CYP2C9 약물유전체학: 최신동향 및 임상적 의의

인제대학교 의과대학 약리학교실 약물유전체연구센터

이수준, 신재국*

=Abstract=

CYP2C9 Pharmacogenomics: Recent Update and Clinical Relevance

Su-Jun Lee, PhD, Jae-Gook Shin, M.D., PhD

Department of Pharmacology and Pharmacogenomics Research Center,
Inje University College of Medicine, Busan, South Korea

Among 4 known cytochrome P450 (CYP) 2C genes, *CYP2C9* is the most abundantly expressed in the human liver and intestine. *CYP2C9* involves in the metabolism of wide variety of clinically used drugs including anticoagulant warfarin, antidiabetic tolbutamide, anticonvulsant phenytoin, hypertensive agent losartan, and several nonsteroidal anti-inflammatory drugs. More than 36 single nucleotide polymorphisms (SNPs) have been identified in human *CYP2C9* at present. Two known allelic variants *CYP2C9*2* and *CYP2C9*3* have been reported to be associated with development of clinically significant adverse reactions, such as life-threatening bleeding episodes with warfarin use and the severe toxicity with phenytoin. Further clinical studies are required for the recently found defective *CYP2C9* SNPs, such as *CYP2C9*4*, *5, *6, *9, *11, *13, *15 and *25. The present report reviews the current progress in the identification and functional studies of *CYP2C9* SNPs and the clinical relevance of *CYP2C9* genotype on the personalized pharmacotherapy.

Key Words: CYP2C9 · Polymorphisms · SNP · Pharmacogenomics

서 론

Cytochrome P450 (CYP) 산화 효소는 호흡으로 얻어진 산소를 이용하여 생명유지에 필요한 호르몬이나 여러 가지 화학물질을 생합성 하는데 관여하며, 지용성이 높은 환경오염물질이나 독성물질의약품 등등의 외부 화학물질들에 대하여 물에 잘 녹는 수용성 화학물질로 변환시켜 몸 밖으로 배출하는 해독기능에 매우 중요한 역할을 하는 중

요한 효소군 이다. 현재 사람에는 기능이 알려진 57개의 CYP 유전자가 클로닝 되어 연구 되고 있으며 이들 CYP 효소군은 전체 1상 (Phase I) 대사의 90% 이상을 차지하고 있다. 따라서 산소가 관여된 사람의 약물대사에서 CYP 효소군의 역할은 약 80% 이상을 담당하고 있다고 추정되고 있다.

인간의 CYP2C 효소군에는 4개의 유전자 (*CYP2C8*, *CYP2C9*, *CYP2C18*, *CYP2C19*)가 있으며 이중에서도 CYP2C9은 간과 소장에서 가장 많이 발

본 연구는 2003년도 보건 의료기술연구개발사업의 지원에 의해 이루어진 것임 (03-PJ10-PG13-GD01-0002)

*교신저자: 신재국

주소: 인제대학교 의과대학 약리학교실, 약물유전체연구센터

주소: 부산광역시 진구 개금동 633-165(우편번호: 614-735)

전화번호: (051) 890-6709 Fax: (051)-893-1232 E-mail: phshin@inje.ac.kr

현되고 있다¹⁾. CYP2C9은 현재 약물대사에서 약 16%의 약물대사에 관여하고 있는 것으로 보고되어지고 있다²⁾. CYP2C9에 의해 대사되는 대표적인 약물의 예로는 당뇨치료제인 tolbutamide³⁾, glipizide⁴⁾, 혈액응고 방지에 쓰이는 warfarin⁵⁾, 진정제로 쓰이는 phenytoin⁶⁾, 혈압치로에 쓰이는 losartan⁷⁾, 이뇨제인 torsemide⁸⁾, 많은 수의 비스테로이드 소염제 (NSAIDs) ibuprofen, diclofenac, piroxicam, tenoxicam, celecoxib⁹⁾ 등이 포함된다.

이들 약물들의 대사에 관여하는 대사효소 활성도는 유전적으로 개인간에 차이를 보이는 것이 알려져 있으며, 이로 인해 혈중 약물농도의 개인차를 유발하는 약동학적 약물반응의 개인차에 대한 약물유전학 연구는 오늘날 약물유전체 연구 분야중 가장 많은 경험과 연구자료를 가지고 있다. 특히 약물 산화대사의 대부분에 관여하는 CYP450 동효소들에 약물유전학 연구결과는 이미 각 개인의 대사효소 활성도를 보다 정확하게 예측하고 이로부터 소위 개인별 맞춤약물요법 시행이 일부 약물에서는 임상에서 적용 가능한 시점에 와 있다¹⁰⁾.

CYP2C9 유전자 변이는 기질 약물들의 체내 동태 개인차이를 초래하며, 이로 인한 혈중 및 조직 약물농도의 개인 차이는 동일한 약물요법 시행 후 이들 환자에서 이상약물반응의 발생 혹은 치료실패의 개인차를 유발하는 원인이 될 수 있다. 특히, CYP2C9 동효소는 다수의 기질 약물들이 치료농도 지수가 작은, 즉 안전영역이 좁은 약물에 속하고 있어서, CYP2C9 유전형에 따른 혈중 약물농도의 차이가 임상적 약물치료효과에 직접적으로 연결되는 경우가 비교적 작지 않다.

본 종설에서는 인체내 약물대사에 중요하게 관여하는 CYP2C9에 대하여 CYP2C9 유전적다형성의 종류와 기능변화 연구의 동향, CYP2C9 변이유전자에 대한 한국인을 포함한 인종간 발생빈도의 비교, CYP2C9 SNP로 인해 초래되는 각종 약물들에 나타나는 이상약물반응 및 체내 동태 변화, 그

리고 유전형에 따른 맞춤약물요법의 임상적응을 위한 접근법 등에 대해 기술하고자 하였다.

CYP2C9 SNP의 종류와 기능 연구의 현재동향 (Identification and functional studies of CYP2C9 polymorphisms)

야생형 (wild-type) 단백질을 발현하는 CYP2C9 유전자는 이탤릭 영문으로 CYP2C9*1로 표기하며, 야생형 CYP2C9 단백질은 이탤릭을 사용하지 않고 CYP2C9.1으로 표기하며 CYP450 SNP의 명명은 CYP450 명명위원회에 의해 결정된다 (<http://www.cypalleles.ki.se/cyp2c9.htm>). 심벌 *1은 모든 CYP의 야생형을 나타내며 *표시 이후의 숫자가 클수록 늦게 발견되어 명명된 돌연변이체라는 것을 의미한다. 지금까지 알려진 CYP2C9의 SNP 들은 Table 1에 요약 정리 하였다.

