

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2009-509539
(P2009-509539A)

(43) 公表日 平成21年3月12日(2009.3.12)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 1 2 N 15/09 (2006.01)	C 1 2 N 15/00 Z N A A	4 B O 2 4
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439	4 B O 6 3
A 6 1 K 31/427 (2006.01)	A 6 1 K 31/427	4 C O 3 3
A 6 1 K 31/426 (2006.01)	A 6 1 K 31/426	4 C O 6 3
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	4 C O 8 4
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 124 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2008-533596 (P2008-533596)	(71) 出願人	508095120
(86) (22) 出願日	平成18年9月29日 (2006. 9. 29)		パーレジェン サイエンスーズ, インコーポレイテッド
(85) 翻訳文提出日	平成20年5月26日 (2008. 5. 26)		アメリカ合衆国 カリフォルニア 940
(86) 国際出願番号	PCT/US2006/037821		43, マウンテン ビュー, ステアリン
(87) 国際公開番号	W02007/038670		コート 2021
(87) 国際公開日	平成19年4月5日 (2007. 4. 5)	(74) 代理人	100078282
(31) 優先権主張番号	60/722, 357		弁理士 山本 秀策
(32) 優先日	平成17年9月30日 (2005. 9. 30)	(74) 代理人	100062409
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 安村 高明
(31) 優先権主張番号	60/722, 636	(74) 代理人	100113413
(32) 優先日	平成17年9月30日 (2005. 9. 30)		弁理士 森下 夏樹
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 血糖調節の障害のスクリーニングおよび処置のための方法および組成物

(57) 【要約】

一つの態様によれば、本発明によってインスリン抵抗性障害の患者のスクリーニング方法、およびさらに場合によりその治療方法も提供され、その方法はインスリン抵抗性障害の患者について、インスリン感作物質に対する応答の素因を示す一個または複数の遺伝子変異をスクリーニングして行なわれ、さらに治療の場合にはそのスクリーニング結果に基づき、患者にインスリン感作物質が投与されるか、または投与されない。被験者スクリーニング用のインスリン感作物質、ならびに投与または非投与対象のインスリン感作物質は、同一または異なり得る。別の態様によれば、本発明では、インスリン感作物質投与時に反応性を示す複数の被験者亜集団と反応性を示さない複数の被験者亜集団との間についての少なくとも部分的な差異を示す一個または複数の遺伝子変異、たとえば一個または複数の一塩基多型の同定を含めた方法が提供される。

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

血糖調節の障害に罹患する個体をスクリーニングする方法であって、インスリン感作物質に対する応答の素因を示す一種または複数の遺伝子変異について該個体をスクリーニングする工程を含む、方法。

【請求項 2】

前記血糖調節の障害が、インスリン抵抗性障害である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記個体のスクリーニングの結果に基づき、該個体にインスリン感作物質を投与するか、または投与しない工程もさらに含む、請求項 1 に記載の方法。

10

【請求項 4】

前記個体がスクリーニングされた前記インスリン感作物質が、該個体に投与されるか、または投与されないインスリン感作物質と同じである、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 5】

前記個体がスクリーニングされた前記インスリン感作物質が、該個体に投与されるか、または投与されないインスリン感作物質とは異なる、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 6】

前記個体にインスリン感作物質が投与される場合に、該個体のスクリーニングの結果に基づき、該インスリン感作物質の投与を調節する工程をさらに含む、請求項 3 に記載の方法。

20

【請求項 7】

前記調節工程が、前記インスリン感作物質に加えてさらに別の治療薬を投与することも含む、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 8】

前記調節工程は、前記スクリーニングが未実施の場合に得られたものと比較しつつ、前記インスリン感作物質の用量、該インスリン感作物質の投与経路、該インスリン感作物質の投与頻度、該インスリン感作物質の担体のタイプ、該インスリン感作物質の治療期間、該インスリン感作物質の鏡像異性体の型、前期インスリン感作物質の結晶型、またはそれらの組み合わせの調整を含む、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 9】

前記個体にインスリン感作物質が投与されない場合に、前記方法が、該個体の前記スクリーニング結果に基づき、前記血糖調節の障害の処置を施す工程もさらに含む、請求項 3 に記載の方法。

30

【請求項 10】

前記インスリン感作物質を投与すること、または投与しないことが、該インスリン感作物質の治療の一部として実施される、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 11】

前記血糖調節の障害が、糖尿病、肥満、および X 症候群から成る群から選択される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 12】

前記血糖調節の障害が糖尿病である、請求項 1 に記載の方法。

40

【請求項 13】

前記糖尿病が I I 型糖尿病である、請求項 12 に記載の方法。

【請求項 14】

前記一種または複数の遺伝子変異が、一塩基多型 (S N P) または複数の S N P である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 15】

前記一種または複数の遺伝子変異が、表 9 に示されるものから選択される S N P である、請求項 14 に記載の方法。

【請求項 16】

50

前記一種または複数の遺伝子変異が、RefSNP ID番号2232700, 941591, 941590, 3827896, 8015929、および941601に対応するものから選択されるSNPを含む、請求項15に記載の方法。

【請求項17】

前記個体がスクリーニングされる前記インスリン感作物質に対する応答が、治療応答である、請求項1に記載の方法。

【請求項18】

前記個体がスクリーニングされる前記インスリン感作物質に対する応答が、副作用である、請求項1に記載の方法。

【請求項19】

前記副作用が、末梢性浮腫、依存性浮腫、全身性浮腫、陥没浮腫、体重増加、貧血、低血糖、頭痛、排尿頻度の増加、下痢、食欲亢進、一過性虚血性発作、肝酵素の上昇、およびそれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項18に記載の方法。

【請求項20】

前記個体がスクリーニングされ、該個体に投与されるか、または投与されない前記インスリン感作物質が、チアゾリジンジオンPPARモジュレーターである、請求項1に記載の方法。

【請求項21】

前記個体がスクリーニングされる前記チアゾリジンジオンPPARモジュレーターが、ロシグリタゾン、ピオグリタゾン、トログリタゾン、ネトグリタゾン、および5-BTZDからなる群から選択され；該個体に投与されるか、または投与されない前記インスリン感作物質が、ロシグリタゾン、ピオグリタゾン、トログリタゾン、ネトグリタゾン、および5-BTZDから成る群から選択される請求項20に記載の方法。

【請求項22】

前記個体がスクリーニングされ、該個体に投与されるか、または投与されない前記インスリン感作物質が、ネトグリタゾンである、請求項21に記載の方法。

【請求項23】

前記ネトグリタゾンが、E結晶型で存在する、請求項22に記載の方法。

【請求項24】

前記個体がスクリーニングされる前記インスリン感作物質が、チアゾリジンジオンPPARモジュレーターであり、該個体に投与されるか、または投与されない前記インスリン感作物質が、ネトグリタゾンである、請求項20に記載の方法。

【請求項25】

前記個体がスクリーニングされる前記インスリン感作物質が、ロシグリタゾン、ピオグリタゾン、トログリタゾン、ネトグリタゾン、および5-BTZDから成る群から選択されるチアゾリジンジオンPPARモジュレーターであり、該個体に投与されるか、または投与されない前記インスリン感作物質が、ネトグリタゾンである、請求項20に記載の方法。

【請求項26】

前記血糖調節の障害がII型糖尿病であり、前記遺伝子変異が一種のSNPまたは複数のSNPであり、前記インスリン感作物質がネトグリタゾンであり、前記応答が治療応答である、請求項1に記載の方法。

【請求項27】

前記血糖調節の障害がII型糖尿病であり、前記遺伝子変異が一種のSNPまたは複数のSNPであり、前記インスリン感作物質がネトグリタゾンであり、前記応答が副作用である、請求項1に記載の方法。

【請求項28】

前記スクリーニングが、前記個体の少なくとも1個の遺伝子変異の遺伝子型解析を含む、請求項1に記載の方法。

【請求項29】

10

20

30

40

50

前記スクリーニングが、前記個体の少なくとも10個の遺伝子変異の遺伝子型解析を含む、請求項1に記載の方法。

【請求項30】

前記スクリーニングが、前記個体の少なくとも100個の遺伝子変異の遺伝子型解析を含む、請求項1に記載の方法。

【請求項31】

前記スクリーニングが、前記個体の少なくとも1000個の遺伝子変異の遺伝子型解析を含む、請求項1に記載の方法。

【請求項32】

前記スクリーニングが、前記個体の少なくとも10000個の遺伝子変異の遺伝子型解析を含む、請求項1に記載の方法。

10

【請求項33】

前記スクリーニングが、少なくとも約100000個の遺伝子変異の遺伝子型解析を含む、請求項1に記載の方法。

【請求項34】

前記スクリーニングが、前記素因を示す前記個体の一種または複数の表現型の同定もさらに含む、請求項1に記載の方法。

【請求項35】

前記一種または複数の表現型が、性別、II型糖尿病罹患年数、およびチオゾリジジオン療法の用量から成る群から選択される、請求項34に記載の方法。

20

【請求項36】

前記スクリーニング結果を伝達可能なデータに変換する工程もさらに含む、請求項1に記載の方法。

【請求項37】

前記データが作製された場所から、異なる場所に前記データを伝達することもさらに含む、請求項36に記載の方法。

【請求項38】

血糖調節の障害の診断、予後、予防、処置、または研究に使用され、インスリン感作物質応答性の核酸の上流側10kbから下流側10kbまでのゲノム配列に特異的にハイブリダイズする、単離核酸。

30

【請求項39】

前記インスリン感作物質が、PPARモジュレーターである、請求項38に記載の核酸。

【請求項40】

前記インスリン感作物質が、チアゾリジジオンPPARモジュレーターである、請求項38に記載の核酸。

【請求項41】

前記チアゾリジジオンPPARモジュレーターが、ロシグリタゾン、ピオグリタゾン、トログリタゾン、ネトグリタゾン、および5-BTZDから成る群から選択される、請求項40に記載の核酸。

【請求項42】

前記インスリン感作物質がネトグリタゾンである、請求項38に記載の核酸。

40

【請求項43】

前記血糖調節の障害がII型糖尿病である、請求項38に記載の核酸。

【請求項44】

個体におけるインスリン感作物質に対する応答の素因の有無を予測する方法であって、該個体から得られた試料を請求項38に記載の核酸と接触させる工程；およびハイブリダイゼーション複合体の有無を検出する工程を含み、ハイブリダイゼーション複合体の有無によって、該個体における該インスリン感作物質に対する応答の素因の有無が予測される、方法。

【請求項45】

50

前記ハイブリダイゼーション複合体の有無に基づき、有効量のインスリン感作物質を患者へ投与するか、または投与しない工程もさらに含む、請求項 4 4 に記載の方法。

【請求項 4 6】

前記個体がスクリーニングされる前記インスリン感作物質が、該個体に投与されるか、または投与されない前記インスリン感作物質と同じである、請求項 4 5 に記載の方法。

【請求項 4 7】

前記個体がスクリーニングされる前記インスリン感作物質が、該個体に投与されるか、または投与されない前記インスリン感作物質とは異なる、請求項 4 5 に記載の方法。

【請求項 4 8】

インスリン感作物質に対する応答のスクリーニング、診断、予後、予防、処置、または研究に使用するための、請求項 3 8 に記載の核酸でコードされる単離ポリペプチド。

10

【請求項 4 9】

インスリン感作物質に対する応答の診断、予後、予防、処置、または研究に使用される、請求項 4 8 に記載のポリペプチドに選択的に結合する抗体、またはその抗原結合断片。

【請求項 5 0】

請求項 3 8 に記載の核酸、および請求項 4 9 に記載の抗体から成る群から選択される分子を含む、インスリン感作物質に対する応答の診断、予後、予防、処置、または研究に使用されるキット。

【請求項 5 1】

インスリン感作物質に対する応答を予測する方法であって、患者からの試験試料における、請求項 4 4 に記載のポリペプチドの発現または活性のレベルを、対照試料における該ポリペプチドの発現または活性のレベルと比較する工程を含み、該試験試料における発現または活性のレベルと該対照試料における発現または活性のレベルとの間の差によって、該インスリン感作物質に対する応答が予測される、方法。

20

【請求項 5 2】

(a) インスリン感作物質に対する応答への感受性に関連した研究において、ヒトゲノムの一種または複数の遺伝子変異を用いる工程；および

(b) 該インスリン感作物質に関係した製品を共同または単独で売買するために、工程 (a) から得られた関連性を用いる工程を含む、商業的方法。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

(関連出願への相互参照)

この出願は、米国仮出願第 6 0 / 7 2 2 , 3 5 7 号および同第 6 0 / 7 2 2 , 6 3 6 号 (共に 2 0 0 5 年 9 月 3 0 日に 出 願 さ れ た) の 本 出 願 で あり、それらの利益を主張する。これらの両方は、全ての目的のために、それらの全体において参考として本明細書に援用される。

【背景技術】

【0 0 0 2】

(発明の背景)

遺伝子解析、たとえば遺伝子型分類における近年の進歩によって、様々な疾患の自然な進行、ならびに薬物療法を含めた治療に対する反応性の両方における変動性が個体間の遺伝子変異に結びついていることが示されている。たとえばインスリン抵抗性障害を含めた血糖調節性の病気は、世界中で重要かつ増大しつつある健康上の関心事である。それらの病気には I 型および II 型の糖尿病、X 症候群、ならびに肥満が含まれ、種々の生活習慣の改善、および薬物によって治療可能である。薬物については、最も有効な範疇の一つがペルオキシソーム増殖活性化受容体 (P P A R) モジュレーター、特に P P A R の アゴニストまたは部分的なアゴニストである。しかしながら、血糖調節性の病気の治療用薬物の最適な使用に対する障害としては、薬物の使用が継続できないくらいの重篤な症例も存

40

50

在する副作用の発生が挙げられる。たとえば米国で1997年4月からII型糖尿病の治療用に販売されたトログリタゾンについては、特異体質による肝障害の発生によって2000年の3月に自主的な回収がなされた。それら症例の発生頻度は10万人あたり1人程度にすぎなかったが、その重篤度は薬物の回収が行われるほど高かった。浮腫または体重増加のようなより一般的な副作用、ならびに脂質組成に対する副作用については、特異体質による肝障害ほどは重篤なものではないが、それにもかかわらずインスリン抵抗性モジュレーターの治療上のポテンシャルを限定する可能性がある。

【0003】

一般的には特定の患者亜集団において、投与薬物に対して所定の副作用を伴う反応が見られる。ほかの薬物に関する副作用特性の経験から、発生した副作用の表現型での傾向については、遺伝子型の反映であることが示されている。病因および治療反応性に関しての遺伝子型の表現型への関連づけについては、最近目覚ましい進歩が見られた。たとえば2005年1月24日出願の米国特許出願第11/043689号“Associations Using Genotype and Phenotype”; 2001年3月30日提出の米国特許仮出願第60/280530号“Identification Human SNP Haplotypes, Informative SNPs and Uses Thereof”; 2001年8月17日提出の米国特許仮出願第60/313264号“Identifying Human SNP Haplotypes, Informative SNPs and Uses Thereof”; 2001年10月5日提出の米国特許仮出願第60/327006号“Identifying Human SNP Haplotypes, Informative SNPs and Uses Thereof”; 2002年11月26日仮出願の米国特許仮出願第60/332550号“Methods for Genetic Analysis”; 2005年5月24日登録の特許文献1“Genetic Analysis Systems and Methods”; および2002年10月31日出願の米国特許出願第10/284444号“Human Genomic Polymorphisms”、2005年1月31日提出の米国特許仮出願第60/648957号“Compositions and Methods for Treating, Preventing, and Diagnosing Alzheimer's Disease”、2004年9月30日出願の米国特許出願第10/6224号“Methods for genetic analysis”、2005年2月16日提出の米国特許仮出願第60/653672号“Parkinson's Disease-Related Disease Compositions and Methods”、2004年1月30日出願の米国特許出願第10/768788号“Apparatus and Methods for Analysis and Characterizing Nucleic Acids Sequences”、2003年1月27日出願の米国特許出願第10/51973号“Apparatus and Methods for Determining Individual Genotypes”、2004年11月20日出願の米国特許出願第10/970761号“Improved Analysis Methods and Apparatus for Individual Genotyping”、2004年2月24日出願の米国特許出願第10/786475号“Analysis Methods for Individual Genotyping”、および2005年1月11日提出の米国特許仮出願第60/643006号、2004年12月9日提出の米国特許仮出願第60/635281号“Markers for Metabolic Syndrome Obesity and Insulin Resistance”が参照され、上記すべての開示情報は本明細書において特別に参照されたものとする。本発明は、上記特許内容をもとに、さらに進捗させたものである。

【特許文献1】米国特許第6897025号明細書

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

10

20

30

40

50

【0004】

(発明の要旨)

本出願は血糖調節性の病気、たとえばインスリン抵抗性障害の患者のスクリーニング方法を開示し、その方法には被験者のインスリン感作物質 (insulin sensitizer) に対する応答の素因を示す遺伝子変異についてのスクリーニング工程が含まれる。いくつかの実施形態では、被験者はインスリン感作物質に対する応答の素因を示す表現型でもスクリーニングされる。いくつかの実施形態では、さらに本発明にはスクリーニング結果を伝達可能なデータに変換する工程も含まれ、いくつかの場合ではデータ作製が行われる場所とは異なる場所にデータを伝達する工程も含まれる。さらに本方法には、被験者のスクリーニング結果に基づき、その被験者にインスリン感作物質の投与または非投与を行う工程も含めることができ、いくつかの場合では、インスリン感作物質の臨床投与試験の一部としてインスリン感作物質の投与または非投与の工程が行われる。被験者スクリーニング用のインスリン感作物質は、被験者への投与または非投与用のインスリン感作物質と同一または異なっても良い。本方法にインスリン感作物質の投与工程が含まれる場合は、被験者のスクリーニング結果に基づき、インスリン感作物質の投与を調節する工程も含まれ得る。投与の調節にはたとえば、インスリン感作物質のほかさらに別の治療薬剤の投与、あるいはインスリン感作物質の投与量、投与経路、投与頻度、担体のタイプ、治療期間、鏡像異性体、結晶型、またはそれらを組み合わせた調整も含めることができ、それらはスクリーニングが行われなかった場合と比較される。本方法でインスリン感作物質の非投与の場合は、被験者のスクリーニング結果に基づき、血糖調節性の病気の治療薬の投与工程もさらに含み得る。ある実施形態では、血糖調節性の病気は糖尿病（たとえばⅠⅠ型糖尿病）、肥満、またはX症候群である。遺伝的変異としては一塩基多型 (SNP) とすることができる。いくつかの実施形態では、インスリン感作物質に対する応答は治療応答であり、いくつかの実施形態ではインスリン感作物質に対する応答は、末梢浮腫、依存性浮腫、全身性浮腫、陥没浮腫、体重増加、貧血、低血糖、頭痛、排尿回数の増加、下痢、食欲増大、一過性虚血発作、肝酵素の上昇、およびそれらの組み合わせのような副作用である。

10

20

【0005】

いくつかの実施形態では、被験者スクリーニング用のインスリン感作物質、および/または被験者への投与または非投与用のインスリン感作物質は、ロシグリタゾン、ピオグリタゾン、トログリタゾン、ネトグリタゾンおよび5-BTZDのようなチオゾリジンジオン系のPPARモジュレーターであり、被験者への投与または非投与用のインスリン感作物質はネトグリタゾンである。いくつかの実施形態では、被験者スクリーニング用のインスリン感作物質、および被験者への投与または非投与用のインスリン感作物質はネトグリタゾンである。本方法のインスリン感作物質がネトグリタゾンの場合、ある実施形態ではネトグリタゾンはE結晶型のものである。本発明の方法のいくつかの実施形態では、血糖調節の障害がⅠⅠ型糖尿病であり、遺伝子変異がSNPであり、スクリーニング用、ならびに投与または非投与用のインスリン感作物質のいずれもがネトグリタゾンであり、反応が医療上の反応である。いくつかの実施形態では、血糖調節の障害がⅠⅠ型糖尿病であり、遺伝子変異がSNPであり、スクリーニング用および投与または非投与用のインスリン感作物質がネトグリタゾンであり、反応が副作用である。本方法のいくつかの実施形態では、スクリーニングには少なくとも約1, 10, 100, 1000, 10000, 100000, 500000, 1000000, 2000000種、あるいは被験者の遺伝子変異の実質的にすべての遺伝子型解析工程が含まれる。

30

40

【0006】

本発明は、インスリン感作物質に反応性のある核酸の上流部および下流部にまで延長したゲノム配列域に特異的にハイブリダイズする単離核酸も提供し、その単離核酸は血糖調節の障害の診断、予後判定、予防、治療または研究に用いられる。いくつかの実施形態では、ゲノム配列域はインスリン感作物質反応性核酸の上流部10kbから下流部10kbまで、または上流部5kbから下流部5kbまで、または上流部1kbから下流部1kb

50

まで延長している。インスリン感作物質については、PPARモジュレーターとすることができ、たとえばネトグリタゾン、ロシグリタゾン、ピオグリタゾン、トログリタゾン、イサグリタゾン、5-BTZDおよびR119702のようなチアゾリジンジオン系のPPARモジュレーターが挙げられる。血糖調節の障害は、II型糖尿病があり得る。

【0007】

さらに本発明は、被験者におけるインスリン感作物質に対する応答の素因の有無の予測方法も提供し、その方法はインスリン感作物質に反応性のある核酸の上流部および下流部に延びたゲノム配列域に特異的にハイブリダイズする核酸に、被験者から得られた試料を接触させる工程；およびハイブリダイゼーション複合体の有無を検出する工程によって行われ、ハイブリダイゼーション複合体の有無によって、個体におけるインスリン感作物質に対する応答の素因の有無が予測される。いくつかの実施形態では、ゲノム配列域はインスリン感作物質反応性核酸の上流部10kbから下流部10kbまで、または上流部5kbから下流部5kbまで、または上流部1kbから下流部1kbまで延長している。いくつかの実施形態では、さらに本方法はハイブリダイゼーション複合体の有無に基づき、有効量のインスリン感作物質を対象患者に投与または非投与する工程も含み、その場合の投与されるか、または投与されないインスリン感作物質については、被験者スクリーニング用のインスリン感作物質と同一または異なり得る。

10

【0008】

さらに本発明は、インスリン感作物質に反応性のある核酸の上流部および下流部まで延びたゲノム配列域に特異的にハイブリダイズする核酸によって部分的または完全にコードされる単離ポリペプチドも提供し、その単離ポリペプチドはインスリン感作物質に対する応答のスクリーニング、診断、予後予測、予防、治療または研究に用いられる。いくつかの実施形態では、ゲノム配列域はインスリン感作物質反応性核酸の上流部10kbから下流部10kbまで、または上流部5kbから下流部5kbまで、または上流部1kbから下流部1kbまで延長している。また本発明は前述のようなポリペプチドに選択的に結合する抗体またはその抗原結合断片も提供し、その抗体または抗原結合断片は、インスリン感作物質への反応の診断、予後予測、予防、治療または研究に用いられる。

20

【0009】

また本発明によってインスリン感作物質への反応の診断、予後予測、予防、治療または研究用のキット類も提供され、それらのキット類にはインスリン感作物質応答性の核酸の上流部および下流部まで延びたゲノム配列域に特異的にハイブリダイズする核酸、あるいはインスリン感作物質応答性の核酸の上流部および下流部にまで延びたゲノム配列域に特異的にハイブリダイズする核酸によって部分的または完全にコードされるポリペプチドに選択的に結合する抗体またはその抗原結合断片が含まれる。いくつかの実施形態では、ゲノム配列域はインスリン感作物質応答性の核酸の上流部10kbから下流部10kbまで、または上流部5kbから下流部5kbまで、または上流部1kbから下流部1kbまで延長している。

30

【0010】

さらに本発明は、インスリン感作物質に対する応答の予測方法も提供し、その方法はインスリン感作物質応答性の核酸の上流部および下流部にまで延びたゲノム配列域に特異的にハイブリダイズする核酸によって部分的または完全にコードされるポリペプチドの発現レベルまたは活性を比較する工程を含む。いくつかの実施形態では、ゲノム配列域はインスリン感作物質応答性の核酸の上流部10kbから下流部10kbまで、または上流部5kbから下流部5kbまで、または上流部1kbから下流部1kbまで延長している。

40

【0011】

さらに本発明は、インスリン感作物質に対する応答性が関わる研究におけるヒトゲノムの一個または複数の遺伝的変異の使用；ならびにインスリン感作物質に関係した共同または単独の商品化ステップで見出された付随事項の使用を含む商業的な方法も提供する。

【0012】

(参照による引用)

50

本明細書に記載の刊行物および出願特許書類のすべてについては、本明細書において参照によって完全に取込まれたものとし、同様にその刊行物または出願特許書類の各々についても、参照によって取込まれることを意味する。例を挙げると、本発明に特に関連性のある刊行物および出願特許書類には、2004年9月30日出願の米国特許出願第10/956224号“Methods for Genetic Analysis”および2005年1月24日出願の米国特許出願第11/043689号“Association Using Genotypes and Phenotypes”が含まれる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0013】

I. 諸言

本発明は方法、組成物、およびキットを提供する。本発明の方法には、第一の薬物に対する応答の素因を示す一個または複数の遺伝子変異に関する被験者のスクリーニング工程、ならびにそのスクリーニング結果に基づいた被験者への第二の薬物の投与または非投与工程を含めた被験者のスクリーニング法および治療法が含まれる。いくつかの実施形態では、被験者は病気に罹患している。いくつかの実施形態では、第一の薬物と第二の薬物とは同一であり、ほかの実施形態ではそれらは異なり、たとえばあるクラスの異なる薬物種である。そのようなスクリーニングについては、たとえば薬物治療が有益であり得る（または有益でない）被験者、臨床試験に登録され得る被験者、および/または薬物による副作用を受け得る被験者を同定するのに用いることができる。いくつかの実施形態では、一

10

20

【0014】

いくつかの実施形態では、本発明の方法は血糖調節性の病気、たとえばインスリン抵抗性障害に罹患した患者のスクリーニング法および治療法を含み、そのスクリーニング法および治療法には、血糖調節性の病気、たとえばインスリン抵抗性障害の治療の必要がある患者について、インスリン感作物質に対する応答の素因を示す遺伝子変異に関するスクリーニングを行う工程、ならびにそのスクリーニング結果に基づいた対象患者へのインスリン感作物質の投与または非投与の工程が含まれる。被検者スクリーニング用のインスリン感作物質については、投与されるか、または投与されないインスリン感作物質と同一または異なり得る。そのようなスクリーニングは、たとえばインスリン感作物質での治療が有益であり得る（または有益でない）被験者、臨床試験に登録され得る被験者、および/またはインスリン感作物質による副作用を受け得る被験者を同定するのに用いることができる。いくつかの実施形態では、一種または複数の表現型についても、スクリーニング工程に含めることができる。

30

【0015】

一つの態様によれば、本発明の方法は薬物、たとえばインスリン感作物質の投与時に特定の反応が見られる複数の被験者の亜集団、ならびに薬物、たとえばインスリン感作物質の投与時に特定の反応が見られない複数の被験者の亜集団の間の違いを少なくとも部分的に明確にする一種または複数の遺伝子変異を同定する工程を含む。いくつかの実施形態では、さらに本発明は薬物、たとえばインスリン感作物質の投与時に特定の反応が見られる亜集団、ならびに薬物、たとえばインスリン感作物質の投与時に特定の反応が見られない亜集団の間の違いを少なくとも部分的に明確にする一種または複数の表現型を同定する工程も含む。さらに本方法は同定された一種または複数の遺伝子変異および/または表現型に基づき、薬物、たとえばインスリン感作物質に対する特定の応答の素因が個体で見られるかどうかの予測も含み、その予測用の薬物は、一種または複数の遺伝子変異の同定用の薬物と同一または異なり得る。その薬物が異なる場合の実施形態では、本方法は第一の薬物、たとえばインスリン感作物質について同定された一種または複数の遺伝子変異および/または表現型に基づき、同じクラス、たとえばインスリン感作物質のクラスの第二の薬物に対して特定の応答の素因が個体に見られるかどうかの予測を含む。

40

50

【0016】

いくつかの実施形態では、薬物に対する反応を表示する一種または複数の遺伝子変異に関するスクリーニングに基づき、薬物、たとえばインスリン感作物質が個体に投与される場合、さらに本方法はそのスクリーニング結果に基づき、薬物、たとえばインスリン感作物質の投与の調節も含む。ほかの実施形態でも、調節が実施される対象薬物は、遺伝子変異が反応を示す対象薬物と同一または異なり得る。投与の調節には、薬物、たとえばインスリン感作物質の投与量、投与の頻度、治療期間、剤形、またはそれらを組み合わせた調節が含まれるが、それらに限定されない。いくつかの実施形態では、被験者が薬物、たとえばインスリン感作物質の投与を受けない場合、さらに本方法は病気、たとえば血糖調節性の病気に対する別の治療薬の投与も含む。いくつかの実施形態では、本方法は血糖調節性の病気に罹患した患者のスクリーニング法および治療法を含み、そのスクリーニング法および治療法は、第一のインスリン感作物質に対する特定の応答の素因を示す遺伝子変異に関する被験者をスクリーニングする工程、ならびにそのスクリーニング結果に基づいた個体への第二のインスリン感作物質の投与、投与調節または非投与の工程によって行われる。それらの実施形態のいくつかでは、第二のインスリン感作物質は研究、たとえば臨床試験の主テーマである。

10

【0017】

一つの態様によれば、本発明の組成物は薬物反応核酸、たとえばインスリン感作物質応答性の核酸の上流部および下流部に延びたゲノム配列域に特異的にハイブリダイズする単離核酸を含み、病気、たとえば血糖調節性の病気の診断、予後予測、予防、治療または研究に用いられる。一つの態様によれば、本発明の組成物は薬物反応核酸、たとえばインスリン感作物質応答性の核酸と不均衡連結したゲノム配列域に特異的にハイブリダイズする単離核酸を含み、病気、たとえば血糖調節性の病気の診断、予後予測、予防、治療または研究に用いられる。病気の治療には、反応が核酸に伴って起こる対象薬物と同じクラスの別の薬物での治療も含めることができる。いくつかの実施形態では、核酸領域は対象核酸の上流部10 kbから下流部10 kbまで、または上流部5 kbから下流部5 kbまで、または上流部1 kbから下流部1 kbまで延びている。

20

【0018】

別の態様によれば、本発明の組成物は薬物、たとえばインスリン感作物質に対して反応性を有する核酸の上流部および下流部に延びたゲノム配列域に特異的にハイブリダイズする単離核酸によって少なくとも部分的にコードされる単離ポリペプチドを含み、病気、たとえば血糖調節性の病気の診断、予後予測、予防、治療または研究に用いられる。その疾患の治療には、反応が核酸に伴って起こる対象薬物と同じクラスの別の薬物による治療も含めることができる。いくつかの実施形態では、核酸領域は対象核酸の上流部10 kbから下流部10 kbまで、または上流部5 kbから下流部5 kbまで、または上流部1 kbから下流部1 kbまで延びている。

30

【0019】

さらに別の態様によれば、本発明は薬物反応核酸、たとえばインスリン感作物質に反応核酸の上流部および下流部に延びるゲノム配列域に特異的にハイブリダイズする単離核酸によって少なくとも部分的にコードされる単離ポリペプチドに選択的に結合する抗体またはその抗原結合断片を提供し、病気、たとえば血糖調節性の病気の診断、予後予測、予防、治療または研究に用いられる。病気の治療には、反応が核酸に伴って起こる対象薬物と同じクラスの別の薬物による治療も含めることができる。いくつかの実施形態では、核酸領域は対象核酸の上流部10 kbから下流部10 kbまで、または上流部5 kbから下流部5 kbまで、または上流部1 kbから下流部1 kbまで延びている。

40

【0020】

さらに本発明は、本発明の一種または複数の核酸、ポリペプチド、および/または抗体を含むキットも提供する。

【0021】

さらに本発明は、試料中の核酸、たとえばインスリン感作物質応答性の核酸の存在のア

50

ッセイ方法も提供し、その方法は病気、たとえば血糖調節性の病気の診断、予後予測、予防、治療または研究に用いられ、試料を厳格なハイブリダイゼーション条件下で本発明の核酸と接触させる工程；およびハイブリダイゼーション複合体の存在を検出する工程によって行われる。いくつかの実施形態では、本方法には核酸、たとえばインスリン感作物質応答性の核酸によってコードされるRNAの、試料中での発現レベルをアッセイする工程が含まれ、病気、たとえば血糖調節性の病気の診断、予後予測、予防、治療または研究に用いられ、試料を厳格なハイブリダイゼーション条件下で本発明の核酸と接触させる工程；およびハイブリダイゼーション複合体の存在を検出する工程によって行われる。いくつかの実施形態では、本方法には薬物、たとえばインスリン感作物質に対する被検者における応答の素因の有無の予測工程が含まれ、その工程はハイブリダイゼーション複合体の有無の検出によって行われる。薬物については、反応が核酸に伴って起こる対象薬物と同一または異なり得る。さらに本発明は、本発明のポリペプチドの存在またはその量のアッセイ方法も提供し、その方法は病気、たとえば血糖調節性の病気の診断、予後予測、予防、治療または研究に用いられ、結合に適した条件下で試料を本発明の抗体と接触させる工程；およびポリペプチドへの抗体の結合の存在またはその量をアッセイする工程によって行われる。さらに本発明は、薬物、たとえばインスリン感作物質に対する応答の予測方法も提供し、本発明のポリペプチドの発現レベルまたはその活性について、患者からの試験試料における値を対照試料における値と比較することで行なわれ、試験試料と対照試料との間に発現レベルまたは活性の差がある場合は、薬物、たとえばインスリン感作物質に対する応答を予測できる。

10

20

【0022】

本発明は商業上の方法も提供し、その方法はインスリン感作物質に対する応答性に関連した研究でヒトゲノム中に見出された遺伝子変異を用いる工程；発見プロセスに関連した工程から得られた関連性を用いる工程；およびその発見プロセスから得られた製品の共同または単独でのマーケティング工程を含む。さらに本発明は商業上の方法も提供し、その方法はある薬物クラスに属する第一の薬物に対する反応性に関連した研究でヒトゲノム中に見出された遺伝子変異を用いる工程；その薬物クラスの少なくとも一種の第二の薬物に伴う発見プロセスに関連した工程から得られた関連性を用いる工程；およびその発見プロセスから得られた製品の共同または単独でのマーケティング工程を含む。

30

【0023】

II. 血糖制御性の病気

本発明は、インスリン抵抗性障害を含めた血糖制御の病気の診断、予後予測、予防、治療または研究用の方法および組成物に関する。

【0024】

本明細書で用いられる「血糖調節の障害」とは、血糖値を最適限度内に調節できないことに伴う病気（それらはしばしばでインスリン抵抗性障害に起因するが、必ずしもそうとは限らない）、ならびに関連した表現型（たとえばインスリン抵抗性の結果生じる合併症）を包含する。血糖調節の障害には、糖尿病（I型およびII型とも）、X症候群、ならびにグルコース耐性障害（IGT）、空腹時グルコース障害（IFG）、肥満、腎症、神経症、網膜症、動脈硬化症、多嚢胞性卵巣症候群、高血圧、狭心症、脳卒中、心臓病、過敏性腸症候群、炎症および白内障のような病態を含めた関連症状または合併症が含まれるが、それらに限定されない。前糖尿病状態の例にはIGTおよびIFGが挙げられる。

40

【0025】

血糖値の変化に反応して膵臓から産生されるインスリンは、組織のグルコース取込みを調節する。本明細書で用いられる「インスリン抵抗性障害」には、正常組織のインスリンに対する反応性が障害を受けた生理学的状態が存在する病気が含まれる。ほとんどの症例では、インスリン抵抗性の代償として膵臓のインスリン産生が亢進する経過を辿ることになる。本明細書で用いられる「インスリン抵抗性障害」は、血糖値を最適限度内に調節することができないことがすでに顕在化または潜在化した血糖調節の障害の亜集団とみなされる。

50

【0026】

糖尿病は血糖調節の障害のうちで主要なものである。糖尿病は動物における炭水化物、脂肪および蛋白質の代謝に影響を及ぼす慢性の病気である。糖尿病の全症例のおよそ10%を占めるI型糖尿病については、これまでインスリン依存性糖尿病（IDDM）または若年発症糖尿病のことを指してきた。この疾患は、膵臓の細胞によるインスリン分泌機能の進行性の欠失の特徴を有する。この特徴については、膵臓疾患が起源の非特発性または「二次的な」糖尿病にもあてはまる。I型糖尿病は、以下の臨床上の徴候または症状、すなわち血漿中のグルコース濃度の持続的な亢進または高血糖；多尿、煩渴多飲および/または摂食亢進；網膜症、腎症および神経症のような慢性の微小血管合併症；ならびに高脂血症および高血圧症のような大血管性の合併症を伴い、それらは失明、末期の腎臓病、四肢の切断および心筋梗塞に進行し得る。

10

【0027】

II型糖尿病（インスリン非依存性糖尿病すなわちNIDDM）は、グルコース代謝の制御不全およびインスリン感受性障害を含めた代謝性の病気である。II型糖尿病は通常、成人で発症し、人体で十分なインスリンの利用または産生ができないことに伴う。標的組織において見られるインスリン抵抗性のほかに、II型糖尿病患者では相対的なインスリンの欠乏、つまり実際のインスリンレベルが患者では、得られる血漿中グルコース濃度に対するインスリンの予測レベルよりも低いことが見られる。II型糖尿病は、臨床上の徴候または症状、すなわち血漿中のグルコース濃度の持続的な亢進または高血糖；多尿、煩渴多飲および/または摂食亢進；網膜症、腎症および神経症のような慢性の微小血管合併症；ならびに高脂血症および高血圧症のような大血管性の合併症を伴い、それらは失明、末期の腎臓病、四肢の切断および心筋梗塞に進行し得る。

20

【0028】

X症候群は、インスリン抵抗性症候群（IRS）、代謝性症候群または代謝性X症候群とも呼ばれ、グルコース耐性障害（IGT）、空腹時グルコース障害（IFG）、高インスリン血症、インスリン抵抗症、異常脂肪血症（たとえば高トリグリセリド血症、低HDL血症）、高血圧症および肥満を含めたII型糖尿病および心血管系疾患の発症に関する徴候またはリスク因子を示す。

【0029】

I型糖尿病患者に対する治療は、種々のソース（たとえばヒト、ウシ、ブタのインスリン）から得られる外因性インスリンの投与に対してこれまで一貫して主眼が置かれてきた。異種由来物質を用いると抗インスリン抗体が形成され、その抗体は活性を限定する効果があり、所望の血糖降下効果を達成するためには次第に用量を増やしてゆく必要が生じる。

30

【0030】

II型糖尿病の一般的な治療は、食餌および運動に関連したライフスタイルの修正によって血糖値をできるだけ正常値に近づけ維持することに主眼が置かれ、必要に応じて抗糖尿病薬剤、インスリンまたはそれらの併用による治療が行われる。

【0031】

X症候群のすべてにおいてはインスリン抵抗性の治療は必ずしも行われなくても、空腹時血糖値が正常値より高いながらも糖尿病診断基準にはあてはまらないような前糖尿病状態（たとえばIGT、IFG）を示す患者については、いくつかの国（たとえばドイツ）で糖尿病の予防のためにメトホルミンによる治療が行われる。抗糖尿病薬剤については、付随した同時罹患疾患の治療用の医療薬剤（たとえば高血圧に対する降圧剤、脂肪血症に対する脂質低下剤）と併用することができる。

40

【0032】

III. 本発明における使用薬物

本発明の方法および組成物には、薬物、たとえばインスリン感作物質の研究および使用が含まれ、さらに薬物、たとえばインスリン感作物質に対する応答性に伴う遺伝子型および/または表現型の形質の決定、薬物、たとえばインスリン感作物質に対する応答の素因

50

、たとえば副作用についての被験者のスクリーニング、および/またはそのスクリーニングに基づいた個体への薬物、たとえばインスリン感作物質の投与または非投与のための関連研究の実施が含まれる。本セクションでは本発明の実施例で用いられるある薬物について記載する。本発明にとってさらに有用な薬物については、セクションIVC「種々の薬物クラスに関連した研究および方法」に記載する。

【0033】

A . A . インスリン感作物質

本発明のある実施形態に含まれる薬物クラスの一つがインスリン感作物質である。本明細書で用いられる「インスリン感作物質」または「インスリン感作物質剤」という用語は、インスリンの分泌、あるいはさらに一般的にはインスリンに対する組織感受性のいずれかを増大させることが可能な薬剤のいずれかを指す。インスリン感作物質の非限定的な例としては、メトホルミン、スルホニルウレア系薬剤、 α -グルコシダーゼ阻害剤、ならびにチアゾリジンジオン類を含めたPPARモジュレーターが挙げられる。インスリン感作物質の例については、さらに以下に述べる。

10

【0034】

チアゾリジンジオン類は、本発明で用いられるインスリン感作物質のうちの一つの薬物クラスに属するPPARモジュレーターの例である。本明細書で用いられる「PPARモジュレーター」という用語は、ペルオキシソーム増殖因子で活性化した受容体のアゴニスト、部分アゴニストおよびアンタゴニストを指す。そのモジュレーターは、PPAR α 、PPAR γ 、またはその両方の受容体に選択的または優先的に影響を及ぼし得る。このモジュレーターは一般的にインスリン抵抗性を改善させる。一つの態様によれば、モジュレーターはPPAR γ アゴニストである。本発明の実施形態で用いられるPPAR γ アゴニストの一つは、5-[{6-(2-フルオロベンジル)オキシ-2-ナフチル}メチル]-2,4-チアゾリジンジオン；(MCC-555すなわち「ネトグリタゾン」)である。

20

【0035】

B . B . インスリン感作物質 - PPARモジュレーター

本発明のインスリン感作物質のクラスの一つがPPARモジュレーター、特にPPAR γ モジュレーター、たとえばPPAR γ アゴニストである。PPARモジュレーターにはPPAR α 、PPAR γ (PPAR δ とも呼ばれる)、およびPPAR δ アゴニストが含まれる。とりわけチアゾリジンジオン類(TZD類)が有用であり、それらは糖尿病ネズミにおいて血糖低化能を示すように新規合成された化合物のスクリーニングによって1970年代および1980年代に開発された。このクラスに属する3種類の分子、すなわちトログリタゾン、ロシグリタゾンおよびピオグリタゾンについては、結局I型糖尿病患者の治療に認可された。それらの化合物は、その活性の分子メカニズムが理解されないまま開発されたが、1990年代初頭までにチアゾリジンジオン類が核の受容体PPAR γ に連結する証拠が蓄積され始めた。究極的には、それらの分子がPPAR γ の高親和性リガンドであって、受容体の転写活性を増大させることが分かった。この理論にとらわれなくとも、現在では多くの系統の証拠によって、チアゾリジンジオン類の抗糖尿病活性には受容体、およびPPAR γ の標的遺伝子発現の二次的調節による直接的な相互作用が介在することが示されている。

30

40

【0036】

本発明の方法で用いられるチアゾリジンジオン類には、(1)ロシグリタゾン；(2)ピオグリタゾン；(3)トログリタゾン；(4)ネトグリタゾン(MCC-555またはイサグリタゾンまたはネオグリタゾンとしても知られる)；および(5)5-BTZDが含まれる。

【0037】

したがって、いくつかの実施形態では、本発明は血糖調節の障害に罹患した患者のスクリーニング法を提供し、その方法にはインスリン感作物質に対する応答の素因を示す遺伝子変異についての被験者のスクリーニング工程が含まれ、その患者スクリーニング用のイ

50

ンスリン感作物質は、ロシグリタゾン、ピオグリタゾン、トログリタゾン、ネトグリタゾンまたは5 - B T Z DのようなチアゾリジンジオンPPARモジュレーターであり；いくつかの実施形態では、本発明は血糖調節性の病気に罹患した患者のスクリーニング法を提供し、その方法にはインスリン感作物質に応答の素因を示す遺伝的変異についての被験者のスクリーニング工程が含まれ、患者に投与されるか、または投与されないインスリン感作物質は、ロシグリタゾン、ピオグリタゾン、トログリタゾン、ネトグリタゾンまたは5 - B T Z Dから成る群から選択される。本発明の方法に含めることも可能な非チアゾリジンジオン系のPPARモジュレーターには、ムラグリタザールおよびファルグリタザールが含まれ、それらについては以下に述べる。

【0038】

本発明で用いられるほかのPPARモジュレーターには、近年臨床試験が行われてきたモジュレーター、すなわち(1)ムラグリタザール(PPAR および アゴニスト、プリストール-マイヤーズ/メルク社)；(2)ガリダテサグリタザール(PPAR および アゴニスト、アストラゼネカ社)；(3)677954(PPAR、 および アゴニスト、グラクソスミスクライン社)；(4)MBX-102(PPAR 部分的アゴニスト/アンタゴニスト、メタボレックス社)；(5)T131(PPAR 選択的モジュレーター、ツラリック/アムジェン社)；(6)LY818(PPAR および 部分的アゴニスト、イーライリリー/リガンド社)；(7)LY929(PPAR および アゴニスト、イーライリリー/リガンド社)；ならびに(8)PLX204(PPAR、 および アゴニスト、プレキシコン社)が含まれる。それらについては、たとえばBioCentury, 2004年6月14日付けが参照される。PPARモジュレーターにはさらにLY519818、L-783483、L-165461およびL-165041も含まれる。

【0039】

インスリン感作物質として作用する非チアゾリジンジオン類にはさらに、(1)JT-501(JTT501、PNU-1827、PNU-716-MET-0096、またはPNU182716:4-(4-2-(5-メチル-2-フェニル-オキサゾール-4-イル)エトキシ)ベンジル)イソキサゾリジン-3,5-ジオン；(2)KRP-297(5-(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イルメチル)-2-メトキシ-N-(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ベンズアミド、あるいは5-(2,4-ジオキソ-5-チアゾリジニル)メチル)-2-メトキシ-N-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)ベンズアミド；ならびに(3)ファルグリタザール(L-チロシン、N-(2-ベンゾイルフェニル)-O-(2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エチル)、あるいはN-(2-ベンゾイルフェニル)-O-(2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エチル)-L-チロシン、あるいは(S)-2-(2-ベンゾイルフェニルアミノ)-3-(4-12-(5-メチル-2-フェニル-2-オキサゾ-4-イル)エトキシフェニル)プロピオン酸、またはGW2570またはGI-262570)も含まれるが、それらに限定されない。

【0040】

ほかの薬剤についても、PPAR-、SPPAR-、および/またはPPAR- / アゴニスト活性のようにPPARモジュレーター活性を持つことが分かっているものがある。その例としては、(1)AD5075(5-(4-(2-ヒドロキシ-2-(5-メチル-2-フェニルオキシ-4-イル)エトキシ)ベンジル)-チアゾリジン-2,4-ジオン)；(2)R119702(またはCI1037またはCS011)；(3)CLX-0940(ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 アゴニスト/ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 アゴニスト)；(4)LR-90(2,5,5-トリス(4-クロロフェニル)-1,3-ジオキサソ-2-カルボン酸、PPAR / アゴニスト)；(5)CLX-0921(PPAR アゴニスト)；(6)CGP-52608(PPARアゴニスト)；(7)GW-409890(PPARアゴニスト)；(8)GW-7845(2((S)-1-カルボキシ-2-(4-(2-(5-メチル-2-フェニル

10

20

30

40

50

- オキザゾール - 4 - イル) - エトキシ) - フェニル) - エチルアミノ) - 安息香酸メチルエステル、PPARアゴニスト); (9) L - 764406 (2 - ベンゼンスルホニルメチル - 3 - クロロキノキサリン、PPARアゴニスト); (10) LG - 101280 (PPARアゴニスト); (11) LM - 4156 (PPARアゴニスト); (12) リザレスタート (CT - 112、(±) - 5 - (3 - エトキシ - 4 - (ペンチルオキシ)フェニル - 2, 4 - チアゾリジンジオン、アルドースレダクターゼ阻害剤); (13) YM 440 (PPARアゴニスト); (14) AR - H049020 (PPARアゴニスト); (15) GW - 0071 ((±) + (2S, 5S) - 4 - (4 - (5 - (ジベンジルカルバモイル) - メチル) - 2 - ヘプチル - 4 - オキソチアゾリジン - 3 - イル - プチル)安息香酸); (16) GW409544 (GW - 544またはGW - 409544); (17) NN2344 (DRF2593); (18) NN622 (DRF2725); (19) AR - H039242 (AZ - 242); (20) GW9820 (フィブラート); (21) GW1929 (N - (2 - ベンゾイルフェニル) - O - (2 - (メチル - 2 - ピリジニルアミノ)エチル) - L - チロシン、GW2331として知られる、PPARアゴニスト); (22) SB219994 ((S) - 4 - (2 - (2 - ベンゾキサゾイルメチルアミノ)エトキシ) - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ)ベンゼンプロピオン酸、または3 - (4 - (2 - (N - (2 - ベンゾキサゾリル) - N - メチルアミノ)エトキシ)フェニル) - 2 - (S) - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - プロピオン酸、または4 - (2 - (2 - ベンゾキサゾリルメチルアミノ)エトキシ) - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - (S) - ベンゼンプロピオン酸、PPAR / アゴニスト); (23) L - 796449 (PPAR / アゴニスト); (24) フェノフィブラート (2 - (4 - (4 - クロロベンゾイル)フェノキシ - 2 - メチル - プロピオン酸 - 1 - メチルエチルエステル、TRICOR、LIPCOR、LIPANTIL、LIPIDIL - MICROとして知られる、PPARアゴニスト); (25) GW - 9578 (PPARアゴニスト); (26) GW - 2433 (PPAR / アゴニスト); (27) GW - 0207 (PPARアゴニスト); (28) LG - 100641 (PPARアゴニスト); (29) LY - 300512 (PPARアゴニスト); (30) NID525 - 209 (NID - 525); (31) VDO - 52 (VDO - 52); (32) LG100754 (ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体アゴニスト); (33) LY - 510929 (ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体アゴニスト); (34) ベキサロテン (4 - (1 - (3, 5, 5, 8, 8 - ペンタメチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 2 - ナフタレニル)エテニル)安息香酸、TARGRETIN、TARGRETYN、TARGREXINとして知られ、LGD1069、LG100069、LG1069、LDG1069、LG69、RO264455としても知られる); ならびに(35) GW - 1356 (PPAR / アゴニスト)が挙げられる。

【0041】

本発明で用いられるほかのチアゾリジンジオン系および非チアゾリジンジオン系のインスリン感作物質については、たとえばLeffおよびReed、Curr. Med. Chem. - Immun. Endoc. & Metab. Agents, 2:33-47(2002); Reginatoら、J. Biol. Chem., 278:32654-32679(1998); Wayら、J. Biol. Chem., 276:25651-25653(2001); Shirakiら、JBC, 原稿、2005/02/04出稿中、ならびに米国特許第4703052号、第6008237号、第5594016号、第6838442号、第6329423号、第5965589号、第6677363号、第4572912号、第4287200号、第4340605号、第4438141号、第4444779号、第4572912号、第4687777号、4725610号、第5232925号、第5002953号、第5194443号、第5260445号、第6300363号、第6034110号、および第6541493号; 米国特許出願第2002/0042441号、および第2003/0045553号; 欧州特許出願公開第0139421号および第0332332号; ならびに国際公開第95/35314号、第00/

10

20

30

40

50

31055号および第01/3640号に記載されており、それらのすべては参照により全体が本明細書に組込まれる。

【0042】

C. ネットグリタゾン

本発明の方法で用いられるチアゾリジンジオン系のPPARモジュレーターの一つが、ネットグリタゾン(5-[{6-(2-フルオロベンジル)オキシ-2-ナフチル}メチル]-2,4-チアゾリジンジオン; MCC-555)である。ネットグリタゾンの構造および製法、ならびに本発明で用いられるネットグリタゾンの種々の型については、たとえば米国特許第5594016号、第6541493号、第6838442号;米国特許出願第2004/0198774号および第2003/045553号;国際公開第00/31055号、第01/36401号、第03/018010号および第00/73252号;日本特開平6-247945/1994号および平10-139768/1998号、日本特許第2001/172179号および第2003/040877号;ならびにReginatoら、J. Biol. Chem. 273:32679-32684(1998)に記載されており、それらのすべては参照により全体が本明細書に組込まれる。

10

【0043】

ネットグリタゾンは、血糖、インスリンおよびトリグリセリドのレベルを下げる効果がピオグリタゾンおよびトログリタゾンよりも高く、ロシグリタゾンよりも約3倍高いことがすでに報告されている。ネットグリタゾンの活性については、いくつかのタイプの細胞ではPPAR- α の完全なアゴニストとして挙動し、ほかのタイプの細胞では部分アゴニストまたはアンタゴニストとして挙動することから、特異的と考えられる。さらに、PPAR- α および β も同様に調節すると考えられる。このことについては、米国特許出願第2004/0198774号が参照される。

20

【0044】

D. 薬物の型

本発明で有用ないくつかの化合物には、ネットグリタゾンのようなTZD系PPARモジュレーターが含まれ、化合物構造中に一個または複数の不斉炭素原子を持ち得る。本発明には、化合物の純粋な立体異性体の型、ならびにラセミ化合物が視野のうちに含まれる。純粋な立体異性体の型は、既知の原理を適用することで得ることができる。ジアステレオマーについては、分別晶出技法およびクロマトグラフィー技法のような物理的分離方法によって分離でき、鏡像異性体については、光学活性を有する酸または塩基を用いるジアステレオマー塩の選択的結晶化による相互分離、またはキラルクロマトグラフィーによって分離できる。純粋な立体異性体についても、立体化学的に純粋な適当な出発物質から調製でき、あるいは立体特異的反応によっても調製できる。

30

【0045】

本発明で有用な化合物のいくつかには、トランス型およびシス型のようなそれぞれに多様な異性体、ならびに様々な型および型の結合形態(延伸平面の下側および上側)のものがあり得る。さらに、本発明による化合物の製法で立体異性体混合物が生成する場合、それらの異性体は調製用クロマトグラフィーのような一般的な技法で分離できる。化合物については、単一の立体異性体として、あるいは可能性のあるいくつかの立体異性体の混合物のようなラセミ型で調製できる。非ラセミ型については、合成または分割のいずれの方法でも得られる。化合物はたとえば、塩を形成させることによるジアステレオマー対の形成のような標準的な技法でそのラセミ成分に分割できる。また化合物は、キラル補助物質に共有結合させた後、クロマトグラフィーおよび/または結晶学的な分離、およびそのキラル補助物質の除去によっても分割できる。あるいは化合物はキラルクロマトグラフィーを用いても分割できる。ほかに特に記載がない場合、本発明の視野によって、異性体または立体異性体のすべては、シスおよびトランス異性体の混合物、ジアステレオマー混合物、ならびに鏡像異性体(光学異性体)のラセミ混合物と同様に本質的に網羅されるものとする。

40

【0046】

50

さらに本発明の化合物は、種々の多型のものも調製され得る。たとえば、本発明で用いられるインスリン感作物質は多型が存在する可能性があり、インスリン感作物質の多型のいずれかまたはすべては、本発明での使用が企図される。薬物における多型現象によって、薬物の安定性、溶解性および溶出速度が変化し、その結果、薬物の多型によって異なる治療効果が生じる。「多型」という用語は、異なる物理的形態、結晶型、および/または結晶/液晶/非結晶(アモルホス)型を含むものとする。多くの抗生物質、抗菌剤、トランクライザーなどで多型が存在し、薬物の多型のうちのいくつか/一種がほかの多型と比較してバイオアベイラビリティが高く、その結果、高い活性を示すことが観察されて明らかになっており、医療上用いられる化合物の多型についても、同様なことがいえる。たとえば、セルトラリン、フレンチゾール、ラニチジン、スルファチアゾールおよびインドメタシンでは多型を示すいくつかの製剤が存在する。

10

【0047】

本発明のいくつかの実施形態には、一種の多型でのネトグリタゾールの使用が含まれる。ネトグリタゾールについては、種々の多型のものが調製可能である。当業者に既知のネトグリタゾールの多型のいずれかは、別々にまたは組み合わせて本発明の方法で使用できる。したがって、本発明の方法にはネトグリタゾールの多型のいずれかまたはすべてを用いる関連研究、ならびにネトグリタゾンの多型のいずれかまたはすべて、それらの多型に基づく組成物およびキットなどを用いるスクリーニングおよび治療が含まれる。

【0048】

ネトグリタゾンの多型にはA, B, C, D, Eおよびアモルホスの結晶型が含まれ、それらについては国際公開第01/36401号、および米国特許第6541493号に記載されており、たとえばE型結晶については国際公開第01/36401号に記載されている。

20

【0049】

本明細書に記載の化合物のいくつかは、二重結合のシフトに伴う異なる水素結合位置、すなわち互変異体が存在し得る。例を挙げると、カルボニル型(たとえばケトン)およびそのエノール型があり、しばしばケト-エノール互変異体として知られている。それぞれの互変異体ならびにその混合物は、本発明に含まれる。

【0050】

プロドラッグは、患者に投与される際または投与後に本発明の請求項の化合物に変換する化合物である。プロドラッグは本発明の化合物であり、プロドラッグの活性代謝物も本発明の化合物である。

30

【0051】**E. 薬物に対する反応**

本発明の方法で観察または予測される薬物、たとえばインスリン感作物質に対する応答には治療応答および治療以外の反応(たとえば逆効果のような副作用)が含まれる。本明細書で用いられる「反応」および「反応性」という用語には、無反応または検出不能な反応が含まれる。したがっていくつかの場合では、薬物、たとえばインスリン感作物質に対する応答に関連した遺伝子変異または表現型は、その薬物が投与される際の効果(反応)に関連するのに対し、ほかの場合では薬物、たとえばインスリン感作物質に対する応答に関連した遺伝子変異または表現型は、その薬物が投与される際の検出可能な効果(反応)には関連しない。

40

【0052】

治療応答には、薬物投与によって状態が改善または向上、および/または薬物投与の結果、状態が悪化するという、薬物に対する反応のいずれかが含まれる。たとえば、薬物がインスリン感作物質である場合、「治療応答」にはインスリンに対する抵抗性の改善または向上、および/またはインスリン感受性が見られないことによる悪化の結果となる反応のいずれかが含まれる。一つの治療応答は、インスリンに対する抵抗性の改善であり、そのことは外因性インスリンの投与または非投与のいずれかで血糖値が下がることによって証明できる。薬物、たとえばインスリン感作物質に対する治療応答については、さらに反

50

応の度合いで分類でき、その反応の度合いはいずれか適当な階級づけが使用でき、それには比較的広域な階級づけ（たとえば強度反応者、中程度反応者、および弱反応者）および比較的狭い階級づけ（たとえば観察された最大値のパーセンテージで示した反応ランキング法、および反応をたとえば10等分、4等分などに分ける方法が含まれる。

