

原 著

3% DE-089C 点眼液 (長時間持続型ジクアホソルナトリウム点眼液) の ドライアイ患者における点眼コンプライアンスへの影響

参天製薬株式会社 製品開発本部
日本アジア臨床開発グループ

岡 孝 次
稲 井 真 哉
篠 原 恭 子

要 旨

ジクアス[®]点眼液3%は用法・用量が1日6回と多く、点眼コンプライアンスが不良であると報告されている。3% DE-089C点眼液(ジクアス[®] LX点眼液3%)は、点眼回数を1日3回に低減した新製剤である。今回、3% DE-089C点眼液の点眼コンプライアンスをジクアス点眼液3%を対照に検討した。

ドライアイ患者60例を3% DE-089C点眼液開始群とジクアス点眼液3%開始群に無作為に均等割り付けし、3% DE-089C点眼液(1日3回)またはジクアス点眼液3%(1日6回)をそれぞれ2週間点眼し(第I期)、その後、第I期と異なる点眼液を2週間点眼した(第II期)。第II期終了時に患者日誌およびアンケートを用いて、規定された回数で完全に点眼遵守した患者の割合(完全点眼遵守率)および点眼負担感、点眼継続志向性を聴取した。

完全点眼遵守率は、3% DE-089C点眼液が第I期80.0%、第II期89.7%であり、ジクアス点眼液3%が第I期70.0%、第II期66.7%であった。第I期と第II期の間で点眼遵守の状態が変化した患者を対象とした解析では、3% DE-089C点眼液の方がジクアス点眼液3%よりも完全点眼遵守症例が多かった($p=0.0406$, Exact Mainland-Gart検定)。点眼負担感は、88.1%の患者がジクアス点眼液3%の方が負担感が大きいと回答した。

3% DE-089C点眼液は、ジクアス点眼液3%よりも点眼コンプライアンスが良好であり、点眼負担感が少ない点眼液であると示唆された。

責任著者連絡先：参天製薬株式会社 製品開発本部 臨床開発統括部 日本アジア臨床開発グループ 岡 孝次
〒530-8552 大阪市北区大深町4番20号

キーワード：ドライアイ、ジクアホソルナトリウム、点眼遵守、コンプライアンス、点眼負担感、点眼継続

はじめに

ドライアイは、眼の乾燥感や異物感等の不定愁訴だけでなく、角結膜上皮障害や涙液の異常による視機能異常などを引き起こす慢性疾患である¹⁾。これらにより、ドライアイ患者の生活の質 (quality of life) や仕事の生産性が低下することが報告²⁾³⁾されている。

ジクアホソルナトリウムは、眼表面の水分やムチン分泌に関与するP2Y₂受容体のアゴニストである⁴⁾。我が国では、2010年12月に1日6回点眼のジクアス[®]点眼液3%としてドライアイの適応で上市され、これまで有効性と安全性に関する多数の研究が報告^{4)~6)}されている。しかしながら、稲垣ら⁷⁾はドライアイ点眼薬を処方中の患者に対して実際の点眼回数を調査し、指示された点眼回数が1日4回の症例では、処方どおりに点眼できていた割合が48.3%であったのに対し、1日6回の症例では25.0%に留まったと報告しており、ジクアス点眼液3%の1日6回という点眼回数の多さは点眼コンプライアンスの不良を引き起こしていると考えられる。

3% DE-089C点眼液は、点眼回数を1日3回に低減した長時間持続型のジクアホソルナトリウム点眼剤である。本剤のドライアイ患者における有効性および安全性が第Ⅲ相臨床試験⁸⁾において確認され、2022年6月にジクアス[®] LX点眼液3%として承認され、同年11月に上市された。点眼回数が6回から3回に減ったことで、点眼コンプライアンスが良好になると期待される。今回、ドライアイ患者における1日3回点眼である3% DE-089C点眼液 (ジクアス LX点眼液3%) の点眼コンプライアンスを従来の1日6回点眼のジクアス点眼液3%と比較評価するために、多施設共同無作為化オープンラベルクロスオーバー比較試験を実施した。

