

近未来の医療を語る ー 遺伝子情報が変える個人の医療ー  
ゲノム研究を支える社会基盤



## 遺伝子情報を用いた研究の現状

増井 徹 (国立医薬品食品衛生研究所 変異遺伝部)

第11回HAB研究機構学術年会

2004年5月11日

市民公開パネルディスカッション

近未来の医療を語るー遺伝子情報が変える個人の医療

### 遺伝子情報を用いた 研究の現状

国立医薬品食品衛生研究所、細胞バンク  
(JCRB) 増井徹

私自身は厚生労働省の細胞バンク (JCRB) というところにおります。細胞バンクは、人体から由来した培養細胞とそれに伴う情報 (合わせて「ヒト資料」) を研究者に提供して、医学・生物科学研究ができる土壌を作るという機能を持ちます。そこで私がやっておりますことは、生命倫理ということではなく、研究政策あるいは研究戦略という立場からヒト資料の研究利用についての調査・研究です。

ただその考え方も非常に長いスパンで、この10年、20年、30年あるいは来世紀にまで通ずる日本の医学・生物学研究、そしてそれが医療へ戻るということを考えた場合には、生命倫理あるいは倫理と呼ばれるものと非常に近い側面をもってきます。もちろん、我々にとって守るべきものとしての倫理を無視できない場面がでてくる可能性が色々なところにあります。

先程の中村先生の話の中にもありましたように、遺伝子を扱う医療が考えられ、その為に研究しなければならない。それを支える為に色々な啓発活動あるいは市民フォーラムというものが開かれています。そういうものに参加しながら、あるいは講師として協力しながら、「それでは何を理解してもらえば本当にゲノム研究というものが解ってもらえるのだろうか」ということについてお話をしたいと考えています。今流行の「コアコンピテンス」という言葉で表される、何が判れば自分の行った病院でゲノム研究の話がされた時に、「でも先生これはどうなのですか？」と質問ができるだろうかという立場から話をまとめてみました。

私自身35歳を境にして米国で2年、日本で2年程の闘病生活を送り、10ヶ月程入院して、医療の恩恵を受けました。米国では本当に高い医療費で、目の玉が飛び出て、こりゃ死ぬしかないと思うような医療も受けましたし、日本に帰ってきてからは健康保険制度の恩恵に浴して、ともかくどうにか社会復帰をしたという経験もしました。そういう経験をふまえて、ここに「遺伝子を用いた研究の現状」とありますけれども、その先には遺伝子情報を用いた医療というものが考えられているわけであり、それがどんなものかと考えながら今日はお話したいと思っています。

### 科学の成り立つための要件

#### ◎2つの要件

- 1) 何人も最終発言権をもたない。
- 2) 何人も個人的権威をもたない。

ジョナサン・ローチ

X私が言っているのだから正しいX

◎検証性のためにモノと情報の共有が不可欠  
=>二次利用の必然性。

私の立場はまず二つあります。

一つは、科学的でありたいという思いです。科学的ということは色々な定義があるのですが、私はこの2つの条件が非常に好きなのです。「何人も最終発言権をもたない」、「何人も個人的権威をもたない」というものです。これでは解りにくいので言いかえますと、「私が言っているのだから正しい」というのが一番非科学的であるということです。色々な人が調

べて、「やはりあいつの言ったことは本当だった」ということがあって、そして科学が進んでいく、あるいは社会の中での理解が進んでいくということが非常に大事だということです。その為には、その研究に使ったヒト資料が、研究者同士の間、あるいは社会との間で共有されなければいけない、それが不可欠です。このようなモノと情報の共有を支える社会基盤として、「バンク」というものが考えられています。私たちの細胞バンクもその一翼を担っています。

### 人体を理解するために

◎生体の観察	臨床観察	患者の外観・その時	
	問診	患者から・過去の情報	
	触診	手	
	打診	振動	18世紀
	聴診	音	19世紀
	レントゲン撮影	X線	20世紀
	超音波	超音波	
	内視鏡	可視光	
	NMR	磁力線	
21世紀⇒	遺伝子検査	ゲノム情報(DNA配列)	
	先端医学研究の成果		

もう一つ大きなことは、ゲノム研究の成果を元にした遺伝子検査が医療の中に入ってくるのだらうと言われます。医療は人間の体を理解して、それを正常な働きに戻すということです。例えば、診察室に入ると、医師は患者の顔色とかを観察します。「今日はどうしましたか？」という話から初めて触診、打診（これは胸郭をトントンと叩くものです）それから聴診、レントゲンなど、色々な検査

が続きます。そういう検査の一つとして遺伝子の情報が入ってきます。尚且つこの先、先端医学研究の成果が入ってきます。こういう全ての情報を元にして、先程中村先生がおっしゃった「個人を本当によく診るという医療」が実現して欲しいわけです。実際によくあるのは、真っ青な顔をした患者さんを目の前にして、その患者さんの血液検査データだけを見て「ああ、貴方は健康ですね」と言う、そんな医療では困るわけです。逆に本人はピンピンしているのにゲノムの情報を見て「とても問題ですね」という話だけでも困るわけです。つまりバランスの採れた医療の場を作っていく、そういう動きの一つに、大きな要素として「遺伝子の情報」が入ってくるのではないかと考えています。これが私の二つの前提です。

患者の「からだ」の中が見えないもどかしさ

**打診法**

アウエンブルッガー, 1761年

「新考案、胸壁の叩打によって胸郭内部に  
隠れた病気の病徴をみつけるために」

- ◎急性、慢性の疾患—患者の観察。
- ◎屍体の肺に液体を注入して  
その打診音の変化を調べる実験。

川喜田愛郎1977

先程お話ししました「打診法」。これは18世紀の半ばに開発された方法です。その論文の表題というのが「新考案、胸壁の叩打によって胸郭内部に隠れた病気の病徴をみつけるために」というものです。病人を前にしてその身体の中を見ることのできない医師の苛立ちというのをよく表していると思います。こういう診察法の一部が、現在ゲノムに置き換わろうとされていると言われています。ですがこれ

らの情報は、病人を「診る」ということ全体の、本当に一部です。さらに申しますと打診法の研究は18世紀半ばの研究であっても、急性、慢性の患者を観察するという観察の部分と、死体の肺に液体を注入して打診音の変化を調べる実験という2つの要素に支えられているのです。こういう観察と実験が、この先ゲノム研究の分野で積み重なってくるだろうと考えられています。

過去の他人の「体」を利用した医学研究と、  
今のわたしへの医療

- ◎お医者さまの言ったこと。権威。検証不要。
- ◎他人の体を利用した医学研究から得られた  
データの上に立つ医療。
- ◎最終的に人で「試す」しかない医療行為  
先端医療＝実験的医療 「今度はわたし」
- ◎わたくしへの医療は、成功しても失敗しても、  
次の患者の医療に生かされる。

日本の中で患者として病院に行った時には、私が受ける医療が過去のたくさんの患者さん、たくさんの医師、たくさんの研究者あるいはたくさんの人たちの力によってできた医学体系の上に乗っかっているのだという思いがしないのです。その理由は、お医者様の言ったことという権威主義的な色合いにあるのではないかと思います。検証不要なことという考えです。今は医療の場にも色々な形で検

証という考え方が入ってきて、「セカンドオピニオン」<sup>1)</sup>ということが言われますが、これが定着するにはまだ少し時間がかかるだろうと思います。他人の体を利用した医学研究から得られたデータの上に立つ、私が受ける今の医療というものが本当に理解されれば、もう少し医学・生物学研究に対する協力の姿勢が違ってくるだろうと思っています。どんなに動物を使い、あるいは実験室で実験をしても、最終的には人体で試さなければいけません。先端医療は、言い方を変えると実験的な医療なわけです。かつ、例えば盲腸の手術などでも何百万人と上手くいっている手術であっても、今度は私の番だとなればうまくいっても不安が高まります。そういう個別的性質を医療はもちます。それと同時に「私への医療」は成功しても、あるいは不幸にも失敗した場合であっても、次の患者の医療に活かして欲しい。それは医療の場、病院ということもありますし、あるいは医師本人の中で、さらに情報が溜まっていきますと論文という形で外に発表されて、それが医師たちの間に共有されていくのです。

## 人の生物学としての医学

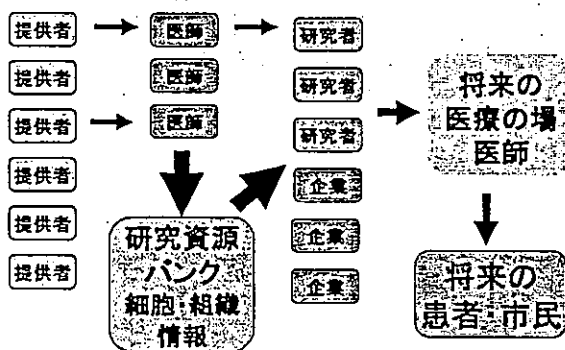
- 人を一生物種として科学研究できる  
技術と知識.
- 人の尊厳と基本的人権.
- 市民・専門家:意識と社会環境は不備.  
:ゲノム??

