药品检验领域目标不确定度和最大允许不确定度简介和探讨

Introduction and Discussion on Target Uncertainty and Maximum Permissible Uncertainty in Pharmaceutical Testing

贾瑞波，徐桂连，卢　丹，宫珊珊，李宪刚
（大连市检验检测认证技术服务中心，辽宁大连 116021）

JIA Ruibo, XU Guilian, LU Dan, GONG Shanshan, LI Xiangang
(*Dalian Center for Certification and Food and Drug Control, Dalian 116021*)

摘要：该文介绍了WHO《药品质量控制实验室质量管理规范》中关于药品检验领域的不确定度应用、常规分析实践的目标不确定度和最大允许不确定度内容。同时，在药品检验领域，基于常规分析实践建议，对检验方法进行不确定度评定的应用场景进行了探讨，为药品检验工作提供参考和借鉴，推动不确定度在药品检验领域的应用和发展。

关键词：药品检验；常规分析实践；目标不确定度；最大允许不确定度

中图分类号：R95；R917　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1001-8255(2025)09-1225-05

引用：贾瑞波，徐桂连，卢　丹，等．药品检验领域目标不确定度和最大允许不确定度简介和探讨［J］．中国医药工业杂志，2025, **56**(9)：1225-1229．DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2025.09.016

测量不确定度（measurement uncertainty，以下简称“不确定度”）是指与测量结果相关联的非负参数，表征合理地赋予被测量值的分散性。测量结果的可靠性很大程度上取决于不确定度的大小[1—2]。目标测量不确定度（target measurement uncertainty，U^{tg}，简称“目标不确定度”），是根据测量结果的预期用途，规定作为上限的不确定度，除另有说明，目标不确定度表示为扩展不确定度[1,3]。药品检验领域的常规分析实践（normal analytical practice，NAP）确定了标准分析操作的最大允许不确定度水平（U_i^{tg}），反映了所有进行符合性检验的实验室应满足的最低药典要求。当药品检验机构执行药典各论和上市许可文件中描述的分析方法时，假设遵守NAP[3]。

2024年4月26日，WHO在其技术报告系列第1052号发布了《药品质量控制实验室质量管理规范》（Good Practices for Pharmaceutical Quality Control Laboratories，GPPQCL）的最新版本（以下简称“2024版GPPQCL”），全面介绍了药品检验领域的不确定度应用、NAP的目标不确定度和最大允许不确定度，对药品检验领域不确定度的应用具有重要的指导意义和参考价值，也对推动不确定度在药品检验领域的应用起到了关键作用。

本文着重介绍了该指南中有关不确定度的内容，并探讨了不确定度评定在药品检验领域的应用场景，以期为药品检验工作者提供参考和借鉴。

1　药品检验领域相关不确定度指导原则的概况

通过梳理国内不确定度评定指导原则及文献发现，在药品检验领域，除ChP 2025年版以外，国内目前尚未发布其他关于不确定度的指导原则[4]。ChP 2025年版四部新增通则9098《不确定度评定指导原则》，科普性地介绍了不确定度的概念、经典不确定度评定的原理和步骤，以及可应用的方向[4]。国内药品检验领域不确定度的相关文献[5—8]多为具体的检测方法、具体品种检测项目，以及个别检测仪器的不确定度评定实例，未见NAP中目标不确定度或最大允许不确定度的相关报道。

GPPQCL是在WHO《药品生产质量管理规范》和国际标准《检测和校准实验室能力的一般要求》（ISO/IEC 17025）基础上，专门针对药品质量控制实验室的详细指南。该指南中提供的建议有助

收稿日期：2025-04-08
作者简介：贾瑞波，硕士，从事药品检验及质量管理研究。

于促进药品质量控制实验室质量管理规范的国际协调，并促进检验结果的互认[3]。GPPQCL在各国药品质量控制实验室的质量管理体系建设、保障检验结果准确和可靠方面发挥了重要的指导和规范作用，是WHO在全球使用范围较广、影响力较大的指导原则之一[4]。2024版GPPQCL新增了“6.7 测量不确定度”章节，并增加了2个附录，“附录2 常规分析实践的目标不确定度和最大允许不确定度建议（recommendations for the target uncertainty and the maximum permissible uncertainty for normal analytical practice）”和“附录3 色谱法测定药物含量符合常规分析实践（‘最坏情况’）的不确定度评定示例［examples of the uncertainty estimation for compliance with normal analytical practice（the ‘worst case’）for assay of pharmaceutical substances by chromatography］”，首次结合USP、EP和国际药典等要求，详述了不确定度的应用，成为药品检验领域首个有关不确定度的国际指导原则。

