

特集《第31回知的財産権誌上研究発表会（テーマ：知財と、ワクワクする未来）》

結晶多形発明における 進歩性判断の実態と課題

—スクリーニング常套論の再検討とAI時代の当業者概念—



会員 師 環璐 (師 ケイロ)*

要 約

本稿は、結晶多形発明の進歩性判断につき、審査では探索への動機付けが肯定され高率に進歩性が否定される一方、審判では反論・反証を踏まえて進歩性が肯定される例がみられることから、審査結果の不均衡に着目する。その上で、容易想到性の判断重心は探索開始の可能性ではなく特定結果の予測可能性に置かれるべきであり、AI時代においても当業者は最先端のインシリコ技術を前提としない一般的水準で把握されるべきであると論じる。

【コメントフィードバックを希望する点】

結晶多形関連発明に関する実務上のご見解等を伺えればと存じます。

目次

1. 序論
 1. 1 問題の所在
 1. 2 先行研究と本稿の視点
 1. 3 本稿の方法、対象と問題意識
2. 審査実務の実態（23件調査）
 2. 1 審査結果の概観
 2. 2 拒絶理由に共通する判断構造
3. スクリーニング常套論を支える技術常識文献の内容とその限界
 3. 1 『有機化合物結晶作成ハンドブック—原理とノウハウ—』
 3. 2 『医薬品の多形現象と晶析の科学』
 3. 3 小嵐・池田（ファルマシア 2016）
 3. 4 山野（有機合成化学協会誌 2007）
 3. 5 小嵐（薬剤学 2008）
 3. 6 Stahly（薬剤学 2006）
 3. 7 小括：—結晶多形スクリーニングに関する技術常識の射程と限界
4. スクリーニング常套論をめぐる進歩性判断の差異と是正の必要性
 4. 1 問題の所在—技術常識と容易想到性の接続構造
 4. 2 行為中心型評価モードの内在的構造—審査段階における容易想到性評価の重心—
 4. 3 動機付けの肯定と結果予測の肯定との論理的断絶
 4. 4 結果予測中心型評価モードへの移行と、その理論的意義
 4. 5 容易想到性判断における評価の重心—結果予測中心型評価の位置づけ
5. インシリコ技術の進展と当業者概念の再検討
 5. 1 問題の所在—結果予測中心型評価とインシリコ技術
 5. 2 インシリコ技術の到達点—探索空間の整理と事後的合理化
 5. 3 予測可能性との関係—技術進展が直ちに容易想到性を基礎づけない理由

* 登録名：師 ケイロ

- 5. 4 当業者概念との関係—技術水準として組み込むことの限界
- 5. 5 先行技術としてのインシリコ技術—組合せ可能性との区別
- 5. 6 本章の整理—インシリコ時代における容易想到性評価のあり方

6. 総括

1. 序論

1. 1 問題の所在

医薬化合物の結晶多形は、安定性、溶解性、製剤適性、製造再現性等に影響を与え得ることから、医薬品開発において重要な検討対象とされてきた⁽¹⁾⁽²⁾。そのため、塩形や結晶多形に関する発明は後続特許の一形態として多数出願されている。

一方、近時の審査実務においては、これら結晶多形発明の進歩性が否定される例も少なくなく、その際に頻用されているのが、「医薬品開発において結晶多形をスクリーニングすることは、当業者にとって常套手段である」との評価である。この評価を前提として、結晶多形探索が通常行われる以上、当該特定の結晶形への到達も容易であるとする論理構成が採られる傾向がみられる。

しかしながら、このような判断構造は、探索行為一般の通常性と、特定の結晶形への容易な到達可能性とを必ずしも区別していない。本稿では、この点に問題意識を持ち、審査段階において当該判断構造がどのように形成・適用されているのかを検討するとともに、審判段階においてそれがいかに再検討され、是正されているのかに着目する。

1. 2 先行研究と本稿の視点

結晶多形発明の進歩性判断については、これまで、判決・審決を素材として、その判断枠組みや傾向を整理する先行研究が蓄積されている⁽³⁾⁽⁴⁾。これらの研究においては、医薬化合物については結晶探索への強い動機付けが存在することを前提として、特殊な結晶化手法や顕著な効果が認められない限り、進歩性が肯定されにくい傾向にあることが指摘されてきた。

これらの先行研究は、結晶多形発明をめぐる進歩性判断の規範的構造を明らかにした点で重要な意義を有する。他方で、その多くは、無効審判や審決取消訴訟といった事後的判断過程を分析対象としており、進歩性判断がどのような論理に基づいて確定されているかに主眼が置かれている。

