

国家药监局药审中心关于发布《抗肿瘤光动力治疗药物临床研究技术指导原则（试行）》的通告（2023 年第 34 号）

发布日期：20230428

为鼓励新药研发，在国家药品监督管理局的部署下，药审中心组织制定了《抗肿瘤光动力治疗药物临床研究技术指导原则（试行）》（见附件）。根据《国家药监局综合司关于印发药品技术指导原则发布程序的通知》（药监综药管〔2020〕9 号）要求，经国家药品监督管理局审查同意，现予发布，自发布之日起施行。

特此通告。

附件：抗肿瘤光动力治疗药物临床研究技术指导原则（试行）

国家药监局药审中心

2023 年 4 月 27 日

附件

抗肿瘤光动力治疗药物临床研究 技术指导原则 (试行)

目录

一、前言.....	3
二、光动力治疗原理和治疗要素.....	5
(一) 光动力治疗原理.....	5
(二) 光动力治疗要素.....	6
三、探索性研究设计的考虑.....	8
(一) 光敏剂.....	9
(二) 光源.....	10
(三) 光剂量.....	11
(四) 给药与照光间隔时间.....	12
(五) PDT 剂量学.....	13
(六) 与其他抗肿瘤治疗方案联合应用.....	14
(七) 安全性评估.....	15
(八) 疗效评估.....	15
四、确证性研究设计的考虑.....	16
五、小结.....	18
参考文献.....	19

一、前言

光动力疗法又称光动力治疗 (Photodynamic therapy, PDT), 是一种由光激发组织细胞内光敏剂而产生的光化学疗法, 通过病灶局部的选择性光敏化作用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/或电子转移, 在病变组织内产生具有细胞毒性的活性氧 (Reactive oxygen species, ROS) (如单线态氧、自由基等), 通过氧化损伤作用破坏靶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 (Cell-targeted Photodynamic therapy, CPT)、血管靶向光动力疗法 (Vascular-targeted Photodynamic therapy, VPT)、光免疫疗法 (Photoimmunotherapy, PIT) 等。

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、全身毒性低、组织选择性等特点, 不仅可用于非肿瘤疾病的治疗, 如痤疮、尖锐湿疣、鲜红斑痣、光线性角化病、眼底黄斑病变等; 同时, 光动力疗法作为实体恶性肿瘤综合治疗的选择之一, 可以弥补目前常规治疗手段 (手术、放疗、化疗、靶向治疗、免疫治疗) 的不足, 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。

光敏剂 (Photosensitizer, PS) 是一种本身或其代谢产物能选择性聚集于特定组织或细胞的化学物质, 其本身或其代谢产物在适当波长光源的激发下能发生一系列光化学、光物理反应, 从而破坏靶细胞。光敏剂即为本指导原则所指光动力治疗药物。

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 (International Conference for Harmonization, ICH) 所发布的 E8、E9、E10 和 E17 等指导原则, 以及国家药品监督管理局 (National Medical Products Administration, NMPA) 已发布的《抗肿瘤药物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》、《抗肿瘤药物临床试验统计设计指导原则》等相关内容。

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有情况, 鼓励研发人员探索科学创新的试验设计, 并及时与 NMPA 的审评部门沟通和交流。

二、光动力治疗原理和治疗要素

（一）光动力治疗原理

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积聚在病理组织中，处于单重态基态，在一定波长的光的照射下，光敏剂吸收光子能量，其电子跃迁到更高能级电子轨道，成为不稳定的单重态激发态，随后在很短时间内通过非辐射衰变或发出荧光回到基态，或者通过系间跨越形成三重激发态。受光激发的三重态光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 型反应: 光敏剂经过电子转移直接与底物或溶剂反应形成自由基或自由基离子，进而与氧分子生成活性氧物质（如: 超氧负离子自由基，羟基自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 继发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 ，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 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于氧的参与。此外，三重激发态回归基态时发射的荧光虽不具有肿瘤损伤效应，但对辅助肿瘤诊断、定

位及监测组织氧浓度、 $^1\text{O}_2$ 的产生具有重要意义。

（二）光动力治疗要素

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大要素。

1、光敏剂

光敏剂是指本身或其代谢产物能够吸收特定波长光的能量而被激发，将吸收的光能传递给另一组分的分子，使后者被激发而本身回到基态的物质。理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，暗毒性低，匹配光源穿透组织能力强，具有较高的单线态氧产率，在体内快速消除，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，存在成分复杂、水溶性差、生物利用度低、靶向性差、半衰期长、避光时间长等缺陷。后来上市的光敏剂具有了确定的分子结构，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提高，但是依然存在水溶性、生物相容性差及靶向性弱等亟待改善的问题。

