

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6176049号
(P6176049)

(45) 発行日 平成29年8月9日(2017.8.9)

(24) 登録日 平成29年7月21日(2017.7.21)

(51) Int.Cl.

H01J 49/42 (2006.01)
G01N 27/62 (2006.01)

F 1

H01J 49/42
G01N 27/62
G01N 27/62D
E

請求項の数 5 (全 15 頁)

(21) 出願番号

特願2013-213315 (P2013-213315)

(22) 出願日

平成25年10月11日 (2013.10.11)

(65) 公開番号

特開2015-76338 (P2015-76338A)

(43) 公開日

平成27年4月20日 (2015.4.20)

審査請求日

平成28年1月14日 (2016.1.14)

(73) 特許権者 000001993

株式会社島津製作所

京都府京都市中京区西ノ京桑原町1番地

(74) 代理人 110001069

特許業務法人京都国際特許事務所

(72) 発明者 山本 英樹

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

審査官 佐藤 仁美

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】タンデム四重極型質量分析装置

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

イオンを開裂させるコリジョンセルを挟んで前後に四重極マスフィルタを有するタンデム四重極型質量分析装置であって、試料に対する多重反応モニタリング(MRM)測定を行いつつ1又は複数の化合物に対する最適なMRM測定条件を探索するMRM測定条件最適化を実施するタンデム四重極型質量分析装置において、

a) MRM測定条件を最適化するための測定条件として、優先的にターゲットとする1又は複数のプロダクトイオンの質量電荷比をプリカーサイオン毎に登録しておく優先イオン登録部と、

b) 一つの化合物由来のプリカーサイオンをターゲットとするMRM測定条件最適化を実行する際に、該プリカーサイオンに対応する優先プロダクトイオンについての情報を前記優先イオン登録部から取得し、該プリカーサイオンに対するプロダクトイオンとして該優先プロダクトイオンが検出された場合には、そのプリカーサイオンと該優先プロダクトイオンの質量電荷比の組み合わせに対するMRM測定条件最適化を行って最適な制御パラメータを取得するよう各部を制御するMRM測定条件最適化実行部と、

を備えることを特徴とするタンデム四重極型質量分析装置。

【請求項2】

イオンを開裂させるコリジョンセルを挟んで前後に四重極マスフィルタを有するタンデム四重極型質量分析装置であって、試料に対する多重反応モニタリング(MRM)測定を行いつつ1又は複数の化合物に対する最適なMRM測定条件を探索するMRM測定条件最

10

20

適化を実施するタンデム四重極型質量分析装置において、

a) MRM測定条件を最適化するための測定条件として、ターゲットとして除外する1又は複数のプロダクトイオンの質量電荷比をプリカーサイオン毎に登録しておく除外イオン登録部と、

b) 一つの化合物由来のプリカーサイオンをターゲットとするMRM測定条件最適化を実行する際に、該プリカーサイオンに対応する除外プロダクトイオンについての情報を前記除外イオン登録部から取得し、該プリカーサイオンに対するプロダクトイオンとして検出されたイオンから少なくとも前記除外プロダクトイオンを除き、そのプリカーサイオンと除外された残りのプロダクトイオンの質量電荷比の組み合わせに対するMRM測定条件最適化を行って最適な制御パラメータを取得するように各部を制御するMRM測定条件最適化実行部と、10

を備えることを特徴とするタンデム四重極型質量分析装置。

【請求項3】

試料中の化合物を時間的に分離するクロマトグラフがその前段に接続され、導入された試料中の化合物をイオン化するイオン源、該イオン源で生成された各種イオンの中で特定の質量電荷比を有するイオンをプリカーサイオンとして選別する前段四重極マスフィルタ、前記プリカーサイオンを解離させるコリジョンセル、その解離により生成された各種プロダクトイオンの中で特定の質量電荷比を有するイオンを選別する後段四重極マスフィルタ、及び該後段四重極マスフィルタを通過したイオンを検出する検出器、を具備し、多重反応モニタリング(MRM)測定を行いつつ1又は複数の化合物に対する最適なMRM測定条件を探索するMRM測定条件最適化を実施するタンデム四重極型質量分析装置において、20

a) MRM測定条件を最適化するための測定条件として、目的化合物毎に、ターゲットとするプリカーサイオンの質量電荷比と、測定開始時間及び測定終了時間とを予め設定しておく測定条件設定部と、

b) MRM測定条件最適化に際し、前記測定条件設定部に設定されている測定開始時間及び測定終了時間の情報に基づき、測定時間が重ならないように時間経過に伴い順次測定可能である目的化合物を選択してそれを1回のクロマトグラフ分析による一連の測定として各目的化合物に対するMRM測定条件最適化を実行し、最小回数のクロマトグラフ分析で全ての目的化合物に対するMRM測定条件最適化が実行できるようにMRM測定条件最適化のための測定シーケンスを作成する測定シーケンス作成部と、30

c) 前記測定シーケンス作成部により作成された測定シーケンスに従って各部を制御しつつMRM測定条件最適化を実行するMRM測定条件最適化実行部と、

を備えることを特徴とするタンデム四重極型質量分析装置。

【請求項4】

請求項1に記載のタンデム四重極型質量分析装置であって、

前記MRM測定条件最適化実行部は、目的化合物に対応付けられているプリカーサイオンについてプロダクトイオンスキャン測定を行って得られるプロダクトイオンスペクトルにおいて前記優先プロダクトイオンがあるか否かを判定し、該優先プロダクトイオンがあると判定された場合にその優先プロダクトイオンをMRM測定条件最適化の対象に定めることを特徴とするタンデム四重極型質量分析装置。40

【請求項5】

請求項2に記載のタンデム四重極型質量分析装置であって、

前記MRM測定条件最適化実行部は、目的化合物に対応付けられているプリカーサイオンについてプロダクトイオンスキャン測定を行って得られるプロダクトイオンスペクトルにおいて前記除外プロダクトイオンがあるか否かを判定し、該除外プロダクトイオンがあると判定された場合にその除外プロダクトイオンをMRM測定条件最適化の対象から除外することを特徴とするタンデム四重極型質量分析装置。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【 0 0 0 1 】

本発明はタンデム四重極型質量分析装置（三連四重極型質量分析装置とも呼ばれる）に
関し、さらに詳しくは、多重反応モニタリング（M R M = Multiple Reaction Monitoring
）測定における最適な電圧等の制御パラメータを自動的に決定する機能を有するタンデム
四重極型質量分析装置に関する。

