

· 管理研讨 ·

机构层面探讨临床试验实施过程中盲态保持的管理

张如梦, 杨玥, 蔡名敏, 陈红, 陈希, 翟紫红, 王桂梅, 王慧萍

东南大学附属中大医院临床试验机构办公室, 江苏 南京 210009

摘要: 盲法是临床试验中控制和避免测量偏倚的重要手段, 作为临床试验数据现场核查中的重点关注问题, 对临床试验结果至关重要。但针对于试验药物无法实现盲态的双盲临床试验或设立盲态评估人员的单盲临床试验中, 临床试验机构存在着盲态保持流程/标准操作规程(SOP)制定不详细不完整甚至缺失、研究人员盲态保持的培训不足、机构质量管理人员盲态保持的介入关注力度不够等问题。本文以机构管理视角, 结合本院实际情况, 通过完善盲态设计并制订盲态保持 SOP、加强研究者培训和提高研究者对盲态保持的认知度和责任感、落地并执行临床试验盲态保持流程和 SOP 以及强化机构对盲态实施的质量管理等方面进行探讨, 期为临床试验机构盲态保持管理提供借鉴。

关键词: 临床试验; 盲法; 盲态保持; 机构管理; 标准操作规程

中图分类号: R95 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2023)12-1881-05

Institutional management of maintenance of blind during the implementation of clinical trials

ZHANG Rumeng, YANG Yue, CAI Mingmin, CHEN Hong, CHEN Xi, ZHAI Zihong, WANG Guimei, WANG Huiping

Clinical Trial Institution Office, Zhongda Hospital Southeast University, Nanjing, Jiangsu 210009, China

Corresponding author: WANG Huiping, E-mail: zdyjgb@163.com

Abstract: Blindness is an important means of controlling and avoiding measurement bias in clinical trials. As a key concern in on-site verification of clinical trial data, it is crucial for clinical trial results. However, in double-blind clinical trials where the investigational drug cannot achieve blinding or in single-blind clinical trials where blinding evaluators are established, clinical trial institutions have issues such as incomplete or incomplete blinding maintenance procedure/ standard operation procedure (SOP), insufficient training for researchers on blinding, and insufficient intervention and attention from quality management personnel on blinding. From the perspective of institutional management and combined with the actual situation of our hospital, this article explores the improvement of blind design and the development of blinding maintenance SOP, strengthening researcher training and increasing researchers' awareness and sense of responsibility for blinding maintenance, implementing and implementing clinical trial blinding maintenance procedure and SOP, and strengthening the quality management of blinding implementation by institutions, in order to provide reference for maintenance management in clinical trial institutions.

Keywords: Clinical trial; Blinding; Maintenance of blind; Institutional management; Standard operation procedure

Fund program: Research Program Project of Jiangsu Medical Products Administration (202106); Nanjing University China Institute of Hospital Reform and Development Research Project (NDYG2023006)

盲法(blinding/masking)也称设盲,指在临床试验中使受试者方(受试者及其委托的人员)和/或研究者方(申办者及其委托机构、临床试验机构、其他第三方

机构等的人员)不知道治疗分组信息^[1],是临床试验中控制并减少由于主观性带来的偏倚、提高研究科学性的重要手段^[2]。盲法的实施应贯穿临床试验始终,从

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2023.12.023

基金项目: 江苏省药品监督管理局科研计划课题(202106); 南京大学中国医院改革发展研究院课题项目(NDYG2023006)

通信作者: 王慧萍, E-mail: zdyjgb@163.com

出版日期: 2023-12-20

随机分组、受试者入组到治疗干预、疗效评价以及数据管理和统计分析过程均应保持盲态^[3]。

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^[1]。盲态保持作为临床试验数据现场核查中的重点关注问题,对于临床试验结果的准确性可靠性至关重要,只有充分保持试验盲态,偏倚能够有效降低,才能保证试验结果的科学、真实、可靠^[4]。

