

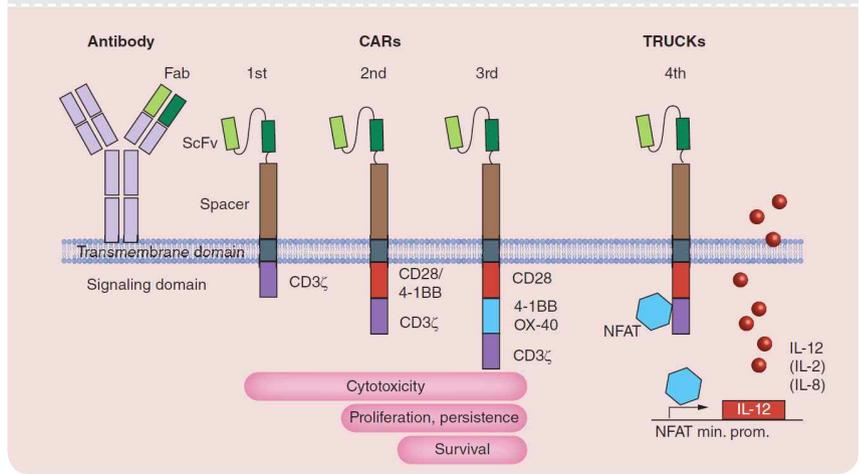
CAR-T 출원 동향, 기회 및 특히 가능성에 대한 도전

이혜리 변리사 정진국제특허법률사무소
김석중 상무 (주)톨젠

🏥 CAR-T 세포 치료제의 정의

- 최초의 CAR-T 세포는 1989년 이스라엘 와이즈만연구소 (Weizmann Institute of Science)의 Zelig Eshhar 박사에게 의해 고안되었으며, T 세포 수용체의 외부 도메인에 암세포 특이적으로 결합하는 단일사슬 항체 단편(single chain variable fragment, scFv)이 결합된 구조에 해당하였음
- 현재, CAR-T는 키메라 항원 수용체(CAR)구조에 따라 4세대까지 개발되었으며, CD3 ζ 신호 전달 도메인 (signaling domain)만을 포함하던 단순한 구조에서, 보조 자극도메인 (CD28, OX40 및 4-1BB)하나가 추가로 구성된 2세대, 보조 자극도메인 2가지를 포함하는 3세대가 개발되었으며, 최근에는 2세대 CAR와 함께 IL-12를 전달하는 벡터를 사용하는 4세대 CAR-T가 개발되었음
- 이러한 구조변형은 이전 세대의 한계점을 극복하기 위해 이루어져 왔으며, 그 결과 1세대 CAR-T의 생체 내 짧은 수명, 불충분한 사이토카인 분비에 의한 제한된 항암 작용이 보완되었으나, 보조 자극도메인 2가지를 포함하는 3세대 CAR-T 세포 치료제에서는 오히려 과도한 사이토카인 방출로 인해 부작용 사례가 발생하였음
- 이에, 4세대 CAR-T에서는 2세대 CAR 구조와 함께 종양환경에서 IL-12등의 사이토카인을 생산하는 발현 카세트를 벡터에 추가하여 국소 종양 병변에서 IL-12를 축적시키고 NK세포와 대식세포와 같은 선천적 면역세포 활성화 유도를 통한 항암 효과의 증진을 꾀하고 있음

[그림 1] 세대별 키메라 항원 수용체(Chimeric antigen receptor) 구조변화



출처: Milena Kalaitidou, Gray Kueberuwa, Antje Schutt & David Edward Gilham, "CAR T-cell therapy: toxicity and the relevance of preclinical models", *Immunotherapy* (2015) 7(5): 2.

