

Development of Angiogenesis Inhibitors: an Analysis of the Patent Literatures

Eun-Soo Sohn¹ and Eun-Hwa Sohn^{2,†}

¹*Division of Information Analysis, Korea Institute of Science and Technology Information (KISTI), Seoul 130-741, Korea*

²*Department of Herbal Medicine Resource, Kangwon National University, Samcheok 245-711, Korea*

The development of a general appreciation for the central role of angiogenesis in cancer growth and metastasis and other disease status has led to a wide range of new therapeutic strategies. This paper reviews the domestic and international trends through technology, marketing and patent information analysis dealing with anti-angiogenic agents. This analytical research has led to the identification of new targets associated with angiogenesis, leading to the development of an extensive number of preclinical screening of antiangiogenetic agents.

Key Words: Angiogenesis, Information analysis, Patent analysis, Technology trend

혈관신생작용과 혈관신생억제제

혈관의 형성은 혈관내피세포의 이동과 증식, 혈관형성 세포로의 분화로 이어지는 일련의 작용들을 포함한다. 혈관형성과정은 angioblast와 같은 혈관전구세포 (endothelial precursor cell)로부터 혈관내피세포 (vascular endothelial cell)가 새롭게 분화되어, 혈관 망상구조 (primitive vascular plexus)가 생성되는 경로를 의미하며, 주로 새로운 기관 발달과 분화가 필요한 초기 배의 발생과정 (embryonic development)에서 일어난다. 성인의 경우, 여성의 생식주기와 관련하여 배란, 황체형성, 배아의 착상 등의 과정이나 상처치료 (wound healing)에 혈관신생이 수반된다. 이러한 제한적인 경우를 제외하면 성인의 경우, 혈관내피세포는 거의 분열하지 않는 잠재적인 상태로 존재한다. 정상적인 상태가 아닌 병적인 조건에서 혈관신생이 수반되는 경우에 기존 혈관으로부터 새로운 모세혈관이 증식하면서 다양한 병리학적 증상의 발생과 진전이 일어난다. 비정상적인 과도한 혈관생성에는 암의 성장과 전이, 당뇨

병성 망막증, 후수정체 섬유증식증, 과립성 결막염 등 안구계통질환들과 류마티스 관절염, 혈관종, 섬유성 혈관종, 건선, 화농육아종 등의 과도한 혈관형성으로 인한 여러 질환들의 유발과도 연관성을 가진다 (Table 1). 따라서 이러한 비정상적인 혈관생성기전을 이용한 혈관신생억제제 (angiogenesis inhibitors) 개발기술이 각 질병치료의 타겟으로 활용되고 있다 (Brack et al., 2004; Folkman, 2007; Ryan, 2008; Willis et al., 2011). Table 2는 혈관신생억제제 개발에 있어서 혈관생성의 단계별 혈관네트워크 구축에 대한 저해제의 개발의 약리기전을 나타낸 것이다 (Eberhard et al., 2000; Kerbel and Folkman, 2000). 실제로 세계적인 제약관련 회사들은 혈관신생과정을 억제함으로써 암, 당뇨병성 망막질환, 동맥경화, 자궁내막증, 비만 등에 대한 치료제 개발연구가 활발히 나타나고 있으며, 반대 기전의 활용으로 혈관신생을 유도함으로써 대머리, 신경퇴행성질환, 심장마비, 사지골절, 족부궤양을 치료하려는 연구도 진행 중이다. 이와 같이 다양한 시각에서 혈관신생조절작용을 이용한 다양한 질환에 대한 치료제 개발이 활발히 이루어지고 있으며, 실제 신약개발에 필요한 단계적인 연구성과를 발표하고 있다 (Table 3, Table 4).

*접수일: 2011년 6월 15일 / 수정일: 2011년 6월 19일
채택일: 2011년 6월 21일

†Corresponding author: Eun Hwa Sohn, Kangwon National University, Department of Herbal Medicine Resource, Samcheok, Gangwon-do, 245-711, Korea.

Tel: +82-33-570-6492, Fax: +82-33-570-6499
e-mail: ehson@kangwon.ac.kr

암치료요법으로써의 혈관신생억제제 기술개발동향

최근 혈관신생억제기전을 타겟으로 가장 큰 관심을 모

Table 1. Angiogenesis-dependent diseases

Disease	Symptoms
Diabetic retinopathy	Loss of vision
Rheumatoid arthritis	Pain and immobility from destroyed cartilage
Atherosclerotic plaques	Chest pain, dyspnoea
Endometriosis	Abdominal pain from intraperitoneal bleeding
Crohn's disease	Intestinal bleeding
Psoriasis	Persistent severe itching
Uterine fibroids	Vaginal bleeding, abdominal pain
Benign prostatic hypertrophy	Urinary retention
Cancer	Bleeding, thrombosis, anaemia, abdominal ascites, bone pain, seizures from cerebral oedema around a tumour and others

Table 2. Pharmacological mechanisms of angiogenesis inhibitors

Types	Action of mechanism
Direct inhibitors	Inhibits endothelial cells from responding to multiple angiogenic proteins, e.g. VEGF, bFGF, IL-8, PLGF, PD-EGF
Indirect inhibitors	Inhibits synthesis by tumour cells of angiogenic proteins, e.g. bFGF, VEGF, TGF- α
Enzyme inhibitors	Inhibits matrix-degrading enzymes, such as Matrix Metalloproteinases(MMPs), which are a family of closely related enzymes that degrade the extracellular matrix and are considered to be important in facilitating tumor invasion and spread
Miscellaneous	Undefined

Note: VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor); bFGF (basic Fibroblast Growth Factor); PLGF (Placenta-like Growth Factor); IL-8 (Interleukin-8); PD-EGF (Platelet Derived Endothelial Growth Factor); TGF- α (transforming growth factor- α).

