

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2020년 9월 3일 (03.09.2020)



(10) 국제공개번호
WO 2020/175719 A1

(51) 국제특허분류:
G01N 33/576 (2006.01)

(21) 국제출원번호: PCT/KR2019/002392

(22) 국제출원일: 2019년 2월 27일 (27.02.2019)

(25) 출원언어: 한국어

(26) 공개언어: 한국어

(30) 우선권정보:
10-2019-0023257 2019년 2월 27일 (27.02.2019) KR

(71) 출원인: (주)넥셀 (NEXEL CO.,LTD.) [KR/KR]; 02580 서울시 동대문구 왕산로 21, 9층, Seoul (KR). 고려대학교 산학협력단 (KOREA UNIVERSITY RESEARCH AND BUSINESS FOUNDATION) [KR/KR]; 02841 서울시 성북구 안암로 145, Seoul (KR).

(72) 발명자: 우동훈 (WOO, Donghun); 02749 서울시 성북구 오패산로16가길 40, 102동 406호, Seongbuk-Gu Seoul (KR). 한충성 (HAN, Choongseong); 07671 서울시 강서구 등촌로 163, 101동 1301호, Gangseo-Gu Seoul (KR).

이한아 (LEE, Hanah); 06765 서울시 서초구 형촌길 15, 204동 201호, Seoul (KR). 서연석 (SEO, Yeonseok); 06145 서울시 강남구 봉은사로50길 36, 105호, Gangnam-Gu Seoul (KR).

(74) 대리인: 이재만 (LEE, Jaeman); 08390 서울시 구로구 디지털로 26길 111, 405호, Guro-Gu Seoul (KR).

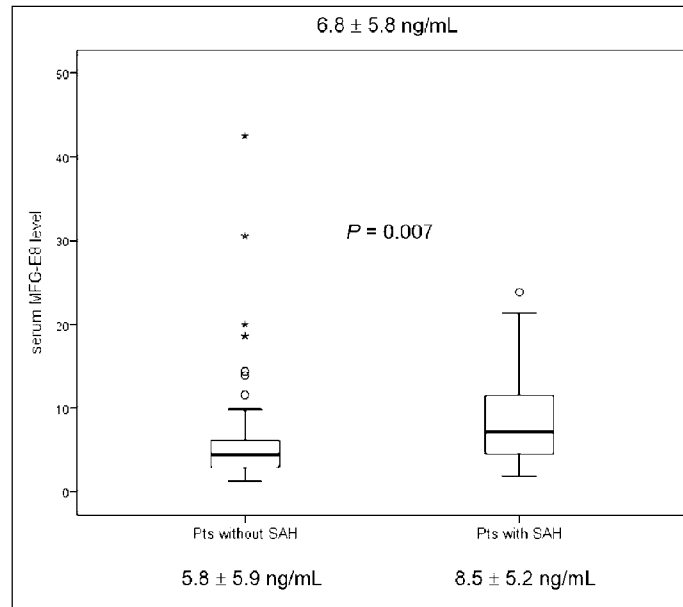
(81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KW, KZ, LA, LC, LK, LR,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

(84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE,

(54) Title: COMPOSITION FOR PREDICTING PROGNOSIS OF SEVERE ALCOHOLIC HEPATITIS, AND USE THEREOF

(54) 발명의 명칭: 중증 알코올성 간염 예후 예측용 조성물 및 그의 용도

[3:3]



(57) Abstract: The present invention relates to a composition for predicting the prognosis of Severe Alcoholic Hepatitis (SAH), and comprises a formulation for detecting Milk fat globule-EGF factor 8 (MFG-E8) as a biomarker for predicting the prognosis of SAH in a serum sample.

(57) 요약서: 본 발명은 중증 알코올성 간염 예후 예측용 조성물에 관한 것으로, 혈청 시료 내 중증 알코올성 간염(SAH, Severe Alcoholic Hepatitis)의 예후를 예측하기 위한 바이오 마커로서 MFG-E8(Milk fat globule-EGF factor 8)를 검출하기 위한 제제를 포함한다.

[다음 쪽 계속]

WO 2020/175719 A1

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

공개:

— 국제조사보고서와 함께 (조약 제21조(3))

명세서

발명의 명칭: 중증 알코올성 간염 예후 예측용 조성물 및 그의 용도 기술분야

- [1] 본 발명은 중증 알코올성 간염 예후 예측용 조성물 및 중증 알코올성 간염 예후 예측에 필요한 정보를 제공하기 위하여 바이오마커를 검출하는 방법에 관한 것이다.

배경기술

- [2] 알코올성 간염은 장기간 과도하게 진행된 음주에 의해 간세포가 파괴되고 염증 반응이 동반되어 급격한 간기능의 장애를 보이는 알코올성 간질환의 하나로써, 이 중 중증 알코올성 간염(SAH, Severe Alcoholic Hepatitis)은 예후가 매우 불량하여 발병 1개월 이내의 단기 사망률이 40%에 이른다.
- [3] 이러한 중증 알코올성 간염의 예후를 예측하기 위한 지표로서, 종래의 일반적인 경우 mDF(Modified Discriminant Function) 점수가 32점 이상이거나 간성 뇌증을 동반한 경우로 중증 알코올성 간염으로 정의하며, 이는 mDF 점수가 32점 미만일 경우 환자의 28일 생존율이 90%인데 반해, mDF 점수가 32점 이상일 경우에는 환자의 28일 생존률이 50-65%로 불량한 예후를 보이기 때문이다.
- [4] 이와 같은 중증 알코올성 간염의 예후를 예측하기 위한 지표는 알코올성 간염 환자의 예후를 조기에 예측하여 치료 대상을 선정하는 것이 환자의 예후를 향상시킴에 중요한 역할을 하기 때문에 큰 의미를 가진다.
- [5] 더 나아가, 중증 알코올성 간염의 예후를 예측하기 위한 지표로서 종래에는 MELD (Model for End Stage Liver Disease) 점수, Glasgow 알코올간염 점수(Glasgow Alcoholic Hepatitis Score, GAHS)와 ABIC (Age, Bilirubin, INR, Creatinine) 점수 등이 있다.
- [6] 이러한 종래의 중증 알코올성 간염의 예후를 예측하기 위한 지표들은 다양한 연구들이 진행 중이나, 각 연구마다 예후 평가에 유용한 절단값의 차이를 보이거나 단기 예후의 예측능에 비해 장기 예후 예측능이 낮은 문제점이 있었다.
- [7] 한편, MFG-E8(Milk fat globule-EGF factor 8)은 간조직의 섬유화를 억제하는 핵심 인자로 기능하는 단백질로서, 이 외에도 세포사멸 세포의 표면에 노출된 포스파티딜세린과 결합하여 세포사멸 세포의 흡소닌 작용과 식세포의 표면에 있는 인터그린과의 결합을 통해 죽은 세포의 포식을 매개하는 기능, Toll like receptor 4 signaling pathway를 차단하여 pre-inflammatory cytokine의 분비를 저하시키는 기능, 축적된 콜라겐을 제거하거나 상피세포의 사멸을 억제하는 기능 또는 신생혈관 형성에 관여하는 기능 등에도 연구된 바 있다.
- [8] 더욱이, MFG-E8 단백질의 다양한 기능 중 간세포 증식 및 혈관 재생 촉진을 통해 간재생 및 간질환 개선과 관련된 기능의 제공이 가능함은 물론이고, 간조직의 섬유화 감소와 관련된 기능의 제공이 가능함과 관련된 종래기술에

대한 선행문헌에는 대한민국 공개특허공보 제10-2017-0013621호의 "Milk fat globule-EGF factor 8 (MFG-E8)을 이용한 조직섬유화 예방 또는 치료용 조성물"(이하, '종래기술'이라고 함)이 있다.

- [9] 이러한 종래기술을 비롯한 기존의 MFG-E8 단백질이 제공 가능한 다양한 기능적 역할에 관한 기술들은 특정 증상의 예방 혹은 치료를 위한 작용 기전에 MFG-E8 단백질이 주요 역할을 수행하고 있음을 밝히고 있을 뿐, 특정 질환의 예후를 예측하기 위한 이용하기 위한 용도로 이용 가능함을 밝히고 있지 아니하다.

- [10] 구체적으로, 이러한 종래기술을 비롯한 기존의 MFG-E8 단백질이 제공 가능한 다양한 기능적 역할에 관한 기술들은 MFG-E8 단백질이 중증 알코올성 간염(SAH, Severe Alcoholic Hepatitis)의 예후를 예측하기 위한 종래의 지표들과 확연한 차이를 보이며 더욱 정확한 중증 알코올성 간염의 예후 예측용 바이오마커로서의 용도를 갖추고 있음을 밝히고 있지 아니하다.

발명의 상세한 설명

기술적 과제

- [11] 본 발명은 상기 문제점을 해결하기 위해 창작된 것으로서, 본 발명의 목적은 MFG-E8 단백질이 중증 알코올성 간염의 예후 예측을 위한 바이오 마커로서의 용도를 갖추고 있음을 밝힘과 동시에 종래의 중증 알코올성 간염의 예후 예측을 위한 지표들에 비해 단기 예후 예측능 및 장기 예후 예측능이 우수한 바이오 마커를 검출하기 위한 제제를 포함한 중증 알코올성 간염 예후 예측용 조성물을 제공하는데 있다.

- [12] 또한, 본 발명의 다른 목적은 중증 알코올성 간염의 예후 예측을 위한 바이오 마커로서의 용도를 갖춘 MFG-E8 단백질을 검출해 중증 알코올성 간염 예후 예측에 필요한 정보를 제공하는데 있다.

과제 해결 수단

- [13] 상기 목적을 달성하기 위하여 본 발명에 따른 심중증 알코올성 간염 예후 예측용 조성물은, 혈청 시료 내 중증 알코올성 간염(SAH, Severe Alcoholic Hepatitis)의 예후를 예측하기 위한 바이오마커로서 MFG-E8(Milk fat globule-EGF factor 8)를 검출하기 위한 제제를 포함한다.

- [14] 한편, 상기 목적을 달성하기 위하여 본 발명에 따른 중증 알코올성 간염 예후 예측에 필요한 정보를 제공하기 위하여 바이오마커를 검출하는 방법은, 검사 대상체 유래 혈청 시료로부터 중증 알코올성 간염(SAH, Severe Alcoholic Hepatitis)의 예후를 예측하기 위한 바이오 마커인 MFG-E8(Milk fat globule-EGF factor 8)의 농도를 검출하는 A단계; 상기 검사 대상체 유래 혈청 시료로부터 빌리루빈(Bilirubin)의 농도를 검출하는 B단계; 상기 B단계를 통해 검출된 빌리루빈의 농도를 하기 수식 1에 대입하여 MFG-E8 기댓값을 산출하는 C단계; 상기 C단계를 통해 산출된 MFG-E8 기댓값 대비 상기 A단계를 통해

검출된 MFG-E8 농도값의 비율을 산출하는 D단계; 및 상기 D단계를 통해 산출된 MFG-E8 기댓값 대비 상기 검사 대상체 유래 혈청 시료 내 MFG-E8 농도값의 비율이 0.3 미만일 경우 상기 검사 대상체는 중증 알코올성 간염의 예후가 불량할 것으로 예측하는 E단계;를 포함한다.

