



## 국내 허가사항에 반영된 약물 유전정보 분석

이미진<sup>1†</sup> · 김수경<sup>2†</sup> · 이 정<sup>3</sup> · 광혜선<sup>2,3\*</sup> · 최경희<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>순천대학교 약학대학, <sup>2</sup>이화여자대학교 임상바이오헬스대학원, <sup>3</sup>이화여자대학교 약학대학  
(2020년 9월 23일 접수 · 2020년 12월 9일 수정 · 2020년 12월 27일 승인)

## Analysis of Pharmacogenetic Information in Korea Drug Labels

Mijin Lee<sup>1†</sup>, Sukyung Kim<sup>2†</sup>, Jeong Yee<sup>3</sup>, Hye Sun Gwak<sup>2,3\*</sup>, and Kyung Hee Choi<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>College of Pharmacy, Suncheon National University, Suncheon 57922, Republic of Korea

<sup>2</sup>Graduate School of Clinical Biohealth, Ewha Womans University, Seoul 03760, Republic of Korea

<sup>3</sup>College of Pharmacy and Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Ewha Womans University, Seoul 03760, Republic of Korea

(Received September 23, 2020 · Revised December 9, 2020 · Accepted December 27, 2020)

### ABSTRACT

**Background:** Pharmacogenomics is the study of how genetic mutations in patients affect their response to drugs. Pharmacogenomic studies aim to maximize drug effects and minimize adverse drug events. The Food and Drug Administration and the European Medicine Agency published guidelines for pharmacogenetics in 2005 and 2006, respectively; the Korean Ministry of Food and Drug Safety followed suit in 2015. **Methods:** This study analyzed pharmacogenomic information in the Korean Ministry of Food and Drug Safety's integrated drug information system to evaluate whether domestic pharmaceutical products reflect the current research on pharmacogenomic differences. **Results:** In June 2020, the Korean pharmacogenomic database contained genomic data on 90 compounds. Of these, 45 compounds were classified as "Antineoplastic and immunomodulating agents." The other 45 non-antineoplastic agents were in the following categories: Anti-infectives, Mental & behavior disorder, Hormone & metabolism related diseases, Cardiovascular system, Skin & subcutaneous tissue disease, Genito-urinary system and sex hormones, Blood and blood forming organs, Nervous system, Alimentary tract and metabolism, Musculo-skeletal system, and Other conditions including the respiratory system. In addition, 30 additives unrelated to the main ingredient were associated with genetic precautions. **Conclusion:** This study showed that antineoplastic and immunomodulating agents accounted for half the drugs associated with pharmacogenetic information. For antitumor and immunomodulatory drugs, genomic tests were recommended depending on the indication; this was in contrast to genomic testing recommendations for non-antineoplastic medications. Genomic tests were rarely requested or recommended for non-antineoplastic medications because the relationships between genotype and efficacy among those drugs were relatively weak.

**KEYWORDS:** Pharmacogenomics, precision medicine, genotype, biomarkers, drug labeling

<sup>†</sup>These authors contributed equally to this work.

\*Correspondence to: Kyung Hee Choi, College of Pharmacy, Suncheon National University, 255 Jungang-ro, Suncheon, Joellanam-do 57922, Republic of Korea

Tel: +82-61-750-3763, Fax: +82-61-750-3708

E-mail: khchoi@senu.ac.kr

\*Co-correspondence to: Hye Sun Gwak, College of Pharmacy and Pharmacy of Graduate School, Ewha Womans University, 52 Ewhayeodae-gil, Seodaemun-gu, Seoul 03760, Republic of Korea

Tel: +82-2-3277-4376, Fax: +82-2-3277-3051

E-mail: hsgwak@ewha.ac.kr

정밀의학(precision medicine)은 불필요한 이상반응을 최소화하고 임상결과를 향상시키는 것을 목표로 환자 개인의 생체지표, 유전형, 표현형 혹은 심리사회적 특성에 따라 각 환자의 개별 특성에 맞게 치료를 조정하는 것을 말한다.<sup>1,2)</sup> 즉, 예측하기 힘든 약효를 약물유전체학으로 접근하여 적합한 환자에게, 적합한 약물을, 적합한 용량으로, 적합한 시간에 투약하는 것이 정밀의학의 개념이라 할 수 있다.<sup>3)</sup>

