(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2024-529080
(P2024-529080A)
(43)公表日　令和6年8月1日(2024.8.1)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ｃ１２Ｑ	*1/68 (2018.01)*	Ｃ１２Ｑ	1/68		４Ｂ０６３
Ｃ１２Ｑ	*1/6874(2018.01)*	Ｃ１２Ｑ	1/6874	Ｚ	
Ｃ１２Ｑ	*1/6883(2018.01)*	Ｃ１２Ｑ	1/6883	Ｚ	
Ｃ１２Ｑ	*1/6851(2018.01)*	Ｃ１２Ｑ	1/6851	Ｚ	

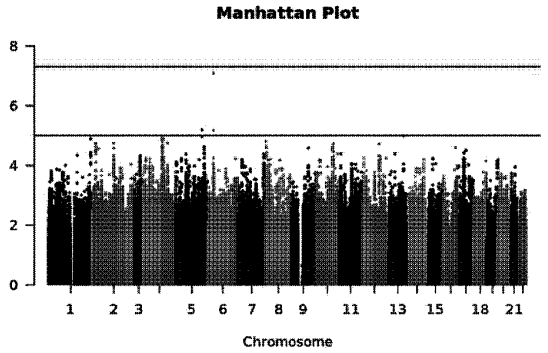
審査請求　有　予備審査請求　未請求　（全48頁）

(21)出願番号　特願2024-507953(P2024-507953)
(86)(22)出願日　令和4年8月12日(2022.8.12)
(85)翻訳文提出日　令和6年2月7日(2024.2.7)
(86)国際出願番号　PCT/KR2022/012149
(87)国際公開番号　WO2023/018312
(87)国際公開日　令和5年2月16日(2023.2.16)
(31)優先権主張番号　10-2021-0107164
(32)優先日　令和3年8月13日(2021.8.13)
(33)優先権主張国・地域又は機関
韓国(KR)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,
最終頁に続く

(71)出願人　515267910
ジ アサン ファウンデーション
大韓民国 ０５５０５ ソウル ソンパ－グ オリンピック－ロ ４３－ギル ８８
(71)出願人　517301162
ユニバーシティー オブ ウルサン ファウンデーション フォー インダストリー コーオペレイション
ＵＮＩＶＥＲＳＩＴＹ ＯＦ ＵＬＳＡＮ ＦＯＵＮＤＡＴＩＯＮ ＦＯＲ ＩＮＤＵＳＴＲＹ ＣＯＯＰＥＲＡＴＩＯＮ
大韓民国，４４６１０，ウルサン，ナム－グ，テハク－ロ，９３
(74)代理人　110000729
弁理士法人ユニアス国際特許事務所
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　薬物過敏反応診断用ＳＮＰおよびこれを用いた診断方法

(57)【要約】
本発明は、薬物過敏反応診断用ＳＮＰおよびこれを用いた診断方法等に関し、本発明者らは、薬物過敏反応患者のゲノムＤＮＡのタンパク質コーディング部位を解析した結果、ｒｓ３５３７２９３２を含む特定ＳＮＰが薬物過敏反応の発病と密接に関連していることを糾明したところ、これを用いて薬物過敏反応の診断または発病予測のための遺伝子診断試薬を開発するのに用いることができる。
【選択図】図４



【特許請求の範囲】
【請求項１】
ｄｂＳＮＰデータベースｒｓ３５３７２９３２、ｒｓ７９７３６８１８、ｒｓ３１２９８７１、ｒｓ９５５７２９１、ｒｓ１１７２４４２８、ｒｓ１１１２３５５２、ｒｓ６２１２４６１３、ｒｓ７７３８９５３６、ｒｓ２０６８８７０８４、ｒｓ９５５７２９１、ｒｓ３７２０２５、ｒｓ８０５８１１４、ｒｓ１４３３９５８５９、ｒｓ５７８３３８０１、ｒｓ１３９８３０８８８、ｒｓ９３８４４２３、ｒｓ６０９７０６４、ｒｓ２１７５５６２、ｒｓ３９２４１６４、ｒｓ１１２０６４７７、ｒｓ６２２２５０７８、ｒｓ７３２０２９３３、ｒｓ７２６２２１８７、ｒｓ１３９１４１１０４、ｒｓ９９９４０９２、ｒｓ１７６２８５２８８４、ｒｓ２３３５５４５、ｒｓ９６８８８９５、ｒｓ１４４１３０２１９、ｒｓ７８８３１４８７、ｒｓ４５６４４９、ｒｓ１３２５０５４８、ｒｓ７７０６８７７３、ｒｓ３０２５０３５、ｒｓ２０８８１４２、ｒｓ１２７６１７５、ｒｓ１４４１５７０１７、ｒｓ５９５９４９５５、およびｒｓ２８７１７９９９からなる群から選択された１つ以上のＳＮＰの検出製剤を含む薬物過敏反応の診断または発病予測用組成物。
【請求項２】
前記薬物過敏反応は、即時型薬物過敏反応または遅延型薬物過敏反応であることを特徴とする請求項１に記載の薬物過敏反応の診断または発病予測用組成物。
【請求項３】
前記ＳＮＰが、１）ｒｓ３５３７２９３２、ｒｓ７９７３６８１８、ｒｓ３１２９８７１、ｒｓ９５５７２９１、ｒｓ１１７２４４２８、ｒｓ１１１２３５５２、ｒｓ６２１２４６１３、ｒｓ７７３８９５３６、およびｒｓ２０６８８７０８４からなる群から選択された１つ以上の場合、前記組成物は、健常者から薬物過敏反応の診断または発病予測用であり、
前記ＳＮＰが、２）ｒｓ９５５７２９１、ｒｓ３７２０２５、ｒｓ８０５８１１４、ｒｓ１４３３９５８５９、ｒｓ５７８３３８０１、ｒｓ１３９８３０８８８、ｒｓ９３８４４２３、ｒｓ６０９７０６４、ｒｓ２１７５５６２、およびｒｓ３９２４１６４からなる群から選択された１つ以上の場合、前記組成物は、健常者から即時型薬物過敏反応の診断または発病予測用であり、
前記ＳＮＰが、３）ｒｓ１１２０６４７７、ｒｓ６２２２５０７８、ｒｓ７３２０２９３３、ｒｓ７２６２２１８７、ｒｓ１３９１４１１０４、ｒｓ９９９４０９２、ｒｓ１７６２８５２８８４、ｒｓ２３３５５４５、ｒｓ９６８８８９５、およびｒｓ１４４１３０２１９からなる群から選択された１つ以上の場合、前記組成物は、健常者から遅延型薬物過敏反応の診断または発病予測用であり、
前記ＳＮＰが、４）ｒｓ７８８３１４８７、ｒｓ４５６４４９、ｒｓ１３２５０５４８、ｒｓ７７０６８７７３、ｒｓ３０２５０３５、ｒｓ２０８８１４２、ｒｓ１２７６１７５、ｒｓ１４４１５７０１７、ｒｓ５９５９４９５５、およびｒｓ２８７１７９９９からなる群から選択された１つ以上の場合、前記組成物は、即時型薬物過敏反応と遅延型薬物過敏反応の区別用であることを特徴とする請求項１に記載の薬物過敏反応の診断または発病予測用組成物。
【請求項４】
前記ＳＮＰは、ｒｓ３５３７２９３２またはｒｓ１３９１４１１０４であることを特徴とする請求項１に記載の薬物過敏反応の診断または発病予測用組成物。
【請求項５】
前記薬物過敏反応は、韓国人で発病したことを特徴とする請求項１に記載の薬物過敏反応の診断または発病予測用組成物。
【請求項６】
前記検出製剤は、請求項１に記載のＳＮＰを検出できるプローブであることを特徴とする請求項１に記載の薬物過敏反応の診断または発病予測用組成物。
【請求項７】

前記検出製剤は、請求項１に記載のＳＮＰを検出できるプライマーであることを特徴とする請求項１に記載の薬物過敏反応の診断または発病予測用組成物。
【請求項８】
請求項１に記載の組成物を含む、薬物過敏反応の診断用キット。
【請求項９】
前記キットは、ＲＴ－ＰＣＲキットまたはマイクロアレイチップキットであることを特徴とする請求項８に記載のキット。
【請求項１０】
被検体から収得した試料中のＳＮＰ部位の塩基配列にｄｂＳＮＰ　ｄａｔａｂａｓｅ　ｒｓ３５３７２９３２、ｒｓ７９７３６８１８、ｒｓ３１２９８７１、ｒｓ９５５７２９１、ｒｓ１１７２４４２８、ｒｓ１１１２３５５２、ｒｓ６２１２４６１３、ｒｓ７７３８９５３６、ｒｓ２０６８８７０８４、ｒｓ９５５７２９１、ｒｓ３７２０２５、ｒｓ８０５８１１４、ｒｓ１４３３９５８５９、ｒｓ５７８３３８０１、ｒｓ１３９８３０８８８、ｒｓ９３８４４２３、ｒｓ６０９７０６４、ｒｓ２１７５５６２、ｒｓ３９２４１６４、ｒｓ１１２０６４７７、ｒｓ６２２２５０７８、ｒｓ７３２０２９３３、ｒｓ７２６２２１８７、ｒｓ１３９１４１１０４、ｒｓ９９９４０９２、ｒｓ１７６２８５２８８４、ｒｓ２３３５５４５、ｒｓ９６８８８９５、ｒｓ１４４１３０２１９、ｒｓ７８８３１４８７、ｒｓ４５６４４９、ｒｓ１３２５０５４８、ｒｓ７７０６８７７３、ｒｓ３０２５０３５、ｒｓ２０８８１４２、ｒｓ１２７６１７５、ｒｓ１４４１５７０１７、ｒｓ５９５９４９５５、およびｒｓ２８７１７９９９からなる群から選択された１つ以上の一塩基多型が存在する場合、被検体が薬物過敏反応を発症したものと判定する段階を含む薬物過敏反応の診断に必要な情報を提供する方法。
【請求項１１】
被検体から収得した試料中のＳＮＰ部位の塩基配列にｄｂＳＮＰ　ｄａｔａｂａｓｅ　ｒｓ３５３７２９３２、ｒｓ７９７３６８１８、ｒｓ３１２９８７１、ｒｓ９５５７２９１、ｒｓ１１７２４４２８、ｒｓ１１１２３５５２、ｒｓ６２１２４６１３、ｒｓ７７３８９５３６、ｒｓ２０６８８７０８４、ｒｓ９５５７２９１、ｒｓ３７２０２５、ｒｓ８０５８１１４、ｒｓ１４３３９５８５９、ｒｓ５７８３３８０１、ｒｓ１３９８３０８８８、ｒｓ９３８４４２３、ｒｓ６０９７０６４、ｒｓ２１７５５６２、ｒｓ３９２４１６４、ｒｓ１１２０６４７７、ｒｓ６２２２５０７８、ｒｓ７３２０２９３３、ｒｓ７２６２２１８７、ｒｓ１３９１４１１０４、ｒｓ９９９４０９２、ｒｓ１７６２８５２８８４、ｒｓ２３３５５４５、ｒｓ９６８８８９５、ｒｓ１４４１３０２１９、ｒｓ７８８３１４８７、ｒｓ４５６４４９、ｒｓ１３２５０５４８、ｒｓ７７０６８７７３、ｒｓ３０２５０３５、ｒｓ２０８８１４２、ｒｓ１２７６１７５、ｒｓ１４４１５７０１７、ｒｓ５９５９４９５５、およびｒｓ２８７１７９９９からなる群から選択された１つ以上の一塩基多型が存在する場合、被検体が薬物過敏反応を発症するリスクが高いものと判定する段階を含む薬物過敏反応の発病予測に必要な情報を提供する方法。
【請求項１２】
薬物過敏反応患者から収得した試料中のＳＮＰ部位の塩基配列にｄｂＳＮＰ　ｄａｔａｂａｓｅ　ｒｓ７８８３１４８７、ｒｓ４５６４４９、ｒｓ１３２５０５４８、ｒｓ７７０６８７７３、ｒｓ３０２５０３５、ｒｓ２０８８１４２、ｒｓ１２７６１７５、ｒｓ１４４１５７０１７、ｒｓ５９５９４９５５、およびｒｓ２８７１７９９９からなる群から選択された１つ以上の一塩基多型が存在する場合、被検体を遅延型薬物過敏反応であると判定する段階を含む遅延型薬物過敏反応の診断に必要な情報を提供する方法。
【請求項１３】
前記方法は、シーケンシング（ｓｅｑｕｅｎｃｉｎｇ）、エクソームシーケンシング（ｅｘｏｍｅ　ｓｅｑｕｅｎｃｉｎｇ）、マイクロアレイによるハイブリダイゼーション（ｍｉｃｒｏａｒｒａｙ　ｈｙｂｒｉｄｉｚａｔｉｏｎ）、対立遺伝子特異的なＰＣＲ（ａｌｌｅｌｅ　ｓｐｅｃｉｆｉｃ　ＰＣＲ）、ダイナミック対立遺伝子ハイブリダイゼーション法（ｄｙｎａｍｉｃ　ａｌｌｅｌｅ－ｓｐｅｃｉｆｉｃ　ｈｙｂｒｉｄｉｚａｔｉｏ

ｎ）、ＰＣＲ伸長解析およびＴａｑｍａｎ法からなる群から選択される１つ以上の方法で行われることを特徴とする請求項１０から１３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１４】
被検体から収得した試料中のＳＮＰ部位の塩基配列にｄｂＳＮＰ　ｄａｔａｂａｓｅ　ｒｓ３５３７２９３２、ｒｓ７９７３６８１８、ｒｓ３１２９８７１、ｒｓ９５５７２９１、ｒｓ１１７２４４２８、ｒｓ１１１２３５５２、ｒｓ６２１２４６１３、ｒｓ７７３８９５３６、ｒｓ２０６８８７０８４、ｒｓ９５５７２９１、ｒｓ３７２０２５、ｒｓ８０５８１１４、ｒｓ１４３３９５８５９、ｒｓ５７８３３８０１、ｒｓ１３９８３０８８８、ｒｓ９３８４４２３、ｒｓ６０９７０６４、ｒｓ２１７５５６２、ｒｓ３９２４１６４、ｒｓ１１２０６４７７、ｒｓ６２２２５０７８、ｒｓ７３２０２９３３、ｒｓ７２６２２１８７、ｒｓ１３９１４１１０４、ｒｓ９９９４０９２、ｒｓ１７６２８５２８８４、ｒｓ２３３５５４５、ｒｓ９６８８８９５、ｒｓ１４４１３０２１９、ｒｓ７８８３１４８７、ｒｓ４５６４４９、ｒｓ１３２５０５４８、ｒｓ７７０６８７７３、ｒｓ３０２５０３５、ｒｓ２０８８１４２、ｒｓ１２７６１７５、ｒｓ１４４１５７０１７、ｒｓ５９５９４９５５、およびｒｓ２８７１７９９９からなる群から選択された１つ以上の一塩基多型が存在する場合、被検体が薬物過敏反応を発症したものと判定する段階を含む薬物過敏反応の診断方法。
【請求項１５】
被検体から収得した試料中のＳＮＰ部位の塩基配列にｄｂＳＮＰ　ｄａｔａｂａｓｅ　ｒｓ３５３７２９３２、ｒｓ７９７３６８１８、ｒｓ３１２９８７１、ｒｓ９５５７２９１、ｒｓ１１７２４４２８、ｒｓ１１１２３５５２、ｒｓ６２１２４６１３、ｒｓ７７３８９５３６、ｒｓ２０６８８７０８４、ｒｓ９５５７２９１、ｒｓ３７２０２５、ｒｓ８０５８１１４、ｒｓ１４３３９５８５９、ｒｓ５７８３３８０１、ｒｓ１３９８３０８８８、ｒｓ９３８４４２３、ｒｓ６０９７０６４、ｒｓ２１７５５６２、ｒｓ３９２４１６４、ｒｓ１１２０６４７７、ｒｓ６２２２５０７８、ｒｓ７３２０２９３３、ｒｓ７２６２２１８７、ｒｓ１３９１４１１０４、ｒｓ９９９４０９２、ｒｓ１７６２８５２８８４、ｒｓ２３３５５４５、ｒｓ９６８８８９５、ｒｓ１４４１３０２１９、ｒｓ７８８３１４８７、ｒｓ４５６４４９、ｒｓ１３２５０５４８、ｒｓ７７０６８７７３、ｒｓ３０２５０３５、ｒｓ２０８８１４２、ｒｓ１２７６１７５、ｒｓ１４４１５７０１７、ｒｓ５９５９４９５５、およびｒｓ２８７１７９９９からなる群から選択された１つ以上の一塩基多型が存在する場合、被検体が薬物過敏反応を発症するリスクが高いものと判定する段階を含む薬物過敏反応の発病予測方法。
【請求項１６】
ｄｂＳＮＰ　ｄａｔａｂａｓｅ　ｒｓ３５３７２９３２、ｒｓ７９７３６８１８、ｒｓ３１２９８７１、ｒｓ９５５７２９１、ｒｓ１１７２４４２８、ｒｓ１１１２３５５２、ｒｓ６２１２４６１３、ｒｓ７７３８９５３６、ｒｓ２０６８８７０８４、ｒｓ９５５７２９１、ｒｓ３７２０２５、ｒｓ８０５８１１４、ｒｓ１４３３９５８５９、ｒｓ５７８３３８０１、ｒｓ１３９８３０８８８、ｒｓ９３８４４２３、ｒｓ６０９７０６４、ｒｓ２１７５５６２、ｒｓ３９２４１６４、ｒｓ１１２０６４７７、ｒｓ６２２２５０７８、ｒｓ７３２０２９３３、ｒｓ７２６２２１８７、ｒｓ１３９１４１１０４、ｒｓ９９９４０９２、ｒｓ１７６２８５２８８４、ｒｓ２３３５５４５、ｒｓ９６８８８９５、ｒｓ１４４１３０２１９、ｒｓ７８８３１４８７、ｒｓ４５６４４９、ｒｓ１３２５０５４８、ｒｓ７７０６８７７３、ｒｓ３０２５０３５、ｒｓ２０８８１４２、ｒｓ１２７６１７５、ｒｓ１４４１５７０１７、ｒｓ５９５９４９５５、およびｒｓ２８７１７９９９からなる群から選択された１つ以上のＳＮＰの検出製剤を含む組成物の薬物過敏反応の診断または発病予測使用。
【請求項１７】
薬物過敏反応の診断または発病予測用製剤を製造するためのｄｂＳＮＰ　ｄａｔａｂａｓｅ　ｒｓ３５３７２９３２、ｒｓ７９７３６８１８、ｒｓ３１２９８７１、ｒｓ９５５７２９１、ｒｓ１１７２４４２８、ｒｓ１１１２３５５２、ｒｓ６２１２４６１３、ｒｓ

７７３８９５３６、ｒｓ２０６８８７０８４、ｒｓ９５５７２９１、ｒｓ３７２０２５、ｒｓ８０５８１１４、ｒｓ１４３３９５８５９、ｒｓ５７８３３８０１、ｒｓ１３９８３０８８８、ｒｓ９３８４４２３、ｒｓ６０９７０６４、ｒｓ２１７５５６２、ｒｓ３９２４１６４、ｒｓ１１２０６４７７、ｒｓ６２２２５０７８、ｒｓ７３２０２９３３、ｒｓ７２６２２１８７、ｒｓ１３９１４１１０４、ｒｓ９９９４０９２、ｒｓ１７６２８５２８８４、ｒｓ２３３５５４５、ｒｓ９６８８８９５、ｒｓ１４４１３０２１９、ｒｓ７８８３１４８７、ｒｓ４５６４４９、ｒｓ１３２５０５４８、ｒｓ７７０６８７７３、ｒｓ３０２５０３５、ｒｓ２０８８１４２、ｒｓ１２７６１７５、ｒｓ１４４１５７０１７、ｒｓ５９５９４９５５、およびｒｓ２８７１７９９９からなる群から選択された１つ以上のＳＮＰ検出製剤の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本発明は、薬物過敏反応診断用ＳＮＰおよびこれを用いた診断方法等に関する。

【０００２】

本出願は、２０２１年０８月１３日に出願された韓国特許出願第１０－２０２１－０１０７１６４号に基づく優先権を主張し、当該出願の明細書および図面に開示されたすべての内容は本出願に援用される。

