

• 专论 •

生物样品定量分析方法指导原则（草案）

钟大放^{1*}, 李 高², 刘昌孝³

1. 中国科学院上海药物研究所, 上海 201203
2. 华中科技大学同济药学院, 湖北 武汉 430030
3. 天津药物研究院 释药技术与药代动力学国家重点实验室, 天津 300193

摘要: 根据目前国际上对生物样品定量分析的相关指导原则, 建议《中国药典》修订和扩充现有的指导原则, 以适应新药开发和仿制药开发的需求。内容包括: 指导原则适用范围, 生物分析方法确证, 试验样品分析, 配体结合分析, 试验报告, 以及生物分析相关定义。其中, 对基质效应、已测样品再分析、稳定性考察等列出了详细的要求。

关键词: 生物样品分析指导原则; 生物分析方法确证; 基质效应; 已测样品再分析

中图分类号: R917 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2011)06-0409-07

Guidance on Bioanalysis: Method validation and analysis of study samples (Draft)

ZHONG Da-fang¹, LI Gao², LIU Chang-xiao³

1. Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 201203, China
2. Tongji College of Pharmacy, Center China University of Science and Technology, Wuhan 430030, China
3. State Key Laboratory of Drug Delivery Technology and Pharmacokinetics, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

Abstract: This is the draft version for the Guidance on Bioanalysis in China Pharmacopoeia, 2015 Edition. The recommendations are based on the current international guidelines and for adapting the requirements to the development of new drugs and generic drugs. It is composed of scope of the guidance, method validation, analysis of study samples, incurred samples reanalysis, ligand binding assays, reports, and definitions. Detailed requirements for matrix effect, incurred samples reanalysis, and stability investigation are introduced.

Key words: guidance on bioanalysis; method validation; matrix effect; incurred samples reanalysis

本指导原则是为中国药典 2015 年版附录准备的草案。其内容参考了中国药典 2010 年版指导原则(生物样品定量分析方法相关内容)^[1]; 美国 FDA 指导原则(2001)^[2], 欧洲 EMA 指导原则(草案, 2009)^[3], 以及中国 SFDA 指导原则(2005, 生物样品定量分析方法相关内容)^[4-6]。目前, 全球性的生物样品定量分析方法指导原则正在讨论中^[7-8]。

1 范围

对于新药开发和仿制药开发, 准确测定生物基质(全血、血浆、尿)中的药物浓度非常重要, 这些数据可被用于资料申报。根据毒理学、药理学和生物等效性试验的结果做出关键性决定, 以支持药品的安全性和有效性。因此, 必须很好地表征、完整地确证和记录应用的生物分析方法。

本指导原则提供生物分析方法确证的要求, 也涉及生物分析方法本身的特定方面, 如临床前或临床试验样品的实际分析。还进一步指出, 何时可能使用部分确证或交叉确证, 替代一个生物分析方法的完整确证。

生物分析方法确证和试验样品分析应符合 GLP 原则。但是, 由于临床生物分析试验处于 GLP 范围之外, 所以开展临床试验的地点不需要作为国家 GLP 贯彻程序的一部分被监测。此外, 对于在人体开展的临床试验, 应该遵循 GCP 原则。

2 生物分析方法确证

2.1 分析方法的完整确证

对于任何分析方法, 无论是新方法还是基于文献的方法, 都应该进行完整的确证。

收稿日期: 2011-08-26

*通讯作者 钟大放 E-mail: dfzhong@mail.shcnc.ac.cn

分析方法确证的主要目的是,证明特定方法对于测定在某种生物基质中分析物浓度的可靠性,例如全血、血浆或尿。此外,方法确证应采用与试验样品相同的抗凝剂。

一个生物分析方法的主要特征是确保其性能和分析结果可靠性所必需的,这些特征包括:选择性,定量下限,响应函数(校正曲线性能),准确度,精密度,基质效应,生物基质、储备液以及工作溶液中分析物和内标在储存和处理全过程中的稳定性。

通常需要测定一个分析物或药物,但有时可能需要测定多个分析物。这可能涉及两种不同的药物,也可能涉及一个母体药物及其代谢物,或一个药物的对映体或异构体。在这些情况下,确证和分析的原则适用于所有涉及的分析物。

