

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2023년 2월 16일 (16.02.2023) **WIPO | PCT**



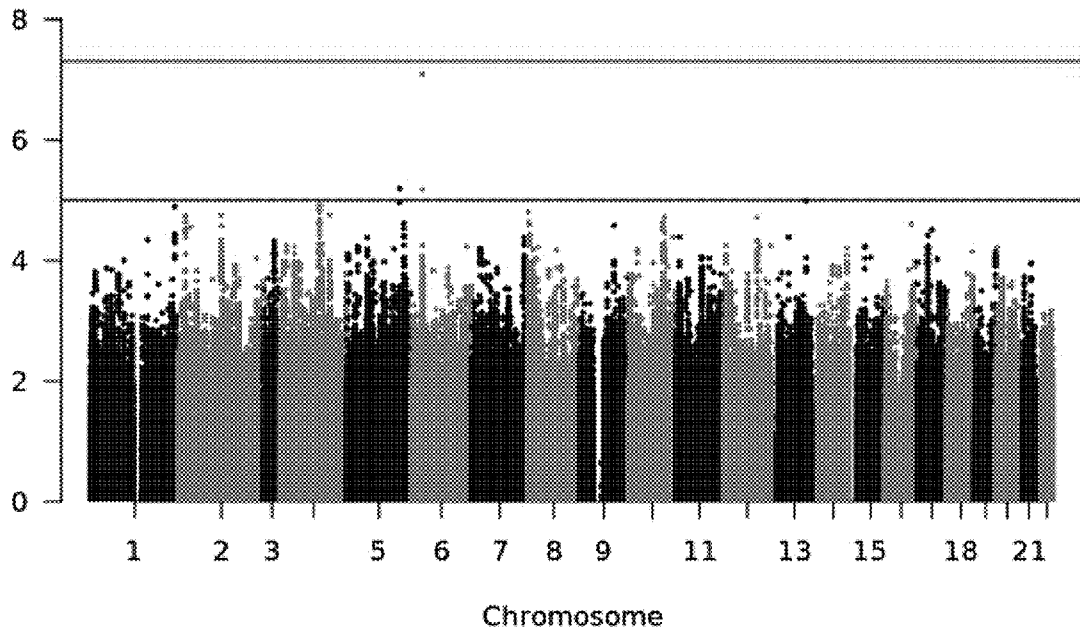
(10) 국제공개번호
WO 2023/018312 A1

- (51) 국제특허분류: *C12Q 1/6883* (2018.01) *C12Q 1/6827* (2018.01)
- (21) 국제출원번호: PCT/KR2022/012149
- (22) 국제출원일: 2022년 8월 12일 (12.08.2022)
- (25) 출원언어: 한국어
- (26) 공개언어: 한국어
- (30) 우선권정보: 10-2021-0107164 2021년 8월 13일 (13.08.2021) KR
- (71) 출원인: 재단법인 아산사회복지재단 (**THE ASAN FOUNDATION**) [KR/KR]; 05505 서울특별시 송파구 올림픽로43길 88, Seoul (KR). 울산대학교 산학협력단 (**UNIVERSITY OF ULSAN FOUNDATION FOR INDUSTRY COOPERATION**) [KR/KR]; 44610 울산광역시 남구 대학로 93, Ulsan (KR).
- (72) 발명자: 김태범 (**KIM, Tae-Bum**); 06518 서울특별시 서초구 잠원로8길 35, 101동 3202호, Seoul (KR).
- (74) 대리인: 이명진 (**LEE, Myoung-Jin**); 06158 서울특별시 강남구 테헤란로 445, 13층, Seoul (KR).
- (81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): 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.

(54) Title: SNP FOR DIAGNOSIS OF DRUG HYPERSENSITIVITY AND DIAGNOSTIC METHOD USING SAME

(54) 발명의 명칭: 약물 과민반응 진단용 SNP 및 이를 이용한 진단 방법

Manhattan Plot



(57) Abstract: The present invention relates to an SNP for diagnosis of drug hypersensitivity and a diagnostic method using same. As a result of analyzing protein-encoding portions of genomic DNA in patients with drug hypersensitivity, the present inventors found that a specific SNP including rs35372932 is closely related with the onset of drug hypersensitivity. Using the finding, development can be made of a genetic diagnosis reagent for diagnosis or onset of drug hypersensitivity.

(57) 요약서: 본 발명은 약물 과민반응 진단용 SNP 및 이를 이용한 진단 방법 등에 관한 것으로, 본 발명자들은 약물 과민반응 환자들의 유전체 DNA의 단백질 코딩 부위를 분석한 결과, rs35372932를 포함하는 특정 SNP가 약물 과민반응의 발병과 밀접하게 연관되어 있는 것을 규명하였는 바, 이를 이용하여 약물 과민반응의 진단 또는 발병 예측을 위한 유전자 진단 시약을 개발하는데 이용할 수 있다.

[다음 쪽 계속]



WO 2023/018312 A1

(84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

공개:

- 국제조사보고서와 함께 (조약 제21조(3))
- 명세서의 서열목록 부분과 함께 (규칙 5.2(a))

명세서

발명의 명칭: 약물 과민반응 진단용 SNP 및 이를 이용한 진단 방법 기술분야

- [1] 본 발명은 약물 과민반응 진단용 SNP 및 이를 이용한 진단 방법 등에 관한 것이다.
- [2] 본 출원은 2021년 08월 13일에 출원된 한국특허출원 제10-2021-0107164호에 기초한 우선권을 주장하며, 해당 출원의 명세서 및 도면에 개시된 모든 내용은 본 출원에 원용된다.

[3]

배경기술

- [4] 의학적으로 약물알레르기(drug allergy)라고 하면 약물에 감작된 환자에서 면역학적인 기전으로 매개되는 반응으로, 일반인이나 환자가 약물부작용이나 약물알레르기가 있다고 말하는 것과는 다른 의미이다. 일반적으로 말하는 약물부작용이나 약물알레르기는 약물유해반응(adverse drug reaction)을 의미하는 경우가 많은데 약물유해반응이란 약물에 의하여 발생하는 유해반응의 대부분을 포함하는 것으로, WHO에서는 예방, 진단 및 치료를 위해 적절한 투여경로로 상용량의 약물을 투여하였을 때 치료효과 이외에 의도하지 않았던 인체에 해로운 반응이 나타나는 것이라고 정의하였다. 약물유해반응은 크게 약의 용량에 관계되어 나타나는 예측 가능한 A형 반응과 약의 용량과는 상관없이 나타나는 예측 불가능한 B형 반응으로 나눌 수 있다. 예측 가능한 A형 약물 유해반응은 전체 약물유해반응의 80% 정도로 주로 약물의 고유한 약리 작용에 의해 발생하므로 용량의존적으로 약물중독, 부작용, 간접효과, 약물상호작용 등이다. 예측이 불가능한 B형 약물유해반응은 나머지 15-20% 정도를 차지하며 약물에 의한 과민반응(hypersensitivity), 특이체질(idiosyncrasy), 불내성(intolerance), 가성알레르기반응(pseudoallergic reaction) 등을 들 수 있다.
- [5] WAO(the World Allergy Organization)는 약물 알레르기를 약물노출 후 증상이 발현되기까지 걸리는 시간에 따라 즉시형(immediate, 1시간 이내)과 지연형(delayed, 1시간 이후)으로 구분하도록 권장하고 있다. The Gell & Coombs 분류에 따르면 약물 뿐만 아니라 다른 환경적 요소에 의한 과민반응을 네 가지 유형으로 나누는데 이 중 약물 알레르기와 관련된 것은 주로 IgE가 관여하는 type I 그리고 T-cell이 관여하는 type IV이다.
- [6] Type I은 즉시형으로 IgE, 비만세포(mast cell), 호염구(basophils) 등이 매개된 체액성 면역반응이며 아나필락시스(anaphylaxis), 혈관부종(angioedema), 기관지연축(bronchospasm), 두드러기(urticaria, hives) 등이 속한다. 이 type의 반응을 나타내는 대표적인 약물로는 β 계 항생제(페니실린계와 세팔로스포린계), 근육신경계 차단약물퀴놀론계, 카보플라틴과 옥살리플라틴n 등의 백금류

- 화합물, 세툽시맙(cetuximab)과 리툽시맙(rituximab) 등의 단일클론항체가 있다.
- [7] Type II~IV는 지연형으로 type II는 IgM 또는 IgG 항체와 보체에 의해 매개되는 체액성의 세포독성반응(cytotoxic reaction)을 말하며, 용혈성 빈혈(hemolytic anemia), 혈소판감소증(thrombocytopenia), 호중구감소증(neutropenia) 등이 속한다. 대표적인 약물로는 β -lactam계 항생제(페니실린계와 세팔로스포린계), NSAIDs(Non-steroidal AntiInflammtory Drugs), 퀴닌/퀴니딘, 반코마이신, 카바마제핀, 프로필타이오우라실(propylthiouracil), 플레카이니드(flecainide) 등이 있다.
- [8] 이와 같이, 약물 과민반응은 알레르기 반응의 가장 심각한 형태로서, 의학적으로 긴급사태로 여겨지고 있는 바, 사전에 약물 과민반응의 발생을 예측하는 것은 매우 중요하다.
- [9] 이에, 본 발명자들은 약물 과민반응을 사전에 예측하고, 진단하기 위하여, GWAS 분석을 수행한 결과 약물 과민반응과 유의한 연관성을 가지는 SNP들을 확인하여, 본 발명을 완성하였다.

[10]

발명의 상세한 설명 기술적 과제

- [11] 이에, 본 발명의 목적은 dbSNP 데이터베이스 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, 및 rs28717999로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 SNP의 검출 체제를 포함하는 약물 과민반응의 진단 또는 발병 예측용 조성물을 제공하는 것이다.
- [12] 본 발명의 다른 목적은 상기 조성물을 포함하는 약물 과민반응의 진단용 키트를 제공하는 것이다.
- [13] 본 발명의 또 다른 목적은 피검체로부터 수득한 시료 중의 SNP 부위의 염기서열에 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, 및 rs28717999으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 단일염기다형성이 존재하는 경우, 피검체가 약물 과민반응에 걸린

것으로 판정하는 단계를 포함하는 약물 과민반응의 진단에 필요한 정보를 제공하는 방법을 제공하는 것이다.

- [14] 본 발명의 또 다른 목적은 피검체로부터 수득한 시료 중의 SNP 부위의 염기서열에 dbSNP database rs78831487, rs456449, rs13250548, rs77068773, rs3025035, rs2088142, rs1276175, rs144157017, rs59594955, 및 rs28717999으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 단일염기다형성이 존재하는 경우, 피검체가 약물 과민반응에 걸릴 위험이 높은 것으로 판정하는 단계를 포함하는 약물 과민반응의 발병 예측에 필요한 정보를 제공하는 방법을 제공하는 것이다.
- [15] 본 발명의 또 다른 목적은 약물 과민반응 환자로부터 수득한 시료 중의 SNP 부위의 염기서열에 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, 및 rs28717999으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 단일염기다형성이 존재하는 경우, 피검체를 지연형 약물 과민반응인 것으로 판정하는 단계를 포함하는 지연형 약물 과민반응의 진단에 필요한 정보를 제공하는 방법을 제공하는 것이다.

[16]

- [17] 그러나 본 발명이 이루고자 하는 기술적 과제는 이상에서 언급한 과제에 제한되지 않으며, 언급되지 않은 또 다른 과제들은 아래의 기재로부터 당해 기술분야의 통상의 기술자에게 명확하게 이해될 수 있을 것이다.

[18]

과제 해결 수단

- [19] 상기 과제를 해결하기 위하여, 본 발명은 dbSNP 데이터베이스 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, 및 rs28717999로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 SNP의 검출 제제를 포함하는 약물 과민반응의 진단 또는 발병 예측용 조성물을 제공한다.
- [20] 본 발명의 일 실시예에서, 상기 약물 과민반응은 즉시형 약물 과민반응 또는 지연형 약물 과민반응일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [21] 본 발명의 다른 실시예에서, 상기 SNP가 1) rs35372932, rs79736818, rs3129871,

- rs9557291, rs11724428, rs11123552, rs62124613, rs77389536, 및 rs206887084로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상인 경우, 상기 조성물은 정상인으로부터 약물 과민반응의 진단 또는 발병 예측용이며,
- [22] 상기 SNP가 2) rs9557291, rs372025, rs8058114, rs143395859, rs57833801, rs139830888, rs9384423, rs6097064, rs2175562, 및 rs3924164로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상인 경우, 상기 조성물은 정상인으로부터 즉시형 약물 과민반응의 진단 또는 발병 예측용이며,
- [23] 상기 SNP가 3) rs11206477, rs62225078, rs73202933, rs72622187, rs139141104, rs9994092, rs1762852884, rs2335545, rs9688895, 및 rs144130219로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상인 경우, 상기 조성물은 정상인으로부터 지연형 약물 과민반응의 진단 또는 발병 예측용이며,
- [24] 상기 SNP가 4) rs78831487, rs456449, rs13250548, rs77068773, rs3025035, rs2088142, rs1276175, rs144157017, rs59594955, 및 rs28717999로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상인 경우, 상기 조성물은 즉시형 약물 과민반응과 지연형 약물 과민반응 구별용일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [25] 본 발명의 또 다른 실시예에서, 상기 SNP는 rs35372932 또는 rs139141104일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [26] 본 발명의 또 다른 실시예에서, 상기 약물 과민반응은 한국인에서 발병된 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [27] 본 발명의 또 다른 실시예에서, 상기 검출 제제는 상기 SNP를 검출할 수 있는 프로브일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [28] 본 발명의 또 다른 실시예에서, 상기 검출 제제는 상기 SNP를 검출할 수 있는 프라이머일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [29] 또한, 본 발명은 상기 조성물을 포함하는, 약물 과민반응의 진단용 키트를 제공한다.
- [30] 본 발명의 일 실시예에서, 상기 키트는 RT-PCR 키트 또는 마이크로어레이 칩 키트일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [31] 또한, 본 발명은 피검체로부터 획득한 시료 중의 SNP 부위의 염기서열에 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, 및 rs28717999으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 단일염기다형성이 존재하는 경우, 피검체가 약물 과민반응에 걸린 것으로 판정하는 단계를 포함하는 약물 과민반응의 진단에 필요한 정보를 제공하는 방법을 제공한다.