2　2024版GPPQCL对不确定度的相关要求

2.1　药品检验领域的药典判定规则和不确定度应用要求

2024版GPPQCL中规定的不确定度要求[3]适用于药品检验机构进行的所有定量检测。将不确定度的概念应用于符合性检验，可以预判做出错误接受或错误拒绝判定的风险。药典判定规则适用于药典各论和上市许可文件中规定的所有标准限值。药典判定规则应基于以下原则。①在规定的限度内考虑了NAP的典型分析变异。②符合性判定仅基于分析结果是否符合规定的限值，不对规定的限值做进一步宽限（例如：通过评定不确定度或设置接受和拒绝区间进行宽限）。药典判定规则很简单，接受或拒绝，保护带宽等于NAP中的典型分析变异。只有当不确定度的实际值（在实践中为估计的不确定度）是固定的，即不超过为检验设定的目标不确定度时，药典判定规则才能正确工作。如果评定的不确定度小于或等于报告结果的目标不确定度，则认为符合性判定结果是不容置疑的；如果评定的不确定度大于目标不确定度，则认为判定结果是不确凿的，需要调查不可接受的高不确定度的原因。对于药品检验机构而言，若要正确重现药典各论或上市许可文件中描述的分析方法，实际分析变异性不应超过NAP的变异性特征，应确保评定的不确定度不超过目标不确定度。

如果分析方法在实验室中被频繁使用，并且其测量不确定度已经建立和确认，则不需要针对每个单独结果评定不确定度。然而，实验室必须能够证明影响不确定度的关键因素已得到适当管理和控制。

药典和国家药品监管机构都不要求测定值与其相关的不确定度一起报告，因为设定的上限和下限已经考虑了不确定度，因此不需要对规定的限值做进一步宽限。然而，对于未知样品的调查性检验，可能需要同时报告含量及其相关的不确定度。当使用药典分析方法或上市许可文件中描述的分析方法进行符合性检验时，如果所有关键不确定度的来源都得到控制，则认为不确定度评定要求已被满足。在这种情况下，没有义务报告不确定度。

2.2　药品检验领域的目标不确定度和最大允许不确定度建议

为有效地将不确定度概念应用于药品检验领域的符合性检验，2024版GPPQCL附录2给出了符合性检验的目标不确定度建议和NAP的最大允许不确定度建议。

2.2.1　符合性检验的目标不确定度建议

为了评估对符合性检验做出错误判定的风险，应将评定的不确定度（U^{est}）与目标不确定度（U^{tg}）进行比较。下文中，不确定度是扩展不确定度，表示为90%的双侧置信区间，相当于95%的单侧置信区间。U^{tg}的最小值对应于测定含量限值的最小宽度。因此，当U^{tg}的最小值为2.0%，意味着计量学上正确的含量限值不应窄于2.0%，即含量应在98%～102%。

对于API或辅料的含量测定，通常应用的U^{tg}要求为：①共轭酸、非水滴定和酸碱滴定等容量滴定时为1.0%；②氧化还原滴定和银量滴定时为1.5%；③络合滴定时为2.0%；④使用标准物质和吸收系数进行紫外分光光度测定时分别为2.0%和3.0%；⑤液相色谱测定时为2.0%。

对于药物制剂，通常应用的 U^{tg} 要求为：①对于含量测定，U^{tg}=(UCL－LCL)/2×0.32，其中 UCL 和 LCL 分别是上控制限（upper control limit）和下控制限（lower control limit）；②对于单侧含量限值（称为“不低于……”）的测定，U^{tg}=6.4%；③对于溶出度和含量均匀度检验，U^{tg}=3.0%；④对于有关物质和残留溶剂，U^{tg}=16.0%（发现的杂质量仅用于与标准限值进行比较）。②和④要求也适用于 API 和辅料。

2.2.2 NAP 的最大允许不确定度建议

目前，药典和上市许可文件中描述的大多数分析方法在验证时都未使用不确定度概念，也就是没有考虑以下情况：当在另一个实验室中重现这些方法时，分析结果的实际 U^{est} 可能大于该分析方法开发或验证期间的不确定度。在另一个实验室重现分析方法时可能变得重要的一些不确定度来源，在该方法开发人员的实验室中可能没有被考虑。因此，如果不考虑“最坏情况”，可能导致一些计量学上不正确的分析方法获得批准，而这些方法的重现性问题可能会导致不可接受的高风险。

