

(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
2012年8月16日(16.08.2012)



(10) 国際公開番号
WO 2012/108034 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/JP2011/052886
- (22) 国際出願日: 2011年2月10日(10.02.2011)
- (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(米国を除く全ての指定国について): 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; および
- (75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 上田 学(UEDA, Manabu) [JP/JP]; 〒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, 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, IS, JP, KE, KG, KM, 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, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, 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.

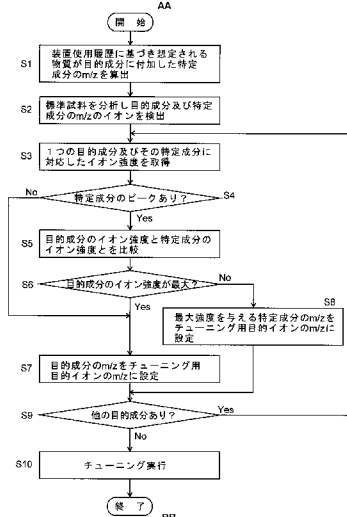
(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT,

[続葉有]

(54) Title: MASS SPECTROMETER

(54) 発明の名称: 質量分析装置

[図2]



S1 Calculate m/z of specific component that is objective component to which substance presumed from usage history of the device has added
S2 Analyze standard sample and detect ion having m/z of the objective component and ion having the m/z of the specific component
S3 Acquire intensities of ion corresponding to one objective component and of ion corresponding to specific component thereof
S4 Is there peak assignable to the specific component?
S5 Compare intensity of ion of the objective component with intensity of ion of the specific component
S6 Is the intensity of ion of the objective component maximum?
S7 Set the m/z of the objective component as m/z of objective ion for tuning
S8 Set the m/z of the specific component, which gives maximum intensity, as m/z of objective ion for tuning
S9 Is there any other objective component?
S10 Execute tuning
AA Start
BB End

(57) Abstract: The kinds of the mobile phases that were used in analyses conducted before tuning are acquired from information on a usage history of the device. A substance which highly probably adds to the objective component contained in a standard sample is presumed from the acquisition, and an m/z of a specific component to which the substance has added is calculated (S1). The standard sample is analyzed by mass spectrometry to detect an ion corresponding to an m/z of the objective component and an ion corresponding to the m/z of the specific component and to determine the intensities of the respective ions (S2, S3). When the intensity of the ion of the objective component is the maximum, the m/z of the ion is set as the m/z of an objective ion for tuning (S5 to S7). When the intensity of the ion of the specific component is higher, then the m/z of this ion is set as the m/z of an objective ion for tuning (S8). Thus, even in the case where the intensity of an ion of the objective component contained in a standard sample is not sufficiently high during tuning because of the addition of a mobile-phase-derived substance, the m/z of an objective ion for tuning is automatically changed and adequate tuning can be executed.

(57) 要約:

[続葉有]



WO 2012/108034 A1



NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI 添付公開書類:
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, — 国際調査報告 (条約第 21 条(3))
NE, SN, TD, TG).

装置使用履歴情報からチューニング実行前に実施された分析で使用された移動相の種類を認識し、これから標準試料中の目的成分に付加する可能性の高い物質を推定し、該物質が付加した特定成分の m/z を算出する (S 1)。そして標準試料を質量分析し、目的成分と特定成分の m/z におけるイオンを検出し、それぞれイオン強度を求める (S 2、S 3)。目的成分のイオン強度が最大であれば、その m/z をチューニング用目的イオンの m/z に設定し (S 5 - S 7)、特定成分のイオン強度のほうが大きければその m/z をチューニング用目的イオンの m/z に設定する (S 8)。これにより、チューニング時に移動相由来物質の付加のために標準試料中の目的成分のイオン強度が十分に高くない場合でも、チューニング用目的イオンの m/z を自動的に変更して適切なチューニングを実行することができる。

明 細 書

発明の名称：質量分析装置

技術分野

[0001] 本発明は、液体クロマトグラフ質量分析装置（LC/MS）などの液体試料中の成分を分析する質量分析装置に関する。

背景技術

[0002] LC/MSにおいて、質量分析装置の各部のチューニングを行う際には成分の種類や濃度が既知である標準試料が質量分析装置に直接導入される（特許文献1など参照）。ここでいうチューニングとは、質量電荷比（ m/z ）較正、質量分解能調整、感度調整、などを目的として、各部への印加電圧やイオン化プローブの温度などの条件を最適に設定するものである。LC/MSにおけるチューニング時には、標準試料中の既知成分の特定の質量電荷比におけるピークに着目し、そのピーク強度を利用して較正や調整が実施される。また、通常、質量電荷比によって較正や調整のパラメータ値は相違するため、近接しない複数の質量電荷比におけるピークがチューニングに利用される（特許文献2など参照）。

[0003] チューニングを高精度で行うには、目的とするイオンのピークの強度ができるだけ高いことが望ましい。しかしながら、LC/MSでは、その較正や調整以前の装置の使用状態や測定条件などによって、標準試料中の目的成分のイオンのピーク強度が大幅に低下する場合がある。これは、主として、配管などに付着していた移動相（溶媒）中の成分が標準試料中の目的成分に付加してしまい、それによって目的イオンの質量電荷比とは異なる質量電荷比にピークが現れることによる。例えば、ペプチドやタンパク質の分析の際には、水やアセトニトリルなどの液体にトリフルオロ酢酸（TFA）などの有機酸を添加したものが移動相として使用されることがよくあるが、こうした場合には、TFAやその解離物が配管内等に残留し、そうした成分が目的成分に結合してしまい高い強度が得られるピークの質量電荷比が変化すること

