

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24

抗肿瘤光动力治疗药物临床研究技术指导原则
(征求意见稿)

国家药品监督管理局
2022年11月

目录

| | | |
|----|------------------------|----|
| 25 | | |
| 26 | 一、前言..... | 3 |
| 27 | 二、光动力治疗原理和治疗要素..... | 4 |
| 28 | (一)光动力治疗原理..... | 4 |
| 29 | (二)光动力治疗要素..... | 5 |
| 30 | 三、探索性研究设计的考虑..... | 8 |
| 31 | (一)光敏剂剂量..... | 8 |
| 32 | (二)光源波长..... | 10 |
| 33 | (三)光剂量..... | 11 |
| 34 | (四)给药与照光间隔时间..... | 11 |
| 35 | (五)PDT 剂量学..... | 12 |
| 36 | (六)与其他抗肿瘤治疗方案联合应用..... | 13 |
| 37 | (七)安全性评估..... | 13 |
| 38 | (八)疗效评估..... | 14 |
| 39 | 四、确证性研究设计的考虑..... | 15 |
| 40 | 五、小结..... | 17 |
| 41 | 参考文献..... | 18 |

42
43
44
45
46
47
48
49
50

51 一、前言

52 光动力疗法又称光动力治疗(Photodynamic therapy, PDT), 是
53 一种由光激发而产生的化学疗法, 通过病灶局部的选择性光敏化作用
54 来破坏肿瘤或其他病理性靶组织, 即给予吸收了光敏剂的病变部位适
55 当波长的光照, 通过光敏剂介导的和氧分子参与的能量和/或电子转
56 移, 在病变组织内产生具有细胞毒性的活性氧(Reactive oxygen
57 species, ROS)(如单线态氧、自由基等), 通过氧化损伤作用破坏靶
58 部位细胞器的结构和功能, 引起靶细胞的凋亡和坏死。PDT 的生物作
59 用机制大体可分为: 细胞性损伤、血管性损伤、诱发和调节免疫反应
60 等。根据作用机制, 光动力技术又可以分为细胞靶向光动力疗法
61 (Cell-targeted Photodynamic therapy, CPT)、血管靶向光动力疗
62 法(Vascular-targeted Photodynamic therapy, VPT)、光免疫疗法
63 (Photoimmunotherapy, PIT) 等。

64 光动力疗法以光敏剂、光及氧的相互作用为基础, 具有创伤小、
65 全身毒性低、组织选择性、美容和保留器官功能等特点, 不仅可用于
66 非肿瘤疾病的治疗, 如鲜红斑痣、光化性角化病、眼底黄斑病变等;
67 同时, 光动力疗法作为实体恶性肿瘤综合治疗的选择之一, 可以弥补
68 目前常规治疗手段(手术、放疗、化疗、靶向治疗、免疫治疗)的不
69 足, 在肺癌、食管癌、皮肤肿瘤、头颈部肿瘤等方面存在一定的优势。

70 光敏剂(Photosensitizer), 又称增感剂, 敏化剂, 光交联剂。在
71 光化学反应中, 有一类分子, 它们只吸收光子并将能量传递给那些不
72 能吸收光子的分子, 促其发生化学反应, 而本身则不参与化学反应,

73 恢复到原先的状态，这类分子称为光敏剂。由光敏剂引发的光化学反
74 应称为光敏反应。通常，人们把有氧分子参与的伴随生物效应的光敏
75 反应称为光动力反应，把可引发光动力反应破坏细胞结构的药物称为
76 光动力治疗药物。

77 为鼓励抗肿瘤光动力治疗药物的临床开发及应用，撰写本指导原
78 则，用于支持抗肿瘤光动力治疗药物注册的临床试验设计。本指导原
79 则不涉及光动力治疗非肿瘤疾病，也不涉及光动力荧光显像定位。本
80 指导原则涉及的抗肿瘤药物试验设计同样应遵循临床试验设计的一
81 般原则，包括但不限于人用药品注册技术要求国际协调会议
82 (International Conference for Harmonization, ICH) 所发布的
83 E8、E9、E10 和 E17 等指导原则，以及国家药品监督管理局(National
84 Medical Products Administration, NMPA) 已发布的《抗肿瘤药物
85 临床试验技术指导原则》、《抗肿瘤药物临床试验终点技术指导原则》、
86 《抗肿瘤药物临床试验统计设计指导原则》等相关内容。

