

cance of voriconazole therapeutic drug monitoring in children with invasive fungal infections [J]. *Pediatr Hematol Oncol*, 2015, 32(8): 557-567.

[19] CHAU M M, KONG D C M, VAN HAL M J, et al. Consen-

sus guidelines for optimising antifungal drug delivery and monitoring to avoid toxicity and improve outcomes in patients with haematological malignancy [J]. *Int Med J*, 2014, 44(12B): 1364-1388.

6S 质量管理方法在 肿瘤科药物临床试验中的应用及效果

田丽¹, 李爱敏¹, 张红², 张莹¹, 孙巧枝¹, 苗金红³, 张明智¹, 陈长英⁴

(1. 郑州大学第一附属医院肿瘤科, 郑州 450052; 2. 郑州大学第一附属医院药物临床试验机构办公室, 郑州 450052; 3. 郑州大学第一附属医院综合医学部, 郑州 450052; 4. 郑州大学第一附属医院、郑州大学护理学院, 郑州 450052)

摘要 目的 探讨 6S 质量管理方法在肿瘤科药物临床试验中的应用及效果。方法 运用 6S 质量管理方法, 从整理、整顿、清扫、清洁、素养、安全 6 个方面对肿瘤科研究者的《药物临床试验管理规范》(GCP) 知识掌握、标本采集、药物管理等进行质量控制, 评价质量管理后的效果。结果 实施 6S 质量管理改进后, 医护人员 GCP 证书的获得率上升至 77.80%, 标本采集的准确率和试验药物的正确配制率均上升至 100.00%, 研究方案再学习率达 100.00%, 受试者的满意度明显上升。结论 实施 6S 质量管理方法能有效提升肿瘤科药物临床试验的质量。

关键词 6S 质量管理方法; 药物临床试验; 标本采集; 受试者满意度

中图分类号 R979.1; R969.4

文献标识码 C

文章编号 1004-0781(2017)08-0883-05

DOI 10.3870/j.issn.1004-0781.2017.08.010

Application and Efficacy of 6S Quality Management Methods in Drug Clinical Trials of Oncology Department

TIAN Li¹, LI Aimin¹, ZHANG hong², ZHANG Ying¹, SUN Qiaozhi¹, MIAO Jinhong³, ZHANG Mingzhi¹, CHEN Changying⁴ (1. *Oncology Department, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China*; 2. *Drug Clinical Trial Institution Office, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China*; 3. *Comprehensive Medical Department, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China*; 4. *the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Nursing School of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China*)

ABSTRACT Objective To evaluate the application and efficacy of 6S quality management methods in drug clinical trials of oncology department. **Methods** By using 6S (Seiri, Seiton, Seiso, Seiketsu, Shitsuke, Safety) quality management methods, quality about mastering level of good clinical practice (GCP) knowledge, sample collection and drug management etc. were controlled, and efficacy after the quality control was evaluated. **Results** After implementation of 6S quality management, rate of achieving GCP certificate was increased to 77.80%, accuracy rate of sample collection and accuracy rate of medicine preparation were increased to 100.00%, and the rate of relearning study protocol was increased to 100.00%, and subjects' satisfaction was improved significantly. **Conclusion** The implementation of 6S quality management methods could effectively enhance the quality of drug clinical trials in oncology department.

KEY WORDS 6S quality management; Drug clinical trial; Sample collection; Subjects' satisfaction

研究统计 2015 年我国约有 429.2 万例新发肿瘤病例和 281.4 万例死亡病例, 恶性肿瘤已成为疾病死因之首, 其发病率和死亡率还在攀升, 严重影响了人类的生活质量和期望寿命^[1]。如何提高肿瘤患者的治愈率和生活质量已成为全球医学领域研究的热点和难点问题^[2]。药物治疗是肿瘤治疗的重要手段之一, 开发抗肿瘤新药是迫切的临床需求, 临床试验是寻找抗

肿瘤新药的有效途径, 同时也为肿瘤患者提供较优的治疗^[3]。药物临床试验的质量关系到受试者的安全及新药疗效的可信度。“6S 管理”由日本企业的 5S 扩展而来, 近年来被广泛应用于医院管理中, 具有广泛性、潜隐性、持久性、直观性、全员性的特点^[4]。“6S”包括整理 (Seiri)、整顿 (Seiton)、清扫 (Seiso)、清洁 (Seiketsu)、素养 (Shitsuke)、安全 (Safety) 6 项, 故简称