CYP2C9*2는 exon 3에서 nucleotide C가 T로 바뀌면서 144번째 아미노산이 Arg에서 Cys로 바뀐 변이유전자이다. *In vitro* 연구에 의하면 CYP2C9.2 단백질은 정상적인 CYP2C9.1과 비교했을 때 기질 약물인 warfarin과 tolbutamide 대사에 있어 효소활성의 감소를 보이는 것으로 알려져 있다^{11,12)}. 약물대사의 효소활성의 감소는 기질 약물별로 약간의 차이를 보여 tolbutamide 보다는 warfarin에서 더 크게 나타난다. 효소활성의 감소가 일어나는 분자생물학적 기전은 야생형인 Arg이 Cys로 바뀌면서 NADPH-cytochrome P450 reductase와의 상호작용에 저해를 주어서, 궁극적으로 CYP2C9.2 효소에 충분한 전자를 제공하지 못해서 감소가 일어나는 것으로 추정되고 있다¹³⁾. CYP2C9*3는 exon 7에서 nucleotide A가 C로 바뀌면서 359번째 아미노산이 Ile에서 Leu로 바뀌는 변이 유전자이다. *In vitro* 연구에 의하면 분자생물학적으로 과발현 시켜 정제한 CYP2C9.3 단백질은 tolbutamide, warfarin, torsemide, diclofenac,

piroxicam, tenoxicam에 대하여 높은 km 값과 낮은 V_{max} 값을 나타낸다¹²⁾¹⁴⁾¹⁵⁾. 지금까지 연구한 CYP2C9의 모든 기질 약물들에 대해서 CYP2C9.3는 야생형과 비교했을 때 내인성 청소율 (intrinsic

clearance, V_{max}/K_m) 값이 상당히 감소되는 것으로 알려져 있다. CYP2C9*3의 임상적 의의에 대해서는 많은 증례 들로부터 확인이 되고 있는데, 이 효소의 기질약물인 tolbutamide, warfarin, losartan,

Table 1. Summary of CYP2C9 genetic polymorphisms

Allele	Nucleotide Change ^a	Effect of nucleotide change	Functional change		Allele frequency (%)		
			In vitro	In vivo	Africans	Asians	Caucasians
CYP2C9*1	None	None	Normal	Normal			
CYP2C9*2	430 C>T	R144C	Decrease	Decrease	4	0-2	8-11
CYP2C9*3	1075A>C	I359L	Decrease	Decrease	2	2-3	7-15
CYP2C9*4	1076T>C	I359T			0	*	0
CYP2C9*5	1080C>G	D360E	Decrease	Decrease	1.8	-	0
CYP2C9*6	818delA	Frame shift	No activity	No activity	0.6	-	0
CYP2C9*7	55C>A	L19I			2	0	0
CYP2C9*8	449G>A	R150H	Increase		4.5-6.7	0	0
CYP2C9*9	752A>G	H251R			17	0	0
CYP2C9*10 ^b	815A>G	E272G			-	-	-
CYP2C9*11	1003C>T	R335W		Decrease	2.7-5.5	0-2	0.4
CYP2C9*12	1465C>T	P489S	Decrease		-	-	-
CYP2C9*13	269T>C	L90P	Decrease	Decrease	0	0.2-2	0
CYP2C9*14	374G>A	R125H	Decrease		-	*	-
CYP2C9*15	485C>A	S162X	No activity	No activity	-	*	-
CYP2C9*16	896A>G	T299A	Decrease		-	*	-
CYP2C9*17	1144C>A	P382S			-	*	-
CYP2C9*18	1075A>C; 1190A>C	I359L; D397A	Decrease		-	*	-
CYP2C9*19	1362G>C	Q454H			-	*	-
CYP2C9*20	208G>C	G70R			-	*	-
CYP2C9*21	89C>T	P30L			-	-	*
CYP2C9*22	121A>G	N41D			-	-	*
CYP2C9*23	226G>A	V76M			-	-	*
CYP2C9*24 ^b	1060G>A	E354K			-	-	-
CYP2C9*25	353_362del	Frame shift	No activity	No activity	-	*	-
CYP2C9*26	389C>G	T130R	Decrease		-	*	-
CYP2C9*27	449G>T	R150L			-	*	-
CYP2C9*28	641A>T	Q214L	Decrease		-	*	-
CYP2C9*29	835C>A	P279T			-	*	-
CYP2C9*30	1429G>A	A477T	Decrease		-	*	-

^aAs recommended by the CYP Nomenclature Committee http://www.imm.ki.se/CYP_alleles, the reference sequence for CYP2C9 cDNA was from the accession number M61857. ^bFound in unknown ethnic group. *, identified in the indicated region but not representative for the ethnic group. A hyphen indicates lack of sufficient data. Frequency data are derived from several references^{21,30-33)}.

glipizide, phenytoin에 의한 이상약물반응발생과 개별 환자의 CYP2C9*3 유전형과는 상관성이 큰 것으로 알려져 있다⁴¹⁾²⁾¹⁶⁾. CYP2C9*4는 exon 7에서 nucleotide T가 C로 바뀌면서 359번째 아미노산이 Ile에서 Thr로 바뀐 변이유전자이다. CYP2C9*4는 일본에서 발견된 변이유전자로¹⁷⁾ 지금까지 돌연변이로 인한 in vitro 기능연구에 대한 정보는 아직 알려져 있지 않다. CYP2C*5는 exon 7에서 nucleotide C가 G로 바뀌면서 360번째 아미노산이 Asp에서 Glu로 바뀐 변이유전자이다. 곤충세포에서 발현하여 정제한 CYP2C9.5는 기질 약물인 warfarin, diclofenac, lauric acid들의 대사에 있어서 야생형인 CYP2C9.1과 비교했을 때 내인성 청소율이 82-92% 감소되는 것으로 보고되었다¹⁸⁾. 따라서 CYP2C9*5를 함유하는 개인에 있어서도 CYP2C9 기질들의 약물대사가 현저하게 감소될 것으로 기대되고 있다. In vivo 임상시험에서 losartan을 단회 투여 후 야생형 CYP2C9*1/*1 유전형을 갖고 있는 피험자에 비해 CYP2C9*5 변이유전형을 가지고 있는 피험자군 (CYP2C9*1/*5, CYP2C9*5/*8, and CYP2C9*5/*6)에서는 losartan의 체내청소율 감소를 포함한 각 약동학 지표들의 유의한 차이를 보인다¹⁹⁾. CYP2C9*6는 exon 5에서 adenine 소실에 따른 염기서열 frame shift로 인해, 불완전한 CYP2C9 단백질 생성의 결과 효소 기능의 완전소실을 초래하는 변이유전자로 CYP2C9에서는 처음으로 발견된 null allele이다. CYP2C9*6는 phenytoin의 약물대사에 현저한 영향을 미치는 것으로 보고되고 있다. 정상범위의phenytoin 용량을 복용 후 정신증, 기억상실, 보행장애 등과 같은 심각한 이상약물반응을 유발하여 응급실에 입원한 흑인여성의 유전자검사로부터 CYP2C9 단백질을 전혀 발현하지 않는 새로운 CYP2C9*6/*6 유전형이 처음 발견되었다²⁰⁾. 이 환자는 야생형 유전자를 가진 군과 비교하여 효소활성이 83% 정도 감소되어 있는 것으로 산출되었으며 이 환자에서

