

# 药物临床试验盲法指导原则（试行）

2022年12月

# 目 录

一、前言	1
二、盲法分类	2
(一) 双盲试验	2
(二) 单盲试验	3
(三) 开放试验	3
三、设盲措施与操作	4
(一) 分配隐藏	4
(二) 治疗模拟	5
(三) 药物编码	5
(四) 研究参与人员的盲态保持	6
(五) 盲态数据审核	7
(六) 独立评价	7
四、揭盲情形	8
(一) 终末揭盲	8
(二) 期中分析揭盲	9
(三) 紧急揭盲	9
五、意外破盲处理	10
六、盲法监控	10
七、其他考虑	11
(一) 对设盲措施预先培训演练	11
(二) 尽量减少接触盲底的人数	11
(三) 鼓励将新技术应用于盲法	12
(四) 与审评机构沟通盲法考虑	12
八、参考文献	13
附录 1: 不同盲法的盲态保持建议	14
附录 2: 词汇表	15
附录 3: 中英文对照表	18

# 药物临床试验盲法指导原则（试行）

## 一、前言

盲法也称设盲，指在药物临床试验中使受试者方（受试者及其陪同人员）和/或研究者方（申办者及其委托机构、临床试验机构、其他相关机构等的人员）不知道治疗（也称为“处理”，以下均简称“治疗”）分组信息，是控制试验偏倚的一项重要措施。治疗分组信息是指能够显示、揭示或用于推测受试者接受何种治疗的所有信息。对于随机临床试验，盲法往往与随机分组相结合，作用于试验的全过程，以避免因“知道随机分组信息”而导致可能出现的试验偏倚。

如果在临床试验过程中未设盲，试验相关人员知道治疗分组信息可能就会有意或无意地在心理上产生差异性影响，进而导致试验结果发生偏倚。例如，研究者可能会倾向性地选择入组受试者，受试者可能会根据入组情况产生治疗效应之外的不同反应，评价者可能会在进行有效性与安全性评价时产生主观偏差等。这种偏倚对于试验结果的影响是极难评估的。因此，盲法思想应自始至终地贯彻于整个临床试验中，以最大程度地控制试验偏倚。

根据疾病特征、药物特点、试验方案设计和实际操作难度等方面的差异，临床试验的盲法被分为双盲、单盲和开放等形式，其设盲措施和盲态保持程度不尽相同。在临床试验

的盲法实施过程中，除了试验结束后揭盲之外，可能存在紧急揭盲、期中分析揭盲甚至意外破盲等情况。目前我国药品监管机构尚缺乏对上述不同情况的系统性和规范性要求。

本指导原则主要阐述在药物临床试验中不同情况下对盲法实施的系统性和规范性要求，旨在为申办者在临床试验中正确设计和实施盲法提供技术性指导。如无特殊说明，本指导原则中有关要求的落实均由申办者承担主体责任。本指导原则主要适用于以支持药品注册上市为目的的确证性临床试验，也可供以非注册上市为目的的临床试验参考。

## **二、盲法分类**

根据设盲程度的不同，药物临床试验的盲法分为双盲试验、单盲试验和开放试验等三种类型。

### **（一）双盲试验**

双盲试验是指在临床试验中受试者方和研究者方对受试者的治疗分组信息均处于盲态。双盲是最严格的盲法，从盲底产生、药物编码、受试者用药、数据监查、数据管理到统计分析等都应保持双盲状态，直到达到了预先定义的揭盲条件。

原则上，在具有可行性且不存在伦理问题时，临床试验应尽量采用双盲设计。一般情况下，对主要疗效指标为主观指标且由研究者或者受试者评价的临床试验，均应采用双盲设计。例如，采用量表评价治疗效应的神经和精神类药物、

