

BIO ECONOMY REPORT

February 2022. Issue 35

특허출원동향으로 본 신생항원(neoantigen)백신 연구개발 동향

특허출원동향으로 본 신생항원(neoantigen)백신 연구개발 동향

이혜리 정진국제특허법률사무소, 이사
배진건 이노큐어 테라퓨틱스, 부사장

1. 신생항원과 신생항원 백신

1) 신생항원(Neoantigen)의 정의

- 최초의 신생항원은 1988년 De Plaen 연구팀의 마우스 종양모델 cDNA 라이브러리 스크리닝을 통해 밝혀짐. 연구팀은 정상 유전자와 종양 유전자 사이에 단 하나의 뉴클레오타이드 서열변화가 아미노산 변화를 야기하며 T 세포에 인식됨을 확인함. 이후, 체세포 돌연변이를 기초로 하여 흑색종, 신세포암 등 다양한 암종에서의 신생항원이 규명됨
- 신생항원(neoantigen)이란 종양 DNA에서 특정 돌연변이가 발생할 때 암세포에 형성되는 완전히 새로운 단백질을 의미함. 주로 비동의 돌연변이(non-synonymous mutation)¹⁾에 의해 발생하며, 정상세포에도 일부 발현하는 종양 관련 항원(Tumor-associated Antigen, TAA)이나 생식 세포 발현 종양항원 (Cancer-germline Antigen, CGA)와 달리 오직 암세포에서만 발현한다는 특징이 있음
- 종양 특이적 항원(Tumor-specific antigen, TSA)라고도 불리우는 신생항원은 그 발현 특성에 따라 공유 신생항원(Shared neoantigen)과 개인 특이적 신생항원(Personalized neoantigen)으로 구분됨

[그림 1] 종양항원 종류에 따른 생체 내 발현특징

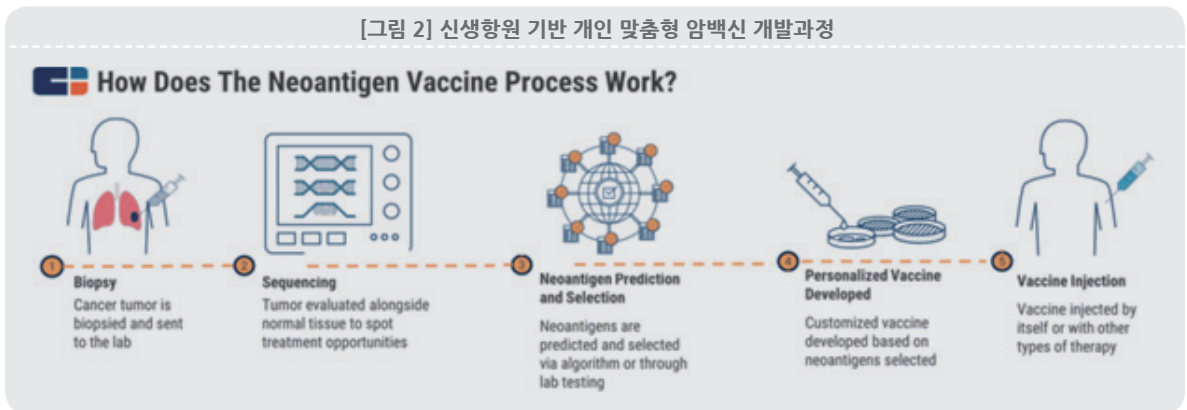


1) 염기서열의 변화가 단백질 서열 변화를 초래하는 돌연변이

출처: 바이오스펙티어(2018), 지현배 번역학 박사

- 공유신생항원은 개인이나 종양 유형에 특이화 되지 않은 항원으로 Off-The Shelf 치료제의 타깃으로 활용되며, 개인 특이적 신생항원은 개인 종양에 매우 특화된 신생항원으로 개인 맞춤형 치료제 개발을 위한 타깃으로 활용됨
- 특히, 신생항원을 이용한 개인 맞춤형 치료는 신생항원을 규명하고 발굴하는 과정이 필수적인데, 이는 신생항원이 매우 개인 특이적이며, 일반적으로 알려진 종양유전자(oncogen)과는 관련성이 존재하지 않기 때문임

[그림 2] 신생항원 기반 개인 맞춤형 암백신 개발과정

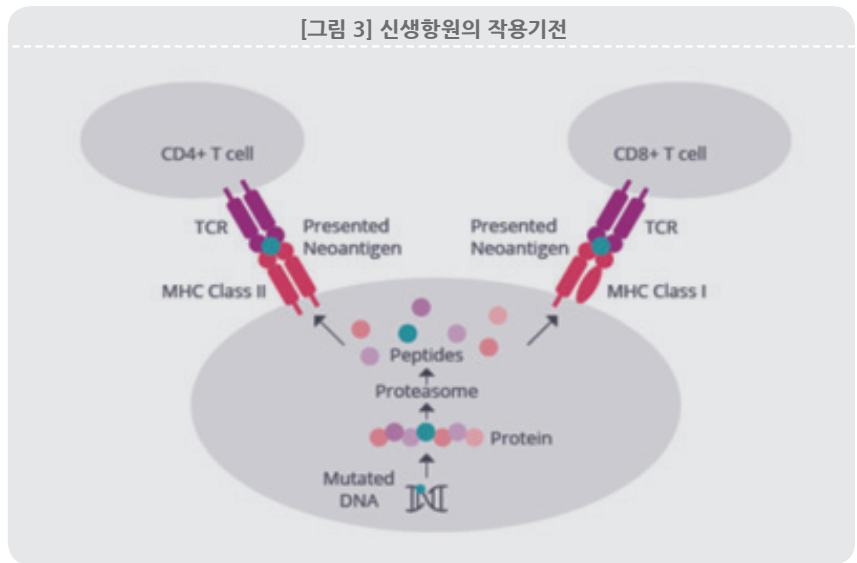


출처: CBinsight(2018)

2) 신생항원의 규명

- 과거에는 신생항원 규명을 위해, cDNA 라이브러리 스크리닝을 이용한 방법이 활용되었음. 이 방법은 cDNA 라이브러리와 MHC 분자를 세포주 내에서 과 발현시키고, T 세포 활성화를 유도하는 항원 식별을 위한 T 세포 공동배양 단계를 통해 이루어지는데, 이러한 방법은 노동 집약적이며, 비용이 많이 들고 모든 종양항원을 식별하기 어렵다는 단점이 존재하였음
- NGS(Next Generation Sequencing)의 도입에 따른 전장유전체서열분석(Whole Genome Sequencing, WGS) 분석의 발전은 개인의 고속 및 대량 유전체 분석기술의 발전을 초래하였으며, 과거의 노동집약적 실험방식에서 벗어나 막대한 데이터를 기반으로 한 예측 알고리즘 기반의 신생항원 규명기술의 토대를 제공하였음
- 현재, 대부분의 신생항원은 전장유전체서열분석(Whole Genome Sequencing, WGS) 기술을 기초로 하며, 면역원성을 갖는 적합한 신생항원 발굴을 위해 다양한 기계학습 기반 알고리즘이 활용되고 있음. 이러한 기계학습 알고리즘은, 주로 MHC 결합친화도를 예측하는데 이용되며 누적된 데이터를 활용하거나, 3차원적 구조를 분석하는 등의 다각도로 접근하고 있음

- 돌연변이 펩티드의 면역반응은 그림2와 같은 복잡한 메커니즘을 통해 이루어짐. 한편, 대부분의 예측 알고리즘은 돌연변이 서열을 기초로 한 신생항원 예측을 위해 특정한 단계(주로 MHC 클래스 I과의 결합친화도)만을 모델링함으로써 이루어졌으며, 예측 성공률이 저조하였음. 최근에는 MHC II와의 결합친화도와 TCR 결합친화도, 항원 프로세싱(antigen processing) 등 가능한 많은 단계를 예측 모델에 포함시킴으로써 정확도를 높이기 위한 시도가 이뤄지고 있음

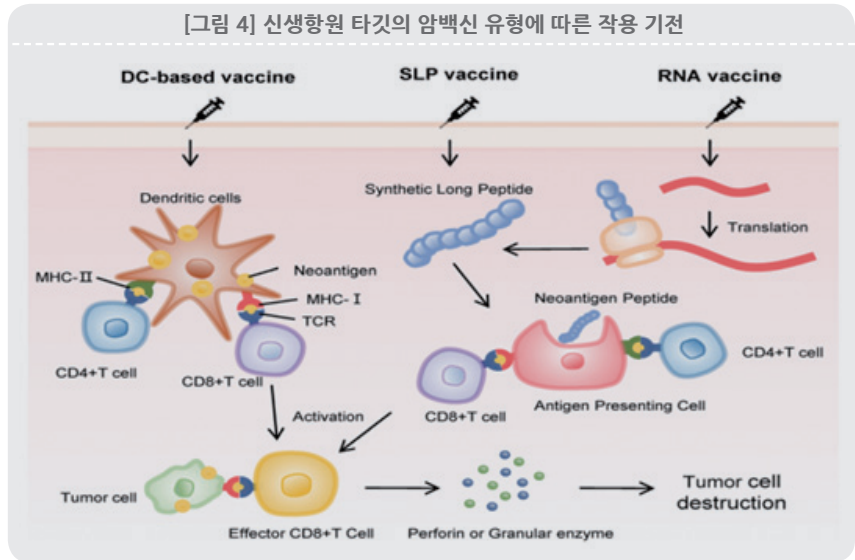


출처: pharma intelligence Info(2020)

3) 신생항원을 이용한 백신치료제 기술

- 종양항원을 이용한 암백신 개발은 과거에도 시도되어왔으나, 타깃으로 하는 대상이 정상세포에도 낮게 발현하여 자가 면역질환과 같은 부작용을 야기시킬 위험성이 존재하였음
- 신생항원의 고유한 특성은 오프타겟 효과를 야기하지 않고 암세포에 따라 다양하게 존재할 수 있어 이질(heterogenous)적인 암을 치료하는데 이상적이며, 안정성과 효능면에서 우수할 것으로 기대되고 있음
- 신생항원백신을 이용한 인간대상 임상시험은 2015년 최초로 이루어졌으며, 이후로 신생항원에 대한 관심은 점차 증가하고 있음. 종양백신은 일반적인 예방용 백신과 달리 악성 종양을 갖는 환자들에게 투여되며, 환자의 자기면역반응 활성화를 통해 그 효과를 갖음

[그림 4] 신생항원 타겟의 암백신 유형에 따른 작용 기전



출처: Miao Peng et al(2019), Mol.Cancer

- 현재 많은 수의 신생항원이 규명된 바 있으며, 2019년 Ugur Sahin 연구팀은 13명의 흑색 종 환자를 대상으로 맞춤형 RNA 기반 백신 치료 사용을 보고함. 해당 연구는 멀티오믹스 기반의 개인 맞춤형 RNA 백신의 활용 가능성을 입증함
- 같은 해 Catherine J. Wu 연구팀의 신생항원 백신 또한 악성 흑색종 환자 6명을 대상으로 성공적인 효과를 거두었으며 맞춤형 백신에 대한 가능성을 시사함
- 현재 개발되어있는 암백신의 종류는 표1과 같음. 최근에는, COVID-19 대유행에 따라 화이자, 모더나를 선두로 한 mRNA 기반 백신기술이 부상하고 있음

