

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2017년 8월 3일 (03.08.2017)



(10) 국제공개번호
WO 2017/131293 A1

- (51) 국제특허분류:
C12Q 1/68 (2006.01)
- (21) 국제출원번호: PCT/KR2016/004969
- (22) 국제출원일: 2016년 5월 12일 (12.05.2016)
- (25) 출원언어: 한국어
- (26) 공개언어: 한국어
- (30) 우선권정보:
10-2016-0008895 2016년 1월 25일 (25.01.2016) KR
- (71) 출원인: 서울대학교병원 (SEOUL NATIONAL UNIVERSITY HOSPITAL) [KR/KR]; 03080 서울시 종로구 대학로 101(연건동), Seoul (KR).
- (72) 발명자: 김봉년 (KIM, Bung Nyun); 06549 서울시 서초구 신반포로 16길 15-20 (반포동, 반포힐스테이트) 104동 1002호, Seoul (KR). 김인향 (KIM, Johanna In Hyang); 02831 서울시 성북구 성북로 4길 52 (돈암동, 한신아파트) 103동 704호, Seoul (KR). 박수빈 (PARK, Su Bin); 04933 서울시 광진구 능동로 398 (중곡동), Seoul (KR). 홍순범 (HONG, Soon Beom); 03080 서울시 종로구 대학로 101 (연건동), Seoul (KR). 김재원 (KIM, Jae Won); 03080 서울시 종로구 대학로 101 (연건동), Seoul (KR). 정재훈 (CHEONG, Jae Hoon); 12116 경기도 남양주시 퇴계원면 퇴계원로 141 금호어울림아파트 105동 1501호, Gyeonggi-do (KR). 한덕현 (HAN, Doug Hyun); 06091 서울시 강남구 삼성로 649 (삼성동, 상아아파트) 6동 307호, Seoul (KR).
- (74) 대리인: 윤대웅 (YOON, Dae Woong); 08793 서울시 관악구 남부순환로 1922 청동빌딩 301호, 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, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, 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, 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 제 21 조(3))
 - 명세서의 서열목록 부분과 함께 (규칙 5.2(a))

(54) Title: COMPOSITION AND METHOD FOR PREDICTING TREATMENT RESPONSE TO THERAPEUTIC AGENT FOR ATTENTION DEFICIT HYPERACTIVITY DISORDER

(54) 발명의 명칭 : 주의력결핍 과잉행동장애 치료제에 대한 치료 반응 예측용 조성물 및 방법

(57) Abstract: Disclosed are a composition and a method for predicting a treatment response to a therapeutic agent for attention deficit hyperactivity disorder. One aspect provides a composition for predicting a response to methylphenidate treatment in a subject with attention deficit hyperactivity disorder, the composition containing a reagent capable of detecting an rs2284411 polymorphic site of a polynucleotide coding for glutamate receptor, ionotropic, N-methyl D-aspartate 2B (GRIN2B). Another aspect provides a method for predicting a response to methylphenidate treatment in a subject with attention deficit hyperactivity disorder and a method for selecting a subject, who is likely to be responsive to a methylphenidate treatment, from the subjects with attention deficit hyperactivity disorder.

(57) 요약서: 주의력결핍 과잉행동장애 치료제에 대한 치료 반응 예측용 조성물 및 방법에 관한 것이다. 일 양상은 글루타메이트 수용체 (glutamate receptor, ionotropic, N-methyl D-aspartate 2B: GRIN2B)를 코딩하는 폴리뉴클레오타이드의 rs2284411 다형성 부위를 검출할 수 있는 시약을 포함하는, 주의력결핍 과잉행동장애를 갖는 대상에서 메틸페니데이트 치료에 대한 반응성을 예측하기 위한 조성물을 제공한다. 다른 양상은 주의력결핍 과잉행동장애를 갖는 대상에서 메틸페니데이트 치료에 대한 반응성을 예측하는 방법 및 주의력결핍 과잉행동장애를 갖는 대상 중 메틸페니데이트 치료에 반응할 가능성을 갖는 대상을 선택하는 방법을 제공한다.



WO 2017/131293 A1

명세서

발명의 명칭: 주의력결핍 과잉행동장애 치료제에 대한 치료 반응 예측용 조성물 및 방법

기술분야

- [1] 본 발명은 대한민국 보건복지부의 지원 하에서 과제번호 HI12C0011(A120013)에 의해 이루어진 것으로서, 상기 과제의 연구관리 전문기관은 보건산업진흥원, 연구사업명은 "질환극복기술개발", 연구과제명은 "주의력결핍과 과잉행동장애 중개연구센터", 주관기관은 서울대병원, 연구기간은 2012.05.01~2017.03.31 이다.
- [2] 본 특허출원은 2016년 1월 25일에 대한민국 특허청에 제출된 대한민국 특허출원 제10-2016-0008895호에 대하여 우선권을 주장하며, 상기 특허출원의 개시 사항은 본 명세서에 참조로서 삽입된다.
- [3] 주의력결핍 과잉행동장애 치료제에 대한 치료 반응 예측용 조성물 및 방법에 관한 것이다.

배경기술

- [4] 주의력결핍 과잉행동장애 (ADHD)는 발달상 부적절한 주의력 결핍, 과잉행동, 및/또는 충동성의 증상을 특징으로 하는 신경발달장애이다. ADHD의 주요 병태생리로서 이상 도파민 및 노르에피네프린 신경전달이 상정되었고, 도파민 및 노르에피네프린 관련 유전자에 대하여 여러 후보 유전자 연관 연구가 수행되었다.
- [5] 메틸페니데이트 (methylphenidate: MPH)는 가장 널리 처방되는 ADHD의 1차 약제이고, 65 내지 75%의 반응률로 증상 및 실행기능수행을 개선시키는 것으로 알려졌다. 그의 주요 치료 기전은, 전전두 피질(prefrontal cortex)에서 도파민 및 노르에피네프린의 증가 및 선조체에서 도파민을 증가시키는 것에 의한 도파민 및 노르에피네프린 수송체의 차단에 의한 것이다. 도파민 및 노르에피네프린 시스템에 대한 그의 1차적인 효과에도 불구하고, 이전 동물 연구는 MPH의 또 다른 기전으로서 글루탐산성 시스템(glutamatergic system), 특히 N-메틸-D-아스파테이트 (N-methyl-D-aspartate: NMDA) 수용체의 관련성을 입증하였다.
- [6] GRIN2B 유전자는 NMDA 수용체 관련 유전자로서, NR2B 서브유닛을 코딩한다. GRIN2B 유전자는 여러 발달 장애와 연관되어 있는 것으로 알려져 있고, 정신분열증 및 조울증의 약리유전학 연구의 표적이 되어왔다.
- [7] 그러나, 현재까지 메틸페니데이트에 대한 반응성과 GRIN2B 유전자의 관련성에 대해서는 알려진 바 없었다.