对照标准物质

在方法确证中,含有分析物对照标准物质的溶液将被加入到空白生物基质中。此外,色谱方法通常使用内标。

对照标准物质和内标的质量得到保证是重要的,因为其质量(纯度)可能影响到分析结果。因此,应该从权威的和可追踪的来源获得对照标准物质。适当的标准物质包括:有分析证书的标准品,如法定的标准品,商业途径获得的标准品,或实验室内部制备及外部非商业组织制备,且经过完整表征的标准品。应该科学论证对照标准物质的适用性。对于内标,不必要求有合格证书的标准品,只要能证明其适用性即可,例如显示该物质本身或其相关的任何杂质不产生干扰。

无论哪个供货商,都需要提供分析证书,以确认对照标准物质的质量、稳定性、储存条件、失效日期、批号和纯度。

当在生物分析方法中使用质谱检测时,推荐尽可能使用稳定同位素标记的内标。但是,标记的标准品必须具有最高的同位素纯度,并且不发生同位素交换反应。否则,存在任何未标记的分析物都将导致结果的偏差。

2.1.1 选择性 该分析方法应该能够区分目标分析物和内标与基质的内源性组分(如全血、血浆、尿)或样品中其他组分。应该使用至少6个来源的适宜的空白基质来证明选择性,它们被分别分析并评价干扰。当干扰组分的响应低于分析物定量下限响应的20%时,即可以接受。

也可能必须考察药物代谢物经样品预处理生成

的分解产物以及可能的同服药物引起干扰的程度。应该考虑通常用于受试者群体试验的同服药物。

在适当情况下,也应该评价代谢物在分析的连续步骤中(包括提取步骤)转化回母体分析物的可能性(如酸性代谢物成酯,不稳定N-氧化物或葡萄糖苷酸代谢物,内酯环结构)。最好在空白基质(和/或加入分析物浓度不高于定量下限3倍的样品)中加入相应代谢物,其浓度代表体内代谢物的最高浓度,应该处理该样品,通过色谱图评价母体分析物的生成。应该确定回复转化的程度,并讨论对试验结果的影响。

2.1.2 残留 应该在方法建立中考察残留并使之最小。残留可能不影响准确度和精密度。应通过在注射高浓度样品或校正标样后,注射空白样品来确认残留。如果残留看起来不可避免,则应考虑特殊措施,在方法确证时检验并在试验样品分析时应用这些措施。这可能包括在可能的高浓度样品后注射空白样品,然后分析下一个试验样品。

应该避免样品随机化,因为这可能干扰对残留问题的检测和评估。

2.1.3 定量下限 定量下限(LLOQ)是能够被可靠定量的样品中分析物的最低量,具有可接受的准确度和精密度。LLOQ应适用于预期的浓度和试验目的。

2.1.4 校正曲线 应该知道仪器对分析物的响应,并且应该在指定的浓度范围内评价。通过加入已知浓度的分析物(和内标)到空白基质中,获得各浓度的校正标样进行预处理,其基质应该与目标试验样品基质相同。方法确证中研究的每种分析物和每一分析批,都应该有一条校正曲线。

在进行分析方法确证之前,应该了解预期的浓度范围。校正曲线范围应该覆盖预期浓度范围,由LLOQ(校正标样的最低浓度)和ULOQ(定量上限,校正标样的最高浓度)来决定。应基于科学信息来说明该范围的依据。

应该使用至少6个校正浓度水平,不包括空白样品(不含分析物和内标的处理过的基质样品)和零浓度样品(含内标的处理过的基质)。

应该使用能够简单且足够描述仪器对分析物响应的关系式。在计算校正曲线参数时,空白和零浓度样品不应被考虑。

应该提交校正曲线参数(线性拟合情况下:斜率和截距)。此外,测定校正标样后计算得出的浓度

应与计算的平均准确度值一并提交。至少应该评价3条校正曲线。

校正标样算得的浓度应该在标示值的 $\pm 15\%$ 以内, LLOQ 除外, 它应该在 $\pm 20\%$ 内。校正标样最少6个, 至少75%应满足上述标准。如果某个校正标样结果不符合这些标准, 应该拒绝这一标样, 不含这一标样的校正曲线应被重新评价, 包括回归分析。

