

平成27年1月22日判決言渡 同日原本受領 裁判所書記官

平成25年(行ケ)第10286号 審決取消請求事件

口頭弁論終結日 平成26年12月17日

判 決

原 告 エフ. ホフマンーラ ロシュ アーゲー

訴訟代理人弁理士 津 国 肇
同 小 澤 圭 子
同 小 國 泰 弘

被 告 特 許 庁 長 官
指 定 代 理 人 村 守 宏 文
同 井 上 雅 博
同 齋 藤 恵
同 井 上 猛
同 根 岸 克 弘

主 文

- 1 特許庁が不服2012-2606号事件について平成25年6月10日にした審決を取り消す。
- 2 訴訟費用は被告の負担とする。

事実及び理由

第1 請求

主文と同じ。

第2 事案の概要

1 特許庁における手続の経緯等

- (1) 原告は、平成18年1月24日、発明の名称を「イバンドロネート多形B」とする発明について国際特許出願（特願2007-553501号。パリ条約による優先権主張日：平成17年2月1日、優先権主張国：欧州特許庁（E P）。以下「本願」という。）をし、平成22年12月1日付けで拒絶理由通知を受けたため、平成23年6月7日付け手続補正書（請求項数10）を提出して特許請求の範囲の補正（以下「本件補正」という。）を行ったが、同年10月3日付けで拒絶査定を受けたことから、平成24年2月9日、これに対する不服の審判を請求した（甲2の1～3，甲3～5，8，9の1）。
- (2) 特許庁は、前記(1)の審判請求を不服2012-2606号事件として審理し、平成25年6月10日、「本件審判の請求は、成り立たない。」との審決（以下「本件審決」という。）をし、その謄本は、同年6月25日、原告に送達された。
- (3) 原告は、平成25年10月22日、本件審決の取消しを求める本件訴訟を提起した。

2 特許請求の範囲の記載

本件補正後の特許請求の範囲の請求項1の記載は、次のとおりである（甲2の2，甲5）。以下、この請求項1に記載された発明を「本願発明」といい、本願に係る明細書及び図面（甲2の1・3）を併せて「本願明細書」という。

【請求項1】

角度 2θ で表される、

角度 $2\theta \pm 0.2^\circ$

9.7°

12.2°

14.4°

16.8°

25.8°

の特徴的なピークを有する、CuK α 放射線を用いて得られたX線粉末回折パターンにより特徴付けられる、3-(N-メチル-N-ペンチル)アミノ-1-ヒドロキシプロパン-1,1-ジホスホン酸-ナトリウム塩-水和物(イバンドロネート)の結晶多形。

3 本件審決の理由の要旨

- (1) 本件審決の理由は、別紙審決書の写しのとおりである。要するに、以下の引用例に記載された発明(以下「先願発明」という。)の後願排除の基準日は、優先日である平成16年8月23日であって、本願の優先日である平成17年2月1日よりも前であるところ、本願発明と先願発明との相違点は実質的な相違点ではないから、本願発明は先願発明と同一であり、しかも、本願発明の発明者が先願発明の発明者と同一の者ではなく、また、出願時においてその出願人と先願発明の出願人とが同一の者でもないので、本願発明は特許法29条の2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。

引用例：平成17年8月23日に国際特許出願(特願2006-536948号。パリ条約による優先権主張：平成16年8月23日、優先権主張国：米国。パリ条約による優先権主張：平成17年6月16日、優先権主張国：米国。以下「先願」という。)され、平成18年3月2日に国際公開(国際公開第2006/024024号)された国際出願日における国際出願の明細書、特許請求の範囲及び図面(以下、併せて「先願明細書」という。甲1の1)。

- (2) 本件審決が認定した先願発明は、次のとおりである。

2 θ が6.2°、16.9°、17.3°、21.5°、24.7°、25.9°、26.7°、29.2°、31.1°及び37.2° \pm 0.2°

に特徴的なピークを有する，図18の粉末X線回折パターン（1.5418 Åの銅放射線を使用）を示す，3-（N-メチル-N-ペンチル）アミノ-1-ヒドロキシプロパン-1，1-ジホスホン酸-ナトリウム塩-水和物の結晶形（フォームQQ）。

【図18】

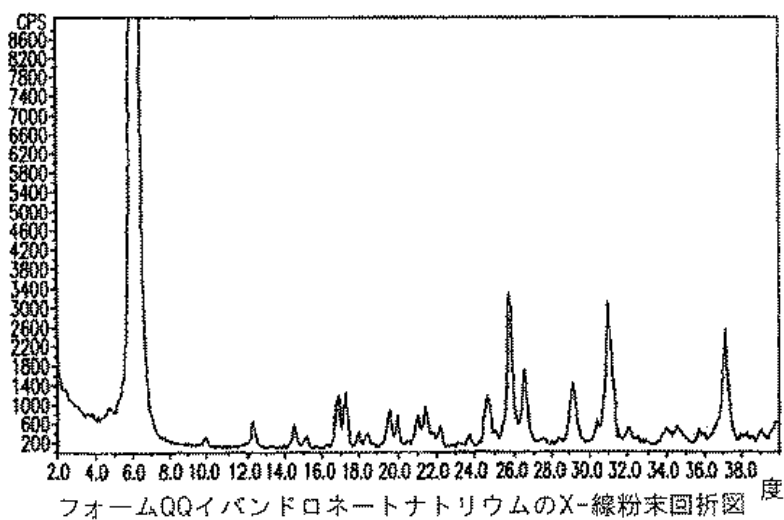


FIG.18

(3) 本願発明と先願発明との対比

本件審決が認定した本願発明と先願発明との一致点及び相違点は，以下のとおりである。

ア 一致点

角度 2θ で表される，

角度 $2\theta \pm 0.2^\circ$

16.8°

25.8°

の特徴的なピークを有する，Cu K α 放射線を用いて得られた粉末X線回折パターンにより特徴付けられる，3-（N-メチル-N-ペンチル）アミノ-1-ヒドロキシプロパン-1，1-ジホスホン酸-ナトリウム塩-

水和物（イバンドロネート）の結晶多形。

イ 相違点

特性ピークを示す角度 $2\theta \pm 0.2^\circ$ として、本願発明では、「 9.7° 」及び「 12.2° 」及び「 14.4° 」も特定されているのに対し、先願発明では、「 9.7° 」、「 12.2° 」及び「 14.4° 」が特定されていない点。

4 取消事由

- (1) 先願発明の認定の誤り、一致点の認定の誤り及び相違点の看過（取消事由 1）
- (2) 相違点についての判断の誤り（取消事由 2）
- (3) 先願発明の後願排除の基準日の認定の誤り（取消事由 3）

第3 当事者の主張

- 1 取消事由 1（先願発明の認定の誤り、一致点の認定の誤り及び相違点の看過）
について

〔原告の主張〕

- (1) 本件審決は、先願発明を、前記第2の3(2)のとおり認定した上で、本願発明と先願発明との一致点及び相違点を、前記第2の3(3)ア及びイのとおり認定した。
- (2) 先願発明の認定の誤り

ア しかし、先願発明に係るフォームQQは、3-(N-メチル-N-ペンチル)アミノ-1-ヒドロキシプロパン-1,1-ジホスホン酸-ナトリウム塩-水和物ではない。

すなわち、熱重量分析(TGA)は、温度の関数として試料の重量を測定して、溶媒和物の化学量論を求める方法であるが、本願発明の3-(N-メチル-N-ペンチル)アミノ-1-ヒドロキシプロパン-1,1-ジホスホン酸-ナトリウム塩-水和物の分子量は359.24であり、水の

分子量は18.02であることから、当業者は、3-(N-メチル-N-ペンチル)アミノ-1-ヒドロキシプロパン-1,1-ジホスホン酸-ナトリウム塩-水和物のTGAによる乾燥に基づく損失は5%と計算できる。しかるに、先願明細書(甲1の1)の表2及び3には、複数のフォームQQのTGAによる乾燥に基づく損失が5.6~11.4%と記載され、同じフォームであるのに一定した値を示していない。このことは、先願発明に係るフォームQQが、3-(N-メチル-N-ペンチル)アミノ-1-ヒドロキシプロパン-1,1-ジホスホン酸-ナトリウム塩当たり1.12~2.28分子の水の非化学量論的溶媒和物相を表しているだけで、3-(N-メチル-N-ペンチル)アミノ-1-ヒドロキシプロパン-1,1-ジホスホン酸-ナトリウム塩の個別化された化学量論的な一水和物であることを何ら示していない。そして、フォームQQのTGAによる乾燥に基づく損失5.6%の値は、水が蒸発した場合の予測値5%と比較すると、12%も相違し、単なる誤差の範囲内とはいえない。そもそも、TGAは、加熱によって失われる重量が測定されるにすぎず、TGA単独では、多形中に含まれるどの溶媒が蒸発したのかまでは解明することができない。

イ 特許法29条の2の「他の出願の当初明細書等に記載された発明」として認定されるためには、先願明細書に化学物質名又は化学構造式により化学物質が示されている場合においても、当業者が先願発明の出願時の技術常識を参酌して、先願発明に係る3-(N-メチル-N-ペンチル)アミノ-1-ヒドロキシプロパン-1,1-ジホスホン酸-ナトリウム塩-水和物の結晶形(フォームQQ)が製造できることが明らかであるように記載されている必要がある。

しかし、以下の(ア)~(オ)のとおり、先願明細書において「イバンドロネートナトリウム」がどのようなものを意味するのか不明瞭であり、少なくとも

も、3-(N-メチル-N-ペンチル)アミノ-1-ヒドロキシプロパン-1,1-ジホスホン酸-ナトリウム塩-水和物であると理解することはできないから、先願明細書には、3-(N-メチル-N-ペンチル)アミノ-1-ヒドロキシプロパン-1,1-ジホスホン酸-ナトリウム塩-水和物の結晶形フォームQQを製造することができるように記載されているということができず、当該結晶形を先願発明として認定することはできない。

(ア) 本願の発明者であるベルンハルト・クニップ博士は、宣言書(甲12)において、先願明細書の実施例で出発物質として使用された製品「イバンドロネートナトリウム」は自分の知る限りでは存在しない、「イバンドロネートナトリウム」の本質及びそれがどのようにして製造されたかについて先願明細書には一つの具体的な指示もないので、先願明細書で言及された実験を再現することは不可能である旨記載している。

(イ) 先願明細書において、「イバンドロネートナトリウム」が3-(N-メチル-N-ペンチル)アミノ-1-ヒドロキシプロパン-1,1-ジホスホン酸-ナトリウム塩-水和物であると明記されているのは、実験式(段落【0002】)と化学構造(段落【0003】)のみであり、実施例の出発物質や種々の生成物が一括して「イバンドロネートナトリウム」と称されている。しかも、「イバンドロネートナトリウムの化学名称は、(1-ヒドロキシ-3-(N-メチル-N-ペンチルアミノ)プロピリデン)ビスホスホン酸-ナトリウム塩である。」(段落【0002】)と記載され、「一水和物」とは記載されておらず、上記実験式及び化学構造と明らかに矛盾する。

(ウ) 「イバンドロネートナトリウム」が、3-(N-メチル-N-ペンチル)アミノ-1-ヒドロキシプロパン-1,1-ジホスホン酸-ナトリウム塩-水和物であるならば、「イバンドロネートナトリウム」は結晶

形である必要がある。非晶性の3-(N-メチル-N-ペンチル)アミノ-1-ヒドロキシプロパン-1,1-ジホスホン酸ナトリウム塩一水和物は存在しないからである。しかるに、先願明細書には、「イバンドロネートナトリウム」が白色粉末であることが一応記載されているが、結晶形の性質等に関する情報は一切記載されていないばかりか、非晶性の「イバンドロネートナトリウム」が単離された旨が記載されている。

(エ) 先願明細書には、種々のフォームが製造されたことが一応記載されているが、いずれのフォームも、製造された各フォームの熱重量分析(TGA)による乾燥に基づく損失が、いずれも3-(N-メチル-N-ペンチル)アミノ-1-ヒドロキシプロパン-1,1-ジホスホン酸ナトリウム塩一水和物の理論値5%をはるかに超えており、それらのフォームが一水和物であることを何ら証明していない。

(オ) 先願明細書には、「本発明はまた、イバンドロネートナトリウムの溶媒和物形を提供する」とも記載され、1/3エタノラート、モノエタノラート及びヘミブタノラートについて記載されている。しかし、その一方で、先願明細書には一水和物に関する記載は一切ない。したがって、先願明細書では「イバンドロネートナトリウム」は、1/3エタノラート、モノエタノラート又はヘミブタノラートのいずれかを意味し、一水和物を意味しないものというべきである。

