

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2018年11月1日(01.11.2018)



(10) 国際公開番号

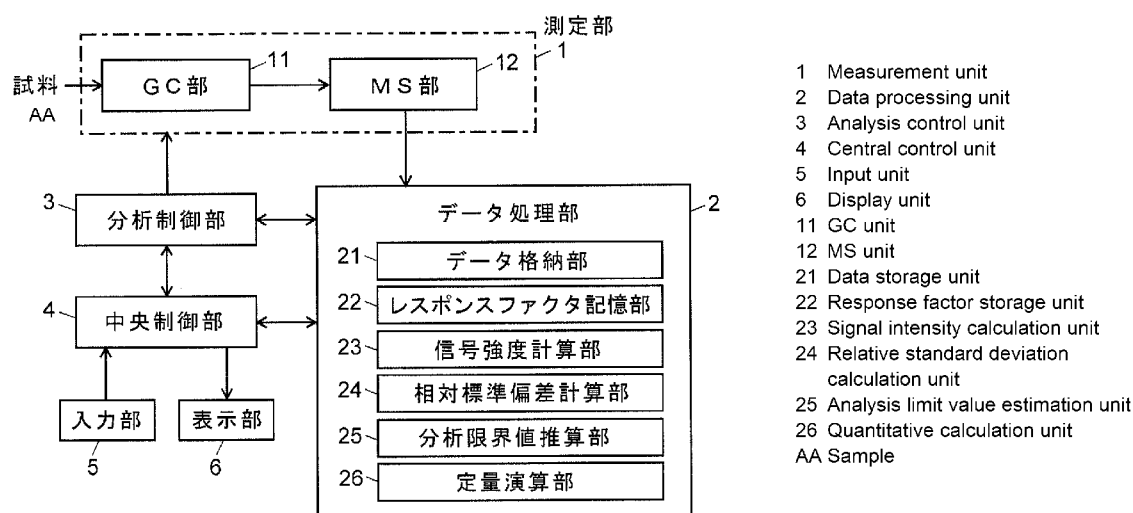
WO 2018/198207 A1

- (51) 国際特許分類:
G01N 27/62 (2006.01) G01N 30/72 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2017/016417
- (22) 国際出願日: 2017年4月25日(25.04.2017)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (71) 出願人: 株式会社島津製作所 (SHIMADZU CORPORATION) [JP/JP]; 〒6048511 京都府京都市中京区西ノ京桑原町1番地 Kyoto (JP).
- (72) 発明者: 工藤 恭彦 (KUDO, Yukihiko); 〒6048511 京都府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 Kyoto (JP).

- (74) 代理人: 特許業務法人京都国際特許事務所 (KYOTO INTERNATIONAL PATENT LAW OFFICE); 〒6008091 京都府京都市下京区東洞院通四条下ル元恵王子町37番地 豊元四条烏丸ビル Kyoto (JP).
- (81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM,

(54) Title: SAMPLE ANALYSIS DEVICE

(54) 発明の名称: 試料分析装置



(57) **Abstract:** In the present invention, response factors that are the signal intensity ratios of various compounds to a reference compound are stored beforehand in a response factor storage unit (22). When an operator instructs that an analysis limit value be estimated, then under the control of the analysis control unit (3), a measurement unit (1) repeatedly carries out GC/MS analysis of a sample including the reference compound. A signal intensity calculation unit (23) determines a signal intensity value for the reference compound on the basis of the analysis results. A relative intensity calculation unit (24) calculates a relative standard deviation from a plurality of measured signal intensity values and calculates, from the relative standard deviation and a response factor for a target compound that has been read from the response factor storage unit (22), the relative standard deviation of the target compound. An analysis limit value estimation unit (25) estimates, for example, a detection lower limit value using a known method on the basis of the relative standard deviation of the

ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

- 一 国際調査報告 (条約第21条(3))

target compound and displays the same on a display unit (6). As a result, it is possible to simply determine an analysis limit value without measuring a target compound.

(57) 要約: レスポンスファクタ記憶部 (22) には、各種化合物について基準化合物に対する信号強度比であるレスポンスファクタが予め格納される。オペレータが分析限界値の推算処理を指示すると、分析制御部 (3) の制御の下で測定部 (1) は基準化合物を含む試料についてのGC/MS分析を複数回実行する。信号強度計算部 (23) はその分析結果に基づき基準化合物の信号強度値を求め、相対強度計算部 (24) は複数の実測信号強度値から相対標準偏差を計算し、その相対標準偏差とレスポンスファクタ記憶部 (22) から読み出した目的化合物のレスポンスファクタとから目的化合物の相対標準偏差を計算する。そして、分析限界値推算部 (25) は目的化合物の相対標準偏差から既知の方法で検出下限等を推算し、表示部 (6) に表示する。これにより、目的化合物の実測を行うことなく分析限界値を簡易的に求めることができる。

明 細 書

発明の名称： 試料分析装置

技術分野

[0001] 本発明は、質量分析装置、ガスクロマトグラフ（GC）、液体クロマトグラフ（LC）、蛍光X線分析装置など、試料中の化合物や元素を分析する各種の試料分析装置に関し、さらに詳しくは、検出限界や定量下限などを計算しその計算結果をユーザに提示する機能を有する試料分析装置に関する。

背景技術

[0002] 質量分析装置を始めとする様々な試料分析装置を用いて試料を分析する場合、検出限界（Limit Of Detection＝LOD）や定量下限（Limit Of Quantitation＝LOQ）を把握しておくことは測定の信頼性を確保するうえで非常に重要である。

例えば非特許文献1には、目的化合物の種類やそのほかの必要なパラメータを操作者が入力すると、目的化合物についての検出限界や定量下限を計算して表示するガスクロマトグラフ質量分析装置（GC-MS）が開示されている。こうした試料分析装置において目的化合物についての検出限界や定量下限を算出する方法として、次のような幾つかの方法が従来知られている（非特許文献1～4参照）。

[0003] [方法A]

想定される検出限界の3～5倍程度の濃度の目的化合物を含む標準試料を複数調製し、試料分析装置で該複数の標準試料をそれぞれ分析して、複数の信号強度値（クロマトグラフ分析の場合にはピークの高さ値又はピーク面積値）を取得する。その複数の信号強度値を利用して次の(1)式により、目的化合物についての検出限界値 P_{LOD} を算出する。

$$P_{LOD} = (\sigma / S_{av}) \times C \times t(n-1, \alpha) \quad \cdots(1)$$

ここで、 σ 及び S_{av} は複数の信号強度値における標準偏差及び平均値つまり σ / S_{av} は繰り返し分析の再現性を表す相対標準偏差（RSD）、Cは標準試料

の濃度である。また、 $t(n-1, \alpha)$ は、自由度（ここでは分析回数） $n-1$ 及び $100 \times (1-\alpha) \%$ の信頼区間（ α は適宜に定めた母集団標準偏差であり例えば 0.05）の下での t 検定の値である。

[0004] また、目的化合物についての定量下限値 P_{LOQ} は上記検出限界値 P_{LOD} を用いて次の(2)式により算出される。

$$P_{LOQ} = \beta \times P_{LOD} \quad \dots(2)$$

ここで β は経験的に決まる適宜の係数であり、一般には 3 以上（通常、3～3.3 程度）の値である。

[0005] [方法 B]

この方法 B では、外部標準法又は内部標準法により作成される目的化合物の検量線を利用して目的化合物についての検出限界及び定量下限を算出する。

即ち、まず、目的化合物の含有濃度が相違する複数の標準試料を用意し、外部標準法又は内部標準法による分析を実行して検量線を作成する。そして、目的化合物の濃度がゼロである試料（ブランク試料）を試料分析装置により複数回分析して得られた信号強度値（以下「ブランク信号値」という）、及びそのブランク信号値の標準偏差から、次の(3)式及び(4)式により、目的化合物についての検出限界値 P_{LOD} 及び定量下限値 P_{LOQ} を算出する。

$$P_{LOD} = f(S_0 + S_B \times \gamma) \quad \dots(3)$$

$$P_{LOQ} = f(S_0 + S_B \times \delta) \quad \dots(4)$$

ここで、 $f(S)$ は信号強度値 S に対する濃度値の関数、つまり目的化合物の検量線である。また、 S_0 はブランク信号値の平均値、 S_B はブランク信号値の標準偏差、 γ は通常 3～3.3 程度に定められる係数、 δ は通常 10 程度（ γ の 3 倍程度）に定められる係数である。

なお、ブランク信号値の標準偏差を、検量線の残差の標準偏差、検量線の y 切片の残差標準偏差、或いはノイズレベルなどに置き換える方法もある。

[0006] [方法 C]

