 8명으로 하였다.

2. 유전형 분석

157 명의 피험자로부터 취한 전혈 200 μ l 로부터 QIAamp DNA blood kit (Qiagen)를 사용하여 DNA를 추출한 후 분주하여 -20℃에 보관하였다. 유전형의 분석은 ABI PRISM[®] SNaPshot[™] Multiplex Kit (Applied Biosystems)를 사용하여 단염기연장(single base extension)을 이용한 SNaPshot 분석을 이용하였다.

SNP를 포함하는 부위를 PCR로 증폭하여, PCR product를 Phosphate Alkaline Shrimp (Roche)와 Exonuclease I (USB Corporation)로 처리하여 정제 후에, SNP 바로 앞까지 합성된 primer (genotyping primer; ctggaatttcagtttcc)를 denature된 PCR product와 anneal 시킨 후, 4가지 형광색으로 표지된 dideoxynucleotide와 Taq polymerase를 첨가하여 DNA Engine Tetrad[®] 2 Peltier (MJ Research)를 이용하여 96℃에서 10초, 50℃에서 5초, 60℃에서 30 초로 총 25 cycle을 반복하였다. 이 반응을 통해 label되지 않은 primer가 template에 붙어 SNP 부위 바로 앞까지 anneal되고 SNP에 해당하는 부위에는 dideoxynucleotide가 들어가 합성되므로 SNP부위까지만 합성된 product가 반복되어 만들어 지게 되었다. 반응이 끝난 product를 정제하여 ABI PRISM[®] 3700 DNA Analyzer로 분석하였다. 분석 결과의 형광색으로 SNP 위치에 어떤 nucleotide sequence가 있는지를 조사하였다. SNP 분석을 통해 wildtype (*UGT2B7* 801T)은 *1 allele이 되고 *UGT2B7* 801A 인 경우 *2로 명명하

었다.

3. 임상연구설계

항정상태에서의 발프로익산의 평가를 위해 피험자는 발프로익산 (오르필 서방정, 부광약품) 600 mg을 24 시간 간격으로 저녁 10 시에 4 일간 경구 투여 하였고, 4 일째 투여일 저녁에 서울대병원 임상시험센터에 입원하여 다음날 공복상태에서 오전 9시 경에 발프로익산 600 mg을 경구 투여 받았다. 이 때에 다른 연구의 목적을 가지고 로라제팜 2 mg을 정맥 투여 받았다. 그러나 로라제팜은 발프로익산의 약동학에 미치는 영향이 미비한 것으로 보고 되었다¹¹⁾. 퇴원 시까지 운동, 식사, 흡연, 카페인 및 음주 등을 제한 관리 받았다. 투약 1 주일 전부터, 로라제팜을 제외하고 약물대사에 영향을 미칠 수 있는 병용 약물의 복용을 금하게 하였다. 발프로익산의 반감기는 6-19 시간이므로¹²⁾ 반감기의 4배 이상인 4 일이면 항정상태에 충분히 도달할 것으로 판단하였다.

투약전과 투약시작 후 1, 1.25, 1.5, 2, 2.5, 3, 5, 7, 9, 13, 25, 49 시간까지 총 13회 각 8 ml의 혈액을 채취하였다. 채혈 시간은 발프로익산의 반감기 (평균 10시간)의 4배 이상까지 채혈하도록 하였다. 채혈액은 heparinized vacutainer 튜브에 넣고, 30

분 이내에 2~4℃ 에서, 2500 rpm (1500 g)으로 10 분간 원심분리하여 혈장을 분리한 후, 분리 혈장을 -20℃에서 약물농도 측정 시까지 냉동 보관하였다. 발프로익산 병용투여 시 혈중 발프로익산의 농도 측정은 서울대학병원 임상의학연구소 분석화학실에서 TDX (ABBOTT) 기계를 사용하여 형광편광면역측정법(Flourescence Polarization Immunoassay, FPIA)을 이용하여 측정하였다. 약동학 파라미터는 Winnonlin[®] 4.0.1 (Pharsight, CA, USA)을 사용하여 비구획모형 분석(non-compartmental analysis)에 의해 분석하였다. Cmax는 실측치를 사용하였으며, AUC는 최종채혈시각까지의 곡선하면적을 계산하였고, 경구 청소율(CL)은 투여용량을 AUC로 나누어 산출하였다.

