

濫用藥物尿液檢驗認可機構實地評鑑指引修正條文

7-15 確認檢驗批次檢驗之合格標準是否適當？

7-15-1 若接受同批檢體中部份檢體檢驗結果，其接受之標準是否適當？

7-15-2 對於不符合合格標準事項是否有合適之修正及預防措施？

說明：檢驗機構應針對品管檢體及陽性檢體之合格標準訂定下列標準：

待測藥物以及內標準品之離子波峰層析法必須符合檢驗機構層析法合格標準之規定。

- 待測藥物以及內標準品之離子波峰滯留時間必須符合檢驗機構合格標準之規定。待測藥物滯留時間必須在檢驗批次之校正檢體滯留時間範圍內。檢驗機構須建立一套相關之滯留時間標準（即待測藥物與內標準品之相對滯留時間）。待測藥物與內標準品的離子波峰層析圖必須符合檢驗機構的層析合格標準。
- 包含實際檢體以及品管尿液之待測藥物以及內標準品離子比（即選定之離子）必須在相對校正檢體離子比 $\pm 20\%$ 之範圍內。此離子比之容許範圍可根據單一校正檢體、多點校正之平均值或加權值來制定。檢驗機構必須評估內標準品之離子比，以確認污染物質不會干擾該些離子，以及改變待測藥物之定量結果。當採用液相層析串聯質譜儀之電灑游離法(LC-ESI MS/MS)相對校正檢體離子比之容許範圍，如下表：

相對離子比	最大容許範圍(LC/MS/MS)
> 50%	20%
> 20-50%	25%
> 10-20%	30%
$\leq 10\%$	50%

- 檢驗機構必須在檢驗前確認建立離子比範圍之方法，並一致地應用在所有檢驗批次之檢體中。檢驗機構不得對不同的檢體使用不同的校正檢體（例如使用與檢體離子比相近的校正檢體）。檢驗機構亦不得為了使檢體離子比落在範圍內而變更決定離子比範圍之方法。如果檢驗機構必須重建離子比範圍，則檢驗機構必須重新製作校正曲線，並重新測定品管尿液。在繼續進行實際檢體之 GC/MS 分析程序前，必要時得確認所有的校正檢體及品管尿液均符合合格標準之規定。
- 檢驗機構必須評估每個檢體內標準品之反應高度或面積是否與其他檢驗批次高度或面積相符。這麼做可以偵測到可能會被忽略的萃取錯誤（例如內標準品添加量錯誤）。

檢驗機構標準作業程序應制訂內標準品面積合格範圍，以監控人為、程序或儀器誤差，維持檢驗結果之正確性。

各檢體的內部標準品面積標準值訂定方式，可採用：

- (1) 單點校正檢體之內標準品面積、多點校正檢體之內標準品平均面積、或其中一個（或所有的）品管檢體之內標準品面積、或採取批次內所有檢體內標準品面積之平均值。
- (2) 各檢體的內標準品面積值之標準範圍應大於或等於內標準品面積標準值的50%，並小於或等於200%。
- (3) 對重新注射、添加溶劑稀釋或偵測到其他類緣物吃掉衍生劑，則不在此限，若超出標準範圍時，檢體需重新萃取分析。若重新分析結果亦超出範圍時，實驗室須分析原因，並記錄結果。

除標準作業程序有特別規定外，所有的校正檢體以及品管尿液均必須符合合格標準之規定。如果檢驗批次之品管尿液不符合合格標準之規定，則不得接受檢體陽性結果之判定。一個品管尿液不合格就表示檢體前處理、萃取或衍生化過程中可能發生了問題。檢驗機構可在有大量檢體之的檢驗批次中，增加品管尿液之數量，以監控儀器之效能。

11-6 檢驗機構檢驗程序之確認檢驗表格內用以確認待測藥物之方法及審核標準是否適當？

11-6-1 用以測定濃度之方法及審核標準是否適當？

11-6-2 檢驗結果及資料紀錄是否適當？

說明：一般連接於氣相、液相層析質譜儀上之電腦軟體可自動確認待測藥物並計算該待測藥物之濃度。檢驗機構應確實依照標準作業程序之規定使用電腦軟體。在某些狀況下，檢驗機構人員可忽略電腦軟體之判斷，並重新計算離子濃度。評鑑委員必須檢核該程序，確認該程序是否符合規定之要求且適當地被執行。

「濫用藥物尿液檢驗作業準則」要求認可檢驗機構使用氣相或液相層析質譜儀進行待測藥物之分離，以確認及定量尿液萃取液之待測藥物。這是利用產生帶電粒子並依照其質荷（ m/z ）比進行分離以完成確認動作。固定碎裂離子之形成以及其相關濃度紀錄構成了一份獨特的質譜圖，可用以確認檢體中之藥物

或代謝物。質譜儀通常利用電子電離法 (EI) 或者化學電離法 (CI) 產生質譜圖，操作模式則為全掃描模式 (Full Scan) 或者選定離子監控模式 (SIM)。在全掃描模式下，將產生所有離子之完整比較資料。如果採用選定離子監控模式，則只有產生所選定離子之資料。

許多檢驗機構採用含四級棒之質譜儀電離法，在選定離子監控模式下進行檢體定性之確認。選定離子監控技術顯著地提高分析之敏感度。一般標準規定，認可檢驗機構必須針對每個待測藥物監控至少三個離子以及兩個離子比。如果是內標準品，則可監控兩個離子以及一個離子比。所選定之離子必須是顯著的，並由不同的化合物中得出，且其質荷比與干擾物無關，而與待測藥物或代謝物密切相關。依照所選擇之方法不同，因為有些待測藥物之分子量不高，有時候很難去認定所測得之三個高分子量離子是否由干擾物所形成，檢驗機構必須採取最有效之方法，以避免這樣的問題產生（例如使用高分子量衍生物，或者監控更多特殊的離子）。

若檢驗機構採用液相層析質譜儀之電灑游離法(LC-ESI-MS/MS)下進行檢體定性之確認，需針對每個待測藥物監控至少1個前驅離子(precursor ion)及2個產物離子(product ions)。

如果檢驗機構使用全掃描質譜，則要先於質譜儀內建立標準圖譜，再進行待測藥物之鑑定比對。該比對結果將產生一個相似率之數字。該些相似率數字一般是以1000個刻度之標準，相似率數值達950或者以上為典型之相似率數值。如果檢驗機構採用化學電離法，則僅可監控一個或者兩個待測藥物離子，這是因為化學電離法只建立一個將分子離子碎片 (M+1) 作為最強離子之簡易質譜圖。選擇化學電離法取決於程序之進行方式以及進行監控之離子之特殊性。含有鹵素群組離子合成物可採用電子獲取陰離子化學電離法進行確認。如果使用溫和試劑（例如異丁烷或者氨水），陽離子化學電離法則非常適合於鹼性藥物之確認。在化學電離技術下，監控離子一般都會在較高的質量上，這也會降低干擾之可能性。

待測藥物之確認必須依靠層析法及質譜法結果所提供之資料進行，檢驗機構必須採用與校正檢體相較之離子波峰面積或者高度來計算濃度。檢驗機構不得混合採用波峰面積及波峰高度來計算濃度（例如對校正檢體使用波峰高度，而對檢體使用波峰面積）。