

临床试验的设计和操作： 国际干眼病专题研究会 (2007) 临床试验子委员会报告

摘要： 本报告总结了一些普遍性概念，涉及一般临床试验以及从属于临床试验（针对干眼病治疗干预研究量身定制的试验）的其它问题。本报告还对这些试验的逻辑设计和实施提出了建议。它指出了干眼病的特征，这些特征使临床试验设计复杂化，如缺乏征象和症状之间的相关关系，以及对照干预可能具有润眼（安慰剂）作用等。此外，它还分析了环境试验和受控不良环境试验的策略。

关键词： 临床试验，DEWS，干眼病，干眼病专题研究会

I. 简介

干眼病的临床试验，对于临床医生、流行病学家和生物统计学家，以及那些寻求药物或其它治疗方案的法律批准的人员而言，都是一项挑战。¹本报告总结了一般临床试验的一些普遍概念，并关注那些从属于临床试验（针对干眼病治疗干预研究量身定制的试验）的其它问题。在参考书目中，根据修订的美国眼科学会优选规程，确定了支持临床试验资料的证据水平。本报告还对这些试验的逻辑设计和实施提出了建议。

供 2007 年 1 月出版。

临床试验子委员会成员： Kazuo Tsubota, 医学博士（主席）； Penny Asbell, 医学博士； Murat Dogru, 医学博士； Desmond Fonn, 视光学博士； Gary Foulks, 医学博士（主席）； Debra Schaumberg, 理学博士，视光学博士，公共卫生硕士； Oliver Schein, 医学博士，公共卫生硕士； Hitoshi Watanabe, 医学博士。

子委员会成员的财务/所有权信息在第 202 和 204 页上披露。

不提供重印，通过网站 www.tearfilm.org 可访问这些论文

有关 DEWS 报告本章内容的信件，请邮寄到 Kazuo Tsubota MD, Ophthalmology, Keio University School of Medicine, 35 Shinanomachi, Shinjuku-ku, Tokyo 160-8582, Japan. 电话： 81-3-3353-1211. 传真： 81-3-3352-8703. 电子邮件： tsubota@sc.itc.keio.ac.jp

©2007 Ethis Communications, Inc. The Ocular Surface ISSN: 1542-0124. (未列出作者)。临床试验的设计和操作： 国际干眼病专题研究会 (2007) 临床试验子委员会报告 2007;5(2):153-162.

II. 临床试验子委员会的目标

临床试验子委员会的目标，是系统地评审与一般临床试验有关的文献、程序和概念，仔细考虑涉及干眼病治疗干预的临床试验的相关特殊问题，并为成功进行临床试验提供指导原则。

III. 一般临床试验指南

在开始临床试验之前，必须存在一个平衡的状态。换句话说，对考虑中的特定干预的有效性必须有充分的怀疑，以判断从部分受试者中撤出该干预是否合理；同时，必须充分相信该干预的治疗潜力，以判断它是否适合其他自愿、合格的受试者。如果符合这些条件，那么在临床试验设计和操作时，需要仔细考虑一系列其它问题，以便能够获得有效的结果（表 1）。重要的过程包括：制订简洁明确的研究问题，规定主要的结果测量，统计估算所需的样本大小，规定基础评价和随访评价的随访时间和具体进度，选择研究人群，界定主要的测量结果，随机分配干预/治疗方案，建立符合分配干预/治疗方案并达到较高、平衡的随访比率的策略。此外，还需要针对资料收集和病人安全监测，建立起组织和决策结构以及具体相关程序。

A. 设计

一个临床试验的最理想设计，是一种前瞻性、随机、双盲、安慰剂或载体对照的平行组或交叉研究。其它可接受的设计包括等效性或优效性试验，这些试验将新治疗方案与已获得批准或常用的治疗方案进行比较。这类试验也必须设计为前瞻性、随机、盲性试验。²⁻⁵平行组研究应能理想地提供人口和环境气候或活动的可比较性。在样本大小足够大时，随机化会倾向于保证各种治疗组之间人口特性的均匀分布。如果要特别关注一个或多个因素（如性别、年龄），那么通过小块的随机化就可达到这些因素在各治疗组之间的均匀分布。不过很遗憾，这种技术通常无法实际开展实施，它会显著增加患者数量，而这些患者必须通过筛查以得到合适的匹配。

