

硼中子俘获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药品审评中心

2026年4月

目 录

一、背景	1
二、BNCT 原理	2
三、临床试验.....	4
(一) 探索性研究	4
(二) 关键注册研究	13
四、说明书.....	14
(一) 适应症	14
(二) 用法用量	14
(三) 不良反应	14
五、风险管理计划.....	15
(一) 风险	15
(二) 药物警戒活动	15
(三) 风险控制措施	16
六、其他关注的问题.....	17
(一) 多个临床研究中心协作模式.....	17
(二) 药物及器械同步申报.....	18
(三) 联合用药	19
(四) 新型硼药的开发.....	19
(五) 沟通交流	19
七、总结	20
参考文献	20

一、背景

硼中子俘获治疗（Boron Neutron Capture Therapy，以下简称 BNCT）是一种靶向硼药与超热中子相结合而产生肿瘤杀灭效应的肿瘤放射治疗技术。其技术原理为：携带 ^{10}B 的硼药经静脉注射等途径进入人体后选择性富集于靶区肿瘤细胞，随后通过器械设备产生的超热中子束对肿瘤靶区进行局部照射，中子被肿瘤细胞内的 ^{10}B 俘获后，即刻发生核反应释放 α 粒子和 ^7Li 两种高传能线密度（Linear Energy Transfer, LET）重离子，从而发挥抗肿瘤作用^[1]。

BNCT 技术的独特性在于依赖靶向硼药与中子束的协同作用，两者单独使用均无治疗作用。临床实践中通常采用穿透能力强的超热中子束进行体外照射，以兼顾组织穿透深度与正常组织保护。靶向硼药则需实现肿瘤组织高效富集与正常组织摄取最小化，以提升治疗效果与安全性。鉴于患者肿瘤细胞对硼药的摄取存在个体差异，因此对相关的分子标志物及配套的诊断药物进行研究，有助于筛选患者、量化体内硼药分布及评估疗效。

针对 BNCT 技术的开发是当前国内及全球的热点之一，但尚无相关技术标准。为鼓励创新技术的研究和应用，指导科学有序研发，特制定本指导原则，旨在为 BNCT 技术中药物部分的临床研究提供思路和技术建议。

本技术指导原则仅适用于 BNCT 领域药物开发，针对器

械相关的内容可参考国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心相关要求。本技术指导原则中的观点和建议仅代表药品审评机构现阶段的考虑，供药物研发的申请人和研究者参考，不具有强制性的法律约束力。应用本技术指导原则时，还请同时参考国际人用药品注册技术协调会（The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH）和其他国内已发布的相关技术指导原则。

二、BNCT 原理

BNCT 的作用机制与常规放疗、质子、重离子治疗有所不同，其核心在于硼药在肿瘤内特异性富集，中子照射引发俘获反应，产生的高 LET 短射程重离子在肿瘤细胞内沉积剂量，从而导致 DNA 损伤的生物效应等机制。肿瘤细胞内积累足量的硼原子及肿瘤区域内一定量的中子是 BNCT 治疗成功的关键要素，因此理想的硼携带剂应有以下特点：1) 能够维持中子照射期间肿瘤细胞中 ^{10}B 浓度达到预期水平；2) 全身毒性低，有足够的安全窗口，体内迅速清除，无蓄积；3) 对肿瘤组织靶向好，实现比正常组织更高的硼摄取率，即“肿瘤组织/正常组织中的硼浓度”（T/N）和“肿瘤组织/血液中的硼浓度”（T/B）的比率高。

BNCT 与其他肿瘤药物治疗相比特征如下：

1、剂量组成：BNCT 的剂量组成包括放射剂量和药物剂

量。其中药物剂量主要评估硼药在肿瘤细胞内能否特异性富集以及是否达到足够的有效浓度。BNCT 临床研发中应开发合理的测定或者预测正常组织和肿瘤部位硼浓度的方法，描述 ^{10}B 浓度随时间变化的体内分布情况，以及靶病灶与正常组织之间的硼浓度比值，以实现精准地设定治疗剂量并不断优化。为确保肿瘤产生致死剂量的局部辐射，同时保证肿瘤细胞与正常组织的选择性杀伤比，以注射用硼 [^{10}B] 法仑为例，通常肿瘤摄取 ^{10}B 浓度至少大于 $20\ \mu\text{g/g}$ 或 10^9 个 ^{10}B 原子/细胞^[1] 认为达到有效剂量。针对靶区沉积的剂量及治疗计划方案合理性应一并探索并提供相应依据。

