

HPTN 058

评价药物治疗对注射阿片类制剂人群预防 HIV 感染和死亡效果的 III 期随机对照临床试验

HIV 预防试验网络研究 (HPTN)

资助单位:

美国国立变态反应与传染病研究所艾滋病处

美国国立药物滥用研究所

美国国立精神卫生研究所

美国国立卫生研究院

药物供应商:

Reckitt Benckiser 制药公司

IND #73,797 (艾滋病处提供)

美国国立变态反应与传染病研究所艾滋病处文档号#10144

研究方案主席:

David Metzger, PhD

美国费城宾夕法尼亚大学

University of Pennsylvania

Philadelphia, PA USA

研究方案副主席:

Brooks Jackson, MD, MBA

约翰·霍普金斯大学医学院

Johns Hopkins University

School of Medicine

Baltimore, MD USA

研究现场:

中国新疆维吾尔自治区疾病预防控制中心

中国广西壮族自治区疾病预防控制中心

泰国清迈卫生科学研究所

Research Institute for Health Sciences

Chiang Mai, Thailand

邵一鸣 MD, PhD

中国疾病预防控制中心性病艾滋病中心

Yiming Shao, MD, PhD

**Chinese Center for Disease Control and
Prevention
National Center for AIDS/STD Control and
Prevention**

Beijing, China

Apinun Aramrattana, MD, PhD

泰国清迈大学医学系

Chiang Mai University

Faculty of Medicine

Chiang Mai, Thailand

最终版本 2.0

2008年9月16日

HPTN 058

评价药物治疗对注射阿片类制剂人群预防 HIV 感染和死亡效果的 III 期随机对照临床试验

目 录

缩略词列表..... IV

研究协议小组名单..... VII

研究人员签署页..... X

研究方案大纲..... 1

研究设计和随机化流程图..... 3

1.0 介绍..... 4

 1.1 背景..... 4

 1.1.1 既往有关治疗的研究..... 5

 1.1.2 丁丙诺啡、丁丙诺啡/纳诺酮的药理作用..... 5

 1.1.3 丁丙诺啡、丁丙诺啡/纳诺酮的临床作用..... 6

 1.1.4 丁丙诺啡、丁丙诺啡/纳诺酮滥用的可能性..... 7

 1.1.5 丁丙诺啡的安全性..... 7

 1.2 基本原理..... 8

 1.2.1 扩大治疗选择..... 10

2.0 研究目标和设计..... 10

 2.1 首要目标..... 10

 2.2 次要目标..... 11

 2.3 研究设计..... 11

 2.3.1 安全性与可行性研究阶段..... 12

 2.3.2 安全性和可行性研究阶段的评估..... 13

3.0 研究人群..... 14

 3.1 纳入标准..... 14

 3.2 排除标准..... 14

 3.2.1 女性与避孕..... 15

 3.3 招募场所及过程..... 15

 3.4 筛选和招募程序..... 16

 3.5 参加者保持..... 17

 3.5.1 失访..... 17

 3.6 参加者退出..... 18

4.0 研究治疗/干预..... 18

 4.1 依从性..... 18

 4.2 咨询干预的介绍..... 18

 4.2.1 咨询员选择与培训..... 19

4.2.2 持续一段时间的每月咨询	19
4.3 药物干预介绍	19
4.3.1 丁丙诺啡/纳洛酮的剂型规格和服用方法	20
4.4 毒性管理	23
4.4.1 暂时停药与剂量调整的标准	23
4.4.2 研究过程中女性参加者怀孕的考虑	24
4.5 合并用药	24
5.0 研究步骤	25
5.1 筛查访问	25
5.2 随机化分组	26
5.3 干预访问	27
5.3.1 丁丙诺啡/纳洛酮服药访问	27
5.3.2 减少毒品和危险的咨询访问	27
5.3.3 每月咨询访问	27
5.4 安全性阶段的评估	27
5.5 整个研究期间的评估	28
5.5.1 第 26 周和 52 周访问	28
5.5.2 第 78、104、130 和 156 周访问	29
5.6 临时访问	29
6.0 安全性监测和不良事件报告	29
6.1 安全性监测	29
6.2 不利事件报告要求	30
6.3 社会危害监测和报告要求	31
7.0 统计学考虑	32
7.1 研究设计	32
7.2 终点	33
7.2.1 首要终点	33
7.2.2 次要终点	33
7.3 安全性研究阶段评估	33
7.4 样本量、效果大小和研究对象自然增长	34
7.4.1 样本量	34
7.4.2 效果大小	35
7.4.3 研究对象自然增长	36
7.5 随机分组	36
7.6 期间分析	36
7.7 数据分析	37
7.7.1 主要分析	37
7.7.2 其他分析	37
8.0 人类保护考虑	38
8.1 伦理审查	38
8.2 知情同意	38
8.3 风险	39
8.4 利益	39
8.5 激励机制	40
8.6 保密	40
8.7 传染病报告要求	40

8.8 终止研究.....	40
9.0 实验室样品和生物危害控制.....	41
9.1 现场实验室样本.....	41
9.2 网络实验室样本.....	41
9.3 质量控制和质量保证程序.....	42
9.4 样本保存和用于将来的研究.....	42
9.5 生物危害控制.....	42
10.0 管理步骤.....	42
10.1 研究启动.....	42
10.2 研究协调.....	43
10.3 研究监督.....	43
10.4 研究方案依从性.....	44
10.5 调查员记录.....	44
10.6 研究资料使用与发表.....	44
11.0 参考文献.....	45
附录.....	54
附录 I-A: 项目实施程序和评估时间表（正式研究）.....	55
附录 II-A: HIV 抗体检测流程－筛查.....	59
附录 II-B: HIV 抗体检测流程－随访.....	60
附录 III-A: 安全性研究阶段筛查知情同意书样本.....	61
附录 III-B: 安全性研究阶段参加者入组知情同意书样本.....	66
附录 III-C: 主研究阶段筛查对象知情同意书样本.....	73
附录 III-D: 主研究阶段入组知情同意书样本.....	78
附录 III-E: 血样保存及未将来知情同意书样本.....	84
附录 IV: 研究现场转诊信息.....	87
附录 V: HPTN058 项目均衡性——两种干预方法比较.....	89
附录 VI: HPTN 058 不良事件报告及存档要求*.....	91

缩略词列表

AE	adverse event
不利事件	
AIDS	acquired immunodeficiency syndrome
获得性免疫缺陷综合症	
ALT	alanine aminotransferase
丙氨酸转氨酶	
ART	antiretroviral therapy
抗逆转录病毒治疗	
BUP/NX	buprenorphine/naloxone
丁丙诺啡/纳洛酮	
CARES	China Comprehensive AIDS Response
中国艾滋病综合示范区	
CBC	complete blood count
全血细胞计数	
CDC	US Centers for Disease Control and Prevention
美国疾病预防控制中心	
CDTC	Chiang Mai Drug Dependence Treatment Center
清迈毒品依赖治疗中心	
CNS	central nervous system
中枢神经系统	
CORE	HPTN Coordinating and Operations Center (Family Health International)
HPTN 协调和操作中心	
COWS	Clinical Opiate Withdrawal Scale
临床阿片戒断症状评价量表	
CRPMC	Clinical Research Products Management Center
临床研究产品管理中心	
DAIDS	Division of AIDS
艾滋病处	
DSMB	NIAID Data and Safety Monitoring Board
NIAID 数据和安全监督委员会	
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition
精神疾病诊断和统计手册, 第四版	
EAE	Expedited Adverse Event
快速报告的不利事件	
EC	Ethics Committee
伦理委员会	
EDTA	Ethylenediaminetetraacetic Acid
依地酸	
FDA	US Food and Drug Administration
美国食品和药品管理局	
HBV	hepatitis B virus
乙型病毒性肝炎	
HCV	hepatitis C virus
丙型病毒性肝炎	
HIV	human immunodeficiency virus
艾滋病病毒	

HPTN	HIV Prevention Trials Network
HIV 预防试验网络	
IATA	International Air Transport Association
国际航空运输协会	
ICH	International Conference on Harmonization
国际协调委员会	
IDU	injection drug user
静脉吸毒者	
IFA	immunofluorescence assay
免疫荧光试验	
IND	investigational new drug
研究的新药品	
IRB	Institutional Review Board
机构审查委员会	
IUD	intrauterine device
宫内节育器	
LAAM	Levo-alpha-acetyl-methadol
左旋 α -乙酰美沙酮	
LDMS	Laboratory Data Management System
实验室数据管理系统	
LL	local laboratory
现场实验室	
mL	milliliter
毫升	
NDA	new drug application
新药申请	
NIAID	US National Institute of Allergy and Infectious Diseases
美国国立变态反应与传染病研究所	
NIDA	US National Institute on Drug Abuse
美国国立药物滥用研究所	
NIH	US National Institutes of Health
美国国立卫生研究院	
NL	HPTN Network Laboratory (Johns Hopkins University)
HPTN 网络实验室 (约翰·霍普金斯大学)	
PSRT	Protocol Safety Review Team
研究协议安全审查小组	
QA	quality assurance
质量保证	
RCC	Regulatory Compliance Center
规章服从中心	
RIBA	Recombinant Immunoblot Assay
重组免疫印迹测定	
RNA	ribonucleic acid
核糖核酸	
SAE	Serious Adverse Event
严重不利事件	
SDMC	Statistical Center for HIV/AIDS Research & Prevention
统计和数据管理中心	

SMC	Study Monitoring Committee
研究监督委员会	
SOP	Standard Operating Procedures
标准操作程序	
SSP	study-specific procedures
研究特定的程序	
VCT	voluntary counseling and testing
自愿咨询和检测	
WB	Western Blot
蛋白印迹法	

研究协议小组名单

HPTN 058: 评价药物治疗对注射阿片类制剂人群预防 HIV 感染和死亡效果的 III 期随机对照临床试验

研究方案主席

David Metzger, PhD
University of Pennsylvania
Center for Studies of Addiction
3900 Chestnut Street
Philadelphia, PA 19104 USA
Phone: 215-746-7346
Fax: 215-746-7377
dsm@mail.med.upenn.edu

研究方案副主席

Brooks Jackson, MD
Johns Hopkins University Dept of Pathology
420 600 N. Wolfe Street
Baltimore, MD 21287 USA
Phone: 410-614-4966
Fax: 410-614-2907
bjackso@jhmi.edu

David D. Celentano, ScD
Department of Epidemiology
Johns Hopkins School of Hygiene & Public Health
615 North Wolfe Street, Suite E-6008
Baltimore, MD 21205 USA
Phone: 410-955-1356
Fax: 410-955-1383
dcelenta@jhsph.edu

邵一鸣, MD
性病艾滋病预防控制中心首席研究员
27 Nanwei Road Xuanwu District
Beijing 100050 P.R. China
Phone: 86-10-63166184
Fax: 86-10-63154638
yshao@public3.bta.net.cn

Apinun Aramrattana, MD, PhD
Assistant Professor
Department of Family Medicine
Faculty of Medicine
Chiang Mai University
Chiang Mai Thailand
Phone: 66 53 221 966
Fax: 66 53 221 849
apinun@mail.med.cmu.ac.th

艾滋病处医学官员

David Burns, MD, MPH
Division of AIDS/NIAID/NIH
6700-B Rockledge Drive
Room 5249 MSC 7628
Bethesda, MD 20892
Phone: 301-435-8896

Fax: 301-402-3684
burnsda@niaid.nih.gov

中国现场研究人员

刘伟, MD
广西艾滋病预防控制中心
80 Taoyuan Road
Nanning, Guangxi 530021 CHINA
Phone: 86-771-532-7110
Fax: 86-771-531-6432
gxhptn@gx163.net

符丽萍, MD
新疆维吾尔自治区疾病预防控制中心
Jian Quan First Street, # 141
Urumqi, Xinjiang CHINA 830002
Phone: 86 991 385 0327
Fax: 86 991 385 0327
flpxj@mail.xj.cninfo.net

泰国现场研究人员

Thira Sirisanthana, MD
Faculty of Medicine
Director, Research Institute for Health Sciences
Chiang Mai University
Chiang Mai Thailand
Phone: 66 53 221 966
Fax: 66 53 221 849
ssirisan@mail.med.cmu.ac.th

Vu Minh Quan, MD Assistant Professor
Infectious Diseases Program
Department of Epidemiology
Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health
615 North Wolfe Street, Room E-6546
Baltimore, MD 21205
Phone: (66) 8 10 23 23 20 (Thailand)
(84) 94 686 1020 (Vietnam)
Fax: (66) 53 89 22 98
vquan@jhsph.edu

Manit Srisurapanont, M.D.
Professor of Psychiatry
Department of Psychiatry
Faculty of Medicine
Chiang Mai University
Chiang Mai Thailand
Phone: 66 53 945 422
Fax: 66 53 945 426 or 66 53 217 144
msrisura@mail.med.cmu.ac.th

研究方案统计学家

Deborah Donnell, PhD
SCHARP-FHCRC
1100 Fairview Avenue N, LE-400
Seattle, WA 98109 USA
Phone: 206-667-5661
Fax: 206-667-4812
deborah@scharp.org

HPTN SDMC 项目经理

Huguette Redinger
SCHARP-FHCRC
1100 Fairview Avenue N, L-500
Seattle, WA 98109-1024 USA
Phone: 206-667-7749
Fax: 206-667-6812
redinger@scharp.org

HPTN 核心研究方案专家

Scott Mitchell Rose
Family Health International
2224 E. Hwy 54
Durham, NC 27713 USA
Phone: 919-405-1447
Fax: 919-544-0207
srose@fhi.org

Nirupama Sista, PhD
Family Health International
2224 E. Hwy 54
Durham, NC 27713 USA
Phone: 919-544-7040, ext. 11590
Fax: 919-544-0207
nsista@fhi.org

Bonnie J. Dye, MPH
Family Health International
2224 E. Hwy 54
Durham, NC 27713 USA
Phone: 919-544-7040 ext 11379
Fax: 919-544-0207
bdye@fhi.org

药物联系人

R. Edward Johnson, PharmD
Reckitt Benckiser Pharmaceuticals, Inc.
10710 Midlothian Pike, Suite 430
Richmond, Virginia 23235 USA
Phone: 804-379-1090 ext 7089
Fax: 804-3791215
ed.johnson@reckittbenckiser.com

研究方案药剂师

Katie Shin, Pharm D
DAIDS Pharmaceutical Affairs Branch
6700-A Rockledge Drive Room 42A 197
Bethesda, MD 20892-7626 USA
Phone: 301-896-4051
Fax: 301-402-1506

kashin@niaid.nih.gov

HPTN 网络实验室代表

Paul Richardson, MSc
Johns Hopkins University
600 N. Wolfe St. Pathology 313
Baltimore, MD 21287 USA
Phone: 410-502-0435
pricha18@jhmi.edu
William Clarke
Johns Hopkins School of Medicine
Department of Pathology
401 North Broadway, Weinberg 2327
Baltimore, MD 21231-2410 USA
Phone: 410-502-7692
Fax: 410-502-1493
wclarke@jhmi.edu

约翰·霍普金斯大学代表

Greg Lucas, MD, PhD
School of Medicine
1830 E. Monument Street, Room 421
Baltimore, MD 21287 USA
Phone: 410-614-0560
Fax: 410-955-7889
glucas@jhmi.edu

Shenghan Lai, MD, PhD
Bloomberg School of Public Health
615 N Wolfe Street, E7142
Baltimore, MD 21205 USA
Phone: 410-614-4837
Fax: 410-955-1836
shlai@jhsph.edu

研究方案顾问

Robert Ali
World Health Organization
Dept. of Clinical and Experimental Pharmacology
Room S337, Medical School South
University of Adelaide
Adelaide SA 5005 Australia
Phone: 61-8-8274-3380
Fax: 61-8-8303-8059
robert.ali@adelaide.edu.au

Jack D. Blaine, MD
National Institute of Drug Abuse
6001 Executive Blvd, MSC 5197
Bethesda, Maryland 20892-9561 USA
Phone: 301-443-2246
jblaine@nida.nih.gov

Scott Burriss
Temple University Beasley School of Law
1719 N. Broad Street
Philadelphia, PA 19122
Tel: 215-204-6576
Fax: 215-204-1185

scott.burris@astro.temple.edu

OCSO 代表

Bariatu Smith
National Institute of Allergy and Infectious Diseases
6700 B Rockledge Drive
Bethesda, MD 20892 USA
Phone: 301-496-8200
Fax: 301-896-0315
smithba@niaid.nih.gov

Lynnea Ladouceur, MPH
Health Specialist
NIH/NIAID
Division of AIDS, Office of Clinical Site Oversight
6700-B Rockledge Drive, Room 5237
Bethesda, MD 20817 USA
Phone: 301.594.8019 Fax: (301) 402-3171
ladouceurl@niaid.nih.gov

研究人员签署页

HPTN 058: 评价药物治疗对注射阿片类制剂人群预防 HIV 感染和死亡效果的III期随机对照临床试验

版本: 2.0, 日期: 2008 年 9 月 16 日

一个艾滋病预防试验网络(HPTN)研究, 由以下单位资助:

美国国立变态反应与传染病研究所艾滋病处

美国国立精神卫生研究所

美国国立药物滥用研究所

美国国立卫生研究院

药物赞助商:

Reckitt Benckiser 制药有限公司

IND # 73,797 (艾滋病处提供)

美国国立变态反应与传染病研究所艾滋病处文档号#10144

我, 作为记录的研究人员, 同意遵照研究方案进行本次研究。我将履行我已经签署的 FDA 法规 1572 款记录的研究人员中列出的研究人员义务。从研究用药因本研究结果被批准上市开始, 所有研究资料至少保存 2 年, 除非 DAIDS、药品供应商 Reckitt Benckiser 制药有限公司或艾滋病预防试验网络协调和中心另有特殊要求。如果没有提出上市申请, 或者上市申请没有被批准, 从 FDA 通知停止药物研究开始保存研究资料两年。研究结果发表遵守 HPTN 政策。所有报告、摘要、或者原稿都要在发表前提交 HPTN 论文审查委员会、艾滋病处和 Reckitt Benckiser 制药有限公司审阅。

我已经阅读并且理解了研究人员工作手册的内容, 包括研究产品潜在的危險和药物副反应, 并且保证所有合作人员、同事、和研究项目雇员, 并告知他们在研究中的工作职责。

记录的研究人员姓名

记录的研究人员签名

日期

研究方案大纲

HPTN 058: 评价药物治疗对注射阿片类制剂人群预防 HIV 感染和死亡效果的III期随机对照临床试验

目的: 比较在注射阿片类制剂人群中使用丁丙诺啡/纳洛酮复方制剂(BUP/NX)52周的药物治疗干预合并毒品及危险降低咨询（简称替代治疗）同丁丙诺啡/纳洛酮复方制剂短期戒毒合并毒品及危险降低咨询（简称戒毒治疗）两组之间通过降低毒品使用和有关的危险行为来预防HIV传播和死亡的效果。

设计: III期、多中心、两组、非盲、随机对照临床试验。首先，每个现场先进行50名参加者的安全性和可行性研究。

研究人群: 研究对象是从社区招募来的符合合格性标准的 HIV 阴性的阿片类依赖的静脉吸毒者。

研究样本量: 1500 个阿片类依赖的静脉吸毒者。

治疗方案: 合格的、HIV 阴性阿片类依赖的自愿者按照 1: 1 的比例随机分配到下列两个研究组之一。

研究组	干预
替代治疗组 N=750	<ul style="list-style-type: none">● 每天舌下含服丁丙诺啡/纳洛酮复方制剂至 21 天（直到剂量稳定），然后每周三次，共计 52 周；加● 前 12 周每周进行一次关于减少毒品使用和 HIV 危险行为的个人咨询，接下来每 4 周进行一次每月咨询，直至 52 周结束。
戒毒治疗组 N =750	<ul style="list-style-type: none">● 舌下含服丁丙诺啡/纳洛酮复方制剂的短期戒毒治疗, 第 26 周可能再次给予短期戒毒治疗；加● 前 12 周每周进行一次关于减少毒品使用和 HIV 危险行为的个人咨询，接下来每 4 周进行一次每月的个人咨询，直至 52 周结束。

两个研究组都采用基于循证干预措施的降低毒品和危险的咨询。由经过培训的成瘾/预防咨询员来进行咨询，着重于达到并维持减少毒品使用和预防 HIV 感染的个体化目标。

研究持续时间: 本研究累计持续 4 年半左右。每个现场最初的安全性和可行性研究阶段大约需要 30 周，其中 26 周用于招募 50 名目标参加者，4 周用于完成最后的安全性阶段的评估。安全性和可行性研究阶段后主研究的自然增长期为 104 周。根据入组时间，研究者将被随访 104 周至 156 周。在研究初始和每隔 26 周进行行为学和血清学评估。

首要目标: 阿片类制剂依赖的参加者 52 周服用丁丙诺啡/纳洛酮复方制剂的替代合并咨询治疗与短期丁丙诺啡/纳洛酮复方制剂戒毒合并咨询治疗组相比是否可以达到降低长期(104 周)的累计 HIV 发病率和死亡。

次要目标:

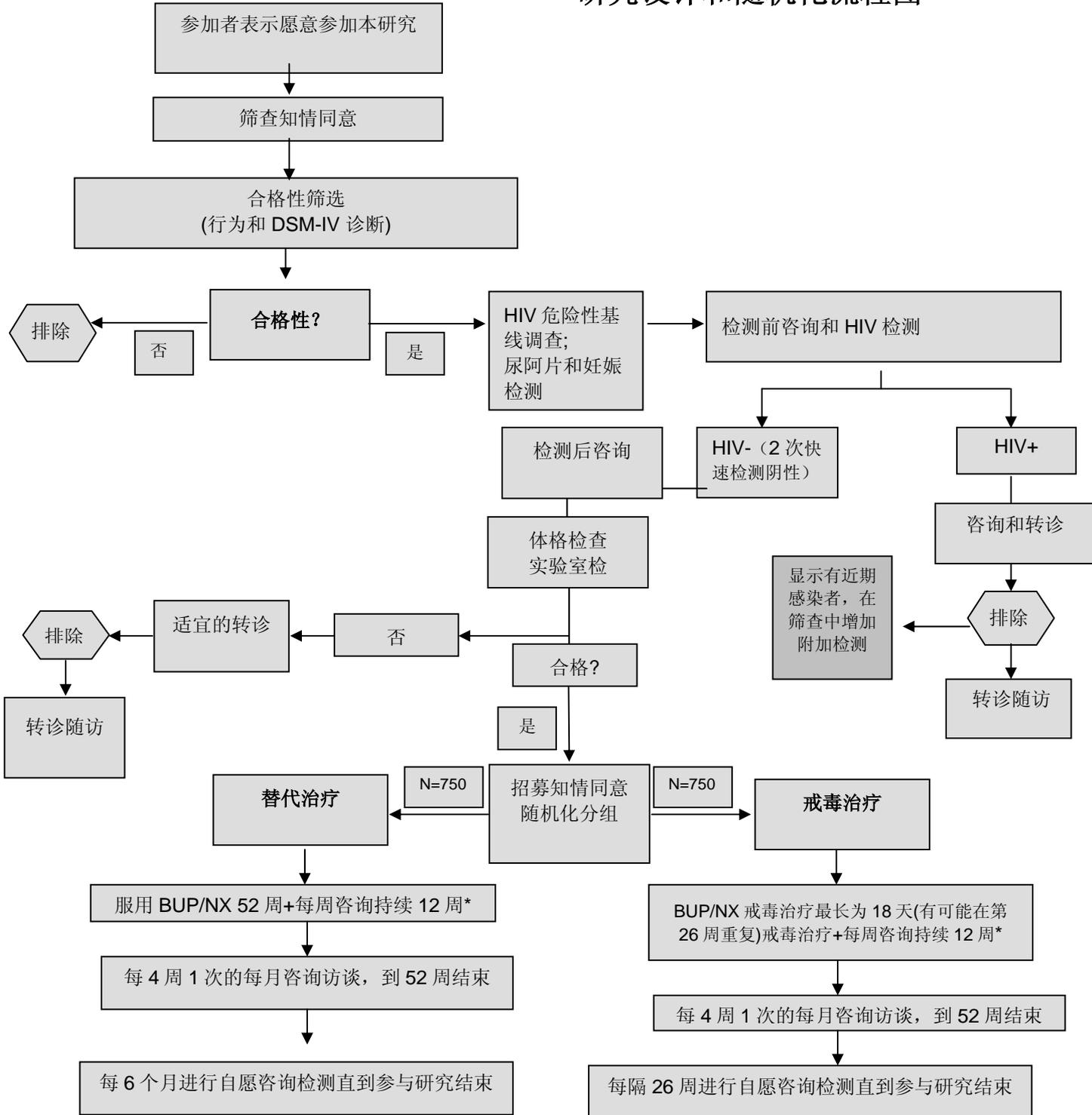
1. 与短期戒毒组相比，了解替代治疗组是否降低了平均 HIV 发病率和死亡；是否降低了第 52 周和第 156 周 HIV 发病率和死亡。
2. 与短期戒毒组相比，了解替代治疗组是否减少了平均 HIV 发病率和死亡；以及第 52 周，104 周和第 156 周 HIV 发病率。
3. 比较两组的平均死亡率；和第 52、104、156 周的死亡率。
4. 比较两组参加者自我报告注射频率、毒品和性相关的 HIV 危险行为。
5. 比较两组自我报告和尿检使用毒品的频率。

研究现场： 本研究将在中国广西和新疆以及泰国清迈 HPTN 现场进行；可根据现场选择其他现场。

招募

-28 天 to -1 天

研究设计和随机化流程图



*包括降低危害咨询

1.0 介绍

药物滥用和艾滋病毒感染/艾滋病是全球性的卫生问题。目前，在 114 个国家都报道有静脉吸毒和艾滋病毒感染的共同流行。在东欧、中亚、东亚、南亚和东南亚的部分地区、北非、中东、南欧以及南、北美的部分地区，静脉吸毒已经成为 HIV 传播的主要方式。静脉吸毒人群中 HIV 的流行特点一般是快速的并往往是爆发性流行的。据报道，许多国家 HIV 感染率在不到 1 年的时间从<5%上升至>40%¹。如丙型肝炎和结核等一些疾病，以及其他社会经济损失都与静脉吸毒有着密切的联系。

有效预防静脉吸毒人群感染 HIV 是找到高危人群，并提供可以使他们的行为发生改变的方法，以降低该人群静脉吸毒、非静脉吸毒以及高危性行为。各个国家的阿片类药物治疗的方法都不相同，但是大多数的治疗方案都基于减少毒品使用频率的原则，从而使成瘾性和主动寻求毒品有关的危险最小化，最终目标使静脉吸毒者戒毒和回归社会。HPTN058 研究设计就是要比较两种治疗方法对预防静脉吸毒人群感染 HIV 的作用。

1.1 背景

本研究的主要目的是在阿片类制剂依赖的静脉吸毒者中，比较替代治疗——服用丁丙诺啡/纳洛酮复方制剂（Suboxone®）合并毒品和危险降低咨询的治疗组（以下简称替代治疗组）和戒毒治疗——短期戒毒合并毒品和危险降低咨询（以下简称戒毒组），通过减少毒品使用和相关高危行为来预防 HIV 感染的效果评价。本研究应用的干预措施包括生物医学和行为因素两个方面，因此包括药物干预（例如美沙酮）和咨询的治疗毒品滥用的研究。

鉴于丁丙诺啡/纳洛酮复方制剂在帮助病人减少或戒断阿片类毒品使用方面的安全性和有效性，本研究选用丁丙诺啡/纳洛酮复方制剂作为药物治疗制剂。2002 年 10 月 8 日美国食品和药品监督管理局批准了丁丙诺啡/纳洛酮复方舌下含服剂用于治疗阿片类依赖。丁丙诺啡是替代阿片类毒品的有效成分；如果阿片类依赖者注射丁丙诺啡/纳洛酮复方制剂，纳洛酮可以通过迅速出现的戒断症状来减少误用的可能(请参照 Suboxone®包装说明书了解更多信息)。基于它的安全性、易于管理的给药时间和很少的误用带来的危险方面考虑，选择丁丙诺啡/纳洛酮复方制剂作为治疗药物。因而，在治疗阿片类依赖者和减少海洛因注射者的 HIV 传播方面，丁丙诺啡/纳洛酮复方制剂可能是比美沙酮更容易接受的选择。下表对丁丙诺啡/纳洛酮复方制剂和美沙酮进行了比较。

BUP/NX	美沙酮
与海洛因或美沙酮相比，出现较少的阿片类作用	持续的阿片类作用(如:昏昏欲睡)
滥用可能性小，若注射诱发戒毒症状	可被滥用及注射
长效，用药次数少	要求每天服用
可在门诊服药	强调在专门的治疗中心服药
停药比美沙酮容易	停药不如 BUP/NX 容易
毒性小	毒性风险大
与 HIV 治疗药物可能有相互作用	与 HIV 治疗药物可能有相互作用

1.1.1 既往有关治疗的研究

自从 80 年代初首次发现艾滋病在静脉吸毒人群 (IDUs) 中流行以来, 针对 IDUs 已经采取了各种预防干预措施²⁻⁴。然而, 还没有哪个干预措施被广泛认可, 也没有哪个干预措施同药物滥用治疗那样经过全面的检验, 特别是美沙酮治疗。近 17 年来, 在澳大利亚、欧洲和美国进行的研究, 几乎无一例外的发现参加药物滥用治疗与降低 HIV 危险行为、降低 HIV 感染率和降低 HIV 发病率之间有关联⁵⁻⁸。以前的大多数研究已经检验了美沙酮疗法在海洛因静脉吸毒人群中的效果。这些研究结果显示, 持续使用美沙酮治疗 (一年或更长) 同预防 HIV 感染有关。研究表明, 药物滥用治疗的效果一定要以足够的治疗时间做保障。美国国家药物滥用研究所发布的药物滥用治疗指南指出, 为了达到效果, 最少应该保证 12 个月的治疗。

