

일차의료에서 약물유전체학의 이해와 임상적용

Review

조두연^{1,2,*}

¹아주대학교 의과대학 가정의학교실, ²아주대학교병원 임상시험센터

Understanding and Clinical Application of Pharmacogenomics in Primary Care

Doo-Yeoun Cho^{1,2,*}

¹Department of Family Practice and Community Health, Ajou University School of Medicine; ²Clinical Trial Center, Ajou University Hospital, Suwon, Korea

Pharmacogenomics is the study of how an individual's genetic inheritance affects the body's response to drugs. Pharmacogenomics allows for more personalized medicine by optimizing pharmacologic treatment for individual patients based on their own genetic makeup. Since the completion of the Human Genome Project in 2003, the discoveries of genetic influence on the development of disease and the response to medicine have increased drastically. Rapid advances in gene-based diagnostic tests were also achieved. Cytochrome P450 (CYP) is responsible for breaking down more than 30 different classes of drugs. Less active or inactive forms of CYP enzymes are unable to break down or eliminate drugs from the body and can cause drug overdose in some patients. Transport proteins in the intestinal membrane affect the absorption of drugs, and transporters in the liver and kidney affect the elimination of drugs by controlling drug transport into or out of cells. Alterations in transporter function may affect the pharmacokinetic disposition of drugs. Therefore, pharmacogenomics will allow patients to determine the right drugs for them, their dosage, and their duration by genotyping before drug treatment. It will also allow drugs to be avoided in patients who are genetically predisposed to a given drug's adverse effects.

Keywords: Pharmacogenomics; Individualized Medicine; Cytochrome P-450 Enzyme System; Transporter

서론

동일한 약물치료를 받는 환자들 중 어떤 환자는 치료효과가 뛰어나지만, 어떤 환자는 치료가 잘 되지 않거나 심지어 심각한 이상약물반응(adverse drug reaction)을 경험하기도 한다. 이러한 약물반응의 개체 간 차이는 이상약물반응으로 인해 의학적으로 심각한 결과를 초래할 수 있다. 이를 잘 보여주는

예로 약물을 의사의 처방대로 복용한 미국인 환자 중 약 200만 명이 매년 심각한 이상약물반응을 경험하고 이중 10만 명이 상의 환자가 이로 인해 사망(미국 내 사망원인의 4-6번째에 해당)한다는 미국의사협회(American Medical Association)의 연구결과를 들 수 있다.¹⁾

이러한 약물반응의 개인차를 유발하는 요인으로 후천적 요인과 유전적 요인이 있는데, 후천적 요인으로는 질병 그 자체의 특성을 포함하여 약물의 약동학(pharmacokinetic) 및 약력학(pharmacodynamics)에 직접 영향을 미치는 환자의 연령, 성별, 음식물, 신장 및 간기능 장애, 약물상호작용 등을 들 수 있으며, 이는 임상에서 약물치료 적용 시 이미 고려되고 있다. 후천적 요인에 비해 유전적 요인은 약물의 유효성 및 안전성에 있어서 약물반응의 개인차를 더 크게 유발하는 것으로 알려져 있는데, 유전적 요인이 개인의 약물반응

Received: December 1, 2013, Accepted: December 3, 2013

*Corresponding Author: Doo-Yeoun Cho

Tel: 031-219-4271, Fax: 031-219-5218

E-mail: dooycho@ajou.ac.kr

Korean Journal of Family Practice
Copyright © 2013 by The Korean Academy of Family Medicine

에 어떻게 영향을 미치는지를 연구하는 분야가 약물유전학 (pharmacogenetics)이고, 약동학 및 약력학적 약물반응을 결정하는 유전형에 관한 연구를 전체 유전체 수준(genome level)에서 수행하는 분야가 약물유전체학(pharmacogenomics)이다.

2003년 인간게놈프로젝트²⁾의 완성 이후 아직 제한적이지만 환자의 약물유전형 분석을 통해 약물의 종류나 용량을 선택하여 투여하는 약물유전체학에 기반한 맞춤치료가 이루어지고 있는데, 본 종설에서는 일차의료인들을 위해 이러한 약물유전체학에 대해 소개하고자 한다.