(カ) 被告は、本願優先日時点では、イバンドロネートナトリウムが医薬品に用いられる場合には、イバンドロネートナトリウム一水和物結晶であるのが通常であったから、先願明細書においても、イバンドロネートナトリウムの結晶は、「イバンドロネートナトリウム一水和物」を指すというのが当業者の理解であった旨主張する。

しかし、仮に、イバンドロネートナトリウムが医薬品に用いられる場合に、イバンドロネートナトリウム一水和物結晶であるのが通常であっ

たとしても、先願明細書には、イバンドロネートナトリウムの溶媒和物やその固体結晶性のものが提供されることが明記されている上（段落【0023】、【0024】）、当該溶媒和物の結晶形を含む医薬組成物に係る請求項57～59も記載されている。そうすると、先願明細書において、医薬品に用いられるイバンドロネートナトリウムが一水和物の結晶とは必ずしもいえないから、被告の上記主張は理由がない。

ウ 結晶形を得るための出発物質にエタノール等の溶媒が残留していると、残留溶媒が、結晶化の際に水と一緒に共結晶化され、得られた結晶の格子中に含まれるので、一水和物とはならず、むしろ溶媒和物となるので、予め残留溶媒を除去する必要がある。このことは、本願明細書の参照実施例1で、エタノールを除去せずに結晶化を開始して得られた結晶中には、2.3%のエタノールと3.9%の水が残留していることが確認されており、参照実施例1では、3-(N-メチル-N-ペンチル)アミノ-1-ヒドロキシプロパン-1,1-ジホスホン酸ナトリウム塩の一水和物の多形は得られておらず（本願明細書の段落【0056】～【0058】）、一水和物を得るためには、出発物質がエタノールなどの残留溶媒を含む場合、それを取り除く必要がある。本願明細書の実施例1～6では、参照実施例1で得られた3-(N-メチル-N-ペンチル)アミノ-1-ヒドロキシプロパン-1,1-ジホスホン酸ナトリウム塩を出発物質とし、この出発物質に残留しているエタノールを共沸物として除去することで一水和物を得ている（本願明細書の段落【0038】）。なお、エタノール除去工程で一水和物が得られることは分析証明書（甲16）で証明されている。

一方で、先願明細書には、このようなエタノール等の残留溶媒の除去工程がない点に留意すべきである。したがって、先願明細書で得られた各フォームが、残留溶媒を含み、その結果、TGA値が3-(N-メチル-N

ーペンチル) アミノー1ーヒドロキシプロパンー1, 1ージホスホン酸ーナトリウム塩一水和物の理論値の5%を超えるということが至極当然に理解できる。その上, このことは, 先願明細書の実施例の出発物質が実際は一水和物ではなかったこと, そして, 残留溶媒が除去されていなかったことを意味するのである。

先願明細書において, フォームQQを製造した例のうち例39及び42は, 出発物質として「イバンドロネートナトリウム」を使用しているが, この「イバンドロネートナトリウム」は, 前記イ(オ)のとおり, 1/3エタノラート, モノエタノラート又はヘミブラノラートのいずれかを意味し得るから, 例39及び42の出発物質はこれらのアルコールを含むものであり, 結晶であるフォームQQは一水和物ではない。また, 例41, 43, 44では, 原料は「イバンドロネートナトリウム」ではないが, 得られたフォームQQのTGA値は8.8%, 9.6%, 及び11.4%と, 例39の5.6%よりもはるかに大きいことから, 結晶が一水和物ではないことは明らかである。例40では, 原料として「イバンドロネートナトリウム」もエタノールも使用されていないが, 得られたフォームQQは, TGA値が6.1%と, 例39の5.6%よりもはるかに大きいことから, 何らかの残留溶媒を含み, 一水和物ではないことが明らかである。さらに, 先願の優先権主張の基礎となる平成16年8月23日出願の米国特許出願第60/604026の明細書には, 「フォームQQはより少ない残留溶媒を有し」と, 残留溶媒を含有していることが記載されている。

したがって, 先願明細書の記載からは, フォームQQを一水和物として製造することはできないというべきである。

エ 以上のとおりであるから, 本件審決の先願発明の認定には誤りがある。

(3) 本願発明と先願発明との一致点の認定の誤り及び相違点の看過

ア 前記(2)のとおり, 先願発明に係るフォームQQは, 3-(N-メチル

ーNーペンチル) アミノー1ーヒドロキシプロパンー1, 1ージホスホン酸ーナトリウム塩ー水和物ではない。

そうすると、本願発明と先願発明とを対比させた場合、3ー(NーメチルーNーペンチル) アミノー1ーヒドロキシプロパンー1, 1ージホスホン酸ーナトリウム塩ー水和物(イバンドロネート)の結晶多形であることは一致点とはいえず、本件審決の認定した前記第2の3(3)イの相違点に加えて、以下の相違点(以下「相違点B」という。)も存在することになる。

相違点B：本願発明が3ー(NーメチルーNーペンチル) アミノー1ーヒドロキシプロパンー1, 1ージホスホン酸ーナトリウム塩の一水和物であるのに対して、先願発明は一水和物ではない点。

したがって、3ー(NーメチルーNーペンチル) アミノー1ーヒドロキシプロパンー1, 1ージホスホン酸ーナトリウム塩の一水和物であることを、一致点として認定し、相違点Bを看過した本件審決には誤りがあり、この誤りは審決の結論に影響を及ぼすことから、本件審決は違法なものとして取り消されるべきである。

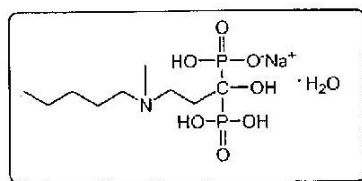
イ さらに、先願明細書の図18に関しては、4.8°周辺のピークの存在に着目すると、かかるピークは、本願明細書の図1に示すとおり、本願の請求項1の3ー(NーメチルーNーペンチル) アミノー1ーヒドロキシプロパンー1, 1ージホスホン酸ーナトリウム塩ー水和物のX線回折パターンに存在しない。そうすると、本願発明と先願発明とを対比させた場合、以下の相違点(以下「相違点A'」という。)も存在するから、相違点A'を看過した本件審決は違法なものとして取り消されるべきである。

相違点A'：特性ピークを示す角度 $2\theta \pm 0.2^\circ$ として、本願発明では、「4.8°」周辺のピークが存在しないのに対して、先願発明では、4.8°周辺のピークが存在する点。

〔被告の主張〕

(1)ア 原告は、本件審決が、先願明細書に記載された結晶形であるフォームQ Qを一水和物として認定した点は誤りである旨主張する。

しかし、先願明細書（甲1の1）には、イバンドロネートナトリウムの化学構造として、段落【0003】に、次の構造が記載され、



さらに「イバンドロネートナトリウムについての実験式は、 $C_9H_{22}NO_7P_2Na \cdot H_2O$ である。」（段落【0002】）と記載されていることから、先願明細書においては、特に断りのない限り、「イバンドロネートナトリウム」とは3-（N-メチル-N-ペンチル）アミノ-1-ヒドロキシプロパン-1, 1-ジホスホン酸ナトリウム塩一水和物を指すとみるのが妥当である。

そして、先願明細書には、フォームQQについて、「フォームQQと称する固体結晶性イバンドロネートナトリウムを提供する。」（段落【0021】）と記載されているとおり、関心のあるフォームQQとして記載されているのは、先願明細書において「イバンドロネートナトリウム塩」と称されるものである「イバンドロネートナトリウム塩一水和物」であって、複数のフォームQQが調製されたとしても、フォームQQを特徴づけるためのX線粉末回折は、関心のある結晶である一水和物について測定されたはずである。

また、熱重量分析（TGA）は、結晶水や吸着水の定量にも用いられるが、加熱によって失われる重量が測定されるにすぎない。最終的な重量損失の値には、結晶水と付着水などの結晶水以外の成分の両方が含まれ、それだけでは多形結晶の結晶水の量と必ずしも一致しないことは、医薬の分

野の当業者の技術常識である。したがって、TGAの最終的な重量損失量が一水和物の理論値と完全に一致しない場合であっても、そのことのみでは、先願発明の多形が一水和物ではないことの証拠にはならない。

したがって、原告の上記主張は理由がない。

イ 原告は、先願明細書には、イバンドロネートナトリウム塩一水和物の結晶形が製造できるように記載されていない旨主張する。

(ア) しかし、本願優先日前から、医薬品の有効成分として用いられる化合物が、水和物を含む結晶であっても、水和物を省略した化学名で呼ばれることがあることは当業者に周知であった。したがって、本願優先日時点では、イバンドロネートナトリウムが医薬品に用いられる場合には、イバンドロネートナトリウム一水和物結晶であるのが通常であった（乙9～11）ので、先願明細書においても、イバンドロネートナトリウムの結晶は「イバンドロネートナトリウム一水和物」を指すというのが、当業者の理解であったといえる。そして、上記のとおり、先願明細書において、イバンドロネートナトリウムという記載が一水和物結晶を指す場合があり、本願優先日時点の技術常識を踏まえて先願明細書の記載を検討すれば、先願明細書に記載された例39～44のフォームQQのイバンドロネートナトリウムとは、イバンドロネートナトリウム一水和物結晶を指すと解するのが妥当である。

以上のとおり、先願明細書における「イバンドロネートナトリウム」という記載は明確であるし、本願優先日時点で、イバンドロネートナトリウム一水和物を有効成分とする医薬品も既に販売されており、イバンドロネートナトリウム一水和物の存在は当業者に明らかであったから、先願明細書の記載からイバンドロネートナトリウム一水和物が理解できず、その製造ができないというものではない。

(イ) 原告は、この点について、例39及び例44で用いられた出発物質で

ある「イバンドロネートナトリウム」がどのようなものかを理解できないから、これらの実施例に従って目的物を得ることができない旨主張する。

しかし、例 3 9 及び例 4 4 記載の出発物質は、イバンドロネートナトリウム一水和物の結晶であると解される。先願明細書には、例 3 9 及び例 4 4 で用いた出発原料の具体的な結晶形については特定されていないが、例 3 9 及び例 4 4 においては、イバンドロネートナトリウムを溶媒に溶解して用いており、溶解すれば結晶を構成していた分子は溶媒分子の間にバラバラに分散することとなり、どのような結晶形のものを用いても同じであるから、出発物質として結晶を用いる場合には、どのような結晶形のものを用いてもよいことは明らかである。また、例 3 9 では、出発物質がエタノール溶媒和物ではなく、エタノールを使用して結晶を調製するわけでもないから、得られたフォーム QQ の結晶はエタノール溶媒和物ではない。

そして、例 3 9 に代表される製造方法で得られたフォーム QQ は、熱重量分析 (TGA) による重量損失が 5.6% と、一水和物の理論値 5% に近い値が確認され、図 1 8 にみられる粉末 X 線回折のパターンは、全体としてみて本願発明の実施例として記載されたものと同じ 2θ にピークを示し、同じ結晶形であると認められるから、水和物の存在についても本願発明のものと同じであると認められる。

さらに原告が指摘する優先基礎出願の明細書における記載も、フォーム QQ には残留溶媒が少ないということであるから、先願明細書に記載された例 3 9 に代表されるフォーム QQ が溶媒和物ではなく、一水和物であるという上記の理解と何ら矛盾するものではない。

(ウ) 以上のとおり、技術常識を考慮して先願明細書の記載を検討すれば、先願明細書に記載されたイバンドロネートナトリウムのフォーム QQ が

イバンドロネートナトリウム一水和物の結晶であることは明確であって、先願発明であるイバンドロネートナトリウム一水和物の結晶フォームQは、先願明細書に記載された製造方法に従って、当業者が得ることができるものである。

したがって、原告の上記主張は理由がない。

(2)ア 原告は、本件審決は、一水和物である点を含めて、本願発明と先願発明の一致点として認定し、相違点を看過した誤りがある旨主張する。

しかし、前記(1)のとおり、本件審決が、先願明細書に記載された結晶形であるフォームQQを3-(N-メチル-N-ペンチル)アミノ-1-ヒドロキシプロパン-1,1-ジホスホン酸ナトリウム塩一水和物と認定した点に誤りはないから、一致点及び相違点の認定についても、原告主張に係る誤りはない。