【背景技術】**【 0 0 0 2 】**

分子量が大きな物質の同定やその構造解析、或いは定量などを行うために、質量分析の
一つの手法として M S / M S 分析（タンデム分析）と呼ばれる手法が広く用いられている
。 M S / M S 分析を行うための質量分析装置としては種々の構成のものがあるが、構造が
比較的簡単で操作や扱いも容易であるのがタンデム四重極型質量分析装置である。
10

【 0 0 0 3 】

特許文献 1 などに記載されているように、一般的なタンデム四重極型質量分析装置では
、イオン源で生成された化合物由来のイオンが前段四重極マスフィルタ（慣用的に Q 1 と
記述される）に導入され、特定の質量電荷比 m/z を有するイオンがプリカーサイオンとし
て選別される。このプリカーサイオンが、四重極型（又はそれ以上の多重極型）のイオン
ガイド（慣用的に q 2 と記述される）が内装されたコリジョンセルに導入される。コリジョン
セル内にはアルゴン等の衝突誘起解離（C I D）ガスが供給され、コリジョンセル内
でプリカーサイオンは C I D ガスに衝突して開裂し、各種のプロダクトイオンが生成され
る。このプロダクトイオンが後段四重極マスフィルタ（慣用的に Q 3 と記述される）に導
入され、特定の質量電荷比 m/z を有するプロダクトイオンが選別されて検出器に到達し検
出される。
20

【 0 0 0 4 】

タンデム四重極型質量分析装置における M S / M S 測定の一つのモードとして M R M 測
定モードがある。 M R M 測定モードでは、前段四重極マスフィルタと後段四重極マスフィ
ルタとを通過し得るイオンの質量電荷比をそれぞれ固定し、特定のプリカーサイオンに対
する特定のプロダクトイオンの強度（量）を測定する。こうした M R M 測定では、2 段階
のマスフィルタによって非測定対象の化合物や夾雑成分由来のイオンや中性粒子を除去す
ることができるため、高い S N 比のイオン強度信号を得ることができる。そのため、 M R
M 測定は特に微量成分の定量などに威力を発揮する。
30

【 0 0 0 5 】

こうしたタンデム四重極型質量分析装置は単独で使用される場合もあるが、しばしば液
体クロマトグラフ（L C）やガスクロマトグラフ（G C）と組み合わせて使用される。例
えば液体クロマトグラフの検出器としてタンデム四重極型質量分析装置を用いた L C / M
S / M S は、多数の化合物を含む試料や夾雑物を含む試料中の化合物の定量分析などによ
く用いられる。

【 0 0 0 6 】

L C / M S / M S （又は G C / M S / M S ）において M R M 測定を行う場合には、目的
試料の測定に先立ち、目的とする化合物の保持時間と対応付けて、ターゲットとするプリ
カーサイオンの質量電荷比とプロダクトイオンの質量電荷比との組み合わせを測定条件の
一つとして設定しておく必要がある。このとき、各目的化合物に対して最適なプリカーサ
イオンとプロダクトイオンの質量電荷比の組み合わせを設定しておくことにより、各目的
化合物由来のイオンの信号強度を高い精度及び感度で得ることができ、該化合物の定量を
高精度且つ高感度で行うことができる。プリカーサイオンとプロダクトイオンの質量電荷
比の組み合わせは分析者が手動で設定することも可能であるが、手動ではかなり手間が掛
かる上に、必ずしも最適な組み合わせを設定できるとは限らない。こうしたことから、特
許文献 1 に開示されているように、目的化合物について最適なプリカーサイオンとプロダ
クトイオンの質量電荷比の組み合わせを高い確率で自動的に設定可能である装置が開発さ
れている。
40

【 0 0 0 7 】

10

20

30

40

50

ところで、MRM測定を用いて目的化合物の定量を高精度且つ高感度に行うには、上述したように目的化合物に応じて最適なプリカーサイオンとプロダクトイオンの質量電荷比の組み合わせを設定するだけでなく、その組み合わせに最適なコリジョンエネルギーなどの測定条件を設定する必要がある。非特許文献1に記載されているように、MRM測定における制御パラメータ（該非特許文献1の例では、前段四重極マスフィルタに含まれるQ1プリロッド電圧、後段四重極マスフィルタに含まれるQ3プリロッド電圧、コリジョンエネルギーCEなど）を自動的に最適化する機能（以下、この機能を「MRM測定条件最適化機能」という）を搭載した質量分析装置も知られている。

【0008】

従来のMRM測定条件最適化機能には次の2つの方法がある。

10

(1) ターゲットとする化合物由来のプリカーサイオン及びプロダクトイオンの質量電荷比の組を分析者が指定する。すると、該化合物を含む既知の試料（標準試料など）に対する分析を実行することで、指定されたプリカーサイオン及びプロダクトイオンの質量電荷比の組について最適な制御パラメータ値が探索され、その結果が表示される。

(2) 分析者はターゲットとする化合物由来のプリカーサイオンの質量電荷比のみを指定する。すると、該化合物を含む既知の試料に対し、指定されたプリカーサイオンにおけるプロダクトイオンスキャン測定が実施され、それによって得られるプロダクトイオンスペクトルにおいて信号強度が大きい順に所定個数のプロダクトイオンピークが選出される。そして、元のプリカーサイオンと選出された各プロダクトイオンの質量電荷比の組についてそれぞれ最適な制御パラメータ値が探索され、その結果が表示される。

20

【0009】

上記(1)の方法では、分析者が化合物由来のプリカーサイオンだけでなくプロダクトイオンの質量電荷比も知っている必要がある。これに対し、上記(2)の方法では、分析者がターゲットとすべきプロダクトイオンの質量電荷比を知らないても、適当なプロダクトイオンが自動的に探索され制御パラメータ値が得られるという利点がある。しかしながら、或る一つのプリカーサイオンに対し複数のプロダクトイオンが生成される場合、大きな信号強度を示すプロダクトイオンが必ずしも定量に最適なイオンであるとは限らず、信号強度が低いプロダクトイオンのほうがピークの純度が高く定量に適している場合もある。このように、定量に最適であるプロダクトイオンが強度順位で指定個数の中に入らない場合には、上記(2)の方法では、そのイオンに対する最適なパラメータ値は得られない。

30

【0010】

また、上述した従来のMRM測定条件最適化機能は、インフュージョン又はフローインジエクションにより、標準試料又は単一化合物を含む試料をタンデム四重極型質量分析装置のイオン源に導入して分析を行うことを前提としている。そのため、1回の試料注入に対する一連の測定によって、一つのプリカーサイオンの質量電荷比に対してしかMRM測定のための制御パラメータ値を最適化することができない。したがって、制御パラメータ値を最適化したいプリカーサイオンが多数ある場合には、その数だけ試料注入及び一連の測定を繰り返す必要があり、MRM測定条件最適化にかなりの時間を要することになる。

