

SINCE 1889



Hudson
LAB AUTOMATION



バイオ医薬品の製剤開発・製造工程における pH の重要性

pHは、バイオ医薬品の開発・製造を左右する重要な管理項目であり、分子の安定性、精製効率、最終製品の品質に直接影響します。

pHがわずかに変動するだけでも、凝集、収率の低下、活性の喪失を引き起こす可能性があります。そのため、pHはバイオ医薬品の開発・製造プロセス全体において、重要品質特性 (CQA) であると同時に、厳密な管理が必要な重要工程パラメータ (CPP) と位置付けられています。pHの測定・管理は、USP <791>や欧州薬局方 (Ph. Eur.) 2.2.3などに定められた方法および要件に基づいて行われます。^{1,2}

pH管理の重要性は、mRNA脂質ナノ粒子 (mRNA-LNP)、モノクローナル抗体 (mAb)、遺伝子治療用製品、注射剤など、多様なバイオ医薬品・製剤に及びます。

また、初期の製剤開発から、下流工程における精製、最終的な充填・仕上げ (フィル・フィニッシュ) まで、開発・製造のライフサイクル全体を通じて、pHは重要な管理項目となります。

開発・製造プロセス全体で一貫した管理を実現するには、明確で再現性のある手順に基づき、pHを最適化し、維持する必要があります。以下では、製品の安全性、有効性および安定性を確保するためのベストプラクティスを、各ワークフローに沿って紹介します。

著者紹介



Dan Sheridan, Ph.D.

Co-Labb の共同創設者。Amgen でプロセス開発に携わった経験を持ち、製剤開発、充填・仕上げ (フィル・フィニッシュ)、無菌製剤の製造など、バイオ医薬品の製造ワークフローを支援してきました。GMP 製造、プロセス最適化、科学コミュニケーションなど、ライフサイエンス分野で幅広い経験を有しています。



Andrew Witschi

Hudson Lab Automation の最高技術責任者 (CTO)。同社のラボオートメーション製品全体の開発および自動化戦略を統括しています。バイオプロセスワークフローにおける自動 pH 測定の未充足ニーズに着目し、Rapid pH 技術の開発を主導しました。

ヤマト科学株式会社

pH:重要品質特性 (CQA) および重要工程パラメータ (CPP) としての役割

pHは、分子構造、安定性、分解経路、溶解性および生物学的利用能に直接影響します。製品の観点では、pHはバイオ医薬品製剤の品質、安全性および有効性に関わる重要品質特性 (CQA) となる場合があります。³⁻⁵ 開発から製造までの各工程でpHを適切に監視・管理する必要があるため、米国薬局方 (USP) <791> および欧州薬局方 (Ph. Eur.) 2.2.3では、標準化された電位差測定法によるpH測定が規定されています。⁶

プロセスの観点では、目標pHの設定・維持に用いる条件、例えば緩衝液の種類と組成、pH調整方法、温度、混合条件などは、製品のCQAに影響する重要工程パラメータ (CPP) となり得ます。これらの条件を適切に管理することで、再現性のあるpH測定と、妥当な工程範囲の設定・維持が可能になります。

したがって、製造の各段階でpHの許容範囲を設定し、継続的に監視・調整することが重要です。バイオ医薬品の製造では、わずかなpH変動でも、中間体や最終製品の品質に影響する可能性があります。例えば、pHはタンパク質の立体構造や化学的安定性、分子間相互作用、凝集および分解経路に影響します。⁶⁻⁸ (表1)

そのため、緩衝液系は設定したpHを維持するだけでなく、混合、希釈、pH調整などの動的な工程条件下でも、十分な緩衝能を発揮するように設計する必要があります。これは、バイオ医薬品開発やスケールアップにおいて、堅牢で再現性の高いプロセスを構築する上で重要です。⁷

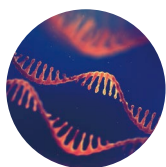
Rapid pH Plusは、プレートベースのpH測定を自動化し、実験のセットアップ、測定およびデータ取得を一貫したワークフローで実行できるシステムです。測定手順の標準化と作業者によるばらつきの低減を通じて、プレート間・実験間のデータ比較およびpH条件の検討を支援します。

