

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구

국제사무국

(43) 국제공개일

2023년 8월 17일 (17.08.2023)



(10) 국제공개번호

WO 2023/153649 A1

(51) 국제특허분류:

A61K 31/4439 (2006.01)

A61K 31/43 (2006.01)

A61K 31/7048 (2006.01)

A61K 31/4164 (2006.01)

A61K 33/245 (2019.01)

A61K 31/65 (2006.01)

A61K 31/4709 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

(21) 국제출원번호:

PCT/KR2023/000307

(22) 국제출원일:

2023년 1월 6일 (06.01.2023)

(25) 출원언어:

한국어

(26) 공개언어:

한국어

(30) 우선권정보:

10-2022-0016414 2022년 2월 8일 (08.02.2022) KR

(71) 출원인: 서울대학교병원 (SEOUL NATIONAL UNIVERSITY HOSPITAL) [KR/KR]; 03080 서울특별시 종로구 대학로 101, Seoul (KR).

(72) 발명자: 김나영 (KIM, Nayoung); 13588 경기도 성남시 분당구 중앙공원로 17, 314동 1502호, Gyeonggi-do (KR).

(74) 대리인: 최우성 (CHOI, Woo-sung); 03151 서울특별시 종로구 종로5길 58 석탄회관빌딩 10층, 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, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ,

EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

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

규칙 4.17에 의한 선언서:

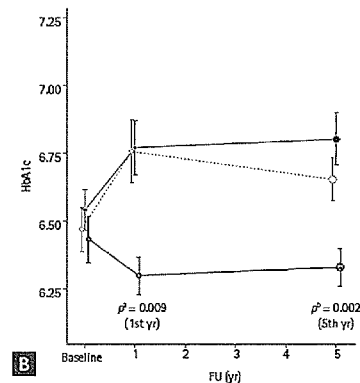
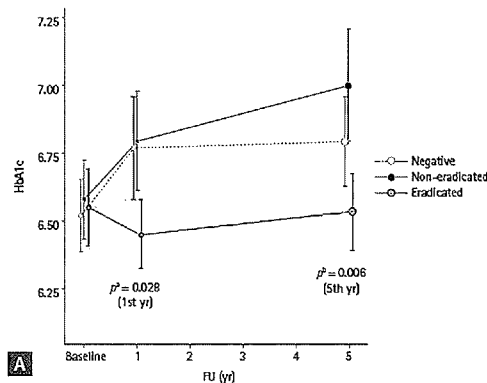
— 신규성을 해치지 아니하는 개시 또는 신규성 상실의 예외에 관한 선언 (규칙 4.17(v))

공개:

— 국제조사보고서와 함께 (조약 제21조(3))

(54) Title: COMPOSITION CONTAINING HELICOBACTER PYLORI ERADICATION AGENT FOR PREVENTING OR TREATING DIABETES

(54) 발명의 명칭: 헬리코박터 파일로리 제균 제제를 포함하는 당뇨병 예방 또는 치료용 조성물



(57) Abstract: The present invention relates to a composition for preventing or treating diabetes, the composition containing a Helicobacter pylori eradication agent as an active ingredient. The composition containing the Helicobacter pylori eradication agent according to an aspect of the present invention reduces glycated hemoglobin (A1C) levels in patients with diabetes, specifically type 2 diabetes mellitus (T2DM) or prediabetes mellitus (preDM), particularly in males and/or subjects under 65 years of age, and thus has an excellent effect of preventing or treating diabetes.

(57) 요약서: 본 발명은 헬리코박터 파일로리 제균 제제를 유효성분으로 포함하는 당뇨병 예방 또는 치료용 조성물에 관한 것으로, 본 발명의 일 측면에 따른 헬리코박터 파일로리 제균 제제를 포함하는 조성물은 당뇨병, 구체적으로 제2형 당뇨병(type 2 diabetes mellitus, T2DM) 또는 당뇨병 전단계(prediabetes mellitus, preDM) 환자, 특히 남성 및/또는 65세 미만인 피험자에서 당화혈색소(A1C) 수치가 감소되어 당뇨병을 예방 또는 치료할 수 있는 우수한 효과가 있다.



WO 2023/153649 A1

## 명세서

### 발명의 명칭: 헬리코박터 파일로리 제균 제제를 포함하는 당뇨병 예방 또는 치료용 조성물

#### 기술분야

- [1] 본 명세서에는 헬리코박터 파일로리 제균 제제를 유효성분으로 포함하는 당뇨병 예방 또는 치료용 조성물이 개시된다.

#### 배경기술

- [2] 헬리코박터 파일로리(*Helicobacter pylori*)는 위염 및 소화성궤양 질환의 중요한 원인균으로, 위장관 이외의 질환, 예를 들어 신경계 질환, 심혈관 질환, 천식, 면역 장애 및 비알코올성 지방간 질환과도 관련이 있다 [Lim JH, Kim N, Lim SH, et al. Inverse relationship between *Helicobacter pylori* infection and asthma among adults younger than 40 years: a cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e2609].
- [3] 여러 연구에서 *H. pylori* 감염과 인슐린 저항성 (insulin resistance, IR), 대사 증후군 (metabolic syndrome, MS), 당뇨병 (diabetes mellitus, DM) 사이의 관계를 설명했으며 [Gunji T, Matsushashi N, Sato H, et al. *Helicobacter pylori* infection is significantly associated with metabolic syndrome in the Japanese population. *Am J Gastroenterol* 2008;103:3005-3010; Polyzos SA, Kountouras J, Zavos C, Deretzi G. The association between *Helicobacter pylori* infection and insulin resistance: a systematic review. *Helicobacter* 2011;16:79-88; Simon L, Tornoczky J, Toth M, Jambor M, Sudar Z. The significance of *Campylobacter pylori* infection in gastroenterologic and diabetic practice. *Orv Hetil* 1989;130:1325-1329], *H. pylori* 감염이 IR 및 염증과 같이 DM의 병원성 기전을 유발할 수 있고 [Kayar Y, Pamukcu O, Eroglu H, Kalkan Erol K, Ilhan A, Kocaman O. Relationship between *Helicobacter pylori* infections in diabetic patients and inflammations, metabolic syndrome, and complications. *Int J Chronic Dis* 2015;2015:290128], *H. pylori* 감염이 DM의 발병 및 당화 헤모글로빈 A1c (A1C)의 수준과 관련이 있음을 뒷받침하는 상당한 데이터가 있다 [Chen YY, Fang WH, Wang CC, et al. *Helicobacter pylori* infection increases risk of incident metabolic syndrome and diabetes: a cohort study. *PLoS One* 2019;14:e0208913; Bajaj S, Rekwil L, Misra SP, Misra V, Yadav RK, Srivastava A. Association of *helicobacter pylori* infection with type 2 diabetes. *Indian J Endocrinol Metab* 2014;18:694-699].
- [4] 최근에는, *H. pylori* 제균과 A1C를 포함한 대사 파라미터의 개선 간의 연관성에 대한 연구가 진행되고 있으며, 여러 연구에서 *H. pylori* 제균 3개월 또는 6개월 후 공복 혈장 포도당 (FPG) 및 A1C 수준이 감소되었음을 보고하였다 [Cornejo-Pareja I, Martin-Nunez GM, Roca-Rodriguez MM, et al. *H. pylori*

eradication treatment alters gut microbiota and GLP-1 secretion in humans. J Clin Med 2019;8:451; Martin-Nunez GM, Cornejo-Pareja I, Coin-Araguez L, et al. H. pylori eradication with antibiotic treatment causes changes in glucose homeostasis related to modifications in the gut microbiota. PLoS One 2019;14:e0213548; Dogan Z, Sarikaya M, Ergul B, Filik L. The effect of Helicobacter pylori eradication on insulin resistance and HbA1c level in people with normal glucose levels: a prospective study. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub 2015;159:242-245; Cheng KP, Yang YJ, Hung HC, et al. Helicobacter pylori eradication improves glycemic control in type 2 diabetes patients with asymptomatic active Helicobacter pylori infection. J Diabetes Investig 2019;10:1092-1101]. 그러나, MS 또는 DM에 대한 *H. pylori* 제균의 장기간 효과는 아직 확립되지 않았다.

- [5] 따라서, 본 발명의 목적은 *H. pylori* 제균이 혈당 조절에 미치는 장기적 영향을 평가하는 것으로, MS 및 DM의 유병률과 발병률에서의 성별 및 연령의 차이가 있어 [Lim SH, Kim N, Kwon JW, et al. Positive association between Helicobacter pylori infection and metabolic syndrome in a Korean population: a multicenter nationwide study. Dig Dis Sci 2019;64:2219-2230], 성별 및 연령별 추가 하위 그룹 분석을 수행하였다.

### 발명의 상세한 설명

#### 기술적 과제

- [6] 본 발명자들은 헬리코박터 파일로리 제균 시 당화혈색소(A1C)의 수치가 개선되는 등 당뇨병, 구체적으로 제2형 당뇨병 또는 당뇨병 전단계를 예방 또는 치료하는 효과가 있음을 확인하였으며, 특히 남성 및/또는 65세 미만의 피험자에서 A1C의 개선 효과가 보다 우수함을 확인하였다.
- [7] 이에, 일 측면에서, 본 발명의 목적은 특히 남성 및/또는 65세 미만인 피험자에서 당뇨병을 예방 또는 치료하기 위한 조성물을 제공하는 것이다.
- [8] 다른 측면에서, 본 발명의 목적은, 헬리코박터 파일로리 제균 제제를 유효성분으로 포함하는 당뇨병 예방 또는 치료용 조성물을 제공하는 것이다.