특허로 본 CAR-T 치료제의 출원 동향

1. 특허 검색 방법

자료 구분	분석기준					
특허 검색 DB	Wert Intelligence 社 Keyword					
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	
CAR-T 세포 치료제	("CAR" "CAR-T" ((키메라 키메라 카이메라 키메이라 키메이라 키메릭 카이메릭 키메릭 카이메릭 chimer* 재조합 recombinant) A/1 (항원 안티젠 안티겐 antigen*) A/1 (수용체 리셉터 리셉터 receptor)) ((키메라 키메라 카이메라 키메이라 키메이라 키메릭 카이메릭 키메릭 카이메릭 chimer* 재조합 recombinant) a/1 (수용체 리셉터 리셉터 receptor))) AND ((T A/1 (세포 셀 림프구 림프사이트)) (T A/1 (cell* lymphocyt*)))				6,985건 (유효 6,919건)	

2. 주요 IP 5개국¹⁾ CAR-T 세포 치료제 특허 동향

[그림 2] 주요 IP 5개국 특허출원 추이

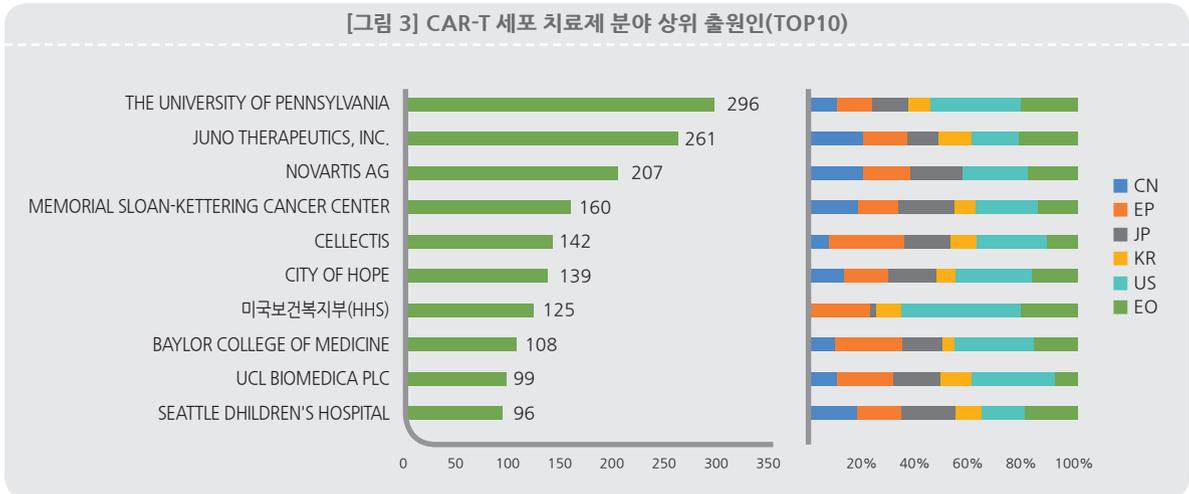


- 최초로 CAR에 대한 개념이 도입된 시기는 1989년이나 치료제로써 활용되기까지는 상당한 시일이 걸렸으며, 최초로 인간에게서 효과를 확인한 CAR-T 세포는 2세대로 MSK(Memorial Sloan Kettering Cancer Center)에 의해 2002년 개발된 전립선암 타깃 CAR-T에 해당함
- 특허 동향에서 나타나는 CAR-T 세포치료제의 최초 출원연도는 1989년으로, 기술도입시기와 일치되어 나타남. 그러나, 2세대의 효능이 입증된 2002년까지도 다소 저조한 출원흐름을 나타내며 산업분야에서 CAR-T 기술이 주목받기까지 상당 시간이 소요된 것으로 판단됨
- 한편, 2013년 혈액암을 대상으로 한 CAR-T 세포치료제의 임상 결과 발표와 함께 부흥기가 도래한 것으로 보이며, 이시기를 전후로 주요 IP 5개국 전반에 걸쳐 지속적인 상승세를 이어가는 것으로 나타남. 특히, 중국의 성장세가 두드러지게 나타나는데, 중국은 정책적 차원의 특허장려로 특허 기술 분야 전반에 걸쳐 선도적 위치를 차지하고 있으며, 최근에는 CAR-T 치료제에 대한 임상 건수가 미국을 추월한 것으로 나타나, 대상 기술 분야 강국으로 부상하고 있음
- IP 5개국 출원비중을 살펴보면, 중국이 전체의 32%(2,197건)로 가장 높은 비중을 차지하며, 다음으로 미국 20%(1,409건), 유럽 및 일본 11%(각각 780건, 787건) 순이며 한국은 8%(520건)로 가장 낮은 비중을 차지하는 것으로 파악되어 CAR-T 세포 치료제 분야 경쟁력 확보를 위한 특허기반의 기술권리확보가 절실한 상황임

