

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6288313号
(P6288313)

(45) 発行日 平成30年3月7日(2018.3.7)

(24) 登録日 平成30年2月16日(2018.2.16)

(51) Int.Cl. F 1
GO 1 N 27/62 (2006.01) GO 1 N 27/62 D

請求項の数 6 (全 11 頁)

(21) 出願番号	特願2016-572996 (P2016-572996)	(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
(86) (22) 出願日	平成27年2月4日(2015.2.4)	(74) 代理人	110001069 特許業務法人京都国際特許事務所
(86) 国際出願番号	PCT/JP2015/053113	(72) 発明者	住吉 崇史 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
(87) 国際公開番号	W02016/125271	審査官	藤田 都志行
(87) 国際公開日	平成28年8月11日(2016.8.11)		
審査請求日	平成29年3月28日(2017.3.28)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 質量分析方法、クロマトグラフ質量分析装置、及び質量分析用プログラム

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

クロマトグラフと、コリジョンセルを挟んで前後に質量分離部を有する質量分析装置を有するクロマトグラフ質量分析装置を用いて、試料に含まれる目的化合物を多重反応モニタリング測定する条件を最適化するために用いられる質量分析方法であって、

a) 前記目的化合物から生成される1乃至複数のプリカーサイオン候補と、1乃至複数の衝突エネルギーの候補値の候補値の全ての組み合わせに対応する複数の測定条件を作成し、

b) 前記試料を前記クロマトグラフ質量分析装置に導入し、

c) 前記クロマトグラフのカラムで分離された前記目的化合物が前記質量分析装置に導入される導入時間内に、前記複数の測定条件を用いたプロダクトイオンスキャン測定をそれぞれ少なくとも1回実行するとともに、同一条件で複数回、前記目的化合物から生成される所定のイオンを検出する基準測定を実行し、

d) 前記基準測定の結果に基づき、前記導入時間内での前記目的化合物の前記質量分析装置への導入量の変化を表す関数であるピーク関数を作成し、

e) 前記ピーク関数に基づいて、前記導入時間内での前記目的化合物の導入量を正規化する正規化関数を作成し、

f) 前記正規化関数を用いて、前記全ての組み合わせについて実行したプロダクトイオンスキャン測定により得られたプロダクトイオンスペクトルの強度を正規化する

ことを特徴とする質量分析方法。

10

20

【請求項 2】

前記基準測定が選択イオンモニタリング測定であることを特徴とする請求項 1 に記載の質量分析方法。

【請求項 3】

前記基準測定が、前記導入時間内の前半と後半に、それぞれ少なくとも 1 回実行されることを特徴とする請求項 1 又は 2 に記載の質量分析方法。

【請求項 4】

前記導入時間内に、前記プロダクトイオンスキャン測定が、前記全ての組み合わせについて少なくとも 2 回ずつ実行されることを特徴とする請求項 1 から 3 のいずれかに記載の質量分析方法。

10

【請求項 5】

試料に含まれる目的化合物を多重反応モニタリング測定する条件を最適化するために用いられるクロマトグラフ質量分析装置であって、

a) 前記目的化合物を他の化合物から分離するカラムを有するクロマトグラフと、
b) コリジョンセルを挟んで前後に質量分離部を有する質量分析装置と、
c) 使用者の入力に基づき、1 乃至複数のプリカーサイオン候補と、1 乃至複数の衝突エネルギーの候補値の全ての組み合わせに対応する複数の測定条件を作成する測定条件作成部と、

d) 前記カラムにおいて分離された前記目的化合物が前記質量分析装置に導入される導入時間内に、前記複数の測定条件を用いたプロダクトイオンスキャン測定をそれぞれ少なくとも 1 回実行するとともに、同一条件で複数回、前記目的化合物から生成される所定のイオンを検出する基準測定を実行する測定実行部と、

20

e) 前記基準測定の結果に基づき、前記導入時間内での前記目的化合物の前記質量分析装置への導入量の変化を表す関数であるピーク関数を作成するピーク関数作成部と、

f) 前記ピーク関数に基づいて、前記導入時間内での前記目的化合物の導入量を正規化する正規化関数を作成する正規化関数作成部と、

g) 前記正規化関数を用いて、前記全ての組み合わせについて実行したプロダクトイオンスキャン測定により得られたプロダクトイオンスペクトルの強度を正規化するスペクトル強度正規化部と、

