

❖ Virus Nanoparticles (VNPs) 기술동향 및 전망

제약바이오산업단 제약바이오기술협력팀

Contents

- I. 기술 개요
- II. 시장 동향 및 연구 동향
- III. 특허 동향
- IV. 유망기술 도출
- V. 결론



I 기술 개요

1. Virus Nanoparticles (VNPs) 개요

- ① 바이러스는 유전물질을 포함하는 미세한 전염성 입자로, 숙주세포를 인식하고(cell recognition) 숙주세포 안으로 이동하여(intracellular trafficking) 유전체를 복제하는 능력이 있음

 - 바이러스의 세포 인식 및 세포 내 이동 능력으로 인해, 바이러스는 나노의약 분야에서 매력적 소재로 이용되고 있음. 그러나 바이러스를 이용할 경우, 의도하지 않은 감염, 돌연변이 유발, 심각한 면역반응 등의 문제가 발생할 수 있음. 이러한 문제점을 극복하기 위해, 기존 바이러스의 구조적, 생물학적 특성을 모방하면서도 감염성이 없는 바이러스 유래 나노입자에 대한 연구가 진행됨
- ② 바이러스 나노입자(Virus Nanoparticles, VNPs)란, 바이러스 병원체에서 분리된 하나 이상의 특정 분자로 구성되며, 자가조립이 가능하고 야생형 바이러스의 조직 및 형태를 모방하지만 유전물질이 없어서 복제가 불가능하여 숙주세포를 감염시킬 수 없음

 - VNPs에는 바이러스 유사 나노입자(Virus like nanoparticles, VLP)와 바이러스 유사 리포솜(Virus like liposome)이 포함됨. 바이러스 유사 리포솜은 단백질 캡시드가 없고 막이 있는 구조로 되어 있어서 “바이로솜(Virosome)”이라고 부르기도 함. 정리하면, VNPs는 VLP와 바이로솜이 포함되는 개념으로 정의할 수 있음
 - 백신으로 생각해 보면, 병원체의 구성성분 중 면역반응을 일으킬 수 있는 항원 성분만을 추출하여 제조한 백신을 “서브유닛 백신”이라고 하는데, 이 서브유닛이 자가조립되어 바이러스와 유사한 모양을 나타내면, 이것이 VNPs에 해당함. 즉, VNPs는 백신 관점에서 접근하여 보면 서브유닛 백신에 해당함
 - “바이러스 벡터 백신”과 VNPs 기반 백신의 차이점은, “바이러스 벡터 백신”은 병원균에 대한 DNA를 타 바이러스(아데노바이러스, 렌티바이러스 등) 벡터에 포함시켜 병원균에 대한 DNA 정보를 인체 내에 전달하는 방식이고, VNPs 기반 백신은 바이러스 유래 물질(단백질)만을 인체 내에 전달한다는 점임
- ③ VNPs 제조방법에는, i) VNPs를 구성하는 단백질을 세포에서 발현시켜서 생산하는 세포 기반 방법과, ii) 세포추출물을 이용하여 인 비트로 방법으로 생산하는 세포 프리 방법이 있음
- ④ 이와 같이, VNPs는 전염성이 없으면서도 기존 바이러스의 구조적, 생물학적 특성을 모방하고 있으므로 나노의약 분야에서 큰 잠재력을 보여줌, 구체적으로 백신뿐만 아니라 치료제나 약물전달체로도 이용할 수 있음



[그림 1] 바이러스 나노입자(VNPs) 종류 및 개념

- VNP는 아래 <표 1>과 같은 특징이 있어서, 차세대 백신 또는 치료제로 관심을 받고 있음

<표 1> VNP 특징

특징	내용
안정성	<ul style="list-style-type: none"> • VNP는 바이러스 유전자가 없고 복제 능력이 결여되어 숙주세포를 감염시킬 수 없는 특징이 있어 안정적임 • 특히, 면역이 약한 사람과 노인의 경우에 높은 안정성을 제공할 수 있음
용해도	<ul style="list-style-type: none"> • 일반적으로 VNP는 안정적이며 극한의 환경 조건에서 가용성 항원보다 더 높은 안정성을 나타냄
대칭	<ul style="list-style-type: none"> • VNP는 야생형 바이러스의 대칭성을 모방함
크기와 형태	<ul style="list-style-type: none"> • VNP는 해당 바이러스의 크기(20~200nm)와 모양이 유사함. 이들은 림프로 침투하여 항원 제시 세포(APC)인 수지상 세포(DC)를 강력하게 활성화하여 MHC-I 및 MHC-II 경로에 의한 처리 및 제시를 가능하게 함 • VNP는 "자가 보조(selfadjuvanting)" 면역원 전달 시스템임
반복적 표면 구조	<ul style="list-style-type: none"> • VNP는 반복적인 표면 구조를 가지고 있어서 고밀도의 표적 에피토프를 허용하며, 면역 체계의 분자 및 세포가 효율적으로 인식할 수 있는 병원체 관련 구조 패턴(pathogenassociated structural pattern, PASP)으로 간주됨
생체친화성	<ul style="list-style-type: none"> • VNP는 전염성이 없으면서도 기존 바이러스의 구조적, 생물학적 특성을 모방함. 생물리학 분야에서 큰 잠재력을 보여줌

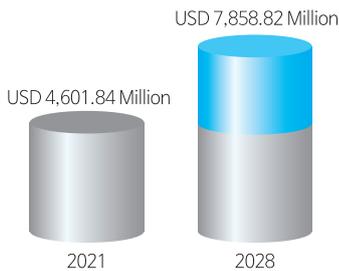
II 시장 동향 및 연구 동향

1. VNP 시장 동향

- Virosome을 활용한 제품은 아직 상용화되지 않아, VLP와 Virosome을 아우르는 VNP 시장 규모는 정확하게 예측한 자료 없음. 그러나 Research and Market 보고서(2021)에 따르면 글로벌 VLP 치료제 시장은 2028년까지 연평균 7.9%로 성장하여 78억 6천만 달러에 이를 것으로 예상됨
 - VLP를 이용한 대표적인 품목인 HPV(Human papilloma virus) 백신 시장 규모는 2030년까지 연평균 성장률 7.03%로 성장하여 69억 2천만 달러에 도달할 것으로 예상됨
 - AstraZeneca사는 VLP 플랫폼 소유한 Icosavax를 약 1.4조원에 인수하여 백신 사업 강화 전략을 수립함(2023.12)¹⁾

Global Virus-like Particles (VLP's) Market

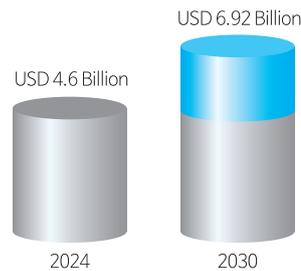
Market forecast to grow at a CAGR of 7.9%



