# 低分子医薬品の粉末X線回折測定における透過法のすすめ

佐々木　明登*・木原　香澄*・徳舛　奈々*

低分子医薬品の開発プロセスにおいて，粉末X線回折法は結晶多形スクリーニングや原薬の評価などに欠かせない分析手法である．反射法(集中法)は，参照パターンとの比較などごく簡単な分析をする場面で一般的に用いられているが，試料調製法の違いや試料位置のずれ(偏心)により，得られるデータの再現性に影響を与える可能性がある．一方，透過法では，反射法でのデータ再現性に影響する2つの要因「試料の選択配向」および「偏心に伴うピークシフト」を抑制・低減することができる．また，透過法では，試料厚さおよび重量を規定することで，試料体積あたりの吸収条件を一定に保ちやすく，混合系における相対強度の再現性および定量性の向上が期待できる．また，測定幾何の影響を受けにくいため，測定者や装置間のばらつきを低減できるメリットもある．

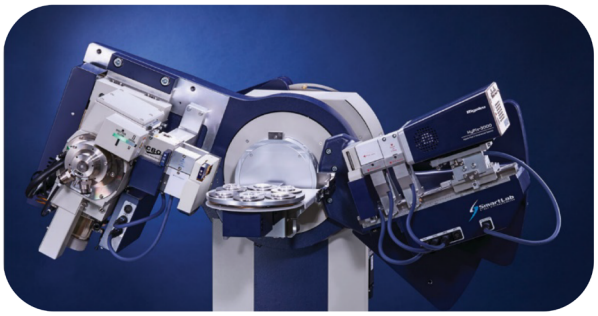
## 1.　はじめに

分子構造(化合物)が同じであるにもかかわらず，2つ以上の結晶構造を持つ現象またはそれぞれの結晶構造を「結晶多形」という．低分子医薬品の開発プロセスにおいて，異なる物性(溶解性，生理活性(バイオアベイラビリティ)，流動性など)を示す結晶多形の評価は欠かせない．粉末X線回折法は，結晶多形のベストな評価方法であり，日本薬局方(JP; Japanese Pharmacopoeia)，米国薬局方(USP; United States Pharmacopeia)，欧州薬局方(Ph. Eur.; European Pharmacopoeia)でも公定分析手法として掲載されている．どの局方でも，測定光学系や測定条件に対する特別な規定はないが，どの地域でも，粉末X線回折法において高強度と高分解能が得られる集中法(Bragg–Brentano法)が広く使われている．集中法光学系(Bragg–Brentano光学系)(図1)は，医薬品分析のみならず様々な分野で用いられてきたため，一般的で信頼できる光学系として認知されている．なお，図1に示すように，入射X線と回折X線が試料表面で反射しているように見えることから，「反射法」とも呼ばれることが多い．この記事では，「反射法」を「集中法」と同義として，以後，「反射法」を用いる．

低分子医薬品の開発・製造プロセスにおいて，特に製剤開発のための固相形態(結晶多形)が決まったあとは，その原薬(API; Active Pharmaceutical Ingredients)がプロセス中で変化していないかを確認するために粉末X線回折法が用いられる．その場合，その結晶多形から得られた粉末X線回折パターンを参照パターンとして，その後得られるデータが参照パターンと同じかどうかを比較する．一般に，標準操作手順書(SOP; Standard Operating Procedure)では，少なくとも5本以上の回折ピークの位置が，参照パターンと被検体のパターンとで一致しているかどうかを確認するようになっていることが多い．

筆者らは，世界各国のお客様を訪問しているが，「データの再現性を高めるにはどうしたらよいのか？」

(a)



(b)

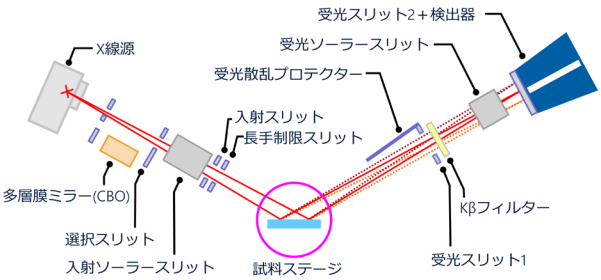



図1.　反射法(集中法光学系)．(a) SmartLabでの反射法の一例，(b)使用されている光学部品．

*株式会社リガク　プロダクト本部　アプリケーションラボ


© 2026 Rigaku Corporation.