- [32] 또한, 본 발명은 피검체로부터 수득한 시료 중의 SNP 부위의 염기서열에 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, 및 rs28717999으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 단일염기다형성이 존재하는 경우, 피검체가 약물 과민반응에 걸릴 위험이 높은 것으로 판정하는 단계를 포함하는 약물 과민반응의 발병 예측에 필요한 정보를 제공하는 방법을 제공한다.
- [33] 또한, 본 발명은 약물 과민반응 환자로부터 수득한 시료 중의 SNP 부위의 염기서열에 dbSNP database rs78831487, rs456449, rs13250548, rs77068773, rs3025035, rs2088142, rs1276175, rs144157017, rs59594955, 및 rs28717999으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 단일염기다형성이 존재하는 경우, 피검체를 지연형 약물 과민반응인 것으로 판정하는 단계를 포함하는 지연형 약물 과민반응의 진단에 필요한 정보를 제공하는 방법을 제공한다.
- [34] 또한, 본 발명은 피검체로부터 수득한 시료 중의 SNP 부위의 염기서열에 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, 및 rs28717999으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 단일염기다형성이 존재하는 경우, 피검체가 약물 과민반응에 걸린 것으로 판정하는 단계를 포함하는 약물 과민반응의 진단 방법을 제공한다.
- [35] 또한, 본 발명은 피검체로부터 수득한 시료 중의 SNP 부위의 염기서열에 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, 및 rs28717999으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 단일염기다형성이 존재하는 경우, 피검체가 약물 과민반응에 걸릴 위험이 높은 것으로 판정하는 단계를 포함하는 약물 과민반응의 발병 예측 방법을 제공한다.
- [36] 본 발명의 일 실시예에서, 상기 방법은 시퀀싱(sequencing), 엑솜 시퀀싱(exome

sequencing), 마이크로어레이에 의한 혼성화(microarray hybridization), 대립유전자 특이적인 PCR(allele specific PCR), 다이나믹대립유전자 혼성화 기법(dynamic allele-specific hybridization), PCR 연장 분석 및 Taqman 기법으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 방법으로 수행될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[37] 또한, 본 발명은 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, 및 rs28717999으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 SNP의 검출 제제를 포함하는 조성물의 약물 과민반응의 진단 용도를 제공한다.

[38] 또한, 본 발명은 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, 및 rs28717999으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 SNP의 검출 제제를 포함하는 조성물의 약물 과민반응의 발병 예측 용도를 제공한다.

[39] 또한, 본 발명은 약물 과민반응의 진단 또는 발병 예측용 제제를 제조하기 위한 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, 및 rs28717999으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 SNP 검출 제제의 용도를 제공한다.

[40]

발명의 효과

[41] 본 발명자들은 약물 과민반응 환자들의 유전체 DNA의 단백질 코딩 부위를 분석한 결과, 단일염기다형성(SNP) 부위인 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, 및 rs28717999이 약물 과민반응의 발병과 밀접하게 연관되어 있는 것을 규명하였으며, 이를 이용하여 약물 과민반응의 진단 또는 발병 예측을 위한 유전자 진단 시약을 개발하는데 이용할 수 있다.

[42]

도면의 간단한 설명

[43] 도 1a 및 1b는 본 발명의 일 실시예에 따른 품질 관리(QC) 공정흐름을 요약한 것으로, 도 1a는 발견 분석상 품질 관리 공정흐름도이며, 도 1b는 복제 분석상 품질 관리 공정흐름도를 나타낸 것이다.

[44] 도 2는 1000G 데이터셋을 발견 데이터의 다차원 스케일링(MDS) 플롯으로 나타낸 것으로, 파란색, 노란색 및 회색은 각각 대조군, 케이스(DHR, 즉시형+지연형), 및 1000G 모집단을 나타낸 것이다.

[45] 도 3a 내지 3c는 분석 데이터의 분위수(Q-Q) 플롯을 나타낸 것으로, 도 3a는 대조군 대 DHR, 도 3b는 대조군 대 즉시형 반응, 도 3c는 대조군 대 지연형 반응의 분석 결과를 나타낸 것이다.

[46] 도 4는 발견 분석에 따른 대조군 대 DHR(즉시형+지연형)의 맨하탄 플롯을 나타낸 것으로, 붉은 선은 Bonferroni 조정 유의 수준을 나타낸다.

[47] 도 5a 및 5b는 영역 플롯을 나타낸 것으로, 도 5a는 대조군 대 DHR에 대한 로지스틱 회귀 분석 결과이며, 도 5b는 대조군 대 지연형 반응에 대한 일반화된 다항 로짓 모델을 나타낸 것이다.

[48] 도 6은 발견 분석에 따른 마이애미 플롯을 나타낸 것으로, 상단은 즉시형 반응과 대조군의 비교 결과이며, 하단은 지연형 반응과 대조군의 비교 결과를 나타낸 것이다. 점선은 Bonferroni 조정 유의 수준을 나타낸다.

[49] 도 7은 다른 유병률에 따른 유전자형 SNP에 의해 설명된 표현형 변이의 비율을 나타낸 것으로, 유전자형 SNP, hSNP²에 의해 설명된 표현형 변이의 비율은 GCTA로 계산되었다.

[50]

발명의 실시를 위한 최선의 형태

[51] 본 발명은 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, 및 rs28717999으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 SNP의 검출 제제를 포함하는 약물 과민반응의 진단 또는 발병 예측용 조성물에 관한 것이다.

[52]

[53] 이하, 본 발명을 상세히 설명한다.

[54]

[55] 본 명세서에서, “폴리뉴클레오티드(polynucleotide)” 또는 “핵산”은 단일 또는 이중 가닥의 형태로 된 데옥시리보핵산(deoxyribonucleic acid, DNA) 또는 리보핵산(ribonucleic acid, RNA)를 말한다. 다른 제한이 없는한, 자연적으로 생성되는 뉴클레오티드와 비슷한 방법으로 핵산에 혼성화되는 자연적 뉴클레오티드의 공지된 아날로그도 포함된다. 일반적으로 DNA는 아데닌(adenine, A), 구아닌(guanine, G), 시토신(cytosine, C), 티민(thymine, T) 등 네 가지 염기로 구성되어 있으며, RNA는 티민 대신 우라실(Uracil, U)을 가지고 있다. 핵산 이중 가닥에서 A는 T 또는 U, C는 G 염기와 수소결합을 이루는데, 이러한 염기의 관계를 ‘상보적(complementary)’이라고 한다.

[56] 본 명세서에서, 유전자의 변이를 표기할 때 ‘c.’은 단백질 코딩 부위의 변이를 의미하며, ‘(염기 위치)(염기일문자)(기호 >)(염기일문자)’는 해당 염기 위치에서 선행 표기된 염기가 후행 표기된 염기로 치환된다는 것을 의미한다.

[57] 본 명세서에서, ‘다형성(polymorphism)’이란 유전적으로 결정된 집단 내에서 2 이상의 대체적 서열 또는 대립형질(또는 대립유전자)의 발생을 의미하며, ‘단일염기다형성(single nucleotide polymorphism, SNP)’은 하나의 염기의 다형성을 의미한다. 구체적으로 유전체에서 단일염기(A, T, C 또는 G)가 종의 멤버들 간 또는 한 개체(individual)의 쌍 염색체 간에 발생하는 DNA 서열의 다양성을 의미한다. 예를 들어, 서로 다른 개체의 세 개의 DNA 단편들(예를 들어 AAGT[A/A]AG, AAGT[A/G]AG, AAGT[G/G]AG)처럼 단일염기에서 차이를 포함하는 경우, 두 개의 대립유전자(A 또는 G)라고 부르며, 일반적으로 거의 모든 SNP는 두 개의 대립 유전자를 가진다. 또한 SNP가 특정 질환과 유전적으로 밀접하게 연관되어 있는 경우에는, SNP는 확인된 정상인(normal) 또는 야생형(wild-type, WT) 개체 또는 대립유전자와 비교하여 특정 위치의 하나의 염기에 변이가 발생한 것을 의미하기도 한다.

[58] 한편, ‘mRNA(messenger RNA 또는 전령 RNA)’는 단백질 합성 과정에서 특정 유전자의 염기서열의 유전 정보를 리보솜(ribosome)으로 전달하여 폴리펩티드 합성(단백질 번역, translation)의 청사진 역할을 하는 RNA이다. 유전자를 주형(template)으로 하여 단일 가닥의 mRNA가 전사(transcription) 과정을 통하여 합성된다.

[59] 본 명세서에서 ‘단백질’은 ‘폴리펩타이드(polypeptide)’ 또는 ‘펩타이드(peptide)’와 호환성 있게 사용되며, 예컨대, 자연 상태의 단백질에서

일반적으로 발견되는 바와 같이 아미노산 잔기의 중합체를 말한다.

- [60] 본 명세서에 사용된 아미노산의 일문자(삼문자)는 생화학 분야에서의 표준 약어 규정에 따라 다음의 아미노산을 의미한다: A(Ala): 알라닌; C(Cys): 시스테인; D(Asp): 아스파르트산; E(Glu): 글루탐산; F(Phe): 페닐알라닌; G(Gly): 글라이신; H(His): 히스티딘; I(Ile): 이소류신; K(Lys): 라이신; L(Leu): 류신; M(Met): 메티오닌; N(Asn): 아스파라진; O(Ply): 피롤라이신; P(Pro): 프롤린; Q(Gln): 글루타민; R(Arg): 아르지닌; S(Ser): 세린; T(Thr): 쓰레오닌; U(Sec): 셀레노시스테인; V(Val): 발린; W(Trp): 트립토판; Y(Tyr): 타이로신.
- [61] 본 명세서에 표기되는 '(아미노산 일문자)(아미노산 위치)(아미노산 일문자)'는 천연형 단백질(wild-type protein)의 해당 아미노산 위치에서 선행 표기된 아미노산이 후행 표기된 아미노산으로 치환된다는 것을 의미한다.
- [62] 본 명세서에서 사용되는 용어 "상보적(complementary)"은 소정의 혼성화 또는 어닐링 조건, 구체적으로는 생리학적 조건 하(세포 내)에서 핵산 분자 내 타겟팅 모이어티가 타겟(예컨대, 본 발명의 SNP)에 선택적으로 혼성화할 정도로 충분히 상보적인 것을 의미하는 것으로 하나 또는 그 이상의 미스매치(mismatch) 염기서열을 가질 수 있으며, 실질적으로 상보적(substantially complementary) 및 완전히 상보적(perfectly complementary)인 것을 모두 포괄하는 의미를 가지며, 보다 구체적으로는 완전히 상보적인 것을 의미한다.
- [63] 본 명세서에서 상기 조성물은 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, 및 rs28717999으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 SNP를 진단 마커로 검출한다.
- [64] 본 명세서에서 SNP rs35372932은 염색체 6 상의 32597208번째 염기가 C에서 T로 치환된 것이다.
- [65] 본 명세서에서 SNP rs79736818은 염색체 5 상의 148357581번째 염기가 A에서 G로 치환된 것이다.
- [66] 본 명세서에서 SNP rs3129871은 염색체 6 상의 32438565번째 염기가 C에서 A로 치환된 것이다.
- [67] 본 명세서에서 SNP rs9557291은 염색체 13 상의 99761210번째 염기가 G에서 A로 치환된 것이다.
- [68] 본 명세서에서 SNP rs11724428은 염색체 4 상의 112598451번째 염기가 G에서 A로 치환된 것이다.
- [69] 본 명세서에서 SNP rs11123552은 염색체 2 상의 120454245번째 염기가 C에서 G로 치환된 것이다.

- [70] 본 명세서에서 SNP rs62124613은 염색체 2 상의 20386466번째 염기가 C에서 T로 치환된 것이다.
- [71] 본 명세서에서 SNP rs77389536은 염색체 10 상의 102408368번째 염기가 T에서 C로 치환된 것이다.
- [72] 본 명세서에서 SNP rs206887084은 염색체 12 상의 94620980번째 염기가 G에서 A로 치환된 것이다.
- [73] 본 명세서에서 SNP rs9557291은 염색체 13 상의 99761210번째 염기가 G에서 A로 치환된 것이다.
- [74] 본 명세서에서 SNP rs372025은 염색체 4 상의 107077214번째 염기가 T에서 C로 치환된 것이다.
- [75] 본 명세서에서 SNP rs8058114은 염색체 16 상의 12603772번째 염기가 G에서 A로 치환된 것이다.
- [76] 본 명세서에서 SNP rs143395859은 염색체 7 상의 27293404번째 염기가 G에서 A로 치환된 것이다.
- [77] 본 명세서에서 SNP rs57833801은 염색체 2 상의 121777405번째 염기가 G에서 A로 치환된 것이다.
- [78] 본 명세서에서 SNP rs139830888은 염색체 7 상의 147872742번째 염기가 G에서 A로 치환된 것이다.
- [79] 본 명세서에서 SNP rs9384423은 염색체 6 상의 156089071번째 염기가 A에서 G로 치환된 것이다.
- [80] 본 명세서에서 SNP rs6097064은 염색체 20 상의 37952348번째 염기가 A에서 C로 치환된 것이다.
- [81] 본 명세서에서 SNP rs2175562은 염색체 4 상의 140398639번째 염기가 A에서 G로 치환된 것이다.
- [82] 본 명세서에서 SNP rs3924164은 염색체 18 상의 76737927번째 염기가 C에서 T로 치환된 것이다.
- [83] 본 명세서에서 SNP rs11206477는 염색체 1 상의 54941621번째 염기가 C에서 A로 치환된 것이다.
- [84] 본 명세서에서 SNP rs62225078는 염색체 22 상의 47740975번째 염기가 T에서 A로 치환된 것이다.
- [85] 본 명세서에서 SNP rs73202933는 염색체 12 상의 89819306번째 염기가 T에서 C로 치환된 것이다.
- [86] 본 명세서에서 SNP rs72622187는 염색체 3 상의 6078051번째 염기가 G에서 A로 치환된 것이다.
- [87] 본 명세서에서 SNP rs139141104는 염색체 6 상의 31021244번째 염기가 A에서 G로 치환된 것이다.
- [88] 본 명세서에서 SNP rs9994092는 염색체 4 상의 65570396번째 염기가 C에서 A로 치환된 것이다.