目的化合物を含む標準試料の希釈系列を調製し、これをそれぞれ試料分析

装置で分析して信号強度値を取得する。そして、取得した信号のS/N比が所定の閾値以上となる、又は、相対標準偏差が所定の閾値以下となる最低の濃度を検出限界値 P_{LOD} と定める。なお、ブランク試料を実測することで得られたノイズの値をNとし、希釈系列を調製することなく、特定の濃度の標準試料を実測することで得られた信号強度値に基づきS/N比が所定の閾値になる濃度を計算によって求め、これを検出限界値 P_{LOD} とする方法もある。

先行技術文献

非特許文献

[0007] 非特許文献1：「QA/QC操作について Q：メソッドの検出限界(MDL)，検出限界(DL)，定量限界(QL)を計算したい（お問い合わせ番号0906）」、[online]、株式会社島津製作所、[2016年12月20日検索]、インターネット<URL：<http://www.an.shimadzu.co.jp/gcms/support/faq/gcmssol/faq9.htm#0906>>

非特許文献2：「質量分析におけるシグナル、ノイズ、および検出限界」、[online]、アジレント・テクノロジーズ (Agilent Technologies) 社、[2016年12月20日検索]、インターネット<URL：http://www.chem-agilent.com/pdf/low_5990-7651JAJP.pdf>

非特許文献3：「イオンクロマトグラフ Q & A その4 検出限界、定量下限の求め方」、日本ダイオネクス株式会社、ダイオネクス・テクニカル・レビュー (DIONEX TECHNICAL REVIEW) TR015YS-0083

非特許文献4：上本道久、「検出限界と定量下限の考え方」、日本分析化学会、ぶんせき、2010年、5号、pp.217-221

非特許文献5：土橋均、「GC/MS法薬毒物データベース」を利用した血清中向精神薬の自動同定と半定量分析」、[online]、株式会社島津製作所、[2016年12月20日検索]、インターネット<URL：<http://www.an.shimadzu.co.jp/gcms/support/lib/pdf/c146-0279.pdf>>

非特許文献6：P. R. Bevington (ベビントン)、ほか1名、「データ・離抱く区シヨン・アンド・エラー・アナリシス・フォー・ザ・フィジカル・サイエンシズ (Data Reduction and Error Analysis for the Physical Sciences

）」、[onlione]、米国コーネル大学、[2016年12月20日検索]、インターネット<URL: http://astro.cornell.edu/academics/courses/astro3310/Books/Bevington_opt.pdf>

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0008] 上記方法Aや方法Cでは、検出下限等を算出するために、目的化合物毎に標準試料を調製して分析する必要がある。そのため、目的化合物の種類が多いと、作業が非常に煩雑になる。また、汚染や経時劣化によって試料分析装置の状態は経時的に変化するため、検出限界や定量下限は定期的を確認する必要があるが、上記のような煩雑な作業を定期的を実施することになると大変に大きな手間が掛かる。さらにまた、化合物の種類によっては標準品が高価であるため、上記作業には多大なコストが掛かることもある。

[0009] 一方、方法Bでも、目的化合物毎に検量線を作成しておく必要があるため、目的化合物毎に標準試料を複数の濃度で調製しなければならない。そのため、目的化合物の種類が多いと、作業が煩雑である、コストが掛かる、といった問題は上記方法Aや方法Cと同様である。

[0010] 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、その主たる目的は、目的化合物について煩雑で手間の掛かる分析を行うことなく、様々な化合物についての検出限界や定量下限などの分析限界を簡易的に求めることができる試料分析装置を提供することである。

課題を解決するための手段

[0011] 上記課題を解決するために成された本発明に係る第1の態様の試料分析装置は、試料に含まれる各種物質についての分析を実行する試料分析装置であって、

a)各種の物質について、一種類以上の濃度の当該物質と同じ又は異なる濃度の基準物質との組合せにおける信号強度比であるレスポンスファクタが格納されているレスポンスファクタ記憶部と、

b)前記基準物質を分析して信号強度を取得するように当該装置を制御する

分析制御部と、

c)前記分析制御部による制御の下で得られた基準物質についての実測信号強度値と、前記レスポンスファクタ記憶部に格納されている目的物質についてのレスポンスファクタとに基づいて、該目的物質についての信号強度、S/N比、又は繰り返し分析時の相対標準偏差のいずれかを推算し、それらの値のいずれかを利用して前記目的物質の分析限界値を算出する分析限界値推算部と、

を備えることを特徴としている。

[0012] また上記課題を解決するために成された本発明に係る第2の態様の試料分析装置は、試料に含まれる各種物質についての分析を実行する試料分析装置であって、

a)各種の物質について、一種類以上の濃度の当該物質と同じ又は異なる濃度の基準物質との組合せにおける信号強度比であるレスポンスファクタが格納されているレスポンスファクタ記憶部と、

b)前記基準物質及びブランク試料をそれぞれ分析して信号強度を取得するように当該装置を制御する分析制御部と、

c)前記分析制御部による制御の下で得られた基準物質についての実測信号強度値と、前記レスポンスファクタ記憶部に格納されている目的物質についてのレスポンスファクタとに基づいて、該目的物質についての検量線を作成する検量線作成部と、

d)前記分析制御部による制御の下で得られたブランク試料についての実測信号強度値と前記検量線作成部により得られた目的物質についての検量線とを利用して、該目的物質の分析限界値を算出する分析限界値推算部と、

を備えることを特徴としている。

[0013] また上記課題を解決するために成された本発明に係る第3の態様の試料分析装置は、試料に含まれる各種物質についての分析を実行する試料分析装置であって、

a)各種の物質について、一種類以上の濃度の当該物質と同じ又は異なる濃

度の基準物質との組合せにおける信号強度比であるレスポンスファクタが格納されているレスポンスファクタ記憶部と、

b) 基準物質の濃度と繰り返し分析時の相対標準偏差との関係を示す回帰式を記憶しておく回帰式記憶部と、

c) 前記回帰式記憶部に記憶されている回帰式に基づいて所定の濃度の基準物質に対応する繰り返し分析時の相対標準偏差を求めるとともに、前記レスポンスファクタ記憶部に格納されているレスポンスファクタを用いて、その基準物質の繰り返し分析時の相対標準偏差から目的物質の繰り返し分析時の相対標準偏差が所定の値以下になる該目的物質の相対標準偏差を求めることで該目的物質の分析限界値を推算する分析限界値推算部と、

を備えることを特徴としている。

[0014] 本発明に係る第1乃至第3の態様の試料分析装置は、試料に含まれる物質、つまりは化合物や元素の定量分析を行う装置であればその分析手法を問わない。具体的には例えば、質量分析装置、ガスクロマトグラフ（GC）、液体クロマトグラフ（LC）、分光測定装置、蛍光X線分析装置などとしてすることができる。

[0015] 本発明に係る第1乃至第3の態様の試料分析装置はいずれもレスポンスファクタ記憶部を備える。例えば非特許文献5等に記載されているように、レスポンスファクタはクロマトグラフ分析等の分野において概略の定量値（半定量値）を算出する際などに利用されているパラメータである。本発明に係る第1乃至第3の態様の試料分析装置では、分析限界値を求める対象である目的物質についてのレスポンスファクタを利用し、最終的に目的物質の概略的な分析限界値を算出する。

[0016] 本発明に係る第1の態様の試料分析装置では、分析制御部による制御の下で所定濃度の基準物質を複数回分析し、その基準物質について実測の信号強度値を複数取得する。分析限界値推算部は例えば、その基準物質についての複数の実測信号強度値から該基準物質の相対標準偏差を求め、該相対標準偏差とレスポンスファクタ記憶部に格納されている目的物質についてのレスポ

ンスファクタ、つまりは目的物質と基準物質との信号強度比、とに基づいて、実測していない目的物質についての相対標準偏差を推算する。そのあと、上記方法Aに基づいて目的物質の分析限界値を算出する。

[0017] また分析限界値推算部は例えば、その基準物質についての複数の実測信号強度値と実測のノイズ強度値、そしてレスポンスファクタ記憶部に格納されている目的物質についてのレスポンスファクタ、とに基づいて、実測していない目的物質についての所定濃度におけるS/N比を推算する。そのあと、上記方法Cに基づいて目的物質の分析限界値を算出するようにしてもよい。

[0018] 本発明に係る第2の態様の試料分析装置では、検量線作成部が、分析制御部による制御の下で得られた基準物質についての実測信号強度値と、レスポンスファクタ記憶部に格納されている目的物質についてのレスポンスファクタとに基づいて、目的物質についての推測される内部標準法による検量線を作成しておく。そして、分析制御部による制御の下でブランク試料を複数回測定することで実測信号強度値が得られると、分析限界値推算部は、その実測信号強度値とそれから求まる標準偏差、さらには上記の目的物質についての推測される検量線を利用して、上記方法Bにより目的物質の分析限界値を算出する。

[0019] また、非特許文献3にも記載されているように、検量線の残差の分散はブランク測定の分散とみなすことができるから、ブランク信号値の標準偏差に代えて検量線の残差の標準偏差を用いることができる。この場合には、分析限界値推算部は、検量線作成部により得られた目的物質についての検量線の傾きと該検量線から計算される該検量線の残差の標準偏差とに基づいて、該目的物質の分析限界値を算出することができる。