を備えることを特徴とするクロマトグラフ質量分析装置。

30

【請求項 6】

クロマトグラフと、コリジョンセルを挟んで前後に質量分離部を有する質量分析装置を有するクロマトグラフ質量分析装置を用いて、試料に含まれる目的化合物を多重反応モニタリング測定する条件を最適化するために用いられる質量分析用プログラムであって、コンピュータを

a) 使用者の入力に基づき、1 乃至複数のプリカーサイオン候補と、1 乃至複数の衝突エネルギーの候補値の全ての組み合わせに対応する複数の測定条件を作成する測定条件作成部と、

b) 前記カラムにおいて分離された前記目的化合物が前記質量分析装置に導入される導入時間内に、前記複数の測定条件を用いたプロダクトイオンスキャン測定をそれぞれ少なくとも 1 回実行するとともに、同一条件で前記目的化合物から生成される所定のイオンを検出する基準測定を複数回実行する測定実行部と、

40

c) 前記基準測定の結果に基づき、前記導入時間内での前記目的化合物の前記質量分析装置への導入量の変化を表す関数であるピーク関数を作成するピーク関数作成部と、

d) 前記ピーク関数に基づいて、前記導入時間内での前記目的化合物の導入量を正規化する正規化関数を作成する正規化関数作成部と、

e) 前記正規化関数を用いて、前記全ての組み合わせについて実行したプロダクトイオンスキャン測定により得られたプロダクトイオンスペクトルの強度を正規化するスペクトル強度正規化部

として機能させることを特徴とする質量分析用プログラム。

50

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、試料に含まれる目的化合物を多重反応モニタリング(MRM)測定する条件を最適化するために用いられる質量分析方法及び質量分析用プログラムに関する。

【背景技術】

【0002】

試料に含まれる目的化合物の同定や定量を行うための質量分析の一つの手法としてMS/MS分析(タンデム分析)と呼ばれる手法がある。MS/MS分析は、例えばプリカーサイオンを選別する前段質量分離部、プリカーサイオンを開裂させてプロダクトイオンを生成するコリジョンセル、及びプロダクトイオンを選別する後段質量分離部を有する質量分析装置を用いて行われる。このような質量分析装置に例えばタンデム四重極型質量分析装置がある。

10

【0003】

MS/MS分析における測定の1つにMRM測定がある。MRM測定では、前段質量分離部と後段質量分離部を通過させ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。このプリカーサイオンとプロダクトイオンの組はMRMトランジションと呼ばれる。こうしたMRM測定では、2段の質量分離部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ため、高いS/N比でイオン強度信号を得ることができる。そのため、MRM測定は特に微量成分の定量などに威力を発揮する。

20

【0004】

目的化合物についてMRM測定を行うためには、MRM測定条件を予め決めておく必要がある。MRM測定条件には、MRMトランジションや、コリジョンセルにおいてプリカーサイオンを開裂させるための衝突エネルギー(CE: Collision Energy)の値が含まれる。CE値の大きさによってプロダクトイオンの生成効率が変化するため、最も高い検出感度が得られるMRMトランジションとCE値の組み合わせがMRM測定条件として設定される。

【0005】

従来、MRMトランジションやCE値は、次のように決定していた。

30

まず、分析者が質量分析装置の制御ソフトウェア上で目的化合物から生成される1乃至複数のプリカーサイオン候補と複数のCE候補値を入力する。制御ソフトウェアは、入力されたプリカーサイオン候補とCE候補値の全ての組み合わせを測定条件に決定する。そして、測定条件のうちの1つを用いてプロダクトイオンスキャン測定を行う。これを全ての測定条件についてそれぞれ行い、プロダクトイオンスペクトルを取得する(図4(a))。こうして得られたプロダクトイオンスペクトル(図4(b))の中から検出強度が大きい順にプロダクトイオンを選出し、該プロダクトイオンと対応するプリカーサイオン候補の組(MRMトランジション)、及び当該プロダクトイオンスペクトルが得られたCE候補値をMRM測定条件として決定する(図4(c)。例えば特許文献1、2参照)。

