

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.15.003

PDCA 循环法用于试验用药品管理质量改进效果分析*

朱露莎,季晓慧,孔敏,董铖,常乙玲,林梅[△]

(江苏省泰州市人民医院科研处,江苏 泰州 225300)

摘要:目的 促进临床试验过程中药品管理的标准化与规范化,提高临床试验用药品管理质量。方法 运用PDCA循环法,查找2017年1月至2018年9月(整改前)临床试验项目中试验用药品管理的问题环节及存在的问题,采用柏拉图分析法分析存在的问题,确定整改重点。以分发、使用、回收过程管理与记录,储存与养护,验收入库,资料管理,试验用药品管理相关制度与药品管理标准操作规程,试验用药品返还及销毁,项目启动7个问题环节为切入点,采取针对性整改措施,如建立工作考核和奖惩机制,发挥临床研究协调员的作用,组织多形式、多层次的药品管理培训,加强受试者用药依从性宣教,健全试验用药品统一管理流程等,并进行持续改进。与整改前比较,评估2019年1月至2020年12月(整改后)的整改效果。结果 PDCA循环法引入临床试验项目试验用药品管理工作,使试验过程中用药问题发生率由整改前的21.21%降低到整改后的7.58%($P < 0.001$),目标达成率(目标值为8.90%)为110.72%,且全体成员的工作责任感均增强,积极性明显提高。结论 PDCA循环法可有效提高临床试验项目试验用药品管理质量和临床试验工作的效率,明显减少药品管理问题。

关键词:PDCA循环法;临床试验项目;试验用药品;药事管理

中图分类号:R95

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2022)15-0016-05

Improvement Effect of PDCA Cycle Method in the Management Quality of Investigational Medicinal Products

ZHU Lusha, JI Xiaohui, KONG Min, DONG Cheng, CHANG Yiling, LIN Mei

(Department of Science and Research, Taizhou People's Hospital, Taizhou, Jiangsu, China 225300)

Abstract: Objective To promote the standardization of the drug management in the clinical trials, and to improve the management quality of investigational medicinal products (IMP) in the clinical trials. **Methods** The PDCA cycle method was used to find out the problematic links and existing problems in the management of IMP in the clinical trial projects from January 2017 to September 2018 (before the rectification), and the Pareto analysis was used to analyze the existing problems and determine the key points of rectification. Seven problematic links such as distribution, use and recycling of process management and record, storage and maintenance, acceptance and warehousing, data management, relevant systems of IMP management and standard operation procedure of drug management, return and destruction of IMP, project launch were taken as breakthrough points. The targeted rectification measures such as establishing the work assessment, reward and punishment mechanism, playing the role of clinical research coordinators, organizing the multi-form and multi-level drug management training, strengthening the publicity and education of the medication compliance of subjects and improving the unified management process of IMP were taken and made continuous improvement. Compared with the those before the rectification, the rectification effect from January 2019 to December 2020 (after the rectification) was evaluated. **Results** After the PDCA cycle method was introduced into the management of IMP in the clinical trial projects, the incidence of medication problems in the process of the trial decreased from 21.21% before the rectification to 7.58% after the rectification ($P < 0.001$), with a target achievement rate of 110.72% (the target value was 8.90%). The sense of responsibility of all members enhanced, and their enthusiasm significantly improved. **Conclusion** PDCA cycle method can effectively improve the management quality of IMP and the efficiency of clinical trials in the clinical trial projects, and it can also significantly reduce drug management problems.

Key words: PDCA cycle; clinical trial project; investigational medicinal products; pharmaceutical administration

试验用药品管理是药物临床试验过程中的关键环节,也是国家药品监督管理局数据核查重点关注的内容^[1-2]。其规范化管理是保障临床试验顺利进行的根本,也对保证整个临床试验质量和保障受试者权益起

着至关重要的作用。我院为2017年新认定的临床试验机构,开展临床试验的经验不足,对临床试验过程的把控和质量管理还存在欠缺。PDCA循环法是一种实现质量持续改进和不断提高的科学质量管理方法^[3-5]。我院