[표 1] 암백신의 종류와 장단점

백신 유형	장점	단점	임상단계별 동향																					
mRNA 백신	무세포 생산 수지상 세포로의 전달성 높음	불안정성	<table border="1"> <caption>Type of Vaccine - Number of Trials</caption> <thead> <tr> <th>Vaccine Type</th> <th>Phase 1</th> <th>Phase 2</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>mRNA</td> <td>4</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>Peptide</td> <td>6</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Listeria Monocytogenes</td> <td>5</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>DNA</td> <td>3</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>mRNA+ Viral-vector</td> <td>2</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Yeast</td> <td>1</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table>	Vaccine Type	Phase 1	Phase 2	mRNA	4	2	Peptide	6	0	Listeria Monocytogenes	5	0	DNA	3	0	mRNA+ Viral-vector	2	0	Yeast	1	0
Vaccine Type	Phase 1	Phase 2																						
mRNA	4	2																						
Peptide	6	0																						
Listeria Monocytogenes	5	0																						
DNA	3	0																						
mRNA+ Viral-vector	2	0																						
Yeast	1	0																						
DNA 백신	무세포 생산 저비용 생산 어떤 에피토프도 발현 가능	돌연변이 위험 존재																						
펩타이드 백신	무세포 생산 이동이 쉬움 생체 내에서 완전한 분해 가능	분해(degradation)으로 인한 비연관 면역반응 가능성																						
수지상 세포 (Dendritic cell, DC) 백신	면역자극 효과 강화 임상효과가 검증됨	고비용																						

출처: Colby S. Shemesh et al(2020), Mol.Ther

4) 신생항원을 이용한 백신개발 선도기업

- 유전공학과 다양한 치료기법의 발전에 따라, 현재 많은 수의 기업의 신생항원의 발굴 및 이를 이용한 치료제 개발을 위해 뛰어 들고 있음. 현재, 신생항원 분야 선도기업으로 일컬어지는 기업은 아래 [그림 5]와 같음

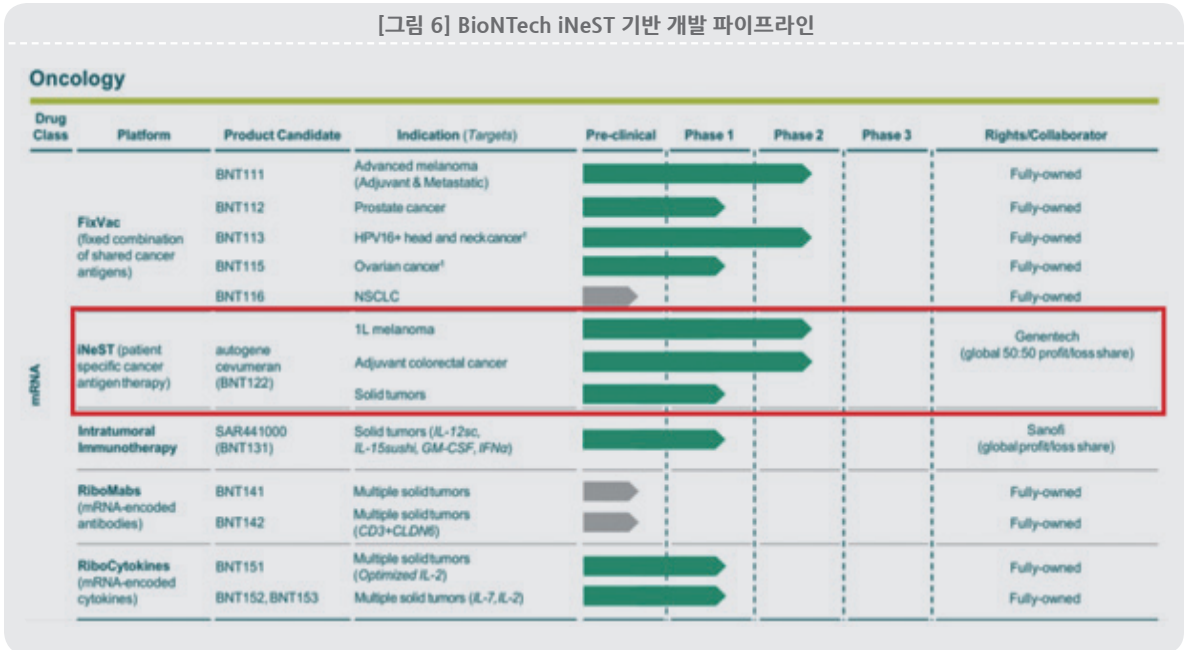


출처: Peter Bak et al. (2018) BACK BAY LIFE SCIENCE ADVISORS REPORT

- 2008년 Mainz에 의해 설립된 BioNTech은 개인 맞춤형 암 치료제 분야의 선도기업으로 손꼽히며, 개인 맞춤형 또는 범용 mRNA 기반의 암백신 치료제 포트폴리오를 보유하고 있음. BioNTech은 백신전달체로 mRNA-lipoplex 구조를 활용함으로써 수지상 세포로의 mRNA 전달 및 T 세포 면역반응 활성화를 유도함
 - 신생항원 백신 관련해서는 iNeST 플랫폼을 보유하고 있는데, 이는 Genentech과의 연구협력을 통해 탄생한 기술로, 신생항원을 바탕으로 암에 대한 고친화도 면역 T 세포 반응을 유도하는 것을 목적으로 개발됨
 - 뿐만 아니라, 신생항원 발굴을 위해 TRON으로부터 돌연변이 탐지기술 MyMUT에 대한 독점 배타적 라이선스를 취득하였으며, 최근에는 자체 신생항원 규명 알고리즘 기술을 보유한 Neon Therapeutics를 인수하여 예측 정확도를 높일 것이라고 발표함

- Neon Therapeutics는 신생항원 표적 치료제 분야의 선도주자로 신생항원 펩티드 예측 알고리즘 기술 ‘RECON® Bioinformatics Engine’, T 세포 반응의 유도 및 모니터링 기술 ‘NEON-STIMTM’을 보유하고 있음
 - 현재, iNeST 플랫폼 기반 개발 중인 파이프라인은 BNT122로 대장암 환자에서의 재발 방지를 위한 보조요법으로 임상 2상 중에 있음

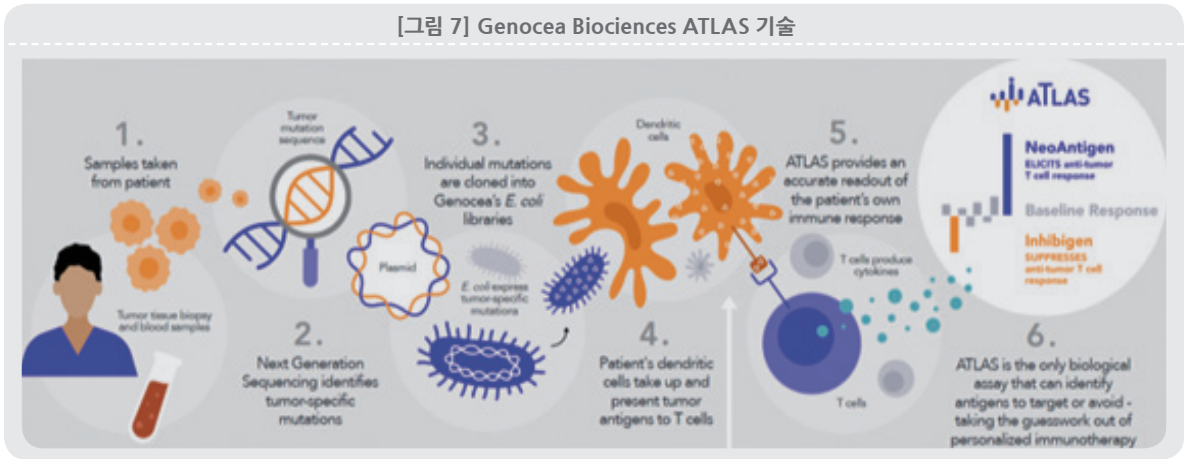
[그림 6] BioNTech iNeST 기반 개발 파이프라인



출처: BioNTech 홈페이지

- 제노시아 바이오사이언스(Genocsa Biosciences)는 신생항원 예측기술 ATLAS 플랫폼 기술을 기반으로 한 백신 개발기술을 보유함. ATLAS 플랫폼은 T 세포 면역반응에 초점을 둔 분석기법으로, 기존 in silico 기법을 사용하는 회사와 달리 바이오 어세이를 통한 면역 반응을 확인하는 방법을 이용함

