

No.25-51

2025 年 7 月 29 日

エーザイ株式会社

「レンビマ®」(レンバチニブ)、
ペムブロリズマブおよび肝動脈化学塞栓療法 (TACE) との併用療法による
切除不能な非転移性肝細胞がんに係る適応で、中国における承認を取得

エーザイ株式会社(本社：東京都、代表執行役 CEO：内藤晴夫、以下 エーザイ)は、このたび、自社創製のチロシンキナーゼ阻害剤「レンビマ®」(一般名：レンバチニブメシル酸塩)について、抗 PD-1 抗体 ペムブロリズマブおよび肝動脈化学塞栓療法 (Transarterial Chemoembolization: TACE) との併用療法による切除不能な非転移性肝細胞がんに係る適応で、中国国家薬品监督管理局 (NMPA) より承認を取得したことをお知らせします。

本承認は、臨床第Ⅲ相 LEAP-012 試験の中間解析結果に基づいています。本試験結果は、2024 年 9 月に開催された欧州臨床腫瘍学会 (European Society for Medical Oncology: ESMO) 年次総会 2024 で発表され¹、2025 年 1 月に *The Lancet*に掲載されました²。本試験において、「レンビマ」とペムブロリズマブに TACE を加えた併用療法(本併用療法)は、TACE 単独療法*と比較して、主要評価項目の一つである無増悪生存期間 (Progression-Free Survival: PFS) について統計学的有意かつ臨床的に意義のある改善を示し、病勢進行または死亡のリスクを 34%減少させました(ハザード比 [Hazard Ratio: HR] =0.66 [95%信頼区間 (Confidence Interval: CI)、0.51-0.84]; p=0.0002)²。PFS の中央値は、本併用療法群で 14.6 カ月(95% CI、12.6-16.7)であり、TACE 単独療法群では 10.0 カ月(95% CI、8.1-12.2)でした²。本解析では、もう一つの主要評価項目である全生存期間 (Overall Survival: OS) についても、本併用療法は、TACE 単独療法と比較して改善傾向を示しました(HR=0.80 [95% CI、0.57-1.11]; p=0.087)²。

本併用療法は 237 例の患者様に投与され、TACE 単独療法は 241 例でした²。有害事象 (Treatment- Emergent Adverse Events: TEAEs) は、本併用療法では 99.6% (236 例)、TACE 単独療法では 96.7% (233 例) 発生し、TEAEs により両治療薬の投与が中止されたのは、それぞれ 13.1% (31 例) と 4.1% (10 例) でした²。グレード 3、4 または 5 の TEAEs は、本併用療法では 82.3% (195 例) で発生し、TACE 単独療法では 47.7% (115 例) でした²。また、TEAEs による死亡は、本併用療法で 4.2% (10 例)、TACE 単独療法で 2.5% (6 例) でした²。

肝臓がんは、世界において、がん関連死亡の主な原因の一つです³。肝臓がんの新規罹患患者数は、2022 年に世界で 86 万 5 千人以上、中国で 36 万 7 千人以上と推定され、世界で 75 万 7 千人以上、中国で 31 万 6 千人以上が亡くなったとされており、新規罹患患者数、死亡数共に、中国は世界の 40%以上を占めると推定されています^{3,4}。肝細胞がんは肝がんのうち、最も発生頻度の高いタイプのがんで、原発性肝がんの 9 割を占めるとされています⁵。TACE は長年にわたり、切除不能な非転移性肝細胞がん患者様に対する標準治療として使用されてきましたが、多くの患者様が 1 年以内に病勢進行となるため^{6,7,8,9}、新たな治療選択肢が望まれていました。

「レンビマ」単剤療法は、日本、米国、欧州、中国など 80 カ国以上において、切除不能肝細胞がんに係る適応で承認を取得しており、これまで多くの患者様貢献を果たしてきました。今回の承認により、「レンビマ」による中国における肝細胞患者様への貢献のさらなる拡大が期待されます。

当社は、がん領域を重点領域の一つと位置づけており、がんの「治癒」に向けた画期的な新薬創出をめざしています。当社は、「レンビマ」によるがん治療の可能性を引き続き追求し、世界のがん患者様とそこご家族、さらには医療従事者の多様なニーズの充足とベネフィット向上により一層貢献してまいります。