これに対し、本稿は、結晶多形発明に関する近時案件の審査及び審判段階の判断過程を精査することにより、「スクリーニングは当業者にとって常套手段である」との論調に基づく進歩性否定が、審判段階においてどのように再検討されているのかを明らかにする。あわせて、探索行為一般の通常性と、特定の結晶形への容易な到達可能性とを峻別するための判断枠組みについて、審査実務を中心として示唆を与えることを本稿の目的とする。

1. 3 本稿の方法、対象と問題意識

本稿では、近時の日本特許出願のうち、医薬化合物の結晶多形を技術的对象とし、進歩性が主要な争点となった23件の出願を調査対象とした⁽⁵⁾。対象には、審査段階で拒絶理由通知又は拒絶査定がなされた案件に加え、審判段階又は前置審査において進歩性が肯定された案件も含まれている⁽⁶⁾。

これらの案件について、審査官が進歩性欠如の理由として用いた文言、論理構成、引用されている技術常識の内容を整理し、共通する判断構造を抽出した。さらに、審判段階において当該判断構造がどのように再検討され、場合によっては反証により覆されているかを比較検討した。

本稿は、結晶多形発明の進歩性の当否そのものを結論づけることを目的とするものではない。本稿の問題意識は、審査段階において「結晶多形スクリーニングは当業者にとって常套手段である」との評価を前提として、探索行為一般の通常性から当該特定の結晶形への容易な到達可能性が導かれ、進歩性否定に接続されている判断構造にある。とりわけ、その前提が審判段階では反証の対象として再検討され得るにもかかわらず、審査段階では必ずし

も十分に明示・検証されていない点に、本稿の中心的関心がある。また、本稿は、このような判断構造が審査段階と審判段階とで異なる形で現れ、その結果として出願人の応答負担や審査運用上の不均衡を生じ得る点に着目する。

2. 審査実務の実態 (23 件調査)

2. 1 審査結果の概観

23 件の調査対象のうち、審査段階において進歩性欠如の拒絶理由が通知又は確定している案件が多数を占める一方、審判段階又は前置審査において進歩性が肯定された案件も一定数存在する。この点は、同種の技術内容であっても、判断の段階や検討の深度により結論が変動し得ることを示唆している。

特に注目されるのは、審査段階で否定された進歩性が、審判段階において、判断前提そのものの再検討を経て肯定に転じている例が見受けられる点である。

2. 2 拒絶理由に共通する判断構造

進歩性欠如の拒絶理由においては、以下のような論理構成が反復的に用いられている⁽⁷⁾。

第一に、医薬化合物には結晶多形が存在することが知られていること、及び結晶形の違いにより物性が異なることが周知であることが指摘される。

第二に、その結果、医薬品開発において結晶多形をスクリーニングすることは、当業者にとって通常行われる行為であると評価される。

第三に、以上を前提として、汎用的な結晶化手法を用いれば、当該結晶形に到達することも当業者にとって容易であると結論付けられる。

この構造においては、結晶多形探索という行為の一般性と、特定の結晶形への到達可能性とが、必ずしも明確に区別されていない。

3. スクリーニング常套論を支える技術常識文献の内容とその限界

本章では、審査実務において「結晶多形スクリーニングは当業者にとって常套手段である」との評価を補強するために引用され得る技術常識文献について、各文献が何を開示し、何を裏付け、何を裏付けないかを整理する。結晶多形探索は、溶媒・温度・過飽和度・攪拌・添加物・種晶・機械的エネルギー等の多因子に依存し、さらに溶液媒介転移（安定形への移行）や水和・溶媒和の関与により探索が複雑化し得るため、文献の射程、すなわち探索行為一般に関する記述と特定結果への到達可能性に関する評価を峻別する必要がある。

3. 1 『有機化合物結晶作成ハンドブッカー原理とノウハウ』⁽⁸⁾⁽⁹⁾

同書（第 4 章「医薬品結晶化法」）は、医薬品原薬が晶析により結晶性粉末として調製され、結晶多形・晶癖・溶媒和／水和が溶解性や安定性に影響すること、ならびに溶媒選択や冷却・蒸発・反溶媒添加・種晶添加などの組合せにより晶析条件を設計することを述べる一方で、結晶構造と晶析条件の相関が未解明であり、多形の有無は試行錯誤と偶然性に依存し得ることを明記している。

3. 2 『医薬品の多形現象と晶析の科学』⁽¹⁰⁾⁽¹¹⁾

同書は、塩形・結晶形選定を、化学的安定性・バイオアベイラビリティ・物理的安定性（結晶化度・水和度）・製剤特性・製造性等の複数指標に基づく開発工程上の評価・選択プロセスとして位置づけ、XRPD・熱分析・IR・吸湿測定等を用いて結晶化度、多形及び相転移を評価しつつ、溶媒条件を変えて探索する実務を述べる（第 9 章塩・結晶形の検討、原薬並びに製剤化研究まで）。