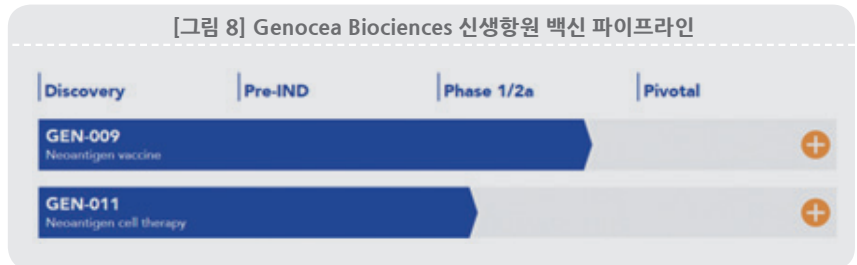
[그림 7] Genocea Biociences ATLAS 기술



출처: Genocea Biociences 홈페이지

- 가장 개발단계가 빠른 파이프라인은 GEN-009로, 흑색종, 폐암, 상피성암을 포함하는 암을 대상으로 임상 1a/2상 환자모집 단계에 있음

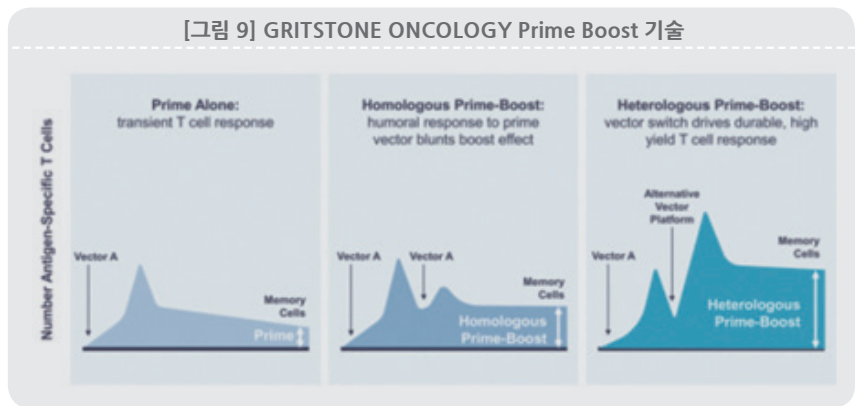
[그림 8] Genocea Biociences 신생항원 백신 파이프라인



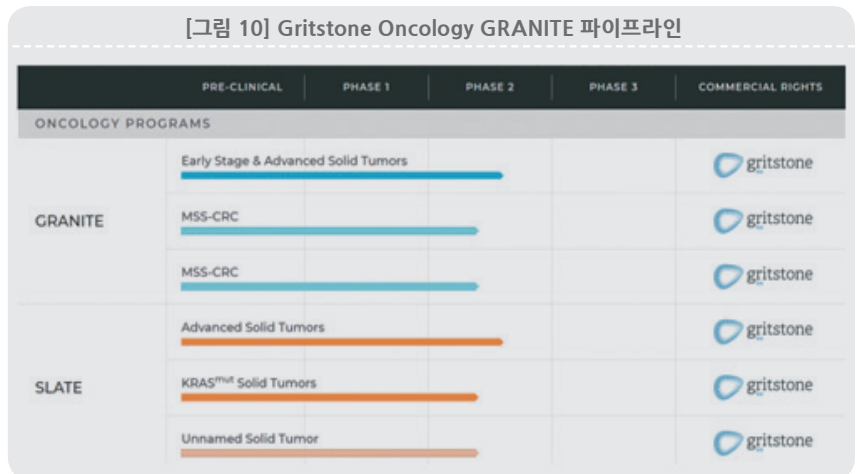
출처: Genocea Biociences 홈페이지

- 2015년 설립된 Gritstone Oncology는 개인 맞춤형 신생항원 타겟 면역치료제 기술 GRANITE 플랫폼과 공유 신생항원 기반 SLATE 플랫폼을 보유함. 또한, 신생항원을 이용한 면역치료 플랫폼 Proprietary Vaccine 플랫폼기술을 보유하고 있음
 - Gritstone Oncology는 신생항원 규명을 위한 기계학습모델 EDGETM을 보유하고 있는데, 이는 그동안 누적된 유전자 분석 대규모 데이터를 기반으로 한 HLA/항원 제시 예측 기계학습 모델임
 - Proprietary Vaccine 플랫폼은 바이러스 벡터 기반의 백신기술로, 아데노바이러스 벡터(prime Vector, ChAdV)와 self-amplifying mRNA(SAM)을 이용한 이중 프라임 부스트 기술을 통해 항원 특이적 T 세포 반응 및 유지시간을 극대화시킨 자체 백신개발 기술임

- 이중 프라임 부스트는 2단계의 투여단계로 구성되는데, 1차로 투여되는 프라임 벡터에 해당하는 아데노바이러스 벡터는 naive T 세포의 프라임밍을 유도하고, 2차 부스트 벡터인 self-amplifying mRNA(SAM)는 지질 나노입자 또는 LNP로 제형화된 mRNA 벡터로, 감염된 세포에서 항원 생산량을 극대화시켜 면역반응을 유도함. 이러한 이중 프라임 부스트 기술은 타 방법과 비교하여 높은 T 세포 반응성, 연장된 지속기간의 강점을 보유함

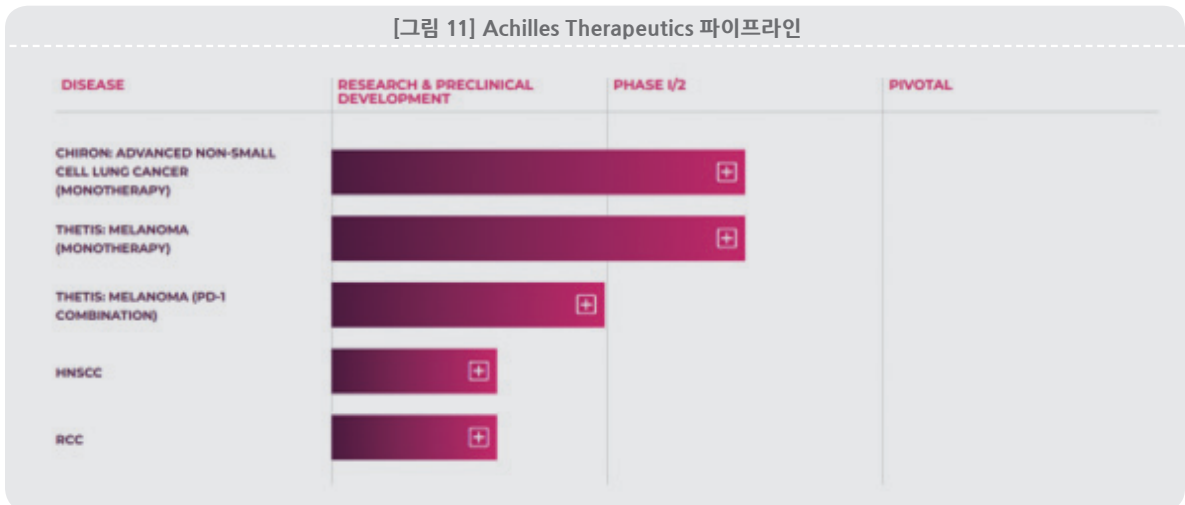


- GRITSTONE ONCOLOGY는 개인맞춤형 암백신 기술 GRANITE와 공유 신생항원 기반 암백신 기술 SLATE에 대하여 각각 3개의 파이프라인이 연구 개발 중에 있음. 현재 각 파이프라인은 임상 2상 단계에 있음



- 추가적으로 Achilles Therapeutics는 종양에 존재하는 특정 클론 신생항원 세트에 독점적인 공정을 사용하여 정교하게 맞춤형된 클론 신항원 반응성 T 세포(clonal neoantigen-reactive T cells, cNeT)를 제조함
 - 구체적으로, 환자 종양 샘플에서 분리된 종양 침윤 림프구(tumour infiltrating lymphocytes, TIL) T 세포를 출발물질로 이용하는 바, 종양을 침범하고 공격하도록 이미 프로그래밍되어 있는 T 세포를 이용하는 것을 장점으로 함
 - CNeT는 독점적인 특정 확장 프로세스를 사용하여 TIL에서 분리되며, T 세포는 억제 종양 미세 환경에서 제거되고 실험실에서 다시 활성화됨. 결과로 나온 cNeT은 기존의 확장된 TIL 제품보다 더 적합하고 더 활동적인 것으로 입증한 바 있음
 - Achilles Therapeutics가 보유하고 있는 파이프라인은 하기와 같음

[그림 11] Achilles Therapeutics 파이프라인



2. 특허동향으로 살펴본 신생항원 백신기술 동향

- 본 장표에서는 ‘신생항원’, ‘백신’ 키워드를 통해 도출된 신생항원 백신 기술에 대하여 특허관점의 정량적 흐름을 살펴보고 최신특허 요지리스트 분석을 통해 최근 연구동향을 살펴봄

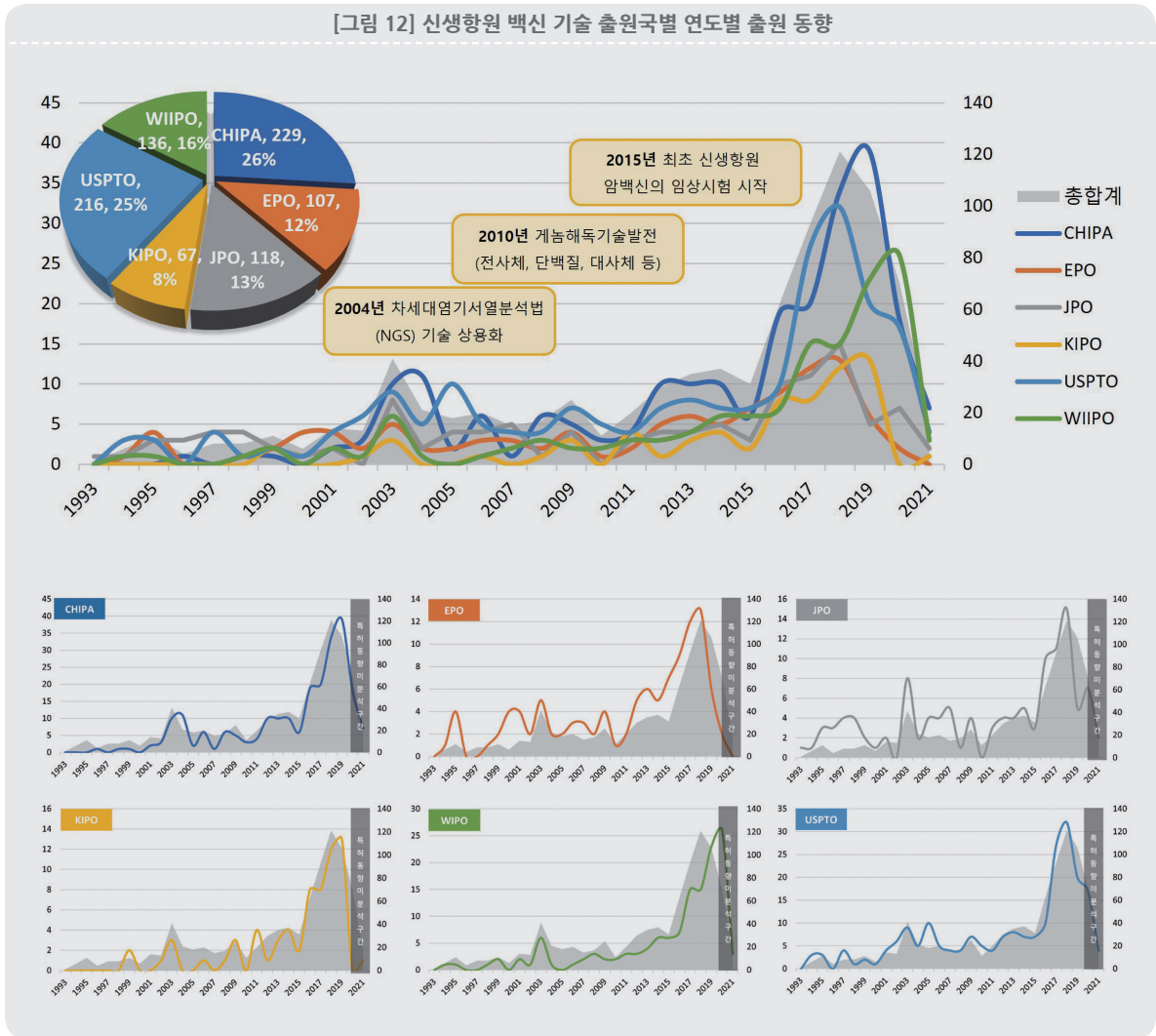
1) 특허 검색 방법

- 신생항원 암백신 기술의 특허동향조사를 위해 2021년 1월까지 출원 공개 및 등록된 한국특허청(KIPO), 미국특허청(USPTO), 유럽특허청(EPO), 일본특허청(JPO), 중국특허청(CNIPA) 및 세계지식재산기구(WIPO)의 특허를 대상으로 분석함. 본 조사는 한국 Wert Intelligence社의 전세계 AI 특허검색엔진 DB인 Keywert를 주요하게 사용하여 특허검색을 실시함
- 도출된 모집단 999건에 대하여 발명의 서지사항을 참조하여, 기술적 연관도가 낮은 특허를 제외하였으며, 그 결과 884건의 유효특허가 도출됨. 유효특허를 대상으로 정량적, 정성적 분석을 통한 기술 트렌드를 살펴봄

