

医院制剂如意金黄软膏粒度检查不合格的根本原因分析

黄竞, 马瑞生, 张妍, 杨毅恒* (北京大学第三医院, 北京 100191)

摘要 **目的:** 分析和确定北京大学第三医院制剂如意金黄软膏 (RYJH 软膏) 粒度检验不合格的根本原因, 制定改进措施, 促进医院制剂质量的持续改进。**方法:** 利用根本原因分析法 (RCA) 对事故进行回顾性追踪与分析; 通过组建事件 RCA 工作小组, 进行主、客观的资料收集; 运用鱼骨图辨识事件发生的近端原因和根本原因。基于根本原因, 工作小组从人员、设备、物料、方法 4 个方面提出改进措施并在相应环节实施。同时排查了体系中的同类和类似的疏漏与风险。**结果:** 通过 RCA 发现, 从业人员的质量意识不强, 缺乏对制剂检验指标适用性核查的意识, 制剂原料和制剂成品粒度项检验标准前后不衔接, 是本批次制剂粒度项不合格的根本原因。**结论:** 通过对制剂检验不合格的典型案例进行 RCA 分析, 实现了医院制剂质量持续改进。

关键词: 根本原因分析; 医疗机构制剂; 质量检验; 粒度检查; 如意金黄软膏; 质量持续改进

中图分类号: R943 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2017)07-0775-05

doi:10.16153/j.1002-7777.2017.07.011

Root Cause Analysis of the Unqualified Particle Size of Hospital Preparation RYJH Ointment

Huang Jing, Ma Ruisheng, Zhang Yan, Yang Yiheng* (Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China)

Abstract **Objective:** To analyze and determine the root cause of the unqualified particle size of hospital preparation RYJH ointment and to develop measures to promote the quality of the hospital preparation. **Methods:** Root cause analysis (RCA) was adopted to carry out retrospective tracking and analysis of the event. RCA group was organized to collect subjective and objective data using fish bone diagram tool to determine the proximal and root causes. Based on these root causes, the group suggested 4 levels of improvement measures, including staff, equipments, raw materials and testing standards, and carried out improvement measures based on the causes. The group also screened the similar omissions and risks in the system to avoid the recurrence of events. **Results:** The root causes of the event were as follows: the weak quality consciousness of the hospital employees, the lack of awareness of verifying applicability of the test indicators, and the discrepancy in particle size testing standards between raw materials and finished preparation. **Conclusion:** Continuous improvement of quality of hospital preparations was achieved through RCA of typical cases.

Keywords: root cause analysis; hospital preparation; quality inspection; particle size testing; RYJH ointment; continuous improvement of quality

医疗机构制剂（以下简称医院制剂），是指医疗机构根据本单位临床需要而常规配制、自用的固定处方制剂。根据《药品管理法》^[1]要求，医院制剂必须按照规定进行质量检验；在使用时也应遵循《医疗机构制剂配制质量管理规范》^[2]（简称GPP）的要求凭医师处方在本医疗机构使用。医院制剂对解决临床特需和急需用药、弥补商品药供应的不足、发展临床特色医疗起到了重要作用。既往由于医院制剂在医疗机构中的从属地位，与商品药相比，国家对医疗制剂在审批、配制、使用等各个环节的要求均较低，针对医院制剂管理和使用过程中的风险往往认识不足甚至忽略^[3-4]。近年来，随着风险管理在各个领域的逐步开展，政府部门对医院制剂的监管和抽验力度也不断加大，医院制剂潜在的问题也随之显现^[5-7]。

根本原因分析（root cause analysis, RCA）作为事故调查的重要方法，目的是分析和消除事故的根本原因，提出改正和预防的措施，防止同类或类似事故再次发生。确定事故的根本原因有助于体系的改善，减少因差错而产生的成本^[8]。美国医院药师协会指出，错误的发生往往是来自于不良的系统设计、作业流程及工作条件等，致使医务人员疏于发现。根本原因分析法的基本理念是以系统改善为目的，而非将问题归咎于某个人身上^[9-10]。

如意金黄软膏（以下称RYJH软膏）为北京大

学第三医院皮科和外科的常用制剂，具有正式的制剂批准文号，临床用于热毒淤滞肌肤所致的疮疡阳证，症见红肿热痛，亦可用于跌打损伤^[11-12]。2015年某批次的RYJH软膏在药监部门的制剂抽验中，发现粒度检查项不合格。本文应用RCA对粒度项不合格的原因进行剖析，分析了粒度检查不合格的根本原因，制定了改进措施，并举一反三排查了系统中的其他类似隐患，保证了医院制剂质量的持续改进。