イ 原告は、先願明細書の図18には、本願発明に存在しない4.8°付近のピークが存在するから、本願発明と先願発明とは、相違点A'でも相違する旨主張する。

しかし、本願発明を特定するために出願人が必要と認める事項として請求項1に記載しているのは、3-(N-メチル-N-ペンチル)アミノ-1-ヒドロキシプロパン-1,1-ジホスホン酸ナトリウム塩一水和物(イバンドロネート)の結晶多形である点と、その結晶多形が角度 $2\theta \pm 0.2^\circ$ として、 9.7° 、 12.2° 、 14.4° 、 16.8° 及び 25.8° の特徴的なピークを有する、CuK α 放射線を用いて得られた粉末X線回折パターンにより特徴づけられる結晶多形である点のみであって、請求項1には、4.8°付近のピークが存在しないとは記載されていない。また、本願明細書にも、請求項1の記載を4.8°付近のピークが存在しないもののみを指すと認め得るような記載はない。したがって、原告の上記主張は、特許請求の範囲の記載及び明細書の記載に基づかないものであ

り理由がない。

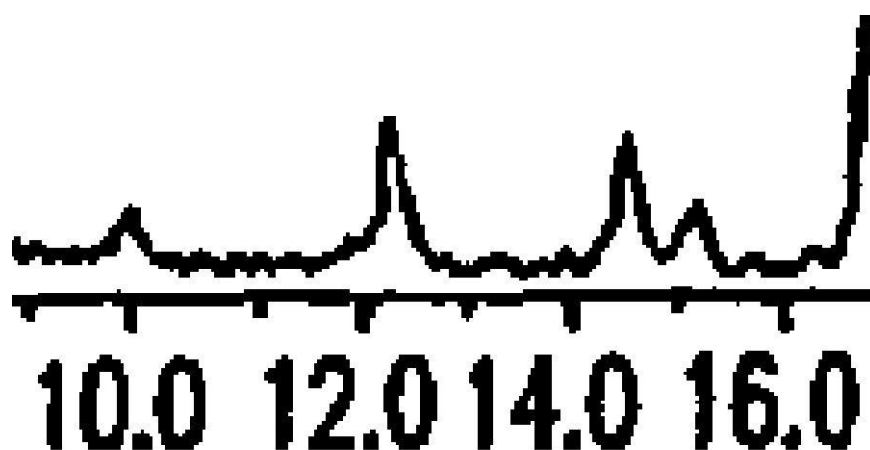
また、本願明細書の図1からも、 4.8° 付近でベースラインが上昇していることが読みとれるから、 4.8° 付近のピークが存在しないと明らかにいえるようなものではない。

ウ 以上によれば、本件審決の先願発明の認定、一致点及び相違点の認定に誤りはなく、原告の主張する取消事由1は理由がない。

2 取消事由2（相違点についての判断の誤り）について

〔原告の主張〕

- (1) 本件審決は、先願発明は、先願明細書の図18のX線粉末回折パターンを示すものであり、図18を拡大した下図によれば、 2θ が、 9.7° 、 12.2° 及び $14.4^\circ \pm 0.2^\circ$ においても特徴的なピークを示すことが読み取れるから、先願発明は、特徴的なピークを示す角度 $2\theta \pm 0.2^\circ$ として「 9.7° 」、「 12.2° 」及び「 14.4° 」も含むものであり、前記第2の3(3)イの相違点は実質的な相違点ではないと判断した。



- (2) しかし、先願明細書において、フォームQQの特徴的なピークを示す角度 $2\theta \pm 0.2^\circ$ として明記されているのは、 6.2° 、 16.9° 、 17.3° 、 21.5° 、 24.7° 、 25.9° 、 26.7° 、 29.2° 、 31.1° 及び $37.2^\circ \pm 0.2^\circ$ のみであり（甲1の1、段落【00

42】、請求項40)、それ以外に、特徴的なピークがあることは先願明細書には記載も示唆もされていない。本件審決は、 2θ が、 9.7° 、 12.2° 及び $14.4^\circ \pm 0.2^\circ$ において特徴的なピークを示すことを読み取るために、わざわざ図18を拡大したが、このようにしないと読み取れないものをおよそ特徴的なピークということとはできないし、これらの特徴的なピークとすべき理由も示されていない。

また、図18では、 10° 近辺の突起がノイズで失われているので、 9.7° (角度 $2\theta \pm 0.2^\circ$) のピークの存在を見出すことはできない。ノイズで失われる突起は、低くても 10° を中心とするか、あるいは、それを越えさえしている。

- (3) 本願明細書の図1と比較すればわかるとおり、先願明細書の図18のX線回折パターンは非常に解像度が悪く、本件審決のように拡大したとしても解像度がよくなるわけではない。正確に特徴づけられた本願発明に係る多形と、先願発明のフォームQQとの相違点を検討するために、非常に解像度の悪い先願明細書の図18を考慮することは許されない。

また、図18の大部分のピークはノイズに紛れ込んでいるので、ノイズとピークの間どこに境界線を置いて、両者を客観的に識別し得るのか理解できない。そのため、図18から特徴的なピークを客観的に見出すことはできない。

さらに、先願発明は複数の形態のフォームQQを調製しているから、当業者は、図18のX線回折パターンがどの形態のフォームQQのX線回折パターンであるのか理解することはできないし、図18のX線回折パターンが複数のフォームQQのすべての形態を一緒にしたときのX線回折パターンなのかどうかも理解することができない。

- (4) そもそも前記1の〔原告の主張〕のとおり、先願発明に係るフォームQQは、3-(N-メチル-N-ペンチル)アミノ-1-ヒドロキシプロパン-

1, 1-ジホスホン酸ナトリウム塩の一水和物ではないのだから, 図18は3-(N-メチル-N-ペンチル)アミノ-1-ヒドロキシプロパン-1, 1-ジホスホン酸ナトリウム塩一水和物のX線回折パターンとはいえず, 図18を相違点の検討において考慮することはできない。

- (5) 以上によれば, 先願発明は, 特徴的なピークを示す角度 $2\theta \pm 0.2^\circ$ として「 9.7° 」, 「 12.2° 」及び「 14.4° 」も含むものとはいえず, 本件審決の前記(1)の判断は誤りであり, この誤りは審決の結論に影響を及ぼすことから, 本件審決は違法なものとして取り消されるべきである。

〔被告の主張〕

- (1) 粉末X線回折パターンにおいて角度 $2\theta \pm 0.2^\circ$ で一致するということは, 測定値相互間の誤差は最大 0.4° まで許容されることになる。そうすると, 本願明細書の図1の $2\theta 9.7^\circ$ の測定値と, 先願明細書の図18の $2\theta 10.0^\circ$ という測定値とは, その差は 0.3° であるから, 角度 $2\theta \pm 0.2^\circ$ の許容範囲に含まれており, 両者は角度 $2\theta \pm 0.2^\circ$ の範囲内で一致しているといえるから, 先願発明についての 10.0° のピークは, 本願発明における $2\theta \pm 0.2^\circ$ が 9.7° のピークに対応するピークであることになる。
- (2) 粉末X線回折による結晶多形の同定は, 結晶格子によるX線の反射の結果として表れる複数のピークの位置をパターンとして比較することによって行うのであって, 原告が主張するように, 単独のピークの 2θ 値の大小を比較して行うのではない。そして, 先願明細書の図18には, 12.2° , 14.4° , 16.8° , 25.8° のピークが存在し, 10° 付近には, 10.0° のピークの他にはピークは存在しないのであるから, このピークが $2\theta \pm 0.2^\circ$ が 9.7° であるピークに対応するものであることは明らかであって, 本願発明が先願明細書の図18の粉末X線回折パターンを示す先願発明と同一であるとした本件審決の判断に誤りはない。

(3) 原告は、先願発明では複数のフォームQQが調製され、図18がどのフォームQQのX線回折パターンであるのか理解できない旨主張する。

しかし、前記1〔被告の主張〕(1)アのとおり、先願明細書には、「イバンドロネートナトリウム塩一水和物」のことを「イバンドロネートナトリウム塩」と記載され（段落【0002】、【0003】）、段落【0021】に「フォームQQと称する固体結晶性イバンドロネートナトリウムを提供する。」と記載されていることからみて、明らかに、先願明細書において関心のある結晶多形として記載されているのは、「イバンドロネートナトリウム塩」と称される「イバンドロネートナトリウム塩一水和物」であって、複数のフォームQQが調製されたとしても、フォームQQを特徴づけるためのX線粉末回折は、関心のある結晶多形である一水和物について測定するはずである。このように、先願明細書の図18は、一水和物であるフォームQQについてのものであるから、本件審決が、フォームQQのX線回折パターンとして、図18を参照し、対比判断を行った点に誤りはない。

(4) 本願発明における多形BのX線回折図（本願明細書の図1）と、先願発明のフォームQQのX線回折図（先願明細書の図18）とは、測定ステップの大きさと測定にかける時間が異なるものであるから、 2θ のピーク位置と強度の測定値が完全に一致しているわけではない。しかし、粉末X線結晶回折は、回折角 θ 及び結晶格子の面間隔 d とX線の波長 λ の関係式であるブラッグの法則をその原理として利用するものであり、このことは、言い換えると、 2θ は、X線の波長 λ と面間隔 d の関数であるから、同じ波長のX線を用いて測定した粉末X線回折図において、 2θ におけるピーク位置の一致が全体として確認できるのであれば、解像度の良否自体を本願発明と先願発明との同一性の判断の観点から問題にする直接の意味はない。

(5) 以上によれば、原告主張の取消事由2は理由がない。

3 取消事由3（先願発明の後願排除の基準日の認定の誤り）について

〔原告の主張〕

- (1) 本件審決は、先願は平成16年8月23日の米国特許出願第60/604026号（以下「P1出願」という。）及び平成17年6月16日の米国特許出願第60/690867号（以下「P2出願」という。）を基礎としたパリ条約による優先権主張を伴うものであって、優先権証明書が適法に提出されているところ、先願の出願人であるテバ・ファーマシューティカル・インダストリーズ・リミテッド（以下「テバ社」という。）は、その出願時点で、P1出願をした発明者であるリフシツリロン・リビタル、バイヤー・トーマス及びアロンヒメ・ジュディス（以下、まとめて「先願発明者」という。）の正規の承継人となってパリ条約による優先権主張ができる状態にあったと強く推認されるし、そう解するのが相当であり、先願のP1出願に基づく優先権主張については、真実性についての合理的な疑義は認められず、そうであれば、先願のP1出願に基づく優先権主張の適法性が推認され、先願発明については、後願排除の基準日は、先願のパリ条約による優先権主張の基礎となったP1出願の出願日である平成16年8月23日とすることができる旨判断した。
- (2) しかし、以下の(3)ないし(5)によれば、先願はP1及びP2出願に基づく優先権の利益を享受することができないから、特許法29条の2の他の出願として引用される場合は、第1国出願日ではなく、国際出願日の平成17年8月23日を後願排除の基準日とすべきところ、本願の優先日は同年2月1日であるから、先願は、特許法29条の2の本願優先日前の他の出願とはいえない。したがって、先願発明について、後願排除の基準日を、先願のパリ条約による優先権主張の基礎となったP1出願の出願日である平成16年8月23日と認定した本件審決は誤りであり、その誤りが審決の結論に影響を及ぼすことから、本件審決は取り消されるべきである。
- (3) 先願の出願人は、P1出願及びP2出願の出願人でも承継者でもないから、

先願はP 1 及びP 2 出願に基づく優先権の利益を享受することはできないこと。

ア 優先権を主張できる者は第1 国出願の出願人又はその承継者である（パリ条約4 条A（1））。しかるに、先願の出願人は、テバ社であるのに対して、P 1 及びP 2 出願の出願人は、発明者である先願発明者であり、米国特許庁のホームページを調査してもテバ社がP 1 及びP 2 出願を承継した記録も証拠もない。

イ 米国特許出願第1 1 / 6 4 4 5 6 8 号（以下「5 6 8 出願」という。）は、P 1 及びP 2 出願に基づく優先権を主張し、米国特許出願第1 1 / 2 1 1 0 6 2 号（以下「0 6 2 出願」という。）及び米国特許出願第1 1 / 4 1 0 8 2 5 号（以下「8 2 5 出願」という。）の継続出願であり、先願と同一の発明の主題を開示するものであるばかりか、P 1 及びP 2 出願、0 6 2、8 2 5 及び5 6 8 出願並びに先願の発明の主題はすべて同一であり、これらの出願時の請求項もすべて同一といえる。この5 6 8 出願は、平成1 8 年1 2 月2 2 日に提出され、その後、出願のみならず発明の主題や優先権もテバ社に承継されているが、出願人である発明者全員が5 6 8 出願の譲渡証に署名したのは平成1 9 年2 月2 1 日であり、先願を出願した平成1 7 年8 月2 3 日の時点では、テバ社はP 1 及びP 2 出願を含むこれらの出願やその優先権を承継していない。