Table 3. Approved angiogenesis inhibitor agents and their indications

Agent	Company	Indication	Approval Date
Avastin	Genentech	Metastatic colorectal cancer, first line	2004. 2
		Metastatic colorectal cancer, second line	2006. 6
		Metastatic non-small cell lung cancer, first line	2006. 10
Sutent	Pfizer	Kidney cancer	2006. 1
		Gleevec-resistant/intolerant gastrointestinal stromal tumor	2006. 1
Nexavar	Bayer/Onyx	Kidney cancer	2005. 12
Tarceva	Genentech, OSI	Locally advanced, inoperable, or metastatic pancreatic cancer	2005. 11
	Pharmaceutical, Roche	Locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer, second line	2004. 11
REVLIMID (lenalidomide)	Celgene	Multiple myeloma, second line	2006. 6
THALOMID (thalidomide)	Celgene	Multiple myeloma, newly diagnosed	2006. 5

Source: Pharma DD, www.pharmadd.com, 2007.

고 있는 분야는 항암제다. 혈관신생억제제는 암세포가 새로 만들어내는 혈관내피세포에만 선택적으로 작용하는 것이어서 암세포를 표적으로 하고 있는 기존의 항암제에 비해 정상조직에 대한 독성이나 약제내성 등의 부작용이 거의 없는 장점을 지닌다. 이와 같이 암치료 전략의 하나로 많은 관심과 기대를 모으고 있는 혈관신생억제제의

개발은 1971년 하버드의대의 포크만 박사 (Judah Folkman)가 발표한 논문에서 모든 종양은 새로운 혈관에 의해 지속적으로 성장하며, 이러한 신생혈관을 막게 하면 암을 제거할 수 있다는 혈관신생 (angiogenesis)의 개념과 아이디어에서 출발하였다 (Folkman, 1971). 이후 1980년대 중반부터 혈관신생억제제를 찾아내는 노력이 본격적으로

Table 4. Angiogenesis inhibitors in development for non-oncology indications

Therapeutic area and indication	Drug candidates (company)	Development status
<i>Ophthalmology</i>		
	Lucentis (Genentech); Macugen (OSI/Pfizer)	Approved
Age-related macular degeneration (wet)	Avastin (Genentech); VEGF-Trap Eye (Regeneron/Bayer Schering); bevasiranib (Opko Health)	Phase III
	ATG-003 (CoMentis); AGN-211745 (Allergan); OT-551 (Othera); vatalanib (Novartis); TG-100801 (TargeGen); volociximab (PDL Biopharma/Biogen Idec)	Phase II
Diabetic macular oedema	Lucentis (Genentech); Macugen (OSI/Pfizer); Avastin (Genentech)	Phase III
	VEGF-Trap Eye (Regeneron/Bayer Schering); bavasiranib (Opko Health); ATG-003 (CoMentis); XL-784 (Exelixis)	Phase II
Glaucoma	Avastin (Genentech)	Phase II
<i>Other therapeutic areas</i>		
Lupus	Thalomid (Celgene)	Approved
Various autoimmune (Crohn's disease, psoriasis)	Thalomid (Celgene)	Phase II
Pain (neuropathic)	Thalomid (Celgene); Revlimid (Celgene)	Phase II
Diabetic foot ulcer	Topical telbermin (Genentech)	Phase II

Sources: clinicaltrials.gov, company web sites. Nature Reviews Drug Discovery 2008; 7, 115-116.

이루어졌고, 1990년대 중반에 임상시험이 시작되던 중 안지오스타틴 (angiostatin)과 엔도스타틴 (endostatin)이 대중에게 알려짐으로써 항암제 개발에 큰 관심과 반향을 불러왔다. 2004년에 처음으로 미국 FDA의 승인을 얻은 미국 Genentech의 대장암치료제 아바스틴 (Avastin, 성분명은 bevacizumab)은 2004년 출시 이후 꾸준히 실적을 올려 2009년에는 미국에서만도 57억 3,100만 달러를 달성하는 블록버스터로 자리 잡았다 (Tuma and Rabiya, 2007; Abou-Nassar et al., 2010).

현재 혈관신생억제제 개발기술은 미래 암치료제 개발의 궁극적인 목표가 되고 있는 다중표적항암제 (multi-targeted anticancer agents) 개발에 초석을 마련하게 될 유망기술로 평가받고 있다. 다중표적항암제란 혈관신생억제제를 포함하여, 암세포의 생성 및 증식에 관여하는 신호전달경로를 억제하는 신호전달억제제 (signal transduction inhibitor), 암세포의 예정된 세포사멸을 유도하여 세포증식을 차단하는 세포사멸 유도제 (apoptosis inducer) 등 정상세포에는 영향을 미치지 않고 암세포에만 선택적으로 작용하는 표적항암제 개발에 있어서 더 많은 경로를 동시에 차단하는 다중표적항암제 기술을 일컫는다. 특히, 최근 혈관신생억제제를 이용한 다중표적항암제 개발기술은 핵심적인 발암경로의 차단과 암세포의 혈관신생작용을 동시에 차단하여 기존 항암제 투여에 실패한 암환자

에서도 우수한 효능을 유지하면서 부작용을 줄일 수 있는 성공적인 다중표적항암제 개발을 목표로 하고 있다.

이와 같이 혈관신생억제제 개발기술이 항암치료에 있어 많은 긍정적인 이론과 결과를 나타내고 있지만, 임상적인 활용에 있어서 몇 가지 문제점이 보고되었다. 2000년대 후반 들어 특별한 상황에서는 암의 전이와 확대를 가속화 시킨다는 동물실험 결과들이 알려지면서 이러한 혼란스러운 임상시험결과들은 논쟁의 화두가 되었다. 실제로 많은 혈관신생억제제 약물들이 현재 후기 임상시험단계에 있지만 대다수의 후보물질이 완전한 암치료제로 이어지지 못한 점들이 이러한 문제점을 더하고 있다 (Hayden, 2009; Páez-Ribes et al., 2009; Jung et al., 2000). 따라서 학계에서는 임상적으로 기대에 못 미치는 미흡한 항암효과들에 대해서 그 원인을 찾는 연구가 활발하게 진행되고 있으며, 이러한 한계를 극복하기 위해서 혈관신생억제제의 기술개발전략은 다음과 같이 세밀화 되고 있다.