用于缓解症状（如过敏性鼻炎、疼痛等）的药物，或者以“患者报告结局”为主要疗效指标等的临床试验。

## （二）单盲试验

单盲试验是指在临床试验中受试者方对受试者的治疗分组信息处于盲态。即便如此，也应尽可能缩小研究者方中知道受试者的治疗分组信息的试验相关人员范围。

在双盲试验难以实施的情况下应优先考虑采用单盲试验，并应在临床试验方案中阐明理由，描述控制试验偏倚的具体措施。例如，采用客观指标作为主要疗效指标，采用中央随机化系统/交互式应答系统管理受试者入组，参与受试者入组以及参与有效性和/或安全性评价的试验相关人员处于盲态等。应特别注意，除试验方案规定之外，在试验过程中不能进行治疗分组之间的分析和比较。

## （三）开放试验

开放试验是指在临床试验中受试者方和研究者方均知道受试者的治疗分组信息。在双盲试验和单盲试验均难以实施的情况下，方可考虑采用开放试验，并应在临床试验方案中阐明理由，描述控制试验偏倚的具体措施。例如，采用客观指标作为主要疗效指标，采用中央随机化系统/交互式应答系统管理受试者入组等。

由于开放试验中所有试验相关人员均知道受试者的治疗分组信息，可能会带来某种程度的试验偏倚，因此也应尽

可能采用一些合适的设盲措施将试验偏倚降到最低。例如，对参与受试者入组的试验相关人员保持盲态，采用“独立评价”以确保对有效性和/或安全性评价处于盲态，对数据分析人员保持盲态等。应特别注意，除试验方案规定之外，在试验过程中不能进行治疗分组之间的分析和比较。

### **三、设盲措施与操作**

药物临床试验的盲法通常由多种设盲措施构成，不同类型的盲法采取的设盲措施会有所不同，不同的设盲措施具有不同的操作难度。常见的设盲措施包括分配隐藏、治疗模拟、药物编码、研究参与人员的盲态保持、盲态数据审核和独立评价等。应根据临床试验确定的盲法选择合适的设盲措施。

#### **（一）分配隐藏**

分配隐藏是指在临床试验的受试者入组前对预先确定的治疗分组信息及其生成方法和参数进行隐藏的措施。对于随机临床试验，主要是对随机分组信息及随机方法和参数进行隐藏。常用的分配隐藏的方法有信封法、交互式应答系统等。无论采用何种方法，都需要确保能够真正实现隐藏分组信息的目的。

应该预先制定详细的分配隐藏标准操作规程，包括生成治疗分组信息和保管分组信息的方法和执行人员等。治疗分组信息及其生成方法和参数称为临床试验的盲底。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，可以采用纸质的或电子的形式保存，但需制定严格的保管措施以保证盲底的安全性和保密性。参与分配隐藏的人员不应参与受试者招募入组及其之后的试验实施工作。

## **（二）治疗模拟**

根据临床试验确定的盲法，尤其是双盲试验，为了保持盲态，经常需要根据治疗措施进行安慰剂模拟。在安慰剂对照临床试验中，需要根据试验药物进行安慰剂模拟，称为单模拟；在阳性对照临床试验中，有时需要根据试验药物和阳性对照药品分别进行安慰剂模拟，称为双模拟。

根据试验药物和/或阳性对照药品进行安慰剂模拟，除了在有效成分上不同外，不仅应保证剂型、形状、颜色、外包装等外观方面相同，在重量、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的。但应当充分评估并有数据（如稳定性、溶出度等）证明所进行的操作未对原产品的质量产生明显影响。

## **（三）药物编码**

药物编码是指按照已生成的治疗分组信息对临床试验用药品（包含试验药物、阳性对照药品、安慰剂）的最小独立包装预先进行编号。试验用药品的标签上只标明编号和用

量、用法说明、有效期等，使试验相关人员均无法从药物外观及包装上获取受试者的治疗分组信息。药物编码系统应当包括紧急揭盲程序。药物编码过程应有监督措施和详细记录且可追溯。药物编码应由参与分配隐藏的人员主导完成。参与药物编码的人员不应参与受试者招募入组及其之后的试验实施工作。

