

**抗 HIV-1 感染药物临床病毒学研究及数据递交  
指导原则  
(征求意见稿)**

**2024 年 8 月**

## 目 录

一、概述.....	3
二、一般考虑.....	3
(一) 概念.....	3
(二) 研究目的 .....	4
(三) 检测类型 .....	4
(四) 检测方法 .....	5
(五) 研究人群及样本收集 .....	5
(六) 开展阶段 .....	6
(七) 研究流程 .....	7
(八) 交叉耐药性.....	7
(九) 数据分析 .....	7
(十) 说明书.....	11
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
六、参考文献.....	22

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

## 一、概述

本指导原则主要适用于HIV-1抗病毒药物临床研究，提供关于临床病毒学研究及其资料递交相关的技术建议，本指导原则所指的临床病毒学研究主要是临床耐药性检测和分析。

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、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逆转录病毒药物临床开发的一部分，可为新药上市提供相关的信息和数据。建议在药物临床开发的各个阶段进行耐药性检测和分析，耐药性评估不得延迟至III期研究或上市许可后，在I期和II期研究之前或期间即应开始评估某一药物筛选耐药病毒的能力以及该药物对已产生其他抗逆转录病毒药物耐药的HIV-1分离株的活性。

### （一）概念

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，明确病毒学失败的定义。

**病毒学抑制：**确认HIV-1 RNA水平低于标准检测方法的检测下限。

23 **病毒学失败**：无法实现或维持对病毒复制的抑制。包括病  
24 毒学反弹、无病毒学应答、不完全病毒学应答等。

25 对于病毒学反弹、不完全病毒学应答等概念的具体定义，  
26 不同新药、不同研究可能有不同。例如，对于初治无耐药的患  
27 者，在病毒学抑制后确认HIV-1 RNA水平  $\geq 200-400$ 拷贝/mL认  
28 定为病毒学反弹。但对于多重耐药的患者，在病毒学抑制后确  
29 认HIV-1 RNA水平  $> 50$ 拷贝/mL可能可以被认定为病毒学反弹。  
30 应事先就病毒学失败的定义与监管机构达成一致。

## 31 (二) 研究目的

32 临床耐药性研究的目的包括：确定抗病毒药物对病毒变异  
33 的影响；确定研究中病毒学成功或失败(或临床上成功或失败)  
34 的基线基因型和表型决定因素。

## 35 (三) 检测类型

36 对抗HIV感染药物的耐药性检测分为基因型耐药检测、表  
37 型耐药检测。

38 通常情况使用患者血浆样本进行耐药性检测，但对于转换  
39 治疗适应症的临床研究，患者基线时的病毒载量被抑制至 $<50$   
40 c/mL，此时不能使用血浆样本、可使用全血样本外周血单个核  
41 细胞(PBMC)进行基因型耐药检测，但无法生成表型数据。  
42 需注意，使用细胞相关HIV-1前病毒DNA进行的耐药检测与血  
43 浆样本耐药检测不同，因此HIV-1前病毒DNA耐药检测为探索  
44 性的，其主要价值在于证明存在耐药，而在证明不存在耐药方

45 面并不明确。

#### 46 (四) 检测方法

47 为确保不同受试者、不同中心之间检测标准的一致性，建  
48 议在中心实验室、使用相同且经过全面验证的检测试剂进行检  
49 测。临床实践中使用的检测方法需要经过更加全面的验证。若  
50 有获批上市的检测试剂，首选已上市检测试剂开展研究。

#### 51 (五) 研究人群及样本收集

52 应对所有发生病毒学治疗失败及在病毒抑制前停止治疗  
53 的HIV-1感染患者进行临床耐药性检测和分析。

54 在以初治或经治无耐药患者为对象的临床试验中，鼓励基  
55 线时进行所有受试者的基因型耐药分析，建立有效的背景对照，  
56 同时探索HIV-1基因多态性对新药抗病毒活性的影响。对于在  
57 基线中观察到的、但没有在非临床病毒学试验中识别和表征的  
58 病毒耐药相关突变（RAM），应当对其表型进行研究。至少应  
59 收集并保存所有患者基线、各访视点及终点时的生物样本，以  
60 备在病毒学失败或提前中止治疗时进行检测。应对所有病毒学  
61 治疗失败或提前中止治疗患者的基线、各访视点、终点分离病  
62 毒株进行基因型和表型耐药性分析。

