

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5821767号  
(P5821767)

(45) 発行日 平成27年11月24日 (2015.11.24)

(24) 登録日 平成27年10月16日 (2015.10.16)

(51) Int. Cl.

F I

G O 1 N 27/62 (2006.01)

G O 1 N 27/62 D

H O 1 J 49/42 (2006.01)

G O 1 N 27/62 Y

G O 1 N 27/62 C

H O 1 J 49/42

請求項の数 6 (全 14 頁)

(21) 出願番号 特願2012-96837 (P2012-96837)  
 (22) 出願日 平成24年4月20日 (2012.4.20)  
 (65) 公開番号 特開2013-224858 (P2013-224858A)  
 (43) 公開日 平成25年10月31日 (2013.10.31)  
 審査請求日 平成26年7月7日 (2014.7.7)

(73) 特許権者 000001993  
 株式会社島津製作所  
 京都府京都市中京区西ノ京桑原町1番地  
 (74) 代理人 110001069  
 特許業務法人京都国際特許事務所  
 (72) 発明者 関谷 麻里絵  
 京都市中京区西ノ京桑原町1番地 株式会  
 社島津製作所内

審査官 藤田 都志行

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 クロマトグラフタンデム四重極型質量分析装置

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

試料に含まれる各種成分をクロマトグラフ部により時間方向に分離した上でタンデム四重極型質量分析部に導入してMS/MS分析を行うクロマトグラフタンデム四重極型質量分析装置であって、プロダクトイオンスキャン測定が実行可能であるクロマトグラフタンデム四重極型質量分析装置において、

a) 分析対象である化合物についての、化合物名、化合物の保持時間、及び、化合物を特徴付ける質量電荷比、を情報として含む化合物情報テーブルが記憶された化合物情報記憶手段と、

b) MRM測定パラメータを決定するためにプロダクトイオンスキャン測定を実行するときの測定条件として、プロダクトイオンスキャン測定を実行する測定時間範囲、該プロダクトイオンスキャン測定時のプリカーサイオン質量電荷比、及び、該プロダクトイオンスキャン測定時に走査される質量電荷比範囲、を少なくともも定めた測定条件テーブルを作成する手段であって、前記化合物情報記憶手段に記憶されている化合物情報テーブルに登録されている全ての化合物又は一部の化合物について、各化合物に対応付けられた質量電荷比を前記プリカーサイオン質量電荷比とし、該プリカーサイオンの質量電荷比に基づく所定の質量電荷比を上限に定めるとともに該プリカーサイオンの質量電荷比に対して極端に小さい質量電荷比のイオンを除外するように所定の質量電荷比を下限に定めることで決定した質量電荷比範囲を前記走査される質量電荷比範囲とし、さらに、各化合物に対応付けられた保持時間に対しその前後にそれぞれ規定の時間幅を設定した時間範囲を前記測定時

10

20

間範囲とすることで、測定条件テーブルを作成する測定条件テーブル作成手段と、  
を備えることを特徴とするクロマトグラフタンデム四重極型質量分析装置。

【請求項 2】

請求項 1 に記載のクロマトグラフタンデム四重極型質量分析装置であって、  
c) 前記化合物情報テーブルを表示部の画面上に表示する表示制御手段と、  
d) 前記表示部の画面上に表示された化合物情報テーブルの中でプロダクトイオンスキャン測定を実行したい化合物を分析者が選択するための選択手段と、をさらに備え、  
前記測定条件テーブル作成手段は、前記化合物情報テーブルの中で前記選択手段により選択された化合物のみを選択して、その化合物に対応した質量電荷比をプリカーサイオンに設定したプロダクトイオンスキャン測定を行うように測定条件テーブルを作成することを特徴とするクロマトグラフタンデム四重極型質量分析装置。

10

【請求項 3】

請求項 2 に記載のクロマトグラフタンデム四重極型質量分析装置であって、  
前記選択手段は、前記化合物情報テーブル中の化合物毎に設けられたチェックボックスにチェックマークを入力することにより化合物を選択するものであることを特徴とするクロマトグラフタンデム四重極型質量分析装置。

【請求項 4】

請求項 2 に記載のクロマトグラフタンデム四重極型質量分析装置であって、  
前記表示制御手段は、前記化合物情報テーブル及び前記測定条件テーブルが表示されている同一画面内に、少なくとも該測定条件テーブルに含まれる化合物に対応したピークが現れているクロマトグラムを表示するとともに、該クロマトグラム表示上に各化合物に対応する測定時間範囲を識別できるような表示を重畳して行うことを特徴とするクロマトグラフタンデム四重極型質量分析装置。

20

【請求項 5】

請求項 4 に記載のクロマトグラフタンデム四重極型質量分析装置であって、  
前記クロマトグラム上に重畳して表示された、プロダクトイオンスキャン実行の測定時間範囲は、ポインティングデバイスの指示によりグラフィカルに修正可能であることを特徴とするクロマトグラフタンデム四重極型質量分析装置。

【請求項 6】

請求項 1 に記載のクロマトグラフタンデム四重極型質量分析装置であって、  
前記測定条件テーブル作成手段は、異なるコリジョンエネルギー毎にそれぞれ測定条件テーブルを作成することを特徴とするクロマトグラフタンデム四重極型質量分析装置。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、ガスクロマトグラフ (GC) や液体クロマトグラフ (LC) 等のクロマトグラフとタンデム四重極型質量分析装置 (三連四重極型質量分析装置などと呼ばれることもある) とを組み合わせたクロマトグラフタンデム四重極型質量分析装置に関する。

【背景技術】

40

【0002】

分子量が大きな化合物の同定やその構造解析、或いは定量などを行うために、質量分析の一つの手法として MS / MS 分析 (タンデム分析) と呼ばれる手法が広く用いられている。MS / MS 分析を行うための質量分析装置としては種々の構成のものがあるが、装置構造が比較的簡単で操作や扱いも容易であるのがタンデム四重極型質量分析装置である。

