

六西格玛管理模式在临床试验药房质量管理中的应用

孟新源¹, 宋建忠^{1,2}, 梁永红^{1*}

1. 新疆医科大学附属肿瘤医院 药学部, 乌鲁木齐 830011; 2. 新疆医科大学 药学院, 乌鲁木齐 830000

【摘要】目的 在药物临床试验质量管理规范(GCP)药房质量管理中,通过运用六西格玛管理模式,提高临床试验用药物管理的规范性。**方法** 运用六西格玛法定义、测量、分析、改进与控制等步骤,优化GCP药房管理中药物的接收、储存、发放等关键流程。**结果** 运用六西格玛管理模式后,优化了GCP药房管理中药物超温、医嘱及处方差错、使用后剩余药物及空包装回收等关键流程,降低了相关问题差错率($P < 0.05$),有效避免了由于试验用药物管理不当带来的临床试验实施过程中方案偏离或违背。**结论** 六西格玛管理法能优化GCP药房药物管理流程,提高各环节管理质量,促进药物临床试验安全、有序开展。

【关键词】 GCP药房;六西格玛;管理模式;规范性;临床试验

【中图分类号】 R95

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2022)08-0061-05

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2022.08.012

Application of six sigma management mode in quality management of good clinical practice pharmacy

MENG Xin-yuan¹, SONG Jian-zhong^{1,2}, LIANG Yong-hong^{1*}

1. Department of Pharmacy, Tumor Hospital Affiliated to Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, China; 2. College of Pharmacy, Xinjiang Medical University, Urumqi 830000, China

【Abstract】Objective To improve the standardization of drug management for clinical trials by applying six sigma management mode in the quality management of good clinical practice (GCP) pharmacy. **Methods** Six sigma method was used to define, measure, analyze, improve and control the key processes of receiving, storing and distributing drugs in GCP pharmacy management. **Results** After applying six sigma management mode, the key processes in GCP pharmacy management, such as drug over temperature, the doctor's advice and prescription errors, residual drugs after use and empty package recovery, were optimized, and the error rate of related problems was reduced ($P < 0.05$). It effectively avoided the deviation in the process of implementing schemes due to improper management of experimental drugs clinical trials. **Conclusion** Six sigma management method can continuously optimize the management process of GCP pharmacy, improve the management quality of each link, and promote the safe and orderly development of drug clinical trials.

【Key words】 GCP pharmacy; six sigma; management mode; normative; clinical trials

药物临床试验是一种在人体(某类患者或者健康志愿者)中进行的系统性药物研究,包括临床试验中的试验药物、安慰剂、对照药等以确定药物的疗效与安全性^[1]。规范管理试验用药物是药物临床试验的核心内容之一。

六西格玛管理模式由西方企业家提出,通过定义(define)、测量(measure)、分析(analyze)、改进(im-

prove)与控制(control)模式持续优化企业管理流程,提高管理质量^[2-6]。随着我国社会快速发展,六西格玛管理模式逐步应用于医疗领域,优化了医疗机构复杂的管理流程,提高了医务人员工作效率,降低了医疗差错率,有效改善了医疗服务质量^[7-13]。新疆医科大学附属肿瘤医院自2013年药物临床试验质量管理规范(good clinical practice, GCP)资格认定至今,

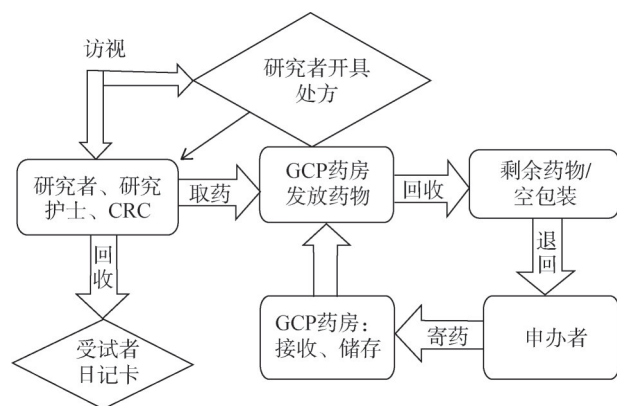
*通信作者:梁永红,本科,副主任药师,研究方向:医院药学。E-mail:2214487910@qq.com