“6S”。我院肿瘤科于2015年7月对科室药物临床试验中存在的问题进行分析,将6S管理方法运用到药物临床试验中,取得明显成效,现介绍如下。

1 对象与方法

1.1 一般资料 2014年1月—2015年6月,医生13名,包括主任医师2名,副主任医师7名,主治医师4名。护士28名,包括主任护师1名,副主任护师1名,主管护师5名,护师8名,护士13名。2015年7月—2016年5月,医生14名,包括主任医师2名,副主任医师7名,主治医师4名,医师1名。护士31名,包括主任护师1名,副主任护师1名,主管护师7名,护师9名,护士13名。6S质量管理实施前,医护人员国家级《药物临床试验质量管理规范》(good clinical practice, GCP)证书获得率12.20%,省级和院级GCP证书获得率34.10%。

1.2 管理方法

1.2.1 成立6S质量管理小组 6S质量管理小组组长直接由科主任承担,护士长担任副组长。全体医护人员为组员,做到整体重视,全员参与,责任到人。组长根据培训计划对组员进行6S管理理论培训。

1.2.2 6S质量管理法的实施 ①整理和清洁:6S管理小组执行秘书带领组员整理药物临床试验相关资料,对2014年1月—2015年6月科室药物临床试验中的问题进行分析汇总。按照物品使用的频次和功能,将运行中药物临床试验项目资料和已结题的项目资料分开放置,文件柜右上角统一使用专用药物临床试验标识,方便研究者查阅及跟踪受试者随访。完善药物临床试验制度,修订药物临床试验的标准操作程序(standard operating procedures, SOP),将临床试验的研究者资料单独存放。②整顿和素养:对药物临床试验中涉及到的各方面内容进行每月质控,如知情同意书的签署、受试者鉴别代码表的记录、随机过程是否规范、联合用药、突发事件的处理、病例报告表(case report form, CRF)填写的跟进、不良事件(adverse event, AE)、严重不良事件(serious adverse event, SAE)的上报等,记录发现问题的整改措施及成效,每月组织培训GCP学习,增强研究者的责任感,严格遵守GCP

和研究者手册,促使研究者养成良好的职业习惯。③清扫和安全:规范临床试验药物管理,专人管理药物试验,做好试验药物接收、发放、回收、销毁详细记录,根据研究药物的有效期和存放条件管理研究药物,每日清扫研究药物管理区并记录研究药物的温度和湿度。重视药物试验中的安全问题,引导护士转变观念,使其认识到药物试验的质量直接影响受试者的用药安全。

1.3 评价指标 统计实施6S质量管理前(2014年1月—2015年6月)、后(2015年7月—2016年5月)医护人员的GCP证书获得率,护理用药差错(如药物配置错误、给药滴注速度错误等)的发生率,受试者的依从性和满意度,标本采集的准确率,检查项目的漏检率。

2 结果

2.1 6S质量管理实施前、后医护人员的GCP证书获得率比较 6S管理小组组长重视药物临床试验的质量,加强科室医护人员GCP知识的学习,要求本科室医护人员获得GCP培训证书后,方有资质参加药物临床试验。本科室医护人员的GCP总获得率提高至77.80%(国家级、省级、院级)。见表1。

表1 6S管理实施前后医护人员的GCP证书获得率的比较

Tab.1 Comparison of the obtainment of GCP certificate by medical staffs before and after the implementation of 6S quality management

时间段	国家级		省级+院级		无	
	名	%	名	%	名	%
实施前	5	12.20	14	34.10	22	53.70
实施后	14	31.10	21	46.70	10	22.20

2.2 6S质量管理实施前、后医护人员每月GCP培训及研究方案再学习率的比较 GCP培训统计的时间:6S质量实施前共18个月,实施后10个月。临床试验项目开展数目:6S质量实施前共7个项目,实施后5个项目。最小理论频数<5,使用连续校正的卡方检验。见表2。

2.3 6S质量管理实施后护理差错的发生率的比较 6S质量管理实施前,管理小组分析存在的问题时发现研究用药的配制存在一些问题,如医嘱是XX研究用药50 mg加入0.9%氯化钠注射液450 mL,最终浓度为1 mg·mL⁻¹。配制研究药物的护士,由于临床习惯和繁重的护理工作,0.9%氯化钠注射液每瓶500 mL忘记排出50 mL液体,科室药物临床试验质控员及时发现,得以纠正,避免临床试验研究药物配制不良事件的

收稿日期 2016-07-01 修回日期 2016-10-18

作者简介 田丽(1985-),女,河南郑州人,主管护师,硕士,从事肿瘤护理、药物临床试验管理工作。电话:0371-66295562, E-mail:qisile123654@163.com。

