

抗 HIV 感染药物临床试验技术指导原则

2021 年 06 月

目 录

一、概述.....	3
二、非临床药效学研究.....	4
三、早期临床研究.....	5
(一) 首次人体试验和人体药代动力学试验.....	5
(二) 药物相互作用研究.....	6
(三) 药代动力学/药效学 (PK/PD) 研究.....	6
(四) 概念验证试验.....	7
四、剂量探索研究.....	9
五、确证性研究.....	10
(一) 研究目的.....	10
(二) 试验设计和人群.....	10
1. 初治或经治无耐药患者.....	10
2. 多发耐药患者.....	11
3. 部分耐药患者.....	12
(三) 随机、分层和设盲.....	12
(四) 对照药的选择.....	13
(五) 有效性终点.....	14
1. 主要终点.....	14
2. 次要终点.....	15
六、统计学注意事项.....	15
七、其他注意事项.....	16
(一) 复方制剂.....	16
(二) 耐药分析.....	17
(三) 儿童患者研究.....	18
(四) 合并感染乙型或丙型肝炎患者研究.....	19
八、临床安全性.....	19
九、英文缩略语表.....	20
十、参考文献.....	21

抗 HIV 感染药物临床试验技术指导原则

一、概述

人类免疫缺陷病毒（HIV）感染是一种慢性病毒感染，临床表现可分为急性期、无症状期和艾滋病期。高效抗反转录病毒治疗（HAART）是目前治疗 HIV 感染的最有效措施，HAART 的应用使得 HIV 感染从一种致命性疾病变为一种可以治疗的慢性疾病。但 HIV 感染治疗仍存在各种问题，如需终身治疗；在积极治疗的情况下预后有：无症状长期稳定、致残和死亡等多种情况；相当一部分患者因病毒耐药或药物不良反应等原因导致死亡。同时由于社会对感染者的歧视，也常常给感染者带来沉重的精神压力。另外，晚期并发症的治疗给家庭和社会带来沉重的经济负担和社会问题。目前 HIV 感染在全球及我国的流行情况仍然严峻，我国 HIV 感染疫情整体保持低流行状态的同时，部分地区流行程度较高，并且存活的感染者和病人数量明显增多，发病人数增加，因而对临床治疗的需求也在增加。

HAART 是目前治疗 HIV 感染的最有效措施。HAART 能将患者体内的 HIV 载量控制至现有检测方法的定量下限（LLOQ）以下，延缓疾病进展，重建机体的免疫功能，改善 HIV 感染患者的预后，提高患者生存质量，阻断母婴传播，降低患者将 HIV 传播给他人的风险。随着研究的深入，新

型、高效、安全的抗病毒药物不断问世，HIV 感染抗病毒治疗方案和策略也不断被优化，提高了抗 HIV 感染治疗的疗效。为指导和规范抗 HIV 感染新药的临床研究，促进创新药物的研发，制定本指导原则。

本指导原则对临床试验方案的设计和需要重点关注的问题进行了讨论，旨在为抗 HIV 感染新药临床试验的设计、实施和评价提供一般性的技术指导和参考。由于此类药物的临床治疗和临床试验仍处于探索和发展阶段，本指导原则也会随着这些研究的进展而不断修订和完善。申请人和研究者有创新性的设计也可与监管机构进行沟通交流。

本指导原则主要适用于国内外均未上市抗 HIV 感染的直接抗病毒药物，包括化学药物和治疗用生物制品，不适用于抗 HIV 感染的辅助治疗药物和预防用药。

本指导原则的使用应遵守我国的相关法律、法规和规章，并与其他相关技术指导原则相互参考使用。

二、非临床药效学研究

非临床药效学研究与评价是抗 HIV 药物评价的重要组成部分，对于该类药物的临床试验与临床定位有重要的提示价值。不同的抗 HIV 药物作用机制不同，各有特点，应通过作用机制研究阐明药物作用的主要靶点或病毒复制的阶段。体外抗病毒活性研究是说明药物具有抗 HIV 作用的基础，其主要内容包括药物在不同细胞培养系统中对 HIV 临床分

