

## レボホリナート先発品および後発品の抗腫瘍効果ならびに副作用発現についての比較試験

厚生労働省は医療費削減策として後発医薬品の使用を強く勧めています。抗がん剤などのハイリスク薬では薬効変化の影響の不安から先発品から後発品への切り替えが進まないケースもあります。抗がん剤などの後発医薬品の臨床での有効性と安全性を比較し、その結果を公表することは後発医薬品を選択するうえで極めて重要なことです。

私たちは、大腸癌治療においてフルオロウラシルとともに使用されるレボホリナートの先発医薬品と後発医薬品の奏効率ならびに副作用発現率を比較し、ともに差がないことを認め、その結果を誌上報告しました。

抗がん剤使用歴がなかった 42 人の大腸癌患者さんを対象として、レボホリナート先発品（アイソボリン、ファイザー）もしくは後発品（レボホリナート「NK」、日本化薬）、フルオロウラシルおよびオキサリプラチン（mFOLFOX6）併用療法時の奏効率ならびに副作用発現率を比較しました。

表 1-4. レボホリナート先発品および後発品を含む mFOLFOX6 療法が行われた大腸癌患者背景

	Generic name	Brand name	P value
No. of patients (male/female)	18 (15/3)	24 (17/7)	0.473 <sup>a)</sup>
Age (range)	64.3 (40-78)	63.8 (42-86)	0.715 <sup>b)</sup>
Body surface area (m <sup>2</sup> )	1.67 ± 0.20	1.61 ± 0.21	0.513 <sup>c)</sup>
Aspartic aminotransferase (U/l)	24.8 ± 9.4	27.1 ± 16.5	0.600 <sup>c)</sup>
Alanin aminotransferase (U/l)	28.2 ± 13.9	27.8 ± 18.8	0.950 <sup>c)</sup>
Total Billirubin (g/dl)	0.7 ± 0.4	0.8 ± 0.3	0.754 <sup>c)</sup>
Serum creatinine (mg/dl)	0.7 ± 0.2	0.7 ± 0.2	0.690 <sup>c)</sup>
Blood urea nitrogen (mg/dl)	13.6 ± 5.9	12.7 ± 5.0	0.613 <sup>c)</sup>
Neutrophil (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	4.42 ± 1.93	4.42 ± 1.47	0.992 <sup>c)</sup>
White blood cells (/mm <sup>3</sup> )	6716 ± 1953	6735 ± 1677	0.974 <sup>c)</sup>
Hemoglobin (g/dl)	12.2 ± 1.7	11.7 ± 1.6	0.299 <sup>c)</sup>
Platelet (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	279 ± 123	294 ± 117	0.692 <sup>c)</sup>
Performance status			
0	16	22	1.000 <sup>a)</sup>
1	0	1	1.000 <sup>a)</sup>
2	2	1	0.579 <sup>a)</sup>
Chemotherapy courses	9.3 ± 2.9	9.6 ± 4.1	0.713 <sup>a)</sup>
Doses of anticancer drugs			
5-Fluorouracil (mg/body)	4597 ± 622	4285 ± 714	0.147 <sup>c)</sup>
L-leucovorin (mg/body)	335 ± 40	322 ± 41	0.314 <sup>c)</sup>
Oxaliplatin (mg/body)	139 ± 20	128 ± 24	0.132 <sup>c)</sup>
Chemotherapy regimen			
mFOLFOX6 + bevacizumab	7	12	0.541 <sup>a)</sup>
mFOLFOX6	11	12	

Data represent the mean ± SD. Statistical analysis was carried out by Fisher's exact probability test<sup>a)</sup>, Mann-Whitney U-test<sup>b)</sup> or t-test<sup>c)</sup>.