がよくある。

[0004] 上記現象のため、従来、チューニングの際には分析担当者がピークプロファイルやマススペクトルを目視で確認し、チューニングに使用しようとしている目的イオンの質量電荷比に十分な強度のピークが出ずに別の質量電荷比で高い強度のピークが出た場合に、チューニングに使用するピークの質量電荷比を手動で変更するようにしている。

[0005] しかしながら、チューニングに使用するイオンの質量電荷比を変更すべきかどうかの判断は難しく、この判断を誤るとチューニングが適切に行われないう状態で分析を実行することになるおそれがある。また、マススペクトル上でチューニングに使用しようとしている目的イオンの質量電荷比のほかに複数のピークが現れている場合には、チューニングに使用する質量電荷比をいずれの質量電荷比に変更すべきかを決定する必要があるが、そうした判断も難しく、担当者の経験や知識に拠るところが大きい。また、いずれにしても、こうした担当者による判断を伴う手作業は、分析作業を遅延させスループットの低下に繋がる。

先行技術文献

特許文献

[0006] 特許文献1：特開平9－159661号公報

特許文献2：特開2009－14476号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0007] 本発明は上記課題を解決するために成されたものであり、その目的とするところは、標準試料を用いたチューニングを行う際に、標準試料中の既知成分に対応した質量電荷比に十分な強度のピークが現れないような場合であっても、分析担当者による手作業を必要とせず、適切なチューニングを行うことができる質量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

[0008] 上記課題を解決するために成された本発明は、既知成分を含む標準試料に対する質量分析を行って得られた結果に基づいて各部の調整や校正を含むチューニングを実施する質量分析装置において、

a) 質量分析結果から、標準試料中の既知の目的成分に対するイオン強度と、該目的成分に別の物質が付加した特定成分に対するイオン強度とを求める強度抽出手段と、

b) 前記強度抽出手段により抽出された複数のイオン強度を比較することにより、チューニングに使用するに適当な質量電荷比を判定する判定手段と、

c) 該判定手段による判定結果に基づいてチューニングに用いる質量電荷比を設定する又は変更するチューニング制御手段と、

を備えるようにしたことを特徴としている。

[0009] 本発明に係る質量分析装置において、標準試料に対する質量分析が所定の質量電荷比範囲に亘るスキャン測定により行われる場合には、強度抽出手段は、スキャン測定により得られたマススペクトルから、既知の目的成分に対応した質量電荷比におけるピークのイオン強度と、該目的成分に別の物質が付加した特定成分に対応した質量電荷比におけるピークのイオン強度とを取得する。また、標準試料に対する質量分析が複数の質量電荷比を設定したSIM（選択イオンモニタリング）測定により行われる場合には、既知の目的成分に対応した質量電荷比と特定成分に対応した質量電荷比をSIM測定対象の質量電荷比に設定することにより、強度抽出手段は得られた質量分析結果からそのまま目的成分に対応した質量電荷比におけるイオン強度と、特定成分に対応した質量電荷比におけるイオン強度とを取得することができる。

[0010] なお、目的成分は1つとは限らず、複数存在する場合もある。その場合には、異なる目的成分毎に、別の物質が付加した特定成分に対応した質量電荷比におけるピークのイオン強度が求まる。また、或る1つの目的成分に対して別の物質が付加した特定成分は1つとは限らず、目的成分に別の複数の物質がそれぞれ付加した複数の特定成分が存在する場合もあり得る。

[0011] 一般に、目的成分に付加する別の物質とは、多くの場合、配管内壁等に付

着している物質や標準試料の測定時に使用される移動相や溶媒に添加されている物質である。分析担当者が意図しない物質（いわゆる不純物）が移動相や溶媒に混入している場合を除けば、配管内壁等の付着物はその標準試料の測定時よりも前の、つまり過去の測定に使用された移動相や溶媒の種類（添加物含む）に依存することが多い。

[0012] そこで、本発明に係る質量分析装置の一実施態様として、ユーザ（分析担当者）が目的成分に付加する可能性のある物質や成分などに関する情報（物質名、組成式、構造式など）を予め入力しておき、強度抽出手段はこの入力された情報に基づいて目的成分にそうした物質が付加した成分に対応した質量電荷比を計算するようにしてもよい。

[0013] またより好ましい実施態様として、本発明に係る質量分析装置は、当該装置の過去に実施された分析の条件を含む履歴情報に基づいて、目的成分に付加する可能性のある別の物質を予測し、目的成分に別の物質が付加した前記成分に対応した質量電荷比を前記強度抽出手段に情報として与える付加物質予測手段をさらに備える構成とするとよい。

[0014] さらに好ましくは、前記付加物質予測手段は、過去に実施された分析の条件の中で移動相又は溶媒の種類の情報から目的成分に付加する可能性のある別の物質を予測する構成とするとよい。

[0015] 具体的には、前述したように移動相としてTFA等の有機酸が添加された水や有機溶媒が使用された場合にはTFAやその解離物が配管内壁等に付着し易い。そこで、上記付加物質予測手段は、履歴情報から過去の分析条件を調べ、上記のような移動相が頻用されている或いは直前の測定でそうした移動相が使用されていることが判明したならば、目的成分に付加する別の物質としてTFAやその解離物を候補として挙げる。そして、それら物質が目的成分に付加した特定成分がイオン化された際のイオンの質量電荷比を算出し、それを強度抽出手段に情報として与える。