이슈1: 병용치료

혈관신생억제제는 낮은 독성과 부작용의 장점을 지니고 있지만 현재 단독요법으로는 충분한 치료효능을 얻는데 한계가 있다. 따라서 기존의 화학요법제나 방사선치료와의 병용치료가 요구된다 (Abdollahi et al., 2003; Lund et al., 2000). 이때 시너지 효능을 일으킬 수 있는 약물의

종류와 복용량, 투여 계획은 기술개발전략에 중요한 요인이 된다.

이슈2: 대리 표지자 (surrogate biomarker) 개발

혈관신생억제제의 in vivo 효능을 판단할 대리 표지자의 개발이 필요하다. 정확하고 민감한 대리 표지자를 통해 정확한 용량을 결정하고 효능을 검증해야 한다. 현재 진전된 분자이미징 기술로 측정기술이 많이 발전하였으나 아직 완전히 정립되지는 않은 상황이다.

이슈3: 임상시험 디자인

암종과 암의 진행단계에 따라 최적화된 임상시험 설계가 필요하다. 고전적인 세포독성 항암제와 차별화된 용량과 투여스케줄이 적용되어야 하며, 암종과 진행단계에 따라 환자군의 선택에 신중해야 한다. 예를 들면, 혈관신생억제제는 후기 암환자보다 초기단계 암환자에게 더 높

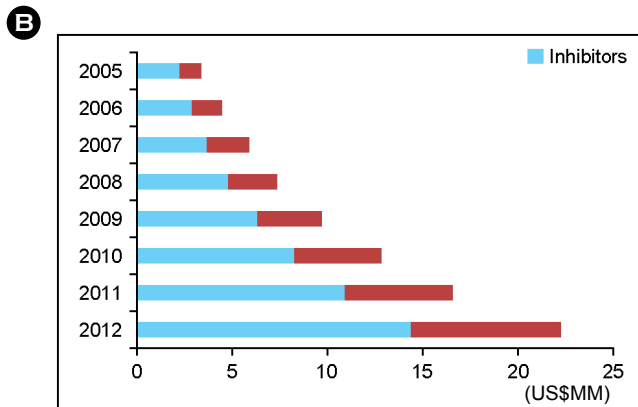
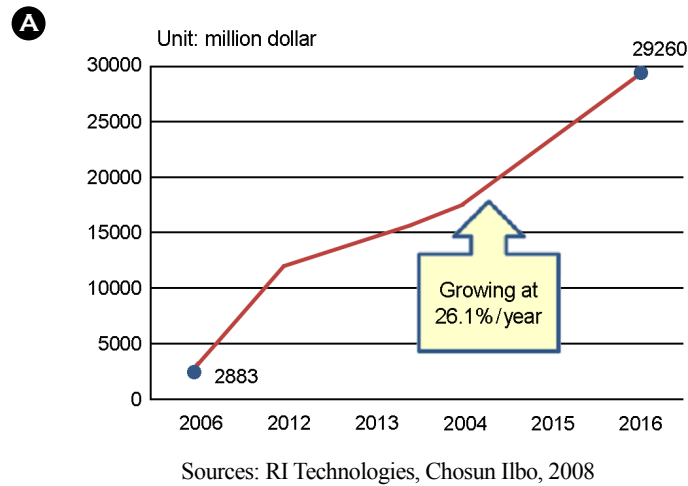
은 효능을 보일 가능성을 보이고 있다.

이슈4: 혈관신생억제 예방요법

혈관신생억제제는 독성이 충분히 낮은 경우 암발병 위험성 또는 재발가능성을 가진 환자들에게 예방목적으로 사용할 수 있을 것으로 예상된다.

혈관신생억제제의 시장동향

노령인구의 증가와 조기검진에 의한 암환자가 매년 늘어나면서 항암제 시장은 현재 연간 약 500억 달러 규모의 시장에서 5년 후에는 약 1,000억 달러 규모의 시장으로 폭발적인 성장이 지속될 것으로 예상되고 있다. 전문가들은 앞으로 항암제 분야에서 5년 이내에 50개의 신약이 상품화되고, 그 중 10개는 세계적인 블록버스터가 될 것으로 예상하고 있다. 시장조사 전문기관인 데이터모니



Year	Cancer	CV	Other	Total
2005	2,339	730	415	3,484
2006	2,883	994	552	4,429
2007	3,574	1,360	729	5,663
2008	4,466	1,873	950	7,289
2009	5,620	2,592	1,266	9,478
2010	7,140	3,601	1,731	12,472
2011	9,217	5,046	2,381	16,644
2012	11,696	7,060	3,257	22,013

Note: Major categories; cancer, cardiovascular (CV), and "other" (e.g., ophthalmic, wounds), Unit; million dollar
 Source: Research Impact, "Angiogenesis Modulators: A Market Insight Report", 2008

Fig. 1. Forecast growth rates for the angiogenesis inhibitors market.

터에 의하면 항암제의 세계시장 규모는 2005년 기준 약 300억 달러에 이르며, 연평균 15%의 고성장을 통해 2012년에는 600억 달러 이상의 거대 시장을 형성할 것으로 전망하고 있다. 이와 같은 항암제 시장의 지속적인 성장세에 힘입어 혈관신생억제제 시장은 2008년 52억 달러 규모에서 2013년엔 120억 달러에 이르러 연평균 26% 정도의 급성장이 이루어질 것으로 업계는 예측하고 있으며, 혈관신생억제제를 포함하여 표적치료제는 항암제 시장을 변화시켜, 5년 이내에 대부분의 암환자들이 사용할 것으로 전문가들은 내다보고 있다.