表1. タンパク質の安定性に及ぼすpHの影響

タンパク質	pH	安定性への影響
牛血清アルブミン (BSA)	<3.0	安定性の低下およびアンフォールディング ⁸
ヒトIgG4抗体 (IgG4-N1)	≤3.3	分子内の静電的反発に伴う部分的なアンフォールディング ⁹
ヒトIgGモノクローナル抗体 (IgG1、IgG2、IgG4)	5.0-5.5	加熱試験において、分解および凝集が最小限となる安定領域 ¹⁰
顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF)	6.9	37°C条件で急速に凝集し、単量体が減少 ¹¹

複雑なバイオ医薬品製剤における pH最適化

多様な治療モダリティに共通する課題の一つは、多数の試料や製剤条件、製造工程全体を通じて、pHを一貫して評価・管理することです。mRNA・脂質ナノ粒子(LNP)やモノクローナル抗体(mAb)など、複雑なバイオ医薬品の製剤開発では、開発初期からスケールアップまで対応できる、再現性の高いpH測定ワークフローが求められます。



mRNA・脂質ナノ粒子(LNP)

mRNA-LNP製剤では、pHはLNPの形成と細胞内送達の両方に重要な役割を果たします。LNP形成時には、一般にpH 4~5程度の酸性条件下でイオン化脂質をプロトン化します。正に帯電したイオン化脂質が、負に帯電したmRNAと静電的に相互作用することで、複合体の形成とmRNAの封入が促進されます。^{12,13}

このpH依存的なイオン化は、細胞内送達にも重要です。イオン化脂質は生理的pH付近では概ね電氣的に中性ですが、酸性化したエンドソーム内ではプロトン化されます。これにより、エンドソーム膜との相互作用が促進され、mRNAの細胞質への放出に寄与します。^{12,14}

pHに加え、N/P比、緩衝液組成、脂質組成および混合条件は、粒子径、多分散指数(PDI)、封入効率などの重要品質特性(CQA)に影響します。^{13,15}

N/P比: イオン化脂質に含まれる窒素(N)と、RNAに含まれるリン酸(P)のモル比。

LNP形成後は、精製やバッファー交換などにより、目的とする最終製剤に適したpHへ調整します。最終pHは、製品の安定性、投与経路およびその他の製剤条件を考慮して設定する必要があります。¹²



モノクローナル抗体(mAb)

mAb製剤では、pHは立体構造、溶解性、コロイド安定性および凝集傾向に影響する主要な製剤条件です。抗体ごとに等電点(pI)や表面特性が異なるため、最適なpH範囲は分子ごとに評価する必要があります。

ヒトIgG1、IgG2およびIgG4を対象とした研究では、pH 5.0~5.5において加熱誘導性の分解および凝集が最小となることが報告されています。ただし、この範囲がすべてのmAbに共通するわけではありません。¹⁶

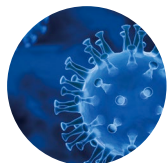
pHは、脱アミド化、酸化、加水分解などの化学的分解経路にも影響します。これらの変化は、抗体の構造や結合活性、安定性に影響し、製品の有効性を低下させる可能性があります。¹⁷ したがって、物理的・化学的安定性の両面から、製品ごとに適切なpH範囲を設定し、維持することが重要です。

mAb製剤用の緩衝液は、凝集の抑制、溶解性の維持、化学的安定性、ならびに添加剤や容器・投与デバイスとの適合性など、複数の要件を満たすよう設計する必要があります。¹⁸

このため、初期の製剤スクリーニングから長期安定性試験に至るまで、pHは重要な検討項目となります。

複雑なバイオ医薬品製剤における pH最適化

(cont'd)



遺伝子治療用ウイルスベクター

アデノ随伴ウイルス (AAV) などのウイルスベクターを用いた遺伝子治療製品では、pHは以下の点で重要です。

- カプシド構造の維持
- 凝集の抑制
- 生物学的活性の保持

ウイルス粒子は環境条件の影響を受けやすく、pHの変化によって、カプシドの不安定化、凝集、生物学的活性の低下などが生じる可能性があります。強制劣化試験では、AAV8をpH 3.0に曝露することで、凝集やカプシドタンパク質の断片化などが確認されています。¹⁹