4. 통계분석

피험자 수의 군간 분포가 동일하지 않고, 비교적 적은 수임을 고려하여 비모수적 방법을 사용하여 통계적 분석을 시행하였다. 유전형에 따른 세 군간의 차이 검정은 Kruskal-Wallis test, 두 군간의 차이 검정은 Wilcoxon rank test 를 적용하였다.

선형 회귀 분석을 실시하여 관찰된 약동학 파라미터의 전체 분산에 대하여 유전형 변수가 미치는 상대적인 기여도(R²)를 분석하였다. 분석에는 SAS

Table 1. Demographic data of subjects according to *UGT2B7* genotypes

Genotype		<i>UGT2B7</i> *1/*1	<i>UGT2B7</i> *1/*2	<i>UGT2B7</i> *2/*2	P
N		10	8	5	
AGE (yr) ¹⁾		23.7±3.0	22.5±0.9	22.8±1.3	0.826
Height (cm) ¹⁾		168.2±10.3	167.5±8.3	163.3±3.7	0.485
Weight (Kg) ¹⁾		63.1±13.9	61.5±11.9	50.4±7.5	0.223
SEX ²⁾	F	4	4	4	0.257
	M	6	4	1	

1) Kruskal-Wallis Rank test

2) Fisher's exact test

8.1 (Cary, USA), S-PLUS 6.0 (Insightful, USA) 을 사용하였다. $P<0.05$ 를 통계적으로 유의하다고 판단하였다.

결 과

1. 참여 피험자

총 23명의 피험자가 참여하였고, 전원이 계획된 일정대로 진행되어 연구를 마쳤다.

참여한 피험자들의 유전형에 따른 인구학적 정보는 Table 1 과 같다. 참여한 피험자는 목표했던 유전형 별 피험자 수와 일치하지 않았으나 거의 유사하였다. 피험자들의 인구학적 특성은 유전형 별로 유의한 차이가 없었으므로 비교성을 확보할 수 있었다. 참여 피험자들이 보인 이상반응은 모두 경도~중등도로써, 대부분 졸리움, 무기력, 두통, 오심 등 기존에 알려진 중추신경계 관련 부작용들이었다. 예측하지 못한 부작용 발생은 없었으며, 모든 이상반응은 특별한 치료 없이 자발적으로 소실되었다.

Fig. 1. Plasma concentration-time profiles of valproate according to *UGT2B7* genotype groups. Error bars mean standard deviations.

2. 유전형 분석

건강한 한국인 자원자 157 명으로부터 혈액을 채취하여 *UGT2B7* 유전형 분석결과 *UGT2B7**1/*1, *UGT2B**1/*2, *UGT2B7**2/*2 의 유전형은 각각 83 (53%), 54 (34%), 20 (13%) 명으로서 *UGT2B7**1, *UGT2B**2 allele의 빈도는 각각 0.70, 0.30 이었다. 유전자 allele의 분포는 실측치와 예측치에 대하여 카이 제곱 검정결과 Hardy-Weinberg 평형에 합당하였으며($P=0.078$), 연구대상 집단이 전체 모집단의 분포를 잘 반영하였다고 할 수 있다.