[0020] また、多くの場合、ブランク信号値は検量線のy切片の値に相当する。したがって、分析限界値推算部は、検量線作成部により得られた目的物質についての検量線の傾きと該検量線から求まるy切片の残差の標準偏差とに基づいて、該目的物質の分析限界値を算出する構成とすることもできる。

これら構成では、ブランク試料の測定が不要である。

[0021] さらにまた、多くの場合、例えば基準物質の測定の際に該基準物質が存在していない領域におけるノイズレベルをブランク信号値としても構わない。したがって、分析限界値推算部は、分析制御部による制御の下で得られた実測ノイズレベルと検量線作成部により得られた目的物質についての検量線とを利用して、該目的物質の分析限界値を算出するようにしてもよい。この場合、ノイズレベルは基準物質の分析時に得られたものでもそれとは異なる時点で得られたものでもよい。

[0022] 一方、本発明に係る第3の態様の試料分析装置では、第1、第2の態様の試料分析装置とは異なり基準物質についての実測を行わず、その代わりに、基準物質の濃度と繰り返し分析時の相対標準偏差との関係を示す回帰式を回帰式記憶部に記憶しておく。分析限界値推算部は、回帰式記憶部に記憶されている回帰式に基づいて所定の濃度の基準物質に対応する繰り返し分析時の相対標準偏差を求める。そして、レスポンスファクタ記憶部に格納されているレスポンスファクタを用い、基準物質の繰り返し分析時の相対標準偏差から目的物質の繰り返し分析時の相対標準偏差が所定の値以下になる該目的物質の相対標準偏差を算出することにより、目的物質の分析限界値を推算する。

[0023] 以上のように本発明に係る第1乃至第3の態様の試料分析装置のいずれにおいても、目的物質について複数回の分析を実施することなく、その目的物質についての検出限界や定量下限などの分析限界を簡易的に求めることができる。

[0024] 本発明に係る第1及び第2の態様の試料分析装置において、好ましくは、前記レスポンスファクタ記憶部には、各種の物質について、複数の既知の濃度の当該物質と複数の既知の濃度の基準物質との組合せにおけるレスポンスファクタが格納されており、

前記分析限界値推算部は、実測された基準物質の濃度に最も近い既知の濃度の基準物質を用いたレスポンスファクタを利用して目的物質の分析限界値を算出したあと、その分析限界値に最も近い既知の濃度の目的物質と前記実

測された基準物質の濃度に最も近い既知の濃度の基準物質とを用いたレスポンスファクタを利用して目的物質の分析限界値を再計算する構成とするとよい。

[0025] レスポンスファクタは基準物質の濃度と目的物質の濃度との組合せが相違すると大きく異なる場合があるが、上記構成によれば、より実際の濃度に近い組合せで目的物質の分析限界値が再計算されるので、再計算を行わない場合に比べて分析限界値の精度を高めることができる。

[0026] また本発明に係る第1の態様の試料分析装置において、好ましくは、前記分析限界値推算部において分析限界値を算出する際に用いられる目的物質についての信号強度、S/N比、又は繰り返し分析時の相対標準偏差のいずれかを所定の閾値と比較し、それらいずれかの値が第1の閾値以上であること、及び／又は第2の閾値以下であることを判定し、その判定結果を報知する判定報知部、をさらに備える構成とするとよい。

[0027] 第1の閾値及び第2の閾値はそれぞれ本装置の製造メーカーが予め適宜に定めておけばよく、具体的には、基準物質の実測信号強度値等から目的物質の信号強度値等へのレスポンスファクタを用いた推算の精度が一般的に要求される精度を満たさなくなるような、つまりは誤差が大きくなり過ぎるような閾値を実験的に調べて定めておくことが望ましい。この構成によれば、本発明に係る試料分析装置に搭載されている分析限界値の簡易的な算出機能では十分な精度で分析限界値が得られないことを、判定報知部によりユーザに的確に知らせることができる。

[0028] また本発明に係る第1乃至第3の態様の試料分析装置において、前記分析限界値推算部は、予め設定されたレスポンスファクタのズレ幅に対応した分析限界値の変動幅を算出する構成としてもよい。

上記レスポンスファクタのズレ幅はユーザが適宜に設定できるようにするとよい。

[0029] レスポンスファクタ記憶部に格納されているレスポンスファクタと実際のレスポンスファクタとには装置毎の機差や装置の状態の相違（例えば設置環

境の相違)などに起因するズレが生じている可能性があるが、上記構成によれば、そうしたレスポンスファクタのズレを反映した分析限界値の変動幅をユーザに知らせることができる。それにより、ユーザは実際の装置における分析限界値の状況をよりの確に把握することができる。

発明の効果

[0030] 本発明に係る試料分析装置によれば、目的化合物についての実際の分析を行うことなく、様々な目的化合物についての検出限界や定量下限などの分析限界を簡易的に算出してユーザに提供することができる。

図面の簡単な説明

[0031] [図1]本発明の第1実施例によるGC-MSの要部の構成図。

[図2]第1実施例のGC-MSにおける分析限界値推算処理の一例を示すフローチャート。

[図3]レスポンスファクタを説明するための概念図。

[図4]本発明の第2実施例によるGC-MSの要部の構成図。

[図5]本発明の第3実施例によるGC-MSの要部の構成図。

[図6]濃度と相対標準偏差との関係の一例を示す図。

発明を実施するための形態

[0032] [第1実施例]

以下、本発明に係る試料分析装置の一実施例であるガスクロマトグラフ質量分析装置(GC-MS)について、添付図面を参照して詳細に説明する。

図1は本実施例のGC-MSの要部の構成図である。

[0033] 図1に示すように、本実施例のGC-MSは、測定部1、データ処理部2、分析制御部3、中央制御部4、入力部5及び表示部6を備える。

測定部1はガスクロマトグラフ(GC)部11と質量分析(MS)部12とを含む。図示しないが、GC部11は、試料に含まれる化合物を時間的に分離するカラム、該カラムの入口端に設けられ、液体試料を気化させてキャリアガスに乗せてカラムへ送り込む試料気化室、所定量の液体試料を試料気化室に導入するインジェクタ、カラムを温調するカラムオーブン、などを

含む。一方、MS部12は、GC部11のカラムを通過して来た試料ガスに含まれる化合物をイオン化するイオン化部、生成されたイオンを質量電荷比 m/z に応じて分離する四重極マスフィルタ等の質量分離器、質量電荷比に応じて分離されたイオンを検出するイオン検出器、などを含む。MS部12のイオン検出器で得られた検出信号がデータ処理部2に入力される。

[0034] データ処理部2は機能ブロックとして、入力された検出データをデジタル化して格納するデータ格納部21、レスポンスファクタ記憶部22、信号強度計算部23、相対標準偏差計算部24、分析限界値推算部25、定量演算部26などを含む。分析制御部3は主として測定部1におけるGC/MS分析の動作を制御する機能を有する。中央制御部4は、分析制御部3を介して測定部1の動作とデータ処理部2における処理動作とを統括的に制御する機能を有する。また、入力部5及び表示部6はユーザインターフェイスである。

なお、分析制御部3の機能の少なくとも一部と、データ処理部2、及び中央制御部4は汎用のパーソナルコンピュータにより構成することができる。そして、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該コンピュータ上で実行することにより、上記各機能ブロックの機能が実現されるものとすることができる。

[0035] 本実施例のGC-MSにおける定量分析時の動作を概略的に説明する。

測定部1においてGC部11は、試料に含まれる各種化合物を時間方向に分離し、その分離された化合物が含まれる試料ガスをMS部12へ送る。特定の一又は複数の化合物についての定量を行う場合、MS部12は、その対象の化合物に対応付けられている質量電荷比を有するイオンを選択的に検出する選択イオンモニタリング(SIM)測定を実施するように制御される。こうしたGC/MS分析により得られたデータがデータ格納部21に格納される。定量演算部26は、データ格納部21に格納されたデータを用いて定量対象である化合物に対応するマスクロマトグラム(抽出イオンクロマトグラム)を作成し、該クロマトグラム上でピークを検出してそのピーク面積を

求め、予め作成してある検量線を参照して濃度を算出する。

[0036] 本実施例のGC-MSにおいてレスポンスファクタ記憶部22は、様々な化合物について、或る濃度の化合物と或る濃度の基準化合物との信号強度の比であるレスポンスファクタが、各化合物の名称、分子式、質量電荷比值、濃度等の情報に対応付けて格納された、一種のデータベースである。図3はレスポンスファクタを説明するための概念図であり、GC/MS分析により作成されるトータルイオンクロマトグラム(TIC)又は各化合物に対応する抽出イオンクロマトグラムを合成したクロマトグラムである。

