药品检测结果不确定度评定指导原则

本指导原则阐述测量不确定度评定的基本原理、定义、术语、作用和评定方法，作为在药品检测中的应用指导。

测量不确定度用于表征合理地赋予被测量之值的分散性，是与测量结果相联系的非负参数。它是对被测量客观值在某一量值范围内的评估，是对测量结果质量的定量表征。

在计量、认证、认可、参加能力验证或实验间比对活动中~~；~~，在量值的溯源性对测量结果有影响的标准物质的标定，测量仪器的校准和检定时~~；~~，或对检测结果有特殊要求~~的等~~情况下~~等；~~，按相应的要求评定和表达测量结果的测量不确定度。

在建立、修订和使用方法时，除应按要求进行方法验证、确认和转移外，结合不确定度评定结果，考虑不确定度的允许量，可以更科学、客观地评价方法，为限度制订提供合理的依据。

判定测量结果与标准中规定限值的符合性时，特别检测结果为限度边缘值难以判断是否合格时，考虑一定置信水平下的扩展不确定度，有利于正确解释测量结果，减少误判的风险。同时，在正确评估测量不确定度的基础上，针对影响测量结果的主要因素采取改进措施，如增加重复试验次数，使用准确度更高的仪器和标准物质等，有助于提高检测结果的准确性。

如果测量结果无法从计量学和统计学角度对测量不确定度进行有效而严格的评估，至少应列出各主要的不确定度分量，并做出相对合理的评估。当测量结果不用数值表示或者不是建立在数值基础上时（如合格/不合格，阴性/阳性，或基于视觉和触觉判断的定性检测），则不要求对测量不确定度进行评估。

测量不确定度是一种科学地表述测量结果的方法。但是，测量不确定度不仅和测量仪器、测量方法、测量条件、测量程序、数据处理过程以及操作人员的水平等因素有关，还和对测量过程的把握程度及对不确定度来源的识别和量化水平等因素有关。通过对测量过程的分析，充分识别各种影响因素，可以提高不确定度评估的可靠性。

本指导原则适用于以理化分析方法获得的检测结果不确定度评估，其原理和方法基于不确定度传播律，在数学模型为线性时，有效应用不确定度传播律无需

任何条件。但对于数学模型为非线性时，应用不确定度传播律是有条件的。在数学模型为明显非线性，泰勒级数近似中高阶项涉及的输入量不相互独立，且其概率密度函数（PDF）不为高斯分布时，仍使用不确定度传播律可能不可靠，这时可采用一些近似或假设的方法处理，或考虑采用蒙特卡洛法（MCM）或者用其他合适的替代方法评定测量不确定度。

测量不确定度一般可按以下基本步骤进行评估：

1. 识别不确定度来源

测量不确定度来源的识别应从分析测量过程入手，从影响测量结果的因素考虑，即对测量方法、测量系统和测量程序作详细研究，为此应尽可能画出测量系统原理或测量方法的方框图和测量流程图。

测量结果不确定度的一般来源有：对被测量的定义不完善；实现被测量的定义的方法不理想；取样的代表性不够；对测量过程受环境影响的认识不周全或对环境条件的测量与控制不完善；对模拟仪器的读数存在人为偏移；测量仪器的分辨率或鉴别力不够；赋予计量标准的值或标准物质的值不准；引用于数据计算的常量和其他参量不准；测量方法和测量程序的近似性和假定性；在相同的条件下，被测量重复观测值的变化。

2. 建立被测量数学模型

规定被测量，如：含量、效价、浓度、相对密度等，明确被测量与其所依赖的输入量（例如被测数量、常数、校准标准值等）的关系，还应包括对已知系统影响量的修正，建立数学模型。

$$Y = f(X_1, X_2, \ldots, X_n)$$

其中 Y 为被测量（输出量）；X 为影响量（输入量）。

在建立模型时，有一些潜在的不确定度来源不能明显地呈现在上述函数关系中，它们对测量结果本身有影响，但由于缺乏必要的信息，无法写出它们与被测量的函数关系。因此，在具体测量时无法定量地计算出它对测量结果影响的大小，在计算公式中只能将其忽略，而在模型中应包括这些来源。这些来源在数学模型中可以将其作为被测量与输入量之间的函数关系的修正因子（其最佳值为0），或修正系数（其最佳值为1）处理。