[그림 2] VLP 시장 규모²⁾

Global Human Papillomavirus Vaccine Market

Market forecast to grow at a CAGR of 7.0%



[그림 3] VLP 기반 HPV 백신 시장 규모³⁾

2. 대표적인 VNPs 기반 제품

- VNPs 기반 허가 백신 중 대표적인 제품인 가다실®(GARDASIL®)은 HPV의 L1 단백질을 VLP로 자가조립하여 만든 백신으로, Merck사의 키트루다('23년 매출 250억불) 다음으로 매출이 큰 품목임(2023년 매출 89억불)
 - HPV의 L1 및 L2-캡시드 단백질은 면역계에 의해 잘 인식되는 항원이며, 가다실®(GARDASIL®)은 HPV의 L1 단백질을 VLP 형태로 자가조립하여 제조한 백신임
 - Merck사는 현재 캡시드 단백질 L1과 L2를 모두 발현하는 차세대 키메라 HPV 백신을 개발 중에 있음⁴⁾
 - 가다실®의 특허(US7476389)는 2028.06.22 만료 예정이고, GSK의 HPV 백신인 서바릭스®의 특허(US 7351533)는 특허권이 소멸하였음(2016년 미국 시장 철수)

1) <https://www.astrazeneca.com/what-science-can-do/topics/technologies/virus-like-particles-next-generation-vaccines.html>

2) Research and Market

3) Research and Market

4) <https://www.merck.com/news/merck-announces-plans-to-conduct-clinical-trials-of-a-novel-investigational-multi-valent-human-papillomavirus-hpv-vaccine-and-single-dose-regimen-for-gardasil-9/>

- HPV 백신 이외 간염, 인플루엔자, 말라리아, 코로나19 백신이 VNP 기반 백신으로 품목허가를 받았음.
 - 이 중 B형 간염 백신인 Engerix-B®는 “항원 S”만을 에피토프로 이용한 2세대 백신이고, Sci-B-Vac®는 “항원 S” 이외에 “Pre-S1” 및 “Pre-S2” 까지 포함한 다가의 3세대 백신에 해당함.
 - 이와 같이 VNPs 기반 백신은, 여러가지 변이 바이러스에 대응하기 위해 다가의 백신으로 개발 중임

〈표 2〉 VNPs 기반 허가 백신

제품명	감염원	타겟 질환	허가 현황	제조사	항원	발현 시스템
GARDASIL®	Human Papilloma Virus (HPV)	Human papillomavirus, Types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, and 58	Approved (2006)	Merck	Major capsid protein L1 epitope of HPV types 6, 11, 16, and 18	Yeast
GARDASIL9®	Human Papilloma Virus (HPV)	Human papillomavirus Types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, and 58	Approved (2017)	Merck	Major capsid protein L1 epitope of HPV types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, and 58	Yeast
Cervarix®	Human Papilloma Virus (HPV)	Human papillomavirus (Types 16 and 18)	Approved (2009)	Glaxo-SmithKline	Major capsid protein L1 epitope of HPV types 16 and 18	Insect cells
Engerix-B®	Hepatitis B Virus	Hepatitis B	Approved (2018)	Glaxo-SmithKline	hepatitis B surface antigen: S	Yeast
Sci-B-Vac®	Hepatitis B Virus	Hepatitis B	Approved (2021)	VBI Vaccines	three epitopes of hepatitis B surface antigen: S, Pre-S1, and Pre-S2	Eukaryotic cells (CHO cells)
Mosquirix™	Plasmodium falciparum	Malaria	Approved (2022)	Glaxo-SmithKline	Plasmodium falciparum	Yeast
Covifenz™	SARS-CoV-2	COVID-19	Approved (2022)	Medicago	Spike antigen	Plant cells (N. benthamiana)
Epaxal®	Hepatitis A virus	Hepatitis A	승인(1999) 중단(2011)	Janssen (Crucell)	Formalin-inactivated Hepatitis A antigen (strain RG-SB)	Cell-free
Inflexal® V	Influenza virus	Influenza	승인(2001) 중단(2011)	Janssen (Crucell)	HA and NA from annual strains	Cell-free

3. 임상 및 전임상 연구 현황

- VNP를 적용한 백신 및 치료제 연구가 활발하게 진행되고 있으며, 주로 VLP를 이용하고 있음
 - 예방 백신의 경우, 식물세포를 이용하여 백신을 생산하는 Medicago사가 독감과 코로나 19 백신을, 곤충세포를 발현시스템으로 사용하고 있는 Novavax가 독감, RSV, 에볼라 백신의 임상을 진행하고 있음

〈표 3〉 예방 백신 임상 연구 현황

명칭	감염원	타겟 질환	상태	제조사	항원	발현 시스템	VNPs 형태
-	Influenza Virus	Seasonal Flu	Phase 3 (NCT03301051)	Medicago	재조합 H1, H3, 및 B 헤마글루틴 단백질 혼합	Plant (Nicotiana benthamiana)	VLP
-	Influenza Virus	Pandemic Flu	Phase 2 (NCT02768805)	Medicago	헤마글루틴 단백질	Plant	VLP
-	SARS-CoV-2 Virus	COVID-19	Phase 1 (NCT04450004)	Medicago	SARS-CoV-2 스파이크 단백질	Plant (Nicotiana benthamiana)	VLP
NanoFlu™	Influenza Virus	Seasonal Influenza	Phase 3 (NCT04120194)	Novavax	재조합 헤마글루틴 단백질	Insect cells	VLP
ResVax™	Respiratory Syncytial Virus	RSV	Phase 3 (NCT02608502)	Novavax	RSV fusion (F) protein	Insect cells	VLP
Ebola GP 백신	Ebola Virus	Ebola Virus	Phase 1 (NCT02370589)	Novavax	Ebola glycoprotein	Insect cells	VLP
-	HIV	AIDS	Phase 1 (NCT00001053)	Univ. of Rochester	HIV p17/p24:Ty-VLP	Yeast	VLP
-	Norwalk Virus	Acute Gastroenteritis	Phase 1 (NCT00973284)	Takeda	노로바이러스 GI.1 genotype 유래	Insect cells	VLP
PEV301 & 302	Plasmodium falciparum	Malaria	Phase 1 (NCT00513669)	University of Basel	Plasmodium falciparum의 apical membrane antigen-1 (PEV301) 및 CSP (PEV302) 유래 합성 펩타이드	cell-free system (virosome)	Virosome

- 치료 백신의 경우, Cytos Biotechnology사 등이 암, 알츠하이머, 당뇨 등 다양한 질환에서 임상 진행 중이며, Pevion Biotech사는 바이로솜 기반 C형 간염 치료제로 임상 진행 중임

〈표 4〉 치료 백신 임상 연구 현황

명칭	타겟 질환	상태	제조사	항원	VNPs 형태
CYT004-MelQbG10	Malignant melanoma	Phase 2 (T00651703)	Cytos Biotechnology	Melan-A/Mart1	Qβ-VLP
Vidutolimod (CMP-001)	Pancreatic cancer	Phase 1b/2 (NCT00306514)	University of Southern California	No TAA	Qβ-VLP
	Melanoma	Phase 2/3(NCT04695977)	Regeneron	-	Qβ-VLP
	Melanoma	Phase 2(NCT04698187)	Regeneron	-	Qβ-VLP
PEV7	Recurrent vulvovaginal candidiasis	Phase 1(NCT01067131)	Pevion Biotech Ltd	Aspartyl proteinase-2 from Candida albicans	Virosome
CAD106	Alzheimer's disease	Phase 2b(NCT01097096)	Novartis	Beta-amyloid(1-6) peptide	Qβ-VLP
CYT006-AngQb	Hypertension	Phase ½ (NCT00500786)	Cytos Biotechnology	Modified angiotensin-II peptide	Qβ-VLP
CYT002-NicQb	Nicotine dependence	Phase 2 (NCT00369616)	Cytos Biotechnology	Nicotine	Qβ-VLP
CYT013-IL1bQb	Type II diabetes	Phase 1 (NCT00924105)	Cytos Biotechnology	Interleukin-1β	Qβ-VLP
PEV2A PEV2B	Chronic hepatitis C	Phase 1 (NCT00445419)	Pevion Biotech Ltd	One CD4 epitope and two CD8 epitopes	Virosome
CYT003-QbG10	House dust mite allergy	Phase 2 (NCT00800332)	Cytos Biotechnology	No allergen	CYT003-QβG10
-	Allergic bronchial asthma	Phase 2 (NCT00890734)	Cytos Biotechnology	-	VLP
CYT005-AllQbG10	House dust mite allergy	Phase 1/2 (NCT00890734)	Cytos Biotechnology	House dust mite allergen extract	CYT003-QβG10
CYT005-AllQbG10	Grass pollen allergy	Phase 1/2 (NCT00293904)	Cytos Biotechnology	Grass pollen allergen	CYT003-QβG10
Fel-CuMV	(HypoCat™) Cat allergy symptoms	Not applicable	University of Zurich	Major cat allergen Fel d1	CMV-VLP