根据设盲程度的不同,药物临床试验的盲法分为双盲(double-blind)试验、单盲(single-blind)试验和开放试验等三种类型^[2]。但是在具体实施过程中,部分盲法设计试验仍存在难以设盲和盲态保持的情况。例如,研究者可根据受试者的血药浓度、检查检验结果或药物不良反应类型等存在的组别的特异性,进而推测出受试者用药组别信息^[5],则可能造成盲态信息的泄漏。此外,在一些主要/次要疗效的评价为研究者的主观评价指标(如面部整体美容程度改善表、视觉模拟评分等)单盲设计的临床试验中,研究者的主观性将对试验的疗效和安全数据的真实性与准确性产生偏倚,在这样的临床试验中为了避免研究者主观评价带来的偏倚,设计方面就需设立独立的盲态评估研究者。

除了采取设计方面的一系列措施以外,如何在试验实施过程中保持盲态,尽量降低试验实施过程中的破盲风险,需要申办者、研究者、质量管理人员等多方的共同协作,其中机构的管理也承担着非常重要的角色。本文从机构管理层面分析临床试验实施过程中盲态保持可能存在的问题,结合临床试验实际操作过程具体情况和盲态保持方面的管理经验,以及本机构制定的相应措施和标准操作规程(standard operation procedure, SOP),以期为临床试验过程中如何进行盲态保持与管理提供借鉴。

1 临床试验实施过程中盲态保持存在的问题

通过文献检索并结合本机构临床试验项目的实际操作,分析目前国内药物临床试验在盲态保持方面的状况,笔者认为普遍存在的共性问题有以下几点。

1.1 盲态保持的流程和 SOP 制定不详细不完整甚至缺失 在前述设计技术上难以完全达到盲法的临床试验中,申办者提供的试验方案常常未能附以对盲态保持的详细流程和 SOP,方案中常常仅有一般概念性的表述,缺乏实操性,甚至有些项目的试验方案常常

未能涉及盲态保持的相关内容。在这种情况下,临床试验机构常常也未制定相应的盲态保持 SOP,缺乏如何进行盲态保持的指导。研究团队中盲态和非盲态人员的授权分工职责不明,界限不清,导致实施过程中流程混乱,破盲的情况屡见不鲜。

1.2 对研究人员盲态保持的培训不足 研究医生、研究护士是临床试验中盲态保持的关键人员^[1],在已制定相关盲态保持 SOP 的临床试验中,申办者对研究者相关的培训强度不够,部分研究者对试验过程中盲态保持的重要性认识不足,对盲态保持 SOP 的内容未能完全熟悉并掌握,在临床试验实施过程中并未对盲态保持的各环节(例如试验药物盲态管理环节、盲态评估环节)很好地执行,或即使执行了相关 SOP 却未能详细记录执行过程,导致如何做到盲态保持的过程无法完整体现。此外,机构举办的常规培训中也较少涉及盲态保持相关内容,致使研究者对盲态保持意识淡薄。

1.3 机构质量管理人员对盲态保持的介入关注力度不够 临床试验机构承担临床试验管理工作^[3],切实监督并管理临床试验质量。但机构以往的质量管理常常更多关注试验方案的依从性、数据的真实准确性和可溯源性、试验过程中的安全性事件等,而对项目的盲法设计及实施过程中盲态保持常倾向为申办方的职责,而疏于监督检查。同时,机构质量管理人员对盲态设计认知不足、发现并识别破盲风险以及正确处理试验中违反盲态 SOP 事件的管理能力和经验不够,盲态保持的实施常常是机构质量管理的盲区。

2 本机构对实施盲态保持质量管理的探索

2020 年 7 月 1 日,新版《药物临床试验质量管理》颁布执行,对临床试验的质量管理提出了更高的要求,本团队对临床试验质量管理的各个环节进行了认真梳理,发现盲态保持环节是质量管理的薄弱环节,也是机构面临的新的难点问题;进而对如何在机构层面介入并加强盲态保持环节的质量管理进行了一系列探索。盲法绝非“盲目”地进行临床试验,实施盲态保持的基本原则应以受试者权益和安全优先,充分知情,保证最小化偏倚^[5-7]。本文从以上两种盲态类型,立足机构层面对临床试验中盲态保持的管理进行探讨,以期为提高临床试验中盲法实施质量和试验结果的准确性提供参考。

