

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구  
국제사무국

(43) 국제공개일  
2025 년 5 월 15 일 (15.05.2025) WIPO | PCT



(10) 국제공개번호  
WO 2025/100779 A1

(51) 국제특허분류:  
G01N 33/68 (2006.01)

(21) 국제출원번호: PCT/KR2024/015864

(22) 국제출원일: 2024 년 10 월 18 일 (18.10.2024)

(25) 출원언어: 한국어

(26) 공개언어: 한국어

(30) 우선권정보:  
10-2023-0155153 2023 년 11 월 10 일 (10.11.2023) KR

(71) 출원인: 계명대학교 산학협력단 (INDUSTRY ACADEMIC COOPERATION FOUNDATION KEIMYUNG UNIVERSITY) [KR/KR]; 42601 대구광역시 달서구 달구벌대로 1095 (KR).

(72) 발명자: 조호찬 (CHO, Ho Chan); 42187 대구광역시 수성구 지범로 21-3 (KR). 박재형 (PARK, Jae Hyung); 42070 대구광역시 수성구 교학로 13 (KR). 유경임 (YU, Gyeong Im); 42677 대구광역시 달서구 장기로 115 (KR).

(74) 대리인: 특허법인 지평 (JIPYONG INTELLECTUAL PROPERTY LAW FIRM); 06575 서울특별시 서초구 사평대로 108, 3층 (반포동) (KR).

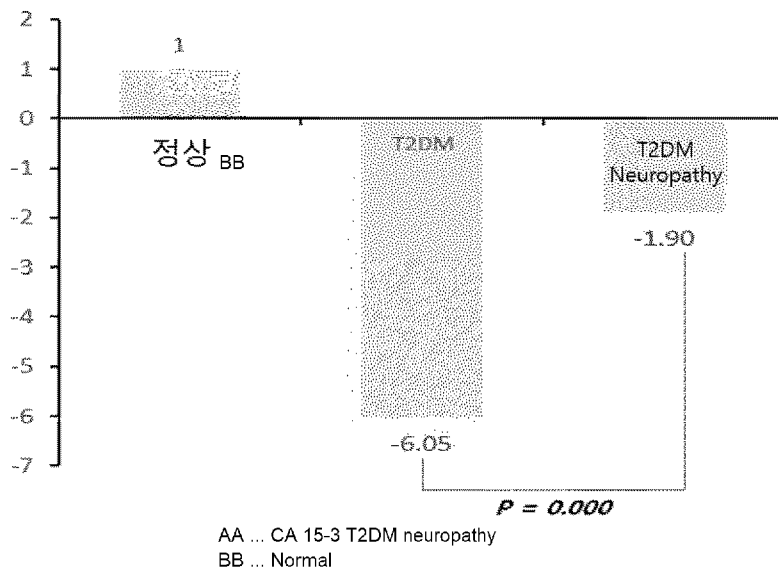
(81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MU, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

(84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, ME, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM,

(54) Title: BIOMARKER COMPOSITION FOR EARLY DIAGNOSIS OF DIABETIC NEUROPATHY

(54) 발명의 명칭: 당뇨병성 신경병증 조기 진단용 바이오마커 조성물

CA 15-3 T2DM 신경병증 <sup>AA</sup>



(57) Abstract: The present invention relates to: a biomarker composition for early diagnosis of diabetic neuropathy, comprising an agent for measuring the level of CA 15-3; a kit; and a method for providing information for early diagnosis of diabetic neuropathy, and can be effectively used for early prediction and diagnosis of diabetic neuropathy.

(57) 요약서: 본 발명은 CA 15-3 의 수준을 측정하는 제제를 포함하는 당뇨병성 신경병증 조기 진단용 바이오마커 조성물, 키트 및 당뇨병성 신경병증 조기 진단을 위한 정보 제공 방법에 관한 것으로, 당뇨병성 신경병증을 조기에 예측 및 진단에 유용하게 활용될 수 있다.

[다음 쪽 계속]

WO 2025/100779 A1

TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,  
KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**규칙 4.17에 의한 선언서:**

- 신규성을 해치지 아니하는 개시 또는 신규성 상실의  
예외에 관한 선언 (규칙 4.17(v))

**공개:**

- 국제조사보고서와 함께 (조약 제21조(3))

## 발명의 설명

### 발명의 명칭: 당뇨병성 신경병증 조기 진단용 바이오마커 조성물 기술분야

- [1] 본 발명은 당뇨병성 신경병증 조기 진단을 위한 바이오마커 조성물에 관한 것으로, 보다 상세하게는 당뇨병성 신경병증 예측 및 진단을 위한 CA 15-3 바이오마커 조성물, 키트 및 당뇨병성 신경병증 조기 진단을 위한 정보 제공 방법에 관한 것이다.

#### 배경기술

- [2] 당뇨병(diabetes mellitus)은 인슐린 분비 또는 인슐린 작용의 결함에 의해 나타나는 고혈당을 특징으로 하는 대사성 질환으로 신부전과 같은 합병증을 동반하는 만성 퇴행성 질환이다. 특히, 제2형 당뇨병은 운동부족, 비만 또는 스트레스 등에 의한 후천적 요인으로 인슐린의 분비 조절은 원활하나 인슐린이 제 기능을 하지 못하여 혈당 조절이 실패하는 경우 발생한다.
- [3] 당뇨병에 기인하여 이차적인 질환이 발생하는 당뇨병성 합병증은 당뇨병성 신경병증(Diabetic neuropathy), 당뇨병성 망막병증(Diabetic retinopathy) 및 당뇨병성 신장병증(Diabetic nephropathy) 등이 있다. 또한 당뇨병성 신경병증의 진단은 환자의 주관적인 증상이 가장 중요하며, 이에 더하여 신경학적 진찰 등으로 임상적 진단을 내릴 수 있다. 보다 자세한 검사를 위하여 모노필라멘트검사, 정량적 감각 신경 검사, 신경전도검사, 근전도검사 및 자율신경검사를 시행할 수 있다.
- [4] 종래 선행기술로서, 특허문헌 1(대한민국공개특허공보 제10-2021-0088053호)에 따르면 miRNA를 포함하는 당뇨병성 신경병증 진단용 조성물이 개시되어 있으나, 암항원(cancer antigen)인 CA 15-3의 수준 측정을 통해 당뇨병 합병증을 조기에 진단할 수 있는 방법에 대한 연구는 부족한 실정이다.
- [5] 이러한 배경 하에, 본 발명자들은 당뇨병성 신경병증 진단을 위한 민감도 및 특이성이 높은 혈액 단백질 마커를 발굴하기 위해 노력한 결과, CA 15-3(Cancer Antigen 15-3)을 바이오마커로 선별하였으며, CA 15-3의 경우 특이적으로 정상군 또는 합병증이 없는 당뇨 환자군 대비 당뇨병성 신경병증 환자군에서 그 발현이 유의하게 증가하는 패턴을 확인하여 본 발명을 완성하였다.
- [6] [특허문헌]
- [7] (특허문헌 0001) 대한민국공개특허공보 제10-2021-0088053호(2021.07.14)

#### 발명의 내용

##### 기술적 과제

- [8] 본 발명의 목적은 당뇨병성 신경병증 조기 진단을 위한 바이오 마커 조성물을 제공하는 것이다.

- [9] 이에 따라, 본 발명의 목적은 CA 15-3 (Cancer Antigen 15-3)의 수준을 측정하는 제제를 포함하는, 당뇨병성 신경병증 조기 진단용 바이오마커 조성물을 제공하는 것이다.
- [10] 본 발명의 다른 목적은 CA 15-3 (Cancer Antigen 15-3)의 수준을 측정하는 제제를 포함하는, 당뇨병성 신경병증 조기 진단용 키트를 제공하는 것이다.
- [11] 본 발명의 또 다른 목적은 (a) 당뇨병성 신경병증 환자에서 분리된 생물학적 시료로부터 CA 15-3 수준을 측정하는 단계; 및 (b) 상기 CA 15-3 수준을 대조군 시료와 비교하는 단계를 포함하는, 당뇨병성 신경병증 조기 진단을 위한 정보 제공 방법을 제공하는 것이다.
- [12] 본 발명의 또 다른 목적은 (a) 당뇨병성 신경병증 환자에서 분리된 생물학적 시료로부터 CA 15-3 수준을 측정하는 단계; 및 (b) 상기 CA 15-3 수준을 대조군 시료와 비교하는 단계를 포함하는, 당뇨병성 신경병증 조기 진단 방법을 제공하는 것이다.

### 과제 해결 수단

- [13] 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 CA 15-3 (Cancer Antigen 15-3)의 수준을 측정하는 제제를 포함하는, 당뇨병성 신경병증 조기 진단용 바이오마커 조성물을 제공한다.
- [14] 본 발명은 또한 CA 15-3 (Cancer Antigen 15-3)의 수준을 측정하는 제제를 포함하는, 당뇨병성 신경병증 조기 진단용 키트를 제공한다.
- [15] 본 발명은 또한 (a) 당뇨병성 신경병증 환자에서 분리된 생물학적 시료로부터 CA 15-3 수준을 측정하는 단계; 및 (b) 상기 CA 15-3 수준을 대조군 시료와 비교하는 단계를 포함하는, 당뇨병성 신경병증 조기 진단을 위한 정보 제공 방법을 제공한다.
- [16] 본 발명은 또한 (a) 당뇨병성 신경병증 환자에서 분리된 생물학적 시료로부터 CA 15-3 수준을 측정하는 단계; 및 (b) 상기 CA 15-3 수준을 대조군 시료와 비교하는 단계를 포함하는, 당뇨병성 신경병증 조기 진단 방법을 제공한다.

### 발명의 효과

- [17] 본 발명의 당뇨병성 신경병증 조기 진단을 위한 CA 15-3 바이오마커 조성물은 합병증이 없는 당뇨병개체와 정상개체 간에는 유의한 차이가 없으며, 당뇨병성 합병증인 당뇨병성 신경병증(Diabetic neuropathy)이 있는 개체는 정상개체 또는 합병증이 없는 당뇨개체에 비해 CA 15-3 발현이 유의하게 증가하는 패턴을 확인함으로써, 당뇨병성 신경병증의 예측 및 조기 진단에 유용하게 활용될 수 있다.

### 도면의 간단한 설명

- [18] 도 1은 정상인, 당뇨병성 합병증이 없는 당뇨병 환자군 및 당뇨병성 신경병증 환자군의 혈액에서 사이토카인 분석을 수행하여 군간 1.5배 이상 변화를 보인 사이토카인들에 대하여 클러스터 및 히트맵으로 시각화한 결과이다.

- [19] 도 2는 정상인, 당뇨병성 합병증이 없는 당뇨병 환자군 및 당뇨병성 신경병증 환자 간의 사이토카인 별 발현정도를 막대그래프로 나타낸 것이다.
- [20] 도 2는 사이토카인 분석을 통해 선별된 혈중 CA 15-3 발현 정도를 비정량적으로 정상인, 당뇨병성 합병증이 없는 당뇨병 환자군 및 당뇨병성 신경병증 환자 간의 비교데이터이다.
- [21] 도 3은 정상인, 당뇨병성 합병증이 없는 당뇨병 환자군 및 당뇨병성 신경병증 환자의 혈액에서 면역방사정량법을 수행하여 정량적인 CA 15-3, 인터루킨 2 수용체 서브유닛 알파(Interleukin 2 Receptor Subunit Alpha, IL2 RA), 형질전환 성장인자-베타(transforming growth factor beta, TGF- $\beta$ ), L-셀렉틴(L-seletin), 혈소판 인자 4(platelet factor 4, PF4) 및 베타-2 마이크로글로불린(Beta-2 microglobulin, B2 M)의 혈중 농도를 측정하여 군간 유의한 변화를 통계적으로 분석한 데이터이다.