87 本指导原则所涉及的观点代表当前 NMPA 对抗肿瘤光动力治疗药
88 物临床试验设计的审评认识，不能涵盖在抗肿瘤新药研发中遇到的所
89 有情况，鼓励研发人员探索科学创新的终点和试验设计，并及时与
90 NMPA 的审评部门沟通和交流。

91 二、光动力治疗原理和治疗要素

92 (一) 光动力治疗原理

93 目前认为 PDT 治疗作用机理是，光敏剂在局部或全身应用后迅速
94 积聚在病理组织中，在一定波长的光的照射下启动激活过程，光敏剂

95 从基态被激发为单重态，并在很短时间内通过非辐射衰变或发出荧光
96 回到基态，或者通过系间跨越形成激发三重态。受光激发的三重态光
97 敏剂可通过两种形式的反应生成 ROS:I 型反应和 II 型反应。I 型反
98 应:光敏剂经过电子转移直接同底物或溶剂反应形成自由基或自由基
99 离子，进而与氧气生成活性氧物质（如：超氧负离子自由基，羟基自
100 由基或者过氧化物等），而光敏剂分子回复到稳定基态，形成的 ROS
101 再继发地破坏各种生物分子如蛋白、酶或核酸等对细胞起到杀伤的作
102 用。II 型反应:光敏剂将能量转移给基态的氧分子形成单线态氧 1O_2 ，
103 单线态氧 1O_2 是活性很高的氧化剂，化学性质活泼，很容易与周围临
104 近组织发生氧化反应，从而损伤生物组织。大多数光敏剂主要通过 II
105 型反应发挥作用。与其他 ROS 不同，单线态氧寿命短，在细胞、组织
106 中弥散迁移能力弱，限制了其作用范围，因此活化光敏剂所存在的部
107 位决定了 PDT 产生直接组织损伤作用的区域。上述两型反应均有赖
108 于氧的参与。此外，也有一部分活化的光敏剂由激发态辐射出荧光或
109 磷光回归基态，这种反应虽不产生肿瘤损伤效应，但其发射的荧光或
110 磷光有着重要的意义，可以辅助肿瘤的定位以及诊断，也可以用于监
111 测组织氧浓度及 1O_2 的产生。

112 (二) 光动力治疗要素

113 基于 PDT 治疗作用原理，光敏剂、光和分子氧是光动力疗法的三
114 大要素。

115 1、光敏剂

116 光敏剂是指一种能够吸收特定波长光的能量而被激发，将吸收的

117 光能传递给另一组分的分子，使其被激发而本身回到基态的物质。理
118 想的光敏剂应该具有如下特性：选择性好，靶向性强，光敏活性强，
119 暗毒性低，吸收光的波长长，具有较高的单线态氧产率，在体内快速
120 消除，皮肤光敏期短，无致突变性，给药形式安全方便等。迄今研究
121 发现可用于光动力治疗疾病的光敏剂，大体上可分为天然来源如金丝
122 桃素等、半合成光敏剂如卟啉衍生物类和叶绿素衍生物类等，以及全
123 合成光敏剂等。早期的光敏剂主要是血卟啉衍生物的混合制剂，存在
124 成分复杂、生物利用度低、靶向性差、半衰期长、避光时间长、水溶
125 性差、对红光吸收作用弱等缺陷。后来上市的光敏剂具有了确定的分
126 子结构，在光敏活性、吸收光谱以及组织选择性等方面都有了极大的
127 提高，但是依然存在水溶性、生物相容性及靶向性等亟待改善的问题。

