

アプリケーションノート

## 9 倍 HPV ワクチンガーダシル 9 中のヒトパピローマウイルス (HPV) 抗原の定量

---

Caitlin Dunning, Mark Wrona

日本ウォーターズ株式会社



---

### 要約

定量および同定試験は、ワクチンの構成物および製品バッチのリリースにおける重要な部分です。従来のメソッド

は選択性が低く、開発に時間がかかり、同時測定能力が不十分な場合があります。ガーダシル9は、9種の異なるHPV L1タンパク質抗原から構成される9価ワクチンで、子宮頸癌や性器周囲のいぼのリスク増大の原因となるHPVのサブタイプの広範な予防を提供します。本研究では、完全なサンプル前処理ワークフロー（アジュバント除去、トリプシン消化、LC-MS/MS定量モニタリングを含む）を活用して、サロゲートペプチドメソッドによりガーダシル9の成分を測定しました。1つのLC-MS/MSメソッドで、9種のHPV株特異的L1タンパク質すべてを10～200 μg/mLの濃度範囲にわたって、高い再現性で同時に定量することができました。

## アプリケーションのメリット

- ACQUITY UPLC I-Class PLUS および Xevo TQ-S micro により、1つのメソッドで9種のHPV L1タンパク質すべてを高い再現性で合計分析時間7分で定量
- ACQUITY PREMIER ペプチド BEH C<sub>18</sub> カラムにより、カラムの不動態化処理が迅速になり、ペプチドのピーク面積が増大
- 分析前にワクチンアジュバントを効果的に除去する迅速でシンプルなプロトコル

---

## はじめに

ガーダシル9は、ウイルス様粒子（VLP）を構成するHPV L1タンパク質抗原からなる9価のワクチンです。これらの抗原により、子宮頸がんの80～90%、性器周囲のいぼの90%を占める9種類のHPV株が予防できます<sup>1,2</sup>。ワクチン製造プロセスにおける重要なステップの1つに、ワクチン構成物および製品バッチの品質管理が挙げられます。バッチリリース検査には、例えば無菌性、効力、純度、抗原の定量、および同定試験などが含まれます。定量および同定試験の従来のメソッドには、総タンパク質量測定やELISAなどがあります。これらの分析法には、非特異性（または特異性不明や交差反応性）などの限界があり、開発に時間がかかる上に、同時測定能力が不十分です。このため、抗原の定量および同定試験のいずれにも、質量分析をツールとして利用するメリットがあります。質量分析により、サブタイプ特異的なL1タンパク質の同時かつ選択的な測定および定量が可能になります。本研究では、アルミニウム塩のアジュバントからのHPV L1タンパク質の脱離、およびサロゲートペプチドメソッドを用いたガーダシル9のHPV L1抗原の定量のためのタンパク質のトリプシン消化を含む、完全なサンプル前処理ワークフローを開発しました。質量分析を含むこのワークフローにより、ガーダシル9ワクチン製品中に予想されるHPV L1タンパク質の濃度範囲40～120 μg/mLを広くカバーする10～200 μg/mLの範囲にわたって、これらのペプチドの再現性の高い定量が可能になりました。

---

## 実験方法

## サンプル前処理

### ペプチドマッピング用サンプルの前処理

各 HPV L1 タンパク質を 750 µg/mL (30 µg) に希釈し、*RapiGest* SF 界面活性剤 (Waters、製品番号 186001861 <<https://www.waters.com/nextgen/us/en/shop/standards--reagents/186001861-rapigest-sf-1-mg--5-pk.html>>) で変性した後、ジチオスレイトールで還元し、ヨードアセトアミドでアルキル化しました。サンプルは、トリプシン：タンパク質比 1:10 (w/w) でトリプシン (Promega、製品番号 V5111) 消化し、ギ酸で反応を止めました。LC-MS<sup>E</sup> を用いたペプチドマッピングは、Xevo G2-XS QToF 質量分析計に接続した ACQUITY UPLC I-Class PLUS システムにサンプルを 10 µL 注入して行いました。

