

第 4 章 参加者的自然增长

4.1	自然增长计划和目标	4-2
4.2	招募	4-2
4.3	筛选	4-3
4.3.1	指定参加者 ID 编码	4-4
4.3.2	筛选及纳入日程	4-4
4.3.3	筛选及纳入日志	4-4
4.4	研究对象的知情同意	4-5
4.4.1	以易理解的方式传递必需信息	4-6
4.4.2	在非强迫状况下获得知情同意	4-7
4.4.3	确定参加者的理解	4-7
4.4.4	记录过程	4-8
4.4.5	用于血样保存和将来检测的知情同意	4-9
4.4.6	知情同意书的保存	4-9
4.5	合格性的判定	4-10
4.5.1	纳入标准	4-10
4.5.2	排除标准	4-11
4.5.3	筛选时的 HIV 检测	4-11
4.6	纳入/随机分组	4-12
4.7	筛选和纳入追踪	4-14
4.8	筛选和纳入情景	4-15
4.8.1	筛选时间表/重新筛选	4-15
4.8.2	实验室结果	4-15
4.8.3	随机化访问时的不合格	4-16
4.8.4	参加者的退出	4-16
表 4-1	HPTN 058 合格性评估的时间表	4-17
表 4-2	HPTN 058 筛选和纳入日志的样表	4-18

表 4-3	HPTN 058 知情同意书首页的样表	4-19
表 4-4	预筛查样表	4-20
图 4-1	HPTN 058 随机化信封的样图	4-13
图 4-2	开封的 HPTN 058 临床随机化信封的样图	4-13

第 4 章 参加者的自然增长

本章概括了 HPTN 058 参加者的筛选和纳入/随机分组的要求和程序。

4.1 自然增长计划和目标

所有现场总共招募 1500 个静脉吸毒者 (IDUs)。现场招募时间预计约 30 个月。研究第一个阶段是最初的安全性和可行性期，为期 30 周，每个现场招募 50 名参加者 (3 个月为自然增长期，最后一个参加者需随访 1 个月)。从安全期转至主研究期间，参加者的自然增长仍会持续不间断。

现场工作人员负责制定研究自然增长计划/SOP，如果需要，根据自然增长目标及时更新计划和招募策略。自然增长计划/SOP 至少要包含以下要素：

- 现场专有的每月自然增长目标
- 实际自然增长同自然增长目标比较的跟踪方法
- 招募方式和靶场所
- 确保社区和地方政府支持计划
- 预筛选程序 (样本检查清单见表 4-4)
- 确定潜在参加者的计划，包括确定招募现场有效的推荐系统
- 确定参加者来筛选的招募来源
- 招募过程和策略的内部监控计划
- 跟踪被筛选参加者和研究潜在合格性的计划 (例如，筛选日志的维护)
- 伦理和人类保护方面的考虑
- 上述工作人员的职责 (包括直接的和监督的)
- 工作人员的培训要求
- 以上相关工作的质量确保/质量控制程序 (如果没有在其他地方特别说明)
- 招募工作手册、手稿及其他操作相关工具的复本。

研究方案小组需定期审查每个现场的筛选和自然增长情况，来确定是否调整现场自然增长目标以最有效达到研究目的，并确定每个现场停止自然增长的时间。通过审查得出的发现和建议都将与所有研究现场交换意见，现场也会相应调整其自然增长工作。

4.2 招募

预期的参加者根据自然增长计划/SOPs 进行招募，包括社区外展，公共宣传及应答驱动抽样法 (滚雪球法)，即鼓励参加筛选的 IDUs 带其他的 IDUs 来参加研究。社区外展工作人

员是主要的招募人员，把研究相关的基本信息宣传到吸毒者经常出没的地点和场所，并且鼓励其参加当地现场的研究筛选。现场工作人员可和当地的非政府组织(NGOs)、医疗保健机构和媒体合作招募合适的参加者。

筛查过程中，确保当地政府的支持对于保障使用非法定药物的参加者不受伤害起到决定性的作用

培训社区外展工作人员，让他们提供信息给一定范围的人，并且鼓励这些人把研究信息传给社区中更多的人，并不是预选属于“吸毒者”的参加者。外展组的工作人员应该是来自社区的研究人员，了解社区卫生保健、药物治疗资源以及当地针对吸毒人员的定罪量刑。现场监督员需培训外展工作人员，如与潜在参加者接近和交流的方式，个人安全性和保密的重要性。外展工作人员需要根据吸毒人员频繁出没的地点或场所以辨别和发展进入该类场所的策略，需在这些场所和地点散布研究信息，或口头宣传或发放由 IRB 或伦理委员会批准的书面资料，以提供社区可利用的药物治疗信息，并鼓励预期参加者参加当地研究现场的筛选。

现场也应和当地的服务机构合作来发现潜在的参加者。在药物治疗点或者其他相关机构的病人，如果对我们的研究感兴趣，可以通过在这些机构发放的被 IRB 批准的手册得知参加研究的联系方式。为了保护病人的隐私权，这些当地服务机构不可直接向 058 工作人员提供患者姓名。

外展组工作人员可以告知潜在的研究自愿者有关本研究的基本信息和参加要求；但是，工作人员不能泄漏准确的纳入标准，比如“近 28 天至少注射毒品 12 次，这样可能诱导在社区的其他人提供进入研究所需要的回答，甚至是不真实的”所有工作人员必须强调不是每个人都符合纳入和筛选标准。只有在自愿者完成知情同意过程并在筛选知情同意书上签名后，才能实施研究方案指定的程序或评估。

4.3 筛选

筛选程序在研究方案的第 2 章和本手册的第 6 章访谈核查表中有详细的说明。临床和实验室的筛选程序分别第 10 章和第 11 章有相应的说明。筛选和招募关键性问题将在下面描述。一些可能的筛选和招募场景将在第 4.8 节中以说明形式介绍。

