

# DEWS 臨床試験

臨床試験の計画および実施：  
世界ドライアイ・ワークショップ（2007年）の  
臨床試験分科委員会による報告

## 要旨

本報告書は、臨床試験全般に関する普遍的なコンセプトならびにドライアイ疾患における治療的介入の研究用に特に計画された臨床試験のその他の問題をまとめたものである。また、本報告書では、そうした臨床試験の後方支援に関するデザインおよび実施に関する提言も行なっている。徴候と症状の関連性の欠如、ならびに対照介入における潤滑剤（プラセボ）効果の可能性など、臨床試験デザインを複雑化させるドライアイ疾患の特性も特定する。環境下での試験および管理された有害環境下での試験の戦略について考察する。

## キーワード

臨床試験, DEWS, ドライアイ, ドライアイワークショップ

Accepted for publication January 2007.

Clinical Trials Subcommittee members: Kazuo Tsubota, MD (Chair); Penny Asbell, MD; Murat Dogru, MD; Desmond Fonn, OD; Gary Foulks, MD (captain); Debra Schaumberg, ScD, OD, MPH; Oliver Schein, MD, MPH; Hitoshi Watanabe, MD.

Proprietary interests of Subcommittee members are disclosed on pages 202 and 204.

Reprints are not available. Articles can be accessed at: [www.tearfilm.org](http://www.tearfilm.org)  
Correspondence in regard to the DEWS Report this chapter should be addressed to Kazuo Tsubota MD, Ophthalmology, Keio University School of Medicine, 35 Shinanomachi, Shinjuku-ku, Tokyo 160-8582, Japan. Tel: 81-3-3353-1211. Fax: 81-3-3352-8703. Email: [tsubota@sc.itc.keio.ac.jp](mailto:tsubota@sc.itc.keio.ac.jp)

▪ 2007 Ethis Communications, Inc. The Ocular Surface ISSN: 1542-0124. (No authors listed). Design and conduct of clinical trials: report of the Clinical Trials Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). 2007;5(2):153-162.

- I. 序文
- II. 臨床試験分科委員会の目標
- III. 臨床試験全般に関するガイドライン
  - A. デザイン
  - B. 選択基準および除外基準
  - C. アウトカム指標
  - D. サンプルサイズ、無作為化およびデータ解析
  - E. 臨床試験の管理
- IV. ドライアイ疾患における臨床試験のガイドライン
- V. ドライアイに関する過去の臨床試験の観察結果
  - A. ドライアイに関する臨床試験の特性
  - B. 評価およびアウトカムのパラメータ
  - C. ドライアイの臨床試験について提示されている特性
- VI. 多施設および国際共同臨床試験の特徴

## I. 序文

ドライアイ疾患の臨床試験は、臨床医、疫学者および生物統計学者、ならびに医薬品などの治療法の規制承認を求める者にとっての課題である。1

本報告書では、臨床試験全般に関する普遍的なコンセプトを概説し、ドライアイ疾患における治療的介入研究に特化した臨床試験に伴う他の問題を検討する。臨床試験データを裏付けるエビデンスのレベルは、修正後のAmerican Academy of Ophthalmology Preferred Practices guideline (米国眼科会議優先業務ガイドライン) に従い、文献目録で特定されている。報告書では、こうした臨床試験の後方支援に関するデザインおよび実施に関する提言も行なっている。

## II. 臨床試験分科委員会の目標

臨床試験分科委員会の目標は、臨床試験全般に関係する文献、手順およびコンセプトを体系的に検討し、ドライアイ疾患に治療的介入を行う臨床試験独自の問題を考察し、さらに臨床試験の適切な実施に関するガイドラインを提示することである。

## III. 臨床試験全般に関するガイドライン

臨床試験を開始する前に、均衡の状態が存在しなければならない。言い換えれば、検討中の特定の介入の有効性に関して、それを被験者の一部に使用しないことを正当化するだけの疑念がなくてはならず、同時に、臨床試験への参加を希望し、参加に適格な残りの被験者に曝露することを正当化するだけの治療の潜在的有効性に関して、十分な信頼がなくてはならない。これらの条件が満たされている場合、有効な結果が得られるように、臨床試験のデザインと実施においてその他多数の問題を検討する必要がある(表1)。重要なプロセスとして、簡潔かつ具体的な試験課題の構築、主要アウトカム指標の特定、必要なサンプルサイズの統計的予測、フォローアップ期間ならびにベースラインおよびフォローアップ評価の具体的スケジュールの特定、試験対象集団の選択、主要アウトカム指標の定義、介入/治療の無作為割付け、割り付けられた介入/治療へのコンプライアンス維持ならびにバランスの取れた高いフォローアップ率達成のための戦略の確立が含まれる。さらに、組織的かつ意思決定のための構造、ならびにデータ収集および患者の安全性モニタリングのための具体的な手順を確立することが重要である。

臨床試験の最も望ましいデザインは、プロスペクティブ、無作為化、二重盲検、プラセボまたは溶媒対照、並行群間試験または交差試験である。その他、受容可能なデザインとして、新規治療法と既に承認されているあるいは一般的に利用されている治療法とを比較する同等性試験または優越性試験が含まれる。これらの臨床試験も、プロスペクティブ、無作為化、盲検試験でなければならない。2-5

並行群間試験は、人口学的および環境的傾向、あるいは活動の比較可能性を提供するのが理想的である。サンプルサイズが十分な場合、無作為化により、治療群間における人口学的な特徴の均等な分布を確保しやすい。1つ以上の人口学的因子(例、性別年齢)に関して特定の懸念がある場合、小規模なブロックに無作為化を行うことで、治療群間におけるこれらの因子の均一な分布を達成できる。残念ながら、通常、この方法の実施は実用的でなく、適格な被験者を見つけるために、多数の患者のスクリーニングを行わなければならない。

通常、交差試験は、対照として患者自身を使うという利点があるが、ドライアイの場合のように、1つの治療効果が別の治療効果より長く持続する可能性が存在する場合に、交絡因子の問題が生じる。また、1つの治療が別の治療を妨害する場合、試験対象の薬剤または治療法の逐次効果が交絡因子になる可能性がある。交差試験は、本来下記の3つを前提とする：