### メソッドのバリデーション試験用サンプルの前処理

100 µg/mL のウシ血清アルブミン (Sigma、製品番号 05470) 水溶液 16 µL に、ブランク、標準品、品質管理、またはワクチン製品の各サンプル 2 µL をそれぞれ添加しました。ブランクを除くすべてのサンプルに 2 µL の内部標準を添加しました。100 mM Tris HCl (pH 10.0) 中に調製した 0.1% (w/v) *RapiGest* SF 界面活性剤 (Waters、製品番号 186001861 <<https://www.waters.com/nextgen/us/en/shop/standards--reagents/186001861-rapigest-sf-1-mg--5-pk.html>>) 20 µL を各サンプルに添加しました。サンプルを 80°C で 10 分間インキュベートし、2000 × g で 5 分間遠心分離してアジュバントをペレット化しました。32 µL のサンプルをペレット化したアジュバントから慎重に採取し、1.2 µL の 10% 塩酸 (v/v) で pH 8.0 に中和しました。サンプルは、0.3 µg のトリプシン (Promega、製品番号 V5111) を用いて (トリプシン：タンパク質比 1: 10) 、37°C で一晩消化しました。消化反応を停止し、2 µL の 20% ギ酸水溶液 (v/v) を用いて 37°C で 15 分間 *RapiGest* を沈殿させ、サンプルを 1800 × g で 10°C で 15 分間遠心分離して、*RapiGest* をペレット化しました。各サンプルを 30 µL ずつ QuanRecovery 96 ウエルプレートに移し、LC-MS/MS 分析のために、Xevo TQ-S micro 質量分析計に接続した ACQUITY UPLC I-Class PLUS システムに 5 µL を注入しました。

## ペプチドマッピングの LC-MS/MS 分析法条件

LC システム：	ACQUITY UPLC I-Class PLUS (固定ループ)
MS システム：	Xevo G2-XS QToF 質量分析計、ESI+
サンプルプレート：	MaxPeak High Performance Surfaces (HPS) を採用した QuanRecovery バイアル
カラム：	ACQUITY UPLC PREMIER Peptide BEH C <sub>18</sub> 、300 Å、1.7 µm、2.1 × 100 mm
カラム温度：	60 °C

サンプル温度:	10 °C
注入量:	10 μL
流速:	0.2 mL/分
移動相 A:	0.1% ギ酸水溶液
移動相 B:	0.1% ギ酸アセトニトリル溶液
グラジエント:	50 分で 1 ~ 35% B (0.2 mL/分) 、 続いてカラム洗浄および平衡化
イオン化モード:	ESI+
キャピラリー電圧:	1.2 kV
コーン電圧:	40 V
ソース温度:	150 °C
脱溶媒温度:	350 °C
コーンガス流量:	20 L/時間
脱溶媒ガス流量:	600 L/時間
データ収集およびデータ解析インフォマティクシステム	UNIFI (v.1.9.4)

## メソッドのバリデーション - LC-MS/MS 分析法条件

LC システム:	ACQUITY UPLC I-Class PLUS (固定ループ)
MS システム:	Waters Xevo TQ-S micro 質量分析計、ESI+
サンプルプレート:	MaxPeak High Performance Surfaces を採用した QuanRecovery 96 ウェルプレート

カラム:	ACQUITY UPLC PREMIER Peptide BEH C <sub>18</sub> 、300 Å、1.7 μm、2.1 × 100 mm
カラム温度:	60 °C
サンプル温度:	10 °C
注入量:	5 μL
流速:	0.4 mL/分
移動相 A:	0.1% ギ酸水溶液
移動相 B:	0.1% ギ酸アセトニトリル溶液
グラジェント:	1 分間で 10 ~ 15% B、3 分間で 15 ~ 30% B。続 いてカラム洗浄と平衡化。分析時間 7 分。
イオン化モード:	ESI+
キャピラリー電圧:	1.2 kV
コーン電圧:	20 V
ソース温度:	150 °C
脱溶媒温度:	600 °C
コーンガス流量:	100 L/時間
脱溶媒ガス流量:	1000 L/時間
MS データ収集:	MassLynx v4.2
データ解析用インフォマティクス:	TargetLynx XS v4.2