약물유전체학(pharmacogenomics)은 정밀의학의 일부로 DNA 및 RNA와 같은 유전자의 발현이나 단일 염기의 변이 특성을 관찰하여 약리학적 효과와 약물 반응에 대해 연구하는 학문이다.<sup>4,5)</sup> 궁극적으로는 약물 치료를 함에 있어서 환자의 유전체에 대한 악영향을 최소화하고 효능을 강화할 수 있도록 하는 학문으로, 환자의 외부 약물에 대한 이상반응 및 치료반응의 위험성을 예측할 수 있는 강력한 도구라 할 수 있다.<sup>6)</sup> 대표적으로 우울증을 가진 환자의 20~40%에서 관찰되는 약물의 무반응성은 과거 그 예측이 어려웠으나 약물유전체학으로 설명이 가능해지고 있다. 또한 천식치료제, 항암제, 고지혈증치료제, 그리고 다른 질병들의 치료제에 대한 내성에도 적용할 수 있다.<sup>7)</sup>

약효의 개인차는 일관된 치료를 원하는 임상 현장과 약품개발에서 가장 큰 문제이다. 미국에서 진행된 39개의 전향적 연구의 메타분석에서 입원환자의 6.7%가 심각한 약물이상반응을 보였고, 0.32%에서 사망과 관련된 치명적인 이상반응이 있었다는 결과가 확인되었으며, 이는 미국의 약물이상반응에 의한 사망이 심장병, 암, 뇌졸중에 이어서 4위를 차지하는 수치이다.<sup>8)</sup> 이러한 관점에서 볼 때 약물유전체학은 약물이상반응의 예측 가능성을 제공한다. 이 점에서 유전정보에 기반한 약물요법의 개별화는 약물이상반응을 예방할 수 있는 중요한 열쇠 중 하나라고 할 수 있다.<sup>9,10)</sup>

약물 유전학적 메커니즘은 다음 세가지 관점에서 약물 요법에 영향을 미칠 수 있다. 첫째, 약물 대사와 관련된 유전자의 유전적 다형성, 둘째, 효소 활성의 유전적 변이, 셋째, 약물 표적의 유전적 변이이다.<sup>11-14)</sup> 유전적 다형성의 대표적인 예인 warfarin의 국내 허가사항에 따르면 각 환자의 임상적 특성(연령, 성별, 체표면적, CYP2C9, VKORC1 유전자의 특정 유전형 등)을 고려하여 warfarin의 투여량을 조절할 수 있도록 권장하며, 이는 CYP2C9, VKORC1 효소 유전자의 다형성에 따라 warfarin 유지용량이 달라진다는 많은 연구결과를 바탕으로 한 것이다.<sup>12-15)</sup> 효소활성의 유전적 변이의 예로는 헤모글로빈 대사 효소 중 포도당-6-인산 탈수소 효소 유전자에 돌연변이가 있는 환자에게 항말라리아제 투여 시 나타날 수 있는 약물 유발 용혈 이상반응이 있다.<sup>16)</sup> 약물 표적의 유전적 변이에 해당하는 예로는  $\beta$ -아드레날린 수용체의 Arg 389 Gly 변이체 또는 Ser 49 Gly 변이체 등이 있는 천식 환자에서  $\beta$ -작용제에 대한 반응이 달라지는 것을 들 수 있다.<sup>17,18)</sup>

현재 많은 연구를 통해 이러한 유전정보를 기반으로 유전형을 검사함으로써 이상반응의 발생위험을 예측하여 그 빈도를 감소시키며 환자별 개별화 유지용량을 결정할 수 있게 되었다.<sup>19-21)</sup> 이로 인해 약물 치료효과의 극대화뿐 아니라 비용절감을 통한 경제적 효과 또한 얻을 수 있게 되었다.<sup>22)</sup>

2008년 이래 미국 식품의약품 안전청(Food and Drug Administration, FDA)은 약물 유전학적 정보를 언급한 허가사항을 가진 약물을 'Pharmacogenomics Biomarkers in Drug Labels' 로 만들어 발표하고 있다.<sup>23)</sup> 정밀의학의 발달에 따라 특정유전형을 기반으로 약물의 적응증이나 투여량 등이 결정되는 약물의 수는 점차 증가하고 있으며, 이에 따라 국내에서도 유전체 차이에 따른 적응증 혹은 이상반응 등의 허가사항의 반영이 이루어지고 있다. 따라서, 본 연구에서는 현재 식품의약품안전처 의약품 안전나라 통합정보시스템의 '한국인 유전정보' 분석을 통해 유전체 특성이 허가사항에 반영된 정보를 조사, 분석하고자 하였다.