- 1) 治療によって疾患は治癒しない。
- 2) 治療期間の間で持ち越し効果はない。

3) 解析対象とするには、すべての患者がすべての治療期間を完了しなければならない。

並行群間試験と比較した交差試験の利点は、患者間の差異より患者内の差異のほうが小さいという前提に基づいて認識されている。これは必ずしも真実ではない。プラセボ治療のウォッシュアウト期間は、前回の治療の持ち越し効果を排除するために利用できるが、ウォッシュアウト期間の長さは、持ち越し効果を排除するのに十分でなくてはならず、十分な長さというのは、被験薬により、不明または変化すると考えられる。こうした懸念を考慮すると、交差試験における重要な補正デザイン戦略は、被験薬および対照薬の投与順序を無作為化することで、一部の被験者は最初に実薬を服用し、他の被験者は最初に対照薬を服用するようにすることである。

## B. 選択基準および除外基準

臨床試験の完全性を確保するには、適切な選択基準および除外基準が不可欠である。選択基準では、試験する集団を明確に定義するために必要ないくつかの変数を特定する（表2）。これらの基準には、通常、1) 被験者のインフォームド・コンセントを提示する能力、2) 治験実施計画書を順守する能力、および3) 統計的に有意なおよび臨床的に重要な治療効果を示すために十分な疾患の重症度の存在が含まれる。疾患状態の同質性を確保するために、通常は具体的な診断基準が定義され、これにより、より正確な試験が可能になる。

除外基準は、例えば、1) 治療反応と交絡する可能性のある並存疾患のある被験者、2) 治験実施計画書を順守しない、あるいはフォローアップができない可能性のある被験者、ならびに3) 提示されている治療への過敏性または不耐性が分かっている被験者を除外するために利用される（表3）。

選択基準および除外基準を選ぶ場合、治験責任医師は、試験内部での有効性と、対象疾患を有するより大規模な集団に対する有効性の一般化との間の本質的な二律背反性を認識すべきである。選択基準および除外基準の制限を最小限にすれば被験者の募集が容易になり、試験結果を一般化するための基盤が大きくなるが、治療効果は、疾患状態の異質性によって曖昧になると考えられる。

## C. アウトカム指標

治療の比較に使用するアウトカム指標は、臨床イベントまたは代理アウトカム指標のいずれかと考えられる。主要アウトカム指標については、その発生率が試験期間やサンプルサイズを含め、試験デザインの様々な側面に影響すると考えられることから、データ収集の開始前に選択すべきである。一部の臨床試験は、アウトカム変数の事後解析を採用しているが、規制当局は、ピボタル試験におけるそうした解析の受理に消極的なことが多い。ただし、ほとんどの試験において、いくつかの副次的アウトカム指標に関する情報の収集と解析を行うことが適切である。これらにより、対象の治療法の全体的評価に役立つ詳しい情報を提供することができる。

代理アウトカム指標は、疾患の測定可能な特徴で、臨床的意義はあるものの、正確な同定が難しいアウトカム指標を確実に反映しているものである。例えば、comfort dropの必要点眼頻度の測定は、1日に生じる不快感の頻度/長さを定量化した代理的主観的指標と言える。同様に、涙液層浸透圧の客観的代理指標は、涙液サンプルの電導性と考えられる。代理アウトカム指標は、アウトカムをモニタリングする確実かつ適切な指標として検証されなければならないが、徴候と症状の相関が弱く、疾患における変化の客観的エビデンスが必要なドライアイなどの病状においては、特別な価値を持つと考えられる。

## D. サンプルサイズ、無作為化およびデータ解析

臨床試験のサンプルサイズは、試験の主要仮説について統計的検出力の高い解析が可能となる十分な規模とすべきである。また、治療反応を明確化する方法として望ましい、あるいは必要と見なされる場合、サブグループ内での統計的比較を可能にするものでもある。臨床的に有意な治療効果、ならびに統計的有意な効果を検出するために十分なサイズの試験であることが必須である。統計的解析は、試験の規模、デザイン、アウトカム指標および期間に関して、適切でなくてはならない。治療間の特定の違いを検出できる能力は、サンプルサイズおよび治療の違いと直接相関し、アルファレベルおよび可変性と間接的に相関する。主な要素は、試験計画者による臨床的有意差の選択であり、検出可能レベル以上の違いを検出するために必要な患者の数が存在すれば、それを決定することができる。

被験群あるいは対照群への無作為化は、一般に、治療選択バイアスを防ぐために、臨床試験において利用できる最善の戦略である。無作為化の確立には多数の方法がある。現在、研究者の大半は、コンピュータによる無作為化リストを使用しているが、これは試験施設および試験前の特徴（例、疾患の重症度）によってさらに層別化することができる。治療の割付けを行うために使用する無作為化計画の書面での説明を記録する必要がある。この説明には、割付けスケジュールの再現を可能にする十分な詳細が含まれ、割付けプロセスにおいて明確な監査証跡を確立すべきである。

治療の割付けは、患者が試験に正式に登録され、無作為化されるまで、患者、医師および割付けを発表する人物に対して明らかにしない。できれば、試験終了まで、患者および医師に明かさなことが望ましい。これは、診療施設外の人物またはグループが割付けを行ったほうが容易に実行できる。治験責任医師は、管理または評価が必要な無作為化バイアスが、特に小規模な試験において起こりやすいことも認識すべきである。試験群のベースライン特性も多様である可能性があり、規模が大きければ、そうした違いが治療の比較に影響することがある。臨床試験データの解析戦略は、事前に概説し、適切な解析方法を用いて具体的なアウトカム変数形式に対応するものでなければならない。

臨床試験の解析における主な特徴として、「intention-to-treat」の原則の順守がある。これは、試験データの一次解析は、被験者が実際に受けた治療、あるいは治験実施計画書の順守に関わらず、被験者に割付けられた最初の治療に基づいて被験者を分類して実施しなければならないことを意味する（表4）。GCP（医薬品の臨床試験の実施の基準）では、適格な患者および受診の評価は、治療割付けを明らかにする前に、臨床管理者（組織チーム）が行なうよう指示されている。さらに、治験実施計画書および統計解析計画には、どの集団が主要かを記述すべきである。