概要

- I. 简介
- II. 临床试验委员会的目标
- III. 一般临床试验指南
 - A. 设计
 - B. 纳入和排除标准
 - C. 结果测量
 - D. 样本大小, 随机化和数据分析
 - E. 临床试验的管理
- IV. 干眼病临床试验指南
- V. 以前的干眼病临床试验观察结果
 - A. 干眼病临床试验的特征
 - B. 评价和结果参数
 - C. 干眼病临床试验的建议属性
- VI. 促进多中心和国际合作临床试验的特点

一般说来, 交叉设计试验具有采用患者作为其自身对照的优点; 但就干眼病而言, 当一项治疗方案的持续作用可能超过另一项治疗方案的作用时, 这类试验却充满了混淆性问题。同样, 如果一项治疗干扰另一项治疗, 那么试验药物或治疗方案的序贯作用可能出现混杂。一项交叉研究本身具有三个假定:

- 1) 治疗没有治愈疾病。
- 2) 治疗阶段之间没有遗留物。
- 3) 为便于进行分析, 所有患者必须完成所有治疗阶段。

与平行研究比较, 交叉研究的可理解益处是基于这样的假定, 即患者自身的变异性小于患者之间的变异性。这并不总是正确的。安慰剂治疗的洗脱期, 可用于消除以前治疗的残留作用; 但洗脱期的持续时间必须足以进行有效的洗脱, 而这种足够的持续时间是未知的或可变的, 依赖于所试验的特殊药物不同而不同。由于存在这些问题, 交叉试验中一个重要的补偿性设计策略是, 将试验药物和对照药物的给药顺序随机化, 以便一些个体首先获得药物治疗, 而其它个体首先获得对照治疗。

表 1: 设计良好的临床试验的属性

1. 制定简洁、明确的研究问题
2. 规定主要的结果测量
3. 统计估算所需的样本大小
4. 规定基础评价和随访评价的随访时间和具体进度
5. 选择研究人群
6. 确定主要的结果测量
7. 随机分配干预/治疗方案
8. 建立符合分配干预/治疗方案并达到较高、平衡的随访比率的策略
9. 建立组织和决策结构
10. 规定资料收集和患者安全监测的相关程序

B. 纳入和排除标准

适当的纳入和排除标准, 对保证试验的完整性是至关重要的。纳入标准应确定一系列的适当变量, 这些变量专门界定接受研究的人群(表 2)。这些标准通常包括: 1) 受试者能提供知情同意; 2) 能遵守协议; 和 3) 存在的疾病严重程度足以证实治疗方案的统计学显著性和临床有意义的作用。通常定义特异性的诊断标准, 以保证疾病状况的同质性, 这样可得到更精确的研究。

排除标准可用于排除一些受试者, 例如: 1) 伴发疾病可能混淆治疗反应的受试者; 2) 不能遵守协议或可能失去随访的受试者; 和 3) 已知对所提出的治疗方案过敏或不耐受的受试者(表 3)。

当选择纳入和排除标准时, 研究人员应了解试验的内在有效性及其对所研究疾病较大人群的概化能力之间的固有权衡关系。如果纳入和排除标准的限制性较小, 则更容易纳入患者, 并为研究发现的普遍性提供更广泛基础, 但治疗效果可能为疾病状况的异质性所模糊。

C. 结果测量

结果测量用于比较治疗方案, 可能是一种临床事件或一种替代性结果测量。应于数据收集之前选择主要的结果测量, 因为它的发生率会影响研究设计的各个方面, 如研究时长和样本大小。虽然一些临床试验已采用结果变量的事后分析, 但管理机构经常不愿意接受对关键试验进行这种分析。但是, 补充性地收集和分析一系列继发结果测量的资料, 对大多数试验来说是适当的。这些测量能提供进一步的资料, 可能有助于研究治疗方案的总体评价。