3. 발프로익산의 약동학

발프로익산의 약동학 파라미터는 *UGT2B7* 유전형에 따른 세 피험자군 간에 통계적인 차이를 보이지 않았으나, 평균 경구 청소율이 *UGT2B7**1/*1, *1/*2, *2/*2 유전형에 따라 각각 0.29, 0.23, 0.19 L/h 로써 *UGT2B7**2 allele이 증가함에 따라 그 값이 감소하는 경향을 보였다. 약동학 파라미터는 *UGT2B7*의 *1/*1 wildtype 과 *2/*2 homovar-
iant 군 간에 통계적으로 의미 있는 차이를 보이지 않았지만, *UGT2B7**2/*2 군의 평균 청소율이 *UGT2B7**1/*1 군의 약 66% 에 해당됨을 보였다 (Figure 1, Table 2). 발프로익산의 청소율에 대하여 *UGT2B7*의 유전형 별 분포양상은 Figure 2에 제시하였다.

발프로익산의 약동학에 영향을 미치는 인자로 성별, 체중을 일반선형모델로 분산분석한 결과, 체중이 유의한 영향을 미치는 것으로 나타났으며 ($P<0.01$) 따라서 체중으로 보정한 청소율 값을 제시하였다. 체중으로 보정한 청소율 또한 *UGT2B7* 유전형에 따라 통계적인 차이를 보이지 않았으나 *UGT2B7**2 allele이 증가함에 따라 감소의 경향을 보였다(Table 2). 선형회귀분석을 통하여 발프로익산 청소율의 전체 분산에 대한 *UGT2B7* 유전형의

Table 2. Pharmacokinetic parameters of Valproic acid according to *UGT2B7* genotypes

Genotype	<i>UGT2B7</i> *1/*1	<i>UGT2B7</i> *1/*2	<i>UGT2B7</i> *2/*2	P ¹⁾	P ²⁾
C _{max} (mg/L)	64.6±16.0	82.1±20.6	88.1±28.7	0.13	0.11
AUC(mg·h/L)	2527±1229	2858±799	3396±940	0.14	0.09
CL/F(L/h)	0.29±0.13	0.23±0.07	0.19±0.08	0.14	0.09
CL/F(L/h*70/kg) Weight Adjusted	0.31±0.11	0.25±0.05	0.24±0.06	0.42	0.21
V _d /F(L)	7.34±1.89	6.23±1.06	5.51±1.31	0.15	0.07

1) Comparison among 3 genotype groups by Kruskal-Wallis rank test

2) Comparison between *1/*1 and *2/*2 group by Wilcoxon rank test

Fig. 2. Distributions of oral clearances of valproate according to *UGT2B7* genotype groups. Triangles represent individual data. Horizontal bars with boxes indicate medians of each groups.

설명력(R-square)은 13% 였다(P=0.09).

고 찰

한국인에서의 *UGT2B7**1 allele의 빈도는 0.70으로 기존에 보고된 일본인에서의 빈도(0.73, n=84)와 유사하였고, 서양인(0.51, n=91)의 빈도보다 높았다[6]. 이러한 인종간의 차이는 아직까지는 그 의미가 밝혀지지 않았지만, 약물 및 호르몬 대사,

암 등의 질병의 인종간 차이와 연관되어 있을 가능성이 있다.

본 연구에서 발프로익산의 약동학 파라미터가 *UGT2B7*의 유전형에 따라 통계적으로 유의한 차이를 나타내지는 않았으나, 유전형에서 *UGT2B7**2 allele 이 증가함에 따라 감소하는 경향을 보였다. 이는 개개인의 약동학적인 변이(변이계수 50%)가 큰 발프로익산의 특성에 기인한 것으로, 주어진 표본수로 *UGT2B7*의 유전형에 따른 차이를 밝히기에는 통계적 검정력이 떨어져 있기 때문인 것으로 판단된다. *UGT2B7* 유전형이 가지는 청소율의 전체분산에 대한 설명력 또한 13%로 낮은 편이었다. 그러나, *UGT2B7**2/*2 군에서 *UGT2B7**1/*1 군에 비해 발프로익산의 평균 혈중농도가 더 높은 패턴을 보였고 평균 청소율이 66%로 감소하였으므로 두 군간에 실제적으로는 어느 정도의 약동학적 특성의 차이가 있음을 배제할 수 없다. 본 결과를 토대로 두 군간 비교의 사후 검정력(power)을 계산하면 0.23이고, 유의수준 0.05, 80%의 검정력으로 두 군간에 유의한 차이를 밝히려면 군당 34명의 피험자가 필요할 것으로 산출되었다.

