

특 허 법 원

제 4 부

판 결

사 건 2018허5099 거절결정(특)
원 고 원고 외국회사
미국
대표자 A
소송대리인 제일특허법인(유)
담당변리사 류민오, 이원상
피 고 특허청장
소송수행자 B
변 론 종 결 2019. 1. 23.
판 결 선 고 2019. 3. 8.

주 문

1. 원고의 청구를 기각한다.
2. 소송비용은 원고가 부담한다.

청 구 취 지

특허심판원이 2018. 4. 20. 2016원6329호 사건에 관하여 한 심결을 취소한다.

이 유

1. 기초적 사실관계

가. 출원발명

1) 발명의 명칭: 네라티닙을 이용한 유방암의 치료법

2) 국제출원일/ 분할출원일/ 우선권주장일/ 출원번호: 2010. 3. 24./ 2014. 3. 5./

2009. 4. 6./ 제2014-7005926호

3) 발명의 개요

기술분야 및 배경기술

본 발명은 네라티닙을 이용한 유방암의 치료법에 관한 것이다(식별번호 [0001]).

트라스투주맵(인간 erbB-2 수용체¹)에 선택적으로 결합하는 인간화된 단일클론 항체)은 erbB-2 양성 유방암을 갖는 여성의 예후를 개선한다. erbB-2 과발현 전이성 유방암을 갖는 환자에서, 화학요법과 병용되는 트라스투주맵은 종양 퇴화를 증진시키고, 종양 진행 시간을 확대하고, 화학요법 단독에 비해 중간 생존을 연장시켜 전이 설정(metastatic setting)에서의 제일선 치료로서 승인되었다(문헌[Ligibel JA and Winer EP, Trastuzumab/chemotherapy combinations in metastatic breast cancer. Seminars in Oncology. 2002; 29(3 Suppl 11): 38-43]). 허셉틴(Herceptin, 트라스투주맵)(문헌[Package insert, Genentech (2008)]). 트라스투주맵은 또한 erbB-2 과발현 노드 양성(node positive) 또는 노드 음성(node negative)(에스트로겐 수용체/프로게스테론 수용체 [ER/PgR] 음성) 전이성 유방암의 치료를 위한 다른 약물과 병용으로 보조 설정에서의 사용에 대해 승인되었다. 따라서, 트라스투주맵은 (a) 독소루비신, 사이클로포스파미드, 및 파클리탁셀 또는 도세탁셀, (b) 도세탁셀 및 카보플라틴을 사용하는 치료법, 및 (c) 다면성 안트라사이클린계 요법에 이은 단일 약품으로 이루어진 치료법의 부분으로서 사용되었다(식별번호 [0004]).

HER+ 유방암의 진단 후 현재의 표준 관리법은 수술, 및 이어지는 1년 동안의 보조 치료

이다. 표준 보조 치료는 화학요법, 방사선요법, ER/PR 양성 질병을 위한 호르몬 요법 및 트라스투주맙의 일부 조합이다. 보조 요법의 완료에도 불구하고, 조기 유방암을 갖는 환자는 여전히 재발 위험을 갖는다. 트라스투주맙 요법의 공개 보고서는 3년에 80.6%(문헌[Smith I, et al. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomized controlled trial. Lancet. 2007; 369:29-36])로부터 4년에 85.9 내지 82%(문헌[Perez EA, et al., Updated results of the combined analysis of NCCTG N9831 and NSABP B-31 adjuvant chemotherapy with/without trastuzumab in patients with HER2-positive breast cancer. Journal of Clinical Oncology. ASCO Annual Meeting Proceedings. 2007; 25(18S): 512 and Slamon D, et al., Phase III trial comparing AC-T with AC-TH and with TCH in the adjuvant treatment of HER2 positive early breast cancer patients: second interim efficacy analysis. Presentation by Slamon D. SABCC 2006])까지의 범위의 무병(disease-free) 생존율을 나타낸다(식별번호 [0005]).

HKI-272(네라티닙)는 신생물의 치료에 대해 기술되었다(미국특허 제6,288,082호). 네라티닙은 강력한 비가역적인 pan2) erbB 억제제이다. 네라티닙은 세포내 티로신 키나제 도메인에서 erbB-1, erbB-2 및 erbB-4를 억제하고, 작용 기전이 트라스투주맙과는 상이한 경구적으로 이용가능한 작은 분자이다. 네라티닙은 erbB-1 및 erbB-2 자가인산화, 다운스트림 신호화 및 erbB-1 및 erbB-2 의존성 세포주의 성장을 감소시킨다. 전임상 데이터는 네라티닙이 erbB-1- 및/또는 erbB-2-과발현 암종 세포주에서 항종양 활성(세포 IC50 < 100nM)을 가짐을 시사한다(문헌[Rabindran SK, et al. Antitumor activity of HKI-272, an orally active, irreversible inhibitor of the HER-2 tyrosine kinase. Cancer Research. 2004;64(11):3958-65]) (식별번호 [0006]).

해결하고자 하는 기술적 과제

환자 생존율을 개선하는 약물 및 치료법, 및/또는 1차 및 보조 치료의 완료 후 유방암의 재발을 감소시키는 약물 및 치료법이 요구된다(식별번호 [0007]).

과제의 해결 수단

하나의 양상에서, 본 발명은 트라스투주맙 보조 요법의 연장으로서 일련의 네라티닙 요법을 HER-2/neu 과발현/증폭 암 환자에게 전달함(예컨대, 네라티닙은 수술 및 표준 보조 요법의 완료 후에 전달됨)을 포함하는, HER-2/neu 과발현/증폭 신생물의 치료법을 제공한다(식별

번호 [0008]).

본원에 정의된 바와 같이, 1차 요법은 신생물, 예컨대 HER-2/neu 과발현/증폭 신생물의 진단 후 환자에게 제공된 초기 요법이다. 1차 요법은 또한 결정적인 국소 요법으로 지칭된다. HER-2/neu 과발현/증폭 신생물을 위한 1차 요법은 수술(유방암의 경우, 유방보존술, 변형 근치적 유방절제술, 유방절제술을 포함할 수 있음) 및/또는 방사선요법을 단독으로 또는 조합으로 포함한다. 보조 요법은 치유의 공산을 증가시키기 위한 초기 또는 1차 요법 후 통상적으로 제공되는 요법을 지칭한다. 현재, HER-2/neu 과발현/증폭 신생물을 위한 표준 보조 요법은, 예컨대 화학요법 및/또는 항체 요법을 포함한다. 전형적으로, 하나 이상의 이러한 보조 요법이 1차 요법(예컨대, 수술) 전에 전달되는 경우, 신보조 요법으로 지칭된다. 명세서의 하기 부분 전반에 걸쳐, 용어 "신/보조"는 신보조 및 표준 보조 요법을 둘다 지칭하기 위한 약칭으로서 사용된다. 하나 이상의 유형의 보조 요법이 동시에 전달될 수 있다(식별번호 [0037]).

실시에

▶ 단일 약품으로서 네라티닙은 전이성 erbB-2 양성 유방암을 갖는 대상의 상 2 시험에서 연구되었다. 사전에 트라스투주맵계 요법을 갖는 66명의 대상은 A 군으로 등록되었고; 어떠한 사전 트라스투주맵 노출도 없는 70명의 대상은 B 군으로 등록되었다. 객관적인 반응률 및 중간 무진행 생존은 항종양 활성의 추정치로서 사용되었다(식별번호 [0062]).

▶ 독립적인 방사선학 평가에 근거한 예비 데이터에 따라서, 사전 트라스투주맵 치료를 받은 환자중에서, 전반적인 반응률(ORR)₃은 26%(95% 신뢰 지수 (CI))였고, 중간 무진행 생존(PFS)은 23주(95% CI)였다. 트라스투주맵에 사전에 노출된 적이 없는 환자의 경우, ORR은 57%(95% CI)였고, 중간 PFS는 40주(95% CI)였다. A 군에서의 항종양 활성은 트라스투주맵 난치 대상에서 단일 약품으로서 네라티닙을 시험하기 위한 기준을 제공한다(식별번호 [0063]).

