

(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  
2016 年 1 月 7 日(07.01.2016)



(10) 国際公開番号

WO 2016/002046 A1

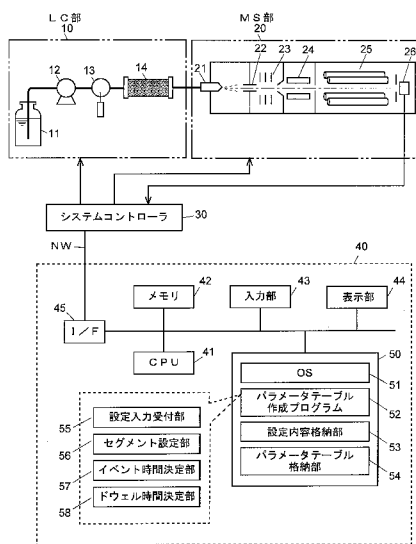
- (51) 国際特許分類:  
G01N 27/62 (2006.01) H01J 49/42 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2014/067811
- (22) 国際出願日: 2014 年 7 月 3 日(03.07.2014)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (71) 出願人: 株式会社島津製作所 (SHIMADZU CORPORATION) [JP/JP]; 〒6048511 京都府京都市中京区西ノ京桑原町 1 番地 Kyoto (JP).
- (72) 発明者: 住吉 崇史 (SUMIYOSHI, Takashi); 〒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 3 7 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, 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, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, 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, 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, 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).

[続葉有]

(54) Title: CHROMATOGRAPH/MASS SPECTROMETER AND PROGRAM

(54) 発明の名称: クロマトグラフ質量分析装置及びプログラム



- 10 LC unit  
20 MS unit  
30 System controller  
42 Memory  
43 Input unit  
44 Display unit  
45 Interface  
52 Parameter-table creation program  
53 Settings storage unit  
54 Parameter-table storage unit  
55 Setting-input acceptance unit  
56 Segment setting unit  
57 Event-interval determination unit  
58 Dwell-interval determination unit

(57) Abstract: This chromatograph/mass spectrometer has the ability to: partition the entirety of a measurement interval into a plurality of segments and allocate one or more compounds to each segment on the basis of a compound table containing an elution-time range and measured ions for each compound; determine an event interval for each compound by partitioning, in accordance with the number of compounds allocated to each segment, a measurement-loop interval supplied in advance; and determine, from said event intervals and the number of ions to measure for each compound, a dwell interval, i.e. a data-collection interval, for each ion. Said chromatograph/mass spectrometer is provided with a means (55) that has an analyst specify, for each compound, whether or not to perform a high-sensitivity analysis. When determining the abovementioned event intervals, if the compounds allocated to a given segment include a compound on which the aforementioned high-sensitivity analysis is to be performed, the abovementioned measurement-loop interval is partitioned such that the event interval for said compound is longer, by a prescribed percentage, than the event intervals for the other compounds. This makes it possible, via a simple input operation, to analyze a subset of compounds with high sensitivity.

(57) 要約: 化合物毎に溶出時間範囲と測定イオンを記述した化合物テーブルに基づき、測定時間全体を複数のセグメントに分割して各セグメントに1以上の化合物を割り当て、予め与えられた測定ループ時間を各セグメントに属する化合物の数に応じて分割することで各化合物のイベント時間を決定し、該イベント時間と各化合物について測定すべきイオンの数から各イオンのデータ収集時間であるドウェル時間を決定する機能を有するクロマトグラフ質量分析装置において、化合物毎に高感度分析を行うか否かを分析者に指定させる手段55を設け、前記イベント時間の決定時に、前記当該セグメントに属する化合物に高感度分析の対象が含まれている場合に、該化合物のイベント時間が他の化合物のイベント時間よりも所定の比率だけ長くなるように前記測定ループ時間を分割する。これにより簡単な入力操作で一部の化合物を高感度で分析することが可能となる。

WO 2016/002046 A1

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

## 明 細 書

発明の名称：クロマトグラフ質量分析装置及びプログラム

### 技術分野

[0001] 本発明は、ガスクロマトグラフ質量分析装置（GC-MS）、液体クロマトグラフ質量分析装置（LC-MS）等、クロマトグラフと質量分析計とを組み合わせたクロマトグラフ質量分析装置に関し、更に詳しくは、質量分析計において既知の化合物に対する選択イオンモニタリング（SIM）測定、多重反応モニタリング（MRM）測定（「選択反応モニタリング（SRM）測定」ということもある）等の測定を行うクロマトグラフ質量分析装置に関する。

### 背景技術

[0002] 試料に含まれる様々な成分の定性や定量を行うために、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四重極型質量分析計等の質量分析計とを組み合わせたクロマトグラフ質量分析装置が広く利用されている。一般に、クロマトグラフ質量分析装置を利用して既知化合物の定量分析を行う場合には、予め指定された1乃至複数の特定の質量電荷比（ $m/z$ ）を持つイオンのみを選択的に繰り返し検出するSIM測定法が用いられる。

[0003] また、GCやLC等のクロマトグラフと三連四重極型質量分析計とを組み合わせたクロマトグラフ質量分析装置を利用して既知化合物の定量分析を行う場合には、1段目の四重極マスフィルタにおいて特定の質量電荷比を持つイオン（プリカーサイオン）を選択し、コリジョンセルでそのイオンを衝突誘起解離（CID）により開裂させ、それにより生成されたプロダクトイオンの中で特定の質量電荷比を持つイオンを2段目の四重極マスフィルタにおいて選択して検出するMRM測定法が利用されている。MRM測定法では、2段階の四重極マスフィルタにより夾雑成分の影響を除去することができるので、信号のSN比を向上させることができ、より高感度な定量が行えると

いう利点がある。

[0004] いずれにしても、クロマトグラフ質量分析装置を用いてS I M測定やMR M測定による定量分析を行う際には、測定条件の一つとして、複数の目的化合物の保持時間にそれぞれ合わせてその目的化合物に対応する質量電荷比值を設定しておく必要がある。例えば特許文献1、2に記載のクロマトグラフ質量分析装置では、測定対象である化合物に関する情報を記載した化合物テーブルを分析者が作成しておく、該化合物テーブルの記載情報に基づいて測定条件であるパラメータテーブルを自動的に作成する機能が備えられている。従来のクロマトグラフ質量分析装置における、こうしたパラメータテーブル自動作成機能について、具体例を挙げて説明する。

[0005] 図8は測定条件を分析者に設定させるための設定入力画面の一例である。図示するように、該設定入力画面80には、化合物テーブルが表示される化合物テーブル表示欄81と、測定ループ時間と呼ばれる測定点時間間隔の設定値を分析者に入力させるための測定ループ時間入力欄83が設けられている。

[0006] 化合物テーブル表示欄81に表示される化合物テーブルには、目的化合物毎に、化合物名、予測される保持時間、プロセス時間、定量イオンの質量電荷比、確認イオンの質量電荷比などの情報が含まれる。定量イオンはその化合物を最も特徴付けるイオンである。また、確認イオンはその化合物を特徴付ける、定量イオンとは別の質量電荷比を持つイオンである。この確認イオンは一般に、マススペクトル上において確認イオンピークの信号強度と定量イオンピークの信号強度との相対比率を用い、定量イオンのクロマトグラムピークが目的化合物由来のものであることを確認するために利用される。保持時間は液体クロマトグラフのカラムから溶出する時間の予測値である。また、プロセス時間は予測保持時間を中心としてその化合物を測定すべき時間範囲を指定するためのパラメータであり、ピーク幅や保持時間の変動を吸収できるようなマージンを含めて必要な時間幅が設定される。したがって、或る化合物の保持時間に変動した場合であっても、該化合物の保持時間±プロ

セス時間の範囲内に、その化合物のピークが確実に現れる。クロマトグラム上における或る化合物のピークと保持時間及びプロセス時間との関係を図9に示す。

[0007] パラメータテーブルの自動作成処理では、上記のような化合物テーブルに基づいて測定時間を適宜に区切ったセグメントの設定が行われる。セグメントは測定対象のイオン条件などの測定条件を設定するための最小時間単位であり、このセグメント毎に測定条件を切り替えることが可能である。

[0008] このパラメータテーブル自動作成処理では、測定対象である化合物の保持時間の間隔が十分に空いている時刻にセグメントの境界が自動的に設定される。具体的には、

[或る化合物Xの保持時間 + A] < [化合物Xの次に溶出する化合物X + 1の保持時間 - A]      (ただし、± A : プロセス時間)      …(1)

という条件式を満たす場合に、化合物Xに対する溶出時間範囲（保持時間± A）と化合物X + 1に対する溶出時間範囲とが重ならない時間位置、典型的には、化合物Xの保持時間と化合物X + 1の保持時間との中間の時間位置にセグメント境界が設定され、該境界により測定時間は複数のセグメントに分割される。

[0009] 図10はセグメント分割手法を説明するためのクロマトグラムであり、（a）に示すように化合物Xと化合物X + 1の溶出時間範囲の一部が重なっている場合にはセグメント境界は設定されない。つまり、この場合、化合物Xと化合物X + 1とは同じセグメントに属することになる。一方、（b）に示すように化合物Xと化合物X + 1の溶出時間範囲に重なりがない場合には、化合物Xの保持時間と化合物X + 1の保持時間との中間にセグメント境界が定められる。したがって、化合物Xと化合物X + 1とは別のセグメントに属することになる。こうしたアルゴリズムに従って、化合物テーブルに列記されている全ての化合物（又は分析者により指定された一部の化合物）についてセグメントを定めることができる。

[0010] 図11は図8に示した化合物テーブルに基づいて自動的に作成されるパラ

メータテーブルの一例である。パラメータテーブルでは、一つの化合物に対する測定条件が1行にまとめられており、各行には化合物名のほか、当該化合物の測定が行われるセグメントの番号（以下セグメント番号は「#」を付して記す）、測定開始時間、測定終了時間、イベント時間、測定すべきイオンの質量電荷比、ドウエル（Dwell）時間などを含む。測定すべきイオンの質量電荷比には、測定対象の化合物の、定量イオンの質量電荷比 $m/z-1$ 、並びに確認イオンの質量電荷比 $m/z-2$ 及び $m/z-3$ が設定される。測定開始時間及び測定終了時間はそのセグメントの開始時刻及び終了時刻である。イベント時間は一つの化合物に対する1回の測定（これを「測定イベント」と呼ぶ）に掛ける時間である。またドウエル時間は実際に検出器がイオンを取り込んで積算する時間、つまりデータ収集時間である。

[0011] 図8及び図11の例では、化合物Cとその次にカラムから溶出する化合物Dとの間で上記条件式(1)を満たす十分な時間間隔が存在するので、そこにセグメント境界が設定され、その境界の前方はセグメント#1、後方はセグメント#2となる。また、化合物Dとその次にカラムから溶出する化合物Eとの間にも上記条件式(1)を満たす十分な時間間隔が存在するので、そこにもセグメント境界が設定され、該境界の後方はセグメント#3となる。これにより、化合物A～Cは測定開始時間が9.5[min]、測定終了時間が10.8[min]であるセグメント#1の期間中に測定するように割り当てられ、化合物Dは、測定開始時間が10.8[min]、測定終了時間が12.0[min]であるセグメント#2の期間中に測定するように割り当てられる。図12は、図11で示されるセグメントと化合物との対応関係を、横軸を時間として表した模式図である。