欠損しているデータへの対応には、統計的手法、例えばlast observation carried forward（直前に計測した値による補完）（LOCF）またはエンドポイント代替を用いることができる。すべての集団から得た有効性および安全性に関する結果が概して一致していることが理想である。ただし、例えば、不十分な有効性や安全性の問題から被験者が試験を中止した場合に、差が生じることがある。治療の交差、コンプライアンスの不良、ならびにフォローアップ不能などが、臨床試験の有効性に対する主な脅威であり、治験実施計画書の順守およびフォローアップをできるだけ完全に確保するために、できる限りの努力をすべきである。フォローアップ不能がある場合、フォローアップ不能患者のイベント発生率に関して、さまざまな仮定の下で一連の解析が行われる。同様に、二次解析では、行った治療、ならびにコンプライアンスの違いを説明できるが、これらは、主要な「intention-to-treat」解析に代わるものではない。

臨床試験に関する基本的解析法は、さまざまな生物統計学の教書などのリソースで説明されている。対象アウトカムを経験した患者の比率の比較に基づいたアウトカム解析は、試験データ解析の一般的な方法である。これらは、通常、フォローアップの強度が2つの治療群において同等で、フォローアップ不能が少なく、治療群のベースライン特性が同等である限り、有効である。

比率の差に関する統計的評価は、フィッシャーの直接確率検定、または適切であればカイ二乗検

定を用いて実施できる。ただし、アウトカムを経験した患者の比率の単純解析では、フォローアップ期間の検討が行われない。このことは、長期間かけて患者の募集が行われ、所定のスケジュールに従ってフォローアップを行うことで、患者のフォローアップ期間に差が生じるといった多くの臨床試験の設定において重要になることがある。こうした試験のデータ解析は、さまざまなフォローアップ期間に対応する統計手法を提供する生命表解析法によって通常行なわれる。ベースライン特性における差の調整は、階層化または多変量解析のいずれかによって行われる。治験責任医師は、統計的有意性を構成するものは何かという問題は複雑であることを認識し、大半の試験が多数のアウトカム指標に基づいてデータを提供していることから、注意してP値の解釈を行なうべきである。これらの統計的比較は、相互依存的であるとは考えられない。複数の比較の適切な調整を検討することが不可欠である。

#### E. 臨床試験の管理

臨床試験の計画と管理は、その成功において特に重要である。大規模多施設共同試験では、組織的構造が望ましい。典型的な組織チャートを図1に示す。

データの誤りや欠損の高リスクを回避するために、臨床試験の実施において、各段階に対する事前の準備および書面による標準化手順が必要である。本章の終わりに引用した付録は、[www.tearfilm.org](http://www.tearfilm.org)で閲覧できる。手順マニュアルを用意すべきである。適切なマニュアルの要素を付録1に示す。6-11

品質保証については、GCP基準を適用する。治験依頼者および治験責任医師用のガイドラインは、付録2に詳述されており、1) 治験依頼者の役割、2) 治験責任医師の役割、3) 臨床および機能的調査研究機関の役割、4) 倫理委員会または個人保護委員会、5) 医薬品規制調和国際会議、ならびに6) 規制ガイドラインなど、規制要件の順守が盛り込まれている。12-30

被験薬に関する治験薬概要書の作成が適切である（付録3）。31

試験対象の医療製品の使用について概説する（付録4）。32-36

有害事象およびその管理について特定する（付録5）。37-43

倫理承認プロセスは、臨床試験審査委員会または試験責任医師に適した指定の治験審査委員会を通じて行なわれる。臨床試験データは、試験およびデータ解析の完了後に公表する。43

#### IV. ドライアイ疾患における臨床試験のガイドライン

ドライアイ疾患の試験に対する一般的な検討事項には、臨床試験全般に当てはまる主要なコンセプトが適用される。ドライアイ疾患の臨床試験には、プロスペクティブ環境下デザインおよびプロスペクティブ負荷デザインを含めることができる。検証する医薬品または介入法について仮定された作用機序に応じた治験実施計画が望ましい。

環境下試験では、プロスペクティブ、無作為化、二重盲検、プラセボ/溶媒対照という特徴を持った上記の一般的なデザインガイドラインを採用すべきである。有効性および安全性を証明するには、十分な試験期間が必要である。

選択および除外基準では、潜在的に反応性のある集団を特定し、平均への回帰または観察バイアスを回避、または最小限にできるものを選択すべきである。このアプローチでは、下記を除外すべきである：1) 医薬品または医療用具の試験対象となる症状以外のドライアイを誘発し得る眼表面の疾患の有無、2) ドライアイを誘発する主要症状以外のドライアイ関連の全身疾患の有無、3) 涙液層、涙液分泌、眼表面に影響する可能性のある全身薬の使用、4) 評価対象の医薬品または医療用具の効果を変化させる局所点眼薬の同時使用または使用歴、5) 屈折矯正手術、眼瞼への入れ墨、眼瞼の手術、角膜手術など、眼科手術歴、6) 試験パラメータに適したマイボーム腺疾患

の有無、7) コンタクトレンズ装用の有無。患者が、試験する医薬品または介入法の作用機序を特に阻害しない潤滑剤による治療を安定的に受けている場合、そのバックグラウンド治療を継続する限りその患者の試験への登録を認めても良い。ただし、バックグラウンド治療の状況は監視する必要がある。

サンプルのサイズは、有効な統計解析、ならびに必要なに応じたサブグループの統計的比較が可能な規模にするべきであり、試験の結論を裏付ける統計的検出力を持つべきである。試験の結論が2つの治療群間で同等の場合、臨床的有意差を検出できる試験の検出力を検討することが重要である。通常、最低80%の検出力 ( $\beta$ ) が必要とされる。試験結果が肯定的または否定的な治療反応に歪曲されないように、疾患の重症度レベルを認識し、均等に配分するべきである。被験者が試験計画を順守し、試験を完了できる能力を確認する。

管理された有害環境 (CAE) デザインは、臨床試験中の環境、被験者の活動、あるいはその両方の組み合わせの管理に利用され、ドライアイの臨床症状および徴候を悪化させるストレス性の環境を提供する。<sup>44</sup>

