抗 HIV 感染药物临床耐药性研究及数据递交 指导原则

国家药品监督管理局药品审评中心

2025 年 6 月

目 录

一、概述.....	2
二、一般考虑.....	2
(一) 概念.....	2
(二) 研究目的.....	3
(三) 检测类型.....	3
(四) 检测方法.....	4
(五) 研究人群及样本收集.....	4
(六) 开展阶段.....	5
(七) 交叉耐药性.....	6
(八) 数据分析.....	7
(九) 经治耐药患者的附加耐药性分析.....	8
(十) 说明书.....	10
三、研究计划和方案.....	11
四、研究报告考虑要点.....	12
五、数据库格式.....	13
附录 参考文献.....	14

一、概述

本指导原则主要适用于人类免疫缺陷病毒（HIV）感染抗反转录病毒药物临床研究，提供关于临床耐药性检测和分析及其资料递交相关的技术建议。

应用本指导原则时，还应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。本指导原则仅代表药品监管部门当前的认识和观点，不具有强制性法律约束力。随着科学研究的进展，本指导原则中的相关内容将不断完善与更新。

二、一般考虑

临床耐药性研究是抗反转录病毒药物临床研究的一部分，可为新药上市提供相关的信息和数据。建议在药物临床研究的各个阶段都进行耐药检测和分析，不应延迟至Ⅲ期临床研究或上市许可后才进行耐药性评估，在Ⅰ期和Ⅱ期临床研究期间即应开始临床耐药研究。

（一）概念

进行临床耐药性研究，首先应明确相关概念。在临床试验方案中，应基于新药自身的特性、临床研究的目标人群等，对病毒学失败等概念进行清晰的定义。

病毒学抑制：HIV-1 RNA水平低于标准检测方法的检测下限。

病毒学失败：无法实现或维持对病毒复制的抑制，如病毒

载量HIV-1 RNA ≥ 200 拷贝/mL。包括病毒学反弹、病毒学无应答、病毒学不完全应答等。需要连续两次检测以确认病毒学失败，方案中应明确检测的时间间隔等要素。

病毒学失败时间点的确定应以首次达到方案定义的病毒学失败标准的时间点为准。

由于多发耐药患者(对多种药物或多种药物类别具有耐药性且无法构建将HIV RNA抑制到病毒载量定量下限(LLOQ)以下的治疗方案)达到病毒学抑制更难，其临床试验方案中对病毒学失败的标准可能有不同定义。

应事先就病毒学失败的定义与监管机构达成一致。

(二) 研究目的

临床耐药性研究的目的包括:评估基线耐药对病毒学应答的影响;确定抗病毒药物在体内选择的耐药毒株及其与病毒学失败的相关性。

(三) 检测类型

对抗反转录病毒药物的耐药检测分为基因型耐药和表型耐药两种检测类型。

通常使用患者的血浆样本进行耐药检测，但对于转换治疗适应症或部分耐药患者(有药物耐性但能够构建一种抑制HIV-1 RNA低于LLOQ以下的治疗方案)的临床研究，如基线时的病毒载量HIV-1 RNA < 50 拷贝/mL，则不能使用血浆样本、可使用全血样本外周血单个核细胞(PBMC)的前病毒DNA进

行基因型耐药检测。需注意，使用细胞相关HIV-1前病毒DNA进行的耐药检测与血浆样本耐药检测的意义不同，前病毒DNA耐药检测的主要价值是证明曾经是否存在可产生耐药性的序列，而其在临床上证明不存在耐药的作用尚不明确。

（四）检测方法

为确保不同受试者、不同中心之间检测标准的一致性，建议在中心实验室使用相同且经过全面验证的基因型和表型耐药检测试剂进行检测。临床实践中使用的检测方法需要经过更加全面的验证，应首选已获批上市的检测试剂开展研究。

（五）研究人群及样本收集

对所有发生病毒学失败及提前中止治疗的HIV-1感染者进行临床耐药研究。

在基线时对所有受试者进行基因型耐药检测和分析，建立有效的背景对照，同时探索HIV-1基因多态性对新药抗病毒活性的影响。转换治疗适应症和部分耐药患者的临床试验中，如受试者基线HIV-1 RNA < 50 拷贝/mL，此时应保留受试者基线血液样本，若后续出现病毒学失败或提前中止治疗，再开展全血样本PBMC的前病毒DNA基因型耐药检测。全新机制靶点药物的基线基因型耐药检测可根据后续病毒学失败情况考虑。