약물유전체학의 이해를 위한 기본 개념

1. 단일염기다형성

인간의 DNA는 약 30억 개의 염기(base: A, G, C, T)로 구성되어 있는데 서로 다른 인간의 DNA는 99.97%가 동일하다. 다시 말하면 약 0.03%, 즉 천 만개의 염기가 서로 다른데, 이 차이가 모든 인간의 다양한 표현형(phenotype)을 결정하게 된다.²⁾ 염기의 변이 중 그 인구집단의 1% 이상에서 일어나는 흔한 변이를 가리켜 단일염기다형성(single nucleotide polymorphism, SNP)이라 한다. 대부분의 SNP는 유전자 사이에 위치하는 iSNP (intergenic SNP)로 이는 대부분 생체기능의 변이를 유발하지 않으나, 아미노산 생성의 변이를 초래하여 단백질에 변화를 일으키는 cSNP (coding SNP)는 약물반응의 개인차를 초래하는 주요 유전자 변이이다.

2. 유전형(Genotype)

DNA는 두 쌍의 나선형 구조로 이루어져 있다. 즉 한 가닥은 아버지로부터 한 가닥은 어머니로부터 동일한 염색체를 물려 받는데 이를 상동염색체(allele)라 한다. 특정 부분에 SNP가 있다고 가정할 때 한쪽 염색체에만 변이가 있을 수 있고 양쪽 모두 변이가 있을 수 있다. 양쪽 모두 변이가 없는 경우를 동형접합 야생형(homozygous wild type)이라 하며, 한쪽에만 변이가 있는 경우를 이형접합 변이형(heterozygous mutant type), 양쪽 모두 변이가 있는 경우를 동형접합 변이형(homozygous mutant type)이라 한다(Supplement 1).

약물유전체학 연구 단계

약물유전형에 따른 맞춤약물요법의 적용을 위한 약물유전체학 연구는 크게 3가지 단계로 진행된다. 첫째는 약물반응의 차이를 유발하는 유전자 변이(예, SNP, tandem repeat 등)를 찾아내는 단계이고, 둘째는 이렇게 발견된 유전자 변이가

인체에서 약물반응에 어떠한 영향을 미치는가를 평가하기 위한 상관성 연구(association study)이며, 마지막 단계는 임상적으로 중요한 유전자 변이를 고속다중검색(high throughput screening)하는 진단법의 개발이다. 유전자 변이의 발견 및 검색을 위한 기술은 매우 빠르게 발전하고 있으며, 현재 약동학적 약물반응의 다양성을 유발하는 대표적인 단계인 약물대사 효소 및 약물수송체(transporter)에서의 유전적 다양성에 대한 연구결과와 일부 약물작용부위(수용체, 이온 통로, 효소 등)에서의 유전적 변이에 대한 연구결과의 일부가 개인별 맞춤 약물요법에 접목되고 있다.

약동학적 변이와 약물반응의 다양성

약동학적 변이에 따른 약물반응의 다양성을 이해하기 위해서는 우선 기본적인 약동학의 개념에 대한 이해가 필요하다. 경구로 투여한 약물은 흡수, 분포, 대사, 배설의 과정을 거쳐 전신순환(systemic circulation)에 도달하게 된다(Supplement 2).³⁾ 약물의 이동은 단순확산방법도 있지만 많은 경우 세포막에 있는 약물수송체를 통해서 이루어진다. 약물수송체는 장벽(gut wall), 간문맥(portal vein), 모세담관(bile canaliculi), 신세뇨관(kidney tubule) 등의 상피세포에 발현되어 있는 단백질로 그 기능 변이에 따라 전신순환으로 들어오고 나가는 약물의 양이 달라진다.³⁾

