

특 허 법 원

제 3 부

판 결

사 건 2024허16038 거절결정(특)
원 고 A

대표자 B

소송대리인 변호사 손천우

소송대리인 변리사 이귀동, 홍지형, 이소정

피 고 지식재산처장

소송수행자 이예리

변 론 종 결 2025. 11. 27.

판 결 선 고 2026. 1. 15.

주 문

1. 원고의 청구를 기각한다.
2. 소송비용은 원고가 부담한다.

청 구 취 지

특허심판원이 2024. 10. 25. 2023원1051호 사건에 관하여 한 심결을 취소한다.

이 유

1. 기초사실

가. 원고의 이 사건 출원발명 (갑 제1, 5호증)

1) 발명의 명칭: 엠파글리플로진의 치료적 용도

2) 국제출원일/ 번역문제출일(분할출원)/ 출원번호/ 우선권주장일: 2014. 4. 3./ 2021. 10. 21./ 제10-2021-7034100호/ 2013. 4. 5., 2013. 4. 10., 2013. 5. 14., 2013. 6. 17., 2014. 2. 20.

3) 청구범위 (2023. 1. 16. 보정된 것)

【청구항 1】 제2형 진성 당뇨병을 갖는 환자에서 심혈관 사건의 위험을 감소시키기 위한 억제학적 조성물로서, 상기 억제학적 조성물은 10mg의 총 1일 용량으로 경구 투여하기 위한 엠파글리플로진을 포함하고, 상기 심혈관 사건은 입원이 필요한 심부전인, 억제학적 조성물(이하 '이 사건 제1항 발명'이라 한다).

【청구항 2 내지 4】 (각 기재 생략)

【청구항 5 내지 24】 (각 삭제)

4) 발명의 개요

이 사건 출원발명의 명세서 중 발명의 설명과 도면의 주요 내용은 별지 1과 같다.

나. 선행발명들¹⁾

1) 선행발명 1(을 제1호증)

2013. 4. 3. 공개된 "B1 10773 add-on to Usual Care Compared with Usual Care Alone in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus at High Cardiovascular Risk[심혈관계 위험이 높은 제2형 당뇨병 시험대상에서, 일반 치료에 부가된 BI 10773(엠파글리플로진)²⁾의 일반 치료 단독에 대한 비교]"라는 제목의 제3상 임상시험 계획에 관한 기록(NCT01131676)으로, 그 주요 내용은 별지 2와 같다.

2) 선행발명 2(을 제2호증)

2010. 8. 19. 공개된 국제공개공보 WO 2010/092123호(출원인이 이 사건의 원고이다)에 게재된 "SGLT-2 Inhibitor for Treating Type 1 Diabetes Mellitus, Type 2 Diabete Mellitus, Impaired Glucose Tolerance or Hyperglycemia(제1형 진성 당뇨병, 제2형 진성 당뇨병, 내당능장애 또는 고혈당증의 치료를 위한 SGLT-2 억제제³⁾)"라는 명칭의 발명으로, 그 주요 내용은 별지 3과 같다.

다. 거절결정 및 이 사건 심결의 경위

1) 지식재산처⁴⁾ 심사관은 2022. 1. 3. 원고에게 '이 사건 출원발명은 인간을 대상으로 하는 치료 또는 진단 방법에 관한 것이어서 의료행위에 해당하는 발명이므로 산업상 이용할 수 있는 발명으로 볼 수 없고, 이 사건 제7, 12, 21 내지 24항 발명은 특허법 제42조 제8항 및 특허법 시행령 제5조 제6항에서 정한 청구범위 기재방법에 위배

1) 선행발명 1, 2는 이 사건 심결의 비교대상발명 1, 2와 같다.

2) BI 10773은 엠파글리플로진의 다른 이름으로, 이하 BI 10773과 엠파글리플로진을 혼용한다.

3) SGLT-2 Inhibitor[Sodium-Glucose Cotransporter-2(나트륨 포도당 공동수송체-2) 억제제]: SGLT-2는 근위세뇨관에서 포도당의 재흡수를 담당하는 수송체인데, SGLT-2 억제제는 이러한 수송체의 역할을 억제하여 세뇨관에서 나트륨과 포도당이 신체에 재흡수되는 것을 방지하고 소변으로 배설되는 것을 촉진한다. SGLT-2 억제제는 포도당의 재흡수를 억제하는 기전에 의하여 당뇨병 치료제로 개발되었다.

4) 정부조직법이 2025. 10. 1. 법률 제21065호로 개정됨에 따라, 특허청은 '지식재산처'로 그 명칭이 변경되었다(피고는 특허청장의 권한을 승계하였다). 편의상 명칭 변경 전후를 불문하고 '지식재산처'로 통칭한다.

되어 특허를 받을 수 없다'는 거절이유가 담긴 의견제출통지를 하였다.

2) 원고는 2022. 7. 4. 청구항 1 내지 8의 기재를 보정하고, 나머지 청구항을 삭제하는 내용의 보정서와 의견서를 제출하였으나, 지식재산처 심사관은 2022. 9. 16. '① 보정된 이 사건 제1항 내지 제8항 발명은 그 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 사람(이하 '통상의 기술자'라 한다)이 선행발명 1, 2로부터 쉽게 발명할 수 있는 것으로서 진보성이 부정되고, ② 이 사건 출원발명의 발명의 설명에 기재된 실시예에는 엠파글리플로진의 심부전 개선 효과에 관한 약리시험 결과의 기재 등이 없어 통상의 기술자가 그 발명을 쉽게 실시할 수 있을 정도로 명확하고 상세하게 기재한 것으로 볼 수 없으므로 특허법 제42조 제3항 제1호에 위배되며, ③ 이 사건 제1항 발명의 청구범위에서 "입원이 필요한 심부전"이 어느 정도 증상의 심부전을 의미하는지 알 수 없는 등 이 사건 제1항 내지 제8항 발명은 청구범위 기재가 명확하지 아니하여 특허법 제42조 제4항 제2호에 위배된다'는 거절이유가 담긴 의견제출통지를 하였다.

3) 원고는 2023. 1. 16. 청구항 1 내지 4의 기재를 보정하고 나머지 청구항을 삭제하는 내용의 보정서와 의견서를 제출하였으나, 지식재산처 심사관은 2023. 2. 15. '보정된 이 사건 제1항 내지 제4항 발명은 여전히 선행발명 1, 2에 의하여 진보성이 부정되고, 통상의 기술자가 쉽게 실시할 수 있을 정도로 발명의 설명이 명확하고 상세하게 기재된 것으로 볼 수 없어 특허법 제42조 제3항 제1호에 위배되는 거절이유를 해소하지 못하였다'는 이유로 거절결정(이하 '이 사건 거절결정'이라 한다)을 하였다.

4) 원고는 2023. 5. 15. 특허심판원에 이 사건 거절결정에 대한 불복심판을 청구하였는데(2023원1051), 특허심판원은 2024. 10. 25. '이 사건 출원발명은 명세서에 기재된 내용으로부터 엠파글리플로진이 제2형 진성 당뇨병을 갖는 환자에서 입원이 필요한 심

부전 위험을 감소시킨다는 효과를 알 수 없어 특허법 제42조 제3항 제1호의 명세서 기재요건을 충족하지 못한다. 이 사건 제1항 발명은 통상의 기술자가 선행발명 1, 2에 의하여 쉽게 발명할 수 있어 진보성이 부정되어 특허를 받을 수 없다고 할 것인데, 특허출원에서 어느 하나의 청구항에 거절이유가 있으면 그 출원은 일체로서 거절되어야 하므로, 이 사건 거절결정은 적법하다'는 이유로 원고의 심판청구를 기각하는 심결(이하 '이 사건 심결'이라 한다)을 하였다.

【인정근거】 다툼 없는 사실, 갑 제1 내지 7호증, 을 제1, 2호증의 각 기재, 변론 전체의 취지

2. 당사자 주장의 요지

가. 원고

이 사건 출원발명은 다음과 같이 특허법 제42조 제3항 제1호의 명세서 기재요건을 충족하고, 선행발명 1, 2에 의해 진보성이 부정되지 않으므로 그 특허가 거절되어서는 안 된다. 이와 결론을 달리한 이 사건 심결은 위법하여 취소되어야 한다.

1) 이 사건 출원발명은 종래 '당뇨병 치료제'로 사용되어왔던 엠파글리플로진이 제2형 당뇨병 환자에서 '입원이 필요한 심부전의 위험을 감소'시킬 수 있는 효과를 발견한 신규 의약품발명에 관한 것이다(이 사건 출원발명의 대상 환자군이나 투여용법·용량은 주요한 기술적 특징이 아니다). 이 사건 출원발명의 명세서에는 당뇨병 래트 또는 환자에게 엠파글리플로진을 투여했을 때, 출원일 당시 심부전 위험의 예측인자로 널리 알려진 산화 스트레스, 혈관벽 두께, 콜라겐 함량, 내피 기능이상, 동맥 경직도 모두가 개선되었다는 명확한 효과 데이터가 기재되어 있다(실시예 1, 2, 8 등). 통상의 기술자는 이 사건 출원발명의 명세서에 기재된 실험 데이터와 출원일 당시의 기술상식을 토

대로, 엠파글리플로진이 제2형 진성 당뇨병 환자에서 입원이 필요한 심부전의 위험을 낮추는 약리효과를 보일 것이라는 점을 쉽게 이해하고 재현, 실시할 수 있다. 따라서 이 사건 출원발명은 특허법 제42조 제3항 제1호의 명세서 기재요건을 충족한다.

2) 이 사건 제1항 발명은 다음과 같은 이유로 선행발명 1, 2에 의하여 진보성이 부정되지 않는다.

가) 선행발명 1, 2는 엠파글리플로진의 입원이 필요한 심부전의 위험의 감소에 대한 용도를 개시하고 있지 않고, 이를 도출할 만한 동기도 제공하고 있지 않다. 통상의 기술자는 선행발명 1, 2로부터 이 사건 제1항 발명의 '입원이 필요한 심부전의 위험의 감소'라는 의약용도를 쉽게 도출할 수 없다.

나) 이 사건 제1항 발명의 우선일 당시 SGLT2 억제제와 당뇨병 치료제 중에서 심혈관 위험 감소의 효과를 나타낸 당뇨병 치료제는 알려져 있지 않았고, 오히려 심혈관 부작용을 나타내거나 개선 효과가 없는 것으로 알려져 있었던 점, 이 사건 제1항 발명은 심혈관 위험 감소 효과를 나타낸 최초의 당뇨병 치료제인 점, 추가 실험자료(갑 제35호 증의 임상시험 결과)에 따르면 엠파글리플로진은 입원이 필요한 심부전 등의 심혈관 사건을 약 32~38% 감소시킨다는 매우 우수한 효과를 나타낸 점 등을 고려하면, 이 사건 제1항 발명의 의약용도는 선행발명 1, 2로부터 예측할 수 없는 현저한 것이다(통상의 기술자는 이 사건 출원발명의 명세서를 통하여 이 사건 제1항 발명의 의약용도를 충분히 파악할 수 있으므로, 원고로서는 추가 실험자료를 제출하는 방법으로 효과의 현저성을 증명할 수 있다).

나. 피고

이 사건 출원발명은 다음과 같이 특허법 제42조 제3항 제1호의 명세서 기재요건을

충족하지 못하고, 선행발명 1, 2에 의해 진보성이 부정되므로 그 특허가 거절되어야 한다. 이와 결론을 같이한 이 사건 심결은 적법하다.

1) 이 사건 제1항 발명은 10mg의 총 1일 용량으로 경구 투여하는 엠파글리플로진의, 제2형 진성 당뇨병을 갖는 환자에서 입원이 필요한 심부전 위험을 감소시키기 위한 의약용도발명으로서, 환자군(제2형 진성 당뇨병을 갖는 환자)과 투여용법·용량(10 mg의 총 1일 용량으로 경구 투여)이 한정되어 있다. 그런데 이 사건 출원발명의 명세서에는 제1형 당뇨병 환자에 관한 실험 데이터(실시예 1, 8)가 기재되어 있을 뿐이고, 위와 같이 한정된 환자군 및 투여용법·용량에 관한 약리효과가 기재되어 있지 않다. 따라서 이 사건 출원발명은 특허법 제42조 제3항 제1호의 명세서 기재요건에 위배된다.

2) 이 사건 제1항 발명은 다음과 같은 이유로 선행발명들에 의하여 진보성이 부정된다.

가) 이 사건 제1항 발명의 의약용도인 '입원이 필요한 심부전의 위험 감소'는 선행발명 1에 특정되어 있지는 아니하나, 통상의 기술자는 선행발명 2에 개시된 엠파글리플로진의 심부전 위험 감소의 효과(SGLT2 억제제인 엠파글리플로진이 심부전과 같은 대혈관 질환 등의 당뇨병 합병증을 예방, 지연 또는 치료할 수 있다는 등의 내용)에 이 사건 출원발명의 우선일 당시의 기술상식 또는 공지기술[엠파글리플로진의 성질 및 활성, 혈중 요산 감소 활성, 이뇨(소변 배출의 증가), 혈압 강하 활성 등]을 결합하면 이 사건 제1항 발명의 의약용도를 쉽게 도출할 수 있다.

나) 통상의 기술자는 선행발명 2에 우선일 당시 기술상식 또는 공지기술을 더하여 이 사건 제1항 발명의 의약용도인 '입원이 필요한 심부전의 위험 감소'라는 효과를 충분히 예측할 수 있다. 이 사건 출원발명의 명세서에 기재된 내용만으로는 이 사건 제1항 발명의 의약용도가 선행발명 1, 2로부터 예측할 수 없는 현저한 것이라고 보기 어렵다

[원고가 제출한 추가 실험자료(갑 제35호증)는 출원일 이후의 자료로서 이 사건 출원발명의 명세서에 기재된 내용의 범위를 넘는 것이어서 진보성 판단에 고려할 수 없다].

3. 이 사건 심결의 위법 여부

가. 이 사건 제1항 발명의 청구범위 해석

1) 이 사건 제1항 발명은 엠파글리플로진의 '입원이 필요한 심부전의 위험을 감소'시키기 위한 약제학적 조성물로서, '제2형 진성 당뇨병 환자'를 치료 대상으로 하고 '10mg의 총 1일 용량으로 경구 투여하는 것'으로 투여용량 및 투여용법을 한정하고 있는 의약용도발명에 해당한다. 그 의약용도발명에 관한 약리효과가 이 사건 출원발명의 명세서에 구체적으로 기재된 것인지 여부를 판단하기 위해서는 이 사건 제1항 발명의 의약용도에 해당하는 '입원이 필요한 심부전의 위험 감소'의 기술적 의미를 확정할 필요가 있다.

2) 이 사건 출원발명의 명세서에는 '입원이 필요한 심부전'의 의미에 관하여 정의하고 있지 않지만 심혈관 사건의 하나임을 명시하고 있고, 갑 제10호증, 을 제5, 7, 11, 19, 36, 37호증의 각 기재에 의하여 인정할 수 있는 다음과 같은 사정을 종합하여 보면, '입원이 필요한 심부전'의 의미는, 심부전이 악화되어 호흡곤란, 졸도 등 입원이 필요한 급성 증상이 발현되거나 임상적으로 중증도가 높아졌다고 판단되어 환자가 병원에 입원하여야 하는 상태로서, 심부전의 진행 과정이 심하게 악화되어 결과적으로 사망률 증가와 밀접한 관련성을 지니는 임상적 의의를 갖는 구체적인 심혈관 사건을 뜻하는 것으로 해석된다.

가) 심부전은 복잡한 병태생리를 가지고 있는 임상 증후군으로 심장 기능의 저하로 인해 각 장기에 산소 및 영양분 공급을 위해 필요한 적절한 양의 혈액을 공급하지 못

하는 상태를 말한다. 심부전은 세포 및 혈관 수준의 복합적인 병변에서 시작되어 혈관 손상, 심혈관의 구조적 변화 등으로 심장의 기능적 또는 구조적 이상이 발생하면 심실의 혈액 박출 혹은 충만에 이상이 발생하여 호흡곤란, 부종 등 임상적 증상이 생기고, 심부전이 악화되면 입원, 사망에 이르는 진행성 질환에 해당한다. 심부전 환자는 임상 양상으로 반복적인 입원 및 응급실 방문, 장기적인 외래 치료의 과정의 악순환을 반복한다(갑 제58호증, 을 제5, 7호증).

나) 심부전에 대한 치료는 원인 질환에 대한 치료를 통해 심부전 발생을 예방하는 단계에서부터 시행되어야 하며, 증상 발현 이전에 좌심실 기능이 저하된 환자들에 대한 치료가 이차 예방적으로 시행되고, 이미 증상이 발현된 환자들에 대해서는 질병의 진행과정에 악영향을 주는 입원을 방지하기 위한 적절한 약물 치료를 포함한 제반 치료가 시행된다. 심부전은 다양한 원인으로 발생하는 심장의 기능 부전에 의한 병태생리학적 진행성 질환에 해당하여 완치의 개념을 상정하기 어려우므로, 심부전의 치료의 목적은 임상 증상의 개선 및 입원을과 사망률 개선에 있다. 그런데 임상 증상의 개선은 주관적인 사항들이 많아 객관성을 지닌 지표를 제시하기 어렵다. 한편, 심부전 환자의 입원은 질병의 진행 과정을 심하게 악화시키고 결과적으로 사망률 증가와 밀접한 관련성을 지니는 임상적 의의를 가진다(을 제36호증).

다) 이 사건 출원발명의 출원 당시 공지된 다수의 연구논문이나 문헌을 살펴보면, 심부전으로 인한 입원(Hospitalizations for Heart Failure, HHF)이라는 구체적인 임상 사건의 발생 유무는 심부전 치료의 중요한 임상적 지표 내지 심부전 위험의 감소를 확인하기 위한 중요한 결과 지표로 인식되고 있었음을 알 수 있다(갑 제10호증, 을 제5, 7, 11, 19, 36, 37호증).

서증	내용
<p>갑10 (2011)</p>	<p>■ FDA 다파글리플로진 요약문서</p> <p>[4면] 1. 심혈관 영향 요약</p> <p>다파글리플로진을 사용한 14건의 임상시험에서 발생한 심혈관계 사건에 대한 메타 분석을 실시했다(아래 표 1 참조). 사전에 특정된 1차 복합 평가변수는 다음과 같이 판정된 사건들로 구성되었다: 심혈관 사망(CV death), 심근경색(MI), 뇌졸중(stroke), 그리고 불안정한 협심증으로 인한 입원(hospitalization for unstable angina) ... 따라서 대조군 대비 다파글리플로진 사용 시 심혈관계 사건(cardiovascular events)의 위험은 증가하지 않는 것으로 보인다.</p> <p>[6면] 2. 결론</p> <p>... 2차 종합 평가변수(endpoint)을 1차 평가변수와 동일한 CV 평가변수와 2개의 추가 평가변수[계획되지 않은 관상동맥 혈관화, 심부전으로 인한 입원(hospitalization for heart failure)]으로 구성하여 평가하였다. 해당 종점에서도 다파글리플로진군은 대조군 대비 추가적인 심혈관계 사건 위험을 나타내지 않았다(HR 0.63; 95% CI 0.42-0.96).</p>
<p>을5 (2006)</p>	<p>■ 당뇨를 동반한 심부전 환자에 대한 beta-blocker의 유효성 평가</p> <p>[114면 우측 단락] 본 연구의 유효성의 여부를 판정하는데 있어서 가장 중요한 것으로 Primary end point인 사망률, 병원입원횟수, 병원 입원 일수 자료를 수집하였으며, 혈류 역학적 인자(Hemodynamic factor)들에 대한 유효성 평가로서 치료가 지속되는 1년의 기간 동안 맨 처음 병원에 방문했을 때의 좌심실 수축률(left ventricular ejection fraction), 심박동수, 수축기 혈압과 확장기 혈압을 기간 내의 마지막 측정치를 비교하여 그 차이가 환자그룹별로 유의성이 있는지를 검토하였다.</p> <p>[120면 좌측 단락] ... 당뇨를 동반한 환자들이 β-blocker 복용한 경우에는 병원 입원을 더 적게 하였고, 더불어 재입원 횟수도 β-blocker 복용 환자 그룹에서 유의적이지는 않았지만 더 적게 나타내었다. 또한 당뇨가 없는 환자 그룹에서도 β-blocker 복용 시 유의적이지는 않았지만 병원 입원 횟수가 더 적었고, 입원 일수의 경우에 유의적으로 적게, 회복이 더 빠르거나 그 정도가 심하지 않음을 알 수 있었다. 이로써 β-blocker는 당뇨의 동반 여부에 관계없이 심부전 환자의 유병률(morbidity)을 감소시키는 것을 알 수 있었다.</p>