对于在基线中观察到的、但既往没有在非临床病毒学试验中识别和表征的病毒耐药相关突变（RAM），若后续出现病毒学失败或提前中止治疗，应当进行表型耐药研究。

除上述基线耐药检测和分析外，还应对所有病毒学失败或提前中止治疗患者的各访视点、研究终点进行毒株的基因型耐药检测和分析，对主要耐药毒株进行表型耐药检测和分析。

全新机制靶点的抗反转录病毒药物，应开展表型耐药检测和分析，解释出现的突变是否会导致病毒耐药及药物敏感性降低。多发耐药患者的基因型耐药检测结果判读较为复杂，且其结果对临床用药指导有限，应开展表型耐药检测和分析。这两种情况下，表型耐药研究至关重要。

应在患者仍在使用所研究药物时采集生物样本，最晚应在停用研究药物4周内采集。收集并保存所有患者的基线、各访视点及研究终点时的血液样本。根据临床试验方案或研究人群的具体情况，有时可能需要进行额外的基因型和表型分析或亚组分析，因此在临床试验的各个阶段（基线及治疗阶段）采集并保存样本是非常必要的。

（六）开展阶段

在以HIV-1感染者为受试者的所有研发阶段，均建议开展耐药性研究，包括概念验证阶段、剂量探索阶段和确证性研究阶段。

从非临床研究以及I期和II期临床试验中获得的数据可提供导致药物敏感性降低以及病毒学应答不良的基因突变的初步概念。III期临床试验应综合考虑这些信息，进一步表征耐药性。

各阶段的关注点：

新药临床研究的概念验证阶段通常为单药短期治疗。在基线（给药前）和给药结束时进行基因型耐药检测，对主要突变进行表型耐药检测，以明确与病毒学应答降低相关的RAM，同时评估受试者是否对研究药物产生基因型耐药。研究方案可预先规定进行临床研究评估的RAM。

剂量探索阶段和确证性研究阶段通常为联合用药，其耐药研究较单药更有意义，根据体外研究鉴定出的突变以及从前期临床研究中获得的结果在研究方案中规定拟进行评估的RAM。建议在基线时评价这些预先规定的RAM，并在受试者出现病毒学失败或提前中止治疗时评价治疗期间出现的RAM。病毒学失败的定义和病毒学“快照分析”的定义不完全一致，因此病毒学失败的人数可能与病毒学“快照分析”的人数不同。获得所有受试者的基线基因型耐药结果有助于确定相关RAM的流行率，基线基因型耐药结果也可用于判断所研究药物对现有同类药物耐药株是否有效。

（七）交叉耐药性

对某一种抗反转录病毒药物具有耐药性的HIV-1毒株也可能对同一类的其它药物具有耐药性。

如果病毒携带所研究药物的RAM，就应该检测该病毒对与研究药物同类、同机制靶点的已批准药物和可获得的研究药物的敏感性。反之，如果实验室毒株和表征明确的临床分离株

携带与所研究药物同类的已批准药物和研究药物的RAM，那也应该检测毒株对所研究药物的敏感性。

临床分离株应为携带已知可降低药物敏感性的各种突变和突变组合的代表性毒株。

（八）数据分析

在III期临床研究中，临床试验数据量往往足以考察突变对药物敏感性和病毒学结局的影响。适当时可汇总多项试验的数据（前提是这些试验的研究人群、研究终点和检测方法相似），但应提前与监管机构讨论。为便于数据汇总，申请人在III期临床研究阶段采用的分析方法应完全相同或尽可能相似。应尽可能进行前瞻性耐药分析，但前瞻性分析有时无法确定关键突变和表型耐药临界值。某些情况下，回顾性分析可以提供表征耐药性和交叉耐药性的重要信息。

如对耐药性检测和结局分析的统计检验存有疑问，鼓励申请人提前就耐药性分析计划与监管机构进行沟通。

应基于删失处理后的人群，按基线基因型或表型进行病毒学结局分析，以评估在无混杂因素（如因不良事件导致提前终止治疗）的情况下基线耐药性对病毒学结局的影响。因此，应对达到病毒学抑制之后或者确证病毒学抑制之前因不良事件、方案偏离、妊娠或撤回知情同意等原因终止研究治疗的患者进行删失处理。鼓励与监管机构讨论治疗终止前出现病毒学应答的患者的删失规则。建议按照试验中使用的主要和次要终点来

