

中图分类号: R95 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2026)02-0045-05
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2026.02.009



基于 HACCP 理论的临床试验质量控制体系探索*

钱春艳, 李洁, 杨能, 方莉, 程海霞

(江苏省常州市第一人民医院, 江苏 常州 213003)

摘要:目的 进一步优化临床试验质量控制体系。方法 基于危害分析与关键控制点(HACCP)理论建立小组,经讨论初步确定质量管理体系的关键点并采用 Delphi 法进行 2 轮探讨,明确 HACCP 的范围、目标和进度。小组讨论总结出临床试验质量管理的 6 个流程,经危害分析(HA)确定临床试验管理流程中的关键控制点(CCP),探索临床试验的闭环式管理路径。结果 找到了临床试验管理流程中的 9 项 CCP,并针对性建立事前预防、事中监测、事后干预的机制,通过对 CCP 的监控要求、纠正措施及验证程序的制订,实现临床试验的闭环式管理。结论 该研究中建立了以预防为主的临床试验质量控制体系,一定程度上预防并减少了临床试验质量控制事件的发生,对于提升临床试验的质量及标准化有重要意义。

关键词: 临床试验; 质量控制; 危害分析与关键控制点; 药事管理

Exploration of A Clinical Trial Quality Control System Based on HACCP Theory

QIAN Chunyan, LI Jie, YANG Neng, FANG Li, CHENG Haixia

(The First People's Hospital of Changzhou, Changzhou, Jiangsu 213003, China)

Abstract: Objective To further optimize the clinical trial quality control system. **Methods** Based on the hazard analysis and Critical Control Point (HACCP) theory, a team was established. After discussion, the key points of the quality management system

*基金项目:江苏省医院协会医院管理创新研究课题面上项目[JJSYGY-3-2021-664];江苏省常州市第七批科技计划项目[CJ20242030];江苏省药学会-奥赛康医院药学科研基金重点项目[A202403]。

第一作者:钱春艳,女,硕士,主任药师,研究方向为临床药学、药事管理,(电子信箱)13915085771@163.com。

别仅有一般警示或严重警示,无法有效拦截不合理处方,有潜在临床用药风险;此外,刚性拦截的弊端是医师无法开具医嘱,易干扰临床诊疗节奏,如查找不到原因或解决方案,医师会对审方系统产生不信任感。对此,建议分级管理药品用法用量,酌情调整警示级别;简化警示信息并给予用药建议;提升药师循证能力,持续优化审方规则,不断提高临床合理用药水平。

参考文献

[1] 张娜,韩林染,修丽娟,等.智慧药学一站式门诊服务模式的构建实践[J].江苏卫生事业管理,2024,35(3):412-415.
[2] 刘金玉,曾露,郭敏,等.多学科合作与循证助力处方前置审核模式构建[J].中国医院药学杂志,2021,41(9):948-952.
[3] 吴晓燕,张海霞,卞晓洁,等.合理用药管理系统中审方规则的设置[J].医药导报,2022,41(9):1387-1392.
[4] 彭怀东,张建盼,吴晓丽,等.处方专项前置审核促进门诊合理使用抗菌药物的实践[J].中国药房,2021,32(21):2662-2667.
[5] 卢圆圆,李腾,唐芳,等.处方前置审核系统中的药物相互作用规则优化[J].中国药师,2021,24(1):105-108.
[6] 国家卫生健康委员会.国家卫生健康委办公厅关于印发肿瘤和血液病相关病种诊疗指南(2022年版)的通知[A/OL].(2022-04-11)[2024-12-11].<https://www.nhc.gov.cn/zyygj/c100068/202204/0e1f7d3aca0545abbe02030ce255930.shtml>.
[7] 朱珠,陈琦,熊世娟,等.基于规则管理的处方前置系

统的应用与探讨[J].中国医院用药评价与分析,2023,23(7):881-884.