#### 과제 해결 수단

- [9] 일 측면에서, 본 발명은, 헬리코박터 파일로리(*Helicobacter pylori*) 제균 제제를 유효성분으로 포함하는, 특히 남성 및/또는 65세 미만인 피험자에게 투여되는 당뇨병 예방 또는 치료용 조성물을 제공한다.

#### 발명의 효과

- [10] 본 발명은 일 측면에서, 당뇨병, 구체적으로 제2형 당뇨병(type 2 diabetes mellitus, T2DM) 또는 당뇨병 전단계(prediabetes mellitus, preDM) 환자, 특히 남성 또는 65세 미만인 피험자에서 헬리코박터 파일로리 제균 시 당화혈색소(A1C) 수치가 감소되어 당뇨병을 예방 또는 치료할 수 있는 우수한 효과가 있음을 확인하였다.

## 도면의 간단한 설명

- [11] 도 1은 본 발명의 일 실시예에 따른 총 124명의 피험자를 선택하여 *H. pylori* 음성군, 비제균군 및 제균군의 3 그룹으로 나누고 87명의 피험자를 최대 5년 동안 추적 관찰한 것을 나타낸 흐름도이다.
- [12] 도 2는 본 발명의 일 실시예에 따른 각 그룹의 시간 경과에 따른 헤모글로빈 A1c (HbA1c) 변화를 나타낸 그래프이다. 도 2의 (A)는 전체 피험자를 분석한 것이고, 도 2의 (B)는 추적 기간 동안 (follow-up, FU) 혈당 강하제 변화가 있었던 환자를 제외한 분석 결과이며, 각 그룹의 평균 HbA1c (A1C) 값을 나타내었다. 도 2의 (A)와 (B) 모두 FU 1년차에 *H. pylori* 제균 후 A1C의 개선이 관찰되었으며, 이러한 변화는 FU 5년차까지 유지되었고, 여기서 선형 혼합 모델을 사용하여 p 값을 계산하였다. 도 2에서 조정된 변수는 연령, 성별, 흡연, 음주, 고혈압, 및 이상지질혈증이며, <sup>a</sup> FU 1년차에 조정된 p 값, <sup>b</sup> FU 5년차에 조정된 p 값을 나타낸다.

## 발명의 실시를 위한 최선의 형태

- [13] 이하, 본 발명을 상세하게 설명한다.
- [14]
- [15] 일 측면에서, 본 발명은 헬리코박터 파일로리(*Helicobacter pylori*) 제균 제제를 유효성분으로 포함하는, 당뇨병 예방 또는 치료용 조성물을 제공한다.
- [16] 본 발명의 일 측면에 따른 헬리코박터 파일로리 제균 제제는 여러 위장관 질환, 신경계 질환, 심혈관 질환, 천식, 면역 장애, 비알코올성 지방간 질환, 당뇨병 등의 질환의 발병에 관여하는 균으로 알려진 헬리코박터 파일로리를 제균하기 위한 제제로 항생제, 스타틴(statins) 또는 양성자 펌프 저해제를 포함할 수 있다. 상기 항생제는 에소메프라졸(esomeprazole), 아목시실린(amoxicillin), 클라리스로마이신(clarithromycin), 메트로니다졸(metronidazole), 트리포타슘디시트레이트 비스무테이트(tripotassiumdicitrate bismuthate), 테트라시클린(tetracycline), 모시플록사신(moxifloxacin) 및 레보플록산(levofloxacin)로 이루어진 균으로부터 선택된 하나 이상을 포함할 수 있으나, 헬리코박터 파일로리를 제균하는 효과가 있다면 그 종류는 제한되지 않는다.
- [17] 본 발명의 일 측면에 따른 조성물은 당뇨병 예방 또는 치료용일 수 있다. 구체적으로, 상기 당뇨병은 제2형 당뇨병(type 2 diabete mellitus, T2DM) 또는 당뇨병 전단계(prediabetes mellitus, preDM)일 수 있다.
- [18] 본 발명의 일 측면에 따른 조성물은 대사 증후군(metabolic syndrome, MS) 예방 또는 치료용일 수 있다.
- [19] 본 발명의 일 측면에 따른 조성물은 헬리코박터 파일로리(*Helicobacter pylori*)에 과거 또는 현재 감염된 피험자에게 투여하는 것일 수 있다.
- [20] 본 발명의 일 측면에 따른 조성물은 남성 및/또는 65세 미만의 피험자에게

투여하는 것일 수 있다. 본 발명의 일 실시예에 따르면, 헬리코박터 파일로리 제균 시 남성 및/또는 65세 미만의 피험자에서 A1C 값의 감소 폭이 다른 성별 또는 연령 군에 비하여 더 컸는바, 본 발명의 일 측면에 따른 헬리코박터 파일로리 제균 제제를 포함하는 조성물은 남성 또는 65세 미만의 피험자에서 당뇨병을 예방 또는 치료할 수 있음을 확인하였다.

[21] 본 발명의 일 측면에 따른 조성물은 당화혈색소(A1C 또는 HbA1c)의 수치를 감소시키는 것일 수 있다. 구체적으로, 본 발명의 일 측면에 따른 조성물은 헬리코박터 파일로리 제균 1년 이상 경과 시 당화혈색소 수치를 감소시키는 것일 수 있다. 당화혈색소는 당뇨병과 관련된 바이오마커로서, 본 발명의 일 실시예에 따르면, 헬리코박터 파일로리 제균 이후 당화혈색소 수치가 감소하여 당뇨병을 예방 또는 치료하는 효과가 있음을 알 수 있었다.

[22] 본 발명의 일 측면에 따른 조성물은 대사 증후군(metabolic syndrome, MS)과 관련된 공복 혈장 포도당(fasting plasma glucose, FPG), 체질량 지수(body mass index, BMI), 수축기 혈압(systolic blood pressure, SBP) 및 이완기 혈압(diastolic blood pressure, DBP)로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 대사 증후군 관련 파라미터를 개선하는 것일 수 있다.

[23]

[24] 본 발명은 다른 관점에서, 당뇨병을 예방 또는 치료할 필요가 있는 개체, 구체적으로 남성; 65세 미만의 피험자; 또는 65세 미만의 남성 피험자에 헬리코박터 파일로리(*Helicobacter pylori*) 제균 제제를 유효성분으로 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는 당뇨병 예방 또는 치료 방법에 관한 것일 수 있다. 본 발명의 일 관점에서, 상기 방법의 투여는 본 명세서에 기재된 투여 방법 및 투여 용량에 따라 수행될 수 있다.

[25]

[26] 이하, 실시예 및 실험예를 들어 본 발명의 구성 및 효과를 보다 구체적으로 설명한다. 그러나 아래 실시예 및 실험예는 본 발명에 대한 이해를 돕기 위해 예시의 목적으로만 제공된 것일 뿐 본 발명의 범주 및 범위가 그에 의해 제한되는 것은 아니다.

[27]

[28] **[실시예 1] 피험자 등록**

[29]

[30] **[실시예 1-1] 연구 집단 (연구 피험자)**

[31] 제2형 당뇨병(T2DM) 또는 전당뇨병 (또는 당뇨병 전단계)(preDM)가 있는 무증상 환자 중 식도위 십이지장 내시경 (esophagogastroduodenoscopy, EGD)을 받은 총 124명의 환자를 선택하여 분석하였다. 이들은 다음 기준을 제외하고 2010년 5월부터 2015년 2월까지 5년 동안 분당서울대학교병원(SNUBH)에서 전향적으로 구축된 코호트에서 나왔다 (도 1): (1) 위 수술 및/또는 위암, 식도암, 제1형 당뇨병(DM), 전신 염증 또는 진행성 악성 질환을 포함한 기타 주요 질병의

이력이 있는 피험자; (2) 이전에 *H. pylori* 제균 치료를 받았는지 여부가 확실하지 않은 피험자; 또는 (3) 기준선에서 또는 추적 첫 해에 A1C 수준이 누락된 피험자. 이들 피험자의 성별, 연령, FPG 수준, A1C, 총 콜레스테롤 (TC), 트리글리세리드 (TG), 저밀도 지단백 콜레스테롤 (LDL-C), 고밀도 지단백 콜레스테롤 (HDL-C), 혈압 (BP), 및 처방 기록 (변화를 포함)을 포함하는 의료 데이터는 의학 연구에 널리 사용되는 SNUBH의 임상 데이터 웨어하우스 (CDW)를 사용하여 수집되었다 [Yoo S, Lee KH, Lee HJ, et al. Seoul National University Bundang Hospital's electronic system for total care. *Healthc Inform Res* 2012;18:145-152]. 모든 참가자는 면접관의 감독 하에 흡연, 음주, 키, 체중에 관한 질문을 포함하는 자가-관리 설문지를 작성하였다. 연구 프로토콜은 분당서울대학교병원의 기관 검토 위원회 (Institutional Review Board)의 승인을 받았다 (B-1904-532-110). 헬싱키 선언의 윤리적 원칙에 따라 모든 피험자로부터 서면 동의를 받았다.