#### **（四）研究参与人员的盲态保持**

除了分配隐藏和药物编码等人员之外，研究参与人员主要是指受试者及其陪同人员、主要研究者、研究医生、研究药师、研究护士、临床协调员、监查员、数据管理员、统计分析师等。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。

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。

根据临床试验确定的盲法，受试者知情同意、药物管理、病历/病程书写、处方开具、医嘱下达、护理记录、安全性事件管理、生物样本采集和管理、样本检测数据传输、试验数



据管理、盲态数据审核等试验过程中的工作文件也应区分为盲态保持文件和非盲态保持文件。应在盲态保持文件中隐藏治疗分组信息，也应在非盲态保持文件中尽可能隐藏分组信息。两类文件应分开收集、管理和保存，并预先制定详细的标准操作规程。盲态保持人员严禁接触非盲态保持文件。

### **（五）盲态数据审核**

盲态数据审核是指在对受试者的治疗分组信息处于盲态的情况下对临床试验过程中的数据质疑、脱落和方案偏离的病例、合并用药和不良事件的发生情况进行确认。应该预先制定详细的盲态数据审核标准操作规程，数据审核人员应掌握并严格执行该操作规程。无论临床试验采用何种盲法，甚至是开放试验，均应进行盲态数据审核。

### **（六）独立评价**

在临床试验中，尤其是在多中心临床试验中，由于某些有效性和安全性评价指标具有较强的主观性，如对组织病理学和影像学资料的评价，其评价结果易受不同研究者实践经验影响；或者由于不同中心的实验室检测人员资质、仪器设备、检测方法、判断标准等存在差异，易对某些实验室检测指标如生物标志物的评价产生影响；或者由于试验处于非盲状态，对试验结果的评价易受研究参与人员主观意识的影响。为了控制上述影响所导致的试验偏倚，可以采用独立评价机制进行盲态评价。

常见的独立评价机制包括建立独立评价委员会统一进行评价，委托第三方实验室统一进行检测，或者在多中心临床试验中指定某一中心统一进行评价或检测等。采用独立评价时，应针对独立评价人员预先制定详细的盲态保持标准操作规程，确保其接收和传回的临床试验资料对受试者的治疗分组信息保持盲态。独立评价人员应掌握并严格执行该操作规程。

对处于盲态的临床试验，有时需要进行非盲态期中分析。为了确保研究参与人员保持盲态，通常会由独立的数据监查委员会及其独立统计团队执行非盲态期中分析。数据监查委员会及其独立统计团队应按照《药物临床试验数据监查委员会指导原则（试行）》的要求做好其内部运行及与外部交流过程中的盲态保持，防止因非盲态期中分析结果泄露而导致产生试验偏倚。

#### **四、揭盲情形**

在药物临床试验中设盲，则必须考虑揭盲的问题。揭盲是指揭晓受试者的治疗分组信息。在临床试验中常见的揭盲情形有终末揭盲、期中分析揭盲和紧急揭盲等。应预先制定详细的揭盲标准操作规程，并规定参与揭盲人员。揭盲人员应掌握并严格执行该操作规程，需保留相关记录以确保揭盲过程可追溯。

##### **（一）终末揭盲**

终末揭盲，是指按照临床试验方案规定，在数据库锁定、分析人群划分及统计分析计划定稿完成后，揭晓受试者的治疗分组信息以进行分析和总结。

## （二）期中分析揭盲

某些临床试验可能需要进行非盲态期中分析。非盲态期中分析一般由数据监查委员会及其独立统计团队执行。因此，期中分析揭盲是指按照临床试验方案规定，在预先设定的期中分析时点上完成数据库锁定、分析人群划分以及定稿统计分析计划后，仅向数据监查委员会及其独立统计团队揭晓受试者的治疗分组信息以进行分析和总结。

