

특 허 법 원

제 3 부

판 결

사	건	2022허2950	거절결정(특)
원	고	A	
		스위스	
		대표자 독일국인 B	
		폴란드국인 C	
		소송대리인 변호사 강경태, 변리사 김정모	
		소송복대리인 변리사 정현이	
피	고	특허청장	
		소송수행자 김병숙	
변 론 종 결		2023. 4. 20.	
판 결 선 고		2023. 6. 22.	

주 문

1. 원고의 청구를 기각한다.
2. 소송비용은 원고가 부담한다.

청 구 취 지

특허심판원이 2022. 2. 28. 2020원3090호 사건에 관하여 한 심결(이하 '이 사건 심결'이라 한다)을 취소한다.

이 유

1. 기초사실

가. 이 사건 출원발명

1) 발명의 명칭: 다발성 경화증 치료용 S1P¹⁾ 수용체 조절제

2) 원출원의 출원일(국제출원)/ 우선권주장일/ 분할출원일/ 출원번호: 2007. 6. 25./ 2006. 6. 27./ 2019. 3. 14./ 제10-2019-7007465호

3) 청구범위(2021. 1. 20. 보정에 의한 것)

【청구항 1】 S1P 수용체 조절제를 포함하는, 재발-완화형 다발성 경화증(RR-MS) 치료용 제약 조성물로서, 상기 S1P 수용체 조절제가 직전 부하 용량 투여법 없이 0.5mg의 일일 투여량으로 경구 투여되며, 상기 S1P 수용체 조절제가 2-아미노-2-[2-(4-옥틸페닐)에틸]프로판-1,3-디올²⁾ 또는 그의 제약상 허용되는 염으로부터 선택되는 것인 제약 조성물(이하 '이 사건 제1항 출원발명'이라 한다).

【청구항 2에서 4】 각 생략.

【청구항 5에서 11】 각 삭제.

4) 발명의 주요 내용 및 도면

1) '스핑고신-1-포스페이트(Sphingosine 1-phosphate)'이다. 이하 'S1P'라 한다.

2) 이하 '핑골리모드(Fingolimod)' 또는 'FTY720'이라 한다.

ㄱ 기술분야

[0001] 본 발명은 탈수초성 질환(예컨대, 다발성 경화증)과 관련된 신-맥관형성(neo-angiogenesis)의 치료 또는 예방에서의 S1P 수용체 조절제의 용도에 관한 것이다.

ㄴ 배경기술

[0013] S1P 수용체 조절제는 1종 이상의 스피고신-1 포스페이트 수용체, 예를 들어 S1P1 내지 S1P8에서 효능제로서 신호를 전달하는 화합물이다. S1P 수용체에 효능제가 결합하면, 예를 들어 세포내 헤테로삼량체 G-단백질이 $G\alpha\epsilon$ GTP 및 $G\beta\gamma$ -GTP로 해리되고/거나, 효능제-결합 수용체의 인산화가 증가되고 하류(downstream) 신호 전달 경로/키나제가 활성화될 수 있다.

[0016] 바람직한 S1P 수용체 조절제는, 예를 들어 이들의 S1P 결합 특성 이외에도 림프구 회귀(homing) 촉진 특성을 갖는 화합물, 예를 들어 2차 림프 조직으로의 순환에 따른 림프구의 (바람직하게는 가역적인) 재분배로 인한 림프구 감소 현상을 전신적인 면역억제 없이 도출하는 화합물이다. 미감작(naive) 세포를 격리하고, 혈액으로부터의 CD4 및 CD8 T-세포 및 B-세포가 림프절(LN) 및 파이어르 패치(Peyer's patches)(PP)로 이동하도록 자극한다.

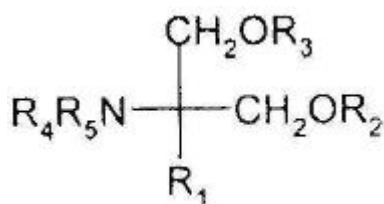
[0017] 림프구 회귀 특성은 하기 혈액 림프구 고갈 분석법에서 측정될 수 있다.

[0018] S1P 수용체 조절제 또는 비히클을 래트에게 경구 위관투여한다. 혈액학적 모니터링 꼬리 혈액을 개별 기준값을 얻기 위해 -1일차에 채취하고, 적용 후 2, 6, 24, 48 및 72시간에 채취한다. 이 분석법에서, S1P 수용체 효능제 또는 조절제는, 예를 들어 20 mg/kg 미만의 용량으로 투여시 말초 혈액 림프구를, 예를 들어 50%만큼 고갈시킨다.

[0019] 적절한 S1P 수용체 조절제의 예는 다음과 같다.

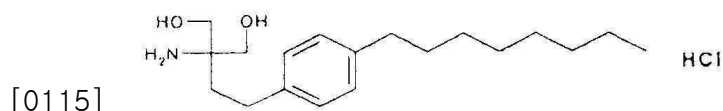
[0020] - EP 627406 A1에 개시된 화합물, 예를 들어 하기 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 수화물;

[0021] <화학식 I>



[0114] 바람직한 화학식 I의 화합물은 2-아미노-2-테트라데실-1,3-프로판디올이다. 특

히 바람직한 화학식 I의 S1P 수용체 효능제는 FTY720, 즉 유리 형태 또는 제약상 허용되는 염 형태의 2-아미노-2-[2-(4-옥틸페닐)에틸]프로판-1,3-디올(이하, 화합물 A로서 지칭됨), 예를 들어 하기 화학식으로 나타내는 히드로클로라이드이다.



[0118] 바람직한 화학식 IVa의 화합물은 FTY720-포스페이트이다(R2a가 H이고, R3a가 OH이고, Xa가 O이고, R1a 및 R1b가 OH임). 바람직한 화학식 IVb의 화합물은 화합물 C-포스페이트이다(R2a가 H이고, R3b가 OH이고, Xa가 O이고, R1a 및 R1b가 OH이고, Ya가 O이고, R4a가 헵틸임). 바람직한 화학식 V의 화합물은 화합물 B-포스페이트이다.

[0122] 다발성 경화증(MS)은, 만성 염증성 탈수초화로 인해 운동신경 및 감각 기능의 점진적 쇠퇴, 및 영구적 무력화에 이르게 하는 중추 신경계의 면역-매개 질환이다. 다발성 경화증의 요법은 단지 부분적으로만 유효하고, 대부분의 경우에 항-염증성 및 면역억제 치료에도 불구하고 질환 진행의 짧은 지연만을 제공한다. 따라서, 탈수초성 질환, 예를 들어 다발성 경화증 또는 길랑-바레(Guillain-Barre) 증후군의 억제 또는 치료(유기체에 영향을 미치는 증상의 감소, 완화, 안정화 또는 제거를 포함함)에 효과적인 제제에 대한 필요성이 있다.

[0123] 탈수초성 질환 특유의 병리학적 특징에는 염증, 탈수초화, 및 축색(axonal) 및 희돌기교세포(oligodendrocyte) 손실이 포함된다. 또한, 병변은 중요한 혈관 성분을 가질 수 있다. 최근에는, 만성 염증과 맥관형성 사이의 확실한 관련성이 입증되어 왔고, 혈관신생(neovascularization)은 질환의 진행에서 중요한 역할을 하는 것으로 보인다.

㉔ 발명의 내용

[0124] 본 발명에 이르러, S1P 수용체 조절제가 탈수초성 질환(예를 들어, MS)과 관련된 신-맥관형성에 대해 억제 효과를 갖는다는 것이 밝혀졌다.

㉔ 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0126] 1.1 탈수초성 질환과 관련된 신-맥관형성의 예방, 억제 또는 치료가 필요한 대상체에게 치료적 유효량의 S1P 수용체 조절제(예를 들어, 화학식 I 내지 IXb의 화합물)를 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 탈수초성 질환(예를 들어, MS)과 관련된 신-맥관형성을 예방, 억제 또는 치료하기 위한 방법.

[0127] 1.2 탈수초성 질환의 증상 진행의 완화 또는 지연이 필요한 대상체에게 치료적

유효량의 S1P 수용체 조절제(예를 들어, 화학식 I 내지 IXb의 화합물)를 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 탈수초성 질환(예를 들어, 다발성 경화증 또는 길랑-바레 증후군)의 증상 진행을 완화 또는 지연시키기 위한 방법(이 방법에서, 상기 질환과 관련된 신-맥관형성이 예방 또는 억제됨).

[0128] 1.3 탈수초성 질환 재발의 감소 또는 예방 또는 완화가 필요한 대상체에게 치료적 유효량의 S1P 수용체 조절제(예를 들어, 화학식 I 내지 IXb의 화합물)를 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 탈수초성 질환(예를 들어, 다발성 경화증 또는 길랑-바레 증후군)의 재발을 감소 또는 예방 또는 완화시키기 위한 방법(이 방법에서, 상기 질환과 관련된 신-맥관형성이 예방 또는 억제됨).

[0129] 1.4 탈수초성 질환의 재발-완화 단계에 있는 대상체에게 치료적 유효량의 S1P 수용체 조절제(예를 들어, 화학식 I 내지 IXb의 화합물)를 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 탈수초성 질환(예를 들어, 다발성 경화증 또는 길랑-바레 증후군)의 진행 속도를 늦추기 위한 방법(이 방법에서, 상기 질환과 관련된 신-맥관형성이 예방 또는 억제됨).

[0130] 1.5 S1P 수용체 조절제가 간헐적으로 투여되는, 상기 나타낸 바와 같은 방법.

[0131] 예를 들어, S1P 수용체 조절제는 대상체에게 매 2 또는 3일 마다, 또는 주 1회 투여될 수 있다.

[0135] 임상적은 통상적으로 MS 환자를 4가지 유형의 질환 형태로 분류한다.

[0136] ● 재발-완화형 (RR-MS): 1 내지 2주에 걸쳐 발생하고, 흔히 1 내지 2개월에 걸쳐 경감되는 분리성 운동, 감각, 소뇌 또는 시력 마비. 몇몇 환자는 각 에피소드에 대해 장애가 생기지만, 재발 사이에는 임상적으로 안정한 상태로 남아 있다. 약 85%의 환자는 초기에 MS의 RR 형태를 경험하나, 10년 이내에 약 절반이 2차 진행형으로 발전할 것이다.

[0137] ● 2차-진행형 (SP-MS): 초기 RR에 이어, 재발되든 재발되지 않든 점차 장애가 증가한다. 주요 비가역성 장애가 SP 동안 가장 흔하게 발생한다.

[0138] ● 1차-진행형 (PP-MS): 약 15%의 MS 환자에 영향을 미치며, 임의의 재발 또는 완화 없이 발병으로부터 질환이 진행되는 과정.

[0139] ● 진행-재발형 (PR-MS): 급성 재발이 명백히 나타나는 발병으로부터의 진행성 질환; 재발 사이의 기간에 질환이 지속적으로 진행되는 특징이 있다.

[0140] 따라서, S1P 수용체 조절제(예를 들어, 상기 정의된 바와 같은 화학식 I 내지 IXb의 화합물)는 재발-완화형(RR-MS), 2차-진행형(SP-MS), 1차-진행형(PP-MS) 및 진행-재발형(PR-MS) 중 하나 이상의 치료에 유용할 수 있다.

[0141] 특히, 본원에 기재된 바와 같은 S1P 수용체 조절제, 예를 들어 FTY720(즉, 2-아미노-2-[2-(4-옥틸페닐)에틸]프로판-1,3-디올)은 PP-MS를 치료하는 데 유용하다.

[0142] 상기 기술된 바와 같은 탈수초성 질환과 관련된 신-맥관형성의 예방 또는 치료에서, S1P 수용체 조절제(예를 들어, 화학식 X의 기를 포함하는 S1P 수용체 조절제)의 유용성은, 예를 들어 하기 기재된 방법에 따라 동물 시험 방법뿐만 아니라 임상에서 입증될 수 있다.

[0143] 생체내: 재발성 실험용 자가면역 뇌척수염 (EAE)

[0144] 완전 프로인트 면역보강제(complete Freund's adjuvant)에서 유화된 기니아 피그 척수 조직으로의 면역화에 의해 암컷 루이스(Lewis) 래트에 질환을 유발한다. 이는 11일 이내에 급성 질환을 일으키고, 그 후 약 16일 후에 거의 완전히 완화되고, 약 26일 후에 재발된다. 26일 후에, 래트를 이소플루란(3%, 20l/분)으로 깊게 마취시킨 후, 개흉하고, 심장의 좌심실을 통해 관류시킨다. 세정 용액(250,000U/l의 헤파린을 함유하는 0.9% NaCl, 35℃)을 함유하는 밀폐 압력 주사기에 연결된, 익부 주입 세트(winged infusion set)(SV-19BLK; Termudo, Elkton, MD)로부터의 19 게이지 주사기를 좌심실에 찌른다. 유출물을 제공하기 위해 우심방에 바늘을 찌르고, 관류액을 120mmHg로 정확히 통제된 압력 하에서 주입한다. 관류를 5분(20ml/분의 일정한 속도로) 동안 지속하고, 이어서 예비-고정(pre-fixation) 용액(PBS 중의 2% 퍼포름알데히드, 35℃)을 관주한다. 최종적으로, 30ml 이하의 폴리우레탄 수지(PUII4; Vasqtec, Zuerich, Switzerland)를 동일 속도로 주입한다. 48시간 이후, 수지로 채워진 뇌 및 척수를 동물로부터 절제하고, 연조직을 50℃에서 24시간 동안 7.5%의 KOH중의 냉침법(maceration)에 의해 제거한다. 이어서, 캐스트(cast)를 증류수로 깨끗이 청소하고, 증류수에 보관한 후, 동결건조에 의해 건조시킨다. 이들 혈관 캐스트를 마이크로 컴퓨터 X선 단층 촬영(micro computer tomography)을 이용하여 정량한다.