欧米でも、国際的にも議論の最中

先程の中村先生のお話にも、人の生物学としての医学という言葉がでてきました。現在、ヒトを一つの生物種として科学的に研究できるようになってきました。それを可能にする技術が開発され、知識が整理されてきました。ですが問題は実験動物で考えられるように単純ではなく、人は尊厳をもち基本的人権が尊重されなければならないという問題があります。この問題は、欧米でも国際的にもまだ議

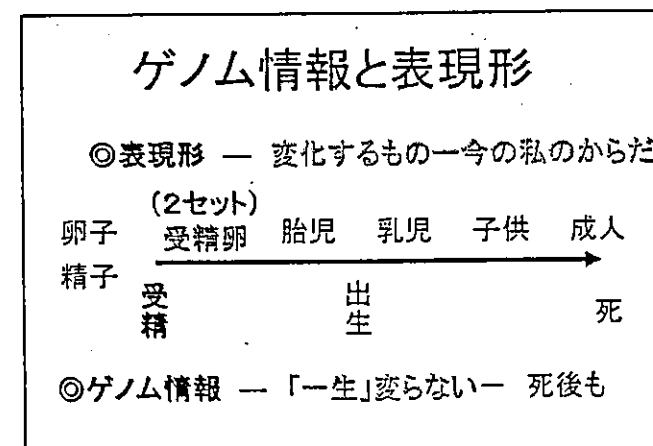
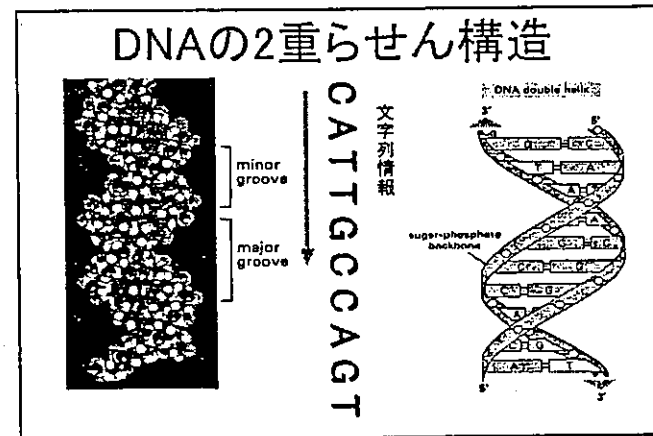
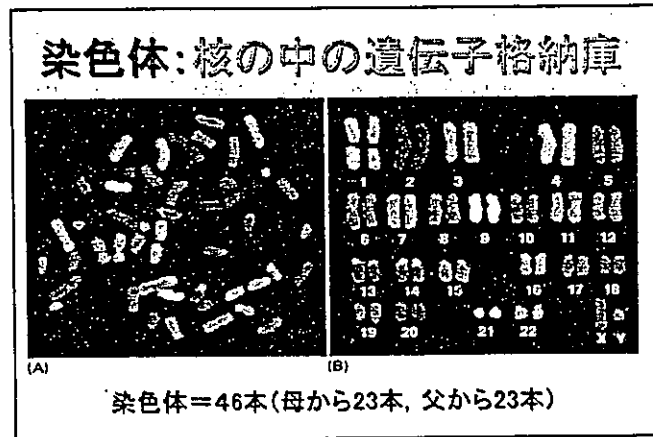
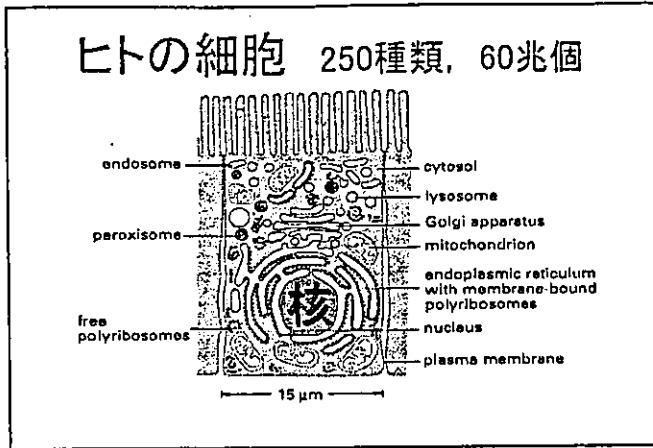
論の最中なのです。問題点は専門家も、市民も、社会も、政府も、意識と社会環境についてまだ不備なのだということです。今日、お話にあったゲノムという言葉も色々な形で解説がされると思いますけれども、そうピンとくる話ではないのです。欧米の動きでいうならば、オーストラリアの法改訂委員会が昨年 2000 ページにもおよぶゲノム情報の利用に関する報告書を出しています。それを読んでも、内容は問題点を列挙している程度でそれについてくわしく解説をして結論がでたというものではないのです。国際的にもユネスコが宣言の案文を出したり、あるいは後で紹介しますが OECD (経済協力開発機構)<sup>2)</sup>での議論などが、今行われているという状態です。ですから日本でも今始まり、同時進行的に世界でも行われているという状態のわけです。

## 組織・細胞と情報の共有化



ちょっと前までは医学研究というのはお医者さんと提供者、患者さんの閉じた空間の中で一例一例行われていたものでした。それが現在は非常に多く、30万人という数の研究協力者を募って、更に多数の医師から研究者、企業までも含めた色々な職種の人達が関わって一つの研究がなされるという社会になってきました。そうなった時により大きな問題になるのが、医学研究の倫理・法・社会的問題、

そして実際に将来の医療の場で医師が患者に対して医学研究をきちんと説明できるのかということです。健康なときにいくら話を聞いても、自分の健康に問題があってお医者さんのところに行って聞く話には比較できないのです。海外では、ゲノム研究・ゲノム情報を生かした医療に関して医師の教育プログラムを作ろうという動きが活発です。最終的には、将来の患者や市民にプラスになって欲しいという思いで研究が行われています。私達は研究資源バンクという所で働いていますが、バンク自体の機能がどう変わっていくのかということも重要な課題だと思っています。バンクが専門家への教育で果すべき役割という問題意識のもとに、私は研究をしています。

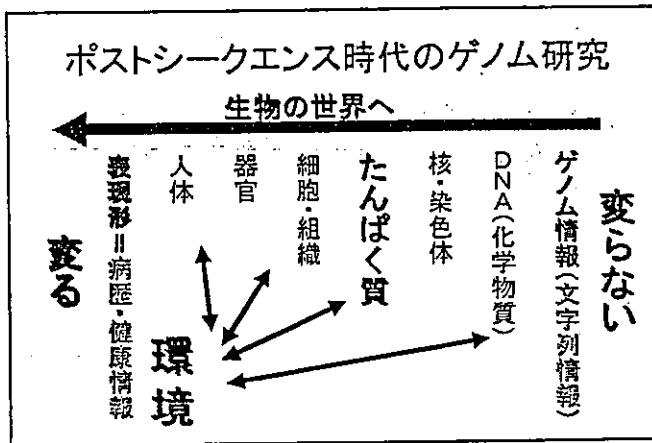


先程紹介があったイギリスのバイオバンクという動きですが、これは提供者からのヒト資料を直接バンクが収集・保存・管理して、バンクから医師、研究者、企業に配分をするという形になっています。そのことによって多様な研究者が別の視点から検証し、本当にそうかなというのを確かめることのできる科学的環境を作ることを目指しています。