## 結果および考察

### サロゲートペプチドの同定のためのペプチドマッピング

ペプチドマッピングアプローチを用いた HPV L1 タンパク質の特性解析は、定量のためのペプチド候補の選択に役立ち、脱アミド化や酸化などのタンパク質骨格の修飾の存在が確認できることもあります。タンパク質の分析および定量の完全なワークフローについては、Fc を含むタンパク質についてのアプリケーションノート [720006969EN](#) <<https://www.waters.com/webassets/cms/library/docs/720006969en.pdf>> で既に説明しており、これに若干の変更を加えてここで使用しています<sup>3</sup>。ガーダシル 9 に存在する 9 種の HPV L1 タンパク質すべてについて、ペプチドマッピング実験を行いました。例として図 1 に示すように、優れたフラグメンテーションデータによって HPV 18 のペプチド FSLDLDQYPLGR が確認されています。このペプチドを HPV 18 のサロゲートとして選択した理由として、強度、修飾の可能性が低いこと、定量的な再現性があることが挙げられます。各サロゲートペプチドの MRM トランジションを同定し、MassLynx-Skyline インターフェースワークフローにより最適化しました<sup>4</sup>。

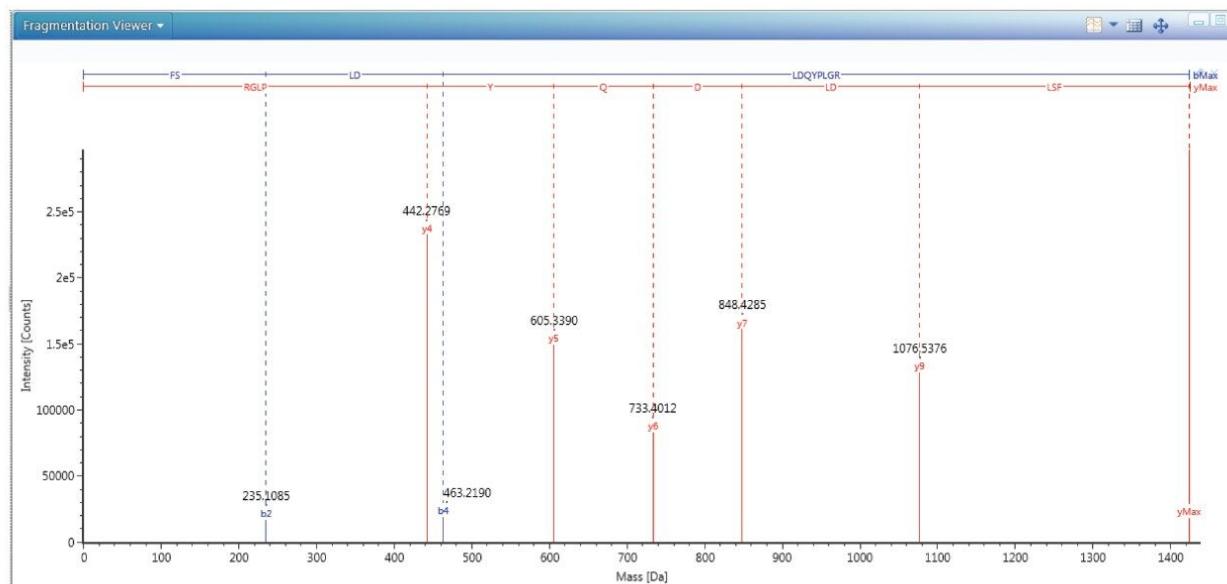


図 1.  $MS^E$  高エネルギーフラグメンテーションスペクトルには、HPV 18 の FSLDLDQYPLGR ペプチドの 8 つの主要な  $b$  および  $y$  フラグメントイオンが認められました。

### LC-MS/MS の最適化

ペプチドマッピング実験によってサロゲートペプチドが同定された後、最適化したクロマトグラフィー法を用いて各ペプチドのプリカーサーイオン質量をモニターすることにより、これらのペプチドの保持時間を特定します。各ペプチドプリカーサーについて最も強度が強いチャージ状態を選択し、選択したペプチドのすべての  $b$  および  $y$  イオンのプロダクトイオンを包括的に調べて、最も強い MRM トランジションを特定します。この一番強い MRM ト