离株和实验室适应株的抗病毒活性测定、细胞毒性测定和治疗指数计算等。血清蛋白可以结合并屏蔽很多药物，从而影响药物的抗病毒活性。因此建议在不同浓度的人类血清中进行药物的抗病毒活性评估，并以此推算在 100% 的人类血清中的抗病毒活性。目前尚缺乏理想的 HIV 感染动物模型，但如果可行，体内药效学研究对于进一步提示药物的抗病毒作用是有益的补充。HIV 具有高度的变异性，极易产生耐药性，耐药性研究有助于确定药物的临床适用范围。应在合适的细胞模型中对 HIV 在药物治疗下产生耐药性的能力以及药物与已上市药物产生交叉耐药性的可能性进行评估。联合用药是目前临床抗 HIV 治疗的基本原则，联合用药的体外药效学研究对抗 HIV 药物的临床应用配伍有提示作用，应视具体情况进行此项研究。抗 HIV 药物非临床药效学研究应按照药物研发的客观规律分阶段持续进行，在进行临床试验前提供必要的、足够的有效性提示信息，在临床试验和临床应用过程中可能根据实际情况和需要进行深入研究。非临床药效学研究的具体内容及相关考虑可参考《抗 HIV 药物药效学研究技术指导原则》。

三、早期临床研究

（一）首次人体试验和人体药代动力学试验

对于首次人体试验，建议在健康成年人中进行单剂量和多剂量递增试验以评估药物的安全性和药代动力学，一般不

在 HIV 感染者中进行，以避免由于药物接触而产生耐药性。人体药代动力学试验应遵循相关技术指南。应尽量在上市前开展特殊人群如肝损伤和肾损伤患者的药代动力学研究。

(二) 药物相互作用研究

由于抗 HIV 治疗常为联合给药方案，患者需要使用其他多种药物，因此很大程度上可能发生具有临床意义的药物相互作用。此外，多种抗反转录病毒药物会发生潜在的药物相互作用问题（作为受变药和/或促变药），这使得抗 HIV 联合给药方案及治疗管理变得复杂。因此必须遵循相关指南，在早期阶段就开展药物相互作用研究，为在临床研究和临床实践中合并用药提供依据和支持。

上市前，并不要求开展所有适用的药物相互作用研究。进入 II、III 期临床试验前，应完成拟联合用药方案中各药物间的药物相互作用研究。早期研究中，建议优先开展 HIV 伴随感染（例如 HCV、HBV、侵袭性真菌和细菌感染，包括分枝杆菌病）治疗用药物、激素类避孕药物、代谢异常（例如高血脂症）治疗药物、胃食管反流治疗药物和药物依赖管理所用药物的药物相互作用研究。在这些领域，应优先研究无合理替代治疗和存在相互作用可能的临床常用药物。初始申报资料应包括药物相互作用研究的完成计划。

(三) 药代动力学/药效学 (PK/PD) 研究

在获得体外药效学数据、健康受试者的初步安全性和药

代动力学研究数据基础上，可以考虑进行 HIV 感染者的药代动力学和药效学研究。在 HIV 感染者中进行的 PK/PD 研究，需要充分考虑 PK 采样方式，包括经典药代动力学的富集采样和/或群体药代动力学的稀疏采样。通过开展群体药代动力学研究，可以评价一些因素对药物体内暴露的影响，如生理（年龄、性别、体重）、病理（肝肾功能不全、疾病状态）以及联合用药等；可通过模型分析等方法，如构建初步的 PK/PD 模型，建立体内药物暴露与抗病毒疗效或/和安全性之间的关系。对于构建的 PK/PD 关系应在随后的临床研究中通过获得的研究数据不断完善，以获得更加可靠的研究结果，为临床试验的进一步推进提供支持。