保护措施的机制看起来相当简单。获得有效治疗的参加者降低了吸毒的频率⁹⁻¹⁶。降低吸毒频率可以减少 40%-60% 吸毒相关的危险行为^{11, 16-20}。相应地, 吸毒相关危险行为的降低而减少了暴露于 HIV 的机会, 并降低了 HIV 感染^{18, 21-29}。有一项关于静脉吸毒者的研究表明, 参加美沙酮治疗的吸毒人群的 HIV 的发病率低于对照组的 6 倍²⁹。

许多研究还证明, 现行的吸毒者经过 HIV 咨询和检测以及行为危险降低干预, 其 HIV 危险行为会明显减少。某综述涵盖了美国国家药物依赖研究所资助的社区追踪研究方面发表的 36 篇文章的内容, 报道干预措施之前和之后 (6 个月), 吸毒频率和吸毒相关危险行为有明显的变化³⁰。这些研究中 26% 的参加者称他们不再静脉吸毒, 而那些仍然注射者称每月平均减少了 28 次注射。不到 19% 的静脉吸毒者重复使用注射器, 而 27% 则称已经停止重复使用注射器具。

实现和评价降低危险行为干预效果很重要的一个结果就是, 现行的吸毒者参加强化培训、咨询、HIV 检测和社区转诊, 这些活动至少与短期行为改变有关。重要的是, 强化干预与标准干预相比, 在减少吸毒或吸毒相关危险行为方面没有显著区别³¹。

在卡罗拉多州丹佛开展的一项研究中, 静脉吸毒者被随机分配到免费美沙酮治疗组或动机与危险降低咨询组³²。免费治疗组的参加者在美沙酮治疗中参加率较高并报告注射次数显著减少。但实际上, 两个组的参加者均减少了与注射相关的危险行为 (共用注射器) 且没有明显差别。随访期只有 6 个月, HIV 发病率太低而不能估计干预措施对新发感染的影响。

1.1.2 丁丙诺啡、丁丙诺啡/纳诺酮的药理作用

丁丙诺啡是吗啡生物碱二甲基吗啡的衍生物³³, 自 20 世纪 70 年代以来, 许多国家将丁丙诺啡作为注射和舌下含服的止痛剂。作为止痛剂, 丁丙诺啡的止痛效果大约是吗啡的 25-50 倍³⁴⁻³⁶。丁丙诺啡和吗啡注射给药时, 0.3mg 的丁丙诺啡所产生的止痛效果与 10mg 吗啡相当。

美沙酮和左旋 α -乙酰美沙酮是 μ -阿片受体全激动剂，而丁丙诺啡不同于美沙酮和左旋 α -乙酰美沙酮，它是一种 μ -阿片受体半激动剂³⁷。即，给予丁丙诺啡最大有效剂量时，丁丙诺啡产生的次一级最大效果相当于 μ -阿片受体全拮抗剂产生的最大效果。丁丙诺啡对 μ -阿片受体具有较高的亲合力和较低的内在活性^{38,39}。这种高亲合力使其非常难以被其它阿片受体拮抗剂从受体中取代。此外，丁丙诺啡从受体中分离非常慢，加之又具有高亲脂性^{40,41}；这两种因素导致了丁丙诺啡具有较长时间的活性。丁丙诺啡对 κ -阿片受体具有高亲合力，生物作用为拮抗剂⁴²⁻⁴⁴。

丁丙诺啡的口服生物利用率低⁴⁵，低于静脉用药效果的 10%，广泛地通过胃肠道和肝脏代谢⁴⁶。考虑到丁丙诺啡口服利用率低，非肠道注射用药形式不适于阿片类成瘾的治疗，舌下含服被认为是最适宜的阿片依赖治疗方式。早先的临床研究评价了丁丙诺啡舌下给药的安全性和功效。然而，最近有 2 种剂型的丁丙诺啡舌下含片问世：一种只含丁丙诺啡，另一种为丁丙诺啡和纳洛酮以 4:1 配制的复方剂（减少丁丙诺啡的滥用和非法使用）。丁丙诺啡含片的生物利用率据报道大约为 50%-65%⁴⁷，在稳定状态下，舌下含服的吸收率可能高一些⁴⁵。纳洛酮本身舌下含化的生物利用率较低⁴⁸。因此，在指导下舌下含服这种合剂时，纳洛酮不会影响丁丙诺啡的治疗效果。然而，如果阿片依赖者注射丁丙诺啡/纳洛酮时，纳洛酮成分就可能产生戒断症状和体征。

1.1.3 丁丙诺啡、丁丙诺啡/纳洛酮的临床作用

Jasinski 等⁴⁹ 研究人员在 1978 年发表的临床研究结果激发了人们的兴趣，提示丁丙诺啡治疗阿片依赖者有作用。其后 25 年，许多医学实验室和临床治疗研究项目，进行了丁丙诺啡在不同时间和使用不同的用药方案的研究，证明了丁丙诺啡用于阿片类替代药物治疗的有效性和安全性⁵⁰⁻⁵⁷。最近以政府部门为基础发起的丁丙诺啡和丁丙诺啡/纳洛酮舌下含片临床试验显示了丁丙诺啡在研究范例中的有效性和安全性⁵⁸⁻⁶⁰。

近期一项双盲安慰剂对照临床试验证实了丁丙诺啡/纳洛酮替代疗法的有效性。与安慰剂组相比，丁丙诺啡/纳洛酮组或丁丙诺啡组的参加者阿片类尿检阴性比例高 3 倍。由于治疗组效果极为明显，此双盲研究提前完成。在随后的 48-52 周的开放式研究中，经多重测定，阿片类尿检阴性比例为 35.2%到 67.4%（总体在 50-60%）⁶⁰。其他几个关于丁丙诺啡/纳洛酮合用与丁丙诺啡单用临床试验中治疗有效率亦与本研究相似。但是，有关用丁丙诺啡戒毒治疗和复吸的长期效果观察的研究报道还很少⁶¹。

丁丙诺啡较高治疗剂量(舌下含片大约 12-16mg/天)的激动效果与每天 60mg 美沙酮相当⁶²⁻⁶⁷。作为半激动剂，丁丙诺啡的效果在有限的剂量范围内存在剂量反应关系，在此范围外增加剂量效果没有相应增加。然而，药物代谢、吸收、分布和排泄有很大的个体差异，因此，服药剂量应个体化。而且，相同的 μ -阿片受体，半激动剂特性提供了丁丙诺啡最高的治疗效果和较高的安全界限。

临床上，起始治疗方案可采用丁丙诺啡或丁丙诺啡/纳洛酮复合剂⁶⁸、需要考虑吸毒者正在滥用的毒品种类（例如，海洛因、吗啡、美沙酮），距上次使用阿片类制剂的时间间隔和当前吸毒的剂量。一般来说，使用短效毒品（如海洛因）的吸毒者比使用长效毒品（如美沙酮）的吸毒者容易导入。有轻到中度戒断症状

的吸毒者比那些戒断症状重或最近（即 4-6 小时内）使用其它阿片类制剂的吸毒者导入容易；依赖程度低的吸毒者比依赖程度高的吸毒者导入容易。尽管需要较高的剂量，丁丙诺啡初始治疗剂量经典范围应为 4-8mg/天（即丁丙诺啡/纳洛酮复方剂一天一次 4 mg 到一天 2 次 8 mg）。第一天的服用剂量相当于 2-3 个成人的剂量是有用的。在随后时间将剂量提高到预期水平。

丁丙诺啡成为其它阿片类制剂和抑制戒断症状的有效替代药物，在某些情况下其半受体激动剂作用可能引发潜在的阿片类戒断症状。在临床前期^{34, 35, 69-71}和临床期^{72, 73} 研究项目中观察和证实了丁丙诺啡潜在的阿片类戒断症状。临床上很难判断这种作用的发生是与丁丙诺啡的用药剂量不足还是过量有关。

丁丙诺啡替代治疗特点是丁丙诺啡作用时间长。平均半衰期是 37 小时。在一些早先的研究中报道给予足够剂量的丁丙诺啡，每天一次即可到达效果^{22, 74-76}。这些发现在许多随后开展的临床试验中得到证实。近期研究表明隔天给药或者更低频率给药（即一周给药 3 次）也可以达到效果^{53, 77-91}。

丁丙诺啡突然停药会出现轻到中度的阿片类制剂戒断症状^{49, 72, 76, 92-94}。阿片类制剂戒断症状会在突然停药后头 3 天内出现，3-5 天达到高峰，大约在第 10-14 天回到原来的状态^{76, 93}。关于丁丙诺啡减量方案的经验很少。然而，一般来说，丁丙诺啡减量方案可参考美沙酮治疗经验。首选逐步减量而不是突然停药或迅速减量。采用多种精确剂量进度表；例如，每次减少 50% 剂量或相同间隔期减少相同剂量的丁丙诺啡^{68, 78}。

1.1.4 丁丙诺啡、丁丙诺啡/纳洛酮滥用的可能性

如同其它阿片类制剂一样，丁丙诺啡也可能被滥用。但是，如前所述，纳洛酮和丁丙诺啡复合剂的应用会减少丁丙诺啡临床滥用倾向。丁丙诺啡和纳洛酮不同配置比例(如：2:1, 4:1 和 8:1)、不同的研究对象(如非依赖、美沙酮维持治疗和吗啡稳定的)和丁丙诺啡/纳洛酮的不同给药途径(如舌下和肌肉注射)等方面的研究^{48, 60, 95-102} 已证实了上述论点。此外，许多研究证实纳洛酮成分不影响丁丙诺啡的疗效⁵⁸⁻⁶⁰。自 1983 年以来，许多国家^{84, 103-116} 报告了丁丙诺啡的滥用情况，在解释这些报告时也需要考虑丁丙诺啡的可利用性和合法、非法利用等因素。因此，丁丙诺啡滥用经常与其它阿片类制剂相比成本更低及可利用性更高有关。

1.1.5 丁丙诺啡的安全性

作为治疗阿片依赖的药物，丁丙诺啡与限制其应用的副作用无关。丁丙诺啡治疗阿片依赖报告的副作用包括：镇静作用、嗜睡、头痛、痛感、发汗、恶心、便秘、和其他 μ -阿片受体激动剂常见的典型症状^{76, 117-119}。在丁丙诺啡治疗过程中大多数副反应可耐受。与其药效特征一样，丁丙诺啡的安全性与半激动剂性质有关。特别是药物引起的严重呼吸抑制，如美沙酮、左旋 α -乙酰美沙酮和非法使用毒品如海洛因治疗可能出现该副反应，丁丙诺啡没有出现这种情况。甚至舌下含化 32mg 丁丙诺啡（校正生物利用率差异，比 0.3mg 肌注剂量高大约 70 倍）对于

非阿片依赖者仅引起呼吸功能的边界效应⁹⁰，12mg 静脉用药(服药者也是非阿片依赖者)显示高的安全边界范围¹²⁰。

已有丁丙诺啡混合使用其它毒品特别是中枢神经系统镇静剂如苯(并)二氮的死亡报告¹²¹⁻¹²⁴。这些报告来自于法国，法国于1996年批准使用丁丙诺啡，与其它国家相比，在法国更多的病人接受了丁丙诺啡治疗。在这些报告案例中，代表性的情况是将丁丙诺啡药片研磨成粉用于静脉注射。丁丙诺啡在法国得到广泛的应用，强制规定很少¹²⁵⁻¹²⁷，丁丙诺啡的限制甚至比美沙酮治疗还少，丁丙诺啡似乎成为美沙酮的安全替代品。在法国，从1994年到1998年，估计同丁丙诺啡相关的死亡是美沙酮相关死亡的1.4倍¹²¹。但是，就每年的死亡情况（除了1994年无死亡报告）来说，美沙酮引起的累积死亡率总是高于(高出范围：3.5-30倍)丁丙诺啡。以1998年为例，利用最后一年的数据，与丁丙诺啡有关的死亡人数是与美沙酮死亡有关人数的3倍多(丁丙诺啡13:美沙酮4)，但是接受丁丙诺啡治疗的病人人数(55,000)超过美沙酮治疗人数(5,360)的10倍。

1.2 基本原理

在要经过检验的预防模式中，静脉吸毒人群 HIV 感染是由个体使用毒品的行为驱动引发的。首次吸毒以及随后一系列吸毒事件最终导致感染 HIV。减少吸毒频率是阻断感染发生的有效干预措施。干预时间足够长（估计至少1年）可以发现 HIV 发病率的降低。这样的范例很直接，但是并未在随机试验中得到验证。病例对照研究、观察性研究和非随机 HIV 感染率和发病率研究结果的一致性说明了目前可利用的数据的效能。但是如果没有随机对照临床试验，吸毒行为、危险行为和 HIV 感染的减少就不能归结于治疗措施所致。最可能的备择假设就是接受治疗的吸毒者可能是那些更容易接受 HIV 预防信息的同一群体。有必要直接验证这种模式，HIV 预防临床试验网络（HPTN）在开展这种临床试验方面有着独特的地位，并能够提高对吸毒人员预防 HIV 的科学理解。

在很多地区，主要由静脉吸毒人群感染 HIV 并引发迅速传播。在泰国，俄罗斯和中国的 HPTN 项目现场，都有最直接的流行病数据的体现。在这些现场静脉吸毒人员 HIV 发病率高，新疆部分地区静脉吸毒者 HIV 感染率高达 80%¹²⁸，应予以高度重视。中国卫生部估计截止 2007 年底，在中国约有 700,000 HIV 感染者，其中 32% 的 HIV/AIDS 病例已被报告。这些 HIV 感染率的数据显示了在静脉吸毒人群 HIV 感染的集中爆发流行，而在非静脉吸毒人群的传播不明显。与此同时，估计的 HIV 血清阳性率在静脉吸毒人群中为 20-70%，在孕产妇哨点的孕妇为 1-2%。在 HPTN033 研究中 HIV 感染率在新疆现场为 29%，广西为 25%（研究对象筛查时），发病率在新疆为 8.8/100 人年，广西为 3.1/100 人年。

NIDA 从泰国清迈药物依赖治疗中心入组了 1865 吸毒者进行 HIV 感染率的研究，其中 879 名静脉吸毒者的 HIV 感染率为 35.2%，显示静脉吸毒与 HIV 感染有关。2002 年 12 月，这个研究的 2 年随访保持率为 97%，HIV 的发病率为 7.89/100 人年。

从清迈市和周围的农村地区，HPTN037 纳入了 182 名 HIV 阴性的静脉吸毒者，以及 245 名这些静脉吸毒者的性伴和/或吸毒的同伴，不考虑他们的 HIV 状况。在筛查时，静

脉吸毒人群的 HIV 感染率约为 10%。平均保持率为 92.3%。037 研究的数据显示在静脉吸毒人群的 HIV 发病率比 NIDA 研究要低的多。

重要的是，在大部分亚洲地区，现有的治疗方案都倾向于采用很少或没有以社区为基础的治疗或咨询的短期戒毒治疗。中国和泰国现在已经开展美沙酮项目，但是治疗范围比较局限，而且都是短期的治疗，并且有较高的复吸率。

目前，有些亚洲国家已经开始把对吸毒人员的治疗作为预防 HIV 的干预手段。中国和泰国正致力于扩大美沙酮治疗项目。在这些国家，让这些吸毒者接受并实行这个二者择一的治疗方案，还无法预计其时间进程。扩大美沙酮治疗项目的实施将使本研究面对多方面的挑战。首先，扩大治疗计划能减少在社区内传播 HIV 的感染率。其次，也是最重要的，美沙酮的治疗有效性能对参与此项研究的两组对象产生不同的影响。因此，广泛使用美沙酮持续治疗会削弱维持足够的力量去完成研究目的的研究能力。

在广泛实施美沙酮治疗计划时，本项研究将为了解研究拮抗剂治疗对预防 HIV 提供了重要的机会。归根到底，研究项目小组将：1) 仔细监测研究试点社区中进行美沙酮治疗的人数，2) 在整个研究过程中，审阅美沙酮治疗项目所制订的招募参加者标准，3) 致力于建立与平行治疗组共享数据的制度，用于比较 HIV 流行及新发感染，护理，保持及其持续性吸毒。在中国和泰国，项目研究者和工作人员将与美沙酮临床治疗系统紧密联系，从而保证在中国和泰国开展 HPTN058 项目研究帮助推广美沙酮治疗方案。研究人员还计划与美沙酮治疗项目组共同合作，以帮助建立分支机构并提供训练项目。另外，适宜的转诊作为有效咨询干预的一部分。如果受试者中有较大比例人群 (>20%) 同时招募并保持在这些治疗项目中，因此进行的研究样本量的调整或者改变设计来作为足够的补偿是不可行的。对于更大的公共卫生成果将是成功的，而且项目研究还能够提供血清抗体阳转率的信息并同这些现场过去美沙酮和 BUP/NX 治疗率的血清抗体阳转率趋势比较。

尽管认为美沙酮可以安全有效地治疗海洛因依赖者，并与降低 HIV 危险行为和感染有关，但是它的公共卫生作用在美国及其他国家受到很大限制。由于美沙酮也有毒性，滥用被视作重大的公共卫生危险，如服用过量。在许多地区由于公众和政治原因限制了美沙酮的应用。例如，在俄罗斯，使用 μ -阿片类激动剂或半激动剂（美沙酮和丁丙诺啡）治疗海洛因依赖者是违法的。限制美沙酮的应用建立在这种认识上，认为美沙酮治疗仅仅是以一种成瘾毒品替代另一种毒品，而并没有从根本上解决成瘾性。另一个值得考虑的观点是，对于那些不愿意长期接受治疗的年轻的阿片类成瘾者来说，难于戒除美沙酮也成为阻碍美沙酮使用的重要原因。因此，强调利害关系的美沙酮替代治疗策略与替代治疗实施具有很大相似性。

海洛因静脉吸毒者中与 HIV 感染无关的死亡率也是一个重要的公共卫生问题。1987 年到 1999 年发表的 1969~1995 年吸毒人群连续纵向调查数据显示，非调整死亡率是 0.9~3.2/100 人年¹²⁹⁻¹³²。报告中的标化死亡比明显增高，达到 3.5~63/100 人年。鉴于死亡率，在静脉吸毒人群开展的预防研究在估计发病率和干预措施效果评价方面必须考虑死亡率。

1.2.1 扩大治疗选择

当可获得不再是问题，对违禁药品滥用治疗的可及性可能依赖于许多经济和社会因素。美沙酮(丁丙诺啡更少)治疗的可获得性在研究现场非常有限。这在世界其它地区也是如此，美沙酮不被吸毒者充分接受，治疗保持率不是很高。正如慢性病，治疗方案应多样化以满足不同人的需求。本研究将扩大研究现场的 IDUs 当前可利用的治疗选择。与现有关怀标准相比，本研究提供给任一组参加者的咨询更频繁，内容更深入。咨询员将要接受特殊培训以确保最高质量的咨询。

另外，在整个研究过程中，参加者每隔 6 个月接受 HIV 检测，在筛选时和研究的第一年接受体格检查。参加者在研究过程中可以免费得到安全套。筛选和/或随访过程中发现的临床指征，根据当地实际情况，转诊参加者到恰当的社区关怀项目。本研究不提供艾滋病关怀和治疗。每个现场要准备书面材料，至少要包括以下内容：居住地附近有哪些社区服务，所需费用（所有项目），得到该服务所需时间以及这些服务机构联系人的姓名（附录 V）。现场研究人员应判断参加者可以获得哪些服务，并记录发现的或研究对象报告的获得转诊服务的障碍。当参加者希望帮助时，现场研究人员应采取措施帮助研究对象获得转诊服务（如，当参加者在门诊点时，研究人员可以打电话为他预约转诊服务）并追踪参加者是否获得该服务。主管代表在检查试点工作，资助方代表会查阅研究现场转诊服务机构清单并要求现场工作人员至少每六个月更新该表内容。

研究干预措施的恰当应用，丁丙诺啡/纳洛酮复方剂治疗和开展戒毒及降低危害咨询，在降低与阿片类制剂成瘾有关的发病率、死亡率、戒毒等方面也许是符合成本效益的一种方法，同样包括如 HIV、乙肝、丙肝及其他传染性等疾病等公共卫生问题一样。本研究试图说明：研究如果成功，结果可能产生显著的公共卫生意义及经济效益，因为用丁丙诺啡/纳洛酮治疗静脉吸毒者的成本远比治疗静脉吸毒人群中大量艾滋病感染者和病人更符合成本效益要求。如果研究发现丁丙诺啡/纳洛酮治疗合并降低危害咨询 1 年与戒毒治疗合并咨询相比，可以导致发病率持续降低，这种干预措施或许提示，许多国家都应用的标准治疗，大多是短期戒毒疗法，尚不足以有效控制静脉吸毒者中艾滋病的传播。如果 2 年后，2 组研究对象的 HIV 发病率没有差别，则提示，一般治疗性方案(戒毒合并咨询) 足以减少 HIV 的发病率。若 2 组发病率没有差异也提示，应考虑采用 1 年以上的长期替代疗法。总之，无论哪种结果都对制订预防阿片依赖者感染 HIV 的政策有重要指导意义。

2.0 研究目标和设计

2.1 首要目标

本研究的首要目标是在阿片类依赖的参加者中，了解 52 周丁丙诺啡/纳洛酮替代治疗合并咨询与短期丁丙诺啡/纳洛酮复方制剂戒毒治疗合并咨询相比是否可以达到长期（104 周）减少 HIV 累计新发感染率和死亡。

2.2 次要目标

本研究的次要目标是：

1. 与短期戒毒组相比，了解替代治疗组是否降低了平均 HIV 发病率和死亡；是否降低了第 52 周和第 156 周 HIV 发病率和死亡。
2. 与短期戒毒组相比，了解替代治疗组是否减少了平均 HIV 发病率和死亡；以及第 52 周，104 周和第 156 周 HIV 发病率。
3. 比较两组的平均死亡率；和第 52、104、156 周的死亡率。
4. 比较两组参加者自我报告注射频率、毒品和性相关的 HIV 危险行为。
5. 比较两组自我报告和尿检使用毒品的频率。

另外，本研究将在目前没有开展药物治疗地区提供机会来评价以社区为基础的药物治疗的可行性及发现静脉吸毒人群药物替代和 HIV 关怀的设施和态度方面的困难。在现场，开展本底和每年一次的有关当地和国家法律以及司法活动引发吸毒者和 HIV 感染者的不利社会事件的评估。

2.3 研究设计

本研究是至少要在中国和泰国进行的，两组、随机化、采用对照组，多现场的 III 期临床试验。每个现场先开展需要 50 名参加者的安全性和可行性研究。符合标准的未感染 HIV 的阿片类静脉吸毒人员愿意参加该研究并提供书面知情同意书，1:1 随机分入两组中的其中一组。两个研究组分别为：

- “替代治疗”组——每天舌下含服丁丙诺啡/纳洛酮至 3 周（直到剂量稳定），然后每周 3 次到第 52 周，同时前 12 周每周要进行减少毒品和危险行为的咨询，随后每 4 周接受 1 次每月咨询活动，直到第 52 周；
- “戒毒治疗”组——短期丁丙诺啡/纳洛酮戒毒治疗，同时前 12 周每周要进行减少毒品和危险行为的咨询，随后每 4 周接受 1 次每月咨询活动，直到第 52 周。如果研究对象符合筛查时阿片类依赖的相同标准，并且没有短期药物使用的禁忌征候，在第 26 周时可能重复上述治疗。女性研究对象在接收第二次戒毒治疗时在首次服药当天需要进行尿妊娠检测，以及在大约四周之后。

本研究共进行约 4 年半。起始的安全性和可行性研究阶段约持续 30 周。安全性和可行性研究期结束后，主研究的自然增长期约为 104 周。依据纳入研究的时间，参加者随访期为 104 周至 156 周。进入研究时及每隔 26 周开展行为学及血清学评估。

本研究的治疗阶段持续 52 周。替代治疗组的参加者自 47 周至 52 周（包括 47 周和 52 周）进行丁丙诺啡/纳洛酮的减量，大约 6 周。戒毒治疗组的参加者服用丁丙诺啡/纳洛酮最长时间为 18 天。若该组参加者仍注射毒品且符合阿片依赖的标准（见 4.4.1 部分）第 26 周时将重复戒毒治疗。被招募的参加者需要随访 24~36 个月，随访时间取决于纳入的具体时间。HIV 检测和危险评估在治疗过程中和治疗后都会进行。另外，两组参加者例行阿片类或其他滥用药品的尿检。按照第 6 部分描述的程序进行安全性评价。记录剂量范围和不利事件以确认研究药物（在美国经许可用于研究和治疗阿片类依赖的药物）在研究人群中的效果是否和美国、欧洲研究的预期效果不一样。

有研究报告证明丁丙诺啡能减少心瘾和预防戒断症状，本研究不是安慰剂对照研究，因为参加者服药后即知道自己的研究分组。另外，这项研究的目的是检验应用丁丙诺啡/纳洛酮复方剂和减少毒品和高危行为预防 HIV 感染措施的整体效果，而非检验药物治疗阿片类依赖的疗效。因此，使用安慰剂对照是一种不适当的且高花费的研究设计方案。

本研究是为了检验治疗 52 周的长期效果与 HIV 感染的关系。在接受美沙酮治疗的吸毒者中开展的研究表明，服药一年是使静脉吸毒人群危险行为发生长期持续性改变的最短时间⁵⁻⁸。本研究将要评价长达三年的干预效果，包括治疗期间和治疗后。治疗后干预措施效果的可持续性考察干预措施是否具有公共卫生意义的中心原则。

另外，本研究将进行知情同意评估调查，评估用短的知情同意理解测试问卷作为工具判断对在国际合作 HIV 预防研究中对知情同意书的理解，并测量参加者对评估测试的观点。在参加者签署知情同意书后进行评估调查，探索参加者的评估测试的观点。对测试理解的数据也将与参加者知情同意理解小测试的结果相联系。上述的内容将在参加临床试验的知情同意书中提及，参加者将被告知他们可以参加该临床试验即使他们拒绝参加知情同意的测试评估过程。每个研究现场都要参加，直到 DSMB 认为已经获得决定趋势的足够的样本量。

2.3.1 安全性与可行性研究阶段

每个现场要先在 6 个月内招募 50 名参加者开展安全性研究。这个阶段的首要目的是收集详细的安全性数据以提供给资助方及用于泰国、中国及美国管理机构的审查。这些数据根据需要将此外，每个现场前 50 名参加者可行性和可接受性的资料可以帮助研究现场建立详细和恰当的运转计划，包括药物管理和监查。

安全性和可行性阶段的设计遵照主研究设计，包括 1: 1 比例的随机化分组，给予研究药物和咨询，但是在进入研究后前四周对参加者进行深入评估。开展该阶段研究前，我们要求该阶段的参加者单独签署一份知情同意书，说明进入研究后前四周需要进行额外评估的内容。

安全性和可行性研究阶段数据的评价要分两步进行。第一步在每个现场招募的第 50 名参加者完成连续 4 周的随访之后进行（中国两个现场数据可能合并使用）。第二步在所有现场最后一名招募的参加者完成四周随访之后进行，还包括截至随访完成所搜集的其他数据，即所有 150 名参加者的数据。统计与数据管理中心（SDMC）出具各现场全面的评估报告，提交项目安全性审查小组和至少一名 HPTN 研究监督委员会的代表审查。审查重点是临床和实验室的安全性数据和可行

性指标，如：筛查、自然增长、队列保持以及对研究药物和咨询的依从性和可接受性。任何安全性方面的问题需要报告给数据安全监督委员会（NIAID DSMB）进行揭盲审查。如果需要，PSRT/SMC 审查的总结和备忘录将提供给现场所在国家的管理机构。对所有研究现场（截至安全性研究阶段随访完成所搜集的其他资料）首批 150 名参加者资料的审查是为了早期得到安全性和可行性数据的全面评估；如果评估与 SMC/DSMB 常规审查时间重合的话，没必要进行单独评估。

除非发现了严重的安全性和可行性的问题，必需修改研究方案或者终止研究，分析安全性和可行性研究阶段数据时参加者随访包括咨询和服药不受影响。审查研究数据阶段，各现场可进行主研究阶段参加者的自然增长招募，除非研究资助方、PSRT 和/或现场所在国行政当局有其他要求。

其余的参加者将在 104 周内完成招募。随访将持续 104 至 156 周，随访时间的长短由他们进入研究的时间而定，早进入研究的参加者比晚进入研究的参加者要接受更长时间的随访。

2.3.2 安全性和可行性研究阶段的评估

安全性和可行性研究阶段的参加者要完成如章节 5.0 所述的主研究项目步骤和评价过程。另外，进入研究后前 4 周，两个研究组的参加者每周都要进行下列临床和实验室检查。评估戒毒治疗组和替代治疗组参加者的差别，对两组参加者接触和关注程度的差别最小化。

开展下列评估：

- 研究期间用药史
- 因症体检
- 血液检查 (血常规 和 血小板计数)
- 血液生化指标检查 (肌氨酸酐)
- 肝功能检查 (转氨酶、胆红素)
- 尿毒品使用检测
- 社会危害评估
- 第 4 周时的可接受性评估