시장조사기관인 'RI테크놀로지스 (Technologies)'사에 따르면, 혈관신생억제제 관련 항암제의 세계 시장 규모는 2006년 기준 약 29억 달러로, 지역적으로는 미국이 46.2%로 가장 크고, 유럽 28.3%, 아시아 및 태평양 지역이 14.2%, 기타 11.3% 순이다. 앞으로 이 시장은 연평균 26.1% 정도씩 성장하여 2016년에는 293억 달러의 시장을 형성할 것으로 전망되고 있다 (Fig. 1A). 또 다른 시장조사기관에 따르면, 항암제를 포함하여 노인환반변성, 허혈성근육질환 등 혈관신생 치료제 시장은 2012년에 220억 달러에 달할 것으로 예상되는 가운데, 암치료용 혈관신생억제제는 2012년에 117억 달러에 이를 것으로 예측되고 있다 (Fig. 1B). 현재 개발 중에 있는 혈관신생억제제의 효과가 검증되면, 현존하는 국내 항암제 시장은 물론이고 허혈성 심장질환, 허혈성 하지질환, 안질환 등 혈관신생 조절과 관련된 치료제 시장에도 큰 파급효과를 미칠 것으로 전망된다.

해외 주요 업체의 기술개발 동향을 분석하면, 미국국립암연구소 (NCI)를 비롯해 Genentech, Pfizer, GSK, Celgene 등 세계적인 제약사에서 개발연구에 한창이며, 현재 약 25종의 암에 대해 130여 개의 임상시험이 진행 중이다. 혈관신생억제제에 대한 많은 기대와 관심에 힘입어 현재 25종의 암에 대해 130여 개의 임상시험이 진행 중에 있다 (Hayden, 2009). 표적항암제의 임상연구에 주력하고 있는 미국의 국립암연구소 (NCI)를 비롯하여 Genentech, Pfizer, GSK, Exelixis, Boehringer Ingelheim, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Celgene, EntreMed, Eli Lilly, Roche, Regeneron, Sanofi-Aventis, MedImmune 등의 세계적인 제약사에서도 혈관신생억제제 개발연구와 새로운 적응증으로의 확대에 한창이며, 몇 가지 약물은 임상 후기단계에 까지 와 있다 (Table 5).

혈관신생억제제의 특허정보분석

특허정보분석을 위한 데이터의 수집은 미국 Thomson Scientific사의 세계특허정보 (DWPI) 데이터베이스로부터 최근 10년간 (2000~2009년, 특허공개기준)의 서지정보를 내려받아 이루어졌으며, 다수 검색어의 조합 ("angiogenesis inhibitor?" or "angiogenic inhibitor?" or anti angiogenesis or anti-angiogenesis)으로 총 2,975건의 검색결과를 얻었다. 데이터베이스로부터 내려받은 특허정보는 한국과학기술정보연구원에서 개발한 정보분석 소프트웨어인 KnowledgeMatrix와 미국 Search Technology, Inc.의

Table 5. Angiogenesis inhibitors in late-stage clinical development*

Drug	Maker	Being tested in which cancers
Bevacizumab (Avastin)**	Genentech	Kidney, ovarian, brain, prostate, liver, pancreas, lymphoma, gastric, gastro-oesophageal
Sunitinib (Sutent)**	Pfizer	Breast, kidney, liver, lung
Sorafenib (Nexavar)**	Bayer/Onyx	Lung, melanoma, pancreas
Pazopanib	GlaxoSmithKline	Kidney, soft-tissue sarcoma, lung, ovarian
Axitinib	Pfizer	Kidney
XL184	Exelixis	Medullary thyroid cancer
BIBF1120	Boehringer Ingelheim	Lung, gallbladder
Cediranib (Recentin)	AstraZeneca	Colorectal, brain, ovarian
Aflibercept (VEGF Trap)	Regeneron, Sanofi-Aventis	Lung, prostate, pancreatic, colorectal
Brivanimab	Bristol-Myers Squibb	Liver, colorectal
Vandetanib (Zactima)	AstraZeneca	Lung

*Phase III trials that target the VEGF pathway.

**Drugs are already FDA approved for some cancers.

Source: Cutting off cancer's supply lines, Nature, 2009: 458(9), 686-687.

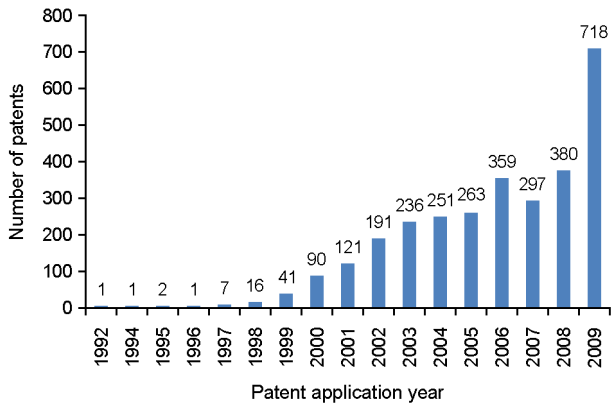


Fig. 2. The patent application trends of angiogenesis inhibitors.

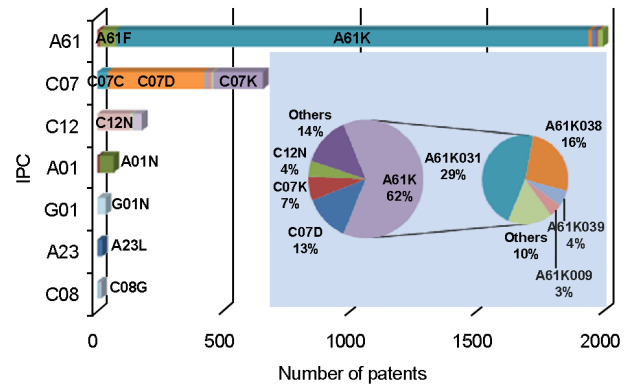
상용 분석프로그램인 VantagePoint® 및 마이크로소프트사의 Excel 프로그램에 적용되어 각각의 분석 목적에 맞게 활용되었다.