1 根本原因分析法对粒度不合格原因进行分析

1.1 成立RCA小组

由制剂室7人和药检室2人组成9人工作小组，由制剂质量管理组织负责人担任组长。小组成员均熟练掌握相关的制剂工艺和检验流程，具备独立调查和客观分析问题的能力，符合RCA对团队组成人员资质的要求^[13]。

1.2 确定目标

确定需要解决的问题，即如何使得RYJH软膏粒度项达标。《中国药典》2015年版四部附录^[14]混悬型软膏剂粒度项下规定，混悬型软膏应不得检出大于180 μm的粒子。

1.3 资料收集

为了便于查找事件的根本原因，工作小组对RYJH软膏的生产工艺和内部质控流程进行分步骤还原，制作流程图，见图1。

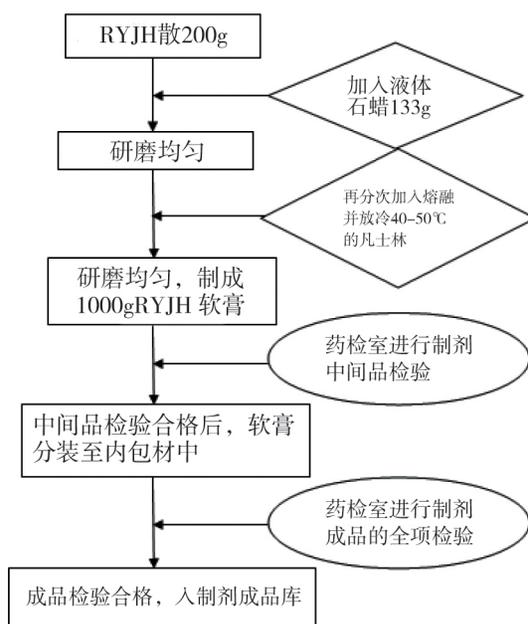


图1 RYJH软膏的生产工艺和内部质控流程

1.4 辨识事件的近端原因和根本原因

RCA工作小组开展“头脑风暴”，对流程图中的每一个步骤，按照质量管理要素进行逐一剖析。列出了与事件发生相关的各种原因。采用管理分析

工具“鱼骨图”从“人、机、料、法、环”5个方面进行分析和讨论，找出导致事件发生的所有原因。详见图2。

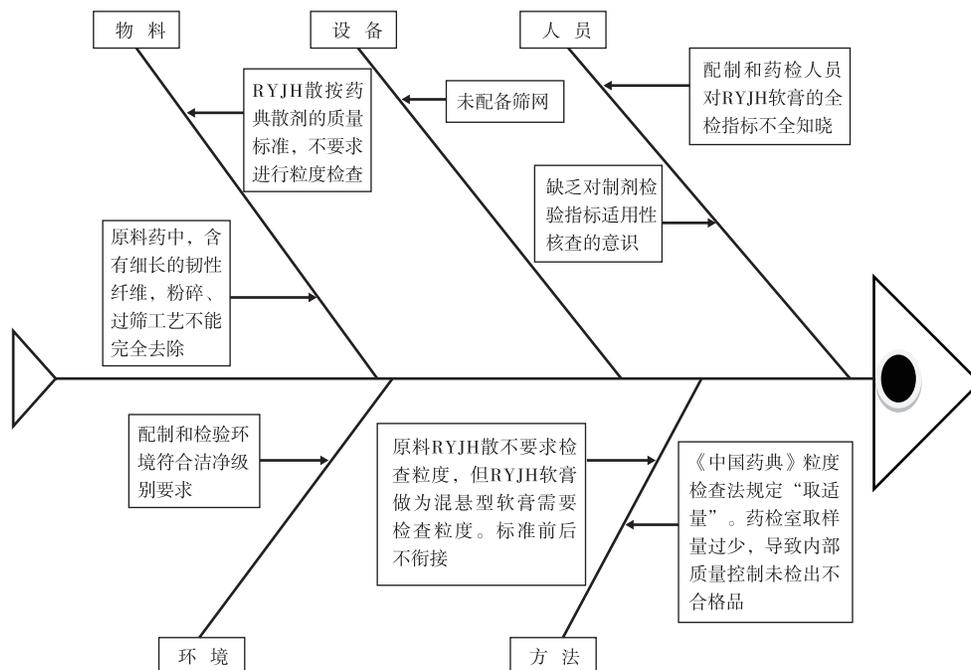


图2 如意金黄软膏粒度检查不合格原因鱼骨图分析

1.5 确认根本原因并提出改进措施

利用鱼骨图对粒度不合格的所有相关原因进行整理分析，按照人员、设备、物料、方法、环境5个要素，找出系统中现存和潜在缺失。

找到所有原因后，工作小组通过对每一个原因提出“当此原因不存在时，问题还会发生吗？”，以及“当原因被纠正或排除，此问题还会因相同因素而再发生？”，如果答案为“否”就是