替代性结果测量是可测量的疾病特性, 能可靠地反映临床相关但难于准确测定的结果参数。例如, 测量所要求滴入的润眼液频率, 可以是可定量的、白天时间发生不适频率/持续时间的替代性主观测量。同样, 泪膜渗透性的一种客观替代测量, 可以是泪液样本的电导率。替代结果测量必须作为可靠和相关的结果监测值进行验证, 但它可能是某一种病症如干眼病情况下的特殊值, 其中征象和症状之间的相关关系较弱, 需要疾病变化的客观证据。

表 2: 临床试验的纳入标准

1. 受试者必须能提供知情同意。
2. 受试者必须能遵守协议。
3. 疾病严重程度必须足以证实治疗方案的统计学显著性和临床意义效果。
4. 必须定义明确的诊断标准, 以保证疾病状况的同质性, 这样可得到更精确的研究。
5. 受试者必须能对研究干预所提出的作用机制有反应。

表 3: 临床试验的排除标准

1. 受试者的伴发疾病可能混淆对治疗的反应。
2. 受试者不太可能遵守协议或可能失去随访。
3. 已知受试者对所提出的治疗过敏或不耐受。
4. 受试者同时使用的治疗方案会影响泪液功能或眼球表面的完整性。
5. 受试者接受过眼睛手术或其它处理, 可能混淆结果参数或干扰所提出的待研究的干预作用机制。

D. 样本大小, 随机化和数据分析

一个临床试验的样本大小, 应足以进行主要研究假定的统计学分析。它也可能提供亚组内的统计学比较, 如果认为这样对阐明治疗反应是理想或必要的话。至关重要, 研究应有足够的样本大小, 以便能检测有临床意义的治疗效果及统计学显著性效果。统计学分析必须与研究的样本大小、设计、结果测量和持续时间相适应。检测治疗方案之间差异的能力, 直接与样本大小和治疗差异成比例, 并间接地与 α 水平和变异性成比例。一个关键因素是研究策划人员对临床显著性差异的选择。由此, 他们可以确定所需要的患者数, 以检测到至少是较大的差异, 如果这个差异存在的话。

对试验或对照治疗方案进行随机化, 通常是临床试验中现有的最佳策略, 它可以避免选择偏倚。有很多方法可以建立随机化。现在, 许多研究人员采用计算机产生的随机化清单, 并可按研究地点和研究前特性(如疾病严重程度)进一步分层。应记录用于生成治疗分配方案的随机方法书面说明。该说明应包括足够的细节, 能让相关人员重新生成分配方案, 而分配过程应建立明确的审计跟踪。

治疗分配方案应对患者、医生和进行分配的人员保密, 直至患者正式录入并随机化进入研究。最好是, 研究应对患者和医生呈盲性, 直至研究完成。如果分配方案由诊所之外的人员或小组来发布, 这可能最容易实施。研究人员还应意识到, 特别在小型研究中, 可能发生随机化偏倚, 必须加以控制或评价。研究小组的基础特性可能也会偶然发生变化; 如果变化足够大, 这类差异可能影响治疗比较。临床试验资料的分析策略必须提前拟好提纲, 并且必须使规定的结果变量形式适合相应的分析方法。

临床试验分析的关键特性应符合“意向治疗”的原则。即, 一个试验中资料的初步分析, 必须根据研究受试者所分配的原始治疗进行分类开展, 无论他们实际接受的治疗如何或其是否符合研究协议(表 4)。良好临床试验规范规定, 在治疗分配解盲之前, 需要由临床处理人员(即组织小组)对患者和访诊进行资格评估。此外, 如果协议和统计分析方案中人群是第一要素, 则还应声明一个先验值。