[0016] この構成によれば、分析担当者による入力作業に依らず、目的成分に付加する可能性のある物質が自動的に且つ過去の装置の使用実績等に基づいて的

確に予測されるので、分析担当者の経験や知識に負うところが一層少なくて済む。また、チューニング作業が一層効率的に行われる。

[0017] 強度抽出手段により 1 つの目的成分に対し複数のイオン強度が抽出されると、判定手段はそれら複数のイオン強度を比較することにより、チューニングに使用するのに最も適当な質量電荷比を判定する。最も簡単な方法としては、大きいイオン強度を与える質量電荷比がチューニングに適当な質量電荷比であると判断すればよい。目的成分が複数存在する場合には、目的成分毎に適当な質量電荷比が判断されるから、或る 1 つの目的成分については付加物質なしの目的成分のそのもののイオンの質量電荷比が適当であると判定され、別の目的成分については或る物質が付加した特定成分のイオンの質量電荷比が適当であると判定されることがあり得る。

[0018] チューニングに使用するに適当な質量電荷比が決まると、チューニング制御手段が、その判定結果に基づいて、つまりはチューニングに使用するに適当であると判定された質量電荷比を実際にチューニングに用いる質量電荷比として設定する、或いは他の質量電荷比が既に設定されている場合にはその設定を変更する。これにより、本発明に係る質量分析装置では、チューニングに用いる質量電荷比が自動的に設定される。

[0019] ただし、チューニングに用いられる質量電荷比はチューニング時のパラメータの 1 つであり、また分析担当者が何ら認識せずにチューニングに用いられる質量電荷比が変更されてしまうことが望ましくない場合もあり得る。そこで、本発明に係る質量分析装置では、判定手段による判定結果を表示等によりユーザに通知する通知手段をさらに備える構成とするとよい。この構成によれば、分析担当者がその通知を認識して、チューニングに使用される質量電荷比の変更が不要であると判断すれば、手動で変更を解除したり元に戻したりすることができる。

発明の効果

[0020] 本発明に係る質量分析装置によれば、十分なイオン強度が得られないピークを用いたチューニングは行われないので、チューニングが適切でない状態

で不正確な分析を実行してしまうことを回避することができる。また、標準試料中の既知成分における質量電荷比に十分な強度のピークが現れないような場合であっても、分析担当者がマススペクトル等を観察して判断を行った上で手作業で質量電荷比を変更する必要はなく、目的成分に対応した質量電荷比に代えてチューニングに適切な質量電荷比が自動的に選択される。それにより、チューニングに使用する質量電荷比の選択が担当者の経験や知識などに依存せず、再現性や信頼性が高い分析を実行することができる。さらにまた、チューニング作業の効率化が図れる。

図面の簡単な説明

- [0021] [図1]本発明の一実施例であるLC/MSの概略構成図。
[図2]本実施例のLC/MSにおいて実施される調整用m/z自動設定処理のフローチャート。
[図3]調整用m/z自動設定処理の説明に用いるマススペクトル。
[図4]標準試料を質量分析して得られるマススペクトルの一例を示す図。

発明を実施するための形態

- [0022] 以下、本発明に係る質量分析装置の一実施例について、添付図面を参照して説明する。

図1は本実施例のLC/MSの概略構成図である。

- [0023] LC部10は、移動相が貯留された移動相容器11と、移動相を吸引して一定流量で送給するポンプ12と、移動相中に試料を注入する試料導入部13と、試料中の各種成分を分離するカラム14と、を含む。ポンプ12により試料導入部13を介してカラム14に一定流量で移動相が送給されている状態で試料導入部13から一定量の試料液が移動相中に導入されると、移動相の流れに乗ってカラム14に導入された試料中の各種成分はカラム14を通過する間に時間方向に分離され、時間的にずれてカラム14出口から溶出する。カラム14の出口端には流路切替部15が接続され、この流路切替部15によりカラム14出口からの溶出液と標準試料導入部16から供給される標準試料を含む溶液とが選択されて質量分析部20に導入される。流路切

替部 15 は通常の分析時にはカラム 14 出口を質量分析部 20 に接続し、後述する標準試料を用いたチューニング実行時にのみ標準試料導入部 16 を質量分析部 20 に接続する。

[0024] 質量分析部 20 は、略大気圧であるイオン化室 21 と図示しない高性能の真空ポンプにより真空排気される高真空の分析室 24 との間に、段階的に真空度が高められた第 1、第 2 中間真空室 22、23 を備えた多段差動排気系の構成である。イオン化室 21 には、試料溶液を噴霧するノズルを含み ESI と APCI とを切り替え可能なイオン化プローブ 25、APCI 用の針電極 26 などが設置され、イオン化室 21 と次段の第 1 中間真空室 22 との間は細径の加熱キャピラリ 27 を通して連通している。第 1 中間真空室 22 と第 2 中間真空室 23 との間は頂部に小孔を有するスキマー 29 で隔てられ、第 1 中間真空室 22 と第 2 中間真空室 23 にはイオンを収束させつつ後段へ輸送するためのイオンレンズ 28、30 が設置されている。分析室 24 内には質量電荷比に応じてイオンを分離する四重極マスフィルタ 31 とイオン検出器 32 とが設置されている。

