

특 허 법 원

제 2 부

판 결

사 건 2018허3925 거절결정(특)
원 고 셀라토 파마슈티칼즈, 인코포레이티드
(Celator Pharmaceuticals, INC.)
미국
피 고 특허청장
소송수행자
변 론 종 결 2018. 11. 20.
판 결 선 고 2018. 12. 20.

주 문

1. 원고의 청구를 기각한다.
2. 소송비용은 원고가 부담한다.

청 구 취 지

특허심판원이 2018. 3. 6. 2016원5061 사건에 관하여 한 심결을 취소한다.

이 유

1. 기초사실

가. 원고의 이 사건 출원발명(을 제1호증, 갑 제3호증)

(1) 발명의 명칭: : 조혈암 및 증식성 질환의 치료를 위한 고정 약물 비율

(2) 국제출원일/ 우선권주장일/ 분할출원일/ 출원번호 : 2008. 2. 15./ 2007. 2. 16./ 2015. 3. 26./ 제10-2015-7007810호

(3) 청구범위(2016. 9. 28.자 보정에 의한 것, 갑 제3호증)

【청구항 1】 인간 환자의 백혈병을 치료하는 방법에 사용하기 위한, 시타라빈 대 다우노루비신을 5:1의 고정 몰비로 포함하는 약학 조성물로서, 상기 고정 몰비의 시타라빈 및 다우노루비신은 디스테아로일포스파티딜콜린(DSPC):디스테아로일포스파티딜글리세롤(DSPG):콜레스테롤을 7:2:1의 몰비로 포함하는 리포솜 내에 캡슐화되어 있고, 상기 방법은 상기 조성물을 상기 환자에게 8시간 이내의 투여 단계로 정맥 투여하는 것을 포함하는 것이고, 상기 투여 단계는 32-134mg/m²의 시타라빈을 제공하며, 상기 투여 단계는 제1일의 제1 투여 단계, 제3일의 제2 투여 단계 및 제5일의 제3 투여 단계로 이루어지는 것인 약학 조성물(이하 '이 사건 제1항 발명'이라 한다).

【청구항 2 내지 4】 (기재 생략)

(4) 발명의 설명 중 주요 내용(을 제1호증)

가. 기술분야 및 배경기술

본 발명은 치료 약제의 조합의 전달 및 치료 유효성을 개선하는 방법에 관한 것이다. 더욱 구체적으로는, 본 발명은 시타라빈 및 안트라사이클린, 예를 들면 다우노루비신의 고정 비율 조합의 전달에 관한 것이다(식별번호 [0002]).

시티딘(cytidine) 유사체 및 안트라사이클린 약제를 포함하는 조합 화학 요법은 다양한 암 및 혈액(hematologic) 증식성 질환에 대한 치료에 관하여 연구가 잘 되어 있다. 시티딘 유사체인 시타라빈과, 다우노루비신(daunorubicin)과 같은 안트라사이클린의 약물의 콕테일은 혈액 암이 있는 환자에게서 약간의 효능을 나타내었다. 예를 들면, Tallum, 외, 혈액 (2005) 106:2243 참조. 1973 이후 안트라사이클린과 조합된 시타라빈이, 다른 섭성법에 비하여, 급성 골수성 백혈병 (AML)에 대한 표준 일선 치료법이 되어 왔다. 현재, AML을 관리하는 표준은 시타라빈을 7일 연속 투여하고, 다우노루비신을 상기 연속 7일 중의 처음 3일 동안 투여하는 고전적인 "7 및 3" 요법으로 투여하는 시타라빈과 다우노루비신의 조합이다(식별번호 [0004]).

나. 해결하고자 하는 기술적 과제

약물 콕테일로서 투여되는 이들 2종의 약물의 조합이 약간의 이득을 제공하지만, 이들의 치료적 사용을 제한하는 여러 가지 약점이 존재한다. 예를 들면, 유리 약물 콕테일의 투여는 통상적으로 질환 부위에 도달하기 전에 1종 또는 모든 약물이 빠르게 제거된다. 콕테일 내의 개별 약물이 단지 서로에 대하여 좁은 비율 범위 내에서 최적으로 유효한 경우에, 1종의 약물은 빠르게 제거되지만 다른 것은 그렇지 않은 것은 독성을 증가시키면서 조합의 전체적인 효능을 감소시킬 수 있다. 더 큰 치료 효과를 달성하기 위하여 개별 약물의 투여량을 증가시키므로, 이것은 때로는 독성의 증가를 초래할 수 있다. 활성을 향상시키고, 독성을 감소시키려는 시도는 주입 시간을 길게 하는 것을 포함할 수 있다. ... 이러한 오랜 주입 투여는 복잡성, 입원 기간 및 비용의 증가는 물론, 주입 합병증 위험성의 증가를 초래한다(식별번호 [0007]).

비대항적인(non-antagonistic) 약물 비율의 지속적인 전달을 가능하게 하는, 본원에서 확인된 것과 같은 이들 약물에 대한 약물 전달 요법은 독성의 증가 또는 치료 효과의 감소 없이 투여 시간 감소를 가능하게 할 것이므로, 고도로 바람직하다. 또한 그러한 요법의 개선은, 독성 때문에 제한되는 다른 요법으로 가능한 것에 비하여, 환자에 대한 투여에 더 효과적인 투여를 가능하게 할 수도 있다(식별번호 [0009]).