临床试验药物管理采取中心化集中管理模式,设有 GCP 药房。药物管理是临床试验实施过程中的关键环节,管理过程中任何一个环节出现差错,都可能影响到药物质量,甚至导致整个临床试验的失败^[14-17]。为更加规范地管理试验药物,该院于 2019 年 7 月将六西格玛管理模式应用于 GCP 药房试验药物管理,取得了较满意的效果。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 资料

试验用药物与普通药物管理的主要区别为普通药物管理是一个开放式的管理,而试验用药物的管理是闭环式的管理。该院试验用药物管理流程见图1。GCP药房由2名专职药师负责管理,主要负责药物管理中接收、储存、发放、回收、退回等流程。收集该院GCP药房2018年1月至2020年12月的药物管理资料,统计分析六西格玛管理模式实施前、后管理流程改变带来的管理质量差异,进而评价改进效果。六西格玛管理模式实施前、后药物管理人员、药物接收、发放种类和数量等资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。



注: CRC 表示临床研究协调员; GCP 表示药物临床试验质量管理规范

图1 试验用药物管理流程图

1.2 方法

1.2.1 干预方法

运用六西格玛管理模式,找出影响GCP药房药物管理的关键因素并进行优化与改进,制定与之匹配的控制措施,确保药物管理流程的合理性与规范性。

定义阶段:运用六西格玛管理法,在GCP药房管

理中将“精细化管理、零差错”作为整体管理思路。目前药物管理过程中主要有以下问题:①药物运输过程中超温;②药物储存过程中超温;③药物领取时医嘱错误、处方信息有误;④药物领取时冷藏药物未使用冷藏恒温箱转运;⑤回收药物或空包装与发放数量不符;⑥药物储存过程中摆放混乱;⑦药物接收时账物不符;⑧药物近效期发放;⑨配制药物未及时记录相关信息等。

测量阶段:通过定期总结管理现状与定性访谈,对影响药物接收、入库、储存、发放、回收等主要环节进行测量,影响因素主要分为 GCP 药房管理者、临床研究者、研究护士、药物配送公司、临床协调员、受试者,分析各管理环节中可能产生影响药物质量的潜在问题。

分析阶段:成立由研究者、药物管理员、临床协调员、快递公司代表成员组成的小组,在现有问题的基础上,通过头脑风暴并采用根本原因循环分析法从各个层面及角度进行深入探讨。确定药物超温问题、药物接收时质量问题、药物储存过程中存放问题及药物领取使用过程中相关问题。经过讨论,认定药物接收、发放过程中药物管理员应严格遵守“四查十对”,研究护士在药物领取、配制、使用过程中认真落实“三查七对”,快递公司人员应增强责任心,做到药物即到即送,健全 GCP 药房中硬件设备,如药物储存冷链温控系统,空调等。引入 5S(整理、整顿、清扫、清洁、素养)管理理念。同时提出严谨的工作态度是提高精细化管理效率降低差错率的重要因素。

改进阶段:通过小组成员讨论分析制定优化措施,落实质量改进方案。在新版本《药物临床试验质量管理规范》的基础上结合该院GCP药房的实际情况,对药物管理制度及标准操作规程(standard operation procedure, SOP)进行内容增补和细化。①明确药物接收要求:明确了药物超温后可接受申办者评估的时限及对本地物流公司接到配送药物的配送要求,药物超温(超低温或超高温)4 h以内,首先将药物隔离,由申办者评估后,将评估结果邮件形式发送至临床试验机构办公室邮箱,打印邮件与药物接收单一起装订备查,超温4 h以上或温度数据记录不全时拒绝接收药物;条件允许的情况下,每年对试验药物配送公司物流人员进行培训,提出试验药物配送须遵守