1) 미국, 유럽, 중국, 일본, 한국

3. CAR-T 세포 치료제 상위 다출원인 현황

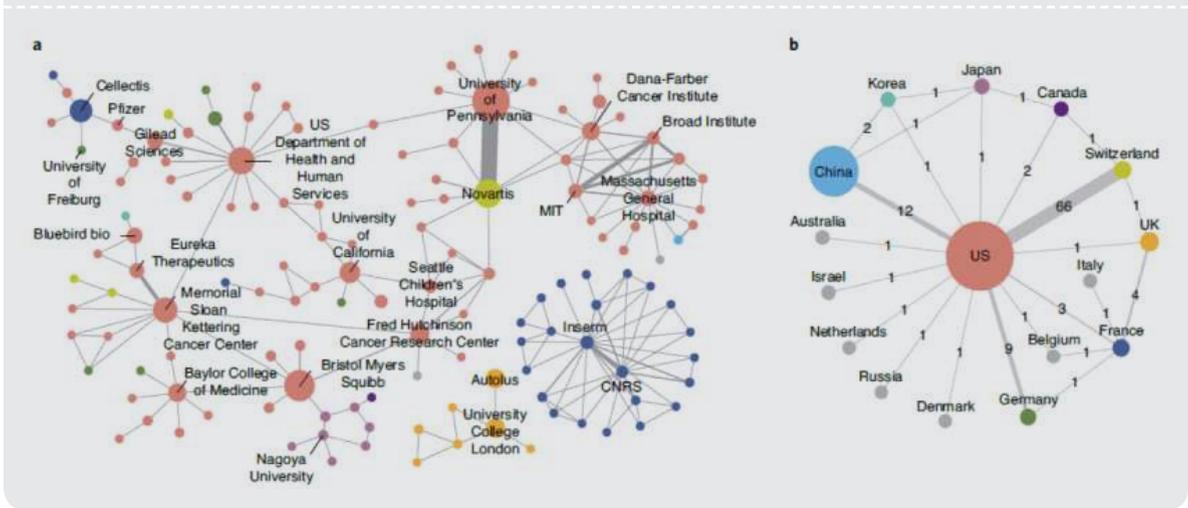
[그림 3] CAR-T 세포 치료제 분야 상위 출원인(TOP10)



- CAR-T 세포 치료제 분야는 글로벌 제약사를 중심으로 개발 경쟁이 치열하며, 공동연구 또한 활발히 이루어지는 분야에 해당함. 2021년 기준 허가된 CAR-T 치료제는 펜실베니아/노바디스의 '김리아', 카이트 파마/길리어드의 '에스카타', '테카투스', 주노테라퓨틱스/BMS의 '브레안지', 블루버드바이오/BMS의 '아베크마' 4개에 해당하며 이들 중심으로 시장을 점유하고 있음
- CAR-T 세포 치료제 분야 상위 다출원인은 상기 CAR-T 분야의 선도기업을 중심으로 형성되어있으며, 산업계 기관뿐만 아니라 펜실베니아 대학, 뉴욕 메모리얼 슬론 케터링 암센터(Memorial Sloan Kettering Cancer Center, MSK), 미국 보건복지부(United States Department of Health and Human Services, HHS)와 같은 비영리 기관이 상당수 분포하고 있다는 점에서 특징적임
- CAR-T 세포 치료제 분야는 기술적 난이도로 인해, 비영리 기관-산업계 간 공동연구에 대한 높은 수요로 개방형 혁신 모델이 잘 자리 잡은 분야에 해당함. 최근에는, 공동연구의 유형이 특허권의 양수 또는 라이선싱 유형에서 공동개발이나 공동소유로 이동하고 있는 것으로 보고됨²⁾

2) Yuanjia Hu et al(2020), Nat. Biotechnol.

