医薬品開発における結晶多形スクリーニングおよび構造決定のための粉末X線回折と結晶構造予測

Simon Bates*, R. Alex Mayo**, Zhuocen Yang**,
Baimei Shi*** and Akihiro Himeda****

結晶構造予測(CSP)は，結晶エネルギーランドスケープを計算することで，実験的に観測された結晶多形が最安定形に対応するのか，あるいはその他の生成可能な結晶多形として存在するのかを評価するうえで有用である．そのため，医薬品の固相形態開発におけるCSPの重要性が高まっている[(1),(2)]．また，粉末X線回折(PXRD)と組み合わせた統合CSPワークフローは，適切な単結晶が得られない場合に，粉末回折データから結晶構造を決定するための実用的な手段も提供する[(1),(2),(14)]．本稿では，シメチジンを実証試料として用い，CSPを用いたPXRDワークフローの概要を示す．粉末X線回折データはRigaku SmartLabで測定し，CSP候補構造とエネルギーランドスケープは，シメチジンの分子構造を基にXtalPiによって求めた．CSPエネルギーランドスケープ中の候補構造について，(1)計算粉末回折パターンと実測粉末回折パターンの一致度，および(2)実測データから指数付けした単位格子とCSP候補構造の単位格子との類似性を評価した．これら2つのスコアリング指標に基づき，対象となるCSP候補構造を選択した．続いて，単位格子の格子定数および分子のZマトリックスパラメーターを変数として，SmartLab Studio IIを用いて全パターンプロファイルフィッティングを行い，候補構造を精密化した．その結果，精密化後の計算回折パターンは実測データと良好に一致し，精密化後の構造は既報の単結晶構造と良好に重なった．さらに，本ワークフローは，CSPから得られたCIFファイルのデータベースと実測パターンをリアルタイムで比較することで，自動ハイスループットPXRDスクリーニングへ拡張することも可能である[(9),(11),(12)]．

1. はじめに

結晶多形は医薬品開発における中心的な課題の一つであり，同一の有効成分であっても結晶多形が異なると，物理的・化学的挙動が異なる場合がある[(3)–(6)]．溶解性，吸湿性，圧縮性，熱安定性，機械的応答の違いは，製剤設計，製造適性，規制戦略，長期的な製品性能に影響を及ぼし得る[(3),(6),(13)]．医薬品開発において，結晶多形スクリーニングは開発段階に応じて異なる目的で実施されることが多い．例えば，初期段階では熱力学的に最も安定な結晶多形を見いだすことが目的となる場合がある．中期段階では，溶解性やバイオアベイラビリティーの制約を考慮し，投与形態に最も適した固相形態を選択することへ目的が移ることがある．後期段階では，製造および保管中に出現する可能性のある追加の結晶多形の探索や，包括的な知的財産戦略の構築に重点を置く場合がある．したがって，結晶多形スクリーニングは単なる探索作業ではなく，リスク低減のための活動でもある[(3)–(6)]．

熱力学的に最も安定な結晶多形の同定を目的とする初期段階のスクリーニングでは，固相形態スクリーニングに特有の課題がしばしば生じる．すなわち，準安定相は比較的容易に結晶化する一方，目的とする低エネルギーの結晶多形は速度論的に結晶化しにくい，あるいは限られた条件でのみ結晶化する場合がある[(1),(2),(10)]．単離された固相形態どうしの相対安定性を実験的に評価することは可能であるものの，単離された固相形態のいずれかが最も熱力学的に安定であるかどうかは依然として不確かである．CSPは，対象分子について仮想的な結晶充填様式を生成し，格子エネルギーや密度などの量に基づいて順位付けすることにより，この不確実性に対処する[(1),(2)]．得られた多数の試行構造は，実験で得られた結晶多形と比較するためのエネルギーランドスケープを構成する[(1),(2)]．CSPにより，観測された結晶多形が予測された大域的最小値に近いか，また低エネルギーで未観測の結晶多形が依然として存在する可能性があるかを検討できる[(1),(2),(10)]．

CSPは，結晶多形スクリーニングで得られた個々の固相形態の粉末回折測定と組み合わせることで，さら

* Rigaku Americas.
** XtalPi, Inc.
*** Shenzhen Jingtai Technology Co. Ltd.
**** Rigaku Corporation.