[0012] イベント時間は、分析者が設定入力画面80の測定ループ時間入力欄83に入力した測定ループ時間の設定値と、一つのセグメントにおいて測定される化合物の数とから自動的に算出される。図11は測定ループ時間が300[msec]に設定されている場合の例である。この場合、各化合物由来のイオンを測定ループ時間300[msec]の間隔で測定する必要があり、セグメント#1では測定対象の化合物は化合物A～Cの3種類であるため、各化合物に割り当てら

れるイベント時間は、 $300[\text{msec}] \div 3 = 100[\text{msec}]$ となる。一方、セグメント # 2 では測定対象の化合物は化合物 D の 1 種類のみであるため、該化合物には測定ループ時間と同じ  $300[\text{msec}]$  がイベント時間として割り当てられる。

[0013] 上述したようにドウエル時間は実際に検出器がイオンを取り込む時間であり、イベント時間はこのドウエル時間のほか、四重極マスフィルタへの印加電圧が変更されたときに電圧が安定するまでの待ち時間（以下「電圧安定待ち時間」という）を含む。また、ドウエル時間は 1 つのイベント時間中に測定すべきイオンの数（測定対象イオン数）にも依る。したがって、各イオンに対するドウエル時間  $T_D$  は、次の(2)式により求まる。

$$T_D = (\text{イベント時間 } T_I - \text{電圧安定待ち時間}) / [\text{測定対象イオン数}] \quad \dots(2)$$

図 1 1 の例では、一つの測定対象イオン当たりの電圧安定待ち時間を  $1[\text{msec}]$  としており、その結果、セグメント # 1 では各イオンに対するドウエル時間  $T_D$  は  $(100 - 1 \times 3) \div 3 \div 32[\text{msec}]$ 、である。また、セグメント # 2 では各イオンに対するドウエル時間  $T_D$  は  $(300 - 1 \times 3) \div 3 = 99[\text{msec}]$ 、である。

## 先行技術文献

## 特許文献

[0014] 特許文献1：特開2003-172726号公報

特許文献2：特開2012-132799号公報

## 発明の概要

## 発明が解決しようとする課題

[0015] 上記のドウエル時間は、測定感度（S/N比）やピーク面積の再現性に影響する。すなわち、ドウエル時間が短すぎると、検出器により得られる信号強度データにはドリフトやノイズなどの外的要因の影響が相対的に現れやすくなり、十分な測定再現性を確保することが困難になる。したがって、正確な定量を行うためには、ドウエル時間を或る程度以上長く確保する必要がある。しかし、上述したように、各化合物由来のイオンは測定ループ時間で決ま

る測定時間間隔毎に必ず測定する必要がある。そのため、一つのセグメントに割り当てられた化合物の数が多いと、一つの化合物に対し割り当てられる測定時間（上述のイベント時間）が短くなり、これに伴いドウェル時間も短くなる。

[0016]   ところで、実際の測定では、同時に測定する複数の化合物の中で特定の化合物のみ感度が悪く、それ以外は良好な感度が得られる場合がある。このような場合、感度が悪い化合物のみドウェル時間を長くして高感度分析を行うことが望ましい。しかしながら、従来のパラメータテーブル自動作成処理では、上述のように測定ループ時間を化合物数で均等に割ることでイベント時間を決定し、更にイベント時間を各化合物について測定すべきイオン（測定対象イオン）毎に均等に割り振ることでドウェル時間を決定しているため、特定の化合物のみドウェル時間を長くするのは容易ではない。例えば、単純にその化合物のイベント時間を長くするだけでは測定ループ時間が希望した時間を満たさなくなってしまう。また、希望する測定ループ時間を満たすように他の化合物のイベント時間を調整することも可能であるが、測定対象の化合物数が多くなると非常に複雑で手間の掛かる作業となる。

[0017]   また、特定の化合物由来の特定のイオンのみ感度が悪く、それ以外は良好な感度が得られる場合もある。このような場合、感度が悪いイオンのみドウェル時間を長くして高感度分析を行うことが望ましいが、この場合も、上記同様に希望する測定ループ時間を満たすようにドウェル時間を調整するのは容易ではない。

[0018]   本発明は上記課題を解決するためになされたものであり、その第1の目的は、パラメータテーブル自動作成機能を備えたクロマトグラフ質量分析装置において、測定対象とする複数の化合物のうち、一部の化合物のみに対して高感度分析を行うよう簡単に設定することのできるクロマトグラフ質量分析装置を提供することにある。また、本発明の第2の目的は、パラメータテーブル自動作成機能を備えたクロマトグラフ質量分析装置において、測定対象の化合物について測定すべき複数のイオンのうち、一部のイオンのみに対し

て高感度分析を行うよう簡単に設定することのできるクロマトグラフ質量分析装置を提供することにある。

### 課題を解決するための手段

[0019] 上記課題を解決するために成された第1発明に係るクロマトグラフ質量分析装置は、試料中の複数の化合物を時間方向に分離するクロマトグラフと、該クロマトグラフで分離された化合物由来のイオンを質量電荷比に応じて分離して検出する質量分析装置とを組み合わせ成り、前記質量分析装置が目的化合物に対応するクロマトグラムピークの前後で1乃至複数の特定のイオンの質量電荷比に対する選択イオンモニタリング（SIM）測定又は多重反応モニタリング（MRM）測定を実行するクロマトグラフ質量分析装置において、

a)測定対象である化合物毎に少なくとも、溶出時間範囲、及び測定すべき1又は複数のイオンの質量電荷比を特定する情報を含む化合物テーブルを記憶しておく化合物テーブル保持手段と、

b)前記化合物テーブルに含まれる化合物毎に高感度分析を行うか否かを分析者に指定させる高感度分析指定受付手段と、

c)前記化合物テーブルに含まれる各化合物の溶出時間範囲が重ならない時間位置に境界を定めることで測定時間単位であるセグメントを設定し、各セグメントにそれぞれ1又は複数の測定対象の化合物を割り当てるセグメント設定手段と、

d)前記セグメント設定手段により設定された各セグメントにおいて、予め与えられた各イオンの測定点時間間隔である測定ループ時間を当該セグメントに割り当てられた化合物の数に応じて分割することにより、各化合物についての測定時間であるイベント時間を決定するイベント時間決定手段と、

e)前記イベント時間決定手段により決定されたイベント時間と、各化合物について測定すべきイオンの数とに基づいて各質量電荷比についてのデータ収集時間であるドウエル時間を決定するドウエル時間決定手段と、

を有し、

前記イベント時間決定手段が、前記当該セグメントに割り当てられた化合物の中に高感度分析の対象化合物が含まれている場合に、同じセグメントに割り当てられた他の化合物のイベント時間に対する該高感度分析の対象化合物のイベント時間の比率が予め定められた比率となるように前記測定ループ時間を分割することを特徴としている。

[0020] 上記構成から成る第1発明のクロマトグラフ質量分析装置によれば、分析者は高感度分析指定受付手段にて高感度分析の対象とする化合物を指定するだけで、測定ループ時間を変化させることなく一部の化合物のイベント時間を同一セグメントに割り当てられた他の化合物のイベント時間よりも予め定められた比率だけ長くなるように設定することができる。イベント時間を長くすることにより、該化合物について測定すべき一つ又は複数のイオンに対するドウェル時間も長くなるため、当該化合物の測定感度を向上させることができる。

[0021] 上記課題を解決するために成された第2発明に係るクロマトグラフ質量分析装置は、試料中の複数の化合物を時間方向に分離するクロマトグラフと、該クロマトグラフで分離された化合物由来のイオンを質量電荷比に応じて分離して検出する質量分析装置とを組み合わせ成り、前記質量分析装置が目的化合物に対応するクロマトグラムピークの前後で1乃至複数の特定のイオンの質量電荷比に対する選択イオンモニタリング（SIM）測定又は多重反応モニタリング（MRM）測定を実行するクロマトグラフ質量分析装置において、

a)測定対象である化合物毎に少なくとも、溶出時間範囲、及び測定すべき1又は複数のイオンの質量電荷比を特定する情報を含む化合物テーブルを記憶しておく化合物テーブル保持手段と、

b)前記化合物テーブルに含まれる質量電荷比毎に高感度分析を行うか否かを分析者に指定させる高感度分析指定受付手段と、

c)前記化合物テーブルに含まれる各化合物の溶出時間範囲が重ならない時間位置に境界を定めることで測定時間単位であるセグメントを設定し、各セ

グメントにそれぞれ1又は複数の測定対象の化合物を割り当てるセグメント設定手段と、

d)前記セグメント設定手段により設定された各セグメントにおいて、予め与えられた各イオンの測定点時間間隔である測定ループ時間と、当該セグメントに割り当てられた化合物の数とに基づいて各化合物についての測定時間であるイベント時間を決定するイベント時間決定手段と、

e)前記イベント時間決定手段により各化合物について決定されたイベント時間を、当該イベント時間に対応する化合物について測定すべき質量電荷比の数に応じて分割することにより、各質量電荷比についてのデータ収集時間であるドウエル時間を決定するドウエル時間決定手段と、

を有し、

前記ドウエル時間決定手段が、前記当該イベント時間に対応する化合物について測定すべき質量電荷比の中に高感度分析の対象として指定された質量電荷比が含まれている場合に、同じ化合物について測定すべき他の質量電荷比のドウエル時間に対する該高感度分析の対象として指定された質量電荷比のドウエル時間の比率が予め与えられた比率となるように前記当該イベント時間を分割することを特徴としている。

[0022] 上記構成から成る第2発明のクロマトグラフ質量分析装置によれば、分析者は高感度分析指定受付手段にて高感度分析の対象とする質量電荷比を指定するだけで、自動的に測定ループ時間及びイベント時間を変化させることなく、一部の質量電荷比のドウエル時間を、同一化合物について測定すべき他の質量電荷比のドウエル時間よりも予め定められた比率だけ長くなるように設定することができる。

[0023] 上記課題を解決するために成された第3発明に係るクロマトグラフ質量分析装置は、試料中の複数の化合物を時間方向に分離するクロマトグラフと、該クロマトグラフで分離された化合物由来のイオンを質量電荷比に応じて分離して検出する質量分析装置とを組み合わせて成り、前記質量分析装置が目的化合物に対応するクロマトグラムピークの前後で1乃至複数の特定のイオ

ンの質量電荷比に対する選択イオンモニタリング（SIM）測定又は多重反応モニタリング（MRM）測定を実行するクロマトグラフ質量分析装置において、

a)測定対象である化合物毎に少なくとも、溶出時間範囲、測定すべき定量イオンの質量電荷比、及び測定すべき確認イオンの質量電荷比を特定する情報を含む化合物テーブルを記憶しておく化合物テーブル保持手段と、

b)前記化合物テーブルに含まれる化合物毎に高感度分析を行うか否かを分析者に指定させる高感度分析指定受付手段と、

c)前記化合物テーブルに含まれる各化合物の溶出時間範囲が重ならない時間位置に境界を定めることで測定時間単位であるセグメントを設定し、各セグメントにそれぞれ1又は複数の測定対象の化合物を割り当てるセグメント設定手段と、

d)前記セグメント設定手段により設定された各セグメントにおいて、予め与えられた各イオンの測定点時間間隔である測定ループ時間と、当該セグメントに割り当てられた化合物の数とに基づいて各化合物についての測定時間であるイベント時間を決定するイベント時間決定手段と、

e)前記イベント時間決定手段により各化合物について決定されたイベント時間を、当該イベント時間に対応する化合物について測定すべき質量電荷比の数に応じて分割することにより、各質量電荷比についてのデータ収集時間であるドウエル時間を決定するドウエル時間決定手段と、