### 발명의 실시를 위한 최선의 형태

- [22] 이하, 본 발명을 상세히 설명한다.
- [23] 다른 식으로 정의되지 않는 한, 본 명세서에서 사용된 모든 기술적 및 과학적 용어들은 본 발명이 속하는 기술분야의 숙련된 전문가에 의해서 통상적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 일반적으로 본 명세서에서 사용된 명명법은 본 기술분야에서 잘 알려져 있고 통상적으로 사용되는 것이다.
- [24] 본 발명에서, 어느 구성요소 또는 어느 단계를 "포함한다"고 할 때, 이는 특별히 반대되는 기재가 없는 한 다른 구성요소 또는 다른 단계를 제외하는 것이 아니라 다른 구성요소 또는 다른 단계를 더 포함할 수 있는 것을 의미한다.
- [25] 본 발명에서, 용어 "진단"은 병리 상태의 존재 또는 특징을 확인하는 것을 의미한다. 본 발명의 목적상, 진단은 당뇨 조기진단 또는 당뇨병성 신경병증 발병 여부를 확인하는 것이다.
- [26] 본 발명에서, 용어 "진단용 바이오마커"란 정상 대조군(당뇨병 또는 당뇨병성 합병증이 없는 개체) 또는 당뇨병성 합병증이 없는 당뇨병을 가진 개체 대비 당뇨병성 신경병증을 가진 개체에서 유전자 발현 수준 또는 단백질 발현 수준의 유의적인 증가 또는 감소 양상을 보이는 폴리펩티드 또는 핵산(예: mRNA 등), 지질, 당지질, 당단백질, 당(단당류, 이당류, 올리고당류 등) 등과 같은 유기 생체 분자 등을 포함하며, 바람직하게는 CA 15-3일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [27] 본 발명에서, 용어 "측정"이란 목적하는 물질의 존재 또는 발현 여부를 검출 및 확인하는 것 또는 목적하는 물질의 존재 또는 발현 수준의 변화를 검출 및 확인하는 것을 모두 포함한다. 상기 측정은 정성적인 방법과 정량적인 방법을 모두 포함하여 제한 없이 수행될 수 있다.
- [28] 본 발명에서, 용어 "단백질 발현수준 측정"이란 당뇨병성 신경병증을 가진 환자의 생물학적 시료를 통해 당뇨병성 신경병증의 조기 예측 또는 진단을 위한 바이오마커로부터 발현된 단백질의 존재 여부와 발현 정도를 확인하는 과정이다. 상기 유전자의 단백질 또는 펩타이드 단편에 특이적으로 결합하는 항체, 상호작

용 단백질, 리간드, 나노입자(nanoparticles) 또는 압타머(aptamer)를 이용하여 단백질의 양을 확인할 수 있다.

- [29] 본 발명에서 용어, "항체"란 당해 분야에서 공지된 용어로서 항원성 부위에 대해서 지시되는 특이적인 단백질 분자를 의미한다. 본 발명의 목적상, 항체는 전술한 바이오마커에 대해 특이적으로 결합하는 항체를 의미하며, 이러한 항체는 각 유전자를 통상적인 방법에 따라 발현 벡터에 클로닝하여 상기 바이오마커 유전자가 암호화하는 단백질을 얻고, 얻어진 단백질로부터 통상적인 방법에 의해 제조될 수 있다. 여기에는 상기 단백질에서 만들어질 수 있는 부분 펩타이드도 포함될 수 있다. 본 발명의 항체의 형태는 특별히 제한되지 않으며, 폴리클로날 항체, 모노클로날 항체 또는 항원 결합성을 갖는 것이면 그 일부도 본 발명의 항체에 포함되고, 모든 면역글로불린 항체가 포함된다. 나아가, 본 발명의 항체에는 인간화 항체 등의 특수 항체도 포함된다. 이러한 본 발명의 바이오마커 유전자가 암호화하는 단백질에 대한 항체는 당 업계의 공지된 방법으로 제조될 수 있는 모든 항체가 될 수 있다. 예를 들어, 전술한 바이오마커의 검출에 사용되는 항체는 2개의 전체 길이의 경쇄 및 2개의 전체 길이의 중쇄를 가지는 완전한 형태 뿐만 아니라, 항체 분자의 기능적인 단편을 포함할 수 있다. 상기 항체 분자의 기능적인 단편이란 적어도 항원 결합 기능을 보유 하고 있는 단편을 뜻하며, Fab, F(ab'), F(ab')<sub>2</sub>, Fv 등이 될 수 있으나, 특별히 이에 제한되지는 않는다.
- [30] 본 발명에서, 용어 "압타머"란 단일가닥 올리고뉴클레오타이드를 의미하는 것으로, 항체와 유사한 기능을 가져 화학적 항체(chemical antibody)로도 불리며, 소정의 표적 분자에 대한 결합 활성을 갖는 핵산 분자를 말한다. 상기 압타머는 그 염기 서열에 따라 다양한 3차원 구조를 가질 수 있으며, 항원-항체 반응 과 같이 특정 물질에 대하여 높은 친화력을 가질 수 있다. 압타머는 소정의 표적 분자에 결합함으로써 소정의 표적 분자의 활성을 저해할 수 있다.
- [31] 상기 압타머는 RNA, DNA, 변형된(modified) 핵산 또는 이들의 혼합물일 수 있으며, 그 형태가 직쇄상 또는 환상일 수 있으나 이들에 한정 되지 않는다. 상기 3종의 바이오마커 단백질 각각에 결합 활성을 갖는 압타머는 각 염기 서열을 참조하여 당해 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자가 공지의 방법에 따라 쉽게 제작할 수 있다.
- [32] 본 발명은 CA 15-3 (Cancer Antigen 15-3)의 수준을 측정하는 제제를 포함하는, 당뇨병성 신경병증 조기 진단용 바이오마커 조성물을 제공한다.
- [33] 상기 당뇨병성 신경병증은 당뇨병성 말초신경병증, 당뇨병 신경병증으로도 명명되며, 당뇨병의 3대 합병증의 하나로 고혈당에 동반되는 신경세포의 대사이상이나 영양혈관의 장애 등에 의해 발생한다.
- [34] 상기 당뇨병성 신경병증은 대칭성 말초성 다발신경장애(peripheral polyneuropathy), 당뇨병성 근육위축증(diabetic amyotrophy), 단신경장애형 신경장애(mononeuropathy), 자율신경장애, 무통성 심근허혈, 무자각성 저혈당 및 운동장애로 분류될 수 있다.

- [35] 상기 CA 15-3은 상피세포에서 주로 나타나는 점액 1(Mucin 1, MUC 1)이라는 큰 단백질의 일부로, 암항원(cancer anrigen, CA)의 일종이며 종양표지자의 한 유형이다.
- [36] 상기 CA 15-3의 수준은 조직, 세포, 전혈, 혈액, 혈청, 혈장 및 뇨로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 생물학적 시료에서 측정될 수 있고, 바람직하게는 혈액, 혈청 및 혈장으로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나 이상의 생물학적 시료일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 또한 하나 이상의 상기 시료가 혼합되어 사용될 수 있다. 이러한 생물학적 시료는 검사 직전에 환자로부터 통상의 시료 획득방법에 의해 직접 획득한 것이거나 또는 종전에 분리되어 보관된 것일 수 있다.
- [37] 상기 제제는 상기 CA 15-3 또는 이의 단편에 특이적으로 결합하는 항체, 상호작용 단백질, 리간드, 나노입자(nanoparticles) 또는 aptamer(aptamer)일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [38] 상기 CA 15-3 수준 측정은 단백질 칩 분석, 면역측정법, 리간드 바인딩 어세이, MALDI-TOF(Matrix Desorption/Ionization Time of Flight Mass Spectrometry) 분석, SELDITOF(Sulfate Enhanced Laser Desorption/Ionization Time of Flight Mass Spectrometry) 분석, 방사선 면역분석, 방사 면역 확산법, 면역방사정량법(Immuno radio meterial assay), 오우크테로니(Ouchterlony) 면역 확산법, 로켓(rocket) 면역전기영동, 조직면역 염색, 보체 고정 분석법, 2차원 전기영동 분석, 액상 크로마토그래피-질량분석(liquid chromatography-Mass Spectrometry, LC-MS), LCMS/MS(liquid chromatography-Mass Spectrometry/ Mass Spectrometry), 웨스턴 블랏, ELISA (enzyme linked immunosorbent assay), 다중 반응 모니터링(multiple reaction monitoring: MRM), 병행 반응 모니터링(parallel reaction monitoring, PRM), 전체 고해상도의 순차적 윈도우 데이터 독립적 수집(sequential windowed data independent acquisition of the total high-resolution, SWATH), 선택 반응 모니터링(selected reaction monitoring: SRM) 및 면역 다중 반응 모니터링(immuno multiple reaction monitoring: iMRM)으로 구성된 군에서 선택되는 어느 하나 이상의 방법에 의해 수행될 수 있고, 바람직하게는 면역방사정량법(Immuno radio meterial assay)으로 구성된 군에서 선택되는 어느 하나 이상의 방법에 의해 수행될 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [39] 본 발명은 또한 CA 15-3 (Cancer Antigen 15-3)의 수준을 측정하는 제제를 포함하는, 당뇨병성 신경병증 조기 진단용 키트를 제공한다.
- [40] 상기 키트는 RT-PCR(Reverse transcription polymerase chain reaction) 키트, DNA 칩 키트, ELISA (Enzymelinked immunosorbent assay) 키트, 단백질 칩 키트, 래피드(rapid) 키트 또는 MRM(Multiple reaction monitoring) 키트일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [41] 본 발명은 또한 (a) 당뇨병성 신경병증 환자에서 분리된 생물학적 시료로부터 CA 15-3 수준을 측정하는 단계; 및 (b) 상기 CA 15-3 수준을 대조군 시료와 비교

하는 단계를 포함하는, 당뇨병성 신경병증 조기 진단을 위한 정보 제공 방법을 제공한다.

[42] 상기 대조군은 정상 환자군 또는 합병증을 동반하지 않는 당뇨병 환자군일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[43] 상기 생물학적 시료는 조직, 세포, 전혈, 혈액, 혈청, 혈장 및 뇨로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 생물학적 시료에서 측정될 수 있고, 바람직하게는 혈액, 혈청 및 혈장으로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나 이상일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 또한 하나 이상의 상기 시료가 혼합되어 사용될 수 있다. 이러한 생물학적 시료는 검사 직전에 환자로부터 통상의 시료 획득방법에 의해 직접 획득한 것이거나 또는 종전에 분리되어 보관된 것일 수 있다.

[44] 상기 단계 (b)에서 CA 15-3 수준이 대조군 대비 증가한 경우, 상기 대상은 당뇨병성 신경병증인 것으로 진단될 수 있다. 본 발명에 따른 일 실시예에 의하면, 상기 CA 15-3 수준이 1.5 내지 2배 이상 증가하는 경우 당뇨병성 신경병증인 것으로 진단될 수 있다.

[45] 상기 (b) 단계의 비교는 통계적 분석 방법에 의해 수행될 수 있다.

[46] 상기 통계적 분석 방법은 선형 또는 비선형 회귀 분석방법, 선형 또는 비선형 분류(classification) 분석방법, 로지스틱 회귀 분석방법(logistic regression), 분산분석(Analysis of Variance; ANOVA), 신경망 분석방법, 유전적 분석방법, 서포트 벡터 머신 분석방법, 계층 분석 또는 클러스터링 분석방법, 결정 트리를 이용한 계층 알고리즘 또는 커널 주성분(Kernel principal component) 분석방법, 마르코프 블랭킷(Markov Blanket) 분석방법, 회귀 특성 소거(recursive feature elimination) 또는 엔트로피-기반 회귀 특성 소거 분석방법, 전방 플로팅 서치(floating search) 또는 후방 플로팅 서치(floating search) 분석방법, 및 이들의 조합으로 구성되는 군에서 선택되는 어느 하나 이상의 분석 방법으로 수행될 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[47] 본 발명은 또한 (a) 당뇨병성 신경병증 환자에서 분리된 생물학적 시료로부터 CA 15-3 수준을 측정하는 단계; 및 (b) 상기 CA 15-3 수준을 대조군 시료와 비교하는 단계를 포함하는, 당뇨병성 신경병증 조기 진단 방법을 제공한다.

[48] 상기 바이오마커 조성물 및 키트는 기존 바이오 마커 및/또는 진단방법등과 함께 사용될 수 있다.

[49]

[50] 이하, 본 발명의 이해를 돕기 위하여 실시예를 들어 상세하게 설명하기로 한다. 다만 하기의 실시예는 본 발명의 내용을 예시하는 것일 뿐 본 발명의 범위가 하기 실시예에 한정되는 것은 아니다. 본 발명의 실시예는 당업계에서 평균적인 지식을 가진 자에게 본 발명을 보다 완전하게 설명하기 위해 제공되는 것이다.