[0037] 図3(a)に示すように、保持時間 t_1 に所定濃度 C_1 の目的化合物のピークが観測され、保持時間 t_2 に所定濃度 C_2 の基準化合物のピークが観測されるとき、それぞれのピークの面積値を信号強度値として信号強度比をその目的化合物のレスポンスファクタとして定義する。いま、濃度が未知の目的化合物と所定濃度 C_2 の基準化合物を含む別の試料をGC/MS分析した結果、図3(b)に示すようなクロマトグラムが得られたものとする。このとき、装置の検出感度の相違等により、基準化合物の信号強度値は図3(a)と同じになるとは限らないが、レスポンスファクタは同一であるとみなせるから、濃度が C_1 である目的化合物のピークはレスポンスファクタから求まる点線で示すものになる筈である。そこで、この点線で示すピークの実測の面積値と保持時間 t_1 におけるピークの実測の面積値との比を利用して濃度 C_1 から目的化合物の未知の濃度を推算することができる。このようにして、従来一般的に、レスポンスファクタはおおまかな定量(半定量)に利用されている。

[0038] なお、或る1種類の目的化合物のレスポンスファクタは、目的化合物の1種類の濃度及び基準化合物の1種類の濃度の組合せに対する一つのみであってもよいが、好ましくは、目的化合物と基準化合物とについての異なる複数の濃度の組合せについてのレスポンスファクタがレスポンスファクタ記憶部22に格納されているとよい。何故なら、目的化合物と基準化合物とで濃度と信号強度値との関係が相似になるとは限らないためである。

[0039] 上記のような定量分析においては装置の検出限界や定量下限等の分析限界

値を把握することが重要である。本実施例のGC-MSでは、レスポンスファクタ記憶部22に格納されているレスポンスファクタを利用して、以下のような手順で目的化合物の分析限界値を推算し、オペレータに提供することができるようになっている。

図2は本実施例のGC-MSにおける分析限界値推算処理の一例を示すフローチャートである。

[0040] オペレータは、分析限界値を知りたい目的化合物の種類や実測する基準化合物の種類、濃度などの実施条件を入力部5から入力したうえで分析限界値の自動計算の実行を指示する（ステップS1）。

この指示を受けた中央制御部4はまず、測定部1において、予め用意された適宜の濃度 C_x の基準化合物を含む試料についてのGC/MS分析を複数回（ n 回）実施するように分析制御部3を制御する。この分析制御部3による制御の下で、測定部1は同じ試料についてのGC/MS分析を n 回繰り返し実行する。各GC/MS分析において、MS部12では、基準化合物に対応付けられている質量電荷比を対象とするSIM測定が繰り返し実施され、マスクロマトグラムを作成するためのデータが収集されてデータ格納部21に格納される（ステップS2）。

[0041] 信号強度計算部23は、GC/MS分析を実施する度に得られたデータからそれぞれマスクロマトグラムを作成し、該マスクロマトグラムにおいて基準化合物に対応する保持時間に観測されるピークの面積値を実測信号強度値として算出する。 n 回のGC/MS分析の結果から n 個の実測信号強度値が求まる（ステップS3）。

[0042] 次に相対標準偏差計算部24は、ステップS3で求めた基準化合物についての n 個の実測信号強度値から平均値と標準偏差とを求め、それら値から基準化合物の相対標準偏差RSD(A)を計算する（ステップS4）。

[0043] いま、基準化合物の濃度が C_a であるときの信号強度値を A_a 、目的化合物の濃度が C_b であるときの信号強度値を A_b とする。このとき、目的化合物のレスポンスファクタRFは次の(5)式で表される。

$$RF = (Ab/Cb) / (Aa/Ca) \quad \dots(5)$$

一般に、質量分析装置では測定対象であるイオンの数が $1/x$ になると、相対標準偏差は $\sqrt{x}$ 倍になることが統計的な計算により知られている（非特許文献 6 参照）。そのため、濃度が Cx である目的化合物の相対標準偏差 $RSD(B)$ は次の(6)式で表される。

$$RSD(B) = RSD(A) / \sqrt{RF} \quad \dots(6)$$

そこで、相対標準偏差計算部 24 はレスポンスファクタ記憶部 22 から目的化合物のレスポンスファクタを読み出す（ステップ S5）。濃度 Cx の基準化合物に対する目的化合物のレスポンスファクタがあればそれが好ましいが、それがなければ、濃度 Cx に最も近い濃度の基準化合物に対する目的化合物のレスポンスファクタを読み出せばよい。そして、上記(6)式に基づいて、基準化合物の相対標準偏差 $RSD(A)$ から目的化合物の相対標準偏差 $RSD(B)$ を算出する（ステップ S6）。

[0044] 上述のようにして目的化合物の相対標準偏差 $RSD(B)$ が求まったあと、分析限界値推算部 25 は次のようにして LOD 値及び LOQ 値を算出する。

(5)式より、濃度 Cx での目的化合物の相対標準偏差を $RSD(B)$ とすると、(1)式から、目的化合物についての検出限界値 $LOD(B)$ を算出する式は次の(7)式となる。

$$LOD(B) = (RSD(B) / 100) \times Cx \times t(n-1, \alpha) = \{ (RSD(A) / \sqrt{RF}) / 100 \} \times Cx \times t(n-1, \alpha) \quad \dots(7)$$

一方、(2)式から目的化合物についての定量下限値 $LOQ(B)$ を算出する式は次の(8)式となる。

$$LOQ(B) = \beta \times LOD(B) \quad \dots(8)$$

そこで、これら(7)式、(8)式を用いて、目的化合物の検出限界値 $LOD(B)$ 及び定量下限値 $LOQ(B)$ を算出する（ステップ S7）。これは上述した方法 A を利用したものである。

[0045] 分析限界値推算部 25 は、上述のようにして目的化合物の検出限界値及び定量下限値が求まったならば、その結果を中央制御部 4 を介して表示部 6 の

画面上に所定形式で表示する（ステップS 8）。これにより、目的化合物の標準品等を用意することなく、オペレータは目的化合物の検出限界値及び定量下限値の概算値を知ることができる。

[0046] [第1実施例の変形例]

上記第1実施例のGC-MSにおいて、ステップS 3にて基準化合物についての信号強度実測値を求めるとともにノイズ強度値を併せて求め、相対標準偏差の代わりにS/N比を計算して、これを利用して検出限界値及び定量下限値を算出してもよい。

いま、基準化合物の濃度がCaであるときの実測信号強度値をAa、ノイズ強度値をNaとする。目的化合物をGC/MS分析したと仮定したときのノイズ強度Nbを、基準化合物を含む試料の測定結果（又は別途測定したブランク試料の測定結果）に基づいて次のように推定する。濃度がCbである目的化合物の信号強度値Abは、(5)式から、

$$Ab = RF \times (Aa / Ca) \times Cb \quad \dots(9)$$

である。したがって、目的化合物のS/N比S/N(B)は次の(10)式で表される。即ち、目的化合物のレスポンスファクタRFを用いてS/N比S/N(B)を算出することができる。

$$S/N(B) = Ab / Nb = \{RF \times (Aa / Ca) \times Cb\} / Nb \quad \dots(10)$$

[0047] 目的化合物についてのS/N比S/N(B)が適宜の閾値Y以上となる最低の濃度を目的化合物の検出限界値とすると、(10)式より、検出限界値LOD(B)は次の(11)式で表される。

$$S/N(B) = \{RF \times (Aa / Ca) \times Cb\} / Nb \geq Y$$

$$Cb \geq Y \times Nb / \{RF \times (Aa / Ca)\} = LOD(B) \quad \dots(11)$$

これにより、目的化合物の検出限界値LOD(B)を推算することができ、さらに(2)式から定量下限値を算出すればよい。

[0048] 或いは、上述したように目的化合物についての相対標準偏差RSD(B)を算出したあと、この相対標準偏差RSD(B)が適宜の閾値X以下となる最低の濃度を目的化合物の検出限界値LOD(B)としてもよい。即ち、(6)式より、次の(12)式

を満たす最低濃度が検出限界値LOD(B)として求まる。

$$\text{RSD}(A) / \sqrt{\text{RF}} \leq X \quad \dots (12)$$

これは上述した方法Cを利用したものである。

[0049] [第2実施例]

図4は本発明に係る試料分析装置の第2実施例によるGC-MSの要部の構成図である。データ処理部200の内部構成以外については第1実施例のGC-MSと同じであるので説明を省略する。

本実施例のGC-MSにおいてデータ処理部200は機能ブロックとして、データ格納部201、レスポンスファクタ記憶部202、検量線記憶部203、信号強度計算部204、標準偏差計算部205、分析限界値推算部206、定量演算部207などを含む。データ格納部201、レスポンスファクタ記憶部202、定量演算部207は第1実施例のGC-MSにおけるデータ格納部21、レスポンスファクタ記憶部22、定量演算部26と全く同じである。