- [89] 본 명세서에서 SNP rs1762852884는 염색체 6 상의 30994936번째 염기가 A에서 C로 치환된 것이다.
- [90] 본 명세서에서 SNP rs2335545는 염색체 16 상의 2916111번째 염기가 C에서 T로 치환된 것이다.
- [91] 본 명세서에서 SNP rs9688895는 염색체 6 상의 38465523번째 염기가 C에서 A로 치환된 것이다.
- [92] 본 명세서에서 SNP rs144130219는 염색체 13 상의 98725782번째 염기가 T에서 C로 치환된 것이다.
- [93] 본 명세서에서 SNP rs78831487는 염색체 19 상의 6537140번째 염기가 T에서 C로 치환된 것이다.
- [94] 본 명세서에서 SNP rs456449는 염색체 21 상의 38851003번째 염기가 G에서 A로 치환된 것이다.
- [95] 본 명세서에서 SNP rs13250548는 염색체 8 상의 35650882번째 염기가 A에서 G로 치환된 것이다.
- [96] 본 명세서에서 SNP rs77068773는 염색체 21 상의 23204196번째 염기가 A에서 T로 치환된 것이다.
- [97] 본 명세서에서 SNP rs3025035는 염색체 6 상의 43783622번째 염기가 C에서 T로 치환된 것이다.
- [98] 본 명세서에서 SNP rs2088142는 염색체 15 상의 33691285번째 염기가 G에서 A로 치환된 것이다.
- [99] 본 명세서에서 SNP rs1276175는 염색체 5 상의 30945691번째 염기가 G에서 A로 치환된 것이다.
- [100] 본 명세서에서 SNP rs144157017는 염색체 6 상의 50740465번째 염기가 A에서 G로 치환된 것이다.
- [101] 본 명세서에서 SNP rs59594955는 염색체 6 상의 38443346번째 염기가 A에서 C로 치환된 것이다.
- [102] 본 명세서에서 SNP rs28717999는 염색체 4 상의 65571223번째 염기가 A에서 G로 치환된 것이다.
- [103] 상기 언급된 SNP는 각각 서열번호 1 내지 서열번호 38의 염기서열 상에 위치할 수 있다. 상기 언급된 서열번호 1 내지 서열번호 38의 염기서열은 본 발명에 따른 SNP 위치에 해당하는 염기를 r로 표시하고, 상기 SNP 위치를 기준으로 하여, 5' 방향의 서열 10 nt, 3' 방향의 서열 10 nt를 표시한 것이다. 예를 들어, 서열번호 1(rs_id, rs35372932)의 염기서열은 SNP 위치를 r로 표시하고 이를 기준으로 각각 10 nt 길이의 염기서열을 양쪽으로 표시한 것으로서, 총 길이 21 nt의 서열이 표시된 것이다. 또한, r로 표시한 염기가 예를 들어, 다수 대립유전자인 T 또는 소수 대립유전자인 C로 확인된 경우 서열목록의 식별번호 <223> 항목에 r = t or c로 표시하였다. 상기 서열번호 1 내지 서열번호 38의 염기서열은 개체, 특히 인간에서 SNP의 위치를 특정하기 위한 목적으로 사용되는 것이며, 따라서 상기

서열번호 1 내지 서열번호 38의 염기서열이 갖는 길이나 표시한 범위에 의해 본 발명이 제한되는 것은 아니다.

- [104] 본 명세서에서, 용어 “검출”은 목적하는 물질의 존재(발현) 여부를 측정 및 확인하는 것, 또는 목적하는 물질의 존재 수준(발현 수준)의 변화를 측정 및 확인하는 것을 모두 포함하는 의미이다. 같은 맥락에서, 본 발명에서 상기 SNP의 발현수준을 측정하는 것은 발현 여부를 측정하는 것(즉, 발현 유무를 측정하는 것), 또는 상기 SNP의 질적, 양적 변화 수준을 측정하는 것을 의미한다. 상기 측정은 정성적인 방법(분석)과 정량적인 방법을 모두 포함하여 제한 없이 수행될 수 있다. SNP 존재 여부 측정에 있어서 정성적 방법과 정량적 방법의 종류는 당업계에 잘 알려져 있으며, 본 명세서에서 기술한 실험법들이 이에 포함된다. 각 방법 별로 구체적 SNP 수준 비교 방식은 당업계에 잘 알려져 있다.
- [105] 본 명세서에서, “약물 과민반응”은 약물 알레르기라고도 명명되며, 약물에 감작된 환자에서 면역학적인 기전으로 매개되는 반응을 의미한다. 약물알레르기는 약물 본래의 약리작용과 무관하게 면역기전에 의하여 유해반응이 발생하는 경우이며 B형 반응으로 6-10% 정도를 차지한다. 발생기전에 따라 제1형부터 제4형까지 과민반응(type 1-4 hypersensitivity reactions)으로 나눌 수 있으며 약제에 따라서 다양하게 나타나고, 같은 약제가 환자에 따라 다른 기전의 과민반응을 유발할 수 있다. 일례로 많이 쓰이는 항생제인 세팔로스포린(cephalosporin)은 환자에 따라 제1형 과민반응인 두드러기나 아나필락시스를 유발할 수 있으며, 제4형 과민반응인 홍반성 발진(exanthematous rash)도 흔히 나타나게 된다. 최근 사용이 늘고 있는 퀴놀론(quinolone)계 항생제에 의한 과민반응도 자주 보게 되며 두드러기 등 제1형 과민반응 및 DRESS 증후군, SJS, TEN 같은 심한 제4형 과민반응도 보고되고 있어 주의를 요한다.
- [106] 본 명세서에서, “즉시형 약물 과민반응”이란 일반적으로 약물 복용 후 1시간 이내에 발생하며, 두드러기, 혈관부종, 아나필락시스 등의 증상이 주로 나타난다. 즉시형 반응은 주로 IgE 항체 매개형 면역반응 또는 약제가 직접적으로 비만세포를 자극하여 발생하며, 두드러기, 혈관부종, 비염, 기도수축, 가려움증, 구토, 설사, 아나필락시스 등의 반응이 하나 혹은 복합적으로 나타난다.
- [107] 본 명세서에서, “지연형 약물 과민반응”이란 약물 투여 후 수일 내지 수주 후에 발생하며, 보체계의 활성화, 항원-항체 복합체 형성 및 면역세포의 활성화에 의한 기전으로 혈관염, 혈구이상, 발진(고정약진, 박리성 피부염, 급성 전신발진성 농포증(AGEP), DRESS 증후군, 스티븐스-존슨 증후군(SJS), 독성 표피 괴사(TEN), 관절통, 단백뇨, 임파선종창 등이 관찰된다. 지연형 과민반응은 주로 투약 후 1주에서 8주 사이에 발생하지만 예전에 감작이 되어 경미한 증상이 있었던 환자의 경우는 투약 후 즉시 나타날 수도 있다.
- [108] 본 명세서에서, 상기 약물 과민반응은 아나필락시스, 혈관부종, 두드러기,

반구진 발진, DRESS 증후군, 스티븐스-존슨 증후군, 독성 표피 괴사, 및 고정 약진으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

- [109] 본 명세서에서, 상기 약물은 NSAID(아스피린 포함), 아세트아미노펜, 세팔로스포린, 항생제, 방사선 조영제, 화학요법제, H2 차단제, 알로푸리놀, 및 항경련제로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [110] 본 명세서에서, 상기 NSAIDS는 아세메타신, 아세틸살리실산, 부펙사막, 디클로페낙, 디클로페낙-나트륨, 디플루니살, 디피론(메타미졸), 메타미졸-나트륨, 에텐자미드, 에토페나메이트, 플루페남산, 플루르비프로펜, 이부프로펜, 인도메타신, 이속시캄, 케부존, 케토프로펜, 케톨락, 로나졸락, 로르녹시캄, 메클로페남산, 메페남산, 모페부타존, 나부메톤, 나프록센, (+)-이부프로펜, (-)-이부프로펜, (+)-나프록센, 니플룸산, 옥사프로진, 옥시펜부타존, 페닐부타존, 피록시캄, 프로피페나존, 살리실아미드, 숄린닥, 테녹시캄, 티아프로펜산, SC560, 설파살라진 및 톨메틴으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [111] 본 명세서에서, 상기 방사선 조영제는 이오헥솔(Iohexo), 이오파미돌(Iopamidol), 이오버솔(Ioversol), 이오딕사놀(Iodixanol), 이오프로마이드(Iopromide), 아옥사글레이트(Ioxaglate), 및 디아트리지오에이트(Diatrizoate)로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [112] 본 명세서에서, 상기 항생제는 β -lactam계 항생제(페니실린계 또는 세팔로스포린계)일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [113] 본 명세서에서, 상기 약물 과민반응은 한국인에서 발병된 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [114] 본 명세서에서, 용어 “진단”은 특정 질병 또는 질환에 대한 한 객체의 감수성(susceptibility)을 판정하는 것, 한 객체가 특정 질병 또는 질환을 현재 가지고 있는지 여부를 판정하는 것, 특정 질병 또는 질환에 걸린 한 객체의 예후(prognosis)를 판정하는 것, 또는 테라메트릭스(therametrics)(예컨대, 치료 효능에 대한 정보를 제공하기 위하여 객체의 상태를 모니터링 하는 것)를 모두 포함하는 개념이다. 본 명세서에서, 상기 진단은 바람직하게는 조기 진단 또는 발병 예측을 의미할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [115] 본 명세서에서, 상기 진단은 약물 과민반응의 진단을 의미한다. 본 발명에서의 약물 과민반응은 바람직하게는 유전적 소인(genetic factor)에 의하여 유발되는 유전성(hereditary) 약물 과민반응일 수 있으며, 유전적 소인에 환경적인 영향이 더해져서 증상이 심화된 것일 수 있다.
- [116] 본 명세서에서, '프라이머(primer)'는 DNA 합성의 개시점(starting point)으로 작용하는 짧은 단일가닥 올리고뉴클레오티드(single strand oligonucleotide)이다.

프라이머는 적합한 완충액(buffer)와 온도 조건에서 주형(template)인 폴리뉴클레오티드에 특이적으로 결합하고, DNA 중합효소가 프라이머에 주형 DNA에 상보적인 염기를 갖는 뉴클레오사이드 트리포스페이트를 추가하여 연결함으로써 DNA가 합성된다. 프라이머는 일반적으로 15 내지 30개의 염기서열로 이루어져 있으며, 염기 구성과 길이에 따라 주형 가닥에 결합하는 온도(melting temperature, T_m)가 달라진다. 프라이머의 서열은 주형의 일부 염기 서열과 완전하게 상보적인 서열을 가질 필요는 없으며, 주형과 혼성화되어 프라이머 고유의 작용을 할 수 있는 범위 내에서의 충분한 상보성을 가지면 충분하다. 따라서 본 발명에서 상기 SNP 부위의 cDNA 또는 genomic DNA의 염기서열을 참조하여 본 발명에 따른 검출 제제인 프라이머쌍을 용이하게 디자인할 수 있다. SNP를 검출하기 위한 프라이머는 각 유전자 서열에 완벽하게 상보적인 서열을 가질 필요는 없으며, DNA 합성을 통해 mRNA 또는 cDNA의 특정 구간을 증폭하여 mRNA의 양을 측정하려는 목적에 맞는 길이와 상보성을 갖는 것이면 충분하다. 상기 증폭 반응을 위한 프라이머는 증폭하고자 하는 mRNA의 특정 구간의 양쪽 끝부분의 주형(또는 센스, sense)과 반대편(안티센스, antisense)에 각각 상보적으로 결합하는 한 세트(쌍)으로 구성된다.

[117] 본 명세서에서, '프로브(probe)'는 특정 유전자의 mRNA나 cDNA(complementary DNA), DNA 등에 특이적으로 결합할 수 있는 짧게는 수개 내지 길게는 수백 개의 염기(base pair) 길이의 RNA 또는 DNA 등 폴리뉴클레오티드의 단편을 의미하며, 표지(labeling)되어 있어서 결합하는 대상 mRNA나 cDNA의 존재 유무, 발현양 등을 확인할 수 있다. 프로브의 선택 및 혼성화 조건은 당업계에 공지된 기술에 따라 적절하게 선택할 수 있다. 상기 프로브는 대립형질(또는 대립유전자, allele)을 검출하기 위한 진단 방법 등에 사용될 수 있다. 상기 진단 방법에는 서던 블롯 등과 같은 핵산의 혼성화에 근거한 검출 방법들이 포함되며, DNA 칩을 이용한 방법에서 DNA 칩의 기판에 미리 결합된 형태로 제공될 수도 있다. 본 발명에서 상기 프라이머 또는 프로브는 포스포아미다이트(phosphoramidite) 고체지지체 합성법이나 기타 널리 공지된 방법을 이용하여 화학적으로 합성할 수 있다.

[118] 본 명세서에서, 프라이머 또는 프로브는 포스포아미다이트(phosphoramidite) 고체지지체 합성법이나 기타 널리 공지된 방법을 이용하여 화학적으로 합성할 수 있다. 또한 프라이머 또는 프로브는 검출하고자 하는 표적이 되는 폴리뉴클레오티드와의 혼성화를 방해하지 않는 범위에서 당해 기술분야에 공지된 방법에 따라 다양하게 변형시킬 수 있다. 이러한 변형의 예로는 메틸화, 캡화, 천연 뉴클레오티드 하나 이상의 동족체로의 치환 및 뉴클레오티드 간의 변형, 예를 들면 하전되지 않은 연결체(예: 메틸 포스포네이트, 포스포트리아스테르, 포스포로아미데이트, 카바메이트 등) 또는 하전된 연결체(예: 포스포로티오에이트, 포스포로디티오에이트 등), 그리고 형광 또는 효소를 이용한 표지물질(labeling material)의 결합 등이 있다.