국가별 특허출원 추이 분석

혈관신생억제제에 대한 특허출원 추이를 분석해 볼 때, 관련 연구 개발이 본격화된 1990년대 들어서 특허출원이 비로소 시작되었으며, 1990년대 후반 들어서 본격적인 특허출원이 이루어졌음을 알 수 있다. 최근 10년간 혈관신생억제제 관련 특허출원은 연평균성장률 26%를 보이며 지속적으로 증가하고 있다. 일반적으로 한국을 비롯해 일본과 유럽의 특허제도는 조기공개와 같은 특별한 경우를 제외하고 특허출원 후 18개월이 경과된 후에 출원정보를 공개하고 있어서 2008년 이후에 출원된 미공개 특허가 다수 존재함을 감안할 때 최근 1~2년간의 특허출원 증가율은 현 성장세를 웃돌 것으로 추정된다 (Fig. 2). 국가별로 특허출원 추이를 분석해 볼 때, 미국이 과반수가 훨씬 넘는 63% (1,865건)의 막강한 점유율을 보이며, 스위스, 일본, 독일, 영국, 중국의 순으로 특허출원 활동이 활발하다. 우리나라는 2% (70건)로 전체 7위에 해당한다. 스위스가 BT 분야에서 알려진 국제적인 연구수준보다 혈관신생억제제 분야에서 유독 독일, 영국을 제치고 2위로 등극한 것은 특정기업 (MondoBiotech Lab AG)의 특정연도 (2009년)에서의 대량 특허출원 활동에 기인한 것으로 나타나 향후 활동을 주시할 필요가 있다.

기술별 특허출원 추이 분석

특허의 IPC (국제특허분류)를 활용하여 혈관신생억제제 개발의 기술별 집중도를 살펴보면, 의약품제제 (A61K) 기술이 가장 큰 점유율을 차지하는 가운데, 특히 유기화

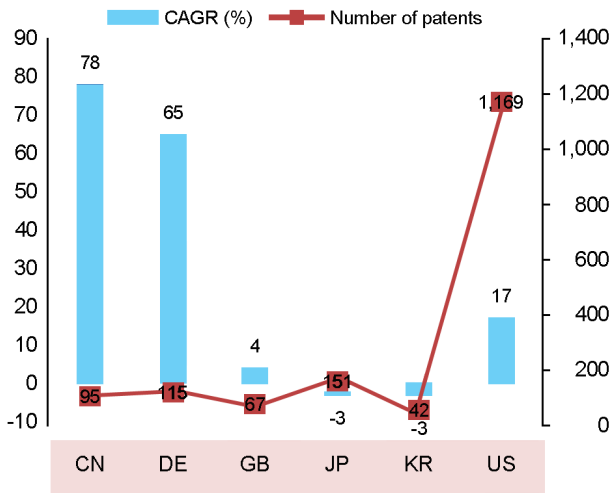


Note: IPC (International Patent Classification Code)

A61K: Preparations for medical, dental, or toilet purposes; **A61K031:** Medicinal preparations containing organic active ingredients; **A61K038:** Medicinal preparations containing peptides; **A61K039:** Medicinal preparations containing antigens or antibodies; **A61K009:** Medicinal preparations characterised by special physical form; **A61F:** Filters implantable into blood vessel; prostheses; Devices providing patency to, or preventing collapsing of, tubular structures of the body; Orthopaedic, nursing or contraceptive devices; Fomentation; Treatment or portection of eyes or ears; Bandages, dressings or absorbent pads, First-aid kits; **C07D:** Heterocyclic compounds; **C07K:** Peptides; **C07C:** Acyclic or carbocyclic compounds; **C12N:** Micro-organisms or enzymes; Composition thereof; Propagating, preserving, or maintaining micro-organisms; Mutation or genetic engineering; Culture media; **A01N:** Preservation of bodies of humans or animals or plants or parts thereof; Biocides; Pest repellants or attractants; Plant growth regulators; **G01N:** Investigating or analysing materials by determining their chemical or physical properties

Fig. 3. The patent distributions of angiogenesis inhibitors over the technological disciplines.

성성분 (A61K031)이나 펩타이드 (A61K038), 항원항체 함유 (A61K039) 의약품 제제기술의 비중이 높게 나타났다. 이는 화학적 기술분류 측면에서도 이중원자 고리화합물 (C07D)이나 펩타이드 (C07K) 제제기술의 비중이 크게 나타나 혈관신생을 억제하는 생물활성물질 개발이 핵심적 요소가 되고 있음을 알 수 있다. 또한 혈관신생억제제 개발에는 미생물을 활용한 첨단 유전공학기술 (C12N)이 많이 활용되고 있음을 알 수 있다 (Fig. 3). IPC를 활용하여 주요국들의 기술 집중도를 살펴본 결과, 미국은 기술 전반에 걸쳐 골고루 강점을 지니는 것으로 나타나 혈관신생억제제 개발에 대한 기초 및 응용기술을 모두 확보하고 있는 것으로 분석되었다. 스위스는 펩타이드 함유 의약제제 (A61K038)에 특히 두드러진 강점을 가진 것으로 나타났는데, 이는 암이나 자가면역질환, 섬유증 치료제 개발을 위한 펩타이드 화합물 개발에 집중하고 있는 특정기업 (MondoBiotech Lab AG)의 최근 특허출원 활동



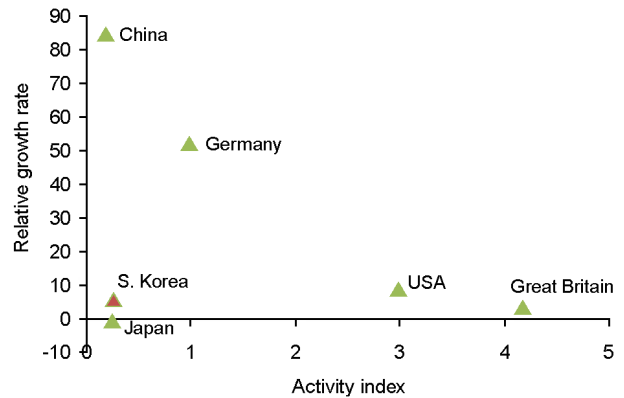
Note: CN, China; DE, Germany; GB, Great Britain; JP, Japan; KR, S.Korea; US, United States of America; CAGR, compound annual growth rate

Fig. 4. Patent counts and growth rates during last 5 years.