不利事件和社会危害的管理、报告和审查按照章节 6.0 所述的主研究步骤执行。

完成第 4 周的研究时每位参加者要完成干预的可接受性评估。这部分工作由未提供咨询或发放研究药物的工作人员完成。

通过前 4 周参加者完成咨询及按时间表随访服药情况来评价干预依从性。

3.0 研究人群

本研究的目标人群是利用外勤、宣传、应答驱动抽样等招募方法在吸毒者聚集区和 HIV/AIDS 高发的社区招募阿片类静脉吸毒者。根据第 3.1 和 3.2 章所列标准选择参加者，按照第 3.4 章列出的要求招募、筛查和纳入。参加者保持和退出的标准见第 3.5 和 3.6 章。

在中国和泰国的 HPTN 现场招募参加者。未来也可能增加其他的现场。

如同在第 7 部分的描述，研究方案小组、HPTN 研究监查委员会（SMC）以及 DAIDS 的疫苗及预防数据安全监查委员会将监查本研究的自然增长率及 HIV 血清发病率。如果在任何现场出现参加者的自然增长的问题，根据这些小组成员的建议，研究方案小组将考虑是否改变整个研究现场中每个现场的招募目标以尽量确保整个研究的样本量能及时完成。

3.1 纳入标准

- 18 岁及以上
- 愿意并且能够提供书面知情同意书
- 登记后 28 天内获得的血样经 2 次不同快速检测试剂检测为 HIV-1 未感染。
- 临床研究人员认为符合精神疾患诊断及统计手册（第 4 版）（DSM-IV）标准的阿片类依赖者
- 阿片类尿检阳性
- 自我报告近 28 天内至少注射过 12 次阿片类制剂
- 选择医学上不能怀孕或者在纳入研究的前 12 个月愿意采用有效节育措施的女性
- 愿意提供联系信息并且同意研究人员在需要的时候与其联系
- 能够接受至少 2 年时间的随访

3.2 排除标准

- 自我报告目前或最近（最近的 12 周内）接受由临床医生指导的美沙酮、左旋 α -乙酰美沙酮、丁丙诺菲、环丙甲羟二羟吗啡酮或者烯丙吗啡治疗的阿片类依赖者
- 正参与其他 HIV 预防或者药物滥用干预研究
- 自述已知有临床医生诊断的丁丙诺啡或者纳洛酮过敏反应
- 满足对酒精、苯并二氮依赖的 DSM-IV 标准；临床医生判断需要立即治疗其他物质（除了香烟）依赖

- 自述最近 28 天除阿片类制剂以外注射其他制剂 2 次以上
- 现场研究人员认为参加者有影响依从研究程序和步骤的心理障碍或者认知缺陷
- 怀孕或哺乳期
- 临床医生诊断有急、慢性肾功能障碍
- 转氨酶高于正常上限 3 倍
- 男性血色素低于 8g/dL，女性血色素低于 7g/dL
- 血小板计数低于 50,000/mm³.
- 总胆红素高于正常上限 2.5 倍
- 研究者认为可能给参加者带来不安全或者妨碍研究和结果解释的所有可能的医学或心理状况

3.2.1 女性与避孕

BUP/NX 为 C 类药品。尚未研究该药对胎儿发育的影响；所以研究只招募那些不能怀孕，或者是在研究开始的前 12 个月已采取或愿意采取避孕措施的女性。研究现场的避孕措施可能有所不同，可采用但不限定在此范围内的避孕措施包括性激素疗法、屏障法（避孕膜或安全套）、宫内节育环、禁欲。给那些禁欲的妇女提供咨询，如果她们发生性行为，应采取有效的避孕措施。研究现场为参加者提供男用避孕套并告知计生服务机构的转诊信息。如果服用研究药物的女性参加者怀孕，可继续随访，但需调整剂量并提供产前保健转诊。怀孕妇女会接受孕期药物治疗风险和利益的咨询，如果有其它治疗方法，也可以提供其他转诊治疗，包括美沙酮和丁丙诺啡(无纳洛酮)。如有可能，请研究对象口头通知研究人员其妊娠结局。

3.3 招募场所及过程

招募采用外展、宣传和应答驱动抽样（滚雪球法），即通过参加筛选的静脉吸毒者鼓励他们的静脉吸毒的朋友来参加研究。这些招募措施在 HPTN 033 和 HPTN 037 中被证明是成功的。每个研究现场在研究开始前都要制定因地制宜的招募计划。

招募主要由外勤人员完成。外勤组人员的培训不是为了预选那些他们认为符合“吸毒者”标准的人，而是将研究信息传递给一定范围的人员，并鼓励这些人将信息传递给社区中的其他人。外勤人员是来自于社区的研究人员，并且熟悉社区卫生保健、药物依赖治疗资源和当地制裁吸毒者的法律手段。作为研究的一部分，他们将接受如何与可能参与研究的吸毒者接触和交流、个人安全以及对研究保密的重要性等方

面的培训。外勤人员要确定吸毒者经常光顾的场所和组织，。在这些地方，外勤人员通过口头或宣传材料传播本研究的一般信息（IRBs/ECs 批准的信息）。他们要在社区的医疗机构发布信息并鼓励吸毒者来现场门诊筛查。

3.4 筛选和招募程序

所有现场共招募 1500 名研究对象。筛选具体内容见研究特定程序手册（SSP）。筛选会在一次或几次访问内完成。无论需要多少次访问完成筛选，参加者必须在血样采集进行 HIV 检测的 28 天之内进入研究。没有在 28 天内进入研究或发现不合格需要再次筛查的参加者，再次筛查要在第一次筛查采样的 30 天后进行。

筛选：

对可能参加研究的吸毒者简要介绍本研究。在特定的筛选程序和检测之前，要求感兴趣的参加者提供签署姓名的知情同意书。筛选知情同意书样本参见附录 III。如果发现参加者不符合筛选要求，随时终止；但是，对所有签署知情同意书的参加者均提供 HIV 咨询和检测。符合筛选标准及阿片类制剂依赖诊断的参加者要提供人口学资料和联系信息。危险评估的访谈在 HIV 咨询和检测前进行。女性参加者应提供尿样以进行怀孕和阿片类或其他药物的检测。所有血样送现场实验室检测血常规，血小板计数，肝炎及肝肾功能。

如果可能，HIV 检测结果告知及检测后咨询可在同一天进行。一次或 2 次快速检测阳性的参加者样本要进行确认试验。不符合入组条件，但需完成确认试验并按 Section 1.2.1 所述提供转诊。但是，如果确认试验阴性，根据研究方案的要求可进行再次筛查。与参加者详细讨论现有的卫生保健和毒品依赖治疗服务。研究人员联系参加者需要的、恰当的转诊。对 HIV 阴性参加者进一步筛选，包括体检和询问病史。一些已有的症状，如既往呼吸系统疾患可能会排除一些参加者。在最终确认合格性之前研究的临床医生可以对待选的参加者采取进一步的临床检查。

对于在筛查中确定的 HIV 感染个体要对其血样进行探索性的研究。这些标本被积累成批量进行检测，得出在吸毒人群中 HIV 发病率的横断面估计。这些检测是用于提供个体新近感染的依据，没有被批准用于临床诊断使用，试验结果不提供给参加者。

随机化与招募访问

参加者要在大约一周内回访获取检测结果。合格的参加者了解研究内容后要签署入组知情同意书并完成知情同意书理解问卷。在完成知情同意书的签署后参加者也要完成理解问卷的评估调查。乙肝抗体阴性者将注射首剂乙肝疫苗。女性参加者在签字前还要再进行一次孕检，阴性则纳入研究。招募知情同意书样版参见附录 III。签署知情同意书后，依照统计与数据管理中心（SDMC）制定的随机分组方案参加者被分配到某个研究组。随机化分组当天同时开始 BUP/NX 治疗。如果参加者不能在签署知情同意书当天开始服药，研究人员将择期对参加者进行随机分组。在服药当天提供咨询，或者咨询在随机分组后一周内完成。

3.5 参加者保持

一旦参加者纳入研究，研究现场应采取所有措施使参加者完成访问（为期 104 周至 156 周，随访时间长短取决于纳入时间），使失访引起的偏倚最小化。104 周队列保持率目标应大于 90%。现场研究人员负责制定和实施标准操作程序来实现该目标。该程序内容如下：

- 在知情同意过程中说明研究程序和步骤并在每次访问中再次强调其重要性。
- 解释随机分组过程，研究人员和研究参加者无权选择分组。
- 解释两个研究组都对研究成功的重要性。
- 在检测前访问时尽量收集参加者的详细联系信息，并在随后每次访问时核实、更新这些信息。
- 在地图上标记参加者住址和其他活动场所。
- 使用恰当、及时的提醒机制来保持参加者。
- 及时、多途径寻找失访参加者。
- 动员受训的外勤人员或“追踪者”与参加者在住处和/或其他社区场所保持密切联系。
- 在社区的宣传可以帮助社区大幅度提高对 HIV/AIDS 的认识，并解释 HIV 预防研究的目的和完成研究随访的重要性。

3.5.1 失访

在 2 周至 12 周之间未回访的任一研究组参加者，可以继续参加每周咨询（在纳入研究后 12 周）及每月咨询活动。替代治疗组参加者回访时将接受重新服药评估，根据临床判断并与 PSRT 协商后恢复用药，可能需要重新开始药物导入。参加者自入组之日起服药不会超过 52 周。

如果替代治疗组的参加者第二次错过了两周以上的访问，研究人员提交个案给 PSRT 审查，PSRT 根据具体情况做出停药或者重新开始服药的决定。参加者按照进度表接受咨询、每月咨询及随访访问。

无论哪一组或什么原因，在研究预定结束时间之前停止服药或咨询的参加者被要求继续保留并按照进度表完成所有每月咨询访问和随访。这些参加者不能重新筛查进入研究。

3.6 参加者退出

参加者可以任何原因随时自愿退出本研究。为维护参加者和/或研究人员的安全和福利，并且在与研究方案主席、医学官员、方案统计学专家及方案协调与运作中心方案专家协商后现场负责人可以终止参加者随访。如果研究资助方、政府或者管理机构、或当地 IRBs/ECs 提前终止本研究，也结束参加者随访。

最后一次预定随访前参加者退出研究，尽可能完成对参加者的评估（见第 5.6 部分）。研究人员在参加者研究记录中记录所有退出原因。自愿退出的参加者不能再次参加筛查；但是，经允许，可评价其 HIV 感染状况。

无论哪个研究组或什么原因，在研究预定结束时间之前停止服药或咨询治疗的参加者要按照原进度表完成随访和评估，另有规定除外。

4.0 研究治疗/干预

手册详细叙述治疗分组内容及具体步骤。

4.1 依从性

高度依从干预措施对评价研究治疗方案预防 HIV 感染的有效性是非常重要的。我们的目的是在没有过剩或不稳定地利用资源的条件下，优化以及监测此依从性，否则，我们这项科研的结果就不会有推广的价值。根据参加者接受咨询和服药访问评价依从性。除此之外，研究人员会提供关于每个治疗组重要性的咨询以及调查未按计划随访的原因。

临床医生将会追踪已完成的服药访问来监测对计划好的治疗方案的依从性。咨询人员每周以及每月监测参加者依从性。当参加者未能按期参加服药或咨询随访时，研究人员将在 24 小时内联系参加者预约再次访问时间。

4.2 咨询干预的介绍

阿片类依赖是一个需要干预的慢性医学问题。因此，所有参加者要接受毒品和危险降低咨询。开展以防止复吸为基础的个体化咨询。咨询手册内容摘自许多研究项目，如 EXPLORE, NIDA 可卡因治疗合作项目和 HPTN 037 项目，已充分证实该项目咨询内容适合泰国的静脉吸毒者。在 NIDA 研究项目中³¹，可卡因滥用者被随机分组到吸毒咨询组或强化心理治疗组、支持性治疗或认知治疗组 2 组中的一组。研究结论显示与强化心理治疗组相比吸毒咨询可以得到同样或更好的戒毒效果。

个体毒品咨询注重药物依赖的症状和有关功能损害，以及病人康复过程中的内容和框架。这种咨询模式受时间限制并强调行为改变。参加者从中学习戒毒策略和手段，并促进自助策略。成瘾咨询的首要目标就是帮助上瘾者戒除化学品和成瘾行为。次要目标就是帮助他们恢复因成瘾导致的损伤。

作为咨询干预的一个组成部分，每个治疗组的参加者要获得社区提供的戒毒治疗信息，如免费戒毒治疗、美沙酮戒毒或维持项目。建立标准化的转诊，咨询手册中应包括转诊信息。**接受上述治疗的参加者要完成 058 项目的所有研究活动**，而接受社区美沙酮治疗的参加者则不再服用 BUP/NX。目前，在中国现场，静脉吸毒者尚不能得到以社区为基础的的美沙酮治疗；但是，在 HPTN 058 期间，美沙酮治疗试点正在设计和将开展。

成瘾咨询首先帮助病人认识存在的问题和成瘾性思考。在这种咨询模式中，病人是改变的有效因素。病人有责任参与并持续进行康复治疗。虽然康复是患者的个人问题，但是仍鼓励病人从其他人那里获得大量支持。他们包括咨询员和其他专业人士、戒毒或康复同伴以及家庭成员。

咨询在前 12 周每周进行一次，之后大约每四周进行持续一段时间的每月咨询，直到第 52 周。每周及每月的个人咨询持续 45 分钟。咨询服务包括培养吸毒者的技巧以提高他降低注射相关危险行为的能力、培养解决问题的能力 and 促进适应性行为。现场研究人员定期审查咨询内容和管理以保证咨询干预的质量。

4.2.1 咨询员选择与培训

咨询员是现场研究人员，他们必须深入了解参加者的世界观和健康观，同时有能力或兴趣学习为吸毒者提供咨询。他们必须能够完全理解家庭元素和人与人之间的关系、性角色、毒品滥用史，并且在选定的研究场所公开讨论毒品和性行为。咨询员在要接受强化培训、实践及上岗前测试。他们将获得各种 HIV 危险因素、吸毒，安全性行为和戒毒等内容的学习资料，当吸毒者要求或需要某些帮助时，为其提供有关社区服务信息。

4.2.2 持续一段时间的每月咨询

持续一段时间的每月咨询从第 16 周开始，到第 52 周结束，并按照标准手册进行。这个阶段的每月咨询要再次强调前 12 周咨询中告知和实践的关键策略及解决参加者面临问题的策略。

4.3 药物干预介绍

现场临床医生依照 BUP/NX 治疗方案手册开展研究，他们应该是临床医生或临床培训合格的研究人员。手册提供药物导入、维持、减量，以及如何监测副反应和合并用药的资料。现场临床医生负责制定两组参加者起始服药剂量（导入期）、剂量调整，和减量方案。现场临床医生不能提供研究药物和 HIV 危险降低咨询；而要关注研究用药的依从性，指导临床用药和管理副反应。

现场临床医生的选拔和强化培训需要几个月。出发点是他们必须有能力和兴趣学习治疗和管理阿片类成瘾者的知识。研究小组将制定现场临床医生培训计划，包括课堂教学、专题研讨会、书面和电子文件及其他形式培训。

4.3.1 丁丙诺啡/纳洛酮的剂型规格和服用方法

有关丁丙诺啡/纳洛酮复方制剂的服用方法，保存及副作用等的说明,详见 BUP/NX 包装说明书。

方案

符合随机分组标准的参加者(详见章节 3.4)将会被随机分配到两个治疗组中的一组。丁丙诺啡/纳洛酮治疗在随机分组当天开始。

研究药物的剂型规格

本研究所提供 BUP/NX 是丁丙诺啡/纳洛酮混合的舌下含片。

丁丙诺啡/纳洛酮舌下含片有两种规格:

- 2 毫克丁丙诺啡和 0.5 毫克纳洛酮
- 8 毫克丁丙诺啡和 2 毫克纳洛酮

丁丙诺啡/纳洛酮复方制剂的剂量以Suboxone®中丁丙诺啡含量表示。

服用方法

丁丙诺啡/纳洛酮复方制剂经舌下服用，置于舌下，直至溶解。需要服用两片以上时，建议参与者一次性将所有药片置于舌下，或者(若他们一次含服 2 片以上感觉不适的话)一次性含两片药于舌下。无论如何，参与者应持续含药于舌下直至溶解，吞服药片会降低其生物利用度。为确保生物活性的一贯性，参与者应遵循同一剂量并坚持服用。

4.3.2 治疗药物的分发和记帐

研究药品的供应，分发及药房

研究药品丁丙诺啡/纳洛酮复方制剂（2 毫克/0.5 毫克及 8 毫克/2 毫克）由 Reckitt Benckiser 制药有限公司生产并提供，其商品名为 Suboxone®。

获得研究药品

丁丙诺啡/纳洛酮片剂将由美国国家艾滋病处临床研究产品管理中心(CRPMC)负责现场药品配送。现场药剂师依照最新版本的 *DAIDS 临床试验网络药物指南*，以及研究特定程序手册指示从 CRPMC 获得研究药品。

研究药品记帐

现场药剂师必须保存中心配送药品的接收记录和分发药品的记录。所有未使用药品保存至项目结束或终止或依赞助方的其他指示而定。有具体的规定以处理研究药品。

研究药品保存

丁丙诺啡/纳洛酮的存放温度为 25°C（华氏 77°，允许温差为 15-30°C（华氏 59~86°）。

4.3.3 治疗剂量和服用方法

为帮助临床医生选择头 2-3 天合理剂量，研究将利用“临床阿片类戒断水平评估量表” (COWS) 客观评估两组参加者戒断症状和体征。比如：鸡皮疙瘩，呕吐和出汗来客观地评估 2 组参加者的戒断症状¹³⁴。评估的总分就是该病人戒断程度的指数。该指数用于观察病人的变化和调整用药剂量。第 1 天临床医生要等参加者出现根据“临床阿片类戒断水平评估量表”定义的至少是中度的戒断症状，如果评分显示中度的戒断症状（评分越高戒断症状越严重），起始剂量为 4 mg。1 小时内用 COWS 再次评分，并按下述步骤增加剂量。

戒毒治疗组

随机分到戒毒治疗组的参加者当天即开始接受 BUP/NX 治疗。用上文提到的 COWS 进行戒断症状评分，服药前 3 天，在门诊直视下进行剂量的精细调整。治疗第 1 天，参加者舌下含服 4 mg 的 BUP/NX（相当于丁丙诺啡的剂量），绝大多数参加者第 1 天服药总剂量为 8 mg。依据个体反应第 2 天服药总剂量可以提高到每天 16mg 和第 3 天的总剂量可以提高到每天 32mg¹³⁵。

在医生的判断，第 4 天开始以每天 2mg 减量直至停药服用 BUP/NX。因此戒毒治疗组服药的最长天数为 18 天，即第 3 天剂量为 32mg，减量天数为 15 天，第 19 天减到 0 mg。导入期/稳定的服用较低水平最大剂量的参加者经过短期治疗可以达到临床戒毒，参加者每日来门诊直视服药（除门诊休息日，门诊发药给参加者回家服用）。合并用药（如对乙酰氨基酚缓解发热，loperamide 治疗腹泻）注意事项参见章节 4.5。

第 26 周时如果戒毒组的参加者已经注射毒品并符合药物依赖的标准，那么重复戒毒治疗。临床医生会重复合格性调查问卷以及所有的实验室检测。如果测评结果符合第二次戒毒治疗的指症，比如符合 DSM-IV 的对阿片类药物滥用标准的定义，尿检的结果呈阳性，近 28 天内注射毒品 12 次以上，无任何禁忌症（如 ALT 增高），则按照上述步骤重复戒毒治疗。

替代治疗组

现场门诊根据上述 COWS 评分用 2-3 天时间进行精细的剂量调整。治疗第 1 天，参加者舌下含服 4 mg 的 BUP/NX（相当于丁丙诺啡的剂量），绝大多数参加者第 1 天服药总剂量为 8 mg。第 2 天的总剂量可以调整到 16 mg，第 3 天的总剂量可以调整到 32 mg，直到确定每周 3 次服药剂量。导入期策略主要基于以下三

个因素：1)距上次使用阿片类制剂的时间；2)阿片类制剂类型（长效或短效）；3)生理依赖水平。因此，应针对个体情况调整剂量。

随机分到替代治疗组的研究对象个体每天要来门诊直视服药直到剂量稳定（约三周）。可给参加者双倍剂量或一次的带药回家服用剂量，如果发药人员缺勤。导入期或稳定期后，要求参加者每周三次回门诊服药。日剂量为 16-24mg/天的参加者，每周三次用药剂量和时间为 32/32/48mg（即：周一/周三/周五）。这也是每周三次给药的最大剂量。个别案例，每天服用剂量超过 24mg/天的人（即 26、28、30 或者 32 mg /天），32/32/48mg 的用药方案不能满足其需求。对于这些参加者，以及每天用药剂量为 24mg 或低于 24mg，除一周 3 次的 32/32/48mg 用药方案不满足需求的参加者外，建议用药治疗期间，每天来门诊服药，门诊休息日时，则带药回家服用（即，周一/周二/周三/周四/周五/周六每天服用 32mg，周日在家服用 32mg）。每天用药的参加者可以隔天在家服药，这样与那些每周在门诊服药 3 次参加者的方案一致，由现场研究人员做出选择。

每天服药，对大多数人来说丁丙诺啡出现最大药物作用的剂量为每天 16-24mg。增加剂量不会相应引起药物作用增加，可延长丁丙诺啡诱发的合并使用阿片类制剂地间隔。在一项研究中，个体服用丁丙诺啡 8mg/天可以耐受 72 小时¹³⁶。

替代治疗组的研究对象将在治疗末期(47 至 52 周) 逐渐减量大约 6 周。诱导剂量，随访时间表，以及减量期间剂量因人而异。尽管缺乏有关最佳减量方案的资料，通常认为，与短程(如 3 天) 或中程(如 10 至 14 天)减量方案相比，用相对长时间的(如本方案采用的 6 周时间) 减量方案效果更佳且更易耐受。例如，研究对象于周一/周三/周五服用 24/24/32mg 丁丙诺啡，他或她的 6 周减药方案参照下表：

研究周数	每周哪一天 (服药时间)	BUP/NX (丁丙诺啡含量) 的剂量(mg)
47	一	22
	三	20
	五	30
48	一	18
	三	16
	五	24
49	一	14
	三	12
	五	18
50	一	10
	三	8
	五	12
51	一	6

	三	4
	五	6
52	一	2
	三	2
	五	0

在现场门诊点给参加者发药，研究人员直视下服药，密切监督用药剂量。如果研究现场所在国家政策允许，参加者不能来门诊点服药（如：门诊点发药人员缺勤或者参加者外出），个别情况下，现场研究人员可以给参加者一定量的丁丙诺啡/纳洛酮带回家服用。在极少见的情况下，如参加者患严重疾病或残疾，研究人员会送药上门（征得参加者同意）以完成治疗。如果允许带药回家，现场可以考虑采用每日服药方案，尽管首选一周3次服药方案。

4.4 毒性管理

所有临床和实验室的异常情况都要一直追踪直到得到解决。重复评估的迫切性和频率由异常情况的临床意义决定。根据最佳的医疗诊断和实践，现场临床医生对不良事件提供适当的临床管理。内容参见章节 6.1，在整个研究过程中，作为常规工作，研究方案安全性审查组(PSRT)密切监控参加者安全性数据。PSRT 也要参与暂停用药，恢复用药的决定。

4.4.1 暂时停药与剂量调整的标准

导入期和剂量稳定阶段，常规调整替代组参加者服用丁丙诺啡/纳洛酮的剂量。服药剂量稳定后，如果符合下述任何一条标准，可调整剂量或逐渐停药。

- 在门诊点服药时药物任一成分中毒
- 暂时服用与丁丙诺啡/纳洛酮相互作用的药（见章节 4.5）
- 与戒断无关，但可能与研究用药有关的严重不利事件(SAE)
- 妊娠
- 参加了其他研究，经研究人员判断对完全参加或对 HPTN058 的结果解释有干扰
- 对 BUP/NX 有过敏的依据
- 参加者的要求
- 研究人员的决定

- 现场临床医生或 PSRT 认为继续服药或当前剂量不妥，(转氨酶升高，ALT)

必须咨询 PSRT 后才能做出参加者暂停服药后恢复用药的决定。如果停药超过 2 周或更长，需要重新开始药物导入。有关暂停服药及调整药物剂量具体内容见治疗手册和研究特殊程序手册(SSP)所述。

停止研究治疗（药物和/或咨询）的参加者继续保留在研究中，按照原定程序完成所有的随访评估。终止用药的细节见治疗手册和 SSP 手册所述。

在与 PSRC 咨询后，对于符合研究方案 1.0 标准的永久终止用药的参加者，在剂量逐渐减少前符合重新用药的标准。

注意：HIV 血清阳转不能作为停止用药的原因，但服用蛋白酶抑制剂的参加者需要调整丁丙诺啡/纳洛酮剂量。

4.4.2 研究过程中女性参加者怀孕的考虑

丁丙诺啡/纳洛酮是 C 类药物。服用高剂量的丁丙诺啡可分布在乳汁中。因此怀孕和哺乳期的妇女不能参加这项研究。在知情同意过程中，现场研究人员与女性自愿者讨论已知的丁丙诺啡/纳洛酮复方剂和怀孕研究的资料。鉴于缺乏整个孕期服用丁丙诺啡/纳洛酮复方剂安全性研究的数据，如果女性参加者怀孕，应逐渐停药。她们将得到怀孕期间药物治疗的风险和利益方面的咨询并提供转诊信息，包括美沙酮和丁丙诺啡治疗。

服药期间，大约每四周进行一次尿妊娠检测。怀孕的女性仍保留在队列中以获取研究终点信息。服药期间怀孕的妇女分娩后，通过和该妇女访谈了解婴儿的健康状况；如果妇女在分娩前退出研究，尽量争取得到婴儿健康状况的信息。胎儿死亡报告遵照 DAIDS AE 要求。无论是自然或人工终止妊娠的妇女，恢复用药过程与章节与 3.5.1 节所述内容相同。

4.5 合并用药

替代治疗组的参加者在服用任何其他药物之前应咨询临床医生。在服用下列药物的情况下，密切观察参加者并根据需要调整剂量：

高度警惕的药品

- CYP 3A4 阻断剂（如，唑类抗真菌药如酮康唑、大环内酯类抗生素如红霉素和 HIV 蛋白酶抑制剂）。服用 CYP 3A4 阻断剂的参加者要减少 BUP/NX 用量。
- CYP3A4 诱导剂（如苯巴比妥、卡马西平、苯妥英、利福平）。丁丙诺啡与 CYP3A4 诱导剂药理相互作用尚未研究；因此当参加者合并服用 CYP3A4 诱导剂时，建议密切观察参加者。

- 麻醉镇痛剂，全身麻醉剂，苯二氮卓类药物，吩噻嗪类，其他镇静剂，镇静催眠药和抗癫痫药或者其他中枢神经系统抑制剂。

替代治疗组的参加者应避免服用上述药物，除非他或她的初级卫生保健的提供者提示具有使用这些药物的临床指征，以及根本没有替代药物或者替代药物的临床效用不满意。两个研究组的参加者从筛查至 52 周内合并服用的所有药物，包括戒毒治疗药物如美沙酮，都要记录在病例报告表。此外处方药和非处方药，街上买来的毒品，维生素，中草药和其他传统治疗也要记录。

应告知两个研究组的参加者如果他们错误地静脉注射丁丙诺啡，或同时自行服用苯二氮平类药物，其他镇静剂，包括酒精，或阿片类制剂，会诱发死亡或者严重呼吸衰竭。丁丙诺啡/纳洛酮不应给予既往对丁丙诺啡或纳洛酮过敏的病人。请参考药物说明书了解更多关于副反应及注意事项。

5.0 研究步骤

附录 IA 和 B 中有研究进度安排概述。在纳入研究的第 1 年随机分配到戒毒组的参加者要完成 45-60 次访谈(取决于是否进行第二次戒毒治疗)，而替代治疗组的参加者要完成 155-160 次访谈。替代治疗组访谈次数多主要是由于他们需要每周三次来门诊点服用丁丙诺啡/纳洛酮复方剂。SSP 手册列出了研究步骤指南说明并使之标准化的详细内容。

5.1 筛查访问

完成筛查通常需要两次或以上的门诊访问。所有待选的参加者必须在进行其他步骤之前自愿签署筛查书面知情同意书。因此，下述是建议的程序，不是所要求的程序顺序，但危险性评估必须先于 HIV 检测咨询前完成。每个参加者都要完成以下步骤：

- 收集人口学资料
- 咨询员填写的合格性调查问卷，包括 DSM-IV 诊断
- 采集尿样（妊娠和毒品检测）
- 收集联系信息
- 危险评估（毒品和性行为）

在完成上述每项评估中，如果发现研究对象有任何一项不合格，筛查将停止；但是，为了保护纳入标准的完整，工作人员应谨慎而不告知不合格的确切原因(如过去 28 天内注射次数少于 12 次)。对所有签署筛查知情同意书的参加者提供 HIV 咨询和检测。可能合格的对象将完成如下步骤：

- HIV 检测前的咨询
- 采血完成以下实验室检测
 - HIV 检测

- 血液检查 (血常规 和 血小板计数)
- 乙肝表面抗原和丙肝抗体检查
- 血生化检查 (肌氨酸酐)
- 肝功能检查 (转氨酶, 胆红素)

现场遵循附录 II-A 筛查流程检测 HIV。现场要对所有 HIV 快速检测阳性或结果不一致者进行确认试验。如果两次快速试验结果有阳性, 要用 WB 和 IFA 方法对同一份血样进行确认实验。