（四）概念验证试验

在 HIV 感染者中进行的早期药效学试验（首次概念验证试验）可以是单剂量或多剂量的试验，具体取决于该化合物的药理特性。体外药效学和健康志愿者的药代动力学研究可以为研究的剂量和给药方案选择提供支持（例如，针对病毒血浆水平和经蛋白质结合率校正的 EC50/95 值进行比较，以论证目标药动学指数以及 HIV 感染者选用的剂量范围）。疗效评估指标为在短期内 HIV-RNA 水平相比于基线值的降低，可进行用药数天到 2 周的评估，评估的时长取决于药物的种类和细胞耐药性数据，同时进行短期的安全性评估。应在能评估药物疗效的前提下，尽量减少单药治疗的周

期从而降低产生耐药性的风险。建议以 HIV-RNA 水平较基线值的平均变化作为主要终点。早期人体药效学试验可以考虑以下设计：

- 单药治疗随机对照试验。该试验用于 HIV 初治或经治无耐药患者（对所有已批准药物完全敏感、初治或既往接受过治疗但有充分记录的治疗史且证明无病毒学失败），在多个剂量水平下比较临床试验性新药和安慰剂的疗效。试验周期取决于细胞实验中预测的药物耐药屏障。耐药屏障较低的药物不适合进行单药治疗研究。耐药屏障较高的药物可进行长达 2 周的研究。

- 功能性单药治疗随机对照试验。该试验用于部分耐药或多发耐药的患者（对多种药物和多种药物类别耐药，无论是否能够构建一种治疗方案，将 HIV-RNA 抑制到 LLOQ 以下），在多个剂量水平下比较临床试验性新药和安慰剂的疗效。将一种新药添加到不能产生完全病毒抑制的治疗方案中，被称为功能性单药治疗。功能性单药治疗不适合长期治疗。可在治疗 2 周或更短的时间内进行初步的疗效评估。在最初的安慰剂对照试验中提示了药物的疗效后，患者可以继续进行治疗长期的开放性治疗以评价药物的安全性，应答的持久性及耐药性的产生。试验方案应对 2 周后背景疗法的调整进行规定，以获得病毒完全抑制的可能性最大化。另外随机分配到安慰剂组的患者可以在 2 周后在最优化的背景疗法基础上接

受临床试验性新药的长期治疗。

四、剂量探索研究

通过早期短程单药治疗的浓度-病毒动力学及浓度-安全性研究，可以初步获得药物的有效性和安全性剂量范围，从而确定剂量探索阶段的给药剂量，一般来说给药剂量提供的暴露量应超过药物对相关 HIV 基因型/亚型经蛋白结合调整的细胞培养物 EC_{50} 值的数倍。然而应注意，与核苷反转录酶抑制剂（NRTI）的血浆浓度相比，细胞内三磷酸盐的浓度与药效学关联更大。因此需在充分分析病毒学和药代动力学数据后才能开展剂量探索研究。

剂量探索试验的主要目的是进行与其他抗反转录病毒药物联合使用，探索完整治疗方案下的新药剂量选择和给药方案，获得不同给药方案的疗效和安全性特征，为疗效确证性研究治疗方案的选择提供支持。应在能检测到不同剂量抗病毒疗效差异和耐药性选择风险的情况下进行联合给药研究，如预测在背景治疗方案中添加新药疗效优于单独使用背景治疗方案时可进行联合给药研究。建议采用随机、双盲、对照的试验设计。根据适应症定位选择受试者人群，在较高 $CD4^+$ 细胞计数的患者中获得有价值的疗效和安全性数据后建议纳入重度免疫缺陷的患者或具有症状的患者。根据目标人群的不同，试验设计可有所不同。如对初治或经治无耐药人群，应进行规范的剂量探索试验，疗程至少为 16-24 周，

