

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6226823号
(P6226823)

(45) 発行日 平成29年11月8日 (2017. 11. 8)

(24) 登録日 平成29年10月20日 (2017. 10. 20)

(51) Int. Cl.

F I

GO 1 N 27/62 (2006. 01)

GO 1 N 27/62 X

GO 1 N 30/72 (2006. 01)

GO 1 N 30/72 C

GO 1 N 30/86 (2006. 01)

GO 1 N 30/86 G

GO 1 N 30/86 H

GO 1 N 30/86 E

請求項の数 10 (全 13 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2014-121043 (P2014-121043)
 (22) 出願日 平成26年6月12日 (2014. 6. 12)
 (65) 公開番号 特開2016-1137 (P2016-1137A)
 (43) 公開日 平成28年1月7日 (2016. 1. 7)
 審査請求日 平成29年3月2日 (2017. 3. 2)

(73) 特許権者 501387839
 株式会社日立ハイテクノロジーズ
 東京都港区西新橋一丁目2 4 番 1 4 号
 (74) 代理人 100091096
 弁理士 平木 祐輔
 (74) 代理人 100105463
 弁理士 関谷 三男
 (74) 代理人 100102576
 弁理士 渡辺 敏章
 (72) 発明者 吉岡 信二
 東京都港区西新橋一丁目2 4 番 1 4 号 株
 式会社日立ハイテクノロジーズ内
 (72) 発明者 山下 博教
 東京都港区西新橋一丁目2 4 番 1 4 号 株
 式会社日立ハイテクノロジーズ内
 最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 クロマトグラフ質量分析装置及びその制御方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

試料を分離するクロマトグラフ部と、
 前記クロマトグラフ部で分離された成分をイオン化するイオン源部と、
 前記イオン源部でイオン化された成分を質量毎に分離する質量分析部と、
 質量分離されたイオン成分を検出するイオン検出部と、
 前記イオン検出部の検出結果に基づいて、マススペクトルデータ及び1つ又は複数のマ
 スクロマトグラムデータを生成するデータ処理部と、
 前記1つ又は複数のマスクロマトグラムデータの各ピーク波形のベースラインによって
 定まる各ピークの開始時間および終了時間に基づいて、対応するイオン成分毎に、選択イ
 オンモニタリングで使用する測定時間を決定する制御部と
 を有するクロマトグラフ質量分析装置。

10

【請求項 2】

請求項 1 に記載のクロマトグラフ質量分析装置において、
 前記制御部は、前記ベースラインに対応する時間幅の前及び / 又は後に所定幅の時間を
 付加した時間を前記測定時間とする
 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】

請求項 1 に記載のクロマトグラフ質量分析装置において、
 前記制御部は、前記イオン検出部によるスキャンデータの検出動作と並行して前記 1 つ

20

又は複数のマスクロマトグラムデータの各ピーク波形を判定し、前記測定時間をイオン成分毎に決定する

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】

請求項 1 に記載のクロマトグラフ質量分析装置において、

前記クロマトグラフ部は、液体クロマトグラフである

ことを特徴とするクロマトグラフ質量分析装置。

【請求項 5】

請求項 1 に記載のクロマトグラフ質量分析装置において、

前記クロマトグラフ部は、ガスクロマトグラフである

ことを特徴とするクロマトグラフ質量分析装置。

10

【請求項 6】

試料を分離するクロマトグラフ部と、前記クロマトグラフ部で分離された成分をイオン化するイオン源部と、前記イオン源部でイオン化された成分を質量毎に分離する質量分析部と、質量分離されたイオン成分を検出するイオン検出部と、前記イオン検出部の検出結果に基づいて、マススペクトルデータ及び 1 つ又は複数のマスクロマトグラムデータを生成するデータ処理部と、前記質量分析部及び前記イオン検出部の動作を制御する制御部とを有するクロマトグラフ質量分析装置の制御方法において、

前記制御部は、

前記 1 つ又は複数のマスクロマトグラムデータの各ピーク波形のベースラインによって定まる各ピークの開始時間および終了時間に基づいて、対応するイオン成分毎に、選択イオンモニタリングで使用する測定時間を決定する

20

ことを特徴とするクロマトグラフ質量分析装置の制御方法。

【請求項 7】

請求項 6 に記載のクロマトグラフ質量分析装置の制御方法において、

前記制御部は、前記ベースラインに対応する時間幅の前及び / 又は後に所定幅の時間を付加した時間を前記測定時間とする

ことを特徴とするクロマトグラフ質量分析装置の制御方法。

【請求項 8】

請求項 6 に記載のクロマトグラフ質量分析装置の制御方法において、

前記制御部は、前記イオン検出部によるスキャンデータの検出動作と並行して前記 1 つ又は複数のマスクロマトグラムデータの各ピーク波形を判定し、前記測定時間をイオン成分毎に決定する

30

ことを特徴とするクロマトグラフ質量分析装置の制御方法。

【請求項 9】

請求項 6 に記載のクロマトグラフ質量分析装置の制御方法において、

前記クロマトグラフ部は、液体クロマトグラフである

ことを特徴とするクロマトグラフ質量分析装置の制御方法。

【請求項 10】

請求項 6 に記載のクロマトグラフ質量分析装置の制御方法において、

前記クロマトグラフ部は、ガスクロマトグラフである

ことを特徴とするクロマトグラフ質量分析装置の制御方法。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、クロマトグラフ質量分析装置及びその制御方法に関する。