발프로익산의 대사효소로 기존에 알려진 *UGT2B7*의 다형성과 glucuronidation 대사능에 관하여 여러 보고가 있었는데, 포유류의 세포에 *UGT2B7*를 발현시킨 실험에서 zidovudine의 glucuronidation이

H268Y 변이가 있는 효소에서 Km 값은 차이가 없고, Vmax가 5배로 낮아져 있음을 보고 하여 유전적 다형성에 대한 영향을 시사하였다¹³⁾. 그러나 사람의 간조직으로 실험한 결과 morphine, zidovudine, codeine을 포함한 다양한 *UGT2B7* 기질에 대하여 H268Y 다형성이 대사능에 미치는 영향을 밝혀내지 못하였고¹⁴⁾, 최근 수행된 *in vivo* 연구에서도 진통제 치료가 필요한 암환자를 대상으로 morphine을 투여하여 morphine glucuronide와 morphine의 비율로서 대사능을 평가한 결과 *UGT2B7*의 유전형과 연관성을 밝히지 못하였다¹⁵⁾. 이러한 결과를 종합하여 볼 때 *UGT2B7*에 대한 유전형 차이가 약물대사에 미치는 영향은 아직 확립되어 있지 않으며, 현재까지 결과로 미루어 볼 때 발프로익산 및 *UGT2B7*으로 대사되는 약물에 있어서 *UGT2B7*의 유전적 다형성이 갖는 임상적인 의미가 크지 않을 가능성이 있다.

본 연구에 대하여 *in vitro* 실험적 근거가 부족하다는 것과 *UGT2B7*의 기질약물일 가능성이 큰 로라제팜을 병용하여 투여하였다는 것이 제한점이라고 할 수 있다. *in vitro*에서 다양한 *UGT* 동종효소를 가지고 발프로익산의 대사효소를 확인하고 각각의 변이에 따른 차이 및 약물상호작용을 확인하는 과정이 본 연구결과에 도움을 줄 수 있을 것이다. 또한, 로라제팜에 대하여는 현재까지 대사 동종효소와 그 유전적 다형성에 따른 대사능의 차이에 관한 문헌이 보고된 바 없으며, 기존의 사람을 대상으로 수행된 발프로익산과 로라제팜의 약물상호작용 연구에서 발프로익산 단독투여와 로라제팜 병용투여시 발프로익산 AUC의 비율에 대한 95% 신뢰구간이 0.95~1.07로서 거의 유사함을 보였으므로¹¹⁾, 로라제팜에 의한 영향이 본 연구 결과의 해석에 영향을 주지 않을 가능성이 크다. 그러나 보다 명확한 결론을 내리기 위해서는 로라제팜의 혈중농도와 *UGT2B7* 유전형에 따른 차이를 파악하고 그에 따른 영향을 밝히는 과정이 필요할

것으로 판단된다.