63 对于以部分耐药和多发耐药患者为对象的临床试验，强烈  
64 建议申请人对全部患者研究初始的基线分离病毒株的进行基  
65 因型和表型耐药性检测，同时在所有病毒学治疗失败或中止治  
66 疗的患者的终点、各访视点时进行基因型和表型耐药性检测。

67 并注意应在患者仍在服用所研究药物时完成生物样本采集。

68 根据临床试验方案或研究人群的具体情况，有时可能需要  
69 进行额外的基因型和表型评价或亚组分析，因此在临床试验的  
70 各个阶段（基线及治疗阶段）采集并保存样本是非常必要的。

## 71 （六）开展阶段

72 在以HIV-1感染患者作为受试者的所有研发阶段，均建议  
73 开展耐药性研究，即概念验证阶段、剂量探索阶段、确证性研  
74 究阶段。

75 从非临床研究以及I期和II期临床试验中获得的数据应提  
76 供导致药物敏感性降低以及病毒学应答缺乏或缺失的基因型  
77 突变的初步概念。III期试验设计应综合考虑这些信息，从而进  
78 一步表征耐药性。

79 各阶段的关注点：

80 新药临床研究概念验证阶段通常首先为单药短期治疗。在  
81 基线（给药前）和给药期结束时进行基因型和表型耐药检测，  
82 可以明确与病毒学应答降低有关的RAM，同时评估受试者是  
83 否对研究药物产生基因型耐药。研究方案应预先规定进行临床  
84 研究评估的RAM。

85 剂量探索阶段和确证性研究阶段，方案中均需预先规定进  
86 行评估的RAM，应根据体外研究鉴定出的突变以及从前期临  
87 床研究中获得的结果确定RAM。这些预先规定的RAM建议在  
88 基线时进行评价，并在受试者出现病毒学失败或提前中止治疗

89 时评价治疗期间出现的RAM。病毒学失败的数量可能与病毒  
90 学“快照分析”的数量不同。获得所有筛选受试者的基线基因型  
91 有助于确定相关RAM的流行率，基线基因型也可用于说明研  
92 究药物对现有同类药物耐药株的覆盖广度。

### 93 (七) 研究流程

94 不同新药、不同研究的临床病毒学研究流程、耐药性检测  
95 时机可能有所不同，其与病毒学失败的定义具有相关性。

### 96 (八) 交叉耐药性

97 对某一种抗逆转录病毒药物具有耐药性的HIV-1突变株也  
98 可能对同一类的其它药物具有耐药性。

99 如果病毒携带研究药物的RAM，那应该检测该病毒对与  
100 研究药物同一类以及蛋白、蛋白复合物靶点相同的全部已批准  
101 药物和研究药物（如可获得）的敏感性。反之，如果实验室毒  
102 株和表征明确的临床分离株携带与研究药物同一类的已批准  
103 药物和研究药物（如可获得）的耐药性相关突变，那也应该检  
104 测其对研究药物的敏感性。

105 临床分离株应为能够代表携带已知可降低敏感性的各种  
106 突变和突变组合的病毒。

### 107 (九) 数据分析

108 在III期研究中，临床试验数据集的大小往往足以考察突变  
109 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  
110 数据（前提是这些试验的研究人群、终点和分析方法相似），

111 但应提前与监管机构讨论。为便于数据汇总，申请人在III期研  
112 发阶段采用的分析方法即使不是完全相同的也应该是尽可能  
113 相似的。应尽可能前瞻性进行耐药性分析，但前瞻性分析有些  
114 情况下无法确定关键突变和敏感性折点。部分情况下，回顾性  
115 分析可能提供有关耐药性和交叉耐药性表征的重要信息。

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

118 应基于删失处理后的人群，按基线基因型或表型进行病毒  
119 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  
120 止治疗）的情况下基线耐药性对病毒学结局的影响。因此，应  
121 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、  
122 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  
123 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  
124 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  
125 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  
126 文“试验计划和方案”章节。鼓励申请人提前与监管机构就终  
127 点进行讨论。所有患者均应纳入数据集，直至删失之时。数据  
128 集应包括患者删失原因变量。