HIV 检测结果出来后 (通常需要 20-40 分钟), 参加者接受检测后咨询。需要进行确认的参加者不符合此研究, 但需要参加者一周内回返回门诊点获取检测结果。确认阳性者将接受预防病毒传播和转诊服务咨询。每个现场应不断更新咨询服务、支持组织、当地提供治疗服务机构的信息 (参见附录 IV)。现场研究人员应帮助参加者预约需要的转诊服务, 并追踪参加者是否得到该服务。

未感染 HIV 的潜在参加者还要进行如下检查:

- 体检
- 针对性的病史调查

实验室给现场报告结果大概在抽血后一周, 研究人员要确认参加者是否符合纳入标准。如果参加者某项检测结果异常, 现场临床医生在确认其合格性之前安排进一步检查, 必要时转诊。如果实验室检测显示个体合格, 他/她会被要求再次回门诊, 在详细解释整个研究后, 进行入组知情同意和随机分组。告知不合格的参加者他们不符合研究要求, 必要时, 转诊至合适的医疗机构。

未感染乙肝并进行了随机化分组的研究对象在研究过程会得到乙肝疫苗接种, 但有无乙肝并不影响研究对象的加入。

5.2 随机化分组

如果所有实验室和访谈结果表明个体合格, 现场研究人员要向参加者详细解释研究内容, 在完成知情同意理解评估问卷后获取参加者签署的书面知情同意书。在签署知情同意后, 要求参加者完成一个短的问卷评估调查。女性参加者再次做尿妊娠检测以确保首剂用药时没有怀孕。核对参加者联系信息。无论筛查访问多少次, 合格性判断和随机化分组必须在首次采样检测 HIV 后 28 天内完成。在随机化分组访问时或之前, 参加者应签署入组知情同意书。

根据章节 7.4 叙述步骤将合格并签署知情同意书的参加者随机分到两个研究组中的一组, 详细内容见 SSP 手册。成功入组的标志是随机化分组 (即被分到一个研究组)。参加者必须在门诊点接受招募/随机分组。随机化分组当天开始 BUP/NX 治疗。在签署知情同意书当天, 如果参加者声明不能服药或研究人员没有做好准备, 研究人员应择期对参加者重新随机分组。两个研究组的所有参加者按进度表每周接受咨询, 咨询可在招募/随机化分组当天或者招募后一周内进行。

5.3 干预访问

SSP 手册、咨询手册和 BUP/NX 管理手册详细说明了丁丙诺啡/纳洛酮复方剂剂量和咨询治疗方案步骤。每个治疗组详细内容参见章节 4.0。

5.3.1 丁丙诺啡/纳洛酮服药访问

按照章节 4.3.3 叙述参加者定期回门诊服用 BUP/NX，服药周数由随机分组而定。研究人员和参加者讨论制定最理想的服药时间表并详细解释用药步骤。努力使访谈尽量快捷、方便，尽可能的使参加者负担降到最低程度，而他们的依从程度最大化。给药和咨询、随访可以结合起来。

5.3.2 减少毒品和危险的咨询访问

在入组访问时，按照章节 4.1 叙述的内容为参加者制定 12 次每周咨询的日程表。如组后第 1 年期间大约每隔四周，要求参加者咨询访问时提供尿样检测毒品。替代治疗组的女性参加者每 4 周咨询访问时进行妊娠检测，而只在第 4 周以及第二次戒毒治疗的第四周对戒毒治疗组的女性参加者做妊娠检测。

5.3.3 每月咨询访问

从第 16 周至第 52 周，大约每四周进行一次每月咨询访问，这部分内容请参考章节 4.2.2。在每月咨询访问时，更新参加者联系信息，参加者提供尿样进行尿毒品检测和妊娠检测（适用于替代治疗组女性参加者）。询问参加者经历的社会危害。咨询可以与给药和随访结合进行。

5.4 安全性阶段的评估

按章节 2.3.2 所描述及附录 I-B 所显示，除了在章节 5.5 描述的程序外，每个现场招募的前 50 名参加者在招募后的前 4 周每周还要接受如下体检和实验室检测：

- 参加研究期间病史
- 因症体检
- 血液检查（血常规 和血小板计数）
- 血液生化检测（肌氨酸酐）
- 肝功能检测（转氨酶，胆红素）
- 尿毒品检测

- 社会危害评估
- 在第四周的可接受性评估

5.5 整个研究期间的评估

除干预和实验室访问，要求参加者每 6 个月来门诊点进行临床评估，包括 HIV 检测和尿阿片和其他毒品检测。第 24 周的咨询访问和第 26 周的随访可结合成一个访问以减少参加者访问的负担。如果这 2 次访问合成一个访问，不需要重复检测实验室指标或重复收集研究信息。访问还包括与 HIV 相关的毒品和性行为危险评估。研究治疗期间，所有参加者要接受更全面的评估。每次访谈步骤如下所述。随访可以与每月咨询及服药访问结合进行。

每 12 周和第 40 周检查所有研究对象的肝功能(ALT)和胆红素（除了按规定的随访日程要完成的检测）。血样采集时间与尿样采集及咨询访问的日期一致。出现乙肝或丙肝临床指征时由现场的临床医生决定实验室检查。

每四周对参加者的联系信息及社会危害进行评估。现场工作人员将与研究对象讨论决定每周哪一天进行访谈最合适(比如，每周一上午 9 时)。如有可能，最好与服药访问安排在同一天，使参加者负担降到最低。咨询也可以和随访安排在同一天进行。

5.5.1 第 26 周和 52 周访问

随访内容包括：

- 更新联系信息
- 因症体检，随访期间病史
- 血液学检查（血常规，血小板计数）
- 血生化检查（肌氨酸酐）
- 肝功能检查（转氨酶，胆红素）
- 如合适，接种 HBV 疫苗
- 尿阿片和其他毒品检测
- 对替代治疗组的妇女及戒毒治疗组中进行第二次戒毒治疗的妇女进行尿妊娠检测
- 危险评估（性行为 and 毒品使用）

- HIV 快速检测及检测前和检测后咨询
- 社会危害评估
- 干预可接受性评估

注意：第 24 周的咨询访问和第 26 周的随访可结合成一个访问以减少参加者访问的负担。如果这 2 次访问合成一个访问，不需要重复检测实验室指标或重复收集研究信息。

5.5.1.1 第 26 周再次戒毒治疗

如有迹象表明参加者仍然注射海洛因，并对第二次戒断治疗有兴趣，除进行 5.5.1 章节所述评估外，进行合格性问卷（包括 DSM-IV 诊断）评估。

5.5.2 第 78、104、130 和 156 周访问

随访内容包括：

- 更新联系信息
- 危险性评估（性行为 and 毒品使用）
- 尿阿片和其他毒品检测
- HIV 快速检测及检测前/后咨询
- 社会危害评估

5.6 临时访问

所有参加者的门诊访问及与门诊的其他联系信息均要记录。根据 SSP 手册要求，凡是在门诊随访、研究过程中或检测中报告的不良事件要记录于病例报告表和原始文件中。女性参加者研究期间如果怀疑受孕可以随时来门诊点进行妊娠检测。

6.0 安全性监测和不良事件报告

6.1 安全性监测

研究药物（丁丙诺啡/纳洛酮复方剂）已通过美国 FDA 批准用于阿片类依赖治疗，根据美国、欧洲和澳大利亚研究经验，已经有很多该药安全性的资料。没有资料表明参与 HPTN 058 项目的人群服药安全性会有差异；但仍要密切监测安全性。除临床和实验室安全性，也要密切监测社会危害。

要进行多层次安全性评价。现场研究人员负责最初参加者个体水平安全性资料评估和报告，如果发生未预料情况发生，通知研究方案小组。PSRT 通过一系列常规安全数据审查来监测参加者安全性。PSRT 负责定期审查 SDMC 提供的临床和实验室数据及社会危害统计报告。项目实施前 PSRT 和 SDMC 提出安全性数据报告内容、格式和频率要求。除常规审查安全性数据，PSRT 也要参与停止用药和恢复用药的决定。

另外，美国 NIAID 数据安全监督委员会(DSMB)将全程监督并定期审查研究项目。HPTN 项目监督委员会 (SMC) 也定期审查一些重要指标，如自然增长、队列保持和干预措施的依从性/可接受性。

6.2 不利事件报告要求

不利事件 (AE) 是指临床研究中研究对象使用研究产品时发生的不幸医学事件，该事件与研究产品没有必然的因果关系。如上所述，不利事件可能是某些不适的、意外的症状 (如：异常的实验室结果等)、与暂时应用研究产品相关的体征或疾病，不管体征和疾病否由该研究产品所致。

严重不利事件 (SAE) 包括以下任何一种不幸医疗事件：任何剂量引起的死亡、危及生命、需要住院治疗或延长住院治疗、造成严重的永久残疾或失能、引起先天异常或出生缺陷 ((April 1996 International Conference on Harmonisation (ICH), Good Clinical Practice: Consolidated Guidance, (ICH E6)), 虽不会立即危及生命、导致参加者死亡或需要住院治疗，但却给病人带来危害并需要采取干预措施预防上述情况发生的医疗事件也应归为严重的不利事件 (October 1994 ICH guidance (E2A), Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting)。对本研究来说，门诊或、住院或使用医疗设施戒毒治疗或康复治疗不属于 SAE。

发生不利事件应迅速报告，快速报告要求和有关定义及如何向 DAIDS 规章依从性中心 (RCC) 安全性办公室报告请参见“不利事件快速上报至 DAIDS 报告手册 (DAIDS EAE 手册) --2004 年 5 月 6 日版”。对于满足 DAIDS 快速报告条件的不利事件必须填写不利事件快速报告表 (EAE 报告表)，然后在现场知道副反应发生的 3 个工作日内将表提交给 DAIDS 安全办公室。DAIDS EAE 手册及报告表可以从 RCC 网站下载，网址为：<http://rcc.tech-res-intl.com>，本研究的特定程序手册 SSP 包含上述内容。在 EAE 报告表首页和 EAE 手册中也有 DAIDS 安全办公室的联络方式和资料发送方式。

需要特别指出的是：两组研究对象前 52 周 (从研究对象入选到完成 52 周的随访，或因任何原因终止研究) 的随访应该遵守 DAIDS EAE 手册所定义的“标准水平”。随机分组前发现的临床症状或疾病都应视为参加者既往健康状况不作不利事件报告，除非于随机分组后恶化(程度加重或发作频率增加)，则按不利事件报告。

HPTN058 项目研究药物为丁丙诺啡/纳诺酮混合制剂 (又称为 BUP/NX)，替代治疗组将服用该药物 52 周，而戒毒组则在随机化分组后的 18 天内和/或第 6 个月随访的 30 天内服用；因此报告不利事件前必须了解它与研究产品之间的关系 (如：不利事件是否应该快速报告给 DAIDS)。

分组后的 52 周内研究对象发生的任何不利事件都应根据 DAIDS “成人和儿童不利事件严重程度分级表 (Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events, 2004 年 12 月版)” 进行分级, SSP 手册有该分级表内容或者从 <http://rcc.tech-res-intl.com> 网址上下载。52 周的研究期内任一组研究对象发生的严重不利事件 (无论严重程度或有无关联) 和所有其他满足 DAIDS 快速报告标准的副反应, 都应以标准的 AE 病例表形式报告以录入研究数据库。根据美国 DAIDS 毒性分级表对 52 周内发生的所有 AE 进行分级。不严重或者不符合迅速报告标准的 AE 只在原始文件上进行记录而不进入到研究数据库。如前所述, 就研究目的而言, 门诊、住院或使用医疗设施解毒治疗或康复治疗不属于 SAE。

52 周随访期外发生的不利事件不需要主动上报, 但研究人员一旦通过被动方式 (如公共信息) 得知有意外情况、严重的不利事件发生, 必须报告。

数据库中所有的不利事件资料以年报形式提交给美国食品药品监督管理局 (FDA)、相关政府机构和管理机构。项目负责人应根据有关法规和伦理审查委员会 (IRBs/Ecs) 的要求, 向美国和现场伦理审查委员会报告研究过程中发生的 AE 和 SAE 信息。

6.3 社会危害监测和报告要求

在整个研究过程中, 都要密切监测不利社会事件—“社会危害”的发生。在每次随访中, 采用问卷询问参加者参与研究后发生的人际关系、法律、住房和卫生保健等方面的问题。每次随访时研究人员会向每位参加者强调报告的重要性, 并指导他们在约定访问期间, 一旦发生社会危害事件如何与研究人员取得联系。此外, 由他人而非参加者本人, 如家庭成员和工作人员报告的社会危害也要监测并记录到现场的原始文件中。当发生严重危害事件, 如拘禁、被体罚、自杀或行凶时, 要以病例报告表 (CRF) 的形势报告。社会危害被确认之后, 用 CRF 描述和记录社会危害的严重程度和解决办法, 包括参加者、研究人员和其他人员对事件的反应及采取的措施。有社会危害事件发生时, PSRT 负责监查这些事件的性质和频率。另外, DAIDS DSMB 定期审查上述资料。

鉴于研究社区中的很多人将吸毒看作社会耻辱以及他们对吸毒者的态度, 因此可能会给参与本研究的目标人群带来某些社会危害, 这些危害包括: 研究对象吸毒、性行为或 HIV 感染状况泄密后, 他们可能会因此面临歧视性治疗和暴力。

研究项目启动前, 要了解当地和本国与静脉吸毒相关的政策和执法情况, 其目的是确认这些法律、政策和强制措施不会使参加者, 相对于没有参加研究的吸毒者而言, 面临被捕、拘禁、被体罚、暴露吸毒身份、或失去享受卫生保健服务的风险明显增加。

评价包括两部分内容。第一部分评价和分析每个现场所在国静脉吸毒相关的法律, 其内容包括对毒品控制、毒品使用、可获得的卫生保健和医疗信息保密性等, 识别和比较宪法、有法律效力的条例、国家、地区或当地立法机关颁布的法规、有法律效力的行政命令、法院裁决, 该项评估由所在国法律专家独立完成。

第二部分是评价如何执法以及静脉吸毒者参与该研究的利益与风险。收集对静脉吸毒者产生法律效力的定性数据, 及歧视、社会危险、大众对静脉吸毒者态度等方面

的数据。通过与法律和公共卫生领域关键人物以及现在或曾是静脉吸毒者访谈了解信息。每个研究现场的中立调查人员通过标准格式的访谈表收集信息。

评价内容包括：法律及可能对参加者产生影响的描述性总结和分析。在 HPTN 058 项目研究期间，一旦法律、政策和执法政策发生变动，评价报告应每年更新。

需要参加者参与的活动尽可能在他们的活动场所进行，以掩饰参加者的身份。认为可以做到不让社区包括警察知道该研究的主要目的，这种想法是不可能的，也是不明智的（例如，针对 IDU 人群的预防性研究）。与现场执法机构建立适当的合作关系，让他们了解在静脉吸毒人群开展 HIV 预防的迫切性。这种合作关系有利于外展工作人员在社区工作中得到理解和尊重。研究人员不能把参加者的姓名透漏给现场研究人员之外的任何人，并对访谈环境有严格的规定，例如研究人员关于招募和随访的工作会议。所有访谈和实验室资料实施保密管理。

7.0 统计学考虑

7.1 研究设计

本项目主要研究目的是：与短期戒毒治疗合并咨询组相比，给予阿片类成瘾者 52 周丁丙诺啡/纳洛酮替代治疗合并咨询是否可以降低长期（104 周）HIV 累计发病率和死亡。

本研究是 III 期、多中心、两组随机试验。在最初的安全性阶段，每个现场先招募 50 个参加者进行随机分组。在第一个月参加者接受一个月的密切观察，然后进入到标准研究程序。因此这 50 人也进入到整个研究分析之中。共有 1500 名未感染 HIV 并同意参加 III 期试验的阿片类静脉吸毒者被随机分到两个研究组，按 1: 1 的比例。具体分配方案如下：

研究组	干预
替代治疗组 N=750	<ul style="list-style-type: none"> ● 每天舌下含服丁丙诺啡/纳洛酮复方制剂至 21 天（直到剂量稳定），然后每周三次，共计 52 周；加 ● 前 12 周每周进行一次关于减少毒品使用和 HIV 危险行为的个人咨询，接下来每 4 周进行一次强化的个人咨询，直至 52 周结束。
戒毒组 n=750	<ul style="list-style-type: none"> ● 舌下含服丁丙诺啡/纳洛酮复方制剂的短期戒毒治疗，第 26 周可能再次给予短期戒毒治疗；加 ● 前 12 周每周进行一次关于减少毒品使用和 HIV 危险行为的个人咨询，接下来每 4 周进行一次强化的个人咨询，直至 52 周结束。

研究起始阶段和每 6 个月开展行为和血清学评估。

7.2 终点

按照标准检测流程（参见附录 II-B）判定 HIV 终点。其它终点信息通过尿样检测、访谈和问卷获得，并可通过外部资源如死亡证明书或其他的死亡证明，包括来自家庭成员的证明信。

7.2.1 首要终点

- 第 104 周随访时感染 HIV-1 或死亡

7.2.2 次要终点

与次要研究目标一致，需要评估下述终点事件：

1. 每 6 个月约定访问时研究对象感染 HIV-1
2. 死亡
3. 自我报告和尿检显示持续使用阿片类制剂
4. 自我报告静脉吸毒的频率
5. 自我报告用先前使用过的注射针具进行静脉吸毒频率（如针头、针筒、器皿、棉球、洗针具水）
6. 自我报告无保护的性行为或有偿换取毒品的性行为频率

7.3 安全性研究阶段评估

由 50 人组成的队列中，下表列出了在不同实际发生率水平下，研究对象数量 ≥ 1 、 ≥ 3 、 ≥ 5 或者 ≥ 10 人时发生 AE 的概率。例如，如果一种 AE 实际发生率为 10%，则 10% 或以上（即 5 例或以上）的人出现 AE 的可能性为 57%。依此类推，如果 AE 实际发生率是 30%，干预后可接受的最大 AE 发生率是 20%，则有 4%（1-0.96）的可能性是因为 AE 发生数不足而导致无法推断该干预所带来的不可接受的危害。

实际发生率	P(1 个或以上, n=50)	P(3 个或以上, n=50)	P(5 个或以上, n=50)	P(10 个或以上, n=50)
1%	0.39	0.01	0.00	0.00
2%	0.64	0.08	0.00	0.00

5%	0.92	0.46	0.10	0.00
10%	0.99	0.89	0.57	0.03
20%	1.00	1.00	0.98	0.56
30%	1.00	1.00	1.00	0.96

7.4 样本量、效果大小和研究对象自然增长

在第 104 周，出现在戒毒组的合并目标事件率（HIV 感染和死亡）是 12.5% HIV 感染或死亡，假设 8.5% 是由于 HIV 感染，4.5% 是由死亡引起。相对于戒毒组而言，在替代组中假设的治疗效果是降低 50% 的 HIV 感染和 25% 的死亡。在第 104 周，替代组出现的合并目标事件率 7.25% 的 HIV 感染和死亡。

在项目的研究现场，目前观察到的每 100 人年中 HIV 血清年阳转率泰国清迈为 3.0，中国广西 3.1、新疆 8.8。使用入组比率倾向于最高的 HIV 发病率的现场假设基线的血清发病率为 5.4/100 人年。

预测在降低 HIV 感染方面危险性降低咨询有效性是 20%，但在降低死亡方面没有效果。因此，在戒毒组中所计算的 2 年 HIV 的感染率为 $1-(1-0.054*0.8)^2=0.085$ 。20% 的降低率也适合小部分戒毒组中参加者接受美沙酮治疗。研究小组和监督委员会将密切观察接受美沙酮维持治疗的任一研究组参加者的数量，根据研究人群服用美沙酮的范围，必要时，应调整样本大小和把握度。

在泰国 OUR 研究中所观察到的死亡率是 2.33/100 人年。在泰国北部静脉吸毒人群中进行的 HPTN 037，其死亡率是 4.0 (2.3-6.4) /100 人年。HPTN033 研究中新疆和广西的静脉吸毒人群的死亡率分别为 1.66 和 0.44。根据接近 2.0/100 人年的死亡率，2 年的目标死亡率是 4%。

有报道显示：在阿片类静脉吸毒人群中，有效的治疗可以降低死亡率^{137, 138}，死亡与 HIV 阳转有关系，因此对未感染 HIV 的存活者进行效率终点分析，将会避免由信息缺失而导致的偏移，这类信息缺失是如果 HIV 发病率是主要研究终点，死亡信息将会删失。因而 HIV 阴性生存者被选择为本干预研究的主要效率分析指标。虽然如此，HIV 感染预防仍然是主要的评估方面，HIV 感染率效率分析是此次干预效果评估中第二重要的内容。

7.4.1 样本量

检验效能为 90%，104 周内降低 HIV 感染或死亡的可能性为 50%，即由 12.5% 减少到 7.25%，两组近似正态分布，单侧 $\alpha = 0.025$ ，比较两组之间率的差异，所需样本量应为 1345 人。104 周随访允许失访率为 10%，需要的总样本量为 1500 名（每组 750 人）。

到研究结束时，1500 名研究对象中将有大约 1290 名 HIV 阴性的存活者，假设有 4% 的人因为死亡而删失，在不同的 HIV 感染的范围内，出现 HIV 感染终点事件的把握度见下表，假设 HIV 感染终点事件的效用为 50%：

HIV 感染或死亡终点事件发生把握度		
替代组	戒毒组	把握度

3.5%	7.0%	92.8
4.25%	8.5%	8.0
5.0%	10.0%	80.7

7.4.2 效果大小

本研究效果估计部分地参考 2 个已发表的安慰剂随机对照试验的结果，一是丁丙诺啡的效果检验，另一是阿片类依赖者美沙酮治疗的效果检验。

2000 年 1 月¹³⁹，在瑞典开展了一项为期 1 年的以安慰剂为对照组的丁丙诺啡研究，共有 40 名自愿者参加。在丁丙诺啡治疗组，20 人中有 1 人阿片类制剂检测非阴性（即，从未停止使用阿片类制剂），其余 19 人，约 80% 样品阿片类制剂检测结果为阴性。对照组 20 人中有 13 人为非阴性结果，其余 7 人约 50% 样品检验结果为阴性¹⁴⁰，假设注射减少直接转换为 HIV 感染降低，我们估计 HPTN058 项目 1 年后的 HIV 感染率计算公式如下：

$$rate_{drug} = \frac{1}{20} \times rate_0 + \frac{19}{20} \times rate_0 \times 0.20$$

$$rate_{csl} = \frac{13}{20} \times rate_0 + \frac{7}{20} \times rate_0 \times 0.50$$

另外，我们要求停用丁丙诺啡 1 年后，替代治疗干预还至少保留一半用药时的效用。而以最保守估计假设戒毒组疗效保持不变。

参考瑞典项目基线调查 5-8/100 人年的感染率，根据效用假设推算得出 1 年和 2 年累积 HIV 感染率见下表。

年感染率	第 1 年 HIV 感染的比例		第 2 年 HIV 感染的比例		2 年与基线相比感染率降低%	
	替代治疗组	戒毒治疗组	替代治疗组	戒毒治疗组	替代治疗组	戒毒治疗组
8	1.9	6.6	6.1	12.8	60.3	16.9
7	1.7	5.8	5.3	11.2	60.4	17.0
6	1.4	5.0	4.6	9.7	60.6	17.1
5	1.2	4.1	3.8	8.1	60.7	17.1

1972 年 5 月¹⁴¹ 在香港开展了一项 100 名参加者参加的长期随机对照美沙酮治疗项目。在这项研究中，3 年后美沙酮组 5/50 参加者 (10%) 报告连续 6 次吗啡尿检阳性（因此而终止研究），而安慰剂组 31/50 参加者 (61%) 连续 6 次吗啡尿检阳性。32 周后，5 名对照组人员仍然使用安慰剂，而 38/50 (76%) 坚持使用美沙酮治疗。随访 3 年时，对照组 1/50 仍然使用安慰剂，美沙酮组 28/56 (56%) 坚持治疗，即对照组 49/50 参加者不再用安慰剂；而治疗组 22/50 参加者不再服用美沙酮。美沙酮维持治疗者，大约 35% 每月至少 1 次尿检阳性，那些在特定月份出现阳性的人群中，大约 10-20% 的人每天尿检都是阳性。

基于上述研究结果，我们进行效果大小的估计。替代治疗组 25% 的研究对象将在 1 年内退出替代治疗，但是他们的危险注射行为会在 1 年内减少 50%。其余

75%仍然保持替代治疗，危险行为平均降低 93%。而对于戒毒组而言，假设 10%的研究对象 100%降低其危险行为，但其余 90%的参加者危险注射行为只降低 10%。综上所述，我们进一步假设将静脉吸毒危险行为降低转换为 HIV 感染危险性的降低，戒毒治疗组第 1 年的效果保持不变，替代组停用丁丙诺啡/纳洛酮复方剂后效果降低一半。

下表列出了建立在上述效果假设基础上的 1 年和 2 年的累积 HIV 感染率，假设根据基线感染率为 5-8/100 人年的美沙酮研究推断而来。

年感染率	第 52 周年 HIV 感染的比例		第 104 周 HIV 感染的比例		104 周与基线相比感染降低%	
	替代治疗组	戒毒治疗组	替代治疗组	戒毒治疗组	替代治疗组	戒毒治疗组
8	1.4	6.5	5.3	12.5	65.4	18.4
7	1.2	5.7	4.7	11.0	65.5	18.4
6	1.1	4.9	4.0	9.5	65.7	18.5
5	0.9	4.1	3.3	7.9	65.8	18.6

上述研究方案数据支持 HPTN058 项目设计选用效果大小为 50%。

7.4.3 研究对象自然增长

预计在安全性研究阶段，每个现场需在大约前 6 个月时间内招募 50 名研究对象。其余研究对象的招募在 24 个月内完成。预测有较高 HIV 血清发病率的现场其实际自然增长将高一些，每个现场预计的自然增长在 200—600 间，以完成 1500 的总体样本量。密切观察现场的自然增长目标，并根据现场进展情况，同时平衡完成目标事件率等需要进行各现场自然招募的调整。

在自然招募期间，以及根据研究方案小组成员、HPTN SMC 或 DSMB 的建议，大约每 3 个月研究方案小组将检查每个研究现场的进展数据包括自然增长率、保持率、数据质量测量及 HIV 的发病率一决定整个现场的招募点是否应该改变以最有效的完成研究目标。

7.5 随机分组

按 1: 1 的比例将研究对象随机分组，每组 730 人。由于采用非盲法试验，因此必须采取特定措施确保研究人员不能控制或根据臆测分组。可应用技术有 large block size，和/或现场间动态分布法。HPTN 统计和数据管理中心将具体负责这项工作，详见 SSP 手册。

7.6 期间分析

本研究中，替代组在第 52 周停止服用丁丙诺啡/纳洛酮复方制剂，但第 104 周作为主要的效率终点，评估预防 HIV 感染的长期效果。在期间监

查策略中要求仔细考虑随访过程治疗的变化。首先，鉴于替代组在第 52 周停药，两组中感染 HIV 的风险可能不呈比例。第二，在停止服用丁丙诺菲/纳络酮复方制剂后，替代组感染 HIV 的风险有可能增加，甚至感染 HIV 的风险可能暂时超过戒断组。最后，在研究参与的第 52 周，两组间可能出现累计感染率的最大不同。在临床试验的监查中，要仔细考虑背离呈比例风险，甚至交叉风险的可能性。

简言之，在第 52 及 104 周考虑两组的累计终点事件时，对于不充分的利益，我们建议使用终止界限标准。研究利益的终止界限标准仅考虑第 104 周的结果。在试验过程中，进行四次中期分析，即在完成四分之一、二分之一、四分之三及所有的主要事件的收集时进行（例如，四分之一、二分之一、四分之三及所有的参加者都获得了其 104 周的主要结果）。在每次的中期访问时，对 104 周访问时累计存活可能性终点的差异，我们将使用 O'Brien-Fleming 界限标准评估被数据证实利益的早期终止。假如中期分析显示数据与研究假设中第 104 周的长期利益不一致，研究方案可能会因为参加者利益的不足而早期终止。因此，服用丁丙诺菲/纳络酮复方制剂的利益必须主要发生在前 52 周，与第 52 周的实际利益不一致的数据将支持研究的终止。

详细的监查计划，终止研究的界限标准的详述将在一个独立的中期监查计划中确定。同任何其他的中期监查计划，在作出中止临床试验的决定时要通盘考虑死亡率、社会伤害、以及 HIV 发病率及死亡等总体数据。

7.7 数据分析

7.7.1 主要分析

用所有现场数据进行 intent-to-treat 分析，计算每组研究对象 HIV-1 的发病率和死亡率。利用 Kaplan Meier 方法估计 104 周随访后未感染者和存活者比例，采用 Greenwood's 公式推算变异程度，从而比较两个研究组出现终点的差别。

由于显著的失访会导致分析效果时出现偏倚，我们尽可能将两年的失访率控制在 10% 以内。此外，为更全面评估失访个体的潜在影响，我们计划实施敏感度分析，即治疗和咨询组中每一失访个体，我们会基于对照组中估算的感染危险来弥补失访个体的感染危险。这样会使我们基于用治疗组中坚持治疗个体随后感染危险性来填补治疗组中失访者的随后感染危险性从而对效果进行可能的最理想估算。

7.7.2 其他分析

1. 与戒毒治疗相比，替代治疗是否降低 HIV 平均发病率和死亡和 52 周、156 周的发病率和死亡

2. 与戒毒治疗组比较，替代治疗是否降低 HIV 平均发病率，以及降低了 52、104 和 156 周的 HIV 发病率。
3. 计算和比较两组平均死亡率和 52、104 和 156 周的死亡率。

