

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2020년 3월 19일 (19.03.2020) WIPO | PCT



(10) 국제공개번호
WO 2020/054979 A1

(51) 국제특허분류:

A61K 39/395 (2006.01) A61K 48/00 (2006.01)
A61K 31/7088 (2006.01) G01N 33/68 (2006.01)

(21) 국제출원번호: PCT/KR2019/010015

(22) 국제출원일: 2019년 8월 8일 (08.08.2019)

(25) 출원언어: 한국어

(26) 공개언어: 한국어

(30) 우선권정보:

10-2018-0108874 2018년 9월 12일 (12.09.2018) KR
10-2019-0096228 2019년 8월 7일 (07.08.2019) KR

(71) 출원인: 아주대학교산학협력단 (AJOU UNIVERSITY
INDUSTRY-ACADEMIC COOPERATION FOUNDATION) [KR/KR]; 16499 경기도 수원시 영통구 월드컵로 206 (원천동), Gyeonggi-do (KR).

(72) 발명자: 손성향 (SOHN, Seong Hyang); 16699 경기도 수원시 영통구 매영로310번길 27, 651동 1702호, Gyeonggi-do (KR).

(74) 대리인: 특허법인 태백 (TAEBAEK INTELLECTUAL
PROPERTY LAW FIRM); 08506 서울시 금천구 가산디지털로151 이노플렉스1차 601호, 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.

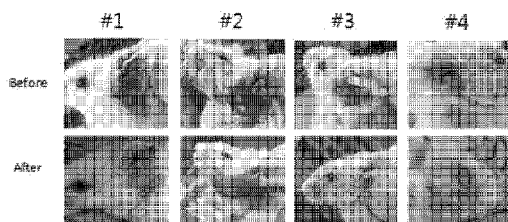
(84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS,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

공개:

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

(54) Title: COMPOSITION COMPRISING CD83 INHIBITOR AS EFFECTIVE INGREDIENT FOR PREVENTING OR TREATING BEHCET'S DISEASE

(54) 발명의 명칭: CD83 억제제를 유효성분으로 포함하는 베체트병의 예방 또는 치료용 조성물



(57) Abstract: The present invention provides a composition comprising a CD83 inhibitor as an effective ingredient for preventing or treating Behcet's disease. According to the present invention, mice with Behcet's disease were found to have a significantly high frequency of CD83-expressing cells and exhibit correlation between the increase or decrease of CD83-expressing cells and the symptoms of Behcet's disease. Thus, the CD83 inhibitor according to the present invention can be used to regulate the expression of CD83, thereby finding effective applications in the diagnosis, prevention, and treatment of Behcet's disease. In addition, the inhibitor can be used together with a conventional therapeutic agent for diseases or disorders caused by or associated with CD83 or CD83-expressing cells, thus further augmenting the therapeutic effect.

(57) 요약서: 본 발명은 CD83 억제제를 유효성분으로 포함하는 베체트병의 예방 또는 치료용 조성물을 제공한다. 본 발명에 따르면, 베체트병 마우스에서 CD83을 발현하는 세포의 빈도가 유의하게 높고, CD83 발현 세포의 증감과 베체트병 증상 사이에 관련성이 있음을 확인한 바, 본 발명에 따른 CD83 억제제를 이용하여 CD83의 발현을 조절함으로써, 베체트병 진단, 예방, 및 치료에 효과적으로 사용될 수 있다. 또한, CD83 또는 CD83을 발현하는 세포에 의해 야기되거나 이와 연관되는 질환 또는 질병 등에 기존 치료제와 병행하여 사용함으로써 치료 효과를 더욱 증대시킬 수 있다.



WO 2020/054979 A1

명세서

발명의 명칭: CD83 억제제를 유효성분으로 포함하는 베체트병의 예방 또는 치료용 조성물

기술분야

- [1] 본 발명은 CD83 억제제를 유효성분으로 포함하는 베체트병의 예방 또는 치료용 조성물에 관한 것이다.

배경기술

- [2] 베체트병(Behcet's disease)은 희귀난치성 염증성 질환으로 구강 및/또는 생식기의 반복적인 아프타성 궤양, 포도막염(uveitis) 및 피부 병변을 증상으로 한다. 임상 증상은 피부궤양 뿐만 아니라 관절, 중추신경계(central nervous system), 위장, 신장, 비뇨생식기, 폐, 심혈관, 장출혈, 장천공 등의 소화기계 관련, 상하대 정맥증후군, 대동맥 역류 등의 증상이 동반된 심각한 만성적 염증이 다면적으로 나타난다. 이러한 증상은 전신성의 혈관염과 관련된 것으로, 베체트병의 중심적인 병리 생리학적 특징이다.
- [3] 베체트병의 정확한 발병 원인은 밝혀지지 않았지만, 헤르페스 바이러스 감염이 촉발한 자가 면역(autoimmune)과 자가 염증성(autoinflammatory) 반응과 관련이 있다. 베체트병에서 세포의 침입형태는 대식세포(macrophage)와 수지상세포(dendritic cell)를 비롯하여, CD4+, CD8+, T세포, 호중구(neutrophil) 등이 관여한다. 또한 사이토카인(cytokine) 생산의 증가와도 연관된다.
- [4] 베체트병은 피부 점막 염증이나 관절염 등 가벼운 증상만 보이는 경우도 있으나, 심한 포도막염이나 뇌, 폐, 심장, 신장 등 주요 장기를 침범하여 심각한 후유증을 동반할 수 있다.

발명의 상세한 설명

기술적 과제

- [5] 상기와 같은 문제점을 해결하기 위하여, 본 발명은 CD83 억제제를 유효성분으로 포함하는 베체트병의 예방 또는 치료용 약학 조성물 및 약물 스크리닝 방법을 제공한다.
- [6] 또한, 본 발명은 베체트병 진단용 바이오마커 조성물, 진단용 조성물, 및 진단용 키트를 제공한다.

과제 해결 수단

- [7] 본 발명에 따른 베체트병의 예방 또는 치료용 약학 조성물은 CD83 억제제를 유효성분으로 포함할 수 있다.
- [8] 본 발명에 따른 베체트병의 예방 또는 치료용 약물 스크리닝 방법은 인체에서 분리된 생물학적 시료에 시험물질을 처리하는 제1 단계; 상기 시험물질을 처리한 시료에서 CD83 또는 CD83 mRNA의 발현 또는 활성 수준을 측정하는 제2 단계; 및 대조구 시료와 비교하여 상기 CD83 또는 상기 CD83 mRNA의 발현 또는

활성 수준이 감소한 시험물질을 선별하는 제3 단계;를 포함할 수 있다.

[9] 본 발명에 따른 베체트병 진단용 바이오마커 조성물은 CD83 또는 CD83 mRNA를 유효성분으로 포함할 수 있다.

[10] 본 발명에 따른 베체트병 진단용 조성물은 CD83 또는 CD83 mRNA의 발현 또는 활성 수준을 측정하는 제제를 유효성분으로 포함할 수 있다.

[11] 본 발명에 따른 베체트병 진단용 키트는 베체트병 진단용 조성물을 포함할 수 있다.

발명의 효과

[12] 본 발명에 따른 약학 조성물은 CD83 억제제를 유효성분으로 포함하여 효과적으로 희귀난치성 베체트병을 예방할 수 있고, 발병된 경우 치료할 수 있다. 또한, 본 발명에 따른 바이오마커 조성물, 진단용 조성물, 및 진단용 키트를 이용하여 베체트병의 발병 가능성 및 질병 정도를 유의적으로 예측 또는 파악할 수 있다.

[13] 이 외에도, CD83 또는 CD83을 발현하는 세포에 의해 야기되거나 이와 연관되는 질환 또는 질병 등에 기존 치료제와 병행하여 사용함으로써 치료 효과를 더욱 증대시킬 수 있다.