を有し、

前記ドウエル時間決定手段が、前記当該イベント時間に対応する化合物が高感度分析の対象として指定されている場合に、該化合物について測定すべき確認イオンの質量電荷比のドウエル時間に対する該化合物について測定すべき定量イオンの質量電荷比のドウエル時間の比率が予め与えられた比率となるように前記当該イベント時間を分割することを特徴としている。

[0024] 上記構成から成る第3発明のクロマトグラフ質量分析装置では、分析者が高感度分析指定受付手段にて測定対象化合物の中から任意の化合物を指定す

ると、指定した化合物について測定すべき定量イオンの質量電荷比が自動的に高感度分析の対象として指定される。そして、測定ループ時間及びイベント時間を変化させることなく、前記化合物の定量イオンの質量電荷比に関するドウエル時間を、同化合物の確認イオンの質量電荷比に関するドウエル時間よりも予め定められた比率だけ長くすることが可能となる。

[0025] なお、上記の第1発明、第2発明、及び第3発明において、或る化合物の「溶出時間範囲」とはその化合物の予測保持時間から前後に、ピーク幅、ピークの位置変動などを見込んで定められた所定の時間幅（すなわち上述のプロセス時間）を確保して設定された時間範囲である。該時間幅はマージンをどの程度考慮するかにより変わるから、予めデフォルトとして定めておいてもよいが、分析者が入力設定できるようにしてもよい。なお、上記の化合物テーブルには溶出時間範囲を「特定する情報」として、溶出時間範囲そのものの値を記述してもよいが、このほか例えば、予測保持時間と前記時間幅を記述するようにしてもよく、あるいは予測保持時間のみを記述するようにしてもよい。予測保持時間と前記時間幅が決まれば、溶出時間範囲を一義的に決めることができる。また、化合物テーブル中で各化合物に対応付けて保持時間のみが定められている場合には、その保持時間とデフォルトの又は外部から指示された時間幅とから各化合物の溶出時間範囲を算出可能である。

[0026] また、上記の「予め与えられた各イオンの測定点時間間隔である測定ループ時間」及び「予め定められた比率」についても、予めデフォルトとして定めておいてもよいが、分析者が入力設定できるようにしてもよい。

### 発明の効果

[0027] 以上の通り、第1発明に係るクロマトグラフ質量分析装置によれば、パラメータテーブル自動作成機能を備えたクロマトグラフ質量分析装置において、測定対象とする複数の化合物のうち、一部の化合物のみに対する高感度分析を簡単な操作で設定することが可能となる。また、第2発明又は第3発明に係るクロマトグラフ質量分析装置によれば、パラメータテーブル自動作成機能を備えたクロマトグラフ質量分析装置において、各化合物について測定

すべき複数のイオンのうち、一部のイオンのみに対する高感度分析を簡単な操作で設定することが可能となる。

### 図面の簡単な説明

[0028] [図1]本発明の第1実施例であるLC-MSの要部の構成図。

[図2]第1実施例のLC-MSにおけるパラメータテーブル自動作成処理実行時のフローチャート。

[図3]第1実施例のLC-MSにおける設定入力画面の一例を示す図。

[図4]図3に示した設定入力画面による設定内容に基づいて第1実施例のLC-MSにおけるパラメータテーブル自動作成処理を実行することで作成されたパラメータテーブルを示す図。

[図5]第2実施例のLC-MSにおけるパラメータテーブル自動作成処理実行時のフローチャート。

[図6]第2実施例のLC-MSにおける設定入力画面の一例を示す図。

[図7]図6に示した設定入力画面による設定内容に基づいて第2実施例のLC-MSにおけるパラメータテーブル自動作成処理を実行することで作成されたパラメータテーブルを示す図。

[図8]従来の設定入力画面の一例を示す図。

[図9]クロマトグラム上における或る化合物のピークと保持時間及びプロセス時間との関係を示す図。

[図10]従来のセグメント分割手法を説明するためのクロマトグラムを示す図。

[図11]図8に示した化合物テーブルに基づいて従来のパラメータテーブル自動作成機能により作成されたパラメータテーブルを示す図。

[図12]図8に示した化合物テーブルから作成されたセグメントと化合物との対応関係を示す模式図。

### 発明を実施するための形態

[0029] 以下、本発明を実施するための形態について実施例を挙げて説明する。

#### 実施例 1

[0030] 図1は第1実施例によるLC-MSの要部の構成図である。本実施例のLC-MSは、試料中に含まれる各種化合物を時間方向に分離する液体クロマトグラフ部(LC部)10と、分離された各種化合物を質量分析する質量分析部(MS部)20と、LC部10及びMS部20に接続されたシステムコントローラ30と、システムコントローラ30を介してLC部10及びMS部20を制御したり、MS部20から出力されるデータを処理したりする制御／処理部40と備えている。

[0031] LC部10は、移動相を貯留した移動相容器11、移動相を吸引して一定流量で送り出す送液ポンプ12、所定タイミングで試料を移動相中に注入するインジェクタ13、試料中の各種化合物を時間方向に分離するカラム14を含む。

[0032] MS部20は、カラム14から溶出する化合物を含む溶出液を大気雰囲気中にエレクトロスプレーしてイオン化するスプレーノズル21、試料中の化合物由来のイオンを真空雰囲気中に案内する加熱キャピラリ22、イオンを収束させつつ後段に輸送するイオンガイド23、24、特定の質量電荷比を持つイオンのみを通過させる四重極マスフィルタ25、及び、四重極マスフィルタ25を通り抜けてきたイオンを検出する検出器26を含む。

[0033] MS部20の検出器26で得られる検出信号は図示しないA/D変換器でデジタル値に変換されたあと、システムコントローラ30を介して制御／処理部40に入力される。制御／処理部40は所定の演算処理を行うことによりマススペクトルやクロマトグラムを作成したり定量分析を遂行したりする。制御／処理部40の実体は、パーソナルコンピュータ等のコンピュータであり、中央演算処理装置であるCPU(Central Processing Unit)41にメモリ42、キーボードやマウス等から成る入力部43、LCD(Liquid Crystal Display)等から成る表示部44、ハードディスクやSSD(Solid State Drive)等の大容量記憶装置から成る記憶部50が互いに接続されている。記憶部50には、OS(Operating System)51、パラメータテーブル作成プログラム52(本発明に係るプログラム)が記憶されると共に、設定内容

格納部 53（本発明における化合物テーブル保持部に相当）、及びパラメータテーブル格納部 54 が設けられている。制御／処理部 40 は、更に、外部装置との直接的な接続や、外部装置等との LAN（Local Area Network）などのネットワークを介した接続を司るためのインターフェース（I/F）45 を備えており、該インターフェース 45 よりネットワークケーブル NW（又は無線 LAN）を介してシステムコントローラ 30 に接続されている。

[0034] 図 1 においては、パラメータテーブル作成プログラム 52 に係るように、設定入力受付部 55、セグメント設定部 56、イベント時間決定部 57、及びドウェル時間決定部 58 が示されている。これらはいずれも基本的には CPU 41 がパラメータテーブル作成プログラム 52 を実行することによりソフトウェア的に実現される機能手段である。なお、パラメータテーブル作成プログラム 52 は必ずしも単体のプログラムである必要はなく、例えば LC 部 10 及び MS 部 20 を制御するためのプログラムの一部に組み込まれた機能であってもよく、その形態は特に問わない。

[0035] 本実施例の LC-MS により、試料に含まれる既知化合物の定量分析を行う際の動作の一例を簡単に説明する。この場合、MS 部 20 の四重極マスフィルタ 25 は、定量対象である化合物（以下、目的化合物という）由来のイオンの質量電荷比を選択的に通過させるように SIM 測定モードで駆動される。

[0036] 送液ポンプ 12 によりカラム 14 に略一定流量で移動相が送給されている状態で、インジェクタ 13 はその移動相中に試料を注入する。注入された試料は移動相の流れに乗ってカラム 14 に導入され、カラム 14 を通過する間に試料中の各種化合物は時間的に分離される。試料注入時点を基準として所定の時間が経過した時点付近（つまり、目的化合物の保持時間近傍）でカラム 14 出口から目的化合物は溶出し、該目的化合物は MS 部 20 のスプレーノズル 21 に達して該化合物由来のイオンが生成される。このイオンは加熱キャピラリ 22、イオンガイド 23、24 を経て四重極マスフィルタ 25 に導入される。四重極マスフィルタ 25 はその目的化合物由来の特定の質量電

荷比をもつイオンのみを選択的に通過させ、通過したイオンは検出器 26 に到達して検出される。制御／処理部 40 は検出器 26 から得られる検出信号に基づくデータにより、上記特定の質量電荷比におけるイオン強度と時間経過との関係を示すマスキロマトグラム（抽出イオンクロマトグラムとも呼ばれる）を作成する。

[0037] 試料に目的化合物が含まれていれば、上記マスキロマトグラム上で目的化合物の保持時間近傍にピークが現れる。そこで制御／処理部 40 は、マスキロマトグラム上で目的化合物由来のピークを抽出し、そのピーク面積値を計算する。そして、予め標準試料等を測定した結果により作成してあるピーク面積値と目的化合物の濃度（含有量）との関係を示す検量線を参照し、目的化合物の濃度を算出する。定量対象の化合物が複数ある場合には、化合物毎に異なる質量電荷比に対する S/M 測定を行って得られたデータに基づきマスキロマトグラムを作成し、上記と同様にそれぞれ目的化合物由来のピークの面積値を求め、その面積値から当該化合物の濃度を算出する。

[0038] 本実施例の LC-MS において、制御／処理部 40 は、記憶部 50 のパラメータテーブル格納部 54 に格納されているパラメータテーブルに従って、LC 部 10 及び MS 部 20 の動作を制御する。特に多成分一斉分析のように、試料に含まれる多数の化合物を 1 回の試料注入で以て定量する場合、パラメータテーブルを分析者自身が手作業で作成するのは大変煩雑でありミスも生じやすい。そのため、制御／処理部 40 は、化合物テーブルからパラメータテーブルを自動的に作成するパラメータテーブル作成プログラム 52 を備えており、このパラメータテーブル作成プログラム 52 は従来のパラメータテーブル自動生成とは異なる特徴的な機能を有している。

[0039] 以下、このパラメータテーブル作成プログラム 52 を中心に実行される、特徴的なパラメータテーブル作成処理について詳細に説明する。図 2 は本実施例の LC-MS におけるパラメータテーブル作成処理のフローチャートである。

[0040] まず、分析者が入力部 43 より所定の操作を行ってパラメータテーブル作

成プログラム52を起動させると、設定入力受付部55が表示部44の画面上に図3に示すような設定入力画面60を表示させる（ステップS11）。設定入力画面60には、パラメータテーブル作成の対象となる化合物テーブルが表示される化合物テーブル表示欄61と測定ループ時間入力欄63と向上比入力欄64が設けられている。該化合物テーブル表示欄61に表示される化合物テーブルは、1行がひとつの化合物に対応しており、測定対象とする複数の化合物についてそれぞれ化合物名、保持時間、プロセス時間、及び当該化合物について測定すべき1つの定量イオンの質量電荷比（ $m/z-1$ ）と2つの確認イオンの質量電荷比（ $m/z-2$ ,  $m/z-3$ ）が設定可能となっている。更に、この化合物テーブルの各行には、本実施例に特徴的な要素として各行に対応する化合物を高感度モードの対象とするか否かを指定するためのチェックボックス62が設けられている。