### 129 经治耐药患者额外的耐药性分析

130 为评估病毒学应答的基线预测因素，建议对所有经治耐药  
131 患者进行基线基因型和表型分析。此外，对所有经治耐药患者  
132 病毒学失败时采集的样本进行基因型和表型分析，以表征耐药

133 性和交叉耐药性。

134 鼓励申请人对经治耐药患者进行以下额外分析。仅在某些  
135 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  
136 表型以及病毒学结局分析，尤其是当出现非预期的有效性结果  
137 时。

### 138 1、基线基因型和病毒学应答

139 建议依据是否存在基线突变，来评估HIV RNA应答状态，  
140 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  
141 应答率之间的相关性。例如，对于一个新型核苷类似物，可在  
142 携带和不携带与其他核苷类似物耐药相关临床突变的患者中  
143 分别测定病毒学应答率。

144 在临床分离株中，突变往往以特定模式发生，如原发性突  
145 变、代偿性或附属性突变。建议进行探索性分析，以确定对后  
146 续应答率影响最大的突变模式。对于部分药物而言，可能难以  
147 确定与治疗应答降低相关性最高的特定突变模式。在这些情况  
148 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  
149 突变数量与病毒学应答率的相关性。

150 对于部分药物而言，突变数量和类型对于总体临床应答可  
151 能都具有重要意义。此时两者均应进行评估。

152 建议申请人就应用于HIV-1 RNA应答分析的突变类型、数  
153 量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  
154 病毒学应答的影响)与监管机构进行沟通。

155           2、 HIV突变的形成

156           建议对所有符合方案定义的病毒学失败的患者进行基因  
157 型检测,最好在其使用研究药物期间或在终止研究药物治疗后  
158 尽快进行该项检测。有关研究表明,在无药物选择效应的情况  
159 下,野生型病毒的生长速度可能超过HIV耐药株。鉴于此,建  
160 议在进行HIV RNA检测的同时收集并储存耐药性检测用样本,  
161 可能提供有关耐药性形成的重要信息。

162           应呈现发生相关突变的患者比例以及这些突变发生的时  
163 间(以发生病毒学失败的时间表示),并对原发性和继发性突  
164 变进行评估。

165           3、 基线表型和病毒学应答

166           还应进行分析以确定对病毒学应答产生不良影响的表型  
167 敏感性降低。鼓励申请人探索与应答率相关的表型敏感性分层  
168 亚组,而不是单一界值。特定研究确定的界值并不意味着代表  
169 所有患者人群的明确临床敏感性界值。最初递交的上市申请资  
170 料中的数据通常是基于选定的患者人群。药品说明书中呈现的  
171 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  
172 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  
173 性界值。

174           4、 基因型和表型相关性: 敏感性较基线的变化

175           评估治疗敏感性随时间的变化是表征药物耐药谱的一项  
176 重要因素。对于符合方案定义的病毒学失败的患者,应评估研

177 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  
178 均和中位倍数变化，这一点很重要。此外，应对治疗期间新发  
179 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  
180 位倍数变化。此外，还应努力确定病毒学应答与基因型和表型  
181 之间的关系。

## 182 (十) 说明书

183 应在说明书相应项下（如临床试验、药理毒理等）呈现耐  
184 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  
185 信息。

## 186 三、研究计划和方案

187 在药物临床研发的早期阶段，如开始以患者为对象的临床  
188 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。  
189 并将耐药性研究作为临床试验方案的一部分。

190 耐药性研究计划和方案应至少包含下列内容：

- 191 • 病毒学失败的定义
- 192 • 描述检测病毒载量的试验方法
- 193 • 病毒载量检测方法及操作特点
- 194 • 拟采用的基因型和表型耐药性检测方法、检测时机（病  
195 毒学失败或提前中止研究等）、步骤和操作特点
- 196 • 样本采集和保存的方法
- 197 • 样本的处理和运输方法（冷冻或常温）
- 198 • 拟进行的其他耐药性分析

