

# Ethnic Difference of Drug Disposition and Responses

## - 약물반응의 종족간 차이 -

신재국

인제대학교 약리학교실 / 부산백병원 임상약리센터

Ethnics (종족)은 출신 혈통(origin) 뿐만 아니라 사회적, 문화적, 및 환경적 배경을 공유하고 있는 집단을 뜻하며, 이는 동일한 민족 혹은 혈통만을 나타내는 race와 구별 된다. 약물반응이 개인마다 다양한 차이를 보인다는 것은 임상약리학의 dogma로 이러한 약물반응의 차이는 종족간에도 잘 알려져 있다.

인간유전체지도의 완성과 약물유전체학의 발달로 약동학 및 약력학적 약물반응의 개인차를 유발하는 유전적 변이에 관한 정보가 엄청나게 쏟아져 나오고 있으며, 이러한 정보 들은 특정 약물의 부작용 발생 및 약물용법이 종족간에 달라져야 하는가에 대한 일부 근거자료를 여러 가지 후천적 요인과 함께 제공하고 있다. 또한 이는 ICH-E5에 의해 가교시험 (bridging study)이 도입되는 주요한 이유가 되며, 미국과 같이 다 인종 국가에서는 NIH에서 지원하는 모든 임상시험 연구에 다양한 인종이 포함되도록 minority group을 포함하는 연구를 시행하도록 요구하는 정책을 수립하는 근거가 되고 있다.

유전적 변이에 의한 종족간 약물반응 차이에 대한 연구는 특히 약물대사 효소 및 이의 수송단백에 관한 연구가 활발하게 이루어져 왔으며, 한국인을 포함한 아시아인은 서양인에 비해 CYP2C19의 대사능이 결핍되어 있는 CYP2C19 PM의 빈도가 서구인에 비해 높을 뿐만 아니라 평균 활성도도 낮다. 이에 비해 CYP2D6의 PM 빈도 (7-10%)는 서구인이 상대적으로 아시아인에 비해 높으나, EM군의 평균 활성도는 오히려 아시아인에서 더 낮으며, 이러한 차이는 극동 아시아인 간에도 다소 차이를 보여 중국인은 한국인과 일본인에 비해 활성도가 상대적으로 낮은 것으로 알려져 있다. CYP2C9의 경우는 활성도 저하를 초래하는 CYP2C9\*3 변이 allele의 빈도가 한국인과 동아시아인의 경우 상대적으로 빈도가 서구인에 비해 낮으며, 백인 및 흑인에서 발견되는 CYP2C9\*2 변이는 한국인 및 타 아시아인에서는 발견이 되지 않고 있다. 또한 대표적인 약물수송단백 P-glycoprotein encoding 유전자인 MDR-1의 대표적인 mark SNP인 C3435T의 T/T allele 빈도는 한국인 및 일본인은 백인과 유사하나, 흑인에 비해서는 매우 높다. 반면, 다른 mark SNP인 G2677(T,A)의 빈도는 백인과 일본인이 유사하지만 한국인은 상대적으로 낮은 것으로 나타났다. 이와 같이 혈중 약물농도를 결정하는 약동학적 변이에 관여하는 유전자 이외에 약물의 수용체, 이온통로, 대상 효소 등 약력학적 차이도 종족간에 발생하며, 흑인의 경우 백인에 비해 phenylephrine 이나 cold stress와 같은 vasoconstriction-stimulation시 이로 인한 혈관 수축의 정도가 백인에 비해 더 큰 것은 잘 알려져 있는 예의 하나이다.

본 연재를 통해 종족간에 약물반응의 차이를 각각 예를 통해 설명하고, 이로부터 향후 외국에서 개발된 약물의 국내 도입 시에 별도 가교시험의 필요성 여부 혹은 가교자료의 준비 등에 있어서 어떤 부분이 고려되어야 하는지에 대한 원리를 이해하고자 한다.