先程も出ましたので、ゲノムの話は省略していいと思うのですが、染色体も形で核の中に、最終的には文字列として表される情報になります。文字列として表されるものですからコンピュータにはのりやすい。そして、私とあなたはどこがどう違いますよということを明確なデジタル情報で書き表すことができる。そのことはゲノム情報の科学性が優れていることを示します。後でお話しますように、人間をグループに分ける時に使い易い指標なのですが、それと同時に「お前と俺とはここが違うじゃないか」というようなある種の差別あるいは色眼鏡で見るとそういう形にもなる情報でもあります。

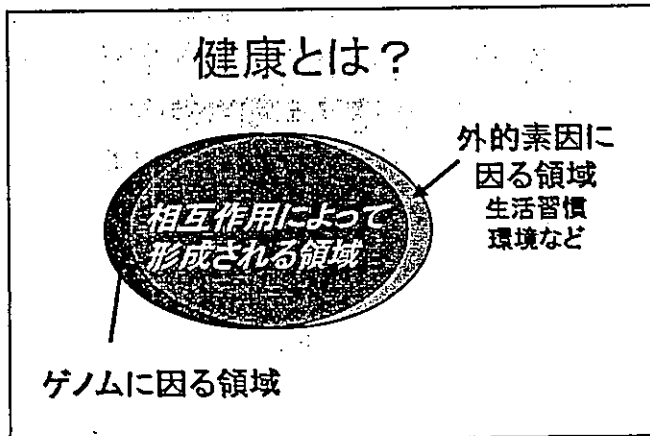
個人のゲノム情報というのは、卵子と精子の受精の時に、受精卵の段階から死ぬまで変わりません。一生変わらないわけです。死後も変わらないものですから、この情報を使って、警察が捜査をしたり、身元の確認、例えば9.11テロの死体の確認とか、あるいはバリ島でのテロ事件の死体の確認とか、そういう時にも使われているわけです。それと同時に、我々は受精卵から胎児になり乳児になり子供から大人そして年老いて死んでいくわけです。こういう中での私達の、「今の健康」といえる表現形—要するに健康状態ですが、病気の場合もあります。—は刻々と

変化するものなのです。こういう「変わらないもの」と「変わるもの」との関係を調べようというのがゲノム研究と言えます。ですから、ゲノムの情報だけ集めても意味がありません。その人がどういう病気であるのか、どういう生活習慣や病歴を持っているのかということが重要になってくるわけです。



ゲノムの情報からは遺伝子が読み出されてタンパク質が作られ、それが細胞や組織、胃とか肝臓とか脳という器官になり、更にそれが組み合わさって人体というものになっていきます。その間にそれらのものが環境と相互作用<sup>3)</sup>します。それは食べ物であったり、運動であったり、あるいは大気であったりします。これら全てが組みあがって初めて、「私の今の健康状態」というものが作られていきます。

そうするとゲノムと表現形を並べて研究していくというだけでは足りなくて、中間に位置するタンパクの情報を入れることによって二つの距離が近くなるので、先程お話にあったタンパク質の解析プロテオームやプロテオミクスがゲノム研究の中で重要な位置を占めてくるのです。



私達の健康というのは、ゲノムによる領域。私が今こうして話しているこの瞬間も私の体の中ではゲノムが働いてタンパク質ができて、そして言葉を発しているわけです。こういう領域と外的な諸要因による領域が相互作用して今の私の状態、私の健康が考えられるのです。ゲノムだけに支配されているという領域も少ないですし、外的要因だけで支配されている領域も非常に少ない。ゲノムだけに

よる領域というのは、遺伝病とか単因子遺伝子疾患と言われる病気です。

ゲノム研究の種類と性質

- ◎単因子—遺伝病—0か100%  
因果関係を持つ—予測性が高い。  
わかりやすい明確さ—説明に使い易い
- ◎多因子—生活習慣病(癌, 高血圧, 糖尿病など)  
不確定性—ひとつの因子の関与は小さい  
因果で追えない → 関連解析  
研究方法も, 研究成果も集団で意味を持つ  
公衆保健行政, 医師の歩留まり  
製薬企業の開発判断

ゲノム研究には大きく分けて二種類あります。ゲノム研究がこれだけ分り易い有効なものとして認められてきた一番大きな理由は、遺伝病と言われる—この遺伝子の異常があったらこういう病気になってしまうという、重たい病気—の研究の成功によります。遺伝病の場合には、こういう遺伝子の変異を持つから、生体のどういう機能が壊れてこういう病気になるという因果関係があるので、予測性

が高いわけです。遺伝病の研究の話は非常に明確に説明できるので分り易いという利点があります。そして色々なゲノム研究の話の時にこの単因子の遺伝病と多因子の病気というのがごちゃ混ぜにされるわけです。多因子の病気というのは、生活習慣病あるいは一般疾患と呼ばれるものがありますが、不確定性があって一つの因子の関与はすごく小さい。多因子疾患のいくつかの要因としてゲノム因子というのが、今のゲノム研究の考え方です。このような現象は因果関係では追にくいので、関連解析がされます。ということは、研究方法でも研究成果でも集団で意味を持つという性質をもちます。今のゲノム研究が医療の場でどういう意味を持つかを考える時、個人への意味というのはかなり先の話になります。本当に研究成果の活かされるのは、医療費の削減という話が先程出ましたが、公衆保健行政の問題として厚労省の問題になります。この病気とはどのくらいの確率で出てくるものかなというような問題として製薬企業の開発判断、この病気に関するこういう薬は市場的に開発する価値があるか、という判断に使える情報がゲノム研究から生み出されると考えられています。これが進んでいきますと、希少疾患の薬の開発に対しては、それを促進する特別な処置をしなければいけないという、逆の動きも起こってきます。

人間の病気を理解するために

体質 + 環境など ≒ 病気

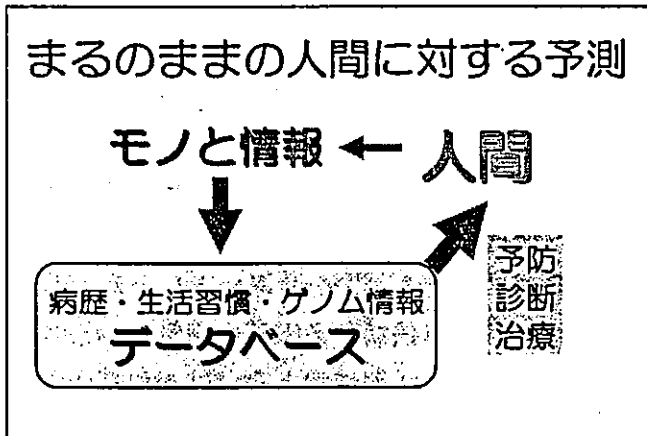


ゲノム解析結果 + 環境など ≒ 病気

ここで問題にしているのがゲノム研究の基礎には、こういう体質を持った人がこういう生活習慣をしていたならば病気になるだろうという仮説があるわけです。体質というものは上手く表せなかったのです。「貴方と私の体質どこが違うの?」と言われて、あるいは「あの病気の患者さんの体質って何?」と言われても、お医者さんも上手く表せなかったし、その紹介をする時は、「まあこうだと思っ

すけれども」という程度でした。ただもしかすると、一人一人のゲノム情報は随分に違うので、体質はゲノム情報の差によって表されるかもしれません。そうするとゲノム解析の結果と、環境情報・生活習慣の情報を集めることで、病気のことが理解できるかもしれないので

す。ただ重要なことは、これらの関係は大体というようになっている点なのです。今のところは仮説ですし、それぞれの病気によっても違うと考えられています。この仮説がどの程度有効であるのかについては、これから先の研究で示されていくのです。



結局この仮説の下に、丸のままの人間を研究するのは大変なので、多くの人から体の一部、例えば DNA のサンプルであったり、病歴情報、生活習慣情報を頂いて、それをデータベース化して、そのデータベースを利用して人の病気の予防、診断、あるいは治療法の開発ができないだろうかという大規模な研究が行われようとしているのです。