以上 3 个终点，两组平均率的比较采用对数秩和检验(log-rank test)，该方法可以利用研究积累的所有信息。特定时点发病率比较，采用 Kaplan Meier 方法来估计 52 周、104 周和 156 周末感染者比例，并用 Greenwood's 公式计算变异度。

4. 比较两组参加者自我报告注射频率、与 HIV 危险相关的吸毒和性行为频率。

对于重复测量的行为，采用 GEE 法分析自我报告行为，以 2 个研究组行为频率的差异。

5. 通过尿检和自我报告，比较两组研究对象吸毒频率。

利用每个时点的横断面尿检数据，分析比较两组尿检结果。GEE 方法分析重复测量指标，将尿检结果和自我报告注射吸毒频率进行比较，评价自我报告数据的有效性。

8.0 人类保护考虑

8.1 伦理审查

研究方案、适用于现场的知情同意书、研究对象的教育和招募材料、其他必需的文件以及对其所做的任何修改，都必须经过伦理委员会审查和批准，伦理委员会的职责是对其所在地项目实施情况进行监督。

在最初审批后，IRBs/ECs 至少每年对研究方案进行 1 次审查。研究人员每年向 IRBs/Ecs 至少提交 1 次项目安全性和进展报告，在研究终止或结束前三个月内也要提交安全性和进展报告。报告内容包括：纳入研究的总人数，完成研究的人数，研究活动的变化，以及所有未预料的涉及参加者权益和其它危害的问题。根据 IRBs/ECs 的要求，需要向他们报告 SAE 和社会危害。另外，所有 DSMB 的审查报告也要交 IRBs/ECs 备案。根据现行 DAIDS 研究项目注册政策和程序手册，研究现场要经 HPTN Core 向研究项目注册办公室提交连续的审查报告。

8.2 知情同意

每个研究参加者都要签署参加筛选和入组的知情同意书。各研究现场按照附录 III 知情同意书样版制定适合当地使用的知情同意书，内容包括研究目的、步骤、参加者的利益和风险、遵守现有的法规。研究现场要把知情同意书翻译成当地语言，并要通过第三方回译来验证翻译的准确性。

有读写能力的参加者签署知情同意书视作完成知情同意。无读写能力的参加者签署知情同意书时，必须在一名有读写能力的证人陪同下，在知情同意书上划标记（如：划 X、拇指印或者其他标记）。详细内容参见 DAIDS 源文件标准操作程序知情同意过程记录要求）。同时还要遵守当地 IRB/EC 制定的无读写能力参加者接受知情同意的有关要求。

签署知情同意书前，对每个参加者是否理解研究内容进行评估。在现场使用统一的知情同意理解问卷。使用期中分析的累计数据检测知情同意过程的有效性和效率。如果期中分析的数据显示参加者频繁对知情同意的某些内容发生误解，应该采取改进的步骤。

参加者保存签署的知情同意书副本。

样本保存知情同意书(见附录 III-E) 是保存并用检测非本研究规定的其他实验室指标。参加者不需要为纳入本研究而签署样品保存知情同意书。研究方案没有要求保存血样，各研究现场可自主选择。本研究完成后的血样检测或使用保存的标本必须获得相关 IRBs 和 Ecs 的批准。

8.3 风险

丁丙诺啡/纳洛酮复方剂治疗阿片类依赖的风险在药品说明/病人信息表格中有详细描述。常见的副反应有头疼、疼痛、睡眠障碍、恶心、多汗，胃痛、便秘，尽管如此，通常这些症状和其他状况发生的频度较低，或者与安慰剂相比，没有明显的临床差别。但是与和其他阿片类制剂相似，丁丙诺啡/纳洛酮复方剂有呼吸抑制作用，特别是在合并服用其他呼吸抑制剂和/或中枢神经抑制剂时，这种作用尤为明显。丁丙诺啡/纳洛酮复方剂属于美国管制药品规定的第三类药品。长期服用丁丙诺啡/纳洛酮复方剂可以产生阿片类依赖性反应。

因为参加研究，参加者可能处于章节 6.3 中所述的社会危害风险。风险包括暴露吸毒者身份、性行为或 HIV 感染状况引发的歧视性治疗和暴力行为。参加者在接受 HIV 危险评估和/或 HIV 咨询时，可能感到尴尬、紧张或焦虑。在等待 HIV 检测结果的时候，可能会担心和不安。经过培训的咨询员可以帮助参加者解除这些顾虑。

尽管研究现场将尽力保护参加者的隐私和为参加者保密，但参加者参加本研究仍有可能被其他人知道并引起社会危害（如，参加者被当作 HIV 感染者或是 HIV 感染高危人群）。例如，参加者可能遭到不公平对待或者歧视，或者不被家人和/或社区接受。

服刑者不会被征集或纳入 HPTN058。任何同本研究有关的访谈将不会在监狱或看守所进行。

8.4 利益

参加者获得免费 HIV 检测和 HIV 感染危险降低的咨询。参加体检，能够知道检查结果或者其他健康问题。根据需要转诊治疗。所有参加者接受为期一年的个体化咨询

服务。招募的参加者将接受药物治疗，该药物在美国和欧洲开展的治疗阿片类依赖研究中证明是安全和有效的；但是，这种药物没有在本次计划研究的研究人群中测试过。安全性和有效性不应该有差别，但是无法保证。

参加者或其他人将来可能因本研究信息而获益。尤其是在治疗方法有限的情况下，从本研究中获得信息将有助于制定安全和有效的干预措施，降低高危行为，从而预防 HIV 感染。

附录 V 为文献报道的主要研究结果和参加者及社区面临的风险和利益的汇总表。

8.5 激励机制

因参加者付出的时间和努力而得到经济补偿有待 IRB/EC 批准。每个现场补偿费用标准写入知情同意书并获 IRB/EC 批准。

8.6 保密

各研究现场要安全保管所有研究资料。安全存放，只有研究人员可以接触这些资料。为了保护参加者的隐私，用代码来识别所有研究用的实验室样品、报告和数据收集，整理，管理表格。为保护参加者的隐私，研究用的实验室标本，CRF 或者运送或传输出现场的文件只用编码识别。所有现场数据库需要设置访问密码。表格、一览表、日志、预约登记本和可能将参加者 ID 号码与识别信息联系起来的其他资料必须在限制人员出入的地方分开存放。研究记录中的参加者识别码的使用遵守 DAIDS 源文件和基本文件的 SOPs 的规定。

没有得到参加者的书面许可，不得将他们的研究信息透漏给任何人，除非是 NIAID 和/或其签约人；药物生产厂商；HPTN CORE、SDMC、网络实验室（NL）代表；和/或美国食品药品监督管理局（FDA）；其他政府部门和管理机构和/或当地 IRBs/ECs 认为需要这些信息来监督研究。

8.7 传染病报告要求

研究人员根据当地有关规定向卫生行政部门报告研究参加者中的传染病患者。在知情同意过程中，应让参加者了解这是传染病报告的要求。

8.8 终止研究

研究可以随时被资助方（NIAID），HPTN，研究药物厂商，NIDA，人类研究保护委员会和/或美国 FDA，当地政府或管理机构，和/或当地 IRBs/ECs 终止。

9.0 实验室样品和生物危害控制

9.1 现场实验室样本

如章节 5 所述，现场实验室（LL）采集以下各种样品进行实验室检测：血清或血浆用于检测 HIV、乙肝、丙肝；EDTA 抗凝血用于肝血液学指标的检测，血清用于检测肌氨酸酐和肝功能，尿样用于检测毒品和怀孕。筛选、第 26 周和第 52 周随访时最大采血量为 14ml。参照章节 5.5 和附表 I-A 的样本采集计划。

在所选择的研究现场，对筛查时确认的 HIV 感染者的血样进行探索性的研究。检测可在现场进行。新发感染检测阳性的样本将运送到 HPTN 的网络实验室用其他的测试方法做测试。部分未感染的样本也将运送到该实验室作为对照。HPTN 网络实验室的性病/微生物核心将使用相同或相关的实验方法重新检测这些标本以证实 HIV 的感染是否是新近感染。

每个研究现场必须遵守实验室操作规程、HPTN 网络实验室手册和现场样品采集、处理、标签、运送和保存的标准操作程序。现场实验室采用 HPTN 实验室数据管理系统（LDMS）记录样品采集、检测和保存信息，内容详见研究特定程序手册（SSP Manual）。

HPTN 要求网络实验室保证每个现场实验室都建立了项目专用的特定的检测程序与 HIV 检测程序。在现场所在国家可以使用的情况下，推荐使用 FDA 批准的 HIV 快速检测试剂盒。如果当地没有此试剂盒而且也不易进口，不得不更改使用其它的试剂盒，那么现场必须在研究启动前提供可以替代的试剂盒的资料。现场实验室建立的非 FDA 批准试剂盒只有在网络实验室的审查同意后才能使用。必须使用 FDA 推荐的免疫印记法进一步确认 HIV 感染。

9.2 网络实验室样本

本研究中没有常规需要 HPTN 网络实验室完成的检验项目。但是一些样品会由网络实验室在现场或在网络实验室复检以达到质量保证的目的。同章节 9.1 所述，对筛查时确认为 HIV 感染参加者的新发感染检测将在 HPTN 网络实验室进行，如果需要，在研究现场进行。

HPTN 规范要求网络实验室确保每个研究现场实验室可以开展研究规定的检测项目，HIV 快速检测流程要被验证。项目启动前中心实验室与每个研究现场合作来确保实现上述要求。

每个研究现场都要遵守实验室操作规程和 HPTN 网络实验室手册，该手册内容包括正确进行样品采集、处理、标签和运送的方法与程序。如果样本需要空运，必须遵守国际航空运输协会（IATA）货物运输规定。采用 HPTN 实验室数据管理系统(LDMS)记录运送样品情况，内容详见 SSP 手册。

9.3 质量控制和质量保证程序

HPTN 网络实验室已经建立了现场实验室能力考核的程序。网络实验室定期派员评估现场实验室质量控制实施情况，包括实验室检测设备维护、是否正确使用检测试剂等。网络实验室研究人员通过实验室熟练程度测试和现场评估查找质量控制和质量保证问题，并与现场人员合作及时纠正解决有关的问题。

研究期间大约每 6 个月从每个现场的参加者中随机抽取 50 份或者 10%（两者比较，选择较大的数量）的样本在现场或者 HPTN 网络实验室使用 FDA 注册的试剂盒进行质量保证复检。如果样本总数不足 50 例，则全部复检。如果出现假阳性或假阴性结果而与参加者感染状况不符，则需要额外抽取 100 份或 20%（两者比较，选择较大的数量）样本进行复检。所有 HIV 新发感染病例（初始样本和阳转样本）都需要复检，同时随机抽取相等数量的未感染者样本复检。

SDMC 和网络实验室将通知现场研究人员以质量保证为目的的样本抽检。网络实验室检测抽取样本的 HIV 抗体，并与现场实验室结果比较。随后网络实验室人员直接与现场人员解决这个过程中发现的质量保证问题。

9.4 样本保存和用于将来的研究

整个研究过程中各研究现场的工作人员都应妥善保存该研究的血浆样品，内容详见 SSP 手册。直到研究结束并得到 HPTN SDMC 和中心实验室通知：各项重要的实验室指标检测和质量保证复查都已经完成后才能销毁血样。溯源是否保存剩余血样标本用于将来 HIV 检测研究的知情同意。（附录 III-E—血样保存和利用的知情同意书样本）研究参加者在被纳入时不必签署样品保存知情同意书。研究方案未要求保存剩余样品，各研究现场自主决定。参加者纳入研究后可以随时完成血样保存和利用的知情同意。获准的研究结束后血样检测或利用必须获得相关 IRBs 和 Ecs 的批准。

9.5 生物危害控制

由于可以通过接触污染的针头、血液和血制品传播 HIV 和其他血源性传染病，所有人员在采血、运送和处理样本时应按照美国 CDC 推荐标准对血液和分泌物采取必要的防范措施。所有感染性标本需按照美国法规(42 CFR 72)的要求进行运送。

10.0 管理步骤

10.1 研究启动

研究项目经伦理审查通过后，研究现场需按照 SSP 手册要求向 HPTN Core 提交管理文件。按照 DAIDS 研究项目注册政策和程序手册，CORE 研究人员和现场研究人员合作完成项目注册工作。在这个过程中 CORE 和 DAIDS 要审查每个研究现场的知情同意书。

项目注册及所需文件提交之后，HPTN CORE 研究人员向现场发放“启动通知”，此时项目可正式启动。

10.2 研究协调

DAIDS 管理调查的新药物申请研究。所有新药研究(IND)的法律文件副本提交 DAIDS 再转交 Reckitt Benckiser 制药公司，作为该公司其他 INDs 和 NDAs 研究产品的参考。在临床试验协议中明确列出作为资助方的 DAIDS 和 Reckitt Benckiser 制药公司的职责分工。

按照研究方案与 SSP 手册开展项目研究。SSP 手册概述了实施研究的步骤；数据和表格处理；不良事件评价、管理和报告；药物发放及记录；以及其他研究操作程序，研究实施前，要将 SSP 手册提交资助方，并放在下列网站：<http://www.HPTN.org>，并将纸质的文件交 IRBs/ECs，美国 FDA 以及其他管理部门要求的文件。

手册附有 DAIDS 原始文件和基本文件标准操作程序、DAIDS AE 快速报告手册和标准的 DAIDS 毒性表格等参考文件。

研究组和 HPTN SDMC 制定个案病例表（CRF）。通过 DataFax 数据管理系统将数据传输给 HPTN SDMC，并录入、清理数据。定期向各现场发送质量控制和质疑报告以确认和解决问题。

研究小组成员间的密切合作对追踪研究进展、对正确实施项目疑问的反应以及对其他问题的及时反应是必要的。研究小组和 HPTN SMC 一样，要密切监督自然增长率、依从性、随访和不利事件发生情况。项目主席、DAIDS 医学官员、项目生物统计学家和 CORE 研究方案专家负责阐述有关研究合格性、不利事件管理和报告，以保证病例管理、文件记录和各现场信息共享的一致性。如前所述，项目安全审查工作组（Protocol Safety Review Team）要一直密切监督研究安全性。另外，NIAID 数据安全性监督委员会也监督研究。

10.3 研究监督

根据 DAIDS 政策对研究现场进行监督。现场监督内容包括：

- 确认遵守保护研究者权益及其他法规和指南；
- 评价对研究方案、SSP 手册和当地咨询模式的依从性；以及
- 确认现场收集和录入数据库数据的质量和正确性。

现场负责人应允许监查员查看研究设施和文件（如：知情同意书，临床和实验室记录，其他原始文件，个案病例表（CRF））及观察研究步骤的实施情况。同时允许 HPTN CORE、SDMC、NL、NIAID、Reckitt Benckiser 制药公司的授权代表及美国和研究现场所在国家政府部门和管理机构(包括美国 FDA)审查与研究有关的资料。现场监督访问日志记载所有监督活动并保存在研究现场。

10.4 研究方案依从性

研究必须完全按照研究方案执行。如果没有资助方和 IRBs/ECs 的书面批准，不能修改研究方案和知情同意书内容。所有修改提议必须先提交给 DAIDS 相应管理机构批准后再提交给当地 IRBs。

10.5 调查员记录

调查员应完整、准确、及时的记录整个研究过程，并妥善保存研究资料。根据联邦政府规定，自注册药品标识变动获准日期开始，现场负责人应至少保留研究资料 2 年时间。如果无上市申请，或者上市申请未获批准，那么自 FDA 通知停用此药品开始，保存资料 2 年。研究记录包括管理性文件和参加者的筛选与招募资料，其中管理性文件包括项目注册文件以及所有与研究有关的报告和来往信件；参加者筛选和招募资料则包括知情同意书、联系信息表、个案病列表，与参加者联系记录以及其他原始文件。

10.6 研究资料使用与发表

研究结果的发表遵守有关 HPTN 政策。投稿前，调查员提交研究报告、摘要或者手稿供 HPTN 手稿审查委员会（HPTN Manuscript Review Committee），DAIDS 和 Reckitt Benckiser 制药公司审查。

11.0 参考文献

1. Stimson G, Des Jarlais DC, Ball A. Drug injecting and HIV infection. London: UCL Press Limited, 1998.
2. Booth RE, Watters JK. How effective are risk-reduction interventions targeting injecting drug users? *AIDS* 1994; 8(11):1515-24.
3. Des Jarlais DC, Friedman SR, Hopkins W. Risk reduction for the acquired immunodeficiency syndrome among intravenous drug users. *Ann Intern Med* 1985; 103(5):755-9.
4. Normand J, Vlahov D, Moses LE. Preventing HIV transmission: the role of sterile needles and bleach. Washington, D. C.: National Academy Press, 1995.
5. Auerbach JD, Wypijewska C, Brodie HKH. AIDS and behavior: an integrated approach. Washington, D. C.: National Academy Press, 1994.
6. Cooper JR. Methadone treatment and acquired immunodeficiency syndrome. *JAMA* 1989; 262(12):1664-8.
7. Gerstein DR, Lewin LS. Treating drug problems. *N Engl J Med* 1990; 323(12):844-8.
8. Hubbard RL, Marsden ME, Rachal JV *et al.* Drug abuse treatment: a national study of effectiveness. Chapel, NC: University of North Carolina Press, 1989.
9. Ball JC, Lange WR, Myers CP *et al.* Reducing the risk of AIDS through methadone maintenance treatment. *J Health Soc Behav* 1988; 29(3):214-26.
10. Haverkos HW. HIV/AIDS and drug abuse: epidemiology and prevention. *J Addict Dis* 1998; 17(4):91-103.
11. Booth RE, Crowley TJ, Zhang Y. Substance abuse treatment entry, retention and effectiveness: out-of-treatment opiate injection drug users. *Drug Alcohol Depend* 1996; 42(1):11-20.
12. Orr MF, Glebatis D, Friedmann P *et al.* Incidence of HIV infection in a New York City methadone maintenance treatment program. *JAMA* 1996; 276(2):99.
13. Hubbard RL, Marsden ME, Cavanaugh E *et al.* Role of drug-abuse treatment in limiting the spread of AIDS. *Rev Infect Dis* 1988; 10(2):377-84.
14. McCusker J, Stoddard AM, Hindin RN *et al.* Changes in HIV risk behavior following alternative residential programs of drug abuse treatment and AIDS education. *Ann Epidemiol* 1996; 6(2):119-25.
15. Ball JC, Ross A. The effectiveness of methadone maintenance treatment. New York: Springer Verlag, 1991.
16. Hubbard RL, Craddock SG, Flynn PM *et al.* Overview of one year follow-up outcomes in the drug abuse treatment outcome study (DATOS). *Psychology of Addictive Behaviors* 1997; 11:261-8.
17. Avants SK, Margolin A, Sindelar JL *et al.* Day treatment versus enhanced standard methadone services for opioid-dependent patients: a comparison of clinical efficacy and cost. *Am J Psychiatry* 1999; 156(1):27-33.

18. Gottheil E, Lundy A, Weinstein SP *et al.* Does intensive outpatient cocaine treatment reduce AIDS risky behaviors? *J Addict Dis* 1998; 17(4):61-9.
19. Friedman SR, Jose B, Deren S *et al.* Risk factors for human immunodeficiency virus seroconversion among out-of-treatment drug injectors in high and low seroprevalence cities. The National AIDS Research Consortium. *Am J Epidemiol* 1995; 142(8):864-74.
20. Caplehorn JR, Ross MW. Methadone maintenance and the likelihood of risky needle-sharing. *Int J Addict* 1995; 30(6):685-98.
21. Brown LS Jr, Burkett W, Primm BJ. Drug treatment and HIV seropositivity. *N Y State J Med* 1988; 88(3):156.
22. Metzger DS, Woody GE, McLellan AT *et al.* Human immunodeficiency virus seroconversion among intravenous drug users in- and out-of-treatment: an 18-month prospective follow-up. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1993; 6(9):1049-56.
23. Novick DM, Joseph H, Crosson TS *et al.* Absence of antibody to human immunodeficiency virus in long-term, socially rehabilitated methadone maintenance patients. *Arch Intern Med* 1990; 150(1):97-9.
24. Serpelloni G, Carrieri MP, Rezza G *et al.* Methadone treatment as a determinant of HIV risk reduction among injecting drug users: a nested case-control study. *AIDS Care* 1994; 6(2):215-20.
25. Williams AB, McNelly EA, Williams AE *et al.* Methadone maintenance treatment and HIV type 1 seroconversion among injecting drug users. *AIDS Care* 1992; 4(1):35-41.
26. Centers for Disease Control. Antibodies to a retrovirus etiologically associated with Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) in populations with increased incidences of the syndrome. *MMWR* 1984; 33:377-9.
27. Moss AR, Vranizan K, Gorter R *et al.* HIV seroconversion in intravenous drug users in San Francisco, 1985-1990. *AIDS* 1994; 8(2):223-31.
28. Fudala PJ, Jaffe JH, Dax EM *et al.* Use of buprenorphine in the treatment of opioid addiction. II. Physiologic and behavioral effects of daily and alternate-day administration and abrupt withdrawal. *Clin Pharmacol Ther* 1990; 47(4):525-34.
29. Blix O, Gronbladh L. Impact of methadone maintenance treatment on the spread of HIV among IV heroin addicts in Sweden. In: Loimer N, Schmid R, Springer A eds. *Drug addiction and AIDS*. New York: Springer-Verlag Wien, 1991: 200-5.
30. Coyle SL, Needle RH, Normand J. Outreach-based HIV prevention for injecting drug users: a review of published outcome data. *Public Health Rep* 1998; 113 Suppl 1:19-30.
31. Crits-Christoph P, Siqueland L, Blaine J *et al.* Psychosocial treatments for cocaine dependence: National Institute on Drug Abuse Collaborative Cocaine Treatment Study. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56(6):493-502.
32. Kwiatkowski C, Booth R. Methadone maintenance as HIV risk reduction with street-recruited injecting drug users. *JAIDS* 2001; 26:483-9.
33. Heel RC, Brogden RN, Speight TM *et al.* Buprenorphine: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 1979; 17(2):81-110.

34. Cowan A, Doxey JC, Harry EJ. The animal pharmacology of buprenorphine, an oripavine analgesic agent. *Br J Pharmacol* 1977; 60(4):547-54.
35. Cowan A, Lewis JW, Macfarlane IR. Agonist and antagonist properties of buprenorphine, a new antinociceptive agent. *Br J Pharmacol* 1977; 60(4):537-45.
36. Houde RW. Analgesic effectiveness of the narcotic agonist-antagonists. *Br J Clin Pharmacol* 1979; 7 Suppl 3:297S-308S.
37. Martin WR, Eades CG, Thompson JA *et al*. The effects of morphine- and nalorphine- like drugs in the nondependent and morphine-dependent chronic spinal dog. *J Pharmacol Exp Ther* 1976; 197(3):517-32.
38. Villiger JW, Taylor KM. Buprenorphine: high-affinity binding to dorsal spinal cord. *J Neurochem* 1982; 38(6):1771-3.
39. Villiger JW, Taylor KM. Buprenorphine: characteristics of binding sites in the rat central nervous system. *Life Sci* 1981; 29(26):2699-708.
40. Boas RA, Villiger JW. Clinical actions of fentanyl and buprenorphine. The significance of receptor binding. *Br J Anaesth* 1985; 57(2):192-6.
41. Tallarida RJ, Cowan A. The affinity of morphine for its pharmacologic receptor in vivo. *J Pharmacol Exp Ther* 1982; 222(1):198-201.
42. Leander JD. Buprenorphine has potent kappa opioid receptor antagonist activity. *Neuropharmacology* 1987; 26(9):1445-7.
43. Leander JD. Buprenorphine is a potent kappa-opioid receptor antagonist in pigeons and mice. *Eur J Pharmacol* 1988; 151(3):457-61.
44. Richards ML, Sadee W. In vivo opiate receptor binding of oripavines to mu, delta and kappa sites in rat brain as determined by an ex vivo labeling method. *Eur J Pharmacol* 1985; 114(3):343-53.
45. Strain EC, Moody DE, Stoller KB *et al*. Relative bioavailability of different buprenorphine formulations under chronic dosing conditions. *Drug Alcohol Depend* 2004; 74(1):37-43.
46. Iribarne C, Picart D, Dreano Y *et al*. Involvement of cytochrome P450 3A4 in N-dealkylation of buprenorphine in human liver microsomes. *Life Sci* 1997; 60:1953-64.
47. Nath RP, Upton RA, Everhart ET *et al*. Buprenorphine pharmacokinetics: relative bioavailability of sublingual tablet and liquid formulations. *J Clin Pharmacol* 1999; 39(6):619-23.
48. Harris DS, Jones RT, Welm S *et al*. Buprenorphine and naloxone co-administration in opiate-dependent patients stabilized on sublingual buprenorphine. *Drug Alcohol Depend* 2000; 61(1):85-94.
49. Jasinski DR, Pevnick JS, Griffith JD. Human pharmacology and abuse potential of the analgesic buprenorphine: a potential agent for treating narcotic addiction. *Arch Gen Psychiatry* 1978; 35(4):501-16.
50. Johnson RE, McCagh JC. Buprenorphine and naloxone for heroin dependence. *Curr Psychiatry Rep* 2000; 2(6):519-26.

51. Kreek MJ. Methadone-related opioid agonist pharmacotherapy for heroin addiction. History, recent molecular and neurochemical research and future in mainstream medicine. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 909:186-216.
52. Ling W, Rawson RA, Compton MA. Substitution pharmacotherapies for opioid addiction: from methadone to LAAM and buprenorphine. *J Psychoactive Drugs* 1994; 26(2):119-28.
53. Mello NK, Mendelson JH, Lukas SE *et al.* Buprenorphine treatment of opiate and cocaine abuse: clinical and preclinical studies. *Harv Rev Psychiatry* 1993; 1(3):168-83.
54. Raisch DW, Fye CL, Boardman KD *et al.* Opioid dependence treatment, including buprenorphine/naloxone. *Ann Pharmacother* 2002; 36(2):312-21.
55. Johnson RE, Fudala PJ. Development of buprenorphine for the treatment of opioid dependence. *NIDA Res Monogr* 1992; 121:120-41.
56. Bickel WK, Amass L. Buprenorphine treatment of opioid dependence: a review. *Exp Clin Psychopharmacol* 1995; 3:477-89.
57. Fudala PJ, Johnson RE. Clinical efficacy studies of buprenorphine for treatment of opioid dependence. In: Cowan A, Lewis JW. *Buprenorphine: Combating drug abuse with a unique opioid*. New York: Wiley-Liss, 1995: 213-39.
58. Casadonte P, Walsh R, Vocci F *et al.* Treatment of opiate dependence with buprenorphine/naloxone in a solo private psychiatry office. *Drug Alcohol Depend* 2001; 63:S26.
59. Fudala PJ, Bridge TP, Herbert S *et al.* Office-based treatment of opiate addiction with a sublingual-tablet formulation of buprenorphine and naloxone. *N Engl J Med* 2003; 349(10):949-58.
60. Fudala PJ. United States multisite evaluations of office-based buprenorphine treatment. Washington, D. C.: U. S. Government Printing Office, 2002: 31-2. (Harris LS NIDA Research Monograph 182).
61. Ling W, Wesson DR. Clinical efficacy of buprenorphine: comparisons to methadone and placebo. *Drug Alcohol Depend* 2003; 70(2 Suppl):S49-57.
62. Pani PP, Maremmani I, Pirastu R *et al.* Buprenorphine: a controlled clinical trial in the treatment of opioid dependence. *Drug Alcohol Depend* 2000; 60(1):39-50.
63. Petitjean S, Stohler R, Deglon JJ *et al.* Double-blind randomized trial of buprenorphine and methadone in opiate dependence. *Drug Alcohol Depend* 2001; 62(1):97-104.
64. Schottenfeld RS, Pakes JR, Oliveto A *et al.* Buprenorphine vs methadone maintenance treatment for concurrent opioid dependence and cocaine abuse. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54(8):713-20.
65. Strain EC, Stitzer ML, Liebson IA *et al.* Comparison of buprenorphine and methadone in the treatment of opioid dependence. *Am J Psychiatry* 1994; 151(7):1025-30.
66. Uehlinger C, Deglon J, Livoti S *et al.* Comparison of buprenorphine and methadone in the treatment of opioid dependence. Swiss multicentre study. *Eur Addict Res* 1998; 4 Suppl 1:13-8.
67. Johnson RE, Jaffe JH, Fudala PJ. A controlled trial of buprenorphine treatment for opioid dependence. *JAMA* 1992; 267(20):2750-5.
68. Johnson RE, Strain EC, Amass L. Buprenorphine: how to use it right. *Drug Alcohol Depend* 2003;

70(2 Suppl):S59-77.

