

药物临床试验编盲工作存在的问题及改进建议

张莹莹¹, 李晶¹, 李元滨¹, 赵子德², 李明¹, 杜渐¹, 杜紫薇¹, 吴圣贤^{1*}

1. 北京中医药大学东直门医院, 北京 100700

2. 中国中医科学院眼科医院, 北京 100040

摘要: 编盲是药物临床试验的重要环节, 可直接影响到临床试验盲法实施的质量。目前编盲工作存在的问题有参与各方责任明确, 但监管尚有不及; 参与人员的实际工作经验不足, 缺乏系统培训; 安慰剂制备质量参差不齐, 存在较大破盲风险; 编盲现场操作不规范, 对编盲现场工作流程及细节不能充分把握, 严重影响工作的质量和效率。基于编盲工作中存在的实际问题, 提出具体建议: 明确监管方, 提高监管力度; 强化责任意识, 重视责任归属; 明确人员分工, 加强规范培训; 适应工作需求, 不断完善标准操作规程(SOP)。以期与同行探讨, 共同推动编盲工作的标准化与规范化, 从源头为临床试验盲法的开展奠定坚实的基础。

关键词: 药物临床试验; 盲法实施; 编盲工作; 标准操作规程; 规范培训

中图分类号: R951 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2024)06-1372-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2024.06.021

Current problems and improvement suggestions in blinding of drug clinical trials

ZHANG Yingying¹, LI Jing¹, LI Yuanbin¹, ZHAO Zide², LI Ming¹, DU Jian¹, DU Yawei¹, WU Shengxian¹

1. Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China

2. Eye Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100040, China

Abstract: Blinding is an important segment of drug clinical trials, which can directly affect the quality of clinical trial. The current problems of blinding are as follows: Responsibilities clearly of all participants but lack of supervision; due to lack of training, there is a significant difference in the abilities and experiences of the participants. There is a high risk of blinding failure cause of the quality of placebo preparation varies. The on-site operation of blinding is not standardized, which seriously affects the quality and efficiency of work. Based on the above issues, suggestions include: Clarifying regulatory authorities and increasing regulatory efforts, strengthening the sense of responsibility and attaching importance to the attribution of responsibility, clarifying personnel division of labor and strengthening standardized training, improving standard operating procedures (SOP) continuously in order to adapt working needs. The standardization process of the blinding requires peer communication. Supervision and responsibility are important guarantees for the high-quality blinding implementation in clinical trials.

Key words: clinical drug trials; blinding implementation; blinding work; standard operating procedure; standardized training

无论是新药研发、药品上市后再评价, 亦或是医学科研工作, 都需要获得临床试验中受试者的真实数据作为支撑。药物临床试验过程中如果未设盲或未能有效设盲, 研究者、受试者及评价者都可

能因主观因素对试验流程或结论造成差异性的影响。为使试验结果能更为客观及最大程度地控制试验偏倚, 盲法思想应贯彻于临床试验的始终。盲法是减少或者控制偏倚所采取的措施之一, 可以避

收稿日期: 2024-01-22

基金项目: 重大新药创制科技重大专项(2017ZX09304019); 北京中医药大学东直门医院2022科技创新专项(DZMKJCX-2022-013)