【背景技術】

【0002】

近年、液体クロマトグラフ質量分析計を用いた定量分析法が生体サンプル中の薬剤成分や代謝物、環境試料中の残留物等に多く使用されている。液体クロマトグラフの高感度検

50

出器には質量分析計が使用される。質量分析計には、例えば四重極型質量分析計、イオントラップ型質量分析計、飛行時間型質量分析計があり、それらが測定目的に応じて使い分けられる。定量分析を目的とする場合には、多くの場合、四重極型質量分析計が使用される。

【 0 0 0 3 】

四重極型質量分析計は、スキャン測定と選択イオンモニタリング (S I M) の 2 方式で質量数を測定することができる。スキャン測定では、所定の質量数の範囲内を走査し、設定された質量数範囲に含まれるイオンのスペクトルを検出する。このスキャン方法は、未知試料の定性分析等に用いられる。S I M測定では、予め指定された特定の質量数を有するイオンのクロマトグラムを選択的に検出する。この方法は、分析対象の成分が既知で、その成分の定量分析を高感度で行う場合に用いられる。

10

【 0 0 0 4 】

従来、S I M測定のために質量数を決定する場合、予め対象サンプルをスキャン測定し、検出された成分のマススペクトルを確認し、S I M測定の対象とする質量数を測定者が判断する必要がある。その後、測定者が選択した質量数を用いて、マスキロマトグラムを表示し、各S I M測定の対象ピーク毎に特徴的な質量数を決定する。

【 0 0 0 5 】

しかし、従来の液体クロマトグラフ質量分析計には、各ピークに最適な質量数 (最大強度等) を自動的に選び出す手段がない。このため、この分析計は、測定者の判断に基づいて各ピークの質量数を選び出した後、選び出された質量数に対応するマスキロマトグラムを抽出し、さらに、抽出されたマスキロマトグラムの溶出時間 (クロマトグラムの開始・終了時間) を決定する。また、測定対象となる成分数が多い場合、各成分ピークの重なり等も考慮して最適なS I M測定を行う時間を設定する必要がある、測定者によるS I M測定条件の決定及び実行のために長時間を要するという問題があった。

20

【 0 0 0 6 】

特許文献 1 は、上記の課題を解決するために、予め定量分析の対象となる成分のスキャンデータより、定量分析の目的成分に対応する質量数を決定し、S I M測定時の質量数とする。その後、各目的成分に対応する質量数の質量分析を、目的成分の違いによらず、そのピーク時点を中心にその前後所定時間のみで行うことを特徴としている。

【 先行技術文献 】

30

【 特許文献 】

【 0 0 0 7 】

【 特許文献 1 】 特開 2 0 0 6 - 0 1 0 3 2 3 号 公 報

【 発明の概要 】

【 発明が解決しようとする課題 】

【 0 0 0 8 】

しかし、ピーク時点の前後所定時間の範囲内 (すなわち固定時間長) を S I M測定時間とする手法は、液体クロマトグラフにより分離された成分の溶出時間が異なる場合、測定者がクロマトグラムデータを目視で確認し、各々の成分毎に測定時間を設定する必要があるため、S I M測定条件の決定に時間を要する。また、特許文献 1 の手法は、液体クロマトグラフにより分離された成分の溶出時間幅に変動があっても、各ピークに適した溶出時間幅を自動的に設定することはできない。

40

【 0 0 0 9 】

そこで、本発明は、実際のクロマトグラムピークの形状から判定されるベースライン情報を考慮し、対象とする成分毎に、S I M測定で使用する測定時間を決定するクロマトグラフ質量分析計装置を提供する。

【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 1 0 】

上記課題を解決するために、例えば特許請求の範囲に記載の構成を採用する。本明細書は上記課題を解決する手段を複数含んでいるが、その一例を挙げるならば、「イオン検出

50

部の検出結果に基づいて、マススペクトルデータ及び1つ又は複数のマスクロマトグラムデータを生成し、生成された1つ又は複数のマスクロマトグラムデータの各ピーク波形に表れる溶出時間幅に基づいて、対応するイオン成分毎に、選択イオンモニタリングで使用する測定時間を決定する」ことを特徴とする。

【発明の効果】

【0011】

本発明によれば、マススペクトルデータを目視しなくても、各ピーク波形について最適な測定時間を決定することができる。前述した以外の課題、構成及び効果は、以下の実施の形態の説明により明らかにされる。

【図面の簡単な説明】

10

【0012】

【図1】液体クロマトグラフィー質量分析装置の概略構成を示す図。

【図2】SIM測定の内容決定処理の流れを示すフローチャート。

【図3】対象成分の分子イオンを探索する際の条件入力画面例を示す図。

【図4】3成分の分子イオンを探索する際の条件入力画面例を示す図。

【図5】3成分のトータルイオンクロマトグラムを示す図。

【図6】3成分のマススペクトルを示す図。

【図7】3成分のマスクロマトグラムを示す図。

【図8】マスクロマトグラムのベースライン判定例を示す図。

【図9】SIM条件決定内容の表示画面例を示す図。

20

【図10】濃度に違いがある試料のマスクロマトグラムと最適な測定時間幅の関係を説明する図。

【発明を実施するための形態】

【0013】

以下、図面に基づいて、本発明の実施の形態を説明する。なお、本発明の実施の態様は、後述する実施例に限定されるものではなく、その技術思想の範囲において、種々の変形が可能である。

【0014】

[装置構成]

