

# 药物临床试验 实施中盲态保持·广东共识（2021年版）

（广东省药学会 2021 年 10 月 13 日发布）

## 目 录

一、前言	2
（一）撰写背景	2
（二）相关概念	4
（三）临床试验实施中盲态保持的基本原则	6
二、盲态保持关键因素	7
（一）方案设计	7
（二）参与人员	7
（三）盲态保持操作规程的建立	8
（四）电子数据系统	9
三、临床试验过程中的盲态保持	10
（一）盲态保持承诺书签署	10
（二）培训与授权	11
（三）受试者管理	13
（四）试验用药品流转和给药过程管理	14
（五）病历书写	17
（六）安全性事件管理	18
（七）生物样本采集、管理和检测结果数据传输	19
（八）文件的管理	20
（九）数据管理	21
（十）盲态保持评价和锁库前自查	22
（十一）数据盲态审核	22
（十二）独立数据监查委员会	22
四、揭盲与破盲	23
（一）常规揭盲	23
（二）紧急揭盲	24
（三）破盲及其处理	26
参考文献	26
起草专家组	29
致 谢	30

---

## 一、前言

### （一）撰写背景

#### 1. 临床试验中盲态保持的重要性

盲法是控制偏倚，保证试验数据质量的主要措施之一，在临床试验过程中对研究者（PI）和研究人员进行设盲很有必要，无论双盲试验或单盲试验，试验过程中的盲态保持都非常重要。

但在部分盲法设计试验中，存在实施过程中盲态难以保持的情况，特别是以下两类试验需要重点关注。

一类为试验用药品实现了双盲（包括双盲双模拟），但给药和样本采集等操作过程存在差异的双盲试验。例如部分双盲试验虽然试验药物和对照药品在包装、运输、接收和保存过程中，药品的外观、气味、重量、包装等保持一致，但在药物配置方式或给药剂量（包括给药途径、给药体积/速度）等方面存在差异，在药物配置和给药过程中的取药药师/护士/临床研究协调员（CRC）、配药药师/护士、执行医嘱的护士可根据配药过程分辨出受试者用药组别信息。又如试验药物或对照药品尚需根据受试者血药浓度进行剂量调整，负责血药浓度监测及剂量调整的研究人员也能够获知受试者用药组别信息。

另一类为设定了盲态评价研究人员的单盲试验。单盲试验中如果主要疗效指标和次要疗效指标的评价为研究人员的主观评价（如VAS疼痛评分），研究人员的主观倾向将对试验的疗效和安全数据的客观性和真实性产生不利影响，有必要将相关研究人员设定为盲态。而给药过程等相关工作因为试验用药品的固有限制，如给药剂量不同、药品外观无法实现模拟等原因，

---

则必须要在非盲态下进行。

这两类试验较一般双盲试验或单盲试验，操作过程更为复杂，盲态保持更为困难。随着国内临床试验的迅速发展，上述两种类型的临床试验越来越常见，在开展此类临床试验过程中，盲态保持对于临床试验的结果至关重要，只有盲态保持得到充分执行，偏倚能够有效降低，才能保证试验结果科学、真实、可靠。

本共识除了阐明盲法保持的通用原则和要求外，主要针对以上两类盲法试验进行相关阐述。

## 2. 盲态保持实施难点

### (1) 研究人员对盲态保持操作规程理解和执行不到位

上述两类盲法试验，由于设定了盲态和非盲态两组团队，需要更多研究人员参与，也增加了沟通成本和执行难度。

此类试验过程中盲态保持涉及人员多、分工细致、操作规程要求高且与临床常规往往有所不同，研究人员如果没有深刻理解方案设计的目的和盲态保持的重要意义，对研究人员的授权分工认识不足，操作规程不熟悉，在试验过程中容易出现盲态与非盲态角色工作职责不分、沟通流程混乱、试验记录不符合要求等问题，进而可能发生破盲风险事件甚至造成意外破盲。

### (2) 监查员、稽查员和临床试验机构的质控人员相关经验欠缺

既往国内药物临床试验中，设定了盲态和非盲态两组研究人员的试验不多，部分监查员、稽查员和临床试验机构的质控人员尚缺乏此类盲法试验的监查、稽查或质控经验，欠缺发现、识别和规避试验中破盲风险的能

---

力，也缺少发生破盲风险事件时的正确处理经验。

### (3) 单盲临床试验盲态保持较双盲临床试验更为困难

① 单盲试验如果无法通过模拟技术实现试验药物和对照药品的一致性，在给药过程中，受试者如果接触或知晓两组试验用药品或用药信息，会导致对受试者设盲失败。

② 设置了盲态评价研究人员的单盲试验，研究人员分为盲态和非盲态两组，在人员交流、病历/病程书写、处方开具、医嘱下达、护理记录、药物管理、文件管理、信息传递等方面与常规双盲或开放试验要求不同，与PI和研究人员的临床思维和常规诊疗习惯差异较大，如研究人员不高度重视和切实执行相关操作要求，容易发生破盲。

③ 对于在多中心开展的单盲试验，因各研究中心的管理体系、信息系统、临床操作要求各有不同，更难实现标准化。一般只能基于整体的设计框架，需要各中心根据研究科室的实际情况加以调整，提升了项目整体盲态保持的难度。

上述两类同时设定了盲态和非盲态研究团队的盲法试验，在设计和操作上都存在一定难度，试验过程中如何有效保持盲态，目前业界尚未达成统一共识，也未见较系统和权威的指导性文件，以上这些因素促使我们组织了本共识的撰写工作，希望本共识能够对各位读者有所启示，对规范临床试验中盲态保持有所促进。