자료 구분	분석기준					
특허 검색 DB	Wert Intelligence 社 Keywert					
검색국가	한국	일본	중국	미국	유럽	PCT
	공개, 등록	공개, 등록	공개, 등록	공개, 등록, 재발행	공개, 등록	공개
분석구간	~ 2021.11		검색범위		명칭 + 요약 + 독립항	
기술 구분	검색식					검색결과
신생항원 암백신 기술	(신생항원 신항원 네오항원 ((신 신생 네오) A/1 항원) 신생에피토프 신에피토프 네오에피토프 신생에피토프* 신에피토프* ((신 신생 네오) A/1 에피토프) 신생에피토프 신에피토프 네오에피토프 (신생 A/1 에피토프) (네오 A/1 에피토프) Neoantigen* (neo A/1 antigen*) Neopepitop* (neo A/1 epitop*) (new A/1 antigen*) (new A/1 epitop*) (종양 A/1 특이* A/1 항원) (암 A/1 특이* A/1 항원) (종양 A/1 특이* A/1 에피토프) (암 A/1 특이* A/1 에피토프) (종양 A/1 특이* A/1 에피토프) (암 A/1 특이* A/1 에피토프) (tumor A/1 specific A/1 antigen*) (cancer A/1 specific A/1 antigen*) (tumor A/1 specific A/1 epitop*) (cancer A/1 specific A/1 epitop**)) AND (백신 백신 바크신 vaccin*)					999건 (유효 884건)

2) 신생항원 백신 기술의 정량적 분석

[그림 12] 신생항원 백신 기술 출원국별 연도별 출원 동향

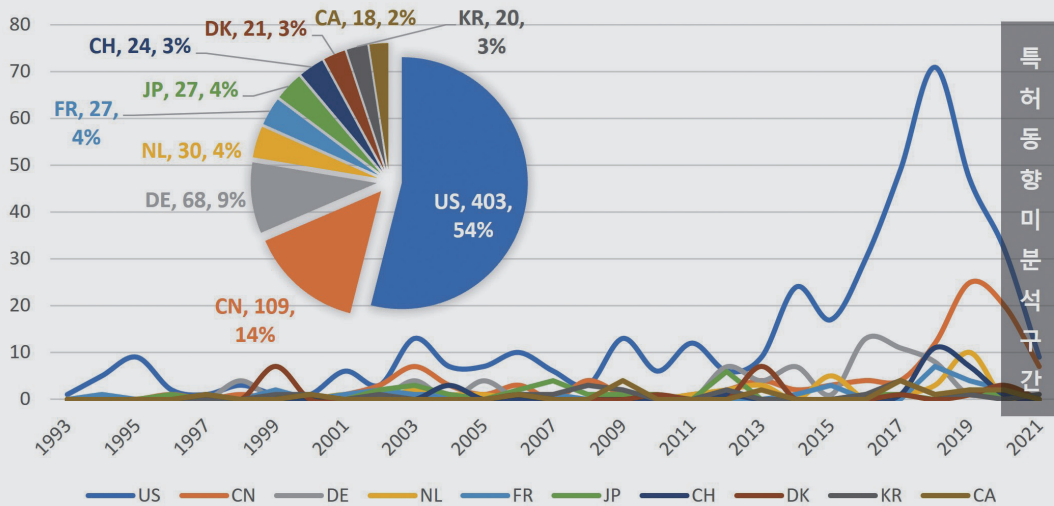


- 본 분석은 주요 5개국 특허청을 기준으로 출원 비중 및 연도별 출원 동향을 나타냄
- 신생항원 백신기술 특허 884건에 대한 국가별, 연도별 출원 동향 분석결과, 2016년을 기점으로 급격한 상승 구간을 형성하며 최근까지 꾸준한 양적 증가흐름을 나타냄
- 구간별 주요 상승 견인 요인으로는 2004년 차세대염기서열분석법(NGS) 상용화에 따른 전장유전체서열분석의 발전 그리고 이로 인한 오믹스(Omics) 기술의 발전이 주요하게 작용한 것으로 해석됨. 이는, 신생항원 예측 및 발굴을 위해서 개인 맞춤형 유전체 분석

및 면역원성 예측을 위한 오믹스 기법을 요구하기 때문임

- 주요 특허청별 출원 동향을 살펴보면, 중국 26%(229건), 미국 25%(216건), 일본 13%(118건), 유럽 14%(134건), 한국 7%(70건)으로 미국 및 중국 내 가장 많은 특허가 출원되고 있는 것으로 분석됨
- 국가별 연도별 출원 흐름은 국가별로 유사하며, 특히 2016년을 기점으로 형성되는 급격한 상승추세는 공통적으로 나타나는 동향임. 이는 주요 기업의 신생항원기반 백신기술의 임상시기와 일치된 양상을 나타냄
- 즉, 신생항원 백신기술 임상진입에 따른 제품출시에 대한 기대와 함께, 개국 수출을 염두한 국제출원을 다수 진행함에 기인한 것으로 해석됨
- 주요 특허청에 대한 출원동향은 내·외국인에 의한 출원이 혼재하여 국가에 따른 기술개발 현황을 대변하는 것으로 보기 어려움. 이에, 출원인 국적에 따른 출원 동향 및 주요 특허청 내 출원인 국적에 따른 출원현황을 살펴봄

[그림 13] 신생항원 백신기술 출원인 국적에 따른 출원 동향(상위10)

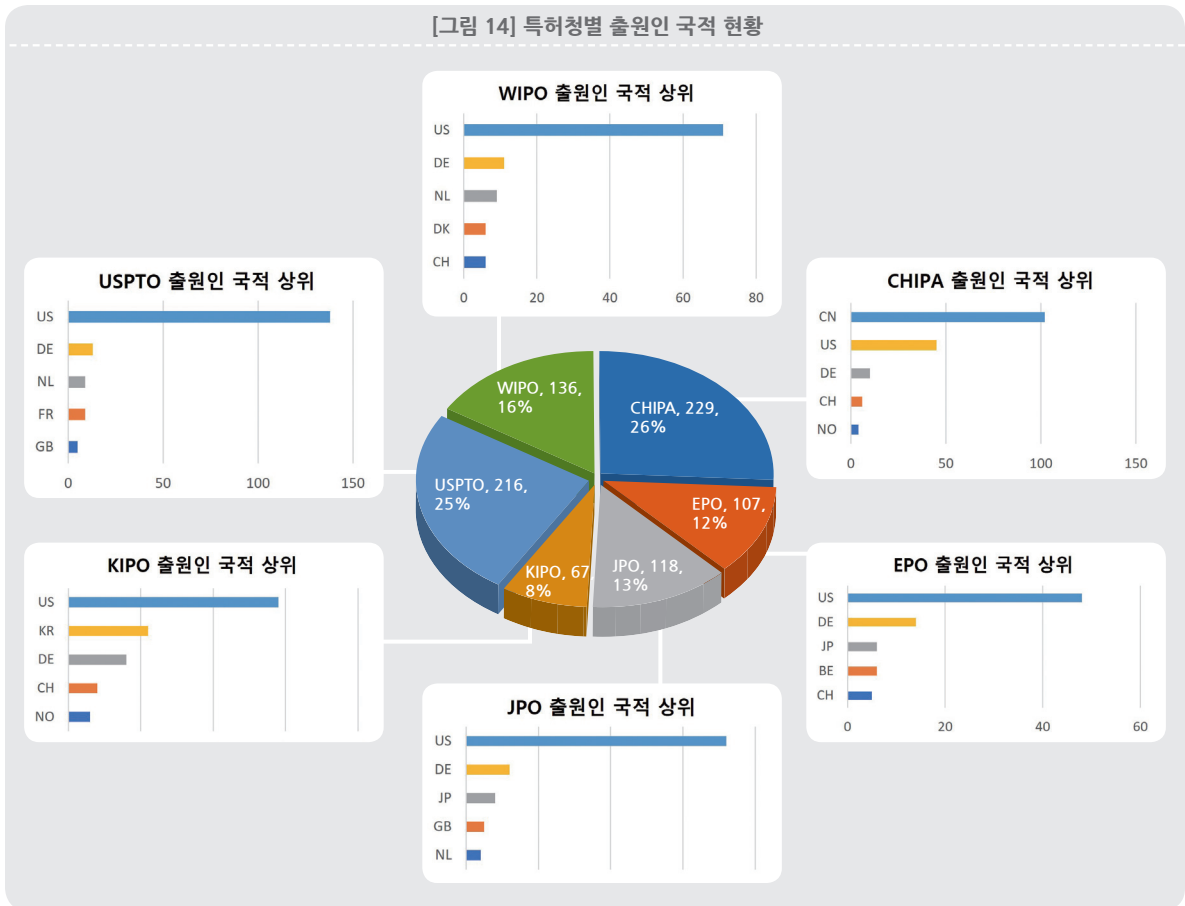


- 출원인 국적에 따른 동향을 살펴보면, 주요 IP 5개국 특허청 출원 동향과 상이한 특성을 나타냄. 미국 국적 출원인에 의한 출원 건수가 403건(54%)으로 압도적으로 높은 비중을 차지하며, 다음으로 중국 14%, 기타 유럽 소속국 순으로 나타남
- 따라서, 신생항원 백신 기술분야는 미국 국적 출원인에 의해 선도되고 있는 분야이며, 특허 전체 동향이 미국 소재 기관 또는 기업에 의해 주도되는 것으로 판단됨. 다만 2017년

을 기점으로 중국 국적 출원인에 의한 급격한 출원 상승 흐름이 관찰되는데, 관련 연구개발이 점차 증가하는 부상 국가로 추측됨

- 한편, 한국의 경우 상위 10개 국가에 도출되지 않아 관련 연구개발이 저조한 것으로 나타나 관련 연구개발 및 출원을 통한 경쟁력 확보가 시급한 분야임
- 상위 국적에 따른 연도별 출원 흐름은 전체 동향과 마찬가지로 2016년을 기점으로한 급격한 상승구간을 형성하며, 미국 소재 주요 선도기업들의 신생항원기반 백신의 임상진입 시기와 일치된 양상을 나타냄

