(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1月4日(04.01.2018)

WIPO | PCT

(10) 国際公開番号
WO 2018/003011 A1

(51) 国際特許分類:
G01N 27/62 (2006.01) *G01N 30/86* (2006.01)
G01N 30/72 (2006.01)

(21) 国際出願番号： PCT/JP2016/069124

(22) 国際出願日： 2016年6月28日(28.06.2016)

(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: 上田 学(**UEDA, Manabu**); 〒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). 渡邉 淳(**WATANABE, Jun**); 〒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).

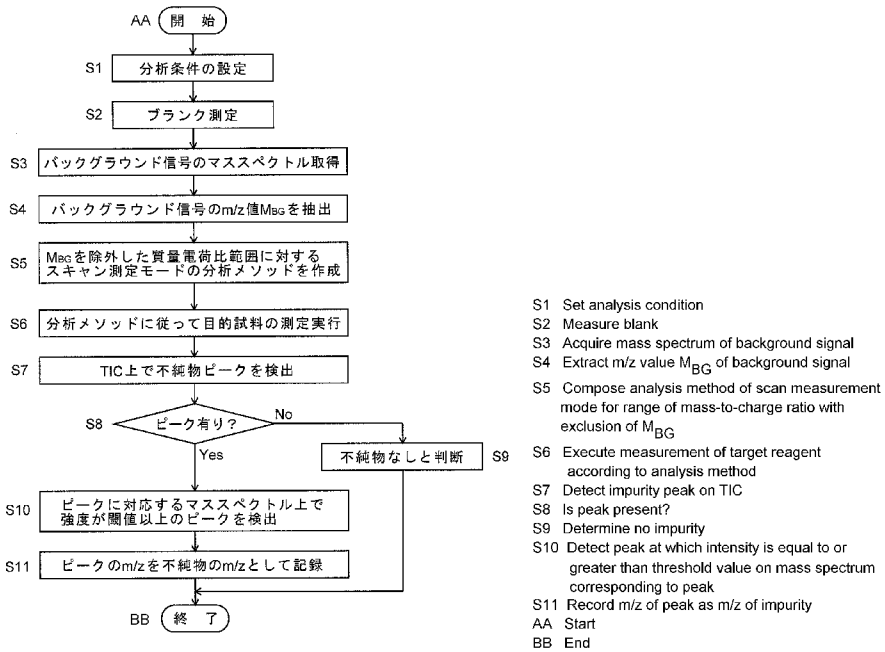
(74) 代理人: 特許業務法人京都国際特許事務所 (**KYOTO INTERNATIONAL PATENT LAW OFFICE**); 〒6008091 京都府京都市下京区東洞院通四条下ル元悪王子町３７番地 豊元四条烏丸ビル Kyoto (JP).

(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, 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, LU, LY, MA, MD, ME,

WO 2018/003011 A1

(54) **Title:** ANALYSIS DEVICE

(54) 発明の名称： 分析装置



(57) **Abstract:** The present invention even enables the detection of a trace component that could not have been detected under the influence of a moving phase in an LC-MS or a reagent added thereto, etc. First, a blank measurement is executed and, on a mass spectrum obtained therefrom, an m/z value M_{BG} of a background signal due to the moving phase, etc., is extracted (S2-S4). In addition, an analysis method is composed which executes a scan measurement in a plurality of divided ranges of m/z with the exclusion of the m/z value M_{BG} of the background signal

[続葉有]

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, 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))

from a prescribed range of m/z, and according to this analysis method, an LC/MS analysis for a target sample is executed (S5-S6). When a total ion chromatogram (TIC) is composed from data obtained thereby, an influence of the background signal hardly appears in the TIC, and a base line is lowered. Accordingly, an impurity peak is detected on this TIC (S7), and when the peak is present, an m/z of an impurity is specified from a mass spectrum around the peak (S8-S11).

(57) 要約:LC-MSにおいて移動相やそれに添加される試薬等の影響で従来は検出できなかった微量な成分の検出も可能とする。まず、ブランク測定を実行し、それにより得られるマススペクトル上で移動相等によるバックグラウンド信号のm/z値M_{BG}を抽出する(S2-S4)。そして、所定のm/z範囲からバックグラウンド信号のm/z値M_{BG}を除外した複数の分割されたm/z範囲のスキャン測定を実行する分析メソッドを作成し、この分析メソッドに従って目的試料のLC/MS分析を実行する(S5-S6)。それにより得られたデータからトータルイオンクロマトグラム(TIC)を作成すると、該TICにはバックグラウンド信号の影響が殆ど現れずベースラインが低くなる。そこで、このTIC上で不純物ピークを検出し(S7)、ピークがあれば該ピーク付近のマススペクトルから不純物のm/zを特定する(S8-S11)。

明　細　書

発明の名称 ： 分析装置

技術分野

[0001] 本発明は、液体クロマトグラフ（ＬＣ）やガスクロマトグラフ（ＧＣ）と質量分析装置とを組み合わせたクロマトグラフ質量分析装置、或いは分光分析装置などの分析装置に関する。

背景技術

[0002] 液体クロマトグラフ質量分析装置では、試料に含まれる様々な化合物を液体クロマトグラフで時間的に分離したあとにその化合物をそれぞれ質量分析装置で検出し、化合物毎に含有量に応じた強度信号を取得する。試料に含まれる化合物が未知である場合や未知である化合物を検出する必要がある場合には一般に、質量分析装置において所定の質量電荷比範囲に亘るスキャン測定が繰り返し行われ、これによって質量が未知である化合物についても漏れなく検出できるようにしている。

[0003] 医薬品製造・開発、農薬製造・開発などの合成化学分野では、試料中に目的とする化合物以外にどのような不純物が含まれているのかを調べることが重要である。液体クロマトグラフ質量分析装置を用いた不純物検出の一般的な手順は次のとおりである。

（１）試料に対するＬＣ／ＭＳ測定を行って得られるデータに基づきクロマトグラム（トータルイオンクロマトグラム）を作成し、該クロマトグラム上で不純物由来のピークを検出する。一般的には、既知である目的化合物由来のピーク（通常、このピークが信号強度が最大のメインピークである）の信号強度（ピーク高さ）に対し所定割合以上の信号強度を有するピークを不純物ピークとして検出する。

（２）検出された不純物ピークのピークトップの位置（保持時間）付近において得られたマススペクトルを確認し、該マススペクトルに現れるピークの位置から不純物の質量電荷比を求める。この質量電荷比から、或いは質量

電荷比と保持時間とから不純物が何であるのかを推定可能な場合もある。

[0004] 近年、試料に含まれるより微量な不純物を検出したいという要求が高まっている。しかしながら、上述したような従来の液体クロマトグラフ質量分析装置では、図５（ａ）に示すように、液体クロマトグラフで用いられる移動相中や移動相に添加される添加剤や緩衝剤、さらには移動相に含まれる夾雑物などの影響によってトータルイオンクロマトグラムのベースラインが上昇してしまい、微量の不純物のピークがそれに隠れてしまって検出できない場合があった。

[0005] 従来装置として特許文献１には、試料成分を含まない溶媒のみのブランク試料をＧＣ／ＭＳ分析することでバックグラウンドノイズが現れたクロマトグラムやマススペクトルを取得して記憶しておき、目的試料に対するＧＣ／ＭＳ分析を行うことで得られたクロマトグラムやマススペクトルから上記バックグラウンドノイズが現れたクロマトグラムやマススペクトルを差し引くことでバックグラウンドノイズの影響を除去する装置が開示されている。しかしながら、こうした処理を行ったとしても、クロマトグラムにおいてバックグラウンドノイズで上昇しているベースラインに隠れてしまっている不純物ピークを見つけることはできない。

また、ガスクロマトグラフと質量分析装置とを組み合わせたガスクロマトグラフ質量分析装置でも、キャリアガスに含まれる不純物などのために同様の問題がある。

先行技術文献

特許文献

[0006] 特許文献1：特開２０００－１３１２８４号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0007] 本発明は上記課題に鑑みてなされたものであり、その第１の目的は、例えば液体クロマトグラフにおける移動相やそれに添加される試薬の影響のため

に或いはガスクロマトグラフにおけるキャリアガスに含まれる不純物等のために、従来は検出できなかったような微量な化合物を検出することができるクロマトグラフ質量分析装置等の分析装置を提供することである。

[0008] また、本発明の第２の目的は、上述したような従来は検出できなかった微量な化合物を検出するための分析を実施する際に用いられる、分析条件等を含む分析メソッドを容易に作成することができる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

[0009] 上記課題を解決するためになされた本発明の第１の態様は、分析条件を含む分析メソッドに従って分析を実行することにより、所定のパラメータについての所定の値の範囲に亘るスペクトルを取得することが可能な分析装置において、

a)分析の際に現れるバックグラウンド信号のパラメータ値を記憶しておくバックグラウンド情報記憶部と、

b)前記分析条件の一つとして一若しくは複数のパラメータ値又はパラメータ値範囲が設定されたとき、そのパラメータ値又はパラメータ値範囲から前記バックグラウンド情報記憶部に記憶されているパラメータ値を除外した一若しくは複数のパラメータ値又はパラメータ値範囲を分析対象とした分析メソッドを作成する分析メソッド作成部と、