© 2026 Rigaku Corporation.

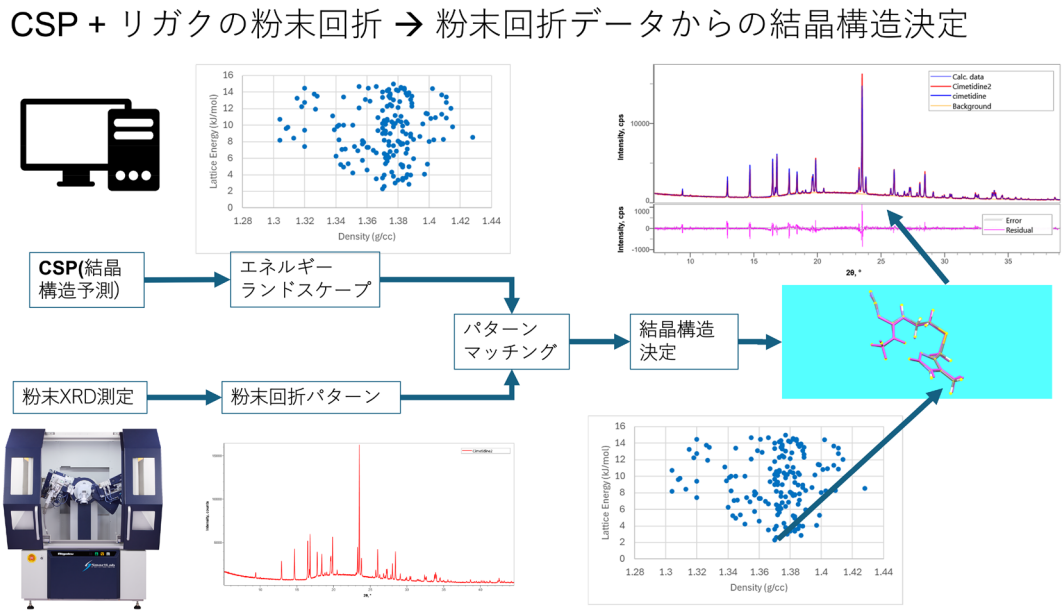


Fig. 1. CSP を用いた PXRD ワークフローの模式図．CSP 候補構造によってエネルギーランドスケープを構築し，実測 PXRD データと計算パターンを照合した後，最も一致度の高い候補構造を精密化し，粉末回折データに基づいて結晶構造を決定した．

に有用性が高まる．CIF ファイルとして得られた候補構造から理論 PXRD パターンを計算し，実測データと直接比較することができる．個々の固相形態について，この手順により可能性の低い候補構造を迅速に除外し，有力な候補について初期構造モデルを得ることができる[(1),(2),(14)]．この組み合わせは，単離される固体の大部分が少量の粉末であり，構造決定に適した単結晶がほとんど得られない，あるいはまったく得られない医薬品材料やハイスループットスクリーニングに特に有効である．さらに，ルーチンの PXRD 測定は固相形態スクリーニングのワークフローに直接組み込まれることが一般的である[(6),(13)]．

CSP 構造から計算した粉末回折パターンと実測 PXRD データを比較する際の課題の一つは，計算構造が静的な格子，あるいは低温条件に対応する格子であるのに対し，実験データは通常，室温条件で取得されることである[(15),(17)]．そのため，格子定数の違いによってピーク位置が大きくずれることがある[(15),(17)]．このような単位格子の変化を考慮して，実験 PXRD データと既知または *in silico* の結晶構造を照合するため，Variable-cell Powder Difference (VC-PWDF) 法が開発されている[(15),(16)]．

実測粉末回折パターンを指数付けできる場合には[(7),(8)]，得られたブラベー格子および既約格子の格子定数比を CSP 単位格子と直接比較できるため，単純に粉末回折パターンを比較するよりも，より確実に対応付けを行うことができる．