[0025] 質量分析部 20 において、イオン化プローブ 25 に液体試料が到達すると、例えば ESI モードである場合には、イオン化プローブ 25 の先端から電荷が付与された液体試料が噴霧される。噴霧された帯電液滴は静電気力により分裂しながら微細化され、その過程で試料成分由来のイオンが飛び出す。また APCI モードである場合には、イオン化プローブ 25 の先端から噴霧された液滴中の溶媒が蒸発することで発生した気化試料分子と、針電極 26 によるコロナ放電の作用で発生したバッファイオンとが反応し、気化試料分子がイオン化されて分子イオンが生成される。いずれにしてもイオン化室 21 内で生成されたイオンは加熱キャピラリ 27 を通して第 1 中間真空室 22 に送られ、イオンレンズ 28 で収束されてスキマー 29 頂部の小孔を経て第 2 中間真空室 23 に送られる。そして、試料成分由来のイオンはイオンレンズ 30 で収束されて分析室 24 に送られ、四重極マスフィルタ 31 の長軸方向の空間に導入される。四重極マスフィルタ 31 の各ロッド電極には所定の

電圧が印加され、その電圧に応じた特定の質量電荷比を有するイオンのみが四重極マスフィルタ 31 を通過してイオン検出器 32 に到達し検出される。

[0026] イオン検出器 32 による検出信号は A/D 変換器 40 においてデジタルデータに変換され、データ処理部 41 に入力されてデータ格納部 42 に一旦保存される。データ処理部 41 は、本実施例の構成に特徴的な要素であるチューニング用 m/z 判定処理部 43 を機能ブロックとして含み、チューニング用 m/z 判定処理部 43 は装置使用履歴記憶部 44 に格納されているデータを用いて後述する特徴的な動作を実行する。分析制御部 45 は LC 部 10 や質量分析部 20 などの各部の動作をそれぞれ制御する。中央制御部 46 には入力部 47 や表示部 48 が付設され、入出力のインターフェースや分析制御部 45 のさらに上位の制御を担う。なお、中央制御部 46、分析制御部 45、データ処理部 41 などの機能の一部は、汎用のパーソナルコンピュータをハードウェア資源とし該コンピュータに予めインストールされた専用のアプリケーションソフトウェアをコンピュータ上で実行することにより各機能が実現されるものとすることができる。

[0027] 次に、本実施例の LC/MS において特徴的なチューニング実行時のデータ処理及び制御動作について、図 2 及び図 3 を参照して説明する。図 2 は本実施例の LC/MS において実施される調整用 m/z 自動設定処理のフローチャート、図 3 は調整用 m/z 自動設定処理の説明に用いるマススペクトルである。いま、ここでは、質量電荷比 $M1$ が既知である目的成分を含む標準試料をチューニングに用いるものとする。

[0028] チューニング用 m/z 判定処理部 43 は、標準試料の分析に先立って、装置使用履歴記憶部 44 から当該装置の過去の（通常は最近の）分析条件データを読み出し、移動相の種類に関する情報を取得する。そして、移動相に特定の物質（具体的には、TFA、酢酸、又はそのほかの有機酸など）が添加されているか否かを判定し、添加されている場合にはそれら添加物質を目的成分に付加する可能性のある物質として抽出する。そして、目的成分にそうした物質が付加した特定成分のイオンの質量電荷比を予測し、その質量電荷比を

リスト化する（ステップS 1）。例えば付加する物質自体が1種類であったとしても、イオン化によって多価イオンの発生が予想される場合には、リストに挙げられる質量電荷比は複数になる。いまここでは、質量電荷比がM1である目的成分Aに所定の物質が付加した特定成分Cに対応する質量電荷比がM3であり、また目的成分Aにその所定の物質の解離物が付加した特定成分Bに対応する質量電荷比がM2であるものとする。この2つの質量電荷比M2、M3が、チューニングに使用する質量電荷比M1に対応した別の候補である。

[0029] 次に、分析制御部45の制御の下に標準試料の質量分析が実行される（ステップS 2）。この際に、チューニング用m/z判定処理部43は目的成分Aに対する質量電荷比M1のほかに、予想される物質が付加した特定成分B、Cに対する質量電荷比M2、M3をSIM測定対象の質量電荷比とするように分析制御部45に指示を与える。分析が開始されると、流路切替部15は標準試料導入部16と質量分析部20とを接続し、標準試料導入部16は所定の標準試料を略一定流量で質量分析部20へ送給する。質量分析部20において四重極マスフィルタ31は、例えば質量電荷比M1のイオンが所定時間選択的に通過するように駆動された後、質量電荷比M2のイオンが所定時間選択的に通過するように駆動され、さらに質量電荷比M3のイオンが所定時間選択的に通過するように駆動される。したがって、データ格納部42には、標準試料に対し質量電荷比M1のイオン強度データ、質量電荷比M2のイオン強度データ、及び質量電荷比M3のイオン強度データがそれぞれ格納される。

[0030] チューニング用m/z判定処理部43はデータ格納部42に格納されている1つの目的成分Aに対するイオン強度データと2つの特定成分B、Cに対するイオン強度データとを読み出し（ステップS 3）、目的成分Aに特定物質が付加した特定成分B、Cに対応する質量電荷比M2及びM3のピークが実質的に存在するか否かをチェックするために、それらイオン強度が所定の閾値以上であるか否かを判定する（ステップS 4）。イオン強度が所定の閾値未満の場合には、それら質量電荷比M2、M3のイオンは実質的に検出されていないとみなし、ステップS 5、S 6を飛ばしてステップS 7へと進む。そして