図1に、液体クロマトグラフィー質量分析計の概略構成を示す。液体クロマトグラフ質量分析計で分析される試料の多くは、複数の成分が混在した試料である。そこで、試料は、各試料に応じた前処理等で精製された後、LC（液体クロマトグラフ）部101において分離される。分離後の試料は、質量分析装置のイオン源102に導入され、イオン化される。イオン生成部であるイオン源102には、液体クロマトグラフ質量分析計で一般的に使用されるエレクトロスプレーイオン化法（ESI）、又は、大気圧化学イオン化法（APCI）を用いる。

30

【0015】

イオン源102でイオン化された成分は、大気圧から真空内部に導入され、四重極型質量分析計を有するMS（質量分析）部103にて質量分離される。本実施例では、MS（質量分析）部103として、四重極型質量分析計を使用する。もっとも、MS部103は、コリジョンセルを有する三連四重極型質量分析計でも良い。四重極型質量分析計は、スキャン測定と選択イオンモニタリング（SIM）との2方式で質量数を測定することができる。スキャン測定では、所定の質量数の範囲内を走査し、設定された質量数範囲に含まれるイオンを検出する。このスキャン方法は、未知試料の定性分析等に用いられる。SIM測定は、予め指定された特定の質量数を有するイオンのみを選択的に検出する。この方法は、分析対象の成分が既知で、その成分の定量分析を高感度で行う場合に用いられる。MS（質量分析）部103で質量分離されたイオンは、順次、後段に配置されるイオン検出部104でイオン検出される。

40

【0016】

LC（液体クロマトグラフ）部101、イオン源102、MS（質量分析）部103及

50

びイオン検出部 104 の各動作は、制御部 105 によって制御される。制御条件は、入力部 107 を通じて制御部 105 に設定される。イオン検出部 104 でイオン検出された信号は、データ処理部 106 に出力される。データ処理部 106 は、データ情報の集積、記憶、解析等を実行し、解析等されたデータを出力する。データ処理部 106 における解析作業等も入力部 107 から指示される。

【0017】

ここで、MS（質量分析）部 103 は、LC（液体クロマトグラフ）部 101 による試料成分の分離開始に同期して入力部 107 より設定されたスキャン条件に応じ、質量スペクトルの元になるデータを連続して取得する。また、データ処理部 106 は、質量電荷比に対するイオン強度の関係を示す質量スペクトルのデータを、観測した保持時間ごとに集積する。

10

【0018】

[SIM 条件の設定・決定]

図 2 に、本実施例で提案する SIM 条件の判定・決定処理の流れを示す。図 2 に示す各ステップは、制御部 105 及びデータ処理部 106 の記憶装置に予め格納されたプログラムに従って実行される。図 2 に示す処理は、(1) スキャンデータより SIM 測定を行う成分に該当するイオンピークの質量数の指定、(2) 該当する質量数のマスクロマトグラムの抽出、(3) 抽出されたクロマトグラムのピーク判定、(4) 検出ピークのベースラインの判定、(5) ピーク選択幅の決定、(6) SIM 測定条件への反映の順番に進行する。

【0019】

20

まず、制御部 105 は、SIM 測定条件の設定処理を開始し（ステップ 201）、対象成分を含んだスキャンデータを取得する（ステップ 202）。このとき、制御部 105 は、予め入力部 107 において設定されていた条件に基づいて、四重極型質量分析計を用いた MS（質量分析）部 103 を制御し、スキャン測定を実行する。LC（液体クロマトグラフ）部 101 の分離条件については、実際に SIM スキャンを用いて定量分析を行うときの分離条件と同様の条件で測定を行う。また、本設定を行う以前にスキャンデータを取得済みの場合は、当該取得済みのスキャンデータを選択し、この後のフローチャートの解析に使用することも可能である。

【0020】

次に、制御部 105 には、入力部 107（条件設定画面）を通じ、スキャン測定された対象試料のデータから各成分をイオン抽出する際の条件が入力される（ステップ 203）。図 3 に、条件設定画面の構成例を示す。設定項目 301 は、SIM 測定を行う際のチャンネルに相当し、実際に定量分析を行う際の成分数となる。3 成分の SIM 測定を行う場合、「チャンネル No.」として 3 つの設定が必要となる。設定項目 302 には、実際に定量分析を行う成分名が入力される。成分名の入力は測定者による手入力でも予め用意された成分名からの選択でも良い。設定項目 303 には、設定項目 302 の成分に該当する分子量が設定される。分子量は、エレクトロスプレーイオン化法（ESI）又は大気圧化学イオン化法（APCI）によって実際にイオンが生成される際の分子イオンの不可イオンパターンを指定する。項目 304 はプロトン付加イオンの指定入力欄、項目 305 はナトリウム付加イオンの指定入力欄、項目 306 はアンモニウム付加イオンの指定入力欄である。項目 307 は、項目 304 から 306 に該当しないイオン種を指定するための指定入力欄であり、イオン種を指定する付加質量数の設定に使用される。この項目 307 には、測定者が、任意に付加質量数を設定することができる。

30

40

【0021】

制御部 105 は、項目 304 で測定者がプロトン付加イオンを指定している場合（チェックボックスをチェックしている場合）、該当するチャンネルに入力された質量数に対して「+ 1. 0」を加算し、項目 305 で測定者がナトリウム付加イオンを指定している場合（チェックボックスをチェックしている場合）、該当するチャンネルに入力された質量数に対して「+ 23. 0」を加算し、項目 306 で測定者がアンモニウム付加イオンを指定している場合（チェックボックスをチェックしている場合）、該当するチャンネルに入