[0041] 分析者は入力部43を介して前記化合物テーブルに各目的化合物の化合物名、保持時間、プロセス時間、及び質量電荷比（ $m/z-1$ ,  $m/z-2$ , 及び $m/z-3$ ）を入力する（ステップS12）。図3の例では、これらの事項として図8に示した化合物テーブルと同一内容が入力されている。また、分析者は化合物テーブルに入力した目的化合物のうち高感度モードの対象とする化合物のチェックボックス62にチェックを入れ（ステップS13）、更に、測定ループ時間入力欄63及び向上比入力欄64にそれぞれ適宜の数値を入力する（ステップS14及びS15）。図3の例では、高感度モードの対象化合物として化合物Bが選択され、測定ループ時間 $T_L$ が300[msec]、向上比Kが3[倍]に設定されている。なお、ここで「向上比」とは同一セグメントに属する複数の化合物のうち高感度モードの対象化合物のイベント時間とその他の化合物のイベント時間との比であり、例えば向上比Kが「3」の場合、高感度モード対象化合物のイベント時間をその他の化合物のイベント時間の3倍とすることを意味している。

[0042] 上記入力設定が終了した状態で、分析者が「自動作成」ボタン65をクリック操作すると、上記設定入力画面60で設定された内容が設定内容格納部

5 3 に格納されると共に、パラメータテーブル自動作成処理の実行が指示される（ステップ S 1 6）。この指示を受けてセグメント設定部 5 6 が、設定内容格納部 5 3 から前記化合物テーブルを読み出し、該化合物テーブルに掲載されている各化合物の保持時間と設定されたプロセス時間とに基づいて、従来と同様に、測定時間全体又はその一部を適宜に区切ったセグメントを設定する（ステップ S 1 7）。具体的には、上述の(1)式に示した条件式を満たすような保持時間が隣接する 2 つの化合物を探索し、その 2 つの化合物の保持時間の中間点をセグメント境界として時間を区切る。図 3 に示した化合物テーブルでは、化合物 C と化合物 D という 2 つの化合物が条件式(1)を満たすから、化合物 C、D の保持時間の中間点である 10.8(min) にセグメント境界を設定し、その境界の前方をセグメント # 1、後方をセグメント # 2 とする。また、化合物 D と化合物 E も条件式(1)を満たすから、化合物 D、E の保持時間の中間点である 12.0(min) にもセグメント境界を設定し、その後方をセグメント # 3 とする。これにより、化合物 A ~ C は全て、測定開始時間が 9.5[min]、測定終了時間が 10.8[min] であるセグメント # 1 の期間中に測定するように割り当てられ、化合物 D は、測定開始時間が 10.8[min]、測定終了時間が 12.0[min] であるセグメント # 2 の期間中に測定するように割り当てられる。このときのセグメントと化合物との関係は上述した図 1 2 に示すようになる。

[0043] 次に、パラメータテーブル作成プログラム 5 2 が、変数 N を 1 に設定し（ステップ S 1 8）、ステップ S 1 7 で設定されたセグメント # N に割り当てられた化合物の数 m が 1 であるか否かを判定する（ステップ S 1 9）。m が 1 でなかった場合、すなわちセグメント # N に複数の化合物が割り当てられていた場合には、ステップ S 2 0 に進んでイベント時間の算出を行う。

[0044] 以下、ステップ S 2 0 におけるイベント時間の算出方法について説明する。1 つのセグメントでは、該セグメントに割り当てられた 1 つ又は複数の化合物に関する測定が繰り返し実行され、この繰り返し測定の 1 回当たりの実行時間の長さが測定ループ時間  $T_L$  である。この測定ループ時間  $T_L$  をそのセグメントに割り当てられた化合物の数に応じて分割することにより、前記繰

り返し測定の1回分における化合物1つ当たりの測定に掛ける時間であるイベント時間 $T_i$ が決定される。従来のパラメータテーブル自動作成では、測定ループ時間 $T_L$ を同一セグメントに割り当てられた化合物の数 $m$ で均等に分割することでイベント時間 $T_i$ を決定していたため、一つのセグメントに割り当てられた複数の化合物のイベント時間は互いに同一となっていた。これに対し、本実施例に係るLC-MSでは、高感度モードの対象化合物のイベント時間がその他の化合物のイベント時間の $K$ 倍（ $K$ は向上比）となるように測定ループ時間 $T_L$ を分割する。例えば、図3の例の場合、セグメント#1には上述の通り化合物A～Cが割り当てられ、そのうち化合物Bが高感度モードの対象として指定されている。また、測定ループ時間 $T_L$ は300[msec]、向上比 $K$ は3[倍]となっている。従って、化合物Bのイベント時間は、 $(300 \div (1+1+3)) \times 3 = 180$ [msec]となり、化合物A及びBのイベント時間はそれぞれ、 $(300 \div (1+1+3)) \times 1 = 60$ [msec]となる。これらの式を一般化すると以下の通りとなる。

高感度モードの対象化合物のイベント時間： $T_i = (T_L \div ((m-n) \times 1 + n \times K)) \times K$

その他の化合物のイベント時間： $T_i = (T_L \div ((m-n) \times 1 + n \times K)) \times 1$

（ただし、 $m$ ：セグメント# $N$ に割り当てられた化合物の数、 $n$ ：セグメント# $N$ に割り当てられた化合物のうち高感度モードの対象に指定された化合物の数）。

[0045] 一方、セグメント# $N$ に割り当てられた化合物の数 $m$ が1であった場合（ステップS19でYesだった場合）、イベント時間決定部57は、その化合物が高感度モードの対象であるか否かにかかわらず、イベント時間 $T_i$ を測定ループ時間 $T_L$ と等しい値とする（ステップS21）。例えば、図3の例では、セグメント#2に1つの化合物（化合物D）だけが割り当てられるため、該化合物に関するイベント時間 $T_i$ は測定ループ時間 $T_L$ と同じ300[msec]となる。

[0046] なお、このように、1つのセグメントに割り当てられた化合物が1つのみ

である場合は、該化合物が高感度モードに指定されていても指定されていなくてもイベント時間は同じとなるため、高感度モードによる効果を得ることができない。従って、このような場合はその旨を表示部 4 4 等で分析者に通知することが望ましい。

[0047] 次いで、ドウエル時間決定部 5 8 が、目的化合物のそれぞれに関して測定すべき複数のイオンの質量電荷比についてドウエル時間（データ蓄積時間）を算出する（ステップ S 2 2）。図 3 の例では、一つの化合物に対し測定すべきイオンは 3 つ（定量イオン  $m/z-1$ 、確認イオン  $m/z-2$ 、及び確認イオン  $m/z-3$ ）であるから、電圧安定待ち時間が 1 [msec] であるとする、セグメント # 1 に属する化合物 A、C の各イオンに対するドウエル時間  $T_D$  は  $(60-1 \times 3) \div 3 = 19$  [msec]、化合物 B の各イオンに対するドウエル時間  $T_D$  は  $(180-1 \times 3) \div 3 = 59$  [msec]、となる。また、セグメント # 2 に属する化合物 D の各イオンに対するドウエル時間  $T_D$  は  $(300-1 \times 3) \div 3 = 99$  [msec] となる。

[0048] なお、ステップ S 2 0 において、同一セグメントに割り当てられた複数の化合物が全て高感度モードに指定されていた場合、これらの化合物のイベント時間は全て等しくなり、高感度モードによる効果が得られないことになる。そのため、こうした場合も上記同様に分析者への通知を行うことが望ましい。

[0049] 続いて、パラメータテーブル作成プログラム 5 2 は、セグメント # N が最終セグメントであるか否かを判定し（ステップ S 2 3）、最終セグメントでなければ変数 N をインクリメントして（ステップ S 2 4）ステップ S 1 9 に戻る。したがって、ステップ S 1 7 で設定された全てのセグメントについて時間順に処理が遂行され、最終セグメントまで来るとステップ S 2 3 で Yes と判定される。そして、以上で算出されたイベント時間やドウエル時間等を含むパラメータテーブルが作成され（ステップ S 2 5）、パラメータテーブル格納部 5 4 に記憶される。

[0050] 図 4 は図 3 に示した設定入力画面の内容に基づいて自動的に作成されるパラメータテーブルの一例である。同図から分かるように、セグメント # 1 に

割り当てられた化合物A～Cのうち、高感度モードの対象化合物である化合物Bのイベント時間及びドウェル時間が、他の化合物（化合物A、C）のイベント時間及びドウェル時間よりも長くなっている。なお、図4の例において、化合物A～Cのイベント時間の合計は、 $60+180+60=300[\text{msec}]$ であり、ステップS14で設定された測定ループ時間 $T_L$ と等しくなる。また、化合物A、Cのイベント時間に対する化合物Bのイベント時間の比率は、 $180 \div 60 = 3$ であり、ステップS15で設定された向上比Kと等しくなる。このように、本実施例に係るLC-MSによれば、分析者が設定入力画面60上で高感度モードの対象化合物を指定すると共に向上比を入力するという簡単な操作を行うだけで、測定ループ時間に影響を及ぼすことなく、指定した化合物のイベント時間をその他の化合物のイベント時間より長く設定することができる。

[0051] なお、本実施例に係るパラメータテーブル作成プログラム52は、多成分一斉分析を行う際により優れた効果を発揮することができる。試料に含まれる多数の成分を一斉分析する場合、LC部10から時間的に近接して溶出する化合物の数が増えるため、同一セグメントに属する化合物の数が増大する。ここで、こうした多成分一斉分析の自動パラメータテーブル作成処理において、試料中に含まれる多数の成分のうち化合物A～Jの10種類の化合物が同一セグメントに割り当てられ、このうち化合物Bが高感度モードの対象化合物として指定されている場合を考える。このとき、高感度モードの対象化合物である化合物Bは、イベント時間が、 $(300 \div (1 \times 9 + 3 \times 1)) \times 3 = 75[\text{msec}]$ となり、ドウェル時間が、 $(75 - 1 \times 3) \div 3 = 24[\text{msec}]$ となる。また、その他の化合物（化合物A、C～J）は、イベント時間が、 $(300 \div (1 \times 9 + 3 \times 1)) \times 1 = 25[\text{msec}]$ となり、ドウェル時間が $(25 - 1 \times 3) \div 3 \div 7.3[\text{msec}]$ となる。一方、従来の自動パラメータテーブル作成処理では、これらの化合物のイベント時間はいずれも $300 \div 10 = 30[\text{msec}]$ となり、ドウェル時間は $(30 - 1 \times 3) \div 3 = 9[\text{msec}]$ となる。従って、本実施例に係るパラメータテーブル作成プログラム52によれば、高感度モードの対象化合物のドウェル時間は従来法で求められ

るドウエル時間の $24 \div 9 \div 2.7$ [倍]となり、その他の化合物のドウエル時間は従来法で求められるドウエル時間の $7.3 \div 9 \div 0.81$ [倍]となる。従って、S N比も、高感度モード対象化合物で従来法の2.7倍と高感度になり、その他の化合物でも従来法の約0.8倍とS N比の低下が最小限に抑えられている。これは、一部の化合物を高感度モードで測定することにより生じるデメリット（すなわち他の化合物におけるドウエル時間の減少）が多数の化合物で分散されるためである。

## 実施例 2

[0052] 続いて、本発明の実施例2によるLC-MSについて図5～図7を参照しつつ説明する。図5は本実施例のLC-MSにおけるパラメータテーブル作成プログラムによる処理手順を示すフローチャートであり、図6は本実施例における設定入力画面の一例である。また、図7は図6に示した設定内容に基づいて本実施例のLC-MSにおけるパラメータテーブル自動作成処理を実行することで作成されたパラメータテーブルを示す図である。なお、本実施例に係るLC-MSは図1に示した第1実施例によるLC-MSと同一の構成を有しており、パラメータテーブル作成プログラム52の設定入力受付部55、イベント時間決定部57、及びドウエル時間決定部58の動作のみが実施例1と異なっている。

