

BIO ECONOMY REPORT

July 2021. Issue 28

최근 면역항암제 관련 글로벌 동향, 주요사 및 특허 현황

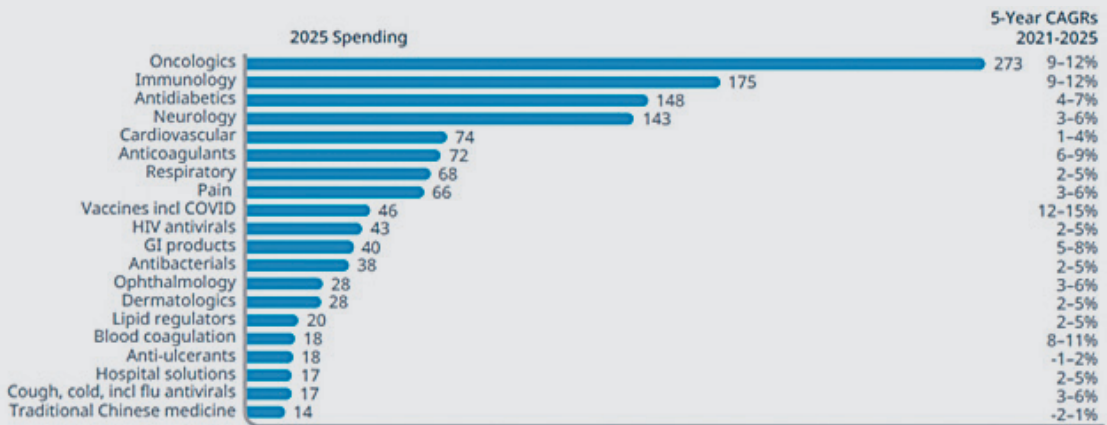
최근 면역항암제 관련 글로벌 동향, 주요사 및 특허 현황

신동호 특허법인(유한) 해당,
미국변호사

1. 개요

IQVIA 보고서에 따르면, 2025년까지 글로벌 의약품 소비규모의 측면에서 선두는 단연 중앙 치료제, 즉 항암제 관련으로 보고되고 있으며, 2021년부터 2025년까지 항암제 시장의 연평균 성장률은 9~12% 그리고 시장규모는 약 2,730억US\$까지 성장할 것으로 예상됨.

[그림 1] 2025년 전 세계 치료제 소비규모 상위 20개 분야 및 5개년 CAGR 예측

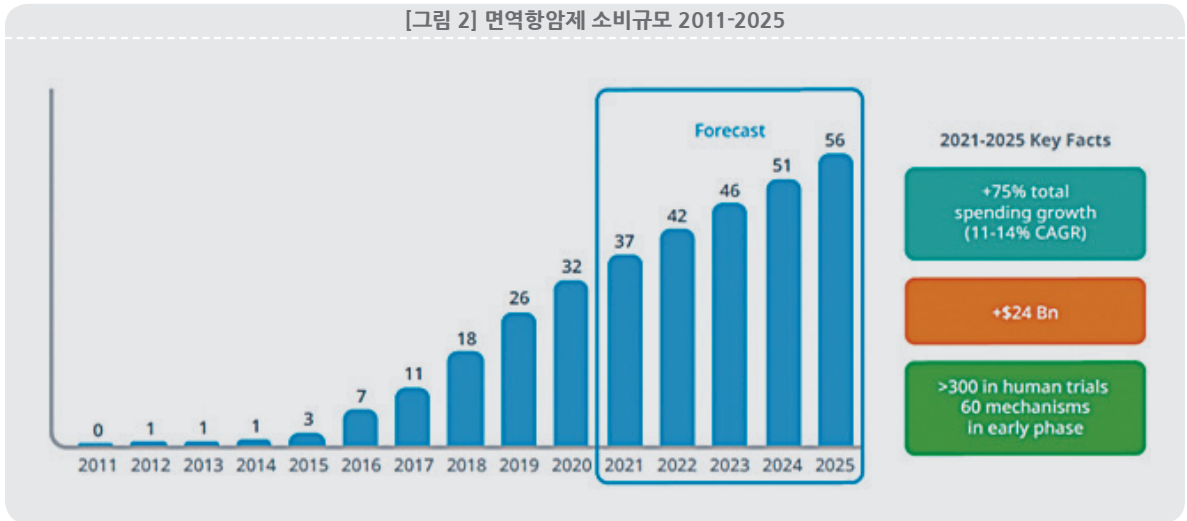


출처: IQVIA Institute, Feb 2021

항암제 관련 분야에 있어서 지난 5년간 괄목할 만한 성장세는 계속 유지될 것으로 보이며, 특히 면역항암제 분야는 소비규모(시장규모) 측면에서 전체 항암제 분야 중 20%를 차지하면서 항암 치료제 분야를 선도하는 부문이 될 것으로 예상됨.

2025년까지 면역항암제는 더욱 향상된 치료를 위한 신규의 선택지로 각광받으며, 시장규모가 500억US\$를 상회할 것으로 예상됨.

[그림 2] 면역항암제 소비규모 2011-2025



출처: IQVIA Institute, Feb 2021

본 리포트에서는 항암제 분야에서 여전히 화두가 되고 있는 면역항암제에 관한 기술개발 동향을 정리하고 면역항암제 개발 관련 주요 개발사 및 특허 현황을 확인하고자 함.

2. 면역항암제의 정의 및 종류

면역항암제란 암세포가 인체의 면역체계를 회피하지 못하도록 하거나 면역세포가 암세포를 더 잘 인식하여 공격하도록 하는 약물로서, 표적치료제와 달리 특정 표적이 없어도 사용할 수 있어 적용 가능한 환자가 많으며 인체의 면역체계를 통해 작용하기 때문에 기존의 항암제들이 가졌던 부작용은 상대적으로 낮게 나타남.

면역항암제는 크게 면역관문억제제(immune checkpoint inhibitor), 면역세포치료제(immune cell), 치료용 항체(therapeutic antibody), 항암백신(anticancer vaccine)으로 분류할 수 있음.

면역관문억제제는 T세포 억제에 관여하는 면역체크포인트 단백질(immune checkpoint protein)의 활성을 차단하여 T세포를 활성화시켜 암세포를 공격하는 것으로서 대표적으로 CTLA-4(Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein), PD-1(Programmed cell Death Protein-1), PD-L1(Programmed Death-Ligand-1)을 인식하는 항체를 사용하는데, 2020년 9월 기준 국내에서 승인된 6가지 면역관문억제제는 다음 [표 1]과 같음.