[8] ZHANG L, WU J, QI Y, et al. Long-term combinations and up dosing of second-generation H1-antihistamines show efficacy and safety in the treatment of chronic spontaneous urticaria: a multicenter real-life pilot study[J]. J Allergy Clin Immunol Pract, 2020, 8(5): 1733-1736.
[9] 中华医学会皮肤性病学分会荨麻疹研究中心.中国荨麻疹诊疗指南(2022版)[J].中华皮肤科杂志,2022,55(12):1041-1049.
[10] 周萍,闫晓萌.以绩效考核为导向的合理用药管控机制探索与实践[J].中国药房,2023,34(13):1646-1650.
[11] 黄金娥,罗红梅,张亚浩,等.某院审方干预系统关于中成药审方规则的设置与实践[J].中国处方药,2024,22(11):67-70.
[12] 王源,刘婷婷,许伟,等.某院第一批带量采购药品临床应用情况分析[J].临床合理用药杂志,2021,14(16):163-165.
[13] 马祝悦,顾婕,袁红宇.我院PASS系统前置审核规则优化探讨——以钙调磷酸酶抑制剂为例[J].中国药房,2021,32(18):2271-2276.
[14] 杨龙华,刘伦,李婷婷,等.PDCA循环法用于集采药品管理效果评价[J].中国药业,2025,34(8):42-45.
[15] 赵金卫,孔冕,吴晓丽.PDCA循环管理法用于静脉用质子泵抑制剂用药管理效果分析[J].中国药业,2024,33(16):18-21.

(收稿日期:2025-01-03;修回日期:2025-10-20)

were preliminarily identified, and two rounds of Delphi method were conducted to clarify the scope, objectives, and progress of HACCP. The team discussion summarized six processes for clinical trial quality management, and critical control points (CCPs) in the clinical trial management process were identified through hazard analysis (HA), and a closed-loop management path for clinical trials was explored. **Results** Nine CCPs in the clinical trial management process were identified, and mechanisms for pre-event prevention, in-event monitoring, and post-event intervention were established accordingly. By formulating monitoring requirements, corrective measures, and verification procedures for CCPs, a closed-loop management for clinical trials was achieved. **Conclusion** This study established a prevention-oriented clinical trial quality control system, which can partly prevent and reduce the occurrence of clinical trial quality control incidents, and is of great significance for improving the quality and standardization of clinical trials.

Key words: clinical trial; quality control; HACCP; pharmaceutical administration

危害分析与关键控制点(HACCP)理论^[1]起初是一套鉴别、评估控制、预防食品安全至关重要的理论体系,分为危害分析(HA)和关键控制点(CCP)两部分内容。20世纪60年代,美国航空航天局率先提出该理论,并将其用于宇航员的饮食安全管理,以确保其饮食安全。目前该理论已逐渐扩展至其他领域。我国为较早引进HACCP理论的国家,已在食品生产、医药管理等多个领域制定了相关标准体系^[2-6]。HACCP的核心目标是预防、消除在食品生产或包装过程中可能发生的任何化学、物理或生物的危害情况,或将其降低到可接受的水平^[7-9]。该理念正好与临床试验质量管理的目标不谋而合,或可预防、消除临床试验中可能产生的不良影响。本研究中对此情况进行了探索,现报道如下。

1 流程构建

1.1 HACCP 专家小组组建及目标任务

由本机构各临床专业组负责人、机构办管理人员共21人组成HACCP专家小组,其中高级职称14人,中级职称7人;硕士及以上学历17人,本科学历4人。小组成员经讨论初步确认质量管理体系的CCP,探索质量控制体系的雏形。采用Delphi法进行2轮质量控制体系的HA和CCP的探讨,分析专家的权威程度与协调程度。小组参与项目各阶段的风险沟通,决策时结合临床试验流程的特点,明确HACCP范围、目标、进度。先从小范围开始逐步扩大,循序渐进贯穿整个临床试验项目过程。