数据监查委员会根据非盲态期中分析结果为申办者提供建议。当申办者根据建议认为无需修订临床试验方案或修订临床试验方案后继续开展试验，则本次期中分析揭盲结束。当决定终止试验，则本次期中分析揭盲可转为终末揭盲。当决定使用期中分析结果申请注册上市且同时监管机构要求继续开展试验进行盲态下长期随访，则本次期中分析揭盲结束，但需要由专门的团队负责申请注册上市，负责继续开展试验进行长期随访的团队仍保持盲态。应采取严格措施在两个团队之间设定“防火墙”，以避免意外破盲。

## （三）紧急揭盲

紧急揭盲是指按照临床试验方案规定，基于受试者安全考虑和其他特殊原因，通过预先制定的标准操作规程，在紧

急情况下获得单个或部分受试者的治疗分组信息。对于预期的和非预期的严重不良事件，只有当受试者发生紧急情况（如需要抢救）时研究者必须知道治疗分组信息才能进行处理，方可紧急揭盲。若对紧急情况的处理没有必要知道治疗分组信息，则无需紧急揭盲。

一旦发生紧急揭盲，需要及时记录紧急揭盲的时间、原因和执行人员，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。在试验结束后，应对紧急揭盲的次数、原因、范围和时间做出描述和分析，作为对有效性与安全性评价的参考。

## **五、意外破盲处理**

意外破盲是指在临床试验方案规定之外，试验相关人员无意地在揭盲前泄露受试者的治疗分组信息。一旦发生意外破盲事件，应详细记录意外破盲的时间、原因、经过、相关人员等信息，并根据需要立即通知相关人员。

应预先制定意外破盲事件的应急预案。意外破盲事件应作为方案偏离进行报告，对意外破盲受试者的数据进行处理的方法应在统计分析计划中明确规定，并在总结报告中评估意外破盲带来的试验偏倚。

## **六、盲法监控**

为了监控药物临床试验的盲法实施情况，稽查员、监查员和临床试验机构的质控人员应切实掌握各项设盲措施的

标准操作规程，增强发现、识别和正确处理试验中违反标准操作规程的事件的能力。

应制定详细的盲法监控计划对盲法实施情况进行全程监控。应按计划开展监控并进行记录以确保监控过程可追溯。尤其应重视试验早期和中期的盲法监控，对发现的违反任何设盲措施标准操作规程的事件，应要求临床试验机构及时予以纠正，并对相关人员进行培训；对发现的违反任何设盲措施标准操作规程的潜在风险，应及时与临床试验机构沟通，协助制定相应的预防措施。

## **七、其他考虑**

### **（一）对设盲措施预先培训演练**

在临床试验实施之前，应对试验相关人员进行各项设盲措施的标准操作规程培训。在此基础上根据需要对各项设盲措施进行演练，以排除标准操作规程中可能存在的不合理之处以及可能违反标准操作规程的潜在风险。演练重点是各项设盲措施之间的衔接情况、试验相关人员之间的工作交接情况、仪器设备（如电子数据采集系统、中央随机化系统、交互式应答系统等）的性能稳定情况、工作文件在传递过程中的敏感信息遮蔽情况等。

### **（二）尽量减少接触盲底的人数**

在临床试验过程中意外破盲风险与接触盲底的人数直接相关。尽管可以建立各项设盲措施以控制意外破盲风险，

但将会增大试验的实施难度，而减少接触盲底的人数将是降低意外破盲风险最行之有效的办法。因此，应充分评估每位试验相关人员的岗位职责，把能够接触到盲底的人数尽可能控制到最低；同时应向所有试验相关人员强化“不说、不问、不听、不看”盲底的思想意识。