발명의 상세한 설명

기술적 과제

- [8] 일 양상은 주의력결핍 과잉행동장애를 갖는 대상에서 메틸페니데이트 치료에 대한 반응성을 예측하기 위한 조성물을 제공한다.
- [9] 다른 양상은 주의력결핍 과잉행동장애를 갖는 대상에서 메틸페니데이트 치료에 대한 반응성을 예측하는 방법을 제공한다.
- [10] 다른 양상은 주의력결핍 과잉행동장애를 갖는 대상 중 메틸페니데이트 치료에 반응할 가능성을 갖는 대상을 선택하는 방법을 제공한다.

과제 해결 수단

- [11] 일 양상은 글루타메이트 수용체 (glutamate receptor, ionotropic, N-methyl D-aspartate 2B: GRIN2B)를 코딩하는 폴리뉴클레오티드의 rs2284411 다형성 부위를 검출할 수 있는 시약을 포함하는, 주의력결핍 과잉행동장애를 갖는 대상에서 메틸페니데이트 치료에 대한 반응성을 예측하기 위한 조성물을 제공한다.
- [12] 용어 "글루타메이트 수용체 (glutamate receptor, ionotropic, N-methyl D-aspartate 2B: GRIN2B)"는 *GRIN2B* 유전자에 의해 코딩되는 단백질로서, N-메틸 D-아스파테이트 수용체 서브타입 2B, NMDAR2B, 또는 NR2B로도 명명될 수 있다. 용어 "글루타메이트 수용체를 코딩하는 폴리뉴클레오티드"는 *GRIN2B*를 코딩하는 유전자 또는 *GRIN2B* 유전자로 명명될 수 있다. 용어 "rs2284411 다형성"은 NCBI의 단일염기다형성(SNP) 데이터베이스에서 번호 'rs2284411'에 의해 확인되는 SNP를 의미한다. 상기 다형성 부위는 12번 염색체의 13713238번째에 위치한 부위일 수 있다. 상기 다형성 부위는 하기 뉴클레오티드 서열 중 26번째 뉴클레오티드인 [C/T]로 표시된 부위를 의미한다.
- [13] ACTTTTTTCCCCTACTCTTGGTCCA[C/T]TTGATGCTCTCCTTTTATGCTCCT A (서열번호 1)
- [14] 상기 주의력결핍 과잉행동장애(ADHD)를 갖는 대상은 당해 분야에 알려져 있는 ADHD 진단 기준에 따라 진단된 대상일 수 있다. 상기 진단 기준은 예를 들면, 정신장애의 진단 및 통계편람 제4판 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder-Fourth Edition: DSM-IV)에 기재된 것일 수 있다. ADHD의 검사 도구로는 예를 들면, 한국판 Kiddie-Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia-Present and Lifetime Version (K-SADS-PL)를 이용할 수 있다.
- [15] 상기 메틸페니데이트는 하기 식을 가질 수 있다. 상기 메틸페니데이트는 상표명 Concerta, Methylin, Medikinet, Ritalin, Equasym XL, Quilivant XR, 또는 Metadate로도 명명되는 약제일 수 있다.

[16]



[17] 상기 시약은 프라이머 세트 또는 프로브일 수 있다.

[18] 상기 프라이머 세트는 서열번호 2 및 서열번호 3의 올리고뉴클레오티드로 이루어질 수 있다. 상기 프라이머 세트는 상기 글루타메이트 수용체를 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 게놈 DNA 또는 그의 일부를 주형으로 상기 rs2284411 다형성 부위를 포함하는 DNA 단편을 증폭하는데 이용될 수 있다. 증폭된 단편의 염기서열 분석을 통해 상기 다형성 부위의 유전형을 결정할 수 있다. 또한, 증폭된 단편에 대해 상기 다형성 부위에 특이적인 연장 프라이머를 이용한 프라이머 연장 반응을 수행하여 상기 부위의 유전형을 결정할 수 있다. 상기 연장 프라이머는 서열번호 4의 올리고뉴클레오티드일 수 있다.

[19] 상기 프로브는 상기 글루타메이트 수용체를 코딩하는 폴리뉴클레오티드 또는 그에 상보적인 폴리뉴클레오티드의 일부로서 상기 다형성 부위를 포함하여 연속된 뉴클레오티드로 이루어진 폴리뉴클레오티드에 상보적인 서열을 가질 수 있다. 상기 프로브와의 혼성화에 의해 형성되는 듀플렉스(duplex)의 안정성 차이 또는 상기 프로브와의 혼성화 여부에 따른 신호 생성의 차이에 의해 상기 다형성 부위의 유전형을 결정할 수 있다.

[20] 다른 양상은, 주의력결핍 과잉행동장애를 갖는 대상으로부터 핵산 시료를 획득하는 단계; 상기 시료에서 글루타메이트 수용체 (GRIN2B)를 코딩하는 폴리뉴클레오티드의 rs2284411 다형성 부위를 검출하여, 상기 부위의 유전형을 결정하는 단계; 상기 유전형이 C/C인 경우, 상기 대상의 메틸페니데이트 치료에 대한 반응성이, 상기 유전형이 C/T 또는 T/T인 주의력결핍 과잉행동장애를 갖는 대상에 비해 더 큰 것으로 결정하는 단계를 포함하는, 주의력결핍 과잉행동장애를 갖는 대상에서 메틸페니데이트 치료에 대한 반응성을 예측하는 방법을 제공한다.