<p>을7 (2011)</p>	<p>[716면, 서론 부분] 심부전 환자는 임상양상으로 반복적인 입원 및 응급실 방문, 장기적인 외래 치료의 과정의 악순환을 반복한다.</p> <p>[717면] Aldosterone 길항제인 spironolactone을 이용한 Randomized Aldactone Evaluation Study(RALES) 연구는 좌심실 구혈률 35% 미만인 1,663명의 NYHA class II 내지 IV의 중증의 심부전 환자를 대상으로 기존 치료에 spironolactone을 추가하여 위약군과 비교하여 전체 사망률 29%, 심부전 악화로 인한 재입원율의 36% 감소를 보고하였고 ...</p>
<p>을11 (2013)</p>	<p>6.5. 심혈관 위험에 대한 전반적 효과</p> <p>다파글리플로진의 허가 신청 과정에서 미국 식품의약국(FDA)에 제출된 자료에는, 현재까지 SGLT2 억제제가 심혈관(CV) 결과에 미치는 영향을 가장 포괄적으로 분석한 내용이 포함되어 있다. 총 14개의 임상시험이 분석되었는데, ... 이러한 분석 결과, 다파글리플로진은 심혈관 위험의 증가와는 연관되지 않았으며, 심혈관계 사망, 심근경색, 뇌졸중 및 불안정형 협심증으로 인한 입원을 포함하는 1차 복합 평가변수에 대해 대조군 대비 전체 위험비(hazard ratio)가 0.67로 나타났다(FDA 브리핑 문서, 2011).</p>
<p>을19 (2005)</p>	<p>[639면] 서론: 만성 심부전 환자를 대상으로 빈혈과 요산의 농도가 심부전의 악화 및 사망에 미치는 영향에 대해 알아보고자 하였다.</p> <p>대상 및 임상 추적항목: 1차 종료점(endpoint)는 심부전 악화에 의한 재입원 및 모든 원인에 의한 사망으로 하였다.</p> <p>[645면 좌측 단락] 결론: 본 연구에서 남성에서 빈혈이 심할수록 재입원율이 높았고 고요산혈증이 심할수록 사망률이 높았다.</p>
<p>을36 (2012)</p>	<p>[2면] 심부전의 치료의 목적은 임상 증상의 개선 및 입원율과 사망률 개선에 있다. 이 가운데 임상 증상의 개선은 실제로 주관적인 사항들이 많아 객관성을 지닌 지표를 제시하기 어렵다. 환자의 입원은 질병의 진행 과정을 심하게 악화시키고 결과적으로 사망률 증가와 밀접한 관련성을 지니는 임상적 의의와 함께 의료비용을 증가시키는 주요 원인으로 제시되고 있어 이환율의 지표로 적절하게 이용된다.</p> <p>[2면] 수축기 심부전 환자에서의 약물치료: 베타 길항제들의 경우 Bisoprolol, Carvedilol 및 Metoprolol succinate 등이 수명 연장 효과를 입증하였고 Nevivolol의</p>

	<p>경우에는 고령 환자군에서 수명 연장 효과를 입증하였고 전체 환자에서 입원 감소 효과를 입증하였다.</p> <p>[3면] 한편 수축기 심부전 환자들이 관절염이나 당뇨병을 포함한 다수의 타 질병에 이환되어 있는 경우가 많은데 경구용 비스테로이드성 소염 진통제와 COX-II 길항제들, 경구용 혈당 강하제의 하나인 thiazolidinedione 제제들 및 Amlodipine과 felodipine을 제외한 대부분의 칼슘길항제들은 심부전 증상을 악화시키며 일부는 입원율을 상승시킨다.</p>
<p>을37 (2012)</p>	<p>심부전 환자의 사망과 입원을 감소시키는 새로운 약물 프로코라란: 프로코라란은 베타차단제가 포함된 심부전 기본약물치료에 부가적으로 투여돼 심부전의 사망과 입원을 18%, 26% 감소시키는 효과를 SHIFT 연구에서 보여줬다. (중략) 심부전의 치료 목표는 증상이나 징후를 경감시키고 입원을 예방하며 생존율을 높이는 것이다.</p> <p>... 지난달 독일 뮌헨에서 열린 '2012 유럽심장학회'에서 프로코라란이 심부전 환자의 재입원을 유의하게 감소시켰다는 새로운 결과가 발표됐다. 입원 감소 효과를 보기 위한 SHIFT의 하위 연구에서 프로코라란은 심부전 환자의 첫 입원의 위험을 25%, 두 번째 재입원의 위험을 34%, 세번째 재입원의 위험을 29%로 유의하게 낮춘 것으로 나타났다.</p>

라) 이 사건 출원발명의 출원 이후 공개된 자료이기는 하지만, 제2형 당뇨병 환자를 시험 대상으로 한 엠파글리플로진의 심혈관 사건의 발생 정도를 측정한 3상 임상시험[EMPA-REG OUTCOME(NCT01131676), 선행발명 1은 그 임상시험 계획서이다]에서 '심부전으로 인한 입원'의 위험 감소 여부가 조사·평가된 바 있다. 위 임상시험에서 '심부전으로 인한 입원'은 '신규 또는 악화된 심부전의 임상적 증상으로 인해 입원 병동에 최소 1회 이상 입원하거나, 응급실에서 최소 12시간 이상 체류가 필요했던 구체적인 사건'으로 정의되었고, 해당 임상적 증상에는 호흡곤란, 기좌호흡, 발작성 야간 호흡곤란, 부종 등이 포함되어 있었다(을 제13호증).

3) 이 사건 출원발명의 명세서 기재에 아래와 같은 사정을 더하여 보면, 이 사건 제1

항 발명의 의약용도인 '입원이 필요한 심부전의 위험 감소'의 약리효과는 '환자가 장래에 심부전이 악화되어 입원을 하게 되는 중대한 임상사건이 발생할 위험이 감소되도록, 현재 환자의 심혈관 질환의 세포, 조직 또는 기관 수준에서의 병태의 악화를 예방, 지연하거나 개선하는 것'으로 해석된다.

가) 이 사건 출원발명은 '엠파글리플로진의 치료적 용도'라는 명칭의 발명으로서 명세서에는 엠파글리플로진의 의약용도에 관하여 다음과 같이 기재되어 있다.⁵⁾

이 사건 출원발명

[0001] 본 발명은, 예를 들어, 제1형 또는 제2형 진성 당뇨병 환자에서의 산화 스트레스의 치료 및/또는 예방을 위한 특정한 SGLT-2 억제제에 관한 것일 뿐만 아니라, 환자, 예를 들어, 제1형 또는 제2형 진성 당뇨병 환자에서의 심혈관 질환의 치료 및/또는 예방에 있어서의 상기 SGLT-2 억제제의 사용에 관한 것이다. 본 발명은 또한, 환자, 예를 들어, 제1형 또는 제2형 진성 당뇨병 환자에서의 대사 장애의 치료 및/또는 예방 및 심혈관 사건의 예방, 상기 사건의 위험 감소 또는 상기 사건의 발생의 지연을 위한 특정한 SGLT-2 억제제에 관한 것이다.

[0068] 또 다른 양태에서, 본 발명은 제1형 또는 제2형 진성 당뇨병을 갖거나 당뇨병 전단계인 환자에서 심혈관 사건의 예방, 상기 사건의 위험 감소 또는 상기 사건의 발생의 지연 방법을 제공하며, 상기 방법은 상기 환자에게 엠파글리플로진을 임의로 하나 이상의 다른 치료 물질과 병용하여 투여함을 포함한다. 하나의 양태에서, 심혈관 사건은 심혈관 사망, 비-치명적 심근 경색증, 비-치명적 뇌졸중, 불안정성 협심증으로 인한 입원, 및 입원이 필요한 심부전으로부터 선택된다. 하나의 양태에서, 심혈관 사망은 치명적 심근 경색증 또는 치명적 뇌졸중으로 인한 것이다. 하나의 양태에서, 환자는 심혈관 질환을 갖거나 가질 위험이 있다.

[0171] 하나의 양태에서, 본 발명은 제1형 또는 제2형 당뇨병 환자에서 심근 경색증, 뇌졸중, 또는 심혈관 원인의 사망, 또는 심부전, 특히 입원이 필요한 심부전의 위험을 감소시키는 방법을 제공하며, 상기 방법은 상기 환자에게 엠파글리플로진을 임의로 하나 이상의 다른 치료 물질과 병용하여 투여함을 포함한다. (후략)

위 명세서 기재에 의하면, 엠파글리플로진은 제2형 당뇨병 환자에서 심혈관 사건의

5) 이 사건의 쟁점과 관련된 부분만 기재한다.

예방·위험 감소·발생 지연 효과를 가지고, '입원이 필요한 심부전'은 위 심혈관 사건의 하나에 해당한다.

나) 심혈관 사건인 '입원이 필요한 심부전'의 위험을 감소시킨다는 것은, 환자가 입원을 할 정도로 심부전의 병태가 악화되는 것을 예방, 지연 또는 개선한다는 것이므로, 결국 이 사건 제1항 발명이 의약으로서 갖는 효능 내지 약리효과는 '입원이 필요한 심부전'이라는 중대한 임상사건이 환자에게 발생할 위험 내지 가능성(확률)을 낮출 수 있을 만큼, 현재 환자의 심혈관 질환의 세포, 조직 또는 기관 수준에서의 병태의 악화를 예방, 지연하거나 개선하는 것이 된다.

다) 원고도, 심부전이 악화되어 호흡곤란, 부정맥, 졸도, 급성 심부전 등 입원 치료가 필요한 급성 증상이 발현되거나 임상적으로 중증도가 높아졌다고 판단되는 경우 환자가 입원하여야 하는데, 이 사건 제1항 발명에서 '입원이 필요한 심부전의 위험을 감소시킨다'는 것은 위와 같이 증상이 악화되어 입원이 필요해진 심부전의 위험을 감소시키는 것을 뜻하고, 이는 일반적인 심부전을 치료함으로써 증상을 완화시키거나, 징후 상태를 역전시키거나, 진행을 중단 또는 서행시킴으로써 심부전이 악화되어 입원이 필요해지는 것을 예방하는 의미(입원 비율을 감소시키는 의미)와 같다고 주장하고 있다.⁶⁾

나. 이 사건 제1항 발명의 명세서 기재요건 위반 여부

1) 관련 법리

가) 특허법 제42조 제3항 제1호는, 발명의 설명은 통상의 기술자가 그 발명을 쉽게 실시할 수 있도록 명확하고 상세하게 적어야 한다고 규정하고 있다. 이는 특허출원된 발명의 내용을 제3자가 명세서만으로 쉽게 알 수 있도록 공개하여 특허권으로 보호받

6) 원고 2025. 7. 11. 자 준비서면 3면 참조.

고자 하는 기술적 내용과 범위를 명확하게 하기 위한 것이다. 위 조항에서 요구하는 명세서 기재의 정도는 통상의 기술자가 출원 시의 기술수준으로 보아 과도한 실험이나 특수한 지식을 부가하지 않고서도 명세서의 기재에 의하여 당해 발명을 정확하게 이해할 수 있고 동시에 재현할 수 있는 정도를 말한다(대법원 2006. 11. 24. 선고 2003후2072 판결, 대법원 2024. 1. 11. 선고 2020후10292 판결 등 참조).

나) 일반적으로 기계장치 등에 관한 발명에 있어서는 특허출원의 명세서에 실시예가 기재되지 않더라도 통상의 기술자가 발명의 구성으로부터 그 작용과 효과를 명확하게 이해하고 용이하게 재현할 수 있는 경우가 많으나, 이와는 달리 이른바 실험의 과학이라고 하는 화학발명의 경우에는 당해 발명의 내용과 기술수준에 따라 차이가 있을 수는 있지만 예측가능성 내지 실현가능성이 현저히 부족하여 실험데이터가 제시된 실험예가 기재되지 않으면 통상의 기술자가 그 발명의 효과를 명확하게 이해하고 용이하게 재현할 수 있다고 보기 어려워 완성된 발명으로 보기 어려운 경우가 많다. 특히 약리효과의 기재가 요구되는 의약의 용도발명에 있어서는 그 출원 전에 명세서 기재의 약리효과를 나타내는 약리기전이 명확히 밝혀진 경우와 같은 특별한 사정이 없다면 특정 물질에 그와 같은 약리효과가 있다는 것을 약리데이터 등이 나타난 시험예로 기재하거나 또는 이에 대신할 수 있을 정도로 구체적으로 기재하여야만 명세서의 기재요건을 충족하였다고 볼 수 있다(대법원 2001. 11. 30. 선고 2001후65 판결, 대법원 2015. 4. 23. 선고 2013후730, 2015후727 판결 등 참조).

다) 동일한 의약이라도 투여주기·투여부위나 투여경로 등과 같은 투여용법과 환자에게 투여되는 용량의 변경에 따라 약효의 향상이나 부작용의 감소 또는 복약 편의성의 증진 등과 같이 질병의 치료나 예방 등에 예상하지 못한 효과를 발휘할 수 있고,

의약이 부작용을 최소화하면서 효능을 온전하게 발휘하기 위해서는 투여용법과 투여용량을 적절하게 설정할 필요가 있어, 이러한 투여용법과 투여용량은 의약물질이 가지는 특정의 약리효과라는 미지의 속성의 발견에 기초하여 새로운 쓰임새를 제공한다는 점에서 대상 질병 또는 약효에 관한 의약용도와 본질이 같다(대법원 2015. 5. 21. 선고 2014후768 전원합의체판결 참조). 따라서 투여용법이나 투여용량을 부가한 의약용도발명에서는 그 출원 전에 위 투여용법이나 투여용량의 설정에 따른 명세서 기재의 약리효과를 나타내는 약리기전이 명확히 밝혀진 경우와 같은 특별한 사정이 없다면 위 투여용법이나 투여용량의 설정에 따라 그와 같은 약리효과가 나타난다는 것을 약리데이터 등이 나타난 시험예로 기재하거나 또는 이에 대신할 수 있을 정도로 구체적으로 기재하여야만 명세서의 기재요건을 충족하였다고 볼 수 있다.

2) 논의의 전제

이 사건 제1항 발명은, '제2형 진성 당뇨병을 갖는 환자'라는 환자군을 치료 대상으로 하고, '엠파글리플로진'을 유효성분으로 하며, '입원이 필요한 심부전인 심혈관 사건의 위험을 감소시키는 것'을 의약용도로 하고, 엠파글리플로진을 '10mg의 총 1일 용량으로 경구 투여하는 것'으로 투여용량 및 용법을 한정하고 있으므로, 대상 질병 또는 약효와 함께 투여용법과 투여용량을 부가한 의약용도발명에 해당한다. 따라서 이 사건 제1항 발명이 특허법 제42조 제3항 제1호의 명세서 기재요건을 충족하기 위해서는 그 출원 전에 '엠파글리플로진을 제2형 진성 당뇨병을 갖는 환자에 10mg 총 1일 용량으로 경구 투여하였을 때 입원이 필요한 심부전의 위험이 감소한다'는 약리효과를 나타내는 약리기전이 명확히 밝혀진 경우와 같은 특별한 사정이 있거나, 특허출원의 명세서에 위와 같은 약리효과가 있다는 것을 약리데이터 등이 나타난 시험예로 기재하거나

또는 이에 대신할 수 있을 정도의 구체적인 기재가 있어야 할 것이다.

3) 특허법 제42조 제3항 제1호의 명세서 기재요건 충족 여부

가) 이 사건 출원발명의 출원 당시 이 사건 제1항 발명의 의약용도에 관한 약리기전이 명확히 밝혀져 있었는지 여부

(1) 아래의 사정을 종합하면, 이 사건 제1항 발명의 출원 당시 '엠파글리플로진을 제2형 진성 당뇨병을 갖는 환자에 10mg 총 1일 용량으로 경구 투여하였을 때 입원이 필요한 심부전의 위험이 감소한다'는 의약용도에 관한 약리기전이 명확히 밝혀져 있었다거나 그와 같이 볼 만한 특별한 사정이 있었다고 보기 어렵다.

(가) 을 제11호증의 기재와 변론 전체의 취지에 의하면, 'SGLT2 억제제에 해당하는 엠파글리플로진이 신장에서 여과된 포도당의 재흡수를 억제하여 혈당을 조절한다'는 약리효과는 이 사건 출원발명의 출원 전에 공지되었다고 볼 수 있다. 이는 이 사건 출원발명의 명세서 기재에 비추어 보더라도 그러하다. 즉, 이 사건 출원발명의 명세서에는 엠파글리플로진이 나타내는 약리효과에 관하여, 'SGLT 억제제인 플로리진을 사용한 실험에서, SGLT 억제는 사구체 여액으로부터 혈액 내로의 당 재흡수를 부분적으로 억제하여 혈당 농도 및 당뇨의 감소를 야기할 것임이 입증되었다(식별번호 [0269]).', '엠파글리플로진은 ...(중략)... 제2형 진성 당뇨병에서의 치료 또는 당 조절 개선을 위한 신규한 SGLT2 억제제이다(식별번호 [0270]).'라고 기재되어 있다.

(나) 그러나 이 사건 제1항 발명의 의약용도는 SGLT2 억제제인 엠파글리플로진을 제2형 진성 당뇨병을 갖는 환자에 10mg 총 1일 용량으로 경구 투여하였을 때 입원이 필요한 심부전의 위험이 감소한다는 것으로서, 이 사건 출원발명의 출원 전에 위와 같은 약리효과를 나타내는 약리기전이 명세서에 다시 기재될 필요가 없을 정도로 명확히 밝

혀져 있었다고 볼 자료가 없고, 이 점에 관하여는 원고도 다투고 있지 아니하다.

(다) 오히려 제2형 당뇨병은 심부전과 같은 심혈관계 질환의 위험인자로 널리 알려져 있었으므로(갑 제8호증, 을 제3 내지 5, 11호증), 제2형 당뇨병 환자의 치료는 심혈관계 질환의 위험을 감소시킬 수 있는 잠재력을 지니고 있었다. 그럼에도 이 사건 출원발명의 출원 전까지 적극적인 혈당 강하의 치료가 심혈관 사건의 감소로 이어진다는 인식은 확립되어 있지 않았다(갑 제8호증, 을 제11호증).

갑 제8호증 (2012)

■ 제2형 당뇨병에 대한 약물: 심혈관 결과 평가의 필수성

[85면] 글루코스(혈당) 강하 치료요법이 T2DM(제2형 당뇨병) 환자에서 CVD(심혈관) 위험 및 사망률을 감소시킨다는 점에 대해 현재까지 결정적인 증거가 없습니다.

을 제11호증 (2013. 2. 1.)

■ SGLT2 억제제가 제2형 당뇨병 환자에서 심혈관 위험을 감소시킬 수 있는 잠재력(The potential of SGLT2 inhibitors to reduce cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes)

[281면 좌측 칼럼 '3. T2DM and CVD risk' 2번째 단락] 제2형 당뇨병 환자에서 집중적인 혈당 강하 치료가 사망률 및 심혈관(CV) 결과에 미치는 영향을 평가한 대규모 임상연구들의 결과는 단순하지 않았으며, 이는 두 변수 간의 관계가 고혈당 조절에만 국한되지 않고 복잡함을 시사한다. (중략) 기존의 대혈관 질환을 가진 환자들에서는 적극적인 혈당 조절이 대혈관 사건의 감소로 이어지지 않았다.7)

(라) SGLT2 억제제 계열의 당뇨병 치료제로 개발되던 카나글리플로진(Canagliflozin)과 다파글리플로진(Dapagliflozin)에 관한 연구 결과에서도 이 사건 출원발명의 출원 전까지 위 각 약물을 제2형 당뇨병 환자에게 투여하였을 때 심혈관 위험

7) 원문: Large clinical studies of the effects of intensive glucose lowering on mortality and CV outcomes in patients with T2DM have not proved to be straightforward, suggesting that the relationship between the two is complex and not only related to control of hyperglycemia. However, in these same studies, aggressive glucose control did not reduce macrovascular outcomes in patients with characteristics such as long-standing disease, advanced age and frailty, low awareness of hypoglycemia, significant co-morbidities, and/or pre-existing macrovascular disease.

을 감소시키는지 여부가 명확히 증명된 단계에 있지 않았다(갑 제9, 10호증).⁸⁾

갑 제9호증 (2013. 10.)

■ INVOKANA 처방정보

[4면] 5.8. 대혈관 결과(Macrovascular Outcomes)

인보카나 또는 다른 항당뇨병 약물의 대혈관 위험 감소에 대한 결정적인 증거를 입증한 임상연구는 아직 없다.

갑 제10호증 (2011)

■ FDA 다파글리플로진 요약문서

[4면] 1. 심혈관 영향 요약

다파글리플로진을 사용한 14건의 임상시험에서 발생한 심혈관계 사건에 대한 메타분석을 실시했다(아래 표 1 참조). ... 따라서 대조군 대비 다파글리플로진 사용 시 심혈관계 사건의 위험은 증가하지 않는 것으로 보인다.

[6면] 2차 종합 종점(endpoint, 평가변수)을 1차 종점과 동일한 CV 종점과 2개의 추가 종점 [계획되지 않은 관상동맥 혈관화, 심부전으로 인한 입원(hospitalization for heart failure)으로 구성하여 평가하였다. 해당 종점에서도 다파글리플로진군은 대조군 대비 추가적인 CV 사건 위험을 나타내지 않았다(HR 0.63; 95% CI 0.42-0.96).

(2) 따라서 이하에서는 이 사건 출원발명의 명세서 중 발명의 설명에 이 사건 제1항 발명의 의약용도에 관한 약리효과가 있다는 것이 약리데이터 등이 나타난 시험에 등으로 구체적으로 기재되어 있는지 여부에 관하여 본다.

나) 이 사건 출원발명의 명세서에 이 사건 제1항 발명의 의약용도에 관한 약리데이터 등 구체적 기재가 있는지 여부

(1) '입원이 필요한 심부전 위험의 감소'의 효과에 관한 기재 정도

이 사건 제1항 발명의 의약용도인 '입원이 필요한 심부전 위험의 감소'는 '입원이 필

8) 심혈관 위험의 감소는 심혈관 위험을 증가시키지 않는다는 것과 구별된다.

요한 심부전이라는 중대한 임상사건이 환자에게 발생할 위험 내지 가능성(확률)을 낮출 수 있을 만큼, 현재 환자의 심혈관 질환의 세포, 조직 또는 기관 수준에서의 병태의 악화를 예방, 지연하거나 개선'하는 약리효과로 해석된다는 점은 앞서 살핀 바와 같다.