[15] 여기서, [수학식 1]은 'MFG-E8 기댓값(pMFG-E8 Level, Predicted MFG-E8 Level)= $1.527+1.841\times$ 빌리루빈(Bilirubin)의 농도값'에 해당한다.

[16] 또한, 상기 B단계를 통해 검출된 빌리루빈의 농도 중 상기 C단계를 통해 MFG-E8 기댓값을 산출하기 위해 상기 수학식 1에 대입되는 빌리루빈의 농도는 2mg/dL 미만일 수 있다.

발명의 효과

[17] 본 발명에 의하면 다음과 같은 효과가 있다.

[18] 첫째, MFG-E8(Milk fat globule-EGF factor 8)을 중증 알코올성 간염(SAH, Severe Alcoholic Hepatitis)의 예후를 예측하기 위한 바이오 마커의 용도로 이용하여 종래의 중증 알코올성 간염 예후 예측용 지표에 비해 더욱 정확하고 확실한 중증 알코올성 간염 예후 예측 성능의 제공이 가능하다.

[19] 둘째, MFG-E8을 중증 알코올성 간염의 예후를 예측하기 위한 바이오 마커의 용도로 이용하여 종래의 중증 알코올성 간염 예후 예측용 지표에 비해 침습도가 낮고, 용이하게 수득 가능하며, 이용 편의성을 갖춘 중증 알코올성 간염 예후 예측용 바이오 마커의 이용이 가능하다.

[20] 셋째, MFG-E8을 알코올성 간염의 예후를 예측하기 위한 바이오 마커로서 검출하여 중증 알코올성 간염 예후 예측에 필요한 정확하고 신뢰도가 높은 정보를 제공할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[21] 도1은 본 발명의 MFG-E8 단백질이 중증 알코올성 간염의 예후 예측용 바이오 마커로서 기능 가능함을 검증하기 위해 설정된 검사 대상체 전체의 LT-free survival 분석결과를 나타낸 그래프이다.

[22] 도2는 본 발명의 MFG-E8 단백질이 중증 알코올성 간염의 예후 예측용 바이오 마커로서 기능 가능함을 검증하기 위해 설정된 검사 대상체의 군별 LT-free survival 분석결과를 나타낸 그래프이다.

[23] 도3은 본 발명의 MFG-E8 단백질이 중증 알코올성 간염의 예후 예측용 바이오 마커로서 기능 가능함을 검증하기 위해 설정된 검사 대상체 전체 및 군별 MFG-E8 단백질 농도의 분포 및 평균값 분석결과를 나타낸 그래프이다.

[24] 도4는 본 발명의 MFG-E8 단백질이 중증 알코올성 간염의 예후 예측용 바이오 마커로서 기능 가능함을 검증하기 위해 설정된 검사 대상체의 MFG-E8 단백질 농도와 빌리루빈(Bilirubin)의 농도 간의 상관관계(correlation)를 나타낸 그래프이다.

[25] 도5는 본 발명의 MFG-E8 단백질이 중증 알코올성 간염의 예후 예측용 바이오

마커로서 기능 가능함을 검증하기 위해 설정된 검사 대상체의 MFG-E8 단백질 농도와 GGT(감마글루타밀전이효소, Gamma-glutamyltransferase) 농도의 농도 간의 상관관계(correlation)를 나타낸 그래프이다.

[26] 도6은 본 발명의 MFG-E8 단백질이 중증 알코올성 간염의 예후 예측용 바이오마커로서 기능 가능함을 검증하기 위해 설정된 검사 대상체의 MFG-E8 단백질 농도와 MELD(Model for End-stage Liver Disease) score 농도의 농도 간의 상관관계(correlation)를 나타낸 그래프이다.

[27] 도7은 본 발명의 MFG-E8 단백질이 중증 알코올성 간염의 예후 예측용 바이오마커로서 기능 가능함을 검증하기 위해 설정된 검사 대상체 중 Serum Bilirubin <2mg/dL인 군(n=32, 22.1%)의 MFG-E8 단백질 농도와 빌리루빈(Bilirubin)의 농도 간의 상관관계(correlation)를 나타낸 그래프이다.

[28] 도8은 본 발명의 MFG-E8 단백질이 중증 알코올성 간염의 예후 예측용 바이오마커로서 기능 가능함을 검증하기 위해 설정된 검사 대상체 전체 및 군별 MFG-E8 단백질 기대 농도(pMFG-E8)의 분포 및 평균값 분석결과를 나타낸 그래프이다.

[29] 도9는 본 발명의 MFG-E8 단백질이 중증 알코올성 간염의 예후 예측용 바이오마커로서 기능 가능함을 검증하기 위해 설정된 검사 대상체의 MFG-E8 단백질 농도와 MFG-E8 단백질 기대 농도(pMFG-E8) 간의 상관관계(correlation)를 나타낸 그래프이다.

[30] 도10은 본 발명의 MFG-E8 단백질이 중증 알코올성 간염의 예후 예측용 바이오마커로서 기능 가능함을 검증하기 위해 설정된 검사 대상체의 MFG-E8/pMFG-E8 ratio에 따라 분류된 4개의 각 군별 아군 분석(Subgroup analysis)결과를 나타낸 그래프이다.

[31] 도11은 본 발명의 MFG-E8 단백질이 중증 알코올성 간염의 예후 예측용 바이오마커로서 기능 가능함을 검증하기 위해 설정된 검사 대상체의 MFG-E8/pMFG-E8 ratio에 따라 분류된 4개의 각 군별 LT-free survival rate 분석결과를 나타낸 그래프이다.

[32] 도12는 본 발명의 MFG-E8 단백질이 중증 알코올성 간염의 예후 예측용 바이오마커로서 기능 가능함을 검증하기 위해 설정된 검사 대상체 내 중증 알코올성 간염 환자군의 MFG-E8/pMFG-E8 ratio에 따라 분류된 2개의 각 군별 LT-free survival rate 분석결과를 나타낸 그래프이다.

발명의 실시를 위한 형태

[33] 본 발명의 바람직한 실시예에 대하여 첨부된 도면을 참조하여 더 구체적으로 설명하되, 이미 주지된 기술적 부분에 대해서는 설명의 간결함을 위해 생략하거나 압축하기로 한다.

[34] **1. 중증 알코올성 간염 예후 예측용 조성물에 관한 설명**

[35] 본 발명에 따른 중증 알코올성 간염 예후 예측용 조성물은 검사 대상체의 혈청

시료 내 중증 알코올성 간염(SAH, Severe Alcoholic Hepatitis)의 예후를 예측하기 위한 바이오 마커를 검출하기 위한 제제를 포함한다.

- [36] 여기서, 중증 알코올성 간염(SAH, Severe Alcoholic Hepatitis)의 예후를 예측하기 위한 바이오 마커는 검사 대상체의 혈청 시료 내 존재하는 MFG-E8(Milk fat globule-EGF factor 8)에 해당한다.
- [37] 다시 말해, 검사 대상체의 혈청 시료 내 존재하는 MFG-E8 단백질의 농도를 통해 검사 대상체의 중증 알코올성 간염의 예후를 종래에 비해 더욱 정확하게 예측하고, 이를 기반으로 검사 대상체의 치료 대상 선별 유무를 조기에 확실히 정할 수 있게 된다.
- [38] 이와 관련하여, MFG-E8 단백질은 죽은 세포의 포식을 매개하거나, 신생혈관 형성에 관여하거나, 간세포 증식 및 혈관 재생을 촉진하거나, 조직 섬유화의 감소화 기능을 제공하는 등 다양한 기능성에 관한 연구 및 기술들이 제시되어 왔으나, 아직까지 염증 작용을 주요 기전으로 하는 중증 알코올성 간염의 예후를 예측함에 MFG-E8 단백질의 발현 정도가 관여하는 용도적 특성에 관해는 알려진 바가 없었다.
- [39] 따라서 중증 알코올성 간염의 예후 예측에 필요한 정보를 제공하기 위해 MFG-E8 단백질을 중증 알코올성 간염의 예후를 예측하기 위한 바이오 마커로서 검출하는 방법 및 MFG-E8 단백질이 중증 알코올성 간염의 예후 예측용 바이오 마커로서 기능 가능한 용도적 특성 및 의의를 갖추고 있음을 검증한 시험 결과에 관해 아래 구체적으로 설명하고자 한다.

[40]

[41] **2. 중증 알코올성 간염 예후 예측에 필요한 정보를 제공하기 위하여 바이오마커를 검출하는 방법**

- [42] 본 발명에 따른 중증 알코올성 간염 예후 예측에 필요한 정보를 제공하기 위하여 바이오마커를 검출하는 방법이 이루어지는 과정에 대해 상세하게 설명한다.

- [43] 우선, 해당 방법을 진행하는 실험자는 다수의 검사 대상체(환자) 유래 혈청 시료(생물학적 시료)로부터 MFG-E8(Milk fat globule-EGF factor 8)의 농도를 각각 검출(A단계)한다.

- [44] 다음으로, 다수의 검사 대상체 유래 혈청 시료로부터 빌리루빈(Bilirubin)의 농도를 각각 검출(B단계)한다.

- [45] 여기서, 검출되는 각각의 빌리루빈 농도값 중 빌리루빈의 농도값이 2mg/dL 미만인 검사 대상체만이 추후 진행될 MFG-E8 기댓값 산출 단계를 진행함이 바람직하다.

- [46] 다음으로, 검사 대상체 유래 혈청 시료로부터 검출된 각각의 빌리루빈 농도값을 아래 [수학식 1]에 대입하여 MFG-E8 기댓값(pMFG-E8 Level, Predicted MFG-E8 Level)을 산출(C단계)한다.