表1 実施医療機関

医療法人 かがやき くぼた眼科
医療法人 菅澤眼科医院
杉浦眼科
尾上眼科医院
医療法人 稲本眼科医院

本研究の実施医療機関を示した。

I 試験方法

1. 対象患者

対象は20歳以上で、これまでドライアイ治療薬の点眼経験がある患者である。選択基準は、少なくとも片眼の涙液層破壊時間が5秒以下で、目の症状と日常生活についての質問票 (Dry Eye related Quality of life Score, 以下DEQS) の目の症状項目2)「目が乾く」のスコアが1以上の患者とした⁹⁾。除外基準は、ドライアイ以外の治療を必要とする眼疾患を有する者、アレルギー性結膜炎を有し治験期間中に増悪する恐れがあり、評価上不適当であると判断された者とした。

2. 研究デザイン

本研究は、多施設共同無作為化オープンラベルクロスオーバー比較試験として、2020年9月から11月にかけて国内の眼科クリニック5施設で治験として実施した (日本医薬情報センター登録ID: JapicCTI-205466 3% DE-089C点眼液及びジクアス点眼液3%のドライアイ患者を対象としたオープンラベルクロスオーバー比較試験)。表1に本研究の実施医療機関の一覧を示す。また、図1に本研究の試験デザインを示す。適格性が確認されたドライアイ患者に対し、最初の受診日 (Visit 1) に3% DE-089C点眼液から開始する群とジクアス点眼液3%から開始する群に無作為に均等割り付けし、それぞれ3% DE-089C点眼液 (1回1滴, 1日3回) とジクアス点眼液3% (1回1滴, 1日6回) を最初の2週間 (第I期) に

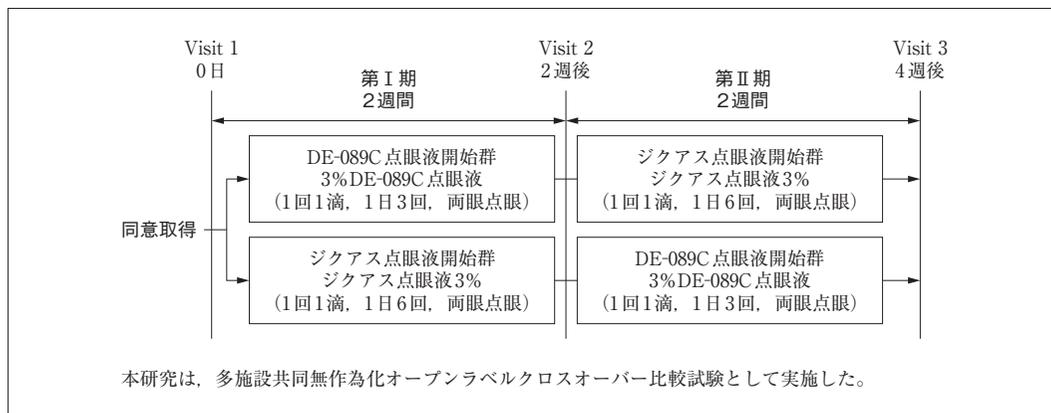


図1 試験デザイン

両眼点眼してもらい、その後受診してもらった (Visit 2)。次の2週間 (第Ⅱ期) では、第Ⅰ期で3% DE-089C点眼液を使用した患者はジクアス点眼液3% (1回1滴, 1日6回) に、ジクアス点眼液3%を使用した患者は3% DE-089C点眼液 (1回1滴, 1日3回) に切り替えて両眼点眼してもらい、その後受診してもらった (Visit 3)。本研究は、ヘルシンキ宣言および「医薬品, 医療機器等の品質, 有効性及び安全性の確保等に関する法律」, 「医薬品の臨床試験の実施の基準」に準拠して実施した。治験実施計画書は医療法人 平心会 大阪治験病院 治験審査委員会の承認を受け (承認日: 2020年7月31日), 治験開始前に全参加者から書面で同意取得を得た。