【0053】

薬物に対する治療効果以外の反応には、副作用が含まれ得る。たとえばPPARモジュレーターについては、副作用を含めた治療以外の効果を示すことが知られている。あるPPARモジュレーターがFDAの試験で安全かつ有効であることが分かっているにもかかわらず、すべてのPPARモジュレーターで副作用の度合いは変動し、いくつかの副作用が重篤なために臨床試験の中止、または認可薬の使用停止に至ることがある。たとえば、米国でII型糖尿病の治療用に1997年4月に販売が開始されたトログリタゾンについては、特発的な肝障害の発生のために2000年3月に自発的に回収された。その発生は患者10万人あたり約1人の頻度で起きたのにすぎなかったが、その重篤度は薬物の回収に相当した。浮腫のようなより一般的な副作用、体重増加、および脂質プロファイルに対する副作用については、特発的肝障害ほど重篤ではないが、それにもかかわらずインスリン抵抗性モジュレーターの治療能を限定し得る。

10

【0054】

本発明の付随事項および診断方法では、薬物、たとえばPPARモジュレーターの「副作用」には、薬物使用者に対する副作用が含まれる。インスリン感作物質の副作用の例には末梢浮腫、依存性浮腫、全身性浮腫、陥没浮腫、体重の増加または減少、貧血、低脂血症、頭痛、排尿頻度の増加、下痢、食欲の増加または減少、一過性虚血発作、肝臓酵素レベルの上昇、およびそれらの組み合わせが挙げられる。治療以外の効果、たとえば副作用については、当業者に既知または自明の手段のいずれかによって評価できる。薬物、たとえばインスリン感作物質に対する治療応答と同様に、治療以外の反応、たとえば副作用についても、反応の度合いでさらに分類でき、反応の度合いのいずれか適当な等級づけを用いることができる。

20

【0055】

F. 本発明において用いられるそのほかの薬剤

本発明の方法には、薬物、たとえばインスリン感作物質を被験者に投与するか否かを決める前に行なわれる、その薬物に対する反応性を示す遺伝子変異および/または表現型の変異についての個体のスクリーニングが含まれる。

30

【0056】

そのようなスクリーニングが可能な使用目的の例としては、薬物、たとえばインスリン感作物質による治療によって有益性を受ける（または受けない）患者の同定、臨床試験に登録（または臨床試験から除外）できる患者の同定、および/または薬物、たとえばインスリン感作物質に対する副作用を患う（または患わない）患者の同定が挙げられる。いくつかの実施形態では、スクリーニング結果によって薬物、たとえばインスリン感作物質の特定の患者への投与または非投与のいずれかが決められる。薬物、たとえばインスリン感作物質が投与されるいくつかの実施形態では、個体のスクリーニング結果に基づき薬物の投与が変更される。そのような変更には、薬物投与の調節が含まれる。投与の変更にはたとえば、薬物の用量、薬物の投与経路、薬物治療期間または薬物の投与頻度の調節；薬物担体のタイプ、薬物の鏡像異性体、薬物の結晶型、薬物の互変異型の入替わり；薬物の断片、類似体および/または変異体の投与；あるいはそれらの組み合わせを含めることができる。

40

【0057】

薬物、たとえばインスリン感作物質の投与の変更には、被験者スクリーニング対象の薬物以外的一种または複数のほかの治療薬剤の投与、さらに被検者スクリーニング対象薬物の投与も含み得る。非インスリン感作物質として、それら薬物が属する薬物クラスの中の別の薬物を投与できる。薬物クラスについては以下に記載する。インスリン感作物質の場合、ほかの治療薬剤はたとえば、別のインスリン感作物質、あるいはインスリン感作物質

50

以外の薬剤であり得る。したがっていくつかの場合、本発明の方法には、被験者スクリーニング対象の一種または複数の薬剤またはそれ以外の薬剤の投与が含まれる。いくつかの実施形態では、本発明の方法には、被験者スクリーニング対象の一種または複数の薬剤またはそれ以外の薬剤を、被験者スクリーニング対象のインスリン感作物質と併用する投与が含まれる。

【0058】

被験者スクリーニング対象のインスリン感作物質が投与されないいくつかの実施形態では、被験者スクリーニング対象のインスリン感作物質の替わりに別の治療薬剤を投与できる。たとえば、ネトグリタゾンに対する反応性に関して被験者をスクリーニングでき、そのスクリーニング結果が被験者に対してネトグリタゾンの副作用性向が見られることを示す場合、ロシグリタゾン、ピオグリタゾンまたはトログリタゾンのような別のPPARモジュレーターを代替投与できる。あるいは、TZD系PPARモジュレーター以外の別のインスリン感作物質を、スクリーニング結果に基づいて個体に投与できる。

10

【0059】

ほかの治療薬剤には、前述のインスリン感作物質、または非インスリン感作物質が含まれる。それらについては、たとえばLeffおよびReed、Curr. Med. Chem. - Immun. Endoc. & Metab. Agents, 2:33-47(2002); Reginator, J. Biol. Chem., 248:32654-32679[1998]; Wayら、J. Biol. Chem. 276:25651-25653(2001); Shirakira、JBC投稿中、2005年2月4日原稿No. M500901200、ならびに米国特許第4703052号、第6008237号、第5594016号および第6541493号; 米国特許出願第2004/0198774号および第2003/0045553号; および国際公開第001055号、第01/3640号が参照され、そのすべてはここで参照されることによって全体が取込まれる。

20

【0060】

本明細書の方法で有用なほかの薬剤には、以下のものが含まれるが、それらに限定されない。

【0061】

1. ビグアニド類、これらは肝臓でのグルコースの生成を低下させ、グルコースの取込みを増やす。例としては、(1) 1, 1-ジメチルビグアニド(たとえばMetformin-Biovail社製のMetformin-DepoMed(商品名)、またはMETFORMIN GR(商品名)(メトホルミン胃内滞留製ポリマー)); (2) 塩酸メトホルミン(N, N-ジメチルインドジカルボンイミド-ジアミド-一塩酸塩、LA6023、BMS207150、GLUCOPHAGE(商品名)、またはGLUCOPHAGE XR(商品名)としても知られる)のようなメトホルミンが挙げられる。

30

【0062】

2. -グルコシダーゼ阻害剤、これらは -グルコシダーゼを阻害し、それによって炭水化物の消化を遅らせる。非消化の炭水化物は次第に腸内で分解され、食後のピーク血糖値が低下する。例として(1) アカルボーズ(O-4, 6-ジデオキシ-4-(((1S-(1, 4, 5, 6)) -4, 5, 6-トリヒドロキシ-3-(ヒドロキシメチル)-2-シクロヘキセン-1-イル)アミノ)-D-グルコピラノシル-(1-4)-O-D-グルコピラノシル-(1-4)-D-グルコース、あるいはAG-5421、Bay-g-542、GLUCOBAY(商品名)、PRECOSE(商品名)、GLUCOR(商品名)、PRANDASE(商品名)、GLUMIDA(商品名)またはASCAROSE(商品名)としても知られる); (2) ミグリトール(1-(2-ヒドロキエチル)-2-(ヒドロキシメチル)-3, 4, 5-ピペリジントリオール、または(2R(2, 3, 4, 5))-1-(2-ヒドロキエチル)-2-(ヒドロキシメチル)-3, 4, 5-ピペリジントリオール、または(2R, 3R, 4R, 5S)-1-(2-ヒドロキエチル)-2-(ヒドロキシメチル)-3, 4, 5-ピペリジントリオール、あるいはBAY1099、BAY-M-1099、BAY-m-1099、B

40

50

AYGLITOL (商品名)、DIASTABOL (商品名)、GLYSET (商品名)、MIGLOBAY (商品名)、MITOLBAY (商品名)、PLUMAROL (商品名)としても知られる); (3)CKD-711(O-4-デオキシ-4-(2,3-エポキシ-3-ヒドロキシメチル-4,5,6-トリヒドロキシクロヘキサン-1-イル)アミノ)-b-グルコピラノシル-(1-4)-D-グルコピラノシル-(1-4)-D-グルコピラノース); (4)エミグリタート(4-(2-(2R,3R,4R,5S)-3,4,5-トリヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)-1-ピペリジニル)エトキシ)安息香酸エチルエステル、あるいはBAY-o-1248またはMKC542としても知られる); (5)MOR14(2-(ヒドロキシメチル)-1-メチル-3,4,5-ピペリジントリオール、または(2R-(2,3,4,5)-2-(ヒドロキシメチル)-1-メチル-3,4,5-ピペリジントリオール、あるいはN-メチルデオキシノジリマイシンまたはN-メチルモラノリンとしても知られる)、ならびに(6)ボグリボーズ(3,4-ジデオキシ-4-(2-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)エチル)アミノ)-2-C-(ヒドロキシメチル)-D-エピイノシトール、あるいはA71100、AO128、BASEN(商品名)、GLUSTAT(商品名)、VOGLISTST(商品名)としても知られる)が挙げられるが、それらに限定されない。

【0063】

3. インスリン類、これらにはレギュラータイプ、すなわち短時間作用型、作用時間中間型、および長時間作用型、ならびに注射剤、および非注射剤、すなわち吸入剤、経皮剤によるインスリン、さらに組織選択的インスリン、グルコホスホキニン(D-カイロイノシトール)、あるいはインスリンの天然型アミノ酸配列とわずかに異なるインスリン分子、およびインスリンに似せた小分子(インスリン擬似分子)のようなインスリン類縁物質、ならびにエンドソームモジュレーターが含まれる。それらの例としては(1)Biotin(商品名); (2)LP100; (3)(SP-5-21)-オキソピス(1-ピロリジンカルボジチオアト-S,S')バナジウム; (4)インスリン-アスパルト(ヒトインスリン(28B-L-アスパラギン酸)またはB28-Asp-インスリン、あるいはインスリンINA-X14、NOVORAPID(商品名)、NOVOMIX(商品名)またはNOVOLOG(商品名)としても知られる); (5)インスリン-デテミル(ヒト29B-(N6-(1-オキソテトラデシル)-L-リシン)-(1A-21A),(1B-29B)-インスリン、またはNN304); (6)インスリン-リスプロ(28B-L-リシン-29B-L-プロリン-ヒトインスリン、またはLys(B28),Pro(B29)ヒトインスリン類縁体、あるいはLys-proインスリン、LY275585、HUMALOG(商品名)、HUMALOG MIX75/25(商品名)またはHUMALOG MIX50/50(商品名)としても知られる); (7)インスリン-グルアルギン(ヒト(A21-グリシン,B31-アルギニン,B32-アルギニン)インスリンまたはHOE901、あるいはLANTUS(商品名)、OPTISULIN(商品名)としても知られる); (8)インスリン-亜鉛懸濁液、持効化(Ultralente)、あるいはHUMULIN(商品名)またはULTRALENTE(商品名); (9)インスリン-亜鉛懸濁液(Lente)、結晶型70%とアモルホス型30%とのインスリン懸濁液、あるいはLENTE ILETIN II(商品名)、HUMULIN L(商品名)またはNOVOLIN L(商品名)としても知られる); (10)HUMULIN50/50(イソファン-インスリン50%とインスリン50%との注射剤); (11)HUMULIN70/30(イソファン-インスリンNPH70%とインスリン30%との注射剤、あるいはNOVOLIN70/30(商品名)、NOVOLIN70/30PenFill(商品名)、NOVOLIN70/30Prefilled(商品名)としても知られる); (12)インスリン-イソファン懸濁液、たとえばNPH ILETIN II(商品名)、NOVOLIN N(商品名)、NOVOLIN N PenFill(商品名)、NOVOLIN N Prefilled(商品名)、HUMULIN N(商品名); (13)レギュラー型インスリン注射剤、たとえばIL

10

20

30

40

50

ETIN I I Regular (商品名)、NOVOLIN R (商品名)、VELO
SULIN BR (商品名)、NOVOLIN R PenFill (商品名)、NOV
OLIN R Prefilled (商品名)、HUMULIN R (商品名)またはR
egular U-500 (Concentrated) (商品名); (14) ARIA
D; (15) LY197535; (16) L-783281、ならびに(17) TE-1
7411が挙げられるが、それらに限定されない。

【0064】

4. インスリン分泌モジュレーター、これらの例としては(1)グルカゴン様ペプチド
- I (GLP-1)およびその擬似物質; (2)向グルコース-インスリン性ペプチド(
GIP)およびその擬似物質; (3)エキセンジンおよびその擬似物質; (4)ジペプチド 10
ルプロテアーゼ(DPPまたはDPPIV)阻害剤、たとえば(4a)DPP-728ま
たはLAF237(1-(2-(5-シアノ-2-ピリジニル)アミノ)エチル)
アミノ)アセチル-2-ピロリジンカルボニトリル、あるいはNVP-DPP-728、
DPP-728A、LAF-237としても知られる); (4b)P3298またはP3
2/98(ジ-(3N-(2S,3S)-2-アミノ-3-メチル-ペンタノイル)-
1,3-チアゾリジン・フマル酸塩); (4c)TSL225(トリプトフィル-1,2
,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸); (4d)バリンピロリジン(
バルピール); (4e)1-アミノアルキルイソキノリン-4-カルボキシレート類お
よびそれらの類似体; (4f)SDZ272-070(1-(L-バリン)ピロリジン)
; (4g)TMC-2A、TMC-2BまたはTMC-2C; (4h)ジペプチドニトリド 20
ル類(2-シアノピロロジド類); (4i)CD26抑制剤; および(4j)SDZ-2
74-444; (5)AY-279955のようなグルカゴンアンタゴニスト; ならびに
(6)プラムリンチド(AC-137、シムリン、トリポ-アミリンまたは酢酸プラムリ
ンチド)を含めるが、それに限定されないアミリンアゴニストが挙げられる。

【0065】

5. インスリン分泌促進剤、これらは膵臓の細胞を刺激してインスリンの分泌を増加
させるもので、例としては(1)アスマチグリニド((2(S)-シス)-オクタヒドロ
-オキソ-(フェニルメチル)-2H-イソインドール-2-酪酸カルシウム塩
、あるいはミツグルミド・カルシウム・水和物、KAD1229またはS21403とし
ても知られる); (2)Ro34563; (3)ナテグリニド(トランス-N-(4-
(1-メチルエチル)シクロヘキシル)カルボニル)-D-フェニルアラニン、あるいは 30
A4166、AY4166、YM026、FOX988、DJN608、SDZDJN6
08、STARLIX(商品名)、STARSIS(商品名)、FASTIC(商品名)
、TRAZEC(商品名)としても知られる); (4)JTT608(トランス-4-メ
チル-オキソシクロヘキサノ酪酸); (5)スルホニルウレア類: たとえば(5a)
クロルプロパミド(1-[[p-(p-クロロフェニル)スルホニル]-3-プロピルウレア、
あるいはDIABINESE(商品名)としても知られる); (5b)トラザミド(TO
LINAASE(商品名)またはTOLANAASE(商品名); (5c)トルブタミド(O
RINAASE(商品名)またはRASTINON(商品名); (5d)グリブリド(1-
[[p-[[2-(5-クロロ-O-アニスアミド)エチル]フェニル]スルホン-イル] 40
-3-シクロヘキシルウレア、あるいはグリベンクラミド、DIABETA(商品名)、
MICRONAASE(商品名)、GLYNAASE PreTab(商品名)またはDAO
NIL(商品名)としても知られる); (5e)グリビジド(1-シクロヘキシル-3-
[[p-[[2-(5-エチルピラジンカルボキシアミド)-エチル]フェニル]スルホニ
ル]ウレア、あるいはGLUCOTROL(商品名)、GLUCOTROL XL(商品
名)、MINODIAB(商品名)またはGLIBENESE(商品名); (5f)グリ
メピリド(3-エチル-2,5-ジヒドロ-4-m-エチル-N-[2-[4-[[[
(4-メチルシクロヘキシル)アミノ]カルボニル]アミノ]スルホニル]フェニル]エ
チル]-2-オキソ-トランス-1H-ピロール-1-カルボキシアミド、あるいはHo
e-490またはAMARYL(商品名)としても知られる); (5g)アセトヘキサミ 50

ド (DYME LOR (商品名)) ; (5 h) グリクラジド (DIAMICRON (商品名)) ; (5 i) グリペンチド (STATICUM (商品名)) ; (5 j) グリキドン (GLURENORM) ; および (5 k) グリソルアミド (DIABENOR (商品名)) ; (6) メグリチニド類が含まれるが、それに限定されない K^+ チャンネルブロッカー : メグリチド類の例として (6 a) レバグリニド ((S)-2-エトキシ-4-(2-(3-メチル-1-(2-(1-ピペリジニル)フェニル)ブチル)アミノ)-2-オキソエチル)安息香酸、あるいは AGE E 6 2 3、AGE E 6 2 3 ZW、NN 6 2 3、PRANDIN (商品名) または Nov o Norm (商品名) としても知られる) ; (6 b) イミダゾリン類 ; および (6 c) 2 アドレナリン受容体アンタゴニスト ; (7) 下垂体アデニルシクラーゼ活性増大性ポリペプチド (PACAP) ; (8) 血管作動性腸間ポリペプチド (VIP) ; (9) アミノ酸類似体 ; ならびに (10) グルコキナーゼ活性化剤が挙げられる。

10

【0066】

6. 成長因子、これらの例としては (1) インスリン様成長因子 (IGF-1、IGF-2) ; (2) 小分子型ニューロトロフィン ; (3) ソマトスタチン ; (4) 成長ホルモン放出性ペプチド (GHRP) ; (5) 成長ホルモン放出因子 (GHRF) ; および (6) ヒトセイチョウホルモンの断片が挙げられる。

【0067】

7. 免疫調節物質、これらの例としては (1) ワクチン、(2) T細胞抑制物質 ; (3) モノクローナル抗体 ; (4) インターロウキン-1 (IL-1) アンタゴニスト ; および (5) BDNF が挙げられる。

20

【0068】

8. グルコース吸収抑制剤、これらについてはたとえば、米国特許出願第 2003/0045553号に記載されている。

【0069】

9. そのほかの抗糖尿病薬剤 : (1) 組換えヒト型グルカゴン ; (2) DHEA 類似物質 ; (3) カルニチン-パルミトイル-トランスフェラーゼ (CPT) 阻害剤 ; (4) 膵島神経組織形成物質 ; (5) 膵 P アミロイド抑制剤 ; ならびに (6) UCP (脱共役性蛋白質) - 2 および UCP - 3 モジュレーター。

【0070】

さらに本発明で用いられるそのほかの薬剤には、血糖調節の障害および/またはその合併症の治療用の、当業者に既知である薬剤のいずれかが含まれる。そのような薬剤にはコレステロール低下剤が含まれるが、それらに限定されない。その例としては (i) HMG-CoA レダクターゼ阻害剤 (ロバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン、リバスタチン、ピタバスタチン、およびそのほかのスタチン類)、(ii) 脂質封鎖剤 (コレステラミン、コレステポール、および架橋化デキストランのジアルキルアミノアルキル誘導体)、(iii) ニコチルアルコール、ニコチン酸、またはそれらの塩、(iv) PPAR アゴニスト、たとえばフェノフィブリン酸誘導体 (ゲムフィプロジル、クロフィブラート、フェノフィブラートおよびベンザフィブラート)、(v) コレステロール吸収抑制剤、たとえば - シトステロール、およびアシル CoA - コレステロール - アシルトランスフェラーゼ阻害剤、たとえばメリナミド、ならびに (vi) プロブコール ; 国際公開第 97/28149号に記載されているような PPAR アゴニスト ; 抗肥満性化合物、たとえばフェンフルラミン、デクスフェンフルラミン、フェンチラミン、スルピトラミン、オルリスタット、ニューロペプチド Y 5 抑制剤、および β_3 アドレナリン受容体アゴニスト ; ならびに回腸胆汁酸トランスポーター抑制剤が挙げられる。

30

40

【0071】

IV. 関連する方法

一つの態様によれば、本発明は薬物、たとえばインスリン感作物質が投与されると反応を示すか、またはそうとみなされる複数の被験者の亜集団、およびインスリン感作物質の

50

投与で反応が見られないか、またはそうであるとみなされる複数の被験者の亜集団の差を少なくとも部分的に区別する一個または複数の遺伝子変異の同定方法を提供する。いくつかの実施形態では、本発明の方法には、インスリン感作物質が投与されると反応を示すか、またはそのようにみなされる亜集団、およびインスリン感作物質の投与で反応が見られないか、またはそのようにみなされる亜集団の差を少なくとも部分的に区別する一個または複数の表現型の同定工程も含まれる。また本方法には、同定された一種または複数の遺伝子型および/または表現型に基づき、特定の被験者のインスリン感作物質に対する応答の素因の有無を予測する工程も含み得る。

【0072】

薬物、たとえばインスリン感作物質に対する「反応」とは、本明細書に記載の反応のいずれかであり得、例としては治療応答および非治療応答（たとえば本明細書に記載されたような逆効果などの副作用）が挙げられる。いくつかの実施形態では、遺伝子変異はSNPであり、それらの実施形態のいくつかでは、SNPには本明細書に記載のような少なくとも一個の情報提供性のSNPが含まれる。いくつかの実施形態では、薬物はチアゾリジンジオンPPARモジュレーターのようなインスリン感作物質であり、この例としてネトグリタゾンが挙げられる。

【0073】

本明細書に記載の関連方法は、いずれかの薬物とともに用いるのが適しているが、詳細説明のいくつかでは、便宜的にインスリン感作物質について記述される。そのことはあくまで便宜的と理解され、薬物のいずれかがそれらの方法によって研究され得るものと理解される。本方法はゲノム学、特に薬物ゲノム学の技法を用いる。

【0074】

本明細書で用いられる「少なくとも部分的な区別を行う」および「少なくとも部分的に区別する」という用語は、対照との差がある場合に使用でき、少なくとも約50%が感受性、または少なくとも約60%が感受性、または少なくとも約70%が感受性、または少なくとも約80%が感受性、または少なくとも約90%が感受性、または少なくとも約95%が感受性、または少なくとも約99%が感受性である臨床上有用な結果、あるいは対照との差がある場合に使用でき、少なくとも約50%が特異的、または少なくとも約60%が特異的、または少なくとも約70%が特異的、または少なくとも約80%が特異的、または少なくとも約90%が特異的、または少なくとも約95%が特異的、または少なくとも約99%が特異的である臨床上有用な結果を意味する。

【0075】

ヒト染色体を構成するDNAは、人体のすべての蛋白質の生成の指令を下す。それらの蛋白質は生物の生命機能を担う。DNAにおける変化は、感染症、癌、遺伝病および自己免疫病を含めたヒトのほぼすべての疾患に直接関係している。疾患または病気のような表現型の変化を引き起こすDNAにおける変化は、数個の遺伝子の複雑な相互作用を混乱させる単一の変化、または単一遺伝子内の数個の変異から生じ得る。たとえばI型およびII型糖尿病では、多数の遺伝子が関わっていることが分かっており、それぞれの遺伝子で独自の変異のパターンが存在する。これに対して嚢胞性線維症では、単一遺伝子における300個以上の異なる変異のうちいずれか一つで生じ得る。また表現型は、ゲノムの非コード領域における変異によっても変わり得る。たとえば、規則的領域における一塩基変異によって、遺伝子発現のアップレギュレーションまたはダウンレギュレーションが起こる可能性があり、遺伝子の活性も変わり得る。

【0076】

ヒトゲノム学の領域における技術的な発展によって、薬物ゲノム学の発展、その際のヒトDNA配列の多様性の使用、および薬物の処方が可能となる。薬物ゲノム学は、得られた遺伝子型とその結果生じる表現型との間の関連性または付随性に基づいている。薬物の副作用が二種類の薬物代謝酵素（血漿中のコリンエステラーゼおよびグルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼ）におけるアミノ酸の変化にリンクしているという半世紀以上にわたる初期の関連研究がなされて以来、ほかの相関性の研究においても、薬物代謝酵素、薬

10

20

30

40

50

物標的組織および薬物輸送体における配列多型が、薬物の有効レベルまたは安全レベルの障害発生にリンクしていることが示されてきた。薬物ゲノム学の情報は、関連情報が薬物毒性発現を防ぐ目的で用いられる臨床場面で特に有用である。たとえば、6-メルカプトプリンまたはアザチオプリンの代謝を低下させるチオプリン-メチルトランスフェラーゼ遺伝子の違いで患者をスクリーニングできる。

【0077】

本明細書における方法の特定の実施形態で用いることができる工程については、以下の特許明細書にさらに詳細に記載され、それらのすべては参照によって特にここに取込まれる。2005年1月24日出願の米国特許出願第11/043689号“Association Using Genotypes and Phenotypes”; 2001年3月30日提出の米国特許仮出願第60/280530号“Identifying Human SNP Haplotypes, Informative SNPs and Uses Thereof”; 2001年8月17日提出の米国特許仮出願第60/313264号“Identifying SNP Haplotypes, Informative SNPs and Uses Thereof”; 2001年10月5日提出の米国特許仮出願第60/327006号“Identifying Human SNP Haplotypes, Informative SNPs and Uses Thereof”; 2002年11月26日提出の米国仮特許出願第60/332550号“Methods for Genomic Analysis”; 2005年5月24日登録の米国特許第6897025号“Genetic Analysis Systems and Methods”; および2002年10月31日出願の米国特許出願第10/284444号“Human Genomic Polymorphism”; 2005年1月31日提出の米国特許仮出願第60/648957号“Compositions and Methods For Treating, Preventing, and Diagnosing Alzheimer's Disease”; 2004年9月30日出願の米国特許出願第10/956224号“Methods for genetic analysis”; 2005年2月16日提出の米国特許仮出願第60/653672号“Parkinson's Disease-Related Disease Compositions and Methods”; 2004年1月30日出願の米国特許出願第10/68788号“Apparatus and Methods for Analyzing and Characterizing Nucleic Acid Sequences”; 2003年1月27日出願の米国特許出願第10/351973号“Apparatus and Methods for Determining Individual Genotypes”; 2004年11月20日出願の米国特許出願第10/970761号“Improved Analysis Methods and Apparatus for Individual Genotyping”; 2004年2月24日出願の米国特許出願第10/786475号“Analysis Methods for Individual Genotyping”、ならびに2005年1月11日提出の米国特許仮出願第60/643006号および2004年12月9日提出の米国特許仮出願第60/635281号“Markers for Metabolic Syndrome Obesity and Insulin Resistance”。尚、これらのすべての開示事項は、参照によってここに特に取込まれる。

【0078】

ヒトゲノムの配列決定によって、個人間の遺伝情報での類似度が高いことが明らかになった。特にいずれか二人のヒトではDNA配列の約99.9%が同一であり、23対の染色体の一つに同じように位置する約2万から約3万、またはそのくらいの遺伝子が存在している。しかしながらいずれか二人の個人の間には、なおもゲノムの多様性が存在する。たとえば、およそ0.1%、すなわちDNA1000文字ごとに一文字が、ヒト集団で変わり得る。

10

20

30

40

50

【0079】

個人間の遺伝子変異は、多くの形式で起こる可能性がある。遺伝子変異の例としては、一個または複数の核酸の欠失または挿入、繰返しDNAエレメントの数の変化、ならびに単一の窒素性塩基の位置の変動、すなわち「一塩基多型」または「SNP」としても知られているものが挙げられるが、それらに限定されない。本明細書での遺伝子変異はいずれも、DNAおよびRNAで現われ得ることに注意を有する。

【0080】

本発明の方法および組成物で使用され得るSNPには、Hindsら、Science, 307:1072-1079に記載のSNP、ならびにgenome.perlegen.com.; research.calit2.net/hep/wgha/; hapmap.org/cgi/content/full/307/5712/1072/D

10

【0081】

一般的なSNPは300-400万種存在すると概算されている。SNPは通常、二種の形式で生じる二対立遺伝子型、主動対立遺伝子型、および副動対立遺伝子型であり、主動対立遺伝子型の見られる頻度は、副動対立遺伝子型のそれよりも高い。主動対立遺伝子型については通常、集団の50%超で起こるが、副動対立遺伝子型は集団の50%未満で起こる。一般的なSNPは、少なくとも10%の頻度での主動対立遺伝子型を有するSNPであり、そのことは対象の集団内で副動対立遺伝子型が少なくとも10%の頻度でSNP

20

【0082】

本明細書で用いられる「ハプロタイプブロック」という用語は、対象となる表現型の形質とともに受継がれるようになっている（言換えれば、連鎖非平衡である）（Patilら、Science, 294:1719-1723(2001); および米国特許出願第2003/0186244号参照）か、または対象となる表現型の形質に伴う一個または複数の多型サイト（たとえば1-10個）を含む染色体領域を指す。換言すれば、あるブ

30

【0083】

以下の表1は、3名の個人から得られたDNA分子中の6個の位置におけるヌクレオチド塩基を説明している。それらのヌクレオチド塩基の位置については、ゲノムのDNAまたはRNA（RNAではTがUに入替わる）に存在可能なものである。

40

【0084】

(表1)

50

【 0 0 8 5 】

【 表 1 】

核酸の位置	1	2	3	4	5	6
個人 1:	T	A	G	T	C	G
個人 2:	T	A	A	T	C	C
個人 3:	T	A	G	T	C	G

ヌクレオチド位置が 1 - 2 位および 4 - 5 位では、3 人の個人のすべてが同じ塩基を持つ。ヌクレオチド位置が 3 位および 6 位では、No. 2 の個人が下線のヌクレオチド塩基、各々 A および C を持つが、これに対して No. 1 および No. 3 の個人は、同位置で G および G の SNP 対立遺伝子を持つ。

10

【 0 0 8 6 】

3 位および 6 位で見られる SNP の主動および副動の両方の対立遺伝子が、対象集団において少なくとも約 10 % の頻度を有する場合（たとえば、主動および副動の SNP 対立遺伝子が各々、90 % と 10 % との比率、または 70 % と 30 % との比率の場合、但し、95 % と 5 % との比率は除く）、そのような SNP は一般的な SNP を指す。さらに、3 位および 6 位における 2 個の SNP 対立遺伝子（たとえば A および C）が共に一致して見られる（すなわち、相互に連鎖不平衡状態にある）場合、それらは一つのハプロタイプパターンの一部を成す。ハプロタイプパターンとは、偶然による頻度予測よりも高頻度で共に見られる遺伝子型ごとの SNP 対立遺伝子を指す。ハプロタイプパターンにおける SNP 対立遺伝子の SNP 配置は、ハプロタイプブロックを形成する。ハプロタイプブロックには、既知の SNP ならびに現時点で未知の SNP も含めることができる。遺伝子型が一つのハプロタイプブロック内の一個または複数のほかの SNP の遺伝子型から予測できる SNP は、しばしば「情報提供性 SNP」を指す。対象の表現型を予測するのに伴う研究の実施のためには、一項または複数のハプロタイプブロック由来の情報提供性 SNP のわずか一個、わずか二個、またはわずか数個をスキャンするだけで充分といえる。

20

【 0 0 8 7 】

いくつかの実施形態では、本発明は複数の被験者から得られたヌクレオチドの塩基の初期集合をスキャンして一種または複数の遺伝子変異（たとえば一般的な SNP）を同定する工程を企図する。そのようなスキャン工程は、関連する研究、すなわちインスリン感作物質に対する応答性に関する研究のために選択されるような被験者についての表現型の集合についてのデータの入手と同時、またはその後に行うことができ、その反応は治療応答、または非治療応答、たとえば逆反応のような副作用であり得る。塩基の初期集合については、関連研究用に選択される被験者と同じ被検者および/または異なる被験者から得ることができる。

30

【 0 0 8 8 】

いくつかの場合では、薬物、たとえばインスリン感作物質に対する応答を示すものとして、代用マーカーが用いられる。そのようなマーカー類については当業者に良く知られており、一般に計測を容易にするために選択され、それによってしばしば治療上または非治療上の効果が臨床上の観察から明らかになる前に示される。一例としては、心血管系の潜在的な副効果（または治療効果）に関するマーカーとしての血中脂質レベルまたは脂質比の使用が挙げられる。適当な代用マーカーのいずれについても、本発明の方法で用いることができる。有用なマーカーの一つは、治療対象の病気に関連する遺伝子でコードされる蛋白質の発現レベルであり；蛋白質発現レベルの増大および/または減少、ならびある種の蛋白質の発現比率は、治療上または非治療上の効果の有用で強力なインジケータとなり得る。蛋白質の発現レベルの測定法については、当業者に良く知られている。

40

【 0 0 8 9 】

遺伝子変異の同定方法については、当業者に既知である。たとえば一つの代表的な染色体（たとえば第 21 番染色体）を通じた SNP および SNP ハプロタイプブロックの同定については、本発明の代理人に依頼された 2002 年 10 月 31 日提出の米国特許仮出願第 60 / 323059 号 " Human Genomic Polymorphisms "

50

; ならびに2002年10月31日出願の米国特許出願第10/284444号“Human Genomic Polymorphism”に記載されており、それらの明細書はここですべての目的のために参照することによって取込まれる。またPatil, N.ら、Science 294, 1719-1723 (2001) “Blocks of Limited Haplotype Diversity Revealed by High-Resolution Scanning of Human Chromosome 21”も参照され、そこでは第21番染色体のSNPおよびハプロタイプ構造が開示されている。

【0090】

いくつかの実施形態では、全ゲノム解析の実施は完全なゲノム(DNAおよび/またはRNA)にわたる遺伝子変異の同定を目的とする。全ゲノムの解析法については、既知および/または新規の変異の両方の同定のために用いることができる。そのような方法については、2001年10月5日提出の米国特許仮出願第60/327006号“Identifying Human SNP Haplotypes, Informative SNP and Uses Thereof”、および米国特許第6969589号に記載されており、両者とも本発明の代理人に依託されており、いずれもここですべての目的のために参照することによって取込まれる。ほかのゲノム解析の記載、すなわち配列決定方法については、米国特許第6767706号、第6818395号、第6833242号、第6344325号、および第6221654号で示唆され、それらのすべてはここですべての目的のために参照することによって取込まれる。

10

20

【0091】

簡潔に述べると、全ゲノムのスキャンのためには、染色体の完全な集合は被験者の試料(たとえば10超、20超、30超、40超または50超の被験者)から分離され得る。これによって同義の独自ゲノムが得られる。いくつかの実施形態では、単相ゲノム(すなわち染色体の単相集合から得られたゲノム)が用いられる。

【0092】

いくつかの実施形態では、遺伝子変異を同定するためにRNA(たとえばmRNA)がスキャンされ得る。RNAのスキャンのためには、最初に細胞、細胞群または個人からRNAが単離される。RNAの単離方法については、当業者に既知である。RNAは10人超、20人超、30人超、40人超または50人超の個人から単離可能である。RNAにおける発現パターンおよび/または遺伝子変異の差については、当業者に既知の方法または本明細書で開示された方法のいずれかをを用いて同定できる。それらについては、米国特許出願第10/438184号および第10/845316号、ならびにPTC/US/04/010699が参照され、それらはここですべての目的のために参照することによって取込まれる。

30

【0093】

いくつかの実施形態では、個人の遺伝子素材(たとえばDNA、RNA、mRNA、cDNA、そのほかのヌクレオチド塩基またはそれらの誘導体)のすべてまたはその重要部分がスキャンまたは配列決定され、その際には通常DNAシーケンサー、またはチップを主体とするテクノロジーが用いられ、SNP集合および対応する対立遺伝子が同定される。いくつかの実施形態では、単塩基の分割解析で個人のゲノムおよび/またはRNAの各々を読取るために、Affymetrix社(米国、カリフォルニア州、サンタクララ市)から提供される全ウエハーテクノロジーが用いられる。

40

【0094】

スキャンニング工程または診断ツール(新規の遺伝子変異の同定または個人の遺伝子型解析のいずれかを目的とする)には、少なくとも約1塩基、少なくとも約10塩基、少なくとも約100塩基、少なくとも約1000塩基、少なくとも約10000塩基、少なくとも約20000塩基、少なくとも約50000塩基、少なくとも約100000塩基、少なくとも約200000塩基、少なくとも約500000塩基、少なくとも約1000000塩基、少なくとも約2000000塩基、少なくとも約5000000塩基、少なく

50

とも約10000000塩基、少なくとも約20000000塩基、少なくとも約50000000塩基、少なくとも約100000000塩基、少なくとも約200000000塩基、少なくとも約500000000塩基、少なくとも約1000000000塩基、少なくとも約2000000000塩基または少なくとも約3000000000塩基、あるいは一個人の遺伝子素材の実質的すべてのスキニングが必要となり得る。

【0095】

いくつかの実施形態では、遺伝子変異の同定または遺伝子型解析を行うスキニング工程または診断ツールは、100000000未満の塩基、500000000未満の塩基、1000000000未満の塩基、5000000000未満の塩基、約3000000000未満の塩基、約20000000000未満の塩基、約100000000000未満の塩基、約500000000000未満の塩基、約2000000000000未満の塩基、約10000000000000未満の塩基、約50000000000000未満の塩基、約200000000000000未満の塩基、約1000000000000000未満の塩基、約5000000000000000未満の塩基、約20000000000000000未満の塩基、約100000000000000000未満の塩基、約500000000000000000未満の塩基、約2000000000000000000未満の塩基、約10000000000000000000未満の塩基、約50000000000000000000未満の塩基、約200000000000000000000未満の塩基、約1000000000000000000000未満の塩基、約5000000000000000000000未満の塩基、約20000000000000000000000未満の塩基、または約100000000000000000000000000未満の塩基のスキニングを実施する。

10

【0096】

個人（たとえば少なくとも約10名の個人、少なくとも約20名の個人、少なくとも約30名の個人、少なくとも約40名の個人、または少なくとも約50名の個人）の初期集合におけるヌクレオチド塩基のスキニングによって、個人間の新たな遺伝子変異および/または既知の遺伝子変異が同定できる。各個人から得られた遺伝的变化のデータは、たとえば個人の初期集合内のほかの個人から得られた遺伝的变化と比較され、それによって1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10個またはそれ以上、あるいは10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100個またはそれ以上、あるいは1000, 50000, 1000000, 5000000, 100000000個またはそれ以上、あるいは個人の初期集合における実質的全てまたは全ての遺伝子変異が発見される。

20

【0097】

個人の初期集合において同定された変異については、それらが対象の表現型に伴うものかどうかを決める目的で解析されるような研究で引続いて用いることができる。それらの変異にはたとえば、SNP、一般的SNP、情報提供性のSNP、稀なSNP、欠失、挿入、フレームシフト突然変異などが含まれる。そのような遺伝子変異については、たとえばゲノムDNA、RNA、mRNA、またはそれらの誘導体において検出できる。いくつかの実施形態では、スキニングおよび/または同定された遺伝子変異は、情報提供性SNPである。情報提供性SNP（複数）を同定すると、単独の情報提供性SNPの遺伝子型でほかの一種または複数のSNP配置の遺伝子型の予測ができるため、関連研究のコストが下がり、能率を上げることができる。情報提供性SNPおよびその使用についてのさらに別の記載は、2001年3月30日提出の米国特許仮出願第60/280530号“Identifying Human SNP Haplotypes, Informative SNPs and Uses Thereof”; 2001年8月17日提出の米国特許仮出願第60/313264号“Identifying Human SNP Haplotypes, Informative SNPs and Uses Thereof”; 2001年10月5日提出の米国特許仮出願第60/327006号“Identifying Human SNP Haplotypes, Informative SNPs and Uses Thereof”; 2002年11月26日提出の米国特許仮出願第60/332550号“Methods for Genomic Analysis”; 米国特許第6969589号; および2004年10月31日出願の米国特許出願第10/284444号“Human Genomic Polymorphism”でも考察されており、それらはここですべての目的のために参照することよ

30

40

50

て取込まれる。

【0098】

たとえば、全ゲノム関連研究を行う場合、各々のゲノム由来の300万個の塩基の全て、または約300万 - 400万個の一般的SNPのスキャンニングおよび読取りを実施しないかわりに、完全にゲノムをスキャンするのと同じように主要な情報が得られると考えられる約200000 - 500000個の情報提供性(または「タグ」)SNPの簡便なスキャンまたは読取りの実施(Hindsら、Science, 307:1072-1079(2005))が可能である。したがって、いくつかの実施形態では、本発明は関連研究のための全ゲノムのスキャンニングを企図するが、ほかの実施形態では、特定の染色体、ゲノム領域、SNP、一般的SNPまたは情報提供性SNPについてのみがスキャン(たとえば遺伝子型解析)され、および/または関連研究の実施に用いられる。特定の染色体、ゲノム領域、SNP、一般的SNPまたは情報提供性SNPについては、そのような領域が対象となる特別の表現型(たとえば、病気の状態の有無)に関係するか、関係し得るというこれまでの知識に基づき、関連研究のために選択され得る。たとえば、それらがほかの関連研究(たとえば連鎖-疾患マッピング研究)ですでに同定されているか、または機能が既知の遺伝子との相同性に基づき得る。

10

【0099】

したがっていくつかの実施形態では、本発明の方法は本明細書に記載のデータベース、または当業者に既知のいずれかの適当なソースから得ることが可能な既知のSNPを利用する。これらの実施形態では、完全なゲノムのスキャンは必要とされない。いくつかの実施形態では、遺伝子変異、たとえばSNPに関する既知のサイトがスキャンされる。これらの実施形態では、約15000個; 200000個; 500000個; 1000000個; 2000000個、または一個人の遺伝子変異の実質的全ての遺伝子型解析が必要とされ得る。いくつかの実施形態では、遺伝子変異、たとえばSNPの既知サイトがスキャンされる。これらの実施形態では、少なくとも約10000個; 100000個; 500000個; 1000000個; 2000000個; または一個人の遺伝子変異の実質的全ての遺伝子型解析が必要とされ得る。いくつかの実施形態では、一個人における約1 - 約10個、約10 - 約100個、約100 - 約1000個、約1000 - 約10000個、約10000 - 約100000個、約10000 - 約1000000個、約10000 - 約2000000個、または約100000 - 約2000000個、または約500000 - 約2000000個、または約1000000 - 約2000000個、または約100000 - 約500000個、または約100000 - 約1000000個、または約100000 - 約2000000個、または約100000 - 約1000000個、または約100000 - 約500000個の遺伝子変異の遺伝子型解析が行われる。

20

30

【0100】

本発明は、症例群および対照群の両方に属する遺伝子変異および表現型を用いる関連研究を企図する。症例群の被験者は、対象にされる表現型、たとえばインスリン感作物質のような薬物に対する反応性を発現する被験者であり、その場合の反応性は治療上または非治療応答であり得る。対照群の被験者は、対照の表現型を発現しない被験者、すなわちインスリン感作物質に反応性を示さない被験者である。いくつかの実施形態では、症例群には少なくとも2, 5, 10, 20, 50, 100, 200, 500または1000名の被験者が含まれ、対照群には少なくとも2, 5, 10, 20, 50, 100, 200, 500または1000名の被験者が含まれる。症例群および対照群を用いる遺伝子型関連の研究の実施方法については、たとえば2003年1月27日出願の米国特許出願第10/351973号“Apparatus and Methods for Determining Individual Genotypes”; 2004年2月24日出願の米国特許出願第10/786475号“Improvements to Analysis Methods for Individual Genotyping”; 2004年10月20日出願の米国特許出願第10/970761号“Analysis M

40

50

ethods and Apparatus for Individual Genotyping”; 2003年4月30日出願の米国特許出願第10/427696号“Methods for Identifying Matched Groups”; 2004年1月30日出願の米国特許出願第10/768788号“Apparatus and Methods for Analyzing and Characterizing Nucleic Acid Sequences”; および2004年9月30日出願の米国特許出願第10/956224号“Methods for Genetic Analysis”に記載されており、それらはここですべての目的のために参照することによって取込まれる。

【0101】

遺伝子型解析データの収集効率を上げるには、2003年5月28日出願の米国特許出願第10/447685号“Liver Related Disease Compositions and Methods”; 2003年4月30日出願の米国特許出願第10/427696号“Methods for Identifying Matched Groups”; および2004年1月30日出願の米国特許出願第10/768788号“Apparatus and Methods for Analyzing and Characterizing Nucleic Acid Sequences”に記載されているように、スキニングの前に症例群および/または対照群の被験者の試料をプールすることが可能である。尚、それらの出願特許は、ここで参照されることによって取込まれる。たとえば、症例群の全てまたは数名の被験者から得られた試料は、スキニングの前に一緒にプールでき、および/または対照群の全てまたは数名の被験者から得られた試料は、スキニングの前に別々にプール（症例群のプールと対照群のプールとに分ける）できる。別の例では、症例群の数名または全ての被験者および/または対照群の数名または全ての被験者から得られた遺伝子変異および/または表現型に関するデータを一緒にプールできる。さらに、本明細書の実施形態のいずれかでは、収集された遺伝子変異データは、さらなる解析のためにコンピュータで読取り可能な媒体にも保存できる。

【0102】

本明細書の実施形態のいずれかでは、（変異の同定または遺伝子型解析を目的とした）スキニング工程には、（一種または複数の）データベースから得られる遺伝子変異に関する受入れデータが補われ、および/または代用され得る。そのようなデータベースによって、たとえば特定の個人に関して同定された遺伝子変異（たとえばSNPまたはハプロタイプ）のリストまたは遺伝子型解析データのリストが提供され得る。遺伝子変異同定の、公に使用可能なデータベースの例としては、genome.perlegen.com.; research.calit2.net/hep/wgha/; Hapmap.org.; sciencemag.org/cgi/content/full/307/5712/1072/DC1; genewindow.nci.nih.gov.NCBI's dbSNP(ncbi.nlm.nih.gov/SNP/index.html); MIT's human SNP database(broad.mit.edu/dnp/human/); University of Geneva's human Chromosome 21 SNP database(csnp.unige.ch/); およびUniversity of Tokyo's SNP database(snp.ims.u-tokyo.ac.jp/)が挙げられるが、それらに限定されない。当業者に既知のほかのデータベースについても、本明細書の方法と併用できる。

【0103】

本明細書に記載のいくつかの実施形態では、本発明は関連研究における個人間の一個または複数の遺伝子変異（たとえばSNP対立遺伝子、およびハプロタイプパターン）を使用して、ある個人のインスリン感作物質に対する応答性の有無の予測を企図する。ほかの実施形態では、本発明は関連研究における遺伝子型の変異のほかに、さらに表現型の変異

10

20

30

40

50

の使用も企図する。遺伝子変異のみを用いる関連研究については、2003年5月28日に出願の米国特許出願第10/447685号“Liver Related Disease Compositiona and Methods”;2005年1月31日提出の米国特許仮出願第60/648957号“Compositiona and Methods For Treating, Preventing and Diagnosing Alzheimer's Disease”;および2005年2月6日提出の米国特許仮出願第60/653672号“Parkinson's Disease - Related Disease Compositions and Methods”に記載されており、それらの特許情報はここで参照されることによって取込まれる。

【0104】

遺伝子変異および表現型変異を用いる関連研究については、2005年1月24日出願の米国特許出願第11/043689号“Associations Using Genotypes and Phenotypes”に記載されており、それはここで参照されることによって取込まれる。遺伝子型解析データと同様に、被験者の表現型集合に関するデータも、症例群の被験者および対照群の被験者の両方について得られる。表現型集合に関するデータには、関連研究の複数の被験者の少なくとも約1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9、または10種の異なる表現型、または少なくとも約10, 25, 30, 35, 40, 45、または50種の異なる表現型に関するデータが含まれ得る。表現型集合に関するデータは、遺伝子型解析データの収集/集積の前、後または同時に収集できる。収集された表現型データについては、(遺伝子型解析データと同様に)さらなる使用のために、コンピュータで読取り可能な媒体に保存することも可能である。

【0105】

A. 遺伝子型解析データ

関連研究の一つは、薬物、たとえばインスリン感作物質に対する応答性に関連した遺伝子座の同定のために実施され得る。対象の形質に関連し得る遺伝子領域の同定のためには、プール試料集合を最初に用いる二段階アプローチが使用できる。症例群の試料プールと対照群の試料プールとの間の実際の対立遺伝子頻度の差については、それらの試料集合では計測できないが、対立遺伝子頻度の差については評価でき、さらなる評価のためのSNP垂集合の選択にも使用できる。この垂集合については、真の陽性のほかに偽陽性も含まれている場合があるため、症例群の被検者および対照群の被験者の試料における遺伝子型解析が行われ、集団間全体の対立遺伝子頻度の差が計算される。いくつかの実施形態では、個別に遺伝子型解析が行われる集団は、プール形式の遺伝子型解析が行われる予定の集団と同一であり、ほかの実施形態では、個別に遺伝子型の解析が行われる集団は、プール形式の遺伝子型解析が行われる予定の集団とは異なり、さらにほかの実施形態では、個別の遺伝子型解析は、プール形式の遺伝子型解析が行われる予定の集団および少なくとも一個の別の集団の両方に関して実施され得る。いくつかの実施形態では、症例群および対照群についてのプール集団は、集団の構造にマッチングさせることで対象の(一種または複数の)表現型とは関連しない変異を少なくできる。そのような解析は、プール工程後に実施して対象集団のマッチングを確認することもできる。集団のマッチング方法については、たとえばHindsら、Am. J. Hum. Genet. 74, 317-325(2004)“Matching stratagies for genetic association studies in structured populations”;2003年4月30日出願の米国特許出願第10/427969号“Methods for Identifying Matched Groups”;およびBacanu、S. A.ら、Am. J. Hum. Genet. 66, 1933-1944(2000)“The power of genomic control”に見出すことができ、それらはここで参照されることによってすべて取込まれる。

【0106】

いくつかの実施形態では、オリジナルの試料集合においてインスリン抵抗性改善性薬物の副作用に対する感受性(または抵抗性)に重要な関連性を示すSNPを、一種または複

10

20

30

40

50

数のさらに別の試料集合においても解析し、それらの関連性を確認または実証する第三の段階が実施され得る。それらの研究は実証研究と呼ばれる。

【0107】

ヒトゲノムは、マイクロアレイ - テクノロジーのプラットフォームを用いてスキャンし、遺伝子変異体の同定またはその遺伝子型解析が行われ、その技法については、たとえば米国特許第6586750号“Performance Substrate Scanning”；本特許出願と同一の代理人に依託した米国特許第6969589号；本特許出願と同一の代理人に依託し、2002年10月31日出願した米国特許出願第10/284444号“Chromosome 21 SNPs, SNP Groups and SNP Patterns”；および本特許出願と同一の代理人に依託し、2005年5月24日に登録された米国特許第6897025号“Genetic Analysis Systems and Methods”に記載されており、それらの全てはここで参照されることによって取込まれる。マイクロアレイは、半導体製造に適應される工程を用いて製造され、それによって対費用効果および品質向上が達成される。

10

【0108】

同定される変異体は、米国特許第6969589号で開示された方法を用い、ハプロタイプブロックに分類される。尚、その特許はここで参照されることによって取込まれる。完全なヒト染色体（第21番染色体）から得られた代表的な変異体およびハプロタイプブロックについては、たとえば2002年10月31日出願の米国特許出願第10/284444号“Human Genomic Polymorphisms”；およびPatil, N.ら、Science 294, 1719 - 1723 (2001) “Blocks of Limited Haplotype Diversity Revealed by High-Resolution Scanning of Human Chromosome 21”、ならびに関連した追補データに開示されており、それらはここで参照されることによって取込まれる。

20

【0109】

症例群の試料は、薬物、たとえばインスリン感作物質の投与でこれまで反応性を示した被験者から得られる。それらの被験者については、臨床的に評価がなされる。「反応」とは本明細書に記載され、治療応答または非治療応答であり得る。非治療応答には副作用が含まれ、副作用には末梢性浮腫、依存性浮腫、全身性浮腫、体重増加、貧血、低血糖症、頭痛、排尿頻度の増加、下痢、食欲増進、一過性虚血性発作、肝酵素レベルの上昇、およびそれらの組み合わせが含まれるが、（インスリン感作物質の場合では）それらに限定されない。対照群の試料は薬物、たとえばインスリン感作物質の投与時に症例群の被験者と同じ反応性をこれまで示さなかった被験者から得られ、対照群と症例群とは反応が異なり、たとえば一方の被験者では効果が低く、他方の被験者では効果が高いなどの違いがあり得る。症例群および対照群に含めるための判断基準については、研究開始前に定められる。

30

【0110】

プール形式の遺伝子型解析アレイは、ゲノムのSNPの全てまたはその亜集合のアクセシ用にデザインされている。意味あるデータが得られる亜集合のいずれかが用いられ、たとえば多数の公的に利用可能なデータベースは、ヒトゲノム中のSNP集合について記載し、それらはたとえば本明細書のどの箇所での記載でも利用できる。

40

【0111】

オリゴヌクレオチド - アレイは、SNPの各々がプローブ集合によってインターロゲートされるようにデザインされている。たとえば、いくつかの実施形態では、アレイはSNPの各々が、たとえば40種の異なる25bpのプローブによってインターロゲートされるようにデザインされ得る。それらの40種の特徴は、10種の特徴を各々持つ4個の集合から成り、それらは二個のSNP対立遺伝子の順方向および逆方向の鎖（参照の鎖および代替の鎖）に対応する。10種の特徴の各々の集合は、25bpのプローブの中心とSNPの位置との間において - 2、 - 1、 0、 + 1 および + 2 塩基という5段階的に分か

50

れる5種の特徴を各々持つ2個の集合から成る。それらの段階に分けるごとに、一個の完全マッチの特徴および一個のミスマッチの特徴（インターロゲート位置でのみ完全マッチが相補される）が、対象プローブの中心位置に配置される。したがって対立遺伝子ごとに、全部で10個の完全マッチプローブおよび10個のミスマッチプローブが存在する。それらのオリゴヌクレオチド特性は、SNPが一種または複数の別なアレイデザイン上に配列するかどうかを調べるのに必要である。そのことについては、2004年10月20日出願の米国特許出願第10/970761号“Improved Analysis Methods and Apparatus for Individual Genotyping”もさらに参照される。

【0112】

試料については以下のような品質解析が可能である。（1）濃度および容積を計測し、その値が予測値に合致し、対象の研究に妥当であることを確認する；（2）試料の垂集合についてゲル電気泳動を行い、DNAが変化していないことを試験する；および（3）PCRアッセイを実施し、そのDNA試料、またはその垂集合のPCR増幅能を確かめる。

【0113】

試料は、QC（品質管理）通過後に適当な濃度に希釈して再度定量する。それらの試料は、適当ないずれか手法でもプール中に分割できる。得られたプール形式の分析のいずれかでも、試料の取扱いによる遺伝子型および/または変異に関する所望の情報が得られるようにプールされ得る。いくつかの実施形態では、症例群および対照群は各々、個々のプールに分割でき、個別のプールの各々を分析できる。プール数については、1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10または10超であり得る。たとえば、試料を全部で8個のプール、すなわち症例群の試料を含む4個のプールおよび対照群の試料を含む4個のプールに分割できる。したがって各々のプールには、症例群または対照群のいずれかから無作為に選択されたたとえば100種の試料が含まれ、各試料は一つのプール中のみ存在する。当モル量の各試料を、8個のプールの一つに移す。次に各プールを再び定量し、PCR用テンプレートとして用いるために標準濃度に希釈できる。あるいはいくつかの実施形態では、症例群または対照群の同一垂集合から各々成る複製物プールを分析できる。そのプール数は、1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10または10超であり得る。たとえば、試料を全部で8個のプール、すなわち症例群の試料を含む4個のプールおよび対照群の試料を含む4個のプールに分割できる。したがって、各々のプールには、症例群または対照群のいずれかから無作為に選択されたたとえば100種の試料が含まれるが、この実施形態では、各試料は4個の症例群プールもいずれかまたは4個の対照群プールのいずれかに存在する。当モル量の各試料を、8個のプールの一つに移す。次に各プールを再び定量し、PCR用テンプレートとして用いるために標準濃度に希釈できる。この場合の実施形態では、分析に用いられる手順によって変異の研究が開始できる。ほかの実施形態では、全ての症例群試料の部分試料は複数の「症例群プール」中に存在し、全ての対照群試料の部分試料は複数の「対照群プール」中に存在し得る。

【0114】

それらのプールは、たとえば各々のSNP用の単一のプライマリー対による多重PCRを用いて独立して増幅される。それらの増幅産物は、プール化、標識化およびハイブリダイズされ、そのハイブリダイゼーションは、遺伝子型解析用に選択されたSNP集合を個別または一緒に検査する一種または複数のチップに対して行われる。そのハイブリダイズ化チップは、洗浄され、染色される。標識化試料のハイブリダイゼーションの検出も行われる。それについてはたとえば、2006年1月31日出願の米国特許出願第11/344975号“Genetic Basis of Alzheimer's Disease and Diagnosis and Treatment Thereof”；2005年12月9日出願の米国特許出願第11/299298号“Markers for Metabolic Syndrome Obesity and Insulin Resistance”；および2006年9月27日出願の米国特許代理人整理番号300/1081-10“Genetic Basis of Rheumatoid

10

20

30

40

50

Arthritis and Diagnosis and Treatment thereof”が参照される。

【0115】

品質管理が不良のSNP測定データを除いた後(以下参照)、症例群プールと対照群プールとの間の予測される対立遺伝子頻度の差、すなわち Pと呼ばれる値は、対立遺伝子に特異的な25員体へのハイブリダイゼーションに関するの比の大きさから、SNPごとに自動的に得られる。アレイ上での参照鎖および代替鎖の完全マッチ体の蛍光強度は、そのDNA試料中の対応するSNP対立遺伝子含有率と相関する。対立遺伝子の頻度、すなわちPの推定値は、ミスマッチ体の強度を考慮して計算されたバックグランド測定値を差引いた後、完全マッチ体強度を考慮した比から計算される。症例群プールのPおよび対照群プールのPは、別々に平均値が求められ、Pが計算される。最終的には、プール内での測定値の分散、t検定におけるp値、およびPについての経験的なp値(各チップデザインを通過したSNP測定値の全てによって得られ、各チップデザインに関するT検定のP値のランクとして得られるもの)に基づいて、推定値の標準誤差はQCフィルターを通過させてSNPごとに計算される。そのことについては、たとえば2004年1月30日出願の米国特許出願第10/768788号“Apparatus and Methods for Analyzing and Characterizing Nucleic Acid Sequences”が参照される。

10

【0116】

一回のアレイでのスキャンにおけるSNPごとの蛍光強度特性の信頼性評価のためのデータには、以下に述べる品質管理フィルターが適用できる。それらのフィルターは、多数のこれまでの関連研究から得られた知見に基づいており、それらを適用することでフィルターを通過したSNPの品質が向上し、それによって偽陽性関連ケースが低減する。SNP測定データが以下の事項のいずれかを備える場合、それらを考察から除外する。(1)規格適合性が0.9未満である；(2)プローブが飽和している；および(3)シグナル/バックグランド比が1.5未満である。尚、それらの品質測定の実施については、2004年10月20日出願の米国特許出願第10/970761号“Improved Analysis Methods and Apparatus for Individual Genotyping”にさらに記載されている。