1.2 专家权威程度及协调程度

专家的权威程度以其自我评价为主,结果以专家权威系数(C_r)表示,通常与预测精度呈正相关。 C_r 由专家对指标的判断依据(系数为 C_a)及熟悉程度(系数为 C_s)量化计算而得, C_a 、 C_s 量化标准见表1, $C_r = (C_a + C_s) / 2$,分别计算得到2轮咨询专家权威系数结果。

专家意见的协调系数用于评判全部专家对全部指标给出的评价意见是否统一,是否存在分歧。一般采用肯德尔和谐系数(Kendall's W)表示(W 值通常为0~1)。 W 越大,则说明全部专家对全部方案的协调程度越高;若全部专家对全部指标重要性评分等评价意见完全一

表1 专家对指标判断依据及熟悉程度量化标准

Tab. 1 Quantitative criteria for experts' judgment basis and familiarity with indicators

判断依据	量化值			熟悉程度	量化值
	大	中	小		
理论依据	0.3	0.2	0.1	很熟悉	0.9
实践经验	0.5	0.4	0.3	熟悉	0.7
对专业的了解	0.1	0.1	0.1	较熟悉	0.5
主观意见	0.1	0.1	0.1	一般	0.3
合计	1.0	0.8	0.6	较不熟悉	0.1
				很不熟悉	0

致,则 W 为1;若 $W = 0$,则说明评价意见大部分(或极端)不协调。

1.3 HA 显著性判定

HACCP小组详细讨论确定了临床试验质量管理的6个流程^[10],并绘制流程图(见图1。AE为不良事件,SAE为严重不良事件,SUSAR为可疑且非预期严重不良反应)。由于临床试验质量控制体系中的试验监查和质量控制工作属于管理过程而非具体的临床试验操作过程,故在此部分不做讨论。

观察流程图,确认操作环节覆盖全流程,逐一列举全流程的质量控制风险的潜在危害,并判断危害发生的严重程度及可能性(相关标准见表2),最终制订HA评估表单(表单中临床试验阶段与问题见表3),为CCP的建立提供基础^[11-12]。若危害发生的严重程度与可能性中度及重度各1项,则属显著危害。

1.4 CCP 确立

CCP是防止、消除或降低风险至可接受的任何质量风险水平的关键^[6]。HACCP小组采用专家会议的方法确定CCP。首先将上一步中HA评估表单中评价为显著危害的操作步骤,根据CCP决策树(见图2)进行单独评判,如存在评判结果不一致的操作步骤,进行组内头脑风暴,直至意见达成一致,并在此基础上建立监控和纠正措施。