ランジションを、コリジョンエネルギーについてさらに最適化し、これらの最適なパラメーターを含む最終的な MS メソッドを作成します。定量に用いた MRM トランジションを表 1 に示します。

MS パラメーター				
ペプチド	プリカーサー ( <i>m/z</i> )	プロダクト ( <i>m/z</i> )	コーン (V)	コリジョンエネルギー (eV)
HPV 6 - FSSELDQYPLGR	706.35	848.43	35	25
HPV 11 - FSSELDQFPLGR	698.35	832.43	35	22
HPV 16 - AGAVGENVPDDLYIK	780.90	863.45	35	25
HPV 18 - FSLDDQYPLGR	712.36	605.34	35	22
HPV 31 - SGTVGESVPTDLYIK	783.41	849.47	35	28
HPV 33 - AGTLGEAVPDDLYIK	781.41	1033.56	35	25
HPV 45 - FSSDLDQYPLGR	699.34	848.43	35	25
HPV 52 - LLTVGHPYFSIK	458.93	631.35	35	12
HPV 58 - LGEAVPDDLYIK	666.86	863.45	35	18

表 1. 9 種の HPV L1 タンパク質のサロゲートペプチドの MRM トランジションと質量分析パラメーター

カラムの選択は、LC 分析法開発プロセスの重要な部分です。HPS (High Performance Surfaces) テクノロジーを採用した ACQUITY PREMIER Peptide BEH C<sub>18</sub> 300Å カラムは、HPV L1 タンパク質の定量に最適であることが分かりました。図 2 に、標準的なカラムと PREMIER カラムの比較を示しています<sup>5</sup>。両方のカラムに不動態化用の高濃度サンプルを 10 回注入して不動態化し、続いて分析種を 5 回注入しました。MaxPeak HPS テクノロジーを採用した PREMIER カラムにより、より迅速なカラムの不動態化処理が可能になり、標準カラムに比べてピーク面積が 2 倍に増加しました。このピーク面積の増加により、定量限界が低くなり、ペプチド測定の再現性が向上しています。

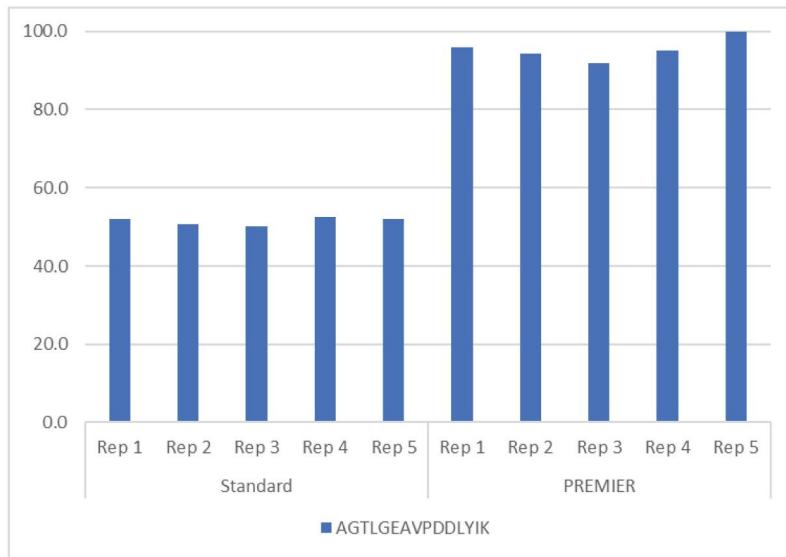


図 2.高濃度の標準品を 10 回注入してカラムを不動態化し、テスト注入を 5 回行いました。ACQUITY PREMIER ペプチドカラムを用いることで、標準の ACQUITY ペプチドカラムより不動態化処理が迅速になる上、ペプチドピーク面積が 2 倍に増加しました。