128 2、光

129 具有适当剂量学参数的光源和输送装置是 PDT 临床应用的关键
130 组成部分。PDT 目前使用的光源有相干光源和非相干光源。相干光源
131 通常指激光光源，激光波长单一，方向性强，激发光敏剂的组织穿透
132 深度较非相干光源优越。激光可与光导纤维耦合传输，通过选用不同
133 的光纤输出端头(如微透镜、平切、球状弥散、柱状弥散和球囊状弥
134 散)行表面、腔道和组织间照光。光导纤维还可以通过内窥镜将光
135 导入空腔脏器治疗肿瘤病灶，也可通过介入穿刺的方式或腔镜方式将
136 光导入纵隔、腹膜后以及腹腔、盆腔治疗肿瘤病灶。非相干光源，如
137 发光二极管(LED)，可以产生所需波长的高能量光，并能按照一定
138 的几何形状和尺寸进行组装。电磁波谱根据波长的不同分为 γ 射线、

139 X-射线、紫外光、可见光、红外光、微波和无线电波，波长越短，光
140 传递的能量越强，波长越长，对组织的穿透深度越深。光敏剂能否被
141 激发、吸收光能大小、光源对肿瘤组织穿透性均依赖于激发光波长。
142 在 PDT 中，光的能量和组织穿透深度决定了对深层组织的治疗效果。
143 主流的光敏剂其激发光波长大都分布在 600-800nm，波长过短不利于
144 穿透深层组织，波长过长则有大量能量被组织内水分吸收导致局部温
145 度升高，影响治疗效果。

146 3、分子氧

147 基态光敏剂吸收光子能量跃迁至三重态，而后生成具有细胞毒性的
148 的 ROS，故而分子氧是光动力疗法必不可少的反应基底物，组织中的
149 氧含量对 PDT 疗效非常重要。正常情况下，组织中的氧由血红蛋白携
150 带供给，氧含量与组织中的血管分布有关。而对于 PDT 来说，因其伴
151 随着 ROS 的产生，所以氧在组织中的浓度是处于动态变化中的。氧
152 在组织中分布不均，当组织耗氧增大时，血管分布较少的细胞容易缺
153 氧。实体瘤在快速增殖过程中，造成血液供给不足，导致肿瘤部位形
154 成低氧的微环境，不仅会降低化疗、放疗等传统肿瘤治疗方法的效果，
155 对 PDT 的治疗效果也具有显著影响。这种低氧状态会限制 ROS 生成，
156 使部分肿瘤细胞因此而存活下来。并且，光动力反应是耗氧过程，会
157 导致被照射肿瘤区域的组织氧含量明显下降，乏氧的肿瘤细胞会对光
158 动力反应的敏感性降低，靶组织细胞的氧分压是维持光动力反应的必
159 要条件。有研究表明，当组织中的氧消耗速率过高，细胞又不能从血
160 液中及时补充氧，就会造成组织氧含量持续降低，单线态氧的产率降

161 低，PDT 疗效大打折扣。因此，为靶组织细胞提供再氧合机会、维持
162 氧分压对保障光动力反应的持续性非常重要。

163 抗肿瘤光动力治疗不同于其他肿瘤治疗方式，需要多个临床治疗
164 科室协作完成，如激光科、腔镜科、肿瘤内科和肿瘤外科等，不仅涉
165 及给药过程，还涉及照光过程，需要药物和器械同步开发，故在临床
166 使用过程中影响疗效和安全性的因素复杂而多变，在临床试验设计中
167 需要考虑的变量较常规抗肿瘤治疗药物更多，最终还需要形成规范的
168 PDT 标准操作规程。

169 三、探索性研究设计的考虑

170 抗肿瘤药物通常需要在探索性研究阶段开展剂量递增和扩展研
171 究以及概念验证研究，根据获得的 PK、PD、安全性和有效性数据综
172 合评估确定后续推荐给药方案（包括给药途径、给药剂量、给药频
173 率、给药周期、给药时序等）及拟开发适应症人群。PDT 是一种药
174 械联用技术，涉及给药和照光两个步骤，在探索性研究阶段，需要
175 考量探索的要素较常规抗肿瘤药要多，不能按照常规肿瘤药的剂量
176 探索方式进行，除了药物剂量（光敏剂剂量）外，光源波长、光能
177 量密度及功率密度、给药与照光间隔时间、与其他抗肿瘤治疗方法
178 联合应用等均会影响肿瘤的治疗效果。宜结合光敏剂特性及临床前
179 研究结果，在探索性研究阶段重点考量这些要素。