## (二) 相关概念

### 1. 设盲

设盲 (blinding)，指临床试验中使一方或者多方不知道受试者治疗

---

分配的程序。根据“设盲”的对象不同，一般可将临床试验分为单盲试验和双盲试验。单盲一般指受试者不知道治疗分配组别，双盲一般指受试者、PI、研究人员、监查员以及数据分析人员均不知道治疗分配组别。

设盲一般通过模拟技术和遮蔽技术实现。双盲单模拟技术，仅需要对一种研究药物设盲，申办方仅需制备一种与试验药物所对应的安慰剂。双盲双模拟技术以阳性药为对照的临床研究中，阳性对照药是已上市或其他厂家的产品，其外观、用法用量与试验药物很可能完全不一致，若要达到双盲的目的，则需采用双模拟技术，即由申办者制备一个与试验药物外观相同的安慰剂，称为试验药物的安慰剂；再制备一个与对照药品外观相同的安慰剂，称为对照药品的安慰剂。

## 2. 盲态数据和盲底

盲态数据指的是可以分辨受试者处理分组信息的数据，如试验用药品组别、血药浓度和药代参数、某些实验室检查指标等。

由不参与临床试验的人员，根据已产生的随机分配表对试验用药物进行分配编码的过程称为药物编盲。随机编号、产生随机编号的参数及试验用药品编码统称为盲法临床试验的盲底。

## 3. 盲态保持

盲态保持指在盲态建立后，盲法试验的设盲对象在揭盲前不知道受试者治疗分配情况。

## 4. 揭盲和紧急揭盲

揭盲是指正式的统计分析（期中或完成后）前随机分配表的释放，其基本条件是数据库锁定、分析人群以及统计分析计划已经定稿。揭盲后，

---

所有受试者的分组信息将被释放出来。

紧急揭盲在发生紧急情况或病人需要抢救必须知道该受试者接受何种治疗时，由研究人员按试验方案规定的程序拆阅应急信封或通过电子系统等方式获知给药组别信息的过程。

## 5. 破盲与破盲风险事件

破盲（breaking of blindness）则指在揭盲前任何非规定的情况所致的非必要的计划外的盲底泄露。

在单盲试验中，当非盲研究人员在病历、护理记录等医疗文件中记录了给药组别、剂量或次数等盲态信息时，虽然产生了破盲的可能性，但不应直接认定为盲态研究人员或受试者也已接触了该文件并获知或推测出给药组别信息，此类事件建议定义为破盲风险事件而不直接认定为破盲。

### （三）临床试验实施中盲态保持的基本原则

（1）受试者权益和安全优先原则，不能以盲态保持为由损害受试者权益和安全，如有必要进行紧急揭盲；

（2）最小化偏倚和盲态信息最少人知晓；

（3）规范授权，细化工作职责与内容，盲态人员和非盲态人员的授权分工符合法规和方案要求；

（4）盲态和非盲态团队成员工作上保持相对独立，限制非必要沟通，避免泄露盲态信息；

（5）符合临床规范，具有可操作性；

（6）除临床试验的常规记录外，盲态保持过程应有相应记录；

（7）对受试者充分知情，重视宣教工作与受试者的依从性。

---

## 二、盲态保持关键因素

### （一）方案设计

质量源于设计，良好的临床试验结果首先源于良好的方案设计，在试验方案设计阶段，申办者应对盲法的选择加以充分考虑，从伦理性、科学性、目的性、可操作性和经济性等方面权衡利弊，确定盲法试验的类型。

在临床试验方案中，应明确写明试验采取的盲法类型和设盲对象，如选择单盲或开放性设计，则应简要说明不采用双盲设计而采用单盲或开放设计的原因。方案中还应对盲态建立的时间节点、盲态保持的持续时间和范围、紧急揭盲和揭盲的要求等进行描述，并对破盲事件处理等规定。以上内容将作为制定盲态保持操作规程的依据，为概要性描述，不宜过于详细和具体，相应操作细节可在《盲态保持操作手册》等规范性文件中加以规定。

### （二）参与人员

#### 1. 申办者

在盲法试验中，申办者应基于试验方案，建立相关标准操作程序，对盲法的建立、保持、人员管理、试验用药品管理、破盲管理、揭盲程序等内容加以规定，制定切实可行的盲态建立和盲态保持计划。

盲态建立和保持计划最迟应在试验用药品编盲前初步拟定，以便和随机计划、药品包装计划、药品供应计划等进行衔接。盲法试验的试验用药品生产、包装、编盲和管理，是临床试验管理的重要内容，需要提前规划制定并在试验过程中严格执行。

试验过程中，申办者应派出经验较为丰富的监查员对研究中心盲态保

---

持是否有效进行重点监查，并对发现的潜在破盲风险或破盲问题及时与PI和研究人员进行沟通协助制定相应的预防和纠正措施。

## 2. PI 和研究人員

研究医生、研究护士和临床协调员（CRC）是临床试验中进行盲态保持的核心成员，对研究中心及研究人员的选择将对临床试验的质量甚至结果产生重要影响。建议申办者/CRO 在研究中心选择阶段，即根据盲态保持计划初稿，将盲态保持的意识、经验、试验实施的软硬件条件，作为选择研究中心的考量因素之一。

设定了盲态研究人员的单盲试验及通过接触试验用药品可以分辨出受试者组别信息的部分双盲试验，盲态保持除伦理因素的考量外，还应该充分考察研究团队成员曾经参与单盲或双盲试验的经验、对盲态保持重要性的理解及执行的配合度、科室人员配备及排班情况、医院信息系统是否满足要求、涉及盲态保持的操作是否与研究科室（或其他相关的功能科室）临床常规操作相冲突、临床试验管理部门是否具有相关管理经验等因素。