(4) 先願の出願人は、平成1 9 年2 月1 9 日以前には、P 1 及びP 2 出願の発明者であるピンカソフ・ミカエルの権利を取得していないから、P 1 及びP 2 出願に基づく優先権の利益を享受することができないこと。

ピンカソフ・ミカエルは、P 1 及びP 2 出願の発明者ではないが、それらと発明の主題が同一である8 2 5 出願及び5 6 8 出願では発明者として追加されている。5 6 8 出願に関して平成1 9 年3 月2 7 日に提出された宣誓書によると、ピンカソフ・ミカエルを含む各発明者は先願と同一の発明の主題

についての発明者であることを証言し、さらにP 1及びP 2出願の優先権も請求していた。したがって、ピンカソフ・ミカエルはP 1及びP 2出願で開示されたのと同じ発明の主題の適法な発明者である。

しかるに、ピンカソフ・ミカエルが5 6 8出願の譲渡証に署名したのは、平成19年2月19日であるから、先願の出願時点では、テバ社はP 1及びP 2出願に開示された発明の主題に関する権利並びにこれらの優先権を承継していない。

- (5) 平成19年2月21日付けの譲渡証の存在により、優先権の承継が必要なかったとはいえないこと。

5 6 8出願の譲渡証の存在から、優先権を取得するのに譲渡に必要ななかったとはいえ、実際に、先願発明者のうちの一人であるリフシツリロン・リビタルの発明は、テバ社にいつも決まって承継されていた。

また、平成19年2月21日付けの5 6 8出願の譲渡証には、4人の発明者全員が「1. 前記発明、アメリカ合衆国特許証に係る前記特許出願、ありとあらゆる他の国における前記発明の特許証に係るありとあらゆる他の出願、例えば、すべての分割、更新、代替、継続、及び全部若しくは一部が前記発明に基づくか又は前記特許出願に基づく条約出願、ならびにありとあらゆる特許証、再発行証、及び前記発明又は前記特許出願について許可された特許証の延長に対する、すべての権利、権原、及び利益、ならびに前記発明、前記特許出願、及び前記特許証に基づくか若しくは基づきうるか又はそれらに起因するあらゆる優先権を譲受人に譲渡、移転、付与する」ことが記載されているから、この譲渡証により、発明者は、発明及びこれについてのP 1及びP 2出願に係る優先権を譲渡したというべきである。

さらに、5 6 8出願の譲渡証において、発明者は、発明をこれまでいかなる他人にも譲渡していなかったこと、各人が発明をテバ社に譲渡する権利を有していたことを陳述している。

したがって、テバ社は、発明者全員が署名し終えた平成19年2月21日になって初めてパリ条約4条A(1)でいう承継人になったといえる。

〔被告の主張〕

(1) 優先権証明書に基づく優先権主張の適法性の推認について

先願のP1出願に基づく優先権主張については、優先権証明書が実際に提出されている。

そして、特許協力条約に基づく規則51の2.1(a)には、「51の2.2の規則に従うことを条件として、第二十七条の規則に従い、指定官庁が適用する国内法令により出願人に提出を要求することができるものは、特に次のものを含む。…(iii)出願人が先の出願をした出願人でない場合又は先の出願がされた日以後出願人の氏名が変更されている場合には、先の出願に基づく優先権を主張する出願人の資格に関する証明を含む書類…」と規定され、当該出願人の資格に関する証明を含む書類の提出を要求しない指定官庁においては、優先権の承継の真実性に合理的な疑義がないかぎり、優先権証明書の提出をもって優先権主張の適法性が推認されるものと解すべきである。

そして、以下の点からみて、先願のP1出願に基づく優先権主張の適法性は強く推認される。

まず、優先権主張は、優先権主張の基礎となる出願が未公開状態である時点で第二国に出願しなければならず、優先権主張の基礎となる出願の出願人から信頼されてその未公開情報を得た承継人のような特別な関係者でなければ、優先権証明書の提出ができない。すなわち、先願の出願人が優先権証明書を提出したということ自体に、優先権を適法に承継したという強い推定が働く。

次に、先願は、国際段階で、米国以外の国についてテバ社を出願人としながら、あえて、米国については発明者を出願人としていたことからみると、テバ社が先願を出願するときに、米国以外の国においてP1出願の出願人が

ら意図的に出願人を変更した，すなわち，米国以外の国においては，発明者から優先権主張も含めてその出願をする権利を譲り受けて，テバ社が出願人となったと考えるのが妥当である。

さらに，P 1 出願の発明者から優先権も含めた出願をする権利を適法にテバ社が承継していないとすれば，発明者はテバ社に対して何らかの対抗措置を講じるのが自然であるが，先願は，平成24年8月31日に登録が確定しており，その後，テバ社と発明者との間で冒認等の係争が生じた事実がないのであるから，先願の出願の時点で，発明者がテバ社への承継を了承していたと考えるのが自然である。

以上のとおり，優先権の承継の真実性に特に合理的な疑義はなく，先願のP 1 出願の優先権主張の適法性が強く推認されたとした本件審決の判断に誤りはない。

- (2) 合衆国法典第35巻261条によれば，特許出願等に係る権利は証書によって法的に譲渡することができるから，米国特許庁ホームページに譲渡の記録や証拠がないとしても，そのことで承継がなかったことが裏付けられるものではない。

また，568出願と先願は，優先基礎出願が共通するものではあるが，それぞれ，別の国に出願された別の出願である。したがって，568出願の譲渡証の効力は，あくまで568出願及び568出願においてP 1 出願に基づく優先権主張をする権利の譲渡に限られ，先願においてP 1 出願に基づく優先権主張をする権利についてまで及ぶものではない。

さらに，合衆国法典第35巻111条(a)(1)に「特許出願は，本法に別段の定めがある場合を除き，長官に対する書面によるものとし，発明者によって行われるか又は出願することについて発明者の委任を受けていなければならない。」と規定されるように，米国においては，出願人は原則として発明者でなければならず，出願前に特許を受ける権利の譲渡を受けたとしても

出願人にはなれない。このために、その譲渡を米国特許庁へ登録しようとした米国出願である568出願は、発明者を出願人として出願され、譲渡証に譲渡対象の出願番号が記載できるようになった後に、発明者がテバ社にその権利を譲渡する手続がとられた。一方、日本国においては、発明者でなくても、発明者から特許出願前に特許を受ける権利を承継すれば、発明者からの譲渡証を必要とせず、特許出願することができるのであるから、日本国出願である先願において、その出願前にP1出願の優先権を主張する権利を含め、テバ社が発明者から特許を受ける権利を承継していたことに不自然な点はない。

(3) 前記(2)のとおり、568出願の譲渡証の効力は、先願におけるP1出願に基づく優先権主張をする権利についてまで及ぶものではなく、先願とは別個の出願である568出願の出願人にピンカソフ・ミカエルが含まれていたとしても、先願におけるP1出願の優先権の承継とは関係がない。そして、P1出願の出願人又は発明者には、ピンカソフ・ミカエルが含まれていないから、先願におけるP1出願に基づく優先権の承継にあたっては、ピンカソフ・ミカエルから優先権の譲渡を受ける必要はない。

(4) 568出願の譲渡証は、568出願の発明者が米国出願である568出願に記載された発明と568出願においてP1出願に基づく優先権を主張する権利の譲渡をただけであって、568出願とは別の出願である先願においてP1出願に基づく優先権主張をする権利にまで効力を及ぼすものではない。

また、568出願の譲渡証中の「全部若しくは一部が前記発明に基づくか又は前記特許出願に基づく条約出願」とは、568出願の発明に基づく条約出願であり、「前記発明…に基づくか…それらに起因する…優先権」とは、568出願に記載された発明について、568出願に基づいて優先権主張をする権利と解すべきであって、P1出願の優先権ではない。

そして、譲渡証は、568出願の発明者が米国出願である568出願につ

いて、P 1 及び P 2 出願に基づく優先権を主張する権利の譲渡をしたことを証明するだけであるから、当該譲渡証に、その権利を発明者が譲渡時点までいかなる他人にも譲渡していないとの記載があることが、568 出願以外の出願において P 1 出願に基づく優先権主張をする権利を譲渡していないことを裏付けるものではない。

第 4 当裁判所の判断

1 取消事由 1 (先願発明の認定の誤り、一致点の認定の誤り及び相違点の看過) について

(1) 先願明細書 (甲 1 の 1) の記載事項

先願明細書は、発明の名称を「固体及び結晶イバンドロネートナトリウム及びその調製方法」とする発明を開示するものであって、以下の事項が記載されている。

ア 特許請求の範囲

【請求項 1】

非晶性イバンドロネートナトリウム。

【請求項 2】

水中、イバンドロネートナトリウムの溶液を噴霧乾燥する段階を含んで成る、非晶性イバンドロネートナトリウムの調製方法。

【請求項 3】

- a) 約 4.7, 5.0, 17.2, 18.3 及び $19.5 \pm 0.2^\circ$ 2θ での x 線反射により特徴づけられるイバンドロネートナトリウム結晶形；
- b) 約 4.8, 9.3, 18.5, 23.1 及び $36.1 \pm 0.2^\circ$ 2θ での x 線反射により特徴づけられるイバンドロネートナトリウム結晶形；
- c) 約 4.6, 4.8, 5.3, 9.3 及び $34.7 \pm 0.2^\circ$ 2θ での x 線反射により特徴づけられるイバンドロネートナトリウム結晶形；
- d) 約 4.9, 5.1, 6.0, 20.0 及び $36.4 \pm 0.2^\circ$ 2θ での x 線反射により特

- 徴づけられるイバンドロネートナトリウム結晶形；
- e) 約 4.7, 9.2, 17.4, 18.4 及び $19.9 \pm 0.2^\circ$ 2θ での x ー線反射により特
徴づけられるイバンドロネートナトリウム結晶形；
- f) 約 4.8, 5.7, 17.3, 19.5 及び $26.0 \pm 0.2^\circ$ 2θ での x ー線反射により特
徴づけられるイバンドロネートナトリウム結晶形；
- g) 約 4.6, 9.2, 18.3, 19.6 及び $25.6 \pm 0.2^\circ$ 2θ での x ー線反射により特
徴づけられるイバンドロネートナトリウム結晶形；
- h) 約 5.0, 5.9, 17.2, 20.0 及び $25.9 \pm 0.2^\circ$ 2θ での x ー線反射により特
徴づけられるイバンドロネートナトリウム結晶形；
- i) 約 5.1, 6.1, 17.3, 20.1 及び $21.5 \pm 0.2^\circ$ 2θ での x ー線反射により特
徴づけられるイバンドロネートナトリウム結晶形；
- j) 約 5.1, 6.2, 17.3, 19.7 及び $20.1 \pm 0.2^\circ$ 2θ での x ー線反射により特
徴づけられるイバンドロネートナトリウム結晶形；
- k) 約 5.0, 6.1, 17.2, 25.7 及び $30.9 \pm 0.2^\circ$ 2θ での x ー線反射により特
徴づけられるイバンドロネートナトリウム結晶形；
- l) 約 4.7, 6.0, 17.2, 26.2 及び $31.0 \pm 0.2^\circ$ 2θ での x ー線反射により特
徴づけられるイバンドロネートナトリウム結晶形；
- m) 約 4.9, 6.2, 25.9, 31.0 及び $37.1 \pm 0.2^\circ$ 2θ での x ー線反射により特
徴づけられるイバンドロネートナトリウム結晶形；
- n) 約 5.9, 17.1, 19.6, 20.2 及び $21.3 \pm 0.2^\circ$ 2θ での x ー線反射により
特徴づけられるイバンドロネートナトリウム結晶形；
- o) 約 6.1, 17.2, 19.6, 20.3 及び $21.4 \pm 0.2^\circ$ 2θ での x ー線反射により
特徴づけられるイバンドロネートナトリウム結晶形；
- p) 約 6.1, 17.2, 19.6, 20.1 及び $21.5 \pm 0.2^\circ$ 2θ での x ー線反射により
特徴づけられるイバンドロネートナトリウム結晶形；
- q) 約 6.1, 17.3, 19.6, 21.5 及び $30.8 \pm 0.2^\circ$ 2θ での x ー線反射により