という相談をよく受ける．反射法では，入射角度が0°のX線の中心が試料表面と同じ高さになければならないが，試料表面を数十ミクロンレベルで平らに調製するのは慣れていないとなかなか難しい．また，SOPでチェック項目になっていることは稀のようだが，回折ピークの強度(比)はさらに再現性に乏しい．これは粉末試料特有の「選択配向」が主要因であることが多く，特に医薬品のような有機化合物の場合，反射法で測定する限り選択配向を除去するのは非常に困難である．

本記事では，データの再現性を向上させたい方々に，粉末試料の選択配向および偏心に伴う回折ピーク位置のずれ(ピークシフト)を低減・抑制できる「透過法」を用いることを提案する．透過法には他にもメリットがあり，これらも合わせて紹介する．

## 2. 透過法とは

### 2.1. 透過法の光学系

昨今では，透過法の光学系は，X線源が上，検出器が下(またはその逆)にあって，試料を挟むように配置された垂直透過型の光学系が主流になっている(図2)．この光学系では試料を水平に設置できるため，たとえばウェルプレートのような試料ホルダーであっても測定できる．また，液体やスラリーのような試料でも，問題なく測定できる利点がある．試料の調製方法については，後述する．

### 2.2. 透過法のメリット

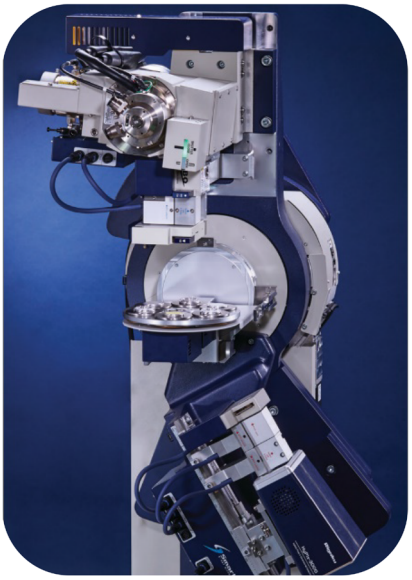
ここでは，検出器面で集光するビームを用いた垂直透過光学系で測定する場合を想定しているが，水平光学系や平行ビームを用いた場合でも，多くの共通点があり参考にしていただければ幸いである．

#### 2.2.1. 選択配向の低減

低分子医薬品の多くは有機化合物である．分子性結晶である有機化合物の結晶外形は，針状や平板状のものが多く，反射法用の試料ホルダーに粉末を充填すると，図3(a)のように結晶の向きが揃ってしまう．これを「選択配向」という．そもそも粉末X線回折データは「ランダムな方向を向いた微結晶の集合体(図3(b))である粉末試料から得られる回折データ」という仮定があるのだが，選択配向を示す試料からの回折データはピーク強度(比)が理論値からずれてしまう．このずれは，結晶子(粉末粒子)の大きさや試料ホルダーへの充填密度，さらには粉末試料の擦切り方などに依存する．これはたとえば，試料調製する人が変われば，選択配向の度合いが変わる，ひいては得られる回折ピーク強度(比)が簡単に変わってしまうことを意味する．

透過法では，キャピラリに充填するか，ポリイミドやポリエステルなどのフィルムに挟んだものを試料とするのが一般的である(図4)．キャピラリを用いる際，できるだけ余計な力を加えずに充填することができれば，針状や平板状の粉末結晶もランダムな方向を向く．さらに測定中にキャピラリを回転すれば，選択配向を大きく低減させたデータを得ることが可能である．このようにして得られたデータは結晶構造から計算される粉末回折データとの一致度が高く，データベースとの比較においても有利である．また，ピーク