【先行技術文献】

40

【特許文献】

【0011】

【特許文献1】特開2013-15485号公報

【非特許文献】

【0012】

【非特許文献1】「LCMS-8040 超高速トリプル四重極型LC/MS/MSシステム MRM最適化機能」、株式会社島津製作所、[平成25年10月3日検索]、インターネット<URL: http://www.an.shimadzu.co.jp/lcms/lcms8040/8040-5.htm#1>

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

50

【 0 0 1 3 】

本発明は上述の課題を解決するために成されたものであり、その主な目的は、M R M 測定のための制御パラメータ値を最適化する際に、ターゲットとすべきプロダクトイオンの信号強度が低いような場合であっても、目的化合物毎に例えば定量に適したプロダクトイオンに対するM R M 測定条件最適化を確実に行うことができるタンデム四重極型質量分析装置を提供することである。

【 0 0 1 4 】

また、本発明の他の目的は、その前段に液体クロマトグラフやガスクロマトグラフが接続されたタンデム四重極型質量分析装置において、多数の化合物由来のイオンに対するM R M 測定条件最適化に要する時間を短縮することができるタンデム四重極型質量分析装置を提供することである。 10

【 課題を解決するための手段 】**【 0 0 1 5 】**

上記課題を解決するために成された本発明の第一の態様は、イオンを開裂させるコリジョンセルを挟んで前後に四重極マスフィルタを有するタンデム四重極型質量分析装置であつて、試料に対する多重反応モニタリング（M R M）測定を行いつつ1又は複数の化合物に対する最適なM R M 測定条件を探索するM R M 測定条件最適化を実施するタンデム四重極型質量分析装置において、

a) M R M 測定条件を最適化するための測定条件として、優先的にターゲットとする1又は複数のプロダクトイオンの質量電荷比をプリカーサイオン毎に登録しておく優先イオン登録部と、 20

b) 一つの化合物由来のプリカーサイオンをターゲットとするM R M 測定条件最適化を実行する際に、該プリカーサイオンに対応する優先プロダクトイオンについての情報を前記優先イオン登録部から取得し、該プリカーサイオンに対するプロダクトイオンとして該優先プロダクトイオンが検出された場合には、そのプリカーサイオンと該優先プロダクトイオンの質量電荷比の組み合わせに対するM R M 測定条件最適化を行って最適な制御パラメータを取得するように各部を制御するM R M 測定条件最適化実行部と、

を備えることを特徴としている。

【 0 0 1 6 】

本発明に係る第一の態様のタンデム四重極型質量分析装置では、M R M 測定条件最適化の作業を実行する前に分析者は、1又は複数の目的化合物についてターゲットとするプリカーサイオンの質量電荷比を指定するとともに、そのプリカーサイオン毎に、つまりは目的化合物毎に、優先的にターゲットとする1又は複数のプロダクトイオンの質量電荷比を指定する。指定されたプロダクトイオンは優先イオン登録部によりプリカーサイオン毎に登録される。 30

【 0 0 1 7 】

目的化合物を含む既知の試料を実測しつつM R M 測定条件最適化を実行する際に、M R M 測定条件最適化実行部は、目的化合物について指定されたプリカーサイオンが選択されるように前段四重極マスフィルタを制御する一方、所定の質量電荷比範囲のスキャン測定（プロダクトイオンスキャン測定）が行われるように後段四重極マスフィルタを制御する。それにより、所定の質量電荷比範囲のプロダクトイオンスペクトルが得られるから、該スペクトルにおいてプロダクトイオンに対応するピークを検出する。そして、その検出されたプロダクトイオンが、該プリカーサイオンに対する優先的なプロダクトイオンとして優先イオン登録部に登録されている場合には、そのプロダクトイオンをターゲットとして抽出する。引き続き、そのプリカーサイオンとプロダクトイオンの質量電荷比の組み合わせに対し、例えばコリジョンエネルギーを変化させたときのプロダクトイオン強度の変化を調べることでコリジョンエネルギーの最適値を求める。 40

【 0 0 1 8 】

この第一の態様のタンデム四重極型質量分析装置によれば、例えば他のプロダクトイオンに比べて信号強度が小さいプロダクトイオンであっても、優先イオン登録部に登録して 50

おくことによって、確実に MRM 測定条件最適化の対象とすることができます。それにより、或る化合物に対し、分析者が意図するプリカーサイオンとプロダクトイオンの質量電荷比の組み合わせについて MRM 測定条件最適化を行って最適な制御パラメータを取得することができる。一方、信号強度が大きくて不要である又は分析上、有意でないプロダクトイオンについては MRM 測定条件最適化が行われないので、MRM 測定条件最適化に無駄な時間を費やすことを避けることができる。

【0019】

なお、第一の態様のタンデム四重極型質量分析装置では、原則として、或るプリカーサイオンに対して或るプロダクトイオンが検出された場合でも、該プロダクトイオンが優先イオン登録部に登録されていないと MRM 測定条件最適化の対象とはされない。ただし、優先イオン登録部に登録されているプロダクトイオンについての MRM 測定条件最適化を実行したあとに時間的余裕がある場合や、優先イオン登録部に登録されているプロダクトイオンに該当するイオンが存在しない場合には、優先イオン登録部に登録されていないプロダクトイオンを MRM 測定条件最適化の対象としてもよい。10

【0020】

また上記課題を解決するために成された本発明の第二の態様は、イオンを開裂させるコリジョンセルを挟んで前後に四重極マスフィルタを有するタンデム四重極型質量分析装置であって、試料に対する多重反応モニタリング (MRM) 測定を行いつつ 1 又は複数の化合物に対する最適な MRM 測定条件を探査する MRM 測定条件最適化を実施するタンデム四重極型質量分析装置において、20

a) MRM 測定条件を最適化するための測定条件として、ターゲットとして除外する 1 又は複数のプロダクトイオンの質量電荷比をプリカーサイオン毎に登録しておく 除外イオン登録部 と、

b) 一つの化合物由来のプリカーサイオンをターゲットとする MRM 測定条件最適化を実行する際に、該プリカーサイオンに対応する除外プロダクトイオンについての情報を前記 除外イオン登録部 から取得し、該プリカーサイオンに対するプロダクトイオンとして検出されたイオンから少なくとも前記除外プロダクトイオンを除き、そのプリカーサイオンと除外された残りのプロダクトイオンの質量電荷比の組み合わせに対する MRM 測定条件最適化を行って最適な制御パラメータを取得するように各部を制御する MRM 測定条件最適化実行部と、30

