

抗リウマチ薬療法を受けている関節リウマチ患者 に対する STAR 試験

目的 STAR 試験では、抗リウマチ薬の標準的治療、すなわち疾患修飾性抗リウマチ薬(DMARD)、低用量ステロイド治療、非ステロイド性抗炎症薬、鎮痛薬により治療効果のみられない関節リウマチ患者を対象に、完全ヒト型抗 TNF- α 抗体であるヒュミラを投与して、その安全性と有効性を検討した。

方法 24 週間にわたる二重盲検比較対照試験において、関節リウマチ患者 636 例を、ヒュミラ投与群(2 週間に 1 回、40mg)と対照群に無作為に割り付けた。各群の患者数はともに 318 例であり、抗リウマチ薬は継続投与で試験が行われた。主要評価項目は、有害事象、重篤な有害事象、重度または生命に関わる有害事象、試験中止に至った有害事象、感染症、重篤な感染症の発生頻度であった。副次的評価項目として、治療の有効性を米国リウマチ学会の治療効果判定基準を用いて判定した。

結果 試験中、大部分の患者は DMARD(83.5%)、低用量ステロイド薬、非ステロイド性抗炎症薬、鎮痛薬を服用していた。また、服用された DMARD の数は 1 剤(56.0%)、2 剤(23.6%)、3 剤以上(3.9%)であった。24 週の時点で副作用の頻度は、ヒュミラ群と対照群の間で統計学的に有意な差を認めなかった。すなわち、ヒュミラ群と対照群の副作用の頻度は 86.5% vs 82.7%であり、重篤な有害事象は 5.3% vs 6.9%、重度または生命に関わる有害事象は 11.9% vs 15.4%、試験中止に至った有害事象は 2.8% vs 2.2%であった(表 1)。感染症についてもヒュミラ群と対照群の間で統計学的に有意差はなく、感染症の頻度は 52.2% vs 49.4%であり、重篤な感染症の頻度は 1.3% vs 1.9%であった(表 1)。また、併用投与された DMARD の数によって両群間で有害事象の頻度、その内容に差を認めることはなかった(表 2)。有効性の検討では、24 週の評価でヒュミラ群と対照群の間で、ACR20(52.8% vs 34.9%)、ACR50(28.9% vs 11.3%)、ACR70(14.8% vs 3.5%)であり、対照群と比較してヒュミラ群において統計的に有意の治療改善効果を認めた($p \leq 0.001$)。

結論 今回の臨床試験の結果、標準的な抗リウマチ薬にヒュミラ(2 週間毎に 40mg 皮下投与)を追加併用しても、有害事象は対照群と比較して有意の差はなかった。一方、有効性に関してはヒュミラ群において有意の臨床的改善がみられた。以上よりヒュミラは DMARD、ステロイド、非ステロイド性消炎薬、鎮痛薬治療においてもコントロールできない症例において、安全で有効な薬剤であることが示された。

表 1 投与 24 週目における有害事象発現数と発現率

| 有害事象の種類 | ヒュミラ+標準的DMARD (n=318) | プラセボ+標準的DMARD (n=318) | p値 [Pearson's χ^2 test] |
|---------------------|--------------------------|--------------------------|---------------------------------|
| 有害事象 | 275 (86.5%) | 263 (82.7%) | NS |
| 重篤な有害事象 | 17 (5.3%) | 22 (6.9%) | NS |
| 高度及び生命を脅かす有害事象 | 38 (11.9%) | 49 (15.4%) | NS |
| 試験中止につながる有害事象 | 9 (2.8%) | 7 (2.2%) | NS |
| 感染症 | 166 (52.2%) | 157 (49.4%) | NS |
| 重篤な感染症 | 4 (1.3%) | 6 (1.9%) | NS |
| 5% 以上認められた非感染性の有害事象 | | | |
| 注射部位反応 | 62 (19.5%) | 37 (11.6%) | ≤ 0.01 |
| 発疹 | 34 (10.7%) | 19 (6.0%) | ≤ 0.05 |
| 嘔気 | 29 (9.1%) | 17 (5.3%) | NS |
| 頭痛 | 26 (8.2%) | 23 (7.2%) | NS |
| 不慮の事故による負傷 | 22 (6.9%) | 25 (7.9%) | NS |
| 腹痛 | 22 (6.9%) | 12 (3.8%) | NS |
| 下痢 | 19 (6.0%) | 22 (6.9%) | NS |
| 発赤反応 | 18 (5.7%) | 18 (5.7%) | NS |
| 背部痛 | 17 (5.3%) | 5 (1.6%) | ≤ 0.01 |
| 手術 | 16 (5.0%) | 8 (2.5%) | NS |
| 5% 以上認められた感染性の有害事象 | | | |
| 上気道感染 | 63 (19.8%) | 48 (15.1%) | NS |
| 尿路感染症 | 29 (9.1%) | 18 (5.7%) | NS |
| 副鼻腔炎 | 24 (7.5%) | 28 (8.8%) | NS |
| インフルエンザ様症状 | 23 (7.2%) | 16 (5.0%) | NS |
| 鼻炎 | 22 (6.9%) | 33 (10.4%) | NS |

表 2 DMARD 併用剤数別有害事象発現数と発現率

| 有害事象の種類 | 0 剤 | | 1 剤 | | 2 剤 | |
|----------------|----------------|----------------|-----------------|-----------------|----------------|----------------|
| | ヒュミラ (n=57) | プラセボ (n=48) | ヒュミラ (n=184) | プラセボ (n=172) | ヒュミラ (n=66) | プラセボ (n=84) |
| 有害事象 | 46 (80.7%) | 36 (75.0%) | 166 (90.2%) | 145 (84.3%) | 54 (81.8%) | 72 (85.7%) |
| 重篤な有害事象 | 3 (5.3%) | 2 (4.2%) | 12 (6.5%) | 13 (7.6%) | 1 (1.5%) | 7 (8.3%) |
| 高度及び生命を脅かす有害事象 | 7 (12.3%) | 7 (14.6%) | 23 (12.5%) | 30 (17.4%) | 7 (10.6%) | 10 (11.9%) |
| 試験中止につながる有害事象 | 2 (3.5%) | 1 (2.1%) | 7 (3.8%) | 5 (2.9%) | 0 | 1 (1.2%) |
| 感染症 | 28 (49.1%) | 17 (35.4%) | 99 (53.8%) | 93 (54.1%) | 31 (47.0%) | 41 (48.8%) |
| 重篤な感染症 | 0 | 0 | 3 (1.6%) | 3 (1.7%) | 0 | 3 (3.6%) |

出典 内容については原論文をご確認ください。

Adalimumab, a Fully Human Anti-Tumor Necrosis Factor- α Monoclonal Antibody, and Concomitant Standard Antirheumatic Therapy for the Treatment of Rheumatoid Arthritis: Results of STAR (Safety Trial of Adalimumab in Rheumatoid Arthritis)

Furst DE, Schiff MH, Fleischmann RM, Strand V, Birbara CA, Compagnone D, Fischkoff SA, Chartash EK
J Rheumatol. 2003 Dec; 30(12): 2563-71