

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2016年12月8日(08.12.2016)



(10) 国際公開番号
WO 2016/195059 A1

- (51) 国際特許分類:
C07D 487/14 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2016/066540
- (22) 国際出願日: 2016年6月3日(03.06.2016)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2015-114495 2015年6月5日(05.06.2015) JP
- (71) 出願人: 協和発酵キリン株式会社 (KYOWA HAKKO KIRIN CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1008185 東京都千代田区大手町一丁目6番1号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: 西村 晃一郎 (NISHIMURA, Koichiro); 〒1008185 東京都千代田区大手町一丁目6番1号 協和発酵キリン株式会社 本社内 Tokyo (JP). 星川 雅浩 (HOSHIKAWA, Masahiro); 〒1008185 東京都千代田区大手町一丁目6番1号 協和発酵キリン株式会社 本社内 Tokyo (JP). 石原 周二 (ISHIHARA, Shuji); 〒1008185 東京都千代田区大手町一丁目6番1号 協和発酵キリン株式会社 本社内 Tokyo (JP). 三村 孝 (MIMURA, Takashi); 〒1008185 東京都千代田区大手町一丁目6番1号 協和発酵バイオ株式会社 本社内 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

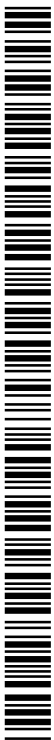
- 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

(54) Title: PURIFICATION METHOD FOR MITOMYCIN C

(54) 発明の名称: マイトマイシンCの精製方法

(57) Abstract: Provided are: a purification method for mitomycin C, said method being characterized by comprising a step for crystallizing crude mitomycin C crystals using methanol having a high purity; mitomycin C obtained by the purification method, etc.

(57) 要約: 高純度メタノールを用いてマイトマイシンCの粗結晶の結晶化を行う工程を含むことを特徴とするマイトマイシンCの精製方法および該精製方法により得られるマイトマイシンC等を提供する。



WO 2016/195059 A1

明 細 書

発明の名称：マイトマイシンCの精製方法

技術分野

[0001] 本発明は、マイトマイシンCの精製方法等に関する。

背景技術

[0002] マイトマイシンCは、ストレプトミセス・ケスピトーズスの菌株を培養することによって得られる抗腫瘍性抗生物質であり、広く臨床に供せられている。

従来、上記菌株を培養して得られる培養液からマイトマイシンCを精製する方法としては、菌体を分離して得られる培養ろ液に活性炭を加えて吸着させ、有機溶媒で溶出させる活性炭吸着法、あるいは培養ろ液から有機溶媒に転溶して得られるマイトマイシンCの濃縮液を、アルミナクロマトグラフィーもしくは向流分配法に付して精製した後に、溶出したマイトマイシンCの溶液を乾固するまで濃縮し、これに少量のアセトンを添加することにより結晶を得る方法が知られている（特許文献1）。

[0003] また、培養液を逆相吸着樹脂に吸着させた後、アセトン、メタノールまたはエタノール等の溶媒で溶出し、溶出液を濃縮して溶媒を除去し、食塩を飽和してクロロホルムに転溶し、クロロホルム抽出液をアルミナカラムクロマトグラフィーに付して、分離溶出し、溶出液を濃縮して濃厚メタノール溶液とした後に、これにエーテル、石油エーテル、ベンジン又はリグロインを加えてマイトマイシンC純結晶を得て、母液を更に濃縮して同様なる操作を行って得られた粗悪結晶を10%メタノール、エーテル混液にて洗浄することによりマイトマイシンC純結晶を得る方法が知られている（特許文献2）。

[0004] そして、培養液を逆相吸着樹脂に吸着させた後に、酢酸エチルでマイトマイシンCを溶出させ、溶出液を蒸留して溶媒を除去し、次いで残渣を粒径の小さい逆相吸着剤に吸着させた後に含水メタノールで溶出させ、溶出液を逆相吸着樹脂に吸着させ、該樹脂からメタノールでマイトマイシンCを溶出させ、