を備えることを特徴としている。

【0021】

本発明に係る第二の態様のタンデム四重極型質量分析装置では、MRM 測定条件最適化の作業を実行する前に分析者は、1 又は複数の目的化合物についてターゲットとするプリカーサイオンの質量電荷比を指定するとともに、そのプリカーサイオン毎に、つまりは目的化合物毎に、ターゲットとして除外したい 1 又は複数のプロダクトイオンの質量電荷比を指定する。指定されたプロダクトイオンは除外イオン登録部によりプリカーサイオン毎に登録される。

【0022】

目的化合物を含む既知の試料を実測しつつ MRM 測定条件最適化を実行する際に、MRM 測定条件最適化実行部は、目的化合物について指定されたプリカーサイオンが選択されるように前段四重極マスフィルタを制御する一方、所定の質量電荷比範囲のスキャン測定（プロダクトイオンスキャン測定）が行われるように後段四重極マスフィルタを制御する。それにより、所定の質量電荷比範囲のプロダクトイオンスペクトルが得られるから、該スペクトルにおいてプロダクトイオンに対応するピークを検出する。そして、その検出されたプロダクトイオンの中で除外イオン登録部に登録されているプロダクトイオンを除外し、その残りのプロダクトイオンについて例えれば信号強度が大きい順に所定個数のプロダクトイオンをターゲットとして抽出する。引き続き、そのプリカーサイオンとプロダクトイオンの質量電荷比の組み合わせに対し、例えればコリジョンエネルギーを変化させたときのプロダクトイオン強度の変化を調べることでコリジョンエネルギーの最適値を求める。4050

【0023】

この第二の態様のタンデム四重極型質量分析装置によれば、例えば信号強度が大きいプロダクトイオンであっても、除外イオン登録部に登録しておくことによって、確実に MRM 測定条件最適化の対象から除外することができる。それにより、信号強度が大きくて不要である又は分析上、有意でないプロダクトイオンについては MRM 測定条件最適化が行われないので、MRM 測定条件最適化に無駄な時間を費やすことを避けることができる。

【0024】

もちろん、第一の態様と第二の態様とを組み合わせることもできる。例えば、プロダクトイオンスペクトラルにおいて検出されたプロダクトイオンの中で除外イオン登録部に登録されているプロダクトイオンを除外したあとに、その残りのプロダクトイオンの中で信号強度が大きい順ではなく、優先イオン登録部に登録されているプロダクトイオンを優先的にターゲットとして抽出し、そのプリカーサイオンとプロダクトイオンの質量電荷比の組み合わせに対し MRM 測定条件最適化を行うようにするとよい。

10

【0025】

また、上記課題を解決するために成された本発明の第三の態様は、試料中の化合物を時間的に分離するクロマトグラフがその前段に接続され、導入された試料中の化合物をイオン化するイオン源、該イオン源で生成された各種イオンの中で特定の質量電荷比を有するイオンをプリカーサイオンとして選別する前段四重極マスフィルタ、前記プリカーサイオンを解離させるコリジョンセル、その解離により生成された各種プロダクトイオンの中で特定の質量電荷比を有するイオンを選別する後段四重極マスフィルタ、及び該後段四重極マスフィルタを通過したイオンを検出する検出器、を具備し、多重反応モニタリング (MRM) 測定を行いつつ 1 又は複数の化合物に対する最適な MRM 測定条件を探索する MRM 測定条件最適化を実施するタンデム四重極型質量分析装置において、

20

a) MRM 測定条件を最適化するための測定条件として、目的化合物毎に、ターゲットとするプリカーサイオンの質量電荷比と、測定開始時間及び測定終了時間とを予め設定しておく測定条件設定部と、

b) MRM 測定条件最適化に際し、前記測定条件設定部に設定されている測定開始時間及び測定終了時間の情報に基づき、測定時間が重ならないように時間経過に伴い順次測定可能である目的化合物を選択してそれを 1 回のクロマトグラフ分析による一連の測定として各目的化合物に対する MRM 測定条件最適化を実行し、最小回数のクロマトグラフ分析で全ての目的化合物に対する MRM 測定条件最適化が実行できるように MRM 測定条件最適化のための測定シーケンスを作成する測定シーケンス作成部と、

30

c) 前記測定シーケンス作成部により作成された測定シーケンスに従って各部を制御しつつ MRM 測定条件最適化を実行する MRM 測定条件最適化実行部と、

を備えることを特徴としている。

【0026】

液体クロマトグラフ質量分析装置では、一般的に、インフュージョン又はフローインジェクションにより単一の化合物を含む試料をタンデム四重極型質量分析装置に導入して該化合物についての MRM 測定条件最適化を行うが、本発明の第三の態様によるタンデム四重極型質量分析装置では、複数の目的化合物を含む試料をクロマトグラフに導入してこれら目的化合物を時間的に分離し、その分離された化合物を含む溶出液を質量分析装置に導入して各目的化合物についての MRM 測定条件最適化をそれぞれ行う。ただし、複数の目的化合物の保持時間が近い場合、その複数の目的化合物に対する MRM 測定条件最適化を同じ時間帯に実行するのは困難である。

40

【0027】

そこで、この第三の態様によるタンデム四重極型質量分析装置において、MRM 測定条件最適化の作業を実行する前に分析者は、測定条件設定部により、MRM 測定条件を最適化するための測定条件として、目的化合物毎に、ターゲットとするプリカーサイオンの質量電荷比と、測定開始時間及び測定終了時間とを予め設定する。測定開始時間及び測定終

50

了時間は各化合物の既知の保持時間に基づいて適宜決めればよい。このような測定条件が設定されると、測定シーケンス作成部は、設定されている測定開始時間及び測定終了時間の情報に基づき、全ての目的化合物に対するM RM 測定条件最適化を実行するための1又は複数回のクロマトグラフ質量分析の測定シーケンスを作成する。

【0028】

即ち、測定時間が重ならないように時間経過に伴い順次測定可能である目的化合物を選択してそれを1回のクロマトグラフ質量分析による一連の測定とし、測定時間が重なるために1回のクロマトグラフ質量分析ではM RM 測定条件最適化を実行できない化合物については、2回目のクロマトグラフ質量分析に回すようとする。もちろん、2回のクロマトグラフ質量分析による測定でもM RM 測定条件最適化を実行できない化合物が残る場合には、3回目以降のクロマトグラフ質量分析を行うようにすればよい。こうして測定シーケンスが作成された後に、M RM 測定条件最適化実行部がその測定シーケンスに従って各部を制御しつつM RM 測定条件最適化を実行する。これにより、最小限の回数のクロマトグラフ質量分析により、全ての目的化合物についてのM RM 測定条件最適化を達成することができる。