主要终点为 HIV-RNA 水平低于 LLOQ 的患者比例。如为多发耐药人群，可进行灵活的临床试验设计，可采用更短的疗程。

五、确证性研究

(一) 研究目的

确证性研究的目的是通过设计良好的随机对照临床试验，确证新药的有效性和安全性，为上市注册提供充分证据。

(二) 试验设计和人群

1. 初治或经治无耐药患者

首选的试验设计是随机、盲法、标准治疗对照的非劣效试验。患者随机分组，对照组接受三种药物治疗的标准疗法，试验组则接受新药替换标准疗法中某一种药物，疗程至少 48 周。

如果申办者认为无法在双盲条件下开展试验，则应与监管机构进行充分沟通，寻求监管科学建议。非劣效界值的确定应遵循相关指导原则，采取新的选择方法应进行充分的沟通和讨论。

转换试验

转换试验纳入的患者为应用初始治疗方案病毒完全抑制，随机分配受试者继续现有治疗方案或将其现有治疗方案中的一种（偶尔两种）药物更换为研究新药。由于转换试验无法评估药物/治疗方案诱导病毒抑制的能力，只能检查病毒抑制的维持情况，转换试验应在药物获得确证性试验数据

或已获批上市的基础上进行，只能支持转换治疗的适应症。转换试验中，患者继续接受至少 48 周的随机分配方案治疗，以便严格评估试验入组时病毒抑制患者中病毒抑制丧失的情况。

2. 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 LLOQ 以下的治疗方案）

这一人群往往接受过大量治疗，没有适当的标准治疗作为对照充分描述药效，无法定义非劣效界值，在这一人群中非劣效试验设计通常不可行。

（1）当研究药物为一种新药时，应在背景治疗中添加新药或安慰剂，进行随机、安慰剂对照的优效试验，由于长时间使用失败方案增加了对新药或背景药物耐药的风险，可在给药后 1 周至 2 周评估主要疗效指标。随后在优化的背景治疗基础上，所有患者接受新药，在 24 周时进行第二次评估。

（2）如果同时有两种新药可供研究，可采用析因设计的随机对照优效试验。在这种试验设计中，A 和 B 均为新药，患者可随机分配到下列试验组之一：

- 组 1: 已批准药物 + A + B
- 组 2: 已批准药物 + A
- 组 3: 已批准药物 + B

为了证明药物 A 的疗效，组 1 应优于组 3，而为了证明药物 B 的疗效，组 1 应优于组 2。

3. 部分耐药患者（有药物耐药性但能够构建一种抑制 HIV-RNA 低于 LLOQ 以下的治疗方案）

推荐随机、双盲、阳性药物对照非劣效试验设计。对于这一人群，疗程 24 至 48 周。如果 24 周时分析结果显示新药疗效优于已批准药物，24 周的研究结果可用于上市申请。建议使用以前在大型随机试验中研究过的药物作为对照，以证明非劣效界值选择的合理性。

另一种试验设计是添加治疗优效试验，患者随机分配接受以下新方案：由已批准药物组成的新方案和由已批准药物联合新药组成的方案。通常考虑到患者病史和耐药性后选择该方案中的已批准药物。两组患者需要有足够数量的药物来构建一种完全抑制病毒的治疗方案。但应该注意，如果入组人群中有多数患者具有较多其他治疗选择，特别是药物疗效较好时，那么在该方案中添加另一种药物很难显示出优效性。

（三）随机、分层和设盲

推荐进行随机、双盲试验。在开放性试验中，患者知道自己没有接受新的治疗将更有可能退出试验。当试验设计可能难以进行设盲时，申办方应事先与监管机构进行沟通交流。

申办方应考虑根据重要的基线因素对患者进行分层，包括但不限于以下因素：病毒载量（ $<100,000$ 拷贝/毫升或 $\geq 100,000$ 拷贝/毫升）、 $CD4^+$ 细胞计数（ <200 个/ mm^3 或 ≥ 200 个/ mm^3 ）。此外，因为可能在高基线病毒载量患者中出现明显的