このようなストレス試験は、短期的薬理学的影響の同定において特に有効である。湿度、温度および気流は、モニタリングおよび操作し得る環境変数である。活動としては眼を使うタスクが含まれ、瞬眼率および涙液層安定性をモニタリングすることができる。試験デザインには、プロスペクティブ、無作為化、(可能な範囲での) 盲検化、比較対照試験の特徴を含める。環境負荷の条件に対して予想される患者の適応力を認識するには、データ解析における補正調整が必要である。<sup>45, 46</sup>

負荷環境への初期反応に基づいて患者集団を選択する場合、そのような選択により、ドライアイ集団全体に対する試験結果の一般化の可能性が低下すると考えられる。

## V. ドライアイに関する過去の臨床試験の観察結果

### A. ドライアイに関する臨床試験の特性

症状および徴候の間の密接な関係が観察された試験もあれば、そうでない試験もあった。大半の薬剤に関する試験では、徴候と症状の不一致が認められた。<sup>47-76</sup>

ドライアイ疾患の局所治療を評価したほとんどの臨床試験において、外見上顕著なプラセボまたは溶媒反応が存在した。<sup>1</sup>

プラセボ効果は、症状を評価した多数の試験で観察されているが、ドライアイの臨床試験において観察された客観的パラメータについても、顕著なプラセボ反応が認められた。この顕著なプラセボ反応の理由は不明であるが、平均への回帰によって一部説明できる。過去の臨床試験の大半では、登録基準をアウトカム指標における重症度の最低レベルに設定していた。この方法により、測定可能な効果を証明できる重症度のレベルが確保されたが、平均への回帰も起こりやすくなった。

局所投与対照薬の保湿および潤滑効果も、ドライアイ疾患の症状をベースラインより改善させたと考えられる。試験に参加するだけで、コンプライアンスが向上することが証明されている。<sup>3, 5</sup> 治療への無作為化の後、対照群と実薬群の双方で観察された改善は、被験者および観察者が、提示された治療に望ましい効果を期待し、それを望んでいることを反映したものと考えられる。この現象は「無作為化への期待」と呼ばれ、割り付けられたいずれかの治療に対する反応に影響すると思われる。

### B. 評価およびアウトカムのパラメータ

文献のレビューにより、シルマー試験、涙液層破壊時間 (TFBUT)、生体染色点数、および不快な症状が、ドライアイの臨床試験で使用される最も一般的なエンドポイントであることが判明した。また、涙液代用品、抗炎症薬、分泌促進薬などの被験薬の性質によって、試験ごとにさまざま

なマーカーが使用されている。このレビューの結果、涙液代用品を使う試験の試験期間は6～8週間、抗炎症薬や分泌促進薬の場合はそれより長い8～12週間（3～12ヶ月のフォローアップ期間を伴う）と、比較的短期間であることが示された。

上記のエンドポイント以外に、抗炎症薬を使用した試験では、インプレッション・サイトロジー（杯細胞の数、上皮形態、HLA DR、CD3、4、8、40、Apo2.7の発現およびサイトカイン・プロファイル）を含む検査、バイオマーカーおよびエンドポイントが使用された。分泌促進薬の試験では、浸透圧、MUC 1、2、4および5AC mRNAの発現も観察された。上記の一般的なエンドポイント以外に、ゴーグルや涙点プラグなど、涙液の保持に関わる用具に関する試験では、涙液クリアランス率、涙液浸透圧およびtear functional index (TFI)、ならびに環境の湿度および温度の標準化が考慮された。これらのパラメータは、1) 人口涙液47-52、2) コルチコステロイド53, 54 およびサイクロスポリン55-61を含む抗炎症薬、3) 自己血清62-66 や水分67-72 およびムチン73-78などの分泌を刺激する分泌促進薬、4) 医療用具79-86、およびその他の治療87-88の評価に使用されている。

### C. ドライアイの臨床試験について提示されている特性

ドライアイ臨床試験の選択基準では、提案されている治療または介入の作用機序に基づき、治療または介入が有効性を示すと考えられる潜在的な反応集団を特定すべきである。選択および除外基準では、交絡変数および平均への回帰を回避または最小限にする特定の集団を選択すべきである。除外基準については、上記のセクションIVに詳述している。

試験する医薬品または介入の作用機序に応じた治験実施計画書が最適である。アウトカム変数は、試験する医薬品または介入の作用機序に合致するように選択すべきである。分科委員会は、技術の継続的な発展に応じて、今後の試験には疾患状態のバイオマーカーおよび/または代理マーカーを選択するよう強く推奨するが、そうした代理マーカーのバリデーションが必要なことを認識している。例えば、涙液浸透圧の上昇は、ドライアイのマーカーとして確立されており、測定には、複数の方法がある。

代理マーカーには、直接マーカーと相関マーカーがある。直接代理マーカーとは、涙液浸透圧の指標としての涙液の伝導性など、一次マーカーと同じ物理的・化学的特性から派生したものである。相関代理マーカーとは、炎症マーカーとしての1つの炎症サイトカインレベルなど、一次マーカーと相関関係があるが、他の機序によっても生成されるマーカーである。

ドライアイ疾患では、徴候または症状の可変性が、特定の時点での環境または眼を使うタスクによって大きく影響される可能性があり、疾患の活動性に関する確実かつ持続的な代理マーカーの測定値を特定の治療または介入の有効性を測る妥当な指標と見なすべきである。アウトカム指標は、十分な正確性と再現性を伴い測定できるものとするべきである。主要アウトカムパラメータの測定は、十分に検証された試験によって行われるべきである。これは、疾患の臨床徴候および代理指標ならびに不快感や視覚障害という症状にも当てはまる。89-96  
主要アウトカム変数とは、有効なアウトカム解析の症状または徴候と考えられるが、国によっては、規制当局の承認に双方が必要な場合がある。症状は、視覚的アナログ評価スケール (VAS) やリッカートスコアなどの十分に確立されたスコアシステムによってグレード付けが行なわれるべきである。2, 97

ドライアイの臨床試験において、プラセボおよび溶媒に対する顕著な反応を認識したことから、分科委員会は、いくつかの事項について観察を行なった。本質的に潤滑効果を欠く真のプラセボ

