

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

国家药品监督管理局药品审评中心

2025 年 12 月

目 录

一、概述.....	1
二、临床药理学研究	2
三、探索性临床试验	4
四、确证性临床试验	4
(一) 试验目的.....	4
(二) 试验设计.....	5
(三) 试验人群.....	5
(四) 临床试验干预	6
(五) 有效性评价	7
(六) 安全性评价.....	9
五、参考文献	10

一、概述

人类免疫缺陷病毒（human immunodeficiency virus, HIV）感染是一种慢性病毒感染，如不及时治疗，免疫系统持续遭受破坏，最终进展为艾滋病，也称为获得性免疫缺陷综合征（acquired immunodeficiency syndrome, AIDS），是影响公众健康的重要公共卫生问题之一。

HIV 破坏宿主的免疫系统，CD4⁺T 淋巴细胞（以下简称 CD4 细胞）是其最主要的靶细胞，在未接受抗逆转录病毒治疗（antiretroviral therapy, ART）的情况下，CD4 细胞进行性减少。抗逆转录病毒治疗是目前治疗 HIV 感染的最有效措施，大部分 HIV 感染者在接受抗逆转录病毒治疗后，病毒载量长期低于定量检测下限，有助于提高患者的生活质量，延长预期寿命，使 HIV 感染从一种致命性疾病变为可治疗的慢性疾病，但部分 HIV 感染者并没有达到正常的 CD4 细胞计数，称为免疫功能重建不全者或免疫无应答者（Immunological nonresponder, INR），这部分患者发生机会性感染、非艾滋病并发症和肿瘤等的发病率和病死率均更高。HIV 感染在我国的流行情况仍然严峻，免疫功能重建不全者目前全球缺乏有效治疗药物上市，临床存在迫切的未被满足的需求。

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，适用于化学药品和治疗用生物制品。

由于此类药物的临床研发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。

应用本指导原则时，还请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。

二、临床药理学研究

开展临床试验前，应进行药理学和非临床一般药理学、药效学、药代动力学（PK）和安全性研究，获得的研究数据经评估能够支持进入临床研究。

在药物开发早期须开展安全性及耐受性研究、药代动力学研究，并适时进行外在因素（例如，食物效应研究、药物-药物相互作用研究）和内在因素（例如，肾功能不全和肝功能不全参与者的 PK 研究）的影响研究等，对试验数据进行药物剂量-暴露关系分析，为后续临床试验提供信息，包括为后期临床试验给药方案的制定提供依据，以及在后续临床试

验中能够正确选择进食条件、明确合并用药注意事项，并酌情考虑纳入肾功能和肝功能不全的患者。

目前对免疫功能重建不全者的治疗都是在抗病毒药物治疗方案的基础上，加载试验药物。患者需要使用其他多种药物，治疗新药与抗病毒药物和其他合并用药可能发生潜在的药物-药物相互作用。因此，临床研发中应关注药物-药物相互作用研究。为在临床试验和临床实践中合并用药提供依据和支持。

建议优先开展拟联合用药方案中各药物间的药物相互作用研究，例如与一线抗 HIV 治疗方案中药物的相互作用研究；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（例如高脂血症）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。

可以在 HIV 感染者中进行早期药效学试验（首次概念验证试验），采用功能性单药治疗随机对照试验设计，在抗逆转录病毒治疗基础上，给予单剂量或多剂量的试验药物，具体取决于该化合物的药理学特性。疗效评估指标可选择 CD4 细胞计数的变化、CD4/CD8 比值等，评估的时长取决于药物

的种类和特性，同时进行相应的安全性评估。对于临床药理学研究的一般要求请参考 ICH 及国家药监局发布的其他相关指导原则和技术文件。

三、探索性临床试验

剂量探索试验的主要目的是进行与抗逆转录病毒治疗联合使用，探索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，为确证性临床试验治疗方案的选择提供支持。建议根据新药目标人群定位，选择合适的患者，入选排除标准要同时考虑与 III 期临床试验、临床实践的一致性，及人群较小的变异性和对治疗预期较好的反应。通过早期安全性、耐受性、人体药代动力学和药效学研究，可以初步获得新药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范围。目前，可考虑选择免疫学指标评估药物疗效，探索或验证免疫学指标和临床结局间的相关性。对免疫功能重建不全的患者，应进行规范的剂量探索试验，疗程至少为 12-24 周，应有一定时间段的治疗周期，以观察到 CD4 细胞计数的变化。