抗病毒疗效差异，因此在初治患者中开展的研究应该包括一部分代表性患者，其基线病毒载量 $\geq 100,000$ 拷贝/毫升。基线耐药性评分（表型、基因型或总体敏感性）可作为有治疗史患者试验的分层因素。

（四）对照药的选择

进行试验时，申办方选择的治疗方案应符合临床实践标准。由于公认的 HIV 治疗标准在不断修订，预期适当的对照方案将随着时间的推移而发生变化。总体而言，应避免将次佳方案作为对照，影响患者今后的治疗选择。

根据临床治疗指南推荐的抗反转录病毒治疗方案，选择基础治疗方案或联合治疗方案，一般至少使用三种阳性药物。通常新药组和对照组采用相同的背景治疗。对于初治或经治无耐药患者的试验，NRTI 新药可与方案中另外两个 NRTI 其中的一个进行比较。在现有的优选方案中，阳性药物对照可选用替诺福韦，拉米夫定或恩曲他滨。选择这些药物做阳性对照是因为：（1）曾在多项临床试验中作为对照，能提供历史数据；（2）获得了临床医师的广泛认可。当在非劣效试验中研究 NRTI 时，第三种药物应选用依非韦伦（EFV）或其他类似的非核苷反转录酶抑制剂（NNRTI），而不应选蛋白酶抑制剂（PI）药物。NRTI 对基于 EFV 方案的疗效能从以往的研究数据中合理地估算出来。这种情况不适用于包含 PI 药物的方案。

如果新药和对照药背景治疗不同（例如分别为替诺福韦/恩曲他滨和阿巴卡韦/拉米夫定），研究开始前应经过充分讨论沟通并取得共识，基础治疗方案应同时作为分层因素。在此情况下，必须采用双盲双模拟方式以支持双盲研究设计。对部分耐药或多发耐药的患者，没有标准的治疗方案。阳性对照药既取决于研究目标人群的基线特征，也取决于阳性对照药物已有的临床试验数据的充分性。

（五）有效性终点

1. 主要终点

初治或经治无耐药患者：使用公认的灵敏检测方法，48周时 HIV-RNA 水平低于 LLOQ（50 拷贝/毫升）的患者比例。

多发耐药患者：在早期时间点（最长 2 周），HIV-RNA 较基线下降超过 0.5 log₁₀ 的患者比例。其他终点如较基线降低 1 log₁₀ 患者的比例。

部分耐药患者：48 周时 HIV-RNA 水平低于 LLOQ 的患者比例。如果一种药物预期优于现有药物，可采用 24 周的时间点进行优效比较。

转换试验：使用公认的灵敏检测方法，48 周时 HIV-RNA 大于或等于 LLOQ 的患者比例。本试验终点侧重于评价病毒学失败而不是成功。由于在转换试验中，患者的初始 HIV-RNA 水平已经被抑制在 LLOQ 以下，因此试验关注的重点是基线

HIV-RNA 受抑制且转换至新药或治疗方案后失去病毒学控制的患者的比例。

2. 次要终点

包括接受过治疗的患者的病毒载量较基线的平均变化；CD4⁺ 细胞计数相对于基线的变化。

六、统计学注意事项

临床试验的假设应明确。如果试验有多个假设，要考虑由于多重性问题导致 I 类错误增加而产生的假阳性问题。

抗 HIV 药物临床试验所采用的分析数据集包括意向性治疗人群（ITT）和修正的意向性治疗人群（mITT）。

根据试验目的以及对照组的不同，可采用不同的临床试验设计。非劣效试验中，由于不存在所有研究均通用的非劣效界值，需在临床试验启动前对试验的非劣效界值的选取进行仔细研究，可与监管机构进行商讨。非劣效界值的选取可参考国内外相关技术指南。在非劣效试验中，可以进行非劣效和优效性的判断，首先进行非劣效性判断，若非劣效性成立，可进一步进行优效性判断，但这一点应在方案中预先说明。