도면의 간단한 설명

[14] 도 1은 본 발명의 일 실험예에 따른 베체트병 유사 마우스 모델의 CD83 siRNA 처리 전 후 증상 변화를 나타낸다.

[15] 도 2는 본 발명의 일 실험예에 따른 베체트병 유사 마우스 모델의 복강 내 대식세포(macrophage)의 CD83 발현(CD83+) 세포의 빈도를 나타낸 그래프이다.

[16] 도 3은 본 발명의 일 실험예에 따른 베체트병 유사 마우스 모델에 CD83 siRNA 처리를 중단한 경우의 변화를 나타낸다.

[17] 도 4는 본 발명의 일 실험예에 따른 베체트병 유사 마우스 모델에서 분리한 수지상 세포에 CD83 siRNA 처리 후 투과전자현미경으로 관찰한 이미지이다.

발명의 실시를 위한 최선의 형태

[18] 이하, 본 발명을 상세하게 설명하기로 한다.

[19] 본 발명은 베체트병 마우스와 증상이 없는 대조군 마우스를 비교하였을 때, 베체트병 마우스에서 CD83을 발현하는 세포의 빈도가 유의하게 높은 것으로 나타났고, CD83의 억제제가 CD83을 발현하는 세포의 빈도를 감소시켜 베체트병 치료법으로 활용될 수 있음을 확인함으로써, 본 발명을 완성하였다.

[20]

[21] 본 명세서에서 "예방"이란, 본 발명에 따른 약학 조성물의 투여에 의해 베체트병 또는 베체트병의 적어도 하나 이상의 증상의 발생을 억제시키거나 발병을 지연시키는 모든 행위를 의미한다. 또한, 재발을 예방하거나 방지하기 위해 베체트병에 차도가 있는 대상의 치료를 포함한다.

[22] 본 명세서에서 "치료"란, 본 발명에 따른 약학 조성물의 투여에 의해 베체트병

또는 베체트병의 적어도 하나 이상의 증상을 완화, 감소 또는 소멸시키는 등 그 증세를 호전시키거나 이롭게 변경하는 모든 행위를 의미한다.

[23] 본 명세서에서 "진단"이란, 베체트병의 발병 여부 또는 발병 가능성(위험성)을 확인하는 것으로, 베체트병 또는 베체트병의 적어도 하나 이상의 증상에 대한 대상(subject)의 감수성(susceptibility)을 판정하는 것, 대상이 베체트병을 현재 가지고 있는지 여부를 판정하는 것, 베체트병에 걸린 대상의 예후(prognosis)를 판정하는 것, 또는 테라메트릭스(therametrics)(예를 들어, 치료 효능에 대한 정보를 제공하기 위하여 객체의 상태를 모니터링 하는 것)을 포함한다. 또한, 임상 상태의 일차 진단 또는 재발한 질병의 진단을 포함한다.

[24] 본 명세서에서 "약학 조성물"이란, 특정한 목적을 위해 투여되는 조성물로, 본 발명의 목적상 베체트병을 예방하거나 또는 치료하기 위해 투여되는 것을 의미한다.

[25] 본 명세서에서 "바이오마커"란, 몸 안의 변화를 알아낼 수 있는 지표로서, 생명체의 정상 또는 병리적인 상태, 즉, 베체트병에 대한 진단, 약물에 대한 반응 정도 등을 측정할 수 있다.

[26]

[27] 본 발명은 CD83 억제제를 유효성분으로 포함하는 베체트병의 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다.

[28] 본 발명에서 "CD83(세포표면항원무리, Cluster of Differentiation 83)"은 CD83 유전자에 의해 암호화된 인간 단백질로, 면역 글로블린 슈퍼 패밀리에 속하는 싱글-패스 유형 I(single-pass type I)의 막 당단백질(glycoprotein)이다. CD83은 성숙한 수지상 세포(dendritic cell, DC) 상에서 주로 발현되는 세포 표면 마커로, 수지상 세포의 성숙 과정에서 CD80 및 CD86과 같은 공동자극 분자와 함께 강하게 발현된다. 이 외에도 CD83은 활성화된 B 및 T 세포에서도 발현될 수 있고, 미성숙한 혈액 수지상 세포(BDC) 및 단핵구 유래 수지상 세포(MoDC) 상에서는 최소한으로 발현될 수 있다.

[29] 본 발명에서 "수지상 세포(dendritic cell, DC)"란, 포유류의 면역계를 구성하는 면역세포로, 전문적 항원제시세포(professional antigen presenting cell)로 작용한다. 이들의 주 기능은 항원 물질을 처리하고 이를 세포 표면에 발현하여 T 세포에게 제시한다. 이로써 이들은 선천성 면역계와 적응성 면역계를 연결해주는 전달자로서 역할을 한다.

[30] 수지상 세포 분화 및 활성화시 발현되기 시작하는 분자는 선천적 면역과 후천적 면역을 연결하는 것을 보조한다. 수지상 세포가 면역 반응에 대한 통제를 발휘하기 때문에, 활성화된 수지상 세포는 악성 질병 및 자가 면역 질환을 비롯한 다수의 면역학적 질병에 걸쳐 중재를 위한 표적이 될 수 있다. 본 발명에 따른 CD83 억제제는 이러한 수지상 세포의 활성화 및 면역 반응을 조절할 수 있다.

[31]

- [32] 본 발명에 따른 조성물에 있어서, 상기 CD83 억제제는 CD83에 특이적으로 결합하는 항체, 펩타이드, 펩타이드 미메틱스, 앵타머, 화합물 및 천연물로 이루어진 군에서 선택될 수 있다.
- [33] 또한, 상기 CD83 억제제는 CD83 mRNA에 상보적으로 결합하는 안티센스 뉴클레오티드, 작은 간섭 RNA(small interfering RNA; siRNA), 및 짧은 헤어핀 RNA(short hairpin RNA; shRNA)로 이루어진 군에서 선택될 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [34] 본 발명에 따른 조성물에 있어서, 상기 작은 간섭 RNA(이하, siRNA)는 서열번호 1 또는 2로 표시되는 염기서열을 가질 수 있다. 상기 siRNA의 전체 길이는 10 내지 80 염기, 바람직하게는 15 내지 60 염기, 더욱 바람직하게는 20 내지 40 염기일 수 있다. 상기 서열번호 1과 2의 염기서열은 하기와 같다.
- [35] 서열번호 1 : 5'- GUGCUUUUCAGUCAUCUACAAGCTA -3'
- [36] 서열번호 2 : 5'- UAGCUUGUAGAUGACUGAAAAGCACUC -3'
- [37]
- [38] 본 발명에서 "siRNA(small interfering RNA)"는 21-25nt 크기의 작은 RNA조각으로, 세포 내에서 RISC(RNA-induced silencing complex)와 복합체를 형성하여 상보적인 서열을 갖는 mRNA에 특이적으로 결합하여 표적 mRNA를 절단시킨 후 단백질 발현을 저해하는 RNA 간섭(RNA interfering, RNAi)을 유도하는 물질 중 하나이다. 본 발명에 따른 CD83의 억제제로서 상기 siRNA는 RNA 간섭을 통해 수지상 세포에서의 상기 CD83 발현을 억제할 수 있다. CD83 발현이 억제되면, 수지상 세포에 의한 T 세포의 활성화가 억제될 수 있다.
- [39] 본 발명에 따른 조성물에 있어서, 상기 siRNA는 상기 서열번호 1 또는 2(센스, sence)의 상보적 서열(안티센스, antisense)의 염기서열을 포함할 수 있다. 또한, 상기 siRNA는 상기 서열번호 1 또는 2 및 상기 서열번호 1 또는 2의 상보적 서열이 루프에 의해 연결된 스템-루프 구조의 단일 RNA 가닥일 수도 있다.
- [40] 상기 siRNA는 화학적 합성, 중합효소 연쇄 반응(PCR)에 의한 요구되는 뉴클레오타이드 서열의 증폭, 또는 제조합 합성에 의해 이미 존재하는 siRNA를 정제함으로써 형성될 수 있다.
- [41] 본 발명에 따른 조성물에 있어서, 상기 siRNA는 상기 RNA의 당 부분, 뉴클레오베이스 부분 또는 인터뉴클레오타이드 구조 내에 하나 이상의 화학적 변형을 포함할 수 있다. 상기 화학적 변형은 생체 내 안정성 향상, 뉴클레아제(nuclease)에 대한 저항성 부여, 및 비특이적 면역 반응 감소를 위한 것이다. 상기 siRNA는 상기 화학적 변형을 통해, RNAi 능력에는 영향을 미치지 않고, 뉴클레아제에 대한 저항성 증진, 세포내 흡수(uptake) 증가, 세포 표적화 향상, 안정성 증가, 인터페론 활성화 감소, 면역 반응, 및 센스(sense) 효과와 같은 타겟 이외의(off-target) 특성을 변형되지 않은 siRNA 보다 향상시킬 수 있다. 본 발명에 따른 siRNA의 안정성과 생체합성을 생체 내에서 향상시킬 수 있는 모든 화학적 변형이 본 발명의 범위에 포함될 수 있다. 상기 화학적 변형은 어느 한