【0003】

一般的なタンデム四重極型質量分析装置では、イオン源で生成された試料成分由来のイオンが前段四重極マスフィルタに導入され、特定の質量電荷比  $m/z$  を有するイオンがプリカーサイオンとして選別される。このプリカーサイオンが、四重極型 (又はそれ以上の多重極型) イオンガイドが内装されたコリジョンセルに導入される。コリジョンセル内には

50

アルゴン等の衝突誘起解離 (CID) ガスが供給され、プリカーサイオンはコリジョンセル内でCIDガスに衝突して開裂し、各種のプロダクトイオンが生成される。このプロダクトイオンが後段四重極マスフィルタに導入され、特定の質量電荷比 $m/z$ を有するプロダクトイオンが選別されて検出器に到達し検出される。

【0004】

上記のようなタンデム四重極型質量分析装置は単独で利用される場合もあるが、しばしばガスクロマトグラフ (GC) や液体クロマトグラフ (LC) 等のクロマトグラフと組み合わせて利用される。特に近年、食品中の残留農薬の検査、環境中の汚染物質の検査、医薬品の血中濃度検査、或いは、薬毒物のスクリーニングといった、多数の化合物が含まれる試料や雑多な夾雑物が混入している試料などを対象とする微量分析の分野では、クロマト

10

【0005】

クロマトグラフタンデム四重極型質量分析装置におけるMS/MS分析には、MRM (Multiple Reaction Monitoring: 多重反応モニタリング) 測定モード、プリカーサイオンスキャン測定モード、プロダクトイオンスキャン測定モード、ニュートラルロススキャン測定モード、といった測定モードがある (特許文献1参照)。このうち、MRM測定モードでは、前段四重極マスフィルタと後段四重極マスフィルタとを通過し得るイオンの質量電荷比をそれぞれ固定し、特定のプリカーサイオンの開裂により生じた特定のプロダクトイオンの強度 (量) を測定する。したがって、MRM測定では、2段階のマスフィルタによって非測定対象成分や夾雑成分由来のイオン或いは中性粒子が除去され、高いSN比のイオン強度信号を得ることができる。そのため、MRM測定は特に微量成分の定量分析に威力を発揮する。例えばガスクロマトグラフタンデム四重極型質量分析装置 (GC/MS/MS) では、ごく微量である成分の定量性が要求される残留農薬の多成分一斉定量分析などにMRM測定がよく用いられる。

20

【0006】

上述したMRM測定を高感度及び高精度で行うには、測定対象である化合物に対するプリカーサイオンの質量電荷比、プロダクトイオンの質量電荷比、CID操作を行うときのコリジョンエネルギー、などの測定条件を分析実行前に適切に設定しておく必要がある。従来のクロマトグラフタンデム四重極型質量分析装置においてMRM測定の測定条件 (測定パラメータ) を探索する際には、前段四重極マスフィルタで選択される質量電荷比を固定し、後段四重極マスフィルタを通過するイオンの質量電荷比を所定範囲で走査するプロダクトイオンスキャン測定モードが利用されている。具体的にいうと、MRM測定の測定条件の決定は次のような手順で行われている。

30

【0007】

(1) まず、目的化合物を含む試料に対し、クロマトグラフタンデム四重極型質量分析装置においてCID操作を行わない単純なスキャン測定を繰り返し実行することにより、所定の時間範囲に亘るマススペクトルデータを収集する。

(2) 収集されたデータに基づいてマススペクトル、トータルイオンクロマトグラム、或いはマスクロマトグラムを作成し、これを分析者が解析することで、目的化合物の保持時間や目的化合物を特徴付ける質量電荷比を求める。

40

(3) 次に、目的化合物を含む試料に対し、その化合物の保持時間付近の所定の時間範囲で、その化合物を特徴付ける質量電荷比をプリカーサイオンの質量電荷比として指定したプロダクトイオンスキャン測定を実行することで、MS<sup>2</sup>スペクトルデータを繰り返し収集する。このMS<sup>2</sup>スペクトルには目的化合物由来の各種プロダクトイオンに対応したピークが観測される。

(4) コリジョンエネルギーを変化させると開裂の様相が変化するため、観測されるプロダクトイオンの様相も変わる。そこで、コリジョンエネルギーを所定ステップで変化させる毎に上記(3)によるプロダクトイオンスキャン測定を行ってMS<sup>2</sup>スペクトルデータを収集し、それを分析者が比較検討することで、目的化合物に対応したプロダクトイオンとして適切な質量電荷比の値、及びコリジョンエネルギーの値を決定し、MRM測定条件とし

50

て設定する。

【0008】

多成分一斉定量分析を行う際には、定量対象である全ての化合物についてそれぞれMRM測定条件を設定する必要がある、そのためには、それら化合物のそれぞれについて上記(3)、(4)の測定及びデータ処理を行う必要がある。したがって、各化合物に対しプロダクトイオンスキャン測定を実施する測定時間範囲と、プロダクトイオンスキャン測定において走査する質量電荷比範囲とを適切に指定しなければならない。しかしながら、多成分一斉分析の場合、対象化合物が100以上になることも稀ではなく、それら化合物の1つ1つについて、適切な測定時間範囲及び質量電荷比範囲を分析者が検討したり、その結果決まった値を手入力したりするのは非常に面倒な作業であり、分析者の負担が大きかった。

10

【0009】

また、例えば2つの化合物の保持時間が近接している場合に、これら2つのピークの間にプロダクトイオンスキャン測定の測定時間範囲の境界を設けると、クロマトグラムのピークが測定時間範囲の境界のごく近くに存在することになる。この場合、実際の測定対象試料の測定時に保持時間が少しずれただけでも、クロマトグラムのピーク範囲に測定時間範囲の境界が入ってしまい、正確なMS<sup>2</sup>スペクトルが得られなくなって適切なプロダクトイオンを抽出できなくなるおそれがある。こうした不具合を避けるためには、プロダクトイオンスキャン測定の測定時間範囲を適切に設定する必要があるが、そうした作業はかなり難しい作業であった。