180 （一）光敏剂剂量

181 不同的光敏剂其适宜临床应用剂量不尽相同。单从光动力反应来
182 看，光敏剂只起到能量传递的作用，并没有被消耗。然而事实却并非

183 如此，PDT 产生的 ROS 同样作用于光敏剂，产生不同程度的光化学反
184 应 (Photochemical reaction)，如光降解 (Photodegradation) 或光
185 修饰 (Photomodification) 作用，也即光敏剂有着不同的光稳定性。
186 光敏剂的上述光稳定性决定了它们耐受辐照治疗时间的长短。光降解
187 能裂解破坏光敏剂使之失活，光修饰却有可能使之 (如原卟啉IX) 转化
188 成另一种光敏剂改变 PDT 效果。除了光化学反应外，激发光直接作
189 用于光敏剂产生的光漂白 (Photobleaching) 作用，也会损耗光敏剂。
190 但目前的研究表明，光漂白作用的存在亦有着其重要的意义，如，光
191 敏剂饱和吸收激发光能量，降低了因光能量密度过高产生严重组织损
192 伤的可能，同时对光漂白作用的评估能够有效判断 1O_2 的产生量及衡
193 量 PDT 的作用效果等。此外，生物代谢也会加速光敏剂的清除。探索
194 减缓光敏剂的清除效应将有助于减少给药次数，更有利于 PDT 的临
195 床应用。

196 较高剂量施用光敏剂时，肿瘤杀伤效应可能提升，但光敏剂在正
197 常组织内的累积量也会随之增加，故不良反应亦增大。相反，适宜的
198 较低剂量施用光敏剂可能会获得选择性更好、更温和及更佳的疗效。
199 光敏剂的使用要依据患者的个体化治疗方案而定，既要达到良好的治
200 疗效果，也要最小化对正常组织的损伤。

201 光敏剂可以通过口服、静脉、动脉全身给药以及表面敷贴、瘤内
202 注射、腔内灌注局部给药，局部应用可用于皮肤病变或浅表癌组织，
203 静脉注射常用于深部癌组织。不同给药途径导致药物在人体的吸收分
204 布不同，进而影响药物的疗效和安全性，如局部给药将光敏作用局限

205 在应用部位从而避免了全身效应，但并不是所有肿瘤发生部位均适合
206 局部给药，建议根据肿瘤类型、发生部位、病变深度及光敏剂的药代
207 动力学特性选择合适的给药途径。

208 光敏剂的药代动力学研究的意义除了像常规抗肿瘤药一样提供
209 药物在人体内的吸收代谢分布消除信息外，还会对其他治疗参数的
210 选择提供重要帮助，对于安全用药也有指导意义。光敏剂静脉注射
211 后其在皮肤中的分布情况和半衰期会影响皮肤光毒性反应的严重程
212 度以及患者需要避光的时间。光敏剂在靶组织和正常组织的分布差
213 异随时间的变化情况在很大程度上决定了给药与照光间隔时间的选
214 择，这需要有简单、快速和便捷的方法监测各组织的光敏剂含量如
215 激光诱导荧光、组织活检、放射性标记等技术。

216 (二) 光源波长

217 PDT 光源选择的主要考虑因素有：要与光敏剂的吸收光谱相匹
218 配；要有一定的输出功率，并能有效地传输到病灶部位；光斑的光强
219 分布均匀。用何种波长进行 PDT 治疗取决于光敏剂类型，肿瘤类别、
220 大小、生长部位、组织特性等。不同的光敏剂最佳吸收波段不同，所
221 以在选择光源的时候一定要匹配于光敏剂的光吸收特性。根据肿瘤
222 特性选择合适的波长，如浅表肿瘤适合用短波长的光（如波长在 400
223 nm 区域的蓝光），对于较深或体积较大的肿瘤适合波长稍长的光（如
224 波长在 600 nm 区域的红光）。在探索性研究阶段，研究开发既能产
225 生足够的能量又能增加组织穿透深度的相应波长的光源具有重大的
226 意义。光源和输送装置属于医疗器械，对其进行的临床开发和相应