## アジュバントの除去

アジュバントの効率的な除去は、アジュバント添加ワクチン製品における抗原濃度の定量的測定を成功させる鍵となります。タンパク質は、静電気力、疎水性相互作用、ファンデルワールス力による水素交換、およびリガンド交換により、アルミニウムアジュバントと結合します<sup>6</sup>。リガンド交換は、アジュバント表面の水酸基とタンパク質抗原のリン酸基との相互作用の結果として生じ結果であり、タンパク質を最も強く結合させます。ガーダシル 9 には、表面に水酸基とリン酸基を持つ独自のアモルファスのヒドロキシリノ酸アルミニウム（AAHS）がアジュバントとして添加されています<sup>7</sup>。このワクチンは約 pH 7.0 になるように処方されており、この pH では AAHS が荷電ゼロになる点があります<sup>8</sup>。抗原の HPV L1 タンパク質 VLP は、等電点が 8.1～8.6 であるため、処方されたワクチン製品では正に荷電しています<sup>9,10</sup>。

この吸着を阻害して、AAHS アジュバントからタンパク質を完全に脱離し、VLP 自体の解離を始めるには、界面活性剤と高 pH が必要になることが実験で確認されています<sup>11</sup>。ここでは、完全に脱離させるのに必要な MS に適した界面活性剤 RapiGest を使用して、HPV L1 タンパク質を変性させました。また、このアジュバント除去プロトコルでは、高 pH を用いて HPV L1 タンパク質の電荷を正から負に完全に切り替えます。図 3 に示すように、pH 10.0 で、アジュバントからのタンパク質脱離が最高レベルになりました。タンパク質が正に荷電すると予想される pH 8.0 では、ほとんどタンパク質脱離が見られなかったことに注意してください。注目すべき重要事項は、タンパク質が正に荷電すると予想される pH 8.0 では、ほとんどタンパク質脱離が見られなかったことです。この結果は、結合を十分に阻害し、タンパク質を脱離させるには、静電反発力が必要であることを示しています。この結果によ

って、結合を十分に阻害し、タンパク質を脱離させるには、静電反発力が必要であることが分かります。

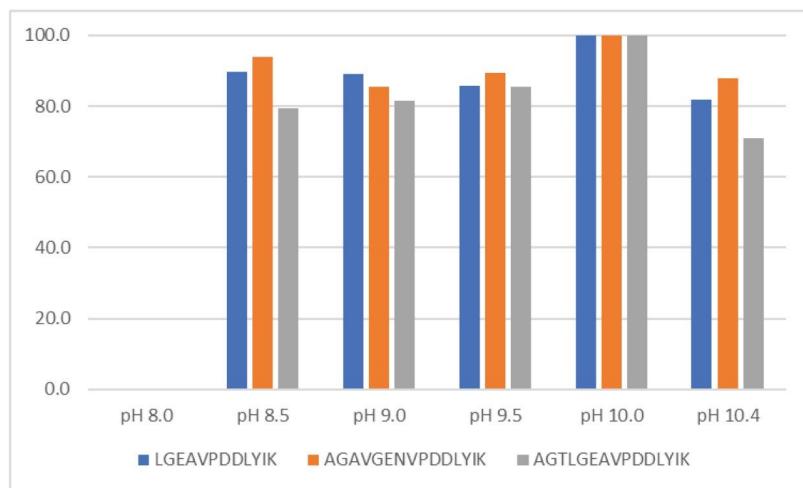


図 3. アモルファスのヒドロキシリン酸硫酸アルミニウムのアジュバントからタンパク質を完全に脱離させるには、*TRIS HCl* バッファーの *pH* を上げる必要があります。完全な脱離が *pH 10.0* で認められました。

## 消化の最適化

サロゲートペプチドメソッドによる、正確で感度が高く、再現性のある定量には、タンパク質の完全な消化が不可欠です。完全な消化を行う達成するためには、酵素：基質比や消化時間などの消化のパラメーターを検討し、最適化する必要があります。消化の完全性を測定するため、ペプチド FSLLDLDQYPLGR およびミスクリーベージ 1 ケ所をもつペプチド EKFSLLDLDQYPLGR をモニターし、定量しました。