【0029】

もちろん、この第三の態様によるタンデム四重極型質量分析装置に、第一の態様又は第二の態様によるタンデム四重極型質量分析装置の制御及び処理を組み合わせができる。

【発明の効果】

【0030】

本発明に係る第一及び第二の態様のタンデム四重極型質量分析装置によれば、M RM 測定条件最適化に際し、目的化合物についてターゲットとすべきプロダクトイオンの信号強度が他のプロダクトイオンに比べて低いような場合であっても、そうしたプロダクトイオンに対する最適な制御パラメータ値の探索漏れを防止することができる。また逆に、不要な又は不所望のプロダクトイオンについてのM RM 測定条件最適化が実行されることを回避でき、そうした作業に無駄な時間が費やされず、効率よくM RM 測定条件最適化を行うことができる。

【0031】

また本発明に係る第三の態様のタンデム四重極型質量分析装置によれば、多数の目的化合物由来のプリカーサイオンとプロダクトイオンの質量電荷比の組み合わせについてのM RM 測定条件最適化を短時間で効率的に行うことができる。

【図面の簡単な説明】

【0032】

【図1】本発明の一実施例によるタンデム四重極型質量分析装置を用いた液体クロマトグラフ質量分析装置の要部の構成図。

【図2】本実施例の液体クロマトグラフ質量分析装置においてM RM 測定条件最適化を行う際の処理のフローチャート。

【図3】本実施例の液体クロマトグラフ質量分析装置においてM RM 測定条件最適化を行う際に用いるM RM 測定条件設定画面の一例を示す図。

【図4】本実施例の液体クロマトグラフ質量分析装置においてM RM 測定条件最適化を行う際に用いるプロダクトイオン選択条件設定画面の一例を示す図。

【発明を実施するための形態】

【0033】

以下、本発明に係るタンデム四重極型質量分析装置を用いた液体クロマトグラフ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は本実施例の液体クロマトグラフ質量分析装置の要部の構成図である。

【0034】

本実施例の液体クロマトグラフ質量分析装置において、液体クロマトグラフ部1は、移動相が貯留された移動相容器10と、移動相を吸引して一定流量で送給するポンプ11と

10

20

30

40

50

、移動相中に予め用意された所定量の試料を注入するインジェクタ12と、試料に含まれる各種化合物を時間方向に分離するカラム13と、を含む。ポンプ11は移動相容器10から移動相を吸引して一定流量で以てカラム13に送給する。インジェクタ12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試料はカラム13に導入され、カラム13を通過する間に試料中の各種化合物は時間方向に分離されてカラム13出口から溶出し、質量分析装置2に導入される。

【0035】

質量分析装置2は、略大気圧であるイオン化室20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23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21、22を備えた多段差動排気系の構成である。イオン化室20には、試料溶液に電荷を付与しながら噴霧するエレクトロスプレイイオン化用プローブ201が設置され、イオン化室20と次段の第1中間真空室21との間は細径の加熱キャピラリ202を通して連通している。第1中間真空室21と第2中間真空室22との間は頂部に小孔を有するスキマー212で隔てられ、第1中間真空室21と第2中間真空室22にはそれぞれ、イオンを収束させつつ後段へ輸送するためのイオンガイド211、221が設置されている。分析室23には、多重極イオンガイド233が内部に設置されたコリジョンセル232を挟み、イオンを質量電荷比に応じて分離する前段四重極マスフィルタ231と、同じくイオンを質量電荷比に応じて分離する後段四重極マスフィルタ234、さらにはイオン検出器235が設置されている。

【0036】

MS/MS分析の際には、コリジョンセル232の内部にはアルゴン、窒素などのCIDガスが連続的又は間欠的に供給される。電源部24は、エレクトロスプレイイオン化用プローブ201、イオンガイド211、221、233、四重極マスフィルタ231、234などにそれぞれ所定の電圧を印加するものである。なお、四重極マスフィルタ231、234はそれぞれ、メインロッド電極の前段に、入口端での電場の乱れを補正するためのプリロッド電極を有しており、プリロッド電極にはメインロッド電極とは異なる電圧が印加できるようになっている。

【0037】

質量分析装置2において、エレクトロスプレイイオン化用プローブ201にカラム13からの溶出液が到達すると、該プローブ201先端において電荷が付与されながら溶出液が噴霧される。噴霧により形成された帯電液滴は付与された電荷による静電気力の作用によって分裂しながら微細化され、その過程で溶媒は気化し化合物由来のイオンが飛び出す。こうして生成されたイオンは加熱キャピラリ202を通して第1中間真空室21に送られ、イオンガイド211で収束されてスキマー212頂部の小孔を経て第2中間真空室22に送られる。そして、化合物由来のイオンはイオンガイド221で収束されて分析室23に送られ、前段四重極マスフィルタ231の長軸方向の空間に導入される。なお、イオン化法はエレクトロスプレイイオン化法に限らず、大気圧化学イオン化法や大気圧光イオン化法などを用いてもよいことは当然である。

【0038】

質量分析装置2においてMS/MS分析を行う際には、前段四重極マスフィルタ231及び後段四重極マスフィルタ234の各ロッド電極に電源部24からそれぞれ所定の電圧（高周波電圧と直流電圧とが重畠された電圧）が印加され、コリジョンセル232内には連続的に又は間欠的にCIDガスが供給される。前段四重極マスフィルタ231に送り込まれた各種イオンの中で、前段四重極マスフィルタ231の各ロッド電極に印加されている電圧に応じた特定の質量電荷比を有するイオンのみが該フィルタ231を通過し、プリカーサイオンとしてコリジョンセル232に導入される。コリジョンセル232内でプリカーサイオンはCIDガスに衝突して解離し、各種のプロダクトイオンが生成される。生成された各種プロダクトイオンが後段四重極マスフィルタ234に導入されると、後段四重極マスフィルタ234の各ロッド電極に印加されている電圧に応じた特定の質量電荷比を有するプロダクトイオンのみが該フィルタ234を通過し、イオン検出器235に到達

10

20

30

40

50

して検出される。イオン検出器 235 は例えばパルスカウント型検出器であり、入射したイオンの数に応じた個数のパルス信号を検出信号としてデータ処理部 4 へと出力する。