[0050] この第2実施例のGC-MSでは、基準化合物を内部標準又は外部標準とした様々な目的化合物の内部標準法による検量線（濃度と信号強度値との関係を示す関係式又はテーブル）を予め作成し、その検量線を目的化合物の種類などの情報に対応付けて検量線記憶部203に格納しておく。この検量線自体は一般的な定量に利用されるものであり、それ自体は特別なものではない。

[0051] オペレータが、目的化合物の種類などの実施条件を入力部5から入力したうえで分析限界値の自動計算の実行を指示すると、分析制御部3の制御の下で測定部1は、基準化合物を含む試料又はブランク試料のいずれかについてのGC/MS分析を実行する。いずれの試料を用いるのかは実施条件として指定すればよい。ブランク試料を用いる場合には、GC/MS分析を複数回実行し、目的化合物に対応する保持時間における信号強度値を繰り返し取得する。

[0052] 試料としてブランク試料を用いた場合、信号強度計算部204はブランク

試料の測定により求めた目的化合物の濃度ゼロでの複数の信号強度値から平均値を算出し、これを濃度ゼロでの信号強度値 S_0 とする。また標準偏差計算部 205 は、ブランク試料の測定によって求めた目的化合物の濃度ゼロでの複数の信号強度値から標準偏差を算出し、これを目的化合物の濃度ゼロでの標準偏差 S_b とする。こうして濃度ゼロでの信号強度値 S_0 と標準偏差 S_b とを取得する。

[0053] 一方、試料として基準化合物を含む試料を用いた場合、信号強度計算部 204 は任意の濃度である基準化合物に対する実測信号強度値と、レスポンスファクタ記憶部 202 に格納されている目的化合物のレスポンスファクタと、検量線記憶部 203 に記憶されている目的化合物の検量線とに基づいて、目的化合物の濃度ゼロにおける信号強度値 S_0 を求める。また標準偏差計算部 205 は、任意の濃度である基準化合物に対する実測信号強度値と、レスポンスファクタ記憶部 202 に格納されている目的化合物のレスポンスファクタと、検量線記憶部 203 に記憶されている目的化合物の検量線とに基づいて、目的化合物の濃度ゼロにおける標準偏差 S_b を求める。

[0054] いま、目的化合物の検量線の傾きが a であるとする、(3) 式、(4) 式から、

$$LOD(B) = (S_0 + S_b \times \gamma) / a \quad \cdots (13)$$

$$LOQ(B) = (S_0 + S_b \times \delta) / a \quad \cdots (14)$$

となる。既に述べたように、 γ 、 δ は共に係数であり、通常、 γ は 3 ～ 3.3、 δ は 10 程度である。そこで、分析限界値推算部 206 は、上述したように求めた目的化合物の濃度ゼロにおける標準偏差 S_b 及び目的化合物の濃度ゼロにおける信号強度値 S_0 を (13) 式、(14) 式に適用して検出限界値 $LOD(B)$ 及び定量下限値 $LOQ(B)$ を推算する。

これは上述した方法 B を利用したものである。

[0055] また、上述した方法 B と同様に、ブランク試料の測定により求めた濃度ゼロにおける標準偏差に代えて、目的化合物の検量線に基づいて求めた検量線の残差の標準偏差を利用しても検出限界値 $LOD(B)$ 及び定量下限値 $LOQ(B)$ を推

算することができる。また、濃度ゼロの信号値は検量線の y 切片であるから、検量線が直線であれば、検量線の y 切片の標準偏差と検量線の傾きとを利用して検出限界値 $L_{OD}(B)$ 及び定量下限値 $L_{OQ}(B)$ を推算することもできる。これら方法では、ブランク試料の測定が不要である。さらにまた、目的化合物や他の物質が存在しないと推定される時間領域において観測されるノイズレベル自体を濃度ゼロの信号値として用いても検出限界値 $L_{OD}(B)$ 及び定量下限値 $L_{OQ}(B)$ を推算することができる。

[0056] [第3実施例]

図5は本発明に係る試料分析装置の第3実施例によるGC-MSの要部の構成図である。データ処理部210の内部構成以外については第1実施例のGC-MSと同じであるので説明を省略する。

本実施例のGC-MSにおいてデータ処理部210は機能ブロックとして、データ格納部211、レスポンスファクタ記憶部212、濃度-相対標準偏差回帰式記憶部213、標準偏差取得部214、分析限界値推算部215、定量演算部216などを含む。データ格納部211、レスポンスファクタ記憶部212、定量演算部216は第1実施例のGC-MSにおけるデータ格納部21、レスポンスファクタ記憶部22、定量演算部26と全く同じである。

[0057] この第2実施例のGC-MSでは、基準化合物の濃度 C_a と該基準化合物の相対標準偏差 $RSD(A)$ との関係から、 $RSD(A) = f(C_a)$ なる回帰式を予め作成して、その式を表す情報を濃度-相対標準偏差回帰式記憶部213に記憶しておく。図6はこの回帰式の一例を示す図である。

[0058] オペレータが基準化合物の濃度を実施条件の一つとして指定すると、標準偏差取得部214は濃度-相対標準偏差回帰式記憶部213に記憶されている回帰式に基づいて、その濃度に対応した基準化合物の相対標準偏差を求める。そして、この基準化合物の相対標準偏差とレスポンスファクタ記憶部212から取得した目的化合物のレスポンスファクタとを用い、例えば上記第1実施例の変形例で述べた方法により、目的化合物についての検出限界、定量

下限を推算する。

この第3実施例のGC-MSによれば、上記第1及び第2実施例とは異なり、基準化合物を含む試料やブランク試料についての実際の測定を行うことなく、すでに得られている情報、つまり回帰式及びレスポンスファクタのみを利用して分析限界値を算出することができる。

[0059] なお、上記各実施例のGC-MSにおいて、レスポンスファクタ記憶部に格納されているレスポンスファクタが、基準化合物と目的化合物のそれぞれ一種類の濃度の組合せのみに対応するものである場合には、全ての濃度域においてレスポンスファクタが一定であるとみなして処理を行えばよい。

[0060] また、上記第1及び第2実施例のGC-MSにおいて、レスポンスファクタ記憶部に格納されている、一種類以上の濃度の基準化合物と一種類以上の濃度の目的化合物との組合せに対するレスポンスファクタの中で、上述の検出限界を推算する際に用いた基準化合物の濃度値と推算された分析限界値に近い目的化合物の濃度値との組合せに最も近い条件のレスポンスファクタを探索し、レスポンスファクタを最適化する機能を持たせてもよい。即ち、実際の目的化合物の濃度に最も近いと推測される濃度に対応したレスポンスファクタを利用した定量限界値が最終的に求まるようにすると、高い精度の定量限界値を得ることができる。

[0061] また、上記推算処理は、基準化合物を含む試料の分析結果から目的化合物のS/N比や相対標準偏差を推算可能であるとの仮定の下に行われており、通常、この仮定自体に問題はない。しかしながら、例えばレスポンスファクタを考慮して算出した検出限界や定量下限における目的化合物の信号強度が極端に小さいような場合には、上記仮定が適用できない条件である可能性がある。そこで、推算された検出限界や定量下限における信号強度値が所定の閾値以下である場合（或いは所定の閾値以上である場合）には、オペレータに注意を促す警告報知を行うようにしてもよい。

[0062] また、通常、レスポンスファクタは装置の製造メーカーにより決定されレスポンスファクタ記憶部に格納されるが、装置の器差や装置の経時的変化のた

めに、レスポンスファクタ記憶部に格納されているレスポンスファクタと実測のレスポンスファクタとの間で無視できない程度のズレが生じる場合がある。そこで、レスポンスファクタのズレ幅をオペレータが適宜入力部5から指定し、そのズレ幅に応じて検出限界や定量下限の範囲を推算し、例えば表示する際にその範囲をエラーバーで以て示すようにしてもよい。これにより、オペレータは推算された分析限界値がどの程度の幅を持つのかを知ることができる。

[0063] また、上記実施例はいずれも本発明の一例にすぎず、上記記載以外の点について本発明の趣旨の範囲で適宜変更、修正、追加を行っても本願特許請求の範囲に包含されることは明らかである。

例えば、上記実施例は本発明に係る試料分析装置をGC-MSに適用したものであるが、GC-MS以外の様々な分析装置に適用可能であることは明白である。

符号の説明

- [0064] 1…測定部
- 1 1…液体クロマトグラフ（LC）部
 - 1 2…質量分析（MS）部
 - 2、2 0 0、2 1 0…データ処理部
 - 2 1、2 0 1、2 1 1…データ格納部
 - 2 2、2 0 2、2 1 2…レスポンスファクタ記憶部
 - 2 3、2 0 4…信号強度計算部
 - 2 4…相対標準偏差計算部
 - 2 5、2 0 6、2 1 5…分析限界値推算部
 - 2 6、2 0 7、2 1 6…定量演算部
 - 2 0 3…検量線記憶部
 - 2 0 5…標準偏差計算部
 - 2 1 3…濃度-相対標準偏差回帰式記憶部
 - 2 1 4…標準偏差取得部