50

力された質量数に対して「+ 1 8 . 0」を加算し、項目 3 0 7 で測定者が任意質量数を入力している場合、該当するチャンネルについて入力された質量数に付加質量数を加算し、マスクロマトグラムの抽出に使用する質量数条件とする。すなわち、制御部 1 0 5 は、条件設定画面（図 3）での設定に応じて算出された分子イオンの質量数を、マスクロマトグラム抽出のための質量数条件とする。

【 0 0 2 2 】

なお、図 3 では、各チャンネルについて 1 つの付加イオンを選択する例を示しているが、複数の付加イオンを選択することもできる。1 つのチャンネルに対して複数の付加イオンが選択された場合、制御部 1 0 5 は、後のステップ 2 0 5 において、複数のマスクロマトグラムデータの中で最大ピーク強度となるクロマトグラムデータを選択し、その後の処理を行う。この処理により、複数のイオンピークの検出が想定される場合でも、最大の信号強度を得ることができる質量数情報の探索が可能となる。

10

【 0 0 2 3 】

図 3 の例の場合、条件設定画面に対する入力内容により、「チャンネル N o . 1」の質量数情報は 6 0 9 . 3 (= 6 0 8 . 3 + 1 . 0) となり、「チャンネル N o . 2」の質量数情報は 8 2 1 . 5 (= 8 0 3 . 5 + 1 8 . 0) となり、「チャンネル N o . 3」の質量数情報は 7 7 2 . 5 (= 7 3 3 . 5 + 3 9 . 0) となる。なお、制御部 1 0 5 は、これらの算出に用いる分子量及び付加イオン質量精度を、質量分析計の精度に応じて変更する機能を有しても良い。

【 0 0 2 4 】

20

図 4 に、3 成分の分子イオンを探索する際に使用する条件入力画面例を示す。本実施例では、テストステロン、メチルテストステロン、プロゲステロンの 3 成分について定量分析を行う際の S I M 条件設定画面の例を示している。項目 4 0 1 の成分名には、テストステロン、メチルテストステロン、プロゲステロンが入力されている。項目 4 0 2 には、テストステロンについて分子量 2 8 8 . 4 が、メチルテストステロンについて分子量 3 0 2 . 4 が、プロゲステロンについて分子量 3 1 4 . 5 が入力されている。図 4 の場合、3 成分について抽出すべき分子イオンとして、項目 4 0 3 のプロトン付加イオンのみが指定されている。従って、スキャンデータより各成分のマスクロマトグラムを抽出する際の分子イオン質量数として、項目 4 0 4 ~ 項目 4 0 6 の情報は使用せず、分子量数値に + 1 . 0 を加算した質量数情報を使用する。

30

【 0 0 2 5 】

続くステップ 2 0 4 において、制御部 1 0 5 は、ステップ 2 0 3 で受け付けた設定条件（各チャンネルに該当する分子イオンの質量数情報）に従い、実際のスキャンデータより、マスクロマトグラムを抽出する。図 4 の場合、制御部 1 0 5 は、テストステロンについては 2 8 9 . 4 (= 2 8 8 . 4 + 1 . 0)、メチルテストステロンについては 3 0 3 . 4 (= 3 0 2 . 4 + 1 . 0)、プロゲステロンについては 3 1 5 . 5 (= 3 1 4 . 5 + 1 . 0) を分子イオン質量数として抽出する。

【 0 0 2 6 】

実際の抽出処理では、ステップ 2 0 3 で算出された質量数に対して前後方向に幅を持たせることも可能である。例えば予めプログラム内に指定された選択幅を用いて、マスクロマトグラムを抽出する際の選択幅とする。選択幅については、用いる質量分析計の質量精度に基づいて決定する方式を採る。本実施例では、± 0 . 2 の選択幅を用いる。この場合、ステップ 2 0 3 で算出された各成分の分子イオンの質量数に対して、± 0 . 2 の範囲でマスクロマトグラムを抽出する。従って、「チャンネル N o . 1」については、2 8 9 . 2 から 2 8 9 . 6 の質量幅のマスクロマトグラムを抽出する。また、「チャンネル N o . 2」については、3 0 3 . 2 から 3 0 3 . 6 の質量幅のマスクロマトグラムを抽出する。また、「チャンネル N o . 3」については、3 1 5 . 3 から 3 1 5 . 7 の質量幅のマスクロマトグラムを抽出する。

40

【 0 0 2 7 】

図 5 は、テストステロン、メチルテストステロン、プロゲステロンの 3 成分について、

50

図 1 に示す液体クロマトグラフィー質量分析計によりスキャン測定して得られるトータルイオンクロマトグラムデータの例である。図 5 に示すように、マスクロマトグラムには 3 成分のピーク波形が検出されている。実際には、溶出時間の早いピークから順番に、ピーク波形 5 0 1 がテストステロンのピーク、ピーク波形 5 0 2 がメチルテストステロンのピーク、ピーク波形 5 0 3 がプロゲステロンのピークに相当する。このように、制御部 1 0 5 は、図 5 に示すスキャンデータより、ステップ 2 0 3 の分子イオンの質量数情報を用いてマスクロマトグラムを抽出する。