2、人群选择：基于 BNCT 治疗系统中子穿透深度、肿瘤位置、硼药摄取能力等因素决定适应症人群选择。中子通量随着深度会衰减，目前 BNCT 临床开发主要集中在浅表及局部肿瘤等，例如头颈部肿瘤、脑胶质瘤、脑膜瘤、皮肤黑色素瘤等。随着仪器设备发射中子的能谱、穿透能力等变化调整适应症肿瘤的选择。同时该疗法为局部治疗，因此对于存在多个远处转移病灶的肿瘤患者不一定适用，鼓励联合全身治疗开展研究。

3、有效性评价：BNCT 疗法的有效性主要体现在局部肿瘤缩小，因此临床研究中疗效评价应包括肿瘤大小及持续时间等维度，以及肿瘤局部控制能否转化为患者长期获益。患者肿瘤缩小带来的症状缓解及生活质量改善或维持也是临

床获益的体现。在各个适应症中，可采用不同的量表报告患者生活质量方面的信息，体现以患者为中心的临床试验设计理念。

4、安全性评价：BNCT的安全性需考虑局部辐射引起的细胞杀伤效应和全身药物治疗（如系统生物分布与药理靶向）的特性两方面。BNCT局部照射过程中产生 γ 射线、反冲质子、 α 粒子和反冲核 ${}^7\text{Li}$ 等一系列光子或粒子能量沉积，归根结底BNCT疗法也是一种放射性疗法，其安全性问题主要是由辐射引起的细胞杀伤效应导致的，可分为确定效应和随机效应两种不同的辐射效应^[2]。确定效应严重程度与剂量有关，有明确的辐射剂量阈值，例如早期或急性放射毒性（例如口腔黏膜溃疡、恶心、呕吐），晚期或迟发放射毒性（例如白内障或视网膜病变、神经系统毒性、照射局部因组织纤维化导致的活动受限、组织或骨放射性坏死等^[3]）。随机效应是放射性疗法特有的安全性特征，具有随机性，与辐射剂量无关，如致癌和遗传效应。BNCT临床开发中应获得一定的样本量以及足够随访数据全面评估该疗法的安全性特征，并采取合理的风险管理措施。

三、临床试验

（一）探索性研究

对于创新性BNCT疗法，早期临床研究中应针对用药人群、治疗方案、标志物选择、有效性及安全性评价标准等方

面开展充分的探索。

1.人群选择

早期研究中根据肿瘤类型及部位、放射治疗需关注问题等方面选择合理的人群并制定相应的入排标准。

1.1 肿瘤类型及部位

BNCT 开发适应症首选考虑肿瘤位置是否位于中子束的有效作用深度范围内，以及是否存在其他病灶等。如果是单一疗法治疗，应排除无法照射以及远处转移的患者。

肿瘤选择应考虑硼药的摄取能力，选择高表达的患者。以注射用硼^[10B]法仑为例，该药物主要是通过 L 型氨基酸转运蛋白（L-type amino acid transporter 1, LAT-1）介导的主动转运摄取转运进入肿瘤细胞内。

鼓励申办方早期研究中纳入多种肿瘤进行探索，选择合适的适应症开展后续研究。对于具体肿瘤，BNCT 作为一种新兴的治疗方法，首次探索性研究优先选择接受过标准治疗后再次复发的或尚无有效治疗手段的肿瘤患者。根据获得的临床数据进行获益/风险评估，适时推向前线患者。

1.2 放射治疗相关

与体外放射治疗类似，BNCT 正常组织剂量限值探索需要通过评估正常组织实际吸收的物理剂量及生物等效剂量，以及 5 年内相关不良事件的发生率来确定。

临床开发中重点关注某些风险较高的临近危及器官（如

眼球、肿瘤包绕或侵犯的大血管等), 多维度评估照射路径上器官种类、对重要器官功能的影响, 以及潜在大出血等不良事件风险。针对于既往接受过放射治疗的患者再行 BNCT 治疗时, 应评估既往接受剂量及时间间隔。