一方で、多形検索は溶媒種類に加え、冷却法、蒸発法、過飽和度等を組み合わせても「定まった方法があるわけではなく」、現実には試行錯誤と偶然性が不可避であることを明示している。

3. 3 小嵩・池田 (ファルマシア 2016)^{(12) (13)}

当該文献は、開発形態選定の実務として塩／共結晶／多形スクリーニングが行われ、2000 年前後以降のハイスループット系の導入・改良が進んだことを述べつつ、探索的スクリーニング（少条件・短期・少量）と網羅的スクリーニング（多数条件・長期・多量）を明確に区別し、開発戦略（POM/POC 優先か、開発途中での形態変更リスク回避か）に応じてスクリーニング深度が選択されることを示している（表 1、図 2）。

したがって、当該文献は「スクリーニングが行われ得る」ことを裏付ける一方、探索空間が事実上無限であり、網羅的検討には相応の時間・試料量・体制を要することも明示・含意している。

3. 4 山野 (有機合成化学協会誌 2007)^{(14) (15)}

山野は、プロセス研究の観点から、結晶多形が製造再現性及び品質に重大な影響を与え得ることを述べ、late-appearing polymorph や disappearing polymorph といった現象を含め、結晶形の出現が時間経過、微量不純物、核形成挙動、シーディング (intentional/unintentional) 等に左右されることを具体的な事例により示している。

この文献は、多形検討の必要性を裏付ける一方、核形成及び相転移が確率過程的であることを前提としており、探索結果の事前予測性や結晶形制御の困難性を強く示唆している。

3. 5 小嵩 (薬剤学 2008)^{(16) (17)}

小嵩は、医薬品の多数が複数の結晶形を有し、結晶形の選択が製造工程、品質管理、さらには特許訴訟リスクにも影響し得ることを述べ、結晶多形探索・物性評価が開発工程における戦略的意思決定（コスト、時間、知的財産目的）と不可分である点を強調している。

同稿は、マルチウェルプレートやラマン顕微鏡等を用いたスクリーニング効率化の取り組みを紹介する一方で、探索が本質的に労力と時間を要する工程であり、投資量と成果との関係も単純ではないことを示している。

3. 6 Stahly (薬剤学 2006)^{(18) (19)}

Stahly は、FDA 承認実務の観点から原薬形態の理解・制御および製造再現性の重要性を指摘し、結晶多形スクリーニングが規制対応およびリスク管理上不可欠であると述べている。一方で、溶液晶析のみでは見逃され得る多形の存在（アセトアミノフェンⅢ形の例）を示し、粉碎、脱溶媒、ホットステージ、キャピラリー晶析等、探索条件の多様化が必要であることを具体例により論じている。

このため、同文献はスクリーニングの重要性を強く裏付ける一方、数千条件の探索でも得られない多形や特殊手法依存の多形の存在を明示している。

3. 7 小括：結晶多形スクリーニングに関する技術常識の射程と限界

以上の技術常識文献から、医薬品開発において結晶多形スクリーニングが当業者により実務上行われていること自体は、技術常識として肯定し得る。すなわち、溶媒条件や晶析条件を変化させ、多形の有無や物性差を確認する探索行為が、医薬品開発工程に組み込まれている点については、成書、総説、実務報告のいずれも一致している。

一方で、これらの文献が同時に示しているのは、結晶多形探索が多因子的かつ確率的現象に依存し、その結果が事前に予測可能であるとは限らないという技術的実体である。核形成挙動、準安定形と安定形の競合、溶媒和・水和、意図しないシーディング、さらには late-appearing polymorph や disappearing polymorph の存在は、スクリーニングを実施しても所望の結晶多形に必ずしも到達できないことを示している。

したがって、「スクリーニングが常套手段である」という技術常識と、「スクリーニングにより特定結晶形に容易に到達できる」という評価とは、技術的に同義ではない。前者が探索行為一般の通常性を示すにとどまるのに対し、後者は特定結果への合理的成功期待を含意するものであり、技術常識文献の射程を超える。

4. スクリーニング常套論をめぐる進歩性判断の差異と是正の必要性

4. 1 問題の所在—技術常識と容易想到性の接続構造

第3章で確認したとおり、医薬品開発において結晶多形のスクリーニングが実務上行われていること自体は、技術常識として否定できない。しかし同時に、同じ技術常識文献群は、結晶多形の生成が核形成、相転移、溶媒和・水和、シーディングといった多因子のかつ確率的現象に支配されることを示している。したがって、特定の結晶多形に合理的成功期待をもって到達できるとは限らないことも一貫して示している。