▶ A 군에서, 트라스투주맵 노출의 중간 기간은 60주였다. 대상의 28%가 보조 또는 신보조 요법으로서 트라스투주맵을 수용하였다. 다수(48%)의 대상이 전이 설정에서 하나의 트라스투주맵계 치료법을 수용하였고, 약 43%가 전이 질병을 위한 제2 또는 제3의 트라스투주맵계 치료법을 수용하였다. A 군 대상은 또한 확대된 사전 세포독성 치료를 받았다(대상의 53%는 2 또는 3개의 사전 치료법을 수용하고, 다른 27%는 3개 초과인 세포독성 치료법을

수용함). 이러한 치료 특징은 다량의 사전치료를 받고, 아마도 난치성인 A 군의 연구 집단을 기술하였다. 따라서, 난치성 집단중 26%의 ORR은 네라티닙이 아마도 erbB-2 양성 유방암에 대한 고도의 활성 약품임을 시사한다(식별번호 [0064]).

▶ 네라티닙과 관련된 주요한 부작용은 설사이고, 이는 일반적으로 약, 치료 중단 또는 투여량 변경에 의해 잘 관리가능하였다. 다른 통상적인 부작용은 구역, 구토, 피로 및 거식증이다(식별번호 [0065]).

실시에 1

▶ 확률화된 이중맹검 위약-제어된 상 3 시험에서, 네라티닙은 조기 HER-2/neu 과발현/증폭 유방암을 갖는 여성에서 트라스투주맵 후 위약과 비교된다. 대상은 일련의 사전 보조 트라스투주맵이 완료되어야 한다. 트라스투주맵이 12개월 미만으로 제공되는 경우, 8회 이상의 사전 투여가 제공되어야 하고, 대상이 트라스투주맵을 사용하는 추가의 보조 요법을 수용할 수 없거나 수용할 자격이 없음을 특정하여야 한다. 8개월 이상, 바람직하게는 12개월의 트라스투주맵을 포함하는 일련의 사전 보조 요법의 완료 후, 대상은 본원에 기술된 치료법으로 치료받을 자격을 갖는다. 트라스투주맵의 최종 투여는 확률화의 개시로부터 2주 초과 및 4년 미만에 제공되어야 한다. 확률화는 하기 인자에 의해 계층화될 것이다: ER 및/또는 PgR 양성 대 ER 및 PgR 음성; 노드 상태(0, 1-3, 4 이상); 진단으로부터 3년 미만 또는 3년 초과; 순차적으로 제공된 트라스투주맵 대 화학요법과 동시에 제공된 트라스투주맵(식별번호 [0067]).

▶ 자격이 있는 대상은 하기 2개의 군중 하나에 1:1 비율로 임의로 할당된다: 1년 동안 매일 네라티닙 240mg 또는 1년 동안 매일 위약. 연구 치료의 중단 후, 대상은 계획된 수의 무침습증 생존(IDFS) 이벤트가 달성될 때까지의 질병 재발 및 생존, 및 이어서 연구가 종결될 때까지의 생존에 대해 계속 추적될 것이다. IDFS의 1차 효능 종말점 및 시간-대-이벤트 2차 종말점은 계층화된 로그-랭트(log-rank) 시험을 사용하여 분석된다. 위험비(hazard ratio) 및 상응하는 95% 신뢰 구간은 계층화된 콕스(Cox) 비례 위험 회귀 모델(문헌[DR Cox, 1972, "Regression Models and Life Tables (with Discussion)", Journal of the Royal Statistical Society, Series B 34:187-220])로부터 유도된다. 이벤트에 대한 중간 시간 및 관련된 95% 신뢰 구간은 카플란-마이어(Kaplan-Meier) 방법(문헌[Kaplan, E.L. and Meier, Paul. "Nonparametric estimation from incomplet observations." J. Am. Stat. Assoc. 53, 457-481

(1958)]을 사용하여 평가된다. 1차 효능 분석은 모든 대상이 확률화되는 것으로서 정의된 집단을 치료할 목적에 대해 수행된다. 부작용 및 심각한 부작용은 모든 대상이 네라티닙 또는 위약을 투여받는 것으로 정의된 안전 집단에 대한 치료 군에 의해 요약된다. 3 등급 이상의 설사의 발생이 또한 요약되고, 치료 군 전반에 걸친 차이가 만텔-하엔스젤 시험(문헌 [Mantel N & Haenszel W. Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. J. Nat. Cancer Inst. 22:719-48, 1959])을 사용하여 시험된다(식별번호 [0068]).

4) 청구범위(2016. 8. 31. 보정에 의한 것. 갑 제1호증)

【청구항 1】 네라티닙을 포함하는 조기 ErbB-2⁺ 과발현 또는 증폭 유방암의 치료를 위한 약학 조성물로서, 1년 이상의 트라스투주맙 보조 요법 완료 시에 유방암 치료를 위해 투여되며, 12개월 이상의 기간 동안 유방암을 치료하기 위해 투여되는 약학 조성물(이하 '제1항 발명'이라 한다).

【청구항 2, 4, 12, 13, 16, 17】 (각 삭제)

【청구항 3, 5~11, 14, 15, 18~20】 (각 기재 생략)

나. 선행발명(을 제6호증)

2009. 4. 1. 반포된 간행물인 Clinical Cancer Research, 제15권 제7호, 제2552~2558면에 게재된 '고형암 환자에서의 비가역적 Pan ErbB 수용체 티로신 키나아제 억제제인 네라티닙(HKI-172)의 제1상 임상시험'이라는 제목의 논문으로서 다음과 같은 내용이 기재되어 있다.

- 1) HER2는 제2형 인간 표피 성장인자 수용체로 ErbB-2 유전자(적아세포 백혈병 바이러스성 암유전자 동족체-2)에 의해 발현된다. 즉, ErbB-2가 과발현 또는 증폭되는 경우 HER2가 과발현된다.
- 2) all이라는 의미의 접두어이다. 즉, 한 종류의 ErbB만이 아니라 모든 종류의 ErbB 억제제라는 의미이다.
- 3) 출원발명 명세서에는 전반적인 반응률(ORR)로 기재되어 있고, 선행발명에는 객관적 반응률(Objective response rate)이라고 기재되어 있으나 이는 모두 동일하게 암 환자에서 암의 크기가 작아진 비율을 의미하는 것이다. 이하에서는 용어의 통일을 위해 '전반적인 반응률(ORR)'로 기재한다.
- 4) 출원발명 명세서에는 erbB-2, ErbB-2로 기재되어 있고, 선행발명에는 ErbB로 기재되어 있으며, 원고와 피고는 erbB-2, ErbB-2의 용어를 함께 사용하고 있으나 이는 모두 동일한 유전자를 지칭하는 것이다. 이하에서는 용어의 통일을 위해 'ErbB-2'로 기재한다.

목적

진행성 고형암 환자들을 대상으로, 비가역적 pan ErbB 억제제인 네라티닙(HKI-272)의 용량 제한 독성, 최대 내성 용량, 약물동력학적 프로파일 및 예비 항암활성을 결정하기 위함(2552면 초록 부분의 'Purpose')

실험 디자인

네라티닙 단일 용량이 경구로 투여되고 이어서 1주일간 관찰 기간을 거친 후 매일 한번 연속적으로 투여되었다. 계획한 용량 증가는 40, 80, 120, 180, 240, 320, 400 및 500mg이었다. 약물동력학적 분석을 위해서 단일 용량 투여 및 첫 14일간의 매일 계속 투여 후 시간을 정하여 혈액 샘플을 수집하였다(2552면 초록 부분의 'Experimental Design').

결론

하루 한번 경구 투여시 네라티닙의 최대내약용량은 320mg이다. 네라티닙 관련 독성 중 가장 흔한 것은 설사였다. 항종양 활성은 이전에 트라스투주맙, 안트라사이클린 및 탁산으로 치료를 받은 유방암 환자 그리고 기저선 ErbB-2 면역조직화학적 염색⁵ 강도가 2+ 또는 3+ 인 종양 환자에서 관찰되었다(2552면 초록 부분의 'Conclusion').