溶出液を濃縮してマイトマイシンCを晶析させる方法が知られている（特許文献3）。

[0005] さらに、マイトマイシンCを溶解しうる溶媒と、貧溶媒の組み合わせからなる溶媒系からマイトマイシンCの結晶を製造する方法が知られている（特許文献4）。

先行技術文献

特許文献

- [0006] 特許文献1：特公昭35-17897号公報
特許文献2：特公昭36-9094号公報
特許文献3：特開平4-187092号公報
特許文献4：特開2001-31680号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0007] 注射剤用のマイトマイシンCおよび注射剤マイトマイシンCにおいて、マイトマイシンCに由来する不溶性の微粒子の数が急激に増大し、「容器あたり10 μm 以上のものが6000個以下および25 μm 以上のものが600個以下であること」という注射剤の規格（第16日本薬局方-注射剤の不溶性微粒子試験法）から逸脱した注射剤マイトマイシンCが生じる例が見られた。従って、注射剤用のマイトマイシンCおよび注射剤マイトマイシンCを製造するために、マイトマイシンCの粗結晶の精製方法の改善が必要となった。

[0008] 本発明の目的は、不溶性微粒子の経時的増加が抑制された、マイトマイシンCの精製方法等を提供することである。

課題を解決するための手段

[0009] 本発明者らは、鋭意検討した結果、マイトマイシンCの粗結晶の精製の際に、高純度メタノールを使用することにより、不溶性微粒子の経時的増加が抑制されたマイトマイシンCが安定して得られることを見出した。

本発明は、例えば以下の(1)～(23)に関する。

- (1) 高純度メタノールを用いてマイトマイシンCの粗結晶の結晶化を行う工程を含むことを特徴とするマイトマイシンCの精製方法。
- (2) 高純度メタノールの純度が、99.00～99.99%である (1) 記載の精製方法。
- (3) 高純度メタノールの純度が、99.50～99.99%である (1) 記載の精製方法。
- (4) 高純度メタノール中の各金属濃度の総和が0.01～300 ppbである (1)～(3) のいずれかに記載の精製方法。
- (5) 高純度メタノール中の各金属濃度の総和が0.01～100 ppbである (1)～(3) のいずれかに記載の精製方法。
- (6) 高純度メタノール中の亜鉛濃度が0.01～100 ppbである (1)～(3) のいずれかに記載の精製方法。
- (7) 高純度メタノール中の亜鉛濃度が0.01～10 ppbである (1)～(3) のいずれかに記載の精製方法。
- (8) (1)～(7)のいずれかに記載の精製方法により得られるマイトマイシンC。
- (9) 高純度メタノールを用いてマイトマイシンCの粗結晶の結晶化を行う工程を含むことを特徴とする不溶性微粒子生成の低減方法。
- (10) 高純度メタノールの純度が、99.00～99.99%である (9) 記載の低減方法。
- (11) 高純度メタノールの純度が、99.50～99.99%である (9) 記載の低減方法。
- (12) 高純度メタノール中の各金属濃度の総和が0.01～300 ppbである (9)～(11) のいずれかに記載の低減方法。
- (13) 高純度メタノール中の各金属濃度の総和が0.01～100 ppbである (9)～(11) のいずれかに記載の低減方法。
- (14) 高純度メタノール中の亜鉛濃度が0.01～100 ppbである (9)～(11) のいずれかに記載の低減方法。
- (15) 高純度メタノール中の亜鉛濃度が0.01～10 ppbである (9)～(11) のいずれかに記載の低減方法。