“筛选”是指按照研究特定程序确定潜在参加者是否符合 HPTN058 研究的纳入标准，需在自愿者签署书面知情同意书后开始实施筛选。研究的纳入/排除标准需参见研究方案的第 3.1 和 3.2 节。筛选和招募程序的说明参见研究方案的第 5.1 和 5.2 节。下表 4-1 列出了筛选评估日程安排。

潜在的参加者将通过 1 次或以上个人访谈来进行合格性筛选。根据参加者对标准访谈问卷的回答情况来确定参加者人口学和行为学的合格性。所有的参加者都将接受 HIV 检测、以及检测前和检测后咨询，具体说明参见 SSP 手册的第 10 章。所有的评估需在第一次抽血进行 HIV 检测后的 28 天内完成。参加者完成任何一个表 4-1 中的描述的个人评估后被发现不合格，均需停止筛选。然而，为了保护纳入标准的完整性，工作人员不能告知参加者不合格的具体原因，如阿片制剂尿检阳性是必须的等。需为每个同意参加筛选的人提供 HIV 咨询和检测。

在本研究中，那些由于任何原因筛查失败者仅可再筛查一次。

表 4-1: HPTN 058 筛选和入组评估时间表

筛选评估	抽血前的评价 项目	抽血后的评价 项目	随机分组当天 的评价项目
筛选知情同意	X		
人口学资料的收集	X		
筛查知情同意理解程度检查问卷	X		
访谈员实施的合格性问卷，包括 DSM-IV 诊断	X		
为毒品检测收集的尿样	X		
为孕检收集的尿样	X		X
个人联系信息的收集	X		X
危险评估（必需是预先的检测前咨询）	X		
HIV 检测前咨询	X		
抽血进行实验室检测项目，包括： ¹ <ul style="list-style-type: none"> • HIV快速检测² • 血常规（白细胞和血小板计数） • 乙肝表面抗原和丙肝抗体检测 • 肌酐 • 肝功（ALT和总胆红素） 		X	
HIV 检测后咨询		X	
体格检查		X	
目标既往病史		X	
临床医生审查实验室结果		X	
入组知情同意			X ³
入组知情同意理解程度检查问卷			X
入组知情同意评估调查（可选择的）			X
乙肝疫苗（如果需要，可选择的）			X ⁴
COWS 评估			X

- ¹ 当现场收到实验室结果时（大概在抽血后一周内），工作人员需确定此人是否符合纳入标准。当潜在参加者检测结果异常时，临床医生在确定此人是否合格前需进行进一步检测，并给参加者提供相应的转诊。无论参加者是否合格，都需告知其实验室结果。
- ² 现场需遵守第 4.5.3 节介绍的 HIV 检测程序。若快速检测为阳性，参加者需在一周左右回门诊点接受 WB 或者 IFA 和其他实验室检测结果。
- ³ 参加者需在随机分组之前签署招募知情同意书，如果需要。
- ⁴ 经随机分组后的参加者若未感染乙肝，需在随后一年接种乙肝疫苗，虽然这并不是参加研究的必要条件。
- ⁵ 参加者必须被随机分组，并在同一天开始导入。如果参加者说他/她当天不方便，最近刚开始使用阿片类药物，没有表现出戒断症状，或者工作人员在参加者签署招募知情同意书的当天未实施导入，研究工作人员必须等到参加者随机分组完。

4.3.1 指定参加者 ID 编码

SHARP 将会为每个研究现场提供用于 HPTN058 参加者的 ID(PTID)列表，参见 SSP 第 7 章。该编码列表需格式化以便用于每个现场的 PTIDs 与参加者姓名的链接。

有关 HPTN 058 PTID 的更多信息请参见第 7 章。所有签署筛选知情同意书的潜在参加者都需指定 PTID 号。无论参加筛选次数多少，每个潜在参加者只分配一个 PTID 号。现场有专人负责建立 SOPs，PTID 列表的正确保存、处理和维持，以保护参加者隐私权，每个 PTID 号只能分配给一个参加者，每个参加者只能有一个 PTID 号。

4.3.2 筛选和纳入的时间安排

筛选和纳入程序需通过多次访谈才能完成。无论访问次数多少，随机分组必须在参加者筛选时第一次抽血进行 HIV 检测后 28 天内完成。如果所有要求的程序没有在 28 天内完成，参加者必须重新进行一次筛选，包括筛选的知情同意过程（包括知情同意表格和知情同意理解程度检查问卷），但不包括 PTID 的分配，即不可重复分配 PTID。“筛选尝试”是用来描述研究中参加者每一次进行的筛选。

如果参加者第一次没有达到纳入标准，如不满足 DSM-IV 中定义的阿片类依赖，或未显示吸毒迹象，需让参加者至少在抽血做 HIV 检测的 30 天后再进行一次筛选。

下列检测项目被允许在第一次抽血与纳入之间的 28 天窗口期内进行复检，且应在第一次抽血检测不合格的情况下。

- 血常规（白细胞及血小板计数）
- 血生化（肌酐）
- 肝功能检测（ALT 和胆红素）

一旦有人因任何原因不合格，筛选将中断。不合格的原因必须在筛选日志和参加者的个人源文件中记录；除了 HIV 阳性以及需要进行相关转诊治疗外，如 ALT 升高或者怀孕，现场工作人员不得告知参加者不合格的具体原因。

4.3.3 筛选和纳入日志

DAIDS 的基本文件（见附录 B）SOP 需要研究现场将研究筛选和纳入情况记录在筛选纳入日志中，以确定参加预筛选的研究对象及其研究对象的参加顺序。筛选和纳入日志可分开也可一起保存。表 4-2 为筛选和纳入日志的样本，可根据现场情况进行调整后使用。