## 연구대상 및 연구방법

본 연구에서는 2020년 6월 의약품안전나라 의약품통합정보시스템에 제시된 약물유전정보의 '한국인약물유전정보' 데이터 분석을 통해 의약품의 허가 사항에 반영된 유전체 관련 정보에 대하여 조사하였다.<sup>24)</sup>

### 대상 약물 선정

의약품안전나라에 제시되어 있는 한국인약물유전정보를 바탕으로 성분명, 생체지표, 의약품허가사항을 조사한 후, '의약품 등 제품정보'에 제시되어 있는 국내 유통 정보를 확인하여 현재 유통 중인 약물만을 분석 대상으로 하였다. 단, 유전정보 중 '갈락토오스 불내성', 'Lapp 유당분해효소 결핍증 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애', '과당 불내성', 'glucose-galactose 흡수장애' 등에 해당되는 정보는 첨가제에 관련된 정보이므로 별도로 분류하였다.

### 약효별 분류 및 유전체 정보

유전정보를 포함한 각 약물 목록은 국내 약품분류를 잘 반영하고 있고, 대중적으로 접근이 용이한 자료원인 약학정보원(Korea Pharmaceutical Information Center, KPIC) 약효군별로 분류하고 주성분에 대한 유전체 관련 정보에 대해 정리하였다.<sup>25,26)</sup> 그리고 각 분류에 따른 약물명과 생체지표 및 허가사항에 대해 구체적으로 확인하였다(Fig. 1).

약효군별 유전학적 정보는 식품의약품안전처 의약품안전나라 통합정보시스템에서 제공하는 의약품 정보를 통해 적응증, 이상반응, 금기, 용량/용법, 상호작용, 기타의 항목으로 구분하여 조사하였다.

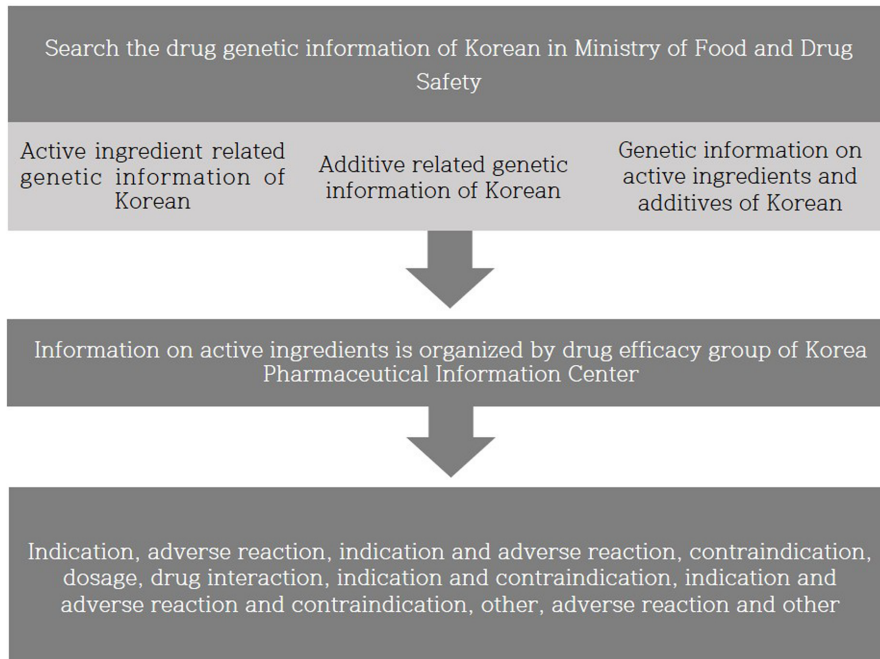


Fig. 1. Analysis method and classification reflected by drug labels.