[47]

[수식1]

$MFG-E8기댓값(pMFG-E8Level, PredictedMFG-E8Level) = 1.527 + 1.841 \times \text{빌리루빈}(Bilirubin)의농도값$

- [48] 다음으로, 검사 대상체 유래 혈청 시료로부터 검출된 각각의 빌리루빈 농도값을 기반으로 산출된 MFG-E8 기댓값에 관한 정보와 검사 대상체 유래 혈청 시료로부터 검출된 MFG-E8 단백질의 농도값에 관한 정보를 이용해 MFG-E8 기댓값 대비 FG-E8 단백질 농도값의 비율을 산출(D단계)한다.
- [49] 또한, 앞서 설명한 바와 같이 MFG-E8 기댓값 산출을 위해 [수학식 1]에 대입되는 빌리루빈의 농도는 2mg/dL 미만인 것이 바람직하다.
- [50] 마지막으로, 실험자는 다수의 검사 대상체에 대해 산출된 MFG-E8 기댓값 대비 FG-E8 단백질의 농도값의 비율이 0.3 미만일 경우에 한해 해당 검사 대상체가 중증 알코올성 간염(SAH, Severe Alcoholic Hepatitis)에 대한 예후가 불량할 것으로 예측한다.

[51]

[52] **3. MFG-E8(Milk fat globule-EGF factor 8)의 중증 알코올성 간염 예후 예측용 바이오마커로서의 용도 및 의의 검증 시험 결과에 관한 설명**

- [53] 본 발명에 따른 중증 알코올성 간염(SAH, Severe Alcoholic Hepatitis) 예후 예측을 위한 바이오 마커에 해당하는 MFG-E8의 용도적 특성 및 의의를 검증하기 위해 수행된 시험의 결과에 대해 도1 내지 도12을 참조하여 상세하게 설명한다.
- [54] 구체적으로, 본 발명의 Milk fat globule-EGF factor 8(MFG-E8) 중증 알코올성 간염(SAH, Severe Alcoholic Hepatitis) 예후 예측을 위한 바이오 마커로서 용도적 특성을 갖추고 있음을 검증하기 위해 알코올성 간염으로 입원한 138명의 환자들을 검사 대상체로 하여 LT-free survival, Cox-regression analysis, Pearson's correlation analysis 등의 시험을 수행하였으며, 해당 시험은 당업계의 기술자들에게 자명한 수단에 의한 성질 등을 정의하기 위한 목적으로 하기 실험 방법들을 이용하였다.
- [55] 우선, 알코올성 간염으로 입원한 138명의 환자들을 검사 대상체 전체로 설정하고, 이 중 mDF(Modified Discriminant Function) 점수가 32점 이상인 환자를 중증 알코올성 간염 환자군(Pts(Patents) with SAH)으로서 설정하고 나머지를 대조군(Pts(Patents) without SAH)으로 분류 설정하였다.
- [56] 이에 따라 52명(35.9%)의 검사 대상체는 중증 알코올성 간염 환자군(Pts(Patents) with SAH)으로 분류되었고, 93명(64.1%)의 검사 대상체는 대조군(Pts(Patents) without SAH)으로 분류되었다.
- [57] 다음으로, 이와 같이 분류된 각 군의 검사 대상체 각각으로부터 유래되어 -80°C Deep Freezer에 보관된 각각의 혈청 시료 및 환자 정보를 이용해 나이, 남성 수 및 비율, 혈소판수(Platelet count), INR(혈액응고수치) AST(아스파테이트 아미노전이효소, aspartate aminotransferase) 농도, ALT(알라닌 아미노전이효소, alanine aminotransferase) 농도, 빌리루빈(bilirubin) 농도, 알부민(Albumin) 농도,

GGT(감마글루타밀전이효소, Gamma-glutamyltransferase) 농도, 크레아티닌크레아티닌(Creatinine) 농도, 혈장 나트륨(Sodium) 농도, MELD(Model for End-stage Liver Disease) score 등에 대한 정보를 취득한 결과는 하기 표1에 도시된 바와 같다.

[58] 다시 말해, 하기 표1은 검사 대상체의 전체 및 군별 기초 특성 (Baseline characteristics)을 나타내고 있다.

[59] 또한, 하기 표1 내 표시된 P는 P-value 값을 의미한다.

[60] [표1]

	All pts(n=145)	Pts without SAH(n=93)	Pts with SAH(n=52)	P
Age(years)	53.5±10.5	55.0±10.7	50.8±9.4	0.018
Male(n(%))	127(87.6)	82(88.2)	45(86.5)	0.775
Alcohol(g/day)	116.0±71.3	113.2±74.0	121.1±66.7	0.521
Platelet count($\times 10^9$ /L)	112.5±75.1	118.0±77.2	102.7±71.0	0.240
INR	2.2±3.2	1.9±2.5	2.9±4.0	0.062
AST(IU/L)	243.9±643.1	173.9±303.5	369.1±988.3	0.171
ALT(IU/L)	108.1±323.2	104.7±350.3	114.0±271.0	0.869
Bilirubin(mg/dL)	7.2±8.5	4.0±4.8	12.9±10.5	<0.001
Albumin(g/dL)	2.9±0.6	2.9±0.6	2.7±0.5	0.092
GGT(IU/L)	314.0±438.1	384.5±519.2	187.9±174.2	0.001
Creatinine(mg/dL)	1.2±1.0	1.2±1.0	1.2±0.9	0.902
Sodium(mEq/L)	135.8±6.2	136.4±6.0	134.7±6.3	0.108
MELD score	20.6±8.5	17.2±6.0	26.7±9.0	<0.001

[61] (pts : patents, SAH : Severe Alcoholic Hepatitis)

[62] 이와 같은 기초 특성을 갖춘 중증 알코올성 간염 환자군과 나머지 대조군의 LT-free survival(Liver transplantation-free survival)을 분석한 결과는 도1 및 도2에 도시된 바와 같다.

[63] 여기서, 도1에 도시된 바와 같이 혈청 시료의 획득을 위해 각각의 검사 대상체로부터 채혈을 진행한 시점을 기준으로 1년이 지난 후 22명의 검사 대상체가 사망하였고, 5명의 검사 대상체는 회복되지 않는 간기능 부전으로 인해 간이식 수술을 받았다.

[64] 또한, 도2에 도시된 바와 같이 검사 대상체의 군별 LT-free survival 분석 결과를 비교해 보면, LT-free survival 수준은 검사 대상체의 중증 알코올성 간염 여부에

따라 큰 차이를 보이며 중증 알코올성 간염 환자군과 나머지 대조군 간에 유의한 차이를 보였다.(P=0.001)

- [65] 다음으로, 검사 대상체의 사망 또는 간 이식에 대한 콕스 회귀분석(Cox-regression analysis)을 수행하였으며, 이에 따른 단변량 분석 및 다변량 분석 결과는 하기 표2에 도시된 바와 같다.

- [66] [표2]

	단변량 분석		다변량 분석	
	HR(95% CI)	P	HR(95% CI)	P
Age	0.971(0.934-1.010)	0.971	0.971(0.934-1.010)	0.971
Male	1.888(0.447-7.973)	0.387		
Alcohol	1.000(0.995-1.005)	0.173		
Platelet count	0.995(0.989-1.002)	0.084	-	
INR	1.060(0.992-1.132)	0.741		
AST	1.000(0.998-1.001)	0.620		
ALT	1.090(1.055-1.125)	<0.001	-	
Bilirubin	0.461(0.206-1.034)	0.060	0.619(0.264-1.453)	0.271
Albumin	0.461(0.206-1.034)	0.775		
GGT	1.182(0.898-1.555)	0.233		
Creatinine	0.938(0.883-0.996)	0.038	0.961(0.901-1.024)	0.218
Sodium	0.995(0.989-1.002)	0.138		
MELD score	1.060(1.033-1.088)	<0.001	1.049(1.019-1.080)	0.001

- [67] (HR : Hazard ratio, CI : Confidence interval)표2와 같이 콕스 회귀분석(Cox-regression analysis)을 통한 단변량 분석 결과를 살펴보면 빌리루빈(bilirubin) 농도, 혈장 나트륨(Sodium) 농도, MELD(Model for End-stage Liver Disease) score에 대한 정보가 유의한 Risk factor에 해당함을 알 수 있다.
- [68] 또한, 표2와 같이 콕스 회귀분석(Cox-regression analysis)을 통한 다변량 분석 결과를 살펴보면 MELD(Model for End-stage Liver Disease) score에 대한 정보만이 유의한 Risk factor에 해당함을 알 수 있다.
- [69] 다음으로, 검사 대상체의 전체 및 군별 각각의 혈청 시료로부터 MFG-E8 단백질의 농도값을 측정하였으며, 전체 및 군별 평균값을 산출하여 도3과 같은 결과를 얻었다.
- [70] 여기서, 도3에 도시된 바와 같이 검사 대상체 전체의 혈청 시료 내 MFG-E8 단백질의 농도 평균값은 6.8 ± 5.8 ng/mL이며, 중증 알코올성 간염 환자군의 혈청 시료 내 MFG-E8 단백질의 농도 평균값은 8.5 ± 5.2 ng/mL이며, 나머지 대조군의

혈청 시료 내 MFG-E8 단백질의 농도 평균값은 5.8 ± 5.9 ng/mL으로, 중증 알코올성 간염 환자군에서 대조군에 비해 유의한 높은 결과가 나타남을 알 수 있다.($P=0.007$)

- [71] 다음으로, 검사 대상체의 MFG-E8 단백질의 농도에 대한 피어슨 상관 분석(Pearson's correlation analysis) 및 다변량 선형 회귀분석(Multivariate linear Regression Analysis)을 수행하여 하기 표3과 같은 결과를 얻었다.
- [72] 이와 같은 표3의 결과를 살펴보면, 검사 대상체의 혈청 시료 내 MFG-E8 단백질의 농도는 빌리루빈(bilirubin) 농도, GGT(감마글루타밀전이효소, Gamma-glutamyltransferase) 농도, 혈장 나트륨(Sodium) 농도와 유의한 관련성을 보였다.
- [73] 또한, 표3에 도시된 바와 같이 검사 대상체의 혈청 시료 내 MFG-E8 단백질의 농도는 다변량 선형 회귀분석 결과 빌리루빈(bilirubin) 농도 및 GGT(감마글루타밀전이효소, Gamma-glutamyltransferase) 농도와 유의한 관련성을 보임을 알 수 있다.
- [74] 구체적으로, 도4에 도시된 바와 같이 검사 대상체의 혈청 시료 내 MFG-E8 단백질의 농도와 빌리루빈(bilirubin) 농도의 상관관계(correlation)는 유의한 관련성을 보인다.
- [75] 아울러, 도5에 도시된 바와 같이 검사 대상체의 혈청 시료 내 MFG-E8 단백질의 농도와 GGT(감마글루타밀전이효소, Gamma-glutamyltransferase) 농도의 상관관계(correlation)는 유의한 관련성을 보인다.
- [76] 이에 반해, 검사 대상체의 혈청 시료 내 MFG-E8 단백질의 농도는 표3 및 도6에 도시된 바와 같은 MELD(Model for End-stage Liver Disease) score와의 상관관계(correlation)를 보이며, MFG-E8 단백질의 농도가 간 이식 또는 사망과 유의한 관련성을 보이지 않음을 나타낸다. (HR, 1.050; 95% CI, 0.987-1.116; $P = 0.122$)
- [77]

[표3]

	Pearson's correlation coefficient	P	P*
Age	-0.216	0.009	0.302
Platelet count	0.054	0.520	
INR	-0.061	0.468	
AST	0.023	0.785	
ALT	-0.005	0.950	
Bilirubin	0.411	<0.001	<0.001
Albumin	0.047	0.573	
GGT	0.414	<0.001	<0.001
Creatinine	-0.053	0.525	
Sodium	-0.164	0.049	0.810
MELD score	0.211	0.011	

[78] (* : 다변량 선형 회귀분석(Multivariate linear Regression Analysis))더 나아가, 검사 대상체 전체에 대해 혈청 내 빌리루빈(bilirubin) 농도에 따른 세 군을 분류하여 아군 분석(Subgroup analysis)을 수행하였다.