また、pHはウイルス粒子と添加剤との相互作用に加え、クロマトグラフィーやろ過などの精製工程における分離挙動や回収率にも影響します。^{20,21}

下流工程の細胞溶解 (セルライシス) では、カプシドの安定性を維持しながら、細胞溶解効率、エンドヌクレアーゼ活性およびAAV回収率を最適化するために、pH条件が設定されます。

報告されている代表的な溶解時のpH範囲は、一過性トランスフェクション系ではpH 8.0~8.3、感染を利用する生産系ではpH 6.8~7.4、安定生産細胞株を用いる系ではpH 8.0~8.4です。ただし、適切な条件は生産プラットフォームや工程設計によって異なります。²²

したがって、製品品質、回収率および力価の一貫性を確保するには、上流工程から下流工程まで、各工程に適したpH条件を設定・管理することが重要です。



注射剤の製剤設計

注射剤では、有効成分の安定性や溶解性と、患者の忍容性とのバランスを考慮してpHを設定する必要があります。例えば、エキセナチドは、特定の加速試験条件下において、pH 6.5以上でpH依存的な分解が進行し、pH 7.5~8.5では凝集などが確認されています。²³ 一方、非生理的なpHの製剤は、投与経路や製剤条件によって、注射部位の不快感や局所刺激を増加させる可能性があります。ただし、局所忍容性はpHだけでなく、緩衝液の濃度、浸透圧、投与量、投与速度および有効成分の性質にも影響されます。²⁴

製剤設計においては、生理的に許容される範囲内でpHを維持しつつ、有効成分を安定化させる緩衝系が採用されることが一般的です。

そのため、緩衝系の選定では、有効成分の安定性と溶解性を確保しながら、緩衝液の種類と濃度、イオン強度、添加剤との適合性、浸透圧、保存条件および投与経路を総合的に評価する必要があります。²⁵

Rapid pH Plusは、シングルプローブまたは4プローブ構成を選択でき、Power Washも追加できます。多様な製剤条件のpH測定を自動化するとともに、Power Washにより、高粘度試料や残留物が生じやすい試料のキャリーオーバー低減を支援します。

精製工程における pH 管理

pHは、バイオ医薬品の回収、精製、安定化および濃縮を行う下流工程において、重要な操作条件です。特にイオン交換クロマトグラフィーでは、標的分子と固定相の電荷状態を制御するため、pHを適切に設定・維持する必要があります。¹⁸

RNA 搭載 LNP の下流工程では、残留エタノール、未封入 RNA および製造工程由来の不純物を除去し、製剤に適した緩衝液へ交換します。一般に、希釈、限外ろ過・ダイアフィルトレーションまたは透析などにより、残留溶媒の除去、濃縮およびバッファー交換を行います。

多くの製造例では、LNP 形成時の酸性条件から、最終製剤に適した中性付近の pH へ移行します。ただし、適切な pH は、LNP の組成や目的とする製剤条件に応じて設定する必要があります。²⁶

pH の影響は、使用する分離法によって異なります。イオン交換クロマトグラフィーでは、pH が標的分子と固定相の電荷状態を変化させ、結合、洗浄、溶出および分離選択性に直接影響します。

一方、サイズ排除クロマトグラフィーは主に分子サイズに基づく分離法です。ただし、pH やイオン強度は、試料の凝集状態や固定相との非特異的相互作用に影響するため、適切な条件設定が必要です。²⁷

さらに、pH は精製工程中の凝集、沈殿および化学的分解に影響するため、工程の堅牢性とスケールアップ時の再現性を確保する上でも重要です。¹⁸

一貫した pH 管理を実現し、工程変動を最小限に抑えるには、各工程を個別に検討するだけでなく、精製プロセス全体を見据えたバッファー設計が必要です。回収・キャプチャー、クロマトグラフィーによるポリッシング、限外ろ過・ダイアフィルトレーション、最終製剤化の各工程で適切な pH 範囲を設定し、工程間の移送時にもその範囲を維持することが重要です。(表2)