199       • 采集用于检测病毒载量、基因型和表型以及其他耐药性  
200 分析样本的时间点（如基线、第12周、第24周、第48周、治疗  
201 失败或中止试验后）

202       • 耐药性分析相关终点指标。如规定时间点HIV-1 RNA低  
203 于定量下限的受试者比例、较基线降低不足1个log<sub>10</sub>的受试者  
204 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  
205 例、疗效不足导致的停药等。需要评估的RAM及确定依据。可  
206 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  
207 抗逆转录病毒药物类别，如核苷类逆转录酶抑制剂（NRTI）、  
208 非核苷类逆转录酶抑制剂（NNRTI）、蛋白酶抑制剂（PI）和整  
209 合酶链转移抑制剂（INSTI），还可参考同类药物已明确的基因  
210 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  
211 HIV临床耐药性相关的突变。全新机制新药的RAM的确定存在  
212 更大的挑战。

#### 213       **四、研究报告考虑要点**

214       在临床研究报告撰写时应关注耐药性研究结果数据。报告  
215 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  
216 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  
217 分析结果。

218       应呈现各试验组病毒学失败的发生情况。对于病毒学失败  
219 的受试者，应逐例描述其编号、研究组别、先前治疗（如有）、  
220 性别、国家或地域、各访视点HIV-1 RNA载量、病毒学失败的

221 类型及时间点、基线各访视点及病毒学失败时间点的RAM基  
222 因型及表型、HIV-1亚型、处理、转归、交叉耐药性分析结果、  
223 其他分析（如基线基因型和病毒学应答关系、HIV突变形成、  
224 基线表型和病毒学应答关系、基因型和表型相关性）结果等。

225 如汇总多项临床试验的数据进行临床耐药性分析，可形成  
226 单独的研究报告。

227 鼓励在临床总结资料中综述非临床和临床病毒学相关研  
228 究数据。

## 229 五、数据库格式

230 为规范HIV-1临床耐药性研究数据库格式，鼓励申请人使  
231 用以下样本格式递交数据库。同时，应参考《药物临床试验数  
232 据递交指导原则（试行）》。

233 对于每项研究，建议在数据集中按照以下格式要求收集信  
234 息：

- 235 • 每个分离株每例患者单独记录一条（行）（例如，基线、  
236 病毒学失败和其他时间点）。
- 237 • 所有分离株的资料分列显示（列标题建议如下）。
- 238 • 应在每个患者分离株的相应记录中提供基因型资料，包  
239 括经治患者研究中所有患者的基线分离株以及所有研  
240 究中归为病毒学失败和终止治疗患者的终点分离株的  
241 基因型资料。在初治患者研究中，应收集并储存所有患  
242 者的基线样本，以备将来对病毒学失败进行表型和基因

243 型分析。

244 • 应在每个患者分离株的相应记录中提供归为病毒学失  
245 败和终止治疗患者的基线分离株和终点分离株的表型  
246 资料。在经治患者研究中，建议获取所有患者的基线表  
247 型资料。

248 应就病毒学失败的具体定义标准与监管机构讨论，该定义  
249 标准可能包括多个主要和次要方案终点。病毒学与耐药性结局  
250 分析的终点应一致。

251 **HIV-1耐药性数据集中列标题和变量的统一标准**（如果考  
252 虑采用不同于推荐的列标题、变量或定义的替代方法，应提前  
253 沟通）：

254 **建议在列标题中包含的信息**

255 **I. 患者资料：**

256 • **USUBJID**：受试者唯一编号（在所有研究中的编号应唯  
257 一）

258 • **STUDYID**：研究识别号。

259 • **ARM**：治疗组。

260 • **VISIT**：（例如，筛选、基线、第#天、第#周、第#随访  
261 周）。访视时间窗的定义应遵循方案或统计分析计划。

262 • **VISITDY**：研究日（计划），遵循方案的定义，相对于开  
263 始方案治疗的时间。

264 • **ISOLDY**：分离株的研究日（实际），相对于开始方案治

265 疗的时间。

266 • **ISOLID**: 所分析分离株的唯一识别号。

267 • **ISOLDTC**: 分离株分离日期

268 • **EXTRTHIV**: 合并使用的HIV-1治疗药物。

269 • **HIVHIST**: 既往治疗用药 (列出所有既往使用的抗逆转  
270 录病毒药物 (ARV))。

271 • **PRVARV1**: 既往使用的 HIV-1 ARV 药物 (例如,  
272 Amprenavir、阿扎那韦)。如果有多种ARV暴露的信息,应根据  
273 需要添加额外的列 (例如, PRVARV2、PRVARV3)。如果既往  
274 未使用过ARV药物,则留空处理。

