

# 放射性体内诊断药物临床评价 技术指导原则

2020 年 10 月

## 目录

|                   |    |
|-------------------|----|
| 一、概述.....         | 1  |
| 二、总体考虑.....       | 2  |
| （一）安全性方面.....     | 2  |
| （二）有效性方面.....     | 3  |
| （三）影像学方面.....     | 3  |
| 三、临床试验的考虑.....    | 3  |
| （一）I 期临床试验.....   | 3  |
| （二）II 期临床试验.....  | 8  |
| （三）III 期临床试验..... | 11 |
| 四、参考文献.....       | 21 |

## 一、概述

放射性体内诊断药物（diagnostic radiopharmaceuticals）（以下简称放诊药物）是用于获得体内靶器官或病变组织的影像或功能参数，进行疾病诊断的一类体内放射性药物，可用于体检筛查、疾病诊断、器官结构/功能评估和患者管理。

放射性药物一般由两部分组成：放射性核素和与放射性核素结合、将放射性核素递送至体内特定部位的非放射性成分（配体或载体）。放射性核素通常物理半衰期较短，可直接或间接地（通过正电子湮灭辐射）发射能量足以穿透人体组织的放射性衰变光子并在体外通过专用探测设备检测到信号。配体或载体通常为有机分子，例如碳水化合物、酯类、核酸、肽、抗体等。配体或载体的化学和生物学性质决定其体内的生物学分布。多数情况下，放诊药物与特定的临床设备联合使用，在适当的用法用量及设备工作参数条件下提供诊断信息。在非特别说明的情况下，本指导原则中“放诊药物”总体指代包括特定药物和所需设备及其工作参数等组合而成的诊断技术。随着分子生物学、病理生理学和药学等各学科的发展，放诊药物的研发进入快速发展阶段，为促进我国放诊药物的临床研发，特制订本指导原则。

本指导原则适用于在单光子发射计算机断层扫描（SPECT）、正电子发射断层扫描（PET）等核医学检查中使用的放诊药物，主要针对放诊药物与非放射性治疗药物在

临床研发中不同的关注点进行说明。同时具有诊断和治疗作用的放射性药物，对治疗作用的评价应遵循相应适应症的技术要求。

本指导原则仅代表药品监管部门当前的观点和认识，不具有强制性的法律约束力。随着新技术的进展，本指导原则中的相关内容将不断完善与更新。应用本指导原则时，还请同时参考药物临床试验质量管理规范（GCP）、国际人用药品注册技术协调会（ICH）和其他国内外已发布的相关指导原则。

## 二、总体考虑

### （一）安全性方面

治疗性药物的开发一般是基于其存在剂量-效应关系的假设，研究早期重点关注受试者的耐受性、剂量限制性毒性和剂量效应关系，从而确定适当的治疗剂量范围。放诊药物通常不具有治疗效果，研究重点是开发具有较高灵敏度和准确度的探测技术，其给药的化学剂量可能远低于药理活性剂量，因此，安全性方面更多关注的是辐射安全性。

放射性辐射暴露所带来的安全性风险包括两个方面：潜在的确定性作用和随机风险，前者如细胞损伤，后者包括形成恶性肿瘤和基因突变。上述风险应根据辐射吸收剂量和公认的耐受性模型进行评估。除考虑对受试者的安全性影响外，还应考虑对环境和医务人员的辐射安全性影响。

## **（二）有效性方面**

放诊药物的有效性评价基础是明确的临床价值和技术性能，在此基础上对放诊药物及与其组合的设备（包含其工作参数）所共同组成的诊断方法进行诊断效能的评价。放诊药物的使用应该对诊断思路、治疗决策和临床转归预测发挥有明确临床意义的作用，而不会导致过度检查和治疗等不必要的风险，以及因临床意义不明确的检查结果异常造成被检查者不必要的焦虑。