主要疗效指标的分析应考虑重要协变量调整（如基线 HIV-RNA 水平等）。用于分析的协变量应当预先在方案中说明。对于亚组分析，主要疗效终点的分析应当考虑重要的人口学特征和基线特征，如性别、种族、年龄、区域、基线 HIV-

RNA 病毒载量、CD4⁺ 细胞数、基线耐药评分以及合并肝炎感染等因素。亚组分析的目的是评估不同亚组之间主要疗效终点的一致性。对于不同亚组间的异质性结果，解读需要谨慎。

对于临床试验中数据的缺失没有最优的解决方式。当患者数据缺失无法避免时，应尽力减少试验中数据的缺失，并收集数据缺失的原因及患者最终结局的信息。可以根据既往临床实践经验预判数据缺失情况，在方案中预设合理的估计目标、伴发事件及其处理策略、相应的敏感性分析方法等以减少缺失值所产生的偏倚。

如果进行期中分析，需在方案和统计分析计划中进行说明。确证性临床试验中，采用独立数据监查委员会（IDMC）是合理的，但需说明委员会成员组成、操作流程等详细信息。

七、其他注意事项

（一）复方制剂

固定剂量复合制剂的临床开发应遵循相关法规和技术指南要求。复方中每一组分都应具有其声明的药效；每一种药物的剂量选择应有数据支持；复方组成应有联合用药的基础。

如果复方制剂中包括全新化合物，则需要针对新药开展系统的临床研究。包括但不限于配比探索、剂量探索等，研发计划应与监管机构进行充分的沟通。

如果复方制剂用于取代临床治疗方案中的联合用药，且

此治疗方案的安全性和疗效均经临床试验证实（例如具有一项或多项确证性临床试验数据），申请人应根据已获批制剂的给药情况，主要进行空腹和/或餐后复方制剂与联合药物给药的生物等效性研究。

如果拟对复方制剂剂量进行调整，可通过对 PK/PD 研究数据进行充分分析后，判断是否需要开展进一步的临床研究，必要时需与监管机构进行沟通交流。

对于在儿童中使用的复方制剂，需特别考虑复方制剂各成份的药物清除率或生物利用度在年龄/体重方面的差异，也需考虑可满足剂量调整的规格的需求。

（二）耐药分析

对抗 HIV 感染药物的耐药分析分为基因型耐药分析和表型耐药分析。耐药分析需检测所有病毒学治疗失败的患者，如病毒反弹、无抗病毒应答、抗病毒应答不完全，或提前中止治疗等。概念验证试验和有效性试验中应分析评估 HIV 对研究新药的基因型耐药情况。对于观察到病毒反弹（定义为① HIV-RNA 相对最低值增加 1 log₁₀；或② HIV-RNA 抑制达到低于 50 拷贝/毫升水平后 HIV-RNA 升高超过 400 拷贝/毫升；或③符合其他耐药标准）的患者，应采用基线和治疗失败时的样本进行表型或基因型的耐药检测。

基因型耐药分析应当在初治或经治无耐药、部分耐药或多发耐药患者人群试验中的所有患者的基线样本中进行，从

而建立一个有效的背景对照。此外对基线样本进行分析，以确定 HIV 基因多态性与新药不同抗病毒活性的关系。对于在临床试验中观察到，但没有在非临床病毒学试验中识别和表征的病毒耐药相关多态性，应当对其表型进行研究。

NRTIs/ NNRTIs/PIs 耐药检测：NRTIs、NNRTIs 和 PIs 是目前我国最常见的一线抗 HIV 药物，HIV 对上述三种药物产生耐药，主要体现在 pol 基因 PR 区和 RT 区的突变。对相应的基因片段进行分析，可获得病毒株的耐药情况。RT-PCR 是目前常用的检测方法。

