

특 허 법 원

제 3 부

판 결

사 건 2016허8414 등록무효(특)
원 고 영진약품공업 주식회사
피 고 오츠카 세이야쿠 가부시키가이샤 (大塚製藥 株式會社)
변 론 종 결 2017. 6. 28.
판 결 선 고 2017. 7. 21.

주 문

1. 특허심판원이 2016. 10. 28. 2015당1002호 사건에 관하여 한 심결을 취소한다.
2. 소송비용은 피고가 부담한다.

청 구 취 지

주문과 같다.

이 유

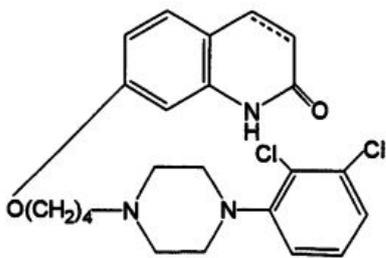
1. 기초사실

가. 이 사건 특허발명 (갑 제2호증)

- 1) 발명의 명칭: 5-HT_{1A} 수용체 서브타입 작용물질
- 2) 출원일/ 우선권주장일/ 등록번호: 2002. 1. 29./ 2001. 1. 29./ 제763288호
- 3) 특허권자: 원고
- 4) 청구범위

【청구항 1】 5-HT_{1A}¹⁾ 수용체²⁾ 서브타입과 관련된 중추 신경계의 장애로서 양극성 장애가 있는 환자의 치료를 위한, 치료적 유효량의 하기 화학식 1의 카르보스티릴 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물을 함유하는 약물:

【화학식 1】



【식중 카르보스티릴 골격 내의 3-위치와 4-위치 간의 탄소-탄소 결합은 단일 또는 이중 결합임】.

【청구항 2, 3】 각 삭제

【청구항 4】 제1항에 있어서, 양극성 장애가 가장 최근에 경조증, 조증, 혼합형, 우울증 또는 비특정형 에피소드를 겪은 양극성 I 장애; 및 경조증 에피소드와 함께 재발성 주요 우울증 에피소드를 겪은 양극성 II 장애로 이루어진 군으로부터 선택되는 약물.

【청구항 5】 제1항 또는 제4항에 있어서, 카르보스티릴 화합물이 7-(4-[4-(2,3-디클로로페닐)-1-피페라지닐]부톡시)-3,4-디히드로카르보스티릴인 약물.

5) 발명의 개요

가) 발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

본 발명은 5-HT_{1A} 수용체 서브타입과 관련된 중추 신경계의 장애가 있는 환자의 치료 방법에 관한 것이다. 활성성분은 카르보스티릴 유도체 또는 이의 염을 함유한다. U.S. 특허 No. 5,006,528; 유럽 특허 No. 367,141 및 일본 특허 공개 공보 7-304,740 (1995)에는 본 발명에서의 카르보스티릴 유도체와 동일한 동일한 화학 구조식이 포함되어 있고, 이들의 약리학적 성질은 정신분열증에 대해 유리한 약물 치료이다. 카르보스티릴 화합물, 뿐만 아니라 일본 특허 공개 공보 9-301,867 (1997)에 개시된 것들은 불안의 치료에 유용하다(<1>~<3>).

아리피프라졸(7-(4-[4-(2,3-디클로로페닐)-1-피페라지닐]부톡시)-3,4-디히드로카르보스티릴, OPC-14597, BMS-337,039 및 OPS-31로 또한 공지되어 있음)은 도파민 D₂ 수용체에 높은 친화력으로 결합하고, 도파민 D₃ 및 5-HT₇ 수용체에는 보통의 친화력으로 결합한다는 것이 보고되어 있다(Masashi Sasa 등, CNS Drug Reviews, Vol. 3, No. 1, pp. 24-33). 또한, 아리피프라졸이 시냅스 전 도파민작용성 자가수용체 작용물질 활성화, 시냅스후 D₂ 수용체 길항물질 활성화, 및 D₂ 수용체 부분적 작용물질 활성을 갖는다는 것이 보고되어 있다(T. Kikuchi, 등 J. Pharmacol. Exp. Ther., Vol. 274, pp. 329 (1995); T. Inoue 등: J. Pharmacol. Exp. Ther., Vol. 277, pp. 137 (1996))(<6>~<7>).

그러나, 본 발명에서의 화합물이 5-HT_{1A} 수용체 서브타입에서 작용물질 활성을 갖는다는 것은 보고되지 않았다. ... 5HT_{1A} 작용물질은 우울증의 치료에 또한 효과적이다. US 4771053에는 5-HT_{1A} 수용체 부분적 작용물질인 제피론이 특정 일차 우울 장애, 예컨대 중증 우울증, 내인성 우울증, 멜랑코리아가 동반되는 주요 우울증, 및 비정형 우울증의 완화에 유용하다는 것이 기술되어 있다. WO 01/52855에는 5HT_{1A} 수용체 부분적 작용물질인 제피론을 항울제와 병용하여 우울증을 효과적으로 치료할 수 있다는 것이 개시되어 있다. ... WO 00/16777에는 5HT_{1A} 수용체 작용물질

- 1) 5-HT(5-HydroxyTryptamine 혹은 세로토닌): 5-HT(세로토닌)는 체내 중추신경계에서 분비되는 신경전달물질로서, 불안, 우울, 정신분열증, 약물남용, 수면, 망상 등의 정신질환 증상과 관련되어 있다.
- 2) 5-HT_{1A} 수용체(Serotonin 1A subtype receptor): 세로토닌 수용체(5-HT receptor)는 세로토닌(5-HT) 분비에 의해 반응하는 수용체를 의미한다. 이와 같은 세로토닌 수용체는 7개의 superfamily(5-HT₁ ~ 5-HT₇)에 속하는 여러 종류의 수용체가 밝혀졌는데, 각각의 수용체의 번호는 발견된 순서에 따라서 정해진다. 5-HT₁ 수용체는 최초로 밝혀진 수용체 중의 하나이며, subtype으로 A부터 F까지 분류된다. 5-HT_{1A} 수용체는 5-HT₁ superfamily 중 가장 최초로 밝혀진 수용체이다.

인 부스피론이 ADHD와 관련된 다양한 증상의 치료에 효능이 있다는 것과 D₂ 수용체 작용물질과 5HT_{1A} 작용물질의 병용이 ADHD 및 파킨슨 질환에 대해 효과적인 치료를 제공한다는 것이 개시되어 있다. 따라서, 아리피프라졸은 D₂ 및 5-HT_{1A} 수용체에서 강력한 부분적 작용물질 활성을 갖기 때문에, 이를 노인병 환자, 알츠하이머 질환, 파킨슨 질환 또는 노인성 치매에서의 정신병을 관리하는데 사용할 수 있다(<8>, <14>, <16>, <17>).

따라서, 현재, 클로자핀이 치료 내성 정신분열증에 효과적인 것으로 이해된다(D. W. Bradford, M. H. Chakos, B. B. Sheitman, J. A. Lieberman: Psychiatry Annals, Vol. 28, pp. 618 (1998); A. Inagaki: Jpn. J. Clin. Psychopharmacol., Vol. 3, pp. 787 (2000)). 상기 설명된 바와 같이, 5-HT_{1A} 수용체 작용물질 활성은 치료 내성 정신분열증 또는 치료 내성 정신분열증에 의해 야기되는 인지장애를 개선시키는데 중요하다. 클로자핀이 치료 내성 정신분열증에 대해 효과적이지만, 환자가 주기적인 혈액 테스트를 받도록 하는 무과립구증을 일으키는 이의 심각한 부작용으로 인해 클로자핀의 사용은 제한된다. 이러한 상황 하에, 5-HT_{1A} 수용체에서 강력한 전체적 또는 부분적 작용물질 활성을 갖는 안전한 항정신병 약물의 개발이 진지하게 요구된다(<26>~<27>).

나) 기술적 과제

본 발명의 목적은 5-HT_{1A} 수용체 서브타입과 관련된 중추 신경계의 장애가 있는 환자의 치료 방법을 제공하는 것이다(<28>).

다) 발명의 구성 및 작용

본 발명에서의 카르보스티릴 화합물은 5-HT_{1A} 수용체에 높은 친화력으로 결합하여 강력한 부분적 작용물질 활성을 나타내고, 클로자핀과 비교하여 더 높은 내재성 활성(약 68 %)을 갖는다. 따라서 본 발명에서의 화합물은 클로자핀의 작용물질 활성보다 더욱 강력한 5-HT_{1A} 수용체 작용물질 활성을 갖는다. 따라서 본 발명의 카르보스티릴 화합물은 치료 내성 정신분열증, 난치성 정신분열증, 만성 정신분열증 및 각 정신분열증에 의해 야기되는 인지장애를 치료하기 위한, 다른 현재 이용가능한 약물요법 치료와 비교하여, 더욱 강력하고 매우 안전한 약물을 나타낼 수 있다. 즉, 본 발명에서의 화합물은 클로르프로마진, 할로페리돌, 술피리드, 플루페나진, 페르페나진, 티오리다진, 피모지드, 조테핀, 리스페리돈, 올란자핀, 퀴티아핀, 아미술프리드 등과 같은 현재 이용가능한 항정

신병 약물에 적절하게 반응하지 못한, 치료 내성 정신분열증, 치료 내성 정신분열증에 의해 야기되는 인지 장애, 난치성 정신분열증, 난치성 정신분열증에 의해 야기되는 인지 장애, 만성 정신분열증 또는 만성 정신분열증에 의해 야기되는 인지장애 등에 대해 강력하고 더 안전한 약물 요법인 것으로 입증될 수 있다(<29>).