2.1 完善盲态的设计并制订盲态保持 SOP

2.1.1 重视试验方案中的盲态设计方法 良好的临床试验结果源于良好的方案设计^[8]。项目方案讨论

时,临床试验机构人员即介入项目的方案设计,把质量管理的关口前移。督促研究者在设计环节上把好设计关,特别关注盲态临床试验方案中是否明确试验采取的盲法类型和设盲对象,是否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进行规定。首先在方案设计环节中完善盲态的设计,避免由于设计而带来盲态保持的先天缺陷。

2.1.2 制定详细可操作的盲态保持 SOP 机构首先制定《临床试验中盲态保持标准操作规程》,基于实际情况对盲态保持的各个环节提出可操作且实用性强的常规性原则要求,盲态及非盲态研究人员均应掌握并严格执行;其次,在具体项目实施开始前,根据试验方案中盲态的设计要求,针对各个项目的特点制定《项目实施过程中的盲态保持标准操作规程》,补充项目中盲态保持的流程和 SOP 实施细则的内容。近一年来本机构制定了盲态保持 SOP 和项目盲态保持实施的相关细则,内容涉及研究人员的授权培训、盲态和非盲态人员职责界定的规定、药物管理过程中盲态的保持、疗效及安全性评价盲态保持管理等。

2.2 加强研究者培训和提高对盲态保持的认知度和责任感

2.2.1 补充盲态设计和盲态保持的培训内容 针对方案及盲态保持等相关内容,申办者需对研究团队人员进行培训、考核并签署培训记录,培训内容包括方案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,必要时进行模拟训练,确保整个试验过程始终保持盲态。同时对发现的潜在破盲风险或破盲问题及时与研究团队沟通,协助制定相应的预防和纠正措施^[9]。机构应对以上培训、考核及演练等环节进行监督并检查相关记录,切实保证研究人员能够认识并执行盲态保持。同时,机构定期举办培训课,邀请国内外专家进行盲态保持重要性及关键点授课,让研究者理解盲态保持的重要性,加强盲态保持意识。在临床试验操作过程中,机构也应加强本机构制定的盲态保持 SOP 关键点相关培训,使研究者清楚盲态保持的实施流程及注意事项,从而切实执行本机构盲态 SOP,认真履行自我角色授权分工,保障临床试验结果的真实可靠。

2.2.2 明确盲态和非盲态人员职责和权限的界定 在盲态保持 SOP 中,通过明确各方的分工授权,不同角色各司其职,既能充分实现盲法隔离、避免破盲,又能保障临床试验的进程与质量,保护受试者的安全与

权益。按照岗位授权要求将研究人员划分为盲态/非盲态保持人员,如盲态/非盲态药物管理员、盲态评估人员等。其中盲态评估人员的选择应注重既往临床试验经验、对盲态保持的理解力及执行的配合度。

2.2.3 签署盲态保持承诺书 进行针对性分工授权的同时,所有研究人员均应签署盲态保持承诺书,以显著提高其对盲态保持的重视度与责任感,加强其在临床试验过程中盲态保持的执行力度。机构应对上述盲态保持培训环节及承诺书的签署加以监督并检查相应记录。