[표 1] 국내 승인된 면역관문억제제

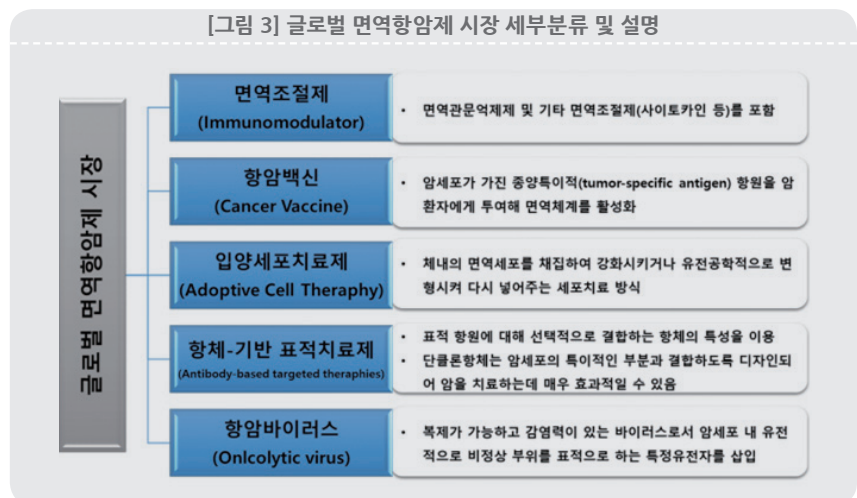
분류	성분명	상품명	제약회사	합량	국내 주요 적응증 (2020년 9월 기준)
CTLA-4 저해제	Ipilimumab	Yervoy®	BMS	50 mg 200 mg	흑색종, 신세포암
	Nivolumab	Opdivo®	BMS	20 mg 100 mg 240 mg	흑색종, 비소세포폐암, 신세포암, 호지킨 림프종, 두경부암, 요로상피암, 위암, 식도 편평세포암
PD-1 저해제	Pembrolizumab	Keytruda®	MSD	100 mg	흑색종, 비소세포폐암, 두경부암, 호지킨 림프종, 신세포암, 요로상피암, 자궁내막암, 고빈도-현미부수체 불안정성 (MSI-H) 암
PD-L1 저해제	Atezolizumab	Tecentriq®	Roche	840 mg 1200 mg	요로상피암, 비소세포폐암, 소세포폐암, 삼중음성유방암, 간세포암
	Avelumab	Bavencio®	Merck, Pfizer	200 mg	메르켈세포암
	Durvalumab	Imfinzi®	Astrazeneca	120 mg 500 mg	비소세포폐암, 소세포폐암

출처: “면역항암제 부작용 교육자료”, (재)병원약학 교육연구원

3. 면역항암제 글로벌 시장동향

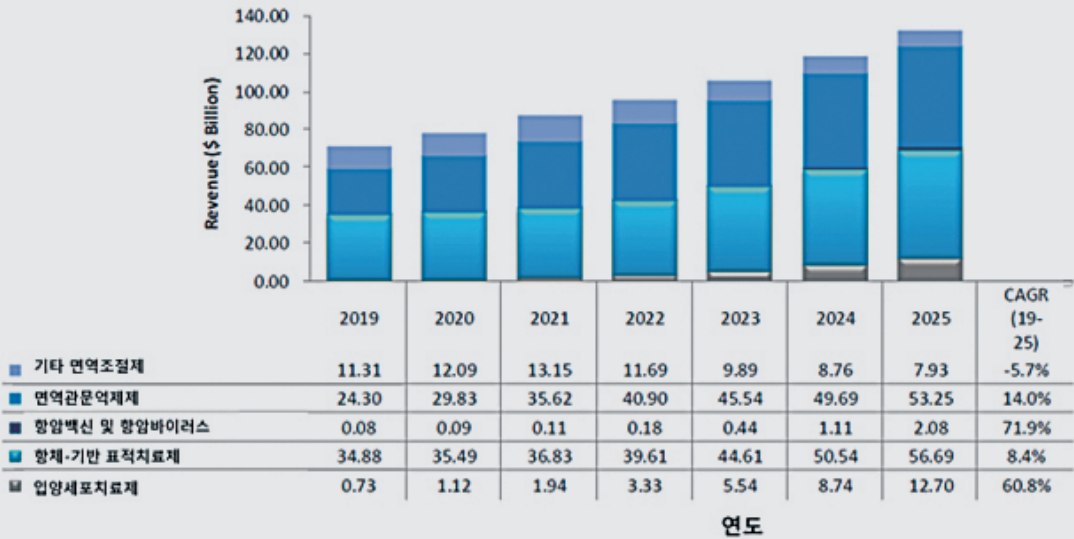
글로벌 면역항암제 시장을 설명함에 있어서 세부적으로는 면역조절제(Immunomodulator), 항암백신(Cancer vaccine), 입양세포치료제(Adoptive Cell therapy), 항체기반 표적치료제 (Antibody-based targeted therapies), 항암바이러스(Oncolytic virus)로 구분하여 설명

[그림 3] 글로벌 면역항암제 시장 세부분류 및 설명



출처: Frost & Sullivan 2020년 12월 보고서를 참고하여 재구성

[그림 4] 세부 분류별 면역항암제 글로벌 시장규모 2019-2025 (단위: 십억 US\$)



출처: Frost & Sullivan, Dec. 2020

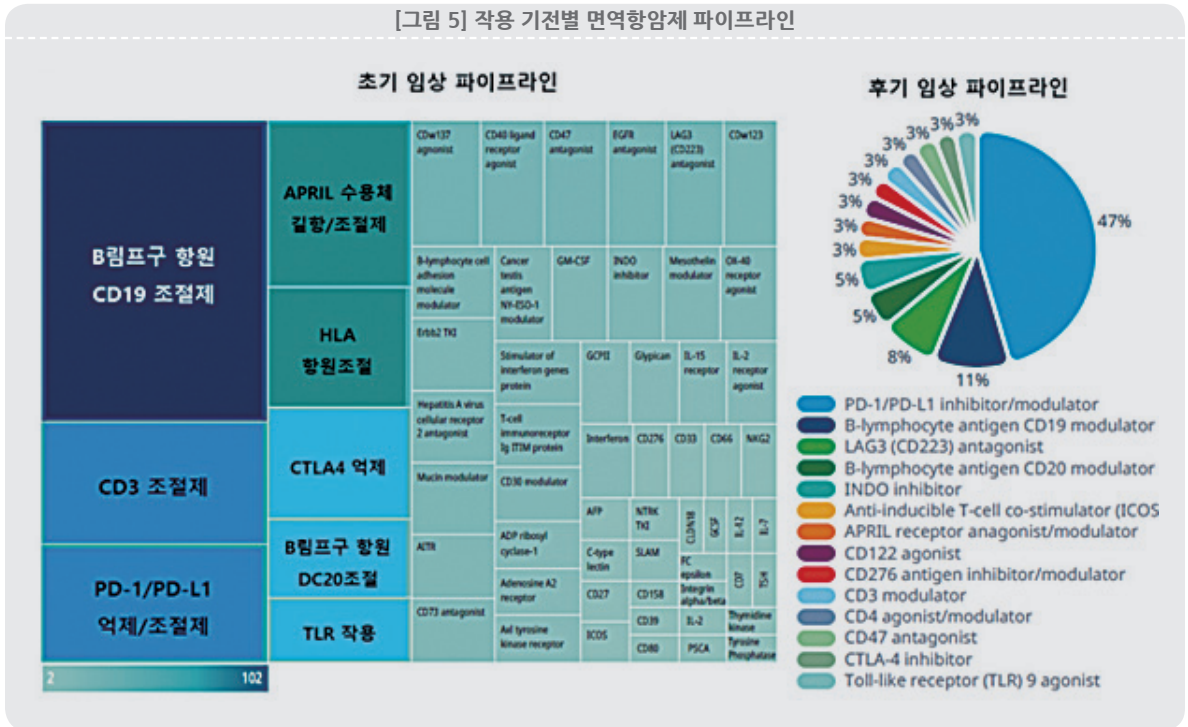
Frost&Sullivan의 2020년 12월 발표 보고서에 따르면, 이미 승인된 PD1/PD-L1 억제제 및 다른 표적치료와 결합한 형태의 개발이 가속화되고 있어 현재 면역관문억제제가 가장 성공적인 형태의 면역항암제로 분류되며 앞으로도 강한 성장세를 보일 것으로 예상