20

【0010】

通常のクロマトグラフ質量分析装置においては、スキャン/SIM (Selected Ion Monitoring、選択イオンモニタリング) 同時測定の測定条件の設定の手間を軽減するための技術が特許文献2に開示されている。しかしながら、該文献に記載の技術は、タンデム四重極型でない通常のクロマトグラフ質量分析装置におけるスキャン/SIM同時測定を対象としてその測定時間範囲等を決めるものであり、クロマトグラフタンデム四重極型質量分析装置におけるMRM測定パラメータ設定のためのプロダクトイオンスキャン測定の測定条件を決めるのには不十分であった。

【先行技術文献】

【特許文献】

30

【0011】

【特許文献1】特開2011-249109号公報

【特許文献2】国際公開第2007/102201号パンフレット

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0012】

本発明は上記課題を解決するために成されたものであり、その主な目的は、MRM測定パラメータを決めるためにプロダクトイオンスキャン測定を行う測定条件の設定を、簡便に、効率良く、しかも正確に行うことができるクロマトグラフタンデム四重極型質量分析装置を提供することにある。

40

【課題を解決するための手段】

【0013】

上記課題を解決するために成された本発明は、試料に含まれる各種成分をクロマトグラフ部により時間方向に分離した上でタンデム四重極型質量分析部に導入してMS/MS分析を行うクロマトグラフタンデム四重極型質量分析装置であって、プロダクトイオンスキャン測定が可能であるクロマトグラフタンデム四重極型質量分析装置において、

a) 分析対象である化合物についての、化合物名、化合物の保持時間、及び、化合物を特徴付ける質量電荷比、を情報として含む化合物情報テーブルが記憶された化合物情報記憶手段と、

b) MRM測定パラメータを決定するためにプロダクトイオンスキャン測定を実行すると

50

きの測定条件として、プロダクトイオンスキャン測定を実行する測定時間範囲、該プロダクトイオンスキャン測定時のプリカーサイオン質量電荷比、及び、該プロダクトイオンスキャン測定時に走査される質量電荷比範囲、を少なくとも定めた測定条件テーブルを作成する手段であって、前記化合物情報記憶手段に記憶されている化合物情報テーブルに登録されている全ての化合物又は一部の化合物について、各化合物に対応付けられた質量電荷比を前記プリカーサイオン質量電荷比とし、該プリカーサイオンの質量電荷比に基づく所定の質量電荷比を上限に定めるとともに該プリカーサイオンの質量電荷比に対して極端に小さい質量電荷比のイオンを除外するように所定の質量電荷比を下限に定めることで決定した質量電荷比範囲を前記走査される質量電荷比範囲とし、さらに、各化合物に対応付けられた保持時間に対しその前後にそれぞれ規定の時間幅を設定した時間範囲を前記測定時間範囲とすることで、測定条件テーブルを作成する測定条件テーブル作成手段と、  
を備えることを特徴としている。

10

## 【0014】

本発明に係るクロマトグラフタンデム四重極型質量分析装置において、クロマトグラフ部はガスクロマトグラフ又は液体クロマトグラフである。

## 【0015】

また本発明に係るクロマトグラフタンデム四重極型質量分析装置において、化合物情報テーブルは、分析者つまりはユーザが目的化合物を含む標準試料を予め測定することにより取得した情報に基づいて作成されたものであってもよいし、或いは、既存の一般に公開されている化合物データベースを利用して作成されたものであってもよい。また、化合物情報テーブルに含まれる保持時間は、GCでよく用いられる保持指標に置き換えることもできる。

20

## 【0016】

本発明に係るクロマトグラフタンデム四重極型質量分析装置では、例えば分析者が所定の指示を行うと、測定条件テーブル作成手段は、化合物情報テーブルに登録されている全ての化合物又はその中の一部の特定の化合物について、保持時間、及び、該化合物を特徴付ける質量電荷比に関する情報を収集し、その質量電荷比をそのまま各化合物に対するプリカーサイオン質量電荷比として設定する。また、開裂により生成されるプロダクトイオンの価数が1のみであると想定すれば、プロダクトイオンの質量電荷比はプリカーサイオンの質量電荷比よりも小さくなる筈であり、多くの場合、プリカーサイオンの質量電荷比に対して極端に小さな質量電荷比のプロダクトイオンは重要性が低い。そこで、こうしたことを考慮したアルゴリズムに従って、測定条件テーブル作成手段はプリカーサイオンの質量電荷比からプロダクトイオンの質量電荷比範囲を算出し、該質量電荷比範囲をその化合物に対するプロダクトイオンスキャン測定時に走査される質量電荷比範囲として設定する。さらに、測定条件テーブル作成手段は、各化合物の保持時間の前後にそれぞれ規定の時間幅を設けることで求めた時間範囲を、その化合物に対する測定時間範囲として設定する。

30

## 【0017】

測定条件テーブル作成手段は、このようにして自動的に、プロダクトイオンスキャン測定の測定時間範囲、プリカーサイオン質量電荷比、及びプロダクトイオンスキャンを行う質量電荷比範囲が規定された測定条件テーブルを作成し、例えば表示部の画面上に該テーブルを表示する。但し、このようにして自動的に作成された測定条件テーブルは必ずしも分析者の意図通りであるとは限らないし、特に複数の化合物の保持時間が時間的に近接している場合には、測定時間範囲の境界が適切でない位置に設定されてしまうことも起こり得る。そこで、上述したように作成された測定条件テーブルを、後で分析者が適宜に修正できるようにしておくことよい。

40

## 【0018】

また化合物情報テーブルには、分析者又はユーザが分析対象とする可能性のある全ての化合物が収録されていることが望ましいが、それら全ての化合物が或る1回の試料に対する分析において分析対象の化合物となるとは限らない。むしろ、化合物情報テーブルに収

50

録されている多くの化合物の中で一部の化合物だけが、或る 1 回の分析における分析対象とされるのが一般的である。

【 0 0 1 9 】

そこで本発明に係るクロマトグラフタンデム四重極型質量分析装置では、好ましくは、  
c) 前記化合物情報テーブルを表示部の画面上に表示する表示制御手段と、

d) 前記表示部の画面上に表示された化合物情報テーブルの中でプロダクトイオンスキャン測定を実行したい化合物を分析者が選択するための選択手段と、をさらに備え、

前記測定条件テーブル作成手段は、前記化合物情報テーブルの中で前記選択手段により選択された化合物のみを選択して、その化合物に対応した質量電荷比をプリカーサイオンに設定したプロダクトイオンスキャン測定を行うように測定条件テーブルを作成する構成とするとよい。