基于金属中子活化的安全性风险考虑, 对于不能移除的金属植入物在治疗前应根据其材料及性质充分评估其安全性, 并在治疗后进行再次安全性评估验证。

1.3 药物相关

根据硼药的作用方式等, 关注药物的全身效应。以注射用硼^[10B]法仑为例, 已有研究显示本品治疗后可能出现尿结晶等不良反应, 因此, 入排标准中安全性评估需考虑受试者肾功能等相关情况。考虑该药临床单次静脉输注给药剂量较大, 应评估患者心脏功能的储备等相关情况。

2. 治疗方案探索

正如前文所述, BNCT 的剂量探索通常包括放射剂量和药物剂量两个方面。整个治疗方案中, 药物剂量相关的内容包括起始剂量、维持剂量、给药频率及是否多次治疗等内容, 建议在早期研究中充分探索, 并收集足够的药代动力学 (Pharmacokinetics, PK) 数据, 包括代谢及分布等内容。

2.1 给药剂量

首次人体试验 (First In Human, FIH) 的药物起始剂量应基于前期的获益风险评估和非临床药理毒理等数据, 并进行

合理的剂量设计。剂量递增的原则是尽可能避免受试者不必要地暴露于低于或高于治疗所需的剂量，并评估照射过程中肿瘤内硼浓度的最低阈值。早期探索性试验中应收集充分的PK、药效动力学（Pharmacodynamics, PD）等数据以评估药物分布及暴露量等数据。

针对活性成份已经上市的产品，后续申报的其他药物可根据和参比制剂差异以及其配套的BNCT治疗系统等差异会带来疗效及安全性不同，结合PK和PD差异，针对性的设计探索性研究方案并验证其合理性。

2.2 物理剂量

物理剂量是BNCT剂量探索的另一个重要组成部分。目前国内外对于物理剂量的探索多集中于对单一危及器官的阈值探索，且多集中在黏膜限制剂量的探索。合理的单一早反应组织的阈值探索在研究初期时可行，但后续需进行更多种类正常组织的安全性评价，尤其是重要功能器官的评价及长期毒性随访。准确预估硼浓度分布的工具的出现和使用能够有助于获得剂量精确分布数据。

基于初步的剂量探索，后续应完善及制定BNCT的标准治疗流程，主要包含肿瘤细胞对硼药摄取状况的预评估、模拟定位、治疗计划制定、患者摆位、靶向硼药输注、血硼浓度检测、照射治疗和恢复留观。其中，治疗计划制定和靶向硼药输注是BNCT治疗流程的关键环节。

治疗计划制定主要包括靶区勾画及剂量计算，建议在器械中参照相关技术要求予以说明。

2.3 给药途径

靶向硼药的输注方案（如持续输注至治疗结束或仅在治疗前输注）各有不同，但关键在于控制治疗过程中患者体内硼浓度的动态变化对最终 BNCT 治疗剂量的影响。对于硼浓度变化显著的方案，应将经过验证的药代动力学模型整合至治疗计划系统，以便在剂量计算过程纳入硼浓度变化情况，确保剂量投递准确性。无论采用何种方案，在临床研发阶段都应重点收集因受试者个体药代动力学差异导致的剂量偏差数据。

在 BNCT 临床实践中，目前最主要的硼药注射方式为静脉注射，如 4-二羟基硼[^{10}B]-L-苯丙氨酸（BPA）采用大剂量静脉输注后，在中子照射期间给予剂量维持，临床应用时需要关注无菌保障措施及可能的药液辐照。给药后建议采集血样以监测药物体内分布和浓度变化，为后续中子照射参数优化提供依据。如采用其他给药方式如瘤内注射、透皮给药等，应根据药物递送特征探索新型给药策略。

2.4 治疗频率

临床早期开发中应根据适应症领域患者累计的疗效及安全性等数据，设计合理的治疗方案，并在临床试验方案中予以明确，例如哪些情况可以接受二次或者多次治疗、最大周期数范围、是否高摄取硼、局部安全性指标等。