[21] 상기 방법에서, 글루타메이트 수용체 (GRIN2B), 이를 코딩하는 폴리뉴클레오티드, rs2284411 다형성, 주의력결핍 과잉행동장애를 갖는 대상, 및 메틸페니데이트 치료에 대해서는 전술된 바와 같다.

[22] 상기 시료는 상기 대상의 혈액으로부터 획득된 것일 수 있다.

- [23] 상기 검출하는 단계는 상기 다형성 부위에 특이적인 프라이머 세트 또는 프로브를 이용하는 것일 수 있다. 상기 프라이머 세트는 서열번호 2 및 서열번호 3의 올리고뉴클레오티드로 이루어질 수 있다. 상기 프라이머 세트 또는 프로브를 이용하여 상기 부위의 유전형을 결정하는 방법에 대해서는 전술된 바와 같다.
- [24] 상기 검출하는 단계는 염기서열 분석, 마이크로어레이 분석, 대립유전자 특이적 PCR 분석, PCR 연장 분석, 질량 분광측정법, 또는 그 조합에 의해 수행될 수 있다.
- [25] 상기 검출하는 단계는, 상기 대상으로부터 수득된 핵산 시료를 주형으로 하고, 상기 폴리뉴클레오티드 또는 이와 상보적인 폴리뉴클레오티드 중 상기 다형성 부위를 포함하는 부위를 증폭할 수 있는 프라이머 세트를 이용하여 중합효소 연쇄 반응을 수행하는 단계; 및 얻어진 증폭 산물의 서열을 결정하는 단계를 포함할 수 있다.
- [26] 염기서열 분석은 염기서열 결정을 위해 당해 분야에서 이용되는 통상의 염기서열 분석방법에 의해 수행될 수 있다. 상기 염기서열 분석은 자동화된 유전자분석기를 이용하여 수행될 수 있다. 마이크로어레이 분석은 상기 다형성 부위에 특이적인 프로브가 고정화된 어레이를 이용하여 수행될 수 있다. 대립유전자 특이적 PCR 분석은 SNP가 위치하는 염기를 3' 말단으로 하여 고안한 프라이머를 포함한 프라이머 세트와 상기 SNP가 위치하는 DNA 단편을 증폭할 경우, 상기 SNP 위치의 염기에 따라 상보적인 결합이 가능하거나 가능하지 않게 되어 증폭 반응이 정상적으로 이루어지거나 이루어지지 못하는 차이를 이용하여 수행될 수 있다.
- [27] PCR 연장 분석은 먼저 단일염기 다형성이 위치하는 염기를 포함하는 DNA 단편을 프라이머 쌍으로 증폭한 다음, 반응에 첨가된 모든 뉴클레오티드를 탈인산화시킴으로써 불활성화시키고, 여기에 SNP에 특이적인 연장 프라이머, dNTP 혼합물, 디디옥시뉴클레오티드, 반응 완충액 및 DNA 중합효소를 첨가하여 프라이머 연장반응을 수행하여 이루어질 수 있다. 프라이머 연장반응에서, 상기 다형성이 위치하는 염기에 따라 연장반응이 종결되는 위치가 상이하므로, 연장된 산물의 길이를 비교함으로써 상기 염기를 결정할 수 있다. 상기 연장 프라이머 또는 디디옥시뉴클레오티드를 형광 표지한 경우, 유전자 분석기를 통해 형광을 검출할 수 있다. 상기 연장 프라이머 또는 디디옥시뉴클레오티드가 표지되지 않은 경우, MALDI-TOF(matrix assisted laser desorption ionization-time of flight)를 통해 분자량을 측정함으로써, SNP를 검출할 수 있다.
- [28] 다른 양상은, 주의력결핍 과잉행동장애를 갖는 2 이상의 대상으로부터 핵산 시료를 수득하는 단계; 상기 각 시료로부터 글루타메이트 수용체 (GRIN2B)를 코딩하는 폴리뉴클레오티드의 rs2284411 다형성 부위를 검출하여, 상기 부위의 유전형을 결정하는 단계; 및 상기 유전형이 C/C인 대상을 메틸페니데이트

치료에 반응할 가능성을 갖는 대상으로 선택하는 단계를 포함하는, 주의력결핍 과잉행동장애를 갖는 대상 중 메틸페니데이트 치료에 반응할 가능성을 갖는 대상을 선택하는 방법을 제공한다.

- [29] 상기 방법에서, 글루타메이트 수용체 (GRIN2B), 이를 코딩하는 폴리뉴클레오티드, rs2284411 다형성, 주의력결핍 과잉행동장애를 갖는 대상, 및 메틸페니데이트 치료에 대해서는 전술된 바와 같다.
- [30] 상기 시료는 상기 대상의 혈액으로부터 획득된 것일 수 있다.
- [31] 상기 검출하는 단계는 상기 다형성에 특이적인 프라이머 세트 또는 프로브를 이용하는 것일 수 있다. 상기 프라이머 세트는 서열번호 2 및 서열번호 3의 올리고뉴클레오티드로 이루어질 수 있다. 상기 프라이머 세트 또는 프로브를 이용하여 상기 부위의 유전형을 결정하는 방법에 대해서는 전술된 바와 같다.
- [32] 상기 검출하는 단계는 염기서열 분석, 마이크로어레이 분석, 대립유전자 특이적 PCR 분석, PCR 연장 분석, 질량 분광측정법, 또는 그 조합에 의해 수행될 수 있다. 각각의 분석 방법에 대해서는 전술된 바와 같다.

발명의 효과

- [33] 일 양상에 따른 조성물 및 다른 양상에 따른 예측하는 방법에 의하면, 주의력결핍 과잉행동장애를 갖는 대상에서 메틸페니데이트 치료에 대한 반응성을 효과적으로 예측할 수 있다.
- [34] 다른 양상에 따른 선택하는 방법에 의하면, 주의력결핍 과잉행동장애를 갖는 대상 중 메틸페니데이트 치료에 반응할 가능성을 갖는 대상을 효과적으로 선택할 수 있다.