虽然可能从稳定性数据清楚知道, 分析物在所使用基质中足够稳定, 但推荐在生物分析方法确证中使用新建立的校正曲线。

2.1.5 准确度 分析方法的准确度描述该方法测得值与分析物真实浓度的接近程度(以百分比表示)。应采用加入已知量分析物的样品来评估准确度, 即质控样品(QC 样品)。

在方法确证时, 应通过至少4个浓度水平的至少5个测定值的重复分析来确定准确度, 浓度水平覆盖校正曲线范围: LLOQ, 在LLOQ 浓度3倍之内的低浓度QC, 校正曲线约50%处的中浓度QC, 以及校正曲线范围上限约75%处的高浓度QC。

应该根据校正曲线分析QC 样品, 将获得的浓度与真实浓度对比。准确度应报告为真实值的百分比。应通过单一分析批(批内准确度)和不同分析批(批间准确度)获得QC 样品值来评价准确度。后者将支持不同时间的准确度。

为评价一个分析批中不同时间的任何趋势, 推荐以至少一个与预期分析批样品数相等的QC 样品分析批, 来证明准确度。

批内准确度

为了确证批内准确度, 应取一个分析批的LLOQ, 低、中、高浓度QC 水平, 每个浓度至少用5个样品。准确度均值应在QC 样品均值的15%之内。LLOQ 除外, 此处应在标示值的20%范围内。

批间准确度

通过至少两个不同天的3个分析批, 每批在LLOQ, 低、中、高浓度QC 样品的每个浓度至少5个测定值来评价。准确度均值应在QC 样品标示值的15%范围内, LLOQ 除外, 它应在标示值的20%范围内。

报告的测定准确度和精密度的确证数据应该包括所有逸出值; 但是, 排除统计学确定的逸出值后计算准确度和精密度, 应该额外报告。

2.1.6 精密度 分析方法的精密度描述分析物重复测定的接近程度。精密度用变异系数(CV)表示。

应该预先定义估计精密度的统计学方法, 并根据标准规范计算。应使用证明准确度样品的结果, 证明在同一批内和不同批间LLOQ, 低、中、高浓度QC 样品的精密度。

批内精密度

对于QC 样品, 批内CV 值不得超过15%, LLOQ 除外, 它的CV 值不得超过20%。

批间精密度

对于QC 样品, 批间CV 值不得超过15%, LLOQ 除外, 它的CV 值不得超过20%。

2.1.7 稀释可靠性 样品稀释不应影响准确度和精密度。应该通过向基质中加入分析物至高于ULOQ 浓度, 并用空白基质稀释该样品(每个稀释因子至少5个测定值), 来证明稀释的可靠性。准确度和精密度应在设定的标准之内, 即在 $\pm 15\%$ 之内。稀释的可靠性应该覆盖试验样品所用的稀释倍数。

2.1.8 基质效应 当使用质谱方法时, 应该考察基质效应。使用至少6批基质, 如果适用, 包括溶血的或来自受试者人群的样品基质。

对于每批基质, 应该通过计算基质存在下的峰面积(由分析加入最高3倍于LLOQ 浓度的空白基质提取后测得), 与基质不存在下的峰面积(分析物的纯溶液)比值, 计算每一分析物和内标的基质因子(MF)。也应该通过分析物的MF 除以内标的MF, 计算经内标归一化的MF。

从6批基质计算的内标归一化的CV 不得大于15%。

如果不能适用上述方式, 例如采用在线样品预处理的情况, 则应该通过分析至少6批基质, 加入最高3倍于LLOQ 的浓度, 3次测定来获得批间的变异。确证报告应包括分析物和内标的峰面积, 以及每一样品的计算浓度。从该浓度计算的总体CV 不得大于15%。平均浓度应在标示浓度的15%范围内。也应该对每批基质报告该平均浓度; 如果对于任何一批基质, 该均值与标示浓度的偏差大于20%, 都将导致进一步考察。