3 …分析制御部

4 …中央制御部

5 …入力部

6 …表示部

請求の範囲

[請求項1] 試料に含まれる各種物質についての分析を実行する試料分析装置であって、

a)各種の物質について、一種類以上の濃度の当該物質と同じ又は異なる濃度の基準物質との組合せにおける信号強度比であるレスポンスファクタが格納されているレスポンスファクタ記憶部と、

b)前記基準物質を分析して信号強度を取得するように当該装置を制御する分析制御部と、

c)前記分析制御部による制御の下で得られた基準物質についての実測信号強度値と、前記レスポンスファクタ記憶部に格納されている目的物質についてのレスポンスファクタとに基づいて、該目的物質についての信号強度、S/N比、又は繰り返し分析時の相対標準偏差のいずれかを推算し、それらの値のいずれかを利用して前記目的物質の分析限界値を算出する分析限界値推算部と、

を備えることを特徴とする試料分析装置。

[請求項2] 試料に含まれる各種物質についての分析を実行する試料分析装置であって、

a)各種の物質について、一種類以上の濃度の当該物質と同じ又は異なる濃度の基準物質との組合せにおける信号強度比であるレスポンスファクタが格納されているレスポンスファクタ記憶部と、

b)前記基準物質及びブランク試料をそれぞれ分析して信号強度を取得するように当該装置を制御する分析制御部と、

c)前記分析制御部による制御の下で得られた基準物質についての実測信号強度値と、前記レスポンスファクタ記憶部に格納されている目的物質についてのレスポンスファクタとに基づいて、該目的物質についての検量線を作成する検量線作成部と、

d)前記分析制御部による制御の下で得られたブランク試料についての実測信号強度値と前記検量線作成部により得られた目的物質につい

ての検量線とを利用して、該目的物質の分析限界値を算出する分析限界値推算部と、

を備えることを特徴とする試料分析装置。

[請求項3] 試料に含まれる各種物質についての分析を実行する試料分析装置であって、

a)各種の物質について、一種類以上の濃度の当該物質と同じ又は異なる濃度の基準物質との組合せにおける信号強度比であるレスポンスファクタが格納されているレスポンスファクタ記憶部と、

b)前記基準物質を分析して信号強度を取得するように当該装置を制御する分析制御部と、

c)前記分析制御部による制御の下で得られた基準物質についての実測信号強度値と、前記レスポンスファクタ記憶部に格納されている目的物質についてのレスポンスファクタとに基づいて、該目的物質についての検量線を作成する検量線作成部と、

d)前記検量線作成部により得られた目的物質についての検量線の傾きと該検量線から計算される該検量線の残差の標準偏差とに基づいて、該目的物質の分析限界値を算出する分析限界値推算部と、

を備えることを特徴とする試料分析装置。

[請求項4] 試料に含まれる各種物質についての分析を実行する試料分析装置であって、

a)各種の物質について、一種類以上の濃度の当該物質と同じ又は異なる濃度の基準物質との組合せにおける信号強度比であるレスポンスファクタが格納されているレスポンスファクタ記憶部と、

b)前記基準物質を分析して信号強度を取得するように当該装置を制御する分析制御部と、

c)前記分析制御部による制御の下で得られた基準物質についての実測信号強度値と、前記レスポンスファクタ記憶部に格納されている目的物質についてのレスポンスファクタとに基づいて、該目的物質につ

いての検量線を作成する検量線作成部と、

d)前記検量線作成部により得られた目的物質についての検量線の傾きと該検量線から求まる y 切片の残差の標準偏差とに基づいて、該目的物質の分析限界値を算出する分析限界値推算部と、

を備えることを特徴とする試料分析装置。

[請求項5] 試料に含まれる各種物質についての分析を実行する試料分析装置であって、

a)各種の物質について、一種類以上の濃度の当該物質と同じ又は異なる濃度の基準物質との組合せにおける信号強度比であるレスポンスファクタが格納されているレスポンスファクタ記憶部と、

b)前記基準物質を分析して信号強度を取得するように当該装置を制御するとともに、前記基準物質の分析時又はそれとは異なる時点で当該装置のノイズレベルを取得するように当該装置を制御する分析制御部と、

c)前記分析制御部による制御の下で得られた基準物質についての実測信号強度値と、前記レスポンスファクタ記憶部に格納されている目的物質についてのレスポンスファクタとに基づいて、該目的物質についての検量線を作成する検量線作成部と、

d)前記分析制御部による制御の下で得られた実測ノイズレベルと前記検量線作成部により得られた目的物質についての検量線とを利用して、該目的物質の分析限界値を算出する分析限界値推算部と、

を備えることを特徴とする試料分析装置。

[請求項6] 試料に含まれる各種物質についての分析を実行する試料分析装置であって、

a)各種の物質について、一種類以上の濃度の当該物質と同じ又は異なる濃度の基準物質との組合せにおける信号強度比であるレスポンスファクタが格納されているレスポンスファクタ記憶部と、

b)基準物質の濃度と繰り返し分析時の相対標準偏差との関係を示す

回帰式を記憶しておく回帰式記憶部と、

c)前記回帰式記憶部に記憶されている回帰式に基づいて所定の濃度の基準物質に対応する繰り返し分析時の相対標準偏差を求めるとともに、前記レスポンスファクタ記憶部に格納されているレスポンスファクタを用いて、その基準物質の繰り返し分析時の相対標準偏差から目的物質の繰り返し分析時の相対標準偏差が所定の値以下になる該目的物質の相対標準偏差を求めることで該目的物質の分析限界値を推算する分析限界値推算部と、

を備えることを特徴とする試料分析装置。

[請求項7]

請求項1～5のいずれか1項に記載の試料分析装置であって、

前記レスポンスファクタ記憶部には、各種の物質について、複数の既知の濃度の当該物質と複数の既知の濃度の基準物質との組合せにおけるレスポンスファクタが格納されており、

前記分析限界値推算部は、実測された基準物質の濃度に最も近い既知の濃度の基準物質を用いたレスポンスファクタを利用して目的物質の分析限界値を算出したあと、その分析限界値に最も近い既知の濃度の目的物質と前記実測された基準物質の濃度に最も近い既知の濃度の基準物質とを用いたレスポンスファクタを利用して目的物質の分析限界値を再計算することを特徴とする試料分析装置。

[請求項8]

請求項1に記載の試料分析装置であって、

前記分析限界値推算部において分析限界値を算出する際に用いられる目的物質についての信号強度、S/N比、又は繰り返し分析時の相対標準偏差のいずれかを所定の閾値と比較し、それらいずれかの値が所定の閾値以上であること、又は所定の閾値以下であることを判定し、その判定結果を報知する判定報知部、をさらに備えることを特徴とする試料分析装置。

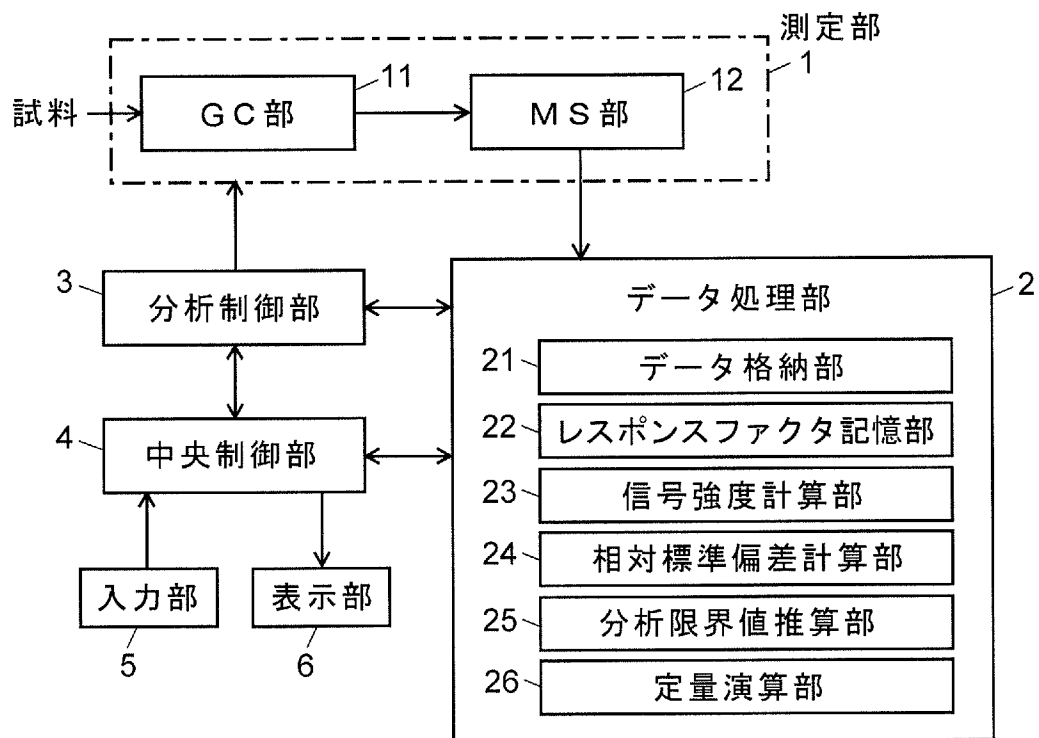
[請求項9]

