

# 《液相色谱-质谱联用用于临床治疗药物监测通用技术要求》团体标准

## 编制说明

内部讨论资料，严禁非授权使用

标准起草工作组

时间：2022年9月16日

## 一、研制背景和目的意义

在药物治疗过程中，测定血液或其他体液中的药物浓度对分析药物浓度与疗效及毒性间的关系，进而设计或调整给药方案十分重要。它是对治疗方案及药效学进行综合评价的重要手段，也是临床个体化用药的重要依据。

在药物浓度检测技术出现以前，临床医生在制定给药方案时，往往是参照药物手册推荐的平均剂量、文献报道以及个人治疗经验，进行药物剂量调整。然而由于病人的个体差异（包括年龄、性别、遗传学、身体状况及病史等）、药物剂型及生物利用度及合并用药等差异，同样的给药方案在不同患者可能获得不同的疗效，一些患者得到了有效治疗，另一些则未能达到预期的疗效，甚至有些患者出现了毒性反应；而达到同样疗效所需要的药物剂量在患者个体间也存在明显的差异，仅仅凭经验判断治疗方案是否合理常有偏差。

在临床检验领域，液相色谱-质谱联用技术可提供更为准确、可靠的依据，使许多疾病得到准确、快速的诊断。治疗药物监测的发展从技术上讲，化合物定性定量分析技术将很大程度上转向液质联用技术。但国内尚缺乏相关的技术标准。

LC-MS/MS检测方法的商品化程度较低，现在国内外大部分单位均采用自建方法（Laboratory developed tests, LDT）以满足实际的工作需要。在治疗药物浓度监测领域，由于LC-MS/MS灵敏度高、特异性好，且可以针对多种药物同时进行定量检测，因而成为药物浓度测定的主流技术。欧洲神经精神类药理协会（AGNP）神经精神药物治疗药物监测共识指南中建议使用LC-MS/MS对百余种精神及神经类药物（包括抗精神分裂药、抗抑郁药、抗癫痫药）进行日常定量监测。此外，在欧美地区LC-MS/MS亦是免疫抑制剂临床检测的主要方法。

虽然目前国内 LC-MS/MS 在临床检验领域的推广与发达国家还有明显的差距，但随着近年来越来越多的医疗机构开始引进和使用该平台，这项技术的普及已成为必然趋势。

与免疫方法相比，LC-MS/MS 更适合用于小分子化合物的定性、定量检测（如药物及其代谢产物、维生素、氨基酸等）。LC-MS/MS 不仅在临床检测中发挥优势，更有助于开发临床检测项目的参考方法。随着易用性和自动化程度不断提高，LC-MS/MS 会成为临床检验技术重要的一部分。

使用 LC-MS/MS 开展临床治疗药物浓度监测，其结果通常被认为准确可靠。

但在实际临床应用过程中仍然存在如下问题：

1) 目前 LC-MS/MS 检测临床药物浓度方法大多为实验室自建方法，虽然已有少量质谱检测试剂盒上市，但方法缺乏标准化；

2) 各个实验室所使用的仪器、试剂、方法性能验证等无统一评价标准，从而导致检测结果差异很大；

3) 标准物质的缺乏或不适当使用、质量控制程序的不完整，均可导致检测结果的偏差甚至错误；

4) 缺乏从标本采集到结果解释全过程的规范化操作规程规范等。

LC-MS/MS 检测血液药物浓度方法的标准化是其在临床实验室成功应用的必要条件，也是保证方法之间一致性和可比性的核心要素。基于我国目前现状，希望能建立临床治疗药物浓度质谱检测相关行业标准，从标准物质和内标物的选择、仪器与试剂的准备、检测方法注意事项、质量控制管理、人员要求等方面给出相应规范。

## 二、标准研制依据

药物浓度检测在多个领域有着广泛应用，如在药代动力学研究（PK）、生物等效性评价（BE）等实验中，均需对生物样本中的药物浓度进行测定。对此《中国药典 9012 生物样品定量分析方法验证指导原则》、《生物样品分析方法验证 M10》均对分析方法的性能指标及质量控制方法做出了详细描述。在治疗药物监测领域中，药物浓度检测有其自身特点：（1）不同于 PK、BE 等研究实验，它是一个临床常规、长期开展项目。（2）同时进行测定的药物品种多，据统计，目前常规监测的药物品种约有百余种。（3）每种药物的检测样本量可能不大。（4）其本质也是一种临床化学领域的定量检测项目。