统计方法可用于处理遗失的数据, 如末次观察推进法(LOCF)或终点置换法。理想的情况是, 所有人

群取得的有效性和安全性结果应总体一致。但是可能发生差异, 例如, 当受试者由于无效或安全问题而退出时。治疗交叉、依从性较差或失去随访, 都可能损害临床试验的有效性, 应努力保证符合研究协议且随访尽可能完整。如果有失去随访的情况, 通常应对患者失去随访的事件率进行各种假定, 并进行一系列分析。同样, 次级分析可能说明所接受的治疗及符合性差异, 但这些并不能取代初级“意向治疗”分析。

在许多生物统计学教材和其它资源中, 可以找到临床试验的基本分析法。如果患者出现关注的结果, 则基于这种患者的比例进行结果分析, 这是分析试验资料的常用方法。只要随访强度在两个治疗组中相当, 失去随访率较低, 且治疗组有相当的基础特性, 那么它们一般是有效的。

可采用 Fisher's 确切概率法, 或适当地采取卡方检验, 以对患者比例中的差异进行统计学评价。但是, 对出现结果的患者比例进行简易分析, 无法将随访时间纳入考虑。这在许多临床试验背景中很重要, 因为患者是在较长的一段时间内收入的, 然后在特殊的历时点进行随访, 这样患者随访时长是不同的。对这种研究资料进行分析, 通常采用生命表分析法进行, 它提供了处理不同随访时间的统计方法。可通过分层法或多变量分析, 来调整基础特性的差异。研究人员应意识到构成统计学显著性要素的问题是较复杂的, 他们应谨慎解释 P-值, 特别是因为大多数试验会提供一系列结果测量数据。不能认为这些统计学比较是互相独立的。必须考虑适当调整以进行多重比较。

E. 临床试验的管理

临床试验的组织和管理是取得成功的关键。大型、多中心临床试验需要一个组织结构。图 1 显示了一个典型的组织结构图。

在临床试验的操作中, 每一步均需要提前准备和书面标准化程序, 以避免较高风险的错误或遗失数据。本章末尾引用的附录可通过下述网站进行访问: www.tearfilm.org。应准备程序手册。附录 1 列出了一个适当手册的所需要素。⁶⁻¹¹

应实施良好临床试验规范的标准以保证质量。附录 2 详述了支持方和研究人员的指南, 包括遵守法规要求, 如: 1) 支持方的任务; 2) 研究人员的任务; 3) 临床和功能性观察实验的作用; 4) 伦理委员会和人员保护委员会; 5) 国际协调会议; 和 6) 法规指南。

表 4: 数据分析: 待分析的人群

1. 意向治疗 (ITT): 随机化所有受试者。
2. 修改的意向治疗 (Mod ITT): 随机化至少接受一剂药物的所有受试者
3. 符合协议 (PP): 随机化按照协议完成治疗的所有受试者

12-30 还需要针对试验药物准备研究人员手册（附录 3）。³¹ 应概述研究性药品的使用情况（附录 4）。³²⁻³⁶ 应确定不良反应事件及其处理方法（附录 5）。³⁷⁻⁴³ 应通过研究人员对应的指定临床试验机构伦理审查委员会，进行伦理批准过程。在完成研究和数据分析后，应提供从临床试验中获得的资料。⁴³

IV. 干眼病的临床试验指南

干眼病临床试验的总体考虑，包含了一般临床试验中描述的关键概念。干眼病临床试验可以包括前瞻性环境设计和前瞻性激发设计。理想的协议需要针对待试验的药物或干预的假定作用机制进行定制。