【背景技術】

【０００３】

医学的に薬物アレルギー（ｄｒｕｇ　ａｌｌｅｒｇｙ）とは、薬物に感作された患者で免疫学的な機序によって媒介される反応であり、一般人や患者が薬物副作用や薬物アレルギーがあると言うのとは異なる意味である。一般的に言う薬物副作用や薬物アレルギーは、薬物有害反応（ａｄｖｅｒｓｅ　ｄｒｕｇ　ｒｅａｃｔｉｏｎ）を意味する場合が多いが、薬物有害反応とは、薬物によって発生する有害反応の大部分を含むものであり、ＷＨＯでは、予防、診断および治療のために適切な投与経路で常用量の薬物を投与したとき、治療効果以外に意図しない人体に有害な反応が現れるものであると定義した。薬物有害反応は、大きく、薬の用量に関係して現れる予測可能なＡ型反応と、薬の用量とは関係なく現れる予測不可能なＢ型反応とに分けることができる。予測可能なＡ型薬物有害反応は、全体薬物有害反応の８０％程度であり、主に薬物の固有な薬理作用によって発生するので、用量依存的に薬物中毒、副作用、間接効果、薬物相互作用等である。予測が不可能なＢ型薬物有害反応は、残りの１５～２０％程度を占め、薬物による過敏反応（ｈｙｐｅｒｓｅｎｓｉｔｉｖｉｔｙ）、特異体質（ｉｄｉｏｓｙｎｃｒａｓｙ）、不耐症（ｉｎｔｏｌｅｒａｎｃｅ）、仮性アレルギー反応（ｐｓｅｕｄｏａｌｌｅｒｇｉｃ　ｒｅａｃｔｉｏｎ）等が挙げられる。

【０００４】

ＷＡＯ（ｔｈｅ　Ｗｏｒｌｄ　Ａｌｌｅｒｇｙ　Ｏｒｇａｎｉｚａｔｉｏｎ）は、薬物アレルギーを薬物露出後に症状が発現するまでかかる時間によって、即時型（ｉｍｍｅｄｉａｔｅ、１時間以内）と遅延型（ｄｅｌａｙｅｄ、１時間以上）に区分するように推奨している。Ｔｈｅ　Ｇｅｌｌ　＆　Ｃｏｏｍｂｓ分類によれば、薬物だけでなく、他の環境的要素による過敏反応を４種の類型に分けるが、これらのうち薬物アレルギーと関連したものは、主にＩｇＥが関与するｔｙｐｅ　Ｉ、およびＴ－ｃｅｌｌが関与するｔｙｐｅ　ＩＶである。

【０００５】

Ｔｙｐｅ　Ｉは、即時型であり、ＩｇＥ、肥満細胞（ｍａｓｔ　ｃｅｌｌ）、好塩球（ｂａｓｏｐｈｉｌｓ）等が媒介された体液性免疫反応であり、アナフィラキシー（ａｎａｐｈｙｌａｘｉｓ）、血管性浮腫（ａｎｇｉｏｅｄｅｍａ）、気管支攣縮（ｂｒｏｎｃｈｏｓｐａｓｍ）、じんましん（ｕｒｔｉｃａｒｉａ、ｈｉｖｅｓ）等が属する。このｔｙｐｅの反応を示す代表的な薬物としては、β系抗生剤（ペニシリン系とセファロスポリン系）、筋肉神経系遮断薬物キノロン系、カルボプラチンとオキサリプラチンｎ等の白金類

化合物、セツキシマブ（ｃｅｔｕｘｉｍａｂ）とリツキシマブ（ｒｉｔｕｘｉｍａｂ）等の単クローン抗体がある。

【０００６】

Ｔｙｐｅ ＩＩ～ＩＶは、遅延型であり、ｔｙｐｅ ＩＩは、ＩｇＭまたはＩｇＧ抗体と補体によって媒介される体液性の細胞毒性反応（ｃｙｔｏｔｏｘｉｃ ｒｅａｃｔｉｏｎ）を言い、溶血性貧血（ｈｅｍｏｌｙｔｉｃ ａｎｅｍｉａ）、血小板減少症（ｔｈｒｏｍｂｏｃｙｔｏｐｅｎｉａ）、好中球減少症（ｎｅｕｔｒｏｐｅｎｉａ）等が属する。代表的な薬物としては、β－ｌａｃｔａｍ系抗生剤（ペニシリン系とセファロスポリン系）、ＮＳＡＩＤｓ（Ｎｏｎ－ｓｔｅｒｏｉｄａｌ ＡｎｔｉＩｎｆｌａｍｍｔｏｒｙ Ｄｒｕｇｓ）、キニーネ／キニジン、バンコマイシン、カルバマゼピン、プロピルチオウラシル（ｐｒｏｐｙｌｔｈｉｏｕｒａｃｉｌ）、フレカイニド（ｆｌｅｃａｉｎｉｄｅ）等がある。

【０００７】

このように、薬物過敏反応は、アレルギー反応の最も深刻な形態であり、医学的に緊急事態と思われているところ、事前に薬物過敏反応の発生を予測することは非常に重要である。

【０００８】

これより、本発明者らは、薬物過敏反応を事前に予測し、診断するために、ＧＷＡＳ解析を行った結果、薬物過敏反応と有意な関連性を有するＳＮＰを確認し、本発明を完成した。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【０００９】

これより、本発明の目的は、ｄｂＳＮＰデータベースｒｓ３５３７２９３２、ｒｓ７９７３６８１８、ｒｓ３１２９８７１、ｒｓ９５５７２９１、ｒｓ１１７２４４２８、ｒｓ１１１２３５５２、ｒｓ６２１２４６１３、ｒｓ７７３８９５３６、ｒｓ２０６８８７０８４、ｒｓ９５５７２９１、ｒｓ３７２０２５、ｒｓ８０５８１１４、ｒｓ１４３３９５８５９、ｒｓ５７８３３８０１、ｒｓ１３９８３０８８８、ｒｓ９３８４４２３、ｒｓ６０９７０６４、ｒｓ２１７５５６２、ｒｓ３９２４１６４、ｒｓ１１２０６４７７、ｒｓ６２２２５０７８、ｒｓ７３２０２９３３、ｒｓ７２６２２１８７、ｒｓ１３９１４１１０４、ｒｓ９９９４０９２、ｒｓ１７６２８５２８８４、ｒｓ２３３５５４５、ｒｓ９６８８８９５、ｒｓ１４４１３０２１９、ｒｓ７８８３１４８７、ｒｓ４５６４４９、ｒｓ１３２５０５４８、ｒｓ７７０６８７７３、ｒｓ３０２５０３５、ｒｓ２０８８１４２、ｒｓ１２７６１７５、ｒｓ１４４１５７０１７、ｒｓ５９５９４９５５、およびｒｓ２８７１７９９９からなる群から選択された１つ以上のＳＮＰの検出製剤を含む薬物過敏反応の診断または発病予測用組成物を提供することにある。

【００１０】

本発明の他の目的は、前記組成物を含む薬物過敏反応の診断用キットを提供することにある。

【００１１】

本発明のさらに他の目的は、被検体から収得した試料中のＳＮＰ部位の塩基配列にｄｂＳＮＰ ｄａｔａｂａｓｅ ｒｓ３５３７２９３２、ｒｓ７９７３６８１８、ｒｓ３１２９８７１、ｒｓ９５５７２９１、ｒｓ１１７２４４２８、ｒｓ１１１２３５５２、ｒｓ６２１２４６１３、ｒｓ７７３８９５３６、ｒｓ２０６８８７０８４、ｒｓ９５５７２９１、ｒｓ３７２０２５、ｒｓ８０５８１１４、ｒｓ１４３３９５８５９、ｒｓ５７８３３８０１、ｒｓ１３９８３０８８８、ｒｓ９３８４４２３、ｒｓ６０９７０６４、ｒｓ２１７５５６２、ｒｓ３９２４１６４、ｒｓ１１２０６４７７、ｒｓ６２２２５０７８、ｒｓ７３２０２９３３、ｒｓ７２６２２１８７、ｒｓ１３９１４１１０４、ｒｓ９９９４０９２、ｒｓ１７６２８５２８８４、ｒｓ２３３５５４５、ｒｓ９６８８８９５、ｒｓ１４４１３０２１９、ｒｓ７８８３１４８７、ｒｓ４５６４４９、ｒｓ１３２５０５４８、ｒｓ７

７０６８７７３、ｒｓ３０２５０３５、ｒｓ２０８８１４２、ｒｓ１２７６１７５、ｒｓ１４４１５７０１７、ｒｓ５９５９４９５５、およびｒｓ２８７１７９９９からなる群から選択された１つ以上の一塩基多型が存在する場合、被検体が薬物過敏反応を発症したものと判定する段階を含む薬物過敏反応の診断に必要な情報を提供する方法を提供することにある。

【００１２】

本発明のさらに他の目的は、被検体から収得した試料中のＳＮＰ部位の塩基配列にｄｂＳＮＰ　ｄａｔａｂａｓｅ　ｒｓ７８８３１４８７、ｒｓ４５６４４９、ｒｓ１３２５０５４８、ｒｓ７７０６８７７３、ｒｓ３０２５０３５、ｒｓ２０８８１４２、ｒｓ１２７６１７５、ｒｓ１４４１５７０１７、ｒｓ５９５９４９５５、およびｒｓ２８７１７９９９からなる群から選択された１つ以上の一塩基多型が存在する場合、被検体が薬物過敏反応を発症するリスクが高いものと判定する段階を含む薬物過敏反応の発病予測に必要な情報を提供する方法を提供することにある。

【００１３】

本発明のさらに他の目的は、薬物過敏反応患者から収得した試料中のＳＮＰ部位の塩基配列にｄｂＳＮＰ　ｄａｔａｂａｓｅ　ｒｓ３５３７２９３２、ｒｓ７９７３６８１８、ｒｓ３１２９８７１、ｒｓ９５５７２９１、ｒｓ１１７２４４２８、ｒｓ１１１２３５５２、ｒｓ６２１２４６１３、ｒｓ７７３８９５３６、ｒｓ２０６８８７０８４、ｒｓ９５５７２９１、ｒｓ３７２０２５、ｒｓ８０５８１１４、ｒｓ１４３３９５８５９、ｒｓ５７８３３８０１、ｒｓ１３９８３０８８８、ｒｓ９３８４４２３、ｒｓ６０９７０６４、ｒｓ２１７５５６２、ｒｓ３９２４１６４、ｒｓ１１２０６４７７、ｒｓ６２２２５０７８、ｒｓ７３２０２９３３、ｒｓ７２６２２１８７、ｒｓ１３９１４１１０４、ｒｓ９９９４０９２、ｒｓ１７６２８５２８８４、ｒｓ２３３５５４５、ｒｓ９６８８８９５、ｒｓ１４４１３０２１９、ｒｓ７８８３１４８７、ｒｓ４５６４４９、ｒｓ１３２５０５４８、ｒｓ７７０６８７７３、ｒｓ３０２５０３５、ｒｓ２０８８１４２、ｒｓ１２７６１７５、ｒｓ１４４１５７０１７、ｒｓ５９５９４９５５、およびｒｓ２８７１７９９９からなる群から選択された１つ以上の一塩基多型が存在する場合、被検体を遅延型薬物過敏反応であると判定する段階を含む遅延型薬物過敏反応の診断に必要な情報を提供する方法を提供することにある。

【００１４】

しかしながら、本発明が解決しようとする技術的課題は、以上で言及した課題に制限されず、言及されていない他の課題は、下記の記載から当該分野における通常の技術者が明確に理解することができる。

【課題を解決するための手段】

【００１５】

前記課題を解決するために、本発明は、ｄｂＳＮＰデータベースｒｓ３５３７２９３２、ｒｓ７９７３６８１８、ｒｓ３１２９８７１、ｒｓ９５５７２９１、ｒｓ１１７２４４２８、ｒｓ１１１２３５５２、ｒｓ６２１２４６１３、ｒｓ７７３８９５３６、ｒｓ２０６８８７０８４、ｒｓ９５５７２９１、ｒｓ３７２０２５、ｒｓ８０５８１１４、ｒｓ１４３３９５８５９、ｒｓ５７８３３８０１、ｒｓ１３９８３０８８８、ｒｓ９３８４４２３、ｒｓ６０９７０６４、ｒｓ２１７５５６２、ｒｓ３９２４１６４、ｒｓ１１２０６４７７、ｒｓ６２２２５０７８、ｒｓ７３２０２９３３、ｒｓ７２６２２１８７、ｒｓ１３９１４１１０４、ｒｓ９９９４０９２、ｒｓ１７６２８５２８８４、ｒｓ２３３５５４５、ｒｓ９６８８８９５、ｒｓ１４４１３０２１９、ｒｓ７８８３１４８７、ｒｓ４５６４４９、ｒｓ１３２５０５４８、ｒｓ７７０６８７７３、ｒｓ３０２５０３５、ｒｓ２０８８１４２、ｒｓ１２７６１７５、ｒｓ１４４１５７０１７、ｒｓ５９５９４９５５、およびｒｓ２８７１７９９９からなる群から選択された１つ以上のＳＮＰの検出製剤を含む薬物過敏反応の診断または発病予測用組成物を提供する。

【００１６】

本発明の一実施形態において、前記薬物過敏反応は、即時型薬物過敏反応または遅延型

薬物過敏反応であってもよいが、これに限定されるものではない。
【００１７】
本発明の他の実施形態において、前記ＳＮＰが、１）ｒｓ３５３７２９３２、ｒｓ７９７３６８１８、ｒｓ３１２９８７１、ｒｓ９５５７２９１、ｒｓ１１７２４４２８、ｒｓ１１１２３５５２、ｒｓ６２１２４６１３、ｒｓ７７３８９５３６、およびｒｓ２０６８８７０８４からなる群から選択された１つ以上の場合、前記組成物は、健常者から薬物過敏反応の診断または発病予測用であり、
【００１８】
前記ＳＮＰが、２）ｒｓ９５５７２９１、ｒｓ３７２０２５、ｒｓ８０５８１１４、ｒｓ１４３３９５８５９、ｒｓ５７８３３８０１、ｒｓ１３９８３０８８８、ｒｓ９３８４４２３、ｒｓ６０９７０６４、ｒｓ２１７５５６２、およびｒｓ３９２４１６４からなる群から選択された１つ以上の場合、前記組成物は、健常者から即時型薬物過敏反応の診断または発病予測用であり、
【００１９】
前記ＳＮＰが、３）ｒｓ１１２０６４７７、ｒｓ６２２２５０７８、ｒｓ７３２０２９３３、ｒｓ７２６２２１８７、ｒｓ１３９１４１１０４、ｒｓ９９９４０９２、ｒｓ１７６２８５２８８４、ｒｓ２３３５５４５、ｒｓ９６８８８９５、およびｒｓ１４４１３０２１９からなる群から選択された１つ以上の場合、前記組成物は、健常者から遅延型薬物過敏反応の診断または発病予測用であり、
【００２０】
前記ＳＮＰが、４）ｒｓ７８８３１４８７、ｒｓ４５６４４９、ｒｓ１３２５０５４８、ｒｓ７７０６８７７３、ｒｓ３０２５０３５、ｒｓ２０８８１４２、ｒｓ１２７６１７５、ｒｓ１４４１５７０１７、ｒｓ５９５９４９５５、およびｒｓ２８７１７９９９からなる群から選択された１つ以上の場合、前記組成物は、即時型薬物過敏反応と遅延型薬物過敏反応の区別用であってもよいが、これに限定されるものではない。
【００２１】
本発明のさらに他の実施形態において、前記ＳＮＰは、ｒｓ３５３７２９３２またはｒｓ１３９１４１１０４であってもよいが、これに限定されるものではない。
【００２２】
本発明のさらに他の実施形態において、前記薬物過敏反応は、韓国人で発病したものであってもよいが、これに限定されるものではない。
【００２３】
本発明のさらに他の実施形態において、前記検出製剤は、前記ＳＮＰを検出できるプローブであってもよいが、これに限定されるものではない。
【００２４】
本発明のさらに他の実施形態において、前記検出製剤は、前記ＳＮＰを検出できるプライマーであってもよいが、これに限定されるものではない。
【００２５】
また、本発明は、前記組成物を含む、薬物過敏反応の診断用キットを提供する。
【００２６】
本発明の一実施形態において、前記キットは、ＲＴ－ＰＣＲキットまたはマイクロアレイチップキットであってもよいが、これに限定されるものではない。
【００２７】
また、本発明は、被検体から収得した試料中のＳＮＰ部位の塩基配列にｄｂＳＮＰ　ｄａｔａｂａｓｅ　ｒｓ３５３７２９３２、ｒｓ７９７３６８１８、ｒｓ３１２９８７１、ｒｓ９５５７２９１、ｒｓ１１７２４４２８、ｒｓ１１１２３５５２、ｒｓ６２１２４６１３、ｒｓ７７３８９５３６、ｒｓ２０６８８７０８４、ｒｓ９５５７２９１、ｒｓ３７２０２５、ｒｓ８０５８１１４、ｒｓ１４３３９５８５９、ｒｓ５７８３３８０１、ｒｓ１３９８３０８８８、ｒｓ９３８４４２３、ｒｓ６０９７０６４、ｒｓ２１７５５６２、ｒｓ３９２４１６４、ｒｓ１１２０６４７７、ｒｓ６２２２５０７８、ｒｓ７３２０２９

３３、ｒｓ７２６２２１８７、ｒｓ１３９１４１１０４、ｒｓ９９９４０９２、ｒｓ１７６２８５２８４、ｒｓ２３３５５４５、ｒｓ９６８８８９５、ｒｓ１４４１３０２１９、ｒｓ７８８３１４８７、ｒｓ４５６４４９、ｒｓ１３２５０５４８、ｒｓ７７０６８７７３、ｒｓ３０２５０３５、ｒｓ２０８８１４２、ｒｓ１２７６１７５、ｒｓ１４４１５７０１７、ｒｓ５９５９４９５５、およびｒｓ２８７１７９９９からなる群から選択された１つ以上の一塩基多型が存在する場合、被検体が薬物過敏反応を発症したものと判定する段階を含む薬物過敏反応の診断に必要な情報を提供する方法を提供する。

【００２８】

また、本発明は、被検体から収得した試料中のＳＮＰ部位の塩基配列にｄｂＳＮＰ　ｄａｔａｂａｓｅ　ｒｓ３５３７２９３２、ｒｓ７９７３６８１８、ｒｓ３１２９８７１、ｒｓ９５５７２９１、ｒｓ１１７２４４２８、ｒｓ１１１２３５５２、ｒｓ６２１２４６１３、ｒｓ７７３８９５３６、ｒｓ２０６８８７０８４、ｒｓ９５５７２９１、ｒｓ３７２０２５、ｒｓ８０５８１１４、ｒｓ１４３３９５８５９、ｒｓ５７８３３８０１、ｒｓ１３９８３０８８８、ｒｓ９３８４４２３、ｒｓ６０９７０６４、ｒｓ２１７５５６２、ｒｓ３９２４１６４、ｒｓ１１２０６４７７、ｒｓ６２２２５０７８、ｒｓ７３２０２９３３、ｒｓ７２６２２１８７、ｒｓ１３９１４１１０４、ｒｓ９９９４０９２、ｒｓ１７６２８５２８４、ｒｓ２３３５５４５、ｒｓ９６８８８９５、ｒｓ１４４１３０２１９、ｒｓ７８８３１４８７、ｒｓ４５６４４９、ｒｓ１３２５０５４８、ｒｓ７７０６８７７３、ｒｓ３０２５０３５、ｒｓ２０８８１４２、ｒｓ１２７６１７５、ｒｓ１４４１５７０１７、ｒｓ５９５９４９５５、およびｒｓ２８７１７９９９からなる群から選択された１つ以上の一塩基多型が存在する場合、被検体が薬物過敏反応を発症するリスクが高いものと判定する段階を含む薬物過敏反応の発病予測に必要な情報を提供する方法を提供する。

【００２９】

また、本発明は、薬物過敏反応患者から収得した試料中のＳＮＰ部位の塩基配列にｄｂＳＮＰ　ｄａｔａｂａｓｅ　ｒｓ７８８３１４８７、ｒｓ４５６４４９、ｒｓ１３２５０５４８、ｒｓ７７０６８７７３、ｒｓ３０２５０３５、ｒｓ２０８８１４２、ｒｓ１２７６１７５、ｒｓ１４４１５７０１７、ｒｓ５９５９４９５５、およびｒｓ２８７１７９９９からなる群から選択された１つ以上の一塩基多型が存在する場合、被検体を遅延型薬物過敏反応であると判定する段階を含む遅延型薬物過敏反応の診断に必要な情報を提供する方法を提供する。