粉末 X 線回折を用いた結晶多形スクリーニングに CSP を統合した一般的なワークフローを Fig. 1 に示す．

2. CSP を用いた粉末回折による結晶構造決定

シメチジン粉末試料を用いて実証試験を行った．

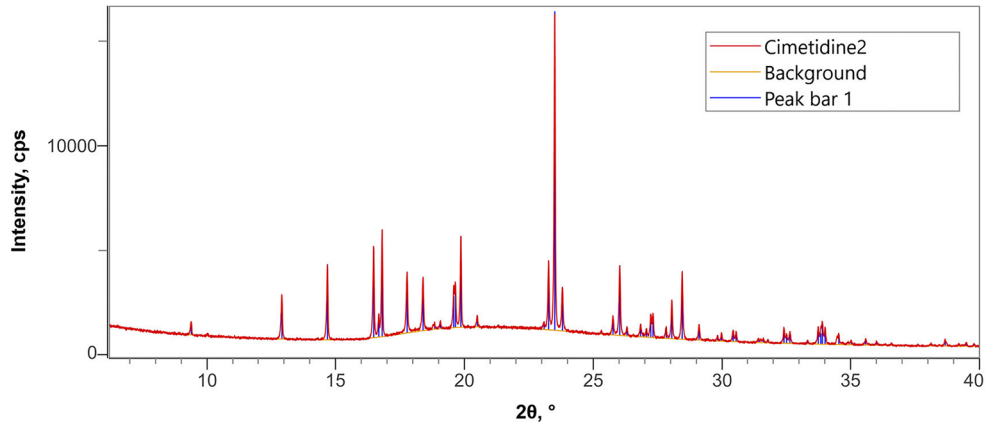


Fig. 2. Rigaku SmartLab を用い，Bragg-Brentano 法で測定したシメチジンの実測粉末回折パターン．ピークサーチ結果および推定した非晶質バックグラウンドも併せて示す．

© 2026 Rigaku Corporation.

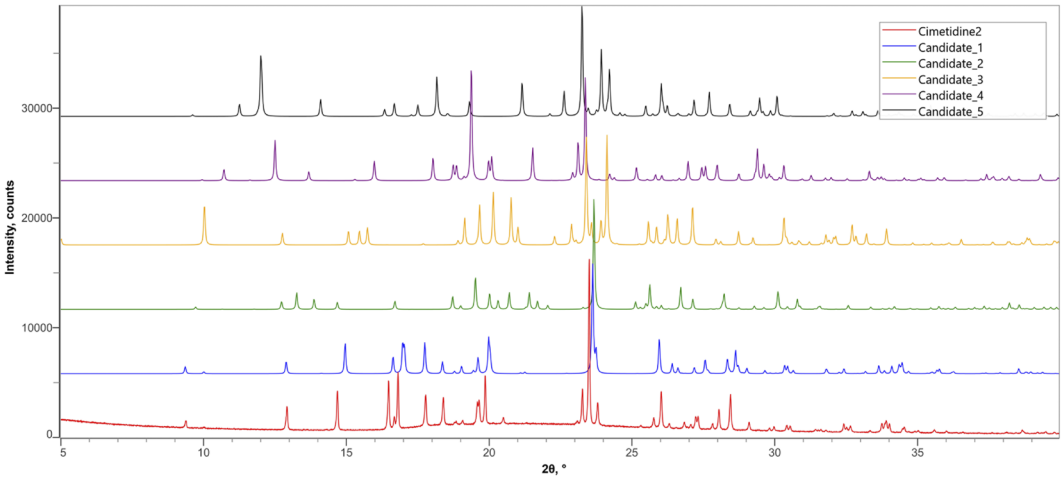


Fig. 3. 実測シメチジン PXRD パターンと，初期スクリーニングによって選択した 5 つの CSP 候補構造から計算した PXRD パターンとの比較.