所有筛选的参加者日志至少要包括以下内容：参加者姓名首字母，PTID 编码，筛选访谈日期，如果被纳入，还需要有随机分组的日期。如果在筛选和纳入日志上记录姓名首字母会损害参加者的隐私，可不记录。需有一个单独的文件用于把姓名与 PTID 编码联系起来。若筛选过的参加者不被纳入/随机分组，原因则需记录在日志中。根据 HPTN058 的目的，被筛选的参加者是指在签署过筛选知情同意书的参加者。

4.4 研究参加者的知情同意

必须在参加者筛选或纳入程序以及评估等研究方案规定的程序完成之前获得书面知情同意书。整个研究中参加者需签署 5 份知情同意书，其中包括：安全和可行性期的筛选和纳入知情同意书，主研究的筛选和纳入知情同意书，另有一份为可选的血样用于将来研究检测的知情同意书。

知情同意是在告知参加者研究的所有相关程序并了解后，自愿表示他/她同意参加本研究的过程。知情同意是基于人类伦理学原则，不仅仅是一个表格或一个签名，而是一个过程，包括 4 个关键项 - 信息交流，理解，自愿和文件 - 每一项都会在下面介绍。参见 ICH GCP 指导方针（附录 A）的第 4.8 节和 DAIDS SOP 源文件的知情同意部分（附录 C），其中详细介绍了知情同意过程的指导方针和所需文件。

US 规章详细说明了整个知情同意过程中需要向参加者传达的条款。负责人及其工作人员负责向潜在的参加者传达完整和准确的信息。基于作为 HPTN 研究方案制定和研究进展一部分的技术和规则审查，一旦 CORE 发布启动通告，IRB 批准的现场特定知情同意书详细说明规则所需的所有信息，现场接收到研究启动的最终批件之后，方能同意启动现场。

作为研究启动的一个条件，每个现场必须制定获取潜在参加者知情同意书的 SOP。该 SOP 需要包括本章节的所有信息，至少要包含以下要点：

- 确定参加者身份和年龄
- 确定参加者识字能力
- 提供全部知情同意所需的信息
- 确定参加者理解必要信息的能力
- 确保知情同意不是在强迫或不适当的影响下获得的
- 记录知情同意过程
- 针对文盲参加者所需考虑的事项和要求，包括知情同意过程中所需证人的规定
- 空白知情同意书的保存位置
- 完成的知情同意书的保存位置
- 研究中不同知情同意书的区别程序（例如，色彩标记） - 安全期及主研究的筛选和纳入，血样进一步研究检测的知情同意书 - 便于区分和使用。
- 修改知情同意书版本
- 上述工作人员的职责（直接的和督导的）
- 工作人员的培训要求
- 上述程序的 QC/QA（如果其他地方没有特别说明）

- 附上所有使用表格，工作表，核查表等的复本和使用说明，用于知情同意

知情同意的任务不因准备适当的知情同意书而结束，还需要调查员和指定的研究人员完成以下的程序。

4.4.1 以易理解的方式传递必需信息

筛选访谈一开始，需对参加者的识字能力进行评估。如果参加者识字，让他/她阅读一份知情同意书。可以给参加者提供一些其他的 IRB/EC 批准的相关材料来补充知情同意书（IRBs/ECs 的职责就是必须在使用前批准这些材料），因为很多研究概念和条款对于识字的人来说都很陌生，每个潜在的自愿者必须仔细阅读知情同意书。建议研究工作人员对知情同意的每一段都要回顾和讨论，每个关键点都需要强调，在每一段后都需要停顿，便于参加者提问和加强理解。如果参加者是文盲，向参加者逐字阅读材料 - 在每一段后停顿强调要点并询问是否有问题。有要点强调标记的核查表可有效用于审查潜在参加者知情同意的指导方针。例如，你可以在知情同意书的每一段中注明要点，询问参加者对这些要点是否有疑问和所关心的问题。仔细听取参加者的问题和/或所关心的问题，并有足够时间回答每个提出的疑问和所关心的问题。

注意：如果参加者是文盲，在知情同意讨论的过程中必须有公平的证人在场。如文件中第 4.4.4 节所描述的过程，证人需要在知情同意书上签署名字和日期，以证明知情同意书已准确解释给参加者，参加者已完全理解，参加者自愿在知情同意书上签字。每个现场的知情同意的 SOP 中必须具体说明针对文盲参加者获取知情同意书的程序。SOP 中必须说明知情同意过程中哪些人可以作为证人。建议每个现场的这些程序都需经过 IRB/EC 的审查和批准。

4.4.2 在非强迫状况下获得知情同意

在知情同意的讨论过程中，注意不要夸大研究的利益，而对风险轻描淡写。也需要强调无论参加者是否决定参加研究，都不会影响到他/她得到招募现场和/或研究机构提供的医疗服务或其他常规服务。在做决定之前，如果她/他选择需要更多时间与其他人讨论，应该鼓励。

注意：如果参加者是文盲，证人在整个知情同意过程中都需在场，要注意由于证人在场的强迫性影响最小化。例如，证人在场的目的需清楚地解释给参加者，强调证人在场的目的是为了保护参加者的利益，而不是代表研究方。

4.4.3 确定参加者的理解程度

参加者需充分理解了整个研究后，才能同意参加该研究，或在知情同意书上签字或按手印。研究工作人员负责保证每个参加者在筛选或入组的知情同意书签名/按手印前理解筛选和整个研究程序。研究工作人员需对潜在自愿者强调他们会在研究中遇到的困难 - 例如，随机分组的概念，研究对 HIV 感染者不提供关怀，研究人员会到他们家中联系他们等。让自愿者在同意参加前充分了解参加研究后可能会面临的状况是很关键的。

现场依据理解程度检查问卷对参加者理解程度进行口试评估，在签名/按手印签署一份知情同意书前，必须确认每一位参加者对本研究已经充分理解。筛查和纳入时均使用检查问卷，见 SSP 附录 F。在参加者已经阅读或听别人读给他们知情同意书内容之后，未签署（签名/按手印）知情同意书之前，由现场工作人员口试检查问卷。