약물의 phenytoin 반감기는 무려 13일로 산출되었다. 이와 같이 심각한 변이유전자는 흑인에서 0.6%의 빈도로 존재하는 것으로 추정되고 있다. CYP2C9*7, *8, *9, *10, *11, *12는 Blaisdell 등에 의해 NIH SNP 프로젝트를 통해 처음 발견되었다²¹⁾. 이러한 변이유전자들에 자세한 특성은 Table 1에 요약하였다. 이중 CYP2C9.11은 경구용 혈당저하제인 tolbutamide 대사에서 야생형인 CYP2C9.1과 비교하여 3배의 km 증가, 청소율의 2배 감소를 보였다. CYP2C9.11의 기능 감소를 설명하는 분자생물학적 기전으로는 CYP2C9 단백질 구조 중 두개의 helix를 연결하는 수소결합의 변이로 인하여 335번째 Arg이 Trp로 바뀌면서 단백질의 구조변형을 유발하고 이로 인해 효소활성이 감소되는 것으로 추정되고 있다²¹⁾. 한편, CYP2C9.12의 경우 비교적 경미한 정도의 효소기능 감소를 보이는 것으로 알려져 있다. CYP2C9*13은 lornoxicam 투여 후 이상약물반응을 보이는 중국인 환자로부터 처음 발굴되었으며, 147명의 중국인을 대상으로 한 유전형 검사에서 약 2%의 발생빈도를 보이는 것으로 보고하였다²²⁾. Cos-7세포에서 CYP2C9.13 단백질을 대량 발현 후 이의 효소활성을 야생형 단백질과 비교했을 때 tolbutamide를 기질 약물로 대사능을 평가시 Vmax 변화없이 km이 11배 증가하였으며, diclofenac을 기질로 한 실험에서는 km의 5배 증가, Vmax는 88.8% 감소 등, 모든 기질 약물에서 현저한 효소 활성의 감소를 보였으며, 그 정도는 내인성 청소율 변화를 기준으로 평가하였을 때 가장 잘 알려져 있는 CYP2C9.3 변이체 보다 효소활성이 훨씬 더 크게 감소할 것으로 추정된다²³⁾. In vivo 임상시험에서 CYP2C9*1/*13 유전형을 가진 피험자에서 기질 약물인 lornoxicam의 경구청소율이 야생형 유전자를 가진 대조군에 비해 약 1.9배 감소하였으며, AUC는 약 44% 증가하는 것으로 나타났다²⁴⁾. 따라서 CYP2C9*13은 in vitro와 in vivo에서 모두 다 기능이

감소하는 것으로 기대 되고 있다. *CYP2C9*14* (R125H), *CYP2C9*15* (S162X), *CYP2C9*16* (T299A), *CYP2C9*17* (P382S), *CYP2C9*18* (D397A), *CYP2C9*19* (Q454H) 는 아시아인에서 발견되는 변이 유전자이다²⁵⁾. *E. coli* 에서 이들 변이유전자 들을 동시에 발현시킨 다음 tolbutamide를 이용하여 효소 활성을 평가한 연구에서, *CYP2C9.18*은 흡광도 분석 연구에서 450nm 파장 흡광도 피크가 보이지 않았으며, 이러한 결과를 고려할 때 효소활성이 아주 감소할 것으로 추정되고 있다. *CYP2C9*15* (S162X)는 stop codon을 초래하는 돌연변이로 기능이 없는 null allele 이다. *CYP2C9.14*와 *CYP2C9.16* 단백질은 야생형에 비해 약 80-90% 효소활성이 감소하는 것으로 알려져 있으며, *CYP2C9.19*은 약 30-40% 효소활성기능이 감소하는 것으로 보고 되었다. *CYP2C9*20*는 70번째 아미노산이 Gly에서 Arg로 바뀐 변이유전자로 *CYP2C9*20*를 함유하는 사람을 이용하여 분석한 결과 warfarin 의 약동학적 특성의 변화를 초래 하는 것으로 보고 되었다²⁶⁾. *CYP2C9*21*, *22, *23 변이 유전자 들에 대한 *in vitro* 와 *in vivo*의 기능연구 조사는 아직 보고가 되지 않았으며 변이유전자들 간에는 연계되어 있는 것으로 알려져 있다²⁷⁾. *CYP2C9*24*는 warfarin의 이상약물반응을 보이는 환자에서 발견된 새로운 변이유전자로서 자세한 기전은 아직 알려져 있지 않다²⁸⁾. *CYP2C9*25*, *26, *27, *28, *29, *30 는 최근 일본에서 발견된 새로운 변이유전자 들이다²⁹⁾. Cos-1 세포에서 이들 변이유전자를 발현시킨 후 diclofenac을 기질 약물로 대사활성을 비교 연구하였다. 이 연구에 따르면 *CYP2C9.25*는 기능이 전혀 없는 null allele로 밝혀졌고, *26, *28, *30는 효소활성의 기능 감소를 초래하는 변이유전자로 기대 된다. *CYP2C9.26*은 diclofenac 대사에서 야생형 대비 기능이 90% 이상 감소하는 것으로 나타났다. *CYP2C9.28* 과 *CYP2C9.30*은 야생형 단백질과 비교시 km 값이 2

배 증가하였으며 V_{max} 값은 약 3배 감소를 보인다. 현재, 이들의 *in vivo* 에서 기능변이에 대한 연구는 아직 알려져 있지 않다.

CYP2C9 유전적다형성의 종족간 차이 (Ethnic differences of CYP2C9 genetic polymorphisms)

*CYP2C9*2*와 *3가 발견되고 이들 두 변이유전자가 임상적으로 중요한 것으로 알려진 이후 여러 종족에서의 이의 발생빈도를 보고하는 연구가 급증 하였다. 하지만 *CYP2C9*2*와 *3를 제외한 다른 변이유전자 들에 대해서는 아직 각 종족에서 분포 연구가 매우 제한되어 있어 종족간 직접 비교가 용이하지 않으므로 본 종설에서는 *CYP2C9*2*와 *3에 대해서 보다 자세히 고찰 하고자 하였다. 각 종족간 이들 변이 유전자 빈도는 표 1에 요약 하였다. *CYP2C9*2* allele은 아시아에서는 0-2%로 발견이 되고 있으며, 흑인에 약 4% 서구백인에 약 8-11%로 존재하는 것으로 보고 되고 있다. *CYP2C9*3* allele 은 아시아인과 흑인에서 약 2-3% 존재하며 서구백인에는 7-15% 빈도로 높게 존재하는 것으로 보고 되고 있다^{15,21,30-35)}. *CYP2C9*의 기질 약물인 warfarin의 청소율이 60% 이상 감소하는 이형접합 *CYP2C9*1/*3*의 빈도는 아시아인에서 2-5%로 보고되고 있으며, 효소활성이 거의 없는 동형접합 *CYP2C9*3/*3*를 가진 사람은 아시아인에서 발견될 수 있는 확률은 매우 낮은 것으로 추정된다³⁶⁾. 아시아지역에서 *CYP2C9*3* 빈도 분포를 좀더 자세히 살펴보면, 이들 종족에서 발견되는 *CYP2C9*1/*3* 빈도가 일본 4.1%³⁷⁾, 중국 3.5%³⁸⁾, 대만 8.2%¹²⁾, 한국 2.3%³⁶⁾로 보고 되었다. *CYP2C9*4*의 경우는 아프리카와 서구인에는 존재하지 않는 것으로 보고되었으며 일본에서 발견된 것으로 빈도조사를 위해서는 좀더 다양한 아시아 인종이 포함 되어야 할 것으로 기대된다.