적합한 환자들은 표준 유효 요법에 실패한 전이성 또는 진행단계의 ErbB-2 또는 ErbB-1/EGFR 양성 종양에 대한 이전의 조직학적/세포학적 진단이 있어야 했다. 환자들은 또한 면역 조직 화학 검사(Ventana)에 의해 ErbB-2 또는 EGFR이 +1, +2 또는 +3 수준으로 기록된 종양이 있어야 했다. ErbB-2 양성 종양은 0~3의 등급에서 ≥ 2 의 염색 강도를 보였으며 양성 종양 세포는 10% 이상이었다. EGFR 양성 종양은 양성 종양 세포 $\geq 10\%$ 또는 $\geq 2+$ 염색 세포의 비율로 염색 강도가 1 이상이었다(2553면 우열 'Patients' 부분).

용량 증량은 각 코호트에서 3~6명의 환자를 대상으로 변형 피보나치 계획을 따랐다. 계획된 용량 증량 일정은 음식과 함께 매일 네라티닙 40, 80, 120, 180, 240, 320, 400 그리고 500mg(코호트 1~8)이었다. 용량 증량은 하나의 코호트에서 3~6명의 환자에 대해 지속적으로 매일 투여하여 제14일까지의 이상반응을 평가한 후 결정되었다. ...지속적으로 매일 투여하여 제14일까지 3~6명의 환자 중 용량 제한 독성을 나타낸 사람이 없다면, 용량 증량은 다음 수준으로 진행하였다. 3~6명 환자 중 1명에서 용량 제한 독성이 나타났다면, 코호트를 6명의 필수 환자들로 확장하였다. 코호트에서 3~6명의 환자 중 2명 이상에서 용량 제한 독성을 나타났다면, 용량 증량은 중단되었으며 이전 용량 수준이 최대 내약 용량이었다(2554면 좌열

'Dose escalation' 1행~ 2554면 우열 7행).

모든 환자들이 이전에 화학요법을 받았고, 대부분의 환자들은 이전에 강도 높은 치료를 받았으며 34%의 환자는 전이가 된 상황에서 4가지 이상의 이전 세포 독성 요법을 받았다 (2555면 우열 6~9행).

Table 5. Tumor response in evaluable population

Response	Breast (n = 25)	NSCLC (n = 14)
Partial response	8 (32%)	0 (0)
Stable disease ≥24 wk	1 (4%)	6 (43%)
Stable disease ≥16 wk	1 (4%)	0 (0)
Stable disease ≥8 wk	4 (16%)	2 (14%)
Progressive disease	11 (44%)	6 (43%)

NOTE: Patients who had received at least two consecutive weeks of neratinib treatment and who had undergone at least one tumor assessment ~ 8 wk after initiating neratinib treatment or patients who received at least one dose of neratinib but discontinued the study because of early progressive disease, death, or symptomatic deterioration were considered evaluable for efficacy.

전체 60명 환자가 유효성 평가가 가능한 것으로 간주되었고, 25명의 유방암 환자 및 14명의 비소세포폐암 환자였다. 25명의 평가 가능한 유방암 환자 중 8명 (32%)에서 부분 반응(partial response)이 관찰되었고 1명은 24주 이상동안 안정 병변 상태를 보였다(Table 5). 모든 반응자들은 이전에 트라스투주맙, 안트라사이클린 및 탁산으로 치료를 받았었고 기저

선 ErbB-2 면역조직화학적 염색강도가 2+ 또는 3+인 종양을 가지고 있다(8명 중 7명이 +3이었다). ...(하략)(2556면 좌열 'Antitumor activity' 부분1~9행).

기저선에서 종양 크기(측정된 병소의 합) 최대 감소 퍼센트는 모든 환자에 대하여 별도로 평가되었다. 13명의 유방암 환자 및 5명의 비소세포폐암 환자는 기저선으로부터 종양 크기의 감소를 보였다(Fig. 1)(2556면 좌열 아래에서 3행~우열 2행).

부분 반응을 보인 8명의 유방암 환자에서 반응 기간의 중앙값은 4.8개월이었다 [95% 신뢰구간(95%CI): 1.9, 9.5]. 안정 병변 기간의 중앙값은 유방암 환자(n=14)에서 5.8개월이었고(95% 신뢰구간(95% CI: 3.7, 8.1) 폐암 환자(n=8)에서는 9.0개월이었다 (95% 신뢰구간(95% CI: 7.4, 9.2). 무진행 생존의 중앙값은 유방암 환자에서 3.6개월이었고

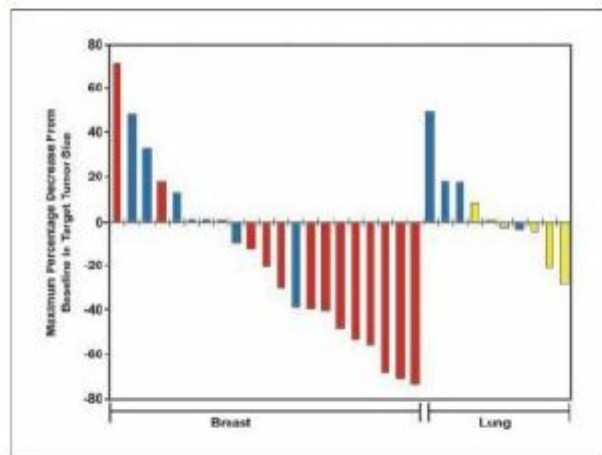


Fig. 1. Effect of neratinib on tumor burden of patients with breast and NSCLC. Maximum percentage decrease from baseline in tumor size for 21 of 25 evaluable breast cancer and 10 of 14 evaluable NSCLC patients are shown (remaining patients had early progressive disease). Red, breast cancer patients with +3 immunohistochemical levels of ErbB-2; yellow, lung cancer patients with known EGFR mutational status.

(95%CI:1.7, 5.6) 폐암 환자에서는 3.5개월이었다(95%CI:1.2, 9.0)(2556면 우열 3~10행)

유방암 환자에 대한 효능 결과는 매우 전망이 좋다. 8명(32%)의 유방암 환자에서 부분 반응이 관찰되었다. 24주 이상 안정 병변 상태가 한 명의 유방암 환자 및 6명의 비소세포폐암 환자에서 관찰되었다. 이전에 트라스투주맙 치료를 받거나 받지 않은, ErbB-2 양성 종양을 가진 유방암 환자를 대상으로 한 임상 제2상의 예비 결과는 네라티닙이 효과적이라는 사실을 뒷받침한다. 트라스투주맙 치료를 경험한 환자들 중 59%는 트라스투주맙을 포함하는 요법을 한번 받았고, 34%는 2 내지 3번 받았으며 6%는 4번 받았다. 임상 제2상 시험에서 이전에 트라스투주맙 치료를 받은 환자들의 객관적인 반응률은 33%, 이전에 트라스투주맙 치료를 받지 않은 환자들은 49%이었다. 각 그룹에서 16주간 무진행 생존율(16-week progression-free survival rates)이 각각 53%(95% CI: 40, 65) 및 72%(95% CI: 56, 83)이었다. 비교하면, 트라스투주맙 단일 치료를 받은 전이성 유방암 환자의 객관적 반응률은 15% 내지 26%로 관찰되었다. 또 다른 이중 ErbB-2/EGFR 억제제인 라파티닙은 전이성 유방암 단일 치료법에서 4.3%에 불과한 반응률을 보였다(2556면 우열 마지막 단락~2557면 좌열 첫 번째 단락).

다. 이 사건 심결의 경위

1) 특허청 심사관은 2015. 6. 3. 원고에게 청구항 전항은 그 발명이 속하는 기술분야에서 산업상 이용가능성이 없고, 그 기재도 명확하지 않다는 이유로 거절이유를 통지하였다. 이에 원고는 2015. 8. 3. 제1항 발명의 구성을 추가로 한정하는 등의 보정을 하였으나, 특허청 심사관은 2015. 12. 30. 원고의 위 보정에도 불구하고 출원발명의 청구항 전항은 통상의 지식을 가진 사람(이하 '통상의 기술자'라 한다)이 선행발명에 의해 쉽게 발명할 수 있는 것이어서 진보성이 부정된다는 등의 이유로 최후 의견제출통지를 하였다.