[79] 여기서, 분류된 빌리루빈(bilirubin) 농도에 따른 세 군은 첫 번째로 Serum Bilirubin <2mg/dL인 군(n=32, 22.1%), 두 번째로 Serum Bilirubin ≥2mg/dL and <5mg/dL인 군(n=54, 37.3%), 세 번째로 Serum Bilirubin ≥5mg/dL인 군(n=59, 40.7%)이다.

[80] MFG-E8 단백질의 농도와 빌리루빈(bilirubin) 농도의 상관관계(correlation)에 대한 아군 분석(Subgroup analysis) 결과는 하기 표4에 도시된 바와 같다.

[81] 아울러, 표4에 도시된 바와 같이 Serum Bilirubin <2mg/dL인 군(n=32, 22.1%)에서만 MFG-E8 단백질의 농도와 빌리루빈(bilirubin) 농도의 상관관계(correlation)가 유의한 관련성을 보임을 알 수 있다.

[82] [표4]

	Pearson's correlation coefficient	P
Bilirubin <2mg/dL	0.438	<0.001
Bilirubin ≥2mg/dL and <5mg/dL	-0.041	0.766
Bilirubin ≥5mg/dL	0.115	0.388

[83] 이와 같은 결과들을 바탕으로 검사 대상체의 혈청 시료 내 MFG-E8 단백질의 농도는 검사 대상체의 혈청 시료 내 빌리루빈(bilirubin) 농도가 상승함에 따라 동반 상승함이 일반적이나 중증 알코올성 간염 환자에 해당하는 검사

대상체에서 이와 같은 상승 패턴이 나타나지 않게 되며, 이는 곧 중증 알코올성 간염의 예후와 관련된 것이라는 가설을 수립할 수 있다. 이와 같은 가설의 검증을 위해 도7에 도시된 바와 같은 Serum Bilirubin <2mg/dL인 군(n=32, 22.1%)의 MFG-E8 단백질 농도와 빌리루빈(Bilirubin)의 농도 간의 상관관계(correlation) 결과를 바탕으로 빌리루빈(Bilirubin)의 농도 기반의 MFG-E8 기댓값(pMFG-E8 Level, Predicted MFG-E8 Level)에 대한 [수학식 1]을 도출하였다.

[84] 구체적으로, 이에 따른 [수학식 1]은 아래와 같다.

[85] [수학식 1]

[86] MFG-E8 기댓값(pMFG-E8 Level, Predicted MFG-E8 Level)= $1.527+1.841\times$ 빌리루빈(Bilirubin)의 농도값(mg/dL)

[87] 이와 같은 [수학식 1]을 이용해 산출한 MFG-E8 기대 농도(pMFG-E8)의 전체 및 군별(알코올성 간염 환자군(Pts with SAH) 및 나머지 대조군(Pts without SAH)) 평균값을 산출하여 도8과 같은 결과를 얻었다.

[88] 구체적으로, 검사 대상체 전체에 대해 산출한 MFG-E8 기대 농도(pMFG-E8)의 평균값은 14.8 ± 15.6 ng/mL이고, 도8에 도시된 바와 같이 알코올성 간염 환자군(Pts with SAH)에 대해 산출한 MFG-E8 기대 농도(pMFG-E8)의 평균값은 25.2 ± 19.3 ng/mL이며, 나머지 대조군(Pts without SAH)에 대해 산출한 MFG-E8 기대 농도(pMFG-E8)의 평균값은 8.9 ± 8.8 ng/mL로 알코올성 간염 환자군(Pts with SAH)에서 대조군에 비해 유의한 결과를 보이고 있다.

[89] 더 나아가, 검사 대상체 전체에 대해 산출한 MFG-E8 기대 농도(pMFG-E8)와 검사 대상체 전체에 대해 검출한 MFG-E8 단백질의 농도(mMFG-E8) 간에는 도9에 도시된 바와 같은 상관관계(correlation)를 보이며, 이에 유의한 관련성이 있음을 알 수 있다.

[90] 이에 따라, 검출한 MFG-E8 단백질의 농도(mMFG-E8) 및 산출한 MFG-E8 기대 농도(pMFG-E8)를 이용하여 산출한 MFG-E8 기대 농도(pMFG-E8) 대비 검출한 MFG-E8 단백질의 농도(mMFG-E8)의 비율(ratio)를 계산하였고, 이에 대해 Cox regression analysis를 통한 단변량 분석 및 다변량 분석을 수행하였다.

[91] 그 결과, mMFG-E8/pMFG-E8 ratio는 간이식 또는 사망(HR, 0.125; 95% CI, 0.033-0.470; P = 0.002), MELD Score(HR, 1.060; 95% CI, 1.033-1.088; P<0.001)와 유의한 연관성을 보였다. 또한 다변량 분석 결과에서도 간이식 또는 사망(HR, 0.247; 95% CI, 0.064-0.959; P = 0.043), MELD Score(HR, 1.043; 95% CI, 1.012-1.076; P = 0.007)와 유의한 연관성을 보였다.

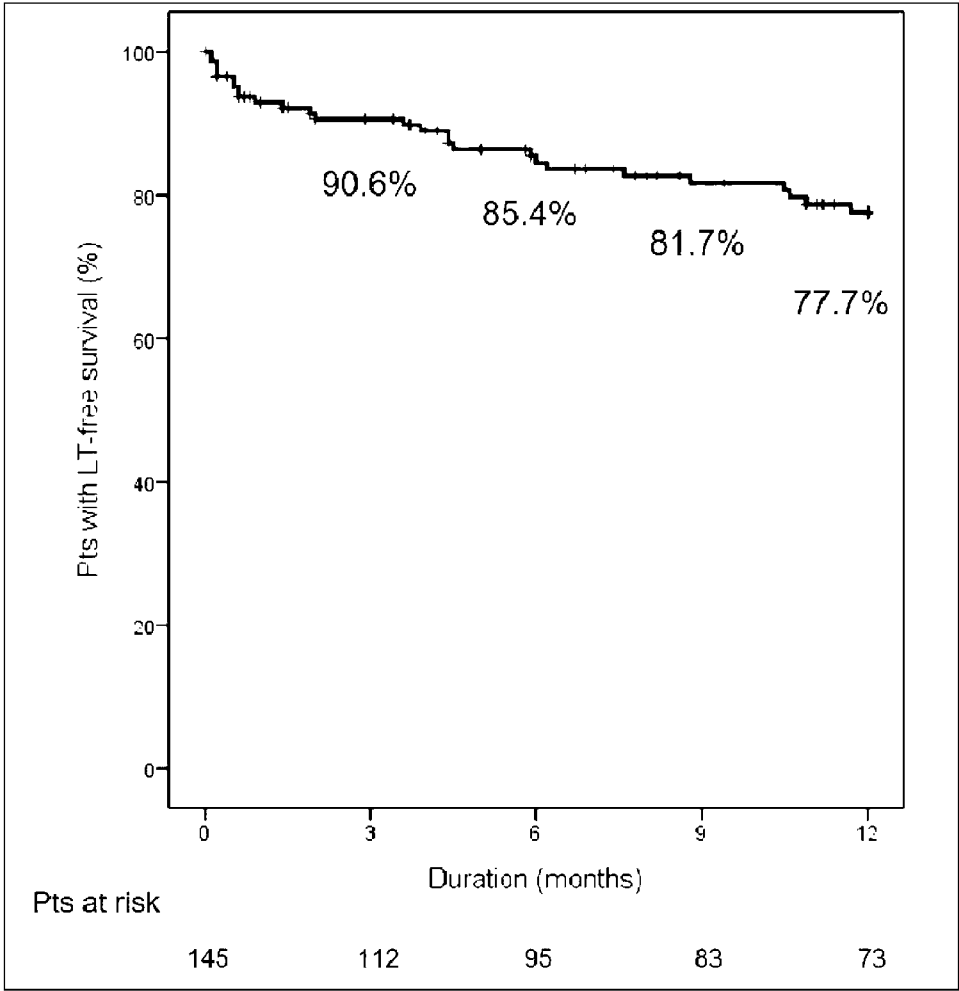
[92] 더 나아가, 검사 대상체 그룹을 mMFG-E8/pMFG-E8 ratio에 따라 group 1(<0.3 mMFG-E8/pMFG-E8 ratio(n=32, 22.1%)), group 2(≥ 0.3 and <0.6 mMFG-E8/pMFG-E8 ratio(n=44, 30.3%)), group 3(≥ 0.6 and <0.9 mMFG-E8/pMFG-E8 ratio(n=28, 19.3%)) 및 group 4(>0.9 mMFG-E8/pMFG-E8 ratio(n=41, 28.3%))의 4개 군으로 분류하여 아군 분석(Subgroup analysis)을 수행하였다.