[51]

[52] **실시예 1: 당뇨병성 신경병증 조기 진단 위한 바이오마커 선별 사전연구**

[53]

[54] **1-1 : 환자 선정 및 혈액 채취**

[55] 본 발명에서는 제2형 당뇨병성 신경병증의 예측 및 진단 마커를 발굴하기 위해 사전연구로 소규모 집단의 정상인 10명, 제2형 당뇨병 환자 (당뇨병성 합병증이 없는 환자) 20명, 당뇨병성 신경병증 환자 13명을 선별하여 환자의 혈액을 채취 하였다(표 1).

[56]

[57] [표1]

|                                                                                                                                       | 정상<br>(10)   | 합병증 없는<br>제2형 당뇨병<br>(20) | 신경병증을 동반한<br>제2형 당뇨병<br>(13) |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|---------------------------|------------------------------|
| 나이                                                                                                                                    | 54.00±4.32   | 56.70±7.07                | 59.23±7.36                   |
| 신장                                                                                                                                    | 162.02±9.06  | 161.77±7.69               | 160.02±9.41                  |
| 체중                                                                                                                                    | 57.99±8.18   | 61.85±10.12               | 66.48±9.64                   |
| BMI                                                                                                                                   | 22.04±1.93   | 23.48±2.62                | 25.92±2.95                   |
| 허리둘레                                                                                                                                  | 74.10±6.99   | 82.50±7.13                | 66.48±9.64                   |
| 공복 혈당 수치                                                                                                                              | 79.60±6.38   | 138.35±34.56              | 90.08±6.53                   |
| HbA1c                                                                                                                                 | 5.29±0.17    | 7.48±1.24                 | 7.32±1.39                    |
| M/C ratio                                                                                                                             | 2.88±1.50    | 9.94±7.57                 | 11.91±8.75                   |
| eGFR(MDRD)                                                                                                                            | 102.57±19.03 | 101.29±19.22              | 95.97±19.17                  |
| 당뇨병 유병기간                                                                                                                              | 0            | 4.80±5.18                 | 12.85±5.76                   |
| 고혈압                                                                                                                                   | 0/10         | 12/20                     | 11/13                        |
| 고지혈증                                                                                                                                  | 0/10         | 17/20                     | 11/13                        |
| 흡연[1/0]                                                                                                                               | 0/10         | 4/20                      | 1/13                         |
| 음주[1/0]                                                                                                                               | 0/10         | 6/20                      | 2/13                         |
| M/C ratio: microalbumin/creatinine ratio<br>eGFR: Estimated glomerular filtration rate<br>MDRD: modification of diet in renal disease |              |                           |                              |

[58]

[59] **1-2 : 항체 어레이 데이터 수집 및 분석**

[60] 환자 혈액을 이용한 항체 어레이 실험은 다음과 같이 시행하였다. 슬라이드 스캔은 GenePix 4100A 스캐너(Axon Instrument, 미국)를 사용하여 수행하였다. 스캐닝 전에 슬라이드를 완전히 건조시키고 24 ~ 48시간 내에 스캔하였다. 슬라이드는 10  $\mu$ m 해상도, 최적의 레이저 출력 및 PMT로 스캔하였다. 스캔 이미지를 취득한 후, GenePix 7.0 소프트웨어(Axon Instrument, 미국)로 그리드화(grided) 및 정량

화 하였다. 수치 데이터는 Genowiz 4.0TM(Ocimum Biosolutions, 인도)를 사용하여 분석하였으며, 분석 후, 단백질 정보에 대한 데이터는 UniProt DB를 사용하여 주석을 달았다.

[61]

[62] **1-3 : 클러스터링 히트맵 시각화**

[63] MeV 4.9.0.을 사용하여 샘플 및 유전자 클러스터링을 수행하였다. 계층적 군집 분석은 평균 연계를 통한 거리 측정으로서 유클리드 거리 상관관계(Euclidean distance correlation)를 사용하여 수행하였다. 클러스터 및 히트맵은 MeV 4.9.0.을 이용하여 시각화 하였다(도 1).

[64]

[65] **1-4 : 바이오마커 선별**

[66] 사이토카인 분석을 통해 310개의 사이토카인 발현 정도를 환자의 혈액에서 확인하였다. 상기와 같이 정규화된 데이터를 바탕으로 정상인, 제2형 당뇨병 (합병증이 없는 당뇨병) 환자 및 당뇨병성 신경병증 환자를 비교하여 배수 변화값(fold change)을 구하고, 310개의 사이토카인 중 그룹 간 1.5배 이상 증감을 보인 12개의 사이토카인들을 발굴하였다. 그 중 CA 15-3이 가장 저명하게 그룹간 차이를 보여 CA 15-3를 당뇨병성 신경병증의 바이오마커로 선별하였다(도 2, P=0.0003).

[67]

[68] **1-5 : CA 15-3의 당뇨병성 신경병증 진단능 확인**

[69] 본 발명에서는 실시예 1에서 혈중 CA 15-3에 대해 항체기반 발현양을 비교한 정규화된 데이터를 바탕으로 정상인, 합병증이 없는 제2형 당뇨병을 가진 환자 및 당뇨병성 신경병증을 가진 환자 간의 CA 15-3의 발현 배수 변화값을 바탕으로 비교 분석하였다(표 2).

[70]

[71] [표2]

| Gene symbol | 배수 변화값(fold change)  |                         |                                        |
|-------------|----------------------|-------------------------|----------------------------------------|
|             | 신경병증을 동반한 제2형 당뇨병/정상 | 합병증을 동반하지 않은 제2형 당뇨병/정상 | 신경병증을 동반한 제2형 당뇨병/합병증을 동반하지 않은 제2형 당뇨병 |
| CA 15-3     | -1.903               | -6.048                  | 3.178                                  |

[72]

[73] 그 결과, 당뇨병성 신경병증 환자에서 합병증이 없는 당뇨병을 가진 제2형 당뇨병 환자에 비해 CA 15-3의 발현이 3 배 내지 4 배 증가하는 것을 확인하였다.

[74] 따라서, 본 발명의 CA 15-3 바이오마커는 당뇨병성 신경병증 진단에 활용할 수 있다.

[75]

[76] 실시예 2: 선별된 바이오마커에 대한 정량적 유효성 검증 연구

[77]

[78] 2-1: 환자 선정 및 혈액 채취

[79]

선행된 소규모 연구에서 당뇨병성 신경병증 예측 및 진단용 바이오마커로 CA 15-3을 비정량적 사이토카인 분석을 통해 선별하였다. 선별한 CA 15-3의 유효성을 정량적으로 검증하기 위해 대규모 집단의 정상인 100명, 제2형 당뇨병 환자 (당뇨병성 합병증이 없는 환자) 125명, 당뇨병성 신경병증 환자 69명을 선별하여 환자의 혈액을 채취하였다(표 3).

[80]

[81] [표3]

|                                                                                                                                       | 정상<br>(N=100) | 합병증을 동반하지 않은<br>제2형 당뇨병<br>(N=125) | 신경병증을 동반한<br>제2형 당뇨병<br>(N=69) |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|------------------------------------|--------------------------------|
| 나이                                                                                                                                    | 49.68±6.71    | 55.30±8.86                         | 59.77±9.83                     |
| 신장                                                                                                                                    | 167.29±7.91   | 163.57±8.98                        | 162.18±8.63                    |
| 체중                                                                                                                                    | 63.05±7.45    | 67.98±13.75                        | 68.45±13.05                    |
| BMI                                                                                                                                   | 22.54±1.52    | 25.21±3.66                         | 25.90±4.26                     |
| 공복 혈당 수치                                                                                                                              | 88.35±5.00    | 128.02±28.50                       | 123.30±17.76                   |
| HbA1c                                                                                                                                 | 5.28±0.18     | 7.08±1.10                          | 7.45±1.21                      |
| M/C ratio                                                                                                                             |               | 8.09±6.34                          | 9.99±8.55                      |
| eGFR(MDRD)                                                                                                                            | 100.63±19.86  | 102.37±83.42                       | 92.40±18.04                    |
| 당뇨병 유병기간                                                                                                                              | 0             | 3.59±5.33                          | 7.75±5.55                      |
| 고혈압                                                                                                                                   | 1/100         | 35/125                             | 37/69                          |
| 고지혈증                                                                                                                                  | 0/100         | 35/125                             | 7/69                           |
| M/C ratio: microalbumin/creatinine ratio<br>eGFR: Estimated glomerular filtration rate<br>MDRD: modification of diet in renal disease |               |                                    |                                |

[82]

[83] 2-2: 면역방사정량법(Immuno radio material assay)

[84]

표준액, 대조액, 및 검체 10  $\mu$ l에 항혈청 200  $\mu$ l를 넣고 랙(rack)에 고정 후 호일로 밀봉하여, 셰이커(Shaker) 속도 600rpm으로 시약이 잘 섞일 수 있도록 흔들며 상온에서 1시간 동안 인큐베이션 하였다.

- [85] 희석한 세척액 2 ml를 넣은 후 상층액을 버리고 남은 시약은 랙 켜로 위 아래로 흔들어 제거하였다. 위 세척과정을 두 번 이상 반복하였다.
- [86] 각 튜브에 트레이서(표지자) 200  $\mu$ l 넣고 랙에 고정 후 호일로 밀봉하여, 웨이커 속도 600rpm으로 시약이 잘 섞일 수 있도록 흔들며 상온에서 1시간 동안 인큐베이션 하였다. 희석한 세척액 2 ml를 넣은 후 상층액을 버리고 남은 시약은 랙 켜로 위 아래로 흔들어 제거하였다. 위 세척과정을 두 번 이상 반복하였다.
- [87] 최소 60초 동안 감마측정기를 통해 각 튜브의 방사선량을 측정하여 표준곡선으로부터 검체 내 CA 15-3 농도를 계산하였다.
- [88] 각 환자 군의 혈액에서 CA 15-3의 발현량을 면역방사정량법을 통해 정량적인 결과를 확인하였다(표 4). 그 결과 도 3에 나타난 바와 같이 CA 15-3은 정상군과 합병증이 없는 제2형 당뇨병 환자군간에 유의한 차이가 없었다. 반면, 당뇨병성 신경병증 군은 정상군 또는 제2형 당뇨병 (당뇨병성 합병증이 없는 당뇨병 환자) 군에 비해 유의한 증가를 보였다( $P=0.003$ , ANOVA).

[89]

[90] [표4]

|         | 정상<br>(N=100)   | 합병증을 동반하지 않은<br>제2형 당뇨병<br>(N=125) | 신경병증을 동반한<br>제2형 당뇨병<br>(N=69) | p     |
|---------|-----------------|------------------------------------|--------------------------------|-------|
| CA 15-3 | $9.45 \pm 2.93$ | $9.77 \pm 3.31$                    | $11.37 \pm 5.02$               | 0.003 |

[91]

[92] **2-3: CA 15-3의 당뇨병성 신경병증 진단능 확인**

[93] 본 발명에서는 실시예 2에서 혈중 CA 15-3에 대해 항체기반 발현량을 정량적으로 측정한 데이터를 바탕으로 합병증이 없는 제2형 당뇨병 환자 및 당뇨병성 신경병증 환자 간의 CA 15-3의 정량적 혈중 발현값을 스튜던트 티-테스트(student t-test)를 통해 비교 분석하였다.

[94] 그 결과 혈중 CA 15-3 농도는 당뇨병성 신경병증 군에서 합병증이 없는 제2형 당뇨병 환자군에 비해 유의한 증가를 보였고 ( $P=0.012$ , t-test), 정상군에 비해서도 유의한 증가를 보였다 ( $P=0.003$ , t-test).

[95] 종합적으로, 본 발명은 상기 실시예를 통하여 CA 15-3의 수준이 정상군 및 당뇨병성 합병증이 없는 제2형 당뇨병 환자군 대비 당뇨병성 신경병증을 가진 제2형 당뇨병 환자에서 유의하게 증가함을 확인하여, CA 15-3이 당뇨병성 신경병증의 조기 예측 및 진단에 활용될 수 있음을 규명하였다.

[96]

[97] 본 발명은 아래와 같은 과제를 통해 수행되는 발명이다.