【0039】

データ処理部 4 は機能ブロックとしてプロダクトイオン自動選択部 41 を含む。入力部 6 や表示部 7 が接続された制御部 5 は、液体クロマトグラフ部 1 のポンプ 11 やインジェクタ 12、質量分析装置 2 の電源部 24 や C I D ガス供給部（図示せず）などの各部の動作をそれぞれ制御する。制御部 5 は機能ブロックとして、通常測定実行制御部 51、測定条件最適化制御部 52、最適パラメータ記憶部 57 などを含み、測定条件最適化制御部 52 は、最適化測定条件設定部 53、優先 / 除外イオン情報記憶部 54、測定シーケンス作成部 55、最適化測定実行部 56 などを含む。通常測定実行制御部 51 は、目的試料中の化合物の同定（定性）や定量等を行うために該目的試料に対するクロマトグラフ質量分析を実施する際に各部を制御するものである。一方、測定条件最適化制御部 52 は、後述する M R M 測定条件最適化など、各種測定を行う際に各部を制御する制御パラメータを最適化するための予備的な測定を実施する際に各部を制御するものである。また、最適パラメータ記憶部 57 は、上記測定条件最適化制御部 52 の制御の下で得られた制御パラメータ値を、上記通常測定実行制御部 51 の制御の下で実施される測定のために記憶しておくものである。

なお、制御部 5 及びデータ処理部 4 の機能の少なくとも一部は、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制御・処理ソフトウェアをコンピュータ上で実行することにより実現することができる。

【0040】

本実施例の液体クロマトグラフ質量分析装置は、M R M 測定のための測定条件を最適化する M R M 測定条件最適化の制御や処理に特徴を有する。以下、この点について、図 2 ~ 図 4 を参照して説明する。図 2 は本実施例の液体クロマトグラフ質量分析装置において M R M 測定条件最適化を行う際の処理のフローチャート、図 3 及び図 4 は M R M 測定条件最適化を行う際に用いる M R M 測定条件設定画面及びプロダクトイオン選択条件設定画面の一例を示す図である。

【0041】

M R M 測定条件最適化を行うに先立って、分析者は最適化の対象とする目的化合物毎に測定時間範囲とターゲットとするプリカーサイオンの質量電荷比とを入力部 6 から入力設定する（ステップ S1）。この場合の目的化合物とは、目的試料に含まれる定量したい化合物である。

【0042】

具体的には、分析者が入力部 6 で所定の操作を行うと、制御部 5 において最適化測定条件設定部 53 は図 3 に示すような M R M 測定条件設定画面 100 を表示部 7 の画面上に表示する。M R M 測定条件として各部の印加電圧やコリジョンエネルギーを最適化する場合には、この M R M 測定条件設定画面 100 中の項目設定部 101 において「電圧最適化」のチェックボックス 101a にチェックマークを入れることでこれを選択する。また、化合物毎にターゲットとするプロダクトイオンの質量電荷比を直接入力するのではなく、プロダクトイオンの自動探索を行う場合には、「プロダクトイオン自動選択」のチェックボックス 101b にチェックマークを入れることでこれを選択する。そして、測定対象化合物テーブル 102 中に、目的化合物の化合物名、該化合物についてターゲットとするプリカーサイオンの質量電荷比（「プリカーサm/z」）、プリカーサイオンの極性（「+/-」）、測定開始時間（「開始(min)」）、測定終了時間（「終了(min)」）などをそれぞれ記入する。測定開始時間及び測定終了時間は目的化合物の既知の保持時間を基準とし、その前後に適宜の時間的余裕（この例では ± 0.5 min）を見込んで決めればよい。

【0043】

本例では、「電圧最適化」が選択された場合、前段四重極マスフィルタ 231 のプリロッド電極の電圧、後段四重極マスフィルタ 234 のプリロッド電極の電圧、コリジョンエネルギーなどの最適化を選択的に行うことができる。最適化対象の部位の選択や電圧範囲な

10

20

30

40

50

どのより詳細な条件は「高度な設定」ボタンをクリック操作することで新たに開かれる画面で設定することが可能である。

【0044】

「プロダクトイオン自動選択」が選択された場合には、各プリカーサイオンに対してターゲットとされるプロダクトイオンについて優先イオンと除外イオンとを設定することができる。即ち、M RM 測定条件設定画面 100 の測定対象化合物テーブル 102 中で任意の行、つまりは所望のプリカーサイオンの質量電荷比などが設定されている行を分析者が入力部 6 でクリック操作すると、最適化測定条件設定部 53 は指定されたプロダクトイオンについて、図 4 に示すようなプロダクトイオン選択条件設定画面 200 を表示部 7 の画面上に表示する。プロダクトイオン選択条件設定画面 200 上には、設定対象であるプリカーサイオン情報表示部 205 と、除外イオンリスト 206 と、優先イオンリスト 203 とが配置されている。10

【0045】

分析者は M RM 測定条件最適化の際にプロダクトイオンとして除外したいイオンの質量電荷比と、優先的に M RM 測定条件最適化を実施したいイオンの質量電荷比とを、それぞれ除外イオンリスト 206 及び優先イオンリスト 203 に入力する。例えば、液体クロマトグラフの移動相に既知の夾雑物が混入している可能性があるような場合に、該夾雑物由来のプロダクトイオンを除外イオンとして登録したり、保持時間が近い別の成分由来のプロダクトイオンを除外イオンとして登録したりすればよい。また、目的化合物由来のプリカーサイオンから生成されるプロダクトイオンが或る程度既知である場合には、それらプロダクトイオンを優先イオンとして登録すればよい。そして、除外イオンや優先イオンの入力が終了したならば、「OK」ボタン 204 をクリック操作すると入力が確定する。確定した優先イオン及び除外イオンの情報は、優先 / 除外イオン情報記憶部 54 に格納される。測定対象化合物テーブル 102 に記載したプリカーサイオン毎に上記作業を行うことで、全てのプリカーサイオンに対しそれぞれ異なる優先イオン及び除外イオンを指定することができる。20