表2. mAb 精製における代表的な pH 条件

工程	pH	安定性への影響
Capture	Protein A アフィニティークロマトグラフィー	結合:pH 6.0~8.0、溶出:pH 2.5~4.0
Polishing	陰イオン交換クロマトグラフィー	pH 8.0~8.2 (フロースルーモードの例)
Polishing	陽イオン交換クロマトグラフィー	pH 6.0~8.0 (pH 勾配溶出の例)
Polishing	陰イオン交換クロマトグラフィー	pH 7.0以上 (フロースルーモードの例)

注:Liu らの総説(2010年)に記載された代表的な条件例です。

バイオ医薬品開発・製造を支える 再現性の高いpH測定

正確なpH測定は、工程の安定性や製品品質を評価するための基本となります。米国薬局方(USP) <791> および欧州薬局方(Ph.Eur.) 2.2.3では、適切に校正された電位差測定システムを用いたpH測定方法が規定されています。

信頼性の高い測定結果を得るには、装置の校正、プローブの状態、測定温度、試料の取り扱い、測定前の安定化時間などを一貫して管理する必要があります。これらの条件にばらつきがあると、測定誤差や実験間の結果の不一致につながる可能性があります。そのため、標準化された測定手順を確立し、開発から製造まで一貫した条件でpHを測定・記録することが重要です。

Rapid pH Plus によるpH測定の自動化

pHは、分子の安定性や送達効率から、精製、さらには最終製品の性能に至るまであらゆる要素に影響を及ぼす、バイオ医薬品のモダリティに共通する重要なパラメータです。CQA(重要品質特性)およびCPP(重要工程パラメータ)の双方としての役割を担うpHは、現代の医薬品開発ワークフローにおいて極めて重要な位置を占めています。

pHは、バイオ医薬品の安定性、溶解性、精製効率および製剤特性に影響する重要なパラメータです。製品や工程によっては、重要品質特性(CQA)または重要工程パラメータ(CPP)として管理する必要があります。

製剤や緩衝液の検討では、多数の試料やpH条件を評価するため、測定作業の負担や作業者によるばらつきが課題となります。



Rapid pH Plusは、プレートベースのpH測定を自動化し、製剤・緩衝液条件のスクリーニングにおける再現性の高いデータ取得を支援します。

シングルプローブまたは4プローブ構成を選択でき、複数の試料や条件を効率的に測定できます。また、試料ID、実験条件、測定結果などを一元的に管理することで、プレート間・実験間のデータ比較や追跡性の向上に役立ちます。