## **（三）影像学方面**

通过获取影像进行诊断分析的放诊药物在临床开发过程中需关注方法的技术性能。在产品开发早期，应对成像条件、影像评估方法进行研究。例如，对成像条件的探索包括放射性诊断药物给药后的成像时间、患者的饮食或辅助药物的要求、患者的体位、图像采集参数等，以期建立可稳定获得有用图像的方法；影像评估方法包括识别有意义的影像特征的阅片方法、判读标准等。在上市申请时，除证明有效性外，还应能证明技术性能的稳健性，例如，不同操作者、阅片者之间的一致性。

# **三、临床试验的考虑**

## **（一）I 期临床试验**

I 期研究的目的是获取候选药物单次、剂量递增给药的药代动力学数据，并进行人体安全性的初步评估。鉴于放诊药物的特点，需对药物化学剂量和放射性剂量的上限和下限进行评估。评价针对特定代谢过程（例如糖代谢）或受体（例如白介素受体）的放诊药物还需包括其对这些过程或受体的潜在药效学或耐受性的评估。如需多次给药（例如心肌核素显像），则应开展多次给药的研究。

## 1. 受试者

I 期临床试验可以在健康受试者中进行，也可以纳入少量患有拟开发适应症的患者进行探索性研究。例如，目标适应症的病理生理状态、功能变化等可能导致药代动力学和药效学改变时，或方法要求在患者中多次给药时，可以患者作为受试者。前者如靶向肿瘤的体内放诊药物，后者例如心肌核素显像药物。

## 2. 试验药物

I 期临床试验中所使用的试验药物一般为完整的放诊药物或未标记的载体或配体以及药品内其他成分。当拟开发药物中非放射性成分的绝对量或相对于标记的配体或载体浓度很大时，应考虑给予受试者低比活度的放诊药物或模拟临床实践中的最差（风险最高）情况，给予放诊药物的整瓶内容物进行耐受性、药代动力学和药效学的评估，或两种情况均需要进行评价。这种情况下，应谨慎设计首次人体剂量及

剂量递增方案。

在某些情况下，如血液或组织样本无法准确定量，而配体或载体的体内动力学过程非常慢以致超出了标记放射性核素物理半衰期允许的测定时间时，也可考虑使用半衰期更长的替代同位素标记药物进行药代动力学研究。

I 期研究中试验药物的放射性剂量应覆盖到临床预期使用的最大剂量。

当开展多次给药研究时，应根据情况确定每次给药的剂量及其总剂量。第二次成像的可评价性可能受到首次成像时所使用的放射性诊断药物残留干扰。例如，在心肌灌注成像中，静息成像后如短时间内进行负荷成像，此时的剂量需考虑到第一剂药物在成像视野内的残留干扰。

### 3. 安全性研究

安全性评价应包括对试验药物的全身安全性及基于其特定作用部位或靶点的局部安全性考虑，例如，靶向心肌线粒体的心肌显像药物应特别关注心脏安全性。对于放诊药物，辐射安全性是 I 期临床试验的重要考察内容，其推荐剂量应满足成像条件所需的最小放射性剂量。在研究期间，还应在受试者给药时和给药后一段时间内对医务人员、密切接触者和环境的辐射进行评价和适当管理。

I 期临床试验应获得全身和主要器官的放射性内照射吸收剂量，至少应提供公认文献中的标准人体模型的全部器官

和组织的放射性吸收剂量及有效剂量。建议采用公认文献中的标准化方法计算放射性体内诊断药物的放射性内照射吸收剂量，例如 ICRP 出版物公布的吸收分数方法。提交内吸收剂量及有效剂量数据时应同时提交所使用的躯体、器官或组织模型的参考依据（特别是正在进行测试的新模型）以及计算方法的基本假设和公式（或所使用的软件名称、版本号 and 平台）。

建议列表呈现靶组织或器官的放射性吸收剂量数据。给予的放射性药物剂量单位表示为  $\text{mSv/MBq}$  和  $\text{rem/mCi}$ 。

在计算放射性吸收剂量时应包括放诊药物中所有可能存在的放射性污染的剂量。应估计临床使用中放诊药物为新鲜标记（用于代表最大放射活性的情况）和在最长有效期限内使用（用于代表放射活性衰减产物蓄积上限）的情况。