20

【0117】

対立遺伝子の規格適合性は、完全マッチ体が対応ミスマッチ体よりも際立った機能性体のフラクションとして規定される。規格適合性が0.9未満では、標的DNAが存在しないことが示され得る。プローブが飽和し、かつシグナル/バックグランド比が低いと、信頼性がないpの測定データとなり得る。

30

【0118】

いくつかの実施形態では、SNPはほかの評価基準、たとえばP測定データに関するp値の閾値、P測定データの標準誤差(SE)、およびほかのQCフィルターを通過する場合、さらに評価(個人の遺伝子型解析)のための選択が行われる。さらに個人の遺伝子型解析は、プール形式の遺伝子型解析フェーズで増幅されなかったSNP；集団の層化コントロールのためのSNP(たとえば2003年4月30日出願の米国特許出願第10/427696号“Methods for identifying matched groups”参照)；および/または候補領域から得られるSNPも含み得る。

40

【0119】

個人の遺伝子型解析

個人の試料で遺伝子型解析されたSNP

選択されたSNPは、症例群および対照群の試料の各々で個別に遺伝子型解析が行われる。それらのSNPには、プール形式の遺伝子型解析の結果に基づいて選択されたSNP、候補領域から得られるSNP、および集団の層化コントロールのためのSNPを含めることができる。個別に遺伝子型解析が行われる症例群および対照群の試料については、プール形式の遺伝子型解析が行われる予定の試料と同一または異なり得る。

50

【0120】

高密度のオリゴヌクレオチド - アレイ

選択されたSNPを個別に遺伝子型解析する目的で、新たなアレイのデザインが可能であり、それにはたとえば各個人のDNA試料に対して一個のシングルチップを用いることで、選択された全てのSNPのアッセイが可能になるようなデザインが挙げられる。

【0121】

症例群および対照群の個別の遺伝子型解析

症例群および対照群の試料から得られたSNPの増幅を行う。個人ごとの増幅試料はプールされ、オリゴヌクレオチド - アレイにハイブリダイズされ、それによってプール試料ごとに、単一の個人のみについて、SNPが試験される。さらに、それらの試料は増幅前においてもプールされ得る。ハイブリダイズされたチップは洗浄され、染色され、得られる蛍光が検出され、プール形式の遺伝子型解析が行われる。

10

【0122】

個別の遺伝子型解析法については、たとえば2003年1月27日出願の米国特許出願第10/351973号“Apparatus and Methods for Determining Individual Genotypes”; 2004年2月24日出願の米国特許出願第10/786475号“Analysis Methods for Individual Genotyping”; 2004年10月20日出願の米国特許出願第10/970761号“Analysis Methods and Apparatus for Individual Genotyping”; および2005年7月1日出願の米国特許出願第11/173809号“Algorithm for Estimating Accuracy of Genotype Assignment”に記載されている。ある実施形態では、SNPごとの個人の遺伝子型解析は、全ての試料の強度測定データのクラスター解析によって求められ、それらは参照および代替の対立遺伝子に関する完全マッチ体の平均強度の、バックグラウンド調整後の値によって二次元空間内で規定される。このことについては、2004年10月20日出願の米国特許出願第10/970761号“Improved Analysis Methods and Apparatus for Individual Genotyping”; Hinds, D. A.ら、Am. J. Hum. Genet. 74, 317-325 (2004) “Matching strategies for genetic association studies in structured populations”; Hinds, D. A.ら、Human Genomics 1, 421-434 (2004) “Application of pooled genotyping to scan candidate regions for association with HDL cholesterol levels”; およびHinds, D. A.ら、Science 307, 1072-1079 (2005) “Whole genome patterns of common DNA variation in human populations”が参照される。K平均アルゴリズムは、三種の可能性のある別個の複相遺伝子型、すなわちホモ接合型参照、ヘテロ接合、およびホモ接合型代替を示すクラスターに対する測定データの割り当てのために使用できる。K平均の工程およびバックグラウンド最適化の工程は、相互に情報の交換を行ない、クラスター構成およびバックグラウンド推定値を収束させる。遺伝子型のクラスターに適した数を求めるには、1, 2および3個のクラスターについて解析を繰返して行い、最適と考えられる解法、データにふさわしい考察、およびクラスターパラメータを選択する。

20

30

40

【0123】

品質管理

品質管理フィルターは、あるアレイのスキャンにおけるSNPごとの蛍光強度特性の信頼性を評価するため、そのデータに対して適用できる。それらのフィルターは、多数の過去の関連研究から得られた知見に基づくものであって、それらのフィルターを適用すると、通過したSNPの品質が向上する。個々の遺伝子型解析の品質管理フィルターを通過し

50

たSNPはさらに解析される。そのようなフィルターとしては、たとえば呼出しレートとハーディ-ワインバーグ平衡p値との組み合わせに基づくものが挙げられる。特定の組み合わせの選択は、所望の通過SNPの品質の向上の度合いに依存して行われる。たとえば、あるフィルターが0.8の呼出しレートを要求する場合、その意味はSNPが試料の少なくとも80%で有意な遺伝子型を持ち、0.0001超のハーディ-ワインバーグ平衡p値を持つことである。SNP呼出しレートについては、個別の遺伝子型解析の誤り可能性を求める規定法を用い、0.2未満のスコアとなった遺伝子型を捨てた後に計算され得る。いくつかの実施形態では、測定規定法の使用は、入力に基づき15種のQCおよびSNP特性から得られるアウトサイドプラットフォームと不一致である遺伝子型の可能性に近似させるアルゴリズムを学習している機械で行われる。そのことについては、たとえば2004年10月20日出願の米国特許出願第10/970761号“Analysis Methods and Apparatus for Individual Genotyping”;および2005年7月1日出願の米国特許出願第11/173809号“Algorithm for Estimating Accuracy of Genotype Assignment”が参照され、それらの開示事項は個々で参照されることによって取込まれる。

【0124】

個人の遺伝子型解析結果

偽陽性レートおよび偽発見レートの割当て

全く偶然に見られるとの予想を考慮する有意性検定p値を用いると、SNPの数が計算でき、研究のプール工程における大きな対立遺伝子頻度の差が増大しないことが仮定される。その期待値は、実際の数と比較でき、異なるp値のカットオフ値を各々下回るSNP観測数が予測値よりも大きい場合、そのプール形式の遺伝子型解析によって、大きな対立遺伝子頻度の差を持つSNPに関するSNP集合が増えることとなる。偽発見レートについても、あるカットオフ値を下回る有意性検定p値を有するSNPの観測数に対する偽陽性予測数の比として計算され得る。

【0125】

したがって高密度アレイ-テクノロジーを用いると、ある薬物または薬物クラスの一つまたは複数の副作用に対する感受性に関連するSNPは、症例群と対照群とのSNP対立遺伝子頻度の差を計測することによって同定される。いくつかの実施形態では、そのように同定されたSNPの全てまたは実質的に全てが、ほかの研究または臨床設定に使用でき、それによってインスリン感作物質に対するレスポンドーまたは非レスポンドーが予測される。いくつかの実施形態では、そのように同定されたSNPの亜集合は、ほかの研究または臨床設定に使用でき、それによってインスリン感作物質に対するレスポンドーまたは非レスポンドーが予測される。

【0126】

B. 遺伝子型および表現型の両方のデータに関連する研究

遺伝子型および表現型のデータは両方とも、本発明の方法における関連研究で使用できる。遺伝子変異および表現型変異を両方とも用いる関連研究については、2005年1月24日出願の米国特許出願第11/043689号“Associations Using Genotypes and Phenotypes”に開示されており、それはここで参照されることで取込まれる。

【0127】

対象の表現型、すなわちインスリン感作物質に対する応答性を持つか、持たない複数の被験者から得られる遺伝子変異に関するデータについては、前述のように容認される。対象の表現型、すなわちインスリン感作物質に対する応答性は、本節に記載の表現型と同一ではなく、それらの表現型の一つまたは複数と対象の表現型との間に存在するか、または存在しないかを求めるのに前述の表現型が用いられることが分かるであろう。

【0128】

本発明の方法では、対象の表現型とはインスリン感作物質に対する応答のことであり、

薬物の臨床試験または薬物治療の被験者を含むか、またはそれらから被験者を除外するものと考えられる。そのことについては、2004年4月28日提出の米国特許仮出願第60/566302号“Methods for Genetic Analysis”; 2004年7月22日提出の米国特許仮出願第60/590534号“Methods for Genetic Analysis”; 2004年9月30日出願の米国特許出願第10/956224号“Methods for Genetic Analysis”; および2006年8月25日出願の米国特許出願第11/510261号“Methods for Genetic Analysis”が参照され、それらの全てについては、全ての目的でここで参照されることで取込まれる。

【0129】

複数の個人の一群の表現型に関するデータについても、容認できる。表現型の群には対象の表現型が含まれる。表現型の群に関するデータは、遺伝子変異のデータ受入れの前、後、および/または同時に受入れできる。いくつかの実施形態では、表現型群に関するデータは本発明の実施者によって得られ、その例としては観察所見（たとえば大まかな表現型形質）、生化学的検査（たとえば血液または尿の分析）、またはほかの診断検査（たとえば、X線、MRI、CATスキャン、CTスキャン、ドップラーシフトなど）による。

【0130】

受入れ/収集され得る表現型データの例としては、個人の言語発声能、PTC味覚能、急性炎症、適応免疫、異種または複数の耽溺、脂肪組織、副腎、年齢、攻撃性、アミノ酸レベル、アミロイドーシス、肛門-性器の距離、抗原提示細胞、聴覚系、自律神経系、回避学習、軸面欠損または軸面不足、B細胞欠乏、B細胞、Bリンパ球（たとえば抗原提示）、好塩基球、膀胱の大きさ/形状、瞬き、血液化学、血液循環、血糖値、血液生理、血圧、体格指数、体重、骨密度、骨髄の形状/構造、骨強度、骨/骨格生理、胸部の大きさ/形状、滑液包、海綿骨質、心停止、心筋梗塞、心拍出量、心拍出容量、心筋症、心血管系/疾患、手根骨、カタレプシー、細胞異常、細胞死、細胞分化、細胞形態、細胞数、細胞性免疫、中枢神経系、中枢神経系生理、走化性因子、軟骨形成異常、染色体不安定、慢性炎症、不整脈、循環系、下顎裂溝、クローン性アネルギー、クローン欠乏、T細胞およびB細胞の欠損、条件情緒反応、先天性骨格奇形、状況条件づけ、骨皮質の厚さ、頭蓋骨、頭蓋欠損、リーパークーン陰窩、キュード調節、サイトカイン類、遅延骨化、樹状細胞（たとえば抗原提示細胞）、ディ・ジョルジ症候群、消化機能、消化器系、指の奇形、凹窩、識別学習、飲酒動向、薬物乱用、薬物反応、耳たぶの付き方を含めた耳の大きさ/形状、摂食動向、射精機能、胚形成、胚の死、胚の成長/重量/体サイズ、情動、酵素/補酵素のレベル、好酸球、癲癇、松果体、食道、排泄生理、四肢、瞬きの条件、眼の色/形状、眼の生理学、まゆの形状、まつげの長さ、顔の形状、顔のほり、大腿骨、受胎/生殖能、腓骨、指の長さ/形状、体液調節、泉門、前腸、虚弱骨格、そばかす、胆嚢、配偶子形成、胃腸の出血、生殖細胞（たとえば、その形態、不足）、腺の奇形、腺機能、グルカゴンのレベル、グルコースのホメオスタシス、グルコース耐性、グリコーゲンの異化、顆粒球、顆粒球の機能（たとえば、抗菌活性、走化性）、握力、身づくろい、頭髪色、頭部の毛穴の構造/向き、頭毛の生育、関節中央の体毛、髪の毛の特性、利き手、ハーダー腺、頭部、聴覚機能、心臓、心拍数、心拍動（たとえば、速度、不規則性）、身長、関節血症、血液リンパ系、肝臓系、親指外反、ホメオシタシス、上腕骨、体液性免疫反応、軸骨格形成不全、視床下部、免疫細胞、免疫系（たとえば、過敏性）、免疫系の反応/機能、免疫寛容、免疫不全、排尿不能、線に対する感受性の増大、炎症メディエータ、炎症反応、先天性免疫性、内耳、神経分布、インスリンレベル、インスリン抵抗性、腸出血、腸、鉄ホメオスタシス、下あご、腎出血、腎臓結石、腎臓/腎臓系、脊柱後側彎、脊柱後彎、涙腺、喉頭、学習/記憶、リンパ球、靭帯、四肢の奇形、四肢の握り、脂質化学、脂質ホメオスタシス、唇の大きさ/形状、肝臓（たとえば発育/機能）、肝臓/肝臓系、運動活動度、脊柱前彎、肺、肺の発育、リンパ組織の発育、マクロファージ（たとえば抗原提示細胞）、乳腺、母性/父性行動、性交パターン、減数分裂、精神的鋭敏さ、精神安定性、精神状態、異物代謝、骨幹端、内耳、内耳骨、病的状態および死亡、運動調節/平衡性

10

20

30

40

50

、運動学習、口、動作、民肉、筋収縮、筋変性、筋肉の発育、筋肉生理、筋再生、筋痙攣、筋肉のひきつり、筋肉組織、髄鞘形成、筋形成、神経系、神経頭蓋、神経内分泌腺、好中球、NK細胞、侵襲、鼻、栄養状態/吸収、対物認識記憶、眼屈折率、においの好み、嗅覚系、卵形成、オペラントすなわち「標的反応」、眼窩、骨形成、骨形成/発育、骨髄炎、骨粗鬆症、外耳、酸素消費、口蓋、臍臓、麻痺、副甲状腺、骨盤帯、陰茎勃起機能、周産期死、末梢神経系、指骨、咽頭、光感受性、立毛筋起立、耳介の反射、下垂体、PNSグリア、出生後死、出生後の成長/体重/体格、体位、未熟児死、前腫瘍形成、右腕と左腕との交差の癖、両手を握ったときに右の親指と左の親指との交差の癖、肺循環、瞳孔の反射、橈骨、反射反応、生殖状態、生殖系、脂肪肝増殖に対する抵抗性、高脂血症に対する抵抗性、呼吸（たとえば、呼吸数、呼吸の浅さ）、呼吸の困難または機能不全、呼吸器粘膜、呼吸器筋肉、呼吸器系、感染症に対する抵抗性、外傷に対する抵抗性、新たな環境に対する反応性（転位喚起）、肋骨、唾液腺、脊柱側弯、皮脂腺、二次骨吸収、発作、自己寛容、老衰、感覚器受容性、感覚器系の生理/反応、性、性腺、肩、皮膚、皮膚の色、皮膚のきめ細かさ/状態、頭蓋骨、頭蓋骨の異常、睡眠パターン、社会的知能、体神経系、空間学習、精子数、精子の運動性、精子形成、驚き反応、胸骨欠損、胃、縫合閉塞、汗腺、T細胞不全、T細胞（たとえばT細胞数）、足根骨、味覚反応、歯、体温調節、即時記憶、腱、甲状腺、脛骨、触覚/刺激、気道、震顫、腹筋運動、腫瘍の発病、腫瘍形成、尺骨、排尿系、排尿パターン、尿化学、泌尿器の状態、泌尿器系、脈管構造、血管作用性メディエータ、椎骨、膀胱尿管反射、鼻毛、鼻毛反射、内臓頭蓋、視覚系、虚弱、V字型の額の生え際またはその欠如、などに関するデータが挙げられるが、それらに限定されない。それらについては、たとえば2005年1月24日出願の米国特許出願第11/043689号“Associations Using Genotypes and Phenotypes”が参照され、その開示情報は参照によってここで完全に取込まれる。

【0131】

個人について受入れ/収集され得る表現型のさらに別の例には、過去の医学的状态または医療履歴（たとえば、外科手術の有無、特別な病気の罹患歴、経産または非経産、精神病の診断歴、アレルギーの有無など）についての表現型データが含まれ得る。

【0132】

いくつかの実施形態では、表現型は対象個人の家族の履歴に関しても受入れ/収集され得る。たとえば、禿頭、癌、糖尿病、高血圧、精神病、精神遅滞、注意力欠如、不妊、勃起不全、心血管疾患、アレルギー、薬物乱用、などの罹患または罹患のしやすさに関するデータも収集できる。

【0133】

対象の表現型（たとえば、インスリン感作物質に対する応答性）を持つか、または持たない個人について、一種または複数のデータが受入れられる。いくつかの実施形態では、可能な表現型のさらに大きな集合が関連研究に使用され、症例群または対照群に属するか、または属さない個人における対象表現型の同定が、最も可能性のあるように行われる。たとえば、2種超、3種超、5種超、7種超、10種超、15種超、20種超、25種超、30種超、35種超、40種超、45種超、50種超、60種超、70種超、80種超、90種超、または100種超の表現型に関するデータが、一つの関連研究で使用され得る。

【0134】

表現型の群に関するデータは、表現型-対-表現型の基本則に基づき、二元系（たとえば、0系および1系）またはその数倍の系（たとえば、3倍、または4倍などでの0系、1系、2系など）で受入れられ得る。二元系で受入れ可能な表現型データの例には、疾患の存在（または不在）が含まれる。個人がある表現型群に属する特定の表現型を持つ場合、その表現型を「1」と表わすことができる。逆に、個人がある表現型群に属する特定の表現型を持たない場合、その表現型を「0」と表わすことができる。

【0135】

10

20

30

40

50

同様に表現型群に関するデータについても、さらに数倍の系、たとえば3倍、4倍、またはそれ以上の系（たとえば、10倍超、20倍超、または40倍超）で受入れることができる。さらに大きな系では、表現型の多くの形式の各々について、異なる数で表わすことができる。たとえば、個人が表現型群のうちのある表現型の第一形式（たとえば眼の色が青色）を示す場合、その表現型を「1」と表わすことができ、表現型群の表現型の第二形式（たとえば、眼の色が緑色）を「2」と表わすことができ、さらに表現型群の表現型の第三形式（たとえば、眼の色が褐色）を「3」などと表わすことができる。

【0136】

個人についての複数の表現型に関するデータには、その表現型または複数の表現型が個人に存在（または存在しない）度合いについてのデータも含めることができる。たとえば皮膚の色素沈着の度合いは、1から10までの等級で示すことができ、「1」は皮膚の色が最も薄い場合を示し、「10」は皮膚の色が最も濃い場合を示す。皮膚の色素沈着の度合いの判定は、観察者（たとえば臨床医）によって行われるか、または種々の数学的・統計学的方法を用いる複数のほかの判定者に基づいて行われ得る。尚、その数学的・統計学的方法には、多重比較（ボンフェローニ法）、分散解析、回帰・相関解析、および多変量判別解析（米国特許第4791998号参照；その開示内容は全ての目的で参照によってここで取込まれる）が含まれるが、それらに限定されない。

10

【0137】

表現型群に関する遺伝子変異およびデータは、対象の一種（または複数）の表現型に関連した研究では集合的に用いられる。相関については、言い換えるかまたは付加えると、全体のコストを下げるためにプール形式の試料で行うことができ、あるいは遺伝子型解析研究についての記載と同様に複数の個人の試料の遺伝子型解析によって行うことができる。

20

【0138】

表現型群に属する一種または複数の表現型については、インスリン感作物質に対する応答性を持つ個人と持たない個人との間の少なくとも部分的な差が提示可能であることが分かる。このことは、症例群と対照群との間に有意な頻度差を有する表現型群に属する複数の表現型を同定することで実施できる。ある実施形態では、インスリン感作物質に対する応答性を持つ個人と持たない個人との間の少なくとも部分的な差を示すことが可能な表現型および遺伝子型を同定する工程も同時に行われる。

30

【0139】

いくつかの実施形態では、（症例群および対照群のいずれにも属し得ない）個人がインスリン感作物質に対する応答性を持つか持たないかが予測される。この工程は所望により行われる。さらに、医療用薬物のような治療薬が患者に投与される（または投与されない）か、あるいは前述の予測工程の結果に基づいて患者は臨床試験に登録される。

【0140】

以下の表2は、6名の個人から得られた仮のデータの説明である。データには4種の遺伝子変異（一般的SNP）および4種の表現型に関する情報が含まれる。SNPについては、以下の文字記号：すなわちSNP対立遺伝子を示すためのA）アデニン、（T）チミン、（C）シトシン、および（G）グアニンを用いている。

40

【0141】

表2 . 一般SNP（CS）および表現型（Ph）を用いる関連研究

【0142】

【表 2】

個人	対象の表現型(インスリン抵抗性改善薬に対する反応性)	SNP 1	SNP 2	SNP 3	SNP 4	表現型 1	表現型 2	表現型 3	表現型 4
1	1	A	C	G	T	1	0	2	7
2	1	A	T	G	T	1	0	1	8
3	0	T	C	C	A	0	1	0	1
4	0	T	A	C	A	0	1	2	2
5	1	A	T	G	T	1	0	2	9
6	0	T	T	C	A	0	1	0	1

表 2 の説明から、インスリン感作物質に対する応答性を持つ 1, 2 および 5 番の個人 (「1」の記号で表わす) は症例群に属し、一方、インスリン感作物質に対する応答性を持たない 3, 4 および 6 番の個人 (「0」の記号で表わす) は対照群に属する。SNP 1 における「A」対立遺伝子、SNP 3 における「G」対立遺伝子、および / または SNP 4 における「T」対立遺伝子の存在は、インスリン感作物質に対する応答性を持つ個人 (「1」) に伴う。一方、SNP 1 における「T」対立遺伝子、SNP 3 における「C」対立遺伝子、および / または SNP 4 における「A」対立遺伝子の存在は、インスリン感作物質に対する応答性を持たない個人 (「0」) に伴う。

【0143】

同様に、表現型 1 についての表現型スコア「1」、表現型 2 についての表現型スコア「0」、および / または表現型 4 についての表現型スコア「7 またはそれ以上」については、インスリン感作物質に対する応答性を持つ個人 (「1」) に伴い、一方、表現型 1 についての表現型スコア「0」、表現型 2 についての表現型スコア「1」、および / または表現型 4 についての表現型スコア「2 またはそれ以下」については、インスリン感作物質に対する応答性を持たない個人 (「0」) に伴う。

【0144】

これらのデータを単一の関連研究と組み合わせると、SNP 1 における「A」対立遺伝子、SNP 3 における「G」対立遺伝子、および / または SNP 4 における「T」対立遺伝子を持つ個人は、表現型 1 についての表現型スコア「1」、表現型 2 についての表現型スコア「0」、および / または表現型 4 についての表現型スコア「7 またはそれ以上」を持ち、インスリン感作物質に対する応答性を持つ (「1」) であろうことが予測できる。反対に、SNP 1 における「T」対立遺伝子、SNP 3 における「C」対立遺伝子、および / または SNP 4 における「A」対立遺伝子を持つ個人は、表現型 1 についての表現型スコア「0」、表現型 2 についての表現型スコア「1」、および / または表現型 4 についての表現型スコア「2 またはそれ以下」を持ち、インスリン感作物質に対する応答性を持たない (「0」) であろうことが予測できる。

【0145】

データの解析および使用 図 1 は、一人または複数の個人から得られた保存・処理データ 102 についてのコンピュータシステム 100 の高レベルブロックダイアグラムである。そのデータには、遺伝子データ (たとえば遺伝子変異)、および所望により表現型データも含まれる。スクリーニング使用には、一種または複数の遺伝子変異および / または表現型が入力され得る。関連研究では、データにはさらに一種または複数のインスリン感作物質に対する応答に関するデータも含まれる。それらのデータは、入力デバイス 104 を経由してシステムに入る。少なくとも一個のプロセッサ 106 がバス 122 に連結していることが説明される。またメモリ 108、ストレージデバイス 110、入力デバイス 104、グラフィックアダプター 114、およびネットワークアダプター 118 もバス 122 に連結している。ディスプレイ 116 は、グラフィックアダプター 114 に結合され得る

10

20

30

40

50

。二次情報処理および/またはディスプレイシステム120については、説明にあるように、たとえばコンピュータ、またはネットワーク、たとえばインターネットへのアクセスを有するほかのデバイスであり得る。前述のコンポーネントの全ては、本発明の方法および組成物の使用に必ずしも存在しなくとも良い。

【0146】

少なくとも一個のプロセッサ104は、一般的な目的に用いられるマイクロプロセッサのいずれでもあり得る。ストレージデバイス110は、ハードディスク、コンパクトディスク-ロム(CD-ROM)、DVD、またはソリッドステートメモリデバイスのようなデータ保持が可能なデバイスのいずれでもあり得る。メモリ108は、プロセッサ106によって用いられる命令およびデータを保持する。入力デバイス104は、たとえばマウス、トラックボール、ライトペン、タッチ入力式ディスプレイ、またはほかのタイプのポインティングデバイスであり得、キーボードと併用することでコンピュータシステムにデータが入力される。またデータは、個人から得られる遺伝子データ、表現型データ、および/またはインスリン感作物質反応データ102のアッセイに用いられるデバイスまたは装置からも直接入力され得る。グラフィックアダプター114は、ディスプレイ116上に画像およびそのほかの情報を表示する。ネットワークアダプター118は、コンピュータシステム100をローカルネットワークまたは広域ネットワークに連結する。

10

【0147】

いくつかの実施形態では、一人または複数の個人から得られるデータは、一つの場所でコンピュータシステムに入力され、さらに解析、表示され、または遠隔地でほかの操作が行われる。たとえば、関連研究のデータのいくつかまたは全ては、一つの域内で得られ、解析用の別の域内に送られる。別の例では、個人から得られスクリーン化されるデータは、実験室、たとえば米国臨床検査所改善勧告法(CLIA)準拠の実験室のような規準実験室で得ることができ、次に別の場所、たとえば診察室に送られ、そこでさらに処理および/または表示される。それらのデータは、いずれの方法、たとえばCD-ROM上でのデータ、またはネットワーク、たとえばインターネット経由によっても遠隔地に移動できる。

20

【0148】

関連した実施形態では、薬物、たとえばインスリン感作物質の効力に関するSNPは、患者集団を層化して治療に無反応な可能性のある患者を排除することによって薬物の効力を改善するのに用いることができる。一つの例では、インスリン感作物質を投与された患者の約32%は、レスポンドーをして分類される。ある関連研究によると、レスポンドーの症例群および非レスポンドーの対照群を用いて実施され、レスポンドーの表現型には25種のSNPが伴うことが見出されている。症例群および対照群について計算されたスコアに基づくと、レスポンドーの81%および非レスポンドーの40%におけるスコアが19超であることが見出されている。したがって、インスリン感作物質の投与前の患者集団を層化するための閾値として19というスコア値を用いると、その薬物の全体的な効力が約32%から約50%まで改善される。その工程を実施すると、インスリン感作物質が投与された非レスポンドーの数は実質的に低下し、排除された非レスポンドーは、代替療法で直ちに治療され得る。これだけの大きさの効力変化は、新薬許認可の助けになり、すでに認可された薬物の使用がさらに拡大可能と考えられる。

30

40

【0149】

C. 薬物クラスについての関連研究およびその方法

本発明には、第一の薬物に対する反応性の予測となり、第二の薬物による被験者の治療の調節の有無を決めるのに伴い用いられる一種または複数の遺伝子変異(たとえばSNP)および/または一種または複数の表現型変異についての被験者スクリーニングのための方法および組成物も含まれる。但し、第一の薬物と第二の薬物とは同じ薬物クラスに属する。いくつかの実施形態では、薬物クラスはインスリン感作物質類である。いくつかの実施形態では、第一の薬物と第二の薬物とは同一の薬物である。それらの実施形態のいくつかでは、第二の薬物はネトグリタゾンであり、第一の薬物は、臨床データまたはほかのデ

50

ータが利用できるインスリン感作物質であり、さらに遺伝子型に関連する研究、あるいはそのような研究の実施に用いられる素材でもある。インスリン感作物質であって臨床データが利用できる薬物には、トログリタゾン、ロシグリタゾン、ピオグリタゾン、ムラグリタザール、ガリダテサグリタザール、677954、MBX-102、T131、LY818、LY929およびPLX204が含まれる。これらの方法および組成物を用いると、第二の薬物の使用は改善され標的化し得るため、たとえば第二の薬物についての臨床試験は、薬物による利便性が増す、および/または副作用の発生が見られないような患者集団でもさらに実施できるようになる。したがって本発明の方法および組成物は、さらなる標的化を可能にし、ある薬物クラスの薬物の正確な試験および臨床使用を可能にする。

【0150】

本明細書で用いられる「薬物クラス」には、いくつかの特徴的または共通の特徴によって群分けされた二種またはそれ以上の薬物の群が含まれる。その「特徴」とは、薬物または薬物含有組成物にたびたび関係し得るいずれかの特性のことであって、それには構造、メカニズム、立体化学、結晶型、製剤、用量、投与経路、投与頻度および/または投与期間、動物モデルでの効果、経験的見られる特性、ほかの療法または薬物との併用、ならびにそれらの組み合わせなどが含まれるが、それらに限定されない。一種または複数の特徴は、薬物、すなわち同じクラスに属する薬物の効果の重要な予測性に関係し得る。その理由はそれらの薬物が、同じまたは同様の治療上または非治療上の効果を持つというランダムな機会よりも、共通の特徴を分かち持つためである。一種以上のクラスに属する薬物では、それらの複数のクラスについて判断規準として用いられる一種または複数の特徴に依存する。

【0151】

単一の薬物に焦点を当てる代わりに、本方法は個人が一連の関連薬物に対してレスポンドーまたは非レスポンドーであると思われるようなことに関する情報も提供し、レスポンドーである場合、その反応が治療上の効果、または非治療上の効果、たとえば副作用のいずれとも思われる。したがっていくつかの実施形態では、ある関連研究は一種または複数の遺伝子変異、たとえばSNPおよび/または表現型の同定のために行われ、それらはある薬物クラスに属する第一の薬物に対する一種または複数の反応に伴うもので、さらにそれらの変異は、同じ薬物クラスに属する第二の薬物の投与の調節に用いられる。第二の薬物の投与は、研究設定（たとえば臨床試験）、臨床設定（たとえば疾患治療における薬物の使用）、または第二の薬物の効果を予測するのに有用なほかの設定のいずれ（たとえば、第二の薬物の商品化）でも行われ得る。投与の「調節」には、第二の薬物の非投与、第一の薬物と同様な手法（たとえば、用量、投与スケジュール、治療期間など）での第二の薬物の投与、あるいは第一の薬物の投与とは異なる第二の薬物の投与が含まれる。投与の調節については、本明細書のほかの部分でもさらに詳細に考察される。

【0152】

ある薬物クラスに属する第一の薬物に対する反応に関連する遺伝子変異についての個人のスクリーニングは、たとえば同じ薬物クラスに属する第二の薬物の臨床試験に登録（または除外）され得る個人の同定、および/または同じ薬物クラスに属する第二薬物で副作用が現われ得る（または現われ得ない）個人の同定に有用である。たとえば、いくつかの実施形態では、ある薬物クラスに属する第一の薬物に関連する研究の結果が、同じ薬物クラスに属する第二の薬物の臨床試験用の患者集団の個人のスクリーニングに用いられ、それによって、第二の薬物に対する副作用が現われると予測される個人が除外され、および/または第二の薬物に対して所望の反応または反応度を示すと予測される個人が採用され、および/または第二の薬物の投与のそのほかの調節が行われる。

【0153】

図2に、実施形態の例を挙げて説明する。たとえば、薬物クラスの構成薬物である薬物Aの臨床試験での使用または日常的な臨床使用において（この例では、メカニズムXで作用する複数の薬物が同じクラスに属する）は、多型遺伝子座の集合または亜集合、たとえばSNPで遺伝子型解析が行われる個人から試料が採取され、本明細書で記載されるよう

10

20

30

40

50

に、薬物 A に対する個人の反応と SNP 集合または亜集合の遺伝子型との間の関連性を求めるために関連研究が行われ得る。反応には、反応性の度合い（たとえば、最小レスポナー - 対 - 平均的レスポナー - 対 - 「超レスポナー」）を含めた治療応答が含まれ得る。また反応には、非治療応答、たとえば逆効果のような副作用も含まれ得る。同じメカニズム X で作用するか、または作用すると考えられる別の薬物 B について、臨床試験が行われる場合、薬物 A についての関連研究の結果は、調節、たとえば臨床試験のデザイン、臨床試験の登録、試験に登録された被験者の層化、および / または薬物 B の臨床試験の結果の予測または解析に使用できる。関連研究によって、たとえば 2005 年 1 月 24 日出願の米国特許出願第 11 / 043689 号 “Associations Using Genotypes and Phenotypes” に記載されているような薬物反応に関連する表現型形質についても、もちろん同定され得る。

10

【0154】

いくつかの実施形態では、薬物 A についての関連研究の結果は、薬物 B についての臨床試験への被験者の採用または除外のために用いられる。被験者の遺伝子型および / または表現型が副作用の感受性の欠如、反応性の欠如、またはそれらの組み合わせを示す場合、通常、それらの被験者は除外されることになる。薬物 B についての臨床試験から除外された被験者については、代替の薬物または方法で治療することができ、いくつかの症例では、代替の薬物および / または治療についても、薬物 A の関連研究の結果に少なくとも部分的に基づくものであり得る（たとえば、その個人は薬物 A および薬物 B とは異なるクラスの薬物で治療され得る）。臨床試験で複数の被験者に薬物が投与されない実施形態では、その複数の被験者でスクリーニングされた対象薬物とは異なるメカニズムで作用する別の治療用薬剤の異なる臨床試験に彼らを配置できる。

20

【0155】

いくつかの実施形態では、薬物 A についての関連研究の結果は、薬物 B の投与の変更による臨床試験の調節のために用いられる。たとえば、薬物 B を用いる治療の種々の態様によれば、薬物 A の関連研究に基づいて調節が行われ得る。投与の調節にはたとえば、薬物用量の加減、薬物の投与経路、薬物による治療期間、または薬物投与の頻度；薬物担体のタイプの変更、薬物の鏡像異性体の型、薬物の結晶型、薬物の互変異型；薬物の断片、類似体、および / または変異体；あるいはそれらの組み合わせが含まれ得る。したがって、たとえば薬物 B の用量および / または頻度は、薬物 A の関連研究から得られる予測内容に基づき、ある個人の薬物 B に対する治療上および / または非治療応答性の度合いに対して加減できる。たとえば、反応性が中程度と予測され、しかも副作用がわずかまたは無いと予測される個人については、正常なレスポナーまたは超レスポナーと予測される個人よりも、相対的に高用量で投与され得ると考えられる。たとえば化学療法剤の用量がしばしば加減される癌の化学療法についての臨床試験における別の例では、対象個人の副作用と結びついた治療応答が基礎となる。したがって、対象の薬物クラスに属する化学療法剤から得られる関連データの下、遺伝子型データによって、関連研究では用いられない同じクラスの別の薬物に対して中程度のレスポナーであって副作用が強いと予測される個人については、高用量の薬物を投与した場合でも副作用がわずかな超レスポナーであると予測される個人よりも、薬物用量を下げるか、またはゼロにすることができる。

30

40

【0156】

薬物 A に関連した研究は、薬物 B、たとえば臨床試験中の薬物、または臨床治療中の薬物に対する個人の反応を予測するのに用いられる。得られた遺伝子型（たとえば、一種または複数の SNP）および / または表現型のいずれかについて、薬物 A に対する反応の予測される確率は、薬物 A の関連研究によって求めることができる。ある個人の遺伝子型および / または表現型に基づいた薬物 B の投与調節に関する結論は、その個人における薬物 A に対する反応（所望の反応、所望しない反応、または両者の組み合わせ）についての予め設定された予測確率レベルに基づいて行うことができる。いくつかの実施形態では、薬物 A に対する反応または組み合わせ反応が生じる場合の確率の程度は、薬物 B の使用に関する結論づけ（たとえば、臨床試験への採否）のためのカットオフ値として用いられ、約

50

99.9, 99.5, 99, 98, 97, 96, 95, 94, 93, 92, 91, 90, 85, 80, 75, 70, 65, 60, 55, 50, 45, 40, 35, 30, 25, 20, 15, 10, 5, 4, 3, 2, 1, 0.5、または0.1%より大きい。いくつかの実施形態では、薬物Aに対する反応または組み合わせ反応が生じる場合の確率の程度は、薬物Bの使用に関する結論づけ（たとえば、臨床試験への採否）のためのカットオフ値として用いられ、約99.9, 99.5, 99, 98, 97, 96, 95, 94, 93, 92, 91, 90, 85, 80, 75, 70, 65, 60, 55, 50, 45, 40, 35, 30, 25, 20, 15, 10, 5, 4, 3, 2, 1, 0.5、または0.1%より小さい。複数の遺伝子型および/または表現型を使用すると、薬物Bに対するカットオフ値として用いられる薬物Aについての予測性を向上できる。たとえば、複数の遺伝子変異、たとえば複数のSNPにおける遺伝子型を使用すると、薬物に対して生じる反応に関する予測度を向上できる。いくつかの実施形態では、薬物Bの使用の調節の有無を決めるためのカットオフ値として用いられる薬物Aでの結果に対する確率を、所望のレベルにするためには、約2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 500, 1000, 10000, 100000, 1000000、または約1000000個以上の遺伝子変異、たとえばSNPが用いられる。

10

【0157】

いくつかの実施形態では、薬物に対する反応は副作用であり、同じ薬物クラスに属する第二の薬物が投与される患者集団を限定するには、確率カットオフ値が用いられる。確率カットオフ値については、治療対象の患者集団のタイプによって、副作用の重篤度に対する依存性が低下または増大し得ると思われる。たとえば、致死的な副作用が起こり得るが、患者集団が終末期の患者で構成されるような癌の化学療法の臨床試験では、抗炎症薬の臨床研究の場合よりも確率カットオフ値を高めることによって忍容性が上がり、弱から中程度の炎症を患う被験者から構成される患者集団での研究で見られるのと同様に、致死的な副作用を伴う痛みおよび炎症が低減すると考えられる。したがって前者の場合、同じ薬物クラスの既知薬物の遺伝子型関連研究に基づいた致死的な副作用についての確率は、約50, 45, 35, 30, 25, 20, 15, 10、または5%未満に設定できる。後者の場合（たとえば、薬物の副作用が市場からの撤退を余儀なくさせるほど重篤であるCOX-2阻害剤およびそのほかの薬物の場合）、低い確率、たとえば約10, 5, 1, 0.5, 0.1, 0.05, 0.01, 0.005、または0.001%未満の確率が使用され得る。したがっていくつかの実施形態では、致死的なまたは生命が脅かされる副作用が薬物Aに関して得られた遺伝子型で起こると考えられる確率は、薬物Aと同じ薬物クラスの薬物Bを被験者（たとえば、臨床試験の被験者）に投与するかどうかを、個人の遺伝子型に基づいて決める際に用いられる。

20

30

【0158】

ほかの実施形態では、新薬に対する十分な数のレスポンドーを臨床試験に採用することで十分な結果が得られる確率を上げることが所望され得る。この場合、ある薬物クラスに属する薬物Aでは一定の割合の被験者でのみ治療応答が見られ、さらにそのパーセンテージが薬物の使用および/または許認可の理由づけに充分であるほど高くはない場合があり得る。同じ薬物クラスの薬物Bが臨床試験予定の場合、レスポンドーの数は、薬物Bの使用の有効性を示すのに十分なレベルまで上げることが望まれる。そのような場合、薬物Bの個人への投与を調整（たとえば、臨床試験への採否）するためのカットオフ確率は、約50, 60, 70, 80, 90, 95, 98, 99%より大きくなり得る。そのような予測が有益性をもたらすと考えられる薬物の例としては、多発性硬化症の治療における改変型ペプチドリガンド類（APL）の使用が挙げられる。ALPについては、小数の患者亜群でのみ有効であると考えられる。本発明の方法及び組成物によって、治験医及び臨床医は新たなAPL類の臨床試験のデザイン、ならびにALP投与対象患者の選定の確実性を高めることができ、それによってそれらの薬物の価値および有用性を高めることができる。そのように確実性を上げないと、治験医は治験を継続せず、臨床医もそれらの薬物

40

50

の処方をしていないと思われ、薬物有効性の予測が困難になる。

【0159】

薬物反応の種々の組み合わせ及び所望の結果から、薬物Bの投与調整のための確率カットオフ値の結果が得られ、その値は薬物Aに対する反応についてのどのような所望の確率にもなり得ることが認識されよう。このことは、薬物Aを用いる関連研究に基づき、薬物Bの臨床試験での採否と併用して行うことができる。試験対象予測には、副作用のような非治療上の効果、またはそれらの欠如（たとえば、副作用が臨床試験から除外可能と考えられる場合）が含まれ得る。また試験対象予測には反応の度合い、たとえば軽度の反応、正常な反応、または超反応も含まれ得る。

【0160】

ある薬物クラスの新薬についての反応の予測に加え、副作用（たとえばトログリタゾン、種々のCOX-2阻害剤の場合）、あるいは効果が平均して微弱である（たとえば、うつ病に対するでのピラゾドンおよびエプトラピソンの場合）ことで販売または臨床試験から撤退した薬物についても、遺伝子プロフィール、および有効性および/または副作用に伴う関連性が同じ薬物クラスに属するほかの一種または複数の薬物に関して既知である場合に「再評価」できる。したがって、たとえばトログリタゾンについては、ほかのPPARアゴニストに関する遺伝子プロフィールおよびそれらに関連する副作用が既知である場合に再試験が可能である。さらに別の例としては、ピラゾドンおよびエプタピロンについて、ほかのセロトニンアゴニストについての遺伝子プロフィールとの有効性関連性が利用できる場合のそれらの再試験が挙げられる。患者集団については、予めスクリーニングすることができ、予め設定された副作用確率に関連した遺伝子プロフィールを持つ患者集団は臨床試験から除外でき、および/または予め設定された著効確率に関連した遺伝子プロフィールを持つ患者集団は臨床試験用を選ぶことができる。この点に関連して、臨床試験での不成功または販売からの撤退によって患者に別途使用できないとされても、ある患者の亜集合では有効である（有効性が高い可能性がある）薬物は使用可能となり、選択患者集団に有益性を与え得る。

【0161】

本発明は、規制当局によって使用が許認可される薬物も提供する。但し、その薬物はある薬物クラスの一員であって、その薬物クラスの別の薬物に対する反応に関連する一種または複数の遺伝子変異および/または表現型に関する被験者のスクリーニング工程、およびその臨床試験に基づく薬物投与の調整または非調整の工程を含む方法で、規制当局による許認可を受けるための試験が行われる。いくつかの実施形態では、試験対象薬物の投与の調整または非調整の決定および/またはその選択される調整の決定は、個体における一種または複数の遺伝子変異に基づき、すでに試験が行われた薬物についての予め設定された反応確率をベースに行われる。いくつかの実施形態では、試験対象薬物は規制当局による許認可を受けるための試験がこれまで行われていない薬物である。いくつかの実施形態では、試験対象薬物はこれまで試験は行われたが使用の認可がなされていないか、または使用の認可がなされたが販売から撤退した薬物である。いくつかの実施形態では、規制当局は米国食品医薬品局（FDA）である。いくつかの実施形態では、試験は第I相、第II相、第III相、または第IV相の臨床試験である。いくつかの実施形態では、薬物はインスリン感作物質、たとえばネトグリタゾンである。いくつかの実施形態では、薬物は臨床使用から撤退した薬物であり；いくつかの実施形態では薬物はアザラビン、トログリタゾン、フェンフルラミン、デクスフェンフルラミン、テルフェナジン、ミベフラジル、アステミゾール、シザプリド、アロセトロン、グレパフロキサシン、プロフェナック、臭化ラバクロニウム、バルデコキシブ、ロフェコキシブ、サリドマイド、ジエチルスチルベルステロール、チクリナフェン、メタキノン、トラゾラム、セリバスタチン、マレイン酸フルロキサミン、ナタリズマブ、および持続放出性塩酸ヒドロモルホンから成る群から選択される。米国での使用撤退薬物にはさらに、リン酸アデノシン、アザリピン、ベノキサプロフェン、ピチオノール、非経口投与用ブタンベン、クエン酸カルベタペンタン含有経口ゲル医薬品、皮膚用のグルコン酸クロルヘキシジン、酢酸クロルマジノン、クロロホル

10

20

30

40

50

ム、ジアムタゾン、ジヒドロクロリド、ジブロムサラン、硫酸ジヒドロストレプトマイシン、ジピロン、塩酸エンカイニド、フロセキナン、塩酸メバジンまたは酢酸メバジン、メタブロムサラン、非経口投与用塩酸メタンフェタミン、メタピリレン、メトホリン、ニトロフラゾン、マレイン酸ノミフェンシン、オキシフェニサチン、酢酸オキシフェニサチン、フェナセチン、塩酸フェンホルミン、ピバマジン、亜ヒ酸カリウム、ポビドン、レセルピン（経口での1mg超）、硫酸スパルテイン、スルファジメトキシム、スルファチアゾール、スプロフェン、塩酸テマフロキサシン、3, 3', 4', 5-テトラクロロサリチルアニリド、25mg/ml超での小児用テトラサイクリン、トリブロムサラン、トリクロロエタン、およびゾメピラックナトリウムも含まれる。欧州連合での使用撤退薬物には、バルデコキシブ、パレコキシブ、シルデナシル、ロシグリタゾン、塩酸アボモルフィン、デスロラタジン、ドフェチリード、ピツマブ、オランザピン、フォミビルセン、イミキモド、ガニシクロビル、ロタウイルスワクチン、ジフテリア・破傷風・非細胞性百日咳配合ワクチン、ドデカフルオロペンタン、およびレバアセチルメタドールが含まれる。本方法は、これまでに撤退または臨床試験が不成功であったものに該当しないが、使用に関して警告事項を伴う薬物に対しても適用できる。本方法は撤退していないが、または警告が現在も有効である薬物に対しても適用できる。

10

20

30

40

50

【0162】

本方法は患者の治療にも使用できる。いくつかの実施形態では、病気に罹患している個人は、遺伝子変異、および/またはその病気の治療に用いられる薬物クラスに対する反応性を示す表現型に関してスクリーニングされ得る。いくつかの実施形態では、一種または複数の遺伝子変異の間の関連性、および第一の薬物クラスに対する反応性を求める研究は、同じ薬物クラスに属する第二の薬物による患者の治療を定めるのに用いることができ、あるいは異なる薬物クラスに属する薬物によって患者を治療すべきかを定めるのに用いることができる。一般的には、第二の薬物は関連する研究がこれまで実施されてこなかったか、または第一の薬物と同程度にまで実施されてこなかった薬物とされよう。いくつかの実施形態では、病気は血糖調節の障害、たとえば本明細書に記載されているようなインスリン抵抗性障害である。いくつかの実施形態では、薬物クラスはPPARモジュレータ系のインスリン感作物質である。

【0163】

さらに本発明は、一種または複数の薬物に関するデータ、ならびに一種または複数の遺伝子変異および/または表現型の変異、一種または複数の薬物に対する個人の一種または複数の反応、および一種または複数の薬物特性の間の関連性を含むデータベースも包含する。そのデータベースには少なくとも約1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 500, 1000種、または1000を越える種類の薬物に関するデータが含まれ得る。それらの薬物は、単一の薬物クラスに属するか、または複数の薬物に属し得る。いくつかの実施形態では、データが利用可能である薬物クラスに属する薬物の全てまたは実質的にすべてが、データベースに含まれる。あるいはデータベースには少なくとも約2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10種、または10種超の薬物クラスに属する薬物に関する情報が含まれ得る。いくつかの実施形態では、データベースにはデータが利用可能である全ての薬物または実質的に全ての薬物についての関連データが含まれる。データベースは最新なものに更新することができ、更新データはデータベース使用時、たとえばインターネットを通して利用できる。そのようなデータベースによって、異なるメカニズムまたは異なる構造の薬物クラスであっても治療効果に関して遺伝子変異プロフィールがなお同様であるものどうしでの経験的関連性を得ることができる。いくつかの実施形態では、一種または複数の遺伝子変異はSNPである。

【0164】

いくつかの実施形態では、データベースはコンピュータデータストレージ媒体、たとえばハードディスク、コンパクトディスクなどのような有形の媒体内に記録される。いくつかの実施形態では、本発明は本明細書に記載したようなデータベースに含まれるデータを

、たとえばインターネットを介する転送のような電子的な手段によってある場所から別の場所に転送することを包含する。

【0165】

データは一種または複数の薬物クラスの構成薬物について累積されていて、関連性の予測力は次第に向上し、薬物のクラス分けのさらなる改善も明確になり得ることが分かるであろう。

【0166】

一例を挙げると、特定の薬物に属する薬物の垂集合については、薬物に対する反応と一種または複数の遺伝子変異、たとえば、SNP、および/または表現型との間の関連プロフィールが同一または同様であることを示す場合があり、それらの関連プロフィールはその薬物クラスのほかの構成薬物とは異なり得る。いくつかの実施形態では、新たなクラス分けについては、対象の垂群には一般的であっても、その薬物クラスのほかの構成薬物のいくつか、ほとんどまたはすべてでは見られない特徴に基づいて、それらの薬物について行われる。次にその特性は、そのクラスに属する薬物がさらに新たな垂群に細かくクラス分けされる以後の関連研究に使用でき、それによってその垂群に属する新薬に対する反応性についての個人の遺伝子型および/または表現型の予測力が向上する。いくつかの実施形態では、この新たな垂群に属する薬物には一般的であっても、対象の薬物クラスの構成薬物のいくつか、ほとんどまたは全てでは見られない特徴が、ほかの薬物クラスに属する薬物でも研究され、それによってほかの薬物における特定の反応の予測力の向上との相関性を示すかどうかを求めることができる。いくつかの実施形態では、新たな一般的特性は、その特性に関連した薬物反応のいくつかまたはすべてを説明する特性を用いて、それらの薬物に一般的な新たなメカニズムをモデル化するのに使用されるであろう。いくつかの実施形態では、新たな一般的特性は、その薬物反応に関連した遺伝子型および/または表現型を持つ個人においてその特徴に伴って反応を生じさせる新薬のデザインに使用されよう。たとえば、特性Xを有する薬物が、遺伝子型Aを持つ個人において反応の半減期が長くなることが見られることが発見され得る。新薬は、遺伝子型Aを持つ個人において半減期が長くなるであろうとの予測のもとに特徴Xでデザインされ得る。

【0167】

別の例を挙げると、いくつかの実施形態では、遺伝子型および/または表現型と薬物に対する反応との間の関連性が未試験である薬物については、非試験薬物の一種または通常は複数の特徴に基づき、薬物データベース内で「最も密接な関連体」に割振られる。最も密接な関連体とは、一種または複数の特徴においてその非試験薬物と最もマッチする薬物のことである。その一種または複数の特徴は、新薬および最も密接な関連体に伴う一種または複数の特徴のいずれでもあり得る。最も密接な関連体については、個体の遺伝子型および/または表現型に基づき、新薬に対する個体の反応に関する予測関連データの提供に用いられる。新薬に対する個体の実際の反応、ならびにその個体の遺伝子型および/または表現型については、その際にモニタリングでき、最も密接な関連体の選定規準の改良に使用できる。たとえば、新薬に関するデータは、新薬に伴う一種または複数の特徴を共有するデータベース内のほかの薬物のいくつかまたは全てについての予測される反応と比較することができ、さらにその最も密接な関連体についての予測される反応と比較し、選択された最も密接な関連体が、本当にその新薬についての最大予測力を有する薬物であったか否かを判定することができる。そうでない場合には、最も密接な関連体の選定アルゴリズムは、違いを反映させるために改定される。たとえば、非試験薬物の特徴とデータベース内薬物の特徴との間の「マッチング」を構成する判定基準は、その新たなデータに基づき変えることができる。このように、および同様に、データがデータベース内に蓄積されると、薬物を薬物クラスに分類するのに用いられる種々の特徴については、分類予測力の向上、薬物作用の新たなメカニズムのモデル化、および新薬設計などのために改良・変更することが可能となる。

【0168】

さらに本発明は、ある薬物が一種または複数の特徴を持つか否かを定めるソフトウェア

10

20

30

40

50

も提供し、それによって一種または複数の特徴が与えられた薬物の最も密接な関連体および/または一種または複数の薬物クラスが定まり；与えられた反応が、遺伝子型および/または表現型の存在を伴うデータベースにおけるある薬物（たとえば、非試験薬物の最も密接な関連体、あるいは非試験薬物がすでに配置された薬物クラスに属するある構成薬物）で起こる確率が予測され；個人の遺伝子型に基づく非試験薬物の投与の最良の調整が示唆され；新薬、遺伝子型、表現型または反応に基づいたデータベース改良用アルゴリズムおよびほかのアルゴリズム改良用のアルゴリズムが得られることなどが実現する。

【0169】

一つの態様によれば、本発明はキット類を提供する。キット類には個人における一種または複数の遺伝子変異の試験のための検査用構成物が包装されて含まれ、それによって一種または複数の変異についての個体の遺伝子型解析が行われる。いくつかの実施形態では、検査用構成物は、本明細書に記載されたような一種または複数の核酸を含む。いくつかの実施形態では、遺伝子変異はSNPである。いくつかの実施形態では、検査用構成物はマイクロアレイ、たとえばSNPチップである。いくつかの実施形態では、キット類にはさらにデータベースまたはデータベースへのアクセスも含まれ、そのデータベースは一種または複数の薬物を対象にし、ならびにその検査用構成物で検査され得るか、またはそのほかの手段で観察され得る遺伝子変異および/または表現型変異、と一種または複数の薬物に対する反応との間の関連性を対象にしている。さらにキット類にはソフトウェアまたはソフトウェアへのアクセスも含めることができ、そのソフトウェアによってある薬物が一種または複数の特徴を持つか否かが定まり；その一種または複数の特徴が与えられた薬物の最も密接な関連体および/または一種または複数の薬物クラスが定まり；遺伝子型および/または表現型の存在が与えられたデータベースにおいて、対象の反応がある薬物（たとえば、非試験薬物の最も密接な関連体、あるいは非試験薬物がすでに配置された薬物クラスの構成薬物）で起こる確率が予測され；個人の遺伝子型に基づく非試験薬物の投与の最良の調整が示唆され；新薬、遺伝子型、表現型または反応に基づいたデータベース改良用のアルゴリズム、およびほかのアルゴリズム改良用のアルゴリズムが得られることなどが実現する。キットにはさらに、キット構成物の使用説明書、ならびに核酸増幅用構成物（たとえばPCR用構成物）、グローブ、ゴーグル、洗浄用物質、緩衝液、プライマー、酵素、標識などのようなサンプリングに有用なほかの構成物および遺伝子検査手段を用いるためのほかの構成物、ならびに試料の調製に有用な構成物も含まれ得る。

【0170】

一つの態様によれば、本発明の方法には商業的方法が含まれる。一つの実施形態では、本発明は、一種または複数の遺伝子変異（および/または表現型）と第一の薬物に対する反応性との間の関連性を予測する関連研究の結果を用いて第二の薬物を上市する工程を含む方法を提供する。但し、その第一の薬物および第二の薬物は同じ薬物クラスの構成薬物である。たとえば新薬Aは、関連性データが利用可能な既存薬物Bと同じ薬物クラスに属し得る。新薬Aは、既存薬物Bでこれまでに見出され、高度の有効性があり、重篤な副作用がないか、または副作用発生率が低く、あるいはほかの所望な効果が予測される遺伝子型および/または表現型を示す個人での使用に対して上市可能である。そのような上市は、医療関係者および/または患者に向けられ得る。

【0171】

いくつかの実施形態では、さらに本発明はある薬物クラスに属する第一の薬物への反応に関連した核酸含有領域内のゲノム配列に特異的にハイブリダイズする単離核酸も提供し、その単離核酸は同じ薬物クラスに属する第二の薬物に対する反応の診断、予後予測、予防、治療または研究に用いられる。いくつかの実施形態では、核酸含有領域はその核酸の上流側約10kbから下流側約10kbまで延びている。いくつかの実施形態では、核酸含有量域はその核酸の上流側約5kbから下流側約5kbまで延びている。いくつかの実施形態では、その核酸の上流側約2kbから下流側約2kbまで延びている。いくつかの実施形態では、その核酸の上流側約1kbから下流側約1kbまで延びている。いくつかの実施形態では、本発明はその核酸配列自体に特異的にハイブリダイズする単離核酸を提

10

20

30

40

50

供する。いくつかの実施形態では、核酸集合が提供され、その集合の核酸はある薬物クラスに属する第一の薬物に対する反応に関連した遺伝子変異のいくつかまたは全てに関連し（たとえば、相補的である）、同じ薬物クラスに属する第二の薬物に対する反応の診断、予後予測、予防、治療または研究に用いられる。いくつかの実施形態では、薬物クラスはインスリン感作物質、たとえばチアゾリジンジオン系PPARモジュレータのようなPPARモジュレータ系インスリン感作物質である。いくつかの実施形態では、核酸は固体の担体に固定化されている。いくつかの実施形態では、固体の担体に固定化されている核酸の集合が提供され、その集合の核酸は、ある薬物クラスに属する薬物に対する反応に関連した遺伝子変異、たとえばSNPのいくつかまたはすべてに関連する（たとえば、相補的である）。

10

【0172】

個体における遺伝子変異の同定については、本明細書に記載したような適当な手段のいずれでも実施できる。そのことについては、たとえば米国特許第6897025号；および2003年5月29日出願の米国特許出願第10/448773号“Methods for Genomic Analysis”；2003年8月21日出願の米国特許出願第10/042819号“Genetic Analysis Systems and Methods”；2004年10月21日出願の米国特許出願第10/786475号“Analysis Methods for Individual Genotyping”；ならびに2003年1月6日出願の米国特許出願第10/845316号“Allele-Specific Expression Patterns”が参照される。適当な手段には、ゲルに基づく遺伝子型解析、ナノフルーイディクス、核酸プローブアレイへのハイブリダイゼーション、および一塩基付加式配列決定（たとえば、米国特許第6911345号参照）も含まれる。

20

【0173】

1. 薬物クラス

薬物は、メカニズムによるクラス、構造によるクラス、薬理学的効果に基づくクラス、および薬物の化学的または物理的特性に基づくか、または経験に基づくそのほかの薬物クラスにクラス分けできる。

【0174】

メカニズムによるクラスは、薬物の作用メカニズム、たとえば薬物の受容体標的またはほかの標的に基づく。たとえば自律神経系に対して一義的に作用する薬物については、コリン受容体活性化薬物、またはコリンエステラーゼ阻害性薬物、またはコリン受容体遮断薬、またはアドレナリン受容体活性化薬物、またはアドレナリン受容体遮断薬としてクラス分けできる。