발명의 실시를 위한 형태

- [35] 본 발명은 하기 실시예에 의하여 더욱 구체적으로 설명한다. 그러나, 하기 실시예는 본 발명의 이해를 돕기 위한 것일 뿐, 어떤 의미로든 본 발명의 범위가 이러한 실시예에 의하여 한정되는 것은 아니다.
- [36] 실시예 1: 주의력결핍 과잉행동장애(ADHD)에서 GRIN2B의 rs2284411 다형성과 메틸페니데이트 반응의 연관성 분석
- [37] 1.1. 연구 대상
- [38] 2010년 8월부터 2014년 8월까지 서울대학교병원 아동청소년정신과의 외래병동으로부터 6 내지 14세의 환자를 모집하였다. 이들은 정신장애의 진단 및 통계편람 제4판 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder-Fourth Edition: DSM-IV)의 기준에 따라, 아동청소년 정신과의사에 의해 ADHD로 진단되었다. 한국판 Kiddie-Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia-Present and Lifetime Version (K-SADS-PL) 검사를 통해 ADHD 진단을 확인하였다. ADHD 군에 대한 배제 기준은(exclusion criteria)은 하기와 같았다: (1) 70 미만의 IQ (2) 유전성 질환 (3) 뇌 손상(brain trauma), 기질성 뇌 장애(organic brain disorder), 발작, 또는 기타 신경 장애의 현재/과거 병력 (4) 자폐

스펙트럼 장애(autism spectrum disorder), 의사소통 장애 또는 학습 장애 (5) 정신분열증 또는 기타 소아기 발병 정신 장애(childhood onset psychotic disorder) (6) 주요 우울 장애 또는 양극성 장애 (7) 투렛 증후군 또는 만성 운동성/음성 틱 장애(chronic motor/vocal tic disorder) (8) 강박 장애 (9) 1년 이상 지속되거나 이전 4주 이내에 이루어진 메틸페니데이트 치료 이력. 한국교육개발원의 웨슬러 아동지능검사 (Korean Educational Development Institute's Wechsler Intelligence Scales for Children: KEDI-WISC)를 이용하여 IQ를 측정하였다. 참가자의 법적 보호자로부터 서면 동의를 받았고, 연구 프로토콜에 대하여 서울대학교병원의 임상시험 심사위원회의 승인을 받았다 (IRB No. 1206-054-414).

[39] 1.2. 메틸페니데이트 투여 및 치료 반응의 정의

[40] 이 연구는 2년 종적 연구의 일부로서 수행되었다. 참가자는 1일 1회 아침식사 후 메틸페니데이트 또는 아토목세틴으로 처방받았다. 이 연구에 포함된 참가자는 메틸페니데이트 공개 임상시험(open-label trial)의 참가자이고 6개월 동안 치료 반응을 평가하였다. 참가자들은 병원을 방문하고 약제 조정을 위해 2, 4, 6, 8, 16, 및 24주차에 아동청소년 정신과의사와의 면담을 수행하였다. 초기 투여량을 2주간 고정한 후, 충분한 치료 반응이 달성될 때까지 대상자 및 부모의 보고에 근거한 정신과의사의 판단에 의해 증가시켰다. 최대 투여량은 72 mg이고, 최종 투여량은 0.7 내지 1.5mg/kg의 범위로 설정되었다.

[41] 메틸페니데이트 치료 전후 ADHD 증상에서의 변화를 평가하기 위하여, 아동 정신과의사에 의해 ADHD 평가 척도(ADHD Rating Scale-IV: ADHD-RS)의 한국 버전 및 임상총괄평가-개선(Clinical Global Impression - Improvement: CGI-I) 척도를 환자에게 적용하였다. ADHD-RS는 0 내지 3 스케일에 의해 등급이 정해지는 18개-문항(item) 척도로 총 점수는 0 내지 54의 범위를 갖는다. 9개 문항은 주의력 결핍 증상을 평가하고, 나머지 9개 문항은 과잉행동-충동성 증상을 표적으로 한다. CGI-I 척도는 의사에 의해 증상 개선을 평가하는데 널리 이용되는 척도로서, '매우 개선된'을 나타내는 1 내지 '매우 악화된'을 나타내는 7의 범위를 갖는다. 모든 평가자는 GRIN2B 유전형에 대해 알지 못했다.

[42] 치료 반응을 평가하기 위한 객관적인 도구로서, 주의력 진단 시스템(attention diagnostic system: ADS)으로 명명되는 한국판 연속 수행 검사 (continuous performance test: CPT)를 치료 전후에 수행하였다. 반응하지 않는 횟수를 측정하는 누락 오류(omission error) (부주의의 측정), 잘못된 반응의 횟수를 측정하는 오정보 오류(commission error) (충동성의 측정), 정확한 반응의 평균 반응 시간인 정반응 시간(response time), 및 정확한 반응의 반응 시간에 대한 표준 편차를 나타내는 정반응 시간 표준편차(standard deviation of response time) (반응 시간 변동성의 측정)의 변량을 연령에 대해 조정된 T 점수로 나타내었다. 보다 낮은 T 점수가 보다 우수한 수행능력을 나타낸다.

[43] 6개월 평가 기간에 ADHD-RS 및 CGI-I 점수에서의 치료 후 변화에 따라 치료 반응에 대한 4개의 상이한 기준을 적용하였다. 제1 기준으로, ADHD-RS

점수에서 40% 이상의 감소를 나타내는 대상을 우수 반응자로 정의하고, 나머지 대상을 낮은 반응자로 정의하였다. 개선된 증상 도메인을 확인하기 위하여 ADHD-RS 주의력, 과잉행동-충동성, 및 총 점수를 각각 분석하였다. 제2 기준으로, 6개월 평가 기간에 CGI-I 점수가 2 이하인 대상을 우수 반응자로 분류하고, 3 내지 7의 점수를 갖는 대상을 낮은 반응자로 분류하였다. 제3의 보다 엄격한 기준으로, ADHD-RS 점수에서 40% 이상의 감소를 나타내고 CGI-I 점수가 2 이하인 대상을 우수 반응자로 분류하고, 나머지 대상을 낮은 반응자로 간주하였다. 제4 기준으로, CPT에 의해 측정되는 치료 반응의 경우, 각 변량에서 10% 이상의 감소를 나타내는 대상을 우수 반응자로 분류하고, 나머지 대상을 낮은 반응자로 분류하였다.