결론적으로, 본 연구의 결과로부터 발프로익산의 약동학에 미치는 *UGT2B7* 유전형의 영향이 유의하지 않았으며, 표본 수를 늘려 유전형에 따른 약동학적 차이를 밝혀낼 가능성을 확인하였으나, 그 차이가 40% 이내로서 실제 임상적으로 큰 의미를 가지지 않을 것으로 예측된다. 그러나 다른 *UGT2B7* 기질약물과의 상호작용, 특히 간기능 취약 상태에서는 이러한 유전적 요인이 사전에 어느 정도의 의미를 가질 수 있을 것으로 판단된다. 따라서 본 연구결과를 명확하게 하기 위하여 좀 더 많은 수의 피험자를 대상으로 한 추가적 연구가 필요하며, 더불어 발프로익산의 개인간 약동학적 변이의 원인을 밝혀낼 수 있는 *UGT* 발현, 약물수송체 및 환경적인 요인 등에 대한 연구가 추후 필요할 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1. Mackenzie PI, Owens IS, Burchell B, Bock KW, Bairoch A, Belanger A, Fournel-Gigleux S, Green M, Hum DW, Iyanagi T, Lancet D, Louisot P, Magdalou J, Chowdhury JR, Ritter JK, Schachter H, Tephly TR, Tipton KF, Nebert DW. *The UDP glycosyltransferase gene superfamily: recommended nomenclature update based on evolutionary divergence. Pharmacogenetics 1997;7:255-69*
2. Miners JO, Mackenzie, PI. *Drug glucuronidation in humans. Pharmacol Ther 1991;51:347-69*
3. Leon J. *Glucuronidation enzymes, genes and psychiatry. Int J Neuropsychopharmacol 2003;6:57-72*
4. de Wildt SN, Kearns GL, Leeder JS, van den Anker JN. *Glucuronidation in humans. Pharmacogenetic and developmental aspects. Clin Pharmacokinet 1999;36:439-52*
5. Iyer L, Das S, Janisch L, Ramirez J, Kar-

- rison T, Fleming GF, Vokes EE, Schilsky RL, Ratain MJ. *UGT1A1*28 polymorphism as a determinant of irinotecan disposition and toxicity. Pharmacogenomics J* 2002;2:43-7
6. Bhasker CR, Mckinnon W, Stone A, Lo AC, Kubota T, Ishizaki T, Miners JO. *Genetic polymorphism of UDP-glucuronosyltransferase 2B7 (UGT2B7) at amino acid 268: Ethnic diversity of alleles and potential clinical significance. Pharmacogenetics* 2000;10(8):679-85
7. Godin Y, Heiner L, Mark J, Mandel P. *Effects of di-n-propylacetate, an anticonvulsant compound on GABA metabolism. J Neurochemistry* 1969;16:869-73
8. Ethell BT, Anderson GD, Burchell B. *The effect of valproic acid on drug and steroid glucuronidation by expressed human UDP-glucuronosyltransferases. Biochem Pharmacol* 2003;65(9):1441-9
9. Dollery C. *Therapeutic Drugs 2nd edition* 1999:V1-5
10. 식품의약품안전청 고시 제1999-67호(2000년 1월 4일 개정). 의약품임상시험관리기준
11. Samara EE, Granneman RG, Witt GF, Cavanaugh JH. *Effect of valproate on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of lorazepam. J Clin Pharmacol* 1997;37(5):442-50
12. Perucca E, Gatti G, Frigo GM, Crema A. *Pharmacokinetics of valproic acid after oral and intravenous administration. Br J Clin Pharmacol* 1978;5:313-8
13. Barbier O, Turgeon D, Girard C, Green MD, Tephly TR, Hum DW and Belanger. *A 3'-azido-3'-deoxythymidine (AZT) is glucuronidated by human UDPglucuronosyltransferase 2B7 (UGT2B7). Drug Metab Dispos* 2000;28:497-502
14. Court MH, Krishnaswamy S, Hao Q, Duan SX, Patten CJ, Von Moltke LL and Greenblatt DJ. *Evaluation of 3'-azido-3'-deoxythymidine, morphine, and codeine as probe substrates for UDP-glucuronosyltransferase 2B7 (UGT2B7) in human liver microsomes: specificity and influence of the UGT2B7*2 polymorphism. Drug Metab Dispos* 2003;31:1125-33
15. Holthe M, Klepstad P, Zahlsten K, Borchgrevink PC, Hagen L, Dale O, Kaasa S, Krokan HE and Skorpen F. *Morphine glucuronide-to-morphine plasma ratios are unaffected by the UGT2B7 H268Y and UGT1A1*28 polymorphisms in cancer patients on chronic morphine therapy. Eur J Clin Pharmacol* 2002;58:353-6