即到即送原则;药物储存过程中申请具有超温报警功能的电子冷链系统,冷藏药物超温报警温度范围设置为 $2.5^{\circ}\text{C}\sim 7.5^{\circ}\text{C}$,在温度即将超温前及时处理异常情况。②细化了研究者开具医嘱及书写处方的注意事项:开具医嘱应严格按照研究方案根据患者身体指标计算给药量及选择给药方案,给药剂量需经临床研究协调员复核计算给药剂量;在药物的发放与使用过程中细化了对临床研究者的定期处方书写培训。药物管理员发现处方用药剂量有误,有权拒绝发药,并电话告知研究者,重新计算用药剂量、开具处方,初次使用试验药物需临床研究协调员协助复核,领药时需将随机系统随机信件打印,同处方一起装订作为领药凭证。③严格控制冷藏药物领取后转运条件:对于冷藏注射类及口服类药物要求领取后必须使用恒温箱转运至临床科室使用,且转运过程中严格记录温度,若出现超温情况应如实记录,等待申办者评估后使用。发现冷藏药物未使用冷藏恒温箱转运不符合本中心领药流程,应拒绝发药。④药物回收标准操作规程中增补了剩余药物及空包装退回的具体要求:回收药物或空包装与发放数量不符时,对患者进行药物依从性教育及日记卡填写培训,并告知剩余药物及空包装回收的重要性,对于多次用药教育后无效者,可拒绝发药,并告知研究者同时向伦理委员会报备。

控制阶段:作为六西格玛管理模式的最终阶段,药物临床试验机构办公室将前期改进成果进行评价,建立GCP药房精细化管理流程,并持续改进,将已优化管理流程新增至GCP药物管理标准化操作规程中,达到动态管理的目的。

1.2.2 观察指标 ①药物超温:统计分析六西格玛管理实施前12个月(2018年7月至2019年6月)及实施后12个月(2020年1月至2020年12月)药物运输过程中、药物储存过程中超温情况。②医嘱差错:统计比较西格玛管理实施前、后2个时段研究者医嘱差错,开具处方时药物剂量错误,研究者在处方中书写药物随机编号时誊抄错误等情况。③冷藏药物领取后转运恒温箱使用率:比较六西格玛管理实施前6个月(2019年1月至2019年6月)及实施后6个月(2019年7月至2019年12月)2个时段中冷藏药物领取后冷藏恒温箱使用情况。④剩余药物及空包装回收:在不同时间段随机抽取800次用药记录,比较六西格玛

管理实施前、后注射类药物及口服类药物发放后,再次访视时回收药物空包装和剩余药物情况。

1.3 统计学方法

数据分析采用Minitab软件进行,计数资料用率(%)表示,采用 χ^2 检验进行组间比较,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 药物超温率

运用六西格玛管理模式分析出具体问题为:夏季天气炎热,恒温箱内冰块融化,导致药物运输超高温;冬季西北气候寒冷,药物未及时送达该院中心试验药房,导致药物运输超低温;由于前期药物储存冰箱未安装冷链超温报警系统,导致药物超温不能及时发现。改进措施:药物运输过程中,药物超温4h以内,首先将药物隔离,后由申办者评估最终确定药物是否可继续使用,超温4h以上或温度数据记录不全时拒绝接收药物;药物储存过程中,安装了具有超温报警功能的电子冷链系统。改进措施实施后,药物运输及储存过程中超温次数及比率明显减少($\chi^2=6.643$, $P<0.05$),差异具有统计学意义,见表1。

表1 六西格玛管理实施前后药物超温情况[n(%)]

时间	样本量	药物运输超温	药物储存超温
实施前	367	18(4.9)	9(2.5)
实施后	425	9(2.1)	5(1.2)

2.2 医嘱及处方差错率

运用六西格玛管理模式分析出具体问题为:研究者用药量计算错误,开具处方时药物剂量与实际不符;研究者在处方中书写药物随机编号时誊抄错误等。改进措施:发现处方用药剂量有误,拒绝发药,告知研究者更正;开具处方,初次使用试验药物需临床研究协调员协助复核;领药时需将随机系统随机信件打印,同处方一起装订作为领药凭证。运用六西格玛管理模式后,医嘱及处方差错率较实施前显著降低($\chi^2=65.429$, $P<0.05$),差异具有统计学意义,见表2。