약물을 대사하는 주요 장기는 간이지만, 장벽에서의 흡수과정에서 대사가 이루어지기도 한다. 약물은 그 특성에 따라 그 모약물(parent drug)이 활성(active) 또는 비활성(inactive) 약물일 수 있고, 대사를 통해 활성 또는 비활성 대사체(metabolite)가 생성된다(Supplement 3). Supplement 3에서 A의 경우 모약물과 그 대사체 모두 활성이 있는 경우로 대개 약물대사효소의 유전적 변이에 따른 약물반응의 차이가 크지는 않다. B의 경우 모약물은 활성이 있고 그 대사체는 활성이 없는 경우로 대사기능이 저하될수록 활성이 있는 모약물의 혈중 농도가 증가하여 약물에 대한 반응이 증가하거나 부작용 또는 독성반응이 나타날 수 있다. C의 경우 모약물은 활성이 없고 그 대사체는 활성이 있는 경우로 대사기능이 저하될수록 활성 대사체의 생성이 적어지기 때문에 약물에 대한 반응이 감소하거나 치료실패로 이어질 수 있다.

다수의 약물대사효소가 유전적으로 다형성을 보이고 있는데, 이중 약물의 산화대사에 관여하는 cytochrome P450 (CYP) 효소들에 대한 연구결과가 가장 대표적이다. 현재 약 15가지 정도의 CYP 동효소가 유전적 다형성을 보이는 것으로 보고되고 있으며, 이 중 CYP2D6, CYP2C19 및 CYP2C9은 해당

효소에 의해 대사되는 기질 약물들의 임상효과에 중요한 결과를 초래하는 것으로 잘 알려져 있다.

일반적으로 CYP 대사효소 유전형에서 *1은 변이가 없는 정상 염색체이다. CYP2D6 대사효소의 경우 *3, *4 변이는 DNA에서 mRNA로의 전사과정에서 스플라이싱 결함(splicing defect)이 일어나고, *5 변이는 유전자가 결손(gene deletion)되어 효소 활성이 없다. *10, *41 변이는 효소 활성이 감소한다. 이를 근거로 하여 CYP2D6의 유전형에 대한 예측되는 표현형은 일반 대사자(extensive metabolizer), 중간 대사자(intermediate metabolizer), 느린 대사자(poor metabolizer)가 있다(Supplement 4).

Codeine 모약물은 전구약물(prodrug)로 진통작용이 없으며 CYP2D6에 의해 morphine으로 전환되어야 진통효과가 나타난다. 따라서 느린 대사자의 경우 codeine 투여로 인한 진통효과를 기대할 수 없다. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) 가이드라인에서는 CYP2D6 유전형에 따른 codeine 치료지침을 권고하였는데, 일반 대사자의 경우 통증이 있을 때 매 4시간마다 15-60 mg 투여(제품설명서의 용법), 중간 대사자는 제품설명서 대로 투여하되 효과가 없을 경우 다른 진통제 고려, 느린 대사자는 진통효과가 없기 때문에 codeine 투여를 피하도록 권고하고 있다.⁴⁾

반면에 metoprolol은 모약물이 활성이 있으며 CYP2D6에 의해 대사되어 활성, 비활성 대사체가 생성되는데, 활성 대사체보다 모약물의 활성이 더 크다.⁵⁾ 따라서 대사기능이 저하될수록 활성이 큰 모약물의 혈중 약물농도가 높게 유지될 것으로 기대된다. Dutch Pharmacogenetics Working Group 가이드라인의 CYP2D6 유전형에 따른 metoprolol 치료지침 권고안에 따르면, 일반 대사자의 경우 단회 혹은 분할하여 하루 100 mg 투여(제품설명서의 용법), 중간 대사자는 투여 용량을 50% 감량, 느린 대사자는 투여 용량을 75% 감량하도록 권고하고 있다.⁶⁾

CYP2C19 대사효소의 경우 *2 변이는 스플라이싱 결함, *3 변이는 정지코돈(stop codon)으로 효소활성이 없다. *17 변이는 효소활성이 증가한다. 이를 근거로 하여 CYP2C19의 유전형에 대한 예측되는 표현형은 초고속 대사자(ultra-rapid metabolizer), 일반 대사자, 중간 대사자, 느린 대사자가 있다(Supplements 4, 5).