在筛查和纳入时，参加者均有 3 次机会来回答知情同意理解程度检查问卷上的问题，若回答问题的正确率低于 75%，参加者将不能继续筛查活动或不能纳入研究。但是，未能通过筛查或纳入知情同意理解程度检查问卷测试的参加者，可在最初抽血做 HIV 检测的 30 天后到研究门诊进行再次筛查。

执行知情同意理解程度检查问卷时，研究人员应读出所有列出的问题，并将参加者的回答记录在第一次尝试栏中，最后，研究人员将以问卷和讨论修订答案的方式第一次评估所有问题。必要时，研究人员需再次讲述知情同意书的内容，以帮助参加者更好的理解他们回答错误的问题。

至少答对 75% 问题的参加者可以开始签署（签名/按手印）知情同意书。未答对 75% 问题的参加者还会有两次尝试机会来回答问题（共三次）。研究人员仅需再次询问在上一次测试中回答错误的问题，记录参加者新的答案于下一次尝试栏中，并按照上述程序检查每一个再次询问的问题。若第三次尝试后，其答案的正确率仍低于 75%，参加者将不能继续该研究的筛查或纳入。现场必须使用在该 SSP 附录 F 中提供的表格纳入。检查清单为为数据传真表格，并需传送到 SCHARP。这将帮助研究队伍协助现场跟踪知情同意过程中潜在的问题。

仅在纳入时，通过知情同意理解程度测试的参加者接受知情同意评估调查。评估调查必须由另外一位也做知情同意检查的研究人员完成。该调查可在理解程度测试后马上或此次访问的稍晚一点时间进行，但必须在理解程度测试的同一天完成。进行评估调查前应该强调的是，调查的目的是给研究者一些有关如何更好地获取知情同意的信息，且不使参加者感到不舒服。应该让参加者知晓他们在调查中的回答不会影响其参加本研究。对于所有参加者来说，这个调查是轻松随意的。

不论用何种方法来评估参加者的理解程度，当发现其不理解研究的某些部分，需重新审查直到参加者完全理解为止。如果在使用了各种方式都无法让参加者充分了解这个研究，则不能让他/她在知情同意书上签名/按手印，或者继续参加研究筛选。同样，如果参加者对参加研究的负面影响有一定顾虑，或者他/她对坚持参加研究有一定困难，也不能让他/她在知情同意书上签名/按手印或者继续参加研究筛选。如果潜在自愿者很在意家属或其他人知道他/她在参加这个研究（例如，因为他/她会经常到研究的门诊点），他/她不愿意或不能与他们进一步讨论这个事情，也不能让他/她在知情同意书上签名/按手印或者继续参加研究筛选。

4.4.4. 记录知情同意过程

US 规章要求知情同意应当“使用由 IRB/EC 批准的书面知情同意书，并且在同意参加时由参加者或其法定授权代理人签名，同时写上日期”。

关键在于筛查知情同意书上签署的日期应当在研究的第一次筛选日期前或者同一时间。此外，参加者图表中需包含每个研究程序启动前需签署的知情同意过程。最后，规章要求每个参加者保存一套知情同意的副本。如果参加者不接受副本，需在参加者图表中注明。

知情同意书上的签名必须是法定姓名，不能为假名。现场不要求验证参加者的真名；如果现场发现有人没有使用自己的真名，那么说明这种情况的条款需要增加至 DAIDS SOP 的源文件中。

不推荐使用姓名的首字母，但是只要当地研究机构的政策允许也不禁止使用。知情同意书上必须签署日期；知情同意书的日期不允许其他人代签。所有的签名必须用墨水笔。

注意：如果参加者是文盲，知情同意过程中在场的证人必须在知情同意书上签名和日期，以证明所有知情同意信息都已解释给参加者，参加者已完全理解知情同意书的所有内容，并且自愿签名。如果参加者不会签名或日期，则需在研究记录上，总表和/或封页表或其他文件上备注。此外，参加者的印刷体姓名，签名和签名日期在知情同意书一栏应按如下要求填写：

- “参加者印刷体姓名”一栏处应空着，实施知情同意讨论的人应在横线下签署自己的名字首字母和日期。参加者若无法自己签名则应在参加者图表中记录。
- 参加者应在“参加者签名”一栏处按手印。
- “参加者签名日期”一栏处应空着，实施知情同意讨论的人应在横线下签署自己的名字首字母和日期。

DAIDS SOP 源文件(附录 C)中记录了关于记录知情同意过程的详细要求和建议。必须满足 DAIDS SOP 规定的所有要求。为了满足 DAIDS SOP 中列出的一些建议，现场可考虑使用知情同意的封页，本章末的表 4-3 提供了样表。

以上为研究筛选时从参加者获得知情同意书的内容。根据知情同意的特点，研究的每次随访都必须回顾知情同意的关键点。在每次访问中，研究工作人员需回顾参加者知情同意的关键部分，重点提醒其继续参加剩余研究。例如，在 26 周随访时，知情同意应强调研究后半部分的治疗，并再次解释在未来数月的研究程序。

4.4.5 血样用于将来检测的知情同意

每个现场在试验结束后可选择保存剩余血样。如果现场在结束研究方案规定的评估和质量控制程序后才决定保存参加者血样，则需与每个参加者再单独签署一份血样将来检测的知情同意书。此份知情同意可以在参加者纳入研究之前或之后完成（例如，此份知情同意不必在筛选时完成）。参加者可以选择不保存自己的血样用于将来可能的研究检测，但仍继续招募入/参与本研究。为了方便研究结束和血样保存时完成 CRFs 表，现场可以保存关于哪些参加者签署了保存剩余血样的知情同意书的记录。该研究后，将来进行保存血样的检测时必须通过 IRBs/ECs 的批准。