一个环境试验应包括上述列出的一般设计指南，具有前瞻性、随机、双盲、安慰剂/载体对照特点。还应有充分的研究持续时间，以证实功效和安全性。

纳入和排除标准应能鉴别可能有反应的人群，选用标准时应避免或尽量减少趋均数回归或观察倚倚。

这种方法应排除：1) 存在或缺乏可能引起干眼病的任何眼表疾病，而不是药物或仪器所试验的病症；2) 存在或缺乏干眼病相关的全身性疾病，而不是引起干眼病的主要病症；3) 使用全身性药物，可能影响泪膜、泪液分泌或眼表；4) 同时使用或以前使用局部眼用药物，可能改变所评价药物或仪器的效果；5) 以前的眼科手术史（包括屈光手术、眼睑文身术、眼睑手术或角膜手术）；6) 存在或缺乏与研究参数相关的睑板腺疾病；和 7) 存在或缺乏隐形眼镜配戴。如果患者使用稳定的润眼治疗方案，而此方案不会特别干扰所试验药物配方或干预的作用机制，则录入这类患者是可以接受的，同时他们应继续不间断地使用其背景处理方案。但要求监测背景治疗方案的使用情况。

样本大小应足以进行有效的统计学分析，必要时还包括亚组统计学比较。它应提供支持研究结论的统计效力。如果研究结论在两个治疗组均等效，那么考虑研究监测临床显著性差异的效力是很重要的。典型的情况，要求至少 80% 的效力 (β)。应识别并均匀分布疾病严重程度水平，以便不会将研究结果歪曲为阳性或阴性治疗反应。应验证受试者遵守并完成研究的能力。

受控不良环境 (CAE) 设计可用于在临床试验过程中控制环境、受试者活动或两者兼有，由此提供应激性环境，使干眼病的临床症状和征象恶化。⁴⁴ 在较短的时间内达到药理学作用，这样的应激试验是特别有价值的。湿度、温度和气流是可以监测和操纵的环境变量。受试者活动可以包括视觉作业，可以监测眨眼率和泪膜稳定性。试验设计应包括前瞻性、随机、盲性（达到尽可能大的程度）、对照研究的特点。在了解患者可能适应环境激发的条件之后，要求在数据分析中进行校正性调整。^{45,46} 在根据对激发环境的初始反应选择患者人群时，这种选择可能降低研究结论对

整个干眼病人群的概化能力。

V. 以前的干眼病临床试验观察结果

A. 干眼病临床试验的特征

一些试验已观察到密切相关的症状和征象，但另一些试验没有观察到。大多数药物试验均出现征象和症状之间的差异。⁴⁷⁻⁷⁶ 在评价干眼病局部治疗方案的大多数临床试验中，有显著的安慰剂或载体表现反应。¹ 虽然评价症状的很多试验中均观察到安慰剂的作用，但对干眼病的临床试验中观察的客观参数，也存在值得注意的安慰剂反应。目前还无法明确解释这种突出的安慰剂反应，但它可部分由趋均数回归加以解释。以前的大多数临床试验，规定录入标准为结果参数中严重程度的较低水平。虽然这种策略可确保证实可测量作用的严重程度水平，但它也更容易受趋均数回归的影响。

对照者采用任何局部用药的湿润和润眼作用，可能也会改善干眼病的基础表现。已表明，仅参加临床试验就能改进符合性。^{3,5} 随机化到治疗方案后，对照组和活性试验组观察到的改善，可能反映受试者和观察人员的预期结果，以及所提出治疗方案的有利作用愿望。这种现象被称为“随机化预期”，可能影响对分配治疗方案的反应。

B. 评价和结果参数

一项文献综述表明，Schirmer 试验、泪膜破裂时间 (TFBUT)、活性染色评分和不适症状，是干眼病临床试验中所用的最常见终点。根据药物（如人工泪液、抗炎药和促分泌素）的性质，不同试验中所用指标也差别较大。这项综述的一个观察现象是，试验的持续时间相对较短，涉及泪液代用品的试验为 6-8 周，而涉及抗炎药或促分泌素的试验较长些（8-12 周，随访持续时间为 3-12 月）。