## 연구결과

### 약물 허가사항내 반영된 유전체 정보

식품의약품안전처의 의약품안전나라 의약품통합정보시스템에서 유전체 정보가 허가사항에 포함되어 있는 ‘한국인약물 유전정보’ 데이터를 분석하고, 동일 사이트의 ‘의약품등 제품 정보’에서 각 약물의 허가사항을 검색하여 유전체 정보가 반영된 위치 및 내용을 확인하였다. 총 103개 성분의 약물에서 유전체와 관련된 자료가 존재하였으며, 이중 첨가제 관련 정보는 30개, 주성분 관련 정보는 90개에서 유전체와 관련된 허가사항 문구가 확인되었다. 주성분 관련 90개 약물을 세분화한 결과, 적응증과 이상반응에 약물 유전체 정보가 반영된 것이 66개로 전체의 절반 이상을 차지하였으며, 적응증, 이상반응, 금기, 용량/용법, 상호작용 및 기타내용에 언급된 경우는 적은 비율을 차지하였다(Table 1).

주성분 관련 정보 90개 성분을 KPIC 약효군별로 분류해 보았을 때, 항종양과 면역조절 군은 전체의 50%로 가장 많은 비율을 차지하였고, 감염성질환 및 정신/행동장애가 각각 10%씩 차지하였으며, 호르몬 및 대사관련 질환, 순환기계, 비노생식기계, 피부 및 피하조직 질환, 혈액 및 조혈 관련 약물이 전체의 20%, 신경계, 소화기계통과 대사, 근골격계, 호흡기계 등 기타 질환이 나머지 10%를 차지하였다(Fig. 2).

Table 1. Classification by location on drug label of active ingredient reflecting drug genetic information

Drug label classification	Number of ingredients
Indication <sup>a</sup>	32
Adverse reaction <sup>b</sup>	34
Dosage <sup>c</sup>	6
Drug interaction <sup>d</sup>	1
Contraindication <sup>e</sup>	3
Other	4
Indication and adverse reaction	6
Adverse reaction and other	1
Indication and contraindication	1
Indication and adverse reaction and contraindication	2
<b>Total<sup>f</sup></b>	<b>90</b>

<sup>a</sup>Genome testing is required or recommended to define the population to be treated.

<sup>b</sup>If a high risk of adverse reactions has been reported or the blood concentration has risen regardless of whether or not the dose is adjusted.

<sup>c</sup>When the method of administration is changed according to genetic information, or when resistance is confirmed through genetic testing before administration.

<sup>d</sup>If there is an effect on the interaction between drugs.

<sup>e</sup>If it is contraindicated in label.

<sup>f</sup>Number of active ingredients reflecting drug genome information.