拟用于儿科的放射性体内诊断药物需提供使用该制剂所有年龄组患者的放射性吸收剂量，可依照文献中确立的标准人体模型来提供（即新生儿、1 岁、5 岁、10 岁和 15 岁）。

建议根据放诊药物的代谢或排泄途径评估是否需要开展主要代谢或排泄器官如肝、肾功能不全患者的研究。

对于靶向抗原或受体的放诊药物，因不同患者间抗原或受体量差异可能导致放射吸收剂量的变化，需要提供典型患者中的放射性吸收剂量数据。例如，体积较大的肿瘤可能导致肿瘤抗原特异性放诊药物在靶器官的放射性吸收剂量大



于预期值。

在 I-III 期临床试验中，根据需要进行辐射吸收剂量测定时，建议同时提供该项研究中患者因配套的伴随 X 线辐照（例如 SPECT/CT 或 PET/CT 中的 CT）而接受的外辐射剂量。

#### 4. 药代动力学

放诊药物的药代动力学研究目的是描述放射性核素及配体/载体在体内的分布、代谢和排泄动力学特征，可为安全性评价（例如，有助于人与动物种属间的暴露量比较，从而对非临床安全性数据进行更有意义的评价）和优化成像方案（例如，确定注射剂量范围）提供必要的信息。

以常用的核素（例如， $^{99m}\text{Tc}$ 、 $^{111}\text{In}$  和  $^{18}\text{F}$ ）作为放射源的放诊药物的药代动力学研究应提供依据公认文献所建立的人体模型测定的源器官（放射活性出现明显蓄积的组织及器官）的蓄积量（以给药活度百分比，%ID 表示）、时间-放射性活度曲线，蓄积活度的时间积分（或称蓄积活度·滞留时间）、生物半衰期等参数。应同时提供上述参数计算所采用的数学模型及公式（或软件名称、版本），例如，利用源区时间-放射性活度曲线终末部分估算生物半衰期的方法及其假设。

为充分描述拟开发放诊药物的生物动力学特征，建议各感兴趣区域（ROI, region of interest）/靶组织或器官的放射性活性蓄积和清除各时相至少各有 2 个采样时间点。如果在某

ROI/靶组织或器官出现快速蓄积且呈非指数清除，则 2-3 个时间点可能就足以表现其动力学特征；如果清除呈双时相则每个时相期间至少进行 2 个时间点的观察。

如果拟开发的放射性体内诊断药物的核素是一种新的放射性同位素，遵循相同的原则进行研究。

## （二）II 期临床试验

II 期临床试验是为建立和优化拟开发的放诊药物的技术方案并作出初步评价、进一步累积药代动力学、药效学 and 安全性数据。成像质量可能受到药物的放射剂量及给药方法（例如，推注给药或持续静脉输注）、影响放诊药物摄取的生理/社会特征（例如，体重、饮食）和疾病状态（例如糖尿病对  $^{18}\text{F}$ -FDG 摄取的影响）、图像采集时间、成像设备、数据采集技术、图像处理和分析的影响。建议对拟开发药物所涉及的整体技术方案进行充分的探索研究，以达到成像性能和安全性适当平衡。

### 1. 受试者

II 期临床试验的受试者应选择有代表性的目标人群，例如选择目标适应症的患者或已知存在结构或功能异常的患者，以评估药物在目标区域（例如恶性病变，缺血区域等）的摄取和保留，并基于所采集的信息提供技术有效性的初步证据。特定情况下，例如需要建立阈值以确定图像评估结果时，也可以选择健康受试者、已知不患有该疾病或不存在相

关异常的受试者。但对于具有免疫原性或其它毒性的药物，不建议纳入健康受试者。

## 2. 试验药物

II 期研究期间应尽可能使用待上市销售的制剂。如后续研究中发生重大工艺变更，则应提供生物等效性和/或其它桥接性研究数据，以证明不同制剂的可比性，否则，需开展变更后制剂的研究。