다. 과제의 해결 수단

한 가지 관점에서, 본원에서는 환자의 암 또는 혈액 증식성 질환을 치료하는 방법이 제공되는데, 상기 방법은 상기 환자에게 비대항적인 고정 몰비의 시타라빈과, 다우노루비신과 같은 안트라사이클린을 포함하는 약학 조성물을 투여하는 것을 포함하는 것으로서, 시타라빈:안트라사이클린

의 상기 비율은 약 4시간 이상 동안 혈장 내에서 비대항적인 비율로 유지되는 것이다. 다른 한 가지 구체예에서, 상기 비대항적인 고정 몰비는 약 8시간 이상, 약 16시간 이상, 또는 약 24시간 이상 동안 유지된다. 상기 안트라사이클린은 다우노루비신 또는 미토크산트론(mitoxantrone)일 수 있다(식별번호 [0010]).

특정 구체예에서, 상기 안트라사이클린은 다우노루비신이다. 통상적으로, 상기 시타라빈 및 안트라사이클린은 1종 이상의 전달 운송 수단과 안정적으로 조합된다. 전달 운송 수단 내에 캡슐화하는 것은 질환 부위에 2종 이상의 약제를 조화된 양상(coordinated fashion)으로 전달되도록 함으로써, 상기 약제가 질환 부위에 비대항적인 비율로 존재하는 것을 보장할 것이다. 이러한 결과는 약제를 전달 운송 수단 내에 함께 캡슐화하거나, 또는 투여되는 전달 운송 수단 내에 개별적으로 캡슐화하여 질환 부위에서 비대항적인 비율로 존재하도록 함으로써 달성될 것이다. 조성물의 약물 동력학(PK)은 전달 운송 수단 그 자체에 의하여 제어되어(전달 시스템의 PK가 유사하다는 전제 하에) 조화된 전달이 성취된다. 한 가지 구체예에서, 상기 전달 운송 수단은 리포솜이다(식별번호 [0011]).

다른 한 가지 관점에서, 본원은 환자의 암 또는 혈액 증식성 질환을 치료하는 방법을 제공하는 것으로서, 상기 방법은 상기 환자에게 비대항적인 고정 몰비의 시타라빈 및 안트라사이클린을 포함하는 약학 조성물을 투여하는 것을 포함하는 것이고, 상기 조성물은 정맥 주사로 투여되는 것이다. 몇 가지 구체예에서, 상기 조성물은 약 30분 이상 및 약 8 또는 12시간 미만 내에 투여된다. 특정 구체예에서, 상기 조성물은 약 90분 내에 투여된다. 다른 한 가지 구체예에서, 상기 조성물은 외래 환자(out-patient) 기준으로 투여된다. 상기 안트라사이클린은 다우노루비신, 이다루비신 또는 미토크산트론일 수 있다. 특정 구체예에서, 상기 안트라사이클린은 다우노루비신이다(식별번호 [0012]).

한 가지 관점에서, 본원은 치료를 필요로 하는 환자의 암 또는 혈액 증식성 질환을 치료하는 방법을 제공하는 것으로서, 상기 방법은 상기 환자에게 비대항적인 고정 몰비의 시타라빈 및 안트라사이클린을 포함하는 약학 조성물을 투여하는 것을 포함하는 것이고, 이때 시타라빈은 3시간 미만 내에 $250\text{mg}/\text{m}^2/\text{일}$ 미만의 낮은 투여량으로 투여된다. 특정 구체예에서, 상기 시타라빈은 3시간 미만 내에 약 $100\text{-}180\text{mg}/\text{m}^2/\text{일}$ 로 투여된다. 다른 한 가지 구체예에서, 낮은 투여량의 시타라빈은 약 90분 내에 투여된다(식별번호 [0013]).

본원에서 제공된 방법에서, 시타라빈 및 안트라사이클린의 상기 비대항적인 고정 물비는 약 25:1 내지 약 1:1일 수 있다. 특정 구체예에서, 시타라빈:안트라사이클린의 비대항적인 고정 비율은 약 5:1이다. 통상적으로, 비대항적인 고정 비율의 시타라빈 및 안트라사이클린의 조합은 리포솜 내에 캡슐화된다(식별번호 [0015]).

나. 선행발명(갑 제4호증)

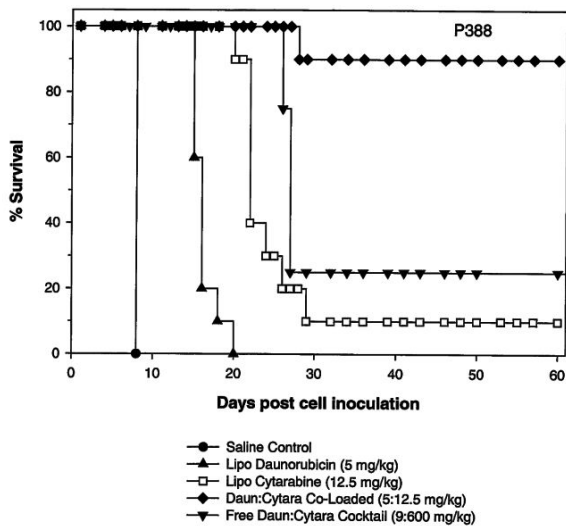
2005. 11. 3. 공개된 국제 공개특허공보 제2005/102359호에 기재된 '안트라사이클린 제제 및 시티딘 유사체의 리포솜 제형(Liposomal Formulations of Anthracycline Agents and Cytidine Analogs)'에 관한 것으로, 그 주요 내용은 다음과 같다.

본 발명은 치료제의 조합의 개선된 전달을 위한 조성물 및 방법에 관한 것이다. 보다 특히, 본 발명은 안트라사이클린 제제 및 시티딘 유사체 및 이의 유도체의 조합을 제공하는 전달 시스템에 관한 것이다(식별번호 [0002]).