275 • **HIVGTSC**: 筛选时的HIV-1病毒亚群/基因型。

276 • **HBVCOINF**: 合并乙型肝炎病毒感染 (是或否)。

277 • **HCVCOINF**: 合并丙型肝炎病毒感染 (是或否)。

## 278 II. 终点资料:

279 • **HIVVLBL**: 基线HIV-1核糖核酸 (RNA) (拷贝/mL) (在  
280 列标题描述中指明测定方法)。

281 • **LOGVLBL**: 基线HIV-1 RNA ( $\log_{10}$ 拷贝/mL)。

282 • **HIVVL**: 在方案规定时间点 (例如, 第24周和第48周)  
283 的HIV-1 RNA (拷贝/mL); 每个时间点各一行。也可包括方案  
284 中未规定的其他时间点的HIV-1 RNA (拷贝/mL)。

285 • **LOGHIVVL**: 在方案规定的所有时间点的HIV-1 RNA  
286 ( $\log_{10}$ 拷贝/mL), 每个时间点各一行。还可以包括方案中未规

287 定的其他时间点的HIV-1 RNA ( $\log_{10}$ 拷贝/mL)。

288 • **HIVVL(TIME)**: 根据试验设计, 在酌情选定的访视时间  
289 点, 针对HIV-1 RNA测量值 (拷贝/mL) 的各个列标题。每个  
290 所关注的时间点各一列。例如, 治疗第4周 (HIVVLW4)。

291 • **HIVVLEOT**: 治疗结束时 (例如, 病毒学应答消失 (即  
292 病毒学失败) 或因不良事件而终止治疗) 的HIV-1 RNA (拷贝  
293 /mL)。

294 • **LOGVLEOT**: 治疗结束时 (基于实际治疗结束时间, 而  
295 非计划的治疗结束时间) 的HIV-1 RNA ( $\log_{10}$ 拷贝/mL)。

296 • **EFFICFL**: 遵循方案和统计分析计划定义的主要疗效终  
297 点达到与否 (是或否)。

298 • **NONRECAT**: 根据方案定义的当前研究治疗失败或无  
299 应答者类别 (例如, 反弹、从未实现病毒抑制、实现病毒抑制  
300 后终止治疗、实现病毒抑制前终止治疗)。

301 • **DISCTXFL**: 一个用于指明受试者是否终止方案治疗的  
302 标志 (是或否)。

303 • **DISCTXVL**: 受试者终止方案治疗时的HIV-1 RNA病毒  
304 载量。

305 • **DISCREAS**: 提前终止方案治疗的原因 (例如, 不良事  
306 件、死亡、符合停止规则、缺乏疗效、失访、不依从研究药物  
307 治疗; 医生决定; 怀孕; 违背方案; 筛选失败; 受试者主动退  
308 出研究; 其他); 如果未获得信息或不适用, 则留空处理。各

309 种原因的定义都遵循方案或统计分析计划。

310       • **VFFL**: 一个用于指明受试者在特定的研究访视中符合  
311 方案定义的病毒学失败标准（例如，反弹、治疗结束）的标志  
312 （是或留空处理）。

313       • **VLMET**: HIV-1 RNA病毒载量测定方法的名称和版本。

314       • **VLVEND**: 进行HIV-1 RNA病毒载量评估的服务提供方、  
315 合同实验室或其他中心实验室的名称。

### 316       **III.基因型资料**

317       应提供HIV-1靶点的基因型资料，每列各一个氨基酸，并  
318 在列标题中注明野生型（WT）氨基酸。在每行中注明相对于  
319 WT标准序列的变化（即，空白表示没有变化）。