第一作者: 张莹莹, 女, 博士, 副研究员, 研究方向为中药临床药理/中药临床试验。E-mail: ljszyy@126.com

*通信作者: 吴圣贤, 男, 博士, 主任医师, 研究方向为中医脑病的诊疗/中药临床试验。E-mail: wushx@sina.com

免临床试验过程中由于受试者、研究者以及结局评价者等参与者的主观因素所导致的偏倚^[1-2]。盲态保持是指根据临床试验确定的盲法,在分配隐藏和药物编码等设盲措施建立后,直至揭盲前,全部或部分研究参与人员一直对受试者的治疗分组信息处于盲态。编盲是药物临床试验的重要环节,直接影响到临床试验盲法实施的质量,盲法失败会对试验结论造成较大的偏倚^[3]。目前,围绕编盲监管这一问题,在《京津冀药物临床试验机构监督检查标准(2024年版)(征求意见稿)》^[4]、《药品注册核查要点与判定原则(药物临床试验)(试行)》^[5],以及2020年版《药物临床试验质量管理规范》^[6]等文件中,仅规定“盲法试验(如涉及)按照试验方案的要求设盲、保持盲态和实施揭盲;意外破盲或因SAE(严重不良事件)等需要紧急揭盲时,研究者应按照紧急揭盲规程操作并书面说明原因”,而均未涉及编盲工作环节中的具体方案细节以及监督和管理权限的归属,对药物临床试验机构在编盲检查工作中,未设置对分组药物抽检的评价内容,导致实际工作中部分参与者的专业能力及责任意识相对薄弱,致使编盲工作质量良莠不齐,若药物编盲出现差错(如药物混淆、标签贴错等),将影响试验中随机分配的执行,甚至直接导致整个研究的失败^[7]。本文将就目前编盲工作的实际情况和存在的问题进行梳理,希望引起监管部门、申办者、合同研究组织(CRO)、临床试验机构等各责任方的重视,并提出编盲实施工作中几点切实可行的措施供参考,以期提高编盲工作的质量,促进流程完善,推进标准化进程,为临床试验盲法的实施做好前期保障工作。

1 编盲工作的现状及存在问题

鉴于目前编盲工作可能存在监管相对不足,人员缺乏系统培训,行业内尚无具有规范性的、共识性的管理流程可供广泛使用等情况^[3-7],结合编盲工作开展中遇到的实际困难,笔者将相关问题总结并梳理。

1.1 责任明确,但监管设置相对不足

目前,双盲试验需要试验中所采用的处理方法在用药前或用药时都无法从感官上识别出来,且在整个试验过程中都保持盲态。2020年版《药物临床试验质量管理规范》^[6]第五章第四十四条申办者部分对试验用药品的制备、包装、标签和编码提出了4点要求,但未对编盲环节作出相关的内容要求和规定。临床试验相关的法律法规也并未提及编盲的

流程及环节的具体内容^[4-6]。致使目前编盲工作细节处于多样化的状况,多样化可以丰富工作的内容,促进彼此工作借鉴,推进规范化和标准化的形成,但目前仍处于共识达成的进程阶段。申办者是责任方、CRO、统计分析单位、临床试验机构等多方参与,工作的具体实施没有明确的监管方,缺乏严格的监督指导和管理^[6]。

1.2 参与人员缺乏系统培训

编盲参与人员应为不参与或间接参与该项临床试验的人员。目前,对参与临床试验药品编盲工作的人员没有明确的规定,有学者认为需要由独立于申办者和研究方之外的统计分析单位实施编盲^[8]。编盲工作人员可分为药物准备人员、药物编码标签粘贴人员、药物封装人员、记录员、监督员等^[7]。而实际工作中,参与编盲的人员包括统计分析单位数据管理人员、组长单位临床试验机构的项目管理员/质控员、申办者/CRO方委托的现场操作人员。申办者、CRO与本项目相关的项目经理、临床监查员(CRA)、临床研究协调者(CRC)等及各临床试验中心研究参与人员均需要回避。药物临床试验的盲法通常由多种措施构成,不同类型盲法采取的设盲措施会有所不同,其操作难度各异,申办者应根据临床试验确定的盲法选择合适的设盲措施。需要注意的是,目前,各参与单位均未组织过相关内容及操作的学习,故所有人员均未进行过编盲具体工作相关的培训,主要依赖于经验及现场的工作安排。由于经验的差别、工作能力的迥异,常出现因前期准备不到位,致使现场操作出现问题较多的情况,工作流畅程度差、耗时较长,影响工作的质量和效率。

1.3 安慰剂制备质量参差不齐

在安慰剂制备方面,《药物临床试验盲法指导原则(试行)》^[9]明确提出:“根据试验药物和/或阳性对照药品进行安慰剂模拟,除了有效成分上不同外,不仅应保证剂型、形状、颜色、外包装等外观方面相同,在质量、溶解度、味道、气味等内在方面也应尽量保持相仿。当阳性对照药品由于技术原因无法完全实现上述的安慰剂模拟要求时也可采用改变包装的方法,以达到全部受试者所用药物在外观上无法区分的目”。在中药临床试验中,由于中药具有不同的感官特征,导致安慰剂的制备尤其具有挑战性^[10-11]。《中药新药临床研究一般原则》^[12]写明:“由于中药安慰剂制作存在实际困难,故应加强安慰剂的研究,避免因安慰剂制作质量的问题,导