特徴づけられるイバンドロネートナトリウム結晶形；

r) 約 6.2, 25.9, 26.7, 31.1 及び $37.2 \pm 0.2^\circ$ 2θ での x 線反射により

特徴づけられるイバンドロネートナトリウム結晶形；

s) 約 5.3, 6.0, 17.2, 18.7 及び $20.0 \pm 0.2^\circ$ 2θ での x 線反射により特

特徴づけられるイバンドロネートナトリウム結晶形；

t) 約 4.8, 5.1, 5.3, 5.4 及び $6.1 \pm 0.2^\circ$ 2θ での x 線反射により特徴

づけられるイバンドロネートナトリウム結晶形；

u) 約 6.2, 15.7, 26.3, 32.6 及び $35.6 \pm 0.2^\circ$ 2θ での x 線反射により

特徴づけられるイバンドロネートナトリウム結晶形から成る群から選択

されたイバンドロネートナトリウム結晶形。…

【請求項 40】

フォーム QQ と称する、約 6.2, 25.9, 26.7, 31.1 及び $37.2 \pm 0.2^\circ$ 2θ での x 線反射により特徴づけられ、そして約 16.9, 17.3, 21.5, 24.7 及び $29.2 \pm 0.2^\circ$ 2θ での x 線反射によりさらに特徴づけられる請求項 3 記載のイバンドロネートナトリウム結晶形。

【請求項 41】

図 18 に実質的に示されるような粉末 x 線回折図を有する請求項 40 記載のイバンドロネートナトリウム結晶形。

【請求項 42】

100 μ 以下の粒度分布を有する請求項 40 記載のイバンドロネートナトリウム結晶形。

【請求項 43】

60 μ 以下の粒度分布を有する請求項 42 記載のイバンドロネートナトリウム結晶形。」

イ 発明の詳細な説明

(ア) 技術分野

【0001】

発明の分野：

本発明は、イバンドロネートナトリウムの固体状態化学に関する。」

(イ) 背景技術

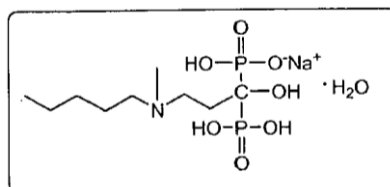
【0002】

発明の背景：

イバンドロネートナトリウムについての実験式は、 $C_9H_{22}NO_7P_2Na \cdot H_2O$ である。イバンドロネートナトリウムの化学名称は、(1-ヒドロキシ-3-(N-メチル-N-ペンチルアミノ)プロピリデン)ビスホスホン酸一ナトリウム塩である。イバンドロネートナトリウムの化学構造は、次の通りである：

【0003】

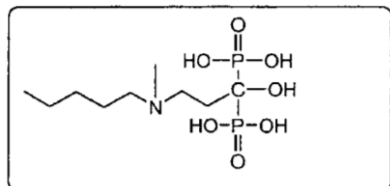
【化1】



【0004】

イバンドロン酸 (IBD-Ac) の化学構造は、次の通りである：

【化2】



【0005】

イバンドロネートナトリウムは、脂肪族第三アミン側鎖により特徴づけられる第三世代窒素含有ビスホスホネートである。イバンドロネー

トナトリウムは白色粉末である。

アメリカ特許第 4,972,814 号は、ジホスホン酸誘導体、その調製方法、及びそれを含む医薬組成物を開示する。

【0006】

Boniva (商標) (イバンドロネートナトリウム)は、骨疾患、例えば悪性の高カルシウム血症、骨溶解、バジェット病、オステオポロシス及び転移性骨疾患の処理のために Hoffmann-La Roche により開発された。それは、2～3ヶ月ごとに投与される静脈内注射として、及び経口製剤として利用できる。

Boniva (商標) はまた、癌関連の骨合併症のために、名称 Bondronat (商標) としてヨーロッパにおいて市販されている。Bondronat (商標) は、1mg のイバンドロン酸に応答する、1.125mg のイバンドロン酸一ナトリウム塩一水和物を含む注入のための溶液のための 1ml の濃縮物を含むアンプルにおいて入手できる。」

(ウ) 発明を実施するための最良の形態

【0023】

発明の特定の記載：

本発明は、イバンドロネートナトリウムの新規結晶形、及びイバンドロネートナトリウムの非晶形を提供する。1つの態様においては、本発明は、他の結晶形を実質的含まない、すなわち約5%以下のもう1つの結晶形を含む個々の結晶形を提供する。本発明はまた、それぞれ記載されるイバンドロネートナトリウムの固体形の調製方法を提供する。

本発明はまた、イバンドロネートナトリウムの溶媒和物形を提供する。

そのような溶媒和物に関する溶媒含有率の範囲は、下記に定義される：

【0024】

溶媒和物形： 溶媒含有率の範囲 (重量による)

1/3 エタノラート 4-5%

モノエタノラート 8-12%

ヘミブタノラート 8-10%

本発明は、固体結晶性イバンドロネートナトリウムアルコラートを提供
する。

本発明は、固体結晶性イバンドロネートナトリウムエタノラートを提
供する。

本発明はまた、固体結晶性イバンドロネートナトリウムヘミブタノラ
ートを提供する。

【0025】

1つの態様においては、本発明は、フォームCと称するイバンドロネ
ートナトリウム固体結晶形を提供する。フォームCは、4.7, 5.0, 17.2,
18.3 及び $19.5 \pm 0.2^\circ$ 2θ での x-線粉末解析反射により特徴づけられ
る。フォームCはさらに、17.6, 19.7, 20.2, 20.6 及び $23.8 \pm 0.2^\circ$ 2
 θ での x-線粉末回折反射により特徴づけられる。…フォームCは、一
水和物及び/又はモノエタノラートであり得る。フォームCは、約15~
約16%の重量損失を示すTGAによりさらに特徴づけられ得る。

【0026】

もう1つの態様においては、本発明は、フォームDと称するイバンド
ロネートナトリウム固体結晶形を提供する。フォームDは、4.8, 9.3,
18.5, 23.1 及び $36.1 \pm 0.2^\circ$ 2θ での x-線粉末解析反射により特徴づけ
られる。フォームDはさらに、15.3, 19.9, 26.3, 27.2 及び $30.4 \pm 0.2^\circ$
 2θ での x-線粉末回折反射により特徴づけられる。…フォームDは、六
水和物であり得る。フォームCは、約24~約26%の重量損失を示すTGA
によりさらに特徴づけられ得る。

【0027】

もう1つの態様においては、本発明は、フォーム E と称するイバンドロネートナトリウム固体結晶形を提供する。フォーム E は、4.6, 4.8, 5.3, 9.3 及び $34.7 \pm 0.2^\circ$ 2θ での x 線粉末解析反射により特徴づけられる。フォーム E はさらに、18.6, 23.3, 24.5, 27.1 及び $30.1 \pm 0.2^\circ$ 2θ での x 線粉末回折反射により特徴づけられる。…フォーム E は、ヘミブタノラート及び/又はセスキ水和物であり得る。フォーム E は、約 14～約 21%の重量損失を示す TGA によりさらに特徴づけられ得る。

【0028】

もう1つの態様においては、本発明は、フォーム F と称するイバンドロネートナトリウム固体結晶形を提供する。フォーム F は、4.9, 5.1, 6.0, 20.0 及び $36.4 \pm 0.2^\circ$ 2θ での x 線粉末解析反射により特徴づけられる。フォーム F はさらに、18.6, 26.0, 28.5, 30.4 及び $31.3 \pm 0.2^\circ$ 2θ での x 線粉末回折反射により特徴づけられる。…フォーム F は、約 10～約 32%の重量損失を示す TGA によりさらに特徴づけられ得る。

【0029】

もう1つの態様においては、本発明は、フォーム G と称するイバンドロネートナトリウム固体結晶形を提供する。フォーム G は、4.7, 9.2, 17.4, 18.4 及び $19.9 \pm 0.2^\circ$ 2θ での x 線粉末解析反射により特徴づけられる。フォーム G はさらに、10.1, 15.2, 18.7, 26.3 及び $27.1 \pm 0.2^\circ$ 2θ での x 線粉末回折反射により特徴づけられる。…フォーム G は、六水和物であり得る。フォーム G は、約 22～約 25%の重量損失を示す TGA によりさらに特徴づけられ得る。

【0030】

もう1つの態様においては、本発明は、フォーム H と称するイバンドロネートナトリウム固体結晶形を提供する。フォーム H は、4.8, 5.7, 17.3, 19.5 及び $26.0 \pm 0.2^\circ$ 2θ での x 線粉末解析反射により特徴づけ

られる。フォーム H はさらに、18.5, 20.1, 23.8, 31.1 及び $37.1 \pm 0.2^\circ$ 2θ での x 線粉末回折反射により特徴づけられる。…フォーム H は、約 13～約 16%の重量損失を示す TGA によりさらに特徴づけられ得る。

【0031】

もう一つの態様においては、本発明は、フォーム J と称するイバンドロネートナトリウム固体結晶形を提供する。フォーム J は、4.6, 9.2, 18.3, 19.6 及び $25.6 \pm 0.2^\circ$ 2θ での x 線粉末解析反射により特徴づけられる。フォーム J はさらに、17.5, 18.9, 21.7, 22.9 及び $29.5 \pm 0.2^\circ$ 2θ での x 線粉末回折反射により特徴づけられる。…フォーム J は、六水和物であり得る。フォーム J は、約 22～約 23%の重量損失を示す TGA によりさらに特徴づけられ得る。

【0032】

もう一つの態様においては、本発明は、フォーム K と称するイバンドロネートナトリウム固体結晶形を提供する。フォーム K は、5.0, 5.9, 17.2, 20.0 及び $25.9 \pm 0.2^\circ$ 2θ での x 線粉末解析反射により特徴づけられる。フォーム K はさらに、18.5, 19.7, 21.4, 26.5 及び $31.1 \pm 0.2^\circ$ 2θ での x 線粉末回折反射により特徴づけられる。…フォーム K は、約 10～約 15%の重量損失を示す TGA によりさらに特徴づけられ得る。

【0033】

もう一つの態様においては、本発明は、フォーム K2 と称するイバンドロネートナトリウム固体結晶形を提供する。フォーム K2 は、5.1, 6.1, 17.3, 20.1 及び $21.5 \pm 0.2^\circ$ 2θ での x 線粉末解析反射により特徴づけられる。フォーム K2 はさらに、18.6, 19.6, 26.1, 26.8 及び $31.1 \pm 0.2^\circ$ 2θ での x 線粉末回折反射により特徴づけられる。…フォーム K2 は、約 9～約 10%の重量損失を示す TGA によりさらに特徴づけられ得る。

【0034】

もう一つの態様においては、本発明は、フォーム K3 と称するイバンドロネートナトリウム固体結晶形を提供する。フォーム K3 は、5.1, 6.2, 17.3, 19.7 及び $20.1 \pm 0.2^\circ$ 2θ での x 線粉末解析反射により特徴づけられる。フォーム K3 はさらに、18.5, 21.5, 23.8, 25.8 及び $31.1 \pm 0.2^\circ$ 2θ での x 線粉末回折反射により特徴づけられる。…フォーム K3 は、約 7～約 8%の重量損失を示す TGA によりさらに特徴づけられ得る。

【0035】

もう一つの態様においては、本発明は、フォーム Q と称するイバンドロネートナトリウム固体結晶形を提供する。フォーム Q は、5.0, 6.1, 17.2, 25.7 及び $30.9 \pm 0.2^\circ$ 2θ での x 線粉末解析反射により特徴づけられる。フォーム Q はさらに、16.8, 21.4, 26.7, 29.1 及び $36.9 \pm 0.2^\circ$ 2θ での x 線粉末回折反射により特徴づけられる。…フォーム Q は、一水和物～六水和物であり得る。フォーム Q は、約 5～約 25%の重量損失を示す TGA によりさらに特徴づけられ得る。

【0036】

もう一つの態様においては、本発明は、フォーム Q1 と称するイバンドロネートナトリウム固体結晶形を提供する。フォーム Q1 は、4.7, 6.0, 17.2, 26.2 及び $31.0 \pm 0.2^\circ$ 2θ での x 線粉末解析反射により特徴づけられる。フォーム Q1 はさらに、19.5, 21.4, 25.8, 29.1 及び $37.1 \pm 0.2^\circ$ 2θ での x 線粉末回折反射により特徴づけられる。…フォーム Q1 は、二水和物～三水和物であり得る。フォーム Q1 は、約 9～約 16%の重量損失を示す TGA によりさらに特徴づけられ得る。

【0037】

もう一つの態様においては、本発明は、フォーム Q2 と称するイバンドロネートナトリウム固体結晶形を提供する。フォーム Q2 は、4.9, 6.2, 25.9, 31.0 及び $37.1 \pm 0.2^\circ$ 2θ での x 線粉末解析反射により特徴づけ