*基金项目:江苏省泰州市人民医院院级基金项目[GLZD201911]。

第一作者:朱露莎,女,硕士研究生,副主任药师,研究方向为药物临床试验,(电子信箱)414936821@qq.com。

[△]通信作者:林梅,女,博士研究生,研究员,研究方向为纳米医学和肿瘤个性化诊疗,(电子信箱)l_mei@163.com。

临床试验机构采用此法对临床试验用药品的管理展开专项整改活动,优化管理流程,改进有潜在风险的环节,旨在提高临床试验用药品的管理质量。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选取2017年1月至2018年9月(整改前)、2019年1月至2020年12月(整改后)期间开展的涉及试验用药品管理的临床试验项目,剔除未覆盖临床试验用药品管理全过程的临床试验项目,对整改前和整改后符合要求的项目分别进行编号,按随机数字表法抽取整改前和整改后的项目各10个,分别统计临床试验过程中药品管理存在的问题。

1.2 方法

1.2.1 计划(plan)阶段

调研存在的问题:随机抽取整改前的10个临床试验项目,通过机构质控查检表、质控月报、监查稽查反馈情况表及机构中心药房内部自我检查情况汇总存在的药品管理问题,并按机构药物管理查检表的7类问题、33个要点进行归类统计。详见表1。

表1 2017年1月至2018年9月临床试验项目试验用药品管理存在的问题

Tab. 1 Existing problems in the management of IMP in the clinical trial projects from January 2017 to September 2018

问题环节	存在问题
分发、使用、回收过程管理与记录	分发与回收数量不一致;丢失的试验用药品及空包装记录不详;输液记录卡、服药日记卡记录缺失;门诊受试者服药依从性差,有漏服、迟服情况等
储存与养护	试验用药品储存不当;未及时导出温度记录而导致温度计存满;储存冰箱、温控系统、温湿度记录仪未经计量局校准;储存过程发生超温事件;周末、节假日无人记录温湿度;温控系统数据缺失
验收入库	试验用药品批号与药检报告批号不一致;药检报告未在伦理中心备案;药检报告未盖鲜章;试验用药品从其他中心调拨,提供资料不全
资料管理	试验结束后资料未及时归档;部分资料缺失
试验用药品管理相关制度、药品管理标准操作规程(SOP)	部分流程缺少操作规程,如药品超温处理、近效期药品管理SOP、剩余试验用麻醉和精神药品处置
试验用药品返还及销毁	返还数量与实际不一致;销毁记录不全
项目启动	药品管理员未接受试验方案培训或未被授权、启动会签到表上未签名;药品管理使用的表格无可操作性

确定改善重点:采用柏拉图分析法^[6],整改前分析试验用药品管理存在的问题,并制订整改措施。详见图1。根据柏拉图80/20原则,确定“分发、使用、回收过程管理与记录”“储存与养护”“验收入库”三类问题为需重点解决的问题。

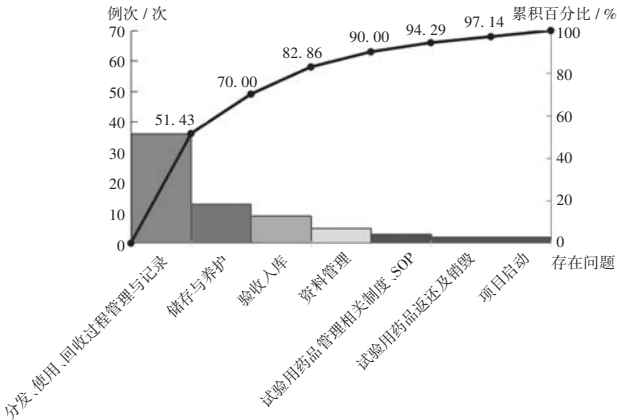


图1 整改前试验用药品管理存在问题分析柏拉图
Fig.1 Pareto analysis of existing problems in the management of IMP before the rectification