[44] 1.3. 유전자형 분석

[45] 동결저장되었던 환자의 혈액으로부터 G-DEX II Genomic DNA Extraction Kit (Intron, Korea)를 이용하여 게놈 DNA를 추출하였다. 게놈 DNA를 주형으로 하고 Assay Designer 3.1 (Sequenom, Inc.)을 통해 제작된 5' ACG TTG GAT GAT GAC ATC ATC AGT GTC TGC (서열번호 2) 및 5' ACG TTG GAT GCA TGA CTT TTT TCC CCT ACT C (서열번호 3)의 프라이머 세트를 이용하여 GRIN2B의 rs2284411 다형성 부위를 포함하는 DNA 단편을 증폭하였다. PCR 반응을 위해 첨가된 뉴클레오티드를 0.3 U의 shrimp alkaline phosphatase를 이용하여 탈인산화시킴으로써 불활성화하고, 여기에 GRIN2B의 rs2284411 특이적인 연장 프라이머 (5' GCA TAA AAG GAG AGC ATC: 서열번호 4) 5 uM, 디디옥시뉴클레오티드, 반응 완충액, 및 Thermosequenase 효소 (Sequenom, CA)를 첨가하여 프라이머 연장반응을 수행하였다. Primer extension 반응은 94°C에서 2분간의 변성 후, 94°C 5초, 52°C 5초, 72°C 5초로 이루어진 55회 사이클을 수행하였다. 반응 부산물을 SpectroCLEAN (Sequenom, Inc.)로 탈염화시킨 후 SpectroJET (Sequenom, Inc.)를 사용하여 SpectroCHIP (Sequenom, Inc.)에 분배하였다. chip-based MALDI-TOF mass spectrometry platform (Sequenom, Inc., California, USA)를 이용하여 프라이머 연장 산물을 분석함으로써 GRIN2B의 rs2284411 다형성을 검출하였다.

[46] 1.4. 통계 분석

[47] GRIN2B 유전자형은 열성 유전자형의 희소성으로 인해 2개의 군으로 분류되었다: C/C 군 및 C/T + T/T 군. 이 2개군 간 인구통계학 특성 및 임상적 특성을 연속 변수에 대한 독립 t-검정 및 범주형 변수(categorical variables)에 대한 χ^2 검정 또는 Fisher의 정확검정(Fisher's exact test)를 이용하여 비교하였다. 결과 변수로서 '우수한 반응성'을, 1차 예측자(primary predictor)로서 GRIN2B T/T + C/T 유전자형을, 및 공변량으로서 연령, 성별, IQ, 기저선 CGI-S 점수, 기저선 ADHD-RS 총 점수, 최종 메틸페니데이트 투여량을 이용하여, 다변량 로지스틱 회귀 분석(multivariate logistic regression analysis)을 수행하였다. ADHD-RS의 총 점수, 주의력 점수, 및 과잉행동-충동성 점수 및 연속 수행 검사(CPT)의

변수에서의 변화를 독립 t-검정을 이용하여 유전자형 군 간 비교하였다. 모든 통계 분석은 SPSS (version 22.0; SPSS Inc., Chicago, IL, USA)를 이용하여 수행되고, 통계적 유의성은 0.05의 p 값 (2-tailed)로 정의하였다.

[48] 1.5. 결과

[49] 110명의 ADHD 환자 중 75명의 환자 (연령 8.84 ± 2.23 세, 남성 64명 및 여성 11명)이 최종 분석에 포함되었고, 이 중 73명의 환자가 치료 전후 ADHD-RS를 완료하였다. 치료 후 6개월 차의 평균 최종 메틸페니데이트 투여량은 28.14 ± 12.31 mg이고, 평균 ADHD-RS의 총 점수는 24.85 ± 11.03 에서 14.48 ± 9.25 로 유의한 감소를 나타내었다 ($p < 0.001$). 6개월 기간에 CGI-I 점수가 2 이하인 참가자는 37명 (49.3%)이고, ADHD-RS 총 점수가 40% 이상 감소한 참가자는 38명 (50.7%)이며, 19명의 참가자 (25.3%)가 ADHD-RS 총 점수 및 CGI-I에서 개선을 나타내었다. 메틸페니데이트에 대한 우수한 반응자 및 낮은 반응자 간 인구통계학 특성 및 임상적 특성에는 유의한 차이가 없었다.

[50] χ^2 유전 분석 결과, 54명이 C/C 유전형을 갖고, 19명이 C/T 유전형을 가지며, 2명이 T/T 유전형을 갖는 것으로 나타났다. C 대립유전자 빈도는 0.847이고 T 대립유전자 빈도는 0.153이었다. GRIN2B 다형성 분포는 Hardy-Weinberg 평형의 예측된 값을 갖는 적합도(goodness-of-fit)를 가졌다 ($p > 0.05$). GRIN2B 유전자형에 따른 기저선 인구통계학 특성 및 임상적 특성을 하기 표 1에 나타내었다. 하기 표 1에서 SD는 표준 편차를 나타내고, NOS는 특정되지 않은 경우를 나타내며, MPH는 메틸페니데이트를 나타낸다.