- [119] 또한, 본 발명은 상기 조성물을 포함하는 약물 과민반응의 진단용 키트를 제공한다.
- [120] 본 명세서에서, 상기 키트는 RT-PCR 키트 또는 마이크로어레이 칩 키트일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [121] 상기 키트는 약물 과민반응의 진단용 마커인 SNP 마커를 증폭을 통해 확인하거나, SNP 마커의 발현 수준을 mRNA의 발현 수준을 확인함으로써 약물 과민반응의 발병을 예측 또는 조기 진단할 수 있다.
- [122] 상기 RT-PCR 키트는 상기 SNP 부위를 포함하는 핵산을 증폭할 수 있는 각각의 프라이머 쌍을 포함할 수 있으며, 그 외 테스트 튜브 또는 다른 적절한 컨테이너, 반응 완충액, 데옥시뉴클레오타이드(dNTPs), Taq-중합효소 및 역전사효소와 같은 효소, DNase, RNase 억제제, DEPC-물(DEPC-water), 멸균수 등을 포함할 수 있다. 또한 정량대조군으로 사용되는 유전자에 특이적인 프라이머 쌍을 포함할 수 있다.
- [123] 상기 마이크로어레이 칩 키트는 상기 SNP 부위를 포함하는 핵산이 고정화되어 있는 기판을 갖는 마이크로어레이를 포함할 수 있다. 상기 마이크로어레이는 본 발명의 폴리뉴클레오타이드, 프라이머 또는 프로브를 포함하는 것을 제외하고는 통상적인 마이크로어레이로 이루어질 수 있다. 마이크로어레이 상에서의 핵산의 혼성화 및 혼성화 결과의 검출은 당업계에 잘 알려져 있다. 상기 검출은 예를 들면, 핵산 시료를 형광 물질, 예를 들면, Cy3 및 Cy5와 같은 물질을 포함하는 검출 가능한 신호를 발생시킬 수 있는 표지 물질로 표지한 다음, 마이크로어레이 상에 혼성화하고 상기 표지 물질로부터 발생하는 신호를 검출함으로써 혼성화 결과를 검출할 수 있다.
- [124] 본 발명에서 용어 "개체" 또는 "대상체"는 발병 예측 또는 진단을 하기 위한 피험자를 의미한다.
- [125] 본 발명에서 "시료"는 발병 예측 또는 진단하고자 하는 대상체로부터 채취된 것이라면 제한없이 사용할 수 있으며, 예를 들어 생검 등으로 얻어진 세포나 조직, 혈액, 전혈, 혈청, 혈장, 타액, 뇌척수액, 각종 분비물, 소변, 대변 등일 수 있다. 바람직하게는 혈액, 혈장, 혈청, 타액, 비액, 객담, 복수, 질 분비물 및 소변으로 이루어진 군에서 선택될 수 있으며, 바람직하게는 혈액, 혈장, 또는 혈청일 수 있다. 상기 시료는 검출 또는 진단에 사용하기 전에 전처리할 수 있다. 예를 들어, 균질화(homogenization), 여과, 증류, 추출, 농축, 방해 성분의 불활성화, 시약의 첨가 등을 포함할 수 있다.
- [126] 또한, 본 발명은 피검체로부터 수득한 시료 중의 SNP 부위의 염기서열에 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, 및 rs28717999으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 단일염기다형성이 존재하는 경우, 피검체가 약물 과민반응에 걸린 것으로 판정하는 단계를 포함하는 약물 과민반응의 진단에 필요한 정보를 제공하는 방법을 제공한다.

[127] 또한, 본 발명은 피검체로부터 수득한 시료 중의 SNP 부위의 염기서열에 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, 및 rs28717999으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 단일염기다형성이 존재하는 경우, 피검체가 약물 과민반응에 걸릴 위험이 높은 것으로 판정하는 단계를 포함하는 약물 과민반응의 발병 예측에 필요한 정보를 제공하는 방법을 제공한다.

[128] 또한, 본 발명은 약물 과민반응 환자로부터 수득한 시료 중의 SNP 부위의 염기서열에 dbSNP database rs78831487, rs456449, rs13250548, rs77068773, rs3025035, rs2088142, rs1276175, rs144157017, rs59594955, 및 rs28717999으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 단일염기다형성이 존재하는 경우, 피검체를 지연형 약물 과민반응인 것으로 판정하는 단계를 포함하는 지연형 약물 과민반응의 진단에 필요한 정보를 제공하는 방법을 제공한다.

[129] 또한, 본 발명은 피검체로부터 수득한 시료 중의 SNP 부위의 염기서열에 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, 및 rs28717999으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 단일염기다형성이 존재하는 경우, 피검체가 약물 과민반응에 걸린 것으로 판정하는 단계를 포함하는 약물 과민반응의 진단 방법을 제공한다.

[130] 또한, 본 발명은 피검체로부터 수득한 시료 중의 SNP 부위의 염기서열에 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, 및 rs28717999으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 단일염기다형성이 존재하는 경우, 피검체가 약물 과민반응에 걸릴 위험이 높은 것으로 판정하는 단계를 포함하는 약물 과민반응의 발병 예측 방법을 제공한다.

- [131] 본 명세서에서, 상기 방법은 시퀀싱(sequencing), 엑솜 시퀀싱(exome sequencing), 마이크로어레이에 의한 혼성화(microarray hybridization), 대립유전자 특이적인 PCR(allele specific PCR), 다이내믹대립유전자 혼성화 기법(dynamic allele-specific hybridization), PCR 연장 분석 및 Taqman 기법으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 방법으로 수행될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [132] 또한, 본 발명은 피검체로부터 수득한 시료 중의 SNP 부위의 염기서열에 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, 및 rs28717999으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 단일염기다형성이 존재하는 경우, 피검체가 약물 과민반응에 걸린 것으로 판정하는 단계; 및
- [133] 상기 피검체가 약물 과민반응에 걸린 것으로 판정된 경우, 피검체의 약물 과민반응을 치료하는 단계를 포함하는 약물 과민반응의 치료 방법을 제공할 수 있다.
- [134] 본 발명에 있어서, 상기 “치료”는 목적하는 질병과 그에 따른 대사 이상 증세가 호전되거나 이롭게 변경되는 모든 행위를 의미하며, 화학 요법, 외과적 수술, 또는 생물학적 요법 등의 방법을 사용할 수 있다.
- [135] 본 발명에 있어서, 상기 약물 과민반응의 치료를 위해 통상적으로 사용되는 치료 방법을 사용하거나, 통상적으로 사용되는 약물 과민반응의 치료 약물을 투여할 수 있으며, 에컨대 항히스타민제, 스테로이드, 에피네프린, 또는 기관지확장제 등을 투여할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [136] 또한, 본 발명은 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, 및 rs28717999으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 SNP의 검출 제제를 포함하는 조성물의 약물 과민반응의 진단 또는 발병

예측 용도를 제공한다.

[137] 또한, 본 발명은 약물 과민반응의 진단 또는 발병 예측용 제제를 제조하기 위한 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, 및 rs28717999으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 SNP 검출 제제의 용도를 제공한다.

[138] 본 발명은 다양한 변환을 가할 수 있고 여러 가지 실시예를 가질 수 있는 바, 특정 실시예들을 도면에 예시하고 상세한 설명에 상세하게 설명하고자 한다. 그러나 이는 본 발명을 특정한 실시 형태에 대해 한정하려는 것이 아니며, 본 발명의 사상 및 기술 범위에 포함되는 모든 변환, 균등물 내지 대체물을 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 본 발명을 설명함에 있어서 관련된 공지 기술에 대한 구체적인 설명이 본 발명의 요지를 흐릴 수 있다고 판단되는 경우 그 상세한 설명을 생략한다.

[139]

[140] 이하, 본 발명의 이해를 돕기 위하여 바람직한 실시예를 제시한다. 그러나 하기의 실시예는 본 발명을 보다 쉽게 이해하기 위하여 제공되는 것일 뿐, 하기 실시예에 의해 본 발명의 내용이 한정되는 것은 아니다.

[141]

[142] **[실시예]**

[143] **실시예 1. 실험 방법**

[144] **대상**

[145] 2012년부터 2017년까지 서울아산병원을 방문한 DHR(Drug Hypersensitivity Reactions) 환자 378명을 모집했다. 본 연구는 헬싱키 선언에 따라 수행되었으며 프로토콜은 서울아산병원 기관심사위원회(2011-0939)의 승인을 받았다. 등록 및 혈액 샘플 채취에 대해서는 모든 참가자로부터 서면 동의를 받았다. 각 피험자로부터 혈액 샘플을 수집하고 K-CHIP을 사용하여 유전자형을 분석하였다. K-CHIP은 K-CHIP 컨소시엄(<http://kogo.or.kr>)을 통해 제공되었으며 한국보건연구원 게놈 과학 센터에서 설계하였다. 대조군 데이터(N=3,780)는 국내 세브란스병원 건강검진센터의 데이터를 사용하였고, K-CHIP을 이용하여 유전자형을 분석하였다(도 1 참조). Batch 효과를 최소화하기 위해 K-medoid 클러스터링 기반 호출 방식을 사용하여 SNP 유전자형을 분석하였다. 통합 데이터에 EIGENSTRAT 접근 방식을 적용하고 대조군과 환자 그룹 간에 주성분 스코어(PC(Principal component) 스코어)를 계산하였다(유사한 유전 정보를 가진 피험자를 일치시키기 위해). 환자 당 총 10개의 대조군이 유사한 점수로

일치되었다. PC 스코어는 유전적 배경이 없는 피험자를 식별하는 데 사용되었다. 다차원 스케일링 플롯은 도 2에 나타내었다.

[146]

[147] 복제 분석

[148] 2012년부터 2015년까지 서울아산병원에서 모집된 추가 DHR 환자 185명을 대상으로 유전자형 분석을 반복했다. 이 환자들은 Axiom Asian chip(Affymetrix)을 사용하여 유전자형을 지정하였다. 대조군은 세브란스병원 건강검진센터(N=2,312)에 등록하여 K-CHIP을 이용하여 유전자형을 분석하였다. 모든 데이터를 풀링하고 대상 대치를 수행하였다(도 1 참조).

[149]

[150] 데이터 분석 그룹

[151] DHR 환자를 즉시 반응과 지연 반응의 두 그룹으로 나누었다. 비교분석은 총 DHR을 대조군과 비교하고, 각 DHR군을 대조군과 비교하고, 마지막으로 즉시형 반응군과 지연형 반응군을 비교하였다.

[152]

[153] 품질 관리

[154] SNP와 피험자의 웰리티, 즉 품질을 평가하였다. 품질 관리의 모든 단계는 PLINK와 ONETOOL을 사용하여 수행되었다. Hardy-Weinberg 평형(HWE) 테스트에 대한 P-값이 1×10^{-5} 미만, MAF(소수 대립유전자 빈도)가 0.05 미만 또는 유전자형 분석률이 0.95 미만인 SNP를 제외하였다. 또한, 결측률(missing rate)이 0.05보다 크거나 다른 개체와 함께 IBS(Identity-By-State)가 0.9보다 큰 개체를 제외하였다. 이러한 필터링 절차는 각 케이스와 대조군에 별도로 적용되었으며, 케이스와 대조군을 통합하였다. 또한, 두 그룹 모두에 존재하는 SNP를 고려했으며, 풀링된 데이터에 동일한 품질 관리 절차를 적용하였다. 또한, Fisher 정확검정을 사용하여 각 케이스와 대조군 사이의 평균 결측률의 동등성을 테스트했으며 1×10^{-5} 유의성 수준에서 유의미한 SNP를 GWAS로부터 제거하였다. 이러한 프로세스는 요약하여 도 1a에 나타내었다.

[155]

[156] 유전형 대치 및 추론된 유전자형을 사용한 통계적 분석

[157] 발견 데이터가 있는 GWAS는 일반화 로지스틱 회귀(GLR)를 사용하여 수행되었다. 연령과 성별을 공변량으로 포함시켰다. 또한, 로지스틱 회귀(LR) 모델을 사용하여 이진 반응(대조군 대 DHR)을 예측하였다. GLR과 LR은 모두 R 통계 소프트웨어(R Project for Statistical Computing, Vienna, Austria; www.r-project.org)를 사용하여 적용되었다. 5×10^{-8} 유의 수준에서 게놈 전반에 걸친 유의미한 SNP가 선택되었다. 미세 매핑을 위해 전장 유전체에서 유의한 SNP의 $\pm 5,000$ 염기쌍 내에 위치한 SNP를 추론(imputation)하였다. 추론은 Sanger 추론 서비스(<https://imputation.sanger.ac.uk>)를 사용하여 수행되었다. Haplotype Reference Consortium release v 1.1을 사용했고 64,940 하플로타입으로 구성된

유럽 가계 아시아인(CHB/JPT)16을 주된 참조 패널로서 고려하였다. SHAPEIT17 및 PBWT18을 사용하여 Pre-phasing 및 추론을 수행하고 INFO 메트릭을 사용하여 추론 정확도를 평가하였다.

[158]

[159] 실시예 1. 피험자의 특성 확인

[160] 연구 참가자의 인구 통계학적 특성은 표 1에 요약하였다.

[161] 연구에 등록된 DHR 환자(N=378)의 평균 연령은 42.03 ± 14.82 세였으며, 247명의 환자(65.34%)가 여성이었다. 이 중 295 케이스(78.04%)는 즉시형 과민반응을 보였고 83 케이스(21.96%)는 지연형/비즉시형 반응을 보였다. 즉시형 과민반응을 유발하는 가장 흔한 원인 약물은 NSAIDs, 항생제 순이었다. 원인 약물의 자세한 목록은 하기 표 2에 나타내었다.

[162] 지연형 반응군에서는 원인 약물로서 항생제가 가장 많았고 항경련제가 그 뒤를 이었다. 대조군(N=3,779)의 평균 연령은 43.07 ± 9.85 세였으며 총 1236명의 환자(32.7%)가 여성이었다. 복제 분석에서 등록된 185명의 DHR 환자의 평균 연령은 50.38 ± 16.58 세였으며 105명의 여성(56.76%)이 포함되었다. 185명의 환자 중 80명의 환자는 즉시형 과민반응을 보인 반면, 105명의 환자는 지연형 과민반응을 보였다. 대조군은 총 921명의 여성(39.84%)을 포함하여 2,312명의 피험자로 구성되었으며 피험자의 평균 연령은 46.96 ± 10.72 세였다. 복제 그룹에서는 NSAID가 가장 흔한 원인 약물이었고 항생제가 그 뒤를 이었다(표 2).