为了控制产生不可接受的过高实际 U^{est} 的风险，在方法开发过程中，有必要基于 NAP 建议（即“最坏情况”），进行自下而上的测量不确定度评定。如果“最坏情况”的评估不确定度（U^{NAP}）超过 U^{tg}，那么在重现方法时，U^{est} 也很可能超过 U^{tg}，实验室将无法做出确凿的符合性判定。在这种情况下，需要优化分析方法的测量和样品制备步骤。NAP 的最大允许不确定度要求（即 NAP 建议，U_i^{tg}）可以直接在分析方法（作为系统适用性要求）或其他法规（如作为药典中分析仪器确认的要求）中进行规定。对于在药品检验机构中首次进行重现的分析方法，建议使用自下而上的方法，根据 NAP 建议进行不确定度评定。通常，不确定度来源可以分为与测量相关的（例如分析信号的随机变化）和与样品制备操作相关的（例如称量、稀释等）。

2.2.2.1 与测量相关的 NAP 建议

药典之间协调 NAP 的 U_i^{tg} 例子是通过分离技术测定 API（或辅料）时分析信号的随机变化。假设分析信号的随机变化是与测量相关的不确定度的主要分量，对于给定的 UCL，设定最大允许相对标准偏差（RSD_{max}/%）的要求，是为了确保与测量精度相关的分析结果的不确定度分量，不超过 U^{tg} 的 0.5 倍。对于通过分离技术测定药物制剂的情况，U^{tg} 不应超过对称含量限值半宽度的 0.32 倍。

对于分光光度测定法，NAP 建议为：①对于一系列重复取放比色皿的吸光度测量，RSD ≤ 0.52%；②供试品和对照品溶液重复测量不少于 3 次。

2.2.2.2 与样品制备操作相关的 NAP 建议

2024 版 GPPQCL 附录 2 给出了不同体积的量瓶、移液管、刻度移液管等 ISO A 级玻璃量器的 NAP 目标不确定度建议。这些不确定度估计值超过了 ISO A 级玻璃量器标称体积的最大允许偏差，NAP 建议还考虑了分析人员在常规分析中引入的随机变化。

对于称量操作，NAP 建议为 U^{tg}=0.2 mg。该建议反映了药品检验机构对天平的最低要求。如具有更高精度等级的天平，那么在重现分析方法时，必须使用该天平确认的标准（最大允许不确定度），根据 NAP 建议评定不确定度。

2.3 色谱法测定药物含量的不确定度评定

2024 版 GPPQCL 附录 3 给出了色谱法测定药物含量符合 NAP（“最坏情况”）的不确定度评定示例。进行符合 NAP 最低要求（“最坏情况”）的不确定度评定时，应基于分析方法的文本内容，不需使用任何实验数据。这使得开发者可以在方法批准前或在实验室中重现已批准的方法前，对分析方法的文本内容进行优化（以减少溶液制备或测量的不确定度）。在实际重现分析方法时，这有助于降低产生不可接受的高不确定度值的风险，该风险可能导致做出不确凿的符合性判定。

符合 NAP 的不确定度评定应基于以下前提：①通常在分析方法的文本内容中可识别出显著的不确定度来源（主要来自计算公式），这些不确定度来源存在于任何实验室中，因此需要进行标准化处理和控制；②认为“意外”和非标准化的不确定度来源（例如样品制备过程中分析物提取不完全，或辅料对测量的干扰）是不存在或可忽略不计的，这些应已在分析方法的开发和验证阶段得到充分验证和保证。

符合 NAP 不确定度评定的目的是根据标准分析操作的最大允许不确定度，计算报告结果的扩展不确定度（合成不确定度）。这里假设的前提是所有不确定度的来源都是独立的，并且它们之间没有相关性。