[0053] 本実施例は、高感度モードの対象を、実施例1のように化合物単位で指定するのではなく、イオン単位で指定するものとなっている。すなわち、本実施例では各目的化合物について測定すべき複数の質量電荷比の中から高感度モードの対象とするものを分析者が指定する。以下、本実施例におけるパラメータテーブル作成処理について詳細に説明する。

[0054] まず、分析者が入力部43より所定の操作を行ってパラメータテーブル作成プログラム52を起動させると、設定入力受付部55が表示部44の画面上に設定入力画面70を表示させる（ステップS31）。本実施例における設定入力画面70の一例を図6に示す。設定入力画面70には、化合物テーブル表示欄71と測定ループ時間入力欄73と向上比入力欄74が設けられ

ており、化合物テーブル表示欄 7 1 に表示される化合物テーブルには、実施例 1 と同様に各目的化合物について化合物名、保持時間、プロセス時間、及び当該化合物について測定すべき 1 つの定量イオンの質量電荷比 ( $m/z-1$ ) と 2 つの確認イオンの質量電荷比 ( $m/z-2$ ,  $m/z-3$ ) を設定可能となっている。更にこの化合物テーブルには、本実施例に特徴的な要素として、各化合物について測定すべき複数の質量電荷比について、高感度モードの対象とするか否かを個別に指定するためのチェックボックス 7 2 a ~ 7 2 c が設けられている。なお、図 6 の各行に設けられた 3 つのチェックボックス 7 2 a ~ 7 2 c は、左から順にそれぞれ定量イオンの質量電荷比 ( $m/z-1$ )、第 1 の確認イオンの質量電荷比 ( $m/z-2$ )、及び第 2 の確認イオンの質量電荷比 ( $m/z-3$ ) に対応している。

[0055] 分析者は実施例 1 と同様に入力部 4 3 を介して前記化合物テーブルに各目的化合物の化合物名、保持時間、プロセス時間、及び質量電荷比 ( $m/z-1$ ,  $m/z-2$ , 及び  $m/z-3$ ) を入力する (ステップ S 3 2)。図 6 の例では、これらの事項として図 3 及び図 8 に示した化合物テーブルと同一内容が入力されている。また、分析者は各目的化合物の定量イオンの質量電荷比 ( $m/z-1$ ) と確認イオンの質量電荷比 ( $m/z-2$ ,  $m/z-3$ ) に対応するチェックボックス 7 2 a ~ 7 2 c の中から、高感度モードの対象とするイオンの質量電荷比のチェックボックスにチェックを入れ (ステップ S 3 3)、更に、測定ループ時間入力欄 7 3 及び向上比入力欄 7 4 にそれぞれ適宜の数値を入力する (ステップ S 3 4 及び S 3 5)。図 6 では、高感度モードの対象として化合物 B の定量イオンの質量電荷比が選択され、測定ループ時間  $T_L$  が 300[msec]、向上比  $K$  が 3 [倍] に設定されている。なお、本実施例において「向上比」とは、ある化合物について測定すべき複数のイオンのうち、高感度モードの対象イオンに対するドウエル時間とその他のイオンに対するドウエル時間との比であり、例えば向上比  $K$  が「3」の場合、高感度モードの対象イオンのドウエル時間をその他のイオンのドウエル時間の 3 倍とすることを意味している。

[0056] 上記入力設定が終了した状態で、分析者が「自動作成」ボタン 7 5 をクリ

ック操作すると、上記設定入力画面 70 で設定された内容が設定内容格納部 53 に格納されると共に、パラメータテーブル自動作成処理の実行が指示される（ステップ S36）。これにより、まずセグメント設定部 56 が実施例 1 と同様にしてセグメントの設定を行う（ステップ S37）。

[0057] 次に、パラメータテーブル作成プログラム 52 が、変数 N を 1 に設定し（ステップ S38）、イベント時間決定部 57 によるイベント時間  $T_I$  の算出を行う（ステップ S39）。本実施例では測定ループ時間  $T_L$  をセグメント # N に割り当てられた化合物の数  $m$  で割ることにより、化合物 1 つ当たりの測定時間であるイベント時間  $T_I$  を決定する（すなわち  $T_I = T_L \div m$ ）。図 6 の例の場合、測定ループ時間  $T_L$  は 300[msec] であり、セグメント # 1 には化合物 A～C の 3 つの化合物が割り当てられている。従って、化合物 A～C のイベント時間  $T_I$  はそれぞれ、 $300 \div 3 = 100$  [msec] となる。また、セグメント # 2 には 1 つの化合物（化合物 D）だけが割り当てられているため、該化合物に関するイベント時間  $T_I$  は、 $300 \div 1 = 300$  [msec] となる。

[0058] 次いで、ドウエル時間決定部 58 が、目的化合物のそれぞれに関して測定すべき複数のイオンについてドウエル時間（データ蓄積時間）を算出する（ステップ S40）。このとき、ドウエル時間決定部 58 は、高感度モードに指定されているイオンのドウエル時間  $T_D$  がその他のイオンのドウエル時間  $T_D$  の約 K 倍（K は向上比）となるよう、例えば、以下のような式に基づいて計算を行う。

$$\text{高感度モード対象イオン： } T_D = ((T_I - w \times a) \div ((a - b) \times 1 + b \times K)) \times K$$

$$\text{同一化合物の非対象イオン： } T_D = ((T_I - w \times a) \div ((a - b) \times 1 + b \times K)) \times 1$$

$$\text{その他のイオン： } T_D = (T_I - w \times a) \div a$$

（a は測定すべきイオンの数、b は高感度モードの対象イオン数、w は電圧安定待ち時間）

なお、前記「同一化合物の非対象イオン」とは、ある化合物について測定すべき複数のイオンのうち少なくとも 1 つが高感度モードの対象に指定されている場合において、同化合物について測定すべき複数のイオンのうちの残

りのイオン（高感度モードの対象に指定されていないイオン）を意味する。図6に示した化合物テーブルの場合、化合物Bの2つの確認イオン（ $m/z-2$ 、 $m/z-3$ ）が前記「同一化合物の非対象イオン」に相当する。また、前記「その他のイオン」とは、ある化合物について測定すべき複数のイオンがいずれも高感度モードの対象に指定されていない場合における、該複数のイオンを意味する。図6に示した化合物テーブルの場合、化合物A、C、D、Eの定量イオン（ $m/z-1$ ）及び確認イオン（ $m/z-2$ 、 $m/z-3$ ）が前記「その他のイオン」に相当する。

[0059] 図6の例では、一つの化合物に対し測定対象イオンは3つ（定量イオン $m/z-1$ 、確認イオン $m/z-2$ 、及び確認イオン $m/z-3$ ）であり、向上比Kは3[倍]であるから、電圧安定待ち時間が1[msec]であるとする、「高感度モード対象イオン」である化合物Bの定量イオン（ $m/z-1$ ）に対するドウエル時間 $T_D$ は、 $(100-1 \times 3) \div ((3-1) \times 1 + 1 \times 3) \times 3 = 58.2$ [msec]となる。

また、「同一化合物の非対象イオン」である化合物Bの確認イオン（ $m/z-2$ 、 $m/z-3$ ）に対するドウエル時間 $T_D$ は、それぞれ $((100-1 \times 3) \div ((3-1) \times 1 + 1 \times 3)) \times 1 = 19.4$ [msec]、となる。更に、「その他のイオン」である、化合物A及びCの定量イオンと確認イオンに対するドウエル時間は、 $(100-1 \times 3) \div 3 = 32.3$ [msec]、となる。また、セグメント#2に属する化合物Dの各イオンに対するドウエル時間 $T_D$ は $(300-1 \times 3) \div 3 = 99$ [msec]となる。

[0060] なお、ステップS40において、同一化合物について測定すべき複数のイオンが全て高感度モードの対象イオンであった場合、これらのイオンのドウエル時間は全て等しくなり、高感度モードによる効果が得られないことになる。そのため、このような指定ができないよう、ステップS33で分析者が高感度モードの対象イオンを指定する際に、設定入力画面70に設けられたチェックボックス72a～72cにおいて、一つの行につき所定の数（1つ又は2つ）のチェックボックスにチェックが入った時点で同じ行の残りのチェックボックスを無効にする（例えばクリックしてもチェックが入らないようにする）ことが望ましい。

[0061] 続いて、パラメータテーブル作成プログラム52は、セグメント#Nが最終セグメントであるか否かを判定し（ステップS41）、最終セグメントでなければ変数Nをインクリメントして（ステップS42）ステップS39に戻る。したがって、ステップS37で設定された全てのセグメントについて時間順に処理が遂行され、最終セグメントまで来るとステップS41でYesと判定される。そして、以上で算出されたイベント時間やドウエル時間を含むパラメータテーブルが作成され（ステップS43）、パラメータテーブル格納部54に記憶される。

[0062] 図7は図6に示した設定入力画面70の内容に基づいて自動的に作成されるパラメータテーブルの一例である。同図から明らかなように、本実施例では、各化合物について測定すべき複数のイオンに対してそれぞれ個別にドウエル時間が決定される。また、化合物Bについて測定すべき3つのイオンのうち、高感度モードの対象に指定された定量イオン ( $m/z-1$ ) に対するドウエル時間が、残りのイオン（確認イオン  $m/z-2$ ,  $m/z-3$ ）に対するドウエル時間よりも長くなっている。なお、図7の例において、化合物Bにおけるドウエル時間  $T_D$  と電圧安定待ち時間  $w$  の合計は、 $58.2 + 19.4 + 19.4 + 1 \times 3 = 100$  [ms] であり、ステップS39で設定された同化合物のイベント時間  $T_I$  と等しくなる。また、化合物Bにおける高感度モードの対象イオンのドウエル時間と同化合物における他のイオンのドウエル時間の比率は、 $58.2 \div 19.4 = 3$  であり、ステップS35で設定された向上比  $K$  と等しくなる。このように、本実施例に係るLC-MSによれば、分析者が設定入力画面70上で高感度モードの対象イオンを指定すると共に向上比を入力するという簡単な操作を行うことにより、各化合物のイベント時間に影響を及ぼすことなく、自動的に一部のイオンのドウエル時間をその他のイオンのドウエル時間より長く設定することができる。従って、例えば感度が悪い化合物について、その定量イオンを高感度モードの対象に設定することにより、定量に用いない確認イオンのドウエル時間を短縮し、その分、定量イオンのドウエル時間を延長して、高精度な定量を行うことができる。

[0063] なお、本実施例では、設定入力画面70の化合物テーブル表示欄71において、化合物テーブルの各行に測定すべきイオンの数と同数のチェックボックスを設けるものとしたが、これに限らず、化合物テーブルの各行にはチェックボックスをそれぞれ1つだけ設け、チェックが入れられた化合物について測定すべき複数のイオンのうち、定量イオンのみを自動的に高感度モードの対象とするようにしてもよい。この場合、図5のステップS31において、図3と同様の設定入力画面60を表示部44に表示する。そして、ステップS33において分析者が設定入力画面70上でチェックボックス62のいずれかにチェックを入れることにより、該チェックボックスが設けられた行に対応する化合物の定量イオンが高感度モードの対象イオンとして指定される。その後は、上記と同様にしてセグメントの設定（ステップS37）、イベント時間の算出（ステップS39）、及びドウェル時間の算出（ステップS40）等が実行され、図7に示したようなパラメータテーブルが作成される。

