

PDCA 循环在渐冻症（ALS）临床试验启动的应用实践

陈春华^{1, 2}, 张高小², 于沛², 单璐琛^{2*}

1. 中山大学附属第一医院, 药学部, 广东 广州 510030

2. 暨南大学药学院, 广东 广州 510632

摘要: 目的: 在新药 TBN 治疗渐冻症 (ALS) II 期临床试验项目启动工作中引入 PDCA 循环法, 实现项目质量管理持续改进的目标。方法: 以 3 家研究中心两个季度数据, 评价 PDCA 循环方法干预前后研究中心启动过程的试验执行与质量变化情况。结果: 干预后的项目启动标准操作流程与文件管理体系进一步优化, 人员培训模式更多元化。增加对研究相关人员的培训次数, 试验文件归档错误率降低; 受试者安全性事件报告更及时, 受试者访视项目漏报或少报的情况有所减少。结论: PDCA 循环方法的干预提升了项目质量水平, 通过加强 ALS 项目整体的管理能力, 使 ALS 试验数据及受试者安全等管理工作的质量得到有效保障。

关键词: PDCA 循环法; 临床试验启动; 质量管理

The application practice of PDCA cycle in the initiation of clinical trials for ALS

CHEN Chunhua^{1, 2}, ZHANG Gaoxiao², YU Pei², SHAN Luchen^{2*},

1. Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510030, Guangdong, China;

2. College of Pharmacy, Jinan University, Guangzhou 510632, Guangdong, China)

Abstract: Objective: Introducing the PDCA cycle method in the initiation of the Phase II clinical trial of the new drug TBN for the treatment of ALS to achieve the goal of continuous improvement in project quality management. Methods: Data from three sites over two quarters were used to evaluate the changes in the trial execution and quality of the site initiation process before and after the intervention of the PDCA cycle method. Results: After the intervention, the project initiation standard operating procedures and the document management system were further optimized, and the personnel training model became more diversified. Increased the number of training sessions for site personnel, the error rate of trial document filing was reduced; the reporting of subject safety events became more timely, and the situation of under-reporting or missing reporting of subject visit items was reduced. Conclusions: The intervention of PDCA cycle method has improved the quality level of the project. By strengthening the management ability of ALS project team, the quality of trial data and subject safety management work has been effectively guaranteed.

Keywords: PDCA cycle method; Clinical trial initiation; Quality management

DOI:10.69979/3029-2808.24.3.017

肌萎缩侧索硬化 (Amyotrophic lateral sclerosis, ALS) 又称“渐冻症”, 是一种运动神经元罕见疾病, 进展快, 死亡率高, 病人平均生存期为 3~5 年, 最终会因肌肉萎缩、呼吸机麻痹而死亡^[1]。首个被 FDA 批准用于 ALS 治疗的药物是利鲁唑, 但利鲁唑通过延缓肌萎缩患者的呼吸功能衰竭时间, 其平均生存期也仅延长 2~3 个月; 第二个自由基清除剂依达拉奉也仅能缓解患者的部分症状。显然 ALS 患者群体迫切需要有效的治疗药物, 开发新的 ALS 相关治疗药物有巨大的临床价值、市场需求。

TBN (药物代码) 是由广州某医药科技公司开发的全新 1 类创新化学药, TBN 能够通过血脑屏障, 具有良好的自由基清除作用, 可以通过激活 AMPK/PGC-1 α 信号通路保护神经细胞损伤和改善线粒体功能的作用, 是一个多功能的候选新药^[2]。本文开展的质量管理实践是基于 TBN 治疗 ALS II 期临床研究启动阶段工作, 通过实践分析促进项目的质量管理体系建设、确保其全过程的质量可控, 推进临床试验工作进程从而加快罕见疾病药品上市时间, 尽早为患者带去获益。

临床试验启动工作在临床研究周期中是多元、耗时、

繁杂的一个环节,这一环节中每一个工作的失误将会导致整体临床试验发生延误,甚至是目标的偏离导致研究最终失败。成功启动临床试验的同时要保证试验质量与进度,需要协调临床试验多方的工作,并确保每一个项目操作过程都能合规执行。提高缩短研究中心启动时间,让临床研究工作按计划进行,能够为企业产生巨大的经济效益,早日造福患者^[3,4]。