## 3. 受试者

不论双盲试验还是单盲试验，受试者均处于盲态人员角色。

由于受试者对临床试验盲法设计的原理普遍不够了解，在实践过程中，受试者的文化水平和依从性又各有不同，且无法对受试者进行集中和有效的培训，故受试者盲态保持的效果更需要研究团队对操作流程严格执行并对受试者进行充分宣教。

### （三）盲态保持操作规程的建立

当试验药物和对照药品/安慰剂通过模拟技术在外观、气味、重量、包



装及用法用量等方面均保持一致的情况下，此类双盲试验由于与临床常规基本保持一致，并不需要专门制定盲态保持的制度或 SOP。

单盲试验因其固有局限性决定了此类试验破盲的风险较高，应制定《盲态保持操作手册》、《盲态保持操作规程》并严格执行。不同临床试验《盲态保持操作规程》的建立应基于申办者、CRO 或临床试验机构制定的 SOP 综合考虑。

《盲态保持操作规程》应涵盖以下基本内容：

- (1) 目的和适用范围；
- (2) 制定依据；
- (3) 盲态和非盲态研究人员职责分工；
- (4) 非盲操作流程和要点；
- (5) 盲态操作流程和要点；
- (6) 盲态与非盲态研究人员沟通要求；
- (7) 研究过程记录和文件管理；
- (8) SAE/SUSAR 报告；
- (9) 紧急揭盲；
- (10) 破盲/破盲风险事件管理。

#### (四) 电子数据系统

当前电子数据采集系统（EDC）、中央随机化系统/交互式语音应答系统（IWRS/ IVRS）使用越来越普及，在临床试验编盲前，确认 EDC 的随机化是否得到了充分的演练与验证，避免在系统技术层面出现分组错误或药物分配错误。在临床试验过程中，EDC 中盲态/非盲态页面设定不合理、

---

IWRS/IVRS 在受试者随机后将试验用药品组别信息通过邮件自动发送至研究中心盲态人员等情况均可能发生，这些都可能导致发生破盲，需要申办者在选用 EDC、IWRS/IVRS 等系统时进行充分测试，确保随机参数无误和接收随机信息人员准确，避免系统风险发生。

此外，目前国内较多项目使用了 IWRS 系统进行药物发放，当受试者给药周期较长，需要多次进行药物发放时，限于药品供应短缺（如生产数量不足或效期无法覆盖给药周期）或研究中心存储空间有限，无法一次性预先准备足量药品，这类情形目前暂无法实现系统自动补充发药，需由专人在 IWRS 系统中根据受试者随机分组和随访周期进行试验用药品的补充发放。此种情况下，要严格保证该发药人的独立性，限制其沟通交流，如有条件，该角色最好由独立的药物供应方人员担任。

### 三、临床试验过程中的盲态保持

#### （一）盲态保持承诺书签署

##### 1. 承诺书签署人员范畴

为加强研究团队对试验中盲态保持重要性和工作职责的认识，提升研究人员对于盲态保持的重视程度，降低破盲风险，单盲试验研究团队成员均应签署盲态保持承诺书。

针对完全实现了双盲的试验，盲态保持承诺书可单独签署，也可整合到 PI 和研究人员的其它声明文件中。

##### 2. 承诺书涵盖基本内容

盲态保持承诺书基本内容建议涵盖以下几个方面：

---

(1) 试验过程中，盲态/非盲态研究人员应履行被授权的工作内容，不参与任何非授权的盲态/非盲态研究工作，盲态人员不得主动接触和获知试验用药品组别信息，不主动获取试验用药品相关或载有可能破盲信息的文件；

(2) 被授权的药品管理人员应妥善管理试验用药品与相关记录，包括试验用药品的储存、随机、领用、配置、使用、回收、销毁等过程，不主动交流和向非授权人员提供药物组别信息；

(3) 对试验用药品和文件进行遮挡，在盲态人员不在场时进行相关操作；

(4) 试验启动至揭盲期间，盲态/非盲态研究人员均不会与任何非授权研究人员讨论受试者试验用药品信息；

(5) 提供给盲态研究人员的相关文件和信息，不含有给药组别等盲态信息；

(6) 妥善管理试验用药品和随机信息等相关文件或电子系统账号，且不会提供给其他非授权人员；

(7) 若发生意外破盲，立即通知PI、监查员或其他指定人员。

## (二) 培训与授权

### 1. 研究中心盲态保持专项培训

#### (1) 试验前培训

认真、细致的培训是保障临床试验质量至关重要的一个步骤，在试验入组前，研究团队所有成员及临床试验机构相关工作人员、CRC、监查员等人员均应参加盲态保持相关培训。培训重点包括盲态设计的原理和原则、

---

盲态保持操作流程及风险点、非盲与盲态研究人员的沟通、过程记录和文件管理等。单盲试验和不能完全实现模拟技术的双盲试验，盲态保持操作过程复杂且异于临床常规，应在研究者会、研究中心启动会、入组前演练等节点，进行充分培训，使研究团队成员对本科室盲态保持操作流程能够充分理解。为了减少破盲风险事件的发生，研究者会及启动会上还应对研究病历及护理记录的书写、处方的开具、给药前预处理和溶媒溶剂医嘱操作进行专项培训，项目专业组（由各中心 PI 和研究人员组成的专业团队）和临床试验机构质控员应提前对病历书写注意事项及研究医生开具的处方及其相关医嘱范例进行审核。

## （2）试验中再培训

研究中心的临床试验机构质控员与项目组质控员应重视早期和中期质量控制，申办者应积极进行早期及中期的监查和稽查工作，对发现有破盲状况或破盲风险的研究中心及时予以纠正，并对相关人员再次进行培训，妥善保留培训记录。