CYP2C9*5는 아프리카에서는 1.8% 빈도로 발견되었는데 서구 백인에서는 지금까지 발견되지 않았으며 아시아에서는 역학적인 조사가 필요한 상태로 남아있다. CYP2C9*6 null allele은 아프리카에 약 0.6%로 존재 할 것으로 추정되며, 서구백인에서는 발견이 되지 않았고 아시아인에서는 아직 보고되지 않은 상태이다. CYP2C9*11 allele은 아프리카에서 약 2.7-5.5%로 존재하였으며 서구백인에서는 약 0.4%로 존재하였고 마찬가지로 아시아에서는 빈도조사가 필요한 상태로 남아있다³²⁽³⁹⁾.

주요 기질 약물별 CYP2C9 유전적다형성의 임상적 의의 (Clinical relevance of CYP2C9 Genetic Polymorphism)

1. Warfarin

CYP2C9 기질 약물인 항응고제는 warfarin, phenprocoumon, acenocoumarol 이 있다. Warfarin은 아시아와 미주에서 많이 사용되고 있으며 phenprocoumon, acenocoumarol은 유럽에서 사용되고 있다. Phenprocoumon 과 acenocoumarol은 warfarin과 달리 CYP2C9*2와 *3에 의해 크게 청

소율 감소를 보이지 않는다. Warfarin은 치료지수 (Therapeutic Index)가 매우 작은 약물로 CYP2C9*2와 CYP2C9*3 모두 다 유의한 청소율 변화를 초래 한다. 환자들 중 CYP*2와 *3를 가지고 있는 경우에는 상용량의 warfarin 초기 투여 단계에서 고농도로 인한 과도한 항응고효과로 내출혈의 발생 가능성이 높다 (Table 2). CYP2C9*2를 갖고 있는 환자에서 총청소율을 비교한 연구에 의하면 CYP2C9*1/*1에 비해 CYP2C9*2/*1은 42%, CYP2C9*2/*2은 68%의 청소율 감소를 각각 보였다⁴⁰⁾. 같은 연구에서 CYP2C9*1/*1에 비해 CYP2C9*3/*1은 약 48%, CYP2C9*3/*3은 무려 91%의 청소율 감소를 보였다. 한편 CYP2C9*2/*3은 약 77% 감소를 보였다. 유사한 연구에서 총청소율 대신 동일한 항응고효과를 얻기위한 warfarin 용량을 기준으로 비교시, 서구백인을 대상으로 시행한 3 개의 독립적 연구 결과는 CYP2C9*1/*1의 평균 투여 용량 5.27mg/day에 비해 CYP2C9*2/*1은 13% 감소된 4.59mg/day이 요구되었으며, CYP2C9*2/*2의 경우에는 42% 감소된 3.04mg/day, CYP2C9*1/*3은 약 28% 감소된 3.78mg/day, 그리고 1명의 CYP2C9*3/*3 환자에서는 약 91% 감소한 0.5mg/day 이 필요한 것으로 나타났다¹⁶⁽⁴¹⁻⁴³⁾. In vitro 연구에 따르면 CYP2C9.3가 CYP2C9.2보

Table 2. Clinical consequences of therapeutic drugs by functionally defective CYP2C9 allele

P450	Drug	Clinical outcome
Defective CYP2C9 allele	Warfarin	Long and severe bleeding in poor metabolizer patients
	Phenytoin	Unconsciousness, mental confusion, ataxia in poor metabolizer patients
	Glipizide	Low blood sugar levels in poor metabolizer patients
	Tolbutamide	
	Losartan	Possibility of low efficiency in hypertension treatment in poor metabolizer patients
	Ibuprofen	Possibility of gastritis, ulcer, intestinal bleeding in poor metabolizer patients
	Tenoxicam	
	Celecoxib	

다 더욱 크게 대사능에 영향을 미친다고 알려져 되고 있으며, 실제 *in vivo* 임상시험에서도 CYP2C9*3 동형접합 변이유전자를 가지는 개인은 CYP2C9*1/*1 야생형을 유전자를 가진 개인보다 5-10배 감소된 청소율을 보이는 것으로 알려져 있다³⁹⁾. 따라서 CYP2C9*3와 CYP2C9*2 모두 warfarin 청소율에 영향을 미치지만 CYP2C9*3가 보다 더 임상적으로 심각한 결과를 초래하며 따라서 이 변이 유전자에 대한 연구가 좀 더 강조되는 경향이 있는 것도 사실이다.

결론적으로, CYP2C9*2와 *3의 polymorphism은 warfarin의 약물동태에 영향을 미치고 따라서 보다 안전하고 효과적인 warfarin 약물요법을 위해서는 개별 환자의 CYP2C9 유전형을 고려하는 것이 바람직한 것으로 기대된다. 최근 warfarin의 항응고효과에 대한 내성과 관련하여 vitamin K epoxide reductase C1 (VKORC1)의 변이유전자와의 상관성이 잘 알려져 있으며 따라서 warfarin 요법시에 이 두가지 유전형에 사전 고려가 필요할 것으로 사료 된다.

2. Phenytoin

CYP2C9과 CYP2C19 은 phenytoin로 부터 S와 R-이성질체 형태의 5-(4-hydroxyphenyl)-5-phenylhydantoin (pHPPH) 대사과정에 관여하는데, CYP2C9은 대부분 (S)-pHPPH 대사물을, 반면 CYP2C19은 R-이성질체로 변환 시킨다⁴⁴⁾⁴⁵⁾. Phenytoin은 치료지수가 매우 좁은 약물로 비교적 경미한 정도의 CYP2C9 효소활성 감소에도 고농도로 인한 독작용 발생이 가능하다. 상용량의 phenytoin을 단기 투여후 pHPPH와 phenytoin의 농도비는 CYP2C9*2 및 *3 유전형을 가진 개체에서 비율에서 CYP2C9*1/*1 유전형에 비해 현저히 낮으며, 이는 CYP2C9 변이유전자가 이의 *in vivo* 대사에 현저한 영향을 미치고 있음을 입증하고 있다⁴⁶⁾. 이

형접합 CYP2C9*2 와 *3 변이 유전자를 보유하고 있는 개체에서 동일 용량 투여 후 phenytoin AUC_{0-∞}은 야생형 2C9*1/*1 유전자를 가진 집단에 비해 1.5배 정도 더 큰 것으로 알려져 있다⁴⁷⁾. 보고에 의하면, phenytoin 요법을 받고 있는 36명의 환자에서 임상적으로 적절한 치료용량은 CYP2C9 *1/*1, *1/*2, *1/*3, *2/*2, *3/*3 의 유전형에 따라 각각 314, 193, 202, 217, 150mg/day 으로 산출 되었으며⁴⁸⁾, 이러한 결과는 유전형에 따라 개인별로 적합한 phenytoin 용량이 차이가 있음을 잘 보여주고 있다. 따라서, 이들 CYP2C9 변이 유전자를 가지고 있는 환자에서는 상용량에서 phenytoin의 농도 상승 및 이로 인한 심각한 이상약물반응의 발생빈도가 높은 것은 놀랄 일이 아니다. 비교적 작은 환자군에서 이루어진 연구이긴 하지만 CYP2C9*3/*3의 환자는 CYP2C9*1/*1 과 비교하여 3배 이상의 반감기 연장, 4배의 AUC 증가를 보였고⁴⁾, CYP2C9*3/*3을 가진 환자에서는 100mg phenytoin을 1일 3회씩 10일간 반복 투여 후 소실 반감기가 22시간 정도인 일반인 보다 5배가 긴 103 시간으로 보고된바 있다⁴⁹⁾. 보다 심한 경우로 CYP2C9*6/*6 의 유전형을 가진 한 환자는 생명을 위협하는 phenytoin의 심각한 부작용으로 응급실에 입원하였는데, 이때 측정된 소실반감기가 무려 13일로 산출 되기도 하였다²⁰⁾.