(a)



(b)

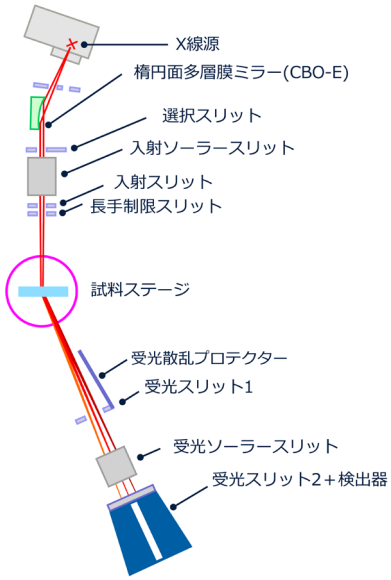



**図2.** 透過法(垂直透過光学系)．(a) SmartLabでの透過法の一例，(b) 使用されている光学部品．

(a)　(b)

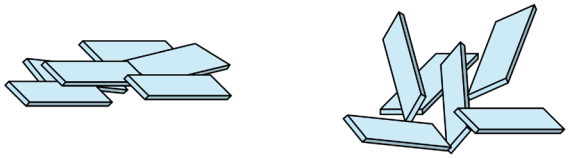


**図3.** (a) 結晶の向きが揃っている．(b) 結晶の向きがランダム．


© 2026 Rigaku Corporation.

(a) キャピラリ　　(b) フィルム

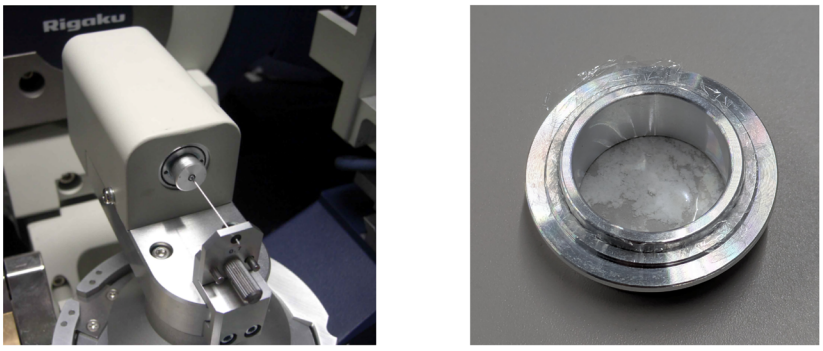



**図4.** 透過法で使用される試料ホルダーの例(キャピラリ，フィルム).

強度比が結晶構造から計算される理論値に近いことから，未知結晶構造解析などの目的で使用されることが多い[(1),(2)].

しかしながら，キャピラリに粉末試料を充填するのは骨が折れる作業である．有機物質は静電気を帯びることが多く，粉末は細いキャピラリにサラサラとは落ちていかない．除電器(イオナイザー)を用いて粉末を十分除電したのち，超音波洗浄機なども駆使して粉末をキャピラリに入れていくのは，試料数の多い場合にはなんとも煩わしく時間もかかる．試料の回収も難しく，またキャピラリの破損により試料が飛散する可能性があることから破損しないよう十分に注意して扱わなければならない.

そこで今回お勧めしたいのは，フィルムに載せるタイプの試料調製である．垂直透過光学系の場合，試料は水平に置くことができるため，粉末試料の毒性がない(または低い)，大気中で反応や吸湿・潮解しないなど安定なものであれば，2枚のフィルムで“挟む”必要はなく，1枚のフィルムに“載せる”だけで十分である．このとき，フィルムに載せる粉末の重量を事前に測っておくことで強度のばらつきを抑えられる．フィルムに載せる際はできるだけ均等に，ただし上から押さえないよう試料ホルダーを軽くゆするなどで対応する．粉末部分の厚さは，厚すぎても薄すぎても得られる強度は低くなる．厚すぎる場合はピークの幅もブロードになるので，一般的な低分子医薬品であれば0.2～0.5 mm程度の厚さになるようにするのがよい.