[163]

[164] [표1]

특성	약물 과민반응	대조군(Control)
발견 데이터	N=378	N=3,780
나이 (년)	42.03 ± 14.82	43.07 ± 9.85
여성, N (%)	247 (65.34 %)	1236 (32.70 %)
약물 과민반응		
즉시형, N (%)	295 (78.04 %)	
아나필락시스	147 (49.83%)	
혈관부종	54 (18.30%)	
두드러기±혈관부종	94 (31.86%)	
지연형, N (%)	83 (21.96 %)	
반구진 발진(maculopapular rash)	36 (43.37%)	
DRESS	20 (24.10%)	
스티븐스-존슨 증후군	13 (15.66%)	
독성 표피 괴사	10 (12.05%)	
고정 약진	4 (4.82%)	
복제 데이터	N=185	N=2,312
나이 (년)	50.38 ± 16.58	46.96 ± 10.72
여성, N (%)	102 (55.14 %)	921 (39.84 %)
약물 과민반응		
즉시형, N (%)	105 (56.76 %)	
아나필락시스	55 (52.38%)	
혈관부종	4 (3.81%)	
두드러기±혈관부종	46 (43.81%)	
지연형, N (%)	80 (43.24 %)	
반구진 발진(maculopapular rash)	41 (51.25%)	
DRESS	24 (30.00%)	
스티븐스-존슨 증후군	8 (10.00%)	
독성 표피 괴사	5 (6.25%)	
고정 약진	1 (1.25%)	
급성 전신성 발진성 농포증	1 (1.25%)	

[165]

[166] [표2]

발견	즉시형 반응 (N=295)	지연형 반응 (N=83)
NSAIDs (아스피린 포함)	125	7
아세트아미노펜	12	3
세팔로스포린	75	8
기타 항생제	19	27
방사선 조영제	11	5
화학요법제	6	2
H2 차단제	32	1
알로푸리놀	1	6
항경련제	0	13
기타	14	11
복제	즉시형 반응 (N=105)	지연형 반응 (N=80)
NSAIDs (아스피린 포함)	48	3
아세트아미노펜	2	1
세팔로스포린	17	21
기타 항생제	18	23
방사선 조영제	12	1
화학요법제	1	1
H2 차단제	5	1
알로푸리놀	0	10
항경련제	0	10
기타	2	9

[167]

[168] **실시예 2. GWAS 분석 결과 확인**

[169] 총 265,878개의 SNP가 품질 관리를 통과하였다(유전자형 분석률(call rate) > 98%, MAF > 0.05). 먼저 두 그룹의 DHR(즉시형 및 지연형 반응) 간의 연관성을 분석하였다. LR에 대한 Q-Q 플롯은 도 3에 나타내었으며, 분석 결과는 통계적으로 유의하였다.

[170] 한편, 도 4에 나타난 바와 같이, 유일하게 하나의 SNP만이 게놈 전체 유의 수준(rs35372932, p=7.99E-08)에 가까운 것으로 나타났다. 상기 게놈 차원의

SNP는 rs35372932이며, 이는 염색체 6에 있는 HLA-DRB1 유전자의 업스트림 영역에 존재하는 것으로 확인되었다(표 3 참조).

[171]

[172] [표3]

Chr	SNP	Nt	로지스틱 회귀 (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
				Alt	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

[173]

- [174] 또한, 도 5a에 나타난 바와 같이, 유전형 및 대체 SNP를 사용한 영역 플롯, 보라색으로 채워진 점은 rs35372932를 나타내며, 다른 점의 색상은 rs35372932와의 상관 관계를 나타낸다. 즉, 가장 유의한 SNP는 rs35372932로 나타났다.
- [175]
- [176] 다음으로, 즉시형 반응과 지연형 반응을 독립적으로 나누어 분석을 반복하였다. GLR에 대한 Q-Q 플롯은 도 3b 및 3c에 나타내었다.
- [177] 한편, 지연형 과민반응과 대조군 사이에서 전장 유전체 상의 5개의 유의미한 SNP(rs11206477, rs62225078, rs73202933, rs72622187 및 rs139141104)를 비교하였다 (표 3 및 표 4 참조).
- [178] 상기 표 3에 나타난 바와 같이, 가장 유의한 SNP rs139141104는 6번 염색체의 MUC22 유전자의 인트론 영역에 존재한다.
- [179] 도 6에 나타난 바와 같이, 총 5개의 SNP(rs11206477, rs62225078, rs73202933, rs72622187 및 rs139141104)가 전장 유전자에서 유의함을 확인하였다. 이는 표 4에 나타난 것과 동일한 결과이다.
- [180] 한편, 유전자형 및 대체 SNP를 사용하여 준비한 도 5b의 영역 플롯에서 보라색으로 채워진 점은 rs139141104를 나타내고 다른 점의 색상은 이와 상관을 나타낸다.
- [181]
- [182] 마지막으로, 본 발명자들은 약물 과민반응의 표현형을 비교하였다.
- [183] 표 4에 나타난 바와 같이, 즉시형 과민반응과 지연형 과민반응을 비교하였을 때는, 유의미한 SNP가 확인되지 않았다.
- [184]

[illegible]

rs95572 91	99761 210	A/G	0.05 738	0.05 383	0.10 17	0.06 098	-	0.072 26	0.552 2	CLYBL	1.05 E-06
rs37202 5	10707 7214	C/T	0.18 5	0.18 06	0.25 59	0.13 41	-	0.764 2	0.571 2	-	1.08 E-06
rs80581 14	12603 772	A/G	0.07 196	0.06 921	0.11 86	0.03 049	-	0.035 35	0.090 14	-	2.65 E-06
rs14339 5859	27293 404	A/G	0.11 1	0.10 69	0.16 27	0.11 59	-	0.124 7	0.222 9	-	8.22 E-06
rs57833 801	12177 7405	A/G	0.45 62	0.44 87	0.45 25	0.47 56	-	0.423 9	0.027 29	LOC105 373590	1.03 E-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	CNTNA P2	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	LOC101 928923	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	3101 0	-	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-1 0
rs62225 078	47740 975	A/T	0.06 027	0.06 059	0.07 288	0	-	0.112 3	0.539 6	LOC284 930	<1.0 0E-1 0
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-1 0

rs72622 187	60780 51	A/G	0.06 811	0.06 828	0.08 475	0	-	0.166 2	0.227 3	LOC105 376942	<1.0 0E-1 0
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	FLYWC H1	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	SLC15A 1	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	RYSR3	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
rs59594 955	38443 346	C/A	0.08 691	0.07 797		0.18 29	-	0.088 05	0.231	BTBD9	2.82 E-05
rs28717 999	65571 223	G/A	0.05 243	0.04 068		0.14 02	-	0.048 2	0.438 9	EPHA5	3.02 E-05

[186]

[187] 실시예 3. 복제 분석

[188] 대체를 사용하여 복제 분석을 수행하였다. 총 75,077개의 SNP가 품질 관리를 통과하였다(유전자형 분석률 > 98%, MAF > 0.03)(도 1).

[189] 표 5에 나타난 바와 같이, 디스커버리 데이터 분석에서 유의미한 것으로 확인된 SNP 중 6번 염색체의 HLA-DRB1 상류 영역인 rs35372932(p=0.008)만이 통계적으로 유의한 것으로 나타났다. 이는 rs35372932가 특정 약물 과민반응의 표현형 또는 원인 약물에 국한되지 않는 보편적인 마커로서 사용가능함을 뒷받침하는 결과이다.

[190] [표 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	0.05158	-0.70	0.04282	-0.16 [-0.57,0.25]	0.6512	
SNP information with replication data											
Chr	SNP	Nt	Alt/Ref	Minor allele frequency				HWE	Missing Rate	Rsquared	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

[191]

[192] **실시예 4. GCTA(Genome-wide Complex Trait Analysis) 분석**

[193] GCTA는 유전가능성을 추정하는 방법의 하나로, SNP의 유전력을 추정할 수 있는 방법 중 하나이다.

[194] 본 발명자들은 유전자형 SNP의 $hSNP^2$ (additive SNP heritability)를 사용하여 표현형 변이의 비율을 계산하였다. 결과는 유병률에 따른 $hSNP^2$ 의 추정치를 나타내었다.[195] 도 7에 나타난 바와 같이, 약물 과민반응 유병률을 2×10^{-2} 로 설정한 결과, 책임 척도에서 $hSNP^2$ 가 39.12%로 나타났다. 이는 기존 연구들에 비추어볼 때, 약물 과민반응이 상대적으로 높은 유전성을 가짐을 뒷받침하는 결과이다.

[196]

[197] 상기 실시예에 따라 약물 과민반응과 그 세부 유형인 즉시형 약물 과민반응 및 지연형 약물 과민반응에서 임상적 유의성이 있다고 판단되는 SNP들이 선별되었는 바, 본 발명의 SNP는 약물 과민반응의 조기 진단 및 발병 예측에 유용하게 이용할 수 있을 것으로 기대된다.

[198]

[199] 전술한 본 발명의 설명은 예시를 위한 것이며, 본 발명이 속하는 기술분야의 통상의 지식을 가지는 자는 본 발명의 기술적 사상이나 필수적인 특징을 변경하지 않고서 다른 구체적인 형태로 쉽게 변형이 가능하다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 그러므로 이상에서 기술한 실시예들은 모든 면에서 예시적인 것이며 한정적이 아닌 것으로 이해해야만 한다.

[200]

산업상 이용가능성

[201] 본 발명에서 약물 과민반응의 발병과 밀접하게 연관되어 있는 것으로 확인한 특정 SNP들은 약물 과민반응의 진단 또는 발병 예측을 위한 유전자 진단 시약을 개발하는데 유용하게 이용할 수 있을 것으로 기대되는 바, 산업상 이용가능성이 있다.

청구범위

- [청구항 1] dbSNP 데이터베이스 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, 및 rs28717999로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 SNP의 검출 체제를 포함하는 약물 과민반응의 진단 또는 발병 예측용 조성물.
- [청구항 2] 제1항에 있어서,
상기 약물 과민반응은 즉시형 약물 과민반응 또는 지연형 약물 과민반응인 것을 특징으로 하는, 약물 과민반응의 진단 또는 발병 예측용 조성물.
- [청구항 3] 제1항에 있어서,
상기 SNP가 1) rs35372932, rs79736818, rs3129871, rs9557291, rs11724428, rs11123552, rs62124613, rs77389536, 및 rs206887084로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상인 경우, 상기 조성물은 정상인으로부터 약물 과민반응의 진단 또는 발병 예측용이며,
상기 SNP가 2) rs9557291, rs372025, rs8058114, rs143395859, rs57833801, rs139830888, rs9384423, rs6097064, rs2175562, 및 rs3924164로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상인 경우, 상기 조성물은 정상인으로부터 즉시형 약물 과민반응의 진단 또는 발병 예측용이며,
상기 SNP가 3) rs11206477, rs62225078, rs73202933, rs72622187, rs139141104, rs9994092, rs1762852884, rs2335545, rs9688895, 및 rs144130219로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상인 경우, 상기 조성물은 정상인으로부터 지연형 약물 과민반응의 진단 또는 발병 예측용이며,
상기 SNP가 4) rs78831487, rs456449, rs13250548, rs77068773, rs3025035, rs2088142, rs1276175, rs144157017, rs59594955, 및 rs28717999로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상인 경우, 상기 조성물은 즉시형 약물 과민반응과 지연형 약물 과민반응 구별용인 것을 특징으로 하는, 약물 과민반응의 진단 또는 발병 예측용 조성물.
- [청구항 4] 제1항에 있어서,
상기 SNP는 rs35372932 또는 rs139141104인 것을 특징으로 하는, 약물 과민반응의 진단 또는 발병 예측용 조성물.
- [청구항 5] 제1항에 있어서,

상기 약물 과민반응은 한국인에서 발병된 것을 특징으로 하는, 약물 과민반응의 진단 또는 발병 예측용 조성물.

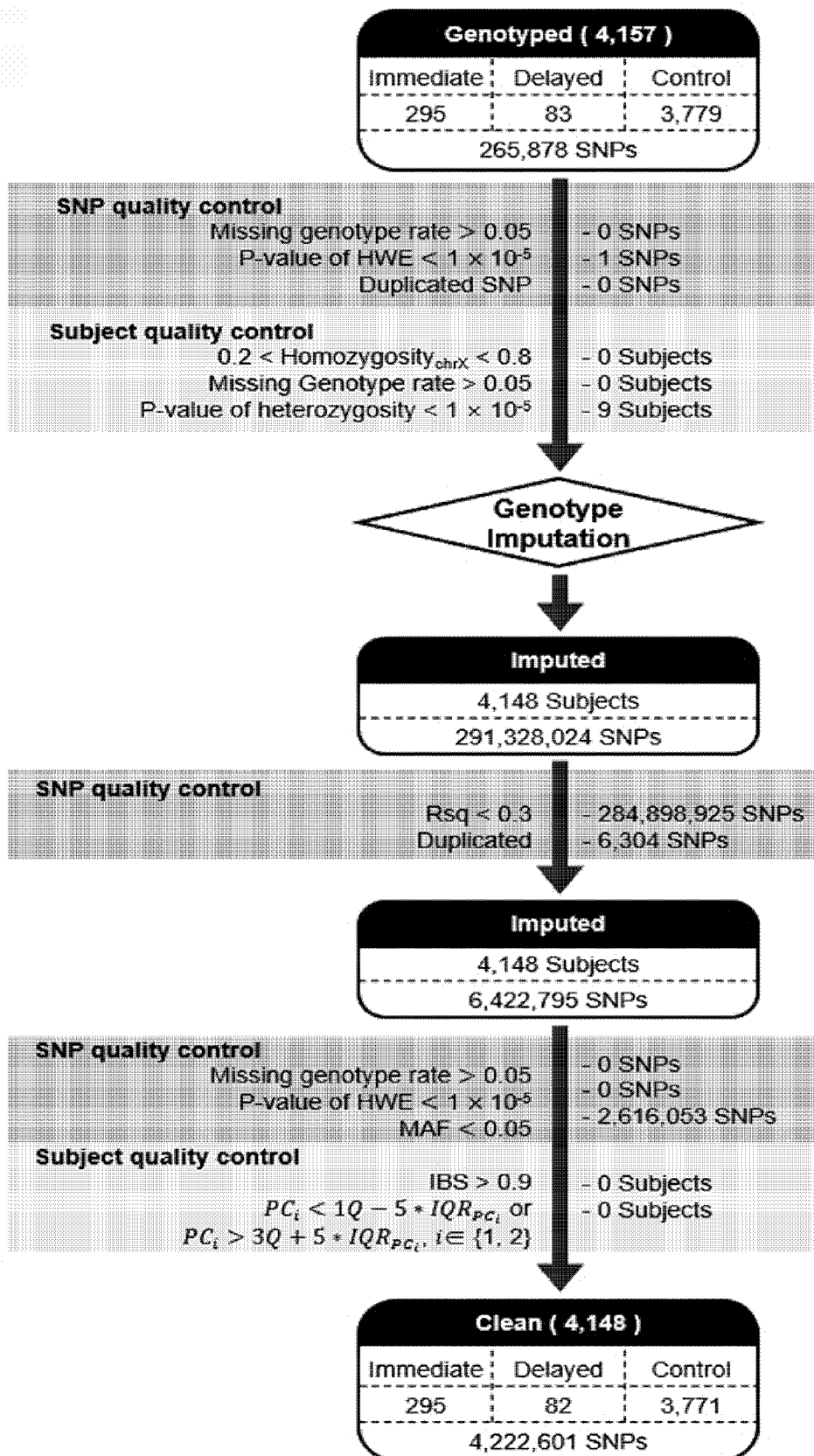
- [청구항 6] 제1항에 있어서,
상기 검출 제제는 제1항의 SNP를 검출할 수 있는 프로브인 것을 특징으로 하는, 약물 과민반응의 진단 또는 발병 예측용 조성물.
- [청구항 7] 제1항에 있어서,
상기 검출 제제는 제1항의 SNP를 검출할 수 있는 프라이머인 것을 특징으로 하는, 약물 과민반응의 진단 또는 발병 예측용 조성물.
- [청구항 8] 제1항의 조성물을 포함하는, 약물 과민반응의 진단용 키트.
- [청구항 9] 제8항에 있어서,
상기 키트는 RT-PCR 키트 또는 마이크로어레이 칩 키트인 것을 특징으로 하는, 키트.
- [청구항 10] 피검체로부터 수득한 시료 중의 SNP 부위의 염기서열에 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, 및 rs28717999으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 단일염기다형성이 존재하는 경우, 피검체가 약물 과민반응에 걸린 것으로 판정하는 단계를 포함하는 약물 과민반응의 진단에 필요한 정보를 제공하는 방법.
- [청구항 11] 피검체로부터 수득한 시료 중의 SNP 부위의 염기서열에 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, 및 rs28717999으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 단일염기다형성이 존재하는 경우, 피검체가 약물 과민반응에 걸릴 위험이 높은 것으로 판정하는 단계를 포함하는 약물 과민반응의 발병 예측에 필요한 정보를 제공하는 방법.
- [청구항 12] 약물 과민반응 환자로부터 수득한 시료 중의 SNP 부위의 염기서열에 dbSNP database rs78831487, rs456449, rs13250548, rs77068773, rs3025035, rs2088142, rs1276175, rs144157017, rs59594955, 및 rs28717999으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 단일염기다형성이 존재하는