INIs 耐药检测：整合酶抑制剂（INIs）也已在我国临床应用（常见药物为拉替拉韦、多替拉韦和埃替拉韦），了解 INIs 耐药也具有非常重要的意义。

（三）儿童患者研究

在儿童人群进行抗 HIV 感染药物临床试验应严格遵守我国儿科药物临床研发相关指导原则。

一般应在成人患者的临床试验数据证实了药物的安全性和初始抗病毒活性后，才能启动儿童临床试验。儿童治疗研发项目应当涵盖以下内容：

应开发适用于儿童相应年龄段的制剂和配方。

临床药理学研究，包括单剂量或多剂量给药（根据药物具体情况确定）的药代动力学研究，根据药物在不同年龄段儿童（4 周至 <18 岁）的药代动力学特点，评估药物的疗效和

安全性，并进一步确定儿童的给药剂量。

积累足够的儿童安全性数据库，从而确证新药在儿童患者中的安全性。一般而言，一个包含 100 名（4 周至 <18 岁年龄段内且有足够的代表性）接受至少 6 个月治疗的儿童患者的安全性数据库可说明药物的安全性，但这一样本量会因药物的不同特点而有所不同。

应有治疗结束后的长期随访计划，以评估新药对儿童成长和病程发展的影响，以及对病毒学抑制的持久性。至少需进行 3 年的随访。

（四）合并感染乙型或丙型肝炎患者研究

HIV 与 HBV、HCV 的合并感染是临床常见现象，这种合并感染的合并用药治疗临床上也较为常见。特别在某些地区合并感染 HBV、HCV 构成了 HIV 患者的重要组成部分。因此，这些患者在关键研究中可能占据了很大数量，应研究新药在慢性肝炎患者中肝脏的安全性。并根据药物总体安全性特征和药物相互作用的影响进行合理的临床试验设计。

在非临床研究中，当新药表现出对 HIV 共感染病毒（如 HBV）的抗病毒作用时，应对新药潜在的临床作用进行全面评估，包括共感染病毒的药效学、耐药性等。

八、临床安全性

药物暴露人数应该满足相关法规和技术指南的要求，以及统计学要求。当非临床研究或早期临床试验结果提示需要

一个较大或持续时间较长的数据库以充分评估潜在的药物毒性时，鼓励申请人与监管机构提前沟通安全性数据库。建议进行 96 周或更长时间的随访，继续收集药物的安全有效性数据，尤其是初治患者或经治无耐药患者。

应进行常规安全性项目的观察，并结合非临床研究结果和同靶点同作用机制药物已有的临床安全性数据，设置特殊针对性安全性观察项目。根据临床试验风险情况，制定风险控制计划。

九、英文缩略语表（英文缩写、英文全文、中文）

HIV	Human Immunodeficiency Virus	人类免疫缺陷病毒
HAART	Highly Active Antiretroviral Therapy	高效抗反转录病毒治疗
CD4 ⁺	Cluster of Differentiation 4 Positive T-cell	分化簇 4 阳性 T 细胞
LLOQ	Lower Limit of Quantification	定量下限
HBV	Hepatitis B Virus	乙型肝炎病毒
HCV	Hepatitis C Virus	丙型肝炎病毒
PK/PD	Pharmacokinetic/ Pharmacodynamics	药代动力学/药效学
NRTI	Nucleoside Reverse	核苷反转录酶抑制

	Transcriptase Inhibitor	剂
NNRTI	Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor	非核苷反转录酶抑制剂
PI	Protease Inhibitor	蛋白酶抑制剂
INI	Integrase Inhibitors	整合酶抑制剂
ITT	Intention to-treat	意向性治疗人群
mITT	Modify Intention to-treat	修正的意向性治疗人群
IDMC	Independent Data Monitoring Committee	独立数据监查委员会

十、参考文献

1. FDA. Human Immunodeficiency Virus-1 Infection: Developing Antiretroviral Drugs for Treatment Guidance for Industry. November, 2015.
2. EMEA. Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of HIV infection. April, 2016.
3. 中华医学会感染病学分会艾滋病丙型肝炎学组, 中国疾病预防控制中心。中国艾滋病诊疗指南(2018版)。中华内科杂志, 2018, 52(12):1-18.