ここで，反射法と透過法でデータがどのように異なるかを確認するために，経験値の異なる5人の分析者に，同じ重さの同じ低分子医薬品(ピトリサント塩酸塩)を測定してもらった．図5に反射法で測定した結果を示す．一番上に示したグレーのプロファイルは，結晶構造から計算されたX線回折プロファイルで，選択配向が全くない場合のデータである．強い選択配向の影響で，$2\theta \fallingdotseq 11.2°$のピーク強度が非常に高く観測されていることがわかる．加えて，このピークの位置は11.17～11.21°の範囲でばらついており，強度も分析者によって大きく異なっている．一方，図6に透過法で測定した結果を示す．試料は，マイラーフィルムに載せるだけの上述の方法を採用した．一番上に示したグレーのプロファイルは，図5と同様，結晶構造から計算されたX線回折プロファイルで，選択配向が全くない場合のデータである．11.2°のピークを見ると，位置はいずれも11.21°であり再現性が非常に高い．ピーク強度は少しばらついているものの，選択配向がかなり低減されていることがわかる．プロファイルの類似度を表す相関係数を見ると，反射法で測定した5つのデータの平均相関係数は0.961であったのに対し，透過法で測定した5つのデータの平均相関係数は0.997であり，透過法のデータの再現性が非常に高いことがわかる.

### 2.2.2. 偏心によるピークシフトの低減

日本薬局方では，「同一結晶形の試料と基準となる物質との間の$2\theta$回折角は±0.2°以内で一致すると期待される」との記述があり，筆者らが出会った品質管理部門のお客様の多くは，この±0.2°以内という範囲を回折ピーク位置に基づく結晶多形の評価・判定に使用されていた．±0.2°という値に理論的な根拠はないものの，「伝統的な装置性能と実務上の安全側マージンから生まれた“経験的な値”」であり，判定基準値として使用して差し支えない.

回折ピーク位置のずれは，主に，装置そのものの角度精度，吸収係数が小さいことによる試料内部からの回折，試料表面位置の偏心，の3つに起因する．この中でピーク位置のずれにもっとも影響を及ぼすのは「試料位置の偏心」である．図7に，ゴニオメーター半径が150 mm，試料表面が基準位置から0.1 mmずれた場合の回折角度のずれ($\Delta 2\theta$)を回折角度$2\theta$に対してプロットしたものを示す．反射法で測定する場合，回折ピーク位置のずれは低角度側では0.07～0.08°であり，透過法に比べて3～10倍にもなる．つまり反射法では試料表面を基準面に正しく設置するためには，試料ごとに試料位置調整を行う必要がある．試料位置調整は3～4分程度ではあるものの，回折データの測定時間が同程度であることを考えると，スループットは


© 2026 Rigaku Corporation.