이상의 약물유전학 자료로 부터, warfarin과 마찬가지로 CYP2C9의 유전적다형성에 의해 약물의 혈중 농도가 크게 영향을 받게 되는 phenytoin의 경우에도, 보다 안전하고 효과적인 약물요법을 위해 이형접합 CYP2C9*2와 *3 변이유전자를 가진 환자에서는 30-50% 용량 감소, 동형접합 변이유전자를 가진 환자에서는 약 75% 정도 감소된 phenytoin 용량을 초기 약물요법에 적용하도록 전문가들은 추천하고 있다.

3. 항당뇨병 약물 (Antidiabetic Drugs)

경구용 혈당저하제인 glyburide, glimepiride, glipizide, chlorpropamide 및 tolbutamide 모두 다 CYP2C9 유전적 다형성에 의해 이들의 약물동태가 영향을 받는 것으로 알려져 있다. 이들의 경구청소율은 일반적으로 *CYP2C9**1/*1 야생형 유전자군에 비해 *CYP2C9**1/*3 변이 유전자를 가진군에서 약 50%의 감소율, *CYP2C9**3/*3 군에서는 약 80% 감소율을 보이는 것으로 보고되고 있다³⁹⁾⁵⁰⁾⁵¹⁾.

새로운 혈당 저하제인 nateglinide도 이들과 유사한 정도 유전형에 따른 약동학적 변화를 초래한다. 따라서, 상용량의 경구용 혈당저하제 투여후 *CYP2C9**3/*3 개인에서 저혈당 부작용의 발생에 관한 보고들은 충분히 예견되는 것으로⁴⁾, 최근의 보고에 따르면 실제 *CYP2C9**2/*3 혹은 *CYP2C9**3/*3와 같이 null allele를 2개 가진 환자는 일반적으로 알려져 있는 저혈당 부작용 빈도 2% 이하에 비해 5배나 높은 약 10%의 심각한 저혈당 이상약물반응 발생빈도를 보이는 것으로 보고되고 있다⁵²⁾. 따라서, 이들 CYP2C9 유전자에 대한 개별 환자의 유전형 정보는 이상약물반응의 발생 가능성을 최소화 하고 보다 효과적인 항당뇨병 약물 요법을 위한 용법 결정에 유용한 예측 자료로 활용이 가능할 것으로 기대 된다.

4. 기타 약물

Losartan은 CYP2C9 동효소에 의해 활성대사물로 장시간 작용하는 E-3174로 변환 되는데⁷⁾, 활성이 낮은 *CYP2C9**3/*3를 갖고 있는 환자에서는 혈압조절 효과가 충분하지 않을 가능성이 제시되고 있다³⁹⁾. 물론, 임상적 의의에 대해서는 아직 제대로 검증되지 않았지만, 실제 fluconazole, sulfaphenazole과 같은 CYP2C9의 효소활성 억제제들은 활성대사물 E3174의 생성을 60% 이상 억제하는 것으로 알려져 있어서, 효소 활성의 감소를 초래하는 CYP2C9 변이유전자들 가진 환자에서 이

와 같이 활성대사물 E3174의 생성이 현저히 감소될 것으로 기대된다. 실제로 losartan으로부터 E3174 대사물 생성이 1% 미만 일어나는 poor metabolizer (PM) 환자의 유전형 검사에서 *CYP2C9**3/*3 유전형을 가지고 있는 것은 당연한 것으로 여겨진다⁵³⁾.

Ibuprofen, indomethacin, aceclofenac, acetylsalicylic acid, azapropazone, celecoxib, flurbiprofen, lornoxicam, mefenamic acid, meloxicam, naproxen, phenylbutazone, piroxicam, suprofen, tenoxicam 를 포함하는 15개 이상의 non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)들은 CYP2C9에 의해 대사 되는 기질 약물로 알려져 있다²⁾. Diclofenac의 경우 CYP2C9 다형성이 이의 청소율에 미치는 효과는 아주 크지 않은 것으로 알려져 있다⁵⁴⁻⁵⁶⁾. Ibuprofen의 경우, 시판되고 있는 S-ibuprofen은 CYP2C9 동효소가, R-ibuprofen은 CYP2C8이 주로 대사에 관여 한다⁵⁷⁾. *CYP2C9**3/*3 와 *1/*3 환자에서 CYP2C9의 기질 약물인 S-ibuprofen의 경구청소율은 각각 69% 와 45% 감소를 보이는 것으로 알려져 있다⁵⁸⁾⁵⁹⁾. 이와 같이 유전형에 따른 NSAIDs 약물들의 청소율 감소 및 이의 혈중농도 증가와 맞물려, 최근의 연구보고에 의하면 NSAID를 투여 받는 환자에서 위장관 출혈의 이상반응 발생이 개인 환자의 *CYP2C9* 유전적 다형성과 상관성이 있다는 결과가 제시 되고 있다^{60,61)}. Flubiprofen과 상대적으로 긴 반감기를 보이는 tenoxicam의 경우에도 유사한 정도의 영향을 받는 것으로 알려져 있는데, 연구 보고 들에 따르면 *CYP2C9**3/*1의 경우 야생형 유전자 군과 비교하여 각각 40% 및 45%의 청소율 감소를 보이는 것으로 보고 된다⁶²⁾⁶³⁾. 선택적 cox-2 억제제인 celecoxib도 CYP2C9 유전적 다형성에 의해 개인의 약리효과 및 이상약물반응발생 감수성이 영향을 받을 수 있을 것으로 제시되고 있다. 하지만, 동형 접합 *CYP2C9**3/*3 변이 유전자를 가진 사람은

야생형을 가진 개인에 비해 celecoxib 경구청소율이 약 2배 작은 것으로 알려져 있으나, 이형접합 *CYP2C9**3/*1 군 및 *CYP2C9**2/*2 유전형에서는 야생형 군과 유의한 약동학적 차이를 보이는 않는 것으로 보고 되고 있어 타 NSAIDs에 비해 유전적 다형성에 의한 영향이 상대적으로 작은 것으로 기대되고 있다⁽⁶⁴⁾⁽⁶⁵⁾.