### **（三）鼓励将新技术应用于盲法**

鼓励与时俱进地将新兴技术应用于临床试验的盲法实施。应用新兴技术可以改进和优化关键设盲措施，并能远程实时预警、监控和追溯其操作情况，从而提高盲法实施的质量和效率。例如，将追溯码技术、加密技术和区块链技术等与中央随机化系统结合起来替代传统的分配隐藏和药物编码等设盲措施，也可结合现代物流和物联网技术将试验用药品直接送达受试者以减少或消除传统药物管理过程中存在的意外破盲风险。新兴技术在应用于盲法实施之前应做好相关测试和验证，以确保其适用性。

### **（四）与审评机构沟通盲法考虑**

鼓励采用双盲试验。若采用单盲试验或开放试验，在制定临床试验方案的过程中，对拟采用的盲法和选择的设盲措施应与审评机构沟通。应从疾病特征、药物特点、试验方案设计和实际操作难度等方面向审评机构提供充足证据进行说明，以获得其对拟采用的盲法和选择的设盲措施的理解和确认。

## 八、参考文献

- [1] ICH. E9: Statistical Principles for Clinical Trials. 1998.
- [2] 国家食品药品监督管理总局. 药物临床试验的生物统计学指导原则. 2016.
- [3] 国家药品监督管理局. 国家药监局关于药品信息化追溯体系建设的指导意见. 2018.
- [4] 国家药品监督管理局. 药物临床试验数据监查委员会指导原则（试行）. 2020.
- [5] 国家药品监督管理局. 药物临床试验质量管理规范. 2020.
- [6] 国家药品监督管理局. 药物临床试验适应性设计指导原则（试行）. 2021.
- [7] 国家药品监督管理局. 药物警戒质量管理规范. 2021.
- [8] 国家药品监督管理局. 《药品生产质量管理规范（2010 年修订）》附录：临床试验用药品（试行）. 2022.
- [9] 国家药品监督管理局. 药物临床试验数据管理与统计分析计划指导原则. 2022.
- [10] 国家药品监督管理局. 药物临床试验随机分配指导原则（试行）. 2022.

## 附录 1：不同盲法的盲态保持建议

本表列举了通常情况下研究参与人员在不同盲法试验中的盲态保持建议。由于不同的药物临床试验所设置的人员岗位名称和职责不尽相同，本表无法穷尽各种可能性，因此仅供参考，不具有强制性。

参与人员	双盲试验	单盲试验	开放试验
申办者	●	●	●
受试者及其陪同人员	●	●	◎
分配序列生成者	○	○	○
受试者招募者	●	●	●
受试者分配者	●	●	●
结局评价者	●	●	●
主要研究者	●	◎	◎
研究医生	●	◎	◎
研究药师	◎	◎	◎
研究护士	◎	◎	◎
监查员	●	◎	◎
临床协调员	●	◎	◎
研究助理	●	◎	◎
数据管理员	●	●	●
统计分析师	●	●	●
独立评价委员会成员	●	●	●
数据监查委员会成员	○	○	○