Clopidogrel 모약물은 전구약물로 혈소판응집억제 작용이 없으며 CYP2C19에 의해 활성 대사체가 생성되어야 그 효과가 나타난다. 따라서 느린 대사자의 경우 clopidogrel 투여로 인한 혈소판응집억제 효과를 기대할 수 없다. CPIC 가이드라인의 CYP2C19 유전형에 따른 clopidogrel 치료지침 권고안에 따르면, 초고속 대사자나 일반 대사자의 경우 300 mg 부하용량

투여 후 매일 75 mg 투여(제품설명서의 용법), 중간 대사자나 느린 대사자는 다른 항혈소판제제를 투여하도록 권고하고 있다.⁷⁾

반면에 omeprazole은 모약물이 활성이 있으며 CYP2C19에 의해 비활성 대사체가 생성된다.⁸⁾ 따라서 대사기능이 저하될수록 활성이 있는 모약물의 혈중 약물농도가 높게 유지되고, 대사기능이 증가될수록 모약물의 혈중 약물농도가 낮아질 것으로 기대된다. Dutch Pharmacogenetics Working Group 가이드라인의 CYP2C19 유전형에 따른 omeprazole 치료지침 권고안에 따르면, *Helicobacter pylori* 제균치료를 위한 3제용법 적용 시 일반 대사자, 중간 대사자, 느린 대사자는 20 mg 하루 두 번 투여(제품설명서의 용법), 초고속 대사자는 투여용량을 100-200% 증량하도록 권고하고 있다.⁹⁾

항응고제 warfarin의 경우 약동학 및 약력학적 약물유전형 결과를 종합하여 판단한다. Warfarin은 CYP2C9에 의해 대사되는데, CYP2C9 *2, *3 변이는 효소활성이 감소한다. Warfarin은 모약물이 활성이 있기 때문에 *2, *3 변이가 있어 대사가 감소할 경우 용량을 감량해야 한다. VKORC1은 산화형 vitamin K를 환원형 vitamin K로 전환시켜서 혈액응고과정에 필수적인 vitamin K-epoxide reductase를 생성하는 유전자로 -1639G>A 변이가 있을 경우 warfarin에 대한 감수성이 증가하여 warfarin의 용량을 감량하여야 한다. International Warfarin Pharmacogenetics Consortium에서는 CYP2C9, VKORC1 유전형과 인종, 나이, 신장, 체중, 병용약물 등의 변수를 종합하여 warfarin 초기 투여 용량을 산정하는 알고리즘을 개발하여 임상에 적용하도록 권고하고 있다(Supplement 6).⁹⁾

약물수송체의 유전자변이와 체내 약물동태와의 상관성에 대해서는 약물 유출펌프(drug efflux pump)인 P-glycoprotein의 multiple drug resistance 1 (MDR1) 유전자 변이에 관한 연구가 많이 진행되었다. MDR1 유전자의 3435C>T 변이는 이의 기질약물들의 혈중 약물농도에 영향을 미치는데, 이 유전자 변이가 있는 환자에서는 mRNA 발현이 2배 감소하며 따라서 항정상태 digoxin의 혈중 농도-시간 곡선하면적(area under the concentration-time curve)이 30% 정도 증가하는 것으로 알려져 있다.¹⁰⁾ 이외에도 fexofenadine, verapamil 등 다양한 약물이 P-glycoprotein의 기질약물로 알려져 있어, MDR1의 유전적 변이가 영향을 미칠 수 있을 것으로 기대되고 있다.

약력학적 변이와 약물반응의 다양성

약력학적 약물유전형은 주로 약물에 대한 과민반응이나 약물에 대한 치료효과를 사전에 예측하는데 적용된다. 예

이즈 치료제로 뉴클레오시드역전사효소억제제(nucleoside reverse transcriptase inhibitor)인 abacavir의 경우 약물에 대한 과민반응이 주요 부작용인데, HLA-B*5701 유전자를 보유한 환자가 abacavir에 대한 과민반응의 위험이 높다고 보고되었고,¹¹⁾ abacavir가 포함된 요법으로 치료를 시작하기 전에 과민반응의 위험을 줄이기 위해 HLA-B*5701 보유 여부를 스크리닝하도록 권고하고 있다.¹²⁾ 그러나 한국인을 포함한 아시아인에서는 이 유전자의 빈도가 매우 낮기 때문에 그 임상적 유용성 또한 낮다.