[그림 14] 특허청별 출원인 국적 현황

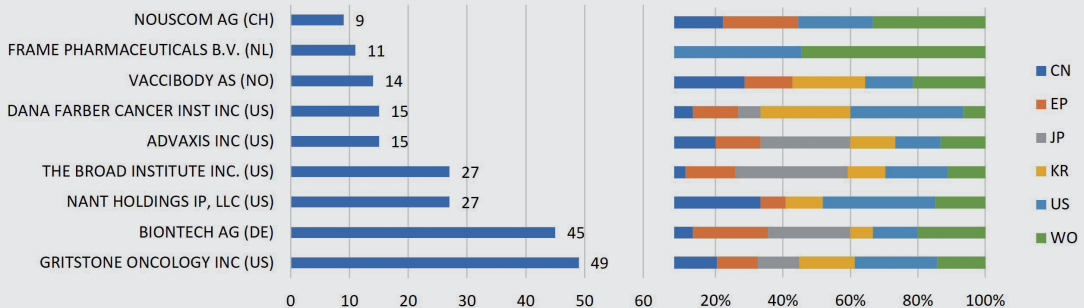


- 주요 IP 5개국 특허청별 상위 출원인 국적 분석을 통해 국가별 기술 유입도를 파악하고 시장매력도를 확인할 수 있음
- 특허청별 분석은, 중국을 제외한 미국, 유럽, 한국, 일본 4개 국가 및 국제출원(WIPO)에서 미국 소재 출원인이 가장 많은 출원을 진행한 것으로 나타남. 즉, 중국을 제외한 대부

본의 국가에서 미국소재 기관이 기술권리를 우점하고 있는 양상을 나타냄

- 한국 또한, 미국 소재 출원인에 의한 기술유입도가 상당히 높은 것으로 나타남
- 한편, 중국의 경우 자국인에 의한 출원이 우세하게 나타나는데 이는 자국 내 기술 보호 독려, 국가차원의 특허출원 장려 등 정책적 요인이 주요하게 작용한 것으로 해석됨. 즉, 이러한 특이적 흐름은 기술분야 전반에 걸쳐 동일하게 나타나는 현상에 해당함
- 그럼에도 불구하고, 타 기술 분야와 비교하여 상대적으로 높은 외국인 출원 비율을 나타내며, 인구수를 기반으로 한 높은 시장성으로 선도국가인 미국을 중심으로 상당 부분 기술유입이 되어 있는 것으로 해석됨

[그림 15] 신생항원 백신기술 상위 다출원인 출원 동향



- 신생 항원 백신 기술의 상위 다출원인 동향을 살펴보면, GRITSTONE ONCOLOGY INC가 49건으로 가장 많은 특허를 보유하고 있는 것으로 나타나며, 다음으로 BIONTECH AG 45건, NANT HOLDINGS IP, LLC 및 THE BROAD INSTITUTE INC가 각각 27건 순으로 나타남
- GRITSTONE ONCOLOGY INC 및 BIONTECH AG은 신생항원 기반 치료제 분야 주요선도기업으로 손꼽히며, 특허환경 또한 이들을 중심으로 주도되고 있는 것으로 파악됨
- 상위 다출원인 기관 성격별 비중을 살펴보면, 산업계 7곳, 학계 3곳으로 산업계가 높은 비중을 차지하며 상위 제약사를 중심으로 연구개발이 주도되는 분야에 해당함
- 상위 다출원인 국적에 따른 비중을 살펴보면, 미국 6곳, 독일 1곳, 노르웨이 1곳, 네덜란드 1곳, 스위스 1곳으로 서구권 국가를 중심으로 선도되는 기술 분야로 파악되며, 특히 미국을 중심으로 다수의 선도기업이 포진되어 있는 것으로 나타남
- 상위 다출원인을 구성하는 주요 기업들은 대부분 신생항원 타깃 백신기술에 대한 임상단계 파이프라인을 보유하고 있으며, 기술개발 단계가 빠른 기업을 중심으로 견고한 특허 포트폴리오를 구축해나가고 있는 것으로 추측됨

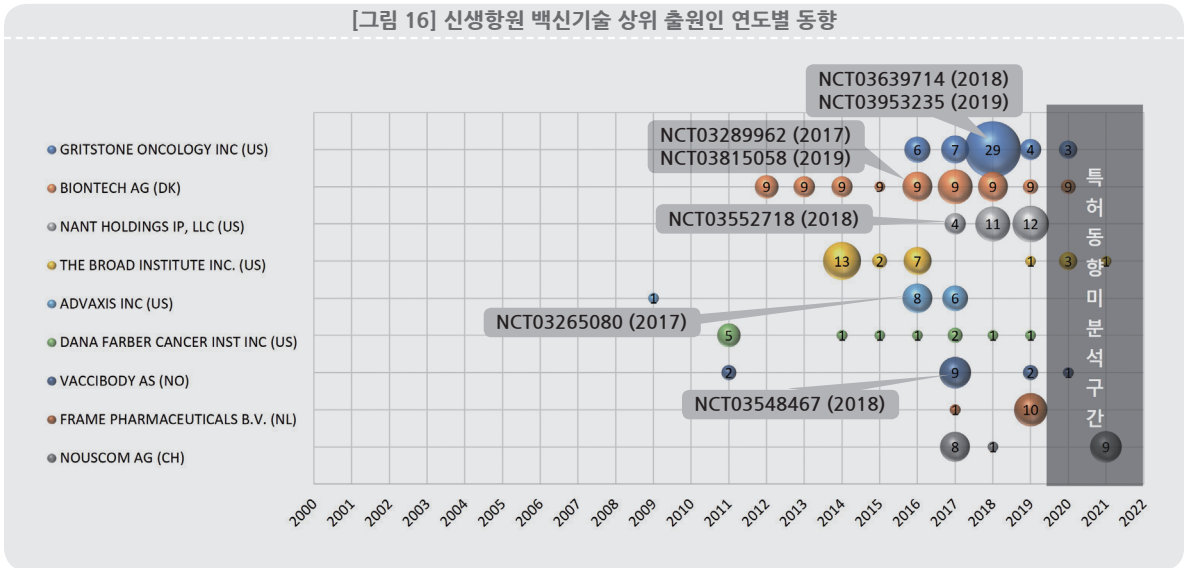
[참고. 신생항원 백신의 임상현황] (상위 다출원인 : 노란박스)

NCT No.	Sponsor	Indication	Type
NCT03548467	Vaccibody and NektarTherapeutic	melanoma NSCLC, RCC, UC, SCCHN	neoantigen DNA plasmid
NCT03552718	NantBioscience	CRC, BC, HNC, NSCLC, pancreatic, liver	neoantigen yeast based
NCT03164772	CureVac, Boehringer Ingelheim, and MedImmune	NSCLC	neoantigen mRNA
NCT03199040	MedImmune and Washington University St. Louis	TNBC	neoantigen DNA
NCT03598816	MedImmune and Washington University St.Louis	RCC	neoantigen DNA
NCT03289962	BioNTech and Genentech	multiple solid tumors	neoantigen mRNA
NCT03815058	BioNTech and Genentech	melanoma	neoantigen mRNA
NCT03313778	Moderna and Merck	multiple solid tumors	neoantigen mRNA
NCT03897881	Moderna and Merck	melanoma	neoantigen mRNA
NCT03380871	Neon Therapeutics and Merck	NSCLC	neoantigen peptides
NCT02897765	Neon Therapeutics and Merck	multiple solid tumors	neoantigen peptides
NCT03639714	Gritstone Oncology and BMS	NSCLC, MSSCRC, EC, BC	neoantigen adenovirus vector + selfamplifying mRNA
NCT03953235	Gritstone Oncology and BMS	NSCLC, CRC, pancreatic, other solid tumors	neoantigen tumor-specific shared neoantigen peptides
NCT02992977	Agenus	melanoma, NSCLC, bladder, TNBC, RCC, HNC, CRC, solid tumors	neoantigen peptides linked to heat shock protein
NCT03673020	Agenus	multiple solid tumors	neoantigen peptides linked to heat shock protein
NCT03633110	Genocea	melanoma, NSCLC, RCC, HNC, UC	neoantigen peptides
NCT03265080	Advaxis Immunotherapies and Amgen	NSCLC, MSSCRC, HNC, UC	neoantigen Listeria monocytogenessecreting TAAs

출처: Colby S. Shemesh et al(2021), Mol. Ther

- 특히, 가장 많은 특허를 보유한 GRITSTONE ONCOLOGY INC, BIONTECH AG(BIONTECH)은 임상단계에 있는 파이프라인이 3건으로 가장 많을 뿐만 아니라, 신생항원 예측 알고리즘 또는 독특한 백신 제조기술과 같은 자체 플랫폼 기술을 보유하고 있어 넓은 기술 확장성을 보유함

[그림 16] 신생항원 백신기술 상위 출원인 연도별 동향



- 상위 다출원인 연도별 출원 동향을 살펴보면, 2018년을 기점으로 상당수 특허가 분포되어 있어, 최근 활발한 연구개발을 진행하고 있는 것으로 추측됨. 특히, 각 기관별 특허출원동향은 연구개발 파이프라인이 임상 단계에 진입한 시기를 전후로 집중된 양상을 나타냄
- 타 기술분야와 비교하여, 상위 다출원인에 해당하는 기술 선도기업이 최근 구간내 집중된 출원양상을 보이며, 비교적 최근까지도 동향을 이어가고 있어 이들을 중심으로한 기술우점 및 특허 진입장벽으로 인한 시장진입 난항이 예상됨
- 표 2는 상위 출원인의 주요 특허기술 내용을 정리한 것임

[표 2] 상위 출원인의 주요 출원기술

출원인 명	소재지	주요내용
GRITSTONE ONCOLOGY INC	미국	- 신생항원의 동정, 제조, 용도(백신, T 세포치료 등)에 대한 기술 - 자체 보유 백신개발 플랫폼 프라임 부스트 백터 기술 - 면역 체크포인트 억제제를 공동 발현하는 신생항원 기반 암백신 기술
BIONTECH AG	독일	- 신생항원 동정단계를 포함하는 치료용 암 백신기술 - T 세포 에피토프 면역원성 예측 기술 - 치료에 효과적인 네오에피토프 동정 기술 - 단백질(네오에피토프)의 유용성 예측방법 - 신생항원 암백신의 병용투여 요법

출원인 명	소재지	주요내용
NANT HOLDINGS IP, LLC	미국	- 네오-에피토프가 특정된 백신 조성물 - 백신의 제법, 병용 투여 방법, 면역 증강용 아주번트
THE BROAD INSTITUTE INC.	미국	- 신생항원 예측단계를 포함하는 맞춤형 암백신 제조방법 - 신생항원 펩티드를 포함하는 암백신 조성물 - 신생항원 펩티드와 면역체크포인트 억제제를 포함하는 백신 조성물, 투여방법 - 서열 특정된 종양 특이적 신생항원 펩티드와 APC 또는 면역자극된 T 세포를 포함하는 백신 조성물
ADVAXIS INC	미국	- 리스테리아(Listeria monocytogenes) 균주 기반 신생항원 암백신 기술 - 리스테리아 균주 기반 신생항원 암백신 제조 방법 - 리스테리아의 PEST 서열을 추가적으로 포함하는 암백신 제조기술
DANA FARBER CANCER INST INC	미국	- 신생항원을 규명하는 방법 - 신생항원 규명단계를 포함하는 개인맞춤형 암백신 제조방법 - 환자 전사체(transcriptome)으로부터 보유 인트론(retained intron) 신생항원 규명 기술
VACCIBODY AS	노르웨이	- RNA 기반 신생항원 암백신 기술 - 이량체 단백질 구조를 갖는 신생항원 암백신 기술 - MHC Class I, II 기반의 신생항원 우선순위 도출 기술 - 임상적으로 유용한 신생항원 선별 및 이를 특이적으로 인식하는 T 세포의 제조기술
FRAME PHARMACEUTICALS B.V.	네덜란드	- 항원 특정된 신장암, 유방암, 자궁암, 대장암 치료용 백신 기술 - off the shelf 신생항원 암백신 제조 기술
NOUSCOM AG	스위스	- 서열번호로 특정되는 새롭게 규명한 신생항원 펩티드 - 신생항원규명단계를 포함하는 공유 신생항원 백신기술 - 개인 맞춤형 백신 제조를 위한 신생항원 선별기술