[0064] 以上、本発明を実施するための形態について実施例を挙げて説明を行ったが、本発明は上記実施例に限定されるものではなく、本発明の趣旨の範囲で適宜変形や修正、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。例えば上記実施例のLC-MSでは、MS部20はシングルタイプの四重極型質量分析計であるが、MS部20が三連四重極型の質量分析計であるLC-MS/MSにおいて、SIM測定と同様に、化合物毎に溶出時間範囲や測定対象質量電荷比などの測定条件を設定する必要があるMRM測定を行う場合に本発明を適用できることは当然である。また、LCの代わりにGCを用いたGC-MSやGC-MS/MSに本発明を適用可能なことも明らかである。

## 符号の説明

- [0065] 10…LC部  
20…MS部  
25…四重極マスフィルタ

26…検出器  
40…制御／処理部  
41…CPU  
42…メモリ  
43…入力部  
44…表示部  
45…インターフェース  
50…記憶部  
52…パラメータテーブル作成プログラム  
53…設定内容格納部  
54…パラメータテーブル格納部  
55…設定入力受付部  
56…セグメント設定部  
57…イベント時間決定部  
58…ドウェル時間決定部  
60、70、80…設定入力画面  
61、71、81…化合物テーブル表示欄  
62、72a～c…チェックボックス  
63、73、83…測定ループ時間入力欄  
64、74…向上比入力欄

## 請求の範囲

### [請求項1]

試料中の複数の化合物を時間方向に分離するクロマトグラフと、該クロマトグラフで分離された化合物由来のイオンを質量電荷比に応じて分離して検出する質量分析装置とを組み合わせで成り、前記質量分析装置が目的化合物に対応するクロマトグラムピークの前後で1乃至複数の特定のイオンの質量電荷比に対する選択イオンモニタリング（SIM）測定又は多重反応モニタリング（MRM）測定を実行するクロマトグラフ質量分析装置において、

a)測定対象である化合物毎に少なくとも、溶出時間範囲、及び測定すべき1又は複数のイオンの質量電荷比を特定する情報を含む化合物テーブルを記憶しておく化合物テーブル保持手段と、

b)前記化合物テーブルに含まれる化合物毎に高感度分析を行うか否かを分析者に指定させる高感度分析指定受付手段と、

c)前記化合物テーブルに含まれる各化合物の溶出時間範囲が重ならない時間位置に境界を定めることで測定時間単位であるセグメントを設定し、各セグメントにそれぞれ1又は複数の測定対象の化合物を割り当てるセグメント設定手段と、

d)前記セグメント設定手段により設定された各セグメントにおいて、予め与えられた各イオンの測定点時間間隔である測定ループ時間を当該セグメントに割り当てられた化合物の数に応じて分割することにより、各化合物についての測定時間であるイベント時間を決定するイベント時間決定手段と、

e)前記イベント時間決定手段により決定されたイベント時間と、各化合物について測定すべきイオンの数とに基づいて各質量電荷比についてのデータ収集時間であるドウェル時間を決定するドウェル時間決定手段と、

を有し、

前記イベント時間決定手段が、前記当該セグメントに割り当てられ

た化合物の中に高感度分析の対象化合物が含まれている場合に、同じセグメントに割り当てられた他の化合物のイベント時間に対する該高感度分析の対象化合物のイベント時間の比率が予め定められた比率となるように前記測定ループ時間を分割することを特徴とするクロマトグラフ質量分析装置。

[請求項2]

試料中の複数の化合物を時間方向に分離するクロマトグラフと、該クロマトグラフで分離された化合物由来のイオンを質量電荷比に応じて分離して検出する質量分析装置とを組み合わせ成り、前記質量分析装置が目的化合物に対応するクロマトグラムピークの前後で1乃至複数の特定のイオンの質量電荷比に対する選択イオンモニタリング（SIM）測定又は多重反応モニタリング（MRM）測定を実行するクロマトグラフ質量分析装置において、

a)測定対象である化合物毎に少なくとも、溶出時間範囲、及び測定すべき1又は複数のイオンの質量電荷比を特定する情報を含む化合物テーブルを記憶しておく化合物テーブル保持手段と、

b)前記化合物テーブルに含まれる質量電荷比毎に高感度分析を行うか否かを分析者に指定させる高感度分析指定受付手段と、

c)前記化合物テーブルに含まれる各化合物の溶出時間範囲が重ならない時間位置に境界を定めることで測定時間単位であるセグメントを設定し、各セグメントにそれぞれ1又は複数の測定対象の化合物を割り当てるセグメント設定手段と、

d)前記セグメント設定手段により設定された各セグメントにおいて、予め与えられた各イオンの測定点時間間隔である測定ループ時間と、当該セグメントに割り当てられた化合物の数とに基づいて各化合物についての測定時間であるイベント時間を決定するイベント時間決定手段と、

e)前記イベント時間決定手段により各化合物について決定されたイベント時間を、当該イベント時間に対応する化合物について測定すべ

き質量電荷比の数に応じて分割することにより、各質量電荷比についてのデータ収集時間であるドウエル時間を決定するドウエル時間決定手段と、

を有し、

前記ドウエル時間決定手段が、前記当該イベント時間に対応する化合物について測定すべき質量電荷比の中に高感度分析の対象として指定された質量電荷比が含まれている場合に、同じ化合物について測定すべき他の質量電荷比のドウエル時間に対する該高感度分析の対象として指定された質量電荷比のドウエル時間の比率が予め与えられた比率となるように前記当該イベント時間を分割することを特徴とするクロマトグラフ質量分析装置。

[請求項3]

試料中の複数の化合物を時間方向に分離するクロマトグラフと、該クロマトグラフで分離された化合物由来のイオンを質量電荷比に応じて分離して検出する質量分析装置とを組み合わせ成り、前記質量分析装置が目的化合物に対応するクロマトグラムピークの前後で1乃至複数の特定のイオンの質量電荷比に対する選択イオンモニタリング（SIM）測定又は多重反応モニタリング（MRM）測定を実行するクロマトグラフ質量分析装置において、

a)測定対象である化合物毎に少なくとも、溶出時間範囲、測定すべき定量イオンの質量電荷比、及び測定すべき確認イオンの質量電荷比を特定する情報を含む化合物テーブルを記憶しておく化合物テーブル保持手段と、

b)前記化合物テーブルに含まれる化合物毎に高感度分析を行うか否かを分析者に指定させる高感度分析指定受付手段と、

c)前記化合物テーブルに含まれる各化合物の溶出時間範囲が重ならない時間位置に境界を定めることで測定時間単位であるセグメントを設定し、各セグメントにそれぞれ1又は複数の測定対象の化合物を割り当てるセグメント設定手段と、

d)前記セグメント設定手段により設定された各セグメントにおいて、予め与えられた各イオンの測定点時間間隔である測定ループ時間と、当該セグメントに割り当てられた化合物の数とに基づいて各化合物についての測定時間であるイベント時間を決定するイベント時間決定手段と、

e)前記イベント時間決定手段により各化合物について決定されたイベント時間を、当該イベント時間に対応する化合物について測定すべき質量電荷比の数に応じて分割することにより、各質量電荷比についてのデータ収集時間であるドウエル時間を決定するドウエル時間決定手段と、

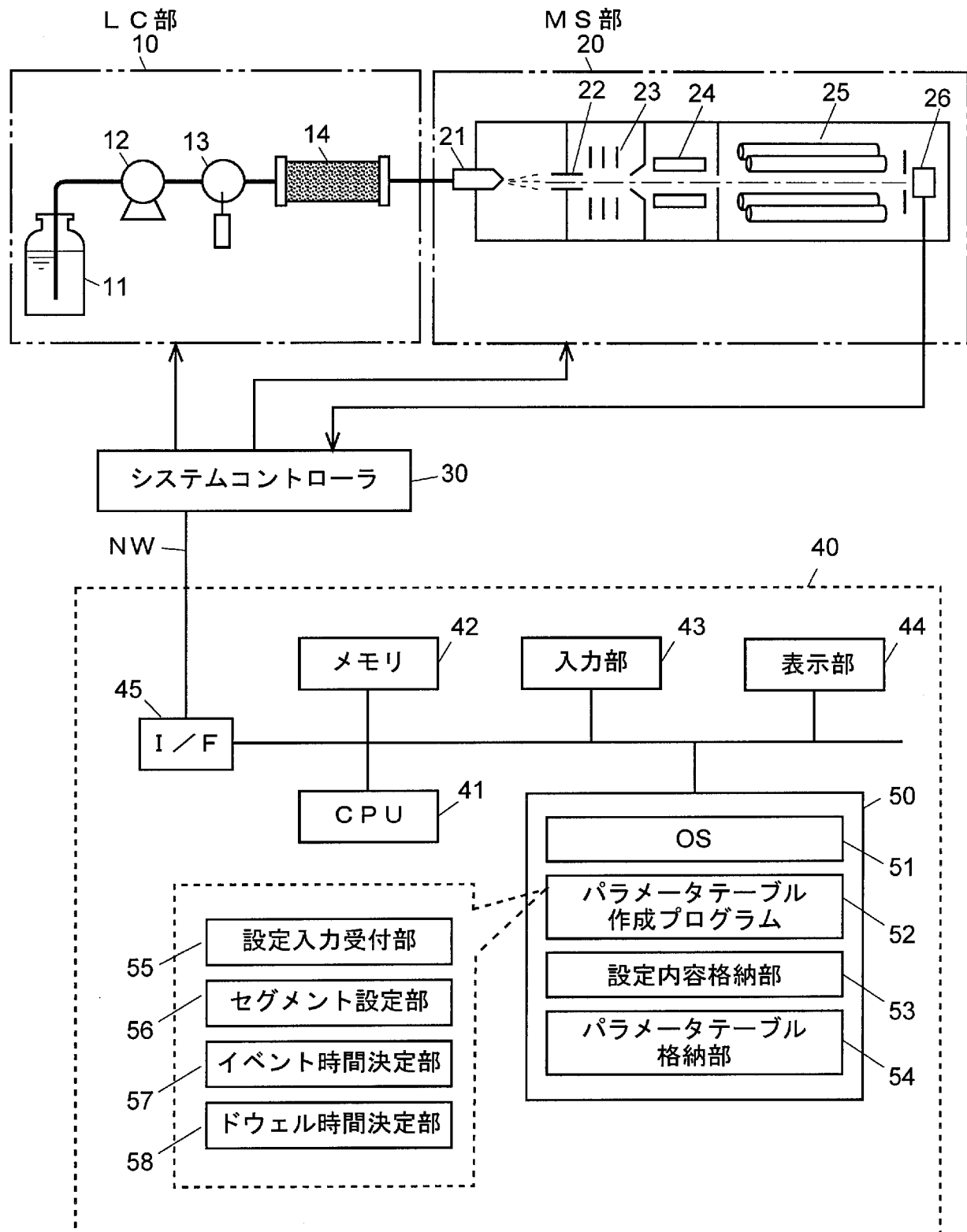
を有し、

前記ドウエル時間決定手段が、前記当該イベント時間に対応する化合物が高感度分析の対象として指定されている場合に、該化合物について測定すべき確認イオンの質量電荷比のドウエル時間に対する該化合物について測定すべき定量イオンの質量電荷比のドウエル時間の比率が予め与えられた比率となるように前記当該イベント時間を分割することを特徴とするクロマトグラフ質量分析装置。

[請求項4] 前記高感度分析指定受付手段が、更に前記比率を分析者に指定させることを特徴とする請求項1～3のいずれかに記載のクロマトグラフ質量分析装置。

[請求項5] コンピュータを請求項1～3のいずれかに記載されたクロマトグラフ質量分析装置の各手段として機能させるためのプログラム。

[図1]



[図2]