한편, 입양세포치료제 분야 또한 성장이 예상되며 단클론항체 관련 항체-기반 표적치료제도 꾸준한 성장세를 보일 것으로 예상됨.

4. 최근 면역항암제 개발 현황

IQVIA 보고서에 따르면, 2019년 세계적으로 700개 이상의 면역항암제가 개발 중인 것으로 파악되었음. 임상 1상 내지 2상의 초기 임상 파이프라인에는 102종의 기전(mechanism)으로 675개 제품이 개발 중인 것으로 파악되었으며, 이 중 18%가 CD19 및 CD20 표적치료제이며 9%는 면역관문억제제인 것으로 나타남.

[그림 5] 작용 기전별 면역항암제 파이프라인



출처: Clarivate Analytics Cortellis, Mar 2020; IQVIA institute, Mar 2020

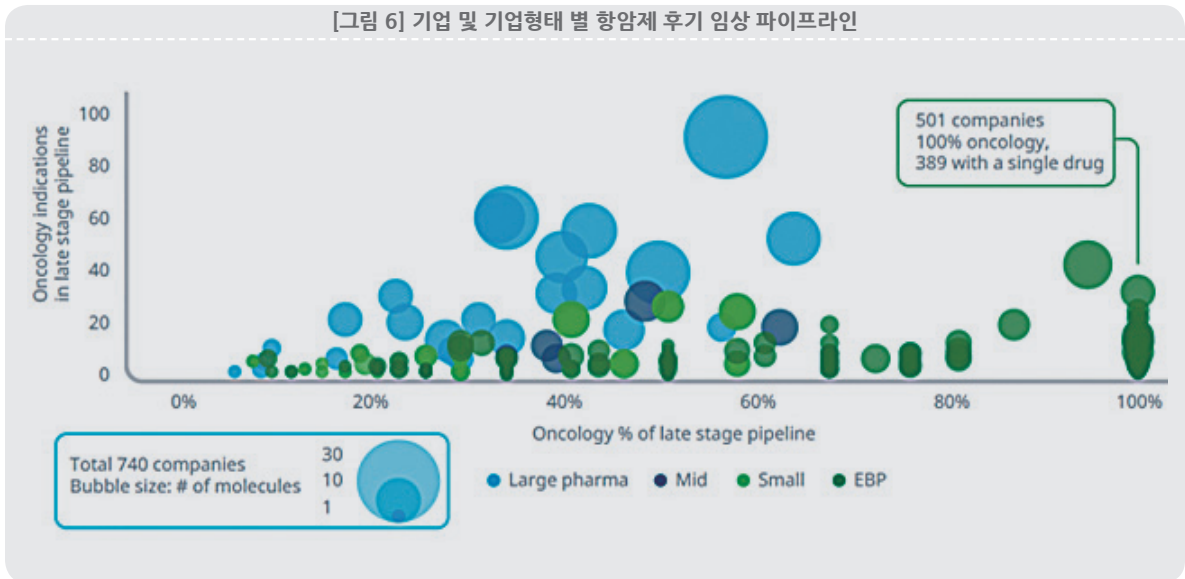
2019년 후기 임상 즉, 임상 2상부터 등록 이전의 시기에 해당하는 임상 파이프라인의 개수는 14종의 기전에 38개로 집계됨. 이 중 47%가 PD-1/PD-L1 면역관문억제제인 것으로 파악되었음.

아울러, B림프구 CD19 항원 조절제가 후기 임상 파이프라인의 면역항암제 중 11%로 PD-1/PD-L1 면역관문억제제의 뒤를 이었으며, CD223 길항제가 8%, B림프구 CD20 항원 조절제가 5%를 차지하였음.

5. 기업 및 기업형태별 후기 임상 파이프라인

항암제 파이프라인에 있어서 상당수 회사는 소기업 또는 신생바이오회사(EBP, Emerging Biopharma companies)이며, 이들 중 많은 수가 1가지 단일분자 개발을 진행하고 있는 것으로 나타남

[그림 6] 기업 및 기업형태 별 항암제 후기 임상 파이프라인



출처: IQVIA Pipeline Intelligence, IQVIA Institute, Dec. 2020

항암제 관련 선도업체는 개발 중인 분자(및 시장규모)의 측면에서 회사 전체 R&D의 3분의 1을 항암제에 할애하고 있으나, 2020년 12월 기준 후기 임상 중에 있는 항암제 파이프라인을 보유한 신생바이오회사(EBP)는 605개 업체가 있으며 이 중 450개 업체는 항암제의 연구개발에 그 역량의 100%를 할애하고 있음.

100% 항암제만을 연구하는 501개 회사에는 450개의 EBP 및 51개의 소기업이 포함되어 있으며, 이들 중 389개 회사는 단 1개 분자의 항암제를 개발하고 있음.

6. 면역항암제 주요 기업 현황

2019년 기준 면역항암제 분야에서 10억US\$ 이상의 매출을 올린 회사는 8개社로서, 주요 기업은 로슈(Roche), 브리스톨-마이어스 스쿼브(Bristol-Myers Squibb), 머크(Merck & Co.), 존슨앤존슨(Johnson&Johnson), 일라이 릴리(Eli Lilly), 암젠(Amgen), 아스트라제네카(AstraZeneca)이고, 이들이 시장을 주도하고 있으며 상위 5개사의 매출규모가 전체 매출의 88%를 차지하고 있음.