致临床试验实施中可能破盲”。而在实际工作中，试验药物和安慰剂经常出现颜色、气味、味道、质地上存在明显的差异，比如试验药物为黑褐色，而安慰剂为淡黄色；试验药物为颗粒状，安慰剂为粉末状；试验药物为糖浆，而安慰剂为漱口水状；甚至注射液在剂量上，试验组和对照组都存在明显的差异。上述问题会导致破盲和重新编盲的情况出现。

1.4 编盲现场操作缺乏规范

由于参与人员对编盲工作环节掌握程度不同、经验和能力的差别、工作态度的异同，导致编盲工作质量存在较大差异。现场出现各种情况，如物资准备不充分问题：没有提供可供药物的抽检查及损耗替换的药量；统计分析单位人员未携带密封完整的盲底；没有准备充足的标签、包装以备现场出现损毁替补使用等。参与人员不适合问题：申办者项目经理、CRO项目经理、监查员等与项目相关人员出现在编盲现场，工作人员随意进出编盲工作区域。药品及包装不合规问题：现场提供的试验组和对照组的药物出现明显的差异，试验药物和安慰剂的包装盒颜色差异较大。操作不规范问题：编盲现场的人员随意接打电话、使用手机，甚至出现CRO/统计分析单位等进行拍照和录制视频的情况，编盲操作人员标签粘贴位置不一致，有破盲风险等。

2 解决编盲工作现存问题的经验和建议

鉴于上述实际工作中存在的问题，存在一定的破盲风险和隐患，为推进药物临床试验编盲工作的规范化，为临床试验盲法的开展提供坚实的前期保障，故从实践中来、到实践中去，工作中发现问题、解决问题是关键的一步，其具有可实施性、可操作性强、行之有效的建议的提出极具必要性。笔者整理出药物临床试验的编盲流程示意图(图1)，供同行参考。

2.1 明确监管方,加大监管力度

申办者委托CRO、统计分析单位、临床试验机构对编盲工作进行监督和指导，签订委托协议、保密协议，受托方制定标准操作规程(SOP)，对模拟剂进行合格性评价^[13-14]、药物及物资准备、人员培训、现场操作等各环节进行全程的沟通协调、监督指导，各环节均需以文字、图片等各种适宜形式进行记录，责任人进行签字确认并存档。监管部门不断地完善相关法律法规^[15]，使得各方权责明确，并对盲法相关工作进行多形式抽检，促进该项工作的合规化和标准化。