2、光

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。相干光源通常指激光光源，激光波长单一，方向性强，组织穿透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，并能按照一定的几何形状和尺寸进行组装。光即电磁波谱，根据波长的不同分为 γ 射线、X-射线、紫外光、可见光、红外光、微波和无线电波，波长越短，光传递的能量越强，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和能量，后者决定了对深层组织的治疗效果。临床用于光动力治疗的光源波长大都分布在 600-800nm。

3、分子氧

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 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，因其伴随着 ROS 的产生，所以氧

在组织中的浓度是动态变化的。氧在组织中分布不均，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，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，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，单线态氧的产率降低，PDT 疗效显著降低。因此，为靶组织细胞提供再氧合机会、维持氧分压对保障光动力反应的持续性非常重要。

三、探索性研究设计的考虑

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究以及概念验证研究，根据获得的药代动力学（PK）、药效学（PD）、安全性和有效性数据综合评估确定后续推荐给药方案（包括给药途径、给药剂量、给药频率、给药周期、给药时序等）及拟开发适应症人群。

抗肿瘤光动力治疗不同于其他肿瘤治疗方式，需要多个临床治疗科室协作完成，如激光科、腔镜科、介入科、肿瘤内科和肿瘤外科等，不仅涉及给药过程，还涉及照光

过程，是一种药械联用技术，需要药物和器械同步开发，还需要形成规范的 PDT 标准操作规范，故在临床使用过程中影响疗效和安全性的因素复杂而多变。因此，光动力治疗药物在探索性研究阶段需要考量探索的要素较常规抗肿瘤药物要多，不能按照常规肿瘤药的剂量探索方式进行，除了药物剂量（光敏剂剂量）外，光源波长、光能量密度及功率密度、给药与照光间隔时间、治疗频率、与其他抗肿瘤治疗方法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研究结果，在探索性研究阶段重点考量以下要素。值得注意的是，如果临床前研究和/或同类产品的临床研究数据已经提供了足够可靠的数据支持以下某个要素的确定，则可考虑简化甚至免除该要素在人体的探索性研究内容。

（一）光敏剂

不同的光敏剂其适宜临床应用剂量不尽相同。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。光敏剂的使用要依据患者的个体化治疗方案而定，既要达到良好的治疗效果，也要尽量做到对正常组织的损伤最小化。

光敏剂可以通过口服、静脉全身给药以及表面敷贴、瘤

内注射、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，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动力学特性选择合适的给药途径。

部分光敏剂成分复杂，部分光敏剂吸收后可在组织内代谢转化，因此很难准确定量检测，目前国际常用荧光动力学研究代替光敏剂的药代动力学研究。了解光敏剂在人体的吸收、分布、代谢、清除等信息会对光动力治疗参数的选择提供重要帮助，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择。在某些情况下，组织活检、放射性标记等技术也是可以选择的方法。

（二）光源

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、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,所以在选择光源的时候一定要匹配于光敏剂的光吸收特性,并且应注意激发波长范围允差要求。根据肿瘤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 400-500 nm 区域的蓝绿光或 500-600 nm 区域的黄绿光),对于较深或体积较大的肿瘤适合波长稍长的光(如波长在 600 nm 区域的红光)。

在探索性研究阶段,研究开发适用于不同组织部位和场景的、既能产生足够的能量又能增加组织穿透深度的新型光源具有重大的意义。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。

(三) 光剂量

光剂量包括光功率密度(即单位时间的能量密度)和光能量密度(单位面积上的光能分布)。光能量密度是指受照射部位光辐射功率密度与辐射时间的乘积,计算公式为:能量密度(J/cm^2)=功率密度(W/cm^2) $\times$ 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/功率密度反而不利于抗肿瘤作用,具体原因可能是:功率密度过高则以热效应为主,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栓塞,影响光敏剂及氧的输送;能量密度过高可能导致产生更多坏死;细胞坏死比例增加可能诱发更强的炎症反

应，损伤更多正常组织；抑制 NF- κ B 及 IL-1 β 的活性，减弱其对肿瘤生长的抑制作用等。

近年来研究发现，低功率密度、高能量密度的光动力优化方案具有其独特的作用效果：能够特异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射诱导肿瘤细胞死亡以凋亡为主，由于 ROS 在单位时间内的通量减低，局部炎症反应更小，对周围正常组织的损伤也相应减小、疼痛为主的不良反应明显减轻。然而过低的功率密度亦具有一定的不足，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，还会过度延长照射时间，增加光敏剂的消耗以及患者的不耐受性。因此，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关注的问题。

（四）给药与照光间隔时间

给药与照光间隔时间 (Drug-light interval, DLI) 的长短会影响 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 <15 min) 光敏剂主要蓄积于血管内，PDT 侧重于损伤血管。这对于那些伴有或依赖显

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 $> 4\text{h}$ ）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 DLI 可以达到不同的治疗目的。此外，给药后的连续荧光检测可辅助判定光敏剂在靶组织内的富集积蓄情况，在荧光强度高峰时间段内给予照光，以提升治疗效率和疗效。总体而言，在探索性临床研究中，应当结合非临床研究结果，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。