を備えることを特徴としている。

[0010] 本発明の第１の態様及び後述する第２の態様の分析装置において、上記パラメータは例えば質量電荷比や波長（又は波数）である。パラメータが質量電荷比である場合、本発明に係る分析装置は、誘導結合プラズマ質量分析装置（ＩＣＰ－ＭＳ）、マトリクス支援レーザ脱離イオン化飛行時間型質量分析装置（ＭＡＬＤＩ－ＴＯＦＭＳ）等を含む質量分析装置、液体クロマトグラフ質量分析装置、ガスクロマトグラフ質量分析装置などであり、スペクトルはマススペクトルである。パラメータが波長である場合、本発明に係る分析装置は、フォトダイオードアレイ検出器（ＰＤＡ）、紫外可視分光光度計

、フーリエ変換赤外分光光度計（ＦＴＩＲ）などの分光分析装置であり、スペクトルは吸光スペクトルや蛍光スペクトルである。

[0011] 本発明に係る分析装置が質量分析装置である場合、例えば四重極型質量分析装置のようなイオンを開裂させないシングルタイプの質量分析装置でも、三連（トリプル）四重極型質量分析装置のようなＭＳ／ＭＳ分析が可能な質量分析装置でもよい。

[0012] 本発明に係る第１の態様の分析装置がクロマトグラフにより時間的に分離された成分を質量分析装置により検出するクロマトグラフ質量分析装置である場合、

前記バックグラウンド情報記憶部は分析の際に現れるバックグラウンド信号の質量電荷比値を記憶しておき、

、前記分析メソッド作成部は、前記分析条件の一つである繰り返し分析対象の一若しくは複数の質量電荷比又は質量電荷比範囲が設定されたとき、その質量電荷比又は質量電荷比範囲から前記バックグラウンド情報記憶部に記憶されている質量電荷比を除外した質量電荷比又は質量電荷比範囲を繰り返し分析対象とした分析メソッドを作成する構成とすることができる。

[0013] 本発明に係る第１の態様の分析装置が液体クロマトグラフ質量分析装置である場合、バックグラウンド情報記憶部には分析の際に現れるバックグラウンド信号の質量電荷比が記憶される。ここでいうバックグラウンド信号は典型的には液体クロマトグラフに使用される移動相やそれに添加される各種試薬に由来するものであり、トータルイオンクロマトグラムにおいてそのほぼ全体に存在するものである。こうしたバックグラウンド信号はユーザ毎に或いは分析毎に変わる場合がある。また、移動相の流速、カラムの種類など、他の条件によってもバックグラウンド信号の出方が変わる可能性がある。

[0014] そこで本発明に係る第１の態様による液体クロマトグラフ質量分析装置では、ブランク分析を行うことで得られた結果に基づきバックグラウンド信号のパラメータ値つまりは質量電荷比を抽出して前記バックグラウンド情報記憶部に記憶するバックグラウンド情報取得部、をさらに備える構成とすると

よい。この構成では、試料を移動相中に注入せずに又は溶媒のみの試料を移動相に注入することでブランク分析を実際に行い、バックグラウンド情報取得部はそれによって得られた例えばマススペクトルからバックグラウンド信号の質量電荷比を抽出する。これにより、そのときの分析に使用する移動相やそのほかの条件の下で現れるバックグラウンド信号の質量電荷比を正確に求めることができる。

[0015] 分析メソッド作成部は、分析条件の一つとしてユーザにより又は自動的に設定された、繰り返し分析対象の１若しくは複数の質量電荷比又は質量電荷比範囲から、バックグラウンド情報記憶部に記憶されている質量電荷比を除外した質量電荷比又は質量電荷比範囲を求める。具体的には例えば、所定の質量電荷比範囲に亘るスキャン測定の繰り返しが設定されている場合には、その質量電荷比範囲からバックグラウンド情報記憶部に記憶されている一又は複数の質量電荷比を除外した、即ち質量電荷比範囲の途中が途切れたような質量電荷比範囲が求まる。また、複数の質量電荷比をターゲットとするＳＩＭ（選択イオンモニタリング）測定やＭＲＭ（多重反応モニタリング）測定の繰り返しが設定されている場合には、その複数の質量電荷比からバックグラウンド情報記憶部に記憶されている一又は複数の質量電荷比を除外した一又は複数の質量電荷比が求まる。

[0016] 分析メソッド作成部により作成される分析メソッドでは、上記バックグラウンド信号の質量電荷比を有するイオンが分析対象から除外される。そのため、この分析メソッドに従った分析により得られるトータルイオンクロマトグラムやマススペクトルには上記バックグラウンド信号が現れず、バックグラウンド信号の質量電荷比と不純物由来のイオンの質量電荷比とが同じでない限り、例えばトータルイオンクロマトグラム上で従来はバックグラウンド信号に隠れて観測できなった不純物等の微量成分のピークが観測できるようになる。

[0017] なお、本発明に係る第１の態様の分析装置において、上記バックグラウンド情報記憶部は、種々の条件の下でのバックグラウンド信号のパラメータ値

を記憶したデータベースとしてもよい。ここでいう種々の条件とは、上述したようにバックグラウンド信号の出方が変わる可能性がある条件であり、例えば液体クロマトグラフ質量分析装置では、移動相やそれに添加される各種試薬の種類のほか、移動相の流速やカラムの種類なども含むようにすることができる。こうしたデータベースはユーザ自身が作成してもよいが、装置メーカなどが提供するようにしてもよい。

[0018] 上記課題を解決するためになされた本発明の第２の態様は、分析条件を含む分析メソッドに従って分析を実行することにより、所定のパラメータについての所定の値の範囲に亘るスペクトルを取得することが可能な分析装置において、

a)分析対象から除外するパラメータ値又はパラメータ値範囲を設定する除外情報設定部と、

b)試料に対する分析を行うことで得られたスペクトル上で前記除外情報設定部により設定されたパラメータ値を除き、それ以外のパラメータ値で信号強度値が所定の閾値を超えたか否かを判定し、信号強度値が該閾値を超えたパラメータ値を求める強度値判定部と、

を備えることを特徴としている。

[0019] 本発明に係る第２の態様の分析装置において、上記「分析対象から除外するパラメータ値又はパラメータ値範囲」は例えば　上記第１の態様の分析装置において、バックグラウンド情報記憶部に記憶されているバックグラウンド信号のパラメータ値又はそれを含む所定幅のパラメータ値範囲とすることができる。

[0020] 本発明に係る第２の態様の分析装置がクロマトグラフにより時間的に分離された成分を質量分析装置により検出するクロマトグラフ質量分析装置である場合、

前記除外情報設定部は分析対象から除外する質量電荷比又は質量電荷比範囲を設定し、

前記強度値判定部は、試料に対する分析を行うことで得られたマススペク

トル上で前記除外情報設定部により設定された質量電荷比又は質量電荷比範囲を除き、それ以外の質量電荷比で信号強度値が所定の閾値を超えたか否かを判定し、信号強度値が該閾値を超えた質量電荷比を求める構成とすることができる。

[0021] 本発明に係る第２の態様の分析装置が液体クロマトグラフ質量分析装置である場合、試料に対するＬＣ／ＭＳ分析を行うことでマススペクトルが得られると、強度値判定部は、そのマススペクトル上で、除外情報設定部により設定された質量電荷比又は質量電荷比範囲を除いて、それ以外の質量電荷比で信号強度値が所定の閾値を超えたか否かを判定する。即ち、除外情報設定部により設定された質量電荷比や質量電荷比範囲内の任意の質量電荷比に如何に大きな強度のピークが存在しても該ピークは無視され、それ以外の質量電荷比で信号強度値が所定の閾値を超えているもののみが抽出される。

したがって、上述したように除外情報設定部でバックグラウンド信号の質量電荷比を設定しておくことによって、強度値判定部ではバックグラウンド信号以外の有意な成分、つまりは目的化合物や不純物などに由来するイオンの質量電荷比を求めることができる。

[0022] 本発明に係る第２の態様の分析装置では、試料に対する分析を行うことで得られたデータを用いて上記強度値判定部により得られた質量電荷比における抽出イオンクロマトグラム（慣用的にはマスクロマトグラムともいう）を作成するクロマトグラム作成部、をさらに備える構成とするとよい。

この構成によれば、試料中の目的化合物や不純物由来のピークが観測される抽出イオンクロマトグラムを自動的に作成することができ、例えばそれらクロマトグラム上のピークの面積値等から不純物を定量することも可能となる。

[0023] また本発明に係る第２の態様の分析装置が分析条件を含む分析メソッドに従って分析を実行するクロマトグラフ質量分析装置である場合、上記強度値判定部により得られた質量電荷比を繰り返し分析対象とした分析メソッドを作成する分析メソッド作成部、をさらに備える構成としてもよい。

[0024] この構成において、分析メソッド作成部は例えば、上記強度値判定部により得られた質量電荷比をターゲットとするＳＩＭ測定を実行する分析メソッド作成する。また、質量分析装置がＭＳ／ＭＳ分析が可能な質量分析装置である場合には、上記強度値判定部により得られた質量電荷比をプリカーサイオンとするプロダクトイオンスキャン測定や、得られた質量電荷比をプリカーサイオンとし該質量電荷比に対応して予め定められた質量電解比をプロダクトイオンとするＭＲＭ測定を実行する分析メソッドを作成する。これにより、バックグラウンド信号に影響を受けずに試料中の目的化合物や不純物をターゲットとして分析を行うための分析メソッドを自動的に作成することができる。