【0046】

そうして分析者が M RM 測定条件設定画面 100 上の「実行」ボタン 103 をクリック操作すると、測定シーケンス作成部 55 はその時点で測定対象化合物テーブル 102 に記載されている情報に基づいて、M RM 測定最適化を行うための測定シーケンスを作成する（ステップ S3）。即ち、測定シーケンス作成部 55 は、測定対象化合物テーブル 102 に登録されている全ての化合物についての測定開始時間及び測定終了時間の情報を収集し、各化合物の測定時間範囲を求める。そして、測定時間範囲が重ならないという条件の下で、時間の早い順に化合物を選択する。例えば図 3 の例では、化合物 b の測定時間範囲（2.346-3.346min）は、化合物 h の測定時間範囲（2.682-3.682min）、化合物 e の測定時間範囲（3.013-4.013min）と重なる。そのため、化合物 a、化合物 b を順に選択したならば、時間が早い順に次に選択可能であるのは、測定時間範囲が 3.425-4.425min である化合物 d である。つまり、ここでは、化合物 h 及び化合物 e は選択されない。こうして、測定時間範囲が最も遅い化合物まで順に測定時間範囲の重なりを確認しながら化合物の選択を行う。そして、1 回目に選択された化合物を順に測定するように測定シーケンスを決定する。次に、1 回目で選択されなかった化合物について、同様に測定時間範囲が重ならないという条件の下で、時間の早い順に化合物を選択する。そして、測定時間範囲が最も遅い化合物まで順に測定時間範囲の重なりを確認しながら化合物の選択を行い、2 回目に選択された化合物を順に測定するように測定シーケンスを決定する。全ての化合物が残らず選択されるまでこれを繰り返すことで、n 回の測定シーケンスを決定する。n は 1 である場合もあるし、保持時間が近い化合物の数が多ければ n の値も大きくなる。3040

【0047】

以上のようにして全ての目的化合物についての測定シーケンスが決まったならば、最適化測定実行部 56 がその測定シーケンスに従い、用意された試料に対するクロマトグラフ質量分析を実行しつつ、M RM 測定条件最適化を実施する（ステップ S4、S5）。この50

際に使用される試料は、先にステップ S 1において分析者が設定した化合物（図 3 の例では化合部 a、b、h、…）が含まれる既知の試料である。

【 0 0 4 8 】

測定開始とともに、液体クロマトグラフ部 1において、ポンプ 1 1により送給される移動相中にインジェクタ 1 2から上記試料が注入される。該試料がカラム 1 3を通過する間に該試料中の化合物は時間方向に分離され、質量分析装置 2に順番に導入される。質量分析装置 2では、測定シーケンスに定められている測定時間範囲毎に、その測定時間範囲に對応付けられている化合物由来のプリカーサイオンについての MRM 測定条件最適化を行うが、その際に、データ処理部 4においてプロダクトイオン自動選択部 4 1は MRM 測定条件最適化を行う対象のプロダクトイオンを決定する。

10

【 0 0 4 9 】

即ち、まず目的化合物由来のプリカーサイオンについて所定質量電荷比範囲に亘るプロダクトイオンスキャン測定を実行する。プロダクトイオン自動選択部 4 1はこのときにイオン検出器 2 3 5により得られた検出信号に基づいてプロダクトイオンスペクトルを作成する。そして、該プロダクトイオンスペクトルに現れているピークの中で例えばそのピーク強度が所定の閾値以上であるピークを抽出し、その抽出された各ピークに対応する質量電荷比を求める。ここで得られた質量電荷比はプロダクトイオン候補の質量電荷比である。続いて、当該目的化合物由来のプリカーサイオンについて登録されている優先イオン及び除外イオンの情報を優先 / 除外イオン情報記憶部 5 4から取得し、除外イオンが指定されている場合には、上記プロダクトイオン候補の中で除外イオンとして指定されているものがあるか否か探索し、該当するものがあればそれをプロダクトイオン候補から除外する。一方、優先イオンが指定されている場合には、上記プロダクトイオン候補の中で優先イオンとして指定されているものがあるか否か探索し、該当するものがあれば、それをプロダクトイオンとして定める。なお、優先イオンが指定されていない場合には、例えばプロダクトイオン候補の中からピーク強度の順に指定された個数のイオンをプロダクトイオンとして定めるようにすればよい。また、優先イオンが指定されていてもその数が少ない場合には、優先イオンを選択したうえで、残りのプロダクトイオン候補の中からピーク強度の順に適宜の個数のイオンをプロダクトイオンとして追加的に定めるようすればよい。

20

【 0 0 5 0 】

こうしてプロダクトイオン自動選択部 4 1は、一つの目的化合物について MRM 測定条件最適化を行う 1 又は所定個数のプロダクトイオンを決定する。決定されたプロダクトイオンの情報は最適化測定実行部 5 6 に送られ、最適化測定実行部 5 6 は、目的化合物由来のプリカーサイオンとプロダクトイオンの質量電荷比の組についての MRM 測定条件最適化を実行する。例えばコリジョンエネルギーを予め定めた複数段階の値に順次変更しつつ、決められたプリカーサイオンとプロダクトイオンの質量電荷比の組についてのイオン信号強度を測定し、信号強度が最大になるコリジョンエネルギーの値を見つける。また、各四重極マスフィルタ 2 3 1、2 3 4 のプリロッド電極への印加電圧についても、同様にして最適な値を探査する。一つの化合物由来のプリカーサイオンに対し複数のプロダクトイオンが定められている場合には、そのプリカーサイオンとプロダクトイオンの質量電荷比の組毎にそれぞれ、コリジョンエネルギーや印加電圧の最適値が探索される。これら一連の処理は、測定シーケンスに定められている測定時間範囲内に行われるから、その測定時間範囲毎に、或る一つの化合物についてのプリカーサイオンとプロダクトイオンの質量電荷比の複数の組に対する制御パラメータの最適値が求まる。ここで求まった制御パラメータ最適値は最適パラメータ記憶部 5 7 に格納される。

30

【 0 0 5 1 】

1 回の試料注入に対する一連の測定が終了したならば（ステップ S 6）、指定された全ての化合物についての MRM 測定条件最適化が終了したか否かが判定される（ステップ S 7）。そして、MRM 測定条件最適化が終了していない化合物があれば、つまり未実施の測定シーケンスがあれば、ステップ S 5 へと戻り、測定シーケンスに従って、同じ試料を注入して 2 回目の液体クロマトグラフ質量分析を実行し、残りの化合物についての MRM

40

50

測定条件最適化を実施する。そして、最終的に全ての目的化合物について MRM 測定条件最適化が終了したならば測定及び処理を終了する。

【0052】

上記測定及び処理により、目的化合物由来のプリカーサイオンとプロダクトイオンの質量電荷比の組毎に MRM 測定の際の最適な制御パラメータ値が求まり、それが最適パラメータ記憶部 57 に保存される。引き続き、未知試料に含まれる上記目的化合物を定量するべく MRM 測定が実施される際に、通常測定実行制御部 51 は最適パラメータ記憶部 57 に保存されている制御パラメータ最適値を用い、質量分析装置 2 の各部を制御する。それによって、定量に最適な条件の下で MRM 測定結果を得ることができ、高い定量精度・感度を実現することができる。