含量测定的不确定度来源可分为以下几类：第 1 组为测量不确定度（U_{Meas}），即 $\frac{r}{r_0}$；第 2 组为样品制备不确定度（U_{SP}），包括称量不确定度（$U_{m,i}$）和稀释不确定度（$U_{V,i}$），即 $\frac{m_0}{m}\times\frac{V_1\times V_2\times V_3\ldots V_n}{V_{01}\times V_{02}\times V_{03}\ldots V_{0n}}$；第 3 组为标准物质（$U_{RS}$）的不确定度，即 $\frac{P_{RS}}{100\%}$。具体计算公式如式①所示。

$$X=\frac{r}{r_0}\times\frac{m_0}{m}\times\frac{V_1\times V_2\times V_3\ldots V_n}{V_{01}\times V_{02}\times V_{03}\ldots V_{0n}}\times\frac{P_{RS}}{100\%}\times K \qquad ①$$

第 1 组	第 2 组	第 3 组

式中：X 是含量测定的结果；r 和 r_0 是供试品溶液和对照品溶液的分析信号（峰面积、峰高或其比值）；m 和 m_0 是供试品和对照品的称样量；V 是用于稀释的量瓶和移液管的标称体积；P_{RS} 是对照品中分析物的含量，以百分比表示；K 是将质量浓度转换为可报告结果的系数（在大多数情况下，对于 API 测定，K=1）。

由测量（第 1 组）和样品制备（第 2 组）引起的典型不确定度来源在 2024 版 GPPQCL 附录 2 中已被标准化，它们是符合 NAP 不确定度评定的主要焦点。假设对于药典标准物质，U_{RS} 与 U^{tg} 相比微不足道，那么 U_{RS} 在不确定度评定中可以不予考虑。

2.3.1　色谱法测定 API 含量符合 NAP 的不确定度评定示例

对于色谱法测定 API 含量的计量学正确的分析方法，UCL 不低于 102.0%，因此，U^{tg}=2.0%。对于分析信号引入的不确定度，根据协调方法，分析信号的不确定度（U^{tg}_{Meas}）为：U^{tg}_{Meas}=0.5×U^{tg}=0.5×2.0% = 1.0%。对于样品制备引入的不确定度，要求样品制备的合成不确定度（U^{tg}_{SP}）也不超过 U^{tg} 的 0.5 倍，即U^{tg}_{SP}=0.5×U^{tg}=0.5×2.0% =1.0%。

2.3.2　符合 NAP 分析方法的不确定度评定示例

供试品（m）或对照品（m_0）各取 50 mg，用稀释剂溶解并稀释至 50 mL（V_1 和 V_{01}）。然后，取该溶液 1 mL（V_2 和 V_{02}），稀释至 10 mL（V_3 和 V_{03}）。

物质含量结果的计算公式（以质量分数计算，不计入水分 / 挥发性溶剂）如式②所示。

$$X=\frac{r}{r_0}\times\frac{m_0}{m}\times\frac{V_1\times V_2\times V_3}{V_{01}\times V_{02}\times V_{03}}\times\frac{P_{RS}}{100\%} \qquad ②$$

样品制备引入的不确定度评定如表 1 所示。

根据 NAP 建议，样品制备的不确定度（U^{tg}_{SP}）评定公式如式③所示。

$$U^{tg}_{SP}=\sqrt{(0.4^2+0.17^2+0.74^2+0.5^2)\times 2}=1.40\% \qquad ③$$

可见，样品制备不确定度超过了临界值 1.0%。因此，该分析方法在实验室中重现时，存在产生过高不确定度的不可接受高风险，需优化供试品和对照品溶液的制备准确度。在不改变最终质量浓度的情况下优化第二步稀释步骤，由“量取 1 mL 的试液，稀释至 10 mL”，优化为“量取 5 mL 的试液（V_2 和 V_{02}），稀释至 50 mL（V_3 和 V_{03}）”。优化第二步稀释操

表 1　样品制备引入的不确定度

Tab.1　Uncertainty Related to the Sources of Variation during Sample Preparation

溶液	不确定度来源	扩展不确定度 /%
供试品溶液	① 称取待测物质 50 mg	0.2 mg[1)]/50 mg×100% =0.4%
	② 稀释至 50 mL（V_1）	0.17[2)]
	③ 量取试液 1 mL（V_2）	0.74[2)]
	④ 稀释至 10.0 mL（V_3）	0.50[2)]
对照品溶液	⑤ 称取标准物质 50 mg	0.2 mg[1)]/50 mg×100% =0.4%
	⑥ 稀释至 50 mL（V_{01}）	0.17[2)]
	⑦ 量取试液 1 mL（V_{02}）	0.74[2)]
	⑧ 稀释至 10 mL（V_{03}）	0.50[2)]