[0025] また本発明に係る第２の態様の分析装置では、上述したようにＳＩＭ測定等を行う分析メソッドを作成するのではなく、分析実行中にターゲットとすべき成分が見つかったならば直ぐにＳＩＭ測定等を実施するようにしてもよい。

即ち、本発明に係る第２の態様の分析装置において、上記強度値判定部は、試料に対する分析の実行中に略リアルタイムで得られたマススペクトルに基づいて信号強度値が前記閾値を超えた質量電荷比を求め、該質量電荷比が得られたときに該質量電荷比をターゲットとするＳＩＭ測定又はプロダクトイオンスキャン測定若しくはＭＲＭ測定を実行するように各部を制御する分析制御部、をさらに備える構成としてもよい。

[0026] この構成では、ＬＣ／ＭＳ分析やＧＣ／ＭＳ分析の実行中に着目すべき成分が見つかった場合に該成分をターゲットとしたＳＩＭ測定等が速やかに実施されるので、該成分についての抽出イオンクロマトグラムなどを得るために再度同じ試料をＬＣ／ＭＳ分析やＧＣ／ＭＳ分析する必要がない。そのため、分析効率を高めることができるとともに、分析すべき試料の量が少なくて済む。

発明の効果

[0027] 本発明に係る第１の態様の分析装置によれば、例えば液体クロマトグラフ

における移動相や試薬等の影響のために、或いはガスクロマトグラフにおけるキャリアガス中の不純物の影響のために、従来は検出できなかった微量な不純物などをクロマトグラム上で検出することが可能となる。また本発明に係る第１の態様の分析装置によれば、作成された分析メソッドに従って分析を実施する際に微量な不純物などの影響を除去することができるので、データ収集後にデータ処理によってバックグラウンドを除去するのとは異なり、分析実行中にリアルタイムで不純物の有無を確認することができる。また、そうした分析を行うための分析メソッドを自動的に作成することができるので、ユーザの負担を軽減することができる。

[0028] 本発明に係る第２の態様の分析装置によれば、例えば液体クロマトグラフにおける移動相や試薬等の影響のために、或いはガスクロマトグラフにおけるキャリアガス中の不純物の影響のために、従来は検出できなかった微量な不純物由来のイオンの質量電荷比を容易に確認することができる。また、そうした不純物をターゲットとした分析を行うための分析メソッドを自動的に作成することができる。さらにまた、不純物由来のイオンの質量電荷比における抽出イオンクロマトグラム上でピークを検出するとで不純物の保持時間も確認することができる。

図面の簡単な説明

[0029] [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におけるスキャン測定の説明図。

[図3]第１実施例のＬＣ－ＭＳにおける不純物確認処理の手順を示すフローチャート。

[図4]ブランク分析で得られるマススペクトルの一例を示す図。

[図5]バックグラウンド信号を除去していないトータルイオンクロマトグラムの一例を示す図（ａ）及びバックグラウンド信号を除去したトータルイオンクロマトグラムの一例を示す図（ｂ）。

[図6]本発明の第２実施例であるＬＣ－ＭＳの要部の構成図。

[図7]第２実施例のＬＣ－ＭＳにおける不純物確認処理の手順を示すフローチ

ャート。

[図8]第２実施例のＬＣ－ＭＳにおける不純物確認処理の手順を示すフローチャート。

発明を実施するための形態

[0030] ［第１実施例］

本発明に係る第１実施例であるＬＣ－ＭＳについて、添付図面を参照して説明する。図１は第１実施例のＬＣ－ＭＳの要部の構成図である。

測定部１は、液体クロマトグラフ（ＬＣ部）１１と質量分析計（ＭＳ部）１２とを含む。液体クロマトグラフ１１は、移動相容器１１１から移動相を吸引して送給する送液ポンプ１１２と、移動相中に試料を注入するインジェクタ１１３と、試料中の各成分を分離するカラム１１４と、を含む。一方、質量分析計１２は質量分析器として四重極マスフィルタを有する四重極型質量分析計である。

[0031] 測定部１で得られた検出信号はアナログデジタル変換器（ＡＤＣ）２でデジタルデータに変換され、制御・処理部４に入力される。入力部５や表示部６が接続されている制御・処理部４は、データ記憶部４１、バックグラウンド情報抽出部４２、バックグラウンド情報記憶部４３、分析メソッド作成部４４、分析メソッド記憶部４５、不純物検出部４６などの機能ブロックを含む。また、制御・処理部４は分析制御部３を介して測定部１の動作を制御する。

なお、制御・処理部４の各機能は、パーソナルコンピュータに予めインストールされた専用の制御・処理ソフトウエアを該コンピュータ上で実行することにより達成されるものとすることができる。

[0032] 第１実施例のＬＣ－ＭＳにおける特徴的な動作を図２～図５を参照して説明する。

図３は本実施例のＬＣ－ＭＳにおける不純物検出の制御・処理のフローチャート、図２は本実施例のＬＣ－ＭＳにおけるスキャン測定の説明図、図４はブランク分析で得られるマススペクトルの一例を示す図、図５（ａ）はバ

ックグラウンド信号を除去していないトータルイオンクロマトグラム（ＴＩＣ）の一例を示す図、図５（ｂ）はバックグラウンド信号を除去したＴＩＣの一例を示す図である。

[0033] まず、ユーザは入力部５から、質量分析計１２において実施するスキャン測定の質量電荷比範囲（つまり下限値M_{min}及び上限値M_{max}）を含む分析条件を設定する（ステップＳ１）。設定された分析条件は分析メソッド記憶部４５に一旦記憶される。次に、制御・処理部４から指示を受けた分析制御部３は先に記憶された分析条件に従って測定部１を制御することでブランク測定を実行する（ステップＳ２）。ブランク測定では、液体クロマトグラフ１１において試料は移動相中に注入されないか或いは溶媒のみを含む試料が移動相中に注入される。質量分析計１２はM_{min}～M_{max}の質量電荷比範囲のスキャン測定を繰り返し行う。図２（ａ）はこのときに質量分析計１２の四重極マスフィルタに印加される電圧を模式的に示したものである。

[0034] ブランク測定においては、試料成分は質量分析計１２に導入されないため、スキャン測定によって得られるマススペクトルは主として移動相中の成分を反映したものである。即ち、移動相中の成分によるバックグラウンド信号のマススペクトルを構成するデータがデータ記憶部４１に格納される（ステップＳ３）。

[0035] 次に、バックグラウンド情報抽出部４２はバックグラウンド信号のマススペクトルにおいて強度値が所定の閾値以上であるピークを抽出し、そのピークの質量電荷比をバックグラウンド信号の質量電荷比M_{BG}として求める（ステップＳ４）。いま例えば図４に示すバックグラウンド信号のマススペクトルが得られたとしたとき、強度値が閾値以上である二つのピークに対応したm/z２７９、３９１をバックグラウンド信号の質量電荷比M_{BG}として抽出する。

[0036] 次いで分析メソッド作成部４４は、先に設定されたスキャン測定の質量電荷比範囲M_{min}～M_{max}の中でバックグラウンド信号の質量電荷比M_{BG}を除外した質量電荷比範囲を求め、これをスキャン測定の対象とする分析メソッドを作成する（ステップＳ５）。いま、M_{min}～M_{max}：m/z ２５０～５００でありM_{BG1}

：m/z２７９、M_{BG2}：m/z３９１である場合には、図２（ｂ）に示すように、m/z２５０～２７８、２８０～３９０、３９２～５００という三つの質量電荷比範囲がスキャン測定対象となる。なお、或る一つの質量電荷比の値に対し除外すべき質量電荷比の幅（上記例では±１）を適宜変えても構わない。こうしてスキャン測定対象の質量電荷比範囲が変更された分析メソッドが分析メソッド記憶部４５に保存される。

[0037] 引き続いて、分析制御部３はステップＳ５で作成された分析メソッドに従って目的試料に対するＬＣ／ＭＳ分析を実行するように測定部１を制御する（ステップＳ６）。このとき、カラム１１４で各種成分が時間的に分離されて質量分析計１２に導入されるが、上記バックグラウンド信号の原因となった成分（例えば移動相中の成分）も質量分析計１２に導入される。ただし、バックグラウンド信号の原因となった成分由来のイオンの質量電荷比はスキャン測定対象から除外されているため、この成分由来のイオンの強度は収集されるデータに反映されない。

[0038] 目的試料に対するＬＣ／ＭＳ分析により得られたデータはデータ記憶部４１に格納される。そして、分析終了後に不純物検出部４６はデータ記憶部４１に格納されたデータに基づいてＴＩＣを作成し、該ＴＩＣ上で信号強度が最大であるピークをメインピークとし、該メインピークの信号強度に対し所定割合の閾値を定め、信号強度が該閾値以上であるピークを不純物ピークとして検出する（ステップＳ７）。上述したように、移動相等に由来する主要なバックグラウンド信号は分析結果であるデータには反映されていないので、図５（ｂ）に示すようにＴＩＣにおいてバックグラウンド信号によるベースラインの盛り上がりはなくなる。その結果、従来はベースラインに隠れていた微小な不純物ピークも検出できるようになる。