したがって、進歩性判断において真に問題となるのは、「スクリーニングが常套手段であるか否か」という点それ自体ではなく、その常套性が、どのような論理を介して当該特定の結晶多形への容易想到性に接続されているかという点である。

とりわけ、技術常識が探索行為の通常性を基礎づける方向で優先的に用いられるとき、容易想到性判断は、結果の予測可能性や技術的意義の検討に先立って、広く進歩性欠如へと傾きやすい。このような判断構造が審査段階で広く用いられ、具体的な反論・反証が尽くされた一部案件においてのみ審判段階で是正が図られるならば、制度運用上の不均衡を生じ得る。

4. 2 行為中心型評価モードの内在的構造—審査段階における容易想到性評価の重心—

審査段階において結晶多形発明の進歩性が否定される場合、その判断は多くの場合、「結晶多形のスクリーニングは当業者にとって常套手段である」という評価を起点として構成されている。この評価は、結晶多形探索が医薬品開発の実務において一般に行われているという事実認識に基づくものであり、その限りで技術的根拠を欠くものではない。

本稿で調査した23件の拒絶理由をみると、審査官の論理は、当該特定結晶多形の生成機構や生成困難性よりも、当業者が通常どのような操作に着手するかという点に一貫して重心を置いている。すなわち、固体形態の違いが医薬品の物性に影響し得ることが周知である以上、当業者は結晶多形の存在を考慮し、溶媒条件や晶析条件を変更してスクリーニングを行うであろう、という推論が基礎に据えられている。

この評価モードの特徴は、容易想到性を「結果」ではなく「行為の通常性」から把握している点にある。スラリー法、晶析条件変更、粉末X線回折や熱分析による同定といった操作が慣用である限り、それらの操作を通じて得られた結晶形も、当業者の通常の技術的活動の範囲内で得られたものと推認される。この意味で、本評価モードは、容易想到性を行為の通常性の延長として捉える「行為中心型評価モード」と整理できる。

4. 3 動機付けの肯定と結果予測の肯定との論理的断絶

しかしながら、行為中心型評価モードが肯定しているのは、あくまで探索行為に着手する動機付けであり、その肯定から直ちに、当該特定の結晶多形に容易に到達できたと結論付けることには論理的な飛躍が存在する。

容易想到性判断に含まれる問いは、「当業者はスクリーニングを試みるであろうか」という動機付けの問題と、「その結果として当該特定結晶多形が得られることを事前に見通せたか」という結果予測の問題とに分解される。両者は評価対象も性質も異なる。

第3章で整理したとおり、結晶多形の生成は多因子のかつ確率的現象に依存しており、探索行為の実施可能性が肯定されたとしても、その結果としてどの結晶形が得られるかを事前に予測することは困難である。探索に着手する理由の存在と、探索の結果として特定結晶多形に到達できると見通せることとは、技術的にも論理的にも同一視できない。

それにもかかわらず、行為中心型評価モードでは、探索行為が通常の技術活動に含まれることをもって、その結果として得られた結晶多形についても容易想到であったと推認する傾向がみられる。この推認は、動機付けの肯定と結果の容易性とを同時に肯定するものであり、結晶多形探索に内在する不確実性を十分に反映していない可能性がある。

行為中心型評価モードは、探索開始の理由を説明する枠組みとしては有効であるが、探索の帰結として得られた

特定結晶多形の容易想到性を基礎づけるためには、なお別途の検討を要する。ここに、動機付けの肯定と結果予測の肯定との間に存在する構造的断絶がある。

4. 4 結果予測中心型評価モードへの移行と、その理論的意義

審判段階において反論が受容された事案を検討すると、結晶多形発明の容易想到性判断は、審査段階で支配的であった行為中心型評価モードから、結果予測中心型評価モードへと重心を移しつつあるものと理解し得る。この変化は、単なる審理の精緻化にとどまらず、容易想到性概念を、探索行為の通常性から探索結果の予測可能性および技術的意義へと再定位する理解の変化を反映するものである。

結果予測中心型評価モードにおいては、容易想到性の判断は、「当業者が当該技術課題に直面したとき、どのような行為を試みるか」という問いから、「その行為の結果として、特定の結晶多形に到達できること、及び当該結晶多形が示す技術的效果を、出願時点で合理的に見通せたか」という問いへと再構成される。ここで重視されるのは、探索への着手可能性ではなく、探索の帰結に関する合理的成功期待の存否である。