通信作者 陈长英(1962-),女,河南许昌人,博士,从事医院临床管理、教学管理工作。电话:0371-86565026, E-mail:changying@zzu.edu.cn。

发生。见表 3。

表 2 6S 质量管理实施前后医护人员 GCP 培训研究方案再学习的比较

Tab. 2 Comparison of the relearning rate of GCP training and research programs by medical staffs before and after the implementation of 6S quality management

对象	每月 GCP 培训		每个研究方案再学习	
	例	%	例	%
实施前				
有	6	33.30	1	14.30
无	12	66.70	6	85.70
实施后				
有	10	100.00	5	100.00
无	0	0.00	0	0.00
χ^2		6.971		4.482
P		0.008		0.034

2.4 6S 质量管理实施后药物临床试验受试者的依从性和满意度 结果显示,6S 质量管理实施后药物临床试验受试者的依从性和满意度均明显升高。见表 4。

2.5 6S 质量管理实施后受试者药物试验相关检查项目的漏检率 结果显示,6S 质量管理实施后受试者药物试验相关检查项目的漏检率显著降低。见表 5。

3 讨论

3.1 实施 6S 质量管理后临床管理者的重视程度有效提高 肿瘤学科的发展离不开药物临床试验的推动,所有治疗的金标准和指南均在临床试验的基础上而建立^[5-6]。失去了临床试验的支持,临床医学将不会再有进步,也不会有新的标准出现。参加临床试验对于患者是一个新的治疗机会,有可能会获得一个更好疗效,同时享受免费治疗的权益,能明显减轻其经济负担。随着抗肿瘤新药的不断研发,为更多肿瘤患者带来了新的治疗机会,我院为国家批准的药物临床试验机构之一,肿瘤科为批准的科室之一,承担多项国际多中心药物临床试验、国内多中心临床试验,以及药物上

市前的注册试验。有效控制并提高临床试验的质量关系着广大患者的安全。

近几年,中国研究者参与大型制药企业发起的临床试验越来越多,而大型临床试验的科学、伦理和试验管理流程更复杂,研究质量要求更高、数据提交速度要求更快,这就要求研究者更加重视临床试验质量的管理,学会新的管理方法并将其运用到临床中^[7]。在本研究中,科主任和护士长担任 6S 质量管理小组组长,对药物临床试验的重视程度较高,为 6S 质量管理的顺利实施奠定了基础。

3.2 实施 6S 质量管理后药物临床试验的质量有效改善 随着我国 GCP 的颁布和实施,国家食品药品监督管理局(China food and drug administration,CFDA)对药物临床试验的质量要求越来越严格^[8],而良好的质量控制是提高药物临床试验质量的必要条件之一^[9]。6S 管理法将企业先进的管理理念运用到药物临床试验管理中,有效提高医护人员的 GCP 知识的重视率,GCP 证书获得率从最初 42.20%上升至 77.80%。

在研究过程中标本的采集最易出现问题,如采血时间的准确性、采血量的统一性,标本离心、冻存的精确性,潜在问题最多,质量最难控制。6S 质量管理实施后,管理小组将研究方案细化,责任到人。在临床试验实施前,召开小组会议,讨论试验实施细节,制定详细的试验计划。在第一例受试者签署知情同意书入组给药后,6S 管理小组执行秘书对该受试者的给药过程进行质量控制。如发现知情同意书签署有问题,或者联合用药有问题,或者检查有漏做或超窗等,会及时通知研究者,并召开方案培训会,分析原因,避免再次发生类似问题。每月科室一级质控员即 6S 管理小组执行秘书对本月临床试验的实施过程进行质控,如知情同意书的签署是否规范,受试者鉴认代码表的记录是否完整,随机过程是否规范,联合用药是否合理,突发事件的处理是否恰当,CRF 填写是否及时,AE、SAE 的报告是否规范,资料能否溯源等。二级质控员即 6S 管

表 3 6S 质量管理实施前后护理差错发生数量的比较

Tab.3 Comparison of nursing errors before and after the implementation of 6S quality management										每 100 人次
时间	研究用药配制		滴注速度		采血时间点		采血试管		采血量	
	正确	不正确	正确	不正确	正确	不正确	正确	不正确	正确	不正确
实施前	94	6	92	8	89	11	93	7	91	9
实施后	100	0	99	1	100	0	100	0	99	1
χ^2	4.296		4.188		11.640		5.329		6.737	
P	0.038		0.041		0.001		0.021		0.009	