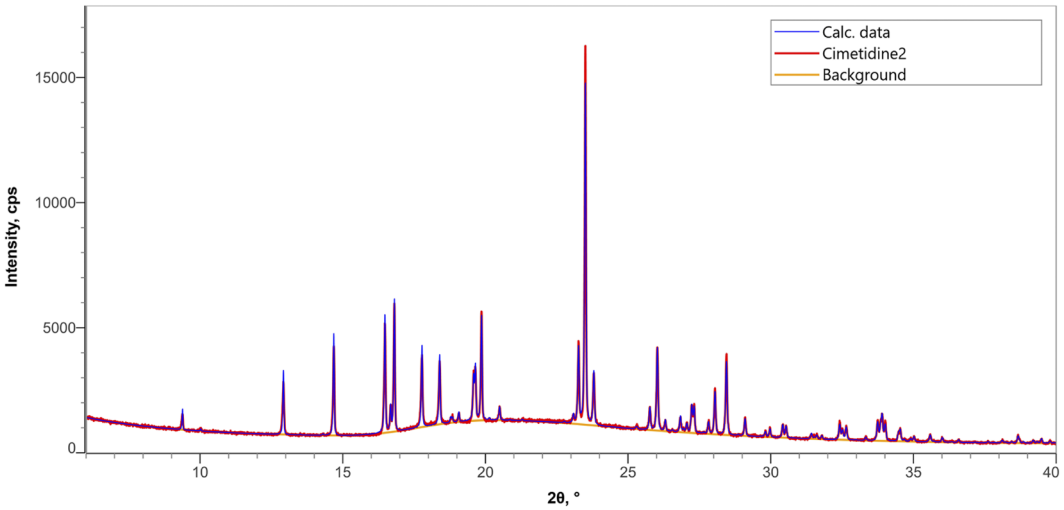


Fig. 4. SmartLab Studio II における，最も一致度の高い CSP 候補構造の全パターンプロファイルフィッティング．スケール，格子，プロファイル，および Z マトリックスパラメーターを用いた精密化により，R_{wp} = 4.59% が得られた.

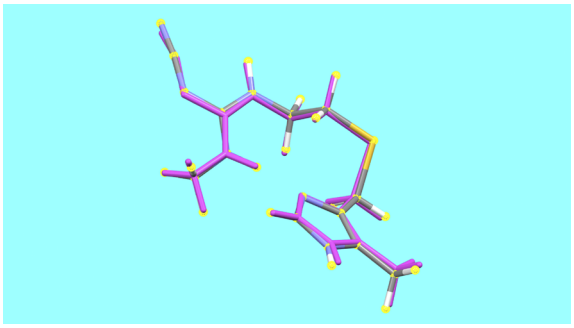


Fig. 5. Z マトリックスにより精密化した CSP 構造と，既報のシメチジン単結晶構造との重ね合わせ．粉末回折データから得られたモデルと単結晶モデルの間に，極めて良好な構造一致が認められる.

PXRD データは，Rigaku SmartLab X 線回折装置を用い，Bragg-Brentano 法で測定した．実測 PXRD パターン，ピークサーチ結果，および非晶質成分と装置由来バックグラウンドの推定値を Fig. 2 に示す．SmartLab Studio II を用いて，検出されたピークから，確立された PXRD パターンの指数付け法により最も可能性の高い結晶単位格子を導出した[7),(8)]．次に，実測 PXRD パターンおよび指数付けした単位格子パラメーターを用いて，CSP 計算で得られた結晶多形候補を選択した.

Table 1. 実測データから指数付けした結晶単位格子.

単位格子	代表的な単位格子パラメーター	空間群
指数付け結果	a = 10.389; b = 18.824; c = 6.825; β = 106.44°	$P2_1/c$

シメチジンについて，実測粉末 X 線回折（PXRD）データと二次元（2D）分子構造図を入力データとして，対象を絞った簡易的な CSP 計算を実施した．まず，後続の結晶構造生成および初期順位付けに用いるため，配座探索と分子ベースの力場のパラメーター化を行った．実測 PXRD パターンは社内アルゴリズムを用いて指数付けし，単位格子パラメーター，空間群，および Z′ を求めた．実測 PXRD パターンと整合する構造を特

© 2026 Rigaku Corporation.