請求項1～6のいずれか1項に記載の試料分析装置であって、

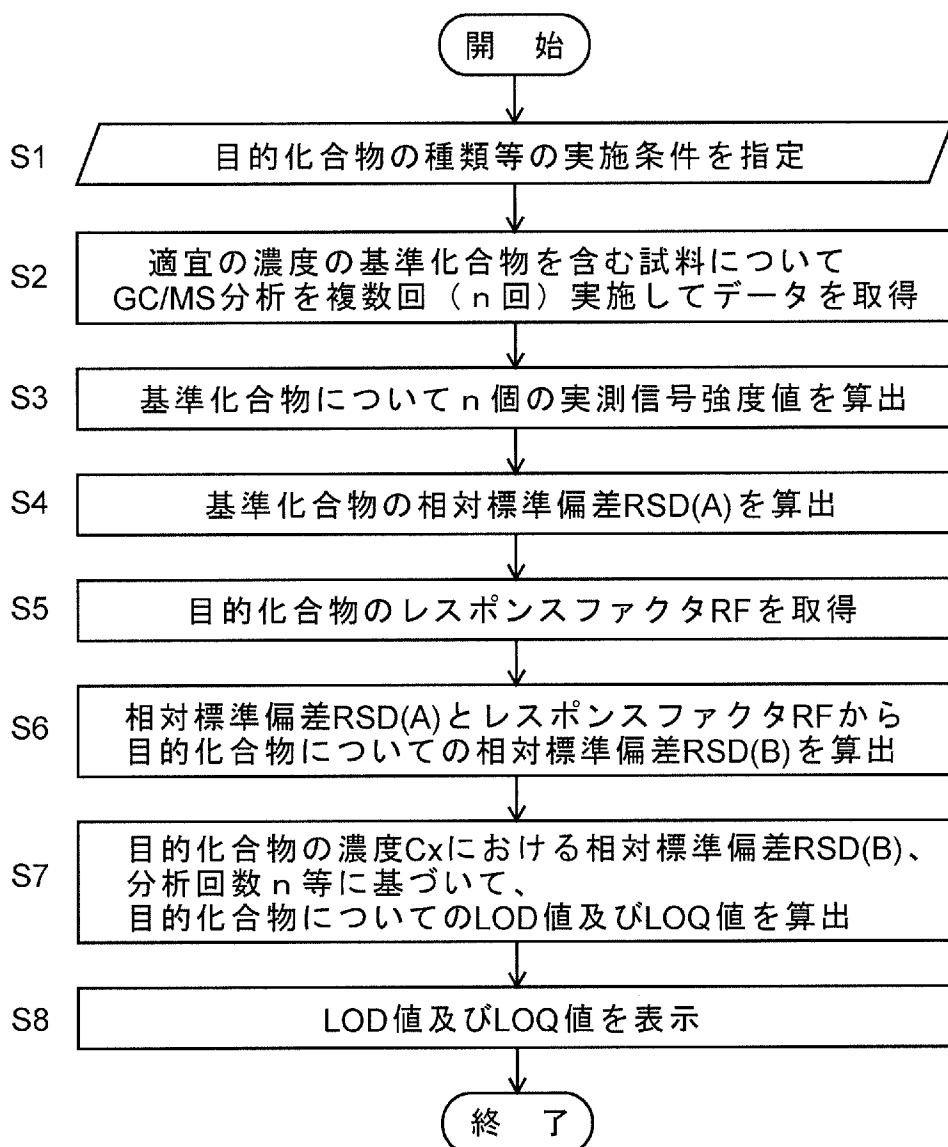
前記分析限界値推算部は、予め設定されたレスポンスファクタのズ

レ幅に対応した分析限界値の変動幅を算出することを特徴とする試料分析装置。

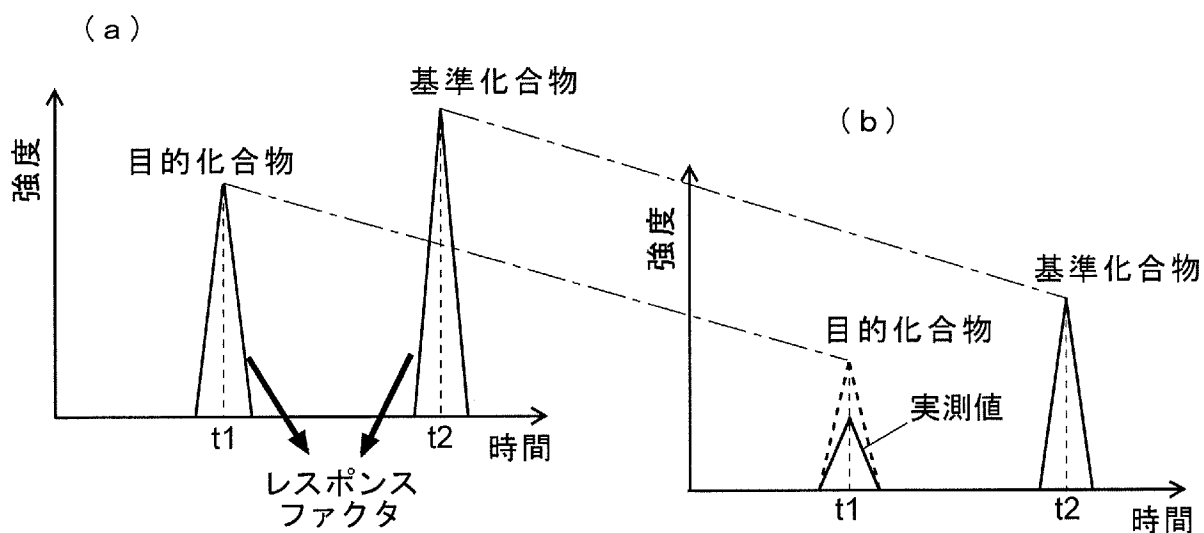
[図1]



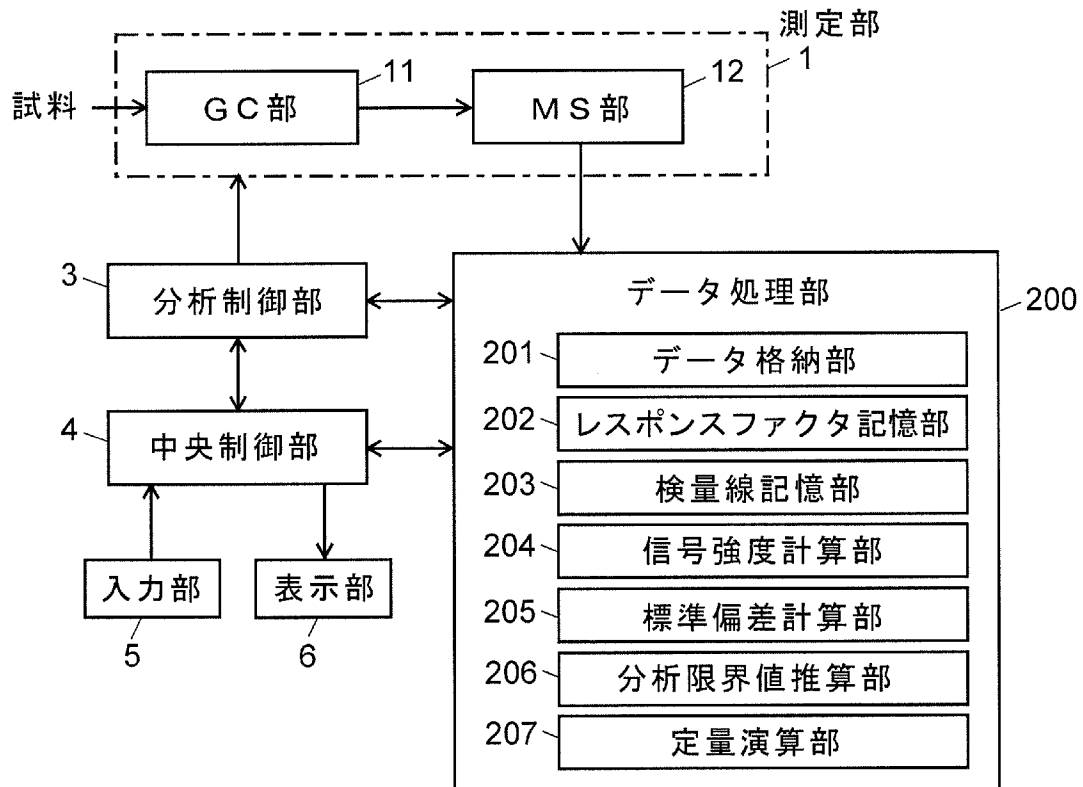
[図2]