剂量范围研究的目的是确定在不显著降低成像性能的情况下可以给予受试者的最低剂量，评估给药方式、饮食或生理/疾病状态、患者体位、图像采集时间、采集角度、仪器设置参数等因素的影响。根据拟开发药物的核素和配体/载体以及非活性成分的类型及量的具体情况，可进行个性化的剂量研究，建议与药品审评机构进行沟通。

## 3. 诊断方法研究

II 期临床试验应对图像处理、影像评估标准及所建立方法的可重复性进行研究。应探索影像上靶区域的选择、对器官影像进行分段分析的方法、区别正常或病变组织的影像特征（例如对比度、清晰度、相对密度等）及分析方法（例如确定肿块属于良性还是恶性的判断方法）等。

对影像的评估通常包括评估客观影像特征和判读影像发现两个步骤。

本指导原则所述的客观影像特征是指影像上视觉可见

或通过仪器可检测的属性，包括信噪比、轮廓清晰度、摄取程度以及病灶的对比度、尺寸、数量或密度等。可通过连续变量（例如肿块的直径）、有序变量（例如增加、很可能增加、既不增加也不下降、很可能下降、下降）、或二分类变量（例如“有”或“无”）表征。推荐尽可能开发影像的定性视觉评估和通过仪器或其他方式定量评估的方法。

影像判读是对客观影像特征的临床意义进行解释的过程。例如，影像上看到的放诊药物在心肌中的摄取程度和分布（例如增加、正常、下降或不存在）、摄取的时间过程以及运动或药物负荷对这些特征的影响等可支持心肌组织梗死、缺血或正常的判断。

II 期研究还需对诊断方法的阈值进行探索，并对推荐阈值下的灵敏度和特异度进行探索性分析，为 III 期临床研究的样本量估算提供依据。

II 期研究还需关注所建立的诊断方法的可重复性。可重复性的变异来源于成像方法和图像评估两个方面。成像方法变异性可通过重复对同一个体进行给药-成像来评估。两次给药-成像之间的时间间隔应待前次给药完全清除而疾病状态无明显改变。在有适当的大动物模型的情况下，可考虑采用动物实验方法进行成像方法变异性研究，建议申请人在开展研究前与药品审评机构讨论。图像评估的变异需考虑来自阅片人的变异（同一阅片人间隔一定时间后重复读取同一图

像)和阅片人之间(不同阅片人判读相同图像)的变异。阅片人自身变异性可以通过让个别盲态阅片人对某些或所有影像进行重复评估进行考察。多中心试验的变异性可能会比单中心试验更高,推荐开展多中心试验探索方法的可重复性。

### (三) III 期临床试验

III 期临床试验目的是确证早期研究中所建立的放诊药物成像方法(可稳定地获得可供评估影像资料的方法和限制条件)和影像评估标准(可稳定地获得诊断结论的方法)用于支持目标人群诊断的效能和安全性。

#### 1. 受试者

III 期临床试验的受试者应代表预期的用药人群。根据诊断目的不同,放诊药物的预期用药人群可能包括普通人群(体检筛查)、疑似疾病人群(确诊)、患者(结构或功能评估、疾病管理)等,试验方案和研究报告需详细说明受试者的入排标准和参与研究的方法(例如采用顺序入组或随机选择方式入组),以便评估选择偏倚。例如,试验药物和对照药进行比较的研究中,如以对照药在入组前的影像作为入组标准,由于已揭盲,医生对于受试者已有倾向性的转诊和管理偏好,入组受试者存在固有的选择偏倚。