一般的に、こうしたプロダクトイオンスキャン測定は、純粋な目的化合物である標準試料を、直接質量分析装置に導入して行う。

40

【先行技術文献】

【特許文献】

【0006】

【特許文献1】特開2013-15485号公報

【特許文献2】特開2012-104389号公報

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

一方、土壌から採取した試料や生体由来の試料に含まれる化合物では、純粋な目的化合

50

物を標準試料として入手することが困難な場合がある。こうした場合には、測定対象試料をクロマトグラフ（ガスクロマトグラフや液体クロマトグラフ）と質量分析装置を有するクロマトグラフ質量分析装置に導入し、クロマトグラフにおいて目的化合物を他の化合物から分離した後に質量分析装置においてプロダクトイオンスキャン測定を行う。この場合、クロマトグラフから質量分析装置に目的化合物が導入されている時間は限られるうえに、その時間内でも質量分析装置に導入される目的化合物の量は時間的に変化する。そのため、従来、上述したプリカーサイオン候補とCE候補値の全ての組み合わせのそれぞれについて、クロマトグラフ質量分析装置に測定対象試料を毎回導入し、クロマトグラフから質量分析装置へ導入される目的化合物の量が最大になる時点（クロマトグラムのパークトップに相当する時点）付近でプロダクトイオンスペクトルを取得し、該プロダクトイオンスペクトルにおけるプロダクトイオンの検出強度に基づいてMRM測定条件を決定していた。

10

【0008】

しかし、この方法では、MRM測定条件を最適化するためにプリカーサイオン候補とCE候補値の組み合わせの数を多くすると、クロマトグラフへの測定対象試料の導入、目的化合物の分離、及び目的化合物のプロダクトイオンスキャン測定、という一連の測定を行う回数が増える。例えば、プリカーサイオンを5種類、CE候補値を5V～60Vの間で5V間隔で12個設定すると、上記一連の測定を60回も繰り返すことになる。このように測定回数が増加すると、MRM測定条件の最適化に時間がかかるという問題があった。また、測定対象の試料が微量である場合には上記組み合わせを多数設定してそれら全ての組み合わせについてプロダクトイオンスキャン測定を行うこと自体が難しい、という問題があった。

20

【0009】

本発明が解決しようとする課題は、目的化合物のMRM測定条件を短時間で最適化することができ、また、測定対象の試料が微量である場合にもMRM測定条件を最適化することができる質量分析方法、クロマトグラフ質量分析装置、及び質量分析用プログラムを提供することである。

【課題を解決するための手段】**【0010】**

上記課題を解決するために成された本発明の第1の態様は、クロマトグラフと、コリジョンセルを挟んで前後に質量分離部を有する質量分析装置を有するクロマトグラフ質量分析装置を用いて、試料に含まれる目的化合物を多重反応モニタリング測定する条件を最適化するために用いられる質量分析方法であって、

30

- a) 前記目的化合物から生成される1乃至複数のプリカーサイオン候補と、1乃至複数の衝突エネルギーの候補値の全ての組み合わせに対応する複数の測定条件を作成し、
- b) 前記試料を前記クロマトグラフ質量分析装置に導入し、
- c) 前記クロマトグラフのカラムで分離された前記目的化合物が前記質量分析装置に導入される導入時間内に、前記複数の測定条件を用いたプロダクトイオンスキャン測定をそれぞれ少なくとも1回実行するとともに、同一条件で複数回、前記目的化合物から生成される所定のイオンを検出する基準測定を実行し、
- d) 前記基準測定の結果に基づき、前記導入時間内での前記目的化合物の前記質量分析装置への導入量の変化を表す関数であるピーク関数を作成し、
- e) 前記ピーク関数に基づいて、前記導入時間内での前記目的化合物の導入量を正規化する正規化関数を作成し、
- f) 前記正規化関数を用いて、前記全ての組み合わせについて実行したプロダクトイオンスキャン測定により得られたプロダクトイオンスペクトルの強度を正規化することを特徴とする。

40

【0011】

上記基準測定は、上記導入時間内での目的化合物の導入量の変化を把握するために行う測定であり、例えば選択イオンモニタリング（SIM）測定とすることができる。あるいは

50

は、プリカーサイオンスキャン測定を行い検出したイオンの総強度を用いるようにしてもよい。また、上記ピーク関数は、例えばガウス関数とすることができる。

【0012】

本発明に係る質量分析方法では、目的化合物がクロマトグラフのカラムから質量分析装置に導入される導入時間内に、1乃至複数のプリカーサイオン候補と、1乃至複数の衝突エネルギーの候補値の全ての組み合わせに対するプロダクトイオンスキャン測定をそれぞれ少なくとも1回行うとともに同一条件で所定のイオンを検出する基準測定を少なくとも複数回行う。そして、基準測定の結果に基づき、上記導入時間内に变化する目的化合物の導入量を正規化する正規化関数を作成して、上記全ての組み合わせについて得たプロダクトイオンスペクトルの強度を正規化する。