所有研究人员须授权前完成培训并签署培训记录，必要时进行模拟预演和考核。

## 2. 授权分工

单盲试验和研究人員通过接触试验药物可以辨别受试者试验组别的双盲试验，研究人员需要授权为盲态和非盲态两组人员。各研究中心的PI基于《盲态保持操作规程》和科室人员现状对研究人员进行授权。

通过接触试验用药品可以辨别受试者组别信息的双盲试验，研究护士、研究药师及 CRC，应设定为非盲态研究人员，PI 和其他研究人员设定为盲

---

态研究人员。

针对设定了盲态研究人员的单盲试验，一般情况下，PI 统筹管理该项目，建议设定为非盲态研究者，有利于在发生紧急状况需要破盲时，能够及时介入和指导。凡是能接触到试验用药品组别信息的研究人员，包括非盲态研究医生、非盲态研究护士、药品管理员、CRC 都应设定为非盲态研究人员。负责疗效和安全性评估的研究人员授权为盲态研究人员，包括盲态研究医生和协助评估的盲态研究护士。

此类单盲临床试验，建议由非盲研究者“协调”试验过程，盲态研究人员进行独立的疗效和安全性数据收集或评估，此种操作可最大程度避免盲态研究人员主动接触受试者相关信息，对安全性事件及时进行评估和处理，更好地保护受试者的权益。

在进行人员授权时，盲态和非盲态研究人员可分别来自于不同的病区，以增强独立性，并避免同一病区人员都能访问受试者电子病历和护理系统而增加破盲风险。但此举在沟通和人员保证方面存在不足，在需要进行疗效评估时，可能因为研究人员无法及时到位造成时间超窗或数据缺失。

盲态和非盲态研究人员授权分工表各自单独设立，便于及时授权和及时终止授权。建议建立含全部研究人员授权分工的通讯录，以便盲态和非盲态团队知晓对方的角色并自行遵循沟通交流要求。

### **（三）受试者管理**

在受试者管理方面，研究团队应该采取相应的措施使受试者无法接触到其他受试者试验用药品和信息，受试者之间尽量保持社交距离且对各自正在服用的研究药物不进行交流、讨论。

---

受试者管理可以从以下几方面考虑：

(1) 将盲态保持的相关要求写入知情同意书，PI/研究人员在受试者进行知情告知过程时与其充分告知相应盲态保持要求。

(2) 加强对受试者的宣教工作，试验过程中和受试者充分强调盲态保持的重要性和要求。

(3) 受试者筛选时，不纳入依从性差，无法理解或有效执行盲态保持相关要求的受试者。

(4) 合理安排受试者随访时间，避免受试者集中进行随访，减少受试者之间见面和交流的可能性。

(5) 一对一的药物发放或回收，一次药物发放或回收只有一位受试者在场。

(6) 试验过程中，任何研究团队人员不得向受试者透露用药组别信息或其他受试者用药情况。针对受试者对试验药物相关的提问，谨慎予以解答。

(7) 针对口服试验药品，需注意出现反复丢失剩余药品的受试者，对受试者重新宣教，提高依从性。

#### **(四) 试验用药品流转和给药过程管理**

一般双盲试验已经较好地实现了对照药的模拟，试验药物和对照药品在外观、色泽、气味、重量及用法用量等方面均能保持一致，没有盲态保持的特殊要求，在此不作赘述。本部分重点阐述设定了盲态研究人员的单盲临床试验用药品管理和给药过程中需要注意的事项。

##### **1. 临床试验用药品申请和接收**

---

研究中心非盲态研究人员负责试验用药品的申请工作。试验用药品到达研究中心时，应由被授权的 GCP 药房药师或临床科室被授权的非盲研究护士接收、检查、入库。入库前需核对药盒外包装和标签内容是否完整准确，药品数量和实际收到的数量是否一致，核对药检报告的批号是否与药盒批号一致，及时停止温度计的记录并导出运输途中温度记录文件并归档保存。试验用药品的库存储备，建议为 2~3 倍的受试者需求药量，避免因库存过低，造成在 GCP 药房储藏的试验用药品均为单一组别，EDC 随机系统无法随机药物编号，导致受试者超窗或增加破盲风险。

## 2. 试验用药品的储存

设定了盲态研究人员的单盲试验和部分双盲试验，试验用药品保存的药柜或冰箱，药柜或冰箱门应不透明或用贴膜遮蔽，若药柜或冰箱是多项目共用时，应考虑将药品放在带锁的盲态药盒中。打开药柜或冰箱或盲态药盒的任何操作应确保没有盲态研究人员及其他无关人员在场时方可进行。试验用药品储存和流转过程中发生超温或其他质量事件，由授权的非盲态研究人员进行紧急处理和隔离，并根据申办者指定负责人的书面回复内容处理试验用药品。

## 3. 试验用药品领用和发放

试验用药品领取一般由非盲研究护士或非盲 CRC 根据研究医生的医嘱和随机药物编号完成，盲态研究人员不得参与取药和发药工作，取药和发放过程需要注意回避受试者和盲态研究人员，如有条件本过程应在独立的房间进行。

在药品领用和发放环节，盲态或非盲的研究人员均可开立医嘱，研究

---

人员开立医嘱时，试验组和对照组用药医嘱均应在处方上显示，与试验用药品相关的预处理药品或溶媒溶剂需要保持一致后，再由非盲态的研究护士或非盲态的 CRC 根据用药分组情况选择正确组别，协助完成药品的领用和发放。

