

品管圈在持续改进药物临床试验质量中的应用

鲁萌, 朱静静, 朱晓芳, 戴建, 王健^{*}(南京大学医学院附属鼓楼医院国家药物临床试验机构, 南京 210008)

摘要: 目的 利用品管圈的管理方法持续改进药物临床试验质量。方法 以“持续改进药物临床试验质量”为主题, 通过品管圈的管理手法, 归纳收集临床试验质量控制报告表、方案违背报告, 找出导致药物临床试验质量缺陷的主要原因, 制定并实施对策, 评估有形成果和无形成果。结果 南京大学医学院附属鼓楼医院药物临床试验质量缺陷数量由品管圈活动前的 91 件减少到活动后的 43 件, 改善幅度为 52.75%, 目标达标率为 106.67%。同时, 圈员解决问题的能力及沟通协调得到显著提升, 药物临床试验管理更为规范。结论 开展品管圈活动有助于持续改进药物临床试验质量, 不断提高药物临床试验管理水平。

关键词: 品管圈; 药物临床试验; 质量控制; 管理水平

中图分类号: R951 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2020)02-0237-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.02.021

引用本文: 鲁萌, 朱静静, 朱晓芳, 等. 品管圈在持续改进药物临床试验质量中的应用[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(2): 237-241.

Application of Quality Control Circle on Continuously Improving the Quality of Drug Clinical Trials

LU Meng, ZHU Jingjing, ZHU Xiaofang, DAI Jian, WANG Jian^{*}(National Drug Clinical Trial Institution of the Affiliated Drum Tower Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing 210008, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To continuously improve of the quality of drug clinical trials by quality control circle(QCC). **METHODS** Continuous improvement of the quality of drug clinical trials was chosen as the subject. By using the method of QCC, summary and collection quality control reports and protocol violation forms to analyze the main causes leading to the quality defects of drug clinical trials. It was formulated and implemented countermeasures, evaluated tangible and intangible achievements. **RESULTS** After the QCC activities, the number of defects in drug clinical trials in the Affiliated Drum Tower Hospital of Nanjing University Medical School decreased from 91 to 43, the improvement rate was 52.75%, the target rate was 106.67%, the ability of the crews to solve problems and to coordinate had been significantly improved, and the management of drug clinical trials was more standardized. **CONCLUSION** The QCC activities are helpful to continuing improve the quality of drug clinical trials and continuously improve the management level of drug clinical trials.

KEYWORDS: quality control circle; drug clinical trials; quality control; management level

品管圈(quality control circle, QCC)是由相同、相近或互补性质的工作场所的人们自动自发组成数人一圈的活动团队, 通过团队不同个体之间或自身的启发, 引发思想的激烈碰撞, 调动所有个体, 实现互相协作, 按照一定的活动程序来解决问题^[1]。一般遵循计划、实施、确认与处置(plan-do-check-action)的循环步骤, 它是一种比较活泼的品管形式, 目的在于提高产品质量和提高工作效率, 已经被广泛应用于医院药学的管理中^[2]。

质量控制贯穿于药物临床试验全过程, 是保证临床试验过程严谨、结果科学准确、充分保障受试者权益的重要方法和手段。做好质量控制管

理是药物临床试验机构的中心工作^[3]。为了提升南京大学医学院附属鼓楼医院药物临床试验机构管理水平及药物临床试验质量, 2018 年 1 月—12 月, 笔者所在医院药物临床试验机构开展了以“持续改进药物临床试验质量”为主题的 QCC 活动。

1 资料

归纳、收集药物临床试验机构办公室(以下统称机构办)2018 年 1 月—6 月(活动前组)和 2018 年 7 月—12 月(活动后组)所有在研项目(统计期间在研药物临床试验项目数量稳定)的临床试验质量控制报告表、方案违背报告。根据相关数据, 分析比较 QCC 活动前后临床试验质量缺陷的变化。

基金项目: 南京大学医院管理研究所课题研究项目(NDYG2016012)

作者简介: 鲁萌, 女, 博士, 主管药师 Tel: (025)68182266 E-mail: ahwhlm@163.com *通信作者: 王健, 男, 硕士, 副研究员 Tel: (025)83105910 E-mail: njglyygc@163.com

