

審決

不服 2019-1601

(省略)

請求人 山▲東▼亨利医▲薬▼科技有限▲責▼任公司

(省略)

代理人弁理士 村山 靖彦

(省略)

代理人弁理士 実広 信哉

(省略)

代理人弁理士 阿部 達彦

特願 2017-131078 「ミネラルコルチコイド受容体拮抗剤としての化合物の結晶形及びその調製方法」拒絶査定不服審判事件〔平成 29 年 9 月 21 日出願公開、特開 2017-165787〕について、次のとおり審決する。

結 論

本件審判の請求は、成り立たない。

理 由

第 1 手続の経緯

本願は、2013 年 12 月 23 日（パリ条約による優先権主張外国庁受理 2012 年 12 月 22 日 中国（CN））を国際出願日とする特願 2015-548180 号の一部を、特許法第 44 条第 1 項の規定により平成 29 年 7 月 4 日に新たな特許出願としたものであって、平成 30 年 3 月 2 日付けで拒絶理由が通知され、同年 8 月 13 日に意見書が提出されたが、同年 9 月 27 日付けで拒絶査定がなされ、これに対し、平成 31 年 2 月 5 日に拒絶査定不服審判の請求がされたものである。

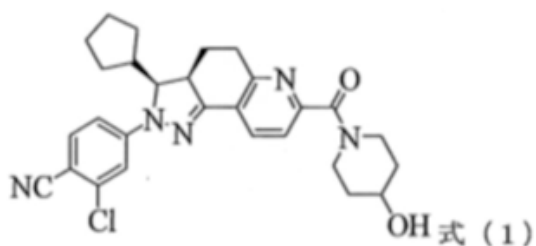
第 2 本願発明

本願の請求項 1～9 に係る発明は、特許請求の範囲の請求項 1～9 に記載された事項により特定されるところのものであるところ、その請求項 1 に係る発明（以下、「本願発明」という。）は、次のとおりのもものと認める。

「【請求項 1】

式（1）：

【化 1】



で示される化合物 2-クロロ-4-[(3S, 3aR)-3-シクロペンチル-7-(4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボニル)-3, 3a, 4, 5-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[3, 4-f]キノリン-2-イル]ベンゾニトリルの結晶形であって、

Cu-K α 照射を用いて、以下：

結晶形 I：9. 8° ± 0. 2°、12. 9° ± 0. 2°、14. 8° ± 0. 2°、15. 4° ± 0. 2°、16. 9° ± 0. 2°、17. 4° ± 0. 2°、19. 4° ± 0. 2°、19. 8° ± 0. 2°、22. 6° ± 0. 2°、26. 2° ± 0. 2°；

結晶形 II：4. 5° ± 0. 2°、9. 0° ± 0. 2°、12. 2° ± 0. 2°、14. 0° ± 0. 2°、14. 6° ± 0. 2°、18. 0° ± 0. 2°、18. 7° ± 0. 2°、19. 9° ± 0. 2°、21. 2° ± 0. 2°、24. 6° ± 0. 2°

に示すような粉末X線回折における特徴的な回折角度 2 θ のピークを有することを特徴とする、結晶形。」

請求項 1 の上記記載は、結晶形 I と結晶形 II とが明示的に択一的に記載されていないが、両者は異なる粉末X線回折におけるピークを有すること、発明の詳細な説明を参照すると、結晶形 I と結晶形 II とは異なるものとして記載され、それぞれが製造され同定されていることからみて、請求項 1 の上記記載は、式 (1) で示される化合物の結晶形であって、結晶形 I 又は結晶形 II である結晶形を意味しているものと認める。

第 3 原査定の理由

原査定の理由は、平成 30 年 3 月 2 日付け拒絶理由通知に記載した理由 1 によるものであり、概略、この出願の請求項 1～9 に係る発明は、その出願前に頒布された引用文献 1 に記載された発明及び引用文献 2 に示された技術的事項に基いて、当業者が容易に発明をすることができたものであるから、特許法第 29 条第 2 項の規定により特許を受けることができないというものである。

第 4 当審の判断

当審は、原査定の理由のとおり、本願発明は、引用文献 1 に記載された発明及び本出願の優先日当時の周知の技術的事項に基いて、当業者が容易に発明をすることができたものであるから、特許法第 29 条第 2 項の規定により特許を受けることができないと判断する。

その理由は以下のとおりである。

1 引用文献

- (1) 引用文献1：国際公開第2012/022121号
- (2) 引用文献2：平山令明編著，「有機化合物結晶作製ハンドブッカー原理とノウハウ」，丸善株式会社，平成20年7月25日，p. 17-23, 37-40, 45-51, 57-65
- (3) 引用文献3：芦澤一英，“医薬品結晶の分子状態に関する物性評価（12） 塩・結晶形の最適化と結晶化技術”，PHARM TECH JAPAN, 株式会社じほう，平成14年9月1日，第18巻，第10号，p. 1629-1644
- (4) 引用文献4：Stephen Byrn, Ralph Pfeiffer, Michael Ganey, Charles Hoiberg, Guirag Poochikian, “Review Pharmaceutical Solids: A Strategic Approach to Regulatory Considerations”, Pharmaceutical Research, 1995, Vol. 12, No. 7, p. 945-954
- (5) 引用文献5：日本化学会編，「第4版 実験化学講座1 基本操作I」，第2刷，丸善株式会社，平成8年4月5日，p. 184-186
- (6) 引用文献6：長倉三郎，井口洋夫，江沢洋，岩村秀，佐藤文隆，久保亮五編，「岩波 理化学辞典 第5版」，第5版第8刷，2004年12月20日，株式会社岩波書店，p. 504
- (7) 引用文献7：緒方章，菰田太郎，新延信吉著，「化学実験操作法」，訂正第36版，昭和52年6月20日，株式会社南江堂，p. 55-59, 526-533
- (8) 引用文献8：社団法人日本化学会編，「化学便覧 応用化学編 第6版」，丸善株式会社，平成15年1月30日，p. 178
- (9) 引用文献9：特開平6-192228号公報
- (10) 引用文献10：特開平7-53581号公報
- (11) 引用文献11：特公昭52-45716号公報
- (12) 引用文献12：特開昭61-263985号公報
- (13) 引用文献13：特開平4-235188号公報

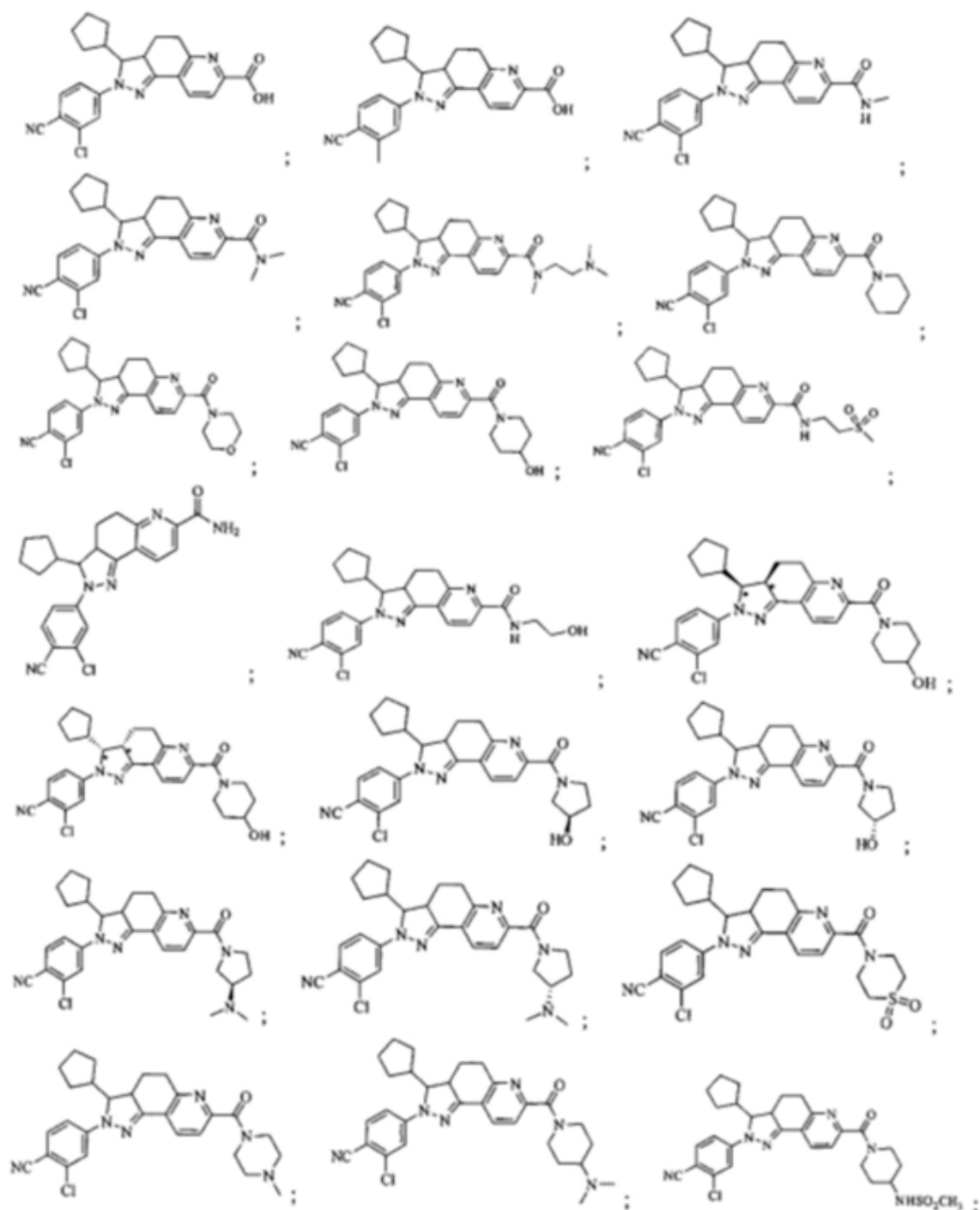
なお、引用文献3～13は、引用文献2に加えて、本出願の優先日当時の周知の技術的事項を示すために引用するものであり、そのうち引用文献9～13は、それぞれ順に、引用文献2に加えて、本出願の優先日当時の技術常識を示すために拒絶査定で引用された引用文献4～8に相当する。

2 引用文献に記載された事項

(1) 引用文献1

引用文献1の記載は中国語のため、対応する特表2013-534226号公報を参照した当審による翻訳文で示す。

(1 a) 「12、下記群から選ばれる化合物：



又は薬剤として許容されるそれらの塩又は異性体。」（58～60頁、請求の範囲の請求項12）

(1 b) 「技術分野

本発明は、一般的には薬剤分野に属し、殊にミネラルコルチコイド受容体の拮抗剤として用いられる縮合環化合物、薬剤として許容されるその塩及びその異性体；これら化合物の調製方法；これら化合物を含む薬剤；並びにこれら化合物、薬剤として許容されるそれらの塩及び異性体の、腎疾患、高血圧症のよ

うな心血管疾患、内分泌疾患の、治療及び／又は予防用の薬剤の製造における使用に関する。

背景技術

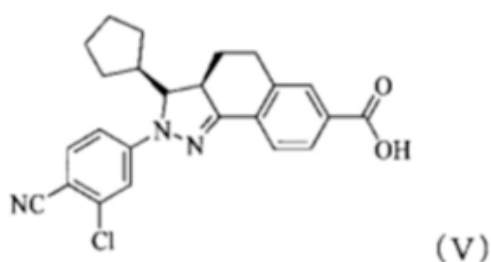
一次腎症及び糖尿病性腎症のような二次腎症を含む腎臓疾患、及び腎機能不全は、蛋白尿症として臨床的に現れ、それは適時に治療しないと腎不全をもたらす。腎疾患には、糖尿病、高血圧症のような通常疾患を含めて多くの誘因があり、それらが腎疾患をもたらす。例えば、I型糖尿病患者の15～25%、II型糖尿病患者の30～40%は、糖尿病性腎症を有し、それは末期ネフロパシー（末期腎症、40%に至る）の一次原因になる。腎臓病の治療に現在までに効果的な薬品はない。

アルドステロンは、副腎皮質で合成されるミネラルコルチコイドで、腎臓、大腸、汗腺の上皮組織、血管、脳、並びに心筋を含む幾つかの組織に分配される。それは、その受容体と組合わされてミネラルコルチコイドを活性化し、ナトリウム保持及びカリウム分泌を促進し、電解質バランス及び動脈壁、血管平滑筋細胞、繊維芽細胞、内皮細胞及び動脈とその媒体上のマトリクスの外膜の構造の変化及び機能に重要な効果を奏する。

アルドステロンの超高レベルは、ミネラルコルチコイド受容体の異常な活性化をもたらす。これは、電解質のアンバランス、及び腎臓の血管の損傷と濾過分離を起こし、腎疾患と高血圧症などをもたらす。

薬は、アルドステロンによって仲介される毒性効果を抑制し、腎疾患を減少させるように、アルドステロン及びミネラルコルチコイドの組合せをミネラルコルチコイド受容体との競争的な組合せによって妨げる。市場では2つの薬が入手できる：スピロノラクトン（Spironolactone）及びエプレレノン（Eplerenone）で、それらは高血圧症、心疾患、腎症候群などの治療に適すると表示されている。これら2つの薬品はステロイド分類化合物に属し、他のステロイドホルモン受容体に比べて選択性に劣り、高カリウム血症及びその他の主要な副作用の原因とされる傾向がある。さらに、これら2つの薬品は、複雑な構造を有し、したがって合成が困難である。加えて、これら2つの薬品は物理的／化学的性質が劣り、その臨床的使用を制限する。

非ステロイド系化合物（式V参照）は、中国特許出願CN200780043333.0に記載され、臨床試験Iに入り、前臨床薬品効果の良好な性能を発揮し、登録薬品と比べて安全で、蛋白尿症及び腎疾患を減少させる効果を有する。



しかしながら、当該化合物は細胞活性及び準最適物理的・化学的性質が劣る。

臨床効果と安全な臨床投与を改善するために、活性が良好で、合成が実用的で良好な物理的・化学的性質を有する、新規非ステロイド系化合物の開発が必要とされる。

発明の概要

本発明の目的は、良好な活性を有する新規の非ステロイド系化合物、及びその製造方法を提供する。

別の本発明の目的は、容易に合成できる新規の非ステロイド系化合物とその製造方法を提供する。

別の本発明の目的は、良好な活性を有し容易に合成できる新規の非ステロイド化合物及びその製造方法を提供する。

また、別の本発明の目的は、腎疾患を治療及び／又は予防する、現在入手可能な薬品を代替するのに有用な新規化合物を提供する。

さらに別の本発明の目的は、疾患の治療及び／又は予防用の上記化合物を提供する。

さらに別の本発明の目的は、腎疾患、高血圧症のような心血管疾患、及び／又は内分泌疾患の治療及び／又は予防用の上記化合物を提供する。

また別の本発明の目的は、腎疾患、高血圧症のような心疾患、及び／又は内分泌疾患の治療及び／又は予防用薬品における上記化合物の使用を提供する。」

(1頁2行～2頁16行)