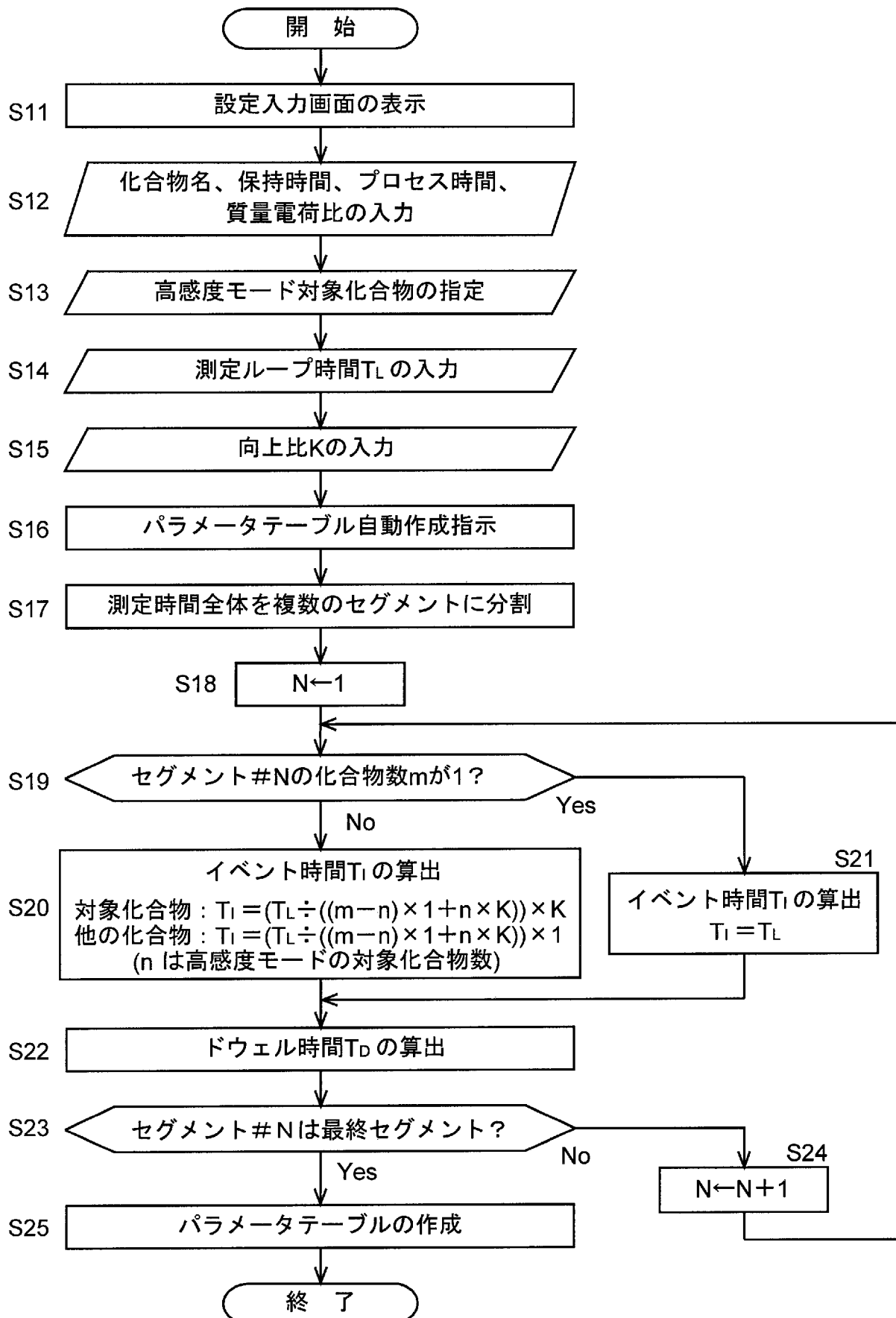


Figure 1 shows a screenshot of a mass spectrometry data analysis software interface. The interface includes a table of analysis results (60) and a control panel (61).

The table (60) displays the following data:

| No. | 化合物名 | 保持時間 (min) | プロセス時間 (min) | 定量イオン m/z-1 | 確認イオン m/z-2 | 確認イオン m/z-3 | 高感度モード                              |
|-----|------|------------|--------------|-------------|-------------|-------------|-------------------------------------|
| 1   | A    | 10.0       | ±0.5         | 150         | 160         | 170         | <input type="checkbox"/>            |
| 2   | B    | 10.1       | ±0.5         | 200         | 210         | 220         | <input checked="" type="checkbox"/> |
| 3   | C    | 10.2       | ±0.5         | 250         | 260         | 270         | <input type="checkbox"/>            |
| 4   | D    | 11.4       | ±0.5         | 160         | 306         | 235         | <input type="checkbox"/>            |
| 5   | E    | 12.6       | ±0.5         | 410         | 420         | 430         | <input type="checkbox"/>            |
| ⋮   | ⋮    | ⋮          | ⋮            | ⋮           | ⋮           | ⋮           | ⋮                                   |

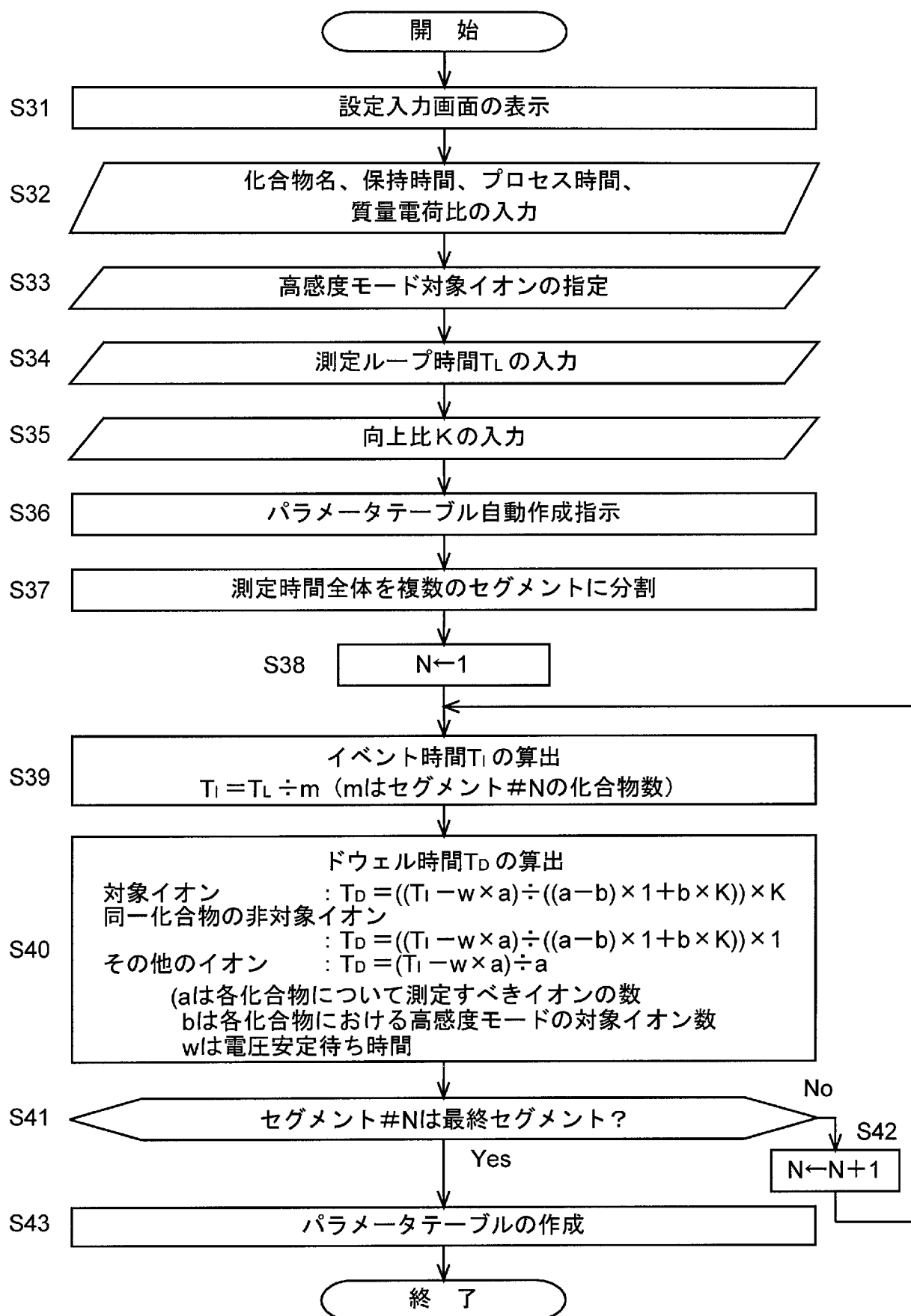
The control panel (61) includes the following elements:

- 測定ループ時間 (Measurement Loop Time): 300 msec
- 向上比 (Improvement Ratio): 3 倍
- 自動作成 (Automatic Generation) button

A vertical scrollbar (62) is located on the right side of the table.

[illegible]

[図5]



[図6]

70

| No. | 化合物名 | 保持時間<br>(min) | プロセス<br>時間(min) | 定量イオン<br>m/z-1 | 確認イオン<br>m/z-2 | 確認イオン<br>m/z-3 | 高感度<br>モード                                                                            |
|-----|------|---------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 1   | A    | 10.0          | ±0.5            | 150            | 160            | 170            | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>            |
| 2   | B    | 10.1          | ±0.5            | 200            | 210            | 220            | <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> |
| 3   | C    | 10.2          | ±0.5            | 250            | 260            | 270            | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>            |
| 4   | D    | 11.4          | ±0.5            | 160            | 306            | 235            | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>            |
| 5   | E    | 12.6          | ±0.5            | 410            | 420            | 430            | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>            |
| ⋮   | ⋮    | ⋮             | ⋮               | ⋮              | ⋮              | ⋮              | ⋮                                                                                     |

測定ループ時間  
向上比

300

msec

3

倍

72a 72b 72c

自動作成

73                      74                                      75

[図7]

| No. | 化合物名 | セグメント | 測定開始時間(min) | 測定終了時間(min) | イベント時間(msec) | 定量イオンm/z-1 | 確認イオンm/z-2 | 確認イオンm/z-3 | Dwell時間(msec) |       |       |
|-----|------|-------|-------------|-------------|--------------|------------|------------|------------|---------------|-------|-------|
|     |      |       |             |             |              |            |            |            | m/z-1         | m/z-2 | m/z-3 |
| 1   | A    | 1     | 9.5         | 10.8        | 100          | 150        | 160        | 170        | 32.3          | 32.3  | 32.3  |
| 2   | B    | 1     | 9.5         | 10.8        | 100          | 200        | 210        | 220        | 58.2          | 19.4  | 19.4  |
| 3   | C    | 1     | 9.5         | 10.8        | 100          | 250        | 260        | 270        | 32.3          | 32.3  | 32.3  |
| 4   | D    | 2     | 10.8        | 12.0        | 300          | 160        | 306        | 235        | 99.0          | 99.0  | 99.0  |
| 5   | E    | 3     | 12.0        | ⋮           | ⋮            | 410        | 420        | 430        | ⋮             | ⋮     | ⋮     |
| ⋮   | ⋮    | ⋮     | ⋮           | ⋮           | ⋮            | ⋮          | ⋮          | ⋮          | ⋮             | ⋮     | ⋮     |

[図8]