がなかったことから、非治療群の設定を考慮し得る。こうしたデザインには、治験審査委員会による制限の可能性があり、患者がアウトカムに交絡する可能性のある一般薬の潤滑剤を間欠的に使用する傾向もあるが、こうしたデザインの検討には利点がある。こうした治験実施計画がない場合、分科委員会は、1) 治療の開始を治験責任医師と被験者の双方に公表しない無作為化盲検、または2) すべての患者にまず実薬を投与し、次に溶媒に無作為化する離脱試験の検討を提案する。こうしたデザインの利点のひとつとして、すべての被験者が試験のある時点で実薬を投与されることで、被験者が十分にデザインされた試験への参加に積極的になることが挙げられる。

分科委員会は、下記のアウトカムパラメータを含めるよう提言する：

1. 視覚機能の客観的指標（例、機能的視力）
2. 涙液の量および生成量の同定（例、シルマー試験またはフルオレセイン希釈試験）
3. 涙液層安定性の同定（例、フルオレセインTFBUTまたはビデオケラトグラフィーなどの非侵襲的TFBUT用具による涙液層破壊時間） 96
4. 涙液組成の測定（例、浸透圧、特定の蛋白質含有量の同定、または涙液に含まれる炎症メディエータの測定）
5. 眼表面の完全性の測定。  
眼表面の完全性の同定は、現段階では、フルオレセインおよびリサミングリーン、ならびにローズベンガルを用いた眼表面の染色が最適であるということで意見が一致しているが（適切な濃度に関する問題およびバリアフィルターの使用については、診断方法分科委員会の報告書のパラメータを参照）98、こうした評価の限界が過去の臨床試験において記録されている。58, 69, 76  
標準化されたグレード付けシステムでは、角膜と結膜の染色を個別にグレード付けし、個々の領域のスコア、ならびに各領域を組み合わせたスコアを分析用に記録する（適切なグレード付けシステムについては、診断方法分科委員会の報告書を参照）。98  
グレード付けシステムでは、健常被験者でも起こり得る、角膜の下鼻側（inferonasal）四分円の、1点または2点の染色は許容すべきである。99-107  
結膜の小丘および半月襞の染色は、健常被験者の大半に生じるため、計数しない。101

特定の治験実施計画におけるアウトカム指標として利用できるその他の検査として、インプレッション・サイトロジーおよびフロー・サイトメトリーが含まれる（選択した試験に関しては、適切な方法および染色手順についての診断方法分科委員会報告書のパラメータを参照）。98  
涙液層安定性の測定、涙液メニスカス量の測定、あるいは眼表面の保護および上皮浸透圧の測定における技術の進歩により、将来的には、涙液層の機能および眼表面の完全性をより正確に判断できるようになると考えられる。しかし、現時点では、臨床試験においてそれらの妥当性は十分に検証されていない。

涙液層の異常、眼表面の損傷、および機能低下に関する複数の臨床パラメータを使った多因子疾患のアウトカム解析では、疾患重症度の総合指数が利用できると考えられる。このアプローチは、コンセンサス開発された疾患重症度を示す複数の記述子評価のためのAmerican Congress of Rheumatology (ACR) 指数 (ACR50およびACR70) を用いて、リウマチ疾患の評価に利用されてきた。現在、ドライアイ疾患におけるこうした総合指数の評価は不十分であり、検証済みの指数はない。委員会は、ドライアイ疾患を評価するためのこうした指数の開発と検証を必要かつ今後考慮すべき分野と見なしている。

適切かつ慎重に計画された統計解析は、臨床試験データの評価において不可欠である。解析戦略は、臨床試験用に選択された主要アウトカム変数に左右されるため、データ収集の開始前に選択しなければならない。データの一次解析に際しintention-to-treat解析の一般原則が順守されなければならない。

## VI. 多施設および国際共同臨床試験の特徴



分科委員会は、各国の施設で利用される基準の開発を提案している。こうした国際共同試験の検討において重要となるのが、統一された用語の使用である。そのためには、明確化かつ正確化を期すため翻訳および逆翻訳を行なう必要がある。用語法における文化的または民族的含蓄または含意を解明する必要がある。測定およびデータの記録に関する標準的な手順を用いてアウトカム変数を一貫して解釈すべきである。検査手順は、標準化された試薬、標準化された手順、ならびに一貫した結果の記録法を用いた統一的なものとするべきである。治験責任医師、治験コーディネータおよび技術者の認可を含め、データ収集者および観察者の技術的レベルを維持する必要がある。集団の違い（人種、民族性、気候）に関連するバイアスを低減させるための取り組みを行うべきである。

以下の付録は、[www.tearfilm.org](http://www.tearfilm.org)で入手できる：

- 付録1 手順説明書の概要
- 付録2 医薬品の臨床試験の実施の基準に関するガイドライン
- 付録3 被験薬に関する治験薬概要書の記述
- 付録4 被験薬の使用
- 付録5 有害事象および管理の問題

## REFERENCES

(Parenthetical codes following some references indicate level of evidence according to the American Academy of Ophthalmology Preferred Practices guidelines.)

1. Foulks GN. Challenges and pitfalls in clinical trials of treatments for dry eye. *Ocul Surf* 2003;1:21-36
2. Chow SC, Liu J-P. Design and analysis of clinical trials: concept and methodologies. John C Wiley and Co, New York, 1998. pp5,6,180
3. Hrobjartsson A, Gotzsche PC. Is the placebo powerless? An analysis of clinical trials comparing placebo with no treatment. *N Engl J Med* 2001;345:1277-8
4. Weihrauch TR, Gauler TC. Placebo—efficacy and adverse effects in controlled clinical trials. *Arzneimittel-Forschung* 1999;49:385-93
5. Shapiro AK, Shapiro E. The powerful placebo. Johns Hopkins University Press, Baltimore, 1997, p149
6. Belorgey C, Demarez JP, Jaillon P, Giens XVII. Good clinical practice in clinical trials: training physicians, incentives to apply good clinical practice and assessment of compliance. *Therapie* 2002;57:339-46
7. Bohaychuk W, Ball G. Conducting GDP-compliant clinical research. Chichester, John Wiley and Sons: 1999
8. Bohaychuk W, Ball G. Standard operating procedures for clinical research personnel. *Quality Assurance J Part* 1, 1998;3:137-50. Part 2, 2000;4:31-46. Part 3, 2000;4:95-106. Part 4, 2000;4:151-68. Part 5, 2000;4:211-23. Part 6, 2001;5:37-47. Part 7, 2001;5:91-112. Part 8, 2001;5:163-73. Part 9, 2001;5:221-40. Part 10, 2002;6:23-32. Part 11, 2002;6:33-43. Part 12, 2002;6:103-11. Part 13, 2002;6:187-95. Part 14, 2002;6:235-44. Part 15, 2003;7:41-9. Part 16, 2003;7:100-12
9. Gerlis L. Sample standard operating procedures for good clinical practice. Richmond, PJB Publications, 1988
10. Spriet A, Dupin-Spriet T. Evaluation des thérapeutiques, in Herve P, Rifle G, Vuitton DA, et al (eds). *Transplantation d'organes et greffes de tissus*. Paris, INSERM, John Libbey, 1994;77-97
11. Spriet A, Dupin-Spriet T, Simon P. *Methodology of clinical drug trials*. Basel, Karger, 1994
12. DeAngelis C, Fontanarosa PB, Flanagin A. Reporting financial conflicts of interest and relationships between investigators and research sponsors. *JAMA* 2001;286:89-91