【００３０】

また、本発明は、被検体から収得した試料中のＳＮＰ部位の塩基配列にｄｂＳＮＰ　ｄａｔａｂａｓｅ　ｒｓ３５３７２９３２、ｒｓ７９７３６８１８、ｒｓ３１２９８７１、ｒｓ９５５７２９１、ｒｓ１１７２４４２８、ｒｓ１１１２３５５２、ｒｓ６２１２４６１３、ｒｓ７７３８９５３６、ｒｓ２０６８８７０８４、ｒｓ９５５７２９１、ｒｓ３７２０２５、ｒｓ８０５８１１４、ｒｓ１４３３９５８５９、ｒｓ５７８３３８０１、ｒｓ１３９８３０８８８、ｒｓ９３８４４２３、ｒｓ６０９７０６４、ｒｓ２１７５５６２、ｒｓ３９２４１６４、ｒｓ１１２０６４７７、ｒｓ６２２２５０７８、ｒｓ７３２０２９３３、ｒｓ７２６２２１８７、ｒｓ１３９１４１１０４、ｒｓ９９９４０９２、ｒｓ１７６２８５２８４、ｒｓ２３３５５４５、ｒｓ９６８８８９５、ｒｓ１４４１３０２１９、ｒｓ７８８３１４８７、ｒｓ４５６４４９、ｒｓ１３２５０５４８、ｒｓ７７０６８７７３、ｒｓ３０２５０３５、ｒｓ２０８８１４２、ｒｓ１２７６１７５、ｒｓ１４４１５７０１７、ｒｓ５９５９４９５５、およびｒｓ２８７１７９９９からなる群から選択された１つ以上の一塩基多型が存在する場合、被検体が薬物過敏反応を発症したものと判定する段階を含む薬物過敏反応の診断方法を提供する。

【００３１】

また、本発明は、被検体から収得した試料中のＳＮＰ部位の塩基配列にｄｂＳＮＰ　ｄａｔａｂａｓｅ　ｒｓ３５３７２９３２、ｒｓ７９７３６８１８、ｒｓ３１２９８７１、ｒｓ９５５７２９１、ｒｓ１１７２４４２８、ｒｓ１１１２３５５２、ｒｓ６２１２４６

１３、ｒｓ７７３８９５３６、ｒｓ２０６８８７０８４、ｒｓ９５５７２９１、ｒｓ３７２０２５、ｒｓ８０５８１１４、ｒｓ１４３３９５８５９、ｒｓ５７８３３８０１、ｒｓ１３９８３０８８８、ｒｓ９３８４４２３、ｒｓ６０９７０６４、ｒｓ２１７５５６２、ｒｓ３９２４１６４、ｒｓ１１２０６４７７、ｒｓ６２２２５０７８、ｒｓ７３２０２９３３、ｒｓ７２６２２１８７、ｒｓ１３９１４１１０４、ｒｓ９９９４０９２、ｒｓ１７６２８５２８８４、ｒｓ２３３５５４５、ｒｓ９６８８８９５、ｒｓ１４４１３０２１９、ｒｓ７８８３１４８７、ｒｓ４５６４４９、ｒｓ１３２５０５４８、ｒｓ７７０６８７７３、ｒｓ３０２５０３５、ｒｓ２０８８１４２、ｒｓ１２７６１７５、ｒｓ１４４１５７０１７、ｒｓ５９５９４９５５、およびｒｓ２８７１７９９９からなる群から選択された１つ以上の一塩基多型が存在する場合、被検体が薬物過敏反応を発症するリスクが高いものと判定する段階を含む薬物過敏反応の発病予測方法を提供する。

【００３２】

本発明の一実施形態において、前記方法は、シーケンシング（ｓｅｑｕｅｎｃｉｎｇ）、エクソームシーケンシング（ｅｘｏｍｅ　ｓｅｑｕｅｎｃｉｎｇ）、マイクロアレイによるハイブリダイゼーション（ｍｉｃｒｏａｒｒａｙ　ｈｙｂｒｉｄｉｚａｔｉｏｎ）、対立遺伝子特異的なＰＣＲ（ａｌｌｅｌｅ　ｓｐｅｃｉｆｉｃ　ＰＣＲ）、ダイナミック対立遺伝子ハイブリダイゼーション法（ｄｙｎａｍｉｃ　ａｌｌｅｌｅ－ｓｐｅｃｉｆｉｃ　ｈｙｂｒｉｄｉｚａｔｉｏｎ）、ＰＣＲ伸長解析およびＴａｑｍａｎ法からなる群から選択される１つ以上の方法で行われてもよいが、これに限定されるものではない。

【００３３】

また、本発明は、ｄｂＳＮＰ　ｄａｔａｂａｓｅ　ｒｓ３５３７２９３２、ｒｓ７９７３６８１８、ｒｓ３１２９８７１、ｒｓ９５５７２９１、ｒｓ１１７２４４２８、ｒｓ１１１２３５５２、ｒｓ６２１２４６１３、ｒｓ７７３８９５３６、ｒｓ２０６８８７０８４、ｒｓ９５５７２９１、ｒｓ３７２０２５、ｒｓ８０５８１１４、ｒｓ１４３３９５８５９、ｒｓ５７８３３８０１、ｒｓ１３９８３０８８８、ｒｓ９３８４４２３、ｒｓ６０９７０６４、ｒｓ２１７５５６２、ｒｓ３９２４１６４、ｒｓ１１２０６４７７、ｒｓ６２２２５０７８、ｒｓ７３２０２９３３、ｒｓ７２６２２１８７、ｒｓ１３９１４１１０４、ｒｓ９９９４０９２、ｒｓ１７６２８５２８８４、ｒｓ２３３５５４５、ｒｓ９６８８８９５、ｒｓ１４４１３０２１９、ｒｓ７８８３１４８７、ｒｓ４５６４４９、ｒｓ１３２５０５４８、ｒｓ７７０６８７７３、ｒｓ３０２５０３５、ｒｓ２０８８１４２、ｒｓ１２７６１７５、ｒｓ１４４１５７０１７、ｒｓ５９５９４９５５、およびｒｓ２８７１７９９９からなる群から選択された１つ以上のＳＮＰの検出製剤を含む組成物の薬物過敏反応の診断用途を提供する。

【００３４】

また、本発明は、ｄｂＳＮＰ　ｄａｔａｂａｓｅ　ｒｓ３５３７２９３２、ｒｓ７９７３６８１８、ｒｓ３１２９８７１、ｒｓ９５５７２９１、ｒｓ１１７２４４２８、ｒｓ１１１２３５５２、ｒｓ６２１２４６１３、ｒｓ７７３８９５３６、ｒｓ２０６８８７０８４、ｒｓ９５５７２９１、ｒｓ３７２０２５、ｒｓ８０５８１１４、ｒｓ１４３３９５８５９、ｒｓ５７８３３８０１、ｒｓ１３９８３０８８８、ｒｓ９３８４４２３、ｒｓ６０９７０６４、ｒｓ２１７５５６２、ｒｓ３９２４１６４、ｒｓ１１２０６４７７、ｒｓ６２２２５０７８、ｒｓ７３２０２９３３、ｒｓ７２６２２１８７、ｒｓ１３９１４１１０４、ｒｓ９９９４０９２、ｒｓ１７６２８５２８８４、ｒｓ２３３５５４５、ｒｓ９６８８８９５、ｒｓ１４４１３０２１９、ｒｓ７８８３１４８７、ｒｓ４５６４４９、ｒｓ１３２５０５４８、ｒｓ７７０６８７７３、ｒｓ３０２５０３５、ｒｓ２０８８１４２、ｒｓ１２７６１７５、ｒｓ１４４１５７０１７、ｒｓ５９５９４９５５、およびｒｓ２８７１７９９９からなる群から選択された１つ以上のＳＮＰの検出製剤を含む組成物の薬物過敏反応の発病予測用途を提供する。

【００３５】

また、本発明は、薬物過敏反応の診断または発病予測用製剤を製造するためのｄｂＳＮＰ　ｄａｔａｂａｓｅ　ｒｓ３５３７２９３２、ｒｓ７９７３６８１８、ｒｓ３１２９８

７１、ｒｓ９５５７２９１、ｒｓ１１７２４４２８、ｒｓ１１１２３５５２、ｒｓ６２１２４６１３、ｒｓ７７３８９５３６、ｒｓ２０６８８７０８４、ｒｓ９５５７２９１、ｒｓ３７２０２５、ｒｓ８０５８１１４、ｒｓ１４３３９５８５９、ｒｓ５７８３３８０１、ｒｓ１３９８３０８８８、ｒｓ９３８４４２３、ｒｓ６０９７０６４、ｒｓ２１７５５６２、ｒｓ３９２４１６４、ｒｓ１１２０６４７７、ｒｓ６２２２５０７８、ｒｓ７３２０２９３３、ｒｓ７２６２２１８７、ｒｓ１３９１４１１０４、ｒｓ９９９４０９２、ｒｓ１７６２８５２８８４、ｒｓ２３３５５４５、ｒｓ９６８８８９５、ｒｓ１４４１３０２１９、ｒｓ７８８３１４８７、ｒｓ４５６４４９、ｒｓ１３２５０５４８、ｒｓ７７０６８７７３、ｒｓ３０２５０３５、ｒｓ２０８８１４２、ｒｓ１２７６１７５、ｒｓ１４４１５７０１７、ｒｓ５９５９４９５５、およびｒｓ２８７１７９９９からなる群から選択された１つ以上のＳＮＰ検出製剤の用途を提供する。

【発明の効果】

【００３６】

本発明者らは、薬物過敏反応患者のゲノムＤＮＡのタンパク質コーディング部位を解析した結果、一塩基多型（ＳＮＰ）部位であるｄｂＳＮＰ　ｄａｔａｂａｓｅ　ｒｓ３５３７２９３２、ｒｓ７９７３６８１８、ｒｓ３１２９８７１、ｒｓ９５５７２９１、ｒｓ１１７２４４２８、ｒｓ１１１２３５５２、ｒｓ６２１２４６１３、ｒｓ７７３８９５３６、ｒｓ２０６８８７０８４、ｒｓ９５５７２９１、ｒｓ３７２０２５、ｒｓ８０５８１１４、ｒｓ１４３３９５８５９、ｒｓ５７８３３８０１、ｒｓ１３９８３０８８８、ｒｓ９３８４４２３、ｒｓ６０９７０６４、ｒｓ２１７５５６２、ｒｓ３９２４１６４、ｒｓ１１２０６４７７、ｒｓ６２２２５０７８、ｒｓ７３２０２９３３、ｒｓ７２６２２１８７、ｒｓ１３９１４１１０４、ｒｓ９９９４０９２、ｒｓ１７６２８５２８８４、ｒｓ２３３５５４５、ｒｓ９６８８８９５、ｒｓ１４４１３０２１９、ｒｓ７８８３１４８７、ｒｓ４５６４４９、ｒｓ１３２５０５４８、ｒｓ７７０６８７７３、ｒｓ３０２５０３５、ｒｓ２０８８１４２、ｒｓ１２７６１７５、ｒｓ１４４１５７０１７、ｒｓ５９５９４９５５、およびｒｓ２８７１７９９９が、薬物過敏反応の発病と密接に関連していることを糾明し、これを用いて薬物過敏反応の診断または発病予測のための遺伝子診断試薬を開発するのに用いることができる。

【図面の簡単な説明】

【００３７】

【図１ａ－１ｂ】図１ａおよび図１ｂは、本発明の一実施形態による品質管理（ＱＣ）プロセスフローを要約した図であり、図１ａは、発見解析上の品質管理プロセスフロー図であり、図１ｂは、複製解析上の品質管理プロセスフロー図である。

【図２】図２は、１０００Ｇデータセットを発見データの多次元スケーリング（ＭＤＳ）プロットで示す図であり、青色、黄色および灰色は、それぞれ、対照群、ケース（ＤＨＲ、即時型＋遅延型）、および１０００Ｇ母集団を示すものである。

【図３ａ－３ｃ】図３ａ～図３ｃは、解析データの分位数（Ｑ－Ｑ）プロットを示す図であり、図３ａは、対照群対ＤＨＲ、図３ｂは、対照群対即時型反応、図３ｃは、対照群対遅延型反応の解析結果を示す図である。

【図４】図４は、発見解析による対照群対ＤＨＲ（即時型＋遅延型）のマンハッタンプロットを示す図であり、赤線は、Ｂｏｎｆｅｒｒｏｎｉ補正の有意レベルを示す。

【図５ａ－５ｂ】図５ａおよび図５ｂは、領域プロットを示す図であり、図５ａは、対照群対ＤＨＲに対するロジスティック回帰解析結果であり、図５ｂは、対照群対遅延型反応に対する一般化した多項ロジットモデルを示す図である。

【図６】図６は、発見解析によるマイアミプロットを示す図であり、上段は、即時型反応と対照群の比較結果であり、下段は、遅延型反応と対照群の比較結果を示す図である。点線は、Ｂｏｎｆｅｒｒｏｎｉ補正の有意レベルを示す。

【図７】図７は、異なる有病率による遺伝子型ＳＮＰによって説明された表現型変異の割合を示す図であり、遺伝子型ＳＮＰ、ｈＳＮＰ^{2}によって説明された表現型変異の割合は、ＧＣＴＡで計算された。

【発明を実施するための最良の形態】
【００３８】
本発明は、ｄｂＳＮＰ　ｄａｔａｂａｓｅ　ｒｓ３５３７２９３２、ｒｓ７９７３６８１８、ｒｓ３１２９８７１、ｒｓ９５５７２９１、ｒｓ１１７２４４２８、ｒｓ１１１２３５５２、ｒｓ６２１２４６１３、ｒｓ７７３８９５３６、ｒｓ２０６８８７０８４、ｒｓ９５５７２９１、ｒｓ３７２０２５、ｒｓ８０５８１１４、ｒｓ１４３３９５８５９、ｒｓ５７８３３８０１、ｒｓ１３９８３０８８８、ｒｓ９３８４４２３、ｒｓ６０９７０６４、ｒｓ２１７５５６２、ｒｓ３９２４１６４、ｒｓ１１２０６４７７、ｒｓ６２２２５０７８、ｒｓ７３２０２９３３、ｒｓ７２６２２１８７、ｒｓ１３９１４１１０４、ｒｓ９９９４０９２、ｒｓ１７６２８５２８８４、ｒｓ２３３５５４５、ｒｓ９６８８８９５、ｒｓ１４４１３０２１９、ｒｓ７８８３１４８７、ｒｓ４５６４４９、ｒｓ１３２５０５４８、ｒｓ７７０６８７７３、ｒｓ３０２５０３５、ｒｓ２０８８１４２、ｒｓ１２７６１７５、ｒｓ１４４１５７０１７、ｒｓ５９５９４９５５、およびｒｓ２８７１７９９９からなる群から選択された１つ以上のＳＮＰの検出製剤を含む薬物過敏反応の診断または発病予測用組成物に関することである。
【００３９】
以下、本発明を詳細に説明する。
【００４０】
本明細書において、「ポリヌクレオチド（ｐｏｌｙｎｕｃｌｅｏｔｉｄｅ）」または「核酸」は、単鎖または二本鎖の形態からなるデオキシリボ核酸（ｄｅｏｘｙｒｉｂｏｎｕｃｌｅｉｃ　ａｃｉｄ、ＤＮＡ）またはリボ核酸（ｒｉｂｏｎｕｃｌｅｉｃ　ａｃｉｄ、ＲＮＡ）を言う。他の制限がない限り、自然的に生成されるヌクレオチドと同様の方法で核酸にハイブリダイゼーションされる天然ヌクレオチドの既知のアナログも含まれる。一般的に、ＤＮＡは、アデニン（ａｄｅｎｉｎｅ、Ａ）、グアニン（ｇｕａｎｉｎｅ、Ｇ）、シトシン（ｃｙｔｏｓｉｎｅ、Ｃ）、チミン（ｔｈｙｍｉｎｅ、Ｔ）等４種の塩基で構成されており、ＲＮＡは、チミンの代わりに、ウラシル（Ｕｒａｃｉｌ、Ｕ）を持っている。核酸二本鎖においてＡは、ＴまたはＵ、Ｃは、Ｇ塩基と水素結合を成すが、このような塩基の関係を「相補的（ｃｏｍｐｌｅｍｅｎｔａｒｙ）」と言う。
【００４１】
本明細書において、遺伝子の変異を表記するとき、「ｃ．」は、タンパク質コーディング部位の変異を意味し、「（塩基位置）（塩基１文字）（記号＞）（塩基１文字）」は、当該塩基位置で先行表記された塩基が後行表記された塩基に置換されることを意味する。
【００４２】
本明細書において、「多型（ｐｏｌｙｍｏｒｐｈｉｓｍ）」とは、遺伝的に決定された集団内で２以上の代替配列または対立形質（または対立遺伝子）の発生を意味し、「一塩基多型（ｓｉｎｇｌｅ　ｎｕｃｌｅｏｔｉｄｅ　ｐｏｌｙｍｏｒｐｈｉｓｍ、ＳＮＰ）」は、１つの塩基の多型を意味する。具体的には、ゲノムにおいて一塩基（Ａ、Ｔ、ＣまたはＧ）が種のメンバー間または一個体（ｉｎｄｉｖｉｄｕａｌ）のペア染色体間に発生するＤＮＡ配列の多様性を意味する。例えば、互いに異なる個体の３つのＤＮＡ断片（例えば、ＡＡＧＴ［Ａ／Ａ］ＡＧ、ＡＡＧＴ［Ａ／Ｇ］ＡＧ、ＡＡＧＴ［Ｇ／Ｇ］ＡＧ）のように一塩基において差異を含む場合、２つの対立遺伝子（ＡまたはＧ）と呼び、一般的にほぼすべてのＳＮＰは、２つの対立遺伝子を有する。また、ＳＮＰが特定の疾患と遺伝的に密接に関連している場合には、ＳＮＰは、確認された健常者（ｎｏｒｍａｌ）または野生型（ｗｉｌｄ－ｔｙｐｅ、ＷＴ）個体または対立遺伝子と比較して、特定の位置の１つの塩基に変異が発生したことを意味することがある。
【００４３】
なお、「ｍＲＮＡ（ｍｅｓｓｅｎｇｅｒ　ＲＮＡまたはメッセンジャーＲＮＡ）」は、タンパク質合成過程で特定遺伝子の塩基配列の遺伝情報をリボソーム（ｒｉｂｏｓｏｍｅ）に伝達し、ポリペプチド合成（タンパク質翻訳、ｔｒａｎｓｌａｔｉｏｎ）の青写真の役割をするＲＮＡである。遺伝子を鋳型（ｔｅｍｐｌａｔｅ）にして一本鎖のｍＲＮＡが