如果根据不同药物剂量组及放射剂量组时的 PK/PD、疗

效及安全性等综合因素无法判定何种剂量更优时，可考虑开展多剂量水平随机、平行组的设计，而非仅依据最大耐受剂量（Maximum Tolerated Dose, MTD）或正常器官耐受限度而决定。

此外，当扩展适应症人群，包括同一瘤种扩展到肿瘤负荷轻、疾病早期阶段或者生存期较长的患者，以及拓展至不同的肿瘤时，能否采用相同的治疗方案以及如何调整，应在临床研究中探索并提供支持性数据。

3.分子标志物研究及诊断方法

基于 BNCT 的作用机制，肿瘤对硼药的摄取能力和疗效直接相关。鼓励在非临床及临床开发中制定相应的计划。

在早期探索阶段，对于硼药摄取机制相关生物标志物在研究人群中的基本情况、与疗效的相关性以及可能的诊断方法、疗效阈值等进行探索，适时开发相应的诊断试剂。在此基础上，针对确证性临床试验中是否用生物标志物筛选人群、作为分层因素以及亚组分析等设计提供更充分的依据，不断发掘该类产品的优势人群。正如前文所述，BNCT 的放射剂量是基于肿瘤与正常组织的比值 T/N 引导的剂量计算模式，对于分子标志物伴随诊断的阈值设定应有充分的研究或参考依据。如对于已有上市经验的药物 BPA，可采用预设专业领域内公认的阈值，如 T/N 等于 3 或基于诊断药物定量的 T/N 比（T/N 大于 2.5）^[1]。

对于不同肿瘤新适应症，申请人在临床研究中应对分子标志物的检测方案及界值进行探索及验证，明确是否选择相关标志物的依据。

鼓励 BNCT 与体外伴随诊断药物同步开发。具体可参考《生物标志物在抗肿瘤药物临床研发中应用的技术指导原则》^[4]和《与抗肿瘤药物同步研发的原研伴随诊断试剂临床试验注册审查指导原则》^[5]等。

BNCT 的分子标志物及诊断方法除了筛选病人，还可考虑结合产品特性开发新的用途，包括但不限于剂量选择、辅助治疗方案制定、疗效预测及预后分析等。

4.有效性

BNCT 作为一种局部治疗手段，应综合局部反应及长期获益综合评价疗效。靶病灶的客观缓解率（Objective Reaction Rate, ORR）是重要评价指标之一，评价节点的考量应综合考虑肿瘤的病理类型、大小等多方面因素确定。因此，选择合适的 ORR 评价节点或是否直接选择固定时间范围内的最佳缓解疗效是方案设计中需要考虑的重要问题。

肿瘤缓解持续时间（Duration of Response, DOR）是评价疗效的另一个重要指标。如只有客观反应率较高，而维持时间较短，则高的 ORR 并不具备足够的临床意义。早期研究中应持续收集患者的 ORR 及 DOR，观察受试者能否持续获益。

此外疾病控制率（Disease Control Rate, DCR）、无进展生存期（Progression-free Survival, PFS）及受试者的总生存期（Overall Survival, OS）获益也需进一步评估。

评价标准的选择除广泛应用的实体肿瘤疗效评价标准外，可根据肿瘤治疗特性补充其他的评价标准，如 PERCIST 功能影像评价标准等，以便更客观地评价肿瘤疗效。

此外，不同的肿瘤类型疗效评价标准及评估时间可能不同，均需在早期研究中探索，为后续关键方案主要终点、次要终点及探索性终点等设定提供依据。

鼓励纳入患者报告结局及生活质量评分等指标，进一步收集患者体验数据，以进一步支持临床获益。

5.安全性

5.1 不良反应监测

BNCT 为药械联合的治疗方式，其不良反应应同时关注局部不良反应和药物引起的全身性反应。对于可预见的常见不良反应的发生，除发生后的对症处理外，应在治疗前进行对应评估及预防性措施的处理，如肾功能的评估、口腔环境的评估及处理等。

对于某些可能发生的远期毒性反应（如白内障、血管破裂等），应在治疗前充分评估患者的获益/风险比，以决定是否接受治疗。

BPA 的全身安全性风险包括淀粉酶升高、高泌乳素血症、

结晶尿及其物理损伤导致的肾毒性等。随着靶向药物的迅速发展，抗体靶向、脂质体、微球等纳米制剂也应用到新型硼载体的开发中，申请人应结合新药的基本特征以及非临床研究结果、同类产品的安全性信息，制定临床试验风险管理计划。