[98]

[99] [이 발명을 지원한 국가연구개발사업]

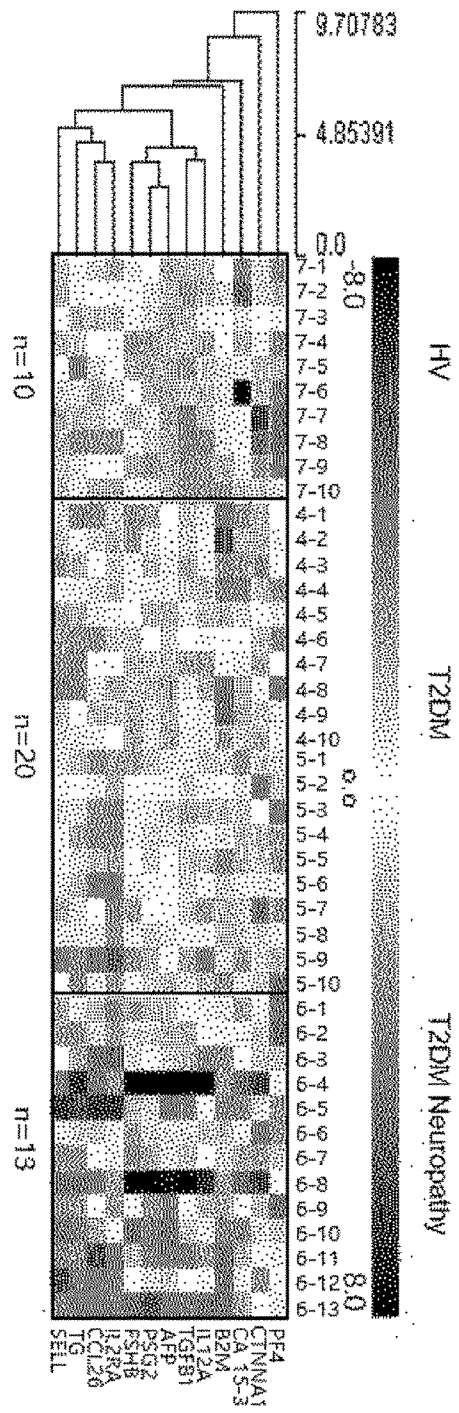
- [100] [과제고유번호]1465039959
- [101] [과제번호]HR18C0012 (HR18C0012040023)
- [102] [부처명]보건복지부
- [103] [과제관리(전문)기관명]한국보건산업진흥원
- [104] [연구사업명]연구중심병원육성
- [105] [연구과제명]개방형 모듈 기반 대사성 질환 진단과 치료 실용화 시스템
- [106] 개발 (다중진단칩 기반 당뇨병 및 당뇨병 합병증 이행 예측 모델 개발)
- [107] [기여율]1/1
- [108] [과제수행기관명]계명대학교 동산의료원
- [109] [연구기간]2018.07.26 ~ 2026.12.31

## 청구범위

- [청구항 1] CA 15-3 (Cancer Antigen 15-3)의 수준을 측정하는 제제를 포함하는, 당뇨병성 신경병증 조기 진단용 바이오마커 조성물.
- [청구항 2] 제1항에 있어서, 상기 CA 15-3의 수준은 조직, 세포, 전혈, 혈액, 혈청 및 뇨로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 생물학적 시료에서 측정되는, 바이오마커 조성물.
- [청구항 3] 제1항에 있어서, 상기 제제는 상기 CA 15-3 또는 이의 단편에 특이적으로 결합하는 항체, 상호작용 단백질, 리간드, 나노입자(nanoparticles) 또는 aptamer(아프타머)인, 바이오마커 조성물.
- [청구항 4] 제1항에 있어서 상기 CA 15-3 수준 측정은 단백질 칩 분석, 면역측정법, 리간드 바인딩 어세이, MALDI-TOF(Matrix Desorption/Ionization Time of Flight Mass Spectrometry) 분석, SELDITOF(Surface Enhanced Laser Desorption/Ionization Time of Flight Mass Spectrometry) 분석, 방사선 면역분석(Radioimmunoassay, RIA), 방사 면역 확산법(Radio Immunodiffusion, RID), 면역 방사정량법(Immuno radio material assay), 오우크테로니(Ouchterlony) 면역 확산법, 로켓(rocket) 면역 전기영동, 조직면역 염색, 보체 고정 분석법, 2차원 전기영동 분석, 액상 크로마토그래피-질량분석(liquid chromatography-Mass Spectrometry, LC-MS), LCMS/MS(liquid chromatography-Mass Spectrometry/ Mass Spectrometry), 웨스턴 블랏, ELISA(enzyme linked immunosorbent assay), 다중 반응 모니터링(multiple reaction monitoring: MRM), 병행 반응 모니터링(parallel reaction monitoring, PRM), 전체 고해상도의 순차적 윈도우 데이터 독립적 수집(sequential windowed data independent acquisition of the total high-resolution, SWATH), 선택 반응 모니터링(selected reaction monitoring: SRM) 및 면역 다중 반응 모니터링(immuno multiple reaction monitoring: iMRM)으로 구성된 군에서 선택되는 어느 하나 이상의 방법에 의해 수행되는, 바이오마커 조성물.
- [청구항 5] CA 15-3 (Cancer Antigen 15-3)의 수준을 측정하는 제제를 포함하는, 당뇨병성 신경병증 조기 진단용 키트.
- [청구항 6] (a) 당뇨병성 신경병증 환자에서 분리된 생물학적 시료로부터 CA 15-3 수준을 측정하는 단계; 및  
(b) 상기 CA 15-3 수준을 대조군 시료와 비교하는 단계를 포함하는, 당뇨병성 신경병증 조기 진단을 위한 정보 제공 방법.
- [청구항 7] 제6항에 있어서, 상기 대조군은 정상 환자군 또는 합병증을 동반하지 않는 당뇨병 환자군인, 정보 제공 방법.
- [청구항 8] 제6항에 있어서, 상기 생물학적 시료는 조직, 세포, 전혈, 혈액, 혈청 및 뇨로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나 이상인, 정보 제공 방법.

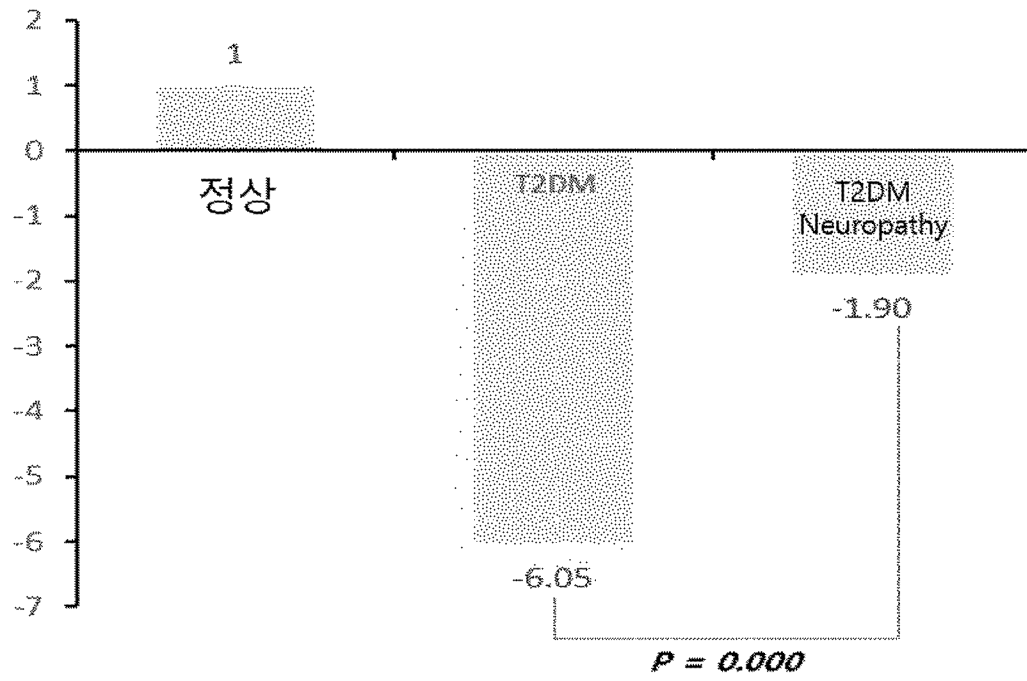
- [청구항 9] 제6항에 있어서, 상기 단계 (b)에서 CA 15-3 수준이 대조군 대비 증가한 경우, 상기 대상은 당뇨병성 신경병증인 것으로 진단되는, 정보 제공 방법.
- [청구항 10] (a) 당뇨병성 신경병증 환자에서 분리된 생물학적 시료로부터 CA 15-3 수준을 측정하는 단계; 및  
(b) 상기 CA 15-3 수준을 대조군 시료와 비교하는 단계를 포함하는, 당뇨병성 신경병증 조기 진단 방법.

[도1]

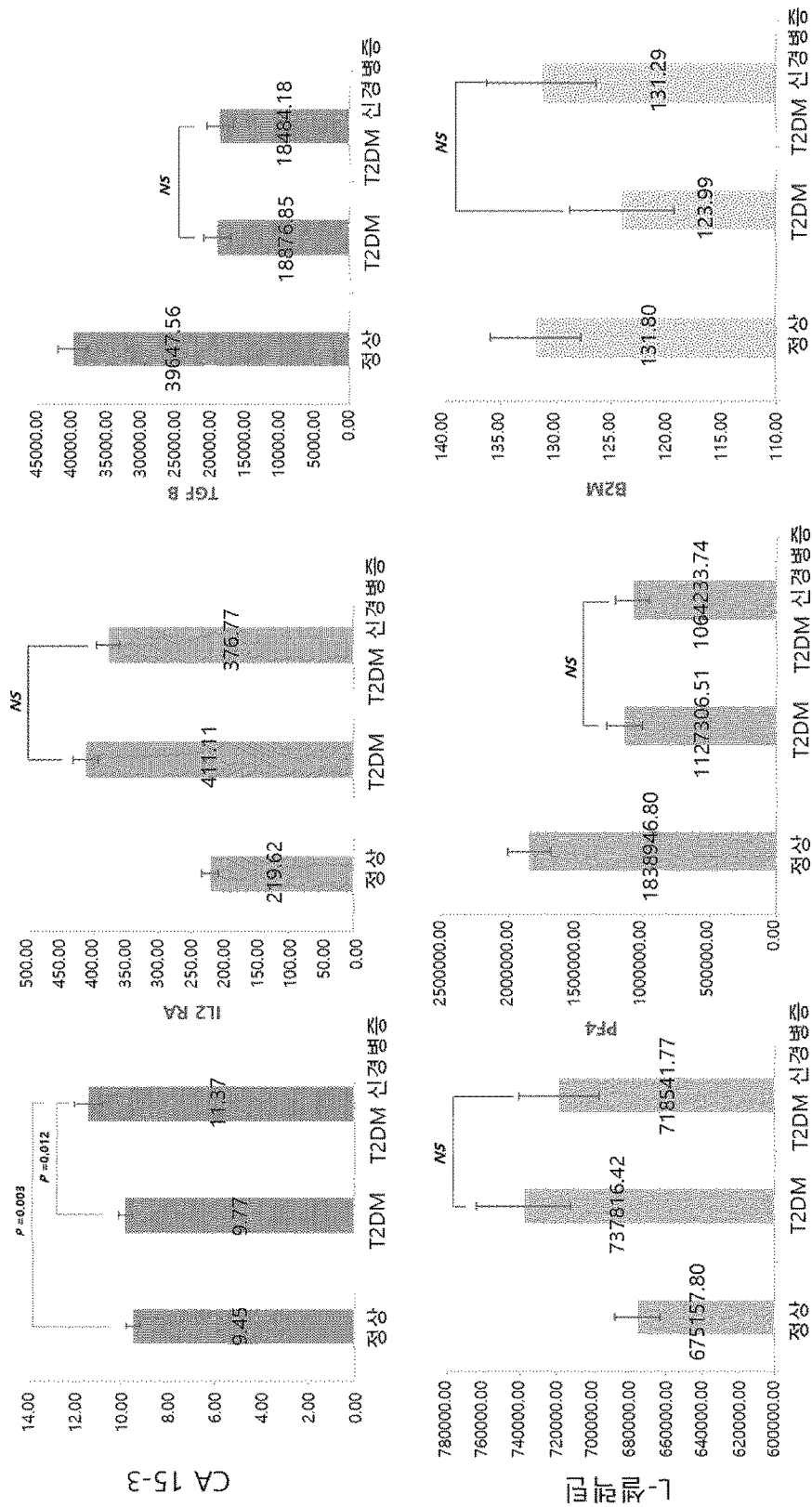


[도2]

## CA 15-3 T2DM 신경병증



[도3]



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2024/015864

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

G01N 33/68(2006.01);

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)