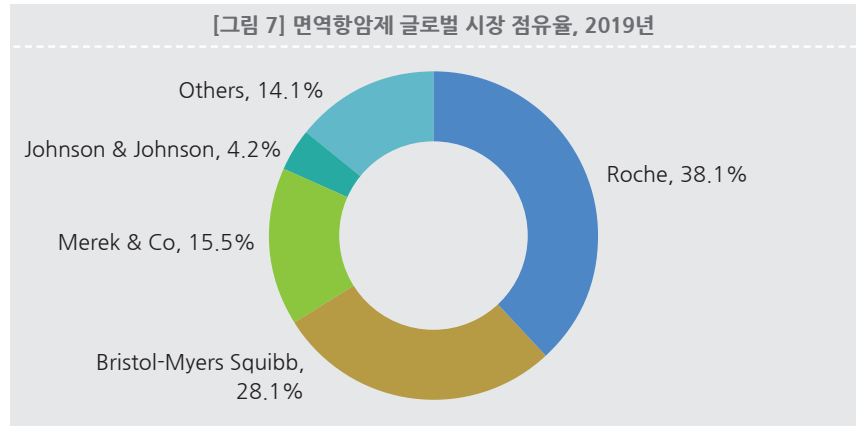
[표 2] 면역항암제 시장: 2019년 주요 글로벌 기업 환경

경쟁 기업의 수	10억US\$ 이상의 매출 규모 8개사
경쟁 요소	비용, 효율성, 기술, 안정성, 저항력, 치료 라인, 면역독성
최종 사용자 사업 분야	헬스케어 및 제조
선도 기업	로슈(Roche), 브리스톨-마이어스 스쿼브(Bristol-Myers Squibb), 머크(Merck & Co.), 존슨앤존슨(Johnson&Johnson), 일라이 릴리(Eli Lilly), 암젠(Amgen), 아스트라제네카(AstraZeneca)
상위 5개사 매출	88.0%
기타 주목할 기업	다이치 산교(Daiichi Sankyo), 지양수 행루이 약품(Jiangsu Hengrui Medicine), 길리어드 사이언시스(Gilead Sciences), 베이진(BeiGene)
유통 구조	소매 및 직접 판매
주목할 만한 M&A	브리스톨-마이어스 스쿼브가 셀젠(Celgene)을 인수

출처: Frost & Sullivan

2019년 기준 면역항암제 시장점유율 상위에 랭크된 기업은 로슈(31%)였고, 브리스톨-마이어스 스쿼브가 28.1%로 2위 규모임. 아울러 머크와 존슨앤존슨이 각각 15.5% 및 4.2%로 각각 3위 및 4위에 랭크.

[그림 7] 면역항암제 글로벌 시장 점유율, 2019년



출처: Frost & Sullivan

7. 주요 면역항암제 및 치료율

2020년 글로벌 매출 의약품 매출 규모 1위는 애브비(AbbVie)의 자가면역치료제인 휴미라®(Humira®)이며, 2020년 203.9억US\$(약 23조원)의 매출을 달성하였음.

2020년 글로벌 매출 20위권 의약품 중 면역항암제는 4개가 있으며, 이 중 면역관문억제제인 키트루다®(Keytruda®)와 오피디보®(Opdivo®)가 10위권 내에 랭크되었는데, 키트루다®는 143.8억US\$의 매출을 달성하여 매출규모 2위에 랭크되었고, 오피디보®는 79.2억US\$의 매출로 8위에 랭크되었음.

2020년 글로벌 매출 10위권 의약품 중 면역관문억제제 2개 매출을 합하면 1위 약품의 매출 규모를 넘어서는 수준으로, 의약품 매출 중 큰 비중을 차지하는 것을 알 수 있음.

1) FIERCE Pharma 웹사이트, "The top 20 drugs by worldwide sales in 2020"의 내용을 참고하여 재구성, <https://www.fiercepharma.com/special-report/top-20-drugs-by-2020-sales> (마지막 접속 2021.06)

[표 3] 2020년 글로벌 매출 의약품 순위 20위 내 면역항암제¹⁾

순위*	약품명	회사	2020년매출 (10억US\$)
2	Keytruda® 	Merck & Co.	14.38
8	Opdivo® 	Bristol-Myers Squibb	7.92
14	Avastin® 	Roche	5.32
17	Rituxan® 	Roche	4.52

*순위는 글로벌 매출 20위 의약품 중 순위를 나타냄

그러나 면역관문억제제의 치료율(ORR; overall response rate) 평균은 30% 내외로 여전히 극복해야 할 부분이 존재함.

[표 4] 주요 면역관문억제제의 적응증별 치료율(ORR) 및 평균 치료율²⁾

적응증	Keytruda®	Opdivo®
	치료율(ORR)	치료율(ORR)
진행성 흑색종 (Advanced Melanoma)	33%	34%
전이성 비소세포폐암 (Metastatic NSCLC)	27% (1L PDL1+)	20% (2L)
전이성 소세포폐암 (Metastatic SCLC)	19%	12%
재발성/전이성 두경부암 (Recurrent/Metastatic HNSCC)	16%	13%
전형적 호지킨림프종 (Classical Hodgkin Lymphoma)	66~69%	66~69%
전이된 요도세포암 (Locally Adv. Or Met. Urothelial Carcinoma)	21%	19%
간세포암 (Hepatocellular Carcinoma)	17%	14%
재발성 또는 전이성 메르켈세포암 (Locally Adv. Or Met. Merkel Cell Carcinoma)	56%	-
종양변이부담이 높은 암 (Tumor Mutational Burden-High Cancer)	29~37%	-
진행성 신세포암 (Advanced Renal Cell Carcinoma)	-	21% (2L)
MSI-H/dMMR 전이성 대장암 (Metastatic MSI-H/dMMR Colorectal Cancer)	43%	38%
평균(단일 요법)	33%	27%

2) 미국 식품의약국(FDA) 2020년 자료를 인용한 네오이문텍 IR자료를 재인용하여 구성하였음.
3) 2020년 12월 발간된 Frost & Sullivan 시장보고서(I-O Therapy Combinations Spurring Growth of the Global Immuno-oncology Market)를 참고하여 재구성하였으며, 면역관문억제제 관련 주요 기업 및 특허를 다름.