- 또한 약물전달체로 적용하기 위한 전임상 연구도 활발하며, 리포좀 유사 구조체인 바이로솜은 약물전달체로 더 이용되고 있음

〈표 5〉 약물전달체 전임상 연구 현황

질환	VNPs에 로딩되는 약물	VNPs에 결합되는 외부 모이어티	VNP
Glioblastoma	Doxorubicin	PEG	MS2-VLPs
Glioblastoma	Doxorubicin	PEG	TMV-VLPs
Breast cancer	Doxorubicin	Fab' fragments of anti-rat Neu monoclonal antibody	Virosomes
Prostate cancer	Decitabine	-	EMHVs (Erythro-Magneto- Hemagglutinin Virosomes)
Arterial thrombosis	-	PEG-tPA (tissue plasminogen activator)	TMV-VLPs
Base editing: treatment of genetic diseases	Therapeutic ribonucleoproteins	-	Engineered VLPs (Friend murine leukemia virus/vesicular stomatitis virus)
Gene therapy	miR146a	HIV-1 Tat47 - 57 peptide	MS2-VLPs
Glioblastoma	siRNA	Cell-penetrating peptide	Green fluorescent Q β -VLPs
간 타겟 Gene therapy	Plasmid DNA	-	Sendai virosomes
Vaccination	CpG ODNs	p33 peptide from lymphocytic choriomeningitis virus	HBcAg-VLPs Q β -VLPs

III 특허 동향

1. 분석 방법

- 한국특허청(KIPO), 미국특허청(USPTO) 등 주요 6개 특허청의 2003년 1월 1일부터 2022년 12월 31일 사이에 출원된 공개·등록 특허(이하, '특허')를 분석 대상으로 함

〈표 6〉 검색 DB 및 검색 범위

분석대상	출원국가	데이터베이스	분석기간
공개 및 등록이 완료된 국내·외 특허, PCT 국제출원 공개 완료된 특허	한국특허청(KIPO)	키워드 (KEYWERT)	2003.01 ~ 2022.12 ⁵⁾ (출원일 기준)
	미국특허청(USPTO)		
	일본특허청(JPO)		
	중국특허청(CNIPA)		
	유럽특허청(EPO)		
	PCT(WIPO)		

- 특허 데이터베이스인 키워트를 활용하여 VNP_s 기술 관련 특허를 도출하고, 기술 분류에 따른 특허 매칭을 통해 신기술을 체계적으로 분류함(표 7). 구체적으로, VNP_s 생산 및 정제기술이 포함된 기술들은 제조방법의 중분류로, VNP_s 용도를 기준으로 해서 예방용도, 치료용도, 진단용도 및 약물전달의 중분류로 구분하였음

〈표 7〉 VNP_s 기술 분류

대분류	중분류	소분류	기술내용
Virus Nanoparticles (VNP _s)	제조방법	제조방법	<ul style="list-style-type: none"> • VNP_s의 대량 생산 및 정제 방법, 숙주세포 및 세포주를 활용한 발현 시스템 • 안정성 및 면역원성 강화, 효율 증가 관련 기술 • 재조합 및 기능성 부여, 제형, 표면 디스플레이 관련 기술
	예방용도	감염성 질환	<ul style="list-style-type: none"> • VNP_s를 활용한 다양한 바이러스 예방 백신 개발 • 예방 목적에서 재조합 바이러스 항원을 활용한 기술
		비감염성 질환 (암 질환 포함)	<ul style="list-style-type: none"> • 비감염성 질환 중 암 예방을 목표로 한 기술 • 자가 단백질에 대한 항체 반응을 유도하는 종양 백신 기술 • 프라임-부스트(Prime-Boost) 관련 기술
	치료용도	감염성 질환	<ul style="list-style-type: none"> • VNP_s 기반 감염성 질환 백신 • 다중 감염성 질환에 대한 백신 조합
		비감염성 질환 (암 질환 포함)	<ul style="list-style-type: none"> • 암 면역 치료용 VNP_s 기반 기술 • 자가면역 질환 치료를 위한 항원 제시 시스템 • 알레르기 및 염증성 질환 관련 기술
	진단용도	진단용도	<ul style="list-style-type: none"> • VNP_s를 이용한 진단 플랫폼 • 다중 진단 플랫폼 등
약물전달	약물전달	<ul style="list-style-type: none"> • VNP_s 기반 약물 로딩 및 전달 시스템 • VNP_s를 기반으로 한 백신 및 항원 전달 시스템 • VNP_s를 이용한 유전자 및 단백질 전달 시스템 	

5) 특허 특성상 출원 후 공개까지 1년 6개월이 소요됨으로 최근 1년 6개월(2023년~2024년) 기간의 특허정보에 대한 파악이 어려움으로 인해 해당 기간의 자료가 포함되지 않음

2. 특허 현황

- 2003년부터 2022년까지 출원된 VNP 기술 분야 특허는 총 3,033건으로 2003년 63건에서 2022년 230건으로 3.65배 이상 증가한 것으로 나타났으며, 2003년~2022년 전체 구간 증가율은 약 265%인 것으로 나타나, 기술개발이 꾸준히 이루어지고 있는 분야임
 - VNP 분야 특허는 중국 특허청 및 PCT 특허의 연평균 증가율이 가장 높은 것으로 나타났으며, 특히 PCT 특허는 최근 10년간의 증가율이 194%로 타 특허청 대비 높은 것으로 나타남
 - 높은 PCT 출원율로 알 수 있는 것은, VNP 분야는 기술개발 초기부터 전세계 사업화를 염두해 두고 개발을 시작하는 기술분야임을 나타냄
 - 최근 10년의 특허 연평균 증가율을 살펴보면, 한국과 중국은 증가세이고 미국과 유럽은 다소 감소하는 추세임. 이를 통해, 미국과 유럽 등의 선발 주자들은 특허 확보 후 임상을 진행하면서 제품 개발에 집중하고 있고, 한국과 중국은 후발 주자로 연구를 활발하게 진행하고 있는 것으로 파악됨

〈표 8〉 특허청별 특허 현황

(단위: 건, %)