- 경우, 피검체를 지연형 약물 과민반응인 것으로 판정하는 단계를 포함하는 지연형 약물 과민반응의 진단에 필요한 정보를 제공하는 방법.
- [청구항 13] 제10항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 시퀀싱(sequencing), 엑솜 시퀀싱(exome sequencing), 마이크로어레이에 의한 혼성화(microarray hybridization), 대립유전자 특이적인 PCR(allele specific PCR), 다이나믹대립유전자 혼성화 기법(dynamic allele-specific hybridization), PCR 연장 분석 및 Taqman 기법으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 방법으로 수행되는 것을 특징으로 하는, 방법.
- [청구항 14] 피검체로부터 수득한 시료 중의 SNP 부위의 염기서열에 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, 및 rs28717999으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 단일염기다형성이 존재하는 경우, 피검체가 약물 과민반응에 걸린 것으로 판정하는 단계를 포함하는 약물 과민반응의 진단 방법.
- [청구항 15] 피검체로부터 수득한 시료 중의 SNP 부위의 염기서열에 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, 및 rs28717999으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 단일염기다형성이 존재하는 경우, 피검체가 약물 과민반응에 걸릴 위험이 높은 것으로 판정하는 단계를 포함하는 약물 과민반응의 발병 예측 방법.
- [청구항 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, 및 rs28717999으로 이루어진

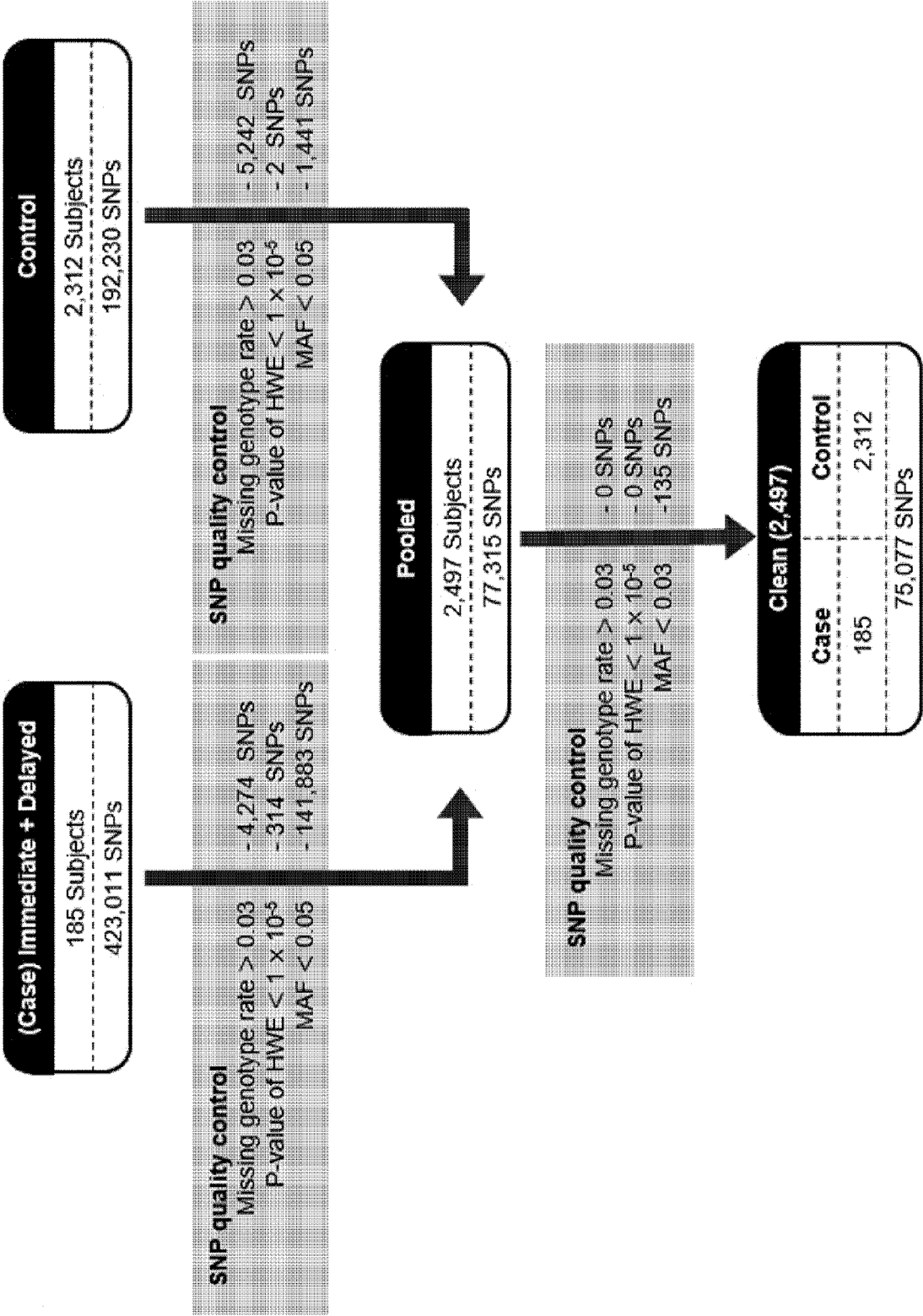
군으로부터 선택된 하나 이상의 SNP의 검출 제제를 포함하는 조성물의
약물 과민반응의 진단 또는 발병 예측 용도.

- [청구항 17] 약물 과민반응의 진단 또는 발병 예측용 제제를 제조하기 위한 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, 및 rs28717999으로 이루어진
군으로부터 선택된 하나 이상의 SNP 검출 제제의 용도.

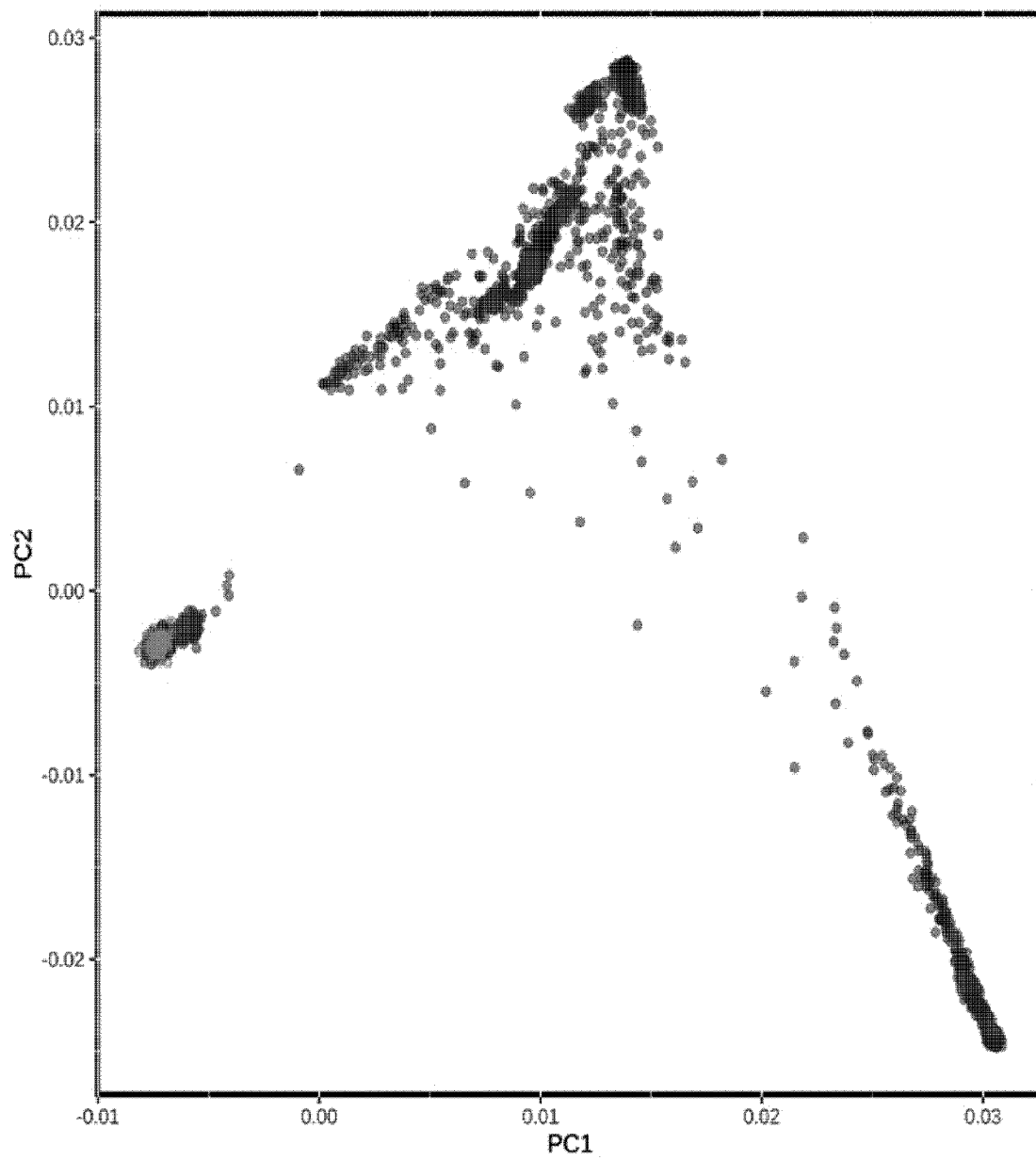
[도 1a]



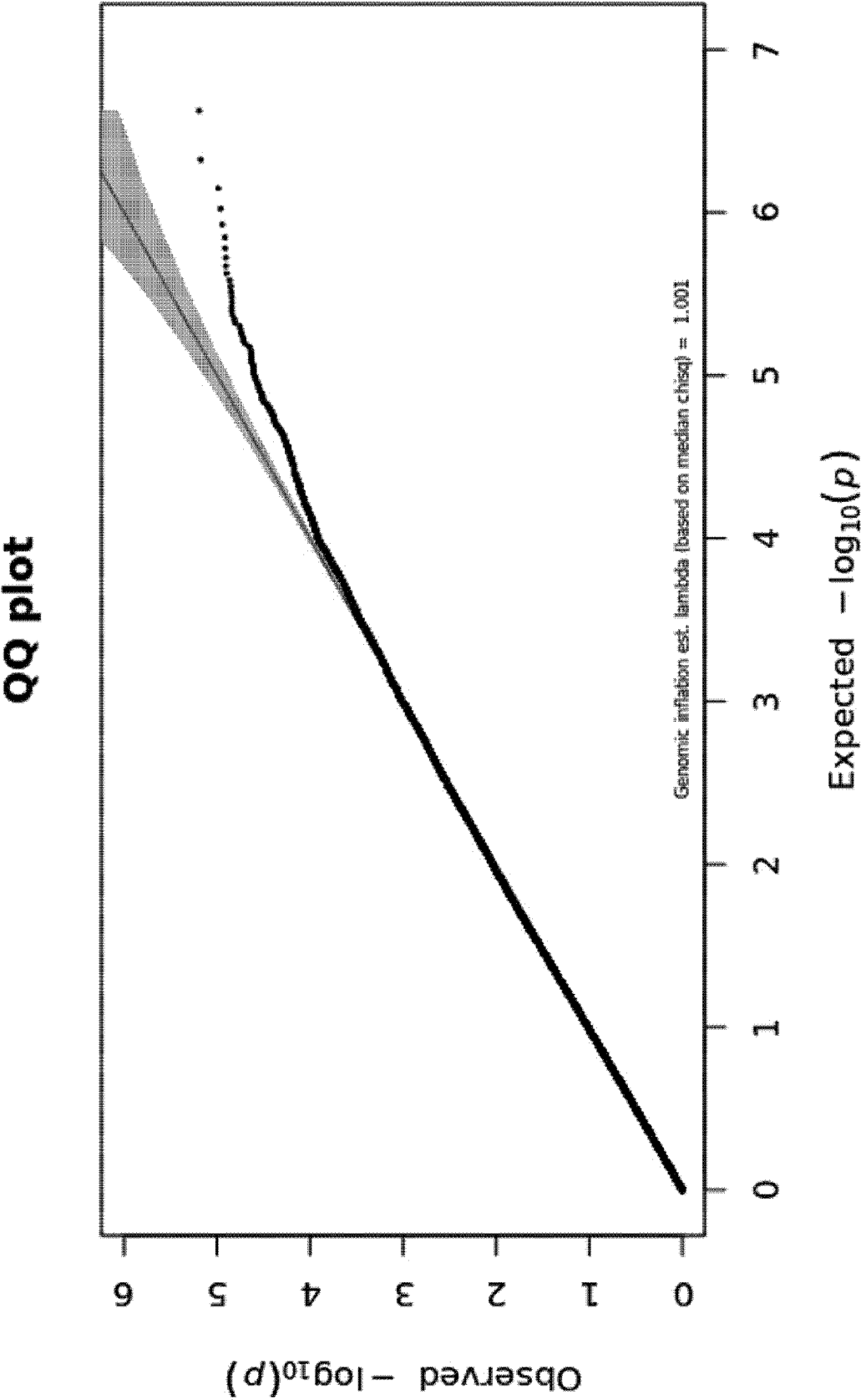
[도1b]