8. 면역항암제 주요 기업 분석 및 특허³⁾

가. 로슈(Roche)

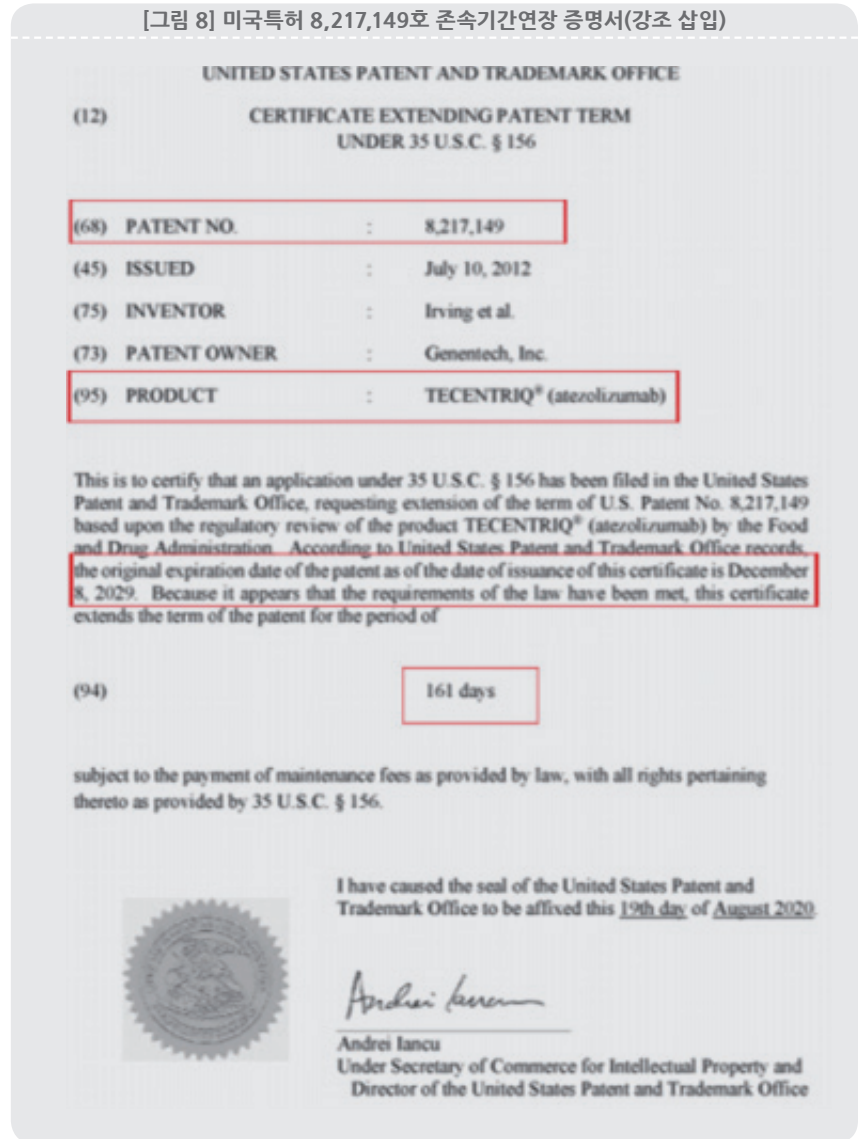
- 로슈는 강력한 항암제 포트폴리오를 바탕으로 가장 높은 글로벌 시장점유율을 보유하고 있음.
- 로슈의 항암제 포트폴리오에는 아바스틴®(Avastin®), 허셉틴®(Herceptin®), 티센트릭®(Tecentriq®), 퍼제타®(Perjeta®), 캐싸일라®(Kadcyla®), 가사이바®(Gazyva®) 및 폴리비®(Polivy®) 등이 포함됨.

- 로슈는 기본적으로 표적 항체 및 면역관문억제제를 바탕으로 면역항암제 시장의 선두 위치를 지키고 있음.
- 로슈가 생산하고 있는 면역관문억제제인 티센트릭® (성분명; atezolizumab)은 PD-L1 억제제로서 2016년 5월 요로상피세포암종(Urothelial Carcinoma)을 위한 치료제로 FDA승인을 받음.
- 이후 전이성 폐암, 비소세포 폐암 등에 대한 FDA 승인을 받은 바 있고, 2020년 5월에는 간세포암(Hepatocellular Carcinoma) 치료를 위한 아바스틴®(성분명; bevacizumab) 병용요법을 FDA로부터 승인받음.
- 티센트릭® 관련 최선출원인 미국출원 제12/633339호는 2009년 출원되어 2012년 7월 10일 등록(등록번호 제8,217,149호)되었으며, 2030년 3월 11일 만료.

명칭	Anti-pd-l1 antibodies, compositions and articles of manufacture		
출원번호	12-633339 (2009.12.08)	출원인	Genentech, Inc.
등록번호	US 8217149 B2 (2012.07.10)	현재 권리자	F. HOFFMANN-LA ROCHE AG
존속기간 만료일	2030.03.11	패밀리 국가별 문헌수	NO(1), TW(7), RU(3), HK(3), PT(1), JP(7), DK(1), LT(3), LU(2), HR(1), NZ(2), UA(1), HU(1), BR(1), SG(3), MA(1), SI(1), WO(1), US(12), EC(1), CA(1), IL(7), IN(4), KR(7), ZA(1), CL(1), CN(5), EP(5), MX(3), CO(1), ES(1), CR(2), AR(1), AU(7), PE(4), CY(1), PL(1), NL(1)
도면	<p style="text-align: center;">FIG. 1</p>		
대표 청구항	<p>1. An isolated heavy chain variable region polypeptide that specifically binds to PD-L1 comprising an HVR-H1, HVR-H2 and HVR-H3 sequence, wherein:(a)(SEQ ID NO: 1)the HVR-H1 sequence is GFTFSX1SWIH;(b)(SEQ ID NO: 2)the HVR-H2 sequence is AWIX2PYGGSX3YYADSVKKG;(c)(SEQ ID NO: 3)the HVR-H3 sequence is RHWPGGFDY; further wherein: X1 is D or G; X2 is S or L; X3 is T or S.</p>		

- 일반적으로 특허권의 존속기간은 출원일로부터 20년이나, 존속기간 연장 출원이 인정되어 존속기간연장(Patent Term Extension)이 인정되어 2030년 3월까지 존속기간이 연장됨.

[그림 8] 미국특허 8,217,149호 존속기간연장 증명서(강조 삽입)



나. 브리스톨-마이어스 스쿼브(Bristol-Myers Squibb)

- 브리스톨-마이어스 스쿼브(이하 ‘BMS’라 함)는 현재 면역관문억제제의 시장을 선도하는 제약사이며 셀젠(Celgene)을 인수하여 면역항암제 시장에서 그 위치를 확고히 함.
- BMS가 판매하고 있는 오피디보®(성분명; nivolumab)는 PD-1을 억제하는 면역관문억제제로서 2014년 12월 진행성 흑색종(Advanced Melanoma)을 위한 치료제로 FDA승인을 받음.
- 오피디보®는 특히, BMS에서 판매하고 있는 CTLA-4를 억제하는 면역관문억제제인 여보이®(Yervoy®, 성분명; ipilimumab)와 병용하여 적응증을 획득한 사례가 다수 보고되고 있음.