针对院外用药的受试者，由非盲态研究护士或非盲态 CRC 根据随机药物编号和非盲研究医生的医嘱领取试验用药品后，核对药品编号和数量，在无盲态研究人员和其他受试者在场的情况下，将试验用药品转交给受试者并进行发药记录，向受试者强调不得在院内进行拆封且需保留外包装，以便回收时盲态继续得以保持。发药应尽量在独立的房间或空间进行，一次只对一名受试者进行发药，且不同受试者发药应间隔一定时间，以避免受试者相互交流，增加试验破盲风险。

#### 4. 试验用药品配置和使用

试验用药品需要在院内进行配置并给药时，授权的非盲研究护士/药师应在指定配置区域根据方案和药品配置手册的规定进行配制，配置完成后应用适宜容器使试验用药品处于遮挡状态后，再拿到给药区域进行给药。配置试验用药品时应避免盲态研究人员在场，如有条件，配置区域应在独立的、窗户不透明的房间进行。

在进行院内给药时，由非盲研究护士根据方案规定和研究人员的医嘱执行给药，给药时应注意遮挡相关文件和给药装置，避免受试者和盲态研究人员接触到试验用药品和盲态信息，如遮挡静脉推注泵和输液袋受试者用药信息、遮蔽记有剂量数据的《试验用药品使用记录表》等医疗文件。当方案规定根据受试者状态动态调整给药剂量且不同组别试验用药品用法



---

用量存在差异时，还需要非盲研究人员根据受试者身体状况下达剂量调整的明确指令，非盲研究护士确认调整指令无误后方可调整给药剂量。盲态研究人员在进行疗效或安全性数据评估时，可对试验用药品的给药调整趋势予以建议。

## 5. 试验用药品回收和销毁

授权的非盲研究人员按照研究中心要求及方案规定将试验用药品回收至指定位置，注意回收过程中盲态的保持。使用过的试验用药品如果不能及时回收至 GCP 药房，应存放在盲态人员不能接触的地方并专柜加锁。如申办者委托研究中心进行销毁工作，则由非盲研究人员依据方案规定，按照研究中心《医疗废物管理规定》和研究中心或项目统一的销毁流程，对剩余药品、剩余空瓶和包装盒进行销毁，并做好销毁记录。

### （五）病历书写

通过模拟技术可以完全做到盲态的双盲临床试验，受试者病历的书写无需特殊考虑，但对于通过接触试验用药品可以区分受试者组别信息的双盲试验，配药护士不能参与该项目护理记录的书写，配药过程记录的文件应单独存放，避免其他研究人员接触上述医疗文件。

对设定了盲态评价的单盲试验，负责疗效和安全性评价的研究人员建议不参与受试者电子系统病历的书写，也不访问受试者相关信息。非盲态研究人员和其他医生在书写病历和开立医嘱时，应特别注意不要在门诊和住院电子病历系统中记录受试者试验用药品组别信息和用法用量信息，以避免增加破盲风险。

对非盲研究人员而言，为降低破盲风险，在电子病历、电子医嘱、护

---

理系统或其他电子化系统中，受试者的给药组别、给药次数和给药剂量都须尽量避免体现，详细信息记录于独立保存的非盲态文件中。在这种特殊的记录方式下，应特别留意受试者安全性信息记录的完整性，在增加破盲风险和符合病历书写规范之间取得平衡，如发生严重不良事件且已按 SOP 对该病例进行揭盲，则应该在病历中完整记录。为保证病历的完整性，在试验结束揭盲后，建议归档释放后的盲态信息，对前期归档病历进行补充以完整记录整个试验过程。

盲态研究人员在进行安全性评价时，不可避免地需要接触受试者电子病历、用药时间和信息，此时可由非盲 CRC 或非盲研究护士将受试者医疗文书和用药信息打印后进行脱敏处理，隐去可能导致破盲的敏感信息，再传递给盲态研究人员对纸质文件中数据进行评价。目前一些研究中心，在医院数据集成平台(HIE 平台)基础上通过脱敏技术实现了远程监查和稽查，该盲态研究人员也可以采用类似远程监查和稽查的模式利用新技术对受试者相关用药具体信息进行脱敏后再进行安全性评估，确保盲态保持。

对于设定了盲态疗效评价研究人员的单盲试验，如非盲研究人员在病历系统、护理系统或其他电子化系统中无意记录了受试者的给药组别、给药次数和给药剂量等信息，并不代表盲态评价研究人员在评价时已必然获知了相关信息，不建议马上认定为破盲事件，而建议首先定义为破盲风险事件，再根据当时的情况确认是否属于破盲事件。

针对盲态数据评估，也可考虑通过第三方评估等方式对疗效和安全性数据进行独立的盲态评估，为其提供的数据和文件也必须是脱敏的。

## **(六) 安全性事件管理**

---

设定了盲态研究人员的单盲试验，其安全性事件的评估、撰写、上报，一般由盲态研究人员负责，非盲态研究人员的建议可作为参考。当发生安全性事件时，如盲态研究人员需要获知给药时间和给药剂量等信息，这时建议由非盲态研究人员同时给予经过换算的试验组和对照组的给药量，而不能只提供实际给药的试验用药品的信息，以避免破盲。安全性事件报告中关于试验用药品使用时间和给药剂量以及可能有破盲风险的信息的描述，也应该同时提供试验药物和对照药品的信息。

SAE 发生后，当确有必要时，研究人员可进行个例揭盲以确认是否由试验药物引起，揭盲需按照事先确定的揭盲规则进行。SAE 报告各方后，如需要确认是否为 SUSAR，则申办者药物警戒部门或其委托方根据相应的 SOP 进行个例揭盲确认。