临床研究中应详细记录治疗期间及治疗后产生的任何不良事件，采用最新版常见不良事件评价标准（CTCAE v6.0及以上标准）、美国肿瘤放射治疗协作组织放射损伤评分标准进行分析、总结和报告，并应分别明确不良事件与药物、器械及整体 BNCT 治疗间的相关性。对于涉及一种以上的药物同步开发的情况（如诊疗一体化），应根据药物的特性及半衰期，分别评估其安全性。

对于既往接受过局部放射治疗以及靶向放射性药物治疗的受试者，其参与 BNCT 试验的资格应根据既存基线毒性和器官功能等临床变量判定，评价预先设定关键器官从既往及当前 BNCT 中累积吸收的辐射剂量上限，并考虑分入不同队列进行评估并收集安全性数据。

鼓励早期开展多种肿瘤的探索性研究，积累一定的样本量的安全性数据用于评价。

5.2 不良反应管理

早期探索性研究中应关注 BNCT 产品的不良反应特征并制定相应的管理计划。例如对于口腔黏膜炎、血管暴露、尿

结晶等。例如根据现有药物及治疗部位的特性，对于发生率较高的不良反应如口腔黏膜炎等，以及严重程度较高或具有特异性的不良反应如颈动脉出血、尿结晶等，除应在治疗后采取必要的预防及治疗措施如口腔护理、预防性水化等，同时需在方案设计及筛选阶段充分评估获益风险比如排除肾功能及心脏功能储备较差的受试者，慎重考虑血管侵犯明显、出血概率较高的患者，必要时可置入血管支架等。知情同意书等相关文件应充分提示风险，预计上述风险对获益风险影响较小，并持续观察、记录、总结和分析重要风险和新的不良反应，采取相应的措施，保证受试者安全。

（二）关键注册研究

不同的 BNCT 产品应基于早期探索性数据制定合理的关键性注册研究方案，鼓励差异化研发，关注和现有治疗相比的临床优势，为患者提供更好的治疗手段。研究人群、入排标准、终点指标、是否设计对照组等关键要素应遵循相关适应症临床试验的技术要求，建议在关键研究开展前与药品监管部门达成一致。有效性评估应根据所选择的适应症进行评价。样本量估算需综合考虑临床试验设计、主要评价指标和统计学要求。安全性评估应结合该类产品的特殊性进行考虑，除关注急性放射毒性外，还应根据研究人群的具体情况对其进行持续的长期随访，以评估潜在的迟发性毒性的特征。

四、说明书

（一）适应症

根据关键临床研究入组的人群、联合的具体器械，以及相关的诊断试剂等关键要素情况确定适应症描述。针对药物是否可以扩展至不同医疗器械，需根据后续积累的临床试验数据再进行讨论。

（二）用法用量

药物的用法用量应根据临床研究情况进行制定。治疗药物临床使用时应按处方给药，并确保在中子照射病灶期间维持一定需要的血药浓度，应在说明书中详细描述。

开发的诊断药物应明确方法及相关的界值，例如放射性诊断试剂需要考虑给药后的成像时间、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，在“患者准备”、“图像采集”等章节下予以描述。

药物说明书用法用量不包含 BNCT 系统（加速器中子源子系统、治疗子系统和配合使用的其他辅助设备）使用相关，其用法用量应遵守医疗器械有关规定。

（三）不良反应

开展 BNCT 临床研究的不良反应可归纳为仅与药物相关、仅与器械相关、与 BNCT 均相关。和药物相关的不良反应，以及药物-器械共同效应，建议纳入药品说明书中。临床试验应考虑收集硼药及诊断药物相关所有不良反应以及硼药经