[51] [표1]

특성	C/C(n=54)	T/C +TT (n=21)	t 또는 χ^2	p
연령(세), 평균(SD)	8.96 (2.22)	8.52 (2.30)	-0.76	0.448
성별(남성), N(%)	47 (87.0)	17 (81.0)	0.45	0.474
지능 지수, 평균(SD)	108.72 (15.07)	103.34 (13.57)	-1.40	0.489
ADHD 서브타입, N(%)			4.53	0.209
부주의형(predominantly inattentive type)	15 (27.8)	9(42.9)		
과잉 행동-충동형(predominantly hyperactive-impulsive type)	3 (5.6)	0 (0)		
혼합형	31 (57.4)	8 (38.1)		
NOS	5 (9.3)	4 (19.0)		
CGI-S 점수, mean(SD)	4.76 (0.78)	4.33 (0.66)	-2.22	0.029
ADHD-RS 점수, mean (SD)				
총 점수	26.56 (10.21)	20.48 (12.10)	-2.20	0.031
주의력결핍 서브점수	15.91 (5.50)	12.24 (4.69)	-2.70	0.009
과잉 행동 서브점수	10.65 (5.99)	8.24 (8.54)	-1.38	0.171
기저선 CPT 변량 점수				
누락 오류	75.48 (19.17)	67.95 (19.51)	-1.49	0.142
오경보 오류	66.83 (16.81)	65.55 (21.20)	-0.24	0.811
반응 시간	59.62 (15.50)	56.75 (13.27)	-0.73	0.468

반응 시간 표준 편차	55.62 (10.34)	47.95 (8.29)	-2.97	0.004
평균 초기 MPH 투여량	15.60 (6.03)	13.00 (4.71)	-1.52	0.133
평균 최종 MPH 투여량	29.08 (11.17)	25.90 (14.73)	-0.99	0.325

- [52] 표 1에 나타낸 바와 같이, C/C 군 및 C/T + T/T 군 간 연령, 성별, IQ, 서브타입 분포, 또는 최종 메틸페니데이트 투여량에서의 유의한 차이가 존재하지 않았다. 그러나, C/C 군은 보다 높은 기저선 CGI-S 점수, ADHD-RS 총 점수 및 ADHD-RS 주의력 점수를 가졌다. 이들 점수를 하기 로지스틱 회귀 분석에 포함시켰다. 또한, 2개군 간 CPT 반응 시간 표준편차에서도 유의한 차이가 존재하였다.
- [53] 하기 표 2는 치료 반응과 GRIN2B 유전자형의 연관성을 조사한 로지스틱 회귀 분석의 결과를 나타낸다. 모든 결과를 연령, 성별, IQ, 기저선 CGI-S 점수, 기저선 ADHD-RS 총 점수, 및 최종 메틸페니데이트 투여량에 대해 조정하였다. 하기 표 2에서, *OR은 odds ratio의 약자로서, 연령, 성별, IQ, 기저선 CGI-S 점수, 기저선 ADHD-RS 총 점수, 및 최종 메틸페니데이트 투여량에 대해 조정되었다. IA는 부주의 점수의 약자이며, HI는 과잉행동-충동성 점수의 약자이다. ADHD-RS 데이터는 53명의 C/C 및 20명의 T/C + TT 대상자를 포함하였다.

[54] [표2]

반응 기준	C/C(n=54),N (%)	T/C +TT(n=21), N(%)	OR (95% CI) ^a	p
ADHD-RS, IA = 40%	35 (66.0)	5 (25.0)	5.27 (1.52 - 18.33)	0.009
ADHD-RS, HI = 40%	32 (60.4)	6 (30.0)	4.31 (1.17-15.81)	0.028
ADHD-RS, total = 40%	33 (62.3)	5 (25.0)	4.35 (1.23-15.42)	0.023
CGI-I ≤2	33 (61.1)	4 (19.0)	8.83 (1.72-45.47)	0.009
ADHD-RS, IA = 40% 및 CGI-I ≤2	19 (35.8)	1 (5.0)	14.18 (1.37-146.21)	0.026
ADHD-RS, HI = 40% 및 CGI-I ≤2	0 (0.00)	6 (30.0)	.	0.977
ADHD-RS, total = 40% 및 CGI-I ≤2	18 (34.0)	1 (5.0)	9.03 (1.02-79.99)	0.048
CPT 누락 오류 = 10%	35 (67.3)	9 (45.0)	1.62 (0.47-5.52)	0.442
CPT 오경보 오류 = 10%	39 (75.0)	12 (60.0)	2.75 (0.76-9.98)	0.123
CPT 반응 시간 = 10%	28 (53.8)	9 (45.0)	0.73 (0.195-2.75)	0.644
CPT 반응 시간 표준 편차 = 10%	34 (65.4)	5 (25.0)	10.77 (2.28-50.83)	0.003

[55] 표 2에 나타낸 바와 같이, ADHD-RS 총 점수 (OR 4.35, 95% CI 1.23-15.42, p=0.023), 주의력 점수 (OR 5.27, 95% CI 1.52-18.33, p=0.009) 및 과잉행동-충동성 점수 (OR 4.31, 95% CI 1.17-15.81, p=0.028)에 근거하여, C/C 유전자형은 C/T + T/T 유전자형에 비해 메틸페니데이트의 6개월 치료 후 더 우수한 치료반응과 유의하게 연관되었다. 또한, 치료 후 평가 기간에 GRIN2B 유전자형과 CGI-I 점수 간 유의한 연관성이 존재하였다 (OR 8.83, 95% CI 1.72-45.47, p=0.009).

[56] 보다 엄격한 기준을 적용할 경우, CGI-I 및 ADHD-RS 주의력 점수 개선의 관점

(OR 14.18, 95% CI 1.37-146.21, $p=0.026$) 및 CGI-I 및 ADHD-RS 총 점수 개선의 관점 (OR 9.03, 95% CI 1.02-79.99, $p=0.048$)에서, C/C 유전자형은 C/T + T/T 유전자형에 비해 보다 높은 반응률(response rate)을 나타내었다. 그러나, CGI-I 및 ADHD-RS 과잉행동 점수 기준을 이용할 경우, GRIN2B 유전자형과 반응률 간에는 유의한 연관성이 존재하지 않았다. CPT 점수의 개선에 의해 정의된 반응률 중에서, GRIN2B는 반응 시간 표준편차의 개선과 유의한 연관성을 나타내었다 (OR 10.77, 95% CI 2.28-50.93, $p=0.003$).