2 结果

2.1 流程评价结果

专家权威程度及协调程度见表4。2轮咨询专家权

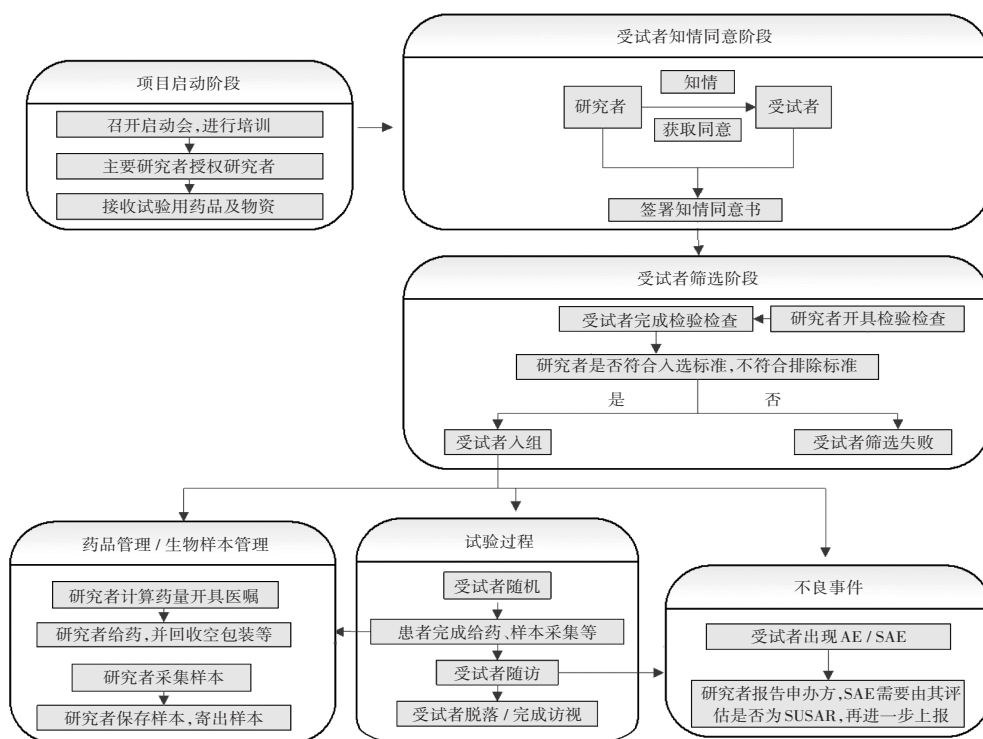


图1 临床试验流程图

Fig.1 Flow chart of clinical trials

表2 危害发生严重程度及可能性判断表

Tab. 2 Judgment table for severity and possibility of hazard occurrence

危害程度	定义	可逆性	发生可能性(频率)
严重	严重且长期影响临床试验质量	不可逆	经常发生
中度	中度/轻度影响临床试验质量	可逆或不可逆 / 不可逆	发生几次
轻度	轻度影响临床试验质量	可逆	偶尔发生

威系数平均值为0.79,说明专家的咨询结果具有一定的可信度。且第2轮咨询中各指标值均较前1轮有所上升,表明专家们对指标体系更熟悉。各级指标专家意见协调系数在第2轮咨询时均较第1轮有上升且接近0.5,且 $P < 0.05$,说明专家对指标的评判意见达到了协调一致。

2.2 HA 与 CCP 确认

HA 评估结果包括显著危害9项,经决策树验证均为 CCP(记为 CCP1 - CCP9,其中 CCP1 - CCP2 的 Q1 - Q4 及其余7个 CCP 的 Q1, Q2 结果同时为“是”),覆盖临床试验全流程,均为各环节中必须事前引起注意、事中加强监测及事后及时干预的环节)。详见表5。

2.3 应对

CCP 结果的应对措施见表6(HIS 为医院信息系统, SOP 为标准操作规程)。监控的主要目的是保证每个过程均可控。为此,监控的信息应尽快让后续步骤发挥效果;监控系统应包括测量数据的登记,或有较快的频率,能够在 CCP 上检测早期失控的视觉洞察力。

3 讨论

3.1 授权人员参与临床试验

临床试验仅限经过临床试验相关培训考核合格的

表3 临床试验阶段及问题

Tab. 3 Stages and issues of clinical trials

阶段	问题
1. 项目启动	1a: 未授权人员参与临床试验 1b: 临床试验方案未按伦理批准的最新版本执行 1c: 治疗方案明显违背诊疗常规(方案中明确规定的除外)
2. 受试者知情同意	2a: 未签署知情同意书 / 更新版的知情同意书 2b: 未及时 / 未正确签署知情同意书
3. 受试者筛选	3a: 未按方案要求完成规定检查项目 3b: 入组受试者不符合纳入标准或符合排除标准要求
4. 试验过程及记录	4a: 访视超窗 4b: 遗失重要原始文件 4c: 漏记合并用药或记录不完整 4d: 漏记不良事件或记录不完整 4e: 病例报告表及报告单不规范填写 / 修改
5. 试验用药物 / 器械 与生物样本管理	5a: 生物样本、试验用药物 / 器械存放超温、超湿未及时报告处理 5b: 受试者依从性差, 服药量 < 80% 或 > 120% 5c: 使用方案规定的禁用药物 5d: 试验用药物 / 器械超温、超湿、超出效期等不可使用的情况下仍用于受试者 5e: 本中心试验用药物 / 器械接收、保存、发放、使用、回收、销毁、退还原始记录的数量不一致
6. AE 与 SAE 的处理	6a: SAE 及 SUSAR 上报不符合法规及医院流程