2) 이에 원고는 2016. 2. 29. 보정서를 제출하였으나, 특허청 심사관은 2016. 7.

5) 면역화학염색(immunohistochemistry): 면역화학염색은 원인유전자의 생성 단백질에 대한 항체를 이용함으로써 유전자와 관련된 질환의 특이진단에 유용하게 이용될 수 있다. 단백질의 발현정도의 등급은 grade 0, grade 1, grade 2, grade 3으로 분류한다.

29. 위 2016. 2. 29.자 보정으로도 출원발명의 진보성이 부정된다는 위 거절이유가 해소되지 않았다는 이유로 거절결정을 하였다.

3) 원고는 2016. 8. 31. 재심사를 청구하면서 보정서 등을 제출하였으나, 특허청 심사관은 2016. 10. 4. 위 보정서 및 의견서에 의하더라도 출원발명은 선행발명에 의하여 진보성이 부정된다는 위 거절이유가 해소되지 않았다는 이유로 거절결정(이하 '이 사건 거절결정'이라고 한다)을 하였다.

4) 원고는 2016. 11. 4. 특허심판원에 이 사건 거절결정의 취소를 구하는 거절결정 불복심판(2016원6329)을 청구하였고, 이에 대하여 특허심판원은 2018. 4. 20. 이 사건 거절결정은 적법하다는 이유로 원고의 위 심판청구를 기각하는 심결(이하 '이 사건 심결'이라고 한다)을 하였다.

【인정근거】 다툼 없는 사실, 갑 제1 내지 5호증, 을 제1 내지 6호증의 각 기재, 변론 전체의 취지

2. 이 사건 심결의 위법 여부에 관한 판단

가. 당사자들의 주장 요지

1) 원고

아래와 같은 이유로 출원발명은 선행발명으로부터 쉽게 도출될 수 없는 것이어서 그 진보성이 부정되지 않는데도, 이와 달리 판단한 이 사건 심결은 위법하다.

가) 선행발명은 수술 및 보조 요법의 표준 치료방법이 실패한 진행성 또는 전이성 유방암 환자의 치료에 관한 방법인 반면에, 출원발명은 표준 요법을 수행한 조기 유방암 환자의 무병 생존율을 높이고 유방암 재발률을 감소시키기 위한 트라스투주맙을 이용한 보조 요법을 확대하기 위한 것이라는 점에서 양 발명은 해결하고자 하는 구

체적인 과제가 상이하다.

나) 선행발명에는 네라티닙이 (i) 조기 유방암 치료를 위해서, (ii) 트라스투주맙 보조 요법과 조합되어 사용된다는 제1항 발명의 특징에 대한 개시 또는 암시가 없다.

다) 제1항 발명은 트라스투주맙과 네라티닙을 조합하여 사용함으로써 암 재발 또는 사망 위험을 트라스투주맙 요법 후에 통상적으로 관찰되는 것에 비교해 감소시킴으로써 현저히 개선된 효과를 나타낸다.

라) 출원발명 우선권 주장일 당시 진행성 또는 전이성 유방암에 효과가 있다고 해서 조기 유방암 치료에도 유효할 것으로 기대할 수 없다는 것이 해당 기술분야의 일반적인 인식이었던 점, 유방암 재발 감소에 효과적인 보조 요법이 요구되었으나 성공적인 방법이 없었던 것들을 종합하면 선행발명으로부터 출원발명의 기술적 특징을 도출하거나 성공가능성을 예측할 수 없다.

2) 피고

다음과 같은 이유로 제1항 발명은 선행발명으로부터 쉽게 도출할 수 있으므로 그 진보성이 부정되고, 이와 결론을 같이한 이 사건 심결은 적법하다.

가) 제1항 발명과 선행발명은 네라티닙을 이용한 유방암의 항종양 활성화에 관한 것으로 기술분야가 동일하고, 표준 요법 후 네라티닙의 용도를 제공한다는 점에서 목적도 실질적으로 동일하다.

나) 난치성 진행성 유방암에 유효한 고도의 활성화 약품이 항암제의 감수성이 좋은 조기 유방암에 유효할 것이라는 것은 해당 기술분야의 주지의 사실에 해당한다.

다) 유방암에서 1년 동안 트라스투주맙을 투여하는 것은 주지의 사실이고, 유방암 수술 후 화학요법은 2가지 이상 약제를 병합 또는 순차적으로 투여하고 그 투여기

간이 4주기로 21일마다 반복하는 짧은 것에서부터 타목시펜을 5년간 투여한 후 레트로졸을 투여하는 긴 것도 알려져 있으므로, 통상의 기술자가 수술 후 트라스투주맙을 투여하는 보조요법을 사용한 뒤 네라티닙을 추가 투여하고 그 투여기간을 12개월 이상으로 한정하는 데 아무런 어려움이 없다.

라) 출원발명의 명세서에는 전이성 ErbB-2 양성 유방암 환자에 대한 효과의 기재만 있을 뿐, 조기 ErbB-2 양성 유방암 환자에 대한 효과의 기재는 없고, 전이성 ErbB-2 양성 유방암 환자에 대한 시험결과에도 네라티닙의 투여기간에 대한 기재가 없으므로, 제1항 발명이 이질적이거나 현저한 효과가 있다고 볼 수 없다.

나. 제1항 발명의 진보성 부정 여부

1) 관련 법리

발명의 진보성 유무를 판단함에 있어서는, 적어도 선행기술의 범위와 내용, 진보성 판단의 대상이 된 발명과 선행기술의 차이 및 그 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 기술자의 기술수준에 대하여 증거 등 기록에 나타난 자료에 기하여 파악한 다음, 이를 기초로 하여 통상의 기술자가 특허출원 당시의 기술수준에 비추어 진보성 판단의 대상이 된 발명이 선행기술과 차이가 있음에도 그러한 차이를 극복하고 선행기술로부터 그 발명을 쉽게 발명할 수 있는지를 살펴보아야 하는 것이다. 이 경우 진보성 판단의 대상이 된 발명의 명세서에 개시되어 있는 기술을 알고 있음을 전제로 하여 사후적으로 통상의 기술자가 그 발명을 쉽게 발명할 수 있는지를 판단하여서는 아니 된다(2009.

11. 12. 선고 2007후3660 판결, 2016. 11. 25. 선고 2014후2184 판결 등 참조)

2) 제1항 발명과 선행발명과의 대비

제1항 발명과 선행발명의 각 대응구성은 아래와 같다.

구성 요소	제1항 발명(갑 제1호증)	선행발명(을 제6호증)
1	네라티닙을 포함하는	네라티닙 단일 용량이 경구로 투여되고 이어서 1주일간 관찰 기간을 거친 후 매일 한번 연속적으로 투여되었다. 계획한 용량 증가는 40, 80, 120, 180, 240, 320, 400 및 500mg이었다(2552면 초록 부분의 'Experimental Design' 및 2554면 좌열 'Dose escalation' 1~2554면 우열 7행).
2	조기 ErbB-2 과발현 또는 증폭 유방암의 치료를 위한 약학 조성물로서,	<p>항종양 활성은 이전에 트라스투주맙, 안트라사이클린 및 탁산으로 치료를 받은 유방암 환자 그리고 기저선 ErbB-2 면역조직화학적 염색 강도가 2+ 또는 3+인 종양 환자에서 관찰되었다(2552면 초록 부분의 'Conclusion').</p> <p>적합한 환자들은 표준 유효요법에 실패한 전이성 또는 진행단계의 ErbB-2 또는 ErbB-1/EGFR 양성 종양에 대한 이전의 조직학적/세포학적 진단이 있어야 했다. 환자들은 또한 면역조직화학 검사에 의해 ErbB-2 또는 EGFR이 +1, +2 또는 +3 수준으로 기록된 종양이 있어야 했다(2553면 우열 'Patients' 부분).</p>
3	1년 이상의 트라스투주맙 보조 요법 완료시에 유방암 치료를 위해 투여되며, 12개월 이상의 기간 동안 유방암을 치료하기 위해 투여되는 약학 조성물	모든 반응자들은 이전에 트라스투주맙, 안트라사이클린 및 탁산으로 치료를 받았었고 기저선 ErbB-2 면역조직화학적 염색강도가 2+ 또는 3+인 종양을 가지고 있다(8명 중 7명이 +3 이었다)(2556면 좌열 'Antitumor activity' 부분1~9행).