본 발명의 연구자는 안트라사이클린 및 시티딘 유사체(다우노루비신 및 시타라빈-기재 유도체 포함)의 조합을 수용하기 위해 요구되는 특정 전달 비히클 제형을 확인하였고, 이는 각각의 제제의 우수한 약물 보유 및 지속적인 약물 방출을 야기한다. 이들은 리포솜에 캡슐화될 때 이러한 약물 상승 작용 비율이 유리 약물 각테일 및 개별적인 리포솜 약물과 비교하여 시간이 지남에 따라 혈액 구획에서 성공적으로 유지되어 효능이 향상된다는 것을 추가로 입증하였다(식별번호 [0009]).

상승작용 비율로 리포솜 내로 동시 제형화된 다우노루비신 및 시타라빈은 우수한 항종양 효율을 나타낸다. 약물 조합의 치료 활성을 최대화하고 시험관 내에서 관찰된 상승작용 이점을 포착하기 위해, 약물 조합은 최적의 약물 대 약물 비율로 종양 부위에 전달될 필요가 있다. 조직 배양에서 상승작용을 나타내는 것으로 공지된 두 가지 약물을 고정된 비율로 함유하는 단일 리포솜 제형을 개발하여 실시예 3에 설명된 바와 같이 생체 내 약물 방출을 조정하였다. 이어서 P388 및 L1210 쥐 림프구성 백혈병 모델에서 이러한 제형의 항종양 활성을 평가하였다. 약 1:5의 상승작용 물 비율로 다우노루비신 및 시타라빈을 사용하여 동시 캡슐화된 DSPC/DSPG/Chol(7:2:1 물 비율) 리포솜을 실시예 3에 기술된 바와 같이 제조하였다. 마우스에서 종양 연구를 수행하기

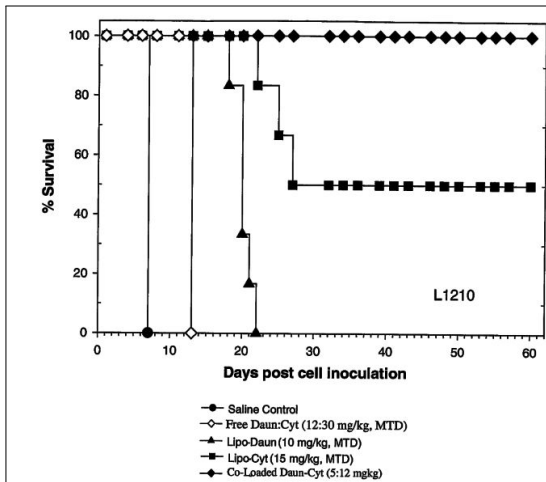
위해, 동물을 1×10⁶P388 또는 L1210 종양 세포를 사용하여 ip로 접종하고 이어서 처리 시작 전에 이를 24시간 동안 성장시켰다. 마우스를 식염수, 리포솜 다우노루비신, 리포솜 시타라빈, 유리 약물 콕테일 및 DSPC:DSPG:Chol(7:2:1 물:물) 리포솜에 동시-탑재하여 최종 약 1:5의 다우노루비신:시타라빈 물 비율을 이루는 다우노루비신:시타라빈을 포함하는 대조군 및 처리군으로 이루어진 적절한 처리 군으로 조직화하였다. 종양 세포 접종 후 1일, 4일 및 7일 후에 개별적인 마우스 중량을 기준으로 처방된 투여량을 마우스에 정맥 주사하였다. 동물을 칭량하고 생존을 모니터링하고 생존 중 관찰을 체중 측정 시점에서 수집하였다. 도 3은 이러한 실험들의 결과를 나타낸다(식별번호 [0091]~[0093]).



도 3a가 나타내는 바와 같이, 리포솜 내로 개별적으로 제형화된 각각의 단일 제제 및 이의 최대 내약 용량(MTD)으로 투여된 유리 약물 콕테일과 비교하여, 약 1:5의 물 비율로 동시-탑재된 다우노루비신:시타라빈을 함유하는 리포솜 제형에 대해 유의하게 향상된 항종양 활성이 관찰되었다. 완충액 대조군은 8일의 평균 생존 기간을 가졌다. 5mg/kg의 투여량의 리포솜 다우노루비신으로 처리한 동물은 16일의 평균

생존 기간을 나타내었으며 이는 100%의 생존 기간의 증가에 해당하였다. 12.5mg/kg의 리포솜 시타라빈으로 처리한 마우스는 22일의 평균 생존 기간을 나타냈으며 이는 175%의 생존 기간의 증가에 해당하였고, DSPC:DSPG:Chol(7:2:1, 물:물) 리포솜 내의 약 1:5 물의 약물 비율로 동시 탑재된 다우노루비신 및 시타라빈으로 처리한 마우스는 60일 초과 평균 생존 기간을 나타냈으며 9/10의 장기 생존과 함께 650% 초과 수명의 증가를 나타냈다. 이와 대조적으로 MTD(두 유리 약물의 최대 투여량을 기준으로 함)에서의 유리 약물 콕테일로서 다우노루비신:시타라빈으로 처리한 마우스는 27일의 평균 생존 기간, 237%의 수명 증가에 해당하는 바와 같이 항종양 치료에 대해 잘 반응하지 않았다(식별번호 [0094]).

유사하게, 도 3b에 나타난 바와 같이, 상응하는 유리 약물 콕테일 또는 개별적으로 리포솜에 탑재된 각각의 약물과 비교하여 약 1:5의 물 비율로 동시-탑재된 다우노루비신 및 시타라빈을 포함하는 리포솜 제형에 대해 우수한 항종양 활성이 달성되었다. 완충액 대조군은 7일의 평균



생존 기간을 가졌다. 리포솜-캡슐화된 다우노루비신 또는 리포솜-캡슐화된 시타라빈으로 처리한 마우스는 각각 20일 및 43.5일의 평균 생존 기간을 가졌다. 이와 대조적으로, DSPC/DSPG/Chol(7:2:1 몰 비율)리포솜 내로 약 1:5의 몰 비율로 동시-탑재된 다우노루비신 및 시타라빈으로 처리한 동물은 60일 초과인 평균 생존 기간을 나타냈다(식별번호 [0095]).