13. Decoster G, Wahl M. Insuring subjects in clinical trials: sponsors need to work through a regulatory maze. *Appl Clin Trials* 1998;7:30-6
14. Dupin-Spriet T, Spriet A. Des essais cliniques pour un dossier international. Quelles difficultes? *STP Pharma Pratiques* 1993;3:1-5
15. European Parliament and Council of the European Union. Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use. *Official Journal of the European Communities* L 15. 2001;L121/34-44/34-44.
16. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Explanatory note and comments to the ICH harmonized tripartite guideline E6: Note for Guidance on Good Clinical Practice (CPMP/ICH/135/95, CPMP/768/97. 8 September 1997
17. European Commission Enterprise Directorate-General. The rules governing medicinal products in the European Union. Volume 4, Good Manufacturing Practices, Annex 13, Manufacture of investigational medicinal products. July 2003
18. Horton R. Conflicts of interest in clinical research: opprobrium or obsession? *Lancet* 1997;349:1112-3
19. Hvidberg EF. Achieving investigator compliance. *Drug Information J* 1993;27:1107-10
20. Imada S. An update on good clinical practice legislation in Japan. *Quality Assurance J* 1998;3:37-42
21. Inoue K, Hasebe S. The quality assurance and quality control issue for sponsors on GCP compliance in Japan. *Quality Assurance J* 1999;3:65-9
22. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH topic E3. Structure and content of clinical study report. November 1995
23. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH topic E6. Note for guidance on good clinical practice. July 1996
24. International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use. ICH topic E9. Statistical principles for clinical trials. February 1998
25. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH topic S4A. Note for guidance on duration of chronic toxicity in animals (rodent and non rodent toxicity testing) . November 1998
26. European Agency for Evaluation of Medicinal Products. ICH topic M3(M). Note for guidance on non-clinical safety studies for the conduct of human clinical trials for pharmaceuticals. November 2000
27. Lacombe D. Insuring international clinical trials. An academic viewpoint. *Appl Clin Trials* 1998;7:24-9
28. Moses H, Martin JB. Academic relationships with industry. A model for biomedical research. *JAMA* 2001;285:933-5
29. US Code of Federal Regulations. Title 21: Food and Drugs. Part 50: Protection of human subjects. Part 56: Institutional review boards. Part 312: Investigational new drug application. April 2003
30. US Food and Drug Administration. Guidance for industry. Financial disclosure by clinical investigators. March 20, 2001
31. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH topic E6. Good clinical practice

consolidated guideline. Section 7: Investigator's brochure. July 1996

32. Dupin-Spriet T, Spriet A. Les bonnes pratiques de fabrication des médicaments pour essai clinique, in *Medicament, Ethique et Realite Industrielle. La réglementation pharmaceutique—Principes et philosophie*. Paris, Editions de Sante 1996

33. International Air Transport Association. IATA dangerous goods regulations 44th edition, 2003

34. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH topic Q1A (R2). Stability testing of new drug substances and products. August 2003

35. Lantz RJ Jr. Stability aspects of clinical supplies and scale-up studies. *Drug Development Industrial Pharmacy* 1984;10:1425-32

36. US Food and Drug Administration. Center for Drugs and Biologics. Office of Drug. Department of Health and Human Services. Guideline for submitting documentation for the stability of human drugs and biologics. Rockville, Food and Drug Administration, 1987

37. Begaud B, Evreux JC, Jouglard J, Lagier G. [Imputation of the unexpected or toxic effects of drugs. Actualization of the method used in France]. *Therapie* 1985;40:111-8

38. European Commission Enterprise Directorate-General. Detailed guidance on the European database of suspected unexpected serious adverse reactions (Eudravigilance—clinical trial module). April 2003

39. European Commission Enterprise Directorate-General. Detailed guidance for the request for authorization of a clinical trial on a medicinal product for human use to the competent authorities, notification of substantial amendments and declaration of the end of the trial. April 2003

40. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH topic E2A. Clinical safety data management: definitions and standards for expedited reporting: availability, notice. November 1994

41. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH topic E2B (M). Maintenance of the ICH guideline on clinical safety data management: data elements for transmission of individual case safety reports. February 2001.

42. Karch FE, Lasagna L. Toward the operational identification of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1977;21:247-54

43. US Code of federal regulations title 21, volume 5. Part 312 Investigational New Drug application. Subpart B Section 312.32 IND safety reports.