● 保持盲态； ◎ 盲态与否视情而定； ○ 非盲态



## 附录 2：词汇表

**盲法 (Blinding/Masking):** 也称设盲, 指在药物临床试验中使受试者方(受试者及其陪同人员)和/或研究者方(申办者及其委托机构、临床试验机构、其他相关机构等的人员)不知道治疗分组信息。

**双盲试验 (Double-blind Trial):** 是指在药物临床试验中受试者方(受试者及其陪同人员)和研究者方(申办者及其委托机构、临床试验机构、其他相关机构等的人员)对受试者的治疗分组信息均处于盲态。

**单盲试验 (Single-blind Trial):** 是指在药物临床试验中受试者方(受试者及其陪同人员)对受试者的治疗分组信息处于盲态。

**开放试验 (Open-label Trial):** 是指在药物临床试验中受试者方(受试者及其陪同人员)和研究者方(申办者及其委托机构、临床试验机构、其他相关机构等的人员)均知道受试者的治疗分组信息。

**分配隐藏 (Allocation Concealment):** 是指在药物临床试验的受试者入组前对预先确定的治疗分组信息及其生成方法和参数进行隐藏的措施。

**盲底 (Allocation Schedule):** 是指药物临床试验的治疗分组信息及其生成方法和参数。

**单模拟 (Single-dummy):** 是指在安慰剂对照的药物临床试验中根据试验药物进行安慰剂模拟。

**双模拟 (Double-dummy):** 是指在阳性对照的药物临床试验中根据试验药物和阳性对照药品分别进行安慰剂模拟。

**药物编码 ( Drug Coding ):** 是指按照已生成的治疗分组信息对临床试验用药品 ( 包含试验药物、阳性对照药品、安慰剂 ) 的最小独立包装预先进行编号。

**盲态保持 ( Maintenance of Blind ):** 是指根据药物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。

**盲态数据审核 ( Blinded Data Review ):** 是指在对受试者的治疗分组信息处于盲态的情况下对药物临床试验过程中的数据质疑、脱落和方案偏离的病例、合并用药和不良事件的发生情况等确认。

**揭盲 ( Unblinding ):** 是指揭晓药物临床试验中受试者的治疗分组信息。

**终末揭盲 ( Unblinding at the End ):** 是指按照药物临床试验方案规定, 在数据库锁定、分析人群划分及统计分析计划定稿完成后, 揭晓受试者的治疗分组信息以进行分析和总结。

**期中分析揭盲 ( Unblinding for Interim Analysis ):** 是指按照药物临床试验方案规定, 在预先设定的期中分析时点上完成数据库锁定、分析人群划分以及定稿统计分析计划后, 仅向数据监查委员会及其独立统计团队揭晓受试者的治疗分组信息以进行分析和总结。

**紧急揭盲 ( Emergent Unblinding ):** 是指按照临床试验方案规定, 基于受试者安全考虑和其他特殊原因, 通过预先制定的标准操作规程, 在紧急情况下获得单个或部分受试者的治疗分组信息。

**意外破盲 ( Unintentional/Accidental Unblinding ):** 是指在药物临

床试验方案规定之外，试验相关人员无意地在揭盲前泄露受试者的治疗分组信息。

### 附录 3：中英文对照表

中文	英文
安慰剂模拟	Placebo-dummy
标准操作规程	Standard Operation Procedure, SOP
单盲试验	Single-blind Trial
单模拟	Single-dummy
电子数据采集	Electronic Data Capture, EDC
独立评价	Independent Review
独立评价委员会	Independent Review Committee, IRC
非盲态期中分析	Unblinded Interim Analysis
分配隐藏	Allocation Concealment
患者报告结局	Patient Reported Outcome, PRO
加密技术	Encryption Technology
交互式应答系统	Interactive Response System, IRS
揭盲	Unblinding
紧急揭盲	Emergent Unblinding
开放试验	Open-label Trial
稽查员	Auditor
监查员	Clinical Research Associate, CRA
临床协调员	Clinical Research Coordinator, CRC
盲底	Allocation Schedule
盲法	Blinding/Masking
盲法监控	Blinding Monitoring
盲态保持	Maintenance of Blind
盲态数据审核	Blinded Data Review
期中分析揭盲	Unblinding for Interim Analysis
区块链技术	Blockchain Technology
数据监查委员会	Data Monitoring Committee, DMC
双盲试验	Double-blind Trial
双模拟	Double-dummy
物联网技术	Internet of Things Technology
现代物流技术	Modern Logistics Technology
严重不良事件	Serious Adverse Event, SAE
药物编码	Drug Coding
意外破盲	Unintentional/Accidental Unblinding
终末揭盲	Unblinding at the End
中央随机化系统	Central Randomization System

---

中文	英文
主要研究者	Principal Investigator, PI
追溯码技术	Traceability Code Technology

---