[32]

[33] [실시예 1-2] 인체 계측 및 실험실 데이터 수집

[34] 표준화된 프로토콜을 사용하여 훈련된 간호사에 의해 체중 및 키와 같은 인체 계측을 수행하였다. BMI는 측정된 키 및 체중에 따라 계산되었다 ( $\text{kg/m}^2$ ). 혈압(BP)은 자동화된 기계로 측정되었다. 밤새 금식 후 아침에 혈액 샘플을 채취하여, A1C, TC, TG, LDL-C, HDL-C 및 FPG를 제균군의 경우 *H. pylori* 제균 요법 투여 전날 또는 *H. pylori*-음성군 및 비제균군의 경우 등록일 전의 혈청으로부터 측정하였다. 추적 관찰 시점은 제균 또는 등록일 후 1년 및 5년이였다.

[35]

[36] [실시예 1-3] 변수

[37] T2DM 및 preDM의 진단은 2019년 한국당뇨병 치료 지침에 근거하여 이루어졌다 [Kim MK, Ko SH, Kim BY, et al. 2019 Clinical practice guidelines for type 2 diabetes mellitus in Korea. *Diabetes Metab J* 2019;43:398-406]. 고혈압과 이상지질혈증은 한국고혈압지침 2018 [Kim KI, Ihm SH, Kim GH, et al. 2018 Korean Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension: part III-hypertension in special situations. *Clin Hypertens* 2019;25:19]과 제4차 한국이상지질혈증 관리 지침 [Rhee EJ, Kim HC, Kim JH, et al. 2018 Guidelines for the management of dyslipidemia. *Korean J Intern Med* 2019;34:723-771]에 따라 정의하였다. IDF(국제 당뇨병 연맹, International Diabetes Federation)의 새로운 정의에 따르면, 대사증후군을 가진 것으로 정의되기 위해서는 중심성 비만 (central obesity)과 함께 다음 4가지 요인 중 2가지 이상이 함께 있어야 한다: (1) 상승된 BP: 수축기 BP (SBP)  $\geq 130$  mmHg, 이완기 BP (DBP)  $\geq 85$  mmHg, 또는 이전에 진단된 고혈압의 치료; (2) 감소된 HDL-C, HDL-C 수준: 남성에서  $< 40$  mg/dl 및 여성에서  $< 50$  mg/dl; (3) 상승된 TG: TG 수준  $\geq 150$  mg/dl 또는 TG 이상에 대한 특정 치료; (4) FPG 수준: FPG 수준  $> 100\text{mg/dL}$  ( $> 5.6\text{mmol/L}$ ) 또는

이전에 진단된 T2DM. 일반적으로 중심 비만은 남성에서 허리 둘레 > 90 cm 및 여성에서 허리 둘레 > 80 cm, 또는 BMI > 30kg/m<sup>2</sup>으로 정의된다. 대한비만학회에 따라, 중심성 비만을 BMI > 25kg/m<sup>2</sup>로 정의하였다[Seo MH, Lee WY, Kim SS, et al. 2018 Korean Society for the Study of Obesity guideline for the management of obesity in Korea. J Obes Metab Syndr 2019;28:40-45].

[38]

[39] [실시예 1-4] *H. pylori* 감염 확인

[40] *H. pylori*에 대한 진단 테스트를 위해 EGD가 수행되었고, 생검 부위의 일관성을 위해, EGD 중 단일 의사(NK)가 생검을 수행하였다. *H. pylori* 검사(조직학, 배양 및 신속 요소분해효소 검사)를 위해 중앙 위문부(antrum) 및 중앙 위체(corpus)로부터 10개의 생검 검체를 채취하였다. 그 중 4개의 검체를 미호기성 조건에서 3 내지 5일 동안 37°C에서 *H. pylori*에 대해 배양하였다. 4개의 다른 검체는 변형된 김자 및 헤마톡실린 및 에오신으로 염색하고, 10% 중성 완충 포르말린에 고정하고, 파라핀을 포매하여 *H. pylori*의 존재를 평가하였다. 나머지는 캄필로박터-유사 유기체(Campylobacter-like organism, CLO) 검사나 신속 요소분해효소 검사에 사용되었다[Kim SE, Park YS, Kim N, et al. Effect of Helicobacter pylori eradication on functional dyspepsia. J Neurogastroenterol Motil 2013;19:233-243]. 모든 생검은 일관성을 위해 한 명의 전문 병리학자)가 검사하였다.

[41] EGD 직후 모든 피험자로부터 혈액 샘플을 채취하였다. 혈청을 분리하여 추가 평가가 있을 때까지 -70°C에서 보관하였다. 샘플은 한국인에서 97.9% 민감도와 92.0% 특이도를 가지는 *H. pylori*에 대한 면역글로불린 G 항체에 대하여 효소-결합 면역흡착 분석법 (Genedia *H. pylori* ELISA; Green Cross Medical Science Corp, Yongin, Korea)을 사용하여 테스트되었다[Lee JY, Kim N, Kim MS, et al. Factors affecting first-line triple therapy of Helicobacter pylori including CYP2C19 genotype and antibiotic resistance. Dig Dis Sci 2014;59:1235-1243].

[42]

[43] [실시예 2] *H. pylori* 제균 요법 및 추적관찰

[44]

[45] 상기 실시예 1-4의 3가지 검사(배양, 조직학 및 CLO 검사) 중 하나라도 양성이면, *H. pylori* 감염이 현재 감염인 것으로 정의하였다. 이 현재 감염 상태는 *H. pylori* 제균 여부에 따라 비제균 *H. pylori*-양성균 및 제균균의 2 개의 군으로 나누어진다. *H. pylori* 혈청학 검사에서만 양성 및/또는 *H. pylori* 제균 이력은 이 연구에서 제외된 과거 *H. pylori*-감염균으로 나타내었다. *H. pylori*-음성균은 항-*H. pylori* IgG 항체뿐만 아니라, 조직학, 배양, 및 CLO 검사에 대한 음성 결과를 나타내는 피험자로 구성되었다.

[46] 현재 *H. pylori* 감염이 있어 제균 요법을 원하는 피험자들은 2012년 전에 3중 요법으로 이루어진 초기 박멸 치료를 받았고[Lee JY, Kim N, Kim MS, et al.

Factors affecting first-line triple therapy of *Helicobacter pylori* including CYP2C19 genotype and antibiotic resistance. Dig Dis Sci 2014;59:1235-1243], 이후 10일 연속 요법[Lee JY, Kim N, Kim MS, et al. Factors affecting first-line triple therapy of *Helicobacter pylori* including CYP2C19 genotype and antibiotic resistance. Dig Dis Sci 2014;59:1235-1243; Huang J, Zhou L, Geng L, et al. Randomised controlled trial: sequential vs. standard triple therapy for *Helicobacter pylori* infection in Chinese children: a multicentre, open-labelled study. Aliment Pharmacol Ther 2013;38:1230-1235]의 초기 요법으로 치료를 받았다.

- [47] 3중 요법은 에소메프라졸(esomeprazole) 40 mg 하루 2 회(b.i.d.), 아목시실린(amoxicillin) 1 g 하루 2회 및 클라리스로마이신(clarithromycin) 500 mg 하루 2 회를 7일간 병용하는 것이다[Lee JY, Kim N, Kim MS, et al. Factors affecting first-line triple therapy of *Helicobacter pylori* including CYP2C19 genotype and antibiotic resistance. Dig Dis Sci 2014;59:1235-1243]. 10일 연속 요법은 5일 동안 에소메프라졸 40 mg 및 아목시실린 1000 mg을 하루 2회, 이어서 5일 동안 에소메프라졸 40 mg 하루 2회, 클라리스로마이신 500 mg 하루 2회, 및 메트로니다졸(metronidazole) 500 mg 하루 2회를 병용하는 것이다[Huang J, Zhou L, Geng L, et al. Randomised controlled trial: sequential vs. standard triple therapy for *Helicobacter pylori* infection in Chinese children: a multicentre, open-labelled study. Aliment Pharmacol Ther 2013;38:1230-1235]. *H. pylori* 제균 평가는 제균 요법 4주 후 <sup>13</sup>C-우레아 호흡 검사에 의해 수행되었다[Lee JY, Kim N, Kim MS, et al. Factors affecting first-line triple therapy of *Helicobacter pylori* including CYP2C19 genotype and antibiotic resistance. Dig Dis Sci 2014;59:1235-1243]. 1차 요법에 실패한 피험자에서는, 또 다른 제균 요법으로 비스무트 (bismuth) (에소메프라졸 40 mg 하루 2회, 트리포타슘디시트레이트 비스무테이트(tripotassiumdicitrate bismuthate)[Denol; Greencross Co., Seoul, Korea] 300 mg 하루 4회(q.i.d.), 메트로니다졸 500 mg 하루 3회(t.i.d.) 및 테트라시클린(tetracycline) 500 mg 하루 4회)을 포함하는 14일 4중 요법, 또는 14일 모시플록사신(moxifloxacin)-기반 3중 요법 (모시플로사신 [Avelox; Bayer Health Care, AG, Wuppertal, Germany] 400 mg 하루 4회, 에소메프라졸 40 mg 하루 2회, 및 아목시실린 1,000 mg 하루 2회) 중 하나를 선택하였다[Lee JY, Kim N, Kim MS, et al. Factors affecting first-line triple therapy of *Helicobacter pylori* including CYP2C19 genotype and antibiotic resistance. Dig Dis Sci 2014;59:1235-1243]. 내시경 감시를 위한 각 선택적 추적 방문 시, CLO 및/또는 생검으로 *H. pylori* 상태를 평가하였다. 따라서, 본 발명자는 추적 기간 동안 HP 상태가 유지됨을 확인하였다. 추적 관찰 시점은 제균일은 제균일 후 1년 및 5년, 나머지 군은 등록일 이후 1년 및 5년으로 분류하였다.