如果给予受试者一种注射剂型, 含有已知能产生基质效应的药用辅料, 例如聚乙二醇或聚山梨醇酯, 则应在空白基质效应之外, 用含有这些辅料的基质来研究基质效应。用于这一评价的基质应从给予该辅料的受试者处获得, 除非已经证明该辅料不被代谢或不在体内转化。

2.1.9 稳定性 应该进行稳定性评价, 以确保样品

预处理和样品分析的每一步骤, 以及使用的储存条件, 都不影响分析物的浓度。对于初始浓度的任何偏差都必须在可接受限度内。

必须在分析方法的每一步骤确保稳定性, 用于检验稳定性的条件, 例如样品基质、材料储存和分析条件, 都应该与实际试验样品的条件相似。不能用文献数据证明稳定性。

采用低和高浓度 QC 样品至少 3 个样品, 在预处理后以及在所评价的储存条件后立即分析, 确定分析物和内标在试验基质中的稳定性。由新鲜制备的校正标样获得校正曲线, 根据校正曲线分析 QC 样品, 获得的浓度与标示浓度相比较, 其偏差应在 $\pm 15\%$ 范围内。

应通过适当稀释, 考虑到检测器的线性和测定范围, 检验储备液和工作溶液的稳定性。

稳定性试验应考察不同储存条件, 时间尺度应等于或超过试验样品储存的时间。

作为例子, 通常应该评价下列稳定性检验:

- 储备液和工作溶液的稳定性;
- 从冷库储存条件到室温, 基质中分析物的冷冻和融化稳定性;
- 基质中分析物储存在冰箱中的稳定性, 如果适用;
- 基质中分析物在室温实验台上的稳定性;
- 基质中分析物在与试验样品相同储存温度冷库中的长期稳定性;
- 处理过的样品在室温下或在试验过程储存条件下(干燥提取物或在注射液中)的实验台上稳定性, 如果适用;
- 处理过的样品在注射器或自动进样器温度下的仪器中/自动进样器中稳定性。

关于冷冻和融化稳定性: QC 样品在冰箱中设定温度下储存和冷冻, 然后在室温融化。融化后的样品在同样条件下重新冷冻。在每一循环, 样品都应被冷冻 12 小时以上, 然后被融化。冷冻-融化稳定性的循环次数应等于或超过试验样品的冷冻/融化循环次数。

关于基质中分析物在冷库中储存的长期稳定性: QC 样品应被储存于冷库中, 与试验样品相同的储存条件且持续至少相同的时间。不接受使用试验样品来评价长期稳定性, 因为其标示浓度未知, 所以不能用于对照。推荐在实际样品测试开始前进行长期稳定性评价。

对于受试者采集全血, 并在储存前进一步预处理的直接样品介质中分析物的稳定性应给予足够关注, 以确保由分析方法获得的浓度反映受试者采样时刻的分析物浓度。

2.2 部分确证

在对已被确证的分析方法进行小幅改变情况下, 可能不需要完全的方法确证。需要部分方法确证的可能改变包括: 生物分析方法转移到另一个实验室, 改变仪器、浓度范围、储存条件等。应报告所有的改变, 并对重新确证或部分确证的范围说明理由。

2.3 交叉确证

从不同试验地点获得的数据如果需要互比较时, 应该进行分析方法的交叉确证。样品预处理的差异或使用另一种分析方法可能导致两试验地点间的不同结果。如果可能, 应在试验样品被分析之前进行交叉确证。对于交叉确证, 同一系列 QC 样品应被两地点的分析方法测定。交叉确证的结果对确定获得的数据是否可靠, 以及它们是否具有可比性非常关键。两地点测定的差异不应超过 15%。