被授权人员参与,未授权人员仅可参加项目启动会,但不能在试验中负责任务。项目启动会之前即可进行干预,提前审查参与启动会人员的培训证书等资质,同时还要考虑项目中具体任务的分配(如盲态项目需要设

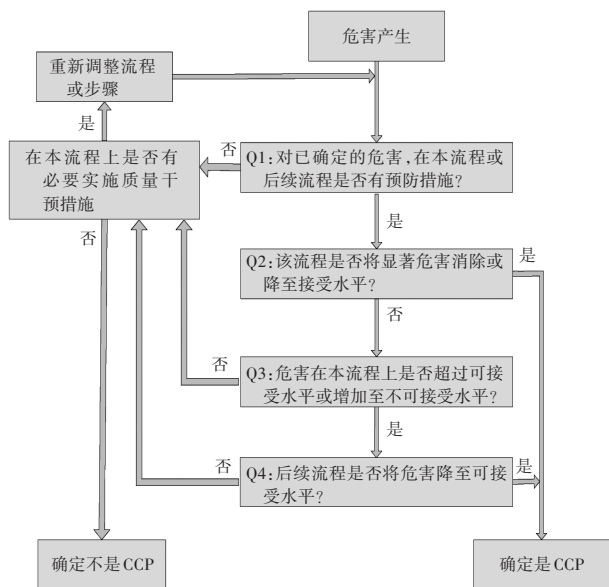


图2 CCP决策树

Fig. 2 CCP decision tree

表4 两轮咨询专家权威程度及协调程度

Tab. 4 Authority and coordination of experts in two rounds of consultation

咨询轮数	权威程度			一级指标协调程度			二级指标协调程度		
	C _a	C _s	C _r	W值	χ ² 值	P值	W值	χ ² 值	P值
第一轮	0.76	0.74	0.75	0.383	72.82	0.004	0.392	78.21	0.005
第二轮	0.80	0.85	0.83	0.458	162.23	0.003	0.420	155.84	0.003

置盲态人员与非盲人员两组,且要有保证盲态的措施)。项目中有时需要设置独立评分人员,以保证项目实施的客观性。

3.2 知情同意书签署

签署知情同意书必须在项目筛选开始之前,除非项目方案注明可采纳签署知情同意书之前的检查或资

料,否则,所有的筛选行为均必须在获得受试者的知情同意之后开展^[13]。而有时知情同意书的内容会因安全性信息更新、方案变更等原因而统一调整,再更新后的知情同意书通过伦理委员会批准实施后,仍在组的受试者应及时重新签署新版知情同意书。但此情况在实际项目操作过程中易被研究者忽视。对此,除加强对研究者相应培训外,还可适当增加管理部门的介入,提醒并监督研究者更好地关注及执行对新版知情同意书的签署要求。

表5 HA与CCP结果

Tab. 5 Results of HA and CCP

问题	HA 评估			CCP 评估
	严重程度	可能性	显著危害	
1a	严重	中度	是	是
1b	严重	轻度	否	否
1c	严重	轻度	否	否
2a	严重	中度	是	是
2b	中度	中度	否	否
3a	中度	中度	否	否
3b	严重	中度	是	是
4a	中度	中度	否	否
4b	严重	中度	是	是
4c	中度	严重	是	是
4d	中度	严重	是	是
4e	中度	中度	否	否
5a	中度	中度	否	否
5b	严重	中度	是	是
5c	严重	中度	是	是
5d	严重	轻度	否	否
5e	严重	轻度	否	否
6a	严重	中度	是	是

表6 CCP的监控要求、纠正措施与验证程序

Tab. 6 Monitoring requirements, corrective measures, and verification procedures of CCP