(1c) 「また別の態様において、本発明は、以下の式で表される化合物、又は薬剤として許容されるその塩又はその異性体を提供する：

Ex.	構 造	化合物名
1		2-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-3-シクロヘンチル-3,3a,4,5-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-f]キノリン-7-カルボン酸
8		2-クロロ-4-(3-シクロヘンチル-7-(4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボニル)-3,3a,4,5-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-f]キノリン-2-イル)ベンゾニトリル
12		2-クロロ-4-[(3S,3aR)-3-シクロヘンチル-7-(4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボニル)-3,3a,4,5-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-f]キノリン-2-イル]ベンゾニトリル

・・・」(15頁3～4行及び15～18頁の表)

(1d) 「本発明の化合物の有利な効果は、以下に示す体外の薬理学的分析に

よってさらに例示されるが、それら効果に限られない。

実験例 本発明の化合物の体外薬理学的活性

試料：本発明の化合物による化合物 1-11、ラボ調製、それらの化学名及び構造式は、前に記載した。式 V の化合物（光学活性）、ラボ調製、その構造式は以前に示した。

ミネラルコルチコイド受容体（MR）拮抗作用試験

実験方法：

各試料、すなわち、化合物 1-23 及び式 V の化合物は、正確に秤量し、各試料に DMSO を加え、試料を溶解した。各混合物は、均一に混合し、1000 μ M の母液を処方した。その後その母液は DMSO で徐々に 200 μ M、40 μ M、8 μ M、1.6 μ M、0.3 μ M、0.06 μ M、0.01 μ M に希釈した。

二重発光酵素検出：1 μ L pBind-MR (100 ng/ μ L)、1 μ L pG5luc (100 ng/ μ L)、2.5 μ L DMEM 並びに 0.5 μ L Fugene が採取され、均一混合された。混合物は、室温で 15 分間、培養され、トランスフェクション液を調製した。各容器には 100 μ L 3 $\times$ 10⁵ cells/mL HEK293 細胞懸濁液が添加された。各細胞サスペンションをトランスフェクション液と均一に混合後、混合物は 37°C、5% CO₂ 下培養庫内で 24 時間培養された。

各種濃度の試料各 1 μ L を培養器に入れた。30 分後、1 μ L の拮抗剤（10% アルドステロン DMSO 溶液）を添加。混合物を培養器内で 37°C、5% CO₂ 下、24 時間培養した。

ホタルウミイカ発光酵素信号経路を二重発光酵素報告遺伝子テストシステムによって測定した。

上記分析は、上海ケムパートナー有限公司に委託された。

ミネラルコルチコイド受容体用の測定化合物の IC₅₀ 値（すなわち、拮抗剤無添加での活性化と比較して、ミネラルコルチコイド受容体拮抗によって誘起された 50% 活性がブロックされる、測定試料濃度）がこの分析で測定された。

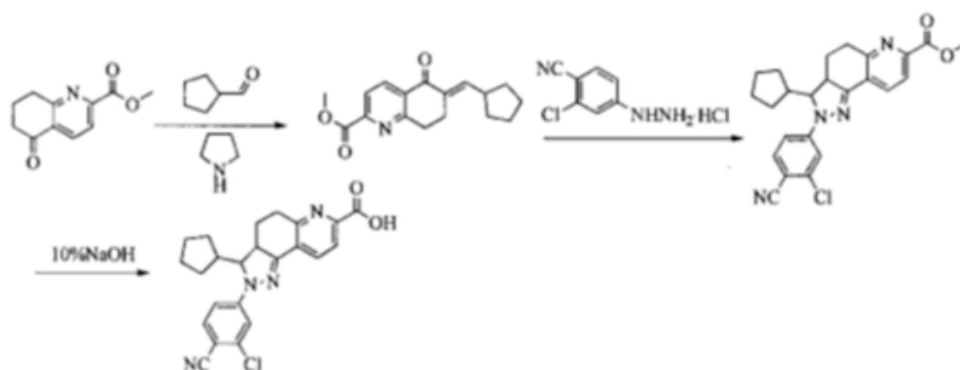
実験結果と結論：

表 1 ミネラルコルチコイド受容体（MR）に対する本発明の化合物の拮抗作用

試 料	IC ₅₀ (nM)
化合物 1	39.7
化合物 2	11.4
化合物 3	16.3
化合物 4	14.0
化合物 5	15.6
化合物 6	28.5
化合物 7	11.3
化合物 8	6.16
化合物 9	4.31
化合物 10	8.67
化合物 11	10.2
化合物 12	4.06
化合物 14	6.93
化合物 15	9.62
化合物 16	6.17
化合物 17	11.4
化合物 18	10.7
化合物 19	7.93
化合物 20	3.68
化合物 21	5.53
化合物 22	10.9
化合物 23	12.8
式Vの化合物	85.7

本発明の化合物 1～23 は、ミネラルコルチコイド受容体に対する良好な拮抗作用を有し、ポジティブコントロール（式Vの化合物）より良好であった。・・・」（27頁12行～28頁下から3行）

（1e）「実施例 1 2-（3-クロロ-4-シアノフェニル）-3-シクロペンチル-3, 3a, 4, 5-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ [3, 4-f] キノリン-7-カルボン酸（化合物 1）の調製



(1) メチル6-(シクロペンチルメチレン)-5-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-2-カルボキシレートの調製

・・・

(2) メチル2-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-3-シクロペンチル-3, 3 a, 4, 5-テトラヒドロ-2 H-ピラゾロ [3, 4-f] キノリン-7-カルボキシレートの調製

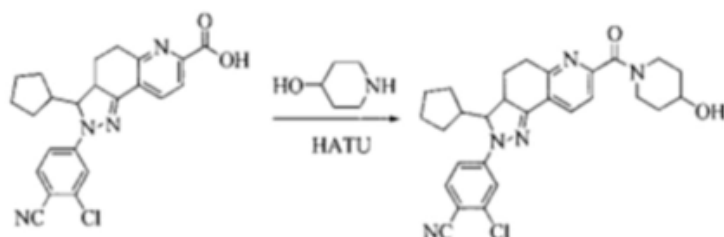
・・・

(3) 2-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-3-シクロペンチル-3, 3 a, 4, 5-テトラヒドロ-2 H-ピラゾロ [3, 4-f] キノリン-7-カルボン酸の調製

・・・ろ過後、粗黄色固体が得られ、これをエタノール及びエーテルで洗浄して、0. 496 gの固体を収率59. 0%で得た。・・・

・・・

実施例 8 2-クロロ-4-[3-シクロペンチル-7-(4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボニル)-3, 3 a, 4, 5-テトラヒドロ-2 H-ピラゾロ [3, 4-f] キノリン-2-イル] ベンゾニトリル (化合物 8) の調製



乾燥した反応用フラスコ中に、粗生成物2-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-3-シクロペンチル-3, 3 a, 4, 5-テトラヒドロ-2 H-ピラゾロ [3, 4-f] キノリン-7-カルボン酸 (化合物 1) ・・・減圧濃縮して粗黄色固体を得、これをエーテル及び酢酸エチルで洗浄して、純粋な生成物0. 217 gを収率47. 8%で得た。

・・・

実施例 12 2-クロロ-4-[(3 S, 3 a R)-3-シクロペンチル-7-(4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボニル)-3, 3 a, 4, 5-テ

トラヒドロ-2H-ピラゾロ[3, 4-f]キノリン-2-イル]ベンゾニトリル(化合物12)の調製

化合物8のラセミ混合物のキラル分割で、(3S, 3aR)-2-クロロ-4-(3-シクロペンチル-7-(4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボニル)-3, 3a, 4, 5-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[3, 4-f]キノリン-2-イル)ベンゾニトリルを調製した。e e値は96.9%であった。光学回転 $[\alpha]_D^{20}$ は-1220.0°~-1250.0°(c=1, CH₂Cl₂)であった。

超臨界流体クロマトグラフィの特定分割条件(ChiralPak AD-H, 300×50mm, 50%メタノール/超臨界二酸化炭素, 130mL/min)。保持時間 t_R =13.2分。](29頁6行~36頁19行)

(2) 引用文献2

(2a)「医薬品の大半は化学合成あるいは天然物由来の有機化合物であり、それらは製造の最終工程で晶析により結晶性粉末として調製されることが多い。

結晶は晶析条件に依存してさまざまな構造、形状、大きさ、凝集状態などを示すが、それら固体物性あるいは粉体物性は、医薬品の生物学的有効性、安定性、製剤化などに重要な影響を与える。たとえば、結晶構造の異なる多形や晶癖の異なる結晶の溶解速度は一般的に異なるため、医薬品の生物学的有効性に相違が生じる。こうした相違は、散剤、錠剤、顆粒剤、カプセル剤などといった固体状態の医薬品を経口投与する場合においてとくに顕著に表れる。医薬品の作用部位への到達濃度を決定する要因の一つに投与部位からの吸収の効果が、経口投与される医薬品では製剤から放出される主薬の溶解性が消化管での吸収に大きく影響するからである。

結晶多形の密度や融点、格子エネルギーなどは異なり、結果として熱や湿度、光といったストレスに対する結晶の物理的あるいは化学的な安定性に相違が生じる。このような理由から保存条件によっては準安定形から安定形への結晶転移が生じ、医薬品の生物学的有効性が変わることもあり得る。したがって、安定性の観点からは、一般に常温で安定な結晶形が選択されることが多い。しかし、一方で準安定形の溶解性が安定形と比較して優位に優れる場合があることから、あえて準安定形を開発の基本形として選択し、生物学的有効性に優れた製剤を設計することもある。

結晶中に溶媒が取り込まれた溶媒和物の結晶は、厳密な意味での結晶多形と区別するため疑似結晶多形と称される。・・・

医薬品は人体に直接作用するものである。疾病の治療や予防に有効であることはもとより、期待通りの薬効が発揮されるように一定の品質を保ち、安全性が確保されることが強く要求されている。したがって、ICH(International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use: 日米EU医薬品規制調和国際会議)のガイドラインなどで結晶多形・溶媒和物の取り扱いに関するディシジョンツリーが提示されている。

医薬品の結晶化は通常、溶液の冷却、溶媒の蒸散、低溶解性の溶媒の添加、塩の形成などの方法と、種結晶をかくはん下添加する方法などをさまざまに組み合わせることによって達成される。これらの結晶化条件にかかわる溶媒の特性、過飽和度、温度などのさまざまな因子が、結晶の特性を決定する。したがって、晶析条件と析出する結晶のさまざまな特性の相関を明確にし、医薬品の品質を保証することが重要である。本章では、そのような医薬品の品質設計の観点から結晶化を概説する。」（５７頁３行～５８頁末行）

（２ｂ）「４．２．１ 結晶多形の検索

複数の結晶相が存在する結晶多形は、医薬品においてもしばしば認められる現象である。しかし、結晶構造と晶析条件との相関はいまだ解明されておらず、結晶多形の有無は試行錯誤を繰り返しつつ求めざるを得ないのが現状である。したがって、偶然に見いだされる場合も少なくないが、結晶多形の検索に重要な影響を与えられると思われる各因子を適宜組み合わせ、比較的簡便な方法で検索しているいくつかの報告もある。

表４．１はその例の一つで、抗高血圧剤あるいは利尿剤として広く用いられている *Furosemide*（フロセミド）〔図４．１（ａ）〕での析出条件と、各結晶形の析出挙動をまとめたものである。医薬品における結晶多形の制御は溶媒の選択によってなされることが多いが、ここでも水を含めて１８種類の溶媒が検討に用いられた。これら溶媒に対して、さまざまな冷却法や溶媒の蒸発法を組み合わせることにより温度や過飽和度の異なる条件を発生させた。その結果、従来はⅠ形とⅠⅠ形の２種の多形についてだけ報告されていたが、新たに多形１種（ⅠⅠⅠ形）と、*N*，*N*－ジメチルホルムアミドおよび１，４－ジオキサンを含有した２種の溶媒和物（ⅠⅤ形およびⅤ形）が見いだされた。表４．１（１）の加温溶解し徐冷する方法においてはメタノールやエタノールのような低沸点の溶媒からⅠ形が、ブタノールなどのより高沸点の溶媒からⅠⅠ形が析出する傾向がみられた。（３）の有機溶媒に加温溶解し水を添加する方法でも、また（４）の*N*，*N*－ジメチルホルムアミドに加温溶解し他の溶媒を添加する方法においても、同様の傾向がみられた。」（５９頁２行～６０頁末行）

（２ｃ）「

表 4.1 結晶多形の検索事例

方 法	溶 媒	結 晶 形
(1) 加温溶解し室温で放置，徐冷する	アセトン	(I)
	メタノール	(I)
	エタノール	(I)
	メチルエチルケトン	(I)
	2-プロパノール	(I)+(II) 微少
	1-プロパノール	(I)+(II) 微少
	2-ブタノール	(II)
	1-ブタノール	(II)
	1-ペンタノール	(II)
	1,4-ジオキサン	(V)
(2) 加温溶解し急冷する	2-プロパノール	(I)+(II) 微少
(3) 加温溶解し結晶が析出し始めるまで水を添加する	アセトン	(I)
	メタノール	(I)+(II) 微少
	エタノール	(I)+(II) 微少
	2-プロパノール	(II)+(I) 微少
	1,4-ジオキサン	(V)
	<i>N,N</i> -ジメチルホルムアミド	(IV)

表 4.1 つづき

方 法	溶 媒	結 晶 形
(4) <i>N,N</i> -ジメチルホルムアミド (DMF) またはシクロヘキサノンに加熱溶解し、結晶が析出し始めるまで溶媒を添加する	DMF+ジクロロメタン	(I)
	DMF+クロロホルム	(I)
	DMF+ベンゼン	(I)+(II)
	DMF+トルエン	(I)+(II)
	DMF+キシレン	(IV)
	シクロヘキサノン+クロロホルム	(I)
(5) 飽和溶液を冷水にかくはんしつつ添加する	アセトン	(I)
	メタノール	(I)
(6) 飽和溶液を室温で放置し、溶媒を蒸発乾固する	アセトン	(I)+(III)
	メタノール	(I)+(II)
(7) 種々の温度で減圧下、溶媒を除去する		温度 0°C 20°C 40°C 60°C
	アセトン	(III) (III) (III) (III)
	メタノール	— (III) (III) (III)
	エタノール	— (III) (III) (III)
	2-プロパノール	— (III) (III) (III)
	1-プロパノール	— — (III) (II)+(III)
	2-ブタノール	— — — (II)
	1-ブタノール	— — — (II)
(8) 3種の温度条件下で噴霧乾燥する		乾燥温度 30°C 70°C 120°C
	ジクロロメタン-メタノール混合溶媒(4:1)	非晶質 非晶質 非晶質
	クロロホルム-メタノール混合溶媒(4:1)	非晶質 非晶質 非晶質
	クロロホルム- <i>N,N</i> -ジメチルホルムアミド混合溶媒(4:1)	(IV) (I)+(IV) (I)

[出典: Y. Matsuda, E. Tatsumi, *Int. J. Pharm.*, 60, 11 (1990)]

」 (59~60頁表4. 1)

(3) 引用文献3

(3a) 「医薬品開発を迅速かつ効率的に進めるためには、開発する原薬の基本形となる塩形の選定と共に多形選定が重要な鍵を握っている。」 (1629頁左欄2~4行)