본 발명에서의 강력한 부분적 5-HT_{1A} 수용체 작용물질은 양극성 장애, 예컨대 가장 최근에 경조증, 조증, 혼합형, 우울증 또는 비특정형 에피소드를 겪은 양극성 I 장애; 경조증 에피소드와 함께 재발성 주요 우울증 에피소드를 겪은 양극성 II 장애, 및 순환성 장애; 우울증, 예컨대 내인성 우울증, 주요 우울증, 멜랑코리아, 및 치료 내성 우울증; 공황 장애; 강박 장애 (OCD); 수면 장애; 성기능 이상; 알콜 남용 및 약물 중독; 인지 장애; 신경변성 질환, 예컨대 알츠하이머 질환, 파킨슨 질환 등, 알츠하이머 질환, 파킨슨 질환 및 관련 장애와 같은 신경변성 질환에 의해 야기되는 인지 장애; 구토; 멀미; 비만; 편두통; 자폐증; 다운증후군; 주의력결핍 과잉행동 장애 (ADHD); 치료 내성, 난치성 또는 만성 정신분열증 (현재 이용가능한 항정신병 약물에 적절하게 반응하지 못함); 치료 내성 정신분열증, 난치성 정신분열증 또는 만성 정신분열증에 의해 야기되는 인지 장애 등을 유도하는 5-HT_{1A} 수용체 서브타입과 관련된 중추 신경계의 다양한 장애에 유용하다(<41>).

나. 이 사건 심결의 경위

1) 원고는 2015. 3. 14. 특허심판원 2015당1002호로 피고를 상대로 하여 "이 사건 특허발명은 아리피프라졸³⁾이 양극성 장애 치료 효과가 있음을 기초로 한 의약용도 발명에 해당하는데, 이 사건 특허발명의 우선일 이전에 아리피프라졸과 양극성 장애의 치료효과 사이에 명백하게 밝혀진 약리기전이 존재한다고 보기 어렵고, 이 사건 특허발명의 명세서 기재만으로는 그 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 사람(이하 '통상의 기술자'라고 한다)이 아리피프라졸의 양극성 장애 치료효과를 명확하게

3) 이 사건 특허발명의 청구항 1에 기재된 화학식 1의 카르보스티릴 화합물 중 이 사건 특허발명의 청구항 5에 기재된 화합물인 '7-{4-[4-(2,3-디클로로페닐)-1-피페라지닐]부톡시}-3,4-디히드로카르보스티릴'은 '아리피프라졸'이라는 명칭으로 알려져 있다(갑 제2호증, <6>, <44> 내지 <66>). 이하 이 사건 특허발명의 명세서에 기재된 화학식 1의 카르보스티릴 화합물을 통칭하여 '아리피프라졸'이라고 한다.

이해하고 용이하게 실시할 수 있을 정도로 기재되어 있다고 할 수 없으므로, 구 특허법(2007. 1. 3. 법률 제8197호로 개정되기 전의 것, 이하 같다) 제42조 제3항에 위배된다."라는 등의 이유로⁴⁾ 이 사건 특허발명에 대하여 등록무효심판을 청구하였다.

2) 특허심판원은 2016. 10. 28. "이 사건 특허발명의 상세한 설명에 기재된 내용 및 이 사건 특허발명의 우선일 이전에 공지된 사실로부터 통상의 기술자가 과도한 시행착오와 반복된 실험을 통하지 않고 아리피프라졸의 양극성 장애 치료 효과를 이해하고 재현할 수 있다."는 등의 이유로 원고의 위 무효심판청구를 기각하는 이 사건 심결을 하였다.

[인정근거] 갑 제1, 2, 3호증의 각 기재, 변론 전체의 취지

2. 당사자의 주장

가. 원고의 주장 요지

1) 이 사건 특허발명의 우선일 당시 5-HT_{1A} 수용체 작용물질의 단극성(주요) 우울증 치료효과에 대한 약리기전이 아닌 5-HT_{1A} 수용체 작용물질의 양극성 우울증 치료효과에 대한 약리기전은 명확하게 밝혀지지 않았다. 그럼에도 이 사건 특허발명의 명세서에는 아리피프라졸이 5-HT_{1A} 수용체와 높은 친화력으로 결합하는 작용물질이라는 것만을 나타내는 실험데이터만 기재되어 있을 뿐, 아리피프라졸이 양극성 우울증에 치료효과가 있다는 약리데이터 등이 제시되어 있지 않다.

2) 또한, 이 사건 특허발명의 우선일 당시 D₂ 수용체 길항물질의 양극성 장애 증조증 치료효과에 대한 약리기전이 명확하게 밝혀졌다고 할 수 없고, 이 사건 특허발명

4) 원고는 이 사건 심결 단계에서 이 사건 특허발명의 우선권 주장일이 2001. 1. 29.이 아닌 2002. 1. 29. 이 되어야 하고, 이를 기준으로 신규성 및 진보성이 부정된다는 주장도 하였으나, 이 사건 소에 이르러서는 명세서 기재불비 주장만 유지하고 있다.

의 우선일 당시 아리피프라졸이 D₂ 수용체 길항물질이라고 알려져 있었던 점 외에 아리피프라졸이 양극성 장애 중 조증 치료효과가 있다는 점은 알려지지 않았다. 그럼에도 이 사건 특허발명의 명세서에는 아리피프라졸이 양극성 장애 중 조증 치료효과가 있다는 약리데이터 등이 제시되어 있지 않다.

3) 한편, 이 사건 특허발명의 우선일 당시 5-HT_{1A} 수용체 활성작용과 D₂ 수용체 길항작용을 동시에 하는 물질을 투여할 경우 양극성 장애의 치료효과에 대한 확립된 약리기전은 존재하지 않았다.

4) 따라서 이 사건 특허발명은 구 특허법 제42조 제3항에 정한 명세서 기재 요건에 위배됨에도 이와 달리 판단한 이 사건 심결은 위법하므로 취소되어야 한다.

나. 피고의 주장 요지

1) 이 사건 특허발명의 우선일 당시 5-HT_{1A} 수용체 작용물질의 우울증 치료효과에 대한 약리기전이 확립되어 있었고, 단극성 우울증과 양극성 우울증은 그 약리기전이 동일하므로 5-HT_{1A} 수용체 작용물질의 양극성 우울증 치료효과에 대한 약리기전은 명확히 밝혀져 있었다고 할 수 있으며, D₂ 수용체 길항물질의 양극성 장애 조증 치료효과에 대한 약리기전도 명확히 밝혀져 있었다. 이와 같은 사정에 비추어 이 사건 특허발명의 아리피프라졸의 경우 D₂ 수용체에 대한 길항작용을 함으로써 양극성 조증 치료효과가 있고, 5-HT_{1A} 수용체에 대한 활성작용을 함으로써 양극성 우울증 치료효과가 있다는 점에 관한 약리기전이 명확히 밝혀진 경우에 해당한다 할 것이고, D₂ 수용체에 대한 길항작용과 5-HT_{1A} 수용체에 대한 활성작용을 동시에 하는 물질이 기분 조절 효과 또는 기분 안정화 효과를 갖는다는 점도 공지되어 있었다. 따라서 의약용도 발명인 이 사건 특허발명의 우선일 이전에 아리피프라졸의 양극성 장애 치료효과에 관하여

그 약리기전이 명확히 밝혀져 있었으므로, 이 사건 특허발명은 구 특허법 제42조 제3항에 정한 명세서 기재 요건에 위배되지 아니한다.

2) D₂ 수용체 길항제 및 5-HT_{1A} 수용체 작용제와 양극성 장애 치료 사이의 약리기전이 이미 잘 알려져 있었던 점과 아리피프라졸 등의 카르보스티릴 화합물의 약리활성 및 투여량 등에 대한 이 사건 특허발명의 명세서 기재를 종합하여 보면, 이 사건 특허발명의 명세서에는 통상의 기술자가 출원 당시의 기술수준으로 보아 특수한 지식을 부가하지 않고서도 이 사건 특허발명의 내용을 명확하게 이해하고 이를 재현하는데 전혀 어려움이 없을 정도로 기재되어 있다고 할 것이므로, 이 사건 특허발명은 구 특허법 제42조 제3항에 정한 명세서 기재 요건을 충족한다.

3. 이 사건 특허발명이 명세서 기재 요건을 충족하였는지 여부

가. 판단 기준

1) 관련 법리

구 특허법 제42조 제3항에 의하면 특허출원서에 첨부하는 명세서의 발명의 상세한 설명에는 통상의 기술자가 당해 발명을 명세서 기재에 의하여 출원시의 기술 수준으로 보아 특수한 지식을 부가하지 않고서도 정확하게 이해할 수 있고 동시에 재현할 수 있도록 그 목적·구성·작용 및 효과를 기재하여야 하고, 약리효과의 기재가 요구되는 의약의 용도발명에 있어서는 그 출원 전에 명세서 기재의 약리효과를 나타내는 약리기전이 명확히 밝혀진 경우와 같은 특별한 사정이 있지 않은 이상 특정 물질에 그와 같은 약리효과가 있다는 것을 약리데이터 등이 나타난 시험예로 기재하거나 또는 이에 대신할 수 있을 정도로 구체적으로 기재하여야만 비로소 발명이 완성되었다고 볼 수 있는 동시에 명세서의 기재요건을 충족하였다고 볼 수 있다(대법원 2004. 12. 23. 선고 2003후

1550 판결, 대법원 2015. 4. 23. 선고 2013후730, 2015후727(병합) 판결 등 참조).