이러한 결과는 적절하게 설계된 리포솜 내부에 캡슐화함으로써 상승작용이 있는 다우노루비신:시타라빈 비율을 고정하면 항종양 활성을 현저하게 향상시킬 수 있음을 입증한다(식별번호 [0096]).

다. 이 사건 심결의 경위

(1) 특허청 심사관이 2015. 7. 22. "이 사건 출원발명(보정 전 청구항 1)은 선행발명에 의하여 진보성이 부정된다"는 등의 이유로 원고에게 의견제출통지를 하자, 원고는 2016. 1. 14. 이 사건 출원발명의 청구항 1의 구성을 추가로 한정하고 청구항 2 내지 4를 새로이 추가하는 내용의 보정을 하면서 이 사건 출원발명의 진보성이 부정되지 않는다는 취지의 의견서를 제출하였다. 그러나 특허청 심사관은 2016. 5. 31. "원고의 위 보정 및 의견에도 불구하고 이 사건 출원발명의 청구항 1은 이 기술분야에서 통상의 지식을 가진 사람(이하 '통상의 기술자'라 한다)이 선행발명에 의하여 쉽게 발명할 수 있는 것으로서 그 진보성이 부정된다"는 이유로 거절결정을 하였다.

(2) 원고는 2016. 8. 29. 특허심판원에 위 거절결정에 대한 불복심판을 청구하는 한편, 2016. 9. 28.자로 이 사건 출원발명의 청구항 1에 대한 심사전치보정을 하였다. 그러나 특허청 심사관은 2016. 10. 19. 원고에게 "2016. 9. 28.자로 보정된 청구항 1의 진보성이 부정된다는 거절이유가 해소되지 아니하여 원결정을 유지한다"는 내용의 심

사전출원에 대한 심사결과 통지를 하였다.

(3) 그 후 특허심판원은 위 심판청구를 2016원5061 사건으로 심리한 다음 2018.

3. 6. "이 사건 제1항 발명은 선행발명에 의하여 진보성이 부정되므로, 나머지 청구항을 더 살펴볼 필요 없이 이 사건 출원발명의 출원은 전부 거절되어야 한다"는 이유로 원고의 위 심판청구를 기각하는 이 사건 심결을 하였다.

[인정근거] 다툼 없는 사실, 갑 제1 내지 9호증의 각 기재, 변론 전체의 취지

2. 이 사건 심결의 위법 여부

가. 원고 주장의 요지(심결취소사유)

이 사건 제1항 발명은 32-134mg/m²의 시타라빈 투여용량과 제1일, 제3일 및 제5일의 투여 단계로 이루어지는 반복적인 투여주기를 특징으로 하는 의약품의 투여용량·투여용법을 한정한 발명인데, 이러한 투여용량·투여용법으로 인하여 안전성과 유효성을 동시에 확보할 수 있는 현저한 효과가 있다. 그런데 선행발명은 시타라빈과 다우노루비신의 전임상 시험 결과만 개시하고 있을 뿐 구체적인 임상 프로토콜에 대해서는 전혀 개시 또는 암시하고 있지 않고, 동물에 대한 결과로부터 인간 환자에 대한 투여용량과 투여주기를 도출하는 것이 용이한 것도 아니다. 따라서 선행발명에 의하여 이 사건 제1항 발명을 용이하게 발명할 수 있다고 볼 수 없음에도 불구하고 이 사건 제1항 발명의 진보성이 부정된다고 판단한 이 사건 심결은 위법하여 취소되어야 한다.

나. 이 사건 제1항 발명의 진보성 부정 여부

(1) 관련 법리

의약개발 과정에서는 약효증대 및 효율적인 투여방법 등의 기술적 과제를 해결하기 위하여 적절한 투여용법과 투여용량을 찾아내려는 노력이 통상적으로 행하여지

고 있으므로 특정한 투여용법과 투여용량에 관한 용도발명의 진보성이 부정되지 않기 위해서는 출원 당시의 기술수준이나 공지기술 등에 비추어 그 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 사람이 예측할 수 없는 현저하거나 이질적인 효과가 인정되어야 한다(2017. 8. 29. 선고 2014후2702 판결 참조).

(2) 선행발명과의 구성요소별 대비표 및 공통점과 차이점

구성 요소	이 사건 제1항 발명	선행발명(갑 제4호증)
1	<p>인간 환자의 백혈병을 치료하는 방법에 사용하기 위한, 시타라빈 대 다우노루비신을 5:1의 고정 몰비로 포함하는 약학 조성물로서, 상기 고정 몰비의 시타라빈 및 다우노루비신은 디스테아로일포스파티딜콜린(DSPC):디스테아로일포스파티딜글리세롤(DSPG):콜레스테롤을 7:2:1의 몰비로 포함하는 리포솜 내에 캡슐화되어 있고,</p>	<p>P388 및 L1210 쥐 림프구성 백혈병 모델에서 이러한 제형의 항종양 활성을 평가하였다. 약 1:5의 상승작용 몰 비율로 다우노루비신 및 시타라빈을 사용하여 동시 캡슐화된 DSPC/DSPG/Chol(7:2:1 몰 비율) 리포솜을 실시예 3에 기술된 바와 같이 제조하였다. 마우스에서 종양 연구를 수행하기 위해, 동물을 1×10⁶P388 또는 L1210 종양 세포를 사용하여 ip로 접종하고 이어서 처리 시작 전에 이를 24시간 동안 성장시켰다. 마우스를 식염수, 리포솜 다우노루비신, 리포솜 시타라빈, 유리 약물 각테일 및 DSPC:DSPG:Chol(7:2:1 몰:몰) 리포솜에 동시-탑재하여 최종 약 1:5의 다우노루비신:시타라빈 몰 비율을 이루는 다우노루비신:시타라빈을 포함하는 대조군 및 처리 군으로 이루어진 적절한 처리 군으로 조직화하였다(식별번호 [0091]~[0093]).</p>
2	<p>상기 방법은 상기 조성물을 상기 환자에게 8시간 이내의 투여 단계로 정맥투여하는 것을 포함하는 것이고, 상기 투여 단계는 32-134mg/m²의 시타라빈을 제공하며 상기 투여 단계는 제1일의 제1투여 단계, 제3일의 제2 투여 단계 및</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 종양 세포 접종 후 1일, 4일 및 7일 후에 개별적인 마우스 중량을 기준으로 처방된 투여량을 마우스에 정맥 주사하였다. 동물을 칭량하고 생존을 모니터링하고 생존 중 관찰을 체중 측정 시점에서 수집하였다. 도 3은 이러한 실험들의 결과를 나타낸다(식별번호 [0093]).