2 方法

2.1 组圈

由机构办工作人员、专业质控员、专业药管员、研究者和临床研究协调员(clinical research coordinator, CRC)共 15 人组成了圈名为“共进圈”的 QCC。通过投票评选出圈长 1 名,机构办主任担任辅导员。

2.2 确定主题

全体圈员群策群力,通过对可行性、迫切性、圈能力的综合投票,最终确立 QCC 的主题为“持续改进药物临床试验质量”。圈长根据 QCC 活动要求计划活动各步骤所需时间,召开圈会,拟定活动日程、明确分工和采用方法。

2.3 分析现状,目标设定

汇总笔者所在医院 2018 年 1 月—6 月 80 个药物临床试验在研项目的临床试验质量检查报告表、方案违背报告,统计得到质量缺陷 91 件。绘制柏拉图进行分析,根据二八定律,分析出本期活动重点改善对象为①研究病历/病例报告表(case report form, CRF)填写不规范;②化验单检查项异常值漏报不良事件或未有合理解释;③方案规定的实验室检查漏做或不可溯源;④药物领用、使用及回收记录存在逻辑上不相符。见图 1。

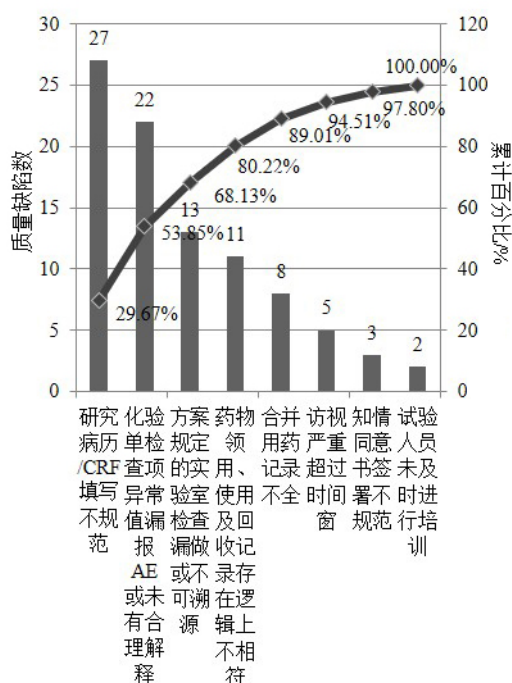


图 1 QCC 活动前药物临床试验质量缺陷统计柏拉图

Fig. 1 Plato of the quality defects of drug clinical trials before QCC activities

目标设定: 根据实际能力, 设定圈能力为 62%。目标设定值=现状值-(现状值×改善重点×圈能力)=91-(91×80.22%×62%)=46 件; 目标改善幅度=(现状值-目标设定值)/现状值×100%=(91-46)/91×100%=49.45%。

2.4 问题解析

针对 4 个重点改善对象, 圈员通过回顾工作细节, 从人员、管理、环境、制度 4 个方面绘制鱼骨图, 分析导致药物临床试验质量缺陷的原因, 见图 2。在“研究病历/CRF 填写不规范”环节, 选出 2 个要因, 分别是部分研究者对研究病历重要性认识不到位; 部分项目无 CRC 或 CRC 更换频繁。在“化验单检查项异常值漏报不良事件或未有合理解释”环节, 选出 2 个要因, 分别是部分研究者 GCP 意识薄弱; 机构对专业组质量监督不到位。在“方案规定的实验室检查漏做或不可溯源”环节, 选出 2 个要因, 分别是部分研究者不熟悉方案; 缺乏统一的制度化临床试验质量控制管理流程。在“药物领用、使用及回收记录存在逻辑上不相符”环节, 选出 2 个要因, 分别是临床试验中心药库场地不够, 人员不足; 科室项目多, 药品储藏室窄小拥挤。由圈员进行评分, 进行真因验证, 进而选出导致药物临床试验质量缺陷的真因是①研究者对试验方案不熟悉, 药物临床试验质量管理规范(good clinical practice, GCP)意识薄弱; ②机构缺乏统一的制度化质量控制管理流程, 对专业组的质量监督不到位; ③CRC 人员流动性大, 无统一办公区域; ④临床试验中心药库和专业药物自行管理相结合的药物管理模式存在问题。