10

【 0 0 2 0 】

前記選択手段としては様々な選択方法が考えられるが、一態様として、化合物情報テーブル中の化合物毎に設けられたチェックボックスにチェックマークを入力することにより化合物を選択するものとすることができる。これによれば、選択が容易であるとともに、選択結果も視覚的にわかり易い。

【 0 0 2 1 】

なお、前記化合物情報テーブルが、分析対象である化合物について、化合物を特徴付けるプリカーサイオンの質量電荷比と、さらにそのプリカーサイオンの開裂により生成されたプロダクトイオンの質量電荷比と、を共に情報として含むものであった場合にも、前記測定条件テーブル作成手段は、前記化合物情報テーブル中で各化合物に対応付けられたプリカーサイオンの質量電荷比を測定条件テーブル中のプリカーサイオン質量電荷比に設定する構成とするとよい。この場合、化合物情報テーブル中で各化合物に対応付けられたプロダクトイオンの質量電荷比は無視して、プロダクトイオンスキャンの質量電荷比範囲を定めればよい。これにより、化合物情報テーブル中で各化合物に対応付けられたプロダクトイオンの質量電荷比があまり適切でない場合に、より適切なプロダクトイオン質量電荷比を求めて M R M 測定を実施することが可能である。

20

【 0 0 2 2 】

また本発明に係るクロマトグラフタンデム四重極型質量分析装置において、前記測定条件テーブル作成手段は、測定条件テーブル中に、前記化合物情報テーブル中に情報として含まれる化合物名を表記する欄を設ける構成とするとよい。これにより、M R M 測定パラメータを検討する際の測定条件に対応する化合物が一目で分かるようになり、分析者の作業効率の向上が図れる。

30

【 0 0 2 3 】

また、測定条件テーブル中の各測定時間範囲と各化合物の保持時間との関係を分析者が把握したり、測定条件テーブルを修正したりする際に、同一作業画面内にクロマトグラム（トータルイオンクロマトグラム）が描出されていると、これを参照して作業が容易であるとともに作業ミスも軽減できる。そこで、本発明に係るクロマトグラフタンデム四重極型質量分析装置において、前記表示制御手段は、前記化合物情報テーブル及び前記測定条件テーブルが表示されている同一画面内に、少なくとも該測定条件テーブルに含まれる化合物に対応したピークが現れているクロマトグラムを表示する構成とするとよい。また、そのクロマトグラム表示上には各化合物に対応する測定時間範囲を識別できるような表示を重畳して行う構成とするとよい。

40

【 0 0 2 4 】

さらにまた、上述したように測定条件テーブル中の測定時間範囲を修正する際に、該テーブル中の数値をキー入力によって消去・書き換えるよりも、描出されているクロマトグラム上でグラフィカルに修正できるほうが作業効率がよくミスも少ない。そこで、前記クロマトグラム上に重畳して表示された、プロダクトイオンスキャン実行の測定時間範囲は、ポインティングデバイスの指示によりグラフィカルに修正可能とした構成とするとよい。

50

## 【 0 0 2 5 】

なお、測定条件テーブル作成手段は、プリカーサイオンの質量電荷比からプロダクトイオン質量電荷比範囲を算出する際に、予め定められた質量電荷比を下限値とし、該プリカーサイオンの質量電荷比に規定の値を加算又は規定の値を減算することで求めた質量電荷比を上限值とするとよい。この場合、下限値となる質量電荷比の規定値は予め複数用意され、プリカーサイオンの質量電荷比に応じてその複数の中から該質量電荷比を超えないように選択されるようにするとよい。

## 【 0 0 2 6 】

さらにまた、MRM測定の際に適切なプロダクトイオンはコリジョンエネルギーに依存するから、測定条件テーブル作成手段は、異なるコリジョンエネルギー毎にそれぞれ測定条件

10

## 【 発 明 の 効 果 】

## 【 0 0 2 7 】

本発明に係るクロマトグラフタンデム四重極型質量分析装置によれば、MRM測定の条件を決めるためのプロダクトイオンスキャン測定を行う測定条件を設定する際に、必要な入力操作の手間を大幅に少なくすることで分析者の負荷を軽減し、入力ミスの発生も防止することができる。また、化合物毎に適切なプリカーサイオン及び適切なプロダクトイ

20

## 【 図 面 の 簡 単 な 説 明 】

## 【 0 0 2 8 】

【 図 1 】 本発明の一実施例によるGC/MS/MSの全体構成図。

【 図 2 】 本実施例によるGC/MS/MSにおけるMRM測定パラメータ設定用の測定条件テーブル設定用画面の一例を示す図。

【 図 3 】 測定条件テーブルを自動的に作成した状態の測定条件テーブル設定用画面の一例を示す図。

30

【 図 4 】 本実施例によるGC/MS/MSにおける化合物情報テーブルと該テーブルから作成される測定条件テーブルの一例を示す図。

【 図 5 】 本実施例によるGC/MS/MSにおける化合物情報テーブルと該テーブルから作成される測定条件テーブルの他の例を示す図。

## 【 発 明 を 実 施 す る た め の 形 態 】

## 【 0 0 2 9 】

以下、本発明の一実施例であるガスクロマトグラフタンデム四重極型質量分析装置（GC/MS/MS）について、添付図面を参照して説明する。

## 【 0 0 3 0 】

40

図1は本実施例によるGC/MS/MSの全体構成図である。ガスクロマトグラフ（GC）部1では、カラムオープン14により適度の温度に加熱されるカラム15の入口端に試料気化室11が設けられ、試料気化室11にはキャリアガス流路13を通して所定流量でキャリアガスが供給されカラム15へと流れ込む。その状態でマイクロシリンジ12により試料気化室11中に微量の液体試料が注入されると、液体試料は即座に気化しキャリアガス流に乗ってカラム15中に送られる。そして、カラム15を通過する間に試料ガス中の各種化合物は時間的に分離されてその出口に到達し、加熱ヒータ等を含むインターフェイス部2を経て質量分析（MS）部3のイオン化室31に導入される。