제5일의 제3 투여 단계로 이루어지는 것인 약학 조성물	<ul style="list-style-type: none"> • 리포솜 제형의 투여량은 5mg/kg의 다우노루비신 및 12.5mg/kg의 시타라빈이었다(식별번호 [0088]).
--------------------------------	--

이 사건 제1항 발명과 선행발명은 디스테아로일포스파티딜콜린(DSPC): 디스테아로일포스파티딜글리세롤(DSPG):콜레스테롤을 7:2:1의 몰비로 포함하는 리포솜 내에 시타라빈 대 다우노루비신이 5:1의 몰비로 포함되어 캡슐화된, 백혈병을 치료하기 위한 약학 조성물이라는 점에서 공통된다(이 점에 관하여는 당사자 사이에 다툼이 없다).

다만, 이 사건 제1항 발명은 상기 조성물의 투여용량, 투여용법을 환자에게 8시간 이내에 정맥 투여하고 32-134mg/m²의 시타라빈을 제공하며 제1일의 제1 투여 단계, 제3일의 제2 투여 단계 및 제5일의 제3 투여 단계로 한정된 반면, 선행발명은 12.5mg/kg의 시타라빈, 5mg/kg의 다우노루비신을 마우스에게 1일, 4일 및 7일에 투여한다는 점에서 차이(이하 '차이점'이라 한다)가 있다.

(3) 차이점의 용이 극복 여부

(가) 구성의 곤란성 유무

선행발명에 개시되어 있는 사항과 우선일 당시 알려져 있던 기술적 사실들을 종합적으로 고려할 때, 이 사건 제1항 발명의 투여용량과 투여용법은 시타라빈 대 다우노루비신의 약리효과가 온전히 유지되면서 독성이나 부작용이 최소화되리라고 예측할 수 있는 범위를 벗어나지 않는 것으로 보이므로, 통상의 기술자가 그와 같이 예측되는 범위 내에서 당연히 거쳐야 할 임상시험 과정을 통하여 이 사건 제1항 발명에서 특정한 투여용량·투여용법을 도출해 내는 데 별다른 어려움이 없다고 봄이 상당하다. 이와 같이 보는 구체적인 근거는 다음과 같다.

① 항암제의 임상시험 개시 용량을 결정하는 방법은 "일반적으로 임상 초기 투여 용량은 m^2 당 밀리그램으로 설치류의 10%에서 심각한 독성(또는 사망)을 유발하는 투여 용량(STD10)의 10분의 1로 선택되고, 다만 비설치류에서 심각한 비가역적인 독성을 유발하지 않는 초기 투여용량에 한하여 정해진다. 비설치류(일반적으로 개)에서 제안된 초기 투여용량에서 비가역적 독성이 생성되는 경우 또는 비설치류가 더 적절한 동물 모델인 것으로 알려진 경우, 일반적으로 초기 투여용량은 비설치류에서 심각하고 비가역적인 독성을 나타내지 않는 가장 높은 투여용량의 6분의 1이다"라고 알려져 있다(을 제3호증 176면 왼쪽 컬럼~오른쪽 컬럼).

② 투여용량 증가는 "흔히 표준 또는 수정된 피보나치법을 따르거나 기타 공통적이고 허용가능한 접근방식의 예로는 수정되고 지속적인 재평가방법과 약동태학적 자료에 근거한 투여용량 증가 전략이 포함된다"고 알려져 있고(을 제3호증 177면 왼쪽 컬럼 3~8행), '가속화된 용량 증가'도 알려져 있으며 '점진적 용량 증가'는 대개 이전 용량의 100%에서 시작해서 시험종료시점에서는 이전 용량의 20~25%까지의 범위에서 가능하다고도 알려져 있다(을 제2호증 10면 1~7행).