227 的技术要求建议参考医疗器械相关监管法规及指导原则的要求。

228 (三) 光剂量

229 光剂量又称光能量密度，是指受照射部位光辐射功率密度与辐
230 射时间的乘积，计算公式为：能量密度 (J/cm^2) = 功率密度 (W/cm^2)
231 \times 照射时间 (s)。光能量密度及功率密度决定了产生 ROS 的总量及
232 速率，进而影响到 PDT 的效果。过高的光能量密度/功率密度反而不利
233 于抗肿瘤作用，具体原因可能是：能量密度过高则以热效应为主，
234 光动力效应则减弱；过快消耗肿瘤组织氧；更容易导致血管收缩及
235 栓塞，影响光敏剂及氧的输送；增加细胞坏死比例，诱发更强的炎症
236 反应，损伤更多正常组织；抑制 NF- κ B 及 IL-1 β 的活性，减弱
237 其对肿瘤生长的抑制作用等。

238 近年来研究发现，低功率密度有其独特的作用效果：能够特异
239 性增加肿瘤血管对大分子物质的通透性进而提高光敏剂甚至化疗药
240 物等的累积；增加肿瘤组织氧含量，强化 PDT 效果；增强抗肿瘤免
241 疫反应以及强化光敏剂的光再定位效应等。而且低剂量功率密度照
242 射诱导肿瘤细胞死亡以凋亡为主，局部炎症反应更小，对周围正常
243 组织的损伤也小。然而过低的能量密度与功率密度亦具有一定的不
244 足，除了 ROS 的产生总量及速率不足降低疗效甚至诱发抗性产生外，
245 还会相应延长照射时间，增加光敏剂的消耗以及患者的不耐受性。
246 对光能量密度与功率密度的优化选择是探索性临床研究阶段应重点
247 关注的问题。

248 (四) 给药与照光间隔时间

249 给药与照光间隔时间(Drug-light interval, DLI)的长短会影响
250 响 PDT 治疗的效果,同一种光敏剂在不同的 DLI 下产生的治疗效果
251 亦不尽相同。系统给药后,光敏剂首先分布于血液内,而后透过血管
252 进入肿瘤组织。故而光敏剂在体内的分布与时间相关。短时间内(如
253 <15 min)光敏剂主要蓄积于血管内,PDT 侧重于损伤血管。这对于
254 那些伴有或依赖显著新生血管形成的肿瘤或良性病变而言,治疗效
255 果会因为更显著的血管损伤及封闭效果而更好。较长时间后(如>4h)
256 光敏剂倾向蓄积于肿瘤组织内,这使得那些以肿瘤组织而非血管为
257 作用靶点的光敏剂能够更好地展现其治疗效果。所以,通过不同的
258 DLI 可以达到不同的治疗目的。在探索性临床研究中,应当结合非临
259 床研究结果,依据肿瘤的特性、治疗目的、光敏剂的作用靶点(肿瘤
260 组织或肿瘤血管)以及患者便利性等综合考虑,以确定合适的 DLI。

261 (五) PDT 剂量学

262 在进行光动力治疗恶性肿瘤时,传递到目标病变部位的 PDT 剂
263 量(即病变部位的 ROS 产量)是至关重要的。PDT 剂量受病变部位光
264 敏剂浓度及其理化性质(摩尔消光系数、量子产率)、光功率密度和
265 光能量密度、组织氧分压等因素影响。传递到目标病变部位的 PDT 剂
266 量可能会受到各种其他因素的影响,如临床上存在肿瘤中光敏剂摄
267 取的变化;不同的组织显示出很大范围的波长相关吸收和散射系数,
268 这将影响光在组织中的穿透和分布;组织氧合变化也会影响光动力
269 效率;具有较高消光系数的光敏剂可以显著增加吸收以影响光穿透
270 并导致自屏蔽;此外,高光剂量处理后会更快引起组织氧耗竭从