이 반영된 데 기인한 것으로 보인다. 일본, 독일, 영국은 유기활성성분 함유 의약제제 (A61K031)와 이중원자 고리 화합물 (C07D) 관련 기술이 상대적으로 활발한 일반적인 양상을 보인 반면, 중국은 특징적으로 제제 관련 기술 (A61K009)에 강점을 보였다. 우리나라는 전 기술분야에 걸쳐 비교적 고른 분포를 보여 특정 기술분야에 대한 집중현상은 없는 것으로 나타났다. 혈관신생억제제 관련 특허의 다출원 국가 (스위스는 예외적 사항이어서 제외함)를 대상으로 특허출원 추이를 살펴본 결과, 미국은 출원수에 있어서는 타 국가들에 비해 압도적인 우세를 보이거나 최근 5년간 (2005~2009년) 특허출원의 연평균증가율 (CAGR)에서는 17%로 보통인 것으로 나타났다. 한편, 중국과 독일은 최근 5년간 출원수는 100여 건에 불과하나 연평균증가율이 각각 78%, 65%에 이르러 최근에 혈관신생억제제 관련 R&D 활동이 상당히 활발해졌음을 짐작할 수 있다 (Fig. 4). 반면에, 우리나라를 비롯해 영국, 일본의 최근 활동성은 두드러지지 않는 것으로 보인다.

주요국의 기술위치 분석

상대적 중요도 (활동지수)와 상대 성장률의 상관관계에서 주요국의 기술위치를 분석할 수 있다. 활동지수는 국가별로 특정 기술에 상대적으로 집중하는 정도를 살펴보기 위한 지표로서 그 값이 1보다 큰 경우는 비교국 대비 전체 특허 중에서 혈관신생억제제에 대해 상대적으로 특허 출원이 활발함을 나타낸다. 구하는 수식은 "(혈관신생



Note: Activity Index (AI) is a quantity indicator, which is defined as a country's share in the global publications in an R&D field compared to that in the whole fields of interest

Fig. 5. Technical positioning by patent analysis on angiogenesis inhibitors.

억제제 분야에서 각국의 특허출원 비중)(전체 분야에서 각국의 특허 출원비중)"이다. 상대 성장률은 연도별 성장률의 평균값으로 산정하며, 평균을 구할 때는 기하평균을 사용하였다. 분석 대상연도는 최근의 동향을 파악하기 위해 최근 5년 (2005~2009년)으로 하였다 (Fig. 5). 특허출원이 많은 미국은 활동지수는 높으나 상대 성장률은 낮은 것으로 분석되었으며, 영국은 낮은 성장률과 미국에 비해 많지 않은 특허출원수를 고려할 때 비교국 대비 상대적으로 혈관신생억제제 기술개발에 대한 활동지수는 높게 나와 해당 기술에 대한 집중도를 짐작케 한다. 독일은 미국과 영국에 비해서 활동지수는 높지 않으나 상대 성장률이 높은 것으로 나타났으며, 중국은 낮은 활동지수에 비해서 상대 성장률이 가장 높게 나와 최근의 활동성을 추측할 수 있다. 우리나라는 일본과 활동지수 면에서는 비슷한 수준이며, 상대 성장율에서 일본을 약간 앞서고 있으나 전반적으로 활동성이 미미한 것으로 나타났다.

국가별 피인용비와 시장력 확보지수

특허의 인용과 패밀리 수 분석을 통해 특허의 가치 (수준)와 시장성을 추론했을 때, 피인용비가 높게 나온 미국은 높은 기술적 수준을, 시장력 확보지수가 높게 나온 영국과 독일은 기술사업화 측면에서 높은 경쟁력을 보였으며, 우리나라는 중국과 더불어 낮은 피인용비로 특허가치면에서 낮게 평가되었다. 한 국가에서 출원한 특허의 가치 (수준)를 피인용비와 시장력 확보지수를 통해 분석할 수 있다. 피인용비는 특허 1건당 평균 피인용수의 국가별 비교치로 산출한다. 시장력 확보지수는 "(주체별로

특허 1건당 평균 패밀리 특허수)(전체 평균 특허 패밀리 수)"의 수식으로 산출되는데, 해당 주체 (국가)에서 상업적인 이익 또는 기술적 경쟁 관계에 있을 때 특허 출원에 소요되는 높은 비용을 기꺼이 지불하면서 해외에 특허를 출원하게 되는 상황으로 미루어 패밀리 수를 통해 시장성을 추론해 보는 것이다. 본 분석에서는 USP (미국 특허), EP (유럽특허), WO (세계특허) 등 일부 특허에 국한되어 제공되는 인용정보만을 사용한다는 점에서 분석 결과의 해석에 제한을 둘 필요가 있으며, 대략의 윤곽만을 추론해 볼 뿐이다.

미국은 시장력 확보지수는 보통이나 피인용비가 높아

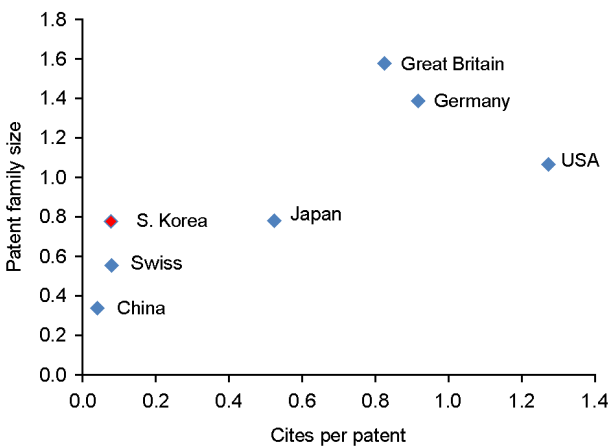


Fig. 6. Cites per patent (CPP) and patent family size (PFS) in the patent information related on angiogenesis inhibitors.