- [93] 이에 따른, MFG-E8/pMFG-E8 ratio에 따라 분류된 4개의 각 군별 아군 분석(Subgroup analysis) 결과는 도10에 도시된 바와 같다.
- [94] 마지막으로, MFG-E8/pMFG-E8 ratio에 따라 분류된 4개의 각 군별 LT-free survival rate를 분석 수행하였고, 이에 대한 결과는 도11에 도시된 바와 같다.
- [95] 해당 결과, mMFG-E8/pMFG-E8 ratio <0.3인 group 1의 LT-free survival rate가 유의하게 낮았으며(P=0.001), 1년 시점의 LT-free survival rate는 group 1에서 53.3%, group 2에서 23%, group 3에서 16%, group 4에서 24%로 나타났다.
- [96] 이와 같은 결과를 바탕으로 검사 대상체 그룹 내 중증 알코올성 간염 환자군을 mMFG-E8/pMFG-E8 ratio에 따라 group 1, <0.3 (n=22, 42.3%); group 2, ≥0.3 (n=30, 57.7%)의 두 군으로 분류하였으며 이들에 대한 각 군별 LT-free survival rate를 분석 수행하였고, 이에 대한 결과는 도12에 도시된 바와 같다.
- [97] 구체적으로, 도12에 도시된 바와 같이 LT-free survival rate는 group 1에서 group 2에 비해 유의하게 더 낮았고(P=0.019), 1 year LT-free survival rate는 group 1에서 47.4%, group 2에서 74.9%로 나타났다.
- [98] 결론적으로, 혈청 MFG-E8은 담즙정체증(Cholestasis) 발생 시 그 정도에 따라 분비되어 항염증 기전 등을 통해 질환을 악화시키지만, 중증 알코올성 간염(SAH, Severe Alcoholic Hepatitis)이 있을 때, 일부 환자에서는 MFG-E8 분비가 충분하지 않으며 그런 경우 불량한 예후를 보인다.
- [99] 따라서 혈청 내 MFG-E8 농도는 중증 알코올성 간염의 예후 예측에 중요한 바이오 마커임을 확인할 수 있었다.
- [100] 본 발명에 개시된 실시예는 본 발명의 기술 사상을 한정하기 위한 것이 아니라 설명하기 위한 것이고, 이러한 실시예에 의해서 본 발명의 기술 사상의 범위가 한정되는 것은 아니다. 보호범위는 아래 청구범위에 의하여 해석되어야 하며, 그와 동등한 범위 내에 있는 모든 기술 사상은 본 발명의 권리 범위에 포함되는 것으로 해석되어야 할 것이다.
- [101]

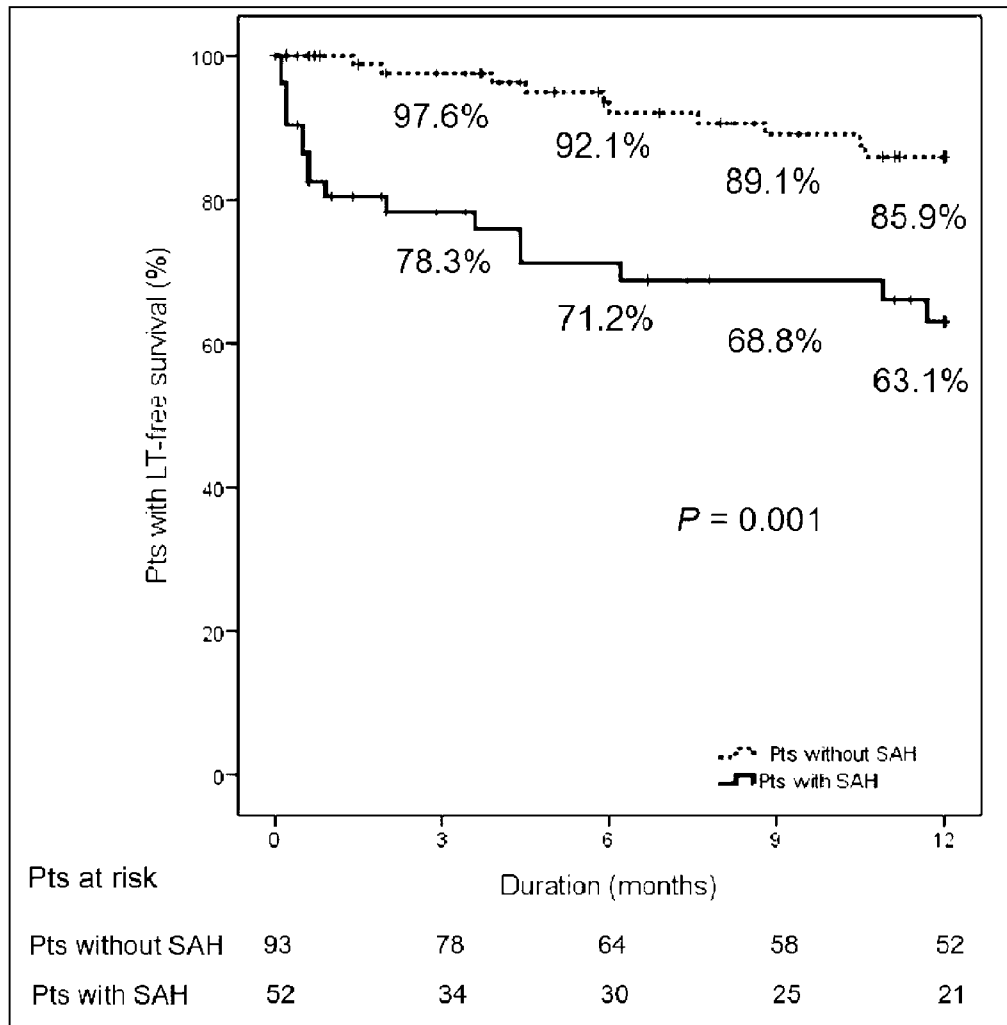
청구범위

- [청구항 1] 혈청 시료 내 중증 알코올성 간염(SAH, Severe Alcoholic Hepatitis)의 예후를 예측하기 위한 바이오 마커로서 MFG-E8(Milk fat globule-EGF factor 8)를 검출하기 위한 제제를 포함하는 것을 특징으로 하는 중증 알코올성 간염 예후 예측용 조성물.
- [청구항 2] 중증 알코올성 간염 예후 예측에 필요한 정보를 제공하기 위하여, 검사 대상체 유래 혈청 시료로부터 중증 알코올성 간염(SAH, Severe Alcoholic Hepatitis)의 예후를 예측하기 위한 바이오 마커인 MFG-E8(Milk fat globule-EGF factor 8)의 농도를 검출하는 A단계; 상기 검사 대상체 유래 혈청 시료로부터 빌리루빈(Bilirubin)의 농도를 검출하는 B단계; 상기 B단계를 통해 검출된 빌리루빈의 농도를 하기 수학적 식 1에 대입하여 MFG-E8 기댓값을 산출하는 C단계; 상기 C단계를 통해 산출된 MFG-E8 기댓값 대비 상기 A단계를 통해 검출된 MFG-E8 농도값의 비율을 산출하는 D단계; 및 상기 D단계를 통해 산출된 MFG-E8 기댓값 대비 상기 검사 대상체 유래 혈청 시료 내 MFG-E8 농도값의 비율이 0.3 미만일 경우 상기 검사 대상체는 중증 알코올성 간염의 예후가 불량할 것으로 예측하는 E단계;를 포함하는 것을 특징으로 하는 중증 알코올성 간염 예후 예측용 바이오마커 검출 방법.
- [수학적 식 1]
- $$\text{MFG-E8 기댓값}(\text{pMFG-E8 Level, Predicted MFG-E8 Level}) = 1.527 + 1.841 \times \text{빌리루빈(Bilirubin)의 농도값}$$
- [청구항 3] 제2항에 있어서, 상기 B단계를 통해 검출된 빌리루빈의 농도 중 상기 C단계를 통해 MFG-E8 기댓값을 산출하기 위해 상기 수학적 식 1에 대입되는 빌리루빈의 농도는 2mg/dL 미만인 것을 특징으로 하는 중증 알코올성 간염 예후 예측용 바이오마커 검출 방법.

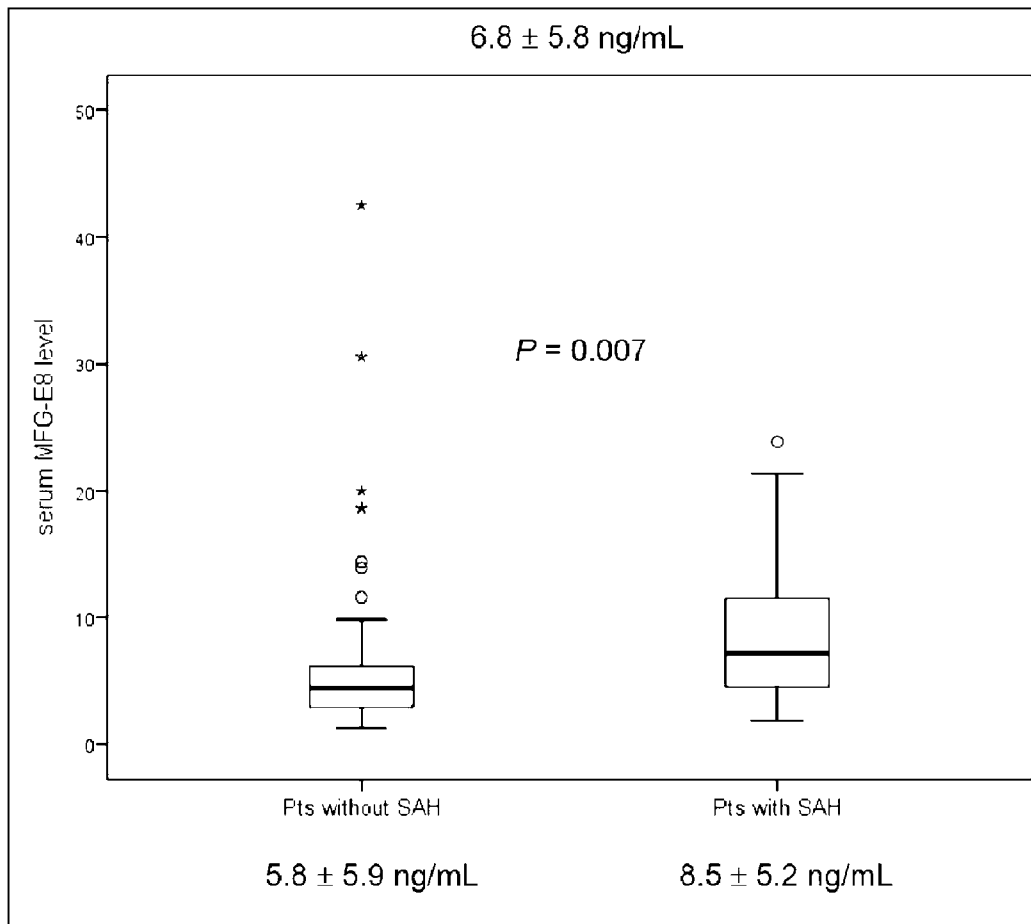
[도1]