CCP	监控要求	纠正措施	验证程序
CCP-1	检查授权分工表;核对试验中参与人员情况	试验启动前告知主要研究者授权重要性;核对每位被授权人员GCP资质	启动会上考核主要研究者对授权的了解程度;启动会考核主要研究者对试验工作的分配安排掌握情况
CCP-2	检查已签署的知情同意书;核对知情同意书的版本号	报告方案偏离,并对研究者进行培训;未签署更新后的知情同意书应及时补签,并报告方案偏离	及时进行项目质量控制;更新后知情同意书应及时通知研究者使用
CCP-3	核对受试者每一条纳入标准及排除标准	报告方案违背;对研究者进行方案的再次培训,建立考核制度	及时进行项目质量控制;建立判断纳入、排除标准的SOP
CCP-4	根据必备文件目录核对原始文件	报告方案偏离;对研究者进行文档管理SOP的培训并考核	及时进行项目质量控制;发现遗失重要原始文件未能及时找回,需报告研究者及伦理委员会
CCP-5	检查受试者在HIS中的用药记录	将记录及时补充完整	建立项目质量控制SOP
CCP-6	检查受试者的病历及化验单,核对AE报告记录	将记录及时补充完整	建立项目质量控制SOP
CCP-7	检查受试者日记卡	报告阶段性方案违背,并对受试者再次进行培训并考核	核对受试者日记卡,及时发现阶段性问题
CCP-8	检查合并用药记录,并核对禁用药物表格,培训方案中提到的禁用药物	漏记合并用药,需及时补全并核对是否属于禁用药物;使用禁用药物应报告方案违背,并明确受试者是否符合脱落标准	核对合并用药,避免漏记;明确禁用药物,做好培训预警
CCP-9	检查报告SAE及SUSAR情况,避免漏报、误报	借助信息化系统,预防漏报、误报;发生漏报应及时补报,避免不报;误报应及时纠正	严格管理监督SAE及SUSAR上报过程

3.3 受试者筛选入组

受试者入组开展临床试验,需要有研究者根据客观资料等佐证材料判断受试者满足所有纳入标准,且不符合所有排除标准,方可入组。研究者在执行判定过程中往往会忽略收集“所有”符合纳入标准且不符合排除标准的佐证材料,有些证据的获取较薄弱,易造成误纳入不符合标准受试者的情况。在此,建议研究者逐条核对纳入及排除标准,并留下记录以佐证。

3.4 试验过程管理

重要原始文件遗失:临床试验注重记录与实际发生情况一致,往往认为没有记录就等于没有发生。因此,试验资料文档记录的保存尤为重要,遗失重要原始文件的情况虽然发生不多,但有时会因疏忽而产生。为保证资料完整、能溯源,事前、事中、事后均应加强对原始文件的管理。指定专人管理且专柜上锁是最基本的要求,建立临床试验文档资料管理制度,在机构及临床科室均设置专门的文档管理人员,对文档资料的记录、存档借阅等均严格按照规定办理,并加强管理部门的监督,及时将已完成项目资料进行归档,均是对资料保管的CCP可以采取的有效措施。

AE、SAE及SUSAR漏记、漏报:漏记AE等是临床试验中的常见问题,漏报SAE属重大方案违背,SUSAR上报有严格的时限要求,安全性问题的报告问题一直都是关系临床试验质量的关键问题^[14],而避免出现相关上报问题则是本研究重点关注的内容之一。对于AE,可加强发现途径的培训,可从受试者的检验检查报告中发现异常值从而发现AE,还可从住院护理记录、受试者口述及体格检查等多个方面发现AE,建立健全发现AE的SOP,按照一定流程排查AE并记录,以免漏记。对于SAE,其漏记易出现在2次随访之间有意外入院或病情变化引起住院延长等情况,故需在初次启动会培训时加强研究者对SAE的敏感度培训,针对不同方案做好SAE发现时提醒,以及预防发生的预案;同时提醒研究者及时将发现的SAE递送给申办方判断是否属于SUSAR,以便在规定时间内上报致死及非致死性SUSAR。