分析基线耐药性数据。推荐用于分析的病毒学应答参数参考下文“研究计划和方案”章节。鼓励申请人提前与监管机构就终点进行讨论。所有患者均应纳入数据，直至删失之时。数据集应包含患者删失原因信息。

（九）经治耐药患者的附加耐药性分析

为评估病毒学应答的基线预测因素，建议对所有经治耐药患者进行基线基因型耐药检测，对检出主要耐药突变或突变型的患者进行表型耐药分析。此外，对所有经治耐药患者病毒学失败时采集的血液样本进行基因型耐药检测，对检出主要耐药突变或突变型的患者进行表型耐药分析，以表征耐药性和交叉耐药性。

鼓励申请人对经治耐药患者进行以下附加耐药分析。仅在某些情况下，需要对初治和经治无耐药患者进行下述基线基因型和表型耐药以及病毒学结局分析，尤其是当出现非预期的有效性结果时。

1、基线基因型耐药和病毒学应答

建议依据是否存在基线耐药突变来评估HIV-1 RNA应答状态，这些分析可能有助于评估某个特定突变或突变模式与病毒学应答率之间的相关性。例如，对于一个新型核苷类似物，可分别在有或无其他核苷类似物RAM的患者中计算病毒学应答率。

在临床分离株中，耐药突变往往以特定模式（单个或多个

单一突变的组合)发生,如原发性突变、代偿性或附属性突变。建议进行探索性分析,以确定对后续病毒学应答率影响最大的突变模式。对于某些药物而言,可能难以确定与治疗应答降低相关性最强的突变模式。在这些情况下,可考虑分析影响病毒学应答率的基线突变数量,探索基线突变数量与病毒学应答率的相关性。

对于某些药物而言,突变数量和类型对于总体临床病毒学应答可能都具有重要意义。此时两者均应进行评估。

建议申请人就拟应用于HIV-1 RNA应答分析的突变类型、数量,以及是否需要进行其他探索性分析(以进一步分析特定突变对病毒学应答的影响)与监管机构进行沟通。

2、HIV-1耐药突变的形成机制

有关研究表明,在无药物选择压力的情况下,野生型病毒的生长速度可能超过HIV-1耐药株。因此,建议在進行HIV-1 RNA检测的同时收集并储存血浆样本用于耐药检测,这可以提供有关耐药突变形成的重要信息。

应呈现发生相关耐药突变的患者比例以及这些突变发生的时间(以发生病毒学失败的时间表示),并对原发性和继发性耐药突变进行评估。例如,对于接受新蛋白酶抑制剂(PI)的患者,重要的是评估原发性和继发性PI相关突变的发展,以及蛋白酶(PR)和核苷类逆转录酶(RT)基因的任何其他变化(如适用)。

3、基线表型和病毒学应答

还应分析确定对病毒学应答产生不利影响的表型药物敏感性降低。鼓励申请人根据表型敏感性大小进行分组，而不是采用单一界值，以探索不同表型敏感性亚组与最大、中等或最小病毒学应答率的关系。单一界值可能适合于某些药物，但重要的是，特定研究确定的临界值并不代表所有患者的临床临界值。最初递交的上市申请资料中的数据通常是基于选定的患者人群。药品说明书中的数据旨在呈现特定药物的治疗前敏感性，以推测病毒学成功的可能性。后续需要提供更多数据，以确定特定药物的明确敏感性临界值。

4、基因型和表型相关性：敏感性较基线的变化

评估药物敏感性随治疗时间的变化是表征药物耐药谱的一项重要因素。对于符合方案定义的病毒学失败的患者，应评估病毒对研究药物和其他同类或不同类已上市药物的敏感性较基线的平均和中位倍数变化，这一点很重要。此外，应对治疗期间新发特定突变的患者进行分析，并且应呈现药物敏感性较基线的中位倍数变化。同时，还应努力确定病毒学应答与基因型和表型耐药之间的关系。