中子束照射共同产生的不良反应。如果判定为仅与器械相关，应列入器械相关资料中进行收集。

五、风险管理计划

（一）风险

临床试验申办者应结合 BNCT 药物的基本特征以及非临床研究结果、临床研究获得的人体安全性数据、同类产品安全性信息等，明确重要已识别风险、重要的潜在风险和重要的缺失信息，制定合理的上市后临床风险管理计划并不断调整，保证安全给药的同时降低与辐射相关的急性毒性、迟发毒性风险^[6]。BNCT 治疗可能导致照射引起的短期急性局部反应如黏膜炎、皮肤炎、水肿、疼痛等不良反应；晚期毒性如白内障或视网膜病变、神经系统毒性、照射局部因组织纤维化导致的活动受限、组织或骨放射性坏死等，部分内容可参考《放射性治疗药物申报上市临床风险管理计划技术指导原则》^[7]。

（二）药物警戒活动

与其他药品相同，BNCT 中硼药上市后必须执行常规药物警戒活动，对于重要的已识别/潜在风险中可能有不确定因素影响对风险的认知，或需要对重要缺失信息做进一步研究，因此应当考虑特殊的药物警戒活动。例如本品作为放射性器械组合产品，由于辐射毒性可能延迟数月甚至数年出现，申办者应按预先制定的迟发性辐射特别关注不良事件清单监

测至 BNCT 治疗后至少 5 年或者患者死亡（根据具体适应症情况调整），相关数据需在递交上市申请或者作为上市后要求提供，申请人应提供详细的随访方案以及后续递交计划。所有与国家药品监管机构协商后拟定的上市后研究（包括长期安全性研究）均应写入该部分内容中。

（三）风险控制措施

风险最小化措施包括常规风险最小化措施和特殊风险最小化措施。申请人应结合 BNCT 的产品特点，针对临床试验中可能出现的安全风险，如短期急性局部反应、晚期毒性等安全性风险，同时参考国内外已经形成的临床共识制定科学、全面以及可操作的风险管理计划，对具体风险的预防、识别、诊断、处理和预后随访等进行详细描述。

为进一步降低 BNCT 的安全风险，保护患者，应采取特殊风险最小化措施。

1. 辐射防护

临床开发中应关注受试者、陪护人员及医护人员等的辐射防护，并符合相关技术要求。

2. 培训计划

（1）医务人员培训

BNCT 是药械组合产品，治疗性药物注射及检测等过程应制定详细的操作规范。申办方应在 BNCT 中心建立培训计划，培训手册规定了 BNCT 只提供给经过培训和/或辐照处理

许可的机构。开展 BNCT 治疗的医生应取得相关执业资格，所有医务人员在使用前都要进行 BNCT 专项培训和认证，认证合格后方可颁发证书。BNCT 包括治疗药物及诊断药物等仅限于经过培训且持证的医务人员操作，只有获得相关资格和许可，并且受过 BNCT 程序培训的医务人员才可以治疗患者。

(2) 患者使用手册

需包括但不限于 BNCT 基本原理和适用人群、给药方式及接受治疗过程中注意事项、作用方式、有效性、出现副作用如何处理、潜在并发症等信息。

六、其他关注的问题

(一) 多个临床研究中心协作模式

多个临床研究中心协作模式，指 BNCT 治疗在有 BNCT 设备的中心完成，无 BNCT 设备的其他中心协作治疗前后的患者筛选、入组和随访等工作。鉴于 BNCT 设备可及性以及适应症领域肿瘤患者的临床需求，鼓励申请人考虑多个临床研究中心协作入组模式，加快临床开发进度并为上市后临床应用积累经验。

在多中心临床研究协作模式中，应在早期及关键注册临床试验方案中明确各中心职能及具体分工，确保患者在筛选、入组、治疗、随访等与临床试验相关的环节操作标准统一。对于在一个中心完成治疗后转运回另一中心的患者，应做好

患者知情同意及风险管理，特别是注意保护受试者安全和权益。申办方应提前在方案中制定明确的操作步骤、出院及转院标准等，降低患者治疗后转运途中风险，并提供相应的措施（如保险等）以保护患者权益。申办方应在患者知情同意书中详细描述相关操作流程、可能的风险及处理措施，并充分告知患者。转运计划涉及受试者保护，建议通过多中心的伦理审查。

BNCT 开展多中心临床研究协作中，应在临床试验方案中关注申报数据与现场数据的一致性，涉及不同中心之间的信息传输，应提前准备数据传输协议，明确传输方式、传输内容、以及保密措施等。数据传输过程要保留记录，如传输时间、人员、方式、内容等，保证数据的真实、准确、完整、可追溯。