가지 형태의 변형만 이루어질 수도 있고, 여러 가지 화학적 변형이 함께 이루어질 수도 있다.

[42] 본 발명에서 "항체"는 당해 기술분야에 공지된 용어로서 항원성 부위에 대하여 지시되는 특이적인 면역글로불린을 의미한다. 본 발명에서의 항체는 CD83에 대해 특이적으로 결합하는 항체를 의미하며, 당해 기술분야의 통상적인 방법에 따라 항체를 제조할 수 있다.

[43] 본 발명에서 "펩타이드"는 표적 물질에 대한 결합력이 높은 장점이 있고, 열/화학 처리 시에도 변성이 일어나지 않는다. 또한 분자 크기가 작기 때문에 다른 단백질에 붙어서 융합 단백질로의 이용이 가능하다. 구체적으로 고분자 단백질 체인에 붙어서 이용이 가능하므로 진단 키트 및 약물전달 물질로 이용될 수 있다.

[44] 본 발명에서 "앱타머(aptamer)"는 그 자체로 안정된 삼차 구조를 가지면서 표적 분자에 높은 친화성과 특이성으로 결합할 수 있는 특징을 가진 특별한 종류의 단일가닥 핵산(DNA, RNA, 또는 변형핵산)으로 구성된 폴리뉴클레오티드의 일종을 의미한다. 상술한 바와 같이, 앱타머는 항체와 동일하게 항원성 물질에 특이적으로 결합할 수 있으면서도, 단백질보다 안정성이 높고, 구조가 간단하며, 합성이 용이한 폴리뉴클레오티드로 구성되어 있으므로, 항체를 대체하여 사용될 수 있다.

[45]

[46] 본 발명에 따른 약학 조성물에 있어서, 상기 약학 조성물은 CD83 또는 CD83을 발현하는 세포에 의해 야기되거나 이와 연관되는 임의의 질환 또는 질병을 대상으로 할 수 있다. 예를 들어, 베체트병을 포함할 수 있다. 베체트병(Behcet's disease, BD)은 구강 궤양, 음부 궤양, 안구 염증 외에도 피부, 혈관, 위장관, 중추신경계, 심장 및 폐 등 여러 장기를 침범할 수 있는 희귀난치성 만성 염증성 질환으로, 본 발명이 예방 또는 치료하려는 표적이 베체트병에 한정되는 것은 아니다. 베체트병은 CD83의 발현이 높게 나타나는 질환으로, 이러한 베체트병과 관련되거나 베체트병에 의해 유발된 염증 질환, 및 CD83의 발현이 높게 나타나는 다른 질환들도 포함될 수 있다.

[47]

[48] 본 발명에 따른 약학 조성물은 상기 제형에 따라 약학적으로 허용가능한 적절한 담체, 부형제 또는 희석제를 더 포함하여 제조할 수 있다. 상기 "약학적으로 허용가능한"이란, 상기 약학 조성물에 노출되는 세포나 인간에게 독성이 없는 특성을 나타내는 것을 의미한다.

[49] 본 발명에서 사용가능한 담체, 부형제 또는 희석제로는, 락토즈, 덱스트로즈, 수크로즈, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨, 말티톨, 전분, 아카시아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로즈, 메틸 셀룰로즈, 미정질 셀룰로스, 폴리비닐 피롤리돈, 물, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필히드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트 또는 광물유 등을 들

수 있다.

- [50] 본 발명에 따른 약학 조성물은 각각 통상의 방법에 따라 산제, 과립제, 정제, 캡슐제, 현탁액, 에멀전, 시럽, 에어로졸 등의 경구형 제형, 외용제, 좌제 및 멸균 주사용액의 형태로 제형화하여 사용될 수 있다.
- [51] 본 발명에 따른 약학 조성물을 상기 형태로 제제화할 경우에는 보통 사용하는 충전제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 조제될 수 있다. 경구 투여를 위한 고형 제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함되며, 이러한 고형 제제는 적어도 하나 이상의 부형제, 예를 들면, 전분, 칼슘카보네이트(calcium carbonate), 수크로스(sucrose) 또는 락토오스(lactose), 젤라틴 등을 섞어 조제할 수 있다.
- [52] 또한 단순한 부형제 이외에 마그네슘 스테아레이트, 탈크 같은 윤활제들도 사용될 수 있다. 경구를 위한 액상 제제로는 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제 등이 해당되는데 흔히 사용되는 단순 희석제인 물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다.
- [53] 비경구 투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁제, 유제, 동결건조 제제, 좌제가 포함된다. 비수성용제, 현탁제로는 프로필렌글리콜(propylene glycol), 폴리에틸렌글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위텟솔(witepsol), 마크로콜, 트윈(tween) 61, 카카오지, 라우린지, 글리세로제라틴 등이 사용될 수 있다.
- [54]
- [55] 본 발명에 따른 약학 조성물에 있어서, 상기 약학 조성물은 약학적으로 유효한 양으로 투여될 수 있다. 상기 "약학적으로 유효한 양"이란, 의학적 치료에 적용 가능한 합리적인 수혜/위험 비율로 질환을 치료하기에 충분하며 부작용을 일으키지 않을 정도의 양을 의미하며, 유효 용량 수준은 환자의 건강상태, 제양의 종류, 중증도, 약물의 활성, 약물에 대한 민감도, 투여 방법, 투여 시간, 투여 경로 및 배출 비율, 치료기간, 배합 또는 동시 사용되는 약물을 포함한 요소 및 기타 의학 분야에 잘 알려진 요소에 따라 결정될 수 있다.
- [56] 본 발명에 따른 약학 조성물의 유효성분의 사용량은 환자의 나이, 성별, 체중, 질환에 따라 달라질 수 있으나, 0.001 내지 100mg/kg으로, 바람직하게는 0.01 내지 10mg/kg을 일일 1회 내지 수회 투여할 수 있다. 또한, 본 발명에 따른 조성물의 투여량은 투여경로, 질병의 정도, 성별, 체중, 나이 등에 따라서 증감될 수 있다. 따라서, 상기 투여량은 어떠한 면으로든 본 발명의 범위를 한정하는 것은 아니다.
- [57] 상기 약학 조성물은 쥐, 생쥐, 가축, 인간 등의 포유동물에 다양한 경로로 투여될 수 있다. 투여의 모든 방식은 예상될 수 있는데, 예를 들면, 경구, 직장 또는 정맥, 근육, 피하, 기관지내 흡입, 자궁내 경막 또는 뇌혈관내(intracerebroventricular) 주사에 의해 투여될 수 있다.