[그림 4] CAR-T 치료제 기술 특허의 공동연구 네트워크 분석



* 노드는 양수인, 엣지는 공동 양수인 관계를 나타내며, 노드의 크기는 특허 패밀리 수, 엣지의 두께는 빈도를 의미함

출처: Yuanjia Hu et al(2020), Nat. Biotechnol.

- 이러한 산업적 특성은 <그림4>의 공동연구 네트워크 분석을 통해 잘 나타나며, 상위 다출원인을 중심으로 기관 간 다수의 협업 관계가 형성되어있음을 확인할 수 있음. 특히, CAR-T 세포 치료제의 상용화를 이끈 펜실베니아대학과 노바티스의 높은 공동연구 빈도는 타 기관 대비 상당히 높은 것으로 나타남
- 국가 간 공동연구 현황을 살펴보면, 미국-스위스 간 가장 높은 공동연구가 진행되었으며, 다음으로 미국-중국 간에도 다수 이루어짐을 확인할 수 있음. 반면, 한국의 경우 선도국가 대비 다소 저조한 현황을 나타냄
- 특허 동향 관점에서 살펴본 CAR-T 세포 치료제 분야는 주요 IP 5개국 전반적으로 지속적인 특허 상승 흐름이 확인되는 유망한 기술 분야에 해당함. 상위 다출원인 현황에서 확인되듯이 글로벌 제약사 및 이들과 공동연구 관계를 형성하고 있는 원천기술 개발자를 중심으로 높은 특허 점유율을 나타내며, 이는 선도기관을 중심으로 한 특허장벽이 견고히 설계된 분야인 것으로 추측해 볼 수 있음
- 그럼에도 불구하고, 국내의 경우 선도국가 대비 상당히 낮은 특허 보유 수와 기술 경쟁력 확보 측면의 공동연구 현황은 저조하게 나타나, 장벽특허를 극복하고 국가 기술경쟁력 확보를 위한 강한 특허 창출이 요구됨

4. 기회 및 특허 가능성에 대한 도전

가. CAR-T 세포치료제 원천특허 현황

발명의 명칭	Chimeric receptor genes and cells transformed therewith		
출원인	Zelig Eshhar, Daniel Schindler, Tova Waks, Gideon GrossSteven A. Rosenberg, Patrick Hwu	현재 권리자	CABARET BIOTECH Ltd / US Department of Health and Human Services
출원번호 (출원일)	US 08/084994 (1995.10.24.)	등록번호 (등록일)	US 8,211,422 B2 (2012.07.02.)
패밀리 현황	JP(소멸-2) US(포기/소멸-각1 등록-1) EP(등록-1) 외 WO DE AU AT IL 포함 전체 16건	상태 (예상 만료일)	등록
발명의 요약	Chimeric receptor genes suitable for endowing lymphocytes with antibody-type specificity include a first gene segment encoding a single-chain Fv domain of a specific antibody and a second gene segment encoding all or part of the transmembrane and cytoplasmic domains, and optionally the extracellular domain, of an immune cell-triggering molecule. The chimeric receptor gene, when transfected to immune cells, expresses the antibody-recognition site and the immune cell-triggering moiety into one continuous chain. The transformed lymphocytes are useful in therapeutic treatment methods.		
대표 청구항	An adoptive immunotherapeutic method of treating a patient having a cancer bearing tumor-specific antigen with cells having immunological specificity to a selected tumor-specific antigen, comprising administering to said patient cells that have been transformed with a chimeric gene, wherein said cells are peripheral blood lymphocytes, said chimeric gene containing a) a first DNA segment encoding a single-chain Fv (scFv) domain of an antibody directed against the selected tumor-specific antigen and b) a second DNA segment encoding a lymphocyte-activating molecule subunit of a Fc receptor to express the scFv domain and the lymphocyte-activating molecule on the surface of the lymphocytes and to provide said antibody-type specificity.		