- 대부분의 상위 다출원이 신생항원 선별단계에 대한 권리화를 진행하고 있으며, 대표선도기업 GRITSONE ONCOLOGY INC 및 BIONTECH AG의 경우 더 나아가 면역원성 증가 또는 효능 지속을 위한 자체 개발 백신기술, T 세포 활성화와 같은 면역원성 분석단계를 추가적으로 고려한 효과적인 신생 항원 예측기술을 출원한 것으로 파악됨
- 뿐만 아니라, 신생항원 자체만으로 이루어지는 백신에서 병용투여 방법에 대한 출원을 진행하며, 더 높은 효과를 위한 개량기술을 연구개발하고 있는 것으로 판단됨
- 상위 다출원인 중 적은 출원 건수를 보유한 FRAME PHARMACEUTICALS B.V., NOUSCOM AG의 경우 상위 선도기업과 비교하여 늦은 시기 시장 진입한 후발주자로 보이며, 새로 발견한 신생항원 펩티드 자체에 대한 권리화를 중점적으로 진행하고 있는

것으로 파악됨. 이러한 요인으로는, 신생항원 규명을 위한 자체 플랫폼 기술의 부재 또는 선도기업에 의한 주요 알고리즘의 공개로 인한 것으로 추측됨

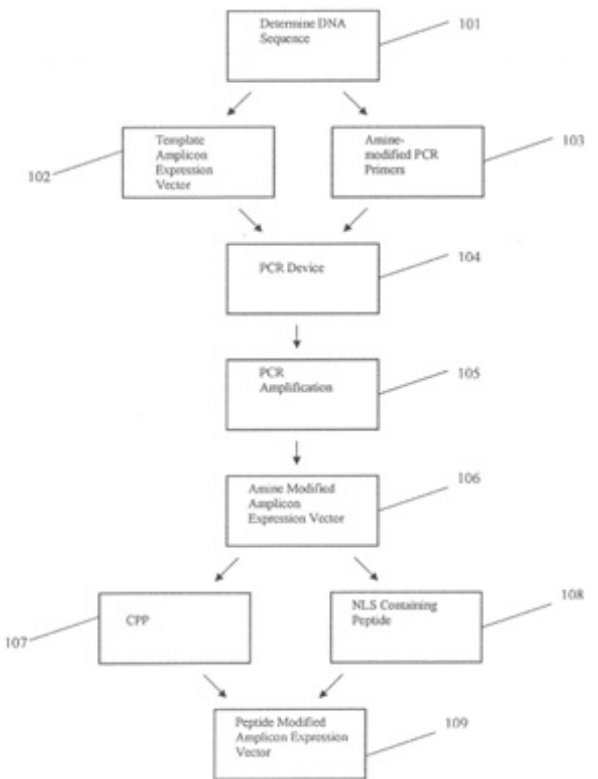
- 상위 다출원인의 보유특허 기술내용으로 본 신생항원 백신기술 동향은, 자체 알고리즘을 통한 신생항원 규명기술 연구개발과 함께, 가장 앞선 기업의 경우 백신효과의 증진을 위한 백신플랫폼의 개량, 병용투여 방법 등의 출원동향을 보이며, 신생항원 기반 기술분야 내에서 면역증대를 위한 기술이 부상될 것으로 추측됨

3) 신생항원 백신 기술의 정성적 분석

- 본 장표에서는 최근 출원된 주요 특허기술의 요지리스트 분석을 통해 기술내용을 심도 있게 살펴보고 최신 연구동향을 파악함

No. 1			
출원국가	US	링크	https://www.keywert.com/detail?uuid=a7ac72bf-8cbb-491d-a249-03be2ec250fb
법적상태	공개	출원번호	17-241857 (2021.04.27)
존속기간만료일	2041.04.27	특허번호	US 2021-0254078 A1 (2021.08.19)
출원인	LineaRx, Inc. Ewivax S.R.L. (US)		
패밀리 현황	4 건 (WO(1), US(2), CA(1))		
발명의 명칭	Amplicon expression vector vaccines		
기술 요약			

Provided herein are non-plasmid derived DNA vaccines comprised solely of enzymatically produced amplicon expression vectors and their method of use to elicit antigen-specific immune responses in a subject. The enzymatically produced amplicon expression vectors may be specifically utilized as a DNA based cancer vaccine to express desired antigens or other immunogenic polypeptides within a subject to induce a specific anti-cancer antigen-specific immune response. The enzymatically produced amplicon expression vectors may also be utilized to express cancer-specific neoantigens.

대표 청구항	대표 도면
<p>A method of treating cancer in a subject, said method comprising: Identifying in a subject cancer neoantigens; Without the use of plasmid-derived DNA, assembling an amplicon expression vector template comprising a promotor, one or more open reading frames (ORF) encoding the identified neoantigens and a terminator via gene synthesis; amplifying the amplicon expression vector template via the polymerase chain reaction (PCR) and phosphorothioate modified PCR primers to produce a plurality of amplicon expression vectors; purifying and concentrating the amplicon expression vectors to create an efficacious therapeutic dose for the subject; and administering the therapeutic dose of amplicon expression vectors via electroporation in conjunction with one or more immune checkpoint inhibitors.</p>	 <pre> graph TD 101[Determine DNA Sequence] --> 102[Template Amplicon Expression Vector] 101 --> 103[Amino-modified PCR Primers] 102 --> 104[PCR Device] 103 --> 104 104 --> 105[PCR Amplification] 105 --> 106[Amine Modified Amplicon Expression Vector] 106 --> 107[CPP] 106 --> 108[NLS Containing Peptide] 107 --> 109[Peptide Modified Amplicon Expression Vector] 108 --> 109 </pre>

검토의견

- 본 특허는 암특이적 항원을 포함하는 DNA 기반 암백신 기술에 대한 것으로, DNA 백신을 구성하는 벡터관련 기술에 해당함
- 구체적으로는 중합효소연쇄반응(PCR) 또는 기타 비플라스미드 효소 증폭 기술을 통해 제조된 DNA 앰플리콘 발현 벡터로 구성되는 DNA 백신의 제조방법에 대한 것으로, 종래 DNA 백신과 비교하여 표적 세포내에서 고수준의 발현이 발현하도록 한 기술임
- 암 환자를 치료하는 방법으로 청구하고 있으며, 대상체의 암 특이적 신생항원을 규명하고, 플라스미드 유래 DNA가 아닌 앰플리콘 발현 벡터 템플릿을 조립하고, 중합효소 반응 등을 통한 앰플리콘 발현 벡터 주형을 증폭시키고, 정제하고, 하나 이상의 면역 체크포인트 억제제와 병용 투여하는 단계로 구성하여 청구함

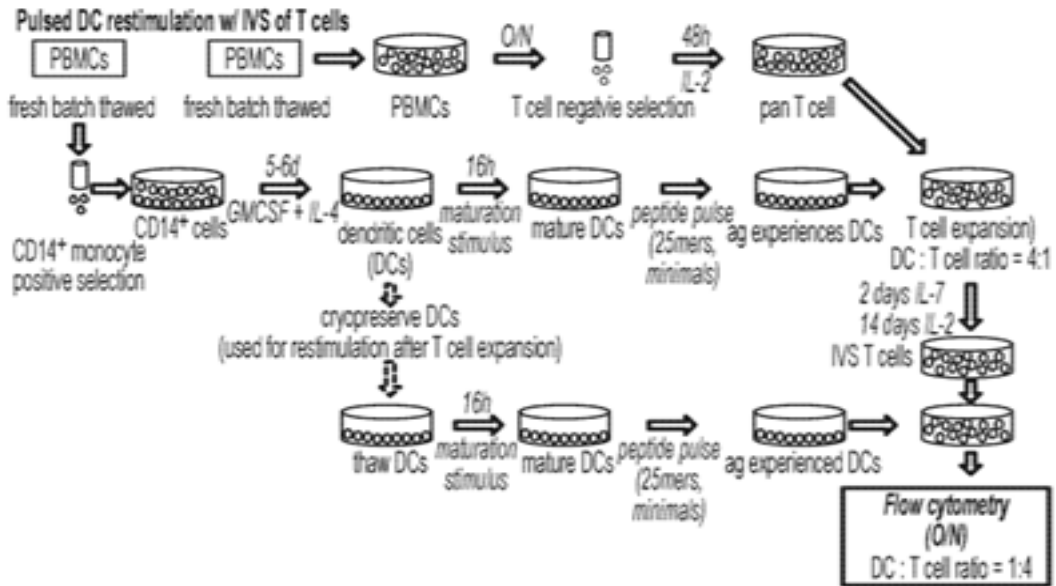
No. 2			
출원국가	WO	링크	https://www.keywert.com/detail?uid=1c95c24b-2c02-4d13-8fb1-652dd7a8df3a
법적상태	-	출원번호	17-241857 (2021.04.27)
존속기간만료일	-	특허번호	US 2021-0254078 A1 (2021.08.19)
출원인	MODERNATX, INC. (US)		
패밀리 현황	1 건 (WO(1))		
발명의 명칭	Expanded t cell assay		
기술 요약			

Assays for assessing the therapeutic efficacy of vaccines, including personalized cancer vaccines are provided. Improved mRNA vaccines are also provided.

대표청구항

A method for detecting antigen specific T cell activation in a population of T cells, comprising: in vitro stimulation (IVS) of a population of T cells, wherein the IVS involves culturing the T cells in an enriched media, stimulation of the cultured T cells with neoantigen matured autologous dendritic cells (DCs), and expanding the stimulated T cells to produce a population of expanded T cells; restimulation of the expanded T cells with neoantigen matured autologous DCs; and analyzing the restimulated T cells to detect antigen specific T cell activation, wherein the analysis of T cell activation is performed on a patient receiving a personalized cancer vaccine and wherein the personalized cancer vaccine is reformulated based on the analysis and the patient is administered the reformulated personalized cancer vaccine.