[0039] ＴＩＣ上でピークが検出されなければ（ステップＳ８でＮｏ）、不純物検出部４６は不純物なしと判断する（ステップＳ９）。一方、ＴＩＣ上でピークが検出された場合には（ステップＳ８でＹｅｓ）、該ピークの保持時間付近に得られたマススペクトル上で信号強度が所定の閾値以上であるスペクト

ルピークを検出する（ステップＳ１０）。そして、そのスペクトルピークの質量電荷比を求め、これを不純物の質量電荷比として記録したり表示したりする（ステップＳ１１）。

[0040] なお、上記実施例では、基本的に一連の処理や制御を自動的に行っていたが、その一部をユーザが手作業で行うようにしてもよい。例えば、上記ステップＳ７においてＴＩＣを作成したあとに該ＴＩＣを表示部６の画面上に表示し、そのあとの作業、つまりはＴＩＣ上での不純物ピークの確認や不純物がある場合のマススペクトル上での不純物の質量電荷比の確認などはユーザが手作業で行うようにしてもよい。また、ステップＳ４においてマススペクトルからバックグラウンド信号の質量電荷比を抽出する際に、表示部６の画面上に表示されたマススペクトルをユーザが確認し、手作業でバックグラウンド信号の質量電荷比を選択するようにしてもよい。

[0041] また、上記実施例では、ブランク測定やそのあとの目的試料に対するＬＣ／ＭＳ分析において所定の質量電荷比範囲のスキャン測定が行われたが、質量電荷比を実質的に連続的に走査させるスキャン測定でなくてもよい。例えば、所定の質量電荷比範囲内で質量電荷比を所定のステップ幅（例えば１Daや２Da）ずつ変化させるようにしてもよい。これは、多数のＳＩＭ測定の組み合わせとみることもできるし、間欠的なスキャン測定であるとみることもできる。また、試料に含まれる不純物の質量が推定できる場合、或いは既知である不純物が含まれるか否かを調べたいような場合には、不純物の質量に対応した質量電荷比をターゲットとするＳＩＭ測定を行うようにしてもよい。

[0042] また、上記実施例では、ブランク測定を行ってその結果に基づきバックグラウンド信号の質量電荷比を求めたのに引き続いて目的試料のＬＣ／ＭＳ分析を実行していたが、目的試料のＬＣ／ＭＳ分析時に試料を移動相に注入してから最初のピークが出現するまでの期間中にバックグラウンド情報を取得し、その結果に基づいて分析途中で分析メソッドを変更して試料中の各成分のデータを取得するようにしてもよい。また、バックグラウンド情報を取得

するためにブランク測定を実行するのではなく、目的試料の分析時以外の別の目的のデータ取得時に併せてバックグラウンド情報を取得するようにしてもよい。例えば、検量線用データを取得する際や、移動相、カラム、グラジエント等の分析条件の検討時にバックグラウンド情報を得るようにしてもよい。また、装置の電圧／ガスなどの最適化の作業時にバックグラウンド情報を得るようにしてもよい。特に質量分析計１２がトリプル四重極型質量分析計である場合には衝突誘起解離エネルギ等を自動的に最適化する機能を有しているから、そうした機能の中にバックグラウンド情報を取得する機能を盛り込むようにしてもよい。また、測定手法のバリデーション作業時にバックグラウンド情報を得るようにしてもよい。さらには、ＭＡＬＤＩイオン源を用いた質量分析装置の場合には、マトリクス効果の検討の際にバックグラウンド情報を得るようにしてもよい。

[0043] また上記実施例のＬＣ－ＭＳでは、予め様々な条件の下でのバックグラウンド信号の質量電荷比を求めてバックグラウンド情報記憶部４３に記憶しておき、目的試料を分析する際に、その分析の条件に対応した又はそれに最も近い条件の下でのバックグラウンド信号の質量電荷比を記憶部４３から読み出して分析メソッドを作成するようにしてもよい。

ここで、様々な条件とは、使用する移動相の種類や移動相に添加する各種の試薬の種類や濃度、さらには移動相の流速、使用するカラムの種類などを含むようにするとよい。これは、様々な分析条件とバックグラウンド信号の質量電荷比とを対応付けた一種のデータベースであり、こうしたデータベースを利用することによって、目的試料の分析毎にブランク測定を行わなくても十分にバックグラウンド信号を除去したＴＩＣを得ることができる。

[0044] また、上述したようなＬＣの分離条件以外に様々な条件の下でのバックグラウンド情報を予め記憶しておいて利用するようにすることができる。例えば、固相抽出（逆相、順相）や液相抽出などの前処理法毎、サンプルの保管容器（バイアル、バイアルキャップ、移動相ビン、カラム）毎、使用する内標用試薬毎、イオンペア試薬毎、さらには、サンプルのロッド毎や純度毎、

のバックグラウンド情報を記憶するようにしてもよい。また、サンプルの種類毎（例えばホウレンソウでは○○、トマトでは●●、マウスではＸＸ等）、質量分析装置におけるイオン化方法（例えばＥＳＩ法では○○、ＡＰＣＩ法では●●等）毎のバックグラウンド情報を記憶しておくようにしてもよい。さらには、培養細胞の不純物測定の場合であれば、培養時間、培養元の細胞別、培養温度などに応じたバックグラウンド情報を記憶しておいてもよいし、メタボロミクスなどの分析においては、「比較対象とするサンプル」に応じてバックグラウンド情報を記憶しておいてもよい。また、マトリクス（試料以外に存在する物質、共存物質）毎（例えば生体試料ではマトリクスが血漿、尿等）にバックグラウンド情報を記憶しておいてもよい。また、こうしたバックグラウンド情報は予め装置の製造メーカからユーザに提供されるメソッドパッケージに盛り込まれていてもよい。

[0045] また、上記実施例のＬＣ－ＭＳでは作成された分析メソッドに従って目的試料に対するＬＣ／ＭＳ分析を行いＴＩＣ等を作成したが、後述するようなイメージング質量分析装置では、バックグラウド情報を除外した情報に基づいて取得したデータから質量分析イメージング画像を作成して表示するようにしてもよい。

[0046] ［第２実施例］

次に、本発明に係る第２実施例であるＬＣ－ＭＳについて、添付図面を参照して説明する。

図６は第２実施例のＬＣ－ＭＳの要部の構成図であり、図１に示した第１実施例のＬＣ－ＭＳと同じ構成要素には同じ符号を付している。測定部１、ＡＤＣ２、分析制御部３は第１実施例のＬＣ－ＭＳと同じである。制御・処理部４は、第１実施例のＬＣ－ＭＳと同様のデータ記憶部４１、バックグラウンド情報抽出部４２、バックグラウンド情報記憶部４３のほか、有意ピーク検出部４０１、自動ＳＩＭ測定制御部４０２、ＥＩＣ作成部４０３、分析メソッド作成部４０４などの機能ブロックを含む。

[0047] 第２実施例のＬＣ－ＭＳにおける特徴的な動作を図７、図８を参照して説

明する。

図８は本実施例のＬＣ－ＭＳにおける不純物検出の制御・処理のフローチャート、図７は本実施例のＬＣ－ＭＳにおける有意ピーク検出動作の説明図である。

[0048] 図８においてステップＳ２１～Ｓ２４の処理は図３におけるステップＳ１～Ｓ４と同じであり、バックグラウンド情報記憶部４３にはバックグラウンド信号の質量電荷比M_{BG}が記憶される。そのあと、本実施例のＬＣ－ＭＳでは、分析制御部３は目的試料に対するＬＣ／ＭＳ分析を実行するように測定部１を制御し測定を開始する（ステップＳ２５）。このときには、ブランク測定時と同様に、質量分析計１２において所定の質量電荷比範囲Mmin～Mmaxに亘るスキャン測定が行われる。

[0049] 目的試料に対するスキャン測定が行われる毎に、有意ピーク検出部４０１は得られたデータに基づいてリアルタイムでマススペクトルを作成し、そのマススペクトル上で有意なピークを検出する。その際に、バックグラウンド情報記憶部４３に記憶されているバックグラウンド信号の質量電荷比M_{BG}のピークは強度に関係なく無視し、それ以外の質量電荷比において強度が閾値以上であるピークを有意なピークであると判断する（ステップＳ２６）。いま、M_{BG}：m/z２７９、m/z３９１であって、図７に示すようなマススペクトルが得られた場合、m/z２７９、m/z３９１のピークは無視し、強度が閾値を超えているm/z４３０のピークのみを有意なピークと判断する。

[0050] ステップＳ２６で有意なピークが検出されたならば、自動ＳＩＭ測定制御部４０２はその検出されたピークの質量電荷比をターゲットとするＳＩＭ測定を引き続き実行するように測定部１を制御する（ステップＳ２７）。例えば検出されたピークが不純物由来のピークである場合、その不純物が質量分析計１２に導入されている時間には限りがある。そこで、或る質量電荷比におけるピークが有意なピークとして検出された時点から所定時間だけＳＩＭ測定を実行してもよいし、或いは、ＳＩＭ測定とスキャン測定とをごく短い時間ずつの時分割で行い、その質量電荷比におけるピークが有意なピークと