「レンビマ」について、当社は、2018 年 3 月に Merck & Co., Inc., Rahway（北米以外では MSD）とグローバルな共同開発と共同販促を行う戦略的提携契約を締結しています。

* TACE 単独療法：TACE 療法に加えて、「レンビマ」とペムブロリズマブに対応するプラセボ経口剤とプラセボ注射剤をそれぞれ投与

以上

参考資料

1. LEAP-012 試験について

本試験（ClinicalTrials.gov, [NCT04246177](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04246177)）は、切除不能な非転移性肝細胞がんを対象として、「レンビマ」とペムブロリズマブに TACE を加えた併用療法を TACE 単独療法と比較して評価する、多施設共同、無作為化、二重盲検の臨床第Ⅲ相試験です。主要評価項目は、合計で最大 10 個の標的病変を評価できるように一部調整した RECISTv1.1（固形がんに対する腫瘍径の変化を効果判定に用いる評価基準であり、本試験における肝内新病変は、LI-RADS5 [CT/MRI を用いた肝細胞がんの画像診断基準] の基準を満たす必要がある）に基づく盲検下独立中央画像判定による PFS、および OS でした。副次評価項目は、上述の RECISTv1.1 および modified RECIST（治療による腫瘍壊死の評価と生存腫瘍の評価を可能とした評価基準）に基づく盲検下独立中央画像判定による奏効率、病勢コントロール率、奏効期間、無増悪期間、modified RECIST に基づく独立中央画像判定による PFS、ならびに安全性等でした。本試験では、480 人の被験者様は、下記のように 1：1 で無作為に割り付けられました。

- 「レンビマ」（12 mg [スクリーニング時の体重が 60 kg 以上の場合]または 8 mg[スクリーニング時の体重が 60 kg 未満の場合]、1 日 1 回経口投与）＋ペムブロリズマブ（400 mg、6 週ごと静脈内投与）＋TACE（肝動脈化学塞栓療法の基本手順に従って実施）または、
- プラセボ経口剤（1 日 1 回）＋プラセボ静注剤（6 週ごと）＋TACE

すべての治験薬は、プロトコルで設定された中止基準を満たすまで投与されました。ペムブロリズマブの投与は「レンビマ」との併用で、最長で 2 年間（約 18 回の投与）とされました。2 年の併用療法を終

了した後に、「レンビマ」は、プロトコルで設定された中止基準を満たすまで、単剤療法としての投与が可能でした。

2. 「レンビマ」(一般名：レンパチニブメシル酸塩)について

「レンビマ」は、血管内皮増殖因子受容体 (VEGFR) である VEGFR1、VEGFR2、VEGFR3 や線維芽細胞増殖因子受容体 (FGFR) の FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4 に加え、血小板由来増殖因子受容体 (PDGFR) の PDGFR α 、KIT、RET などの腫瘍血管新生あるいは腫瘍悪性化に関与する受容体型チロシンキナーゼに対する選択的阻害活性を有する、経口投与可能なエーザイ創製のマルチキナーゼ阻害剤です。

非臨床研究モデルにおいて、「レンビマ」は、がん微小環境における免疫抑制因子として知られている腫瘍関連マクロファージの割合を減少させ、活性化細胞傷害性 T 細胞の割合を増加させることで、抗 PD-1 モノクローナル抗体併用時は、「レンビマ」および抗 PD-1 モノクローナル抗体のそれぞれの単剤療法を上回る抗腫瘍活性を示しました。「レンビマ」が取得している適応は以下のとおりです。

甲状腺がん

- 単剤療法の適応 (日本、米国、欧州、中国、アジアなどで承認を取得)

日本：根治切除不能な甲状腺癌

米国：局所再発、転移性、または進行性放射性ヨウ素治療抵抗性分化型甲状腺がん

欧州：成人での放射性ヨウ素治療抵抗性の進行性又は再発の分化型甲状腺がん (乳頭がん、濾胞がん、ヒュルトレ細胞がん)