涉及抗炎药的试验不采用上述的终点，而是采用测试、生物指标及包括印迹细胞学（杯状细胞数，上皮细胞形态学，HLA DR、CD3、4、8、40 及 Apo2.7 的表达，以及细胞因子谱）的终点。促分泌素的试验也考察渗透性、MUC 1、2、4 和 5AC mRNA 的表达。与上述常见终点不同，涉及泪液保留仪器（如护目镜、泪点栓塞）的试验，则考虑泪液清除率、泪液渗透性和泪液功能指数 (TFI)，以及环境湿度和温度标准化。这些参数已用于评价下述治疗方案：1) 人工泪液；⁴⁷⁻⁵² 2) 抗炎药，包括皮质类固醇^{53,54} 和环孢菌素；⁵⁵⁻⁶¹ 3) 自体血清，⁶²⁻⁶⁶ 促分泌素，包括用于水样液的⁶⁷⁻⁷² 和粘蛋白⁷³⁻⁷⁸ 刺激的那些促分泌素；4) 仪器；⁷⁹⁻⁸⁶ 这些参数还用于评价其它治疗方案。⁸⁷⁻⁸⁸

C. 干眼病临床试验的建议属性

临床试验的纳入标准应根据所提出的治疗或干预作

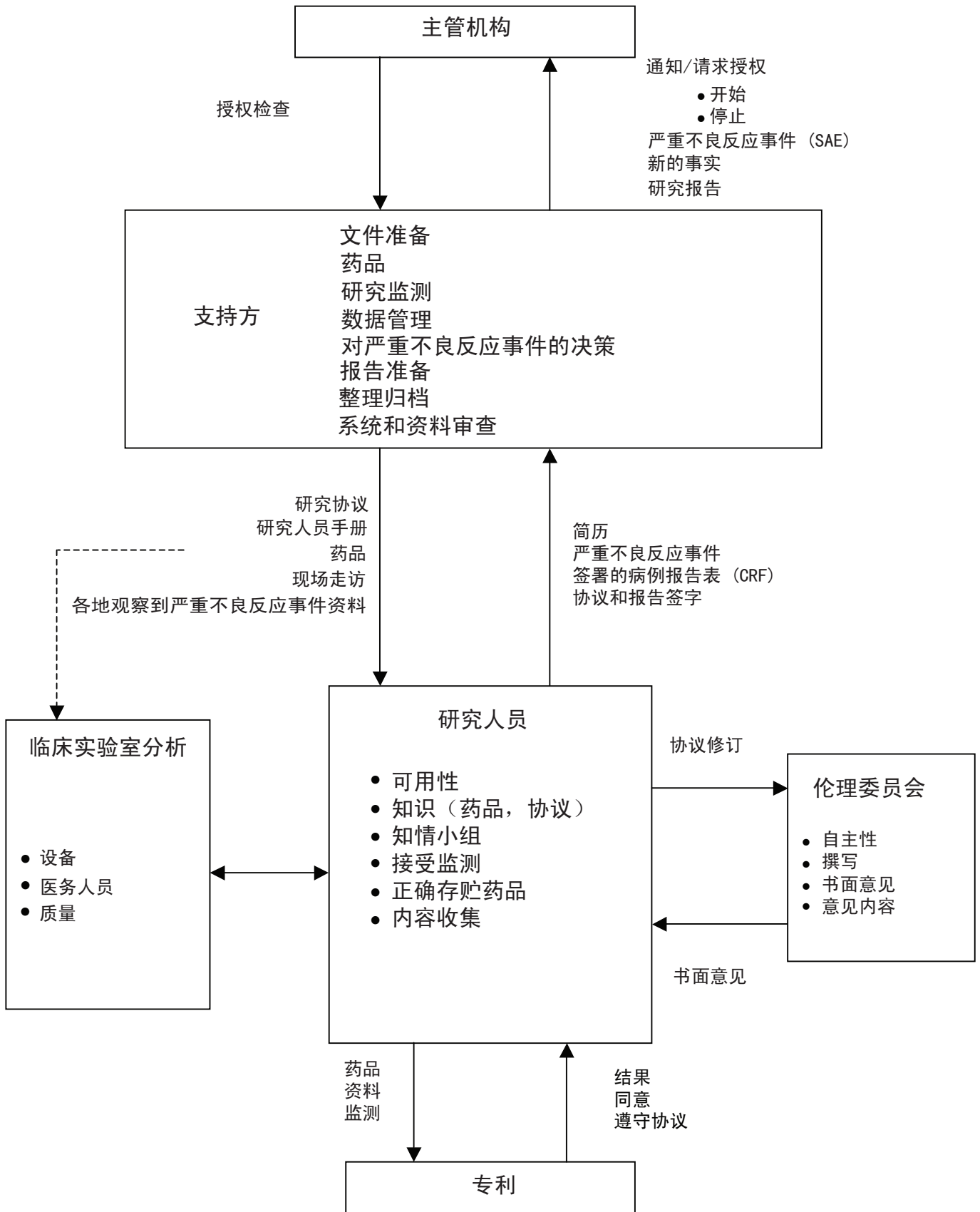


图 1： 临床试验的总体组织结构。重印须经过下述人员许可：Spriet A, Dupin-Spriet T. 临床药物试验良好操作的临床试验和质量 (第 1 章)。Switzerland, Karger, 2005, 第 3 版, 第 7 页。

用机制, 确定可能有反应的人群, 即这种治疗或干预可能对这一人群产生效果。纳入和排除标准应选择特异性的人群, 能避免或尽量减少混杂变量或趋均数回归。前述第 IV 节中详细介绍了排除标准。

最适当的协议需要针对待试验的药物或干预的作用机制进行定制。所选择的结果变量, 应符合待试验的药物或干预作用机制。该子委员会强烈建议, 随着持续的技术开发, 应在未来试验中适当纳入生物指标和/或疾病状况的替代指标, 不过要注意必须验证这些替代指标。例如, 泪液渗透性增加是已确定的干眼病指标, 有几种可行的测定方法。