4.4.6 知情同意书的保存

筛选中所有完成的知情同意书必须保存，即使自愿者不被招募入研究。建议现场与参加者的研究记录分开保存知情同意书，并且将招募参加者和未招募参加者的知情同意书分开保存，并且为每个参加者都需这样。现场需用同样的方法保存随后不同版本的知情同意书。

4.5 合格性的判定

必须在个人研究记录上注明研究方案规定的每个纳入标准和排除标准。现场负责人和其他被指派的工作人员负责确保每个研究招募/随机分组的参加者都要符合研究的合格性标准。根据研究的具体情况，研究现场必须建立一个 SOP，专门描述研究工作人员如何履行此职责。该 SOP 至少要包含以下几点：

- 合格性判定的程序，包括：
 - 访谈期间合格性评估程序
 - 访谈后合格性评估和确认程序
 - 纳入/随机分组前最终确认程序
- 每个纳入/排除标准的文件
- 伦理和人类保护相关事宜
- 上述工作人员的职责（直接的和督导的）
- 工作人员培训要求
- 上述工作的 QC/QA 程序（如果其他地方没有具体说明）

如果现场工作人员无意中将不合格的参加者招募进研究，总负责人或者指派人员需要联系 HPTN 058 研究方案安全性审查小组（PSRT）来指导随后需采取的措施。PSRT 的具体联系方式参见本手册的第 12 章。

4.5.1 纳入标准

研究的参加者必须满足以下标准才算合格：

- 年龄满 18 岁
- 能够和自愿提供书面的参加研究的知情同意书，在入组时能够正确回答 75% 以上的知情同意理解程度测试问题，且不超过 3 次尝试。
- 在纳入前 28 天内采集的血样由 2 种不同的快速检测方法证明未感染 HIV
- 经临床医生根据精神错乱的诊断和统计学手册（DSM-IV）规定标准判定参加者对阿片制剂依赖的程度

- 阿片制剂尿检阳性
- 自我报告过去 28 天内注射阿片至少 12 次
- 对于女性参加者，需有证据显示不孕，或自报在参加研究的前 12 个月期间同意采取有效的避孕手段
- 能够提供联系信息，并愿意在研究人员需要时随时被联系
- 表明至少可在研究中被随访 2 年

注意：中国和泰国的避孕方法有所不同，但可接受的避孕方法不仅限于以下方式：激素法（避孕药或醋酸甲羟孕酮等）、屏障避孕法（隔膜或安全套），子宫内避孕器和禁欲。自述禁欲的女性参加者将告知避孕的不同方式，并且需询问当她们有性行为时是否愿意使用有效的避孕手段。男式安全套需提供给男性或女性参加者连同提供计划生育转诊。允许参加者可自我报告已节育，但必须有相应的证据用于证实参加者正确理解节育并准确报告。近期生育的妇女，入组时没有哺乳，并且必须同意入组后不再哺乳，因为有使婴儿暴露于研究药物的危险。如果你发现妇女在服用赛宝松的同时哺乳，应立即联系 PSRT。

4.5.2 排除标准

研究的参加者符合以下任何一个标准则不合格：

- 自我报告目前或近期（近 12 周内）参加临床医生指导的美沙酮、吗啡、LAAM、丁丙诺啡、纳曲酮或纳美芬依赖治疗
- 目前参加其他预防 HIV 或毒品使用的干预研究
- 自我报告有临床诊断的对丁丙诺啡或纳洛酮过敏。
- 被临床医生诊断为符合 DSM-IV 标准的酒精或苯二氮卓类药物依赖，其他需要及时治疗的药物（除了烟草）依赖
- 自我报告目前除了阿片类药物，近 28 天内注射其他毒品 2 次以上
- 根据当地临床医生判断，参加者有心理紊乱或认知障碍，影响到其完成研究计划和程序
- 怀孕或哺乳
- 根据临床医生的诊断，有急性或慢性的肾衰
- ALT 达到正常值上限的 3 倍以上
- 男性血红蛋白低于 8g/dL，女性低于 7g/dL
- 血小板计数低于 50,000/mm³
- 总胆红素高于正常上限 2.5 倍以上
- 根据调查员判断，有任何参加研究后会不安全，或者其他干扰研究目的或分析的医学或精神疾病
- 经过 3 次尝试均未通过筛查或入组检查清单测试者

注意：纳入合格的参加者是未来研究达到高保持率的关键。研究的工作人员应该明智招募参加者，而不是根据合格标准招募。那些无法判断是否合格的潜在参加者或不能频繁参加访问的参加者最好不要招募。

4.5.3 HIV 筛选检测

给所有同意参加筛选的人提供 HIV 检测和咨询，即使是被发现不合格的参加者。筛选时应通过 2 种不同的 HIV 快速检测来确认是否感染 HIV，若快检阳性，需加用免疫印记法 (WB) 或者免疫荧光检测法 (IFA) 进行确证 (参见研究方案的附录 II-A 和本手册第 11 章)。筛查时发现 HIV 阳性的参加者，在本研究结束时可用 BED 测定法检测是否有 HIV 新近期感染。

如果现场国家有 FDA 批准的 HIV 快速检测试剂盒，就可以使用。如果现场没有或不容易进口 FDA 批准的 HIV 快速检测试剂，则必须在研究启动之前提供相关可利用试剂盒的信息，以防研究期间试剂盒的变化。非 FDA 批准的快检试剂盒必须在使用前通过当地实验室验证，并且由网络实验室批准。必须使用 FDA 批准的免疫印记法试剂盒 (WB)。

如果两次快检均为阴性，则认为参加者未感染 HIV；不需进一步做 HIV 检测，筛选将继续。如果两次中的任一次快检为阳性，则该参加者不能入组，将为其提供 WB 确证试验和其他支持服务。如果 WB 确证试验为阴性，该参加者可根据研究方案的要求参加再次筛查。对于 HIV 试验阳性者需提供相关的支持服务。主动讨论所有当地提供给吸毒者的卫生保健和药物治疗服务。如果参加者需要，现场工作人员可将其转诊至相关服务机构 (例如参加者在场时给相关机构打电话预约就诊时间)，随访了解参加者是否获得服务。