2.5 拟定和实施对策

针对导致药物临床试验质量缺陷的各项真因拟定相应的对策, 依据可行性、圈能力、重要性, 全体圈员采用“头脑风暴”法, 共总结出 5 项对策, 见表 1。

2.5.1 推进信息化建设, 加强研究者对药物临床试验项目的熟悉与管理 引入临床研究管理系统, 推进药物临床试验信息化建设, 提高机构管理水平^[4]。有别于传统的纸质和人工管理, 从项目立项、伦理审查、协议签订、项目启动、过程管理、文档管理、项目结题, 参与项目的各个研究者和机构办工作人员都一起加入, 从线上进行沟通、协作, 共同完成临床试验项目的全流程管理。

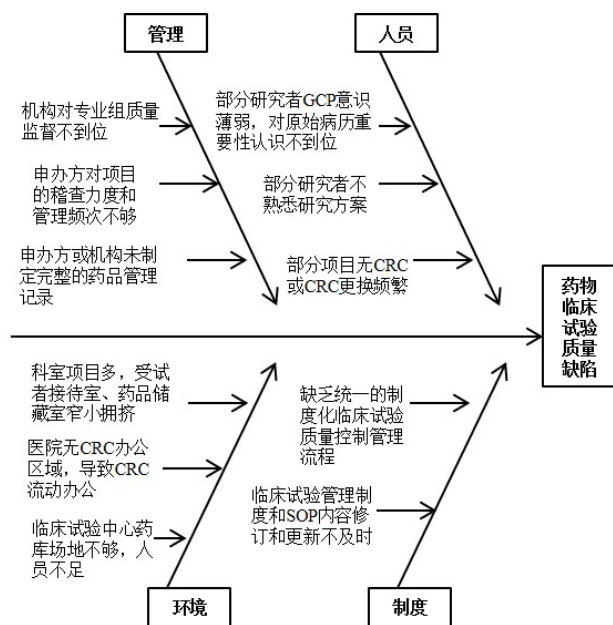


图2 药物临床试验质量缺陷原因鱼骨分析图

Fig. 2 Fishbone analysis of reasons for the quality defects of drug clinical trials

表1 对策拟定表

Tab. 1 Countermeasure table

对策拟定	对应的要因
推进信息化建设, 加强研究者对药物临床试验项目的熟悉与管理	研究者对试验方案不熟悉, GCP 意识薄弱
抓住项目启动会关键时机, 强化各层次培训	
重视“首例知情、首例筛选、首例入组”的质量检查, 规范过程质控	机构缺乏统一的制度化质量控制管理流程, 对专业组的质量监督不到位
优化 CRC 的管理、培训、考核, 保证临床试验质量	CRC 人员流动性大, 无统一办公区域
改进试验用药物管理模式, 实现试验用药物集中化管理	临床试验中心药库和专业药物自行管理相结合的药物管理模式存在问题

使项目的所有进展在各个研究者和机构办工作人员之间能够实现实时共享, 信息全透明。当发生访视超窗、检查漏做等方案违背、不良事件、严重不良事件时将第一时间在手机客户端发出警告, 便于机构质控员、专业质控员、主要研究者对临床试验过程的实时监控。医院信息科配合机构办搭建受试者免费医嘱系统, 该系统可与医院信息管理系统(hospital information system, HIS)、实验室信息系统、影像归档和通信系统等信息系统对接。研究医师可书写电子研究病历并开具检查检验医嘱, 医技辅助科室可自动接收患者医嘱信息。该系统解决了传统纸质申请单信息不准确、