根本原因，答案为“是”就为非根本原因^[15]。

工作小组依据以上判定原则，通过讨论和分析，最终认定此次粒度不合格事件的两个根本原因：其一，从业人员的质量意识不强，缺乏对制剂检验指标适用性核查的意识；其二，制剂原料和制剂成品粒度项检验标准前后不衔接。

同时工作小组针对寻找出的每个原因逐项提出改进措施。详见表1。

表1 如意金黄软膏粒度不合格原因及改善措施

| 要素 | 存在问题 | 是否为根本原因 | 改进措施 |
|----|-----------------------------------|---------|---|
| 人员 | 1. 配制和检验人员对 RYJH 软膏的全检项目内容并不完全知晓。 | N | 组织制剂室专项培训，举一反三。按照现行版药典，梳理所有制剂品种的质量标准。排查出标准不合理和前后不衔接的制剂品种。 |
| | 2. 缺乏对制剂检测指标适用性核查的意识。 | Y | |
| 设备 | 对外购的 RYJH 散投料之前没有过筛。 | N | 定制孔径为 100 目的筛网，投料前对如意金黄散过筛。 |

续表 1

| 要素 | 存在问题 | 是否为根本原因 | 改进措施 |
|----|---|---------|--|
| 物料 | 1. 按照 2015 年版《中国药典》，RYJH 散按照散剂通则项下的规定，不要求进行粒度检查。而由 RYJH 散制成的 RYJH 软膏按照混悬型软膏剂要求检查粒度。 | Y | 客观上存在粒度项检验标准前后不衔接的问题。经与药审部门沟通，修订了该制剂粒度的检验标准。新的质量标准已经上报。 |
| | 2. RYJH 散药味中，存在有黄柏等韧性大且细长的纤维，粉碎、过筛工序不能将所有大于 180 μm 的粒子完全拦截。 | N | |
| 方法 | 药检室在进行制剂中间品、成品的粒度检验时，取样量偏小，导致内部质量控制未能检出不合格品。 | N | 药检室适当加大检验时取样量，完全按照《中国药典》2015 年版混悬型软膏剂项下粒度检查法“取供试品适量，置于载玻片上涂成薄层，薄层面积相当于盖玻片的面积，共涂 3 片，照粒度和粒度分布测定法（通则 0982 第一法测定，均不得检出大于 180 μm 的粒子 ^[13] 。检验过程双人核对。 |
| 环境 | 配制和检验环境符合洁净级别要求。 | N | |

1.6 实施并评估

表1中列出的“人、机、料、法、环”5个方面的改进措施，均由工作小组贯彻和实施。根据实际情况修订后的RYJH软膏粒度项的质量标准已经上报到药品审批部门，待批准后，可进行该制剂实施改进措施的后续评估。

2 讨论

根本原因分析法多被用于调查生产相关的复杂关键事故或风险，以及重复发生的事故，也包括未遂事故（near miss）。其目标是寻找技术和管理层面的原因，而不是人为失误（human error）^[16]。

就本案例而言，确定的两个根本原因也是涵盖了技术和管理2个层面的内容。按照GPP的要求，制剂质量管理组织对制剂生产全过程的质量负责^[2]。从业人员的质量意识对制剂质量起到至关重要的作用。事故的发生从一定程度上揭示出质量管理方面的疏忽。另一方面，配制和检验人员对检验标准的适用性没有进行排查，没有在第一时间意识到该制剂的质量标准存在前后不衔接的问题，也是导致事件发生的根本原因。为此，我院制剂系统召开了专项培训会，举一反三地梳理了其他制剂品种

质量标准中的类似问题，以避免风险再次发生，并通过培训提高了全员的质量意识。

从该制剂本身的特性而言，所用原料RYHJ散由10味药材组成。其中部分药味，例如黄柏，存在韧性大的纤维，呈细长条状，用一般的粉碎方法和过筛工序很难使其粒径控制在180 μm 以内。原料药的粒度直接影响制剂的粒度，也是制剂成品粒度不合格的重要原因。为此，我们与药品审批部门沟通，将质量标准中粒度项的表述修订为“均不得检出直径大于180 μm 的粒子”。