替代指标可能是直接的或相关性的。直接替代指标得自与主要指标相同的理化性质, 如泪液传导率是泪液渗透性的量度。相关性替代指标与主要指标呈相关关系, 但可能由其它机制产生, 如单独的炎症细胞因子水平是炎症的指标。

在任一给定的时间点, 如果环境活动或视觉作业活动可能强烈影响干眼病的征象或症状, 则应将疾病活动的可靠稳定的替代指标测量视为任何给定治疗或干预方案效果的有效量度。结果测量应当是可测量的, 且具有充分的准确性和可重复性。应通过良好验证的试验, 完成对主要结果参数的测量。这适用于疾病的临床征象和替代测量, 以及不适和视觉障碍的症状。⁸⁹⁻⁹⁶ 主要结果变量可以是症状或者征象以进行有效的结果分析, 但在一些国家中可能法律规定需要这两项一起。症状应通过良好定义的评分系统如视觉模拟量表 (VAS) 或 Likert 评分等进行分级。^{2, 97}

为确定安慰剂和载体反应在干眼病临床试验中的重要性, 该子委员会进行了几项观察。由于还没有发现一个缺乏固有润眼作用的真实安慰剂, 可以考虑一个非治疗剂。尽管这一设计会受到机构伦理审查委员会的限制, 且患者倾向于间断使用非处方润眼剂 (可能混淆结果), 但考虑这样的设计有其优点。在缺乏这类协议时, 该子委员会建议考虑: 1) 一项随机、盲性试验, 其中引入治疗也对研究人员和受试者呈盲性; 或 2) 一项撤除研究, 其中所有患者最初接受活性药物, 然后随机化至安慰剂组。这种设计的一个好处是, 所有受试者在试验的某个时间点接受活性药物, 这可能使受试者愿意加入良好设计试验。

该子委员会建议纳入下述结果参数:

1. 视觉功能的一项客观量度 (如功能性视敏度);
2. 测定泪液量和泪液生成 (如 Schirmer 试验或荧光稀释试验);
3. 测定泪液稳定性 (如采用荧光 TFBUT 或无创 TFBUT 仪器如视频角膜测量法, 来测量泪膜破裂情况);⁹⁶
4. 测量泪液组成 (如渗透性、特殊蛋白含量测定或泪液中炎性介质测定);
5. 眼球表面完整性测量。