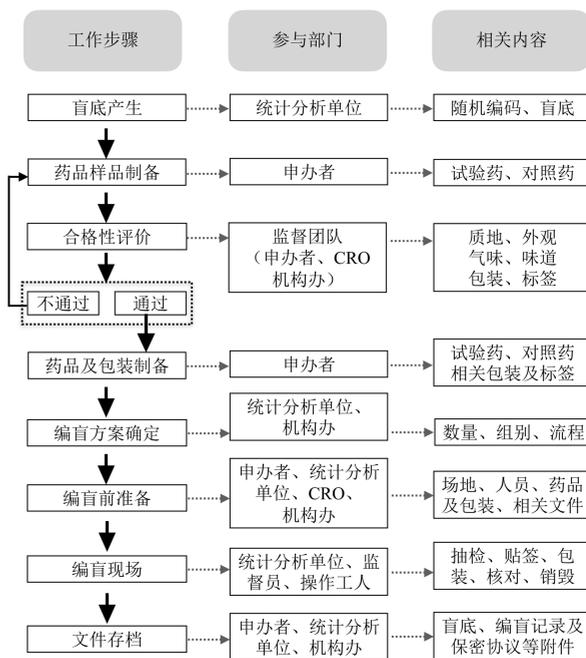


图1 药物临床试验的编盲流程示意图

Fig. 1 Schematic diagram of blinding process for clinical drug trials

2.2 人员分工明确,各司其职

2.2.1 申办者 负责提供合格的药品及其安慰剂^[16]、药品质检报告、药品存储及运输过程温湿度记录等资料，准备试验用药和相应的标签，建议标签制作双份，以备现场出现损毁替补使用。需按试验方案准备足够药物，包括阳性对照药或/和相应的安慰剂。按要求准备试验所需的全部药物的总量、规格以及所有包装材料；按试验方案设计根据访视间隔所需药量进行分装和包装，并考虑受试者可能出现的延迟随访的情况所需增加的药量。药品标签和包装应与药品的准备同时进行，需列出药品标签和包装清单，计算小、中、大各种包装的数量；标签上应注明试验名称、各种包装含量、厂家、批号、生产日期、有效日期、访问时点、药品名称、用量、用法以及药物编码。根据包装的大小，准备足量的封口贴。依据《药物临床试验盲法指导原则(试行)》^[9]要求：“根据临床试验确定的盲法，应对每位研究参与人员细化职责分工，按照其岗位授权要求划分为盲态保持人员和非盲态保持人员。应采取严格措施在盲态保持人员和非盲态保持人员之间设定‘防火墙’，以避免意外破盲。应预先制定详细的盲态保持标准操作规程，无论是盲态保持人员还是非盲态保持人员均应掌握并严格执行该操作规程”。

2.2.2 统计分析单位 统计分析单位数据管理人员负责随机编码产生，准备盲底和揭盲信封，该信

封由计算机自动生成,要求使用不透明的纸材,具有一级和二级两个信封,加盖封章并签字。负责撰写完整的全过程编盲记录,包括项目名称、分配情况、药品及标签的准备、随机数的产生、编盲过程、盲底保存、揭盲规定、应急信件发放等,还需记录操作时间及地点、清场过程等,由清场人员、检查人员、操作人员及监督核对人员签字确认,以文件形式保存。临床试验过程中如出现意外破盲或因药物过期需要重新编盲的情况^[17],负责随机化管理和编盲者需根据实际需求,一般采用2种方法进行重新编盲,一是将意外破盲或者需要重新编盲的号码进行对应替换,整理盲底,按照相应的组别进行重新编盲,这种方法涉及揭盲,故需要对相关人员进行宣教及保密协议的签署,且需将原因进行说明及全过程完整记录,以确保后续试验盲法的保持。二是采用记录但不修正随机化的方法,这就需要负责随机化和编盲者事先预设一定数量的分配例数和药物,以便于应对该类情况的发生。另外,需与申办者/CRO、临床试验机构沟通确定参与编盲的工作人员,提供人员名单和角色分工信息。药物编盲结束后,需清场检查房间内有无剩余空白药盒和药品标签。将所有的标签,包括已经贴过的标签纸、剩余的标签,统一和现场使用的盲底放在一起,现场统一销毁,销毁的资料不得留在现场。将药品分配随机表(内含随机数产生参数和种子数)一式两份作为盲底保存,申办者与组长单位各保存一份^[18],并做好交接。根据2022年12月30日,国家药品监督管理局药审中心发布的《药物临床试验盲法指导原则(试行)》^[9]中要求:“应由申办者委托独立于研究者方的第三方机构负责执行分配隐藏并生成和保管盲底”,这一点在实施过程中,对于如何确定可供选择的第三方机构需进一步斟酌。此外,统计分析单位需不断地更新知识,掌握最新的方法,更好地应用于临床试验^[19-21]。

2.2.3 CRO 负责沟通协调编盲各个阶段的工作,指派专人与申办者、统计分析单位、临床试验机构等多方商量确定编盲参与人员、编盲形式、地点和时间,以线上或电话会议的形式进行会前沟通,协助做好各项准备工作,以确保编盲工作的顺畅。

2.2.4 临床试验机构 负责编盲工作的沟通协调及全程的监督,包括编盲前期对模拟剂进行合格性评价^[22-25],涵盖剂型、规格、用法、外观、气味、味道、质地、包装上一致等,通过合格性评价的模拟剂才可用于正式的临床试验。与申办者/CRO、统计分析

单位进行沟通,提供编盲要求及流程内容,对编盲现场环境条件合格性进行检查,对药物运输相关资料的合规性进行查验,对不同组别的药物进行现场抽检,对药物、包装及标签等进行清点核对,对编盲操作人员提出相关要求,协助统计分析单位对编盲人员进行培训,协助完成现场编盲记录的撰写,并监督编盲现场盲底的销毁。