【 0 0 2 8 】

図 6 は、図 5 のスキャンデータより 3 成分のマススペクトルデータを示した図である。図 6 は、最上段より下段方向に、テストステロン、メチルテストステロン、プロゲステロンのマススペクトルデータを表している。図中、ピーク 6 0 1 は、質量数 2 8 9 . 5 であり、ステップ 2 0 3 で算出したテストステロンのプロトン付加イオンの質量数 2 8 9 . 4 ± 0 . 2 の範囲と一致している。同様にピーク 6 0 2 は、質量数 3 0 3 . 5 であり、ステップ 2 0 3 で算出したメチルテストステロンのプロトン付加イオンの質量数 3 0 3 . 4 ± 0 . 2 の範囲と一致している。同様にピーク 6 0 3 は、質量数 3 1 5 . 6 であり、ステップ 2 0 3 で算出したプロゲステロンのプロトン付加イオンの質量数 3 1 5 . 5 ± 0 . 2 の範囲と一致している。本実施例においては、プロトン付加イオンの指定により、各成分のマスクロマトグラムピークを選択的に抽出することが可能である。

【 0 0 2 9 】

図 7 は、ステップ 2 0 4 で抽出を行った際の 3 成分のマスクロマトグラムデータを示す図である。図 7 は、最上段から下段方向に、テストステロン 7 0 1、メチルテストステロン 7 0 2、プロゲステロン 7 0 3 のマスクロマトグラムデータを表している。図 7 は、ステップ 2 0 3 より算出された分子イオンの質量数情報と ± 0 . 2 の質量幅を用いて抽出を行った結果となる。なお、本例では、開始時間についても終了時間についても同じ時間幅で拡張しているが、開始時間と終了時間とで異なる時間幅を拡張しても良い。

【 0 0 3 0 】

続くステップ 2 0 5 において、制御部 1 0 5 は、ステップ 2 0 4 で抽出された各成分のマスクロマトグラムデータのピーク判定を行う。ピーク判定において、制御部 1 0 5 は、例えば信号強度について定めた閾値を使用してピーク判定を行う。信号強度の閾値条件は、データのノイズ強度等に応じ、測定者が変更可能であることが望ましい。

【 0 0 3 1 】

マスクロマトグラム抽出の後、制御部 1 0 5 は、予め設定された閾値よりも高い信号強度が検出されているピークが検出された場合にピークが検出されていると判定する。閾値よりも信号強度が低いピークが検出された場合、制御部 1 0 5 は、ステップ 2 0 3 に戻り、他の付加イオン種について、再度、ステップ 2 0 4 以降の処理を実行する。

【 0 0 3 2 】

ステップ 2 0 5 で検出されたクロマトグラムピークに関し、制御部 1 0 5 は、ステップ 2 0 6 でベースライン判定を行う。図 8 に、テストステロンのマスクロマトグラムピークについて行ったベースライン判定のデータ例を示す。ベースライン 8 0 1 の判定手法には既に様々な方法が提案されているので、詳細な説明は省略する。なお、ベースライン 8 0 1 は、判定過程で検出されたピーク波形の開始点 8 0 2 と終了点 8 0 3 を結ぶ直線として決定される。例えばベースラインの判定処理では、まず、ピーク波形の頂点が検出され、その後、当該ピークの開始点 8 0 2 と終了点 8 0 3 が順番に検出される。

【 0 0 3 3 】

次のステップ 2 0 7 において、制御部 1 0 5 は、ベースライン 8 0 1 の情報より、ピークの開始点 8 0 2 と終了点 8 0 3 の各時間情報を取得する。この時間情報が該当成分の S I M 測定を行う際の測定時間幅を決定する際の基本情報となる。このように、本実施例では、ピーク波形毎にベースライン 8 0 1 を決定し、その情報に基づいて測定時間幅（開始時間と終了時間）を個別かつ自動的に決定する。このため、測定者が液体クロマトグラフィー質量分析装置の操作に習熟していない場合でも、各ピーク波形に適した測定時間の設

10

20

30

40

50

定作業に要する負担を大幅に軽減することができる。

【 0 0 3 4 】

なお、ステップ 2 0 7 で得られたベースライン 8 0 1 の開始時間及び終了時間を、該当するチャンネル N o . の S I M 測定を行う開始時間及び終了時間としてそのまま設定しても良いのであるが、測定時間の自動拡張機能と組み合わせることもできる。例えばプログラムにおいて拡大時間幅（例えば 0 . 1 分）が予め設定されている場合、制御部 1 0 5 は、ベースライン 8 0 1 の開始時間 8 0 2 に対して - 0 . 1 分した時点を新たな開始時間とし、終了時間 8 0 3 に対して + 0 . 1 分した時点を新たな終了時間として測定時間を自動的に拡張しても良い。この自動拡張機能の存在により、クロマトピークの溶出時間幅が濃度に依存して変わる場合（いわゆるテーリング等によりピーク形状が変化する場合）でも、測定時間幅に本来必要な時間幅に不足が生じないようにできる。なお、濃度差がある同じ試料を測定する場合における測定ピーク波形と最適な測定時間の関係については後述する。

10

【 0 0 3 5 】

ステップ 2 0 8 において、制御部 1 0 5 は、ステップ 2 0 3 で算出した分子イオンの質量数情報よりステップ 2 0 7 で決定された時間情報（開始時間 8 0 2 及び終了時間 8 0 3 ）を、各成分の S I M 測定条件情報として登録する。この登録処理の後、制御部 1 0 5 は、S I M 測定条件の設定処理を終了する（ステップ 2 0 9 ）。