四、确证性临床试验

（一）试验目的

通过设计良好的临床试验，评价新药用于治疗艾滋病免

疫功能重建不全者的有效性和安全性，为上市注册提供证据。

（二）试验设计

根据确定的治疗目标和试验目的，选择相应的试验设计。无确证有效的上市药物的情况下，首选随机、双盲、安慰剂对照的试验设计，确证试验药物的绝对疗效。如有临床确证有效药物上市并建立治疗金标准后，可以考虑采用阳性对照、非劣效设计，非劣效界值取值参考相关指导原则。

在估算样本量时，应阐述有效性研究假设，提供样本量估算参数及其依据，以确保估算的样本量在评价有效性时能够提供足够的检验效能。临床试验的统计分析应符合 ICH E9 以及 E9 (R1) 的相关要求。

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：CD4 细胞计数(如 50~200/ μ L、200~350/ μ L)，参与者年龄等。

（三）试验人群

艾滋病免疫功能重建不全的诊断应符合最新公认的临床诊疗指南要求。根据目标人群规定明确的入选、排除标准。关注以下问题：

入组标准中应对抗逆转录病毒治疗时间进行规定。可选

择稳定接受抗逆转录病毒治疗 4 年以上，外周血病毒载量持续低于检测下限超过 3 年的患者。研究发现，参与者接受抗逆转录病毒治疗的时间可能影响 CD4 细胞增长的幅度。HIV 感染者在接受抗逆转录病毒治疗 4 年后，CD4 细胞的生长将进入速率降低的平台期。

应关注基线 CD4 细胞计数，可能会影响试验结果或其解读。目前我国《艾滋病免疫功能重建不全者临床诊疗专家共识(2023 年版)》中，对免疫功能重建不全采用 350/uL 阈值。基线 CD4 细胞计数水平不同，对治疗的应答可能不同。

基线年龄较大是免疫功能重建不全者的重要危险因素，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。胸腺作为免疫器官，产生与细胞免疫有关的 T 淋巴细胞。胸腺出生后继续发育，进入青春期后，胸腺开始退化、萎缩。研究表明胸腺上皮的淋巴组分 35~45 岁期间每年减少约 3%，此后每年减少约 1%。

（四）临床试验干预

在无确证有效治疗药物上市的情况下，推荐使用安慰剂对照。阳性对照选择应符合 ICH 相关指导原则。

试验药物的剂量选择及用药间隔等应有充分依据。药物的治疗周期和随访周期应根据其临床定位、作用机制和已有

研究数据综合确定，并规定观察的频次以及每次访视时间点。

根据新药的临床定位，如为长期治疗药物，为更好观察药物疗效，根据 CD4 细胞恢复速率以及免疫功能重建不全者的疾病进展，可考虑 48 周的治疗周期。

如为有限疗程治疗药物，应有尽可能长的治疗周期使 CD4 细胞稳定增长，并进行一定时间的停药后随访，确保停药后疗效的持续性。随访时间应足够长，观察不良事件的情况以充分评估安全性，以及获得最重要的临床结局（如机会性感染和/或死亡等）。

（五）有效性评价

对免疫功能重建不全者，首先推荐临床结局的改善，包括疾病进展和/或死亡，可体现延长生存期、延缓疾病进展的临床获益。根据目前 HIV 感染的疾病转归和抗逆转录病毒治疗应用情况，可能需要较大的样本量和较长的随访周期。

有循证证据显示，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，主要包括机会性感染、非艾滋病并发症及死亡。且免疫功能重建不全者治疗后 CD4 细胞计数每增加 50/ μL ，对应临床结局风险均有降低（推荐强度 B，证据级别 2b）。因而，也可选择 CD4 细胞计数的变化作为主要疗效指标。具体指标方面可选择某时间点 CD4 细胞计数恢

复至正常的参与者比例，或 CD4 细胞计数较基线的变化。但应关注，CD4 细胞计数恢复至正常的参与者比例和 CD4 细胞计数较基线的变化组间差异不仅应有统计学意义，还应关注临床价值。根据现有信息，通常 CD4 细胞计数增加不低于 100 个/ul 可接受，后续可根据流行病学数据和临床试验数据进一步更新。采用其他具有临床意义的界值应有充分的依据。如选择 CD4 细胞计数恢复至正常的参与者比例，其具有临床意义的界值，建议提前与监管机构进行沟通。