3 试验样品分析

在分析方法确证完成后, 可以进行受试者样品分析。根据方法确证和试验样品分析的时间间隔, 有时可能需要在试验开始前证实方法的效能。

应根据已确证的分析方法处理试验样品以及 QC 样品和校正曲线, 保证分析批被接受。

3.1 分析批

一个分析批包括空白样品(不含分析物和内标的基质样品, 经过处理)和一个零值样品(含内标的基质样品, 经过处理), 包括至少 6 个浓度水平的校正标样, 至少 3 个水平 QC 样品(低、中、高浓度, 双重样品或至少试验样品总数的 5%, 两者中取数目更多者), 以及被分析的试验样品。所有样品(校正标样、QC 和试验样品)应在同一样品批中被处理和提取。应避免将同一分析批的样品分别进行预处理。如果不能避免这种方式, 例如由于实验台上稳定性限制, 则每批样品最好包括低、中、高浓度 QC 样品。应在标准操作规程(SOP)中或在试验计划中, 预先建立接受标准, 并且既应该针对整个分析批, 也应该针对分析批中每一部分样品定义接受标准。

建议一名受试者的全部样品在同一分析批中分析, 以减少结果的变异。此外, 可以接受在一个分

析批中包括多名受试者的试验样品。QC 样品应该分散到整个批中,即在分析批的开始、中间和结束部分。也可以接受在分析批的开始放置低、中、高浓度 QC 样品各一个,然后是试验样品,在分析批结尾又一次放置低、中、高浓度 QC 样品。

3.2 分析批的接受标准

应在分析试验计划或 SOP 中,规定接受或拒绝一个分析批的标准。应该使用下列接受标准:

准确度

校正标样测定计算浓度应在标示值的 $\pm 15\%$ 范围内,LLOQ 除外,它应在 $\pm 20\%$ 范围内。不少于6个校正标样中,至少75%应符合这一标准。如果校正标样中有一个不符合这些标准,则应该拒绝这个标样,重新计算不含该标样的校正曲线,并应再评价和进行回归分析。应在 SOP 中预先规定是否拒绝标样的决定标准,并且应该独立于 QC 样品的结果。

如果拒绝的校正标样是 LLOQ,则应该认识到此分析批的 LLOQ 是校正曲线的下一个可接受的较高的校正标样浓度。如果最高浓度的校正标样被拒绝,则该分析批的 ULOQ 是校正曲线的下一个可接受的较低浓度校正标样。如此修改的校正范围必须覆盖所有 QC 样品(低、中、高浓度)。

QC 样品的准确度值应该在标示值的 $\pm 15\%$ 范围内。6个 QC 样品中至少4个,且每一浓度水平至少50%应符合这一标准。在不满足这些标准的情况下,应该拒绝该分析批,相应的试验样品应该重新分析。

QC 样品的批间(平均)准确度应该在标示值的15%范围内。

在同时测定几个分析物的情况下,如果一个分析批对于一个分析物可以接受,而对于另一个分析物不能接受,则接受的分析物数据可以被使用,但应该重新分析样品,测定被拒绝的分析物。

精密度

批间精密度不得超过15%。

3.3 校正范围

如果看起来很多试验样品的分析物浓度高于 ULOQ,则在可能的情况下,应该延伸校正曲线的范围。同样,如果校正曲线的范围显得过宽,以至于大部分样品的分析物浓度落在校正曲线范围下部,则校正曲线的范围应被缩窄,或应加入一个额外的 QC 样品浓度,使至少2个 QC 样品浓度落在试验样品的浓度范围内。如果校正曲线范围被延伸,则该

分析方法应被重新确证,以保证准确度和精密度。

3.4 试验样品的重新分析

下列理由可被标明,用于重新分析试验样品:

- 由于校正标样和/或 QC 样品的准确度和精密度不符合接受标准,导致一个分析批被拒绝;

- 试验样品中内标的响应与校正标样和 QC 样品的内标响应差异显著,如果事先在 SOP 中规定了该标准;

- 进样不当或仪器功能异常;

- 测得的浓度高于 ULOQ,或低于该分析批的 LLOQ,且该批的最低浓度标样从校正曲线中被拒绝,导致比其他分析批的 LLOQ 高;

- 在给药前样品或安慰剂样品中测得样品分析物;

- 色谱不佳。

通常,不能接受由于药理学理由重新分析试验样品。这对于生物等效性试验尤其重要,因为这可能使该试验的结果受到影响和产生偏差。但是,可以考虑将重新分析作为实验室考察的一部分,以鉴别导致不正常结果的可能原因,并防止将来再次发生类似问题。