[0145] 본 분석법에서, S1P1 수용체 조절제(예를 들어, 화합물 A)는 0.1 내지 20mg/kg (p.o.)의 투여량으로 동물에게 투여될 경우, 질환-관련 신-맥관형성을 유의하게 차단한다. 예를 들어, 히드로클로라이드염 형태의 화합물 A는 0.3mg/kg(p.o.)의 투여량으로 매일 투여될 경우, 질환-관련 맥관형성을 완전히 차단하고, 재발 단계를 완전히 억제한다. 히드로클로라이드염 형태의 화합물 A가 매 2 또는 3일마다, 또는 주 1회 0.3mg/kg으로 경구 투여될 경우, 동일한 효과가 얻어진다.

[0146] C. 임상 실험

[0147] S1P 수용체 효능제, 예를 들어 화학식 I의 화합물(예를 들어, 화합물 A)의 임상적 이점의 연구.

[0148] 20명의 재발-완화형 MS 환자들에게 상기 화합물을 0.5, 1.25 또는 2.5 mg의 일일 투여량으로 경구 투여한다. 환자의 일반적 임상 상태를 신체 검사 및 실험용 검사에 의해 매주 조사한다. 질환 상태 및 질환 진행의 변화를 2개월마다 방사선 검사(MRI) 및 신체 검사에 의해 평가한다. 초기에는 2 내지 6개월 동안 환자를 치료한다. 이후, 환자의 질환이 진행되지 않고, 약물이 만족할만하게 내성을 나타내지 않는 한, 치료를 유지한다.

[0149] 평가의 주요 변수: 안전성[부작용(adverse events)], 표준 혈청 생화학 및 혈액학, 자기 공명 영상 (MRI).

[0150] S1P 수용체 조절제가 단독으로 사용될 때, 본 발명의 방법을 수행함에 있어서 필요한 일일 투여량은, 예를 들어 사용되는 화합물, 숙주, 투여 방식 및 치료되는 질병의 중증도에 따라 달라질 것이다. 바람직한 일일 투여량 범위는 단일 투여량 또는 분할 투여량으로서 약 0.1 내지 100mg이다. 환자에 대한 적합한 일일 투여량은, 예를 들어 약 0.1 내지 50mg(p.o.) 정도이다. S1P 수용체 조절제는 임의의 통상적 경로로, 특히 장관내로, 예를 들어 경구로(예를 들어, 정제, 캡슐, 음용액의 형태), 비강내로, 폐로(흡입에 의함) 또는 비경구로(예를 들어, 주사 용액 또는 현탁액의 형태) 투여될 수 있다. 경구 투여를 위한 적합한 단위 투여 형태는, 약 0.1 내지 30mg, 통상적으로 0.25 내지 30mg의 S1P 수용체 조절제를, 1종 이상의 제약상 허용되는 희석제 또는 담체와 함께 포함한다. 앞서 언급한 바와 같이, 별법으로 S1P 수용체 조절제(예를 들어, 화합물 A)는 간헐적으로 (예를 들어, 0.5 내지 30 mg의 투여량으로 격일로 또는 일주일에 한번) 투여될 수 있다.

[0151] 본 발명의 또다른 실시양태에 따라, S1P 수용체 조절제는 단일 활성 성분으로서, 또는 VEGF-수용체 길항제와 함께(예를 들어, VEGF-수용체 길항제에 대한 보조제로서) 투여될 수 있다.

[0152] 적합한 VEGF-수용체 길항제의 예에는, 예를 들어 VEGF 수용체 티로신 키나제를 억제하거나, VEGF 수용체를 억제하거나, 또는 VEGF에 결합하는 화합물, 단백질 또는 항체가 포함되고, 상기 길항제는 특히, 예를 들어 WO98/35958에 포괄적이고 구체적으로 개시된 상기 화합물, 단백질 또는 모노클로날 항체, 예를 들어 1-(4-클로로아닐리노)-4-(4-피리딜메틸)프탈라진 또는 그의 제약상 허용되는 염(예를 들어, 숙시네이트), WO 00/27820에 포괄적이고 구체적으로 개시된 상기 화합물, 단백질 또는 모노클로날 항체, 예를 들어 N-아릴(티오) 안트라닐산 아마이드 유도체(예를 들어, 2-[(4-피리딜)메틸]아미노

-N-[3-메톡시-5-(트리플루오로메틸)페닐]벤즈아미드 또는 2-[(1-옥시도-4-피리딜)메틸]아미노-N-[3-트리플루오로메틸페닐]벤즈아미드), 또는 WO 00/09495, WO 00/59509, WO 98/11223, WO 00/27819, WO 01/55114, WO 01/58899 및 EP 0 769 947에 포괄적이고 구체적으로 개시된 상기 화합물, 단백질 또는 모노클로날 항체; 문헌 [M. Prewett et al in Cancer Research 59 (1999) 5209-5218], [F. Yuan et al in Proc. Natl. Acad. Sci. USA, vol. 93, pp. 14765-14770, Dec. 1996], [Z. Zhu et al in Cancer Res. 58, 1998, 3209-3214], 및 [J. Mordenti et al in Toxicologic Pathology, Vol. 27, no. 1, pp 14-21, 1999], WO 00/37502 및 WO 94/10202에 기재된 것들; 문헌 [M. S. O'Reilly et al, Cell 79, 1994, 315-328]에 기재된 안지오스타틴(상표명, Angiostatin); 문헌 [M. S. O'Reilly et al, Cell 88, 1997, 277-285]에 기재된 엔도스타틴(상표명, Endostatin); 안트라닐산 아미드; ZD4190; ZD6474; SU5416; SU6668; 또는 항-VEGF 항체 또는 항-VEGF 수용체 항체(예를 들어, RhuMab)이다.

[0153] 4-피리딜메틸-프탈라진 유도체는, 예를 들어 VEGF 수용체 티로신 키나제의 바람직한 억제제이다. 이러한 유도체 및 그의 제조, 그의 제약 제제 및 이러한 화합물들의 제조 방법은 이 거명에 의해 본원에 포함되는 WO00/59509, EP 02/04892, WO 01/10859 및, 특히 미국 특허 제6,258,812호에 기재되어 있다.

[0154] S1P 수용체 조절제가 VEGF-수용체 길항제와 함께 투여되는 경우, 병용-투여되는 VEGF-수용체 효능제의 투여량은, 물론 사용되는 병용-약물의 유형[예를 들어, 스테로이드인지 칼시뉴린(calcineurin) 억제제인지의 여부], 사용되는 특정 약물, 치료되는 질병 등에 따라 달라질 것이다. 상기 내용에 따라, 본 발명은 추가적인 측면에서 하기 내용을 제공한다.

[0155] 5. 비-독성 치료적 유효량의 S1P 수용체 조절제 및 VEGF-수용체 길항제(예를 들어, 상기 나타낸 바와 같음)의 병용-투여(예를 들어, 동시에 또는 순차적으로)를 포함하는, 상기 정의된 바와 같은 방법.

[0156] 6. a) 유리 형태 또는 제약상 허용되는 염 형태의, 본원에 개시된 바와 같은 S1P 수용체 조절제인 제1 제제, 및 b) VEGF-수용체 길항제(예를 들어, 상기 나타낸 바와 같음)를 포함하는 제약 조합물(예를 들어, 키트). 키트는 그의 투여를 위한 지시서를 포함할 수 있다.

[0157] 본원에 사용된 용어 "병용-투여" 또는 "조합 투여" 등은 단일 환자에 대한 선택된 치료제의 투여를 포함하는 의미이고, 제제를 반드시 동일한 투여 경로로 또는 동일한 시

간에 투여하지는 않는 치료 요법을 포함하는 것을 의도한다.

[0158] 본원에 사용된 용어 "제약 조합물"은 1종 초과 of 활성 성분의 혼합 또는 조합으로 생성된 산물을 의미하고, 활성 성분의 고정 조합물 및 비-고정 조합물 모두를 포함한다. 용어 "고정 조합물"은 활성 성분, 예를 들어 S1P 수용체 조절제 및 VEGF-수용체 길항제가 단일체 형태 또는 단일 투여 형태로 동시에 환자에게 투여되는 것을 의미한다. 용어 "비-고정 조합물"은 활성 성분, 예를 들어 S1P 수용체 조절제 및 VEGF-수용체 길항제가 분리체 (separate entities)로서 동시에, 함께, 또는 구체적인 시간 제한 없이 순차적으로 환자에게 투여되는 것을 의미한다(여기서, 상기 투여는 환자 체내에서 두 화합물의 치료적 유효 수준을 제공함).

나. 선행발명(갑 제9호증, 을 제1호증)

2005. 6. 10. 공개된 대한민국 공개특허공보 제10-2005-0054958호에 게재된 '탈수 초성 장애의 치료에 있어서의 스펅고신-1-포스페이트수용체 아고니스트'라는 명칭의 발명으로, 주요 내용 및 도면은 [별지]와 같다.

다. 이 사건 심결의 경위

1) 원고는 2019. 3. 14. '다발성 경화증 치료용 S1P 수용체 조절제'라는 명칭의 이 사건 출원발명을 출원하였는데, 특허청 심사관은 2019. 4. 15. 원고에게 "① 이 사건 출원발명의 청구항 1항에서 11항은 발명이 명확하게 기재되어 있지 않다. ② 이 사건 출원발명 명세서의 발명의 상세한 설명은 그 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 사람(이하 '통상의 기술자'라고 한다)이 이 사건 출원발명을 쉽게 실시할 수 있을 정도로 발명의 효과를 기재하고 있지 않다. ③ 이 사건 출원발명의 청구항 5항, 6항, 10항, 11항은 발명의 상세한 설명에 의하여 뒷받침되지 않는다. ④ 이 사건 출원발명의 청구항 6항, 10항, 11항은 발명의 성질에 따라 적절한 수로 기재하고 있지 않다. ⑤ 이 사건 출원발명의 청구항 7항, 8항, 9항은 산업상 이용할 수 있는 발명이 아니다.

⑥ 이 사건 출원발명의 청구항 4항, 5항, 10항, 11항은 2 이상의 항을 인용하고 있는데 2 이상의 항을 인용한 다른 청구항을 인용하였다. 따라서 구 특허법(2007. 1. 3. 법률 제8197호로 개정되기 전의 것, 이하 같다) 제29조 제1항 본문, 제42조 제3항, 같은 조 제4항 제1호, 같은 항 제2호, 같은 조 제5항, 특허법 시행령 제5조 제2항, 같은 조 제6항에 따라 특허를 받을 수 없다."라는 거절이유가 포함된 의견제출통지를 하였다.

2) 원고는 2019. 11. 15. 이 사건 출원발명 중 청구항 1항에서 4항을 정정하고 청구항 5항에서 11항을 삭제하는 내용의 보정서를 제출하였고, 특허청 심사관은 2020. 1. 16. 원고에게 "이 사건 출원발명의 청구항 1항에서 4항은 통상의 기술자가 인용발명³⁾ 또는 선행발명에 의하여 쉽게 발명할 수 있으므로 구 특허법 제29조 제2항에 따라 특허를 받을 수 없다."라는 거절이유가 포함된 의견제출통지를 하였다. 원고는 2020. 7. 31. 거절이유에 관한 의견서를 제출하였으나, 특허청 심사관은 2020. 9. 22. "이 사건 출원발명의 청구항 1항에서 4항은 통상의 기술자가 인용발명 또는 선행발명에 의하여 쉽게 발명할 수 있으므로 구 특허법 제29조 제2항 위반의 거절이유가 해소되지 않았다."라는 이유로 이 사건 출원발명에 관하여 특허거절결정을 하였다.

3) 원고는 2020. 12. 21. 특허심판원 2020원3090호로 거절결정의 취소를 구하는 심판을 청구하였고, 2021. 1. 20. 이 사건 출원발명 중 청구항 1항에 '직전 부하 용량 투여법 없이'를 추가하는 내용의 보정서를 제출하였으나, 특허청 심사관은 2021. 2. 4. "이 사건 출원발명의 청구항 1항에서 4항은 구 특허법 제29조 제2항 위반의 거절이유가 해소되지 않았다."라는 이유로 심사전치출원의 심사결과를 통지하였고, 특허심판원은 2022. 2. 28. "이 사건 출원발명의 청구항 1항은 통상의 기술자가 선행발명에 의하

3) 인용발명은 2006. 6. 1. 공개된 국제공개공보 WO2006/058316에 기재된 발명이다.

여 쉽게 발명할 수 있으므로 특허를 받을 수 없는데, 특허출원에 있어 청구범위가 여러 개의 청구항으로 되어 있는 경우 어느 하나의 청구항이라도 거절이유가 있는 때에는 그 출원은 전부 거절되어야 하므로, 이 사건 출원발명은 전부 특허를 받을 수 없다."라는 이유로 원고의 심판청구를 기각하는 이 사건 심결을 하였다.

[인정근거] 다툼 없는 사실, 갑 제1에서 9호증, 을 제1호증, 변론 전체의 취지

2. 당사자의 주장

가. 원고의 주장

이 사건 제1항 출원발명은 우선권주장일(이하 '우선일'이라 한다) 당시 통상의 기술자에게 핑골리모드의 약리효과가 있는 최저용량으로 알려진 1.25mg의 일일 투여용량보다 현저하게 낮은 0.5mg의 투여용량으로 다발성 경화증의 4가지 유형 중 하나인 재발-완화형 다발성 경화증(이하 'RR-MS'라 한다) 치료에 효과가 있음을 확인한 것에 그 기술적 특징이 있다. 통상의 기술자는 선행발명으로부터 이 사건 제1항 출원발명의 특징을 쉽게 도출할 수 없고, 이 사건 제1항 출원발명에는 통상의 기술자가 예측할 수 없는 현저한 효과가 있다. 이 사건 제1항 출원발명의 진보성이 인정되는 이상 이 사건 출원발명의 나머지 청구항도 진보성이 있다.