2) 이 사건 특허발명의 명세서 기재 요건

가) 이 사건 특허발명의 청구항 1항은 '카르보스티릴 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물'을 유효성분으로 하고 '양극성 장애 치료'를 용도로 하는 의약품도 발명이며, 이 사건 특허발명의 청구항 4항은 유효성분이 청구항 1항과 동일하고 치료 용도를 '양극성 장애 중 경조증, 조증, 혼합형, 우울증 또는 비특정형 에피소드를 겪은 양극성 I 장애 및 경조증 에피소드와 함께 재발성 주요 우울증 에피소드를 겪은 양극성 II 장애'로 한정하고 있는 의약품도 발명이고, 이 사건 특허발명의 청구항 5항은 치료 용도가 청구항 1항 또는 청구항 4항과 동일하고 유효성분을 '아리피프라졸'로 한정하고 있는 의약품도 발명에 해당한다.

나) 갑 제2호증의 기재에 의하면, 이 사건 특허발명의 명세서에는 "U.S. 특허 No. 5,006,528; 유럽 특허 No. 367,141 및 일본 특허 공개 공보 7-304,740 (1995)에는 본 발명에서의 카르보스티릴 유도체와 동일한 화학 구조식이 포함되어 있고, 이들의 약리학적 성질은 정신분열증에 대해 유리한 약물 치료이다(<2>)", "상기에 더하여 U.S. 특허 No. 4,734,416 ... 에 개시된 카르보스티릴 유도체는 본 발명에서의 카르보스티릴 화합물의 부류를 갖고 이들은 항히스타민 활성 및 중추 신경 조절 활성을 갖는다(<5>)", "아리피프라졸(...)은 도파민 D₂ 수용체에 높은 친화력으로 결합하고, 도파민 D₃ 및 5-HT₇ 수용체에는 보통의 친화력으로 결합한다는 것이 보고되어 있다(<6>)", "또한, 아리피프라졸이 시냅스전 도파민작용성 자가수용체 작용물질 활성, 시냅스후 D₂ 수용체 길항물질 활성, 및 D₂ 수용체 부분적 작용물질 활성을 갖는다는 것이 보고되어 있다(<7>)"라고 기재되어 있는 사실이 인정되는바, 이와 같은 기재에 의하면 이 사건 특허

발명의 카르보스티릴 화합물 또는 아리피프라졸은 이미 정신분열증 치료효과가 있음이 알려져 있었고, 중추 신경 조절, D₂ 수용체 길항물질 활성화 및 D₂ 수용체 부분적 작용물질 활성화⁵⁾과 관련된 질병에 유용하다는 점이 알려져 있었음을 알 수 있다.

나아가 이 사건 특허발명의 명세서에는 "그러나, 본 발명에서의 화합물이 5-HT_{1A} 수용체 서브타입에서 작용물질 활성을 갖는다는 것은 보고되지 않았다(<8>)", "본 발명의 목적은 5-HT_{1A} 수용체 서브타입과 관련된 중추 신경계의 장애가 있는 환자의 치료 방법을 제공하는 것이다(<28>)", "본 발명에서의 강력한 부분적 5-HT_{1A} 수용체 작용물질은 양극성 장애, 예컨대 가장 최근에 경조증, 조증, 혼합형, 우울증 또는 비특정형 에피소드를 겪은 양극성 I 장애; 경조증 에피소드와 함께 재발성 주요 우울증 에피소드를 겪은 양극성 II 장애, 및 순환성 장애; ... 등을 유도하는 5-HT_{1A} 수용체 서브타입과 관련된 중추 신경계의 다양한 장애에 유용하다(<41>)"라고 기재되어 있는 사실이 인정되는바, 이에 의하면 이 사건 특허발명의 목적은 종래 알려진 아리피프라졸의 위와 같은 치료용도 외에 아리피프라졸의 5-HT_{1A} 수용체 작용물질 활성화에 기초한 양극성 장애의 치료 효과를 새로운 용도로 추가하려는 것임을 알 수 있다.

다) 한편, 갑 제3, 7호증, 을 제2호증의 각 기재에 변론 전체의 취지를 종합하면, 양극성 장애(Bipolar Disorder)는 감정의 장애를 주요 증상으로 하는 내인성 정신병의 일종으로, 기분이 비정상적으로 들뜬 상태가 되는 조증 삽화(Manic episode), 기분이 가라앉는 등 부정적인 감정이 나타나는 우울 삽화(Depressive episode), 혼재 삽화(Mixed

5) 약물의 약효는 주로 특정한 조직이나 세포에 분포되어 있는 수용체(receptor)에 결합하여 그 수용체의 활성을 증가시키거나 방해하는 작용을 통해 나타나게 되는데, 이 때 수용체의 활성을 증가시키는 작용을 '효능작용(agonism)'이라고 표현하고, 수용체의 활성을 저해하는 작용을 '길항작용(antagonism)'이라고 한다. 어떤 물질이 수용체와 결합하여 체내의 신경전달물질이나 호르몬과 유사한 생물학적 반응을 나타내는 경우에 '수용체 효능제' 또는 '수용체 작용제(receptor agonist)'라고 하고, 반대로 수용체와 결합하여 반응을 저해할 경우에는 '수용체 길항제(receptor antagonist)'라고 한다.

state)가 번갈아 나타나는 것을 특징으로 하는 질병인 사실, 우울 삽화(Depressive episode)는 '최소 2주 이상의 기간 동안 우울한 감정이 들거나 모든 활동에 흥미나 즐거움을 잃거나 하는 것'을, 조증 삽화(Manic episode)는 '특정 기간 동안 비정상적이고 지속되는 상승되고, 폭발적이고, 과장된 기분을 겪는 것'을, 혼재 삽화(Mixed state)는 '거의 매일 조증삽화 및 우울삽화의 기준이 모두 충족된 상태가 1주일 이상 지속되는 것'을, 경조증 삽화(Hypomanic episode)는 '최소 4일 이상 비정상적이고 지속되는 상승되고, 폭발적이고, 과장된 기분을 겪는 것'을 각각 특징으로 하는데, 해당 삽화(episode)들이 생애주기에 걸쳐 종종 발생하거나 빈도수가 잦아지는 양상을 나타낼 수 있는 것을 특징으로 하는 사실을 인정할 수 있다. 또한, 을 제83, 84, 95호증의 각 기재, 을 제86호증의 일부 기재에 증인 A의 일부 증언을 종합하면, 2009년 실시된 실험 결과에 따르면 양극성 장애 환자 중 우울증 삽화를 나타내는 중에서도 조증 삽화의 진단적 기준에 해당하는 증상들 중 1개 내지 3개를 가지고 있는 경우가 약 54%에 이르고, 3개의 조증 증상을 가지는 경우가 약 11% 정도에 이르며, 조증 증상이 4개 이상 되는 경우가 약 14.8%에 이르고(이러한 경우 혼재 삽화를 보이는 것으로 분류된다), 우울증 삽화 동안 조증 증상을 전혀 보이지 않은 환자는 31.2%에 불과한 것으로 나타난 사실을 인정할 수 있는바, 이에 의하면 양극성 장애의 우울증 삽화를 보이는 환자들의 경우 언제라도 조증, 경조증 삽화로 전환될 수 있고, 반대로 조증, 경조증 삽화를 보이다가도 우울증 삽화로 전환될 수 있어 각 증상이 언제 발현될지, 발현 양상이 어떠한지 예측할 수 없는 특성을 갖고 있음을 알 수 있다.

위 인정사실을 종합하면 양극성 장애는 조증 삽화와 우울 삽화 또는 혼재 삽화가 번갈아 나타나되, 위 각 증상이 언제 발현될지, 발현 양상이 어떠한지 예측할 수

없는 것을 특징으로 하므로, 이 사건 특허발명이 구 특허법 제42조 제3항에서 정한 명세서 기재요건을 충족하기 위해서는 양극성 장애 환자에 대하여 아리피프라졸을 투여하는 경우 조증 삽화/우울 삽화/혼재 삽화에 대한 치료효과가 있다는 점 및 위 각 삽화의 치료와 동시에 다른 증상으로의 전환 또는 다른 증상의 발현을 억제하기 위한 효과(피고는 이를 '기분 조절효과' 또는 '기분 안정화 효과'라고 칭하기도 한다)가 있다는 것이 그 명세서에 약리데이터 등이 나타난 시험예로 기재되거나 이를 대신할 수 있을 정도로 구체적으로 기재되어야 할 것이다.

다만, 이 사건 특허발명의 우선일 전에 위 각각의 경우 위와 같은 약리효과를 나타내는 약리기전이 명확히 밝혀진 경우와 같은 특별한 사정이 있다면, 이 사건 특허발명의 명세서에 위와 같은 약리 효과가 있다는 것이 약리데이터 등이 나타난 시험예로 기재되거나 이를 대신할 수 있을 정도로 구체적으로 기재되어 있지 않다 하더라도 명세서 기재요건을 충족하지 못한 것이라고 할 수는 없다.

나. 이 사건 특허발명의 명세서에 객관적 약리데이터 또는 이에 대신할 수 있을 정도의 구체적인 효과 기재가 있는지 여부

1) 이 사건 특허발명의 명세서에는 아리피프라졸의 양극성 장애 치료효과에 관하여 위 1.가.의 5)항 기재 및 아래 가), 나)항과 같이 기재되어 있음을 알 수 있다.