2.2.5 编盲操作人员 在编盲现场,配合完成保密协议的签订,按照统计分析单位数据管理人员及临床试验机构人员的培训要求和工作分工,负责进行药物搬运、装盒和粘贴标签、摆放和清点等操作。

2.3 适应工作需求,不断完善 SOP

依据国家药品监督管理局发布的《药品生产质量管理规范(2010年修订)》^[26]第二十八条规定:“为确保临床试验用药品包装和贴签的准确性,应当建立操作规程,明确防止贴错标签的措施,如进行标签数量平衡计算、清场、由经过培训的人员进行中间控制检查等。涉及盲法试验的,还应当采取有效措施防止试验药物与对照药品(含安慰剂)出现贴签错误。对于需要去除原有产品标签和包装的操作,应当采取相应措施防止试验药物与对照药品(含安慰剂)出现污染、交叉污染以及混淆、差错”。随着工作客观条件的变化,如疫情等不可抗拒的因素,编盲工作需适应性地出现线上及线下相结合的工作形式,如遇到需进行动态药物编盲的临床试验,便出现极大地增加了编盲工作量的情况^[1]。因此需不断地修改和完善相关SOP,需涵盖编盲工作的各个阶段^[15],包括参与人员及职责分工、前期沟通准备工作、场地选择及现场操作要求、编盲流程化及结束后的确认与工作交接等全过程,使之成为操之可行、行之有效的操作流程,为编盲工作的合规划、标准化提供支撑。

随着随机对照试验(RCT)追溯码系统的开发和完善^[27],用药编盲和全程追溯系统较传统人工编盲存在多种优势,如“一物一码”方便溯源,可保证药物编盲信息不泄露;减少重复流程化操作,增加线上自动化操作,提高了工作效率;信息自动化生成并记录连接,有效地防止由于编盲现场流程复杂出现的信息割裂等,可更好地促进编盲工作的标准化和规范化,符合临床试验药物的全程精准管理将是未来的趋势。

3 展望与建议

3.1 盲法有效实施需参与各方的共同努力

设置盲法是控制试验偏倚的一项重要措施^[28-30],编

盲工作的质量是临床试验盲法实施的基础。对盲法效果的评估可以促进盲法的标准化和有效性。而方法学的不断更新和盲法评估的运用可以进一步提高临床试验的信度和效度,并提高试验结果的准确性^[30]。目前,临床试验机构已实施备案制,相关工作正逐步完善^[31-33],众多机构具备了开展临床试验的资格,为体现“宽进严出”的监管理念,确保临床试验高质量的开展,需要相关法律法规的不断更新给予保驾护航,相信通过制定方、监督方和执行方等多方的共同参与和努力,可实现法律法规落地实施、监督管理有据可依、工作流程日趋完善、效率和质量稳步提升,为盲法相关药物临床试验夯实基础,助力我国新药研发及药物临床评价工作稳步前行。

3.2 申办者强化主体责任意识是盲法实施必要前提

纵使编盲工作中存在各种困难与挑战,迫切的行业需求必将成为相关工作标准化、规范化的强大动力。申办者作为项目主体责任的角色,需重视各方责任归属、强化责任意识,须以保护受试者权益和安全以及临床试验结果的真实性和可靠性为前提,严格把控包括编盲工作在内的贯穿临床试验始末的各个环节。此外,对照药品的制备质量是容易被忽视的重要工作,尤其是试验药与对照药在外包装、质量、颜色、形态、气味、味道等任何特征出现显著差异都将对试验盲法的实施造成极大影响,而申办者不能过度依赖第三方,应做好自查、自检,恪守己责。建议在检查项目清单中增加盲法相关内容,申办者在向各中心配送试验用药品的同时,同步提供可供抽检使用的样品以备日常监督检查、有因检查、飞行检查等相关工作,以及涵盖对盲法试验药物的抽检环节。

3.3 规范化培训可为编盲工作实践提供有力保障

SOP是“为有效地实施和完成某一临床试验中每项工作所拟定的标准和详细的书面规程”。药物临床试验机构及统计分析单位通过制定符合法律法规并适用于实际工作的《药物编盲SOP》可以大幅度优化工作流程、提高工作效率。同时,盲法实施的繁琐性也根植于临床试验设计的复杂程度,基于适用和缜密原则,通过对SOP的不断完善使之成为编盲过程中技术和管理工作的主轴,才可使规范化培训有据可依、令不虚行,使环境、材料、流程、质控等因素有机整合方能未雨绸缪、倍道而进。培训可采用常规与强化两种形式,建议《药物编盲SOP》