#### 2. 试验药物

III 期临床试验应使用拟上市的制剂,否则需开展桥接性

研究。

### 3. 研究假设

根据试验目的选择不同的临床试验类型。当缺乏对照时，应选择优效试验，证明拟开发药品的诊断准确性高于某个预先确定的目标值。如有合适的对照检查时，一般可选择优效、非劣效或等效试验，证明新的诊断药物的准确性优于、非劣效于对照或与对照处于一个预先确定的等效界值内。需要注意，对于同一受试人群，两种放诊药物可具有类似的灵敏度和特异度值，但彼此间可能并不一致；相反，两种放诊药物可能具有良好的一致率，但敏感度和特异度值可能不一致。在 ROC（Receiver operating characteristic）分析中，不同放诊药物所得的曲线下面积可能具有可比性，但截取的部分曲线下面积可能有所不同。类似地，某种放诊药物在 ROC 曲线某点上的诊断性能可能优于其它诊断方法，但在其他点上的诊断性能可能较差。

### 4. 真实性标准

真实标准是被公认为能给出患者的真实状态或某一测量指标真实值的标准。真实标准可独立评估由放诊药物测量的相同变量。放射性体内诊断药物的 III 期临床试验中，应尽可能使用真实标准确定试验药物的有效性和可靠性。在无公认的真实标准或真实标准在研究中不具有可操作性时，可以考虑采用替代真实标准（例如多项检查的合理组合、临床

数据、临床随访)或以临床结局作为终点。建议申请人在开展临床试验前与药品审评机构讨论临床试验的真实标准的合理性,选择错误的真实标准可能导致试验结果偏倚。

## 5. 对照组

常见研究设计包括自身对照和平行对照。推荐开展同一受试者接受试验药物和对照药相对于真实性标准的诊断性能的自身对照研究。这种试验设计类型可减少诊断性能估计值的变异性,增加研究的把握度;同时有助于评估试验药物和对照药之间的潜在差异。在同一受试者中进行多次诊断检查受到限制的情况下,例如检查具有侵入性、因药物放射性累积或药物的后遗效应而受到限制时,可采用平行分组设计。

## 6. 评价指标

III期临床试验的有效性评价指标可包括诊断性能、对诊断思维的影响、对患者管理的影响和临床结局等,评价指标的选择依据其所涉及适应症的临床价值决定,一般可能是诊断性能或临床结局等。

用于评价诊断性能的影像评估终点一般包括客观影像特征和有临床意义的影像判读。无法与客观影像特征结合的主观影像评估一般不作为评价诊断性能的依据。对于公认具有临床价值的诊断技术,常用的主要评价指标是灵敏度、特异度或二者的复合指标。例如,假设新的诊断药物可替代某种侵入性更强的检查或相比现有对照药物具备更好的灵敏度

和/或特异度，其临床价值是明确的，III 期临床试验仅需验证新诊断药物的诊断性能。对于不同的检查人群，对灵敏度或特异度的侧重可存在差异，例如，对于临床筛查更重视灵敏度，对疑似患者的诊断要求较好的灵敏度和特异度，而对于验证筛查或诊断结果的检查则更重视特异度。当诊断结果以定量参数呈现时，可选择 ROC 曲线下面积作为主要评价指标。

诊断用药物对诊断思维和/或患者管理均具有一定的影响，例如可提高正确诊断的概率或提供预后判断的价值（例如，在一段时间内发生心血管事件或肿瘤总体生存期的判断）、改变患者的干预方式等，临床结局（例如症状、功能或生存等指标）是衡量临床价值更为直接的方法。在缺乏真实性标准的情况下，临床结局可作为放诊药物临床试验的主要终点。例如，试验药物预期用于结肠癌患者管理，临床试验主要终点可以是衡量症状及功能变化或生存情况的有效性变量。阳性和阴性预测值、似然比也是重要的评价指标，但这些参数受到受试者患病率的影响，一般不作为主要评价指标，但可作为证明其临床价值的次要评价指标。

有些情况下，诊断药物被用于筛选对某些特定干预反应较好的人群。例如，用于筛选具有某特异受体的肿瘤患者，辅助决策该人群的适当治疗方案。放诊药物作为整体诊疗方案的一部分，其临床试验可能与特定的治疗方案同时开展，



