

中药新药临床试验中盲法设计与实施的思考

Consideration about the design and implementation of blinding in the new traditional Chinese medicine clinical trials

宋彩梅

(国家药品监督管理局 药品审评中心, 北京
100076)

SONG Cai - mei

(Center for Drug Evaluation, National
Medical Products Administration, Beijing
100076, China)

基金项目: 药品监管科学全国重点实验室课题
(2023SKLDRS0140)

作者简介: 宋彩梅(1983 -), 女, 助理研究员,
主要从事中药民族药临床专业审评
工作

通信作者: 宋彩梅

Tel: (010) 80995612

E - mail: songcm@cde. org. cn

摘要: 随机、对照、盲法是经典的药物临床试验设计。本文首先介绍了盲法的分类及实施方法, 以及中药临床试验中实施盲法的特殊性。然后, 对中药临床试验中盲法设计和实施应注意的一些问题进行了探讨, 如应重视安慰剂模拟效果的评价, 应根据安慰剂模拟效果进行合理的方案和流程设计, 剂量探索试验中盲法设计与实施的一些问题, 以及试验药物的包装和标签应注意的问题。

关键词: 中药新药; 临床试验; 盲法; 安慰剂; 模拟效果评价; 包装标签

DOI: 10. 13699/j. cnki. 1001 - 6821. 2025. 21. 023

中图分类号: R95 **文献标志码:** C

文章编号: 1001 - 6821 (2025) 21 - 3139 - 04

Abstract: Randomisation, controll and blinding are classic designs for drug clinical trials. This article introduced the classification and implementation of blinding, and the particularity of blinding in traditional Chinese medicine clinical trials. Then discussed some concerns about design and implementation of blinding in traditional Chinese medicine clinical trials, such as, should pay attention to the similarity evaluation of placebo, and should design the protocol and process based on the similarity of the placebo, and some problems about the blinding in the dose - finding trails and the packaging and label of investigational product.

Key words: new traditional Chinese medicine; clinical trial; blind; placebo; similarity evaluation; packaging and label

随机、对照、盲法是经典的药物临床试验设计。盲法也称为设盲, 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, 是控制试验偏倚的一项重要措施。临床试验的盲法又分为双盲、单盲、开放等形式, 其设盲措施和盲态保持程度不尽相同^[1]。中医药对于症状改善有独特优势, 很多中药临床试验以症状改善等主观指标作为主要疗效指标。同时, 中药制剂具有特殊的颜色、气味和味道, 安慰剂的制备更加困难。中药临床试验的特点以及中药制剂本身的特点导致中药临床试验实施盲法有其特殊性。本文结合审评工作经验浅谈对中药临床试验盲法设计与实施的一些思考。以下内容仅代表作者观点, 不代表药审中心观点或政策。

1 盲法的分类

关于盲法的分类及其术语在学术界曾存在一定的争议。过去有学者将盲法分为单盲、双盲和三盲: 单盲指仅有受试者处于盲态(不

知道治疗分配);双盲指受试者、研究者和疗效评价者均处于盲态;三盲指受试者、研究者、疗效评价者以及参与数据管理的人员(包括数据管理员和生物统计师)等均处于盲态;如果受试者处于非盲状态(知道治疗分配),则为“非盲”(开放)试验^[2]。国家药监局药品审评中心2022年发布的《药物临床试验盲法指导原则(试行)》和最新修订的国际人用药品注册技术协调会(International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use, ICH) E6 指导原则《药物临床试验质量管理规范指导原则》均摒弃了“三盲”的概念,将盲法分为单盲和双盲:单盲一般指受试者方处于盲态;双盲指受试者、研究者以及其他研究者或申办者方工作人员均处于盲态^[1,3]。也有学者认为由于临床试验中涉及受试者、看护者、研究者、申办者等多方人员,仅采用“单盲”“双盲”等术语难以准确描述临床试验中究竟哪些人员处于盲态,因此,在CONSORT2010(对平行、随机临床试验报告的标准化指南)中建议应明确描述处于盲态的人员以及如何实现盲态^[4-5]。在可行且不存在伦理问题时,临床试验应尽量使参加临床试验的各方均不知道治疗分配。即使由于技术或伦理的原因需要采用单盲或开放设计,也应尽可能的缩小知道治疗分组的人员范围。