③ 한편, 이 사건 출원발명의 명세서(을 제1호증)는 그 용량 도출 과정에 관하여, "인간에서의 1차 시험을 위한 통상의 개시 투여량은 신체의 표면적(mg/m^2)에 기초하여 계산되고 일반적으로 설치 동물에서의 LD_{10} 의 1/10(이것이 비(非) 설치 동물에서 심각하게 독성이 아닌 경우) 또는 이 투여량을 배가하는 것이 치명적이지 않고 심각한 비가역적인 독성을 유발하지 않는다면, 가장 민감한 종에서 '독성 투여량 낮음(Toxic Dose Low)'(혈액학적, 화학적, 임상적 또는 형태학적 변수에 있어서의 약물 유도 병리학적 변경을 일으키는 가장 낮은 투여량)의 1/3로 주어진다. 설치 동물에서 (시타라빈

투여량에 기초한) LD₁₀은 약 10mg/kg(60mg/m²)이었으므로, 1/10은 6mg/m²이다. 개에 있어서 TDL은 1mg/kg(20mg/m²)이었으나 이 투여량의 2배(40mg/m²)는 치명적이다. 따라서 20mg/m²의 1/3은 6.7mg/m²이지만, 안전을 위하여 그 1/2(가장 높은 비치명적 투여량의 1/6)을 사용하므로, 이 계산에 기초한 개시 투여량은 3mg/m²이다. 이것은 CPX-351 제형에서 시타라빈 3mg/m² 및 다우노루비신 1.32mg/m²이다"라고 기재하고 있는바(식별번호 [0067]), 임상 개시 투여량 설정에 있어 앞서 본 바와 같은 항암제의 임상 개시량 설정 방법을 그대로 따르고 있음을 알 수 있다. 또한 이 사건 출원발명의 명세서는 "이러한 경험과, 빠르게 진행하는 환자를 단계 1 시험에서 치료제의 최적 이하 투여량에 노출시키는 것은 바람직하지 않다는 것 때문에 시험 개시에 앞서 우리는 독성 및 약물 동력학적 효과가 관찰될 때까지 투여량의 배가(초기 단계) 및 50% 투여량 증가(후기 단계)시키고, 후속 투여량 단계적 증가는 33% 증가로 진행하는 가속화된 단계적 증가 계획을 제안하였다"고 기재하고 있어(식별번호 [0077], 표 5a), 시타라빈을 기초로 한 임상 개시량을 3mg/m²으로 설정한 이후 투여용량을 단계적으로 증가시키는 방법도 약동태학적 자료에 근거하여 단계적으로 증가시키는 통상적인 방법(을 제2, 3호증)을 그대로 적용하였다는 것을 알 수 있다.

④ 또한 투여주기와 관련하여 선행발명은 종양을 접종한 마우스에 정맥 내로 시타라빈 대 다우노루비신을 5:1의 몰비로 포함하는 리포솜 조성물을 투여했을 때 시타라빈 및 다우노루비신의 혈장 농도가 연장된 시간 동안 상승작용 범위에서 효율적으로 유지되었다고 기재하면서(식별번호 [0090], 도 2b), 종양을 접종한 마우스에 1일, 4일 및 7일의 투여 간격으로 시타라빈 대 다우노루비신을 5:1의 몰비로 포함하는 리포솜을 투여하여 향상된 항종양 효과를 보인 실험결과도 기재하고 있는바(실시예 4), 이를 바

탕으로 인간에게 적용될 투여주기를 최적화하는 데 별다른 어려움이 없다.

⑤ 게다가 통상의 기술자가 이 사건 제1항 발명에서 한정하고 있는 투여용량·투여용법에서 인간에게 효과를 발휘할 수 없다거나 부작용이 클 것이라고 인식할 만한 자료도 찾아볼 수 없다.

(나) 효과의 현저성·이질성 유무

다음과 같은 이유로, 이 사건 제1항 발명이 특정하고 있는 '32-134mg/m² 시타라빈'의 범위와 '1일, 3일 및 5일'의 투여주기에서 나타나는 효과가 통상의 기술자가 예측할 수 없었던 현저하거나 이질적인 것이라고 보기 어렵다.

① 이 사건 출원발명 명세서의 실시예 2는 백혈병으로 진단된 환자들에게 시타라빈 대 다우노루비신이 5:1의 몰비로 포함되어 있는 리포솜 CPX-351을 시타라빈 투여용량을 기준으로 3-12mg/m², 24mg/m², 32mg/m², 43mg/m², 57mg/m², 76mg/m², 101mg/m², 134mg/m²의 용량으로 1, 3, 5일에 투여한 후 최종 치료에 대한 응답 결과를 나타내고 있는데(표 6), 시타라빈이 24mg/m²인 경우가 32mg/m², 57mg/m², 101mg/m² 및 134mg/m²인 경우보다 치료효과가 더 좋은 것을 알 수 있고, 특히 시타라빈을 57mg/m² 투여한 경우는 효과가 전혀 없는 것을 알 수 있으며, 134mg/m²보다 높은 투여량의 경우 그 효과를 알 수 없으므로, 이 사건 제1항 발명에서 특정한 투여용량의 수치범위에서 임계적 의의가 없음을 알 수 있다.

② 또한 이 사건 출원발명 명세서의 실시예 2에는, 다른 치료 대안이 없었던, 밀도 높은 사전 치료를 받은 백혈병 환자들에 대하여 앞서와 동일한 방법으로 CPX-351 조성물을 32-134mg/m² 투여한 결과가 기재되어 있는데(표 7), 24명의 환자 중 무반응, 무형성증-사망과 같이 전혀 효과를 보이지 않은 환자가 12명에 해당하고 1명은 반응을

알 수 없다고 기재되어 있을 뿐이어서 이를 현저한 효과라고 볼 수도 없다.

③ 이 사건 출원발명 명세서의 실시예 3에는 진행 중인 CPX-351 단계 I 임상 시험에서 치료한 환자에 대한 5건의 사례가 기재되어 있는데, 사례연구 1, 2는 CPX-351 134단위/m²을 1, 3, 5일에 투여하고, 사례연구 3은 43단위/m²를 투여하며 그 투여주기는 3회 투여받고 이후 강화 요법으로 1일 및 3일에 투여한 것으로 추정될 뿐 그 투여주기가 이 사건 제1항 발명에서 특정한 투여주기와 일치하지도 않으며, 사례연구 4 및 5는 각각 101단위/m², 43단위/m²를 1회 투여한 결과인바, 이로부터 이 사건 제1항 발명에서 한정하고 있는 투여용량 전체의 범위에 대한 효과와 투여주기에 대한 효과가 현저하다는 것을 알 수 없다.