[48]

[49] [실시예 3] 통계 분석

[50]

[51] 기준선 특성을 비교하기 위해 범주형 변수에 대해 Pearson's chi-square 검정을 수행하고 연속형 변수에 대해 일원 분산 분석 (ANOVA)을 수행하였다. Student's t-검정 및 일원 ANOVA를 사용하여 각 추적에 대해 *H. pylori* 상태와 관련된 A1C 수치 및 기타 대사 매개변수를 비교하였다. A1C 수치 변화에 통계적 유의성이 있는지 확인하기 위해, 그룹 간의 추적 기간 차이에 따라, 선형 혼합 모델을 사용하였다. 모든 분석은 SPSS Windows 버전 22.0 (IBM Co., Armonk, NY, USA)를 사용하여 수행되었다. p 값이 0.05 이하이면, 유의한 결과로 간주하였다. 그리고 모든 통계 분석 및 시각화 과정은 서울대학교병원 의학연구 협력센터의 자문을 받아 진행되었다.

[52]

[53] [실험예 1] 피험자 특징

[54]

[55] 124명의 피험자 중, *H.pylori*-음성군은 40명, 비제균된 *H.pylori*-양성군(비제균군)은 34명, 제균된 *H. pylori*-양성군(제균군)은 50명이었다 (도 1). 연령, 성별, A1C, TG, HDL-C, LDL-C, TC, SBP, BMI, FPG, 음주자 수, 음주자 수, 당뇨병 약을 복용 중인 피험자의 수, T2DM, 고혈압, 고지혈증 및 MS인 피험자의 수는 그룹 간에 유의한 차이가 없었다 (표 1). DBP는 *H. pylori*-음성군보다 제균군에서 더 낮았다 ( $p = 0.035$ ) (표 1).

[56]

표 1. 헬리코박터 파일로리 상태에 따른 포함된 피험자의 인구 통계학적 및 기준선 특징

| 특징                     | 전체<br>(n = 124) | <i>H. pylori</i> -음성<br>(n = 40) | <i>H. pylori</i> -양성 |                | <i>p</i> 값 <sup>a</sup> |
|------------------------|-----------------|----------------------------------|----------------------|----------------|-------------------------|
|                        |                 |                                  | 비제균<br>(n = 34)      | 제균<br>(n = 50) |                         |
| 연령, 세                  | 61.43 ± 10.45   | 61.13 ± 10.14                    | 62.82 ± 12.60        | 60.72 ± 9.14   | 0.651                   |
| 연령 < 65 세              | 71 (57.3)       | 25 (62.5)                        | 16 (47.1)            | 30 (60.0)      | 0.359                   |
| 남성                     | 72 (59.0)       | 21 (52.5)                        | 24 (70.6)            | 27 (55.6)      | 0.219                   |
| 현재/과거-흡연자              | 59 (47.6)       | 17 (42.5)                        | 20 (58.8)            | 22 (44.0)      | 0.302                   |
| 현재/과거-음주자              | 75 (61.5)       | 21 (52.5)                        | 22 (64.7)            | 32 (64.0)      | 0.454                   |
| T2DM                   | 104 (83.9)      | 31 (77.5)                        | 31 (91.2)            | 42 (84.0)      | 0.281                   |
| 당뇨병전단계                 | 20 (16.1)       | 9 (22.5)                         | 3 (8.8)              | 8 (16.0)       |                         |
| 당뇨병 약물                 | 66 (51.6)       | 20 (50.0)                        | 15 (44.1)            | 24 (48.0)      | 0.878                   |
| 메트포르민(Metformin)       | 44 (35.5)       | 13 (32.5)                        | 13 (38.2)            | 18 (36.0)      | 0.872                   |
| 설폰닐우레아(Sulfonylurea)   | 34 (27.4)       | 12 (30.0)                        | 8 (23.5)             | 14 (28.0)      | 0.818                   |
| 기타 <sup>b</sup>        | 30 (24.2)       | 8 (20.0)                         | 8 (23.5)             | 14 (28.0)      | 0.609                   |
| 고혈압                    | 82 (66.1)       | 28 (70.0)                        | 22 (64.7)            | 32 (64.0)      | 0.819                   |
| 이상지질혈증                 | 64 (51.6)       | 17 (34.0)                        | 21 (61.8)            | 26 (52.0)      | 0.255                   |
| A1C, %                 | 6.55 ± 0.08     | 6.52 ± 0.13                      | 6.58 ± 0.14          | 6.55 ± 0.14    | 0.961                   |
| TG, mg/dl              | 150.52 ± 7.85   | 148.97 ± 15.42                   | 162.89 ± 16.48       | 143.79 ± 10.71 | 0.609                   |
| HDL-C, mg/dl           | 48.30 ± 1.19    | 49.34 ± 2.63                     | 49.56 ± 2.20         | 46.73 ± 1.58   | 0.536                   |
| LDL-C, mg/dl           | 100.11 ± 2.67   | 105.78 ± 4.93                    | 100.81 ± 4.94        | 94.70 ± 4.04   | 0.215                   |
| TC, mg/dl              | 179.76 ± 3.77   | 188.69 ± 6.21                    | 181.44 ± 8.42        | 172.08 ± 5.34  | 0.173                   |
| SBP, mmHg              | 134.84 ± 2.19   | 135.57 ± 4.63                    | 133.73 ± 3.12        | 135.00 ± 3.33  | 0.946                   |
| DBP, mmHg              | 76.96 ± 1.12    | 80.19 ± 1.83                     | 77.43 ± 2.27         | 73.45 ± 1.64   | 0.035 <sup>c</sup>      |
| BMI, kg/m <sup>2</sup> | 25.24 ± 0.30    | 25.29 ± 0.44                     | 25.57 ± 0.69         | 24.97 ± 0.45   | 0.708                   |
| FBS, mg/dl             | 130.44 ± 4.33   | 128.00 ± 8.14                    | 135.35 ± 7.67        | 128.68 ± 6.86  | 0.763                   |
| MS                     | 61 (50.0)       | 18 (46.2)                        | 18 (55.0)            | 25 (50.0)      | 0.777                   |

값은 평균 ± 표준 오차 또는 숫자 (%)로 표시됨.

T2DM, 제2형 전성 당뇨병(type 2 diabetes mellitus); A1C, 당화 헤모글로빈 A1c(glycated hemoglobin A1c); TG, 트리글리세리드(triglyceride); HDL-C, 고밀도 지단백 콜레스테롤(high-density lipoprotein cholesterol); LDL-C, 저밀도 지단백 콜레스테롤(low-density lipoprotein cholesterol); TC, 총 콜레스테롤(total cholesterol); SBP, 수축기 혈압(systolic blood pressure); DBP, 이완기 혈압(diastolic blood pressure); BMI, 체질량 지수(body mass index); FBS, 공복 혈당 포도당(fasting blood sugar); MS, (대사 증후군).

<sup>a</sup> 연속 데이터에는 Student's *t* 검정 및 분산 분석 (ANOVA)가 사용되었고, 범주형 변수에는 카이-제곱 검정이 사용됨.

<sup>b</sup> 메글리티나이드(meglitinide), 티아졸리딘디온(thiazolidinedione), 디펩티딜 펩티다제-4 억제제(dipeptidyl peptidase-4 inhibitor), α-글루코시다제 억제제(α-glucosidase inhibitor), 인슐린(insulin), 및 소듐-글루코스 공동수송체 2 억제제(sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor)를 포함한 당뇨병 약물의 다른 부류임.

<sup>c</sup> 통계적 유의성 (*p* < 0.05).

[57]

[58]

50명의 피험자 중 38명 (76%)에서 1차 제균 치료에 성공하였다. 10명의 피험자 (20%)는 2차 제균 이후에 제균에 성공하였고, 최종적으로 2명의 피험자(4%)는 3번의 시도에서 제균되었다. 추적 관찰 기간 동안, 내시경 검사와 함께 *H. pylori*

검사를 시행하였고, 제균에 성공한 이후 재감염된 사례가 1건 있었다. 재감염된 사례는 분석에서 제외하였다.

[59]

[60] [실험예 2] *H. pylori* 제균이 A1C에 미치는 영향 분석

[61]

[62] 상기 실시예 2에 따른 *H. pylori* 제균이 당뇨병 관련 바이오마커인 당화혈색소(A1C)에 미치는 영향을 분석하였다.

[63] 그 결과, A1C의 개선은 *H. pylori* 제균 후 1년 및 5년 추적에서 통계적으로 유의하였다. A1C 수치는 비제균군 (1년,  $p = 0.025$ ; 5년,  $p = 0.012$ ) 및 다른 2개 군 (1년,  $p = 0.024$ ; 5년,  $p = 0.009$ )과 비교할 때 제균군에서 유의하게 감소하였다 (표 2). 42명의 T2DM 피험자에서 *H. pylori* 제균 후 정상으로 전환된 사람은 없었고, 당뇨병 전단계 피험자 8명 중 1명의 헤모글로빈 A1c (HbA1c) 수치가 제균 후 정상이 되었다.