(3b) 「2. 結晶化条件

医薬品原薬の多くは、合成工程の精製などの最終工程において結晶状態として製造されることが多い。このことは、結晶は原子、分子が立体的に規則正しく配列するために、一定品質の原薬を安定的に製造することが可能であるとの考えに基づいていると思われる。また、液体に比べ、化学的な安定性に優れ、計量や製剤加工などの取り扱いにおいても、はるかに利便性が高いと考えられる理由かもしれない。このように溶液に比べ、品質的には均質な原薬結晶ではあるが、固体の存在形態を制御し、恒常的に安定製造するためには、結晶化条

件についての最適化が必要とされる。結晶は、溶液からの晶析による結晶化によって調製されることが多く、晶析条件に応じて、さまざまな結晶形、形状、大きさ、凝集塊の生成などの現象が観測されることも多い。

晶析操作で、結晶多形を制御する際に基本となるのは、各結晶の結晶化に使用する溶媒に対する溶解度の情報である。一般に医薬品の場合には、図2に示したような温度による溶解度差を利用した冷却晶析が多く、温度－溶解度曲線を作成することが基本となる。」（1630頁右欄7～末行）

（3c）「（1）結晶化に使用する溶媒

原薬製造の結晶化に使用する溶媒は先に述べたように、理想的にはICHの『医薬品の残留溶媒ガイドライン』に記載されている安全性の高いクラス3の溶媒を使用することを推奨している。ICHのガイドラインに区分けされている溶媒、クラス3、クラス2、クラス1、およびその他の溶媒について表2～5に示した。・・・

表2 ICHのガイドライン、クラス3の溶媒
GMPまたはその他の品質基準により規制されるべき溶媒

酢酸	酢酸エチル	メチルイソブチルケトン
アセトン	ジエチルエーテル	2-メチル-1-プロパノール
アニソール	ギ酸エチル	ペンタン
1-ブタノール	ギ酸	1-ペンタノール
2-ブタノール	ヘプタン	1-プロパノール
酢酸 n-ブチル	酢酸イソブチル	2-プロパノール
t-ブチルメチルエーテル	酢酸イソプロピル	酢酸プロピル
クメン	酢酸メチル	N-メチルピロリドン
ジメチルスルホキシド	3-メチル-1-ブタノール	
エタノール	メチルエチルケトン	

」（1631頁右欄下から5行～1632頁左欄2行及び表2）

（3d）「（2）溶液の状態と晶析操作線図

結晶化の基本的な原理は、先の図2に示したように温度による溶解度差を利用することである。また、結晶化過程については2段階に分けられ、第1段階は核生成過程であり、溶質分子が集合体を形成する。第2段階は核からの結晶成長であり、溶質分子は次々と規則的に分子が積層し、溶液との平衡状態になり結晶成長が完了する」（1633頁左欄下から7行～末行）

（3e）「（3）結晶化の方法について

晶析操作線図で示したように、溶液から薬物を結晶化するには飽和溶液を調製し、ゆっくりと過飽和状態に変化することによって所望する結晶を得ることができる。多くの場合、静置により過飽和溶液は比較的大きな結晶を得ること

ができる。また、工業晶析では、攪拌したり振動したりすることにより、多数の微結晶が析出するが、種結晶の添加による結晶製造の制御も行われている。結晶化は過飽和溶液からの晶析が基本原理であるが、結晶化の方法は、所望する結晶の用途と目的により多くの試みが行われる。例えば、所望するのが結晶構造解析用の単結晶であれば、静置によって均質で比較的大きな結晶が得られるような方法を選択するが、工業晶析が目的であれば粒度が制御され、一定品質の多結晶体が高収率で得られることを目標とする。晶析は過飽和域で行われるために、溶液を過飽和状態にしなければならない。溶液を過飽和状態にするための方法として次の5つをあげたい。それぞれに特徴があるので、目的に適した方法を選定することが必要である。

〔1〕（本審決注：原文は丸数字であるが亀甲括弧内の数字で示す。以下、引用文献の記載における丸数字は全て同様に表記する。）温度変化を制御する結晶化法

．．．

〔2〕溶媒蒸発による結晶化法

．．．

〔3〕蒸気拡散による結晶化法

．．．

〔4〕反応晶析法

．．．

〔5〕加圧による圧力晶析法」（1634頁左欄下から4行～1635頁左欄9行）

（3f）「6．開発候補化合物の物性評価

開発候補化合物を決める前の段階で、周辺化合物の物性評価も考慮し、化合物の物性評価を行いながら塩・結晶形についての評価を行う必要がある。

とりわけ、固体の経口投与製剤の場合では、探索の最終段階における開発候補化合物の選定において、塩・結晶形と物性評価が必要と考えられる。物性評価項目としては、橋田らの報告にあるように、化学的安定性、経口吸収性、物理的安定性（結晶化度、水和度）などの評価が優先して行われるべきと考えられる。そして、開発候補化合物の物性の評価項目としては下記の内容があげられる。

〔1〕結晶性の評価

結晶は、化学的な安定性、溶解性、経口吸収性、物理的な安定性（結晶化度、水和度）ならびに原薬・製剤の製造に対して影響を与える重要な基礎物性である。このために、X線回折、熱分析、赤外線吸収スペクトル、自動水分吸着脱着測定などの評価方法を必要に合わせて適宜用いることになる。このことで結晶多形、結晶化度、結晶形間の相転移を評価するとともに、種々の溶媒を用いて、塩形・結晶形の探索を行って開発候補化合物としての適格性を予測しておく。

〔2〕化学的な安定性の評価

医薬品の安定性は品質を保証する上で重要な物性の1つである。結晶性の評

価とともに、固体状態において、熱、湿度、光に対する安定性を評価する。具体的には、通常行われている安定性試験の条件より過酷な試験条件で短期間に、開発候補化合物としての適格性を予測しておくことが重要である。また、水溶液あるいは各種溶媒、pHを変えた溶液中にて化学的な安定性を評価することで、化合物の基本的な性質を把握し、開発候補化合物としての適格性を予測しておく。

〔3〕溶解性の評価

薬物の溶解性は、経口吸収性、薬効にまで影響を及ぼす重要な物性である。結晶性や化学的安定性の結果も考慮しつつ、消化管吸収も考慮に入れた溶解性評価が重要である。結晶性の評価結果と合わせて考慮することにより、真の溶解性に近い値を予想することによって、開発候補化合物としての適格性を予測しておく。また、溶解性評価は、吸収を考慮して、日局のJP1液、JP2液などの標準的な水溶液や薬物の特性を考慮した種々の緩衝溶液が使用できるものと思われる。さらにこの段階では、原薬量が十分に確保できないことが予想されるため、少量で評価することを工夫することも必要と思われる。

〔4〕物理的な安定性

原薬結晶の物理的安定性、すなわち、結晶化度ならびに水和度は、結晶性の評価とともに重要性は高い。水和物の水和数などの水和度は、水の吸着や再結晶工程において、水分子が結晶構造へ取り込まれる過程でその数が変化する場が多々ある。種々の溶媒を用いた、塩形・結晶形の探索の中で、結晶形間の相転移を評価するとともに、加温や粉碎によって生じる非晶質化のようなメカノケミカルな安定性を把握することも含めて、開発候補化合物としての適格性を予測しておくことが重要である。

〔5〕吸湿性の評価

吸湿性は製造工程、包装、貯法、化学的ならびに物理的な安定性に影響する重要な基礎物性である。・・・

〔6〕製剤添加剤との適合性評価

・・・

〔7〕塩形を考慮した評価」（1642頁左欄1行～同頁右欄下から7行）

（4）引用文献4

引用文献4の記載は英語のため、当審による翻訳文で示す。

（4a）「結晶多形

結晶多形に関するフローチャート又は決定ツリーが図1に示されている。当該フローチャート又は決定ツリーは、結晶多形の形成についての調査や、結晶多形を同定するための分析方法、結晶多形の物理的性質に関する研究及び単一の形態結晶又は混合物を含む医薬物質の完全性を保証確認するために必要なコントロールについての概要を説明している。」（946頁右欄12～18行）

（4b）「

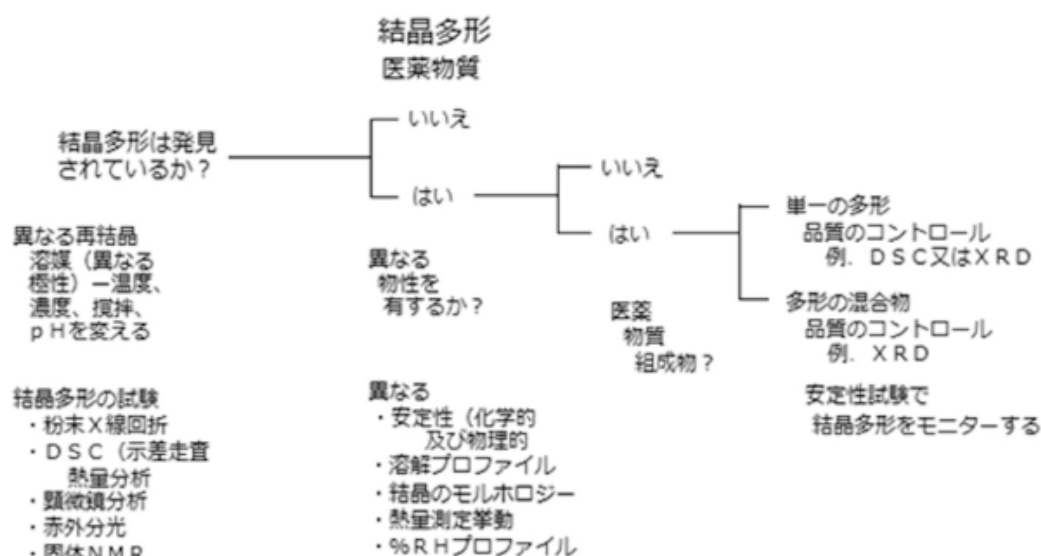


図1. 結晶多形のためのフローチャート／決定ツリー

」（946頁図1）

（4c）「A. 結晶多形の形成－結晶多形は発見されているか？」

結晶多形決定ツリーの最初のステップは、結晶多形は可能か？という質問への回答を試みるために、その物質を多数の異なる溶媒から結晶化させることである。溶媒には、最終結晶化工程で用いられるものと、製剤化及び処理中に用いられるものを含める必要があり、また、水、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、アセトン、アセトニトリル、酢酸エチル、ヘキサン及び適切であればその混合物を含めることもできる。新しい結晶形態は、多くの場合、加熱した飽和溶液を冷却するか、透明な飽和溶液を部分的に蒸発させることで得られる。得られた固体はX線回折と少なくとも1つの他の方法を用いて分析される。これらの分析においては、試料の調製方法（すなわち、乾燥、粉碎）が、固体形態に影響がないことを明らかにすることに注意が必要である。得られた固体が同一であることが分析で示された場合（例えば、同じX線回折パターン及びIRスペクトルを有する）、

「結晶多形は可能か？」という質問への回答は「いいえ」であり、さらなる研究は不要となる。」（946頁右欄19行～947頁左欄1行）

（5）引用文献5

（5a）「a. 再結晶

物質の精製法として蒸留法，および再結晶法は基本的操作である。再結晶は，加熱下で溶質を溶媒に溶解して飽和溶液とし，次にこの溶液を冷却すると溶質の溶解度が下がり，過剰の溶質は沈殿（結晶）し，一方，不純物は飽和溶液に達せず，そのまま溶液に留まる。これを溶解度曲線で示したのが図4・12で，溶媒100gに対して溶質Aの温度 T_1 での飽和溶液を T_2 に冷却すると， $(S_1 - S_2) / g$ が沈殿する。一方，不純物Bは T_2 においても S_3 / g 溶解するか

ら、Aに S_3/g 以下の不純物Bを含むものは再結晶により除去できることになる。

(i) 試料の純度 再結晶を行う試料の純度は特に有機物では最初に薄層クロマトグラフィーで確認しておく。その際、用いた展開剤の極性と薄層上のR_f値との関係は再結晶の溶媒選択に役立つし、また不純物の大よその極性も分かる。精製する物質の純度は高い方が望ましく、純度があまりにも低すぎる場合には、蒸留、カラムクロマトグラフィーや活性炭による脱色を行うなどして、夾雑物のある程度除去しておいた方がよい。勿論、精製が可能かどうかは再結晶の原理からみて、溶解度曲線の形に関係するので、不純物が多い場合にも、純粋な結晶が得られることも少なくない。

(ii) 溶媒の選択 再結晶溶媒の選択には一定の規則があるわけではなく、試行錯誤により選択するのが基本である。したがって、試料約20mg程度を試験管で溶媒に対する溶解性や結晶性を調べてみるとよい。既知化合物であれば、化合物辞典などで再結晶溶媒や溶解度を調べるのがよい。未知化合物においても、同族体の既知化合物のデータを参照するとよい。しかし、古くから、同族体は同族体をよく溶かすという経験則があり、これを基本にして選ぶとよい選択ができる。つまり精製しようとする化合物が、水素結合性であるのか非水素結合性か、極性基または疎水基をもっているかどうか、イオン性であるかどうかなどである。一般には水素結合性、極性を考慮すれば、次の6種の溶媒の中から選択すれば十分であろう。

ヘキサン<ベンゼン<酢酸エチル<アセトン<エタノール<水(極性小から大)

さらにこの中間の極性のものが欲しい場合には、2種の溶媒を混合するか、表4・5を参考にされたい。その際、極性値(誘電率 ϵ 、溶解度パラメーター δ 、極性値 E_T ; ϵ , δ , E_T は数字が大きいと極性が大きい)や沸点、融点を選択の基準とすればよい。反応性溶媒や沸点が高い溶媒はできれば避けた方がよい。このような溶媒では有機物の再結晶中に脱離や置換が起きた多数の例がある。

(iii) 加熱溶解 溶解は三角フラスコを用いて水浴中でふりまぜながら行うが、溶解しにくい結晶の場合には、結晶を粉碎して、還流下、マグネチックスターラーでかくはんしながら1時間ほど加熱溶解させる。超音波による溶解法も試みてみてよい。

(iv) 結晶化 結晶が析出する速さ、大きさや形は放冷速度、溶媒、濃度などによって異なる。時には結晶組成が異なってしまうこともある。一般に低融点のものや分子量の大きな物質は結晶化しにくい傾向がある。結晶化が起きにくい場合には、〔1〕放冷を徐々に行う(湯浴に浸したままにしておく)。

〔2〕結晶の種を入れる。〔3〕管壁をガラス棒などで擦り、種をつくる。

〔4〕冷蔵庫内に数日から数か月放置する。〔5〕混合溶媒にして溶解度を下げる。〔6〕自然蒸発を待つ。急冷すると結晶にならず、オイル状となり精製ができないことも多い。論文中には記載がないが、X線構造解析用の結晶が放置したNMR試料管中から偶然得られたということも少なくない。

(v) 純度の確認 物質の純度はクロマトグラフィー、各種スペクトル、元

素分析などの機器分析が最近の微量分析の方法であるが、融点測定も手軽にできる方法でありおろそかにしてはいけない。融点は、物質が不純であれば文献値よりも低下し、不明瞭になる。また融点測定時に液晶状態が観測される場合もあるから注意されたい。」（184頁20行～186頁末行）

（5b）「

表 4・5 溶媒の物理的性質と極性値

溶 媒	化学式	融点/°C	沸点/°C	誘電率 (ε) ^{a)}	E _T ^{a)}	溶解度パラ メーター (δ)
1) プロトン性極性溶媒						
水	H ₂ O	0	100	78.5	63.1	23.4
メタノール	CH ₃ OH	-96	64.65	32.6	55.5	14.2
エタノール	C ₂ H ₅ OH	-114.5	78.3	24.3	51.9	12.9
1-プロパノール	1-C ₃ H ₇ OH	-126.5	97.15	19.7	50.7	11.9
2-プロパノール	2-C ₃ H ₇ OH	-89.5	82.4	18.3	48.6	11.5
1-ブタノール	1-C ₄ H ₉ OH	-89.5	117.5	17.7	50.2	11.4
酢酸	CH ₃ COOH	16.6	117.8	6.19	51.9	10.1
2) 非プロトン性極性溶媒						
アセトニトリル	CH ₃ CN	-45.72	81.6	37.5	44.3	11.8
ジメチルスルホキシド	CH ₃ SOCH ₃	18.45	189	48.9	45.0	13
ジメチルホルムアミド	HCON(CH ₃) ₂	-61	153.0	36.71	43.8	12.0
アセトン	CH ₃ COCH ₃	-94.82	56.3	20.5	42.2	9.8
酢酸エチル	CH ₃ COOC ₂ H ₅	-83.6	76.82	6.03	38.1	9.04
3) 塩基性溶媒						
ピリジン	C ₅ H ₅ N	-42	115.5	12.3	40.0	10.8
α-ピコリン	α-CH ₃ C ₅ H ₄ N	-69.9	129	9.94	38.3	—
4) ハロゲン化炭化水素						
クロロホルム	CHCl ₃	-63.5	61.2	4.70	39.1	9.24
ジクロロメタン	CH ₂ Cl ₂	-96.8	40	8.9	41.1	9.88
四塩化炭素	CCl ₄	-22.9	76.68	2.23	32.5	8.58
5) 無極性溶媒						
ベンゼン	C ₆ H ₆	5.49	80.13	2.27	34.5	9.15
シクロヘキサン	C ₆ H ₁₂	6.5	80.8	2.02	—	8.2
ヘキサン	C ₆ H ₁₄	-95.3	68.8	1.90	30.9	7.24

^{a)} 25°C.