10

【0013】

本発明に係る質量分析方法では、クロマトグラフへの試料の導入、目的化合物の分離、及び目的化合物のプロダクトイオンスキャン測定という一連の測定を1回実行するのみでMRM測定条件の最適化に必要なプロダクトイオンスペクトルを全て取得することができる。従って、MRM測定条件の最適化を短時間で完了することができ、また、測定対象の試料が微量である場合にもMRM測定条件を最適化することができる。

【0014】

上記基準測定は、前記導入時間内の前半と後半に、それぞれ少なくとも1回実行することが望ましい。これにより、ピーク関数の精度をさらに高めることができる。

【0015】

目的成分の導入量が少ないタイミングで行ったプロダクトイオンスキャン測定では、正規化関数を用いたプロダクトイオンスペクトルの強度の拡大率が大きくなるため測定誤差が大きくなる。

20

そこで、前記プロダクトイオンスキャン測定は、前記全ての組み合わせについて少なくとも2回ずつ実行することが望ましい。これにより、プロダクトイオンスペクトルの測定誤差を小さくすることができる。

【0016】

上記課題を解決するために成された本発明の第2の態様は、試料に含まれる目的化合物を多重反応モニタリング測定する条件を最適化するために用いられるクロマトグラフ質量分析装置であって、

30

a) 前記目的化合物を他の化合物から分離するカラムを有するクロマトグラフと、
b) コリジョンセルを挟んで前後に質量分離部を有する質量分析装置と、
c) 使用者の入力に基づき、1乃至複数のプリカーサイオン候補と、1乃至複数の衝突エネルギーの候補値の全ての組み合わせに対応する複数の測定条件を作成する測定条件作成部と、

d) 前記カラムにおいて分離された前記目的化合物が前記質量分析装置に導入される導入時間内に、前記複数の測定条件を用いたプロダクトイオンスキャン測定をそれぞれ少なくとも1回実行するとともに、同一条件で複数回、前記目的化合物から生成される所定のイオンを検出する基準測定を実行する測定実行部と、

e) 前記基準測定の結果に基づき、前記導入時間内での前記目的化合物の前記質量分析装置への導入量の変化を表す関数であるピーク関数を作成するピーク関数作成部と、

40

f) 前記ピーク関数に基づいて、前記導入時間内での前記目的化合物の導入量を正規化する正規化関数を作成する正規化関数作成部と、

g) 前記正規化関数を用いて、前記全ての組み合わせについて実行したプロダクトイオンスキャン測定により得られたプロダクトイオンスペクトルの強度を正規化するスペクトル強度正規化部と、

を備えることを特徴とする。

【0017】

上記課題を解決するために成された本発明の第3の態様である質量分析用プログラムは、コンピュータを上記第2の態様に記載の測定条件作成部、測定実行部、ピーク関数作成

50

部、正規化関数作成部、及びスペクトル強度正規化部として動作させることを特徴とする。

【発明の効果】

【0018】

本発明に係る質量分析方法、クロマトグラフ質量分析装置、あるいは質量分析用プログラムを用いることにより、目的化合物のMRM測定条件を短時間で最適化することができ、測定対象の試料が微量である場合にもMRM測定条件を最適化することができる。

【図面の簡単な説明】

【0019】

【図1】本発明に係るクロマトグラフ質量分析装置の一実施例である液体クロマトグラフ質量分析装置の要部構成図。

10

【図2】本発明に係る質量分析方法の一実施例におけるフローチャート。

【図3】MRM測定条件を最適化する本実施例の方法を説明する図。

【図4】MRM測定条件を最適化する従来の方法を説明する図。

【発明を実施するための形態】

【0020】

以下、本発明に係る質量分析方法、クロマトグラフ質量分析装置、及び質量分析用プログラムの一実施例について、図面を参照して説明する。図1は本実施例のクロマトグラフ質量分析装置の要部構成図、図2は本実施例の質量分析方法に関するフローチャートである。

20

【0021】

本実施例のクロマトグラフ質量分析装置は、液体クロマトグラフ部1、質量分析部2、及びこれらの動作を制御する制御部4から構成された、液体クロマトグラフ質量分析装置である。

【0022】

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、移動相中に所定量の試料液を注入するインジェクタ12と、試料液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、を備える。

【0023】

質量分析部2は、略大気圧であるイオン化室20と真空ポンプ（図示なし）により真空排気された高真空の分析室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を有している。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（ESIプローブ）201が設置されている。イオン化室20と後段の第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（q2）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（Q1）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（Q3）234、及びイオン検出器235が設置されている。