2 盲法的实施

药物临床试验中盲法的实施一般需要借助与活性药物外观、味道、气味相似的模拟剂来实现。对于阳性对照试验,则需要同时制备试验药物和阳性对照药的模拟剂,采用“双盲双模拟”的设计^[6]。如试验药与对照药差别较大,且不宜采用双盲双模拟设计时,如有些外用制剂的临床试验,可通过独立的药品管理员进行药物管理,尽量使进行疗效评价的研究者处于盲态。临床研究总结报告中应描述开展盲法的具体程序(例如如何为药瓶贴标签,如何实现双模拟等),如果试验中允许一些研究者保持非盲(例如允许他们对试验药物进行调整),应描述使其他研究者保持盲态的方法^[7]。

3 中药临床试验实施盲法的必要性

盲法的目的是为了确保主观评价和决定不会因知道治疗分配而受到影响。若受试者知道治疗分配,活性药物组的受试者可能因为期望继续得到治疗而报告有利结果,或更愿意留在研究中;也可能会影响安慰剂组患者的依从性。若研究者知道治疗分配情况,可能会对治疗组患者的疗效和不良事件更加敏感,也可能会忽视非治疗组患者的治疗反应^[8]。对于

主观疗效指标,上述影响更加明显。中医药对于症状改善有独特优势,与化学药相比,中药临床试验更多采用研究者或患者评价的主观指标做主要疗效指标,更容易受到研究者或患者的主观影响。笔者对最近几年在国家药品监督管理局临床试验登记平台登记的20项中药/天然药物Ⅲ期临床试验和20项化学药Ⅲ期临床试验的主要疗效指标进行了对比。20项中药/天然药物Ⅲ期临床试验均以患者主观症状改善或需要研究者综合评价的量表评分、有效率等作为主要疗效指标;而20项化学药物临床试验中,仅有10项以患者或研究者评价的主观指标做主要疗效指标,另外10项采用检查、检验指标等客观指标。因此,对于中药临床试验,尤其是疗效指标较为主观的中药临床试验,更容易受到患者或研究者的主观影响,盲法的设计和实施更加重要,一般均应采用最严格的双盲设计,即应尽量使参与试验的各方(包括受试者、看护者、研究者、数据管理者等)均不知道治疗分配。

4 中药安慰剂制备和评价有其特殊性

相对于化学药,中药的“颜色、味道、气味”更加丰富、突出和特异。中药有酸味、苦味、甜味、咸味等多种味道,酸味中药如山楂、乌梅等,苦味中药如知母、黄柏、大黄等,不同的中药其酸或苦的程度及感觉也不尽相同,中药复方又是多种味道糅合在一起的复杂味道,较难模拟。另外,某些中药有独特的气味,如麝香、丁香、安息香、檀香等,如气味模拟不好,即使外观非常相似,观察者也可以轻易的分辨出试验药和安慰剂。另外,薄荷等中药口服或涂抹于肌肤有特殊的清凉感觉,也较难模拟。因此,中药的安慰剂制备较化学药物更加困难,其模拟效果的评价也应更加多维。

5 对中药临床试验盲法设计和实施的思考

5.1 应重视安慰剂模拟效果的评价

安慰剂能否达到预期的模拟效果是影响盲法设计与实施的重要因素。ICH E3 指导原则《临床研究报告的结构和内容》中指出临床试验总结报告中应对盲法进行描述,包括如何使试验药物和安慰剂不可区分,以及试验药物和安慰剂不可区分的证据,对试验药物和安慰剂的外观、性状、气味和味道也应加以描述^[7]。《中药注册分类及申报资料要求》提出申办方需提供安慰剂与试验样品的性味对比研究资料,说明安慰剂与试验样品在外观、大小、色泽、重量、味道和气味等方面的一致性情况^[9]。

中药由于具有独特的“颜色、味道、气味”,若要证明中药的试验药和安慰剂不可区分需要进行多个维度的评价,国内很多学者对中药安慰剂模拟效果的评价

价方法进行了研究。目前主要的评价方法有人工打分法和电子鼻、电子舌等客观性方法。如,宋洁瑾等^[10]以“麻杏甘石汤”安慰剂研制为例,通过临床工作者对安慰剂的外观、颜色、口感进行综合比较评分和多中心试验中患者评分对安慰剂的模拟效果进行了评价,并以研究者评分结果确定了安慰剂的最佳工艺。王茹茹等^[11]引入一种基于多传感信息融合的智能感官技术,该技术将仿生学、传感技术、信号处理、模式识别和计算机科学等多种学科融于一体,模拟人的眼、鼻和舌等感官器官,测定中药安慰剂和治疗药物的性状(形、色、气、味)。也有专家提出了验后评价法,即在临床试验完成时,由受试者对其使用的干预是否为试验药物或安慰剂做出评价,或同时由研究者判断受试者使用的是否为试验药物或安慰剂,以评价安慰剂是否容易破盲^[12]。但以上研究均未形成系统的评价方法和标准。高蕊等^[13]通过专家问卷调研、半结构化专家访谈、专家共识会议等方式制定了《中成药安慰剂模拟效果评价规范》(以下简称《规范》)。《规范》将评价方法分为独立评价和对比评价,独立评价是指评价者在盲态下,判断所发放的样品是安慰剂或受试药的过程,即通过模拟真实的服药场景来评价安慰剂的模拟效果;对比评价是评价者在盲态下对同时包含受试药与安慰剂的样品进行对比,并评价样品之间的一致性,即通过模拟同时接触到两种药物的场景来评价安慰剂的模拟效果^[13]。《规范》中对单独评价和对比评价的适用情况、具体评价方法和评价标准进行了详细阐述。另外,《规范》中还对评价者的选择、不同剂型的评价内容(质感、口味、口感、气味等)、评价报告的撰写等进行了阐述。