대표 도면



검토의견

- 본 특허는 2020년 모더나에서 출원한 것으로, 신생항원을 포함하는 mRNA 백신투여에 따른 환자의 T 세포 반응성을 확인하는 기술임
- 대표 청구항은 항원 특이적 T 세포 활성화를 검출하는 방법에 대하여 청구하고 있으며, 상기 방법은 농축 배지에서 T 세포를 배양하는 단계; 신생항원 성숙된 자가 수지상 세포로 배양된 T 세포를 자극하는 단계; 자극된 T 세포를 증식시켜 T 세포 집단을 생성하는 단계; 상기 수지상 세포를 이용 증식된 T 세포를 재 자극하는 단계; 항원 특이적 T 세포 활성화를 검출하기위해 재자극된 T 세포를 분석하는 단계; 로 구성됨
- 여기서 T 세포 활성화 분석은 개인 맞춤형 암 백신을 투여받는 환자에 한하여 이루어지며, 개인 맞춤형 암 백신은 분석에 기초하여 재구성하여 투여하는 단계인 것으로 특정하고 있음
- 즉, 도출된 신생항원이 실제 T 세포를 활성화시킬 수 있는 면역원성을 갖는지 재검증하는 단계를 구성하는 백신 기술에 해당함

No. 3			
출원국가	WO	링크	https://www.keywert.com/detail?uid=ff5fcf18-b1fe-4eb7-bfcd-860c44975161
법적상태	-	출원번호	PCT/EP2020/079832 (2020.10.22)
존속기간만료일	-	특허번호	WO2021/078910 A1 (2021.04.29)
출원인	INSTITUT CURIE INSERM (INSTITUT NATIONAL DE LA SANTÉ ET DE LA RECHERCHE MÉDICALE) (FR)		
패밀리 현황	1 건 (WO(1))		
발명의 명칭	Immunotherapy targeting tumor neoantigenic peptides		
기술 요약			

The present disclosure relates to a tumor specific neoantigenic peptide, wherein said peptide (i) is encoded by a part of an (ORF) sequence from an unannotated transcript which transcription is positively regulated by an aberrant fusion protein, and (ii) is expressed at a higher level or frequency in a sample from said tumor compared to normal tissue sample. The present disclosure also relates to vaccine or immunogenic composition, antibodies and immune cells derived thereof and their use in therapy of cancer.

대표청구항

- A method for identifying tumor specific neoantigenic peptides which comprises:
- identifying transcripts from one or more samples isolated from a tumor driven by a transcription factor fusion and obtained from one or more subjects, - which transcription is specifically positively regulated by said transcription factor fusion, - which are specifically associated with the transcription-fusion tumor type, and optionally - which are encoded by neogenes that originate from intergenic or intronic regions of the genome,
 - identifying open reading frame (ORF) sequences from the transcripts of step (i), optionally wherein said ORF sequences are specifically expressed in a tissue (or cell) sample from said transcription factor fusion-driven tumor.

검토의견

- 본 특허는 EWS-FL1 융합 단백질에 의해 양성 조절되거나, 단백질 고갈시 음성 조절되는 육종 종양으로부터 획득한 전사체로부터 신생항원서열을 규명한 기술에 해당함
- 대표청구항은 종양 특이적 신생항원 펩타이드를 확인하는 방법에 대한 것으로, 하나 이상의 대상체로부터 얻은 융합 단백질, 특히 전사 인자 융합에 의해 유도된 종양으로부터 전사체를 획득하고, 상기 단계에서 획득한 전사체 중에서 ORF 서열을 확인하는 단계로 구성하여 청구함
- 파리에 위치한 큐리 연구소(INSTITUT CURIE)에서 출원하였으며, 범용성 있는 신생항원의 예측 또는 식별기술은 아닌 것으로 판단됨

No. 4			
출원국가	WO	링크	https://www.keywert.com/detail?uuid=593fd0f4-93e6-458b-a346-3470264acd93
법적상태	-	출원번호	PCT/US2020/058983 (2020.11.04)
존속기간만료일	-	특허번호	WO2021/092095 A1 (2021.05.14)
출원인	GRITSTONE ONCOLOGY, INC. (US)		
패밀리 현황	1 건 (WO(1))		
발명의 명칭	Neoantigen vaccine therapy		
기술 요약			

Disclosed herein are compositions that include antigen-encoding nucleic acid sequences and/or antigen peptides. Also disclosed are nucleotides, cells, and methods associated with the compositions including their use as vaccines, including vectors and methods for a heterologous prime/boost vaccination strategy.

대표청구항

A composition for delivery of a self-amplifying alphavirus-based expression system, wherein the composition for delivery of the self-amplifying alphavirus-based expression system comprises:

- (A) the self-amplifying alphavirus-based expression system, wherein the self-amplifying alphavirus-based expression system comprises one or more vectors, wherein the one or more vectors comprises:
 - (a) an RNA alphavirus backbone, wherein the RNA alphavirus backbone comprises:
 - (i) at least one promoter nucleotide sequence, and
 - (ii) at least one polyadenylation (poly(A)) sequence; and
 - (b) a cassette, wherein the cassette comprises:
 - (i) at least one antigen-encoding nucleic acid sequence comprising: a. an epitope-encoding nucleic acid sequence, optionally comprising at least one alteration that makes the encoded epitope sequence distinct from the corresponding peptide sequence encoded by a wild-type nucleic acid sequence, b. optionally a 5' linker sequence, and c. optionally a 3' linker sequence;
 - (ii) optionally, a second promoter nucleotide sequence operably linked to the at least one antigen-encoding nucleic acid sequence; and
 - (iii) optionally, at least one second poly(A) sequence, wherein the second poly(A) sequence is a native poly(A) sequence or an exogenous poly(A) sequence to the alphavirus, and
- (B) a lipid-nanoparticle (LNP), wherein the LNP encapsulates the self-amplifying alphavirus-based expression system, and wherein the composition comprises at least 10µg of each of the one or more vectors.

검토의견

- 본 특허는 항원을 암호화 하는 핵산서열 및 펩티드 서열과 함께 이중-프라이머 부스트 전략에 활용 가능한 벡터에 대한 기술임
- 대표 청구항은 자가 증폭 알파바이러스 기반 발현 시스템 전달용 조성물에 대한 것으로, 이중-프라이머 부스트 벡터를 구성하는 벡터 중 SAM 벡터에 대하여 청구하고 있음
- 상기 벡터 조성물에 대하여, RNA 알파 바이러스 골격으로, 적어도 하나의 프로모터 뉴클레오타이드 서열, 폴리아데닐화 서열을 포함하며, 카세트는 적어도 하나의 항원 암호화 핵산서열을 포함하며 선택적으로 핵산 서열에 작동가능하게 연결되는 제2프로모터 서열, 임의의 폴리아데닐화 서열을 포함함을 기술하며 벡터의 구조를 한정하고 있음
- 추가적으로, 지질-나노입자(NLP)를 포함하는 조성인 것을 특정하며 전달체를 포함하는 조성으로 청구하고 있음

No. 5			
출원국가	US	링크	https://www.keywert.com/detail?uid=972974c8-e263-405e-8de1-958ddf4c3c6b
법적상태	공개	출원번호	16-951722 (2020.11.18)
존속기간만료일	2040.11.18	특허번호	US 2021-0154280 A1 (2021.05.27)
출원인	Epivax Oncology, Inc. (US)		
패밀리 현황	2 건 (WO(1), US(1))		
발명의 명칭	Neo-epitope vaccines and methods of treating cancer		
기술 요약			

The invention relates to improved strategies, compositions, and methods for producing neoplasia vaccines and for their use in methods of treating cancer in a patient. In aspects, a method of treating cancer comprises:

- (a) administering an effective amount of one or more of the instantly-disclosed peptides or polypeptides comprising one or more identified shared neo-epitopes (including peptides or polypeptide comprising one or more peptides or polypeptides from Table A, B, and/or C and/or fragments and variants thereof); and subsequently
- (b) administering an effective amount of one or more of the instantly-disclosed subject-specific peptides or polypeptides comprising one or more identified subject-specific neo-epitopes. The peptides or polypeptides administered in step (a) and in step (b) are designed to exclude neo-epitopes that are known or determined (e.g. predicted) to engage regulatory T cells and/or other detrimental T cells (including T cells with potential host cross-reactivity and/or anergic T cells).

대표청구항

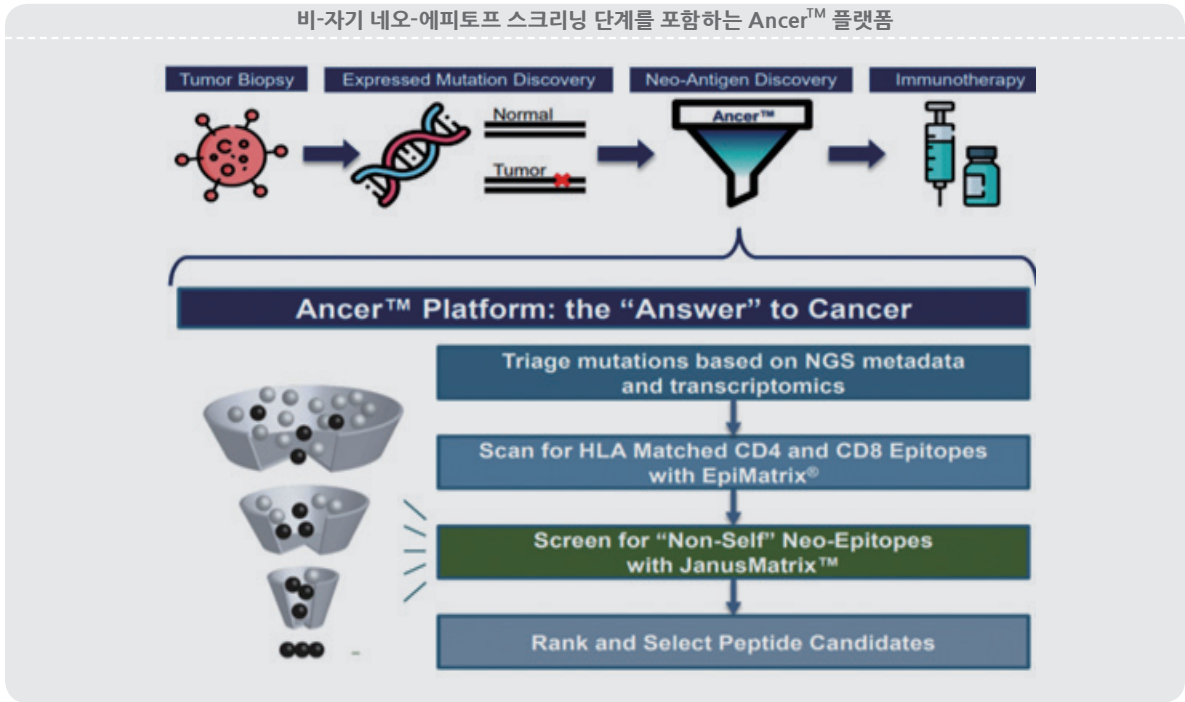
A method of treating a neoplasia in a subject, the method comprising

- (a) administering an effective amount of one or more peptides or polypeptides comprising one or more identified shared neo-epitopes; and subsequently
- (b) administering an effective amount of one or more subject-specific peptides or polypeptides comprising one or more identified subject-specific neo-epitopes,

wherein the peptide or polypeptides comprising one or more identified shared neo-epitopes administered in step (a) and the subject-specific peptides or polypeptides comprising one or more identified subject-specific neo-epitopes administered in step (b) exclude neo-epitopes that are known or determined (e.g. predicted) to engage regulatory T cells and/or other detrimental T cells (including T cells with potential host cross-reactivity and/or anergic T cells).