3. 評価項目

評価項目は、各点眼液における完全点眼遵守率, 点眼負担感, 点眼継続志向性とした。完全点眼遵守率は、患者日誌に1日あたりの点眼回数を全患者に毎日記録してもらい、各期の点眼開始日翌日から次回来院日前日 (治験中止例は中止時検査の前日) までの期間に規定の点眼回数 (3% DE-089C点眼液であれば1日3回, ジクアス点眼液3%であれば1日6回) を毎日完全に点眼できた患者の割合を求めた。なお、完全点眼遵守率の評価は、被

験者の治験組み入れ時刻や次回来院日の時刻により、点眼開始日と次回来院日の点眼回数が異なるため、評価期間を点眼開始日翌日から次回来院日の前日までとした。点眼負担感については、3% DE-089C点眼液とジクアス点眼液3%のどちらの点眼液において負担が大きかったかを Visit 3 でアンケート聴取した。点眼継続志向性については、3% DE-089C点眼液とジクアス点眼液3%のどちらの点眼液の方が点眼回数を守って継続的に点眼できそうかを Visit 3 でアンケート聴取した。また、点眼開始日から次回来院日前日までの期間で完全点眼遵守できなかった患者には点眼遵守できなかった理由を、アンケートを用いて Visit 2 と Visit 3 で聴取した。点眼遵守できなかった理由は、「点眼する時間的余裕がなかったから」、「点眼する必要がないと感じたから」、「頻繁に点眼することが面倒くさかったから」、「その他」の中から選択してもらった。アンケート調査については、試験期間を通じたアンケートとしたため、完全点眼遵守率の評価期間と異なり、各期の点眼開始日を評価に含めた。

安全性評価として、有害事象, 副作用 (治験薬との因果関係ありと判断された有害事象) について検討した。

表2 ベースライン時の人口統計学的特性および背景特性

		3% DE-089C点眼液開始群 (n=30)	ジクアス点眼液3%開始群 (n=30)
年齢, 歳 (平均値±標準偏差)		60.2±16.2	59.9±18.7
女性の人数 (%)		27 (90.0)	23 (76.7)
フルオレセイン角膜染色スコア (平均値±標準偏差)	右眼	1.1±1.22	1.2±1.02
	左眼	1.2±1.04	1.3±1.24
涙液層破壊時間, 秒 (平均値±標準偏差)	右眼	2.1±0.84	1.8±0.82
	左眼	2.0±0.94	2.0±0.83
DEQS・目が乾く (平均値±標準偏差)		1.9±0.84	1.9±0.92

DEQS : Dry Eye related Quality of life Score

第I期開始時点における, 各群の人口統計学的特性および背景特性を示した。

4. 統計解析

ベースライン時の人口統計学的特性および背景特性の評価は, 無作為化されたすべての患者で行った。完全点眼遵守率や点眼負担感, 点眼継続志向性は, 無作為化された患者のうち治験薬を少なくとも1回点眼し, ベースライン時および治験期間中に少なくとも1回これらの項目を評価した患者で評価した。完全点眼遵守については, 各薬剤の第I期および第II期ごとの達成割合の点推定値および両側95%信頼区間を算出するとともに, Exact Mainland-Gart検定を実施し, 有意水準は両側5%以下とした。安全性評価は, 治験薬を少なくとも1回点眼し, 安全性に関する何らかの情報が得られている患者で評価した。データ解析には, SAS® ver.9.4ソフトウェア (SAS Institute) を使用した。

II 試験結果

本研究の対象となったのは60例で, 男性10例, 女性50例, 平均年齢 (±標準偏差) は60.1 (±17.4) 歳であった。対象となった60例を, 3% DE-089C点眼液開始群 (30例) とジクアス点眼液3%開始群 (30例) のいずれか

に均等割り付けした。ジクアス点眼液3%開始群の1例で第I期に有害事象 (ぶどう膜炎) が発現したため試験を中止し, 59例が試験を完了した。表2にベースライン時の人口統計学的特性および背景特性を示す。

1. 完全点眼遵守率

図2に3% DE-089C点眼液とジクアス点眼液3%の完全点眼遵守率 (評価期間: 点眼開始日翌日~次回来院日前日) を示す。完全点眼遵守率は3% DE-089C点眼液の第I期で80.0% (24/30例), 第II期で89.7% (26/29例), ジクアス点眼液3%の第I期で70.0% (21/30例), 第II期で66.7% (20/30例) であった。