して検出されている間だけその質量電荷比をターゲットとするＳＩＭ測定を実施してもよい。そして、例えば予め決められた測定終了時間に達する等、測定終了条件が満たされていなければステップＳ２８からＳ２６へと戻る。

[0051] したがって、ステップＳ２６～Ｓ２８の繰り返しにより、リアルタイムで作成されるマススペクトル上に有意なピークがあれば、そのピークの質量電荷比をターゲットとするＳＩＭ測定が実施され、その質量電荷比におけるイオン強度の時間変化を示すデータがデータ記憶部４１に格納される。マススペクトル上にはバックグラウンド信号の原因となった成分由来のイオンピークも観測されるが、このピークは有意なピークとして抽出されないので、当然、該バックグラウンド信号の質量電荷比をターゲットとするＳＩＭ測定は行われない。そして、測定が終了すると、ＥＩＣ作成部４０３はデータ記憶部４１に格納されている、ＳＩＭ測定により得られたデータに基づいて、特定の質量電荷比における抽出イオンクロマトグラムを作成し、これを表示部６の画面上に描出する（ステップＳ２９）。ユーザはこの表示された抽出イオンクロマトグラムを確認し、例えば不純物の保持時間を把握するとともに、そのターゲットの質量電荷比から不純物の質量電荷比を把握する（ステップＳ３０）。

[0052] なお、当然のことながら、試料中の目的化合物由来のピークも有意なピークとして検出されることになるが、これを検出する必要がない場合には、有意なピークを検出する際に目的化合物に対応する既知の質量電荷比も無視するように設定しておけばよい。それにより、不純物が観測される抽出イオンクロマトグラムのみを作成することができる。

[0053] この第２実施例のＬＣ－ＭＳでは、ＬＣ／ＭＳ分析中に不純物が現れたタイミングで即座にＳＩＭ測定を実行するようにしていたが、同種の試料をＬＣ／ＭＳ分析する際に同じ種類の不純物を検出するためのＳＩＭ測定を実施可能な分析メソッドを作成したい場合には、図８に示したフローチャートを次のように変更してもよい。即ち、ステップＳ２６で有意なピークが検出されたならば、その度にそのピークの質量電荷比とそのピークが検出された時

間範囲（保持時間）とを記憶しておく。そして、測定終了後に、分析メソッド作成部４０４が、検出された全ての有意なピークの質量電荷比をターゲットとしたＳＩＭ測定をそのピークに対応する時間範囲だけ実施するような分析メソッドを自動的に作成すればよい。こうした分析メソッドを用いて、別の同種の試料（例えば目的化合物が同じである別のロットの医薬品などの試料）中の不純物の同定（含まれるか否かの確認）や定量を行うことができる。

[0054] 上記実施例ではいずれも測定部１における質量分析計１２が一般的なシングルタイプの四重極型質量分析計であるが、質量分析計１２はＭＳ／ＭＳ分析が可能なトリプル四重極型質量分析計でもよい。その場合、第２実施例では、ＳＩＭ測定の代わりに、Ｑ１スキャン（前段の四重極マスフィルタにおける質量スキャン）、Ｑ３スキャン（後段の四重極マスフィルタにおける質量スキャン）、プロダクトイオンスキャン、プリカーサイオンスキャン、ニュートラルロススキャンなどの測定を実行するか、或いは、有意なピークの質量電荷比をプリカーサイオンの質量電荷比とそのプリカーサイオンの質量電荷比毎に予め設定されている質量電荷比をプロダクトイオンの質量電荷比としたＭＲＭ測定を実行するなど、ＭＳ／ＭＳ分析で用いられる一般的な測定モードを使用すればよい。

[0055] また、四重極型質量分析装置以外の質量分析装置、例えば飛行時間型質量分析装置、イオントラップ型質量分析装置、誘導結合プラズマ質量分析装置などにも、本発明を同様に適用できることは言うまでもない。また、液体クロマトグラフ質量分析装置でなくガスクロマトグラフ質量分析装置にも本発明を同様に適用できることは当然である。また、ＭＡＬＤＩ－ＴＯＦＭＳ等を利用したイメージング質量分析装置にも本発明を利用可能である。

さらにまた、マススペクトル以外のスペクトル、具体的には、吸光スペクトルや蛍光スペクトル等を取得可能な各種の分光分析装置においても、バックグラウンド信号が特定の波長や波長範囲に現れる場合には本発明を適用可能であることは明らかである。

[0056] さらにまた、それ以外の点において、本発明の趣旨の範囲で適宜に修正、変更、追加などを行っても本願請求の範囲に包含されることは明らかである。

符号の説明

[0057] １…測定部

１１…液体クロマトグラフ（ＬＣ）

１１１…移動相容器

１１２…送液ポンプ

１１３…インジェクタ

１１４…カラム

１２…質量分析計（ＭＳ）

２…アナログデジタル変換器（ＡＤＣ）

３…分析制御部

４…制御・処理部

４１…データ記憶部

４２…バックグラウンド情報抽出部

４３…バックグラウンド情報記憶部

４４…分析メソッド作成部

４５…分析メソッド記憶部

４６…不純物検出部

４０１…有意ピーク検出部

４０２…自動ＳＩＭ測定制御部

４０３…ＥＩＣ作成部

４０４…分析メソッド作成部

５…入力部

６…表示部

請求の範囲

[請求項1] 分析条件を含む分析メソッドに従って分析を実行することにより、所定のパラメータについての所定の値の範囲に亘るスペクトルを取得することが可能な分析装置において、

a)分析の際に現れるバックグラウンド信号のパラメータ値を記憶しておくバックグラウンド情報記憶部と、

b)前記分析条件の一つとして一若しくは複数のパラメータ値又はパラメータ値範囲が設定されたとき、そのパラメータ値又はパラメータ値範囲から前記バックグラウンド情報記憶部に記憶されているパラメータ値を除外した一若しくは複数のパラメータ値又はパラメータ値範囲を分析対象とした分析メソッドを作成する分析メソッド作成部と、

を備えることを特徴とする分析装置。

[請求項2] 請求項１に記載の分析装置であって、

ブランク分析を行うことで得られた結果に基づきバックグラウンド信号のパラメータ値を抽出して前記バックグラウンド情報記憶部に記憶するバックグラウンド情報取得部、をさらに備えることを特徴とする分析装置。

[請求項3] 請求項１に記載の分析装置であって、

前記バックグラウンド情報記憶部は、種々の条件の下でのバックグラウンド信号のパラメータ値を記憶したデータベースであることを特徴とする分析装置。

[請求項4] 請求項１に記載の分析装置であって、クロマトグラフにより時間的に分離された成分を質量分析装置により検出するクロマトグラフ質量分析装置において、

前記バックグラウンド情報記憶部は分析の際に現れるバックグラウンド信号の質量電荷比値を記憶しておき、

、前記分析メソッド作成部は、前記分析条件の一つである繰り返し分析対象の一若しくは複数の質量電荷比又は質量電荷比範囲が設定され

たとき、その質量電荷比又は質量電荷比範囲から前記バックグラウンド情報記憶部に記憶されている質量電荷比を除外した質量電荷比又は質量電荷比範囲を繰り返し分析対象とした分析メソッドを作成することを特徴とする分析装置。

[請求項5] 請求項４に記載の分析装置であって、

前記分析メソッドに従って分析を行うことで得られた結果に基づいてトータルイオンクロマトグラムを作成するクロマトグラム取得部をさらに備えることを特徴とする分析装置。

[請求項6] 分析条件を含む分析メソッドに従って分析を実行することにより、所定のパラメータについての所定の値の範囲に亘るスペクトルを取得することが可能な分析装置において、

a)分析対象から除外するパラメータ値又はパラメータ値範囲を設定する除外情報設定部と、

b)試料に対する分析を行うことで得られたスペクトル上で前記除外情報設定部により設定されたパラメータ値を除き、それ以外のパラメータ値で信号強度値が所定の閾値を超えたか否かを判定し、信号強度値が該閾値を超えたパラメータ値を求める強度値判定部と、

を備えることを特徴とする分析装置。

[請求項7] 請求項６に記載の分析装置であって、クロマトグラフにより時間的に分離された成分を質量分析装置により検出するクロマトグラフ質量分析装置において、

前記除外情報設定部は分析対象から除外する質量電荷比又は質量電荷比範囲を設定し、

前記強度値判定部は、試料に対する分析を行うことで得られたマススペクトル上で前記除外情報設定部により設定された質量電荷比又は質量電荷比範囲を除き、それ以外の質量電荷比で信号強度値が所定の閾値を超えたか否かを判定し、信号強度値が該閾値を超えた質量電荷比を求めることを特徴とする分析装置。

[請求項8] 請求項７に記載の分析装置であって、

試料に対する分析を行うことで得られたデータを用いて前記強度値判定部により得られた質量電荷比における抽出イオンクロマトグラムを作成するクロマトグラム作成部、をさらに備え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9] 請求項７に記載の分析装置であり、分析条件を含む分析メソッドに従って分析を実行する分析装置であって、