검토의견

- 공유 신생항원으로 구성되는 치료용 암백신 기술에 대한 것으로, 대표 청구항은 대상체에서 암을 치료하는 방법으로 청구함
- 상기 암 치료 방법은, 하나 이상의 공유 신-에피토프로 구성되는 폴리펩타이드의 효과적인 양을 투여하는 단계; 그리고, 하나 이상의 개인 특이적인 하나 이상의 신-에피토프로 구성되는 폴리펩타이드를 투여하는 단계로 구성되며, 상기 폴리펩타이드는 T 세포 조절에 관여하는 것으로 알려지거나 결정(예측)된 것이 아닌 것으로 특정함
- Epivax社는 포스터 발표를 통해, 최근 이루어지고 있는 신생항원 기반 백신의 면역반응 감소에 대하여, 억제성 T 세포의 네오-에피토프에 의한 것임으로 발표함. 청구항에 기술된 T 세포 조절관여 폴리펩타이드의 제외는 억제성 T 세포의 네오-에피토프에 대한 것으로 추측됨
- 신생항원 선별을 위한 자체 개발 플랫폼 Ancer™는 “비-자기” 네오-에피토프를 스크리닝 하는 단계를 포함하고 있으며, Balb/c 마우스에서 그 효과를 검증함을 발표함



No. 6			
출원국가	WO	링크	https://www.keywert.com/detail?uuid=6afa7d38-0b64-40ac-890f-29739d29a181
법적상태	-	출원번호	PCT/EP2020/087111 (2020.12.18)
존속기간만료일	-	특허번호	WO2021/123232 A1 (2021.06.24)
출원인	EVAXION BIOTECH APS (DK)		
패밀리 현황	1 건 (WO(1))		
발명의 명칭	Nucleic acid vaccination using neo-epitope encoding constructs		
기술 요약			

The disclosure provides novel means and methods for DNA vaccination that targets cancer. In particular is provided a method for anti-cancer vaccination using a plasmid-based vaccine comprising regions encoding neo-epitopes.

대표청구항

A method of inducing a therapeutic or ameliorating immune response against a malignant neoplasm in a patient, wherein the cells of the malignant neoplasm express genetic material that encode neo-epitope containing polypeptides, the method comprising administering to the patient at least one effective dosage of a composition comprising

- 1) at least one expression vector, which comprises nucleic acid(s) encoding at least one polypeptide, which exhibits one or more neo-epitopes of the malignant neoplasm, and 2) a pharmaceutically acceptable carrier, diluent, or excipient, whereby somatic cells in the patient are brought to express the nucleic acid(s) encoding the at least one polypeptide.

검토의견

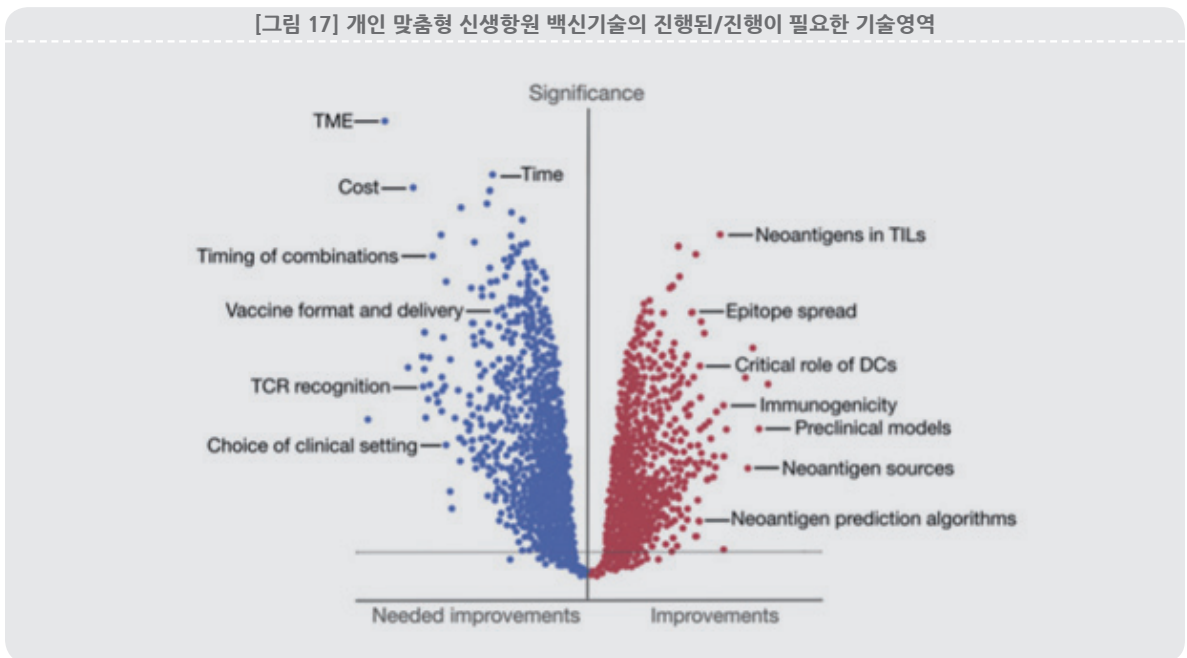
- 본 발명은 신생항원 암 백신 제조를 위한 DNA 백신에 대한 것임
- 대표청구항은 암 환자의 치료 방법으로 청구하였으며, 치료물질에 대하여 하나이상의 네오-에피토프를 암호화하는 핵산을 포함하는 발현 벡터와, 염을 포함하는 것으로 청구함
- EVAXION BIOTECH은 AI 기반의 신생항원 규명 플랫폼 기술 PIONEER를 보유하고 있으며, 이를 기반으로 개인 맞춤형 암백신 3개에 대한 파이프라인이 개발중에 있음. 이 중 2개 파이프라인은 현재 임상단계에 있으며, DNA 기반 백신에 해당하는 EVX-02에 대한 출원으로 파악됨

3. 시사점

- 신생항원 백신기술은 기술주도국인 미국을 중심으로 활발한 출원이 이루어지고 있는 분야에 해당함
 - 신생항원 백신기술의 출원국별 동향에서는 주요 IP 5개국을 중심으로 다소 고른 분포를 나타내나, 출원인 국적을 통한 분석에서는 미국 소재의 기관 또는 기업에서 절반가량의 출원을 진행한 것으로 나타남
 - 또한, 주요 출원국별로 가장 많은 진입한 국적 또한 미국으로, 미국 소재의 기관 또는 기업을 중심으로 기술개발 및 출원이 주도되고 있는 분야이며, 타 국가에 대한 기술유입도가 상당히 높은 것으로 확인됨
 - 최근에는 중국 소재 기관 또는 기업의 출원이 부상하고 있어 미국 다음으로 부상되고 있는 국가로 판단됨. 한편, 한국의 경우 타 국가대비 상당히 저조한 출원 건수를 나타내, 자국 내 기술자립 및 경쟁력 확보를 위해 관련 연구개발이 시급한 분야에 해당함
- 상위 다출원인은 선도기업을 중심으로 다수의 특허가 출원되고 있어, 일정 부분 진입난이도가 존재할 것으로 예상됨
 - 상위 다출원인 분석결과, 신생항원 분야에서 선도기업으로 뽑히는 바이오엔텍 및 그릿스톤 바이오가 상당히 높은 출원 건수를 보유한 것으로 나타나며, 다음 순위 출원인 건수와 비교하여 2배 이상의 차이를 나타냄
 - 이는, 보유 플랫폼기술과 개발 파이프라인의 수, 개발의 속도가 영향을 미친 것으로 추측되며 선도기업을 중심으로 형성된 특허장벽으로 인한 진입난이도가 예상됨
- 특허기술동향으로 살펴본 신생항원 백신기술의 최신흐름은 면역원성에 대한 규명, 면역관문억제제 병용 투여를 통한 효과 증대 등 항종양 면역반응을 증가시키기 위한 연구개발이 이루어지고 있음
 - 연구개발 속도가 빠른 기업 중 하나인 그릿스톤온코로지는 최근 면역체크포인트 억제제를 공동발현하는 백신기술과, 면역효과 증대를 위한 이중 프라임-부스트 벡터기술에 대한 출원을 진행함

- 바이오엔텍은, T 세포 반응성 검사를 추가적으로 실시하는 네오-에피토프 단백질의 유용성예측방법, 항-CD40 agonist 병용투여를 통한 치료 방법의 면역효과 증대를 위한 기술에 대한 출원을 진행함
- 특허 요지리스트 분석을 통해 살펴본 가장 최근 공개된 주요 특허 현황은 인공지능기반의 도출된 신생항원에 대한 T 세포 활성화도 검사, 면역 체크포인트 억제제 병용투여 기술, 억제성 T 세포 반응성 신생항원을 선별기술 등이 확인됨
- 아래 그림은 신생항원 백신기술이 앞으로 나아가 할 청사진을 제시함. Edward F. Fritsch et al(2020)은 신생항원 백신기술에서 개선되어야 할 과제로 종양미세환경에 대한 이해, 백신의 효과 지속시간, 병용치료의 시기, 백신 포맷과 전달 등을 제시함
- 특히, 플랫폼 개량, 병용 투여 혹은 효능 증대에 기여할 수 있는 특정 transgene을 활용하는 것이 중장기 R&D 방향이 될 수 있음

[그림 17] 개인 맞춤형 신생항원 백신기술의 진행된/진행이 필요한 기술영역



출처: Edward F. Fritsch(2020), Cancer Immunol. Res.

- 신생항원 백신 기술분야의 경쟁력 확보를 위해서는 상기 해결과제를 중심으로 한 연구개발이 중요해질 것으로 판단됨. 한편, 병용투여의 경우, 잘 알려진 PD-1과 같은 면역관문억제제와의 병용투여방법, 또는 면역반응 증진을 위한 항-CD4 항체와의 병용투여 방법 등의 공지기술들이 확인됨

- 이외, 바이오엔텍의 이중 프라임-부스트, LineaRx/Evvivax의 DNA 백신 플랫폼, ADVAXIS의 리스테리아 균주기반 백신 플랫폼 등 백신포맷관련 기술, 모더나의 T 세포 반응성 분석 기술, 바이오엔텍의 T 세포 에피토프 면역원성 예측기술 등이 있음
- 이들 기술에 대한 면밀한 검토를 통해 효과적으로 우위를 점할 수 있는 요소를 도출하고 합리적인 특허 포트폴리오를 구축함으로써 국가경쟁력을 확보할 필요가 있음



February 2022, Issue 35

Writer

이혜리 정진국제특허법률사무소, 변리사

Reviewer

배진건 이노큐어 테라퓨틱스, 부사장

BIO ECONOMY REPORT

발행 : 2022년 2월 | 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