表3に第I期から第II期で点眼遵守状況が変化した症例数を3% DE-089C点眼液とジクアス点眼液3%で比較した結果を示す。ジクアス点眼液3%から3% DE-089C点眼液への切り替えで不遵守から完全点眼遵守に改善された患者が7例, 3% DE-089C点眼液からジクアス点眼液3%の切り替えで完全点眼遵守から点眼不遵守となった患者が5例みられ (逆の切り替えでは, それぞれ1例および2例), 3% DE-089C点眼液の方が点眼回数を完全に遵守した症例が多かった (p=0.0406, Exact Mainland-Gart検定)。

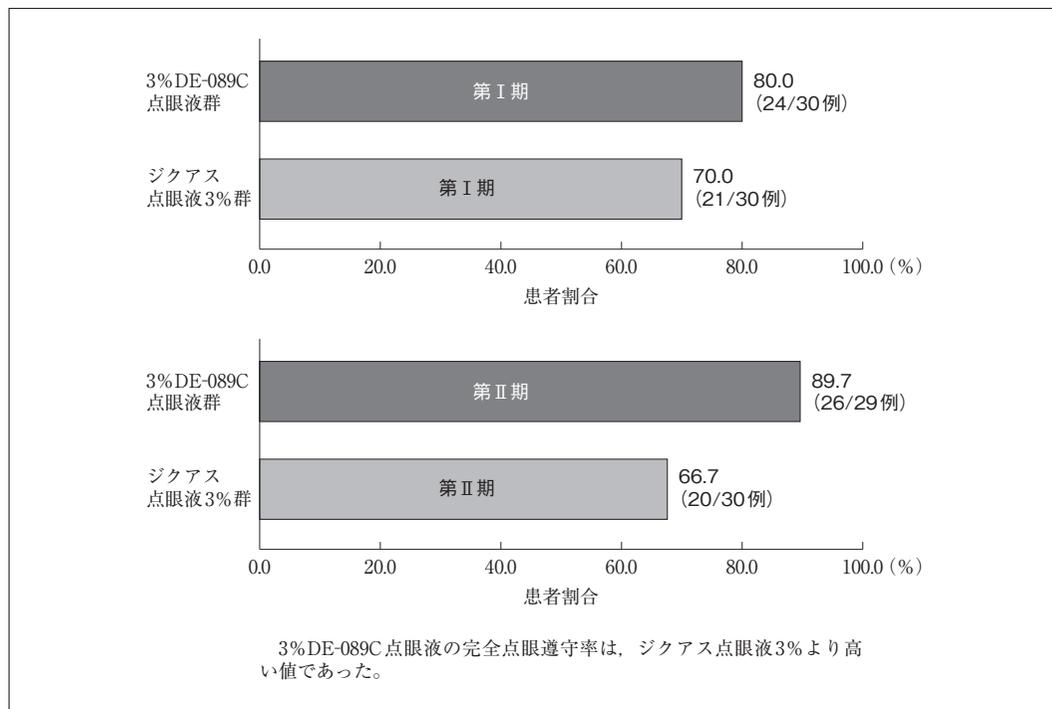


図2 3% DE-089C点眼液とジクアスポイント3%の完全点眼遵守率

表3 各期の点眼開始日翌日から次回来院日前日までにおける完全点眼遵守状況の薬剤間での比較

	第I期・点眼不遵守→ 第II期・完全点眼遵守	第I期・完全点眼遵守→ 第II期・点眼不遵守	合計	Exact Mainland-Gart 検定 (p値)
3% DE-089C 点眼液開始群	1例	5例	6例	0.0406*
ジクアスポイント3%開始群	7例	2例	9例	
合計	8例	7例	15例	

*：有意水準両側5%以下

各期の点眼開始日翌日から次回来院日前日までにおける完全点眼遵守状況について第I期および第II期に変化が起きた症例を対象にExact Mainland-Gart検定を適用し、薬剤間で比較した結果を示した。3% DE-089C点眼液は、ジクアスポイント3%と比較して、点眼回数を完全に遵守した症例が多かった (p=0.0406)。