## 【 0 0 3 1 】

MS部3において、イオン化室31に導入された化合物分子は電子イオン化（EI）法

50

や化学イオン化法（ＣＩ）などによりイオン化される。発生したイオンはイオン化室３１の外側に引き出され、イオンレンズ３２により収束されて４本のロッド電極から構成される前段四重極マスフィルタ３３の長軸方向の空間に導入される。前段四重極マスフィルタ３３には、図示しない電源から直流電圧と高周波電圧とを重畳した電圧が印加され、その印加電圧に応じた質量電荷比を有するイオンのみがその長軸方向の空間を通過し、コリジョンセル３４に導入される。

【００３２】

コリジョンセル３４の内部には、高周波電場の作用によりイオンを収束させる多重極型イオンガイド３５が設置され、また、コリジョンセル３４内には連続的に又は間欠的に外部よりＡｒガス等のＣＩＤガスが導入される。コリジョンセル３４に導入されたイオンはＣＩＤガスに接触して開裂を生じ、その開裂により生成されたプロダクトイオンが収束されつつ後段四重極マスフィルタ３６の長軸方向の空間に導入される。後段四重極マスフィルタ３６は前段四重極マスフィルタ３３と同様に４本のロッド電極から成り、図示しない電源から直流電圧と高周波電圧とを重畳した電圧がそれらロッド電極に印加され、その印加電圧に応じた質量電荷比を有するプロダクトイオンのみがその長軸方向の空間を通過してイオン検出器３７に到達する。

【００３３】

イオン検出器３７による検出信号は図示しないＡ／Ｄ変換器によりデジタルデータに変換されてデータ処理部４に送られる。データ処理部４は所定の演算処理を行うことによりマススペクトル、マスクロマトグラム、或いはトータルイオンクロマトグラムを作成し、さらに定量分析や定性分析などを実行する。また、データ処理部４は、本発明に特徴的な処理を行うために、ＭＲＭ測定パラメータ決定用データ処理部４１、化合物情報記憶部４２などの機能ブロックを含む。ＧＣ部１、インターフェイス部２、及びＭＳ部３を構成する各ブロックの動作は、分析制御部５によりそれぞれ制御される。また中央制御部６にはキーボードやマウス等のポインティングデバイスを含む入力部７や表示部８が接続され、入出力制御や分析制御部５より上位の基本的な制御を担う。なお、データ処理部４、分析制御部５、及び中央制御部６は、パーソナルコンピュータをハードウェア資源とし、該パーソナルコンピュータにインストールされた専用の制御／処理ソフトウェアをパーソナルコンピュータ上で実行することにより具現化されるものとすることができる。

【００３４】

本実施例のＧＣ／ＭＳ／ＭＳでは、ＧＣ部１において時間的に分離された各化合物に対し、ＭＳ部３において化合物毎に異なるプリカーサイオン質量電荷比及びプロダクトイオン質量電荷比を設定したＭＲＭ測定を実行することが可能である。各化合物に対し高精度、高感度のＭＲＭ測定を行うには、化合物毎に適した測定パラメータ、即ち、プリカーサイオン質量電荷比、プロダクトイオン質量電荷比、コリジョンエネルギーなどを設定する必要がある。以下、本実施例のＧＣ／ＭＳ／ＭＳにおいて、分析対象である目的試料中の化合物をＭＲＭ測定により定量分析する際のＭＲＭ測定パラメータ設定に関する作業及び処理について図２～図５を用いて詳しく説明する。

【００３５】

目的試料に対するＭＲＭ測定を実行するためのＭＲＭ測定パラメータを決める際には、その目的試料に対するプロダクトイオンスキャン測定を実行する。そこで、まずこのプロダクトイオンスキャン測定のための測定条件を決める必要がある。この測定条件決めには、化合物情報記憶部４２に予め記憶された化合物情報テーブルが利用される。図４（ａ）は化合物情報テーブルの一例である。化合物情報テーブルには、当該装置のユーザが分析対象とする可能性のある多数の化合物について、その名称（化合物名）、所定のＧＣ分析条件（例えばＧＣ部１でのキャリアガス流量、温度プロファイルなど）の下での保持時間、その化合物を特徴付ける１乃至複数の質量電荷比值、などの情報が収録されている。

【００３６】

当該装置の製造メーカーがこうした化合物情報テーブルを提供することも可能ではあるが、分析対象である化合物はユーザによってそれぞれ異なるので、一般的には、ユーザ側が

10

20

30

40

50



標準試料などの測定を行って得られた測定結果に基づいて化合物情報テーブルを作成するとよい。化合物情報テーブルを作成する手順の一例は次のとおりである。

【 0 0 3 7 】

まず、G C 部 1 において試料気化室 1 1 に複数の既知化合物を含む標準試料を注入し、所定の分離条件の下で該標準試料中の各化合物をカラム 1 5 中で分離させる一方、M S 部 3 においては、コリジョンセル 3 4 での C I D 操作を行わず、前段四重極マスフィルタ 3 3 又は後段四重極マスフィルタ 3 6 のいずれか一方を用いた単純なスキャン測定を繰り返し実行する。データ処理部 4 は得られるデータに基づいて、既知化合物に対応するピークが出現したトータルイオンクロマトグラムを作成する。そして、各化合物に対応するクロマトグラムピークの位置から保持時間を求める。また、各ピークが出現している期間中の 1 つのマススペクトル又は複数のマススペクトルを積算して得たマススペクトルの中で例えば信号強度が大きなピークを抽出することにより、各化合物を特徴付ける質量電荷比を求める。こうして求めた保持時間や質量電荷比を収集し、化合物毎に整理することで自動的に化合物情報テーブルを作成することができる。なお、こうした化合物情報テーブルは目的試料の測定の度毎に作成する必要はなく、G C 分析条件が同一であれば過去に作成されたものを利用できることは明らかである。