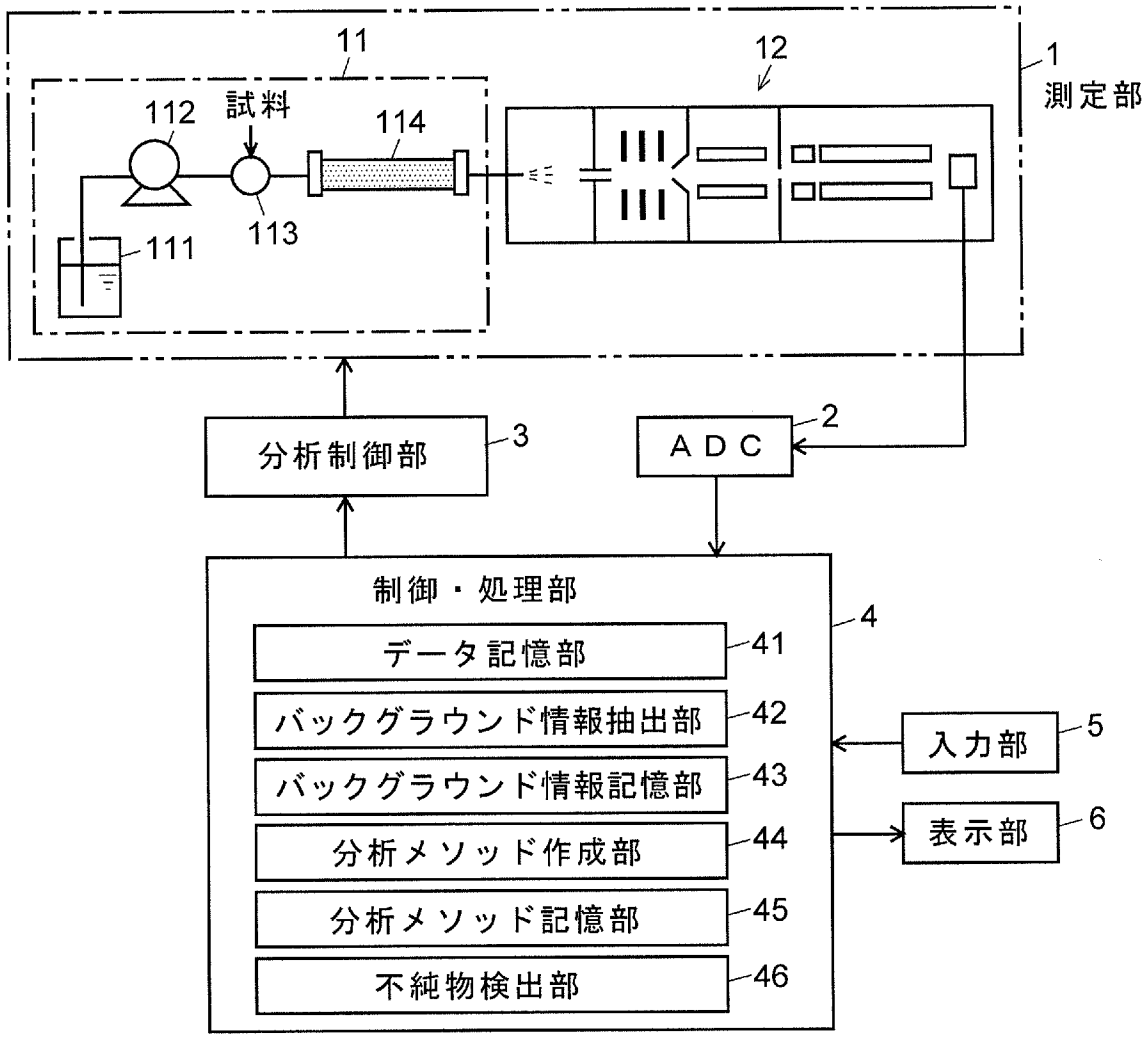
前記強度値判定部により得られた質量電荷比を繰り返し分析対象とした分析メソッドを作成する分析メソッド作成部、をさらに備えることを特徴とする分析装置。

[請求項10] 請求項７に記載の分析装置であって、

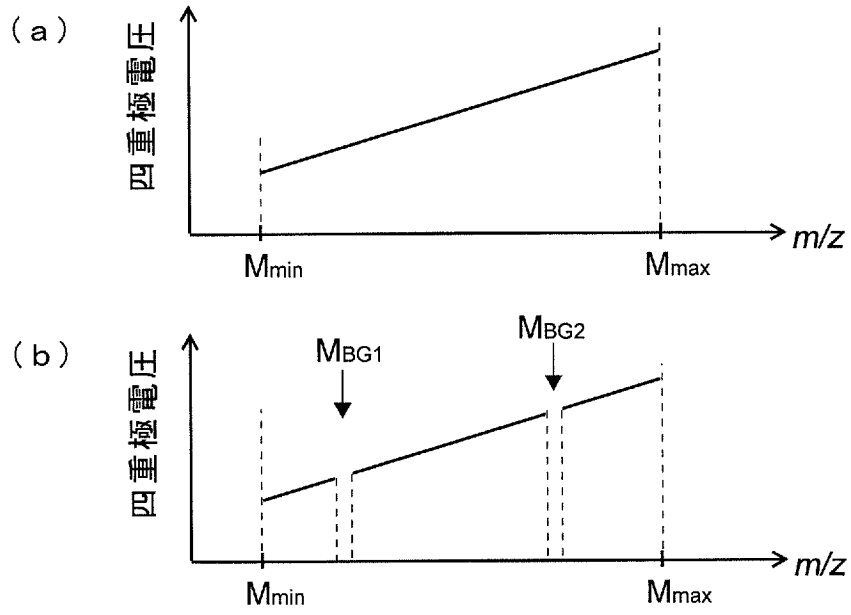
前記強度値判定部は、試料に対する分析の実行中に略リアルタイムで得られたマススペクトルに基づいて信号強度値が前記閾値を超えた質量電荷比を求め、

該質量電荷比が得られたときに該質量電荷比をターゲットとするＳＩＭ測定又はＭＲＭ測定を実行するように各部を制御する分析制御部、をさらに備えることを特徴とする分析装置。

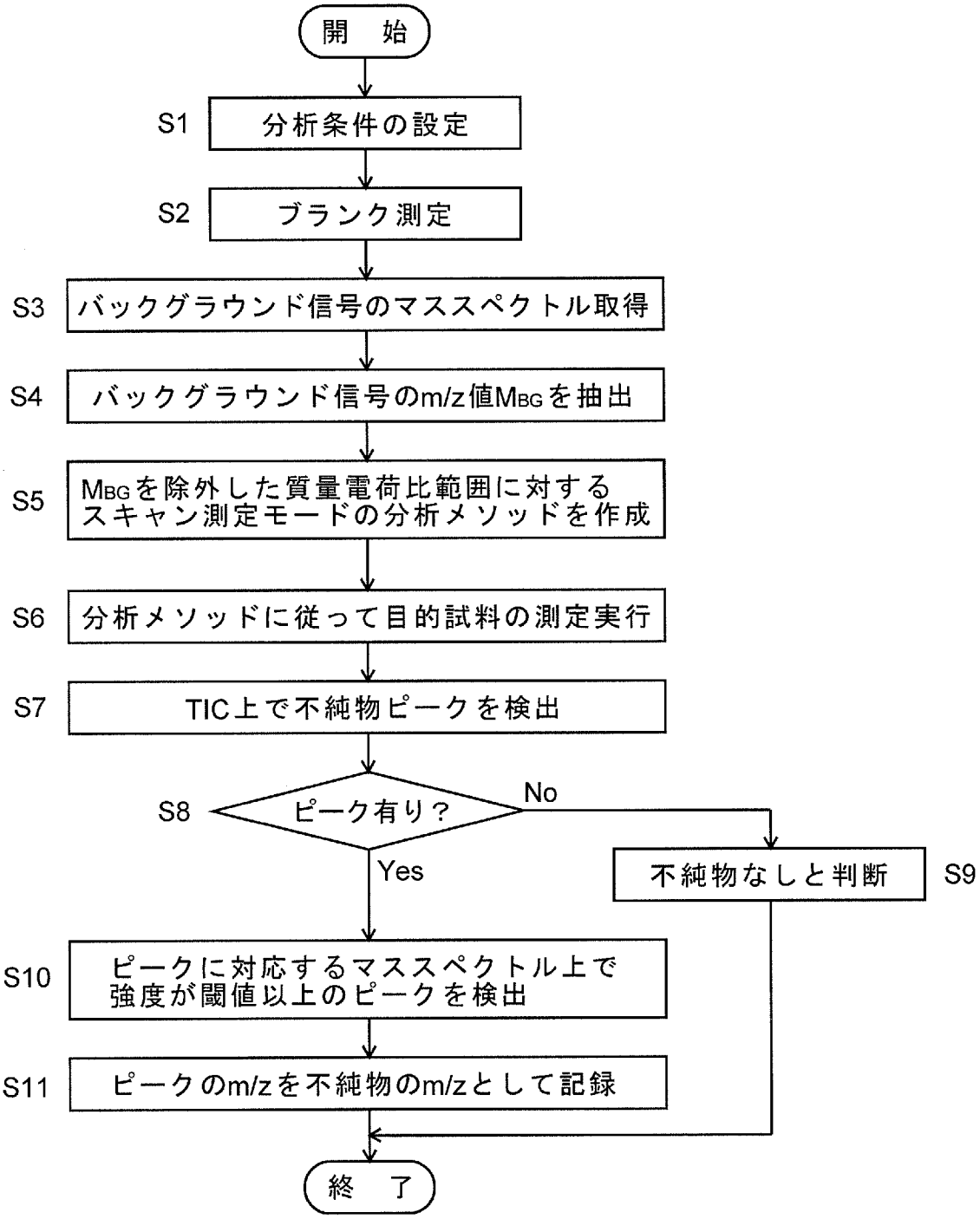
[図1]