此外，有些特殊不确定度来源，如取样、预处理、方法偏离、测试条件的变

化以及样品类型的改变等也应考虑在模型中。

每一个来源的不确定度对合成不确定度的贡献量即为一个不确定度分量。在识别不确定度来源后，有必要对不确定度的各个分量进行预估算。对小于最大分量的三分之一的分量一般不必评估（除非这种分量数目较多），通常只需对其估计一个上限即可。重点应放在识别并仔细评估那些重要的分量，特别是占支配地位的分量上。对难以用数学模型表示的检测量，必要时，仍可对各个分量作出预估算。

3. 评估标准不确定度

以标准偏差表示的测量结果 x_i 的不确定度为标准不确定度，标准不确定度 $u(x_i)$ 的评估包括 A 类和 B 类。

标准不确定度 $u(x_i)$ 与测量结果 x_i 的比值为相对标准不确定度，计算合成标准不确定度时，一般以相对标准不确定度代入计算公式，可以达到量纲的统一。

为了简化评定过程，在样品量较大的情况下，在逐项计算标准不确定度时，一般可忽略自由度；在样品量较小情况下，应根据具体情况考虑自由度。

3.1　A 类评估

A 类评估系指对观测列进行统计分析作的一类评估。

3.1.1 对~~输入~~量 X 进行 n 次独立的等精度测量，得到的观测列 X_1，X_2，…X_n。某单个观测列的测量结果为 x_1，x_2，…x_n，算术平均值 $\bar{x}=\frac{1}{n}\sum_{i=1}^{n}x_i$

该单个观测列的实验标准差为：$s=\sqrt{\frac{1}{n-1}\sum_{i=1}^{n}(x_i-\bar{x})^2}$

n 个观测列的平均值的实验标准差：$s(\bar{X})=\frac{s}{\sqrt{n}}$

~~输入~~量 X 的 A 类标准不确定度 $u(x)$ $u(\bar{x})$ 即为观量列平均值的实验标准差：

$$u(\bar{x})=s(\bar{x})=\frac{s}{\sqrt{n}}$$

为了使 A 类不确定度评估结果可靠，要求重复测量次数足够多~~，一般认为 n 应不小于 5~~。

3.1.2 对~~输入~~量 X_i 在重复条件或复现性条件下，均进行了 n 次独立测量，有 x_{i1}，x_{i2}，… x_{in}，其平均值为 $\bar{x}_i$，如有 m 组这样的被测量，则合并样本标准差为：

$$s_p=\sqrt{\frac{1}{m}\sum_{i=1}^{m}s_i^2}=\sqrt{\frac{1}{m(n-1)}\sum_{i=1}^{m}\sum_{j=1}^{n}(x_{ij}-\bar{x}_i)^2}$$

~~每个点~~单次测量结果的标准不确定度为：$u(x_i)=\sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{m}s_i^2}{m}}$

~~每个点~~ n 次测量平均值的测量结果标准不确定度为：$u(\bar{x})=\sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{m}s_i^2}{nm}}$

3.1.3 在重复性条件或复现性条件下，对 X 进行 n 次重复测量，计算结果中的最大值与最小值之差 R（称为极差），在 X 可以估计接近正态分布的前提下，单次测量结果 x_i 的实验标准差 $s(x_i)$ 可以近似地评估：$s(x_i)=\frac{R}{C}=u(x_i)$，式中极差系数 C 由表 1 给出，其值与测量次数 n 有关。一般在测量次数较少时采用~~该极差~~法。