2.3 临床试验盲态保持流程和 SOP 的落地执行

2.3.1 试验药物的盲态管理 针对本文探讨的两类盲法临床试验中关于试验用药的盲法实施,本团队对试验用药盲态管理提出了详细的实施要求。试验药物到达研究中心后,由非盲药物管理员验收入库并按照方案规定的条件储存。放置试验药物的药柜/冷藏箱应不透明或用不透光贴膜遮蔽,药柜/冷藏箱/盲态药盒/药箱打开时,必须确保无盲态研究人员及其他无关人员在场。非盲研究护士领取试验药物至科室的转运过程中,必须使用非透光转运箱。负责配制的非盲研究护士于独立的封闭配制区域进行配制,确保无盲态人员在场及其他无关人员在场,整个配置过程应详细记录,包括配置时间、人员、试验药物的信息、配置方法、配置结束后试验药物的外观(必要时对配置完成后的试验药物外观是否保持盲态进行照相保存)。配制完成后,负责配制的非盲与盲态研究护士交接,双方确认交接过程试验药物保持遮挡的状态。盲态研究护士给药过程中,确保试验药物持续处于遮挡状态,避免研究者/受试者接触任何试验药物的盲态信息。试验药物使用结束后,盲态与非盲研究护士确认回收过程保持盲态,整个确认过程中做好相应的记录。非盲研究护士回收剩余试验药物、空瓶及空包装,并返还至机构药库,与非盲药库管理员进行交接,交接过程中避免盲态研究人员及其他无关人员在场。

2.3.2 疗效及安全性评价的盲态管理 针对单盲临床试验中的单盲设计采用“独立评价”以确保对有效性与安全性评价处于盲态,该类盲态临床试验涉及非现场评价与现场评价两种情况,非现场评价适用于需要疗效评价的电子图像(照片、磁共振成像、X光片等)或安全性事件评估文件(实验室检查报告单),现场评价适用于盲态评估人员与受试者进行面对面的有效性评估。

2.3.2.1 非现场评估 (1) 数据文件的脱敏流程: 非盲态评估人员预先将待评估疗效评价的电子图像

(照片、磁共振成像、X 光片等)或安全性事件评估文件(实验室检查报告单)进行脱敏处理(如遮蔽受试者姓名、门诊号或住院号等),脱敏过程需要进行记录,包括脱敏人员、脱敏方法、脱敏后的文件或外观(必要时进行照相留存)。(2)数据文件的交接:数据脱敏后非盲态与盲态评估人员沟通,确定评估时间及地点,交接评估相关文件且有相关记录。评估研究人员根据电子图像在评估表中记录评估结果、地点、时间,如果涉及数据的转运/转移过程,则应有转运/转移过程的盲态记录,包括转运/转移方式(快递或专门人员运送)、转运/转移的时间、数据的载体(光盘、U 盘等)、双方交接的记录和签名等。(3)评估流程:如在筛选期非盲研究医生需根据盲态评价结果进行筛选,但不可获知盲评具体评分/等级时,由盲态评估人员向非盲研究医生出具相应通知文件。在试验过程中需 2 位及以上盲态评估人员,非盲态评估人员需提前沟通确定评价时间,确保各自单独评价,且评估时间或空间无重叠,确保 2 名独立盲态评估人员独立评价是保证评价客观性的重要保证。

2.3.2.2 现场评估 (1)人员的隔离:盲态评估人员需要与受试者进行面对面有效性评估时,应设立独立的封闭的评估场所,实施过程中盲态评估人员除了进行评估工作外,不应参加项目实施过程中的任何可能接触到受试者信息的活动。(2)受试者的交接:评估过程应限制非盲态与盲态评估人员/受试者沟通试验药物/器械等相关信息、受试者个人基本信息。项目中应指定 1~2 名专门负责受试者交接的非盲人员。非盲态与盲态评估人员提前确定评估时间与地点,引导受试者至指定地点。评估文件应脱敏,非盲态与盲态评估人员交接评估相关文件,详细记录评估文件名称、发放日期/时间、地点及数量。非盲人员不得停留在评估现场。(3)评估流程:现场评估时,盲态评估人员仅就评估内容相关的问题询问受试者并进行记录,不得询问和评估内容无关的内容(必要时可以录音),评估结束后,非盲态评估人员将受试者带离评估地点。

2.3.3 医疗文件书写与管理 非盲态研究人员在书写病历、录入电子医嘱或书写护理记录等环节,应根据盲态 SOP 和本科室确定的流程文件,不记录给药具体信息,模糊试验用药品组别信息,避免破盲。对于重要的疗效或安全性指标,也可根据项目情况委托独立的第三方对脱敏后的数据和文件进行盲态评估。盲态或非盲态研究人员,应对自己负责的工作进行记录,记录的详略和形式视项目情况和盲态保持要求确