転写（ｔｒａｎｓｃｒｉｐｔｉｏｎ）過程を通じて合成される。
【００４４】
本明細書において「タンパク質」は、「ポリペプチド（ｐｏｌｙｐｅｐｔｉｄｅ）」または「ペプチド（ｐｅｐｔｉｄｅ）」と互換的に使用され、例えば、自然状態のタンパク質で一般的に発見されるようにアミノ酸残基の重合体を言う。
【００４５】
本明細書に使用されたアミノ酸の１文字（３文字）は、生化学分野における標準略語規定によって次のアミノ酸を意味する：Ａ（Ａｌａ）：アラニン；Ｃ（Ｃｙｓ）：システイン；Ｄ（Ａｓｐ）：アスパラギン酸；Ｅ（Ｇｌｕ）：グルタミン酸；Ｆ（Ｐｈｅ）：フェニルアラニン；Ｇ（Ｇｌｙ）：グリシン；Ｈ（Ｈｉｓ）：ヒスチジン；Ｉ（ＩＩｅ）：イソロイシン；Ｋ（Ｌｙｓ）：リシン；Ｌ（Ｌｅｕ）：ロイシン；Ｍ（Ｍｅｔ）：メチオニン；Ｎ（Ａｓｎ）：アスパラジン；Ｏ（Ｐｌｙ）：ピロリシン；Ｐ（Ｐｒｏ）：プロリン；Ｑ（Ｇｌｎ）：グルタミン；Ｒ（Ａｒｇ）：アルギニン；Ｓ（Ｓｅｒ）：セリン；Ｔ（Ｔｈｒ）：スレオニン；Ｕ（Ｓｅｃ）：セレノシステイン；Ｖ（Ｖａｌ）：バリン；Ｗ（Ｔｒｐ）：トリプトファン；Ｙ（Ｔｙｒ）：チロシン。
【００４６】
本明細書に表記される「（アミノ酸１文字）（アミノ酸位置）（アミノ酸１文字）」は、野生型タンパク質（ｗｉｌｄ－ｔｙｐｅ　ｐｒｏｔｅｉｎ）の当該アミノ酸位置で先行表記されたアミノ酸が後行表記されたアミノ酸に置換されることを意味する。
【００４７】
本明細書において使用される用語「相補的（ｃｏｍｐｌｅｍｅｎｔａｒｙ）」は、所定のハイブリダイゼーションまたはアニーリング条件、具体的には、生理学的条件下（細胞内）で核酸分子内ターゲッティングモイアティがターゲット（例えば、本発明のＳＮＰ）に選択的にハイブリダイゼーションするほど十分に相補的であることを意味し、１つまたはそれ以上のミスマッチ（ｍｉｓｍａｔｃｈ）塩基配列を有していてもよく、実質的に相補的（ｓｕｂｓｔａｎｔｉａｌｌｙ　ｃｏｍｐｌｅｍｅｎｔａｒｙ）および完全に相補的（ｐｅｒｆｅｃｔｌｙ　ｃｏｍｐｌｅｍｅｎｔａｒｙ）ものを全部包括する意味を有し、より具体的には、完全に相補的であることを意味する。
【００４８】
本明細書において前記組成物は、ｄｂＳＮＰ　ｄａｔａｂａｓｅ　ｒｓ３５３７２９３２、ｒｓ７９７３６８１８、ｒｓ３１２９８７１、ｒｓ９５５７２９１、ｒｓ１１７２４４２８、ｒｓ１１１２３５５２、ｒｓ６２１２４６１３、ｒｓ７７３８９５３６、ｒｓ２０６８８７０８４、ｒｓ９５５７２９１、ｒｓ３７２０２５、ｒｓ８０５８１１４、ｒｓ１４３３９５８５９、ｒｓ５７８３３８０１、ｒｓ１３９８３０８８８、ｒｓ９３８４４２３、ｒｓ６０９７０６４、ｒｓ２１７５５６２、ｒｓ３９２４１６４、ｒｓ１１２０６４７７、ｒｓ６２２２５０７８、ｒｓ７３２０２９３３、ｒｓ７２６２２１８７、ｒｓ１３９１４１１０４、ｒｓ９９９４０９２、ｒｓ１７６２８５２８８４、ｒｓ２３３５５４５、ｒｓ９６８８８９５、ｒｓ１４４１３０２１９、ｒｓ７８８３１４８７、ｒｓ４５６４４９、ｒｓ１３２５０５４８、ｒｓ７７０６８７７３、ｒｓ３０２５０３５、ｒｓ２０８８１４２、ｒｓ１２７６１７５、ｒｓ１４４１５７０１７、ｒｓ５９５９４９５５、およびｒｓ２８７１７９９９からなる群から選択された１つ以上のＳＮＰを診断マーカーで検出する。
【００４９】
本明細書においてＳＮＰ　ｒｓ３５３７２９３２は、染色体６上の３２５９７２０８番目の塩基がＣからＴに置換されたものである。
【００５０】
本明細書においてＳＮＰ　ｒｓ７９７３６８１８は、染色体５上の１４８３５７５８１番目の塩基がＡからＧに置換されたものである。
【００５１】
本明細書においてＳＮＰ　ｒｓ３１２９８７１は、染色体６上の３２４３８５６５番目

の塩基がＣからＡに置換されたものである。
【００５２】
本明細書においてＳＮＰ　ｒｓ９５５７２９１は、染色体１３上の９９７６１２１０番目の塩基がＧからＡに置換されたものである。
【００５３】
本明細書においてＳＮＰ　ｒｓ１１７２４４２８は、染色体４上の１１２５９８４５１番目の塩基がＧからＡに置換されたものである。
【００５４】
本明細書においてＳＮＰ　ｒｓ１１１２３５５２は、染色体２上の１２０４５４２４５番目の塩基がＣからＧに置換されたものである。
【００５５】
本明細書においてＳＮＰ　ｒｓ６２１２４６１３は、染色体２上の２０３８６４６６番目の塩基がＣからＴに置換されたものである。
【００５６】
本明細書においてＳＮＰ　ｒｓ７７３８９５３６は、染色体１０上の１０２４０８３６８番目の塩基がＴからＣに置換されたものである。
【００５７】
本明細書においてＳＮＰ　ｒｓ２０６８８７０８４は、染色体１２上の９４６２０９８０番目の塩基がＧからＡに置換されたものである。
【００５８】
本明細書においてＳＮＰ　ｒｓ９５５７２９１は、染色体１３上の９９７６１２１０番目の塩基がＧからＡに置換されたものである。
【００５９】
本明細書においてＳＮＰ　ｒｓ３７２０２５は、染色体４上の１０７０７７２１４番目の塩基がＴからＣに置換されたものである。
【００６０】
本明細書においてＳＮＰ　ｒｓ８０５８１１４は、染色体１６上の１２６０３７７２番目の塩基がＧからＡに置換されたものである。
【００６１】
本明細書においてＳＮＰ　ｒｓ１４３３９５８５９は、染色体７上の２７２９３４０４番目の塩基がＧからＡに置換されたものである。
【００６２】
本明細書においてＳＮＰ　ｒｓ５７８３３８０１は、染色体２上の１２１７７７４０５番目の塩基がＧからＡに置換されたものである。
【００６３】
本明細書においてＳＮＰ　ｒｓ１３９８３０８８８は、染色体７上の１４７８７２７４２番目の塩基がＧからＡに置換されたものである。
【００６４】
本明細書においてＳＮＰ　ｒｓ９３８４４２３は、染色体６上の１５６０８９０７１番目の塩基がＡからＧに置換されたものである。
【００６５】
本明細書においてＳＮＰ　ｒｓ６０９７０６４は、染色体２０上の３７９５２３４８番目の塩基がＡからＣに置換されたものである。
【００６６】
本明細書においてＳＮＰ　ｒｓ２１７５５６２は、染色体４上の１４０３９８６３９番目の塩基がＡからＧに置換されたものである。
【００６７】
本明細書においてＳＮＰ　ｒｓ３９２４１６４は、染色体１８上の７６７３７９２７番目の塩基がＣからＴに置換されたものである。
【００６８】

本明細書においてＳＮＰ　ｒｓ１１２０６４７７は、染色体１上の５４９４１６２１番目の塩基がＣからＡに置換されたものである。

【００６９】

本明細書においてＳＮＰ　ｒｓ６２２２５０７８は、染色体２２上の４７７４０９７５番目の塩基がＴからＡに置換されたものである。

【００７０】

本明細書においてＳＮＰ　ｒｓ７３２０２９３３は、染色体１２上の８９８１９３０６番目の塩基がＴからＣに置換されたものである。

【００７１】

本明細書においてＳＮＰ　ｒｓ７２６２２１８７は、染色体３上の６０７８０５１番目の塩基がＧからＡに置換されたものである。

【００７２】

本明細書においてＳＮＰ　ｒｓ１３９１４１１０４は、染色体６上の３１０２１２４４番目の塩基がＡからＧに置換されたものである。

【００７３】

本明細書においてＳＮＰ　ｒｓ９９９４０９２は、染色体４上の６５５７０３９６番目の塩基がＣからＡに置換されたものである。

【００７４】

本明細書においてＳＮＰ　ｒｓ１７６２８５２８８４は、染色体６上の３０９９４９３６番目の塩基がＡからＣに置換されたものである。

【００７５】

本明細書においてＳＮＰ　ｒｓ２３３５５４５は、染色体１６上の２９１６１１１番目の塩基がＣからＴに置換されたものである。

【００７６】

本明細書においてＳＮＰ　ｒｓ９６８８８９５は、染色体６上の３８４６５５２３番目の塩基がＣからＡに置換されたものである。

【００７７】

本明細書においてＳＮＰ　ｒｓ１４４１３０２１９は、染色体１３上の９８７２５７８２番目の塩基がＴからＣに置換されたものである。

【００７８】

本明細書においてＳＮＰ　ｒｓ７８８３１４８７は、染色体１９上の６５３７１４０番目の塩基がＴからＣに置換されたものである。

【００７９】

本明細書においてＳＮＰ　ｒｓ４５６４４９は、染色体２１上の３８８５１００３番目の塩基がＧからＡに置換されたものである。

【００８０】

本明細書においてＳＮＰ　ｒｓ１３２５０５４８は、染色体８上の３５６５０８８２番目の塩基がＡからＧに置換されたものである。

【００８１】

本明細書においてＳＮＰ　ｒｓ７７０６８７７３は、染色体２１上の２３２０４１９６番目の塩基がＡからＴに置換されたものである。

【００８２】

本明細書においてＳＮＰ　ｒｓ３０２５０３５は、染色体６上の４３７８３６２２番目の塩基がＣからＴに置換されたものである。

【００８３】

本明細書においてＳＮＰ　ｒｓ２０８８１４２は、染色体１５上の３３６９１２８５番目の塩基がＧからＡに置換されたものである。

【００８４】

本明細書においてＳＮＰ　ｒｓ１２７６１７５は、染色体５上の３０９４５６９１番目の塩基がＧからＡに置換されたものである。

【００８５】
本明細書においてＳＮＰ　ｒｓ１４４１５７０１７は、染色体６上の５０７４０４６５番目の塩基がＡからＧに置換されたものである。
【００８６】
本明細書においてＳＮＰ　ｒｓ５９５９４９５５は、染色体６上の３８４４３３４６番目の塩基がＡからＣに置換されたものである。
【００８７】
本明細書においてＳＮＰ　ｒｓ２８７１７９９９は、染色体４上の６５５７１２２３番目の塩基がＡからＧに置換されたものである。
【００８８】
前記言及されたＳＮＰは、それぞれ、配列番号１～配列番号３８の塩基配列上に位置していてもよい。前記言及された配列番号１～配列番号３８の塩基配列は、本発明によるＳＮＰ位置に該当する塩基をｒで表示し、前記ＳＮＰ位置を基準として、５’方向の配列１０ｎｔ、３’方向の配列１０ｎｔを表示したものである。例えば、配列番号１（ｒｓ＿ｉｄ、ｒｓ３５３７２９３２）の塩基配列は、ＳＮＰ位置をｒで表示し、これを基準としてそれぞれ長さ１０ｎｔの塩基配列を両側に表示したものであり、全長２１ｎｔの配列が表示されたものである。また、ｒで表示した塩基が、例えば、多数対立遺伝子であるＴまたは少数対立遺伝子であるＣと確認された場合、配列目録の識別番号＜２２３＞項目にｒ＝ｔ　ｏｒ　ｃで表示した。前記配列番号１～配列番号３８の塩基配列は、個体、特にヒトにおいてＳＮＰの位置を特定するための目的で使用されるものであり、したがって、前記配列番号１～配列番号３８の塩基配列が有する長さや表示した範囲によって本発明が制限されるわけではない。
【００８９】
本明細書において、用語「検出」は、目的する物質の存在（発現）の有無を測定および確認すること、または目的する物質の存在レベル（発現レベル）の変化を測定および確認することを全部含む意味である。同じ脈絡で、本発明において前記ＳＮＰの発現レベルを測定することは、発現の有無を測定すること（すなわち、発現有無を測定すること）、または前記ＳＮＰの質的、量的変化レベルを測定することを意味する。前記測定は、定性的な方法（解析）と定量的な方法を全部含んで制限なく行われ得る。ＳＮＰ存在の有無の測定において定性的方法と定量的方法の種類は、当業界においてよく知られており、本明細書において記述した実験法がこれに含まれる。各方法別に具体的ＳＮＰレベル比較方式は、当業界においてよく知られている。
【００９０】
本明細書において、「薬物過敏反応」は、薬物アレルギーとも命名され、薬物に感作された患者において免疫学的な機序によって媒介される反応を意味する。薬物アレルギーは、薬物本来の薬理作用と関係なく、免疫機序によって有害反応が発生する場合であり、Ｂ型反応で６～１０％程度を占める。発生機序によって第１型から第４型まで過敏反応（ｔｙｐｅ　１－４　ｈｙｐｅｒｓｅｎｓｉｔｉｖｉｔｙ　ｒｅａｃｔｉｏｎｓ）に分けられ、薬剤によって多様に現れ、同じ薬剤が患者によって異なる機序の過敏反応を誘発することができる。一例として、多用される抗生剤であるセファロスポリン（ｃｅｐｈａｌｏｓｐｏｒｉｎ）は、患者によって第１型過敏反応であるじんましんやアナフィラキシーを誘発することができ、第４型過敏反応である紅斑性発疹（ｅｘａｎｔｈｅｍａｔｏｕｓ　ｒａｓｈ）も頻繁に現れる。最近使用が増加しているキロノン（ｑｕｉｎｏｌｏｎｅ）系抗生剤による過敏反応も、頻繁に見られ、じんましん等の第１型過敏反応およびＤＲＥＳＳ症候群、ＳＪＳ、ＴＥＮのようなひどい第４型過敏反応も報告されていて、注意を要する。
【００９１】
本明細書において、「即時型薬物過敏反応」は、一般的に薬物服用後１時間以内に発生し、じんましん、血管性浮腫、アナフィラキシー等の症状が主に現れる。即時型反応は、主にＩｇＥ抗体媒介型免疫反応または薬剤が直接的に肥満細胞を刺激して発生し、じんま

しん、血管性浮腫、鼻炎、気道収縮、かゆみ症、嘔吐、下痢、アナフィラキシー等の反応が１つあるいは複合的に現れる。

【００９２】

本明細書において、「遅延型薬物過敏反応」とは、薬物投与後、数日から数週後に発生し、補体系の活性、抗原－抗体複合体の形成および免疫細胞の活性による機序で血管炎、血球異常、発疹（固定薬疹、剥脱性皮膚炎、急性全身発疹性膿疱症（ＡＧＥＰ）、ＤＲＥＳＳ症候群、スティーブンス・ジョンソン症候群（ＳＪＳ）、中毒性表皮壊死症（ＴＥＮ）、関節痛、タンパク尿、リンパ節腫脹等が観察される。遅延型過敏反応は、主に投薬後１週から８週間に発生するが、以前に感作されて、軽微な症状があった患者の場合は、投薬後に即時発現することもある。

【００９３】

本明細書において、前記薬物過敏反応は、アナフィラキシー、血管性浮腫、じんましん、斑点状丘疹、ＤＲＥＳＳ症候群、スティーブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死症、および固定薬疹からなる群から選択された１つ以上であってもよいが、これに限定されるものではない。

【００９４】

本明細書において、前記薬物は、ＮＳＡＩＤ（含アスピリン）、アセトアミノフェン、セファロスポリン、抗生剤、放射線造影剤、化学療法剤、Ｈ２遮断剤、アロプリノール、および抗けいれん剤からなる群から選択された１つ以上であってもよいが、これに限定されるものではない。

【００９５】

本明細書において、前記ＮＳＡＩＤＳは、アセメタシン、アセチルサリチル酸、ブフェキサマク、ジクロフェナク、ジクロフェナクナトリウム、ジフルニサル、ジピロン（メタミゾール）、メタミゾールナトリウム、エテンザミド、エトフェナメート、フルフェナム酸、フルルビフロフェン、イブプロフェン、インドメタシン、イソシカム、ケブゾン、ケトプロフェン、ケトロラック、ロナゾラック、ロルノキシカム、メクロフェナム酸、メフェナム酸、モフェブタゾン、ナブメトン、ナプロキセン、（＋）－イブプロフェン、（－）－イブプロフェン、（＋）－ナプロキセン、ニフルム酸、オキサプロジン、オキシフェンブタゾン、フェニルブタゾン、ピロキシカム、プロピフェナゾン、サリチルアミド、スリンダク、テノキシカム、チアプロフェン酸、ＳＣ５６０、スルファサラジンおよびトルメチンからなる群から選択された１つ以上であってもよいが、これに限定されるものではない。

【００９６】

本明細書において、前記放射線造影剤は、イオヘキソール（Ｉｏｈｅｘｏ）、イオパミドール（Ｉｏｐａｍｉｄｏｌ）、イオバーソル（Ｉｏｖｅｒｓｏｌ）、イオジキサノール（Ｉｏｄｉｘａｎｏｌ）、イオプロミド（Ｉｏｐｒｏｍｉｄｅ）、イオキサグレート（Ｉｏｘａｇｌａｔｅ）、およびジアトリゾエート（Ｄｉａｔｒｉｚｏａｔｅ）からなる群から選択された１つ以上であってもよいが、これに限定されるものではない。

【００９７】

本明細書において、前記抗生剤は、β－ｌａｃｔａｍ系抗生剤（ペニシリン系またはセファロスポリン系）であってもよいが、これに限定されるものではない。

【００９８】

本明細書において、前記薬物過敏反応は、韓国人で発病したものであってもよいが、これに限定されるものではない。

【００９９】

本明細書において、用語「診断」は、特定の病気または疾患に対する1つの対象体の感受性（ｓｕｓｃｅｐｔｉｂｉｌｉｔｙ）を判定すること、1つの対象体が特定の病気または疾患を現在持っているかどうかを判定すること、特定の病気または疾患に罹患した1つの対象体の予後（ｐｒｏｇｎｏｓｉｓ）を判定すること、またはテラメトリックス（ｔｈｅｒａｍｅｔｒｉｃｓ）（例えば、治療効能に関する情報を提供するために対象体の状態

をモニタリングすること）を全部含む概念である。本明細書において、前記診断は、好ましくは、早期診断または発病予測を意味し得るが、これに限定されるものではない。

【０１００】

本明細書において、前記診断は、薬物過敏反応の診断を意味する。本発明において薬物過敏反応は、好ましくは、遺伝的素因（ｇｅｎｅｔｉｃ　ｆａｃｔｏｒ）によって誘発される遺伝性（ｈｅｒｅｄｉｔａｒｙ）薬物過敏反応であってもよく、遺伝的素因に環境的な影響が加えられて、症状が重くなったものであってもよい。

【０１０１】

本明細書において、「プライマー（ｐｒｉｍｅｒ）」は、ＤＮＡ合成の開始点（ｓｔａｒｔｉｎｇ　ｐｏｉｎｔ）として作用する短い一本鎖オリゴヌクレオチド（ｓｉｎｇｌｅ　ｓｔｒａｎｄ　ｏｌｉｇｏｎｕｃｌｅｏｔｉｄｅ）である。プライマーは、好適な緩衝液（ｂｕｆｆｅｒ）と温度条件で鋳型（ｔｅｍｐｌａｔｅ）のポリヌクレオチドに特異的に結合し、ＤＮＡ重合酵素がプライマーに鋳型ＤＮＡに相補的塩基を有するヌクレオシドトリホスフェートを追加して連結することによってＤＮＡが合成される。プライマーは、一般的に１５～３０個の塩基配列からなり、塩基の構成と長さによって鋳型鎖に結合する温度（ｍｅｌｔｉｎｇ　ｔｅｍｐｅｒａｔｕｒｅ、Ｔｍ）が変わる。プライマーの配列は、鋳型の一部の塩基配列と完全に相補的配列を有する必要はなく、鋳型とハイブリダイゼーションされてプライマー固有の作用ができる範囲内での十分な相補性を有すれば十分である。したがって、本発明において、前記ＳＮＰ部位のｃＤＮＡまたはｇｅｎｏｍｉｃ　ＤＮＡの塩基配列を参照して、本発明による検出製剤であるプライマーペアを容易にデザインすることができる。ＳＮＰを検出するためのプライマーは、各遺伝子配列に完ぺきに相補的配列を有する必要はなく、ＤＮＡ合成を通じてｍＲＮＡまたはｃＤＮＡの特定区間を増幅してｍＲＮＡの量を測定しようとする目的に合う長さと相補性を有するものであれば十分である。前記増幅反応のためのプライマーは、増幅しようとするｍＲＮＡの特定区間の両端部の鋳型（またはセンス、ｓｅｎｓｅ）と反対側（アンチセンス、ａｎｔｉｓｅｎｓｅ）にそれぞれ相補的に結合するワンセット（ペア）で構成される。