次に、完全点眼遵守ができなかった患者にその理由をアンケートで聴取した(評価期間：点眼開始日～次回来院日前日)。アンケート評価期間において完全点眼遵守できなかった症例は3% DE-089C点眼液で11例、ジクアスポイント3%で24例であった。「点眼する時間的余裕がなかったから」と回答した症例が3%

DE-089C点眼液で7/11例(63.6%)、ジクアスポイント3%で18/24例(75.0%)、「点眼する必要がないと感じたから」が3% DE-089C点眼液で2/11例(18.2%)、ジクアスポイント3%で1/24例(4.2%)、「その他」と回答した症例は3% DE-089C点眼液で2/11例(18.2%)、ジクアスポイント3%で5/24例(20.8%)であった。

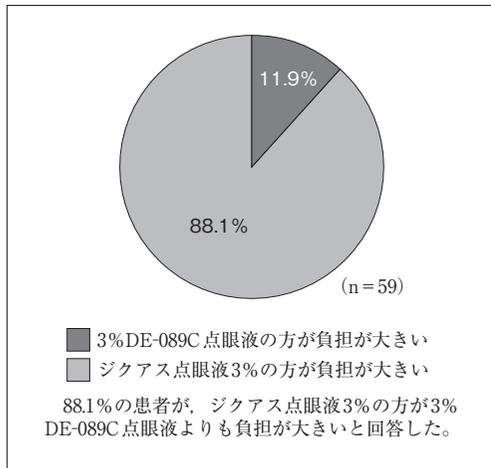


図3 3% DE-089C点眼液とジクアス点眼液3%で点眼負担感を比較したアンケート結果

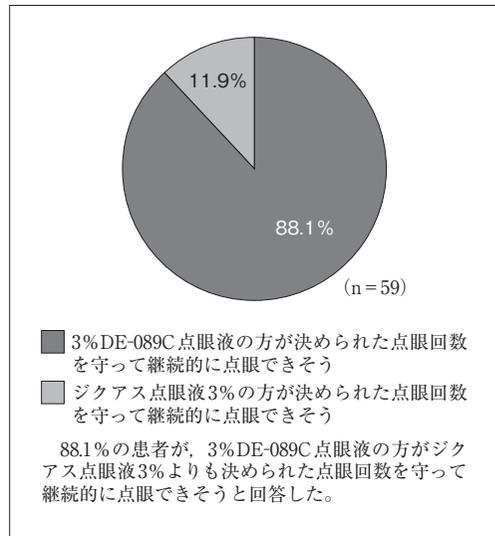


図4 3% DE-089C点眼液とジクアス点眼液3%で点眼継続志向性を比較したアンケート結果

「頻繁に点眼することが面倒くさかったから」と回答した患者はいなかった。

2. 点眼負担感

図3に3% DE-089C点眼液とジクアス点眼液3%で点眼負担感を比較したアンケート結果を示す。88.1%の患者において、ジクアス点眼液3%の方が3% DE-089C点眼液よりも負担が大きいと回答した。

3. 点眼継続志向性

図4に3% DE-089C点眼液とジクアス点眼液3%で点眼継続志向性を比較したアンケート結果を示す。88.1%の患者において、3% DE-089C点眼液の方がジクアス点眼液3%よりも決められた点眼回数を守って継続的に点眼できそうと回答した。

4. 安全性

本研究で死亡や重篤な有害事象は認められなかった。有害事象は、3% DE-089C点眼液で5/59例 (8.5%)、ジクアス点眼液3%で4/60例 (6.7%)であった。3% DE-089C点眼液の有害事象は、眼刺激が2/59例 (3.4%)、結膜充血、眼脂、眼そう痒症がそれぞれ1/59例 (1.7%)で、ジクアス点眼液3%の有害事象は、眼刺

激、結膜充血、眼脂、ぶどう膜炎がそれぞれ1/60例 (1.7%)であった。有害事象の程度は、ぶどう膜炎の中等度を除き、すべて軽度であった。副作用は3% DE-089C点眼液で3/59例 (5.1%)、ジクアス点眼液3%で1/60例 (1.7%)であった。3% DE-089C点眼液の副作用は、眼刺激が2/59例 (3.4%)、結膜充血が1/59例 (1.7%)、ジクアス点眼液3%の副作用は眼刺激が1/60例 (1.7%)であった。副作用の程度はすべて軽度であった。