그렇다면 이 사건 제1항 발명의 위 약리효과에 관한 명세서 기재는 통상의 기술자가 '입원이 필요한 심부전'이라는 중대한 임상사건이 발생하는 위험 내지 확률이 감소하였음을 확인할 수 있거나 합리적으로 예측할 수 있을 정도로 구체적이어야 하고, 이는 일정 기간 내의 심부전 환자의 입원 비율 감소나 이를 대신할 수 있을 만큼 입원 비율 감소를 추정할 수 있는 병태생리학적 개선 지표를 측정하는 것으로 평가되어야 한다고 봄이 타당하다. 그 이유는 다음과 같다.

(가) 이 사건 출원발명의 명세서에는 "심혈관 사건의 위험 또는 발생은 15% 이상 감소된다(식별번호 [0124])."라고 하여 심혈관 사건의 위험 감소를 비율로 측정한다고 기재하고 있고, 엠파글리플로진을 사용한 치료가 심혈관 이환/사망상태에 미치는 장기적 영향을 조사하면서 입원이 필요한 심부전 사건의 발생 및 시간을 측정한다고 기재하고 있다(실시예 3, 식별번호 [0124], [0519] 내지 [0520], [0543], [0544], [0546]). 그렇다면 통상의 기술자도 입원이 필요한 심부전 위험의 감소 효과를 해당 임상사건이 발생한 빈도와 비율을 측정하여 그 비율의 감소 여부 등으로 평가할 것이라고 인식한다고 봄이 합리적이다.

이 사건 출원발명

[0124] 하나의 양태에서, 본 발명은 환자에서의 대사 장애의 치료 방법을 제공하며, 상기 방법은 상기 환자에게 엠파글리플로진을 포함하는 약제학적 조성물을 투여함을 포함하고, 상기 환자에서의 심혈관 사건의 위험 또는 발생이 감소된다. 하나의 양태에서, 심혈관 사건은 심혈관 사망, 비-치명적 심근 경색증, 비-치명적 뇌졸중, 불안정성 협심증으로 인한 입원, 및

입원이 필요한 심부전으로부터 선택된다. 하나의 양태에서, 표준 배경 약물치료에서 위약이 투여된 환자와 비교할 때 심혈관 사건의 위험 또는 발생이 감소된다. 하나의 양태에서, 심혈관 사건의 위험 또는 발생은 15% 이상 감소된다. 하나의 양태에서, 심혈관 사건의 위험 또는 발생은 16% 이상, 17% 이상, 18% 이상, 19% 이상, 20% 이상, 25% 이상, 또는 30% 이상 감소된다. (후략)

[0519] **실시예 3: 심혈관 위험이 증가된 제2형 진성 당뇨병 환자의 치료**

[0543] 다음의 심의된 사건들(복합으로 처리됨): CV 사망(치명적 뇌졸중 및 치명적 MI를 포함함), 비-치명적 MI(무증상 성 MI는 배제됨), 비-치명적 뇌졸중 및 불안정성 협심증으로 인한 입원의 최초 발생 시간을 또한 엠파글리플로진으로 치료된 환자와 위약 치료된 환자에서 측정하여 비교한다.

[0544] 또한 다음의 사건들 각각의 발생 및 시간을 측정한다:

[0546] • **입원이 필요한 심부전**

(나) '입원이 필요한 심부전 위험의 감소'는 중대한 임상사건의 발생 가능성을 낮춘다는 점에서 환자 개인으로서는 확률적 개념을 가지지만, 환자 집단에서는 통계적 개념을 내포하고 있다. 이 사건 출원발명의 출원 당시에도 심혈관 위험의 감소를 확인하기 위하여 환자 집단에서 심혈관 사건의 발생 비율을 평가하는 방법이 다음과 같이 널리 알려져 있었다.

① 2008년 이전에 당뇨병 치료제로 개발된 무라글리타자르(Muraglitazar),⁹⁾ 로시글리타존(Rosiglitazone)¹⁰⁾은 혈당을 낮추는 데에는 효과적이었지만 심혈관 위험도를 증가시키는 것으로 보고되어 미국 식품의약국(이하 '미국 FDA'라 한다)의 승인을 받지 못하여 개발이 중단된 바 있다(갑 제8, 38, 39호증). 이에 미국 FDA는 제2형 당뇨병

9) 무라글리타자르(Muraglitazar): 당뇨병 치료제로 개발된 약물로서 PPAR- α 및 PPAR- γ 수용체(receptor)에 동시에 작용하는 이중 PPAR 작용제(dual PPAR agonist) 계열에 속한다.

10) 로시글리타존 (Rosiglitazone): 당뇨병 치료제로 개발된 약물로서 thiazolidinedione(TZD) 계열에 속한다.

치료제에 대한 심혈관 위험 평가지침(Guidance for Industry on Diabetes Mellitus-Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes)을 마련하고 대상 환자군에서 심혈관 사건의 발생을 통계적으로 분석하여 위험도를 추정하도록 하는 가이드라인을 제시하였다(갑 제45호증).

② 미국 FDA에서 약물의 효능·효과로 '심혈관 사건의 위험 감소'가 인정된 의약품인 텔미사르탄(제품명: 미카르디스)의 라벨에는 심혈관 사건 위험 감소(cardiovascular risk reduction)를 뒷받침하는 임상 연구로서 복합 평가변수를 1, 2차 지표로 설정하여 대조군 대비 약물 투여군의 심혈관 사건(입원이 필요한 심부전 포함)이 발생하는 빈도와 발생 비율, 위험비(hazard ratio)를 측정한 결과가 기재되어 있다(을 제46호증). 다 파글리플로진의 임상시험에서도 마찬가지로 방법으로 입원이 필요한 심부전 위험의 감소 여부가 통계적으로 분석되었다(갑 제10호증).

③ 원고가 이 사건 출원발명의 출원 이후 제출한 추가실험 자료에서도 심혈관 사건이 발생한 환자의 비율 감소를 해당 심혈관 사건의 위험 감소로 평가하고 있다(갑 제35호증).

(2) 구체적 판단

이 사건 출원발명의 명세서에는 제1형 당뇨병 모델 또는 제1형 당뇨병 환자에 대한 실시예로, ① '제1형 당뇨병 모델(랫)에서 엠파글리플로진을 10mg/kg 및 30mg/kg의 각 1일 용량으로 경구 투여한 결과, 혈당이 감소하고 내피 기능이 개선되며, 산화 스트레스가 감소하고, 비후된 대동맥의 벽 두께 및 증가된 콜라겐 함량이 정상화되었다'는 취지의 내용이 기재되어 있고, 그 실험결과가 도면 1 내지 13에 도시되어 있으며 (실시예 1), ② 제1형 당뇨병 환자에서 엠파글리플로진을 8주간 1일 25mg 투여한 후

요골동맥 및 경동맥에 대한 증가 지수(AIx)와 유도된 대동맥 Aix 및 경동맥, 요골동맥 및 대퇴부 맥파 속도(PWV)를 측정하여 동맥 경직도를 평가한 결과, 동맥 경직도가 감소되었다는 내용이 기재되어 있다(실시예 8).

또한, 이 사건 출원발명의 명세서에는, 당뇨병의 유형에 관계없이 엠파글리플로진에 의한 고혈당증의 치료 효과를 평가하기 위한 시험계획이 기재되어 있고(실시예 6), 제2형 진성 당뇨병 환자에 대한 실시예로서 ① 엠파글리플로진을 12주에 걸쳐 1일 1회 10mg 또는 25mg 경구 투여하고, 12주의 처리 후 시간 평균 수축기 혈압(SBP)과 확장기 혈압(DBP)을 24시간 동안 시간별로 측정하여 위약 그룹과 비교한 예(실시예 2, 도면 14 및 15), ② 엠파글리플로진을 1일 1회 10mg 또는 25mg 경구 투여할 때 심혈관 이환 상태 및 사망상태 및 효능 파라미터(예를 들어, HbA1c,¹¹⁾ 공복 혈장 당, 치료 지속력)에 미치는 장기적 영향 조사한 예(실시예 3), ③ 엠파글리플로진을 다른 약제와 병용할 때의 제2형 당뇨병 치료 효과(실시예 4), ④ 엠파글리플로진에 의한 인슐린 저항성의 치료 효과를 평가하기 위한 시험계획(실시예 5), ⑤ 베타-세포 기능에 대한 효과를 포함하여 제2형 당뇨병 환자에 대한 2차 치료요법으로서의 엠파글리플로진의 효과(실시예 7)를 평가하기 위한 각 시험계획이 기재되어 있다.

그러나 아래와 같은 사정을 앞서 본 법리에 비추어 살펴보면, 통상의 기술자가 이 사건 출원발명의 명세서에 기재된 실시예 1 내지 8만으로 이 사건 제1항 발명이 그 의 약용도인 엠파글리플로진을 '제2형 진성 당뇨병을 갖는 환자에 10mg 총 1일 용량으로 경구 투여하였을 때 입원이 필요한 심부전의 위험이 감소한다'는 약리효과가 기재된 것으로 이해할 수 있다거나 그러한 효과를 나타낼 것으로 예측할 수 있다고 보기 부족

11) HbA1c: 당화혈색소 검사로서 지난 2~3개월간의 혈당의 평균치를 평가하는 진단검사이다.

하고, 달리 이 사건 출원발명의 명세서에 위 약리효과를 확인할 수 있는 약리데이터 등이 나타난 시험예나 이를 대신할 수 있을 정도의 구체적인 기재가 없다. 따라서 이 사건 제1항 발명은 특허법 제42조 제3항 제1호의 명세서 기재요건에 위배된다.

(가) 실시예 1, 8

다음과 같은 이유로, 통상의 기술자는 위 실시예 1, 8에 의하여 이 사건 제1항 발명의 의약용도인 약리효과를 쉽게 확인하거나 예측할 수 있다고 보기 부족하다.

① 원고의 주장과 같이 산화 스트레스의 증가, 내피의 기능 이상, 동맥 경직도의 증가는 심부전의 병태에 연관되고 심부전 환자의 입원이라는 심혈관 사건의 위험 증가를 예측할 수 있는 지표가 될 수 있다고 하더라도, 그러한 지표의 개선이 곧바로 위험의 감소를 의미한다고 볼 수 없고, 어느 정도 개선되었을 때 위험이 감소하는 것인지 예측하기도 어렵다. 따라서 이들 지표의 개선이 입원이 필요한 심부전의 위험 감소에 관한 효과로 곧바로 이해된다고 보기 부족하다.

② 더욱이 이 사건 출원발명의 명세서에는 "산화 스트레스와 관련된 이러한 질환 또는 병태의 예에는 죽상 경화증(예를 들어, 혈소판 활성화 및 죽상반 형성), 내피 기능이상, 재협착증, 고혈압, 말초 혈관 폐쇄 질환, 허혈-재관류 손상(예를 들어, 신장, 간, 심장 또는 뇌의 허혈-재관류 손상), 섬유증(예를 들어, 신장, 간, 심장 또는 폐 섬유증); 시력 감퇴, 망막 퇴화, 백내장, 망막증; 관동맥 심장 질환, 허혈, 심근 경색증; 건선, 피부염; 만성 신장 질환, 신염, 급성 신부전, 사구체신염, 신증; 류머티스성 관절염, 골관절염; 천식, COPD, 호흡 곤란 증후군; 뇌졸중, 신경퇴행성 질환(예를 들어, 알츠하이머병, 파킨슨병, 헌팅턴 병), 조현병, 양극성 장애, 강박 장애; 만성 전신 염증, 혈관주위 염증, 자가면역 장애, 다발성 경화증, 홍반성 낭창, 염증성 장 질환, 궤

양성 대장염; NAFLD/NASH; 만성 피로 증후군, 다낭성 난소 증후군, 패혈증, 당뇨병, 대사 증후군, 인슐린 저항성, 고혈당증, 고인슐린혈증, 이상지질혈증, 고콜레스테롤혈증, 고지질혈증 등이 포함된다(식별번호 [0243]).", "내피 기능이상은 죽상 경화증 및 동맥 경직도의 발생 및 진행에 있어서 주요한 사건인 것으로 사료되며, 임상적으로 명백한 혈관 합병증보다 먼저 발생한다. 내피 기능이상은 혈관 질환을 검출하고 유해 혈관 사건을 예측하는 데 있어서의 중요한 예후 요소이다. 죽상 경화증 및 혈관 질환/사건에 대한 위험 인자는 내피 기능이상과 관련이 있다. 내피 손상은 또한 신장 외상 및/또는 만성 또는 진행성 신장 손상, 예를 들어, 세뇨관 간질성 섬유증, 사구체신염, 미세-또는 거대알부민뇨, 신증 및/또는 만성 신장 질환 또는 심부전의 발생에도 기여한다(식별번호 [0245])"라고 기재되어 있다. 따라서 통상의 기술자는 산화 스트레스와 내피 기능이상은 다양한 장기에서 다수의 질환 또는 병태와 관련되어 있다고 인식할 것이고, 달리 이 사건 출원발명의 명세서로부터 산화 스트레스와 내피 기능이상의 개선이 심혈관 사건의 위험 감소 효과로 나타날 것이라고 이해할 수 있는 기재가 없다. 이 사건 출원발명의 명세서의 "동맥 경직도의 증가는 심혈관 사건의 위험 증가와 관련이 있고(식별번호 [0344])"라는 기재를 더하여 보더라도, 동맥 경직도와 심혈관 사건의 관련성을 인식할 수 있을 뿐, 통상의 기술자가 입원이 필요한 심부전에 대한 위험 감소 효과를 쉽게 이해할 수 있다고 보기는 부족하다.

③ 이 사건 출원발명의 명세서는 "심혈관 사건은 심혈관 사망, 비-치명적 심근 경색증, 비-치명적 뇌졸중, 불안정성 협심증으로 인한 입원 및 입원이 필요한 심부전으로부터 선택된다(식별번호 [0068])."라고 기재되어 있다. 그런데 원고가 이 사건 출원발명의 출원 이후 제출한 추가실험 자료(갑 제35호증)에 의하면, 아래와 같이 엠파글리플

로진 투여 그룹에서 심혈관 원인에 의한 사망과 심부전으로 인한 입원의 발생률은 위약 투여 그룹에 비하여 유의하게 낮게 나타났지만, 심근경색 또는 뇌졸중 발생률은 유의한 차이가 없었다고 나타났다. 이와 같은 점을 고려하여 보면, 산화 스트레스, 내피 기능이상, 동맥 경직도 등의 지표만으로는 여러 심혈관 사건들 중 어느 사건의 위험이 감소하는지를 통상의 기술자가 쉽게 예측할 수 있다고 볼 수 없다.

갑 제35호증

요약 [방법]

환자를 무작위로 배정하여 엠파글리플로진 10mg 또는 25mg 또는 위약을 1일 1회 투여하도록 했다. 1차 복합 결과는 심혈관계 원인에 의한 사망, 비치명적 심근경색 또는 비치명적 뇌졸중으로, 엠파글리플로진 그룹과 위약 그룹을 비교 분석했다. 주요 2차 복합 결과는 1차 결과와 불안정 협심증으로 인한 입원이었다.

[결과]

총 7020명의 환자가 치료를 받았다(관찰 기간 중앙값, 3.1년). 일차 결과는 엠파글리플로진 풀 그룹 4687명 중 490명(10.5%)과 위약 그룹 2333명 중 282명(12.1%)에서 발생했다(엠파글리플로진그룹의 위험비, 0.86; 95.02% 신뢰 구간, 0.74~0.99; P = 0.04, 우월성 입증). 심근경색 또는 뇌졸중발생률은 그룹 간 유의한 차이가 없었지만, 엠파글리플로진 그룹에서 심혈관 원인에 의한 사망(3.7%, 위약 그룹 5.9%; 38% 상대 위험 감소), 심부전으로 인한 입원(각각 2.7% 및 4.1%; 35% 상대 위험 감소), 모든 원인에 의한 사망(각각 5.7% 및 8.3%; 32% 상대 위험 감소) 비율이 유의하게 낮게 나타났다. 주요 2차 결과에서 그룹 간 유의미한 차이는 없었다(우월성에 대한 P = 0.08). 엠파글리플로진을 투여한 환자 중 생식기 감염률은 증가했지만 다른 이상 반응은 증가하지 않았다.

④ 앞서 본 바와 같이 로시글리타존은 혈당을 낮추는 데에는 효과적이었지만 심혈관 위험도를 증가시키는 것으로 보고되어 개발이 중단된 바 있다. 그런데 로시글리타존은 AMPK 의존적 기전을 통해 NAD(P)H 산화효소 매개 포도당 유발 산화 스트레스를 감소시키는 효과가 있고(을 제22호증), 최적 이하의 인슐린 치료 용량과 병용하더라

도 당뇨병 동물에서 심장 근육을 보호하는 효과를 나타내며 근육 비대, 근세포 사멸, 섬유화의 발현을 억제하는 효과가 있으며(을 제23호증), 제1형 당뇨병 환자에서 로시글리타존을 병합 사용하는 경우 동맥 경직도를 개선시킬 수 있다는 연구 결과가 있다(을 제21호증). 비록 로시글리타존이 Thiazolidinedione(TZD) 계열에 속하는 약물로서 SGLT2 억제제인 엠파글리플로진과 혈당 강하의 기전이 동일하지는 않지만, 위와 같은 사정은 산화 스트레스의 감소, 내피 기능이상, 동맥 경직도 등의 지표가 개선되는 경우에도 심혈관 사건의 위험이 감소하지 않을 수 있다는 점을 보여준다.

⑤ 이 사건 제1항 발명은 엠파글리플로진을 제2형 당뇨병 환자에게 1일 10mg의 용량으로 투여하는 것으로 환자군과 투여용법 및 투여용량이 부가·한정된 발명이다. 그런데 실시예 1은 엠파글리플로진을 제1형 당뇨병 모델의 래트에서 체중 기반(mg/kg) 용량 단위로서 1일 10mg/kg 또는 30mg/kg의 용량으로 투여한 것이고, 실시예 8은 제1형 당뇨병 환자에게 1일 25mg의 용량으로 투여한 것이므로, 실시예 1 및 실시예 8에 의하여 이 사건 제1항 발명에서 청구하는 투여용법 및 투여용량에 따른 '입원이 필요한 심부전의 위험을 감소시킨다'는 약리효과가 확인된다고 보기 어렵다.

⑥ 더구나 제1형 당뇨병 모델 및 환자에 대한 결과로부터 제2형 당뇨병 환자에 대한 입원이 필요한 심부전 위험의 감소의 효과가 당연히 예측된다고 보기도 부족하다. 그 이유는 다음과 같다.

㉠ 제1형 당뇨병은 췌장의 인슐린-생성 베타 세포의 자가면역 파괴가 원인인 당뇨병 형태이고, 제2형 당뇨병은 인슐린 저항성 및 인슐린 분비 부전의 이중적인 내분비 효과를 수반하는 복잡한 병태생리학적 요인으로 인한 당뇨병 형태이다. 이와 같이 제1형과 제2형 당뇨병은 그 원인이 서로 다르고, 높은 혈당 수준이나 합병증 등의

병태, 진단방법, 치료방법 등에서 공통되는 점도 있지만, 차이점도 있다는 것이 이 사건 출원발명 출원 이전에 기술상식이었다. 이 사건 출원발명의 명세서에도 그와 같은 내용이 기재되어 있다(식별번호 [0246], [0256] 내지 [0259]).

이 사건 출원발명

[0246] 제2형 진성 당뇨병은 인슐린 저항성 및 인슐린 분비 부전의 이중적인 내분비 효과를 수반하는 복잡한 병태생리학적 요인으로 인해 혈당 수준을 정상 범위로 유지시키는 필수적인 요구를 만족시키지 못하는 결과를 가져오는 흔한 만성 및 진행성 질환이다. 이는 고혈당증 및 이의 관련된 미세- 및 거대혈관 합병증 또는 만성 손상, 예를 들어, 당뇨병성 신증, 망막증 또는 신경병증, 또는 거대혈관(예를 들어, 심혈관) 합병증을 초래한다. 혈관 질환 요소는 많은 당뇨병 관련 장애에 있어서 중요한 역할을 하지만, 유일한 인자는 아니다. 높은 빈도의 합병증은 기대 수명의 현저한 감소를 초래 한다. 당뇨병은 당뇨병 유발성 합병증으로 인해 현재 산업화된 세계에서 성인-발병성 시력 상실, 신부전 및 절단 수술의 가장 빈번한 원인이 되어 있으며, 심혈관 질환 위험의 2배 내지 5배의 증가와 관련이 있다. 인슐린 의존성 진성 당뇨병 또는 소아 당뇨병이라고도 불리는 제1형 진성 당뇨병(제1형 당뇨병)은 췌장의 인슐린-생성 베타 세포의 자가면역 파괴가 원인인 진성 당뇨병 형태이다. 후속적인 인슐린 결핍은 혈당 농도의 증가와 소변 당 배설의 증가로 이어진다. 전형적인 증상은 다뇨증, 다갈증, 다식증 및 체중 감소이다. 제1형 당뇨병은 인슐린으로 치료되지 않는다면 치명적일 수 있다. 제1형 당뇨병 합병증은 제2형 당뇨병 합병증과 동일하거나 유사하다.

[0256] 제1형 당뇨병을 위한 치료요법은, 예를 들어, WO 제2012/062698호에 기재되어 있다.

[0257] 제2형 당뇨병의 치료는 전형적으로 식이와 운동으로 시작한 후 경구 항당뇨병 단일 치료요법으로 이어지는데, 통상적인 단일 치료요법이 일부 환자에서 초기에 혈당을 조절할 수 있는 있지만, 이는 높은 이차 실패율과 관련이 있다. 혈당 조절 유지를 위한 단일-약제 치료요법의 제한점은 적어도 일부 환자에서 그리고 제한된 기간 동안 복수의 약물을 병용하여 혈당 감소를 달성함으로써 극복될 수 있으며, 이는 장기간 치료요법 동안 단일 약제를 사용해서는 지속될 수 없는 것이다. 획득가능한 데이터는 현재의 단일 치료요법이 대부분의 제2형 당뇨병 환자에서 실패하게 될 것이며 복수 약물을 사용하는 치료가 필요하게 될 것이라는 결론을 뒷받침한다.