[57] 하기 표 3은 GRIN2B 유전자형 간 ADHD-RS 점수에서의 치료 후 변화를 비교한 결과를 나타낸다.

[58] [표3]

변량	C/C (n=53), N (%)	T/C +TT (n=21), N(%)	t	Cohen's d	p
ADHD-RS, 평균 (SD)					
부주의	-7.77 (5.64)	-1.25 (7.12)	4.10	0.97	<0.001
과잉행동-충동성	-5.25 (4.92)	-0.45 (9.83)	2.77	0.66	0.007
전체	-13.02 (9.73)	-1.70 (15.49)	3.73	0.89	<0.001
CPT, 평균 (SD)					
누락 오류	-15.12 (20.49)	-9.10 (20.66)	1.11	0.27	0.275
오경보 오류	-12.31 (14.49)	-11.45 (15.91)	0.22	0.05	0.827
반응 시간	-8.02 (15.19)	-3.35 (14.77)	1.18	0.28	0.243
반응 시간 표준 편차	-10.02 (11.04)	1.05 (10.33)	3.88	0.93	<0.001

[59] 표 3에 나타낸 바와 같이, C/C 유전자형 군과 C/T + T/T 유전자형 군 간 ADHD-RS 총 점수 ($p<0.001$), 주의력 점수 ($p<0.001$), 과잉행동-충동성 점수 ($p=0.007$), 및 CPT의 반응 시간 표준편차 ($p<0.001$)의 변화에 있어서 유의한 차이가 존재하였다.

서열목록 Free Text

[60] 서열번호 1 : actttttcc cctactcttg gtccaytga tgctctcctt ttatgctect a

[61] 서열번호 2 : acgttgatg atgacatcat cagtgtctgc

[62] 서열번호 3 : acgttgatg catgactttt tccccact c

[63] 서열번호 4 : gcataaaagg agagcatc

청구범위

- [청구항 1] 글루타메이트 수용체 (glutamate receptor, ionotropic, N-methyl D-aspartate 2B: GRIN2B)를 코딩하는 폴리뉴클레오티드의 rs2284411 다형성 부위를 검출할 수 있는 시약을 포함하는, 주의력결핍 과잉행동장애를 갖는 대상에서 메틸페니데이트 치료에 대한 반응성을 예측하기 위한 조성물.
- [청구항 2] 청구항 1에 있어서, 상기 시약이 프라이머 세트 또는 프로브인 것인 조성물.
- [청구항 3] 청구항 2에 있어서, 상기 프라이머 세트가 서열번호 2 및 서열번호 3의 올리고뉴클레오티드로 이루어지는 것인 조성물.
- [청구항 4] 주의력결핍 과잉행동장애를 갖는 대상으로부터 핵산 시료를 획득하는 단계;
상기 시료에서 글루타메이트 수용체 (GRIN2B)를 코딩하는 폴리뉴클레오티드의 rs2284411 다형성 부위를 검출하여, 상기 부위의 유전형을 결정하는 단계;
상기 유전형이 C/C인 경우, 상기 대상의 메틸페니데이트 치료에 대한 반응성이, 상기 유전형이 C/T 또는 T/T인 주의력결핍 과잉행동장애를 갖는 대상에 비해 더 큰 것으로 결정하는 단계를 포함하는, 주의력결핍 과잉행동장애를 갖는 대상에서 메틸페니데이트 치료에 대한 반응성을 예측하는 방법.
- [청구항 5] 청구항 4에 있어서, 상기 시료가 상기 대상의 혈액으로부터 획득되는 것인 방법.
- [청구항 6] 청구항 4에 있어서, 상기 검출하는 단계가 상기 다형성 부위에 특이적인 프라이머 세트 또는 프로브를 이용하는 것인 방법.
- [청구항 7] 청구항 6에 있어서, 상기 프라이머 세트가 서열번호 2 및 서열번호 3의 올리고뉴클레오티드로 이루어지는 것인 방법.
- [청구항 8] 청구항 4에 있어서, 상기 검출하는 단계가 염기서열 분석, 마이크로어레이 분석, 대립유전자 특이적 PCR 분석, PCR 연장 분석, 질량 분광측정법, 또는 그 조합에 의해 수행되는 것인 방법.
- [청구항 9] 청구항 4에 있어서, 상기 검출하는 단계가,
상기 대상으로부터 획득된 핵산 시료를 주형으로 하고, 상기 폴리뉴클레오티드 또는 이와 상보적인 폴리뉴클레오티드 중 상기 다형성 부위를 포함하는 부위를 증폭할 수 있는 프라이머 세트를 이용하여 중합효소 연쇄 반응을 수행하는 단계; 및
얻어진 증폭 산물의 서열을 결정하는 단계를 포함하는 것인 방법.
- [청구항 10] 주의력결핍 과잉행동장애를 갖는 2 이상의 대상으로부터 핵산 시료를 획득하는 단계;
상기 각 시료로부터 글루타메이트 수용체 (GRIN2B)를 코딩하는

폴리뉴클레오티드의 rs2284411 다형성 부위를 검출하여, 상기 부위의 유전형을 결정하는 단계; 및
상기 유전형이 C/C인 대상을 메틸페니데이트 치료에 반응할 가능성을 갖는 대상으로 선택하는 단계를 포함하는, 주의력결핍 과잉행동장애를 갖는 대상 중 메틸페니데이트 치료에 반응할 가능성을 갖는 대상을 선택하는 방법.