III 考察と結論

今回、1日3回点眼の新しいジクアホソルナトリウム点眼 (3% DE-089C点眼液) と従来の1日6回点眼 (ジクアス点眼液3%) について、点眼コンプライアンスの観点から比較検討を行った。完全点眼遵守率、点眼負担感、点眼継続志向性において、ジクアホソルナトリウム1日3回点眼の方が1日6回点眼よりも良好であった。

3% DE-089C点眼液は、点眼回数を1日3回に低減した長時間持続型のジクアホソルナト

リウム点眼剤であり⁸⁾、2022年6月にジクアスLX点眼液3%として承認され、同年11月に上市された。主薬のジクアホソルナトリウム濃度は3%と従来の1日6回点眼と変わりはないが、添加剤にポリビニルピロリドン (PVP) を加えることで、眼表面における水分の滞留が長くなり、点眼回数を1日6回から3回に減らすことが可能となった。

ドライアイ治療の基本は点眼液である。我が国のドライアイ治療薬はジクアホソルナトリウム、レバミビド、ヒアルロン酸等、選択肢は多いが、海外で多く使用されているシクロスポリン点眼 (1日2回) と比べ、1日の点眼回数が4~6回と多いことが特徴である。Uchino¹⁰⁾は、ドライアイ患者に対するwebベースのアンケート調査において、ジクアス点眼液3%を点眼した参加者1100例のうち、添付文書どおりに1日6回点眼していた割合は8.3%で、半数以上の患者がジクアス点眼液3%を1日2~4回しか点眼していないと報告している。さらに、Uchino¹⁰⁾は、添付文書に記載された点眼回数を守って点眼した群の方が、守らなかった群よりも治療前後の自覚症状スコアの変化量が有意に大きくなったと報告しており、ドライアイ点眼は決められた用法・用量を守って継続して点眼することで効果が発揮されると思われる。

本研究では、3% DE-089C点眼液の方がジクアス点眼液3%より点眼回数を完全に遵守した症例が多かった ($p=0.0406$, Exact Mainland-Gart検定)。3% DE-089C点眼液により、ジクアス点眼液3%における点眼コンプライアンス不良が改善され、期待どおりの治療効果を得ることが期待できる。

本研究の限界として、症例数が60例と少ないことが挙げられる。これは、本研究の目的が、点眼遵守や点眼負担感、点眼継続志向性の観点で新旧のジクアホソルナトリウム点眼を治験 (第Ⅲb相、探索的治験) として比較することであったためである。そのため、臨

床医がクリニカルケアエスチョンとして興味のある、ジクアスLX点眼液3% (1日3回点眼) と、ジクアス点眼液3% (1日6回点眼) の有効性の比較ができていない。今後は、臨床研究等の形で2つの薬剤の有効性や同等性の比較ができればと考える。

本研究の結果から、3% DE-089C点眼液 (ジクアスLX点眼液3%) は、ジクアス点眼液3%よりも点眼コンプライアンスが良好であり、点眼の負担も少なく、決められた点眼回数を守って継続的に点眼できる可能性が示唆された。3% DE-089C点眼液は点眼コンプライアンスの観点からドライアイ患者に対して最適な治療選択肢の1つとなる可能性がある。

利益相反

著者の岡孝次、稲井真哉、篠原恭子は、参天製薬株式会社の社員である。

本研究は、参天製薬株式会社からの委託により委託契約を締結して、医療法人 かがやき くぼた眼科ほか計5医療機関で実施した。

参 考 文 献

- 1) ドライアイ研究会診療ガイドライン作成委員会. ドライアイ診療ガイドライン. 日眼会誌 2019; **123**: 489-592.
- 2) Miljanović B, Dana R, Sullivan DA, Schaumberg DA. Impact of Dry Eye Syndrome on Vision-Related Quality of Life. *Am J Ophthalmol.* 2007; **143**: 409-415.
- 3) Uchino M, Uchino Y, Dogru M, et al. Dry eye disease and work productivity loss in visual display users: the Osaka study. *Am J Ophthalmol.* 2014; **157**: 294-300.
- 4) Lau OC, Samarawickrama C, Skalicky SE. P2Y₂ receptor agonists for the treatment of dry eye disease: a review. *Clin Ophthalmol.* 2014; **8**: 327-334.
- 5) Matsumoto Y, Ohashi Y, Watanabe H, Tsubota K; Diquafosol Ophthalmic Solution Phase 2