[0258] 그러나, 제2형 당뇨병은 진행성 질환이기 때문에, 통상적인 병용 치료요법에 대해 양

호한 초기 반응을 갖는 환자라도 장시간의 기간 동안 혈당 수준을 안정하게 유지하기가 매우 어려워 결국 투여량의 증가를 필요로 하게 되거나 인슐린을 사용하는 치료를 추가로 필요로 하게 될 것이다. 기존의 병용 치료요법이 혈당 조절을 향상시키는 잠재력을 갖고 있기는 하지만, (특히 장기간 효능과 관련해) 제한점이 없는 것은 아니다. 또한, 전통적인 치료요법들은 저혈당증 또는 체중 증가와 같은 부작용의 위험 증가를 나타낼 수 있어 이들의 효능 및 허용가능성이 위태롭게 될 수 있다.

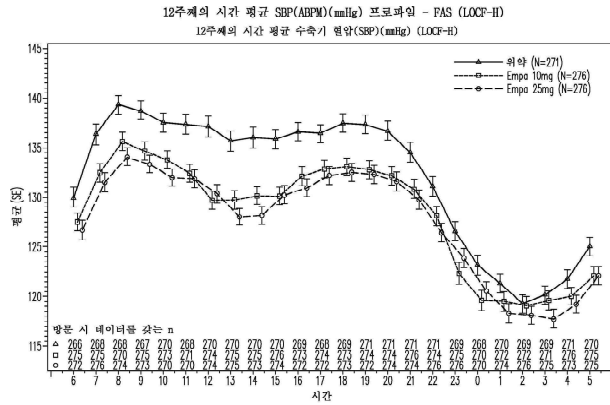
㉔ 이 사건 출원발명의 출원 이후에 공개된 것으로서, 엠파글리플로진의 동맥 경직도 감소 효과에 관한 연구 결과(을 제24호증)에서는 '합병증이 없는 젊은 제1형 당뇨병 환자에서 얻은 결과를 제2형 당뇨병환자에게 일반화할 수는 없다'고 기재하고 있고, 엠파글리플로진의 산화 스트레스 감소 및 내피 기능 장애 개선 효과에 관한 연구 결과(을 제25호증)에서는 '제1형 당뇨병 래트 모델에서의 결과가 제2형 당뇨병에 적용될 수 있는지 불분명하다고 하면서, 제2형 당뇨병 모델에서의 유사 연구가 강력히 권장된다'고 기재하고 있다. 이에 비추어 보면, 제1형 당뇨병 모델 및 환자에서 확인한 결과를 토대로 제2형 당뇨병 환자에 대하여도 같은 결과가 나타날 것이라고 단정할 수 없고, 달리 이 사건 제1항 발명의 엠파글리플로진의 투여에 따른 효과가 제1형 당뇨병에서도 동일·유사할 것이라고 통상의 기술자가 이해할 만한 사정이 인정되지 않는다.

(나) 실시예 2

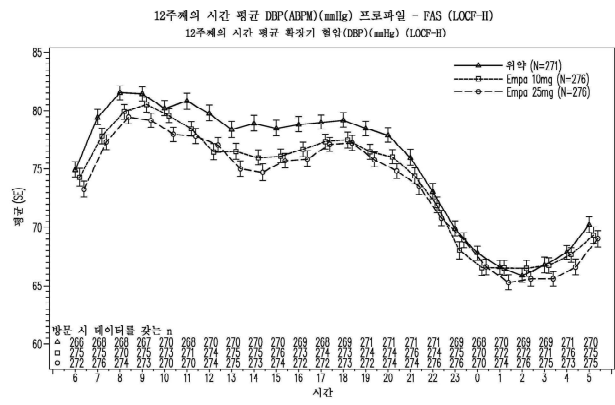
실시예 2에 의하면, 제2형 진성 당뇨병 고혈압 환자에게 엠파글리플로진을 12주에 걸쳐 1일 1회 10mg 또는 25mg 경구 투여하고, 12주의 처리 후 시간별 평균 수축기 혈압(SBP)과 확장기 혈압(DBP)을 24시간 동안 시간별로 측정한 결과 아래 도면 14 및 15와 같이 위약 그룹 대비 혈압이 대체로 감소하였음을 확인할 수 있다.

실시에 2

수축기 혈압(SBP)



확장기 혈압(DBP)



그러나 다음과 같은 이유로 통상의 기술자가 위 실시예 2에 의하더라도 이 사건 제1항 발명의 의약용도에 관한 약리효과를 쉽게 확인하거나 이해할 수 있다고 보기 부족하다.

① 심혈관 질환 치료를 위한 약제에 혈압을 감소시키는 약제가 포함되고(식별번호 [0464]), 혈압의 감소는 심혈관 사건의 위험 감소를 예측할 수 있는 하나의 대리 지표가 된다(을 제11, 12호증). 그러나 앞서 본 바와 같이 심부전은 복잡한 병태생리를 가지고 있는 임상 증후군으로서 다양한 요소에 의해 그 발생 위험이 영향을 받을 수 있고, 심혈관 사건의 위험인자에 해당하는 체중, 지질 및 혈청 요산 등 다른 지표가 악화되는 경우 혈압이 감소하더라도 입원이 필요한 심부전의 위험이 감소하지 않을 수 있으므로, 실시예 2에 의하여 이 사건 제1항 발명의 약리효과가 나타날 것이라고 단정하기 어렵다.

② SGLT2 억제제 계열인 카나글리플로진에 관하여 이 사건 출원발명의 출원 전에 공개된 문서(갑 제37호증)에는, 혈압과 같은 심혈관 위험 인자의 유리한 변화에도 불구하고 심혈관 위험의 가능성이 있다고 보고되어 있고, 이에 따라 혈압 감소와 관련한 장

기적인 임상 연구가 필요하다고 기재되어 있다. 따라서 실시예 2에 나타난 혈압 감소의 효과만으로 입원이 필요한 심부전의 위험 감소 효과가 확인된다고 보기 부족하다.

갑 제37호증 (2013)

[12면 내지 14면] 체중 및 혈압의 감소는 이론적으로 이들 환자에서 심혈관 (CV) 위험을 감소시키는데 있어서 의미있는 이익을 제공할 수 있습니다. (중략) 그러나, 지질, 또 다른 CV 위험 인자에 대한 그의 효과는 CV 이익과 상충되는 경향을 나타냅니다. ... CV 메타-분석에서 MACE-플러스 복합 중점 중 하나인 뇌졸중에 대한 위험비는 1 초과였습니다. 카나글리플로진의 경우 CV 사건에 대한 전체 위험비는 CV 위험 증가를 나타내지 않았지만, DIA3008에서 카나글리플로진에 유리하지 않은 초기 CV 사건에서의 불균형이 FDA 통계 리뷰어에 의해 발견되었습니다.

[83면] 이것은 임상적으로 연관되고, 유의미한 혈압 감소인데, 그 이유는 해당 연구가 10 mmHg 수축기의 BP 감소가 관상동맥 사건의 22% 감소 및 뇌졸중의 41% 감소를 초래할 것임을 보여주었기 때문입니다(Law MR, Morris JK et al, 2009). ... 그러나, 최근의 증거 (Cooper-DeHoff RM et al, JAMA, 2010)는 집중적인 혈압 감소가 심혈관 이익 증가로 해석되지 않고 항고혈압 치료와 관련된 심각한 유해 사건과 연관되었다는 것을 보여주었습니다. 따라서 카나글리플로진과의 이러한 혈압 저하 효과의 임상적 관련성은, 특히 다른 심혈관 위험 인자(예를 들어, 지질)에 대한 카나글리플로진의 효과를 고려하여, 심혈관 결과 시험에서 연구되어야 합니다.

[100면]

LDL-C는 잘 확립된 바이오마커이고, 이 마커에서의 변화는 심혈관 (CV) 위험과 선형으로 관련된 것으로 보이기 때문에, 카나글리플로진은 HDL-C, 혈압, 및 체중과 같은 다른 CV 위험 인자에서의 유리한 변화에도 불구하고 CV 위험으로 이어질 가능성이 있습니다.

③ 앞서 본 바와 같이 이 사건 제1항 발명은 엠파글리플로진을 제2형 당뇨병 환자에게 1일 10mg의 용량으로 투여하는 것으로 투여용법 및 투여용량이 부가·한정된 발명이다. 그런데 실시예 2의 도면 14 및 15에는 10mg 투여 시에 비하여 25mg 투여 시

에 혈압 감소가 대체로 더 큰 것으로 나타나 있고, 어느 시간대에서는 10mg 투여의 혈압 감소 효과가 더 크게 나타나기도 하며, 각 투여용량에 따른 평균값의 에러바가 상당히 겹치고 있다. 이러한 점을 고려하면, 실시예 2의 결과는 엠파글리플로진의 혈압 감소 효과가 통상적으로 용량 의존적으로 나타난다는 점을 넘어서 10mg의 투여용량이 25mg과 같은 다른 투여용량에 비하여 보다 유리한 효과를 가진다는 등의 특별한 기술적 의미가 있다는 근거로 인정하기 어렵고, 각 투여용량 간에 우열을 판단할 수 있는 통계적 근거가 제시된 것이라고 보기도 부족하다.

(다) 실시예 3 내지 7

이 사건 출원발명의 명세서에는 엠파글리플로진의 제2형 진성 당뇨병 환자에 대한 실시예로, ① 엠파글리플로진을 1일 1회 10mg 또는 25mg 경구 투여할 때 심혈관 이환상태 및 사망상태 및 효능 파라미터(예를 들어, HbA1c, 공복 혈장 당, 치료 지속력)에 미치는 장기적 영향 조사(실시예 3), ② 엠파글리플로진을 다른 약제와 병용할 때 제2형 당뇨병의 치료 효과(실시예 4), ③ 엠파글리플로진에 의한 인슐린 저항성의 치료 효과를 평가하기 위한 시험계획(실시예 5) ④ 베타-세포 기능에 대한 효과를 포함하여 제2형 당뇨병 환자에서 2차 치료요법으로서의 엠파글리플로진의 효과(실시예 7)를 평가하기 위한 각 시험계획이 기재되어 있고, 당뇨병의 유형에 관계없이 엠파글리플로진에 의한 고혈당증의 치료 효과를 평가하기 위한 시험계획(실시예 6)이 기재되어 있음은 앞서 본 바와 같다. 그러나 위 각 실시예는 엠파글리플로진의 약리효과를 평가하기 위한 시험계획에 불과하고, 이 사건 제1항 발명의 의약용도를 확인할 수 있는 구체적인 실험 데이터가 아니다.

따라서 통상의 기술자가 실시예 3 내지 7에 의하여 이 사건 제1항 발명의 의약용도

에 관한 약리효과를 쉽게 확인하거나 이해할 수 있다고 볼 수 없다.

다) 원고의 주장에 대한 판단

원고는, 이 사건 제1항 발명의 청구범위에 부가·한정된 투여용법과 투여용량은 기술적 특징이 없는 것들이므로, 위 투여용법과 투여용량에 관하여 특허법 제42조 제3항 제1호의 명세서 기재요건 충족 여부를 판단하여서는 아니 된다는 취지로 주장한다. 그러나 다음의 점들에서 원고의 위 주장은 받아들이지 아니한다.

(1) 과거 대법원은, 투여주기와 단위투여량은 조성물인 의약품질을 구성하는 부분이 아니라 의약품질을 인간 등에게 투여하는 방법이어서 특허를 받을 수 없는 의약을 사용한 의료행위이거나, 조성물 발명에서 그 청구범위 기재에 의하여 얻어진 최종적인 물건 자체에 관한 것이 아니어서 발명의 구성요소로 볼 수 없다는 취지로 판시하였다(대법원 2009. 5. 28. 선고 2007후2926 판결, 대법원 2009. 5. 28. 선고 2007후2933 판결 등). 그런데 앞서 본 대법원 2015. 5. 21. 선고 2014후768 전원합의체 판결에서, 투여용법과 투여용량은 의료행위 그 자체가 아니라 의약이라는 물건이 효능을 온전하게 발휘하도록 하는 속성을 표현함으로써 의약이라는 물건에 새로운 의미를 부여하는 구성요소가 될 수 있다고 판시하면서 위와 같은 취지의 판결들을 모두 변경하였다.

투여용법과 투여용량은 특정 용량의 의약을 일정한 주기로 투여하는 방법처럼 시간의 경과라는 방법의 요소를 포함하고 있어 물건의 발명의 구성요소로 보기 어려움에도, 위 대법원 2014후768 전원합의체 판결에서 투여용법과 투여용량이 의약이라는 물건의 발명에서 그 물건에 새로운 의미를 부여하는 구성요소가 될 수 있다고 본 것은, 다음과 같은 점에 기초한 것이다. 즉 의약의 부작용을 최소화하면서 그 효능을 온전하게 발휘하기 위해 투여용법과 투여용량을 적절하게 설정할 필요가 있고, 동일한 의약

이라도 투여용법과 투여용량의 변경에 따라 질병의 치료나 예방 등에 예상하지 못한 효과를 발휘할 수 있으며, 이와 같은 특정한 투여용법과 투여용량을 개발하는 데에 의약의 대상 질병 또는 약효 자체의 개발 못지않게 상당한 비용 등이 소요되므로, 이러한 투자의 결과로 완성되어 공공의 이익에 이바지할 수 있는 기술에 대하여 신규성이나 진보성 등의 심사를 거쳐 특허의 부여 여부를 결정하기에 앞서 특허로서의 보호를 원칙적으로 부정하는 것은 발명을 보호·장려하고 그 이용을 도모함으로써 기술의 발전을 촉진하여 산업발전에 이바지한다는 특허법의 목적에 부합하지 않는다는 것이다.

그럼에도 투여용법이나 투여용량을 부가한 의약용도발명에 있어서 그 설정에 따른 현저한 효과 등에 관한 명세서 기재가 없는 투여용법이나 투여용량을 두고서 이를 의약이라는 물건의 발명에 관한 단순한 한정사항이라고 주장하면서 명세서 기재요건에 관한 증명책임을 회피할 수 있도록 한다면, 이는 투여용법과 투여용량이라는 방법적 요소를 의약이라는 물건의 발명에서 특별히 그 물건에 관한 구성요소로 삼도록 허용한 위 대법원 2014후768 전원합의체 판결의 취지에 부합하지 않는 결과가 될 것이다.

(2) 한편, 구성요소의 범위를 수치로써 한정하여 표현한 발명의 경우에, 그러한 수치한정이 단순히 발명의 적당한 실시 범위나 형태 등을 제시하기 위한 것으로서 그 자체에 별다른 기술적 특징이 없어 통상의 기술자가 적절히 선택하여 실시할 수 있는 정도의 단순한 수치한정에 불과하다면, 이런 경우에는 명세서에 수치한정의 이유나 효과가 기재되어 있지 않더라도 특허법 제42조 제3항 제1호에 위배된다고 할 수 없다(대법원 2011. 10. 13. 선고 2010후2582 판결 등 참조).

원고는 위와 같은 수치한정의 명세서 기재요건에 관한 법리를 투여용법이나 투여용량을 부가한 의약용도발명에 그대로 원용할 수 있다는 취지로도 주장하나, 이는 다음

의 점들에서 타당하지 않다.

(가) 수치한정의 명세서 기재요건에 관한 위 법리는 다음과 같은 수치한정의 진보성에 관한 법리들과 떨어져 생각될 수 없다. 어떠한 발명이 공지된 발명과 과제가 공통되고 수치한정의 유무에서만 차이가 있는 경우 그 해당 발명의 명세서에 한정된 수치를 채용함에 따른 현저한 효과 등이 기재되어 있지 않다면 특별한 사정이 없는 한 그와 같이 한정된 수치범위 내외에서 현저한 효과의 차이가 생긴다고 보기 어렵다(대법원 2007. 11. 16. 선고 2007후1299 판결, 대법원 1994. 5. 13. 선고 93후657 판결 등 참조). 또 진보성을 인정할 수 있는 다른 구성요소가 부가되어 있어서 해당 발명에서의 수치한정이 보충적인 사항에 불과한 것이 아닌 이상, 그 한정된 수치범위 내외에서 이질적이거나 현저한 효과의 차이가 생기지 않는다면 해당 발명은 통상의 기술자가 통상적이고 반복적인 실험을 통하여 적절히 선택할 수 있는 정도의 단순한 수치한정에 불과하여 진보성이 부정된다(대법원 1993. 2. 12. 선고 92다40563 판결, 대법원 2005. 4. 15. 선고 2004후448 판결 등 참조). 요컨대 명세서에 한정된 수치를 채용함에 따른 현저한 효과 등이 기재되어 있지 않다면 특별한 사정이 없는 한 이를 단순한 수치한정에 불과한 것으로 보아 명세서에 그 수치한정의 이유나 효과가 기재되어 있지 않더라도 명세서 기재요건에 위배된다고 보지는 아니하되, 다만 진보성을 인정할 수 있는 다른 구성요소가 부가되어 있지 않다면 해당 발명의 진보성이 부정될 수 있는 것이다.

(나) 그런데 투여용법이나 투여용량을 부가한 의약용도발명에서는 전항과 같은 일련의 법리구도를 상정하기 어렵다. 즉 대법원 2014후768 전원합의체 판결에서 방법의 요소를 포함한 투여용법과 투여용량을 의료행위 그 자체가 아니라 의약이라는 물건의 발명의 구성요소가 된다고 보는 것은, 의약이 부작용을 최소화하면서 효능을 온전

하게 발휘하기 위해서는 투여용법과 투여용량을 적절하게 설정할 필요가 있고, 투여용법이나 투여용량이 질병의 치료나 예방 등에 예상하지 못한 효과를 발휘할 수 있으며, 이와 같은 특정한 투여용법과 투여용량을 개발하는 데에는 의약의 대상 질병 또는 약효 자체의 개발 못지않게 상당한 비용 등이 소요된다는 등의 사정을 고려한 결과이다. 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 참조). 이와 같은 법리를 기초로 대법원은 위 전원합의체 판결을 통하여 투여용법이나 투여용량이라는 구성요소를 포함한 의약용도발명에 관하여 특허로서의 보호를 원칙적으로 부정하지 않고, 투여용법이나 투여용량의 설정에 따른 명세서 기재의 약리효과가 위와 같이 현저하거나 이질적인 효과로 인정되는지 등의 심사를 거쳐 특허의 부여 여부를 결정하는 관문을 열어 둔 것인바, 앞서 본 수치한정의 명세서 기재요건에 관한 법리를 투여용법이나 투여용량을 부가한 의약용도발명에 그대로 원용할 수 없다.

4) 검토결과의 정리

이상의 점들을 종합하면, 이 사건 제1항 발명은 통상의 기술자가 쉽게 실시할 수 있을 정도로 기재되어 있지 않아 특허법 제42조 제3항 제1호의 명세서 기재요건에 위배되므로 특허를 받을 수 없다.

다. 소결론

특허출원에서 청구범위가 둘 이상의 청구항으로 이루어진 경우에 어느 하나의 청구

항이라도 거절이유가 있는 때에는 그 특허출원 전부가 거절되어야 한다(대법원 2009. 12. 10. 선고 2007후3820 판결 참조). 이 사건 제1항 발명이 명세서 기재요건에 위배되어 특허를 받을 수 없는 이상 나머지 청구항에 관하여 더 나아가 살펴볼 필요 없이 이 사건 출원발명은 그 전부가 특허를 받을 수 없다 할 것이어서, 이 사건 거절결정은 결국 적법하다.

그렇다면 피고의 나머지 주장사유에 대하여 살펴볼 필요 없이 이와 결론을 같이하여 이 사건 거절결정을 그대로 유지한 이 사건 심결은 정당하다.

4. 결론

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

재판장 판사 정택수

 판사 윤재필

 판사 송현정

이 사건 출원발명

① 기술분야

【0001】본 발명은, 예를 들어, 제1형 또는 제2형 진성 당뇨병 환자에서의 산화 스트레스의 치료 및/또는 예방을 위한 특정한 SGLT-2 억제제에 관한 것일 뿐만 아니라, 환자, 예를 들어, 제1형 또는 제2형 진성 당뇨병 환자에서의 심혈관 질환의 치료 및/또는 예방에 있어서의 상기 SGLT-2 억제제의 사용에 관한 것이다. 본 발명은 또한, 환자, 예를 들어, 제1형 또는 제2형 진성 당뇨병 환자에서의 대사 장애의 치료 및/또는 예방 및 심혈관 사건의 예방, 상기 사건의 위험 감소 또는 상기 사건의 발생의 지연을 위한 특정한 SGLT-2 억제제에 관한 것이다.

② 배경기술

【0003】제2형 진성 당뇨병은 높은 빈도의 합병증으로 인해 기대 수명의 현저한 감소를 초래하는 점차 만연하고 있는 질환이다. 당뇨병-관련 미세혈관 합병증으로 인해, 제2형 당뇨병은 현재 산업국에서 성인-발병성 시력 상실, 신부전 및 절단 수술의 가장 빈번한 원인이 되어 있다. 또한, 제2형 당뇨병의 존재는 심혈관 질환의 위험이 2배 내지 5배 증가하는 것과 관련이 있다.

【0004】질환이 장기간 지속된 후, 대부분의 제2형 진성 당뇨병 환자는 경구 치료요법에 대해 결국 실패하게 될 것이며, 매일 주사와 1일 수회의 당 측정이 필요한 인슐린 의존성이 될 것이다.