44. Ousler G, Gomes PJ, Welch D, Abelson MB. Methodologies for the study of ocular surface disease. *Ocul Surf* 2005;3:143-54

45. Ousler GW 3rd, Abelson MB, Nally LA, et al: Evaluation of time to 'natural compensation' in normal and dry eye subject populations during exposure to a controlled adverse environment. *Adv Exp Med Biol* 2002;506 (PtB):1057-63

46. Abelson MB, Ousler GW3rd, Nally LA, et al: Alternative reference values for tear film break up time in normal and dry eye populations. *Adv Exp Med Biol* 2002;506(Pt B):1121-5

47. Lopez Bernal D, Ubels JL. Quantitative evaluation of the corneal epithelial barrier: effect of artificial tears and preservatives. *Curr Eye Res* 1991;10:645-56 (LA1)

48. Lopez Bernal D, Ubels JL. Artificial tear composition and promotion of recovery of the damaged corneal epithelium. *Cornea* 1993;12:115-20 (LA1)

49. Gilbard JP, Farris RL. Tear osmolarity and ocular surface disease in keratoconjunctivitis sicca. *Arch Ophthalmol* 1979;97:1642-6 (LA1)

50. Christensen MT, Cohen S, Rinehart J, et al. Clinical evaluation of an HP-guar gellable lubricant eye drop for the relief of dryness of the eye. *Curr Eye Res* 2004;28:55-62 (LA1)
51. Sand BB, Marner K, Norn MS. Sodium hyaluronate in the treatment of keratoconjunctivitis sicca. A double masked clinical trial. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1989;67:181-3 (LA1)
52. Nelson JD, Farris RL. Sodium hyaluronate and polyvinyl alcohol artificial tear preparations. A comparison in patients with keratoconjunctivitis sicca. *Arch Ophthalmol* 1988;106:484-7 (LA1)
53. Pflugfelder SC, Maskin SL, Anderson B, et al. A randomized, double-masked, placebo-controlled, multicenter comparison of loteprednol etabonate ophthalmic suspension, 0.5%, and placebo for treatment of keratoconjunctivitis sicca in patients with delayed tear clearance. *Am J Ophthalmol* 2004;138:444-57 (LA1)
54. Avunduk AM, Avunduk MC, Varnell ED, Kaufman HE. The comparison of efficacies of topical corticosteroids and nonsteroidal anti-inflammatory drops on dry eye patients: a clinical and immunocytochemical study. *Am J Ophthalmol* 2003;136:593-602 (LA1)
55. Gunduz K, Ozdemir O. Topical cyclosporin treatment of keratoconjunctivitis sicca in secondary Sjogren's syndrome. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1994;72:438-42 (LA1)
56. Laibovitz RA, Solch S, Andriano K, et al. Pilot trial of cyclosporine 1% ophthalmic ointment in the treatment of keratoconjunctivitis sicca. *Cornea* 1993;12:315-23 (LA1)
57. Stevenson D, Tauber J, Reis BL. Efficacy and safety of cyclosporin A ophthalmic emulsion in the treatment of moderate-to-severe dry eye disease: a dose-ranging, randomized trial. The Cyclosporin A Phase 2 Study Group. *Ophthalmology* 2000;107:967-74 (LA1)
58. Sall K, Stevenson OD, Mundorf TK, Reis BL. Two multicenter, randomized studies of the efficacy and safety of cyclosporine ophthalmic emulsion in moderate to severe dry eye disease. CsA Phase 3 Study Group. *Ophthalmology* 2000;107:631-9 (LA1)
59. Kunert KS, Tisdale AS, Gipson IK. Goblet cell numbers and epithelial proliferation in the conjunctiva of patients with dry eye syndrome treated with cyclosporine. *Arch Ophthalmol* 2002;120:330-7 (LA1)
60. Brignole F, Pisella PJ, De Saint Jean M, et al. Flow cytometric analysis of inflammatory markers in KCS: 6-month treatment with topical cyclosporin A. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:90-5 (LA1)
61. Kunert KS, Tisdale AS, Stern ME, et al. Analysis of topical cyclosporine treatment of patients with dry eye syndrome: effect on conjunctival lymphocytes. *Arch Ophthalmol* 2000;118:1489-96 (LA1)
62. Poon AC, Geerling G, Dart JK, et al. Autologous serum eyedrops for dry eyes and epithelial defects: clinical and in vitro toxicity studies. *Br J Ophthalmol* 2001;85:1188-97 (LB2)
63. Tananuvat N, Daniell M, Sullivan LJ, et al. Controlled study of the use of autologous serum in dry eye patients. *Cornea* 2001;20:802-6 (LA2)
64. Kojima T, Ishida R, Dogru M, et al. The effect of autologous serum eye-drops in the treatment of severe dry eye disease: a prospective randomized case-control study. *Am J Ophthalmol* 2005;139:242-6 (LA1)
65. Noble BA, Loh RS, MacLennan S, et al. Comparison of autologous serum eye drops with conventional therapy in a randomised controlled crossover trial for ocular surface disease. *Br J Ophthalmol* 2004;88:647-52 (LA1)
66. Tsubota K, Goto E, Fujita H, et al. Treatment of dry eye by autologous serum application in Sjogren's syndrome. *Br J Ophthalmol* 1999;83:390-5 (LB2)