Rapid pH Plusは、手作業による測定負担と測定手技のばらつきを低減し、製剤開発や下流工程におけるpH条件の検討を効率化します。

製品の仕様や、お客様のワークフローへの適用については、ヤマト科学までお問い合わせください。

References

- Gary E. Ritchie. USP <791>. *US Pharmacopeia*. 2026. Accessed April 30, 2026. http://ftp.uspbpep.com/v29240/us-p29nf24s0_c791.html
- Council of Europe. *European Pharmacopoeia 5.0*. 5th ed. Council of Europe; 2004.
- Thomas Stangler. What to Control? CQAs and CPPs. Presented at: BWP Workshop on Setting Specifications; September 2011; London. https://www.ema.europa.eu/en/documents/presentation/presentation-what-control-cqas-and-cpps-thomas-stangler-behalf-ega_en.pdf
- Kontogiannis T, Braybrook J, McElroy C, et al. Characterization of AAV vectors: A review of analytical techniques and critical quality attributes. *Mol Ther Methods Clin Dev*. 2024;32(3). doi:10.1016/j.omtm.2024.101309
- Alt N, Zhang TY, Motchnik P, et al. Determination of critical quality attributes for monoclonal antibodies using quality by design principles. *Biologicals*. 2016;44(5):291-305. doi:10.1016/j.biologics.2016.06.005
- Tollinger M, Crowhurst KA, Kay LE, Forman-Kay JD. Site-specific contributions to the pH dependence of protein stability. *Proc Natl Acad Sci*. 2003;100(8):4545-4550. doi:10.1073/pnas.0736600100
- Sharma M, Luthra-Guptasarma M. Degradation of proteins upon storage at near-neutral pH: Indications of a proteolytic/gelatinolytic activity associated with aggregates. *Biochim Biophys Acta BBA - Gen Subj*. 2009;1790(10):1282-1294. doi:10.1016/j.bbagen.2009.06.010
- Li R, Wu Z, Wangb Y, Ding L, Wang Y. Role of pH-induced structural change in protein aggregation in foam fractionation of bovine serum albumin. *Biotechnol Rep*. 2016;9:46-52. doi:10.1016/j.btre.2016.01.002
- Jin W, Xing Z, Song Y, et al. Protein aggregation and mitigation strategy in low pH viral inactivation for monoclonal antibody purification. *mAbs*. 2019;11(8):1479-1491. doi:10.1080/19420862.2019.1658493
- Ishikawa T, Ito T, Endo R, Nakagawa K, Sawa E, Wakamatsu K. Influence of pH on heat-induced aggregation and degradation of therapeutic monoclonal antibodies. *Biol Pharm Bull*. 2010;33(8):1413-1417. doi:10.1248/bpb.33.1413
- Krishnan S, Chi EY, Webb JN, et al. Aggregation of Granulocyte Colony Stimulating Factor under Physiological Conditions: Characterization and Thermodynamic Inhibition. *Biochemistry*. 2002;41(20):6422-6431. doi:10.1021/bi012006m
- Hou X, Zaks T, Langer R, Dong Y. Lipid nanoparticles for mRNA delivery. *Nat Rev Mater*. 2021;6(12):1078-1094. doi:10.1038/s41578-021-00358-0
- Guruge AG, He Y, Clulow AJ, Pouton CW, Chalmers DK. Structuring of lipid nanoparticle mRNA formulations at acidic and neutral pH: X-ray scattering and molecular dynamics studies. *Mol Ther Methods Clin Dev*. 2025;33(4):101596. doi:10.1016/j.omtm.2025.101596
- Philipp J, Dabkowska A, Reiser A, et al. pH-dependent structural transitions in cationic ionizable lipid mesophases are critical for lipid nanoparticle function. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 120(50):e2310491120. doi:10.1073/pnas.2310491120
- Tesei G, Hsiao YW, Dabkowska A, et al. Lipid shape and packing are key for optimal design of pH-sensitive mRNA lipid nanoparticles. *Proc Natl Acad Sci*. 2024;121(2):e2311700120. doi:10.1073/pnas.2311700120
- Ishikawa T, Ito T, Endo R, Nakagawa K, Sawa E, Wakamatsu K. Influence of pH on heat-induced aggregation and degradation of therapeutic monoclonal antibodies. *Biol Pharm Bull*. 2010;33(8):1413-1417. doi:10.1248/bpb.33.1413
- Nowak C, K. Cheung J, M. Dellatore S, et al. Forced degradation of recombinant monoclonal antibodies: A practical guide. *mAbs*. 2017;9(8):1217-1230. doi:10.1080/19420862.2017.1368602
- Tang S, Tao J, Li Y. Challenges and solutions for the downstream purification of therapeutic proteins. *Antib Ther*. 2024;7(1):1-12. doi:10.1093/abt/tbad028
- Lai KY, Nie S, Chen YCA, et al. Comprehensive forced degradation study revealing diverse chemical and physical degradation pathways of AAV8. *Gene Ther*. Published online February 12, 2026:1-12. doi:10.1038/s41434-026-00593-6
- Khanal O, Kumar V, Jin M. Adeno-associated viral capsid stability on anion exchange chromatography column and its impact on empty and full capsid separation. *Mol Ther Methods Clin Dev*. 2023;31:101112. doi:10.1016/j.omtm.2023.101112
- Žigon R, Drmota Prebil S, Švigelj T, et al. Optimization and scale up strategies for reproducible AAV enrichment step on CIM-multus® QA HR line. *Gene Ther*. Published online February 17, 2026:1-14. doi:10.1038/s41434-026-00594-5
- Park MT, Verma A, Froelich CA, Motevalian SP. Process and quality considerations for recombinant adeno-associated virus manufacturing platforms. *Trends Biotechnol*. 2025;43(8):1921-1937. doi:10.1016/j.tibtech.2025.02.016
- Benet A, Halseth T, Kang J, et al. The Effects of pH and Excipients on Exenatide Stability in Solution. *Pharmaceutics*. 2021;13(8):1263. doi:10.3390/pharmaceutics13081263
- Ward WK, Castle JR, Branigan DL, Massoud RG, Youssef JE. Discomfort from an Alkaline Formulation Delivered Subcutaneously in Humans. *Clin Drug Investig*. 2012;32(7):433-438. doi:10.2165/11632840-000000000-00000
- Huang J. Considerations in Formulation Development of Injectable Solutions. *Drug Development and Delivery*. May 3, 2021. Accessed April 22, 2026. <https://drug-dev.com/formulation-forum-considerations-in-formulation-development-of-injectable-solutions/>
- Trollmann MFW, Böckmann RA. Decoding pH-Driven Phase Transition of Lipid Nanoparticles. *Small Weinbergstr Ger*. 2026;22(14):e11381. doi:10.1002/sml.202511381
- Schwahn AB, Baek J, Lin S, Pohl CA, Cook K. A Universal Eluent System for Method Scouting and Separation of Biotherapeutic Proteins by Ion-Exchange, Size-Exclusion, and Hydrophobic Interaction Chromatography. *Anal Chem*. 2022;94(47):16369-16375. doi:10.1021/acs.analchem.2c03531
- Liu HF, Ma J, Winter C, Bayer R. Recovery and purification process development for monoclonal antibody production. *mAbs*. 2010;2(5):480-499. doi:10.4161/mabs.2.5.12645
- Mettler Toledo. pH Electrode Maintenance. *pH Electrode Maintenance*. 2026. Accessed April 22, 2026. <https://www.mt.com/us/en/home/library/tips-and-tricks/lab-analytical-instruments/pH-electrode-maintenance-poster.html>