특허의 양적인 면과 함께 질적 수준도 상당히 높게 평가되며, 원천기술을 포함해 기술전반에 걸쳐 높은 수준에 와 있음을 알 수 있다. 영국과 독일은 미국에 비해 피인용비는 낮은 수준이나 시장력 확보지수가 높아 기술의 사업화 측면에서 경쟁력을 가지는 것으로 사료된다. 우리나라는 일본에 비해 피인용비가 낮으나 시장력 확보지수는 유사한 수준인 반면, 중국은 최근의 높은 성장세에 비해 피인용비와 시장력 확보지수가 낮은 것으로 나타나 특허의 가치면에서는 낮은 것으로 판단된다 (Fig. 6).

특허 포트폴리오 분석

특허 포트폴리오 분석을 통해 혈관신생억제제 기술개발의 라이프사이클을 살펴보았다. 2개년도씩 묶어 최근 10년간 출원인수와 출원수의 변화, 출원수와 출원수 증가율의 상관관계를 통해 기술발전단계상의 위치를 살펴보고자 하였다. 그림에서 구의 크기는 특허의 누적 출원건수를 의미하며, 기술은 일반적으로 탐색기, 성장기, 발전기, 성숙기, 쇠퇴기로 진화한다고 알려져 있다. Fig. 7에서 보여주는 바와 같이 출원인수와 출원건수가 비례적으로 증가하고 있으며, 출원수 증가율과 출원수의 상관관계를 통해 분석해 보면 출원수가 많아지지만, 출원수 증가율은 상승단계를 훨씬 지나서 (고점을 지나) 하강 후 횡보형태를 보여 혈관신생억제제가 기술의 발전단계에 있는 것으로 판단된다. 최근에 보이는 미약한 상승곡선은 개발이슈에 민감한 본 기술의 특성상 성장잠재력이 있는 유망기

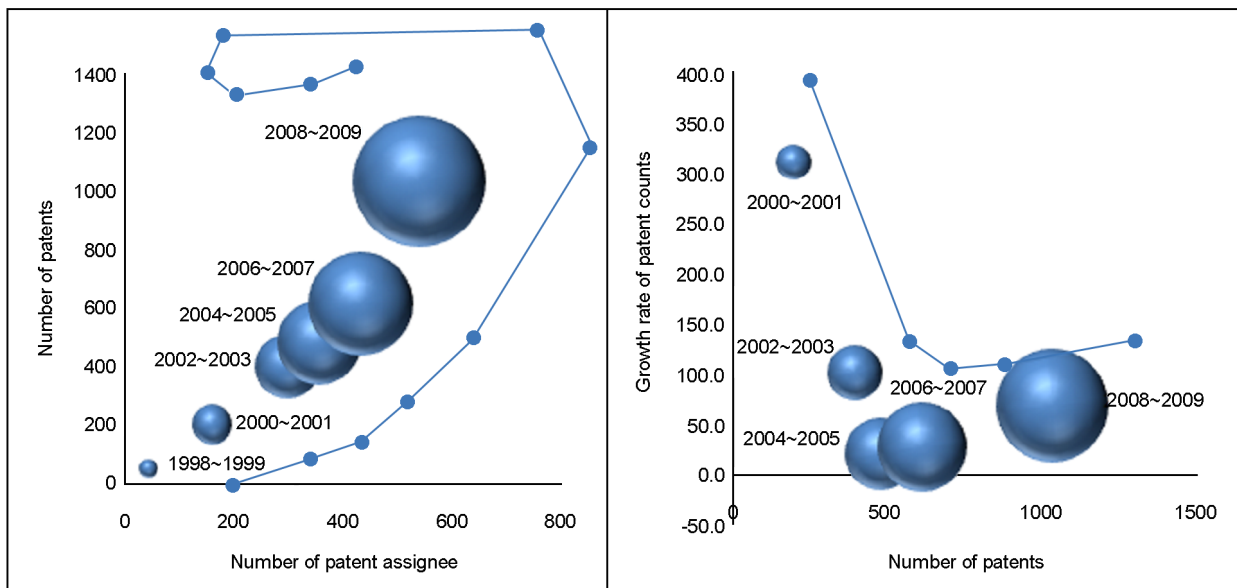


Fig. 7. Patent portfolio analysis on angiogenesis inhibitors.

술로의 자리매김과 개발의 여지가 많은 기술임을 예측할 수 있다. 따라서 혈관신생억제제 개발기술은 아직 성숙단계에 이르지 못한 발전기 중심이나 발전기에서 성숙기에 이르는 시작점에 위치하고 있는 것으로 판단되며, 따라서 향후로도 출원인 및 출원전수의 지속적인 증가가 나타나는 기술의 발전단계를 계속해갈 것으로 보인다.

기술개발전망

혈관신생억제제의 개발은 초기에 말기암으로 알려진 불치의 전이암 (metastasis)을 해결할 수 있는 신기술로 여겨져 매우 활발하게 연구되어 왔으나, 동물모델에서의 임상효과가 인체 내 임상효과로 연결하는데 실패적 요인이 발생하면서 임상결과들로 인해 혼란을 겪게 되었으며, 문제점을 해결하기 위한 기술개발이 활발히 이루어지게 되었다. 유방암과 직장암과 같은 주요 암들에서 암의 진행을 늦추고 생존기간을 늘리고 있지만 대부분 단독사용이 이루어지지 않는 한계를 지니며, 이를 극복하기 위한 다양하고 세부화된 기술개발전략과, 대리 표지자의 개발이나 최적화된 임상시험 설계, 혈관신생억제 예방요법의 개발, 이론적 규명연구 등 기술개발 이슈들을 중심으로 연구개발전략이 제시되었다. 실제로도 방사선요법과 화학요법제와의 병용요법이 암을 치료하는데 큰 시너지 효과를 나타냄으로써 이에 대한 임상적 활용은 다시 활발해질 것으로 기대되고 있으며, 혈관신생억제 작용기전을 이용한 항암요법은 이에 대한 최적화 조건이 이루어질 경우 성공적인 개발이 이루어질 것이라 전망되고 있다.