この評価観は、審判段階で争われた具体的事案に即して理解すると、結晶多形探索に関する当時の技術常識文献の内容と整合的である。

特許第 6655608 号に係る審判事件⁽²⁰⁾においては、請求人が当該優先日当時の専門文献を提出し⁽²¹⁾、新規薬物開発において結晶形探索が常に有力又は適切な選択肢であったとは限らず、また結晶の取得自体も容易ではなかったことを指摘している。当該文献は、低エネルギー多形の探索が多大な時間と労力を要し、化合物ごとに事情が大きく異なるため、結晶構造や物性を理論的に予測することが困難であったという当時の技術水準を示すものであり、探索着手段階における動機付けを当然視することの妥当性について再検討の余地があることを示唆している。

さらに、特許第 7092935 号に係る審判事件⁽²²⁾においては、結晶多形探索が実務上行われ得る行為であること自体は前提とされた上で、探索の結果として得られた特定の結晶多形およびその物性が、出願時点で予測可能であったか否かを争点の一つとされた。請求人は、結晶多形一般に関する複数の専門文献を提出し、結晶多形の形成および特性が、核形成、相転移、溶媒和・水和、シーディング、履歴依存性等の多因子的かつ確率的現象に支配されており、特定の結晶多形が得られるか否か、またその物性がどのようなものとなるかを、事前に信頼性をもって予測することは困難であるという技術水準を明らかにした。これにより、「慣用の結晶化手法を用いれば所望の結晶多形に到達できる」との審査段階の認定については、当時の技術水準との関係で支持し得ないのではないかという問題提起がなされている。

さらに、これらの審判事案においては、実際に得られた結晶多形が、当業者の合理的予測を超える顕著かつ予測し得ない効果を示していたか否かも、容易想到性判断における重要な補強要素として考慮されている。すなわち、結晶多形探索の不確実性が前提として確認された上で、当該結晶形が示す安定性、溶解性、製剤適性等の効果が、従来形態や他の多形からは見通し得なかったことが、実験データにより裏付けられているか否かが評価されている。

以上から明らかのように、結果予測中心型評価モードは、行為中心型評価モードを一律に否定するものではなく、その意義は、探索行為への着手可能性を基礎づける一般的な評価枠組みとして理解されるにとどまり、事案によってはその前提自体にも争いが生じ得る。少なくとも、特定結果への容易想到性については、結果の予測可能性や合理的成功期待を別途具体的に基礎づけることを要請するものと整理できる。

この評価モードの移行は、結晶多形発明に固有の技術的特性——探索行為が通常である場合であっても、その探索の帰結が当業者にとって自明であるとは限らないという点——を、容易想到性判断の中に適切に反映させる試みとして位置付けることができる。

4. 5 容易想到性判断における評価の重心—結果予測中心型評価の位置づけ

前節までの検討から明らかのように、結晶多形発明の進歩性判断において用いられている行為中心型評価モードと結果予測中心型評価モードは、対等に並立する判断枠組みではなく、評価対象と役割の異なる段階的視点として整理されるべきものである。

行為中心型評価モードが探索行為への着手可能性を基礎づける前提的評価であるのに対し、結果予測中心型評価モードは、探索の帰結として得られた特定結晶多形及びその物性の予測可能性を評価対象とする。

結晶多形探索の常套性は、探索着手の動機付けを基礎づけるにとどまり、特定結晶多形や有用物性の予測可能性まで基礎づけるものではない。審判段階において反論が受容された事案においても、判断の重心として置かれているのは、探索行為の通常性ではなく、探索行為と結果との間に内在する不確実性、及び当該結晶形が示す効果の予測困難性である。

以上を総合すると、結晶多形発明の進歩性判断においては、行為中心型評価モードを容易想到性判断の入口として位置づけつつ、評価の重心は、結果予測中心型評価モードに置かれるべきであると整理できる。探索行為が常套手段であるという事実と、その探索の結果として得られた特定結晶多形が当業者にとって自明であるか否かとは、技術的にも論理的にも同一ではない。

この評価構造は、審査段階と審判段階の差異を評価の重心設定の違いとして理解する枠組みを与えるとともに、結晶多形探索の技術的実体を容易想到性判断に適切に反映させるものである。

したがって、容易想到性判断においては、仮に探索行為の通常性が認められる場合であっても、そのことのみから特定結晶多形の取得可能性及びその有用物性の予測可能性までを推認することはできない。ここで問われるべきは、探索の着手可能性だけでなく、その帰結として得られた特定結果に関する合理的成功期待の有無である。