나. 피고의 주장

이 사건 제1항 출원발명은 통상의 기술자가 선행발명에 의하여 쉽게 발명할 수 있고, 효과도 통상의 기술자가 선행발명으로부터 예측할 수 있는 정도에 불과하므로, 특허법 제29조 제2항에 의하여 특허를 받을 수 없다. 이 사건 제1항 출원발명의 진보성이 부정되어 특허를 받을 수 없는 이상 이 사건 출원발명의 나머지 청구항도 특허를 받을 수 없다.

3. 판단

가. 이 사건 제1항 출원발명의 진보성 인정 여부

1) 이 사건 제1항 출원발명과 선행발명의 구성요소 대비

이 사건 제1항 출원발명의 각 구성요소에 대응하는 선행발명의 각 구성요소는 아래 표 기재와 같다.

구성요소	이 사건 제1항 출원발명	선행발명
1 의약물질	S1P 수용체 조절제를 포함하는, 상기 S1P 수용체 조절제가 2-아미노-2-[2-(4-옥틸페닐)에틸]프로판-1,3-디올 또는 그의 제약상 허용되는 염으로부터 선택되는 것인 제약 조성물.	○ a) S1P 수용체 아고니스트, 및 b) 하나 이상의 탈수초성 질환 증상, 예를 들어 다발성 경화증 증상 또는 궤라인-바레 증후군 증상에 대해 임상적 활성을 갖는 것으로 입증된 하나 이상의 보조 작용제를 포함하는 제약 조합물(문단번호 [0010], [0011]). ○ [0028] 적합한 S1P 수용체 아고니스트의 예로는, 예를 들어 - EP 627406 A1에 개시되어 있는 바와 같은 화합물, 예를 들어 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염(문단번호 [0028], [0029]); ○ 화학식 I의 바람직한 화합물은 2-아미노-2-테트라데실-1,3-프로판디올이다. 화학식 I의 특히 바람직한 S1P 수용체 아고니스트는 FTY720, 즉 유리 형태 또는 제약상 허용되는 염, 예를 들어 하기에 제시한 바와 같은 히드로클로라이드 형태의 2-아미노-2-[2-(4-

		옥틸페닐)에틸]프로판-1,3-디올이다(문단번호 [0130]).
2 의약용도	재발-완화형 다발성 경화증(RR-MS) 치료용 제약 조성물로서,	○ 본 발명은 하나 이상의 S1P 수용체 아고니스트를 포함하는 제약 조합물, 및 탈수초성 질환, 예를 들어 다발성 경화증 및 이와 관련된 장애를 치료하는 데 있어 그의 용도에 관한 것이다(문단번호 [0001]).
3 투여용량	상기 S1P 수용체 조절제가 직전 부하용량 투여법 없이 0.5mg의 일일 투여량으로 경구 투여되며,	○ 제1 작용제 (a)의 경우 1일 투여량은 물론 다양한 요인, 예를 들어 선택된 화합물, 치료될 특정 증상 및 원하는 효과에 따라 변할 것이다. 그러나, 일반적으로 만족할 만한 결과는, 작용제 (a)를 단일 투여량 또는 분할 투여량으로서 하루에 약 0.03 내지 2.5mg/kg, 특히 0.1 내지 2.5mg/kg, 예를 들어 0.5 내지 2.5mg/kg 정도의 1일 투여율로 투여하여 달성한다. S1P 수용체 아고니스트(예를 들어, 화학식 I 내지 VII의 화합물, 예컨대 화합물 A 또는 B)를 임의의 통상의 경로에 따라, 특히 소화관 내로, 예를 들어 경구(예를 들어, 정제, 캡슐제, 음용 액제 형태) 또는 비경구(예를 들어, 주사용 액제 또는 현탁액제 형태) 투여할 수 있다(문단번호 [0207]).

2) 공통점 및 차이점의 분석

가) 구성요소 1

이 사건 제1항 출원발명의 구성요소 1과 이에 대응하는 선행발명의 구성요소는 의약물질이 S1P 수용체 조절제로서 핑골리모드를 포함한다는 점에서 공통된다. 다만, 구성요소 1은 '핑골리모드를 포함하는 제약 조성물'인 반면, 선행발명은 '핑골리모드 및 보조 작용제를 포함하는 제약 조합물'이라는 점에서 차이가 있다(이하 '차이점 1'이라 한다).

나) 구성요소 2

이 사건 제1항 출원발명의 구성요소 2와 이에 대응하는 선행발명의 구성요소는 의약용도가 다발성 경화증을 치료라는 점에서 공통된다. 다만, 구성요소 2는 '다발성 경화증 4가지 유형 중 재발-완화형 다발성 경화증(RR-MS) 치료용'으로 한정된 반면, 선행발명은 '다발성 경화증 치료용도'라는 점에서 차이가 있다(이하 '차이점 2'라 한다).

다) 구성요소 3

(1) 이 사건 제1항 출원발명의 구성요소 3과 이에 대응하는 선행발명의 구성요소는 핑골리모드를 1일 1회 경구 투여한다는 점에서 공통된다. 다만, 투여용량이 구성요소 3은 0.5mg의 일일 투여량인 반면, 선행발명은 하루에 약 0.03 내지 2.5mg/kg⁴⁾이라는 점에서 차이가 있다(이하 '차이점 3'이라 한다).

(2) 이에 대하여 피고는, 선행발명의 명세서에는 "본 발명에 따라 다발성 경화증 또는 이와 관련된 장애의 진행을 지연시키거나 치료하는 방법은 (i) 유리 또는 제약상 허용되는 염 형태의 제1 작용제 (a) 및 (ii) 유리 또는 제약상 허용되는 염 형태의 보조 작용제 (b)를 동시에 또는 임의의 순서로 순차적으로 투여하되, 이들이 함께 치료

4) 60kg의 성인을 기준으로 1.8mg 내지 150mg에 해당한다.

상 유효량이 되도록, 바람직하게는 상승작용적 유효량이 되도록, 예를 들어 매일 또는 간헐적으로 본원에 기재된 양에 상응하는 투여량으로 투여하는 것을 포함한다(문단번호 [0205])."라고 기재되어 있고, "경구 투여하기에 적합한 단위 투여량 형태는 약 0.02 내지 50mg의 활성 성분, 통상적으로 0.1 내지 30mg(문단번호 [0207])"이라고 기재되어 있는데, 1일 1회 투여하는 경우 이는 일일 투여량을 의미하므로, 구성요소 3과 이에 대응하는 선행발명의 구성요소는 실질적으로 동일하다는 취지로 주장한다. 그러나 이러한 투여용량은 '경구 투여하기에 적합한 단위 투여량'이라고 기재되어 있어 경구 투여하기에 적합하도록 제제 한 단위로 투여하는 용량으로 보이고,⁵⁾ 같은 문단에 '하루에 약 0.03 내지 2.5mg/kg, 특히 0.1 내지 2.5mg/kg'이라고 일일 투여량이 기재되어 있는 등, 선행발명은 치료 효과를 나타내는 용량의 일일 투여량과 제제 한 단위가 포함하는 용량의 단위 투여량을 별도로 개시하고 있으므로, 선행발명에서 '0.02 내지 50mg' 및 '0.1 내지 30mg'의 용량이 일일 투여량을 의미한다고 볼 수 없다.

3) 차이점에 대한 검토

가) 차이점 1

앞서 든 증거 및 변론 전체의 취지에 의하여 알 수 있는 다음과 같은 사정을 종합하면, 이 사건 출원발명 우선일 당시의 기술수준에 비추어 통상의 기술자가 선행발명에 의하여 차이점 1을 극복하고 '펑글리모드를 포함하는 제약 조성물'을 의약품질로 하는 구성을 쉽게 도출할 수 있다고 보인다.

5) 선행발명의 국제출원에 의한 국제공개공보 WO2004-028521에도 단위 투여량에 관하여 아래와 같이 기재되어 있다.

Suitable unit dosage forms for oral administration comprise from ca. 0.02 to 50 mg active ingredient, usually 0.1 to 30 mg, e.g. Compound A or B, together with one or more pharmaceutically acceptable diluents or carriers therefor. These dosages are

(1) 이 사건 출원발명의 명세서에는 핑골리모드의 단독 사용에 관한 특별한 기술적 의의를 알 수 있는 기재를 찾아볼 수 없을 뿐만 아니라 이 사건에서도 이로 인한 약리효과 또는 보다 뛰어난 점에 관하여 알 수 있는 자료를 제출하지 않았다. 오히려 이 사건 출원발명의 명세서에는 핑골리모드를 단일 활성 성분으로 투여하거나 VEGF-수용체 길항제와 함께 투여할 수 있다고 하면서, 적합한 VEGF-수용체 길항제의 예, 병용-투여되는 VEGF-수용체 효능제의 투여량, 이 사건 출원발명에서 병용-투여 또는 조합 투여 및 제약 조합물의 의미에 관하여 기재되어 있으므로(문단번호 [0151]에서 [0158]), 이 사건 출원발명의 발명에는 핑골리모드의 병용 투여도 포함하고 있고, 이 사건 출원발명의 발명 중 이 사건 제1항 출원발명이 핑골리모드의 단독 사용을 구성으로 하는 것은 복약 편의성의 증진 등의 일반적인 효과에 불과하다고 보인다.

조성물은 '여러 가지의 성분으로 만들어진 물질'이고,⁶⁾ 이 사건 출원발명의 발명의 설명에는 청구항 1항에 적혀 있는 '제약 조성물'에 관하여 별도로 정의하고 있지 않다. 이러한 조성물의 일반적인 의미 내용을 기초로 앞서 본 이 사건 출원발명의 명세서를 참작하면, 구성요소 1의 '핑골리모드를 포함하는 제약 조성물'이 이에 대응하는 선행발명의 구성요소인 '핑골리모드와 보조 작용제의 조합물'을 배제하는 것이라고 단정할 수 없다('포함하는'은 의약분야 특허발명의 청구범위에 일반적으로 사용하는 표현으로, 청구범위 자체로 핑골리모드를 단독으로 사용하는 경우를 의미함이 명확하다는 원고의 주장은 받아들이지 않는다).

(2) 선행발명의 명세서는 '제약 조합물'은 하나 이상의 활성 성분을 혼합하거나 배합시킨 결과의 생성물을 의미한다고 하면서(문단번호 [0024]) 핑골리모드를 주된

6) 국립국어원 표준국어대사전 참조.

유효성분으로 하여 이와 조합할 수 있는 다양한 보조 작용제들을 개시하고 있으므로 (문단번호 [0139]에서 [0152]), 통상의 기술자라면 선행발명으로부터 주성분인 핑골리 모드 또는 이를 포함하는 조성물의 다발성 경화증 치료 효과를 인식할 수 있다.

(3) 아래와 같은 선행발명의 명세서 기재에 의하면, 핑골리모드를 이용하는 단일치료법의 효과와 핑골리모드 및 보조 작용제를 포함하는 제약 조합물이 나타내는 효과를 비교하는 연구를 한 결과, 단일치료법과 비교하여 제약 조합물을 투여하면, 상승적 치료 효과, 더 적은 부작용이라는 이로운 효과가 있고, 핑골리모드를 더 적은 투여량으로 사용할 수 있어 부작용의 발생률 또는 심각성을 감소시킬 수 있다는 추가적인 이점이 있음을 알 수 있다. 그런데 의약분야에서는 부작용을 최소화하면서 효능을 온전하게 발휘하기 위해서 또는 약효의 향상을 위해서 단독으로 사용하는 의약물질을 병용하는 경우가 많고, 선행발명에서 핑골리모드와 보조 작용제를 조합하여 사용함으로써 얻은 효과는 의약물질을 병용함으로써 얻을 수 있는 일반적인 효과에 불과하다. 그렇다면 선행발명은 핑골리모드 및 보조 작용제를 조합하여 사용하면 핑골리모드를 단독으로 사용하는 경우보다 의약품을 병용하여 사용한 경우 얻을 수 있는 일반적인 효과를 얻을 수 있다는 것이어서 선행발명에 핑골리모드를 단독으로 사용하는 것에 관한 부정적 교시가 있다거나 선행발명이 이를 배제하고 있다고 볼 수는 없다.

[선행발명의 명세서]

[0197] 적합한 임상 연구는, 예를 들어 다발성 경화증을 앓고 있는 환자에서의 개방형 (open label) 투여량 상승 연구이다. 상기 연구는 특히 본 발명의 조합물을 이루는 활성 성분의 상승작용을 입증한다. 다발성 경화증에 대한 유익한 효과는 당업자에게 그 자체로 공지된 이들 연구 결과를 통해 직접 측정할 수 있다. 상기 연구는, 특히 본 발명의 활성 성분을 이용하는 단일치료법의 효과와 본 발명의 조합물이 나타내는 효과를 비교하는데 적합하다. 바람직하게는, 작용제 (a)의 투여량은 최대 허용량(Maximum Tolerated Dosage)에 이를

때까지 상승시키고, 보조 작용제 (b)는 고정 투여량으로 투여한다. 별법으로, 작용제 (a)는 고정 투여량으로 투여하고, 보조 작용제 (b)의 투여량을 상승시킨다. 각각의 환자에게 작용제 (a)를 매일 또는 간헐적으로 투여한다. 치료 효능은 상기 연구에서, 예를 들어 12주, 18주 또는 24주 후에 6주마다 증상 점수를 평가하여 측정할 수 있다.