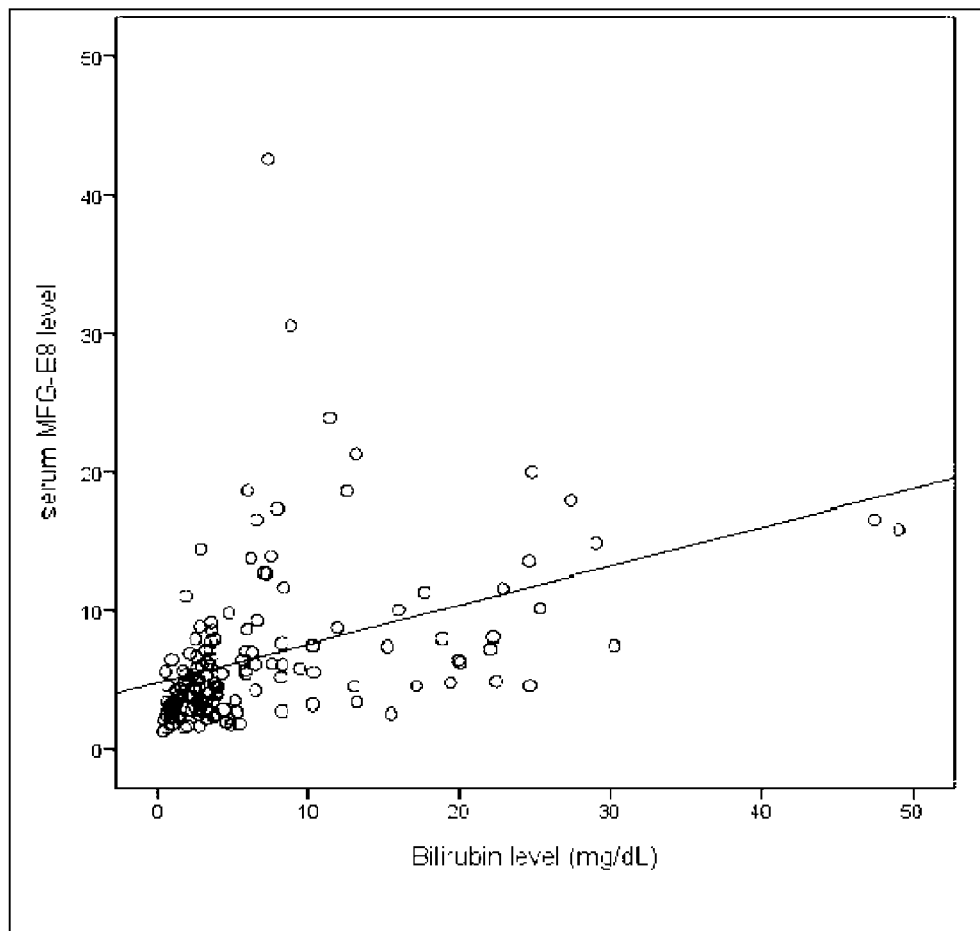
[도2]



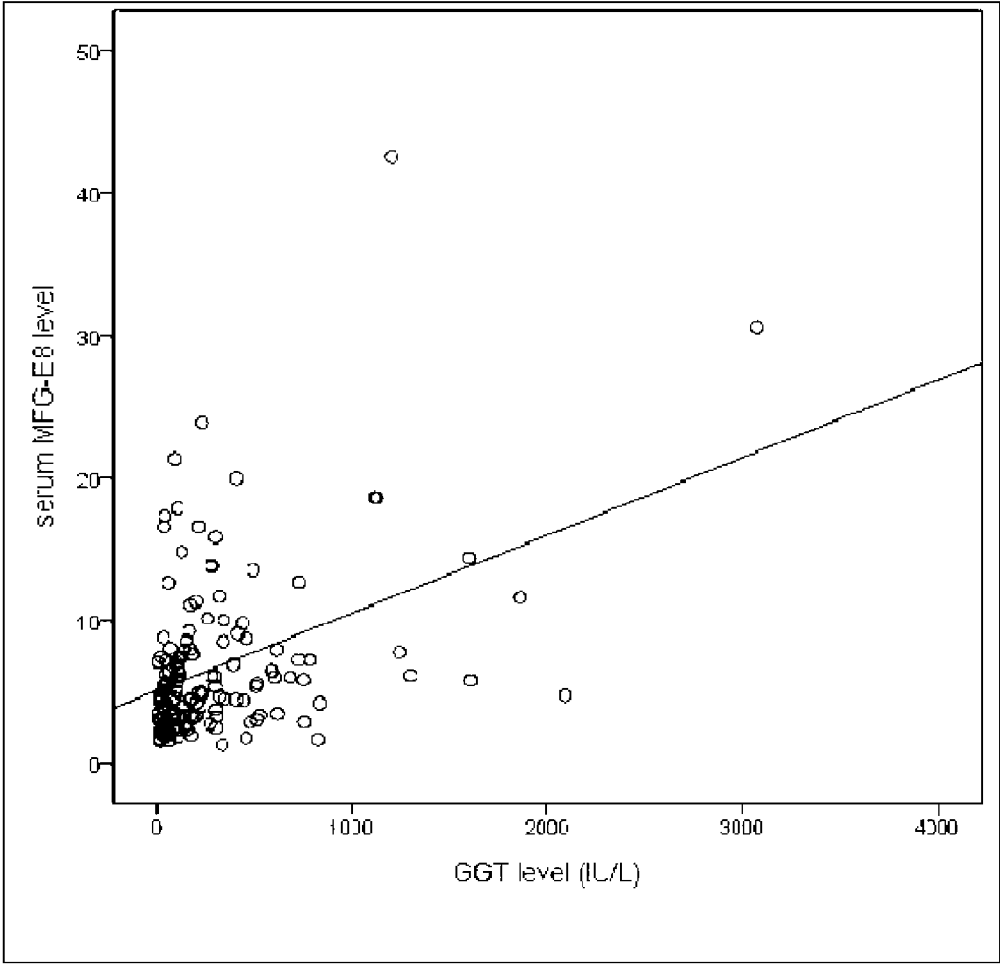
[도3]



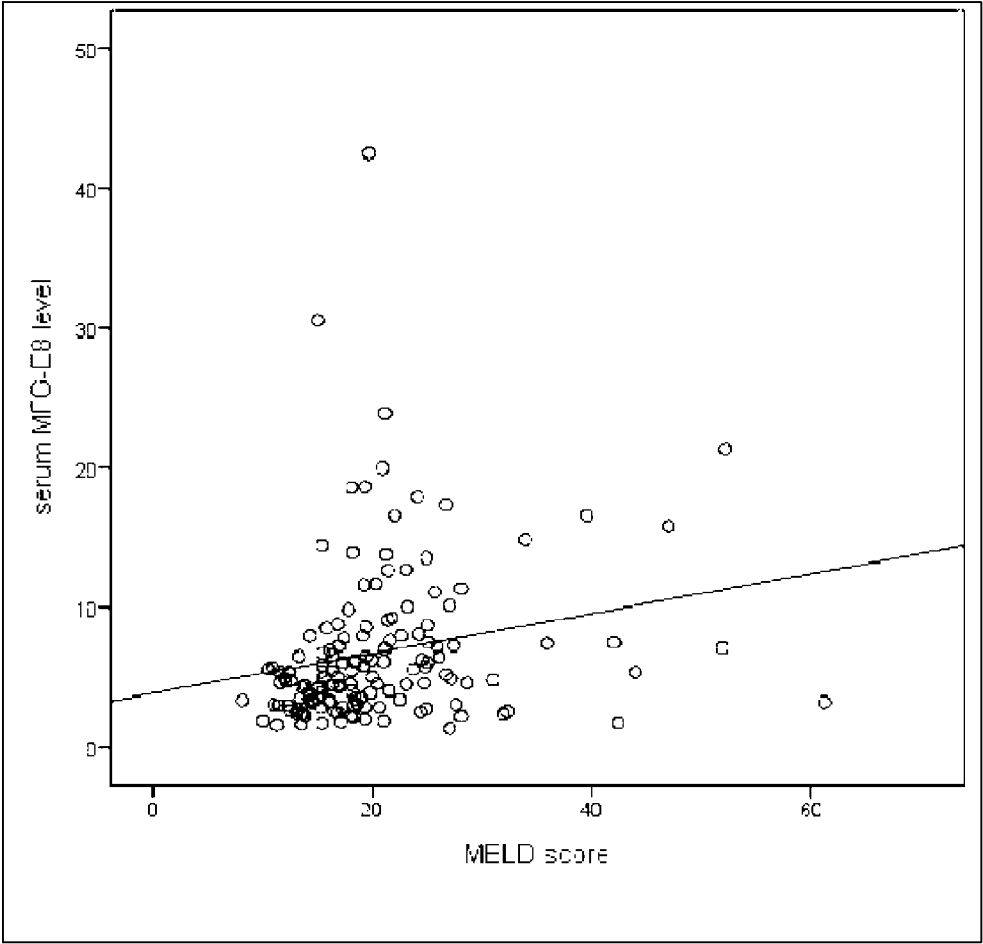
[도4]



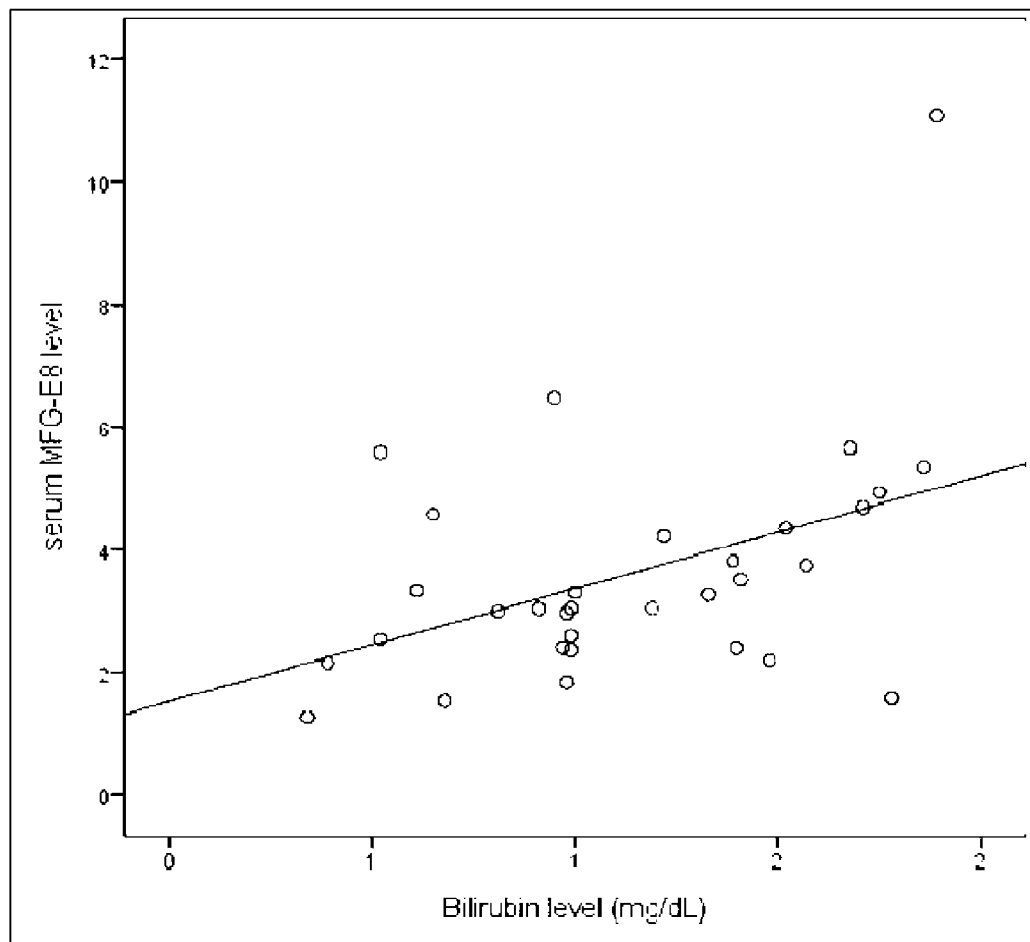
[도5]