OECD(経済協力開発機構) — WS  
「ヒトゲノム研究データベース」

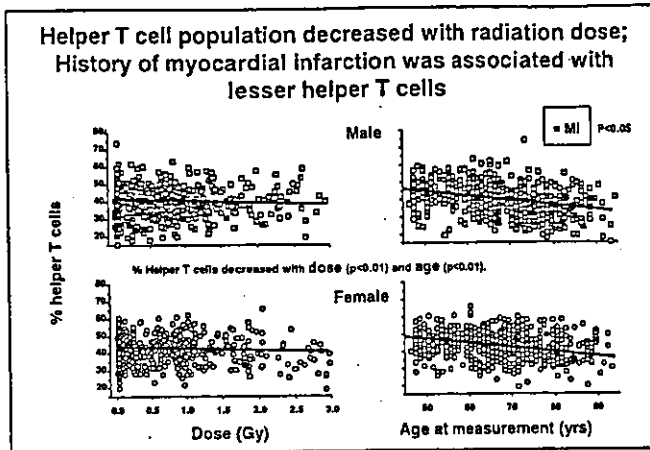
定義:

1. 地域の人口の全て、あるいはかなりの参加。
2. 研究基盤として整備される性質。  
仮説に基づかない。  
構築時の汎用性。  
多くの研究者が互いに検証しあう環境
3. 採血のような、最小のリスクのみを含む。
4. 研究成果は長期的恩恵、社会的意味。  
個人で意味は少ない。

OECD は今年の 2 月に「ヒトゲノム研究データベース」というワークショップを開きました。これは、約 60 人のゲノム研究の社会基盤問題についての専門家が世界中から集まった会です。その中で「ヒトゲノム研究データベース」の定義をしました。1 つ目は、地域の人口の全て、あるいはかなりの参加があります。だから英国の 50 万人とか、アイスランドのケースが入るわけです。もう一つの要素として、

研究基盤として整備される性質。一つの研究プロジェクトではなくて公的な研究基盤として整備される性質を持つもの。ですから多くの研究者が互いに研究しあう、検証しあう環境をつくることのできるのです。「あいつの言っていることは本当なのか」、「俺はこう思うのだけど試してみたい」など、そういうことのできる研究の環境を作ることを目的としているのです。今一つの要素は、ゲノム研究の成果というのは長期的な恩恵であって、社会的な意味は強いけれども個人の意味というのはあまりない。だから、連帯とか他人に対する愛情、愛他主義という、言葉が英国ではゲノム研究を支えるために使われています。





ヒトの集団という話をしましたが、ヒトの集団では個人は点で示されます。これは被爆者の被爆線量と血液細胞の一種、ヘルパーT細胞と呼ばれるものの量を示したものです。このばらけた点を統計的に解析するとききれいな線が書けます。例えばゲノム研究の成果として「貴方は何%でこういう病気になる可能性があります」ということをこの線が示します。個人個人というのは、このように非常に

ばらついたものなのです。そのばらついた集団を一つの線として表すことこれが学的な研究なのです。しかし、この統計的確率的結果がどのように個人の判断につながっていくのかという問題は大きな問題で、それも社会的な研究課題として重要なのです。%を明言できればものが解決するわけではないのです。

### ゲノム情報を利用した医学・生物学研究とは

#### ◎人のグループ化

グループとグループを比較するー確率的

実験動物:人為的に ヒト(人):後付で

- |            |                 |
|------------|-----------------|
| 1. 均一ゲノム   | 1. ゲノムによるグループ化  |
| 2. 均一的生活環境 | 2. 生活習慣のデータベース化 |

#### ◎「オーダーメイド医療」、「個の医療」

「人のグループ化を通じ、限られた医療資源を効率的・公正に分配」

このようにゲノム研究というのは、人間をグループ化して、そのグループとグループを比較することで、確率的な研究成果を出してきます。これは私達が実験動物を開発したときの考え方と同じです。実験動物の場合には人為的に均一なゲノムの動物集団を作り、人工的に均一な生活習慣の中で飼育することで動物実験を科学的なものとしたのです。人間の場合にはそういう介入はできませんので、後

付でゲノム情報によってグループ分けをして、生活習慣をデータベース化して同じ生活習慣のパターンをもつ人を選び出していくという形で比較していきます。「オーダーメイド」あるいは「個の医療」、「テーラーメイド」というものについて海外の文書では「人のグループ化を通じた限られた医療資源を効率的に公正に分配する為の研究」という言い方すらされています。ただ、「オーダーメイド医療」、「個の医療」というのは非常に魅力的でもあるわけです。確かに来世紀になったらそういうものができるかもしれない。

### 個人主義的病気観の成立

1. 伝染する病気—感染性病原体  
公衆衛生—社会全体の問題  
他人が大いに関係する
2. 伝染しない病気  
—生活習慣病(癌、糖尿病など)  
体質と環境の相互作用の領域  
個人の努力による健康管理  
個人主義的健康観

こういう個人の病気に対応するキャッチフレーズに人気がある一つの理由は、私たちの健康観の個人的性質にあると思います。3-40年前まで私たちの社会では伝染する病気が問題でした。結核とか赤痢が問題でした。それが抗生物質やワクチンとか、公衆衛生の向上によりコントロールされて寿命が延びて初めて、伝染しない病気、生活習慣病が私たちの健康問題として表面に出てきました。伝染

する病気の時代は他人が関係して、社会全体での対応が求められました。しかし、今は個人の努力による健康管理を基礎とした、個人主義的な健康観が非常に強くなっています。その中で「テーラーメイド」あるいは「オーダーメイド」、「個の医療」という言葉が魅力的にひびくのです。ただ研究の本質はそこにはないことは確かです。ゲノム研究に集団性が重要だとすると少し説明の仕方が変わってくるし、あるいは提供者に対する関与の仕方も変わってくると思うわけです。いずれにしても今までの医学研究とぜんぜん違った形の協力体制が必要な研究として、ゲノム研究は進もうとしています。

### なぜ市民への働きかけが重要なのか？

1. 膨大な国民の税金が投入される。  
国民への説明責任。
2. 多数の国民の積極的参加が必須。  
国民の理解に基づいた支持。
3. 国民へ利益を還元：  
先端の研究成果を利用できる市民。  
「患者を救う医療の革新をもたらす」

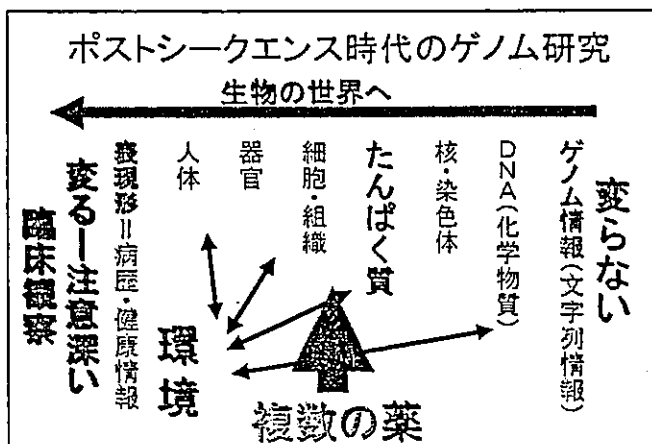
その時に市民という存在に対する働きかけが重要です。どうしても理解して頂かなくてはいけないことがあるわけです。そのいくつかの理由は、膨大な市民の、国民の税金が使われるということ、だから説明責任があります。それから多数の市民の積極的な参加がなければ成り立たない研究計画として、理解に基づいた支持が必要です。理解に基づいたというのは中々難しいとは思いますが、少なく

とも市民の支持なしにはできない研究です。もう一つ大事なことは、先端医学の成果を—ゲノム研究もその一部なのですが—利用できる市民・社会を育てることが必須であるということです。利用できる市民というだけではなくて、利用できる環境や医療環境が揃ってくる。そして、お医者さんがゲノムのデータを見ながら「貴方は元気ですね」、「貴方は酷いですね」と言うのではなくて、その人を診る多くの情報の中の一つのデータとしてゲノム情報を本当に活かすような環境ができていかなければ、最終的には国民への利益還元ということにはいかないのです。