[0199] 본 발명의 제약 조합물의 투여는 본 발명의 조합물에 사용된 제약상 활성 성분 중 단 한가지만을 투여한 단일치료법과 비교하여, 이로온 효과, 예를 들어 증상을 경감시키거나, 증상의 진행을 지연시키거나, 또는 증상을 억제시키는 것과 관련한 상승적 치료 효과 뿐만 아니라, 추가의 놀랄만한 이로온 효과, 예를 들어 더 적은 부작용, 삶의 질 개선 또는 이환율 감소를 초래한다.

[0200] 추가의 이점은 본 발명의 조합물의 활성 성분을 더 적은 투여량으로 사용할 수 있다는 것, 즉 투여량은 종종 좀 더 소량이 필요할 뿐만 아니라 더 적은 빈도로 투여하여 부작용의 발생률 또는 심각성을 감소시킬 수 있다는 것이다. 이는 치료할 환자의 요구와 필요성에 부합하는 것이다.

이에 대하여 원고는, 통상의 기술자가 핑골리모드의 단독 사용을 고려하더라도 선행발명 명세서의 이러한 기재를 보고 선행발명에 개시된 보조 작용제를 포함하여 사용하는 경우의 핑골리모드 투여용량보다 고용량을 사용하려고 할 것이지 이 사건 제1항 출원발명과 같은 저용량을 사용하지 않을 것이므로 이 사건 제1항 출원발명을 쉽게 발명할 수 없다는 취지로 주장하나, 통상의 기술자는 앞서 본 이유로 선행발명으로부터 핑골리모드를 단독으로 사용하는 구성을 쉽게 도출할 수 있고, 뒤에서 보는 바와 같이 의약분야에서 적절한 투여용량을 찾아내기 위한 노력으로 0.5mg의 일일 투여용량을 설정하는 구성도 도출할 수 있다. 원고의 주장은 받아들이지 않는다.

나) 차이점 2

앞서 든 증거, 갑 제11호증, 을 제5호증 및 변론 전체의 취지에 의하여 알 수 있는 다음과 같은 사정을 종합하면, 이 사건 출원발명 우선일 당시의 기술수준에 비추

어 통상의 기술자가 선행발명에 의하여 차이점 2를 극복하고 '핑골리모드의 의약품'을 다발성 경화증의 4가지 유형 중 RR-MS 치료용으로 한정하는 구성'을 쉽게 도출할 수 있다고 보인다.

(1) 아래와 같은 선행발명의 명세서 기재에 의하면, 다발성 경화증 환자를 통상적으로 RR-MS, 2차-진행형(이하 'SP-MS'라고 한다), 1차-진행형(이하 'PP-MS'라고 한다), 진행-재발형(이하 'PR-MS'라고 한다)의 4가지 유형의 질환 형태로 분류하고, 다발성 경화증 환자의 약 85%가 초기에 RR-MS 형태를 경험하는 것을 알 수 있다(이 사건 출원발명의 명세서에도 이러한 내용이 기재되어 있고(문단번호 [0122], [0123] 및 [0135]에서 [0139]), 'FTY720 in multiple sclerosis: the emerging evidence of its therapeutic value'라는 제목의 논문(갑 제11호증)에도 이러한 내용이 기재되어 있다(159면, [도 1])). 따라서 통상의 기술자는 핑골리모드의 약리효과를 확인하는 과정에서 다발성 경화증의 4가지 유형 중 대부분을 차지하는 RR-MS에 우선적으로 적용할 수 있다.

[선행발명의 명세서]

[0002] 다발성 경화증은 중추 신경계의 백질(white matter)에 만성 염증성 탈수초화 현상이 나타나 운동 및 감각 기능이 점진적으로 쇠퇴하여 영구적 장애를 초래하는 면역-매개 질환이다. 임상 질환의 징후는 통상적으로 초기 성인기에 나타나며, 여자가 남자보다 2:1의 비율로 많다. 다발성 경화증의 치료는 단지 부분적으로 효과적이며, 대부분의 경우에는 항염증성 및 면역억제성 치료에도 불구하고 단지 질환 진행이 지연될 뿐이다. 임상적으론 환자를 통상적으로 4가지 유형의 질환 형태로 분류한다.

[0003] 재발-완화형(RR-MS): 1 내지 2주에 걸쳐 발생하고, 치료를 받든 받지 않든 1개월 내지 2개월에 걸쳐 경감되는 분리성 운동, 감각, 소뇌 또는 시력 마비. 몇몇 환자는 각 에피소드에 대해 장애가 생기지만, 재발 사이에는 임상적으로 안정한 상태로 남아 있는다. 약 85%의 환자는 초기에 MS의 RR 형태를 경험하나, 10년 이내에 약 절반이 2차 진행

형으로 발전할 것이다.

[0004] 2차-진행형(SP-MS): 초기 RR에 이어 재발되든 되지 않든 점차로 장애가 증가한다. 주요 비가역성 장애가 SP 동안 가장 흔하게 발생한다.

[0005] 1차-진행형(PP-MS): 약 15%의 MS 환자에 영향을 미치며 전혀 재발 또는 완화 없이 발병으로부터 질환이 진행되는 과정.

[0006] 진행-재발형(PR-MS): 급성 재발이 명백히 나타나는 발병으로부터의 진행성 질환; 재발 사이의 기간에 질환이 지속적으로 진행되는 특징이 있다.

(2) 2006년 공개된 'FTY720 in multiple sclerosis: the emerging evidence of its therapeutic value'라는 제목의 논문에 아래와 같이 'RR-MS가 다발성 경화증의 가장 흔한 형태이므로 RR-MS 환자를 대상으로 핑골리모드의 효과를 평가하였다', '핑골리모드가 RR-MS 치료를 위한 효과적인 조절제가 될 가능성이 있다', '흔하지 않은 유형의 다발성 경화증인 PP-MS, PR-MS에 대한 효과적인 치료법이 없다'는 내용이 기재되어 있다. 따라서 통상의 기술자라면 다발성 경화증 치료에 약리효과가 있다고 알려진 핑골리모드를 RR-MS에 우선적으로 적용해 볼 동기가 충분하다.

[FTY720 in multiple sclerosis: the emerging evidence of its therapeutic value](Andrew Thomson, Emerging therapy review, 2006, 157-167, 갑 제11호증, 을 제5호증)

○ 지금까지 FTY720은 활동성 RRMS 환자를 대상으로 한 12개월간의 시험에서 평가되었으며 이러한 형태의 질병 환자를 대상으로 추가 연구가 진행될 가능성이 높습니다. 이에 대한 한 가지 이유는 RRMS가 질병의 가장 널리 퍼진 형태이기 때문입니다. 그럼에도 불구하고 가장 흔하지 않은 유형의 다발성 경화증, PPMS 또는 PRMS에 대한 효과적인 치료법이 없다는 점에 유의해야 합니다(166면).

○ 이러한 임상개발 프로그램의 효능 및 내약성 초기 결과를 바탕으로 FTY720은 RRMS 치료를 위한 효과적인 질병 조절제가 될 가능성이 있습니다. 이는 현재 이용 가능한 치료법에 비해 경구 투여된다는 장점이 있으며 지금까지 수행된 연구에서 양호한 내약성 프로파일을 보여주었습니다. 진행 중인 다국적 3상 연구의 추가 결과를 기다리고 있습니다. 특히,

RRMS 치료 결과(예: 장애 감소), 다른 형태의 다발성 경화증에 대한 유용성 및 내약성에 대한 장기적인 영향에 대한 데이터가 예상됩니다(167면).

(3) 이 사건 출원발명의 명세서에는 평골리모드를 재발-완화형 다발성 경화증(RR-MS) 치료용으로 한정한 것에 관한 특별한 기술적 의의를 알 수 있는 기재를 찾아볼 수 없을 뿐만 아니라 아래와 같은 이 사건 출원발명의 명세서 기재에 의하면, 평골리모드는 다발성 경화증의 4가지 유형 중 하나 이상의 치료에 유용할 수 있고, 특히 1차-진행형(PP-MS)을 치료하는 데 유용함을 알 수 있다. 따라서 이 사건 출원발명의 명세서로부터 이 사건 제1항 출원발명이 치료대상 질환을 다발성 경화증의 하위 유형인 RR-MS로 한정된 기술적 의의를 확인할 수 없다.

[이 사건 출원발명의 명세서]

[0140] 따라서, S1P 수용체 조절제(예를 들어, 상기 정의된 바와 같은 화학식 I 내지 IX b의 화합물)는 재발-완화형(RR-MS), 2차-진행형(SP-MS), 1차-진행형(PP-MS) 및 진행-재발형(PR-MS) 중 하나 이상의 치료에 유용할 수 있다.

[0141] 특히, 본원에 기재된 바와 같은 S1P 수용체 조절제, 예를 들어 FTY720(즉, 2-아미노-2-[2-(4-옥틸페닐)에틸]프로판-1,3-디올)은 PP-MS를 치료하는 데 유용하다.

한편 이 사건 출원발명의 출원 당시 그 청구범위는 의약용도를 청구항 1항에서는 탈수초성 질환으로, 청구항 2항에서는 PP-MS로 기재하고 있었다. 원고는 명세서를 보정하면서 의약용도를 탈수초성 질환 중 다발성 경화증으로 한정하였다가 등록 가능성을 높이고 투여 대상을 확보하기 위하여 청구범위를 감축하면서 2019. 11. 15. 의약용도를 다발성 경화증 중 많은 비율을 차지하는 RR-MS로 한정된 것으로 보인다.

이에 대하여 원고는, 이 사건 출원발명의 명세서에 기재된 발명 중 RR-MS를

치료용도로 하는 발명만을 청구한 것이므로 이 사건 제1항 출원발명의 진보성을 판단하기 위하여 출원발명에 관한 내용 외에 명세서의 다른 기재를 참고할 필요가 없다고 주장한다. 그런데 이 사건 제1항 출원발명의 우선일 당시 핑골리모드가 다발성 경화증 치료제로 효과가 있다는 것이 공지되어 있었으므로, 이 사건 제1항 출원발명의 구성요소 2는 핑골리모드의 치료용도를 4가지 유형의 다발성 경화증 중 RR-MS로 한정한 것에 그 특징이 있고, 이러한 한정의 기술적 의의를 알기 위하여 이 사건 출원발명 명세서의 다른 기재를 참고할 필요가 있다. 또한 원고는 다발성 경화증의 4가지 유형 모두에 약리효과가 있다는 취지의 선행발명의 개시내용으로부터 RR-MS에 약리효과가 있다는 것을 발견하기는 쉽지 않다거나 저용량의 핑골리모드를 사용하는 경우 PP-MS에는 약리효과가 없는 반면 RR-MS에만 약리효과가 있으므로 이 사건 제1항 출원발명은 진보성이 있다고 주장하므로, 이 사건 제1항 출원발명의 진보성 유무를 판단하기 위하여도 이러한 기재를 참고할 필요가 있다.

다) 차이점 3

앞서 든 증거, 갑 제26, 33호증, 을 제6, 7호증 및 변론 전체의 취지에 의하여 알 수 있는 다음과 같은 사정을 종합하면, 이 사건 출원발명 우선일 당시의 기술수준에 비추어 통상의 기술자가 선행발명에 의하여 차이점 3을 극복하고 '핑골리모드의 투여용량을 1일 0.5mg으로 한정하는 구성'을 쉽게 도출할 수 있다고 보인다.

(1) 공지된 의약물질이 부작용은 최소화하면서 효능을 온전하게 발휘하기 위하여 투여주기 · 투여부위나 투여경로 등과 같은 투여용법과 환자에게 투여되는 용량을 적절하게 설정하는 것은 의약분야의 기본적 과제이고, 의약개발 과정에서는 이러한 기술적 과제를 해결하기 위하여 적절한 투여용량을 찾아내기 위한 노력이 통상적으로 행

하여지고 있다. 따라서 통상의 기술자라면 임상시험 등을 통하여 치료에 적절한 핑골리모드 투여용량을 도출할 수 있고, 이 사건 제1항 출원발명이 투여용량을 0.5mg으로 한정된 구성은 통상의 기술자가 약리효과를 보이면서도 최소한 적은 용량으로 투여하기 위하여 통상적이고 반복적인 실험을 통하여 도출할 수 있는 구성에 불과하다.

(2) 아래와 같은 이 사건 출원발명의 우선일 전인 2006. 4. 6. 원고가 미합중국 증권거래위원회에 제출한 보고서에는 '핑골리모드의 RR-MS에 대한 치료효과에 관한 임상 3상 시험에서 1.25mg 및 0.5mg의 용량을 투여할 계획'이라고 기재되어 있고, 2002년 4월경 공개된 'First Human Trial of FTY720, a Novel Immunomodulator, in Stable Renal Transplant Patients'라는 제목의 논문에 신장 이식 환자에게 면역억제제로 핑골리모드를 사용하면서 투여용량을 0.25mg에서 3.5mg으로 정하여 안정성을 평가한 내용이 기재되어 있다.

[증권거래위원회 제출 보고서](2006. 4. 6)(을 제6호증)

○ 임상 3상 연구 프로그램

노바티스는 “FREEDOMS”(Fingolimod Research Evaluation Effects of Daily Oral therapy in Multiple Sclerosis)라는 첫 번째 임상 3상 핵심 연구를 시작했습니다. 24개월 무작위, 이중 맹검, 위약 대조 FREEDOMS 연구에는 18~55세 사이의 재발 완화형 다발성 경화증 환자 1,000명 이상이 포함됩니다. 연구 참가자는 동일하게 무작위 배정되어 FTY720 1.25mg 또는 0.5mg 또는 위약을 최대 24개월 동안 매일 1회 투여받게 됩니다(3면).