271 而导致光动力效应降低。多种不同的剂量检测方法可用于 PDT 剂量
272 检测：显式剂量学、隐式剂量学和直接剂量学等。其中，显式剂量学
273 涉及测量参与光动力反应的三要素（光、光敏剂和氧气），并将这些
274 测量结果纳入剂量模型。为了进行准确的剂量测定，尽可能明确肿
275 瘤组织中光敏剂、基态氧的浓度以及治疗中肿瘤组织所接受的实际
276 光剂量，然而每个单项的测量都并不简单，可能在治疗期间产生动
277 态的相互影响，存在较大的挑战。鼓励在探索性研究阶段充分利用
278 基础研究的进展更好地进行量效关系的探索，以确定最佳光动力治
279 疗方案。

280 （六）与其他抗肿瘤治疗方案联合应用

281 随着目前抗肿瘤治疗研究的深入，联合应用多种抗肿瘤治疗方
282 法能够有效提高治疗效果，防止肿瘤复发，提高患者的生存率。PDT
283 作为抗肿瘤治疗方法之一，将 PDT 与其他治疗方案联合来治疗肿瘤
284 的研究越来越多。目前这些联合方案的应用与研究主要集中于如下：
285 与手术联合、与化疗联合、与放疗联合、与增加光敏剂在肿瘤中蓄积
286 的药物联合、与增加肿瘤组织内氧含量的治疗联合、与抗血管生成
287 药物联合、与促细胞凋亡药物联合、与免疫治疗联合、联合应用两种
288 光敏剂等。在联合其他抗肿瘤治疗前，应首先探索并确定 PDT 的治
289 疗方案。

290 （七）安全性评估

291 光动力疗法常见的不良反应有：药物过敏反应、皮肤光毒性反
292 应、皮肤色素沉着及肝脏转氨酶升高等。光敏剂在日光照射后也可

293 使其激发，产生皮肤光毒性反应、皮肤黑色素沉着及发热等反应，因
294 此，在给药后，需根据相应光敏剂的代谢时长，确定患者合理的避光
295 时间。室内用黑布遮光，可开瓦数较低的日光灯；夜间可去室外活
296 动；白天如需短暂外出，应穿黑色或深色衣服，黑布包头，戴有色眼
297 镜，避免直接暴露于日光下。眼睛、嘴唇粘膜等部位有较丰富的血
298 管，光动力治疗后这些部位可能接受自然光的辐照并发生不良反应，
299 应采取必要的保护措施。

300 另外，光动力疗法还存在着潜在的不良反应，当光照使产生的
301 活性氧分子在局部消除不及时或不完全时，将随着血液循环到达全
302 身，对身体的其它部位产生毒性作用，进而造成伤害。因此掌握光敏
303 剂的使用剂量、光照强度、给药与照光间隔时间等因素，控制产生的
304 活性氧分子数量，在光动力疗法早期探索性研究时非常值得关注。
305 对病灶部位适形照光进行合理的计划，根据病灶特点进行有效的光
306 剂量控制是精准光动力治疗的基础，也是在确保疗效同时减少不良
307 反应的重要环节，应尽量避免因光毒性过强导致局部腔道痿管的形
308 成。

309 (八) 疗效评估

310 一般采用最新实体瘤疗效评定标准 (Response evaluation
311 criteria in solid tumors, RECIST) 对 PDT 疗效进行评估。对于
312 皮肤癌等，视觉测量评估可能就足够了；对于仅用视觉测量评估不
313 可行的情况，采用腔内治疗的计算机断层扫描(CT)或核磁共振(MRI)
314 图像或具有耦合成像的内窥镜系统或用于空心管器官 (如食道、支

315 气管和结肠) 的超声图像是可行的。研究终点可参考常规抗肿瘤药
316 物采用实体瘤疗效评价常用指标, 如 ORR、PFS、OS 等。

317 PDT 的临床疗效取决于多重因素的综合效应, 包括所使用的光敏
318 剂类型、光敏剂剂量、光波长、光剂量、光照时间、给药与照光间隔
319 时间、递送方法和分割方案等。研究表明, 一些生物组织反应监测可
320 用于预测疗效, 例如分子成像可用于查看更多生物信息 (如受体结
321 合、蛋白质表达或光敏剂结合等), 利用超声检查跟踪光敏剂的摄取、
322 血管的破坏和评估整体肿瘤反应, 利用光学相干断层扫描来监测 PDT
323 后的治疗反应, 利用生物发光成像作为血管靶向 PDT 后 24 小时评估
324 成功率的方法, 光敏剂的组织分布也可以通过取活检样本和分析荧
325 光来评估, 检测肿瘤内药物、光和氧以监测治疗, PDT 的计算机模型
326 模拟等。鼓励在探索性研究中采用多种新颖的评价方法对 PDT 的疗
327 效进行评估。