定。为避免医疗文件管理带来的破盲风险,应分开收集、管理和保存盲态和非盲态文件。授权盲态与非盲态资料管理员分别负责盲态与非盲态文件的管理,盲态与非盲态文件使用后应立即妥善回收,分别存放于相应带锁文件柜;盲态研究人员应避免接触任何非盲态文件。

2.4 强化机构对盲态实施的质量管理

2.4.1 提高机构管理人员对盲态质量管理的能力

临床试验机构是临床试验实施现场,其管理质量是临床试验项目质量的重要保障^[10],因此加强机构质量管理,对于保证试验实施全过程处于盲态具有重要作用。临床试验机构管理人员应增强盲态保持管理意识,参加各类盲态保持管理专题讲座,学习行业前沿知识,充分应用 PDCA 循环管理理念,全程跟进试验项目各环节,重点把握盲态与非盲态研究人员对于试验药物/器械的管理、非盲态人员与盲态人员及受试者的沟通隔离、试验文件的分类管理等重要节点,发现任何问题立即与相关人员沟通,及时规避破盲风险,保证盲态保持的质量。临床试验机构可在临床试验入组前,组织盲态保持演练活动,让临床试验研究团队人员更加清晰各自职责及盲态保持的重要性。同时,机构可通过微信公众号,医院办公自动化系统、专题讲座、沙龙等各种形式的宣传,提高研究者对于盲法设计与盲法保持的重视程度,从整体上提高临床试验的水平与质量。

2.4.2 建立严格监督检查制度 机构建立严格监督检查制度,重视早期和中期质控工作,定期对在研盲态临床试验项目进行盲态环节质控,检查研究者是否按照本中心盲态 SOP 执行,盲态保持各环节的实施是否存在破盲风险,盲态保持各流程是否有相关记录佐证等。机构质量管理员按照项目进展情况,制定详细的盲态管理计划,按计划开展盲态监控并进行记录以确保监控过程可追溯,全程监控盲态实施情况。对发现违反任何盲态标准操作规程的事件,应及时与研究沟通或召开盲态保持质量沟通会,协助制定相应的预防措施,切实保证盲态保持的质量。

3 讨论

随着国家陆续出台系列支持药品创新的政策和改革措施,我国新药临床试验进入高质量快速发展阶段,对研究机构、申办者和合同研究组织等机构提出了更高的要求。盲法和临床试验的各项基本原则紧密相关^[11],盲法的成功实施,需要结合各中心临床试验机构实际情况,进行恰当的设计。本文从机构管理

层面分析了盲态保持存在的问题,通过完善盲态的设计并制订盲态保持 SOP、加强研究者培训和提高对盲态保持的认知度和责任感、落地并执行临床试验盲态保持流程和 SOP 以及强化机构对盲态实施的质量管理等方面,详细讨论了临床试验过程中盲态保持的关键点,希望能为各临床试验机构盲态管理提供参考。同时针对破盲风险较高的盲法临床试验,提高试验参与各方对试验实施中盲态保持的把控技巧和能力,对于盲法成功的施行极为重要。

目前,盲法质量评价尚未引起研究者的足够重视,更缺乏全面综合的盲法评价方法和工具,对盲法评价时点也无统一意见^[12]。临床试验的结果和盲法实施程度紧密相关,盲态保持的盲态执行质量进行客观评估极其重要,建议申办方开发和研究适宜的盲法评价方法和工具,制定全面的综合评价盲法评价表。根据盲态保持关键因素的执行情况进行打分,将盲法质量划分不同的等级,便于研究者对试验质量和风险进行评估,有助于试验结果的合理解释,同时也有助于研究者更加客观科学地了解试验结果和结论。