[표 5] 오피디보® + 여보이® 병용요법 FDA 승인 현황⁴⁾

경쟁 기업의 수	10억US\$ 이상의 매출 규모 8개사
경쟁 요소	비용, 효율성, 기술, 안정성, 저항력, 치료 라인, 면역독성
최종 사용자 사업 분야	헬스케어 및 제조
선도 기업	로슈(Roche), 브리스톨-마이어스 스쿼브(Bristol-Myers Squibb), 머크(Merck & Co.), 존슨앤존슨(Johnson&Johnson), 일라이 릴리(Eli Lilly), 암젠(Amgen), 아스트라제네카(AstraZeneca)
상위 5개사 매출	88.0%
기타 주목할 기업	다이치 산교(Daiichi Sankyo), 지양수 헝루이 약품(Jiangsu Hengrui Medicine), 길리어드 사이언시스(Gilead Sciences), 베이진(BeiGene)
유통 구조	소매 및 직접 판매
주목할 만한 M&A	브리스톨-마이어스 스쿼브가 셀젠(Celgene)을 인수

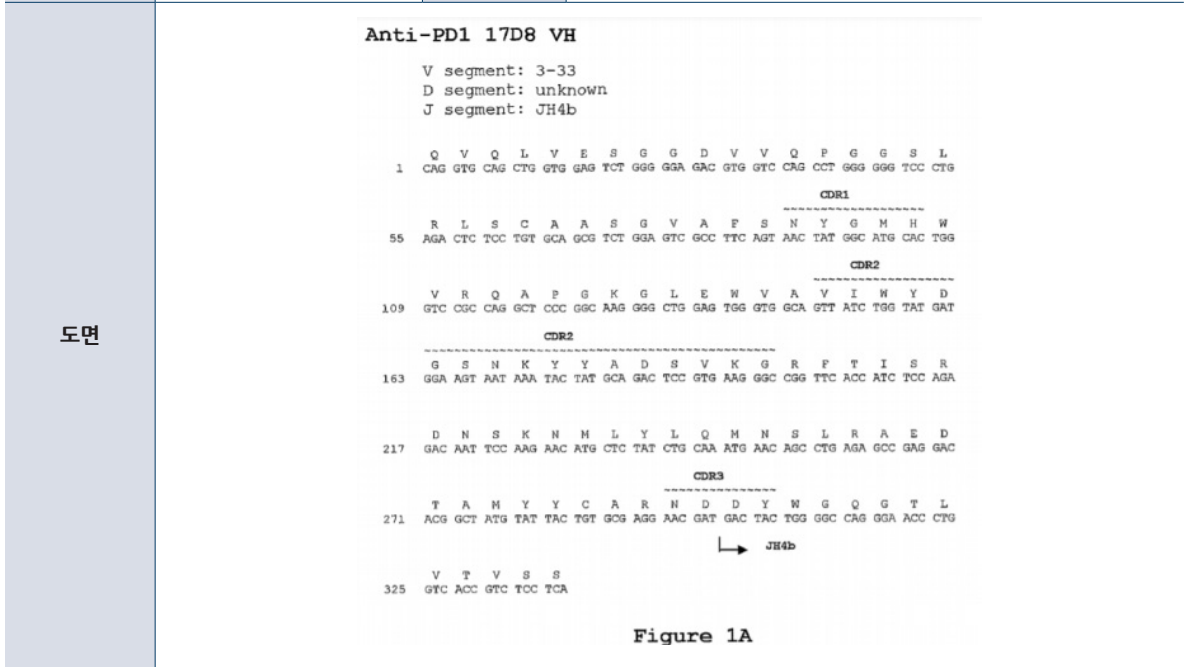
출처: Frost & Sullivan

- 오피디보® 관련 특허 중 미국등록특허 제8,008,449호는 일본의 오노약품공업(Ono Pharma Co. Ltd.) 및 미국의 메다렉스(Medarex Inc.)가 공동 출원한 PCT/JP2006/309606호의 패밀리로서 현재 권리자는 E. R. SQUIBB & SONS, LLC로 되어 있음.
- 미국 등록특허 제8,008,449호의 존속기간 만료일은 552일 연장되어 2027년 6월 19일임.

4) BMS 연례보고서 및 미국 FDA 자료를 분석한 Frost & Sullivan 보고서를 바탕으로 재구성함.

명칭	Human monoclonal antibodies to programmed death 1 (pd-1) and methods for treating cancer using anti-pd-1 antibodies alone or in combination with other immunotherapeutics		
출원번호	11-913217 (2006.05.02)	출원인	Medarex, Inc. and Ono Pharmaceutical Co., Ltd.

등록번호	US 8008449 B2 (2011.08.30)	현재 권리자	E. R. SQUIBB & SONS, L.L.C.
존속기간 만료일	2027.06.19	패밀리 국가별 문헌수	NO(7), TW(2), RU(11), HK(1), PT(2), JP(11), DK(3), LT(2), LU(1), NZ(1), HU(2), BR(2), SI(3), WO(1), US(17), CA(3), IL(4), IN(9), KR(6), ZA(1), CN(7), EP(13), MX(1), ES(3), AU(5), CY(1), PL(3), NL(1)



**대표
청구항**

1. An isolated human monoclonal antibody, or an antigen-binding portion thereof, wherein the antibody or antigen-binding portion thereof cross-competes for binding to PD-1 with a reference antibody or reference antigen-binding portion thereof comprising: a) a human heavy chain variable region comprising amino acids having the sequence set forth in SEQ ID NO: 1 and a human light chain variable region comprising amino acids having the sequence set forth in SEQ ID NO: 8; b) a human heavy chain variable region comprising amino acids having the sequence set forth in SEQ ID NO: 2 and a human light chain variable region comprising amino acids having the sequence set forth in SEQ ID NO: 9; c) a human heavy chain variable region comprising amino acids having the sequence set forth in SEQ ID NO: 3 and a human light chain variable region comprising amino acids having the sequence set forth in SEQ ID NO: 10; d) a human heavy chain variable region comprising amino acids having the sequence set forth in SEQ ID NO: 4 and a human light chain variable region comprising amino acids having the sequence set forth in SEQ ID NO: 11; e) a human heavy chain variable region comprising amino acids having the sequence set forth in SEQ ID NO: 5 and a human light chain variable region comprising amino acids having the sequence set forth in SEQ ID NO: 12; f) a human heavy chain variable region comprising amino acids having the sequence set forth in SEQ ID NO: 6 and a human light chain variable region comprising amino acids having the sequence set forth in SEQ ID NO: 13; g) a human heavy chain variable region comprising amino acids having the sequence set forth in SEQ ID NO: 7 and a human light chain variable region comprising amino acids having the sequence set forth in SEQ ID NO: 14.