320       列标题格式示例：逆转录酶（RT）为**RTAXXX**，其中**A**是  
321 氨基酸代码，**XXX**是氨基酸位点（例如，**RTK065**, **RTK103**）；  
322 蛋白酶（PR）为**PRAXXX**（例如，**PRI084**, **PRL090**）；整合  
323 酶（IN）为**INAXXX**。

324       • 应注明各报告序列相对于参考序列的变化（例如，  
325 **PRI084**的变化报告为“**V**”）。空白单元格表示相较于对照毒株  
326 序列没有变化。**WT/突变体**或**突变体/突变体**的混合病毒种群应  
327 该按实际情况报告（例如，**K65R/K**报告为**R/K**；**K103N/K**报告  
328 为**N/K**）。

329       • 为了报告受试者序列数据中相对于数据集生成用对照  
330 毒株的插入突变，应在适当的位置添加额外的列。例如，一个

331 在RT第69位与第70位之间含两个氨基酸插入突变的四氨基酸  
332 片段，应该在列标题RTH069, RTH069A, RTH069B和RTK070  
333 下报告。

334 • 为了报告受试者序列数据中相对于数据集生成用原型  
335 对照毒株的缺失突变，应在适当位置的单元格中以短横线(-)  
336 标明。

337 • 对于不明确的氨基酸（即，存在核苷酸信息，但由于核  
338 苷酸到氨基酸的翻译过程不可解码，因此无法确定氨基酸），  
339 应在适当的位置将其报告为X。

340 • 由于序列质量差或其他技术问题导致的序列数据缺失，  
341 应在适当的位置将其报告为问号(?)。应尽量避免因序列质量  
342 差或其他技术问题导致的序列片段信息缺失。

343 • **GENOMET**: 基因型测定方法的名称。

344 • **GENOFAIL**: 一个用于对有足够的HIV-1 RNA可供分析  
345 但因序列质量差或其他技术原因(例如, RT-PCR扩增不成功)  
346 而未报告结果的样本进行标识的标志(是或留空处理)。

347 • **RESISTFL**: 一个用于标识已报告耐药性分析数据的任  
348 何分离株/时间点(包括基线、治疗期间和随访期间)的耐药性  
349 分析标志。基于此标志, 审评员应能够提取所有已报告的耐药  
350 性数据(是或留空处理)。

351 • **RESBLFL**: 一个用于标识已报告耐药性分析数据的基  
352 线样本的标志(是或留空处理)。

353       • **RESEOTFL**: 一个用于标识已报告耐药性分析数据的最后  
354 后治疗期间分离株/时间点的标志。此标志应指示每例受试者  
355 不超过一个时间点（是或留空处理）。

356       • **TOTCCR5**: 这一列显示受试者分离株中CCR5共受体拮  
357 抗剂相关的替代突变总数（针对基线和终点分离株）。应提前  
358 与DAVP讨论需列入的具体替代突变。

359       • **TOTFI**: 这一列显示受试者分离株中融合抑制剂相关的  
360 替代突变总数（针对基线和终点分离株）。应提前与DAVP讨论  
361 需列入的具体替代突变。

362       • **TOTINSTI**: 这一列显示受试者分离株中整合酶抑制剂  
363 （INSTI）相关的替代突变总数（针对基线和终点分离株）。应  
364 提前与DAVP讨论需列入的具体替代突变。

365       • **TOTNNRTI**: 这一列显示受试者分离株中非核苷类逆转  
366 录酶抑制剂（NNRTI）相关的替代突变总数（针对基线和终点  
367 分离株）。应提前与DAVP讨论需列入的具体替代突变。

368       • **TOTNRTI**: 这一列显示受试者分离株中核苷类逆转录  
369 酶抑制剂（NRTI）相关的替代突变总数（针对基线和终点分离  
370 株）。应提前与DAVP讨论需列入的具体替代突变。

371       • **TOTPI**: 这一列显示受试者分离株中蛋白酶抑制剂（PI）  
372 相关的替代突变总数（针对基线和终点分离株）。应提前与  
373 DAVP讨论需列入的具体替代突变。