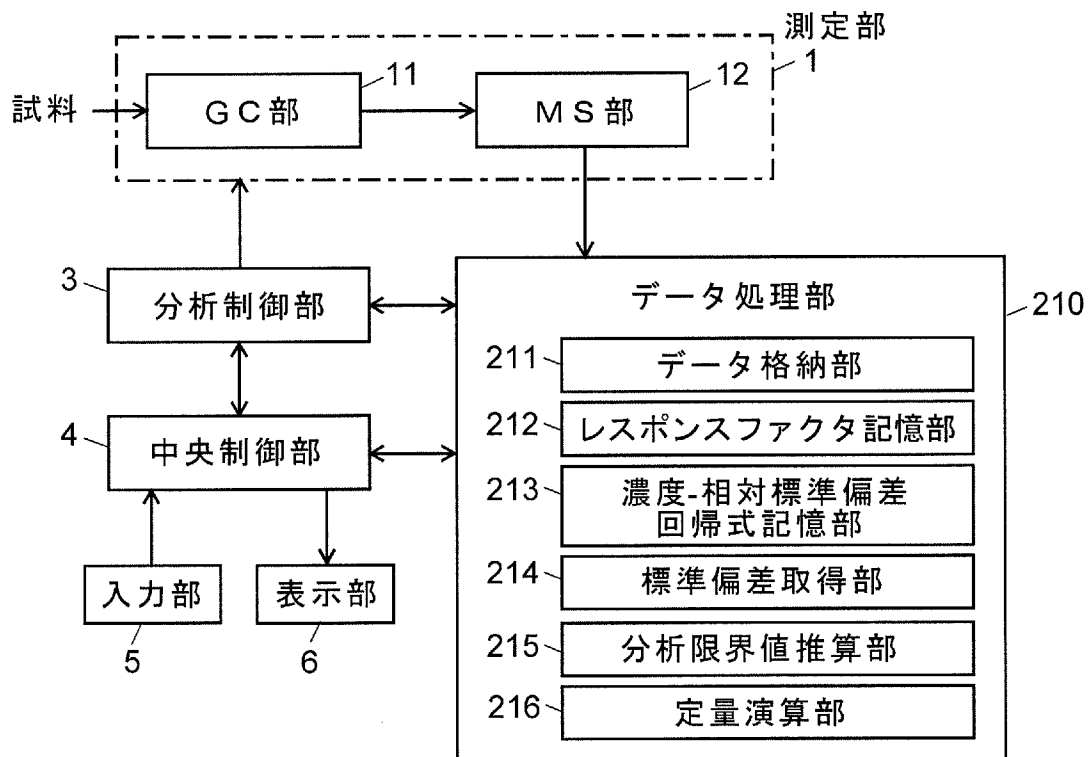
[図3]



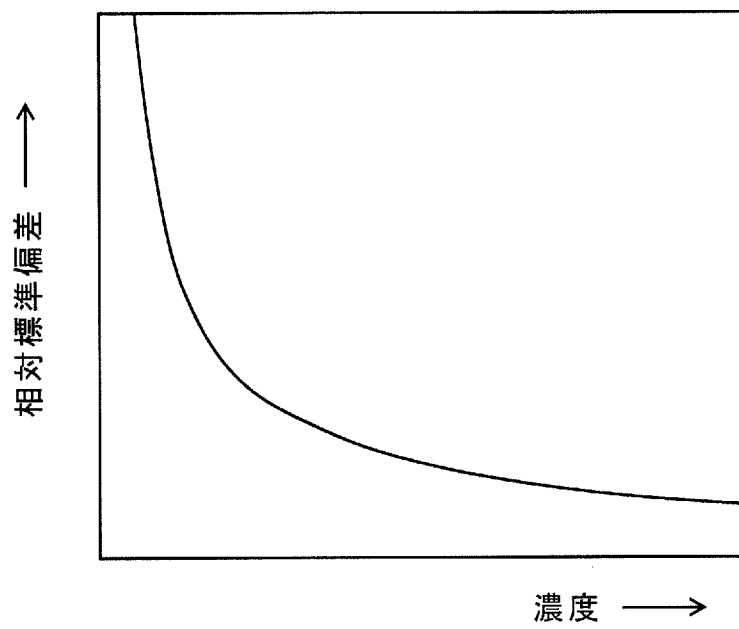
[図4]



[図5]



[図6]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2017/016417

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

G01N27/62(2006.01)i, G01N30/72(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

G01N21/00-21/958, G01N27/00-27/92, G01N23/00-23/227, G01N30/00-30/96, G01N33/00-33/98, H01J49/00-49/48

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2017
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2017 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2017

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	Agilent Technologies Inc., Shitsuryo Bunseki ni Okeru Signal, Noise, Oyobi Kenshutsu Genkai, Technical Note [online], 03 March 2011 (03.03.2011), [retrieval date 04 July 2017 (04.07.2017)], Internet <URL: http://www.chem-agilent.com/pdf/low_5990-7651JAJp.pdf>	1-9
A	Ion Chromatograph Q&A sono 4 Kenshutsu Genkai, Teiryō Kagenchi no Motomekata, Dionex Technical View, TR015YS-0083, 2009.01	1-9
A	Michihisa UEMOTO, "Concepts and Definitions of the Limit of Detection and the Limit of Quantitation", Bunseki, 5, 2010, 216 to 221	1-9

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
04 July 2017 (04.07.17)

Date of mailing of the international search report
18 July 2017 (18.07.17)

Name and mailing address of the ISA/
Japan Patent Office
3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku,
Tokyo 100-8915, Japan

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2017/016417

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	Japan Society of Clinical Chemistry Quality Management Senmon Iinkai, Project Hokoku Teiryo Bunsekiho ni Okeru Kenshutsu Genkai Oyobi Teiryo Genkai no Hyokaho, Rinsho Kagaku, 2006, 35, 280 to 294	1-9
A	Japan Paint Inspection and Testing Association, Bunseki Kiki ni Okeru Teiryo Kagen no Motomekata -'Formaldehyde Hosanryo Sokutei' Oyobi 'Jukinzoku Sokutei' -, Vague Nittoken News, 126, 2010, 7 to 10, < https://www.jpia.or.jp/publication/doc/vague/126/126all.pdf >	1-9
A	US 2013/0074580 A1 (SIGMA-ALDRICH CO. LLC), 28 March 2013 (28.03.2013), paragraphs [0130] to [0132] & US 2016/0041131 A1	1-9
A	JP 49-65148 A (Shimadzu Corp.), 23 October 1974 (23.10.1974), (Family: none)	1-9

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））

Int.Cl. G01N27/62(2006.01)i, G01N30/72(2006.01)i

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））

Int.Cl. G01N21/00-21/958 G01N27/00-27/92 G01N23/00-23/227 G01N30/00-30/96 G01N33/00-33/98
H01J49/00-49/48

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2017年
日本国実用新案登録公報	1996-2017年
日本国登録実用新案公報	1994-2017年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	アジレント・テクノロジー株式会社, 質量分析におけるシグナル、ノイズ、および検出限界, テクニカルノート[オンライン], 2011.03.03, [検索日 2017.07.04], インターネット <URL: http://www.chem-agilent.com/pdf/low_5990-7651JAJP.pdf >	1-9
A	イオンクロマトグラフ Q&A その4 検出限界、定量下限値の求め方, ダイオネクス テクニカル リビュー, TR015YS-0083, 2009.01	1-9

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

04.07.2017

国際調査報告の発送日

18.07.2017

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官（権限のある職員）

伊藤 裕美

2W

9515

電話番号 03-3581-1101 内線 3258

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	上本道久, 検出限界と定量下限の考え方, ぶんせき, 5, 2010, 216-221	1 - 9
A	日本臨床化学会クオリティマネジメント専門委員会, プロジェクト報告 定量分析法における検出限界および定量限界の評価法, 臨床化学, 2006, 35, 280-294	1 - 9
A	財団法人 日本塗料検査協会, 分析機器における定量下限の求め方 - 「ホルムアルデヒド放散量測定」及び「重金属測定」-, Vague 日塗検ニュース, 126, 2010, 7-10, < https://www.jpia.or.jp/publication/doc/vague/126/126all.pdf >	1 - 9
A	US 2013/0074580 A1 (SIGMA-ALDRICH CO.LLC) 2013.03.28, [0130]-[0132] & US 2016/0041131 A1	1 - 9
A	JP 49-65148 A (株式会社島津製作所) 1974.10.23, (ファミリーなし)	1 - 9