れかに記載の低減方法。

(16) 下記 (A)～(E) の工程を含むマイトマイシンCの粗結晶の精製方法。

(A) マイトマイシンCの粗結晶に高純度メタノールを加えて溶解させる工程。

(B) 上記 (A) で得られたろ液を冷却する工程。

(C) 上記 (B) で得られた溶液に貧溶媒を添加する工程。

(D) 上記 (C) で得られた混合液のろ過を行い、結晶を得る工程。

(E) 上記 (D) で得られた結晶を乾燥させる工程。

(17) 高純度メタノールの純度が、99.00～99.99%である(16) 記載の精製方法

。

(18) 高純度メタノールの純度が、99.50～99.99%である(16) 記載の精製方法

。

(19) 高純度メタノール中の各金属濃度の総和が0.01～300 ppbである(16) 記載の精製方法。

(20) 高純度メタノール中の各金属濃度の総和が0.01～100 ppbである(16) 記載の精製方法。

(21) 高純度メタノール中の亜鉛濃度が0.01～100 ppbである(16) 記載の精製方法。

(22) 高純度メタノール中の亜鉛濃度が0.01～10 ppbである(16) 記載の精製方法。

(23) (16)～(22) のいずれかに記載の精製方法により得られるマイトマイシンC。

発明の効果

[0010] 本発明により、マイトマイシンCの精製方法、およびそれにより不溶性微粒子の経時的増加が抑制されたマイトマイシンC等が提供される。

発明を実施するための形態

[0011] 本発明のマイトマイシンCの粗結晶の精製方法について具体的に説明する。

本発明で用いるマイトマイシンCの粗結晶は、例えば、特公昭35-17897、特公昭36-9094、特開平4-187092等に記載の方法により得られ、具体的には、微

生物の培養で得られた培養液に対して、例えば、活性炭または樹脂（例えば、逆相吸着樹脂等）への吸着を利用した精製法、アルミナクロマトグラフィー法、向流分配法等の処理を行って得られる粗結晶であり、

i) 確認試験に適合する。 ii) マイトマイシンCの粗結晶 1 mg中のマイトマイシンCの標準品 1 mgに対する含量が950 μ g以上である。およびiii) 乾燥減量が1.0%以下である。

という条件を満たすマイトマイシンCを示す。

[0012] 上記確認試験、含量および乾燥減量は、例えば、第16改正日本薬局方の「マイトマイシンC」の「確認試験」、「定量法」および「乾燥減量」の各項目に記載の方法等に従って測定することができる。

本願発明における単位v/wは、対象1 gに対する液体の体積 (mL) を表す。

本願発明における貧溶媒としては、例えば、エチルエーテル、石油エーテル等が挙げられる。

[0013] 本願発明における金属としては、例えば、有機金属化合物、金属、金属塩等が挙げられる。該金属としては、例えば、ニッケル、鉛、カドミウム、鉄、亜鉛等が挙げられる。該金属塩としては、例えば、塩化ニッケル、酸化ニッケル等のニッケル塩、塩化鉛、酸化鉛等の鉛塩、塩化カドミウム、酸化カドミウム等のカドミウム塩、塩化鉄、酸化鉄等の鉄塩、塩化亜鉛、酸化亜鉛等の亜鉛塩等が挙げられる。

[0014] また、各金属濃度の総和は、例えば、第16改正日本薬局方の誘導結合プラズマ発光分光分析法及び誘導結合プラズマ質量分析法<2.63>等に記載の金属分析法等によって、各金属イオンとして検出される各金属含量の総和を示す。

本願発明における亜鉛としては、例えば、有機亜鉛化合物、金属亜鉛、亜鉛塩等が挙げられる。該亜鉛塩としては、例えば、塩化亜鉛、酸化亜鉛等が挙げられる。

製造法

マイトマイシンCの粗結晶に対して50~100 v/w、好ましくは60~70 v/wの

メタノールを加えて、50～70 °Cの間、好ましくは55～67 °Cの間の温度で攪拌し、溶解させる。

[0015] 得られる溶液は、所望によりろ過を行い不溶物等を除去することができる。

該メタノールとしては、例えば、各金属濃度の総和が低いメタノール等が挙げられ、各金属濃度の総和が低いメタノールとしては、例えば、市販のメタノールを蒸留して得られるメタノール、各金属濃度の総和が低い市販の高純度メタノール等が挙げられる。

該各金属濃度の総和が低い市販の高純度メタノールとしては、例えば、精製メタノール(東洋合成工業社製)等の市販品が挙げられる。

[0016] 該メタノールの純度は、例えば99.00～99.99%、好ましくは99.50～99.99%、さらに好ましくは99.60～99.99%、とりわけ99.80～99.99%の範囲内のものが好ましい。該メタノール中の各金属濃度の総和はなるべく低いものが好ましく、例えば0.01～300 ppb、好ましくは0.01～100 ppb、さらに好ましくは0.01～30 ppb、特に0.01～10 ppbの範囲内のものが好ましい。該メタノール中の亜鉛濃度は、なるべく低いものが好ましく、例えば0.01～100 ppb、好ましくは0.01～10 ppb、さらに好ましくは0.01～7 ppb、特に0.01～6 ppbの範囲内のものが好ましい。