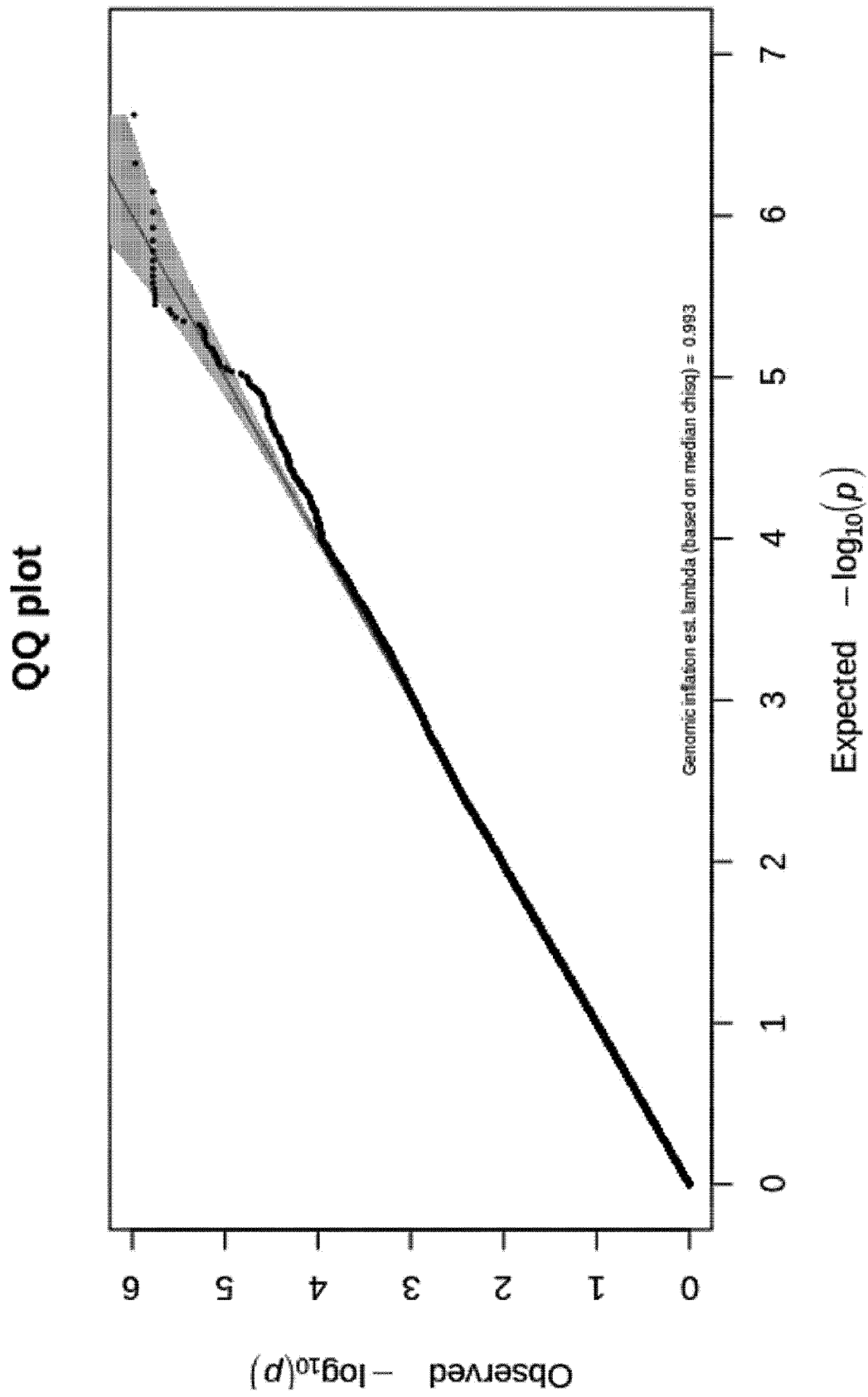
[도2]



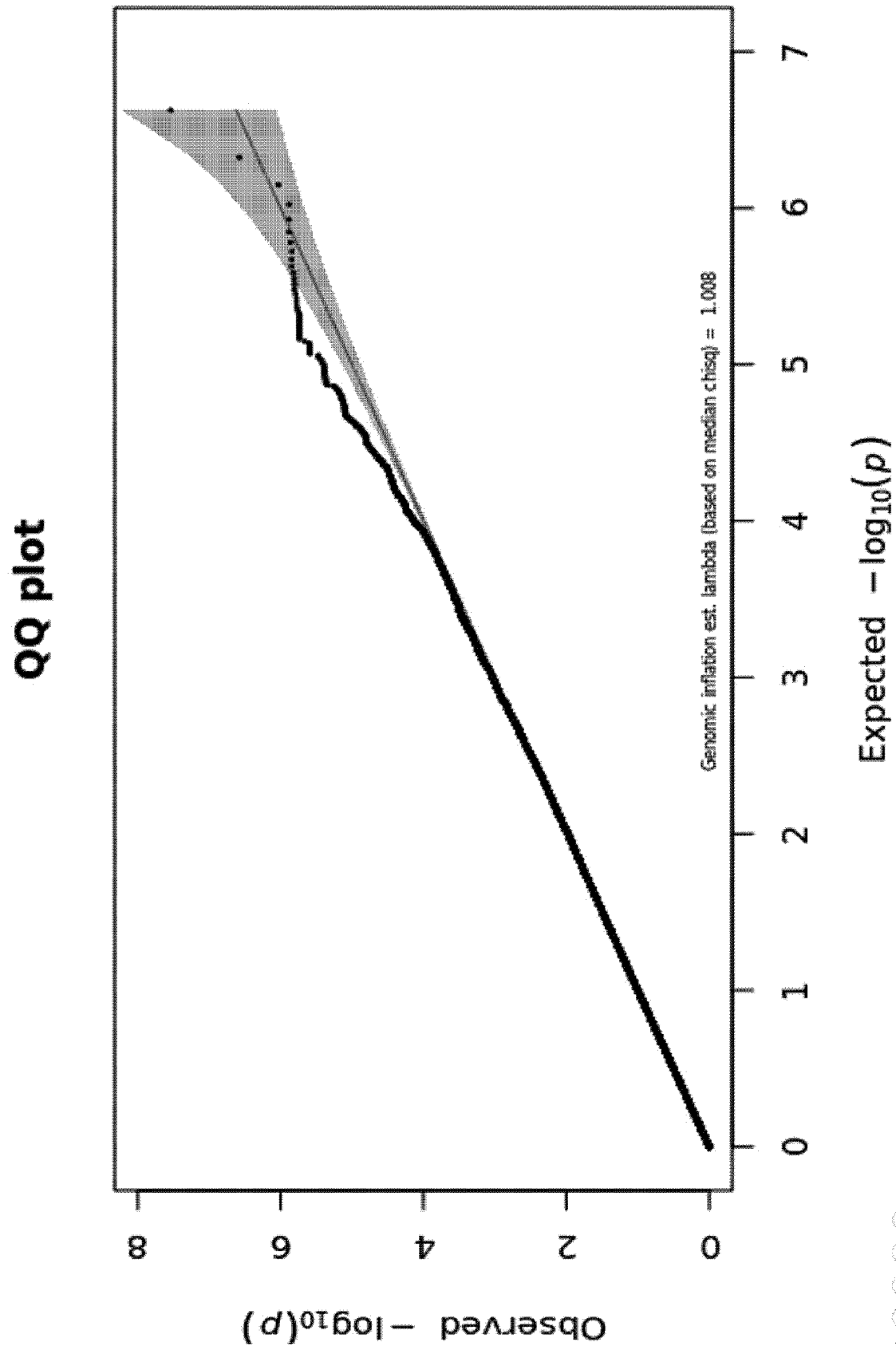
[도3a]



[도3b]

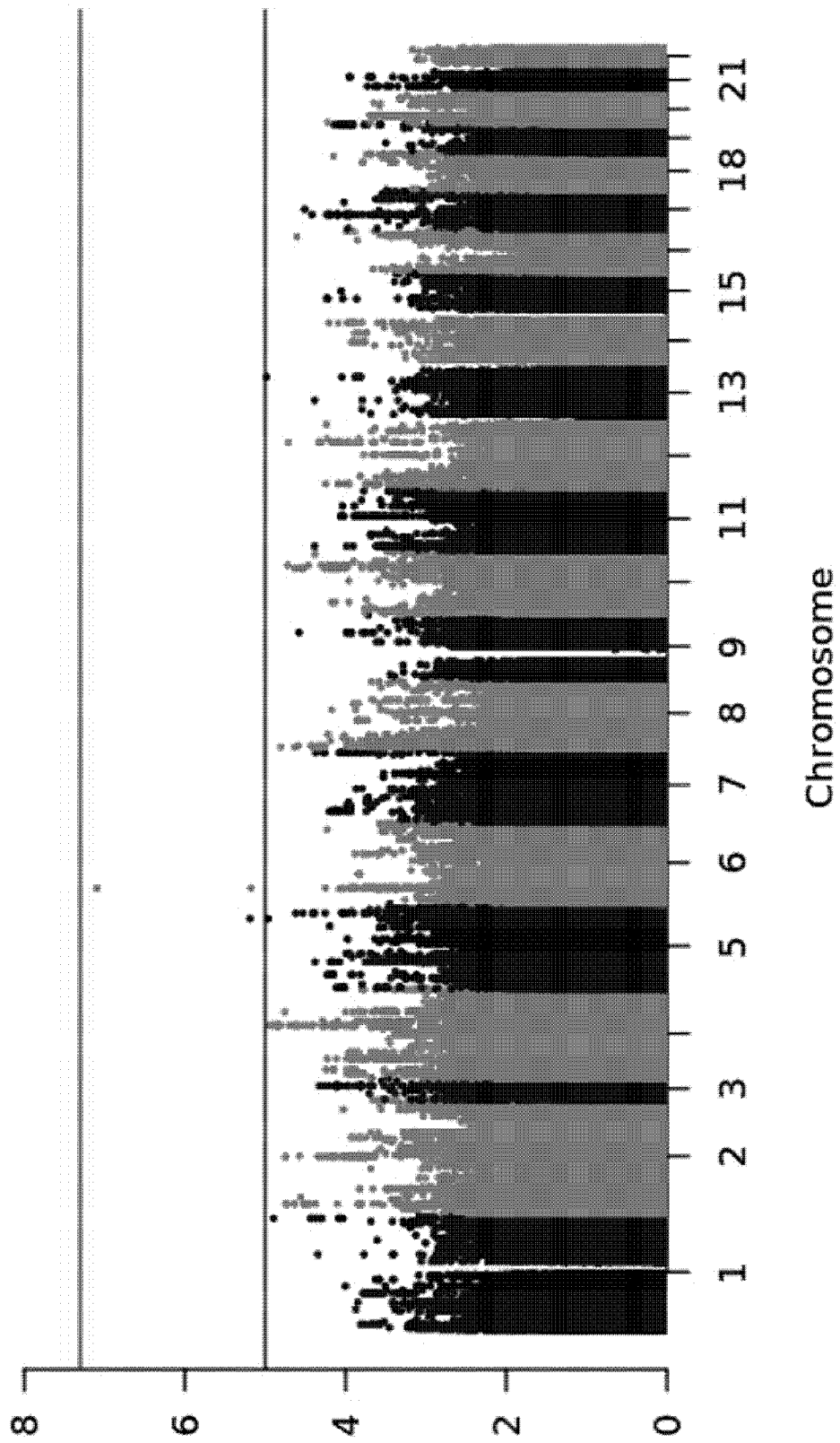


[도3c]

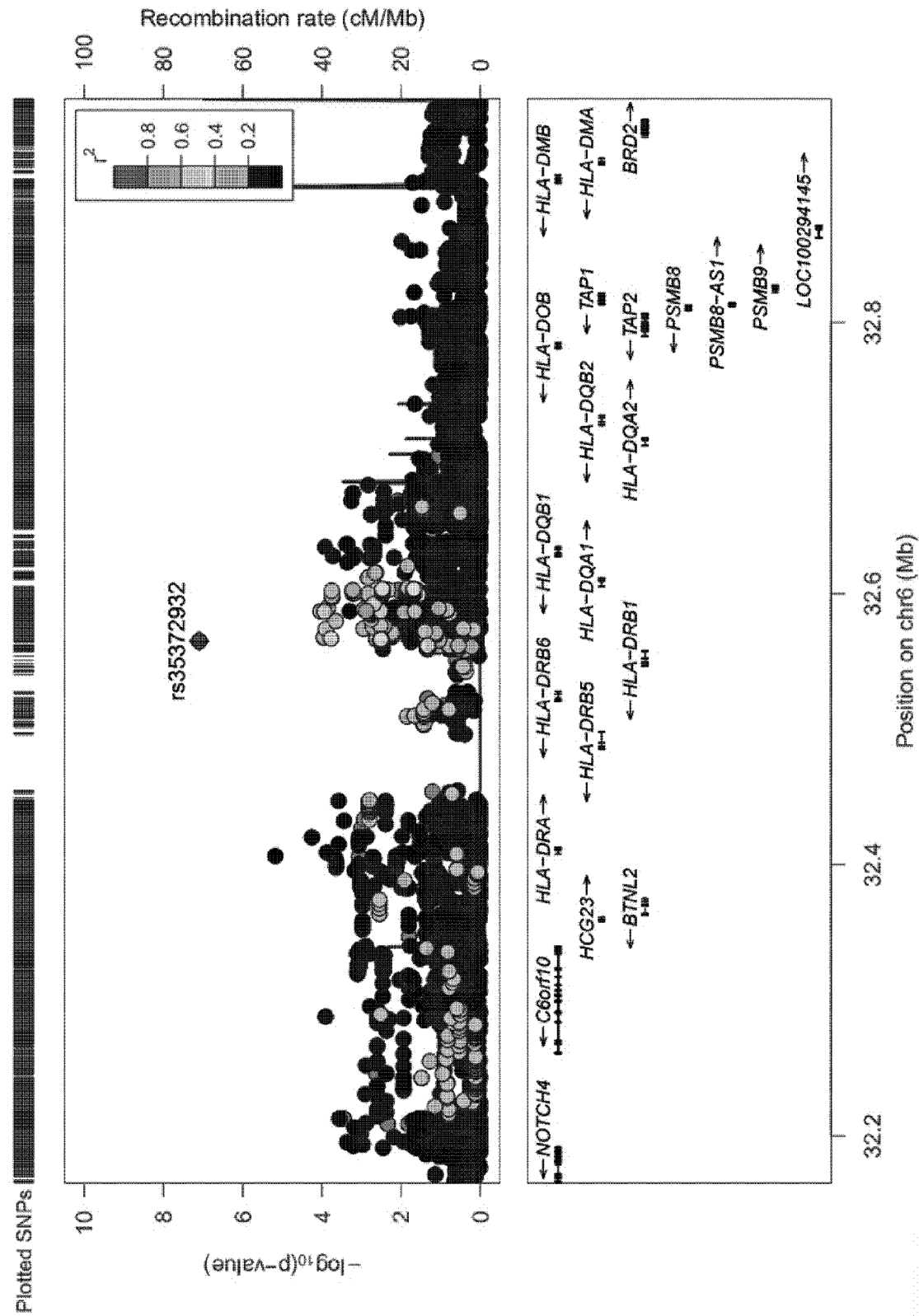


[도4]