5. インシリコ技術の進展と当業者概念の再検討

5. 1 問題の所在—結果予測中心型評価とインシリコ技術

前章で示したとおり、結晶多形発明の進歩性判断においては、探索行為の通常性ではなく、当該特定の結晶多形およびその物性が、出願時点で当業者にとって合理的成功期待をもって予測可能であったか否かが評価の重心となる。この結果予測中心型評価モードの下では、当該出願時点における技術水準として、いかなる予測手段が利用可能であったかが理論上問題となり得る。

この点に関連して、近年、結晶構造予測 (Crystal Structure Prediction : CSP) を中心とするインシリコ技術が著しく進展している。第一原理計算、分子動力学シミュレーション、機械学習を用いた物性予測手法などは、結晶多形探索の効率化を志向する技術として注目されており、結晶多形発明の容易想到性判断においても、これらの技術をどのように位置づけるべきかが新たな検討課題として浮上している。

本章では、近時の技術水準を示す文献を踏まえつつ、インシリコ技術を考慮したとしても、結晶多形および有用物性の予測可能性を一般論として肯定することはできないことを明らかにし、その上で、当業者概念および先行技術論との関係を整理する。

5. 2 インシリコ技術の到達点—探索空間の整理と事後的合理化

近時の技術水準を示す文献の一つ⁽²³⁾が示すとおり、現在のインシリコ技術は、結晶多形に関して一定の到達点に達している。結晶構造予測においては、与えられた分子構造から妥当なコンフォメーションを生成し、それらを基に多数の分子パッキングを網羅的に探索することで、エネルギー的に安定と考えられる結晶構造候補の集合、いわゆる crystal-structure landscape を描出することが可能となっている。実際、CSP ブラインドテストにおいては、既知結晶構造の多くが低エネルギー領域に含まれることが確認され、探索精度の向上が報告されている。

さらに、粉末 X 線回折データとの比較、Rietveld 精密化、NMR や電子線回折の併用などにより、実験データと計算結果とを突き合わせて結晶構造を同定する技術基盤も整備されつつある。また、結晶構造が既知であることを前提とすれば、結晶形態、結晶面の露出比、表面エネルギー、さらには吸湿性や溶出挙動といった物性についても、一定の相関関係を説明・解釈することが可能となっている。

これらの技術は、医薬品開発における結晶多形検討を、従来の試行錯誤に依存した工程から、より合理的に整理・理解する方向へと導くものであり、探索結果の事後的説明やリスク評価の高度化という点で重要な意義を有している。

5. 3 予測可能性との関係—技術進展が直ちに容易想到性を基礎づけない理由

しかしながら、同文献が繰り返し示しているのは、これらのインシリコ技術が高度化したとしても、結晶多形の生成や物性発現を事前に合理的成功期待をもって予測できる段階にはなお至っていないという点である。結晶構造予測は、原理的には量子力学に基づく問題であるとされながらも、実際には分子間相互作用ポテンシャルの正確な見積りの困難性、分子配列に起因する多数のローカルミニマムの存在、さらには溶媒効果や核形成過程といった非平衡要素を十分に取り込めないという制約を内包している。

CSP ブラインドテストにおいても、すべての既知多形が予測できたわけではなく、また計算手法の違いにより結晶多形間の安定性順位が変動することが報告されている。計算上、既知構造よりも安定と示唆される構造が存在する場合であっても、それが現実には析出するか否か、あるいは未発見の最安定形が存在するか否かは、依然として不確実である。この点は、結晶多形の探索が、熱力学的安定性評価のみでは完結せず、速度過程、履歴依存性、偶然的要素を含むことを改めて示している。

また、結晶形態や結晶面ごとの物性に関するインシリコ予測についても、結晶構造が実験的に確定した後に、その物性差を説明・解釈する局面で有効性を発揮するものであり、未知の結晶多形や形態がどのような物性を示すかを事前に特定するものではない。したがって、近時のインシリコ技術を前提としたとしても、当該特定の結晶多形が得られること、あるいはその結晶が優れた物性を示すことについて、出願時点で当業者が合理的成功期待をもって予測できたと評価することはできない。

5. 4 当業者概念との関係—技術水準として組み込むことの限界

さらに検討すべきは、これらインシリコ技術を容易想到性判断における当業者概念にどこまで組み込むべきかという点である。提示された文献が示す技術は、高度な理論的知識、専門的ソフトウェア、膨大な計算資源、さらには放射光施設等の実験インフラを前提とするものであり、現状においてなお一般的な技術水準として定着したものとはいい難い。

当業者概念は、当該技術分野における一般的・平均的な技術水準を表す法的概念であり⁽²⁴⁾、特定の主体が有する資金力、設備力、人的体制を基準として設定されるものではない。したがって、最先端のインシリコ技術を当然の前提として容易想到性を判断することは、当業者の水準を過度に引き上げ、技術的評価を経済的背景に左右させるおそれがある。