此时可以临床终点或广泛认可的替代终点作为主要评价指标。

建议在不确定时，与审评机构共同讨论终点评价指标的选择。

## **7. 界值**

对于无对照的试验，预先确定目标值是专业领域内公认的诊断本病的准确性应该达到的最低标准。对于有对照的试验，当选择优效试验时，优效界值通常默认为 0，也可以预先确定大于 0 的临床优效界值；当选择等效或非劣效试验时，需要预先确定等效或非劣效界值。当主要评价指标中包含灵敏度和特异度时，应该分别确定各自的目标值或界值。

## **8. 样本量估算**

样本量估算的一般原则可参考已发布的相关技术指导原则。当选择灵敏度和特异度作为多个或共同主要评价指标时，应该使用灵敏度估算试验组或对照组患本病的受试者数量，使用特异度估算试验组或对照组未患本病的受试者数量。两组的样本量之和作为诊断研究的总样本量。若只选择灵敏度和特异度的其中之一作为主要评价指标时，则仅使用被选指标估算的试验组和对照组的样本量。当选择 ROC 曲线下面积作为主要评价指标时，应该使用该指标所估算的样本量作为诊断研究的总样本量。无论是选择灵敏度和特异度还是选择 ROC 曲线下面积作为主要评价指标时，在样本量构成中

患本病和未患本病的受试者数量相当将有利于提高诊断研究的效率。

在以临床结局或其他指标如对诊断思维的影响、患者管理等作为主要评价指标的研究设计中（见 3.6 评价指标），样本量根据其所采用的评价指标的具体情况估算。

样本量估算还应该考虑药物安全性评价的要求。当按照诊断准确性估算的样本量不低于安全性评价要求的样本量时，以前者为准；当低于安全性评价要求的样本量时，以后者为准。

## **9. 随机**

诊断药物的临床试验中一般需考虑检查顺序和患者入组两种随机化。由于从一种诊断操作至另一种操作时的遗留信息可导致两项检查具有相似的结果，因而诊断性药物最重要的设计特征为评价第二项检查时并不知晓第一项检查的结果。在不违反伦理的前提下（例如真实标准涉及手术等侵入性操作时），尽可能对试验所涉及的诊断（试验用药物、对照药物和确定真实标准所需的其它诊断药物或操作）顺序随机化。对于平行组设计方案，需对患者入组进行随机化，这种情况下，如适当，亦可对试验涉及的检查（试验药物、对照药物与真实标准检查）顺序进行随机化。

## **10. 盲法**

放诊药物的 III 期临床试验应采用盲法进行影像评估，以

证明依据所获得的影像所做出的诊断是可稳定重复的，并且排除了影像评估的偏倚。作为证明有效性的主要影像评估应由多名独立阅片人在完全盲态或结局盲态的条件下做出，或者可通过序贯揭盲的方式采用这 2 种盲态条件下的影像评估。次要成像终点的评估，建议采用与主要成像终点相同的盲态评估方式。阅片人对受试者的临床信息、试验方案及最终诊断信息的了解程度对其阅片结果有直接影响，因此，尽量采用完全盲态阅片。在完全盲态不可行时，应在方案中明确对阅片人公开的信息范围。

盲态阅片人的阅片顺序应随机，例如以相同标准比较两种放诊药物以确定相对有效性的临床试验中，建议阅片人按照随机顺序对所有供评价的单个影像进行阅片；应明确表达影像评估结果的术语的含义、并进行标准化，以保证阅片人之间的一致性。可利用 I 期和 II 期研究所得到的影像样本，对盲态阅片人进行评分操作训练。

有些情况下，可能需要明确影像评估预期用于临床诊断路径中的适当阶段，例如，所开发的检查方法应当在无临床信息参考时、有限的临床信息或已有大量临床信息的某一阶段应用（如，心肌灌注显像检查在完成验前概率评估、心电图、实验室检查等之后应用）；此时，也可考虑采用序贯揭盲的方法，即，在获得不同的信息程度下进行阅片。采用序贯揭盲应注意保持结局盲态（隐藏最终诊断或临床结局信息），