」（186頁表4・5）

（6）引用文献6

（6a）「再結晶 [英 recrystallization・・・] [1]
結晶性物質を溶媒に溶解し、適当な方法でふたたび結晶として析出させる操作をいう。そのためには、温度による溶解度の相違を利用して高温の飽和溶液を冷却するとか、溶媒を蒸発させて濃縮するとか、溶液に他の適当な溶媒を加えて溶解度を減少させるなどの方法が取られる。共存する不純物は多くの場合溶液中に残るので、精製の方法としてよく使われる。」（504頁右欄43～51行）

(7) 引用文献7

(7 a) 「有機溶剤

・・・

エタノール (b p 78. 4°, 水と混和する)

一般に無機物はエタノールに溶けにくく、有機物は溶けやすいから、エタノールは有機化合物と無機化合物とを分離するときに、よく使われる。・・・

・・・

エタノールは、水と随意の比例で混和する点で、その溶剤としての価値は著しく高い。このエタノールの性質は、特に再結晶の際の溶剤として使うのに便利である。・・・

・・・

プロパノール (b p 97°, 水と混和する),

イソプロパノール (b p 82°, 水と混和する)

・・・

ブタノール (b p 117°, 1 : 12の割合で水に溶ける)」 (55
頁16行~59頁下から3行)

(7 b) 「分別結晶 (分別晶出)

2種あるいは、それ以上の物質の混合物を、分離精製するには、再結晶 (Recrystallization, ...) なる仕方による。各物質の溶剤への、溶解度 (Solubility, ...) は違っているので、その溶剤を適当に使った場合に、一方の物質は析出し、他方の物質は母液中に残る性質を利用するのである。

また2物質の、同一溶剤中から晶出する速度が、著しく異っているときにも、分別結晶の仕方によって、両物質を分離できる。」 (526頁16~22行)

(7 c) 「飽和溶液を冷やして結晶させる仕方

この仕方は再結晶の一般的な仕方であって、普通に“再結晶を行なう”というときには、この仕方が、あるいはつぎに述べる仕方による。

再結晶を行なうには、溶質を加えた溶剤を沸点まで熱して、その中に溶質を溶けるだけ溶かし、熱時にこし分け、ろ液を冷やして結晶を析出させる。

溶剤の選び方 [1] ・・・

[2] ・・・

[3] ・・・

[4] この予試験を各種の溶剤について行ない、冷熱両時の溶解度の差の最大なものを採用する。しかし、冷熱両時の溶解度の差が、どんなに大きくても、結晶を母液からこし分けることが困難なものや、結晶の析出速度があまりに速いものは、操作が面倒であるから、少しくらい溶解度に不満足な点があっても、他のものを選ぶ方がよい。溶剤が決まると、つぎに本当の再結晶操作に移る。

物質の溶かし方 (上記“溶剤の選び方”参照) 物質を溶かすときの注意は、物質と溶剤との性質によって違ってくるが、一般に溶剤は過量に使わないようにする。物質が固くて大きな塊になっているときには、溶剤を加えて熱しても、

すぐにはその温度における飽和溶液にならない。それゆえに、まずできるだけ細かく砕き（p. 77）、最少必要量の溶剤を加える。熱して液が沸き始めても、なおしばらくその状態をつづけて、物質がどうしても全溶しないときに、はじめて溶剤を追加する。二硫化炭素、石油エーテル、エーテル、アセトン、エタノール、ベンゼン、クロロホルムその他の揮発性溶剤を使う場合には、物質を三角フラスコに入れ、還流冷却器をつけて水浴上で加温する。

物質によっては、試験管で行なった上記の“溶剤の選び方”のときとは違って、大量を溶かそうとすると、溶剤を充分に加えてあっても、なかなか、急に溶けないものがある。そして初めに、よく粉末にしておいたものが、液中で団塊になって、いつまでも小さくならないことがある。このような場合には、引火しないように注意しながら、冷却器を一時取はずして、ガラス棒（p. 18）で塊を砕いてから、前同様加温をつづけると速く溶ける。こうして物質が全部溶けて、異物やろ紙の繊維だけが、液中に浮遊しているようになれば、温時にろ過する（p. 382）。 . . .

さて透明なろ液を得てから、冷やして結晶を析出させるのであるが、その冷やし方は、大きな結晶を作ろうとするのと、小さな結晶を作ろうとするのとで違ってくる（p. 519を見よ）。ろ過中に「ろ液」が冷えて、その中に結晶が出たときには、再び暖めて溶かし、大きな結晶を作る場合には、この熱溶液を入れた器に、ゆるく「せん」をして、適温（*Suitable temperature*, . . .）の浴の中に置いて、浴とともに極ゆるゆると冷やす。また小さな結晶を作る場合には、適当な仕方で「ろ液」を急に冷やす。いずれの場合でも、液がある温度まで下がっても、すぐにその条件で析出し得る結晶が全部析出するものではないから、しばらくそのまま放置して、待たなければならない。このようにして常温で出た結晶をこし分ける。さらにその「ろ液」を冷やすと、なお多量の結晶を得る場合がある。」（527頁26行～529頁17行）

（7d）「溶液を濃縮して結晶させる仕方

物質の溶液を蒸発濃縮して、結晶を析出させることは、物質を精製する点からいえば、“飽和溶液を冷やして結晶させる仕方”（p. 527）よりも好ましくはないが、溶液を冷やしただけでは、結晶の出る量が少いから、通常は適当に濃縮して結晶を出す場合が多い。濃縮結晶を行なう場合は、

〔1〕溶剤を使い過ぎたとき 誤って溶剤を多量に使い過ぎたときは、無論のことであるが、物質が飽和溶液になる量の溶剤で溶かすことは、操作に時間がかかるから、物質を溶かしやすい程度に溶剤を幾分過量に加え、つぎに適当に濃縮して、結晶を出すことはよく行なっている。

〔2〕物質を熱して溶かすことができないとき 物質が熱のために、分解しやすく、熱することができない場合には、まず物質を常温で溶剤に飽和させ、ろ過してから減圧、低温で溶剤の一部を留去する。

〔3〕冷熱両時の物質の溶解度に大差がないとき . . .

. . .

溶剤の一部分を蒸散させて結晶させるときの結晶容器は、物質の性質や、溶剤の蒸発を常温で行なうか、熱時で行なうかなどによって違ってくる。常温で蒸発させる場合には、口が広くて浅い「さら」を使う。

．．．

溶剤がエーテル、アセトンなどのように引火性、もしくは高価なもののときには、水浴上で蒸発することは避け、溶剤を蒸留回収する。この際には容器として三角フラスコを使い、蒸留中にフラスコ内の液の周囲に、乾燥固着してくる結晶は、ときどきフラスコを振り動かして、液中に落して溶かすか、または固着しているフラスコの外壁に、口で息を吹きかけて溶かす（p. 211）。

第1回の結晶をこし分けた母液をそのまま放置するか、または適度の濃さまで蒸発または蒸留濃縮すると、第2回の結晶を得るが、実際には冷やして析出させる仕方と、濃縮して析出させる仕方とを、あわせて行なう場合が多い。」（531頁17行～532頁下から5行）

（7 e）「溶液に他の液体を加えて結晶させる仕方

溶液を冷やすか、溶剤を蒸散または留去して、過飽和の状態に導く仕方以外に、溶液に他の液体を混ぜて、溶質の溶解度を減じ、結晶を析出させる仕方もある。

これに使う溶剤のおもな組合わせは、つぎの通りである。

．．．

この仕方のうち、最も多く使われるものは、水とエタノールとである。この二つは互に随意の比に混じるから、一方に溶けて他方に溶けない性質の物質は、この二つの溶剤を適当に使い分ければ、よく結晶する。」（533頁15～26行）

（8）引用文献8

（8 a）「4. 3. 3 晶析

a. 晶析とその役割

晶析は、目的の特性を有する結晶を、再現性よく、確実に製造する技術である。晶析は、化学物質の製造全般に広く用いられており、分離精製のみならず、機能性固体（結晶）の生産という観点からも重要である。たとえば、糖・アミノ酸などの食品の製造、記録媒体としての α -鉄（ α -Fe）・マグヘマイト（ γ -Fe₂O₃）などの電子材料の製造、ナノ粒子の製造、さらにその90%が結晶である医薬品（原薬）とその中間体の製造などであり、いずれも結晶特性の制御が高度に要求されている。

1998年の調査（化学工学会晶析技術特別研究会）によれば、わが国で行われている晶析は、80%が溶液からの晶析である。また、75%が回分法で行われている。次に融液からの晶析が多く、大規模の精製晶析についても優れた技術、たとえばKCP法（呉羽テクノエンジ）が開発されている。

b. 結晶特性

おもな結晶特性は、晶癖・粒径・粒径分布・純度・多形・結晶化度である。これらの特性が異なれば、溶解度・溶解速度・安定性・比容・操作性（?過

性・粉じん爆発性・打錠性・計量性)などが異なり、医薬品ではとくにバイオアベイラビリティ(生物学的利用率)が異なることから、結晶特性の制御は非常に重要である。

(i) 晶癖 . . .

(ii) 粒径・粒径分布 . . .

(iii) 純度 結晶への不純物の取込みについては、二つのメカニズムがある。母液の結晶への取込み、あるいは結晶表面への付着によるものと、結晶構造への組込みによるものである。前者は、結晶成長の粗さ、凝集などによって引き起こされるものであり、晶析速度の調整、洗浄などで解決する可能性がある。後者は、溶媒の変更、多形の選択など根本的な変更が必要である。結晶溶媒(結晶構造に組み込まれた溶媒)も不純物と見なすことができる。

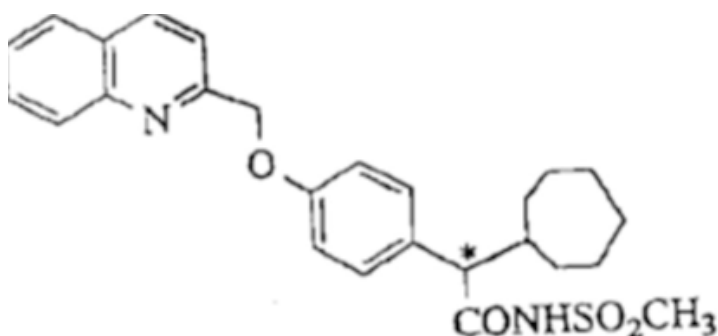
(iv) 多形 化合物は同じで、結晶構造が異なるものである。結晶溶媒の有無で溶媒和結晶は擬多形とよばれている。多形結晶は、外観のみでは判断できない。粉末あるいは単結晶X線回折・赤外吸収(IR)・示差走査熱量測定(DSC)などで同定する必要がある。多形は、溶媒の種類・温度・冷却速度・過飽和度・かくはん速度・不純物などに影響を受ける。溶媒によって異なる多形が析出する場合が多く、重要な溶媒については混合溶媒も含めて、どのような結晶が析出するか、点検することが必要である。溶媒を選択することによって、目的の結晶多形が唯一選択的に得られる場合と、いったん析出した結晶多形(準安定結晶)が経時的に他の多形(安定結晶)に転移する、いわゆる溶媒媒介転移が起こる場合がある。溶媒媒介転移が起こるのは、準安定結晶と安定結晶の溶解度が異なるためである。どの多形が析出するかはオストワルドの段階則(Ostwald's step rule; 状態の移行は、エネルギー的にもっとも近い状態を経由して順次に進行するという法則)に従うとされており、通常、溶解度が大きいほうの結晶が先に析出する。しかし、オストワルドの段階則に従わない場合もあり、多形を制御するためには、平衡論(オストワルドの段階則)のみではなく、速度論的な検討を行う必要がある。

c. 晶析操作

晶析操作としては、冷却晶析、濃縮晶析、反応晶析、貧溶媒晶析が多い。」
(178頁左欄5行～右欄26行)

(9) 引用文献9

(9a) 「【請求項1】結晶状態の下記式
【化1】



で表わされる (R) - (一) - 2-シクロヘプチル-N-メチルスルフォニル- [4- (2-キノリニルメトキシ) -フェニル] -アセトアミド。

【請求項2】非結晶性 (R) - (一) - 2-シクロヘプチル-N-メチルスルフォニル- [4- (2-キノリニルメトキシ) -フェニル] -アセトアミドを、場合により水の存在下に、不活性有機溶媒中に懸濁させ、それが定量的に結晶性変態に転換されるまで高められた温度で処理し、得られる結晶性変態の結晶を慣用の方法で分離し、そして存在するかも知れない溶媒残渣を除去するために +20° ~ +70°C の温度で一定重量になる迄乾燥することを特徴とする請求項1記載の結晶性活性化合物の製造方法。」

(9b) 「【0001】

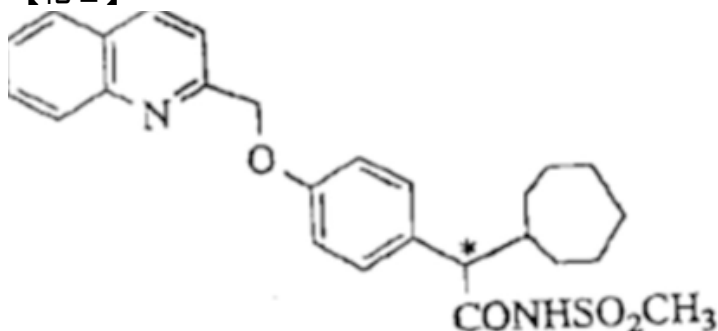
【産業上の利用分野】本発明は、(R) - (一) - 2-シクロヘプチル-N-メチルスルフォニル- [4- (2-キノリニルメトキシ) -フェニル] -アセトアミドの結晶形、その製造方法及び薬品におけるその利用に関する。