在仪器故障的情况下,如果已经在方法确证时证明了重新进样的重现性和进样器内稳定性,则可以将样品重新进样。如果仅仅由于校正标样或 QC 样品失败,没有鉴定任何分析上的原因,而整个分析批或个别校正标样或 QC 样品重新进样,是不能接受的。

3.5 完整性

应在 SOP 中描述色谱的完整性。任何对 SOP 的偏离都应在分析报告中讨论。

3.6 已测样品再分析

在方法确证中使用校正标样和 QC 样品可能无法模拟实际试验样品。例如,蛋白结合、已知和未知代谢物的回复转化、样品均一性或同服药物引起的差异,可能影响这些样品在处理 and 储存过程中分析物的准确度和精密度。因此,推荐通过在一定时间周期内重新分析试验样品,来评价实际样品测定的准确度。检验的范围由分析物和试验样品决定,并应该基于对分析方法和分析物的深入理解。至少应该提供足够的可信性,表明报告的浓度是准确的。在已测样品分析显示偏差结果的情况下,应该进行考察,应采取足够的步骤优化准确度和精密度。

如果药理学参数代表一个试验的基本终点,则

推荐进行已测样品分析。对于人体试验样品,应该对每个受试者群体或患者群体进行已测样品评价,除非另外说明理由。对于生物等效性试验,应该总是进行已测样品分析。推荐从几名受试者处获得试验样品,分别接近于预期的最大浓度和在消除相。样品不应合并,因为合并可能限制发现异常情况。两次测得值的差异对于至少 67%的重复测试应在 20%范围内。

4 生物分析试验报告

试验负责人应在最终报告上签名和签日期,以示对数据的可靠性负责,并说明该试验符合 GLP 基本原则的程度。

方法确证报告应该包括完整的分析计划、实施和评价,遵循 GLP 基本原则。在报告中应包括关于审计和视察的信息。

相关分析步骤的 SOP 应附在试验报告之后。

全部分析数据应该以电子版形式保存,并根据要求提供。

任何对分析计划的偏离都应该在分析报告中讨论。

方法确证报告应该包括至少下列信息:

- 以表格形式给出的确证报告概要;
- 摘要叙述分析方法,如果适用,分析方法的来源(参考文献和/或步骤的改动);
- 摘要叙述分析步骤(分析物,内标,样品预处理、提取和分析的细节);
- 对照标准品(来源,批号,分析证书,稳定性);
- 校正标样和 QC 样品(基质包括抗凝剂,制备,制备日期和储存条件);
- 分析批的接受标准;
- 样品踪迹(储存条件和持续时间);
- 分析:所有分析批和分析时间列表;所有分析批的校正曲线结果列表,包括校正范围、响应函数、回算浓度、批内和批间精密度和准确度;所有分析批的 QC 结果列表(批内和批间精密度和准确度);储备液、工作溶液、QC 的稳定性数据,覆盖使用的储存条件;选择性、LLOQ、残留、基质效应、稀释完整性的相关数据;
- 方法确证中获得的有偏差的结果,充分说明采取措施的理由;
- 对方法和/或 SOPs 的偏差(描述偏差、对试验的影响,支持性数据)。

所有测定及每个计算浓度都必须出现在报告

中。

此外,对试验样品分析特别详尽的描述应该作为一个单独的报告,并至少包括下列内容:

- 对照标准品(来源,批号,分析证书,稳定性);
- 校正标样和 QC 样品(储存条件);
- 分析批的接受标准(简短描述,参考方法);
- 样品踪迹(接收日期和内容,接收时样品条件,储存地点和条件,如果适用);
- 分析:分析批安排;所有分析批及分析日期和结果列表,标明哪些样品在哪些分析批中被分析;所有(通过的)分析批的校正结果列表;超过接受标准的值应该清楚标注;所有(通过的)分析批的 QC 结果列表;超过接受标准的值应该清楚标注;
- 失败的分析批(身份,分析日期,失败原因);
- 对方法和/或 SOPs 的偏差(描述偏差、对试验的影响,支持性数据);
- 重新分析(列表给出样品身份、重新分析理由、原始分析值和重新分析值);
- 已测样品分析;
- 5~20%受试者的全部色谱图,包括相应的 QC 样品和校正标样的色谱图;对于生物等效性试验,至少 20%受试者的色谱图。