가) 이 사건 특허발명의 명세서에는 우울 삽화의 치료효과에 관하여 "5-HT_{1A} 작용물질은 우울증의 치료에 또한 효과적이다. US 4771053에는 5-HT_{1A} 수용체 부분적 작용물질⁶⁾인 제피론이 특정 일차 우울 장애, 예컨대 중증 우울증, 내인성 우울증, 멜

6) 약물은 통상 구조 전체가 아니라 측쇄 등 일부의 부분이 생체 고분자 수용체의 일부에 결합함으로써 약리활성을 나타내게 되는데, 수용체에 대한 활성화의 정도는 화합물에 따라 다를 수 있고, 수용체의 활성화가 최대 1의 경우는 완전 수용체 작용제(full agonist)이고, 수용체가 전혀 활성화되지 않는 0의 경우는 길항제(antagonist)이며, 수용체의 활성화 정도가 0보다 크고 1보다 작은 경우는 부분 수용체

랑코리아가 동반되는 주요 우울증, 및 비정형 우울증의 완화에 유용하다는 것이 기술되어 있다. WO 01/52855에는 5HT_{1A} 수용체 부분적 작용물질인 제피론을 항울제와 병용하여 우울증을 효과적으로 치료할 수 있다는 것이 개시되어 있다(<16>)."라고 기재되어 있고, 아래와 같이 아리피프라졸이 5-HT_{1A} 수용체에 높은 친화력으로 결합하는 부분적 작용물질이라고 기재되어 있다.

발명의 약리학적 테스트 및 효과

1. 재료 및 방법

1.1 테스트 화합물

7-(4-[4-(2,3-디클로로페닐)-1-피페라지닐]부톡시)-3,4-디히드로카르보스티릴(아리피프라졸)을 테스트 화합물로 사용하였다.

(중략)

2. 결과

테스트 화합물 및 5-HT는 기저 [35S] GTP_γS 결합에 대해 농도 의존적 증가를 산출하였다. 단독으로 테스트 된 1 % DMSO는 기저 또는 약물 유도 [35S] GTP_γS 결합에 효과가 없었다. 테스트 화합물 (EC₅₀ = 2.12 nM), 5-HT (EC₅₀ = 3.67 nM)은 강력하게 기저 [35S] GTP_γS 결합을 자극하였다. 효율 및 내재성 작용물질 효능 추정치는 각각의 경우에 상관 계수 (r²) > 0.98 로 비선형 회귀 분석에 의해 유도되었다 (표 1). 테스트 화합물은 65-70% 범위의 부분적 작용물질 효능을 발휘하였다. WAY-100635는 테스트된 모든 농도에서 기저 [35S] GTP_γS 결합에서의 유의한 변화 (언페어드 스튜던트 t-테스트: unpaired Student's t-test)를 산출하지 않았다. 그러나, WAY-100635는 CHO 세포막 내의 h5-HT_{1A} 수용체에의 [35S] GTP_γS 결합에 대한 5-HT 및 테스트 화합물의 효과를 완전히 저해하였다(표 2). 표 1 및 2를 하기에 나타낸다. 테스트 화합물은 CHO 세포막 내의 h5-HT_{1A} 수용체에 대해 높은 친화력 결합을 나타냈다 (IC₅₀ = 4.03 nM, 95% 신뢰 구간 = 2.67 내지 6.08 nM; Ki = 1.65 nM, 95% 신뢰 구간 = 1.09 내지 2.48 nM).

본 발명에서의 카르보스티릴 화합물은 5-HT_{1A} 수용체에 높은 친화력으로 결합하여 강력한 부

작용제(partial agonist)이다(을 제102호증 제8면 1단락 참조).

분적 작용물질 활성을 나타내고, 클로자핀과 비교하여 더 높은 내재성 활성(약 68 %)을 갖는다.

나) 또한, 이 사건 특허발명의 명세서에는 조증 삽화의 치료 효과와 관련하여 "아리피프라졸(…)은 도파민 D_2 수용체에 높은 친화력으로 결합하고, 도파민 D_3 및 5-HT₇ 수용체에는 보통의 친화력으로 결합한다는 것이 보고되어 있다. 또한, 아리피프라졸이 시냅스전 도파민작용성 자가수용체 작용물질 활성, 시냅스후 D_2 수용체 길항물질 활성, 및 D_2 수용체 부분적 작용물질 활성을 갖는다는 것이 보고되어 있다."라고 기재되어 있다.

2) 살피건대, 위 기재만으로는 아리피프라졸이 D_2 수용체 길항제이면서 동시에 5-HT_{1A} 수용체 작용제로서 양극성 장애 환자에 있어 우울 삽화/조증 삽화/혼재 삽화 치료와 동시에 다른 증상으로의 전환 또는 다른 증상의 발현을 억제하기 위한 효과가 있다는 것이 객관적 약리데이터나 임상시험례 등으로 기재되어 있는 경우 또는 이에 대신할 수 있을 정도의 구체적인 기재에 해당한다고 보기 어렵고, 위 명세서 어디에도 아리피프라졸이 위와 같은 효과를 갖는다는 객관적 약리데이터나 임상시험례 또는 이에 대신할 정도의 구체적인 기재를 찾아볼 수 없다.

3) 한편, 을 제55, 57, 58, 66호증의 각 기재에 의하면, 이 사건 특허발명의 우선 일 이후인 2003년경 아리피프라졸 단독 투여에 의해 양극성 장애 조증 및 혼재 삽화 치료 효과가 있었다는 임상시험 결과가 담긴 논문(을 제57호증)이 처음 공지되었고, 이후 2008년경에는 아리피프라졸 단독 요법의 양극성 장애 율증 삽화 치료에 대한 임상 시험에서 그 연구종료지점(8주)에서 위약에 비해 유의미한 효과를 발견할 수 없었고 그 개선된 효능 및 내약성을 위해서는 용량 최적화를 위한 추가적 연구가 필요하다는 취지의 논문(을 제55호증)이 발표되기도 하였던 사실, 이 사건 특허발명의 유럽 심사단

계에서 제출된 2008. 11. 13.자 실험보고서(을 제58호증)에서는 쥐를 대상으로 한 5-HT_{1A} 수용체 작용물질 활성화에 따른 항우울증 개선 비교실험결과가 제시되어 있고, 2012년경에 이르러 아리피프라졸 단독투여가 양극성 장애 I형 환자에서 우울증의 핵심 증상을 일부 개선할 수 있음을 시사하는 논문(을 제66호증)이 발표된 사실이 인정되나, 위 실험데이터들을 비롯하여 피고가 제출한 을 제55 내지 66, 77, 78, 79호증에 기재된 아리피프라졸의 치료효과에 관한 실험데이터들은 모두 이 사건 특허발명의 우선일 이후에 공지된 것들이어서 의약 용도발명에 해당하는 이 사건 특허발명의 명세서에 기재하여야 할 아리피프라졸의 양극성 장애 치료효과에 대한 객관적 약리데이터나 임상 시험예를 대체할 수 있는 것이라고 할 수 없다.

4) 결국, 위에서 본 이 사건 특허발명의 상세한 설명 기재만으로는 투여량의 범위, 구체적인 투여방법, 투여대상이 된 환자의 전체 수, 투여 전과 투여 후의 상태를 비교하여 양극성 장애의 치료효과를 얻었다고 판단한 근거 등을 알 수 없어, 여전히 약리 데이터 등이 나타난 시험례 또는 이에 대신할 수 있을 정도로 구체적인 기재가 있다고 볼 수 없다.⁷⁾

다. 이 사건 특허발명의 우선일 전에 명세서 기재 약리효과의 약리기전이 명확히 밝혀졌는지 여부

1) 5-HT_{1A} 수용체 작용제 및 D₂ 수용체 길항제의 약리효과

가) 을 제23 내지 42, 47, 48, 50, 51호증의 각 기재에 의하면, 이 사건 특허발명

7) 이 사건 특허발명의 명세서에는 "본 발명의 이러한 약학적 체제의 투여량은 투여 방법, 환자의 연령, 성별 및 기타 요인, 질환의 심각도 및 기타 요인에 따라 적절하게 선택될 수 있다. 그러나, 일반적으로, 활성 성분 화합물의 일일 용량은 바람직하게는 약 0.0001 내지 약 50mg/체중 kg 범위 내이다. 활성 성분 화합물이 각각의 단위 투여 형태 내에 약 0.001 내지 약 1,000mg, 특히 0.01 내지 100mg, 더욱 특히 0.1 내지 50mg, 더욱 더 특히 1mg 내지 20mg의 양으로 함유되는 것이 바람직하다 (문단번호<43>)"라고 기재되어 있을 뿐, 아리피프라졸을 양극성 장애 환자에게 어떠한 투여간격으로 얼마나 투여하여 어느 정도의 치료효과를 나타내었는지에 관한 기재는 찾아볼 수 없다.

의 우선일 이전에 발간된 논문 또는 간행물에는 5-HT_{1A} 수용체 작용제와 관련하여 [별지] 표의 '개시 내용' 해당란 기재와 같은 내용이 게재되어 있는 사실을 인정할 수 있고, 위 인정사실에 을 제86호증의 일부 기재 및 증인 A의 일부 증언을 종합하여 보면, 이 사건 특허발명의 우선일 당시 5-HT_{1A} 수용체 작용제가 항우울 효과를 갖는다는 점 자체는 이 사건 특허발명이 속하는 기술분야에서 명확하게 알려져 있었던 사실을 인정할 수 있다.