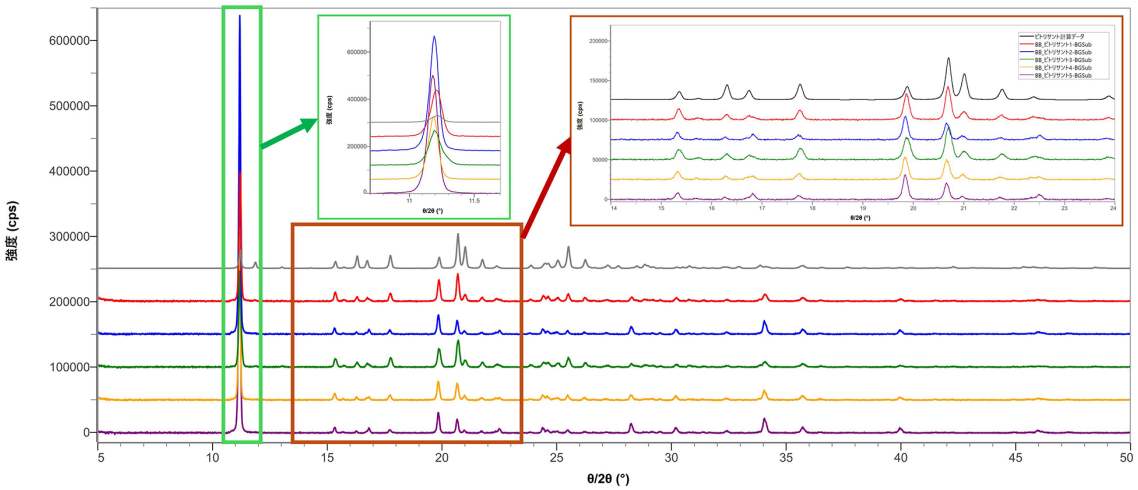



図5.　5人の分析者が試料を調製し反射法で測定した結果の比較.

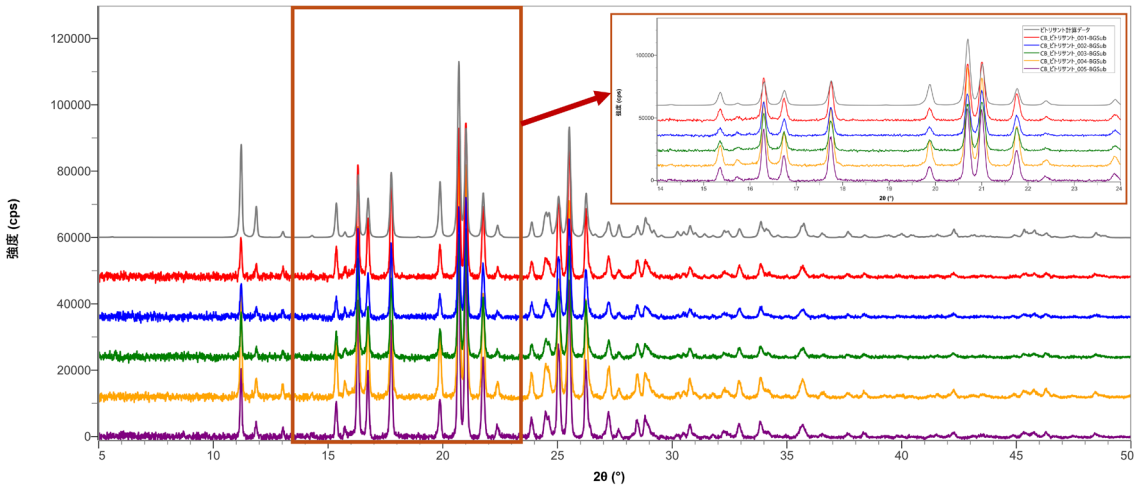



図6.　5人の分析者が試料を調製し透過法で測定した結果の比較.