问题原因分析:针对影响试验用药品管理质量的三类问题,召开科会,采用头脑风暴法列出所有问题,绘制鱼骨图^[7],分析各种影响因素,从人员、制度、管理等方面查出要因。主要影响因素:1)研究人员因素,研究者《药物临床试验质量管理规范》(GCP)意识淡薄、精力不够、培训不到位等;2)机构因素,专业科室分散管理、药品管理文件不完善、储存条件欠缺等;3)受试者因素,受试者宣教不到位、依从性差。

确定改进目标:选取“降低临床试验用药品管理问题发生率”为质量持续改进项目,设定目标值。目标值=现况值-改善值=现况值-(现状值×改善重点×圈能力)=21.20%-(21.2%×82.86%×70%)=8.90%。

1.2.2 执行(do)阶段

建立工作考核和奖惩机制:部分研究人员GCP意识较淡薄,且工作繁忙,投入精力有限,导致试验用药品管理过程与记录问题频出。为不断强化研究者的GCP意识,鼓励研究者积极、认真参与临床试验,我院制订了《质量控制管理办法》,建立了工作考核和奖惩制度,设定相应奖项。同时,也制订了相应处罚措施,如果研究者未遵从方案规定管理试验用药品、篡改数据等,会被暂停临床试验工作并全院通报。

发挥临床研究协调员(CRC)的作用:随着临床试验要求的不断提高,基于研究者医疗工作繁忙的现状,CRC可在主要研究者授权下协助专业科室药品管理员管理药品,如协助专业科室及时整理药品管理相关文件资料,协助进行受试者用药依从性管理^[8],微信或电话提醒受试者按试验方案用药和记录、及时返还剩余试验用药品及空包装。尽量减少使用记录不规范、漏记、空包装丢失等问题,但CRC不能替代药品管理员。

组织多形式、多层次药品管理培训:为了有效减少试验用药品管理关键问题的发生,除组织研究人员进

行GCP及相关法律法规知识的培训外,更要注重培训的针对性、延续性和扩展性。每个项目在召开启动会时,除了培训试验方案外,机构药品管理员针对各个项目进行药品管理培训,培训内容包括发药流程、试验用药品使用表格规范填写的注意事项、试验用药品的性质、药品不良反应等。在临床试验过程中,从简单地灌输一些临床试验法规转变为如何在实际工作中实施这些法规。另外还举办研究者沙龙,集思广益,共商对策,不断提高研究者的GCP意识和责任心。

加强受试者用药依从性宣教:临床试验过程中,研究人员往往忽视对受试者的用药宣教,造成受试者用药依从性较差,导致过程记录问题频出。故研究者需与受试者建立良好的医患关系,加强用药依从性宣教,指导受试者正确填写服药日记卡,耐心解答受试者的疑问,并在用药阶段持续督导、提醒受试者,提高受试者对临床试验的认识,增加对研究团队的信任。针对年龄较大的受试者,加强其家属的培训教育,协助督促受试者服药和记录^[9]。

健全试验用药品统一管理流程:机构下设独立的临床试验中心药房,由专职药师对试验用药品进行全流程统一管理,包括试验用药品的接收与储存、分发与交代受试者使用注意事项和用法用量,回收剩余试验用药品及空包装,试验用药品文件资料的管理等。对有时限性用药规定的试验用药品建立分发绿色通道——卫星药房,由中心药房监管、卫星药房实施。

完善试验用药品管理文件:为确保试验用药品管理过程合理、规范,借鉴其他临床试验机构的先进经验,结合本院实际情况,以有可操作性和实用性为原则,重新修订药品管理标准操作规程(SOP),按法规要求搭建SOP核心框架,增加药品管理流程图,将复杂过程直观化,以提高管理效能。同时,根据项目实际开展情况,增加药品转运、效期管理、试验用麻醉和精神药品管理等SOP,完善试验用药品从接收到退还的管控流程。

建立以试验用药品为核心的过程质控体系^[10]:1)优化临床试验质量管理SOP。标准化是质量管理的基石,我院机构办根据GCP及数据核查要点^[11],优化临床试验质量管理SOP,细化试验用药品管理质控要点。2)过程质控和有因质控相结合。机构办质控小组对所有试验项目从立项准备阶段到结题全程进行质控,由原来抽查20%增加到抽查100%,并针对重点问题相应增加质控频次,进行有因质控。检查后及时将问题反馈给相关研究人员,并对整改情况进行跟踪。同时,机构办针对反复多次出现的问题组织项目组专项培训。机构办每月还会以质控月报的形式向全院通报质控情况。3)增加中心药房内部质控。药品管理员是药品质量的第一责任人,立项完成后,药品管理员做好项目药品资