表 4 6S 质量管理实施前后受试者的依从性和满意度比较

Tab.4 Comparison of the subjects' compliance and satisfaction before and after the implementation of 6S quality management

时间	依从性		满意度	
	好	差	满意	不满意
实施前	84	16	88	12
实施后	96	4	99	1
χ^2	8.000		9.955	
P	0.005		0.002	

理小组组长和项目监查员对临床试验实施的重点环节进行质控,如研究者是否按照授权分工工作,应急信封是否拆阅,违背方案情况是否与总结报告一致等。存在的问题将在每月的方案培训会上进行讨论分析。6S 管理小组组长带领组员共同学习,转变观念,使研究人员全面了解临床试验方案及特殊的试验要求,保证其按试验方案要求实施,有效提高临床试验的质量^[10]。

3.3 实施 6S 质量管理后提高了研究护士的临床试验职业素养 一些年资高的护士,虽然临床护理经验丰富,但是对临床试验不够重视,认为和普通的临床操作大致相同,这一现象较普遍存在^[11]。如药物临床试验中,对于采血时间点和采血量的重要性认识不够,研究方案要求给药前 10 min 采外周静脉血 2 mL 作药动学 (pharmacokinetics, PK) 分析,护士对研究方案认识不足,早上 6:30 和普通住院患者一起把受试者的血液采集了,并且出现采血量或多或少的情况。等到质控人员发现时,给受试者解释并重新采血,一是增加受试者的痛苦,二是降低受试者的依从性和满意度。研究方案中要求给予研究药物前留取尿标本进行尿常规检

查,但是患者未留取尿标本就给了研究药物,待发现时,该项尿常规检查时间已超窗。通过 6S 质量管理方法的学习,对授权的研究护士进行方案学习再培训,护理操作更规范,提高了研究护士的职业素养。

3.4 实施 6S 质量管理后提高了受试者的依从性和满意度 临床试验实施的质量关系着受试者的安全和受益^[12]。与受试者权益保护相关的主要法律问题集中在“五大权益”的保护上,伦理委员会的审查和知情同意书是使受试者得到保护的主要保障措施^[13]。实施 6S 质量管理后,科室全体医护人员密切合作,积极和机构办公室、伦理委员会沟通,对受试者更加关心,从受试者的筛选到给药后的每一个访视,其责任医生和研究护士都会认真对待受试者提出的疑问,并给予解答,做到使受试者充分知情同意。随着微信通讯技术的普及,对于会使用微信的受试者,临床试验研究护士会添加其为微信好友,及时解答每个受试者的疑问,对其进行访视间歇期的症状管理,在每一个访视前给受试者发微信或者打电话提醒返院访视日期,避免访视期检查超窗现象的出现。

受试者在试验过程中出现的任何不良事件,研究者都会详细记录在病程中,同时评判该不良事件是否与研究用药相关,给予受试者的处理措施,并对每一个不良事件进行跟踪随访,以使受试者的权益受到保障。在组长和副组长的带领和协调下,实现了多名医护工作者同时为一名受试者服务的理想状态,医护人员的服务意识有效增强,对受试者的操作考虑更周全、更细致,让受试者真正感受到护理质量的提升,从而增强了受试者对医护人员的信任感,受试者的依从性和满意度随之提升。

表 5 6S 质量管理实施前后受试者试验相关检查项目的漏检率/超窗数的比较

Tab.5 Comparison of test missing rate and super window number of the subjects before and after the implementation of 6S quality management

时间	尿常规		血生化		血常规		心电图		其他	
	无漏检/超窗有漏检/超窗		无漏检/超窗有漏检/超窗		无漏检/超窗有漏检/超窗		无漏检/超窗有漏检/超窗		无漏检/超窗有漏检/超窗	
	检查项目	检查项目	检查项目	检查项目	检查项目	检查项目	检查项目	检查项目	检查项目	检查项目
实施前	81	19	92	8	88	12	94	6	89	11
实施后	99	1	100	0	100	0	99	1	98	2
χ^2	18.000		6.380 *		12.766		2.369 *		6.664	
P	<0.001		0.012		<0.001		0.124		0.010	