【0007】치료 실패의 높은 발생률은 제2형 진성 당뇨병 환자에서의 장기적인 고혈당증-관련 합병증 또는 만성 손상(미세혈관 및 거대혈관 합병증, 예를 들어, 당뇨병성 신증, 망막증 또는 신경병증, 또는 심혈관 합병증을 포함함)의 주된 기여 인자이다.

【0008】따라서, 당 조절에 관하여, 질환-개선 성질에 관하여, 그리고 심혈관 이환상태(morbidity) 및 사망상태(mortality)의 감소에 관하여 양호한 효능을 갖는 동시에 개선된 안전성 프로파일을 나타내는, 방법, 약제 및 약제학적 조성물에 대한 충족되지 않은 의학적 요구가 존재한다.

③ 발명의 내용

【0068】또 다른 양태에서, 본 발명은 제1형 또는 제2형 진성 당뇨병을 갖거나 당뇨병 전단계인 환자에서 심혈관 사건의 예방, 상기 사건의 위험 감소 또는 상기 사건의 발생의 지연 방법을 제공하며, 상기 방법은 상기 환자에게 엠파글리플로진을 임의로 하나 이상의 다른 치료 물

질과 병용하여 투여함을 포함한다. 하나의 양태에서, 심혈관 사건은 심혈관 사망, 비-치명적 심근 경색증, 비-치명적 뇌졸중, 불안정성 협심증으로 인한 입원, 및 입원이 필요한 심부전으로부터 선택된다. 하나의 양태에서, 심혈관 사망은 치명적 심근 경색증 또는 치명적 뇌졸중으로 인한 것이다. 하나의 양태에서, 환자는 심혈관 질환을 갖거나 가질 위험이 있다.

【0069】하나의 양태에서, 제1형 또는 제2형 진성 당뇨병을 갖거나 당뇨병 전단계인 환자는 A), B), C) 및 D)로부터 선택되는 하나 이상의 심혈관 위험 인자를 갖는다:

【0070】A) 심근 경색증, 관상 동맥 질환, 경피적 관동맥 중재술, 관상 동맥 우회로 조성술, 허혈성 또는 출혈성 뇌졸중, 울혈성 심부전 및 말초 동맥 폐쇄 질환으로부터 선택되는 과거의 또는 기존의 혈관 질환,

【0088】하나의 양태에서, 본 발명은 환자에서의 대사 장애의 치료 및 심혈관 사건의 예방, 상기 사건의 위험 감소 또는 상기 사건의 발생의 지연 방법을 제공하며, 상기 방법은 상기 환자에게 엠파글리플로진을 임의로 하나 이상의 다른 치료 물질과 병용하여 투여함을 포함한다. 하나의 양태에서, 대사 장애는 제1형 또는 제2형 진성 당뇨병 또는 당뇨병 전단계이다. 하나의 양태에서, 심혈관 사건은 심혈관 사망, 비-치명적 심근 경색증, 비-치명적 뇌졸중, 불안정성 협심증으로 인한 입원, 및 입원이 필요한 심부전으로부터 선택된다.

【0123】하나의 양태에서, 환자는 심근 경색증, 뇌졸중, 말초 동맥 폐쇄 질환으로부터 선택되는 심혈관 질환을 갖거나 가질 위험이 있다.

【0176】본 발명의 하나의 양상에서, 엠파글리플로진은, 예를 들어, 1일 10mg 또는 25mg의 총량으로 경구 투여된다. 하나의 양태에서, 엠파글리플로진은 10mg 또는 25mg의 엠파글리플로진을 포함하는 약제학적 조성물로서, 예를 들어, 정제로서 투여된다.

4 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

【0232】발명의 상세한 설명

【0233】본 발명은, 예를 들어, 제1형 또는 제2형 당뇨병 환자에서의, 산화 스트레스의 치료 및/또는 예방을 위한 특정한 SGLT-2 억제제, 특히 엠파글리플로진에 관한 것이다. 본 발명은 추가로, 내피 기능 이상의 치료 및/또는 예방을 위한 특정한 SGLT-2 억제제, 특히 엠파글리플로진에 관한 것이다. 본 발명은 추가로, 조직 내의 당 독성 및 관련된 산화 스트레스 및 염증을 감소시키기 위한 특정한 SGLT-2 억제제, 특히 엠파글리플로진에 관한 것이다. 본 발명은 또한, 환자, 예를 들어, 제1형 또는 제2형 당뇨병 환자에서의 심혈관 질환의 치료 및/또는 예방에 있어서의 상기 SGLT-2 억제제의 사용에 관한 것이다. 본 발명은 또한, 심혈관 질환을 갖거나 가질 위험이 있는 환자에서의 대사 장애의 치료 및/또는 예방에 있어서의 상기 SGLT-2 억

제제, 특히 엠파글리플로진의 사용에 관한 것이다. 본 발명은 추가로, 환자, 예를 들어, 제1형 또는 제2형 당뇨병 환자에서의 대사 장애의 치료 및/또는 예방 및 심혈관 사건의 예방, 상기 사건의 위험 감소 또는 상기 사건의 발생의 지연을 위한 특정한 SGLT-2 억제제, 특히 엠파글리플로진에 관한 것이다.

【0234】본 발명은 또한, 특히 당 조절과는 상관 없이 또는 당 조절에 더하여, (예를 들어, 당뇨병 또는 비-당뇨병 환자에서의) 산화 스트레스, 혈관 스트레스 및/또는 내피 기능이상 치료 및/또는 예방을 위한 특정한 SGLT-2 억제제, 특히 엠파글리플로진에 관한 것이다.

【0237】본 발명은 또한, 특히 산화 스트레스, 혈관 스트레스 및/또는 내피 기능이상 또는 이와 관련되거나 연관된 질환 또는 병태를 갖거나 가질 위험이 있는 환자에서의 대사 장애, 예를 들어, 당뇨병, 특히 제1형 및 제2형 진성 당뇨병 및/또는 이와 관련된 질환(예를 들어, 당뇨병 합병증)의 치료 및/또는 예방을 위한 특정한 SGLT-2 억제제, 특히 엠파글리플로진에 관한 것이다.

【0241】또한, 본 발명은, 산화 스트레스에의 노출에 의해 유발되거나 기억되거나 관련될 수 있는 미세혈관 또는 거대혈관 질환의 치료, 예방 또는 위험 감소를 위한 특정한 SGLT-2 억제제, 특히 엠파글리플로진에 관한 것이다.

【0243】산화 스트레스는 (전형적으로는 외부 오비탈 내에 산소- 또는 질소계의 짝짓지 않은 전자를 갖는 자유 라디칼 및 과산화물을 포함하는) 반응성 산소종의 생성과, 반응성 중간체를 쉽게 해독시키거나 반응성 중간체로 인한 손상을 복구시키는 생물학적 시스템의 능력 사이의 불균형을 나타낸다. 조직의 정상적인 산화환원 상태에서의 교란은 과산화물 및 자유 라디칼의 생성을 통해 독성 효과를 유발할 수 있으며, 이는 단백질, 지질 및 핵산/DNA를 포함하여 세포의 모든 성분들을 손상시킨다. 산화 스트레스는 많은 장기(예를 들어, 혈관, 눈, 심장, 피부, 신장, 관절, 폐, 뇌, 면역계, 간 또는 다중-장기)를 표적으로 할 수 있으며, 다수의 질환 및 병태에 수반될 수 있다. 산화 스트레스와 관련된 이러한 질환 또는 병태의 예에는 죽상 경화증 (예를 들어, 혈소판 활성화 및 죽상반 형성), 내피 기능이상, 재협착증, 고혈압, 말초 혈관 폐쇄 질환, 허혈-재관류 손상(예를 들어, 신장, 간, 심장 또는 뇌의 허혈-재관류 손상), 섬유증(예를 들어, 신장, 간, 심장 또는 폐 섬유증); 시력 감퇴, 망막 퇴화, 백내장, 망막증; 관동맥 심장 질환, 허혈, 심근 경색증; 건선, 피부염; 만성 신장 질환, 신염, 급성 신부전, 사구체신염, 신증; 류머티스성 관절염, 골관절염; 천식, COPD, 호흡 곤란 증후군; 뇌졸중, 신경퇴행성 질환(예를 들어, 알츠하이머병, 파킨슨병, 헌팅턴 병), 조현병, 양극성 장애, 강박 장애; 만성 전신 염증, 혈관주위 염증, 자가면역 장애, 다발성 경화증, 홍반성 낭창, 염증성 장 질환, 궤양성 대장염; NAFLD/NASH; 만성 피로 증후군, 다낭성 난소 증후군, 패혈증, 당뇨병, 대사 증후군, 인슐린 저항성, 고혈당증, 고인슐린혈증, 이상지질혈증, 고콜레스테롤혈증, 고지질혈증 등이 포함된다.

이들의 본래의 약리학적 성질에 더하여, 항고혈압제, 안지오텐신 수용체 차단제 및 항고 지질혈증제, 예를 들어, 스타틴을 비제한적으로 포함하여, 임상적으로 사용되는 특정 약물들은 산화 스트레스 방지 메커니즘을 통해 다양한 장기를 보호한다.

【0245】흔히 내피-의존성 혈관 운동 장애(예를 들어, 혈관 확장과 혈관 수축 사이의 불균형)로서 임상적으로 평가되는 내피 기능이상, 혈관, 동맥 및 정맥의 내부 표면을 싸고 있는 세포인 내피 세포가 이들의 정상적인 생화학적 기능을 수행하지 못하도록 하는 내피 세포의 생리적 장애이다. 정상적인 내피 세포는 응고, 혈소판 부착, 면역 기능, 혈관내 및 혈관외 공간의 용적 및 전해질 함량의 제어의 프로세스들을 매개하는 데 수반된다. 내피 기능이상, 동맥 벽내 전염증성, 전-산화성 및 전혈전성 변화와 관련될 뿐만 아니라 혈관벽 두께 및 콜라겐 함량을 증가시킨다. 내피 기능이상, 죽상 경화증 및 동맥 경직도의 발생 및 진행에 있어서 주요한 사건인 것으로 사료되며, 임상적으로 명백한 혈관 합병증보다 먼저 발생한다. 내피 기능 이상은 혈관 질환을 검출하고 유해 혈관 사건을 예측하는 데 있어서의 중요한 예후 요소이다. 죽상 경화증 및 혈관 질환/사건에 대한 위험 인자는 내피 기능이상과 관련이 있다. 내피 손상은 또한 신장 외상 및/또는 만성 또는 진행성 신장 손상, 예를 들어, 세뇨관 간질성 섬유증, 사구체신염, 미세-또는 거대알부민뇨, 신증 및/또는 만성 신장 질환 또는 신부전의 발생에도 기여한다. 산화 스트레스는 내피 기능이상 또는 손상에 뿐만 아니라 혈관 질환에도 기여한다는 것을 뒷받침하는 증거가 존재한다.

【0246】제2형 진성 당뇨병은 인슐린 저항성 및 인슐린 분비 부전의 이중적인 내분비 효과를 수반하는 복잡한 병태생리학적 요인으로 인해 혈당 수준을 정상 범위로 유지시키는 필수적인 요구를 만족시키지 못하는 결과를 가져오는 흔한 만성 및 진행성 질환이다. 이는 고혈당증 및 이의 관련된 미세- 및 거대혈관 합병증 또는 만성 손상, 예를 들어, 당뇨병성 신증, 망막증 또는 신경병증, 또는 거대혈관(예를 들어, 심혈관) 합병증을 초래한다. 혈관 질환 요소는 많은 당뇨병 관련 장애에 있어서 중요한 역할을 하지만, 유일한 인자는 아니다. 높은 빈도의 합병증은 기대 수명의 현저한 감소를 초래 한다. 당뇨병은 당뇨병 유발성 합병증으로 인해 현재 산업화된 세계에서 성인-발병성 시력 상실, 신부전 및 절단 수술의 가장 빈번한 원인이 되어 있으며, 심혈관 질환 위험의 2배 내지 5배의 증가와 관련이 있다. 인슐린 의존성 진성 당뇨병 또는 소아 당뇨병이라고도 불리는 제1형 진성 당뇨병(제1형 당뇨병)은 췌장의 인슐린-생성 베타 세포의 자가면역 파괴가 원인인 진성 당뇨병 형태이다. 후속적인 인슐린 결핍은 혈당 농도의 증가와 소변 당 배설의 증가로 이어진다. 전형적인 증상은 다뇨증, 다갈증, 다식증 및 체중 감소이다. 제1형 당뇨병은 인슐린으로 치료되지 않는다면 치명적일 수 있다. 제1형 당뇨병 합병증은 제2형 당뇨병 합병증과 동일하거나 유사하다.

【0247】대규모의 무작위 연구는, (5년 내에 새로 진단받은) 초기 단계의 당뇨병 동안 집중적이고 철저한 당 조절은 지속적인 유리한 효과를 가지며 미세혈관 및 거대혈관 둘 다의 당뇨병 합병증 위험을 감소시킨다는 것을 확립하였다. 그러나, 많은 당뇨병 환자는 강화된 당 조절을 받고 있음에도 불구하고 여전히 당뇨병 합병증을 일으킨다.

【0248】역학적 및 전향적 데이터는 (5년 내에 새로 진단받은) 초기 대사 조절의 임상 결과에 대한 장기적인 영향을 뒷받침한다. 고혈당증은 제1형 및 제2형 당뇨병 둘 다에서 장기간-지속되는 유해 효과를 가지며, 당 조절은 질환의 매우 초기 단계에 시작하지 않거나 집중적이지 않게 또는 철저하지 않게 제공된다면 합병증을 완전히 감소시키기에 충분하지 않을 수 있는 것으로 밝혀졌다.

【0249】또한, 고혈당증의 일시적인 에피소드(예를 들어, 고혈당 사건)는 분자 변화를 유발할 수 있으며, 이들 변화는 정상 혈당으로의 복귀 후 존속될 수 있거나 비가역적인 것으로 밝혀졌다.

【0250】전체적으로, 이들 데이터는, 당뇨병 과정에서 초기에 대사 기억이 저장되고 특정 당뇨병 상태에서 산화 및/또는 혈관 스트레스가 당 정상화 후 존속될 수 있다는 것을 시사한다. 초기의 당 환경 및/또는 심지어 일시적 고혈당증이 최종 표적 장기(예를 들어, 혈관, 망막, 신장, 심장, 사지) 내에 임상 결과와 함께 기억되는 이러한 현상을 최근에 '대사 기억'이라 명명하였다.

【0251】이러한 '기억'을 전달하기 위한 잠재적인 메커니즘은 유전외적 변화, 세포 단백질 및 지질의 비-효소적 당화(예를 들어, 최종 당화 산물의 형성), 산화적으로 변형된 죽상경화성 지질단백질 및/또는, 특히 당화된-미토콘드리아 단백질 수준에서 생긴 과량의 세포 반응성 산소 및 질소종(RONS)이며, 이들은 아마도 서로 협력 작용하여 스트레스 신호전달을 유지한다.

【0252】미토콘드리아는 세포내 반응성 산소종(ROS)의 주요 공급원 중 하나이다. 미토콘드리아 기능 이상은 전자 유출 및 미토콘드리아 호흡 사슬(MRC: mitochondrial respiratory chain)로부터 ROS의 발생을 증가시킨다. 높은 수준의 당 및 지질은 MRC 복합 효소의 활성을 손상시킨다. 예를 들어, MRC 효소인 NADPH 옥시다제는 세포내 NADPH로부터 초산화물을 발생시킨다. NADPH 옥시다제 활성의 증가가 당뇨병 환자에서 검출될 수 있다.

【0253】또한, 자유 라디칼, 예를 들어, 반응성 산소종(ROS)의 과생성은 당 정상화 후 산화 및 혈관 스트레스에 그리고 대사 기억의 발생 및/또는 유지에 기여하고, 따라서, 예를 들어 내피 기능 이상 또는 다른 당뇨병 합병증에서, 고혈당증과 세포 기억 효과 사이의 통합에 기여한다는 증거가 존재한다.

【0254】따라서, 고혈당증(의 만성, 초기 또는 일시적 에피소드)에 의해 유발되거나 그와 관련된 지속적인(장기적) 산화 스트레스와 주로 관련해서, 혈당 정상화에도 불구하고, 당뇨병 합병증

의 발병에 수반되는 많은 경로들의 장기간 지속되는 활성이 여전히 존재할 수 있는 특정 대사 상태가 존재한다. 이런 이유로 당뇨병 과정에 있어서의 주요 발견 중 하나는 정상 혈당에서조차 그리고 실제 당 수준과는 상관 없이 자유 라디칼의 과생성이 여전히 명백할 수 있다는 것이었다. 예를 들어, 내피 기능이상(당뇨병 혈관 합병증의 원인 마커)은 혈당증 정상화 후에도 존속될 수 있다. 그러나, 항산화 치료요법과 혈당증 정상화의 조합을 사용하여 내피 기능 이상을 거의 중단시킬 수 있다는 증거가 존재한다.

【0255】따라서, 특히 당 조절에 더하여, 예를 들어 세포 반응성 종 및/또는 당화의 감소에 의한(예를 들어, 자유 산소 및 질소 라디칼의 생성 억제에 의한) 산화 및/또는 혈관 스트레스의 치료는, 이를 필요로 하는 환자에서, 바람직하게는 당 상태와는 상관 없이, 고혈당증의 기억 효과를 유리하게 조절하거나, 감소시키거나, 차단하거나 보호할 수 있고, 특히 산화 스트레스와 관련되거나 그에 의해 유발되는 장기적인 당뇨병 합병증의 발병의 위험을 감소시키거나, 예방하거나, 치료하거나 지연시킬 수 있다.

【0257】제2형 당뇨병의 치료는 전형적으로 식이와 운동으로 시작한 후 경구 항당뇨병 단일 치료요법으로 이어지는데, 통상적인 단일 치료요법이 일부 환자에서 초기에 혈당을 조절할 수 있는 있지만, 이는 높은 이차 실패율과 관련이 있다. 혈당 조절 유지를 위한 단일-약제 치료요법의 제한점은 적어도 일부 환자에서 그리고 제한된 기간 동안 복수의 약물을 병용하여 혈당 감소를 달성함으로써 극복될 수 있으며, 이는 장기간 치료요법 동안 단일 약제를 사용해서는 지속될 수 없는 것이다. 획득가능한 데이터는 현재의 단일 치료요법이 대부분의 제2형 당뇨병 환자에서 실패하게 될 것이며 복수 약물을 사용하는 치료가 필요하게 될 것이라는 결론을 뒷받침한다.

【0261】이러한 높은 치료 실패의 발생은 제2형 당뇨병 환자에서의 높은 비율의 장기적인 고혈당증-관련 합병증 또는 만성 손상(미세혈관 및 거대혈관 합병증, 예를 들어, 당뇨병성 신증, 망막증 또는 신경병증, 또는 심혈관 합병증, 예를 들어, 심근 경색증, 뇌졸중 또는 혈관성 사망상태 또는 이환상태를 포함함)에 대한 주된 기여 인자이다.

【0265】따라서, 당해 기술분야에서는 효과적이고 안전하며 내약성이 좋은 항당뇨병 치료요법을 제공하기 위한 필요성이 남아 있다.

【0266】또한, 제2형 당뇨병의 치료요법 내에서, 병태를 효과적으로 치료하고, 병태에 내재하는 합병증을 피하고, 질환의 진행을 지연시켜서, 예컨대 장기간 지속되는 치료 효과를 달성할 필요가 있다.

【0267】추가로, 통상적인 항당뇨병 치료요법과 관련된 유해 효과의 예방 또는 위험 감소를 제공하기 위한 필요성이 남아 있다.

【0268】SGLT2 억제제(나트륨-당 공동-수송체 2)는 제2형 당뇨병 환자에서 치료 또는 당 조절 개선을 위해 개발되고 있는 신규 부류의 약제를 나타낸다. SGLT2 억제제로서의 글루코피라노실-치환된 벤젠 유도체가, 예를 들어, WO 제01/27128호, WO 제03/099836호, (중략) WO 제2008/055870호, WO 제2008/055940호에 기재되어 있다. 글루코피라노실-치환된 벤젠 유도체는 소변 당 배설 유도제로서 그리고 당뇨병 치료 약제로서 제안된다.

【0269】신장 여과 및 당 재흡수는, 여러 메커니즘들 중, 정상 상태 혈장 당 농도에 기여하며, 따라서 항당뇨병 표적으로서 기능할 수 있다. 여과된 당의 신장 상피 세포를 통한 재흡수는 세관내 브러시-보더(brush-border) 멤브레인 내에 위치하는 나트륨-의존성 당 공동수송체(SGLT)를 통해 나트륨 구배를 따라 진행된다. (중략) 정상 혈당하에서, 당은 신장 내 SGLT에 의해 완전히 재흡수되지만, 10mM 초과인 당 농도에서는 신장의 재흡수 용량이 포화되어 당뇨("진성 당뇨병")를 초래한다. 이러한 문턱값 농도는 SGLT2-억제에 의해 감소될 수 있다. SGLT 억제제인 플로리진을 사용한 실험에서, SGLT-억제는 사구체 여액으로부터 혈액 내로의 당 재흡수를 부분적으로 억제하여 혈당 농도 및 당뇨의 감소를 야기할 것임이 입증되었다.

【0270】엠파글리플로진은, 예를 들어, WO 제05/092877호, WO 제06/117359호, (중략) WO 제2011/039107호, WO 제2011/039108호에 기재된 제2형 진성 당뇨병에서의 치료 또는 당 조절 개선을 위한 신규한 SGLT2 억제제이다.

【0271】따라서, 특정 양태에서, 본 발명의 의미 내에서 SGLT-2 억제제는 엠파글리플로진이다.