구분	전체	'03년~'12년 증가율	'13년~'22년 증가율	'03년~'22년 증가율
한국특허청(KIPO)	229건	85.7%	122.2%	185.7%
미국특허청(USPTO)	816건	66.7%	14.6%	161.1%
일본특허청(JPO)	165건	175.0%	22.2%	175.0%
중국특허청(CNIPA)	855건	288.9%	163.9%	955.6%
유럽특허청(EPO)	412건	25.0%	-72.0%	-65.0%
PCT(WIPO)	556건	380.0%	194.1%	900.0%
합계	3033건	119.0%	67.9%	265.1%

- 출원인의 국적 분포를 살펴보면, VNP 기술 분야 특허는 미국과 유럽 국적 출원인이 가장 비중을 많이 차지하는 것으로 나타났는데, VNP 기술을 선도하는 국가가 미국과 유럽임을 알 수 있음

〈표 9〉 출원인 국적별 특허 현황

(단위: 건, %)

구분	전체	'03년~'12년 증가율	'13년~'22년 증가율	'03년~'22년 증가율
한국	111건	66.7%	320.0%	2000%
미국	994건	94.4%	30.6%	255.6%
일본	119건	450.0%	-61.5%	150.0%
유럽	769건	-25.7%	-2.8%	0%
중국	711건	466.7%	276.0%	0%
기타	329건	475.0%	22.2%	37.5%
합계	3033건	119.0%	67.9%	265.1%

- VNP분야 특허의 주요 상위 출원인은 Cytos Biotechnology사, Medicago사, Novavax사, Takeda Vaccines사 등으로 미국 및 유럽 국적의 기업이 다수인 것으로 나타났고, 바이로솜 보다 VLP를 주로 이용하고 있음(표 10)
 - Cytos Biotechnology사는 치료용도(비감염성 질환)에 대한 특허가 주를 이루며 특히 알츠하이머 치료(EP 2530086) 및 알러지 질환(EP 1443960)에 박테리오파아지 Qβ1-VLP를 이용하고 있음
 - Medicago사는 예방용도에 대한 특허가 대부분을 차지하고 있으며, 식물세포(Nicotiana benthamiana) 발현시스템 플랫폼 특허(EP2480658), VLP 기반 인플루엔자백신 특허를 보유하고 있음(EP 2173886)
 - Novavax사는 VLP 기반 인플루엔자백신 특허(US 9867876), 알루미늄염과 TLR(Toll-like receptor)이 포함된 VLP 제형 특허(US 10010599 및 US 9308249)가 있음
 - Takeda Vaccines사는 Genogroup I 및 II를 포함하는 노로바이러스 VLP 특허를 보유중임(US 10688174, US 11826415)

〈표 10〉 VNP 분야 특허 주요 다출원인

(단위: 건, %)

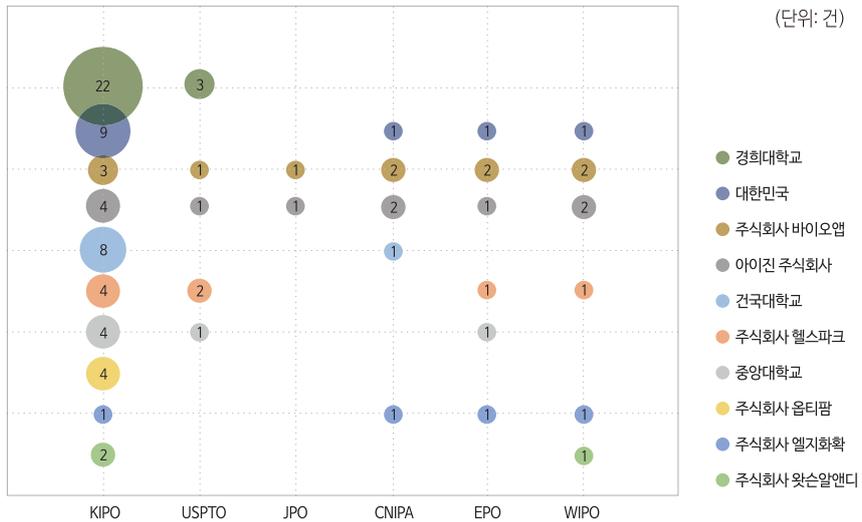
구분	출원인	국적	출원인 형태	출원건수	전체비중
1	Cytos Biotechnology AG	CH	기업	137	4.5%
2	Medicago INC	CA	기업	121	4.0%
3	U.S.A.	US	기관	80	2.6%
4	Novavax INC	US	기업	76	2.5%
5	Takeda Vaccines INC	JP	기업	66	2.2%
6	Meck & Co INC	US	기업	55	1.8%
7	Glaxosmithkline Biologicals S.A.	BE	기업	54	1.8%
8	LANZHOU VETERINARY RES INST CAAS	CN	기관	51	1.7%
9	Xiamen University	CN	대학	50	1.6%
10	Novartis AG	CH	기업	48	1.6%

- VNP 분야 특허에서 한국 국적의 다출원인을 검토하였고, 경희대학교(25건), 대한민국(12건), 주식회사 바이오엡(11건), 아이진 주식회사(11건) 순으로 특허를 보유하고 있는 것으로 나타남
 - 경희대학교는 인플루엔자 VLP를 기반으로 하여 감염질환인 조류인플루엔자 예방백신(KR 2568329), 말라리아 예방백신(KR 2037451) 및 독소포자충백신(KR 1881014) 특허를 보유하고 있는데, 주로 감염 질환 예방 백신 특허임
 - 대한민국 정부의 경우, VLP 기반 코로나19 바이러스백신(질병관리청, KR 2680105), 개 인플루엔자 VLP백신(농림축산부, KR1484588) 특허 등을 보유하고 있는데, 인간 및 가축 예방 백신으로 VLP를 이용하고 있음을 알 수 있음
 - 주식회사 바이오엡은, 식물발현 시스템을 이용한 VLP 제조방법(KR 2696265, KR 2288367)에 집중하고 있고, 아이진 주식회사는 VLP 기반 자궁경부암백신 특허를 보유중임(KR 1178056, KR 1825996)

〈표 11〉 VNP 분야 특허 한국 국적 다출원인

(단위: 건, %)

구분	출원인	출원인 형태	총 출원건수	전체 비중
1	경희대학교	대학	25	0.8%
2	대한민국	기관	12	0.4%
3	주식회사 바이오엠피	기업	11	0.4%
4	아이진주식회사	기업	11	0.4%
5	건국대학교	대학	9	0.3%
6	주식회사 헬스파크	기업	8	0.3%
7	중앙대학교	대학	6	0.2%
8	주식회사 옴티팜	기업	4	0.1%
9	주식회사 엘지화학	기업	4	0.1%
10	주식회사 왓슨알앤디	기업	3	0.1%



- 중분류인 “제조방법, 예방용도, 치료용도, 진단용도, 약물전달”의 특허 분포를 살펴보면, 제조방법 특허가 총 1,139건으로 VNP 분야 전체 특허의 40%를 차지하고 있는데, 이는 VNP의 대량생산과 발현 효율 증가에 대한 기술 개발, 즉 제품화를 위한 생산기술 개발이 진척되고 있음을 보여줌

〈표 12〉 중분류 및 소분류별 특허 현황

(단위: 건, %)