30

40

【0024】

コリジョンセル232の内部には、アルゴン、窒素などのCIDガスを連続的又は間欠的に供給することができる。電源部24は、ESI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。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。

【0025】

50

質量分析部 2 では、S I M (選択イオンモニタリング) 測定、プロダクトイオンスキャン測定、M R M (多重反応モニタリング) 測定等を行うことができる。S I M 測定では、前段四重極マスフィルタ (Q 1) 2 3 1 ではイオンを選別せず (マスフィルタとして機能させず) 、後段四重極マスフィルタ (Q 3) 2 3 4 を通過させるイオンの質量電荷比を固定してイオンを検出する。

【 0 0 2 6 】

一方、M S / M S スキャン測定 (プロダクトイオンスキャン測定) 及び M R M 測定では、前段四重極マスフィルタ (Q 1) 2 3 1 及び後段四重極マスフィルタ (Q 3) 2 3 4 の両方をマスフィルタとして機能させる。前段四重極マスフィルタ (Q 1) 2 3 1 ではプリカーサイオンとして設定されたイオンのみを通過させる。また、コリジョンセル 2 3 2 の内部に C I D ガスを供給し、プリカーサイオンを開裂させてプロダクトイオンを生成する。M S / M S スキャン測定では後段四重極マスフィルタ (Q 3) 2 3 4 を通過するイオンの質量電荷比を走査し、M R M 測定では後段四重極マスフィルタ (Q 3) 2 3 4 を通過するイオンの質量電荷比を固定する。

【 0 0 2 7 】

制御部 4 は、記憶部 4 1 を有するとともに、機能ブロックとして、測定条件作成部 4 2 、測定実行部 4 3 、ピーク関数作成部 4 4 、正規化関数作成部 4 5 、及びスペクトル強度正規化部 4 6 を備えている。また、上記各部の動作に合わせて液体クロマトグラフ部 1 のポンプ 1 1 やインジェクタ 1 2 、質量分析部 2 の電源部 2 4 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機能を有している。制御部 4 の実体はパーソナルコンピュータであり、該コンピュータに予めインストールされた質量分析用プログラム (本実施例における質量分析用プログラムに相当) を実行することにより上記各部として機能させるようにすることができる。また、制御部 4 には、入力部 6 、表示部 7 が接続されている。

【 0 0 2 8 】

以下、本実施例における質量分析方法について、図 2 のフローチャートを参照して説明する。本実施例では、試料に含まれる目的化合物を M R M 測定する条件を最適化する。

【 0 0 2 9 】

まず、分析者が、入力部 6 を通じて、試料に含まれる目的化合物が液体クロマトグラフ部 1 のカラム 1 3 から質量分析部 2 に導入される時間帯 (クロマトグラム上のピーク開始時間とピーク終了時間) を入力する。また、プリカーサイオン候補 (本実施例では 5 種類のプリカーサイオン候補) 、及び C E 候補値 (本実施例では 5 V ~ 6 0 V まで、5 V 単位で 1 2 候補) を入力し、プロダクトイオンスキャン測定回数 (本実施例では 2 回) を入力する (ステップ S 1) 。さらに、分析者は後述する基準測定の条件 (本実施例ではプリカーサイオン候補の 1 つを S I M 測定) と基準測定回数 (本実施例では 3 回) を入力する (ステップ S 2) 。

【 0 0 3 0 】

分析者により上記の測定条件及び測定回数が入力されると、測定条件作成部 4 2 は、それらを記憶部 4 1 に保存するとともに、プリカーサイオン候補と C E 候補値の全ての組み合わせ (本実施例では 6 0 組) にそれぞれ対応するプロダクトイオンスキャン測定条件を作成する (ステップ S 3) 。続いて、測定実行部 4 3 が、基準測定 (1 回) 、プロダクトイオンスキャン測定 (6 0 組 × 各 1 回) 、基準測定 (1 回) 、プロダクトイオンスキャン測定 (6 0 組 × 各 1 回) 、基準測定 (1 回) の順に測定を実行するメソッドファイルを作成し記憶部 4 1 に保存する (ステップ S 4) 。

【 0 0 3 1 】

基準測定は、ピーク開始時間、ピークトップの時間、及びピーク終了時間に各 1 回実行し、プロダクトイオンスキャン測定は、基準測定と基準測定の間に行う。また、基準測定及びプロダクトイオンスキャン測定の実行時間 (質量分析部 2 の各部に印加する電圧の切り替え時間を含む) は目的化合物の導入時間の長さで測定回数に基づき決定する。こうして、図 3 (a) に示すように測定を実行するメソッドファイルが作成される。