328 四、确证性研究设计的考虑

329 随机对照试验 (Randomized Controlled Trial, RCT) 是确证药
330 物疗效最为可靠的方法, PDT 作为一种局部治疗技术, 临床试验方案
331 推荐采用随机对照设计, 研究设计可以根据药物的疗效及研究目的确
332 定是优效或者非劣效设计。选择非劣效假设时, 申请人需要与监管部
333 门沟通并确定非劣效界值。需要谨慎选择对照, 不同情形下可以考虑
334 选择安慰剂对照、标准治疗对照、其他 PDT 阳性对照、不同剂量组对
335 照等。

336 根据 PDT 的作用特点和操作便利性，目标适应症往往对肿瘤生长
337 部位有要求，通常会选择皮肤外生性肿瘤、眼、鼻腔、口腔等腔道肿
338 瘤、纤维内窥镜所能达到的呼吸道、消化道、泌尿生殖道等部位的恶
339 性肿瘤以及腔镜所能达到的胸腔、腹腔、盆腔、纵隔等部位恶性肿瘤。
340 一般不宜选择光照射不到的部位和病变、癌症终末期转移到很多部位
341 的病人以及对光敏剂有严重不良反应的患者。通常在探索性临床试验
342 的基础上选择合适的人群进行确证性临床试验，同时应根据影响预后
343 的主要因素对入组人群进行分层。对于入选患者的肿瘤类型、分期、
344 病灶部位、大小、宽度、深度等在临床试验方案中应有明确的规定。

345 需要结合光动力治疗的特点和此类药物临床定位及疾病治疗目
346 标拟定合理的疗效评价标准。根据 RECIST 标准、临床症状的评估、
347 生活质量评分并参考内镜检查及活检结果等进行综合评价，针对不
348 同肿瘤类型应具体分析对待。从肿瘤的疾病发展阶段来看，早期肿
349 瘤或癌前病变通常考虑保护组织完整的功能性，延缓疾病进展或减
350 少复发，获得疾病治愈；晚期肿瘤则是希望可以得到症状改善的姑
351 息疗效以提高患者生存质量，或为手术提供机会。

352 PDT 是一种局部治疗技术，对于早期或局部癌症或癌前病变可
353 能具有治愈作用。早期肿瘤或癌前病变病灶范围小且表浅，PDT 治
354 疗效果相对较好，但是往往观察周期较长，临床试验实施起来难度
355 并不小，研究终点根据疾病特点可有不同的考虑。例如，高度分化
356 不良的 Barrett 食管为食管癌前病变，可采用随机对照研究，以单

357 纯内镜下粘膜手术作为对照，研究终点为近期疗效（不典型增生消
358 除率）和远期疗效（2年、5年癌变率）。

359 晚期肿瘤病灶多发且较大，PDT 治疗效果相对较差，且患者合
360 并症较多，研究终点选择常规抗肿瘤药的临床终点还是缓解症状以
361 提高生活质量为目的值得进一步探讨。在晚期疾病中，PDT 的优势
362 是侵入性小，并且不限制其他后续治疗方法的使用，包括 PDT 的再
363 治疗等，在临床试验方案设计中应有所体现。例如，完全梗阻或不
364 完全梗阻的食管癌的姑息治疗，可选不适合手术、不适于放疗、存
365 在吞咽困难的患者，以标准治疗（食管支架或其他姑息治疗方法）
366 或最佳支持治疗（前提是符合伦理要求）作为对照，以观察肿瘤缩
367 小、改善吞咽困难症状、提高生活质量、延长生存期为研究终点。