【０１０２】

本明細書において、「プローブ（ｐｒｏｂｅ）」は、特定遺伝子のｍＲＮＡやｃＤＮＡ（ｃｏｍｐｌｅｍｅｎｔａｒｙ　ＤＮＡ）、ＤＮＡ等に特異的に結合できる短くは数個～長くは数百個の塩基（ｂａｓｅ　ｐａｉｒ）の長さのＲＮＡまたはＤＮＡ等のポリヌクレオチドの断片を意味し、標識（ｌａｂｅｌｉｎｇ）されていて、結合する対象ｍＲＮＡやｃＤＮＡの存在の有無、発現量等を確認することができる。プローブの選択およびハイブリダイゼーション条件は、当業界において一般的に知られている技術によって適宜選択することができる。前記プローブは、対立形質（または対立遺伝子、ａｌｌｅｌｅ）を検出するための診断方法等に使用することができる。前記診断方法には、サザンブロット等のような核酸のハイブリダイゼーションに基づく検出方法が含まれ、ＤＮＡチップを用いた方法でＤＮＡチップの基板にあらかじめ結合した形態で提供されることもできる。本発明において前記プライマーまたはプローブは、ホスホロアミダイト（ｐｈｏｓｐｈｏｒａｍｉｄｉｔｅ）固体支持体合成法やその他広く知られている方法を用いて化学的に合成することができる。

【０１０３】

本明細書において、プライマーまたはプローブは、ホスホロアミダイト（ｐｈｏｓｐｈｏｒａｍｉｄｉｔｅ）固体支持体合成法やその他広く知られている方法を用いて化学的に合成することができる。また、プライマーまたはプローブは、検出しようとする標的となるポリヌクレオチドとのハイブリダイゼーションを妨害しない範囲で当該技術分野に一般的に知られている方法により多様に修飾することができる。このような修飾の例としては、メチル化、キャップ化、天然ヌクレオチド１つ以上の同族体への置換およびヌクレオチド間の修飾、例えば、荷電していない連結体（例：メチルホスホネート、ホスホトリエステル、ホスホロジアミデート、カルバマート等）または荷電した連結体（例：ホスホロチオエート、ホスホロジチオアート等）、および蛍光または酵素を用いた標識物質（ｌａｂ

ｅｌｉｎｇ　ｍａｔｅｒｉａｌ）の結合等がある。
【０１０４】
　また、本発明は、前記組成物を含む薬物過敏反応の診断用キットを提供する。
【０１０５】
　本明細書において、前記キットは、ＲＴ－ＰＣＲキットまたはマイクロアレイチップキットであってもよいが、これに限定されるものではない。
【０１０６】
　前記キットは、薬物過敏反応の診断用マーカーであるＳＮＰマーカーを増幅を通じて確認したり、ＳＮＰマーカーの発現レベルをｍＲＮＡの発現レベルを確認することによって、薬物過敏反応の発病を予測または早期診断することができる。
【０１０７】
　前記ＲＴ－ＰＣＲキットは、前記ＳＮＰ部位を含む核酸を増幅できるそれぞれのプライマーペアを含んでもよいし、その他テストチューブまたは他の適切なコンテナ、反応緩衝液、デオキシヌクレオチド（ｄＮＴＰｓ）、Ｔａｑ－重合酵素および逆転写酵素のような酵素、ＤＮａｓｅ、ＲＮＡｓｅ抑制剤、ＤＥＰＣ水（ＤＥＰＣ－ｗａｔｅｒ）、滅菌水等を含んでもよい。また、定量対照群に使用される遺伝子に特異的なプライマーペアを含んでもよい。
【０１０８】
　前記マイクロアレイチップキットは、前記ＳＮＰ部位を含む核酸が固定化されている基板を有するマイクロアレイを含んでもよい。前記マイクロアレイは、本発明のポリヌクレオチド、プライマーまたはプローブを含むことを除いて、通常のマイクロアレイからなってもよい。マイクロアレイ上での核酸のハイブリダイゼーションおよびハイブリダイゼーション結果の検出は、当業界においてよく知られている。前記検出は、例えば、核酸試料を蛍光物質、例えば、Ｃｙ３およびＣｙ５のような物質を含む検出可能なシグナルを発生させることができる標識物質で標識した後、マイクロアレイ上にハイブリダイゼーションし、前記標識物質から発生するシグナルを検出することによって、ハイブリダイゼーション結果を検出することができる。
【０１０９】
　本発明において用語「個体」または「対象体」は、発病予測または診断をするための被験者を意味する。
【０１１０】
　本発明において「試料」は、発病予測または診断しようとする対象体から採取されたものであれば、制限なく使用することができ、例えば、生検等で得られた細胞や組織、血液、全血、血清、血漿、唾液、脳脊髄液、各種分泌物、尿、便等でありうる。好ましくは、血液、血漿、血清、唾液、鼻液、喀痰、腹水、膣分泌物および尿からなる群から選択することができ、好ましくは、血液、血漿、または血清であってもよい。前記試料は、検出または診断に使用する前に前処理してもよい。例えば、均質化（ｈｏｍｏｇｅｎｉｚａｔｉｏｎ）、ろ過、蒸留、抽出、濃縮、妨害成分の不活性化、試薬の添加等を含んでもよい。
【０１１１】
　また、本発明は、被検体から収得した試料中のＳＮＰ部位の塩基配列にｄｂＳＮＰ　ｄａｔａｂａｓｅ　ｒｓ３５３７２９３２、ｒｓ７９７３６８１８、ｒｓ３１２９８７１、ｒｓ９５５７２９１、ｒｓ１１７２４４２８、ｒｓ１１１２３５５２、ｒｓ６２１２４６１３、ｒｓ７７３８９５３６、ｒｓ２０６８８７０８４、ｒｓ９５５７２９１、ｒｓ３７２０２５、ｒｓ８０５８１１４、ｒｓ１４３３９５８５９、ｒｓ５７８３３８０１、ｒｓ１３９８３０８８８、ｒｓ９３８４４２３、ｒｓ６０９７０６４、ｒｓ２１７５５６２、ｒｓ３９２４１６４、ｒｓ１１２０６４７７、ｒｓ６２２２５０７８、ｒｓ７３２０２９３３、ｒｓ７２６２２１８７、ｒｓ１３９１４１１０４、ｒｓ９９９４０９２、ｒｓ１７６２８５２８８４、ｒｓ２３３５５４５、ｒｓ９６８８８９５、ｒｓ１４４１３０２１９、ｒｓ７８８３１４８７、ｒｓ４５６４４９、ｒｓ１３２５０５４８、ｒｓ７７０６８７７３、ｒｓ３０２５０３５、ｒｓ２０８８１４２、ｒｓ１２７６１７５、ｒｓ１４４１５

７０１７、ｒｓ５９５９４９５５、およびｒｓ２８７１７９９９からなる群から選択された１つ以上の一塩基多型が存在する場合、被検体が薬物過敏反応を発症したものと判定する段階を含む薬物過敏反応の診断に必要な情報を提供する方法を提供する。

【０１１２】

また、本発明は、被検体から収得した試料中のＳＮＰ部位の塩基配列にｄｂＳＮＰ　ｄａｔａｂａｓｅ　ｒｓ３５３７２９３２、ｒｓ７９７３６８１８、ｒｓ３１２９８７１、ｒｓ９５５７２９１、ｒｓ１１７２４４２８、ｒｓ１１１２３５５２、ｒｓ６２１２４６１３、ｒｓ７７３８９５３６、ｒｓ２０６８８７０８４、ｒｓ９５５７２９１、ｒｓ３７２０２５、ｒｓ８０５８１１４、ｒｓ１４３３９５８５９、ｒｓ５７８３３８０１、ｒｓ１３９８３０８８８、ｒｓ９３８４４２３、ｒｓ６０９７０６４、ｒｓ２１７５５６２、ｒｓ３９２４１６４、ｒｓ１１２０６４７７、ｒｓ６２２２５０７８、ｒｓ７３２０２９３３、ｒｓ７２６２２１８７、ｒｓ１３９１４１１０４、ｒｓ９９９４０９２、ｒｓ１７６２８５２８８４、ｒｓ２３３５５４５、ｒｓ９６８８８９５、ｒｓ１４４１３０２１９、ｒｓ７８８３１４８７、ｒｓ４５６４４９、ｒｓ１３２５０５４８、ｒｓ７７０６８７７３、ｒｓ３０２５０３５、ｒｓ２０８８１４２、ｒｓ１２７６１７５、ｒｓ１４４１５７０１７、ｒｓ５９５９４９５５、およびｒｓ２８７１７９９９からなる群から選択された１つ以上の一塩基多型が存在する場合、被検体が薬物過敏反応を発症するリスクが高いものと判定する段階を含む薬物過敏反応の発病予測に必要な情報を提供する方法を提供する。

【０１１３】

また、本発明は、薬物過敏反応患者から収得した試料中のＳＮＰ部位の塩基配列にｄｂＳＮＰ　ｄａｔａｂａｓｅ　ｒｓ７８８３１４８７、ｒｓ４５６４４９、ｒｓ１３２５０５４８、ｒｓ７７０６８７７３、ｒｓ３０２５０３５、ｒｓ２０８８１４２、ｒｓ１２７６１７５、ｒｓ１４４１５７０１７、ｒｓ５９５９４９５５、およびｒｓ２８７１７９９９からなる群から選択された１つ以上の一塩基多型が存在する場合、被検体を遅延型薬物過敏反応であると判定する段階を含む遅延型薬物過敏反応の診断に必要な情報を提供する方法を提供する。

【０１１４】

また、本発明は、被検体から収得した試料中のＳＮＰ部位の塩基配列にｄｂＳＮＰ　ｄａｔａｂａｓｅ　ｒｓ３５３７２９３２、ｒｓ７９７３６８１８、ｒｓ３１２９８７１、ｒｓ９５５７２９１、ｒｓ１１７２４４２８、ｒｓ１１１２３５５２、ｒｓ６２１２４６１３、ｒｓ７７３８９５３６、ｒｓ２０６８８７０８４、ｒｓ９５５７２９１、ｒｓ３７２０２５、ｒｓ８０５８１１４、ｒｓ１４３３９５８５９、ｒｓ５７８３３８０１、ｒｓ１３９８３０８８８、ｒｓ９３８４４２３、ｒｓ６０９７０６４、ｒｓ２１７５５６２、ｒｓ３９２４１６４、ｒｓ１１２０６４７７、ｒｓ６２２２５０７８、ｒｓ７３２０２９３３、ｒｓ７２６２２１８７、ｒｓ１３９１４１１０４、ｒｓ９９９４０９２、ｒｓ１７６２８５２８８４、ｒｓ２３３５５４５、ｒｓ９６８８８９５、ｒｓ１４４１３０２１９、ｒｓ７８８３１４８７、ｒｓ４５６４４９、ｒｓ１３２５０５４８、ｒｓ７７０６８７７３、ｒｓ３０２５０３５、ｒｓ２０８８１４２、ｒｓ１２７６１７５、ｒｓ１４４１５７０１７、ｒｓ５９５９４９５５、およびｒｓ２８７１７９９９からなる群から選択された１つ以上の一塩基多型が存在する場合、被検体が薬物過敏反応を発症したものと判定する段階を含む薬物過敏反応の診断方法を提供する。

【０１１５】

また、本発明は、被検体から収得した試料中のＳＮＰ部位の塩基配列にｄｂＳＮＰ　ｄａｔａｂａｓｅ　ｒｓ３５３７２９３２、ｒｓ７９７３６８１８、ｒｓ３１２９８７１、ｒｓ９５５７２９１、ｒｓ１１７２４４２８、ｒｓ１１１２３５５２、ｒｓ６２１２４６１３、ｒｓ７７３８９５３６、ｒｓ２０６８８７０８４、ｒｓ９５５７２９１、ｒｓ３７２０２５、ｒｓ８０５８１１４、ｒｓ１４３３９５８５９、ｒｓ５７８３３８０１、ｒｓ１３９８３０８８８、ｒｓ９３８４４２３、ｒｓ６０９７０６４、ｒｓ２１７５５６２、ｒｓ３９２４１６４、ｒｓ１１２０６４７７、ｒｓ６２２２５０７８、ｒｓ７３２０２９

３３、ｒｓ７２６２２１８７、ｒｓ１３９１４１１０４、ｒｓ９９９４０９２、ｒｓ１７６２８５２８８４、ｒｓ２３３５５４５、ｒｓ９６８８８９５、ｒｓ１４４１３０２１９、ｒｓ７８８３１４８７、ｒｓ４５６４４９、ｒｓ１３２５０５４８、ｒｓ７７０６８７７３、ｒｓ３０２５０３５、ｒｓ２０８８１４２、ｒｓ１２７６１７５、ｒｓ１４４１５７０１７、ｒｓ５９５９４９５５、およびｒｓ２８７１７９９９からなる群から選択された１つ以上の一塩基多型が存在する場合、被検体が薬物過敏反応を発症するリスクが高いものと判定する段階を含む薬物過敏反応の発病予測方法を提供する。

【０１１６】

本明細書において、前記方法は、シーケンシング（ｓｅｑｕｅｎｃｉｎｇ）、エクソームシーケンシング（ｅｘｏｍｅ　ｓｅｑｕｅｎｃｉｎｇ）、マイクロアレイによるハイブリダイゼーション（ｍｉｃｒｏａｒｒａｙ　ｈｙｂｒｉｄｉｚａｔｉｏｎ）、対立遺伝子特異的なＰＣＲ（ａｌｌｅｌｅ　ｓｐｅｃｉｆｉｃ　ＰＣＲ）、ダイナミック対立遺伝子ハイブリダイゼーション法（ｄｙｎａｍｉｃ　ａｌｌｅｌｅ－ｓｐｅｃｉｆｉｃ　ｈｙｂｒｉｄｉｚａｔｉｏｎ）、ＰＣＲ伸長解析およびＴａｑｍａｎ法からなる群から選択される１つ以上の方法で行われ得るが、これに限定されるものではない。

【０１１７】

また、本発明は、被検体から収得した試料中のＳＮＰ部位の塩基配列にｄｂＳＮＰ　ｄａｔａｂａｓｅ　ｒｓ３５３７２９３２、ｒｓ７９７３６８１８、ｒｓ３１２９８７１、ｒｓ９５５７２９１、ｒｓ１１７２４４２８、ｒｓ１１１２３５５２、ｒｓ６２１２４６１３、ｒｓ７７３８９５３６、ｒｓ２０６８８７０８４、ｒｓ９５５７２９１、ｒｓ３７２０２５、ｒｓ８０５８１１４、ｒｓ１４３３９５８５９、ｒｓ５７８３３８０１、ｒｓ１３９８３０８８８、ｒｓ９３８４４２３、ｒｓ６０９７０６４、ｒｓ２１７５５６２、ｒｓ３９２４１６４、ｒｓ１１２０６４７７、ｒｓ６２２２５０７８、ｒｓ７３２０２９３３、ｒｓ７２６２２１８７、ｒｓ１３９１４１１０４、ｒｓ９９９４０９２、ｒｓ１７６２８５２８８４、ｒｓ２３３５５４５、ｒｓ９６８８８９５、ｒｓ１４４１３０２１９、ｒｓ７８８３１４８７、ｒｓ４５６４４９、ｒｓ１３２５０５４８、ｒｓ７７０６８７７３、ｒｓ３０２５０３５、ｒｓ２０８８１４２、ｒｓ１２７６１７５、ｒｓ１４４１５７０１７、ｒｓ５９５９４９５５、およびｒｓ２８７１７９９９からなる群から選択された１つ以上の一塩基多型が存在する場合、被検体が薬物過敏反応を発症したものと判定する段階と、

【０１１８】

前記被検体が薬物過敏反応を発症したと判定された場合、被検体の薬物過敏反応を治療する段階と、を含む薬物過敏反応の治療方法を提供することができる。

【０１１９】

本発明において、前記「治療」は、目的する病気とそれによる代謝異常症状が好転したり有益に変更されるすべての行為を意味し、化学療法、外科的手術、または生物学的療法等の方法を使用することができる。

【０１２０】

本発明において、前記薬物過敏反応の治療のために通常使用される治療方法を使用したり、通常使用される薬物過敏反応の治療薬物を投与することができ、例えば、抗ヒスタミン剤、ステロイド、エピネフリン、または気管支拡張剤等を投与することができるが、これに限らない。

【０１２１】

また、本発明は、ｄｂＳＮＰ　ｄａｔａｂａｓｅ　ｒｓ３５３７２９３２、ｒｓ７９７３６８１８、ｒｓ３１２９８７１、ｒｓ９５５７２９１、ｒｓ１１７２４４２８、ｒｓ１１１２３５５２、ｒｓ６２１２４６１３、ｒｓ７７３８９５３６、ｒｓ２０６８８７０８４、ｒｓ９５５７２９１、ｒｓ３７２０２５、ｒｓ８０５８１１４、ｒｓ１４３３９５８５９、ｒｓ５７８３３８０１、ｒｓ１３９８３０８８８、ｒｓ９３８４４２３、ｒｓ６０９７０６４、ｒｓ２１７５５６２、ｒｓ３９２４１６４、ｒｓ１１２０６４７７、ｒｓ６２２２５０７８、ｒｓ７３２０２９３３、ｒｓ７２６２２１８７、ｒｓ１３９１４１１０

４、ｒｓ９９９４０９２、ｒｓ１７６２８５２８８４、ｒｓ２３３５５４５、ｒｓ９６８８８９５、ｒｓ１４４１３０２１９、ｒｓ７８８３１４８７、ｒｓ４５６４４９、ｒｓ１３２５０５４８、ｒｓ７７０６８７７３、ｒｓ３０２５０３５、ｒｓ２０８８１４２、ｒｓ１２７６１７５、ｒｓ１４４１５７０１７、ｒｓ５９５９４９５５、およびｒｓ２８７１７９９９からなる群から選択された１つ以上のＳＮＰの検出製剤を含む組成物の薬物過敏反応の診断または発病予測用途を提供する。

【０１２２】

また、本発明は、薬物過敏反応の診断または発病予測用製剤を製造するためのｄｂＳＮＰ ｄａｔａｂａｓｅ ｒｓ３５３７２９３２、ｒｓ７９７３６８１８、ｒｓ３１２９８７１、ｒｓ９５５７２９１、ｒｓ１１７２４４２８、ｒｓ１１１２３５５２、ｒｓ６２１２４６１３、ｒｓ７７３８９５３６、ｒｓ２０６８８７０８４、ｒｓ９５５７２９１、ｒｓ３７２０２５、ｒｓ８０５８１１４、ｒｓ１４３３９５８５９、ｒｓ５７８３３８０１、ｒｓ１３９８３０８８８、ｒｓ９３８４４２３、ｒｓ６０９７０６４、ｒｓ２１７５５６２、ｒｓ３９２４１６４、ｒｓ１１２０６４７７、ｒｓ６２２２５０７８、ｒｓ７３２０２９３３、ｒｓ７２６２２１８７、ｒｓ１３９１４１１０４、ｒｓ９９９４０９２、ｒｓ１７６２８５２８８４、ｒｓ２３３５５４５、ｒｓ９６８８８９５、ｒｓ１４４１３０２１９、ｒｓ７８８３１４８７、ｒｓ４５６４４９、ｒｓ１３２５０５４８、ｒｓ７７０６８７７３、ｒｓ３０２５０３５、ｒｓ２０８８１４２、ｒｓ１２７６１７５、ｒｓ１４４１５７０１７、ｒｓ５９５９４９５５、およびｒｓ２８７１７９９９からなる群から選択された１つ以上のＳＮＰ検出製剤の用途を提供する。

【０１２３】

本発明は、多様な変換を加えることができ、様々な実施例を有することができるところ、特定の実施例を図面に例示し、詳細な説明に詳細に説明しようとする。しかしながら、これは、本発明を特定の実施形態に対して限定しようとするものではなく、本発明の思想および技術範囲に含まれるすべての変換、均等物や代替物を含むものと理解すべきである。本発明を説明するに際して、関連した公知の技術に関する具体的な説明が本発明の要旨を不明にすることができると判断される場合、その詳細な説明を省略する。