10

【 0 0 3 8 】

目的試料の測定に先立って、分析者は入力部 7 により、M R M 測定パラメータを決めるためのプロダクトイオンスキャン測定の測定条件を定めた測定条件テーブルの作成処理を指示する。この指示を受けると、データ処理部 4 において M R M 測定パラメータ決定用データ処理部 4 1 が作動し、表示部 8 の画面上に、図 2 に示すような測定条件テーブル設定用画面 1 0 0 を表示させる。測定条件テーブル設定用画面 1 0 0 内には、化合物情報テーブル 1 0 1 と参照クロマトグラム 1 0 2 とが配置されている。この例で表示される化合物情報テーブル 1 0 1 は、図 4 ( a ) に示した化合物情報テーブル中の化合物毎に選択用のチェックボックス欄を設けたものであり、図 5 ( a ) と同じである。また、参照クロマトグラム 1 0 2 としては、上述したような標準試料の測定時に得られたトータルイオンクロマトグラムを用いればよい。このとき、化合物情報テーブル 1 0 1 中に列記されている各化合物（この例では化合物 A、B、C）と参照クロマトグラム 1 0 2 上の各ピークとの対応関係が明確になるように、化合物情報テーブル 1 0 1 中に列記されている化合物の化合物名が対応するピークの近傍に表示されている。

20

30

【 0 0 3 9 】

分析者は測定条件テーブル設定用画面 1 0 0 内の参照クロマトグラム 1 0 2 を見てピークの位置を確認しながら、M R M 測定による定量分析を行いたい化合物を選択し、化合物情報テーブル 1 0 1 の最右部のチェックボックスにチェックマークを入れる。図 3 及び図 5 ( a ) の例では、化合物 A、C の 2 つが選択された状態である。

【 0 0 4 0 】

分析者は化合物を選択した後に、「自動作成」ボタン 1 0 4 をクリック操作することで測定条件テーブル作成実行を指示する。すると、この指示を受けた M R M 測定パラメータ決定用データ処理部 4 1 は、化合物情報テーブル 1 0 1 から選択された化合物についての保持時間や質量電荷比を抽出する。そして、化合物毎に、保持時間に対して前後にそれぞれ所定の時間幅を確保した測定時間範囲を決め、その測定時間範囲の開始点（測定開始時間）と終了点（測定終了時間）とを求める。この例では、保持時間に対して前後に 0 . 2 分以上の時間幅を設け、且つ開始点及び終了点が 1 分単位となるように測定時間範囲を定めている。したがって、例えば保持時間が 1 0 . 3 分である化合物 A の測定時間範囲は 1 0 ~ 1 1 分となり、測定開始時間が 1 0 分、測定終了時間が 1 1 分である。もちろん、保持時間に対する時間幅は適宜に変更することが可能であり、保持時間を含むように測定時間範囲を定めさえすれば、その定め方も任意である。

40

【 0 0 4 1 】

また、M R M 測定パラメータ決定用データ処理部 4 1 は、選択された化合物に対応付けられている全ての質量電荷比を、該化合物に対するプリカーサイオン質量電荷比に定める

50

。したがって、例えば化合物 A については 100、200 の 2 つがプリカーサイオン質量電荷比となる。さらに MRM 測定パラメータ決定用データ処理部 41 は、プリカーサイオン質量電荷比値に基づいて、プロダクトイオンスキャン測定時に後段四重極マスフィルタ 36 で質量電荷比走査を行う範囲を算出する。

#### 【0042】

開裂により生成されるプロダクトイオンの価数が 1 のみであると仮定すると、つまりは多価イオンは発生しないと仮定すると、プロダクトイオンの質量電荷比はプリカーサイオンの質量電荷比よりも小さくなる筈である。特に、GC/MS でよく用いられる EI 法によるイオン源では多価イオンが発生することは殆どないため、上記のような価数の仮定は妥当である。また一般に、プリカーサイオンの質量電荷比に対して極端に小さな質量電荷比を持つプロダクトイオンの重要性は低い。そこで、このようなことを考慮したアルゴリズムに基づいて、プロダクトイオンの質量電荷比の上限値と下限値とを決めることができる。

10

#### 【0043】

この例では、プロダクトイオンの質量電荷比の上限値は、測定誤差等の余裕をみて、プリカーサイオンの質量電荷比値に「15」を加算した値としている。また、プロダクトイオンの質量電荷比の下限値は「15」又は「50」のいずれかを選択するものとし、プリカーサイオンの質量電荷比値が 50 を超えている場合には下限値として「50」を選択し、プリカーサイオンの質量電荷比値が 50 以下である場合には下限値として「15」を選択するように定めている。これにより、例えばプリカーサイオンの質量電荷比が 100 であれば、プロダクトイオンの質量電荷比範囲の上限値は 115、下限値は 50 となる。もちろん、上記のような数値は適宜変更することが可能であるし、プリカーサイオンの質量電荷比値に対する質量走査の質量電荷比範囲の定め方も任意である。

20

#### 【0044】

MRM 測定パラメータ決定用データ処理部 41 は、化合物情報テーブルに基づき選択された化合物に対する測定時間範囲、プリカーサイオン質量電荷比範囲、プロダクトイオンスキャン質量電荷比範囲を求めたならば、図 4 (b) (及び図 5 (b)) に示すような測定条件テーブル 103 を作成し、測定条件テーブル設定用画面 100 内に表示する。また、このとき、参照クロマトグラム 102 上には、測定条件テーブル 103 において定められている測定時間範囲がそれぞれ重ねて表示される。