- 분석대상특허는 키메라 DNA, 이를 포함하는 벡터, 및 상기 벡터가 발현된 림프구에 관한 것으로, 대표청구항인 Claim 1을 해석하면 하기와 같음

유동적인 링커로 연결된 특정 항체의 VH와 VL을 포함하는 scFv를 코딩하는 제1 DNA 분절, 및 부분적으로 또는 전체적으로 내생적 단백질의 막투과 및 세포질, 및 선택적으로 세포의 도메인을 코딩하는 제2 DNA 분절을 포함하는 키메라 DNA로서,
상기 내생적 단백질은 림프구의 표면에서 발현하며, 상기 림프구의 활성 또는 증식을 개시하며,
상기 키메라 DNA는 림프구에 형질감염되어, 상기 scFv 도메인 및 상기 내생적 단백질의 도메인을 상기 형질전환된 림프구의 표면에 단일의 연속적인 사슬로서 발현시키며,
상기 형질전환된 림프구는 상기 발현된 scFv 도메인이 항원에 결합하는 경우, 활성화되며 및/또는 증식하며, MHC-비제한적 항체형 특이도를 가진다.

- 상기 Claim 1은 키메라 항원 수용체를 DNA 수준에서 청구하고 있음. 구체적으로 Claim 1은 scFv를 코딩하는 DNA 분절 및 CAR의 기본 구조 중 막투과 및 세포질 도메인을 코딩하는

DNA 분절을 청구하고 있으며, 상기 제2 DNA 분절에서 코딩하는 내생적 단백질이 림프구를 활성화시킬 수 있음을 청구하고 있다. 또한, 상기 림프구는 MHC에 비제한적인 특이도를 가지고 있으며, 항원의 결합에 의하여 림프구가 활성화 및/또는 증식할 수 있음을 기능적으로 권리화 하고 있음

- 즉, Claim 1는 키메라 항원 수용체의 기본 구조를 DNA 수준에서 권리화 한 것으로서, 항원, scFv 및 기타 구성 성분을 특정 서열 또는 표적 대상으로 특정하고 있지 않은 원천적 권리를 보유하고 있으며, 이에 따라 CAR를 미국에서 실시하는 경우 해당 특허의 권리를 침해할 가능성이 존재함
- 해당 특허는 1993년 1월 31일을 최우선일로 하여, 2010년 6월 22일에 등록되었으며, 1995년 6월 8일 이전 특허출원에 해당하는 바, 특허 등록일로부터 17년의 존속기간을 갖게 되므로, 해당 특허의 예상 존속기간 만료일은 2027.06.22.에 해당하였음
- 또한, 해당 기술은 2021년 10월 14일자로 Patent Term Extension Certificate가 송달되었음
- 즉, 해당기술은 YESCARTA®의 미국 FDA 허가에 따른 Patent Term Extension가 승인되었으며, 그 결과, 특허 존속기간이 1,439일 연장되었는 바, 최종 예상 존속기간 만료일은 2031년 5월 31일까지에 해당함
- 이에 따라 미국에서의 제품출시의 시점을 상기의 원천기술의 존속기간을 고려하여야 할 것으로 판단됨

Writer

이혜리 경진국제특허법률사무소, 변리사

Reviewer

김석중 (주)틀젠, 상무

BIO ECONOMY BRIEF

발행 : 2021년 12월 | 발행인 : 고태승 | 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 681005 40
 ISSN 2508-6812