[58]

[59] 본 발명은 인체에서 분리된 생물학적 시료에 시험물질을 처리하는 제1 단계; 상기 시험물질을 처리한 시료에서 CD83 또는 CD83 mRNA의 발현 또는 활성 수준을 측정하는 제2 단계; 및 대조구 시료와 비교하여 상기 CD83 또는 상기 CD83 mRNA의 발현 또는 활성 수준이 감소한 시험물질을 선별하는 제3 단계;를 포함하는 베체트병의 예방 또는 치료용 약물 스크리닝 방법을 제공한다.

[60] 상기 인체에서 분리된 생물학적 시료는 상기 CD83 또는 상기 CD83 mRNA의 발현 또는 활성 수준에 있어서 상기 대조구와 차이가 나는 조직, 세포, 혈청 등의 시료를 포함할 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[61] 상기 시험물질은 상기 CD83 또는 상기 CD83 mRNA의 발현 또는 활성에 영향을 미치는지 여부를 검사하기 위하여 스크리닝에서 이용되는 물질로, 본 발명에 따른 CD83 억제제, 예를 들어, CD83 siRNA일 수 있다.

[62] 상기 단백질 발현 또는 활성 수준은 웨스턴 블랏, 효소면역분석법(Enzyme-linked immunosorbent assay; ELISA), 방사선면역분석(Radioimmunoassay; RIA), 방사면역확산법(Radioimmunodiffusion), 오우크테로니 면역 확산법, 로케트(rocket) 면역 전기영동, 조직면역염색, 면역침전 분석법(Immunoprecipitation assay), 보체고정분석법(Complement Fixation Assay), 유세포 분석법(FACS) 및 단백질 칩으로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나 이상의 방법으로 측정할 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[63] 상기 유전자의 발현 수준은 RT-PCR, 경쟁적 RT-PCR(Competitive RT-PCR), 실시간 RT-PCR(Real-time RT-PCR), RNase 보호 분석법(RPA: RNase protection assay), 노던 블랏팅(Northern blotting) 및 DNA 마이크로 어레이 칩으로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나 이상의 방법으로 측정할 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[64]

[65] 본 발명은 CD83 또는 CD83 mRNA를 유효성분으로 포함하는 베체트병 진단용 바이오마커 조성물을 제공한다.

[66] 또한, 본 발명은 CD83 또는 CD83 mRNA의 활성 또는 발현 수준을 측정하는 제제를 포함하는 베체트병 진단용 조성물을 제공한다. 상기 제제는 상기 CD83에 특이적으로 결합하는 항체, 펩타이드, 펩타이드 미메틱스, 앵타머, 또는 화합물이거나, 또는 상기 CD83 mRNA에 특이적으로 결합하는 프라이머 또는 프로브일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[67] 본 발명에서 "프라이머"는 짧은 자유 3'말단 수산화기(free 3'hydroxyl group)를 가지는 핵산 서열로, 상보적인 주형과 염기쌍을 형성할 수 있고 주형 가닥 복사를 위한 시작 시점으로 기능을 하는 짧은 핵산 서열을 의미한다. 프라이머는 적절한 완충용액 및 온도에서 중합반응(즉, DNA 폴리머레이즈 또는 역전사효소)을 위한 시약 및 상이한 4가지 뉴클레오타이드 트리포스페이트의

존재 하에서 DNA 합성을 개시할 수 있다. 본 발명에 따른 조성물에서, 상기 프라이머는, 상기 유전자 특이적인 프라이머로 7개 내지 50개의 뉴클레오타이드 서열을 가진 센스 및 안티센스 핵산일 수 있고, DNA 합성의 개시점으로 작용하는 프라이머의 기본 성질을 변화시키지않는 한, 추가의 특징을 혼입할 수 있다.

- [68] 본 발명에서 "프로브"는 mRNA와 특이적으로 결합을 이룰 수 있는 짧게는 수 염기 내지 길게는 수백 염기에 해당하는 RNA 또는 DNA 등의 핵산 단편을 의미하며, 라벨링되어 있어서 특정 mRNA의 존재 유무, 발현양을 확인할 수 있다. 프로브는 올리고뉴클레오타이드(oligonucleotide) 프로브, 단쇄 DNA(single strand DNA) 프로브, 이중쇄 DNA(double strand DNA) 프로브, RNA 프로브 등의 형태로 형성될 수 있다. 적절한 프로브 및 혼성화 조건은 당해 기술 분야에 공지된 기술에 따라 적절히 선택될 수 있다.

[69]

- [70] 또한, 본 발명은 상기 진단용 조성물을 포함하는 베체트병 진단용 키트를 제공한다.

- [71] 본 발명에 따른 진단용 키트는 CD83에 특이적인 항체를 포함하거나, CD83 mRNA의 센스, 안티센스 프라이머, 또는 상보적인 프로브를 포함할 수 있다.

발명의 실시를 위한 형태

- [72] 이하, 실시예를 들어 본 발명을 보다 상세하게 설명하기로 한다. 다만 하기의 실시예는 당업계에서 평균적인 지식을 가진 자에게 본 발명을 보다 완전하게 설명하기 위해 제공되는 것이며 본 발명의 내용을 예시하는 것일 뿐이므로 본 발명의 범위가 하기 실시예에 한정되는 것은 아니다.

[73]

- [74] **[실험예]**

- [75] 베체트병 유사 마우스 모델

- [76] ICR strain 5주령 마우스에 헤르페스 바이러스(Herpes simplex virus) 1형을 상처난 귀이개에 접종하였다. 상기 마우스 중 피부 궤양, 홍반 등의 염증 증상을 동반하여 베체트병 특징을 보이는 마우스를 베체트병 유사 마우스 모델로 선정하여 본 실험에 사용하였다.

[77]

- [78] 투여방법

- [79] CD83 siRNA 1.0 μ mol을 4일 간격으로 3회, 형질전환 시약(transfection reagent)에 섞어 복강 내 주사 하였다. 투여 시작 14일 후에 호전 여부를 확인하였다.

- [80] CD83 siRNA sequence:

- [81] 5'- GUGCUUUUCAGUCAUCUACAAGCTA -3'

- [82] 3'- CUCACGAAAAGUCAGUAGAUGUUCGAU -5'

[83]

[84] 실험결과

[85] 도 1은 본 발명의 일 실험예에 따른 베체트병 유사 마우스 모델의 CD83 siRNA 처리 전 후 증상 변화를 나타낸다.

[86] 도 1을 참조하면, 베체트병 유사 마우스 모델에서 CD83 siRNA 복강 내 주사 투여 전, 투여 시작 14일 후의 증상을 촬영하여 호전 여부를 비교한 결과, CD83 siRNA 복강 내 주사 투여 14일 후에 피부 발진과 피부 부종 증상이 확연한 호전을 보였고, 피부 궤양 증상이 호전되는 양상을 보였다.

[87]

[88] 베체트병 마우스와 증상이 없는 대조군 마우스에서 CD83를 발현하는 세포의 빈도를 비교하였을 때, 베체트병 마우스에서 유의하게 높은 것으로 나타났고, CD83 siRNA는 정상 마우스의 말초혈액 세포의 세포막 위에서 CD83을 발현하는 세포의 빈도를 감소시켰으며, 베체트병 마우스의 말초혈액세포에서도 CD83를 발현하는 세포의 빈도를 감소시켰다.

[89]

[90] 도 2는 본 발명의 일 실험예에 따른 베체트병 유사 마우스 모델의 복강 내 대식세포(macrophage)의 CD83 발현(CD83+) 세포의 빈도를 나타낸 그래프이다.