、目的成分Aの質量電荷比M1をチューニング用の目的イオンの質量電荷比として設定する（或いは、目的成分Aの質量電荷比M1がチューニング用目的イオンの質量電荷比として既に設定されている場合には、その設定を変更せずにそのままとする）。そのあと、未処理の他の目的成分があるか否かを判定し（ステップS9）、もし他の目的成分があればステップS3へ戻る。

[0031] ステップS4において特定成分に対応した質量電荷比M2、M3のイオン強度の少なくとも一方が所定の閾値以上であると判定されると、次に、目的成分Aに対する質量電荷比M1におけるイオン強度 I_a 、特定成分Bに対する質量電荷比M2におけるイオン強度 I_b 、及び、特定成分Cに対する質量電荷比M3のイオン強度 I_c を比較し、目的成分のイオン強度が最大、つまり $I_a \geq I_b$ 、 I_c であるか否かを判定する（ステップS6）。図3（a）に示すように、 $I_a \geq I_b$ 、 I_c であれば目的成分Aに対応した質量電荷比M1のイオンがチューニング用目的イオンとして適当であると判断し、この質量電荷比M1をチューニング用目的イオンの質量電荷比として設定する（ステップS7）。

[0032] これに対し、図3（b）に示すように、 I_b 又は I_c の少なくとも一方が I_a よりも大きい場合には、ステップS6においてNoと判定され、最も高い強度を与える（ I_b 又は I_c のいずれか）質量電荷比M2又はM3をチューニング用目的イオンの質量電荷比として設定し（ステップS8）、ステップS9へと進む。図3（b）の例では、 I_c が最大強度であるから、質量電荷比M3をチューニング用目的イオンの質量電荷比として設定する。即ち、ステップS6→S8→S9と進んだ場合には、標準試料に含まれる目的成分に対応した質量電荷比ではなく、この目的成分に例えば移動相由来の物質が付加した特定成分に対応した質量電荷比がチューニング用目的イオンの質量電荷比として設定されることになる。

[0033] 以上のようにして各成分毎にチューニング用目的イオンの質量電荷比が定まったならば、その質量電荷比におけるピークを利用したチューニングが実行される（ステップS10）。質量分析部20の各部のチューニング自体は従来と何ら変わらず、チューニングによってイオン源等の各部のパラメータ

が最適化される。

[0034] なお、上述の処理では、目的成分に対するイオン強度よりも特定成分に対するイオン強度が大きい場合に自動的にチューニング用目的イオンの質量電荷比が変更されるが、そうした変更がなされたことを分析担当者に知らせるために、チューニング用目的イオンの質量電荷比が本来の目的成分に対応したもののから変更されたときに変更後の質量電荷比などを表示部 48 に表示するようにしてもよい。これにより、こうした自動的な変更が分析担当者の意図しないものであった場合や不適切な変更であった場合に、分析担当者が手動でチューニング用目的イオンの質量電荷比を設定し直すことができる。

[0035] 上述の処理の具体例について図 4 を参照して説明する。図 4 は負イオン検出モードで標準試料としてラフィノースを用いて得られるマススペクトルの一例を示す図である。

この場合、一般的には、 $m/z=503.15$ 、 1007.3 の 2 つの質量電荷比がチューニング用に使用される。しかしながら、酢酸を含む移動相がチューニング実行前の分析で使用されていると目的成分に酢酸が付加し、図示するように $m/z=563.15$ 、 1067.30 にイオンが検出される場合がある。また、TFA を含む移動相がチューニング実行前の分析で使用されていると、目的成分に TFA が付加して $m/z=617.15$ 、 1121.35 にイオンが検出される場合がある。こうした酢酸や TFA の付加はチューニング実行前の分析で使用された移動相の種類から想定されるから、上記処理によれば、酢酸や TFA が付加した特定成分に対応するイオン強度が目的成分に対応するイオン強度よりも高くなった場合には、目的成分に対する質量電荷比 $m/z=503.15$ 、 1007.3 に代えて、酢酸や TFA が付加した特定成分に対する質量電荷比 563.15 又は 617.15 、 1067.30 又は 1121.35 のピークを用いたチューニングが実行されることになる。

[0036] 上記実施例では、装置使用履歴記憶部 44 に格納されている当該装置の過去の分析条件データを利用して目的成分に付加する可能性のある物質が推定されるため、この推定処理に関して分析担当者は特段の操作や入力を要しない。ただし、分析に使用された移動相の種類などの情報が記録されていない

など、当該装置の過去の分析条件データを利用することができない場合には、目的成分に付加する可能性のある物質の推定を自動的に行うことはできない。そこで、そうした自動的な推定ができない状況である場合には、当該装置で過去に使用した移動相の種類などの入力を促すような表示を表示部 48 の画面上に表示し、それに応じて入力部 47 から入力された情報に基づいて目的成分に付加する可能性のある物質を推定するようにしてもよい。

[0037] また上記実施例において図 2 のステップ S 2 では、標準試料に対する SIM 測定を実行していたが、標準試料に対してスキャン測定を実行し、そのスキャン測定により得られたマススペクトルデータの中で目的成分に対応する質量電荷比付近及び特定成分に対応する質量電荷比付近のピークを抽出してそれぞれイオン強度を求めるようにしてもよい。

[0038] また、上記実施例は本発明の一例であるから、上記記載以外の点において、本発明の趣旨の範囲で適宜に変形、追加、修正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