위와 같이 의약분야에서는 적절한 투여용량을 찾아내기 위하여 임상시험 등을 실시하고, 선행발명의 명세서에는 "1일 투여량은 물론 다양한 요인, 예를 들어 선택된 화합물, 치료될 특정 증상 및 원하는 효과에 따라 변할 것이다(문단번호 [0207])."라고 기재되어 있으므로, 선행발명의 개시내용으로부터 핑골리모드를 1일 1회 0.5mg 투

여하는 것은 부작용 및 약리효과 등을 고려하여 충분히 시도해 볼 수 있는 투여용량이라고 할 것이다(이에 대하여 원고는, 이러한 임상 시험은 0.5mg의 저용량에서는 약리효과가 나타나지 않을 것으로 예상하고 이러한 임상 시험을 실시한 것이라고 주장하나, 적절한 투여용량을 찾아내기 위하여 약리효과가 발생하지 않을 것으로 예상하는 저용량부터 고용량까지 시도할 수 있으므로, 위와 같이 예상했다는 사정만으로 선행발명으로부터 용량 구성을 도출할 수 없다고 볼 수 없다).

이에 대하여 원고는, 이 사건 심결에서 을 제6, 7호증을 제시받지 못하였으므로 이를 근거로 이 사건 출원발명의 진보성을 판단할 수 없다는 취지로 주장한다.

거절결정불복심판청구를 기각하는 심결의 취소소송단계에서 특허청장은 심결에서 판단되지 않은 것이라고 하더라도 거절결정의 이유와 다른 새로운 거절이유에 해당하지 않는 한 심결의 결론을 정당하게 하는 사유를 주장·입증할 수 있고, 심결취소소송의 법원은 달리 볼 만한 특별한 사정이 없는 한, 제한 없이 이를 심리 판단하여 판결의 기초로 삼을 수 있다(대법원 2003. 2. 26. 선고 2001후1617 판결 등 참조). 특히 이미 통지된 거절이유가 선행발명에 의하여 출원발명의 진보성이 부정된다는 취지인 경우에, 선행발명을 보충하여 특허출원 당시 그 기술분야에 널리 알려진 주지관용기술의 존재를 증명하기 위한 자료는 새로운 공지기술에 관한 것에 해당하지 아니하므로, 심결취소소송의 법원이 이를 진보성을 부정하는 판단의 근거로 채택하였다고 하더라도 이미 통지된 거절이유와 주요한 취지가 부합하지 아니하는 새로운 거절이유를 판결의 기초로 삼은 것이라고 할 수 없다(대법원 2013. 9. 26. 선고 2013후1054 판결 등 참조).

이 사건 제1항 출원발명의 거절이유는 선행발명에 의하여 출원발명의 진보성

이 부정된다는 것이고, 을 제6, 7호증이 선행발명의 핑골리모드 투여용량에 관한 개시 내용으로부터 선행발명을 보충하여 핑골리모드 0.5mg의 일일 투여량은 이 사건 출원발명의 우선일 당시 일반적으로 의약분야에서 투여용량을 조절하는 과정에서 선택할 수 있는 용량임을 증명하기 위한 자료인 경우 새로운 공지기술에 해당하지 아니하므로, 진보성을 부정하는 판단의 근거로 채택할 수 있다.

(3) 원고는, 이 사건 출원발명의 우선일 당시 핑골리모드의 다발성 경화증 치료 메커니즘은 림프구 억제에 알려져 있었고, 림프구 억제에 필요한 70%의 림프구 고갈 임계치를 달성하기 위한 핑골리모드 투여용량은 1.25mg/일로서, 0.5mg/일의 낮은 용량으로는 림프구 억제를 하지 못하여 치료효과가 없을 것으로 예상되었는데, 이 사건 출원발명의 발명자들은 핑골리모드의 신맥관형성 억제 메커니즘을 연구하였고, 이 경우 0.5mg/일의 낮은 용량이 재발-완화형 다발성 경화증(RR-MS) 치료에 효과가 있음을 최초로 발견하였으므로, 신맥관형성 억제 메커니즘을 인식하지 못한 선행발명으로부터 0.5mg/일의 투여용량을 쉽게 도출할 수 없다고 주장한다. 그러나 앞서 든 증거 및 변론 전체의 취지에 의하여 알 수 있는 다음과 같은 사정을 종합하면, 핑골리모드의 신맥관형성 억제 메커니즘으로 접근하여야만 이 사건 제1항 출원발명의 투여용량을 도출할 수 있다고 볼 수 없고, 통상의 기술자가 선행발명으로부터 림프구 고갈 임계치를 달성하기 위하여 핑골리모드 고용량만 시도할 것이라고 볼 수 없다.

① 이 사건 제1항 출원발명의 청구범위에는 핑골리모드의 약리기전이 신맥관형성 억제와 관련이 있음을 한정하고 있지 않고(이 사건 출원발명에 대응하는 원고의 미국 출원에는 신맥관형성을 억제하는 메커니즘으로 청구범위를 한정하였다), 이 사건 출원발명의 명세서에도 아래와 같이 핑골리모드가 탈수초성 질환과 관련된 신-맥관

형성에 대해 억제 효과를 갖는다는 기재 외에 핑골리모드가 신맥관형성을 억제하여 낮은 용량으로도 약리효과가 있음이 기재되어 있지는 않다[원고가 제출한 약품 홍보자료(갑 제33호증)에도 핑골리모드의 작용 메커니즘을 림프구 억제로 설명하고 있을 뿐 신맥관형성 억제로 설명하고 있지 않다].

[이 사건 출원발명의 명세서]

[0001] 본 발명은 탈수초성 질환(예컨대, 다발성 경화증)과 관련된 신-맥관형성(neo-angiogenesis)의 치료 또는 예방에서의 S1P 수용체 조절제의 용도에 관한 것이다.

[0123] 또한, 병변은 중요한 혈관 성분을 가질 수 있다. 최근에는, 만성 염증과 맥관형성 사이의 확실한 관련성이 입증되어 왔고, 혈관신생(neovascularization)은 질환의 진행에서 중요한 역할을 하는 것으로 보인다.

[0124] 본 발명에 이르러, S1P 수용체 조절제가 탈수초성 질환(예를 들어, MS)과 관련된 신-맥관형성에 대해 억제 효과를 갖는다는 것이 밝혀졌다.

[0126] 1.1 탈수초성 질환과 관련된 신-맥관형성의 예방, 억제 또는 치료가 필요한 대상체에게 치료적 유효량의 S1P 수용체 조절제(예를 들어, 화학식 I 내지 IXb의 화합물)를 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 탈수초성 질환(예를 들어, MS)과 관련된 신-맥관형성을 예방, 억제 또는 치료하기 위한 방법.

[0127] 1.2 탈수초성 질환의 증상 진행의 완화 또는 지연이 필요한 대상체에게 치료적 유효량의 S1P 수용체 조절제(예를 들어, 화학식 I 내지 IXb의 화합물)를 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 탈수초성 질환(예를 들어, 다발성 경화증 또는 길랑-바레 증후군)의 증상 진행을 완화 또는 지연시키기 위한 방법(이 방법에서, 상기 질환과 관련된 신-맥관형성이 예방 또는 억제됨).

[0128] 1.3 탈수초성 질환 재발의 감소 또는 예방 또는 완화가 필요한 대상체에게 치료적 유효량의 S1P 수용체 조절제(예를 들어, 화학식 I 내지 IXb의 화합물)를 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 탈수초성 질환(예를 들어, 다발성 경화증 또는 길랑-바레 증후군)의 재발을 감소 또는 예방 또는 완화시키기 위한 방법(이 방법에서, 상기 질환과 관련된 신-맥관형성이 예방 또는 억제됨).

[0129] 1.4 탈수초성 질환의 재발-완화 단계에 있는 대상체에게 치료적 유효량의 S1P 수용체 조절제(예를 들어, 화학식 I 내지 IXb의 화합물)를 투여하는 것을 포함하는, 상기 대

상체에서 탈수초성 질환(예를 들어, 다발성 경화증 또는 길랑-바레 증후군)의 진행 속도를 늦추기 위한 방법(이 방법에서, 상기 질환과 관련된 신-맥관형성이 예방 또는 억제됨).

[0142] 상기 기술된 바와 같은 탈수초성 질환과 관련된 신-맥관형성의 예방 또는 치료에서, S1P 수용체 조절제(예를 들어, 화학식 X의 기를 포함하는 S1P 수용체 조절제)의 유용성은, 예를 들어 하기 기재된 방법에 따라 동물 시험 방법뿐만 아니라 임상에서 입증될 수 있다.

[0145] 본 분석법에서, S1P1 수용체 조절제(예를 들어, 화합물 A)는 0.1 내지 20mg/kg (p.o.)의 투여량으로 동물에게 투여될 경우, 질환-관련 신-맥관형성을 유의하게 차단한다. 예를 들어, 히드로클로라이드염 형태의 화합물 A는 0.3mg/kg(p.o.)의 투여량으로 매일 투여될 경우, 질환-관련 맥관형성을 완전히 차단하고, 재발 단계를 완전히 억제한다. 히드로클로라이드염 형태의 화합물 A가 매 2 또는 3일마다, 또는 주 1회 0.3mg/kg으로 경구 투여될 경우, 동일한 효과가 얻어진다.

[0148] 20명의 재발-완화형 MS 환자들에게 상기 화합물을 0.5, 1.25 또는 2.5 mg의 일일 투여량으로 경구 투여한다. 환자의 일반적 임상 상태를 신체 검사 및 실험용 검사에 의해 매주 조사한다. 질환 상태 및 질환 진행의 변화를 2개월마다 방사선 검사(MRI) 및 신체 검사에 의해 평가한다. 초기에는 2 내지 6개월 동안 환자를 치료한다. 이후, 환자의 질환이 진행되지 않고, 약물이 만족할만하게 내성을 나타내지 않는 한, 치료를 유지한다.

② 이 사건 출원발명의 우선일 당시 림프구 억제가 RR-MS에 관한 핑골리모드의 약리기전으로 알려져 있었다는 점 및 핑골리모드가 용량 의존적으로 림프구를 억제한다는 점은 인정된다. 그러나 2004년 공개된 'Sphingosine 1-phosphate receptor agonists attenuate relapsing-remitting experimental autoimmune encephalitis in SJL mice'라는 제목의 동물실험에 관한 논문은 아래와 같이 '림프구감소증과 임상 점수 사이의 단절이 관찰되었고, 이 림프구감소증과 임상 효능 간의 상관관계는 불완전하며, 림프구감소증이 임상 효능과 상관관계가 있는 바이오마커이고 이 효능에 기여하는 메커니즘일 수 있지만 추가 메커니즘이 이식 및 자가면역질환의 임상적 효능 모델에서

볼 수 있는 전반적인 치료 이점을 생성하는 데 관련될 수도 있다'라는 내용도 기재되어 있다. 따라서 통상의 기술자가 림프구 고갈 억제치를 달성하기 위하여 핑골리모드 고용량만 시도할 것이라고 볼 수 없다.

[Sphingosine 1-phosphate receptor agonists attenuate relapsing-remitting experimental autoimmune encephalitis in SJL mice](Michael Webb 등, Journal of Neuroimmunology 153, 2004, 108-121, 갑 제26호증, 을 제15호증)

○ 용량 반응 실험에서 우리는 임의의 효능을 보기 위해서 말초 림프구의 약 70% 고갈 억제치가 필요하다는 것을 발견했으며, 그 이후에는 임상적 이점과 림프구감소증 사이의 용량-반응 관계가 매우 가파르다는 것을 발견했다. 이러한 관찰에도 불구하고, 우리는 림프구 감소증과 임상 점수 사이의 단절을 관찰했다. 이것은 특히 투약 개시와 종료에서 볼 수 있었다. 아픈 동물에 대한 투여를 시작할 때, 우리는 상당한 수준의 림프구감소증 형성 전에 명백한 임상적 개선의 빠른 시작을 보았다. 화합물 중단 시 임상 징후가 증가하기 시작하기 전에 1-2일의 지연이 있었다. 그럼에도 불구하고 동물들은 임상 점수가 2점 이상으로 다시 회복된 반면, 림프구감소증의 수준은 기준선(0.5)보다 약간 높은 점수를 받았을 때와 동일하게 유지되었다. 따라서 림프구감소증과 임상 효능 사이의 상관관계는 불완전하며, 림프구 감소증은 임상 효능과 상관관계가 있는 바이오마커이고 이러한 효능에 기여하는 메커니즘 일 수 있지만, 추가적인 메커니즘이 이식 및 자가면역 질환 모델에서 볼 수 있는 전반적인 치료 효과를 생성하는 데 관여할 수 있다(118면).

③ 그밖에 다발성 경화증 치료에서도 장기이식 환자에게 필요한 정도의 높은 수준의 림프구 억제가 필요하다거나, 저용량의 핑골리모드가 다발성 경화증 치료에 효과적이지 않았다는 점 등에 관한 증거가 없다. 따라서 통상의 기술자가 다발성 경화증에 대한 핑골리모드의 0.5mg의 치료효과를 부정적으로 인식할 것이라고 단정할 수 없다.

4) 원고의 주장에 관한 판단

가) 전체 구성의 곤란성 주장에 관한 판단

원고는, 이 사건 제1항 출원발명은 '저용량'의 핑골리모드를 '단독'으로 경구 투여하여 'RR-MS'를 치료하기 위한 것으로, 전체로서의 구성을 유기적으로 결합하는 것에 곤란성이 있다고 주장한다.