2023年7月药品审评中心发布的《中药新药临床试验用药品的制备研究技术指导原则(试行)》中明确指出需采用合理的方法对安慰剂和试验药物/对照药品相似性进行判断和评价,也介绍了独立评价和对比评价的方法^[14]。但由于现阶段关于安慰剂模拟效果的评价缺乏公认的方法和标准,《中药新药临床试验用药品的制备研究技术指导原则(试行)》并没有对评价方法和评价标准进行明确限定,申请人应根据方案设计选择合适的評價方法和标准,同时该指导原则中也指出当安慰剂模拟效果难以达到预期要求时,也可采用一些特殊的流程设计以保障盲法的顺利实施。

5.2 根据安慰剂模拟效果进行合理的方案和流程设计

在制备安慰剂时,应尽可能达到完美的模拟效

果,即无论采用独立评价还是对比评价,任何人都无法将安慰剂和试验药物分辨出来。但有些安慰剂通过各种方式仍不能达到理想的模拟效果,当安慰剂模拟效果在某些维度难以达到预期要求时,试验方案和试验流程设计上应有一些特殊的考虑来保障盲法的实施。例如,若安慰剂在外观和气味上模拟的较为相似,但味道有一定差异,在对比评价时容易被分辨出来,在试验设计时应尽量避免让同一患者同时服用安慰剂和试验药。如有的试验设置了导入期,为提高患者依从性,在导入期给予安慰剂,那么试验组的患者会同时接触到安慰剂和试验药,若安慰剂的味道模拟不好,易导致患者破盲。若安慰剂的“气味”模拟效果不尽理想,同样应避免同一患者同时接触试验药和安慰剂,同时应避免进行疗效评价的研究者接触试验药物,应采用独立的药品管理员进行药物管理。审评中曾遇到因盲法实施不严格被认定为主要缺陷的情况。在某中药临床试验中,试验药物与安慰剂的气味、颜色无法完全一致,因此,方案规定:所有接触药物的成员不得参与受试者观察和疗效评价,观察受试者和评价疗效的研究者不得接触药物。核查未对该方案设计提出质疑。但一位进行受试者观察的研究医生在患者病例中记录了药物管理相关的内容,如回收药物的数量等,核查中心认为上述行为可能导致破盲,认定为主要缺陷。

5.3 剂量探索试验中的盲法设计与实施

反过来考虑,若试验设计基本确定,应有符合相应要求的安慰剂来确保盲法的实施。例如,多剂量试验中会涉及不同的给药剂量,在盲法试验中应保持不同剂量之间的盲态,实际操作中可有多种实现方法。有些申办者选择制备多个规格的试验药物,这种情况应保证不同规格试验药物的感官性状及装量规格一致,需要对不同规格的试验药物进行模拟效果的评价,并应对不同规格的制剂处方、成型工艺、稳定性等进行相应的评估。为避免制备多个规格试验药物,有些申办者则采用中剂量受试者同时服用安慰剂和试验药的方式来实现盲法,这种设计下对安慰剂模拟效果的要求较高,需要进行全面的独立评价和对比评价,并应设定较高的合格标准。对于颗粒剂,也有些申办者将安慰剂和试验药按照不同比例混合包装以实现不同剂量之间的盲法,这种设计下至少应确保安慰剂和试验药的外观比较相似,并且比重不能相差太大,否则可能根据每袋的重量区分出不同的剂量。