69. Fukase H, Fukuzaki K, Koja T *et al.* Effects of morphine, naloxone, buprenorphine, butorphanol, haloperidol and imipramine on morphine withdrawal signs in cynomolgus monkeys. *Psychopharmacology (Berl)* 1994; 116(4):396-400.
70. Dum JE, Herz A. In vivo receptor binding of the opiate partial agonist, buprenorphine, correlated with its agonistic and antagonistic actions. *Br J Pharmacol* 1981; 74(3):627-33.
71. Aceto MD. Characterization of prototypical opioid antagonists, agonist-antagonists, and agonists in the morphine-dependent rhesus monkey. *Neuropeptides* 1984; 5(1-3):15-8.
72. Kosten TR, Kleber HD. Buprenorphine detoxification from opioid dependence: a pilot study. *Life Sci* 1988; 42(6):635-41.
73. Walsh SL, June HL, Schuh KJ *et al.* Effects of buprenorphine and methadone in methadone-maintained subjects. *Psychopharmacology (Berl)* 1995; 119(3):268-76.
74. Bickel WK, Stitzer ML, Bigelow GE *et al.* Buprenorphine: dose-related blockade of opioid challenge effects in opioid dependent humans. *J Pharmacol Exp Ther* 1988; 247(1):47-53.
75. Bickel WK, Stitzer ML, Bigelow GE *et al.* A clinical trial of buprenorphine: comparison with methadone in the detoxification of heroin addicts. *Clin Pharmacol Ther* 1988; 43(1):72-8.
76. Lange WR, Fudala PJ, Dax EM *et al.* Safety and side-effects of buprenorphine in the clinical management of heroin addiction. *Drug Alcohol Depend* 1990; 26(1):19-28.
77. Amass L, Kamien JB, Mikulich SK. Thrice-weekly supervised dosing with the combination buprenorphine-naloxone tablet is preferred to daily supervised dosing by opioid-dependent humans. *Drug Alcohol Depend* 2001; 61(2):173-81.
78. Amass L, Kamien JB, Mikulich SK. Efficacy of daily and alternate-day dosing regimens with the combination buprenorphine-naloxone tablet. *Drug Alcohol Depend* 2000; 58(1-2):143-52.
79. Amass L, Bickel WK, Crean JP *et al.* Alternate-day buprenorphine dosing is preferred to daily dosing by opioid-dependent humans. *Psychopharmacology (Berl)* 1998; 136(3):217-25.
80. Amass L, Bickel WK, Higgins ST *et al.* Alternate-day dosing during buprenorphine treatment of opioid dependence. *Life Sci* 1994; 54(17):1215-28.
81. Bickel WK, Amass L, Crean JP *et al.* Buprenorphine dosing every 1, 2, or 3 days in opioid-dependent patients. *Psychopharmacology (Berl)* 1999; 146(2):111-8.
82. Chawarski MC, Schottenfeld RS, O'Connor PG *et al.* Plasma concentrations of buprenorphine 24 to 72 hours after dosing. *Drug Alcohol Depend* 1999; 55(1-2):157-63.
83. O'Connor PG, Oliveto AH, Shi JM *et al.* A pilot study of primary-care-based buprenorphine maintenance for heroin dependence. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1996; 22(4):523-31.
84. O'Connor PG, Oliveto AH, Shi JM *et al.* A randomized trial of buprenorphine maintenance for heroin dependence in a primary care clinic for substance users versus a methadone clinic. *Am J Med* 1998; 105(2):100-5.
85. Perez de los Cobos J, Martin S, Etcheberrigaray A *et al.* A controlled trial of daily versus thrice-weekly buprenorphine administration for the treatment of opioid dependence. *Drug Alcohol*

Depend 2000; 59(3):223-33.

86. Petry NM, Bickel WK, Badger GJ. A comparison of four buprenorphine dosing regimens in the treatment of opioid dependence. *Clin Pharmacol Ther* 1999; 66(3):306-14.
87. Petry NM, Bickel WK, Badger GJ. A comparison of four buprenorphine dosing regimens using open-dosing procedures: is twice-weekly dosing possible? *Addiction* 2000; 95(7):1069-77.
88. Petry NM, Bickel WK, Badger GJ. Examining the limits of the buprenorphine interdosing interval: daily, every-third-day and every-fifth-day dosing regimens. *Addiction* 2001; 96(6):823-34.
89. Schottenfeld RS, Pakes J, O'Connor P *et al.* Thrice-weekly versus daily buprenorphine maintenance. *Biol Psychiatry* 2000; 47(12):1072-9.
90. Walsh SL, Preston KL, Stitzer ML *et al.* Clinical pharmacology of buprenorphine: ceiling effects at high doses. *Clin Pharmacol Ther* 1994; 55(5):569-80.
91. Johnson RE, Eissenberg T, Stitzer ML *et al.* Buprenorphine treatment of opioid dependence: clinical trial of daily versus alternate-day dosing. *Drug Alcohol Depend* 1995; 40(1):27-35.
92. San L, Cami J, Fernandez T *et al.* Assessment and management of opioid withdrawal symptoms in buprenorphine-dependent subjects. *Br J Addict* 1992; 87(1):55-62.
93. Seow SS, Quigley AJ, Ilett KF *et al.* Buprenorphine: a new maintenance opiate? *Med J Aust* 1986; 144(8):407-11.
94. Jasinski DR, Henningfield JE, Hickey JE *et al.* Progress report of the NIDA Addiction Research Center, Baltimore, Maryland, 1982. *NIDA Res Monogr* 1983; 43:92-8.
95. Fudala PJ, Yu E, Macfadden W *et al.* Effects of buprenorphine and naloxone in morphine-stabilized opioid addicts. *Drug Alcohol Depend* 1998; 50(1):1-8.
96. Mendelson J, Jones RT, Welm S *et al.* Buprenorphine and naloxone combinations: the effects of three dose ratios in morphine-stabilized, opiate-dependent volunteers. *Psychopharmacology (Berl)* 1999; 141(1):37-46.
97. Mendelson J, Jones RT, Welm S *et al.* Buprenorphine and naloxone interactions in methadone maintenance patients. *Biol Psychiatry* 1997; 41(11):1095-101.
98. Mendelson J, Jones RT, Fernandez I *et al.* Buprenorphine and naloxone interactions in opiate-dependent volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 1996; 60(1):105-14.
99. Preston KL, Bigelow GE, Liebson IA. Buprenorphine and naloxone alone and in combination in opioid-dependent humans. *Psychopharmacology (Berl)* 1988; 94(4):484-90.
100. Strain EC, Stoller K, Walsh SL *et al.* Effects of buprenorphine versus buprenorphine/naloxone tablets in non-dependent opioid abusers. *Psychopharmacology (Berl)* 2000; 148(4):374-83.
101. Strain EC, Preston KL, Liebson IA *et al.* Acute effects of buprenorphine, hydromorphone and naloxone in methadone-maintained volunteers. *J Pharmacol Exp Ther* 1992; 261(3):985-93.
102. Weinhold LL, Preston KL, Farre M *et al.* Buprenorphine alone and in combination with naloxone in non-dependent humans. *Drug Alcohol Depend* 1992; 30(3):263-74.
103. Baumevieuille M, Haramburu F, Begaud B. Abuse of prescription medicines in southwestern France.

Ann Pharmacother 1997; 31(7-8):847-50.

104. Chowdhury AN, Chowdhury S. Buprenorphine abuse: report from India. *Br J Addict* 1990; 85(10):1349-50.
105. Frischer M. Estimated prevalence of injecting drug use in Glasgow. *Br J Addict* 1992; 87(2):235-43.
106. Hammersley R, Lavelle T, Forsyth A. Buprenorphine and temazepam--abuse. *Br J Addict* 1990; 85(2):301-3.
107. Lavelle TL, Hammersley R, Forsyth A. The use of buprenorphine and temazepam by drug injectors. *J Addict Dis* 1991; 10(3):5-14.
108. Quigley AJ, Bredemeyer DE, Seow SS. A case of buprenorphine abuse. *Med J Aust* 1984; 140(7):425-6.
109. Rainey HB. Abuse of buprenorphine. *N Z Med J* 1986; 99(795):72.
110. Robinson GM, Dukes PD, Robinson BJ *et al.* The misuse of buprenorphine and a buprenorphine-naloxone combination in Wellington, New Zealand. *Drug Alcohol Depend* 1993; 33(1):81-6.
111. Sakol MS, Stark C, Sykes R. Buprenorphine and temazepam abuse by drug takers in Glasgow--an increase. *Br J Addict* 1989; 84(4):439-41.
112. Singh RA, Mattoo SK, Malhotra A *et al.* Cases of buprenorphine abuse in India. *Acta Psychiatr Scand* 1992; 86(1):46-8.
113. Stewart MJ. Effect of scheduling of buprenorphine (Temgesic) on drug abuse patterns in Glasgow. *BMJ* 1991; 302(6782):969.
114. Strang J. Abuse of buprenorphine (Temgesic) by snorting. *BMJ* 1991; 302(6782):969.
115. Strang J. Abuse of buprenorphine. *Lancet* 1985; 2(8457):725.
116. Harper I. Temgesic abuse. *N Z Med J* 1983; 96(741):777.
117. Ling W, Charuvastra C, Collins JF *et al.* Buprenorphine maintenance treatment of opiate dependence: a multicenter, randomized clinical trial. *Addiction* 1998; 93(4):475-86.
118. Ling W, Wesson DR, Charuvastra C *et al.* A controlled trial comparing buprenorphine and methadone maintenance in opioid dependence. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53(5):401-7.
119. Pickworth WB, Johnson RE, Holicky BA *et al.* Subjective and physiologic effects of intravenous buprenorphine in humans. *Clin Pharmacol Ther* 1993; 53(5):570-6.
120. Umbricht A, Huestis MA, Cone EJ *et al.* Safety of buprenorphine: Ceiling for cardio-respiratory effects at high IV doses. In: Harris LS ed. Washington, D.C.: US. Government Printing Office, 1998: 225. (NIDA Research Monograph; 179).
121. Auriacombe M, Franques P, Tignol J. Deaths attributable to methadone vs buprenorphine in France. *JAMA* 2001; 285(1):45.
122. Kintz P. Deaths involving buprenorphine: a compendium of French cases. *Forensic Sci Int* 2001; 121(1-2):65-9.

123. Tracqui A, Tournoud C, Flesch F *et al.* [Acute poisoning during substitution therapy based on high-dosage buprenorphine. 29 clinical cases--20 fatal cases]. *Presse Med* 1998; 27(12):557-61.
124. Tracqui A, Kintz P, Ludes B. Buprenorphine-related deaths among drug addicts in France: a report on 20 fatalities. *J Anal Toxicol* 1998; 22(6):430-4.
125. Thirion X, Barrau K, Micallef J *et al.* [Maintenance treatment for opioid dependence in care centers: the OPPIDUM program of the Evaluation and Information Centers for Drug Addiction]. *Ann Med Interne (Paris)* 2000; 151 Suppl A:A10-7.
126. Thirion X, Micallef J, Barrau K *et al.* Recent evolution in opiate dependence in France during generalisation of maintenance treatments. *Drug Alcohol Depend* 2001; 61(3):281-5.
127. Thirion X, Lapierre V, Micallef J *et al.* Buprenorphine prescription by general practitioners in a French region. *Drug Alcohol Depend* 2002; 65(2):197-204.
128. Ministry of Health, the People's Republic of China, United Nations Theme Group on HIV/AIDS in China. Joint assessment report on HIV/AIDS prevention and control in China. 2003.
129. Selwyn PA, Hartel D, Wasserman W *et al.* Impact of the AIDS epidemic on morbidity and mortality among intravenous drug users in a New York City methadone maintenance program. *Am J Public Health* 1989; 79(10):1358-62.
130. Perucci CA, Davoli M, Rapiti E *et al.* Mortality of intravenous drug users in Rome: a cohort study. *Am J Public Health* 1991; 81(10):1307-10.
131. Prins M, Hernandez Aguado IH, Brettle RP *et al.* Pre-AIDS mortality from natural causes associated with HIV disease progression: evidence from the European Seroconverter Study among injecting drug users. *AIDS* 1997; 11(14):1747-56.
132. van Haastrecht HJ, van Ameijden EJ, van den Hoek JA *et al.* Predictors of mortality in the Amsterdam cohort of human immunodeficiency virus (HIV)-positive and HIV-negative drug users. *Am J Epidemiol* 1996; 143(4):380-91.
133. Jittiwutikarn J. Personal communication. 2002.
134. Wesson DR, Ling W. The Clinical Opiate Withdrawal Scale (COWS). *J Psychoactive Drugs* 2003; 35(2):253-9.
135. Fudala PJ, Walsh R, Ling W *et al.* Treatment of opioid dependence with buprenorphine/naloxone sublingual tablet: Results from a multicenter study. 67th annual meeting of the College on Problems of Drug Dependence. Jun 22, 2005.
136. Eissenberg T, Johnson RE, Bigelow GE *et al.* Controlled opioid withdrawal evaluation during 72 h dose omission in buprenorphine-maintained patients. *Drug Alcohol Depend* 1997; 45(1-2):81-91.
137. Auriacombe M, Fatseas M, Dubernet J *et al.* French field experience with buprenorphine. *Am J Addict* 2004; 13 Suppl 1:S17-28.
138. Brettle RP, Chiswick A, Bell J *et al.* Pre-AIDS deaths in HIV infection related to intravenous drug use. *QJM* 1997; 90(10):617-29.
139. Kakko J, Svanborg KD, Kreek MJ *et al.* 1-year retention and social function after buprenorphine-assisted relapse prevention treatment for heroin dependence in Sweden: a randomised,

placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361(9358):662-8.

140. Heilig M. Email communication. June 2003.

141. Newman RG, Whitehill WB. Double-blind comparison of methadone and placebo maintenance treatments of narcotic addicts in Hong Kong. *Lancet* 1979; 2(8141):485-8.

附录

- I 评估时间表
- II HIV 检测流程
- III 知情同意书样本
- IV 转诊机构登记表
- V HPTN058 项目均衡性——两组干预方法比较
- VI 不良事件报告和存档要求

附录 I-A: 项目实施程序和评估时间表 (正式研究)

程序/评估	筛查	入组/随机分组	干预及随访					随访					
			第一周的 第一天	第 1-12 周	第 13-15 周	第 16-25 周	第 26 ¹⁰ 周	第 27-51 周	第 52 周	第 78 周	第 104 周	130 周 ¹	第 156 周 ¹
筛查知情同意书	X												
入组知情同意书 ²		X											
人口学	X												
联系信息	X	X	X ³			X ⁴ 错误! 未定义书签。	X	X ⁴ 错误! 未定义书签。	X	X	X	X	X
合格性访谈(包括 DSM-IV 诊断)	X					X ⁴							
行为危险评价(毒品和性行为)	X					X		X	X	X	X	X	
社会危害评估						X		X	X	X	X	X	
HIV 阴性参加者的体检	X												
因症体检						X		X					
干预可接受性评估						X		X					
HIV 阴性参加者针对性病史	X												
随访期间的病史						X		X					
随机分组		X											
实验室检查													
HIV 快速检测 ⁵	X					X		X	X	X	X	X	
乙型和丙型肝炎 ⁶	X					X							
血小板计数	X					X		X					
全血细胞计数	X					X		X					
胆红素	X		X ⁴ 错误! 未定义书签。			X	X ⁷	X					
肌氨酸酐	X					X		X					
丙氨酸转氨酶	X		X ⁷			X	X ⁷	X					
阿片类及其他毒品尿检	X		X ³			X ⁴ 错误! 未定义书签。	X	X ⁴ 错误! 未定义书签。	X	X	X	X	X
尿妊娠检测 ⁸	X	X	X			X	X	X					
HIV 检测前后咨询	X						X	X	X	X	X	X	
每周咨询访问			X										
每月咨询访问						X ³		X ³	X ³				

BUP/NX 药物发放访问		X	X	X	X	X	X	X				
---------------	--	---	---	---	---	---	---	---	--	--	--	--

- ¹ 参加者随访时间最短 24 个月、最长 36 个月，这取决于他们纳入研究的日期。
- ² 参加者被随机分组访问时或之前进行入组知情同意。
- ³ 每 4 周开展一次。
- ⁴ 若需要，重复测评戒毒治疗组参加者是否满足第二次戒毒治疗的标准。
- ⁵ 如为阳性，将按附录 II 流程进行确认检测；如确诊，即不再做随后 HIV 检测。
- ⁶ 筛查完成后，若有临床指征，肝炎监查有可能在头一年任何时间进行。丙肝抗体阳性反应次用 RIBA 或 RNA 检测确认。若需要，给随机分组的参加者提供乙肝疫苗。
- ⁷ 在第 12 周和第 40 周进行胆红素和丙氨酸转氨酶的检测，另外，按照随访计划在第 26 和 52 周完成一次
- ⁸ 筛查和第四周，2 组女性参加者均测试；以后大约每 4 周只检测替代治疗组的女性参加者直至第 52 周。对戒毒组中符合第二次戒毒标准的女性参加者在第 26 周重复检测一次。
- ⁹ 完整记录前三周 2 组每日用药情况，以后记录替代治疗组每周 3 次用药情况，直到第 52 周。
- ¹⁰ 可将第 24 周的咨询访问与第 26 周的随访合并成一个访问以减少参加者随访的负担。如果将 2 次访问合成了一个访问，不重复检测实验室指标和其他信息。

附录 I-B: 项目实施程序和评估时间表 (安全性研究)*

程序/评估	筛查访问	招募/ 随机分组访问	第一周	第二周	第三周	第四周
筛查知情同意书	X					
入组知情同意书 ¹		X				
人口学	X					
联系信息	X	X				X
合格性访谈 (包括 DSM-IV 诊断)	X					
行为危险评价 (毒品使用和性危险)	X					
社会危害评价			X	X	X	X
HIV 阴性参加者的体检	X					
因症体检			X	X	X	X
干预可接受性评估				X		X
HIV 阴性参加者针对性病史	X					
随访期间病史			X	X	X	X
随机分组		X				
实验室检测						
HIV 快速检测 ²	X					
乙型和丙型肝炎 ³	X					
血小板计数	X		X	X	X	X
全血细胞计数	X		X	X	X	X
胆红素	X		X	X	X	X
肌氨酸酐	X		X	X	X	X
丙氨酸转氨酶	X		X	X	X	X
阿片类尿检	X		X	X	X	X
尿妊娠检测 ⁴	X	X				X
HIV 检测前后咨询	X					
咨询访问			X	X	X	X
BUP/NX 药物发放访问 ⁵		X	X	X	X	X

¹ 参加者被随机分组访问时或之前提供招募知情同意书。

² 如为阳性，将按附录 II-A 流程进行确认检测。

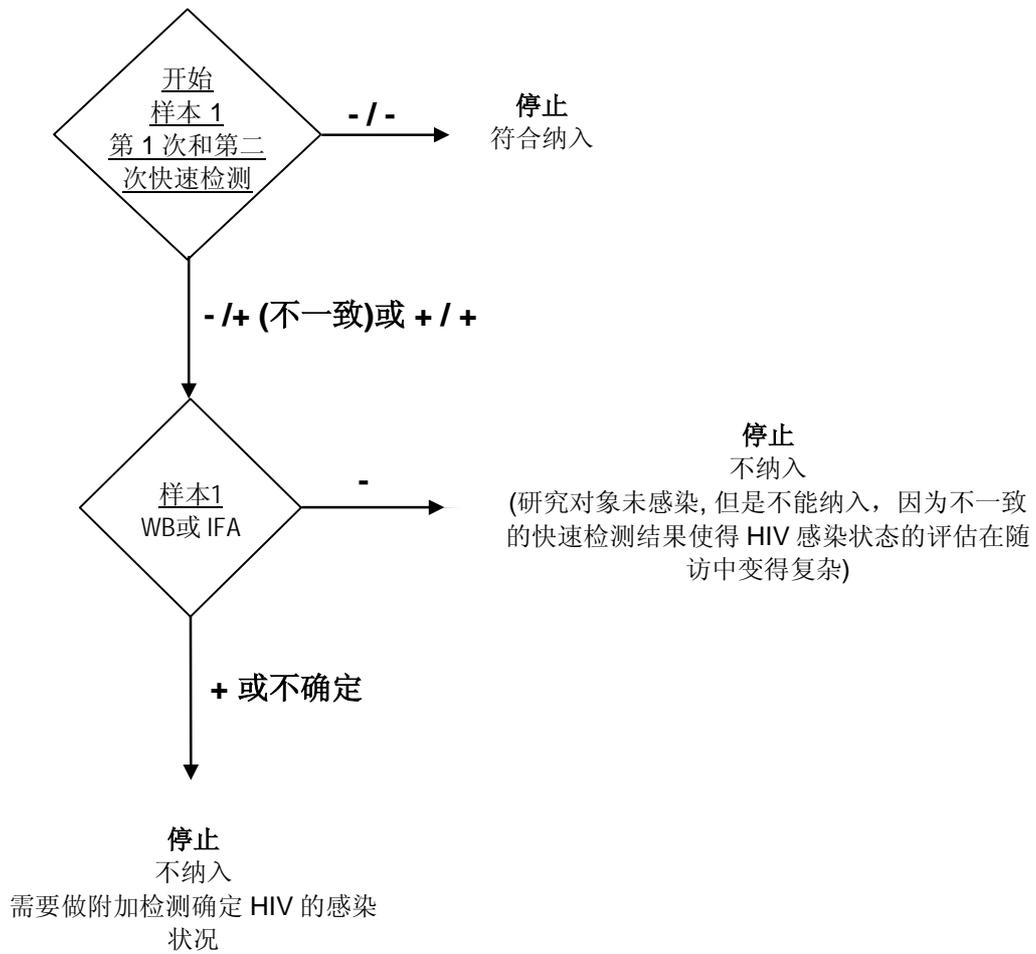
³ 筛查完成后，若有临床指征，肝炎检测有可能在头一年任何时间进行。丙肝抗体阳性反应采用 RIBA 或 RNA 检测确认。如需要，给随机分组的参加者提供乙肝疫苗。

⁴ 只适用于女性。

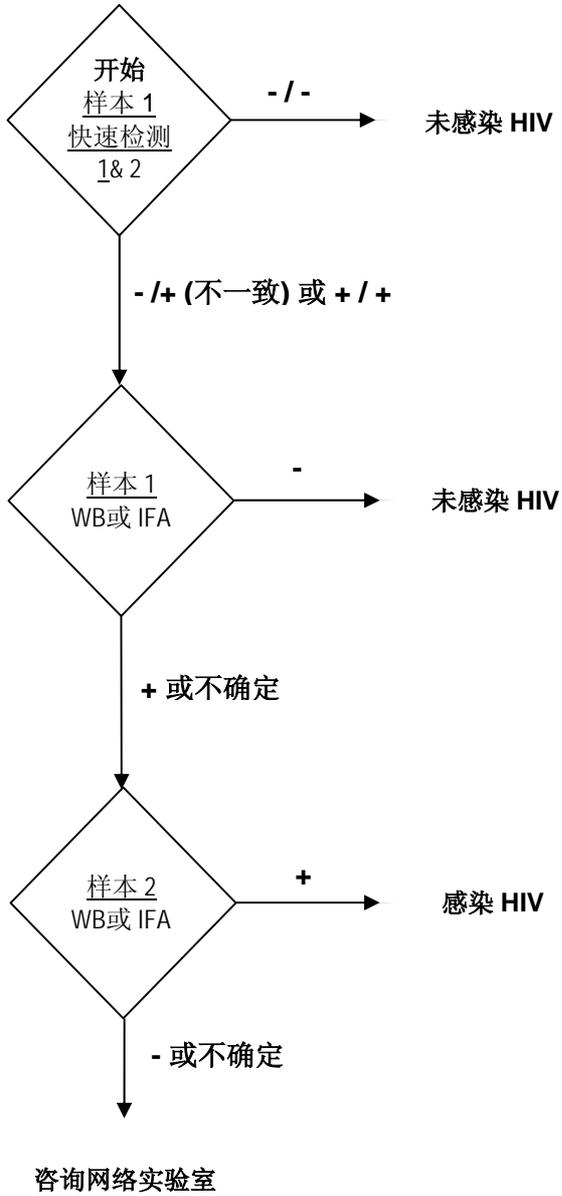
⁵ 完整记录 2 组前三周每日用药情况，以后记录替代治疗组每周 3 次用药情况。

注意：每个研究现场前 50 名参加者筛查和随机分组过程与后续加入的参加者相同；然而，招募后第 1 个月内更多的安全性数据被收集。第一个月后研究日程与其他参加者相同，见附录 I-A。

附录 II-A: HIV 抗体检测流程 – 筛查



附录 II-B: HIV 抗体检测流程 – 随访



附录 III-A: 安全性研究阶段筛查知情同意书样本

**HPTN 058: 评价药物治疗对注射阿片类制剂人群预防 HIV 感染和死亡效果的 III 期随机对照临床试验
版本 2.0, 日期 2008 年 9 月 16 日**

研究负责人: [姓名和联系方式]

前言

您被邀请参加一项筛查, 以了解您是否适合参加上面提到的研究。该研究的目的是评价一种通过减少吸毒和其它危险行为的药物治疗方案能否减少静脉吸毒人群中死亡和 HIV 感染的人数。HIV 是引起艾滋病的病毒。该研究由美国国立卫生研究院资助。本现场的研究负责人是(研究负责人姓名)。

在您决定是否参加筛查之前, 我们希望您能了解这项研究。这项知情同意书中提供了筛查程序相关信息。研究工作人员将和您一起讨论有关筛查事宜。欢迎您提出问题。在向您全面介绍筛查过程以后, 您可决定是否参加。这个过程叫知情同意。如您决定参加筛查, 我们要求您在知情同意书上签字名或在其他人在场情况下在知情同意书上做标记。我们将为您提供该知情同意书的副本保存。

研究参加者的权利是什么?

- 您参加筛查完全自愿。
- 您可决定不参加筛查或随时退出研究而不会失去您的标准医疗保健和其他服务的利益。不管您决定如何, 您的对待都是一样的。
- 如果您决定不参加筛查, 您就不能参加该研究。但您仍可参加今后的其他研究, 如果有其他研究并且您符合该研究。
- 您同意参加筛查并不意味着您同意参加该研究。
- 我们将向您提供来自本研究或其他研究的有可能影响您的健康、福利或继续参加研究的意愿的新信息。

为什么开展此项研究?

该研究的目的是比较两种不同的治疗方案通过减少吸毒和其它危险行为减少静脉注射吸毒者死亡和 HIV 感染人数的效果有多好。一种治疗包括服用一种叫 Suboxone (丁丙诺啡/纳诺酮复合剂) 的药物合并咨询一年, 我们称之为“替代治疗组”。另一治疗方案是短期服用 Suboxone 和提供一年咨询, 我们称之为“戒毒治疗组”。Suboxone 是一种药物, 已经在美国批准用于对吸毒者进行治疗。Suboxone 不能预防和治疗 HIV。本研究使用的“咨询”已经在美国使用过, 可帮助吸毒者减少吸毒和降低 HIV 感染的危险性。目前, 还不知道这些治疗能否预防 HIV 感染。

该研究中, 有一半的参加者将接受替代治疗, 另一半参加者将接受戒毒治疗。无论您本人还是研究人员都不能选择哪一种治疗方案。您接受哪种治疗是随机分配的, 就像投硬币决定事情一样。两个治疗组对于我们发现 HIV 预防方法都具有重要意义。在筛查工作结束后(大多数参加者大约需要一周时间完成筛查), 研究人员将通知您被分配在哪个治疗组。

(在研究国家中)共计有 1500 人将参加此研究。大约 (现场的自然增长目标) 人将参加 (研究现场名) 的研究。

该研究的第一步是收集有关 Suboxone 安全性的资料和对参加两种治疗的喜爱程度。尽管在美国该治疗的使用是安全的, 我们需要了解中国和泰国的参加者参加该试验是否也同样安全。我们把这称为“安全性研究阶段”。每一现场的头 50 名参加者组成“安全研究期”。该阶段的结果将有助于我们计划下面的研究。

如果您同意参加研究筛查, 我们将开展哪些工作?