368 五、小结

369 由于受光敏剂、PDT 有效杀伤深度、肿瘤乏氧等因素的限制，导
370 致 PDT 的治疗范围以及治疗稳定性仍然不足，药械联用在操作层面的
371 复杂性也使得 PDT 不能大范围普及，所以目前 PDT 仍然未能成为肿瘤
372 的主要治疗方式。但是，PDT 具有创伤小、全身毒性低、组织选择性、
373 美容和保留器官功能等特点，对恶性肿瘤某些疾病状态下存在较大的
374 优势，是当前肿瘤综合治疗的选择之一。伴随着新型光敏剂药物的不
375 断研发，有关 PDT 治疗肿瘤的证据链日益丰富，相应的临床试验的设
376 计和终点选择趋于复杂。在现阶段，延长生存时间和提高生活质量仍
377 是恶性肿瘤患者治疗的核心目标，临床试验的终点选择均以能够客观、
378 高效反映肿瘤治疗的临床获益为原则。科学的进步必将推动抗肿瘤

379 PDT 药物的研发，鼓励申请人、临床专家与监管机构积极沟通，并且
380 探索创新的试验设计和研究终点。本指导原则将基于 PDT 用于肿瘤的
381 临床实践适时进行更新。

382

383

384

参考文献

385 [1] 国家药监局药审中心发布《抗肿瘤药物临床试验技术指导原
386 则》

387 [https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=5b0](https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=5b0845c0f79c3a986a4582b85316cda1)
388 [845c0f79c3a986a4582b85316cda1](https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=5b0845c0f79c3a986a4582b85316cda1)

389 [2] 国家药监局药审中心发布《抗肿瘤药物临床试验终点技术指导
390 原则》

391 [https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=24d](https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=24d174aa6995cf17e7aa12d6aa0317aa)
392 [174aa6995cf17e7aa12d6aa0317aa](https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=24d174aa6995cf17e7aa12d6aa0317aa)

393 [3] 国家药监局药审中心关于发布《抗肿瘤药物临床试验统计学设
394 计指导原则（试行）》的通告（2020年第61号）

395 [https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/b8a33e6df75](https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/b8a33e6df753b13e091b83b8d5a412f8)
396 [3b13e091b83b8d5a412f8](https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/b8a33e6df753b13e091b83b8d5a412f8)

397 [4] Brown SB, Brown EA, Walker I. The present and future role
398 of photodynamic therapy in cancer treatment. *Lancet Oncol.*
399 2004;5(8):497-508.

400 [5] Allison RR, Moghissi K. Photodynamic therapy (PDT): PDT

401 mechanisms. Clin Endosc. 2013;46(1):24-29.

402 [6] Kim MM, Darafsheh A. Light sources and dosimetry
403 techniques for photodynamic therapy. Photochem Photobiol.
404 2020;96(2):280-294.

405 [7] Gunaydin G, Gedik ME, Ayan S. Photodynamic therapy for
406 the treatment and diagnosis of cancer—a review of the current
407 clinical status. Front Chem. 2021;9:686303.

408 [8] Gunaydin G, Gedik ME, Ayan S. Photodynamic therapy—
409 current limitations and novel approaches. Front Chem.
410 2021;9:691697.

411 [9] Yano T, Wang KK. Photodynamic therapy for
412 gastrointestinal cancer. Photochem Photobiol. 2020;96(3):
413 517-523.

414 [10] 中国抗癌协会肿瘤光动力治疗专业委员会。呼吸道肿瘤光动力
415 治疗临床应用中国专家共识。中华肺部疾病杂志。2020; 13 (1):
416 6-12。

417 [11] 中国临床肿瘤学会肿瘤光动力治疗专家委员会。肿瘤光动力治
418 疗疗效评价标准 2014 共识 (第 1 版)。中国激光医学杂志。2015;
419 24 (1): 54-55。

420 [12] 李黎波, 李文敏, 项蕾红等。光动力疗法在中国的应用与临床
421 研究。中国激光医学杂志。2012; 21 (5): 278-307。

422 [13] 顾瑛。《光动力疗法》。人民卫生出版社。2012. 09。

423 [14] 李黎波, 许德余。《肿瘤光动力治疗学》。科学出版社。

424 2018.07。