[91] 도 2를 참조하면, 베체트병 마우스 복강에 CD83 siRNA 0.5 μ mol 또는 1.0 μ mol을 주사한 다음, 복강 내 대식세포를 분리하여 유세포 분석법(FACS)으로 CD83+ 세포 빈도를 조사한 결과, CD83 siRNA를 주사한 마우스에서 대조군보다 CD83+ 세포 빈도가 감소된 것으로 나타났다. 이를 통해, CD83 발현 세포의 증감과 베체트병 증상 사이에 관련성이 있음을 확인할 수 있다.

[92]

[93] 도 3은 본 발명의 일 실험예에 따른 베체트병 유사 마우스 모델에 CD83 siRNA 처리를 중단한 경우의 변화를 나타낸다.

[94] 도 3을 참조하면, 베체트병 마우스에 CD83 siRNA를 주사하여 증상이 호전된 후, 상기 마우스에 CD83 siRNA 처리를 중단하였을 때 증상이 다시 악화되는 것으로 나타났다. 이를 통해, 상기 마우스의 증상 호전이 CD83 siRNA 투여에 따른 치료 효과임을 확인할 수 있다.

[95]

[96] 도 4는 본 발명의 일 실험예에 따른 베체트병 유사 마우스 모델에서 분리한 수지상 세포에 CD83 siRNA 처리 후 투과전자현미경으로 관찰한 이미지이다.

[97] 도 4를 참조하면, 베체트병 마우스의 골수(bone marrow)에서 분리한 단핵구(monocyte)를 인비트로(in vitro) 배양하여 수지상 세포로 분화시키는 과정에서 CD83 siRNA 0.5 μ mol 처리하여 투과전자현미경으로 관찰한 결과, 대조군(Scramble siRNA 처리)에 비하여 세포막의 수지상 돌기(dendrite)가 감소된 것으로 확인되었다.

[98]

[99] 이상으로 본 발명 내용의 특정한 부분을 상세히 기술하였는 바, 당업계의

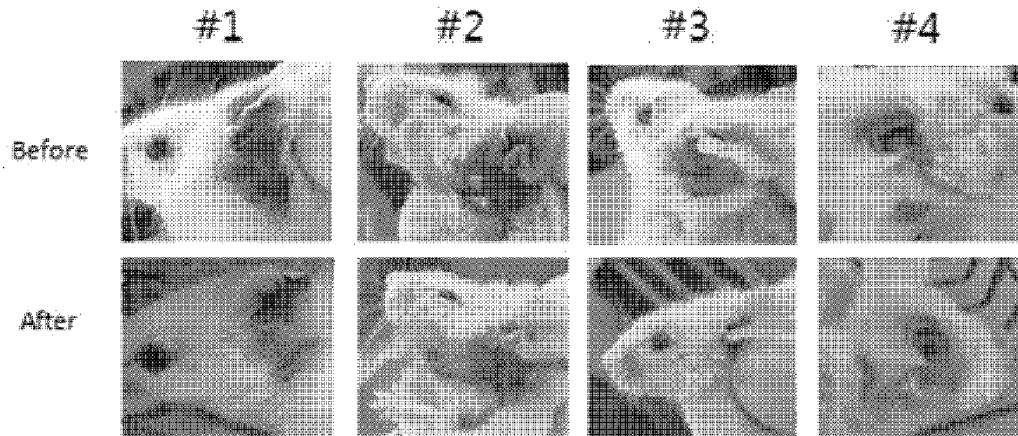
통상의 지식을 가진 자에게 있어서, 이러한 구체적 기술은 단지 바람직한 실시양태일 뿐이며, 이에 의해 본 발명의 범위가 제한되는 것이 아닌 점은 명백하다. 즉, 본 발명의 실질적인 범위는 첨부된 청구항들과 그것들의 등가물에 의하여 정의된다.

청구범위

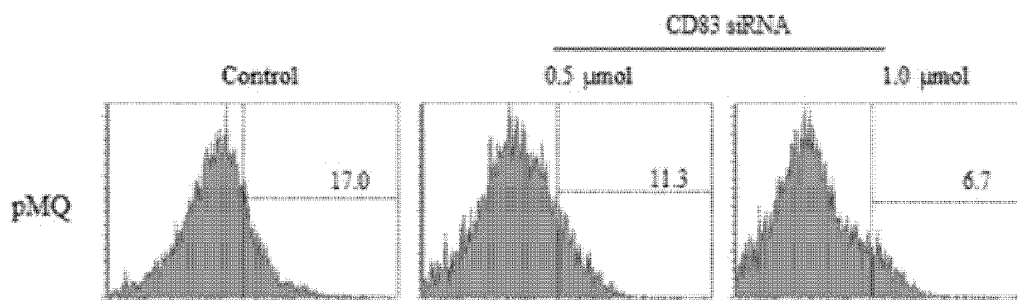
- [청구항 1] CD83 억제제를 유효성분으로 포함하는 베체트병의 예방 또는 치료용 약학 조성물.
- [청구항 2] 제 1 항에 있어서,
상기 CD83 억제제는,
CD83에 특이적으로 결합하는 항체, 펩타이드, 펩타이드 미메틱스, 앵타머, 화합물 및 천연물로 이루어진 군에서 선택된 것을 특징으로 하는, 베체트병의 예방 또는 치료용 약학 조성물.
- [청구항 3] 제 1 항에 있어서,
상기 CD83 억제제는,
CD83 mRNA에 상보적으로 결합하는 안티센스 뉴클레오티드, 작은 간섭 RNA(small interfering RNA; siRNA), 및 짧은 헤어핀 RNA(short hairpin RNA; shRNA)로 이루어진 군에서 선택된 것을 특징으로 하는, 베체트병의 예방 또는 치료용 약학 조성물.
- [청구항 4] 제 3 항에 있어서,
상기 작은 간섭 RNA(siRNA)는 서열번호 1 또는 2로 표시되는 염기서열을 가지는 것을 특징으로 하는, 베체트병의 예방 또는 치료용 약학 조성물.
- [청구항 5] 인체에서 분리된 생물학적 시료에 시험물질을 처리하는 제1 단계;
상기 시험물질을 처리한 시료에서 CD83 또는 CD83 mRNA의 발현 또는 활성 수준을 측정하는 제2 단계; 및
대조구 시료와 비교하여 상기 CD83 또는 상기 CD83 mRNA의 발현 또는 활성 수준이 감소한 시험물질을 선별하는 제3 단계;를 포함하는, 베체트병의 예방 또는 치료용 약물 스크리닝 방법.
- [청구항 6] CD83 또는 CD83 mRNA를 유효성분으로 포함하는 베체트병 진단용 바이오마커 조성물.
- [청구항 7] CD83 또는 CD83 mRNA의 발현 또는 활성 수준을 측정하는 제제를 유효성분으로 포함하는 베체트병 진단용 조성물.
- [청구항 8] 제 7 항에 있어서,
상기 제제는,
상기 CD83에 특이적으로 결합하는 항체, 펩타이드, 펩타이드 미메틱스, 앵타머, 또는 화합물이거나, 또는 상기 CD83 mRNA에 특이적으로 결합하는 프라이머 또는 프로브인 것을 특징으로 하는, 베체트병 진단용 조성물.
- [청구항 9] 제 7 항 또는 제 8 항에 따른 조성물을 포함하는 베체트병 진단용 키트.
- [청구항 10] 제 9 항에 있어서,
상기 키트는,
상기 CD83에 특이적인 항체를 포함하거나, 상기 CD83 mRNA의 센스,

안티센스 프라이머, 또는 상보적인 프로브를 포함하는 것을 특징으로 하는 베체트병 진단용 키트.