중분류	소분류	건수	'03년~'12년 증가율	'13년~'22년 증가율	'03년~'22년 증가율
제조방법	-	1139건	325.0%	63.6%	462.5%
예방용도	감염성 질환	923건	48.0%	153.1%	224.0%
	비감염성 질환	8건	66.7%	0%	66.7%
치료용도	감염성 질환	35건	66.7%	0%	50.0%
	비감염성 질환	348건	18.2%	125.0%	63.6%
진단용도	-	119건	50.0%	16.7%	133.3%
약물전달	-	461건	75.0%	-5.9%	300.0%
합계	-	3033건	119.0%	67.9%	265.1%

- 제조방법 특허의 주요 출원인은 Medicago사, Cytos Biotechnology사, Novavax사 및 Takeda Vaccines사 순서인데, 이는 VNP분야 특허의 주요 상위 출원인 순서와 일치함. 이를 통해 VNP분야 기술개발이 활발한 기업들이 제품화를 위한 생산기술에도 많은 투자를 하고 있음을 알 수 있음

〈표 13〉 분류별 주요특허 내용

중분류	소분류	주요 특허 정리
제조방법	-	① Medicago의 식물세포 기반 VLP 제조기술(US 2023-0044454, US 10190132) ② Cytos Biotechnology의 박테리오파지 VLP 기술(US 7888098, US 8541559) ③ Novavax의 곤충세포 발현시스템 기반 VLP 기술(US 9180180) ④ Takeda Vaccines의 VLP 기반 노로바이러스 백신 정제 기술(US 11091519) ⑤ Merck의 가다실® 제조방법(EP 1687329, EP 1730175, US 10772947, US 6245568)
예방용도	감염성 질환	① Medicago의 VLP 기반 인플루엔자 백신(US 10358652, US 11759512) ② Novavax의 곤충세포 발현시스템 기반 VLP 기반 인플루엔자 백신(US 9381239) ③ Takeda Vaccines의 VLP 기반 노로바이러스 백신(US 10512682) ④ Takeda Vaccines의 VLP 기반 노로바이러스 백신 기술(US 10512682, US 11091519) ⑤ Merck의 키메라 HPV VLP 백신(US 7709010) ⑥ Novartis의 VLP 기반 노로바이러스 백신 특허를 가지고 있음(US 8142793, US 10287324)
	비감염성 질환	① BioNTech의 VLP 기반 암백신(US 8840902)
치료용도	감염성 질환	① Variation Biotechnologies의 VLP 기반 HCMV 치료제(US 11248026, US 9777043)
	비감염성 질환	① Cytos Biotechnology의 VLP 기반 알츠하이머 치료제(EP 2530086), 알러지 치료제(EP 1443960) ② Novartis의 VLP 기반 알츠하이머 치료제(US 8617566, 특허권 소멸) ③ Pfizer의 VLP 기반 심혈관 질환 치료제(US 8889144, US 9987341, 특허권 소멸) ④ Pevion Biotech의 바이로솜 기반 항암제(US 8852604, US 8496962) ⑤ Regeneron의 VLP 기반 항암제(PCT/US2020/057099)
진단용도	-	① Merck의 VLP를 이용 항-HPV 중화항체 분석법(EP 1140974) ② Takeda Vaccines의 VLP를 이용한 진단(EP 4042156, EP 4153222, US 17-999192)
약물전달	-	① Pevion Biotech의 바이로솜을 약물전달체 (US 8496962, 특허권 소멸) ② Life Science Incubator의 뇌혈관장벽 통과가능한 VLP 약물전달체(US 11291735, EP 2774991) ③ Boehringer Ingelheim Animal Health의 VLP 약물전달체 (US 10555994) ④ 프랑스 연구기관 CNRS의 VLP 약물전달체(US 11274127) ⑤ 인도 연구기관 NRDC F-바이로솜 약물전달체(EP 1871889)

- 또한, 중분류인 “제조방법, 예방용도, 치료용도, 진단용도, 약물전달” 중, 최근 10년간 예방용도와 치료용도의 특허증가율이 전 기간 대비 매우 증가하였는데, VNP분야 기술을 백신뿐만 아니라 치료제로 적용하는 시도가 증가하고 있다는 것을 보여줌
- 제조방법 특허의 주요 출원인은 Medicago사, Cytos Biotechnology사, Novavax사 및 Takeda Vaccines사 순서인데, 이는 VNP분야 특허의 주요 상위 출원인 순서와 일치함. 이를 통해 VNP분야 기술개발이 활발한 기업들이 제품화를 위한 생산기술에도 많은 투자를 하고 있음을 알 수 있음
중분류인 예방용도 및 치료용도를 감염성 질환과 비감염성 질환의 소분류로 구분하여 특허동향을 파악하였음. 비감염성 질환의 경우 암 질환이 대표적이며, 매년 꾸준한 출원이 진행되고 있음. 이를 통해 VNP분야 치료백신으로 개발될 가능성이 크다는 것을 알 수 있음
 - 예방용도에서 감염질환 관련 특허는 총 923건으로 VNP분야 전체 특허의 약 30%를 차지하였으며, 전체 기간 최근 20년간 224% 증가한 것으로 나타남. 이를 통해 VNP분야를 감염질환 예방백신으로 사용하려는 연구가 여전히 활발함을 알 수 있음

- Medicago사는 식물세포 기반 VLP 기술을 보유하고 있는데, 인플루엔자 막 도메인과 세포질 꼬리(cytoplasmic tail)를 식물세포에 도입하여 VLP를 생산하는 특허를 보유하고 있으며, CPMV(Cowpea Mosaic Virus) VLP를 이용하고 있음(US 2023-0044454, US 10190132, US 10358652, US 11759512)
- Cytos Biotechnology사는 박테리오파지 VLP 기술을 보유하고 있는데, 수산화인회석(Hydroxyapatite) 크로마토그래피를 이용한 VLP 정제방법(US 7888098), RNA 박테리오파지 제조방법에 대한 특허를 보유하고 있음(US 8541559)
- Novavax사는 곤충세포 발현시스템 기반 VLP 기술을 보유하고 있는데, 곤충세포를 발현시스템으로 하여 VLP를 제조하는 방법에 대한 특허(US 9180180), 바이러스 매트릭스나 코어 단백질을 포함하지 않는 인플루엔자 VLP 제조방법 특허를 보유하고 있음(US 9381239)
- Takeda Vaccines사는 VLP 기반 노로바이러스 백신 기술을 가지고 있는데, 복수 개의 노로바이러스 항원을 포함하는 VLP 기반 백신 제형 특허(US 10512682), pH를 조절하여 노로바이러스 VLP를 정제하는 방법에 대한 특허를 보유중임(US 11091519)
- Merck사는 가다실® 제조방법과 관련하여, HPV58 L1을 효모 시스템에서 최적 발현하는 방법(EP 1687329, EP 1730175), 알루미늄 보조제를 포함하는 HPV 백신 제형(US 10772947), DTT(Dithiothreitol)을 포함하여 HPV 백신을 장기간 보관할 수 있는 제형특허(US 6245568)를 보유중임
- 예방용도의 소분류인 감염성 질환의 주요 특허권자는, Medicago사, Novavax사, Takeda Vaccines사, Merck사, Novartis사임
 - 앞서 살펴본 바와 같이, Medicago사는 식물세포 발현시스템이 적용된 VLP 기반 인플루엔자 백신 특허를 보유하고 있고, Novavax사는 VLP 기반 인플루엔자 백신 특허를 보유중이고 Takeda Vaccines사는 노로바이러스 VLP 특허를 보유중임
 - Merck사는 HPV L1과 L2를 모두 발현하는 키메라 HPV VLP 백신에 대한 특허를 보유중이고(US 7709010), Novartis사는 VLP 기반 노로바이러스 백신 특허를 가지고 있음(US 8142793, US 10287324)
 - 참고로, GlaxoSmithKline사의 경우, 서바릭스® 특허를 보유하고 있으나 특허권이 소멸하였고(US 7351533, US 7416846) 현재 이 제품은 시장에서 철수하였으므로 주요 특허권자로 보기 어려움
- 예방용도의 소분류인 비감염성 질환의 주요 특허권자는 BioNTech사이고 B형 간염 바이러스 코어 항원(Hepatitis B virus core antigen)을 이용한 VLP 기반 암백신 특허를 보유중임(US 8840902)
- 중분류인 치료용도도 감염성 질환과 비감염성 질환의 소분류로 나누어서 살펴보면, 치료용도의 감염성 질환 관련 특허는 그 비중이 매우 적고, 비감염성 질환 관련 특허는 총 348건으로 VLPs 분야 전체 특허의 12%를 차지하였음. 특히 비감염성 질환 치료 용도의 경우, 최근 10년간 출원 증가율이 125%로 가장 높게 나타나고 있음. 즉 최근 VLPs를 예방백신 뿐만 아니라 치료백신으로도 활발하게 개발하고 있음을 알 수 있음
 - 치료용도 중 감염성 질환의 주요 특허권자는 Variation Biotechnologies사로, VLP 기반 HCMV(Human Cytomegalovirus) 치료제 특허를 가지고 있음(US 11248026, US 9777043)
 - 치료용도 중 비감염성 질환의 주요 특허권자는 Cytos Biotechnology사, Novartis사, Pfizer사, Pevion Biotech사, Regeneron사임
 - Cytos Biotechnology사는 이미 살펴본 바와 같이, 박테리오파지 Qβ1-VLP를 이용한 알츠하이머 치료(EP 2530086) 및 알러지 질환 특허(EP 1443960)를 보유함. Novartis사는 아밀로이드 베타 펩타이드를 포함한 VLP 기반 알츠하이머 치료제 특허를 가지고 있으나 현재 특허권은 소멸하여 자유실사가