易丢失、难溯源等各种问题, 实现临床试验全过程的质量管理^[5]。

2.5.2 抓住项目启动会关键时机, 强化各层次培训 抓住项目启动会关键时机, 所有药物临床试验启动会均由机构办组织, 指定至机构办会议室进行培训。启动会需参加人员包括: 项目监查人员、机构办工作人员、主要研究者、研究者、专业秘书、专业质控员、专业药管员、CRC、研究护士等。启动会内容除包括研究方案的学习、问题处理原则及 CRF 的填写说明等相关 GCP 知识外, 机构办还针对科室前期项目质控发现的共性问题在新项目启动会上进行专项培训, 做到防患未然。研究团队成员在项目启动会上明确分工职责, 熟悉试验方案、试验用药物管理、试验数据收集程序和方法, 受试者知情同意过程, 不良事件处理、报告、记录程序等^[6]。

2.5.3 重视“首例知情、首例筛选、首例入组”的质量检查, 规范过程质控 机构办充分认识到“首例知情、首例筛选、首例入组”的重要性, 这是保障临床试验项目顺利启动的关键, 对于新加入研究团队的研究者规范开展临床试验工作尤为重要。每个项目的首例知情同意书的签署、首例筛选和首例入组用药, 均由研究者通过临床研究管理系统提前通知机构和专业质控员, 由质控员在场把握要求和标准。同时, 机构成立质控小组, 每周对药物临床试验项目开展联合质控。以《药物临床试验数据现场核查要点》为标准, 从知情同意、临床试验实施、临床试验记录、监查情况和试验药物管理等环节, 规范过程质控^[7]。针对数据核查中遇到的常见问题, 加大对原始数据的溯源和 HIS 合并用药记录核查力度, 将临床试验数据库作为质量控制关键点^[8]。对发现的问题进行分析、归纳、撰写、发布月度临床试验质量控制报告, 切实发挥质控对项目质量的保障作用。

2.5.4 优化 CRC 的管理、培训、考核, 保证临床试验质量 CRC 作为研究者之一, 工作涉及临床试验的各个环节。CRC 人员关系隶属于现场管理组织(site management organization, SMO), 是机构质量管理体系的难点^[9]。笔者所在医院药物临床试验机构 CRC 的聘任模式优化为只与固定的 5 家专业能力强的 SMO 合作。申办方、医院机构与 SMO 签订三方协议, 申办方将 CRC 服务费转入医院机

构账户^[10]。机构收取一定比例的管理费后，再根据试验开展进度和 CRC 工作效率向 SMO 拨付服务费。每家 SMO 在笔者所在医院设有中心组长，不直接参与项目，负责新入职人员带教和机构质控员组成质控团队参与该公司项目的质量管理^[11]。中心组长的存在减少了 CRC 调动频繁对药物临床试验协调工作稳定性和连续性的影响。机构办下设 CRC 办公室，为 CRC 提供办公区域。机构通过 CRC 满意度调查问卷和项目质量控制，对 CRC 定期进行考核，形成优胜劣汰的管理机制。

2.5.5 改进试验用药物管理模式，实现试验用药物集中化管理 笔者所在医院现行的临床试验用药物管理模式为试验用药物统一发送到中心药库，再院内转运至各专业科室保管、发放，试验结束后由专业药管员将剩余药物退回中心药库，然后再统一退回申办方销毁。但随着药物临床试验项目数量的增加，在试验用药物管理过程中存在的问题也逐渐暴露出来。例如：专业药品储藏室窄小拥挤无法满足试验用药物保存条件；专业药管员为兼职，无法较好完成试验用药物日常工作；专业药管员对方案不熟悉易出现药物漏发、错发及未按方案回收等错误^[12-13]。为此，笔者所在医院机构扩增中心药库面积，对试验用药物进行专库专人专职的集中化管理。并与医院信息科协作构建基于 HIS 系统的临床试验药物信息化管理系统，实现试验药物的验收核对入库，研究者开具试验专用处方，药品管理员调配发放与回收，试验药物的库存计数与有效期管理，以及试验结束后剩余试验药物的退回与资料归档等操作均由信息化管理系统完成^[14]。保障试验用药物的接收、保存、发放、使用和回收各环节，规范受试者用药。

3 结果

现场查检 2018 年 1 月—6 月(活动前组)和 2018 年 7 月—12 月(活动后组)临床试验质量缺陷率进行比较。

3.1 有形成果

在以上 5 个对策实施完成后，计算目标达标率 = (改善后值 - 改善前值) / (目标值 - 改善前值) × 100% = (43 - 91) / (46 - 91) × 100% = 106.67%；计算改善幅度 = (改善前值 - 改善后值) / 改善前值 × 100% = (91 - 43) / 91 × 100% = 52.75%，达到了预期的目标。