11
12
1
測定部
112
試料
114
113
111
分析制御部
3
ＡＤＣ
2
制御・処理部
4
データ記憶部
41
バックグラウンド情報抽出部
42
バックグラウンド情報記憶部
43
分析メソッド作成部
44
分析メソッド記憶部
45
不純物検出部
46
入力部
5
表示部
6

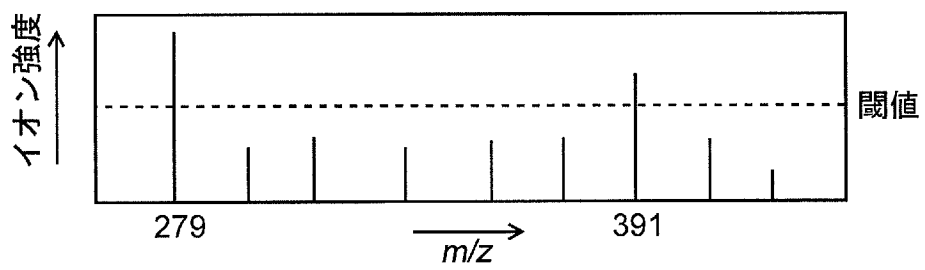
[図2]


（ａ）
四重極電圧
m/z
Mmin
Mmax
（ｂ）
四重極電圧
MBG1
MBG2
m/z
Mmin
Mmax

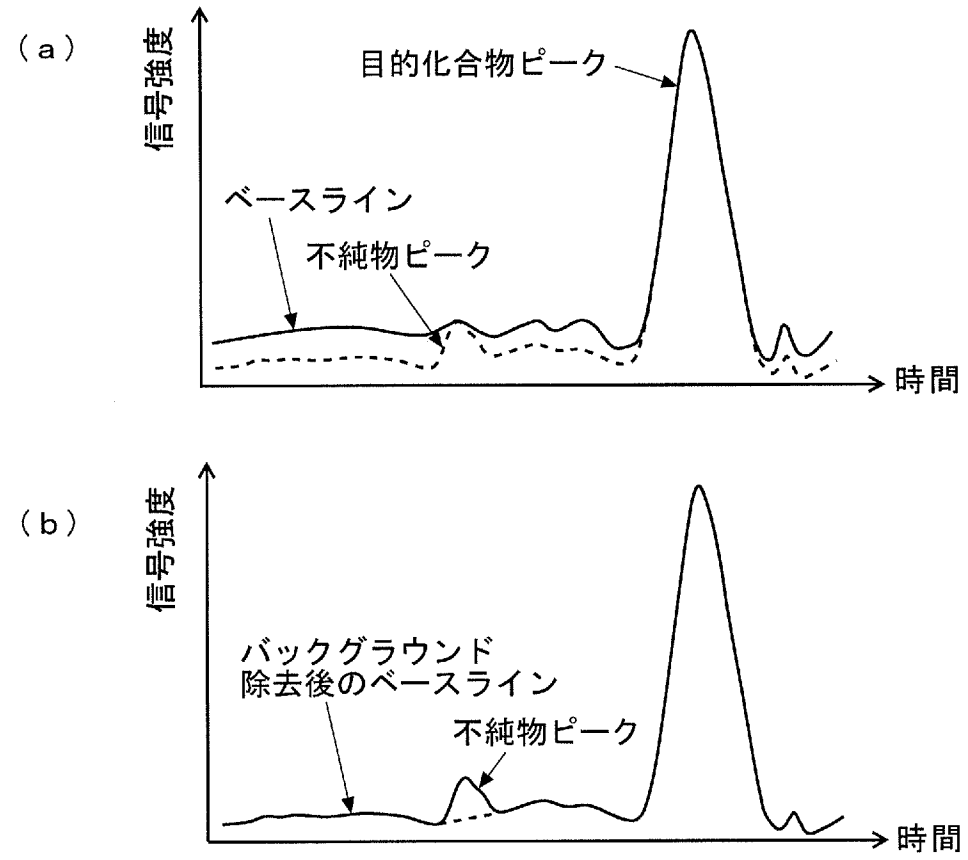
[図3]


開　始
S1
分析条件の設定
S2
ブランク測定
S3
バックグラウンド信号のマススペクトル取得
S4
バックグラウンド信号のm/z値MBGを抽出
S5
MBGを除外した質量電荷比範囲に対する
スキャン測定モードの分析メソッドを作成
S6
分析メソッドに従って目的試料の測定実行
S7
TIC上で不純物ピークを検出
S8
ピーク有り？
No
Yes
不純物なしと判断
S9
S10
ピークに対応するマススペクトル上で
強度が閾値以上のピークを検出
S11
ピークのm/zを不純物のm/zとして記録
終　了

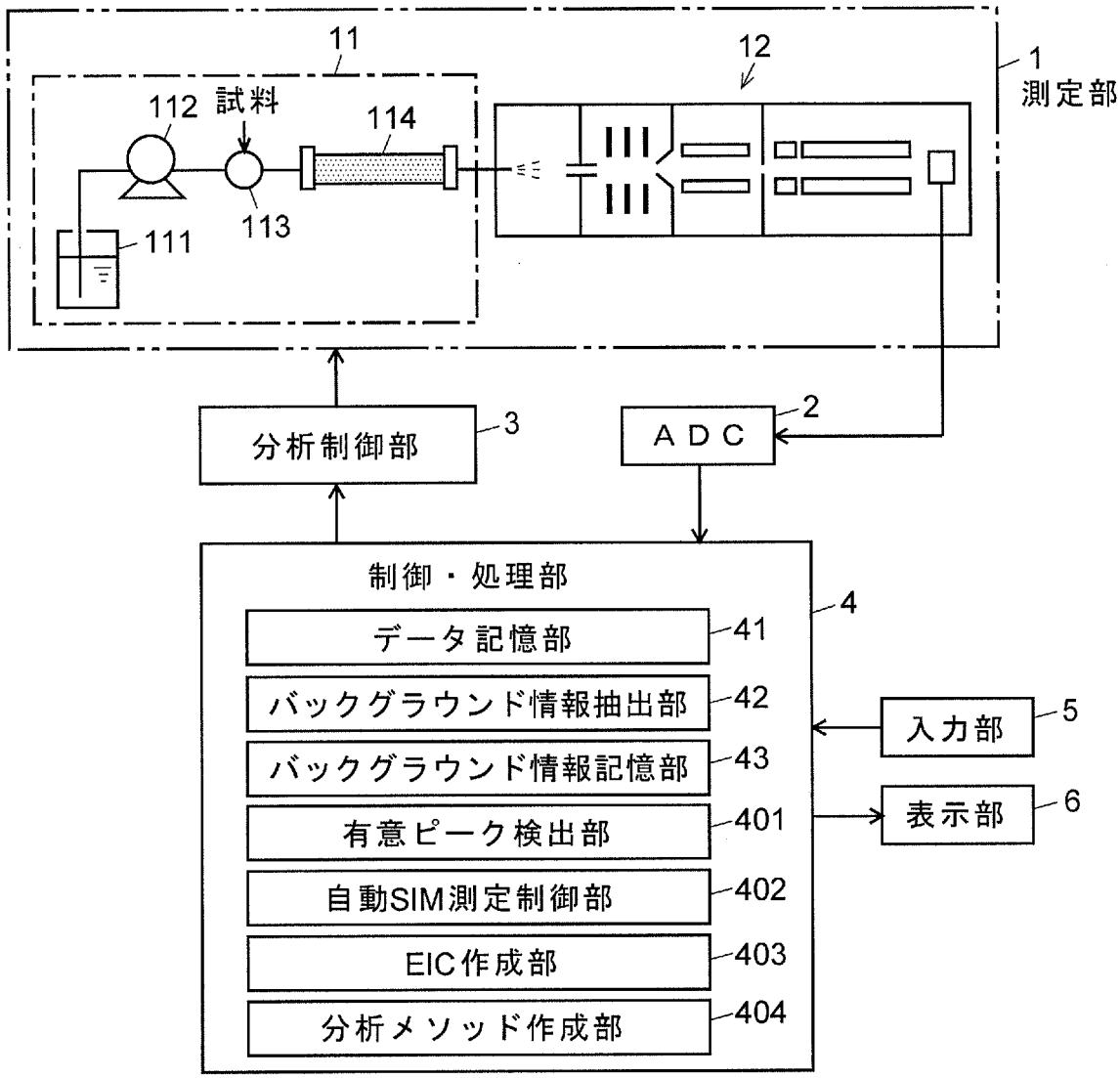
[図4]