【 0 0 3 6 】

〔 設定結果の表示画面例 〕

20

図 9 に、S I M 測定条件の設定処理の終了後にインターフェース画面として表示される画面例を示す。勿論、表示画面の情報は、ステップ 2 0 8 で設定登録された各成分の S I M 条件情報に基づいて生成される。図中、項目 9 0 1 はチャンネル N o . であり、項目 9 0 2 は S I M 測定の開始時間であり、項目 9 0 3 は S I M 測定の終了時間であり、項目 9 0 4 は分析時間全体における各チャンネルの測定時間の配置である。図 9 の場合、テストステロン（S I M 測定質量数 2 8 9 . 5 ）の測定時間は 3 . 9 分から 5 . 5 分までの 1 . 6 分間であり、メチルテストステロン（S I M 測定質量数 3 0 3 . 5 ）の測定時間は 4 . 8 分から 6 . 5 分までの 1 . 7 分間であり、プロゲステロン（S I M 測定質量数 3 1 5 . 6 ）の測定時間は 7 . 0 分から 8 . 9 分までの 1 . 9 分間である。図中では、各成分の測定時間が時間軸上の横棒で表されている。

30

【 0 0 3 7 】

〔 試料濃度の違いと最適な測定時間の関係 〕

図 1 0 に、濃度差がある同じ試料を測定する場合における測定ピーク波形と最適な測定時間の関係を示す。図中、ピーク波形 1 0 0 1 と 1 0 0 2 は、いずれも同成分の試料について測定されたクロマトグラムである。本図の場合、ピーク波形 1 0 0 1 に対応する試料の方が、ピーク波形 1 0 0 2 に対応する試料よりも濃度が高い場合に相当する。

【 0 0 3 8 】

高濃度試料のピーク波形 1 0 0 1 と低濃度試料のピーク波形 1 0 0 2 の各ベースラインを比較すると、開始点 1 0 0 3 はほぼ同じである。しかし、低濃度試料のピーク波形 1 0 0 2 の終了点 1 0 0 4 は約 6 1 秒であるのに対し、高濃度試料のピーク波形の終了点 1 0 0 5 は約 6 9 秒であり、終了点 1 0 0 4 に対して約 8 秒の遅れが認められる。このように、同じ試料であっても濃度が異なっていると、測定されるピーク波形の終了点が異なる可能性がある。このことは、低濃度試料を S I M 測定する際に決定した測定時間幅を、高濃度試料の S I M 測定にそのまま使用することはできないことを意味する。仮に低濃度試料について決定した S I M 測定のための測定時間を、そのまま高濃度試料の S I M 測定のための測定時間に適用すると、図 1 0 に示すように、高濃度試料の溶出途中で測定時間が終了してしまう。つまり、低濃度試料に対する測定時間（又は測定時間幅）は、高濃度試料の測定時間（又は測定時間幅）として最適な値ではない。結果として、高濃度試料について測定された S I M 測定結果が正しい値を示さない可能性が高くなる。

40

【 0 0 3 9 】

50

そこで、前述の実施例では、測定試料毎にベースライン 801 を決定して測定時間（又は測定時間幅）を決定したり、ある濃度について決定された SIM 測定のための測定時間（又は測定時間幅）に対して開始時点と終了時点をそれぞれ拡張したりしている。なお、前述の説明では、測定時間の前後両方向に一定時間を拡張しているが、開始時間についてのみ又は終了時間についてのみ測定時間を拡張できる設定機能を設けることも可能である。例えば図 10 に示すように、試料濃度の違いによらず、ベースラインの開始時間が同じである場合には、終了時間についてのみ測定時間を拡張する機能を用意すれば、試料濃度の違いによらず、正確な測定を行うことができる。

【0040】

すなわち、制御部 105 には、ある濃度の試料（例えば低濃度試料）について SIM 測定のための測定時間（又は測定時間幅）が決定されると、決定された SIM 測定の終了時間に対して、+10 秒の延長時間を設定する。このように、制御部 105 が、低濃度試料について決定された終了時間 61 秒に対して 10 秒加算した 71 秒を SIM 測定時間に自動設定する場合、高濃度試料のベースラインの終了点 1005（69 秒）が自動設定された測定時間に含まれるため、高濃度試料の溶出時間幅の全てを SIM 測定することが可能となる。

10

【0041】

また、この延長時間については、各成分に共通に設けることも、又は、前述したように成分別に設けることも可能である。なお、本実施例では、濃度が異なる同一試料間における測定時間（又は測定時間幅）の変化によらず、正確に SIM 測定できることを技術上の効果として説明したが、液体クロマトグラフで用いる分離カラムの劣化によるピーク形状の変化等に対しても、当該測定時間（又は測定時間幅）の拡張機能は有効である。

20

【0042】

[実施例の効果]

前述の通り、本実施例に係る液体クロマトグラフィー質量分析計を用いれば、測定対象に指定した各成分を SIM 測定する際の質量数及び測定時間（又は測定時間幅）を、対応するスキャンデータを用いて自動的に決定することができる。このため、測定者は、マススペクトルデータを目視で確認する必要がなくなるだけでなく、測定対象とする分子イオン種に応じた測定時間（測定時間幅）を設定するための作業負担も大幅に軽減することができる。

30

【0043】

また、前述したように、本実施例に係る液体クロマトグラフィー質量分析計によれば、ピーク波形について個別に決定されるベースラインの情報に基づいて、各成分の測定時間（又は測定時間幅）を決定するため、成分毎に溶出時間幅が異なる場合にも、各成分に最適な SIM 測定時間（又は測定時間幅）を容易に決定することができる。また、前述の測定時間の拡張機能により、測定対象が濃度違いの同じ試料の場合には、測定済みの試料について決定した SIM 測定時間（又は測定時間幅）を拡張した時間（又は時間幅）の適用により、SIM 測定結果が得られるまでの時間を短縮しても良い。