定するため，2つの探索戦略を並行して用いた．1つは指数付けした単位格子を用いる固定格子探索，もう1つは特定の制約を設けずに選択した7つの空間群を対象とするグローバル探索である．生成した構造について，半経験的手法およびDFT-D法を採用した段階的な制約付き構造最適化とエネルギー順位付けを行い，最終順位付けはoptPBE-vdW理論レベルで行った．続いて，計算PXRDパターンと実測PXRDパターンを定量的に比較して候補構造を評価した．PXRD一致度が最も高い5つの候補が抽出され，その中には単結晶X線回折によって実験的に得られた既知の結晶多形と一致する構造が含まれていた．この集合から，計算PXRDパターンが実測データと良好な類似性を示す5つの候補を，Fig. 3に示すように，詳細検討の対象として選択した．このCSP構造の初期迅速スクリーニングは，大規模な理論探索空間を，標準的な粉末回折ソフトウェアで扱える規模の問題へと縮小するために重要である．

次に，5つの候補構造と指数付けしたブラベー格子との対応付けを行った．候補構造と指数付けした格子では，結晶軸の取り方が必ずしも一致しないため，可能な軸変換を系統的に調べた．その結果，最も一致度の高い候補について最適な軸設定を特定し，最終候補としてcandidate 1を選択した．続いて，スケール因子，単位格子パラメーター，ピークプロファイル項，およびZマトリックスパラメーターを変数として，実測PXRDデータに対する全パターンプロファイルフィッティングを行った．各変数は制御マクロを用いて段階的に固定を解除した．精密化後のR_{wp}値は4.59%となり，実測PXRDパターンとCSP由来モデルが良好に一致した(Fig. 4)．この結果は，単結晶による直接的な構造決定が困難な場合に，CSP候補構造がPXRDデータに基づく構造解析の有効な初期構造モデルとして利用できることを示している[1),2),14)]．

また，精密化した分子構造を，既報のシメチジン単結晶構造と比較した．Fig. 5の重ね合わせは極めて良好な構造一致を示しており，PXRDデータから得られたモデルが単に回折パターンとよく一致するだけでなく，化学的にも妥当な構造モデルであることを確認できる．医薬品開発の観点では，この手法により，結晶多形スクリーニングで得られた固相形態と候補結晶構造を直接結び付けることができ，実験的に観測された結晶多形をより広いCSPエネルギーランドスケープの中に位置付けるうえで有用である[1),2),10)]．

3. 考察

シメチジンの例は，医薬品PXRDワークフローにおけるCSPの2つの相補的な役割を示している．第一に，CSPは実験作業に先立って，あるいは実験と並行して結晶エネルギーランドスケープを把握することにより，結晶多形スクリーニングを強化する[1),2),10)]．第二に，統合CSPワークフローは，実測PXRDデータから精密化された構造モデルに至る実用的な手段を提供する[1),2),14)]．後者は，結晶化によって粉末しか得られない場合，単結晶が小さすぎる，あるいは欠陥が多く通常の測定に適さない場合，さらに開発中に迅速な結果が必要な場合に特に重要である[6),13),14)]．

装置の観点からは，このワークフローはRigaku SmartLabプラットフォームとの親和性が高い．測定，回折パターン解析，候補構造の精密化を，同一の自動解析環境内で統合できるためである．医薬品開発の観点からは，CSP出力と自動PXRDスクリーニングを組み合わせることで，多数の試料を迅速かつ一貫して評価する必要がある固相形態開発に対し，スケーラブルな手法となることが示唆される[9),11),12)]．このワークフローでは，CSPを純粋に理論的な試みとして扱うのではなく，予測結果を実際の回折データに対する実用的なフィルターおよび全パターンプロファイルフィッティングにおける初期構造モデルとして利用する[1),2),9)]．

より広い観点では，医薬品の固相形態開発において，早期かつ系統的な結晶多形スクリーニングは有益である．開発後期になって新たな結晶多形が現れると，技術上，規制上，商業上のリスクにつながる可能性があるためである[3)–6),10)]．堅牢なPXRD法に加え，自動またはハイスループットのデータ取得・解析が利用可能になったことにより，開発期間内に多数の候補結晶多形や製剤を評価することが，ますます現実的になっている[11)–13)]．

Table 2. 対象を絞ったCSP解析から選択したシメチジン仮想結晶候補構造.