67. Gilbard JP, Rossi SR, Heyda KG, Dartt DA. Stimulation of tear secretion by topical agents that increase cyclic nucleotide levels. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1990;31:1381-8 (LA1)
68. Gilbard JP, Rossi SR, Heyda KG, Dartt DA. Stimulation of tear secretion and treatment of dry-eye disease with 3-isobutyl-1-methylxanthine. *Arch Ophthalmol* 1991;109:67:2-6 (LA1)
69. Tauber J, Davitt WF, Bokosky JE, et al. Double-masked, placebo-controlled safety and efficacy trial of diquafosol tetrasodium (INS365) ophthalmic solution for the treatment of dry eye. *Cornea* 2004;23:784-92 (LA1)
70. Mundasad MV, Novack GD, Allgood VE, et al. Ocular safety of INS365 ophthalmic solution: a P2Y(2) agonist in healthy subjects. *J Ocul Pharmacol Ther* 2001;17:173-9
71. Yerxa BR, Mundasad M, Sylvester RN, et al. Ocular safety of INS365 ophthalmic solution, a P2Y2 agonist, in patients with mild to moderate dry eye disease. *Adv Exp Med Biol* 2002;506(Pt B):1251-7 (LB2)
72. Fujihara T, Murakami T, Fujita H, et al. Improvement of corneal barrier function by the P2Y(2) agonist INS365 in a rat dry eye model. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:96-100
73. Fujihara T, Murakami T, Nagano T, et al. INS365 suppresses loss of corneal epithelial integrity by secretion of mucin-like glycoprotein in a rabbit short-term dry eye model. *J Ocul Pharmacol Ther* 2002;18:363-70
74. Yerxa BR, Douglass JG, Elena PP, et al. Potency and duration of action of synthetic P2Y2 receptor agonists on Schirmer scores in rabbits. *Adv Exp Med Biol* 2002;506(Pt A):261-5
75. Nakamura M, Endo K, Nakata K, Hamano T. Gefarnate stimulates secretion of mucin-like glycoproteins by corneal epithelium in vitro and protects corneal epithelium from desiccation in vivo. *Exp Eye Res* 1997;65:569-74 (LA1)
76. Hamano T. Dry eye treatment with eye drops that stimulate mucin production. *Adv Exp Med Biol* 1998;438:965-8 (LA2)
77. Jumblatt JE, Cunningham LT, Li Y, Jumblatt MM. Characterization of human ocular mucin secretion mediated by 15(S)-HETE. *Cornea* 2002;21:818-24 (LA1)
78. Jackson RS 2nd, Van Dyken SJ, McCartney MD, Ubels JL. The eicosanoid, 15- (S) - HETE, stimulates secretion of mucin-like glycoprotein by the corneal epithelium. *Cornea* 2001;20:516-21 (LA1)
79. Tuberville AW, Frederick WR, Wood TO. Punctal occlusion in tear deficiency syndromes. *Ophthalmology* 1982;89:1170-2 (LA1)
80. Willis RM, Folberg R, Krachmer JH, Holland EJ. The treatment of aqueous-deficient dry eye with removable punctal plugs. A clinical and impression-cytologic study. *Ophthalmology* 1987;94:514-8 (LA1)
81. Yen MT, Pflugfelder SC, Feuer WJ. The effect of punctal occlusion on tear production, tear clearance, and ocular surface sensation in normal subjects. *Am J Ophthalmol* 2001;131:314-23 (LA1)
82. Balaram M, Schaumberg DA, Dana MR. Efficacy and tolerability outcomes after punctal occlusion with silicone plugs in dry eye syndrome. *Am J Ophthalmol* 2001;131:30-6 (LA1)
83. Tsubota K, Yamada M, Urayama K. Spectacle side panels and moist inserts for the treatment of dry-eye patients. *Cornea* 1994;13:197-201 (LA2)
84. Tsubota K. The effect of wearing spectacles on the humidity of the eye. *Am J Ophthalmol* 1989;108:92-3 (LA2)
85. Gresset J, Simonet P, Gordon D. Combination of a side shield with an ocular moisture chamber. *Am J Optom Physiol Opt* 1984;61:610-2 (LA2)

86. Korb DR, Greiner JV, Glonek T, et al. Effect of periocular humidity on the tear film lipid layer. *Cornea* 1996;15:129-34 (LA2)
87. Sommer A. Treatment of corneal xerophthalmia with topical retinoic acid. *Am J Ophthalmol* 1983;95:349-52 (LA1)
88. Nelson JD, Gordon JF. Topical fibronectin in the treatment of keratoconjunctivitis sicca. Chiron Keratoconjunctivitis Sicca Study Group. *Am J Ophthalmol* 1992;114:441-7 (LA1)
89. Begley CG, Chalmers RL, Abetz L, et al. The relationship between habitual patient-reported symptoms and clinical signs among patients with dry eye of varying severity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:4753-61 (LA1)
90. Begley CG, Caffery B, Chalmers RL, Mitchell GL. Dry Eye Investigation (DREI) Study Group. Use of the dry eye questionnaire to measure symptoms of ocular irritation in patients with aqueous tear deficient dry eye. *Cornea* 2002;21:664-70 (LA1)
91. Nichols KK, Begley CG, Caffery B, Jones LA. Symptoms of ocular irritation in patients diagnosed with dry eye. *Optom Vis Sci* 1999;76:838-44 (LA1)
92. Schein OD, Tielsch JM, Munoz B, et al. Relation between signs and symptoms of dry eye in the elderly. A population-based perspective. *Ophthalmology* 1997;104:1395-401 (LA1)
93. Bjerrum KB. Test and symptoms in keratoconjunctivitis sicca and their correlation. *Acta Ophthalmol Scand* 1996;74:436-41 (LA1)
94. Bowman SJ, Booth DA, Platts RG, et al; UK Sjogren's Interest Group. Validation of the Sicca Symptoms Inventory for clinical studies of Sjogren's syndrome. *J Rheumatol* 2003;30:1259-66 (LA1)
95. Nichols KK. Patient-reported symptoms in dry eye disease. *Ocul Surf* 2006;4:137-14596. de Paiva CS, Lindsey JL, Pflugfelder SC. Assessing the severity of keratitis sicca with videokeratoscopic indices. *Ophthalmology* 2003;110:1102-9 (LA1)
97. [www.socialresearchmethods.net/kb/scallik.htm](http://www.socialresearchmethods.net/kb/scallik.htm) (Accessed July 24, 2006).
98. (No authors listed). Methodologies to diagnose and monitor dry eye: report of the Diagnostic Methodology Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). *Ocul Surf* 2007;5:108-152
99. Bron AJ, Evans VE, Smith JA. Grading of corneal and conjunctival staining in the context of other dry eye tests. *Cornea* 2003;22:640-50
100. Norn MS: Vital staining of Cornea and conjunctiva. *Acta Ophthal* 1972;Supp 113:3-66
101. Norn MS. Lissamine green vital staining of Cornea and conjunctiva. *Acta Ophthalmol* 1973;51:483-91
102. Norn MS. Vital staining of Cornea and conjunctiva. *Acta Ophthal (Kbh)* 1962;40:389-401
103. Norn MS. External eye: methods of evaluation. Copenhagen, Scriptor, 1974:51-5
104. Korb DR, Korb JM: Corneal staining prior to contact lens wearing. *J Am Optom Assn* 1970;41:228-32
105. Schwallie JD, McKenney CD, Long WD, McNeil A. Corneal staining patterns in normal non-contact lens wearers. *Optom Vis Sci* 1997;74:92-8
106. Josephson JE, Caffery BE. Corneal staining characteristics after sequential instillations of fluorescein. *Optom Vis Sci* 1992;69:570-3
107. Caffery BE, Josephson JE. Corneal staining after sequential instillation of fluorescein over 30 days. *Optom Vis Sci* 1991;68:881-9