5.4 应注意包装和标签对盲法的影响

试验药品和安慰剂的包装和标签也是盲法实施

的重要环节,若操作不慎可能造成系统性的破盲。ICH E6 指导原则《药物临床试验质量管理规范指导原则》中指出,申办者应确保试验用药物(包括活性对照药和安慰剂)以保持盲态的方式进行编码和标签^[3]。申请人在实际工作中可参照《中药新药临床试验用药品制备研究技术指导原则(试行)》和《药品生产质量管理规范(2010年修订)》临床试验用药品附录^[15]等相关要求,对试验药物和对照药/安慰剂进行合理的包装和标签,确保盲态的保持。采用已上市药品作为对照药品时,为保持盲态可能需要变更对照药品的包装和标签。如变更内包装,应充分评估对原产品质量(稳定性、溶出度等)的影响,原则上变更包装不应影响原产品的质量。应确保试验药物与对照药的包装和标签保持一致,如试验药物与对照药使用期限不一致时,有效期标注应当以较近的使用期限为准。具体可参照《药品生产质量管理规范(2010年修订)》临床试验用药品附录相关要求执行。

6 结语

盲法是控制试验偏倚的重要措施。由于中药临床试验的一些特殊性以及中药制剂特殊的颜色、味道、气味等原因,中药临床试验盲法的实施有其特殊考虑。本文探讨了中药临床试验中盲法设计和实施应注意的一些问题,例如如何进行安慰剂模拟效果评价,如何根据安慰剂评价结果进行盲法设计和实施,以及如何根据试验要求选择合理的安慰剂制备及评价方法等。另外,试验药品和安慰剂的包装和标签也是盲法实施的重要环节,应参照相关指导原则对试验用药品和安慰剂进行合理的包装和标签,确保盲法的顺利实施。对于安慰剂模拟效果的评价方法,如何根据评价结果进行合理的设计等问题,目前尚缺乏广泛的实践经验,需要在实践中进一步探索更好的方法。

参考文献:

- [1] 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 [2025-03-04]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/d32fdd9744fab914a3d8c360eac14e3c>.

- [2] MILLER L E, STEWART M E. The blind leading the blind: Use and misuse of blinding in randomized controlled trials [J]. *Contemp Clin Trials*, 2011, 32 (2): 240—243.
- [3] ICH. Guideline for good clinical practice E6 (R3) [EB/OL]. 2025-01-06 [2025-03-04]. https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_E6%28R3%29_Step4_FinalGuideline_2025_0106.pdf.
- [4] SCHULZ K F, ALTMAN D G, MOHER D. CONSORT 2010 statement: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials [J]. *J Clin Epidemiol*, 2010, 63 (8): 834—840.
- [5] MOHER D, HOPEWELL S, SCHULZ K F, et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials [J/OL]. *J Clin Epidemiol*, 2010, 63 (8): e1—e37. 2010-05-24 [2025-03-04] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20332511/>.
- [6] SIL A, KUMAR P, KUMAR R, et al. Selection of control, randomization, blinding, and allocation concealment [J]. *INDIAN DERMATOL ONL*, 2019, 10 (5): 601—605.
- [7] ICH. Structure and content of clinical study reports [EB/OL]. 1995-11-30 [2025-03-04]. https://database.ich.org/sites/default/files/E3_Guideline.pdf.
- [8] ICH. Choice of control group and related issues in clinical trials E10 [EB/OL]. 2000-07-20 [2025-03-04]. https://database.ich.org/sites/default/files/E3_Guideline.pdf.
- [9] 国家药品监督管理局. 中药注册分类及申报资料要求 [EB/OL]. 2020-09-27 [2025-03-04]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqgtggtg/20200928164311143.html>.
- [10] 宋洁瑾,陈涛,吴疆,等. 中药汤剂安慰剂制备方法及评价研究 [J]. *辽宁中医杂志*, 2014, 41 (10): 2188—2189.
- [11] 王茹茹,刘玉杰,杨添钧,等. 中药安慰剂评价客观量化的思考 [J]. *世界科学技术-中医现代化*, 2014, 16 (3): 485—489.
- [12] 施泽阳,孙源,马文欣,等. 盲法质量评价方法在中医临床试验中的应用 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2024, 30 (3): 75—80.
- [13] 高蕊,陆芳,彭国平,等. 中成药安慰剂模拟效果评价规范 [EB/OL]. 2022-10-25 [2025-03-04]. <https://www.cacm.org.cn/2022/10/25/20251/>.
- [14] 国家药品监督管理局药品审评中心. 中药新药临床试验用药品制备研究技术指导原则(试行) [EB/OL]. 2023-07-25 [2025-03-04]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/c36e5f39426b9a402be39c89016ebe7c>.
- [15] 国家药品监督管理局. 《药品生产质量管理规范(2010年修订)》临床试验用药品附录 [EB/OL]. 2022-05-27 [2025-03-04]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/xzhgfwj/20220527182006196.html>.

(收稿日期 2025-06-11)