374       • **TOTDRG**: 这一列显示受试者分离株中新靶点药物相关

375 的替代突变（或基因组靶向药品相关的突变）总数（针对基线  
376 和终点分离株）。DRG是药物的三字符缩写占位符。

#### 377 **IV.表型资料:**

378 对于候选药物、同类别的已获批/试验用药物，以及靶向相  
379 同蛋白（例如，NNRTI和NRTI）或蛋白质复合物（例如，  
380 gp120/gp41）的候选药物类别之外的已获批/试验用药物，申请  
381 人应提供以下数据:

382 • **DRGEC50**（即，药物缩写EC<sub>50</sub>值）: 候选药物的基线EC<sub>50</sub>  
383 值（ $\mu\text{M}$ ）以及基线后时间点的EC<sub>50</sub>值（ $\mu\text{M}$ ）。DRG是表型测  
384 定中所用药物的三字符缩写占位符。

385 • **DRGECRF**（即，药物缩写RF）: 药物评估时间（基线或  
386 终点）时的EC<sub>50</sub>值与对照毒株EC<sub>50</sub>值相比的变化倍数。DRG是  
387 表型测定中所用药物的三字符缩写占位符。

388 • **DRGECBL**（即，药物缩写BL）: 药物终点评估或病毒  
389 学失败时的EC<sub>50</sub>值与基线值相比的变化倍数。DRG是表型测定  
390 中所用药物的三字符缩写占位符。

391 • **PHENOMET**: 表型检测方法或测定方法的名称。

392 • **PHENORF**: 对照毒株。

393 • **PHENFAIL**: 因表型测定中复制不佳而失败的表型分析  
394 （是或留空处理）。

395 • **DRGIQ**（即，药物缩写IQ）: 抑制商数（如可用，C<sub>min</sub>值  
396 /血清或血浆校正后的EC<sub>50</sub>值）。DRG是表型测定中所用药物的

397 三字符缩写占位符。

398 **V.蛋白酶切割位点（仅适用于蛋白酶抑制剂）:**

399       • **NC/p1 Gag切割位点:** 申请人应在列标题中显示WT切割  
400 位点的氨基酸和位置（如上述基因型表示方式），并在行中注  
401 明氨基酸变化（如有突变）

402       • **p1/p6 Gag切割位点:** 申请人应在列标题中显示WT切割  
403 位点的氨基酸和位置（如上述基因型表示方式），并在行中注  
404 明氨基酸变化（如有突变）

405 **VI.共受体使用情况（针对靶向共受体的药品）:**

406       • **TRPBL:** 基线分离株的共受体使用情况。申请人应在单  
407 独一列中对R5、X4嗜性予以注明，双嗜性注为D；混合嗜性注  
408 为M；如果测定方法无法区分双嗜性与混合嗜性，则注为D/M。

409       • **TRPBLR5:** 基线R5嗜性测定值（例如RLU）。

410       • **TRPBLX4:** 基线X4嗜性测定值（例如RLU）。

411       • **TRPEOT:** 病毒学失败和研究结束分离株的共受体使用  
412 情况（治疗中）。申请人应在单独一列中对R5、X4嗜性予以注  
413 明，双嗜性注为D；混合嗜性注为M；如果测定方法无法区分  
414 双嗜性与混合嗜性，则注为D/M。

415       • **TRPEOTR5:** 病毒学失败或研究结束时的R5嗜性测定  
416 值（例如RLU）。

417       • **TRPEOTX4:** 病毒学失败或研究结束时的X4嗜性测定  
418 值（例如RLU）。

419 六、参考文献

420 1、Role of HIV Resistance Testing in Antiretroviral Drug  
421 Development (2007)

422 2、Attachment to Guidance on Antiviral Product Development—  
423 —Conducting and Submitting Virology Studies to the Agency  
424 Guidance for Submitting HIV-1 Resistance Data (2014)

425 3、Human Immunodeficiency Virus-1 Infection: Developing  
426 Antiretroviral Drugs for Treatment Guidance for Industry (2015)

427 4、抗HIV感染药物临床试验技术指导原则(2020)

428 5、Antiviral Product Development——Conducting and Submitting  
429 Virology Studies to the Agency (2006)

430 6、抗病毒药物病毒学研究申报资料要求的指导原则(2012)