様々な酵素：基質比で一晩消化した結果に基づいて、タンパク質とトリプシンの比を最適化しました。これらの実験の結果を図 4 のパネル A に示します。トリプシン：タンパク質比が 1: 10 と 1: 5 の場合に、ペプチド FSLLDLDQYPLGR の強度が最大になり、ペプチド EKFSLLDLDQYPLGR の強度が最小になって、HPV L1 タンパク質の消化がより完全に近づいている消化されていることが示唆されました。高濃度のトリプシンが必要なために起こるトリプシンの自己消化を低減するために、残りの実験では 1: 10 の比を選択しました。消化時間の評価を図 4 のパネル B に示します。8 時間から一晩かけて消化した場合に、HPV L1 タンパク質の消化が最も完全に近づきました。8 時間から一晩かけて消化した場合に、HPV L1 タンパク質はほとんど完全に消化されていました。消化の完全性と勤務時間の都合から、一晩消化することを選択しました。

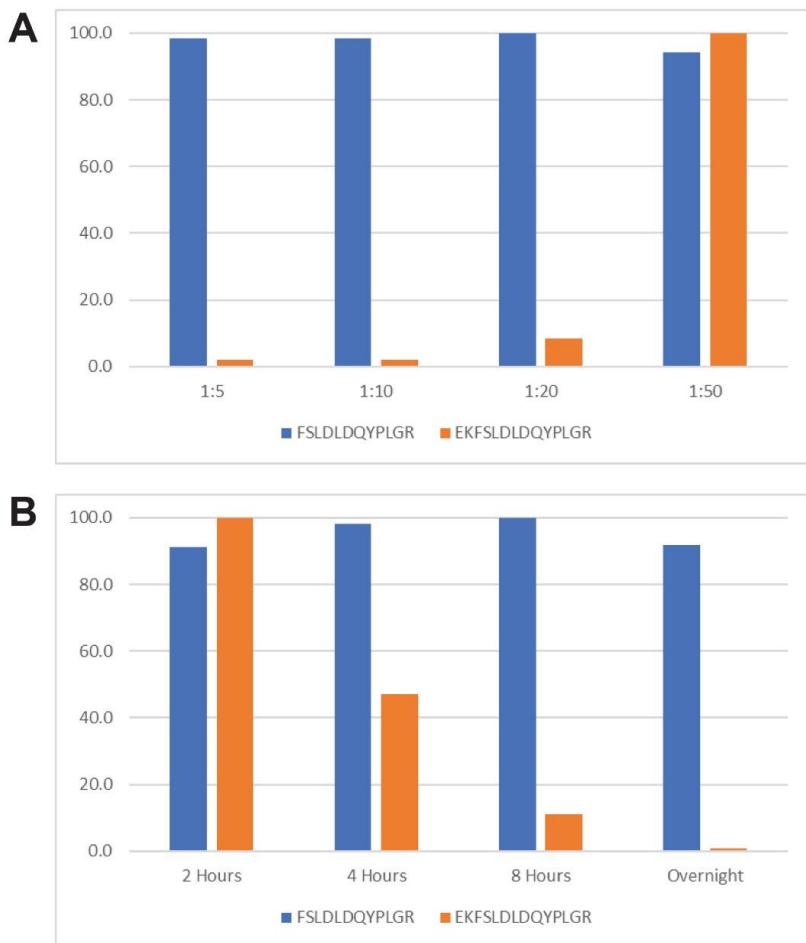


図 4. トリプシン消化に異なるトリプシン: タンパク質比を用いた場合の、ペプチド FSLDDLDQYPLGR および EKFSLDDLDQYPLGR (ミスクリーベージ 1ヶ所) のピーク面積をモニターしました。トリプシン: タンパク質比 1: 10 の場合にピーク面積が大きく、ミスクリーベージの割合が少ないことから (パネル A) 、この比率を選択しました。この同じペプチドの消化の経時変化を、2 時間から一晩 (約 16 時間) までモニタリングしました。完全な消化には、完全な消化を達成させるためには、トリプシン: タンパク質比 1: 10 での一晩のインキュベーションが必要でした (パネル B)。