④ 한편, 선행발명에는 시타라빈과 다우노루비신을 5:1 몰비로 포함하는 리포솜을 이용하여 체내에서 동시에 전달되었을 때, 시타라빈과 다우노루비신 혈장 농도가 연장된 시간 동안 상승작용 범위에서 효율적으로 유지될 뿐만 아니라(식별번호 [0090], 도 2b), 리포솜 내로 개별적으로 제형화된 각각의 시타라빈과 다우노루비신 제제 및 이들의 최대 내약 용량으로 투여된 유리 약물 각테일과 비교하여 항종양 효과에 있어서 상승작용을 나타낸다(식별번호 [0094], [0095], 도 3a)고 기재되어 있으므로, 시타라빈과 다우노루비신을 5:1 몰비로 포함하는 리포솜이 항종양 효과가 상승적이고 혈장 농도도 오래 유지되는 효과가 있음이 이미 알려져 있었음을 알 수 있다.

⑤ 이 사건 출원발명의 명세서에는 "비대향적인 고정 비율의 시타라빈:다우노루비신 또는 기타의 안트라사이클린의 고정 비율을 갖는 본 발명의 조성물은 더 짧은 시간, 통상적으로 12시간 이내, 8시간 이내, 및 더욱 통상적으로 3시간 이내에 투여될 수 있다는 것이 확인되었다"고 기재되어 있어(식별번호 [0037]), 8시간 이내 투여될 수 있

는 것은 시타라빈 대 다우노루비신이 5:1의 몰비로 포함되어 있는 리포솜에 의한 것, 즉 제형과 두 유효성분의 몰비와 제형의 특징으로 인한 것을 알 수 있는데, 선행발명도 동일한 구성을 가진다는 점은 앞서 본 바와 같으므로, 8시간 내 투여될 수 있음으로 인하여 환자의 편의성·안전성이 높다는 효과도 선행발명에 비해 현저하거나 이질적인 효과라고 볼 수 없다.

(4) 원고의 주장에 대한 판단

(가) 원고는, "선행발명의 시타라빈 투여량은 12.5mg/kg인데, 이 사건 제1항 발명의 시타라빈 투여량 32-134mg/m²을 환산하면 0.82-3.44mg/kg으로 선행발명에 개시된 투여용량의 약 1/15-1/4에 불과한 매우 적은 투여용량이고, 혈장농도 측면에서 보더라도 선행발명은 정맥 투여 1시간 후 시타라빈의 혈장 농도가 212 μ g/ml이고, 4시간 후 농도는 189.95 μ g/ml인데 반해, 이 사건 출원발명은 32-134mg/m²의 시타라빈 정맥 투여 시 혈장 농도가 20-83.75 μ g/ml으로 선행발명의 혈장농도보다 약 2.5배 내지 10배나 낮아, 동일 약물을 동일한 투여 경로로 투여하였으나 마우스에서의 전임상과 임상시험 결과가 이와 같이 큰 차이가 난다는 것을 알 수 있는바, 이는 이 사건 제1항 발명의 투여용량이 선행발명으로부터 예측할 수 없는 저용량 수준이라는 것을 보여주는 것으로서 이 사건 제1항 발명의 투여용량은 선행발명으로부터 용이하게 도출할 수 없다. 또한 이 사건 제1항 발명의 투여용량은 개로부터 추론되는 안전한 인간용량인 30.83mg/m²도 초과하는 투여용량이므로, 이 사건 제1항 발명의 투여용량은 선행발명으로부터 용이하게 도출할 수 있는 수준이 아니고, 선행발명은 반복투여에 대한 인식조차 하고 있지 않으므로 이 사건 제1항 발명의 투여주기도 선행발명으로부터 용이하게 도출할 수 없다"는 취지로 주장한다.

그러나 앞서 본 바와 같이 공지된 의약품질의 약리효과는 온전히 유지하고 투약의 편의성을 증진하면서 독성이나 부작용이 나타나지 않도록 투여용량이나 투여용법을 찾는 것은 이 분야의 통상의 기술자에게 잘 알려져 있는 것이다. 따라서 투여용량, 투여주기 등 투여방법을 최적화하는 것은 원칙적으로 통상의 창작능력 범위 내에 속한다고 할 것이고, 나아가 동물을 대상으로 한 전임상 연구 결과를 인간에게 그대로 적용할 수 없다는 것은 이 기술분야의 주지의 사실에 해당할 뿐만 아니라(을 제2 내지 4호 증), 앞서 본 바와 같이 이 사건 제1항 발명의 투여용량 및 투여용법은 잘 알려진 방법을 적용하여 도출된 것에 불과하므로, 원고의 위 주장은 어느 모로 보나 이유 없다.

(나) 원고는, "임상시험의 결과물인 구체적인 투여 프로토콜은 전임상시험 결과로부터 쉽게 도출될 수 없고 막대한 투자와 노력이 드는 임상시험을 거쳐야만 비로소 도출될 수 있는바, 특허로써 보호할 필요가 있으므로 그 진보성이 인정되어야 한다"는 취지로 주장한다.

그러나 신약개발자가 임상시험에 많은 비용과 시간을 들이는 것을 보상하기 위하여 신약재심사 기간 동안에는 오리지널 의약품과 동일한 제네릭 의약품의 품목허가를 받고자 하는 자에 대해 오리지널 의약품 제조사의 임상시험자료를 원용할 수 없도록 하여 임상시험을 통해서 얻어진 데이터에 대하여 실질적으로 보호하고 있고 임상시험과 신약 허가를 받는 데 소요된 기간에 대해서 특허권 존속기간 연장제도를 통해 임상시험에 소요된 비용과 기간을 보상하고 있으므로, 단지 투여용량·투여용법을 도출하기 위해 비용과 노력이 든다는 이유만으로 특허로써 보호되어야 한다고 볼 수 없다. 따라서 원고의 위 주장도 이유 없다.