그러나 이 사건 제1항 출원발명 및 선행발명은 핑골리모드로 다발성 경화증을 치료한다는 점에서 기술분야가 동일하고, 핑골리모드로 다발성 경화증을 치료함에 있어 약리효과는 유지하면서 부작용은 감소시킨다는 점에서 목적에 차이가 없으며, 의약의 단독 사용 또는 병용 사용 여부, 의약용도, 투여용량은 의약발명에서 개별적·독립적 구성이므로 각 구성의 결합을 방해하는 요소가 없어 선행발명의 개시내용으로부터 각 구성을 결합하는 데 어려움이 있다고 보이지도 않고, 뒤에서 보는 바와 같이 선행발명에 의하여 예측되는 결과를 넘는 현저한 효과가 발생한다고 볼 수 없으므로, 구성의 곤란성이 인정된다는 원고의 주장은 이유 없다.

나) 효과의 현저성 주장에 관한 판단

(1) 원고의 주장

핑골리모드를 1일 1회 0.5mg 투여한 경우, 1일 1회 1.25mg을 투여한 경우와 비교하여 약리효과는 유사하면서 부작용은 감소하였다. 선행발명에는 저용량의 핑골리모드 사용에 부정적 교시가 있었으므로 이러한 효과는 선행발명으로부터 예측할 수 없었고, 부작용의 리스크를 고려하면 1일 1회 1.25mg을 투여한 경우보다 약리효과가 더 우수하다고 할 것이다. 이 사건 제1항 출원발명은 통상의 기술자가 예측할 수 없는 효과가 있다.

(2) 관련 법리

의약개발 과정에서는 약효증대 및 효율적인 투여방법 등의 기술적 과제를

해결하기 위하여 적절한 투여용법과 투여용량을 찾아내려는 노력이 통상적으로 행하여지고 있으므로 특정한 투여용법과 투여용량에 관한 용도발명의 진보성이 부정되지 않기 위해서는 출원 당시의 기술수준이나 공지기술 등에 비추어 통상의 기술자가 예측할 수 없는 현저하거나 이질적인 효과가 인정되어야 한다(대법원 2017. 8. 29. 선고 2014후2702 판결 등 참조).

(3) 구체적 판단

이러한 법리에 비추어 이 사건에 관하여 본다. 앞서 든 증거, 갑 제14에서 17, 30호증, 을 제6, 8호증 및 변론 전체의 취지에 의하여 알 수 있는 다음과 같은 사정을 종합하여 보면, 이 사건 제1항 출원발명은 핑골리모드를 단독으로 사용하는 구성, RR-MS 치료용으로 한정된 구성과 핑골리모드를 1일 1회 0.5mg 투여하는 구성을 결합함으로써 전체적으로 부작용이 감소하거나 복약의 편의성이 증진된다는 작용효과가 있다고 할 수 있으나, 이러한 이 사건 제1항 출원발명의 효과는 통상의 기술자가 선행발명으로부터 예측할 수 있는 결과를 넘는 현저하거나 이질적인 효과라고 보기 어려울 뿐 아니라 선행발명이 달성하는 효과와 별다른 차이도 없어 보인다. 따라서 이 사건 제1항 출원발명이 현저한 효과가 있다는 원고의 주장 역시 이유 없다.

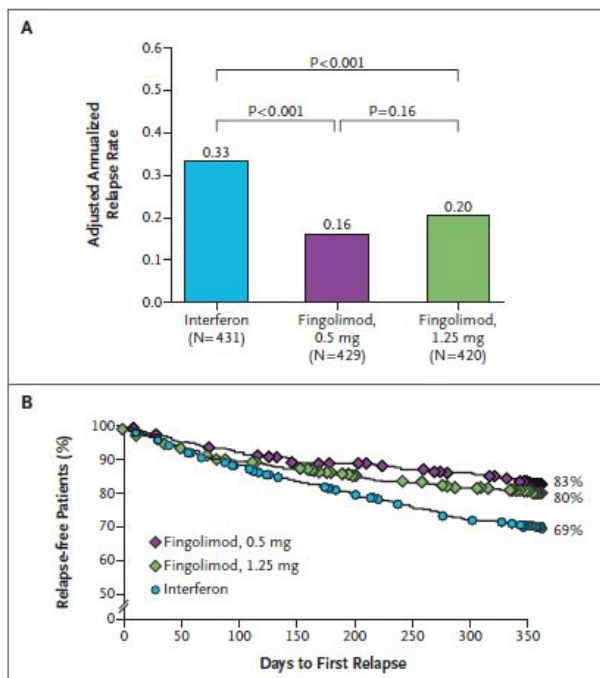
① 이 사건 출원발명의 명세서에는 핑골리모드의 유용성은 동물 시험 방법 및 임상에서 입증될 수 있다고 기재되어 있고(문단번호 [0142]), 핑골리모드의 유용성을 입증하기 위한 동물 시험 방법에 관하여 구체적으로 기재되어 있으면서(문단번호 [0143], [0144]), "히드로클로라이드염 형태의 화합물 A는 0.3mg/kg(p.o.)의 투여량으로 매일 투여될 경우, 질환-관련 맥관형성을 완전히 차단하고, 재발 단계를 완전히 억제한다. 히드로클로라이드염 형태의 화합물 A가 매 2 또는 3일마다, 또는 주 1회 0.3mg/kg

으로 경구 투여될 경우, 동일한 효과가 얻어진다고(문단번호 [0145])."라고 기재되어 있어 핑골리모드 주 1회 0.3mg/kg 용량의 동물 시험 결과에 관하여는 기재되어 있으나, 임상 시험에 관하여는 "20명의 재발-완화형 MS 환자들에게 상기 화합물을 0.5, 1.25 또는 2.5mg의 일일 투여량으로 경구 투여한다(문단번호 [0148])"라고 그 방법만이 기재되어 있을 뿐이다. 원고의 주장과 같이 동물 시험에서 주 1회 0.3mg/kg의 투여용량으로부터 임상 시험에서 1일 1회 0.5mg의 투여용량의 효과를 추론할 수 있다고 하더라도, 이 사건 출원발명의 명세서에는 핑골리모드 0.5mg의 일일 투여량에 통상의 기술자가 예측할 수 없는 현저하거나 이질적인 효과가 있다는 것이 기재되어 있지 않고, 이를 추론할만한 기재도 없다.

② 원고는, 이 사건 제1항 출원발명이 인터페론 베타(Interferon Beta-1a) 및 글라티라머 아세테이트(glatiramer acetate) 등과 비교하여 우수한 RR-MS 치료효과를 나타낸다고 주장한다. 그러나 선행발명에 개시된 유효성분인 핑골리모드가 아닌 다른 의약품질과 비교하여 이 사건 제1항 출원발명의 약리효과가 현저하다고 선행발명에 비해 진보성이 있다고 할 수 없으므로, 원고가 주장하는 사정만으로 이 사건 제1항 출원발명에 통상의 기술자가 예측할 수 없는 현저하거나 이질적인 효과가 있다고 할 수 없다.

③ 아래와 같이 핑골리모드를 일일 0.5mg 투여할 경우 조정된 연간 재발율은 0.16, 재발이 없는 환자의 비율은 83%이고, 핑골리모드를 일일 0.5mg 투여할 경우 조정된 연간 재발율은 0.20, 재발이 없는 환자의 비율은 80%로 나타나는 등 핑골리모드를 일일 0.5mg 투여할 경우 핑골리모드를 일일 1.25mg 투여하는 경우와 유사한 약리효과를 보이면서도 부작용은 적다고 보고된 점은 인정된다.

[Oral Fingolimod or Intramuscular Interferon for Relapsing Multiple Sclerosis](Jeffrey A. Cohen 등, The New England Journal of Medicine, 2010, 362:402-15)(갑 제14호증, 을 제8호증)



[도면 2] 12개월의 연간 재발률과 첫 번째 재발까지의 시간.

패널 A는 연구 그룹, 국가, 지난 2년 동안의 재발 횟수 및 기준선 장애 점수를 조정하여 기준선에서 12개월까지의 연간 재발률을 보여준다. 패널 B는 재발이 없는 환자의 비율을 나타내는 첫 번째 재발까지의 시간에 대한 Kaplan-Meier 추정치를 보여준다(인터페론과의 비교에서 둘 모두 $P < 0.001$).

[A Placebo-Controlled Trial of Oral Fingolimod in Relapsing Multiple Sclerosis](Ludwig Kappos 등, The New England Journal of Medicine, 2010, 362:387-401)(갑 제15호증, 을 제9호증)

○ 결과적으로, 위약과 비교하여 경구 핑골리모드는 재발-완화형 다발성 경화증 환자를 포함한 본 24개월 연구에서 우수한 효능을 나타내었다. 재발률, 임상 장애 진행, 및 염증성 병변 활성의 MRI 증거 및 조직 파괴는 핑골리모드 사용시에 모두 현저하게 감소되었다. 핑골리모드 2개 용량은 유사한 효능을 나타내었고, 부작용은 1.25mg 용량보다 0.5mg 용량에서 빈도가 적었다(400면).

[Oral fingolimod in primary progressive multiple sclerosis(INFORMS): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial](Fred Lublin 등, Lancet 2016; 387:1075-84)(갑 제16호증)

○ 재발성 다발성 경화증에서 0.5mg 용량의 더 나은 리스크 대비 효과 프로파일을 기반으로 1.25mg 용량의 핑골리모드 개발을 중단하기로 한 결정은 더 높은 용량에서 핑골리모드의 효능을 완전히 평가하는 능력을 제한했다. 그러나 이 연구는 위약에 비해 0.5mg의 핑

폴리모드 용량을 평가하기에 적절했다. 추가로, 부록에 제시된 바와 같이, 우리는 원래 폴리모드 1.25mg을 투여받도록 배정된 코호트에서 잠재적인 치료 효과의 징후를 확인하지 못했습니다(1083면).

[Gilenya FDA 승인 내용](갑 제17호증)

○ 2.3 권장 복용량

성인 및 10세 이상 체중 40kg 초과와 소아 환자에서 이 약의 권장 복용량은 1일 1회 0.5mg 경구 투여입니다.

체중 40kg 이하인 10세 이상의 소아 환자에서 이 약의 권장 복용량은 1일 1회 0.25mg 경구 투여입니다.

0.5mg을 초과하는 핑골리모드 용량은 추가적인 이점 없이 더 많은 부작용 발생률과 관련이 있습니다.

[Fingolimod(FTY720): 다발성 경화증 치료 경구 약물의 개발](전문가 보고서, 배우철, 2011)(갑 제30호증)

○ 지금까지 MS 환자들에 대한 fingolimod의 효과와 위험성을 평가하는 2년간의 대조군 보유 임상시험과 5년간의 장기 연장 시험이 실시되었다. 여기서 fingolimod 0.5mg이 1.25mg과 비교하여 효과는 비슷하지만, 내약성이 우수하고, 부작용이 적은 등 여러 면에서 적합한 것으로 확인되었다. 지금도 장기간 추적 조사가 진행되는 만큼 이들 정도가 재발성 MS 환자들에 대한 새로운 치료제로서의 효과와 위험성 평가에 대한 추가 정보를 제공할 것이다(7면).

그러나 약물의 투여용량이 줄어들면 부작용이 감소하는 것은 통상의 지식을 가진 사람이 쉽게 예측할 수 있는 정도에 불과하고, 앞서 본 바와 같이 약물의 투여용량을 적절하게 설정하는 것은 의학 분야에서 통상적으로 이루어질 뿐만 아니라 그 방법이 잘 알려져 있으므로, 원고가 제출한 자료만으로는 이 사건 제1항 출원발명에 통상의 기술자가 예측할 수 없는 현저한 효과가 있다고 인정하기 어렵다.

다) 그 밖의 주장에 관한 판단

원고는, 이 사건 출원발명에 대응하는 미국, 유럽, 일본 출원발명은 진보성이

인정되었고, 특히 미국, 일본 출원의 경우 청구범위가 이 사건 제1항 출원발명과 유사하므로 이 사건 발명의 진보성도 마찬가지로 인정되어야 한다는 취지로 주장하나, 특허등록의 요건은 법제가 다른 외국과는 별도로 우리 특허법에 따라 독립적으로 판단하는 것이고 다른 나라의 특허등록례에 구애받을 것은 아니며, 나아가 설령 다른 나라에서 동일한 내용의 출원이 특허등록되었다고 하여 반드시 우리나라에서도 특허등록되어야 한다고 할 수도 없는 것이므로 원고의 주장은 받아들일 수 없다.

5) 검토 결과 정리

이 사건 제1항 출원발명은 통상의 기술자가 선행발명에 의하여 쉽게 발명할 수 있으므로 진보성이 부정된다.

나. 소결론

따라서 이 사건 제1항 출원발명은 통상의 기술자가 선행발명에 의하여 쉽게 발명할 수 있으므로 진보성이 부정되고, 특허출원에 있어 청구범위가 여러 개의 청구항으로 되어 있는 경우 어느 하나의 청구항이라도 거절이유가 있는 때에는 그 출원은 전부가 거절되어야 하므로, 이 사건 제1항 출원발명의 진보성이 부정되어 특허를 받을 수 없는 이상 이 사건 출원발명의 나머지 청구항에 관하여 더 나아가 살펴볼 필요 없이 이 사건 출원발명은 특허를 받을 수 없다.

4. 결론

이 사건 심결의 취소를 구하는 원고의 청구는 이유 없으므로 이를 기각한다.

재판장 판사 이형근

판사 임경옥

판사 윤재필

[별지]

선행발명

발명의 명칭: 탈수초성 장애의 치료에 있어서의 스펅고신-1-포스페이트수용체 아고니스트

기술분야

[0001] 본 발명은 하나 이상의 S1P 수용체 아고니스트를 포함하는 제약 조합물, 및 탈수초성 질환, 예를 들어 다발성 경화증 및 이와 관련된 장애를 치료하는 데 있어 그의 용도에 관한 것이다.