【0344】추가적 양상에서, 본 발명은 환자에서 동맥 경직도의 감소 방법에 사용하기 위한 특정한 SGLT-2 억제제에 관한 것이다. 하나의 양상에서, 환자는 본 발명에 따른 환자, 특히 제1형 또는 제2형 당뇨병 또는 당뇨병 전단계 환자이다. 동맥 경직도의 증가는 심혈관 사건의 위험 증가와 관련이 있고, 동맥 경직도에 대한 엠파글리플로진의 효과는 예를 들어 하기 실시예에 나타낸다.

【0345】본 발명은 또한, 본원에 기재된 치료요법에 사용하기 위한, 본원에 정의된 바와 같은 특정한 SGLT-2 억제제인 엠파글리플로진을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

【0348】본 발명에 따른 약제학적 조성물 및 특히 상기 조성물 내의 SGLT2 억제제는 당 조절과 관련하여, 특히 공복 혈장 당, 식후 혈장 당 및/또는 당화 헤모글로빈(HbA1c)의 감소에 있어서 매우 우수한 효능을 나타낸다. 본 발명에 따른 약제학적 조성물을 투여함으로써, 바람직하게는 0.5% 이상, 더욱 더 바람직하게는 1.0% 이상의 HbA1c 감소가 성취될 수 있으며, 상기 감소는 특히 1.0% 내지 2.0% 범위 내이다.

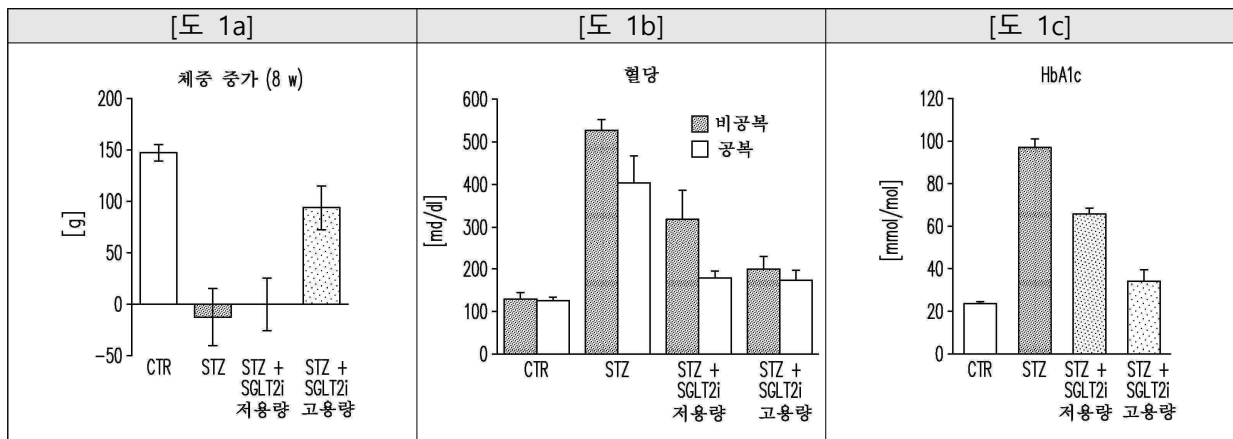
【0410】심혈관 질환에 대한, 특히, 예를 들어, 본원에 정의된 바와 같은 심혈관 사건의 위험에 대한 엠파글리플로진의 효과는, 예를 들어, 하기 실시예에 기재된 바와 같이 측정된다.

【0504】실시예

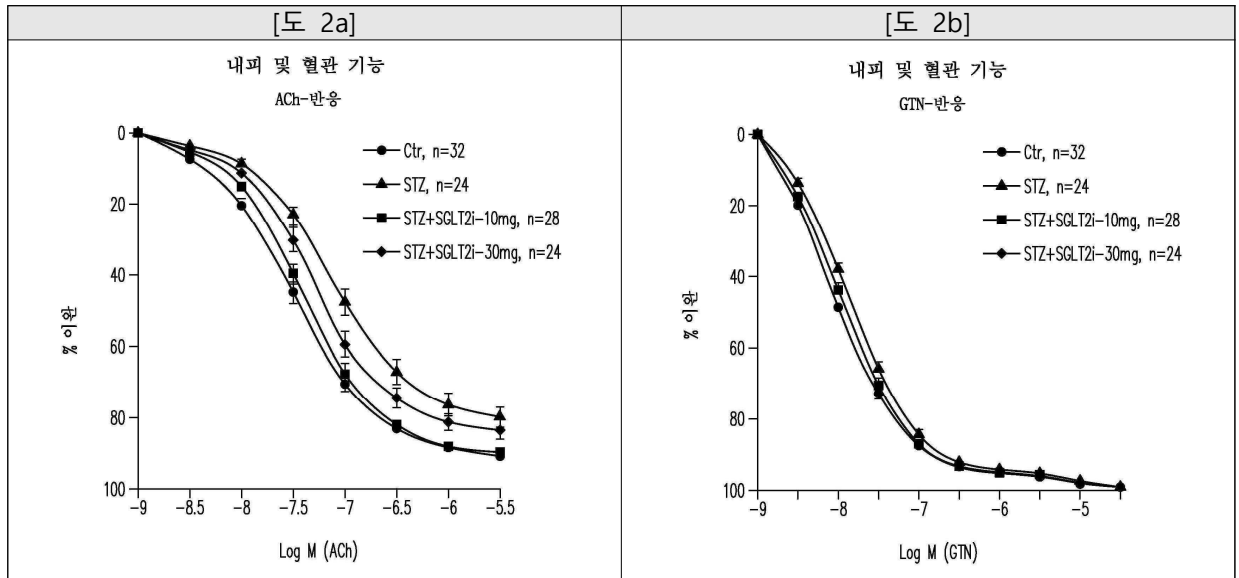
【0505】실시예 1: 래트에서 STZ-유발성 진성 당뇨병(1형)에서의 산화 스트레스, 혈관벽 두께 및 콜라겐 함량, 및 내피 기능이상에 대한 SGLT2 억제제의 효과

【0506】위스타(Wistar) 래트(8주령, 250 내지 300g)에서 STZ(60mg/kg)의 단일 정맥내 주사에 의해 1형 당뇨병을 유발시켰다. (당뇨병이 유발되었는지를 검사하기 위해) STZ 주사 후 3일째에, 그리고 희생시킨 날에 혈당 수준을 측정하였다. 주사 후 1주일째에 엠파글리플로진(SGLT2-i)을 음료수와 함께 추가로 7주 동안 투여하였다(10 및 30mg/kg/일, 경구). 엠파글리플로진을 사용한 치료는 체중 증가의 손실에 영향을 미치지 않으면서 당뇨병 래트에서의 혈당 수준의 뚜렷한 감소를 나타냈다. 등척성 장력 기록은 당뇨병 동물에서 내피 기능의 엠파글리플로진-의존성 정상화 및 대동맥 혈관 및 혈액에서의 감소된 산화 스트레스를 나타냈으며, 이들은 각각 대동맥 크리오섹션(cryosection)의 DHE 염색 및 PDBu/자이모산A-촉진성 화학발광에 의해 검사되었다. 추가로, 심장내 NADPH-옥시다제 활성의 증가 경향 및 간내 ALDH-2 활성의 현저한 감소가 당뇨병 동물에서 관찰되었으며, 이는 엠파글리플로진 치료요법에 의해 촉발되는 산화 스트레스 감소를 반영한다. 결과들을 도 1 내지 13에 나타낸다.

【0507】도 1: 음료수 중에 제공된 저용량(10mg/kg) 및 고용량(30mg/kg) 엠파글리플로진의 체중 증가, 혈당 및 당화 헤모글로빈(HbA1C)에 대한 영향을 나타낸다.

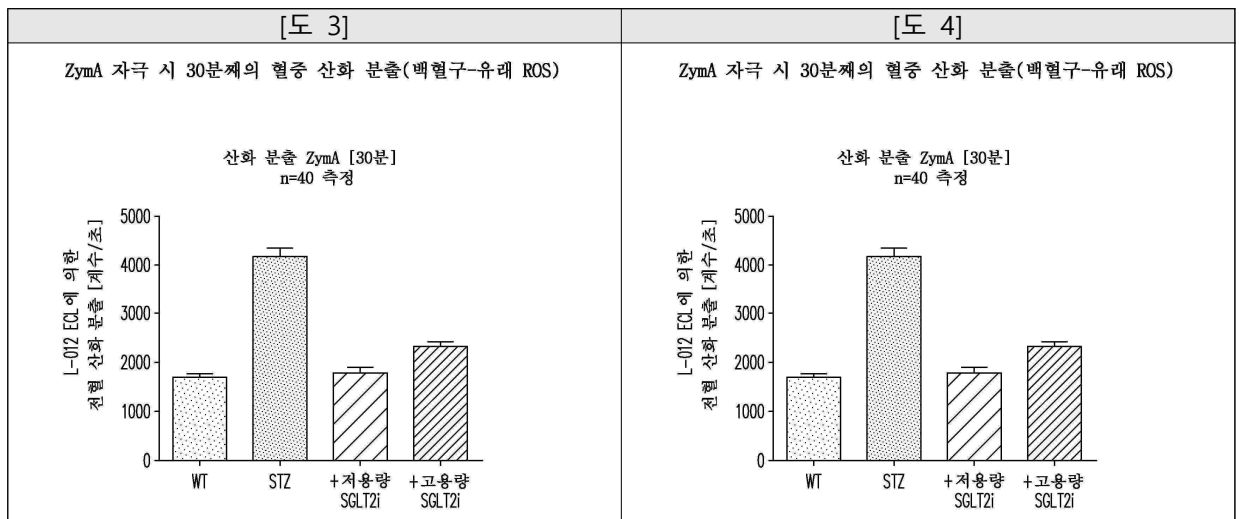


【0508】도 2: 2a: 내피 의존성 혈관이완. 당해 도면은 처리한 지 7주 후에 단리된 대동맥 환을 사용해 측정된 내피 기능의 개선을 나타낸다.



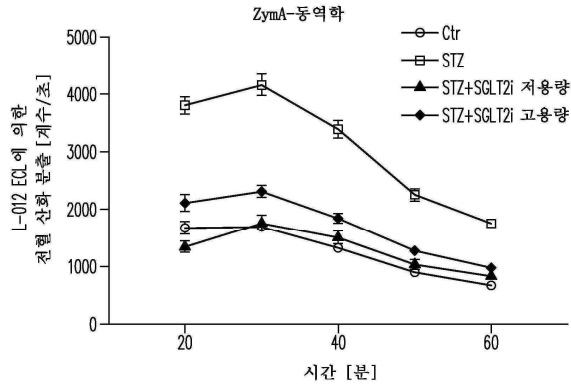
【0509】2b: NO 공여체인 글리세릴 트리니트레이트(GTN)을 사용해 수득되는 내피 독립성 혈관이완. 당해 도면은 내피와 무관한 모든 혈관벽의 혈관이완 능력을 나타내며, 이는 당해 처리의 평활근 세포에 대한 유해 효과의 부재를 입증한다.

【0510】도 3 내지 9: 자이모산 A(ZymA)를 사용한 자극 시 백혈구로부터의 반응성 산소종(ROS)의 정량화. 7주의 처리 후, 혈중 ROS 생성이 저용량 또는 고용량 엠파글리플로진에 의해 비당뇨병 동물과 근사한 수준으로 감소한다.



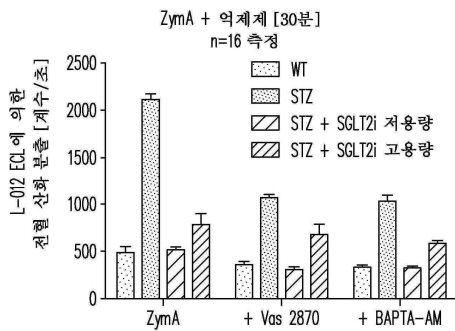
[도 5]

ZymA 자극 시 혈중 산화 분출(백혈구-유래 ROS) (시간 과정)



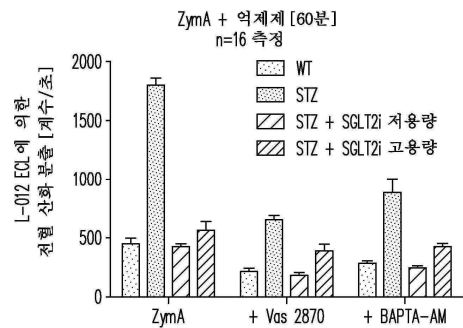
[도 6]

Nox2 활성 억제제(VAS2870) 및 세포내 칼슘 킬레이터를 사용하여 ZymA 자극 시 (30분째의) 혈중 산화 분출(백혈구-유래 ROS)



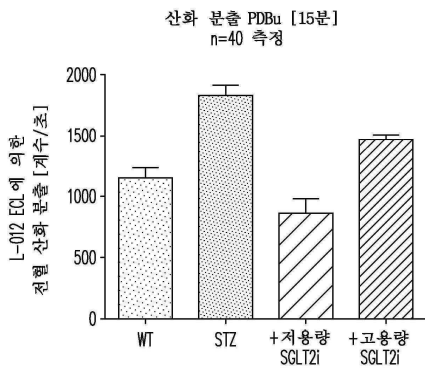
[도 7]

Nox2 활성 억제제(VAS2870) 및 세포내 칼슘 킬레이터를 사용하여 ZymA 자극 시 (60분째의) 혈중 산화 분출(백혈구-유래 ROS)



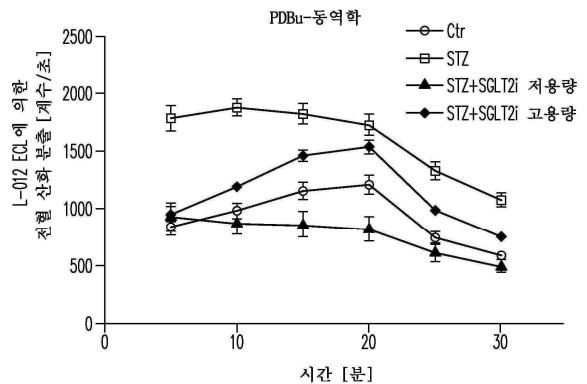
[도 8]

PDBu 자극 시 15분째의 혈중 산화 분출(백혈구-유래 ROS)

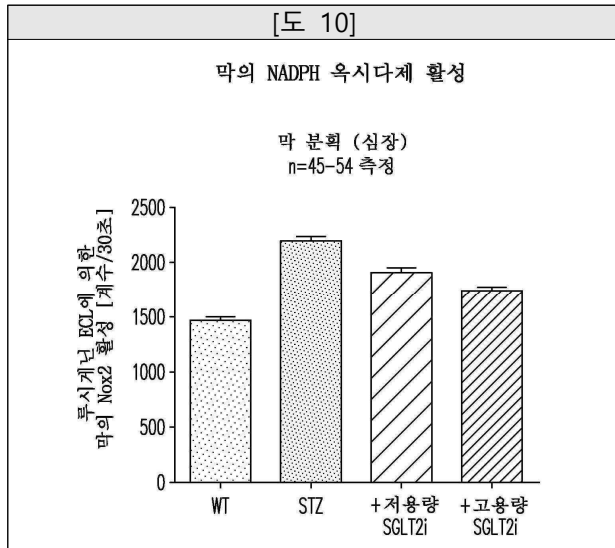


[도 9]

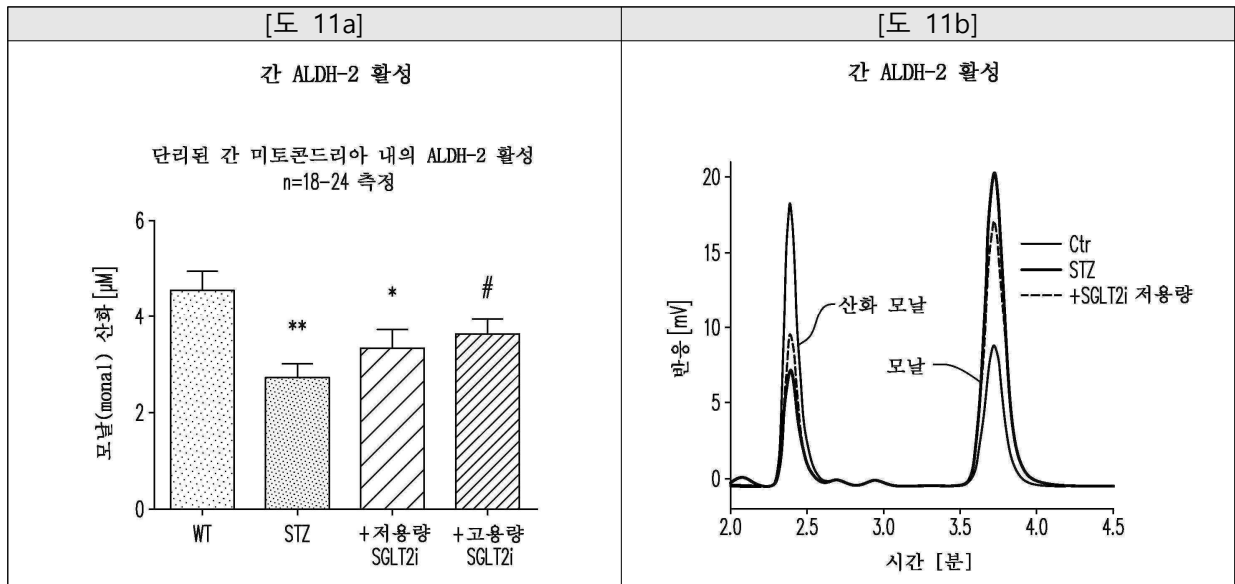
PDBu 자극 시 혈중 산화 분출(백혈구-유래 ROS) (시간 과정)



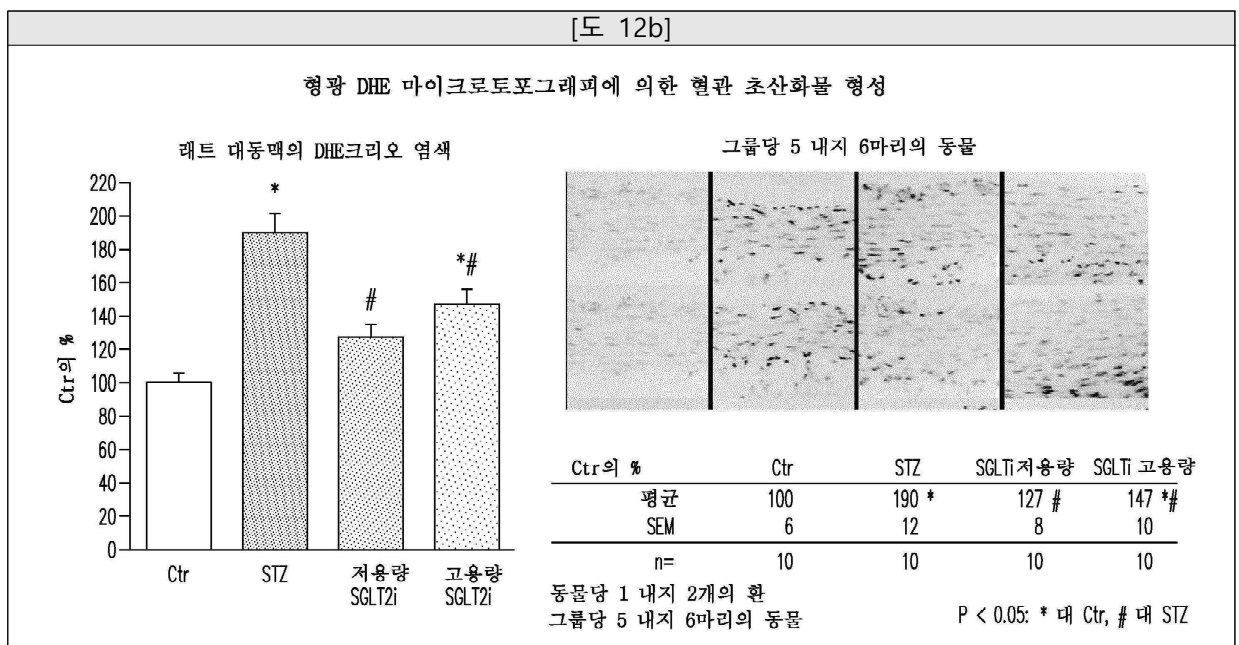
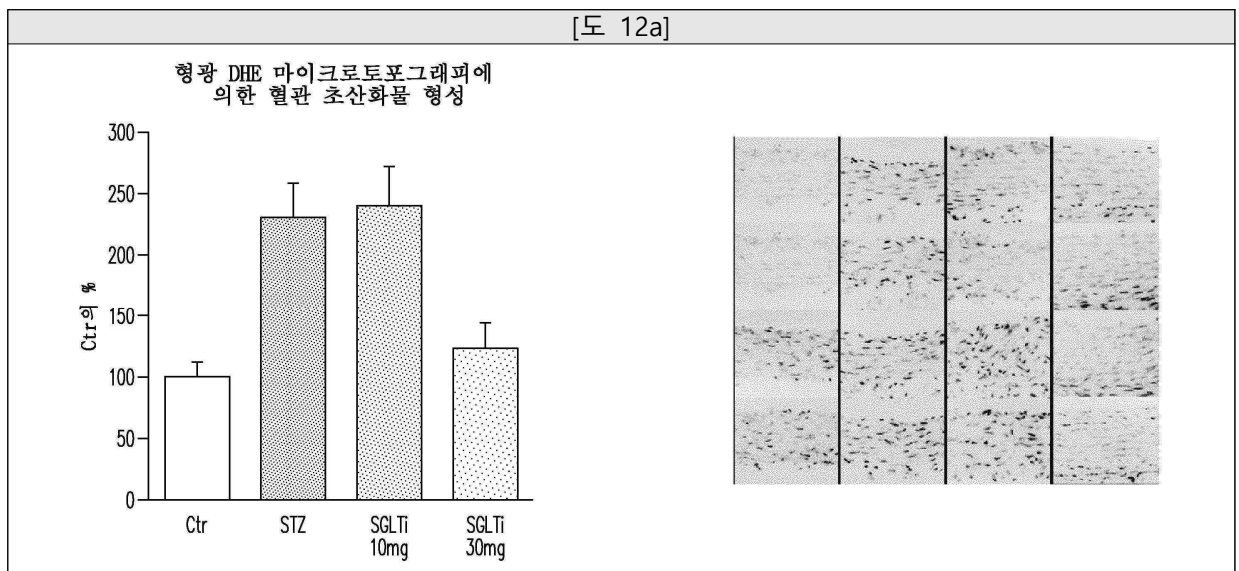
【0511】도 10: 중요한 초산화물 공급원인 심장내 NADPH 옥시다제 활성이 엠파글리플로진 처리에 의해 감소된다는 것을 나타낸다.