制剂粒度检验的具体操作应按照《中国药典》2015年版一部附录^[14]“粒度和粒度分布测定法”进行。测定法要求“取适量供试品，置于载玻片上……”。对于“适量”一词的理解，检验人员容易产生偏差，致使药检室在内部质量控制时，取样量偏少，导致内部质量检查没有检出粒径超出标准的粒子，这也是事故最终发生的一个重要原因。

医院制剂在医院的诊疗过程中扮演着重要角色，有着不可替代的作用。近年来，随着风险管理在医院各层面的逐步开展，我院制剂室也尝试运用质量管理工具排查隐患，评估、分析并解决管理体

系中的问题。在实践过程中发现,医院制剂的质量控制体系相比商品药而言,确有一定差距。主要表现在,医院制剂质量标准制定不统一,医院制剂软硬件设施投入不足,人员质量意识淡薄,培训不到位等等^[17-18]。

3 结论

本文以我院制剂单项检验不合格为典型案例,应用质量管理工具RCA剖析该制剂的生产检验流程,确定了事件发生的根本原因,并逐一针对所有原因制定和落实改进措施,用科学的手段保证医院制剂质量持续提升。

参考文献:

- [1] 药品管理法[S]. 2015.
- [2] 国家食品药品监督管理局. 国家食品药品监督管理局令第27号 医疗机构制剂配制质量管理规范: 试行[S]. 2001.
- [3] 卢今, 沈爱宗, 唐丽琴, 等. 医疗机构制剂风险评价[J]. 中国现代应用药学, 2014, 31(4): 502-505.
- [4] 宋洪涛, 张晶, 周欣, 等. 当前医院制剂发展策略与研发思路探讨[J]. 中国药房, 2009, 20(13): 997-999.
- [5] 凌俐, 王东. 医疗机构加强制剂管理风险的思考[J]. 齐鲁药事, 2012, (31)1: 29-30.
- [6] 石墙. 论医院制剂的风险成因和风险管理措施[J]. 中国药师, 2009, 12(11): 1653-1655.
- [7] 叶红梅, 禹建春, 罗向华, 等. 医疗机构制剂风险防控[J]. 中医药管理杂志, 2015, 23(18): 16-17.
- [8] 徐炜辰. 根本原因分析的研究: 常用根本原因分析工具和方法的比较[J]. 项目管理技术, 2015, 13(5): 61-63.
- [9] Knudsen P, Herborg H, Mortensen AR, et al. Preventing Medication Errors in Community Pharmacy: Root-cause Analysis of Transcription Errors[J]. Qual Saf Health Care, 2007, 16(4): 285-290.
- [10] 张美琪, 张秀玲, 吴宜佩, 等. 运用根本原因分析提升用药安全案例分析[J]. 药学杂志: 台湾, 2010, 26(2): 74-76.
- [11] 马丽娟, 周佳, 牟金金, 等. 如意金黄散对长春瑞滨所致静脉炎的防治作用及其处方优化和剂型选择[J]. 药学服务与研究, 2011, 11(6): 417-419.
- [12] 施雪雁, 贾宏, 范爱飞. 如意金黄散用于PICC治疗间歇期静脉炎的疗效观察[J]. 海南医学院学报, 2011, 17(3): 313-316.
- [13] 丁勇, 叶大炜, 袁方, 等. 根本原因分析法(RCA)在医疗不良事件中分析中的应用[J]. 中国医院, 2015, 19(5): 41-43.
- [14] 中国药典: 四部[S]. 2015.
- [15] Ilie G, Giocoiu CN. Application of Fishbone Diagram to Determine the Risk of an Event with Multiple Cause[J]. Management Research and Practice, 2010, 2(1): 1-20.
- [16] Ryan Charles, Brandon Hood, Joseph M. Derosier, et al. How to Perform a Root Cause Analysis for Workup and Future Prevention of Medical Errors: a Review[J]. Patient Safety in Surgery, 2016, (10): 20-24.
- [17] 郁丹红, 毛晨梅, 吕承哲, 等. 医疗机构制剂动态化质量控制的研究思路[J]. 中国中药杂志, 2014, 39(14): 2787-2789.
- [18] 范开华, 吴娟. 我院医院制剂的发展之路[J]. 中国药业, 2012, 21(16): 79-80.

(收稿日期 2016年10月31日 编辑 郑丽娥)