[0002] 다발성 경화증은 중추 신경계의 백질(white matter)에 만성 염증성 탈수초화 현상이 나타나 운동 및 감각 기능이 점진적으로 쇠퇴하여 영구적 장애를 초래하는 면역-매개 질환이다. 임상 질환의 징후는 통상적으로 초기 성인기에 나타나며, 여자가 남자보다 2:1의 비율로 많다. 다발성 경화증의 치료는 단지 부분적으로 효과적이며, 대부분의 경우에는 항염증성 및 면역억제성 치료에도 불구하고 단지 질환 진행이 지연될 뿐이다. 임상적으론 환자를 통상적으로 4가지 유형의 질환 형태로 분류한다.

[0003] 재발-완화형 (RR-MS): 1 내지 2주에 걸쳐 발생하고, 치료를 받든 받지 않든 1개월 내지 2개월에 걸쳐 경감되는 분리성 운동, 감각, 소뇌 또는 시력 마비. 몇몇 환자는 각 에피소드에 대해 장애가 생기지만, 재발 사이에는 임상적으로 안정한 상태로 남아 있는다. 약 85%의 환자는 초기에 MS의 RR 형태를 경험하나, 10년 이내에 약 절반이 2차 진행형으로 발전할 것이다.

[0004] 2차-진행형 (SP-MS): 초기 RR에 이어 재발되든 되지않든 점차로 장애가 증가한다. 주요 비가역성 장애가 SP 동안 가장 흔하게 발생한다.

[0005] 1차-진행형 (PP-MS): 약 15%의 MS 환자에 영향을 미치며 전혀 재발 또는 완화없이 발병으로부터 질환이 진행되는 과정.

[0006] 진행-재발형 (PR-MS): 급성 재발이 명백히 나타나는 발병으로부터의 진행성 질환; 재발 사이의 기간에 질환이 지속적으로 진행되는 특징이 있다.

[0007] 따라서, 예를 들어 유기체에 영향을 끼치는 증상 또는 질병을 감소시키거나, 경감시키거나, 안정화시키는 것을 비롯하여, 탈수초성 질환, 예를 들어 다발성 경화증 또는 킨라인-바레(Guillain-Barre) 증후군의 치료에 효과적인 작용제가 요구되고 있다.

[0008] 본 발명에 이르러, 하나 이상의 S1P 수용체 아고니스트 및 보조 작용제 (예를 들어, 하기에 정의되는 바와 같음)를 포함하는 조합물이 탈수초성 질환, 예를 들어 다발성 경화증 및 이에 관련된 장애에 이로운 영향을 끼치는 것으로 밝혀졌다.

[0009] 본 발명의 특정한 발견에 따라, 하기가 제공된다.

[0010] 1. a) S1P 수용체 아고니스트, 및

[0011] b) 하나 이상의 탈수초성 질환 증상, 예를 들어 다발성 경화증 증상 또는 궤라인-바레 증후군 증상에 대해 임상적 활성을 갖는 것으로 입증된 하나 이상의 보조 작용제를 포함하는 제약 조합물.

[0013] 2.1 S1P 수용체 아고니스트(예를 들어, 하기에 정의되는 바와 같은 화학식 I 내지 VII의 화합물), 및 예를 들어 하기에 나타내는 바와 같은 하나 이상의 보조 작용제의 치료상 유효량을, 예를 들어 동시에 또는 순차적으로 병용-투여하는 것을 포함하는, 탈수초성 질환, 예를 들어 다발성 경화증 또는 이에 관련된 장애 또는 궤라인-바레 증후군의 치료 방법.

[0014] 2.2 S1P 수용체 아고니스트(예를 들어, 하기에 정의되는 바와 같은 화학식 I 내지 VII의 화합물), 및 예를 들어 하기에 나타내는 바와 같은 하나 이상의 보조 작용제의 치료상 유효량을, 예를 들어 동시에 또는 순차적으로 병용-투여하는 것을 포함하는, 탈수초성 질환, 예를 들어 다발성 경화증 또는 궤라인-바레증후군의 증상을 경감시키거나 또는 그 진행을 지연시키기 위한 방법.

[0015] 다발성 경화증의 초기 증상은 시신경염이다. 따라서, 본 발명은 또한 하기를 제공한다.

[0016] 2.3 시신경염의 치료가 필요한 대상체에게 S1P 수용체 아고니스트(예를 들어, 본원에서 이후에 상술되는 바와 같은 화학식 I 내지 VII의 화합물, 예컨대 화합물 A 또는 B) 또는 그의 제약상 허용되는 염의 치료상 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 상기 치료가 필요한 대상체에서 시신경염을 치료하거나, 경감시키거나, 또는 그 진행을 지연시키기 위한 방법.

[0017] 3. 방법 2.1 내지 2.3 중 어느 하나에 사용하기 위한, 본원에 개시된 바와 같은 제약 조합물.

[0018] 4.1 S1P 수용체 아고니스트(예를 들어, 본원에서 이후에 정의되는 바와 같은 화학식 I 내지 VII의 화합물, 예컨대 화합물 A 또는 B)를 하나 이상의 제약상 허용되는 희석제 또는 담체와 함께 포함하는, 시신경염을 치료하거나, 경감시키거나, 또는 그 진행을 지

연시키기 위한 제약 조성물.

[0019] 4.2 시신경염을 치료하거나, 경감시키거나, 또는 그 진행을 지연시키는데 사용하기 위한, 본원에서 이후에 정의되는 바와 같은 화학식 I 내지 VII의 화합물, 예를 들어 화합물 A 또는 B.

[0020] 4.3 시신경염을 치료하거나, 경감시키거나, 또는 그 진행을 지연시키는데 사용하기 위한 의약의 제조에 사용하기 위한, S1P 수용체 아고니스트 (예를 들어, 본원에서 이후에 정의되는 바와 같은 화학식 I 내지 VII의 화합물, 예컨대 화합물 A 또는 B).

[0021] 5.1 시신경염을 치료하거나, 경감시키거나, 또는 그 진행을 지연시키는데 사용하기 위한 의약의 제조에 사용하기 위한, S1P 수용체 아고니스트 (예를 들어, 본원에서 이후에 정의되는 바와 같은 화학식 I 내지 VII의 화합물, 예컨대 화합물 A 또는 B)의 용도.

[0022] 5.2 a) 스피고신-1-포스페이트 (S1P) 수용체 아고니스트, 및 b) 하나 이상의 탈수초성 질환의 증상에 대해 임상적 활성을 갖는 것으로 입증된 하나 이상의 보조 작용제의, 탈수초성 질환의 증상을 치료하거나, 경감시키거나, 또는 그 진행을 지연시키기 위한 제약 조합물의 제조용, 예를 들어 상기 방법에서 개별, 동시 또는 순차적으로 사용하기 위한 제약 조합물의 제조용 용도.

[0023] 5.3 의학에서, 예를 들어 2.1 내지 2.3에 개시된 바와 같은 방법으로 개별, 동시 또는 순차적으로 사용하기 위한, 본원에 개시된 바와 같은 제약 조성물.

[0024] 본원에서 사용된 용어 "제약 조합물"은 하나 이상의 활성 성분을 혼합하거나 배합시킨 결과의 생성물을 의미하며, 활성 성분의 고정 및 비고정 조합물 둘 다를 포함한다.

[0025] 본원에서 사용된 용어 "고정 조합물"은 활성 성분, 예를 들어 S1P 수용체 아고니스트 및 보조 작용제 둘 다가 단일 전체물 또는 단일 투여량의 형태로 동시에 환자에게 투여되는 것을 의미한다. 예를 들어, 고정 조합물은 2종의 활성 성분을 함유하는 하나의 캡슐제일 수 있다.

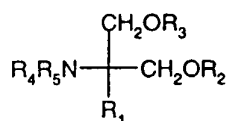
[0026] 본원에서 사용된 용어 "비고정 조합물"은 활성 성분, 예를 들어 S1P 수용체 아고니스트 및 보조 작용제 둘 다가 개별 전체물로서 특정 시간 제한에 구애받지 않고 동시에, 동시발생적으로 또는 순차적으로 환자에게 투여되는 것을 의미하며, 여기서 상기 투여에 의해 체내에 2종 이상의 화합물이 치료상 유효량으로 (바람직하게는 동시에) 제공된다. 예로써, 비고정 조합물은 1종의 활성 성분을 각각 함유하는 2개의 캡슐제일 수 있으며, 여기서 이의 목적은 환자의 체내에서 두가지 활성 성분을 모두 사용하여 환자를 치료하기 위함이다.

[0027] S1P 수용체 아고니스트는 일반화된 면역억제를 야기시키지 않으면서 순환계에서 2차 림프 조직으로 림프구를 바람직하게는 가역적으로 재-분배시키는 림프구감소증을 유발하는 면역조절 화합물이다. 순전한(naive) 세포를 격리시키고, 또한 혈액으로부터의 CD 4 및 CD8 T-세포 및 B-세포가 림프절 (LN) 및 파이어 소절(Peyer's patch; PP)로 이동하도록 자극하고, 그 결과 예를 들어 세포의 이식된 장기로의 침투를 억제한다.

[0028] 적합한 S1P 수용체 아고니스트의 예로는, 예를 들어

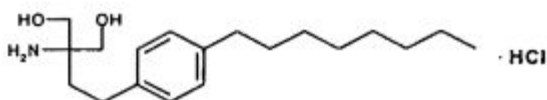
[0029] - EP 627406 A1에 개시되어 있는 바와 같은 화합물, 예를 들어 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염;

[0037] 화학식 I



[0038]

[0130] 화학식 I의 바람직한 화합물은 2-아미노-2-테트라데실-1,3-프로판디올이다. 화학식 I의 특히 바람직한 S1P 수용체 아고니스트는 FTY720, 즉 유리 형태 또는 제약상 허용되는 염, 예를 들어 하기에 제시한 바와 같은 히드로클로라이드 형태의 2-아미노-2-[2-(4-옥틸페닐)에틸]프로판-1,3-디올(이후로는 화합물 A로 칭함)이다.



[0131]

[0139] 보조 작용제 b)는 하기 화합물의 군으로부터 선택된다.

[0140] i) 예를 들어 피하, 근육내 또는 경구 경로로 투여하는 인터페론, 예를 들어 PEG화(pegylated) 또는 비-PEG화 α -인터페론, 또는 β -인터페론 또는 τ -인터페론, 바람직하게는 β -인터페론;

[0141] ii) 변형된 펩티드 리간드, 예를 들어 아세테이트 형태의 글라티라머(Glatiramer);

[0142] iii) 임의로 항증식/항신생 활성을 가질 수 있는 면역억제제, 예를 들어 미토산트론(mitoxantrone), 메토티렉세이트(methotrexate), 아자티오프린(azathioprine), 시클로포스파미드(cyclophosphamide), 또는 스테로이드, 예를 들어 메틸프레드니솔론(methylprednisolone), 프레드니손(prednisone) 또는 덱사메타손(dexamethasone), 또는 스테로이드-분비

제, 예를 들어 ACTH;

[0143] iv) 아데노신 데아미나제 억제제, 예를 들어 클라드리빈(cladribine);

[0144] v) IV 면역글로불린 G (예를 들어, 문헌 [Neurology, 1998, May 50(5):1273-81]에 개시되어 있는 바와 같음);

[0145] vi) 각종 T-세포 표면 마커에 대한 모노클로날 항체, 예를 들어 나탈리주마브(natalizumab)(안테그렌; ANTEGREN(등록상표)) 또는 알렘투주마브(alemtuzumab);

[0146] vii) TH2 촉진 시토킨, 예를 들어 IL-4, IL-10, 또는 TH1 촉진 시토킨의 발현을 억제하는 화합물, 예를 들어 포스포디에스테라제 억제제, 예를 들어 펜톡시필린(pentoxifylline);

[0147] viii) 바클로펜(baclofen), 디아제팜(Diazepam), 피라세탐(piracetam), 단트롤렌(dantrolene), 라모트리진(lamotrigine), 리플루졸(rifluzole), 티자니딘(tizanidine), 클로니딘(clonidine), 베타 차단제(β blocker), 시프로헵타딘(cyproheptadine), 오르페나드린(orphenadrine) 또는 카나비노이드(cannabinoid)를 비롯한 항경직제;

[0148] ix) AMPA 글루타메이트 수용체 안타고니스트, 예를 들어 2,3-디히드록시-6-니트로-7-술파모일벤조(f) 퀴녹살린, [1,2,3,4,-테트라히드로-7-모르폴린-일-2,3-디옥소-6-(트리플루오로메틸)퀴녹살린-1-일]메틸포스포네이트, 1-(4-아미노페닐)-4-메틸-7,8-메틸렌-디옥시-5H-2,3-벤조디아제핀, 또는 (-)-1-(4-아미노페닐)-4-메틸-7,8-메틸렌-디옥시-4,5-디히드로-3-메틸카르바모일-2,3-벤조디아제핀;

[0149] x) VCAM-1 발현의 억제제, 또는 그 리간드의 안타고니스트, 예를 들어 $\alpha 4 \beta 1$ 인테그린 VLA-4 및(또는) $\alpha 4 \beta 7$ 인테그린의 안타고니스트, 예를 들어 나탈리주마브 (안테그렌(등록상표));

[0150] xi) 항-대식세포 이동 억제 인자 (항-MIF);

[0151] xii) 카텝신(Cathepsin) S 억제제;

[0152] xiii) mTor 억제제.