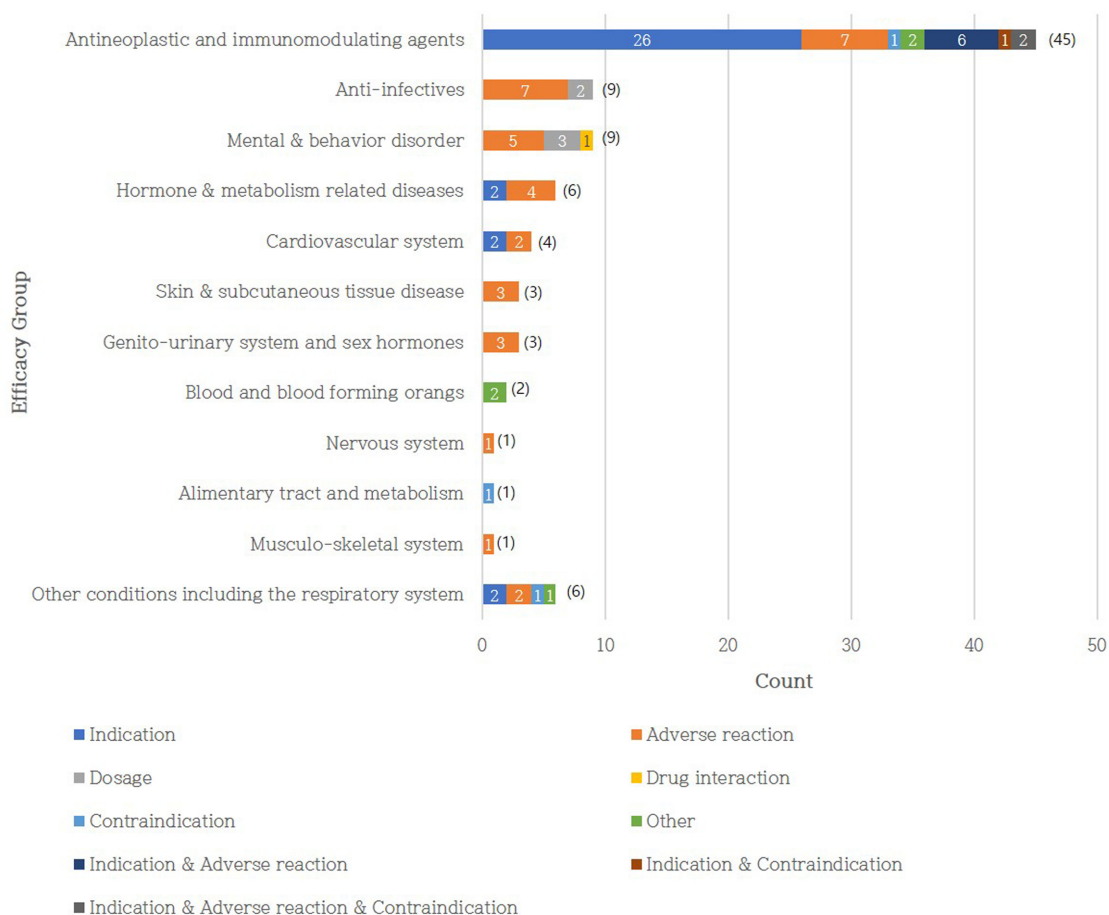


Fig. 2. Number of active ingredients by drug efficacy and location on drug label of active ingredient reflecting drug genetic information.

### 약효군별 유전체 정보에 대한 분석

각 약효군별로 허가사항에 나타난 유전체 정보에 대한 내용은 Supplementary에 정리하였다. 항종양과 면역조절 군에서 유전체(biomarker)정보와 관련된 언급은 총 45건이 있었으며, 이 중 적응증 관련 26건, 이상반응 관련 7건, 금기 1건, 기타 2건, 적응증과 이상반응 두 가지를 언급한 성분은 6건, 적응증, 금기 두 가지를 언급한 성분은 1건, 적응증, 이상반응, 금기 세 가지를 언급한 약물 정보는 2건이 있었다. 총 9건의 감염성 질환군 약물에서 유전체 정보에 관련한 언급이 있었고, 이중 이상반응 관련 7건, 용량/용법 관련 2건이었다. 정신/행동장애 작용군

약물 중 9개 성분에서 유전체 정보에 관련한 언급이 있었고, 이상반응과 관련된 것이 5건, 용량/용법 관련 3건, 상호작용 관련 1건이었다. 총 6개의 호르몬 및 대사관련 질환 작용군 약물에서 유전체 정보에 관련한 언급이 있었고, 이상반응과 관련된 4건, 적응증 관련 2건이었다. 순환기계 작용군은 총 4개 성분에서 유전체 정보와 관련된 언급이 있었고, 적응증 2건, 이상반응 2건이었다. 또한 피부 및 피하조직 질환 작용군에서 유전체정보에 관해 언급된 3가지 모두 이상반응과 관련이 있었다. 총 3건의 비뇨생식기계 질환 작용군에서 유전체정보에 관련한 언급이 있었고, 모두 이상반응과 관련이 있었다. 2건의 혈액 및

Table 2. Drug ingredients containing lactose or fructose, an additive with drug genetic information