(다) 원고는, "이 사건 출원발명 명세서의 실시예 3으로부터 이전에 동일한 약

물로 치료에 실패했었던 환자들이 이 사건 제1항 발명에 기재된 투여 프로토콜에 의해 효과를 보였다는 것을 알 수 있고, 갑 제10, 11호증에 의하여 이 사건 제1항 발명이 7+3 표준 프로토콜에 비해 저용량을 투여하면서도 더 우수한 치료 효과가 있음을 알 수 있으며, 갑 제12호증에 의하여 이 사건 제1항 발명이 다른 고용량의 시타라빈계 요법들을 포함한 통상 사용되는 치료법에 비해 우수한 생존 활성이 있음을 알 수 있으므로, 이 사건 제1항 발명은 그 효과의 현저성이 인정되어야 한다"는 취지로 주장한다.

그러나 이 사건 출원발명의 명세서 실시예 3의 5건의 사례들은 이 사건 제1항 발명의 투여용량의 범위 32-134mg/m² 중 134mg/m², 101mg/m², 43mg/m²만 투여용량으로 선택한 경우이고 그 투여주기도 1, 3, 5일 투여가 아닌 경우를 포함하고 있으므로, 실시예 3이 이 사건 제1항 발명의 투여용량·투여용법에 의한 효과를 보여준다고 볼 수 없고, 이러한 효과가 출원 당시의 기술수준이나 공지기술 등에 비추어 통상의 기술자가 예측할 수 없는 현저한 것에 해당한다고도 볼 수 없다. 또한 갑 제10, 11호증은 캡슐화되지 않은 유리 형태의 시타라빈을 7일간 연속 주입으로 투여하고 1, 2 및 3일에 IV 볼루스로 유리 형태의 다우노루비신을 투여하는 기존의 표준 투여 요법보다 백혈병 치료 효과가 더 좋다는 것을 나타내고 있는 자료인데, 시타라빈과 다우노루비신을 5:1 몰비로 포함하는 리포솜이 리포솜 내로 개별적으로 제형화된 각각의 시타라빈과 다우노루비신 제제 및 이들의 최대 내약 용량으로 투여된 유리 약물 각테일과 비교하여 항종양 효과에 있어서 상승작용을 나타낸다는 내용은 선행발명에 이미 개시되어 있으므로 (식별번호 [0094], [0095], 도 3a), 이러한 효과는 선행발명으로부터 예측할 수 있는 정도에 불과하고, 갑 제12호증은 다른 치료법들과 대비한 것에 지나지 않으므로, 이러한 증거가 이 사건 제1항 발명이 선행발명 및 우선일 당시의 기술상식으로부터 예측할 수

없는 현저한 효과를 보인다는 점을 증명하는 것이라고 볼 수는 없다. 따라서 원고의 위 주장도 이유 없다.

(라) 원고는, "갑 제13호증에 의하면 동일한 약물인 경우 혈장 농도와 같은 약물동태학적 거동은 동물과 인간에서 유사한 범위에서 형성된다는 것이 알려져 있는바, 이 사건 제1항 발명에 기재된 투여용량 32-134mg/m²을 인간에게 적용시 나타나는 혈장 내 약물 농도는 앞서 본 바와 같이 선행발명의 전임상 결과로부터 예측되는 혈장 농도보다 약 2.5배 내지 10배나 낮음에도 불구하고 약효를 유지한다는 것이므로, 이는 독성에 의한 부작용이 현저히 감소될 수 있는 현저한 효과에 해당한다"는 취지로 주장한다.

그러나 갑 제13호증은 이 사건 출원발명의 우선일 이후에 공개된 문헌이므로 이 사건 출원발명의 우선일 당시 통상의 기술자의 인식을 증명하는 증거가 될 수 없고, 갑 제13호증의 내용을 보더라도 이는 초기 임상 1상 시험(FIH) 용량을 예측하는 방법 중 하나로 약물동태학을 이용한 방법이 있는데 동물의 혈중농도곡선하 면적(AUC)에 인체의 청소율(CL)을 곱한 값을 생체이용률로 나누어서 FIH 용량을 구하는 계산식을 기재하고 있을 뿐으로서, 원고 주장과 같이 동물과 인간에서 약물동태학적 거동이 유사하다는 점을 개시하고 있지는 않다. 따라서 원고의 위 주장 역시 어느 모로 보나 이유 없다.

(5) 검토결과

결국 이 사건 제1항 발명은 통상의 기술자가 선행발명에 의하여 쉽게 발명할 수 있는 것으로서 그 진보성이 부정된다.

다. 이 사건 심결의 위법 여부

이 사건 제1항 발명은 선행발명에 의하여 진보성이 부정되므로 그 등록이 거절되어야 하고, 특허출원에 여러 개의 청구항이 있는 경우 어느 하나의 청구항에라도 거절 이유가 있는 때에는 그 특허출원 전부가 거절되어야 하는 것이다. 따라서 이 사건 출원발명은 나머지 청구항에 대하여 더 나아가 살필 필요 없이 그 전부에 대하여 등록이 거절되어야 하므로, 이와 결론을 같이 한 이 사건 심결은 적법하다.

3. 결 론

그렇다면 이 사건 심결의 취소를 구하는 원고의 청구는 이유 없으므로 이를 기각하기로 하여 주문과 같이 판결한다.

재판장 판사 이제정

 판사 나상훈

 판사 이지영