항전간제인 carbamazepine이나 phenytoin에 의한 Steven-Johnson증후군과 같은 심각한 피부 약물유해반응의 경우는 HLA-B*1502 유전자를 보유가 이를 예측하는 지표이다.¹³⁾ 임상적 유용성에 대해서 중국, 대만, 태국 등의 민족에서는 입증되었지만, 한국, 일본, 서구에서는 HLA-B*1502 유전자 보유 빈도가 매우 낮아서 임상적 유용성을 확보하기가 쉽지 않다.

이처럼 약동학에 비해 약력학적 변이에 따른 약물반응의 다양성 연구는 아직 그 자료가 제한적이다. 이는 약물의 작용 부위, 즉 약물수용체나 이온통로 등에서는 1-2개의 SNP가 기능적 변화로 연결되지 않는 경우가 많을 뿐만 아니라 약력학적 변화가 특정한 한 개의 유전자에 의해 결정되기보다는 다수의 유전자에 의해서 결정되기 때문이다.

결론

우리는 진료현장에서 약물유전체학을 통한 진단 및 유전형 결과를 기반으로 하는 맞춤형약물 처방이 이미 시행되고 있는 시대에 살고 있다고 할 수 있다. 향후 개발될 것으로 기대되는 맞춤형약물 유전체 기술의 극히 일부가 현재 임상에 적용되고 있다고 전제할 때, 이러한 기술을 제공하는 진단서비스 시장의 활성화나 유전자 진단에 대한 윤리적/사회적 요구에 대한 충족 등이 이루어져야 하지만, 무엇보다도 약물을 처방하는 의료인의 전문성과 교육이 중요할 것으로 생각되며, 일차 의료인이 정확히 이 내용을 이해하고 임상에 적용할 준비가 되어야 한다고 판단된다.

요약

약물유전체학은 개인의 유전적 특성이 약물반응에 어떠한 영향을 미치는지를 연구하는 분야이다. 약물유전체학을 통해 유전형에 기반하여 약물치료를 최적화함으로써 맞춤형약물요법을 적용할 수 있다. 2003년 인간게놈프로젝트의 완성

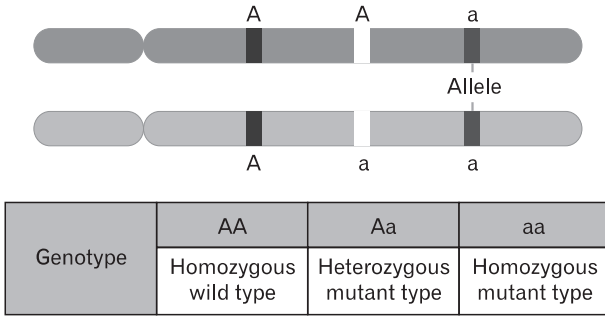
이후 질병의 발생과 약물반응에 유전형이 미치는 영향에 대한 발견이 급속도로 증가하고 있으며, 유전형 진단기술도 향상되고 있다. 시트크롬 P-450 대사효소는 약 30개 이상 계열 약물의 대사에 관여한다. 대사효소의 활성이 감소하거나 활성이 없는 경우 약물의 대사가 감소하여 혈중 농도가 증가하기 때문에 약물에 대한 반응이 증가하거나 부작용 또는 독성반응이 나타날 수 있다. 장벽에 발현된 약물수송체는 약물의 흡수를 담당하며, 신장이나 간에 발현된 약물수송체는 약물의 배설을 담당한다. 따라서 유전적 변이에 의한 약물수송체 기능 변화는 체내 약물동태에 영향을 미칠 수 있다. 이처럼 약물유전체학은 약물 투여 전에 유전형 분석을 하여 적절한 약물을 선택하고 그 용량이나 투여기간을 결정하며, 약물유해반응에 취약한 환자에게 특정 약물을 투여하는 것을 막는 데 도움이 된다.