注：[1)]0.2 mg 是称量操作的建议目标不确定度（NAP 建议，GPPQCL 附录 2）；[2)] 数据来源于 GPPQCL 附录 2。

作后样品制备引入的不确定度评定如表 2 所示。

优化后样品制备的不确定度的评定公式和计算结果如式④所示。

$$U_{SP}^{tg}=\sqrt{(0.4^2+0.17^2+0.37^2+0.17^2)\times 2}=0.84\% \quad ④$$

可见，随着对不确定度来源的优化，不确定度估计值趋于下降并集中。在优化溶液制备准确度后，样品制备的不确定度由 1.40%降至 0.84%，不超过临界值（1.0%）。因此，该分析方法不会导致产生过高不确定度的不可接受高风险，可以被开发者或药品检验机构使用。

表 2 优化第二步稀释操作后样品制备引入的不确定度

Tab.2 Uncertainty Related to the Sources of Variation during Sample Preparation after Optimization of the Second Dilution

溶液	不确定度来源	扩展不确定度 /%
供试品溶液	③ 量取试液 5 mL（V_2）	0.37
	④ 稀释至 50 mL（V_3）	0.17
对照品溶液	⑦ 量取试液 5 mL（V_{02}）	0.37
	⑧ 稀释至 50 mL（V_{03}）	0.17

3 讨论

将不确定度的概念应用于药品检验领域，目的是降低做出错误判定的风险。对于药品检验机构，在标准起草、标准修订、标准复核及国家药品抽样探索性研究等标准研究过程中，应根据 NAP 建议，对检验方法进行不确定度评定。应确保所用分析仪器输出信号的不确定度不超过该检验方法的目标不确定度，确保样品制备操作的不确定度不超过最大允许不确定度。尤其在方法开发过程中，应提出目标不确定度，并论证目标不确定度的可行性，以便更科学、客观地评价分析方法是否符合预期目的。如果评估的不确定度高于目标不确定度或最大允许不确定度，应针对原因，采取相应措施来优化方法，以降低不确定度。例如：可适当增加供试品、对照品的称样量，适当使用体积较大的容量器具进行稀释，从而降低样品制备引入的不确定度。尽可能选用精度高、性能先进的仪器，定期做好仪器的性能确证、期间核查和维护保养，从而降低分析信号引入的不确定度。最终，从源头减小产生误判的风险，保证检验结果的准确性和可靠性。

需要注意的是，当评估符合 NAP（“最坏情况”）的不确定度时，所得的不确定度结果普遍适用于任何需要满足药典要求的实验室。相反，一般的不确定度评定程序旨在评估特定实验室环境下的真实不确定度。对于执行相同分析方法的不同实验室，不确定度可能有所不同。符合 NAP 的不确定度评定并不能取代每个实验室为确定实际不确定度而进行的单个不确定度评定。

参考文献：

[1] 国家质量监督检验检疫总局. 测量不确定度评定与表示：JJF 1059. 1—2012 [S]. 北京：中国标准出版社，2012.

[2] 陆 明，范国荣，汪 杨，等. 测量不确定度在药品领域的应用 [J]. 医药导报，2013, **32**(8)：1053-1057.

[3] WHO Good Practices for Pharmaceutical Quality Control Laboratories. WHO expert committee on specifications for pharmaceutical preparations [EB/OL]. [2025-04-01]. https://www. who. int/publications/i/item/9789240091030.

[4] 裴文莉，李晓旭，金 轩，等. 药物分析领域相关测量不确定度指导原则介绍 [J]. 中国药事，2024, **38**(10)：1182-1192.

[5] 肖 亭，王 晨，姚尚辰，等. 测量结果不确定度评定在我国药物分析领域中的应用 [J]. 药物分析杂志，2021, **41**(11)：1851-1859.

[6] 杨 娟，王立云，杨龙华，等. 测量不确定度在化学药物质量控制中的应用及研究进展 [J]. 中国药师，2020, **23**(3)：530-534.

[7] 侯梦妮，谢 珍，刘 柱，等. 不确定度评定在药品检验中的研究进展 [J]. 海峡药学，2018, **30**(6)：54-57.

[8] 陆 明，范国荣，汪 杨，等. 测量不确定度在药品检测领域的研究进展 [J]. 中国药事，2013, **27**(5)：485-492.