（十）说明书

应在说明书相应项下（如临床试验、药理毒理等）呈现耐药性和交叉耐药性研究的主要结果，为指导临床用药提供相关信息。

三、研究计划和方案

在药物临床研究的早期阶段，如开始以患者为对象的临床试验前，结合不同阶段临床试验的特点制订耐药性研究计划。并将耐药性研究作为临床试验方案的一部分。

耐药性研究计划和方案应至少包含下列内容：

- 病毒学失败的定义
- 样本采集流程及方法
- 病毒载量检测方法及操作特点
- 拟采用的基因型和表型耐药性检测方法和原理、检测时机、步骤和操作特点，验证方法和结果
- 样本采集和保存的方法
- 样本的处理和运输方法（冷冻或常温）
- 拟进行的其他耐药性分析
- 采集用于检测病毒载量、基因型和表型耐药以及其他耐药性分析样本的时间点（如基线、各访视点、治疗失败或中止试验时、终点）
- 耐药性分析相关终点指标。如规定时间点HIV-1 RNA高于定量下限的受试者比例、较基线降低不足1个log₁₀的受试者比例、较基线的变化，以及规定时间点病毒学失败的受试者比例、疗效不足导致的停药等。需要评估的RAM及确定依据。可根据非临床研究结果和前期临床研究结果进行确定。对于现有抗反转录病毒药物类别，

如核苷类逆转录酶抑制剂 (NRTI)、非核苷类逆转录酶抑制剂 (NNRTI)、PI和整合酶链转移抑制剂 (INSTI), 还可参考同类药物已明确的基因型耐药分析的目标检测基因片段, 可参考相关数据库发布的与HIV-1临床耐药性相关的突变。全新机制新药的RAM的确定存在更大的挑战, 建议将临床前相关数据更多纳入参考。

- 耐药数据的统计分析方法

四、研究报告考虑要点

在临床研究报告撰写时应关注耐药性研究结果数据。报告中应明确病毒学失败的定义。除在疗效结果相关章节呈现病毒学相关疗效指标的结果数据外, 还应单列相关章节呈现耐药性分析结果。

应呈现各试验组病毒学失败的发生情况。对于病毒学失败的受试者, 应逐例描述其编号、研究组别、先前治疗(如有)、性别、国家或地域、各访视点HIV-1 RNA载量、病毒学失败的类型及时间点、基线及相关访视点的RAM基因型及表型、HIV-1亚型、处理、转归、交叉耐药性检测及分析结果、其他分析(如基线基因型耐药和病毒学应答关系、HIV-1突变形成、基线表型耐药和病毒学应答关系、基因型和表型耐药相关性)结果等。

如汇总多项临床试验的数据进行临床耐药性分析, 可形成单独的研究报告。

鼓励在临床总结资料中综述非临床和临床病毒学相关研究数据。

五、数据库格式

为规范HIV-1临床耐药性研究数据库格式，鼓励申请人按以下方式在数据库中收集信息。同时，用于递交的关键研究数据库还应参考《药物临床试验数据递交指导原则（试行）》。

对于每项研究，建议在数据集中按照以下收集信息：参照“二（五）研究人群及样本收集”，建议在每个患者血液样本的相应记录中提供耐药资料，包括所有患者（除转换治疗适应症及部分耐药患者的临床试验）的基线基因型耐药资料，病毒学失败或提前中止治疗受试者的基线、各访视点及终点的血液样本的基因型耐药资料，以及主要耐药毒株在相应时间点的表型耐药资料。

HIV-1耐药性数据集中建议包含以下信息：患者资料；终点资料，包括试验各时间点的HIV-1 RNA（包括原始结果和取对数后结果）；基因型耐药资料；表型耐药资料；蛋白酶切割位点（仅适用于蛋白酶抑制剂）；共受体使用情况（针对靶向共受体的药品）。

附录 参考文献

- 1、 U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Role of HIV Resistance Testing in Antiretroviral Drug Development. 2007.
- 2、 U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Human Immunodeficiency Virus-1 Infection: Developing Antiretroviral Drugs for Treatment Guidance for Industry. 2015.
- 3、国家药监局药审中心，抗HIV感染药物临床试验技术指导原则, 2020
- 4、中华医学会感染病学分会艾滋病学组，中国疾病预防控制中心. 中华传染病杂志. 2024年5月第42卷第5期. 中国艾滋病诊疗指南（2024版）
- 5、中国疾控中心艾防中心，《国家免费艾滋病抗病毒药物治疗手册（2023年版）》
- 6、 U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Antiviral Product Development——Conducting and Submitting Virology Studies to the Agency. 2006.
- 7、国家药监局药审中心，抗病毒药物病毒学研究申报资料要求的指导原则， 2012

8、 U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Attachment to Guidance on Antiviral Product Development—— Conducting and Submitting Virology Studies to the Agency Guidance for Submitting HIV-1 Resistance Data. 2014