중심단어: 약물유전체학; 맞춤형약물요법; 시트크롬 P-450; 약물수송체

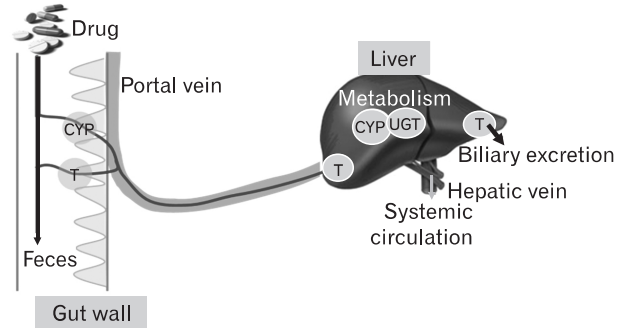
REFERENCES

1. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998;279:1200-5.
2. International HapMap Consortium. The international HapMap project. *Nature* 2003;426:789-96.
3. Atkinson AJ Jr. Drug absorption and bioavailability. In: Atkinson AJ Jr, Abernethy DR, Daniels CE, Dedrick R, Markey SP, editors. *Principles of clinical pharmacology*. 2nd ed. Burlington: Academic Press; 2007. p. 37-49.
4. Crews KR, Gaedigk A, Dunnenberger HM, Klein TE, Shen DD, Callaghan JT, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guidelines for codeine therapy in the context of cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) genotype. *Clin Pharmacol Ther* 2012;91:321-6.
5. Kaila T, Iisalo E, Lehtonen A, Saarimaa H. Extent of beta 1- and beta 2-receptor occupancy in plasma assesses the antagonist activity of metoprolol, pindolol, and propranolol in the elderly. *Cardiovasc Drugs Ther* 1993;7:839-49.
6. 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;89:662-73.
7. Scott SA, Sangkuhl K, Gardner EE, Stein CM, Hulot JS,

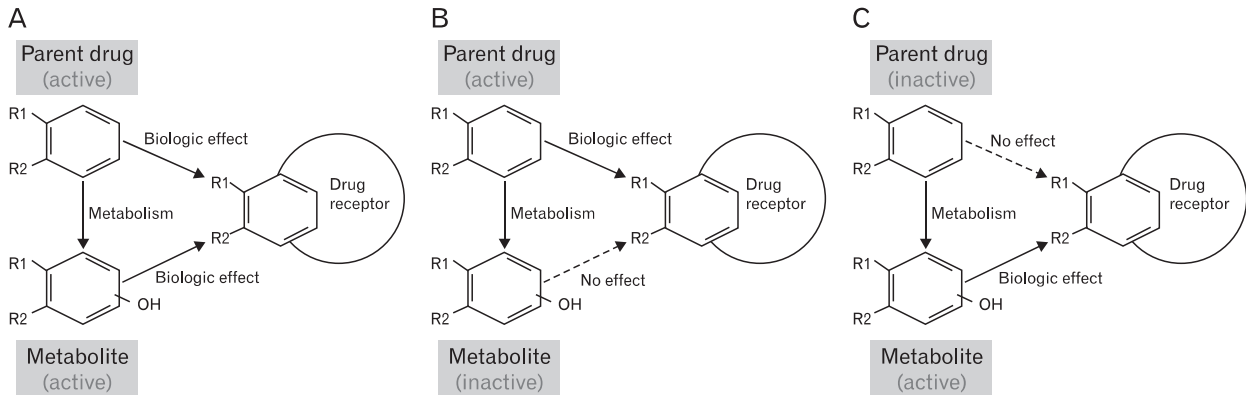
- Johnson JA, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for cytochrome P450-2C19 (CYP2C19) genotype and clopidogrel therapy. *Clin Pharmacol Ther* 2011; 90:328-32.
8. Cederberg C, Andersson T, Skanberg I. Omeprazole: pharmacokinetics and metabolism in man. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1989;166:33-40.
9. PharmGKB. CPIC dosing guideline for warfarin and CYP2C9, VKORC1 [Internet]. Palo Alto (CA): PharmGKB; 2011 [cited 2013 Nov 30]. Available from: <http://www.pharmgkb.org/drug/PA451906>.
10. Kurata Y, Ieiri I, Kimura M, Morita T, Irie S, Urae A, et al. Role of human MDR1 gene polymorphism in bioavailability and interaction of digoxin, a substrate of P-glycoprotein. *Clin Pharmacol Ther* 2002;72:209-19.
11. Mallal S, Phillips E, Carosi G, Molina JM, Workman C, Tomazic J, et al. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med* 2008;358:568-79.
12. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adult and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents: laboratory testing [Internet]. Rockville (MD): Department of Health and Human Services; 2013 [cited 2013 Nov 30]. Available from: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescentgl.pdf>.
13. Man CB, Kwan P, Baum L, Yu E, Lau KM, Cheng AS, et al. Association between HLA-B*1502 allele and antiepileptic drug-induced cutaneous reactions in Han Chinese. *Epilepsia* 2007;48: 1015-8.