本标准在研制过程中，主要参考以下文件，并结合以上特点，制定适用于治疗药物监测领域药物浓度检测的 LC-MS/MS 技术要求。

YY/T 1740.1-2021 医用质谱仪 第 1 部分：液相色谱-质谱联用仪

CLSI C62-A Liquid Chromatography-Mass Spectrometry Methods; Approved Guideline

生物样品定量分析方法验证指导原则 中国药典 2020 年版 第 4 部

生物样品分析方法验证 M10 国际人用药品注册技术协调会 ICH 协调指导原则

CNAS-GL037 临床化学定量检验程序性能验证指南

CNAS-CL02-A001 《医学实验室质量和能力认可准则的应用要求》

### 三、研制过程

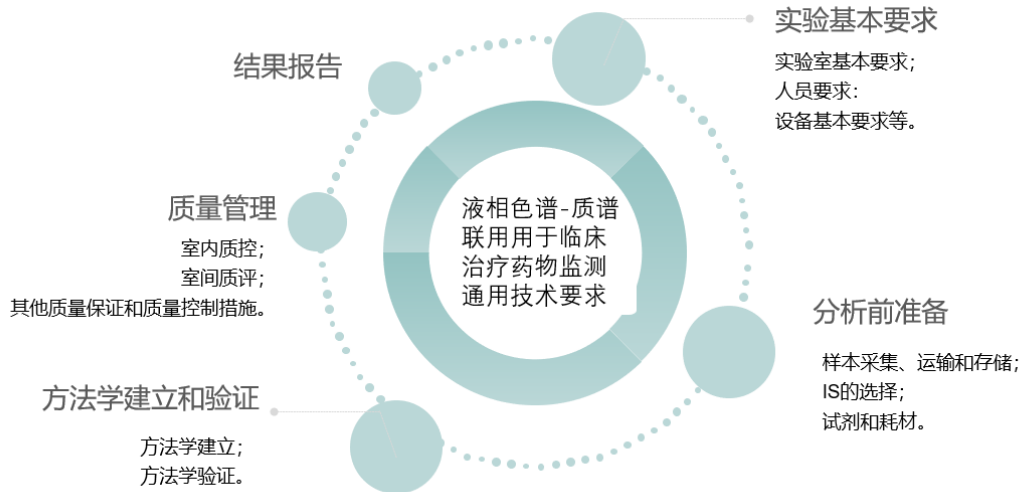
本标准于2022年2月-2022年4月确定撰写团队、召开项目启动研讨会，对初稿进行修改；2022年5月召开学术交流会，进行学术交流。2022年6月-2022年7月第一轮征求意见。2022年8月第二轮征求意见，并召开网络研讨会，对技术细节进行讨论。2022年9月-2022年10月扩大专家范围，广泛征求意见。2022年12月提交委员会审议修订，确定最终稿。

### 四、主要技术内容

#### （一）关键技术说明

本标准结合治疗药物监测的特点，在实验室基本要求、人员、设备、分析前准备、方法建立与验证、质量管理、结果报告等方面做了详细描述。方法学验证部分（1）将精密度、正确度、稀释完整性等性能指标的接受标准与允许总误差挂钩，为建立个性化质量标准提供依据。（2）采用精密度指标评估方法的随机误差、正确度指标评估方法的系统误差，两种误差分别进行评估。（3）基质效应方面，除考察不同供体空白基质外，还需重点考虑采血管、不同物种来源样本、特殊样本的基质效应。（4）稳定性方面，描述了对样本从采集、运输到长期存储等各环节的稳定性考察。（5）通过部分验证、可比性验证的方式评估可能影响检测程序性能指标的情况发生如何对检测系统进行确认。

#### （二）技术内容框架



## 五、主要试验验证分析

对北京安定医院、湘雅医院、杭州佰晨医学检验所的相关性能验证指标、质量控制运行情况进行调研分析，了解该技术目前所能达到的水平，为质量指标的初步确定提供了依据，经全体编委审定后确定。

## 六、与现行法律、法规和强制性国家标准的关系

填补了该领域范围内国家标准的空白。

## 七、采用国际标准或国外先进标准的情况

无。

## 八、重大分歧意见的处理情况

如遇重大分歧，参考本标准中参考文件中相关内容进行确定，如果参考文件中没有明确规定，在得到新的证据前，本标准也暂不做明确规定。

## 九、作为强制性标准或推荐性标准的建议

建议作为推荐性标准。

## 十、贯彻标准的要求和建议（包括组织措施、技术措施、过渡办法等内容）

无

## 十一、其他应予说明的事项

无