当 WB 结果阴性或不确定时，参加者如果对研究仍有兴趣可在 30 天后重新参加筛选。到时全部筛选过程将重复一遍，包括两次快检和 WB，如果参加者 HIV 检测均为阴性，则视为合格。

筛选时 HIV 检测的进一步说明可参见本 SSP 第 11 章。在每个现场，所有检测结果需在当地实验室日志表或其他实验室源文件中记录。

4.6 纳入/随机分组

纳入的有效点在于随机分组。 在所有研究现场，纳入的研究对象将平均随机分配到以下两个组之一：1) BUP/NX 替代治疗加上毒品和危险降低咨询，为期一年；或 2) 使用 BUP/NX 进行短期戒毒治疗，再配合第 26 周时的第二次戒毒治疗，加上为期一年的毒品和危险降低咨询。SDMC 将制定和维护研究随机分组计划，以及相关材料，包括 HPTN058 随机分组信封 (图 4-1 和 4-2)

HPTN058 随机分组信封由SDMC运输到每个研究现场。这些信封将按顺序分配给已确定合格并愿意参加研究的参加者。随机分组和研究药物的服用必须在同一天进行。信封必须按次序分配，每个参加者只能给一个信封。一旦某信封分配给一个参加者后，则不能重新分配给其他参加者。

图 4-1 HPTN 058 随机分组信封的样本

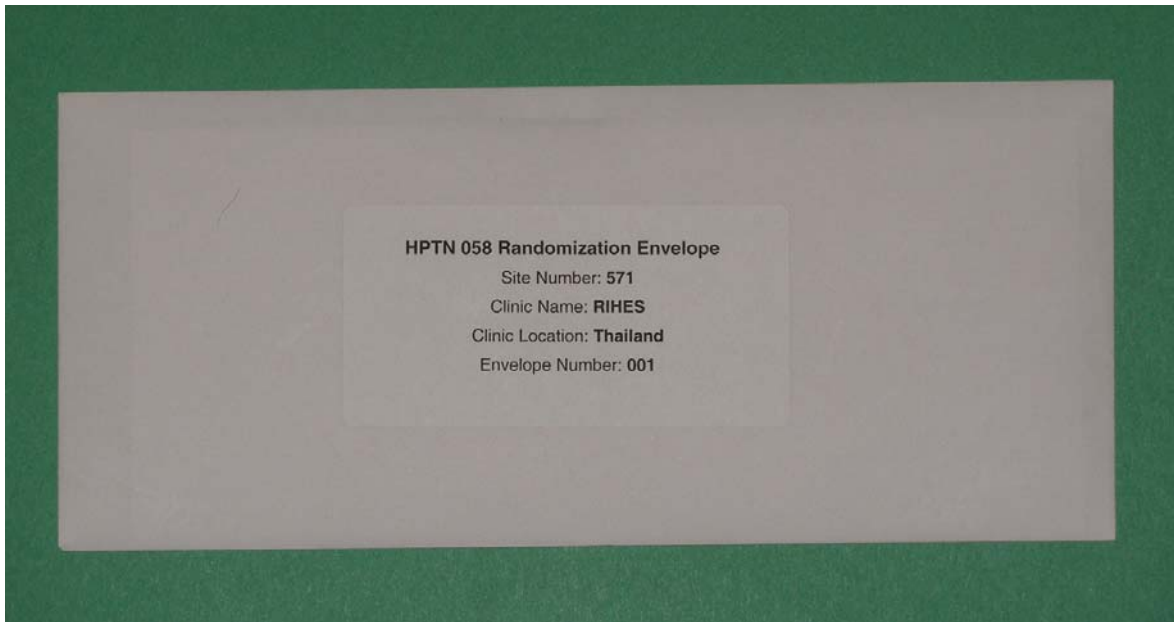
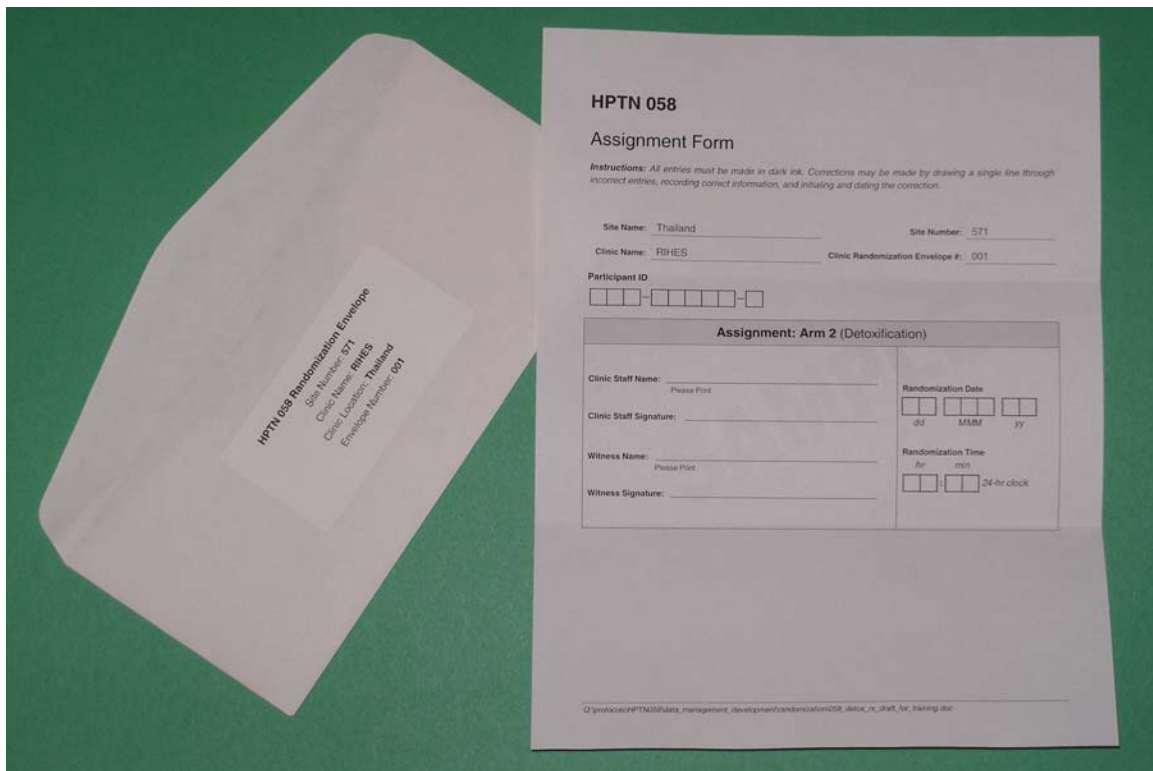