【0044】

[他の実施例]

本発明は、上述した実施例の構成に限定されるものでなく、様々な変形例を含んでいる。例えば前述の実施例では、液体クロマトグラフィー質量分析計への適用について説明したが、ガスクロマトグラフィー質量分析計について適用しても良い。また、前述の実施例では、対象成分のスキャンデータの取得が終了した後に（ステップ 202 が終了した後に）、マスクロマトグラムを検出及びベースラインの判定等を実行して各成分の測定時間を決定しているが、対象成分のスキャンデータの検出動作と同時に並行的（リアルタイム）に各成分に対応するピーク波形について測定時間を決定しても良い。この機能を用いれば、SIM 測定条件の設定に要する時間を一段と短縮することができる。

40

【0045】

なお、前述の実施例は、本発明を分かりやすく説明するために、一部の実施例について

50

詳細に説明したものであり、必ずしも説明した全ての構成を備える必要は無い。また、前述の実施例の構成に他の構成を追加し、他の構成で置換し、又は、実施例の一部構成を削除することも可能である。

【 0 0 4 6 】

また、前述の実施例における制御部 1 0 5 の機能の一部又は全部を、例えば集積回路その他のハードウェアとして実現しても良い。なお、制御部 1 0 5 の機能の実現に使用するプログラム、テーブル、ファイル等の情報は、メモリやハードディスク、SSD (Solid State Drive) 等の記憶装置、ICカード、SDカード、DVD等の記憶媒体に格納することができる。

【 0 0 4 7 】

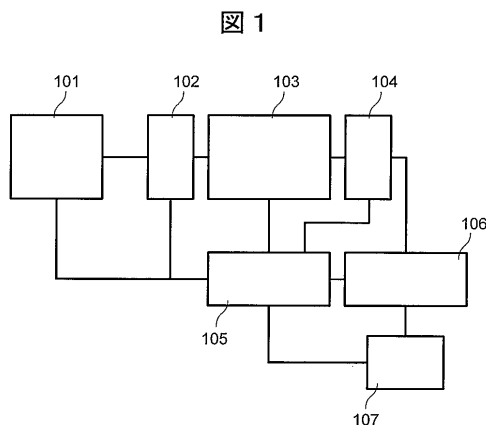
また、制御線や情報線は、説明上必要と考えられるものを示すものであり、製品上必要な全ての制御線や情報線を表すものでない。実際にはほとんど全ての構成が相互に接続されていると考えて良い。

【符号の説明】

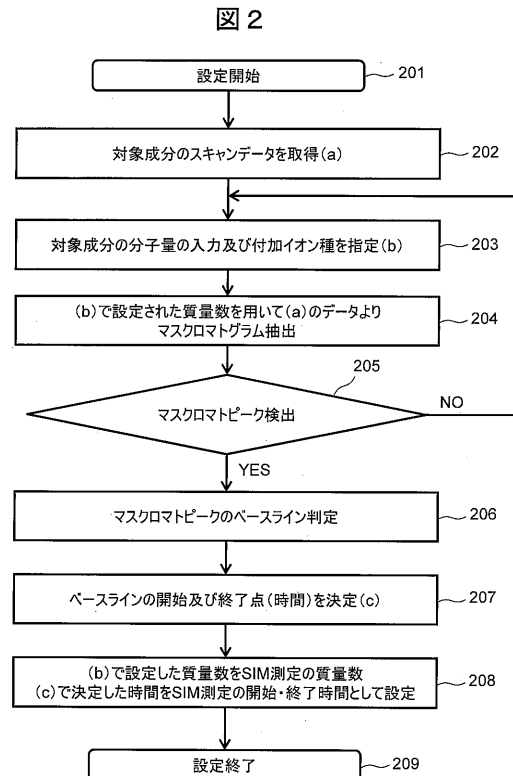
【 0 0 4 8 】

101...LC (液体クロマトグラフ) 部
102...イオン源
103...MS (質量分析) 部
104...イオン検出部
105...制御部
106...データ処理部
107...入力部

【 図 1 】



【 図 2 】



【図 3】

図 3

301 チャンネル No.	302 成分名	303 分子量	304 +H	305 +Na	306 +NH4	307 付加質量数
1	レセルピン	608.3	■	□	□	-
2	タクロリムス	803.5	□	□	■	-
3	エリスロマイシン	733.5	□	□	□	+39.0

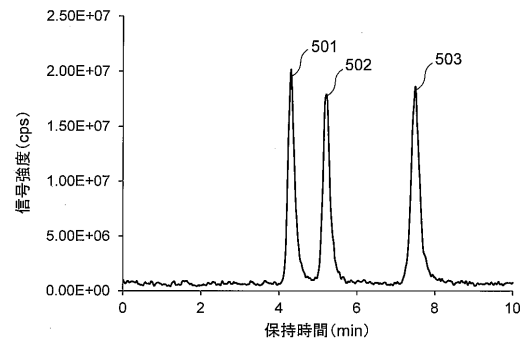
【図 4】

図 4

401 チャンネル No.	402 成分名	403 分子量	404 +H	405 +Na	406 +NH4	付加質量数
1	テストステロン	288.4	■	□	□	-
2	メチル テストステロン	302.4	■	□	□	-
3	プロゲステロン	314.5	■	□	□	-