G01N 33/68(2006.01); C12Q 1/6883(2018.01); G01N 30/72(2006.01); G01N 33/48(2006.01); G01N 33/53(2006.01);  
G01N 33/70(2006.01)

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

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

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

eKOMPASS (KIPO internal) &amp; keywords: 당뇨병성 신경병증(Diabetic neuropathy), 암항원 153(cancer antigen 15-3, CA 15-3), 마커(marker)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                              | Relevant to claim No. |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Y         | TAO, Y. et al. MUC1 Promotes Mesangial Cell Proliferation and Kidney Fibrosis in Diabetic Nephropathy Through Activating STAT and $\beta$ -Catenin Signal Pathway. DNA AND CELL BIOLOGY. 2021, vol. 40, no. 10, pp. 1308-1316.<br>See abstract. | 1-10                  |
| Y         | CHEN, L. et al. Serum tumor marker changes in type 2 diabetes mellitus with microalbuminuria. Heliyon. 18 January 2023, pp. 1-14.<br>See abstract; and pages 5 and 8.                                                                           | 1-10                  |
| A         | JP 2019-070634 A (ASTUTE MEDICAL INC.) 09 May 2019 (2019-05-09)<br>See entire document.                                                                                                                                                         | 1-10                  |
| A         | KR 10-2021-0088053 A (L'EPIGENE MD CO., LTD.) 14 July 2021 (2021-07-14)<br>See entire document.                                                                                                                                                 | 1-10                  |
| A         | CN 103080743 A (ASTUTE MEDICAL, INC. et al.) 01 May 2013 (2013-05-01)<br>See entire document.                                                                                                                                                   | 1-10                  |



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance  
“D” document cited by the applicant in the international application  
“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date  
“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)  
“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means  
“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

31 January 2025

Date of mailing of the international search report

31 January 2025

Name and mailing address of the ISA/KR

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

Facsimile No. +82-42-481-8578

Authorized officer

Telephone No.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                                                                                    | Relevant to claim No. |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| A         | WO 2023-019216 A2 (THE BOARD OF TRUSTEES OF THE LELAND STANFORD JUNIOR UNIVERSITY) 16 February 2023 (2023-02-16)<br>See entire document.                                                                                                                                                                                              | 1-10                  |
| X         | SHIM, H. M. et al. Role of mucin-1 in diabetic neuropathy in type 2 diabetes. 2023 International Congress of Diabetes and Metabolism Abstract Book. 19 October 2023, vol. 47, p. 85.<br>See page 85.<br>※This document is a known document declaring 'non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty' by the applicant. | 1-10                  |
| X         | SHIM, H. M. et al. Association of mucin-1 with diabetic neuropathy in Type 2 Diabetes. The 11th SICEM 2023 Abstract Book. 26 October 2023, p. 327.<br>See page 327.<br>※This document is a known document declaring 'non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty' by the applicant.                                  | 1-10                  |

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
**Information on patent family members**

International application No.

**PCT/KR2024/015864**

| Patent document<br>cited in search report |             |   | Publication date<br>(day/month/year) | Patent family member(s) |              |    | Publication date<br>(day/month/year) |
|-------------------------------------------|-------------|---|--------------------------------------|-------------------------|--------------|----|--------------------------------------|
| JP                                        | 2019-070634 | A | 09 May 2019                          | AU                      | 2010-330735  | A1 | 19 July 2012                         |
|                                           |             |   |                                      | AU                      | 2010-330735  | B2 | 27 November 2014                     |
|                                           |             |   |                                      | AU                      | 2011-220413  | A1 | 20 September 2012                    |
|                                           |             |   |                                      | AU                      | 2011-220413  | B2 | 23 July 2015                         |
|                                           |             |   |                                      | AU                      | 2011-269774  | A1 | 07 February 2013                     |
|                                           |             |   |                                      | AU                      | 2011-269774  | B2 | 30 July 2015                         |
|                                           |             |   |                                      | AU                      | 2011-269775  | A1 | 31 January 2013                      |
|                                           |             |   |                                      | AU                      | 2011-269775  | B2 | 15 January 2015                      |
|                                           |             |   |                                      | AU                      | 2011-269847  | A1 | 31 January 2013                      |
|                                           |             |   |                                      | AU                      | 2011-305197  | A1 | 02 May 2013                          |
|                                           |             |   |                                      | AU                      | 2011-305197  | B2 | 11 June 2015                         |
|                                           |             |   |                                      | AU                      | 2014-227447  | A1 | 02 October 2014                      |
|                                           |             |   |                                      | AU                      | 2015-210483  | A1 | 15 October 2015                      |
|                                           |             |   |                                      | BR                      | 112012015198 | A2 | 29 March 2016                        |
|                                           |             |   |                                      | BR                      | 112013006631 | A2 | 24 October 2017                      |
|                                           |             |   |                                      | CA                      | 2784889      | A1 | 23 June 2011                         |
|                                           |             |   |                                      | CA                      | 2784889      | C  | 19 June 2018                         |
|                                           |             |   |                                      | CA                      | 2790785      | A1 | 01 September 2011                    |
|                                           |             |   |                                      | CA                      | 2803498      | A1 | 29 December 2011                     |
|                                           |             |   |                                      | CA                      | 2803500      | A1 | 29 December 2011                     |
|                                           |             |   |                                      | CA                      | 2804297      | A1 | 29 December 2011                     |
|                                           |             |   |                                      | CA                      | 2813011      | A1 | 29 March 2012                        |
|                                           |             |   |                                      | CN                      | 102725636    | A  | 10 October 2012                      |
|                                           |             |   |                                      | CN                      | 102725636    | B  | 01 April 2015                        |
|                                           |             |   |                                      | CN                      | 103080743    | A  | 01 May 2013                          |
|                                           |             |   |                                      | CN                      | 103080743    | B  | 22 July 2015                         |
|                                           |             |   |                                      | CN                      | 103189394    | A  | 03 July 2013                         |
|                                           |             |   |                                      | CN                      | 103189394    | B  | 17 August 2016                       |
|                                           |             |   |                                      | CN                      | 104698161    | A  | 10 June 2015                         |
|                                           |             |   |                                      | CN                      | 105137085    | A  | 09 December 2015                     |
|                                           |             |   |                                      | CN                      | 106248921    | A  | 21 December 2016                     |
|                                           |             |   |                                      | EA                      | 201290387    | A1 | 28 February 2013                     |
|                                           |             |   |                                      | EA                      | 201290711    | A1 | 30 October 2013                      |
|                                           |             |   |                                      | EA                      | 201291314    | A1 | 29 November 2013                     |
|                                           |             |   |                                      | EA                      | 201390294    | A1 | 30 September 2013                    |
|                                           |             |   |                                      | EP                      | 2513649      | A1 | 24 October 2012                      |
|                                           |             |   |                                      | EP                      | 2513649      | B1 | 20 April 2016                        |
|                                           |             |   |                                      | EP                      | 2539712      | A1 | 02 January 2013                      |
|                                           |             |   |                                      | EP                      | 2585825      | A1 | 01 May 2013                          |
|                                           |             |   |                                      | EP                      | 2585825      | A4 | 11 December 2013                     |
|                                           |             |   |                                      | EP                      | 2585825      | B1 | 10 January 2018                      |
|                                           |             |   |                                      | EP                      | 2585826      | A1 | 01 May 2013                          |
|                                           |             |   |                                      | EP                      | 2585826      | A4 | 04 December 2013                     |
|                                           |             |   |                                      | EP                      | 2585827      | A1 | 01 May 2013                          |
|                                           |             |   |                                      | EP                      | 2585827      | A4 | 04 December 2013                     |
|                                           |             |   |                                      | EP                      | 2619231      | A1 | 31 July 2013                         |
|                                           |             |   |                                      | EP                      | 2619231      | B1 | 21 December 2016                     |
|                                           |             |   |                                      | EP                      | 2721404      | A1 | 23 April 2014                        |
|                                           |             |   |                                      | EP                      | 2899545      | A1 | 29 July 2015                         |
|                                           |             |   |                                      | EP                      | 2899545      | B1 | 22 August 2018                       |

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
**Information on patent family members**

International application No.

**PCT/KR2024/015864**

| Patent document<br>cited in search report | Publication date<br>(day/month/year) | Patent family member(s) | Publication date<br>(day/month/year) |
|-------------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------|--------------------------------------|
|                                           |                                      | EP 3070474 A2           | 21 September 2016                    |
|                                           |                                      | EP 3070474 A3           | 07 December 2016                     |
|                                           |                                      | EP 3112871 A1           | 04 January 2017                      |
|                                           |                                      | EP 3112871 B1           | 29 July 2020                         |
|                                           |                                      | EP 3339859 A1           | 27 June 2018                         |
|                                           |                                      | EP 3339860 A1           | 27 June 2018                         |
|                                           |                                      | EP 3339860 B1           | 01 January 2025                      |
|                                           |                                      | EP 3489688 A1           | 29 May 2019                          |
|                                           |                                      | ES 2592386 T3           | 29 November 2016                     |
|                                           |                                      | ES 2619617 T3           | 26 June 2017                         |
|                                           |                                      | ES 2818138 T3           | 09 April 2021                        |
|                                           |                                      | HK 1171260 A1           | 22 March 2013                        |
|                                           |                                      | HK 1179344 A1           | 27 September 2013                    |
|                                           |                                      | HK 1211082 A1           | 13 May 2016                          |
|                                           |                                      | HK 1212770 A1           | 17 June 2016                         |
|                                           |                                      | IN 2812MUN2012 A        | 22 May 2015                          |
|                                           |                                      | JP 2013-515243 A        | 02 May 2013                          |
|                                           |                                      | JP 2013-531240 A        | 01 August 2013                       |
|                                           |                                      | JP 2013-541005 A        | 07 November 2013                     |
|                                           |                                      | JP 2014-511122 A        | 08 May 2014                          |
|                                           |                                      | JP 2015-064371 A        | 09 April 2015                        |
|                                           |                                      | JP 2016-136154 A        | 28 July 2016                         |
|                                           |                                      | JP 2017-106888 A        | 15 June 2017                         |
|                                           |                                      | JP 5763098 B2           | 12 August 2015                       |
|                                           |                                      | JP 5998057 B2           | 30 November 2016                     |
|                                           |                                      | JP 6309434 B2           | 11 April 2018                        |
|                                           |                                      | JP 6448584 B2           | 09 January 2019                      |
|                                           |                                      | KR 10-2003258 B1        | 24 July 2019                         |
|                                           |                                      | KR 10-2012-0123056 A    | 07 November 2012                     |
|                                           |                                      | KR 10-2014-0051099 A    | 30 April 2014                        |
|                                           |                                      | KR 10-2014-0051754 A    | 02 May 2014                          |
|                                           |                                      | KR 10-2018-0063352 A    | 11 June 2018                         |
|                                           |                                      | MX 2012007082 A         | 06 November 2012                     |
|                                           |                                      | MX 2013000220 A         | 22 March 2013                        |
|                                           |                                      | MX 2013003204 A         | 05 June 2013                         |
|                                           |                                      | MX 342967 B             | 19 October 2016                      |
|                                           |                                      | MX 348303 B             | 06 June 2017                         |
|                                           |                                      | NZ 600828 A             | 26 September 2014                    |
|                                           |                                      | NZ 602056 A             | 28 November 2014                     |
|                                           |                                      | NZ 605561 A             | 27 March 2015                        |
|                                           |                                      | NZ 605698 A             | 27 March 2015                        |
|                                           |                                      | NZ 606124 A             | 29 May 2015                          |
|                                           |                                      | NZ 609126 A             | 29 May 2015                          |
|                                           |                                      | NZ 625423 A             | 27 February 2015                     |
|                                           |                                      | NZ 701807 A             | 29 May 2015                          |
|                                           |                                      | NZ 702527 A             | 29 July 2016                         |
|                                           |                                      | NZ 703055 A             | 29 July 2016                         |
|                                           |                                      | NZ 705411 A             | 24 June 2016                         |
|                                           |                                      | US 10823742 B2          | 03 November 2020                     |
|                                           |                                      | US 10830773 B2          | 10 November 2020                     |

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
**Information on patent family members**

International application No.