作为参与各方需要完成的常规《药物临床试验质量管理规范》培训内容,同时在编盲工作前对该SOP进行强化学习以保障工作的顺利实施。

综上,药物临床试验是临床用药有效性、安全性的根本保障,极高的成本投入和严谨的工作流程要求研究者和参与者做到一丝不苟、臻于至善,使临床试验及编盲工作能够在法律法规不断完善下无往不利,使监督和管理工作掷地有声,使政策措施有的放矢。申办者、CRO、统计分析单位、临床试验机构等所有参与编盲人员需在工作中集思广益、相倚为强,共同为编盲工作质量把关,确保临床试验盲法的顺利实施,推动编盲工作标准化、规范化如愿完成。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 闫世艳,何丽云,文天才,等. 双盲临床试验中动态药物编盲方法[J]. 中医杂志, 2013, 54(12): 1004-1006.
Yan S Y, He L Y, Wen T C, et al. Blind method of dynamic drug editing in double-blind clinical trials [J]. J Tradit Chin Med, 2013, 54(12): 1004-1006.
- [2] Sil A, Kumar P, Kumar R, et al. Selection of control, randomization, blinding, and allocation concealment [J]. Indian Dermatol Online J, 2019, 10(5): 601-605.
- [3] 闫世艳,何丽云,刘保延. 如何保持中医盲法临床试验的盲态[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2014, 16(12): 2527-2530.
Yan S Y, He L Y, Liu B Y. How to keep the blinding of clinical trials in Chinese medicine [J]. Mod Tradit Chin Med Mater Med World Sci Technol, 2014, 16(12): 2527-2530.
- [4] 北京市药品监督管理局. 北京市药品监督管理局关于对《京津冀药物临床试验机构监督检查标准(2024版)(征求意见稿)》公开征集意见的公告. [EB/OL]. (2024-02-08) [2024-03-30]. <https://yj.j.beijing.gov.cn/yjj/zwhd17/zjdc38/436355741/index.html>.
Beijing Municipal Medical Products Administration. Announcement of the Beijing Municipal Medical Products Administration on Public Solicitation of Opinions on the Supervision and Inspection Standards for Clinical Trial Institutions of Drugs in the Beijing Tianjin Hebei Region (2024 Edition) (Draft for Comments) [EB/OL]. (2024-02-08) [2024-03-30]. <https://yj.j.beijing.gov.cn/yjj/zwhd17/zjdc38/436355741/index.html>.
- [5] 国家药品监督管理局食品药品审核查验中心. 药品注册核查要点与判定原则(药物临床试验)(试行) [EB/OL]. (2021-12-17) [2024-03-30]. <https://www.cfdi.org.cn/>