## 研究可能な社会環境

1. 評価の軸の提示が必須—共有  
一法、指針、、、常識
  2. 透明性の確保—批判を受けるために  
何をどう見えるようにするのか？
  3. 批判を取り入れるメカニズム
- ◎専門家:最終責任を担う者、  
◎専門家の自律、

の確保が大事です。でも透明性というのはただ見せればよいというわけではありません。批判を受けるためのメカニズムの一部として重要なのです。「どういうことやっている」、「だから俺はこういう文句が言いたい」と、そういうことが言える環境を作ることです。それは「科学性」という最初にお話したことにとって非常に重要です。と同時に批判を受け入れ、批判を生かし取り入れるメカニズムを持たなければ透明性も意味がありません。そうすると専門家像というのは、その分野をよく知っていて、その点については判断を間違えない人ということではなくて、その分野の最終的責任を担う人ということであると思います。もちろん最終的責任を、誰に対して担うか。それは市民に対してなわけですから、その関係の中での責任ということです。もう一つは、こういうことを実現していくためには、専門家の自律が大事になると思います。先程、市民の自己決定あるいは自己責任というお話がありましたが、専門家としては、こういう市民の権利を尊重するというのではなく、市民の権利を尊重することが研究者本来の仕事の一部なのだということです。外からのおしつけられた行動規範ではなく、研究者の内的な行動規範として重要なのだと思っています。この数年間、いくつもの研究倫理指針が作られているいろいろな形で外からの締め付けが強くなってきたのですが、その分、研究者が自分で考えるということが少なくなってきたように思っています。



もう一つ大事な点は、専門家がどのように動くべきかだと思っています。まずはじめに、専門家が評価の軸を提示してそこから議論が始まるのが大事です。評価の軸はできれば色々な形で議論され、社会で共有されていく「常識」になっていくことがあればよいのです。それは夢のまた夢かなとも思っていますが、それから評価の軸が生きるためには、研究者がどんなことをしているかという透明性

最後に少し、薬の話をしたと思います。先程のこの図が、ゲノムからずっと組上がっていった「今の私の健康」に至る、そこに複数の薬が関わってきます。でも薬を使う時の一番大切なことは、医師の注意深い臨床観察であると思います。例えば、肝臓の代謝酵素のゲノム情報からすると、非常に早く薬を代謝してしまうような人であったとしても、もしかすると肝硬変を起こして肝機能が低下してい

るかもしれないということがあります。そのような場合、ゲノム情報に従って薬を多量に与えることで返って障害が起きたりしてしまいます。その人がどういう状態であるかというこ

とはゲノム情報だけでは解らないことがたくさんあるのです。それではゲノム情報をどうやって活かして行くか。それは医師が実際の臨床の場で注意深くその人を診るときの多くの臨床情報を取りまとめるに際しての助けという形で生かしていかないといけないのだと考えています。今でも、糖尿病や高血圧の難しい症例では、「それでは入院して薬量を調整しましょうか」という話になります。ですから、ゲノム情報を判断の一部として、臨床観察が強化されていくという方向でゲノム研究の成果を活かして薬が使われていくことが重要ではないでしょうか。

#### 薬の開発から、医療の場での利用

- ・ゲノム情報を利用した薬の開発
- ・ゲノム情報を利用した薬の治験
- 効率的・合理的な薬の開発
- 合理性の外にあるものへの認識の低下
- ・承認の意味が変化し、市販後の注意深い観察、  
規制の概念と体制の変化
- 過去性、普遍性、確実さ
- 同時性、可塑性を包含した規制体制

米国では、FDA<sup>4)</sup> がゲノム情報を使った薬に関するガイドラインの原案を出してきました。ゲノム情報を利用した薬の開発、あるいはそれを実際の臨床の場へもって行くための治験が行われるような形になりつつあると言われます。ゲノム情報を利用すると、効率的で合理的な薬の開発ができるだろうということです。ただこの効率的で合理的というのは、合理性の外にあるものを意識の外に追い出

してしまう、そういう恐さがあります。それはお医者さんたちが一番感ずることだろうと思います。自分達の考えていたことが間違っているという場合もあるのです。もう一つは、規制の概念と体制の変化だと言われています。例えば、効率的で合理的な薬の開発がされて承認を受けたとすると、承認をされた時点で合理性の外にあるものをなるべく排除する形になります。そうすると、思いもかけなかった毒性というようなものを見ない段階でどんどん承認に行ってしまう可能性があります。市販後の注意深い観察、専門の方にはポストマーケティングサベランス (PMS)<sup>5)</sup> と話した方が早いと思いますけれども、そういう臨床の場での使い方、そして使う医師の注意深さが大切だと思います。今までの規制あるいはレギュレーション<sup>6)</sup> と呼ばれるものは、過去のデータに基づいて普遍性があるって確実だというのが要求されたのですが、今の技術の進歩、あるいは合理性の追求の中では、実施と平行して同時に可塑性を包含した規制体制を作っていかななくてはならないということが、考えられはじめていると、私は感じています。これは生みの苦しみだと思います。

ヒトゲノムの意味を理解する。  
Discount Genome Information.  
ゲノム情報の呪縛を断ち斬る。

Appreciate Genome Research.  
ゲノム研究は「人を知る」ために  
欠かせない重要な研究だ。

同時に今の社会、あるいは未来の社会を支えていくことを知り、実感し、自らもそれに加わる決意を育てていくことだと考えています。

わたくしの「からだ」の社会性

- ◎わたくしのからだの、  
何がわたくしのもの？
- ◎わたくしのからだの、  
何が私たちのもの？
- ◎わたくしのからだの、  
何があなたたちと共有？
- ◎わたくしのからだの、  
何があなたたちのもの？

最後に、私は人のゲノム研究は、人間を知るために重要な研究だと思っています。ゲノム情報ですべてが決まるという呪縛を断ち切ることに、それと同時にゲノム研究は「人間を知る」ために欠かせない重要な研究だから支えていきましょうという態度を育てていくことが大事なのではないかと思っています。それは、私の体、私の情報、私の存在というのがこれまでの積み重ねに支えられている、と

ですから、「私の体の何が私のものであるか」ということから出発するのですが、「私の体の何が私達のものか」、「私の体の何があなた達と共有なのか」、そして私が死んだ後、あるいは私の知らないところであったとしても「私の体の何があなた達のもの」として役立つのか、あるいは役立つためにあなた達は何をしてくれるのか、そういう問題があると思っています。いずれにしても、臨床の現場にゲノ

ム研究の成果として遺伝子検査が入ってきたときに、それを受け入れて、臨床の場が荒れてしまうというのではなく、遺伝子検査の結果をふまえて目の前にいる患者さんを診るという、そういう医療になって欲しいと強く願っています。

ゲノム情報を活かすことのできる社会の構築、この生みの苦しみを越えて、ゲノム情報を活かした医療・医療政策、患者と医師、社会との関係の変化を支えるために何が必要なのか。次の世代、次の世紀への私たちの責任の重さを思います。

## 言 語 解 説

- 1) セカンドオピニオン  
(英 second opinion) 医師から治療方針に関する説明を受けたことを、別の医師に相談すること。
- 2) OECD  
(英 Organization for Economic Cooperation and Development の略) 経済協力開発機構。OECD の発展した機関。1961 年、OECD 加盟諸国に、アメリカ、カナダが加わり、ヨーロッパと北米を結ぶ経済開発機構として発足。経済成長、発展途上国援助、世界貿易の拡大を目的とする。日本は 1964 年に加盟。
- 3) 相互作用  
物や現象が互いに作用し合い、また影響を及ぼし合うこと。交互作用。
- 4) FDA  
(英 Food and Drug Administration の略) 米国、食品医薬品局。
- 5) ポストマーケティングサベランス  
(英 post marketing surveillance) 市販後調査のことで、医薬品の場合、諸事情から認可後、一定期間後に副作用情報などを集め再評価を行うことがある。
- 6) レギュレーション  
(英 regulation) 法規制。



## EELS (Ethical, Economic, Legal & Social) ARTICLE

# Pharmacogenomics in Japan

M Tamaoki<sup>1</sup>, H Gushima<sup>1</sup>, K Tsutani<sup>2</sup>

<sup>1</sup>R&D Planning & Administration Department, Yamanouchi Pharmaceutical Co. Ltd, Tokyo, Japan; <sup>2</sup>Department of Pharmacoeconomics, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo, Tokyo, Japan

*The Pharmacogenomics Journal* (2004) 4, 288–290. doi:10.1038/sj.tpj.6500261  
 Published online 29 June 2004

It is clear that in order for scientific advancement to become a reality, the exchange of views and information among people with different backgrounds is necessary. Thus, international cooperation is important for the global promotion of pharmacogenetics and pharmacogenomics. Unfortunately, information from Asia still seems to be insufficient, even in the globalized world of science and medicine. For this reason, we would like to provide an overview of pharmacogenomics in Japan.