【０１２４】

以下、本発明の理解を助けるために好適な実施例を提示する。しかしながら、下記の実施例は、ただ本発明をより容易に理解するために提供されるものであり、下記実施例によって本発明の内容が限定されるものではない。

【０１２５】

［実施例］

<u>実施例１．実験方法</u>

対象

２０１２年から２０１７年までソウルアサン病院に訪問したＤＨＲ（Ｄｒｕｇ Ｈｙｐｅｒｓｅｎｓｉｔｉｖｉｔｙ Ｒｅａｃｔｉｏｎｓ）患者３７８人を募集した。本研究は、ヘルシンキ宣言によって行われ、プロトコルは、ソウルアサン病院機関審査委員会（２０１１－０９３９）の承認を受けた。登録および血液サンプル採取に対しては、すべての参加者から書面同意を受けた。各被験者から血液サンプルを収集し、Ｋ－ＣＨＩＰを用いて遺伝子型を解析した。Ｋ－ＣＨＩＰは、Ｋ－ＣＨＩＰコンソーシアム（ｈｔｔｐ：／／ｋｏｇｏ．ｏｒ．ｋｒ）を通じて提供され、韓国保健研究院のゲノム科学センターで設計した。対照群データ（Ｎ＝３，７８０）は、韓国セブランス病院の健康診断センターのデータを使用し、Ｋ－ＣＨＩＰを用いて遺伝子型を解析した（図１参照）。Ｂａｔｃｈ効果を最小化するために、Ｋ－ｍｅｄｏｉｄクラスタリングに基づく呼び出し方式を用いてＳＮＰ遺伝子型を解析した。統合データにＥＩＧＥＮＳＴＲＡＴアクセス方式を適用し、対照群と患者グループ間に主成分スコア（ＰＣ（Ｐｒｉｎｃｉｐａｌ ｃｏｍｐｏｎｅｎｔ）スコア）を計算した（類似の遺伝情報を有する被験者を一致させるために）、患者当たり合計１０個の対照群が類似のスコアで一致した。ＰＣスコアは、遺伝的背景のない被験者を識別するのに使用された。多次元スケーリングプロットは、図２に示した。

【０１２６】
複製解析
２０１２年から２０１５年までソウルアサン病院で募集された追加ＤＨＲ患者１８５人を対象に遺伝子型の解析を繰り返した。この患者は、Ａｘｉｏｍ Ａｓｉａｎ ｃｈｉｐ（Ａｆｆｙｍｅｔｒｉｘ）を用いて遺伝子型を指定した。対照群は、セブランス病院の健康診断センター（Ｎ＝２,３１２）に登録し、Ｋ－ＣＨＩＰを用いて遺伝子型を解析した。すべてのデータをプールし、対象代入を行った（図１参照）。
【０１２７】
データ解析グループ
ＤＨＲ患者を即時反応と遅延反応の２つのグループに分けた。比較解析は、総ＤＨＲを対照群と比較し、各ＤＨＲ群を対照群と比較し、最後に即時型反応群と遅延型反応群を比較した。
【０１２８】
品質管理
ＳＮＰと被験者のクォリティー、すなわち品質を評価した。品質管理のすべての段階は、ＰＬＩＮＫとＯＮＥＴＯＯＬを用いて行われた。Ｈａｒｄｙ－Ｗｅｉｎｂｅｒｇ平衡（ＨＷＥ）テストに対するＰ値が1×10^{-5}未満、ＭＡＦ（マイナー対立遺伝子頻度）が０．０５未満または遺伝子型解析率が０．９５未満のＳＮＰを除いた。また、欠測率（ｍｉｓｓｉｎｇ ｒａｔｅ）が０．０５より大きかったり、他の個体と共にＩＢＳ（Ｉｄｅｎｔｉｔｙ－Ｂｙ－Ｓｔａｔｅ）が０．９より大きい個体を除いた。このようなフィルタリング手続きは、各ケースと対照群に別に適用され、ケースと対照群を統合した。また、２つのグループ両方に存在するＳＮＰを考慮し、プールされたデータに同じ品質管理手続きを適用した。また、Ｆｉｓｈｅｒの正確確率検定を用いて各ケースと対照群間の平均欠測率の同等性をテストし、1×10^{-5}有意性レベルで有意味なＳＮＰをＧＷＡＳから除去した。このようなプロセスは、要約して図１ａに示した。
【０１２９】
遺伝子型代入および推論された遺伝子型を用いた統計的解析
発見データがあるＧＷＡＳは、一般化ロジスティック回帰（ＧＬＲ）を用いて行われた。年齢と性別を共変量に含ませた。また、ロジスティック回帰（ＬＲ）モデルを用いて２進反応（対照群対ＤＨＲ）を予測した。ＧＬＲとＬＲは、いずれも、Ｒ統計ソフトウェア（Ｒ Ｐｒｏｊｅｃｔ ｆｏｒ Ｓｔａｔｉｓｔｉｃａｌ Ｃｏｍｐｕｔｉｎｇ、Ｖｉｅｎｎａ、Ａｕｓｔｒｉａ；ｗｗｗ．ｒ－ｐｒｏｊｅｃｔ．ｏｒｇ）を用いて適用された。5×10^{-8}有意レベルでゲノム全般にわたる有意味なＳＮＰが選択された。微細マッピングのために全長ゲノムで有意なＳＮＰの±５,０００塩基対内に位置するＳＮＰを推論（ｉｍｐｕｔａｔｉｏｎ）した。推論は、Ｓａｎｇｅｒ推論サービス（ｈｔｔｐｓ：／／ｉｍｐｕｔａｔｉｏｎ．ｓａｎｇｅｒ．ａｃ．ｕｋ）を用いて行われた。Ｈａｐｌｏｔｙｐｅ Ｒｅｆｅｒｅｎｃｅ Ｃｏｎｓｏｒｔｉｕｍ ｒｅｌｅａｓｅ ｖ１．１を使用し、６４,９４０ハプロタイプで構成されたヨーロッパ系アジア人（ＣＨＢ／ＪＰＴ）１６を主な参照パネルとして考慮した。ＳＨＡＰＥＩＴ１７およびＰＢＷＴ１８を用いてＰｒｅ－ｐｈａｓｉｎｇおよび推論を行い、ＩＮＦＯメトリックを用いて推論正確度を評価した。
【０１３０】
<u>実施例１．被験者の特性の確認</u>
研究参加者の人口統計学的特性は、表１に要約した。
【０１３１】
研究に登録されたＤＨＲ患者（Ｎ＝３７８）の平均年齢は、４２．０３±１４．８２歳であり、２４７人の患者（６５．３４％）が女性であった。これらのうち２９５ケース（７８．０４％）は、即時型過敏反応を示し、８３ケース（２１．９６％）は、遅延型／非即時型反応を示した。即時型過敏反応を誘発する最も一般的な原因薬物は、ＮＳＡＩＤｓ、抗生剤の順であった。原因薬物の詳しい目録は、下記表２に示した。

【０１３２】
遅延型反応群では、原因薬物として抗生剤が最も多く、抗けいれん剤がその後に続いた。対照群（Ｎ＝３，７７９）の平均年齢は、４３．０７±９．８５歳であり、合計１２３６人の患者（３２．７％）が女性であった。複製解析で登録された１８５人のＤＨＲ患者の平均年齢は、５０．３８±１６．５８歳であり、１０５人の女性（５６．７６％）が含まれた。１８５人の患者のうち８０人の患者は、即時型過敏反応を示したのに対し、１０５人の患者は、遅延型過敏反応を示した。対照群は、合計９２１人の女性（３９．８４％）を含んで２，３１２人の被験者で構成され、被験者の平均年齢は、４６．９６±１０．７２歳であった。複製グループでは、ＮＳＡＩＤが最も一般的な原因薬物であり、抗生剤がその後に続いた（表２）。
【０１３３】

【表１】

特性	薬物過敏反応	対照群(Control)
発見データ	N=378	N=3,780
年齢(年)	42.03 ± 14.82	43.07 ± 9.85
女性,N(%)	247 (65.34 %)	1236 (32.70 %)
薬物過敏反応		
即時型,N(%)	295 (78.04 %)	
アナフィラキシー	147 (49.83%)	
血管性浮腫	54 (18.30%)	
じんましん±血管性浮腫	94 (31.86%)	
遅延型,N(%)	83 (21.96 %)	
斑点状丘疹(maculopapular rash)	36 (43.37%)	
DRESS	20 (24.10%)	
スティーブンス・ジョンソン症候群	13 (15.66%)	
中毒性表皮壊死症	10 (12.05%)	
固定薬疹	4 (4.82%)	
複製データ	N=185	N=2,312
年齢(年)	50.38 ± 16.58	46.96 ± 10.72
女性,N(%)	102 (55.14 %)	921 (39.84 %)
薬物過敏反応		
即時型,N(%)	105 (56.76 %)	
アナフィラキシー	55 (52.38%)	
血管性浮腫	4 (3.81%)	
じんましん±血管性浮腫	46 (43.81%)	
遅延型,N(%)	80 (43.24 %)	
斑点状丘疹(maculopapular rash)	41 (51.25%)	
DRESS	24 (30.00%)	
スティーブンス・ジョンソン症候群	8 (10.00%)	
中毒性表皮壊死症	5 (6.25%)	
固定薬疹	1 (1.25%)	
急性全身性発疹性膿疱症	1 (1.25%)	

【０１３４】

【表２】

発見	即時型反応（N=295）	遅延型反応（N=83）
NSAIDs（含アスピリン）	125	7
アセトアミノフェン	12	3
セファロスポリン	75	8
その他抗生剤	19	27
放射線造影剤	11	5
化学療法剤	6	2
H2遮断剤	32	1
アロプリノール	1	6
抗けいれん剤	0	13
その他	14	11
複製	即時型反応（N=105）	遅延型反応（N=80）
NSAIDs（含アスピリン）	48	3
アセトアミノフェン	2	1
セファロスポリン	17	21
その他抗生剤	18	23
放射線造影剤	12	1
化学療法剤	1	1
H2遮断剤	5	1
アロプリノール	0	10
抗けいれん剤	0	10
その他	2	9

【０１３５】

実施例２．ＧＷＡＳ解析結果の確認

合計２６５，８７８個のＳＮＰが品質管理を通過した（遺伝子型解析率（ｃａｌｌ　ｒａｔｅ）＞９８％、ＭＡＦ＞０．０５）。まず、２つのグループのＤＨＲ（即時型および遅延型反応）間の関連性を解析した。ＬＲに対するＱ－Ｑプロットは、図３に示し、解析結果は、統計的に有意であった。

【０１３６】

なお、図４に示されたように、ただ１つのＳＮＰのみがゲノム全体有意レベル（ｒｓ３５３７２９３２、ｐ＝７．９９Ｅ－０８）に近いことが分かった。前記ゲノム次元のＳＮＰは、ｒｓ３５３７２９３２であり、これは、染色体６にあるＨＬＡ－ＤＲＢ１遺伝子のアップストリーム領域に存在することが確認された（表３参照）。

【０１３７】

【表３】

Chr	SNP	Nt	ロジスティック回帰 (Control vs ADR)		Generalized logistic regression (Control vs Immediate)		Generalized logistic regression (Control vs Delayed)		AIC
			OR [95% CI]	P-value		P-value	[95% CI]	P-value	
6	rs35372932	32597208	1.77 [1.44, 2.18]	7.9910^{-8}	-	-	-	-	2361.1
6	rs139141104	31021244	-	-	-0.80	0.0189	-2.04[-1.30, -2.77]	2.9010^{-8}	2723.73

SNP information with discovery data

Chr	SNP	Nt	Alt/Ref	Minor allele frequency						HWE	Rsq	Genotype	Missing Rate	Gene
				All	Control	Immediate	Delayed	Korean reference dataset	East Asian population from gnomAD					
6	rs35372932	32597208	T/C	0.29	0.28	0.37	0.40	0.27	0.29	0.91	-	genotype	0	HLA-DRB1
6	rs139141104	31021244	G/A	0.09	0.09	0.08	0.05	-	0.008	0.3287	0.9972	imputed	0	MUC22

【０１３８】

また、図５ａに示されたように、遺伝子型および代替ＳＮＰを用いた領域プロットで紫色で充填された点は、ｒｓ３５３７２９３２を示し、他の点の色相は、ｒｓ３５３７２９３２との相関関係を示す。すなわち、最も有意なＳＮＰは、ｒｓ３５３７２９３２であった。

【０１３９】

次に、即時型反応と遅延型反応を独立的に分けて解析を繰り返した。ＧＬＲに対するＱ－Ｑプロットは、図３ｂおよび図３ｃに示した。

【０１４０】

なお、遅延型過敏反応と対照群の間で全長ゲノム上の５個の有意味なＳＮＰ（ｒｓ１１２０６４７７、ｒｓ６２２２５０７８、ｒｓ７３２０２９３３、ｒｓ７２６２２１８７およびｒｓ１３９１４１１０４）を比較した（表３および表４参照）。

【０１４１】

前記表３に示されたように、最も有意なＳＮＰ　ｒｓ１３９１４１１０４は、６番染色体のＭＵＣ２２遺伝子のイントロン領域に存在する。

【０１４２】
図６に示されたように、合計５個のＳＮＰ（ｒｓ１１２０６４７７、ｒｓ６２２２５０７８、ｒｓ７３２０２９３３、ｒｓ７２６２２１８７およびｒｓ１３９１４１１０４）が全長遺伝子で有意であることを確認した。これは、表４に示されたのと同じ結果である。
【０１４３】
なお、遺伝子型および代替ＳＮＰを用いて準備した図５ｂの領域プロットで紫色で充填された点は、ｒｓ１３９１４１１０４を示し、他の点の色相は、これとの相関関係を示す。
【０１４４】
最後に、本発明者らは、薬物過敏反応の表現型を比較した。
【０１４５】
表４に示されたように、即時型過敏反応と遅延型過敏反応を比較したときには、有意味なＳＮＰが確認されなかった。
【０１４６】

【表４】

rsID	BP	Alt/Ref	MAF_{ALL}	MAF_con	MAF_immediate	MAF_delayed	MAF_CODA	MAF_gnomAD-east asian	HWE	Gene	P-value
Model1 (control vs DHR)											
rs35372932	32597208	T/C	0.287	0.278	0.37	0.398	0.2692	0.285	0.91	HLA-DRB1	7.99E-08
rs79736818	148357581	G/A	0.05521	0.05184	0.08644	0.09756	-	0.04058	0.3272	LOC102546294	6.44E-06
rs3129871	32438565	A/C	0.3111	0.318	0.2356	0.2683	-	0.7017	0.1548	HLA-DRA	6.67E-06
rs9557291	99761210	A/G	0.05738	0.05383	0.1017	0.06098	-	0.06919	0.6459	CLYBL	1.03E-05
rs11724428	112598451	A/G	0.384	0.3767	0.461	0.4451	-	0.4506	0.3426	ZGRF1	1.13E-05
-	141452237	C/T	0.1547	0.16	0.09661	0.1159	-	-	0.6544	-	1.56E-05
rs11123552	120454245	G/C	0.2158	0.2103	0.2712	0.2683	-	0.2394	0.3846	-	1.75E-05
rs62124613	20386466	T/C	0.06798	0.06417	0.1068	0.1037	-	0.08956	0.1686	-	1.78E-05
rs77389536	102408368	C/T	0.2584	0.2523	0.3102	0.3537	-	0.2977	0.6965	PSD	1.80E-05
rs206887084	94620980	A/G	0.08703	0.08313	0.122	0.1402	-	-	0.387	-	1.92E-05
Model2 (control vs immediate)											
rs9557291	99761210	A/G	0.05738	0.05383	0.1017	0.06098	-	0.07226	0.5522	CLYBL	1.05E-06
rs372025	107077214	C/T	0.185	0.1806	0.2559	0.1341	-	0.7642	0.5712	-	1.08E-06
rs8058114	12603772	A/G	0.07196	0.06921	0.1186	0.03049	-	0.03535	0.09014	-	2.65E-06
rs143395859	27293404	A/G	0.111	0.1069	0.1627	0.1159	-	0.1247	0.2229	-	8.22E-06
rs57833801	121777405	A/G	0.4562	0.4487	0.4525	0.4756	-	0.4239	0.02729	LOC105373590	1.03E-05

rs13983 0888	14787 2742	A/G	0.06 931	0.06 603	0.11 69	0.04 878	0.07 106	0.059 62	0.904 6	CNTNAP2	1.05 E-05
rs93844 23	15608 9071	G/A	0.13 22	0.12 77	0.19 15	0.12 8	-	0.161 5	0.387	LOC1019 28923	1.18 E-05
rs60970 64	37952 348	C/A	0.38 62	0.38 03	0.46 78	0.36 59	-	-	0.485 7	-	1.48 E-05
rs21755 62	14039 8639	G/A	0.44 88	0.44 27	0.47 46	0.45 12	-	0.533 5	0.202 6	CLGN	1.53 E-05
rs39241 64	76737 927	T/C	0.48 59	0.47 98	0.43 22	0.46 95	-	0.400 8	31010	-	1.74 E-05
Model2 (control vs delayed)											
rs11206 477	54941 621	A/C	0.05 123	0.05 251	0.04 915	0	-	0.030 77	0.035 31	-	<1.0 0E-10
rs62225 078	47740 975	A/T	0.06 027	0.06 059	0.07 288	0	-	0.112 3	0.539 6	LOC2849 30	<1.0 0E-10
rs73202 933	89819 306	C/T	0.05 304	0.05 357	0.06 102	0	-	0.042 31	0.875 7	-	<1.0 0E-10
rs72622 187	60780 51	A/G	0.06 811	0.06 828	0.08 475	0	-	0.166 2	0.227 3	LOC1053 76942	<1.0 0E-10
rs13914 1104	31021 244	G/A	0.08 715	0.08 831	0.08 305	0.04 878	-	0.008 366	0.328 7	MUC22	2.90 E-08
rs99940 92	65570 396	A/C	0.05 268	0.05 145	0.04 237	0.14 63	-	0.045 57	0.766 8	EPHA5	2.65 E-07
rs17628 52884	30994 936	C/A	0.06 931	0.06 988	0.04 915	0.11 59	-	-	0.876 8	MUC22	9.31 E-07
rs23355 45	29161 11	T/C	0.21 83	0.21 53	0.21 36	0.37 2	-	0.236 5	0.209 6	FLYWCH1	1.51 E-06
rs96888 95	38465 523	A/C	0.08 595	0.08 446	0.07 797	0.18 29	-	0.090 6	0.255 7	BTBD9	1.54 E-06
rs14413 0219	98725 782	C/T	0.05 219	0.05 078	0.04 746	0.13 41	-	0.100 4	0.002 304	SLC15A1	1.74 E-06
Model3 (Immediate vs delayed)											
rs78831 487	65371 40	C/T	0.10 84	0.08 136		0.20 73	-	0.122 3	1	-	2.08 E-06

rs45644 9	38851 003	A/G	0.05 304	0.03 39		0.12 8	-	0.073 9	0.729 7	-	6.66 E-06
rs13250 548	35650 882	G/A	0.24 35	0.21 02		0.39 63	-	0.244 2	0.558 3	-	7.00 E-06
rs77068 773	23204 196	T/A	0.12 62	0.10 34		0.20 73	-	0.153 8	0.076 11	-	1.78 E-05
rs30250 35	43783 622	T/C	0.21 08	0.20 17		0.34 76	0.20 32	0.153 2	0.054 72	VEGFA	2.44 E-05
rs20881 42	33691 285	A/G	0.42 9	0.38 81		0.42 68	-	0.423 8	0.932 8	RYR3	2.46 E-05
rs12761 75	30945 691	A/G	0.44 61	0.42 54		0.43 29	-	0.423 77	0.358 1		2.52 E-05
rs14415 7017	50740 465	G/A	0.05 617	0.03 051		0.10 37	-	0.055 91	0.228 9	TFAP2D	2.59 E-05

【０１４７】

実施例３．複製解析

代替を用いて複製解析を行った。合計７５，０７７個のＳＮＰが品質管理を通過した（遺伝子型解析率＞９８％、ＭＡＦ＞０．０３）（図１）。

【０１４８】

表５に示されたように、ディスカバリーデータ解析で有意味なものと確認されたＳＮＰのうち６番染色体のＨＬＡ－ＤＲＢ１上流領域であるｒｓ３５３７２９３２（ｐ＝０．００８）のみが統計的に有意であることが分かった。これは、ｒｓ３５３７２９３２が特定薬物過敏反応の表現型または原因薬物に限定されない一般的なマーカーとして使用可能であることを裏付ける結果である。