[64]

표 2. 기준선 대비 각 시점의 헬리코박터 파일로리 상태에 따른 당화혈색소 A1c 변화

| 변수              | <i>H. pylori</i> -음성     | <i>H. pylori</i> -양성     |                           | $p$ 값 <sup>a</sup> | $p$ 값 <sup>b</sup> |
|-----------------|--------------------------|--------------------------|---------------------------|--------------------|--------------------|
|                 |                          | 비제균                      | 제균                        |                    |                    |
| 1년 추적 (n = 124) | $0.25 \pm 0.12$ (n = 40) | $0.21 \pm 0.11$ (n = 34) | $-0.10 \pm 0.09$ (n = 50) | 0.025 <sup>c</sup> | 0.024 <sup>c</sup> |
| 5년 추적 (n = 87)  | $0.34 \pm 0.15$ (n = 25) | $0.29 \pm 0.12$ (n = 25) | $-0.13 \pm 0.11$ (n = 37) | 0.012 <sup>c</sup> | 0.009 <sup>c</sup> |

값은 평균  $\pm$  표준 오차로 표시됨.

<sup>a</sup> Student's *t* 검정.

<sup>b</sup> 분산 분석 (ANOVA)가 사용됨.

<sup>c</sup> 통계적 유의성 ( $p < 0.05$ ).

[65]

[66] 또한, 선형 혼합 모델을 사용하여, 연령, 성별, 흡연, 음주, 고혈압, 이상지질혈증과 같은 조정 변수를 제외하고 추적 기간과 그룹 간의 상관관계를 관찰하였다. 표 3은 A1C의 증가와 관련된 독립적인 요인으로 연령 및 추적 기간(시간) (연령,  $p = 0.002$ ; 시간,  $p = 0.014$ )이 확인된 반면, 이상지질혈증은 A1C의 감소와 관련된 독립적인 요인으로 확인되었다 (이상지질혈증,  $p = 0.028$ ). 추적 기간 및 *H. pylori* 상태 간의 관계를 분석한 결과, 제균군이 비제균군에 비해 시간 경과에 따라 HbA1c의 감소가 관찰되었다 (시간 및 제균,  $p = 0.017$ ). 추적 기간을 주기적으로 나누어 분석한 결과 (기준선에서 추적 1년차까지, 추적 1년차에서 5년차까지) A1C의 통계적으로 유의한 감소가 관찰되었다 (1년,  $p = 0.028$ ; 5년,  $p = 0.006$ ) (도 2A).

[67]

[68]

표 3. 헬리코박터 파일로리 상태에 따른 당화혈색소 A1c 변화에 따른 다변량 분석

| 변수                                         | 추정           | p 값 <sup>a</sup>   |
|--------------------------------------------|--------------|--------------------|
| 현재/과거-흡연자 (참고, 비흡연자)                       | 0.09 ± 0.20  | 0.430              |
| 현재/과거-음주자 (참고, 비음주자)                       | -0.14 ± 0.15 | 0.177              |
| 고혈압 (참고, 정상)                               | -0.08 ± 0.14 | 0.649              |
| 이상지질혈증 (참고, 정상)                            | -0.35 ± 0.14 | 0.028 <sup>b</sup> |
| 연령 (증가)                                    | 0.03 ± 0.01  | 0.002 <sup>b</sup> |
| 남성 (참고, 여성)                                | 0.23 ± 0.21  | 0.182              |
| <i>H. pylori</i> 상태 (참고, 비제균)              |              |                    |
| 음성                                         | 0.06 ± 0.18  | 0.952              |
| 제균                                         | -0.06 ± 0.17 | 0.672              |
| 시간 <sup>c</sup>                            | 0.07 ± 0.02  | 0.014              |
| 시간 & <i>H. pylori</i> 상태 (음성) <sup>c</sup> | -0.01 ± 0.03 | 0.805              |
| 시간 & <i>H. pylori</i> 상태 (제균) <sup>c</sup> | -0.08 ± 0.03 | 0.017              |

값은 평균 ± 표준 오차로 표시됨.

<sup>a</sup> 조정된 p 값은 선형 혼합 모델을 사용하여 계산됨. 조절 변수: 연령, 성별, 흡연, 음주, 고혈압, 이상지질혈증.<sup>b</sup> 통계적 유의성 ( $p < 0.05$ ).<sup>c</sup> 시간은 전체 추적 기간 (기준선부터 추적 4년 자까지)을 의미함.

[69]

[70]

연령 및 성별에 대한 하위 그룹 분석에서, A1C 값은 제균군의 남성 또는 65세 미만의 피험자에서 감소하였다 (표 4). 남성에서, A1C 값은 비제균군 (1년,  $p = 0.023$ ; 5년,  $p = 0.007$ ) 및 다른 2개의 군 (1년,  $p = 0.047$ ; 5년,  $p = 0.020$ )에 비하여 제균군에서 감소하였다. 65세 미만의 피험자에서, A1C 값은 비제균군 (1년,  $p = 0.012$ ; 5년,  $p = 0.009$ ) (표 4) 및 다른 2개의 군 (1년,  $p = 0.028$ ; 5년,  $p = 0.006$ )에 비하여 제균군에서 감소하였다. 또한, 65세 미만의 남성 피험자는 비제균군 (1년,  $p = 0.008$ ; 5년,  $p = 0.007$ ) 및 다른 2개의 군 (1년,  $p = 0.039$ ; 5년,  $p = 0.032$ )에 비하여 제균군에서 통계적으로 유의한 개선을 보였다. 대조적으로, A1C 값의 변화는 여성 피험자 또는 65세 이상의 3 개 군 간에 통계적인 차이는 없었지만 (모두  $p > 0.05$ ), 제균 이후 A1C 값의 감소 경향이 있었다 (표 4).

[71] 표 4. 기준선 대비 각 시점별 연령, 성별 및 헬리코박터 파일로리 상태에 따른 당화혈색소 A1c 변화

| 변수           | <i>H. pylori</i> -음성 | <i>H. pylori</i> -양성 |              | <i>p</i> 값 <sup>a</sup> | <i>p</i> 값 <sup>b</sup> |
|--------------|----------------------|----------------------|--------------|-------------------------|-------------------------|
|              |                      | 비제균                  | 제균           |                         |                         |
| 연령 < 65 세    |                      |                      |              |                         |                         |
| 1 년 (n = 71) | 0.30 ± 0.17          | 0.21 ± 0.08          | -0.12 ± 0.08 | 0.012 <sup>c</sup>      | 0.028 <sup>c</sup>      |
| 5 년 (n = 51) | 0.50 ± 0.77          | 0.40 ± 0.15          | -0.11 ± 0.56 | 0.009 <sup>c</sup>      | 0.006 <sup>c</sup>      |
| 연령 ≥ 65 세    |                      |                      |              |                         |                         |
| 1 년 (n = 53) | 0.15 ± 0.14          | 0.22 ± 0.20          | -0.07 ± 0.18 | 0.284                   | 0.464                   |
| 5 년 (n = 36) | 0.25 ± 0.19          | 0.19 ± 0.18          | -0.12 ± 0.21 | 0.271                   | 0.500                   |
| 남성           |                      |                      |              |                         |                         |
| 1 년 (n = 72) | -0.02 ± 0.11         | 0.20 ± 0.14          | -0.26 ± 0.13 | 0.023 <sup>c</sup>      | 0.047 <sup>c</sup>      |
| 5 년 (n = 49) | 0.21 ± 0.22          | 0.26 ± 0.12          | -0.25 ± 0.14 | 0.007 <sup>c</sup>      | 0.020 <sup>c</sup>      |
| 여성           |                      |                      |              |                         |                         |
| 1 년 (n = 52) | 0.54 ± 0.19          | 0.25 ± 0.16          | 0.08 ± 0.09  | 0.351                   | 0.072                   |
| 5 년 (n = 38) | 0.45 ± 0.20          | 0.36 ± 0.27          | 0.05 ± 0.18  | 0.327                   | 0.297                   |
| 남성 & < 65 세  |                      |                      |              |                         |                         |
| 1 년 (n = 45) | -0.02 ± 0.15         | 0.25 ± 0.10          | -0.22 ± 0.12 | 0.008 <sup>c</sup>      | 0.039 <sup>c</sup>      |
| 5 년 (n = 32) | 0.33 ± 0.26          | 0.47 ± 0.16          | -0.12 ± 0.14 | 0.007 <sup>c</sup>      | 0.032 <sup>c</sup>      |
| 남성 & ≥ 65 세  |                      |                      |              |                         |                         |
| 1 년 (n = 27) | -0.01 ± 0.17         | 0.15 ± 0.30          | -0.33 ± 0.33 | 0.298                   | 0.492                   |
| 5 년 (n = 17) | -0.10 ± 0.38         | -0.04 ± 0.12         | -0.50 ± 0.30 | 0.184                   | 0.371                   |
| 여성 & < 65 세  |                      |                      |              |                         |                         |
| 1 년 (n = 26) | 0.71 ± 0.29          | 0.07 ± 0.07          | 0.03 ± 0.08  | 0.853                   | 0.058                   |
| 5 년 (n = 19) | 0.66 ± 0.27          | 0.05 ± 0.25          | -0.10 ± 0.24 | 0.775                   | 0.122                   |
| 여성 & ≥ 65 세  |                      |                      |              |                         |                         |
| 1 년 (n = 26) | 0.30 ± 0.21          | 0.33 ± 0.22          | 0.08 ± 0.18  | 0.510                   | 0.754                   |
| 5 년 (n = 19) | 0.10 ± 0.23          | 0.47 ± 0.35          | 0.20 ± 0.26  | 0.543                   | 0.685                   |

값은 평균 ± 표준 오차로 표시됨.