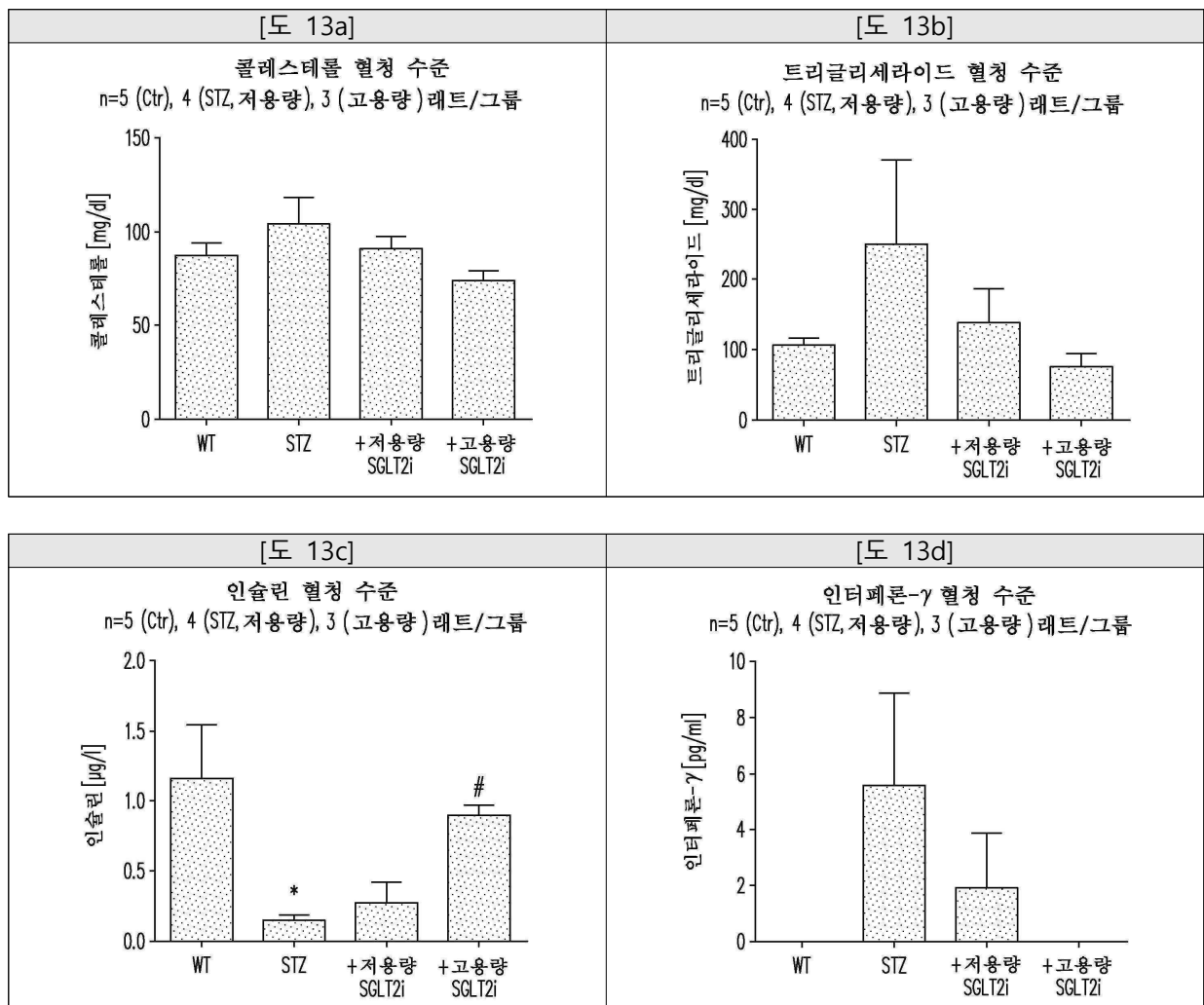
【0512】도 11: 당뇨병 STZ 동물에서 ALDH-2 활성의 감소가 엠파글리플로진 처리에 의해 부분적으로 회복된다는 것을 나타낸다.



【0513】도 12a 및 12b: 당뇨병 동물의 혈관 내에서 초산화물 형성이 감소된다는 것을 나타낸다. 도 12a는 동물의 부분 세트에 대한 결과를 나타내고, 도 12b는 모든 동물에 대한 결과를 나타낸다.



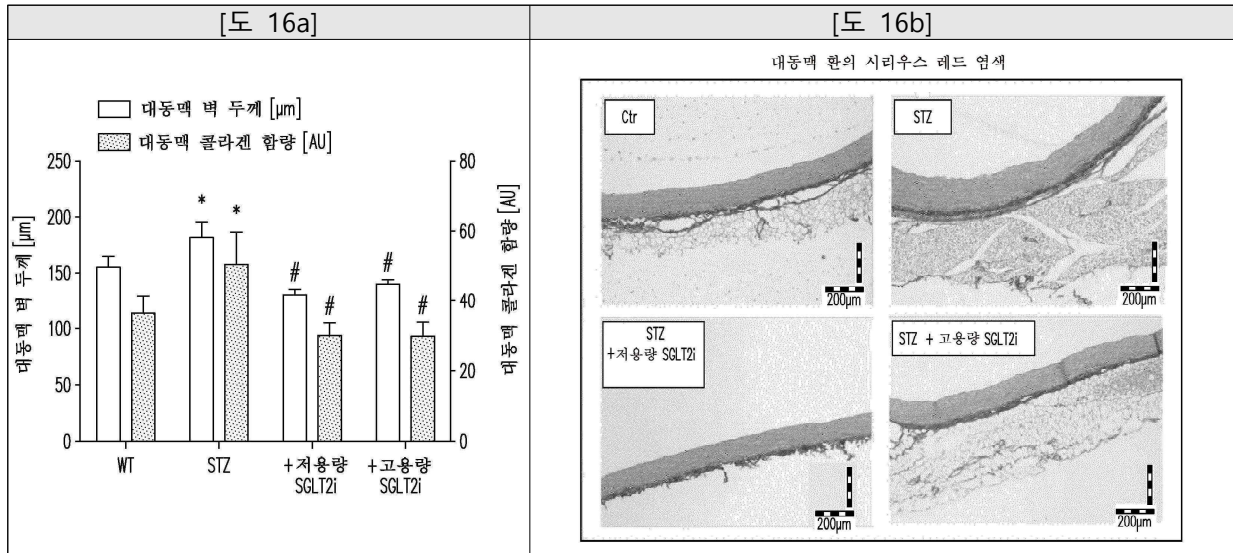
【0514】도 13a 내지 13d: 혈장 콜레스테롤, 트리글리세라이드, 인슐린 및 인터페론 γ 의 수준을 STZ 당뇨병 래트, 정상 래트, 그리고 엠파글리플로진 처리된 당뇨병 래트에서 비교한 것을 나타낸다. 엠파글리플로진은 인슐린 수준을 회복시키지만, 당뇨병 래트에서 인터페론 γ 의 상승(염증의 마커)이 엠파글리플로진 처리에 의해 크게 감소되거나 억제된다.



[0515] 대동맥 벽 두께 및 콜라겐 함량을 또한 시리우스 레드 염색 후 현미경으로 측정하였다. 대동맥 세그먼트들을 파라포름알데하이드(4%) 중에 고정시키고 파라핀-포매하였다. 파라핀-포매된 대동맥 조직 샘플을 사용해 탈파라핀 시 혈관 섬유증을 위한 시리우스 레드 염색을 수행하였다. 그 후, 핵을 헤말룸(hemalum)으로 예비염색하였다. 이어서 시료를 포화 피크르산(1.2%)을 함유하는 0.1% 시리우스 레드 용액 중에서 1시간 동안 염색하였다. 마지막으로, 조직 시료를 70%, 96% 및 100% 이소프로판올로 탈수시키고, 크실렌 중 중합체 용액을 사용해 커버슬립핑(cover slipping)하였다. 시료 1개당 60 내지 70회 측정을 수행하였고, 그룹당 n=6 내지 7마리의 동물이다. 결과를 도 16a 및 16b에 나타낸다.

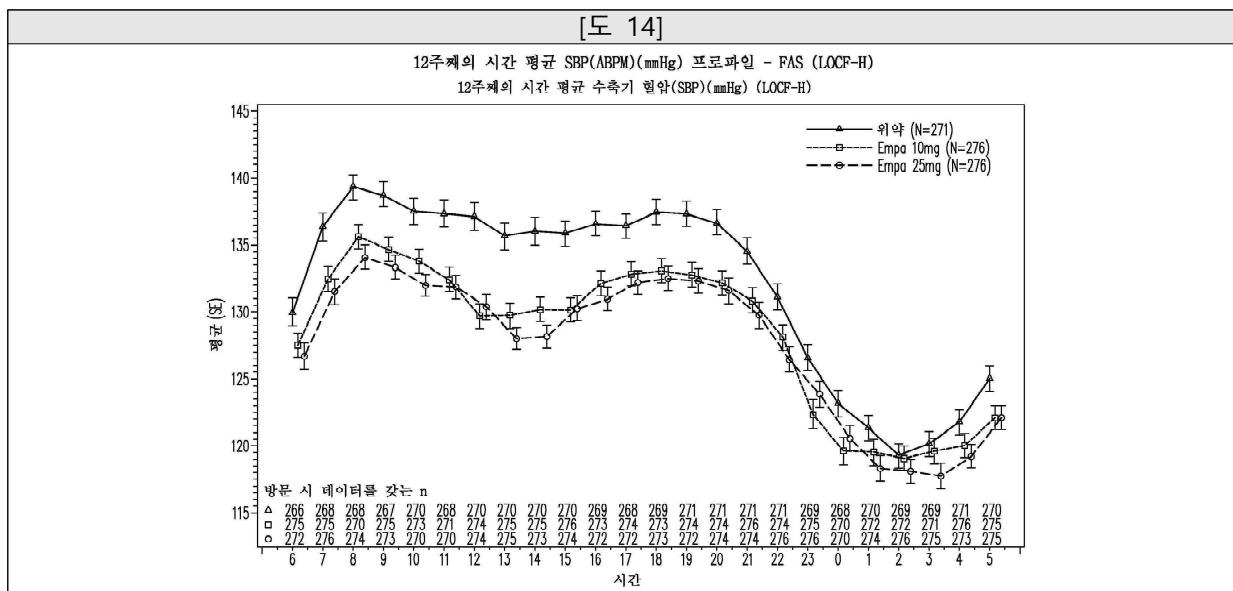
[0516] 도 16a 및 16b: 대동맥 파라핀 섹션의 시리우스 레드 염색에 의한 대동맥 벽 두께 및 콜라겐 함량의 현미경 측정. 정량화(도 16a) 및 대표적인 현미경 이미지(도 16b). 대동맥 벽

두께 및 콜라겐 함량은 당뇨병 래트에서 약간 증가하였으며, 엠파글리플로진 처리에 의해 정상화되었다.

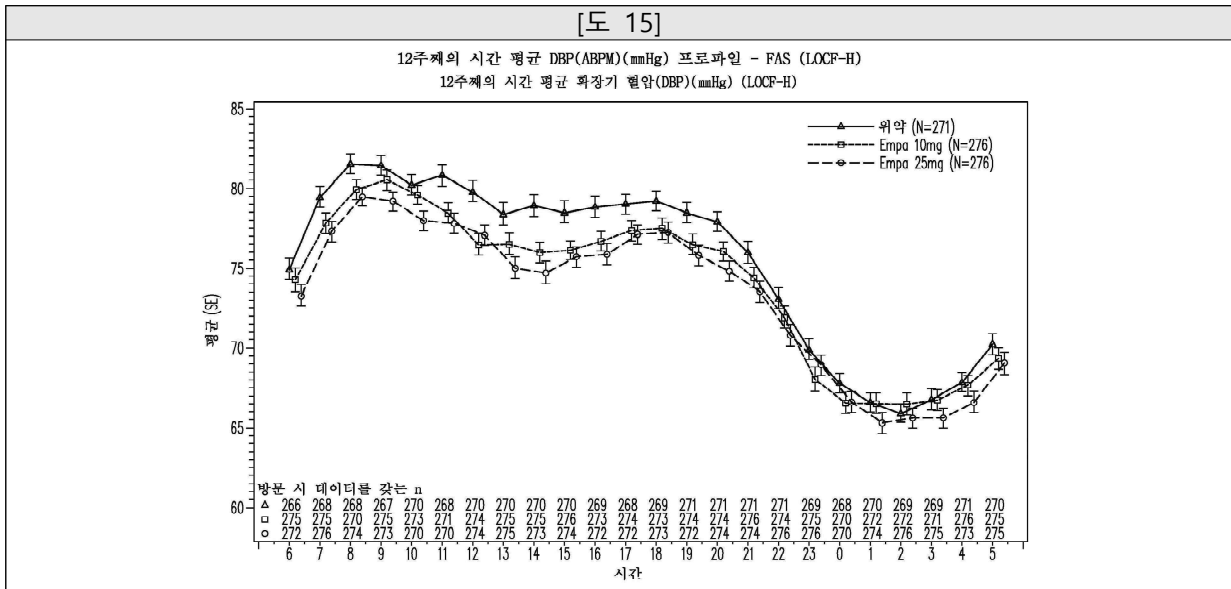


[0517]실시예 2: 시간당 혈압 측정

[0518]제2형 진성 당뇨병 고혈압 환자에서 엠파글리플로진(10mg 및 25mg)을 12주에 걸쳐 1회 1회 경구 투여하였다. 12주의 처리 후, 시간 평균 수축기 혈압(SBP) 및 확장기 혈압(DBP)의 기저선으로부터의 변화를 24시간의 기간에 걸쳐 측정하여 위약 그룹과 비교하였으며, 이를 도 14 및 15에 나타낸다.



[도 15]



[0519]실시예 3: 심혈관 위험이 증가된 제2형 진성 당뇨병 환자의 치료

[0520] 제2형 진성 당뇨병 환자의 관련된 모집단에서 엠파글리플로진을 사용한 치료가 심혈관 이환상태 및 사망상태 및 관련 효능 파라미터(예를 들어, HbA1c, 공복 혈장 당, 치료 지속력)에 미치는 장기적 영향을 다음과 같이 조사한다:

[0521] 심혈관 사건, 예를 들어, 아래에 정의된 바와 같은 심혈관 사건의 위험이 증가된 제2형 당뇨병 환자를 엠파글리플로진(임의로는 하나 이상의 다른 활성 물질, 예를 들어, 본원에 기재된 하나 이상의 다른 활성 물질과 병용됨)으로 장기간에 걸쳐(예를 들어, 대략 6 내지 8년 동안) 치료하고, 표준 배경 약물치료 상의 위약으로 치료된 환자와 비교한다.

[0522] 엠파글리플로진은 1일 1회 경구 투여된다(1일 10mg 또는 1일 25mg). 환자는 제2형 진성 당뇨병을 진단받았고, 식이와 운동 요법을 시행 중이며, 약물-무경험이거나 임의의 배경 치료요법으로 사전 치료되었다. 환자는, 배경 치료요법을 받고 있는 환자의 경우 $\geq 7.0\%$ 및 $\leq 10\%$ 의 HbA1c를 갖거나, 약물-무경험 환자의 경우 $\geq 7.0\%$ 및 $\leq 9.0\%$ 의 HbA1c를 갖는다.

[0523] 심혈관 위험이 증가된 환자는 다음 중 적어도 하나를 갖는 것으로 정의된다:

[0524]- 심근 경색증의 확인된 병력; 또는

[0525]- 2개 이상의 주요 관상 동맥에서, 혈관재생 상태와는 무관하게, 다혈관 관상 동맥 질환의 증거, 즉,

[0526] a) 2개 이상의 주요 관상 동맥에서의 유의한 협착의 존재(관동맥 혈관조영술 또는 다중-검출 컴퓨터 단층촬영 혈관조영술 동안 측정된, 관강 직경의 50% 이상의 좁아짐의 이미징

증거), 또는

【0527】b) 2개 이상의 주요 관상 동맥에서의 과거 혈관재생(스텐트를 동반하거나 동반하지 않는 경피 경관 관동맥 혈관형성술, 또는 관상 동맥 우회로 조성술), 또는

【0528】c) 하나의 주요 관상 동맥에서의 과거 혈관재생(스텐트를 동반하거나 동반하지 않는 경피 경관 관동맥 혈관형성술, 또는 관상 동맥 우회로 조성술)과, 또 다른 주요 관상 동맥에서의 유의한 협착의 존재(관동맥 혈관조영술 또는 다중-검출 컴퓨터 단층촬영 혈관조영술 동안 측정된, 관강 직경의 50% 이상의 좁아짐의 이미징 증거)의 조합,

【0529】주의: 좌측 주요 관상 동맥을 침범하는 질환은 2-혈관 질환으로 간주된다.

【0530】- 다음을 동반하는 단일 혈관 관상 동맥 질환의 증거:

【0531】a) 후속 적으로 성공적으로 혈관재생되지 않은 환자에서 하나의 주요 관상 동맥에서의 유의한 협착의 존재, 즉 (관동맥 혈관조영술 또는 다중-검출 컴퓨터 단층촬영 혈관조영술 동안 측정된) 관강 직경의 50% 이상의 좁아짐의 이미징 증거, 및

【0532】b) 다음 중 적어도 하나((i) 또는 (ii)):

【0533】i. 다음에 의해 확인되는, 양성 비침습 스트레스 시험:

【0534】1. 완전한 좌각 차단, 볼프-파킨슨-화이트 증후군 또는 심실 박동 조율을 갖지 않는 환자에서의 양성 운동 내성 시험, 또는

【0535】2. 지역적 수축성 벽 운동 이상을 나타내는 양성 스트레스 심장 초음파 검사, 또는

【0536】3. 심근 관류 이미징 동안 스트레스-유발성 허혈, 즉 일시적 관류 결핍의 발생을 나타내는 양성 신티그래피 시험; 또는

【0537】ii. 선택되기 전 12개월 이내에 불안정성 협심증 진단 기록이 있는 병원 퇴원 환자.

【0538】- 상기에 정의된 바와 같은 관동맥 다혈관 또는 단일 혈관 질환의 확인된 증거를 갖는 불안정성 협심증의 에피소드.

【0539】- 허혈성 또는 출혈성 뇌졸중의 병력

【0540】- 다음에 의해 문서로 기록된 말초 동맥 질환(증 상성 또는 비증상성)의 존재: 과거의 사지 혈관형성술, 스텐트 삽입 또는 우회로 수술; 또는 순환 부전으로 인한 과거의 사지 또는 발 절단 수술; 또는 적어도 하나의 사지에서의 유의한(> 50%) 말초 동맥 협착의 혈관 조영 증거; 또는 적어도 하나의 사지에서의 유의한(>50% 또는 혈액학적으로 유의한 것으로 보고된 바와 같은) 말초 동맥 협착의 비-침습적 측정으로부터의 증거; 또는 적어도 하나의 사지에서의 < 0.9의 발목 완상 지수.

【0541】효능에 대한 기준은, 예를 들어, 12주, 52주, 연 1회, 및 연구 종료 시, HbA1c, 공복 혈장 당(FPG), 체중, 허리 둘레 및 혈압에서의 기저선으로부터의 변화이다.

【0542】일차 복합 주요 유해 심혈관 사건(MACE) 종말점(심혈관 사망(치명적 뇌졸중 및 치명적 심근 경색증을 포함함), 비치명적 뇌졸중, 비치명적 심근 경색증(MI))의 심의된 요소들 중 어느 것의 최초 발생 시간을 엠파글리플로진으로 치료된 환자와 위약 치료된 환자에서 측정하여 비교한다.

【0543】다음의 심의된 사건들(복합으로 처리 됨): CV 사망(치명적 뇌졸중 및 치명적 MI를 포함함), 비-치명적 MI(무증상성 MI는 배제됨), 비-치명적 뇌졸중 및, 불안정성 협심증으로 인한 입원의 최초 발생 시간을 또한 엠파글리플로진으로 치료된 환자와 위약 치료된 환자에서 측정하여 비교한다.

【0544】또한 다음의 사건들 각각의 발생 및 시간을 측정한다:

【0545】· 무증상성 MI

【0546】· 입원이 필요한 심부전

【0547】· ACR \geq 30mg/g으로 정의된 알부민뇨의 발병

【0548】· 거대알부민뇨 \geq 300mg/g의 발병

【0549】· 다음으로 정의되는 복합 미세혈관 결과:

【0550】1) 망막 광응고술을 필요로 함

【0551】2) 유리체 출혈

【0552】3) 당뇨병-관련 실명

【0553】4) 다음으로 정의된 신증의 발병 또는 악화:

【0554】4a) 거대알부민뇨의 발병; 또는 4b) eGFR(신장 질환 식이 수정(MDRD) 공식에 기초함) \leq 45mL/분/1.73m²를 수반하는 혈청 크레아티닌 수준의 배가; 또는 4c) 지속적 신장 대체 치료 요법을 필요로 함; 또는 d) 신장 질환으로 인한 사망.