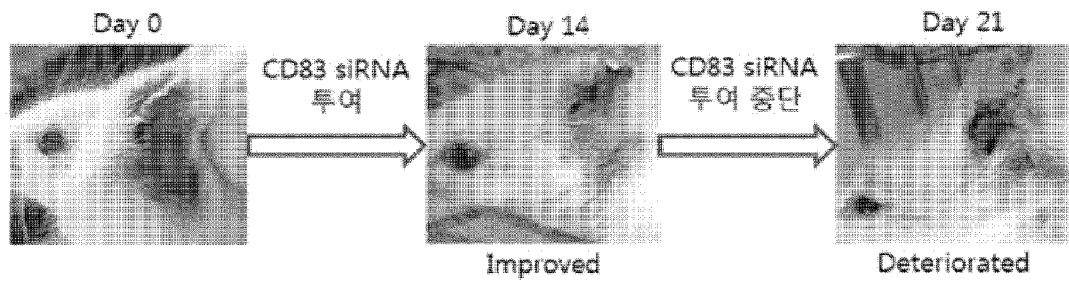
[도1]



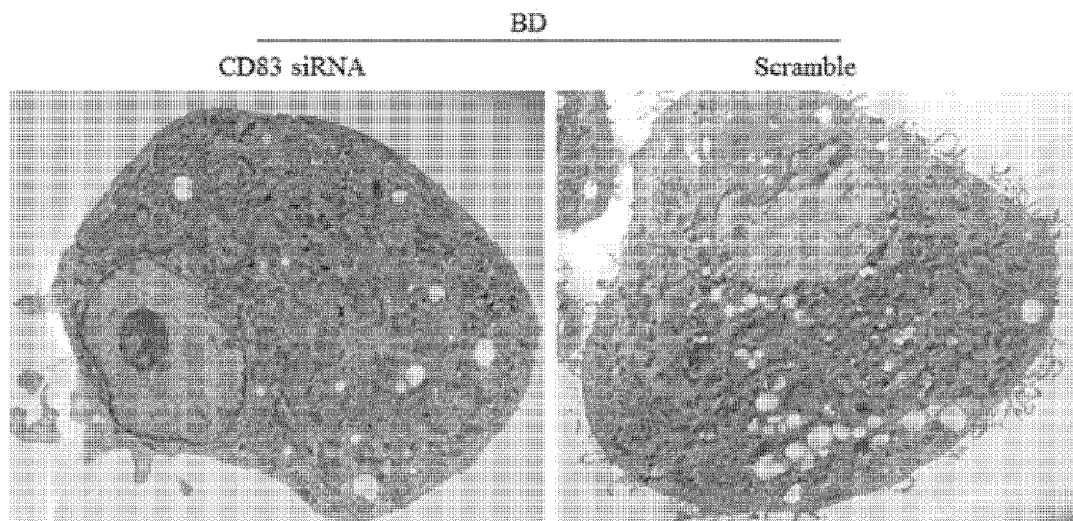
[도2]



[도3]



[도4]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2019/010015

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 39/395(2006.01)i, A61K 31/7088(2006.01)i, A61K 48/00(2006.01)i, G01N 33/68(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)

A61K 39/395; A61K 38/17; A61K 45/06; A61K 47/48; C07D 401/04; C07K 14/47; C07K 16/28; C12N 15/13; C12N 15/62; A61K 31/7088; A61K 48/00; G01N 33/68

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: CD83, inhibitor, Behcet's disease, antibody, siRNA, treatment, diagnosis, screening

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 1645290 A1 (GENENTECH, INC. et al.) 12 April 2006 See paragraphs [0015], [0043], [0053]; and claims 1-3, 6.	1-10
X	EP 2857516 B1 (GENENTECH, INC.) 14 June 2017 See paragraphs [0065], [0077], [0129], [0300].	1-10
X	KR 10-2005-0114273 A (GENENTECH, INC.) 05 December 2005 See paragraphs [0028], [0030], [0031], [0074], [0075]; and claims 1-3, 5.	1-10
X	US 2015-0038511 A1 (CELGENE CORPORATION) 05 February 2015 See paragraphs [0216], [0246]-[0268].	1-10
A	KR 10-2016-0111937 A (ARGEN-X N.V. et al.) 27 September 2016 See the 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

“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

15 NOVEMBER 2019 (15.11.2019)

Date of mailing of the international search report

18 NOVEMBER 2019 (18.11.2019)

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/KR2019/010015

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
EP 1645290 A1	12/04/2006	AT 311199 T	15/12/2005
		AU 2005-200462 A1	03/03/2005
		AU 2005-200462 B2	07/08/2008
		AU 2005-200462 B8	15/01/2009
		AU 4714300 A	21/11/2000
		AU 777970 B2	04/11/2004
		AU 777970 C	17/08/2006
		BR 0011197 A	19/02/2002
		CA 2372603 A1	16/11/2000
		CA 2372603 C	17/11/2015
		CA 2904259 A1	16/11/2000
		CA 2904259 C	15/11/2016
		CA 2944644 A1	16/11/2000
		CA 2944644 C	22/08/2017
		CN 100358577 C	02/01/2008
		CN 101254302 A	03/09/2008
		CN 101254302 B	11/05/2011
		CN 1378459 A	06/11/2002
		DE 60024436 T2	17/08/2006
		DK 1176981 T3	10/04/2006
		EP 1176981 A1	06/02/2002
		EP 1176981 B1	30/11/2005
		EP 1637160 A2	22/03/2006
		EP 1637160 A3	03/05/2006
		EP 1642596 A2	05/04/2006
		EP 1642596 A3	12/04/2006
		EP 1645289 A1	12/04/2006
		EP 1645291 A1	12/04/2006
		EP 1645292 A1	12/04/2006
		EP 1649870 A2	26/04/2006
		EP 1649870 A3	03/05/2006
		ES 2254174 T3	16/06/2006
		HK 1043312 A1	28/07/2006
		JP 2002-544174 A	24/12/2002
		JP 2010-159255 A	22/07/2010
		JP 2014-111603 A	19/06/2014
		JP 2017-149726 A	31/08/2017
		JP 2018-058906 A	12/04/2018
		JP 6143664 B2	07/06/2017
		KR 10-2002-0027311 A	13/04/2002
		KR 10-2008-0039550 A	07/05/2008
		MX PA01011279 A	02/07/2002
		NO 20015417 L	07/01/2002
		NZ 514914 A	24/09/2004
		PL 200134 B1	31/12/2008
		PL 351962 A1	14/07/2003
		SI 1176981 T1	30/04/2006
		US 2011-0008250 A1	13/01/2011
		US 2011-0008336 A1	13/01/2011

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2019/010015

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
EP 2857516 B1	14/06/2017	US 2011-0008337 A1	13/01/2011
		US 2011-0008338 A1	13/01/2011
		US 2012-0201818 A1	09/08/2012
		US 2013-0084289 A1	04/04/2013
		US 2013-0273042 A1	17/10/2013
		US 2013-0330332 A1	12/12/2013
		US 2014-0134164 A1	15/05/2014
		US 2016-0175435 A1	23/06/2016
		US 2018-0264107 A1	20/09/2018
		US 7820161 B1	26/10/2010
		US 8545843 B2	01/10/2013
		US 9993550 B2	12/06/2018
		WO 00-67796 A1	16/11/2000
		ZA 200108673 B	24/12/2002
		AU 2001-247616 B2	14/06/2007
		AU 4761601 A	23/10/2001
		BR 0110610 A	29/04/2003
		CA 2403425 A1	18/10/2001
		CA 2403425 C	27/08/2013
		CN 101289511 A	22/10/2008
		CN 1464908 A	31/12/2003
		CY 1119291 T1	14/02/2018
		DK 1272647 T3	15/12/2014
		DK 2857516 T3	07/08/2017
		EP 1272647 A1	08/01/2003
		EP 1272647 B1	12/11/2014
		ES 2528794 T3	12/02/2015
		ES 2637801 T3	17/10/2017
		HK 1208705 A1	11/03/2016
		HU 0300369 A2	28/06/2003
		JP 2003-531588 A	28/10/2003
		KR 10-2002-0093029 A	12/12/2002
		LT 2857516 T	11/09/2017
		MX PA02010011 A	25/04/2003
		NZ 521540 A	24/09/2004
		NZ 533374 A	24/02/2006
		PL 357939 A1	09/08/2004
		PT 2857516 T	28/08/2017
		SI 2857516 T1	29/09/2017
		US 2002-0004587 A1	10/01/2002
		US 2006-0025576 A1	02/02/2006
		US 2008-0299120 A1	04/12/2008
		US 2011-0110852 A1	12/05/2011
		US 2012-0238728 A1	20/09/2012
		US 2014-0322221 A1	30/10/2014
		US 8722859 B2	13/05/2014
		US 9493579 B2	15/11/2016
		WO 01-77342 A1	18/10/2001
		ZA 200207589 B	22/09/2003