同时，也应关注 CD4 细胞每次测量值可能的自然变化范围及影响因素。如选择 CD4 细胞计数的变化作为主要疗效指标，建议采用中心实验室检测，同时方案中明确规定检测方法、检测试剂盒、检测时限等，尽可能降低其他混杂因素对细胞计数变化的影响，确保细胞计数检测的准确性。并应关注生物样本在采集、运输、储存以及检测中的安全性。选择 CD4 细胞计数的变化作为主要疗效指标的临床试验，临床结局的观察同样重要。如采用 CD4 细胞计数的变化作为主要疗效指标，应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。

关键次要终点：CD4/CD8 比值的改善；

其他次要终点指标应包括：（1）某时间点 CD4 细胞计数的变化（CD4 细胞计数恢复至正常的参与者比例或 CD4 细

胞计数较基线的变化或 CD4 细胞计数较基线增加一定阈值的参与者比例，如 CD4 细胞计数增加 $\geq 50/\mu\text{L}$ 或 $100/\mu\text{L}$ 的参与者比例); (2) HIV RNA 持续低于检测下限的参与者比例; (3) 临床事件的发生率 (包括机会性感染、恶性肿瘤、非艾滋病并发症和死亡)。

(六) 安全性评价

应随访足够长的时间，观察不良事件的情况，包括不良事件 (AE)、严重 AE (SAE)、重度 AE、药物相关 AE、导致退出研究的 AE、整个治疗期间的 AE 发生率等。以及临床实验室参数和生命体征的值以及相对于基线的变化。

除常规安全性监测指标外，需针对药物以及适应症特点制定相应观察项目。同时针对品种的已确定风险、潜在风险等制定相应的风险控制措施。艾滋病免疫功能重建不全的患者 CD4 细胞长期低于正常水平，应特别关注机会性感染、恶性肿瘤的风险; 治疗新药如作用于免疫系统增强免疫，应特别关注其他免疫细胞、细胞因子的情况，监测是否出现异常的过度免疫增强。

估算样本量时同时也应符合安全性评价的要求。根据艾滋病免疫功能重建不全者的流行病学数据、预后特点，综合考虑安全性样本量的要求。

五、参考文献

[1]中华医学会感染病学分会艾滋病丙型肝炎学组. 艾滋病免疫功能重建不全者临床诊疗专家共识(2023 版)[J]. 中华传染病杂志,2024,42(1):3-13.

[2]RB-SILVA R, GOIOS A, KELLY C, et al. Definition of immunological nonresponse to antiretroviral therapy: a systematic review [J]. J Acquir Immune Defic Syndr, 2019, 82(5): 452-461. DOI: 10.1097/QAI.0000000000002157.

[3]Haynes BF , Sempowski GD , Wells A F , et al. The human thymus during aging[J]. Immunologic Research: A Selective Reference to Current Research and Practice, 2000, 22(2-3):253-261.

[4]OPPORTUNISTIC INFECTIONS PROJECT TEAM OF THE COLLABORATION OF OBSERVATIONAL HIV EPIDEMIOLOGICAL RESEARCH IN EUROPE IN EUROCOORD, YOUNG J, PSICHOGIOU M, et al. CD4 cell count and the risk of AIDS or death in HIV-Infected adults on combination antiretroviral therapy with a suppressed viral load: a longitudinal cohort study from COHERE [J]. PLoS Med, 2012, 9(3): e1001194. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001194.

[5]SERRANO-VILLAR S, SAINZ T, LEE SA, et al. HIV-infected individuals with low CD4/CD8 ratio despite effective antiretroviral therapy exhibit altered T cell subsets, heightened CD8+ T cell activation, and increased risk of non-AIDS morbidity and mortality [J]. PLoS Pathog, 2014, 10(5): e1004078. DOI: 10.1371/journal.ppat.1004078.

[6]SERRANO-VILLAR S, WU KL, HUNT PW, et al. Predictive value of CD8+ T cell and CD4/CD8 ratio at two years of successful ART in the risk of AIDS and non-AIDS events [J]. EBioMedicine, 2022, 80: 104072. DOI: 10.1016/j.ebiom.2022.104072.