- resource/news/14199.html.
Center for Food and Drug Inspection, National Medical Products Administration. Key Points and Judgment Principles for Drug Registration Verification in Clinical Trials of Drugs (Trial) [EB/OL]. (2021-12-17) [2024-03-30]. <https://www.cfdi.org.cn/resource/news/14199.html>
- [6] 国家药品监督管理局, 国家卫生健康委员会. 药物临床试验质量管理规范 [EB/OL]. (2020-04-26) [2024-03-30]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20200426162401243.html>.
- National Medical Products Administration, National Health Commission of the People's Republic of China. Good Clinical Practice [EB/OL]. (2020-04-26) [2020-03-30]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20200426162401243.html>.
- [7] 李庚, 李晓彦, 禰美玲, 等. 随机双盲临床对照试验中编盲及药物动态管理的规范化操作 [J]. 中国循证医学杂志, 2015, 15(5): 607-611.
Li G, Li X Y, Xuan M L, et al. Standard operating procedure for drug labeling and dynamic medication management of double-blinded randomized controlled trial [J]. Chin J Evid Based Med, 2015, 15(5): 607-611.
- [8] 金昊, 王诗远, 李喜艳, 等. 疫苗临床试验随机盲法自动编盲软件的开发 [J]. 中国卫生统计, 2015, 32(2): 354-357.
Jin H, Wang S Y, Li X Y, et al. Development of automatic blind editing software for random blind method in vaccine clinical trial [J]. Chin J Health Stat, 2015, 32(2): 354-357.
- [9] 国家药品监督管理局药品审评中心. «药物临床试验盲法指导原则(试行)» [EB/OL]. (2022-12-30) [2024-03-30]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/d32fdd9744fab914a3d8c360eac14e3c>.
Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration. Guiding Principles for Blind Clinical Trials of Drugs (Trial). [EB/OL]. (2022-12-30) [2024-03-30]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/d32fdd9744fab914a3d8c360eac14e3c>.
- [10] Razavy S, Lee J, Zaslowski C. A pre-trial evaluation of blinding for a Chinese herbal medicine trial [J]. Contemp Clin Trials Commun, 2020, 19: 100632.
- [11] 李啸鹏, 姚静, 施钧瀚, 等. 中成药安慰剂辅料、制备与评价的研究进展 [J]. 药物评价研究, 2024, 47(3): 632-641.
Li X P, Yao J, Shi J H, et al. Research progress on excipient, preparation and evaluation of Chinese patent medicine placebo [J]. Drug Eval Res, 2024, 47(3): 632-641.
- [12] 国家食品药品监督管理总局. 中药新药临床研究一般原则 [EB/OL]. (2015-11-03) [2023-03-30]. <https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/xxgk/ggtg/qtggtg/20151103120001444.html>.
- National Medical Products Administration. General Principles of Clinical Research on New Traditional Chinese Medicine [EB/OL]. (2015-11-03) [2024-03-30]. <https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/xxgk/ggtg/qtggtg/20151103120001444.html>.
- [13] 王云飞, 阮新民, 吴焕林, 等. 大型双盲临床试验中药安慰剂制备方法及效果评价研究 [J]. 中药新药与临床药理, 2011, 22(3): 255-258.
Wang Y F, Ruan X M, Wu H L, et al. Preparation of Chinese herbal medicine placebos and efficacy evaluation in large-scale double-blind clinical trials [J]. Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol, 2011, 22(3): 255-258.
- [14] 杨婷婷. 大型双盲临床试验中药安慰剂制备方法及效果评价研究 [J]. 亚太传统医药, 2014, 10(23): 22-23.
Yang T T. Study on preparation method and effect evaluation of traditional Chinese medicine placebo in large-scale double-blind clinical trial [J]. Asia Pac Tradit Med, 2014, 10(23): 22-23.
- [15] 佟梁慧, 张帆, 孙潭霖, 等. 中国临床试验数据监管改革的分析与思考 [J]. 世界临床药物, 2023, 44(8): 882-890.
Tong L H, Zhang F, Sun T L, et al. Analysis and thinking on the reform of clinical trial data supervision in China [J]. World Clin Drug, 2023, 44(8): 882-890.
- [16] 耿婉丽, 杨东鑫, 周红秋, 等. 中药制剂补肺活血胶囊临床安慰剂的制备与评价 [J]. 亚太传统医药, 2023, 19(12): 57-60.
Geng W L, Yang D X, Zhou H Q, et al. Preparation and evaluation of placebos for Bufe Huoxue Capsules [J]. Asia Pac Tradit Med, 2023, 19(12): 57-60.
- [17] Müller-Vahl K R, Jakubovski E, Framer C, et al. Implications for blinding in clinical trials with THC-containing cannabinoids based on the CANNA-TICS trial [J]. Front Neurosci, 2022, 16: 793703.
- [18] 王国芳, 谢琪, 王晓菲. 双盲双模拟临床试验的药物准备及编盲 [J]. 中药新药与临床药理, 2005, 16(4): 308-310.
Wang G F, Xie Q, Wang X F. Drug preparation and blind compilation of double-blind and double-simulated clinical trials [J]. Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol, 2005, 16(4): 308-310.
- [19] Iflaifel M, Sprange K, Bell J, et al. Developing guidance for a risk-proportionate approach to blinding statisticians within clinical trials: A mixed methods study [J]. Trials, 2023, 24(1): 71.
- [20] Parker R A. The unblinding of statisticians in clinical trials: Commentary on Iflaifelet Al [J]. Trials, 2023, 24