筛查访谈大概花 2-4 个小时, 如果您愿意, 今天即开始筛查。我们将询问您的健康、毒品使用和性行为等情况。我们也会了解您在什么地方居住, 在哪里能找到您。如果您不愿意提供这些信息, 您就不能参加本研究。您将被要求提供尿样用于阿片类制剂和其他毒品的检测。如果您是女性, 我们会要求您提供尿样用于怀孕检测并告知您检测结果。如果您怀孕或哺乳, 您就不能参加本研究。筛查中的问题和检测是决定您能否参加本研究的第一步。通过筛查一部分人不合格。

无论您是否符合参加研究的标准, 我们都将提供 HIV 咨询和检测。工作人员将抽取大约 14 毫升血液(大约三匙的量或当地语言表述的等同量)。您的血样将保存在当地的实验室里。血样上不标注您的姓名。部分血样用于检测 HIV。我们将使用快速 HIV 检测方法, 20 到 40 分钟就出结果。结果出来以后, 通过同咨询员谈话了解结果的意义。要参加本研究, 您的 HIV 检测结果必须满足研究要求。

如果 HIV 检测结果显示您可能感染 HIV, 您不符合参加本研究的标准, 筛查将停止。然而, 我们会做其他的检测确认您的检测结果, 这大约需要一周的时间。研究人员将同您讨论结果的意义并获得在哪里可以得到其他检测和咨询的信息。如果您感染了 HIV, 本研究不提供治疗。

您的血样将被储存并用于今后进行 HIV 感染的其他检测。用储存血样做的 HIV 检测的结果将不告知您本人。这是因为研究性的检测是试验程序的常规, 测试结果也不用于您个人身体健康的判定依据。

如果在筛查检测过程中, 发现您感染了 HIV 或 (列举出要求报告的传染病), 我们必须向 (插入当地卫生部门的名单, 并且修订本段落反应当地的要求, 如果没有向当地部门报告的要求, 删除本段落)。

如果 HIV 检测结果表明您未感染 HIV, 医生将为您做体检并询问您的疾病史。您的血样将被送往实验室检测您的肾、肝功能和一般健康状况。约需一周的时间完成这些检查。您下次访问时, 我们将把检测结果告诉您。

我们也将用您血样检查乙型和丙型肝炎。如任一项检查为阳性, 我们会提供进行进一步检测和治疗的信息。如果您患肝炎, 您可能仍然符合参加本研究的合格条件。如果您未感染乙肝, 工作人员将同您谈论接种疫苗以预防乙肝的事宜。

如果所有的筛查结果都表明您能参加该项研究, 我们将会在下一次访问时向您详细介绍有关研究的信息。由您决定是否愿意参加研究。在向您全面解释此研究以及回答您询问所有问题后, 工作人员也将通过提问题的方式来确认您理解了该研究。如果您决定参加研究, 您就需要在另一份解释所有研究活动的知情同意书上签名。如果您同意参加此研究, 首次治疗将从您签署这份知情同意书的当天开始并持续 8 小时。

如果您合格，参加研究的时间有多长？

您将参加本研究 2—3 年，具体时间由您开始本研究的时间决定。如果您合格，我们会要求您签署另外一份知情同意书，这份知情同意书非常详细的表述了研究所需要的访问及程序。关于研究时间长短及如何参与该研究请随时向现场研究人员提问

筛查的风险/不适有哪些？

采血可致采血部位疼痛和淤肿。有时候采血会使您感觉头昏眼花甚至昏倒。关于性生活和毒品使用的询问可能使您感到不适或尴尬。进行 HIV 检测可能使您产生焦虑。

筛查期间，我们将尽最大努力保护您的隐私和秘密。然而，如果其他人知道您来这参加筛查，您可能会遇到一些问题。人们可能会认为您由于性行为或使用毒品使用而感染了 HIV 或有感染 HIV 感染的危险。如果别人认为您感染了 HIV，您就可能很难找到或保持现有工作。也会有人不公平的对待您，包括您的家人和社区居民。

是否对妊娠造成危害？

您在参加研究之前一定要做妊娠检测。如果您已经怀孕或正在哺乳，您不符合本研究的要求，不能参加本研究。如果发现您已怀孕，筛查程序对您没有伤害。

参加筛查的好处是什么？

这些筛查程序不能给您带来直接的益处。但如果您参加筛查，您可以获得 HIV 相关信息和了解自己的 HIV 感染状况。还有与有关健康体检检查和其他实验室检测。

除本研究以外的其他选择？

您不需要必须同意参加该研究筛查。我们的工作人员将向您介绍社区中可获得的 HIV 咨询和检测、毒品依赖的治疗或其他研究项目的选择（根据当地情况介绍针对静脉吸毒人群的治疗和研究的选择，包括对咨询和检测的可及性）。请与我们的研究工作人员讨论你可以得到的其他选择。您不必接受任何治疗。如果您不同意参加筛查，您将不能参加该研究，但可能符合其他未来的研究。

关于为参加者保密？

我们将尽最大努力，在法律允许范围内为您的隐私保密。但我们不能承诺绝对保密。在您的筛查记录上，我们将用一个编码代替您的姓名。只有研究人员才知道这个编码。未经您书面许可，研究人员无权透露任何有关您的信息。然而，地方卫生行政主管部门、美国食品药品监督管理局、研究药物制造公司、伦理委员会、研究资助方（美国国立卫生研究院）以及他们授权的代表将被允许检查您的研究相关的记录。

与您有关的费用或报酬问题？

每次访问都是免费的，包括体检、实验室检测或其他步骤。对于在筛查或研究过程中发现的任何情况，本研究不提供治疗。

我们将为您每次访问付出的时间和交通费提供补偿[在现场知情同意书中明确说明每次补偿的费用有多少, 共多少次]

如果在筛查期间出现的损伤将如何处理?

如果您在参加筛查期间受伤了, 您将得到及时的治疗。但可能需要您自己承担费用。如在筛查期间我们发现您有与筛查无关的疾病或损伤, 我们将告知您社区中可获得的医学关怀和其他卫生保健服务信息。研究负责单位和美国国立卫生研究院将不提供任何经费用于治疗与研究有关的并发症和损伤。签署知情同意书不意味着你将放弃自己的合法权利。

如果对筛查有问题和疑问, 您应该怎么做?

对本研究或研究有关的损伤有疑问问题, 请联系:

- [姓名, 地址, 研究负责人或其他研究工作人员电话]

关于参加者权利的问题, 请联系:

- [现场 IRB 或其他适用组织的人员的姓名, 职务和联系信息]

知情同意声明

我已经阅读 (或已经有人给我读过和解释过)这份知情同意书。我已经理解了知情同意书中所描述的筛查的目的、程序、风险和利益。我自愿同意参加本药物治疗研究中潜在参加者的筛查。

参加者姓名(打印)

参加者签名或拇指印及日期

对工作人员: 我已经对自愿参加者解释了筛查目的, 回答了他/她提出的所有问题。我认为, 他/她理解了该研究筛查的目的、程序、风险和利益。

开展知情同意讨论的研究工作人员姓名 (打印)
研究人员姓名 (打印)

研究工作人员签名和日期

对文盲参加者的证人: 我证明该书面知情同意书的内容已经给参加者读过和并做解释。他/她看来已经理解了筛查的目的、程序、风险和利益, 并自愿接受筛查。

仅对按拇指印者: 我证明参加者声明他/她的姓名是_____, 在_____ 这天他/她完全出于自愿在该知情同意书上按拇指印。

证人姓名(打印)

见证人签名和日期

附录 III-B: 安全性研究阶段参加者入组知情同意书样本**HPTN 058: 评价药物治疗对注射阿片类制剂人群预防 HIV 感染和死亡效果的 III 期随机对照临床试验**

版本 2.0, 2008 年 9 月 16 日

研究负责人: [姓名和联系信息]

前言

您被邀请参加上面提到的研究。该研究的目的是评价一种通过减少吸毒和其它危险行为的药物治疗方案能否减少静脉吸毒人群死亡和 HIV 感染的人数。HIV 是引起艾滋病的病毒。该研究由美国国立卫生研究院资助。本现场的研究负责人是(研究负责人姓名)。

在您决定是否愿意参加该试验研究之前, 您需要了解该研究的目的、可能的危险和利益利益, 以及如果您参加该研究我们对您的期望。这份知情同意书提供了这项研究的相关信息。研究人员将同您讨论此研究, 并回答您提出的有关问题。在向您详细介绍了该项研究之后, 您可决定是否愿意参加该研究。这个过程叫“知情同意”。如您决定参加研究, 我们要求您在知情同意书上签字或在第三者在场时在知情同意书上做标记。我们将为您提供该知情同意书的副本保存。

参加者的权利是什么?

- 您参加研究是完全自愿。
- 您可决定不参加研究或在研究中随时退出研究, 但不会因此失去您获得标准医疗保健和其他服务的利益。不管您如何决定, 对待您的方式都是一样的。
- 如果您决定不参加研究, 您仍然可以参加今后的其他研究, 如果有这样的研究项目而且您符合要求。

为什么开展这项研究?

该研究的目的是比较两种不同的通过减少吸毒和其它危险行为的治疗方案减少静脉注射吸毒者死亡和 HIV 感染人数的效果有多好。一种治疗包括服用叫做 Suboxone (丁丙诺啡/纳洛酮复合剂) 的药物合并咨询一年, 我们称之为“替代治疗组”。另一治疗方案是短期服用 Suboxone 和提供一年咨询, 我们称之为“戒毒治疗组”。Suboxone 是一种药物, 已经在美国批准用于对吸毒者进行治疗。Suboxone 不能预防和治疗 HIV。本研究使用的“咨询”已经在美国使用过, 可帮助吸毒者减少吸毒和降低 HIV 感染的危险性。目前, 还不知道这些治疗能否预防 HIV 感染。本研究不提供对 HIV 的治疗。

该研究中, 有一半的参加者将接受戒毒治疗; 另一半参加者将接受替代治疗。每 6 个月两个治疗组均要接受 HIV 检测。无论您本人还是研究人员都不能选择您接受哪个治疗组方案。您接受哪种治疗组是随机分配的, 就像投硬币决定事情一样 (插入等同当地语言表述的说法)。两个治疗组在帮助我们发现预防 HIV 的方法都具有重要意义。

(在研究国家中) 共计有 1500 人将参加此研究。大约 (现场的自然增长目标) 人将参加 (研究现场名) 的研究。

该研究的第一步是评价参加者对 Suboxone 这个药物的反应情况和对参加两种试验的喜爱程度。尽管在美国该治疗的使用是安全的，我们需要了解中国人和泰国人参加该试验是否也同样安全。我们把这称为“安全性研究阶段”。每一现场的头 50 名参加者组成“安全研究阶段”。该阶段的结果将有助于我们计划下面的研究。

如果您同意参加研究，我们将开展哪些工作？

由于筛查结果显示您符合条件，我们将征求您是否同意参加这项药物治疗研究的意见。研究人员将向您介绍本项研究并回答您提出的问题，并询问一些研究有关的问题来确认您完全理解了该研究。如果您同意参加研究，我们将要求您在知情同意书上签字。当回答上述与研究相关的问题是，我们还会了解您在回答这些问题的感觉。我们还将确认您的联系方式是否一样。如果您是女性，我们将要求您再次做尿妊娠检查并告知您结果。我们还将确认今天您是否能够在门诊点逗留近 8 小时。完成这些步骤之后，将告知您分在哪一种治疗方案组。您今天的访问将持续 8 个小时以上。

治疗访问：

该研究的治疗部分将持续一年的时间。治疗结束后两年时间内继续检测 HIV。您参加该研究的时间共计为三年。

前 4 周每周都要做体检、尿和血样检测。我们将询问您的健康状况，采大约 14 毫升血液(大约 3 匙左右的量或当地语言表述的等同量)。血样将送实验室检测肾、肝功能和一般健康状况。您的血样将保存在当地的实验室里。血样上不标注您的名字。我们将采集尿样检测阿片类制剂和其他毒品。我们将及时告知您检查结果。这些访问将持续 1-2 小时。

每次咨询谈话需要 45 分钟，每周一次，共 12 周。前 12 周之后，大约每 4 周回来咨询 1 次，计 10 次咨询活动。咨询员将与您讨论怎样减少毒品使用以及怎样预防感染 HIV 和其它疾病。

大约每 3 个月，工作人员采 4 毫升血(约 1 茶匙或当地语言表述的等同量)以确认您的肝脏健康。若肝功能检测不正常，工作人员会与您联系。所有参加者会进行每 4 周一次、为期一年的阿片类制剂或其他毒品的尿检。

如果您在戒毒治疗组，我们要求您连续 2-3 周每天都到门诊点来服用 Suboxone。前 3 天您服用的 Suboxone 剂量足以缓解戒断症状。然后，Suboxone 的剂量将每天逐渐减少直至停药。这个过程将需要 10-15 天的时间。有些参加者服药时间可能短些，有些可能长些。之后，您将不再接受 Suboxone 治疗，但您将接受上面提到的咨询。

在第六个月访问时，医生会决定你是否需要另一疗程的戒毒治疗。如果需要，程序将同上。

如果您在该治疗组，您在研究的头一年里有 45~60 治疗或/及咨询访问。

如果您在替代治疗组，您将服用 Suboxone 一年并接受如上所述咨询。在您服用 Suboxone 前 3 周内，要求您每天都来门诊点服药直到找到适合您的药量。当我们确认您用药稳定后，每周来门诊点服药 3 次。我们将尽量安排您在同一天服药和咨询。大约从 47 周开始，Suboxone 服用剂量逐周减少，直至 52 周停药。

如果您是女性并服用 Suboxone，每月都要做妊娠检测并告知您检测结果。

如果您在该治疗组，您将在研究的头一年里有随访 155 次治疗或/及咨询访问。

随访:

所有参加者都要接受每 6 个月一次的 HIV 检测和访谈。3 年内共有 6 次随访。

每次随访您都要接受 HIV 咨询和检测。我们将使用快速检测方法，20 到 40 分钟就出结果。您要接受检测前、检测后咨询。每次访问我们会询问您毒品使用、性行为情况并进行尿阿片类制剂和其他毒品检测。我们将询问此研究对您的生活有何影响。如果 HIV 测试检测结果表明您感染了 HIV，您将会得到有关您应去哪里进行进一步检测和咨询的信息。本研究不提供 HIV 的治疗。

如果在筛查检测过程中，发现您感染了 HIV 或（列举出要求报告的传染病），我们必须向（插入当地卫生部门的名单，并且修订本段落反应当地的要求，如果没有向当地部门报告的要求，删除本段落）

在第 6 个月（第 26 周）和第 12 个月（第 52 周）随访中，医生将为您做身体检查并询问您的健康情况。研究人员将抽取约 14 毫升血液(大约三匙的量或当地语言表述的等同量)。您的血样将保存在当地的实验室里。在血样上不标注您的名字。血样将被送到实验室检测您的肝、肾功能和一般健康状况。我们将尽快将检测结果告诉您，通常是 1 周。

随访将持续 1 到 2 个小时。在您参加研究的第一年，我们将尽量将随访和咨询安排您在同一天访谈和咨询。

在您参加研究期间研究人员怎样和您保持联系？

您要告知我们您的住址、电话和容易找到您的地点。工作人员也要知道总能找到您的其他联系人的姓名。如果遇到您不能来门诊点或研究人员有重要事情告知您时，研究人员可能登门拜访或按您提供的联系人名单与其联络。我们与这些人联系时，不会告诉他/她我们为什么找您。如果您不愿意提供这些信息，您不同意参加本研究。

参加研究的危险性/不适有哪些？

抽血可致采血的部位疼痛和淤肿。有时采血会使您感觉头昏眼花或昏倒。关于您性生活和吸毒的询问可能使您感到不适或尴尬。进行 HIV 检测可能使您产生焦虑。

在研究期间，我们将尽最大努力保护您的隐私和秘密。然而，如果其他人知道您参加该研究，您可能遇到一些问题。人们可能会认为您由于性行为和毒品使用吸毒而感染 HIV 或有 HIV 感染危险。如果别人认为您感染了 HIV，您就可能很难找到工作或失去工作。也会有人不公正的对待您，包括您的家人和社区居民。

也有其他人发现参加了该研究的筛查，推测您是静脉吸毒者，给您找工作或保持现有工作带来麻烦。也会有人不公正的对待您，包括您的家人和社区居民。

。

医生将为您详细介绍如何服用 Suboxone。为了避免过量和戒断反应遵医嘱是很重要的。因为药物需要舌下溶解，这可能引起轻微刺激和嘴里残留不好的味道。最常见的副作用是头痛、疼痛、出汗、恶

心、失眠、胃痛和便秘。Suboxone 可影响从事包括驾驶和仪器操作等活动的精神和生理能力；因此，在了解药物如何影响您之前，您不要从事那些活动。

Suboxone 可引起呼吸困难，特别是在与其他药物混用的情况下，如酒精和其他如 苯丙二氮/镇静剂（如安定或当地语言表述的等同说法）。在服用 Suboxone 期间不要喝酒或使用镇定剂/镇静剂。有些参加者可能对丁丙诺啡过敏，如发痒或皮疹。有些人服用 Suboxone 引起肝功能问题。我们将检测您的肝、肾和血液功能，确保您在服用 Suboxone 期间身体健康。

不能注射（插入当地的流行说法）Suboxone 或不与其他药物混用是很重要的。曾有注射丁丙诺啡（Suboxone 复方剂的一种成份）或与苯丙二氮类镇静药(如安定)同时使用，或同时使用其他阿片类剂（如海洛因、鸦片、吗啡），或其他产生镇静作用药物如安眠药，酒精或镇静剂（插入当地常用的镇静剂）等发生死亡案例。如果您在服用 Suboxone 的同时使用这些药物，医生会决定让您停止使用 Suboxone。

医生可能会作出您继续服用 Suboxone 是不安全决定。例如，若您的血液检查显示您的肝功能不正常，您的药物将会被停止或调整。如发生此情况，您应继续前往门诊点参加整个研究过程中安排好的访问。

Suboxone 有成瘾性，即停药后可能会出现戒断症状。所有服用 Suboxone 的参加者其药物剂量是逐步降低的，目的就是要避免戒断症状。但是在戒断期或戒断后，可能有戒断症状或复吸的危险。

与妊娠相关的危险性？

我们不了解 Suboxone 对胎儿的影响。乳汁中含有 Suboxone，因此，服用期间不能哺乳。在女性参加者参加该研究之前必须做妊娠检测，在服用 Suboxone 期间每个月检测一次。妊娠妇女和母乳喂养哺乳期妇女不能参加本研究。如果您在参加研究期间有可能怀孕，您必须同意在进入研究后的头 12 个月内使用下列方法避孕：

1. 激素疗法，如避孕药，避孕栓，避孕片，灌注和阴道环
2. 男用和女用避孕套
3. 带杀精液胶剂的阴道隔膜或宫颈帽
4. 宫内节育器(IUD)
5. 完全禁欲

*如果您在服用 Suboxone 时怀孕，马上通知我们是很重要的。*我们将提供必要孕期治疗方面的咨询和转诊。我们将您的服药剂量逐渐减少直至停药。但您仍然可以参加咨询和有关随访。孩子出生后，我们将通过您了解婴儿的健康状况。如果您在孩子出生前退出研究或研究结束了，我们仍将追踪了解妊娠结局。

参加研究的利益是什么？

这项研究也许不会给您带来直接的利益。但本研究获得的信息可帮助我们将来制订预防 HIV 传播的方法。如果您参加研究，您将了解 HIV 信息和您的 HIV 感染状况。通过体检和实验室检测可以了解身体健康状况。您可以与咨询员讨论您的健康与感受。在整个研究过程中您可获得免费的安全套。

研究人员知道新信息会做什么？

研究人员会通知您本研究或其他研究项目中获得的可能影响您健康、福利或自愿继续研究的新信息。在研究即将结束的时候，我们将告知您什么时候可以获得研究结果，及怎样获得。

在什么情况下提前终止您参与该研究？

在如下情况下，研究人员在未经您允许的情况下提前终止您参与该研究：

- 美国食品药品监督管理局、美国国立卫生研究院、提供研究药物的公司、当地政府部门和管理机构或伦理审查委员会 (IRB) (IRB 或 EC 是一个委员会，职责是负责监督研究参加者的安全和权益的组织) 取消该研究。
- 数据安全监督委员会(DSMB)建议该研究应提前停止。(DSMB 是一个外部的专家小组，监督该项研究)。
- 您不能参加访问或您不能按研究要求去做。
- 继续参与研究可能对您个人或研究人员出于某些如安全性的考虑认为您不适宜继续参加研究。不安全。如，如果您在门诊制造混乱，研究人员会结束你的研究
- 其他管理方面的原因。

除本研究以外的其他选择？

请不要强迫自己参加研究。研究人员将向您介绍社区中其他有关治疗或研究的选择。（添加当地为静脉吸毒者提供的治疗项目）。您不必接受任何治疗。请与研究人员讨论您可获得的其他服务。

关于为参加者保密？

我们将尽最大努力，在法律允许范围内为您的隐私保密。但我们不能保证绝对的保密。在您的研究记录中，我们将用一个编码代替您的姓名。只有研究人员才知道这个编码。未经您书面许可，研究人员无权透露任何有关您的信息。然而，当地卫生部门、美国食品药品监督管理局、提供研究药品的公司、伦理委员会、研究资助方（美国国立卫生研究院）以及他们授权的代表可审查这些研究记录。

与您有关的费用或报酬问题？

每次访问都是免费的，包括体检、研究药物（赛宝松）、实验室检测或其他程序。在研究过程中发现的任何疾病我们不提供治疗。

我们将为您为每次访问付出的时间和交通费提供补助？？？ [在现场知情同意书中明确说明每次补偿的费用有多少，共多少次]

如何处理您在本研究过程中的受伤？

如果您在研究中受伤，我们将为您提供及时的治疗。但需要您自己承担费用。在研究期间我们发现的任何与研究无关的疾病，均将告知您社区中的医学关怀保健和其它服务的信息。研究负责单位和美国国立卫生研究院将不提供任何经费用于治疗与研究有关的并发症和损伤。签署知情同意书并不意味着你将放弃自己的合法权益。

您对本项研究有质疑或问题的时候，您需要做什么？

关于研究或在研究过程中受伤等问题，请联系：

- [现场负责人或其他研究人员的姓名，地址和联系电话]

关于您作为研究参加者的权利，请联系：

- [伦理审查委员会(IRB)或其他相关机构有关人员的姓名，职务，联系方式]

知情同意声明

我已经阅读 (已经有人给我读过和解释过)这份知情同意书。我已经理解了知情同意书中描述的研究目的、遵守的程序、风险和利益。我自愿同意参加该项药物治疗研究项目。

参加者姓名(打印)

参加者签名或拇指印及日期

对工作人员: 我已经对自愿者解释了研究目的, 回答了他/她提出的所有问题。我认为, 他/她理解了该研究的目的、程序、风险和利益。

开展知情同意讨论的研究工作人员姓名 (打印)
研究工作人员姓名 (打印)

研究工作人员签名和日期

对于文盲参加者的证人: 我证明该书面知情同意书的内容已经给参加者读过和解释过。他/她看来已经理解了研究目的、程序、风险和利益, 并自愿参加。

仅对按拇指印者: 我证明参加者声明他/她的姓名是 _____ , 在 _____ 这天他/她完全出于自愿在该知情同意书上按拇指印。

证人姓名(打印)

证人签名和日期

附录 III-C: 主研究阶段筛查对象知情同意书样本**HPTN 058: 评价药物治疗对注射阿片类制剂人群预防 HIV 感染和死亡效果的 III 期随机对照临床试验**

版本 2.0, 日期 2008 年 9 月 16 日

研究负责人: [姓名和联系方式]

前言

您被邀请参加一项筛查过程, 以了解您是否适合参加上面提到的研究。该项研究的目的是评价一种通过减少吸毒和其它危险行为的药物治疗方案能否减少吸毒人群死亡和 HIV 感染的人数。HIV 是导致艾滋病的病毒。该研究由美国国立卫生研究院资助。本现场的研究负责人是(研究负责人姓名)。

在您决定是否参加筛查之前, 我们希望您能了解这项研究。这份知情同意书中提供介绍了筛查程序相关信息。研究人员将会同您讨论筛查事宜。你可以自由提问。在筛查内容全部解释给您以后, 您可决定是否参加筛查。这个过程叫知情同意。如您决定参加筛查, 我们要求您在知情同意书上签字或在第三方在场的情况下在知情同意书上做标记。我们将为您提供该知情同意书副本由您保存。

参加者的权利是什么?

- 您参加筛查是完全自愿的。
- 您可决定不参加筛查或在任何时间退出, 而不会对您的医疗保健或其他服务有任何影响。无论参加与否我们对待您的态度相同。
- 如果您决定不参加筛查, 您就不能参加该研究。但您可以参加今后的研究项目, 如果有其他研究并且您符合该研究。
- 即使您同意参加筛查并不意味着您同意参加该研究。
- 我们将向您提供从本研究或其他研究项目获得的可能影响您健康、福利和自愿继续参加研究意愿的新信息。

为什么开展此项研究?

该研究的目的是比较两种不同的通过减少吸毒和其它危险行为的药物治疗方案预防减少静脉注射吸毒者死亡和 HIV 感染人数的效果有多好。一种治疗包括服用叫做 Suboxone (丁丙诺啡/纳洛酮复合剂) 的药物合并咨询一年, 我们称之为“替代治疗组”。另一治疗方案是短期服用 Suboxone 和提供一年咨询, 我们称之为“戒毒治疗组”。Suboxone 是一种药物, 已经在美国批准用于对吸毒者进行治疗。Suboxone 不能预防和治疗 HIV。研究中应用的“咨询”在美国用于帮助吸毒者减少吸毒和感染 HIV 的危险。目前, 还不知道这样的治疗能否预防 HIV 感染。

该研究中, 有一半的参加者将接受替代治疗; 另一半参加者将接受戒毒治疗。无论您本人还是研究人员都不能选择您在哪个治疗组。接受何种治疗是随机分配的, 就像投硬币决定事情一样 (*用当地语言表述*)。两个治疗组对于帮助我们发现 HIV 预防方法都有重要意义。在所有筛查活动结束后(大多数参加者需要一周时间完成筛查), 研究人员将通知您被分配在哪个治疗组。

(在研究国家中) 共计有 1500 人将参加此研究。大约 (现场的自然增长目标) 人将参加 (研究现场名) 的研究。

如果您同意参加研究筛查，我们将开展哪些工作？

筛查访谈大概需要 2-4 个小时，如果您愿意参加今天就可以开始。我们将询问您的健康、毒品使用和性行为等情况。我们也会了解您在什么地方居住，如何能找到您。如果您不愿意提供这些信息，您就不能参加本研究。您将按要求提供尿样用于阿片类制剂和其他毒品的检测。如果您是女性，我们会要求您提供尿样做尿妊娠检测并告知您结果。如果您怀孕或在哺乳期，您就不能参加本研究。筛查中的问题和所做的检测是决定您能否参加本研究的第一步。通过筛查，一部分人将不合格。

无论您是否符合研究条件，我们都将为您提供 HIV 咨询和检测。研究人员将抽取约 14 毫升血液(大约三匙的量或当地语言表述的等同量)。您的血样将保存在当地的实验室里。血样不标注您的名字。部分血样用于检查测 HIV。我们将采用快速检测方法，20 到 40 分钟就出结果。结果出来以后，您可以与咨询员讨论结果的意义。您必须收到符合参加该研究的 HIV 检测结果。

如果检查结果显示您感染 HIV，您不符合该研究标准，筛查结束。但是我们会做其他的检测确认您的检测结果，这项工作大约需要一周的时间。假如第二次检测显示您感染了 HIV，您不符合该研究标准，筛查结束。工作研究人员将同您讨论结果的意义。研究人员将给您提供您能去哪里作进一步检测和咨询的信息。如果您是 HIV 感染者，本研究不提供治疗。

您的血样将被储存并用于今后进行 HIV 感染的其他检测。用储存血样做的 HIV 检测的结果将不告知您本人。这是因为研究性的检测是试验程序的常规，测试结果也不用于您个人身体健康的判定依据。

如果在筛查检测过程中，发现您感染了 HIV 或（列举出要求报告的传染病），我们必须向（插入当地卫生部门的名单，并且修订本段落反应当地的要求，如果没有向当地部门报告的要求，删除本段落）

如果检测结果表明您没有感染 HIV，我们为您做体检，医生会询问您的疾病史。我们也将您的血样送到实验室检测肾、肝功能和一般健康情况。约需要一周的时间完成这些检测。下一次访问时，我们将把检测结果告诉您。

我们也将通过血样做乙型或丙型肝炎检查。如您任一项检测呈阳性，我们会提供进行进一步检测和治疗的信息。如果即使患有肝炎，您仍然符合研究要求。如果您未感染乙肝，工作研究人员将同您谈论有关注射疫苗以预防乙肝的事宜。

如果所有的筛查结果显示您符合研究条件，我们将会在下一次访问时向您详细介绍有关研究的情况。那个时候，您将决定是否愿意参加研究。在研究内容全部给您解释后，您可以提问题。研究人员也将向您提问题的方式来确保您理解了此研究。如果您决定参加研究，还需要您在另一份向您解释所有研究活动的知情同意书上签字名。如您同意加入此参加研究，首次治疗将从签署知情同意书的当日开始，并持续 8 小时。

如果您合格，参加的时间有多长？

您将参加本研究 2—3 年，具体时间由您开始本研究的时间决定。如果您合格，我们会要求您签署另外一份知情同意书，这份知情同意书非常详细的表述了研究所需要的访问及程序。关于研究时间长短及如何参与该研究请随时向现场研究人员提问

研究筛查的危险性/不适有哪些？

抽血会导致采血部位的疼痛和淤肿。有的时候采血会使您感觉头昏眼花或甚至昏倒。关于您的性生活行为和吸毒的询问可能使您感到不适或尴尬。检测 HIV 可能使您产生焦虑。

筛查期间我们将尽最大努力保护您的隐私和秘密。如果其他人知道您参加筛查，您可能会遇到一些问题。由于性行为或毒品使用吸毒，其他人可能认为您是 HIV 感染者或有感染 HIV 的危险。如果人们认为您感染了 HIV，您就可能很难找到工作或失去工作。也会有人不公正的对待您，包括您的家人和社区居民。

是否对妊娠造成危害？

您在参加研究之前一定要做妊娠检测。如果您已经怀孕或正在哺乳，您就不能参加该研究。如果发现您目前正怀孕，所进行的筛查程序对怀孕没有风险。

参加筛查的利益是什么？

这项筛查也许不会给您带来直接的利益。但如果您参加筛查，您可以了解 HIV 的信息和自己的感染状况。您可得到健康相关的体检和实验室检测。

除本试验研究以外的其他选择？

请不要强迫自己参加筛查。研究人员将向您介绍社区中其他可选择的 HIV 检测与咨询、吸毒者治疗或研究项目。[根据当地情况添加为静脉吸毒者提供的服务或研究]。请告诉研究人员您可以获得的其他选择。您不必接受任何治疗。如果您不同意参加筛查，您将不能参加该项研究。但您可以参加将来的其他研究，如果有且您符合研究条件。

关于为参加者保密？

我们将尽最大努力，在法律允许范围内为您的隐私保密。但我们不能保证绝对的保密。在您的筛查记录上，我们将用一个编码代替您的姓名。只有研究人员才知道这个编码。未经您书面许可，研究人员无权透露任何有关您的信息。然而，当地卫生行政主管部门当地卫生部门、美国食品药品监督管理局、提供研究药品的公司、伦理委员会、研究资助方（美国国立卫生研究院）以及他们授权的代表可审查您的检查研究相关的记录。

与您有关的费用或报酬问题？

每次访问都是免费的，包括体检、实验室检测或其他程序。对筛查或研究过程中发现的任何疾病，我们不提供任何治疗。

我们将为您为每次访问付出的时间和交通费提供补助？？？*在现场知情同意书中明确说明每次补偿的费用有多少，共多少次]*

在筛查期间如果您受伤将如何处理？

如果您在筛查中受伤，我们将为您提供及时的治疗。但您自己承担费用。如在筛查期间我们发现了与筛查无关的疾病或损伤，我们将告知您社区提供的卫生保健和其他服务的信息。研究负责单位和美国

国立卫生研究院（NIH）将不提供任何经费用于治疗与研究有关的并发症和损伤。签署知情同意不代表您放弃自己的合法权利。

您对本项研究有质疑或问题的时候，您需要做什么？

关于研究或在研究过程中受伤等问题，请联系：

- *[现场负责人或其他研究人员的姓名，地址和联系电话]*

关于您作为研究参加者的权利，请联系：

- *[伦理审查委员会(IRB)或其他相关机构有关人员的姓名，职务，联系方式]*

知情同意声明

我已经阅读 (已经有人给我读过和解释过)这份知情同意书。我已经理解了知情同意书中叙述的筛查的目的、遵守的程序、风险和利益。我自愿同意参加药物治疗研究中潜在参加者的筛查。

参加者姓名(打印)

参加者签名或拇指印及日期

对所有工作人员: 我已经向自愿者解释了研究筛查目的, 回答了他/她提出的所有问题。我认为, 他/她理解了该研究筛查的目的、程序、风险和利益。

开展知情同意讨论的研究工作人员姓名 (打印)
研究工作人员姓名 (打印)

研究工作人员签名和日期

对于文盲参加者的证人: 我证明该书面知情同意书的内容已经给参加者读过和解释过。他/她看来已经理解了研究筛查的目的、程序、风险和利益, 并自愿参加筛查。

仅对按拇指印者: 我证明参加者声明他/她的姓名是_____, 在_____ 这天他/她完全出于自愿在该知情同意书上按拇指印。

证人姓名(打印)

证人签名和日期

附录 III-D: 主研究阶段入组知情同意书样本**HPTN 058: 评价药物治疗对注射阿片类制剂人群预防 HIV 感染和死亡效果的 III 期随机对照临床试验
版本 2.0, 2008 年 9 月 16 日**

研究负责人: [姓名和联系方式]

前言

您被邀请参加上面提到的研究。该项研究的目的是评价一种通过减少吸毒和其它危险行为的药物治疗方案能否减少静脉吸毒人群死亡和 HIV 感染的人数。HIV 是导致艾滋病的病毒。该研究由美国国立卫生研究院资助。本现场的研究负责人是(研究负责人姓名)。

在您决定是否参加该项研究之前,我们希望您能了解这项研究的目的、可能的危险、利益和我们对您在研究中的期望。这项知情同意书中提供了该研究的信息。研究人员将会和您一起讨论本研究。研究人员会解答您提出的任何问题。在全面给您解释该研究后,您再决定是否参加。这个过程叫知情同意。若您决定参加研究,我们要求您在知情同意书上签名字或第三者方在场的情况下在知情同意书上做标记。我们将为您提供该知情同意书副本,由您保存。

参加者的权利是什么?