80

| No. | 化合物名 | 保持時間<br>(min) | プロセス<br>時間(min) | 定量イオン<br>m/z-1 | 確認イオン<br>m/z-2 | 確認イオン<br>m/z-3 |
|-----|------|---------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|
| 1   | A    | 10.0          | ±0.5            | 150            | 160            | 170            |
| 2   | B    | 10.1          | ±0.5            | 200            | 210            | 220            |
| 3   | C    | 10.2          | ±0.5            | 250            | 260            | 270            |
| 4   | D    | 11.4          | ±0.5            | 160            | 306            | 235            |
| 5   | E    | 12.6          | ±0.5            | 410            | 420            | 430            |
| ⋮   | ⋮    | ⋮             | ⋮               | ⋮              | ⋮              | ⋮              |

測定ループ時間

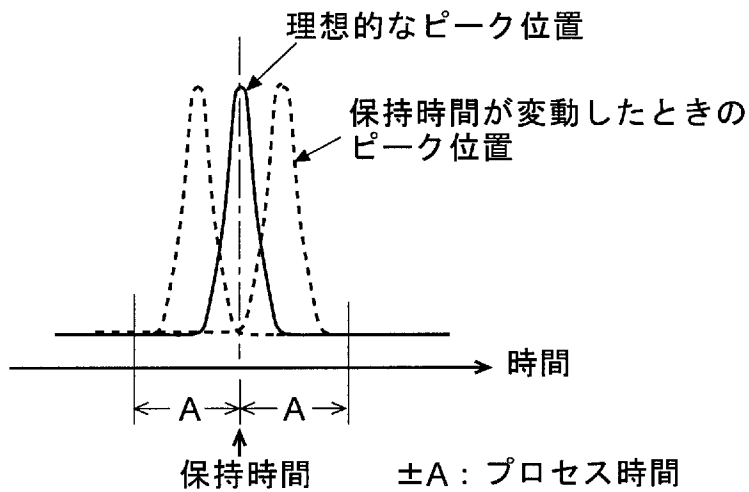
300

msec

自動作成

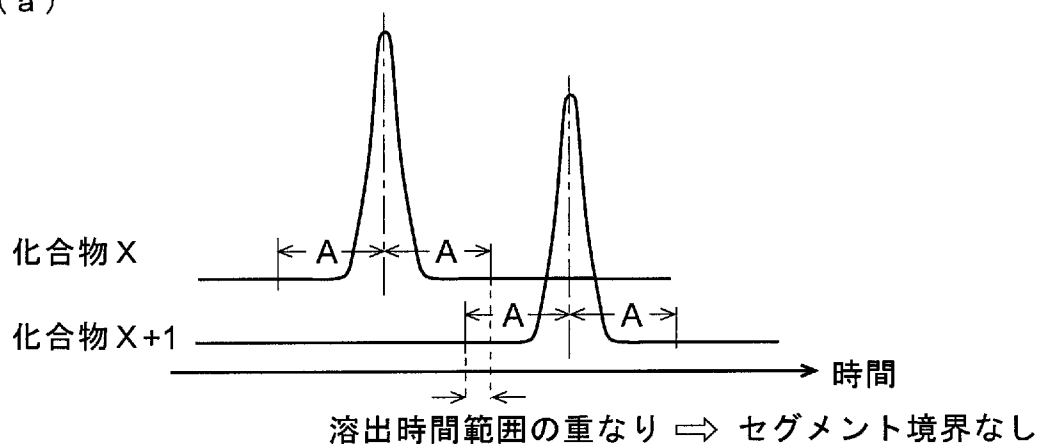
83

[図9]

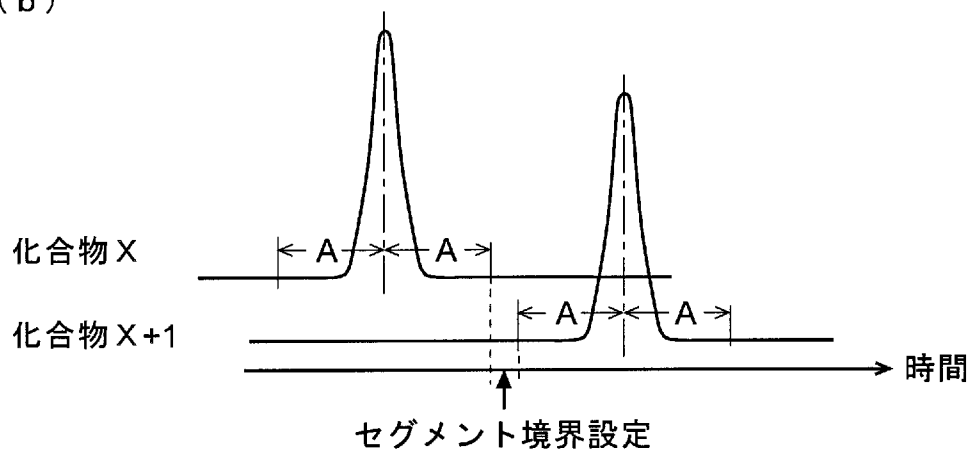


[図10]

(a)



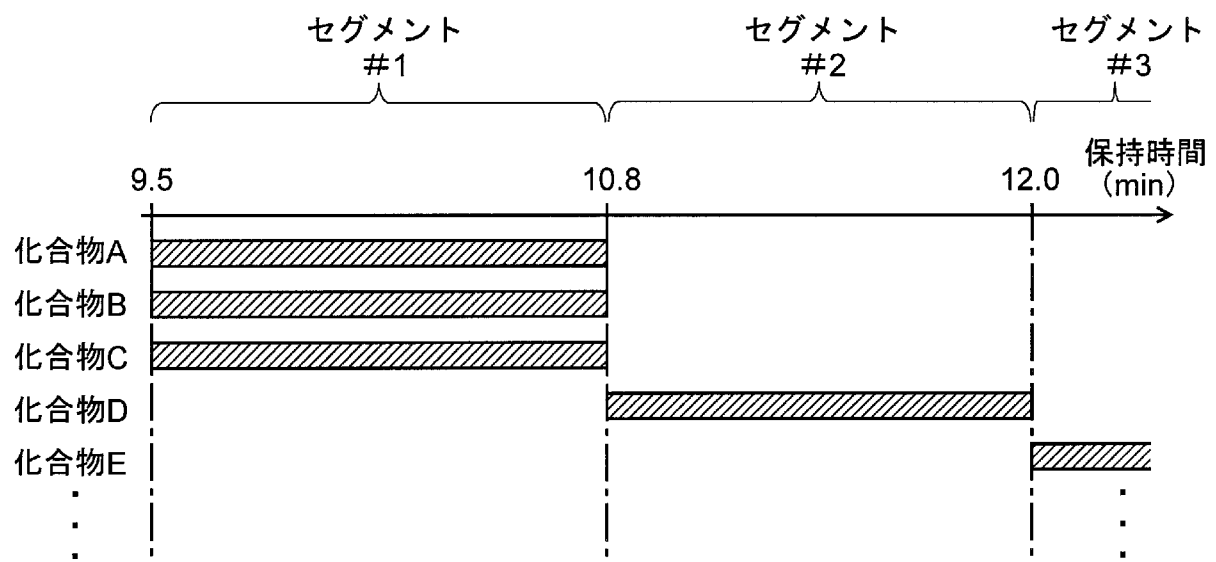
(b)



[図11]

| No. | 化合物名 | セグメント | 測定開始時間(min) | 測定終了時間(min) | イベント時間(msec) | 定量イオン<br>m/z-1 | 確認イオン<br>m/z-2 | 確認イオン<br>m/z-3 | Dwell 時間<br>(msec) |
|-----|------|-------|-------------|-------------|--------------|----------------|----------------|----------------|--------------------|
| 1   | A    | 1     | 9.5         | 10.8        | 100          | 150            | 160            | 170            | 32                 |
| 2   | B    | 1     | 9.5         | 10.8        | 100          | 200            | 210            | 220            | 32                 |
| 3   | C    | 1     | 9.5         | 10.8        | 100          | 250            | 260            | 270            | 32                 |
| 4   | D    | 2     | 10.8        | 12.0        | 300          | 160            | 306            | 235            | 99                 |
| 5   | E    | 3     | 12.0        | ⋮           | ⋮            | 410            | 420            | 430            | ⋮                  |
| ⋮   | ⋮    | ⋮     | ⋮           | ⋮           | ⋮            | ⋮              | ⋮              | ⋮              | ⋮                  |

[図12]



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2014/067811

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

G01N27/62(2006.01) i, H01J49/42(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)

G01N27/62, H01J49/42

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 | 1996-2014 |
| Kokai Jitsuyo Shinan Koho | 1971-2014 | Toroku Jitsuyo Shinan Koho | 1994-2014 |

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

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII), CiNii

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                  | Relevant to claim No. |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| A         | WO 2014/049823 A1 (Shimadzu Corp.),<br>03 April 2014 (03.04.2014),<br>paragraphs [0002] to [0012]; fig. 13 to 16<br>(Family: none)                                                                  | 1-5                   |
| A         | US 2011/0178273 A1 (EIDGENOSSISCHE TECHNISCHE<br>HOCHSCHULE ZURICH),<br>21 July 2011 (21.07.2011),<br>paragraphs [0060] to [0078]; fig. 1<br>& EP 2124060 A1 & EP 2283366 A1<br>& WO 2009/141141 A1 | 1-5                   |

☒ 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  
17 September, 2014 (17.09.14)

Date of mailing of the international search report  
30 September, 2014 (30.09.14)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2014/067811

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                                       | Relevant to claim No. |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| A         | Masahiko TAKINO, "Ekitai Chromatography/Shitsuryo Bunsekiho no Noyaku Zanryu Bunseki eno Riyo (Sono 2) -LC-MS/MS Oyobi LC-Q/TOFMS o Mochiita Shokuhin-chu no Noyaku Zanryu Bunseki-", Japanese Journal of Pesticide Science, 20 August 2012 (20.08.2012), vol.37, no.3, pages 297 to 302 | 1-5                   |

## A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. G01N27/62(2006.01)i, H01J49/42(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（I P C））

Int.Cl. G01N27/62, H01J49/42

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   | 1 9 2 2 - 1 9 9 6 年 |
| 日本国公開実用新案公報 | 1 9 7 1 - 2 0 1 4 年 |
| 日本国実用新案登録公報 | 1 9 9 6 - 2 0 1 4 年 |
| 日本国登録実用新案公報 | 1 9 9 4 - 2 0 1 4 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)  
CiNii

## C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の<br>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<br>請求項の番号 |
|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| A               | WO 2014/049823 A1（株式会社島津製作所）2014.04.03,<br>段落 [0002]-[0012], 第 13-16 図<br>(ファミリーなし)                                                                            | 1-5            |
| A               | US 2011/0178273 A1 (EIDGENOSSISCHE TECHNISCHE HOCHSCHULE<br>ZURICH) 2011.07.21, 段落 [0060]-[0078], 第 1 図<br>& EP 2124060 A1 & EP 2283366 A1 & WO 2009/141141 A1 | 1-5            |

☒ 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

「&amp;」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

1 7 . 0 9 . 2 0 1 4

国際調査報告の発送日

3 0 . 0 9 . 2 0 1 4

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁（I S A / J P）

郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5

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）

藤田 都志行

2 W

3 0 1 4

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 2 5 0

| C（続き）． 関連すると認められる文献 |                                                                                                                                      |                |
|---------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| 引用文献の<br>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<br>請求項の番号 |
| A                   | 滝埜 昌彦, 「液体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2) -LC-MS/MS および LC-Q/TOFMS を用いた食品中の農薬残留分析-」, 日本農薬学会誌, 2012.08.20, Vol. 37, No. 3, p. 297-302 | 1-5            |