2.3 冷藏药物领取后转运恒温箱使用率

运用六西格玛管理模式分析出具体问题为:药物领取过程中,需冷藏药物,从GCP药房转运至临床科

表2 六西格玛管理实施前后医嘱及处方差错情况[n(%)]

时间	样本量	医嘱差错	处方差错
实施前	1232	48(3.9)	92(7.5)
实施后	1617	19(1.2)	39(2.4)

室过程中未使用冷藏恒温箱转运药物。改进措施:对于需2℃~8℃转运的药物,督促申办者必须提供冷藏恒温箱,并记录转运时间及温度;不符合本中心领药流程,拒绝发药。采用六西格玛管理模式显著提高了注射类及口服类冷藏药物转运过程中恒温箱使用率($\chi^2=7.263, P<0.05$),差异具有统计学意义,见表3。

表3 六西格玛管理实施前后冷藏药物领取后恒温箱使用情况[n(%)]

时间	样本量	使用冷藏恒温箱	未使用冷藏恒温箱
实施前	432	400(92.6)	32(7.4)
实施后	539	520(96.5)	19(3.5)

2.4 剩余药物及空包装回收率

运用六西格玛管理模式分析出具体问题为:访视回收空包装和剩余药物时出现日记卡记录与实际剩余药量不符或药物丢失;申办者接收回收药物后未及时返回药物退回登记表;临床试验项目结束后,申办者未及时回收剩余的藥物或空包装。改进措施:对患者进行服药依从性教育及日记卡填写培训;邮件形式告知负责该项目的监查员,接收退回物资后2周内反馈结果;督促临床试验监查员项目结束1个月后须回收所有药物相关物资。六西格玛管理模式显著提高了剩余药物及空包装的回收率($\chi^2=27.307, P<0.05$),差异具有统计学意义,见表4。

表4 六西格玛管理实施前后剩余药物及空包装回收情况[n(%)]

时间	样本量	注射类药物	口服类药物
实施前	800	483(60.4)	126(15.8)
实施后	800	519(64.9)	168(21.0)

3 讨论

3.1 药物运输过程中温控合格是试验用药物规范管理的先决条件

规范接收试验药物是药物临床试验药品管理中

的第一步,也是确保试验药物后续安全、有效使用的先决条件,所有临床试验药物均需从申办者仓库邮寄至本中心GCP药房,试验用药物温控条件为常温:15℃~25℃;冷藏:2℃~8℃,由于该院为专科医院,抗肿瘤新药研究中大多药物为冷藏类生物制品,故邮寄过程温控要求是既是难点又是重点。

3.2 六西格玛模式在该院药物管理中的作用

采用六西格玛管理模式后,该院对药物接收、配送及药物储存硬件设施提出了明确的精细管理要求,引入了5S(整理、整顿、清扫、清洁、素养)管理理念,并将有效管理模式下的具体要求增补入该院GCP药房管理标准化操作规程中,通过优化管理流程及引进新的管理模式有效改进了药物管理中药物超温、医嘱差错、恒温转运箱使用、剩余药物及空包回收等关键问题。在硬件设施配置方面,充分认识到了温度监控系统的重要性,申请购买了温度监控系统,当出现超温情况,药物管理员微信公众号会第一时间推送出超温预警提示,接收到预警提示后,药物管理员可根据实际情况采取调控应急措施^[18],有效减少了药物超温带来的方案违背或偏离,从而保证临床试验用药物的安全性和有效性。当发现用药医嘱或处方信息有误,须拒绝发药,告知研究者重新开具医嘱及处方。优化了剩余药物及空包装回收流程,即该院受试者将剩余药物及空包装(细胞毒类药物空瓶除外,依据临床试验方案要求决定是否回收空包装)归还研究护士/临床研究协调员,清点后交还至GCP药房,药物管理员根据受试者用药情况清点药物数量及空包装,并记录相关表格。试验用药物的收与发、余、退的数量必须保持一致性^[19-20]。优化后的“精细管理”理念,有效避免了由于试验用药物管理不当带来的临床试验实施过程中方案偏离或违背。