- 完全自愿参加研究。
- 您可决定不参加研究或在研究中随时退出,这不会对您的标准医疗保健和其他服务有任何影响。无论您是否参加研究,我们对您的态度不变。
- 如果您决定不参加本研究,您仍可以参加今后的其他研究,如果有且您符合研究条件。

为什么开展此项研究?

该研究的目的是比较两种不同的通过减少吸毒和其它危险行为的药物治疗方案预防静脉注射吸毒者死亡和 HIV 感染人数的效果有多好。一种治疗方案包括称为 Suboxone® (丁丙诺啡/纳诺酮复方剂)的药物并提供一年时间的咨询。我们称之为“替代治疗组”。另一治疗是先服用 Suboxone 进行短期戒毒治疗并提供一年时间的咨询。我们称之为“戒毒治疗组”。Suboxone 已经在美国批准用于对吸毒者进行治疗。Suboxone 不能预防和治疗 HIV。研究中应用的咨询在美国用于帮助吸毒者减少吸毒和降低感染危险。目前,还不知道这样的治疗能否预防 HIV 感染。本研究不提供 HIV 的治疗。

该研究中有一半参加者将接受戒毒治疗;另一半参加者将接受替代治疗。两组参加者每 6 个月接受 HIV 检测。无论您本人还是研究人员都不能选择您在哪个治疗组。您接受哪种治疗是随机分配的,就像投硬币决定事情一样(用当地语言表示)。两个治疗组对于帮助我们发现预防 HIV 的方法都有重要意义。

(在研究国家中)共计有 1500 人将参加此研究。大约(现场的自然增长目标)人将参加(研究现场名)的研究。

如果您同意参加研究,我们将开展哪些工作?

由于筛查结果显示您符合研究条件,我们将了解您是否愿意参加这项药物治疗研究。研究人员将向您介绍本项研究并回答您提出的问题。我们也将用向您提问的方式以确保您完全理解了此研究所涉及的内容。如果您同意参加研究,我们将要求您在知情同意书上签名。当回答上述与研究相关的问题

是，我们还会了解您在回答这些问题的感觉。如果您不想回答您可以不回答。我们还将确认您的联系方式没有改变。如果您是女性，我们将再次要求您做尿妊娠检测。我们还将确认您今天是否能在门诊点逗留将近 8 个小时。在这些步骤完成后，我们会告诉您被分配到何种治疗方案组。您今天的访问将持续 8 个小时左右。

治疗访问:

该研究的治疗部分将持续一年时间。治疗结束后 1-2 年时间需要继续检测 HIV。您参加该研究的时间共计为 2-3 年。

头 12 周，我们将为您提供每周一次的咨询，约需约 45 分钟。之后，大约每 4 周，您需要返回门诊点参加一次咨询活动，总计 10 次。咨询员将与您讨论怎样减少毒品使用以及怎样预防感染 HIV 和其它疾病。

大约每隔 3 个月工作研究人员会抽 4 毫升血(约 1 茶匙或当地语言表述的等同量)以确保您的肝脏健康。若肝功能检测不正常，工作人员会与您联系。所有参加者会进行每月一次、为期一年的阿片类制剂或其他毒品的尿检。

如果您在戒毒治疗组，我们要求您连续 2-3 周每天都到门诊点服用 Suboxone。前 3 天 Suboxone 剂量足以缓解戒断症状。然后，Suboxone 的剂量每天逐渐减少直至停药。这个过程将需要 10-15 天的时间；有些参加者服药时间可能短些，有些参加者可能长些。之后，您将不再接受 Suboxone 治疗，但您将继续接受上面提到的咨询。

在第 6 个月访问时，医生会决定你是否需要另一疗程的戒毒治疗。如果需要，程序同上。

如果您在该治疗组，您将在研究的头一年里有 45~60 次治疗或/及咨询访问。

如果您在替代治疗组，您将接受 1 年时间的 Suboxone 治疗并接受咨询。在您服用 Suboxone 第 1-3 周要求您每天都来门诊点服药直到找到适合您的药量。我们确定您服药情况稳定后，您需要在 1 年的时间里每周来门诊点 3 次接受药物治疗。我们将尽量安排您在同一天接受治疗和咨询。大约从第 47 周开始，剂量将逐周减少，直至在 52 周时停药。

如果您是女性并服用 Suboxone，每月都要做妊娠检查并告知您结果。

如果您在该治疗组，您将在研究的头一年里有 155 次治疗或/及咨询访问。

随访:

所有参加者每 6 个月接受 HIV 检测及访谈。在 2-3 年内将会有 4-6 次随访，具体随访次数取决于您进入研究的时间。

每次随访您都要接受咨询和检测。我们将使用快速检测方法，20 到 40 分钟就出结果。检测前、后您都要接受咨询。每次访问我们也将询问您吸毒、性行为情况并进行尿阿片制剂和其他毒品检测。我们将询问此研究对您的生活有何影响。如果 HIV 测试表明您感染了 HIV，您将会得到有关您应去哪里进行进一步检测和咨询的信息。本研究不提供 HIV 的治疗。

如果在筛查检测过程中，发现您感染了 HIV 或（列举出要求报告的传染病），我们必须向（插入当地卫生部门的名单，并且修订本段落反应当地的要求，如果没有向当地部门报告的要求，删除本段落）

在第 6 个月（第 26 周）和第 12 个月（第 52 周）访问时，医生将为您做身体检查并询问您的健康情况。研究人员抽取 14 毫升血液(大约三匙的量或当地语言表述的等容量)。您的血样将保存在当地的实验室里。在血样上不标注您的名字。部分血样送到实验室用于检查您的肝、肾功能和一般健康状况。我们将尽快将检查结果告诉您，通常是 1 周。

随访将持续 1 到 2 个小时。参加研究的第一年我们将尽量安排您在同一天接受访谈和咨询。

在参加研究期间研究人员将怎样和您保持联系？

我们将要求您提供住址、电话和容易找到您的地点。我们也将询问能找到您的联络人的姓名和联系方式。如果遇到您不能来门诊点或研究人员有重要事情通知您，我们也可能登门拜访或按您提供的联系人名单与有关人员联系。我们按您提供的联系人名单与有关人员联系的时候，不会告诉他/她我们为什么找您。如果您不愿意提供这些信息，您将不能参加本研究。

参加研究的危险性/不适有哪些？

抽血可致采血部位疼痛和淤肿。有的时候采血会使您感觉头昏眼花或昏倒。关于您性生活和吸毒的询问可能使您感到不适或尴尬。检测 HIV 可能使您产生焦虑。

研究期间我们将尽可能为您保守秘密。如果其他人知道您参加筛查，您可能会遇到一些问题。由于性行为或毒品使用吸毒，其他人可能认为您有是 HIV 感染者或有感染 HIV 危险。如果您感染了 HIV，您很难找到工作或就可能因此失去工作或很难找到工作。也会有人不公正的对待您，包括您的家人和社区居民。

也有其他人发现参加了该研究的筛查，推测您是静脉吸毒者，给您找工作或保持现有工作带来麻烦。也会有人不公正的对待您，包括您的家人和社区居民。

医生将为您详细介绍如何服用 Suboxone。为了预防过量和戒断反应遵医嘱很重要。因为药物需要舌下溶解，这可能引起轻微刺激或口腔残留不好的味道。最常见的副作用是头痛、疼痛、出汗、恶心、睡眠障碍、胃痛及便秘。Suboxone 可影响从事包括驾驶和仪器操作等活动的精神和生理能力，因此，在您了解药物如何影响之前，您不要从事上述活动。

Suboxone 可引起呼吸困难，特别是在与其他药物混用的情况下，如酒精和其他如苯丙二氮类/镇静剂（插入当地常用的镇静剂）。在使用 Suboxone 期间不要喝酒或使用镇静剂或止痛剂（插入当地通俗语等同词汇）。有些参加者可能对丁丙诺啡过敏，如发痒或出皮疹。有人服用 Suboxone 可能引起肝功能改变异常。服药期间，我们将检测您的肝、肾和血液功能指标，以确保您在使用 Suboxone 期间身体的这些功能正常。

不要注射 Suboxone 或与其他药物混用至关重要。有注射丁丙诺啡或混用其他镇静剂死亡案例报告（Suboxone 复方剂成份之一），如与苯丙二氮类镇静药(如安定)同时使用，或同时使用其他阿片类（如海洛因、鸦片、吗啡），或产生镇静作用的药物如安眠药，饮酒或镇静剂(插入当地等同词汇)。如果您在服用 Suboxone 的同时使用这些药物，医生会决定让您停止使用 Suboxone。

医生可能会决定您继续服用 Suboxone 不安全。例如，若您的血液检查显示肝功能不正常，您所服药物会被停止或调整服药剂量。如果此类情况发生，您仍需要继续前往门诊点参加随访，完成整个研究访问计划。

Suboxone 有成瘾性，即停药可能会出现戒断症状。所有服用 Suboxone 的参加者药物剂量是逐步降低以避免戒断症状。但是在戒断期或戒断后，可能有戒断症状或复吸的危险。

与妊娠有关的风险？

我们不了解 Suboxone 对胎儿的影响。乳汁中含有 Suboxone。因此，服用药期间不能哺乳。女性参加者参加该研究之前必须做妊娠检查。妊娠妇女和哺乳期妇女不能参加本研究。如果您可能在参加研究期间怀孕，您必须承诺在进入研究后的头 12 个月内使用下列方法避孕：

1. 激素疗法，如避孕药，避孕栓，避孕片，灌注和阴道环
2. 男用和女用避孕套
3. 带杀精液胶剂的阴道隔膜或宫颈帽
4. 宫内节育器械(IUD)
5. 完全禁欲

如果您在服用 Suboxone 时期间怀孕，马上通知我们研究人员很重要。我们将给予必要妊娠用药方面的咨询和转诊。您将逐渐减量直至停用 Suboxone。但您仍然可以参加咨询和随访。孩子出生后，我们会通过您了解婴儿的健康状况。如果在婴儿出生前您退出研究或研究结束了，我们仍将追踪了解婴儿的健康。

参加研究的利益利益是什么？

这项研究也许不会给您带来直接的利益。但是，本研究结果也许有助于将来建立预防艾滋病传播的方法。假如您参与研究，您可以了解艾滋病预防和治疗相关知识和自己 HIV 感染状况。通过研究查体和实验室检查您能够了解自己的健康状况。您可以与咨询员讨论您的健康状况和感受，在研究过程中您可获得免费安全套。

研究人员得到新信息时做什么？

研究人员会告知您从本研究或其他研究项目得到的可能影响您的健康状况、享有福利和参与研究意愿的新信息。在研究即将结束的时候，我们将告知什么时候可以获得研究的结果，及怎样获得。

什么情况下您会被提前终止研究？

在如下情况下研究人员在未经您允许的情况下提前终止您的参与：

- 美国食品药品监督管理局、美国国立卫生研究院、提供试验药物的公司、当地卫生政府或管理部门和研究负责机构/单位的伦理审查委员会 (IRB) 或伦理委员会(EC)(IRB/EC 是负责监督研究安全和保障参加者的权益的委员会)。
- 数据和安全监督委员会(DSMB)建议该研究应尽早停止。(DSMB 是一个的外部专家组，监督该项研究)。
- 您不能参加访问或您不能按研究要求的程序去做。
- 继续参与研究对您本人或研究人员出于某些如安全性的考虑认为您不适宜继续参加研究，如您在门诊制造混乱，研究人员会终止您参与研究
- 其他管理方面的原因

除本试验研究以外的其他选择？

请不要强迫自己参加治疗本研究。研究人员将向您介绍社区中开展的其他治疗或研究项目(*根据当地情况添加其它针对静脉吸毒的治疗*)。您不必接受任何治疗。请向研究人员介绍您可及的其他选择。

关于为参加者保密？

我们将尽最大努力，在法律允许范围内为您的隐私保密。但我们不能保证绝对的保密。在您的研究记录上，我们将用一个编码代替您的姓名。只有研究人员才知道这个编码。未经您书面许可，研究人员无权透露任何有关您的信息。然而，地方卫生行政主管部门、美国食品药品监督管理局、提供药品的公司、伦理委员会、研究资助方美国国立卫生研究院（美国国立卫生研究院研究资助方）以及他们授权的代表将被允许检查您的研究相关记录。

与您有关费用问题？

每次访问都是免费的，包括体检、研究药物（赛宝松）、实验室检查或其他检查。在筛查和研究过程中发现的疾病我们不提供任何治疗。

我们将为您为每次访问付出的时间和交通费提供补助？？？ *[在现场知情同意书中明确说明每次补偿的费用有多少，共多少次]*

您参加本研究过程中如受伤将如何处理？

如果您因参与研究导致的损伤，我们将为您提供得到及时的治疗，费用自理。对于研究期间我们发现与研究无关的疾病或损伤，我们将告知您有关社区可及的卫生保健或其他服务的信息。研究负责单位和美国国立卫生研究院将不提供任何经费用于治疗与研究有关的并发症和损伤。签署知情同意书不代表您放弃自己的合法权利。

您对本项研究有质疑或问题的时候，您需要做什么？

关于研究或在研究过程中受伤等问题，请联系：

- *[现场负责人或其他研究人员的姓名，地址和联系电话]*

关于您作为研究参加者的权利，请联系：

- *[伦理审查委员会(IRB)或其他相关机构有关人员的姓名，职务，联系方式]*

知情同意声明

我已经阅读 (或已经有人给我读过和解释过)这份知情同意书。我已经理解了知情同意书中叙述的研究目的、遵守的程序、风险和利益。我自愿同意参加该药物治疗研究项目。

参加者姓名(打印)

参加者签名或拇指印及日期

对所有工作研究人员: 我已经对自愿者解释了研究目的, 并回答了他/她提出的所有问题。我认为, 他/她理解了该研究本研究目的、程序、风险和利益。

开展知情同意讨论的研究工作人员姓名 (打印)
研究工作人员姓名 (打印)

研究工作人员签名和日期

对于文盲参加者的证人: 我证明该书面知情同意书的内容已经给参加者读过和并做解释。他/她看来已经理解了研究目的、程序、风险和利益, 并自愿参加。

仅对按拇指印者: 我证明参加者声明他/她的姓名是_____, 在_____ 这天他/她完全出于自愿在该知情同意书上按拇指印。

证人姓名(打印)

证人签名和日期

附录 III-E: 血样保存及未将来知情同意书样本

**HPTN 058: 评价药物治疗对注射阿片类制剂人群预防 HIV 感染和死亡效果的 III 期随机对照临床试验
版本 2.0 1008 日 8 月 15 年**

现场课题研究负责人: [姓名, 联系方式]

前言

您已经同意参加这项由美国国立卫生研究院资助名称如上的研究。在您参加研究期间, 您的部分血样可能用于将来 HIV 相关的研究。我们询问您是否同意保存这些血样。这份知情同意书为您提供了有关采集、保存和使用您的血样的相关信息。研究人员将和您谈论这些内容。如果您有什么问题, 可以提出来。如果您同意保存血样, 就请您在这份知情同意书上签名。我们将为您提供知情同意书副本, 有您保存。即使您不同意保存血样, 您也可以参加该研究。

如何获取采集血样?

不会采集额外的血样用于储存目的。完成本研究所需的检测, 血样可能有剩余。如果您同意, 这些血样将被保存及用于今后的 HIV 相关研究。

如何使用血样?

您的血样只用于寻找了解是否感染 HIV 或其他病原体感染的额外证据, 感染引起的病变损伤, 或机体对感染的反应 (如细胞、蛋白和体内其他化学物质检测)。也可能用于检查基因 (DNA), 因为基因是影响机体对 HIV 疾病反应的重要方式。您的基因可能或多或少可能使您感染 HIV, 可以使您对 HIV 感染的反应或强或弱, 或使得 HIV 疾病进展或快或慢。您的保存血样不会被任何人用于其他基因检测试验。

研究人员不会因对储存血样的研究检测结果与您联系。这是因为这类研究通常进行的是试验性程序, 因此一次研究结果不足以说明您的健康问题。极少数情况下研究人员认为某个特殊实验结果对您的健康意义重大, 研究人员才会与您接触。如果在出现上述情况, 您希望研究人员与您接触, 您务必将变动后的住址和/或电话留给医生或护士。

您的血样不会被出售和用于商业用途。研究资助方 (美国国立卫生研究院) 和研究人员所在机构的特殊研究委员会 (审查委员会) 对利用您的血样开展的研究要进行严格审查。

血样保存多长时间?

没有明确的期限。

血样如何存放?

您的血样将被置于能安全和保密地储存血样的特殊设备中。研究人员只有在得到授权后才可以接触这些储存设备。为了保存血样及追踪血样，储存血样的人员需要有接触血样，但他们没有可以识别您身份的有关信息。

保存血样对个人的好处?

没有直接的好处。对保存血样开展的研究可以对艾滋病感染了解更多。

风险?

几乎没有与保存血液样有关的风险。检测存留样本的检测可能可能泄露您的个人信息，但风险很小。其他人有可能从检测获悉有关您的信息(如有关您基因的信息检测结果)，这有可能带给您的家庭，工作或保险方面的造成麻烦。

保密性?

为保密起见，您的样品以只有研究现场能识别的编码进行标识。您个人信息（姓名、地址和电话号码）由门诊点妥善保管。使用您存留血样的研究人员，不会得到您的个人信息。未来用储存血样做的检测结果也不会记录在您的病案中。我们将尽最大的努力为您保守秘密，但我们不能保证绝对的保密。因法律要求我们可能会公开您的信息。

您的权利?

允许保存血样全凭自愿。在用于完成本项研究检测后，您有权决定不储存，但仍可以继续参加该项研究及未来其他的研究项目。

如果您现在同意保存血样用于将来的研究，您可以随时改主意。您必须通知研究项目的医生或护士，告诉他们您不想保存您的血样用于将来的研究。**那么您的血样不会被再使用，并根据当地的法规销毁血样。**

我有问题/质疑疑问时该怎么做?

关于血样储存的问题，请通过该电话号码[]与[现场研究负责人姓名]联系。

关于您作为参加者权益的问题，请通过该电话号码[]与[审查委员会姓名/职务]联系。

知情同意声明

请仔细阅读或请别人帮助阅读下面内容和陈述，考虑之后作出您的选择。无论您的选择如何都不会影响对您提供的关怀。

我同意保存我的剩余血样及用于将来与艾滋病病毒感染的相关研究。

_____是

_____否

志愿者姓名 (打印)

志愿者签名或手印

日期

见证人姓名 (打印)

见证人签名

日期

((若参加者是文盲则需要证人为文盲参加者提供见证)

我为已经向志愿志愿者解释了保存血样目的，并回答了他/她提出的问题。我认为他/她已经理解了保存血样的目的、过程和风险以及益处。

做知情同意工作的的研究人员姓名 (打印)

研究人员签名

日期

附录 IV：研究现场转诊信息

请按要求提供已被或将被用作 HPTN 058 项目筛查或入组参加者转诊的卫生保健设施或机构的信息。这些转诊机构包括如支持性组织、应急避难所、针具交换、HIV 医学关怀等。该表内容至少每半年更新一次，以备资助方代表审查现场时用。

- a. 机构名称和联系人：

- b. 机构地址和联系电话：

- c. 机构提供服务/关怀的种类和收费标准？

- d. 机构与现场门诊点的距离？

- e. 提供相关服务的工作天数/时间？

- f. 通常情况下，与该机构预约需要多长时间？

- g. 过去半年内研究现场是否有人来该机构接受服务？

- h. 现场研究人员或参加者在该机构是否遇到问题和困难，如有，请描述。

Appendix V

转诊信息表[现场名称]

机构	地址//电话	联系人	服务种类和价格	更新信息

该表供 HPTN 研究人员为 HPTN 058 项目筛查或入组的参加者安排转诊服务，表格内容要定期更新。

附录 V: HPTN058 项目均衡性——两种干预方法比较

下表汇总了文献报道的主要研究结果和参加者及社区面临的风险和利益。鉴于现有研究数据证明行为干预可以大大地减少 HIV 危险行为，正如下表所述，尽管戒毒组减少阿片滥用的效用没有预期的那样高，但其减少 HIV 感染的效果高于研究方案的假设。另外，表中列举了两组所面临的风险大体相似。

	戒毒治疗+咨询组	替代治疗+咨询组
文献报道的研究结果		
HIV 感染	目前尚未见在阿片依赖者中给予戒毒或戒毒+咨询治疗估计 HIV 发病率的研究。大量的研究显示，如果吸毒者接受减少危险行为干预，其 HIV 危险行为将会大大降低。详情请参见 1.1.1 部分	目前尚未见在阿片依赖者中给予丁丙诺啡治疗过程中及停药后估计 HIV 发病率的研究。自选样本的观察性研究结果显示，美沙酮维持治疗的保持与 HIV 感染降低有关。详情请参见 1.1.1 部分。
阿片滥用	未见用丁丙诺啡进行快速的阿片类戒毒合并咨询干预的长期效果及复吸率的报道。丁丙诺啡似乎与美沙酮有同样的戒毒效果，尽管单用戒毒方法不可能使吸毒者长期戒除毒品。	几个临床试验已经证实：与安慰剂相比丁丙诺啡有减少阿片滥用的效果。这些临床试验均显示：持续阿片尿检阴性所占比例大小与治疗时间和剂量有关。详情请参见 1.1.3 BUP/NX 对阿片滥用的治疗效果
针具交换	研究显示：行为干预 6 个月后静脉吸毒者针具交换率平均下降 27%。详情请参见 1.1.1.	与未接受治疗的静脉吸毒者相比，美沙酮治疗组 6 个月内针具交换率下降 50—80%
参与 HPTN 058 筛查的可获得的利益	<ul style="list-style-type: none"> • HIV, HBV, HCV 咨询和检测 • 一旦发现健康问题，转诊到社区卫生保健机构 • 如果 HIV 阳性，转诊到社区提供 HIV 相关服务的机构 • 转诊到社区戒毒治疗机构 	
纳入 HPTN 058 研究的可获得的利益	<ul style="list-style-type: none"> • 每 6 个月进行一次 HIV 咨询和检测，如果需要，两次随访期间也可获得咨询与检测服务 • 根据临床指征检测 HBV 和 HCV • 如需要可注射乙肝疫苗 • 纳入研究后的前 2—3 周，在门诊进行 BUP/NX 戒毒治疗 • 纳入研究后的前 3 个月，每周进行 1 次毒品和降低危害咨询 • 随访的第 4—12 个月，每月进行 1 次毒品和降低危害咨询 • 发现健康问题，转诊到社区医疗保健服务机构 • 如果 HIV 阳性,转诊到提供 HIV 相关服务的社区机构 • 转诊到社区戒毒治疗机构 	<ul style="list-style-type: none"> • 每 6 个月进行一次 HIV 咨询和检测，如果需要，两次随访期间也可获得咨询与检测服务 • 根据临床指征检测 HBV 和 HCV • 如需要可注射乙肝疫苗 • 纳入研究后前 1 年，在门诊进行 BUP/NX 维持治疗 • 纳入研究后的前 3 个月，每周进行 1 次毒品和降低危害咨询 • 随访的第 4—12 个月，每月 1 次进行毒品和降低危害咨询 • 发现健康问题，转诊到社区卫生保健机构 • 如果 HIV 阳性,转诊到提供 HIV 相关服务的社区机构 • 推荐至相应的社区药物治疗服务机构 • 减量阶段戒断症状轻微

	<ul style="list-style-type: none"> 戒毒治疗结束后，无药物（如抗艾滋病病毒）间交互作用 	
参加研究可能存在的风险	<ul style="list-style-type: none"> 参与本研究，可能意外暴露吸毒者身份 讨论吸毒与性行为时感觉不自在 治疗结束后很快复吸 参与治疗（每周或每个月的咨询访问）可能会影响工作与社交活动 戒毒过程中感觉不适 戒毒过程中可能存在药物副作用 	<ul style="list-style-type: none"> 参与本研究，可能意外暴露吸毒者身份 讨论吸毒与性行为时感觉不自在 治疗结束后很快复吸 参与治疗（每周3次服药访问和咨询访问）可能会影响工作与社交活动 药物导入阶段感觉不适 药物治疗的副作用 药物减量阶段感觉不适
社区或地区可能获得的利益	<ul style="list-style-type: none"> 提供毒品与降低危害咨询及能培训其他人员的专业人员数量增加， 有丁丙诺啡处方权并能培训其他人的医生数量增加 完善 HIV 的发病和现患资料 改善基础设施（如实验室、药房等） 提高人们对吸毒、吸毒引发 HIV、HCV 感染的认识 可能降低 HIV 在静脉吸毒人群和其他人群中的传播 获得个人吸毒与降低危害咨询手册（翻译为当地文字供泰国、中国和其他地区使用） 获得丁丙诺啡药物手册（翻译为当地文字供泰国、中国和其他地区使用） 戒毒合并咨询治疗方案（低水平）与 1 年的 BUP/NX 替代治疗方案（高水平）的效果的比较，为当地决策者提供信息 增进地区与国际间的合作与交流 	
社区或地区可能面临的危险	<ul style="list-style-type: none"> 治疗费用高于美沙酮 非法买卖 BUP/NX 的风险 研究结果可能是非结论性的 可能与当地政策相冲突 	

附录 VI: HPTN 058 不良事件报告及存档要求*

	不良事件	与研究产品的关系	在源文件中记录事件和分级	AE 日志 (DataFax to SDMC)	EAE 表 (在现场接到报告的 3 个工作日内报告给 DAIDS RCC)
严重不良事件	导致死亡	不考虑与研究产品的关系	是	是	是
	导致持续的或明显的残废或能力丧失	不考虑与研究产品的关系	是	是	是
	导致先天异常或出生缺陷或流产	不考虑与研究产品的关系	是	是	是
	需要住院治疗或延长住院时间	可能无关 可能相关 很可能相关 肯定有关	是	是	是 (如果 满足其中一个标准)
	需要干预以预防严重的能力丧失 /残废或死亡	可能无关 可能相关 很可能相关 肯定有关	是	是	是 (如果 满足其中一个标准)
	威胁生命 (包括所有第 4 级的不良事件)	可能无关 可能相关 很可能相关 肯定有关	是	是	是 (如果 满足其中一个标准)
	所有其他严重不良事件	与研究产品无关	是	是	否 (除非与直接参与研究有关)
非严重不良事件	所有非严重不良事件	不考虑与研究产品的关系	是	是	否

* 不考虑严重性、强度或关系，所有不良事件必须记录在参加者的原始文件记录中。仅在随访的前 52 周记录两组参加者不良事件，并根据情况报告给 SDMC/DAIDS。