试验启动涉及的流程主要包括研究者会议、立项与伦理、协议审查、试验物资准备、启动会召开、团队及管理、标准操作流程的制定与培训等内容^[5]。研究者在项目启动前熟悉方案重点、难点等内容,有利于提升项目的质量水平;研究启动过程前期的立项、伦理审查、协议签署等任务必须按照特定的 SOP (Standard Operating Procedure, SOP) 进行^[6]。Lai^[7]等回顾分析了与 III 期临床试验启动相关的文献,建议启动工作过程需加强临床试验人员的管理,可能会减少项目启动的延误。项目管理团队中,项目相关负责人员如医学经理、数据经理、临床研究助理 (clinical trail assistant, CTA)、临床监查员 (clinical research associate, CRA) 等与研究团队建立良好的沟通与合作,是项目管理其中一项基本职能也是促进项目有利发展的关键要素;受试者安全、数据完整性是项目监管的主要目标,通过有效的项目管理和完备的员工培训可以实现这些目标。

综上,在研究中心启动前,研究者评估、科学性审查、良好的试验物资管理、人员培训及标准操作流程的制定等工作可促进临床试验加速启动,并在后期临床试验质量监管工作发挥重要的作用。PDCA 循环法在质量管理工作当中被广泛使用,且成效显著、可操作性强;PDCA 循环法又称为“戴明环”、“品管圈”,该方法内容为 P: plan-计划;D: do-执行;C: check-检查;A: action-调整,关键环节是“持续改进”^[8]。在临床试验数据记录管理工作当中,运用 PDCA 循环法,有利于质量控制手段得到完善和提升,是一种全面且持续改进的质量方法和理论,在临床试验管理工作当中也有相关实践的例子^[9]。仲丽^[10]等运用全面的、可持续的循环管理方法,提升中心临床试验大量项目临床试验资料管理的质量水平和办事效率。有学者通过品管圈初步寻找质量问题,对数据记录涉及的对象如病例报告表、研究团队人员、流程建设等方面,制定一系列操作规程、规范工作要求^[5]。结合研究中心的三级质控^[11],将 PDCA 循环改进方法与专业的内部工作质控、监查员访视与科室质控等有机结合,总结得出确保数据记录的真实性、准确性、完整性、及时性和规范性的质量管理模式^[12]。

1. 研究对象与方法

1.1 研究对象

以 TBN 治疗 ALS II 期项目实践为研究案例,根据项目特点对项目启动流程相关节点制定对应管理流程、规范管理文件与项目人员。ALS 项目特点包括:终点指标以 ALS 量表评分为依据、根据患者发病进程设置现场随访与电话随访内容、以患者自愿为前提开展脑脊液样本采集工作。

1.2 研究方法

采用 PDCA 循环法,在 ALS 项目启动阶段发现问题、制定解决方案、实证分析检验结果、质量改进的过程实现项目质量的提升。实践结果检验阶段采用描述法、比较法对实践成果进行分析。

2. 结果分析

2.1 P (plan) 计划—挖掘项目存在的问题

分别从文件管理、操作流程、人员培训这三个方面汇总、分析项目启动准备过程可能发生的问题与隐患。

2.1.1 项目文件机械化套用

目前项目文件的管理普遍存在的问题,即缺乏对特定项目的 SOP 文件。根据试验特点,项目组应制定配套的 SOP 文件而非机械化套用于所有项目,并且文件体系目录需不断更新,尤其是 II 期项目平均需要耗费 1~3 年时间,没有完备的文件体系和完善的文件管理流程,关键数据文件将面临缺失的风险。

2.1.2 操作流程不规范

临床试验启动前,项目组因未预先对项目操作流程细节作统一要求,导致试验启动会议过程存在阻碍及人员培训不到位等,会议结束后项目团队需要耗费更多的人力、物力去解决由此产生的系列问题。此外,罕见疾病研究流程有一定特殊性,ALS 患者还可能涉及脑脊液样本采集,而脑脊液的采集对时间要求严格,需提前明确相关 SOP 以保证采集样本的有效性,并保护受试者安全。

2.1.3 人员培训不足

项目在准备启动的关键阶段没有完备的培训机制,在原有成员对项目不够熟悉的问题基础上加入新的项目成员,导致项目开展全过程的培训不能系统地覆盖到全员。此外,不同参与方如申办方/CRO、同一中心不同临床研究协调员 (clinical research coordinator, CRC)/CRA 等由于培训的不足而实施不同的操作内容导致不同的工作结果。项目团队成员稳定性差且培训不足的项目组,项目操作标准严重不一致,最终给数据质量带来重大风险。

2. 2D (do) 实施—解决项目发现的问题

2. 2. 1 文件管理体系化

临床试验文件夹分为研究者文件和临床试验主文件，基于本研究项目的特点以及项目当前存在的问题在启动前对项目文件进行系统整合，使文件管理体系化。

(1) 根据试验进程细分目录：试验准备阶段、试验进行阶段、试验结束阶段；(2) 根据试验流程细分目录（以研究者文件为例）：研究中心访视记录、项目团队通讯录（及更新）、研究相关材料、盲态文件（如适用）、合规性文件、多方协议、研究者资质、实验室/设备材料、试验物资管理、会议/培训、受试者信息、生物样本管理、质量管理、报告文件、其他；(3) 根据试验管理对象细分目录（以试验药物为例）：试验药物出入库、储存温度记录、分发回收记录、返还记录、销毁记录、运输记录、其他。