Additives	Ingredient name
Lactose	Atazanavir, Atomoxetine, Codeine, Dapsone, Dasatinib, Diazepam, Divalproex sodium, Efavirenz, Erlotinib, Fesoterodine, Gefitinib, Glimepiride, Glipizide, Indacaterol, Ledipasvir/Sofosbuvir, Letrozole, Mercaptopurine, Metoclopramide, Nilotinib, Niraparib, Norfloxacin, Palbociclib, Pimozide, Prasugrel, Ranolazine, Rosuvastatin, Tamoxifen, Tolterodine, Warfarin
Fructose	Exemestane

조혈기관 질환 작용군에서 유전체 정보에 관련한 언급이 있었고, 모두 기타 항목에 관한 것이었다. 신경계 질환 작용군 1개 성분에서 유전체 정보에 관련한 언급이 있었고 이상반응에 관한 내용이었다. 총 1건의 소화기계 질환 작용군에서 금기에 해당하는 유전체 정보와 관련된 언급이 있었으며, 1건의 근골격계 작용군에서 용량/용법과 관련된 유전체 정보에 대한 언급이 있었다. 호흡기계 및 기타질환 작용군에서 총 6개 성분의 유전체 정보 중 적응증 관련 2건, 이상반응 관련 2건, 금기 1건, 이상반응과 기타 모두 언급한 것은 1건이었다.

주성분과 무관한 유당 및 과당과 같은 첨가제에 관한 유전적 주의사항이 언급된 30개 성분 분류는 Table 2에 나타내었다.

### 고찰 및 결론

약물유전체학(pharmacogenomics)의 적절한 적용은 환자 개개인에 맞는 합리적인 치료를 하는데 도움을 준다. 약물대사효소, 수송체, 수용체, 그리고 약물의 표적(target)에서 유전적 다형성은 많은 약물의 효능과 독성의 개인차와 관련되어 있다.<sup>11,27)</sup> 약물유전체학은 약물의 분포와 효과에서 이러한 차이를 나타내는 이유를 설명할 수 있다. 또한 신약개발을 촉진하고 사람의 유전적 체질이라는 강력한 과학적 근거로 약물치료를 최적화하는 역할을 한다.<sup>28)</sup> 약물 유전체 정보 및 그 이용률이 증가함에 따라 미국 FDA에서는 2005년 ‘Pharmacogenomic Data Submissions (Administrative/Procedural)’을 통해 첫 약물유전체 이용지침을 발간하였고, 유럽연합 European Medicine Agency (EMA)에서도 2006년 ‘Guideline on Pharmacogenetics Briefing Meetings’을 통해 관련 지침을 발간하였다.<sup>29)</sup> 국내 식품의약품안전처에서도 이러한 국외 흐름에 따라 2015년부터 ‘약물 유전체 이용지침’을 발간하여 활용하고 있다.<sup>30,31)</sup>

본 연구에서는 현재 활발히 진행되고 있는 약물의 유전체 차이에 대한 연구가 실제 의약품의 허가 사항에 얼마나 반영되고 있는지 확인하기 위해 의약품안전나라 의약품통합정보시스템의 ‘한국인 약물 유전정보’ 내용을 분석하였다. 연구 결과, 항종양과 면역조절에 관련된 약물이 국내 약물 유전체 허가사항을 가진 약물의 절반을 차지하였으며, 비교적 생체지표에 대한 연구가 활발히 진행된 비소세포폐암과 유방암에 관련된 약물의 비중이 큰 것을 확인할 수 있었다.<sup>32)</sup> 또한 약물의 적응증에서 생체지표 양성 또는 음성임을 확인하거나 활성 변이를 확인하기 위해서는 유전체 검사가 요구되며, 항종양과 면역조절 약물에서 적응증과 관련된 유전체 검사에 대한 요구 또는 권장 사항이 34건으로 비종양 약물에 비해 훨씬 더 빈번했다. 비종양 약물에 비해 항종양 약물의 적응증에서 생체지표 검사가 더 많이 권장되는 이유는 표적항암제의 증가 때문일 것으로 생각된다. 예를 들어 atezolizumab은 EGFR 또는 ALK 유전자 변이가 있는 비소세포폐암 환자의 2차치료제,

EGFR 또는 ALK 유전자 변이가 없는 비소세포폐암 환자의 1차치료제로 사용상 허가를 받았다. 이는 표적항암제의 경우 약물 승인 시 생체지표 검사가 필수적이라는 특징 때문에 유전체 검사에 대한 정보가 허가사항에 더 많이 반영된 것이라 할 수 있다. 비종양 약물은 유전체 정보의 허가사항 반영이 항종양 약물에 비해 적은 것으로 확인되었고, 대부분 이상반응이거나 약물의 혈중 농도 변화에 대한 사항이었다.