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2019/010015

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
KR 10-2005-0114273 A	05/12/2005	AT 425766 T	15/04/2009
		AU 2004-229376 A1	28/10/2004
		AU 2004-229376 B2	13/12/2007
		BR P10409534 A	18/04/2006
		CA 2519870 A1	28/10/2004
		CN 101371924 A	25/02/2009
		CN 1802176 A	12/07/2006
		CR 8033 A	18/08/2006
		CY 1109127 T1	02/07/2014
		DK 1613350 T3	22/06/2009
		EP 1613350 A2	11/01/2006
		EP 1613350 B1	18/03/2009
		EP 2062916 A2	27/05/2009
		EP 2062916 A3	19/08/2009
		ES 2322267 T3	18/06/2009
		HK 1086480 A1	07/08/2009
		JP 2006-522811 A	05/10/2006
		JP 2010-047586 A	04/03/2010
		JP 2013-151515 A	08/08/2013
		JP 5746243 B2	08/07/2015
		KR 10-1092171 B1	13/12/2011
		KR 10-2011-0044809 A	29/04/2011
		MA 27838 A1	03/04/2006
		ME 00426 B	10/10/2011
		MX PA05010778 A	12/12/2005
		NO 20055253 L	08/11/2005
		NZ 580116 A	30/06/2011
		NZ 587776 A	30/03/2012
		PT 1613350 E	24/06/2009
		RS 20050761 A	15/11/2007
		RS 51686 B	31/10/2011
		RU 2005-134394 A	27/05/2006
		RU 2358762 C2	20/06/2009
		RU 2358762 C9	10/10/2016
		SI 1613350 T1	31/08/2009
		UA 91961 C2	27/09/2010
		UA 99933 C2	25/10/2012
		US 2004-0202658 A1	14/10/2004
		US 2006-0240008 A1	26/10/2006
		US 2008-0213280 A1	04/09/2008
		US 2011-0300136 A1	08/12/2011
		US 7708994 B2	04/05/2010
		US 7976838 B2	12/07/2011
		WO 2004-091657 A2	28/10/2004
		WO 2004-091657 A3	10/02/2005
		ZA 200507805 B	27/12/2006
US 2015-0038511 A1	05/02/2015	AU 2013-299625 A1	12/02/2015
		AU 2013-299625 B2	01/02/2018
		BR 112015002272 A2	04/07/2017

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2019/010015

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
		CA 2881113 A1	13/02/2014
		CN 104703605 A	10/06/2015
		CN 108938642 A	07/12/2018
		EA 029085 B1	28/02/2018
		EA 201590342 A1	30/07/2015
		EP 2882441 A2	17/06/2015
		HK 1211474 A1	27/05/2016
		JP 2015-527349 A	17/09/2015
		JP 2018-070623 A	10/05/2018
		JP 6250671 B2	20/12/2017
		KR 10-2015-0039848 A	13/04/2015
		MX 2015001686 A	10/04/2015
		NZ 628077 A	28/04/2017
		NZ 727295 A	29/06/2018
		PH 12015500276 A1	27/04/2015
		SG 11201500983R A	29/04/2015
		TW 201408298 A	01/03/2014
		TW 1641371 B	21/11/2018
		UA 116992 C2	11/06/2018
		US 2014-0045844 A1	13/02/2014
		US 2014-0343058 A1	20/11/2014
		WO 2014-025958 A2	13/02/2014
		WO 2014-025958 A3	17/04/2014
		WO 2015-179279 A1	26/11/2015
		ZA 201500466 B	29/06/2016
KR 10-2016-0111937 A	27/09/2016	AU 2014-369999 A1	07/07/2016
		CA 2934644 A1	02/07/2015
		CN 106103476 A	09/11/2016
		EA 201691304 A1	31/10/2016
		EP 3087095 A1	02/11/2016
		EP 3087095 B1	07/08/2019
		JP 2017-501725 A	19/01/2017
		JP 2019-076103 A	23/05/2019
		JP 6554473 B2	31/07/2019
		LT 3087095 T	10/09/2019
		MX 2016008399 A	15/12/2016
		SG 11201605203U A	28/07/2016
		US 10316073 B2	11/06/2019
		US 2015-0218239 A1	06/08/2015
		US 2018-0179258 A1	28/06/2018
		WO 2015-100299 A1	02/07/2015

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))

A61K 39/395(2006.01)i, A61K 31/7088(2006.01)i, A61K 48/00(2006.01)i, G01N 33/68(2006.01)i

B. 조사된 분야

조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)

A61K 39/395; A61K 38/17; A61K 45/06; A61K 47/48; C07D 401/04; C07K 14/47; C07K 16/28; C12N 15/13; C12N 15/62; A61K 31/7088; A61K 48/00; G01N 33/68

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: CD83, 억제제(inhibitor), 베체트병(Behcet's disease), 항체(antibody), siRNA, 치료(treatment), 진단(diagnosis), 스크리닝(screening),

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
X	EP 1645290 A1 (GENENTECH, INC. 등) 2006.04.12 단락 [0015], [0043], [0053]; 및 청구항 1-3, 6 참조.	1-10
X	EP 2857516 B1 (GENENTECH, INC.) 2017.06.14 단락 [0065], [0077], [0129], [0300] 참조.	1-10
X	KR 10-2005-0114273 A (제넨테크, 인크.) 2005.12.05 단락 [0028], [0030], [0031], [0074], [0075]; 및 청구항 1-3, 5 참조.	1-10
X	US 2015-0038511 A1 (CELGENE CORPORATION) 2015.02.05 단락 [0216], [0246]-[0268] 참조.	1-10
A	KR 10-2016-0111937 A (아르젠-엑스 엔.브이. 등) 2016.09.27 전체 문헌 참조.	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 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 15일 (15.11.2019)

국제조사보고서 발송일

2019년 11월 18일 (18.11.2019)

ISA/KR의 명칭 및 우편주소

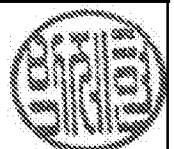
대한민국 특허청
(35208) 대전광역시 서구 청사로 189,
4동 (둔산동, 정부대전청사)