30

【0175】

しかしながら、当業者であるならば分かるように、薬物はしばしば既知の標的が見出されないか、または確たるメカニズムを持たず、薬物の作用に重要であると考えられる化学構造の類似性のような薬物のほかの観点での類似性によってもクラス分けされ得る。そのような類似性には構造的構成要素、光学異性体の存在、結晶構造などが含まれる。

【0176】

また薬物は、その主要な薬理学的作用に基づき、たとえば脂質低下薬、抗うつ薬、抗不安薬などにもクラス分けできる。第二の薬物については、インビトロおよび/またはインビボでの研究によって第一の薬物と同じ薬物クラスに配置でき；いくつかの実施形態では、同じまたは類似のメカニズムによる作用が構造解析から予測できる。

40

【0177】

いくつかの実施形態では、薬物は一種または複数のインビトロモデル、細胞モデル、組織モデル、臓器モデルまたは動物モデルでのその効果に基づきクラス分けできる。そのような効果は、分子での効果、超分子的な効果、細胞での効果、組織での効果、臓器での効果、または生物体全体での効果、あるいはそれらの組み合わせであり得る。いくつかの実施形態では、薬物は、一種または複数の動物モデルにおける遺伝子型と反応との間に関連

50

したモデルでの効果に基づいてクラス分けされる。たとえば、薬物 A は遺伝子型 X (たとえば、一種または複数の SNP での遺伝子型) の哺乳類、たとえばラット、マウスまたは霊長類において反応 M を生じ、遺伝子型 Y の霊長類では反応 N を生じ得る。薬物 B が遺伝子型 X の哺乳類では反応 M を生じ、遺伝子型 Y の哺乳類では反応 N を生じることが見出される場合には、薬物 B は薬物 A と同じ薬物クラスに属するとみなされる。そのようなクラス分けは、遺伝子型、および計測された反応の数などが含まれる遺伝子変異数に基づいてかなり改良できる。動物モデルでは、試験対象薬物の範囲を拡大でき、またさらに反応のインジケータとして計測されるパラメータもさらに侵襲的なものにでき、ヒトでの試験に比べて短時間で大規模なデータベースの確立が可能となる。

【0178】

10

ほかの実施形態では、あるモデル系における薬物に関する発現プロファイルは、その薬物のクラス分けに用いることができる。たとえば、ヒトにおいて効果を有するある薬物クラスの既知の薬物(たとえば、心疾患のリスクを下げるスタチン類)のすべて、ほとんど、またはいくつかは、動物モデルで試験できる。薬物が投与される動物は、その薬物に対する反応における一貫した遺伝子発現プロファイルを示し得る(たとえば、抗炎症活性に関連した遺伝子または遺伝子の集合の発現の増大)。ほかの薬物クラスのほかの薬物についても動物モデルで試験できる。ある特定の薬物クラスに属する薬物に関連した複数の発現プロファイルは、相互に関連し得る。ある新薬は、一種または複数の動物モデルにおけるその発現プロファイルに基づいてある薬物クラスに割振ることができる。その薬物クラスに属する一種または複数の薬物について、一種または複数の遺伝子変異と一種または複数の薬物に対する反応との間の関連性は、その新薬の使用、たとえば研究(たとえば、臨床試験)および/または臨床設定における使用の調整に用いることができる。

20

【0179】

いくつかの実施形態では、ある薬物クラスに属するある新薬は、同じ薬物クラスに属するほかの薬物がすでに試験済みであって、動物での遺伝子型がその新薬に対する反応の予測に用いられるモデル、たとえば動物モデルにおいて最初に試験される。その動物での研究結果は、ヒトでの遺伝子型と新薬への反応との間の関連性の予測を改良するのに用いることができる。動物モデルは新たに開発でき、あるいは既存の動物モデルを用いることもできる。動物モデルは、特定の生理学的、生化学的または代謝上の状態、たとえば疾患または病理の状態に対応させることができる。健康または超健康な状態(たとえば、老化がゆっくりな状態)についてもモデル化できる。

30

【0180】

さらに薬物は、その投与方法(たとえば、脈管内、筋肉内、皮下、眼内、吸入、経口、舌下、経直腸、経皮、注入ポンプ経路など)、剤形(たとえば、速効性製剤、持続放出性製剤、腸溶コーティング製剤など)、作用部位への取込みおよび搬送の様式、代謝(たとえば、肝ミクロソーム P450 系またはそのサブクラスを介する酸化反応、非ミクロソームメカニズムまたはそのサブクラスを介する酸化反応、還元反応、加水分解系またはそのサブクラスのような第 I 次反応によって代謝される薬物; グルクロン産抱合、アセチル化、メルカプト酸形成、硫酸抱合、N-、O- および S-メチル化、硫酸エステル化のような第 II 次反応によって代謝される薬物; ならびにその両方によって代謝される薬物)、代謝産物および/または副生成物、ならびにそれらの構造および/または機能、薬物速度論、薬物動力学、排泄などに基づき、複数の薬物クラスまたは同じクラスの複数のサブクラスに配置することもできる。

40

【0181】

これらのクラス分けは例示にすぎず、対応する薬物クラスに属する薬物の効果の非ランダムな予測を可能にする薬物クラス分け手段のいずれも使用できることが理解されよう。さらに、薬物クラス分けシステムおよび各々の薬物クラスに特有な薬物についても、当業者であれば見出すことができる。このことについては、たとえば Anderson, Philip, O.; Knoblen, James E.; Troutman, William G. 編、Handbook of Clinical Drug Data、第 11 版

50

、McGraw-Hill社刊、2002年；PrattおよびTaylor編、Principles of Drug Action、第3版、Churchill Livingstone社（米国、ニューヨーク市）刊、1990年；Katzung編、Basic and Clinical Pharmacology、第9版、McGraw-Hill社刊、2003年7月；GoodmanおよびGilman編、The Pharmacological Basis of Therapeutics、第10版、McGraw-Hill社刊、2001年；Remington's Pharmaceutical Sciences、第20版、Lippincott Williams & Wilkins社刊、2000年；およびMartindale編、The Extra Pharmacopoeia、第32版、Pharmaceutical Press社（英国、ロンドン市）刊、（1999年）が参照され、それらのすべては、そのすべてにおいてここで参照によって取込まれる。

10

【0182】

遺伝子型解析および関連研究が対象の薬物クラスの少なくとも一種の構成薬物に対して可能である適当な薬物クラスのいずれについても、前述の本発明の方法および組成物の主題であり得る。薬物クラスには、本明細書に記載されているようなインスリン感作物質、たとえばPPARモジュレーターが含まれる。したがっていくつかの実施形態では、本発明はある個人の遺伝子型（および/または表現型）、ならびに遺伝子型（および/または表現型）と別のインスリン感作物質、たとえばPPARモジュレーターに対する反応性との間の関連研究の結果に基づき、インスリン感作物質、たとえばPPARモジュレーターに対する個体の反応性の予測方法を提供する。いくつかの実施形態では、インスリン感作物質、たとえばPPARモジュレーターに対するある個人の反応性の予測は、臨床試験でのその個人の採否に用いられる。いくつかの実施形態では、インスリン感作物質、たとえばPPARモジュレーターに対するある個人の反応性の予測は、別のインスリン感作物質、たとえばPPARモジュレーターのその個人への投与の調整に用いられる。いくつかの実施形態では、そのような投与調整は臨床試験で行われる。いくつかの実施形態では、インスリン感作物質、たとえばPPARモジュレーターに対するある個人の反応性の予測は、インスリン感作物質以外の薬物、すなわちいくつかの実施形態ではPPARモジュレーター以外の薬物で個体を治療すべきかどうかを決めるのに用いられる。

20

【0183】

a. メカニズムによる薬物クラス

遺伝子型解析（および/または表現型解析）および一つの構成薬物に関連した研究が別の構成薬物の効果を予測するのに用いることができる薬物クラスの新規な例としては、糖尿病の治療に用いられる薬物のメカニズムによるクラス（PPARモジュレーターが含まれる）が挙げられる。この薬物クラスについては、たとえば投与方法によって、薬物がさらにサブクラスに分けられる方法も説明される。たとえば、インスリンおよびインスリン類似体は、注入、経鼻スプレー、経皮、経口または吸入の経路による投与用に製剤化できる。それらの剤形は各々、反応および関連する遺伝子変異の独特なプロフィールを持ち得る。メカニズムによるそのような薬物のクラス分けの例を、メカニズムによる薬物クラスの代表的な構成薬物と共に表3に示す。

30

40

【0184】

（表3．糖尿病治療用薬物のクラス）

【0185】

【表 3 - 1】

クラス	作用メカニズム	例
ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体(PPAR)アゴニスト	PPAR- γ 、またはPPAR- γ および- α 。PPARは、グルコースおよび脂質の代謝を助ける核受容体である。PPAR- γ の活性化は、インスリン感受性を改善し、それによって血糖コントロールが改善される	ロジグリタゾン、ピオグリタゾン、バラグリタゾン、そのほかは本明細書の記載を参照
二重の作用を有するPPARアゴニスト	PPAR- γ およびPPAR- α の両方に作用する。PPAR- α の活性化は、脂肪酸の細胞への取込みおよびその酸化に対する効果、ならびにリポ蛋白質の代謝に対する効果を有する。また血管内皮細胞における炎症反応を低減する作用も持ち得る。	TAK-559、ムラグリタゾル、テサグリタゾル、ネトグリタゾン、そのほかは本明細書の記載を参照
ピグアニジン類	メカニズムは完全には分かっていない。グルコース-6-ホスファターゼ阻害による肝内の糖新生の低減。	メトホルミン、メトホルミンGR
スルホニル尿素類	膜の脱分極およびインスリンのエキソサイトシスを生じさせる細胞受容体に結合してインスリンを分泌させる	グリメプリド、グリプリド/グリベンクラミド、グリピジド、グリクラジド、トブタミド
インスリンおよびインスリン類似体(注入用、吸入用、経口用、経皮用、経鼻用)	内因性インスリンの補充。インスリン類似体では様々なアミノ酸の変更がなされ、作用の開始および作用の期間が改変され、さらに天然型インスリンにはないほかの特性も備わる。吸入型インスリンは、肺胞を通して吸収される。噴霧型経口インスリンは頬の粘膜によって吸収され、経鼻インスリンは鼻粘膜を通して吸収される。経皮インスリンは皮膚を通して吸収される。	インスリンリスプロ、インスリンアスパルト、インスリングルルギン、Exubera、AERx インスリン糖尿病管理システム、HIM-2、Oaralin、Insulin detemir、Insulin glulisine
メグリチニド類	スルホニル尿素に非対応の β 細胞受容体に結合すると考えられ、スルホニル尿素類と同様なメカニズムでインスリンを分泌させる	レバグリニド、ナテグリニド、ミチグリニド
α -グルコシダーゼ阻害剤	炭水化物の消化を抑制する。刷子縁および腸内皮で作用する。	アカルボーズ、ミグリトール、ボグリボーズ
グルカゴン様ペプチド(GLP)-1アナログ	糖尿病患者では天然型GLP-1の不足が考えられ、GLP-1アナログは代替物として作用する。GLP-1はグルコース依存的にインスリンを分泌させる腸ペプチドホルモンであり、胃排出を調節し、食欲を抑制し、グルカゴンおよびソマトスタチンの分泌を調整する。	エグゼナチド、エグゼナチドLAR、リラグルチド、ZP 10、BN51077、

10

20

【 0 1 8 6 】

【表 3 - 2】

クラス	作用のメカニズム	例
ジペプチジルペプチダーゼ (DPP)-IV阻害剤	GLP-1を解裂して不活性化させる遍在性の酵素であるDPP-IVを阻害する。DPP-IVの阻害によってGLP-1活性が増大する	LAF-237, p-32/98, MK-431, P3298, NVP LAF 237,
膵リパーゼ阻害剤	リパーゼを阻害するため、食餌による脂肪の取込みを抑制する。これによって体重が減少し、インスリン抵抗性が改善され、血糖値が低下する。	オルリスタット
アミリンアナログ	胃からのグルコース吸収を遅らせ、インスリンと共に作用して肝臓からの食後のグルコース放出を遅らせるアミリンを高める作用を有する。	プラムリンチド
ドパミンD2受容体アゴニスト	代謝系および免疫系の病気に関与する可能性がある中枢神経内分泌活性の異常な日内変動を軽減する作用を持つと考えられる	プロモクリプテン
免疫抑制剤	I型糖尿病およびおそらくII型糖尿病にも関与すると考えられる自己免疫を抑制する。例: IL-2受容体の α サブユニットを認識して抑制するヒト化モノクローナル抗体; T細胞のCD3受容体に結合し、身体を攻撃し自己免疫疾患を起こすT-エフェクター細胞の機能をブロックするヒト化Mab。	ダクリズマブ, NBI 6024, TRX-TolerRx, OKT3- γ -1-ala-ala
インスリン様成長因子-1アゴニスト	インスリン様成長因子-1と結合性プロテイン-3との組換え複合蛋白質であり、ソマトスタチンの標的組織への送達を調整する。膵島炎の重篤度および β 細胞の破壊を低減する。	ソマトメジン-1結合性プロテイン-3
インスリン感受性増強剤	インスリン感受性増強剤、一般には経口投与で活性を示す。	S15261, デキシリボタム CLX 0901, R 483, TAK 654
成長ホルモン放出因子アゴニスト	天然型GHRFの作用を模する	TH9507, SOM 230
グルカゴンアンタゴニスト	グルカゴンの作用を抑制し、インスリンの産生および分泌を刺激し、それによって食後の血糖値が低下する。	リラグルチド、 NN 2501
I型糖尿病ワクチン	I型糖尿病で起こる膵 β 細胞の破壊を防止する。	Q-Vax, Damyd ワクチン
ナトリウム-グルコース同時輸送体抑制剤	グルコースの腎での再吸収および腸からの吸収に介在するナトリウム-グルコース同時輸送体を選択的に抑制して適正な血糖値を維持する。	T 1095
グリコーゲンリン酸化酵素阻害剤	グリコーゲンリン酸化酵素を阻害してグルコースの放出を遅らせる	イングリフォリブ
メカニズムが未規定のもの	I型およびII型の糖尿病患者に有益なように作用する薬物、たとえば血糖および血中トリグリセリド値の低下。そのメカニズムについては未解明である。	FK 614, INGAP ペプチド, R 1439
アンチセンスオリゴヌクレオチド	RNAに結合してそのRNAを破壊する。それによって対応する遺伝子からの蛋白質の生成が低下する。	ISIS 113715
インスリノトロピン-アゴニスト	インスリンの放出を刺激する	CJC 1131
糖新生抑制剤	糖新生を抑制することで血糖値が調整される	CS 917
ヒドロキシステロイド・デヒドロゲナーゼ阻害剤	過剰なグルココルチコイド産生、およびそれによる内臓肥満の原因となるヒドロキシステロイド・デヒドロゲナーゼを阻害する	BVT 3498
β 3アドレナリン受容体アゴニスト	β 3アドレナリン受容体のアゴニストであって、血糖値を下げ、体重の増加を抑制する。	YM 178, ソラベグロン、N5984,
一酸化窒素アンタゴニスト	NOの効果を低下させる	NOX 700
カルニチン・パルミトイルトランスフェラーゼ阻害剤	カルニチン・パルミトイルトランスフェラーゼを阻害する	ST 1326

10

20

30

40

ほかの実施形態では、血中のコレステロールおよび/またはトリグリセリドの異常な値を治療するのに用いられる薬物のメカニズムによって分類されたクラスが、本発明の方法または組成物に伴って用いられる。広義のメカニズムによる薬物クラスにはスタチン類、フィブラート類、コレステロール吸収抑制剤、ニコチン酸誘導体、胆汁酸封入剤、コレステリルエステルトランスファー蛋白質抑制剤、脂質トランスポート逆経路活性化剤、酸化剤/血管保護剤、アシル-C o A コレステロール・アシルトランスフェラーゼ阻害剤、ベルオキシソーム増殖因子活性化受容体アゴニスト、マイクロソームトリグリセリド蛋白質

50

抑制剤、スクアレン・シンターゼ阻害剤、リポ蛋白質リパーゼ活性化剤、リポ蛋白質(a)アンタゴニスト、および胆汁酸再吸収抑制剤が含まれる。そのような薬物のメカニズムによるクラス分けの例については、メカニズムによるクラスの代表的な構成薬物と共に表4に示す。

【0187】

(表4：血中のコレステロールおよび/またはトリグリセリドの異常値の治療用の薬物のクラス)

【0188】

【表4-1】

クラス	作用メカニズム	例
スタチン類	HMG-CoAレダクターゼの競合的阻害剤	アトルバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、フルバスタチン、ロスバスタチン、ロバスタチン、ピタバスタチン、セリバスタチン(撤退)
フィブラート類	PPAR α 活性化剤	フェノフィブラート、ベザフィブラート、ゲンフィプロジル、クロフィブラート、シプロフィブラート
コレステロール吸収抑制剤	腸内のNCP1L1を阻害し得る	エゼチミブ
ニコチン酸誘導体	コレステロールおよびトリグリセリドの合成を抑制する。そのメカニズムは完全には分かっていない	ナイアシン
胆汁酸封入剤	胆汁酸の腸肝循環を妨害する	コレセベラム、コレステラミン、コレステミド、コレステポール
コレステリルエステル・トランスファー蛋白質抑制剤	コレステリルエステルを、抗アテローム原性HDLからプロアテローム原性アポリipoproteinB含有リポ蛋白質に交換する際に関わる血漿タンパク質であるコレステリルエステル・トランスファー蛋白質を抑制する。	JTT-705, CETi-1, トルセトラピブ
脂質トランスポート逆経路活性化剤	動脈壁およびほかの組織由来の過剰なコレステロールおよびそのほかの脂質を除去する4段階の工程のうちの一つである脂質逆輸送を刺激する。	ETC-216, ETC-588, ETC-642, ETC-1001, ESP-1552, ESP-24232
抗酸化剤/血管保護剤	血管の炎症を抑制し、コレステロール値を下げ、さらに血管細胞付着分子(VCAM)-1に対するスイッチである酸化シグナルをブロックする。	AGI-1067, プロブコール(撤退)
アシル-CoAコレステロールアシルトランスフェラーゼ(ACAT)阻害剤	コレステロールのエステル化を触媒し、細胞内の遊離コレステロールを調整し、さらにコレステロールの吸収およびVLDLの組立てを促進するACATを阻害する。	エフルシミブ、パクチミブ、アバシミブ(撤退)、SMP-797
ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体アゴニスト	PPAR類、たとえばPPAR α 、 γ 、および種々の遺伝子調節機能を有するPPAR δ を活性化する。	テサグリタザール、GW-50516, GW-590735, LY-929, LY-518674, LY-465608, LY-818
ミクロソームトリグリセリドトランスファー蛋白質(MTTP)抑制剤	アポBの合成に必要なトリグリセリド、コレステリルエステルおよびホスファチジルコリンの膜間輸送を触媒するMTTPを抑制する。	インブリタピド, CP-346086
スクアレン・シンターゼ阻害剤	肝酵素の活性を抑制してコレステロールの合成に干渉し、さらに動脈硬化プラークの形成に寄与する数種の細胞型の増殖も遅らせるか止めることができる。	TAK-475, ER-119884
リポ蛋白質リパーゼ活性化剤	リポ蛋白質の脂肪部分の分解を促進するリポ蛋白質リパーゼを直接活性化する。	イブロリピム (NO-1886)
リポ蛋白質(a)アンタゴニスト	未確立	ゲンバセン

【0189】

【表4-2】

クラス	作用メカニズム	例
胆汁酸再吸収抑制剤	胆汁酸の腸内皮からの取込みを抑制する。	AZD-7806, BARI-1453, S-8921

ほかの実施形態では、うつ病の治療に用いられる薬物のメカニズムにより分類されたクラスが、本発明の方法または組成物に伴って用いられる。現行または新規の抗うつ薬には

10

20

30

40

50

、種々のメカニズム、たとえば選択的セロトニン再取込み抑制剤（SSRI）、セロトニン作動性／ノルアドレナリン作動性薬剤、セロトニン作動性／ノルアドレナリン作動性／ドパミン作動性薬剤、三環系抗うつ剤、モノアミンオキシダーゼ阻害剤（MAOI）、ノルアドレナリン作動性／ドパミン作動性薬剤、セロトニンアンタゴニスト、セロトニンアゴニスト、サブスタンスPアンタゴニスト、および₃アドレナリン受容体アゴニストによる作用が見られる。そのような薬物のメカニズムによるクラス分けの例については、メカニズムによるクラスの代表的な構成薬物と共に表5に示す。

【0190】

（表5．うつ病治療用の薬物のクラス）

【0191】

【表5 - 1】

クラス	作用メカニズム	例
選択的セロトニン再取込み抑制剤(SSRI)	シナプス前セロトニン再取込みを遮断する。ノルエピネフリンまたはドパミンの再取込みに対する効果はない。シナプス間隙におけるセロトニンのレベルが上昇する。	エスシタロプラム、セルトラリン、シタロプラム、パロキセタイン、パロキセチン、放出制御性フルオキセチン、フルオキセチン過1回投与製剤、フルボキサミン、オランザピン／フルオキセチン配合剤
セロトニン作動性／ノルアドレナリン作動性薬剤	セロトニンの再取込みおよびノルエピネフリンの再取込みの両方を抑制する。この薬物クラスに属する異なる薬物は、受容体ごと異なる程度での抑制が可能である。但し、ヒスタミン受容体、アセチルコリン受容体、およびアドレナリン受容体には影響を及ぼさない。	ベンラファキシン、レボキセチン、ミルナシプラム、ミルタザピン、ネファゾドン、デュロキセチン
セロトニン作動性／ノルアドレナリン作動性／ドパミン作動性薬剤	数種の異なるメカニズムを有する。ノルエピネフリン、セロトニンおよび／またはドパミンの再取込みをブロックする。いくつかの薬物では、ドパミンの再取込み抑制作用もさらに持つ。	ブプロピオン、マプロチリン、ミアンセリン、トラゾドン、デキシメチルフェニデート、メチフェニデート、アミネプチン
三環系抗うつ剤	シナプスでのセロトニンおよびノルエピネフリンの再取込みをブロックする。ドパミンに対する効果はない。特にムスカリン受容体、ヒスタミンH1受容体およびα1-アドレナリン受容体の強力なブロッカーである。	アミトリプチリン、アモキサピリン、クロミプラミン、デシプラミン、ドキシセピン、イミプラミン、ノルトリプチリン、プロトリプチリン、トリミプラミン
非可逆的モノアミンオキシダーゼ阻害剤	セロトニンおよびノルエピネフリンのようなモノアミン類の代謝に関わるモノアミンオキシダーゼ(MAO)を阻害してセロトニンおよびノルエピネフリンのレベルを上げる。	イソカルボキサジド、フェネルジン、トラニルサイプロミン、セレギリン経皮製剤
可逆的モノアミンオキシダーゼ阻害剤	上記参照。短時間作用性で可逆的阻害剤であり、セロトニン、ノルエピネフリンおよびドパミンの脱アミノ化を阻害する。	モクロベミド
セロトニン作動性／ノルアドレナリン作動性／ドパミン作動性再取込み抑制剤	セロトニン、ノルエピネフリンおよびドパミンのすべての再取込みのブロック作用を有する。ドパミン再取込み阻害に起因する付加的な潜在力を有し得る。	DOV-216303, DOV-21947
ノルアドレナリン作動性／ドパミン作動性薬剤	ノルエピネフリンおよびドパミンの再取込みをブロックする	GW-353162
セロトニンアンタゴニスト	セロトニン受容体の一つ(5-HT ₂ 受容体)に選択的なアンタゴニスト	アゴメラテン
セロトニンアゴニスト	5-HT _{1A} 受容体の部分的アゴニスト	エプタピロン、ピラゾドン、OPC-14523, MKC-242, ゲピロン ER

【0192】

【表5 - 2】

クラス	作用メカニズム	例
サブスタンスPアンタゴニスト	急性ストレスの際に放出されるサブスタンスPのレベルを変える	アプレピタント、TAK-637, CP-122721, E6006, R-763OPC-GW-597599
β ₃ アドレナリン受容体アゴニスト	ノルエピネフリンの再取込みを間接的に抑制する。また脂質分解および熱生産を刺激するため肥満症および糖尿病の治療のための研究も行われている。	SR-58611

10

20

30

40

50

ほかの実施形態では、多発性硬化症の治療に用いられる薬物のメカニズムによって分類されたクラスが、本発明の方法および組成物に伴って用いられる。それらの薬物は、たとえば組換え型インターフェロン、改変型ペプチドリガンド、化学療法剤、免疫抑制剤、コルチコステロイド、モノクローナル抗体、ケモカイン受容体アンタゴニスト、AMPA受容体アンタゴニスト、組換え型ヒトグリア成長因子、T細胞受容体ワクチン、および経口免疫調節剤のように分類できる。そのような薬物のメカニズムによるクラス分けの例については、メカニズムによるクラスの代表的な構成薬物と共に表6に示す。

【0193】

(表6：多発性硬化症の治療用薬物のクラス)

【0194】

【表6-1】

10

20

30

40

50

クラス	作用メカニズム	例
組み換え型インターフェロン	INF-βは免疫系に対する多くの効果を持つ。MS(多発性硬化症)における完全な作用メカニズムは未知である	インターフェロン-β 1b、 インターフェロン-β 1a
改変型ペプチドリガンド	ミエリン塩基性蛋白質の配列を鋳型にしたリガンド、あるいはミエリン塩基性蛋白質に類似の構造を持ち、MS(多発性硬化症)において抗原の役割を果たすと考えられるランダムに配置されたアミノ酸(たとえば、ala、lys、glu、tyr)を含むリガンドのいずれかである。T細胞受容体に結合するが、抗原提示細胞によって提示されないためにT細胞を活性化しない。	酢酸グラチラメル、MBP-8298、チプリモチド、AG-284
化学療法剤	免疫抑制を有する。MS(多発性硬化症)は自己免疫疾患の一種と考えられるため、免疫を抑制する化学療法剤はMSを改善する。	ミトキサロン、メトトレキサート、シクロホスファミド
免疫抑制剤	免疫応答を減衰させる多様なメカニズムを介して作用する。	アザチオプリン、テリフルノミド、クラドリピン経口剤
コルチコステロイド	T細胞の死を誘発させ、脳血管内壁の被覆およびCNS(中枢神経系)炎症の低下を担う内皮細胞内接着分子の発現をアップレギュレートすることができる。	メチルプレドニゾロン
モノクローナル抗体	MSを発症させる自己免疫カスケードにおける特異的な標的、たとえば活性化T細胞に結合する。	ナタリズマブ、ダクリズマブ、アルテムツズマブ、BMS-188667、E-6040、リツキシマブ、M1 MAbs、ABT 874、T-0047
ケモカイン受容体アンタゴニスト	MS患者のCNS(中枢神経系)への免疫細胞誘引に関与する特異的ケモカイン受容体へのケモカイン類の結合を防ぎ、CNSへの免疫細胞の浸潤を抑制する。	BX-471、MLN-3897、MLN-1202
AMPA受容体アンタゴニスト	AMPA受容体は、MSにおいて過剰に放出される興奮性ニューロトランスミッターに一種であるグルタメートに結合する。AMPAアンタゴニストはそのグルタメートによって生じる損傷を抑制する。	E-2007
組換え型ヒトグリア細胞成長因子(GGF)	GGFは、CNS(中枢神経系)のニューロンをミエリン化するオリゴ樹状細胞の促進および生存に関連する。rhGGFは、オリゴ樹状細胞のミエリン化を扶助し、ミエリン神経鞘を保護し得る。	組換え型ヒトGGF2
T細胞受容体ワクチン	ミエリン神経鞘を攻撃するT細胞内受容体部分に似せることで、制御性T細胞を活性化して病原性T細胞を減少させる。	NeuroVax

【0195】

【表6-2】

クラス	作用メカニズム	例
経口免疫調節剤	MS(多発性硬化症)の進行の調節が可能な免疫反応に対する種々の効果を有する。	シンバスタチン、FTY-720、酢酸グラチラメル経口製剤、FTY-720、ピフェニドン、ラキニモド

ほかの実施形態では、パーキンソン病の治療で用いられる薬物のメカニズムによって分類されたクラスが、本発明の方法および組成物に伴って用いられる。それらの薬物クラスにはドパミン前駆物質、ドパミンアゴニスト、COMT阻害剤、MAO-B阻害剤、抗グルタメート剤、抗コリン剤、混合型ドパミン活性化剤、アデノシンA2aアンタゴニスト

、 2 アドレナリンアンタゴニスト、抗アポトーシス剤、成長因子刺激剤、および細胞補充薬が含まれる。そのような薬物のメカニズムによるクラス分けの例については、メカニズムによるクラスの代表的な構成薬物と共に表7に示す。

【0196】

(表7：パーキンソン病治療用薬物のクラス)

【0197】

【表7】

クラス	作用メカニズム	例
ドパミン前駆物質	パーキンソン病において欠乏しているニューロトランスミッターであるドパミンの合成における前駆物質として作用する。通常は、レボドーパを代謝するカルボキシルラーゼ酵素の阻害剤と併用して投与される。その中のいくつかの薬物(たとえば、デュオドーパ)は、注入、たとえば十二指腸内注入によって投与される。	レボドーパ、レボドーパ-カルビドーパ、レボドーパ-ベンセラジド、エチレボドーパ、デュオドーパ
ドパミンアゴニスト	線条体ドパミン受容体を直接的に刺激することによる天然型ドパミン擬似物質。薬物が活性化5種類の既知のドパミン受容体サブタイプでさらにサブクラスに分けることができ、一般的にはドパミンD2受容体ファミリーに属する受容体(特にD2およびD3受容体)を活性化する薬物が最も有効性を示す。いくつかの薬物については、さらに放出が制御された製剤または経皮的に送達されるように製剤化されている。	プロモクリプテン、カベルゴリン、リスリド、ベルゴリド、プラミベキソール、ロビニロール、タリベキソール、アポモルフィン、ジヒドロエルゴクリプテン、リスリド、ピリデジル、タリベキソール、ロチゴチンCDS、スマニロール、SLV-308
COMT阻害剤	レボドーパを代謝する第二の主要酵素であるCOMTを阻害する。	エンタカポン、トルカポン、エンタカポン-レボドーパ-カルビドーパ固定化配合剤
MAO-B阻害剤	ドパミンを代謝するMAO-Bを阻害することでドパミンの半減期が延長する。	セレギリン、ラサギリン、サフィナミド
抗グルタメート剤	グルタメートの放出をブロックする。レボドーパで誘発するジスキネジアを低減する。	アマタジン、ブジピン、タランパネル、ゾニサミド
抗コリン剤	ドパミンの欠乏に付随する過剰なコリン作動活性を抑制すると考えられる。	トリヘキシフェニジル、ベンズトロピン、ビベリデン
混合型ドパミン作動剤	いくつかのニューロトランスミッター系、ドパミン作動性および非ドパミン作動性の両方に対して作用する。	NS-2330、サリソタン
アデノシンA2aアンタゴニスト	アデノシンA2受容体はドパミン受容体に拮抗作用し、ドパミン受容体と伴って見出される。それらの受容体のアンタゴニストは、ドパミン受容体の活性を高めることができる。	イストラデフィリン
α 2アドレナリン受容体アンタゴニスト	公知ではない	ヨヒンビン、イダゾキサン、フィパメゾール
アポトーシス防止薬剤	パーキンソン病の神経変性過程に伴う細胞死を遅らせることができる。	CEP-1347, TCH-346
成長因子刺激剤	ドパミン作動性細胞の生存および増殖を促進する。	GPI-1485, 株化グリア細胞由来ニューロトロピン性因子, SR-57667, PYM- 50028
細胞置換療法剤	損傷を受けたニューロンを健康なニューロンと置き換える。	スフェラミン

10

20

30

前述のクラス分けについては例示にすぎない。ある薬物クラスが、単一の疾患の治療に用いられる薬物に制限される必要はないが、対象のメカニズムによる薬物クラスが、数種の疾患の治療に有用な構成薬物を有することができることが分かるであろう。たとえばMAO-B阻害剤は、パーキンソン病およびうつ病の両方の治療に有用であり、別の例では、スタチン類は脂質異常症の治療に有用であるが、炎症が主な病状を担う疾患、たとえば多発性硬化症およびほかの疾患においても、さらに一般的に用いられることが分かる。

40

【0198】

メカニズムによる薬物のさらなるクラス分けについては、当業者に知られており、それらのクラス分けはしばしば構造によってさらにクラス分けできる。本発明の方法および組成物に有用な薬物クラスの非限定的な例、ならびにそれらのクラスの代表的な構成薬物については、以下のものが含まれる。

【0199】

鎮静-催眠薬、これらにはGABA_A受容体に結合する薬物、たとえばベンゾジアゼピン類(アルプラゾラム、クロルジアゼポキシド、クロルアゼパート、クロナゼパム、ジア

50

ゼパム、エスタゾラム、フルラゼパム、ハラゼパム、ロラゼパム、ミドゾラム、オキサゼパム、クアゼパム、テマゼパム、トリアゾラムが含まれる)、バルビツレート類(アモバルビタール、ペントバルビタール、フェノバルビタール、セコバルビタールのような)、および非ベンゾジアゼピン類(ゾルピデムおよびザレプロンのような)、ならびにベンゾジアゼピン-アンタゴニスト(フルマゼニルのような)が含まれる。ほかの鎮静-催眠薬については、GABA作動性メカニズム以外、たとえばセロトニン受容体とドパミン作動性受容体との相互作用などで作用することが見出されており、ブスピロン、イサピロン、ゲプリロン、およびタンドスピロンが含まれる。作用メカニズムが明確に解明されていない従来薬物には抱水クロラール、エトクロルピノール、メプロバメート、およびパラルデヒドが含まれる。

10

【0200】

いくつかの実施形態では、ベンゾジアゼピン類および非ベンゾジアゼピン類のようなGABA受容体と相互作用する鎮静-催眠薬は、一種または複数のGABA_A受容体サブユニットでさらにクラス分けされ、たとえばサブユニット(-1, 2, 3および5を含めた6種類のサブユニットに分類される)と相互作用するもの、サブユニット(4種類の異なるタイプにさらに分類される)と相互作用するもの、サブユニット(3種類の異なるタイプ)と相互作用するもの、および、などの各サブユニットと相互作用するものにさらにクラス分けされる。そのようなクラス分けによって、特定のサブクラスと相互作用性を有する対象の鎮静-催眠薬に対する反応性と遺伝子変異との間の関連性をさらに精査することができ、同じ受容体サブクラスと相互作用する新たな鎮静-催眠薬についての予測も可能となる。

20

【0201】

オピオイド鎮痛薬およびオピオイドアンタゴニストは、オピオイド受容体に対して作用する。現在使用可能なオピオイド鎮痛薬の大部分は、 μ オピオイド受容体に一義的に作用する。しかしながら、それらは δ および κ 受容体とも相互作用する。鎮静-催眠薬と同様に、いくつかの実施形態では、オピオイド鎮痛剤は一義的に相互作用する受容体サブクラスにさらに分類され、それによって薬物反応と遺伝子変異との間の関連性のさらなる精査が可能になり、新薬について相互作用する一種または複数の受容体に基づいた予測性を向上させることができる。オピオイド鎮痛薬にはアルフェタニル、ブプレノルフィン、ブトルファノール、コデイン、デゾシン、フェンタニル、ヒドロモルフォン、酢酸レボメタジール、レボルファノール、メペリジン、メタドン、硫酸モルヒネ、ナルブフィン、オキシコドン、オキシモルフォン、ペンタゾシン、プロボキシフェン、レミフェンタニル、スフェンタニル、トラマドールが含まれ、鎮痛薬配合剤としてはたとえば、コデイン/アセトアミノフェン、コデイン/アスピリン、ヒドロコドン/アセトアミノフェン、ヒドロコドン/イブプロフェン、オキシコドン/アセトアミノフェン、オキシコドン/アスピリン、プロボキシフェン/アスピリン、またはプロボキシフェン/アセトアミノフェンが挙げられる。オピオイドアンタゴニストには、ナルメフェン、ナロキソン、ナルトレキソンが含まれる。鎮咳薬にはコデイン、デキストロメトルファンが含まれる。

30

【0202】

非ステロイド系抗炎症薬は、プロスタグランジン類の合成の抑制、たとえばCOX-1、COX-2、あるいはその両方の抑制によって一義的に作用する。従来からのNSAID(たとえばサリチル酸類)は、COXのタイプに非選択的に抑制する傾向があるが、それに対して近年開発されたNSAIDは、完全に選択的(たとえば、COX-2阻害剤)である。非選択的なCOX阻害剤にはアスピリン、アセチルサリチル酸、サリチル酸コリン、ジクロフェナック、エトドラック、フェノプロフェン、フルルビプロフェン、イブプロフェン、インドメタシン、ケトプロフェン、ケトロラック、サリチル酸マグネシウム、メクロフェナメート、メフェナム酸、ナブメトン、ナプロキセン、オキサプロジン、フェニルブタゾン、ピロキシカム、サルサレート、サリチルサリチル酸、サリチル酸ナトリウム、チオサリチル酸ナトリウム、スリンダック、テノキシカム、チアプロベン、アザプロパゾン、カルプロフェン、およびトルメチンが含まれる。選択的なCOX-2阻害剤には

40

50

セレコキシブ、エトロリコキシブ、メロキシカム、ロフェコキシブ、およびバルデコキシブが含まれる。

【0203】

ヒスタミンアゴニストおよびヒスタミンアンタゴニストは、受容体のサブタイプによってクラス分けされる。H₁アゴニストまたは部分的アゴニストには2-(m-フルオロフェニル)-ヒスタミンが含まれ、H₁アンタゴニストにはクロルフェニラミン、スコポラミン、メピラミン、テルフェナジン、アステミゾール、およびトリプロリジンが含まれ、H₁アンタゴニストについてはさらに、(化学構造によってさらに分類可能)エタノールアミン類であるカルピノキサミン、ジメンヒドリネート、ジフェンヒドラミン、およびドキシルアミン；エチルアミンジアミン類であるピリルアミンおよびトリペレンアミン；ピペラジン誘導体であるジドロキシジン、シクリジン、フェクソフェナジン、およびメクリジン；アルキルアミン類であるブロムフェニラミンおよびクロルフェニラミン；ならびにそのほかのアンタゴニストであるシクロヘプタジン、ロラタジン、セトリジンも含まれる。H₂アゴニストにはジマプリト、インプロミジン、およびアンタミンが含まれ、H₂アンタゴニスト(胃酸分泌の治療に有用)にはシメチジン、ラニチジン、ニザチジン、およびファモチジンが含まれ、H₃アゴニストにはR- -メチルヒスタミン、イメチット、およびイメピップが含まれ、H₃アンタゴニストにはチオペラミド、ヨードフェンプロピド、およびクロベンプロピドが含まれ、H₄アゴニストにはクロベンプロピト、イメチット、およびクロザピンが含まれ、H₄アンタゴニストにはチオペラミドが含まれる。購入可能な製剤にはH₁ブロッカーではアゼラスチン、ブロムフェニラミン、ブクリジン、カルピノキサミン、セトリジン、クロルフェニラミン、クレマチン、シクリジン、シプロヘプタジン、デスロラチジン、ジメンヒドリネート、ジフェンヒドラミン、エメダスチン、フェクソフェナジン、ヒドロキシジン、ケトチフェン、レボカバスチン、ロラタジン、メクリジン、オロファタジン、フェニンダミン、およびプロモアタジンが含まれる。

10

20

【0204】

喘息で用いられる薬物には交感神経様作用薬剤(「苦痛緩和剤」または「気管支拡張剤」として用いられる)が含まれ、それにはたとえばアルブテロール、アルブテロール/イパトロピウム配合剤、ビトルテロール、エフェドリン、エピネフリン、ホルモテロール、イソエタリン、イソプロテレノール、レバルブテロール、メタプロテレノール、ビルブテロール、サルメテロール、サルメテロール/フルチカソン配合剤、テルブタリンが挙げられ；またコルチコステロイドのエアゾル製剤(「管理薬」または抗炎症剤として用いられる)も含まれ、それにはたとえばベクロメタゾン、ブデソニド、フルニソリド、フルチカソン、フルチカソン/サルメテロール配合剤、トリアムシノロンが挙げられ；さらにモンテルカスト、ザフィルルカスト、ジリユートンのようなロイコトリエン抑制剤；コルモリンナトリウムおよびネドクロミルナトリウム；アミノフィリン、テオフィリネムジフィリン、オキシトリフィリン、ペントキシフィリンのようなメチルキサンチン類；イブラトロピウムのような抗ムスカリン薬；ならびにオマリズマブのような抗体も含まれる。

30

【0205】

勃起不全の薬物にはシルденаフィル(Viagra(商品名))、タダラフィル、バルデナフィル、およびアルプロスタジルのようなcGMPエンハンサー、ならびにアポモルフィンのようなドパミン放出剤が含まれる。

40

【0206】

消化器疾患の治療で用いられる薬物は、多くのメカニズムで作用する。酸に対抗する薬物(制酸剤)には水酸化アルミニウムゲル、炭酸カルシウム、水酸化アルミニウム/水酸化マグネシウム配合製剤が含まれる。プロトンポンプ抑制剤として作用する薬物にはエソメプラゾール、ランソプラゾール、パントプラゾール、およびラベプラゾールが含まれる。H₂ヒスタミンブロッカーにはシメチジン、ファモチジン、ニラチジン、ラニチジンが含まれる。抗コリン剤にはアトロピン、ベラドンナのアルカロイドのチンキ剤、ジシクロミン、グリコピロレート、1-ヒオスサイアミン、メススコポラミン、プロパンテリン、スコポラミン、トリジヘキセチルが含まれる。粘膜保護剤にはミソプロストール、スクラ

50

ルファートが含まれる。消化酵素にはパンクレリパーゼが含まれる。運動性疾患および制吐用の薬物にはアロセトロン、シザプリド、ドラセトロン、ドロナビノール、グラニセトロン、メトクロプラミド、オンダンセトロン、プロクロルペラジン、テガセロドが含まれる。消化器疾患で用いられる抗炎症薬にはバルサラジド、ブデソニド、ヒドロコルチゾン、メサラミン、メチルプレドニゾン、オルサラジン、スルファサラジン、インフリキシマブが含まれる。止瀉薬にはサブサリチル酸ビスマス、ジフェノキシニド、ジフェノキシレート、カオリン/ペクチン配合剤、ロペラミドが含まれる。緩下薬にはビスアコジル、カスカラ・サグラダ(カスカラ樹脂)、ヒマシ油、ドクセート、グリセリン液、ラクツロース、水酸化マグネシウム(マグネシアミルク、Epson Salt(商品名))、メチルセルロース、鉱油、ポリカルボピル、ポリエチレングリコール電解質溶液、シリウム・シエンナ(オオバコ種子)が含まれる。胆石を溶解する薬物にはモノクタノイン、ウルソジオールが含まれる。

【0207】

コリン受容体活性化薬物は、ムスカリン受容体および/またはニコチン受容体を活性化することで作用し、それらにはコリンエステル類(たとえばアセチルコリン、メタコリン、カルバミン酸、カルバコールおよびベタネコール)およびアルカロイド(たとえばムスカリン、ピロカルピン、ロベリン、オヨビニコチン)が含まれ;コリンエステラーゼ阻害性薬物は、コリンエステラーゼの活性部位に対して通常作用し、それらには第四級アンモニウム基を有するアルコール化合物(たとえばエドロフォニウム)、カルバメート類およびその関連薬剤(たとえばネオスチグミン、フィソスチグミン、ピリドスチグミン、アンベノニウム、およびデメルカリウム)、ならびに有機リン酸誘導体(たとえばエコチオフェート、ソマン、パルチオン、マラチオン)が含まれ;コリン受容体ブロッカーは、ニコチン受容体に対するアンタゴニストとして通常作用する(さらにクラス分けすると、ヘキサメトニウム、メクミラミン、テトラエチルアンモニウム、およびトリメタファンのようなガングリオンブロッカー;ならびに神経-筋肉接合ブロッカー(骨格筋弛緩剤など)が挙げられる)か、あるいはムスカリン受容体に対するアンタゴニストとして通常作用(たとえばアトロピン、プロバンテリン、グリコピロレート、ピレンゼピン、ジシクロミン、トロピカミド、イパトロピウム、バンズトロピン、ガラミン、メトオクタミン、AF-DX116、テレンジピン、トリヘキシルフェニジル、ダリフェナシン、スコボラミン、ホマトロピン、シクロペントレート、アニソトロピン、クリジニウム、イソプロパミド、メベンゾレート、メススコボラミン、オキシフェノニウム、プロバンテリン、オキシブチニン、オキシフェンシクリミン、プロピベリン、トルテロジン、トリジヘキセチル)し、ムスカリン受容体に対して主に有効なサイトによって、さらにたとえばM₁、M₂、M₃、M₄またはM₅のようにサブクラスに分けることができ、その主な有効サイトに基づき、遺伝子変異と新薬に対する反応との間の関連性についての予測性が高まり得る。購入可能な抗ムスカリン薬製剤にはアトロピン;ベラドンナのアルカロイドの抽出物またはチンキ剤;クリジニウム;シクロペントレート;ジシクロミン;フラボキサート;グリコピロレート;ホマトロピン;1-ヒソシアミン;イプラトロピウム;メベンゾレート;メタンテリン;メススコボラミン;オキシブチニン;プルバンテリン;スコボラミン;トルテロジン;トリジヘキセチル;ならびにトロピカミドが含まれるが、それらに限定されない。購入可能なガングリオンブロッカー製剤にはメカミラミンおよびトリメタファンが含まれる。購入可能なコリンエステラーゼ再生成化剤にはプラリドキシムが含まれる。

【0208】

アドレナリン受容体活性化薬物およびほかの交感神経様作用薬物は、それらが活性化される一種または複数の受容体、たとえば1タイプ(さらにA、B、Dのサブタイプを含む)、2タイプ(さらにA、B、Cのサブタイプを含む)、3タイプ(さらに1、2、3のサブタイプを含む)、およびドパミンタイプ(さらに1、2、3、4、5のサブタイプを含む)によりクラス分けできる。薬物の例としてはエピネフリン、ノルエピネフリン、フェニレフリン、メトキサミン、ミロドリン、エフェドリン、キシロメタゾリン、アンフェタミン、メタンフェタミン、フェンメトラジン、メチルフェニデート、フェニルプロ

10

20

30

40

50

パノールアミン、メチルノルエピネフリン、ドブタミン、クロニジン、BHT920、オキシメタゾリン、イソプロテレノール、プロカテロール、テルブタリン、メタプロテレノール、アルブテロール、リトドリン、BRL37344、ドパミン、フェノルドパム、プロモクリプチン、キンピロール、デクスメドミジン、チラミン、コデイン（ドパミン再取込み抑制剤）、アブラクロニジン、プリモニジン、リトドリン、テルブタリン、およびモダフィニルが挙げられる。購入可能な製剤にはアンフェタミン、アブラクロニジン、プリモニジン、デクスメドミジン、デキシムチルフェニデート、デキストロアンフェタミン、ジピペフリン、ドブタミン、ドパミン、エフェドリン、エピネフリン、フェノルドパム、ヒドロキシアンフェタミン、イソプロテレノール、メフェンテルミン、メタラミノール、メタンフェタミン、メトキサミン、メチルフェニデート、ミドドリン、モダフィニル、ナファゾリン、ノルエピネフリン、オキシメトゾリン、ペモイン、フェンジメトラジン、フェニレフリン、シュードエフェドリン、テトラヒドロゾリン、およびキシロメタオリンが含まれる。

10

20

30

40

50

【0209】

アドレナリン受容体アンタゴニスト薬物は、前述のアドレナリン受容体アゴニストと同様に、受容体のタイプによってクラス分けでき、それらにはトラゾリン、ジベナミン、ブラゾシン、テラゾシン、ドキサゾシン、フェノキシベンズアミン、フェントールアミン、ラウオシン、ヨヒンビン、ラベタロール、カルベジロール、メトプロロール、アセプトロール、アルブレノロール、アテノロール、ベタキソロール、セリプロロール、エスモロール、プロパノロール、カルテオロール、ペンブトロール、ピンドロール、チモロール、トキサミン、エルゴタミン、ジヒドロエルゴタミン、タムロシン、アルフゾシン、インドラミン、ウラピジル、ピソプロロール、ナドロール、ソタロール、オキシペノロール、ポピンドロール、メドロキサロール、およびブシンドロールが含まれる。購入可能な製剤には、ブロッカーではドキサゾシン、フェノキシベンズアミン、フェントールアミン、ブラゾシン、タムスロシン、テラゾシン、およびトラゾリンが含まれ、ブロッカーではアセプトロール、アテノロール、ベタキソロール、ピソプロロール、カルテオロール、カルベジロール、エスモロール、ラベトロール、レボプロロール、メチプロアノロール、ナドロール、ペンブトロール、ピノロール、プロパノロール、ソタロール、およびチモロールが含まれ、ならびにアドレナリン合成抑制剤ではメチロシンが含まれる。

【0210】

降圧剤には種々のメカニズムで作用する薬物が含まれるため、ほかのクラス分けと重複する。降圧剤にはチアジド系利尿剤およびカリウム保持性利尿剤のような利尿剤；メチルドーパおよびクロニジンのような中枢神経系に対して作用する薬物；ガングリオン遮断薬（上述）；グネチジン、グナドレル、ベタニジン、デブリソキン、およびレセルピンのようなアドレナリン作動性ニューロン遮断薬；プロパノロール、メトプロロール、ナドロール、カルテオロール、アテノロール、ベタクソロール、ピソプロロール、ピンドロール、アセプトロール、ペンブトロール、ラベタロール、カルベジロール、エスモロール、パゾシン、フェントールアミン、およびフェノキシベンズアミンのようなアドレナリン受容体アンタゴニスト；ヒドラルザイン、ミノキシジル、ニトロプルシドナトリウム、ジアゾキシド、およびフェノルドパムのような血管拡張剤；ベラパミル、ジルチアゼム、アムロピジン、フェロピジン、イスラジピン、ニカルジピン、ニフェジピンおよびニソルジピンのようなカルシウムチャンネルブロッカー；カプトロピル、エナラプリル、リシノプリル、ベナゼプリル、ホシノプリル、モエキシプリル、ペリンドプリル、キナプリル、ラミプリル、およびトランドラプリルのようなACE阻害剤；ならびにロザルタン、バルサルタン、カンデサルタン、エプロサルタン、イルベサルタン、およびテルミサルタンのようなアンジオテンシン受容体遮断剤が含まれる。購入可能な製剤には、アドレナリン受容体遮断薬ではアセプトロール、アテノロール、ベタキソロール、ピソプロロール、カルテオロール、カルベジロール、エクスモロール、ラベタロール、メトプロロール、ナドロール、ペンブトロール、ピンドロール、プロパノロール、チモロールが含まれ、中枢作用性交感神経作動薬ではクロニジン、グナベンズ、グアンファシン、メチルドーパが含まれ、ガン

グリオシナプス後神経末端遮断薬ではグナドレル、グアネチジン、およびレゼルピンが含まれ、1選択的アドレナリン受容体ブロッカーではドキサゾシン、プラゾシン、テラゾシンが含まれ、ガングリオ遮断薬ではメカミルアミンが含まれ、血管拡張薬ではジアゾキシド、フェノルドパム、ヒドララジン、ミノキシジル、ニトロプルシドが含まれ、カルシウムチャンネルブロッカーではアムロジピン、ジルチアゼム、フェロジピン、イスラジピン、ニカルジピン、ニソルジピン、ニフェジピン、ベラパミルが含まれ、ACE阻害剤ではベナゼプリル、カプトプリル、エナラプリル、ホシノプリル、リシノプリル、モエキシプリル、ペリンドプリル、キナプリル、ラミプリル、およびトランドラプリルが含まれ、さらにアンジオテンシン受容体ブロッカーではカンデサルタン、エプロサルタン、イルベサルタン、ロサルタン、オルミサルタン、テルミサルタン、およびバルサルタンが含まれる。

10

【0211】

狭心症において用いられる血管拡張剤には、ニトログリセリン、二硝酸イソソルビド、硝酸アミルおよび一硝酸イソソルビドのような硝酸エステルおよび亜硝酸エステルのような一酸化窒素放出性薬物；アムロジピン、フェロジピン、イスラジピン、ニカルジピン、ニフェジピン、ニモジピン、ニソルジピン、ニトレンジピン、ベプリジル、ジルチアゼム、およびベラパミルのようなカルシウムチャンネルブロッカー；ならびに アドレナリン受容体遮断薬（上記参照）が含まれる。購入可能な製剤には、硝酸エステルおよび亜硝酸エステルでは硝酸アミル、二硝酸イソソルビド、一硝酸イソソルビド、ニトログリセリンが含まれ、カルシウムチャンネルブロッカーではアムロジピン、ベプリジル、ジルチアゼム、フェロジピン、イスラジピン、ニカルジピン、ニフェジピン、ニモジピン、ニソルジピン、およびベラパミルが含まれ、ブロッカーではアセプトロール、アテノロール、ベタキソロール、ピソプロロール、カルテオロール、カルベジロール、エスモロール、ラベトロール、レボプロロール、メチプロアノロール、ナドロール、ペンプトロール、ピンドロール、プロパノロール、ソタロール、チモロールが含まれる。

20

【0212】

心不全において用いられる薬物には、ジゴキシンのような配糖剤系心臓病薬；イムリノンおよびミルリノンのようなホスホジエステラーゼ阻害剤；前述のような アドレナリン受容体刺激剤；後述で考察されるような利尿剤；前述で考察されたようなACE阻害剤；オマプルトリラートのようなACEおよび中性エンドペプチダーゼの両方を阻害する薬物；合成脳ナトリウム利尿ペプチド（ネシリチド）およびボセンタンのような血管拡張薬；上述のような アドレナリン受容体ブロッカーが含まれる。購入可能な製剤には、ジギタリス剤ではジゴキシニン；ジギタリス抗体ではジゴキシニン免疫Fab；交感神経様作用薬ではドブタミンおよびドパミン；ACE阻害剤ではカプトプリル、エナラプリル、ホシノプリル、リシノプリル、キナプリル、ラミプリル、およびトランドラプリル；アンジオテンシン受容体ブロッカーではカンデサルタン、ウプロサルタン、イルベサルタン、ロサルタン、オルメサルタン、テルミサルタン、およびバルサルタン；ならびに ブロッカーではピソプロロール、カルベジロールおよびメトプロロールが含まれる。

30

【0213】

抗不整脈薬には、キニジン、アミオダロン、ジソプリミド、フレカイニド、リドカイン、メキシレチン、モルシジン、プロカインアミド、プロパフェネオン、およびトカイニドのようなナトリウムチャンネルをブロックすることによって作用する薬物；プロプラノロール、エスモロール、およびソタロールのような アドレナリン受容体遮断薬；アミオダロン、ブレチリウム、ソタロール、ドフェチリド、およびイブチリドのような活性の持続によって有効反映時間が延長する薬物；ベラパミル、ジルチアゼム、およびベプリジルのようなカルシウムチャンネルブロッカー；ならびにアデノシン、ジギタリス剤、マグネシウム剤、およびカリウム剤のようなその他の種々の薬剤が含まれる。購入可能な製剤には、ナトリウムチャンネルブロッカーではジソプリアミン、フレカイニド、リドカイン、ミエキシレチン、モルシジン、プロカインアミド、プロパフェノン、硫酸キニジン、グルコン酸キニジン、およびポリガラクトン酸キニジン；ブロッカーではアセプトロール

40

50

、エスモロール、およびプロプラノロール；作用持続性薬剤ではアミオダロン、プレチリウム、ドフェチリド、イブチリド、およびソタロール；カルシウムチャンネルブロッカーではベプリジル、ジルチアゼム、およびベラパミル；ならびにアデノシンおよび硫酸マグネシウムが含まれる。

【0214】

利尿剤には、アセタゾールアミド、ジクロルフェナミド、メタゾールアミドのような炭酸脱水酵素素廃材として作用する薬物；フロセミド、ブメタニド、トルセミド、エタクリン酸、および水銀含有利尿剤のようなループ利尿剤；ベンドロフルメチアジド、ベンズチアジド、クロロチアジド、クロルタリドン、ヒドロクロロチアジド、ヒドロフルメチアジド、インダパミド、メチルクロチアジド、メトラゾン、ポリチアジド、キネタゾン、およびトリクロルメチアジドのような遠位曲尿細管におけるNaCl輸送の阻害、さらにいくつかの場合では炭酸脱水酵素阻害剤としても作用する薬物；スピロラクトン、トリアムテレン、エプレレノン、およびアミロリドのようなカリウム保持性利尿薬；マンニトールのような浸透性利尿薬；バソプレシンおよびデスモプレシンのような抗利尿ホルモンアゴニスト；ならびにアスリチウムおよびデメクロシクリンのような抗利尿ホルモンアンタゴニストが含まれる。購入可能な製剤には、アクテタゾールアミド、アミロリド、ベンドロフルメチアジド、ベンズチアジド、プリンゾールアミド、ブメタニド、クロロチアジド、クロルタリドン、デメクロシクリン、ジクロルフェナミド、ドルゾールアミド、エプレレノン、エタクリン酸、フロセミド、ヒドロクロロチアジド、ヒドロフルメチアジド、インダパミド、マンニトール、メタゾールアミド、メチクロチアジド、メトラゾン、ポリチアジド、キネタゾン、アピロノラクトン、トルセミド、トリアムテレン、およびトリクロルメチアジドが含まれる。

10

20

【0215】

セロトニン、およびセロトニンに影響を及ぼす薬物には、フェンフルラミン、ゲクスフェンフルラミン、ブスピロン、スマトリプタン、シサプリド、テガセロドのようなセロトニンアゴニスト；p-クロロフェニルアラニン、p-クロロアンフェタミン、およびレゼルピンのようなセロトニンアンタゴニスト；フェノキシベンズアミン、シプロヘプタジン、ケタンセリン、リタンセリン、およびオンダンセトロンのようなセロトニン受容体アンタゴニスト；ならびに本明細書のいずれかの箇所で記載されているようなセロトニン再取り込み抑制剤が含まれる。セロトニン受容体アゴニストにはアルモトリプタン、エレクトリプタン、フロバトリプタン、ナラトリプタン、リザトリプタン、スマトリプタン、およびゾルミトリプタンが含まれる。

30

【0216】

麦角アルカロイドは、たとえば片頭痛の治療に有用であり、アドレナリン受容体、セロトニン受容体、およびドパミン受容体を含む様々な標的に対して作用する。それらにはプロモクリプチン、カベルゴリン、ペルゴリド、エルゴノピン、エルゴタミン、リゼルゲ酸ジエチルアミド、およびメチゼルギドが含まれる。購入可能な製剤には、ジヒドロエルゴタミン、エルゴノピン、エルゴタミン、酒石酸エルゴタミン、およびメチルエルゴノピンが含まれる。