나) 또한, 을 제18, 19, 21, 67, 68, 69, 70, 73, 96호증의 각 기재 및 갑 제16호증의 일부 기재에 의하면 이 사건 특허발명의 우선일 이전에 발간된 책자 또는 논문에는 D₂ 수용체 길항제와 관련하여 아래와 같은 내용이 게재되어 있는 사실을 인정할 수 있고, 위 인정사실에 을 제17 내지 21호증, 66 내지 74, 96, 98, 99호증의 각 기재, 을 제86호증의 일부 기재 및 증인 A의 일부 증언을 종합하여 보면, 이 사건 특허발명의 우선일 당시 D₂ 수용체 길항제가 조증 치료 효과를 갖는다는 점 자체는 이 사건 특허발명이 속하는 기술분야에서 명확하게 알려져 있었던 사실을 인정할 수 있다.

① 을 제19호증

항정신병 약물은 조증 삽화의 치료에 유용해 보이지만, 양극성 기분 장애 치료에서의 항정신병 약물이 역할은 주로 지연성 운동장애 및 추체외로 증후군(EPS)과 같은 부작용에 대한 우려에 의해 제한적이었다.

② 을 제21호증

많은 관련 기관 및 치료 가이드라인은 3가지 개별 제제-즉, 리튬, 발프로에이트 및 카바마제핀(통상 기분 안정제로 지칭됨)-와 하나의 약물군 즉, 고전적 항정신병 약물이 급성 조증의 단기 치료에 있어서 효과가 입증되었다고 인정하고 있다.

③ 을 제70호증

도파민 D₂ 수용체의 차단이 없이는 어떤 수용체도 단독으로 혹은 다른 수용체와 함께 작용하여 항정신병 효과를 충분히 나타낼 수 없다. 그러므로 아직까지는 도파민 D₂ 수용체에 대한 작용이 항정신병 약물의 비정형효과를 얻는 데 필요충분한 기준으로 생각한다.

④ 을 제73호증

급성 조증에 대하여 항정신병 약물은 표준 치료제였다.

⑤ 을 제67호증

거의 20년 동안 항정신병 효과 및 추체외로 부작용(...)은 항정신병 약물의 도파민 D₂ 차단 성질과 관련된 것으로 알려져 왔다.

⑥ 을 제68호증

모든 효과적인 항정신병 약물이 중변연계의 도파민 D₂ 수용체를 차단함으로써 작용한다는 개념은 30년 이상 동안 신경정신약리학계의 기본 교리였다.

⑦ 을 제69호증

항정신병 약물의 효과는 도파민 D₂ 수용체의 차단에 의존하였다.

⑧ 을 제18호증

항정신병 약물은 강력한 항조증제이다. 항정신병 약물: 경조증이 도파민 과잉요소를 갖는다는 일부 근거가 있으므로(...) 도파민 차단약물을 사용한 치료가 합리적일 수 있다. ... 급성 조증에서의 15 RCT의 항정신병 약물의 리뷰는 항정신병 약물이 리튬에 비해 빠른 항조증 효능을 보인다...

⑨ 을 제96호증

1960년대 후반이나 1970년대에 이르러 당시 알려져 있던 항정신병 약물(신경 차단약)은 모두 도파민 수용체, 특히 도파민-2(D₂) 수용체를 차단하는 작용을 공유하고 있다는 것이 널리 알려지게 되었다.

⑩ 갑 제16호증

정형 및 대부분의 비정형 항정신병 약물은 D₂ 수용체의 길항작용을 통해 항조증 효과를 나타내는 것으로 알려져 있다.

다) 위 인정사실에 의하면, 이 사건 특허발명의 우선일 이전에 5-HT_{1A} 수용체 작용제의 우울증 치료효과에 대한 약리기전 및 D₂ 수용체 길항제의 조증 치료효과에 대한 약리기전은 각각 명확하게 밝혀져 있었다고 볼 수 있다.

2) 5-HT_{1A} 수용체 작용제 및 D₂ 수용체 길항제의 양극성 장애 치료효과

가) 앞서 본 바와 같이 양극성 장애는 조증 삽화와 우울 삽화 또는 혼재 삽화가 번갈아 나타나되, 위 각 증상이 언제 발현될지, 발현 양상이 어떠할지 예측할 수 없는 것을 특징으로 하므로, 양극성 장애의 치료효과를 가진 약제라 함은 양극성 장애 환자에게 조증 삽화/우울 삽화가 나타난 경우 이를 치료함과 동시에 다른 증상으로의 전환 또는 다른 증상의 발현을 억제하기 위한 효과가 있음을 의미한다고 할 것이다.

나) 그런데, 다음과 같은 사정을 종합하면 이 사건 특허발명의 우선일 당시 D₂ 수용체 길항제이면서 동시에 5-HT_{1A} 수용체 작용제인 약물의 '양극성 장애 치료효과'에 대한 약리기전이 명확하게 밝혀져 있었다고 보기는 어렵다고 할 것이다.

(1) 위 1).나)항에서 살펴 본 5-HT_{1A} 수용체 작용제의 항우울 치료효과에 대한 약리기전은 단극성(주요) 우울증에 대한 실험결과를 기초로 한 것이므로, 이로부터 5-HT_{1A} 수용체 작용제의 양극성 우울증 치료효과에 대한 약리기전까지 명확히 알려져 있었다고 인정하기는 어렵다.

이에 대하여 피고는, 이 사건 특허발명의 우선일 당시 단극성(주요) 우울증과 양극성 우울증의 약리기전은 동일한 것으로 볼 수 있다고 주장한다.

살피건대, 을 제2호증의 기재에 의하면, 미국 정신의학 협회(American Psychiatric Association)가 발행한 "정신질환 진단 및 통계 편람 IV(1994년 개정)"에서는 기분 장애(mood disorder)를 크게 우울 장애(depressive order)와 양극성 장애

(bipolar disorder)로 분류하면서 우울 장애와 양극성 장애가 공통적으로 주요 우울증 에피소드(major depressive disorder)를 나타내는 특징이 있다고 기술되어 있고, 우울 장애와 양극성 장애에서의 주요 우울증 에피소드 진단 기준도 동일한 것으로 기술되어 있는 사실이 인정되고, 을 제52호증의 기재에 의하면 1999년 2월에 발행된 논문에는 "임상적 경험은 단극성 우울증에 효과적인 약물은 양극성 우울증에도 효과적이라는 것을 시사한다."라고 기재되어 있으며, 을 제76호증의 기재에 의하면 1999년에 발행된 논문에는 "본 연구진은 양극성 장애가 두 가지 별개의 질환인 조증 및 우울증을 포함한다는 대안 가설을 제시하였다. 나아가 양극성 장애의 우울증은 주요 우울증 장애와 대체로 구별할 수 없다."라고 기재되어 있고, 을 제88호증의 기재에 의하면 2000년에 발간된 "필수 정신약리학(Essential Psychopharmacology)"에는 "우울 및 불안 증상은 주요 우울 장애의 특징일 뿐만 아니라 양극성 장애 ... 등에 종종 관련이 있다. ... 우울증의 기분 증상은 주요 우울 장애뿐만 아니라 ... 양극성 조증/우울증/혼재성/급속순환성 상태 ... 등에서의 기분 및 불안 증상을 포함하는 많은 병태와 관련이 있다"라고 되어 있는 등 주요 우울 장애와 양극성 장애에서 우울 증상이 공통적이라고 기술되어 있는 사실을 인정할 수 있다. 위 인정사실에 을 제86호증의 일부 기재 및 증인 A의 일부 증언을 종합하면, 이 사건 특허발명의 우선일 당시 이 사건 특허발명이 속하는 기술분야에서 단극성(주요) 우울증의 우울증상과 양극성 우울증의 우울증상을 공통적인 증상으로 취급하고 아울러 임상적으로 공통적인 치료수단을 적용하여 치료효과를 얻고자 한 경우도 있었음을 알 수 있다.

그러나 을 제102호증의 기재에 의하면 약물은 수용체에 결합하고 수용체의 활성을 바꿈으로써 그 효과를 발휘하는 것인데, 약물의 효과는 수용체와의 결합친화성

(affinity)과 그 후의 활성화 수용체의 기능적인 능력(유효성, efficacy)에 의해 특징지어지고, 약물과 수용체의 결합은 화학적인 특성에 의해 지배되는 것으로 알려져 있는 사실이 인정되는바, 이에 의하면 약리기전이란 약물이 임상에서 치료학적 효과를 나타내기 위하여 생체 내에서 어떠한 효소 또는 어떠한 수용체와 결합하여 어떠한 생화학적 작용들을 일으키는지에 관한 생리 활성 작용을 말하는 것으로서, 이와 같이 특정 물질에 불가분적으로 내재된 속성을 의미하는 약리기전은 질병의 진단이나 처방 또는 그에 의한 질병 치료효과의 달성과는 구분되는 개념이라고 할 수 있다. 따라서, 설령 단극성(주요) 우울증과 양극성 우울증을 공통적인 증상으로 취급하고 임상적으로 공통적인 치료수단을 적용하여 치료효과를 얻었다고 하더라도 이러한 사정만으로는 '5-HT_{1A} 수용체 작용제의 단극성(주요) 우울증 치료효과에 대한 약리기전'이 'D₂ 수용체 길항제이면서 동시에 5-HT_{1A} 수용체 작용제의 양극성 우울증 치료효과에 대한 약리기전'과 동일한 것이라고 보기에는 부족하고, 달리 D₂ 수용체 길항제이면서 동시에 5-HT_{1A} 수용체 작용제의 양극성 우울증 치료효과에 대한 약리기전이 명확히 밝혀져 있었음을 인정할 증거가 없다. 따라서 피고의 위 주장은 이유 없다.