[0039] 10…液体クロマトグラフ（LC）部

11…移動相容器

12…ポンプ

13…試料導入部

14…カラム

15…流路切替部

16…標準試料導入部

20…質量分析（MS）部

21…イオン化室

22…第 1 中間真空室

23…第 2 中間真空室

24…分析室

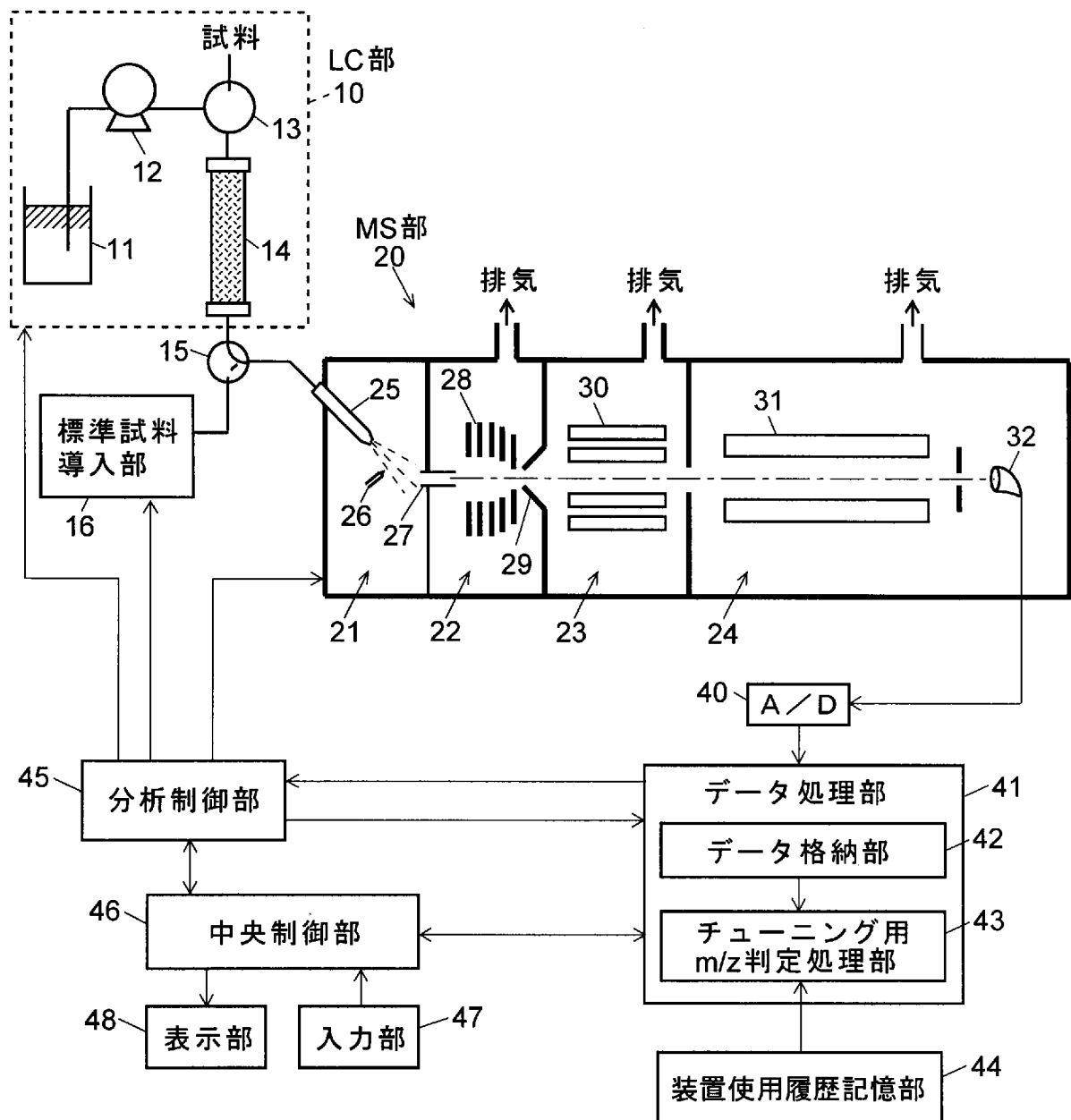
25…イオン化プローブ

- 26…針電極
- 27…加熱キャピラリ
- 28、30…イオンレンズ
- 29…スキマー
- 31…四重極マスフィルタ
- 32…イオン検出器
- 40…A/D変換器
- 41…データ処理部
- 42…データ格納部
- 43…チューニング用m/z判定処理部
- 44…装置使用履歴記憶部
- 45…分析制御部
- 46…中央制御部
- 47…入力部
- 48…表示部