【０１４９】

【表５】

Chr	SNP	Nt	Logistic regression (Control vs ADR (immediate +delayed))		Generalized logistic regression (Control vs Immediate)		Logistic regression (Immediate vs Delayed)		Generalized logistic regression (Control vs delayed)	
			β [95% CI]	P-value	β	P-value	β	P-value	β [95% CI]	P-value
6	rs35372932	32564985	0.32 [0.19,0.45]	0.008	-	-	-	-	-	-
6	rs139141104	31021244	-	-	-0.32	0.5158	-0.70	0.4282	-0.16 [-0.57,0.25]	0.6512

SNP information with replication data											
Chr	SNP	Nt	Alt/Ref	Minor allele frequency				HWE	Missing Rate	Rsq	genotype
				All	Control	Immediate	Delayed				
6	rs35372932	32564985	T/C	0.25	0.3038	0.3143	0.2469	0.4897	0.0008	-	genotyped
6	rs139141104	31021244	G/A	0.05386	0.05277	0.09048	0.0375	0.4331	0	0.966	imputed

【０１５０】

実施例４．ＧＣＴＡ（Ｇｅｎｏｍｅ－ｗｉｄｅ Ｃｏｍｐｌｅｘ Ｔｒａｉｔ Ａｎａｌｙｓｉｓ）解析

ＧＣＴＡは、遺伝可能性を推定する方法の１つであり、ＳＮＰの遺伝力を推定できる方法の１つである。

【０１５１】

本発明者らは、遺伝子型ＳＮＰのｈＳＮＰ^2（ａｄｄｉｔｉｖｅ ＳＮＰ ｈｅｒｉｔａｂｉｌｉｔｙ）を用いて表現型変異の割合を計算した。結果は、有病率によるｈＳＮＰ^{2}の推定値を示した。

【０１５２】

図７に示されたように、薬物過敏反応有病率を２×１０$^{-2}$に設定した結果、責任尺度でｈＳＮＰ^{2}が３９．１２％であった。これは、従来の研究に照らしてみて、薬物過敏反応が相対的に高い遺伝性を有することを裏付ける結果である。

【０１５３】

前記実施例によって薬物過敏反応とその細部類型である即時型薬物過敏反応および遅延型薬物過敏反応において臨床的有意性があると判断されるＳＮＰが選別されたところ、本

発明のＳＮＰは、薬物過敏反応の早期診断および発病予測に有用に用いることができることが期待される。

【０１５４】

上述した本発明の説明は、例示のためのものであって、本発明の属する技術分野における通常の知識を有する者は、本発明の技術的思想や必須的な特徴を変更することなく、他の具体的な形態に容易に修飾が可能であることが理解することができる。したがって、以上で記述した実施例は、全ての面において例示的なものであり、限定的でないものと理解すべきである。

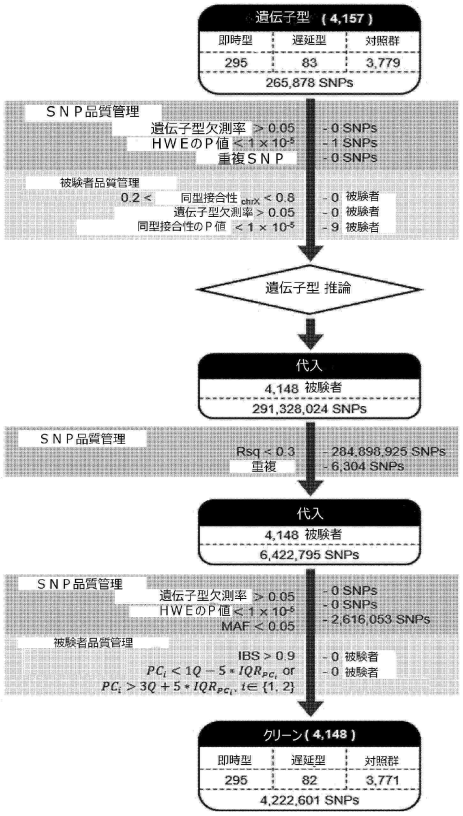
【産業上の利用可能性】

【０１５５】

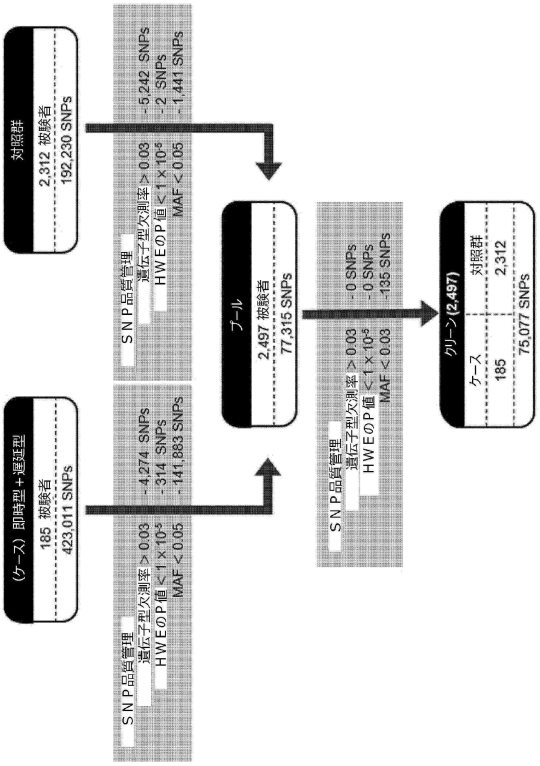
本発明において薬物過敏反応の発病と密接に関連しているものと確認した特定ＳＮＰは、薬物過敏反応の診断または発病予測のための遺伝子診断試薬を開発するのに有用に用いることができることが期待されるところ、産業上の利用可能性がある。

【図面】

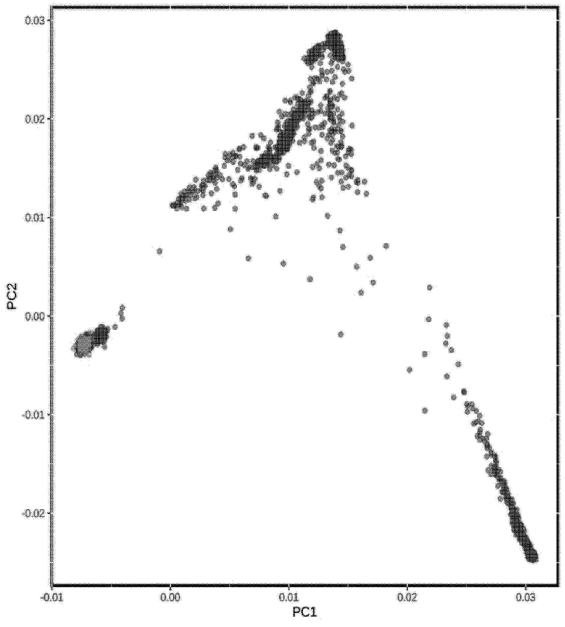
【図１ａ】



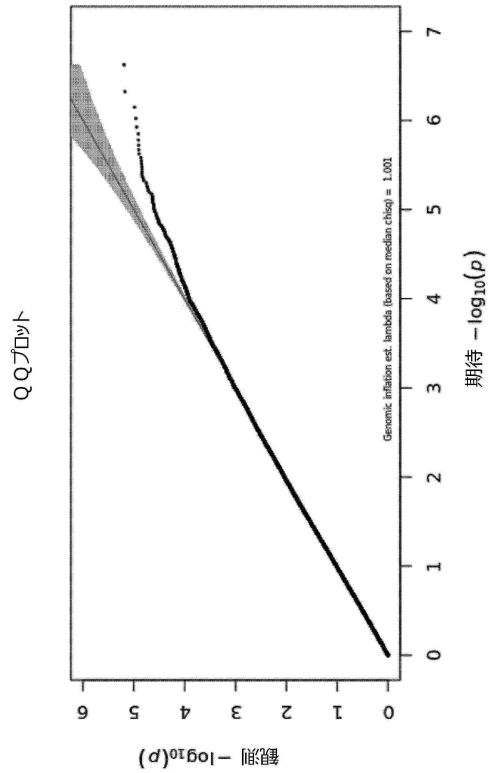
【図１ｂ】



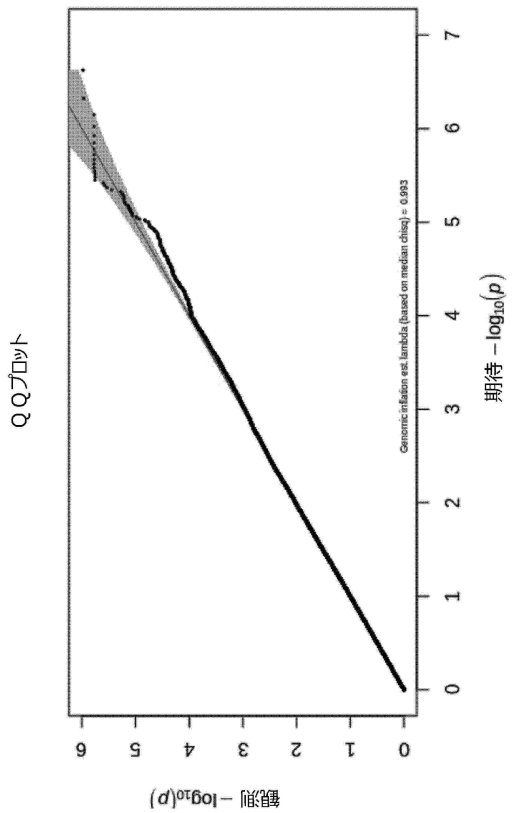
【図２】



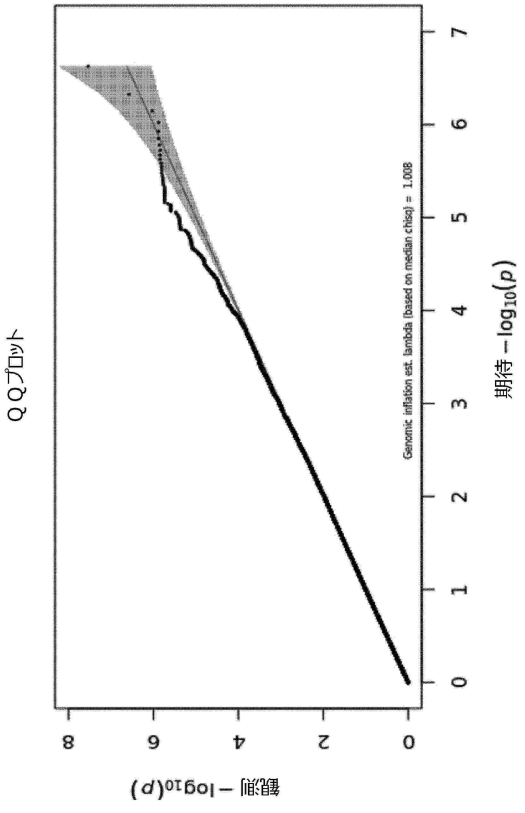
【図３ａ】



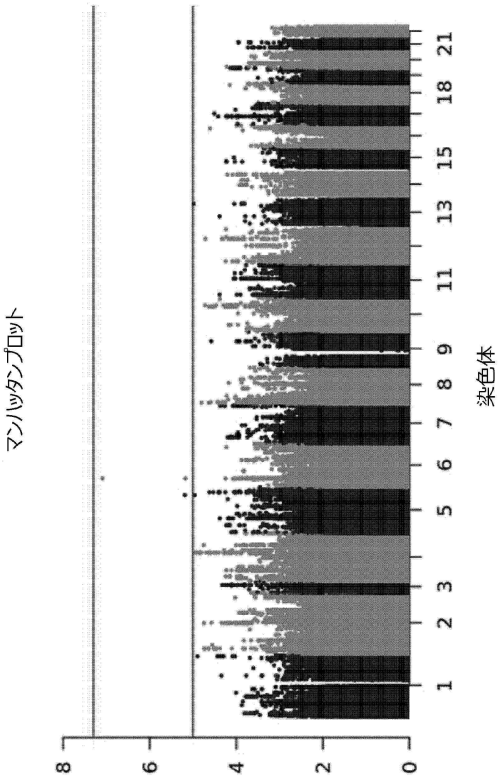
【図３ｂ】



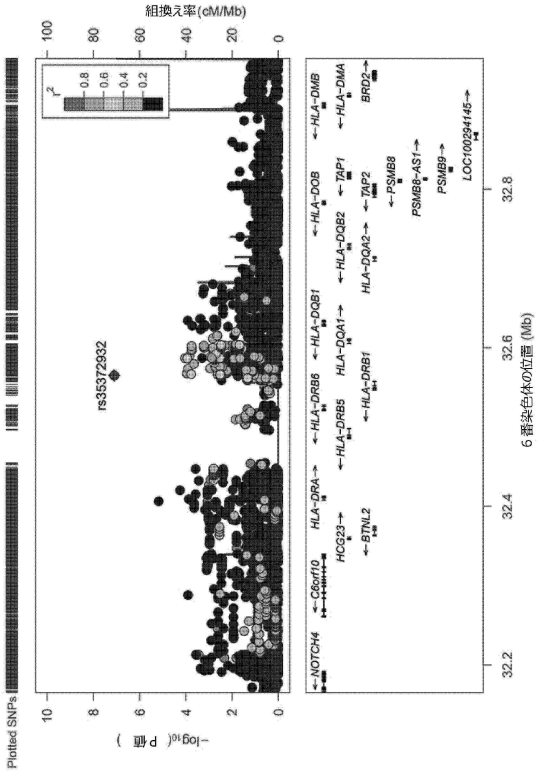
【図３ｃ】



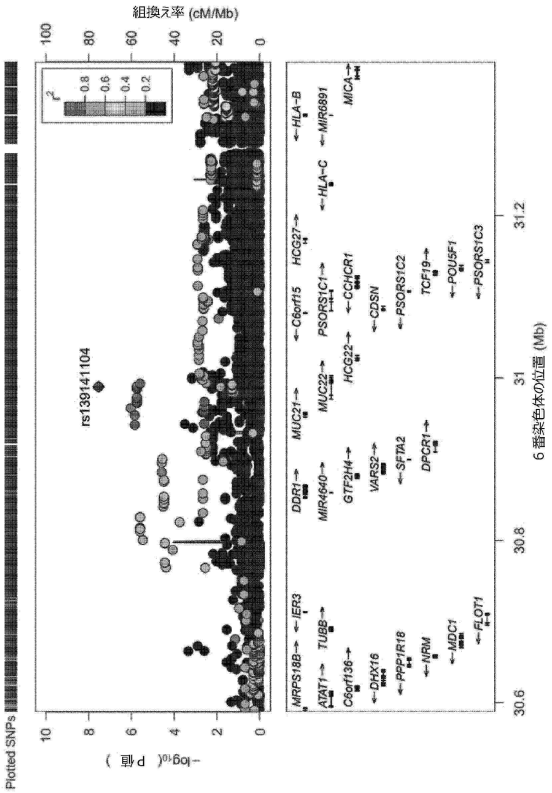
【図４】


マンハッタンプロット
染色体

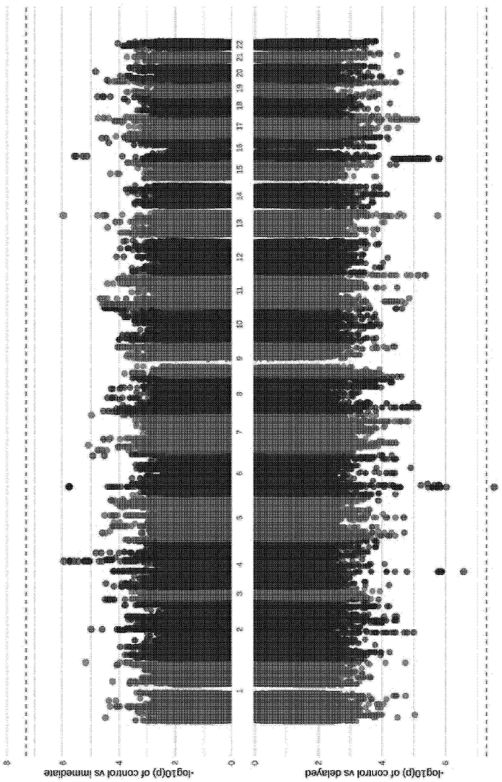
【図５ａ】


組換え率(cM/Mb)
rs35372932
Plotted SNPs
−log10(P値)
6番染色体の位置 (Mb)

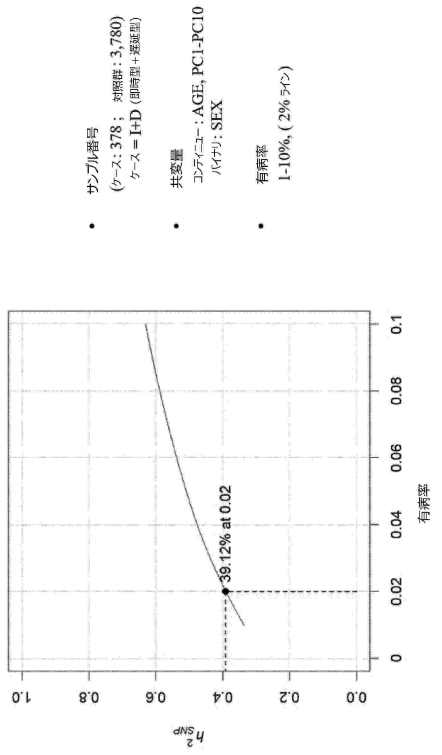
【図５ｂ】


組換え率 (cM/Mb)
rs139141104
Plotted SNPs
−log10(P値)
6番染色体の位置 (Mb)

【図６】


-log10(p) of control vs immediate
-log10(p) of control vs delayed

【図７】



【配列表】

<u>2024529080000001.xml</u>

【手続補正書】
【提出日】令和6年2月7日(2024.2.7)
【手続補正１】
【補正対象書類名】特許請求の範囲
【補正対象項目名】全文
【補正方法】変更
【補正の内容】
【特許請求の範囲】
【請求項１】
ｄｂＳＮＰデータベースｒｓ３５３７２９３２、ｒｓ７９７３６８１８、ｒｓ３１２９８７１、ｒｓ９５５７２９１、ｒｓ１１７２４４２８、ｒｓ１１１２３５５２、ｒｓ６２１２４６１３、ｒｓ７７３８９５３６、ｒｓ２０６８８７０８４、ｒｓ９５５７２９１、ｒｓ３７２０２５、ｒｓ８０５８１１４、ｒｓ１４３３９５８５９、ｒｓ５７８３３８０１、ｒｓ１３９８３０８８８、ｒｓ９３８４４２３、ｒｓ６０９７０６４、ｒｓ２１７５５６２、ｒｓ３９２４１６４、ｒｓ１１２０６４７７、ｒｓ６２２２５０７８、ｒｓ７３２０２９３３、ｒｓ７２６２２１８７、ｒｓ１３９１４１１０４、ｒｓ９９９４０９２、ｒｓ１７６２８５２８８４、ｒｓ２３３５５４５、ｒｓ９６８８８９５、ｒｓ１４４１３０２１９、ｒｓ７８８３１４８７、ｒｓ４５６４４９、ｒｓ１３２５０５４８、ｒｓ７７０６８７７３、ｒｓ３０２５０３５、ｒｓ２０８８１４２、ｒｓ１２７６１７５、ｒｓ１４４１５７０１７、ｒｓ５９５９４９５５、およびｒｓ２８７１７９９９からなる群から選択された１つ以上のＳＮＰの検出製剤を含む薬物過敏反応の判定または発病予測用組成物。
【請求項２】
前記薬物過敏反応は、即時型薬物過敏反応または遅延型薬物過敏反応であることを特徴とする請求項１に記載の薬物過敏反応の判定または発病予測用組成物。
【請求項３】
前記ＳＮＰが、１）ｒｓ３５３７２９３２、ｒｓ７９７３６８１８、ｒｓ３１２９８７１、ｒｓ９５５７２９１、ｒｓ１１７２４４２８、ｒｓ１１１２３５５２、ｒｓ６２１２４６１３、ｒｓ７７３８９５３６、およびｒｓ２０６８８７０８４からなる群から選択された１つ以上の場合、前記組成物は、健常者から薬物過敏反応の判定または発病予測用であり、
前記ＳＮＰが、２）ｒｓ９５５７２９１、ｒｓ３７２０２５、ｒｓ８０５８１１４、ｒｓ１４３３９５８５９、ｒｓ５７８３３８０１、ｒｓ１３９８３０８８８、ｒｓ９３８４４２３、ｒｓ６０９７０６４、ｒｓ２１７５５６２、およびｒｓ３９２４１６４からなる群から選択された１つ以上の場合、前記組成物は、健常者から即時型薬物過敏反応の判定または発病予測用であり、
前記ＳＮＰが、３）ｒｓ１１２０６４７７、ｒｓ６２２２５０７８、ｒｓ７３２０２９３３、ｒｓ７２６２２１８７、ｒｓ１３９１４１１０４、ｒｓ９９９４０９２、ｒｓ１７６２８５２８８４、ｒｓ２３３５５４５、ｒｓ９６８８８９５、およびｒｓ１４４１３０２１９からなる群から選択された１つ以上の場合、前記組成物は、健常者から遅延型薬物過敏反応の判定または発病予測用であり、
前記ＳＮＰが、４）ｒｓ７８８３１４８７、ｒｓ４５６４４９、ｒｓ１３２５０５４８、ｒｓ７７０６８７７３、ｒｓ３０２５０３５、ｒｓ２０８８１４２、ｒｓ１２７６１７５、ｒｓ１４４１５７０１７、ｒｓ５９５９４９５５、およびｒｓ２８７１７９９９からなる群から選択された１つ以上の場合、前記組成物は、即時型薬物過敏反応と遅延型薬物過敏反応の区別用であることを特徴とする請求項１に記載の薬物過敏反応の判定または発病予測用組成物。
【請求項４】
前記ＳＮＰは、ｒｓ３５３７２９３２またはｒｓ１３９１４１１０４であることを特徴とする請求項１に記載の薬物過敏反応の判定または発病予測用組成物。