3) 공통점 및 차이점 분석

가) 구성요소 1

양 대응구성은 모두 네라티닙을 유효성분으로 한다는 점에서 동일하다.

이에 대하여 원고는 제1항 발명은 트라스투주맙과 네라티닙의 조합 사용에 관한 것으로 네라티닙만을 유효성분으로 하는 선행발명과는 상이하다는 취지로 주장한다. 그러나 제1항 발명은 '네라티닙을 포함하는 약학 조성물'에 관한 발명으로 위 약학 조성물의 유효성분으로는 네라티닙이 포함되고, 다만 네라티닙을 포함하는 약학 조성물을 1년 이상의 트라스투주맙 보조 요법을 완료한 경우에 한하여 투여하는 것으로 투여 방법을 한정된 것으로 보아야 한다. 그러므로 제1항 발명의 약학 조성물에 포함되는 유효성분을 네라티닙과 트라스투주맙의 조합으로 해석할 수 없다. 이와 다른 전제에 선 원고의 주장은 이유 없다.

나) 구성요소 2

구성요소 2는 제1항 발명의 의약 용도를 '조기 ErbB-2 과발현 또는 증폭 유방암의 치료'로 한정된 것인데, 이에 대응하여 선행발명에는 전이성 또는 진행단계의 ErbB-2 또는 ErbB-1/EGFR 양성 유방암 환자가 적합한 환자라는 것과 ErbB-2 면역조직화학적 염색강도가 2+, 3+인 환자에 대한 네라티닙의 항종양 활성이 기재되어 있다. 그런데 ErbB-2 면역조직화학적 염색강도가 2+, 3+인 것은 ErbB-2 과발현 또는 증폭 상태에 해당하므로⁶⁾ 결국 양 대응구성은 ErbB-2 과발현 또는 증폭 유방암의 치료를 의약 용도로 한다는 점에서는 동일하되, 구성요소 2는 유방암의 단계가 '조기'인데 반해, 선행발명의 대응 구성은 '진행성 또는 전이성'이라는 점에서 차이가 있다(이하 '차이점 1'이라 한다).

6) 이에 대해서는 당사자 사이에 다툼이 없다(제1회 변론조서 참조).

다) 구성요소 3

구성요소 3은 1년 이상의 트라스투주맵 보조 요법 완료시에 12개월 이상의 기간 동안 네라티닙을 투여하는 것으로 투여용법을 한정하는 것인데, 이에 대응하여 선행발명은 모든 반응자들은 이전에 트라스투주맵, 안트라사이클린 및 탁산으로 치료를 받았었다고 기재하고 있는바, 양 대응구성은 트라스투주맵 보조 요법을 받은 환자들에게 네라티닙을 투여한다는 점에서 동일하다. 다만, 구성요소 3과 달리, 선행발명은 트라스투주맵 보조 요법을 받은 기간이 명시되어 있지 아니하고(이하 '차이점 2'라 한다), 네라티닙을 적절한 투여용량을 찾기 위하여 동일한 용량을 14일 동안 1일 1회 경구 투여하고 독성을 관찰하고 기준을 만족하면 증량하여 다시 14일 동안 동일 용량으로 투여하여 최대 내약 용량을 결정한다고 기재하고 있을 뿐, 네라티닙의 투여기간을 한정하고 있지 않다는 점에서 차이가 있다(이하 '차이점 3'이라 한다).

4) 차이점들에 대한 검토

가) 차이점 1

아래와 같은 사정들을 종합하면, 통상의 기술자가 선행발명의 ErbB-2 과발현 진행성 또는 전이성 유방암에 대한 네라티닙의 항암 효과로부터 조기 유방암에 대한 치료 효과를 예측하는데 아무런 어려움이 없으므로, 결국 차이점 1은 쉽게 극복할 수 있다고 보아야 한다.

(1) 유방암은 그 진행 정도에 따라서 0~4기로 나뉘고 진행 정도가 비교적 초기인 조기 유방암은 종양의 크기가 작고 재발도 잘 되지 아니하며 생존율도 매우 높지만, 진행성 유방암은 종양이 크거나 다른 조직으로 전이가 진행되어서 생존율이 떨어진다고 알려져 있다(을 제7호증, 3면 우열 및 8면 그림 13). 또한, 큰 종양에서는 억제

내성을 일으키는 돌연변이 암종이 발생할 확률이 높으므로 작은 종양이 일반적으로 큰 종양에 비해 치유하기 쉽고 종양 성장 초기에 항암제를 투여하면 치유가 쉽다는 점도 알려져 있었다(을 제10호증 540면 우열 아래에서 6행~1행). 이러한 사정들을 고려하면, 진행성 유방암이 조기 유방암보다 치료하기가 더 힘들다는 것이 출원발명 우선권 주장 일 당시 해당 기술분야의 공통된 인식이었던 것으로 보인다.

(2) 2006 한국유방암학회 제2차 유방암 진료권고안(을 제8호증, 13, 14, 24, 25, 34, 35면)에 의하면, 조기 유방암과 진행성 또는 전이성 유방암의 항암화학요법에 있어서 ErbB-2 수용체에 선택적으로 결합하는 약제인 트라스투주맙을 포함하여 동일한 항암제로 구성된 항암화학요법들이 기재되어 있다. 여기에 "국소진행성 유방암에서 약제 선택은 강력한 효과 약제를 선택하는 것이 권장된다(24면, 다섯 번째 단락).", "항암제의 단독요법이나 병용요법에 따른 효과의 차이는 없으며 환자의 상태와 치료목적에 따라 효능이 알려진 약제를 선택하면 된다(34면, 마지막 단락)."와 같은 기재들을 보태어 보면, 조기 유방암에 효과를 나타내는 약제 가운데 효과가 강력한 약제가 진행성 또는 전이성 유방암에 사용되고, ErbB-2에 선택적으로 결합하는 표적치료제도 조기 유방암과 진행성 및 전이성 유방암에 모두 투여가 가능하다는 것을 알 수 있다.

(3) 나아가 선행발명 명세서에는 네라티닙의 항암활성에 대하여, 적합한 환자는 전이성 또는 진행단계의 ErbB-2 양성 유방암 환자들이고(2553면 우열 마지막 단락), 이전 트라스투주맙 치료를 받았거나 받지 않았던 ErbB-2 양성 종양이 있는 유방암 환자로 구성된 제2상 임상시험의 예비 결과는 네라티닙이 효과적이라는 것을 뒷받침한다고 기재되어 있다(2556면 우열 마지막 단락). 따라서 선행발명은 일반적으로 치료가 더 어려운 것으로 알려진 진행성 또는 전이성 유방암 환자에서 네라티닙이 항암 효과가

있다는 점을 명시하고 있으므로, 앞서 본 (1), (2)의 사정에 비추어 보면 선행발명을 접한 통상의 기술자는 조기 ErbB-2 과발현 또는 증폭 유방암의 치료에 대한 네라티닙의 효과를 예측하는 데 어려움이 있다고 할 수 없다.

(4) 게다가 출원발명의 명세서에는 아래에서 보는 바와 같이 ErbB-2 과발현 또는 증폭 유방암에 대한 표준 보조 요법 후 재발 위험을 감소시키고자 하는 기술적 과제와 그 해결수단에 대해서만 기재되어 있을 뿐이고(갑 제1호증, 식별번호 [0007]~[0010]), 조기 유방암으로 한정함에 따른 기술적 의의는 별도로 기재되어 있지 아니하다.

[0007] 환자 생존율을 개선하는 약물 및 치료법, 및/또는 1차 및 보조 치료의 완료 후 유방암의 재발을 감소시키는 약물 및 치료법이 요구된다.