このような評価構造は、進歩性判断が担うべき技術的貢献の評価という機能と整合しない。結晶多形発明の進歩性判断において、インシリコ技術の存在を理由に容易想到性を肯定するためには、当該技術が当業者一般にとって通常利用可能な水準に達していることが前提となるが、現状はなおその段階に至っていない。

5. 5 先行技術としてのインシリコ技術—組合せ可能性との区別

もっとも、以上の議論は、インシリコ技術の存在を容易想到性判断の前提とすることの妥当性を否定するものであって、当該技術が公開された場合に先行技術として考慮され得ることを否定するものではない。

公開されたインシリコ技術文献が、具体的な結晶構造候補、安定性順位、物性推定結果等を開示している場合には、それらが他の先行技術と組み合わせられて当該発明を示唆するか否かが、通常の進歩性判断の枠組みの中で検討され得る。この場合に重要なのは、文献の具体的な開示内容であって、インシリコ技術であるという性質自体が直ちに予測可能性を基礎づけるものではない。

したがって、インシリコ技術は、容易想到性判断における当業者の一般的技術水準として無条件に前提化されるべきものではない一方で、個別の先行技術として、その開示内容に応じた評価を受けるものと整理することができる。

5. 6 本章の整理—インシリコ時代における容易想到性評価のあり方

本章の検討から、インシリコ技術が進展した現在においても、結晶多形発明の進歩性判断の核心が、当該特定の

結晶多形およびその物性の予測可能性にあることは変わらない。

近年進展するインシリコ技術は、探索空間の整理、結果の解釈、さらに一定範囲での予測を支援し得るが、そのことから直ちに、特定の結晶多形や有用物性の事前予測可能性が一般論として肯定されるものではない。

また、インシリコ技術の利用有無により探索効率や試行錯誤の量に差が生じ得るとしても、それは研究資源や投資判断に基づく経済的合理性の差異として理解されるべきであり、容易想到性判断における予測可能性そのものは区別される。もっとも、当該技術が公開されている場合には、その開示内容に応じて先行技術として評価され得る。

したがって、現在の公開情報を前提とする限り、結晶多形発明の容易想到性判断においては、探索行為の通常性と結果の予測可能性とを峻別し、後者を評価の重心とする結果予測中心型評価モードが妥当である。

6. 総括

本稿の検討から、結晶多形探索が医薬品開発において常套化している場合であっても、容易想到性判断の重心は、探索行為への着手可能性ではなく、その結果として得られた特定の結晶多形およびその物性が、出願時点で当業者にとって合理的成功期待をもって予測可能であったか否かに置かれるべきであることが明らかとなった。

審査実務で頻用される「結晶多形スクリーニングは当業者にとって常套手段である」との評価は、探索着手の動機付けを説明する限度では合理性を有するが、そこから直ちに特定結晶多形への予測可能性や容易な到達を導くことはできない。

また、近年進展するインシリコ技術も、探索空間の整理や結果の解釈に加え、一定の範囲で予測にも用いられ得るものであるが、特定の結晶多形や有用物性の事前予測を一般的に可能とするものではない。さらに、研究資源の差異により探索効率や試行錯誤の量に差が生じ得るとしても、それは予測可能性そのものとは区別されるべきである。

以上より、結晶多形発明の進歩性判断においては、スクリーニング常套論を探索着手の動機付けに関する評価として位置付けつつ、特定結果の予測可能性と合理的成功期待の有無を中心に検討する結果予測中心型評価構造を採ることが、現代の技術環境においても妥当である。今後の審査実務においては、スクリーニングの一般性のみを根拠として特定結晶形の容易想到性を直ちに推認するのではなく、当該結晶形への到達可能性及びその有用物性の予測可能性を、引用発明及び当時の技術水準に即して個別具体的に検討することが求められる。

(注)