- (1): 579.
- [21] Iflaifel M, Partlett C, Bell J, et al. Blinding of study statisticians in clinical trials: A qualitative study in UK clinical trials units [J]. *Trials*, 2022, 23(1): 535.
- [22] 汤若晗, 黄胜良, 张肇锋, 等. 加味二妙颗粒安慰剂的制备工艺及模拟效果评价研究 [J]. *中国中药杂志*, 2024, 49(1): 123-129.
- Tang R H, Huang S L, Zhang Z F, et al. Preparation and effectiveness evaluation of placebo of Jiawei Ermiao Granules [J]. *China J Chin Mater Med*, 2024, 49(1): 123-129.
- [23] 邵靖渊, 胡慧慧, 元唯安, 等. 中药安慰剂制作工艺及评价方法的研究进展 [J]. *药物评价研究*, 2023, 46(5): 1125-1130.
- Shao J Y, Hu Y H, Yuan W A, et al. Research progress on preparation technology and evaluation methods of Chinese medicine placebo [J]. *Drug Eval Res*, 2023, 46(5): 1125-1130.
- [24] 张三妹, 吴梅, 吴飞, 等. 确保盲法实施的中药安慰剂制备和评价关键问题 [J]. *中草药*, 2022, 53(21): 6919-6930.
- Zhang S M, Wu M, Wu F, et al. Key issues in preparation and evaluation of traditional Chinese medicine placebo to ensure blinded implementation [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2022, 53(21): 6919-6930.
- [25] 陆芳, 唐健元, 赵阳, 等. 中药新药临床试验中安慰剂模拟效果评价与思考 [J]. *中国循证医学杂志*, 2018, 18(11): 1163-1168.
- Lu F, Tang J Y, Zhao Y, et al. Evaluation and thinking of simulation effect of placebo on new drug clinical trials of traditional Chinese medicines [J]. *Chin J Evid Based Med*, 2018, 18(11): 1163-1168.
- [26] 中华人民共和国卫生部. «药品生产质量管理规范(2010年修订)» [S]. 2011.
- Ministry of Health, PRC. Good Manufacturing Practice for Drugs (Revised in 2010) [S]. 2011.
- [27] 阎小妍, 高灵灵, 姚晨. 药品追溯码:从上市后药品监管到上市前临床试验用药管理的应用研究 [J]. *中国食品药品监管*, 2020(11): 84-93.
- Yan X Y, Gao L L, Yao C. Drug traceability code: Application research from post-market drug regulation to pre-market clinical trial drug management [J]. *China Food Drug Adm Mag*, 2020(11): 84-93.
- [28] Lyden P, Broderick J, Grotta J, et al. The difference between concealment and blinding in clinical trials and why both are important. A reply to Gargand Mickenautsch [J]. *BMC Med Res Methodol*, 2023, 23(1): 275.
- [29] Monaghan T F, Agudelo C W, Rahman S N, et al. Blinding in clinical trials: Seeing the big picture [J]. *Medicina*, 2021, 57(7): 647.
- [30] Wang X C, Liu X Y, Shi K L, et al. Blinding assessment in clinical trials of traditional Chinese medicine: Exploratory principles and protocol [J]. *J Integr Med*, 2023, 21(6): 528-536.
- [31] 张莹莹, 李晶, 李明, 等. 机构备案制下临床试验工作开展的几点思考 [J]. *中国新药杂志*, 2022, 31(6): 586-589.
- Zhang Y Y, Li J, Li M, et al. Several thoughts on conduction of clinical trials under institution registration system [J]. *Chin J New Drugs*, 2022, 31(6): 586-589.
- [32] 加强药物临床试验监管 [J]. *中国医院院长*, 2023, 19(23): 13.
- Strengthen regulatory oversight of drug clinical trials [J]. *Chin Hosp Presid*, 2023, 19(23): 13.
- [33] 石真玉, 霍乐淳, 周姚, 等. 中国新备案药物临床试验机构及其临床试验开展情况分析 [J]. *中国食品药品监管*, 2023(3): 50-57, 142-143.
- Shi Z Y, Huo L C, Zhou Y, et al. Analysis of newly registered drug clinical trial institutions and their clinical trials conducted in China [J]. *China Food Drug Adm Mag*, 2023(3): 50-57, 142-143.

[责任编辑 刘东博]