이뇨제 torsemide도 CYP2C9 기질의 하나이다⁽¹⁴⁾. 따라서, *CYP2C9**1/*3 와 *3/*3 유전형에서는 *CYP2C9**1/*1 군에 비해 각각 46%, 66%의 청소율을 감소를 보이지만, 반면에 *CYP2C9**2 유전형은 야생형과 유의한 수준의 약동학적 차이를 유발하지 않는 것으로 보고된다⁽⁶⁶⁾. 따라서 *CYP2C9**3 환자에서는 torsemide의 이뇨효과가 *CYP2C9**1/*1 야생형 환자 보다 더 증대될 수 있을 것으로 기대되지만, 이에 대한 임상적 증거 자료는 아직 충분하지 않은 실정이다.

맺 음 말

사람에는 약 57개의 CYP450 유전자가 알려져 있으며 CYP2C9는 이중 가장 중요한 동효소 중의 하나이다. 임상치료 약물중 약 16%의 대사에 관여하는 CYP2C9의 약물유전학적 특성은 이 동효소의 주요 기질 약물들인 warfarin, phenytoin 등과 같이 치료지수가 좁아서 변이유전자에 의한 약물농도의 증가는 곧 바로 독작용 발생으로 연결될 가능성이 매우 높다는 점이다. 따라서, 이미 warfarin과 같이 개인간 약물반응의 차이가 매우 큰 약물의 경우에는 개별 환자의 CYP2C9 유전형 검사 결과로부터 초기 약물용법을 설정하는 것이 일부 적극적으로 활용되고 있으며, 또한 이와 같이 유전형에 따른 약물요법의 우월성은 기존의 평균약물치료 방법에 비해서 비용 대비 효과 면에서도 우위에 있다는 보고 들로 입증되고 있다⁽⁶⁷⁾. 국내에서도 극소수 연구진들이 임상 환자들을 대상으로

CYP2C9 유전형 검사를 시행하고 있거나 하고자 시도 하고 있으며, 실제 매우 낮은 용량의 warfarin 및 phenytoin을 투여 받고 있음에도 불구하고 높은 혈중 농도 및 이상약물반응을경험하는 환자에서 보다 빈번하게 *CYP2C9**1/*3 변이 유전자를 경험하고 있다 (저자의 내부 자료). 이에 추가하여, 앞서 소개한 경구용 혈당저하제, NSAIDs, losartan 등 적지 않은 치료약물 들이 CYP2C9 유전형에 따라 이상약물반응의 발생 혹은 치료효과에 있어서 개인차를 보이고 있다는 점을 고려할 때, 개인별 CYP2C9 유전형에 대한 정보는 상당수 약물의 맞춤형요법 구현을 위한 주요한 자료가 될 것으로 사료 된다.

한국인을 포함한 아시아인 에서는 임상적으로 주요한 *CYP2C9* 변이 유전자 중에서 *CYP2C9**2는 거의 발견되지 않으며, 따라서 *CYP2C9**3 변이 유전자에 대한 정보 만으로 대부분 개인의 CYP2C9 효소 활성도 변화에 대한 예측이 가능할 것으로 기대된다. 하지만, 최근 아시아인에서 새로이 발견되는 희귀 변이 유전자들에 대한 자료가 새로이 제시되고 있으므로, 향후 이에 대한 한국인 자료의 축적과 이들의 임상적 의의에 대한 자료 확보가 필요하며, 이러한 노력은 향후 한국인 환자에서 보다 더 정확한 개인별 맞춤형약물치료를 예측하기 위한 초석이 될 것으로 사료된다. 더욱이, 이들 변이 유전자의 유형 및 그 빈도는 종족간에 차이가 있으므로, 특정 인종에서 확보된 자료 만으로 이를 다른 종족에 그대로 활용할 수 없다는 점을 고려할 때 한국인을 대상으로 약물유전체 정보의 확보 필요성은 더욱 강조 된다.

약물유전체 연구결과가 아직은 제한적이고 아직 가야 할 길이 많이 남았지만, CYP2C9 유전적 다형성은 이미 환자의 약물치료에 이미 임상 적용이 가능한 약물유전학 분야의 선도 연구 영역으로, 이에 대한 임상 및 관련 전문가 들의 활용과 이에 대한 경험의 축적이 시급한 것으로 사료 된다.

참고문헌

1. Goldstein JA, de Morais SM. *Biochemistry and molecular biology of the human CYP2C subfamily*. *Pharmacogenetics* 1994;4:285-99
2. Rendic S. *Summary of information on human CYP enzymes: human P450 metabolism data*. *Drug Metab Rev* 2002;34:83-448
3. Miners JO, Birkett DJ. *Use of tolbutamide as a substrate probe for human hepatic cytochrome P450 2C9*. *Methods Enzymol* 1996; 272:139-45
4. Kidd RS, Straughn AB, Meyer MC, Blaisdell J, Goldstein JA, Dalton JT. *Pharmacokinetics of chlorpheniramine, phenytoin, glipizide and nifedipine in an individual homozygous for the CYP2C9*3 allele*. *Pharmacogenetics* 1999; 9:71-80
5. Rettie AE, Korzekwa KR, Kunze KL, Lawrence RF, Eddy AC, Aoyama T, et al. *Hydroxylation of warfarin by human cDNA-expressed cytochrome P-450: a role for P-4502C9 in the etiology of (S)-warfarin-drug interactions*. *Chem Res Toxicol* 1992;5: 54-9
6. Bajpai M, Roskos LK, Shen DD, Levy RH. *Roles of cytochrome P4502C9 and cytochrome P4502C19 in the stereoselective metabolism of phenytoin to its major metabolite*. *Drug Metab Dispos* 1996;24:1401-3
7. Stearns RA, Chakravarty PK, Chen R, Chiu SH. *Biotransformation of losartan to its active carboxylic acid metabolite in human liver microsomes. Role of cytochrome P4502C and 3A subfamily members*. *Drug Metab Dispos* 1995;23:207-15
8. Miners JO, Rees DL, Valente L, Veronese ME, Birkett DJ. *Human hepatic cytochrome P450 2C9 catalyzes the rate-limiting pathway of torsemide metabolism*. *J Pharmacol Exp Ther* 1995;272:1076-81
9. Tracy TS, Rosenbluth BW, Wrighton SA, Gonzalez FJ, Korzekwa KR. *Role of cytochrome P450 2C9 and an allelic variant in the 4'-hydroxylation of (R)- and (S)-flurbiprofen*. *Biochem Pharmacol* 1995;49:1269-75
10. Evans WE, Relling MV. *Pharmacogenomics: translating functional genomics into rational therapeutics*. *Science* 1999;286:487-91
11. Rettie AE, Wienkers LC, Gonzalez FJ, Trager WF, Korzekwa KR. *Impaired (S)-warfarin metabolism catalysed by the R144C allelic variant of CYP2C9*. *Pharmacogenetics* 1994;4:39-42
12. Sullivan-Klose TH, Ghanayem BI, Bell DA, Zhang ZY, Kaminsky LS, Shenfield GM, et al. *The role of the CYP2C9-Leu359 allelic variant in the tolbutamide polymorphism*. *Pharmacogenetics* 1996;6:341-9
13. Crespi CL, Miller VP. *The R144C change in the CYP2C9*2 allele alters interaction of the cytochrome P450 with NADPH:cytochrome P450 oxidoreductase*. *Pharmacogenetics* 1997; 7:203-10
14. Miners JO, Coulter S, Birkett DJ, Goldstein JA. *Torsemide metabolism by CYP2C9 variants and other human CYP2C subfamily enzymes*. *Pharmacogenetics* 2000;10:267-70
15. Takanashi K, Tainaka H, Kobayashi K, Yasumori T, Hosakawa M, Chiba K. *CYP2C9 Ile359 and Leu359 variants: enzyme kinetic study with seven substrates*. *Pharmacogenetics* 2000;10:95-104
16. Steward DJ, Haining RL, Henne KR, Davis G, Rushmore TH, Trager WF, Rettie AE. *Genetic association between sensitivity to warfarin and expression of CYP2C9*3*. *Pharmacogenetics* 1997;7:361-7
17. Imai J, Ieiri I, Mamiya K, Miyahara S, Furuumi H, Nanba E, et al. *Polymorphism of the cytochrome P450 (CYP) 2C9 gene in Japanese epileptic patients: genetic analysis*