본 연구는 한국인 유전체 정보가 국내 의약품 허가사항에 어떠한 방식으로 반영되어 있고 약효군에 따라 어떠한 차이가 있는지 확인한 것에 의의가 있다. 그러나 그 범위가 국내 허가 의약품에만 제한되었다는 점이 본 연구의 한계점이라 할 수 있다. 그러므로 이후 연구에서는 국내 의약품 허가사항에 포함된 유전체 정보에 대한 분석결과를 바탕으로 국외 허가사항과의 비교를 통해 국내 허가 사항의 미반영 정보 또는 추가정보에 대한 확인하는 과정이 필요할 것으로 사료된다. 이러한 비교 연구를 통해 앞으로 약물의 유전정보를 연구하고 검토하여 국내 약물 허가사항에 반영시킬 수 있는 방향성을 제시할 수 있을 것이다.<sup>29,33,34)</sup>

### 이해상충

저자들은 본 논문의 내용과 관련하여 어떠한 이해상충도 없습니다.

### 참고문헌

- Ginsburg GS, Phillips KA. Precision medicine: From science to value. *Health Aff (Millwood)* 2018;37(5):694-701.
- Jameson JL, Longo DL. Precision medicine-personalized, problematic, and promising. *N Engl J Med* 2015;372(23):2229-34.
- Sadee W. Pharmacogenomics: Harbinger for the era of personalized medicine? *Mol Interv* 2005;5(3):140-3.
- Hess GP, Fonseca E, Scott R, Fagerness J. Pharmacogenomic and pharmacogenetic-guided therapy as a tool in precision medicine: current state and factors impacting acceptance by stakeholders. *Genet Res (Camb)* 2015;97:e13.
- Whirl-Carrillo M, McDonagh EM, Hebert J, et al. Pharmacogenomics knowledge for personalized medicine. *Clin Pharmacol Ther* 2012;92(4):414-7.
- Wake DT, Ilbawi N, Dunnenberger HM, Hulick PJ. Pharmacogenomics: prescribing precisely. *Med Clin North Am* 2019;103(6):977-90.
- Silber BM. Pharmacogenomics, biomarkers, and the promise of personalized medicine. In: Kalow W, Meyer UA, Tyndale RF, eds. *Pharmacogenomics*. New York: Marcel Dekker Inc, 2001:11-32.
- Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998;279(15):1200-5.
- Phillips KA, Veenstra DL, Oren E, Lee JK, Sadee W. Potential role of pharmacogenomics in reducing adverse drug reactions: a systematic review. *JAMA* 2001;286(18):2270-9.