【0217】

血管作動性ペプチドには、アプレピタントおよびボセンタンが含まれる。

40

【0218】

エイコサノイドには、プロスタグランジン類、トロンボキサン類、およびロイコトリエン類が含まれる。エイコサノイド・モジュレーター薬物にはアルプロスタジル、ピマトプロスト、カルボプロスト、トロメタリン、ジノプロストン、エボプロステノール、ラタノプロスト、ミソプロストール、モンテロイカスト、トラバプロスト、トレプロスチミル、ウノプロストン、ザフィルロイカスト、ジロイトンが含まれる。エイコサノイド・モジュレーターについてはさらに、本明細書において非ステロイド系抗炎症薬(NSAID)について行ったのと同様な考察が成される。

【0219】

50

急性アルコール離脱症状の治療用薬物には、ジアゼパム、ロラゼパム、オギザゼパム、サイアミンが含まれ、アルコール中毒症の予防用薬物には、ジスルフィラム、ナルトレキソンが含まれ、さらにメタノールまたはエチレングリコールの急性中毒症の治療用薬物には、エタノール、およびホメピゾールが含まれる。

【0220】

抗てんかん薬には、カルバマゼピン、クロナゼパム、クロラゼブ酸ニカリウム、ジアゼパム、エトスキシミド、エトトイン、フェルバメート、ホスフェニトイン、ガバペンチン、ラモトリギン、レベチラセタム、ロラゼパム、メフェニトイン、メホバルピタール、オキシカルベゼピン、ペントバルピタール・ナトリウム、フェノバルピタール、フェニトイン、プリミドン、チアガピン、トピラメート、トリメタジオン、バルプロ酸が含まれる。

10

【0221】

全身麻酔剤には、デスフルラン、デクスメドミジン、ジアゼパム、ドロペリドール、エンフルラン、エトミデート、ハロタン、イソフルラン、ケタミン、ロラゼパム、メトヘキシタール、メトキシフルラン、ミダゾラム、亜酸化窒素、プロボホール、セボフルラン、チオペンタールが含まれる。

【0222】

局所麻酔剤には、アルチカイン、ベンゾカイン、プピバカイン、ピクリン酸ブタンベン、クロロプロカイン、ココイン、ジブカイン、ジクロニン、レボプピバカイン、リドカイン、リドカイン/エチドカイン共晶混合物、メピバカイン、プラモキシシン、プリロカイン、プロカイン、プロパラカイン、ロピバカイン、テトラカインが含まれる。

20

【0223】

骨格筋弛緩剤には、アトラクリウム、シザトラクリム、ドキサクリウム、メトクリン、ミバクリン、パンクロニウム、ピベクロニウム、ロクロニウム、スクシニルコデイン、ツボクラリン、ベクロニウムのような神経-筋肉遮断薬；ならびにバクロフェン、A型ボツリヌス毒素、B型ボツリヌス毒素、カリソプロドール、コルフェネシン、クロルゾキサゾン、シクロベンザプリン、ダントロレン、ジアゼパム、ガバペンチン、メタキサロン、メトカルバモール、オルフェナドリン、リルゾール、およびチザニジンのような筋弛緩剤（鎮痙薬）が含まれる。

【0224】

抗精神病剤には、アリピプラゾール、クロルプロマジン、クロザピン、フルフェナジン、フルフェナジンのエステル、ハロペリドール、ハロペリドールのエステル、ロキサピン、メソリダジン、モリンドン、オランザピン、ペルフェナジン、ピモザイド、プロクロラペラジン、プロマジン、ケチアピン、リスペリドン、チオリダジン、チオチキセン、トリフルオペラジン、トリフルプロマジン、ジブラシドンが含まれ、気分安定薬にはカルバマゼピン、ジバルプロエックス、炭酸リチウム、およびバルプロ酸が含まれる。

30

【0225】

貧血において用いられる薬剤には、ダルボポエチン、デフェロキサミン、エポエチン（エリスロポエチン、エポ）、フィルグラスチム（G-CSF）、葉酸、鉄剤、オプレルベキン（インターロイキン-I I）、ペグフィルグラスチム、サルグラモスチム（GM-CSF）、ビタミンB₁₂のようなヘマトポエチン性成長因子が含まれる。

40

【0226】

疾患修飾性候リウマチ薬には、アナキンラ、アダリムマブ、オーラノフィン、金チオグルコース、エタネルセプト、チオマレイン酸金ナトリウム、ヒドロキシクロロキン、インフィキシマブ、レフルノミド、メトトレキサート、ペニシラミン、スルファサラジンが含まれる。痛風において用いられる薬物には、アロプリノール、コルヒチン、プロベネシド、スルフィンピラゾンが含まれる。

【0227】

血液凝固疾患において用いられる薬物には、アブシキシマブ、組換え型アルテプラーゼ、アミノカプロン酸、アニシンジオン、抗血友病因子（第V I I I因子、AHF）、抗阻害剤性凝固複合体、抗トロンピンI I I、アプロチニン、アルガトロバン、ビバリルジン

50

、シロスタゾール、クロピドグレル、組換え型第V I I a凝固因子、ダルテパリン、ダナパロイド、ジピリダモール、エノキサパリン、エプチフィバチド、第V I I a因子、第V I I I因子、第I X因子、ホンダパリナックス、ヘパリンナトリウム、レビルジン、フィトナジオン[K₁]、プロタミン、レテプララーゼ、ストレプトキナーゼ、テネクテプララーゼ、チクロピジン、チンザパリン、チロフィバン、トラネキサム酸、ウロキナーゼ、ワルファリンが含まれる。

【0228】

視床下部ホルモンおよび下垂体ホルモンには、プロモクリプチン、カベルゴリン、セトロレリックス、絨毛性ゴナドトロピン[hCG]、卵巣性コルチコレリン、コルチコトロピン、コシントロピン、デスマプレシン、ホリトロピン、ホリトロペン [FSH]、ガニレリックス、酢酸ゴナドレリン[GnRH]、塩酸ゴナドレリン[GnRH]、酢酸ゴセレリン、ヒストレリン、リュープロリド、メノトロピン類[hMG]、ナファレリン、オクトレオチド、オキシトシン、ペルゴリド、プロチレリン、セルモレリン、ソマトレム、ソマトロピン、サイロトロピン、トリプトレリン、ウロホリトロピン、バソプレシンが含まれる。

10

【0229】

甲状腺薬および抗甲状腺薬には、レボチロキシン[T₄]、リオサイロニン[T₃]、リオトリックス[T₄ : T₃ の比が4 : 1]、甲状腺乾燥物[米国薬局方]のような甲状腺薬；ならびにジアトリゾ酸ナトリウム、ヨウ素剤、イオバン酸、イボド酸ナトリウム、メチナゾール、ヨウ化カリウム、プロピルチオウラシル[PTU]、サイロトロピンのような抗甲状腺薬；ならびに組換え型ヒトTSHが含まれる。

20

【0230】

副腎皮質ステロイド類および副腎皮質アンタゴニストには、ベタメタゾン、ベタメタゾンリン酸ナトリウム、コルチゾン、デキサメタゾン、酢酸デキサメタゾン、デキサメタゾンリン酸ナトリウム、ヒドロコルチゾン[コルチゾール]、酢酸ヒドロコルチゾン、サイピオン酸ヒドロコルチゾン、ヒドロコルチゾンリン酸ナトリウム、ヒドロコルチゾンコハク酸ナトリウム、メチルプレドニゾロン、酢酸メチルプレドニゾロン、メチルプレドニゾロンコハク酸ナトリウム、プレドニゾロン、酢酸プレドニゾロン、プレニゾロンリン酸ナトリウム、テプト酸プレドニゾロン、プレドニゾン、トリアムシノロン、トリアムシノロンアセトニド、トリアムシノロン二酢酸、トリアムシノロンヘキサアセトニドが含まれる。副腎皮質剤の別のクラスとしては、鉱質コルチコイド、たとえば酢酸フルドロコルチゾンが存在する。副腎ステロイドのアンタゴニストにはアミノグルテチミド、ケトコナゾール、マイトタンが含まれる。

30

【0231】

性腺ホルモンおよびその抑制剤には、エストロジェン複合剤、ジエネストール、ジエチルスチルベストール、ジフォスフェート、エステル型エストロジェン類、シピオン酸エストラジオール油油性製剤、エストラジオール、エストラジオール経皮製剤、吉草酸エストラジオール油性製剤、エストロン水性懸濁製剤、エストロピネート、エチニルエストラジオールのようなエストロジェン類；カプロン酸ヒドロキシプロゲステロン、レボノルゲストレル、酢酸メドロキシプロゲステロン、酢酸メゲストロール、酢酸ノルエチンドロン、ノルゲストレル、プロゲステロンのようなプロゲステン類；メチルテストステロン、デカン酸ナンドロロン、オキサンドロロン、オキシメトロン、スタノゾロール、テストラクトン、水性テストステロン製剤、シピオン酸テストステロン油性製剤、エナント酸テストステロン油性製剤、プロピオン酸テストステロン油性製剤、経皮テストステロン送達システム、テストステロンペレット剤のようなアンドロジェン類/アナボリックステロイド類が含まれる。さらに薬物によっては、性腺ホルモンのアンタゴニストおよび抑制剤としてクラス分けできるものもあり、それらにはアナストロゾール、ピカルタミド、クロミフェン、ダナゾール、ダタステリド、エグゼメスタン、フィナステリド、フルタミド、フルベストラント、レトロゾール、ミフェプリストン、ニルタミド、ラロキシフェン、タモキシフェン、およびトレミフェンが含まれる。

40

50

【0232】

骨化 - ミネラル化ホメオシタシスに影響を及ぼす薬剤には、ビタミンE；カルシフェジオール、カルシトリオール、コレカルシフェロール [D₃]、ジヒドロタチステロール [DHT]、ドキセルカルシフェロール、エルゴカルシフェロール、[D₂]、およびパリカルシトールのようなビタミンE代謝物およびビタミンEアナログ；酢酸カルシウム [カルシウム25%]、炭酸カルシウム [カルシウム40%]、塩化カルシウム [カルシウム27%]、クエン酸カルシウム [カルシウム21%]、グルピオン酸カルシウム [カルシウム6.5%]、グルセプト酸カルシウム [カルシウム8%]、グルコン酸カルシウム [カルシウム9%]、乳酸カルシウム [カルシウム13%]、およびリン酸三カルシウム [カルシウム39%] のようなカルシウム剤；リン酸塩およびセベラマーのようなリン酸剤およびリン酸結合剤；ならびにアレンドロネート、サケ - カルシトニン、エチンドロネート、硝酸ガリウム、パミドロネート、プリカマイシン、リセドロネート、フッ化ナトリウム、テリパラチド、チルドロネート、ゾレドロネートのようなそのほかの薬物が含まれる。

10

【0233】

- ラクタム系抗生物質およびそのほかの細胞壁合成抑制剤には、アモキシシリン、アモキシシリン/クロブラン酸カリウム配合剤、アンピシリン、アンピシリン/スルバクタムナトリウム配合剤、カルベニシリン、ジクロキサシリン、メズロシリン、ナフシリン、オギザシリン、ペニシリンGベンザシン、ペニシリンGプロカイン、ペニシリンV、ピペラシリン、ピペラシリン/タゾバクタムナトリウム配合剤、チカルシリン、チカルシリン/クラブラン酸カリウム配合剤のようなペニシリン類；およびセファロスポリン系およびそのほかの - ラクタム系薬物が含まれ、セファロスポリン系/そのほかの - ラクタム系薬物には、セファドロキシル、セファゾリン、セファレキシン、セファロチン、セファピリン、およびセフラジンのような抗菌スペクトルが狭いもの（第一世代）；セファクロール、セファマンドール、セフィメタゾール、セフォニシド、セフォテタン、セフォキシチン、セフプロジル、セフロキシム、およびロラカルベフのような第二世代のセファロスポリン類（中程度の抗菌スペクトル）；ならびにセフジニル、セフジトレン、セフェパイクム、セフィキシム、セフォペラゾン、セフォタキシム、セフポドキシム - プロキセチル、セフタジジム、セフチブテン、セフチゾキシム、およびセフトリアクソンのような抗菌スペクトルが広いもの（第3世代および第4世代のセファロスポリン類）が含まれる。さらにそれ以外のクラスには、アズトレオナム、エルタペネム、イミペネム/シラスタチン配合剤、およびメロペネムのようなカルバペネム類およびモノバクタム類；ならびにシクロセリン（セロマイシン微粉末剤）、ホスホマイシン、バンコマイシンのようなそのほかの薬物が含まれる。

20

30

【0234】

そのほかの抗生物質には、クロラムフェニコール；デメクロサイクリン、ドキシサイクリン、メタサイクリン、ミノサイクリン、オキシテトラサイクリン、およびテトラサイクリンのようなテトラサイクリン類；アジスロマイシン、クラリスロマイシン、エリスロマイシンのようなマクロライド類；クリンダマイシンのようなリンコマイシン類；キヌプリスチンおよびダルフォプリスチンのようなストレプトグラミン類；ならびにリネゾリドのようなオキサゾリドン類が含まれる。

40

【0235】

アミノグリコシド系およびストレプトマイシン系の抗生物質には、アミカシン、ゲンタマイシン、カナマイシン、ネオマイシン、ネチミシン、パロモマイシン、スペクチノマイシン、ストレプトマイシン、およびトブラマイシンが含まれる。

【0236】

スルホンアミド系、トリメトプリム系およびキノロン系抗菌剤には、スルファジアジン、スルファメチゾール、スルファメトキサゾール、スルファニルアミド、およびスルフィソキサゾールのような全身適用のスルホンアミド類；ならびにマフェニド、スルファジアジン銀、スルファセタミドナトリウムのような特定部位に適用されるスルホンアミド類が含まれる。トリメトプリム類にはトリメトプリム、トリメトプリム/スルファメトキサゾ

50

ール配合剤 [トリモキサゾールも配合される、TMP - SMZ] が含まれ、キノロン類およびフルオロキノロン類には、シノキサシン、シプロフロキサシン、エノキサシン、ガチフロキサシン、レボフロキサシン、ロメフロキサシン、モキシフロキサシン、ナリジク酸、ノルフロキサシン、オフロキサシン、スパルフロキサシン、およびトロバフロキサシンが含まれる。

【 0 2 3 7 】

抗マイコバクテリア薬には、アミノサリチル酸ナトリウム、カブレオマイシン、シクロセリン、エタンブトール、エチオンアミド、イソニアジド、ピラジニアミド、リファブチン、リファンピン、リファペンチン、およびストレプトマイシンのような結核において用いられる薬物；ならびにクロファジミンおよびダブソンのようなハンセン病において用いられる薬物が含まれる。

10

【 0 2 3 8 】

抗真菌剤には、アンホテリシン B、ブタコナゾール、ブテナフィン、カスポフンジン、クロトリマゾール、エコナゾール、フルコナゾール、フルシトシン、グリセオフルビン、イトラコナゾール、ケトコナゾール、ミコナゾール、ナフチフィン、ナタマイシン、ニスタチン、オキシコナゾール、スルコナゾール、テルビナフィン、テルコナゾール、チオコナゾール、トルナフテート、およびポリコナゾールが含まれる。

【 0 2 3 9 】

抗ウイルス剤には、アバカビル、アシクロビル、アデホビル、アマンタジン、アンブレナビル、シドホビル、デラビルジン、ジダノシン、エファビレンズ、エンフビルチド、ファンシクロビル、ホミビルセン、ホスカルネット、ガンシクロビル、イドグズリジン、インキモド、インジナビル、インターフェロン - 2 a、インターフェロン - 2 b、インターフェロン - 2 b、インターフェロン - n 3、インターフェロン コン - 1、ラミブジン、ロピナビル/リトナビル配合剤、ネルフィナビル、ネビラピン、オセルタミビル、パリーブズマブ、ペグインターフェロン - 2 a、ペグインターフェロン - 2 b、ペンシクロビル、リバビリン、リマンタジン、リトナビル、サキナビル、スタブジン、テノホビル、トリフルリジン、パラシクロビル、バルガンシクロビル、ザルシタピン、ザナミビル、およびジドブジンが含まれる。

20

【 0 2 4 0 】

そのほかの抗菌剤、消毒剤、敗血症治療薬、および滅菌剤には、ヒプリン酸メテナミン、マンデル酸メテナミン、メトロニダゾール、ムピロシン、ニトロフラントイン、ポリミキシン B のような種々の抗菌剤；ならびにベンザルコニウム、過酸化ベンゾイル、グルコン酸クロルヘキシジン、グルタルアルデヒド、ヘキサクロロフェン、ヨウ素水、ヨードチンキ、ニトロフラゾン、オキシクロロセンナトリウム、ポビドン - ヨード、硝酸銀、およびチメロサールのような消毒剤、敗血症治療薬、および滅菌剤が含まれる。

30

【 0 2 4 1 】

抗原虫薬には、アルベンダゾール、アトバコン、アトバコン/プログアニル配合剤、クロロキン、クリンダマイシン、ドキシサイクリン、デヒドロエメチン、エフォロルニチン、ハロファントリン、ヨードキノール、メフロキン、メラルソプロール、メトロニダゾール、ニフルチモックス、ニタゾキサニド、パロモマイシン、ペンタミジン、プリマキン、ピリメタミン、グルコン酸キニジン、キニン、スチボグルコン酸ナトリウム、スルファドキシニン/ピリメタミン配合剤、およびスラミンが含まれる。

40

【 0 2 4 2 】

駆虫薬には、アルベンダゾール、ピチオノール、ジエチルカルバマジン、イベルメクチン、レバミゾール、メベンダゾール、メトリホネート、ニクロサミド、オキザムニキン、パモ酸オギザンテル、ピペラジン、プラジカンテル、パモ酸ピランテル、スラミン、およびチアベンダゾールが含まれる。

【 0 2 4 3 】

免疫薬理学的薬剤には、アブシキシマブ、アダリムマブ、アレファセプト、アレムツズマブ、抗胸腺細胞グロブリン、アザチオプリン、バシリキシマブ、BCG、シクロホスフ

50

ァミド、シクロスポリン、ダクリズマブ、エタネルセプト、ゲムツズマブ、グラチラメル、イブリツモマブ、チウキセタン、静脈内投与用免疫グロブリン、インフィキシマブ、インターフェロン - 2 a、インターフェロン - 2 b、インターフェロン - 1 a、インターフェロン - 1 b、インターフェロン - 1 b、インターロイキン - 2、アルデスロウキン、レフルノミド、レバミゾール、リンパ球免疫グロブリン、メチルプレドニゾンコハク酸ナトリウム、ムロモナブ - C D 3 [O K T 3]、ミコフェノレートモフェチル、ウシ由来ベガデマーゼ、ベグインターフェロン - 2 a、ベグインターフェロン - 2 b、プレドニゾン、微量投与用 R H₀ (D) 免疫グロブリン、リツキシマブ、シロリムス、タクロリムス [F K 5 0 6]、サリドマイド、およびトラスツズマブが含まれる。

【 0 2 4 4 】

重金属キレート剤には、デフェロキサミン、ジメルカプロール、エデト酸カルシウム [カルシウム E D T A]、ペニシラミン、スクシメル、およびユニチオールが含まれる。

【 0 2 4 5 】

b . 構造による薬物クラス

薬物のクラス分けの別の実施形態では、薬物はその構造によるクラスまたはファミリーによってクラス分けでき；ある種の薬物については、複数の構造またはファミリーに分類配置できる。したがっていくつかの実施形態では、薬物は構造によってクラス分けできる。共通の作用を有する薬物でも異なる構造を持ち得るし、薬物作用の類似性の予測に最適なものの一つに、しばしば構造が挙げられる。例示にすぎないが、ある薬物クラスについては、本明細書に提示された化学構造によるクラスによってさらに系統立てることができる。非限定的な例の一つに、抗生物質が挙げられる。化学構造で説明されるクラスによってさらに分類された抗生物質の非限定的な例を、以下の表 8 に示す。

【 0 2 4 6 】

(表 8 : 抗生物質の構造による薬物クラス)

【 0 2 4 7 】

【 表 8 】

構造によるクラス	構造によるクラスに属する抗生物質の例
アミノ酸誘導体	アザセリン、ペスタチン、シクロセリン、6-ジアザ-5-オキソL-ノルロイシン
アミノグリコシド	アルマスチン、アミカシン、ゲンタマイシン、ヒドロマイシン、カナマイシン、ストレプトマイシン
ベンゾキノイド	ヘルビマイシン
カルバペネム	イミペネム、メロペネム
クマリン-グリコシド	ノボピオシン
脂肪酸誘導体	セルレニン
グルコサミン	1-デオキシノジリマイシン
グリコペプチド	ブレオマイシン、バンコマイシン
イミダゾール	メロニダゾール
ペニシリン	ベンジルペニシリン、ベンザチンペニシリン、アモキシシリン、ピペラシリン
マクロライド	アンホテリシンB、アジスロマイシン、エリスロマイシン
ヌクレオシド	コルジセピン、ホルマイシンA、ツベルシジン
ペプチド	シクロスポリンA、エチノマイシン、グラミシジン
ペプチジルヌクレオシド	プラスチシジン、ニッコマイシン
フェニコール	クロラムフェニコール、チアムフェニコール
ポリエーテル	ラザロシドA、サリノマイシン
キノロン	8-キノリノール、シノキサシン、オフロキサシン
ステロイド	フンド酸
スルホンアミド	スルファメタジン、スルファジアジン、トリメプリム
テトラサイクリン	オキシテトラサイクリン、ミノサイクリン、ツラマイシン

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態では、薬物は光学異性体で分類され、一つのクラスには、化学式が同一のある化合物の二種またはそれ以上の光学異性体、またはラセミ体が存在する。したがって本発明は、第一の薬物に対する反応性の予測となる遺伝子変異および/または表現型変異に関して被験者をスクリーニングし、その関連性を用い、第一の薬物とは光学異性の関係にある第二の薬物による被験者治療の調整の有無を定めるための方法および組成物を含む。いくつかの実施形態では、第一の薬物がラセミ体であって、第二の薬物はそのラセミ体の一成分である立体異性体である。いくつかの実施形態では、第一の薬物が立体異性体であって、第二の薬物はその立体異性体を含むラセミ体である。いくつかの実施形態では、第一の薬物が、ある化合物の第一の立体異性体であり、第二の薬物が第二の立体異性体である。

10

【0248】

いくつかの実施形態では、薬物は同じ式の異なる結晶構造で分類される。したがって本発明は、第一の薬物に対する反応性の予測となる遺伝子変異および/または表現型変異に関して被験者をスクリーニングし、その関連性を用い、第一の薬物と化学式が同じ薬物クラスに属し、結晶構造が異なる第二の薬物による被験者治療の調整の有無を定めるための方法および組成物を含む。

【0249】

いくつかの実施形態では、薬物は薬物クラスの構成薬物に共通な構造的要素によってクラス分けされる。したがって本発明は、第一の薬物に対する反応性の予測となる遺伝子変異および/または表現型変異に関して被験者をスクリーニングし、その関連性を用い、第一の薬物と同じ薬物クラスに属し、同じ構造的要素を含む第二の薬物による被験者治療の調整の有無を定めるための方法および組成物を含む。例示にすぎないが、ある薬物は構造によって非環式ウレイド；アシルウレイド；アルデヒド；アミノ酸アナログ；アミノアルキルエーテル（クレマチン、ドキシルアミン）；アミノグリコシド；アントラサイクリン；アザリド；アゾール；バルビツエート；ベンゾジアゼペン；カルバメート（たとえば、フェルバメート、メプロバメート、エミルカメート、フェンプロバメート）；カルバベネム；炭水化物；カルボキサミド（たとえば、カルバマゼピン、オキシカルバマゼピン）；カロテノイド（たとえば、ルテイン、ゼアキサントキサンチン）；セファロスポリン；クリプトフィチン；シクロデキストリン；ジフェニルプロピルアミン；延長型プルフィリン（たとえば、ルピリン類、サフィリン類）；脂肪酸；グリコペプチド；高級アルコール、ヒダントイン類（たとえばフェニトピン）；ヒドロキシル化アントロキノン；リンコサミド；脂質；脂質関連化合物；マクロライド；マスタード；ニトロフラン；ニトロイミダゾール；非天然型ヌクレオチド；非天然型ヌクレオシド；オリゴヌクレオチド；有機金属化合物；オキソゾリジンジオン；ペニシリン；フェノチアジン誘導体（アリメマジン、プロメタジン）；フェニルピペリジン；フタロシアニン；ピペラジン誘導体（たとえば、セトリジン、メクロジン）；白金錯体（たとえば、シスプラチン）；ポリエチレン；ポリケチド；ポリペプチド；ポリフィリン；プロスタグランジン（たとえば、ミソプロストール、エンプロスチル）；プリン；ピラゾロン；ピリミジン；ピロリジン（レベチラセタム）；キノロン；キノロン；レチノイド（たとえば、イソトレチノイン、トレチノイン）；サリチル酸エステル；スフィンゴリピド；ステロイド（たとえば、プレドニゾン、トリアムシノロン、ヒドロコルチゾン）；置換化アルキルアミン（たとえば、タラスチン、クロルフェナミン）；置換化エチレンジアミン（メピラミン、ソンジルアミン）；スクシミド（エトスクシミド、フェンスキシミド、メスキシミド）；スルファ；スルホンアミド（スルファチアゾール、マフェニド）；スルホン；タキサン；テトラサイクリン（たとえば、クロルテトラサイクリン、オキシテトラサイクリン）；テキサフィリン（たとえば、クシトリン、アントリン）；チアジド；チアゾリジンジオン；トコフェロール、トコトリエノール、とりあじん（たとえばラモトリギン）；尿素；キサントキサンチン（テオプロミン、アミノフィリン）；ならびに双性イオンに分類できる。

20

30

40

【0250】

c. 履行手段

50

本発明者のこれまでの認識によれば、第一の薬物に対する反応に関連する一種または複数の遺伝子変異および/または表現型は、同じクラスに属する第二の薬物に対して考えられる反応の予測に有用であり、必要であるならば、第二の薬物の投与の調整の可能性の指針に有用である。いくつかの実施形態では、第一および第二の薬物は同一の薬物であり；いくつかの実施形態では、第一および第二の薬物は異なる薬物である。そのような予測については、たとえば臨床試験または治験で用いることで、第二の薬物が適した患者に投与される蓋然性を高めることができ、および/またはプラスの反応（たとえば治療応答）の蓋然性を最大にし、マイナスの反応（たとえば、副作用）の蓋然性を最小にした投与の蓋然性を高めることができる。

【0251】

本発明の方法および組成物の履行は当業者に良く知られており、それは確立された情報および技法をルーチンで用いることである。遺伝子変異、たとえばSNPのデータベースのいくつかは、本明細書の記載のように十分に確立しており、またさらにヒトのSNPの多数はすでにマッピングされ記載されている。多数の遺伝子変異を迅速かつ正確に試験する方法については、当業者に知られており、ルーチンで用いられている。薬物に対する反応は、臨床試験のような試験研究に登録された被験者に対してあまねく記載してまとめられ、書類にされる。尚、その反応には治療応答（ならびにその反応の度合い）および非治療応答、たとえば副作用が含まれる。メカニズムおよび構造による薬物クラスについては既知であるため、各々のクラスに属する薬物を互いに関係づけることができ、またクラス分けの多くの例については、本明細書で示されている。ある因子を別の因子と関連づける（たとえば、遺伝子変異を薬物反応と関連づける）ための洗練され効果的なソフトウェアが利用でき、そのようなソフトウェアに必要な統計学的方法も利用できる。したがって本発明の方法および組成物には、その履行においてルーチンワークのみが必要とされる。

【0252】

V. スクリーニングおよび治療の方法ならびに組成物

本発明の方法は、第一の薬物に対する反応の予測を示す遺伝子変異に関する、病気を治療する必要がある個人のスクリーニング工程、ならびにそのスクリーニング結果に基づき、個体へ第二の薬物を投与するか、または投与しない工程を含む。いくつかの実施形態では、第一および第二の薬物は同一であり；ほかの実施形態ではそれらは異なり、たとえばある薬物クラスの異なる構成薬物である。そのようなスクリーニングは、たとえばある薬物による治療が有益（または無益）であり得る個人の同定、臨床試験に登録（または除外）され得る個人の同定、および/または薬物による副作用が生じ（または生じない）得る個人の同定に用いることができる。いくつかの実施形態では、一種または複数の表現型についてもスクリーニング工程の中にも含めることができる。

【0253】

いくつかの実施形態では、本発明の方法は血糖調節性の病気、たとえばインスリン抵抗性障害の患者のスクリーニング方法および治療方法を含み、それらの方法は血糖調節性の病気、たとえばインスリン抵抗性障害の治療に必要な患者について、第一のインスリン感作物質に対する応答についての予測を示す遺伝子変異を対象とするスクリーニング工程；ならびにそのスクリーニング結果に基づき、第二のインスリン感作物質を個体に投与または非投与する工程を含む。いくつかの実施形態では、第一および第二のインスリン感作物質は同一である。いくつかの実施形態では、第一および第二のインスリン感作物質は異なり、たとえば単一の薬物クラスの異なる構成薬物である。そのようなスクリーニングは、たとえばあるインスリン感作物質による治療が有益（または無益）であり得る個人の同定、臨床試験に登録（または除外）され得る個人の同定、および/またはインスリン感作物質による副作用が生じ（または生じない）得る個人の同定に用いることができる。いくつかの実施形態では、一種または複数の表現型についてもスクリーニング工程の中にも含めることができる。

【0254】

本発明の方法のスクリーニング工程で用いられる遺伝子変異、たとえばSNPは、対象

10

20

30

40

50

の薬物、たとえばインスリン感作物質の反応性のタイプ、たとえば薬物、たとえばインスリン感作物質についての副作用に対する感受性に関連性がすでに見出された遺伝子変異のいずれでもあり得る。いくつかの実施形態では、一種または複数の遺伝子変異は、本明細書に記載の関連研究で見出されたSNPである。いくつかの実施形態では、一種または複数の遺伝子変異は、データベースで利用可能なSNPであり、それらのSNPは遺伝子型解析が行われている。

【0255】

遺伝子変異、たとえばSNPがひとたび同定されると、スクリーニング、診断、予防などに有用な種々の組成物を調製することができる。それらの組成物には核酸、ポリペプチド、抗体などが含まれる。そのような組成物および方法については、2003年5月28日出願の米国特許出願第10/47685号“Liver Related Disease Compositions and Methods”; 2005年1月31日提出の米国特許仮出願第60/648957号“Compositions and Methods for Treating, Preventing, and Diagnosing Alzheimer's Disease”; 2005年2月16日提出の米国特許仮出願第60/653672号“Parkinson's Disease-Related Disease Composition and Methods”; 2006年1月31日出願の米国特許出願第11/344975号“Genetic Basis of Alzheimer's Disease and Diagnosis and Treatment Thereof”; 2005年12月9日出願の米国特許出願第11/299298号“Markers for Metabolic Syndrome Obesity and Insulin Resistance”; 2006年3月10日提出の米国特許仮出願第60/781483号“Markers for Breast Cancer”; 2006年1月19日提出の米国特許仮出願第60/760198号“Markers for Myocardial Infection”; および2006年6月6日提出の米国特許仮出願第60/811318号“Markers for Addiction”に詳細に記載されており、それらのすべてはここで参照されることで取込まれる。

【0256】

A. 核酸

「薬物反応核酸」、「薬物反応に関連したゲノム領域」または「関連ゲノム領域」という用語は、ある薬物に対する反応に関連した核酸、あるいはその断片、誘導体、変異体または相補体を意味し（但し、本明細書で用いられる「反応」または「反応性」には、個体がその薬物から影響を受けない場合も含まれる）、その用語にはたとえば、関連遺伝子のコード領域および非コード領域、および/または関連遺伝子の核酸の上流域および下流域に延びた領域にわたるゲノム領域、ならびにそれらの変異体が含まれる。本明細書で用いられる「関連遺伝子」という用語は、ある薬物に対するある反応に関連する遺伝子を指す。いくつかの実施形態では、関連したゲノム領域はその関連遺伝子の約10kbの上流域から約10kbの下流域まで延びている。いくつかの実施形態では、領域は関連遺伝子の約5kbの上流域から約5kbの下流域まで延びている。いくつかの実施形態では、領域は関連遺伝子の約2kbの上流域から約2kbの下流域まで延びている。いくつかの実施形態では、領域は関連遺伝子の約1kbの上流域から約1kbの下流域まで延びている。いくつかの実施形態では、関連遺伝子領域には、関連遺伝子の発現を調節する制御領域が含まれる。また本発明は、関連遺伝子の産物である核酸、たとえばRNA転写物、ならびにそのスプライシング変異体、修飾体または誘導体なども企図する。また本発明は、ある遺伝子内には存在しないが、ある薬物に対するある反応に関連する核酸も企図し、それらの核酸については、「薬物反応核酸」という用語によっても包含される。本発明の核酸は、一種または複数の関連した多型（たとえばSNP）を含み得る。たとえば、ある個人におけるある関連遺伝子の配列は、ある薬物反応に関連した一種または複数の対立遺伝子、無反応に関連した一種または複数の対立遺伝子、あるいはそれらの組み合わせを含み得る

。またその用語には、ある関連した遺伝子経路における遺伝子と同じように関係した核酸も含まれる。「関連した遺伝子経路」という用語は、薬物反応経路を含む遺伝子および遺伝子産物を一般には指し、その用語には薬物反応経路における関連遺伝子の上流域または下流域で作用する一種または複数の遺伝子；あるいは遺伝子産物が直接または間接的に関連遺伝子の発現または活性に対して相互作用、結合、競合、誘導、増強または抑制するいかなる遺伝子；あるいはある関連遺伝子によって発現または活性が直接または間接的に誘導、増強または抑制されるいかなる遺伝子；あるいはある関連遺伝子によって遺伝子産物が直接または間接的に誘導、増強または抑制されるいかなる遺伝子も含まれ得る。関連遺伝子経路とは、一種または複数の遺伝子を指し得る。

【0257】

「インスリン感作物質応答性の核酸」または「インスリン感作物質反応関連のゲノム領域」という用語は、あるインスリン感作物質に対する応答に関連した核酸、あるいはその断片、誘導體、変異体または相補体を意味し（但し、本明細書で用いられる「反応」または「反応性」には、個体がそのインスリン感作物質から影響を受けない場合も含まれる）、その用語にはたとえば、関連遺伝子のコード領域および非コード領域、および/または関連遺伝子の核酸の上流域および下流域に延びた領域にわたるゲノム領域、ならびにそれらの変異体が含まれる。いくつかの実施形態では、関連したゲノム領域はその関連遺伝子の約10 kbの上流域から約10 kbの下流域まで延びている。いくつかの実施形態では、領域は関連遺伝子の約5 kbの上流域から約5 kbの下流域まで延びている。いくつかの実施形態では、領域は関連遺伝子の約2 kbの上流域から約2 kbの下流域まで延びている。いくつかの実施形態では、領域は関連遺伝子の約1 kbの上流域から約1 kbの下流域まで延びている。また本発明は、ある遺伝子内には存在しないが、あるインスリン感作物質に対するある反応に関連する核酸も企図し、それらの核酸については、「インスリン感作物質応答性の核酸」という用語によっても包含される。またその用語には、ある関連遺伝子経路における遺伝子に同様に関係した核酸も含まれる。

【0258】

薬物反応核酸、たとえばインスリン感作物質応答性の核酸には、コード配列および/または非コード配列を含めることができる。薬物反応核酸は、エクソンまたはイントロンを包含するような位置の含有、本質的構成、または構成が可能である。その長さは様々に変わり得る。いくつかの実施形態では、そのような核酸は500000, 100000, 50000, 10000, 5000, 1000, 500, 100, 10または5個のヌクレオチド長未満であり得る。いくつかの実施形態では、そのような核酸は5, 10, 50, 100, 300, 600, 900, 1000, 3000, 6000, 9000, 10000, 30000, 60000, 90000, 100000, 300000, 600000, 900000, 1000000, 3000000, 6000000または9000000ヌクレオチド長を超え得る。

【0259】

一つの実施形態では、薬物反応核酸、たとえばインスリン感作物質応答性の核酸は、対象薬物、たとえばインスリン感作物質に対する応答に関連した遺伝子変異、たとえばSNPであることが既知である核酸位置を包含する関連ゲノム領域、あるいはその核酸位置を伴うハプロタイプブロック内の核酸を含む関連ゲノム領域に特異的にハイブリダイズする可能性のあるものの一つである。一般的なハプロタイプブロック内変異体の同定方法については、本出願と同じ代理人に委任された米国特許第6969589号において提供される。

【0260】

「薬物反応ポリペプチド」という用語は、薬物に対する反応性に関連したペプチド、ポリペプチド、あるいはそれらの断片、誘導體または変異体のいかなるものも指し（但し、本明細書で用いられる「反応」または「反応性」には、個体が対象薬物の効果を受けない場合も含まれる）、その用語には関連遺伝子のすぐ上流または下流の関連遺伝子またはゲノム領域によって全体または一部が調節またはコードされたペプチドまたはポリペプチド、あるいはそれらの断片、変異体、誘導體、または修飾体が含まれる。またその用語には

10

20

30

40

50

、ある関連遺伝子経路での上流域または下流域にあるようなポリペプチドも含まれる。

【0261】

「インスリン感作物質反応ポリペプチド」という用語は、あるインスリン感作物質に対する応答性に関連したペプチド、ポリペプチド、あるいはそれらの断片、誘導体または変異体のどのようなものも指し（但し、本明細書で用いられる「反応」または「反応性」には、個体がインスリン感作物質から効果を受けない場合も含まれる）、その用語には関連遺伝子のすぐ上流または下流の関連遺伝子またはゲノム領域によって全体または一部が調節またはコードされたペプチドまたはポリペプチド、あるいはそれらの断片、変異体、誘導体、または修飾体が含まれる。またその用語には、ある関連遺伝子経路での上流域または下流域にあるようなポリペプチドも含まれる。

10

【0262】

「厳格な条件」という用語は、核酸の存在が検出され得る場合における、相補的な核酸のハイブリダイゼーションについての条件を指す。反応環境が異なると、厳格性が異なる条件が用いられ得る。厳格な条件は、たとえば核酸の長さ、温度および緩衝液に依存する。一般的に、厳格な条件は規定されたイオン強度およびpHにおける特異的配列の融解点（ T_m ）よりも約5%低く設定される。 T_m とは、（規定されたイオン強度、pHおよび核酸濃度のもと）相補的核酸の50%が標的核酸に平衡状態でハイブリダイズする温度のことである。標的核酸は T_m で一般に過剰量存在し、相補的核酸の50%が平衡状態で占有する。通常、厳格な条件はpH7.0 - 8.3でのNaイオン（またはほかの塩類）濃度が少なくとも約0.01 - 1.0Mの塩濃度を含み、短鎖（たとえば、ヌクレオチド長が10 - 50）プローブに対する温度は少なくとも約30°Cである。また厳格な条件は、ホルムアミドのような脱安定化剤の添加によっても達成できる。たとえば、5×SSPE（750mMのNaCl, 50mMのリン酸一ナトリウム、5mMのEDTA、pH7.4）で温度が25 - 30°Cの条件は、対立遺伝子に特異的な核酸ハイブリダイゼーションに適している。ある実施形態では、試料核酸は標的核酸を含み、相補的核酸は基板に固定化されている。

20

【0263】

「単離された」または「精製された」という用語は、その本来の環境から実質的または本質的に取出されたか、または濃縮された素材を指す。たとえば単離核酸は、通常は周囲に存在する核酸から分離されたか、あるいは試料中のほかの核酸または成分（たとえば蛋白質、脂質など）から分離された単一の核酸であり得る。別の実施形態では、ポリペプチドはその本来の環境から実質的に取出されたか、または濃縮された場合に精製される。核酸の精製および単離の方法については、当業者に良く知られている。

30

【0264】

「核酸」という用語は、デオキシリボヌクレオチド、リボヌクレオチド、および/またはそれらの擬似体を指し、それらは単量体またはポリマー、天然由来または非天然由来、二本鎖または一本鎖、翻訳体（たとえば遺伝子）または非翻訳体（たとえば、調節性領域）、あるいはそれらの断片、誘導体または相補体のいずれでも存在し得る。核酸には核酸アナログ（たとえば、ホスホロチオエート体、ホスホルアミデート体、メチルリン酸エステル体、キラルメチルリン酸エステル類、2-O-メチルリボヌクレオチド体）、または核酸修飾体（たとえば、主鎖、残渣または連結部分が修飾されたもの）、あるいは炭水化物、脂質、蛋白質またはそのほかの物質と結合した核酸、またはペプチド核酸（PNA）が含まれる。核酸には一種または複数の多型、変異または突然変異を含めることができる。核酸の例としては、オリゴヌクレオチド、ヌクレオチド、ポリヌクレオチド、核酸配列、ゲノム配列、アンチセンス核酸、プローブ、プライマー、遺伝子、調節性領域、イントロン、エクソン、転写解読枠、結合剤、標的核酸および対立遺伝子特異的核酸を挙げることができる。

40

【0265】

「ポリペプチド」、「ペプチド」、「オルゴペプチド」および「蛋白質」という用語は、互いに相互使用可能であり、アミノ酸、PNAまたは擬似体のポリマーを指し、その長

50

さは特定されず、それらのすべての断片、イソ型、変異体、誘導体または修飾体も含まれる。ポリペプチドについては、天然由来または非天然由来のものがあり得る。「イソ型」という用語は、同一の遺伝子から生じる異なる遺伝子産物、たとえば代替スプライシングによるものを指す。「変異体」という用語は、ポリペプチドの説明の際に用いられ、アミノ酸配列が変異したものを指し、そのような変異は保存的または非保存的な置換で生じる場合、あるいはそうでない場合がある。「修飾体」という用語には、タグ、標識、翻訳後修飾、あるいはそのほかの化学的または生物学的な修飾が含まれる。ほかの実施形態では、ポリペプチドは精製されている。

【0266】

「薬物に対する反応」、たとえば「インスリン感作物質に対する応答」、あるいは「薬物反応」、たとえば「インスリン感作物質反応」については、本明細書に記載されており、それらの用語には治療応答および非治療応答（たとえば、副作用）が含まれる。薬物、たとえばインスリン感作物質に対する応答に関連した核酸は、対象薬物に対する反応についてのある表現型を持つ個人において、対象薬物に対する反応の表現型が同じではない個人と比較した場合に発現が異なるものの一つ、あるいは対象薬物に対する反応に関連した一個または複数の変異を有する核酸である。

【0267】

表9-11は、薬物反応、たとえば浮腫に関して有意な関連性を有する個人の遺伝子型の解析から得られたSNPについて示す（正規p値<0.001）。表9は、薬物反応、たとえば浮腫に対する感受性または抵抗性に関連した型を持つ345個の変異サイトのコレクションを提供する。表9で提供された変異サイトに関するさらなる情報を表10および表11に示す。変異サイトは、表10で提供された遺伝子の中または近傍で生じる。変異サイト、それらの対立遺伝子、ならびに薬物反応、たとえば浮腫に関連させて同定を行う統計解析に関するさらなる情報を表11に示す。

【0268】

表9のカラム1「rsID」には、変異体ごとにdbSNP（NCBI）から得られたSNP同定数が列挙されている。NCBI（米国立バイオテクノロジー情報センター）のdbSNPデータベースは、公にアクセス可能である（ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/）。

【0269】

表9のカラム2「ssID」には、dbSNPに対する本出願者の出願書類における識別名が含まれる。

【0270】

表9のカラム3「Chr」は、変異体がマッピングされている染色体が明らかにされる。

【0271】

表9のカラム4「Accession」は、ヒトゲノムのNCBI-Build35による各変異体を含むコンティグについてのアクセッション数が明らかにされる。

【0272】

表9のカラム5「Position」は、カラム4で同定されたコンティグ内の各変異体の位置が明らかにされる。

【0273】

表9のカラム6「Assayed Sequence」は、試料中の変異体の、たとえばハイブリダイゼーションによる同定に用いることができる変異体を含むヌクレオチド配列である。アッセイされた配列はたとえば、ハイブリダイゼーション用アレイ上に敷詰めことができ、それによって変異体が同定される。

【0274】

ある個人に適した薬物治療レジメンを定めるのに使用可能なそのほかの変異体（およびそれらに関連した遺伝子領域）には、表9で同定された変異体を伴うハプロタイプブロック内の変異体が含まれるが、それらに限定されない。そのような変異体については、本発

10

20

30

40

50

明の出願人と同じ代理人に委任された米国特許第6969589号に従い、同定することができる。ある薬物反応（たとえば、浮腫）に関連している表9の変異体を伴うハプロタイプブロック内の変異体は、その薬物反応にも関連している。さらに特定な場合、ある薬物反応（たとえば、浮腫）に関連している表11の変異体対立遺伝子を伴うハプロタイプパターン内の変異体対立遺伝子は、その薬物反応にも関連している。

【0275】

表10には、表9のrsIDおよびssIDの遺伝子変異体、その変異体の10kb以内の遺伝子名、ならびにその遺伝子に関する変異体の位置が列挙されており、その中で「up」とは、その変異体が対象遺伝子のコード領域の上流に位置していることを示し；「down」とは、その変異体が対象遺伝子のコード領域の下流に位置していることを示し；「intron」とは、その変異体が対象遺伝子のイントロン内に位置していることを示し；「nonsyn」とは、その変異体が対象遺伝子のコード領域内に位置し、非同義多型であることを示し；ならびに「syn」とは、その変異体が対象遺伝子のコード領域内に位置し、同義多型であることを示す。表10中の遺伝子はゲノムの古い注釈に対応しているため、その領域での注釈が更新されると、そのSNP遺伝子マッピングはわずかに変わり得る。たとえば、その領域に追加の遺伝子がマッピングされ得る。しかしながら、ssID、rsID、およびアクセッション番号に基づく位置については、SNPの位置の画定に関して一定である。そのため、ヌクレオチドの位置が変わり得るとしても、そこで提供されるSNPの位置は、当業者であるならば、たとえばそのrsIDおよび/またはssIDの数によって分かるであろう。

10

20

【0276】

表2には、表9のrsIDおよびssIDの遺伝子変異体、それらの対立遺伝子（Allele1およびAllele2）、症例および対照例でのAllele1の相対的な対立遺伝子頻度、ならびに論理回帰分析を用いて計算された確率比およびp値が列挙されている。それらの統計学によって、対象の変異体が薬物反応（たとえば、浮腫）に関連していることが示される。特定な場合、ヘテロ接合体の確率比については、予測対立遺伝子（「関連対立遺伝子」）のコピーを持たない個体における浮腫の確率とは異なる、予測対立遺伝子（「関連対立遺伝子」）を1コピー持つ個体における浮腫の確率として規定される。稀な形質に対しては、ヘテロ接合体の確率比は、ヘテロ接合体の相対リスクにほぼ関係し、その相対リスクとは、予測対立遺伝子のコピーを持たない個体におけるリスクに対する、その予測対立遺伝子を1コピー持つ個体における形質提示リスクの比のことである。論理的回帰分析は、遺伝子リスクの乗数モデルのもとで確率比が推計されるアクセッション解析用のツールの一つであり、浮腫形質の分散分析は、集団構造および試験変動性を示す主要な要素で環境適合化され、関連性の有意性を評価するのに用いられた。p値は、SNP遺伝子型に寄与し得る偏差が、その遺伝子型と浮腫との間に真の関連性がないと観察された偏差と極端に異なるような場合を提示する。Allele1の相対的な対立遺伝子頻度が、症例群において対照群よりも大きい場合、Allele1は対象の薬物反応（たとえば浮腫）と関連性があるとされ、Allele2はその薬物反応とは関連性がないとされる。Allele1の相対的な対立遺伝子頻度が、対照群において症例群よりも大きい場合、Allele1は対象の薬物反応（たとえば浮腫）と関連性がないとされ、Allele2はその薬物反応に関連性があるか、または感受性があるとされる。

30

40

【0277】

表12は、薬物反応（たとえば、浮腫）に関連性があることが判明したハプロタイプブロックを形成する6個のSNPの集合を提供する。このハプロタイプブロックは、第14染色体上（SERPINA10遺伝子およびSERPINA6遺伝子）に見出され、関連ハプロタイプ中の6個のSNPのうち3個は、SERPINA10では非同義SNPである。表12には、6個のSNP、それらのrsID、ならびにSERPINA10およびSERPINA6に関するゲノム内配置が列挙されている。

【0278】

（表12．関連ハプロタイプ）

50

【 0 2 7 9 】

【 表 1 2 】

SNP インデックス	rsID	位置
1	2232700	SERPINA10 非同義
2	941591	SERPINA10 非同義
3	941590	SERPINA10 非同義
4	3827896	SERPINA6 5', SERPINA10 3'
5	8015929	SERPINA6 5', SERPINA10 3'
6	941601	SERPINA6 イントロン

本明細書で明らかにされた変異体、多型、対立遺伝子および関連ゲノム領域については、薬物反応（たとえば、浮腫）に関連した核酸の同定、単離および増幅に用いることができる。そのような核酸は、予後予測、診断、治療、およびさらなる薬物反応研究に用いることができる。

10

【 0 2 8 0 】

いくつかの実施形態では、薬物、たとえばインスリン感作物質に対する応答に関連した少なくとも2個の変異体、少なくとも3個の変異体、少なくとも4個の変異体、少なくとも5個の変異体、少なくとも6個の変異体、少なくとも7個の変異体、少なくとも8個の変異体、少なくとも9個の変異体、少なくとも10個の変異体、少なくとも15個の変異体、少なくとも20個の変異体、少なくとも25個の変異体、少なくとも30個の変異体、少なくとも35個の変異体、少なくとも40個の変異体、少なくとも45個の変異体、少なくとも50個の変異体、少なくとも60個の変異体、少なくとも70個の変異体、少なくとも80個の変異体、少なくとも90個の変異体、または少なくとも100個の変異体、あるいはそれらの共通ハプロタイプブロック内変異体に特異的にハイブリダイズし得る核酸の集合が提供される。

20

【 0 2 8 1 】

核酸については1本鎖または2本鎖であり得る。また核酸はコード配列（たとえばエクソン）または非コード配列（たとえば、イントロン、エクソン外のコード領域、ならびに3' - または5' - 非翻訳領域）、あるいはコード性核酸と非コード性核酸との配合体でもあり得る。一つの実施形態では、コード性の薬物 - 核酸、たとえばインスリン感作物質応答性の核酸は、関連ゲノム領域の完全なコード領域、または関連ゲノム領域の1個または複数のエクソン、または関連ゲノム領域の1個または複数の転写解読枠、あるいはそれらの相補的配列に特異的にハイブリダイズ可能なものの一つである。

30

【 0 2 8 2 】

本明細書で提供される核酸は、タグ配列、レポーター遺伝子または融合蛋白質のような別の分子に融合可能である。タグ配列とは、蛋白質産物の単離または精製の助けとなり得るポリペプチド（たとえばグルタミン - S - トランスフェラーゼ（GST）、またはヘマグルチニンA（HA）ポリペプチド）をコードする配列である。レポーター遺伝子とは、蛋白質産物のアッセイが困難な場合に、容易にアッセイされる蛋白質をコードするか、またはほかのコード領域に置換えるのにしばしば用いられる遺伝子のことである。融合蛋白質とは、2種のコード性核酸配列を組み合わせることで作られたハイブリッド核酸を発現させて形成された蛋白質のことである。

40

【 0 2 8 3 】

核酸ハイブリダイゼーションの条件は、用いる緩衝液、核酸の長さ、イオン強度、温度などに依存して変わる。ハイブリダイゼーションについての「厳格な条件」という用語は、第一の核酸を第二の核酸にハイブリダイズできるようにする温置および洗浄の条件（たとえば、温度条件および緩衝液の濃度条件）を指す。その第一の核酸は、第二の核酸に対して完全な（たとえば、100%の）相補性を持つか、または完全ではないが幾分低い（たとえば、70%、75%、85%または95%超の）相補性を持ち得る。たとえば、厳格度が高いある条件は、相補性が低い核酸から相補的な核酸を完全に識別するのに用いることができる。核酸のハイブリダイゼーションについての厳格度が高い条件、中程度の条件および低い条件については、当業者に知られている。それについては、A u s u b e l

50

, F. M. らによる、“Current Protocols in Molecular Biology” (John Wiley & Sons 社刊、1998)、p. 10.1-210.16; 6.3.1-6.3.6 が参照される。ハイブリダイゼーションの厳格性が求められる厳密な条件は、イオン強度（たとえば、 $0.2 \times \text{SSC}$ 、 $0.1 \times \text{SSC}$ ）、温度（たとえば、室温、 42°C 、 68°C ）、ならびにホルムアミドのような脱安定化剤、または SDS のような変性剤の濃度ばかりでなく、核酸配列の長さ、塩基組成、ハイブリダイズ配列間のミスマッチ率、ならびにそのほかの未同定配列内の配列亜集合でのハイブリダイズ現象の発生頻度のような諸因子にも左右される。したがって、等価の条件については、対象の二種の核酸間の同一性または類似性の程度が同じになるようにして、前述の一種または複数のパラメーターを変えることによって求めることができる。各々互いにハイブリダイズを継続するためには、少なくとも約 60%、少なくとも約 70%、少なくとも約 80%、少なくとも約 90%、あるいは少なくとも約 95% またはそれ以上が同一である配列になるような条件が通常用いられる。ハイブリダイゼーションの条件を、ハイブリダイゼーションが起こらない厳格度からハイブリダイゼーションが初めて観察される厳格度に変えることによって、試料中の最も類似した配列とハイブリダイズする（たとえば、選択的にハイブリダイズする）配列が得られると思われる諸条件を求めることができる。条件の例については、Krause ら、Methods in Enzymology, (1991) 200: 546-556 に記載されており、さらに Ausubel ら、“Current Protocols in Molecular Biology” (John Wiley & Sons 社刊、1998) には、厳格度が中程度または低い条件についての洗浄条件の求め方について記載されている。洗浄工程は、通常はハイブリドの相補性レベルが最低限になるように条件が設定されている工程である。一般に、相同的なハイブリダイゼーションのみが起こる最低温度から開始し、最終洗浄温度を 1 $^\circ\text{C}$ ずつ下げていくと（但し、SSC の濃度は一定にする）、ハイブリダイズする配列間の最大ミスマッチ度が 1% ずつ上昇し得る。一般に、SSC の濃度を 2 倍にすると、 T_m が約 1.7 $^\circ\text{C}$ 上がる。これらのガイドラインを用いると、厳格度が高い、中程度、または低い場合については、求められるミスマッチレベルに応じて洗浄温度を経験的に求めることができる。たとえば、厳格度が低い洗浄には、 $0.2 \times \text{SSC} / 0.1\% \text{ SDS}$ 含有溶液中での、室温 10 分間の洗浄工程が含まれ；厳格度が中程度の洗浄には、予め 42°C に加熱した $0.2 \times \text{SSC} / 0.1\% \text{ SDS}$ 中での、 42°C 、15 分間の洗浄工程が含まれ；さらに厳格度が高い洗浄には、予め 68°C に加熱した $0.1 \times \text{SSC} / 0.1\% \text{ SDS}$ 中での、 68°C 、15 分間の洗浄工程が含まれ得る。さらには、洗浄を繰返しまたは連続して行くと、当業者は所望する結果を得ることができる。等価条件については、当業者であるならば、標的核酸と使用プライマーまたは使用プローブとの関係の同一性または類似性を変えずに、例示した一種または複数のパラメーターを変えることで求めることができる。ハイブリダイゼーションの条件および手順の特定な例については、2005 年 1 月 31 日提出の米国特許仮出願第 60/648957 号 “Compositions and Methods for Treating, Preventing, Diagnosing Alzheimer’s Disease”；2005 年 2 月 16 日提出の米国特許仮出願第 60/653672 号 “Parkinson’s Disease - Related Disease Composition and Methods”；2005 年 1 月 11 日提出の米国特許仮出願第 60/643006 号 “Markers for Metabolic Syndrome Obesity and Insulin Resistance”；2005 年 10 月 31 日出願の米国特許出願第 10/284444 号 “Human Genomic Polymorphism”；2003 年 5 月 28 日出願の米国特許出願第 10/447685 号 “Liver Related Disease Compositions and Methods”；および 2006 年 9 月 27 日登録の米国特許出願 [番号未定]、代理人整理番号 300/1081-10 “Genetic Basis of Rheumatoid Arthritis and Diagnosis and Treatment Thereof” の中で提

供されている。

【0284】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の核酸は、同定済みのゲノム領域に対して完全に相補的である。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の核酸は、本明細書で同定されたゲノム領域を含む。さらには、核酸は前述のように単離および/または精製することもできる。核酸は、当業者に知られたポリメラーゼ連鎖反応(PCR)技法を用いて単離および増幅することができる。このことについては、Erllich, H. A. "PCR Technology: Principles and Applications for DNA Amplification" (Freedman Press社刊(米国ニューヨーク州、ニューヨーク市)、1992); Innis M. A.ら、"PCR Protocols: A Guide to Methods and Applications" (Academic Press社(米国、カリフォルニア州、サンジエゴ市)刊、1990); 2002年6月17日出願の米国特許出願第10/174101号"Methods for Storage of Reaction Cocktail"; 2005年5月24登録の米国特許第6898531号"Algorithms for Selection of Primers Pairs"; 2002年1月2日登録の米国特許第6740510号"Methods for Amplification of Nucleic Acids"; 2002年9月5日出願の米国特許出願第10/236480号"Methods for Amplification of Nucleic Acids"; および2003年1月14日出願の米国特許出願第10/341832号"Apparatus and Methods for Selecting PCR Primers Pairs (Short Range PCR Primer Packing)"が参照され、それらの開示情報はここで参照されることですべて取込まれる。

10

20

【0285】

いくつかの実施形態では、本発明で用いられる核酸は精製されている。精製度については様々な程度がある。同質なもので核酸の精製が可能である一方で、核酸が同質に至るまで精製されていない調製品についても、核酸がほかの化合物の多い状態でも所望の機能を維持しているならば有用である。いくつかの実施形態では、核酸は実質的に細胞性物質を含まず、その核酸調製品には約30%(乾燥重量あたり)未満のほかの核酸(たとえば、汚染性の核酸類)、約20%未満のほかの核酸、約10%未満のほかの核酸、または約5%未満のほかの核酸が含まれる。