利益冲突 无

参考文献

- [1] 国家药品监督管理局药品审评中心.关于发布《药物临床试验盲法指导原则(试行)》的通告(2022年第49号)[EB/OL]. (2022-12-30) [2023-04-26]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/d32fdd9744fab914a3d8c360eac14e3c>. Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration. Notice on Issuing the Guiding Principles of Blinding in Drug Clinical Trials (trial) (No.49 of 2022) [EB/OL]. (2022-12-30) [2023-04-06] <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/d32fdd9744fab914a3d8c360eac14e3c>.
- [2] 张宏伟,刘建平.临床试验中的盲法[J].中医杂志,2007,48(5):408-410.
Zhang HW, Liu JP. Blinding in clinical trials[J]. J Tradit Chin Med, 2007, 48(5): 408-410.
- [3] 李雪迎.临床试验中盲法的实施[J].中国介入心脏病学杂志,2013,21(4):243.
Li XY. Implementation of blinding in clinical trials[J]. Chin J Interv Cardiol, 2013, 21(4): 243.
- [4] 广东省药学会.关于发布《药物临床试验实施中盲态保持·广东共识(2021年版)》的通知[EB/OL]. (2021-10-13) [2023-04-26]. <http://www.sinopharmacy.com.cn/notification/2343.html>. Guangdong Pharmaceutical Association. Notice on Issuing the Guangdong Consensus on Maintenance of Blind in Drug Clinical Trial Implementation (2021 edition) [EB/OL]. (2021-10-13) [2023-04-26]. <http://www.sinopharmacy.com.cn/notification/2343.html>.
- [5] World Medical Association (WMA). WMA Declaration of Helsinki-ethical principles for medical research involving human subjects [EB/OL]. (2021-02-01) [2023-04-26]. <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects>.
- [6] International Conference on Harmonization (ICH). Guideline for good clinical practice E6(R3) [EB/OL]. (2016-11-09) [2023-04-26]. https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_E6-R3_GCP-Principles_Draft_2021_0419.pdf.
- [7] 国家药品监督管理局,国家卫生健康委.关于发布药物临床试验质量管理规范的公告(2020年第57号)[EB/OL]. (2020-04-23) [2023-04-26]. https://www.gov.cn/gongbao/content/2020/content_5525106.htm. National Medical Products Administration, National Health Commission. Announcement on the publication of quality management standards for drug clinical trials (No. 57 of 2020) [EB/OL]. (2020-04-23) [2023-04-26]. https://www.gov.cn/gongbao/content/2020/content_5525106.htm.
- [8] 单爱莲,权菊香,吕媛.新药临床试验方案设计的研究[J].中国临床药理学杂志,2011,27(1):50-52.
Shan AL, Quan JX, Lv Y. Study on the design of clinical trial protocol for new drugs[J]. Chin J Clin Pharmacol, 2011, 27(1): 50-52.
- [9] 陈峰,夏结来.临床试验统计学[M].北京:人民卫生出版社,2018:55-65,502-507.
Chen F, Xia JL. Clinical trial statistics[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2018: 55-65, 502-507.
- [10] 刘琳,李琴,汪颖,等.临床试验机构创新质量管理模式探索[J].中国新药与临床杂志,2023,42(1):22-27.
Liu L, Li Q, Wang Y, et al. Explore innovative quality management models for clinical trial institutions[J]. Chin J New Drugs Clin Remedies, 2023, 42(1): 22-27.
- [11] 张颖,贾丽燕,邵建柱,等.中医药临床研究中实施盲法的原则、问题和评价[J].北京中医药,2018,37(12):1159-1162.
Zhang Y, Jia LY, Shao JZ, et al. Principles, difficulties and evaluation of blinding in clinical trials of traditional Chinese medicine [J]. Beijing J Tradit Chin Med, 2018, 37(12): 1159-1162.
- [12] 闫世艳,何丽云,刘保延.随机对照临床试验中盲法质量评价现状[J].中国循证医学杂志,2014,14(5):631-632.
Yan SY, He LY, Liu BY. The current status of blind quality evaluation in randomized controlled clinical trials [J]. Chin J Eviden-Based Med, 2014, 14(5): 631-632.

收稿日期:2023-04-26 修回日期:2023-06-04 编辑:石嘉莹