【0002】

【従来の技術】ロイコトリエン (leukotriene) 合成の阻害剤である下記式 (I)

【0003】

【化2】



【0004】の (R) - (一) - 2-シクロヘプチル-N-メチルスルフォニル- [4- (2-キノリニルメトキシ) -フェニル] -アセトアミド、その製造方法及び薬品におけるその利用は既に EP 344, 519 に記載されている。

【0005】そこに記載された製造方法によると、式 (I) の化合物は非結晶性粉末状態で得られる。溶媒和物を含まない結晶性変態 (solvate-free crystalline modification) は今まで知られていない。

【０００６】しかし、非結晶状態の式（Ｉ）の化合物は、特に固形薬品の製造において重大な欠点を有することが明らかとなった。このように非晶質状態の式（Ｉ）の化合物を含有する薬品は、例えば非常に不十分な貯蔵安定性しか示さない。調合剤を３０℃を超える温度で比較的長期間貯蔵する場合におこりがちなこの物理的不安定性は、吸収効率及びこれら調合剤の安全性を損なう。」

（９ｃ）「【０００７】

【発明が解決すべき課題】それ故薬品製造のために、上記欠点をもたない式（Ｉ）の化合物の安定な形態を入手可能とすることが非常に重要である。

【０００８】

【課題を解決するための手段】公知の非結晶形と比較して、増大した物理的安定性と低減した圧力感受性に特徴を有し、それ故種々の薬品の製造のために非結晶形より相当適している、新規な結晶形の化合物（Ｒ）－（－）－２－シクロヘプチル－Ｎ－メチルスルフォニル－〔４－（２－キノリニルメトキシ）－フェニル〕－アセトアミドが今回見出された。」

（１０）引用文献１０

（１０ａ）「【請求項１】Ｌ－アスコルビン酸－２－リン酸エステルマグネシウム塩を水溶媒下で結晶化させることを特徴とする結晶質Ｌ－アスコルビン酸－２－リン酸エステルマグネシウム塩の製造法。」

（１０ｂ）「【０００１】

【産業上の利用分野】本発明は、医薬品、化粧品、食品および動物飼料などに有用なＬ－アスコルビン酸－２－リン酸エステルマグネシウム塩の結晶（以下、結晶質Ｌ－アスコルビン酸－２－リン酸エステルマグネシウム塩と称する。）の製造法に関する。

【０００２】

【従来技術および課題】現在市販されているＬ－アスコルビン酸－２－リン酸エステルマグネシウム塩は非晶質であるため、保存時吸湿しやすく粉末の団塊化を生じやすい。また、Ｌ－アスコルビン酸－２－リン酸エステルマグネシウム塩自身の化学的安定性が充分でなく、他の薬物との配合時に影響を与えることが多い。さらに、ケーキングを生じたり、流動性が不十分なため製剤化に際して支障をきたすことが多く、実用面で支障になる品質のバラツキが生じやすい。従って、安定な結晶質Ｌ－アスコルビン酸－２－リン酸エステルマグネシウム塩として提供されることが望まれている。Ｌ－アスコルビン酸－２－リン酸エステルマグネシウム塩の結晶化の例としては、Ｌ－アスコルビン酸－２－リン酸エステルマグネシウム塩の水溶液にメタノールを加え、得られた沈澱物を水－メタノールから再結晶する方法〔ケミカル・アンド・ファーマシューティカル・ブレティン（Chem. Pharm. Bull.）、１７、３８１（１９６９）およびケミカル・アンド・ファーマシューティカル・ブレティン（Chem. Pharm. Bull.）、３０、１０２４（１９８２）〕、Ｌ－アスコルビン酸－２－リン酸エステルマグネシウム塩を含有する水溶液にアルコール類またはアセトンなどを添加して該結晶を得る方法（特開昭５９－５１２９３号）が

知られているが、これらの方法は結晶の純度、安定性、結晶化の簡便性などの点で十分とは言えない。」

(10c) 「【0023】

【実施例】以下に、実施例を示して本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

実施例 1

非晶質 L-アスコルビン酸-2-リン酸エステルマグネシウム塩 20 g に 1 リットルの水を加え 2W/V% とし、50~60℃ に加温溶解した。得られた溶液をろ過し、ろ液を減圧下で濃縮し、80 ml の溶液を得た。得られた溶液の L-アスコルビン酸-2-リン酸エステルマグネシウム塩の濃度 [析出した APMg と水に溶けている APMg の合計重量 (g) / 水の体積 (ml)] × 100 (%) は 25W/V% であった。その後、室温まで冷却し、結晶を析出させて目的の結晶を得た。得られた結晶について DSC チャートにより確認した結果、全て結晶質 L-アスコルビン酸-2-リン酸エステルマグネシウム塩であることが判明した。

...

【0028】試験例 1

実施例 1 で得られた結晶質 L-アスコルビン酸-2-リン酸エステルマグネシウム塩について密閉容器中、60℃ 下での残存率を測定し、非晶質 L-アスコルビン酸-2-リン酸エステルマグネシウム塩 [ホスピタン C (商品名)、昭和電工 (株) 製] と比較することによりその安定性を評価した。結果を表 1 に示す。

【0029】

【表 1】

60℃ 下の安定性 (残存率 %)

	2週	1カ月	2カ月	3カ月	6カ月
本発明での結晶	99.9	99.1	98.4	97.6	95.3
非晶質	99.0	96.5	93.9	90.5	78.5

【0030】表 1 から明らかなように、本発明による結晶は優れた安定性を有する。」

(11) 引用文献 11

(11a) 「特許請求の範囲

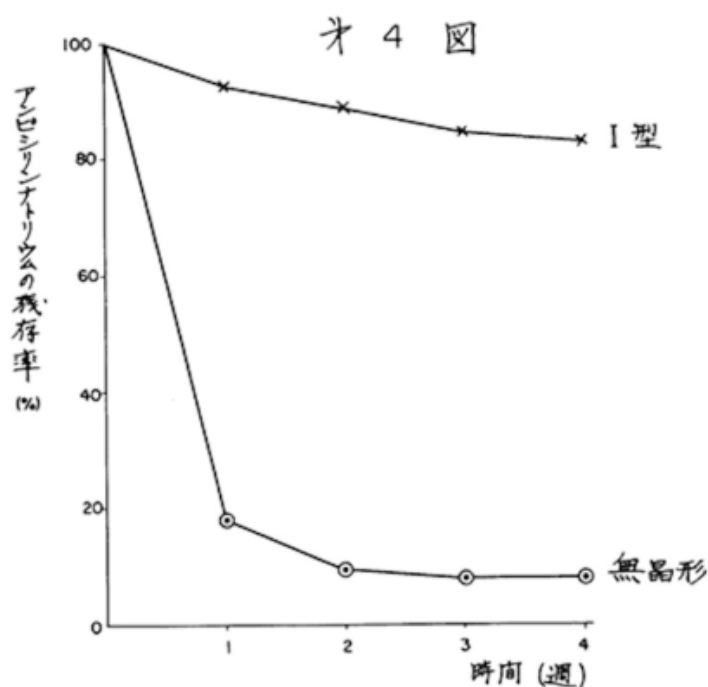
1 親水性溶媒と水からなる含水溶媒中で、アンピシリンまたはその塩類、シリル誘導体に、水酸化ナトリウムまたはナトリウム塩を作用させてアンピシリンナトリウム塩を生成させ、含水溶媒系から晶出させることを特徴とするアンピシリンナトリウム塩 I 型結晶の製造法。」 (4 頁 8 欄 8 ~ 末行)

(11b) 「本発明は、アンピシリンナトリウム塩の製造法に関するものである。

半合成ペニシリンの1つであるアンピシリンは、グラム陽性およびグラム陰性菌によって引き起される種々の感染症に対して有効であるため、広く繁用されている。現在アンピシリンは、一般に遊離型とナトリウム塩が用いられている。このうち遊離型のものには、結晶形の無水物（特公昭41-8349）およびトリハイドレート（米国特許3157640）があり、これらはその無晶形のものに比し、安定であることが知られているが、ナトリウム塩の結晶性と安定性については充分研究されていない。」（1頁1欄下から11行～同頁2欄2行）

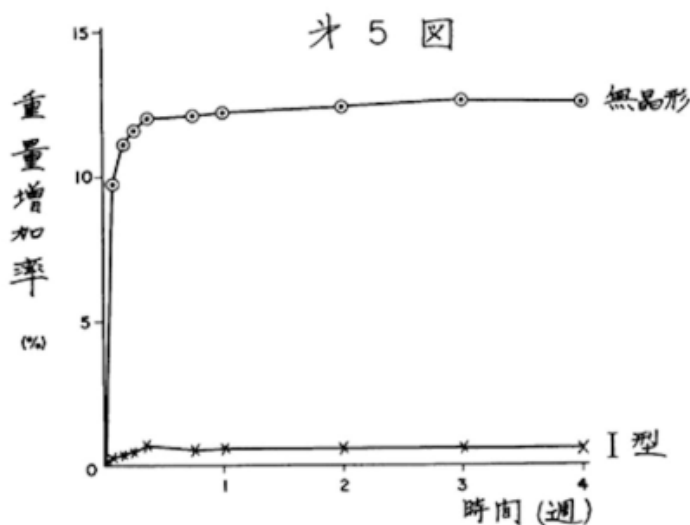
(11c) 「本発明方法によればアンピシリンナトリウム塩は、安定な結晶形（I型と称する）として得ることができる。このI型結晶は、たとえばアンピシリンナトリウム塩の水溶液を凍結乾燥して得られる無晶形のものと比較すると、たとえば40℃、関係湿度52.4℃条件で保存した場合の残存率および吸湿平衡は、第4図および第5図に示すごとく、I型結晶が顕著にすぐれている（残存率は、ザルチナ・ルテア・ATCC-9314を用いたカップ法検定による）。」（2頁3欄31～40行）

(11d) 「



」（7頁第4図）

(11e) 「



」 (7 頁第 5 図)

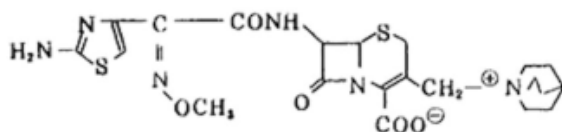
(12) 引用文献 12

(12 a) 「2. 特許請求の範囲

1. (6R, 7R) - 7 - [(Z) - 2 - (2 - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - メトキシイミノアセトアミド] - 3 - (1 - キヌクリジニウムメチル) - 3 - セフェム - 4 - カルボキシレートまたは (6R, 7R) - 7 - [(Z) - 2 - (5 - アミノ - 1 - チア - 2, 4 - ジアゾール - 3 - イル) - 2 - メトキシイミノアセトアミド] - 3 - (1 - キヌクリジニウムメチル) - 3 - セフェム - 4 - カルボキシレートであるセファロsporin 誘導体の結晶性無水物、0.5 水和物、1 水相物または 3 水和物。
2. (6R, 7R) - 7 - [(Z) - 2 - (2 - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - メトキシイミノアセトアミド] - 3 - (1 - キヌクリジニウムメチル) - 3 - セフェム - 4 - カルボキシレートまたは (6R, 7R) - 7 - [(Z) - 2 - (5 - アミノ - 1 - チア - 2, 4 - ジアゾール - 4 - イル) - 2 - メトキシイミノアセトアミド] - 3 - (1 - キヌクリジニウムメチル) - 3 - セフェム - 4 - カルボキシレートであるセファロsporin 誘導体の無定形物を、水性有機溶媒に溶解し、得られる溶液を有機溶媒に加え、もしくは冷却し、次いで必要に応じて乾燥することを特徴とするセファロsporin 誘導体の結晶性無水物、0.5 水和物、1 水和物または 3 水和物の製造法。」 (1 頁左欄 4 行～同頁右欄 12 行)

(12 b) 「〈背景技術〉

7 - 位に 2 - (2 - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - メトキシイミノアセトアミド基を有するセファロsporin 誘導体が、強力な抗菌活性を有する抗生物質として知られている。
例えば、下記式



で表される（6 R， 7 R）－7－〔（Z）－2－（2－アミノチアゾール－4－イル）－2－メトキシイミノアセトアミド〕－3－（1－キヌクリジニウムメチル）－3－セフェム－4－カルボキシレートは、ベタイン構造を有し、各種のグラム陽性菌、グラム陰性菌に対して強力な抗菌活性を有するセフェロスポリン誘導体（特開昭59－219292号公報）である。

これらのセファロスポリン誘導体は、分子中に有するβ－ラクタム環の加水分解が起り易く、通常化学的に不安定である。」（2頁左上欄14行～同頁右上欄下から4行）

（12c）「したがって、かかるセファロスポリン誘導体を医薬として用いる場合、安定な形態で使用することが非常に重要である。

〈発明の開示〉

本発明の目的は、（6 R， 7 R）－7－〔（Z）－2－（2－アミノチアゾール－4－イル）－2－メトキシイミノアセトアミド〕－3－（1－キヌクリジニウムメチル）－3－セフェム－4－カルボキシレートまたはその誘導体の安定化された結晶性化合物を提供することにある。」（2頁右上欄下から3行～同頁左下欄8行）

（12d）「（2） 3水和物， 1水和物， 0.5水和物， 無水物を褐色バイアルに熔封後85℃で保存し、高速液体クロマトグラフィーで分析した。結果を下表に示す。（残存率， %）

試料 \ 経時	10日後	24日後
無定形物	0	0
3水和物	97.0	86.8
1水和物	96.1	85.5
0.5水和物	98.3	86.3
無水物	97.5	86.0

」（8頁右上欄下から4行～左下欄表）

（13）引用文献13

（13a）「【請求項1】 粉末X線回折により、面間隔12.8、8.8、5.6、4.44、4.36、4.2Åに主ピークを示す回折パターンを有する（+）－（5 R， 6 S）－6－〔（R）－1－ヒドロキシエチル〕－3－

(3-ピリジル)-7-オキソ-4-チア-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸ピバロイルオキシメチルエステルの結晶。

【請求項2】 (＋)－(5R, 6S)－6－[(R)－1-ヒドロキシエチル]－3－(3-ピリジル)－7-オキソ-4-チア-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸ピバロイルオキシメチルエステルの良溶媒溶液に、該良溶媒と混和性の貧溶媒を添加、攪拌し、30℃以下に冷却して、粉末X線回折により、面間隔12.8、8.8、5.6、4.44、4.36、4.2Åに主ピークを示す回折パターンを有する(＋)－(5R, 6S)－6－[(R)－1-ヒドロキシエチル]－3－(3-ピリジル)－7-オキソ-4-チア-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸ピバロイルオキシメチルの結晶を得ることを特徴とする該結晶の製造方法。」