[0017] 上記で得られる溶液またはろ過終了後のろ液を冷却し、粗結晶に対して70～110 v/w、好ましくは85～95 v/wのエチルエーテルを加え、さらに粗結晶に対して200～250 v/w、好ましくは220～230 v/wの石油エーテルを加える。得られる混合液を-10～15 °C、好ましくは-5～10 °Cで0.5～2時間、好ましくは0.8～1.2時間、攪拌または攪拌することなくそのままの状態に放置し、析出した結晶をろ取、乾燥させ、精製したマイトマイシンCを得る。

[0018] 以下に、実施例により本発明をより具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

実施例 1

[0019] マイトマイシンCの粗結晶(1.8 g)に、市販品のメタノール(和光純薬、

一級品) から蒸留したメタノール (117 mL) を加え、外温65 °Cにて加熱、30分間攪拌した。溶液を孔径0.22 μm のメンブランフィルターでろ過しろ液を得た。ろ液を徐冷し、2 °Cで2時間冷却した。ろ液に-10 °Cに冷却したエチルエーテル (160 mL) を滴下し、続いて-7 °Cに冷却した石油エーテル (400 mL) を滴下した。-2 °Cで1時間熟成後、結晶を減圧ろ過して回収し、室温下で減圧乾燥しマイトマイシンC (1.61 g) を得た。

・比較例1

マイトマイシンCの粗結晶 (1.8 g) および市販品のメタノール (和光純薬、一級品) を用いて実施例1と同様にしてマイトマイシンC (1.51 g) を得た。

・比較例2

マイトマイシンCの粗結晶 (1.8 g) および市販品のメタノール (和光純薬、一級品) をロータリーエバポレーターを用いて5倍に濃縮したメタノールを用いて、実施例1と同様にしてマイトマイシンC (1.56 g) を得た。

・試験例1

メタノール中およびマイトマイシンC中の亜鉛の定量

1) メタノール

ナスフラスコにメタノール500 mLを入れ、エバポレーターで濃縮乾固した。ナスフラスコを特級硝酸 (和光純薬) を薄めて得られた4%硝酸水溶液で洗いこみ50 mLとし、試料溶液とした。

2) マイトマイシンC

容器に、上記実施例1ならびに比較例1および2で得られたマイトマイシンCを0.2 g量りとり、特級硝酸 (和光純薬) 3 mLおよび特級過酸化水素水 (純正化学) 3 mLを加えた後、水を加えて正確に50 mLとし、試料溶液とした。

[0020] 試料溶液につき、誘導結合プラズマ発光分光分析法 (日本薬局方の<2.63>) の検量線法により次の条件で試験を行った。

・試験条件

波長：亜鉛213.856 nm

高周波出力：1.2 kW

キャリアガス：アルゴン

キャリアガス流量：0.7 L/min

補助ガス流量：0.6 L/min

冷却ガス流量：10.0 L/min

上記実施例1ならびに比較例1および2のマイトマイシンCの粗結晶の精製に用いたメタノール中の亜鉛濃度の測定値を表1に示す。

[0021] [表1]

表1 溶媒中の亜鉛濃度

	用いたメタノール	メタノール中の亜鉛濃度 (ppb)
実施例1	蒸留品	0*
比較例1	市販品	628
比較例2	濃縮物	2549

*定量限界は1.26 ppb

[0022] 実施例1ならびに比較例1および2で精製して得られたマイトマイシンC中の亜鉛濃度の測定値を表2に示す。

[0023] [表2]

表2 マイトマイシンC中の亜鉛濃度

	亜鉛濃度 (ppb)
実施例1	2223
比較例1	30394
比較例2	120337

定量限界は1250 ppb

[0024] 実施例1ならびに比較例1および2で得られた精製後のマイトマイシンCを保存する際に生成する微粒子の数を下記試験例2に記載の方法に従って調べた。

試験例2 苛酷安定性試験下でのマイトマイシンC中の微粒子数の変化

実施例1ならびに比較例1および2で得られたマイトマイシンCの300 mgをそれぞれバイアルに取り、50 °C、湿度成り行きの条件でサンプルを保管し、保管開始からの延べ時間で0、191および300時間後にサンプリングを行い、下記