30

【0286】

化学的な前駆物質またはそのほかの化学物質を実質的に含まない核酸には一般に、その合成工程で含まれる化学物質が分離されているものが含まれる。一つの実施形態では、核酸は前駆化学物質またはそのほかの化学物質を実質的に含まず、その核酸調製品は約30%(乾燥重量あたり)未満の前駆化学物質またはほかの化学物質、約20%未満の前駆化学物質またはほかの化学物質、約10%未満の前駆化学物質またはほかの化学物質、または約5%未満の前駆化学物質またはほかの化学物質を含む。

40

【0287】

プローブおよびプライマー

本明細書では核酸は種々のアッセイでのプローブおよびプライマーとしても用いられ得る。「プローブ(単数または複数)」および「プライマー[単数または複数]」という用語は、相補的な鎖に対して、塩基特異的に一部または全体がハイブリダイズする核酸を指す。プローブおよびプライマーには、Nieisenら、(1991) Science 254: 1497-1500に記載されているようなペプチド核酸も含まれる。

【0288】

「プライマー」という用語は一般に、PCRのようなテンプレート指向型DNA合成の反応開始点として作用可能な1本鎖の核酸を指す。PCR以外の適当な単離および増幅方法には、たとえばリガーゼ連鎖反応(LCR)(WuおよびWallace、Genom

50

ics, 4:560 (1989); および Landegrenら、Science, 241:1077 (1988) 参照)、転写増幅法 (Kwohら、Pro. Natl. Acad. Sci. USA, 1173 (1989) 参照)、自己継続型配列複製法 (Guatelliら、Pro. Natl. Acad. Sci. USA, 87:1874 (1990) 参照)、および核酸に基づく配列増幅法 (NASBA) が挙げられる。それらのうちの後二者の増幅法については、1本鎖RNA (ssRNA) および2本鎖DNA (dsDNA) の両方が生成する等温転写に基づく等温反応を含み、増幅産物中のssRNAの量はdsDNAの量のおよそ30 - 100倍である。そのことについては2005年2月14日出願の米国特許出願第11/058432号 "Selection Probe Amplification" が参照され、その開示内容は全体がここで取込まれる。

10

【0289】

PCR反応については、ヒトのゲノム配列、および関連したゲノム領域またはそれらの変異体に基づいてデザインできる。たとえば、エクソン内に変異体が存在する場合、そのようなエクソンを単離し、そのエクソンの両端部のヌクレオチド配列に相補的なプライマーを用いて増幅することができる。同様にイントロン内に変異体が存在する場合も、そのイントロン全体を単離し、そのイントロンの両端部のヌクレオチド配列に相補的なプライマーを用いて増幅することができる。それらのことについては、2005年5月24日登録の米国特許第6898531号 "Algorithms for Selection of Primers Pairs"; 2003年1月14日出願の米国特許出願第10/341832号 "Apparatus and Methods for Selecting PCR Primers Pairs"; および2002年9月5日出願の米国特許出願第10/236480号 "Methods for Amplification of Nucleic Acids" が参照され、それらの開示内容はそのすべてがここで取込まれる。

20

【0290】

いくつかの実施形態では、プローブまたはプライマーは少なくとも約10個の連続したヌクレオチド、または約15個の連続したヌクレオチド、または約20個の連続したヌクレオチド、または約30個の連続したヌクレオチド、または約50個の連続したヌクレオチド、あるいは約10 - 約50個の、または約10 - 約40個の、または約10 - 約30個の連続したヌクレオチドの領域を含み、それらの連続したヌクレオチドは相補的な核酸配列 (たとえば、インスリン感作物質応答性の核酸のような薬物反応核酸) に特異的にハイブリダイズすることが可能である。さらにいくつかの実施形態では、プライマーは約10 - 約100、または約10 - 約50、または約15 - 約35、または約16 - 約24、または約18 - 約22、または約26 - 約34、または約28 - 約32、あるいは約18, 19, 20, 21または22のヌクレオチド長、または約25, 29, 30, 31または32のヌクレオチド長である。いくつかの実施形態では、プローブは約10 - 約60、または約10 - 約50、または約15 - 約35、または約20 - 約30、あるいは約22, 23, 24, 25, 26, 27または28のヌクレオチド長である。

30

【0291】

薬物、たとえばインスリン感作物質に対する応答に関連した核酸の単離、増幅、および/またはその存在の検出を目的とした場合、プローブ、プライマー、またはそれらのセットには、インスリン感作物質に対する応答に関連した少なくとも1個の変異体、または少なくとも2個の変異体、または少なくとも3個の変異体、または少なくとも4個の変異体、あるいはそれらの変異体と共通のハプロタイプブロック内の変異体が含まれ得る。

40

【0292】

一つの実施形態では、プローブまたはプライマーは、少なくとも1個の薬物関連変異体、たとえばインスリン感作物質関連変異体を包含する連続した薬物反応核酸、たとえばインスリン感作物質応答性の核酸に対して、少なくとも約70%が同一、または少なくとも約80%が同一、または少なくとも約90%が同一、または少なくとも約95%が同一、または約100%が同一である。ほかの実施形態では、少なくとも1個のインスリン感作

50

物質関連変異体を包含する連続した薬物反応核酸、たとえばインスリン感作物質応答性の核酸に対して、少なくとも約70%が同一、または少なくとも約80%が同一、または少なくとも約90%が同一、または少なくとも約95%が同一、または約100%が同一であるヌクレオチド配列に相補的である。

【0293】

いずれの実施形態でも、プローブまたはプライマーは標識化（たとえば、放射性同位体、蛍光化合物、酵素、または酵素の補因子による標識化）できる。本明細書においてプローブおよびプライマーは、場合によりたとえば放射活性、蛍光性、ビオチニル化、または化学発光性の標識で標識化可能である。標識化核酸は、ハイブリダイゼーション複合体の検出に有用であり、診断用およびスクリーニングアッセイ用のプローブとして使用できる。

10

【0294】

標識化プローブは、cDNAまたはゲノムのライブラリーのスクリーニングによって、完全長のcDNAまたはゲノムDNAのクローニングに使用できる。cDNAライブラリー構築の従来法については、Sambrookらの前述の参考文献で教唆される。それらの方法によって、mRNAからのcDNAの生成、ならびにウイルス性ベクターまたはほかの発現ベクター内への対象cDNAの挿入が行われる。一般に、ポリ(A)テール部分を含むmRNAのライブラリーについては、ポリ(T)プライマーを用いて作製できる。同様にcDNAライブラリーについても、プライマーとしての本明細書における核酸を用いて作製できる。cDNAライブラリーは、選択した組織（たとえば、正常組織または疾患組織）、あるいはたとえば医療用薬剤で治療された組織または哺乳類のいずれかから作製できる。あるいは、cDNAライブラリーは市販品の購入も可能である。一つの実施形態では、cDNAライブラリーの構成cDNAは、核酸ハイブリダイゼーション用プローブより大きく、本来のcDNA配列の全体を含むこともできる。

20

【0295】

ゲノムDNAは、完全長cDNAの単離と同様な方法で単離できる。簡潔に言えば、本明細書における核酸、あるいはそれらの断片、誘導体または相補体は、ゲノムDNAライブラリーの探索に使用できる。そのようなライブラリーは、Sambrookらの参考文献の9.4-9.30に記載されているようなP1またはYACのような大きなセグメントのゲノムを運ぶのに適したベクター内に存在し得る。さらに、ゲノム配列はヒトBACライブラリーから単離することもでき、ヒトBACライブラリーは、たとえばResearch Genetics社（米国、アラスカ州、ハンツビル市）から購入できる。また完全長cDNA、ゲノムcDNA、あるいはそれらの核酸、断片、誘導体または相補体のいずれについても、合成によって得ることができる。

30

【0296】

B. ポリペプチド

さらに本発明は、本明細書に記載の薬物、たとえばインスリン感作物質に対する応答のスクリーニング、診断、予後予測、予防、治療、または研究に有用なポリペプチドも提供する。本発明のポリペプチドには、本発明の核酸の変異体を含む関連ゲノム領域でコードされるか、または調節されるポリペプチドが含まれる。ポリペプチド、たとえば本明細書におけるインスリン感作物質反応ポリペプチドは、天然に得られるか、または当業者に知られた方法を用いた組換えによって生成させることができる。

40

【0297】

本発明のポリペプチド、たとえばインスリン感作物質のような薬物に対する反応に関連したポリペプチドは、ある反応、たとえばインスリン感作物質のような薬物に対する反応の表現型を持つ個人では、同じ反応表現型を持たない個人と比較して発現が異なるポリペプチドであり得るか、あるいは薬物反応、たとえばインスリン感作物質に対する応答に関連した核酸によって全体または一部が調節またはコードされるポリペプチドであり得る。一つの実施形態では、薬物反応、たとえばインスリン感作物質に対する応答に関連したポリペプチドについては、薬物反応、たとえばインスリン感作物質に対する応答に関連した

50

非コード性調節領域を持ち、それがさらにゲノムコード領域配列、たとえばインスリン感作物質反応遺伝子のような薬物反応遺伝子に機能するように連結して包含した一つの発現ベクターを用いることで、組換えによる生成が可能になる。その発現ベクターは、発現に適した条件下で宿主細胞内に導入される。次に、標準的な精製技法を用いてその宿主細胞から対象ポリペプチドを単離できる。

【0298】

一つの実施形態では、薬物反応、たとえばインスリン感作物質に対する応答に関連したポリペプチドは、薬物反応、たとえばインスリン感作物質に対する応答に関連したコード核酸を含むベクターを挿入し、さらにその宿主細胞で発現した対象ポリペプチドを精製することによって製造できる。

10

【0299】

いくつかの実施形態では、ポリペプチドは精製されている。精製度については種々存在する。ポリペプチドが同質にまで精製できる一方で、ポリペプチドが同質にまでは精製されていない調製品についても、ほかの成分がかなりの量で存在する状態でもなお対象ポリペプチドが所望の機能を保持している場合は、有用である。いくつかの実施形態では、ポリペプチドは細胞性物質を実質的に含まず、それには約30%未満（乾燥重量当たり）のほかのポリペプチド（たとえば、汚染性のポリペプチド）、約20%未満のほかのポリペプチド、約10%のほかのポリペプチド、または約5%未満のほかのポリペプチドを含有するペプチド調製品が含まれる。

20

【0300】

ポリペプチドは、組換えによって製造される場合も、培地を実質的に含まない。いくつかの実施形態では、培地含量はポリペプチド調製品の約20容量%未満、またはポリペプチド調製品の約10容量%未満、またはポリペプチド調製品の約5容量%未満である。前駆化学物質またはほかの化学物質を実質的に含まないポリペプチドには一般に、その合成において包含した化学物質から分離されているポリペプチドが含まれる。一つの実施形態では、ポリペプチドは前駆化学物質またはほかの化学物質を実質的に含まず、それらには約30%（乾燥重量あたり）未満の前駆化学物質またはほかの化学物質、または約20%未満の前駆化学物質またはほかの化学物質、または約10%未満の前駆化学物質またはほかの化学物質、または約5%未満の前駆化学物質またはほかの化学物質を含むようなポリペプチド調製品が挙げられる。

30

【0301】

本明細書で用いられる、二種のポリペプチドが実質的に相同であるとは、両者のアミノ酸配列が少なくとも約45%相同、または少なくとも約75%相同、または少なくとも約85%相同、または約95%超相同である場合のことである。二種のポリペプチドの相同率（%）を求めるには、それらのアミノ酸配列を最適な比較ができるように整列する。そのアミノ酸残基に対応する位置で比較が行なわれる。二種のアミノ酸配列間の相同率（%）は、それらの配列によって分割された同一位置の数の関数である（たとえば、相同率（%）= 同一位置の数 / 位置の総数 × 100である）。

【0302】

いくつかのポリペプチド（たとえば保存的変異体）は、配列相同性の程度が低い、一種または複数の同じ機能を発揮し得る。同じ機能を維持し得る保存的な置換には、脂肪族アミノ酸であるメチオニン、バリン、ロイシンおよびイソロイシン間の置換わり；セリンおよびスレオニンのヒドロキシル基の相互交換；アスパラギン酸およびグルタミン酸の酸性残基の交換；アスパラギンおよびグルタミンのアミド基間の置換；リシンおよびアルギニンの塩基性残基環の交換；ならびにフェニルアラニン、チロシンおよびトリプトファンの芳香族残基環の置換わりが含まれる。アラニンおよびグリシンについても、保存的な置換が起こり得る。

40

【0303】

一種または複数の同じ機能が発揮し得ないそのほかのポリペプチドとしては、一種または複数の非保存的なアミノ酸置換を含む変異体、あるいは一種または複数のアミノ酸残基

50

の欠失、挿入、逆転または置換を含む変異体が挙げられる。あるペプチドの機能に必須であるアミノ酸については、部位特異的突然変異誘発法またはアラニン・スキャンニング突然変異誘発法のような、当業者に知られた種々の方法で同定できる。そのことについては、Cunninghamら、(1989) Science, 244: 1081-1085が参照される。それらの二種の手法のうちの後者では、分子内のすべての残基において、アラニンのみの突然変異を導入できる。その結果得られた変異体は、次にインビトロまたはインビボでの生物学的活性の試験が行われる。ポリペプチドの活性または不活性の評価基準となる残基は、それら二種の変異体(アラニン突然変異を持つか持たない変異体)を比較して同定される。ポリペプチドの活性は、結晶解析法、核磁気共鳴法または光親和性標識法のような構造解析法によっても求めることができる。それらについては、Smithら、(1972) J. Mol. Biol., 224: 899-904; および Vosら、(1992) Science, 225: 306-312が参照される。

10

【0304】

融合蛋白質

本明細書ではいずれのポリペプチドも、融合蛋白質の一部を形成し得る。本明細書で用いられる「融合蛋白質」または「融合ポリペプチド」という用語は、第二のポリペプチドの全体または一部に、N末端またはC末端で連結した第一のポリペプチドの全体または実質部位を持つ蛋白質を指す。たとえば本発明の融合蛋白質には、非薬物反応ポリペプチド、たとえば非インスリン感作物質反応ポリペプチド、あるいは薬物反応アミノ酸配列、たとえばインスリン感作物質反応アミノ酸配列に対して実質的に相同ではないアミノ酸配列を持つ非相同ポリペプチドに機能するように連結している薬物反応ポリペプチド、たとえばインスリン感作物質反応ポリペプチド(薬物、たとえばインスリン感作物質に対する応答に関連したポリペプチド)が含まれる。さらにほかの例としては、第二の薬物反応ポリペプチド、たとえば第二のインスリン感作物質反応ポリペプチドに機能するように連結した第一の薬物反応ポリペプチド、たとえば第一のインスリン感作物質反応ポリペプチド(インスリン感作物質への反応に関連したポリペプチド)が挙げられる。「機能するように連結した」とは、ポリペプチドおよび非相同蛋白質が融合していることを示し、たとえば非インスリン感作物質反応ポリペプチドは、インスリン感作物質反応ポリペプチドのN末端またはC末端に融合できる。一つの実施形態では、融合蛋白質は薬物反応ポリペプチド、たとえばインスリン感作物質反応ポリペプチドの融合には影響を及ぼさない。ポリペプチドの融合に影響を及ぼさない融合ポリペプチドの例としては、薬物反応ポリペプチド、たとえばインスリン感作物質反応ポリペプチド配列がGST配列のC末端に融合しているGST-融合ポリペプチド類が挙げられる。融合ポリペプチドのほかの例としては、酵素が融合した融合ポリペプチド、たとえば - ガラクトシダーゼ融合体、酵母の2-ハイブリッドGAL融合体、ならびにポリ-His融合体およびIg融合体が挙げられる。融合ポリペプチド、特にポリ-His融合体は、組換えポリペプチドの精製を容易にすることができる。哺乳類細胞のようないくつかの宿主細胞では、薬物反応ポリペプチド、たとえばインスリン感作物質反応ポリペプチドの発現および分泌は、非相同シグナル配列を用いると増大させることができる。したがって一つの実施形態では、薬物反応ポリペプチド、たとえばインスリン感作物質反応ポリペプチドは、そのN末端で非相同シグナル配列に融合させ得る。別の実施形態では、融合蛋白質は、薬物反応ポリペプチド、たとえばインスリン感作物質反応ポリペプチド、およびFc部位のような免疫グロブリンの定常領域の種々の部分を含み得る。Fc部位は、治療および診断で有用であり、薬物速度論的特性も改善され得る。Fc部位については、結合性分子、アゴニストおよびアンタゴニストの同定のためのハイスループットスクリーニングにも有用である。このことについては、Bennetら、J. of Molec. Recog., (1995) 8: 52-58; およびJohnsonら、(1995) J. of Biol. Chem., 270: 16: 9459-9471が参照される。一つの実施形態では、可溶性融合蛋白質は、薬物反応ポリペプチド、たとえばインスリン感作物質反応ポリペプチド、および免疫グロブリン(たとえば、IgG、IgM、IgA, IgD、IgE)の重鎖または軽鎖の一個または複数

20

30

40

50

の定常領域を含有する。

【0305】

融合蛋白質は、本明細書に記載されているような標準的な組換えDNA技法によって製造できる。たとえば、異なるポリペプチド配列をコードするDNA断片は、通常の技法にしたがって共に連結される。融合遺伝子は、自動化されたDNA合成装置のような一般的な技法によって合成できる。あるいは核酸断片のPCR増幅については、連続的なアニーリングおよび再増幅の工程でキメラ型核酸配列の生成を可能にする二種の連続した核酸断片の間で、相補的な重複を生じさせるアンカプライマーを用いると実施できる。さらに、融合部分（たとえば、GST蛋白質）がすでにコードされている多くの発現ベクターも購入できる。本明細書におけるポリペプチドをコードする核酸は、融合部位が対象ポリペ

10

【0306】

C. 抗体

本明細書におけるポリペプチド、あるいはそれらの断片、誘導体または相補体のいずれについても、ポリペプチドに特異的な抗体の生成のための免疫原（たとえばエピトープ）として用いることができる。抗体は、本発明の一種または複数のポリペプチド、たとえばインスリン感作物質反応ポリペプチドのような薬物反応ポリペプチドの検出、単離、およびその活性の抑制に用いることができる。

【0307】

抗体の生成のためには、それらのポリペプチドまたはその断片がエピトープとして用いられる。いくつかの実施形態では、エピトープは少なくとも6個のアミノ酸長、少なくとも9個のアミノ酸長、少なくとも20個のアミノ酸長、少なくとも40個のアミノ酸長、または少なくとも80個のアミノ酸長である。エピトープまたはポリペプチド断片は、良く知られた方法を用いる分析によって同定可能なドメイン、セグメントまたはモチーフを含むことができ、たとえばシグナルポリペプチド、細胞外ドメイン、膜貫通セグメントまたはループ、リガンド結合性領域、ジンクフィンガードメイン、DNA結合性ドメイン、アシル化サイト、グリコシル化サイト、あるいはリン酸化サイトを含むことができる。

20

【0308】

本発明によって企図される抗体の例としては、ポリクローナル、モノクローナル、ヒト化、キメラ、単鎖の抗体、ならびにFab断片、 $F(a b')$ ²断片、およびFab発現ライブラリーによって生成する断片、抗イディオタイプ（抗Id）抗体、ならびに前述のいずれのものエピトープ結合性断片が挙げられる。

30

【0309】

ポリクローナル抗体については、所望の抗原を用いて適当な個体（たとえば、ヤギ、ウサギ、ラット、マウスまたはヒト）を免疫化することにより調製される。免疫化された個体における抗体力価は、当業者に知られた方法、たとえば酵素免疫測定法（ELISA）を用いて継続的にモニタリングできる。次に抗体を個体から（たとえば血液から）単離し、プロテインAクロマトグラフィーのような技法を用いてさらに精製し、IgG画分が得られる。

【0310】

免疫化後、抗体力価が最大になるような適当な時期に、その個体から抗体産生細胞を得て、モノクローナル抗体の調製に用いることができる。モノクローナル抗体とは、単一種の抗原結合サイトのみを含む抗体であって、インスリン感作物質反応ペプチドの一つの特定のエピトープとのみ免疫反応が可能である。したがって、モノクローナル抗体組成物は通常、それが免疫反応する特定のポリペプチドに対して単一の結合親和性を示す。

40

【0311】

モノクローナル抗体の調製には、当業者に知られた多くの方法が存在する。一つの実施形態では、モノクローナル抗体は、免疫化動物（通常はマウスまたはラット）由来の個々のリンパ球（通常は脾細胞）を不死化Bリンパ球腫瘍（通常はミエローマ）由来の細胞と融合させてハイブリドーマを作製することによって得ることができる。得られたハイブリ

50

ドーマ細胞の培養上清をスクリーニングし、対象ポリペプチドに特異的に結合するモノクローナル抗体を産生するハイブリドーマを同定する。ハイブリドーマ作製のそのほかの技法には、Kozborら(1983) *Immunol. Today*, 4:72に記載のヒトB細胞ハイブリドーマ技法; EBVハイブリドーマ技法; およびトリオーマ技法が含まれる。

【0312】

あるいはモノクローナル抗体は、抗体ファージディスプレイライブラリーのようなコンビナトリアル免疫グロブリンライブラリーをスクリーニングすることによっても、同定および単離できる。そのライブラリーは、本明細書的一种または複数のポリペプチドを用いてスクリーニングできる。同定されたライブラリー構成員は次に、当業者に既知の技法を用いて単離される。ファージディスプレイライブラリーの作製およびスクリーニング用のキットは購入可能である。そのことについてはたとえば、Pharmacia Recombinant Phage Antibody System (商品名) カタログ No. 27-9400-01; および Stratagene SurjZAP™ Phage Display Kit (商品名) カタログ No. 240612 が参照される。抗体ディスプレイライブラリーの作製およびスクリーニングのそのほかの方法および試薬については、国際公開第92/01047号; 国際公開第90/02809号; Fuchsら(1991) *Bio/Technology*, 9:1370-1372; Hayら(1992) *Hum. Antibod. Hybridomas*, 3:81-85; Huseら(1989) *Science* 246:1275-1281; および Griffithら(1993) *EMBO J.* 12:725-734に開示されている。

10

20

【0313】

モノクローナル抗体は、キメラ化およびヒト化されている。ヒト化モノクローナル抗体は、適当なヒト軽鎖および重鎖領域の遺伝子を含む哺乳類用発現ベクター内で、種々の領域の遺伝子(たとえば、げっ歯類の抗体遺伝子)をクローニングする標準的な組換えDNA技法を用いて得ることができる。この例では、得られたキメラモノクローナル抗体は、げっ歯類の可変領域由来の抗原結合能を持つが、ヒト化軽鎖および重鎖領域のために免疫原性はほとんどない。このことについては、Sunder K. Vaswani, Ann(1998) *Allergy Asthma. Immunol.* 81:105-119が参照される。

30

【0314】

抗体のいずれについても、さらに物質(標識)を結合させてポリペプチド-抗体結合複合体を検出することもできる。標識の例には酵素、補充基、蛍光物質、発光物質、生物発光物質、または放射活性物質が挙げられる。適当な標識用酵素の例としては、セイヨウワサビのペルオキシダーゼ、アルカリホスファターゼ、 α -ガラクトシダーゼ、またはアセチルコリンエステラーゼが挙げられる。適当な標識用補充基の例としては、ストレプトアビジン/ビオチン、およびアビジン/ビオチンが挙げられ; 適当な蛍光物質の例としては、ウンベリフェロン、フルオレセイン、イソシアン酸フルオレセイン、ローダミン、ジクロロトリアジルアミンフルオレセイン、塩化ダンシル、またはフィコエリスリンが挙げられる。発光物質の例としてはルミノールが挙げられる。生物発光物質の例としては、ルシフェラーゼ、ルシフェリン、およびエコリンが挙げられる。適当な放射活性物質の例としては、 ^{125}I 、 ^{131}I 、 ^{35}S または ^3H が挙げられる。

40

【0315】

抗体は、アフィニティークロマトグラフィーまたは免疫沈降法のような標準的な技法を用いることで、本発明の一种または複数のポリペプチド、たとえばインスリン感作物質反応ポリペプチドのような薬物反応ポリペプチドの単離に用いることができる。また抗体は、細胞、細胞溶解物、細胞上清、組織試料またはそのほかの中の特定のポリペプチド(たとえば、インスリン感作物質のような薬物に対する反応に関連したポリペプチド)の存在の有無の検出にも用いることができる。いくつかの実施形態では、抗体はさらに、対象ポリペプチドに特異的に結合させることによって、そのポリペプチドの活性の特性または阻

50

止のためにも使用できる。

【0316】

D．スクリーニングアッセイ

本明細書おける核酸、ポリペプチド、抗体およびそのほかの成分については、本発明の方法、たとえば個人への薬物、たとえばインスリン感作物質の投与の可否を決めるための事前スクリーニング方法における試薬（たとえば、プレパック型キット）としても利用できる。それらは単独または組み合わせて使用でき、あるいは相互使用または薬物反応に関する表現型情報との使用のいずれでも可能である。薬物反応に関する表現型情報は、前述のような関連研究で求めることができ、あるいは薬物反応に関連したすでに知られた表現型情報でもあり得る。そのような表現型情報の例については、前述で詳細に記載しており、たとえば個人の医療履歴および/またはその関連性（たとえば、2型糖尿病の罹患年数、治療前のレジメン（たとえば、グリタゾンによる予備的治療投薬）、臨床試験結果、および/または簡単な測定結果（たとえば、体重、身長、ウエスト、性別など）が挙げられる。そのようなスクリーニングは、たとえば薬物、たとえばインスリン感作物質による治療で有益（または無益）であり得る個人、臨床試験へ登録（または除外）できる個人、および/または薬物、たとえばインスリン感作物質による副作用が生じ得る（または生じない）個人の同定に用いることができる。

10

【0317】

薬物、たとえばインスリン感作物質に対する応答のスクリーニングには、種々の方法を用いることができる。以下に記載の方法は例として提供されるが、薬物、たとえばインスリン感作物質に対する応答についてのスクリーニング手段を限定するものではない。

20

【0318】

E．薬物反応核酸の検出

本発明の方法のスクリーニング工程には、薬物、たとえばインスリン感作物質に対する応答に関連した一種または複数の核酸、あるいはそれらの断片、誘導體、変異体または相補体の存在、高レベルまたは低レベルの検出を含めることができる。

【0319】

個人における核酸および遺伝子変異の検出については、当業者に知られた方法のいずれを用いても実施できる。そのような方法の例としては、サザンまたはノザン解析法、インサイチュウ・ハイブリダイゼーション解析法、一本鎖高次構造多型解析法、PCR解析法、および核酸マイクロアレイ解析法が挙げられる。そのような解析は、薬物反応ポリペプチド、たとえばインスリン感作物質反応ポリペプチドの発現パターンの定量的および定性的な状況の両方を提示できる。特にそのような解析は、薬物、たとえばインスリン感作物質の反応に関連した発現パターンまたはポリペプチドを提示できる。

30

【0320】

一つの例では、診断または予後予測は、試験対象の個人から得られたゲノムDNAまたはRNAを含む試験試料を用いて行われる。対象の個人については、成人、子供または胎児であり得る。また個人はヒトであり得る。試験試料は、ゲノムDNAまたはRNA含有のいずれのソース由来のもの、たとえば血液、羊水、脳脊髄液、皮膚、筋肉、頬粘膜、結膜粘膜、臍帯、消化器、またはそのほかの臓器でもあり得る。胎児の細胞または組織由来のDNA試験試料は、羊水穿刺または漿膜絨毛試料採取のような適当な方法、あるいは母体から得ることができる。試験試料については、対象の核酸または対象の遺伝子変異の有無の同定のために、一種または複数の試験が行われる。

40

【0321】

一つの実施形態では、サザンプロット、ノザンプロット、または同様の解析方法は、薬物、たとえばインスリン感作物質に対する応答に関連した相補的核酸プローブを用いることで、対象の核酸または対象の遺伝子変異の有無の同定に用いられる。核酸プローブは、試料との接触前に標識化できる。

【0322】

ハイブリダイゼーション解析では、試料は核酸プローブが標的の核酸に特異的にハイブ

50

リダイズできるのに十分な諸条件下に維持される。一つの実施形態では、標識化核酸プローブおよび標的核酸は、ミスマッチせずに特異的にハイブリダイズする。特異的なハイブリダイゼーションは、本明細書で開示された厳格な諸条件下で行うことができ、標準的な方法を用いて検出できる。ハイブリダイゼーションは、標的核酸の有無を示すことができる。インスリン感作物質に対する応答に関連した核酸または変異体に特異的にハイブリダイズさせることで、インスリン感作物質投与時に予測される個人の反応が分かり、そのことで個体のスクリーニングに対して同じまたは異なるインスリン感作物質のいずれが投与可能かが分かる。それには複数のプローブの使用が可能である。

【0323】

一つの実施形態では、核酸プローブは対立遺伝子特異的なプローブである。そのことについては、Said, R.ら(1986) Nature 324: 163-166が参照される。対立遺伝子特異的プローブは、個人から得られた試験試料DNA中の一種または複数の変異体の有無の同定に使用できる。標的核酸は、本明細書内または当業者に知られたいずれの方法を用いても増幅される。またフランキング配列についても増幅できる。サザン解析の場合では、増幅された標的核酸は標準的な方法を用いてドットプロットされ、そのプロットは次に対立遺伝子特異的な核酸プローブと接触する。そのことについては、Ausubel, F.ら“Current Protocols in Molecular Biology”(John Wiley & Sons社刊)が参照される。薬物、たとえばインスリン感作物質に対する応答に関連した標的核酸に対して、対立遺伝子特異的プローブをハイブリダイズさせて検出すると、薬物、たとえばインスリン感作物質の投与時に予想される個人の反応が分かる。いくつかの実施形態では、投与薬物、たとえばインスリン感作物質は、特異的ハイブリダイゼーションの検出対象の薬物と同じである。ほかの実施形態では、投与薬物、たとえばインスリン感作物質は、特異的ハイブリダイゼーションの検出対象の薬物とは異なるが、同じ薬物クラスに属する薬物である。対立遺伝子特異的プローブの調製方法については、当業者に知られている。

【0324】

対立遺伝子特異的プローブは、核酸、その擬似体またはそれらの組み合わせであり、一種または複数の標的核酸に特異的にハイブリダイズするおよそ10 - 50個の塩基対またはおよそ10 - 30個の塩基対から成る。標的核酸は、本明細書の核酸のいずれでもある。

【0325】

一つの例では、標的核酸は薬物反応、たとえばインスリン感作物質に対する応答に関連した核酸である。そのような標的核酸の同定に有用であり得る核酸プローブのセットは、薬物、たとえばインスリン感作物質に対する応答に関連した1個またはそれ以上、2個またはそれ以上、3個またはそれ以上、4個またはそれ以上、あるいは5個またはそれ以上変異体に対して相補的にできる。そのような核酸プローブは、セットまたはキット(たとえば、サザン解析またはほかの技法を使用するための)の一部となり得る。そのような核酸プローブは、対立遺伝子特異的プローブであり得る。

【0326】

薬物に対する反応、たとえばインスリン感作物質に対する応答に関連した核酸の別な検出方法としては、ノザン解析法がある。ノザン解析法は、薬物反応ポリペプチド、たとえばインスリン感作物質反応ポリペプチドの遺伝子発現パターン(たとえばmRNA)の同定に使用できる。そのことについては、Ausubel, F.ら、“Current Protocols in Molecular Biology”(John Wiley & Sons社刊、1999)が参照される。ノザン解析法では、試験用RNA試料は、適当な方法によって個人から得られる。薬物、たとえばインスリン感作物質に対する応答に関連したポリペプチドをコードするRNA配列に相補的である核酸プローブの特異的ハイブリダイゼーションを行うと、薬物、たとえばインスリン感作物質、あるいは同じ薬物クラスの別の薬物の投与によって予想される個人の反応が分かる。核酸プローブは標識化が可能である。核酸プローブは対立遺伝子特異的プローブであり得るか、あるいは核

10

20

30

40

50

酸プローブにはそのような複数のプローブを伴うキットまたはプローブコレクションが含まれる。

【0327】

診断および予後予測の代替方法は、薬物、たとえばインスリン感作物質に対する応答に関連した標的核酸の増幅、たとえばPCR法による増幅にも用いられる。これは極めて微量に存在する標的核酸に対して特に有用である。一つの実施形態では、薬物、たとえばインスリン感作物質に対する応答に関連した標的核酸プローブを増幅すると、薬物、たとえばインスリン感作物質、あるいは同じ薬物クラスに属する別の薬物の投与時に予想される個人の反応およびその存在が分かる。別の実施形態では、対立遺伝子特異的プライマーは、薬物、たとえば、インスリン感作物質に対する応答に関連したゲノムDNAの増幅に用いられ、それによって薬物、たとえばインスリン感作物質、あるいは同じ薬物クラスに属する別の薬物のように予想される個人の反応が分かる。

10

【0328】

別の実施形態では、cDNAは逆転写によって標的RNA核酸から得られる。cDNA内の核酸配列は、さらに増幅反作用のテンプレートとして用いられる。逆転写反応および増幅反応の工程でプライマーとして用いられる核酸は、本明細書の核酸のいずれからも選ぶことができる。増幅産物の検出のために、核酸増幅は標識化核酸を用いて実施できる。あるいは十分に増幅された産物は、標準的な臭化エチジウム染色法、またはほかの適当な核酸染色方法を用いて可視化され得る産物にすることもできる。

20

【0329】

マイクロアレイについても、薬物、たとえばインスリン感作物質に対する応答性のスクリーニングに利用できる。マイクロアレイは、個人由来の標的核酸配列に相補的であるプローブを含む。マイクロアレイのプローブは、対立遺伝子特異的であり得る。一つの実施形態では、マイクロアレイは複数の異なるプローブを含み、それらは各々、異なる既知の配置で基板表面に結合しており、各々が相補鎖に結合可能である。そのことについては、米国特許第5143854号、国際公開第90/15070号および国際公開第92/10092号が参照される。それらのマイクロアレイは一般に、機械的な合成法、あるいは写真平板法と固相オリゴヌクレオチド合成法とを組み合わせ取入れた光指向合成法を用いて製造できる。そのことについては、Fodorら(1991)Science 251:767-777; および米国特許第5424186号が参照される。マイクロアレイの機械的な合成技法については、たとえば米国特許第5384261号に記載されている。

30

【0330】

マイクロアレイが調製されると、標的核酸または試料核酸(たとえば、DNAまたはRNA)がマイクロアレイにハイブリダイズされ、続いてマイクロアレイのスキャンが行われる。一般的なハイブリダイゼーションおよびスキャンの手順については、国際公開第92/10092号; 国際公開第95/11995号; および米国特許第5424186号に記載されている。簡潔に言えば、すでに同定された一種または複数の変異体または多型を含む標的核酸配列が、PCRのような良く知られた増幅技法によって(場合により)増幅され、標識化される。その標的配列の両方の鎖(変異体または多型由来の上流側および下流側)に相補的であるプライマーが、標的領域の増幅に用いられ得る。また非対称PCR技法も使用できる。標的核酸は、検出可能なタグで標識化した後で、適当な諸条件下でマイクロアレイを用いてハイブリダイズされる。ハイブリダイゼーション、ならびにマイクロアレイの洗浄および/または染色を完了させ、マイクロアレイをスキャンして標的配列がハイブリダイズしているマイクロアレイ上の位置が求まる。スキャンにより得られたハイブリダイゼーションデータは通常、マイクロアレイ上の配置機能としての蛍光強度の形で存在する。

40

【0331】

これまでは、単一の多型の検出のような単一の検出ブロックに関して述べてきたが、マイクロアレイには多重検出ブロックも含まれ、それによって多重特異的多型の解析が可能になる。代替配列において、検出ブロックは単一のマイクロアレイまたは多重分離型マイ

50

クローレイ内にグループ化でき、それによって標的のマイクロアレイへのハイブリダイゼーションの際に種々の光学条件を用いることができる。たとえば、G-Cを多く含んで延長したゲノム配列内に整列している多型を、ハイブリダイゼーション条件最適化用のA-Tを多く含むセグメント内に整列している多型から分けて検出しようとする企画は望ましいと言える。多型検出用核酸マイクロアレイの使用についてのそのほかの記載については、たとえば米国特許第5858659号および米国特許第5837832号に見出すことができ、それらの全部の技法については個々で参照にとって取込まれる。

【0332】

変異型核酸のそのほかの検出方法としては、たとえば直接的なマニュアル配列決定法 (ChurchおよびGilbert (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81: 1991-1995; Sanger, F.ら (1977) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 74: 5463-5467; および米国特許第5288644号); 自動蛍光配列決定法; 一本鎖高次構造多型アッセイ法; クランプ変性ゲル電気泳動法; 変性グラジエントゲル電気泳動法 (Sheffield, V. C.ら (1981) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86: 232-236) 易動性シフト解析法 (Orita, M.ら (1989) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86: 2766-2770); 制限酵素解析法 (Flavellら (1978) Cell 15: 25; Geeverら (1981) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 78: 5081); ヘテロ二重鎖解析法; 化学的ミスマッチ解裂法 (Cottonら (1985) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85: 4397-4401); RNアーゼ保護アッセイ法 [Myers, R. M.ら (1985) Science 230: 1242]; ならびに大腸菌のmutS蛋白質のようなヌクレオチドミスマッチ認識性のポリペプチドを用いる方法が挙げられる。

10

20

【0333】

F. 薬物反応ポリペプチドの検出

薬物反応ポリペプチド、たとえばインスリン感作物質反応ポリペプチドの存在、発現レベル、活性、および配置の検出については、薬物、たとえばインスリン感作物質に対する応答が個人で予想されるか否かを求めるためのスクリーニングツールとしても用いることができる。簡潔に言えば、薬物、たとえばインスリン感作物質に対する応答に関連したポリペプチドの存在、発現レベル、またはその上昇した活性の検出によって、薬物、たとえばインスリン感作物質、あるいは同じ薬物クラスの別の薬物の投与時に予想される個人の反応が分かる。蛋白質は、どのような組織または細胞のタイプからでも分析が可能である。分析はインビボまたはインビトロで実施できる。

30

【0334】

ポリペプチドの検出および単離方法は、当業者に知られており、たとえば酵素免疫測定法 (ELISA)、免疫沈降法、免疫蛍光法、イムノプロットティング法、ウエスタンブロットティング法、分光法、比色法、電気泳動法、および等電点焦点法が挙げられる。それらについては米国特許第4376110号が参照され、さらにAusubel, F.ら、"Current Protocols in Molecular Biology" (John Wiley & Sons社刊、第10章)も参照される。検出および単離方法は、HarlowおよびLaneによる記載の方法 (Harlow, E. および Lane, D., "Antibodies: A Laboratory Manual" Cold Spring Harbor Laboratory Press社 (米国、ニューヨーク州、コールドスプリングハーバー市) 刊) も使用できる。

40

【0335】

一つの実施形態では、インスリン感作物質に対する応答に関連したポリペプチドの存在、量および配置については、そのインスリン感作物質に対する応答に関連した一種または複数のポリペプチドに特異的に結合するプローブまたは、抗体を用いて測定できる。

【0336】

一つの実施形態では、プローブまたは抗体は、直接的または間接的に標識化されている

50

。直接標識化には、抗体またはプローブへの検出性物質のカップリング（物理的連結）が含まれる。間接標識化には、直接標識される別の試薬とのプローブの反作用が含まれる。間接標識の例としては、蛍光標識化二次抗体を用いる一次抗体の検出、および蛍光標識化ストレプトアビジンで検出可能なビオチンを用いるDNAプローブの末端標識が挙げられる。

【0337】

固体担体は、抗体またはプローブ、あるいは試料のいずれかを固定化するのに利用できる。一つの実施形態では、試料は平面、カラム、ビーズ、光ファイバーなどのような固体担体上に固定化でき、さらに細胞、細胞粒子、または可溶性蛋白質も固定化可能である。固体担体は次に、適当な緩衝液で洗浄でき、その後で検出用標識化抗体で処理される。続いて、固体担体上に結合した標識化抗体の量は、一般的な方法によって検出できる。良く知られた担体には、ガラス、ポリスチレン、ポリプロピレン、ポリエチレン、デキストラン、ナイロン、アミラーゼ、天然型および修飾型のセルロース、ポリアクリルアミド、斑れい岩、ニトロセルロースおよび磁鉄鉱が含まれる。

10

【0338】

本明細書の抗体は酵素に連結可能であり、酵素免疫アッセイに使用できる。そのことについては、Voller "The Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA)"、Diagnostic Horizons 2: 1-7 (Microbiological Associates Quarterly Publication社(米国、メリーランド州、ウォーカズビル市)刊、1978); Maggio, "Enzyme Immunoassay" (CRC Press社(米国、フロリダ州、ボカラトン市)刊、1980); Ishikawara, "Enzyme Immunoassay" (Kagaku Shoin社(日本、東京都)刊、1981)が参照される。抗体に結合されている酵素は、適当な基質、たとえば色素原性基質と反応することとなり、検出、たとえば分光学的、蛍光または視覚による方法での検出が可能で化学的部分を産生する。抗体標識化に使用可能な酵素としては、リンゴ酸デヒドロゲナーゼ、スタフィロコッカスのヌクレアーゼ、5-ステロイドイソメラーゼ、酵母のアルコールデヒドロゲナーゼ、グリセロリン酸デヒドロゲナーゼ、三糖類リン酸イソメラーゼ、セイヨウワサビのペルオキシダーゼ、アルカリホスファターゼ、アスパラギナーゼ、グルコースオキシダーゼ、ガラクトシダーゼ、リボヌクレアーゼ、ウレアーゼ、カタラーゼ、グルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼ、グルコアミラーゼ、およびアセチルコリンエステラーゼが含まれるが、それらに限定されない。検出は、酵素に対する色素原性基質を用いる比色法で実施できる。また検出は、基質の酵素反応の程度を、同様に調製した標準品と視覚的に比較することによっても実施できる。

20

30

【0339】

また検出は、様々なほかの免疫アッセイのいずれを用いても実施できる。たとえば、抗体または抗体断片の放射活性標識化によって、ラジオイムノアッセイでのフィンガープリント遺伝子の野生型または変異型のペプチドの検出が可能になる。このことについては、Weintraub, B. "Principles of Radioimmunoassays, Seventh Training Course on Radioligand Assay Techniques" (米国内分泌学界編、1986年3月)が参照される。放射性同位体は、線カウンタまたはシンチレーションカウンタを用いるような方法、あるいはオートラジオグラフィーによって検出できる。

40

【0340】

蛍光性化合物を用いて抗体を標識化することも可能である。蛍光標識化抗体が適当な波長の光に曝されると、その存在は蛍光によって検出され得る。最も一般的に用いられる蛍光標識用化合物には、イソシアヌ酸フルオレセイン、ローダミン、フィコエリスリン、フィコシアニン、アロフィコシアニン、o-フタルデヒド、およびフルオレスカミンが存在する。蛍光標識化抗体は、光学顕微鏡、フローサイトメトリーまたは蛍光による検出と結びつけることができる。一つの例では、抗体またはその断片は、薬物、たとえばインスリ

50

ン感作物質に対する応答に関連したポリペプチドのインサイチュー検出を目的とした免疫蛍光顕微鏡検査または免疫電子顕微鏡検査で組織学的に用いることができる。インサイチュー検出では、生検のように患者から組織学的試験片を採取して実施できる。その試験片は次に、本明細書に記載の標識化抗体で処理される。試料表面の標識化抗体または断片に、さらに抗体または断片を重層させることも可能である。この手順によって、対象ポリペプチドの存在の有無、量、および配置の測定が可能となる。

【0341】

また抗体は、¹⁵²Euまたはそのほかのランタニド群のような蛍光放出性金属を用いても検出用標識化が可能である。それらの金属は、ジエチレントリアミンペンタセン酸(DTPA)またはエチレンジアミン四酢酸(EDTA)のような金属キレート基を用いて抗体に結着させることができる。

10

【0342】

また抗体は、化学発光性化合物に結合させても検出用標識化できる。その化学発光物質でタグ化された抗体の存在は、化学反応の進行で生じる発光の存在の検出によって測定される。特に有用な化学発光性標識化合物の例には、ルミノール、イソルミノール、セロム酸アクリジウムエステル、イミダゾール、アクリジウム塩、およびシュウ酸エステルが挙げられる。

【0343】

同様に生物発光性化合物も、本明細書の抗体の標識化に用いることができる。生物発光は、触媒性蛋白質が化学発光反応の効率を上げる生物学的システムで見出された化学発光のタイプである。生物発光性蛋白質の存在は、発光の存在の検出によって測定される。いくつかの実施形態では、抗体標識化用の生物発光性化合物はルシフェリン、ルシフェラーゼおよびエクオリンである。

20

【0344】

一つの実施形態では、試料(たとえば、細胞、細胞溶解液、組織;インビボまたはインビトロのいずれか)中の薬物、たとえばインスリン感作物質に対する応答に関連したポリペプチドの存在(または非存在)については、その試料を抗体に接触させ、次に結合複合体を検出することによって確認できる。試料中の薬物、たとえばインスリン感作物質に対する応答に関連したポリペプチドの存在によって、薬物、たとえばインスリン感作物質、あるいは同じ薬物クラスの別の薬物の投与時に予想される個人の反応が分かる。

30

【0345】

別の実施形態では、試験試料中の薬物、たとえばインスリン感作物質に対する応答に関連したポリペプチドの発現レベルまたは組成は、対照試料中の同じポリペプチドの発現レベルと比較される。対照試料については、そのポリペプチドの発現レベルが既知であるものか、または薬物、たとえばインスリン感作物質に対する応答が既知である個人から得られた試料における発現レベルをものとするることができる。

【0346】

薬物反応ポリペプチド、たとえばインスリン感作物質反応ポリペプチドの前述以外の発現レベルまたは組成によっても、薬物、たとえばインスリン感作物質、あるいは同じ薬物クラスの別の薬物の投与時に予想される個人の反応が分かる。一つの例では、個人から得られた試験試料は、薬物、たとえばインスリン感作物質に関連したポリペプチドの発現(たとえば転写レベル)および/または組成における変化(たとえばスプライシング変異体)に関する評価が行われる。薬物、たとえばインスリン感作物質に対する応答に関連したポリペプチドの発現レベルの増加を検出すると、薬物、たとえばインスリン感作物質、あるいは同じ薬物クラスの別の薬物に対する予想される個人の反応が上がる可能性が分かる。これとは反対に、薬物、たとえばインスリン感作物質に対する応答に関連したポリペプチドの発現レベルの減少を検出すると、薬物、たとえばインスリン感作物質に対する予想される個人の反応が、たとえば下がる可能性が分かる。

40

【0347】

VI. 薬物反応表現型の検出

50

遺伝子変異ならびに表現型変異を用いる関連研究については、2005年1月24日出願米国特許出願第11/043689号“Associations Using Genotypes and Phenotypes”に記載されており、それは個々で参照によって取込まれる。

【0348】

一種または複数の表現型に関するデータは、計測または入手（たとえばデータベースまたは医療記録経由）が可能である。表現型群に関するデータは、遺伝子関連データの作製の前、後、および/または同時に計測または入手できる。いくつかの実施形態では、表現型に関するデータは、本発明の実施者による、たとえば所見（たとえば、身長、体重、BMI、性別、形成異常またはそのほかの身体異常など）、生化学検査（たとえば、血液または尿の検査）、またはそのほかの診断検査（たとえば、X線、MRI、CATスキャン、CTスキャン、ドップラーシフトなど）によって作製される。個人について入手/収集され得る表現型データのさらに別の例には、過去の医学的状态または医療履歴（たとえば、外科手術の有無、特別な病気罹患の有無、出産経験の有無、精神病の診断の有無、アレルギーの有無など）に関する表現型データも含めることができる。いくつかの実施形態では、表現型データは、その個人の家系に関しても入手/収集できる。データは、たとえば対象の表現型（たとえば、特別な薬物反応または疾患など）の相対的な提示についても収集可能である。

10

【0349】

VII. 治療

本発明の方法には、薬物、たとえばインスリン感作物質に対する個人の反応を求めるスクリーニング工程の結果に基づいた個体の治療または非治療を含めることができる。治療には、薬物、たとえばインスリン感作物質の投与または非投与が含まれる。いくつかの実施形態では、個人のスクリーニング対象の薬物、たとえばインスリン感作物質については、投与されるか、または投与されない薬物と同じである。いくつかの実施形態では、個人のスクリーニング対象の薬物、たとえばインスリン感作物質は、異なる薬物（たとえば、投与されるか、または投与されない薬物と同じ薬物クラスの別の薬物）である。したがっていくつかの実施形態では、薬物、インスリン感作物質は、スクリーニング工程の結果に基づいて個体に投与される。ほかの実施形態では、薬物、たとえばインスリン感作物質は、スクリーニング工程の結果に基づいて個体に投与されない。投与または非投与は、別の薬物、たとえば別のインスリン感作物質、あるいはほかの薬物によるようなほかの療法と共に行われ得る。投与または非投与は、症状（たとえば、インスリン抵抗性障害）の治療の進行の一部、および/または研究、たとえば臨床試験の一部として臨床設定において行われ得る。

20

30

【0350】

治療に用いられるインスリン感作物質およびそのほかの治療薬剤のような薬物は、通常の担体を用い、種々の投与経路に適した種々の製剤に調合することができる。それらの薬物は、たとえば経口投与用には、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、粉剤、液剤などの剤形で製剤化される。経口投与用固形製剤の調製には、一般的な賦形剤、結合剤、滑沢剤、着色剤、崩壊剤などが使用できる。

40

【0351】

賦形剤には、たとえばラクトース、澱粉、タルク、ステアリン酸マグネシウム、微結晶セルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、グリセリン、アルギン酸ナトリウム、およびアラビアゴムが含まれる。使用される結合剤には、ポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、エチルセルロース、アラビアゴム、シェラック、およびスクロースが含まれ、使用される滑沢剤にはステアリン酸マグネシウム、およびタルクが含まれる。さらに着色剤および崩壊剤についても、当業者に既知のものが使用できる。錠剤については、良く知られた方法によってコーティングされ得る。

【0352】

液剤は、水性または油性の懸濁液、溶液、シロップ、エリキシルなどであり得、一般的

50

な方法によって調製できる。注射剤の製剤化の場合、本発明の化合物にはpH調整剤、緩衝剤、安定化剤、等張化剤、局所麻酔剤などが添加され得る。さらに一般的な方法によって、皮下注射用、筋注用または静注用製剤を調製できる。坐剤の製造の場合、カカオバター、ポリエチレングリコール、Witepsol-RTM(商品名)(Dynamite Nobel Company製)などのような油性基材を、基材として使用できる。

【0353】

吸入、経皮、口腔内などのようなほかの投与型製剤についても、当業者に知られており、インスリン感作物質のような、本発明の方法により投与される薬物で使用され得る。それらについては、Remingtons Pharmaceutical Sciences、第20版(.Lippincott Williams & Wilkins社刊、2000年)が参照される。

10

【0354】

そのような製剤の用量は、患者の症状、体重、年齢などで様々に影響され、患者のすべてで同一ではない。いくつかの実施形態では、本発明の化合物の用量は、成人患者当りで約0.01 - 2000mg/日の範囲、あるいは成人患者当りで約0.1 - 1000mg/日の範囲、あるいは成人患者当りで約0.1 - 500mg/日の範囲、あるいは成人患者当りで約0.5 - 300mg/日の範囲、あるいは成人患者当りで約1 - 250mg/日の範囲、あるいは成人患者当りで約1 - 150mg/日の範囲、あるいは成人患者当りで約5 - 150mg/日の範囲、あるいは成人患者当りで約10 - 120mg/日の範囲、あるいは成人患者当りで約5 - 約250mg/日の範囲、あるいは成人患者当りで約20 - 約240mg/日の範囲、あるいは成人患者当りで約40 - 約220mg/日の範囲、あるいは成人患者当りで約60 - 約180mg/日の範囲、あるいは成人患者当りで約80 - 約160mg/日の範囲になるように設定される。製剤は、一日1 - 4回に分けて投与できる。いくつかの実施形態では、製剤は週に約1回、または週に約2回、または週に約3回、または週に約4回、または週に約5回、または週に約6回投与される。いくつかの実施形態では、製剤は1日約1回投与される。いくつかの実施形態では、製剤は一日約2回投与される。

20

【0355】

いくつかの実施形態では、製剤はインスリン感作物質を含有する。いくつかの実施形態では、インスリン感作物質はTZD系のPPARモジュレーターである。いくつかの実施形態では、インスリン感作物質はネトグリタゾンである。いくつかの実施形態では、インスリン感作物質は成人患者あたり、1 - 200mg/日の用量で投与される。いくつかの実施形態では、TZD-PPARモジュレーターは成人患者あたり、約1 - 200mg/日の用量で投与される。いくつかの実施形態では、ネトグリタゾンは成人患者あたり、約5 - 約250mg/日、または成人患者あたり、約20 - 約240mg/日、または成人患者あたり、約40 - 約220mg/日、または成人患者あたり、約60 - 約180mg/日、または成人患者あたり、約80 - 約160mg/日の用量で投与される。そのような実施形態では、インスリン感作物質、たとえばネトグリタゾンのようなTZD-PPARモジュレーターは、マンニトール、流動化剤、たとえばタルク、崩壊剤、たとえばクロスポビドン、滑沢剤、たとえばステアリン酸マグネシウム、およびヒドロキシプロピルセルロース、プロピレングリコール、および二酸化チタンのようなそのほかの成分を含んだ製剤で投与できる。

30

40

【0356】

一つの実施形態では、投与薬物はネトグリタゾンであり、1日1回、経口にて80 - 160mg/日投与され、その調製される製剤(フィルムコート錠)は約68 - 78%のd-マンニトール、約0.1 - 約2%のタルク、約3 - 7%のクロスポビドン、約2 - 4%のヒドロキシプロピルセルロース、約1 - 3%のステアリン酸マグネシウムを含む素錠、およびそれにコーティングを施すためのフィルム部分が約1 - 3%(全重量に対して)のヒドロキシプロピルセルロース、約0.1 - 1%のプロピレングリコール、約0.2 - 2%の二酸化チタン、および約0.1 - 0.5%のタルクを含み、残りが活性成分ネトグリ

50

タゾンである（但し、%はすべて重量%であり、錠剤はネトグリタゾンを20mg含有する。さらにたとえばネトグリタゾン含量が5mgまたは10mgのほかのサイズになるように調整することも考えられる）。一つの実施形態では、ネトグリタゾンにおける投薬は、1日1回、経口にて80 - 160mg/日で行われ、その調製される20mg製剤（フィルムコート錠）は約73%のd-マンニトール、約1%のタルク、約5.2%のクロスポビドン、約3.2%のヒドロキシプロピルセルロース、約2.1%のステアリン酸マグネシウムを含む素錠、およびそれにコーティングを施すためのフィルム部分が約2.4%（全重量に対して）のヒドロキシプロピルセルロース、約0.5%のプロピレングリコール、約0.7%の二酸化チタン、および約0.3%のタルクを含み、残りが活性成分ネトグリタゾンである（%は20mg錠に対応する）。

10

【0357】

いくつかの実施形態では、薬物、たとえばインスリン感作物質の投与は、スクリーニング工程の結果に基づき調整される。そのような調整については、本明細書に記載されている。

【0358】**V I I I . キット類**

また本発明は、個人が薬物、たとえばインスリン感作物質に対して反応するか否かを予測するためのキット類も企図する。たとえば、そのようなキット類は、薬物、たとえばインスリン感作物質での治療が有益（または無益）であり得る個人、臨床試験に登録（または除外）され得る個人；および/または薬物、たとえばインスリン感作物質による副作用が生じ得る個人の同定に使用できる。いくつかの実施形態では、キットの使用対象薬物、たとえばインスリン感作物質は、個人の反応の予測対象となる薬物と同一である。いくつかの実施形態では、キットの使用対象薬物、たとえばインスリン感作物質は、個人の反応の予測対象となる薬物と同じ薬物クラスに属する異なる薬物である。

20

【0359】

本明細書のキット類には、適当なパッケージング内に少なくとも1個の診断ツールを含めることができる。いくつかの実施形態では、キットはさらに使用説明書のセットも含む。スクリーニング、診断および予防に有用なキットは試薬類を含み、たとえば核酸プローブまたはプライマー（増幅用、逆転写用および検出用）、制限酵素（たとえば、RFLP解析用）、対立遺伝子特異的プローブ、およびアンチセンス核酸、抗体、およびそのほかの蛋白質結合性プローブ、ならびにそれらのいずれの可能な標識化体が試薬として含まれる。またキット類は、結果が核酸または蛋白質解析と組み合わせ用いることができる表現型解析を行うための取扱説明書および器具類も含み得る。

30

【0360】

いくつかの実施形態では、診断ツールは、個人における一種または複数の遺伝子変異の同定用の手段を提供する。遺伝子変異の同定に使用可能な診断ツールの例としては、プライマー、免疫アッセイ、チップ型DNAアッセイ、PCRアッセイ、Taqman（登録商標）アッセイ、配列決定に基づくアッセイなどが挙げられるが、それらに限定されない。いくつかの実施形態では、そのようなツールは1個またはそれ以上の遺伝子変異、あるいは3個またはそれ以上の遺伝子変異、あるいは30個またはそれ以上の遺伝子変異、あるいは300個またはそれ以上の遺伝子変異、あるいは3000個またはそれ以上の遺伝子変異、あるいは30000個またはそれ以上の遺伝子変異、あるいは300000個またはそれ以上の遺伝子変異を検出するための手段を提供できる。いくつかの実施形態では、そのような遺伝子変異はSNPである。

40

【0361】

いくつかの実施形態では、遺伝子変異を同定する診断ツールは、一個人から得られた遺伝子素材の少なくとも約10000個の塩基、少なくとも約20000個の塩基、少なくとも約50000個の塩基、少なくとも約100000個の塩基、少なくとも約200000個の塩基、少なくとも約500000個の塩基、少なくとも約1000000個の塩

50

基、または少なくとも約2000000個の塩基、少なくとも約5000000個の塩基、少なくとも約10000000個の塩基、少なくとも約20000000個の塩基、少なくとも約50000000個の塩基、少なくとも約100000000個の塩基、少なくとも約200000000個の塩基、少なくとも約500000000個の塩基、少なくとも約1000000000個の塩基、あるいは少なくとも約3000000000個の塩基をスキャンする。いくつかの実施形態では、一個人のゲノムのすべて、または実質的にすべてが、スキャン、たとえば配列決定される。ある実施形態では、すべての関連SNPは、薬物、たとえばインスリン感作物質に対する個人の反応の有無を求めるためのスキャンに必ずしも必要ではない。

【0362】

いくつかの実施形態では、遺伝子変異を同定する診断ツールは、約1000000000個未満の塩基、500000000個未満の塩基、100000000個未満の塩基、50000000個未満の塩基、20000000個未満の塩基、10000000個未満の塩基、約5000000個未満の塩基、2000000個未満の塩基、1000000個未満の塩基、約500000個未満の塩基、200000個未満の塩基、約100000個未満の塩基、約50000個未満の塩基、20000個未満の塩基、10000個未満の塩基、5000個未満の塩基、2000個未満の塩基、1000個未満の塩基、500個未満の塩基、200個未満の塩基、100個未満の塩基、50個未満の塩基、20個未満の塩基、あるいは10個未満の塩基をスキャンする。