综上所述,六西格玛管理模式定义、测量、分析、改进与控制现存流程及问题,采用“精细管理、零差错”作为整体管理思路,找出影响GCP药房药物管理的关键因素并进行优化与改进,制定与之匹配的控制措施,改进GCP药房管理不足之处,提高各环节管理质量,促进了药物临床试验安全、有序开展。

【参考文献】

[1] 高建超,黄云虹,杨焕,等.我国药物临床试验监督和管理的方法

- 探讨[J].中国新药杂志,2017,26(18):2149-2153.
- [2] Bedi HS, Moon NJ, Bhatia V, et al. Evaluation of musculoskeletal disorders in dentists and application of DMAIC technique to improve the ergonomics at dental clinics and Meta-analysis of literature[J]. J Clin Diagn Res, 2015, 9(6) : ZC01-ZC03.
- [3] 刘纯,王盛.基于六西格玛的发动机台架试验质量改进研究[J].中国检验检测,2021,1(2):82-84,93.
- [4] 唐云娟,张斐朗.六西格玛方法在研发管理平台中的应用[J].装备制造技术,2021(2):242-244.
- [5] 张超,周炳海.六西格玛工具在铸铁合金质量改善中的应用[J].精密制造与自动化,2021(1):59-64.
- [6] 姚国清,刘来成.六西格玛在罗氏c701全自动生化分析仪系统的应用[J].检验医学与临床,2022,19(3):357-360.
- [7] 杨蔚苗.六西格玛模式在医院人力资源管理中的应用[J].产业创新研究,2019,12(12):143-175.
- [8] 叶林森.六西格玛管理用于药物临床试验启动前流程优化的初步探讨[J].临床合理用药,2021, 14(5):175-176.
- [9] 陈红霞,郭炎荣,危华玲.六西格玛管理模式在静脉用药调配中心中应用的效果评价[J].广西医学,2020,42(1):103-106.
- [10] 崔智超,李林林,李万俐,等.六西格玛管理对医院静脉药物集中调配中心化疗药物配制质量的控制[J].护理管理杂志,2017,17(6):441-443.
- [11] 陈波,张喜红,戴桂平,等.基于六西格玛方法优化医用耗材库存管理[J].医院管理论坛,2021,38(7):25-28.
- [12] 杜凤英,吴洁.六西格玛管理法对提高医生院感预警病例处理及时率的效果研究[J].医药高职教育与现代护理,2022,5(1):27-29.
- [13] 马红叶,洪燕英,郭宏林,等.六西格玛质量管理在临床肿瘤标志物检验质量控制中的应用[J].标记免疫分析与临床,2021,28(12):2162-2165.
- [14] 寇莹莹,冯继锋.抗肿瘤药物临床试验药品的科学化管理及其意义[J].临床合理用药,2015,8(1):18-19.
- [15] 叶玮,赵俊,李天萍,等.临床试验药物管理的经验[J].中国临床药理学杂志,2021,37(13):1714-1715.
- [16] 于文惠,梁雁,赵侠,等.基于GCP药房的药物临床试验质量管理[J].中国新药杂志,2019,28(3):314-318.
- [17] 唐铭婧,梅和坤,江学维,等.专职药师在临床试验用药品管理中的重要作用[J].中国新药杂志,2017,26(22):2710-2713.
- [18] 赵彤芳,元唯安,郁韶明,等.信息化管理系统在试验药物中心化管理中的应用[J].药物评价研究,2016,39(5):881-884.
- [19] 马颖,彭朋,元唯安.关于临床试验药物中心药房的管理和思考[J].中国卫生产业,2016,13(33):177-179.
- [20] 刘业娜,王艺,刘韬,等.某临床试验研究中心GCP药房的运作管理[J].今日药学,2016,26(3):213-216.

收稿日期:2022-07-06 本文编辑:杨昕