가능함(US 8617566). Pfizer는 PCSK9(Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9) 포함 VLP 기반 심혈관 질환 치료제 특허를 가지고 있으나 현재 특허권은 소멸하여 자유실시가 가능함(US 8889144, US 9987341)

- Pevion Biotech사는 HER2/neu를 포함하는 바이로솜 기반 항암제 특허를 보유중임(US 8852604, US 8496962). Regeneron사는, 최근, RLR(RIG-I like receptor) 아고니스트를 포함하는 VLP 기반 항암제를 특허출원함(PCT/US2020/057099로 미국, 일본, 유럽, 중국, 캐나다 호주 등의 개별국 진입)

● 중분류인 진단 분야의 주요 특허권자는, Merck사, Takeda Vaccines사임

- Merck사는 HPV의 VLP를 이용한 항-HPV 중화항체 분석법에 대한 특허를 보유중임 EP 1140974). Takeda Vaccines사가 진단 분야 연구가 활발한데, VLP 약물 검출 방법에 대한 특허를 보유중이고(US 12006341), 항체가 붙어있는 VLP로 항체 친화도/키네틱스 진단 기술에 대한 특허를 출원중이고(US 17-766038, EP 4042156), 또한 VLP 기반 지카바이러스 진단키트를 특허출원중임(EP 4153222, US 17-999192).

● 약물전달 분야 관련해서는 Pevion Biotech사, Life Science Incubator사, Boehringer Ingelheim Animal Health사가 주요 특허권자이고, 연구기관으로는 프랑스의 CNRS(Centre national de la recherche scientifique), 인도의 NRDC(National Research Development Corporation)가 있음

- Pevion Biotech사는 바이로솜을 약물전달체로 이용하는 특허를 보유하고 있었으나 현재 소멸 상태이므로 자유실시가 가능함(US 8496962). Life Science Incubator사는 뇌혈관장벽(Blood-brain barrier) 통과가 가능한 인간 폴리오마 바이러스(Human polyomavirus) VLP 약물전달체 특허를 보유중임(US 11291735, EP 2774991). Boehringer Ingelheim Animal Health사는 동물 백신에 적용하기 위한 PCV2(Porcine circovirus type 2)로 구성된 VLP 약물전달체 특허를 보유중임(US 10555994)

- 프랑스의 CNRS(Centre national de la recherche scientifique)는 개량된 아데노바이러스 펜톤 염기 프로토크(Adenovirus penton base protomer) 기반 VLP를 약물전달체로 이용하는 특허를 보유하고 있고(US 11274127), 인도의 NRDC(National Research Development Corporation)는 간세포에 약물을 전달하기 위한 F-바이로솜(Sendai viral envelopes containing the F-protein) 약물전달체 특허를 보유중임(EP 1871889)

3. 특허 영향력 및 경쟁력 분석

● 미국특허청에 등록된 VLPs 분야 특허에서 유럽(스위스) 국적 출원인의 특허 영향력(PII)이 1.79로 등록 특허 누계 건수 기준 상위 10개국 중 1위로 나타났으며, 특허경쟁력(PMI)은 유럽(벨기에)이 1.71로 1위로 나타남

- 특허 영향력 및 특허경쟁력 비교 분석 결과 미국 대비 유럽 국적의 출원인 특허의 질적 수준 및 시장확보 수준이 높은 것으로 나타났으며, 한국의 경우 상위 순위 없음

- 특허 영향력 측면에서 유럽(스위스) 국적 Cytos Biotechnology사, Novartis 등의 기업이 질적 수준 및 시장확보 수준이 높은 특허를 다출원하였고, 특허 경쟁력 측면에서 유럽(벨기에) 국적 Glaxosmithkline Biologicals S.A. 기업이 시장확보 수준이 높은 특허를 출원하였음

〈표 14〉 VNPb 분야 주요 출원인(국적)의 특허 지표 분석 결과

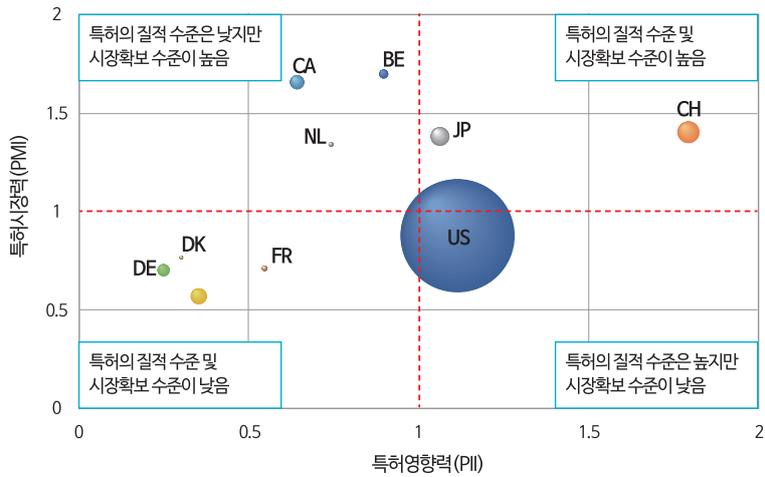
(단위: 건)