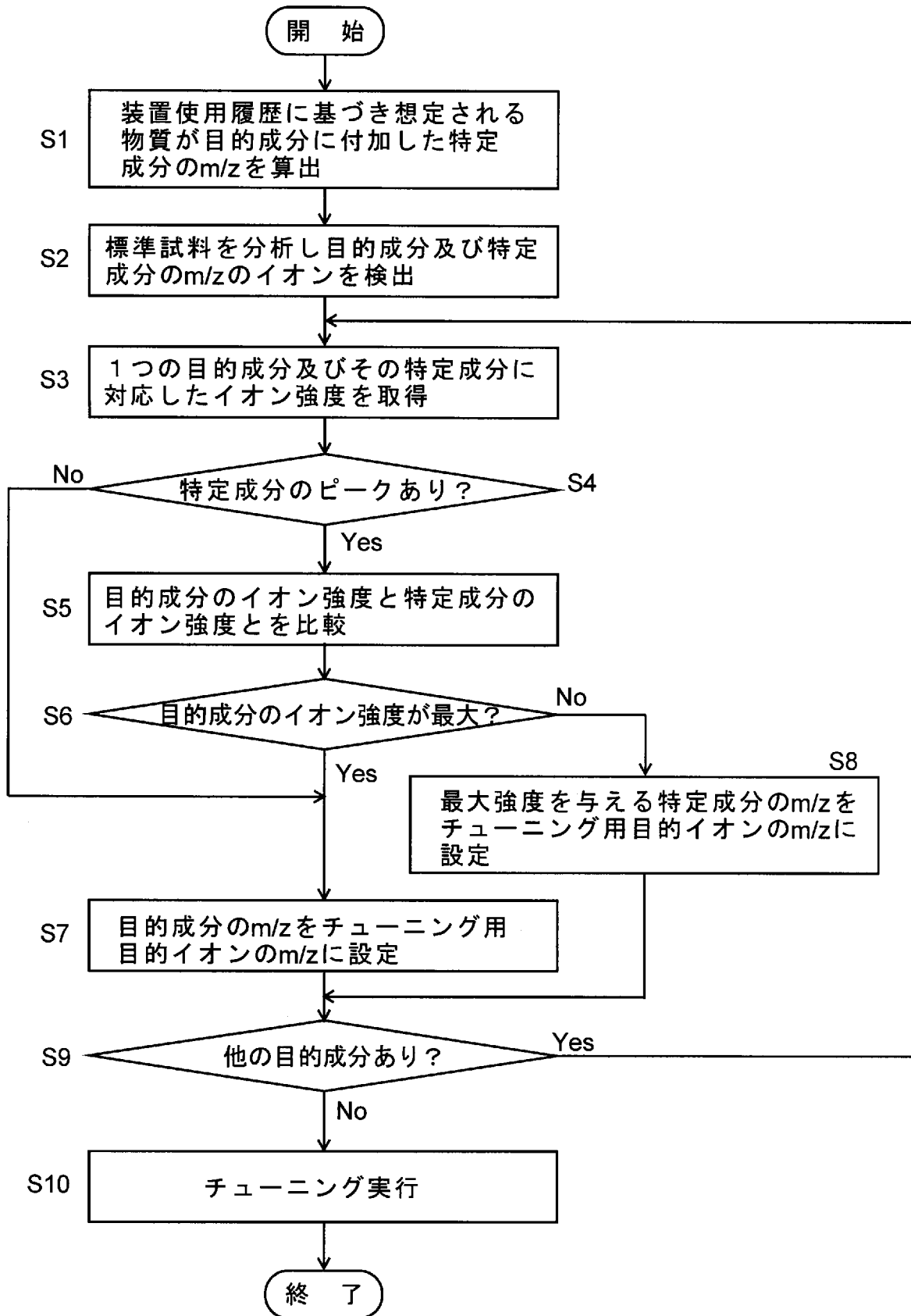
請求の範囲

- [請求項1] 既知成分を含む標準試料に対する質量分析を行って得られた結果に基づいて各部の調整や較正を含むチューニングを実施する質量分析装置において、
- a) 質量分析結果から、標準試料中の既知の目的成分に対するイオン強度と、該目的成分に別の物質が付加した成分に対するイオン強度とを求める強度抽出手段と、
 - b) 前記強度抽出手段により抽出された複数のイオン強度を比較することにより、チューニングに使用するに適切な質量電荷比を判定する判定手段と、
 - c) 該判定手段による判定結果に基づいてチューニングに用いる質量電荷比を設定する又は変更するチューニング制御手段と、
- を備えるようにしたことを特徴とする質量分析装置。
- [請求項2] 請求項 1 に記載の質量分析装置であって、
- 前記判定手段による判定結果をユーザに通知する通知手段をさらに備えることを特徴とする質量分析装置。
- [請求項3] 請求項 1 又は 2 に記載の質量分析装置であって、
- 当該装置の過去に実施された分析の条件を含む履歴情報に基づいて、目的成分に付加する可能性のある別の物質を予測し、目的成分に別の物質が付加した前記成分に対応した質量電荷比を前記強度抽出手段に情報として与える付加物質予測手段をさらに備えることを特徴とする質量分析装置。
- [請求項4] 請求項 3 に記載の質量分析装置であって、
- 前記付加物質予測手段は、過去に実施された分析の条件の中で移動相又は溶媒の種類の情報から目的成分に付加する可能性のある別の物質を予測することを特徴とする質量分析装置。