「マイトマイシンC中の微粒子の定量」に従い、微粒子の増加を観察した。

[0025] マイトマイシンC中の微粒子の定量

マイトマイシンC 10 mgを精密に量り、注射用水を用いて正確に25 mLとし、試料溶液とした。

マイトマイシンC中の微粒子はMFI DPA5200 (Protein Simple) を用いて分析した。試料溶液分析前に、機器流路を注射用水で洗浄し、微粒子フリーのベースラインを得た。試料溶液1 mLをピペットチップで採取し、サンプルホルダーに導入した。流速0.1 mL/minで流路を試料溶液で置換後、試料溶液（分析容量0.61 mL）を分析した。

[0026] 得られたデータから、気泡除去を目的として、MVAS 1.3ソフトウェアでAspect Ratio < 0.85の微粒子のみを抽出し、Microsoft ExcelでマイトマイシンC 10 mg当たりの粒径が10 μm 以上、25 μm 以上の微粒子数をそれぞれカウントした。

以上の操作を3回繰り返し、その平均を定量値とした。

[0027] [表3]

表3 過酷条件下でのマイトマイシンC 10 mg中の微粒子数の経時変化

	開始時		191時間		300時間	
	$\geq 10\mu\text{m}$	$\geq 25\mu\text{m}$	$\geq 10\mu\text{m}$	$\geq 25\mu\text{m}$	$\geq 10\mu\text{m}$	$\geq 25\mu\text{m}$
実施例1	3047	151	3524	273	5683	314
比較例1	2118	246	7063	861	22527	3005
比較例2	3853	178	279617	51953	301967	36216

[0028] 以上の結果、実施例1で得られたマイトマイシンCは、延べ過酷条件時間300時間後でも粒径が10 μm 以上のもの、および粒径が25 μm 以上のもの、いずれについても微粒子の数はほとんど増大しなかった。一方、比較例1および2で得られた、実施例1よりも多くの亜鉛を含むマイトマイシンCは、延べ過酷条件時間300時間後には、粒径が10 μm 以上のもの、および粒径が25 μm 以上のもの、いずれについても微粒子の数が大幅に増大した。

[0029] 従って、本試験結果からマイトマイシンCの不溶性微粒子の経時的増加の抑制には、マイトマイシンC中の亜鉛濃度の低減が有効であることがわかった。

そのためには、本発明の高純度メタノールを用いるマイトマイシンCの精製方法によるマイトマイシン中に残存する亜鉛濃度の低減が有効であると考えられた。

産業上の利用可能性

[0030] 本発明により、マイトマイシンCの精製方法等が提供される。

請求の範囲

- [請求項1] 高純度メタノールを用いてマイトマイシンCの粗結晶の結晶化を行う工程を含むことを特徴とするマイトマイシンCの精製方法。
- [請求項2] 高純度メタノールの純度が、99.00～99.99%である請求項1記載の精製方法。
- [請求項3] 高純度メタノールの純度が、99.50～99.99%である請求項1記載の精製方法。
- [請求項4] 高純度メタノール中の各金属濃度の総和が0.01～300 ppbである請求項1～3のいずれかに記載の精製方法。
- [請求項5] 高純度メタノール中の各金属濃度の総和が0.01～100 ppbである請求項1～3のいずれかに記載の精製方法。
- [請求項6] 高純度メタノール中の亜鉛濃度が0.01～100 ppbである請求項1～3のいずれかに記載の精製方法。
- [請求項7] 高純度メタノール中の亜鉛濃度が0.01～10 ppbである請求項1～3のいずれかに記載の精製方法。
- [請求項8] 請求項1～7のいずれかに記載の精製方法により得られるマイトマイシンC。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2016/066540