【 0 0 3 2 】

分析者による所定の操作によって測定開始が指示されると、測定実行部 4 3 は、所定量の測定対象試料を液体クロマトグラフ部 1 のインジェクタ 1 2 から導入する。そして、試料に含まれる目的化合物がカラム 1 3 から質量分析部 2 の E S I プローブ 2 0 1 に導入される時間（導入時間）まで待機する（ステップ S 6）。目的化合物の導入時間になると（ステップ S 6 で Y E S）、測定実行部 4 3 は上述したメソッドファイルに基づき、基準測定（3 回）、及びプロダクトイオンスキャン測定（6 0 組 × 各 2 回）を実行して測定データを記憶部 4 1 に保存する（ステップ S 7）。

【 0 0 3 3 】

上記測定を完了すると、ピーク関数作成部 4 4 は、記憶部 4 1 から 3 点の基準測定データを読み出しピーク関数を作成する（ステップ S 8）。本実施例ではガウス関数を用いて 3 点の基準測定データをフィッティングしてピーク関数を作成して記憶部 4 1 に保存する。このピーク関数により、目的化合物の導入時間内における質量分析部 2 への該目的化合物の導入量の変化が表される。

【 0 0 3 4 】

続いて、正規化関数作成部 4 5 は、上記ピーク関数の逆関数である正規化関数を作成して記憶部 4 1 に保存する（ステップ S 9）。この正規化関数により、導入時間内で変化する目的化合物の導入量を正規化する。

【 0 0 3 5 】

正規化関数が作成されると、スペクトル強度正規化部 4 6 は、記憶部 4 1 からプロダクトイオンスキャン測定データを読み出し、正規化関数を用いて各回の測定で検出したイオンの強度を正規化する。そして、プリカーサイオン候補と C E 値候補の各組についてそれぞれ 2 回ずつ取得した測定データを平均して、各組に対するプロダクトイオンスペクトルを作成し、表示部 7 に表示する（ステップ S 1 0）（図 3 (b)）。また、プロダクトイオンスペクトルとともに、プロダクトイオンの検出強度が大きい順に、対応するプリカーサイオン候補と C E 候補値、及び検出したプロダクトイオンの質量電荷比をリストアップして表示部 7 に表示する。分析者は、表示部 7 に表示されたリストから所要数の組み合わせを抽出し、M R M 測定条件（M R M トランジション及び C E 値）を決定する（図 3 (c)）。

【 0 0 3 6 】

以上説明したように、本実施例のクロマトグラフ質量分析装置、質量分析方法、及び質量分析用プログラムを用いると、1 度の測定で基準測定（3 回）及びプリカーサイオン候補と C E 値候補の全ての組み合わせに対するプロダクトイオンスキャン測定（各 2 回）を行い、該全ての組み合わせに対するプロダクトイオンスペクトルを取得することができる。また、基準測定データに基づき導入時間内での目的化合物の導入量の変化を正規化する正規化関数を作成し、プロダクトイオンスペクトルの強度を正規化するため、1 度の測定で全ての組み合わせに対するプロダクトイオンスペクトルを正確な強度で取得することができる。従って、目的化合物の M R M 測定条件を短時間で最適化することができ、また、測定対象の試料が微量である場合にも M R M 測定条件を最適化することができる。

【 0 0 3 7 】

上記実施例は一例であって、本発明の趣旨に沿って適宜に変更することができる。

上記実施例では液体クロマトグラフ質量分析装置を用いて M R M 測定条件を最適化する例を説明したが、ガスクロマトグラフ質量分析装置においても同様に M R M 測定条件を最適化することができる。

また、上記実施例ではピーク関数としてガウス関数を用いたが、別の関数や多項式を用いてピーク関数を作成することもできる。

【 0 0 3 8 】

上記実施例では、基準測定を 3 回実行したが、目的化合物のクロマトグラムピークトップの位置（時間）が既知である場合には基準測定を少なくとも 2 回実行すればピーク関数を作成することができる。当然、基準測定を 4 回以上実行してピーク関数の精度を高め