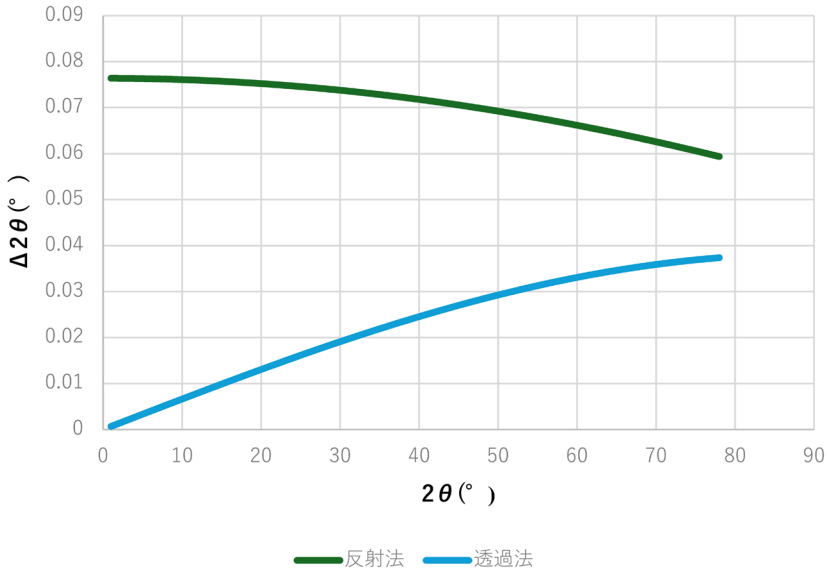



図7.　試料位置の偏心に伴うピーク位置のずれ(ゴニオメーター半径：150 mm, 偏心量：0.1 mmの場合).


© 2026 Rigaku Corporation.

非常に低くなる．

一方，透過法で測定する場合，図8(b)に示すように，多少の偏心はピークシフトをほとんど起こさない．少なくとも±0.2°の範囲を判定基準とするならば，偏心が問題になることはまずない．図8(a)に示した反射法のプロファイルと比較してみると，同じ偏心量(±0.3 mm)であっても，回折ピーク位置のずれ量は大きく異なることがわかる．透過法で評価することを是非とも検討していただければと思う．

### 2.2.3. 低角度領域における測定性能

有機化合物の粉末X線回折測定では，低角度領域において信頼性の高いデータを取得できるかどうかが重要である．特に近年の低分子医薬品では，分子量の増大や，共結晶をはじめとする複雑な結晶構造の形成により，単位格子が大きくなる傾向がある．その結果，結晶相の識別に重要な回折ピークが，より低角度側に現れる場合が多くなっている．

反射法と透過法では，低角度領域におけるX線の照射領域や入射X線強度が大きく異なる．以下では，透過法が低角度領域の測定に有利となる理由を説明する．

**(1)試料の照射体積**

反射法では，低角度になるほどX線は試料表面に対して浅い角度で入射する．このため，特にC, H, N, Oより重い元素(ハロゲンなど)が含まれている場合は，X線の侵入深さが浅くなり，回折に寄与する領域が試料表面近傍に偏りやすい．試料内の成分分布や充填状態が均一でない場合には，表面付近のみが測定されることで定量結果に影響を及ぼすことがある．一方，透過法では，X線は試料面に対してほぼ垂直に入射し，試料の厚さ方向を透過する．そのため，反射法に比べて試料全体からの回折線が得られやすい．さらに，ライン状のX線ビームと試料回転を組み合わせることで，試料の広い範囲を平均化して測定でき，より再現性の高い定量結果が期待できる．

**(2)低角度領域における入射X線強度**

反射法で一般に用いられる発散ビームは，試料への入射角度が小さくなるほど試料表面上の照射幅が広くなる．X線が試料からはみ出して試料ホルダーに照射されると，不要な散乱が発生しバックグラウンド強度が上昇する．これを防ぐため，低角度領域では入射スリットを自動的に狭め，試料表面上の照射幅を一定に保つ測定方法が用いられる．入射スリットを狭めることにより，試料に照射されるX線強度も大きく低下するため，低角度領域では回折ピーク強度が相対的に弱くなり，微弱なピークの検出が難しくなる場合がある．