### メソッドのバリデーション結果

検量線、QC、およびワクチン製剤のサンプルを 3 日にわたってそれぞれ調製し、日間および日内でのアッセイの精度と真度についてバリデーションしました。HPV 16 の検量線は 20 ~ 200 µg/mL の範囲で直線性を示しました。残りの HPV タンパク質は 10 ~ 100 µg/mL の範囲で直線性を示しました (表 2)。低、中、高濃度の QC サンプルを調製したところ、QC の真度および精度の CV は 8% 以内でした (表 3)。表 4 に示すように、9 種の HPV L1 タンパク質すべてについて、3 回の調製および 3 日間の測定にわたる CV が 8% 以内と、再現性が非常に高いこと

がわかりました。ほとんどの場合、この試験における LC-MS/MS の測定値は一般に表示値と一致しましたが、一部は表示値より高い値でした。これらの結果は、このアッセイがガーダシル 9 中の HPV L1 タンパク質の定量に適していることを示しています。

検量線の統計データ				
ペプチド	統計データ	1 日目	2 日目	3 日目
HPV 16 - AGAVGENVPDDLYIK	線形回帰 ( $R^2$ )	0.996	0.996	0.997
	% 真度範囲	97.3–104.9	96.1–104.1	96.9–102.9
HPV 18 - FSLLDQYPLGR	線形回帰 ( $R^2$ )	0.995	0.994	0.991
	% 真度範囲	94.3–106.7	96.9–103.0	94.7–110.4

表 2.3 日間のメソッドバリデーション用調製サンプルにわたる HPV 16 株および 18 株の検量線の統計データ

QC 統計データ						
ペプチド	QC 濃度	統計データ	1 日目 (N = 6)	2 日目 (N = 6)	3 日目 (N = 6)	日間 (N = 18)
HPV 16 AGAVGENVPDDLYIK	LQC (60 µg/mL)	% 真度	106.1	104.0	105.0	105.0
		% RSD	4.0	2.7	3.9	3.5
	MQC (100 µg/mL)	% 真度	102.4	107.4	102.8	104.2
		% RSD	6.5	6.4	2.9	5.7
	HQC (160 µg/mL)	% 真度	103.1	105.8	105.9	104.9
		% RSD	4.3	3.4	3.7	3.8
HPV 18 FSLLDQYPLGR	LQC (30 µg/mL)	% 真度	103.4	107.3	108.6	106.4
		% RSD	3.5	3.5	7.1	5.2
	MQC (50 µg/mL)	% 真度	101.5	107.6	101.0	103.3
		% RSD	5.1	5.4	1.8	5.2
	HQC (80 µg/mL)	% 真度	102.8	103.6	96.6	101.0
		% RSD	5.6	3.4	6.1	5.7

表 3.3 日間のメソッドバリデーション用調製サンプルにわたる HPV 16 株および 18 株の QC 定量性能

ワクチン製品の定量			
ペプチド	予想濃度 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	測定濃度 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	測定濃度の %RSD (n=18)
HPV 6 - FSSELDQYPLGR	60	72.7	5.9
HPV 11 - FSSELDQFPLGR	80	96.5	5.3
HPV 16 - AGAVGENVPDDLYIK	120	198.3	3.7
HPV 18 - FSLLDLDQYPLGR	80	74.2	7.4
HPV 31 - SGTVGESVPTDLYIK	40	67.5	4.3
HPV 33 - AGTLGEAVPDDLYIK	40	64.2	4.7
HPV 45 - FSSLDLDQYPLGR	40	43.5	5.5
HPV 52 - LLTVGHPYFSIK	40	64.4	5.2
HPV 58 - LGEAVPDDLYIK	40	64.2	4.4

表 4. ガーダシル 9 ワクチン製品に含まれるすべての *HPV L1* タンパク質抗原の測定

## 結論

ガーダシル 9 中の *HPV L1* タンパク質抗原の同時定量のための質量分析法を開発しました。最適化したサンプル前処理と組み合わせることで、LC-MS/MS によりタンパク質を高い真度と精度で定量できました。

- ペプチドマッピング実験を用いて、*HPV L1* タンパク質の特性解析および定量用のサロゲートペプチドのリストを確認した
- MassLynx Skyline インターフェースを用いて、9 種のサロゲートペプチドの MRM アッセイを迅速に開発した
- ACQUITY PREMIER カラムにより、迅速なカラムの不動態化処理とペプチドピーク面積の増大が可能になり、より高感度で再現性の高いペプチド測定が実現した
- 正確で再現性のある定量には、効率的なアジュバント除去と最適化したトリプシン消化が必要である
- ガーダシル 9 の *HPV L1* タンパク質を、10 ~ 200  $\mu\text{g}/\text{mL}$  の範囲にわたって、高い精度と真度で定量できた