【請求項５】
前記薬物過敏反応は、韓国人で発病したことを特徴とする請求項１に記載の薬物過敏反応の判定または発病予測用組成物。
【請求項６】
前記検出製剤は、請求項１に記載のＳＮＰを検出できるプローブであることを特徴とする請求項１に記載の薬物過敏反応の判定または発病予測用組成物。
【請求項７】
前記検出製剤は、請求項１に記載のＳＮＰを検出できるプライマーであることを特徴とする請求項１に記載の薬物過敏反応の判定または発病予測用組成物。
【請求項８】
請求項１に記載の組成物を含む、薬物過敏反応の判定用キット。
【請求項９】
前記キットは、ＲＴ－ＰＣＲキットまたはマイクロアレイチップキットであることを特徴とする請求項８に記載のキット。
【請求項１０】
被検体から収得した試料中のＳＮＰ部位の塩基配列にｄｂＳＮＰ　ｄａｔａｂａｓｅ　ｒｓ３５３７２９３２、ｒｓ７９７３６８１８、ｒｓ３１２９８７１、ｒｓ９５５７２９１、ｒｓ１１７２４４２８、ｒｓ１１１２３５５２、ｒｓ６２１２４６１３、ｒｓ７７３８９５３６、ｒｓ２０６８８７０８４、ｒｓ９５５７２９１、ｒｓ３７２０２５、ｒｓ８０５８１１４、ｒｓ１４３３９５８５９、ｒｓ５７８３３８０１、ｒｓ１３９８３０８８８、ｒｓ９３８４４２３、ｒｓ６０９７０６４、ｒｓ２１７５５６２、ｒｓ３９２４１６４、ｒｓ１１２０６４７７、ｒｓ６２２２５０７８、ｒｓ７３２０２９３３、ｒｓ７２６２２１８７、ｒｓ１３９１４１１０４、ｒｓ９９９４０９２、ｒｓ１７６２８５２８８４、ｒｓ２３３５５４５、ｒｓ９６８８８９５、ｒｓ１４４１３０２１９、ｒｓ７８８３１４８７、ｒｓ４５６４４９、ｒｓ１３２５０５４８、ｒｓ７７０６８７７３、ｒｓ３０２５０３５、ｒｓ２０８８１４２、ｒｓ１２７６１７５、ｒｓ１４４１５７０１７、ｒｓ５９５９４９５５、およびｒｓ２８７１７９９９からなる群から選択された１つ以上の一塩基多型が存在する場合、被検体が薬物過敏反応を発症したものと判定する段階を含む薬物過敏反応の判定に必要な情報を提供する方法。
【請求項１１】
被検体から収得した試料中のＳＮＰ部位の塩基配列にｄｂＳＮＰ　ｄａｔａｂａｓｅ　ｒｓ３５３７２９３２、ｒｓ７９７３６８１８、ｒｓ３１２９８７１、ｒｓ９５５７２９１、ｒｓ１１７２４４２８、ｒｓ１１１２３５５２、ｒｓ６２１２４６１３、ｒｓ７７３８９５３６、ｒｓ２０６８８７０８４、ｒｓ９５５７２９１、ｒｓ３７２０２５、ｒｓ８０５８１１４、ｒｓ１４３３９５８５９、ｒｓ５７８３３８０１、ｒｓ１３９８３０８８８、ｒｓ９３８４４２３、ｒｓ６０９７０６４、ｒｓ２１７５５６２、ｒｓ３９２４１６４、ｒｓ１１２０６４７７、ｒｓ６２２２５０７８、ｒｓ７３２０２９３３、ｒｓ７２６２２１８７、ｒｓ１３９１４１１０４、ｒｓ９９９４０９２、ｒｓ１７６２８５２８８４、ｒｓ２３３５５４５、ｒｓ９６８８８９５、ｒｓ１４４１３０２１９、ｒｓ７８８３１４８７、ｒｓ４５６４４９、ｒｓ１３２５０５４８、ｒｓ７７０６８７７３、ｒｓ３０２５０３５、ｒｓ２０８８１４２、ｒｓ１２７６１７５、ｒｓ１４４１５７０１７、ｒｓ５９５９４９５５、およびｒｓ２８７１７９９９からなる群から選択された１つ以上の一塩基多型が存在する場合、被検体が薬物過敏反応を発症するリスクが高いものと判定する段階を含む薬物過敏反応の発病予測に必要な情報を提供する方法。
【請求項１２】
薬物過敏反応患者から収得した試料中のＳＮＰ部位の塩基配列にｄｂＳＮＰ　ｄａｔａｂａｓｅ　ｒｓ７８８３１４８７、ｒｓ４５６４４９、ｒｓ１３２５０５４８、ｒｓ７７０６８７７３、ｒｓ３０２５０３５、ｒｓ２０８８１４２、ｒｓ１２７６１７５、ｒｓ１４４１５７０１７、ｒｓ５９５９４９５５、およびｒｓ２８７１７９９９からなる群から選択された１つ以上の一塩基多型が存在する場合、被検体を遅延型薬物過敏反応であると

判定する段階を含む遅延型薬物過敏反応の判定に必要な情報を提供する方法。
【請求項１３】
前記方法は、シーケンシング（ｓｅｑｕｅｎｃｉｎｇ）、エクソームシーケンシング（ｅｘｏｍｅ　ｓｅｑｕｅｎｃｉｎｇ）、マイクロアレイによるハイブリダイゼーション（ｍｉｃｒｏａｒｒａｙ　ｈｙｂｒｉｄｉｚａｔｉｏｎ）、対立遺伝子特異的なＰＣＲ（ａｌｌｅｌｅ　ｓｐｅｃｉｆｉｃ　ＰＣＲ）、ダイナミック対立遺伝子ハイブリダイゼーション法（ｄｙｎａｍｉｃ　ａｌｌｅｌｅ－ｓｐｅｃｉｆｉｃ　ｈｙｂｒｉｄｉｚａｔｉｏｎ）、ＰＣＲ伸長解析およびＴａｑｍａｎ法からなる群から選択される１つ以上の方法で行われることを特徴とする請求項１０から１３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１４】
ｄｂＳＮＰ　ｄａｔａｂａｓｅ　ｒｓ３５３７２９３２、ｒｓ７９７３６８１８、ｒｓ３１２９８７１、ｒｓ９５５７２９１、ｒｓ１１７２４４２８、ｒｓ１１１２３５５２、ｒｓ６２１２４６１３、ｒｓ７７３８９５３６、ｒｓ２０６８８７０８４、ｒｓ９５５７２９１、ｒｓ３７２０２５、ｒｓ８０５８１１４、ｒｓ１４３３９５８５９、ｒｓ５７８３３８０１、ｒｓ１３９８３０８８８、ｒｓ９３８４４２３、ｒｓ６０９７０６４、ｒｓ２１７５５６２、ｒｓ３９２４１６４、ｒｓ１１２０６４７７、ｒｓ６２２２５０７８、ｒｓ７３２０２９３３、ｒｓ７２６２２１８７、ｒｓ１３９１４１１０４、ｒｓ９９９４０９２、ｒｓ１７６２８５２８８４、ｒｓ２３３５５４５、ｒｓ９６８８８９５、ｒｓ１４４１３０２１９、ｒｓ７８８３１４８７、ｒｓ４５６４４９、ｒｓ１３２５０５４８、ｒｓ７７０６８７７３、ｒｓ３０２５０３５、ｒｓ２０８８１４２、ｒｓ１２７６１７５、ｒｓ１４４１５７０１７、ｒｓ５９５９４９５５、およびｒｓ２８７１７９９９からなる群から選択された１つ以上のＳＮＰの検出製剤を含む組成物の薬物過敏反応の判定または発病予測使用。
【請求項１５】
薬物過敏反応の判定または発病予測用製剤を製造するためのｄｂＳＮＰ　ｄａｔａｂａｓｅ　ｒｓ３５３７２９３２、ｒｓ７９７３６８１８、ｒｓ３１２９８７１、ｒｓ９５５７２９１、ｒｓ１１７２４４２８、ｒｓ１１１２３５５２、ｒｓ６２１２４６１３、ｒｓ７７３８９５３６、ｒｓ２０６８８７０８４、ｒｓ９５５７２９１、ｒｓ３７２０２５、ｒｓ８０５８１１４、ｒｓ１４３３９５８５９、ｒｓ５７８３３８０１、ｒｓ１３９８３０８８８、ｒｓ９３８４４２３、ｒｓ６０９７０６４、ｒｓ２１７５５６２、ｒｓ３９２４１６４、ｒｓ１１２０６４７７、ｒｓ６２２２５０７８、ｒｓ７３２０２９３３、ｒｓ７２６２２１８７、ｒｓ１３９１４１１０４、ｒｓ９９９４０９２、ｒｓ１７６２８５２８８４、ｒｓ２３３５５４５、ｒｓ９６８８８９５、ｒｓ１４４１３０２１９、ｒｓ７８８３１４８７、ｒｓ４５６４４９、ｒｓ１３２５０５４８、ｒｓ７７０６８７７３、ｒｓ３０２５０３５、ｒｓ２０８８１４２、ｒｓ１２７６１７５、ｒｓ１４４１５７０１７、ｒｓ５９５９４９５５、およびｒｓ２８７１７９９９からなる群から選択された１つ以上のＳＮＰ検出製剤の使用。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/KR2022/012149

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C12Q 1/6883(2018.01)i; **C12Q 1/6827**(2018.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C12Q 1/6883(2018.01); C12N 15/11(2006.01); C12Q 1/68(2006.01)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Korean utility models and applications for utility models: IPC as above
Japanese utility models and applications for utility models: IPC as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

eKOMPASS (KIPO internal) & keywords: 단일염기다형성(single nucleotide polymorphism, SNP), 약물 과민반응(drug hypersensitivity), 지연반응(delayed reaction), 즉시반응(immediate reaction), rs35372932, rs79736818, rs3129871, rs9557291, rs11724428, rs11123552, rs62124613, rs77389536, rs206887084, rs9557291, rs372025, rs8058114, rs143395859, rs57833801, rs139830888, rs9384423, rs6097064, rs2175562, rs3924164, rs11206477, rs62225078, rs73202933, rs72622187, rs139141104, rs9994092, rs1762852884, rs2335545, rs9688895, rs144130219, rs78831487, rs456449, rs13250548, rs77068773, rs3025035, rs2088142, rs1276175, rs144157017, rs59594955, rs28717999

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	KR 10-2012-0001917 A (AJOU UNIVERSITY INDUSTRY-ACADEMIC COOPERATION FOUNDATION) 05 January 2012 (2012-01-05) See entire document.	1-17
A	KR 10-2015-0017149 A (INJE UNIVERSITY INDUSTRY-ACADEMIC COOPERATION FOUNDATION) 16 February 2015 (2015-02-16) See entire document.	1-17
A	KR 10-2015-0042882 A (KOREA FOOD & DRUG ADMINISTRATION) 22 April 2015 (2015-04-22) See entire document.	1-17

☑ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☑ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"D" document cited by the applicant in the international application
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
18 November 2022	**18 November 2022**
Name and mailing address of the ISA/KR **Korean Intellectual Property Office** **Government Complex-Daejeon Building 4, 189 Cheongsa-ro, Seo-gu, Daejeon 35208** Facsimile No. **+82-42-481-8578**	Authorized officer Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/KR2022/012149

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	KR 10-2019-0041138 A (INJE UNIVERSITY INDUSTRY-ACADEMIC COOPERATION FOUNDATION) 22 April 2019 (2019-04-22) See entire document.	1-17
A	AMO, G. et al. Identification of novel biomarkers for drug hypersensitivity after sequencing of the promoter area in 16 genes of the vitamin D pathway and the high-affinity IgE receptor. Frontiers in Genetics. 25 June 2019, vol. 10, no. 582, pp. 1-13. See entire document.	1-17
A	KIM, S. -H. et al. The human leucocyte antigen-DRB1*1302-DQB1*0609-DPB1*0201 haplotype may be a strong genetic marker for aspirin-induced urticaria. Clinical & Experimental Allergy. 2005, vol. 35, pp. 339-344. See entire document.	1-17
PX	PARK, S.-Y. et al. Genome-wide association study identified a novel genetic variation in HLA-DRB1 associated with drug hypersensitivity. Annals of Allergy, Asthma & Immunology. (electronic publication)03 December 2021, vol. 128, no. 3, pp. 335-337. See page 335, table 1.	1-11,13-17

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/KR2022/012149

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:
   a. ☑ forming part of the international application as filed.
   b. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search (Rule 13*ter*.1(a)),
      ☐ accompanied by a statement to the effect that the sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed.

2. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, this report has been established to the extent that a meaningful search could be carried out without a WIPO Standard ST.26 compliant sequence listing.

3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/KR2022/012149

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
KR 10-2012-0001917 A	05 January 2012	None	
KR 10-2015-0017149 A	16 February 2015	None	
KR 10-2015-0042882 A	22 April 2015	KR 10-1540647 B1	05 August 2015
KR 10-2019-0041138 A	22 April 2019	KR 10-2050637 B1	29 November 2019

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 2022)

국 제 조 사 보 고 서

국제출원번호
PCT/KR2022/012149

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))

C12Q 1/6883(2018.01)i; **C12Q 1/6827**(2018.01)i

B. 조사된 분야

조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)

C12Q 1/6883(2018.01); C12N 15/11(2006.01); C12Q 1/68(2006.01)

조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌

한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC
일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC

국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우))

eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템) & 키워드: 단일염기다형성 (single nucleotide polymorphism, SNP), 약물 과민반응(drug hypersensitivity), 지연반응(delayed reaction), 즉시반응(immediate reaction), rs35372932, rs79736818, rs3129871, rs9557291, rs11724428, rs11123552, rs62124613, rs77389536, rs206887084, rs9557291, rs372025, rs8058114, rs143395859, rs57833801, rs139830888, rs9384423, rs6097064, rs2175562, rs3924164, rs11206477, rs62225078, rs73202933, rs72622187, rs139141104, rs9994092, rs1762852884, rs2335545, rs9688895, rs144130219, rs78831487, rs456449, rs13250548, rs77068773, rs3025035, rs2088142, rs1276175, rs144157017, rs59594955, rs28717999

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
A	KR 10-2012-0001917 A (아주대학교산학협력단) 2012.01.05 전체 문헌	1-17
A	KR 10-2015-0017149 A (인제대학교 산학협력단) 2015.02.16 전체 문헌	1-17
A	KR 10-2015-0042882 A (대한민국 (식품의약품안전처장)) 2015.04.22 전체 문헌	1-17
A	KR 10-2019-0041138 A (인제대학교 산학협력단) 2019.04.22 전체 문헌	1-17

☑ 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다.

☑ 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.

* 인용된 문헌의 특별 카테고리:

"A" 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌
"D" 본 국제출원에서 출원인이 인용한 문헌
"E" 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌
"L" 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌
"O" 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌
"P" 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌
"T" 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌
"X" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다.
"Y" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다.
"&" 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌

국제조사의 실제 완료일	국제조사보고서 발송일
2022년11월18일(18.11.2022)	**2022년11월18일(18.11.2022)**

ISA/KR의 명칭 및 우편주소	심사관
대한민국 특허청 **(35208) 대전광역시 서구 청사로 189, 4동 (둔산동, 정부대전청사)**	**허주형**
팩스 번호 **+82-42-481-8578**	전화번호 **+82-42-481-5373**

서식 PCT/ISA/210 (두 번째 용지) (2022년 7월)

국 제 조 사 보 고 서

국제출원번호
PCT/KR2022/012149

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
A	AMO, G. 등, 'Identification of novel biomarkers for drug hypersensitivity after sequencing of the promoter area in 16 genes of the vitamin D pathway and the high-affinity IgE receptor', Frontiers in Genetics, 2019.06.25, 10권, 582호, 1-13 페이지 전체 문헌	1-17
A	KIM, S. -H. 등, 'The human leucocyte antigen-DRB1*1302-DQB1*0609-DPB1*0201 haplotype may be a strong genetic marker for aspirin-induced urticaria', Clinical & Experimental Allergy. 2005, 35권, 339-344 페이지 전체 문헌	1-17
PX	PARK, S.-Y. 등, 'Genome-wide association study identified a novel genetic variation in HLA-DRB1 associated with drug hypersensitivity', Annals of Allergy, Asthma & Immunology, (전자공개)2021.12.03, 128권, 3호, 335-337 페이지 페이지 335, 표 1	1-11,13-17

서식 PCT/ISA/210 (두 번째 용지) (2022년 7월)

국 제 조 사 보 고 서

국제출원번호
PCT/KR2022/012149

제1기재란 핵산염기 및/또는 아미노산 서열(첫 번째 용지의 1.c의 계속)

1. 국제출원에 개시된 핵산염기 및/또는 아미노산 서열과 관련하여, 국제조사는 다음에 기초하여 수행되었습니다.

   a. ☑ 출원시 국제출원의 일부를 구성하는 서열목록

   b. ☐ 국제조사를 목적으로 국제출원일 이후에 제출된 서열목록(규칙 13의3.1(a))

      ☐ 서열목록이 출원시 국제출원의 개시 범위를 넘지 않는다는 취지의 진술서를 첨부

2. ☐ 국제출원에 개시된 핵산염기 및/또는 아미노산 서열에 대해, 본 보고서는 WIPO 표준 ST.26을 준수하는 서열목록이 없이 유효한 조사를 할 수 있는 범위에서 작성되었습니다

3. 추가 의견:

국 제 조 사 보 고 서
대응특허에 관한 정보

국제출원번호
PCT/KR2022/012149

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
KR 10-2012-0001917 A	2012/01/05	없음	
KR 10-2015-0017149 A	2015/02/16	없음	
KR 10-2015-0042882 A	2015/04/22	KR 10-1540647 B1	2015/08/05
KR 10-2019-0041138 A	2019/04/22	KR 10-2050637 B1	2019/11/29

서식 PCT/ISA/210 (대응특허 추가용지) (2022년 7월)

フロントページの続き

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

(72)発明者　キム、テーボム
大韓民国　０６５１８　ソウル、ソチョーグ、チャムウォンーロ　８ーギル　３５、１０１－３２０２

Ｆターム（参考）　4B063　QA19 QQ03 QQ42 QR08 QR55 QR62 QS25 QS34 QX02