### INFRASTRUCTURE FOR PHARMACOGENOMICS LED BY THE GOVERNMENT

The Japanese government started the Millennium Project in April 2001 to focus on technological innovation concerning three subjects: computerization, an aging-society, and environmental issues. These points are expected to become more important and urgent to the Japanese economy as time progresses, hence any positive developments resulting from the project could brighten the outlook for the future. Research and analysis on the human genome was conducted as one of the projects. Data on 195 059 SNPs have been obtained, and to date, 84 557 of them have been analyzed for their allele frequency using samples from a general population of 752 Japanese. This includes around 6000

coding SNPs (cSNPs) for about 180 pharmacokinetic-related enzymes.<sup>1</sup> These data are expected to have a positive effect on pharmacogenomic research and clinical studies in the future.

In October 2002, the International Hap Map Project was started for haplotype mapping. Participating countries include the USA, UK, Japan, Canada, and China. A total of 200–400 blood samples from Mongolian, Caucasian, and Negro donors are to be collected for haplotype mapping over the next 3 years. Japan will bear one-quarter of the responsibility for analysis. The data will be published in 2004, and their clinical application to pharmacogenomics is expected.

The Personalized Medicine Project (Biobank Japan Project), aimed at optimizing drug therapy based on elucidating a patient's genetic constitution, was launched in June 2003. Participants in this project consist of eight medical institutes, 37 hospitals, two research institutes, and the new Biobank Japan. A total budget of 20 billion yen will be invested in this project by the government over a 5-year period, starting in 2003. The first order of business for the project will be to elucidate SNPs tied to drug efficacy as well as those related to the onset of adverse reactions and diseases. Over 40 such diseases will be studied, including cancer and diabetes. The research will be conducted using DNA and serum obtained from approximately 300 000 patients who have given their prior, informed consent for the project.

In order to promote sample collection, the placement of trained medical

coordinators in the 37 hospitals involved is now under consideration. Security measures for the computer systems used are also being considered. These measures include fingerprint authorization as well as a system by which a computer will destroy itself if someone makes repeated, unsuccessful attempts to access restricted areas of the databases of the participating institutes.

Some experts say that the Personalized Medicine Project should be initiated only after nationwide discussion. At the same time, high expectations prevail because of the success of the Millennium Project. The promise held by the innovative analysis techniques and the ethical approach also have people excited about the project. However, concerns have been expressed over the paternalistic attitude many Japanese physicians still harbor. Some believe that because of this attitude, informed consent will not become a popular and widespread practice. In the wake of the various projects relating to the human genome and genes form the entire Japanese population, though, the health care environment in Japan is expected to eventually reform.

### BIOETHICS

The Personal Information Protection Law was legislated in May 2003. It has been suggested that this law does not apply to fields of scientific research or matters concerning public health and hygiene. However, many feel that it is in these areas where the law is most necessary. At the express request of the Japan Medical Association (JMA), the Upper House Special Committee on Personal Information Protection stated in a subsidiary resolution that immediate consideration would be given to a separate law for fields such as health care. This consideration includes research, development, and application in fields where public cooperation is vital for the establishment of advanced technologies (such as gene therapy) and where a high level of protection

for personal information is sought by the public.

There are several ethical guidelines significant to the promotion of pharmacogenomics in Japan, including the following:

- Fundamental Principles of Research on The Human Genome (June/2000)
- Ethics Guidelines for Human Genome/gene Analysis Research (April/2001)
- Guidelines for Genetic Testing, by The Japan Society of Human Genetics, Council Committee of Ethics (August/2003)
- Ethical Guidelines for Performing Human Genetic Testing Contracted to the Japan Registered Clinical Laboratories Association (April/2001)

The second guideline is the most important among those listed, requiring compliance by all researchers in these fields. The basic policies are as follows: (1) respect for human dignity, (2) adequate prior explanation and consent by one's own free will (informed consent), (3) complete protection of personal information, (4) research conducted shall be useful to society and shall contribute to human intellectual advancement, health, and welfare, (5) priority shall be placed on the protection of individual human rights rather than social/scientific benefits, (6) assurance of study adequacy by preparation of and compliance with study protocols based on the guideline after their review and approval by an independent ethical review board, and (7) assurance of study legitimacy by third-party monitoring of study performance at each site and by publishing study results. In total, 153 research organizations, including universities, national and public institutions, hospitals, and businesses, have been registered as of October 2003. The terms 'human genome/gene analysis,' as used in the guideline, include analysis of germline mutation or polymorphism, but not that of somatic mutation, which includes cancer, gene expression analysis, or proteomics. Clinical studies and postmarketing surveil-

lance are regulated by the Pharmaceutical Affairs Law and are thus excluded from the guideline.

#### PHARMACEUTICAL LAWS AND REGULATIONS

There are two notifications related to pharmacogenomics issued by the Ministry of Health, Labour, and Welfare. One is 'Clinical Pharmacokinetic Studies of Pharmaceuticals (June 1, 2001)' and the other is 'Methods of Drug Interaction Studies (June 4, 2001).' Both of them are concerned with genetic polymorphisms. The necessity for the accumulation of know-how on pharmacogenomic methods and the creation of an organization for this purpose is also described.

#### ESTABLISHMENT OF PHARMACOGENOMICS PLATFORMS BY INDUSTRY

Over the past few years, working groups of the Japan Health Sciences Foundation (JHSF) have conducted investigations on genomics and issued several reports. The JHSF then played the role of 'compass,' providing direction for the development of pharmacogenomics in Japan. A conference entitled 'Symposium on Genomic-based Medicine 2003' was held by the JHSF in April 2003.

In September 2000, 43 member companies of the Japan Pharmaceutical Manufacturers Association established the Pharma SNP Consortium to conduct pharmacokinetic research on Japanese gene polymorphism. Blood samples donated by 752 Japanese volunteers were used in a frequency analysis of 4272 SNPs from 202 genes associated with pharmacokinetics, including cytochrome P450 (CYP), transporter, and esterase. Function analysis of the gene products of some CYPs and transporters, along with their variants, were also conducted.<sup>2</sup> Some of these findings have already been published, and others will be published shortly. Cell lines were also established from the samples and deposited in the Health Science Research Resources Bank.

#### PHARMACOGENOMICS IN DRUG DEVELOPMENT

The report, 'Clinical Application of Pharmacogenomics,' published by the JHSF in April 2003, describes the current situation and issues concerning pharmacogenomics in Japan. It also lists the results of a questionnaire survey on clinical development using pharmacogenomics that was conducted in Japanese companies.<sup>3</sup> The questionnaire was mailed to its 91 associate members, and the 44 that were returned were used for analysis.