10

【0053】

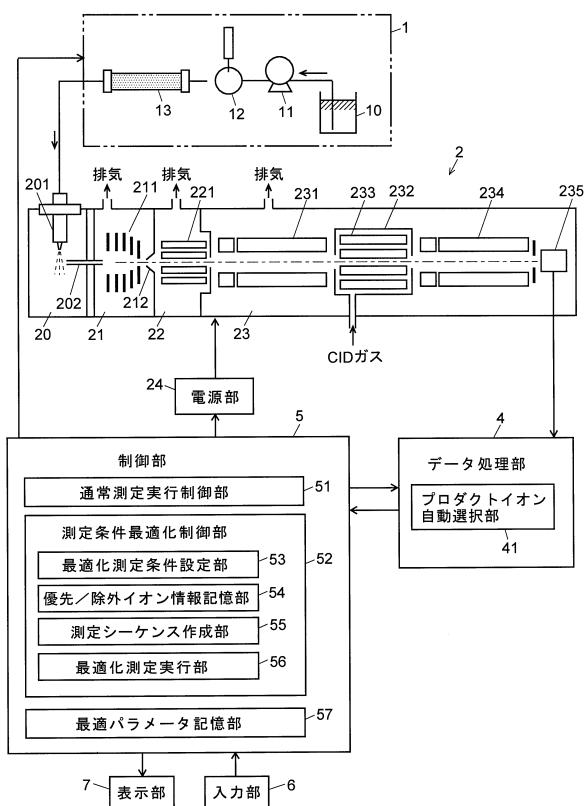
なお、上記実施例は本発明の一例であるから、本発明の趣旨の範囲で適宜に変形、追加、修正を行っても本願特許請求の範囲に包含されることは明らかである。

【符号の説明】

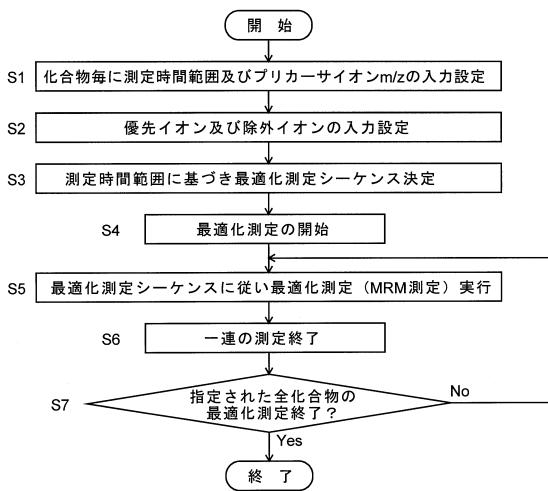
【0054】

1 ... 液体クロマトグラフ部	
1 0 ... 移動相容器	
1 1 ... ポンプ	
1 2 ... インジェクタ	
1 3 ... カラム	20
2 ... 質量分析装置	
2 0 ... イオン化室	
2 0 1 ... エレクトロスプレイイオン化用プローブ	
2 0 2 ... 加熱キャピラリ	
2 1、2 2 ... 中間真空室	
2 1 1、2 2 1 ... イオンガイド	
2 1 2 ... スキマー	
2 3 ... 分析室	
2 3 1 ... 前段四重極マスフィルタ	
2 3 2 ... コリジョンセル	30
2 3 3 ... 多重極イオンガイド	
2 3 4 ... 後段四重極マスフィルタ	
2 3 5 ... イオン検出器	
2 4 ... 電源部	
4 ... データ処理部	
4 1 ... プロダクトイオン自動選択部	
5 ... 制御部	
5 1 ... 通常測定実行制御部	
5 2 ... 測定条件最適化制御部	
5 3 ... 最適化測定条件設定部	40
5 4 ... 優先 / 除外イオン情報記憶部	
5 5 ... 測定シーケンス作成部	
5 6 ... 最適化測定実行部	
5 7 ... 最適パラメータ記憶部	
6 ... 入力部	
7 ... 表示部	

【図1】



【図2】



【図3】

This window displays the 'MRM測定条件設定' (MRM Measurement Condition Setting) screen. It includes sections for 'プリカーサイオン選択' (Precursor Ion Selection), 'プリカーサイオンm/z調整' (Precursor Ion m/z Adjustment), '電圧最適化' (Optimization Voltage), 'プロダクトイオン自動選択' (Automatic Product Ion Selection), and '高度な設定' (Advanced Settings). A table lists sample names (a-g) with their corresponding precursor and product ion m/z values, retention times, and scan parameters. Buttons for '全解除' (Reset All), '同じ時間に設定' (Set at the same time), and '出力先フォルダ' (Output folder) are present. A note at the bottom indicates the results can be saved to a menu file or反映 (reflected) to a chromatogram.

#	対象	化合物名	プリカーサm/z	+/-	開始(min)	終了(min)	サンプルID
1	<input checked="" type="checkbox"/>	a	384.15	+	0.329	1.329	
2	<input checked="" type="checkbox"/>	b	581.25	+	2.346	3.346	
3	<input checked="" type="checkbox"/>	c	584.05	+	2.682	3.682	
4	<input checked="" type="checkbox"/>	d	673.45	+	3.013	4.013	
5	<input checked="" type="checkbox"/>	e	813.20	+	3.425	4.425	
6	<input checked="" type="checkbox"/>	f	228.50	+	4.105	5.105	
7	<input checked="" type="checkbox"/>	g	689.75	+	4.589	5.589	
8	<input checked="" type="checkbox"/>	h	986.40	+	5.314	6.314	
9	<input checked="" type="checkbox"/>	i	794.05	+	7.293	8.293	

【図4】

This window displays the 'プロダクトイオン選択条件設定' (Product Ion Selection Condition Setting) screen. It shows a table of '除外イオンm/z' (Excluded Ion m/z) and '優先イオンm/z' (Priority Ion m/z) pairs. A note at the top specifies the precursor ion m/z is 936.40, and the start and end times are 5.314 min and 6.314 min respectively. Buttons for '戻る' (Back), '実行' (Execute), 'キャンセル' (Cancel), and 'OK' are available. A note at the bottom indicates the results will be reflected to a chromatogram.

除外イオンm/z	優先イオンm/z
312.6	415.2
215.4	448.2
	282.9
	355.6
	581.1
	524.7
	628.2
	601.9

フロントページの続き

(56)参考文献 米国特許出願公開第2008/0021687(US,A1)

特開2007-046966(JP,A)

特開2005-091344(JP,A)

特開2006-317326(JP,A)

特開2013-015485(JP,A)

特開2007-121134(JP,A)

特開2011-232258(JP,A)

特開2013-175297(JP,A)

特開2010-019655(JP,A)

特表2009-511915(JP,A)

国際公開第2013/140132(WO,A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

G01N 27/62

H01J 49/00 - 49/48