(2) 한편, 5-HT_{1A} 수용체 작용제가 양극성 우울증을 치료하는 효과를 갖는다는 점이 공지되었다고 하더라도 그러한 사정만으로는 5-HT_{1A} 수용체 작용제의 양극성 우울증 치료효과에 대한 약리기전이 명확히 밝혀져 있었다고 단정하기 어렵다.

이에 대하여 피고는, 5-HT_{1A} 수용체 작용제의 양극성 우울증 치료효과에 대한 약리기전이 이미 명확히 밝혀져 있었다고 주장하므로 살피건대, 을 제43, 44, 45, 46, 49호증의 각 기재에 의하면, 다음과 같은 사실을 인정할 수 있고, 이에 의하면 이 사건 특허발명의 우선일 당시 5-HT_{1A} 수용체 작용제의 양극성 우울증 치료효과가 있

① 을 제43호증

양극성 우울증의 병태생리학적 측면에서 5-HT_{1A} 수용체의 기능을 실험하기 위하여 우리는 양극성 장애를 가진 8명의 환자군과 26명의 정상 대조군에게 입사피론(5-HT_{1A} 수용체 효능제)에 대한 코르티솔, 저체온 및 행동학적 반응을 측정하였다. ... 양극성 우울증 환자에게 낮은 세로토닌 기능이 제안된 것을 고려하면, 양극성 우울증 환자의 시냅스전 자가 수용체 및/또는 시냅스 후 5-HT_{1A} 수용체의 감도 저하를 예상할 수 있다.

② 을 제44호증

세로토닌 기능의 허용 가설 ... 에 따르면 양극성 질환의 조증 및 우울증 상태 모두 낮은 중심 5-HT 기능을 특징으로 한다. 다양한 동물 종으로부터의 방대한 데이터가 뇌 5-HT 시스템이 다른 신경전달물질에 의해 촉진되는 다양한 기능을 약화시키거나 저해한다는 것을 시사한다.

③ 을 제45호증

세로토닌은 양극성 장애의 병리 생리학에서 중추적인 역할을 하는 것으로 보인다. ... 양극성 우울증에서 세로토닌 활성이 저하된다는 것을 나타내고, 이는 단극성 우울증에서와 유사하지만 더 강하다. ... 한편, 정상 양극성 사례는 저하된 세로토닌 활성을 나타내고 이는 감소된 세로토닌 활성이 양극성 장애의 표지자가 될 수 있음을 시사한다.

④ 을 제46호증

세로토닌 기능 허용 가설은 낮은 세로토닌 기능이 다른 신경전달물질, 주로 노르에피네프린 및 도파민의 불완전한 감쇄를 통해 조증 및 우울증 상태 모두의 원인이 된다고 여

긴다. ... 양극성 우울증에 대한 항우울제의 약효는 약 50~75%였다. ... 양극성 우울증에 대한 항우울제의 일선의 선택은 부프로피온 및 선택적 세로토닌 재흡수 저해제를 포함한다.

⑤ 을 제49호증

참가한 12명의 대상 중 4명은 가장 최근의 삽화가 조증 삽화인 양극성 장애를 가졌고 (BD-D), 8명은 재발성 주요 우울증 장애(MDD)를 가졌다. MDD 대상 중 4명은 BD 및 MDD 친척을 가졌다(MDD/bdr). 다른 4명의 MDD 대상은 MDD 친척만을 가졌다 (MDD/mdr). ... 우울증 환자 및 대조군 사이의 중뇌 슬기에서의 5-HT_{1A} 수용체 결합 잠재능의 차이는 대부분 평균 결합 잠재능이 각각 대조군에 비해 57% 및 51% 감소된 BD-D 및 MDD/bdr 하위샘플 때문이었다.

다는 실험결과가 공지되어 있었다고 볼 수는 있다.

그러나 다른 한편, 앞서 본 약리기전의 정의 등에 비추어 볼 때 어떤 화합물의 약리적 효과가 추정된다는 점만으로 5-HT_{1A} 수용체 작용제 활성물질을 포함하는 약물의 양극성 우울증 치료효과에 대한 약리기전이 명확히 밝혀져 있었다고 단정하기는 어렵다고 할 것인데, 갑 제7, 8, 9호증, 을 제17호증의 각 기재에 의하여 인정되는 아래

⑥ 내지 ⑨ 사실을 앞서 본 법리에 비추어 살펴보면, 설령 이 사건 특허발명의 우선일 당시 5-HT_{1A} 수용체 작용제가 양극성 우울증에도 치료 효과를 갖는다는 점이 알려져 있었다고 하더라도 이로부터 5-HT_{1A} 수용체 작용제 활성물질을 포함하고 있는 아리피프라졸의 양극성 우울증 치료효과에 대한 약리기전이 명확히 밝혀져 있었다고 보기 어렵고, 달리 이를 인정할 증거가 없다. 따라서 피고의 위 주장은 결국 받아들일 수 없다.

⑥ 갑 제7호증

2000년에 발간된 논문(갑 7호증)으로, 여기에는 "양극성 장애를 앓고 있는 환자에게

기분안정제를 투여하지 않고 항우울제만 투여하면 조증이나 경조증으로 전환하거나 급속 순환을 유발할 위험성이 증가할 수 있다. 따라서 이와 같은 양극성 장애를 앓고 있는 환자에서의 위와 같은 전환을 방지하기 위해서 기분 안정제가 일반적으로 항우울제와 병용 또는 단독으로 요구된다."라고 기재되어 있다.

⑦ 갑 제8호증

2001년 5월에 발간된 논문(갑 제8호증)으로, 여기에는 "경조증 또는 조증에 대해서 특별히 문진하지 않으면 본 질환(양극성 우울증)이 진단되지 않을 수 있다. ... 양극성 우울증으로 진단받지 않은 환자가 단지 항우울제만을 단독으로 처방받으면 조증 또는 혼재삽화로 전환할 위험성이 있기 때문이다."라고 기재되어 있다.

⑧ 갑 제9호증

1992년에 공개된 논문 초록(갑 제9호증)으로, 여기에는 "본 연구는 부프로피온이 다른 항우울제와 마찬가지로 양극성 우울증 환자에 있어서 조증으로의 전환시킬 위험성이 있을 수 있음을 시사한다. 본 저자는 양극성 환자를 부프로피온으로 사용할 때 주의를 기울여야 한다고 결론내린다."라고 기재되어 있다.

⑨ 을 제17호증

2001 처방 가이드라인(을 제17호증)으로, 여기에는 "양극성 장애 환자가 조증삽화로 이행되었을 때 리튬이나 카바마제핀 또는 발프로에이트를 1차 치료약으로 선택한다. 모든 항우울제를 즉시 중단한다."라고 기재되어 있다.

(3) 이 사건 특허발명의 우선일 당시 D₂ 수용체 길항물질 활성을 갖는 약제와 5-HT_{1A} 수용체 작용물질 활성을 갖는 약제를 양극성 장애 환자에게 병용 투여하거나 위 2가지 활성을 모두 갖는 물질을 유효성분으로 하는 약제를 양극성 장애 환자에게 투여할 경우 조증 삽화/우울 삽화/혼재성 삽화가 모두 적절히 치료됨과 동시에 다른 증상으로의 전환 또는 다른 증상의 발현이 억제되는 효과를 도모할 수 있다는 점이 보

편적으로 받아들여지고 있었다거나 그러한 경우 위와 같은 '양극성 장애 치료 효과'에 대한 약리기전이 명확히 밝혀져 있었다고 볼 만한 뚜렷한 증거가 없다.

이에 대하여 피고는 이 사건 특허발명의 우선일 당시 양극성 장애 환자에 대하여 D₂ 수용체 길항물질 활성을 갖는 약제와 5-HT_{1A} 수용체 작용물질 활성을 갖는 약제를 병용 투여하는 것이 통상적이었고, 아리피프라졸과 같이 위 2가지 활성을 모두 갖는 물질을 유효성분으로 하는 약제를 투여하는 경우 위와 같은 '양극성 장애 치료 효과'가 있음과 아울러 그 효과에 대한 약리기전이 명확히 밝혀져 있었다고 주장한다.

살피건대, 을 제88, 89, 90, 92, 94호증의 각 기재에 의하면 이 사건 특허발명의 우선일 이전에 발간된 책자 또는 논문에는 D₂ 수용체 길항물질 활성을 갖는 약제와 5-HT_{1A} 수용체 작용물질 활성을 갖는 약제의 병용 투여 또는 위 2가지 활성을 모두 갖는 물질을 유효성분으로 하는 약제의 투여와 관련하여 아래 ① 내지 ⑤ 사실을 인정할 수 있고, 위 인정사실에 을 제91, 93, 95호증의 각 기재, 을 제86호증의 일부 기재 및 증인 A의 일부 증언을 종합하여 보면, 이 사건 특허발명의 우선일 당시 비정형 항정신병 약물인 클로자핀, 퀴티아핀, 지프라시돈이 D₂ 수용체 길항제이면서 5-HT_{1A} 수용체 작용제로서의 기능도 갖고 있다는 점이 밝혀졌고, 이들이 조증 및 우울증 증상을 개선하는 효과가 있음을 알 수 있으며, 또한 양극성 장애 치료를 위해 기분조절제 및/또는 항정신병 약물과 항우울제를 병용하는 처방도 가능하였음을 알 수 있다.