对活动后的临床试验质量缺陷进行查检并绘

制柏拉图，见图 3。

3.2 无形成果

全体圈员从解决问题能力、品管手法运用、责任心、积极性、沟通协调能力和团队凝聚力 6 个方面进行自我评价，将成果绘制雷达图，见图 4。通过本期的 QCC 活动，圈员们各项能力均有较明显提高，其中解决问题能力提高最为明显。

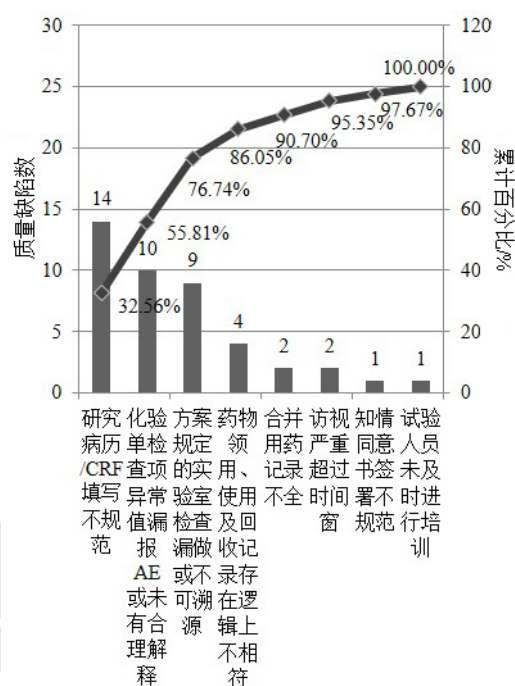


图 3 QCC 活动后药物临床试验质量缺陷统计柏拉图

Fig. 3 Plato of the quality defects of drug clinical trials after QCC activities

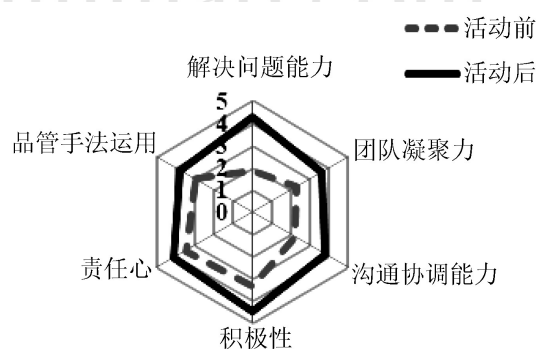


图 4 无形成果雷达图

Fig. 4 Radar map of intangible achievements

3.3 标准化处置

经讨论，将以上实施效果良好的对策保留，进行标准化，并纳入药物临床试验质量控制标准操作规程中以进行可持续改进。

4 检讨与改进

圈员以会议形式讨论“共进圈”开展过程中

的各个环节,对存在的优缺点进行汇总分析总结,并确定努力方向,为下一期 QCC 的开展做好准备,检讨与改进见表 2。

表 2 检讨与改进表

Tab. 2 Table of review and improvement

活动项目	优点	缺点与今后努力的方向
主题选定	切实改进药物临床试验质量	对于部分问题无法重点解决,本次 QCC 选择主题牵涉太广
活动计划拟定	与实际工作结合,合理分配任务	没有全面考虑到圈员的工作部门不同和工作时间较为分散,导致团队凝聚力不高
现状把握	现况把握数据真实	数据分析经验不足
目标设定	根据圈员能力,目标设定明确	期待下一期品管圈有更高挑战
解析目标	分析主要问题所在	药物临床试验质量缺陷原因较多,要加强分析、解决问题的能力
对策拟定	大部分对策针对性强、可操作性高、实用性强	还需要进一步拓宽思维,考虑更多对策
对策实施与检讨	全体圈员集思广益、群策群力	对策实施时间过长
效果确认	主题得到改善	继续努力持续性改进药物临床试验质量
标准化	对有效对策进行了标准化	严格执行所制定的标准
遗留问题	圈员们的操作手法和对品管方法的运用还不够熟练,有待改善	