如确定为与试验药物相关的 SUSAR，则需要将揭盲后的 SUSAR 报告快速报告至药监部门和卫生健康主管部门，但递交给研究者、临床试验机构和伦理委员会的 SUSAR 报告还是保持盲态的。但在流程上有特殊规定的临床试验方案设计除外。

#### **（七）生物样本采集、管理和检测结果数据传输**

临床研究中心的样本管理通常不涉及盲态设计，当临床试验计划采集 PK、PD 或生物标记物等样本进行检测时，检测结果可能体现特异的药物浓度、PD 指标或生物标记物指标，应对样本采集、处理、检测和结果传输等规定，不得将包含破盲信息的样本检测结果未经处理回传至研究中心。此外，如果根据本地实验室某些特殊检查结果可推测出给药组别，也应对此类检查加以特别考虑。

---

在试验开始前，应针对性地制定试验样本采集和操作手册，明确规定样本的采集、处理、记录、存储、运输的过程中，在以上环节只得体现受试者筛选号、采集时间、样本编号、访视周期等内容，不得体现用药组别等盲态信息。

在样本检测时，因为不同样本检测方法和采用的对照品不一样，出于成本和伦理角度考虑（尽可能少采集样本），PK、PD和某些生物标记物检测时需要获知样本对应受试者的给药组别信息。此种情况下，应在检测分析计划的基础上制定数据传输协议和盲底传输协议，对相关数据和盲底信息的传输时点、传输内容、传输人和接收人、传输方式和盲态保持等明确规定，本过程一般在项目层面进行，不涉及研究中心。在揭盲前，检测单位应对其它方保持独立，不得将包含盲态信息的数据外传至其它方。

检测分析完成后，盲法试验的分析数据一般在锁库后方可进行传输至数据部门，如需要在试验过程中进行传输，如期中分析等，则必须事前在盲态保持计划、分析计划等文件中明确规定，且对传输的次数和接受数据的人员尽量限制，降低破盲风险。

一般情况下，中心实验室的样本检测结果在锁库前不会回传至研究中心，特殊情况需要回传的，也应事先在盲态保持操作手册等文件中规定。对于紧急情况下，研究者需要及时获知受试者中心实验室检测结果的情形，可在操作手册中加以约定。

#### （八）文件的管理

通常的双盲试验过程中，研究中心产生的文件一般均为盲态文件，无需采取隔离措施和分开保存。但通过配药或给药可区分药物组别信息的双

---

盲试验，配药及给药过程的文书记录应单独、分开保存。

单盲试验中将会产生盲态和非盲态两种类型的文件，必备文件应分为盲态和非盲态文件两个目录，二者应分开收集、管理和保存。非盲态文件包括非盲态研究人员资质文件、药品储存温度记录、药品接收/发放/回收/销毁文件、药品使用记录、病历记录等涉及盲态信息的文件，此类文件盲态研究人员应避免接触。由盲态评价研究人员书写及记录的研究资料按盲态文件单独保存。

非盲态文件在使用后应立即妥善收回，不得留在试验场所，并存放在带锁的文件柜中由非盲人员专人管理，防止盲态研究人员接触非盲态文件。非盲态研究人员理论上可接触盲态文件，但实际操作中，为尽可能降低破盲风险，非盲态研究人员尽量不接触盲态的受试者文件夹。

### **（九）数据管理**

设定了盲态研究人员的单盲试验，应基于授权分工表和《盲态保持操作规程》在 EDC 和 IWRS 等系统中对有权限的访问人员进行授权，且账号信息不得向他人分享和泄露。应将试验用药品发放、给药记录等页面中涉及盲态信息的部分设置为非盲人员访问，疗效数据及 AE 收集页面权限设置为盲态人员访问，盲态和非盲态的研究团队成员各自只能访问对应的操作页面。非盲态研究人员应在盲态人员不在场时才登录电子账号浏览受试者相关信息或进行相关操作。

除 EDC 和 IWRS 系统外，也可对有条件的研究中心的病历系统、护理系统和临床试验机构的 CTMS 系统等进行盲态和非盲态权限设定和信息隔离。

双盲试验 EDC 系统均为盲态，无需特别考虑。

## （十）盲态保持评价和锁库前自查

针对项目的盲态保持，建议根据事先设定的原则和评价方案，收集盲态保持相关信息并进行评价，并建议在总结报告中描述整个项目盲态保持的有效性。在试验过程中，也可由 CRA 或项目组对盲态保持的效果进行持续的监测、评价和纠正。

在锁库前，申办者或 CRO 应完成针对试验项目盲态保持状态的自查，发现可能破盲风险事件和破盲事件，并加以记录和汇总分析，以便在盲态数据审核会上进行交流讨论。

## （十一）数据盲态审核

在数据清理完成后，正式锁库前，都应召开数据盲态审核会议，在盲态情况下对试验数据进行审核与确认。

一般情况下，数据盲态审核时应对所有数据质疑、脱离和方案偏离的病例、合并用药、不良事件发生情况以及分析数据集的划分进行最终确认，如有破盲事件发生，破盲事件可单独进行讨论，也可与方案偏离病例一起讨论。

参加盲态审核会议人员，由本试验的研究者/研究人员、申办者、数据管理员和生物统计专业人员组成。盲态数据审核完成后，数据库予以锁定。

## （十二）独立数据监查委员会

针对设定了独立数据监查委员会（Independent Data Monitoring Committee, IDMC）的临床试验，IDMC 的组建、会议方式、数据传输和报告形式等受到 IDMC 章程的约束，完全独立于研究中心、申办者/CRO、临床试验机构和监管部门。IDMC 成员都需要签署利益冲突声明和保密协议，确保