用药记录不完整:漏记合并用药需要建立发现合并用药的SOP,如检查HIS、排查有无漏记的住院治疗等情况。另外,患者依从性差也表现在自我用药记录不完整方面。对此,需要加强对受试者的用药教育和用药指导,明确给药方案,尤其是带回家中自行口服的药物,一般日记卡的记录要求需要仔细告知,并建立电话随访监督机制,以便受试者按要求服用方案指定的药物并完成记录。

3.5 小结

本研究中发现了临床试验质量管理的CCP,并针对

性建立了事前预防、事中监测、事后干预的机制,一定程度上预防并减少了临床试验质量控制事件的发生,对提升临床试验的质量有重要意义。但由于时间周期较短,本研究中未对预防-监测-干预的过程进行计划-执行-检查-处理(PDCA)循环,今后将进一步在实践中完善预防的全面性、监测的完整性及干预的及时性,提升研究质量及研究结果的外推性。

参考文献

- [1] 王铁龙,杨倩,许凌云,等. HACCP体系蕴含思想的研究[J]. 中国食品卫生杂志,2022,34(4):799-803.
- [2] 刘云连. 基于危害分析和关键控制点理论的风险管理对药品调剂差错的影响[J]. 黑龙江医药,2018,31(3):515-516.
- [3] 李宇海,孙浩,罗梦. 外包食堂危害分析与关键控制点探析——以中山大学新华学院为例[J]. 高校后勤研究,2020(2):22-24.
- [4] 吴红英,李惠颖,黄艳,等. 危害分析与关键控制点原理在精神科住院患者风险管理中的应用[J]. 中国药物滥用防治杂志,2023,29(10):1698-1701.
- [5] 李惠颖,黄艳,李奕欢. 基于危害分析与关键控制点原理的风险管理模式在精神科患者中的应用效果[J]. 中国卫生标准管理,2023,14(22):173-175.
- [6] HUANG YD, LI N, LUO BR, et al. Effect of hazard analysis critical control points system in the assembly of reusable medical devices[J]. Sci Rep, 2025, 15(1):9234.
- [7] ROUSING T, HOLM JR, KROGH MA, et al. Expert-based development of a generic HACCP-based risk management system to prevent critical negative energy balance in dairy herds[J]. Prev Vet Med, 2020, 175:1048-1049.
- [8] 盛明宇,王宇,张寒,等. HACCP用于医院急诊药房风险管理效果分析[J]. 中国药业,2020,29(14):11-14.
- [9] 张晓磊,陈帅帅,黎可盈. 基于HACCP和FMEA模型的药品冷链物流配送风险管理研究——以A医药公司为例[J]. 梧州学报,2022,32(6):39-48.
- [10] 潘辛梅,谢林利,马攀,等. 某院药物临床试验质量控制存在的问题及改进措施[J]. 中国药业,2023,32(8):1-4.
- [11] 张春丽,刘楠. 危害分析与关键控制点理论对消毒供应中心器械清洗质量及缺陷控制的影响[J]. 齐齐哈尔医学院学报,2023,44(11):1097-1101.
- [12] KOOH P, JURY V, LAURENTS S, et al. Control of Biological Hazards in Insect Processing: Application of HACCP Method for Yellow Mealworm (*Tenebrio molitor*) Powders[J]. Foods, 2020, 9(11):1528.
- [13] 王倩,郭晋敏. 医疗器械临床试验项目启动前风险管理策略研究[J]. 中国卫生质量管理,2024,31(10):91-95.
- [14] 杨建红,左晓春,智会静,等. 新药临床试验期间药物警戒和风险控制研究五:我国药物警戒和风险控制监管体系调研与结果分析[J]. 中国药事,2022,36(6):644-657.

(收稿日期:2025-04-26;修回日期:2025-11-10)