<sup>a</sup> Student's *t* 검정.

<sup>b</sup> 분산 분석 (ANOVA)가 사용됨.

<sup>c</sup> 통계적 유의성 (*p* < 0.05).

[72]

[73] 나아가, 피험자에 투여된 약물을 확인하였다. 각 추적 1년 및 5년 군에서 A1C 수치에 영향을 끼칠 수 있는 당뇨병 약물을 변경한 15명 및 25명의 피험자가 있었다. 이들 대상을 제외하고도, A1C 수치는 비제균군 (1년, *p* = 0.006; 5년, *p* = 0.001) 및 다른 2개의 군 (1년, *p* = 0.005; 5년, *p* = 0.002)에 비하여 제균군에서 유의하게 감소하였다 (Supplementary Table 2). 이러한 결과는 조정 변수를 제외한 후 추적 기간과 그룹 간 차이 간에서 상관관계를 관찰한 선형 혼합 모델과 일치한다 (1년, *p* = 0.009; 5년, *p* = 0.002) (도 2B).

[74] *H. pylori*-음성인 피험자 40명 중 27명 (67.5%) 및 비제균 피험자 34명 중 27명 (79.4%)인 군 사이에서 스타틴 및 양성자 펌프 억제제 (proton pump inhibitor, PPI)의 처방에는 유의한 차이가 없었다. 제균 피험자 50명 중 38명 (74%)은 이전에 스타틴을 처방 받았고, *H. pylori*-음성인 피험자 40명 중 36명 (90%),

비제균 피험자 34명 중 30명 (79.4%) 및 제균 피험자 50명 중 49명 (98%)은 제균 요법을 제외하고, PPI를 처방받은 것으로 나타났다.

- [75] 종합적으로, *H. pylori* 제균이 당뇨병, 구체적으로 T2DM 또는 preDM 환자, 특히 남성 및 65세 미만의 피험자에서 A1C 수치 감소와 관련이 있음을 발견하였다. 이는 장기간에 걸쳐 T2DM 또는 preDM 환자에서 *H. pylori* 제균과 A1C 수치의 개선 사이의 긍정적인 연관성을 시사한다.

[76]

- [77] [실험예 3] *H. pylori* 제균에 따른 대사 파라미터 및 대사 증후군(MS) 유병률 분석

[78]

- [79] 대사 파라미터는 세 군 간에 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았지만 (모두  $p > 0.05$ ), FPG는 다른 2개의 군에 비하여 제균군에서 개선되는 경향을 보였다. 유사하게 추적 5년차 BMI, 추적 1년차 SBP 및 DBP가 개선된 경향을 보였다. 추적 5년차 여성 피험자에서, BMI가 비제균군 ( $p = 0.014$ ) 및 다른 2개의 군에 비하여 ( $p = 0.027$ ) 제균군에서 유의하게 감소하였고, SBP 또한 비제균군에 비하여 제균군에서 감소하였다 ( $p = 0.020$ ). MS 유병률은 추적 1년차에 감소하는 것으로 관찰되었지만 통계적 유의성은 없었다 (교차비, 1.34;  $p = 0.535$ ).

[80]

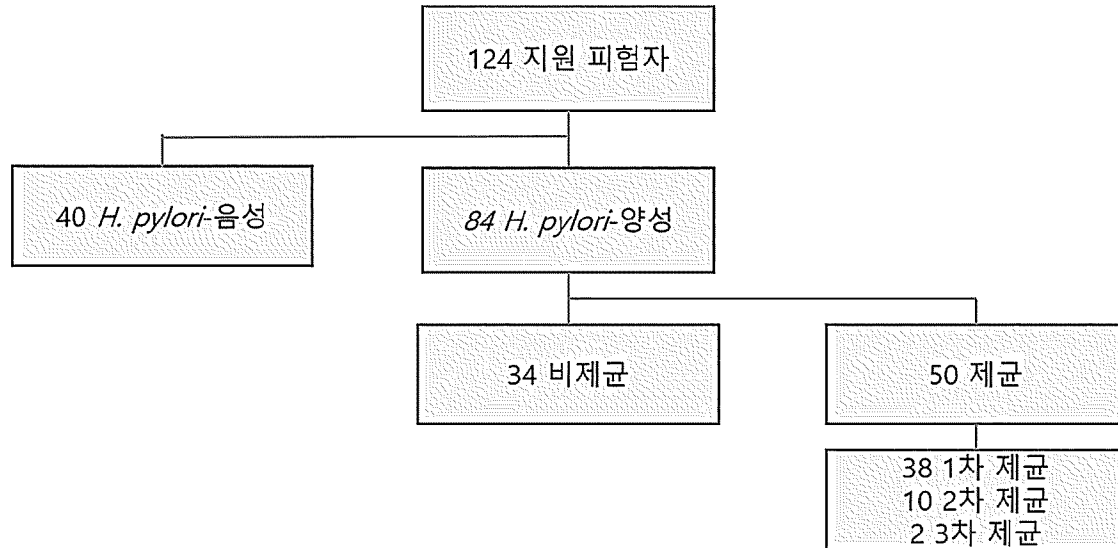
- [81] 본 연구는 12년 동안 전향적으로 선택된 코호트의 후향적 연구로서, 환자 선택은 편향되지 않았으며, SNUBH의 CDW 및 의료 코호트로부터 각 피험자의 A1C, TC, TG, LDL-C, HDL-C, FPG, BP의 수치, 당뇨병 약물의 기간 및 변화에 대한 잘 유지된 데이터를 수집하였다. *H. pylori*-음성군에서 혈청학적 양성을 배제하였으므로, 상기 그룹에서 만성 염증을 확실하게 배제할 수 있다. 대부분의 선행 연구에서는 대조군이 없는 *H. pylori* 감염군을 치료 전후로 단기 추적 관찰하였지만, 본 연구에서, *H. pylori*-음성군, 비제균된 *H. pylori*-양성군, 및 제균된 *H. pylori*-양성군으로 피험자를 구분하여, 다른 군에 비교할 때의 *H. pylori* 제균의 독립적인 효과를 안정적으로 결정할 수 있었다. 당뇨병의 특성상, 장기간 추적 동안 약물 변화 없이 관찰하는 것은 어렵다. 본 연구에서, 이러한 한계를 보완하기 위해 인슐린 계열 환자를 제외하였고, 관찰 기간 동안 약물을 변경한 환자는 음성군 17.5%, 비제균군 14.7%, 제균군 26%로 유의한 차이를 보이지 않았다. 그리고 동일한 결과가 유지되는 것을 확인하기 위해 경구용 약물을 변경한 환자를 제외하고 추가 분석을 수행하였다.

- [82] 결론적으로, *H. pylori* 제균은 장기간의 추적 기간 동안 특히 남성과 65세 미만의 피험자에서의 A1C 수치 감소와 관련이 있었다. 이는 *H. pylori* 제균의 역할에 대한 새로운 통찰력을 제공하고 당뇨병, 구체적으로 제2형 당뇨병(T2DM) 또는 당뇨병 전단계(preDM)인 남성 또는 젊은 대상에서 *H. pylori* 제균 요법의 권장 근거를 뒷받침한다.