[0008] 하나의 양상에서, 본 발명은 트라스투주맙 보조 요법의 연장으로서 일련의 네라티닙 요법을 HER-2/neu 과발현/증폭 암 환자에게 전달함(예컨대, 네라티닙은 수술 및 표준 보조 요법의 완료 후에 전달됨)을 포함하는, HER-2/neu 과발현/증폭 신생물의 치료법을 제공한다.

[0009] 다른 양상에서, 본 발명은, 단지 1차 및 트라스투주맙 보조 요법을 수용하는 환자에 비해서, 환자에서의 HER-2/neu 과발현/증폭 유방암의 재발률의 감소를 위한 방법 또는 치료법을 제공한다. 상기 방법은 1차 요법, 및 트라스투주맙을 사용하는 표준 보조 요법 후 네라티닙을 상기 환자에게 전달함을 포함한다. 한 양태에서 상기 방법은 또한 하나 이상의 통상적인 신보조 또는 표준 보조 요법의 완료 후 수행된다.

[0010] 또다른 양상에서, 본 발명은 암 환자를, 1차 및 트라스투주맙을 사용하는 표준 보조 요법 후, 네라티닙을 이용하여 치료함을 포함하는, 무침습증 생존의 개선을 위한 치료법을 제공한다. 한 양태에서 네라티닙을 이용하는 치료는 수술 후 및 트라스투주맙에 의한 표준 보조 요법 후 2주 내지 48개월내에 개시된다.

(5) 이에 대하여 원고는 출원발명 우선권 주장일 당시 진행성 또는 전이성 유방암에 효과가 있다고 해서 조기 유방암 치료에 효과가 있을 것으로 기대할 수 없다는 것이 해당 기술분야의 일반적인 인식이었으므로 제1항 발명의 조기 유방암에 대한 효

과는 예상할 수 없다는 취지로 주장한다. 그러나 원고 주장은 다음과 같은 이유로 받아들일 수 없다.

(가) 원고는 카페시타빈이 전이성 유방암에 효과적이었다는 것이 알려졌음에도(갑 제8호증), 조기 유방암 치료에 있어서 카페시타빈이 표준 화학요법제에 비해 열등하다고 밝혀졌으므로(갑 제9호증) 출원발명 우선권 주장일 당시 조기 유방암에 대한 효과는 예상할 수 없다는 일반적인 인식이 존재한다는 취지로 주장한다. 그러나 ① 원고가 근거로 들고 있는 갑 제9호증은 출원발명의 우선일 이후에 공개된 논문으로 출원발명 우선권 주장일 당시의 일반적인 기술상식이라고 보기 어려운 점⁷⁾, ② 카페시타빈은 네라티닙과 전혀 다른 기전의 항암제이고, 대상 환자도 ErbB-2 과발현 유방암 환자가 아닐 뿐만 아니라(2면 'Patients' 부분) 65세 이상의 환자만을 대상으로 한 것인 점, ③ 실험결과도 카페시타빈이 조기 유방암에 효과가 없다는 것이 아니라 표준 요법보다 효과가 열등하다는 정도인 점 등을 종합하면, 갑 제9호증으로부터 출원발명 우선일 당시에 전이성 유방암에 효과적인 화학요법제가 조기 유방암에 효과를 보이지 않는다는 인식이 있었다는 것을 도출할 수 있다고 보기는 어렵다.

(나) 한편, ErbB-2/EGFR 억제제인 라파티닙은 진행성 또는 전이성 유방암 환자에게 효과가 있으나 조기 유방암 환자에서는 트라스투주맙 보조 요법에 비해 열등한 효과를 나타내었고(갑 제10호증), 라파티닙을 트라스투주맙과 조합하거나 연속 투여하더라도 트라스투주맙 단일 치료에 비해 개선된 효과가 없는 것(갑 제11호증)으로 보이

7) 이와 관련하여 원고는, 특허출원 전에 국내에서 공지되었거나 공연히 실시된 발명의 의미와 관련하여, '특허출원 전'의 의미는 발명의 공지 또는 공연 실시된 시점이 특허출원 전이라는 의미이지 그 공지 또는 공연 실시된 사실을 인정하기 위한 증거가 특허출원 전에 작성된 것을 의미하는 것은 아니므로 갑 제9호증이 출원발명의 우선일 이후 공개된 것은 맞으나 그 해당 임상 시험이 우선일 이전인 2001년과 2006년 사이에 이루어졌으므로 우선일 이후에 공개되었다는 사실만으로 배척될 수 없다고 주장하나(원고의 2019. 2. 15. 참고서면 10면), 원고가 제출한 자료에 의하더라도 갑 제9호증의 내용이 출원발명의 우선일 이전에 공지 또는 공연 실시된 사실을 인정하기는 어렵고 달리 이를 인정할 증거가 없으므로, 원고의 위 주장은 이유 없다(이는 갑 제10, 11호증에 대해서도 마찬가지이다).

기는 한다. 그러나 ① 갑 제10, 11호증은 모두 출원발명의 우선권 주장일 이후에 반포된 간행물인 점, ② 그 내용을 살펴보다도 라파티닙이 트라스투주맙을 대체할 수 있는 약물로 가능한지를 연구한 결과 트라스투주맙에 비해 효과가 열등하다거나(갑 제10호증) 트라스투주맙과 라파티닙의 조합 투여 또는 연속 투여가 트라스투주맙 단독 투여보다 효과가 좋지 않다는 것(갑 제11호증)일 뿐이어서 라파티닙이 진행성 유방암 환자에게 효과가 있지만 조기 유방암 환자에게는 효과가 없다고 해석할 수 없는 점, ③ 선행발명에는 라파티닙이 전이성 유방암에서도 네라티닙 또는 트라스투주맙에 비해 열등한 효과를 보이는 것으로 기재되어 있어(2557면 좌열 첫 번째 단락) 라파티닙의 열등한 효과가 유방암 진행단계의 차이에서 기인하는 것으로 단정하기 어려운 점, ④ 오히려 라파티닙과 트라스투주맙의 조합요법이 트라스투주맙 단독 요법에 비해 효과가 좋지 않은 실험결과가 '놀랍다'(갑 제11호증, 1면 네 번째 단락)고 기재되어 있는 점 등을 종합하면, 위 증거들만으로 진행성 또는 전이성 유방암에 치료가 있다고 하여 조기 유방암 치료에 대한 보조 요법에서의 효과가 있을 것으로 기대할 수 없다는 것이 출원발명 우선권 주장일 당시의 기술상식임을 인정하기에 부족하고 달리 이를 인정할 근거도 없다.

나) 차이점 2

ErbB-2 과발현 유방암 환자의 표준 요법은 수술 및 1년 동안의 보조치료이고(갑 제1호증, 식별번호[0005]), 보조 요법으로서 HER-2 과발현 유방암에 트라스투주맙을 투여할 경우 통상적으로 1년 동안 투여하게 되는바(을 제8호증 24면 아래에서 두 번째 단락 '(2) 항암화학요법'의 6~7행), 선행발명에 네라티닙 투여 환자들의 트라스투주맙 보조 요법을 받은 기간이 명시되어 있지 아니하더라도 통상의 기술자는 쉽게 1년 이상

의 기간 동안 트라스투주맙을 투여받았을 것을 인식할 수 있을 것으로 보인다. 따라서 선행발명과 기술상식으로부터 제1항 발명의 트라스투주맙 보조 요법을 투여받은 기간을 쉽게 도출할 수 있다 할 것이다.

다) 차이점 3

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 그 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 사람이 예측할 수 없는 현저하거나 이질적인 효과가 인정되어야 한다(대법원 2017. 8. 29. 선고 2014후2702 판결 참조).

선행발명은 네라티닙의 용량 제한 독성, 최대 내약 용량, 약물동력학 프로파일 및 예비 항종양 활성을 확인하고자 한 것으로 이를 바탕으로 통상의 기술자가 네라티닙의 약효와 부작용 등을 고려하여 투여 기간을 최적화하는 것은 통상의 창작능력의 범위 내에 있는 것으로 보이고, 출원발명의 명세서에는 네라티닙 투여 기간을 12개월 이상으로 한정하는 것에 대한 기술적 의의나 그 임계적인 효과를 인정할만한 기재도 전혀 찾아볼 수 없으므로, 차이점 3은 선행발명으로부터 쉽게 극복할 수 있는 것으로 보인다.