一方，透過法では，X線を試料面に対してほぼ垂直に入射させ，入射角を固定して測定するため，低角度測定のために入射スリットを狭める必要がなく，入射

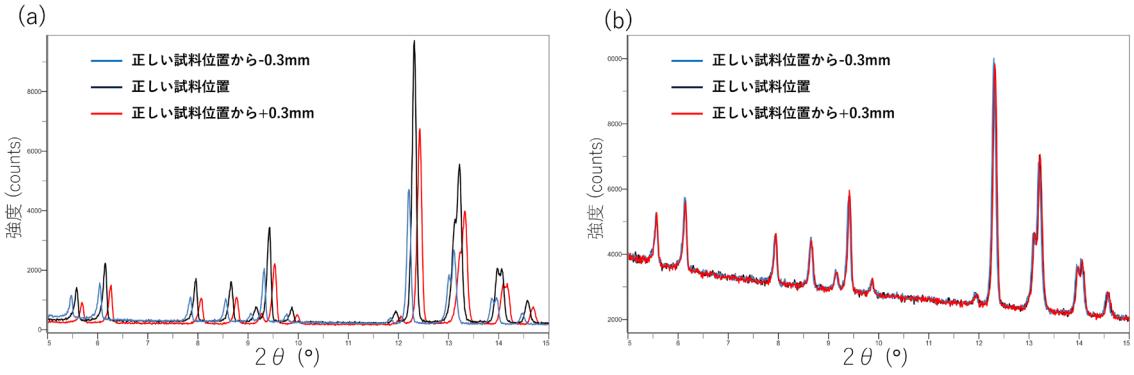



**図8.** 試料位置の偏心とピーク位置のずれ(回折プロファイルでの比較)((a)反射法，(b)透過法)．

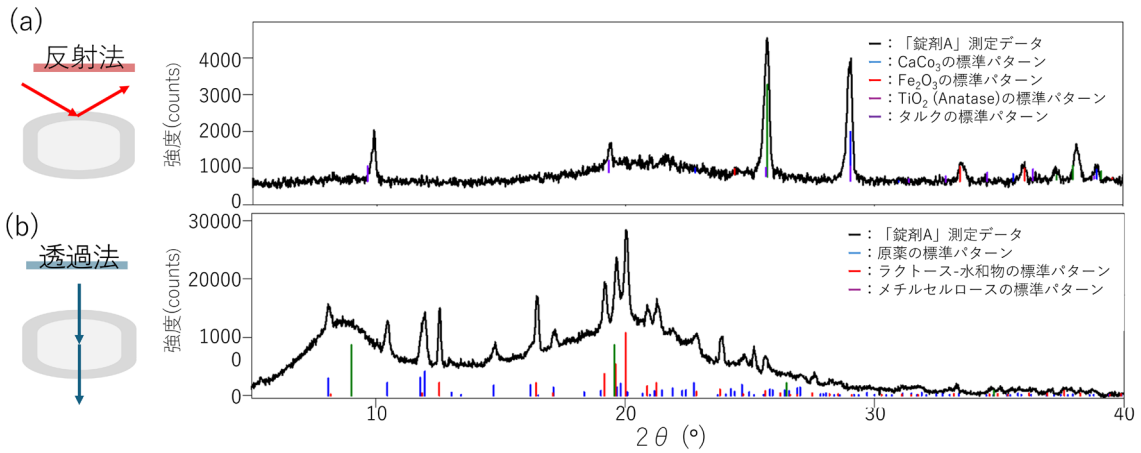



**図9.** 錠剤Aの粉末回折プロファイル((a)反射法，(b)透過法)．


© 2026 Rigaku Corporation.

Ｘ線強度を維持したまま測定できる．したがって，反射法に比べて，低角度側の回折ピークをより高い強度で観測できる可能性がある．

**(3)測定可能な最低角度**

反射法では，入射スリットを適切な幅に設定しないと，低角度領域において発散した入射Ｘ線が試料からはみ出し，試料ホルダーや装置内部の部品に照射されやすい．この散乱によってバックグラウンド強度が上昇するため，実用的に測定できる最低角度には制限が生じる．これに対し透過法では，Ｘ線ビームを試料位置または検出器位置に集光する光学系を構成できる．低角度領域においても入射Ｘ線の広がりを小さく抑えられるため，試料以外からの散乱が少なく，反射法よりも低い角度から測定できる．

測定可能な最低角度は，ゴニオメーター半径，スリット幅，ビームサイズ，試料ホルダーおよび検出器などの構成に依存する．装置および光学系条件によるが，反射法ではおおむね$2\theta$＝0.5～1.0°が実用的な下限となるのに対し，透過法ではもう少し低い角度から測定できる場合がある．ただし，これらの値は装置構成に依存するため，具体的な測定可能範囲については使用する装置の仕様および実測データを確認する必要がある．