국가	등록 특허		특허 영향력		특허 경쟁력	
	건수	순위	PII	순위	PMI	순위
US	209	1	1.11	2	0.88	6
CH	35	2	1.79	1	1.41	3
JP	32	3	1.06	3	1.38	4
CN	28	4	0.35	8	0.57	10
CA	25	5	0.64	6	1.66	2
DE	18	6	0.25	10	0.70	9
BE	11	7	0.89	4	1.71	1
FR	9	8	0.54	7	0.71	8
NL	7	9	0.74	5	1.34	5
DK	6	10	0.30	9	0.76	7

*통상적으로 산업 시장이 큰 미국 특허를 대상으로 진행

*특허 영향력 지수(PII) : 다른 특허에 미치는 영향 정도를 파악할 수 있음. 등록 특허의 질적 수준을 판단할 수 있는 지표 (지수가 1 이상이면 해당 출원인의 특허 영향력이 전체 평균보다 높음을 의미)

*특허 시장력 지수(PMI) : 등록된 패밀리 국가 수를 기준으로 출원인의 시장성을 파악할 수 있는 지표 (지수가 1 이상이면 특허 시장력이 전체 평균보다 높음을 의미)

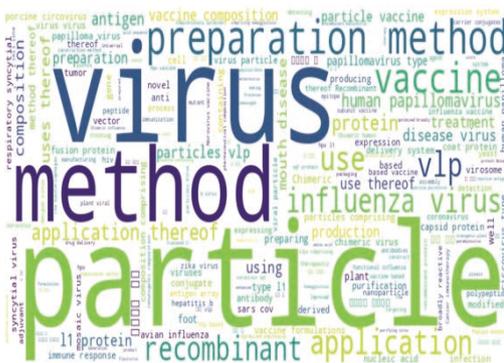


〈그림 4〉 VNPb 분야 국적별 특허 영향력 및 특허경쟁력 비교

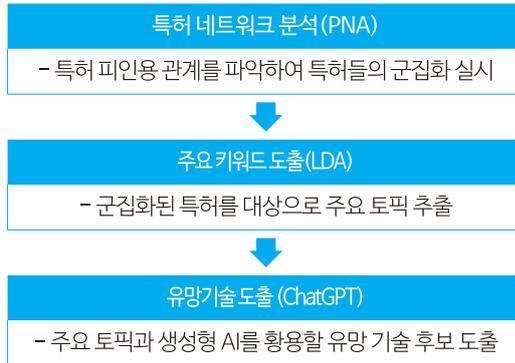
IV 유망기술 도출

1. 유망기술 도출

- VNPes 기술 분야 특허건을 대상으로 빅데이터 기법을 활용한 미래 유망기술을 도출함
 - 선별된 약 3천여건의 유효 특허 DB를 활용하여 최신의 기술 및 산업 트렌드를 분석할 수 있고, 유망기술을 발굴하여 연구개발 기획 및 방향 설정에 이용할 수 있음

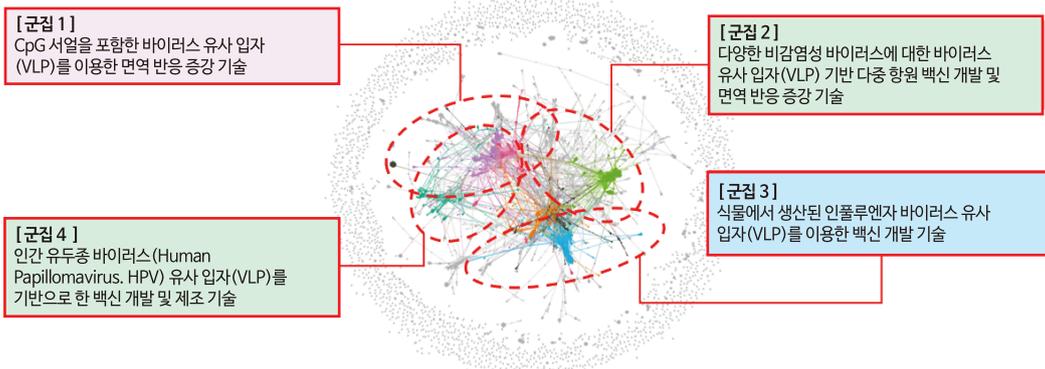


[그림 5] 발명의 명칭 워드 클라우드



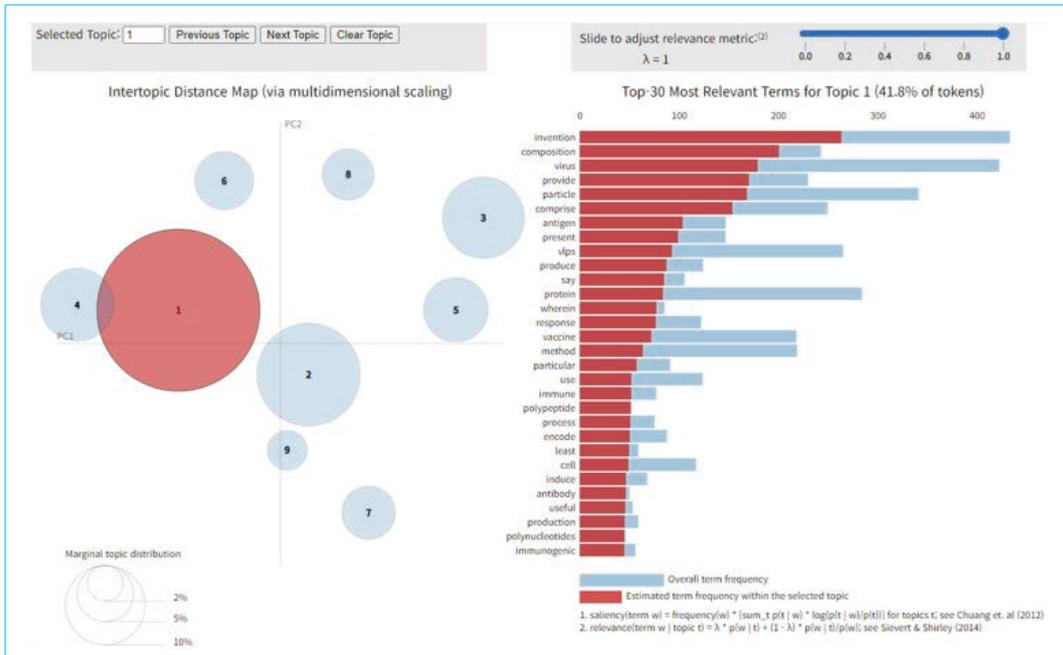
[그림 6] 유망기술 도출 과정 개요

- PNA (Patent Network Analysis)를 활용하여 중점분야 특허들의 군집화를 실시함[그림 6]
 - 특허 간의 피인용 네트워크로 크게 4개의 군집으로 구분되었으며, CpG 서열을 포함한 바이러스 유사 입자(VLP)를 이용한 면역 반응 증강 기술이 가장 상위의 군집으로 도출됨



[그림 7] PNA 분석을 통한 유망 기술 후보 도출

- PNA 분석으로 군집화된 특허들을 대상으로 LDA(Latent Dirichlet allocation) 분석을 통한 토픽별 군집화를 실시함[그림 7]
 - 특허 문서에서 핵심 주제(Topic)를 찾는 데이터 분석 방법으로, 각 원은 하나의 토픽을 나타내며, 거리가 가까울수록 유사한 토픽
 - LDA 분석 결과, 도출된 단어들은 주로 바이러스 유사 입자 및 재조합 바이러스 백신과 관련된 키워드임. 특히, 항원을 포함한 단백질 기반의 면역 반응을 유도하는 기술 관련임