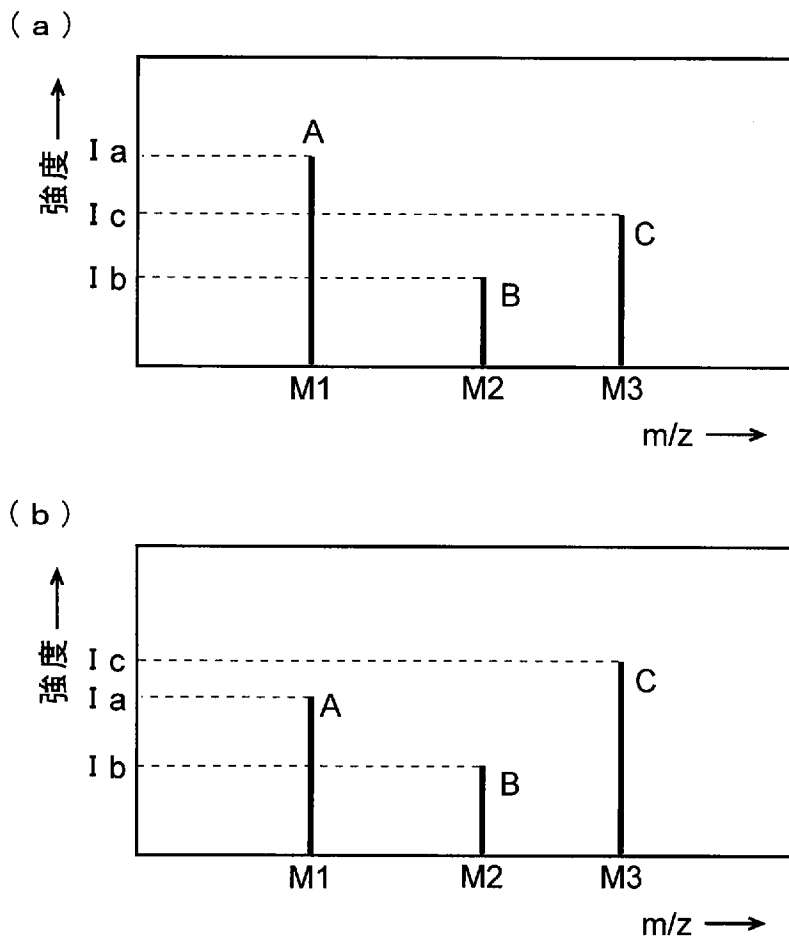
[図1]



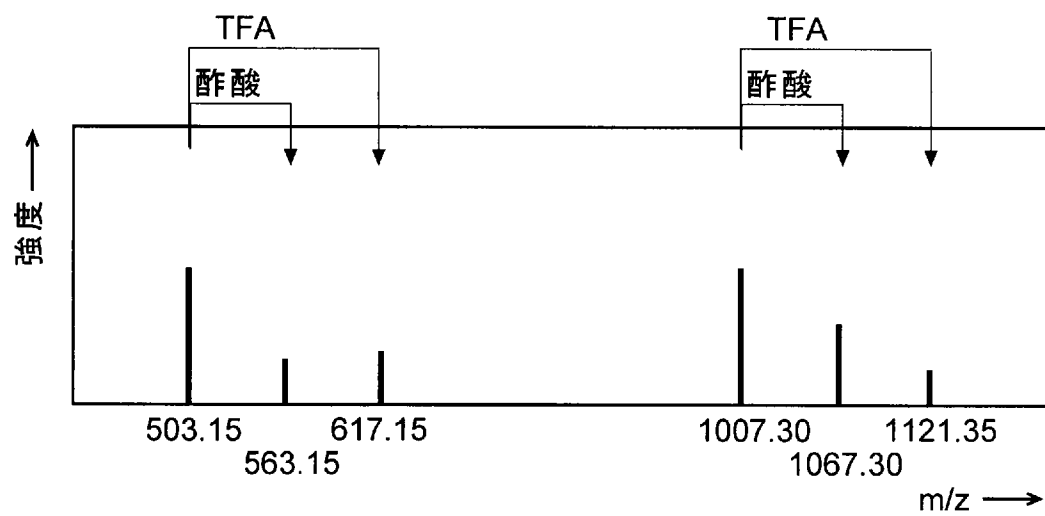
[図2]



[図3]



[図4]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2011/052886

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)

G01N27/60-27/70, G01N27/92, 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	1996-2011
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2011	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2011

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.
A	JP 9-159661 A (Shimadzu Corp.), 20 June 1997 (20.06.1997), claim 1; paragraph [0006] (Family: none)	1-4
A	JP 2009-14476 A (Shimadzu Corp.), 22 January 2009 (22.01.2009), claim 1; paragraphs [0003], [0004] (Family: none)	1-4
A	JP 2009-505375 A (Shimadzu Corp.), 05 February 2009 (05.02.2009), paragraphs [0041] to [0044] & US 2008/0283742 A1 & EP 1949411 A & WO 2007/057623 A1	1-4

☒ 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
19 April, 2011 (19.04.11)

Date of mailing of the international search report
10 May, 2011 (10.05.11)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2011/052886

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2009-129868 A (Shimadzu Corp.), 11 June 2009 (11.06.2009), claim 3; paragraph [0023] (Family: none)	1-4
A	JP 2007-309661 A (Shimadzu Corp.), 29 November 2007 (29.11.2007), paragraphs [0020] to [0022] & US 2007/0284520 A1	1-4

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. G01N27/60-27/70, G01N27/92, 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	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 1 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 1 1 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 1 1 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
A	JP 9-159661 A (株式会社島津製作所) 1997.06.20, 請求項 1, [0006] (ファミリーなし)	1-4
A	JP 2009-14476 A (株式会社島津製作所) 2009.01.22, 請求項 1, [0003], [0004] (ファミリーなし)	1-4
A	JP 2009-505375 A (株式会社島津製作所) 2009.02.05, [0041]-[0044] & US 2008/0283742 A1 & EP 1949411 A & WO 2007/057623 A1	1-4

☒ 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

1 9 . 0 4 . 2 0 1 1

国際調査報告の発送日

1 0 . 0 5 . 2 0 1 1

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)

伊藤 裕美

2W

9 5 1 5

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 2 9 2

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	JP 2009-129868 A (株式会社島津製作所) 2009.06.11, 請求項 3, [0023] (ファミリーなし)	1-4
A	JP 2007-309661 A (株式会社島津製作所) 2007.11.29, [0020]-[0022] & US 2007/0284520 A1	1-4