图 4-2 打开后的 HPTN 058 临床随机分组信封的样本



在确认参加者合格后才能进行随机分组，包括 COWS 评估并愿意参加研究。参加者在纳入/随机分组时必须在场。在研究纳入时或随机分组访问前，参加者需提供知情同意书。如果参加者表示他/她最近使用了阿片类药物，或工作人员在签署知情同意的招募当天不能开始导入，则需等待随机分配参加者。如果随机分配的日期与签署纳入知情同意书的日期不同，女性参加者需再次提供尿样进行孕检以确定第一次给药时未怀孕。需审查个人联系信息。

当参加者准备开始首次导入给药时，需实施随机分组的程序包括：

1. 当打开随机分组信封时工作人员和证人必须在场。
2. 获得 HPTN058 的下一个随机分组信封后检查确认为正确的信封，并且此信封没有被打开或篡改过。
3. 打开信封，拿出分配表，确定分配表内的号码和信封表面的号码一致。如果信封内没有分配表或表内的信息有误，则立即联系 SDMC 项目经理。在没有得到 SDMC 指示前不要继续进行随机分组或对其他参加者进行分配
4. 填入 PTID，随机分组日期和时间以完成随机分配表。填入工作人员和证人的名字，并且二者均需表中签名。
5. 根据分配的信封号码填写参加者 PTID 编码，出生日期，分配日期和时间，和门诊点授权临床工作人员姓名的首字母，以记录分配过程在现场 HPTN058 随机分组纳入日志里。
6. 告知分配到治疗组的参加者需遵守访谈相应的程序。
7. 完成纳入/随机分组的 CRF 表 (CRF ENR-1)。

在研究中打开随机分组信封的行为被视为随机分组和纳入的有效行为。一旦临床随机分组信封被打开，则认为参加者已被纳入研究。随机分组信封本身及其内容应作为参加者病历的源文件一部分进行保存。

4.7 筛选和纳入追踪

根据 HPTN 的策略，研究工作人员每周（每周五）要向 CORE 研究方案专家报告一次，包括筛选的 IDUs 人数，合格纳入的人数，和实际纳入的人数。PS 需定期向研究方案小组分发现场报告的自然增长的信息，以便监督自然增长进度。此外，SDMC 需定期报告接收和输入到 DataFax 研究数据库的参加者人数。

在某个研究现场的自然增长期要结束时，需小心管理招募，筛选和纳入过程，以防所有现场的样本量不能超过研究方案限定的 1500 人。尤其在自然增长期的最后 3 个月，必须密

切监督招募过程，并告诉潜在参加者尽管他们通过研究筛选且合格，但在完成纳入过程前也会因为样本量的原因而不被纳入。这也许很难对潜在参加者解释清楚 - 尤其那些很想参加研究的人 - 因此建议所有现场需和当地的社区顾问委员会 (CAB) 成员在研究开始前或开始没多久时，针对该问题讨论相应的对策。

4.8 筛选和纳入场景

4.8.1 筛选时间表/重新筛选

- 参加者在 8 月 1 日完成了他的第一次筛选访问并且符合所有合格标准。他的随机分配时间就定在 8 月 10 日，但是他到 9 月 1 日才回到门诊点，他是否仍满足随机分组的合格标准？

否。潜在参加者必须在首次抽血 HIV 检测的 28 天内进行随机分组。需告知参加者在初次筛查抽血的 30 天后重新进行筛选。

如果他到门诊点进行重新筛选，需重复进行全部的筛选（包括筛选的知情同意过程），但是仍给他分配第一次筛选时的 PTID 号。

- 如果参加者在第一次筛选访问时 HIV 快速阳性，你将怎么做？

提供检测后咨询，并告知自愿者会有后续的确证检测。将血样进行 WB 或者 IFA 和其他实验室检测。现场可选择完成这些可能不合格参加者的病史询问和身体检查，作为当地标准关怀措施的一部分。

参加者在 1 周内回门诊点获得 WB 结果。为不确定结果，你将怎么做？

参加者此次招募不合格。在提供了咨询后，把他转诊到其他相应的医疗机构做进一步的检测。如果参加者仍对本研究有兴趣，可在初次筛查抽血的 30 天后重新筛选。

4.8.2 实验室结果

- 一男性参加者参加了研究筛选，发现他是乙肝患者，你将怎么做？

当参加者回到门诊点进行随机分组访问时，向他提供检查结果，并且继续纳入过程。如果参加者符合该研究的纳入标准，他可能在此次访问中被纳入。被诊断有肝炎的潜在参加者如果其肝功能检测没有超出排除标准的范围则仍为合格，且研究者不认为参加研究会危险。

- 一男性参加者的实验室结果如下：

血红蛋白= 8.5 g/dL

血小板计数= 250,000/mm³

肌氨酸酐 = 0.9 mg/dL
ALT = 25 U/L
总胆红素 = 1.5 mg/dL

该候选人是否符合 HPTN058 的标准?