팩스 번호 +82-42-481-8578

심사관

박제현

전화번호 +82-42-481-3349



국제조사보고서에서
인용된 특허문헌

공개일

대응특허문헌

공개일

EP 1645290 A1

2006/04/12

AT 311199 T

2005/12/15

AU 2005-200462 A1

2005/03/03

AU 2005-200462 B2

2008/08/07

AU 2005-200462 B8

2009/01/15

AU 4714300 A

2000/11/21

AU 777970 B2

2004/11/04

AU 777970 C

2006/08/17

BR 0011197 A

2002/02/19

CA 2372603 A1

2000/11/16

CA 2372603 C

2015/11/17

CA 2904259 A1

2000/11/16

CA 2904259 C

2016/11/15

CA 2944644 A1

2000/11/16

CA 2944644 C

2017/08/22

CN 100358577 C

2008/01/02

CN 101254302 A

2008/09/03

CN 101254302 B

2011/05/11

CN 1378459 A

2002/11/06

DE 60024436 T2

2006/08/17

DK 1176981 T3

2006/04/10

EP 1176981 A1

2002/02/06

EP 1176981 B1

2005/11/30

EP 1637160 A2

2006/03/22

EP 1637160 A3

2006/05/03

EP 1642596 A2

2006/04/05

EP 1642596 A3

2006/04/12

EP 1645289 A1

2006/04/12

EP 1645291 A1

2006/04/12

EP 1645292 A1

2006/04/12

EP 1649870 A2

2006/04/26

EP 1649870 A3

2006/05/03

ES 2254174 T3

2006/06/16

HK 1043312 A1

2006/07/28

JP 2002-544174 A

2002/12/24

JP 2010-159255 A

2010/07/22

JP 2014-111603 A

2014/06/19

JP 2017-149726 A

2017/08/31

JP 2018-058906 A

2018/04/12

JP 6143664 B2

2017/06/07

KR 10-2002-0027311 A

2002/04/13

KR 10-2008-0039550 A

2008/05/07

MX PA01011279 A

2002/07/02

NO 20015417 L

2002/01/07

NZ 514914 A

2004/09/24

PL 200134 B1

2008/12/31

PL 351962 A1

2003/07/14

SI 1176981 T1

2006/04/30

US 2011-0008250 A1

2011/01/13

US 2011-0008336 A1

2011/01/13

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
EP 2857516 B1	2017/06/14	US 2011-0008337 A1	2011/01/13
		US 2011-0008338 A1	2011/01/13
		US 2012-0201818 A1	2012/08/09
		US 2013-0084289 A1	2013/04/04
		US 2013-0273042 A1	2013/10/17
		US 2013-0330332 A1	2013/12/12
		US 2014-0134164 A1	2014/05/15
		US 2016-0175435 A1	2016/06/23
		US 2018-0264107 A1	2018/09/20
		US 7820161 B1	2010/10/26
		US 8545843 B2	2013/10/01
		US 9993550 B2	2018/06/12
		WO 00-67796 A1	2000/11/16
		ZA 200108673 B	2002/12/24
		AU 2001-247616 B2	2007/06/14
		AU 4761601 A	2001/10/23
		BR 0110610 A	2003/04/29
		CA 2403425 A1	2001/10/18
		CA 2403425 C	2013/08/27
		CN 101289511 A	2008/10/22
		CN 1464908 A	2003/12/31
		CY 1119291 T1	2018/02/14
		DK 1272647 T3	2014/12/15
		DK 2857516 T3	2017/08/07
		EP 1272647 A1	2003/01/08
		EP 1272647 B1	2014/11/12
		ES 2528794 T3	2015/02/12
		ES 2637801 T3	2017/10/17
		HK 1208705 A1	2016/03/11
		HU 0300369 A2	2003/06/28
		JP 2003-531588 A	2003/10/28
		KR 10-2002-0093029 A	2002/12/12
		LT 2857516 T	2017/09/11
		MX PA02010011 A	2003/04/25
		NZ 521540 A	2004/09/24
		NZ 533374 A	2006/02/24
		PL 357939 A1	2004/08/09
		PT 2857516 T	2017/08/28
		SI 2857516 T1	2017/09/29
		US 2002-0004587 A1	2002/01/10
		US 2006-0025576 A1	2006/02/02
		US 2008-0299120 A1	2008/12/04
		US 2011-0110852 A1	2011/05/12
		US 2012-0238728 A1	2012/09/20
		US 2014-0322221 A1	2014/10/30
		US 8722859 B2	2014/05/13
		US 9493579 B2	2016/11/15
		WO 01-77342 A1	2001/10/18
		ZA 200207589 B	2003/09/22

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
KR 10-2005-0114273 A	2005/12/05	AT 425766 T AU 2004-229376 A1 AU 2004-229376 B2 BR PI0409534 A CA 2519870 A1 CN 101371924 A CN 1802176 A CR 8033 A CY 1109127 T1 DK 1613350 T3 EP 1613350 A2 EP 1613350 B1 EP 2062916 A2 EP 2062916 A3 ES 2322267 T3 HK 1086480 A1 JP 2006-522811 A JP 2010-047586 A JP 2013-151515 A JP 5746243 B2 KR 10-1092171 B1 KR 10-2011-0044809 A MA 27838 A1 ME 00426 B MX PA05010778 A NO 20055253 L NZ 580116 A NZ 587776 A PT 1613350 E RS 20050761 A RS 51686 B RU 2005-134394 A RU 2358762 C2 RU 2358762 C9 SI 1613350 T1 UA 91961 C2 UA 99933 C2 US 2004-0202658 A1 US 2006-0240008 A1 US 2008-0213280 A1 US 2011-0300136 A1 US 7708994 B2 US 7976838 B2 WO 2004-091657 A2 WO 2004-091657 A3 ZA 200507805 B	2009/04/15 2004/10/28 2007/12/13 2006/04/18 2004/10/28 2009/02/25 2006/07/12 2006/08/18 2014/07/02 2009/06/22 2006/01/11 2009/03/18 2009/05/27 2009/08/19 2009/06/18 2009/08/07 2006/10/05 2010/03/04 2013/08/08 2015/07/08 2011/12/13 2011/04/29 2006/04/03 2011/10/10 2005/12/12 2005/11/08 2011/06/30 2012/03/30 2009/06/24 2007/11/15 2011/10/31 2006/05/27 2009/06/20 2016/10/10 2009/08/31 2010/09/27 2012/10/25 2004/10/14 2006/10/26 2008/09/04 2011/12/08 2010/05/04 2011/07/12 2004/10/28 2005/02/10 2006/12/27
US 2015-0038511 A1	2015/02/05	AU 2013-299625 A1 AU 2013-299625 B2 BR 112015002272 A2	2015/02/12 2018/02/01 2017/07/04

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
		CA 2881113 A1	2014/02/13
		CN 104703605 A	2015/06/10
		CN 108938642 A	2018/12/07
		EA 029085 B1	2018/02/28
		EA 201590342 A1	2015/07/30
		EP 2882441 A2	2015/06/17
		HK 1211474 A1	2016/05/27
		JP 2015-527349 A	2015/09/17
		JP 2018-070623 A	2018/05/10
		JP 6250671 B2	2017/12/20
		KR 10-2015-0039848 A	2015/04/13
		MX 2015001686 A	2015/04/10
		NZ 628077 A	2017/04/28
		NZ 727295 A	2018/06/29
		PH 12015500276 A1	2015/04/27
		SG 11201500983R A	2015/04/29
		TW 201408298 A	2014/03/01
		TW I641371 B	2018/11/21
		UA 116992 C2	2018/06/11
		US 2014-0045844 A1	2014/02/13
		US 2014-0343058 A1	2014/11/20
		WO 2014-025958 A2	2014/02/13
		WO 2014-025958 A3	2014/04/17
		WO 2015-179279 A1	2015/11/26
		ZA 201500466 B	2016/06/29
KR 10-2016-0111937 A	2016/09/27	AU 2014-369999 A1	2016/07/07
		CA 2934644 A1	2015/07/02
		CN 106103476 A	2016/11/09
		EA 201691304 A1	2016/10/31
		EP 3087095 A1	2016/11/02
		EP 3087095 B1	2019/08/07
		JP 2017-501725 A	2017/01/19
		JP 2019-076103 A	2019/05/23
		JP 6554473 B2	2019/07/31
		LT 3087095 T	2019/09/10
		MX 2016008399 A	2016/12/15
		SG 11201605203U A	2016/07/28
		US 10316073 B2	2019/06/11
		US 2015-0218239 A1	2015/08/06
		US 2018-0179258 A1	2018/06/28
		WO 2015-100299 A1	2015/07/02