料建档工作,同时将质量管理理念融入中心药房管理,建立药房管理内部质控表,内容覆盖药品管理重点问题环节,并在每月月末盘点时对当月的药品管理问题进行归纳,防止类似问题再次发生。

完善试验用药品储存条件:1)完善试验药房电路。向医院申请安装不间断电源,以确保冰箱、温控系统正常运行^[12]。2)更新冷链温湿度监控系统。既往使用的温度监控系统与普通温度记录仪只显示实时温度和最高(低)温度,无法显示温度偏离的持续时间,且无报警功能,若发生超温,药品管理员无法第一时间获知。为此,启用新的冷链温湿度监控系统,绑定药品管理员手机号,设置逐级报警,若发生超温,软件会通过微信公众号自动发送报警信息至相关人员手机。并提前设置报警参数,如2~8℃保存药品的参数设置为2.5~7.5℃。当发生报警时,药品管理员可及时查看原因并排除风险。3)建立仪器设备维护保养记录。定期检测并校准试验用药品储存冰箱和温度记录仪并做好记录。4)增加备用冰箱和阴凉柜。当储存冰箱发生故障时,可将试验用药品及时转运至正常运行的备用冰箱。同时,针对温度储存要求区间小的项目,还增加了恒温箱,以满足试验用药品的储存要求。

1.2.3 检查(check)阶段

中心药房内部自查:要求试验用药品管理针对每个项目制订药品管理内部自查质控计划,按内部质控检查表逐条检查,并分析存在的问题。

机构办质控小组检查:机构办质量管理员对项目进行质控时,需关注试验用药品管理的所有环节^[13],围绕管理环节的各个要点进行检查。机构办对检查后发现的问题出具检查意见,并及时与相关人员沟通,督促其尽快整改,药品管理员、研究者在接到检查意见后,应举一反三,针对存在的类似问题组织相关人员进行整改。质量管理员应到现场再次检查确认,直至问题彻底解决。机构质控小组每月对检查情况和重点问题进行总结,并提出整改要求,以质控月报的形式发送给各专业科室及医院GCP管理群。

第三方稽查:积极开展第三方外部评价,将内部质控检查和外部监督检查相结合,严抓实施,评估整治成效。

1.2.4 处理(act)阶段

为持续改进和不断提升试验用药品管理质量,并固化PDCA循环取得的成果,机构办小组成员群策群力,多管齐下,从培训教育、流程管理、表单管理、自查自纠等方面进行综合干预。既按活动计划拟订表开展工作,又根据执行和检查过程中发现的问题及时分析与解决,有针对性地采取措施,不断改进,完善试验用药品管理体系。机构质量管理员及时跟进整改情况,对仍存在问题的,调整措施,制订下一轮改进计划,有效

推进PDCA循环法在试验用药品管理中的运用。

1.3 观察指标

统计整改前、整改后试验用药品问题发生例数,并计算试验用药品问题发生率,评估整改效果。

1.4 统计学处理

采用SPSS 18.0统计学软件分析,计数资料用率(%)表示,行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 实施效果

2.1 整改前后试验用药品管理问题比较

临床试验项目试验用药品管理问题数整改前为70个,整改后为25个,总体药品问题发生率显著低于整改前(21.21%比7.58%, $\chi^2 = 24.90$, $P < 0.001$);目标值为8.90%,按公式[目标达成率=(整改后-整改前)/(目标值-整改前) $\times 100\%$]计算得目标达成率为110.72%。整改后,分发、使用、回收过程管理与记录,储存与养护环节的问题发生率均较整改前显著降低($P < 0.05$)。详见表2。

表2 整改前后问题发生情况比较[例(%)]

Tab.2 Comparison of the incidence of problem before and after the rectification [case (%)]