イオン強度
閾値
279
391
m/z

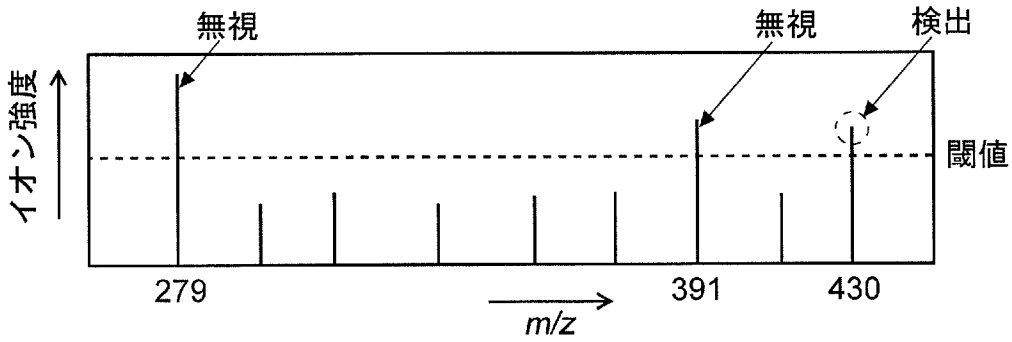
[図5]


（ａ）
信号強度
目的化合物ピーク
ベースライン
不純物ピーク
時間
（ｂ）
信号強度
バックグラウンド
除去後のベースライン
不純物ピーク
時間

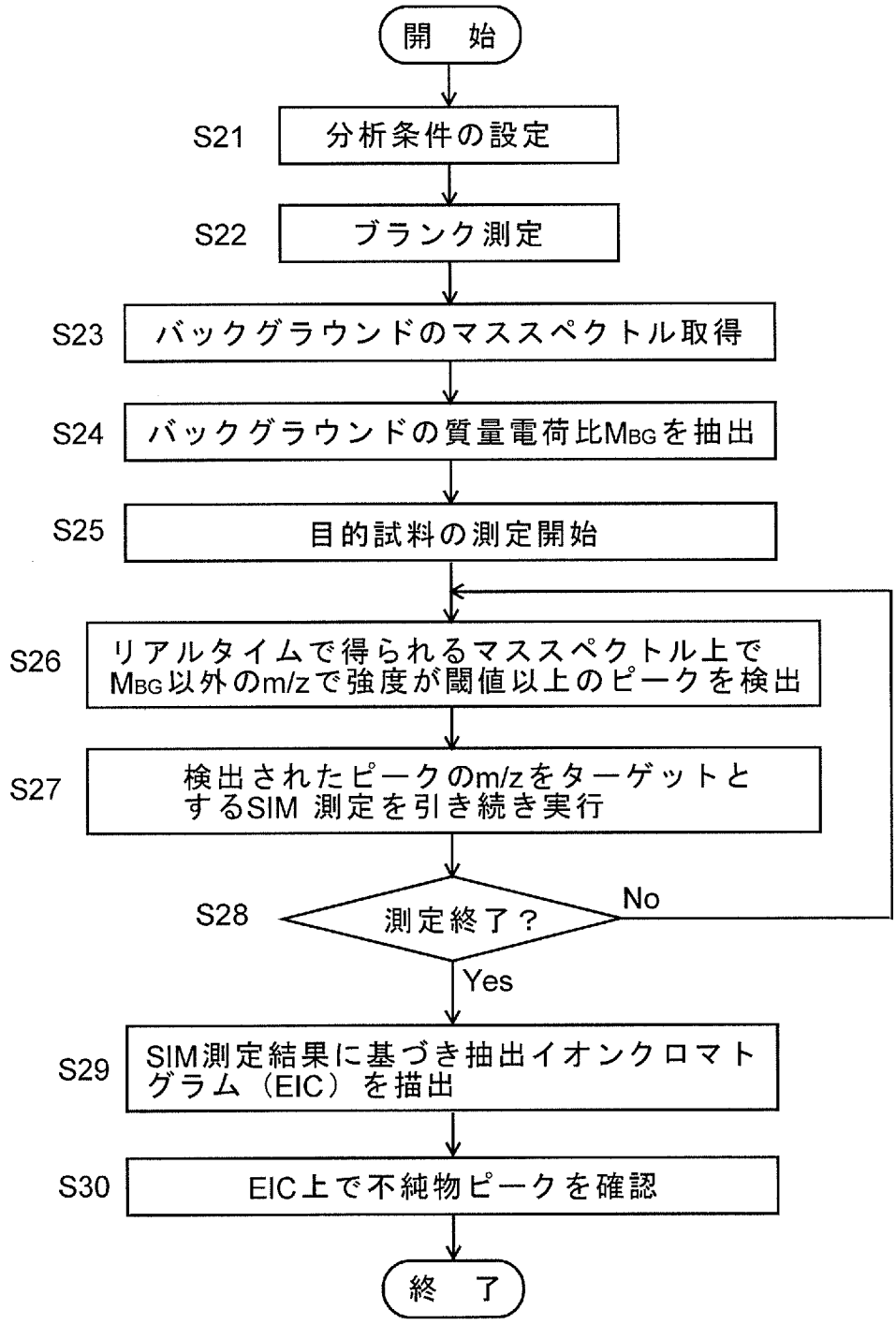
[図6]


11
12
1
測定部
112
試料
114
113
111
分析制御部
3
ADC
2
制御・処理部
4
データ記憶部
41
バックグラウンド情報抽出部
42
バックグラウンド情報記憶部
43
有意ピーク検出部
401
自動SIM測定制御部
402
EIC作成部
403
分析メソッド作成部
404
入力部
5
表示部
6

[図7]


無視
無視
検出
イオン強度
閾値
279
391
430
m/z

[図8]


開　始
S21
分析条件の設定
S22
ブランク測定
S23
バックグラウンドのマススペクトル取得
S24
バックグラウンドの質量電荷比MBGを抽出
S25
目的試料の測定開始
S26
リアルタイムで得られるマススペクトル上で
MBG以外のm/zで強度が閾値以上のピークを検出
S27
検出されたピークのm/zをターゲットと
するSIM 測定を引き続き実行
S28
測定終了？
No
Yes
S29
SIM測定結果に基づき抽出イオンクロマト
グラム（EIC）を描出
S30
EIC上で不純物ピークを確認
終　了

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2016/069124

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
G01N27/62(2006.01)i, *G01N30/72*(2006.01)i, *G01N30/86*(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, G01N30/72, G01N30/86

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	1996-2016
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2016	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2016

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 63-135854 A (Hitachi, Ltd.), 08 June 1988 (08.06.1988), page 2, upper left column, line 8 to lower left column, line 15; fig. 1 to 2 (Family: none)	1-5
Y	JP 63-168960 A (Shimadzu Corp.), 12 July 1988 (12.07.1988), page 2, upper right column, line 19 to lower right column, line 6; fig. 1 to 3 (Family: none)	1-10
Y	JP 10-185873 A (Shimadzu Corp.), 14 July 1998 (14.07.1998), paragraphs [0004], [0013] to [0016]; fig. 2 to 3 (Family: none)	2,6-10

☒ 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	Date of mailing of the international search report
02 September 2016 (02.09.16)	13 September 2016 (13.09.16)
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/JP2016/069124

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2005-221276 A (Shimadzu Corp.), 18 August 2005 (18.08.2005), paragraph [0016] (Family: none)	5,8-9
Y	JP 2013-228295 A (Shimadzu Corp.), 07 November 2013 (07.11.2013), paragraphs [0037] to [0043]; fig. 3 & US 2013/0289893 A1 paragraphs [0048] to [0056]; fig. 3 & CN 103376299 A	10
A	US 2010/0213368 A1 (WANG, Xin), 26 August 2010 (26.08.2010), paragraphs [0038] to [0050]; fig. 2 (Family: none)	1-10

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２０１６／０６９１２４

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, G01N30/86(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.　G01N27/62, G01N30/72, G01N30/86

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	１９７１－２０１６年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２０１６年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２０１６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）

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
Y	JP 63-135854 A (株式会社日立製作所) 1988.06.08, 第 2 頁 左上欄第 8 行 - 左下欄第 15 行, 第 1-2 図 (ファミリーなし)	1-5
Y	JP 63-168960 A (株式会社島津製作所) 1988.07.12, 第 2 頁 右上欄第 19 行 - 右下欄第 6 行, 第 1-3 図 (ファミリーなし)	1-10

☑　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 ０２．０９．２０１６	国際調査報告の発送日 １３．０９．２０１６
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁（ＩＳＡ／ＪＰ） 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）　2W　３０１４ 藤田　都志行 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
Y	JP 10-185873 A (株式会社島津製作所) 1998.07.14, 段落 [0004], [0013]-[0016], 図 2-3 (ファミリーなし)	2, 6-10
Y	JP 2005-221276 A (株式会社島津製作所) 2005.08.18, 段落 [0016] (ファミリーなし)	5, 8-9
Y	JP 2013-228295 A (株式会社島津製作所) 2013.11.07, 段落 [0037]-[0043], 図 3 & US 2013/0289893 A1, 段落 [0048]-[0056], 図 3 & CN 103376299 A	10
A	US 2010/0213368 A1 (WANG, Xin) 2010.08.26, 段落 [0038]-[0050], 図 2 (ファミリーなし)	1-10