目前已达成共识, 要测定眼球表面完整性, 最好通过荧光素或丽丝胺绿或孟加拉玫瑰红染色方法进行 (欲知适当的浓度与屏障滤光镜的应用, 参见本刊中诊断方法学委员会报告中的参数),⁹⁸ 尽管以前的临床试验已记录了这种评价的限制。^{58, 69, 76} 一个标准化的评级系统, 应分别就角膜和结膜染色情况进行评级, 并记录个别区域评分以及结合区域评分, 供分析使用 (欲知适当的评级系统, 参见诊断方法学委员会报告)。⁹⁸ 这种评级系统应允许角膜鼻下象限一点或两点染色, 因为正常受试者会出现这种染色。⁹⁹⁻¹⁰⁷ 不应包括结膜冠和半月襞的染色, 因为大多数正常受试者都有这种情况。¹⁰¹

在特殊协议中可用作结果测量的其它试验, 可能包括印迹细胞学和流式细胞计量术 (有关所选试验, 参见诊断方法学委员会报告以了解适当的方法和染色程序)。⁹⁸ 在测定泪膜稳定性、测定泪液弧体积或测量眼球表面保护和上皮细胞通透性方面的未来技术进步, 可以更精确地测量泪液功能和眼球表面完整性。但目前它们尚未在临床试验中得到良好验证。

一个多因素疾病具有几种临床参数, 如泪膜异常、眼表损害和功能性损害, 则其结果分析应符合疾病严重程度的复杂指数。该方法已经应用于评价风湿病, 并与美国风湿病学会 (ACR) 指数 (ACR50 和 ACR70, 评价疾病严重程度的多种描述因素) 共同开发。目前, 在干眼病中尚未对这种复杂指数进行充分的评价, 也还没有已验证的指数。该委员会认为, 开发和验证该指数, 对于干眼病评价而言既是一种要求, 并且也是未来工作的一个领域。

在评价临床试验数据时, 适当的、仔细设计的统计学分析是至关重要的。其分析策略依赖于试验所选的主要结果变量, 后者必须在数据收集开始之前进行选取。对数据的初级分析, 应坚持意向治疗分析的一般原则。

VI. 促进多中心和国际合作临床试验的特点

该子委员会建议开发用于适用于多国的标准。这类国际试验要考虑的重要方面是应用统一的术语。为确保清晰性和准确性, 可能要求对术语进行翻译和回译。有必要解决术语中的文化或民族含义或隐含意义问题。结果变量应有统一的解释, 且具有数据测定和记录的标准化协议。试验程序应是统一的, 且使用标准化试剂、标准化协议和一致的结果记录。必须保证数据收集人员和观察人员的技术水平, 包括对研究人员、合作人员及技术人员进行认证。应努力减少人群差异 (种族、民族、气候等) 相关的偏倚。

通过网站 www.tearfilm.org 可访问这些附录:

- 附录 1: 程序手册大纲
- 附录 2: 良好临床试验规范指南
- 附录 3: 针对试验药物编写研究人员手册

- 附录 4: 使用研究性药品
- 附录 5: 不良反应事件和处理问题

参考文献

(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. Wehrauch 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. Spiet A, Dupin-Spriet T. Evaluation des thérapeutiques, in Herve P, Riffle G, Vuittton 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, Flanagan 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 difficultés? *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* L121/34-44/34-44. 1.5.2001;
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 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(Pt B):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 (LAI)
48. Lopez Bernal D, Ubels JL. Artificial tear composition and promotion of recovery of the damaged corneal epithelium. *Cornea* 1993;12:115-20 (LAI)

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, Mamer 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 eyedrops 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 P2Y₂ 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 P2Y₂ 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. Balaran 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 periorcular 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;4:137-145
96. de Paiva CS, Lindsey JL, Pflugfelder SC. Assessing the severity of keratitis sicca with videokeratographic indices. *Ophthalmology* 2003;110:1102-9 (LA1)
97. 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 Ophthalmol* 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 Ophthalmol (Kbh)*

DEWS 临床试验

- 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