Supplement 1. 상동염색체(allele)의 변이에 따른 유전형(genotype). 동형접합 야생형(homozygous wild type): 양쪽 모두 변이가 없는 경우; 이형접합 변이형(heterozygous mutant type): 한쪽에만 변이가 있는 경우; 동형접합 변이형(homozygous mutant type): 양쪽 모두 변이가 있는 경우.



Supplement 2. 경구 투여한 약물이 전신순환에 도달하는 과정. 경구 투여한 약물은 장벽에서 일부 대사가 되며 약물수송체에 의해 흡수된 후 간문맥을 거쳐 간에서 대사가 이루어진 다음 전신순환으로 들어간다. CYP, cytochrome P450; T, transporter; UGT, UDP glucuronosyltransferase.



Supplement 3. 모약물(parent drug)과 그 대사체(metabolite)의 활성에 따른 약물반응.

Supplement 4. CYP2D6 유전형에 따른 예측되는 표현형

표현형	유전형	유전형의 예
Extensive metabolizer(일반 대사자)	Two copies of functional alleles One function allele with either one nonfunctional or one reduced-function allele	*1/*1, *1/*2, *2/*2, *1/*41, *1/*4, *2/*5, *10/*10
Intermediate metabolizer(중간 대사자)	One reduced and one nonfunctional allele	*4/*10, *5/*41
Poor metabolizer(느린 대사자)	Two copies of nonfunctional alleles	*4/*4, *4/*5, *5/*5, *4/*6

Supplement 5. CYP2C19 유전형에 따른 예측되는 표현형

표현형	유전형	유전형의 예
Ultrarapid metabolizer(초고속 대사자)	Two copies of increased-activity alleles One functional allele with one increased-activity allele	*1/*17, *17/*17
Extensive metabolizer(일반 대사자)	Two copies of functional alleles	*1/*1
Intermediate metabolizer(중간 대사자)	One functional and one nonfunctional allele	*1/*2, *1/*3
Poor metabolizer(느린 대사자)	Two copies of nonfunctional alleles	*2/*2, *2/*3, *3/*3

IWPC warfarin dose calculator				
Detailed instructions and examples can be found at the instructions tab				
Variable	Units or allowed values	Enter value	Error messages/warnings	Validation result
Age	Years (y)	20		OK
Height	Centimeters (cm)	160		OK
Weight	Kilograms (kg)	60		OK
VKORC1 genotype	A/A A/G G/G U (for unknown)	A/A		OK
CYP2C9 genotype	*1/*1 *1/*2 *1/*3 *2/*2 *2/*3 *3/*3 U (for unknown)	*3/*3		OK
Race	A (for Asian) B (for Black or African American) C (for Caucasian or White) U (for unknown or mixed race)	A		OK
Taking enzyme inducer		N		OK
Taking amiodarone	Y (for yes) N (for no or not known)	N		OK
Computed weekly starting dose (mg/wk):		10		

Supplement 6. International Warfarin Pharmacogenetics Consortium의 warfarin 초기 투여용량을 산정 알고리즘의 예.