**PCT/KR2024/015864**

| Patent document cited in search report |                 |   | Publication date (day/month/year) | Patent family member(s) |                 | Publication date (day/month/year) |
|----------------------------------------|-----------------|---|-----------------------------------|-------------------------|-----------------|-----------------------------------|
|                                        |                 |   |                                   | US                      | 10928403 B2     | 23 February 2021                  |
|                                        |                 |   |                                   | US                      | 11262363 B2     | 01 March 2022                     |
|                                        |                 |   |                                   | US                      | 11761967 B2     | 19 September 2023                 |
|                                        |                 |   |                                   | US                      | 2012-0156701 A1 | 21 June 2012                      |
|                                        |                 |   |                                   | US                      | 2012-0283128 A1 | 08 November 2012                  |
|                                        |                 |   |                                   | US                      | 2013-0165344 A1 | 27 June 2013                      |
|                                        |                 |   |                                   | US                      | 2013-0203074 A1 | 08 August 2013                    |
|                                        |                 |   |                                   | US                      | 2013-0210041 A1 | 15 August 2013                    |
|                                        |                 |   |                                   | US                      | 2013-0210043 A1 | 15 August 2013                    |
|                                        |                 |   |                                   | US                      | 2013-0252264 A1 | 26 September 2013                 |
|                                        |                 |   |                                   | US                      | 2014-0141528 A1 | 22 May 2014                       |
|                                        |                 |   |                                   | US                      | 2016-0018412 A1 | 21 January 2016                   |
|                                        |                 |   |                                   | US                      | 2017-0074868 A1 | 16 March 2017                     |
|                                        |                 |   |                                   | US                      | 2017-0248613 A1 | 31 August 2017                    |
|                                        |                 |   |                                   | US                      | 2017-0254816 A1 | 07 September 2017                 |
|                                        |                 |   |                                   | US                      | 2017-0261519 A1 | 14 September 2017                 |
|                                        |                 |   |                                   | US                      | 2017-0343562 A1 | 30 November 2017                  |
|                                        |                 |   |                                   | US                      | 2019-0227056 A1 | 25 July 2019                      |
|                                        |                 |   |                                   | US                      | 2019-0265253 A1 | 29 August 2019                    |
|                                        |                 |   |                                   | US                      | 2021-0080474 A1 | 18 March 2021                     |
|                                        |                 |   |                                   | US                      | 2021-0148937 A1 | 20 May 2021                       |
|                                        |                 |   |                                   | US                      | 2022-0187319 A1 | 16 June 2022                      |
|                                        |                 |   |                                   | US                      | 9029093 B2      | 12 May 2015                       |
|                                        |                 |   |                                   | WO                      | 2011-075744 A1  | 23 June 2011                      |
|                                        |                 |   |                                   | WO                      | 2011-106746 A1  | 01 September 2011                 |
|                                        |                 |   |                                   | WO                      | 2011-162819 A1  | 29 December 2011                  |
|                                        |                 |   |                                   | WO                      | 2011-162820 A1  | 29 December 2011                  |
|                                        |                 |   |                                   | WO                      | 2011-162821 A1  | 29 December 2011                  |
|                                        |                 |   |                                   | WO                      | 2012-040592 A1  | 29 March 2012                     |
|                                        |                 |   |                                   | WO                      | 2012-177717 A1  | 27 December 2012                  |
| KR                                     | 10-2021-0088053 | A | 14 July 2021                      | None                    |                 |                                   |
| CN                                     | 103080743       | A | 01 May 2013                       | AU                      | 2010-330735 A1  | 19 July 2012                      |
|                                        |                 |   |                                   | AU                      | 2010-330735 B2  | 27 November 2014                  |
|                                        |                 |   |                                   | AU                      | 2011-220413 A1  | 20 September 2012                 |
|                                        |                 |   |                                   | AU                      | 2011-220413 B2  | 23 July 2015                      |
|                                        |                 |   |                                   | AU                      | 2011-269774 A1  | 07 February 2013                  |
|                                        |                 |   |                                   | AU                      | 2011-269774 B2  | 30 July 2015                      |
|                                        |                 |   |                                   | AU                      | 2011-269775 A1  | 31 January 2013                   |
|                                        |                 |   |                                   | AU                      | 2011-269775 B2  | 15 January 2015                   |
|                                        |                 |   |                                   | AU                      | 2011-269847 A1  | 31 January 2013                   |
|                                        |                 |   |                                   | AU                      | 2011-269847 A1  | 29 December 2011                  |
|                                        |                 |   |                                   | AU                      | 2011-305197 A1  | 02 May 2013                       |
|                                        |                 |   |                                   | AU                      | 2011-305197 B2  | 11 June 2015                      |
|                                        |                 |   |                                   | AU                      | 2014-227447 A1  | 02 October 2014                   |
|                                        |                 |   |                                   | AU                      | 2015-210483 A1  | 15 October 2015                   |
|                                        |                 |   |                                   | BR                      | 112012015198 A2 | 29 March 2016                     |
|                                        |                 |   |                                   | BR                      | 112013006631 A2 | 24 October 2017                   |
|                                        |                 |   |                                   | CA                      | 2784889 A1      | 23 June 2011                      |
|                                        |                 |   |                                   | CA                      | 2784889 C       | 19 June 2018                      |
|                                        |                 |   |                                   | CA                      | 2790785 A1      | 01 September 2011                 |

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
**Information on patent family members**

International application No.

**PCT/KR2024/015864**

| Patent document<br>cited in search report | Publication date<br>(day/month/year) | Patent family member(s) | Publication date<br>(day/month/year) |
|-------------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------|--------------------------------------|
|                                           |                                      | CA 2803498 A1           | 29 December 2011                     |
|                                           |                                      | CA 2803500 A1           | 29 December 2011                     |
|                                           |                                      | CA 2804297 A1           | 29 December 2011                     |
|                                           |                                      | CA 2813011 A1           | 29 March 2012                        |
|                                           |                                      | CN 102725636 A          | 10 October 2012                      |
|                                           |                                      | CN 102725636 B          | 01 April 2015                        |
|                                           |                                      | CN 103080743 B          | 22 July 2015                         |
|                                           |                                      | CN 103189394 A          | 03 July 2013                         |
|                                           |                                      | CN 103189394 B          | 17 August 2016                       |
|                                           |                                      | CN 104698161 A          | 10 June 2015                         |
|                                           |                                      | CN 105137085 A          | 09 December 2015                     |
|                                           |                                      | CN 106248921 A          | 21 December 2016                     |
|                                           |                                      | CN 106248921 A8         | 21 July 2017                         |
|                                           |                                      | EA 201290387 A1         | 28 February 2013                     |
|                                           |                                      | EA 201290711 A1         | 30 October 2013                      |
|                                           |                                      | EA 201291314 A1         | 29 November 2013                     |
|                                           |                                      | EA 201390294 A1         | 30 September 2013                    |
|                                           |                                      | EP 2513649 A1           | 24 October 2012                      |
|                                           |                                      | EP 2513649 A4           | 03 July 2013                         |
|                                           |                                      | EP 2513649 B1           | 20 April 2016                        |
|                                           |                                      | EP 2539712 A1           | 02 January 2013                      |
|                                           |                                      | EP 2539712 A4           | 18 September 2013                    |
|                                           |                                      | EP 2585825 A1           | 01 May 2013                          |
|                                           |                                      | EP 2585825 B1           | 10 January 2018                      |
|                                           |                                      | EP 2585826 A1           | 01 May 2013                          |
|                                           |                                      | EP 2585827 A1           | 01 May 2013                          |
|                                           |                                      | EP 2619231 A1           | 31 July 2013                         |
|                                           |                                      | EP 2619231 A4           | 30 April 2014                        |
|                                           |                                      | EP 2619231 B1           | 21 December 2016                     |
|                                           |                                      | EP 2721404 A1           | 23 April 2014                        |
|                                           |                                      | EP 2721404 A4           | 17 December 2014                     |
|                                           |                                      | EP 2899545 A1           | 29 July 2015                         |
|                                           |                                      | EP 2899545 B1           | 22 August 2018                       |
|                                           |                                      | EP 3070474 A2           | 21 September 2016                    |
|                                           |                                      | EP 3070474 A3           | 07 December 2016                     |
|                                           |                                      | EP 3112871 A1           | 04 January 2017                      |
|                                           |                                      | EP 3112871 B1           | 29 July 2020                         |
|                                           |                                      | EP 3339859 A1           | 27 June 2018                         |
|                                           |                                      | EP 3339860 A1           | 27 June 2018                         |
|                                           |                                      | EP 3339860 B1           | 01 January 2025                      |
|                                           |                                      | EP 3489688 A1           | 29 May 2019                          |
|                                           |                                      | ES 2592386 T3           | 29 November 2016                     |
|                                           |                                      | ES 2619617 T3           | 26 June 2017                         |
|                                           |                                      | ES 2818138 T3           | 09 April 2021                        |
|                                           |                                      | HK 1171260 A1           | 22 March 2013                        |
|                                           |                                      | HK 1179344 A1           | 27 September 2013                    |
|                                           |                                      | HK 1211082 A1           | 13 May 2016                          |
|                                           |                                      | HK 1212770 A1           | 17 June 2016                         |
|                                           |                                      | IN 2812MUN2012 A        | 22 May 2015                          |
|                                           |                                      | JP 2013-515243 A        | 02 May 2013                          |

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
**Information on patent family members**

International application No.

**PCT/KR2024/015864**

| Patent document<br>cited in search report | Publication date<br>(day/month/year) | Patent family member(s) | Publication date<br>(day/month/year) |
|-------------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------|--------------------------------------|
|                                           |                                      | JP 2013-531240 A        | 01 August 2013                       |
|                                           |                                      | JP 2013-541005 A        | 07 November 2013                     |
|                                           |                                      | JP 2014-511122 A        | 08 May 2014                          |
|                                           |                                      | JP 2015-064371 A        | 09 April 2015                        |
|                                           |                                      | JP 2016-136154 A        | 28 July 2016                         |
|                                           |                                      | JP 2017-106888 A        | 15 June 2017                         |
|                                           |                                      | JP 2019-070634 A        | 09 May 2019                          |
|                                           |                                      | JP 5763098 B2           | 12 August 2015                       |
|                                           |                                      | JP 5998057 B2           | 30 November 2016                     |
|                                           |                                      | JP 6309434 B2           | 11 April 2018                        |
|                                           |                                      | JP 6448584 B2           | 09 January 2019                      |
|                                           |                                      | KR 10-2003258 B1        | 24 July 2019                         |
|                                           |                                      | KR 10-2012-0123056 A    | 07 November 2012                     |
|                                           |                                      | KR 10-2014-0051099 A    | 30 April 2014                        |
|                                           |                                      | KR 10-2014-0051754 A    | 02 May 2014                          |
|                                           |                                      | KR 10-2018-0063352 A    | 11 June 2018                         |
|                                           |                                      | MX 2012007082 A         | 06 November 2012                     |
|                                           |                                      | MX 2013000220 A         | 22 March 2013                        |
|                                           |                                      | MX 2013003204 A         | 05 June 2013                         |
|                                           |                                      | MX 342967 B             | 19 October 2016                      |
|                                           |                                      | MX 348303 B             | 06 June 2017                         |
|                                           |                                      | NZ 600828 A             | 26 September 2014                    |
|                                           |                                      | NZ 602056 A             | 28 November 2014                     |
|                                           |                                      | NZ 605561 A             | 27 March 2015                        |
|                                           |                                      | NZ 605698 A             | 27 March 2015                        |
|                                           |                                      | NZ 606124 A             | 29 May 2015                          |
|                                           |                                      | NZ 609126 A             | 29 May 2015                          |
|                                           |                                      | NZ 625423 A             | 27 February 2015                     |
|                                           |                                      | NZ 701807 A             | 29 May 2015                          |
|                                           |                                      | NZ 702527 A             | 29 July 2016                         |
|                                           |                                      | NZ 703055 A             | 29 July 2016                         |
|                                           |                                      | NZ 705411 A             | 24 June 2016                         |
|                                           |                                      | US 10823742 B2          | 03 November 2020                     |
|                                           |                                      | US 10830773 B2          | 10 November 2020                     |
|                                           |                                      | US 10928403 B2          | 23 February 2021                     |
|                                           |                                      | US 11262363 B2          | 01 March 2022                        |
|                                           |                                      | US 11761967 B2          | 19 September 2023                    |
|                                           |                                      | US 2012-0156701 A1      | 21 June 2012                         |
|                                           |                                      | US 2012-0283128 A1      | 08 November 2012                     |
|                                           |                                      | US 2013-0165344 A1      | 27 June 2013                         |
|                                           |                                      | US 2013-0203074 A1      | 08 August 2013                       |
|                                           |                                      | US 2013-0210041 A1      | 15 August 2013                       |
|                                           |                                      | US 2013-0210043 A1      | 15 August 2013                       |
|                                           |                                      | US 2013-0252264 A1      | 26 September 2013                    |
|                                           |                                      | US 2014-0141528 A1      | 22 May 2014                          |
|                                           |                                      | US 2016-0018412 A1      | 21 January 2016                      |
|                                           |                                      | US 2017-0074868 A1      | 16 March 2017                        |
|                                           |                                      | US 2017-0248613 A1      | 31 August 2017                       |
|                                           |                                      | US 2017-0254816 A1      | 07 September 2017                    |
|                                           |                                      | US 2017-0261519 A1      | 14 September 2017                    |

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
**Information on patent family members**

International application No.