（二）药物及器械同步申报

BNCT 治疗为药械联合治疗模式，包括但不限于“硼药+硼中子俘获治疗系统”或“诊断药物+硼药+硼中子俘获治疗系统”等多种药械一体化模式，在相应的模式下完成注册临床试验后根据相关法规要求进行注册申报。

在完成药物上市申请后，药物是否可以搭配不同 BNCT 设备使用，药学等变更是否可以豁免临床试验等问题，申请人应提供充分的研究数据，以确认新组合形式下药械联合的安全性和有效性的一致性，并与药物及器械相关监管机构沟

通后确定。

（三）联合用药

BNCT 是一种局部治疗，鼓励早期开展多种形式的联合治疗，不断扩展临床获益人群。参照已发布的《抗肿瘤药联合治疗相关技术指导原则》^[8]，申请人应从作用机制合理性、联合治疗的安全性、有效性等方面开展合理的探索。在联合用药的方案设计中，应开展充分的析因研究，提供联合治疗优于单一疗法的证据。

（四）新型硼药的开发

由于 BNCT 治疗一般采用一次性（或短期）静脉给药后给予中子照射，因此药物的全身安全性在很大程度上决定了治疗的可行性与风险。选择肿瘤靶点时，应获得充分的基础研究信息，并明晰临床病理机制，寻找具有高特异性兼具选择性的靶向药物，减少正常组织的摄取率或脱靶效应。现行进入临床阶段的硼药仍存在诸如靶向性不高等诸多缺陷，极大地限制其适应症的拓展。基于临床需求的迫切性，针对不同适应症的新兴硼药的开发势在必行。不同结构原理的新型硼药在进入应用前应结合本指导原则及其他相关临床指导原则，完成完整、规范、严谨的临床前、临床阶段的相关研究，以保证其安全性、有效性^[9]。

（五）沟通交流

BNCT 兼具药物和器械共同起效的创新性疗法，涉及药

品及器械审评审批、检验、核查等全链条多方面的审评审批和监管，在国内现有监管体系中具有一定特殊性，鼓励申请人针对研发过程中出现的新问题及时递交沟通交流，与监管机构进行讨论。

七、总结

本技术指导原则旨在阐述药品技术审评机构当前对 BNCT 这种新型疗法临床研发技术的考虑，期望通过对临床开发及申报注册等环节相关要素进行规范化，以推进 BNCT 产品的高质量发展。本技术指导原则尚不能涵盖 BNCT 临床试验开展过程的全部内容，将根据产品发展情况持续完善。

参考文献

- [1]. INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY. Advances in boron neutron capture therapy[R]. Vienna: IAEA, 2023.
- [2]. 国家药品监督管理局.《放射性体内治疗药物临床评价技术指导原则》.2023 年 2 月.
- [3]. Sato, M.; Hirose, K.; Takeno, S.; Aihara, T.; Nihei, K.; Takai, Y.; Hayashi, T.; Bando, K.; Kimura, H.; Tsurumi, K.; et al. Safety of Boron Neutron Capture Therapy with Borofalan(¹⁰B) and Its Efficacy on Recurrent Head and Neck Cancer: Real-World Outcomes from Nationwide Post-Marketing Surveillance. *Cancers* 2024, 16, 869.
- [4]. 国家药品监督管理局.《生物标志物在抗肿瘤药物临床研发中应用的技术指导原则》.2021 年 12 月.
- [5]. 国家药品监督管理局.《与抗肿瘤药物同步研发的原研

- 伴随诊断试剂临床试验注册审查指导原则》.2022年6月
- [6]. 国家药品监督管理局.《“临床风险管理计划”撰写指导原则》.2021年12月.
- [7]. 国家药品监督管理局.《放射性治疗药物申报上市临床风险管理计划技术指导原则》.2025年1月.
- [8]. 国家药品监督管理局.《抗肿瘤药联合治疗临床试验技术指导原则》.2020年12月.
- [9]. 国家药品监督管理局.《放射性治疗药物非临床研究技术指导原则》.2024年1月.