られる。フォーム Q2 はさらに、16.9, 17.3, 19.0, 26.6 及び $29.2 \pm 0.2^\circ$ 2θ での x 線粉末回折反射により特徴づけられる。…フォーム Q2 は、二水和物～四水和物であり得る。フォーム Q2 は、約 8～約 17%の重量損失を示す TGA によりさらに特徴づけられ得る。

【0038】

もう一つの態様においては、本発明は、フォーム Q3 と称するイバンドロネートナトリウム固体結晶形を提供する。フォーム Q3 は、5.9, 17.1, 19.6, 20.2 及び $21.3 \pm 0.2^\circ$ 2θ での x 線粉末解析反射により特徴づけられる。フォーム Q3 はさらに、18.0, 18.5, 23.6, 24.7 及び $30.8 \pm 0.2^\circ$ 2θ での x 線粉末回折反射により特徴づけられる。…フォーム Q3 は、約 7～約 9%の重量損失を示す TGA によりさらに特徴づけられ得る。

【0039】

もう一つの態様においては、本発明は、フォーム Q4 と称するイバンドロネートナトリウム固体結晶形を提供する。フォーム Q4 は、6.1, 17.2, 19.6, 20.3 及び $21.4 \pm 0.2^\circ$ 2θ での x 線粉末解析反射により特徴づけられる。フォーム Q4 はさらに、16.9, 18.1, 18.5, 23.7 及び $24.8 \pm 0.2^\circ$ 2θ での x 線粉末回折反射により特徴づけられる。…フォーム Q4 は、約 7～約 8%の重量損失を示す TGA によりさらに特徴づけられ得る。

【0040】

もう一つの態様においては、本発明は、フォーム Q5 と称するイバンドロネートナトリウム固体結晶形を提供する。フォーム Q5 は、6.1, 17.2, 19.6, 20.1 及び $21.5 \pm 0.2^\circ$ 2θ での x 線粉末解析反射により特徴づけられる。フォーム Q5 はさらに、16.8, 24.7, 25.7, 29.0 及び $30.9 \pm 0.2^\circ$ 2θ での x 線粉末回折反射により特徴づけられる。…フォーム Q5 は、約 5～約 11%の重量損失を示す TGA によりさらに特徴づけられ得る。

【0041】

もう1つの態様においては、本発明は、フォーム Q6 と称するイバンドロネートナトリウム固体結晶形を提供する。フォーム Q6 は、6.1, 17.3, 19.6, 21.5 及び $30.8 \pm 0.2^\circ$ 2θ での x 線粉末解析反射により特徴づけられる。フォーム Q6 はさらに、16.9, 20.2, 25.6, 26.9 及び $29.1 \pm 0.2^\circ$ 2θ での x 線粉末回折反射により特徴づけられる。…フォーム Q6 は、約 9～約 10%の重量損失を示す TGA によりさらに特徴づけられ得る。

【0042】

もう1つの態様においては、本発明は、フォーム QQ と称するイバンドロネートナトリウム固体結晶形を提供する。フォーム QQ は、6.2, 25.9, 26.7, 31.1 及び $37.2 \pm 0.2^\circ$ 2θ での x 線粉末解析反射により特徴づけられる。フォーム QQ はさらに、16.9, 17.3, 21.5, 24.7 及び $29.2 \pm 0.2^\circ$ 2θ での x 線粉末回折反射により特徴づけられる。図 18 は、フォーム QQ についての代表的な粉末 x 線回折図を示す。この結晶形は、例えば 40°C で 100%相対的湿度下で3日間、貯蔵される場合、5%以上、他の多形現象形に転換しない。フォーム QQ はまた、 100μ 以下、好ましくは 60μ 以下の粒度分布を有する。フォーム QQ は、一水和物～三水和物の範囲で存在することができる。フォーム QQ は、約 5～約 12%の重量損失を示す TGA によりさらに特徴づけられ得る。

【0043】

光学顕微鏡は、粒子の最大サイズ及び形状を直接的に観察し、そして評価するために使用され得る。材料の懸濁液（シリコーン流体におけるサンプルとしての）がスライド上に配置され、そして顕微鏡の異なったレンズにより観察される。粒子のサイズは、検量された内部規則により評価され得る。

【0044】

もう1つの態様においては、本発明は、フォーム R と称するイバンド

ロネートナトリウム固体結晶形を提供する。フォーム R は、5.3, 6.0, 17.2, 18.7 及び $20.0 \pm 0.2^\circ$ 2θ での x 線粉末解析反射により特徴づけられる。フォーム R はさらに、20.5, 25.0, 26.5, 29.1 及び $31.0 \pm 0.2^\circ$ 2θ での x 線粉末回折反射により特徴づけられる。…フォーム R は、ヘミエタノラート及び/又は一水和物であり得る。フォーム R は、約 10～約 11%の重量損失を示す TGA によりさらに特徴づけられ得る。

【0045】

もう一つの態様においては、本発明は、フォーム S と称するイバンドロネートナトリウム固体結晶形を提供する。フォーム S は、4.8, 5.1, 5.3, 5.4 及び $6.1 \pm 0.2^\circ$ 2θ での x 線粉末解析反射により特徴づけられる。フォーム S はさらに、10.5, 21.0, 26.3, 33.0 及び $38.2 \pm 0.2^\circ$ 2θ での x 線粉末回折反射により特徴づけられる。…フォーム S は、ヘミエタノラート及び/又は一水和物であり得る。フォーム S は、約 11～約 12%の重量損失を示す TGA によりさらに特徴づけられ得る。

【0046】

もう一つの態様においては、本発明は、フォーム T と称するイバンドロネートナトリウム固体結晶形を提供する。フォーム T は、6.2, 15.7, 26.3, 32.6 及び $35.6 \pm 0.2^\circ$ 2θ での x 線粉末解析反射により特徴づけられる。フォーム T はさらに、17.6, 19.4, 26.9, 31.7 及び $38.7 \pm 0.2^\circ$ 2θ での x 線粉末回折反射により特徴づけられる。…フォーム T は、約 5～約 7%の重量損失を示す TGA によりさらに特徴づけられ得る。

【0047】

もう一つの態様においては、本発明は固体非晶性イバンドロネートナトリウムを提供する。…非晶形はさらに、約 6.8～約 24.4%の重量損失を示す TGA により特徴づけられる。

もう一つの態様においては、本発明は、イバンドロネートナトリウム

を溶媒に溶解し、そしてその反応混合物がイバンドロネートナトリウムの結晶形を単離する段階を包含する、イバンドロネートナトリウム結晶形の調製方法を提供する。

【0048】

もう1つの態様においては、本発明は、水酸化ナトリウムとイバンドロン酸、好ましくは非晶性イバンドロン酸、及び溶媒とを組合し、そしてその組合せからイバンドロネートナトリウムの結晶形を単離する段階を包含する、イバンドロネートナトリウムの結晶形の調製方法を提供する。溶媒は、有機溶媒、例えば C_3 - C_7 ケトン又はエステル、 C_1 - C_3 アルコール又はアセトニトリル；水；又はそれらの混合物であり得る。本発明のこの態様への使用のための好ましい溶媒は、アセトン、メタノール、エタノール、イソプロパノール、アセトニトリル、水及びそれらの混合物を包含する。水酸化ナトリウムは、固体又は水性であり得るか、又は好ましくは水酸化ナトリウムは、水酸化ナトリウム及びイバンドロン酸が組み合わされる溶媒における溶液において存在する。結晶性イバンドロネートナトリウムは好ましくは、約3～約5、好ましくは4のpHを有する溶液から沈殿せしめられる。

【0074】

1つの態様においては、本発明は、イバンドロネートナトリウムを水に溶解し、溶液を形成し、その溶液とTHFとを組合し、スラリーを形成し、そしてそのスラリーからイバンドロネートナトリウムフォームQQを単離する段階を包含する、イバンドロネートナトリウムフォームQQの調製方法を提供する。好ましくは、スラリーは、ほぼ室温で約16時間、攪拌される。

【0075】

もう1つの態様においては、水酸化ナトリウムとイバンドロン酸とを、

約 40 : 60 の比の水 : アセトンの混合物, エタノール又は水において組合し, そしてその溶液からイバンドロネートナトリウムフォーム QQ を単離することを包含する, イバンドロネートナトリウム QQ の調製方法を提供する。溶媒がエタノールである場合, それは好ましくは, 約 93% のエタノールである。他方では, 溶媒はエタノールであり得, そしてイバンドロン酸は, 水との溶液において添加される。溶媒が水である場合, イバンドロン酸は, エタノールとのスラリーにおいて添加される。

【0076】

さらにもう 1 つの態様においては, 本発明は, イバンドロネートナトリウムを水に溶解し, 溶液を形成し, その溶液をアセトンの飽和環境下で維持し, そして溶液をデカントし, イバンドロネートナトリウムフォーム QQ を得る段階を包含する, イバンドロネートナトリウムフォーム QQ の調製方法を提供する。

【0103】

…本発明を記載して来たが, 本発明はさらに, 次に非制限的例により例示される。表 1 ~ 3 は, 下記にさらに詳細に記載される例の要約を表す。」

表1

フォーム	例	残留溶媒	TGAによる乾燥に基づく損失 [%]	DSC		溶媒和物 /水和物
				pT	dH	
C	1	11.1%	15.0%	183.1 197.8	-105.8 - 32.2	モノエタノラート
C	2		16.0%	118.7 183.7	- 3.6 -129.3	
D	3		25.0%	102.1 130.4 164.5	- 4.7 - 1.9 -123.2	
E	4		14.4%	79.6 126.9 144.9 190.5 205.8	- 3.0 - 1.1 - 9.1 - 74.4 - 41.5	
E	5	9.1%	15.8%	126.9 192.0 204.8	- 5.0 -114.0 - 33.7	ヘミブタノラート
E	6		20.7%	191.9	- 13.0	
F	7		14.8%	101.7 142.3 181.2 193.9	- 1.5 - 7.9 - 55.0 - 34.3	
F	8		13.6%	142.9 193.0 198.6	- 1.1 - 97.2 - 57.9	
F	9		16.4%	143.2 203.9	- 1.2 -177.1	
F	10		31.4%	149.4 177.9 188.7 196.5	- 3.2 - 24.8 - 31.2 - 54.4	
G	11	0.0%	22.4%	151.5	-173.7	
G	12		25.0%	75.9 148.4	- 9.9 -165.8	
H	13		15.6%	141.1 183.9 204.8	- 44.7 -120.9 - 35.0	
H	14		14.5%	187.0 202.2	- 90.2 - 19.9	
H	15		13.8%	191.7 203.8	- 81.4 - 55.8	
J	16	0.1%	22.8%	151.1 188.6	-254.1 - 17.5	
K	17		14.0%	70.2 167.7 183.2 194.4	- 8.0 - 13.0 - 73.5 - 54.2	
K 2	18		9.3%	164.4 192.1	- 95.5 - 41.9	
K 3	19		7.6%	154.8 201.2	- 43.7 - 38.5	
Q	20	0.6%	9.3%	153.5 179.1	- 99.8 - 73.2	

表2

フォーム	例	残留溶媒	TGAによる乾燥に基づく損失 [%]	DSC		溶媒和物 /水和物
				pT	dH	
Q	21		15.9%	149.6 177.3 190.3	- 4.9 - 79.1 - 36.5	
Q	22	0.0%	24.1%	102.1 130.4 164.5	- 4.7 - 1.9 -123.2	
Q	23		8.2%	73.3 154.1 184.2	- 0.9 -135.6 - 1.4	
Q	24		10.1%	80.3 159.1	- 2.7 -142.1	
Q	25		6.7%	163.8 171.0	- 66.6 - 78.2	
Q	26		5.9%	156.0 175.3	- 97.1 - 80.4	
Q	27		5.8%	178.0	-143.5	
Q 1	28	0.9%	15.9%	145.1 180.0 190.5	- 5.2 - 76.0 - 33.0	
Q 1	29		9.3%	163.1 189.7 197.9	- 32.3 -122.7 - 88.4	
Q 2	30	0.9%	8.8%	156.3 176.7 191.0	- 12.1 - 53.3 - 34.6	
Q 2	31		16.9%	131.1 184.1 192.5	- 20.4 - 76.9 - 56.2	
Q 3	32		8.4%	127.3 178.4 201.1	+ 24.2 - 87.3 + 5.4	
Q 3	33		7.7%	177.6 196.8	- 61.3 - 39.1	
Q 4	34		7.7%	162.6	-103.1	
Q 5	35		5.7%	166.1 173.4	- 78.1 - 71.3	
Q 5	36		10.9%	86.7 166.8 193.1	- 1.6 -136.8 - 41.1	
Q 5	37		7.3%	159.8	-127.6	
Q 6	38		9.3%	165.9 192.2	- 83.7 - 4.6	
QQ	39		5.6%	143.8 175.6	-128.0 - 29.0	
QQ	40		6.1%	133.1 173.9	- 7.9 -149.3	
QQ			6.0%	160.5 176.4	- 96.6 - 97.0	
QQ	41		8.8%	131.6 173.0 193.1	- 14.1 - 98.5 - 39.4	
QQ	42		6.3%	163.6 180.4	- 70.9 - 94.5	