## 参考文献

1. Clifford GM, Smith JS, Aguado T, Franceschi S. Comparison of HPV Type Distribution in High-Grade Cervical Lesions and Cervical Cancer: A Meta-Analysis. *Br J Cancer*. 2003;89(1):101–5.
2. NIH National Cancer Institute, Human Papillomavirus (HPV) Vaccines. Accessed October 2020 from

[<https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/infectious-agents>](https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/infectious-agents).

3. Dunning CM, Wrona MD. Developing a Quantitative Surrogate Peptide Assay – Peptide mapping through MRM Optimization for Measuring Dulaglutide in a Rat PK Study. Waters Application Note 720006969EN <<https://www.waters.com/webassets/cms/library/docs/720006969en.pdf>> .
4. Tanna N, Dunning CM, Molloy B. MassLynx-Skyline Interface (MSI) – A New Automated Tool to Streamline MRM Method Development and Optimization for Large Molecule Quantification. Waters Application Note 720006813EN <<https://www.waters.com/webassets/cms/library/docs/720006813en.pdf>> .
5. Lauber M, Walter TH, Gilar M, DeLano M, Boissel C, Smith K, Birdsall R, Rainville P, Belanger J, Wyndham K. Low Adsorption HPLC Columns Based on MaxPeak High Performance Surfaces. Waters White Paper 720006930EN <<https://www.waters.com/webassets/cms/library/docs/720006930en.pdf>> .
6. Hem SL, Hogenesch H. Relationship Between Physical and Chemical Properties of Aluminum-Containing Adjuvants and Immunopotentiation. *Expert Rev Vaccines*. 2007;6(5):685–98.
7. Food and Drug Administration GARDASIL 9 Package Insert. Accessed October 2020 from [<https://www.fda.gov/media/90064/download>](https://www.fda.gov/media/90064/download).
8. Caulfield MJ, Shi L, Wang S, Wang B, Tobery TW, Mach H, Ahl PL, Cannon JL, Cook JC, Heinrichs JH, Sitrin RD. Effect of Alternative Aluminum Adjuvants on the Absorption and Immunogenicity of HPV16 L1 VLPs in Mice. *Hum Vaccin*. 2007;3(4):139–45.
9. Wibom C, Department of Virology, Umeå University, pl Predictor. Accessed October 2020 from [<http://www.acc.umu.se/~wibom/virology/cgi-bin/pl\\_predictor.cgi>](http://www.acc.umu.se/~wibom/virology/cgi-bin/pl_predictor.cgi) [<http://www.acc.umu.se/~wibom/virology/cgi-bin/pl\\_predictor.cgi>](http://www.acc.umu.se/~wibom/virology/cgi-bin/pl_predictor.cgi).
10. Mistry N, Wibom C, Evander M. Cutaneous and Mucosal Human Papillomaviruses Differ in Net Surface Charge, Potential Impact on Tropism. *Virol J*. 2008;5:118.
11. McCarthy MP, White WI, Palmer-Hill F, Koenig S, Suzich JA. Quantitative Disassembly and Reassembly of Human Papillomavirus Type 11 Viruslike Particles *In Vitro*. *Virol J*. 1998;72(1):32–41.

---

## ソリューション提供製品

Xevo TQ-S micro タンデム四重極型質量分析計 <<https://www.waters.com/134798856>>

Xevo G2-XS QToF 四重極飛行時間型質量分析計 <<https://www.waters.com/134798222>>

MassLynx MS ソフトウェア <<https://www.waters.com/513662>>

TargetLynx <<https://www.waters.com/513791>>

UNIFI 科学情報システム <<https://www.waters.com/134801648>>

ACQUITY UPLC I-Class PLUS システム <<https://www.waters.com/134613317>>

720007103JA、2020 年 12 月

© 2021 Waters Corporation. All Rights Reserved.