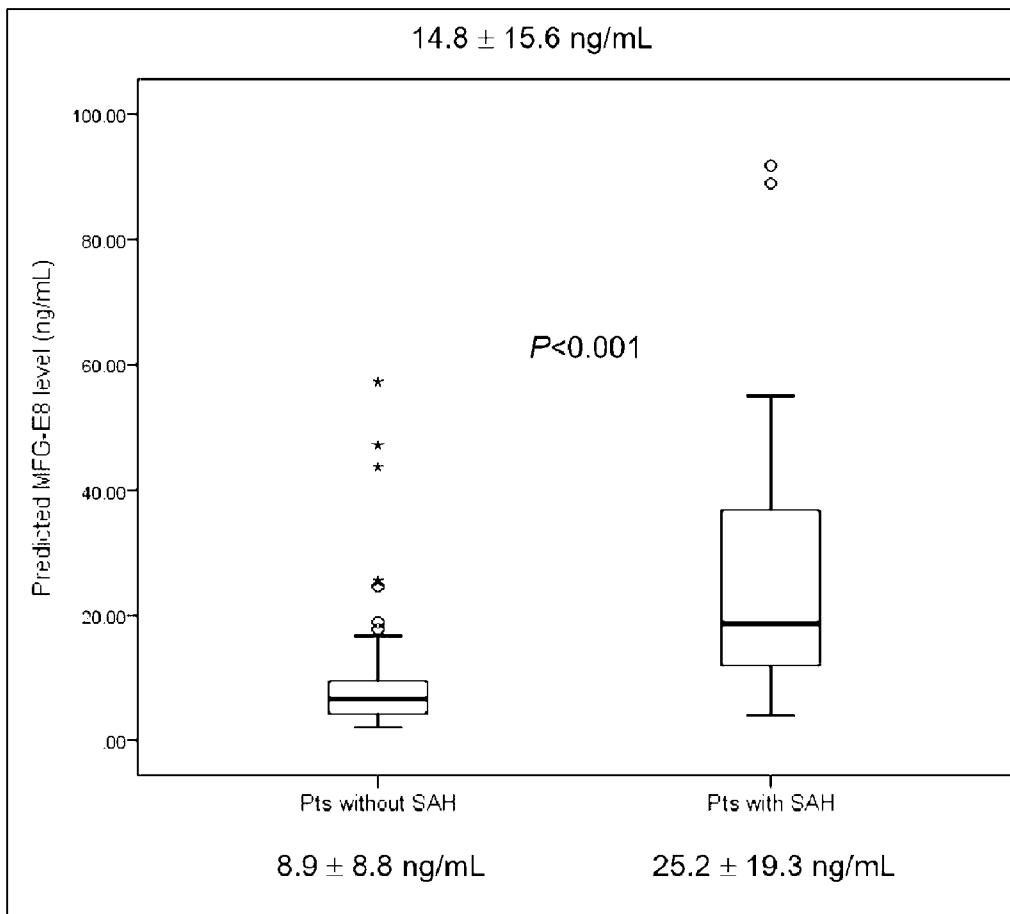
[도6]



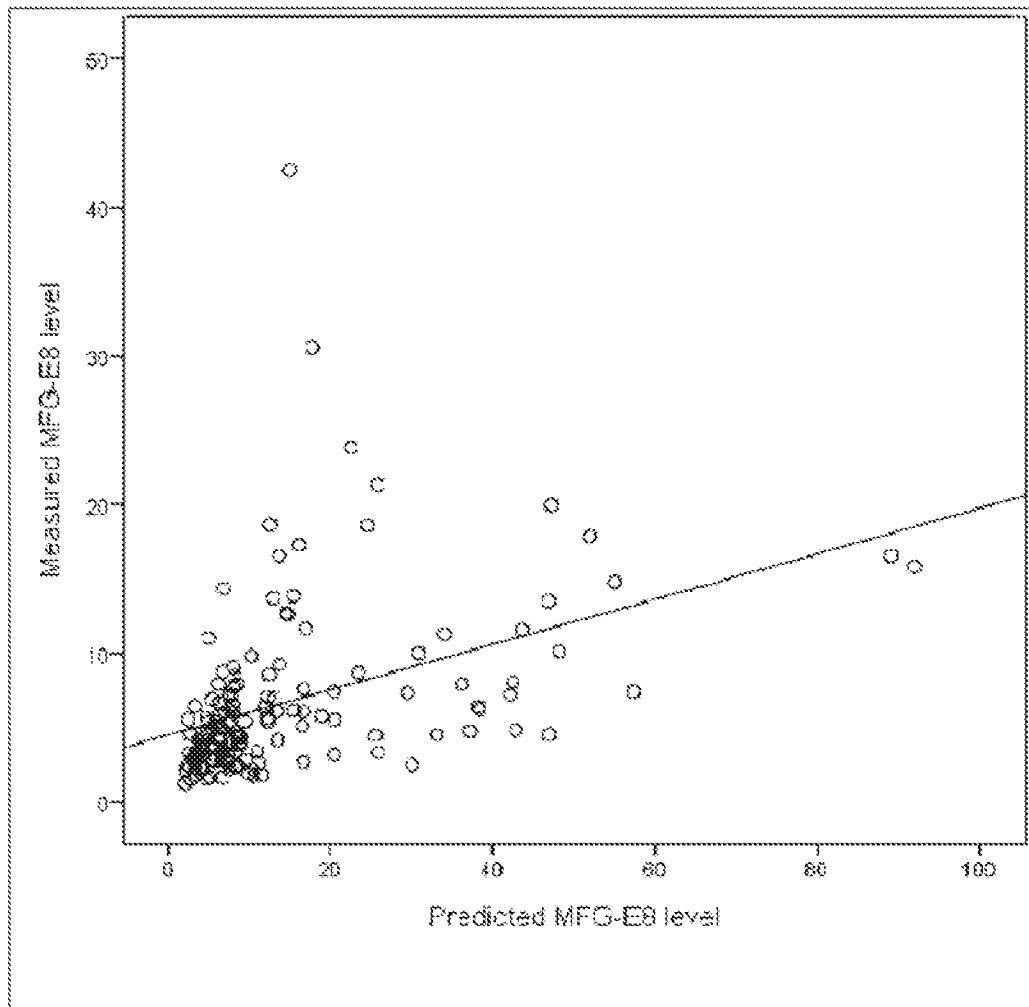
[도7]



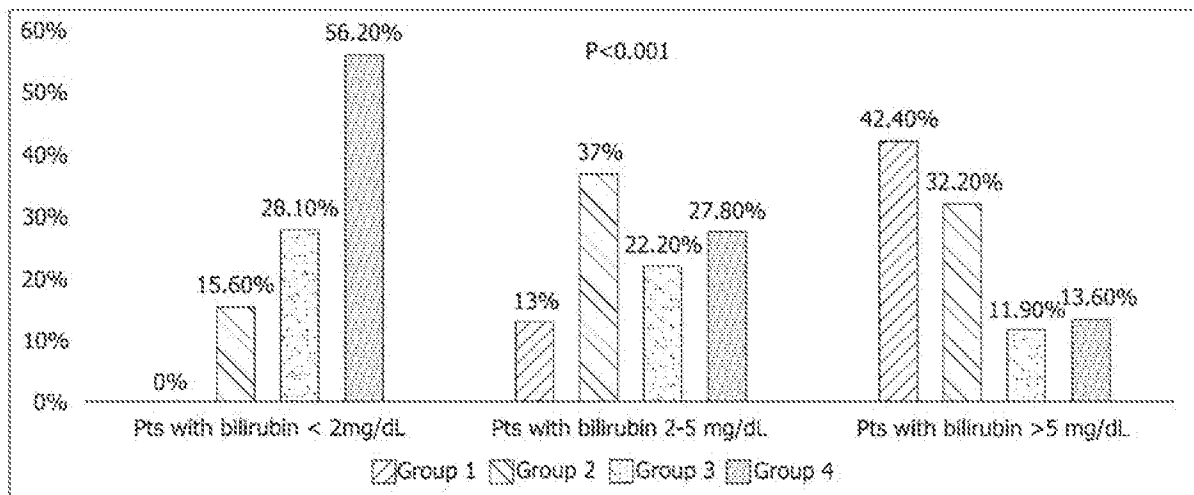
[도8]