奏効率（完全奏効率＋部分奏効率）は先発品使用群で 42%、後発品使用群で 50%でした（オッズ比 1.400、95% 信頼区間 0.409-4.788、P=0.756）。さらに、腫瘍マーカーの CEA や CA 19-9 減少率は両群間で差はありませんでした。副作用としてフルオロウラシル関連の手足症候群（16%対 4%）、下痢（33%対 25%）および口内炎（33%対 25%）は後発品使用群で高い傾向がみられましたが、有意差はなく、その他の副作用発現率は両群間で差はありませんでした。つまり、今回の比較で、フルオ

ロウラシルの効果を高めるレボホリナートの後発品は先発品と比較して、奏効率はやや高く、フルオロウラシル関連の副作用発現頻度も高い傾向がみられましたが、いずれも有意差がなかったことから、有効性ならびに安全性に差がないという結論が得られました。

表 1-5. レボホリナート先発品および後発品を含む mFOLFOX6 療法が行われた大腸癌患者での有効性

	Generic name (N=18)	Brand name (N=24)	P value	OR	95% CI
Response rates (%)					
Complete response (CR)	11.1	0	0.178	—	—
Partial response (PR)	38.9	41.7	1.000	0.891	0.256-3.102
Stable disease (SD)	33.3	37.5	1.000	0.833	0.231-3.003
Progressive disease (PD)	11.1	12.5	1.000	0.875	0.130-5.872
Not assessable (NA)	5.6	8.3	1.000	0.647	0.054-7.746
Efficacy rate (CR+PR)	50.0	41.7	0.756	1.400	0.409-4.788
Disease control rate (CR+PR+SD)	83.0	79.2	1.000	1.316	0.270-6.410
Patients showing a decrease in tumor markers (%)					
CEA	44.4	54.2	0.756	0.677	0.198-2.312
CA19-9	44.4	45.8	0.367	1.857	0.536-6.431

Data were statistically analyzed by Fisher's exact probability test. Odds ratio (OR) and 95% confidence intervals (CI) were indicated.

表 1-6. レボホリナート先発品および後発品を含む mFOLFOX6 療法が行われた大腸癌患者での副作用比較

	Generic name (N=18)		Brand name (N=24)		P value
	Patients	%	Patients	%	
All Grade					
Hematological toxicities					
Neutropenia	(11/18)	61.1	(16/24)	66.7	0.754
Leukopenia	(12/18)	66.7	(13/24)	54.2	0.530
Anemia	(13/18)	72.2	(21/24)	87.5	0.256
Thrombocytopenia	(14/18)	77.8	(16/24)	66.7	0.506
Non-hematological toxicities					
Peripheral neuropathy	(11/18)	61.1	(21/24)	87.5	0.070
Anorexia	(13/18)	72.2	(17/24)	70.8	1.000
Nausea	(9/18)	50.0	(11/24)	45.8	1.000
Vomiting	(2/18)	11.1	(2/24)	8.3	1.000
Taste disturbance	(10/18)	55.6	(7/24)	29.2	0.117
Constipation	(2/18)	11.0	(6/24)	25.0	0.431
[ADRs associated predominantly with 5-FU]					
Oral mucositis	(6/18)	33.3	(6/24)	25.0	0.732
Hand-and-foot syndrome	(3/18)	16.0	(1/24)	4.2	0.623
Diarrhea	(6/18)	33.3	(6/24)	25.0	0.732
Grade ≥2					
Hematological toxicities					
Neutropenia	(7/18)	38.9	(4/24)	16.7	0.159
Leukopenia	(1/18)	5.6	(0/24)	0	0.738
Anemia	(0/18)	0	(1/24)	4.2	0.309
Non-hematological toxicities					
Peripheral neuropathy	(10/18)	55.6	(16/24)	66.7	0.531
Anorexia	(9/18)	50.0	(11/24)	45.8	1.000
Nausea	(5/18)	27.8	(7/24)	29.2	1.000
Vomiting	(2/18)	11.1	(0/24)	0	0.178
Taste disturbance	(3/18)	16.7	(2/24)	8.3	0.633
Constipation	(1/18)	5.6	(3/24)	12.5	0.623
[ADRs associated predominantly with 5-FU]					
Oral mucositis	(3/18)	16.7	(0/24)	0	0.064
Diarrhea	(2/18)	11.1	(1/24)	4.2	0.567

[発表論文]

- 1) Fujii H, Iihara H, Matsuura K, Takahashi T, Yoshida K, Itoh Y. Evaluation of efficacy and safety of generic levofolinate in patients who received colorectal cancer chemotherapy. *Medical Oncol* 28: 488-493, 2011.