【0363】

いくつかの実施形態では、本発明のキットを用いてゲノムの一部または全体からスキャンおよび遺伝子型解析されたSNPが、関連研究で用いられる。ほかの実施形態では、スキャンされたそれらのSNP垂集合のみが、関連研究に用いられる。

【0364】

いくつかの実施形態では、診断ツールには、個人における一種または複数の表現型（たとえば、蛋白質の発現、臨床試験の結果、医療履歴、簡単菜測定など）を検出および/または定量する手段を提供する本発明のキットが含まれる。そのような診断ツールの例としては、血液検査（たとえば、PSA、血糖値など）；そのほかの生化学的検査（たとえば、妊娠検査、アレルギー検査など）；自己診断検査（たとえば、乳房検査、皮膚検査、IQ検査など）；医療履歴の検討（たとえば、2型糖尿病の罹患年数、予備治療レジメンなど）；ならびに簡単な測定（たとえば、体重、身長、ウエスト、性別など）が挙げられるが、それらに限定されない。

【0365】

いくつかの実施形態では、キットは少なくとも2個の診断ツール、すなわち個人における一種または複数の遺伝子変異の検出および/または定量用のツール；ならびに個体的一种または複数の表現型形質の検出および/または定量用のツールを含む。いくつかの実施形態では、取扱説明書は、個人が対象の表現型を持つか否かを予測するための診断ツールから得られる結果の使用についてのガイドラインを提供する。

【0366】

本明細書の関連研究および/またはキット類の結果については、薬物の発見、臨床試験、および関係者とのそのほかの発見試行において、直接または間接的に使用できる。いくつかの実施形態では、本発明は遺伝子変異に関するデータを含むコンピュータ読取可能なデータベースを企図し、いくつかの実施形態では、被験者の表現型群に関するデータを含むコンピュータ読取可能なデータベースを企図する。それらのデータベースは、オンラインまたはほかの媒体によってアクセス可能である。それらのデータベースは、表現型および/または遺伝子型を対象の表現型と関係づけるためのバーチャルの関連研究を行うのに使用できる。たとえばいくつかの実施形態では、本明細書のデータベースは、新たな研究において対象の表現型として、表現型のうちの一つを用いることによって、バーチャル関連研究の実施に使用できる。

【0367】

たとえば、本明細書の関連研究および/またはキット類は、SNPの集合またはその垂

10

20

30

40

50

集合、および/または表現型の集合またはその亜集合での関連遺伝子型に基づき、薬物、たとえばインスリン感作物質に対する応答が個人で起こるか否かを予測するのに使用できる。

【0368】

いくつかの実施形態では、薬物、たとえばインスリン感作物質に対するそのような反応については、被験者の少数群での予測不能の副作用が原因で市場から撤退した薬物または製品、あるいは臨床試験において予期できない効果が見られた被験者の多数群が原因で許認可が得られなかった薬物または製品にあてはまり得る。いくつかの実施形態では、薬物、たとえばインスリン感作物質に対するそのような反応については、被験者の少数群における予測不能の副作用が原因で市場から撤退した薬物と同じ薬物クラスに属する異なる薬物または製品、あるいは臨床試験において予期できない効果が見られた被験者の多数群が原因で許認可が得られなかった薬物または製品にあてはまり得る。

10

【0369】

いくつかの実施形態では、反応は副作用であり得、その研究および/またはキット類は、副作用が起こると予測される被験者を、治療または探査研究、たとえば新薬の治験、市場から撤退した薬物の臨床試験、または許認可が得られなかった薬物の臨床試験のような臨床試験から除外するのに使用できる。あるいは、そのような個人は治療され得るか、または治験に含まれ得るが、予想される副作用に基づき、治療の際は適当な調節が行われ得る。いくつかの実施形態では、反応は副作用であり、個体の対象薬物での治療の有無の決定は、副作用の可能性、副作用のタイプ、治療個体の疾患または症状の重篤性、ならびにそのほかの臨床判定基準が含まれる因子の組み合わせに基づいて行われる。

20

【0370】

いくつかの実施形態では、反応は治療応答であり得、予測される治療効果に基づき、治療、または探査研究への参入のために個体が選定される。予想される反応に基づく予防についても、行うことができる。いくつかの実施形態では、予想される治療応答に基づき、対象薬物と共にほかの治療も用いられるか、または用いられない。

【0371】

いくつかの実施形態では、本明細書の関連研究および/またはキット類については、SNPの集合またはその亜集合、および/または表現型の集合またはその亜集合での対象遺伝子型に基づき、個人の治療コースの決定を支援するのに使用できる。いくつかの実施形態では、本明細書の関連研究および/またはキット類については、SNPの集合またはその亜集合、および/または表現型の集合またはその亜集合での対象遺伝子型に基づき、先発医薬品を用いるか、または価格の安いジェネリック医薬品に置き換えるかを評価するのに使用できる。たとえば関連研究は、ジェネリック代替医薬品に対するプラスの臨床反応に関連した遺伝子座の同定のために実施できる。

30

【0372】

たとえば、うつ病治療用には多くの薬物が販売されており、それらにはSSRI（選択的セロトニン再取り込み抑制剤）、TCA（三環系抗うつ薬）、MAOI（モノアミンオキシダーゼ阻害剤）、およびトリアゾロピリジン類が含まれる。関連研究は、それらのタイプの薬物の各々の効力に関連した多型遺伝子座の同定のために実施でき、さらにそれらの遺伝子座は、患者集団のスクリーニングに用いてどの薬物クラスが個体に最も効能を示すかを求めるのに用いられる。薬物ごとに、症例群は対象薬物に効能反応を示したうつ病患者を含み、対照群は対象薬物に効能反応を示さなかったうつ病患者を含む。関連したSNPは、対照群よりも症例群において有意に異なる対立遺伝子頻度を示すSNPとして同定される。薬物クラスごとに、効能反応を示す場合が高率（たとえば、80%超、または90%超、または95%超、または98%超）である個人の同定のための閾値が定められる。抗うつ治療が必要な患者は、薬物タイプごとに関連したSNPについてスクリーニングされ、臨床医は個体の遺伝子型情報、および薬物クラスごとに定めた閾値に基づき、個体に適した療法選択を定める。同種の研究およびスクリーニングは、インスリン感作物質に対しても行えることが分かるであろう。

40

50

【0373】

IX. 商業的方法

本発明は商業的方法も提供する。

【0374】

対象薬物、たとえばインスリン感作物質の諸特性（有効性、安全性、および効能）に関する情報は、医薬品産業にとって極めて価値があり、臨床試験における失敗による金銭的損失から会社を守ることができる。その情報は、その薬物自体に関わる決定、または同じ薬物クラスに属する別の薬物に関わる決定、あるいはその両方において用いることができる。

【0375】

したがっていくつかの実施形態では、共同研究者または協力者（たとえば医薬品会社）は、本明細書の関連研究またはキット類を用いて、ゲノムおよび/または表現型の違い、とインスリン感作物質反応（またはその非反応）またはインスリン感作物質忍容性との間の関連づけを行うことができる。さらにインスリン感作物質反応の予測能によって、患者をさらに種々の群に分類することも可能になる。それらの群としてはたとえば、インスリン感作物質に反応する患者群 - 対 - 反応しない患者群、あるいはインスリン感作物質に対して毒性を伴わずに反応する患者群 - 対 - 薬物毒性が観察された患者群が挙げられる。このことは、そのような製薬会社にとって、マイナスの臨床試験結果を克服し、許認可を早め、損失を回収するのに有用であり得る。またこのことは、うまくいかない臨床試験、および報われない研究・開発努力における数百万ドル規模の損失を防ぐこともできる。

【0376】

したがって一つの実施形態では、治療に対しては、薬物に対する許容される反応を示すか、または示さない患者の分離（たとえば、副作用が予想される患者、有益効果が中程度と予想される患者、または有益効果が見られないことが予想される患者）が可能な本明細書に記載のキット類によるマーケティングが可能である。薬理ゲノム学についての関連研究の使用方法についてはさらに、たとえば2004年4月28日提出の米国特許仮出願第60/566302号“Methods of Genetic Analysis”；2004年7月22日提出の米国特許仮出願第60/590534号“Methods of Genetic Analysis”；および2004年9月30日出願の米国特許出願第10/956224号“Methods of Genetic Analysis”に開示されており、それらはすべての目的で参照されることによってすべて個々に取込まれるものとする。

【実施例】

【0377】

参考文献は、本発明の種々の実施形態および特定の適用に詳細に参照されると思われる。本発明は種々の実施形態および適用と共に記載されていると思われるが、そのような実施形態および適用は本発明を限定するものではないことが理解されよう。反対に本発明は、本発明の精神および視野に入る代替物、修飾物および等価物をカバーするものとも言える。

【0378】

グリタゾン類、特にピオグリタゾン（Actos（商品名））およびロシグリタゾン [Avandia（商品名）]での治療に対する反応のうちの浮腫に関連したSNPの同定のために関連研究を行った。本研究から得られた知見によって、ヒトの生物学、疾患および薬物効果の理解を深める機会が提供される。特に興味深いことには、薬物選定のガイドおよび選定された患者亜集合に対する治療の標的化のための、薬理ゲノム学に基づいた試験の開発のために同定された遺伝子座の使用が挙げられる。

【0379】

チアゾリジンジオン療法の際に浮腫が見られた823名の被験者、ならびにそれが見られなかった2177名の被験者（対照用）から、唾液試料を採取した。それらの被験者から得られたDNAについては、チアゾリジンジオン療法に対する二次的浮腫に関連したS

10

20

30

40

50

N Pの発見に関連した全ゲノム研究に用いた。

【0380】

2名の治験管理者によって、全ゲノム解析に用いられる浮腫症例群の調整が行われた。浮腫症例群の選定には以下の評価基準が用いられた。すなわち、浮腫の重篤度（浮腫がわずかまたは軽度の症例は除外した）、臨床評価 - 対 - 被験者の苦痛の訴え（医師の評価が求められる）、ならびに医療上の介入（特に、グリタゾン投与量を下げる、グリタゾンの投薬中止、または利尿剤の投与開始）を浮腫の治療に含めた。集めた浮腫症例のうち、666名を、調整規準に基づく遺伝子型解析のために選んだ。集めた対象例のうち、1726名について、性別、薬物および用量、民族、ならびにインスリン使用者によって、浮腫症例を（集団に基づき）マッチングし、遺伝子型解析を行った。およそ1000個の無作為に選択したSNPについては、試料における集団構造の評価、および関連解析（Price, A. L., Patterson, N. J., Plenge, R. M.ら(2006) Principal components analysis corrects for stratification in genome-wide association studies; Nature Genetics 38:904-909)での家系調整に用いた。各被験者DNA試料について個別に遺伝子型解析を行い、全ゲノムを通しての287161個のSNPの精査を行った。それらのSNPは、コーカサスおよびアジアの両集団については、非平衡リンクで共通のSNPのタグ化のために選定し；そのようなSNP垂集合が、ゲノムを通じた共通の変異のほとんどを捕捉することはすでに知られている（Hinds, D. A., Stuve, L. L., Nilsen, G. B.ら(2005)、Whole-genome patterns of common DNA variation in three human populations; Science 307, 1072-1079）。

10

20

【0381】

全部で666名の症例群および1726名の対照群について遺伝子型解析を行い、得られた遺伝子型を解析し、浮腫発生に関連したSNP対立遺伝子および/またはハプロタイプを同定した。試料のすべてを増幅した。試料のうち、およそ2/3は「選択プローブ増幅」（2005年2月14日出願の米国特許出願第11/058432号“Selection Probe Amplification”参照）を用いて増幅した。簡潔に言えば、選択プローブ増幅とは、単一媒体中での多重ユニーク選択プローブの使用によって、核酸試料から多重配列を単離または選択する技法のことである。選択プローブの各々は、考察対象の試料中に存在し得るユニーク標的配列に相補的である配列を持つ。一本鎖（たとえば、二本鎖を変性させたもの）選択プローブは、その選択プローブ配列に特異的な（たとえば、相補的な）ユニークな標的配列を持つ試料配列とアニールまたはハイブリダイズする。それらの選択プローブとアニールまたはハイブリダイズしない試料由来配列は、適当な技法によって結合した配列から分離される。次にその結合配列を解離させ、取扱いが可能になる単離標的配列混合物を得ることができる。選択プローブ増幅された試料は、標識化の前に、DNアーゼ/1x One-Phor-All緩衝液（GE Healthcare社製）を用いて断片化した。反応液を37で6分間温置後、95で5分間温置した。断片化の後で、試料を標識化した。断片化DNA試料ごとに、4μlの0.5mMピオチンミックス（ddUTP/dUTP; Roche社製）および2μlのrTdT（400U/ml; 末端デオキシヌクレオチジル-トランスフェラーゼ; Roche社製）を加えた。プレートをきれいなプラスチックシールでシールし、軽くボルテックスし、SORVAL遠心分離機で1000rpm、15分間処理して沈降させた。そのプレートをサーマルサイクラーに入れ、37で90分間温置後、95で5分間温置した。95での温置後、プレートを4で保持した。

30

40

【0382】

試料のうち、残りの約1/3は、多重（約232重）ショートレンジPCR（SR-PCR）を用いて増幅した。多重ウエル（384ウエル）プライマープレートは各々、ウエルあたりに約464種のプライマーを含有し、それを室温で15分間解凍させ、SORV

50

ALL遠心分離機内で1000rpm、1分間沈降させた。標的DNA含有のチューブを、EPENDORF遠心分離機内で14000rpm、20秒間沈降させた。ショートレンジPCR(SR-PCR)反応液は、0.061MのTrizma、0.017Mの(NH₄)₂SO₄、3.7mMのMgCl₂、0.03MのTricine、0.56xのEnhancer(Epicenter Technologies社製)、4%のDMSO、0.05MのKCl、0.542mMのdNTPミックス、2.08xのTITANIUM(登録商標)TaqDNAポリメラーゼ(Clontech社製)、3.3μMの各PCRプライマー(全部で約464種のプライマー、または約232種のプライマー対)、15ngの標的DNA、ならびに適量のMILLIPORE水を含み、最終の全容を6μlにする。SR-PCRは384穴プライマープレート(ここでは「PCRプレート」と呼ぶ)で行い、シール(PlateLocを用い、173 で2.5秒間(Velocity11社(米国、カリフォルニア州、メンロパーク市))し、氷上に置き、卓上型SORVALL遠心分離機内で1000rpm、15秒間遠心分離し、6秒間ボルテックスし、再び1000rpm、15秒間遠心分離して沈降させた。シールされたPCRプレートは、増幅前に氷上で保管した。サーマルサイクラーを予め90 に加熱後に、PCRプレートを配置した。ショートレンジPCRのプログラムを表12に示す。

10

【0383】

PCRが完了したら、PCRプレートをマシーンから取り出し、直ちにプールするか、または4 で保存した(PCR産物を1週間以上保存する場合は、-20 で保存した)

20

【0384】

(表13)

【0385】

【表13】

短い範囲のPCRプログラム		
温度	時間	サイクル数
96°C	5分	1
96°C	2秒	55
53°C	2分	
50°C	15分	1
4°C	保持	1

30

単一のPCRプレート内のPCR産物については、共にプールした。PCRプレートのシールをプレート穿刺器で穿刺し、PCRプレートの各々の頂部に一個のプール用ポートを配置した。PCRプレートプール用ポートアセンブリを反転させ、卓上型遠心分離機のポケット内に配置した。そのPCRプレートを1000rpm、1分間遠心分離して沈降させ、PCR産物をPCRプレートからプール用ポートに移した。PCRプレートプール用アセンブリを遠心分離機から取り出し、アセンブリを渦流攪拌してプール用ポートの内容物を混合した(すなわち、PCRプレートからPCR産物をプールした)。プールしたPCR産物を、プール用ポートから、予めキャップしてそばに設置したPCRプールチューブ内にデカントして移した。そのプールしたPCR産物は、直ちに用いるか、または4 で保存した(プールしたPCR産物は、1週間以上保存する場合、-20 で保存した)。

40

【0386】

プール後に、プールした各々のPCR産物の125μlを、96穴PCRプレート(ここでは「SAPプレート」と呼ぶ)に移し、シールし、遠心分離機で沈降させた。PCR産物の各々に対して、15μlの10xOne-Phor-All緩衝液(GE Healthcare社製)および10μlの1U/μlのSAP(Progma Corporation社製)を加え、内容物を数回ピペティングして混合した。SAPプレートをシールし、サーマルサイクラー内に配置し、37 で30分間温置後、80 で20分

50

間温置した。80 °Cでの温置後、そのSAPプレートを4 °Cで保持した。

【0387】

SAP処理したPCR産物は、減圧フィルター装置を用いて精製した。最初に、SAPプレート内のウエルごとの全内容物(150 µl)を、PALLCROPREP 3K減圧フィルタープレート(「精製プレート」)の別々のウエルに移した。その精製プレートの空のウエルを、プラスチックシールでシールした。精製プレートを減圧マニホールドの上部に配置し、減圧マニホールドのスイッチを入れた。減圧度は20 mmHg超になるように保持した。試料が乾燥するまで減圧を継続した。試料乾燥後に、減圧マニホールドのスイッチを切り、各ウエルに40 µlの分子生物実験グレードの水を加えた。精製プレートをシールし、平面上において室温で最低30分間温置し、その間にプレートを5分ごとに1分間ずつ低速でボルテックスした。プレートは場合により4 °Cで一晩温置してDNAの回収を高めた。ウエル内の試料を用い、そのウエル内で3回膜洗浄した後、試料を「精製したDNAプレート」に移した。その精製したDNAプレートをプラスチックシールでシールした。精製PCR産物を直ちに定量するか、または4度で保存した(生製PCR産物を1週間以上保存する場合は、-20 °Cで保存した)。

10

【0388】

精製したDNAプレート内の精製PCR産物は、吸光度(OD)読取り装置を用いて定量した。初めに、196 µlのMILLIPORE水を、平底のきれいなGREINER 96穴ODプレート(「定量プレート」)の各ウエルに入れた。精製したDNAプレートをボルテックス処理し、SORVALL LEGEND遠心分離機を用いて1500 rpm、15秒間沈降させた。その精製したDNAプレートの各ウエルから、4 µlのPCR産物を定量プレートの対応する位置に移した。両方のプレートをCYCLEプレートシールでシールした。定量プレートを、マルチチューブ型ボルテクサーを用いて10-15秒間ボルテックス処理し、SORVALL LEGEND遠心分離機を用いて1500 rpm、15秒間沈降させた。そのDNA濃度については、メーカー指示書に従い、TECANマイクロプレートリーダーを用い、定量プレート内の希釈試料のODを計測して求めた。

20

【0389】

SAP処理したPCR産物を標識化して、ハイブリダイゼーション後の検出を可能にした。DNA標識プレートの各ウエルには以下の成分が含まれる。すなわち、45 µlのピオチンミックス(ddUTP/dUTP)(Roche社製)、1xOne-Phor-All緩衝液、24 U/µlのTdT(末端デオキシヌクレオチジル-トランスフェラーゼ; Roche社製)、32 µgのSAP処理PCR産物、およびMILLIPORE水によって最終容量を50 µlとする。反応混合物を、数回ピペティングして混合し、DNA標識プレートをプラスチックシールでシールした。そのDNA標識プレートをサーマルサイクラー内に配置し、37 °Cで90分間保持し、99 °Cで10分間加熱後、冷却して4 °Cに保持した。標識化後、標識化PCR産物(すなわち「標識化標的DNA」)を、直ちにオリゴヌクレオチドアレイにハイブリダイズさせるか、または-20 °Cで保存した。

30

【0390】

すべての試料を、オリゴヌクレオチドアレイ(Affymetrix社(米国、カリフォルニア州、サンタクララ市)製)にハイブリダイズさせた。試料のSPA処理用には、ハイブリダイゼーション反応混合物の成分の最終濃度を、3.0 MのTMACI、10 mMのTris(pH 7.8または8.0)、0.01%のTriton X-100、0.05 nMのb-948コントロールオリゴ、3.7%のホルムアミド、1663 µg/mlのヘリング精子DNA、92.59 µg/mlのアンチセンスオリゴ、および185.19 µg/mlの標識化標的で、全容を270 µlとした。PCR増幅産物用には、ハイブリダイゼーション反応混合物の成分の最終濃度を、2.8 MのTMACI、9.2 mMのTris(pH 7.8または8.0)、0.01%のTriton X-100、0.05 nMのb-948コントロールオリゴ、5.1%のホルムアミド、365.04 µg/mlのヘリング精子DNA、および117.99 µg/mlの標識化標的で、全容を27

40

50

1.2 μ lとした。その内容物を数回ピペッティングして混合した。

【0391】

それらの試料を、「ウエハー」と呼ばれるオリゴヌクレオチドマイクロアレイ (Affymetrix社 (米国、カリフォルニア州、サンタクララ市) 製) にハイブリダイズさせた。ウエハーは各々、49アレイのオリゴヌクレオチドプローブを含み、それらの各々は単一のDNAチップ (Affymetrix社 (米国、カリフォルニア州、サンタクララ市) 製) と当量である (実際に、チップはウエハーからアレイをカットして製造され、それぞれがパッケージングされている)。一つのハイブリダイゼーション反応混合物を、ウエハー上の第一アレイ内に移した。その工程を、ほかのすべてのハイブリダイゼーション反応混合物に対しても繰返して行った (これによって、ウエハー上のアレイの各々には、ただ一つのハイブリダイゼーション反応混合物が入る)。それらのウエハーを、ロティスリー型インキュベーター (「ハイブリダイゼーションオープン」) 内、約20rpmで48、一晩 (約22-24時間) 温置した。

10

【0392】

ロティスリー型インキュベーターからウエハーを回収し、フローセル内に集め、染色用流体ステーション上に配置した。染色前にそのウエハーを、1xMESおよび0.01% Triton X-100の溶液を用いて室温でリンスした。3種類の染色液を用い、各染色工程後にフローセルを排液させ、ウエハーを1xMESおよび0.01%のTriton X-100の溶液でリンスした。尚、その染色およびリンス工程は室温で行った。ウエハーに適用した第一の染色溶液は、1xMES、0.01%のTriton X-100、2.5mg/mlのBSA、および5 μ g/mlのストレプトアビジンとした。ウエハーに適用した第二の染色溶液は、1xMES、0.01%のTriton X-100、2.5mg/mlのBSA、および1.25 μ g/mlのピオチン化抗ストレプトアビジン抗体とした。ウエハーに適用した第三の染色溶液は、1xMES、0.01%のTriton X-100、2.5mg/mlのBSA、および1 μ g/mlのストレプトアビジン-Cy-クロームとした。染色後に、1xMESおよび0.01%のTriton X-100の溶液で最終のリンスを行い、ウエハーを厳格に洗浄した。ウエハーを、6xSSPEおよび0.01%のTriton X-100の溶液で、約37にて2回洗浄後、0.2xSSPEおよび0.01%のTriton X-100の溶液で、約37で洗浄し、直ちに1xMESおよび0.01%のTriton X-100の溶液でリンスした。次にフローセルを0.2xSSPEで満たし、約37の対流式オープン内に1時間配置した。最後に、0.2xSSPEを取除き、ウエハーを1xMESおよび0.01%のTriton X-100の溶液でリンスした。フローセルの排液を行った後、新たに1xMESおよび0.01%のTriton X-100の溶液でフローセル内を再び満たした。ウエハーの染色および洗浄の後に、ウエハーを流体ステーションから取り出し、バックプレートをフローセルアセンブリに付け、スキャン用のスキャナー室に持ち込んだ。

20

30

【0393】

レーザーを15分間予熱後に、スキャンを開始した。ウエハーをアークスキャナーでスキャンし、収束によって画像が現われる場合、またはスキャンの調整が不良の場合にはスキャナーを調節してスキャンを再び開始した。スキャンが成功した場合、そのDATファイルをデータベースに提示させた。ウエハーをスキャナープラットフォームから取り出し、不必要になるまで4の冷蔵庫で保存した。それらのDATファイルを分析して、SNP配置ごとに、各個人の遺伝子型を求め、症例群 (浮腫が見られた患者) における対立遺伝子頻度を、対照群のそれと比較してチアゾリジンジオン療法に対する反応における浮腫の発生の増大に関連したSNPおよびハプロタイプパターンを定めた (2004年10月20日出願の米国特許出願第10/970761号 "Analysis Methods and Apparatus for Individual Genotyping" ; および2005年7月1日出願の米国特許出願第11/173809号 "Algorithm for Estimating Accuracy of Genotype Assignment" 参照)。

40

50

【0394】

浮腫に関連したSNP遺伝子型解析試験は、共通変数としての集団構造を提示する主要要素を含めた多重リスクモデルの下、遺伝子型に対する浮腫の状態の論理的回帰 (Price, A. L., Patterson, N. J., Plenge, R. M.ら (2006) *Principal components analysis corrects for stratification in genome-wide association studies*; *Nature Genetics* 38: 904 - 909) に基づいて行った。全部で345個のSNPを同定し、SNP遺伝子型に対抗する浮腫の関連解析におけるp値は0.001未満であった。それらのSNPについては、前述のように表9-11に示す。SNPごとに同定物が得られ (NCBI dbSNPデータベース (Ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP) 内のrsIDおよびssID)、それらはヒトゲノム (NCBI Build 35) 上に配置された。また症例群および対照群での対立遺伝子頻度、評価された選好確立比、遺伝子へのSNPのマッピング、ならびに関連試験のp値も得られた。

10

【0395】

ヘテロ接合体の確立比については、傾向をもたらす対立遺伝子 (「関連対立遺伝子」) のコピーを持たない被検者における浮腫の確率とは分けて、傾向をもたらす対立遺伝子 (「関連対立遺伝子」) のコピーを1個持つ被験者における浮腫の確率として規定される。まれな形質については、ヘテロ接合体の確率比は、傾向をもたらす対立遺伝子を持たない被検者におけるリスクに対する、傾向をもたらす対立遺伝子を1コピー持つ被検者における形質提示のリスクの比である対立遺伝子ヘテロ接合体相対リスクに密接に関連している。論理的な回帰は、遺伝リスクの多重モデル下で、確率比の評価のもととなる関連解析用のツールの一つであり、浮腫形質の偏りの解析は、集団構造および実験変動性を提示する主要な要素に対する調節が行われ、関連有意性を評価するのに用いた。p値は、SNP遺伝子型に寄与し得る逸脱性が、遺伝子型と浮腫との間の真の関連性がない場合に観察される逸脱性と同じく極端であると考えられるものに類する。

20

【0396】

ハプロタイプ解析は、浮腫に大いに関連したハプロタイプパターンの発見のためにも行われた。遺伝子型データを同期させる (すなわち、各SNPのどの対立遺伝子がどの染色体上にあるかを求めること) ために、fastPHASEプログラム (Scheet, P., Stephens, M. (2006) *A fast and flexible statistical model for large-scale population genotype data: Application to inferring missing genotypes and haplotypic phase*; *Am. J. Hum. Genet* 78, 629 - 644) を用いた。ハプロタイプのサンプリングから得られたハプロタイプ対立遺伝子頻度については、最大に近い推定値から得られるハプロタイプの使用に関する問題を除くための関連検定に用いた。ハプロタイプの傾向回帰検定 (Zaykin, D. V., Westfall, P. H., Young, S. S., Karnoub, M. C., Wagner, M. J., Ehm, M. G. (2002) *Testing association of statistically inferred haplotypes with discrete and continuous traits in samples of unrelated individuals*; *Human Heredity* 53, 79 - 91) は、サイズ1-9のハプロタイプスライド性ウインドウのすべてに対して行ったが、極めて低い頻度 (< 5%) のハプロタイプ対立遺伝子は無視した。表現型の置換えについては、行われた試験数に対する有意推定値を調整するために実施した。

30

40

【0397】

ハプロタイプの解析は、364の浮腫症例および751の対照例の中規模データ集合に関して最初に行った。有意な関連性がある (p値が 1.1×10^{-8}) SNPが6個の一つのハプロタイプについては、ハプロタイプ頻度7.2%で第14染色体 (遺伝子: SE

50

R P I N A 1 0 および S E R P I N A 6) 上で同定された。同じハプロタイプについて、残りの試料 (2 7 8 の浮腫症例および 9 2 5 の対照例) に対する関連性検定を行った結果、p 値は 0 . 0 2 9 であり、相対リスクは約 1 . 4 であった。その第二の試料集合では、ハプロタイプ頻度は 6 . 8 % であった。関連ハプロタイプ中の 6 個の S N P のうちの 3 個は、S E R P I N A 1 0 中の非同義性 S N P である。

【 0 3 9 8 】

S E R P I N A 1 0 (セルピンペプチダーゼ阻害物質、クラス A , メンバー 1 0) は、活性型血液凝固因子である第 X 因子および第 X I 因子を抑制する蛋白質をコードする。この遺伝子内のナンセンス突然変異は、静脈血栓症に関連している。S E R P I N A 6 (セルピンペプチダーゼ阻害物質、クラス A、メンバー 6) は、コルチコステロイド結合特性を持つ蛋白質をコードし、インスリン抵抗性および軽度の炎症の療法のインシケータであり得る。

10

【 0 3 9 9 】

S N P が 6 個のハプロタイプについては、有意な関連性を持つほかの S N P (表 9 - 1 1) と共に、たとえばチアゾリジンジオン療法に対する反応において、浮腫の傾向を有する患者の同定用の診断製品の開発、あるいは薬物反応についての生物学的基礎のさらなる研究のために使用できる。

【 0 4 0 0 】

本発明の好ましい実施形態については、すでに本明細書に示し、記載されているが、そのような実施形態が実施例を経由してのみ提供されることは、当業者であるならば明白であろう。多くの変更、変化および置換えについても、当業者であるならば、本発明から逸脱せずに行われるであろう。本明細書に記載の本発明の実施形態に対する種々の代替物を、本発明の実施に用いることができることがわかるであろう。以下の請求項は、本発明の視野を規定し、請求項およびその等価物の視野に入る方法および構造が、請求項によってカバーされるものとする。

20

【 0 4 0 1 】

【表 9 - 1】

表9

SNP情報(染色体、ヒトゲノムでのアクセッションおよび位置、NCBI Build 35; NCBI dbSNPデータベースにおけるrsIDおよびssID)					
rsID	ssID	染色体	アクセッション	位置	アッセイされた配列
234	24431570	7	NC_000007.11	105155086	GGCAGAGACTGAATNAAGGGTTGACCCAG
4007	23498869	11	NC_000011.8	33844118	CAGACCTTCTCCANCTGAAAATTCCCA
32401	23446086	5	NC_000005.8	167279187	AAGAGGTAACCCCTNGACCTAAGAGGAAA
163299	23975386	5	NC_000005.8	78224171	ATTTCTTGAGAAGTNCACAACACAGTGA
179660	24083405	14	NC_000014.7	30398905	CAAAATTTGCTTAGNTAACTTCCCCGGGG
197894	24045715	6	NC_000006.9	95631109	AGATTTGAGAAAAGNTTCAAAATGCAAAT
247052	24537584	16	NC_000016.8	56524719	TAGTGTGTGCTACTNCCTATTTGGATAAC
261712	23831465 X		NC_000023.8	117771508	GCTAGTAGATTTGANGTCTATTAACAGTC
399516	24684478	6	NC_000006.9	145852542	CTTGCTCTCTAATCNTCAGCATCTTCGTG
478239	24225486	19	NC_000019.8	6005842	TAGAATGCACAAATNAGCATAAAAAGAAAA
489977	24512768	18	NC_000018.8	36845848	AAATATGAATAATNTTTGACCAGTACTT
510970	24520470	9	NC_000009.9	14099456	ACCATAAAAAGACANTTCTCAGCAGAC
518497	24002359	12	NC_000012.9	112565502	GGCAATGAGGCTTANGTATTTGTGTTTCT
528374	24431617	9	NC_000009.9	12821669	ATGCTCAACAGCCANTAAGATCTTTCAGA
579596	24674812	18	NC_000018.8	32037028	AAATGCACATGGATNGTTTTGACCACAGC
622946	24167210	12	NC_000012.9	31304592	CCGTTTGACAAGGTNTCTGGCTGATATAA
658812	23513964	18	NC_000018.8	65030515	TAAGAAGCATTGATNCAGGAAATATCTTA
703406	23608899	10	NC_000010.8	119429569	CCAGGCAATTCATCNTGTCCAAGCAGA
713286	23356479	8	NC_000008.9	9209145	AATGAGAGCTTGTANATAAAAAGTCCTTGC
747532	24476902	10	NC_000010.8	49426368	TTCTGCAACCTGCTNCAACCAGGACTCTT
855965	23608911	10	NC_000010.8	119433749	CTGGCTCCCCGCTCNATGGTTTTTCAGCTG
871962	24296057	3	NC_000003.9	150061313	TGAGGGTGAAATTTNGAGAGCTGAGGAAA
882685	24305633	2	NC_000002.9	211405508	TTAAGGCAGTGCCCNAACTTTTATCTATT
886126	23389735	12	NC_000012.9	110141934	AGCCCAATAGTCTGNAGTTTGTCCAGAAG
888784	23247790	5	NC_000005.8	168632880	GCCAAGTTTCTACCNGAGGCTTGGCTTCC
891978	23753076	5	NC_000005.8	170942076	TAGACTTTGGAGCCNATTTTCTTCTTCA
902271	24189394	15	NC_000015.8	27023816	CATCCTCTATTTTGNACGCTCAGTCACCC
903346	24642423	3	NC_000003.9	27350521	AACACCTGTACACANAACCTGCAGGGCCCT
962521	23367125	7	NC_000007.11	141746776	GTAAGAATGTCTTCNTTACAGAATAATGC
967702	24458545	15	NC_000015.8	35746009	TCTGCTATTACCAGNACTCTTCAGTATTA
1012968	23577636	13	NC_000013.9	107988754	TTCACCTTAGAAATNAATGGATTATTAGT
1017672	24666309	15	NC_000015.8	90782428	TCTGGCCATCCCTGNCTGGAACCTGTCT
1025623	24650193	12	NC_000012.9	31298139	TTAGCATACGTTTTNTAATAATTATGTTA
1026071	24092882	11	NC_000011.8	13321288	TAAATGTGGGACCTNAGATTTGAACCCCTA
1076184	24579881	17	NC_000017.9	32016863	AGAATGAGTTCTTTNTGCAGTTCATTGG
1078504	23552724	17	NC_000017.9	72878596	AGATGATTTAGGCTNAGAAAGAGGAGGCC
1106449	23961108	5	NC_000005.8	173550629	GATCGATATCTGTANTTTGACTTTCCTTAT
1106722	23792505	14	NC_000014.7	62397299	CTGTCTTAGGCACTNAGCCACAATCTCAA
1130866	24652879	2	NC_000002.9	85805399	TTGCAGCCCTCACANTCTGGTCTGGAAG
1137895	23420207	19	NC_000019.8	55623776	GTGAGGCCTGGGACNTTTTTAAGATCGCT
1144963	24137593	12	NC_000012.9	67621892	ACCCCCAGCAAACNGGATTTGTTTGT
1156822	23868266	2	NC_000002.9	41736479	CTAAAATCTACTTTNATATTCTCAGCCT
1161098	24707116	12	NC_000012.9	66133727	ATTTTGACTGGCGCNGCAGAATGAGGAGG
1194586	24284512	1	NC_000001.8	151130491	TCTCCTGGAAAGACNGGCTCTCTCAGGTT
1261166	23938179	12	NC_000012.9	32134651	CGTGACTTATAATTNGTAGACACTCAGTG
1341513	24503921	13	NC_000013.9	69785536	TTTATTTTACCCANAAATTTACATAGAA
1348994	23688892	3	NC_000003.9	110037946	TGTTTTCAATGTTTNTGCTGATTTTTTTC
1354444	23240905	3	NC_000003.9	155040058	CTTCTGGAATATCANTGAATCTTGAATGT
1361933	24695804	20	NC_000020.9	45902724	TACCTTATCCCCATNGAGACGCTCGCTGGA
1369905	24345666	3	NC_000003.9	106154941	CTATAAGGCCGTACNTTGTCTCCTTTCAT
1370116	24159111	3	NC_000003.9	21187137	TAGTTATGACTTCANACCAAATATTACT
1389173	23354097	4	NC_000004.9	28503381	TATGTCATACCATTNATCGTGATGCTCAA

10

20

30

40

【表 9 - 2】

SNP情報(染色体、ヒトゲノムでのアクセッションおよび位置、NCBI Build 35; NCBI dbSNPデータベースにおけるrsIDおよびssID)					
rsID	ssID	染色体	アクセッション	位置	アッセイされた配列
1437937	23914146	2	NC_000002.9	150576382	AATATGAGACATCANAATACAGAGAATGA
1450631	23435575	5	NC_000005.8	165860873	TGCTCTAATTTCCCNATGTCGGTTACTAT
1452807	24545243	8	NC_000008.9	78251054	CTTACAAGGCCAGCNATATAGGCAGCCAT
1472424	23183508	4	NC_000004.9	83092653	GTACAGTACTGTTTNGAAGGTTTTATGCT
1482674	23411034	5	NC_000005.8	44404007	AATTCAATCAGAGTNCACAGTCACTAATAA
1485208	24290135	3	NC_000003.9	3938035	ATTTCTAAGCTCTANGTAGGTGAAATCCC
1500065	23730828	12	NC_000012.9	33082138	CAGGTTTATTATTANAAAAGTCAGTTGTT
1507599	23552695	7	NC_000007.11	85866910	TTATGACCATGTGANTAACAAAAATTCTG
1524408	24673906	7	NC_000007.11	54000446	TAAACTATAACACNCAGTTTCCAGAGCA
1543976	24627613	2	NC_000002.9	33904858	TTAGGGTTAGTTGTNACAGATTGCTCAGT
1584769	24074833	10	NC_000010.8	130845591	TCAAATTGAAGTTTNAATTGGTAAATGGG
1663588	24137580	12	NC_000012.9	67563432	GCGGCATGGGGAGGNCAGAATAGATAAGG
1671413	24410446	8	NC_000008.9	13270959	GATTGCCTCAGCCTNTGATGATGTTTAGA
1745836	24431150	13	NC_000013.9	46235847	AATATTTGCAGGATNGTCTTAGAATTCAT
1748952	24603865	14	NC_000014.7	95221437	CAGGGAGTTCTTCANAAGTGGTTATCCTA
1798255	23328953	12	NC_000012.9	32178526	GGGAGGCAAGTGTGNTAGTCCAAGTAAAA
1831369	24171766	9	NC_000009.9	122395096	CAGACTTCCTCCTTNTAGGACTCTCTGAG
1862505	24217412	16	NC_000016.8	26568403	AGTGTGATCTGAATNTTTGGGTATCCTTC
1876533	23907570	4	NC_000004.9	77574991	TAGCAGATAATGTTNAAATTAAGGAATGA
1880692	24336556	11	NC_000011.8	80015717	AAAGGCCATTTGTTNTTGGGTGTAACAAT
1905325	24422327	11	NC_000011.8	83393793	GGAGGCATCATACANCCTGACTTAGAAAT
1935153	24568806	10	NC_000010.8	72580474	TGAAGTCAGAGTCANGAGGGCCAGCTGCA
1989309	23887548	4	NC_000004.9	22237615	AATTTTCAACTCATNTGAAAACATGATGA
2008058	24206129	20	NC_000020.9	45910042	CAATTACTATTGGCNGTATCTTTCTCTTT
2010711	24300319	4	NC_000004.9	22209776	AGACAATACATGAANGAATGCAACTGTGT
2025122	24417281	6	NC_000006.9	917898	CTGTCTCCTCCCACCNCCTGTAAGTTCTT
2028088	24307687	3	NC_000003.9	87069473	AAAAAATAACCACANTGCCACCAAAATAT
2034796	24345729	4	NC_000004.9	14789147	TGGCTTCCGGGCTANTGAATTTAATTTGA
2037293	24730486 X		NC_000023.8	33369292	TACCCCTTAGCTTANAAGCAAAAAAGAAA
2061717	24328026	5	NC_000005.8	101336908	TTGAGGAATGTACANATTTTACTCTGTG
2073145	24451923	20	NC_000020.9	55624040	TTGCTGGGGCCTCTNNGGCTGCAGAAAGAA
2078131	23545887	18	NC_000018.8	44615005	ATATGCCCAATCTANTCTGACCTTCACCC
2119099	24564146	10	NC_000010.8	13010830	CATCTCTCAAAGANGCTCAGGTCTCCGT
2148694	24072811	20	NC_000020.9	53214464	CTTTGATAATTTGGNGTCTTAGTTTGTIT
2217368	24629913	2	NC_000002.9	83626483	AAAATCAGTGGGCCNGATACTAGAGATAG
2240142	23475360	16	NC_000016.8	2752648	TCCCGCAGTAGAAGNTTAGTTAGCGTGG
2270927	24189133	5	NC_000005.8	75627466	ATATGCAAATTCANTATTAACTTTACAA
2277594	24126822	15	NC_000015.8	99680410	GGCAAGCAGGCCCCNGGCATTTCAAAGCG
2277937	24022954	5	NC_000005.8	153779358	TCCTCTGAGCACTCNGGCATTTGTCATTG
2278381	23935144	5	NC_000005.8	146808542	GTTCAGGGCTCTTNTATACCTGAGGCCT
2281628	24099502	14	NC_000014.7	33059625	TTTCAGGAATAAAANCAACACAATTTT
2285646	23549839	7	NC_000007.11	87119089	CCCTGACCAAAAAANAAAAGATTTTTCAT
2351325	23458376	8	NC_000008.9	111912018	TGTTATATACTAGANTTTGATAGCTATTA
2375592	24684301	19	NC_000019.8	17494933	GCCTTGAAAGCACCCNGAGAGTCTAGTCTC
2388062	23321060	12	NC_000012.9	37589369	TTATATATCTTTCCNNTTTATTTAGGTCTT
2412711	23960627	15	NC_000015.8	40484523	CTCAATTGACATTTNGCTCCAGTGTGCGAG
2418978	24524819	10	NC_000010.8	109511683	TTATCTAAATCTGNTCTTCACTCAATAT
2426778	23452529	20	NC_000020.9	56726884	GTTCCGGGAAGTCCNTCTCCAGCAGGAAC
2437095	23374778	6	NC_000006.9	129756982	GCAGCACCTGTATNTGATATTAATATTT
2477202	23173633	1	NC_000001.8	178978146	TTCTTTCAGCCCTGNTCTCTAAAGGATGG
2550620	24195805	16	NC_000016.8	77230099	CACTTCAGATTCCANTCGAATACATTAGA
2550621	24195806	16	NC_000016.8	77233032	GCAGATGCCCGGCTNGTGGTTAACCCAAG
2579875	23534378	8	NC_000008.9	130490615	GCCGCATCTCTGATNTCAGAGCATTTACA
2664538	23574543	20	NC_000020.9	44073632	AGGACTCTACACCCNGGACGGCAATGCTG

10

20

30

40

【表 9 - 3】

SNP情報(染色体、ヒトゲノムでのアクセッションおよび位置、NCBI Build 35; NCBI dbSNPデータベースにおけるrsIDおよびssID)					
rsID	ssID	染色体	アクセッション	位置	アッセイされた配列
2682968	24278304	3	NC_000003.9	60561564	AGCTCCTACATGTCNTTTTGAGACCTTAT
2704789	24166412	2	NC_000002.9	146347039	ACGTGATTACAAATNNGGGAAAAGAGGGGC
2714678	23531563	7	NC_000007.11	78938528	TATACACACAGAAANAATACTGGTGAGA
2738591	24195821	16	NC_000016.8	77239356	AAATTTTCATATGAANGGTGGGCTTTTCTT
2764951	23199194	1	NC_000001.8	212495364	AACTGAAGATTCGCNTTTTATTTTCTCCA
2825163	24205434	21	NC_000021.7	19111893	CATTATCACAAAACNTAATACCTGAAGAT
2851391	24551945	21	NC_000021.7	43360473	AACCTGACCCTCGGNGTGTCTGTCTGTAA
2910104	24107752	12	NC_000012.9	67388296	TTCAGTTAGTCTAANTTATGAGGATATAT
2991345	23837190	1	NC_000001.8	41638420	ATGGCTCTTCGTCCNATGATTCTAAAGCC
3117888	23334891	9	NC_000009.9	108107382	AAAAGAATTTTGTAGNTCCATGTGCATAGT
3732768	23673768	3	NC_000003.9	152595266	CATGCAATCACATCNCAGCAGCAGTTGAT
3741601	24441058	12	NC_000012.9	67461289	GGCAAAGTATTTGTNATTAGGAATATCTG
3746229	23631096	19	NC_000019.8	62465914	GCAGGCTTAGTCACNTTGATGGATCTGTC
3775561	24662115	4	NC_000004.9	185728296	GGCTTTTAAAGTTCNCACAGACAGGCATC
3781575	23498800	11	NC_000011.8	33841895	CCTGCTTACTTGGNGTGTGCGAGTTCCT
3795294	23668004	1	NC_000001.8	23489462	ACTATATAGACAAANGCATGAGAGCACAA
3822196	24372212	4	NC_000004.9	68443565	CATTATTTATCATCNTCAACATTATGGT
3827896	23654688	14	NC_000014.7	93831174	TAAAGGAAGGCAGCNGAGTATATTGGGAA
3844055	23188349	1	NC_000001.8	64231244	GCATGAGTACAAGCNGAGGTTACATAACC
3850225	24654763	6	NC_000006.9	143077620	ACACAATTCCTAATNTTTGGATCAGGCAT
4076941	23810202	11	NC_000011.8	11218143	CCATTATCACCTTANTTACAGCAATCTCT
4140768	24704028	12	NC_000012.9	15002771	TGCCAACGTGTGANGTCATGCCACCAAG
4142436	23375459	9	NC_000009.9	1444200	ATATCTTTCCTTTGNATCAAACAGAACAG
4305582	23714130	4	NC_000004.9	57869929	TTGCTCAAATAAACNGTTAATTTGTCTAA
4345821	23853978	1	NC_000001.8	84619991	TCAGCTGCTGAAGCNACTGAATTACAATG
4396895	24332928	3	NC_000003.9	86646876	AGATTGTGTCTTCANTGTTAAATTAGATA
4397143	23258338	5	NC_000005.8	176709628	GACTGGAGATGCACNAGGGGCCAGATTGT
4398609	24356811	5	NC_000005.8	101316787	TGTTGGGGTGTCTANCAATAGGGCCTGAT
4439342	23873163	1	NC_000001.8	192734757	CAACATGCTGATTANTCAAGTTAACACCT
4461009	24224897	15	NC_000015.8	57589900	ACATTCCAGTAGAANAAGTAAAAAGCCAA
4465511	23399579	13	NC_000013.9	40852457	AGATAAAGCAGACANCAACAAAGCAGAGA
4565762	23655425	1	NC_000001.8	49050520	AGCCATAAAAAGAGNGTACGCCAACCCCC
4690001	23891796	4	NC_000004.9	2912146	CTTAATCTTGATTANTGGGCTCAGAATGT
4699197	23237336	4	NC_000004.9	106999527	CTATTACCAAGTTCNGTCAATTAGAGCAGT
4706308	24418999	6	NC_000006.9	88882061	AAAACAGCATGGGCNCAGGCCAGTTCAA
4709984	24146213	6	NC_000006.9	166166746	AATCAGATTTCAAANTCCAGTCCATTT
4718891	24440338	7	NC_000007.11	68351912	ACTCAGCTTCTATNTGTTTTTGTAAAGCC
4746136	24119040	10	NC_000010.8	74971000	AAGCACGGGTATCTNTACACAAATAAGTT
4791962	24592048	17	NC_000017.9	10109505	ATGAACTCATCTATNTTTTATACTCTAC
4845963	23843186	1	NC_000001.8	10905354	CAGAGCACAGGGAGNACCTGCGGCTTTTA
4859897	23160853	4	NC_000004.9	79277659	TCCCAATAGAAATGNTTAAAAATATGAAA
4876347	24199406	8	NC_000008.9	112062315	GTGACAACCCTTTANGCTGTGGTAACAAA
4943826	23302101	11	NC_000011.8	80730697	TGTAAGTGGCTGAANTGAAATGACTACA
4973848	23274490	3	NC_000003.9	27043430	CTCATGTTGGATCTNCCTCAAGGCATTCC
4976401	23739713	5	NC_000005.8	136439072	AAGGGCCAAGTGATNCAGGTTTTCCAGAA
4976685	23258293	5	NC_000005.8	176698783	TCTGCTCTGCCTTCNGTACTTCCCAGCGC
4982207	24578093	14	NC_000014.7	20102464	TTCTCGTTATTGGGNCACAAGAAAAGCA
4982689	24720936	14	NC_000014.7	22391199	TACCAGTGGTAGTTNTGATTACATAAGTA
5910439	24729468 X		NC_000023.8	117820679	ATGTAGCCAATTTGNTGTTAAAAAATAG
5957080	24723435 X		NC_000023.8	117853530	GGGACTGTTTTCCNCAAAGGTTTATCTT
5980169	23816457 X		NC_000023.8	7591549	GTCCTTCTGACTGNCAGGTGTTATACAA
5992689	23787011	22	NC_000022.8	16274395	TTAATGTTTATCCNTATGCATTTATCAC
6070619	24598466	20	NC_000020.9	56816552	AGCCGTGTCATTAGNATGCGTCTTAGAAT
6444052	24641801	3	NC_000003.9	186545142	CCAACACAGAGTACNGCCTTAATCGTATT

10

20

30

40

【 0 4 0 4 】

【表 9 - 4】

SNP情報(染色体、ヒトゲノムでのアクセッションおよび位置、NCBI Build 35; NCBI dbSNPデータベースにおけるrsIDおよびssID)					
rsID	ssID	染色体	アクセッション	位置	アッセイされた配列
6469330	24017213	8	NC_000008.9	111980132	AATTGTTGCATGTTNTCCATCAGTAGTAA
6481643	24624089	10	NC_000010.8	30178417	GCTCAAATTGGAGANAGACTATCCTATAG
6563127	24453495	13	NC_000013.9	79114148	AGAATAGGCCAAACANTGAATGCAATATTG
6574271	24134154	14	NC_000014.7	75650408	CCAGTTGTTTGGGCNCTCATCTGGGAAGC
6596200	24356774	5	NC_000005.8	101301550	TTGCCAAGGCCGATNTTGGAGAGGATATTT
6681627	24276577	1	NC_000001.8	170858399	ATCACCTTAATTGTNTTTTATCTAGGTTTC
6698091	24257347	1	NC_000001.8	38405967	TAATTCGAGGCTGTNGGGCTGAGGACCCT
6707185	23182125	2	NC_000002.9	127063258	ATCTGACTTTAAAANTTAAAAAGACAATT
6725580	24634209	2	NC_000002.9	83623589	TTATTTGATACCGANATAGGCAATTTTAA
6766574	23289463	3	NC_000003.9	188173316	TCCCCTTAGGAGCANGTGGGAAGAAGAGG
6775742	24282737	3	NC_000003.9	69856688	AGGGTCTCTGTAGCNGGAAGTCTCAGGTC
6813595	24630779	4	NC_000004.9	154334392	ATAAGTTCTTCCAGNCCAGGATGGCTTTC
6860010	23324332	5	NC_000005.8	26679348	AATATTGTGAAACANTCTGAGCGCAAAAT
6866940	23758509	5	NC_000005.8	129125537	CAGTGTCTAACTCNTAAGTGGGAGCTGA
6897128	24188971	5	NC_000005.8	75489276	ACTCTAGTGGTAACNAATTCACATAAACA
6921677	24373670	6	NC_000006.9	16206923	ATTTGGCAGTCTTNGAGTCAAAAGCATA
6941698	24684483	6	NC_000006.9	145856838	CATAGAATAAGTTANGGAGCAGTCCCTCT
6962459	24675203	7	NC_000007.11	55080681	ATCTAGAAGGAAATNGGACTTTTAAATAT
6968649	23433229	7	NC_000007.11	16369925	AGAAATATTGTCAGNGCAAAGGGCTAGG
6969869	24382469	7	NC_000007.11	16899639	ATTATAAGATTGCTNGGATAAAACAAAGT
7002174	24084138	8	NC_000008.9	78188119	AATTGCGTTTCTTTNATGATAAATCAATT
7121669	24040026	11	NC_000011.8	33836123	CGTCGGGACCCTCCNGGGCTAGCGCGCTT
7177340	23544375	15	NC_000015.8	78349914	CCTAGGGTCTATGGNTTTTGTGGCATTG
7257225	24682133	19	NC_000019.8	37267178	TGCAGAGAGATACANACGAATGCCAGCT
7328107	23983332	13	NC_000013.9	44379639	GGAGCAGTGGAAAGCNTAGGTATTCTTTC
7429119	23755325	3	NC_000003.9	186484013	ACCTGTTTCTGGCTNCCCAGGACACCTC
7429509	23673764	3	NC_000003.9	152583865	TGGTATTATGATAGNAGGCTTAGATTCAA
7449280	24017409	5	NC_000005.8	34513495	TTATGTCACAGGGGNTTAGAGGACACAGG
7525479	24257106	1	NC_000001.8	68031561	CCTGAGTTATCCATNGACAAGAGAATGAG
7570033	23255656	2	NC_000002.9	153717890	TCAAAGGGCAACTTNCTTAAAGCATTTTT
7587023	23301107	2	NC_000002.9	15060921	CAATTTTATATGCANCCCATGTGAGCTTT
7631594	24134893	3	NC_000003.9	2026065	GAATTCATGATCCANGTAATAGTACTAAA
7632294	24342534	3	NC_000003.9	157833085	TAAAATTCAGATTCNNGGCCTGCCGTGGT
7635836	23275312	3	NC_000003.9	27116122	AGGTGCCTTGACANTGCGTACCACATAG
7657964	24645587	4	NC_000004.9	5584399	GTGAATGAACGAATNATGATGGCCAACAG
7666299	24236069	4	NC_000004.9	84012513	AAGCCGAAGGATGCNCAAATGTGGCAGT
7668673	24398923	4	NC_000004.9	7037746	CGGTATGTTGCAAGNGGAAGTACTTTTTTC
7670013	23742709	4	NC_000004.9	169952720	CACATTAATTCCTGNGTAAAGAAAATTATA
7757529	24497301	6	NC_000006.9	80007796	TGCTGTGTTTTACCNATGCAAATGCTGGA
7802597	23534456	7	NC_000007.11	11568272	CCAAGAACCCCATNTTGAAGTTGTCCTAG
7807431	23351577	7	NC_000007.11	70439026	TTTGGCCCGATGGGNGTATGGATAAATTC
7832077	24094060	8	NC_000008.9	80958240	CCCCTTTAGCCAAANTGCACCTTAGGATAA
7845273	23589693	8	NC_000008.9	80945459	TTAAGAATAGTTGANATGGCAATTATGAA
7855874	24305257	9	NC_000009.9	28562086	TGGATATAAACTCTNTTCTTGGCATGTAA
7909516	23385028	10	NC_000010.8	77555343	CAGAGTAAAATTGCNTACCATCTGTCAAG
7942997	23623726	11	NC_000011.8	94935943	GTTAGTCTGTATTANGAAAGGGGACTGAA
7964255	23797169	12	NC_000012.9	92288002	ATCATCATCTCTATNCACACTGGGAATTA
7969224	24428656	12	NC_000012.9	84592343	GGTAGAACCATAGANTGTAAGTATCAGTT
8011140	24572712	14	NC_000014.7	99280123	CCAGTTGCTGAGGTNGGTAAGAGGTCGCC
8024294	23743009	15	NC_000015.8	91824136	TTATCAGTACACAANCAGGTCACCTGACT
8032896	24523605	15	NC_000015.8	78358161	AGGCCAGGGAATANGCTGCCCAAAGTGA
8080460	24705581	17	NC_000017.9	66980486	TATGAACTCCCTTANAGTAGGTGGGTGCA
8091352	23479883	18	NC_000018.8	13506802	AGGAGAGTGGCCTTNTATCAGCCTGTGTT
8103560	24225485	19	NC_000019.8	5991869	GTTCTGTATCTTGANGGTGGTATTGTTAC