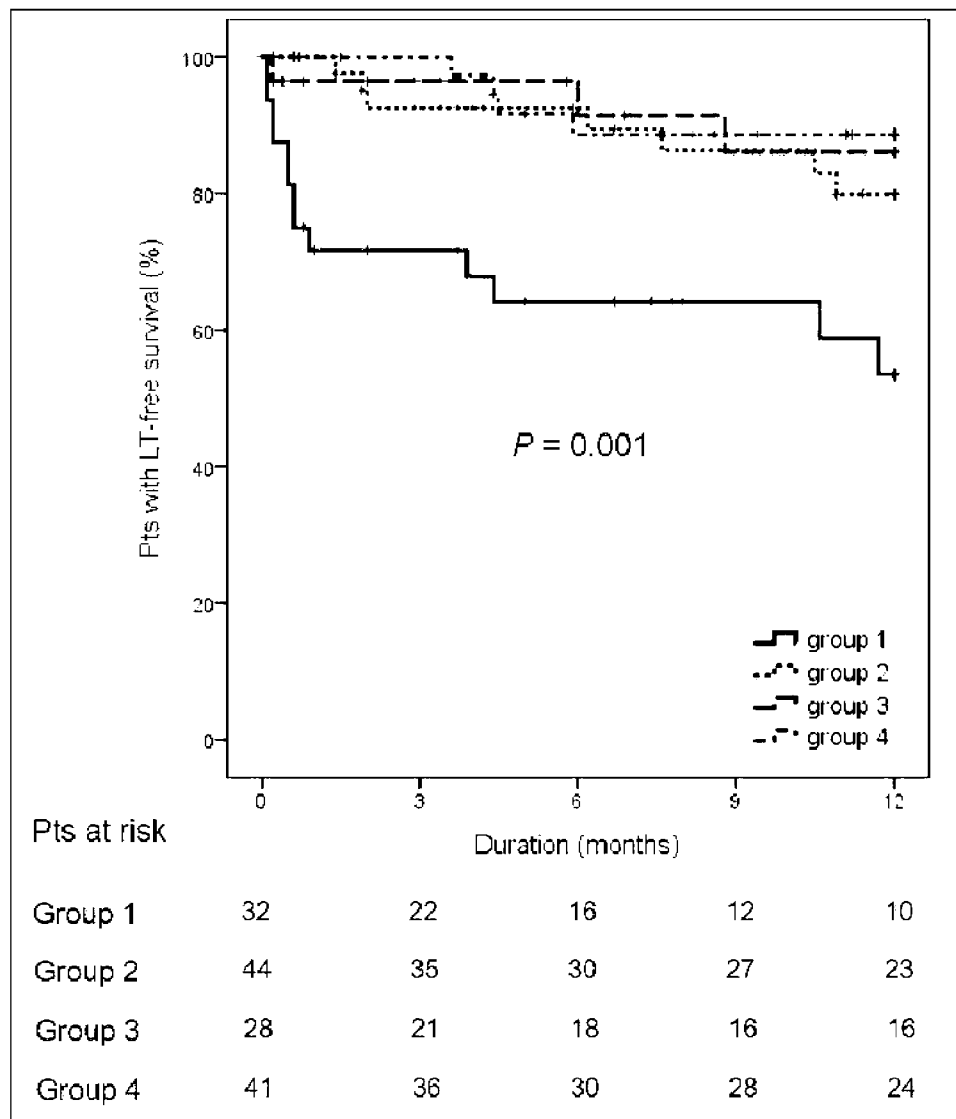
[도9]



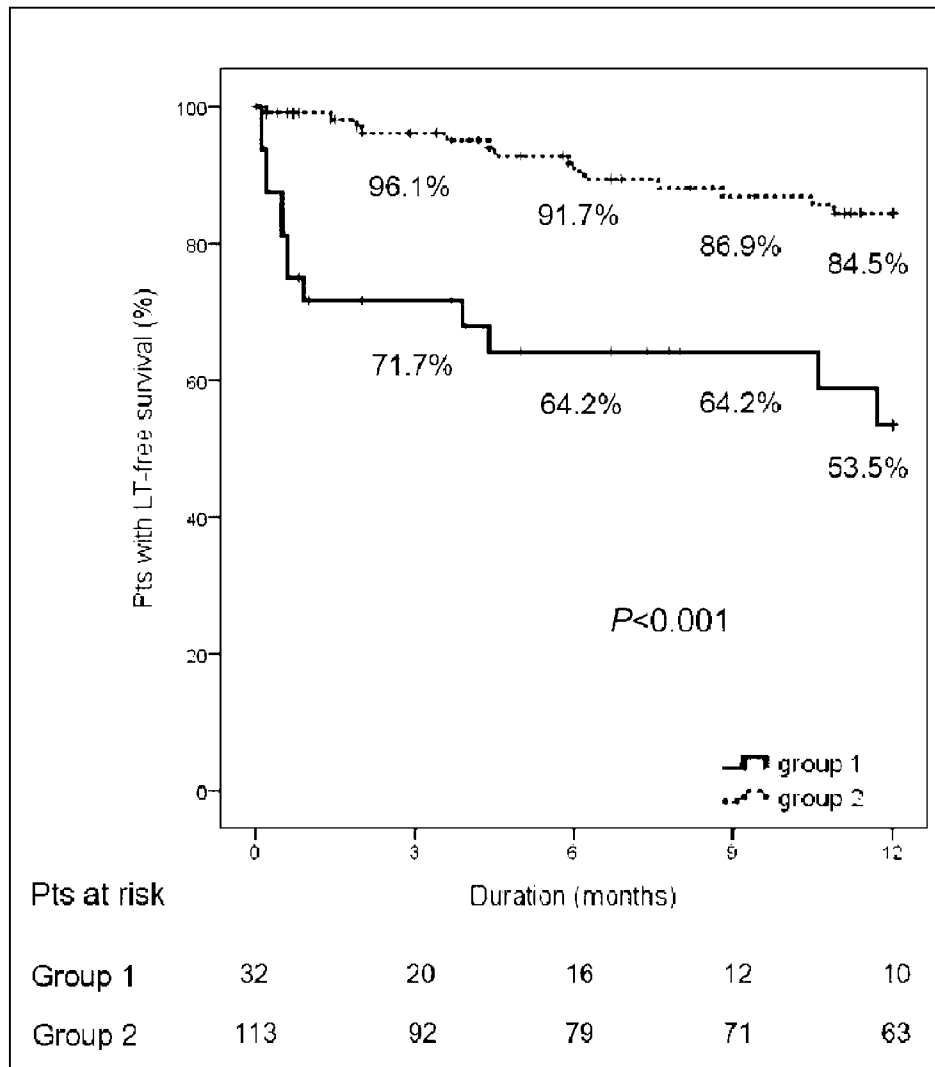
[도10]



[도11]



[도12]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2019/002392

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

G01N 33/576(2006.01)i

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

G01N 33/576; A61K 35/12; A61K 35/28; C12Q 1/70; G06F 19/00

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

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

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

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

eKOMPASS (KIPO internal) & Keywords: MFG-E8(Milk fat globule-EGF factor 8), SAH(severe alcoholic hepatitis), prognosis, predicting

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	KR 10-2013-0060670 A (KOREA UNIVERSITY RESEARCH AND BUSINESS FOUNDATION) 10 June 2013 See abstract; claim 1; paragraphs [0018], [0037], [0054].	1
A		2-3
X	WU, R. et al. Milk fat globule EGF factor 8 attenuates sepsis-induced apoptosis and organ injury in alcohol-intoxicated rats. Alcohol. Clin. Exp. Res. 2010, vol. 34, no. 9, pages 1625-1633 See abstract; pages 1629-1630; figures 4-6.	1
A	US 2006-0172286 A1 (POYNARD, T.) 03 August 2006 See abstract; claims 1-3; tables 1, 2; figure 1.	1-3
A	김원. 중증 알코올 간염의 진단 및 치료 전략 (KIM, Won. Diagnostic and Therapeutic Strategies for Severe Alcoholic Hepatitis). Korean J. Gastroenterol. 2015, vol. 65, no. 1, pages 4-11 See the entire document.	1-3
A	KR 10-2017-0013621 A (NEXEL CO., LTD.) 07 February 2017 See the entire document.	1-3



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

“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

25 NOVEMBER 2019 (25.11.2019)

Date of mailing of the international search report

25 NOVEMBER 2019 (25.11.2019)

Name and mailing address of the ISA/KR

Korean Intellectual Property Office
Government Complex Daejeon Building 4, 189, Cheongsu-ro, Seo-gu,
Daejeon, 35208, Republic of Korea

Facsimile No. +82-42-481-8578

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2019/002392

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
KR 10-2013-0060670 A	10/06/2013	KR 10-1486114 B1	28/01/2015
US 2006-0172286 A1	03/08/2006	EP 1846862 A2	24/10/2007
		EP 1846862 B1	21/08/2013
		US 2008-0145864 A1	19/06/2008
		US 7856319 B2	21/12/2010
		WO 2006-103570 A2	05/10/2006
		WO 2006-103570 A3	25/01/2007
KR 10-2017-0013621 A	07/02/2017	CN 106794223 A	31/05/2017
		WO 2017-018698 A1	02/02/2017

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))

G01N 33/576(2006.01)i

B. 조사된 분야

조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)

G01N 33/576; A61K 35/12; A61K 35/28; C12Q 1/70; G06F 19/00

조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌

한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC

일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC

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

eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템) & 키워드: MFG-E8(Milk fat globule-EGF factor 8), 중증 알코올성 간염(SAH, severe alcoholic hepatitis), 예후(prognosis), 예측(predicting)

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
X	KR 10-2013-0060670 A (고려대학교 산학협력단) 2013.06.10 요약; 청구항 1; 단락 [0018], [0037], [0054] 참조.	1
A		2-3
X	WU, R. 등, 'Milk fat globule EGF factor 8 attenuates sepsis-induced apoptosis and organ injury in alcohol-intoxicated rats', Alcohol. Clin. Exp. Res., 2010, 34권, 9호, 페이지 1625-1633 초록; 페이지 1629-1630; 도면 4-6 참조.	1
A	US 2006-0172286 A1 (POYNARD, T.) 2006.08.03 요약; 청구항 1-3; 표 1, 2; 도면 1 참조.	1-3
A	김원, '중증 알코올 간염의 진단 및 치료 전략', Korean J. Gastroenterol., 2015, 65권, 1호, 페이지 4-11 전체 문헌 참조.	1-3
A	KR 10-2017-0013621 A ((주) 넥셀) 2017.02.07 전체 문헌 참조.	1-3

☐ 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 이후 “X”에 공개된 선출원 또는 특허 문헌

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

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

“P” 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌

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

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

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

“&” 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌

국제조사의 실제 완료일

2019년 11월 25일 (25.11.2019)

국제조사보고서 발송일

2019년 11월 25일 (25.11.2019)

ISA/KR의 명칭 및 우편주소



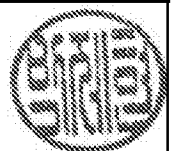
대한민국 특허청
(35208) 대전광역시 서구 청사로 189,
4동 (둔산동, 정부대전청사)

팩스 번호 +82-42-481-8578

심사관

박제현

전화번호 +82-42-481-3349



국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
KR 10-2013-0060670 A	2013/06/10	KR 10-1486114 B1	2015/01/28
US 2006-0172286 A1	2006/08/03	EP 1846862 A2	2007/10/24
		EP 1846862 B1	2013/08/21
		US 2008-0145864 A1	2008/06/19
		US 7856319 B2	2010/12/21
		WO 2006-103570 A2	2006/10/05
		WO 2006-103570 A3	2007/01/25
KR 10-2017-0013621 A	2017/02/07	CN 106794223 A	2017/05/31
		WO 2017-018698 A1	2017/02/02