- of the CYP2C9 locus. *Pharmacogenetics* 2000; 10:85-9
18. Dickmann LJ, Rettie AE, Kneller MB, Kim RB, Wood AJ, Stein CM, et al. Identification and functional characterization of a new CYP2C9 variant (CYP2C9*5) expressed among African Americans. *Mol Pharmacol* 2001; 60:382-7
19. Allabi AC, Gala JL, Horsmans Y, Babaoglu MO, Bozkurt A, Heusterspreute M, Yasar U. Functional impact of CYP2C9*5, CYP2C9*6, CYP2C9*8, and CYP2C9*11 in vivo among black Africans. *Clin Pharmacol Ther* 2004; 76:113-8
20. Kidd RS, Curry TB, Gallagher S, Edeki T, Blaisdell J, Goldstein JA. Identification of a null allele of CYP2C9 in an African-American exhibiting toxicity to phenytoin. *Pharmacogenetics* 2001;11:803-8
21. Blaisdell J, Jorge-Nebert LF, Coulter S, Ferguson SS, Lee SJ, Chanas B, et al. Discovery of new potentially defective alleles of human CYP2C9. *Pharmacogenetics* 2004; 14:527-37
22. Si D, Guo Y, Zhang Y, Yang L, Zhou H, Zhong D. Identification of a novel variant CYP2C9 allele in Chinese. *Pharmacogenetics* 2004;14:465-9
23. Guo Y, Wang Y, Si D, Fawcett PJ, Zhong D, Zhou H. Catalytic activities of human cytochrome P450 2C9*1, 2C9*3 and 2C9*13. *Xenobiotica* 2005;35:853-61
24. Guo Y, Zhang Y, Wang Y, Chen X, Si D, Zhong D, et al. Role of CYP2C9 and its variants (CYP2C9*3 and CYP2C9*13) in the metabolism of lornoxicam in humans. *Drug Metab Dispos* 2005;33:749-53
25. DeLozier TC, Lee SC, Coulter SJ, Goh BC, Goldstein JA. Functional characterization of novel allelic variants of CYP2C9 recently discovered in southeast Asians. *J Pharmacol Exp Ther* 2005;315:1085-90
26. Zhao F, Loke C, Rankin SC, Guo JY, Lee HS, Wu TS, et al. Novel CYP2C9 genetic variants in Asian subjects and their influence on maintenance warfarin dose. *Clin Pharmacol Ther* 2004;76:210-9
27. Veenstra DL, Blough DK, Higashi MK, Farin FM, Srinouanprachan S, Rieder MJ, Rettie AE. CYP2C9 haplotype structure in European American warfarin patients and association with clinical outcomes. *Clin Pharmacol Ther* 2005;77:353-64
28. Herman D, Peternel P, Stegnar M, Breskvar K, Dolzan V. A novel sequence variant in exon 7 of CYP2C9 gene (CYP2C9*24) in a patient on warfarin therapy. *Thromb Haemost* 2006;95:192-4
29. Maekawa K, Fukushima-Uesaka H, Tohkin M, Hasegawa R, Kajio H, Kuzuya N, et al. Four novel defective alleles and comprehensive haplotype analysis of CYP2C9 in Japanese. *Pharmacogenet Genomics* 2006;16: 497-514
30. Allabi AC, Gala JL, Desager JP, Heusterspreute M, Horsmans Y. Genetic polymorphisms of CYP2C9 and CYP2C19 in the Beninese and Belgian populations. *Br J Clin Pharmacol* 2003;56:653-7
31. Hummel MA, Dickmann LJ, Rettie AE, Haining RL, Tracy TS. Differential activation of CYP2C9 variants by dapsone. *Biochem Pharmacol* 2004;67:1831-41
32. Lee CR, Goldstein JA, Pieper JA. Cytochrome P450 2C9 polymorphisms: a comprehensive review of the in-vitro and human data. *Pharmacogenetics* 2002;12:251-63
33. Scordo MG, Aklillu E, Yasar U, Dahl ML, Spina E, Ingelman-Sundberg M. Genetic polymorphism of cytochrome P450 2C9 in a Caucasian and a black African population. *Br J Clin Pharmacol* 2001;52:447-50