符合。一男性参加者的血小板，肌酐，总胆红素都在正常范围，符合研究方案规定的标准。他的血红蛋白水平低于平均值（等级 3）但在研究方案规定的男性正常范围内；他有贫血现象，现场应提供给他相应的标准转诊治疗。允许并鼓励进行重新检测。实验室结果将记录于既往慢病史表中。

4.8.3 随机分组访问时不合格

- 一女性参加者在筛选访问时完成了所需评估后，表明她是合格的。在她随机分组的当天，完成了纳入知情同意后，尿孕检为阳性，你将怎么做？

停止所有研究程序。在导入当天，参加者必须为尿孕检阴性。因为一女性参加者尿孕检为阳性，则为不合格，不应参加随机分组。在筛选日志中记录不合格的原因。告知她如果没有怀孕，则 30 天后再重新筛选一次。将其转诊至相关的医疗机构，并给予相应的药物治疗。如果一女性参加者需要，咨询者则需准备提供相应的妊娠和毒品咨询和转诊。

- 一个参加者完成了筛选访问中的所需评估后，表明合格，在他随机分组当天，他说 24 小时内都没有吸毒，但首次 COWS 得分仅为 3 分。你将怎么做？

不必考虑最近一次吸毒情况，根据可见的和客观的戒断症状实施导入。如果 COWS 得分少于 8 分，在 1 小时内重新评估。每隔 1 小时根据观察症状重新评估一次直至得分达到 8 分及以上。如果参加者不想在门诊点等待，则预约第二次随机分组和导入访问。提醒参加者在到门诊点前不要使用任何阿片类药物，以便导入时只有轻微戒断症状。直至 COWS 得分达到 8 分或以上才能实施随机分组。

4.8.4 参加者戒断症状

- 一男性参加者符合所有研究纳入标准。当随机分配至戒毒组后，他决定不继续参加研究，你将怎么做？

鼓励他继续参加本研究，告知两组对研究的重要性，并指出戒毒组可减少毒品使用，并且有相应的咨询和 HIV 检测。如果仍然拒绝，填写终止表（TM-1）。一旦完成随机分组的参加者不可重新筛选。

表 4-2 HPTN 058 筛选和纳入日志样表

现场位置和编码:							
	PTID	参加者 首字母缩写或 姓名	筛选日 期*	合格 ? 是 否	随机分组 日期	未被纳入的理由 (包括所有可使用的 编码).	工作人 员 首字母
1				是 否			
2				是 否			
3				是 否			
4				是 否			
5				是 否			
6				是 否			
7				是 否			
8				是 否			
9				是 否			
10				是 否			
11				是 否			

表 4-2 HPTN 058 筛选和纳入日志样表

12				是 否			
----	--	--	--	--------	--	--	--

* 注意：直至自愿者完成了知情同意才能考虑筛选。

不合格编码

A. 拒绝参加	M. 目前参加了其他 HIV 或毒品使用的研究
B. 不能提供书面知情同意书	N. 对丁丙诺啡或纳洛酮过敏
C. 参加者未满 18 岁	O. 因酒精类，苯二氮平或其他药物（除了烟草）依赖需要立即治疗
D. 妊娠或哺乳	P. 目前除了阿片类药物每月注射其他药物多于 2 次
E. HIV 感染	Q. 精神错乱或认知障碍
F. 未满足 DSM-IV 诊断标准	R. 急性或慢性肾衰
G. 阿片类尿检阴性	S. ALT 值高于正常范围 3 倍及以上
H. 在过去 28 天内毒品注射少于 12 次	T. 男性血红蛋白 < 8g/dL，女性血红蛋白 < 7g/dL
I. 不同意避孕	U. 血小板计数 < 50,000 /mm ³
J. 不提供联系信息	V. 总胆红素 > 正常值 2.5 倍及以上
K. 计划离开当地	W. 被临床医生诊断有医疗或精神疾病
L. 目前参加美沙酮，吗啡，LAAM，纳曲酮或纳美芬的治疗	X. 没有通过知情同意理解程度测试

表 4-3 HPTN 058 知情同意书封页的样本

参加者姓名:	
研究阶段	<input type="checkbox"/> 安全和可行性阶段 <input type="checkbox"/> 主研究
知情同意书讨论的类型:	<input type="checkbox"/> 研究筛选 <input type="checkbox"/> 研究纳入 <input type="checkbox"/> 样品保存 (如果现场需要)
知情同意的讨论日期:	
知情同意的讨论时间:	
完成知情同意的工作人员姓名 (以及本封页) :	
潜在自愿者是否识字?	<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否 ⇒ 若否, 在全程知情同意的过程中 需要有公正的证人在场。参照 SOP 中的关于知情同意说明。
参加者是否留有知情同意书的副本?	<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否, 拒绝接受

注释/注解 (未在其他地方提及) :

表 4-4: 预筛查样表

外展工作人员姓名:

日期:

地点:

	继续筛查	停止筛查
1. 你多大了?	18 岁及以上	小于 18 岁
2. 你注射阿片制剂吗 (包括海洛因、鸦片、美沙酮) ?	如果是, 进行 2a.	否
2a. 一个月注射几次阿片制剂?	每周 3 次	少于每周 3 次
3. 除阿片制剂以外你还注射什么?	否	如果是, 进行 3a
3a. 一个月你注射其他毒品几次?	2 次及以下	2 次以上
4. 你做过 HIV 检测吗?	否	如果是, 进行 4a
4a. 如果是, 结果是什么?	阴性	阳性 (提供适当的当地关怀信息)
	如果检查所有的回答都如本列, 可能是合格的, 提交进入筛查	如果检查所有回答都如本列, 是不合格的, 谢谢他们所花费的时间