다. 머크(Merck & Co)


- 글로벌 면역항암제 시장을 3분하는 제약사 중 하나로 글로벌 의약품 매출 2위이자, 면역관문억제제 매출 1위에 랭크된 키트루다®(성분명; pembrolizumab)를 판매.
- 머크가 판매하고 있는 키트루다®는 PD-1을 억제하는 면역관문억제제로서 2014년 진행성 흑색종(Advanced Melanoma)을 위한 치료제로 FDA 승인을 받음.
- PD-1을 억제하는 면역관문억제제인 오피디보®를 판매하는 BMS로부터 2014년 특허 침해소송을 당한 바 있으며, 2017년 1월 라이선싱 계약을 마무리했다고 발표함.
- 키트루다® 관련 대표 미국특허는 특허등록 제8,354,509호로서 2008년 6월 13일 출원되어 2013년 1월 15일 등록됨. 미국에서 존속기간 만료일은 특허존속기간조정 규칙(PTA, Patent Term Adjustment)⁵⁾에 따라 계산되어 176일 연장된 2028년 12월 6일임.

5) 1995년 6월 미국특허법의 개정 이전에는 미국특허의 존속기간이 출원일과 무관하게 등록일로부터 17년이었음. 그러나 1995년 6월 개정된 미국특허법에 따라 미국특허의 존속기간이 출원일로부터 20년으로 변경되면서, 미국 특허청의 심사가 지연되어 특허등록이 늦어지는 경우 발생할 수 있는 경우 출원인의 손해를 보상하기 위해 인정됨(미국특허법 제 154조 - 35 U.S.C. 154)

명칭	Antibodies to human programmed death receptor pd-1		
출원번호	12-663950 (2008.06.13)	출원인	MSD Oss B.V.
등록번호	US 8354509 B2 (2013.01.15)	현재 권리자	MERCK SHARP & DOHME B.V.
존속기간 만료일	2028.12.06	패밀리 국가별 문헌수	NO(2), RS(1), HK(1), PT(1), JP(4), DK(1), LT(1), LU(1), HR(1), NZ(2), HU(1), BR(3), SI(1), ME(1), WO(1), US(12), CA(4), IL(3), IN(3), KR(5), ZA(1), EP(5), CN(4), MX(1), ES(2), AU(4), CY(1), PH(1), PL(1)
도면	<p style="text-align: center;">Figure 1</p>		
대표 청구항	1. An isolated antibody or antibody fragment which binds to human PD-1 comprising: a. three light chain CDRs of 15, 16 and 17; and/or b. three heavy chain CDRs of SEQ ID NOs: 18, 19 and 20.		

- 머크는 위 특허 제8,354,509호에 대하여 존속기간연장 신청을 하였으나, 연장기간을 실질적으로 인정받지 못하였음.

[그림 9] 키트루다 관련 특허(US8,354,509) 존속기간연장 신청에 대한 결정문(강조 삽입)



UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Commissioner for Patents
United States Patent and Trademark Office
P.O. Box 1450
Alexandria, VA 22314-1450
www.uspto.gov

Natalie Derzko
Covington & Burling LLP
One CityCenter
850 Tenth Street, NW
Washington, DC 20001-4956

**In Re: Patent Term Extension
Application for
U.S. Patent No. 8,354,509**

February 26, 2021

NOTICE OF FINAL DETERMINATION

A determination has been made that U.S. Patent No. 8,354,509, claims of which cover the human biological product known by the tradename KEYTRUDA® (pembrolizumab), is eligible for patent term extension (PTE) under 35 U.S.C. 156. The period of extension, however, has been determined to be zero days.

A single request for reconsideration of this final determination may be made if filed within one month of the date of this notice. Extensions of time under 37 CFR 1.136(a) are not applicable to this time period. Given the determination of a zero-day extension period, and in the absence of a request for reconsideration, a certificate of extension will not be issued, and no further action will be taken with respect to the PTE application.

The period of extension, if calculated using the Food and Drug Administration (FDA) determination of the length of the regulatory review period (RRP) published in the Federal Register of 83 FR 4492 (83 FR 4492), would be 394 days. Under 35 U.S.C. 156(c):

Period of Extension	=	RRP - PGRRP - DD - ½ (TP - PGTP) ¹
	=	1,338 days - 740 days - 0 - ½ (1,148 days - 740 days)
	=	394 days (1.1 years)

Since the RRP began January 7, 2011, which is before the January 15, 2013, issue date of the 8,354,509 patent, only that portion of the RRP occurring after January 15, 2013, has been considered in the above determination of the length of the extension period. From January 7, 2011, to and including January 15, 2013, is 740 days; this period is subtracted from the number of days occurring in the testing phase according to the FDA determination of the length of the RRP. No determination of a lack of due diligence under 35 U.S.C. 156(c)(1) was made.

However, the 14-year exception of 35 U.S.C. 156(c)(3) operates to limit the term of the extension in the present situation, because it provides that the period remaining in the term of the patent measured from the date of approval of the approved product plus any PTE cannot exceed

9. Programmed cell death protein 1(PD-1) 항체 특허 분쟁⁶⁾

미국을 기반으로 한 메다렉스(Medarex)는 1990년대 후반 anti-PD-1 프로그램을 구축하기 시작함. 메다렉스를 합병한 후, BMS는 일본의 오노약품공업(Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)과 협력하였는데, 오노약품공업은 PD-1을 발견한 교토대학의 혼조(Tasuku Honjo) 교수와 연구를 함께하고 있었음.

BMS와 오노약품공업은 공동으로 PD1 억제제인 니블루맙(nivolumab, 상품명; 옴디보[®])을 개발하고, 이는 2014년 12월 일본에서 흑색종 치료제로서 승인을 받음.

BMS와 오노약품공업의 니블루맙 승인 날짜는 독자적으로 항-PD-1 프로그램을 구축한 머크(Merck & Co.)의 승인 날짜 이후였음. 펴브롤리주맙(pembrolizumab, 상품명; 키트루다[®])는 악조노벨(AkzoNobel)의 헬스케어 사업부인 오가논(Organon) 소속의 Carven에 의해 개발되었으며, 오가논이 2007년 11월 슈링-플라우(Schering-Plough)에 인수되고 2009년 11월에 슈링-플라우가 머크에 인수되어, 2014년 9월 머크는 진행성 흑색종에 대하여 키트루다[®]의 FDA 승인을 획득(BMS보다 3개월 빠름).

2014년 9월 4일, BMS는 오노약품공업과 공동으로 미국 델라웨어지방법원에 특허침해소송⁷⁾을 제기함. 대상특허는 미국특허 제8,728,474호이고 머크의 키트루다[®]가 대상특허의 권리 범위에 포함된다고 주장하였으며, 실질적으로 특허 권리범위가 매우 넓게 설정.

6) "Intellectual property issues of immune checkpoint inhibitors", NIH 웹사이트를 참고하여 정리함 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4966505/> (마지막 접속 2021.06.)

7) *BMS & Ono v. Merck & Co.*, case 1:14-cv-01131 (D. Del. 2014).