2. 2. 2 项目流程 SOP 制定

以下将根据研究项目流程介绍开展本项目的 SOP 制定要点：

(1) 研究中心筛选：线上和线下形式相结合。通过电话或邮件等方式，与研究中心洽谈项目意向并进一步实地考察工作，完成筛选访视报告。(2) 研究中心立项：CRA/CTA 需根据目录打印、盖章立项文件，并同步准备电子版资料。对文件完整性进行自查，及时与机构审核人取得联系并更新文件上传。(3) 伦理审查会议：完成伦理审查会上会材料的递交，对接研究者确定伦理审查会议 PPT 等细节。会议过程医学经理、项目经理按需参加伦理会议，协助答复会议相关问题。CRA 负责反馈关于伦理审查会议过程中专家对知情同意书、受试者招募广告等文件的审查意见，项目组讨论后进行书面回复。

(4) 协议签署及启动会召开：根据不同研究中心要求，可在完成协议签署工作后开展项目启动培训会议，也有同步开展协议签署与启动会召开的情况。启动会召开前 CRA 与项目组共同确定会议材料，与主要研究者、机构协商会议时间、地点和参会人数等，会议过程做好相关培训记录，协助项目理解答研究中心提出的问题，会后及时整理答复。(5) 临床操作相关流程的制定：ALS 受试者如同意进行生物标志物研究，在基线期与最后一次随访，受试者需进行生物标本的采集。生物标志物采集（以脑脊液为例）要求受试者采集后平躺 6 小时，因此需要安排受试者住院并术前检查。规范操作流程见图 1。

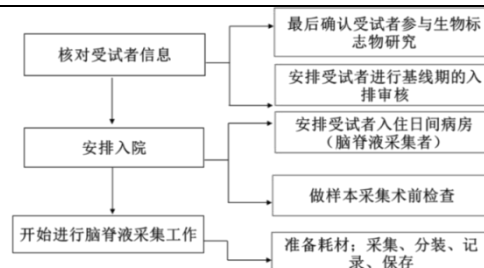


图 1 受试者样本采集流程（以脑脊液为例）

2. 2. 3 人员培训多元化

CRA、CRC、研究者、医学等人员相结合的培训模式构成多元化的培训模式。由项目经理按周/按月组织项目会议，包括对项目人员（CRA、CRC、质量管理人员）的工作进度汇报，对存在的问题进行讨论，由项目组讨论决定解决措施。医学经理定期组织医学管理会议，提高项目人员的方案依从性。CRA 对研究中心人员（研究者、CRC）进行项目工作培训，尤其对于新增的研究者，CRA 需要培训并完成授权工作方可进入研究。项目标准包括方案入选、排除标准、方案偏离界定等，CRA 需要加强对中心参与人员的培训，做好相关记录以落实项目要求。

2. 3 Check 检查—检验执行效果

以项目 M、N、P 三家研究中心指标变化情况作为实施管理策略前后成果检验。指标包括试验人员的培训情况、文件存在归档错误的频次、安全性事件迟报或漏报、受试者访视项目迟做或漏做频次、受试者入组率及筛败率（表 1）。

表 1 研究中心干预前后指标对比

研究中心	阶段*	试验人员培训频次	文件归档错误频次	安全性事件迟报或漏报频次	受试者访视项目迟做或漏做频次
M	季度 1	5	16	4	3
	季度 2	9	6	2	1
N	季度 1	3	20	5	4
	季度 2	7	10	2	2
P	季度 1	2	18	5	3
	季度 2	6	10	3	1

注：*季度 1 为项目 PDCA 循环法干预前时间段，季度 2 为干预后时间段

由结果可知，干预后研究中心的试验人员培训次数均有所上升，研究中心都增加了 4 次培训；研究中心的文件归档情况也有所好转，M 研究中心的文件归档错误频次由 16 次下降到 6 次，错误率下降了 62.5%。出错较多的 N 研究中心，文件归档错误减少了五成。M 研究中心在干预前的安全性事件漏报或迟报为 4 次，干预后下

降为2次;其受试者访视项目迟做或漏做事件发生两次,经过干预后一个阶段内该情况不再发生。N、P 研究中心安全性事件漏报或迟事件分别下降了 60%、50%,受试者访视项目迟做或漏做事件分别下降了 50%、67%。