* 最小理论频数<5,使用连续校正的卡方检验

* minimum theoretical frequency <5, using a continuous corrected chi-square test

参考文献

- [1] CHEN W,ZHENG R,BAADE P D, et al. Cancer statistics in China,2015[J].CA Cancer J Clin,2016,25:6-9.
- [2] 田丽.氨磷汀对大剂量甲氨蝶呤致消化道黏膜损伤防治作用的实验研究[D].郑州:郑州大学,2012:1.
- [3] 石远凯,孙燕.中国抗肿瘤新药临床试验研究的历史、现状和未来[J].中华医学杂志,2015,95(2):81-85.
- [4] 谈超,吴开智,李焱,等.“6S 管理”理论在药品管理中的应用[J].中国药事,2014,28(10):1153-1157.
- [5] DARCANGELO M,MARCANGELO J,GREYSTOKE A.The use of circulating biomarkers in early clinical trials in patients with cancer[J].Biomark Med,2015,9(10):1011-1023.
- [6] OH Y,SWIERCZEWSKA M,KIM T H, et al. Delivery of tumor-homing TRAIL sensitizer with long-acting TRAIL as a therapy for TRAIL-resistant tumors[J].J Control Rel,2015,220(Pt B):671-681.
- [7] LOW J,SERFATY M,DAVIS S,et al.Acceptance and commitment therapy for adults with advanced cancer (CanACT): study protocol for a feasibility randomised controlled trial[J].Trials,2016,17(1):77-79.
- [8] 彭朋,元唯安,胡慧慧,等.临床研究协调员的管理模式及其利弊[J].医药导报,2015,34(10):1399-1401.
- [9] 何勃,季伟.科室药物临床试验质量管理探讨[J].中华医院管理杂志,2015,31(5):388-392.
- [10] 程晓华,杨茗飏,吕农华,等.基于 PDCA 循环的药物临床试验质量管理[J].医药导报,2014,33(8):1111-1113.
- [11] 何莲珠,孔秋焕,葛洁英,等.当前临床研究大环境下研究护士/研究协调员在研究团队中的参与模式探讨[J].实用医学杂志,2015,31(20):3457-3459.
- [12] CHAN R J,WEBSTER J,BOWERS A.End-of-life care pathways for improving outcomes in caring for the dying[J].Cochrane Database Syst Rev,2016,8(2):CD008006.
- [13] 彭华,王凯戎.受试者保护的法律问题与涉及弱势群体的伦理审查[J].中华医院管理杂志,2014,30(12):919-921.

非小细胞肺癌靶向治疗研究进展

苗秋丽,张四喜,王红玉,王红

(吉林大学第一医院药学部,长春 130021)

摘要 靶向治疗药物因具有靶向性、安全性、方便性等优点,在非小细胞肺癌(NSCLC)化疗中受到重视,目前已有多种分子靶向药物应用于临床,均取得显著的成效,使患者免受传统化疗手段所带来的痛苦。随着对肿瘤免疫机制的认识不断深入,新的免疫药物也将不断研发,第 3 代表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI)的出现,为第 1 代 EGFR-TKI 耐药的患者带来新的治疗希望。不同免疫治疗药物间的联合应用、免疫治疗药物与细胞毒性化疗药物及放疗的联合应用、以及其预测性生物标记物的探索等都将成为肺癌研究的热点,这无疑为 NSCLC 的治疗带来曙光。该文根据国内外研究文献及相关资料,综述治疗 NSCLC 的各类分子靶向药物的研究进展。

关键词 癌,肺,非小细胞;靶向治疗;精准医疗

中图分类号 R979.1;R734.2

文献标识码 A

文章编号 1004-0781(2017)08-0887-06

DOI 10.3870/j.issn.1004-0781.2017.08.011

Advanced Progress of Targeted Therapeutic Drugs in Treating Non-Small Cell Lung Cancer

MIAO Qiuli,ZHANG Sixi,WANG Hongyu,WANG Hong(Department of Pharmacy,the First Hospital of Jilin University,Changchun 130021,China)

ABSTRACT Targeted therapeutic drug, having such advantages as targeting, safety, convenience, etc, is increasingly favored by non-small cell lung cancer (NSCLC) patients. At present, there are many kinds of molecular targeted drugs used in clinic, and remarkable efficacy was achieved, and the pain caused by conventional chemotherapy was avoided. At the same time, with the deepening of the understanding of the mechanism of tumor immune, new targeted drugs will also continue to be developed. The emergence of the third generation EGFR-TKI brings new hope for first generation EGFR-TKI resistant patients. Combined use of different immune therapeutic agents, combined application of immunotherapy drugs and cytotoxic chemotherapy drugs and radiotherapy, and the exploration of its predictive biomarkers will become a hot spot in the research of lung cancer. This will undoubtedly bring a new dawn for the treatment of NSCLC. Based on the domestic and foreign research literatures and related materials, this article reviews the latest research progress of various molecular targeted drugs for treatment of NSCLC.

KEY WORDS Cancer, lung, non-small cell; Targeted therapy; Precision Medicine