表 3

フォーム	例	残留溶媒	TGAによる乾燥に基づく損失 [%]	DSC		溶媒和物 /水和物
				pT	dH	
QQ	43		9.6%	153.2 167.2 178.0	-123.4 -46.5 -20.4	
QQ	44		11.4%	141.6 167.0 192.3 200.2	-21.0 -23.5 -72.9 -65.4	
R	45	10.5%	15.6%	141.1 183.9 204.8	-44.7 -120.9 -35.0	モノエタノラート
R	46	4.6%	10.3%	165.9 196.5	-54.9 -52.9	1/3エタノラート
R	47		10.4%	171.6 195.7	-75.4 -23.2	
R	48		10.5%	161.5 174.5 183.4	-30.0 -39.1 -63.6	
R	49		10.5%	158.3 177.2 197.9	-12.1 -83.2 -24.5	
R	50		10.3%	133.1 173.9	-7.9 -149.3	
S	51	8.6%	11.4%	150.4 200.9	-0.9 -188.4	モノエタノラート
T	52		6.0%	174.0	-149.2	
非晶性	53		24.4%	54.6 88.5 145.4	+28.6 -143.6 -133.2	
非晶性	54		16.2%	66.7 92.5 150.0	+26.3 -94.6 -92.8	
非晶性	55		7.8%	56.6 88.2 177.5	-21.1 -84.6 -31.7	
非晶性	56		8.4%	60.5 81.2 133.3	-32.0 -63.9 -2.9	
非晶性	57		10.0%	80.7 152.7	-95.2 -2.0	
非晶性	58		8.4%	56.0 105.2	-11.3 -66.4	
非晶性	59		8.0%	51.5 105.4 163.5	-6.9 -9.0 -55.1	
非晶性	60		7.3%	83.3	-268.1	
非晶性	61		7.2%	56.0 96.2	-2.5 -88.8	
非晶性	62		9.1%	100.8 180.9 214.8	-321.0 +180.9 -5.0	
非晶性	63		6.8%	47.4 99.1	-3.1 -112.0	

(エ) 実施例

「【0107】

x 線粉末回折：

X線粉末回折データを，固体状態検出器を備えた SCINTAG 粉末 X線回折測定器モデル X TRA を用いて，当業界において知られている方法により得た。1.5418 Å の銅放射線を使用した。丸型のゼロのバックグラウンド石英プレートを有する丸型アルミニウムサンプルホルダーを使用した（25（直径）*0.5（深さ）mm の穴を有する）。

走査パラメーター：

範囲：2～40° 2θ（±0.2° 2θ）

走査モード：連続走査

段階サイズ：0.05°

走査速度：5° /分

【0108】

熱重量分析（TGA）；

熱重量分析（TGA）を，Mettler モデル TG50 装置を用いて，10°C/分の加熱速度で行った。サンプルサイズは，7～15mg であった。

還流媒体を用いる例においては，還流媒体は，溶媒の混合物である。そのような混合された溶媒還流媒体の組成は，体積/体積（v/v）に基づいての比率として表わされる。還流媒体に添加されるべき水の量は，次の式に従って計算される：

【0109】

$(1g \text{ の IBD-A c 当たり } 10 \text{ 体積のアルコール} \times 100) / X\% \text{ のアルコール} = Y$
Y が，アルコール及び水の合計量である場合；

$$Y \times (100 - X) \% \text{ の水} / 100 = Z$$

Z が，添加されるべき水の体積である場合。

【0110】

示差走査熱量法：

示差走査熱量 (DSC) 分析を, Mettler Toledo DSC 821e 熱量計により行った。穴開けされた (3 個の穴) るつぼに保持される約 3 ~ 約 5 mg のサンプルを, 10° /分の加熱速度で分析した。

【0111】

噴霧乾燥：

噴霧乾燥を, 水に関しては 1 L/時及び有機溶媒に関しては, それよりも早い蒸発能力を有する VuchiMini Sproh 乾燥器 B-290 上で行った。最大温度入力は 220°C であり, 空気流は最大 35m²/時であり, そして噴霧ガスは 200~800L/時及び 5 ~ 8 バールでの圧縮された空気又は窒素であった。ノズル直径は 0.7mm (標準) であり, そしてノズルキャップは 1.4mm 及び 1.5mm であった。

【0150】

イバンドロネートナトリウムフォーム QQ：

例 39：

イバンドロネートナトリウム (3g) を, 室温で水 (18ml) に溶解した。その得られる溶液に, THF (40ml) を一部ずつ添加し, 白色沈殿物を得た。スラリーを室温で 16 時間, 攪拌した。沈殿物を, 真空濾過により単離し, THF (2 × 20ml) により洗浄し, そして 50°C で 18 時間, 真空オーブンにおいて乾燥し, 2.1g のイバンドロネートナトリウム結晶形 QQ を得た。フォーム QQ は, TGA において約 5 % ~ 約 12% の重量損失を示す。

【0151】

例 40：

水：アセトン (40 : 60 v/v, 11.4ml) 中, 水酸化ナトリウム (0.57g)

の溶液を、水：アセトン（40：60 v/v, 64.4ml）中、非晶性イバンドロン酸（4.5g）の溶液に還流温度で滴下した。反応混合物を、還流温度でさらに2時間、加熱し、4.5のpHを得た。次に、反応混合物を室温に冷却した。さらなる冷却を、氷-浴を用いて行った。沈殿物を濾過し、アセトン（2×15ml）により洗浄し、そして50℃で21時間、真空オーブンにおいて乾燥し、3.9gのイバンドロネートナトリウム結晶形QQを得た。

【0152】

例41：

非晶性イバンドロン酸（5g）を、55℃で93%エタノール（100ml）に溶解された固体水酸化ナトリウム（0.6g）の溶液に添加した。得られるスラリーを、55℃で3時間、攪拌した。次に、スラリーを室温に冷却した。沈殿物を濾過し、93%エタノール（3×25ml）により洗浄し、そして50℃で24時間、真空オーブンにおいて乾燥し、4.5gのイバンドロネートナトリウム結晶形QQを得た。

【0153】

例42：

イバンドロネートナトリウム（1.5g）及び水（9ml）の溶液を、室温で2週間、アセトン（9ml）の飽和雰囲気下で貯蔵した。次に、その溶液をデカントし、そして生成物を、50℃で18時間、真空オーブンにおいて乾燥し、0.9gのイバンドロネートナトリウム結晶形QQを得た。

【0154】

例43：

水（12.5ml）中、水酸化ナトリウム（0.63g）の溶液を、還流温度で、エタノール（70ml）中、非晶性イバンドロン酸（5g）のスラリーに滴下した。次に、その溶液を室温に冷却し、そして72時間、攪拌し、4.15のpHを得た。沈殿物を真空濾過により単離し、エタノール（2×25ml）

により洗浄し、そして 50℃で 23 時間、真空オーブンにおいて乾燥し、4.97g のイバンドロネートナトリウム結晶形 QQ を得た。

【0155】

例 44 :

エタノール (14ml) 中、水酸化ナトリウム (0.63g) の溶液を、室温で、水 (50ml) 中、イバンドロン酸 (5g) の溶液に滴下した。得られるスラリーを 3 時間、攪拌し、4.1 の pH を得た。沈殿物を真空濾過により単離し、エタノール (2×25ml) により洗浄し、そして 50℃で 22 時間、真空オーブンにおいて乾燥し、5.4g のイバンドロネートナトリウム結晶形 QQ を得た。」

(オ) 図面の簡単な説明

「【0182】

…

【図18】 図18は、イバンドロネートナトリウムフォーム QQ の X-線粉末回折図である。…」

「【図18】

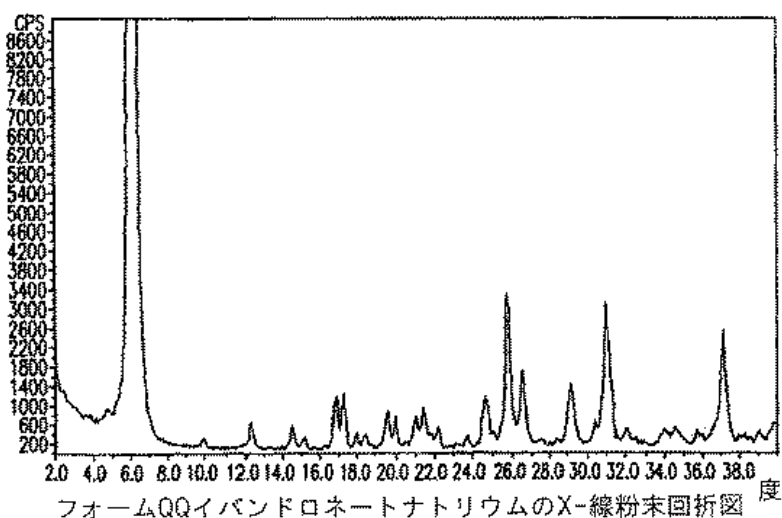


FIG.18

」

(2) 前記(1)のとおり、先願明細書には、フォームQQは一水和物～三水和物の範囲で存在することができる旨記載されているところ（段落【0042】）、熱重量分析（TGA）による重量損失が約5～12%（表2及び3の具体的データは、5.6%、6.1%、6.0%、8.8%、6.3%、9.6%、11.4%）であること（段落【0042】、【表2】、【表3】）、異なる複数の調製方法により調製できること（段落【0074】～【0076】、【0150】～【0155】）からすれば、フォームQQが一水和物とは異なる水和形態で存在し得る結晶形であることは明らかである。

ところで、先願明細書の図18は「フォームQQについての代表的なX線粉末回折図」であるとされているが（段落【0042】）、具体的にどのような試料について測定されたものであるかについては何らの記載も示唆もない。証拠（乙5）によれば、粉末X線回折測定法において、結晶形の回折ピーク強度は、結晶における原子配列、原子の種類等により決められるとされていることが認められるから、同じフォームQQであっても結晶水の数に応じて回折パターンは異なるというべきである。しかるに、先願明細書の図18の試料がどのようなものであるのかが不明である以上、フォームQQを一水和物であると特定することはできない。

したがって、本件審決が、先願発明であるフォームQQを一水和物と認定したことには誤りがあるというほかない。

(3)ア 被告は、この点について、先願明細書には「イバンドロネートナトリウム」の化学構造及び実験式として一水和物が記載されていることから、先願明細書においては、特に断りのない限り「イバンドロネートナトリウム」は一水和物を指すと解すべきであって、フォームQQは一水和物である旨主張する。

しかし、前記(1)のとおり、先願明細書には、「イバンドロネートナトリウム」として、一水和物以外にも、非晶形のものや、溶媒和物形として、1

／3エタノラート,モノエタノラート,ヘミブタノラート,二～六水和物,セスキ水和物等の結晶形のものが記載されている(段落【0023】～【0027】、【0029】、【0031】、【0035】～【0037】、【0042】、【0044】、【0045】、【0048】)。また,乙7～11はいずれも本願優先日前に刊行された文献であるところ,先願明細書の段落【0006】に記載されている商品名「Bondronat」の有効成分を,乙7(医薬品安全性情報V.1.1 No.18(2003.8.8)11頁)では「イバンドロン酸ナトリウム水和物」と,乙8(欧州医薬品庁のウェブサイトに掲載されたBondronatの製品情報)及び乙9(欧州医薬品庁のウェブサイトに掲載されたBondronatの承認情報の付録I 製品の特徴のサマリー)では「イバンドロン酸」と各記載し,同じく先願明細書の段落【0006】に記載されている商品名「BONIVA」の有効成分を,乙10(米国医薬食品局のウェブサイトに掲載されたBONIVAの承認情報)では「イバンドロネートナトリウム」と,乙11(米国医薬食品局のウェブサイトに掲載されたBONIVAの承認時の添付文書Page4)では「イバンドロネートナトリウム」又は「3-(N-メチル-N-ペンチル)アミノ-1-ヒドロキシプロパン-1,1-ジホスホン酸,一ナトリウム塩,一水和物」と各記載するなどしていることから明らかなように,本願優先日前から,溶媒和物の形で存在する医薬化合物について,溶媒を省略した化学名で呼ばれる場合があることは当業者に周知であったと認められる。そうすると,先願明細書において「イバンドロネートナトリウム」が原則一水和物を指すとは認めることができないし,特にフォームQQを一水和物であると認めることができないことは前記(2)のとおりである。