【0555】또한 다음의 심의된 사건들 각각의 발생 및 시간을 측정한다:

【0556】· CV 사망(치명적 뇌졸중 및 치명적 MI를 포함함)

【0557】· 비-치명적 MI

【0558】· 비-치명적 뇌졸중

【0559】· 불안정성 협심증으로 인한 입원

【0560】· 모든 원인의 사망상태

【0561】· TIA

【0562】· 관동맥 혈관재생 절차.

【0563】실시예 4: 제2형 진성 당뇨병의 치료

【0564】제2형 진성 당뇨병 환자의 엠파글리플로진을 사용한 치료는 당 대사 상태의 급성 개선을 제공하는 것에 더하여, 장기적으로 대사 상태의 악화를 예방한다. 이는 장기간, 예를 들어, 3개월 내지 1년 또는 심지어 1 내지 6년 동안 본 발명에 따른 병용제제로 치료된 환자와, 다른 항당뇨병 및/또는 항비만 약제로 치료된 환자를 비교할 때 관찰될 수 있다. 공복 당 및/또는 HbA1c 값에서 증가가 관찰되지 않거나 단지 약간의 증가가 관찰되는 경우, 다른 치료와 비교해 치료적 성공의 증가가 존재한다. 또한, 본 발명에 따른 병용 제제로 치료된 환자에서, 또 다른 치료를 받은 환자에 비해, (추가) 경구 항당뇨병 약제 또는 인슐린 또는 인슐린 유사체 치료가 지시되는 지점까지의 당 대사 상태의 악화(예를 들어, HbA1c 값의 > 6.5% 또는 > 7% 증가)를 경험하는 비율이 유의하게 더 적은 경우 치료적 성공의 증거가 얻어진다.

【0565】실시예 5: 인슐린 저항성의 치료

【0566】상이한 기간(예를 들어, 2주 내지 12개월) 동안 시행된 임상 연구들에서, 고인슐린혈증 정상 혈당 클램프 연구를 사용하여 치료의 성공을 검사한다. 연구 종료 시, 초기 값에 비해 또는 위약 그룹 또는 상이한 치료요법 그룹에 비해 당 주입 속도에서의 유의한 증가는 인슐린 저항성 치료에 있어서의 본 발명에 따른 치료 효능을 입증한다.

【0567】실시예 6: 고혈당증의 치료

【0568】상이한 기간(예를 들어, 1일 내지 24개월) 동안 시행된 임상 연구들에서, 공복 당 또는 비-공복 당(예를 들어, 식사 또는 oGTT 부하 시험 또는 규정 식사 후)을 측정함으로써 고혈당증 환자에서의 치료 성공을 검사한다. 연구 동안 또는 연구 종료 시, 초기 값에 비해 또는 위약 그룹 또는 상이한 치료요법 그룹에 비해 이들 당 수치들의 유의한 감소는 고혈당증 치료에 있어서의 본 발명에 따른 병용 치료의 효능을 입증한다.

【0569】실시예 7: 베타-세포 기능에 대한 엠파글리플로진과 글리메피리드의 효과

【0570】III상 연구에서, 즉방성(IR) 메트포르민 및 식이/운동으로는 불충분하게 조절되는 T2DM 환자에서 2차 치료요법으로서의 엠파글리플로진 및 SU 글리메피리드의 효과를 비교한다.

【0571】2주간의 위약 실행 후, 환자를 104주 동안 이중-맹검으로 엠파글리플로진 25mg 1일 1회(qd) 또는 글리메피리드 1 내지 4mg qd를 메트포르민 IR에 더하여 투여받도록 무작위화한다. 초기의 104주 무작위화 기간에 참여한 환자는 104주 이중-맹검 연장에 대한 자격을 부여 받을 것이다.

【0572】1차 종말점은 HbA1c에서의 기저선으로부터의 변화이다. 2차 종말점은 체중에서의 기저선으로부터의 변화, 확인된 저혈당증의 발생, 및 수축기 및 확장기 혈압에서의 변화이다. 실험적 종말점은 FPG에서의 기저선으로부터의 변화, HbA1c <7% 를 달성하는 환자의 비율 및,

식사 내성 시험 후, 인슐린, C-펩타이드, HOMA-B 및 프로인슐린 대 인슐린 비, 1기 및 2기 인슐린 분비를 포함하는 베타-세포 기능의 다양한 생물마커들에 대한 효과를 포함한다.

【0573】추가로, 인슐린, 섬세포 세포질, 글루탐산 데카복실라제 65 또는 티로신 포스파타제-유사 단백질 IA-2의 세포질내 도메인에 대한 자가항체들의 기저선에서의 존재에 의해 확인되는 성인 잠복성 자가면역 당뇨병(LADA) 환자들의 하위-그룹에서 1차, 2차 및 실험적 종말점을 평가한다.

【0574】실시예 8: 동맥 경직도에 대한 엠파글리플로진의 효과

【0575】40명의 정상 혈압 T1D 환자에서, 클램핑된 정상 혈당 및 고혈당증 동안, 혈압, 동맥 경직도, 심박 변이(HRV) 및 순환성 아드레날린 매개체를 측정하였다. 8주간의 엠파글리플로진(1일 25mg) 투여 후 연구를 반복하였다.

【0576】동맥 경직도 평가를 위해 SphygmoCor® System(미국 일리노이주 이타스카 소재의 아트코 메디칼 인코포레이션(AtCor Medical Inc.))을 사용하여, 요골동맥 및 경동맥에 대한 증가 지수(AIx) 뿐만 아니라 유도된 대동맥 Aix 및 경동맥, 요골동맥 및 대퇴부 맥파 속도(PWV)를 측정한다.

【0577】클램핑된 정상 혈당 상태 동안, 엠파글리플로진은 수축기 혈압을 감소시켰고(111 ± 9 mm Hg에서 109 ± 9 mmHg, $p=0.0187$), 요골동맥($-52 \pm 16\%$ 에서 $-57 \pm 17\%$, $p<0.0001$), 경동맥($+1.3 \pm 17.0\%$ 에서 $-5.7 \pm 17.0\%$, $p<0.0001$) 및 대동맥 위치($+0.1 \pm 13.4\%$ 에서 $-6.2 \pm 14.3\%$, $p<0.0001$)에서의 증가 지수를 강하시켰다. 클램핑된 고혈당증 동안 동맥 경직도에 대해 유사한 효과가 관찰되었지만; 혈압 효과는 유의하지 않았다. 경동맥-요골동맥 맥파 속도는 둘 다의 혈당 상태하에서 유의하게 감소하였고($p \leq 0.0001$), 반면 경동맥-대퇴부 맥파 속도 감소는 클램핑된 고혈당증 동안에만 유의하였다(5.7 ± 1.1 m/초에서 5.2 ± 0.9 m/초, $p=0.0017$). HRV, 혈장 노르아드레날린 및 아드레날린은 둘 다의 혈당 상태하에서 변하지 않고 유지되었다.

【0578】이는, 엠파글리플로진이 단순 T1D 환자에서 동맥 경직도를 감소시킨다는 것을 입증한다.

끝.

선행발명 1

■ 시험 상태

시험 시작: 2010년 7월

최초 게시: 2010년 5월 27일 [추정]

■ 시험 설명

간략한 요약: 본 시험의 목적은 심혈관계 위험이 높은 제2형 당뇨병 시험대상자를 대상으로 BI 10773 치료의 안전성을 조사하는 것이다.

■ 시험 설계

시험 단계: 제3상

등록: 7000 [예상]

■ 군 및 중재

군	배정된 중재
시험: BI 10773 저용량 BI 10773 정제 1일 1회	약물: BI 10773 저용량 BI 10773 정제 1일 1회 약물: BI 10773 위약 고용량 BI 10773과 동일한 위약 정제
시험: BI 10773 고용량 BI 10773 정제 1일 1회	약물: BI 10773 위약 저용량 BI 10773과 동일한 위약 정제 약물: BI 10773 고용량 BI 10773 정제 1일 1회
대조 위약: 위약 BI 10773 매칭 위약 정제	약물: BI 10773 위약 고용량 BI 10773 과 동일한 위약 정제 약물: BI 10773 위약 저용량 BI 10773과 동일한 위약 정제

■ 결과 지표

1차 결과 지표:

- 1차 평가변수는 다음 복합 평가변수의 판정된 구성요소 중 어느 하나가 처음 발생한 시점까지의 시간이다: 심혈관 사망(치명 뇌졸중 및 치명 심근경색(MI) 포함), 비치명 심근경색(MI) 및 비치명 뇌졸중.

[기간: 4년]

2차 결과 지표:

1. 판정된 모든 사례의 복합: 심혈관 사망(치명 뇌졸중 및 치명 심근경색 포함), **비치명 심근경색, 비치명 뇌졸중 및 불안정 협심증으로 인한 입원.**

[기간: 4년]

끝.

선행발명 2

① 기술분야

본 발명은 특히 제1형 진성 당뇨병, 제2형 진성 당뇨병, 내당능장애, 공복혈당장애 및 고혈당증에서 선택되는 하나 이상의 병태의 치료 또는 예방에 적합한, 이하 기재되는 바와 같은 SGLT2-억제제를 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다.

[2면 35행~ 3면 7행] **높은 치료 실패율은 제2형 당뇨병 환자에서 장기적인 고혈당증 관련 합병증 또는 만성 손상(예컨대, 당뇨병성 신증, 망막증 또는 신경병증과 같은 미세혈관 및 대혈관 합병증 또는 심혈관 합병증 포함)의 높은 비율에 크게 기여한다. 따라서 혈당 조절 질환 조절 특성 및 심혈관 이환률 및 사망률의 감소와 관련하여 양호한 효능을 나타내면서 동시에 개선된 안전성 프로파일을 나타내는 방법 약제 및 약학적 조성물에 대한 충족되지 않은 요구가 있다.**

② 발명의 목적

[4면 2줄] 본 발명의 목적은 대사 장애, 특히 제2형 진성 당뇨병을 예방하거나, 이의 진행을 느리게 하거나, 이를 지연시키거나 또는 치료하기 위한 약학적 조성물 및 방법을 제공하는 것이다.

[4면 6줄] 본 발명의 추가의 목적은 혈당 조절의 개선을 필요로 하는 환자, 특히 제2형 진성 당뇨병 환자에서 혈당 조절을 개선하기 위한 약학적 조성물 및 방법을 제공하는 것이다.

[4면 18-20줄] 본 발명의 또 다른 목적은 **진성 당뇨병의 합병증으로 이루어지는 군으로부터의 병태 또는 장애를 예방하거나, 이의 진행을 느리게 하거나, 이를 지연시키거나 또는 치료하기 위한 약학적 조성물 및 방법을 제공하는 것이다.**

③ 발명의 내용

[4면 35줄] 본 발명의 범위 내에서, 놀랍게도 이하 정의되는 바와 같은 SGLT2 억제제를 포함하는 약학적 조성물이 환자에서 대사 장애를 예방하거나, 이의 진행을 느리게 하거나, 이를 지연시키거나 또는 치료하는 데, 특히 혈당 조절을 개선하는 데 유리하게 사용될 수 있다는 것을 발견하였다. 이는, 제2형 진성 당뇨병, 과체중, 비만, 진성 당뇨병의 합병증 및 주변 질환 상태의 치료 및 예방에 있어서 새로운 치료 가능성을 열어준다.

[5면 5줄] 따라서, 첫 번째 양태에서, 본 발명은 제1형 진성 당뇨병, 제2형 진성 당뇨병, 내당능장애(IGT), 공복혈당장애(IFG), 고혈당증, 식후 고혈당증, 과체중, 비만, 대사 증후군 및 임신성 당뇨병으로 이루어지는 군에서 선택되는 대사 장애를 예방하거나, 이의 진행을 느리게 하거나, 이를 지연시키거나 또는 치료하는 것을 필요로 하는 환자에서 제1형 진성 당뇨병, 제2형 진성 당뇨병, 내당능장애(IGT), 공복혈당장애(IFG), 고혈당증, 식후 고혈당증, 과체중, 비만, 대사 증후군 및 임신성 당뇨병으로 이루어지는 군에서 선택되는 대사 장애를 예방하거나, 이의 진행을 느리게 하거나, 이를 지연시키거나 또는 치료하는 방법으로서, 상기 및 이하 정의된 바와 같은 SGLT2 억제제를 환자에게 투여하는 것을 특징으로 하는 방법을 제공한다.

[5면 30줄-6면 5줄] 본 발명에 따른 약학적 조성물을 사용하면, 혈당 조절의 개선을 필요로 하는 환자에서 혈당 조절을 개선할 수 있고, **증가된 혈중 포도당 수치와 관련이 있거나 이에 의해 유발되는 병태 및/또는 질환도 치료할 수 있다.**

본 발명의 다른 양태에 따르면, 백내장, 신증, 망막증, 신경병증, 조직 허혈, 당뇨병성 발, 동맥경화증, 심근경색, 급성 관상동맥 증후군, 불안정 협심증, 안정 협심증, 뇌졸중, 말초동맥 폐쇄성 질환, 심근병증, **심부전**, 심박수 장애 및 혈관 재협착증과 같은 미세혈관 및 **대혈관 질환과 같은 진성 당뇨병의 합병증을 예방하거나, 진행을 느리게 하거나, 지연시키거나 또는 치료하는 방법으로서, 상기 및 이하 정의된 바와 같은 SGLT2 억제제를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 특징으로 하는 방법**이 제공된다.

[7면 36행~8면 9행]

약학적 조성물을 투여하면 포도당의 소변 배출이 증가한다. 이러한 삼투성 배출 및 수분 배출의 증가 및 요산염 수치의 감소는 신장 결석의 치료 또는 예방에 유익하다. (후략)

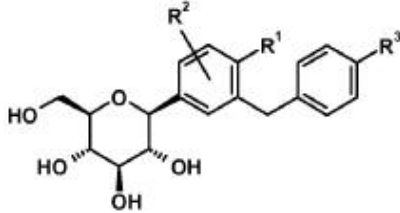
본 발명의 추가의 양태에 따르면, 저나트륨혈증, 수분 저류(water retention) 및 수분 중독(water intoxication)을 치료하는 방법이 제공된다. **본 발명에 따른 약학적 조성물을 투여하면, 신장에 작용하여 이들 질환 및 장애와 관련된 수분 저류 및 전해질 불균형을 역전시킴으로써 저나트륨혈증, 수분 저류 및 수분 중독의 영향을 역전시킬 수 있다.**

④ 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

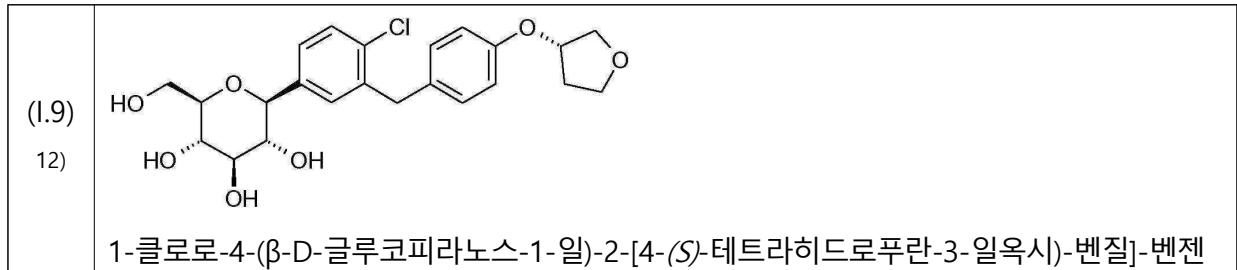
[17면 7줄] 본 발명에 따른 양태, 특히 약학적 조성물, 방법 및 용도는, 상기 및 이하 정의된 바와 같은 SGLT2 억제제에 관한 것이다.

[17면 11줄] 바람직하게는, SGLT2 억제제는 화학식 (I)의 글루코피라노실 치환된 벤젠 유도

체 또는 상기 언급된 SGLT2 억제제 중 하나의 전구체약물에서 선택된다:



[18면 1줄] 화학식 (I)의 바람직한 글루코피라노실 치환된 벤젠 유도체는 화합물 (I.1) 내지 (I.11)의 군에서 선택된다:



[29면 24줄] 글루코피라노실 치환된 벤젠 유도체, 특히 화합물 (I.9) 또는 이의 결정질 형태 (I.9X)의 바람직한 양은 0.5 mg 내지 100 mg, 바람직하게는 0.5 mg 내지 50 mg, 보다 더욱 바람직하게는 1 mg 내지 25 mg, 보다 더욱 바람직하게는 5 mg 내지 25 mg 범위이다. 글루코피라노실 치환된 벤젠 유도체의 바람직한 투약량은, 예를 들어 1 mg, 2 mg, 2.5 mg, 5 mg, 7.5 mg, 10 mg, 12.5 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg 및 50 mg이다.

[36면 8-12줄] 내당능장애(IGT), 공복혈당장애(IFG), **인슐린 저항성** 및/또는 대사 증후군으로 진단받은 환자는, 예를 들어 심근경색, 관상동맥 심장 질환, 심장 기능부전, 혈전색전증 사례와 같은 심혈관계 질환의 발병 위험이 증가할 것으로 추정된다. 본 발명에 따른 혈당 조절은 심혈관 위험을 감소시킬 수 있다.

[45면 28줄] **실시예 8: 미세혈관 또는 대혈관 합병증의 예방**

본 발명에 따른 약학적 조성물로 제2형 당뇨병 또는 당뇨병 전단계 환자를 치료하면, 미세혈관 합병증(예컨대, 당뇨병성 신경병증, 당뇨병성 망막증, 당뇨병성 신증, 당뇨병성 발, 당뇨병성 궤양) 또는 **대혈관 합병증(예컨대, 심근경색, 급성 관상동맥 증후군, 불안정 협심증, 안정 협심증, 뇌졸중, 말초동맥 폐쇄성 질환, 심근병증, 심부전, 심박수 장애, 혈관 재협착증)의 발병을 예방하거나 감소시키거나 또는 이의 발병 위험을 감소시킨다.** 본 발명에 따른 약

학적 조성물로 제2형 당뇨병 또는 당뇨병 전단계 환자를 장기간 동안, 예컨대 1년 내지 6년 동안 치료하고, 다른 항당뇨병 약제 또는 위약으로 치료를 받은 환자와 비교한다. 다른 항당뇨병 약제 또는 위약으로 치료를 받은 환자와 비교한 치료 성공의 증거는 소수의 단일 또는 다중 합병증에서 확인할 수 있다.

[48면 10줄] **실시예 12: 고요산혈증의 치료**

정상 범위 초과(8.3mg/dL 또는 494µmol/L 초과)의 **요산 수치 상승을 나타낸 환자**, 또는 요산 수치가 6.0mg/dL 또는 357µmol/L 초과인 통풍 또는 통풍성 관절염의 병력이 있는 환자는 통풍 또는 통풍성 관절염의 향후 발병 위험이 상당히 높을 뿐만 아니라, **심혈관계 질환의 위험도 증가한다.** 통풍 또는 통풍성 관절염의 향후 발병 또는 급성악화를 예방하기 위한 수단으로서, 혈청 요산 수치를 낮추기 위한 목적으로 요법을 제공할 수 있다 또한, **혈청 요산 수치를 낮추면, 심혈관계 질환의 위험을 감소시킬 수 있다.** 이를 위하여, 요산 수치가 상승되어 있거나, 통풍 또는 통풍성 관절염의 병력이 있는 환자를 장기간(예컨대 6개월 내지 4년)에 걸쳐 본 발명에 따른 약학적 조성물 또는 위약 또는 비약물 요법 또는 다른 약제로 치료한다. 치료 동안 및 종료 시, 혈청 요산 수치 및 통풍 또는 통풍성 관절염 발생 사례의 수를 결정하여 확인한다. 상이한 유형의 요법과 비교하여 본 발명에 따른 약학적 조성물로 치료할 때 통풍 또는 통풍성 관절염 발병 사례의 수가 적고/적거나 요산 수치가 6.0mg/dL 미만으로 감소한 경우, 이는 통풍 또는 통풍성 관절염 발병을 예방하거나, 고요산혈증을 치료하는 데 있어 약학적 조성물이 효능이 있음을 입증한다. 발현 제2형 진성 당뇨병 환자의 12주 연구에서, 12주 동안 매일 화합물 (I.9) 5mg, 10mg 또는 25mg, 또는 위약 또는 메트포르민 2000mg을 투여받도록 무작위 배정된 환자에 대해 베이스라인에서 및 4주마다 혈청 요산 수치를 측정한다. 베이스라인과 비교하여, 모든 용량의 화합물 (I.9)를 투여받은 환자는 베이스라인과 비교 시 혈청 요산 수치가 0.5mg/dL 내지 0.7mg/dL 감소한 반면, 메트포르민 또는 위약을 투여받도록 무작위 배정된 환자에서는 혈청 요산 수치가 증가하였다.

	화합물 (I.9) 5mg	화합물 (I.9) 10mg	화합물 (I.9) 25mg	메트포르민 2000mg	위약
베이스라인	5.5mg/dL	5.3mg/dL	5.4mg/dL	5.6mg/dL	5.4mg/dL
12주	5.0mg/dL	4.7mg/dL	4.7mg/dL	6.2mg/dL	5.6mg/dL

끝.

12) 화합물 (I.9)의 이름이 엠파글리플로진이다.