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07D487/14(2006.01) i				
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC				
B. FIELDS SEARCHED				
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D487/14				
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2016 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2016 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2016				
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII), CAPLUS/REGISTRY(STN)				
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT				
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.		
X Y A	JP 2001-31680 A (Mercian Corp.), 06 February 2001 (06.02.2001), claims; paragraphs [0002] to [0003], [0016] to [0020] (Family: none)	8 1-3 4-7		
X A	IYENGAR, Bhashyam S. et al., Journal of Medicinal Chemistry, 1986, Vol. 29, No. 1, pp. 144-147, ISSN 0022-2623, particularly, p. 144, left column, lines 6-11, p. 144, right column, line 8-p. 145, left column, line 14	8 4-7		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.				
<table style="width:100%; border:none;"> <tr> <td style="width:50%; border:none;"> * Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed </td> <td style="width:50%; border:none;"> "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family </td> </tr> </table>			* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family			
Date of the actual completion of the international search 08 August 2016 (08.08.16)	Date of mailing of the international search report 23 August 2016 (23.08.16)			
Name and mailing address of the ISA/ Japan Patent Office 3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915, Japan	Authorized officer Telephone No.			

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2016/066540

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y A	Seihin Kikakusho Methanol Wako Ikkyu, Wako Pure Chemical Industries, Ltd. [online], 2006, [retrieval date 05 August 2016 (05.08.2016)], Internet: <URL:http://www.siyaku.com/uh/Sks.do?pcode=13-0183&now=1470633046137&JE=J&pop_zenkai_gst=1>, entire text	1-3 4-7
A	Hideyuki AZUMA, "ICH Guideline Q3D (Kinzoku Fujunbutsu) ni Taio suru Iyakuhin To no Kinzoku Fujunbutsu Bunseki", SCAS NEWS, 2014, vol.40, pages 11 to 14	4-7
A	Seihin Kikakusho Methanol SC, Wako Pure Chemical Industries, Ltd. [online], 2011, [retrieval date 05 August 2016 (05.08.2016)], Internet: <URL: http://www.siyaku.com/uh/Sks.do?pcode=13-1639&now=1470632958914&JE=J&pop_zenkai_gst=1>, entire text	4-7

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. C07D487/14(2006.01)i										
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. C07D487/14										
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの <table border="0"> <tr> <td>日本国実用新案公報</td> <td>1922-1996年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1971-2016年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996-2016年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994-2016年</td> </tr> </table>			日本国実用新案公報	1922-1996年	日本国公開実用新案公報	1971-2016年	日本国実用新案登録公報	1996-2016年	日本国登録実用新案公報	1994-2016年
日本国実用新案公報	1922-1996年									
日本国公開実用新案公報	1971-2016年									
日本国実用新案登録公報	1996-2016年									
日本国登録実用新案公報	1994-2016年									
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII), CPlus/REGISTRY (STN)										
C. 関連すると認められる文献										
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号								
X Y A	JP 2001-31680 A (メルシャン株式会社) 2001.02.06, 特許請求の範囲, 段落[0002]-[0003], [0016]-[0020] (ファミリーなし)	8 1-3 4-7								
X A	IYENGAR, Bhashyam S. et al., Journal of Medicinal Chemistry, 1986, Vol. 29, No. 1, pp. 144-147, ISSN 0022-2623, 特に p. 144, left column, lines 6-11, p. 144, right column, line 8-p. 145, left column, line 14	8 4-7								
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。										
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献										
国際調査を完了した日 08.08.2016	国際調査報告の発送日 23.08.2016									
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 山本 昌広 電話番号 03-3581-1101 内線 3492	4P 6287								

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
Y A	製品規格書 メタノール 和光一級, 和光純薬工業株式会社 [オンライン], 2006, [検索日 2016.08.05], インターネット:<URL:http://www.siyaku.com/uh/Sks.do?pcode=13-0183&now=1470633046137&JE=J&pop_zenkai_gst=1>, 全文	1-3 4-7
A	東秀幸, ICHガイドラインQ3D (金属不純物) に対応する医薬品等の金属不純物分析, SCAS NEWS, 2014, Vol. 40, pp. 11-14	4-7
A	製品規格書 メタノール SC, 和光純薬工業株式会社 [オンライン], 2011, [検索日 2016.08.05], インターネット:<URL: http://www.siyaku.com/uh/Sks.do?pcode=13-1639&now=1470632958914&JE=J&pop_zenkai_gst=1>, 全文	4-7