先进行完全盲态阅片并保证完全盲态阅片的结果不可修改，并对两种盲态评估所获得的结果与真实性标准（或最终结果、临床结局）进行比较，此时建议在方案中明确将以何种盲态条件下的影像评估作为证明诊断有效性的主要分析。

## **11. 影像评估要求**

影像学评估的科学性和稳健性，对于以影像评估终点为主要研究终点的研究结果可靠性影响是至关重要的，因此，良好的临床试验影像评估设计和严格依从章程实施评估是获得可靠的影像终点结果的关键要素。影像学评估要求的具体细则和质控要求，可参见《抗肿瘤药临床试验影像终点程序标准技术指导原则》。

### **11.1 阅片人**

III 期临床试验影像评估终点一般应由独立阅片人评估，通常不推荐共识影像评估结果用于作为主要影像评估。独立阅片人是指对其它阅片人的发现完全不知情且不受其它阅片人的发现所影响的阅片人。共识影像评估是指召集阅片人共同评估影像。

III 期临床的主要成像终点建议由至少 2 名（最好 3 名或以上）独立、盲态阅片人进行影像评估（但是真实性标准可由 1 名盲态阅片人进行阅片）。应对阅片结果的可重复性（即阅片人之间的变异性）作出评价，建议采用定量分析方法或评分制的评估方法。当 2 名阅片人结论不一致时，可增加第

3 个阅片人做为仲裁阅片人。仲裁阅片人通常由更资深的经过统一阅片培训的专业医生担任，在仲裁阅片时也处于盲态，并不得知晓前 2 名阅片人的结论。

## **11.2 数据完整性**

III 期临床试验的有效性分析应充分考虑数据的完整性。临床试验中一些影像资料（包括真实标准影像）可能由于多种原因无法用于分析，例如患者退出、成像技术问题、违反试验方案和有选择性的成像操作（例如仅保存动态成像中最具临床意义的几帧图像）。盲态阅片人应对所有试验方案规定获取的影像（例如不仅仅是确定为可评估的影像）进行评估，包括试验患者、对照患者和正常受试者的影像。总之，不建议在研究中进行影像挑选。

## **12. 数据记录要求**

放诊药物临床试验所用的病例报告表(CRF)除按照试验方案记录一般性数据外，还需记录以下信息：研究所用放诊药物的技术特征，例如比活度、放射性化学纯度、放射性核纯度；成像设备的技术特征和性能参数，例如成像器械、脉冲高度分析仪的背景反射、质量控制分析；成像研究中影像采集、输出处理、显示、重建和归档的方法等；成像终点，包括客观影像特征以及影像上发现的位置和判读，分别记录；影像上非预期或不期望出现的变化也应记录，例如，用于心脏成像的放诊药物在肝脏显像从而干扰心脏显像。

病例报告表的设计应尽量避免客观上为阅片人提供参考信息而引入不必要的回忆偏倚，例如，单独和联合影像评估的记录可互相参照。

## 四、参考文献

1. FDA (2004). Guidance for Industry Developing Medical Imaging Drug and Biological Products Part 1: Conducting Safety Assessments. <https://www.fda.gov/media/71212/download>
2. FDA (2004). Guidance for Industry Developing Medical Imaging Drug and Biological Products Part 2: Clinical Indications. <https://www.fda.gov/media/71226/download>
3. FDA (2004). Guidance for Industry Developing Medical Imaging Drug and Biological Products Part 3: Design, Analysis, and Interpretation of Clinical Studies. <https://www.fda.gov/media/71237/download>
4. EMA (2009). GUIDELINE ON CLINICAL EVALUATION OF DIAGNOSTIC AGENTS. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-evaluation-diagnostic-agents\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-evaluation-diagnostic-agents_en.pdf)
5. 李新旭, 周军, 唐智敏, 王骏. 对体内诊断药物临床试验设计和统计分析的考虑. 中国临床药理杂志, 2019.10 (35): 2639-2644