表 1　极差系数 C ~~与测量次数关系~~

N	2	3	4	5	6	7	8	9	10	15	20
C	1.13	~~1.64~~1.69	2.06	2.33	2.53	2.70	2.85	2.97	3.08	3.47	3.73

~~3.1.4 当被测量 X 的估计值由实验数据用最小二乘法拟合的直线或曲线上得到时，任意预测的估计值或表征曲线拟合参数的标准不确定度可以用已知的统计程序计算得到。~~

~~在测量中，常遇到寻求两个变量的关系问题，如 x，y 有线性关系 $y=a+bx$，对其独立测得若干对数据 (x_1, y_1)，(x_2, y_2)，…，(x_n, y_n)，$n>2$；，欲得到参数 a，b 及其标准不确定度，以及预期估计值及其标准不确定度，要用到最小二乘法。设 $y=a+bx$，误差方程为~~

$$\cancel{v_1=y_1-(a+bx_1)}$$

$$\cancel{v_2 = y_2 - (a + bx_2)}$$

$$\cancel{\cdots}$$

$$\cancel{v_n = y_n - (a + bx_n)}$$

$$\cancel{a = \bar{y} - b\bar{x}} \qquad \cancel{b = \frac{S_{xy}}{S_{xx}}} \qquad \cancel{S_{xy} = \sum (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})} \qquad \cancel{S_{xx} = \sum (x_i - \bar{x})^2}$$

~~实验标准差：~~ $\cancel{s = \sqrt{\frac{\sum (y_i - \bar{y})^2}{n-2}}}$

~~a，b 的标准不确定度分别为：~~

$$\cancel{u(a) = s(a) = s\sqrt{\frac{1}{n} + \frac{\bar{x}^2}{S_{xx}}}}$$

$$\cancel{u(b) = s(b) = s\sqrt{\frac{1}{S_{xx}}}}$$

~~与线性最小二乘法拟合曲线有关的不确定度 $u(x_0)$ 的计算，~~

$$\cancel{u(x_0) = \frac{s}{b}\sqrt{\frac{1}{P} + \frac{1}{n} + \frac{(x_0 - \bar{x})^2}{s_{xx}}}}$$

~~式中 b 为斜率；~~

~~x_0 为通过校准曲线求得的测定结果；~~

~~P 为测试 x_0 的次数；~~

~~n 为测试校准溶液的次数；~~

~~$\bar{x}$ 为不同校准标准溶液的平均值（n 次）。~~

3.2　B 类评估

B 类评估系指当~~输入~~量的估计值 x_i 不是由重复观测得到，其标准不确定度 $u(x_i)$ 可用 x_i 的可能变化的有关信息或资料来进行的一类评估。

常用检测项目及方法的 B 类不确定度主要包括：样品、对照品称量引入的分量；对照品纯度引入的分量；测试溶液制备所用的容量器具引入的分量；仪器性能引入的分量；测定方法的偏差等。这些信息主要来自：校准证书、检定证书、生产厂的说明书、检测依据的标准、引用数据的参考数据、以前测量的数据、相

关材料特性的知识等。

评估 B 类标准不确定度时常用到正态分布、矩形（均匀）分布及三角分布等（见表 2）。

表 2　常用分布与 k 、$u(x_i)$

分布类型	$p(\%)$	k	$u(x_i)$
正态	99.73	3	$a/3$
	95	1.96	$a/1.96$
矩形（均匀）	100	$\sqrt{3}$	$a/\sqrt{3}$
三角	100	$\sqrt{6}$	$a/\sqrt{6}$

其中：a 为区间的半宽度，k 为包含因子。

3.2.1 已知置信区间水平

若给出了带有置信水平的置信区间半宽度（用±a表示，并指明置信概率水平 p），则将a值除以与所给出的置信概率水平（p）对应的包含因子（k_p），即可得到标准不确定度 $u(x)=a/k_p$ 。正态分布的置信概率水平 p 与包含因子 k_p 之间的关系见表 3。