**PCT/KR2024/015864**

| Patent document<br>cited in search report | Publication date<br>(day/month/year) | Patent family member(s) | Publication date<br>(day/month/year) |
|-------------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------|--------------------------------------|
|                                           |                                      | US 2017-0343562 A1      | 30 November 2017                     |
|                                           |                                      | US 2019-0227056 A1      | 25 July 2019                         |
|                                           |                                      | US 2019-0265253 A1      | 29 August 2019                       |
|                                           |                                      | US 2021-0080474 A1      | 18 March 2021                        |
|                                           |                                      | US 2021-0148937 A1      | 20 May 2021                          |
|                                           |                                      | US 2022-0187319 A1      | 16 June 2022                         |
|                                           |                                      | US 9029093 B2           | 12 May 2015                          |
|                                           |                                      | WO 2011-075744 A1       | 23 June 2011                         |
|                                           |                                      | WO 2011-106746 A1       | 01 September 2011                    |
|                                           |                                      | WO 2011-162819 A1       | 29 December 2011                     |
|                                           |                                      | WO 2011-162820 A1       | 29 December 2011                     |
|                                           |                                      | WO 2011-162821 A1       | 29 December 2011                     |
|                                           |                                      | WO 2012-040592 A1       | 29 March 2012                        |
|                                           |                                      | WO 2012-177717 A1       | 27 December 2012                     |
| WO 2023-019216 A2                         | 16 February 2023                     | US 2024-353426 A1       | 24 October 2024                      |
|                                           |                                      | WO 2023-019216 A3       | 23 March 2023                        |

## A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))

G01N 33/68(2006.01)i

## B. 조사된 분야

조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)

G01N 33/68(2006.01); C12Q 1/6883(2018.01); G01N 30/72(2006.01); G01N 33/48(2006.01); G01N 33/53(2006.01); G01N 33/70(2006.01)

조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌

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

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

eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템) &amp; 키워드: 당뇨병성 신경병증(Diabetic neuropathy), 암항원 153(cancer antigen 15-3, CA 15-3), 마커(marker)

## C. 관련 문헌

| 카테고리* | 인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재                                                                                                                                                                                                 | 관련 청구항 |
|-------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| Y     | TAO, Y. 등, 'MUC1 Promotes Mesangial Cell Proliferation and Kidney Fibrosis in Diabetic Nephropathy Through Activating STAT and $\beta$ -Catenin Signal Pathway', DNA AND CELL BIOLOGY, 2021, 40권, 10호, 페이지 1308-1316<br>초록 | 1-10   |
| Y     | CHEN, L. 등, 'Serum tumor marker changes in type 2 diabetes mellitus with microalbuminuria', Heliyon, 2023.01.18, 페이지 1-14<br>초록; 페이지 5, 8                                                                                  | 1-10   |
| A     | JP 2019-070634 A (ASTUTE MEDICAL INC) 2019.05.09<br>전체 문헌                                                                                                                                                                  | 1-10   |
| A     | KR 10-2021-0088053 A (주식회사 레피젠앰디) 2021.07.14<br>전체 문헌                                                                                                                                                                      | 1-10   |
| A     | CN 103080743 A (ASTUTE MEDICAL, INC. 등) 2013.05.01<br>전체 문헌                                                                                                                                                                | 1-10   |

☒ 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다.☒ 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.

\* 인용된 문헌의 특별 카테고리:

“A” 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌

“D” 본 국제출원에서 출원인이 인용한 문헌

“E” 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌

“L” 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌

“O” 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌

“P” 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌

“T” 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌

“X” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다.

“Y” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다.

“&amp;” 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌

국제조사의 실제 완료일

2025년01월31일(31.01.2025)

국제조사보고서 발송일

2025년01월31일(31.01.2025)

ISA/KR의 명칭 및 우편주소

대한민국 특허청  
(35208) 대전광역시 서구 청사로 189, 4동 (둔산동,  
정부대전청사)

팩스 번호 +82-42-481-8578

심사관

허주형

전화번호 +82-42-481-5373

C. 관련 문헌

| 카테고리* | 인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재                                                                                                                                                                                                                      | 관련 청구항 |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| A     | WO 2023-019216 A2 (THE BOARD OF TRUSTEES OF THE LELAND STANFORD JUNIOR UNIVERSITY) 2023.02.16<br>전체 문헌                                                                                                                                          | 1-10   |
| X     | SHIM, H. M. 등, `Role of mucin-1 in diabetic neuropathy in type 2 diabetes`, 2023 International Congress of diabetes and metabolism abstract book, 2023.10.19, 47권, 페이지 85<br>페이지 85<br>※위 문헌은 출원인이 '신규성을 해치지 아니하는 개시 또는 신규성 상실의 예외'로서 선언한 공지문헌임 | 1-10   |
| X     | SHIM, H. M. 등, `Association of mucin-1 with diabetic neuropathy in Type 2 Diabets`, The 11th SICEM 2023 abstract book, 2023.10.26, 페이지 327<br>페이지 327<br>※위 문헌은 출원인이 '신규성을 해치지 아니하는 개시 또는 신규성 상실의 예외'로서 선언한 공지문헌임.                              | 1-10   |

| 국제조사보고서에서<br>인용된 특허문헌 | 공개일        | 대응특허문헌             | 공개일        |
|-----------------------|------------|--------------------|------------|
| JP 2019-070634 A      | 2019/05/09 | AU 2010-330735 A1  | 2012/07/19 |
|                       |            | AU 2010-330735 B2  | 2014/11/27 |
|                       |            | AU 2011-220413 A1  | 2012/09/20 |
|                       |            | AU 2011-220413 B2  | 2015/07/23 |
|                       |            | AU 2011-269774 A1  | 2013/02/07 |
|                       |            | AU 2011-269774 B2  | 2015/07/30 |
|                       |            | AU 2011-269775 A1  | 2013/01/31 |
|                       |            | AU 2011-269775 B2  | 2015/01/15 |
|                       |            | AU 2011-269847 A1  | 2013/01/31 |
|                       |            | AU 2011-305197 A1  | 2013/05/02 |
|                       |            | AU 2011-305197 B2  | 2015/06/11 |
|                       |            | AU 2014-227447 A1  | 2014/10/02 |
|                       |            | AU 2015-210483 A1  | 2015/10/15 |
|                       |            | BR 112012015198 A2 | 2016/03/29 |
|                       |            | BR 112013006631 A2 | 2017/10/24 |
|                       |            | CA 2784889 A1      | 2011/06/23 |
|                       |            | CA 2784889 C       | 2018/06/19 |
|                       |            | CA 2790785 A1      | 2011/09/01 |
|                       |            | CA 2803498 A1      | 2011/12/29 |
|                       |            | CA 2803500 A1      | 2011/12/29 |
|                       |            | CA 2804297 A1      | 2011/12/29 |
|                       |            | CA 2813011 A1      | 2012/03/29 |
|                       |            | CN 102725636 A     | 2012/10/10 |
|                       |            | CN 102725636 B     | 2015/04/01 |
|                       |            | CN 103080743 A     | 2013/05/01 |
|                       |            | CN 103080743 B     | 2015/07/22 |
|                       |            | CN 103189394 A     | 2013/07/03 |
|                       |            | CN 103189394 B     | 2016/08/17 |
|                       |            | CN 104698161 A     | 2015/06/10 |
|                       |            | CN 105137085 A     | 2015/12/09 |
|                       |            | CN 106248921 A     | 2016/12/21 |
|                       |            | EA 201290387 A1    | 2013/02/28 |
|                       |            | EA 201290711 A1    | 2013/10/30 |
|                       |            | EA 201291314 A1    | 2013/11/29 |
|                       |            | EA 201390294 A1    | 2013/09/30 |
|                       |            | EP 2513649 A1      | 2012/10/24 |
|                       |            | EP 2513649 B1      | 2016/04/20 |
|                       |            | EP 2539712 A1      | 2013/01/02 |
|                       |            | EP 2585825 A1      | 2013/05/01 |
|                       |            | EP 2585825 A4      | 2013/12/11 |
|                       |            | EP 2585825 B1      | 2018/01/10 |
|                       |            | EP 2585826 A1      | 2013/05/01 |
|                       |            | EP 2585826 A4      | 2013/12/04 |
|                       |            | EP 2585827 A1      | 2013/05/01 |
|                       |            | EP 2585827 A4      | 2013/12/04 |
|                       |            | EP 2619231 A1      | 2013/07/31 |
|                       |            | EP 2619231 B1      | 2016/12/21 |
|                       |            | EP 2721404 A1      | 2014/04/23 |
|                       |            | EP 2899545 A1      | 2015/07/29 |
|                       |            | EP 2899545 B1      | 2018/08/22 |

| 국제조사보고서에서<br>인용된 특허문헌 | 공개일 | 대응특허문헌               | 공개일        |
|-----------------------|-----|----------------------|------------|
|                       |     | EP 3070474 A2        | 2016/09/21 |
|                       |     | EP 3070474 A3        | 2016/12/07 |
|                       |     | EP 3112871 A1        | 2017/01/04 |
|                       |     | EP 3112871 B1        | 2020/07/29 |
|                       |     | EP 3339859 A1        | 2018/06/27 |
|                       |     | EP 3339860 A1        | 2018/06/27 |
|                       |     | EP 3339860 B1        | 2025/01/01 |
|                       |     | EP 3489688 A1        | 2019/05/29 |
|                       |     | ES 2592386 T3        | 2016/11/29 |
|                       |     | ES 2619617 T3        | 2017/06/26 |
|                       |     | ES 2818138 T3        | 2021/04/09 |
|                       |     | HK 1171260 A1        | 2013/03/22 |
|                       |     | HK 1179344 A1        | 2013/09/27 |
|                       |     | HK 1211082 A1        | 2016/05/13 |
|                       |     | HK 1212770 A1        | 2016/06/17 |
|                       |     | IN 2812MUN2012 A     | 2015/05/22 |
|                       |     | JP 2013-515243 A     | 2013/05/02 |
|                       |     | JP 2013-531240 A     | 2013/08/01 |
|                       |     | JP 2013-541005 A     | 2013/11/07 |
|                       |     | JP 2014-511122 A     | 2014/05/08 |
|                       |     | JP 2015-064371 A     | 2015/04/09 |
|                       |     | JP 2016-136154 A     | 2016/07/28 |
|                       |     | JP 2017-106888 A     | 2017/06/15 |
|                       |     | JP 5763098 B2        | 2015/08/12 |
|                       |     | JP 5998057 B2        | 2016/11/30 |
|                       |     | JP 6309434 B2        | 2018/04/11 |
|                       |     | JP 6448584 B2        | 2019/01/09 |
|                       |     | KR 10-2003258 B1     | 2019/07/24 |
|                       |     | KR 10-2012-0123056 A | 2012/11/07 |
|                       |     | KR 10-2014-0051099 A | 2014/04/30 |
|                       |     | KR 10-2014-0051754 A | 2014/05/02 |
|                       |     | KR 10-2018-0063352 A | 2018/06/11 |
|                       |     | MX 2012007082 A      | 2012/11/06 |
|                       |     | MX 2013000220 A      | 2013/03/22 |
|                       |     | MX 2013003204 A      | 2013/06/05 |
|                       |     | MX 342967 B          | 2016/10/19 |
|                       |     | MX 348303 B          | 2017/06/06 |
|                       |     | NZ 600828 A          | 2014/09/26 |
|                       |     | NZ 602056 A          | 2014/11/28 |
|                       |     | NZ 605561 A          | 2015/03/27 |
|                       |     | NZ 605698 A          | 2015/03/27 |
|                       |     | NZ 606124 A          | 2015/05/29 |
|                       |     | NZ 609126 A          | 2015/05/29 |
|                       |     | NZ 625423 A          | 2015/02/27 |
|                       |     | NZ 701807 A          | 2015/05/29 |
|                       |     | NZ 702527 A          | 2016/07/29 |
|                       |     | NZ 703055 A          | 2016/07/29 |
|                       |     | NZ 705411 A          | 2016/06/24 |
|                       |     | US 10823742 B2       | 2020/11/03 |
|                       |     | US 10830773 B2       | 2020/11/10 |