LDA 분석 결과 도출된 주요 토픽

composition, virus, antigen, vfps, protein, immune, encode, recombinant, papilloma, influenza, modify, plant, purification, particle, vector, enrich,exclusion, tumor, chronic, therapeutic

[그림 8] LDA 분석을 통한 특허 토픽 분석

- 특허 데이터를 PNA 및 LDA 분석을 통해 군집화하고, 군집화된 특허들의 정성분석을 통한 향후 유망기술을 도출함

〈표 15〉 유망기술 도출 결과

유망기술	내용
1. 교차 반응성을 가진 복합 캡시드 아미노산 서열을 포함하는 범용 VNP 기반 백신 개발	다양한 바이러스 변종에 대한 대응을 목표로, 생물정보학 기술을 활용하여 바이러스 항원을 조합하고 최적의 면역원 후보를 식별하는 동시에 항원 프리젠테이션을 최적화하는 방향으로 개발. 면역 반응을 극대화한 효과적인 범용 백신 개발 가능
2. 식물에서 생산된 인플루엔자 VNP	저비용, 확장성이 높고, 대응이 빠르게 가능한 장점이 있음. 백신 대량 생산에 활용 가능하며, 전염병 발생 시 신속하게 백신 개발 가능한 점이 향후 대응 전략에 중요한 기술이 될 것으로 예상됨. 현재는 주로 재조합 인플루엔자 백신 개발이 진행중이며, M2e 단백질과 HA(헤마글루티닌)를 결합하여 면역 반응을 증진시키는 연구가 진행중임
3. 나노 기술을 활용한 VNP 기반 치료제 전달 시스템	약물이나 유전자를 표적에 정밀 전달하는 기술로, 효율적인 약물 투여와 적은 부작용을 목표로 개발하는 기술임. 표면을 엔지니어링하여 특정 세포 수용체에 결합하는 등의 정확하고 효과적인 전달에 중요한 기술이 될 것으로 예상함
4. 경피 혹은 비강을 통한 투여가 가능한 Virosome	중추신경계 질환의 치료에서 효율적인 약물 전달 방식으로 주목받고 있으며, 혈액-뇌 장벽을 우회하여 약물이 뇌로 직접 전달될 수 있는 기술에 활용 가능함. 또한, 향후 환자의 편의성을 증대시킬 목적으로 중요한 치료 전략이 될 수 있음
5. 코돈 최적화된 합성 폴리뉴클레오티드 서열을 포함한 VNP	고도로 최적화된 유전자 서열을 통해 특정 숙주 세포에서 단백질 발현 효율을 극대화할 수 있음

- 유망기술 도출 결과를 통해, 앞으로 VNP는 i) 포스트 코로나 시대에 대비하기 위해 다양한 바이러스 변종에 대한 VNP 기반 범용 백신 개발, ii) 경피 혹은 비강 투여가 가능한 VNP 기반 치료제 개발 및 ii) 약물이나 유전자를 정밀하게 전달하는 약물전달체 개발 등 다양한 측면으로 연구개발이 이루어질 것으로 예상됨

V 결론

- VNP는 전염성이 없으면서도 기존 바이러스의 구조적, 생물학적 특성을 모방하고 있으므로 나노의약 분야에서 큰 잠재력이 있음, 구체적으로 백신뿐만 아니라 알츠하이머, 당뇨 등 다양한 질환에서 치료제로서 임상 진행 중에 있고, 약물전달체에 대한 전임상 연구도 진행중임
- VNP 기술은 2003년부터 2022년까지 총 3,033건의 특허가 출원되었으며, 이 중 제조방법, 예방용도 및 치료용도 관련 특허가 주를 이루고 있음. VNP는 PCT 특허 증가율이 높는데, 기술개발 초기부터 전세계 사업화를 생각하고 개발을 시작하는 기술분야라는 것을 보여줌
- 주요 특허 출원인으로는 Cytos Biotechnology사, Medicago사, Novavax사 및 Takeda Vaccines사 등이 있음. 특히 스위스의 Cytos Biotechnology사의 특허 영향력이 큼. Cytos Biotechnology사는 박테리오파지 VLP 기술을 보유하고 있고, Novavax사는 곤충세포 발현시스템 기반 VLP 기술을 보유하고 있으며, Takeda Vaccines사는 VLP 기반 노로바이러스 백신 기술을 가지고 있음
- 우리나라는 주로 감염성 질환에 VNP를 이용하는 특허기술을 보유하고 있는데, 표 4 및 표 13을 참고하면, 앞으로 VNP 기반 치료제를 개발하기 위한 연구가 필요함. 구체적으로, 박테리오파지 Qβ나 CPMV(Cowpea Mosaic Virus)를 개량하여 새로운 VLP 플랫폼에 대한 특허권을 확보할 수 있을 것임, 또한 인플루엔자 막 도메인을 개량하여 식물세포(Nicotiana benthamiana) 기반 VNP 발현 시스템에 대한 특허권을 확보할 수도 있음
- VNP 기반 허가 백신 현황을 보면(표 2 참고), 현재 다가 백신에 대한 허가가 이루어지고 있고, Merck사는 HPV L1과 L2를 모두 발현하는 키메라 HPV VLP 백신에 대한 특허를 기초로 다가 백신을 개발중에 있음. 따라서 이러한 동향을 참고하여 복수 개의 항원을 포함하는 다가 백신에 대한 특허 확보도 시도해 볼 수 있으며, 항원 최적화를 통한 VLP 기반 항암제 특허 확보도 생각해 볼 수 있음. 또한, 아밀로이드 베타 펩타이드를 포함한 VLP 기반 알츠하이머 치료제 특허 및 PCSK9(Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9) 포함 VLP 기반 심혈관 질환 치료제 특허권이 소멸하여 자유실시가 가능하므로, 이 기술을 개량하여 새로운 VLP 기반 치료제에 대한 특허권 확보를 시도해 볼 수도 있음
- 약물전달체의 주요 특허를 살펴본 결과(표 13 참고), 뇌혈관장벽을 통과하는 새로운 바이러스 유래의 바이로솜을 발굴하여 약물전달체 특허 확보도 가능함. 또한, Merck사는 가다실® 제조방법에 대한 후속 특허로 제형 특허를 확보하였는데, 이 특허전략을 참고하여 알루미늄 염 이외의 새로운 염을 추가한 VLP 제형 특허나 백신을 장기간 보관할 수 있는 VLP 제형 특허권 확보도 검토해 볼 수 있음

- 집필자 : 제약바이오산업단 제약바이오기술협력팀
- 문의 : 043-713-8892
- 본 보고서의 내용은 작성자의 의견으로서 한국보건산업진흥원의 공식 견해와 다를 수 있습니다. 보고서의 내용을 사용 또는 인용할 경우에는 출처를 명시하시기 바랍니다.
- 본 간행물은 한국보건산업진흥원 홈페이지(<https://www.khidi.or.kr>) 및 보건산업통계포털 (<https://www.khiss.go.kr>)에 게시되며 PDF 파일로 다운로드 가능합니다.