したがって,被告の上記主張は採用することができない。

イ 被告は,実施例(例39)で具体的に調製されたフォームQQはエタノール溶媒和物ではないこと,例39に代表される製造方法で得られたフォ

ームQQは熱重量分析（TGA）による重量損失が5.6%と、一水和物の理論値5%に近い値が確認されていることから、フォームQQは溶媒和物ではなく、一水和物である旨主張する。

しかし、図18の回折パターンがフォームQQのうちどのような試料について測定されたものであるのかが不明である以上、たとえ実施例の中に一水和物の可能性のあるものが存在するとしても、そのことのみでは、フォームQQが一水和物であると認めるに足りないことは、前記(2)のとおりであって、被告の上記主張は採用することができない。

- (4) 以上のとおり、本件審決の先願発明の認定には誤りがある。そして、本件審決は、先願発明を一水和物であると誤って認定した結果、次の相違点（以下「相違点B'」という。）を看過した誤りがある。

相違点B'：本願発明は3-(N-メチル-N-ペンチル)アミノ-1-ヒドロキシプロパン-1,1-ジホスホン酸ナトリウム塩の一水和物であるのに対して、先願発明においては水分子の存在形態が不明である点。

そして、この相違点B'により、本願発明は先願発明と同一であるとはいえないことから、本件審決による先願発明の認定の誤り、一致点の認定の誤り及び相違点の看過は、審決の結論に影響を及ぼすものである。

したがって、原告主張の取消事由1は理由がある。

- (5) なお、原告は、先願明細書の図18と本願明細書の図1とを対比した場合、特性ピークを示す角度 $2\theta \pm 0.2^\circ$ として、本願発明では、「 4.8° 」周辺のピークが存在しないのに対して、先願発明では、 4.8° 周辺のピークが存在するとの相違点A'も存在するところ、本件審決には相違点A'を看過した違法がある旨主張する。しかし、後記2(2)のとおり、「特性ピーク」とは「特性」の通常用語例からすれば、「その結晶を特徴づける特有のピーク」と解するのが相当であり、先願明細書の図18において、 2θ が $4.8^\circ \pm 0.2^\circ$ の位置には、たとえピークが把握できるとしても極めて強度の低い

不明瞭なものしかなく、先願明細書においてもこれを特徴的なピークとして何ら記載も示唆もしていないことから、ことさらにこれを「特性ピーク」として取り上げるべきものではない。

原告の上記主張は採用することができない。

2 取消事由 2（相違点についての判断の誤り）について

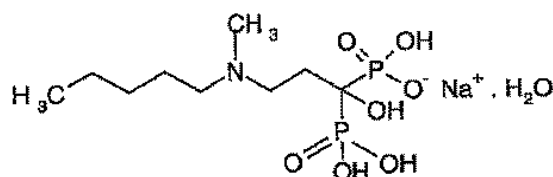
- (1) 本願発明の特許請求の範囲の請求項 1 は、前記第 2 の 2 記載のとおりであるところ、本願明細書（甲 2 の 1・3）には次の記載がある。

「【0001】

本発明は、以下の式：

【0002】

【化 1】



【0003】

で示される 3-（N-メチル-N-ペンチル）アミノ-1-ヒドロキシプロパン-1,1-ジホスホン酸-ナトリウム塩-水和物（イバンドロネート）の新規な多形結晶形態、及びその製造方法に関するものである。

【0005】

イバンドロネートは、様々な多形にて存在し得ることが見出されている。

【0009】

本発明の目的は、イバンドロネート多形 B を特に単離して、及び特徴付け、またイバンドロネート多形 B の製造方法を開発することにある。

【0010】

この目的は、イバンドロネート多形 B の同定、及び本発明に特許請求され

るその製造方法によって達成されている。

【0015】

本発明のイバンドロネート結晶多形Bは、角度 2θ で表される、おおよそ、：

【0016】

【表2】

角度 2θ	強度 [%]
9.7°	0.6
12.2°	1
14.4°	0.6
16.8°	1
25.8°	1.8

【0017】

の特徴的なピークを有する粉末X線回折パターンにより特徴付けられ得る。

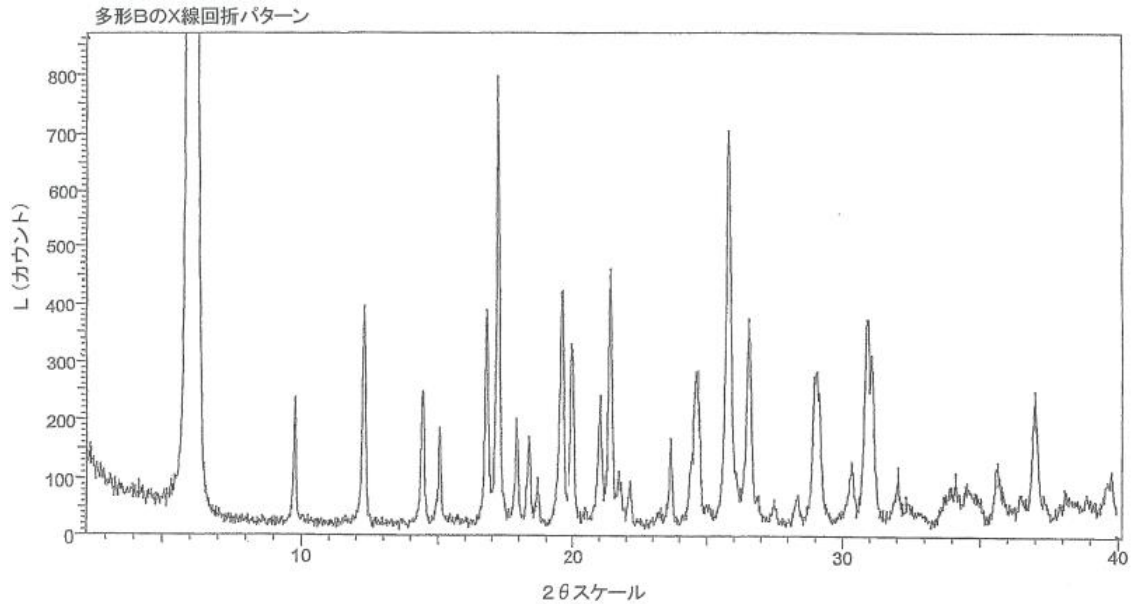
【0049】

実施例

粉末X線回折測定方法

イバンドロネート結晶多形A及びBの個々の粉末X線回折パターンは、Bruker D8 Advance AXS 回折法により記録した（構造：Bragg-Brentano：照射：角度範囲 $2\theta = 2 \sim 40^\circ$ におけるCuK α ：Cu第2モノクロメーター： 0.02° によるステップスキャン，及び例えばステップ毎4.0秒の測定時間）。重量約500mgのサンプルを，キャリアウェル内に調製し，CuK α 照射に暴露した。格子レベルで回折した照射を，シンチレーション計数器により電子信号に変換し，ソフトウェアパッケージ「Diffrac plus」により処理した。イバンドロネート結晶多形…B…のX線粉末回折パターンを図1…に示す。」

【図 1】



(2) 特許請求の範囲請求項 1 の記載によれば、本願発明は、Cu K α 放射線を用いて得られた粉末 X 線回折パターンにおいて、角度 $2\theta \pm 0.2^\circ$ として、 9.7° 、 12.2° 、 14.4° 、 16.8° 及び 25.8° に特徴的なピークを有すると特定されている。

一方、前記 1(1)のとおり、先願明細書には、先願発明であるフォーム QQ の銅放射線を用いて得られた X 線粉末回折パターンとして図 18 が記載され、角度 $2\theta \pm 0.2^\circ$ として、 6.2° 、 25.9° 、 26.7° 、 31.1° 及び 37.2° により特徴づけられ、さらに、 16.9° 、 17.3° 、 21.5° 、 24.7° 及び 29.2° で特徴づけられるとされている（段落【0042】）。

そして、本願明細書には「特徴的なピーク」又は「特性ピーク」という用語について特段の説明や定義はないが、「特徴的な」又は「特性」の通常用語例からすれば、「その結晶を特徴づける特有のピーク」と解するのが相当であり、先願明細書において「特徴づけられる」として挙げられ、図 18 からみ取れる上記 10 個のピークも、これと同様の意味で用いられているも

のと解される。そうすると、先願明細書には、フォームQQの特徴的なピークとして、 2θ が $9.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $12.2 \pm 0.2^\circ$ 及び $14.4 \pm 0.2^\circ$ のものが記載されているということとはできない。

また、先願明細書中でフォームQQが「特徴づけられる」ピークであるとして挙げられている10個のピークは、いずれも、図18において相応の強度を有し、明確に把握できるものである。これに対して、図18において、本件審決が特徴的なピークとして挙げた 2θ が $9.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $12.2 \pm 0.2^\circ$ 及び $14.4 \pm 0.2^\circ$ の位置には、たとえピークが把握できるとしても強度が低いものであり、先願明細書においても指摘されていないのであるから、ことさらこれらを「特徴的なピーク」として取り上げるべき事情は見出せない。

したがって、本件審決が、先願発明は特徴的なピークを示す角度 $2\theta \pm 0.2^\circ$ として「 9.7° 」、「 12.2° 」及び「 14.4° 」も含むものであり、本願発明と先願発明との前記第2の3(3)イの相違点は実質的な相違点ではないと判断したことには誤りがあるというべきである。

(3)ア 被告は、本願明細書の図1と先願明細書の図18において、ピーク位置の一致が全体として確認できるのであれば、解像度の良否は、本願発明と先願発明との同一性の判断の観点から問題にする意味はない旨主張する。

しかし、先願明細書の図18は、解像度が低く、 2θ が約 8° から約 12° の範囲のピークの有無は不明瞭であって、解像度を上げればピークが明確化するか否かさえ判然としないものであるから、本願明細書の図1とピークの位置及び面積が全体として一致していると認めるには足りない。

したがって、被告の上記主張は採用することができない。

イ 被告は、先願明細書の図18の 2θ が $10.0 \pm 0.2^\circ$ のピークは、本願明細書の図1の $9.7 \pm 0.2^\circ$ の範囲に含まれるものであるから、先願明細書の図18には $9.7 \pm 0.2^\circ$ に特徴的なピークが含まれる旨

主張する。

しかし、前記アのとおり、特に先願明細書の図18の 2θ が約 8° から約 12° の範囲ではピークが不明瞭であり、 $9.7 \pm 0.2^\circ$ の範囲にある凸部分について、これを「特徴的なピーク」ということはできない。

したがって、被告の上記主張は採用することができない。

ウ 被告は、複数のフォームQQが調製されたとしても、フォームQQを特徴づけるためのX線粉末回折は、関心のある結晶多形である一水和物について測定するはずであるから、先願明細書の図18は、一水和物であるフォームQQについてのものであり、本件審決が、フォームQQのX線回折パターンとして、図18を参照し、対比判断を行った点に誤りはない旨主張するが、先願明細書の図18の粉末X線回折パターンを示すフォームQQが一水和物であると認めることができないことは、前記1(2)のとおりである。

したがって、被告の上記主張は採用することができない。

(4) 以上のとおり、先願発明のX線粉末回折パターンには $9.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $12.2 \pm 0.2^\circ$ 及び $14.4 \pm 0.2^\circ$ の 2θ に特徴的なピークが含まれるとは認められず、本願発明と先願発明との間の前記第2の3(3)イの相違点は、実質的な相違点というべきである。そうすると、本件審決は相違点についての判断を誤るものであり、この誤りは審決の結論に影響を及ぼすものである。

したがって、原告主張の取消事由2は理由がある。

3 結論

以上によれば、原告主張の取消事由1及び2はいずれも理由があるから、取消事由3について検討するまでもなく、本件審決は取消しを免れない。

よって、原告の請求を認容することとし、主文のとおり判決する。

知的財産高等裁判所第4部

裁判長裁判官 富 田 善 範

裁判官 大 鷹 一 郎

裁判官 田 中 芳 樹