通过一系列举措,研究中心启动的质量管理策略初显成效。不同研究中心的质量改善水平各不相同,但各研究中心的质量水平都显示一定程度的提升。

2.4 Action 调整—质量改进调整

对采取的措施进行归纳、总结、加强,使得 PDCA 循环持续改进项目质量。经过本次的质量管理工作,完善了项目的文件管理体系,基本满足临床操作过程文件夹实时更新的要求;但结合渐冻症受试者退出随访及失访较为普遍的情况,可以新增文件级别,如操作性文件、说明性文件,及时归档受试者的随访相关文件,使文件层次更立体、归档文件方便查找。按方案要求执行外,流程操作和人员培训环节也应关注 GCP 等法律法规的更新,新增对应的操作说明要求如不良事件的定义与报告等。此外,人员的培训工作应当适时转变角色,接受培训的人员也可以成为“培训者”,将实践过程遇到的问题与解决策略进行分享,强化培训所学内容,并逐步巩固多元化培训模式内核。

3. 结论与讨论

实践结果表明,经过 PDCA 循环的干预,项目研究中心质量水平明显提升,也进一步证实了加强项目团队管理能力、提高项目操作的可行性是全面提升质量的一个重大举措。为确保新药研究数据质量科学、可靠,临床试验的设计如试验操作细节完善与否将影响最终的试验数据情况。罕见病临床需求更迫切,新药上市的呼声更大,试验进度备受关注,为此项目管理者更需要加强试验数据质量监控与受试者安全的保护工作。

标准的制定是为了工作执行的高效性与准确性,完备的人员培训机制可以落实操作标准^[12]。如前所述,II 期临床试验项目并不是一朝一夕可以完成,整个流程的完成需要 1~3 年的时间;启动延迟的临床试验研究中心降低了试验的有效性,并增加了药物开发的时间和成本^[3]。我国从事临床试验的人员群体随着临床试验的不断发展也在不断壮大,市场有更多的人才可供选择,意味着人员流动率也随之上升。若项目执行人员频繁更换,自身培训或对研究人员的培训工作不到位将导致试验质量风险上升。在临床操作过程当中,人员、设施、操作等环节都会影响方案执行过程的依从性。

没有记录就没有发生,文件作为数据载体之一,临

床试验操作细节均需要记录在案^[5]。文件更新、操作流程制定工作只是项目管理中的冰山一角,项目执行过程的沟通培训在项目成立开始便需要一以贯之。经过 PDCA 循环工作项目的文件执行与人员培训都可以覆盖整体要求,项目质量管理水平提升较为明显,但因实践样本与项目开展进程的限制,本文未能扩大试验内容。PDCA 循环法的干预对研究中心启动环节的质量管理探索工作有了初步成效,在后续的研究中可将此循环方法引入其余研究中心以促进项目整体的质量上升。

参考文献

- [1]樊东升,陈璐.运动神经元病的诊断和分类[J].中华神经科杂志,2019,(12):1065-1066-1067.
- [2]李沙,王磊,陈海南,et al.川芎嗪硝酮衍生物在大鼠体内的组织分布研究[J].中国临床药理学杂志,2011,27(01):42-45.
- [3]王金霞.临床试验项目准备及启动阶段的时间管理[J].上海医药,2019,40(15):72-74.
- [4]杨敏,程国华.药物临床试验各环节的质量管理[J].中国现代应用药学,2019,36(15):1967-1971.
- [5]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].临床合理用药杂志,2021,14(14):175-176.
- [6]蔡君龙,吴建元,陈博,et al.医疗机构对临床试验项目立项审查工作的改进方法[J].中国医药导报,2019,16(18):159-162.
- [7]Lai J, Forney L, Brinton D L, et al. Drivers of start-up delays in global randomized clinical trials[J]. Ther Innov Regul Sci, 2021, 55(1): 212-227.
- [8]孔敏,季晓慧,朱露莎,et al. Pdca 循环法在改进药物临床试验质量管理中的应用[J].中华医学科研管理杂志,2021,34(01):27-30.
- [9]鲁萌,朱静静,朱晓芳,et al. 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(02):237-241.
- [10]仲丽,殷佩浩,杨帆平,et al. Pdca 循环法在我院药物临床试验资料管理工作中的实践[J].中国中医药现代远程教育,2017,15(01):39-41.
- [11]全婷,曾代文,严晓梁.药物临床试验机构质量管理[C].中国药理学学会药物临床试验专业委员会首届学术研讨会,中国上海,2013.
- [12]高杨勇.X 公司药物临床试验质量管理优化研究[D].吉林大学,2020.