以上のように，透過法には，試料のより広い体積から情報を取得できること，低角度領域でも入射Ｘ線強度を維持しやすいこと，さらに，より低い回折角度まで測定できることなどの利点がある．低角度側に重要な回折ピークを持つ低分子医薬品や，定量性および微弱ピークの検出が求められる試料では，反射法に比べて透過法が有利となる場合が多い．

**2.2.4.　内部情報の取得**

透過法を用いた場合のその他のメリットとして，透過法は試料内部の情報を取得できる点が挙げられる．図9に錠剤Ａを反射法で測定した場合と透過法で測定した場合の回折データおよび同定結果を示す．反射法で測定した場合，錠剤表面のコーティング層からの回折ピークが得られ，炭酸カルシウム，酸化鉄，二酸化チタン，タルク，が同定された．これに対し透過法で測定した場合，錠剤内部からの回折ピークが得られ，原薬や賦形剤を同定することができた．錠剤をすりつぶして測定すれば反射法でも原薬由来の回折ピークは観測できるが，メカノケミカルな反応が起こり，錠剤に含まれる成分とは異なる成分が検出される可能性がある．透過法の場合，試料の前処理をほとんど必要としないため，粉砕などによる相転移やアモルファス化のリスクを低減できる．錠剤の厚さや含まれる成分にもよるが，入射Ｘ線が錠剤を透過すれば，錠剤に含まれる原薬が相転移を起こしているかどうかを錠剤のまま確認できるメリットは大きい．

**2.2.5.　オートメーションへの適用**

透過法のもうひとつのメリットは，透過法の試料調製にある．ごく少量試料でも測定可能であり，初期開発段階や高価な試料にも適用しやすい．また，反射法の試料調製に比べて，透過法の試料調製は，フィルムに載せる(または挟む)だけなので非常に簡便である．特にフィルムに載せる方法はロボットを用いても容易に実現できるため，医薬品(に限らないが)の合成から試料調製，装置へのマウント，測定，解析，結果の出力まで一連の流れを比較的容易に自動化することができる．早期開発やプレフォーミュレーションのフェーズでは，96穴などのウェルプレートを用いて透過法で測定するケースがあるが，ウェルプレートに試料を充填するロボットはすでに存在し，ウェルプレートを用いた分析の自動化はすでに実現されている[(3)]．また，透過配置は試料搬送系との親和性が高く，合成から試料調製，測定までのオートメーション化に大きく貢献すると期待できる．

## 3.　まとめ

本記事では，粉末Ｘ線回折測定における透過法のメリットを紹介した．透過法は，Ｘ線が透過しなければならないため，有機化合物のような吸収係数の比較的小さな物質を対象とする測定方法である．低分子医薬品は主に有機化合物から成っており，透過法のメリットを存分に出せる材料ということができる．

実は，低分子医薬品開発プロセスの中でも，早期開発やプレフォーミュレーションといった上流の工程では，透過法が用いられているケースが多いということを，筆者らはお客様へのヒアリングを通じてよく聞く．今回の提案は，主に品質管理部門での原薬評価・検査を行っている方々へのものである．透過法は測定幾何の影響を受けにくく，装置間差や測定者依存性を低減できるため，グローバル環境でのデータ一貫性向上にも寄与する．透過法を用いることができれば，お困りのデータ再現性について，かなりの部分が解消できるのではないかと思われる．

日本薬局方では，反射法だけでなく，透過法の利点についても触れられている．もしこれまで，「Ｘ線回折による評価・検査は反射法でなければならない」と思われていた方には，これを機に一度透過法での測定を実施し，これまでの結果と見比べていただければ幸いである．

## 参考文献


(1) リガクジャーナル，**42**(2011), No. 1, 20–25.
(2) リガクジャーナル，**48**(2017), No. 1, 5–11.
(3) F. Gorrec and J. Löwe, *J. Vis. Exp.*, **131** (2018), e55790.



© 2026 Rigaku Corporation.