The present status of clinical development using pharmacogenomics in Japan is as follows: 16 companies are investigating or are scheduled to investigate the effect of genetic polymorphism clinically; four clinical studies on pharmacokinetics are underway, and six studies are planned for the next couple of years. Three clinical studies are underway on pharmacodynamics, and seven studies are planned. Five companies plan prospective studies for their marketed products. The reason why most other members are not planning such studies is that they have no appropriate candidates as yet. Seven companies have already established an organizing system for managing personal information, 15 have started considering such a system, and three were considering entrusting this to an outside company. Among the questionnaire items, questions concerning the current issues surrounding genotyping resulted in the following replies (from more than 50% of companies): 'to get an understanding of genotyping' and 'document preparation related to the informed consent,' these replies were followed by 'relationship with ethics guidelines,' 'acquisition of an agreement for the necessity of conducting genotyping in the company,' and 'acceptance of genotyping by Institutional Review Boards.' Many companies proposed education and the establishment of guidelines as measures to address such issues. Others suggested that the government should positively promote participation. What must be stressed is that the appropriate people should make an effort to protect genetic information and human rights suffi-



ciently, make the information public, and thereby obtain public acceptance. Others looked forward to sharing an understanding and cooperation in order to apply the data to pharmacogenomics. As it is unclear to what extent the medical environment and infrastructure are prepared for pharmacogenomics, there is a fear of uncertainty about the extent to which information or established diagnoses can be applied clinically. Thus, the government is required to prepare the infrastructure, while pharmaceutical companies positively promote clinical studies incorporating pharmacogenomics, since it is their mission to supply better drugs by making use of the latest scientific advances.

#### EXAMPLES OF PHARMACOGENOMICS

Immunohistochemistry and fluorescent *in situ* hybridization tests, used to select patients to whom trastuzumab should be administered, are covered by health insurance and have already been used in clinical practice.

Troglitazone, a drug for the treatment of type II diabetes, was forced to be withdrawn from the market in March 2000 due to liver toxicity. A total of 68 SNPs in 51 candidate genes from the blood samples of 110 patients were analyzed. The results indicated that SNPs in the metabolic enzymes, GSTT1 and GSTM1, might play a role in the development of this liver toxicity.<sup>4</sup>

A method for predicting the therapeutic effects of imatinib mesilate by gene expression in each subject has been developed.

Clinical trials to investigate the therapeutic effects of gefitinib based on changes in gene expression have

been performed since 2001 and projects to identify SNPs related to acute lung injury have just started.

Projects to identify SNPs related to the effectiveness and adverse reactions of pioglitazone, an insulin-sensitizing agent, have begun. Any discovery should pave the way to tailor-made medicines as well as new drug development.

Omeprazole and lansoprazole, proton pump inhibitors, are metabolized mainly by CYP3A4 and CYP2C19. Genetic polymorphisms in CYP2C19 affect these pharmacokinetic profiles. The frequency of CYP2C19 as a poor metabolizer (PM) has been reported to range from 18 to 23% in Japan. PM or an extensive metabolizer (EM) in patients is determined on an individual basis, and their relationship with the efficacy and safety of the long-term administration of these products should be investigated via postmarketing surveillance.

Genetic polymorphisms in MxA and MBL affect responses to interferon in patients with hepatitis C. Development of a genetic test for them on the DNA chip is ongoing.

Genetic polymorphisms in the promoter region of UGT1A1 affect the severe toxicity of irinotecan. Development of a genetic test for them is ongoing.

The pharmacogenomic approach to drug research and development by Japanese companies is lagging compared to that of European and American companies, although it seems some clinical trials are being performed based on SNP data obtained in Japan. We strongly hope that the private sector in Japan will face the challenges of using pharmacogenomics in drug development. The

understanding and support of clinical investigations is just getting underway. The institution of translational research centers may be necessary, and the importance of public acceptance cannot be underestimated. Research through reasonable and flexible use of the guidelines for genome research can be accomplished without compromising ethics. The incorporation and resolution of all these issues will allow us to make breakthrough advancements for a brighter, healthier future, both for Japan and worldwide.

#### DUALITY OF INTEREST

None declared.

#### Correspondence should be sent to:

M Tamaoki, R&D Planning & Administration Department, Yamanouchi Pharmaceutical Co. Ltd, 17-1, Hasune 3-Chome, Itabashi-ku, Tokyo 174-8612, Japan.

Tel: +81 33 5916 5537

Fax: +81 33 5916 2609

E-mail: tamaoki@yamanouchi.co.jp

#### REFERENCES

- 1 Hirakawa M, Tanaka T, Hashimoto Y, Kuroda M, Takagi T, Nakamura Y. JSNP: a database of common gene variations in the Japanese population. *Nucleic Acids Res* 2002; 30: 158-162.
- 2 Ishikawa T, Tsuji A, Inui K, Sai Y, Anzai N, Wada M et al. The genetic polymorphism of drug transporters: functional analysis approaches. *Pharmacogenomics* 2004; 5: 67-99.
- 3 Tamaoki M, Tanaka H, Sato O, Chigira J, Nakagawa H, Gushima H et al. *Clinical Application of Pharmacogenomics (Japanese)*. Japan Health Sciences Foundation: Tokyo 2003.
- 4 Watanabe I, Tomita A, Shimizu M, Sugawara M, Yasuno H, Koishi R et al. A study to survey susceptible genetic factors responsible for troglitazone-associated hepatotoxicity in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Pharmacol Ther* 2003; 73: 435-455.



# Pharmacogenomics in Asia

Mieko Tamaoki<sup>1</sup>,  
Hiroshi Gushima<sup>1</sup> &  
Kiiichiro Tsutani<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Author for correspondence  
<sup>1</sup>Product Evaluation  
Department, Yamanouchi  
Pharmaceutical Co. Ltd.,  
Tokyo, Japan  
Tel: +81 3 5916 5537;  
Fax: +81 3 5916 5616;  
E-mail: tamaoki

@yamanouchi.co.jp  
<sup>2</sup>Department of  
Pharmacoeconomics,  
Graduate School of  
Pharmaceutical Sciences,  
University of Tokyo,  
Tokyo, Japan

It is well known that genetic polymorphisms, such as SNPs, vary between races so that not only Western populations' pharmacogenetic/pharmacogenomic data but also data from Asians are viewed as vital to drug development and clinical practice. For this report, the current state of pharmacogenetic/pharmacogenomic-related activities in five Asian countries (China, Japan, the Republic of Korea, Singapore, and Taiwan) were researched and analyzed. The results show that there are multiple efforts underway in all of these countries, including the examination of guidelines, the implementation of projects to establish foundations for pharmacogenetics/pharmacogenomics, and several clinical trials, that have hardly been recognized up to now.

## Introduction

It is well known that there are ethnic differences among genetic polymorphisms, such as SNPs. For example, of the 452 SNPs identified in cytochrome P450 (CYP) by the Pharma SNP Consortium, 244 could be considered unique to the Japanese [1]. Therefore, not only pharmacogenetic/pharmacogenomic (PGt/PGx) data from Western populations (Caucasian) but also from Asian populations should be viewed as vital to drug development and the clinical practice of medicine in the genomic era. For this report, the current situation of drug development incorporating PGt/PGx and programs aimed at establishing an infrastructure for PGT/PGx research in Asia will be discussed. The information presented was collected while interacting with experts in PGt/PGx from China, the Republic of Korea, Singapore, and Taiwan, as well as from published material [2].

## Guidelines on pharmacogenetics/ pharmacogenomics

The US Food & Drug Administration (FDA) published the 'Draft Guidance for Industry on Pharmacogenomic Data Submissions' on November 3, 2003, to encourage the use of PGt/PGx in drug development [101]. Most pharmaceutical companies see this as a positive step.

### In Japan

A draft proposal entitled 'Submitting clinical trials information in which pharmacogenomic approaches were used to the regulatory agency for making a guidance document for pharmacogenomic approaches on pharmaceutical

developments' has also been issued by the Japanese Ministry of Health, Labor and Welfare (MHLW) on June 8, 2004 [102,103].

There have been two notifications related to PGt/PGx that have been issued by the MHLW. There are the 'Clinical Pharmacokinetic Studies of Pharmaceuticals' notification, which was released on June 1, 2001, and the 'Methods of Drug Interaction Studies', issued on June 4, 2001. Both notifications refer to genetic polymorphisms.

### In Taiwan

The 'Guideline on Ethnic Factors in the Acceptability of Foreign Clinical Data' (2000) and relevant notifications were issued by the Department of Health (DoH) of Taiwan, which are related to PGt/PGx and are expected to encourage pharmaceutical companies to involve Asia in multinational clinical trials that incorporate genetic polymorphism analysis.