---

没有利益关系。

IDMC 在进行期中分析或其它统计分析时，一般需要由数统部门的盲底保管者（一般也为盲底生成者）遵循盲底传输协议规定的方式传输给独立统计师，独立统计师应该严格遵循章程要求，不得泄漏任何盲底信息。

分析结果在 IDMC 闭门会议上进行审阅和讨论，闭门会议只有 IDMC 成员和独立统计师参加。在闭门会议结束后，IDMC 不对外公布分析数据，只能根据章程确定的报告表模板对决议进行报告和建议，建议报告中只得包括是否建议继续开展试验、确定哪个剂量组开展下一阶段试验等章程规定好的可选建议，而不得含有给药组别、试验疗效和安全性数据等开放的细节信息。IDMC 会议相关的文件、会议纪要、数据库和分析程序等由 IDMC 独立保管，在项目结束后方能转交给申办者，在此之前唯一递交申办者的文件为 IDMC 建议报告。

以上过程不涉及研究中心和复杂操作，盲态保持一般较为容易实现。

## 四、揭盲与破盲

### （一）常规揭盲

#### 1. 锁库后揭盲（一级揭盲与二级揭盲）

揭盲一般指在盲法试验结束完成锁库后，为进行分析，揭晓各受试者使用的试验用药品组别的过程。

一级揭盲为对试验用药品的组别进行揭盲，首次揭盲可知晓每一位受试者用药组别为 A 组或 B 组，但并不知道 A 组和 B 组是哪个组别的用药。在一级揭盲基础上进行统计分析，明确 A 组与 B 组的区别，再进行二次揭

---

盲，知晓每一位受试者用药组别信息，明确是试验药物还是对照药品，进一步分析临床试验结果。

并非所有的临床试验都适用二次揭盲，此外，现在临床试验的统计分析图表一般通过程序直接输出，因为在数据锁库前统计分析计划和分析程序已经确定，输出的结果具有唯一性，此种情况下则无必要进行二次揭盲。

## 2. SUSAR 揭盲

如发生非预期的 SAE，药物警戒部门应按照相应流程进行个例受试者的揭盲，以确定非预期的 SAE 是否属于 SUSAR。药物警戒部门应制定本公司盲法项目的个例揭盲流程 SOP，并根据 SOP 和项目盲态保持计划的要求进行独立揭盲，且该揭盲过程应独立，无需报告研究中心。在揭盲后，如非预期的 SAE 属于 SUSAR，则应根据相应流程和要求进行报告，报告方式可参看上文安全性事件管理部分的建议。

### (二) 紧急揭盲

紧急揭盲指的是基于受试者安全考虑和其他特殊原因，由研究人员通过提前规定好的流程获得受试者用药组别信息的过程，该过程是必要的。

当发生紧急情况（如严重不良事件）严重威胁到受试者安全且必须知道该受试者治疗分组时，由授权指定人员按方案规定的程序拆阅应急信件或登陆电子随机系统进行个例受试者揭盲。另外，如发生非预期的 SAE，药物警戒部门也需要按照相应流程进行个例受试者的揭盲，以确定非预期的 SAE 是否属于 SUSAR。

盲态保持操作规程中关于紧急揭盲的操作一般包括以下内容：

#### (1) 需要紧急揭盲的情形



---

经研究人员判断，发生紧急情况需要揭盲明确该受试者接受的是何种治疗的情况可能包括但不限于：受试者发生了妊娠、药物中毒、药物服用过量、与其他同期服用药物产生相互作用、用药过程中出现严重不良事件及非受试者本人误服用试验用药品发生严重不良事件。

## (2) 紧急揭盲的流程

被授权的揭盲人员需按照盲态保持操作规程拆阅应急信件或登陆电子随机系统进行个例受试者揭盲，并要及时记录紧急揭盲的具体时间、原因和执行揭盲的人员姓名（签名签日期），同时尽快通知监查员，并递交安全性事件报告至伦理委员会。揭盲时研究人员应采取必要的处理措施及时抢救，保证受试者的安全。

## (3) 紧急揭盲事件严重程度评估

紧急揭盲对试验的影响程度视项目情况一般分为轻、中、重度。a. 轻度影响，是指一个盲底的打开仅涉及到一个病例的揭盲，其破盲并不泄漏其他受试者盲底，该项临床试验可评估后继续实施。b. 中度影响，是指临床试验由于编盲方法，当一个受试者盲底破盲后，与其相联系的一部分受试者盲底泄漏，但未泄漏全部盲底，如区间平行设计方法等，需要评估临床试验是否可以继续实施。c. 重度影响，是指临床试验由于双盲程序设定或编盲方法，破盲一个受试者盲底后，试验中任意一方人员可推算出其他受试者的盲底，即全部盲底一旦泄密，则意味着双盲试验失效。

关于某一临床试验的可接受破盲率水平，不同项目各有不同，应根据试验设计、主要疗效指标、统计学假设、有效样本量等信息进行确定，一

---

般情况下，某一试验的破盲率应不高于 20%，且在试验过程中应尽量减少破盲事件发生。

### （三）破盲及其处理

当研究人员未遵循盲态保持操作要求，在进行疗效和安全性评估前，主观故意或意外事件导致盲态研究人员未按《盲态保持操作规程》相关要求，获知了受试者用药组别信息，即为破盲。

盲态保持操作规程中关于破盲事件后的操作规程一般包括以下内容：

（1）破盲事件的记录：详细记录破盲的时间、原因、经过、相关人员等信息。

（2）破盲事件的评估：评估破盲对试验的影响程度。

（3）破盲事件的处理：作为方案偏离进行报告，采取相关的纠正与预防措施。

不同试验项目破盲后的应急预案各有不同，破盲后相关受试者的数据在统计分析时应纳入 FAS、PPS 中的哪一个数据集进行分析，应提前在统计分析计划中明确规定，并且在数据统计分析时严格执行。

设定了盲态研究人员的单盲试验，当非盲研究人员在病历、护理记录等医疗文件中记录了给药组别、剂量和次数等盲态信息时，不建议直接认定为盲态研究人员已访问并获知了相关信息，而应先将此类事件定义为破盲风险事件，由研究者了解和确认盲态研究人员是否确实获知了该信息并是否对盲态评估的独立性产生影响。

### 参考文献

[1] 国家药品监督管理局, 药物临床试验的生物统计学指导原则[S/OL]

---

(2016 年局令第 93 号) (2016. 6. 1) [2021. 5. 23].