- [청구항 11] 청구항 10에 있어서, 상기 시료가 상기 대상의 혈액으로부터 획득되는 것인 방법.
- [청구항 12] 청구항 10에 있어서, 상기 검출하는 단계가 상기 다형성에 특이적인 프라이머 세트 또는 프로브를 이용하는 것인 방법.
- [청구항 13] 청구항 12에 있어서, 상기 프라이머 세트가 서열번호 2 및 서열번호 3의 올리고뉴클레오티드로 이루어지는 것인 방법.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2016/004969

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C12Q 1/68(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)

C12Q 1/68; G01N 33/15; C40B 40/06; C12N 15/12; G01N 33/50; C40B 30/04

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: attention deficit hyperactivity disorder, ADHD, glutamate acceptor, rs2284411

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	PARK et al., "Association between the GRM7 rs3792452 Polymorphism and Attention Deficit Hyperactivity Disorder in a Korean Sample", Behavioral and Brain Functions, no. 9, article no. 1, pp. 1-8 (2013) See abstract; page 2, right column, first paragraph.	1-13
A	US 2009-0253585 A1 (DIATCHENKO et al.) 08 October 2009 See claim 1; table 2.	1-13
A	KR 10-1157526 B1 (SEOUL NATIONAL UNIVERSITY R&DB FOUNDATION et al.) 22 June 2012 See claims 1-15.	1-13
A	WO 2012-054681 A2 (MAYO FOUNDATION FOR MEDICAL EDUCATION AND RESEARCH) 26 April 2012 See claims 1-20.	1-13
A	WO 2012-027491 A1 (THE CHILDREN'S HOSPITAL OF PHILADELPHIA) 01 March 2012 See claim 1; table 13.	1-13



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

19 OCTOBER 2016 (19.10.2016)

Date of mailing of the international search report

19 OCTOBER 2016 (19.10.2016)

Name and mailing address of the ISA/KR

Korean Intellectual Property Office
Government Complex-Daejeon, 189 Sconsa-ro, Daejeon 302-701,
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/KR2016/004969

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
US 2009-0253585 A1	08/10/2009	CA 2631675 A1	21/06/2007
		EP 1951910 A2	06/08/2008
		EP 1951910 A4	03/02/2010
		WO 2007-070252 A2	21/06/2007
		WO 2007-070252 A3	21/12/2007
KR 10-1157526 B1	22/06/2012	JP 2013-066454 A	18/04/2013
		JP 5662293 B2	28/01/2015
		US 2013-0072391 A1	21/03/2013
		US 2015-0322526 A1	12/11/2015
WO 2012-054681 A2	26/04/2012	AU 2011-317023 A1	23/05/2013
		AU 2011-317023 B2	14/04/2016
		CA 2815345 A1	26/04/2012
		CN 103261891 A	21/08/2013
		EP 2630489 A2	28/08/2013
		EP 2630489 A4	09/04/2014
		JP 2014-503186 A	13/02/2014
		JP 5984822 B2	06/09/2016
		US 2014-0024029 A1	23/01/2014
		WO 2012-054681 A3	28/06/2012
WO 2012-027491 A1	01/03/2012	AU 2011-293363 A1	28/02/2013
		CA 2807505 A1	01/03/2012
		EP 2609220 A1	03/07/2013
		EP 2609220 A4	22/01/2014
		JP 2013-535985 A	19/09/2013
		US 2013-203814 A1	08/08/2013

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))

C12Q 1/68(2006.01)i

B. 조사된 분야

조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)

C12Q 1/68; G01N 33/15; C40B 40/06; C12N 15/12; G01N 33/50; C40B 30/04

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: 주의력결핍 과잉행동장애, ADHD, 글루타메이트 수용체, rs2284411

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
A	PARK 등, 'Association between the GRM7 rs3792452 polymorphism and attention deficit hyperactivity disorder in a Korean sample' Behavioral and Brain Functions, No.9, Article No.1, pp.1-8 (2013) 요약; 페이지 2, 오른쪽 컬럼, 첫째 문단 참조.	1-13
A	US 2009-0253585 A1 (DIATCHENKO 등) 2009.10.08 청구항 1; 표 2 참조.	1-13
A	KR 10-1157526 B1 (서울대학교산학협력단 등) 2012.06.22 청구항 1-15 참조.	1-13
A	WO 2012-054681 A2 (MAYO FOUNDATION FOR MEDICAL EDUCATION AND RESEARCH) 2012.04.26 청구항 1-20 참조.	1-13
A	WO 2012-027491 A1 (THE CHILDREN'S HOSPITAL OF PHILADELPHIA) 2012.03.01 청구항 1; 표 13 참조.	1-13

☐ 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

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

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

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

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

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

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

“&” 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌

“P” 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌

국제조사의 실제 완료일

2016년 10월 19일 (19.10.2016)

국제조사보고서 발송일

2016년 10월 19일 (19.10.2016)

ISA/KR의 명칭 및 우편주소

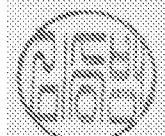
대한민국 특허청
(35208) 대전광역시 서구 청사로 189,
4동 (둔산동, 정부대전청사)

팩스 번호 +82-42-481-8578

심사관

김승범

전화번호 +82-42-481-3371



국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
US 2009-0253585 A1	2009/10/08	CA 2631675 A1 EP 1951910 A2 EP 1951910 A4 WO 2007-070252 A2 WO 2007-070252 A3	2007/06/21 2008/08/06 2010/02/03 2007/06/21 2007/12/21
KR 10-1157526 B1	2012/06/22	JP 2013-066454 A JP 5662293 B2 US 2013-0072391 A1 US 2015-0322526 A1	2013/04/18 2015/01/28 2013/03/21 2015/11/12
WO 2012-054681 A2	2012/04/26	AU 2011-317023 A1 AU 2011-317023 B2 CA 2815345 A1 CN 103261891 A EP 2630489 A2 EP 2630489 A4 JP 2014-503186 A JP 5984822 B2 US 2014-0024029 A1 WO 2012-054681 A3	2013/05/23 2016/04/14 2012/04/26 2013/08/21 2013/08/28 2014/04/09 2014/02/13 2016/09/06 2014/01/23 2012/06/28
WO 2012-027491 A1	2012/03/01	AU 2011-293363 A1 CA 2807505 A1 EP 2609220 A1 EP 2609220 A4 JP 2013-535985 A US 2013-203814 A1	2013/02/28 2012/03/01 2013/07/03 2014/01/22 2013/09/19 2013/08/08