

# 《艾滋病免疫功能重建不全治疗药物临床试验技术指导原则（征求意见稿）》起草说明

## 一、起草目的

随着抗逆转录病毒治疗的广泛应用，HIV 感染从一种致命性疾病变为可治疗的慢性疾病。但达到病毒学抑制后，部分患者 CD4 细胞恢复不佳，不能完全实现免疫重建，其机会性感染、非艾滋病并发症和肿瘤等的发病率和病死率均更高。

在艾滋病免疫功能重建不全适应症中，目前已有多个新药进入临床研发阶段，但国内外尚无相关临床试验技术指导原则。为推动药物研发，指导临床试验设计，制定本指导原则。旨在为艾滋病免疫功能重建不全治疗药物临床试验提供技术建议。

## 二、起草过程

### （一）起草前期调研论证情况

本指导原则起草前调研了全球艾滋病免疫功能重建不全适应症的药物临床研发情况，《艾滋病免疫功能重建不全者临床诊疗专家共识》等国内外相关临床诊疗指南和文献，以及 HIV 抗病毒治疗药物临床研发的一般经验。

### （二）指导原则制定、修订情况

本指导原则由药品审评中心化药临床二部负责组织起

草。本项工作自 2024 年 1 月启动，2024 年 4 月 25 日召开艾滋病免疫重建不全治疗药物临床研发座谈会，2024 年 8 月形成临床审评要点，2025 年 3 月形成指导原则草稿，2025 年 4 月-7 月经过多次内部会议讨论，2025 年 7 月 31 日召开专家咨询会讨论初稿，2025 年 8 月 25 日-8 月 29 日征求药审中心内部相关专业意见（28 日已反馈意见）。2025 年 8 月 28 日部门技术委员会审议通过，形成征求意见稿。

### （三）征求意见稿采纳情况

药审中心内部征求意见收到 12 条意见，采纳 11 条。

## 三、主要内容

本指导原则阐述了艾滋病免疫功能重建不全治疗药物不同临床开发阶段的试验设计要点和试验质量控制的考虑，对确证性临床试验的试验设计、受试者选择、对照选择、终点指标、给药方案及研究周期等进行了着重说明。

本指导原则适用于化学药品和治疗用生物制品。

## 四、需要说明的问题

在临床研发过程中，关键临床试验中观察评估有效性是非常具有挑战性的，也直接关系到样本量的确定、观察周期及疗效的最终确认等，因此指导原则起草过程中对主要疗效指标进行了重点讨论。以下对指导原则征求意见稿中推荐的疗效指标进行重点解释说明。同时，对试验人群也进行说明。

主要疗效指标一般应可直接衡量患者的生存、功能或症

状。对免疫功能重建不全者，首先推荐临床结局的改善，包括疾病进展（机会性感染、非艾滋并发症）和/或死亡，可体现延长生存期、延缓疾病进展的临床获益。可能需要较大的样本量和较长的随访周期。

从疾病机制而言，HIV 破坏宿主的免疫系统，CD4 细胞是最主要的靶细胞。基于现有证据，CD4 细胞计数越低的免疫功能重建不全者不良结局发生率更高，且治疗后 CD4 细胞计数增加，对应临床结局风险均有降低。早期也有 HIV 治疗药物以增加 CD4 细胞获批上市。因而，也可选择 CD4 细胞计数的变化作为主要疗效指标。如选择该主要终点，应特别关注以下问题：（1）具有临床意义的界值。（2）CD4 细胞测量值可能受到多种因素影响：包括受试者生理状态、检测实验室、试剂盒等，可能出现 10%左右的波动。因此应特别关注检测带来的差异，可采取中心实验室检测、规定统一试剂盒、检测时限（包括样本储存的时间和条件）、重复检测等方法，确保细胞计数的准确性。（3）如选择该主要疗效指标，推荐在上市后进行以临床结局为终点的扩大样本量的临床研究，进一步观察新药的有效性和安全性。

此外，关于试验人群的特征：临床试验是一个整体，入组人群与试验结果密切相关。如选择 CD4 细胞计数的变化作为主要疗效指标，应关注可影响 CD4 细胞计数变化的基线特征：（1）入组标准中应对抗逆转录病毒治疗时间进行规定，

入组人群的一致性有助于临床试验结果的解读。否则，可能由于患者 CD4 细胞增长速率不同影响临床试验结果。(2) 如受试者基线 CD4 细胞计数较高，比基线 CD4 细胞计数低的人群，CD4 细胞可能更容易升高，应关注基线 CD4 细胞计数。(3) 不同年龄的人群其 CD4 增长速率有所不同，应关注入选标准中的年龄要求以及年龄因素对疗效评价的影响。