5 生物分析相关定义

准确度(accuracy): 一个分析方法的准确度表明其测得值与真实值或对照值的接近程度。

分析方法(analytical procedure): 分析方法是指执行分析的途径。应该对进行每项分析的必需步骤进行详细描述。

校正范围(calibration range): 一个分析方法的范围是样品中分析物高浓度和低浓度的区间,对此范围已经证明该分析方法满足所需的精密度、准确度和响应函数。

残留(carry over): 残留是在高浓度分析物样品分析后,空白样品中出现的分析物信号峰。

已测样品(incurred samples): 来自给药的受试者的试验样品。

已测样品再分析(incurred sample reanalysis): 分析一部分已测样品,确定原来的分析结果是否可以重现。

定量下限(LLOQ): 一个分析方法的定量下限是样品中分析物的最低含量,可以定量测定并达到预定的精密度和准确度。

基质效应 (matrix effect): 由于样品中存在不希望的分析物或其他干扰物质, 导致响应发生直接或间接的变化或干扰。

精密度 (precision): 一个分析方法的精密度表示在预定的条件下获得的一系列测量值之间的接近程度 (分散度)。

质控样品 (quality control sample): 加入分析物的样品, 用于监测生物分析方法的性能和评估每个分析批未知样品测定结果的完整性和可靠性。

响应函数 (response function): 一个分析方法的响应函数是在给定范围内获得检测结果的能力, 该结果与样品中的分析物浓度 (含量) 成正比。

选择性 (selectivity): 选择性是生物分析方法在可能的组分存在下, 测量和区分分析物的能力。

定量上限 (ULOQ): 一个分析方法的定量上限是样品中分析物的最高含量, 可以定量测定并达到预定的精密度和准确度。

参考文献

[1] US Food and Drug Administration, Center for Drug

Evaluation and Research. Center for Veterinary Medicine. Guidance for industry: bioanalytical method validation [EB/OL]. www.fda.gov/cvm. 2001.

[2] European Medicines Agency. Guideline on validation of bioanalytical methods (draft) [EB/OL]. www.ema.europa.eu/pdfs/human/ewp/19221709en.pdf. 2009.

[3] 国家药典委员会. 药物制剂人体生物利用度和生物等效性试验指导原则 [S]. 中华人民共和国药典, 二部, 2010年版, 附录 195-199.

[4] 国家食品药品监督管理局. 化学药物非临床药代动力学研究技术指导原则 [S]. 2005.

[5] 国家食品药品监督管理局. 化学药物临床药代动力学研究技术指导原则 [S]. 2005.

[6] 国家食品药品监督管理局. 化学药物制剂人体生物利用度和生物等效性研究技术指导原则 [S]. 2005.

[7] Timmerman P, Lowes S, Fast D M, *et al.* Request for global harmonization of the guidance for bioanalytical method validation and sample analysis [J]. *Bioanalysis*, 2010, 2(4): 683.

[8] Bansal S, Arnold M, Garofolo F. International harmonization of bioanalytical guidance [J]. *Bioanalysis*, 2010, 2(4): 685-687.

郑重声明

天津中草药杂志社 (出版《中草药》、*Chinese Herbal Medicines* (CHM, 中草药英文版)、《现代药物与临床》、《药物评价研究》4 本期刊) 未与任何单位或个人签署版面合作及论文代理发表协议, 凡是以天津中草药杂志社及其所属期刊的名义进行的版面合作及论文代理发表等非法活动, 均严重侵害了天津中草药杂志社的合法权益, 天津中草药杂志社将保留对其采取法律行动的权利, 特此郑重声明。

希望广大作者、读者认准天津中草药杂志社门户网站“www.中草药杂志社.中国或 www.tiprpress.com”, 切勿上当受骗; 若发现假冒天津中草药杂志社及所属期刊的情况, 请检举揭发。

电话: 022-27474913 E-mail: zcy@tiprpress.com

天津中草药杂志社