명칭	Immunopotentiative composition		
출원번호	12-959307 (2010.12.02)	출원인	Ono Pharmaceutical Co., Ltd. Tasuku Honjo
등록번호	US 8728474 B2 (2014.05.20)	현재 권리자	DANA-FARBER CANCER INSTITUTE, INC. ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD. HONJO, TASUKU
우선권 번호	JP 2002-194491 (2002.07.03.) JP 2003-029846 (2003.02.06.)	최우선일	2002.07.03
존속기간 만료일	2025.10.02	패밀리 국가별 문헌수	DE(2), AT(1), PT(1), AU(1), JP(16), DK(2), WO(1), LU(2), EP(5), HU(3), US(18), ES(2)
독립항	[청구항1] 1. A method for treatment of a tumor in a patient, comprising administering to the patient a pharmaceutically effective amount of an anti-PD-1 monoclonal antibody. [청구항8] 8. A method for treatment of a melanoma in a patient, comprising administering to the patient a pharmaceutically effective amount of an anti-PD-1 monoclonal antibody.		

2015년 7월 7일, BMS는 오노약품공업은 미국 델라웨어지방법원에 또 다른 특허침해소송⁸⁾을 제기함. 대상특허는 미국특허 제9,073,994호이며, PD1 항체를 이용하여 전이성 흑색종 (metastatic melanoma)을 치료하는 방법에 관한 특허임.

명칭	Immunopotentiative composition		
출원번호	14-550585 (2014.11.21)	출원인	Ono Pharmaceutical Co., Ltd. Tasuku Honjo
등록번호	US 9073994 B2 (2015.07.07)	현재 권리자	DANA-FARBER CANCER INSTITUTE, INC. ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD. HONJO, TASUKU
우선권 번호	JP 2002-194491 (2002.07.03.) JP 2003-029846 (2003.02.06.)	최우선일	2002.07.03
존속기간 만료일	2025.10.02	패밀리 국가별 문헌수	DE(2), AT(1), PT(1), AU(1), JP(16), DK(2), WO(1), LU(2), EP(5), HU(3), US(18), ES(2)
독립항	[청구항1] 1. A method of treating a metastatic melanoma comprising intravenously administering an effective amount of a composition comprising a human or humanized anti-PD-1 monoclonal antibody and a solubilizer in a solution to a human with the metastatic melanoma, wherein the administration of the composition treats the metastatic melanoma in the human. method for treatment of a tumor in a patient, comprising administering to the patient a pharmaceutically effective amount of an anti-PD-1 monoclonal antibody.		

2011년 6월 머크는 이미 미국특허 제8,728,474호의 유럽패밀리인 EP1537878호의 등록에 대한 이의신청을 하였으며, 2014년에는 오노약품공업의 대상 유럽특허에 대해 영국법원에 무효를 청구하는 등 특허 분쟁의 지역을 확장하였음.

결론적으로 2017년 1월 20일, BMS 및 오노약품공업은 PD-1 항체 특허 관련하여 머크와 특허 분쟁을 종결하고 라이선스를 허용하기로 합의하였음. 합의 조건은 2026년까지의 키트루다[®]의 글로벌 매출에 대한 로열티를 지급하되 선금금(initial fee)으로 6억2천5백만US\$ 지급하고, 모든 글로벌 특허 분쟁을 종결하며, BMS와 오노약품공업 특허의 유효성을 인정하는 것이었음.⁹⁾

8) *BMS & Ono v. Merck & Co.*, case 1:15-cv-00572 (D. Del. 2015)

9) BMS 웹사이트 보도자료, <https://news.bms.com/> (마지막 접속, 2021년 6월)

10. 정리 및 시사점

이미 승인된 PD1/PD-L1 억제제 및 다른 표적치료와 결합한 형태의 개발이 가속화되고 있어 현재 면역관문억제제가 가장 성공적인 형태의 면역항암제로 분류되며 앞으로도 강한 성장세를 보일 것으로 예상됨.

2020년 글로벌 매출 20위권 의약품 중 면역관문억제제인 키트루다®(Keytruda®)와 옵디보®(Opdivo®)의 매출 순위는 각각 2위(143.8억US\$) 및 8위(79.2억US\$)로서, 이 둘의 매출을 합하면 글로벌 1위 매출 의약품인 휴미라®(Humira®)의 매출(203.9억US\$)을 넘어서는 것으로 바이오 의약산업에 있어서 매우 중요한 위치에 있다고 할 수 있음.

그러나 면역관문억제제의 치료율(ORR; overall response rate) 평균은 30% 내외로 여전히 극복해야 할 부분이 존재함.

항암제 파이프라인에 있어서 상당수 회사는 소기업 또는 신생바이오신약회사(EBP, Emerging Biopharma companies)이며, 이들 중 많은 수가 1가지 단일분자 개발을 진행하고 있는 것으로 나타남. 따라서 작은 기업에게도 기회가 문이 열려 있다고 볼 수 있음.

매출이 높은 파이프라인 중심으로 특허권에 의한 제약사 간의 대립도 첨예하게 발생하므로 특허 분쟁에 대한 대비도 필요함.

〈참고문헌〉

1. IQVIA report; "Global Oncology Trends 2021", 2020.06.
2. IQVIA report; "Supporting Precision Oncology", 2020.08.
3. (재)병원약학 교육연구원; "면역항암제 부작용 교육자료", 2020
4. BRIC View 동향리포트, 이동현 외; "면역항암제 개발 현황", 2019
5. Frost&Sullivan report, "I-O Therapy Combinations Spurring Growth of the Global Immuno-oncology Market", 2020.12.
6. 한국생물공학회, 유한진 외; "암 치료를 위한 항체치료제에 대한 고찰: 면역항암제", 2020.6
7. 약학정보원 이슈&트렌드, 최병철; "면역항암제(1)"
8. (재)범부처신약개발사업단, 김용철; "항암바이러스 치료제의 현재와 가능성", 2017.10.
9. FIERCE Pharma 웹사이트, "The top 20 drugs by worldwide sales in 2020", <https://www.fiercepharma.com/special-report/top-20-drugs-by-2020-sales> (마지막 접속 2021.06)
10. 미국국립보건원(NIH) 웹사이트, "Intellectual property issues of immune checkpoint inhibitors", <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4966505/> (마지막 접속 2021.06.)



July 2021. Issue 28

Writer

신동호 특허법인(유한) 해담, 미국변호사
e-mail: shinpro@haedamip.com

BIO ECONOMY REPORT

발행 : 2021년 07월 | 발행인 : 고한승 | 발행처 : 한국바이오협회 한국바이오경제연구센터
13488 경기도 성남시 분당구 대왕판교로 700 (삼평동, 코리아바이오파크) C동 1층, www.koreabio.or.kr
* 관련 문의 : 한국바이오협회 한국바이오경제연구센터 e-mail : Koreabio1@koreabio.org



한국바이오경제연구센터
KOREA BIO-ECONOMY RESEARCH CENTER

Innovating Data Into Strategy & Business



9 772508 682002
ISSN 2508-6820