10

20

30

40

50

ても良い。また、上記実施例では基準測定をSIM測定としてイオンの検出強度を基準測定データとしたが、その他、基準測定をMSスキャン測定として検出したイオンの総強度を基準測定データとしたり、特定のMRMトランジションを設定したMRM測定を基準測定としてプロダクトイオンの検出強度を基準測定データとしてもよい。なお、プリカーサイオン候補を決定するために、目的化合物を予備測定したデータがある場合には、基準測定を行ってピーク関数を作成する代わりに、当該予備測定データからピーク関数及び正規化関数を作成するようにしてもよい。

【0039】

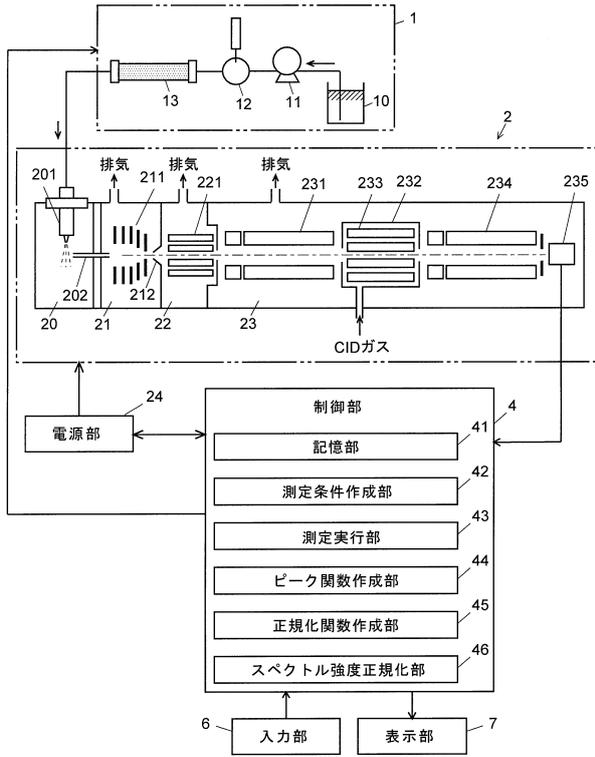
上記実施例ではプロダクトイオンスキャン測定を各組について2回ずつ実行したが、この実行回数も適宜に変更することができる。ただし、目的成分の導入量が少ないタイミングで行ったプロダクトイオンスキャン測定では、正規化関数を用いたプロダクトイオンスペクトルの強度の拡大率が大きくなるため測定誤差が大きくなることを踏まえると、各組について少なくとも2回ずつ実行することが望ましい。これにより、プロダクトイオンスペクトルの測定誤差を小さくすることができる。プロダクトイオンスキャン測定の回数を増加させると、目的化合物の導入量の変化に依存する測定のばらつきを小さくすることができる一方、各回の測定時間が短くなり測定誤差を生じやすくなる。そのため、測定回数は、導入時間の長さや測定回数を考慮して分析者が都度決定することが好ましい。

【符号の説明】

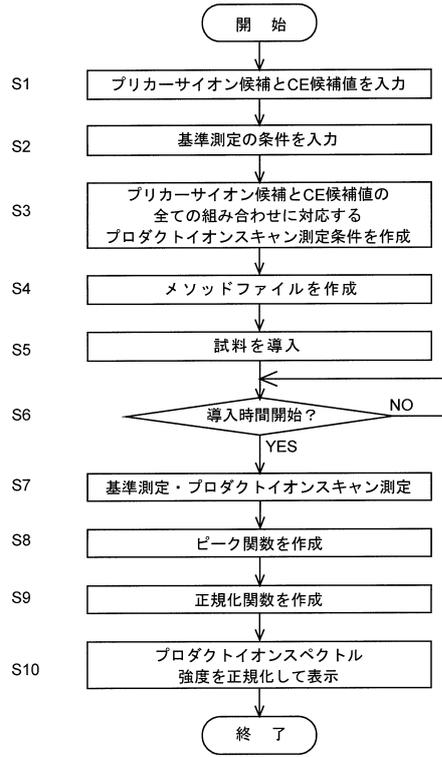
【0040】

- 1 ... 液体クロマトグラフ 20
 - 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
- 2 ... 質量分析部
 - 2 0 ... イオン化室
 - 2 0 1 ... ESIプローブ
 - 2 0 2 ... 加熱キャピラリ
 - 2 1 ... 第1中間真空室 30
 - 2 1 1 ... イオンガイド
 - 2 1 2 ... スキマー
 - 2 2 ... 第2中間真空室
 - 2 3 ... 分析室
 - 2 3 1 ... 四重極マスフィルタ
 - 2 3 2 ... コリジョンセル
 - 2 3 5 ... イオン検出器
 - 2 4 ... 電源部
- 4 ... 制御部 40
 - 4 1 ... 記憶部
 - 4 2 ... 測定条件作成部
 - 4 3 ... 測定実行部
 - 4 4 ... ピーク関数作成部
 - 4 5 ... 正規化関数作成部
 - 4 6 ... スペクトル強度正規化部
- 6 ... 入力部
- 7 ... 表示部