© Copyright 2026. Hudson Robotics, Inc. All rights reserved.

The trademarks mentioned herein are the property of Hudson Robotics or their respective owners. 0069.26.1



注意

本カタログに掲載された製品の仕様・性能数値は、一般的な使用条件における、ユーザーガイドとして提示しています。ご使用の際は、取扱説明書の内容をご理解いただき、正しくご使用ください。取扱説明書の記載使用条件を外れて使用され、人的・物的損害が発生しても、当社はその責任を負いかねますのでご注意ください。

●仕様および外観、価格は、改良のため予告なく変更することがありますのでご了承ください。●製品カラーは、撮影・印刷インキの関係で実際の色と異なって見えることがあります。●価格には、消費税が含まれておりません。●記載されている会社名、製品名およびロゴは、当社または各社の商標および登録商標です。本文中に「TM」、「®」は記載しておりません。

SINCE 1889



科学・技術の未来のために

ヤマト科学株式会社

本社 〒104-6136 東京都中央区晴海1-8-11晴海トリトンスクエアY棟36階

お客様総合サービスセンター



0120-405-525

受付時間 9:00～12:00、13:00～17:00 土日祝除く

ヤマト科学ウェブサイト

www.yamato-net.co.jp

メールでのお問い合わせは、ヤマト科学ウェブサイトより受付しております



お問い合わせは、信用とサービスの行き届いた当店へ

Cat.No: C2240A

<国内営業・サービス拠点>

札幌 (011)204-6780	仙台 (022)216-5701	前橋 (027)280-4650	筑波 (029)852-3411	埼玉 (048)642-2569	千葉 (043)241-7085	上海	重慶	北京	サンゼ
東京 (03)5827-3525	東京西 (042)352-3211	川崎 (044)540-3751	横浜 (045)828-1631	厚木 (046)224-6911	長野 (026)291-6001	広州	西安	瀋陽	デュッセルドルフ
静岡 (054)653-0510	名古屋 (052)202-3051	北陸 (076)443-8603	京滋 (075)343-7201	関西 (06)6101-3112	広島 (082)221-0921	長沙			
山口 (083)974-4760	福岡 (092)263-7550								

Copyright© Yamato Scientific Co., Ltd. All Rights Reserved.

<海外拠点>

このカタログの記載内容は2026年8月現在のものです。