候補構造	代表的な単位格子パラメーター	空間群
Candidate 1	a = 6.58; b = 18.8886; c = 10.490; β = 107.78°	$P2_1/c$
Candidate 2	a = 7.66; b = 10.12; c = 9.58; α = 114.3°; β = 113.1°; γ = 72.4°	P-1
Candidate 3	a = 17.73; b = 7.54; c = 9.12; β = 96.42°	$P2_1/c$
Candidate 4	a = 9.63; b = 8.08; c = 9.76; α = 114.5°; β = 112.6°; γ = 82.9°	P-1
Candidate 5	a = 8.51; b = 8.11; c = 10.45; α = 70.43°; β = 73.4°; γ = 98.4°	P-1

4. まとめ

結晶構造予測は，粉末X線回折と組み合わせることで，医薬品の固相形態開発に直接かつ実用的に貢献できる[1),2),9)]．シメチジンを用いた実証では，CSPから得られた候補構造によって構造決定の問題を扱いやす

© 2026 Rigaku Corporation.

い数の妥当なモデルに絞り込み，SmartLab Studio IIによる精密化によって実測PXRDパターンに対して高品質なフィッティングが得られた．また，PXRDデータから得られた構造は既報の単結晶構造と一致した[1),2),14)]．同じ手法は，CSPで生成したCIFファイルのデータベースと実測パターンを照合することにより，自動ハイスループットスクリーニングへ拡張できる[9),11),12)]．以上の結果から，CSPとPXRDを統合したワークフローは，医薬品開発における結晶多形評価，構造確認，およびスケーラブルなスクリーニングに信頼性の高い手段であることが示された[2),3),6),13)]．

参考文献

（1） S. L. Price: *Chem. Soc. Rev.*, **43**（2014）, 2098–2111.
（2） S. L. Price, D. E. Braun and S. M. Reutzel-Edens: *Chem. Commun.*, **52**（2016）, 7065–7077.
（3） S. Byrn, R. Pfeiffer, M. Ganey, C. Hoiberg and G. Poochikian: *Pharm. Res.*, **12**（1995）, 945–954.
（4） G. P. Stahly: *J. Pharm. Sci. Technol. Jpn.*, **66**（2006）, 435–439.
（5） G. P. Stahly: *Cryst. Growth Des.*, **7**（2007）, 1007–1026.
（6） L. Yu, S. M. Reutzel and G. A. Stephenson: *Pharm. Sci. Technol. Today*, **1**（1998）, 118–127.
（7） A. Boultif and D. Louer: *J. Appl. Cryst.*, **37**（2004）, 724–731.
（8） P.-E. Werner, L. Eriksson and M. Westdahl: *J. Appl. Cryst.*, **18**（1985）, 367–370.
（9） C. L. Burcham, M. F. Doherty, B. G. Peters, S. L. Price, M. Salvalaglio, S. M. Reutzel-Edens, L. S. Price, R. K. R. Addula, N. Francia, V. Khanna and Y. Zhao: *Cryst. Growth Des.*, **24**（2024）, 5417–5438.
（10） R. M. Bhardwaj, J. A. McMahon, J. Nyman, L. S. Price, S. Konar, I. D. H. Oswald, C. R. Pulham, S. L. Price and S. M. Reutzel-Edens: *J. Am. Chem. Soc.*, **141**（2019）, 13887–13897.
（11） M. Reinle-Schmitt, D. Sisak Jung, M. Morin, F. N. Costa, N. Casati and F. Gozzo: *Int. J. Pharm. X*, **6**（2023）, 100221.
（12） K. Egusa, F. Okazaki, J. Schiewe, U. Werthmann and M. Wolkenhauer: *Drugs R D*, **17**（2017）, 413–418.
（13） N. K. Thakral, R. L. Zanon, R. C. Kelly and S. Thakral: *J. Pharm. Sci.*, **107**（2018）, 2969–2982.
（14） H. Polyzois, R. Guo, V. K. Srirambhatla, M. Warzecha, E. Prasad, A. Turner, G. W. Halbert, P. Keating, S. L. Price and A. J. Florence: *Cryst. Growth Des.*, **22**（2022）, 4146–4156.
（15） Arie van der Lee and Dan G. Dumitrescu: *Chem. Sci.*, **12**（2021）, 8537–8547.
（16） R. A. Mayo, K. M. Marczenko and E. R. Johnson: *Chem. Sci.*, **14**（2023）, 4777–4785.
（17） R. A. Mayo, A. Otero-de-la-Roza and E. R. Johnson: *CrystEngCommun*, **24**（2022）, 8326–8338.

© 2026 Rigaku Corporation.