[0186] 특허 출원 또는 과학 간행물을 언급하는 각각의 경우에, 상기 화합물과 관련된 내용은 본원에 참조로 인용되어 있다. 마찬가지로, 그의 제약상 허용되는 염, 상응하는 라세미체, 부분입체이성질체, 거울상이성질체, 호변이성질체 뿐만 아니라, 존재하는 경우에, 상기에 개시되어 있는 화합물의 상응하는 결정 변형물, 예를 들어 본원에 개시되어 있는 용매화물, 수화물 및 다형체도 포함된다. 본 발명의 조합에서 활성 성분으로 사용된 화합물은 인용된 문헌에 기재된 바와 같이 각각 제조할 수 있고 투여할 수 있다. 또한, 본 발명의 범

위 내에 상기에 나열된 바와 같은 둘 초과의 개별 활성 성분의 조합이 포함되며, 즉 본 발명의 범위 내에서 제제 조합물은 셋 이상의 활성 성분을 포함할 수 있다. 추가로, 제1 작용제와 보조 작용제 둘 다가 동일 성분은 아니다.

[0187] 상기한 바와 같은 탈수초성 질환, 예를 들어 다발성 경화증 또는 궤라인-바레 증후군을 치료하는데 있어 화학식 I의 화합물의 유용성은, 예를 들어 하기 방법에 따라 동물 시험 방법 및 임상적으로 입증될 수 있다. 다발성 경화증에 대해 가장 널리 사용되는 동물 모델은 인간 질환과 공유되는 조직병리학 및 임상학적 특징에 기초하는 실험용 자가면역 뇌척수염(experimental autoimmune encephalomyelitis; EAE)이다.

[0188] A.1 생체내: 만성 진행성 EAE의 SJL/J 마우스 모델

[0189] 상기 동물 모델에서 질환의 진행 과정은 SP- 및 PR-MS와 몇가지 공통적인 특징을 공유한다. 면역화: 0일째, 암컷 SJL/J 마우스는 완전 프로인트 아주반트(complete Freund's adjuvant; CFA) 중에 유화시킨 소의 수초 기본 단백질(MBP) 500 μ g을 함유하는 접종물 200 μ l로 면역화시킨다(피하내 측복부 주사). 9일째, 마우스를 2차 MBP 주사 및 비. 페르투스시스(*B. pertussis*) 독소 200ng으로 이루어진 정맥내 아주반트 주사로 추가접종한다. 11일째, 마지막으로 페르투스시스를 접종한다.

[0190] 대부분의 MBP-면역화시킨 마우스는 21일째에 EAE의 심한 발작을 보인다. 이는 25일쯤 개시되는 회복기를 수반하며, 이 시간 동안 마우스는 약 20일 동안 증상이 없는 상태이다. 순차적으로, 45 내지 47일째에, 동물의 약 50%가 질환의 진행기로 접어든다. 따라서, 시험 화합물로의 치료를 질환이 완전히 확립되는 21일째에 시작하고, 달리 명시하지 않는다면, 70일째까지 지속한다. 재조합 마우스 인터페론 β [INF β 칼바이오켄(Calbiochem)/바이오사이언시즈(Biosciences)]를 염수 중에 용해시키고, 복강내 주사로 1주일에 3회 투여한다. 화합물 (a), 예를 들어 화합물 A 또는 B를 물로 희석하고, 위관영양법(gavage)에 의해 1주일에 5회 경구 투여한다. 비히클 대조군의 마우스는 MBP-면역화시키고, 물로 처리한다.

[0191] 각각의 실험군은 10마리의 마우스로 이루어져 있으며, 이는 임상 EAE 증상에 대해 매일 조사한다. 또한, 질환 발병률 및 EAE 개시일을 기록한다. 0 내지 3 등급을 이용하여 EAE의 임상 등급을 평가한다. 약물치료 개시 후 발생한 임의의 질환-관련 사망은 최대 점수인 3점으로 기록한다.

[0192] INF β (10,000IU)와 조합한 0.6mg/kg(경구 투여)의 화합물 (a), 예를 들어 화합물 A 또는 B는 비히클 처리 대조군과 비교하여 1개월(45-75일) 동안 질환의 진행을 방지한

다. 반대로, $\text{INF}\beta$ 의 단독($10,000\text{IU } 3\times/\text{주}$) 투여는 약 1주 동안 질환 진행을 거의 억제하지 못하며, 그 이후에 마우스는 비히클-처리 대조군에서의 이후 68일째까지의 경과 시간과 구별할 수 없는 완전 EAE 반응으로 진행되어 갔다.

[0193] A.2 생체내: 만성-자연성 EAE의 DA 래트 모델에서의 시신경염

[0194] 안구의 병리 징후, 예를 들어 시신경염(시신경척수염)은 다발성 경화증에 빈번히 존재하고, 종종 뇌의 백색질에 플라크 형성이 선행되거나 플라크 형성을 수반한다. 안구 영역, 특히 시신경 교차부는 또한 EAE의 탈수초화 형태에 중요한 표적이다. 상기 EAE 모델에서, 시신경의 탈수초화에 의해 야기된 기능 장애는 안구 조직의 형태학적 분석과 점막시킨 전기생리학적 방법, 예를 들어 시각 유발 피질 전위차 및 망막전위도에 의해 평가할 수 있다.

[0195] 면역화: 0일째, 암컷 DA 래트는 재조합 뇌염생성 펩티드, 예를 들어 수초성 희소돌기아교세포 당단백질, 또는 한 부분의 CFA(부피:부피) 중에 유화시킨 동계 중추신경계 통 조직의 균질액을 함유하는 100 내지 $200\mu\text{l}$ 의 점증물을 꼬리부에 1회 진피내 주사함으로써 면역화시킨다. 신경학적 증상이 면역후 10일까지 발전하고, 0 내지 4의 등급을 이용하여 EAE의 임상 등급을 평가한다. 질환이 완전히 확립된 때, 통상적으로 12일째에 시험 화합물의 치료를 개시하고, 2주 동안 지속한다. 2주 동안 1일 1회 경구 투여한 0.3mg/kg 의 화합물 (a), 예를 들어 화합물 A 또는 B는 비히클-처리 대조군과 비교하여 2개월 이상 동안 질환의 진행을 방지한다. 조합 치료를 이용하여, 화합물 A 또는 B ($< 0.1\text{mg/kg}$ 경구) 및 mTOR 억제제 ($< 1\text{mg/kg}$ 경구)를 최적량 이하의 투여량으로 투여하더라도, EAE 증상의 발전을 줄여주고, DA 래트 모델에서 치료 투약 후 질환-관련 체중 감소를 방지한다. 예방적 치료법에서, 화합물 A 또는 B와 mTOR 억제제의 유사 조합물은 기니아 피그 신경항원의 진피 주사에 의해 유도된 EAE의 루이스(Lewis) 래트 모델에서의 질환 개시를 방지한다.

[0196] B. 임상 실험

[0197] 적합한 임상 연구는, 예를 들어 다발성 경화증을 앓고 있는 환자에서의 개방형(open label) 투여량 상승 연구이다. 상기 연구는 특히 본 발명의 조합물을 이루는 활성 성분의 상승작용을 입증한다. 다발성 경화증에 대한 유익한 효과는 당업자에게 그 자체로 공지된 이들 연구 결과를 통해 직접 측정할 수 있다. 상기 연구는, 특히 본 발명의 활성 성분을 이용하는 단일치료법의 효과와 본 발명의 조합물이 나타내는 효과를 비교하는데 적합하다. 바람직하게는, 작용제 (a)의 투여량은 최대 허용량(Maximum Tolerated Dosage)에 이를 때까지 상승시키고, 보조 작용제 (b)는 고정 투여량으로 투여한다. 별법으로, 작용제 (a)는

고정 투여량으로 투여하고, 보조 작용제 (b)의 투여량을 상승시킨다. 각각의 환자에게 작용제 (a)를 매일 또는 간헐적으로 투여한다. 치료 효능은 상기 연구에서, 예를 들어 12주, 18주 또는 24주 후에 6주마다 증상 점수를 평가하여 측정할 수 있다.

[0198] 별법으로, 플라시보-통제된 이중 맹검 연구를 이용하여 본원에서 언급한 본 발명의 조합물의 이점을 입증할 수 있다.

[0199] 본 발명의 제약 조합물의 투여는 본 발명의 조합물에 사용된 제약상 활성 성분 중 단 한가지만을 투여한 단일치료법과 비교하여, 이로운 효과, 예를 들어 증상을 경감시키거나, 증상의 진행을 지연시키거나, 또는 증상을 억제시키는 것과 관련한 상승적 치료 효과 뿐만 아니라, 추가의 놀랄만한 이로운 효과, 예를 들어 더 적은 부작용, 삶의 질 개선 또는 이환율 감소를 초래한다.

[0200] 추가의 이점은 본 발명의 조합물의 활성 성분을 더 적은 투여량으로 사용할 수 있다는 것, 즉 투여량은 종종 좀 더 소량이 필요할 뿐만 아니라 더 적은 빈도로 투여하여 부작용의 발생률 또는 심각성을 감소시킬 수 있다는 것이다. 이는 치료할 환자의 요구와 필요성에 부합하는 것이다.

[0201] 본원에서 사용된 용어 "병용-투여" 또는 "복합-투여" 등은 단일 환자에게 선택된 치료제를 투여하되, 치료제를 반드시 동일 투여 경로 또는 동일 시간에 투여할 필요는 없는 치료법을 포함하는 의미이다.

[0202] 본 발명의 한가지 목적은 본 발명의 조합물을 포함하되, 조합물의 활성 성분이 함께 다발성 경화증 또는 이에 관련된 장애에 대해 치료상 효과를 나타내는 양으로 포함하는 제약 조성물을 제공하는 것이다. 상기 조성물에서, 제1 작용제 (a) 및 보조 작용제 (b)를 함께 투여하거나, 하나를 투여한 후 다른 하나를 투여하거나, 하나의 복합 단위 투여량 형태로 또는 두개의 개별 단위 투여량 형태로 분리하여 투여한다. 또한, 단위 투여량 형태는 고정 조합물일 수 있다.

[0205] 특히, 본 발명의 조합물을 이루는 각 조합 파트너의 치료상 유효량은 동시에 또는 순차적으로 임의의 순서로 투여할 수 있고, 상기 성분은 개별적으로 또는 고정 조합물로서 투여할 수 있다. 예를 들어, 본 발명에 따라 다발성 경화증 또는 이와 관련된 장애의 진행을 지연시키거나 치료하는 방법은 (i) 유리 또는 제약상 허용되는 염 형태의 제1 작용제 (a) 및 (ii) 유리 또는 제약상 허용되는 염 형태의 보조 작용제 (b)를 동시에 또는 임의의 순서로 순차적으로 투여하되, 이들이 함께 치료상 유효량이 되도록, 바람직하게는 상승작용적 유효량이 되도록, 예를 들어 매일 또는 간헐적으로 본원에 기재된 양에 상응하는 투여량으

로 투여하는 것을 포함한다. 본 발명의 조합물을 이루는 개별 조합 파트너는 치료 과정 동안 상이한 시간에 개별적으로 투여하거나, 또는 분할 또는 단일 조합 형태로 동시에 투여할 수 있다. 더욱이, 용어 "투여하는"은 또한 생체내에서 조합 파트너로 전환되는 조합 파트너의 전구-약물의 사용을 포함한다. 따라서, 본 발명은 동시 또는 교대 치료의 그러한 모든 치료법을 포함하는 것으로 이해되어야 하며, 용어 "투여하는"은 그에 상응하여 해석되어야 한다.

[0206] 본 발명의 조합물에 사용된 각 조합 파트너의 유효 투여량은 사용하는 특정 화합물 또는 제약 조성물, 투여 방식, 치료될 증상, 치료될 증상의 중증도에 따라 변할 수 있다. 따라서, 본 발명의 조합물의 투여량 섭생법은 투여 경로 및 환자의 신장 및 간 기능을 비롯한 다양한 요인에 따라 선택된다. 당업계의 의사, 임상 의 또는 수의사는 증상을 경감시키거나, 저지하거나, 또는 그 진행을 정지시키기 위해 필요한 단일 활성 성분의 유효량을 용이하게 결정하고, 처방할 수 있다. 독성없이 효능을 얻는 범위 내의 활성 성분 농도를 달성하는 최적 농도를 결정하기 위해서는, 특히 보조 작용제 (b)가 소분자인 경우에는 표적 부위에 대한 활성 성분 이용도의 반응속도에 기초한 섭생법이 필요하다.

[0207] 제1 작용제 (a)의 경우 1일 투여량은 물론 다양한 요인, 예를 들어 선택된 화합물, 치료될 특정 증상 및 원하는 효과에 따라 변할 것이다. 그러나, 일반적으로 만족할 만한 결과는, 작용제 (a)를 단일 투여량 또는 분할 투여량으로서 하루에 약 0.03 내지 2.5mg/kg, 특히 0.1 내지 2.5mg/kg, 예를 들어 0.5 내지 2.5mg/kg 정도의 1일 투여율로 투여하여 달성한다. S1P 수용체 아고니스트(예를 들어, 화학식 I 내지 VII의 화합물, 예컨대 화합물 A 또는 B)를 임의의 통상의 경로에 따라, 특히 소화관 내로, 예를 들어 경구(예를 들어, 정제, 캡슐제, 음용 액제 형태) 또는 비경구(예를 들어, 주사용 액제 또는 현탁액제 형태) 투여할 수 있다. 경구 투여하기에 적합한 단위 투여량 형태는 약 0.02 내지 50mg의 활성 성분, 통상적으로 0.1 내지 30mg, 예를 들어 화합물 A 또는 B를 하나 이상의 제약상 허용되는 희석제 또는 담체와 함께 포함한다. S1P 수용체 아고니스트가 시신경염의 치료에 단독으로 사용되는 경우에도 이들 투여량이 처방된다.