- Study Group. Efficacy and safety of diquafosol ophthalmic solution in patients with dry eye syndrome : A Japanese phase 2 clinical trial. *Ophthalmology*. 2012 ; **119** : 1954-1960.
- 6) Takamura E, Tsubota K, Watanabe H, Ohashi Y : Diquafosol Ophthalmic Solution Phase 3 Study Group. A randomised, double-masked comparison study of diquafosol versus sodium hyaluronate ophthalmic solutions in dry eye patients. *Br J Ophthalmol*. 2012 ; **96** : 1310-1315.
- 7) 稲垣香代子, 伴 由利子, 吉田祐介, 内田真理子. ドライアイ点眼のアドヒアランス調査. 南丹病医誌 2015 ; **17** : 31-36.
- 8) Hori Y, Oka K, Inai M. Efficacy and Safety of the Long-Acting Diquafosol Ophthalmic Solution DE-089C in Patients with Dry Eye : A Randomized, Double-Masked, Placebo-Controlled Phase 3 Study. *Adv Ther*. 2022 ; **39** : 3654-3667.
- 9) Sakane Y, Yamaguchi M, Yokoi N, et al. Development and validation of the Dry Eye-Related Quality-of-Life Score questionnaire. *JAMA Ophthalmol*. 2013 ; **131** : 1331-1338.
- 10) Uchino M, Yokoi N, Shimazaki J, et al. Adherence to Eye Drops Usage in Dry Eye Patients and Reasons for Non-Compliance : A Web-Based Survey. *J Clin Med*. 2022 ; **11** : 367.

Compliance to Newly Developed Long-acting Diquafosol Ophthalmic Solution, DE-089C vs. Currently Approved Diquafosol Ophthalmic Solution in Patients with Dry Eye

Koji Oka, Maya Inai and Kyoko Shinohara

Clinical Operations Japan/Asia Group, Global Clinical Development and Operations, Product Development Division, Santen Pharmaceutical Co., Ltd.

Corresponding author : Koji Oka
Santen Pharmaceutical Co., Ltd.
4-20, Ofukacho, Kita-ku, Osaka 530-8552, Japan

Summary

Diquafosol ophthalmic solution is used clinically for dry eye in Asian countries, with a dosage of 6 times daily (hereinafter referred to as DQS). DE-089C is a newly developed long-acting formulation of diquafosol ophthalmic solution with less frequent administration (3 times daily). The purpose of this study was to evaluate compliance with DE-089C (3 times daily), compared with DQS (6 times daily).

This was a randomized, multicenter, open-label, crossover, comparative study. Eligible patients with dry eye were randomly assigned to two switching groups with equal ratios : DE-089C treated first and DQS later, or DQS first and DE-089C later. The treatment period was 4 weeks, with the first period as period 1 (2 weeks) and the second period after crossover as period 2 (2 weeks). The primary endpoints were the complete compliance rate for eye drop instillations evaluated using the

patient diary and a response to the questionnaire survey on the burden of eye drop instillation.

Sixty patients with dry eye were included in this study. In periods 1 and 2, the proportion of patients with dry eye who fully complied with the number of eye drop instillations specified in the study protocol, was 80.0% and 89.7% for DE-089C and 70.0% and 66.7% for DQS, respectively. The results of the statistical test in patients in which the compliance status (complete or incomplete) was changed between periods 1 and 2 showed that significantly more patients were completely compliant with the number of instillations with DE-089C than with DQS ($p=0.0406$, Exact Mainland-Gart test). Most patients (88.1%) responded that DQS was more burdensome to drop than DE-089C when comparing the two eye drops.

Compliance to DE-089C were better than those to DQS.

(受理日：2023年4月18日)