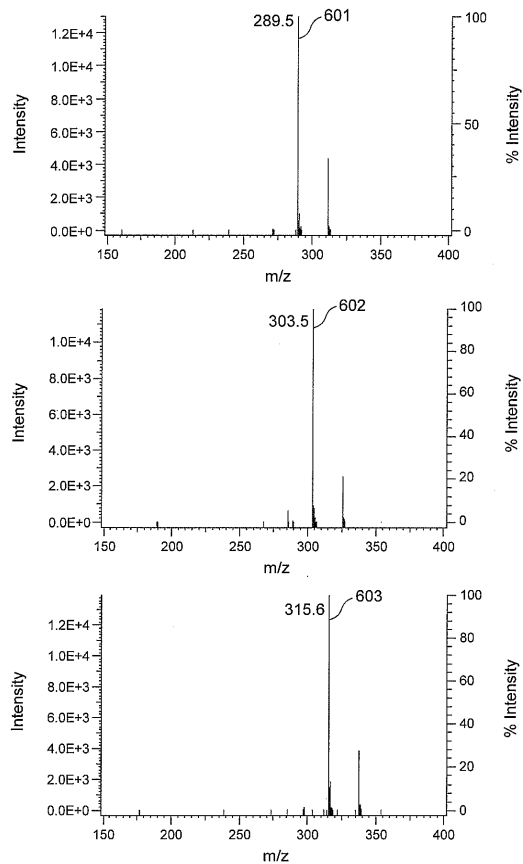
【図 5】

図 5



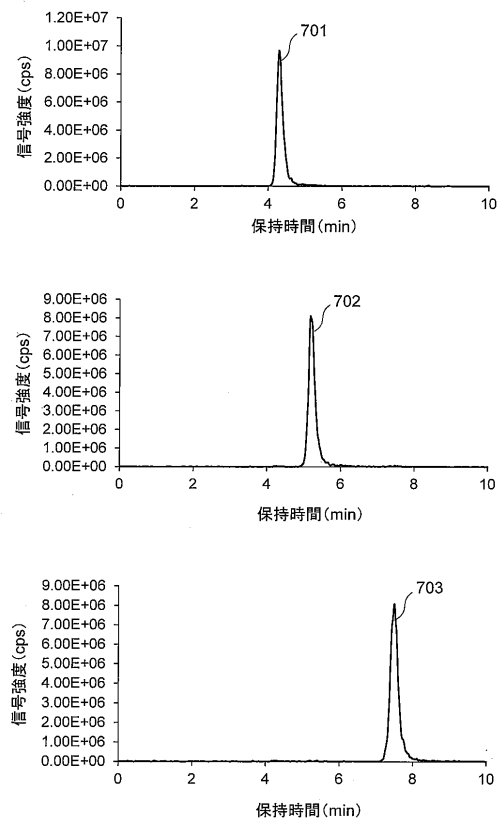
【図 6】

図 6

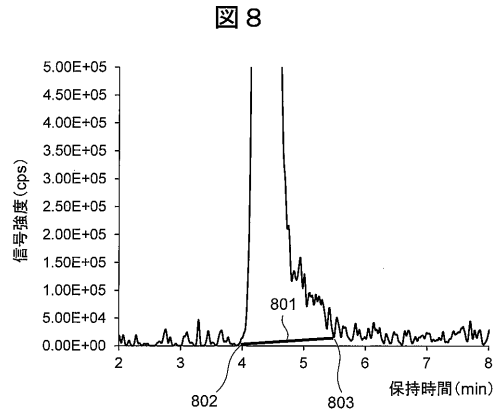


【図 7】

図 7



【図 8】



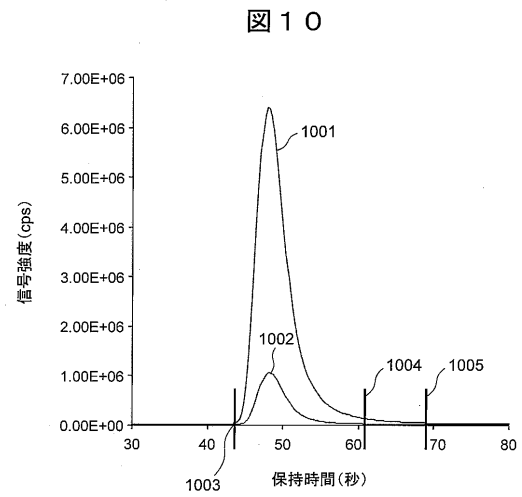
【図 9】

図 9

チャンネル No.	開始時間 (min)	終了時間 (min)	分析時間 (min)
1	3.9	5.5	—
2	4.8	6.5	—
3	7.0	8.9	—

901, 902, 903, 904

【図 10】



フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
G 0 1 N 27/62 D
G 0 1 N 27/62 C
G 0 1 N 30/72 A

(72)発明者 前川 彰
東京都港区西新橋一丁目24番14号 株式会社日立ハイテクノロジーズ内

審査官 立澤 正樹

(56)参考文献 特開平4-294271(JP,A)
特開2010-32277(JP,A)
米国特許出願公開第2008/0110232(US,A1)
特開平9-229920(JP,A)
特開昭60-253963(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl.,DB名)
G 0 1 N 2 7 / 6 2
G 0 1 N 3 0 / 7 2
G 0 1 N 3 0 / 8 6