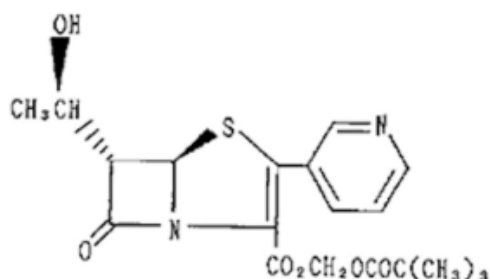
(13b) 「【0001】

【産業上の利用分野】本発明は医薬用の抗菌化合物として有用なペネム化合物の結晶およびその製造方法に関する。

【0002】

【従来の技術および課題】特開昭62-263183号には、ある種の2-ピリジルペネム化合物が開示されており、そのうち、特に、式：

【化1】



で表される(＋)－(5R, 6S)－6－[(R)－1-ヒドロキシエチル]－3－(3-ピリジル)－7-オキソ-4-チア-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸ピバロイルオキシメチルエステルは、特に、経口投与によりグラム陰性菌のみならずグラム陽性菌にも優れた抗菌活性を有する有用なペネム化合物であり、その実用化が検討されている。しかし、該ペネム化合物は、優れた抗菌活性を示す一方、これまで無晶形でしか得られておらず、この無晶形の固体は安定性が不十分で、通常の下で長時間保存すると変色し、製剤化に際し、有効成分の含量低下を来す問題がある。また、無晶形の固体を実質的に純粋なものとするには、煩雑な精製工程を要する問題がある。そこで、本発明者は、これらの問題点を解決するために、優れた抗菌活性を示す該ペネム化合物を保存安定性の良い形状として得べく鋭意検討の結果、該ペネム化合物が安定な結晶として得られること、結晶化により容易に精製できること、さらに、結晶の残留溶媒の面から、医薬として有利な水-エタノール系より結晶が得られることを見出し、本発明を完成するに至った。」

(13c) 「【0010】実施例1

前記参考例で得られた (+) - (5R, 6S) - 6 - [(R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 3 - (3 - ピリジル) - 7 - オキソ - 4 - チア - 1 - アサビシクロ [3. 2. 0] ヘプト - 2 - エン - 2 - カルボン酸ピバロイルオキシメチルエステルの無晶形の粉末 19. 5 g をエタノール 98 ミリリットルに溶解した。この溶液を 31℃ に加温し、32℃ に加温した水 146 ミリリットルを加え、活性炭 (白サギP、武田薬品工業 (株) 製) 0. 98 g を加えて 10 分間攪拌した。ついで、活性炭を濾去し、エタノール 20 ミリリットルと水 29 ミリリットルの混液で洗浄した。濾液を 25 ~ 30℃ で 1 時間攪拌した後、10℃ で冷却し、さらに 1 時間攪拌した。晶出した結晶を濾取し、エタノール 20 ミリリットルと水 39 ミリリットルの混液および水 120 ミリリットルで順次洗浄し、減圧下 35℃ で約 5 時間乾燥すると白色の粉末として該エステルの結晶 16. 6 g が得られた。融点 : 95 ~ 96℃

...

【0014】実験例

本発明の方法で製造したエステルの結晶形粉末および参考例により製造した無晶形粉末のそれぞれを 60℃ の温度で密栓容器中暗所に保存し、残存率を調べた。

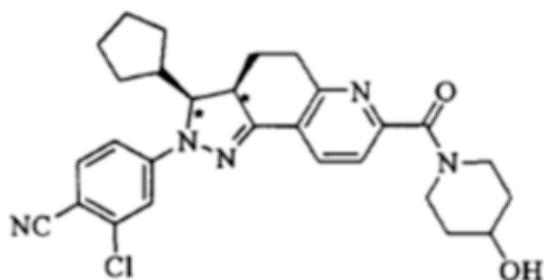
粉末の種類	保存条件	残存率
無晶形粉末	60℃ 14日間	37.7%
実施例1の結晶形粉末	60℃ 19日間	98.7%
実施例2の結晶形粉末	60℃ 14日間	98.9%

」

3 引用文献に記載された発明

引用文献1は、ミネラルコルチコイド受容体の拮抗剤として用いられる非ステロイド系の縮合環化合物に関する特許文献である (上記 (1b))。

引用文献1には、上記化合物について請求項12に具体的な化合物が26個挙げられ、その12番目に、以下の化合物



が示され (上記 (1a))、この化合物は「化合物12」として言及され、化合物名が「2 - クロロ - 4 - [(3S, 3aR) - 3 - シクロペンチル - 7 - (4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボニル) - 3, 3a, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - ピラゾロ [3, 4 - f] キノリン - 2 - イル] ベンゾニトリル」であることが記載されている (上記 (1c))。

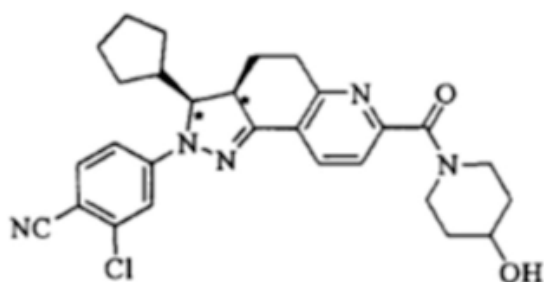
そして、引用文献 1 には、化合物 1 2 を、順次実施例 1、8、1 2 の手順により合成したことが記載されている。具体的には、実施例 1 及び 8 の手順により、ラセミ混合物である 2-クロロ-4-[(3-シクロペンチル-7-(4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボニル)-3, 3a, 4, 5-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[3, 4-f]キノリン-2-イル)ベンゾニトリル(化合物 8)] を合成し、これを実施例 1 2 の手順により、超臨界流体クロマトグラフィーの特定分割条件 (Chiral Pak AD-H, 300×50mm, 50%メタノール/超臨界二酸化炭素, 130mL/min) で、保持時間 $t_R = 13.2$ 分で、キラル分割して化合物 1 2 を調製したことが記載されている (上記 (1 e))。

また、引用文献 1 には、化合物 1 2 を DMSO に溶解して所定濃度の溶液としたものを用いて、ミネラルコルチコイド受容体に対する拮抗作用試験を行ったところ、従来技術の式 V の化合物 (上記 (1 b)) の IC_{50} 値が 85.7 nM であったのに対し、化合物 1 2 は 4.06 nM と、良好な拮抗作用を示すことが記載されている (上記 (1 d))。

したがって、引用文献 1 には、次の発明 (以下、「引用発明」という。) が記載されているといえることができる。

引用発明：

「以下の式



で表される化合物 1 2：2-クロロ-4-[(3S, 3aR)-3-シクロペンチル-7-(4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボニル)-3, 3a, 4, 5-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[3, 4-f]キノリン-2-イル]ベンゾニトリル。」

4 対比・判断

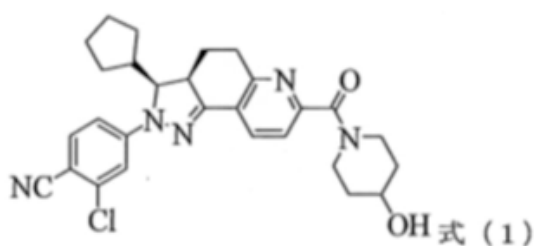
(1) 対比

本願発明と引用発明とを対比すると、両発明の化合物は化学構造式及び化合物名が同一といえるから、引用発明の化合物 1 2 は本願発明の式 (1) で示される化合物に相当する。

したがって、両発明は、次の一致点及び相違点を有する。

一致点：

「式 (1)：



で示される化合物 2-クロロ-4-[(3*S*, 3*aR*)-3-シクロペンチル-7-(4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボニル)-3, 3*a*, 4, 5-テトラヒドロ-2*H*-ピラゾロ[3, 4-*f*]キノリン-2-イル]ベンゾニトリル。」である点。

相違点：

本願発明は、式(1)で示される化合物について、「結晶形であって、

Cu-K α 照射を用いて、以下：

結晶形 I：9. 8° ± 0. 2°、12. 9° ± 0. 2°、14. 8° ± 0. 2°、15. 4° ± 0. 2°、16. 9° ± 0. 2°、17. 4° ± 0. 2°、19. 4° ± 0. 2°、19. 8° ± 0. 2°、22. 6° ± 0. 2°、26. 2° ± 0. 2°；

結晶形 II：4. 5° ± 0. 2°、9. 0° ± 0. 2°、12. 2° ± 0. 2°、14. 0° ± 0. 2°、14. 6° ± 0. 2°、18. 0° ± 0. 2°、18. 7° ± 0. 2°、19. 9° ± 0. 2°、21. 2° ± 0. 2°、24. 6° ± 0. 2°

に示すような粉末X線回折における特徴的な回折角度2 θ のピークを有することを特徴とする、結晶形」であることが特定されているのに対し、引用発明は、化合物12についてそのように特定されていない点。

(2) 相違点についての検討

ア 結晶多形を得ることの動機付けについて

(ア) 本出願の優先日当時、一般に、医薬化合物については、安定性、純度、扱いやすさ等の観点において結晶性の物質が優れていることから、その化合物を結晶化することについては強い動機付けがあり、医薬化合物の結晶化条件を検討し、結晶多形を調べることは、当業者がごく普通に行うことであるものと認められる。

文献をいくつか示すと、教科書や総説のようなものには、例えば、引用文献2～4、8があり、実際に結晶化の条件により得られる結晶が異なることがよく知られていた(上記(2*a*)～(2*c*)、(3*a*)～(3*f*)、(4*a*)～(4*c*)、(8*a*))。

また、特許文献には、例えば、引用文献9～13があり、それぞれ次のようなことが記載されている。

すなわち、引用文献9は、結晶形の(R)-(1)-2-シクロヘプチル-N-メチルスルフォニル-[4-(2-キノリニルメトキシ)-フェニル]-

アセトアミドに係る文献であるところ、非結晶形の化合物は、固形薬品の製造において重大な欠点を有しており、結晶形の化合物は、非結晶形と比較して物理的安定性に優れている旨が記載されている（上記（９a）～（９c））。

引用文献１０は、結晶質Ｌ－アスコルビン酸－２－リン酸エステルマグネシウム塩の製造法に係る文献であるところ、非晶質のＬ－アスコルビン酸－２－リン酸エステルマグネシウム塩は、保存時吸湿しやすく、実用面で支障が生じやすいため、安定な結晶質のＬ－アスコルビン酸－２－リン酸エステルマグネシウム塩が望ましい旨が記載されている（上記（１０a）～（１０c））。

引用文献１１は、アンピシリンナトリウム塩Ⅰ型結晶の製造法に係る文献であるところ、Ⅰ型結晶は、無晶形のものと比較すると、例えば４０℃、関係湿度５２．４℃条件で保存した場合の残存率及び吸湿平衡が顕著に優れている旨が記載されており（上記（１１a）、（１１c）～（１１e））、アンピシリン遊離型も、結晶形の無水物及びトリハイドレートが、無晶形のものに比し安定である旨が記載されている（上記（１１b））。

引用文献１２は、セファロスポリン誘導体の結晶性無水物、０．５水和物、１水相物または３水和物に係る文献であるところ、セファロスポリン誘導体は、加水分解が起こり易く化学的に不安定であり、無定形物は８５℃１０日後に残存率０であるのに対し、結晶性無水物、０．５水和物、１水和物及び３水和物は残存率９６．１％以上と安定である旨が記載されている（上記（１２a）～（１２d））。

引用文献１３は、ペネム化合物の結晶及びその製造方法に係る文献であるところ、ペネム化合物の無晶形の固体は安定性が不十分で製剤化に際し有効成分の含量低下を来す問題があり、該化合物の結晶形粉末は保存安定性が良い旨が記載されている（上記（１３a）～（１３c））。

（イ）引用発明の化合物１２は、ミネラルコルチコイド受容体拮抗剤としての薬理作用を有し、腎疾患、高血圧症のような心血管疾患、内分泌疾患の治療及び／又は予防用の薬剤の製造に有用な医薬化合物である（上記（１b））。

引用文献１には、化合物１２を固体又は結晶として取得したことは明示されていないが、ラセミ混合物のキラル分割前の化合物８については固体として取得したことが記載されており（上記（１e）実施例８）、また、本出願の優先日当時の一般的な技術常識によれば、医薬化合物の多くは結晶状態として製造されることからすると（上記（３b））、ラセミ混合物のキラル分割で調製された一方の鏡像異性体である化合物１２についても、当業者は、固体又は結晶として取得できるものと考えられるといえる。

したがって、引用発明の化合物１２について、結晶化条件を検討して結晶多形を調査し、得られた結晶について分析することには、十分な動機付けを認めることができる。

イ 特定の工程を採用する点及び粉末X線回折の回折角度２θのピークにより結晶を特定する点について

（ア）当業者は、上記アの動機付けにしたがい、引用発明の化合物１２につい

て、望ましい性質を持つ結晶を得るために、結晶化条件について試行錯誤し、得られた結晶を粉末X線回折などで分析することが、通常のことであると認められる。

(イ) 一方、本願明細書が開示した、本願発明の式(1)で示される化合物の結晶形Iの結晶を得るための方法には、以下に示すように、エタノール溶液からの再結晶が含まれる。

すなわち、本願明細書には、

「【0042】

16. 式(1)で示される化合物の結晶形I、II、III及び無定形は一定の条件下において相互に転化でき、本発明はさらに結晶形I、結晶形II、結晶形III及び無定形の間の転化関係を提供する。

【0043】

無定形は無水エタノール中で再結晶して結晶形Iを得る；

...

結晶形IIは無水エタノール中で再結晶して結晶形Iを得る；

...