30

#### 【0045】

図 4 (b) 及び図 5 (b) に示した測定条件テーブルによれば、GC 部 1 での試料注入時点を起点として経過時間が 10.0 分から 11.0 分までの測定時間範囲中には、化合物 A の定量を目的として、前段四重極マスフィルタ 33 における選択質量電荷比が 100 であり、後段四重極マスフィルタ 36 における質量走査範囲が 50 ~ 115 であるプロダクトイオンスキャン測定と、前段四重極マスフィルタ 33 における選択質量電荷比が 200 であり、後段四重極マスフィルタ 36 における質量走査範囲が 50 ~ 215 であるプロダクトイオンスキャン測定とが、時分割で実施される。また、経過時間が 11.0 分から 12.0 分までの測定時間範囲中には、化合物 C の定量を目的として、前段四重極マスフィルタ 33 における選択質量電荷比が 30 であり、後段四重極マスフィルタ 36 における質量走査範囲が 15 ~ 45 であるプロダクトイオンスキャン測定と、前段四重極マスフィルタ 33 における選択質量電荷比が 35 であり、後段四重極マスフィルタ 36 における質量走査範囲が 15 ~ 50 であるプロダクトイオンスキャン測定とが、時分割で実施される。

40

#### 【0046】

上述したように自動作成された測定条件テーブルは必ずしも分析者の意図とおりであるとは限らない。例えば測定時間範囲の境界がピークの始点又は終点のごく近傍に設定されていると、実際の目的試料に対する MRM 測定時に保持時間がずれた場合にピークの一部に相当するデータが得られなくなり、正確な定量に支障をきたすことになる。そこで、場合によっては、上記のように自動作成された測定条件テーブル 103 を分析者が手動で適

50

宜修正又は変更する必要がある。後述する設定完了の指示があるまでは、測定条件テーブル 103 中の各数値はそれぞれテキストボックス中に表示されており、分析者がキーボードからの入力操作により適宜に修正が可能である。

【0047】

また、測定時間範囲については次のようにグラフィカルに修正することも可能である。即ち、測定条件テーブル 103 の中で測定時間範囲を変更したい行をポインティングデバイスでクリック操作する。いま例えば図 3 に示した測定条件テーブル 103 の 2 行目をクリック操作する。すると、参照クロマトグラム 102 において、指定された行の測定終了時間の位置にマーカーが表示される。このマーカーをポインティングデバイスで指定して適宜の位置まで移動させて指定を解除すると、マーカーが移動された位置に対応する時間まで測定時間範囲が広がる又は狭まる。また、このとき、測定条件テーブル 103 中の測定終了時間の数値もそれに応じて変更される。このように測定時間範囲の修正や変更は、数値をキー入力することなくポインティングデバイスによる操作によってグラフィカル且つ直感的に行うことができる。

10

【0048】

以上のようにして自動的に作成された測定条件テーブル 103 を分析者が適宜に変更・修正した後に、「設定完了」ボタン 105 をクリック操作すると、測定条件テーブル 103 の設定が確定し、その内容に従ってプロダクトイオンスキャン測定を実行するための測定条件ファイルが自動的に作成され、目的試料に対する MRM 測定パラメータを決定するための測定の準備が整う。そこで、測定の実行を指示すれば、測定条件ファイルに従ったプロダクトイオンスキャン測定が実行されるから、得られた  $MS^2$  スペクトルを用いて化合物毎に適当なプロダクトイオンを決定することができる。

20

【0049】

なお、上述したように、コリジョンエネルギーを変えるとイオンの開裂の態様が変わり、生成されるプロダクトイオンの質量電荷比も変わることが多い。したがって、MRM 測定パラメータにコリジョンエネルギーが含まれる場合には、MRM 測定パラメータを決めるためのプロダクトイオンスキャン測定時の質量走査範囲もコリジョンエネルギーに応じて変える必要がある。そのため、異なるコリジョンエネルギー値毎に測定条件テーブルを用意するとよい。その場合、コリジョンエネルギー値の数だけ測定条件テーブルが作成されるから、表示上では例えばタブで測定条件テーブルを切り替えるなど、操作性を高めるようにしておくといよい。

30

【0050】

以上説明したように、本実施例による GC / MS / MS によれば、MRM 測定パラメータを決めるためのプロダクトイオンスキャン測定の測定条件テーブルの作成が非常に簡便に行え、分析者の負担が軽減されるとともに誤った測定条件の設定も防止することができる。

【0051】

なお、上記実施例の説明では、測定条件テーブル設定用画面 100 内に表示される化合物情報テーブル 101 にチェックボックスを設けて化合物の選択を可能としていたが、図 4 (a) に示すようにチェックボックスを設けない化合物情報テーブルを測定条件テーブル設定用画面 100 内に表示し、化合物情報テーブルに収録されている全ての化合物についての測定条件を記した測定条件テーブル (図 4 (b) 参照) を作成するようにしてもよい。