<https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/xxgk/ggtg/qtggtg/20160603161201857.html>

[2] 国家药品监督管理局, 化学药物和生物制品临床试验的生物统计学技术指导原则.

[3] [S/OL] (2005. 3) [2021. 5. 23]. <http://www.cde.org.cn/zdyz.do?method=largePage&id=b3348a4b445958c7>.

[3] 陈峰, 夏结来, 等. 临床试验统计学[M]北京: 人民卫生出版社, 2018. 55-65.

[4] International Conference on Harmonization. Statistical Principles for Clinical Trials E9 [EB/OL]. (1998-2-5) [2021. 5. 23] [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-9-statistical-principles-clinical-trials-step-5\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-9-statistical-principles-clinical-trials-step-5_en.pdf).

[5] 田少雷, 邵庆翔. 药物临床试验与 GCP 实用指南[M]北京: 北京大学医学出版社, 2010. 88-91.

[6] Schulz KF, Chalmers I, Altman DG (February 2002). The landscape and lexicon of blinding in randomized trials. *Annals of Internal Medicine*. 136 (3): 254 - 259.

[7] Schulz, Kenneth F. ; Grimes, David A. (23 February 2002). Blinding in randomised trials: hiding who got what. *Lancet*. 359 (9307): 696 - 700.

[8] The United States Food and Drug Administration-Glossary of Terms

---

[EB/OL] [2021. 2. 27]. <https://www.fda.gov/patients/clinical-trials-what-patients-need-know/glossary-terms>.

[9] International Conference on Harmonization. Guideline for Good Clinical Practice E6(R2) [EB/OL]. (2016-11-9) [2021. 2. 27].

[https://database.ich.org/sites/default/files/E6\\_R2\\_Addendum.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/E6_R2_Addendum.pdf)

[10] 国家药品监督管理局, 药物临床试验质量管理规范[S/OL] (2020 年局令第 57 号) (2020. 4. 26) [2021. 5. 23].

<https://www.nmpa.gov.cn/zhuanti/ypzhcg1bf/ypzhcg1bfzhcwj/20200426162401243.html>.



---

## 起草专家组

### 顾问：

洪明晃 管向东 杨忠奇 梁伟雄 许重远

### 执笔：

唐蕾 邹燕琴 赵剑飞 曾晓晖

### 成员（按姓氏笔划排序）：

元刚 叶林森 刘勇军 孙健 杨新云

陈琳 贺帅 敖彩卉 倪穗琴 曹焯

### 学术秘书：

邓蓉蓉



## 致 谢

《药物临床试验 实施中盲态保持·广东共识（2021年版）》经过前期的构思、撰写、讨论、修订和征求意见，近期终于定稿并与大家见面，历时近10个月。而今药物临床试验广东共识又增加了新成员，于此幸与荣焉。

首先，感谢洪明晃教授、杨忠奇教授等行业前辈创建，曹焯主任、邹燕琴主任和广东省各医院临床试验机构的主任们10余年不懈耕耘打造的广东共识的平台和品牌，经过各位前辈和同行们的不断完善和多方支持，广东共识系列文章越来越被全国同行所认可，对国内药物临床试验的发展和规范产生了持续而积极的影响。正因为有了这个平台，《药物临床试验 实施中盲态保持·广东共识（2021年版）》才能秉承共识撰写的初衷，遵循前者良好的体例和撰写经验，发挥积极的影响。

其次，感谢管向东教授和刘勇军教授带领的临床试验研究团队，为本共识的撰写提供了丰富而又细节的实践经验。本共识大量的操作细节源自于参与 HSK3486 项目的临床试验机构的工作人员和研究者的建议，部分问题经过与机构工作人员和研究者多次讨论和沟通才得以确定，研究者们对于专业和细节的追求，让撰写小组颇为感佩。

再次，感谢海思科医药集团股份有限公司严庞科总经理和胡庆元总监对共识撰写的大力支持，并提供了不少海思科盲法试验的宝贵经验。

最后，感谢洪明晃教授、杨忠奇教授、梁伟雄教授、许重远教授在共识撰写阶段给予的精心指导。在共识征求意见期间，中国医学科学院肿瘤医院李宁教授、北京大学人民医院方翼教授、军科正源董立厚教授以及强生（中国）投资有限公司和广州金域医学检验集团股份有限公司的医学部工作人员和全国同行在百忙之中还对共识的修订提出了宝贵修改意见，对共识内容的修订和完善，产生积极作用。

在共识撰写过程中，由于参考资料较少，专家观点各异，共识撰写难度较大，撰写提纲几次调整，文本修订十余次，撰写团队对内容进行了持续的增删繁简和字句锤炼，其中颇多艰辛。正是在大家的不懈努力和坚持下，在前辈们高屋建瓴的指导和严格要求下，才使得本共识最终形成，也期待本共识能对各位读者有所启发，有所助益，能对规范中国的临床试验中盲态保持实践操作尽绵薄之力。

共识撰写小组  
2021年10月12日