結晶形IIIは無水エタノール中で再結晶して結晶形Iを得る。」

と、式(1)で示される化合物をエタノール中で再結晶して、結晶形Iを得ることが記載されている。

さらに、本願明細書の実施例に、式(1)で示される化合物の結晶形Iを取得する具体的な製造方法と、得られた結晶の粉末X線回折結果が、以下のように記載されている。

「【0080】

実施例2

2-クロロ-4-[(3S, 3aR)-3-シクロペンチル-7-(4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボニル)-3, 3a, 4, 5-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[3, 4-f]キノリン-2-イル]ベンゾニトリル結晶形Iの調製(1)

実施例1で調製された式(1)で示される化合物1gを、無水エタノール3mLに加え、80℃に加熱し、溶液が澄清になった後、ゆっくり室温まで温度を下げ、大量の固体が析出され、濾過し、無水エタノールで3回スプレー洗浄し、得られた固体を真空乾燥器に加えて60℃で12h真空乾燥し、結晶形Iを得た。結晶形Iの粉末X線回折(XRD)スペクトルは図1に示され、その主要パラメーターは以下のとおり：

【0081】

【表1】

2 θ 角度 単位：度（°）	d 値 単位：Å	強度 単位：%
3.423	25.79197	2.2
4.571	19.31406	2.9
5.664	15.58973	3.1
8.343	10.58992	4.1
9.703	9.10809	47.6
10.764	8.21218	18.1
11.137	7.93840	16.5
12.122	7.29549	30.8
12.785	6.91833	48.9
14.690	6.02527	77.8
15.331	5.77476	39.2
16.834	5.26232	56.3
17.310	5.11893	100.0
17.987	4.92761	19.5
19.342	4.58548	71.7
19.639	4.51659	97.6
20.769	4.27346	11.5
21.191	4.18935	12.5
22.439	3.95900	40.0
23.159	3.83756	9.0
24.498	3.63081	21.9
26.103	3.41101	52.4
27.586	3.23093	20.4
29.564	3.01911	20.6
30.956	2.88642	12.0
31.954	2.79856	4.2
33.085	2.70537	4.9
33.516	2.67160	8.5
35.260	2.54333	4.0
35.946	2.49634	8.2
36.464	2.46209	9.4
37.729	2.38237	4.2
39.509	2.27904	6.2
40.615	2.21951	6.2
41.018	2.19865	6.8
42.503	2.12517	5.0
42.828	2.10982	6.0
44.139	2.05012	4.3

」

上記実施例 2 で得られた結晶は、本願発明の結晶形 I の「9. 8° ± 0. 2°、12. 9° ± 0. 2°、14. 8° ± 0. 2°、15. 4° ± 0. 2°、16. 9° ± 0. 2°、17. 4° ± 0. 2°、19. 4° ± 0. 2°、19. 8° ± 0. 2°、22. 6° ± 0. 2°、26. 2° ± 0. 2° に示すような粉末 X 線回折における特徴的な回折角度 2 θ のピークを有する」との発明特定事項を満足するものであり、上記実施例 2 に記載された式（1）で示される化合物の結晶形 I の製造方法は、要するに、式（1）で示される化合物をエタノールに溶解し、冷却して結晶を析出させるものであって、これは上記【0043】に記載された結晶形 I を製造する方法の態様である。なお、溶液からの結晶化なので、出発物質が無定形か結晶形かは問題にならない。

（ウ）このような操作は、引用文献 2～8 にあるように、ごく一般的な、化合

物が溶解している溶液の冷却による化合物の結晶化の方法であって（上記（２b）～（２c）、（３b）～（３e）、（４c）、（５a）～（５b）、（６a）、（７a）～（７c）、（８a））、溶媒の選択についても、エタノールのような、化合物の結晶化に際して当業者が通常選択するありふれた溶媒が用いられるものであると認められる（上記（２c）、（３c）、（４c）、（５a）～（５b）、（７a））。

そうしてみると、本願発明の式（１）で示される化合物の結晶形Ⅰは、引用発明において、当業者が通常行う溶液からの結晶化の操作により得られるものであって、当業者が通常なし得る範囲の試行錯誤により得られるものであると認められる。

また、結晶形の特定のために粉末X線回折の回折角度 2θ のピークの測定値を用いることは、引用文献３～４、８にあるように、医薬化合物の結晶の技術分野では常套手段である（上記（３f）、（４b）～（４c）、（８a））。

ウ 以上によれば、引用発明において、化合物１２の結晶化条件を検討して結晶多形を調査し、得られた結晶について分析することにより、相違点に係る「結晶形であって、

Cu-K α 照射を用いて、以下：

結晶形Ⅰ： $9.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $12.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $14.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $15.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $16.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $17.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $19.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $19.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $22.6^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $26.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$

に示すような粉末X線回折における特徴的な回折角度 2θ のピークを有することを特徴とする、結晶形」との構成を備えたものとすることは、当業者が容易に想到し得ることである。

（３）発明の効果について

ア 本願明細書の記載

（ア）本願明細書には、

「【０００８】

薬物の研究開発過程において、結晶形の研究は非常に重要であり、化合物は結晶形によって、その安定性、溶解度等の性質が異なる。それによって本発明者は式（１）で示される化合物の結晶形に対して検討を鋭意に行ったところ、式（１）で示される化合物の結晶形を確認及び発明できた。」と記載されている。

（イ）式（１）で示される化合物の安定性に関しては、以下の記載がある。

「【００９２】

実験例 １

本発明の化合物の結晶形Ⅰの安定性

試料：

式（１）で示される化合物の結晶形Ⅰ：実施例２により調製された；

影響因子試験の検討条件：

高温試験：

(i) 式(1)で示される化合物の結晶形Ⅰを乾燥した清潔な時計皿に広げ、60℃の条件下で10日間放置し、それぞれ5日目と10日目にサンプリングし、関連物質及び式(1)で示される化合物の含有量を測定し、0日目の試料と比較した；

(ii) 式(1)で示される化合物の結晶形Ⅰを薬用低密度ポリエチレン袋で内側に包装し、更に外側に薬品包装用のポロエステル／アルミニウム／ポリエチレン重層フィルムで密封包装し、60℃の条件下で10日間放置し、それぞれ5日目と10日目にサンプリングし、関連物質及び式(1)で示される化合物の含有量を測定し、0日目の試料と比較した。

【0093】

高湿試験：式(1)で示される化合物の結晶形Ⅰを乾燥した清潔な時計皿に広げ、25℃、RH90%±5%の条件下で10日間放置し、それぞれ5日目と10日目にサンプリングし、関連物質及び式(1)で示される化合物の含有量を測定し、0日目の試料と比較した。

光安定性試験：式(1)で示される化合物の結晶形Ⅰを乾燥した清潔な時計皿に広げ、光安定性試験装置に入れ、照度4500Lx±500Lxの条件下で10日間放置し、それぞれ5日目と10日目にサンプリングし、関連物質及び式(1)で示される化合物の含有量を測定し、0日目の試料と比較した。

含有量：中国薬典2010版付録のVD高速液体クロマトグラフィーに従い、外部標準法を用いて測定した。

関連物質：中国薬典2010版付録のVD高速液体クロマトグラフィーに従い、相対面積比較法を用いて測定した。

【0094】

試験結果：下記表1に示される。

【0095】

【表4】

表1 式(1)で示される化合物の結晶形Ⅰの影響因子試験の検討結果

実験条件	日数	式(1)で示される化合物の含有量 (%)	関連物質 (%)
60℃-(i)	0	99.5	0.54
	5	98.9	0.82
	10	98.1	0.97
60℃-(ii)	5	99.7	0.58
	10	99.0	0.60
RH90%±5%	5	99.1	0.56
	10	99.0	0.56
4500Lx±500Lx	5	98.1	1.2
	10	97.0	2.0

【0096】

本発明者は式（１）で示される化合物の結晶形Ⅰの安定性について検討を行い、試験結果から明らかなように、式（１）で示される化合物の結晶形Ⅰが高温、高湿及び光の条件下において、関連物質、式（１）で示される化合物の含有量はほとんど変化しなかった、結晶形Ⅰの安定性は無定形より優れた。式（１）で示される化合物の結晶形Ⅰは、比較的高い安定性を有することが示され、薬品の調製、保存及び輸送に便利で、更に薬品の使用における有効性と安全性が保証されることに有利である。」

イ 本願発明の効果

そうすると、本願発明の効果は、請求項１に記載された式（１）で示される化合物の結晶形Ⅰの結晶を提供できること、及び、式（１）で示された化合物の結晶形Ⅰが、 60°C における開放系又は密閉系での１０日間の放置後、 25°C 、 $\text{RH } 90\% \pm 5\%$ での１０日間の放置後、及び照度 $4500\text{ Lx} \pm 500\text{ Lx}$ の条件下で１０日間放置後のいずれにおいても、式（１）で示される化合物の含有量と関連物質の含有量がほとんど変化しないような安定性を有し、薬品の調製、保存及び輸送に便利で、更に薬品の使用における有効性と安全性が保証されることに有利である、ということであると認められる。

ウ 効果に関する検討

しかし、本願発明の上記効果は、以下に示すように、格別の効果であるとはいえない。

（ア）まず、上記（２）に述べたとおり、式（１）で示される化合物の結晶形Ⅰは、当業者が容易に得ることができたものであるから、式（１）で示される化合物の結晶形Ⅰを提供できるという効果は、格別のものであるとすることはできない。

（イ）次に、安定性についても、引用文献２～４、８～１３にもあるように、結晶状態にある化合物が無定形状態にある化合物よりも安定であることは、当業者の技術常識であり、また、複数の結晶形があるときに、結晶形ごとに安定性が異なることも技術常識であるということが出来る（上記（２ａ）、（３ｂ）及び（３ｆ）、（４ｂ）、（８ａ）、（９ａ）～（９ｃ）、（１０ａ）～（１０ｃ）、（１１ａ）～（１１ｅ）、（１２ａ）～（１２ｄ）、（１３ａ）～（１３ｃ））。

上記アに示した、本願明細書の実験例１の表１には、 60°C における開放系又は密閉系での１０日間の放置後、 25°C 、 $\text{RH } 90\% \pm 5\%$ での１０日間の放置後、及び照度 $4500\text{ Lx} \pm 500\text{ Lx}$ の条件下で１０日間放置後の安定性の評価が示されているが、上記の技術常識に照らせば、この程度の安定性が、医薬化合物に通常求められる保存安定性と比較して、当業者の予測を超える格別顕著なものとも認められない。

したがって、本願明細書の記載から、式（１）で示される化合物の結晶形Ⅰの安定性が、通常の結晶から予測し得る範囲を超える顕著なものであるとまで

認めることはできない。

(4) 審判請求人の主張について

ア 審判請求人は、審判請求書において、新たに行った比較実験の結果を示して、以下の主張をしている。

(ア) 安定性に関して

第四に、上述のような審査官殿のご指摘に対しまして、本出願人は、特に本願発明で規定された「結晶形Ⅰ」と「結晶形ⅠⅠ」の所定の結晶形態の「式(1)で表される化合物」が、引用文献1に記載された「無定形」の同じ化合物と比較して、安定性の面で格別に優れた効果を有することを、重ねて強く主張申し上げます。

この点につきましては、本願の出願当初明細書[0092]～[0096]の実験例1(結晶形Ⅰについて)及び[0097]～[0101]の実験例2(結晶形ⅠⅠについて)で十分にサポートされておりますが、以下に詳述することによって、審査官殿ご指摘の「相違点1」が、当業者に容易になし得ることではない点を主張申し上げます。

同じ「式(1)で表される化合物」につきまして、「結晶形Ⅰ」、「結晶形ⅠⅠ」及び「無定形(非晶質)」である場合の安定性につきまして、比較試験を行いましたので、以下の表をご覧ください。この表における「結晶形Ⅰ」及び「結晶形ⅠⅠ」の「実験条件」におけるデータは、本願の出願当初明細書の表1([0095]段落)及び表2([0100]段落)と完全に一致しております。

【表1】

式(1)で示される化合物の結晶形Ⅰ、結晶形Ⅱ及び非晶質の影響因子試験の検討結果				
実験条件	日数	結晶形Ⅰの含有量(%)	結晶形Ⅱの含有量(%)	非晶質の含有量(%)
60℃-(i)	0	99.5	96.2	97.7
	5	98.9	—	—
	10	98.1	96.2	97.1
60℃-(ii)	5	99.7	—	—
	10	99.0	97.1	98.3
RH90%±5%	5	99.1	—	—
	10	99.0	96.9	97.4
4500Lx±500Lx	5	98.1	—	87.2
	10	97.0	95.5	83.0
0日目に対する変化のパーセンテージ(%)				
60℃-(i)	10	↓1.4	0.0	↓0.6
60℃-(ii)	10	↓0.5	↑0.9	↑0.6
RH90%±5%	10	↓0.5	↑0.7	↓0.3
4500Lx±500Lx	5	↓1.4	—	↓10.5
	10	↓2.5	↓0.7	↓14.7

この表の結果から明らかな通り、無定形(非晶質)の形態(引用文献1に記載された化合物)では高温と高湿度にはそれほど感受性ではありませんが、光照射条件では非常に敏感であって著しく安定性を欠くことが明らかなです。

次に、関連物質の量(%)を比較しますと、以下のとおりです：

【表 2】

式（１）で示される化合物の結晶形I、結晶形II及び非晶質の影響因子試験の検討結果				
実験条件	日数	結晶形 I の関連物質	結晶形 II の関連物質	非晶質の関連物質
60℃-(i)	0	0. 5 4	2. 6	1. 7
	5	0. 8 2	—	—
	1 0	0. 9 7	2. 8	2. 9
60℃-(ii)	5	0. 5 8	—	—
	1 0	0. 6 0	2. 7	2. 1
RH90%±5%	5	0. 5 6	—	—
	1 0	0. 5 6	2. 6	3. 0
4500Lx±500Lx	5	1. 2	—	8. 9
	1 0	2. 0	2. 8	1 3. 6
0 日目に対する変化のパーセンテージ (%)				
60℃-(i)	1 0	↑ 0. 4 3	↑ 0. 2	↑ 1. 2
60℃-(ii)	1 0	↑ 0. 0 6	↑ 0. 1	↑ 0. 4
RH90%±5%	1 0	↑ 0. 0 2	0. 0	↑ 1. 3
4500Lx±500Lx	5	↑ 0. 6 6	—	↑ 7. 2
	1 0	↑ 1. 4 6	↑ 0. 2	↑ 1 1. 9

この表の結果から明らかな通り、結晶形 I 及び I I と比較して、無定形（非晶質）の形態の含有量では、高温多湿条件ではそれほど有意な変化はございませんが、関連物質の量を比較しますと、高温多湿条件で有意な変化を起こすことが明かです。

更に重要なことに、無定形（非晶質）の形態で含有量は、光照射条件下で約 1 0 ～ 1 5 % まで減少し（上記表 1）、これは医薬としての使用の必要条件を満たすものではないのに対し、結晶形 I 及び I I では、実験条件の全てにおいて非常に安定であることが示されております。

更に詳述しますと、非晶質形態の含量変化は、5 日間の観察後に結晶形 I のそれよりも 7. 5 倍高いことが分かります。1 0 日間の観察の後、非晶質形態の含量変化は、結晶形 I 及び I I のものよりそれぞれ 5. 8 8 倍および 2 1 倍高いという結果も得られております。光の暴露は、薬剤の調製および包装プロセス中に避けることができないものですので、薬剤を 1 0 日間光に曝露すると、非晶質形態の式（１）の含量は 1 4. 7 % 減少し、薬剤に含まれる他の物質の含量は 1 1. 9 % 増加する計算となります。

このような結果により、引用文献 1 に記載された無定形（非晶質）形態の式（１）の化合物は薬剤として使用することができない一方で、本願発明で規定された「結晶形 I」と「結晶形 I I」の所定の結晶形態の「式（１）で表される化合物」を 1 0 日間光に曝露すると、薬剤に含まれる活性成分および他の物質の含有量がほとんど変化しませんので、結晶形 I 及び I I の改善された安定性は、引用文献 1 に記載された非晶質形態と比較して、予期せぬ優れた効果を生じることが明かでございます。

この点のサポートにつきましては、出願当初明細書の [0 0 9 6] 及び [0 1 0 1] 段落を併せて以下のように記載されております：
本発明者は式（１）で示される化合物の結晶形 I 及び I I の安定性について検討を行い、試験結果から明らかなように、式（１）で示される化合物の結晶形 I 及び I I が高温、高湿及び光の条件下において、関連物質、式（１）で示さ

れる化合物の含有量はほとんど変化しなかった、結晶形Ⅰ及びⅠⅠの安定性は無定形（引用文献１に記載された発明です）より優れた。式（１）で示される化合物の結晶形Ⅰ及びⅠⅠは、比較的高い安定性を有することが示され、薬品の調製、保存及び輸送に便利で、更に薬品の使用における有効性と安全性が保証されることに有利である。

以上より、本願発明に係る結晶形Ⅰ及びⅠⅠを有する式（Ⅰ）で示される化合物は、引用文献１に記載された同じ化合物の無定形のものに対しまして、格別な安定性という効果を有するものであり、一般に非晶質のものから特定の結晶形を選択するのは、例え当業者であっても過度の試行錯誤を要するものでございます。