表 3　正态分布情况下置信概率水平 p 与包含因子 k_p 间的关系

$p(\%)$	50	68.27	90	95	95.45	99	99.73
k_p	0.67	1	1.645	1.960	2	2.576	3

3.2.2　未给定置信水平

如果限值±a 给出时没有给定置信水平，有理由认为可能是极限值，通常假定其为矩形分布，标准不确定度为 $u(x)=a/\sqrt{3}$；

如果限值 ±a 给出时没有给定置信水平，但是有理由认为不可能是极限值，通常假定其为三角分布，标准不确定度为 $u(x)=a/\sqrt{6}$。

3.2.3 已知扩展不确定度U 和包含因子 k

如估计值 x_i 来源于说明书、校准证书、手册或其它资料，其中同时还明确给出了其扩展不确定度 $U(x_i)$ 是标准差 $s(x_i)$ 的 k 倍，指明了包含因子 k 的大小，则标准不确定度 $u(x_i)=\dfrac{U(x_i)}{k}$。

4. 合成标准不确定度 $u_c(y)$

当测量结果是由若干个分量求得时，按各分量的方差或（和）协方差算得的标准不确定度为合成标准不确定度。

$$u_c(y)=\sqrt{\sum_{i=1}^{N}u_i^2(y)+2\sum_{i=1}^{N-1}\sum_{j=i+1}^{N}u_i(y)u_j(y)r(x_i,x_j)}$$

当各影响量 X_I 独立无关时，相关系数 $\cancel{r=0}$ $r(x_i,x_j)=0$，则

$$u_c(y)=\sqrt{\sum_{i=1}^{N}u_i^2(y)}$$

在药品检验工作中，只要无明显证据证明某几个分量有强相关时，均可按不相关处理。若发现分量间存在强相关，如采用相同仪器测量的分量，则尽可能改用不同仪器分别测量这些量，使其不相关。

5. 计算扩展不确定度 U 或 U_p

扩展不确定度是一个区间，包含被测量值分散性的主要区域，根据输出量（被测量）的分布情况，求出所要求的置信~~概率~~水平 p 下的包含因子 k，则 $U=ku_c(y)$。

如果 Y 接近于正态分布，则 $U_p=k_pu_c(y)$　多数情况下取 $p=95\%$

若不能判断 Y 的分布，则取 $k=2$ 或 3（一般取 $k=2$）

$U=ku_c(y)$

6. 报告测量不确定度

报告测量不确定度应使用扩展不确定度 U（U_{rel}）或 U_p（U_{prel}），同时给出特定的置信水平或包含因子。报告应尽可能详细，以便使用者可以正确地利用测量结果，通常不确定度的有效数字不要多于两位，末位后面如有数字需进位。

~~测量不确定度是一种科学地表述测量结果的方法。但是，测量不确定度不仅和测量仪器、测量方法、测量条件、测量程序、数据处理过程以及操作人员的水平等因素有关，还和对测量过程的把握程度及对不确定度来源的识别和量化水平等因素有关。通过对测量过程的分析，充分识别各种影响因素，可以提高不确定度评估的可靠性。~~

~~本指导原则适用于以理化分析方法获得的检测结果不确定度评估，其原理和方法基于不确定度传播律，在数学模型为线性时，有效应用不确定度传播律无需任何条件。但对于数学模型为非线性时，应用不确定度传播律是有条件的。在数学模型为明显非线性，泰勒级数近似中高阶项涉及的输入量不相互独立，且其概率密度函数（PDF）不为高斯分布时，仍使用不确定度传播律评估不确定度可能不可靠，这时可采用一些近似或假设的方法处理，或考虑采用蒙特卡洛法（MCM）评定测量不确定度或者用其他合适的替代方法。~~

征求意见稿