10

20

30

40

【 0 4 0 5 】

【表 9 - 5】

SNP情報 (染色体、ヒトゲノムでのアクセッションおよび位置、NCBI Build 35; NCBI dbSNPデータベースにおけるrsIDおよびssID)					
rsID	ssID	染色体	アクセッション	位置	アッセイされた配列
8108576	23631018	19	NC_000019.8	62450419	AGTCTTTAAATATTNTAATGGTTCGTGAA
9300160	24001822	12	NC_000012.9	23672817	TGTTCACTTTCTTCNTTCAAGGAGCAGTT
9306955	24651330	4	NC_000004.9	37793416	AAGACATATCAATCNCACTATAATTCCAA
9314751	23431158	9	NC_000009.9	86129423	CAGCACTTTACAAGNTTCAGAAAACCTCCA
9367359	23768890	6	NC_000006.9	49602200	ACCTGAGTGTGCCNATGCGGATCTACTC
9395504	24687509	6	NC_000006.9	49602892	AGGAGAAATTACTGNATGAGAACAAATGA
9543383	24520751	13	NC_000013.9	72953806	TCCATCTACGCACANTAAAAAGGCATTAT
9574385	23971198	13	NC_000013.9	78730524	AACTAGTATGTTTANTCTATTTTTCTTTA
9725695	28186933	1	NC_000001.8	221647620	TACAAGGAAGTTAANATCTAGAGCGATCA
9809173	23274970	3	NC_000003.9	27086229	CTCCCTCTGTGTAANTTCCTTGAATACA
9826662	24296064	3	NC_000003.9	150061426	GTCTAAGAACAATGNAATCCATTGAAGA
9831663	23224477	3	NC_000003.9	3935462	ATTTGTAGTTTTGTCNGATAAAGAACACTT
9893651	24121997	17	NC_000017.9	10126697	CCAATAAGTTCATCNGTGTCTAAACTAT
9996218	23160392	4	NC_000004.9	79107679	GTATCTTTGTTACNTTGTTCATGGCTTC
10011864	23914250	4	NC_000004.9	31933142	CTTTTTAAAAATCANCTTAAGATTGCCA
10057630	23410688	5	NC_000005.8	44363621	AGCACAAATCTTTNCTGTATGTGGAGAC
10113434	24088899	8	NC_000008.9	112004972	GAATCTATAAATTCNGCTTCATGTCATGA
10173398	23696624	2	NC_000002.9	153180502	CTTTATATTATCTGNGTTGTCAGTTTTTA
10185471	23246611	2	NC_000002.9	180535112	TCATAACTCTCTCGNGAGTGATAACATCT
10234682	24392434	7	NC_000007.11	21881299	GGGAACCTTGAGGGNAGGATAAGTTGAA
10234702	24392436	7	NC_000007.11	21881361	GAGGTGGGAGAGGANCTTCCATTTTAGA
10269805	24429491	7	NC_000007.11	16837773	TTACATTCTAACTANCCTCAAGATCCAA
10269951	24388660	7	NC_000007.11	20879159	AAACATCCGGAAGANGCAATGGCAGCTAT
10276660	23442018	7	NC_000007.11	96007051	ACAGCATACAAAGGNGTAATATGAAGTAA
10483450	24099451	14	NC_000014.7	33054924	AGAAAATTGAATAANAATGGTAGCTAAGC
10484415	24383938	6	NC_000006.9	67185250	ACTCCTCTCCATTNACATTATTGTTGAA
10504647	24084733	8	NC_000008.9	78235557	ATAGTCAAGTTGAANGAATATACATTTTT
10514501	24501683	16	NC_000016.8	79070531	TGTGGGAACAACANTTGTGCATGGAATC
10779375	24268680	1	NC_000001.8	216245073	TTATTCATCTATTANAGAAAGTAGCAAAA
10787862	24575921	10	NC_000010.8	120551885	CTGTGCACTGGGCANTGCGCTGATAGGCA
10793571	24552848	10	NC_000010.8	44768383	CAGGTCAAGTCTAGNTAGCTGTGGGGCAG
10818896	23499368	9	NC_000009.9	98253743	TCAGTTCAGAATCCNCAGAAAAGTTAGTG
10819626	24554249	9	NC_000009.9	130105310	CCCTGGCTGGTTACNTAGGGCTACCTGTC
10842192	24001678	12	NC_000012.9	23661565	GGAAAAGCTTGGATNCAAAGTAAATAAT
10842616	23428232	12	NC_000012.9	25843638	CATCTTGGAAAATANGCATTATATGTTT
10844149	24364474	12	NC_000012.9	32218425	AGTCAGATGTATCTNTTTTTCTTTTTA
10866652	23753035	5	NC_000005.8	170933070	TAACTACTATGCAANAGGAACACTGACCT
10873421	23654501	14	NC_000014.7	91888484	AATATGGTATAGCCNTACAGGTGAATTTA
10933481	24333006	2	NC_000002.9	150566491	TTCTCCTCAGATCANTATTATTCAGAGG
10984781	24088381	9	NC_000009.9	119806337	TGCACACTTTAGAGNTTAGAAAATCCAGG
11023815	23589025	11	NC_000011.8	15963815	ACACATTGTTACTGNTCCCACCACAGAAT
11044839	23990157	12	NC_000012.9	19801039	GCTCCACAACCCTCNGGCAATACCTAAAT
11077567	24213923	17	NC_000017.9	66988039	AAACAGTAGTTGCCNGCTTCCCACGTGCA
11078544	23792983	17	NC_000017.9	4909235	CTCTGGGTTCCAGCCNGTCTCCTGTCATTC
11126919	23691626	2	NC_000002.9	83647732	TGAATTTGGGCTTNTCTCGATTTCATGAT
11144705	23490584	9	NC_000009.9	75819842	ATTGCTTATGAGCTNTGGAATTAAGTGGT
11151508	24505283	18	NC_000018.8	65285990	GTTTGTGTAATAACNCAGTTTCTGTATC
11171159	24359037	12	NC_000012.9	37887390	AATGGATACACTGANGGTTAGTGGCTCCT
11176454	24214546	12	NC_000012.9	65538533	TTTTTTGACTTTTTINTTGCAGATTCTAGC
11177315	24611408	12	NC_000012.9	67308563	CAGGAAACCTTGTCTNAATGCGGTGATTTA
11209403	23848737	1	NC_000001.8	69392083	CTCTTTTTAACANGCAGTGTCTCAAGAT
11209405	24251883	1	NC_000001.8	69396620	TACTTTGTCCACAGNGCACTGAGCTCTGG
11582478	24276808	1	NC_000001.8	213058598	AAAAGCTACAAATTNATGAAGTATCTAGG
11642164	24189783	16	NC_000016.8	9664807	TGTGTGCATTATGCNAAGCAAGGAATACT

10

20

30

40

【表 9 - 6】

SNP情報(染色体、ヒトゲノムでのアクセッションおよび位置、NCBI Build 35; NCBI dbSNP データベースにおけるrsIDおよびssID)					
rsID	ssID	染色体	アクセッション	位置	アッセイされた配列
11651604	24705544	17	NC_000017.9	66948104	CGGGCCATAAAAACCNAGACCGCCAGAAAC
11715174	24287551	3	NC_000003.9	72145688	ACAAGCTTGTTAGCNGATGAGCTGGGACA
11733801	24236071	4	NC_000004.9	84016807	TTTATTTTTTTGCCNATAAGAAAGATCCC
11820556	23629748	11	NC_000011.8	122579926	TTGATACGACTTGANTACCCAAGGCTGAG
11833134	23952248	12	NC_000012.9	22157469	CACCTTGTAACCTTCNGTGATTAGATCCAG
11892547	23720603	2	NC_000002.9	195208025	GAAATGCTAAATGGNGAAAGCAATCTGAG
11914104	23646668	22	NC_000022.8	35577118	CTGGCGGTCTGTTCCNGTCAACATTTAGA
11994590	23457881	8	NC_000008.9	111886247	TTGGAATCCAAAGCNTGTCTCTTTTGAGA
12018552	23514195	13	NC_000013.9	69728319	TTCAACACTGTCCCNTATCTTTCTATACT
12054491	23907649	4	NC_000004.9	111168295	ACTCAAAGCCAAGTNTTAGACTAGCAGAA
12149483	24046430	16	NC_000016.8	78950963	ATAACATAAAAAGTNTTCATTCACTCGCT
12162084	24217409	16	NC_000016.8	26556972	TACAAATGGTCACANAACCTACCTACAC
12199003	23773687	6	NC_000006.9	55304546	GAGAGCAATGCTTANGTGATGCAATGGA
12204525	24622323	6	NC_000006.9	45899891	CTGGAATCAAGGTCNCCTTCTTGGTCTTT
12590632	24109096	14	NC_000014.7	51099071	ATTCOCTCACTCCANCCCAAGGGCAATTT
12724393	24251682	1	NC_000001.8	218284920	CCAGAGATTACAGCNTGAAGGGTTTTGAG
13026628	24654234	2	NC_000002.9	195339111	TAAAATCCTACATANCTCCCTTGGGCCT
13037781	23558482	20	NC_000020.9	30968953	CTCTAGGAGCCCCTNGCCCTTGACGCCCA
13067759	23274631	3	NC_000003.9	27052735	AAGATGAGGCCCCANGGTTTTGGAATGCT
13157045	23923070	5	NC_000005.8	106126646	CTACACAAAAATTANTCACTTGGGCAGGG
13235422	24429406	7	NC_000007.11	16827280	AAGAATACTATCTTNTTTTCTCACCACAG
13289879	24579023	9	NC_000009.9	10034824	GCAACTTCATTGGANTAGACAAGACATGA
13409142	23193345	2	NC_000002.9	32577788	CAGCGGAATTAGACNCAGGACTTTGGTTT
16839587	23925797	2	NC_000002.9	203863556	AAGAAGAAGATTTTNTAGTTCTGTTTATG
16872491	23409841	5	NC_000005.8	35200652	AGTCCAGTTCAGAGNTGATGCCAGGATTA
16873956	23410589	5	NC_000005.8	44348246	AATAATGGATGTTANCACCTAAGCCTCTG
16881360	24088842	8	NC_000008.9	111994964	GTCCAACTTTCCCANTCTACCCCAACTCA
16892924	23313927	5	NC_000005.8	23886969	CTAACATTTTGTGNTTCTACCACCTTTA
16894082	23380583	6	NC_000006.9	83094644	GGATAACAGTGGGANGGTGAGGCCAAAAGC
16899163	24072251	8	NC_000008.9	125058541	CAAATATGAGCTCNTGGTCTAACTGTA
16902330	23459589	5	NC_000005.8	34525106	TGCCCATGTTCTGANTTTATCAGGCCAGC
16929452	23997965	12	NC_000012.9	25863384	ATCTTGTTTTGGCANCTTGATGACTACAT
16944026	23955249	12	NC_000012.9	113226862	GCACAGGGGACTCCNGACAGATGTGATAT
16969422	24003810	15	NC_000015.8	76113254	ATATCATTTTTCTNTTTACTTGTACTTT
16976054	23799463	16	NC_000016.8	26561984	TCATTGACACAGTTNACATGCCAGGGTCA
17001863	24079440	22	NC_000022.8	39083808	ATCTAGCAGCATGANTCATCAGCTTGGT
17012108	23403601	4	NC_000004.9	128401930	TCCGATTTGCAGTNTAGTTCGACTAAAT
17014088	23237521	4	NC_000004.9	89637609	TTTCTATAAAAGTTNGTGATACAATGATG
17029364	24152380	4	NC_000004.9	154250677	TTAGACACCCTCTCNGTGGGGCAAATTTG
17036504	23896631	12	NC_000012.9	103284080	ACTACTTGGACAGTNACCTGAACATCTCA
17077144	23368681	5	NC_000005.8	173620078	GTGGTTGAACCTTGNAGAAATGTGTTAGA
17081286	24004586	13	NC_000013.9	24336550	AGGGACACATTTCAGNACCAATAACTGTA
17101420	24099431	14	NC_000014.7	33052891	AGGAGAAGACTTGCNTGCCAGGCTTGCT
17131701	23853902	1	NC_000001.8	84613522	AATATAAACTAAANGAGATGAACATTGG
17137494	24074774	10	NC_000010.8	15651878	TCAAGAAAAGATGANGTTTGCATTCTCTA
17143871	23361050	7	NC_000007.11	20921548	GAACGTAGTACTCCNTTTGACTTTGAGAA
17159146	24159741	7	NC_000007.11	8892097	TTGGTGCATTTAGTNCAACAGCTCCCAA
17170923	23739703	5	NC_000005.8	136430319	GAGATTATTTGTAANCACAGTGTTCATG
17198844	24417517	6	NC_000006.9	1107048	ATGAATAGAAGCATNTTGTGTCTACAAC
17249385	24426511	6	NC_000006.9	136312771	CTTATATTTAAGACNGCTTAGATTTTTTA
17254424	24416402	8	NC_000008.9	59188993	AACTTCATAAAGCNAGGAAAGAAGATAA
17263496	24419002	5	NC_000005.8	13790444	TCACCTCCTCGGCTNTCCTTTTTGTGTTA
17283421	24730426 X		NC_000023.8	32620908	CTTTATGCAGGATTNAGTTTTACAGGATA
17287745	24622099	5	NC_000005.8	142635208	TCAGTACTTTAAGNCAATGCAACTTTAA

10

20

30

40

【表 9 - 7】

SNP情報(染色体、ヒトゲノムでのアクセッションおよび位置、NCBI Build 35; NCBI dbSNPデータベースにおけるrsIDおよびssID)					
rsID	ssID	染色体	アクセッション	位置	アッセイされた配列
17289925	24221325	3	NC_000003.9	186917362	CTTACCTGGTGGCTNGTTCGTGGAATTTA
17315298	24634262	1	NC_000001.8	174003454	TCCTGGACTGGCTTNACTGTACTCTCCCA
17315903	24524731	16	NC_000016.8	19277945	TTAAAAAAATCTTNTGTGGTTGGCTATC
17348962	24542111	8	NC_000008.9	68852348	GACGACAGATGTCANAAAACATAAAAGTA
17378751	24545185	8	NC_000008.9	78585280	AGTTCTGAAGATTTNCTTTGAGTTTTTAA
17399569	24242512	1	NC_000001.8	3302116	GGGCTCACACGGGNGGTCATGGTTGCGG
17412366	24649394	2	NC_000002.9	146509545	CTAGATAGGGGAACNGAGCAGCTAAATGA
17426593	24651660	6	NC_000006.9	32716055	AGACCATGCCTGATNGGTGTTTTACACAT
17428526	24540628	11	NC_000011.8	70229376	AGCCAGGGAAGCCANCCATCCAAGAGGGA
17429548	23711465	4	NC_000004.9	77667273	GCAAAAACCATAGCNTTATTGGGCTTGGG
17495754	24562333	8	NC_000008.9	82315105	AATACGATGGTGACNTTTCAAAAATCTGG
17529372	24655122	4	NC_000004.9	41607138	CTTTTTCAGGCTTGNAATGCTCATGCTA
17541270	24456879	18	NC_000018.8	10361035	ATTTTAATCTGGTTNCACATTTGTCGTC
17572655	24573436	12	NC_000012.9	67371477	AAAAGAGAAAATTGNAAAAAGTAGGTGAG
17573852	24474156	18	NC_000018.8	34590858	TACATTCCTTGGGTNTGAACATAGTTTTA
17622991	24681239	5	NC_000005.8	131960652	TAACCTCTGATAGGTNATGAGGAGCCAACC
17652287	24284076	2	NC_000002.9	20257865	TCTGATCGTAAAACNGTGGACGCTGAGCA
17659437	24276737	1	NC_000001.8	174038044	TTAAAATATATCAANGTATCTGCAGTCCG
17719112	24194884	7	NC_000007.11	41446700	GATTGAACAGGACTNNTTGTAAATCTAC
17763421	24392771	4	NC_000004.9	30136015	AACATCATTTTTACNGTTATTCTTAAGAT
17784735	24406001	8	NC_000008.9	12902034	ACATTTTCATTGCAGNGATAAGGGATAGGG
17793991	24509420	8	NC_000008.9	62729142	CAGCAATGAGGCAANTAAAATGCACTTGA
17796970	24308693	4	NC_000004.9	181860565	TCAAGTTCGATATANTGATTTCTGAACAA

10

20

【 0 4 0 8 】

【表 10 - 1】

表 10

SNP 情報 (NCBI dbSNP)		SNPの10kb以内の遺伝子転写 (NCBI遺伝子より)		
rsID	ssID	NCBI 遺伝子 ID, Build 35.1	遺伝子名	wrt配置 遺伝子*
4007	23498869	4005	LMO2	intron
32401	23446086	57451	ODZ2	intron
163299	23975386	411	ARSB	intron
247052	24537584	1258	CNGB1	intron
261712	23831465	401616	LOC40161	intron
478239	24225486	5990	RFX2	intron
510970	24520470	4781	NFIB	intron
528374	24431617	286343	C9orf150	down
579596	24674812	55034	MOCOS	intron
622946	24167210	441632	LOC44163	up
713286	23356479	441336	LOC44133	intron
747532	24476902	58504	ARHGAP2	intron
871962	24296057	1359	CPA3	up
871962	24296057	1360	CPB1	down
886126	23389735	23316	CUTL2	intron
888784	23247790	6586	SLIT3	intron
902271	24189394	321	APBA2	intron
1017672	24666309	8128	SIAT8B	intron
1025623	24650193	441632	LOC44163	up
1026071	24092882	406	ARNTL	intron
1076184	24579881	79154	MGC4172	up
1076184	24579881	79893	ZNF403	intron
1078504	23552724	10801	MSF	intron
1106722	23792505	27133	KCNH5	intron
1130866	24652879	6439	SFTPB	nonsynonymous
1137895	23420207	4606	MYBPC2	up
1137895	23420207	6689	SPIB	3'UTR
1144963	24137593	1368	CPM	up
1194586	24284512	57198	ATP8B2	intron
1348994	23688892	50852	TRIM	intron
1482674	23411034	2255	FGF10	intron
1663588	24137580	1368	CPM	intron
1671413	24410446	10395	DLC1	intron
1745836	24431150	2098	ESD	down
1748952	24603865	9623	TCL1B	up
1748952	24603865	27004	TCL6	down
1798255	23328953	636	BICD1	intron
1831369	24171766	138882	OR1N2	synonymous
1876533	23907570	8987	GENX-341	up
1905325	24422327	1740	DLG2	intron
2025122	24417281	285768	LOC28576	intron
2028088	24307687	389136	FLJ38507	down
2073145	24451923	81030	ZBP1	nonsynonymous
2078131	23545887	9811	KIAA0427	intron
2119099	24564146	33643	CCDC3	intron
2240142	23475360	6923	TCEB2	down
2240142	23475360	23524	SRRM2	synonymous
2270927	24189133	22987	SV2C	nonsynonymous

10

20

30

40

【 0 4 0 9 】

【表 1 0 - 2】

SNP 情報 (NCBI dbSNP)		SNPの10kb以内の遺伝子転写 (NCBI遺伝子より)		
rsID	ssID	NCBI 遺伝子 ID, Build 35.1	遺伝子名	wrt配置 遺伝子*
2277594	24126822	5046	PCSK6	intron
2277937	24022954	55568	GALNT10	3'UTR
2278381	23935144	1809	DPYSL3	intron
2281628	24099502	64067	NPAS3	intron
2285646	23549839	55972	MCFP	intron
2375592	24684301	25796	PGLS	down
2375592	24684301	199786	BCNP1	up
2388062	23321060	144402	CPNE8	up
2412711	23960627	825	CAPN3	intron
2412711	23960627	64397	SH3BP3	down
2426778	23452529	79716	NPEPL1	down
2426778	23452529	391258	LOC39125	down
2437095	23374778	3908	LAMA2	intron
2550620	24195805	51741	WVOX	intron
2550621	24195806	51741	WVOX	intron
2579875	23534378	137196	MGC27434	intron
2664538	23574543	4318	MMP9	nonsynonymous
2662968	24278304	2272	FHIT	intron
2738591	24195821	51741	WVOX	intron
2764951	23199194	7399	USH2A	intron
2851391	24551945	875	CBS	intron
2910104	24107752	57122	NUP107	intron
2991345	23837190	59269	HIVEP3	down
3732768	23673768	116931	TRALPUS1	synonymous
3746229	23631096	390980	LOC39098	down
3775561	24662115	3660	IRF2	intron
3781575	23498800	4005	LMO2	intron
3795294	23668004	6920	TCEA3	intron
3822196	24372212	2798	GNRHR	intron
3827896	23654688	866	SERPINA6	down
3827896	23654688	51156	SERPINA1	up
3844055	23188349	4919	ROR1	intron
4140768	24704028	397	ARHGDIB	intron
4397143	23258338	10636	RGS14	up
4397143	23258338	10960	LMAN2	intron
4461009	24224897	145773	MGC26690	intron
4465511	23399579	79612	FLJ22054	down
4465511	23399579	387922	LOC38792	down
4565762	23655425	84871	FLJ14442	intron
4690001	23891796	118	ADD1	intron
4699197	23237336	79807	FLJ13273	intron
4746136	24119040	159195	USP54	intron
4976401	23739713	6695	SPOCK	intron
4976685	23258293	10960	LMAN2	intron
4982207	24578093	390443	h461	up
4982689	24720936	4323	MMP14	down
5957080	24723435	392529	LOC39252	up
6681627	24276577	9910	HHL	up
6766574	23289463	6480	SIAT1	intron

10

20

30

40

【 0 4 1 0 】

【表 1 0 - 3】

SNP 情報 (NCBI dbSNP)		SNPの10kb以内の遺伝子転写 (NCBI遺伝子より)		
rsID	ssID	NCBI 遺伝子 ID, Build 35.1	遺伝子名	wrt配置 遺伝子*
6775742	24282737	440962	LOC44096	intron
6897128	24188971	22987	SV2C	intron
7121669	24040026	4005	LMO2	down
7177340	23544375	400411	LOC40041	intron
7429509	23673764	64805	P2RY12	intron
7429509	23673764	116931	TRALPUS1	intron
7525479	24257106	391047	LOC39104	intron
7657964	24645587	55351	STK32B	intron
7666299	24238069	79966	SCD4	intron
7668673	24398923	57533	TBC1D14	intron
7670013	23742709	23022	KIAA0992	intron
7757529	24497301	9324	HMG3	up
7802597	23534456	23249	KIAA0960	intron
7807431	23351577	64409	WBSCR17	intron
7855874	24305257	158038	FLJ31810	intron
7909516	23385028	83938	C10orf11	intron
7964255	23797169	11163	NUDT4	intron
8024294	23743009	390641	LOC39064	up
8032896	24523605	400411	LOC40041	up
8091352	23479883	753	C18orf1	intron
8103560	24225485	5990	RFX2	intron
8108576	23631018	390980	LOC39098	intron
9300160	24001822	6660	SOX5	intron
9306955	24651330	10744	PTTG2	down
9314751	23431158	79670	ZCCHC6	down
9314751	23431158	81689	HBLD2	up
9367359	23768890	389396	LOC38939	nonsynonymous
9395504	24687509	389396	LOC38939	down
9826662	24296064	1359	CPA3	up
9826662	24296064	1360	CPB1	down
9996218	23160392	246175	CNOT6L	up
10057630	23410686	2255	FGF10	intron
10173398	23696624	114793	FMNL2	intron
10483450	24099451	64067	NPAS3	intron
10779375	24268680	440715	LOC44071	intron
10793571	24552848	83937	RASSF4	up
10818896	23499368	9568	GPR51	intron
10819626	24554249	392395	LOC39239	intron
10842192	24001678	6660	SOX5	intron
10844149	24364474	636	BICD1	intron
10873421	23654501	123041	SLC24A4	intron
11023815	23589025	55553	SOX6	intron
11144705	23490584	5125	PCSK5	intron
11151508	24505283	220164	DOK5L	intron
11177315	24611408	5908	RAP1B	intron
11582478	24276808	2104	ESRRG	down
11733801	24236071	79966	SCD4	intron
11820556	23629748	79827	ASAM	up
11914104	23646668	4689	NCF4	up

10

20

30

40

【 0 4 1 1 】

【表 10 - 4】

SNP 情報 (NCBI dbSNP)		SNPの10kb以内の遺伝子転写 (NCBI遺伝子より)		
rsID	ssID	NCBI 遺伝子 ID, Build 35.1	遺伝子名	wrt配置 遺伝子*
11914104	23646668	400926	FLJ90680	up
12199003	23773687	389400	UNQ9356	nonsynonymous
12724393	24251682	11221	DUSP10	intron
13037781	23558482	388795	LOC38879	nonsynonymous
13409142	23193345	57448	BIRC6	intron
16839587	23925797	65065	ALS2CR17	intron
16872491	23409841	5618	PRLR	intron
16873956	23410589	2255	FGF10	intron
16899163	24072251	439941	LOC43994	down
16969422	24003810	23102	KIAA1055	intron
17001863	24079440	158	ADSL	intron
17001863	24079440	27352	RUTBC3	up
17014088	23237521	55008	HERC6	intron
17029364	24152380	85462	KIAA1727	intron
17081286	24004586	54513	TDRD4	intron
17101420	24099431	64067	NPAS3	intron
17137494	24074774	8516	ITGA8	intron
17170923	23739703	6695	SPOCK	intron
17249385	24426511	27115	PDE7B	intron
17254424	24416402	90362	MGC39325	intron
17263496	24419002	1767	DNAH5	nonsynonymous
17283421	24730426	1756	DMD	intron
17287745	24622099	2908	NR3C1	down
17289925	24221325	10644	IMP-2	intron
17399569	24242512	63976	PRDM16	intron
17426593	24651660	3117	HLA-DQA1	intron
17428526	24540628	399921	LOC39992	intron
17429548	23711465	339965	FLJ25770	intron
17495754	24562333	392238	LOC39223	up
17572655	24573436	57122	NUP107	intron
17622991	24681239	10111	RAD50	intron
17784735	24406001	286032	FLJ36980	intron
17793991	24509420	444	ASPH	intron

10

20

30

*upおよびdownとは、染色体座標 (NCBI Build 35) において、遺伝子の転写物の境界よりも、小さいおよび大きな位置をいう。

【表 1 1 - 1】

表 11

SNP 情報 (NCBI dbSNP)				対立遺伝子1の頻度		関連解析結果 (論理回帰)	
rsID	ssID	対立遺伝子1	対立遺伝子2	症例群	対照群	確率比	p値
13235422	24429406	G	A	0.654688	0.736152	1.415128	9.88E-07
2285646	23549839	C	A	0.801056	0.854027	1.590412	1.18E-06
7177340	23544375	G	C	0.708916	0.62823	1.445205	1.43E-06
11994590	23457881	G	A	0.737288	0.668252	1.381468	5.42E-06
10269805	24429491	T	A	0.609327	0.684009	1.35486	7.13E-06
2550620	24195805	A	C	0.433225	0.51036	1.368931	1E-05
8108576	23631018	T	C	0.77769	0.839975	1.453104	1.11E-05
4876347	24199406	C	T	0.334356	0.400355	1.391855	1.35E-05
518497	24002359	C	A	0.786482	0.837774	1.424053	2.02E-05
6707185	23182125	G	A	0.821782	0.760359	1.459809	2.17E-05
11209405	24251883	G	A	0.592284	0.656122	1.327429	2.59E-05
9306955	24651330	A	C	0.360414	0.433524	1.319575	2.67E-05
12590632	24109096	A	G	0.940164	0.963822	1.929385	2.68E-05
10113434	24088899	T	C	0.341743	0.403892	1.377698	2.7E-05
2412711	23960627	C	G	0.230047	0.290662	1.417059	3.2E-05
3746229	23631096	T	A	0.763274	0.823799	1.406854	3.4E-05
10269951	24388660	A	G	0.554745	0.61996	1.340718	3.76E-05
7855874	24305257	G	A	0.273292	0.329988	1.345261	4.43E-05
6444052	24641801	C	T	0.427907	0.505316	1.304741	4.76E-05
7802597	23534456	C	A	0.896072	0.852174	1.539967	4.94E-05
622946	24167210	A	G	0.236476	0.290018	1.363515	5.23E-05
6969869	24382469	G	A	0.266412	0.199942	1.372327	5.73E-05
11126919	23691626	C	T	0.584992	0.518801	1.302683	6.26E-05
8080460	24705581	T	C	0.818336	0.877873	1.461257	6.91E-05
1437937	23914146	A	G	0.301391	0.241736	1.34001	7.2E-05
179660	24083405	A	G	0.425627	0.510688	1.332518	7.52E-05
12199003	23773687	C	T	0.567208	0.644654	1.304318	8.05E-05
6574271	24134154	T	C	0.684654	0.625486	1.333548	8.61E-05
6681627	24276577	C	A	0.918712	0.881416	1.560786	9.18E-05
10234702	24392436	A	G	0.428019	0.360182	1.316777	9.31E-05
7807431	23351677	C	T	0.667712	0.720694	1.338059	0.000101
2991345	23837190	T	C	0.482998	0.412478	1.293151	0.000109
17014088	23237521	C	T	0.609063	0.542233	1.297739	0.000111
7632294	24342534	C	T	0.892012	0.848771	1.470113	0.000117
1130866	24652879	G	A	0.421947	0.479894	1.297846	0.000117
8032896	24523605	C	T	0.380805	0.321133	1.314186	0.000117
8011140	24572712	G	A	0.375963	0.44013	1.306818	0.000117
2375592	24684301	A	G	0.532558	0.479689	1.29328	0.000124
11733801	24236071	T	G	0.5693	0.512375	1.306874	0.000125
7449280	24017409	T	C	0.01473	0.034591	2.51844	0.000128
11715174	24287551	A	C	0.534404	0.603885	1.297987	0.000134
4718891	24440338	G	C	0.266181	0.213358	1.371068	0.000138
17159146	24159741	A	T	0.909021	0.870816	1.488326	0.000143
1017672	24666309	G	C	0.380989	0.432898	1.305965	0.000146
7121669	24040026	T	G	0.880401	0.831945	1.429423	0.000148
10011864	23914250	A	G	0.54288	0.49047	1.298856	0.00015
9809173	23274970	C	G	0.761206	0.805375	1.35248	0.000158
4565762	23655425	C	T	0.035842	0.067358	1.90759	0.000158
10866652	23753035	C	G	0.285933	0.35282	1.312362	0.000162

10

20

30

40

【 0 4 1 3 】

【表 1 1 - 2】

SNP 情報 (NCBI dbSNP)				対立遺伝子1の頻度		関連解析結果 (論理回帰)	
rsID	ssID	対立遺伝子1	対立遺伝子2	症例群	対照群	確率比	p値
1876533	23907570	T	C	0.511799	0.454754	1.284549	0.000163
1144963	24137593	C	T	0.326357	0.392535	1.303615	0.000167
871962	24296057	G	A	0.62069	0.672872	1.301852	0.000169
17426593	24651660	T	C	0.857473	0.814099	1.400692	0.000176
1482674	23411034	T	G	0.063191	0.100362	1.673217	0.000179
1862505	24217412	T	G	0.862916	0.896509	1.467975	0.00018
2910104	24107752	T	C	0.639731	0.568012	1.302104	0.00018
10057630	23410686	T	C	0.933282	0.897102	1.644441	0.000181
13067759	23274631	C	T	0.316514	0.27246	1.321572	0.000185
3822196	24372212	A	G	0.804572	0.753864	1.34332	0.00019
9574385	23971198	A	G	0.911168	0.941567	1.618824	0.000196
9300160	24001822	A	G	0.384202	0.442714	1.283703	0.000198
10842192	24001678	A	T	0.544481	0.605039	1.290955	0.000198
1194586	24284512	C	T	0.46	0.396034	1.291657	0.000201
17170923	23739703	T	C	0.450077	0.40291	1.287917	0.000201
4709984	24146213	A	G	0.122671	0.173066	1.421726	0.000203
1905325	24422327	A	G	0.568779	0.526159	1.2875	0.000205
5957080	24723435	A	G	0.344595	0.404272	1.236836	0.000206
10514501	24501683	A	C	0.883308	0.920649	1.484039	0.000214
10819626	24554249	A	C	0.597393	0.650235	1.284246	0.000214
1354444	23240905	A	G	0.457692	0.528436	1.275162	0.000214
4982689	24720936	G	C	0.711747	0.659892	1.3182	0.000216
9996218	23160392	A	G	0.176651	0.223762	1.37544	0.000219
4973848	23274490	C	T	0.341743	0.297242	1.307235	0.00022
2477202	23173633	G	T	0.666957	0.61166	1.314848	0.000221
10234682	24392434	A	G	0.418197	0.354089	1.305785	0.000221
17035504	23896631	G	C	0.876534	0.910408	1.48859	0.000227
9367359	23768890	A	G	0.471893	0.415711	1.284083	0.000228
2008058	24206129	T	C	0.922427	0.949495	1.632944	0.000234
7657964	24645587	G	C	0.67907	0.62263	1.292624	0.000235
1798255	23328953	T	C	0.348926	0.419317	1.285695	0.000235
11078544	23792983	C	T	0.778024	0.72397	1.331351	0.000238
4976401	23739713	C	T	0.217969	0.177553	1.368727	0.000241
9395504	24687509	C	T	0.553599	0.612257	1.278969	0.000247
7964255	23797169	G	C	0.706738	0.756789	1.304193	0.000247
882685	24305633	C	G	0.645482	0.712647	1.293705	0.000251
16969422	24003810	T	C	0.870968	0.830048	1.409852	0.000252
12149483	24046430	A	T	0.766287	0.817673	1.358999	0.000258
10173398	23696624	G	A	0.656105	0.71194	1.291899	0.000258
1137895	23420207	G	C	0.678135	0.734742	1.308005	0.000261
962521	23367125	A	G	0.271493	0.231729	1.319674	0.000262
2119099	24564146	C	T	0.836078	0.882075	1.430457	0.000263
2388062	23321060	A	G	0.198805	0.151525	1.400201	0.000271
4859897	23160853	G	A	0.850394	0.807065	1.38955	0.000273
16976054	23799463	T	C	0.839724	0.872189	1.409362	0.000274
1831369	24171766	C	T	0.682753	0.732196	1.311235	0.000277
7631594	24134893	C	T	0.275039	0.328597	1.299835	0.000278
2851391	24551945	T	C	0.395678	0.447722	1.281858	0.000281
17573852	24474156	C	G	0.14826	0.190504	1.389059	0.000283
4076941	23810202	T	C	0.578221	0.637574	1.277915	0.000287
6813595	24630779	C	G	0.542879	0.600942	1.273396	0.000291

10

20

30

40

【 0 4 1 4 】

【表 1 1 - 3】

SNP 情報 (NCBI dbSNP)				対立遺伝子1の頻度		関連解析結果 (論理回帰)	
rsID	ssID	対立遺伝子1	対立遺伝子2	症例群	対照群	確率比	p値
7429509	23673764	C	T	0.728951	0.772156	1.309933	0.000293
3117888	23334891	T	C	0.438609	0.50287	1.269127	0.000296
6469330	24017213	A	C	0.647692	0.590692	1.306599	0.000296
1880692	24336556	A	G	0.482699	0.538208	1.290352	0.0003
2217368	24629913	T	C	0.587597	0.528402	1.271634	0.0003
4142436	23375459	T	C	0.133531	0.100173	1.453683	0.000301
6860010	23324332	T	C	0.624043	0.564847	1.279465	0.000305
7845273	23589693	A	T	0.861538	0.896719	1.509636	0.000308
6866940	23758509	A	G	0.18097	0.138247	1.413401	0.00031
2351325	23458876	A	G	0.806854	0.753404	1.33198	0.000311
399516	24684478	C	A	0.553042	0.605092	1.273161	0.000313
2764951	23199194	T	C	0.18219	0.133292	1.39376	0.000314
16944026	23955249	T	C	0.901074	0.868857	1.461342	0.000316
17029364	24152380	A	G	0.789086	0.835338	1.35082	0.000317
1025623	24650193	A	G	0.273616	0.317051	1.308793	0.000324
2682968	24278304	A	C	0.61743	0.558958	1.271493	0.000328
6583127	24453495	A	G	0.887172	0.917994	1.487471	0.000331
17796970	24308693	A	G	0.733945	0.78169	1.321682	0.000334
7909516	23385028	C	T	0.663859	0.714412	1.299678	0.000334
261712	23831465	C	T	0.563163	0.49427	1.217579	0.000334
2277937	24022954	T	C	0.766462	0.72	1.305882	0.000335
579596	24674812	T	C	0.472222	0.534524	1.274053	0.000336
2825163	24205434	G	A	0.707729	0.750612	1.323629	0.000345
6897128	24188971	A	G	0.575221	0.519462	1.271926	0.000346
2025122	24417281	G	A	0.844316	0.888518	1.423684	0.000346
17652287	24284076	C	T	0.664606	0.718252	1.288917	0.000349
11151508	24505283	G	C	0.838782	0.791404	1.355642	0.00035
7666299	24236069	A	G	0.56	0.624067	1.267862	0.000352
197894	24045715	G	C	0.956559	0.918223	1.767853	0.000353
7429119	23755325	T	C	0.158706	0.203209	1.357379	0.000354
2240142	23475360	C	T	0.806785	0.851576	1.37177	0.000356
2281628	24099502	A	G	0.391339	0.447559	1.276633	0.00036
10844149	24364474	G	A	0.702703	0.760803	1.313403	0.000362
1452807	24545243	C	G	0.281442	0.221234	1.320504	0.000364
10873421	23654501	G	A	0.275373	0.230455	1.316218	0.000365
9543383	24520751	T	C	0.902093	0.864559	1.45851	0.000365
2579875	23534378	T	C	0.808901	0.750498	1.364507	0.000365
16839587	23925797	A	G	0.944853	0.968227	1.87846	0.000372
903346	24642423	G	C	0.381988	0.339148	1.284418	0.000377
4439342	23873163	C	T	0.733114	0.673507	1.296199	0.000378
4007	23498869	T	A	0.830261	0.7763	1.345992	0.000381
2061717	24328026	T	C	0.509745	0.448394	1.278286	0.000381
2714678	23531563	G	T	0.536732	0.585841	1.278436	0.000389
11176454	24214546	T	C	0.801902	0.75753	1.344444	0.000391
17793991	24509420	C	A	0.54	0.5984	1.27987	0.000393
1584769	24074833	A	T	0.533026	0.484117	1.267858	0.000399
7969224	24428656	G	A	0.86276	0.822209	1.362785	0.000399
3844055	23188349	A	G	0.292188	0.337597	1.286745	0.000405
7670013	23742709	T	C	0.714509	0.765403	1.306064	0.000407
4305582	23714130	T	G	0.743339	0.793171	1.34819	0.00041
658812	23513964	A	C	0.691285	0.733238	1.315089	0.000411

10

20

30

40

【 0 4 1 5 】

【表 1 1 - 4】

SNP 情報 (NCBI dbSNP)				対立遺伝子1の頻度		関連解析結果 (論理回帰)	
rsID	ssID	対立遺伝子1	対立遺伝子2	症例群	対照群	確率比	p値
11171159	24359037	C	T	0.86	0.813504	1.37192	0.000412
4690001	23891796	C	T	0.749587	0.793734	1.325199	0.000414
17254424	24416402	A	G	0.877916	0.915976	1.474699	0.000417
1361933	24695804	C	T	0.588235	0.636873	1.269773	0.00042
6725580	24634209	G	A	0.539474	0.47491	1.254704	0.000422
17263496	24419002	G	A	0.865583	0.905498	1.446981	0.000424
2550621	24195806	C	T	0.46467	0.527499	1.278431	0.000427
713286	23356479	T	C	0.883704	0.8476	1.431892	0.000428
1156822	23868266	A	T	0.447863	0.385906	1.287558	0.000436
17429548	23711465	A	G	0.413077	0.360154	1.276956	0.000437
2278381	23935144	C	A	0.973926	0.951804	1.906288	0.000437
17249385	24426511	G	A	0.825348	0.780363	1.325454	0.000441
17719112	24194884	G	C	0.79784	0.844491	1.346263	0.000441
11833134	23952248	T	C	0.646789	0.701356	1.279856	0.000447
17287745	24622099	A	G	0.685385	0.635719	1.29031	0.000454
3732768	23673768	G	A	0.726154	0.766627	1.295762	0.000456
16902330	23459589	A	G	0.029231	0.056213	1.855187	0.000469
17763421	24392771	C	T	0.410982	0.465196	1.273553	0.000479
10483450	24099451	C	T	0.648773	0.69494	1.282745	0.000481
13026628	24654234	C	T	0.875385	0.839466	1.395316	0.000485
16894082	23380583	T	C	0.924847	0.948817	1.610727	0.000487
17428526	24540628	A	G	0.885366	0.85122	1.423318	0.000488
17572655	24573436	G	A	0.789474	0.73768	1.322727	0.000489
17784735	24406001	T	A	0.873476	0.906671	1.439511	0.00049
12162084	24217409	G	A	0.81762	0.853896	1.357766	0.000491
10933481	24333006	T	C	0.52709	0.472485	1.260083	0.000495
6941698	24684483	G	C	0.516304	0.566787	1.261901	0.000496
13037781	23558482	C	T	0.389561	0.348235	1.281774	0.000498
11077567	24213923	A	T	0.246154	0.198512	1.345999	0.0005
4465511	23399579	A	G	0.205607	0.250906	1.341333	0.000505
4791962	24592048	A	G	0.534884	0.473093	1.265944	0.000509
6481643	24624089	T	C	0.219685	0.262981	1.308886	0.000511
4140768	24704028	A	C	0.525502	0.576401	1.263598	0.000513
11023815	23589025	C	G	0.655956	0.592692	1.265337	0.000516
3775561	24662115	T	A	0.532209	0.590188	1.261012	0.000518
7570033	23255656	C	T	0.719675	0.657985	1.283173	0.000528
13289879	24579023	A	G	0.95421	0.930778	1.648648	0.000528
5992689	23787011	G	A	0.861196	0.815836	1.373199	0.000539
8024294	23743009	G	A	0.895678	0.854895	1.423223	0.000539
17622991	24681239	G	A	0.824387	0.78149	1.328991	0.000542
3781575	23498800	T	C	0.841577	0.789661	1.355825	0.000543
9314751	23431158	A	G	0.752294	0.695716	1.299981	0.000544
4398609	24356811	A	C	0.491499	0.54873	1.268666	0.000547
1261166	23938179	T	C	0.125	0.171182	1.376217	0.00055
1543976	24627613	A	G	0.39954	0.346541	1.261321	0.000556
10185471	23246611	T	C	0.749235	0.696124	1.286977	0.000559
10842616	23428232	C	G	0.788401	0.735723	1.336419	0.00056
17399569	24242512	C	T	0.916535	0.942308	1.55996	0.000561
4396895	24332928	G	A	0.410745	0.478934	1.289893	0.000566
11177315	24611408	C	G	0.770124	0.717109	1.307456	0.00057
10787862	24575921	C	A	0.46089	0.508279	1.260612	0.000571

10

20

30

40

【 0 4 1 6 】

【表 1 1 - 5】

SNP 情報 (NCBI dbSNP)				対立遺伝子1の頻度		関連解析結果 (論理回帰)	
rsID	ssID	対立遺伝子1	対立遺伝子2	症例群	対照群	確率比	p値
3795294	23668004	T	C	0.872699	0.906213	1.422753	0.000577
528374	24431617	A	G	0.363166	0.414121	1.266763	0.000578
1663588	24137580	A	G	0.11435	0.148862	1.418555	0.000578
11642164	24189783	C	G	0.643731	0.583676	1.264523	0.000578
247052	24537584	T	C	0.227132	0.272271	1.301166	0.00058
10779375	24268680	T	C	0.52093	0.464713	1.262524	0.000581
10484415	24383938	C	G	0.808824	0.759582	1.352208	0.000582
1161098	24707116	G	A	0.194239	0.151602	1.347249	0.000583
7635836	23275312	G	C	0.790644	0.832643	1.332298	0.000594
2704789	24166412	G	A	0.659699	0.613118	1.290693	0.000595
1370116	24159111	A	G	0.502304	0.452367	1.265414	0.000609
4345821	23853978	T	C	0.645482	0.698767	1.277135	0.000611
2418978	24524819	T	C	0.579066	0.529273	1.260302	0.000613
17101420	24099431	A	G	0.596121	0.645397	1.280214	0.000616
6070619	24598466	C	T	0.929467	0.903264	1.514456	0.000617
3741601	24441058	A	G	0.727907	0.678699	1.287782	0.00063
1348994	23688892	T	C	0.278716	0.237547	1.33006	0.00063
4397143	23258338	A	C	0.667178	0.616833	1.279571	0.000631
6766574	23289463	T	C	0.735679	0.6811	1.291665	0.000632
4746136	24119040	G	A	0.876147	0.832355	1.409562	0.000633
2270927	24189133	G	C	0.175697	0.132757	1.364668	0.000634
888784	23247790	T	C	0.311828	0.360154	1.270641	0.000635
1500065	23730828	C	T	0.751863	0.708743	1.302269	0.000642
4845963	23843186	G	A	0.682722	0.632413	1.270224	0.000643
11820556	23629748	A	G	0.891036	0.856257	1.421626	0.000644
17077144	23368681	C	A	0.844037	0.798122	1.344544	0.000645
2277594	24126822	C	T	0.963918	0.982554	2.159487	0.000652
32401	23446086	C	T	0.226334	0.290559	1.317075	0.000655
2078131	23545887	G	A	0.773256	0.729003	1.308603	0.000657
7942997	23623726	T	C	0.959283	0.931761	1.689491	0.000663
8103560	24225485	T	C	0.598462	0.644557	1.274597	0.000663
902271	24189394	T	C	0.835637	0.867891	1.382999	0.000664
2148694	24072811	C	T	0.136923	0.101962	1.409981	0.00067
855965	23608911	A	G	0.355049	0.421942	1.267427	0.000671
17495754	24562333	G	A	0.947492	0.919976	1.573269	0.000674
2037293	24730486	C	A	0.28192	0.339218	1.236556	0.000677
2034796	24345729	G	A	0.4825	0.543987	1.260992	0.000678
17529372	24655122	C	G	0.804517	0.845606	1.346702	0.000679
17081286	24004586	C	T	0.557443	0.616447	1.250761	0.00068
17283421	24730426	G	A	0.893762	0.929149	1.37411	0.000688
2010711	24300319	A	T	0.632006	0.584048	1.26335	0.000688
10818896	23499368	T	C	0.819099	0.851051	1.37078	0.000689
6968649	23433229	C	G	0.523774	0.591701	1.253881	0.000691
11144705	23490584	A	G	0.886964	0.924261	1.472116	0.000691
17137494	24074774	C	T	0.876667	0.902469	1.476201	0.000694
6921677	24373670	C	T	0.174923	0.215634	1.333697	0.000694
17012108	23403601	T	C	0.533639	0.585832	1.249222	0.000696
9831663	23224477	A	C	0.420245	0.473606	1.258044	0.000699
1671413	24410446	T	C	0.247415	0.292984	1.289258	0.000708
8091352	23479883	A	T	0.622324	0.687023	1.263477	0.000711
478239	24225486	C	A	0.599384	0.64651	1.271304	0.000719

10

20

30

40

【 0 4 1 7 】

【表 1 1 - 6】

SNP 情報 (NCBI dbSNP)				対立遺伝子1の頻度		関連解析結果 (論理回帰)	
rsID	ssID	対立遺伝子1	対立遺伝子2	症例群	対照群	確率比	p値
7257225	24682133	T	C	0.328125	0.379811	1.272448	0.000728
2437095	23374778	G	T	0.222136	0.177981	1.318554	0.00073
7687023	23301107	C	T	0.552995	0.607122	1.256572	0.000732
11209403	23848737	T	C	0.739844	0.791236	1.299439	0.000732
17131701	23853902	A	G	0.646248	0.698998	1.272377	0.000737
11682478	24276808	T	G	0.716039	0.765734	1.309977	0.000738
1106722	23792505	A	G	0.897081	0.920569	1.550633	0.000739
17378751	24545185	C	T	0.848101	0.890041	1.390019	0.00074
1989309	23887548	A	C	0.640138	0.692332	1.282932	0.000742
7328107	23983332	A	C	0.306785	0.358615	1.27559	0.000744
747532	24476902	C	T	0.483746	0.425719	1.25606	0.000748
4976685	23258293	G	A	0.36476	0.415472	1.276726	0.00075
5910439	24729468	G	A	0.65251	0.599464	1.213568	0.000755
16873956	23410589	A	G	0.930982	0.897398	1.55791	0.000756
1507599	23552695	C	A	0.61226	0.669336	1.265702	0.000759
7757529	24497301	G	C	0.618056	0.564678	1.25554	0.000762
17348962	24542111	C	T	0.704918	0.753598	1.276459	0.000763
489977	24512768	G	T	0.722042	0.681219	1.292307	0.000768
9725695	23186933	C	T	0.765568	0.703378	1.315053	0.000775
17659437	24276737	T	C	0.816923	0.860568	1.346371	0.00078
2426778	23452529	A	G	0.439417	0.493227	1.246918	0.000783
2073145	24451923	C	T	0.396789	0.34909	1.263053	0.000784
7002174	24084138	A	G	0.491852	0.427826	1.256521	0.000785
13157045	23923070	C	T	0.70339	0.659442	1.271513	0.000787
163299	23975386	G	T	0.825617	0.777778	1.327375	0.000795
16929452	23997965	A	G	0.856887	0.812945	1.381363	0.000797
6962459	24675203	A	T	0.091581	0.124785	1.427884	0.000798
1745836	24431150	C	T	0.213405	0.166074	1.318863	0.000798
1748952	24603865	A	G	0.646923	0.497027	1.242941	0.000798
7668673	24398923	C	T	0.782031	0.735068	1.295449	0.000801
2028088	24307687	C	T	0.693344	0.748645	1.288433	0.000803
1935153	24568806	A	G	0.365727	0.414278	1.257629	0.000811
12204525	24622323	T	C	0.377112	0.435541	1.253952	0.000814
5980169	23816457	T	C	0.888345	0.846213	1.349219	0.000815
16881360	24088842	T	C	0.862126	0.816056	1.386017	0.000824
11914104	23648668	C	A	0.775194	0.816568	1.324138	0.000827
2738591	24195821	C	T	0.480769	0.542037	1.261319	0.00083
1472424	23183508	A	G	0.412711	0.374777	1.263837	0.000833
13409142	23193345	C	T	0.384555	0.328597	1.263285	0.000833
12724393	24251682	C	G	0.611111	0.671732	1.262925	0.000836
1524408	24673906	T	A	0.412809	0.371122	1.257511	0.00084
703406	23608899	A	G	0.409021	0.46886	1.250577	0.00084
17143871	23361050	T	C	0.690476	0.730337	1.278536	0.000851
886126	23389735	C	T	0.735835	0.678215	1.289951	0.000858
891978	23753076	C	T	0.335123	0.405565	1.258161	0.000858
6775742	24282737	A	G	0.700155	0.638725	1.266871	0.00087
17412366	24649394	C	A	0.888393	0.922087	1.49931	0.000872
4943826	23302101	T	C	0.815467	0.848592	1.341664	0.000873
17315298	24634262	C	T	0.816514	0.859953	1.343578	0.000881
17289925	24221325	T	C	0.999227	0.991374	10.4357	0.000882
17001863	24079440	A	G	0.855932	0.890065	1.391412	0.000884

10

20

30

40

【 0 4 1 8 】

【表 1 1 - 7】

SNP 情報 (NCBI dbSNP)				対立遺伝子1の頻度		関連解析結果 (論理回帰)	
rsID	ssID	対立遺伝子1	対立遺伝子2	症例群	対照群	確率比	p値
3850225	24654763	A	G	0.691617	0.635723	1.265174	0.000885
6596200	24356774	A	G	0.55138	0.609994	1.24929	0.000885
17198844	24417517	G	C	0.904908	0.870414	1.422168	0.000885
7525479	24257106	G	C	0.744977	0.696439	1.27675	0.000887
1012968	23577636	T	G	0.935535	0.90247	1.526401	0.000893
510970	24520470	T	C	0.805215	0.847543	1.327329	0.000897
17541270	24456879	A	G	0.906347	0.934141	1.487849	0.000897
4699197	23237336	C	T	0.904762	0.871082	1.4186	0.000906
1106449	23961108	C	A	0.314732	0.369578	1.257652	0.00091
10504647	24084733	C	G	0.495327	0.433215	1.252818	0.000917
967702	24458545	T	C	0.688095	0.635766	1.275847	0.00092
12018552	23514195	G	A	0.707055	0.651533	1.262172	0.000921
16872491	23409841	T	C	0.855505	0.814815	1.341256	0.000922
3827896	23654688	G	A	0.545669	0.603762	1.263401	0.000924
1450631	23435575	T	C	0.082181	0.113838	1.474431	0.000926
11044839	23990157	C	T	0.868078	0.828449	1.36165	0.000929
1076184	24579881	T	A	0.128981	0.09194	1.418842	0.000931
1026071	24092882	A	G	0.745313	0.696535	1.283282	0.000933
16899163	24072251	A	G	0.792645	0.83363	1.318356	0.000939
234	24431570	A	G	0.517002	0.460721	1.245231	0.000941
4461009	24224897	T	A	0.805172	0.841192	1.342714	0.000944
12054491	23907649	G	A	0.864969	0.898099	1.398778	0.000945
10276660	23442018	G	T	0.867994	0.902299	1.41142	0.000946
16892924	23313927	T	C	0.768576	0.804632	1.3362	0.000946
4982207	24578093	C	T	0.597372	0.649558	1.256642	0.000948
11651604	24705544	G	C	0.813898	0.863882	1.352075	0.000954
10984781	24088381	A	G	0.728814	0.77023	1.288624	0.000956
10793571	24562848	C	T	0.68	0.626506	1.25732	0.000956
1341513	24503921	C	A	0.664596	0.720562	1.26587	0.000957
1485208	24290135	C	G	0.470138	0.525867	1.249001	0.00096
1078504	23562724	G	A	0.853354	0.894737	1.392206	0.000963
11892547	23720603	T	G	0.794017	0.745104	1.312482	0.000963
17315903	24524731	T	C	0.790404	0.827149	1.33754	0.000964
7832077	24094060	T	C	0.897218	0.925369	1.468758	0.000964
1389173	23354097	G	C	0.684579	0.634661	1.261412	0.000973
6698091	24257347	T	C	0.464341	0.511256	1.24378	0.000981
2664538	23574543	A	G	0.600746	0.659437	1.246888	0.000986
9826662	24296064	A	C	0.614486	0.561862	1.250575	0.000986
4706308	24418999	G	T	0.393568	0.338624	1.25873	0.00099
9893651	24121997	C	T	0.934911	0.894495	1.480726	0.00099
1369905	24345666	G	A	0.06378	0.089004	1.522872	0.000997

10

20

30

【図面の簡単な説明】

【0419】

本発明の新規性については、特に添付の請求項の中で述べられる。本発明の特徴および有益性をより深く理解するには、本発明の本質的事項で用いられている説明のための実施例で示される以下の詳細な記述、ならびに付随する図面を参照すると達成できると思われる。

40

【図1】図1は、本発明の方法および組成物において、データの入力、処理、表示、保存および転送に用いることが可能なシステムの高水準ブロックダイヤグラムである。

【図2】図2は、第一の薬物の臨床試験に併用する場合の、第二の薬物の臨床試験の調整工程を示すフローチャートである。

【 図 1 】

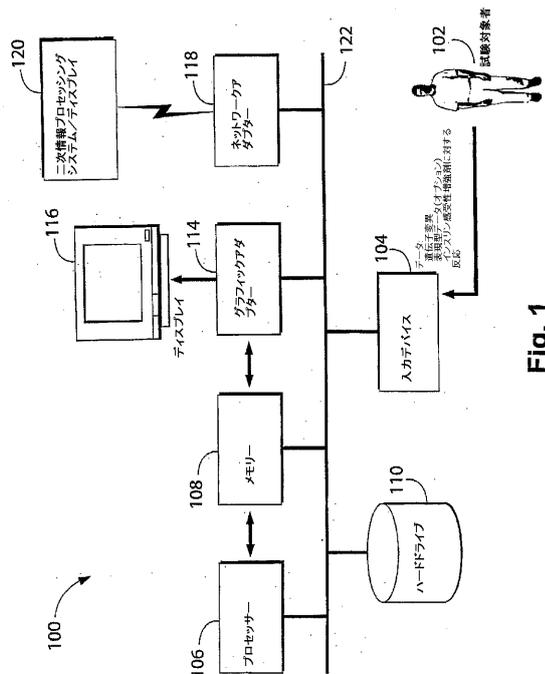


Fig. 1

【 図 2 】

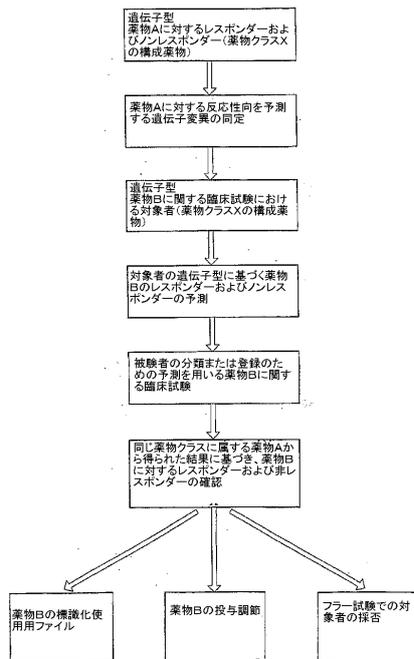


Fig. 2

【 配 列 表 】

2009509539000001.app

【 手 続 補 正 書 】

【 提 出 日 】 平 成 20 年 6 月 20 日 (2008.6.20)

【 手 続 補 正 1 】

【 補 正 対 象 書 類 名 】 明 細 書

【 補 正 対 象 項 目 名 】 配 列 表

【 補 正 方 法 】 追 加

【 補 正 の 内 容 】

【 配 列 表 】

2009509539000001.app

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 06/37821
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - C12Q 1/68 (2007.01) USPC - 435/6 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) USPC - 435/6 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched USPC - 530/303; 514/3 Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PubWEST(USPT,PGPB,EPAB,JPAB); PubMed; Google Scholar Search Terms Used: Netoglitazone, 5-BTZD, PPAR, modulator, insulin, sensitizer, screen, genetic, variations		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X --- Y Y	US 2005/0147987 A1 (Venter et al.) 07 July 2005 (07.07.2005) entire document, especially para [0001], [0049], [0059], [0061], [0115], [0122] - [0123], [0126], [0130], [0198], [0205], [0262] - [0263] US 2003/0199557 A1 (Bussolari et al.) 23 October 2003 (23.10.2003) entire document, especially para [0094]-[0100]	1-14, 17-19, 28-38 and 43-52 20-27 and 38-42 20-27 and 38-42
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/>		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "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 17 April 2007 (17.04.2007)		Date of mailing of the international search report 11 JUL 2007
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201		Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 671-272-4300 PCT OSP: 671-272-7774

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 06/37821

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claims Nos.: 15-16
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
Claims 15-16 are not in compliance with Annex C of the Administrative Instructions.

3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	4 C 0 8 6
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 3/04	4 H 0 4 5
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10 1 0 1	
A 6 1 P 15/08 (2006.01)	A 6 1 P 15/08	
A 6 1 P 9/12 (2006.01)	A 6 1 P 9/12	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 37/08 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 37/08	
A 6 1 P 27/12 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
G 0 1 N 33/53 (2006.01)	A 6 1 P 27/12	
C 1 2 Q 1/68 (2006.01)	G 0 1 N 33/53 M	
C 0 7 K 16/18 (2006.01)	C 1 2 Q 1/68 A	
C 0 7 K 14/47 (2006.01)	C 0 7 K 16/18	
C 0 7 D 417/12 (2006.01)	C 0 7 K 14/47	
C 0 7 D 277/20 (2006.01)	C 0 7 D 417/12	
C 0 7 D 277/34 (2006.01)	C 0 7 D 277/34	

(81) 指定国 AP (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(72) 発明者 マッカミシュ, マーク エー.

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 5 0 1 4, クパチーノ, レグナート ロード 2 2 3 6
2

Fターム(参考) 4B024 AA01 AA11 CA04 DA02 EA04 GA11 HA11
4B063 QA01 QA18 QQ42 QQ52 QR08 QR42 QR55 QR62 QS25 QS36
QX02
4C033 AD03 AD11 AD20
4C063 AA01 BB07 BB08 CC62 CC79 DD12 DD62 EE01
4C084 AA17 AA20 MA02 NA14 ZA01 ZA33 ZA36 ZA40 ZA42 ZA45
ZA66 ZA70 ZA81 ZB11 ZB13 ZC35 ZC42
4C086 AA01 BC82 GA02 GA08 GA10 GA15 GA16 MA01 MA02 MA04
MA05 NA14 ZA01 ZA33 ZA36 ZA40 ZA42 ZA45 ZA66 ZA70
ZA81 ZB11 ZB13 ZC35 ZC42
4H045 AA11 AA30 CA40 DA76 EA20 EA50 FA72 FA74