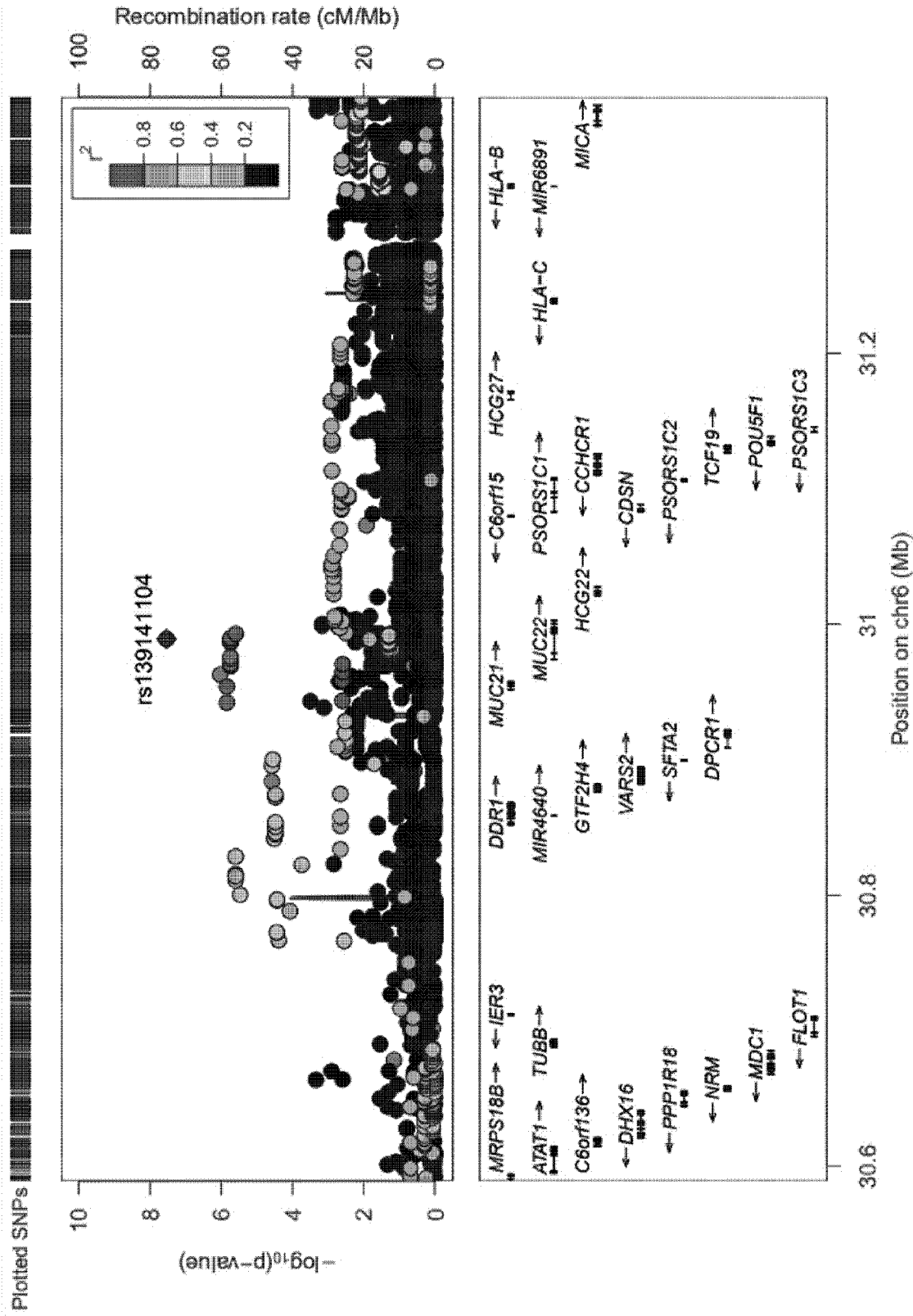
Manhattan Plot



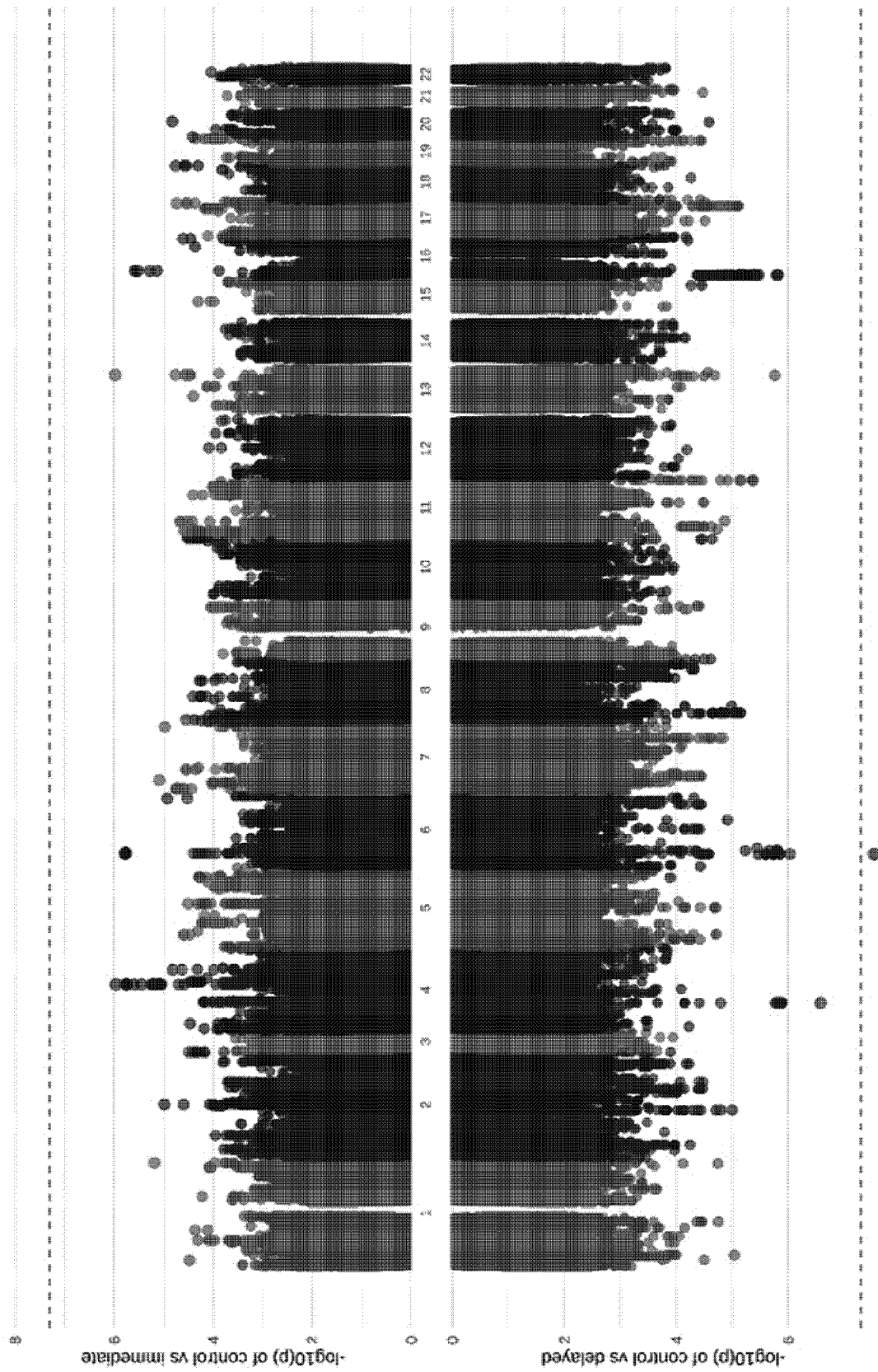
[도5a]



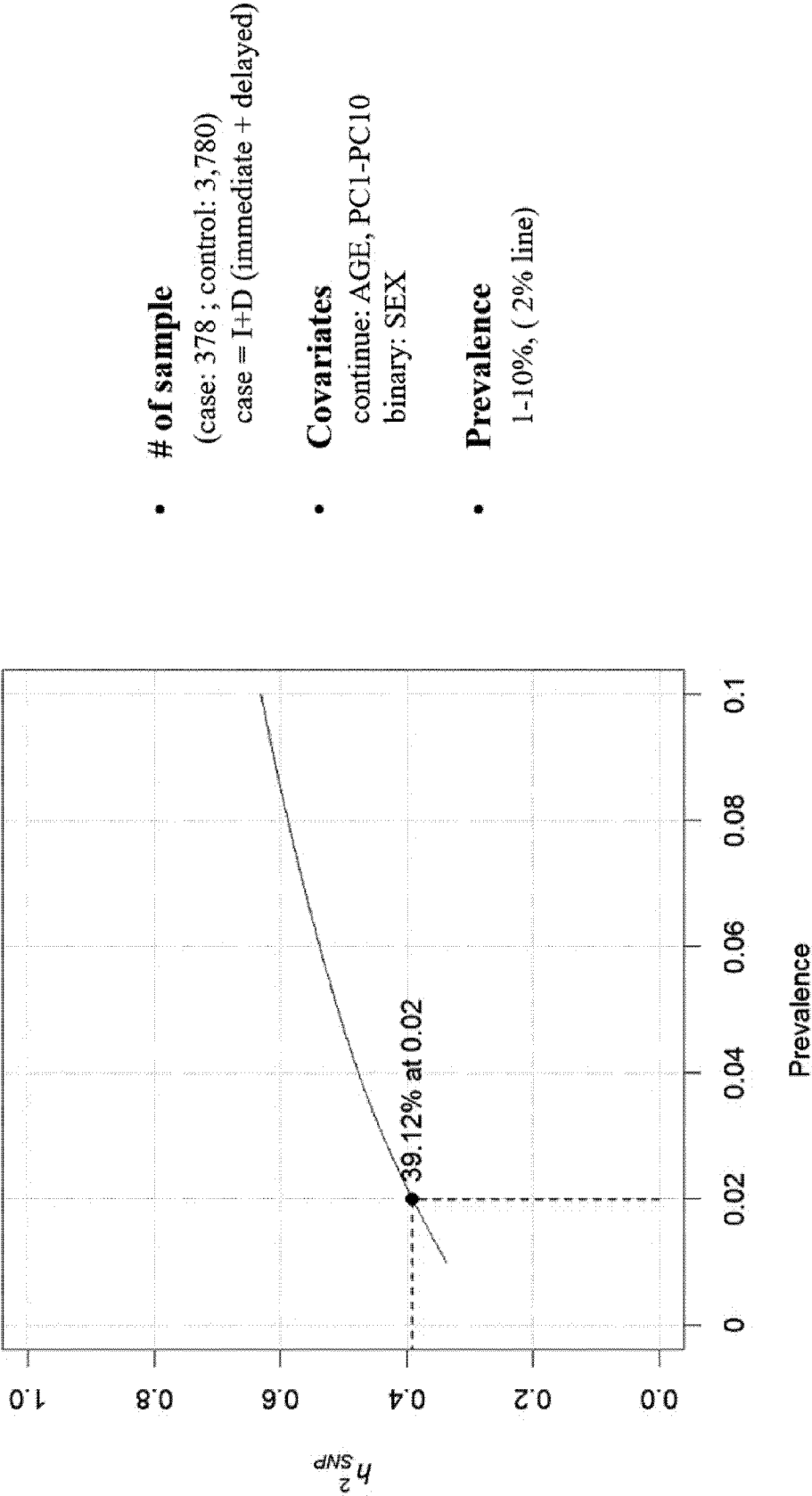
[도5b]



[도6]



[도7]



- **# of sample**
(case: 378 ; control: 3,780)
case = I+D (immediate + delayed)
- **Covariates**
continue: AGE, PC1-PC10
binary: SEX
- **Prevalence**
1-10%, (2% line)

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

18 November 2022

Date of mailing of the international search report

18 November 2022

Name and mailing address of the ISA/KR

**Korean Intellectual Property Office
 Government Complex-Daejeon Building 4, 189 Cheongsaro, Seo-gu, Daejeon 35208**

Facsimile No. +82-42-481-8578

Authorized officer

Telephone No.

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. <i>Frontiers in Genetics</i> . 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. <i>Clinical & Experimental Allergy</i> . 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. <i>Annals of Allergy, Asthma & Immunology</i> . (electronic publication) 03 December 2021, vol. 128, no. 3, pp. 335-337. See page 335, table 1.	1-11,13-17

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 13ter.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

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 2022년11월18일(18.11.2022)		국제조사보고서 발송일 2022년11월18일(18.11.2022)
ISA/KR의 명칭 및 우편주소 대한민국 특허청 (35208) 대전광역시 서구 청사로 189, 4동 (둔산동, 정부대전청사) 팩스 번호 +82-42-481-8578		심사관 허주형 전화번호 +82-42-481-5373

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

제1기제란 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