5) 효과의 현저성 여부

가) 제1항 발명의 효과

출원발명의 명세서에는 트라스투주맙의 보조 요법 후 네라티닙을 투여한 결과 트라스투주맙 요법 후 통상적으로 관찰되는 것에 비해 30~20% 암 재발 또는 사망 위험이 감소되었고(식별번호 [0014]), 사전에 트라스투주맙 치료를 받은 전이성 ErbB-2 양

성 유방암을 갖는 A군 환자 66명과 사전에 트라스투주맙 치료를 받지 않은 전이성 ErbB-2 양성 유방암을 갖는 B군 환자 70명에 각각 네라티닙을 투여한 결과 A군 환자의 전반적인 반응률(ORR)이 26%, 중간 무진행 생존은 23주이고 B군 환자의 전반적인 반응률(ORR)이 57%이고 중간 무진행 생존은 40주로 나타난 것(식별번호 [0062]~[0063])만이 기재되어 있다. 그러나 트라스투주맙을 포함하는 보조 요법을 마친, 조기 HER-2/neu 과발현/증폭 유방암을 갖는 환자에게 1년 동안 매일 네라티닙 240mg을 투여하는 것에 대하여는 효능을 분석하는 방법에 대한 기재만 있고 그 결과를 알 수 있는 기재는 전혀 없다. 따라서 출원발명의 명세서 기재로부터 네라티닙의 HER-2/neu 과발현 증폭 진행성 또는 전이성 유방암에 대한 효과 및 트라스투주맙 보조 요법과 네라티닙 보조 요법의 조합 투여에 의한 효과 외에 조기 유방암 환자에 있어 네라티닙 보조 요법이 가지는 특별한 효과를 확인할 수는 없다.

이에 대하여 원고는 출원발명 명세서에는 "12개월 트라스투주맙의 보조 요법 후 240mg의 네라티닙을 1년 동안 매일 투여한 결과, 트라스투주맙 요법 후 통상적으로 관찰되는 것에 비해 30 또는 20%만큼 암 재발 또는 사망 위험을 감소시키는 현저한 항종양 효과를 가진다(식별번호 [0014])."고 기재되어 있어, 제1항 발명의 조기 유방암에 대한 효과를 구체적이면서도 객관적인 실험결과를 통해 입증하고 있을 뿐만 아니라 추후 실험(갑 제15 내지 17호증)을 통해서도 확인될 수 있으므로 조기 유방암에 대한 네라티닙의 이질적 효과가 인정되어야 한다는 취지로 주장한다. 그러나 원고의 위 주장은 다음과 같은 이유로 받아들일 수 없다.

(1) 먼저 원고가 제1항 발명의 조기 유방암에 대한 효과 기재라고 들고 있는 출원발명의 명세서 부분(식별번호 [0014])은 조기 ErbB-2 과발현 또는 증폭 유방암에

대한 기제가 아니라, 확대된 보조 요법으로 네라티닙을 사용하면 암 재발이 트라스투주맙 요법 후 통상 관찰되는 것에 비해 30~20% 감소시킨다는 것일 뿐이다. 위 기제만으로 출원발명 명세서에 조기 ErbB-2 과발현 또는 증폭 유방암에 대한 효과가 기재되었다고 할 수 없다.

(2) 또한 추후 실험 자료들(갑 제15 내지 17호증)은 네라티닙이 위약 대비 무병 생존 개선, 침습증 재발, 사망 위험률 등을 개선하였다는 것에 관한 것일 뿐인데, 이러한 위약 대비 효과는 앞서 살펴본 바와 같이 선행발명의 진행성 또는 전이성 ErbB-2 양성 유방암 환자에 대한 네라티닙의 효과로부터 예측할 수 있는 것으로 보인다.

(3) 게다가 HER-2 양성 유방암 환자에서 트라스투주맙 보조 치료 후의 네라티닙 다기관, 무작위, 이중-맹검 위약-제어된 3상 시험(갑 제17호증)에는 진행성 유방암 환자도 대상 환자로 포함되어 있으므로(367면, Summary 7~8행), 네라티닙 보조 요법의 효과를 조기 유방암 환자만을 대상으로 하여 확인한 것이라고 할 수도 없다. 오히려 위와 같이 조기 유방암과 진행성 유방암 환자를 구분 없이 모두 임상시험대상으로 하여 트라스투주맙 보조 치료 후 네라티닙 보조 요법을 투여한 효과를 연구하고 있다는 것은 조기 유방암과 진행성 유방암을 특별히 구분하지 않고 보조 요법의 투여를 통한 재발억제가 어느 정도인지가 중요하다는 인식을 보여주는 것으로 해석될 여지도 충분히 있다.

나) 양 발명의 작용 효과 대비

선행발명 명세서에는 전이성 또는 진행단계의 ErbB-2 양성 유방암 환자를 대상으로 한 네라티닙의 임상 2상 예비 결과 이전에 트라스투주맙 요법 치료를 받은 환자의 전반적인 반응률(ORR)은 33%, 이전에 트라스투주맙을 사용하지 않은 환자의 전반

적인 반응률(ORR)은 49%, 전이성 유방암 환자가 트라스투주맙 단독으로 치료를 받은 경우 15%에서 26%의 전반적인 반응률(ORR)이 관찰된 것으로 기재되어 있어(2556면 우열 마지막 단락~2557면 좌열 첫 번째 단락), 트라스투주맙 투여 후 네라티닙을 투여 하면 트라스투주맙만을 단독으로 투여할 때보다 전반적인 반응률(ORR)이 7%⁸⁾ 내지 18%⁹⁾ 개선되는 것을 알 수 있다.

이를 앞서 살펴본 제1항 발명의 효과와 비교해 보면 양 발명 모두 트라스투주맙 보조 요법 투여 이후 네라티닙 보조 요법을 투여하면 트라스투주맙을 단독으로 투여하는 것에 비하여 우수한 효과를 나타낸다는 점에서 동일하고, 양적으로도 현저한 차이가 있다고 보기도 어렵다. 따라서 제1항 발명이 트라스투주맙 투여 후 네라티닙 보조 요법을 투여함으로써 선행발명에서 예측할 수 없는 현저한 효과를 달성하였다고 보기도 어렵다.

6) 원고의 기타 주장

가) 원고는 선행발명에는 트라스투주맙을 사용한 환자에 비하여 사용하지 않은 환자에 있어 전반적인 반응률(ORR)이 높게 나타난 실험결과가 개시되어 있고, 이는 트라스투주맙 보조 요법 이후 네라티닙의 투여에 대해 부정적인 교시를 제공하므로 선행 발명으로부터 제1항 발명에 이르는 것이 어렵다는 취지로 주장한다. 그러나 아래에서 인정되는 다음과 같은 사정에 의하면 원고의 위와 같은 주장은 받아들이기 어렵다.

(1) 원고가 지적하는 선행발명의 기재는 임상실험에 참여한 환자를 트라스투주맙 사용 경력 유무로 분류하여 전반적인 반응률(ORR)을 계산한 것에 불과하고, 전반적인 임상 상태가 동일한 환자 가운데 일부만 트라스투주맙을 투여한 뒤 네라티닙을 투

8) A군 환자의 전반적인 반응률(ORR) - 트라스투주맙 단독 치료의 전반적인 반응률(ORR) 최대값 = 33% - 26% = 7%

9) A군 환자의 전반적인 반응률(ORR) - 트라스투주맙 단독 치료의 전반적인 반응률(ORR) 최대값 = 33% - 15% = 18%

여하여 효과를 비교한 결과는 아니다. 따라서 통상의 기술자가 선행발명의 위 기재만으로 트라스투주맵과 네라티닙을 함께 사용하는 것에 비해 네라티닙을 단독으로 사용하는 경우 효과가 좋다고 인식할 것이라고 보기 어렵다. 오히려 트라스투주맵을 사용하였던 환자군은 트라스투주맵을 포함하는 요법을 2가지 이상 받은 경우도 40%¹⁰⁾ 정도로 다양한 항암화학요법으로도 치료가 되지 않은 환자들이 상당수 포함된 것으로 보이고, 이와 같은 난치성 환자가 포함된 경우에도 네라티닙의 투여 효과가 확인된 것은 트라스투주맵 투여 이후 네라티닙을 투여하는 경우 우수한 효과를 나타낼 것을 암시하는 것이라고 볼 수도 있다.