肝細胞がん

- 単剤療法の適応 (日本、米国、欧州、中国、アジアなどで承認を取得)

日本：切除不能な肝細胞癌

米国：切除不能な肝細胞がんに対する一次治療

欧州：進行性または切除不能な肝細胞がんの成人患者に対する一次治療

胸腺がん

- 単剤療法の適応 (日本で承認を取得)

日本：切除不能な胸腺癌

腎細胞がん (英国を除く欧州では、「Kispilix®」の製品名で発売)

- エベロリムスとの併用療法の適応 (米国、欧州、アジアなどで承認を取得)

米国：1 レジメンの血管新生阻害薬の前治療歴を有する成人での進行腎細胞がん

欧州：1 レジメンの血管内皮増殖因子 (VEGF) を標的とした薬剤の前治療歴を有する成人での進行腎細胞がん

- ペムブロリズマブとの併用療法の適応 (日本、米国、欧州、アジアなどで承認を取得)

日本：根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

米国：成人の進行腎細胞がんに対する一次治療

欧州：成人の進行腎細胞がんに対する一次治療

子宮内膜がん

- ペムブロリズマブとの併用療法の適応（日本、米国、欧州、アジアなどで承認を取得）

日本：がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌

米国：治療ラインに関わらず全身療法後に増悪した、根治的手術または放射線療法に不適応な高頻度マイクロサテライト不安定性（microsatellite instability-high: MSI-H）を有さない、またはミスマッチ修復機構欠損（mismatch repair deficient: dMMR）を有さない進行性子宮内膜がん

欧州：治療ラインに関わらず、プラチナ製剤を含む前治療中またはその後に増悪した、根治的手術または放射線療法に不適応な成人の進行性または再発性子宮内膜がん

¹ Llovet JM, et al. Transarterial chemoembolization (TACE) with or without lenvatinib (len) + pembrolizumab (pembro) for intermediate-stage hepatocellular carcinoma (HCC): Phase III LEAP-012 study. ESMO Congress 2024. LBA 3. [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(24\)03857-2/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(24)03857-2/fulltext).

² Kudo M et al. Transarterial chemoembolisation combined with lenvatinib plus pembrolizumab versus dual placebo for unresectable, non-metastatic hepatocellular carcinoma (LEAP-012): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet*. 2025 Jan 18;405(10474):203-215. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673624025753/pdf?md5=249fabb3ebe18e500b9999ad634d30dc&pid=1-s2.0-S0140673624025753-main.pdf>

³ International Agency for Research on Cancer. "Global cancer observatory. World" Cancer today. GLOBOCAN 2022. <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/900-world-fact-sheet.pdf>. Last accessed: June 2025.

⁴ International Agency for Research on Cancer. "Global cancer observatory. China." Cancer today. GLOBOCAN 2022. <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/160-china-fact-sheet.pdf>. Last accessed: June 2025.

⁵ Llovet JM et al. Hepatocellular carcinoma. *Nature Reviews*. 2021 7:6. <https://www.nature.com/articles/s41572-020-00240-3.pdf>.

⁶ Lencioni R, et al. EMERALD-1: A phase 3, randomized, placebo-controlled study of transarterial chemoembolization combined with durvalumab with or without bevacizumab in participants with unresectable hepatocellular carcinoma eligible for embolization. ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium 2024. LBA 432. https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2024.42.3_suppl.LBA432.

⁷ A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study of transarterial chemoembolization combined with durvalumab or durvalumab plus bevacizumab therapy in patients with locoregional hepatocellular carcinoma: EMERALD-1. ESMO 22nd World Congress on Gastrointestinal Cancer, 2020 Virtual - 1 - 4 July 2020. P-347. [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(20\)39728-3/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(20)39728-3/fulltext).

⁸ Elshaarawy O, et al. Intermediate stage hepatocellular carcinoma: a summary review. *J Hepatocell Carcinoma*. 2019; 6: 105–117. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6628956/pdf/jhc-6-105.pdf>.

⁹ Llovet JM et al. Locoregional therapies in the era of molecular and immune treatments for hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021 May;18(5):293-313. <https://www.nature.com/articles/s41575-020-00395-0.pdf>.