Although no specific guidelines or notifications referring specifically to PGt/PGx have been released in Asia to date, most institutions have begun the consideration of developing guidelines.

## Guidelines on bioethics

When the General Conference of the United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization (UNESCO) adopted the 'International Declaration on Human Genetic Data' in 2003, awareness surrounding bioethics issues seemed to be changing in most parts of the world in response to the rapid advances in human genome research [104]. The importance of bioethics is widely recognized in Asia, although social values and traditions are different between Asian and Western countries.

Keywords: China, Japan,  
pharmacogenetics,  
pharmacogenomics, Republic of  
Korea, Singapore, Taiwan

future  
Medicine

*In China*

At present, no bioethics-related law has been enacted; however, it has been reported that they will follow treaties made by the United Nations and UNESCO, in principle.

*In Japan*

There is one law and four ethical guidelines that are significant to the promotion of PGt/PGx: the 'Personal Information Protection Law' (May 23, 2003); the 'Fundamental Principles of Research on the Human Genome' (June 14, 2000); the 'Ethics Guidelines for Human Genome/Gene Analysis Research' (March 29, 2001); the 'Ethical Guidelines for Performing Human Genetic Testing, Contracted to the Japan Registered Clinical Laboratories Association' (April 10, 2001); and the 'Guidelines for Genetic Testing', issued by the Japan Society of Human Genetics, Council Committee of Ethics (August, 2003) [105,106]. Among the above guidelines, the 'Ethics Guidelines for Human Genome/Gene Analysis Research' has proven to be the most important. This guideline, which regulates human genome/gene analysis, requires compliance by researchers working in these fields. The key feature is the emphasis of transparency in order to promote scientific research. Needless to say, stressing ethics, such as informed consent, confidentiality and having an ethics committee, is essential. Clinical studies and postmarketing surveillance are regulated by the Pharmaceutical Affairs Law and are, as such, excluded from the guideline. This guideline is now under review, while the Personal Information Protection Law shall take effect as of April 1, 2005.

*In the Republic of Korea*

A 'Bioethics and Biosafety Law' was passed by the National Assembly in December 2003 after debates that lasted for more than 4 years. The law will become effective in January 2005, and a National Bioethics and Biosafety Review Committee will be established under direct control of the President. Furthermore, the 'Research Guideline for Functional Analysis of the Human Genome', which was published in June, 2002, contains autonomy, or the right to self-determination by the potential subjects, and the protection of the individual's genetic privacy, in addition to outlining the responsibilities of the Institutional Review Board.

*In Singapore*

There is the 'Ethical Guidelines for Gene Technology' for genetic testing guidance in clinical

practice, which was issued by the National Medical Ethics Committee in February, 2001 [107].

*In Taiwan*

There are some general bioethics guidelines, such as the 'Guideline on the Collection and Use of Human Samples for Research Purposes'. However, there are no nationwide guidelines on bioethics concerning human genome/gene research or genetic testing at present. Therefore, comprehensive research guidelines for ethical issues related to human genome studies, including PGt/PGx, are currently under discussion at the DoH.

**Promotional activities for pharmacogenetics/pharmacogenomics**

Various activities, such as funding, examination of effective use, information provision and enlightenment, are performed country-by-country at the governmental and private-sector levels in order to promote PGt/PGx. These are described in further detail below.

*In China*

The Ministry of Health is funding disease genomics and Chinese PGx research work. In addition, the Chinese Pharmacology Society's Committee on Clinical Pharmacology is to consider the measures to be taken to make use of PGt/PGx [108].

The Chinese Human Genome Center is holding an international study meeting to promote PGt/PGx in conjunction with the Environmental and Occupational Health Sciences Institute (a joint institute of the Robert Wood Johnson Medical School and Rutgers University in the USA) [109,110].

Lastly, a Forum of Chinese Pharmacogenomics was held by the National Natural Science Foundation of China and the Bureau of Science and Technology to discuss the application of PGt/PGx to clinical practice.

*In Japan*

Three organisations have been active in promoting PGt/PGx: the MHLW, the Japan Health Sciences Foundation, and the Japan Pharmaceutical Manufacturers Association. The MHLW has held an internal study meeting with attendants from both the MHLW and the Pharmaceuticals and Medical Devices Agency to consider the measures that should be taken to make use of PGt/PGx. Working groups from the Japan Health Sciences Foundation has conducted

investigations on genomics, issued several reports, and organized a symposium to promote PGt/PGx, which was held in Tokyo in April, 2003 [111]. The Japan Pharmaceutical Manufacturers Association (JPMA) held a symposium to promote PGt/PGx properly on June, 2004, in Kyoto [112]. They are also drafting an independent guidance on clinical trials that incorporate PGt/PGx.

*In the Republic of Korea*

Several agencies and companies are involved in promoting PGt/PGx research in the Republic of Korea. The Ministry of Health and Welfare is funding the Korean Pharmacogenomics Research Network (KPRN), the disease genomics, pathogenic microbe genomics and proteomic research center [113]. The Korean Food & Drug Administration (KFDA) is preparing guidelines for the application of PGt/PGx for drug regulation [114], and the Ministry of Science and Technology is funding the National Research Laboratory for Pharmacogenomics and is further planning on funding research in toxicogenomics in non-clinical fields [115]. In addition, the Pharmacogenomics Research Study Group is arranging regular research seminars and symposia, and several international symposia have been held in the country, including:

- Yonsei Biomedical Symposium, Seoul (February, 2003)
- Pharmacogenomics: Impact on Clinical Trial, Seoul (October, 2003)
- Pharmacogenomics: A Step Toward Personalized Pharmacotherapy, Busan (February, 2004)

*In Taiwan*

The Center for Drug Evaluation is holding internal taskforce meetings to look into current PGt/PGx-related research projects and clinical trials, as well as evaluating methods to promote cooperation between the DoH, the Ethics, Legal and Social Implications (ELSI) Program, and the Center for Drug Evaluation in order to enact PGt/PGx-related regulations and laws [116].

Several symposia and workshops have also been hosted in Taiwan, including:

- Taipei Science and Technology Law Forum – Legal Reform in Response to the Bio-Tech Revolution in the 21st Century (August, 2002)
- Clinical Research Seminar Series – Pharmacogenomics and Population Pharmacokinetics by the Foundation of Medical Professionals Alliance in Taiwan (FMPAT), Taipei (December, 2002)

- Workshop on Biomedicine Research and Bioinformatics by GigiGenomics Co., Taipei (March, 2004)

**Projects to establish a foundation for pharmacogenetics/pharmacogenomics**

The research shows that many projects to establish a foundation for PGt/PGx are underway in Asia; many of which have hardly been recognized up to now.

*In China*

The Research Center for Medication in Minorities began in 1993 to apply PGt/PGx to clinical practice with an eye on ethnic differences for drug metabolism and the response in Chinese minorities. Many more projects, such as the Chinese Pharmacogenomics Research Project, the Project on the Relationship between Genomics and Severe Diseases, the Pharmacogenomics and Modernization of Chinese Herbs, and the Individualization of Drug Therapy for Patients with Hypertension, have taken place in China since 2001.

*In Japan*

Researchers in Japan have contributed to and are working on the International HapMap Project, the Project on Realization of a Medical Care System in Accordance with Genetic Information and the Pharma SNP Consortium [117]. Groups in China and Taiwan are also working on the International HapMap Project.

*In the Republic of Korea*

The KPRN and the National Research Laboratory for Pharmacogenomics were initiated in 2003 to apply PGt/PGx to clinical practice.

*In Singapore*

As Singapore is a pluralistic society, much PGt/PGx research focuses on the ethnic differences among Chinese, Caucasians, Indians, and Malays. Some research projects have been carried out at the National University Hospital and the National University of Singapore. The National University Hospital Pharmacogenetics Research Projects, the national DNA bank and the Singapore Tissue Network were also set up in 2002.

*In Taiwan*

The National Science Council and the DoH began the National Research Program for Genomic Medicine in 2002, and the PGt/PGx is set to be one of the major focuses in this program in the next 5 years, beginning in 2004. The Super