（五）PDT 剂量学

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，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并导致自屏蔽；此外，高光剂量处理后会引发更快的组

织氧耗竭从而导致光动力效应降低。另外有研究者使用间断照射的方式或者低功率密度长时间照射的舒缓照光方式,结果显示可以保持组织的氧耗氧供平衡能力,增强光动力治疗效果。多种不同的剂量检测方法可用于 PDT 剂量检测: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态的相互影响,存在较大的挑战。目前国际尚缺乏成熟的 PDT 剂量检测方法,鼓励在临床前研究和探索性研究阶段充分利用基础研究的进展更好地进行量效关系的探索,为确定最佳光动力治疗方案提供依据。

(六) 与其他抗肿瘤治疗方案联合应用

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 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: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、联合应用两种光

敏剂等。在联合其他抗肿瘤治疗前，应首先探索光动力治疗药物本身的药代特征、疗效和安全性等，并确定 PDT 的治疗方案。

（七）安全性评估

光动力疗法常见的不良反应有：药物过敏反应、组织坏死、溃疡甚至穿孔、肝脏转氨酶升高等。系统性应用的光敏剂在给药后，需根据相应光敏剂的代谢时长，确定患者合理的避光时间，并严格避光。

部分系统光敏剂的光动力效应较强，对于内脏肿瘤治疗需特别注意组织坏死后形成的溃疡甚至穿孔的严重不良反应。疼痛是光动力治疗的另一常见不良反应，严重的疼痛可能诱发加重其他基础疾病，应当引起重视。因此良好的疼痛管理方案也是光动力治疗临床研究中的重要内容。

（八）疗效评估

一般采用最新实体瘤疗效评定标准（Response evaluation criteria in solid tumors, RECIST）对 PDT 疗效进行评估。对于皮肤癌可采用视觉测量评估、皮肤镜、在体共聚焦显微镜等，必要时组织病理检查；对于内脏实体瘤，采用腔内治疗的计算机断层扫描(CT)或核磁共振(MRI)图像或具有耦合成像的内窥镜系统或用于空心管道器官（如食道、支气管和结肠）的超声图像是可行的，必要时腔镜下活检及组织病理检查。研究终点可参考常规抗肿瘤药物采用

实体瘤疗效评价常用指标，如客观缓解率、无进展生存期、总生存期等。

PDT 的临床疗效取决于多重因素的综合效应，包括所使用的光敏剂类型、光敏剂剂量、光波长（及允差）、光剂量（功率密度、能量密度）、照光方式、给药与照光间隔时间、递送方法和分割方案、治疗次数及频率等。研究表明，一些生物组织反应监测可用于预测疗效，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、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 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 的疗效进行评估。

四、确证性研究设计的考虑

随机对照试验（Randomized Controlled Trial, RCT）是确证药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、不同剂量组对照等。

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、口腔等腔道肿瘤、内窥镜所能达到的呼吸道、消化道、泌尿生殖道等部位的恶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。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、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。

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标拟定合理的疗效评价标准。根据 RECIST 标准、临床症状的评估、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息疗效以提高患者生存质量，或为手术提供机会。

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，高度分化不良的 Barrett 食管为食管癌前病变，可采用随机对照研究，以单纯内镜下粘膜手术作为对照，研究终点为近期疗效（不典型增生消除率）和远期疗效（2 年、5 年癌变率）。

晚期肿瘤病灶多发且较大，PDT 治疗效果相对较差，且患者合并症较多，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）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。

五、小结

由于受光敏剂、PDT 有效杀伤深度、肿瘤乏氧等因素的限制，导致 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、组织选择性等特点，对恶性肿瘤某些疾病状态下存在较大的优势，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、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 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 用于肿瘤的临床实践适时进行更新。

参考文献

[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则》

<https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=5b0845c0f79c3a986a4582b85316cda1>

[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原则》

<https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzId>

CODE=24d174aa6995cf17e7aa12d6aa0317aa

[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计指导原则（试行）》的通告（2020年第61号）

<https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/b8a33e6df753b13e091b83b8d5a412f8>

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

[5] Allison RR, Moghissi K. Photodynamic therapy (PDT): PDT mechanisms. *Clin Endosc.* 2013; 46 (1): 24–29.

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

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

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

[9] Yano T, Wang KK. Photodynamic therapy for

gastrointestinal cancer. Photochem Photobiol.

2020; 96 (3): 517-523.

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

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

[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研究。中国激光医学杂志。2012; 21 (5): 278-307。

[13] 顾瑛。《光动力疗法》。人民卫生出版社。2012. 09。

[14] 李黎波, 许德余。《肿瘤光动力治疗学》。科学出版社。2018. 07。