(2) 을 제11-1호증의 기재에 의하면 2009. 3. 발간된 'Current Cancer Drug Target'에 게재된 논문에는 "트라스투주맵은 조기 및 진행성 유방암 관리에 혁명을 가져온 HER-2에 대한 단일클론항체이다. ... HER-2 신호 전달 축이 트라스투주맵에서 진행 후에도 중요한 치료 표적으로 남아 있음을 보여준다. 내성의 발현 이후에 이 경로를 이용하여 수용체 항체, 쉐데이즈 억제제, 신호 전달 억제제, 열 쇼크 단백질 억제제, 프로테아좀 억제제, 항 혈관 형성제 및 면역 자극 요법 등을 단일 제제로 또는 트라스투주맵과의 병용한 다양한 새로운 전략이 현재 개발 중이다(148면 초록).", "CI-1033 및 HK-272는 경구로 생물학적으로 이용가능한 pan-EGFR 티로신 키나아제 억제제이다. ... 주로 트라스투주맵-불응성 HER-2 양성 MBC 환자와 관련된 HKI-272 단일 제제 제2상 시험으로부터의 예비 데이터는 확인된 부분 반응율이 19%임을 보여주었다(157면 좌열 마지막 단락~ 우열 첫 번째 단락)."라고 기재되어 있는 사실이 인정되는바, 이를 종합하면 트라스투주맵의 내성을 극복하기 위해 병용할 수 있는 후보 약

10) 선행발명의 "트라스투주맵 경험이 있는 환자들 중 59%는 이전에 트라스투주맵을 포함하는 요법을 1가지를 받았으며, 34%는 2~3가지, 6%는 4가지 요법을 받았다(2556면 우열 마지막 단락~2557면 좌열 첫 번째 단락)."는 기재에 의하면 트라스투주맵을 투여받은 환자들 가운데 40%(34%+6%)는 적어도 2가지 이상의 요법을 받은 것을 알 수 있다.

제로 네라티닙(HKI-272)이 널리 알려져 있었음을 알 수 있다.¹¹⁾

나) 또한 원고는 갑 제12 내지 14호증의 각 기재에 의하면 출원발명 우선권 주장일 당시 유방암 재발 감소에 효과적인 보조 요법이 요구되었으나 성공적인 방법이 없었고 구체적인 실험을 통해 효과를 확인하기 전까지 보조 요법의 효과를 예측하기 어렵다는 것이 일반적인 인식이었음을 알 수 있고, 따라서 통상의 기술자가 선행발명으로부터 제1항 발명의 성공가능성을 예측할 수 없었다고 주장한다. 그러나 다음과 같은 이유로 원고의 주장은 받아들일 수 없다.

(1) 갑 제14호증의 기재에 의하면 향후 유방암의 치료요법에 있어 ErbB-2 과발현 유방암에 있어서 트라스투주맵에 라파티닙과 같은 새로운 ErbB-2 표적치료제를 추가하는 보조 요법의 이점이 연구되어야 함(4면 두 번째 단락)을 알 수 있다. 즉, 우선권 주장일 당시 해당 기술분야에서 제1항 발명과 같이 ErbB-2 표적치료제 보조 요법을 조합한 항암요법의 연구 필요성은 이미 알려져 있었던 것으로 보인다.

(2) 원고가 출원발명 우선권 주장일 당시의 기술수준을 입증하기 위해 제출한 갑 제12호증은 우선권 주장일 이후에 공개된 문헌으로 우선권 주장일 당시의 기술수준을 나타내는 것이라고 할 수 없다(설사 이를 고려하더라도, 갑 제12호증의 내용은 트라스투주맵 보조 요법을 2년 투여한 결과가 1년보다 효과적이지 않았다는 것에 불과한데 암세포는 돌연변이가 매우 잘 일어나므로 동일한 항암요법을 장기간 사용하면 그 항암제에 대한 내성을 가진 암세포가 자라게 되어 장기간 사용할수록 치료효과는 줄어

11) 이와 관련하여 원고는, 을 제11-1호증은 출원발명의 심사과정에서 인용되지 않은 선행문헌으로서 피고가 심결취소 소송 단계에 이르러 이에 의하여 진보성 결여를 주장하는 것은 의견 진술 및 보정의 기회를 박탈하는 것으로서 허용될 수 없다는 취지로 주장하나(원고의 2019. 1. 23.자 변론자료 12면), 을 제11-1호증은 트라스투주맵 보조 요법 완료 후에 네라티닙을 투여하는 구성요소를 선행발명으로부터 쉽게 도출할 수 있다는 주장을 보충하기 위한 지지관용기술을 증명하는 자료에 불과하고, 이는 앞서 본 출원발명의 심사경위에 비추어 이미 특허청 심사관이 제시하였던 거절이유와 주된 취지가 부합된다고 봄이 상당하므로 원고의 위 주장은 받아들이지 않는다.

든다는 기술상식을 고려할 때, 통상의 기술자가 트라스투주맙 보조 요법 투여 후 약제를 변경하여 네라티닙을 보조 요법으로 투여하는 경우에 트라스투주맙 보조 요법을 지속적으로 투여하는 것과 동일한 효과를 나타낸다고 예상할 것으로 보기는 어렵다).

(3) 갑 제13호증의 기재에 의하면 조기 유방암 치료를 위한 보조 요법으로 알려진 레트로졸이 EGFR/HER2 과발현을 야기하는 것으로 보고되었다는 것을 알 수 있다. 그러나 출원발명과 같은 ErbB-2 과발현 또는 증폭 유방암에 관한 것이 아닌 호르몬 반응성 유방암의 치료에 관한 것인 점, 유효성분인 레트로졸은 아로마타제 저해제로서 여성 호르몬 합성을 억제하는 기전의 약물로서 네라티닙과는 전혀 다른 기전의 약물인 점 등을 고려할 때, 통상의 기술자가 네라티닙으로 조기 ErbB-2 과발현 또는 증폭 유방암을 치료하는 경우에도 레트로졸의 실험결과와 동일한 결과가 나타날 것으로 예측할 것으로 보기는 어렵다.

따라서 원고가 주장하는 사실만으로는 통상의 기술자가 우선권 주장일 당시 트라스투주맙 보조 요법 완료 후 투여된 네라티닙 보조 요법의 진행성 암에 대한 치료효과가 선행발명에 이미 개시되었음에도 불구하고 트라스투주맙 투여 후 네라티닙을 보조 요법으로 투여하는 것의 효과를 예측할 수 없었다고 하기에 부족하고, 달리 이를 인정할 증거도 없다.

다. 이 사건 거절결정의 적법 여부

따라서 제1항 발명은 선행발명으로부터 쉽게 발명할 수 있는 것으로서 그 진보성이 부정되고, 특허출원에서 청구범위가 둘 이상의 청구항으로 이루어진 경우에 어느 하나의 청구항이라도 거절이유가 있는 때에는 그 특허출원 전부가 거절되어야 하므로(대법원 2009. 12. 10. 선고 2007후3820 판결 등 참조), 제1항 발명이 진보성이 부정되어 특

허를 받을 수 없는 이상 나머지 청구항에 대하여 더 나아가 살펴볼 필요 없이 출원발명은 특허를 받을 수 없다고 할 것이어서, 이 사건 거절결정은 결국 적법하다.

3. 결론

그렇다면, 위와 결론을 같이하여 이 사건 거절결정을 그대로 유지한 이 사건 심결은 정당하고, 그 취소를 구하는 원고의 청구는 이유 없으므로 이를 받아들이지 아니하기로 하여 주문과 같이 판결한다.

재판장 판사 윤성식

 판사 권순민

 판사 정택수