## 청구범위

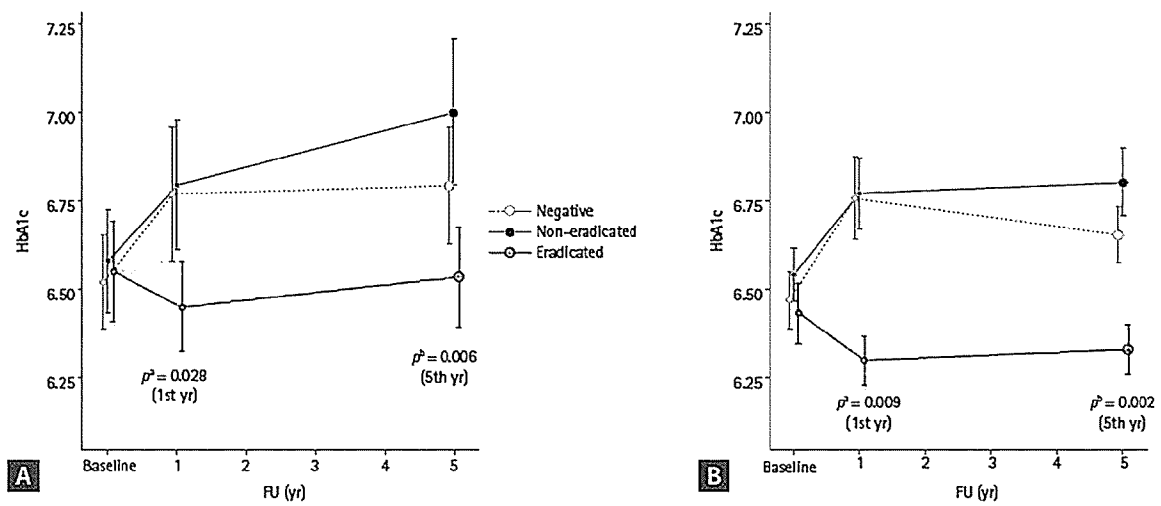
- [청구항 1] 헬리코박터 파일로리(*Helicobacter pylori*) 제균 제제를 유효성분으로 포함하는, 남성; 65세 미만의 피험자; 또는 65세 미만의 남성 피험자;에게 투여하는 것인, 당뇨병 예방 또는 치료용 조성물.
- [청구항 2] 제1항에 있어서,  
상기 당뇨병은 제2형 당뇨병(type 2 diabete mellitus, T2DM) 또는 당뇨병 전단계(prediabetes mellitus, preDM)인, 조성물.
- [청구항 3] 제1항에 있어서,  
상기 조성물은 65세 미만의 남성 피험자에게 투여하는 것인, 조성물.
- [청구항 4] 제1항에 있어서,  
상기 조성물은 당화혈색소(A1C) 수치를 감소시키는 것인, 조성물.
- [청구항 5] 제4항에 있어서,  
상기 조성물은 헬리코박터 파일로리 제균 1년 이상 경과 시 당화혈색소 수치를 감소시키는 것인, 조성물.
- [청구항 6] 제1항에 있어서,  
상기 조성물은 대사 증후군(metabolic syndrome, MS)과 관련된 공복 혈장 포도당(fasting plasma glucose, FPG), 체질량 지수(body mass index, BMI), 수축기 혈압 (systolic blood pressure, SBP) 및 이완기 혈압 (diastolic blood pressure, DBP)로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 대사 증후군 관련 파라미터를 개선하는, 조성물.

[도1]



| 추적  | <i>H. pylori</i> -음성 | 비제균 | 제균 | 총   |
|-----|----------------------|-----|----|-----|
| 1 년 | 40                   | 34  | 50 | 124 |
| 5 년 | 25                   | 25  | 37 | 87  |

[도2]



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2023/000307

| <b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b><br><b>A61K 31/4439</b> (2006.01)i; <b>A61K 31/43</b> (2006.01)i; <b>A61K 31/7048</b> (2006.01)i; <b>A61K 31/4164</b> (2006.01)i;<br><b>A61K 33/245</b> (2019.01)i; <b>A61K 31/65</b> (2006.01)i; <b>A61K 31/4709</b> (2006.01)i; <b>A61P 3/10</b> (2006.01)i; <b>A61P 31/04</b> (2006.01)i<br>According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| <b>B. FIELDS SEARCHED</b><br>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)<br>A61K 31/4439(2006.01); A61K 31/277(2006.01); A61K 31/47(2006.01); A61K 36/00(2006.01); A61K 36/899(2006.01)<br>Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched<br>Korean utility models and applications for utility models: IPC as above<br>Japanese utility models and applications for utility models: IPC as above<br>Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)<br>eKOMPASS (KIPO internal) & keywords: 헬리코박터 파일로리(helicobacter pylori), 제균(eradication), 제제(agent), 당뇨병(diabetes mellitus), 예방(prevention), 치료(treatment), 당화혈색소(HbA1c, A1C)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                            |
| <b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                            |
| Category*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                                                     | Relevant to claim No.                                                      |
| Y                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 김태준 등. 헬리코박터 파일로리 제균 치료로 감소시킬 수 있는 것: 위 밖의 변화. The Korean Journal of Helicobacter and Upper Gastrointestinal Research. 2021, vol. 21, no. 4, pp. 275-286 (KIM, Tae Jun et al. Benefits of Helicobacter pylori Eradication on Extragastric Diseases.)<br>See abstract, page 279, table 1, and figure 1. | 1-6                                                                        |
| Y                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | LIM, S. H. et al. Positive association between Helicobacter pylori infection and metabolic syndrome in a Korean population: A multicenter nationwide study. Digestive Diseases and Sciences. 2019, vol. 64, pp. 2219-2230.<br>See abstract, page 2228, and table 5.                                    | 1-6                                                                        |
| Y                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | KR 10-2014-0027594 A (CGK BIO INC.) 07 March 2014 (2014-03-07)<br>See claim 4, and paragraphs [0026], [0069], [0077]-[0080], [0083] and [0085].                                                                                                                                                        | 1-6                                                                        |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | CHENG, K.-P. et al. Helicobacter pylori eradication improves glycemic control in type 2 diabetes patients with asymptomatic active Helicobacter pylori infection. Journal of Diabetes Investigation. 2019, vol. 10, pp. 1092-1101.<br>See entire document.                                             | 1-6                                                                        |
| <input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                            |
| * Special categories of cited documents:<br>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance<br>"D" document cited by the applicant in the international application<br>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date<br>"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)<br>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means<br>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed<br>"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<br>"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<br>"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<br>"&" document member of the same patent family |                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                            |
| Date of the actual completion of the international search<br><b>05 April 2023</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Date of mailing of the international search report<br><b>06 April 2023</b> |
| Name and mailing address of the ISA/KR<br><b>Korean Intellectual Property Office<br/>         Government Complex-Daejeon Building 4, 189 Cheongsaro, Seo-gu, Daejeon 35208</b><br>Facsimile No. +82-42-481-8578                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Authorized officer<br><br>Telephone No.                                    |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2023/000307

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Relevant to claim No. |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| A         | 유지연 등. 당뇨병 환자에서 Helicobacter pylori 제균 성공률 : 당뇨병 없는 환자와 비교하여. The Korean Journal of Helicobacter and Upper Gastrointestinal Research. 2017, vol. 17, no. 2, pp. 83-87 (YOO, Jiyeon et al. Helicobacter pylori Eradication Rate in Patients with Diabetes.)<br>See entire document.                                                                                                                      | 1-6                   |
| A         | JP 2011-157350 A (TAKANO, Yasuhiro) 18 August 2011 (2011-08-18)<br>See entire document.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 1-6                   |
| X         | KIM, W. S. et al. Long-term effect of the eradication of Helicobacter pylori on the hemoglobin A1c in type 2 diabetes or prediabetes patients. The Korean Association of Internal Medicine. 07 January 2022, vol. 37, pp. 579-590.<br>※ This document "KIM, W. S. et al." is a known document declaring exceptions to lack of novelty by the applicant.                                                 | 1-6                   |
| PX        | MEDICAL OBSERVER. [online article]. 헬리코박터 파일로리 제균 치료, 혈당 조절에도 효과 보여, non-official translation (Helicobacter pylori Eradication Treatment, Also Effective in Controlling Blood Sugar). Retrieved from the Internet URL : <a href="http://www.monews.co.kr/news/articleView.html?idxno=310320">http://www.monews.co.kr/news/articleView.html?idxno=310320</a> (09 February 2022).<br>See entire document. | 1                     |

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

International application No.

**PCT/KR2023/000307**

| Patent document<br>cited in search report |                 |   | Publication date<br>(day/month/year) | Patent family member(s) |             |    | Publication date<br>(day/month/year) |
|-------------------------------------------|-----------------|---|--------------------------------------|-------------------------|-------------|----|--------------------------------------|
| KR                                        | 10-2014-0027594 | A | 07 March 2014                        | WO                      | 2014-017787 | A1 | 30 January 2014                      |
| JP                                        | 2011-157350     | A | 18 August 2011                       | JP                      | 4920788     | B2 | 18 April 2012                        |