① 을 제88호증

2000년에 발행된 "필수 정신약리학(Essential Psychopharmacology)" 책자(을 제88호증)로서, 여기에는 "양극성 장애에 있어서 2 이상의 항정신성 약물로 병용 치료하는 것은 예외가 아닌 규칙이다", "양극성 장애의 유지를 위한 병용 치료는 2 이상의 기분조절제들,

기분조절제 및 비정형 항정신병 약물, 기분조절제 및/또는 비정형 항정신병 약물과 벤조디아제핀, ... 기분조절제 및/또는 비정형 항정신병 약물과 항우울제를 포함할 수 있다(도 7-35)"라고 기재되어 있다.

② 을 제89호증

1998년에 발간된 논문(을 제89호증)으로, 여기에는 "클로자핀, 지프라스돈, 퀴티아핀, 티오스피론을 포함하는 몇몇 추정상의 비정형 항정신병 약물이 5-HT_{1A} 수용체 부분 작용제 활성을 보였으며, hD₂ 도파민 수용체에서의 친화성과 유사한 두드러진 친화성을 나타냈다. ... 5-HT_{1A} 수용체는 ... 불안 장애 및 우울증을 포함하는 기분 장애의 조정에서 핵심 역할을 반영한다(De Vry, 1995; Maes and Meltzer, 1995; Millan et al., 1997b). ... 퀴티아핀 및 지프라스돈은 클로자핀의 활성과 유사한 두드러진 5-HT_{1A} 수용체 활성을 보였고 또한 클로자핀의 균형잡힌 5-HT_{1A}/hD₂ 수용체 친화성을 공유한다"라고 기재되어 있다.

③ 을 제90호증

1998년에 발간된 논문(을 제90호증)으로, 여기에는 "기분 장애에서의 클로자핀의 임상적 사용. ... 다수의 영어보고서는 클로자핀이 정신병 유무와 관계 없이 초기 기분 장애 치료에 효과적이라는 것을 제시한다. ... 불응성 양극성 환자에 대한 클로자핀의 단독 무작위 개방 자연적 임상시험은 ... 치료 6개월 이내에 개선이 있었고, 다음 6개월 동안 지속되었으며 이는 기분을 안정시키는 성질을 제시한다."라고 기재되어 있다.

④ 을 제92호증

2001년에 발간된 논문(을 제92호증)으로, 여기에는 "양극성 장애가 있는 개체 10명 및 분열 기분 장애가 있는 개체 10명이 퀴티아핀 치료를 받았다. ... 이 연구는 퀴티아핀 치료가 기분조절제만으로는 최적의 반응성을 나타내지 않는 중증 기분 장애가 있는 개체를 치료하는 데 유용할 수 있다고 제안한다."라고 기재되어 있다.

⑤ 을 제94호증

2000년에 발간된 논문(을 제94호증)으로, 여기에는 "이 결과는 지프라스돈이 클로자핀과 마찬가지로 생체 내에서 5-HT_{1A} 수용체 작용제로서 작용한다는 것을 제기하는 다른 실

험관 내 및 생체 내 데이터를 확장하고 확인하며 ... 지프라시돈이 정신분열증의 병인 및 치료에 관련 있을 수 있는 수용체 활성화에 대해 독특한 약리 스펙트럼을 갖고 있지만(D₂, 5-HT_{2A}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{2C}, 5-HT, 및 NE 흡수), 본 연구에서 생체 내 5-HT_{1A} 수용체 활성화의 입증을 보고하며, 이 성질이 이상적인 항정신병 약물의 모든 특성- 낮은 EPS 부담, 양성 및 음성 증상에 대한 효능, 및 관련 우울증 및 불안 경감-에 기여할 수 있다는 것을 제안한다."라고 기재되어 있다.

그러나 을 제88호증의 기재에 의하면 양극성 장애의 우울 삽화의 경우 비정형 항정신병제와 항우울제의 병용투여가 가능하다고 기술되어 있기도 하지만 다른 한편으로는 "항우울제는 환자를 조증, 급성 순환 상태 또는 혼재 삽화로 전환시킬 수 있으므로 항우울제 병용투여는 주의를 요한다(280면 마지막 1~3행).", "최근 경향은 항우울제를 조금만 사용하고 필요한 경우에도 기분조절제, 비정형 항정신병 약물, 또는 양자 모두로써 양호한 기분안정화가 된 상태에서 사용하는 것이다(282면 35~37행)."라고 기재되어 있는 사실을 인정할 수 있다. 또한, 을 제3호증의 기재에 의하면 2000년에 발행된 전문가 협의 지침서 시리즈 중 "양극성 장애의 약물 치료"라는 책자에는 양극성 장애에서 우울삽화의 경우 정신병적 양상을 동반한 심한 우울증에 대하여 기분조절제 및 항정신병 약물과 항우울제의 병용투여가 권고되고, 정신병적 양상을 동반하지 않는 심한 우울증에 대하여는 기분조절제와 항우울제의 병용투여가 권고되며, 경도와 중증도 사이의 우울증에 대하여는 기분조절제의 투여가 권고된다고 기재되어 있고, 혼재성 삽화의 경우 기분조절제를 단독으로 투여하는 것을 우선적으로 권고하되, 기분조절제의 효과가 나타나지 않을 경우 기분조절제와 벤조디아제핀(항불안제) 또는 기분조절제와 항정신병 약물의 병용투여를 대체적으로 권고한다고 기재되어 있는 사실을 인정할 수 있다. 이러한 사실 및 위 (2)항에서 본 바와 같이 갑 제7, 8, 9호증, 을 제17호

증의 기재에 의하여 인정되는 사실 등을 종합하여 보면, 결국 위 ① 내지 ⑤ 사실만으로는 양극성 장애의 치료에 있어서 5-HT_{1A} 수용체 부분적 작용물질 활성을 갖는 약제와 D₂ 수용체 길항물질 활성(또는 이것과 D₂ 수용체 부분적 작용물질 활성을 모두 갖는) 약제를 단순히 병용투여하는 것이 보편적으로 받아들여지고 있었다고 단정하기 어렵다.

그리고 화학물질의 경우에는 화학구조가 유사한 화합물 사이에도 화학적 성질이 전혀 다른 경우가 많기 때문에 일반적으로 물질명, 화학구조만으로는 그 속성을 예측하는 것이 곤란한바, 클로자핀, 퀴티아핀, 지프라시돈이 D₂ 수용체 길항제임과 동시에 5-HT_{1A} 수용체 작용제로서 기능하여 조증 및 우울증 증상을 개선하는 효과가 있다는 점이 알려져 있다고 하더라도 이러한 사정만으로는 아리피프라졸의 경우에도 '양극성 장애 치료 효과'가 있을 것으로 추정될 뿐, 위 약물들과 다른 화학구조를 갖는 아리피프라졸에 있어서도 그 효과에 대한 약리기전이 동일하게 적용될 것이라고 단정할 수 없다(더구나 을 제94호증에 기재된 지프라시돈의 '우울증' 치료 효과가 양극성 우울증을 뜻하는 것으로 단정할 수도 없다).

또한 이 사건 특허발명의 명세서를 접한 통상의 기술자가 양극성 장애 환자에게 위와 같이 서로 상반된 약리효과로 작용하는 활성물질을 모두 함유하고 있는 아빌리프라졸을 투여하는 경우에도 각 활성물질이 해당 약리효과를 발현함에 있어 아무런 영향을 미치지 않고 어떠한 상승효과도 가져오지 않을 것이라고 이해할 만한 기재도 전혀 찾아볼 수 없다. 따라서 피고의 위 주장도 이유 없다.

(4) 아울러 피고가 이 사건에서 제출한 증거들만으로는 이 사건 특허발명의 우선일 또는 출원일 당시 아리피프라졸의 양극성 장애 치료효과에 대한 약리기전이 명확히

밝혀지지 않는 않지만 적어도 아리피프라졸의 양극성 장애의 치료 또는 유지라는 약리 효과가 명확히 밝혀져 있었다고 보기도 어렵다[앞서 본 바와 같이 을 제55 내지 66, 77, 78, 79호증에 기재된 아리피프라졸의 치료효과에 관한 내용들은 모두 이 사건 특허발명의 우선일 이후에 공지된 것들이다].

3) 정리

이상과 같은 사정을 종합하면, 이 사건 특허발명의 우선일 이전에 아리피프라졸의 양극성 장애 치료 효과, 즉 아리피프라졸이 양극성 장애에서의 우울 삽화/조증 삽화/혼재 삽화 치료와 동시에 다른 증상으로의 전환 또는 다른 증상의 발현을 억제하는 효과에 대한 약리기전이 명백히 밝혀져 있었다고 할 수 없을 뿐만 아니라, 아리피프라졸의 양극성 장애의 치료 또는 유지라는 약리효과가 명확히 밝혀져 있었다는 등의 특별한 사정이 있었다고 할 수 없다.

다. 종합: 이 사건 심결의 위법 여부

따라서 이 사건 특허발명은 그 우선일 이전에 명세서 기재의 약리효과를 나타내는 약리기전이 명확히 밝혀진 경우와 같은 특별한 사정이 있다고 볼 수 없고, 이 사건 특허발명의 명세서 어디에도 D₂ 수용체 길항제이면서(또는 이것과 D₂ 수용체 부분적 작용물질 활성을 모두 가지면서) 동시에 5-HT_{1A} 수용체 작용제인 아리피프라졸이 양극성 장애 치료효과가 있음을 확인할 수 있는 약리데이터 등의 시험예 또는 이를 대신할 수 있을 정도의 구체적인 기재가 전혀 나타나 있지 않으므로, 이 사건 특허발명은 의약의 용도발명으로서 구 특허법 제42조 제3항에 정한 명세서 기재요건을 충족하지 못하였다고 할 것이다. 그럼에도 이와 달리 판단한 이 사건 심결은 위법하다.