34. Xie HG, Prasad HC, Kim RB, Stein CM. *CYP2C9 allelic variants: ethnic distribution and functional significance. Adv Drug Deliv Rev 2002;54:1257-70*
35. Yasar U, Dahl ML, Christensen M, Eliasson E. *Intra-individual variability in urinary losartan oxidation ratio, an in vivo marker of CYP2C9 activity. Br J Clin Pharmacol 2002; 54:183-5*
36. Yoon YR, Shon JH, Kim MK, Lim YC, Lee HR, Park JY, et al. *Frequency of cytochrome P450 2C9 mutant alleles in a Korean population. Br J Clin Pharmacol 2001;51:277-80*
37. Nasu K, Kubota T, Ishizaki T. *Genetic analysis of CYP2C9 polymorphism in a Japanese population. Pharmacogenetics 1997; 7:405-9*
38. Wang SL, Huang J, Lai MD, Tsai JJ. *Detection of CYP2C9 polymorphism based on the polymerase chain reaction in Chinese. Pharmacogenetics 1995;5:37-42*
39. Kirchheiner J, Brockmoller J. *Clinical consequences of cytochrome P450 2C9 polymorphisms. Clin Pharmacol Ther 2005;77: 1-16*
40. Scordo MG, Pengo V, Spina E, Dahl ML, Gusella M, Padriani R. *Influence of CYP2C9 and CYP2C19 genetic polymorphisms on warfarin maintenance dose and metabolic clearance. Clin Pharmacol Ther 2002;72:702-10*
41. Aithal GP, Day CP, Kesteven PJ, Daly AK. *Association of polymorphisms in the cytochrome P450 CYP2C9 with warfarin dose requirement and risk of bleeding complications. Lancet 1999;353:717-9*
42. Margaglione M, Colaizzo D, D'Andrea G, Brancaccio V, Ciampa A, Grandone E, Di Minno G. *Genetic modulation of oral anti-coagulation with warfarin. Thromb Haemost 2000;84:775-8*
43. Taube J, Halsall D, Baglin T. *Influence of cytochrome P-450 CYP2C9 polymorphisms on warfarin sensitivity and risk of over-anticoagulation in patients on long-term treatment. Blood 2000;96:1816-9*
44. Fritz S, Lindner W, Roots I, Frey BM, Kupfer A. *Stereochemistry of aromatic phenytoin hydroxylation in various drug hydroxylation phenotypes in humans. J Pharmacol Exp Ther 1987;241:615-22*
45. Mamiya K, Ieiri I, Shimamoto J, Yukawa E, Imai J, Ninomiya H, et al. *The effects of genetic polymorphisms of CYP2C9 and CYP 2C19 on phenytoin metabolism in Japanese adult patients with epilepsy: studies in stereoselective hydroxylation and population pharmacokinetics. Epilepsia 1998;39:1317-23*
46. Aynacioglu AS, Brockmoller J, Bauer S, Sachse C, Guzelbey P, Ongem Z, et al. *Frequency of cytochrome P450 CYP2C9 variants in a Turkish population and functional relevance for phenytoin. Br J Clin Pharmacol 1999;48:409-15*
47. Caraco Y, Muszkat M, Wood AJ. *Phenytoin metabolic ratio: a putative marker of CYP2C9 activity in vivo. Pharmacogenetics 2001;11:587-96*
48. van der Weide J, Steijns LS, van Weelden MJ, de Haan K. *The effect of genetic polymorphism of cytochrome P450 CYP2C9 on phenytoin dose requirement. Pharmacogenetics 2001;11:287-91*
49. Brandolese R, Scordo MG, Spina E, Gusella M, Padriani R. *Severe phenytoin intoxication in a subject homozygous for CYP2C9*3. Clin Pharmacol Ther 2001;70:391-4*
50. Shon JH, Yoon YR, Kim MJ, Kim KA, Lim YC, Liu KH, et al. *Chlorpropamide disposition is catalyzed by CYP2C9 and CYP2C19 in vitro: chlorpropamide disposition is influenced by CYP2C9, but not by*

- CYP2C19 genetic polymorphism. Br. J Clin Pharmacol.* 2005;59:552-63
51. Shon JH, Yoon YR, Kim KA, Lim YC, Lee KJ, Park JY, et al. *Effects of cYP2C19 and CYP2C9 genetic polymorphisms on the disposition of and blood glucose lowering responses to tolbutamide in humans. Pharmacogenetics.* 2002;12:111-9.51
 52. Holstein A, Plaschke A, Ptak M, Egberts EH, El-Din J, Brockmoller J, et al. *Association between CYP2C9 slow metabolizer genotypes and severe hypoglycemia on association with sulphonylurea hypoglycaemic agents. Br J Clin Pharmacol.* 2005;60:103-6
 53. McCrea JB, Cribb A, Rushmore T, Osborne B, Gillen L, Lo MW, et al. *Phenotypic and genotypic investigations of a healthy volunteer deficient in the conversion of losartan to its active metabolite E-3174. Clin Pharmacol Ther* 1999;65:348-52
 54. Dorado P, Berecz R, Norberto MJ, Yasar U, Dahl ML, A LL. *CYP2C9 genotypes and diclofenac metabolism in Spanish healthy volunteers. Eur J Clin Pharmacol* 2003;59: 221-5
 55. Kirchheiner J, Meineke I, Steinbach N, Meisel C, Roots I, Brockmoller J. *Pharmacokinetics of diclofenac and inhibition of cyclooxygenases 1 and 2: no relationship to the CYP2C9 genetic polymorphism in humans. Br J Clin Pharmacol* 2003;55:51-61
 56. Yasar U, Eliasson E, Forslund-Bergengren C, Tybring G, Gadd M, Sjoqvist F, Dahl ML. *The role of CYP2C9 genotype in the metabolism of diclofenac in vivo and in vitro. Eur J Clin Pharmacol* 2001;57:729-35
 57. Hamman MA, Thompson GA, Hall SD. *Regioselective and stereoselective metabolism of ibuprofen by human cytochrome P450 2C. Biochem Pharmacol* 1997;54:33-41
 58. Garcia-Martin E, Martinez C, Tabares B, Frias J, Agundez JA. *Interindividual variability in ibuprofen pharmacokinetics is related to interaction of cytochrome P450 2C8 and 2C9 amino acid polymorphisms. Clin Pharmacol Ther* 2004;76:119-27
 59. Kirchheiner J, Meineke I, Freytag G, Meisel C, Roots I, Brockmoller J. *Enantiospecific effects of cytochrome P450 2C9 amino acid variants on ibuprofen pharmacokinetics and on the inhibition of cyclooxygenases 1 and 2. Clin Pharmacol Ther* 2002;72:62-75
 60. Martin JH, Begg EJ, Kennedy MA, Roberts R, Barclay ML. *Is cytochrome P450 2C9 genotype associated with NSAID gastric ulceration? Br J Clin Pharmacol* 2001;51: 627-30
 61. Martinez C, Blanco G, Ladero JM, Garcia-Martin E, Taxonera C, Gamito FG, et al. *Genetic predisposition to acute gastrointestinal bleeding after NSAIDs use. Br J Pharmacol* 2004;141:205-8
 62. Lee CR, Pieper JA, Frye RF, Hinderliter AL, Blaisdell JA, Goldstein JA. *Differences in flurbiprofen pharmacokinetics between CYP 2C9*1/*1, *1/*2, and *1/*3 genotypes. Eur J Clin Pharmacol* 2003;58:791-4
 63. Vianna-Jorge R, Perini JA, Rondinelli E, Suarez-Kurtz G. *CYP2C9 genotypes and the pharmacokinetics of tenoxicam in Brazilians. Clin Pharmacol Ther* 2004;76:18-26
 64. Kirchheiner J, Stormer E, Meisel C, Steinbach N, Roots I, Brockmoller J. *Influence of CYP2C9 genetic polymorphisms on pharmacokinetics of celecoxib and its metabolites. Pharmacogenetics* 2003;13:473-80
 65. Tang C, Shou M, Rushmore TH, Mei Q, Sandhu P, Woolf EJ, et al. *In-vitro metabolism of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, by allelic variant forms of human*

- liver microsomal cytochrome P450 2C9: correlation with CYP2C9 genotype and in-vivo pharmacokinetics. Pharmacogenetics 2001;11:223-35*
66. Vormfelde SV, Engelhardt S, Zirk A, Meineke I, Tuchen F, Kirchheiner J, Brockmoller J. *CYP2C9 polymorphisms and the interindividual variability in pharmacokinetics and pharmacodynamics of the loop diuretic drug torsemide. Clin Pharmacol Ther 2004;76:557-66*
67. You JH, Chan FW, Wong RS, Cheng G. *The potential clinical and economic outcomes of pharmacogenetics-oriented management of warfarin therapy - a decision analysis. Thromb Haemost 2004;92:590-7*