| <b>A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))</b><br><b>A61K 31/4439(2006.01)i; A61K 31/43(2006.01)i; A61K 31/7048(2006.01)i; A61K 31/4164(2006.01)i;</b><br><b>A61K 33/245(2019.01)i; A61K 31/65(2006.01)i; A61K 31/4709(2006.01)i; A61P 3/10(2006.01)i; A61P 31/04(2006.01)i</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                           |                                               |       |                            |        |   |                                                                                                                                                                          |     |   |                                                                                                                                                                                                                                           |     |   |                                                                                                           |     |   |                                                                                                                                                                                                                                       |     |   |                                                                                                                                                                            |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|-------|----------------------------|--------|---|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|---|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|---|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|---|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|---|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>B. 조사된 분야</b><br>조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)<br>A61K 31/4439(2006.01); A61K 31/277(2006.01); A61K 31/47(2006.01); A61K 36/00(2006.01); A61K 36/899(2006.01)<br>조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌<br>한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC<br>일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC<br>국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우))<br>eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템) & 키워드: 헬리코박터 파일로리(helicobacter pylori), 제균(eradication), 제제(agent), 당뇨병(diabetes mellitus), 예방(prevention), 치료(treatment), 당화혈색소(HbA1c, A1C)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                           |                                               |       |                            |        |   |                                                                                                                                                                          |     |   |                                                                                                                                                                                                                                           |     |   |                                                                                                           |     |   |                                                                                                                                                                                                                                       |     |   |                                                                                                                                                                            |     |
| <b>C. 관련 문헌</b> <table border="1"> <thead> <tr> <th>카테고리*</th> <th>인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재</th> <th>관련 청구항</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Y</td> <td>김태준 등, “헬리코박터 파일로리 제균 치료로 감소시킬 수 있는 것: 위 밖의 변화”, The Journal of Helicobacter and Upper Gastrointestinal Research, 2021, 제21권, 제4호, 페이지 275-286<br/>초록, 페이지 279, 표 1, 도면 1</td> <td>1-6</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>LIM, S. H. 등, “Positive association between Helicobacter pylori infection and metabolic syndrome in a Korean population: A multicenter nationwide study”, Digestive Diseases and Sciences, 2019, 제64권, 페이지 2219-2230<br/>초록, 페이지 2228, 표 5</td> <td>1-6</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>KR 10-2014-0027594 A (씨지케이바이오 주식회사) 2014.03.07<br/>청구항 4, 단락 [0026], [0069], [0077]-[0080], [0083], [0085]</td> <td>1-6</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CHENG, K.-P. 등, “Helicobacter pylori eradication improves glycemic control in type 2 diabetes patients with asymptomatic active Helicobacter pylori infection”, Journal of Diabetes Investigation, 2019, 제10권, 페이지 1092-1101<br/>전체 문헌</td> <td>1-6</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>유지연 등, “당뇨병 환자에서 Helicobacter pylori 제균 성공률: 당뇨병 없는 환자와 비교하여”, The Korean Journal of Helicobacter and Upper Gastrointestinal Research, 2017, 제17권, 제2호, 페이지 83-87<br/>전체 문헌</td> <td>1-6</td> </tr> </tbody> </table> |                                                                                                                                                                                                                                           |                                               | 카테고리* | 인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재 | 관련 청구항 | Y | 김태준 등, “헬리코박터 파일로리 제균 치료로 감소시킬 수 있는 것: 위 밖의 변화”, The Journal of Helicobacter and Upper Gastrointestinal Research, 2021, 제21권, 제4호, 페이지 275-286<br>초록, 페이지 279, 표 1, 도면 1 | 1-6 | Y | LIM, S. H. 등, “Positive association between Helicobacter pylori infection and metabolic syndrome in a Korean population: A multicenter nationwide study”, Digestive Diseases and Sciences, 2019, 제64권, 페이지 2219-2230<br>초록, 페이지 2228, 표 5 | 1-6 | Y | KR 10-2014-0027594 A (씨지케이바이오 주식회사) 2014.03.07<br>청구항 4, 단락 [0026], [0069], [0077]-[0080], [0083], [0085] | 1-6 | A | CHENG, K.-P. 등, “Helicobacter pylori eradication improves glycemic control in type 2 diabetes patients with asymptomatic active Helicobacter pylori infection”, Journal of Diabetes Investigation, 2019, 제10권, 페이지 1092-1101<br>전체 문헌 | 1-6 | A | 유지연 등, “당뇨병 환자에서 Helicobacter pylori 제균 성공률: 당뇨병 없는 환자와 비교하여”, The Korean Journal of Helicobacter and Upper Gastrointestinal Research, 2017, 제17권, 제2호, 페이지 83-87<br>전체 문헌 | 1-6 |
| 카테고리*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재                                                                                                                                                                                                                | 관련 청구항                                        |       |                            |        |   |                                                                                                                                                                          |     |   |                                                                                                                                                                                                                                           |     |   |                                                                                                           |     |   |                                                                                                                                                                                                                                       |     |   |                                                                                                                                                                            |     |
| Y                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 김태준 등, “헬리코박터 파일로리 제균 치료로 감소시킬 수 있는 것: 위 밖의 변화”, The Journal of Helicobacter and Upper Gastrointestinal Research, 2021, 제21권, 제4호, 페이지 275-286<br>초록, 페이지 279, 표 1, 도면 1                                                                  | 1-6                                           |       |                            |        |   |                                                                                                                                                                          |     |   |                                                                                                                                                                                                                                           |     |   |                                                                                                           |     |   |                                                                                                                                                                                                                                       |     |   |                                                                                                                                                                            |     |
| Y                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | LIM, S. H. 등, “Positive association between Helicobacter pylori infection and metabolic syndrome in a Korean population: A multicenter nationwide study”, Digestive Diseases and Sciences, 2019, 제64권, 페이지 2219-2230<br>초록, 페이지 2228, 표 5 | 1-6                                           |       |                            |        |   |                                                                                                                                                                          |     |   |                                                                                                                                                                                                                                           |     |   |                                                                                                           |     |   |                                                                                                                                                                                                                                       |     |   |                                                                                                                                                                            |     |
| Y                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | KR 10-2014-0027594 A (씨지케이바이오 주식회사) 2014.03.07<br>청구항 4, 단락 [0026], [0069], [0077]-[0080], [0083], [0085]                                                                                                                                 | 1-6                                           |       |                            |        |   |                                                                                                                                                                          |     |   |                                                                                                                                                                                                                                           |     |   |                                                                                                           |     |   |                                                                                                                                                                                                                                       |     |   |                                                                                                                                                                            |     |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | CHENG, K.-P. 등, “Helicobacter pylori eradication improves glycemic control in type 2 diabetes patients with asymptomatic active Helicobacter pylori infection”, Journal of Diabetes Investigation, 2019, 제10권, 페이지 1092-1101<br>전체 문헌     | 1-6                                           |       |                            |        |   |                                                                                                                                                                          |     |   |                                                                                                                                                                                                                                           |     |   |                                                                                                           |     |   |                                                                                                                                                                                                                                       |     |   |                                                                                                                                                                            |     |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 유지연 등, “당뇨병 환자에서 Helicobacter pylori 제균 성공률: 당뇨병 없는 환자와 비교하여”, The Korean Journal of Helicobacter and Upper Gastrointestinal Research, 2017, 제17권, 제2호, 페이지 83-87<br>전체 문헌                                                                | 1-6                                           |       |                            |        |   |                                                                                                                                                                          |     |   |                                                                                                                                                                                                                                           |     |   |                                                                                                           |     |   |                                                                                                                                                                                                                                       |     |   |                                                                                                                                                                            |     |
| <input checked="" type="checkbox"/> 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다. <input checked="" type="checkbox"/> 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                           |                                               |       |                            |        |   |                                                                                                                                                                          |     |   |                                                                                                                                                                                                                                           |     |   |                                                                                                           |     |   |                                                                                                                                                                                                                                       |     |   |                                                                                                                                                                            |     |
| * 인용된 문헌의 특별 카테고리:<br>“A” 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌<br>“D” 본 국제출원에서 출원인이 인용한 문헌<br>“E” 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌<br>“L” 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌<br>“O” 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌<br>“P” 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌<br>“T” 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌<br>“X” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다.<br>“Y” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다.<br>“&” 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                           |                                               |       |                            |        |   |                                                                                                                                                                          |     |   |                                                                                                                                                                                                                                           |     |   |                                                                                                           |     |   |                                                                                                                                                                                                                                       |     |   |                                                                                                                                                                            |     |
| 국제조사의 실제 완료일<br><b>2023년04월05일(05.04.2023)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                           | 국제조사보고서 발송일<br><b>2023년04월06일(06.04.2023)</b> |       |                            |        |   |                                                                                                                                                                          |     |   |                                                                                                                                                                                                                                           |     |   |                                                                                                           |     |   |                                                                                                                                                                                                                                       |     |   |                                                                                                                                                                            |     |
| ISA/KR의 명칭 및 우편주소<br>대한민국 특허청<br>(35208) 대전광역시 서구 청사로 189, 4동 (둔산동, 정부대전청사)<br>팩스 번호 +82-42-481-8578                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                           | 심사관<br>허주형<br>전화번호 +82-42-481-5373            |       |                            |        |   |                                                                                                                                                                          |     |   |                                                                                                                                                                                                                                           |     |   |                                                                                                           |     |   |                                                                                                                                                                                                                                       |     |   |                                                                                                                                                                            |     |

C. 관련 문헌

| 카테고리* | 인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재                                                                                                                                                                                                                                                     | 관련 청구항 |
|-------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| A     | JP 2011-157350 A (TAKANO YASUHIRO) 2011.08.18<br>전체 문헌                                                                                                                                                                                                                         | 1-6    |
| X     | KIM, W. S. 등, “Long-term effect of the eradication of Helicobacter pylori on the hemoglobin A1c in type 2 diabetes or prediabetes patients”, The Korean Association of Internal Medicine, 2022.01.07, 제37권, 페이지 579-590<br>※ 위 문헌 “KIM, W. S. 등”은 출원인이 신규성 상실의 예외로서 선언한 공지문헌임. | 1-6    |
| PX    | Medical Observer 인터넷 기사, “헬리코박터 파일로리 제균 치료, 혈당 조절에도 효과 보여”, 인터넷 URL : <a href="http://www.monews.co.kr/news/articleView.html?idxno=310320">http://www.monews.co.kr/news/articleView.html?idxno=310320</a> (2022.02.09)<br>전체 문헌                                                | 1      |

| 국제조사보고서에서<br>인용된 특허문헌 | 공개일        | 대응특허문헌            | 공개일        |
|-----------------------|------------|-------------------|------------|
| KR 10-2014-0027594 A  | 2014/03/07 | WO 2014-017787 A1 | 2014/01/30 |
| JP 2011-157350 A      | 2011/08/18 | JP 4920788 B2     | 2012/04/18 |