- (1) 医薬品医療機器総合機構 (PMDA) 「異なる結晶形等を有する医療用医薬品の取扱いについて」(薬食審査発 0616 第 1 号、2011 年 6 月 16 日)。(https://www.pmda.go.jp/files/000206157.pdf)
最終閲覧日：2026 年 4 月 2 日
- (2) 芦澤一英『医薬品の多形現象と晶析の科学』丸善プラネット、2002 年、第 1 章「序論」第 1 節「結晶多形について」。
- (3) 中村敏夫「医薬化合物の結晶発明に関する最近の判決動向」知財管理、Vol.64、No.1、pp.33-46 (2014)。
- (4) 生田哲郎／佐野辰巳「医薬化合物の結晶多形に関する発明の進歩性判断 (アトルバスタチン結晶事件)」The Invention, 2013 No.4、pp.37-39 (知的財産高等裁判所 平成 24 年 12 月 5 日判決・平成 23 年 (行ケ) 第 10445 号)。
- (5) 2025 年 12 月 13 日付で J-PlatPat を用い、「請求項：結晶」および「全文：安定性+吸湿性」を検索条件として調査を実施した。検索結果を最新公開順に整理した上で、出願人が拒絶理由に対し積極的に応答しており (放棄に至っていないもの)、審査又は審判が終了した案件、ならびに一部審査係属中の案件を抽出し、最終的に 23 件を分析対象とした。No.1：特願 2016-224670；No.2：特願 2020-570863；No.3：特願 2021-507456；No.4：特願 2021-532308；No.5：特願 2021-568319；No.6：特願 2024-074242；No.7：特願 2025-066074；No.8：特願 2025-517788；No.9：特願 2024-200421；No.10：特願 2025-066189；No.11：特願 2024-201508；No.12：特願 2025-035420；No.13：特願 2023-115087；No.14：特願 2023-193324；No.15：特願 2017-539604；No.16：特願 2021-500608；No.17：特願 2022-557633；No.18：特願 2022-172288；No.19：特願 2021-542541；No.20：特願 2021-563717；No.21：特願 2024-016033；No.22：特願 2023-511593；No.23：特願 2024-564538。なお、本調査は網羅的調査を企図したのではなく、近時の審査・審判実務にみられる判断構造を把握するための事例分析として位置づけられる。
- (6) No.1～5 は進歩性欠如等で拒絶査定が確定した案件；No.6～8 は進歩性欠如の拒絶理由通知に対する応答が係属中の案件；No.9～14 は拒絶査定後に審判で係属中の案件であり、うち No.14 は前置審査において進歩性が否定されている；No.15～18 は審判部によ

- り進歩性が肯定された特許審決に係る案件；No.19 は審判係属中で進歩性が肯定されている案件；No.20 および No.21 は前置審査において進歩性が肯定された特許査定案件；No.22 および No.23 は審査段階で拒絶理由が解消され特許査定に至った案件である。
- (7) No.1～No.23。
- (8) 平山令明 編、有機化合物結晶作製ハンドブックー原理とノウハウー、丸善株式会社、2008 年。
- (9) No.6、No.7、No.10、No.13、及び No.15～No.18 において、周知技術として引用されている。
- (10) 芦澤一英 編、医薬品の多形現象と晶析の科学、丸善プラネット株式会社、2002 年。
- (11) No.3、No.6～8、No.13、No.16、No.18 及び No.20 において、周知技術として引用されている。
- (12) 小畠隆史・池田幸弘、医薬品開発における開発形態の最適化、ファルマシア、2016 年、Vol.52、No.5、pp.387-391。
- (13) No.8、No.15 及び No.16 において、周知技術として引用されている。
- (14) 山野光久、医薬品のプロセス研究における結晶多形現象への取り組み、有機合成化学協会誌、2007 年、Vol.65、No.9、pp.907-913。
- (15) No.5、No.6、No.14 及び No.20 において、周知技術として引用されている。
- (16) 小畠隆史、医薬品開発における結晶形選択の効率化を目指して、薬剤学、2008 年、Vol.68、No.5、pp.344-349。
- (17) No.8、No.15 及び No.16 において、周知技術として引用されている。
- (18) Patric Stahly、医薬品の塩選択、結晶多形のスクリーニングの重要性について、薬剤学、2006 年、Vol.66、No.6、pp.435-439。
- (19) No.4 において、周知技術として引用されている。
- (20) なお、本件文献は、本稿において整理対象とした直近 23 件の審査・審判事例には含まれていない。これは、本稿の調査対象を近時事例に限定し、最新順および所定の検索条件に基づいて抽出した結果、当該文献が検索対象外となったためである。
- (21) Dharmendra Singhal; William Curatolo, Drug polymorphism and dosage form design: a practical perspective, Advanced Drug Delivery Reviews, 2004, Vol.56, pp.335-347.
- (22) No.16。
- (23) 《医薬品原薬の結晶化と物性評価：その最先端技術と評価の実際》第 10 章「インシリコ技術による結晶多形および物性予測」、普及版、2025 年 5 月 9 日。
- (24) 特許庁「特許・実用新案審査基準」第Ⅲ部第 2 章第 2 節（進歩性判断における当業者の考え方）参照。
(https://www.jpo.go.jp/system/laws/rule/guideline/patent/tukujitu_kijun/document/index/03_0202.pdf)
最終閲覧日：2026 年 4 月 2 日

(原稿受領 2026.1.20)