이와 같은 많은 임상효과에 대한 연구와 논란 속에서도 2004년 혈관신생억제제 Avastin™이 출시되어 항암제 시장에 가시적인 성과를 보였으며 미래 항암제의 궁극적 목표인 다중표적 항암치료제 개발기술의 초석이 되고 있다. 또한, 최근 혈관신생억제제의 개발은 항암제 개발뿐만 아니라 혈관신생작용이 문제가 되어 발생하는 다양한 질환이 밝혀지면서 이에 대한 적용 범위가 크게 넓어지고 있는 실정이다. 당뇨병성 망막증 (diabetic retinopathy), 후수정체 섬유증식증 (retrolental fibroplasia), 신혈관성 녹내장 (neovascular glaucoma), 각막 이식 (corneal graft neovascularization), 과립성 결막염 (trachoma) 등 안구 계통의 질병들과 류머티스성 관절염 (rheumatoid arthritis), 혈관종 (hemangiomas), 섬유성 혈관종 (angiofibroma), 건선 (psoriasis), 화농 육아종 (pyogenic granuloma), 비만 (obesity) 등의 과도한 혈관형성으로 인한 여러 질병들의

예방 및 치료제로 적응증이 확대되고 있어 그 중요성이 더욱 증가하고 있다.

혈관신생억제제 시장은 연평균증가율 26%의 급성장이 예상되는 가운데, 최근 10년간 특허출원에 있어서도 연평균 26%의 증가율을 보여 연구개발 활동이 매우 왕성함을 짐작할 수 있다. 특허 포트폴리오 분석에서는 혈관신생억제제가 발전기나 발전기를 갓 벗어나 성숙기에 이르는 시작점에 위치하여 기술적인 발전이 지속될 것으로 보인다. 첨단 의약산업이 대형의 다국적 기업들에 의해 주도되는 양상과 같이 혈관신생억제제 기술개발과 산업도 미국, 스위스, 일본, 독일 등 선진국을 중심으로 몇몇 대형 제약사들이 선도하고 있다. 특히 기업과 기업 간의 공동출원 (공동연구)을 통해 R&D 추진전략을 공고히 하고 있는 점은 기술협력 네트워크의 중요성을 시사하고 있다. 주요국의 특허분석을 통해 기초 및 응용 기술진반에 걸쳐 고른 R&D 능력을 갖춘 미국, 일본, 독일, 영국에 비해 스위스와 중국이 각각 펩타이드 관련기술과 의약제제기술의 특화된 분야에 집중하고 있다는 점은 생명 의약 분야에서 원천기술, 기초기술의 토대를 마련하는 것이 시급하고 중요한 것임을 시사하고 있다. 특허출원 활동면에서 2%의 점유율로 전체 7위에 랭크된 우리나라는 특화된 기술분야를 나타내지 못하고 있으며, 최근 활동성과 성장율도 부진해 기초·응용기술 모두 선진국 수준에 미치지 못하는 것으로 판단된다. 우리나라가 혈관신생억제 항암제와 같은 고부가가치의 바이오의약품을 개발하고 미래 항암제 시장을 주도해 나가기 위해서는 스위스나 중국과 같이 특화기술에 집중하여 다국적 대형 제약사에 맞설 필요가 있으며, 원천기술 확보를 통해 경쟁력을 차츰 키워나가야 할 것으로 사료된다.

REFERENCES

- Abdollahi A, Lipson KE, Sckell A, Zieher H, Klenke F, Poerschke D, Roth A, Han X, Krix M, Bischof M, Hahnfeldt P, Grone HJ, Debus J, Hlatky L, Huber PE. Combined therapy with direct and indirect angiogenesis inhibition results in enhanced antiangiogenic and antitumor effects. *Cancer Res.* 2003. 63: 8890-8898.
- Abou-Nassar K, Brown JR. Novel agents for the treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2010. 8: 886-895.
- Brack SS, Dinkelborg LM, Neri D. Molecular targeting of

- angiogenesis for imaging and therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2004. 31: 1327-1341.
- Eberhard A, Kahlert S, Goede V, Hemmerlein B, Plate KH, Augustin HG. Heterogeneity of angiogenesis and blood vessel maturation in human tumors: implications for antiangiogenic tumor therapies. *Cancer Res*. 2000. 60: 1388-1393.
- Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N Engl J Med*. 1971. 285: 1182-1186.
- Folkman J. Angiogenesis: an organizing principle for drug discovery? *Nat Rev Drug Discov*. 2007. 6: 273-286.
- Hayden EC. Cutting off cancer's supply lines. *Nature*. 2009. 458: 686-687.
- Jung YD, Ahmad SA, Akagi Y, Takahashi Y, Liu W, Reinmuth N, Shaheen RM, Fan F, Ellis LM. Role of the tumor micro-environment in mediating response to anti-angiogenic therapy. *Cancer Metastasis Rev*. 2000. 19: 147-157.
- Kerbel R, Folkman J. Clinical translation of angiogenesis inhibitors. *Nat Rev Cancer*. 2000. 2: 727-739.
- Liekens S, De Clercq E, Neyts J. Angiogenesis: regulators and clinical applications. *Biochem Pharmacol*. 2001. 61: 253-270.
- Lund EL, Bastholm L, Kristjansen PE. Therapeutic synergy of TNP-470 and ionizing radiation: effects on tumor growth, vessel morphology, and angiogenesis in human glioblastoma multiforme xenografts. *Clin Cancer Res*. 2000. 6: 971-978.
- Pàez-Ribes M, Allen E, Hudock J, Takeda T, Okuyama H, Viñals F, Inoue M, Bergers G, Hanahan D, Casanovas O. Anti-angiogenic therapy elicits malignant progression of tumors to increased local invasion and distant metastasis. *Cancer Cell*. 2009. 15: 220-231.
- Ryan PM. Therapeutic area crossroads: anti-angiogenesis. *Nat Rev Drug Discov*. 2008. 7: 115-116.
- Tuma, Rabiya S. Taking Cues from Recent Blockbusters. *Pharma DD*. 2007. 2: 28-30.
- Willis LM, El-Remessy AB, Somanath PR, Deremer DL, Fagan SC. Angiotensin receptor blockers and angiogenesis: clinical and experimental evidence. *Clin Sci*. 2011. 120: 307-319.
-