4. 결론

그렇다면, 이 사건 심결의 취소를 구하는 원고의 청구는 이유 있으므로 이를 인용하기로 하여 주문과 같이 판결한다.

재판장 판사 박형준

 판사 진현섭

 판사 김병국

[별지]

표

호증	서증명	공개일	개시 내용
을 제23 호증	간행물[Blier P et al, "Putative mechanisms of action of antidepressant drugs in affective and anxiety disorders and pain," J Psychiatry Neurosci 26 (1): 37-43]	2001. 공개	5-HT _{1A} 수용체 작용제인 부스피론 및 제피론이 항우울 작용 보임, 5-HT _{1A} 수용체 집단이 항우울 반응에서 중요한 역할(38면 우컬럼 31~37행, 및 도 1)
을 제24 호증	논문[Robinson DS et al, "Clinical effects of the 5-HT _{1A} partial agonists in depression: A composite analysis of buspirone in the treatment of depression," J Clin Psychopharmacol; 10(Suppl 3): 67S-76S]	1990. 공개	부스피론은 5-HT _{1A} 부분작용제 약물인 아자피론군의 프로토타입이고, 또한 5-HT _{1A} 부분 작용제인 제피론 뿐만 아니라 이들 약물도 내재적인 항우울 효과를 가짐(75S면 요약).
을 제25 호증	논문[N. Haddjeri et al., Journal of Affective Disorders, 51, 255-266]	1998. 공개	항우울제 미르타자핀의 항우울 효과가 시냅스 후 5-HT _{1A} 수용체의 활성화와 관련 있다는 것을 나타냄(265면 좌컬럼 마지막 단락).
을 제26 호증	논문[I. Lucki, J. Clin. Psychiatry, 52(12)(suppl.), 24-31]	1991. 공개	5-HT _{1A} 수용체 작용제 및 부분 작용제가 임상 연구 및 동물을 이용한 임상 전 연구에서 항우울 효과를 보였다는 것을 나타냄(29면 좌컬럼 요약).
을 제27 호증	논문[S.M. Stahl et al., Int. J. Neuropsychopharmacol., 1, 11-18]	1998. 공개	5-HT _{1A} 수용체 부분 작용제인 이사피론이 임상 연구에서 주요 우울증 장애의 치료에서 개선을 보였다는 것을 나타냄(초록).
을 제28 호증	논문[Kennett GA et al., Eur J Pharmacol., 24;134(3):265-74]	1987. 공개	5-HT _{1A} 작용제인 8-OH-DPAT 투여 시 통제에 대한 행동 적용이 완화되므로, 5-HT _{1A} 수용체 작용제가 빠른 항우울 특성을 가질 수 있음(초록).
을 제29 호증	논문[Giral P et al., Biol Psychiatry, 23(3):237-42]	1988. 공개	연구 결과 5-HT _{1A} 수용체 작용제가 항우울제 유사 효과를 보이고, 이는 이들 약물이 항우울제로 효과적이라는 가설과 일치함 (241면 Conclusion).

호증	서증명	공개일	개시 내용
을 제30 호증	논문[Wieland S et al., Psychopharmacology (Berl), 101(4):497-504]	1990. 공개	5-HT _{1A} 수용체 작용제는 항우울제 유사 특성을 가지며, 이는 다른 5-HT 수용체 작용제에서는 관찰되지 않고 5-HT _{1A} 수용체 작용제에 대해 선택적임(초록, 502면 우컬럼 마지막 단락).
을 제31 호증	논문[Martin P et al., Behav Brain Res.,7;38(2):135-44]	1990. 공개	5-HT _{1A} 수용체 작용제인 8-OH-DPAT 등은 항우울 효과를 보임(초록)
을 제32 호증	논문[Rausch JL et al., Psychopharmacol Bull., 26(2):169-71]	1990. 공개	5-HT _{1A} 수용체 작용제인 제피론이 우울증에 효과가 있다는 연구결과는, 5-HT _{1A} 작용제의 항우울 활성에 대한 기존 가설을 뒷받침함(170면 우컬럼 마지막 단락).
을 제33 호증	논문[Heller AH et al., Psychopharmacol Bull., 26(2):219-22]	1990. 공개	입사피론 4주 투여 결과 항우울 효과가 있었으므로, 입사피론 및 다른 5-HT _{1A} 수용체 작용제가 우울증 치료에 효과 있음(221면 Discussion).
을 제34 호증	논문[Fabre LF, J Clin Psychiatry, 51 Suppl:55-61]	1990. 공개	5-HT _{1A} 수용체 작용제인 부스피론이 항우울 효과를 나타냄(55면 좌컬럼 중간 단락, 61면 좌컬럼 25-41행).
을 제35 호증	논문[Amsterdam JD, Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 16(3):271-80]	1992. 공개	5-HT _{1A} 수용체 부분 작용제인 제피론이 주우울증에 대해 효과를 나타냄(271면 요약, 277면 Discussion).
을 제36 호증	논문[Simiand J et al., Fundam Clin Pharmacol, 7(8):413-27]	1993. 공개	5-HT _{1A} 수용체 작용제인 SR57746A, 8-OH-DPAT, 부스피론, 입사피론이 항우울 활성을 나타냄(초록, 422-425면).
을 제37 호증	논문[McGrath PJ et al., J Clin Psychopharmacol, 14(5):347-52]	1994. 공개	5-HT _{1A} 수용체 부분 작용제가 항우울 효과를 나타냄(351면 Discussion).
을 제38 호증	논문[Cryan JF et al., Eur Neuropsychopharmacol, 7(2):109-14]	1997. 공개	5-HT _{1A} 수용체 작용제인 플렉시녹산이 항우울 특성을 나타냄(112면 우컬럼 마지막 단락).
을 제39 호증	논문[Blier P et al., Neuropsychopharmacology, 16(5):333-8]	1997. 공개	5-HT _{1A} 수용체 작용제가 항우울 활성을 가지며, 핀돌과의 병용투여시 항우울 활성이 가속됨(초록).
을 제40 호증	논문[Kinney GG et al., Behav Pharmacol, 9(4):309-18]	1998. 공개	5-HT _{1A} 수용체 완전 작용제인 8-OH-DPAT와 부분 작용제인 부스피론의 항우울 활성을 보면 5-HT _{1A} 수용체에 대한 작용이 우울증과 관련 있음(초록).
을 제41 호증	논문[Lee CH et al., Arch Pharm Res., 22(2):157-64]	1999. 공개	5-HT _{1A} 수용체 작용제인 LB50016의 항우울 활성은 5-HT _{1A} 수용체 자극으로 인한 것임(초록, 160면 좌컬럼 15행-우컬럼 11행).

호증	서증명	공개일	개시 내용
을 제42 호증	논문[Olivier B et al., Prog Drug Res., 52:103-65]	1999. 공개	5-HT _{1A} 수용체 (완전 및 부분 작용제는 동물 모델에서 항우울 특성을 보이며, 5-HT _{1A} 수용체 작용제는 인간에게도 항우울 효과를 가질 것으로 보임(152면 마지막 단락).
을 제47 호증	간행물[Sargent P et al, "Effect of paroxetine and nefazodone on 5-HT _{1A} receptor sensitivity," Psychopharmacology 132 : 296~302]	1997. 공개	선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRI)의 치료적 효과는 5-HT _{1A} 수용체에서의 신경적응에 의한 변화에 관련된 것임을 시사(296면 요약 1~5행). 파록세틴의 5-HT _{1A} 수용체에서의 효과는 그 항우울 작용 메커니즘에 연루되었음을 보여줌(300면 우컬컬 41~43행).
을 제48 호증	간행물[Paul R et al, "The 5-HT _{1A} Receptor: Signaling, Desensitization, and Gene	1996. 공개	항우울제(예를 들어 5-HT _{1A} 작용제)가 5-HT _{1A} 자가 수용체의 감도상실에 따른 세로토닌성 신경 전달의 증가를 통해
을 제50 호증	Transcription," Neuropsychopharmacology 14 : 19~25] 논문[N. Haddjeri et al., Journal of Neuroscience, 18(23), 10150-10156]	1998. 공개	임상 연구에 영향을 미친다는 가설로부터 이 수용체의 제어가 치료 작용에 결정적인 역할을 함을 예측할 수 있음 (19면 요약 1~7행). 선택적 5-HT _{1A} 수용체 길항제인 WAY100635에 의해 초래된 탈억제에서 보여지는 대로, 5-HT _{1A} 수용체 작용제인 제피론이 배측 해마 내의 시냅스 후 5-HT _{1A} 수용체의 감작성 활성화를 향상시킨다는 것을 나타냄 (10155면 우컬컬 2 단락).
을 제51 호증	논문[N. Haddjeri et al., Neuropsychopharmacology, 22(4), 346-356]	2000. 공개	항우울제의 치료 효과에서의 시냅스 후 5-HT _{1A} 수용체 부위의 주요 역할, 및 항우울제에 리튬을 첨가하면 5-HT 신경 전달을 더욱 강화함으로써 항우울 반응을 증가시킨다는 것을 나타냄 (353면 우컬컬 3 단락).