40

【0052】

また、上記実施例はいずれも一例であるから、上記記載以外についても、本発明の趣旨の範囲で適宜変形や修正、追加を行なえることは明らかである。

【符号の説明】

【0053】

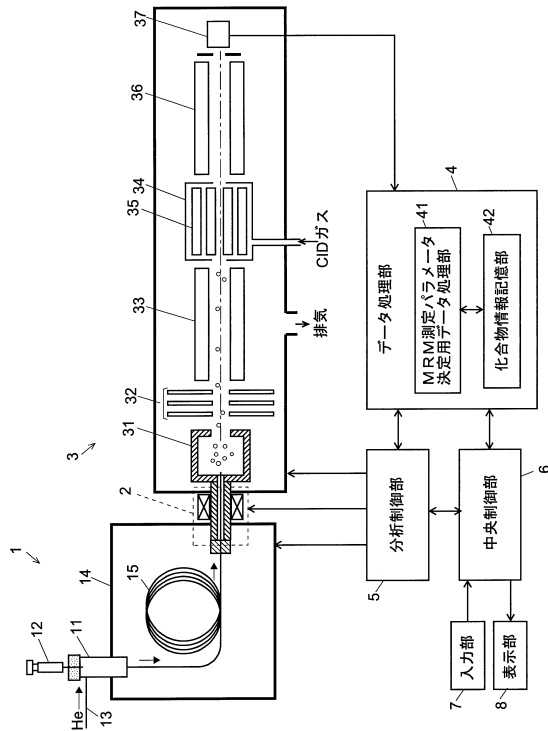
1 ... GC 部

11 ... 試料気化室

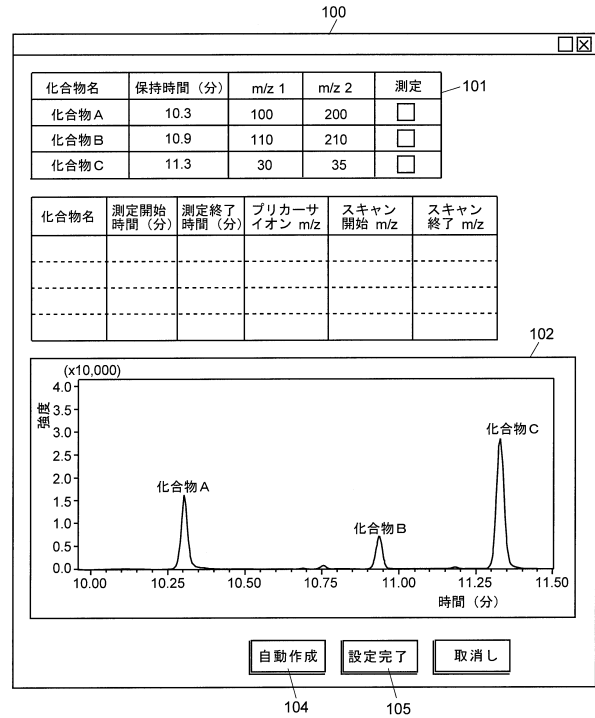
50

1 2 ... マイクロシリンジ	
1 3 ... キャリアガス流路	
1 4 ... カラムオープン	
1 5 ... カラム	
2 ... インターフェイス部	
3 ... M S 部	
3 1 ... イオン化室	
3 2 ... イオンレンズ	
3 3 ... 前段四重極マスフィルタ	
3 4 ... コリジョンセル	10
3 5 ... 多重極型イオンガイド	
3 6 ... 後段四重極マスフィルタ	
3 7 ... イオン検出器	
4 ... データ処理部	
4 1 ... M R M 測定パラメータ決定用データ処理部	
4 2 ... 化合物情報記憶部	
5 ... 分析制御部	
6 ... 中央制御部	
7 ... 入力部	
8 ... 表示部	20
1 0 0 ... 測定条件テーブル設定用画面	
1 0 1 ... 化合物情報テーブル	
1 0 2 ... 参照クロマトグラム	
1 0 3 ... 測定条件テーブル	
1 0 4 ... 「自動作成」ボタン	
1 0 5 ... 「設定完了」ボタン	

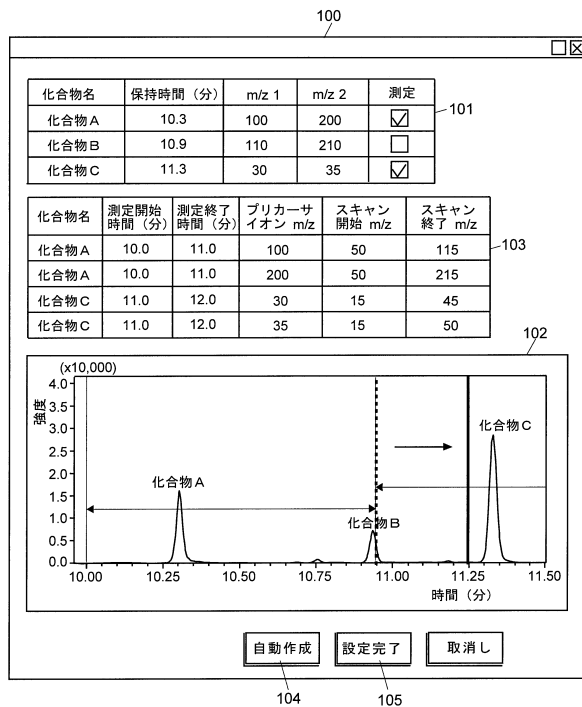
【図 1】



【図 2】



【図 3】



【図 4】

(a) 化合物情報テーブル

化合物名	保持時間 (分)	m/z 1	m/z 2
化合物 A	10.3	100	200
化合物 B	10.9	110	210
化合物 C	11.3	30	35

(b) 測定条件テーブル

化合物名	測定開始時間 (分)	測定終了時間 (分)	プリカーサイオン m/z	スキャン開始 m/z	スキャン終了 m/z
化合物 A	10.0	11.0	100	50	115
化合物 A	10.0	11.0	200	50	215
化合物 B	10.0	12.0	110	50	125
化合物 B	10.0	12.0	210	50	225
化合物 C	11.0	12.0	30	15	45
化合物 C	11.0	12.0	35	15	50

【図 5】

(a) 化合物情報テーブル

化合物名	保持時間 (分)	m/z 1	m/z 2	測定
化合物 A	10.3	100	200	<input checked="" type="checkbox"/>
化合物 B	10.9	110	210	<input type="checkbox"/>
化合物 C	11.3	30	35	<input checked="" type="checkbox"/>

(b) 測定条件テーブル

化合物名	測定開始時間 (分)	測定終了時間 (分)	プリカーサイオン m/z	スキャン開始 m/z	スキャン終了 m/z
化合物 A	10.0	11.0	100	50	115
化合物 A	10.0	11.0	200	50	215
化合物 C	11.0	12.0	30	15	45
化合物 C	11.0	12.0	35	15	50

---

フロントページの続き

(56)参考文献 特開 2 0 1 2 - 0 4 2 3 2 2 ( J P , A )  
国際公開第 2 0 0 7 / 1 0 2 2 0 1 ( W O , A 1 )  
特開 2 0 1 1 - 1 4 1 2 2 0 ( J P , A )  
国際公開第 2 0 0 9 / 0 7 0 8 7 1 ( W O , A 1 )  
上野 英二, 「ガスクロマトグラフィー/質量分析法の農薬残留分析への利用(その1) - GC-MS  
およびGC-MS/MSを用いた食品, 日本農薬学会誌, 2 0 1 1 年 1 1 月 2 0 日, Vol. 36, No. 4, pa  
ges 554-558

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)  
G 0 1 N 2 7 / 6 2  
H 0 1 J 4 9 / 4 2  
C i N i i