

《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）》起草说明

一、起草目的

对于抗病毒新药，病毒学研究是非临床研究和临床研究的重要组成部分，为新药上市注册和临床应用提供重要的数据。对于非临床病毒学研究及数据递交，已有相关指导原则提供技术建议。对于临床病毒学研究（此处主要指临床耐药性研究），虽在《抗病毒药物病毒学研究申报资料要求的指导原则》及 HIV、乙肝、丙肝、丁肝、流感等适应症的临床试验技术指导原则中对部分技术要点有所提及，但目前尚缺乏临床耐药性研究和数据递交相关的系统性的技术参考。

近年来，多个 HIV-1 抗病毒国产创新药正在临床开发、上市注册阶段，其临床耐药性研究的开展情况及资料递交的格式、详细程度等不尽相同。故起草本指导原则，规范和指导 HIV-1 感染药物临床耐药性研究及数据递交，给工业界、研究者及监管机构提供技术参考。

二、起草过程

（一）指导原则制定、修订情况

本项工作自 2024 年 2 月启动。初稿起草过程中，于 4 月 26 日召开座谈会，主要调研临床及工业界在 HIV-1 新药临床

病毒学研究开展现状及存在的困难。6月形成初稿；6月24日通过技术委员会审核；7月19日-25日中心内部征求意见，涉及药理毒理、临床药理、统计3个专业。

（二）征求意见采纳情况

药审中心内部征求意见收到0条意见。

三、起草思路

本指导原则主要参考美国FDA发布的《Role of HIV Resistance Testing in Antiretroviral Drug Development》、《Guidance for Submitting HIV-1 Resistance Data》、《Human Immunodeficiency Virus-1 Infection: Developing Antiretroviral Drugs for Treatment Guidance for Industry》及我国发布的《抗病毒药物病毒学研究申报资料要求的指导原则》、《抗HIV感染药物临床试验技术指导原则》。但上述指导原则发布时间较长，因此，还同时调研了国内外近年获批上市的HIV-1抗病毒新药的上市注册申请的临床病毒学数据包，力求指导原则满足目前新药研发和评价对技术标准的需求。

对于临床耐药性研究如何开展，对关键技术要点进行简述。对于研究数据递交，从临床试验计划和方案、临床试验报告、数据库三方面进行建议。

四、主要内容

本指导原则主要围绕HIV-1抗病毒药物临床研发，提供关于临床耐药性研究及其资料递交相关的技术建议。

主要包括：概述；一般考虑（概念、研究目的、检测类型、检测方法、研究人群及样本收集、开展阶段、研究流程、交叉耐药性、数据分析方法、说明书）；研究计划和方案；研究报告考虑要点；数据库格式；参考文献。

五、关键问题说明

（一）病毒学失败的定义

病毒学失败是无法实现或维持对病毒复制的抑制，包括病毒学反弹、无病毒学应答、不完全病毒学应答等。对于病毒学反弹、不完全病毒学应答等概念的具体定义，不同指导原则、不同新药、不同研究有所不同。在 FDA 相关指导原则及早年抗病毒药物的研发过程中，通过使用 400 拷贝/mL 作为病毒学失败的界值。但近年来，不同新药、不同患者人群的研究中采用的界值也有所不同，部分新药用于初治无耐药患者的临床研究中采用 200 拷贝/mL 作为病毒学失败的界值，经治多重耐药患者的临床研究中则采用 50 拷贝/mL 作为界值。

（二）临床耐药性研究计划、数据递交和呈现

此前发布的《抗 HIV 感染药物临床试验技术指导原则（2020）》、《抗病毒药物病毒学研究申报资料要求的指导原则（2012）》等相关指导原则中，对研究计划和数据的递交均无相关规定，现有新药的具体做法也各有不同。

本指导原则对临床耐药性研究计划和方案、数据库、临床研究报告、说明书中相关数据的呈现均进行了建议，规范

数据递交格式，为申请人研发和监管机构评价提供参考。

六、下一步工作计划

计划面向业界和学术界公开征求意见。

公开征求意见期间，拟邀学术界与业界专家召开专家咨询会，就指导原则内容征求专家意见。