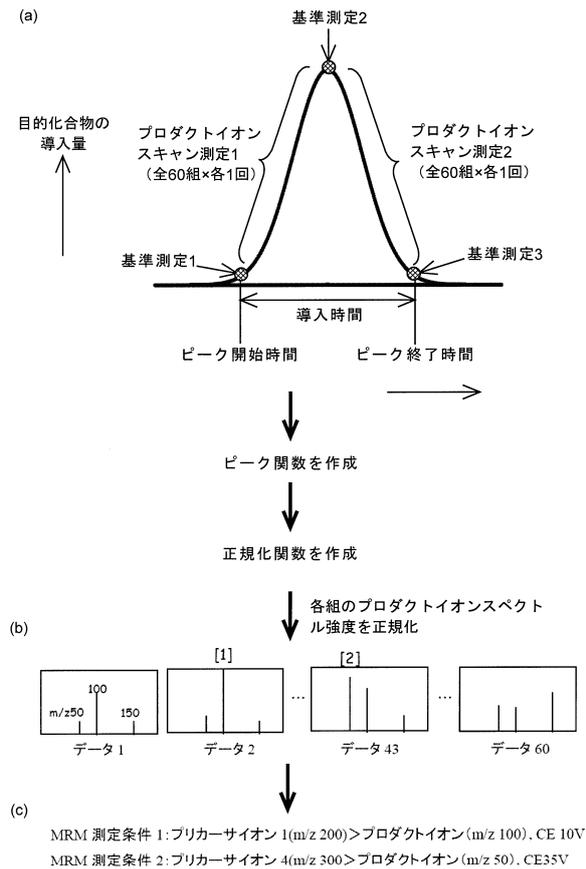
【図1】



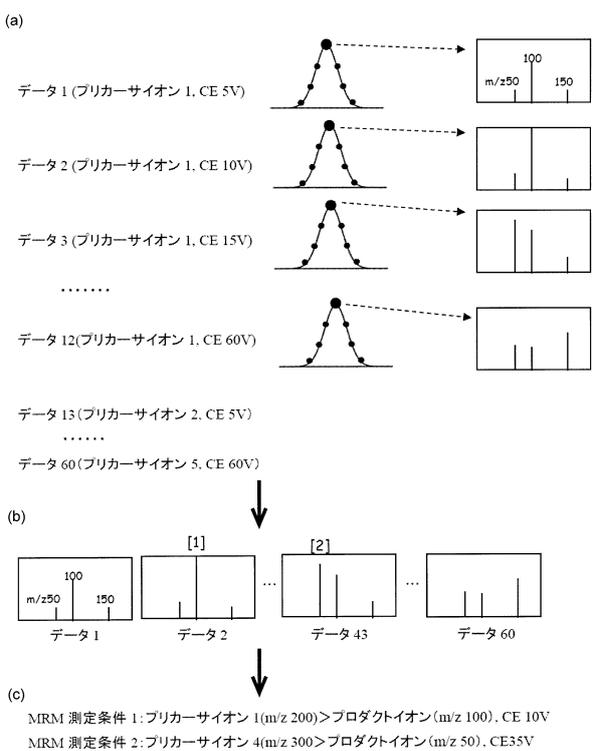
【図2】



【図3】



【図4】



フロントページの続き

- (56)参考文献 特開2013-234859(JP,A)
特開2013-015485(JP,A)
特開2010-054406(JP,A)
米国特許出願公開第2012/0158318(US,A1)
滝埜 昌彦,「液体クロマトグラフィー/質量分析法の農薬残留分析への利用(その2) - LC-MS/MSおよびLC-Q/TOFMSを用いた,日本農薬学会誌,2012年 8月20日,Vol. 37, No. 3, pp. 297-302
伊達 英代,他4名,「健康食品に含まれる経口血糖降下薬の系統的分析法」,薬学雑誌,社団法人日本薬学会,2009年 1月 1日,Vol. 129, No.1, pp. 163-172

(58)調査した分野(Int.Cl.,DB名)

G01N 27/62
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)
Cinii