| 국제조사보고서에서<br>인용된 특허문헌 | 공개일        | 대응특허문헌             | 공개일        |
|-----------------------|------------|--------------------|------------|
|                       |            | US 10928403 B2     | 2021/02/23 |
|                       |            | US 11262363 B2     | 2022/03/01 |
|                       |            | US 11761967 B2     | 2023/09/19 |
|                       |            | US 2012-0156701 A1 | 2012/06/21 |
|                       |            | US 2012-0283128 A1 | 2012/11/08 |
|                       |            | US 2013-0165344 A1 | 2013/06/27 |
|                       |            | US 2013-0203074 A1 | 2013/08/08 |
|                       |            | US 2013-0210041 A1 | 2013/08/15 |
|                       |            | US 2013-0210043 A1 | 2013/08/15 |
|                       |            | US 2013-0252264 A1 | 2013/09/26 |
|                       |            | US 2014-0141528 A1 | 2014/05/22 |
|                       |            | US 2016-0018412 A1 | 2016/01/21 |
|                       |            | US 2017-0074868 A1 | 2017/03/16 |
|                       |            | US 2017-0248613 A1 | 2017/08/31 |
|                       |            | US 2017-0254816 A1 | 2017/09/07 |
|                       |            | US 2017-0261519 A1 | 2017/09/14 |
|                       |            | US 2017-0343562 A1 | 2017/11/30 |
|                       |            | US 2019-0227056 A1 | 2019/07/25 |
|                       |            | US 2019-0265253 A1 | 2019/08/29 |
|                       |            | US 2021-0080474 A1 | 2021/03/18 |
|                       |            | US 2021-0148937 A1 | 2021/05/20 |
|                       |            | US 2022-0187319 A1 | 2022/06/16 |
|                       |            | US 9029093 B2      | 2015/05/12 |
|                       |            | WO 2011-075744 A1  | 2011/06/23 |
|                       |            | WO 2011-106746 A1  | 2011/09/01 |
|                       |            | WO 2011-162819 A1  | 2011/12/29 |
|                       |            | WO 2011-162820 A1  | 2011/12/29 |
|                       |            | WO 2011-162821 A1  | 2011/12/29 |
|                       |            | WO 2012-040592 A1  | 2012/03/29 |
|                       |            | WO 2012-177717 A1  | 2012/12/27 |
| KR 10-2021-0088053 A  | 2021/07/14 | 없음                 |            |
| CN 103080743 A        | 2013/05/01 | AU 2010-330735 A1  | 2012/07/19 |
|                       |            | AU 2010-330735 B2  | 2014/11/27 |
|                       |            | AU 2011-220413 A1  | 2012/09/20 |
|                       |            | AU 2011-220413 B2  | 2015/07/23 |
|                       |            | AU 2011-269774 A1  | 2013/02/07 |
|                       |            | AU 2011-269774 B2  | 2015/07/30 |
|                       |            | AU 2011-269775 A1  | 2013/01/31 |
|                       |            | AU 2011-269775 B2  | 2015/01/15 |
|                       |            | AU 2011-269847 A1  | 2013/01/31 |
|                       |            | AU 2011-269847 A1  | 2011/12/29 |
|                       |            | AU 2011-305197 A1  | 2013/05/02 |
|                       |            | AU 2011-305197 B2  | 2015/06/11 |
|                       |            | AU 2014-227447 A1  | 2014/10/02 |
|                       |            | AU 2015-210483 A1  | 2015/10/15 |
|                       |            | BR 112012015198 A2 | 2016/03/29 |
|                       |            | BR 112013006631 A2 | 2017/10/24 |
|                       |            | CA 2784889 A1      | 2011/06/23 |
|                       |            | CA 2784889 C       | 2018/06/19 |
|                       |            | CA 2790785 A1      | 2011/09/01 |

| 국제조사보고서에서<br>인용된 특허문헌 | 공개일 | 대응특허문헌           | 공개일        |
|-----------------------|-----|------------------|------------|
|                       |     | CA 2803498 A1    | 2011/12/29 |
|                       |     | CA 2803500 A1    | 2011/12/29 |
|                       |     | CA 2804297 A1    | 2011/12/29 |
|                       |     | CA 2813011 A1    | 2012/03/29 |
|                       |     | CN 102725636 A   | 2012/10/10 |
|                       |     | CN 102725636 B   | 2015/04/01 |
|                       |     | CN 103080743 B   | 2015/07/22 |
|                       |     | CN 103189394 A   | 2013/07/03 |
|                       |     | CN 103189394 B   | 2016/08/17 |
|                       |     | CN 104698161 A   | 2015/06/10 |
|                       |     | CN 105137085 A   | 2015/12/09 |
|                       |     | CN 106248921 A   | 2016/12/21 |
|                       |     | CN 106248921 A8  | 2017/07/21 |
|                       |     | EA 201290387 A1  | 2013/02/28 |
|                       |     | EA 201290711 A1  | 2013/10/30 |
|                       |     | EA 201291314 A1  | 2013/11/29 |
|                       |     | EA 201390294 A1  | 2013/09/30 |
|                       |     | EP 2513649 A1    | 2012/10/24 |
|                       |     | EP 2513649 A4    | 2013/07/03 |
|                       |     | EP 2513649 B1    | 2016/04/20 |
|                       |     | EP 2539712 A1    | 2013/01/02 |
|                       |     | EP 2539712 A4    | 2013/09/18 |
|                       |     | EP 2585825 A1    | 2013/05/01 |
|                       |     | EP 2585825 B1    | 2018/01/10 |
|                       |     | EP 2585826 A1    | 2013/05/01 |
|                       |     | EP 2585827 A1    | 2013/05/01 |
|                       |     | EP 2619231 A1    | 2013/07/31 |
|                       |     | EP 2619231 A4    | 2014/04/30 |
|                       |     | EP 2619231 B1    | 2016/12/21 |
|                       |     | EP 2721404 A1    | 2014/04/23 |
|                       |     | EP 2721404 A4    | 2014/12/17 |
|                       |     | EP 2899545 A1    | 2015/07/29 |
|                       |     | EP 2899545 B1    | 2018/08/22 |
|                       |     | EP 3070474 A2    | 2016/09/21 |
|                       |     | EP 3070474 A3    | 2016/12/07 |
|                       |     | EP 3112871 A1    | 2017/01/04 |
|                       |     | EP 3112871 B1    | 2020/07/29 |
|                       |     | EP 3339859 A1    | 2018/06/27 |
|                       |     | EP 3339860 A1    | 2018/06/27 |
|                       |     | EP 3339860 B1    | 2025/01/01 |
|                       |     | EP 3489688 A1    | 2019/05/29 |
|                       |     | ES 2592386 T3    | 2016/11/29 |
|                       |     | ES 2619617 T3    | 2017/06/26 |
|                       |     | ES 2818138 T3    | 2021/04/09 |
|                       |     | HK 1171260 A1    | 2013/03/22 |
|                       |     | HK 1179344 A1    | 2013/09/27 |
|                       |     | HK 1211082 A1    | 2016/05/13 |
|                       |     | HK 1212770 A1    | 2016/06/17 |
|                       |     | IN 2812MUN2012 A | 2015/05/22 |
|                       |     | JP 2013-515243 A | 2013/05/02 |

| 국제조사보고서에서<br>인용된 특허문헌 | 공개일 | 대응특허문헌               | 공개일        |
|-----------------------|-----|----------------------|------------|
|                       |     | JP 2013-531240 A     | 2013/08/01 |
|                       |     | JP 2013-541005 A     | 2013/11/07 |
|                       |     | JP 2014-511122 A     | 2014/05/08 |
|                       |     | JP 2015-064371 A     | 2015/04/09 |
|                       |     | JP 2016-136154 A     | 2016/07/28 |
|                       |     | JP 2017-106888 A     | 2017/06/15 |
|                       |     | JP 2019-070634 A     | 2019/05/09 |
|                       |     | JP 5763098 B2        | 2015/08/12 |
|                       |     | JP 5998057 B2        | 2016/11/30 |
|                       |     | JP 6309434 B2        | 2018/04/11 |
|                       |     | JP 6448584 B2        | 2019/01/09 |
|                       |     | KR 10-2003258 B1     | 2019/07/24 |
|                       |     | KR 10-2012-0123056 A | 2012/11/07 |
|                       |     | KR 10-2014-0051099 A | 2014/04/30 |
|                       |     | KR 10-2014-0051754 A | 2014/05/02 |
|                       |     | KR 10-2018-0063352 A | 2018/06/11 |
|                       |     | MX 2012007082 A      | 2012/11/06 |
|                       |     | MX 2013000220 A      | 2013/03/22 |
|                       |     | MX 2013003204 A      | 2013/06/05 |
|                       |     | MX 342967 B          | 2016/10/19 |
|                       |     | MX 348303 B          | 2017/06/06 |
|                       |     | NZ 600828 A          | 2014/09/26 |
|                       |     | NZ 602056 A          | 2014/11/28 |
|                       |     | NZ 605561 A          | 2015/03/27 |
|                       |     | NZ 605698 A          | 2015/03/27 |
|                       |     | NZ 606124 A          | 2015/05/29 |
|                       |     | NZ 609126 A          | 2015/05/29 |
|                       |     | NZ 625423 A          | 2015/02/27 |
|                       |     | NZ 701807 A          | 2015/05/29 |
|                       |     | NZ 702527 A          | 2016/07/29 |
|                       |     | NZ 703055 A          | 2016/07/29 |
|                       |     | NZ 705411 A          | 2016/06/24 |
|                       |     | US 10823742 B2       | 2020/11/03 |
|                       |     | US 10830773 B2       | 2020/11/10 |
|                       |     | US 10928403 B2       | 2021/02/23 |
|                       |     | US 11262363 B2       | 2022/03/01 |
|                       |     | US 11761967 B2       | 2023/09/19 |
|                       |     | US 2012-0156701 A1   | 2012/06/21 |
|                       |     | US 2012-0283128 A1   | 2012/11/08 |
|                       |     | US 2013-0165344 A1   | 2013/06/27 |
|                       |     | US 2013-0203074 A1   | 2013/08/08 |
|                       |     | US 2013-0210041 A1   | 2013/08/15 |
|                       |     | US 2013-0210043 A1   | 2013/08/15 |
|                       |     | US 2013-0252264 A1   | 2013/09/26 |
|                       |     | US 2014-0141528 A1   | 2014/05/22 |
|                       |     | US 2016-0018412 A1   | 2016/01/21 |
|                       |     | US 2017-0074868 A1   | 2017/03/16 |
|                       |     | US 2017-0248613 A1   | 2017/08/31 |
|                       |     | US 2017-0254816 A1   | 2017/09/07 |
|                       |     | US 2017-0261519 A1   | 2017/09/14 |

| 국제조사보고서에서<br>인용된 특허문헌 | 공개일        | 대응특허문헌             | 공개일        |
|-----------------------|------------|--------------------|------------|
|                       |            | US 2017-0343562 A1 | 2017/11/30 |
|                       |            | US 2019-0227056 A1 | 2019/07/25 |
|                       |            | US 2019-0265253 A1 | 2019/08/29 |
|                       |            | US 2021-0080474 A1 | 2021/03/18 |
|                       |            | US 2021-0148937 A1 | 2021/05/20 |
|                       |            | US 2022-0187319 A1 | 2022/06/16 |
|                       |            | US 9029093 B2      | 2015/05/12 |
|                       |            | WO 2011-075744 A1  | 2011/06/23 |
|                       |            | WO 2011-106746 A1  | 2011/09/01 |
|                       |            | WO 2011-162819 A1  | 2011/12/29 |
|                       |            | WO 2011-162820 A1  | 2011/12/29 |
|                       |            | WO 2011-162821 A1  | 2011/12/29 |
|                       |            | WO 2012-040592 A1  | 2012/03/29 |
|                       |            | WO 2012-177717 A1  | 2012/12/27 |
| WO 2023-019216 A2     | 2023/02/16 | US 2024-353426 A1  | 2024/10/24 |
|                       |            | WO 2023-019216 A3  | 2023/03/23 |