问题类别	整改前	整改后	χ^2 值	P值
分发、使用、回收过程管理与记录($n=100$)	36(36.00)	13(13.00)	14.30	<0.001
储存与养护($n=60$)	13(21.67)	5(8.33)	4.18	0.041
验收入库($n=50$)	9(18.00)	3(6.00)	3.41	0.065
资料管理($n=40$)	5(12.50)	3(7.50)	0.14	0.709
试验用药品退还及销毁($n=20$)	3(15.00)	1(5.00)	0.28	0.598
试验用药品管理相关制度、SOP($n=20$)	2(10.00)	0(0)	0.53	0.468
项目启动($n=40$)	2(5.00)	0(0)	0.51	0.474

2.2 无形成果

通过PDCA循环法管理,全体成员的工作责任感均增强,团结协作、有效沟通、积极配合,取得的无形成果均为正向。详见表3。

表3 PDCA循环法取得的无形成果(分)

Tab.3 Intangible achievements by PDCA cycle method (point)

项目	整改前		整改后		活动成长
	总分	平均分	总分	平均分	
解决问题效率	21	2.6	33	4.1	1.5
团队精神	20	2.5	35	4.4	2.0
品管手法	12	1.5	32	4.0	2.5
责任心	28	3.5	36	4.5	1.0
积极性	18	2.2	34	4.2	1.8
沟通协调	19	2.4	32	4.0	1.6

注:由品管圈团员8人评分,每项1~5分,总分40分。

Note: Intangible achievements are scored by eight quality control circle members, 1-5 points for each item, with a total score of 40 points.

3 讨论

根据《中华人民共和国药品管理法(2019修订)》规定,药物临床试验机构由资质认证改为备案管理。临床试验能力强、研究水平高的机构将脱颖而出,机构之间将出现明显分化,申办者、合同研究组织及临床试验现场管理组织也会寻求优质的合作者。在药品监督管理部门日常监管、处罚措施详尽有力和宽进严出的新形势下,提高药物临床试验的质量是每个机构面临的核心问题,而试验用药品管理作为临床试验的关键环节,对提高临床试验质量至关重要。

PDCA循环法是全面质量管理遵循的科学方法,有助于提升试验用药品管理质量,可持续性提高临床试验质量。我院机构办结合现状,制订计划书,对试验用药品管理各环节进行质控、追踪。依据柏拉图分析法80/20原则找出干预措施的切入点,针对主要问题环节采取系列整改措施。一方面,从建立工作考核和奖惩机制、提高研究人员积极性入手,对研究人员进行多形式、多层次的药品管理培训,不断提高研究者的GCP意识;另一方面,完善试验用药品管理文件和硬件设施^[14-15],建立以试验用药品为核心的过程质控。经过PDCA循环法,我院试验用药品管理更加严格、更加规范,并初见成效。整改后,试验用药品管理总问题发生率显著降低($P < 0.001$),其中分发、使用、回收过程管理与记录,储存与养护2个环节较整改前也有显著改善($P < 0.05$),有效地解决了试验用药品管理过程中潜在的风险问题。同时,所有机构办成员工作责任感均增强,推进了相关制度及流程的落实,试验用药品管理质量得到提升,但问题发生率目标达成偏高。

此次整改中,过程与记录管理仍存在不足,可能是由于整改时间段有限。日后,将继续巩固应对措施,进一步运用各种手段降低试验用药品管理问题发生率,将临床试验用药品管理纳入医院现行系统,实现流程化、关键节点控制,尽早发现问题,及时解决,并能实时跟踪监控项目,保留痕迹,便于溯源。探索建立风险评估体系,将试验用药品管理质量控制由事后审查向事前预防管控转移。由于我院是新认定的临床试验机构,统计样本量和时间段有限,不能进一步深入分析,今后需持续改进。

药物临床试验是一项法规性、标准化较强的研究性工作,只有构建科学、规范的试验用药品管理流程,才能保障受试者的用药安全,保证临床试验的质量,顺应当前临床试验的新形势。

参考文献

[1] 刘峰,邓贵新,李雪芹,等.实施药物临床试验存在问题