10. Alvarado I, Wong M, Licinio J. Advances in the pharmacogenomics of adverse drug reactions. *Pharmacogenomics J* 2002;2(5):273.
11. Meyer UA. Pharmacogenetics and adverse drug reactions. *Lancet* 2000;356(9242):1667-71.
12. Choi JR, Kim J-O, Kang DR, *et al.* Proposal of pharmacogenetics-based warfarin dosing algorithm in Korean patients. *J Hum Genet* 2011;56(4):290-5.
13. Johnson JA, Caudle KE, Gong L, *et al.* Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline for pharmacogenetics-guided warfarin dosing: 2017 Update. *Clin Pharmacol Ther* 2017;102(3):397-404.
14. Shendre A, Dillon C, Limdi NA. Pharmacogenetics of warfarin dosing in patients of African and European ancestry. *Pharmacogenomics* 2018;19(17):1357-71.
15. Kaye JB, Schultz LE, Steiner HE, Kittles RA, Cavallari LH, Karnes JH. Warfarin pharmacogenomics in diverse populations. *Pharmacotherapy* 2017;37(9):1150-63.
16. Beutler E, Duparc S; G6PD Deficiency Working Group. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and antimalarial drug development. *Am J Trop Med Hyg* 2007;77(4):779-89.
17. Shin J, Johnson JA. Pharmacogenetics of  $\beta$ -Blockers. *Pharmacotherapy* 2007;27(6):874-87.
18. Parry HM, Doney AS, Palmer CN, Lang CC. State of play of pharmacogenetics and personalized medicine in heart failure. *Cardiovasc Ther* 2013;31(6):315-22.
19. Arranz MJ, Gonzalez-Rodriguez A, Perez-Blanco J, *et al.* A pharmacogenetic intervention for the improvement of the safety profile of antipsychotic treatments. *Transl Psychiatry* 2019;9(1):177.
20. Voskuil MD, Bangma A, Weersma RK, Festen EAM. Predicting (side) effects for patients with inflammatory bowel disease: The promise of pharmacogenetics. *World J Gastroenterol* 2019;25(21):2539-48.
21. Páez D, Tobeña M, Fernández-Plana J, *et al.* Pharmacogenetic clinical randomised phase II trial to evaluate the efficacy and safety of FOLFIRI with high-dose irinotecan (HD-FOLFIRI) in metastatic colorectal cancer patients according to their UGT1A 1 genotype. *Br J Cancer* 2019;120(2):190-5.
22. Hiratsuka M, Sasaki T, Mizugaki M. Genetic testing for pharmacogenetics and its clinical application in drug therapy. *Clin Chim Acta* 2006;363(1-2):177-86.
23. US Food and Drug Administration. Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labeling. Available from <https://www.fda.gov/drugs/science-and-research-drugs/table-pharmacogenomic-biomarkers-drug-labeling>. Accessed May 18, 2020.
24. Ministry of Food and Drug Safety. Pharmacogenomic information of Korean. Available from <https://nedrug.mfds.go.kr/pbp/CCBBK03>. Accessed June 23, 2020.
25. Lee JH, Je MK, Cho MJ, Son HS. Trends in the use of big data in the health care field. *The Journal of Korean Institute of Communications and Information Sciences* 2014;32(1):63-75.
26. Kim Y-J, Jung S, Choi N, *et al.* Benzodiazepine prescription patterns for the elderly patients at ambulatory care in Korea. *Korean Society for Pharmacoepidemiology and Risk Management* 2008;1(1):60-7.
27. Ozawa S. Drug-drug interactions with consideration of pharmacogenetics. *Yakugaku Zasshi* 2018;138(3):365-71.
28. Evans WE, Relling MV. Pharmacogenomics: translating functional genomics into rational therapeutics. *Science* 1999;286(5439):487-91.
29. Gnanasakthy A, Barrett A, Evans E, D'Alessio D, Romano CD. A review of patient-reported outcomes labeling for oncology drugs approved by the FDA and the EMA (2012-2016). *Value Health* 2019;22(2):203-9.
30. Jung NH. A study on the improvement of pharmacogenomics guidance in Korea. M.S. Thesis for Pharmacy. Seoul National University. 2019.
31. National Institute of Food and Drug Safety Evaluation. Pharmacogenomic biomarker qualification guidelines. Available from [http://www.nifds.go.kr/brd/m\\_15/view.do?seq=9116&srchFr=&srchTo=&srchWord=&srchTp=&itm\\_seq\\_1=0&itm\\_seq\\_2=0&multi\\_itm\\_seq=0&company\\_cd=&company\\_nm=&page=28](http://www.nifds.go.kr/brd/m_15/view.do?seq=9116&srchFr=&srchTo=&srchWord=&srchTp=&itm_seq_1=0&itm_seq_2=0&multi_itm_seq=0&company_cd=&company_nm=&page=28). Accessed August 12, 2020.
32. Kalia M. Biomarkers for personalized oncology: recent advances and future challenges. *Metabolism* 2015;64(3 Suppl 1):S16-21.
33. Schuck RN, Grillo JA. Pharmacogenomic Biomarkers: an FDA Perspective on Utilization in Biological Product Labeling. *AAPS J* 2016;18(3):573-7.
34. Vivot A, Boutron I, Ravaud P, Porcher R. Guidance for pharmacogenomic biomarker testing in labels of FDA-approved drugs. *Genet Med* 2015;17(9):733-8.