本願発明で規定された特定のピークを有する結晶形は、非晶質の化合物が知られている場合であっても、容易に動機付けられるものではなく、上述の表１及び２から明らかな通り、多種多様な結晶形から安定性効果が高いものを選択するのにも過度の試行錯誤を要します。

（イ）バイオアベイラビリティに関して

第五に、本願発明で規定された「結晶形Ⅰ」と「結晶形ⅠⅠ」の所定の結晶形態の「式（１）で表される化合物」は、引用文献１に記載された無定形（非晶質）形態の式（１）の化合物と比較して、良好な経口バイオアベイラビリティを有する点を主張申し上げます。

上述の通り、本願発明で規定された「結晶形Ⅰ」と「結晶形ⅠⅠ」の所定の結晶形態の「式（１）で表される化合物」は、引用文献１に記載された無定形（非晶質）形態の式（１）の化合物と比較して、安定性が優れておりますので、当業者であれば、前者は経口バイオアベイラビリティが悪化すると予測するでしょう。

しかしながら驚くべきことに、本出願人は、以下の手順に従って結晶形Ⅰ、結晶形ⅠⅠ及び無定形（非晶質）の「式（Ⅰ）の化合物」のバイオアベイラビリティを試験し、本願発明に係る化合物が、引用文献１に記載された化合物より、良好な経口バイオアベイラビリティを有することを見出しました。

〔実験手順〕

結晶形Ⅰ、結晶形ⅠⅠ及び無定形の「式（Ⅰ）で表される化合物」を、それぞれ０．５％ＭＣ水溶液に懸濁させて最終濃度０．１ｍｇ／ｍＬとした。ＳＤラットに上記で調製した懸濁液を１．０ｍｇ／ｋｇの投与量で胃内投与し、投与直前および３０分後、１時間後、２時間後、４時間後、６時間後、８時間後、１０時間後および２４時間後に投与した。

さらに、上記化合物を５％のＤＭＳＯおよび９５％の６％ＨＰ－β－ＣＤ水溶液を含む溶液に溶解した。ＳＤラットに２ｍｇ／ｋｇを静脈内投与し、投与直前および投与の５分後、１５分後、３０分後、１時間後、２時間後、４時間後、６時間後、８時間後および２４時間後に各ラットから血液を回収した。

採血の間、ラットを不動にし、尾を水浴中で１０分間加熱した。次に、約１００μＬの血液サンプルを尾静脈からヘパリンナトリウムを有する抗凝固チューブに採取した。血液サンプルを８０００ｒｐｍ、６分間、４℃で遠心分離し

て、血漿を得た。血液採取後30分以内に血漿を調製する必要がある。血漿を次の分析のために -80°C で保存した。

試料の分析のために、 $50\mu\text{L}$ の血漿を遠心チューブに入れ、 $100\mu\text{L}$ の水および $400\mu\text{L}$ のMTBE（内部標準）水溶液（ 50ng/mL ）と混合した。チューブをボルテックスで振盪し、次いで 4000rpm 、10分間遠心分離した。その後、上清 $300\mu\text{L}$ を別の遠心管に移し、窒素気流でチューブを吹き飛ばした。試験管に残った物質を $200\mu\text{L}$ の1:1のメタノール：水溶液に再溶解した。次に、得られた溶液 $20\mu\text{L}$ をLC-MS/MSに注入した。

溶質の濃度はAnalyst 1.6.1（AB SCIEX）から出力された。必要に応じて、平均、標準誤差、変動係数およびその他のパラメータをMicrosoft Excelで計算した。薬物動態パラメータは、非区画分析を用いてPharsight Phoenix 6.1によって計算した。

【結果】

SDラットに非晶質形態の「式（1）で表される化合物」を 2mg/kg の用量で静脈内投与した場合、 AUC_{inf} は $3126\text{h}\cdot\text{ng/mL}$ であることが判明した。SDラットを 1mg/kg の用量で、結晶形I、結晶形IIまたは非晶質の「式（1）で表される化合物」で胃内投与した場合、 AUC_{inf} は結晶形I型で $949\text{h}\cdot\text{ng/mL}$ 、結晶形IIで $860\text{h}\cdot\text{ng/mL}$ 、非晶質で $692\text{h}\cdot\text{ng/mL}$ であった。バイオアベイラビリティは、結晶形Iが60.7%、結晶形IIが55.0%、非晶質が44.3%であった。

【表3】

	AUC_{inf}	バイオアベイラビリティ
式（1）の化合物 ^(a)	$3126\text{h}\cdot\text{ng/mL}$	
結晶形I ^(b)	$949\text{h}\cdot\text{ng/mL}$	$60.7\% = 949 / (3126/2)$
結晶形II ^(b)	$860\text{h}\cdot\text{ng/mL}$	$55.0\% = 860 / (3126/2)$
無定形（非晶質） ^(b)	$692\text{h}\cdot\text{ng/mL}$	$44.3\% = 692 / (3126/2)$

[a] 2mg/kg の用量での静脈内投与

[b] 1mg/kg の用量での胃内投与

上記の実験データにより、本願発明で規定された結晶形I及び結晶形IIの「式（1）で表される化合物」が、引用文献1に記載された無定形（非晶質の同じ化合物より、はるかにラットに良好に吸収され、この結果は予期せぬものであったことが明らかでございます。

結晶形態の「式（1）で表される化合物」の良好な安定性および生物学的活性（バイオアベイラビリティ）は、本願出願当初明細書に明確に記載されております。本出願人は、本願発明で規定された結晶形I及び結晶形IIの

「式（1）で表される化合物」が、引用文献1に記載された無定形（非晶質の同じ化合物より、はるかに安定であって、且つ良好なバイオアベイラビリティを有するので、本願発明は、引用文献1及び2に対しまして、進歩性を有するものと思料いたします。

薬物の吸収と薬物の生物学的活性（バイオアベイラビリティ）との間には正

の相関があり、安定性と薬物の溶解との間には負の相関があると考えられています。一般的に、薬物の溶解は、吸収プロセスに先行しなければなりません。このプロセスを適切に記述する最も単純なモデルを以下のスキームに示します。

固体薬物ー（ステップ１：分解）→溶解薬物ー（ステップ２：吸収）→循環内の薬物

溶解速度は一般に薬物では遅いため、ステップ１はしばしば、全体の吸収プロセスにおける律速段階となります。結果として、発症、強度、薬理学的活性の持続時間、したがってバイオアベイラビリティは、溶解速度の変化によって影響されます。

したがって、結晶形態が対応する非晶質形態よりも安定であると仮定したとしても、結晶形態が非晶質形態よりも溶解するのがより困難であることが一般的であるため、結晶形態はバイオアベイラビリティ（または薬物の生物学的活性）が対応する非晶質形態よりも低いということが、当該技術分野での技術常識でした。即ち、安定性とバイオアベイラビリティの両方を同時に向上させることは期待できないことが周知の技術事項でした。

これに対しまして、本願発明では、予想外に改善された安定性だけでなく、非晶質形態と比較してバイオアベイラビリティが高い結晶形Ⅰおよび結晶形ⅠⅠの「式（１）で表される化合物」が見出されましたので、本願発明は引用文献１及び２に対しまして、進歩性を有するものと思料いたします。

さらに、本出願人は、本願出願当初明細書の〔０１０２〕～〔０１１１０〕の実施例３、特に表６及び７に記載されたデータが、本願発明で規定された結晶形Ⅰ及び結晶形ⅠⅠの「式（１）で表される化合物」の改善された薬物動態学的活性を示しており、それは引用文献１に記載された無定形な同じ化合物に対する進歩性を基礎づけるものであると思料いたします。

言い換えますと、本願の出願当初明細書は、本願発明で規定された結晶形Ⅰ及び結晶形ⅠⅠの「式（１）で表される化合物」の予期せぬ有利な効果を実際に記載しており、本願発明の進歩性を適切にサポートしております。上述の追加実験のデータは、単に本願発明の進歩性をさらにサポートする目的だけで提供されたものでございます。

イ 審判請求人の上記主張について順に検討する。

（ア）安定性に関して

上記（３）イ（イ）でも述べたとおり、結晶状態にある化合物が無定形状態にある化合物よりも安定であることは当業者の技術常識であり、また、複数の結晶形があるときに、結晶形ごとに安定性が異なることも技術常識であるといえることができる。

そして、安定性は、当業者が新たな結晶を探索するにあたり、当然に注目する事項であるところ、その安定性には、例えば引用文献３の「６．開発候補化合物の物性評価」の「〔２〕化学的な安定性の評価」の項に「結晶性の評価とともに、固体状態において、熱、湿度、光に対する安定性を評価する」（上記（３ｆ））と記載されるように、高温条件下、高湿条件下及び光照射条件下での安定性が含まれることも技術常識である。例えば、引用文献１０では、６

0℃、6カ月までの条件下での試験がされ残存率が評価され（上記（10c））、引用文献11では、40℃、関係湿度52.4℃で4週間までの試験がされ残存率が評価され（上記（11c）及び（11d））、引用文献12では、85℃、24日までの試験がされ残存率が評価され（上記（12d））、そして、引用文献13では、60℃、14日又は19日までの試験がされ残存率が評価されている（上記（13c））。

また、湿度に対する挙動についても、引用文献3の「6. 開発候補化合物の物性評価」の「〔5〕吸湿性の評価」の項には「吸湿性は・・・化学的ならびに物理的な安定性に影響する重要な基礎物性である」（上記（3f））と記載され、引用文献4の図1には「%RHプロファイル」（上記（4b））が記載されるように、当業者が新たな結晶を探索するに当たり、当然に注目する事項であるといえる。

そうすると、本願発明の式（1）で示される化合物の結晶形Iが、非晶質のものと比べて、審判請求書に提示された上記ア（ア）の【表1】及び【表2】に記載されるような、高温条件下、高湿条件下及び光照射条件下での安定性を示すとしても、当業者の予測を超える格別顕著なものであるとはいえない。

（イ）バイオアベイラビリティに関して

引用文献2には、医薬化合物の固体物性は、安定性に加えて生物学的有効性（バイオアベイラビリティ）にも重要な影響を与えるものであること、保存条件によっては準安定形から安定形への結晶転移が生じ、結晶形ごとの溶解性の違いのためバイオアベイラビリティに相違が生じることから、安定な結晶形が選択されることが多いが、一方で準安定形の溶解性が優れる場合があることから、あえて準安定形を選択することもあるが、期待通りの薬効が得られるように一定の品質を保ち、安定性が確保されることが強く要求されていることが記載されている（上記（2a））。

また、引用文献3の「6. 開発候補化合物の物性評価」には、結晶は、化学的安定性に加えて、溶解性、経口吸収性（バイオアベイラビリティ）などに影響を与える重要な物性であり、「〔3〕溶解性の評価」の項には「結晶性や化学的安定性の結果も考慮しつつ、消化管吸収も考慮に入れた溶解性評価が重要である」（上記（3f））と記載され、引用文献4の図1には、「溶解プロファイル」（上記（4b））と記載され、引用文献8の「b. 結晶特性」の項には「医薬品ではとくにバイオアベイラビリティ（生物学的利用率）が異なることから、結晶特性の制御は非常に重要である」（上記（8a））と記載されるように、当業者が医薬化合物の新たな結晶を探索するに当たり、安定性を考慮しつつバイオアベイラビリティも、当然に注目する事項であるといえる。例えば、引用文献9には、非晶質状態の化合物が不十分な貯蔵安定性しか示さないことから、吸収効率を損なう欠点を有するため、安定な結晶形を見いだしたことが示されている（上記（9c））。

加えて、審判請求人は、結晶は非晶質よりも溶解性が低いことが一般的であるため、バイオアベイラビリティも低いことが技術常識であり、安定性とバイオアベイラビリティの両方を同時に向上させることは期待できないことが周知

の技術的事項であるとしているが、安定な結晶の方が非晶質よりも溶解性に優れる場合があることも知られている。すなわち、次に示す医薬化合物の結晶の溶解性に関する文献A～C（順に、本出願の優先日当時の周知の技術的事項を示すために拒絶査定で引用された引用文献9～11に相当）には、次の旨記載されている。

文献A（国際公開第2012/043700号）には、溶解性の向上を期待して調製された6-フルオロ-3-ヒドロキシ-2-ピラジンカルボキサミドのナトリウム塩の非晶質の乾燥粉末が予想に反して難溶解性であったこと（[0004]参照）、6-フルオロ-3-ヒドロキシ-2-ピラジンカルボキサミドの結晶は非晶質より水に対する溶解性に優れ、安定性にも優れること（[0010]、[0012]、[0070]、[0075]参照）が記載されている。

文献B（特表2011-503127号公報）には、非晶質ジフェニルアゼチジノンの溶解率を増加させることを目的とすること（【0002】参照）、式Iの非晶質化合物と比較して、式Iの結晶性水和物は有意に増大した溶解率を有すること（【0252】参照）、一般に、結晶性化合物は熱力学的に安定しているため非晶質化合物と比べて低い溶解率を有するため、式Iの結晶性水和物は非晶質化合物Iと比べて有意に高い溶解率を有することは有利であること（【0256】～【0257】参照）が記載されている。

文献C（国際公開第2006/101082号）には、溶解性に優れる5-[2-アミノ-4-(2-フリル)ピリミジン-5-イル]-1-メチルピリジン-2(1H)-オンの結晶を提供すること（[0008]参照）、C型結晶、水和物結晶は非晶質に比べて溶解性に優れていること（[0082]～[0083]、図17参照）が記載されている。

したがって、仮に、審判請求人の主張する技術常識や周知の技術的事項があるとしても、上記文献A～Cの記載からみて、それらがすべての結晶、非晶質に常に妥当するものではないことは、本出願の優先日当時において公知であるといえる。そもそも、本願明細書には、【0104】などに、本願発明の式（1）で示される化合物の結晶形Iについて、試験動物を用いた体内における薬効活性の評価が示されているだけで、バイオアベイラビリティに関する試験結果はもちろんのこと、結晶形Iが非晶質に比べてバイオアベイラビリティが優れていることに関しては具体的には示されていない。

そうすると、本願発明の式（1）で示される化合物の結晶形Iが、非晶質のものに比べて、審判請求書に提示された上記ア（イ）の【表3】に記載されるような、バイオアベイラビリティを示すとしても、当業者の予測を超える格別顕著なものであるとはいえない。

（5）まとめ

したがって、本願発明は、本願優先日前に頒布された引用文献1に記載された発明及び本出願の優先日当時の技術常識に基いて、当業者が容易に発明することができたものであるから、特許法第29条2項の規定により特許を受けることができない。

第5 むすび

以上のとおり、本願発明は、特許を受けることができないものであるから、その余について検討するまでもなく、本願は拒絶をすべきものである。

よって、結論のとおり審決する。

令和 2 年 6 月 1 9 日

審判長 特許庁審判官 佐々木秀次
特許庁審判官 冨永保
特許庁審判官 関美祝

（行政事件訴訟法第46条に基づく教示）

この審決に対する訴えは、この審決の謄本の送達があった日から30日（附加期間がある場合は、その日数を附加します。）以内に、特許庁長官を被告として、提起することができます。

審判長 佐々木 秀次

出訴期間として在外者に対し90日を附加する。

〔審決分類〕 P 1 8 . 1 2 1 - Z （ C 0 7 D ）

審判長 特許庁審判官 佐々木 秀次 8930
特許庁審判官 冨永 保 9159
特許庁審判官 関 美祝 9045