5 讨论

结合笔者所在医院药物临床试验机构日常的质量控制管理,引入 QCC 手法开展为期 1 年的质量改进工作。通过对临床试验中质量缺陷的研究及分析,确定主要原因,拟定对策并一一实施,评估效果,临床试验质量缺陷率明显降低,由此显示本次 QCC 活动有效提升了笔者所在医院药物临床试验机构的质量管理水平。经过此次活动,全体圈员为了一个共同的目标努力协作,提高了工作积极性、责任感和解决问题的能力,加强了团队精神,学到了全新的管理方法。随着国家对药物临床试验的质量、对药物临床试验各个环节和各方面参与人员提出更高的要求^[15],在今后的工作中,笔者将继续运用 QCC 手法,不断提高药物临床试验质量管理水平,增强对受试者保护,提高机构的信誉。

REFERENCES

- [1] CHEN G, LIU X X, HUA P, et al. Practice effect evaluation of quality control circle in improving quality management of drug affairs [J]. Chin Hosp Manage(中国医院管理), 2016, 36(11): 78-80.
- [2] CHEN M, DOU Z H. Application of quality control circle in the hospital pharmaceutical affairs management in Nantong [J]. Chin Pharm Aff(中国药事), 2016, 30(6): 615-619.
- [3] WU J L, CHEN B, SHEN D P, et al. Analysis and intervention on the key links of the quality of drug clinical trials in our hospital [J]. J China Pharm(中国药房), 2017, 28(22): 3033-3036.
- [4] ZHANG J. Thoughts and countermeasures on strengthening construction of drug clinical trial institution in China [J]. Chin J New Drugs Clin Rem(中国新药与临床杂志), 2018, 37(6): 337-341.
- [5] LI T, LIU X W, LI X, et al. Application and practice of hospital information system-free medical order system in clinical trials [J]. Chin J Clin Pharmacol(中国临床药理学杂志), 2019, 35(7): 712-713, 717.
- [6] 张翌韦, 鲁瑞萍. PDCA 循环理论在药物临床试验质量控制中的应用研究[J]. 临床合理用药杂志, 2018, 11(9): 146-149.
- [7] PENG P, YUAN W A, HU Y H, et al. Interpretation of "Bulletin on the key points of on-site drug clinical trial date inspection released by China Food and Drug Administration" [J]. Chin J New Drugs(中国新药杂志), 2016, 25(7): 771-774.
- [8] PENG Z, WANG C W, CHEN Y, et al. Problems and countermeasures for data verification of drug clinical trial [J]. Chin Hosp Pharm J(中国医院药学杂志), 2018, 38(20): 2267-2272.
- [9] 鲁萌, 王健, 朱静静, 等. 医院药物临床研究协调员工作现状的调查分析[J]. 中国临床研究, 2017, 30(4): 543-545, 548.
- [10] ZHANG T X, LU M Y, ZHANG C X, et al. Discussion of clinical research coordinators management of drug clinical trial institution [J]. Chin J New Drugs Clin Rem(中国新药与临床杂志), 2016, 35(11): 778-780.
- [11] XIE Z W, FAN H Y, WANG L J, et al. Discussion of mode of risk-based closed-loop quality control involving clinical research coordinator [J]. Chin J New Drugs Clin Rem(中国新药与临床杂志), 2019, 38(2): 90-92.
- [12] 王璐璐, 刘慧, 王健. 我院临床试验用药品规范化管理模式的构建[J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 26(5): 345-347.
- [13] WANG L L, LIU H, WANG J, et al. Application of quality control circle on reducing the inner error of the management of clinical trial drugs [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2018, 35(4): 598-602.
- [14] NIU X Y, ZHANG X T, GAO Y L, et al. Realizing central investigational products management of high quality and high efficiency using information system [J]. Chin J New Drugs(中国新药杂志), 2018, 27(19): 2281-2285.
- [15] XIE J Q. Risk management of each actor involved in drug clinical trials in China [J]. China Pharm(中国药师), 2017, 20(06): 1100-1103.

收稿日期: 2019-02-14

(本文责编: 沈倩)