

婦人科悪性腫瘍における最新の個別化医療



豊島 将文

日本医科大学付属病院女性診療科・産科

I. 婦人科悪性腫瘍治療のパラダイムシフト:

個別化医療の進展

婦人科悪性腫瘍（卵巣がん、子宮体がん、子宮頸がん）の治療戦略において、コンパニオン診断に基づいた分子標的治療の導入は、患者の予後と生活の質（QOL）向上に革命的な貢献をもたらしている。このアプローチは、腫瘍の生物学的特性に基づき治療効果を最大化する「個別化医療」の核心をなす。

特に、ポリ（ADP-リボース）ポリメラーゼ（PARP）阻害薬、免疫チェックポイント阻害薬（ICI）、そして抗体薬物複合体（ADC）といった薬剤群の登場は、各疾患における治療成績を確実に引き上げている。これらの薬剤は、特定の遺伝子異常やバイオマーカーを有する患者群において、臨床試験で無増悪生存期間（PFS）や全生存期間（OS）の有意な延長を示しており、個別化医療の有効性を実証している。遺伝学的検査を含む精密な診断が最適な治療薬の選択を可能にし、それが治療効果の最大化と副作用の最小化につながるという一連のプロセスは、現代のがん治療における最重要テーマの一つである。

がんゲノムプロファイリング（CGP）検査やリキッドバイオプシーといった診断技術の進歩は、非侵襲的な治療効果のモニタリングや早期再発診断の可能性を大きく広げている。これらの進歩は、治療目的を単なる延命から、「QOLを維持し、がんと共存する」という長期的な視点へと変容させ、患者中心のケア実現に大きく貢献している。

次世代治療戦略としては、キメラ抗原受容体T細胞（CAR-T）療法や腫瘍浸潤リンパ球（TIL）療法などの細胞医療などが、婦人科悪性腫瘍の分野においても有望視されている。個別化医療の最前線における進歩は、単なる科学的発展に留まらず、がん患者とその家族にとっての確かな希望と心理的な支えとなるだろう。

II. 婦人科悪性腫瘍におけるコンパニオン診断と分子標的治療の最前線

①卵巣がん

卵巣がん治療における分子標的治療は近年目覚ましい進展を遂げており、特にPARP阻害薬がその中心的な役割を担っている。

①-1. PARP阻害薬の作用機序と承認薬

PARP阻害薬は、がん細胞のDNA修復機構不全と合成致死作用を誘導する薬剤として開発され、卵巣がん治療のパラダイムを転換させた。オラパリブ（リムパーザ[®]）が代表的である。PARP阻害薬は、BRCA1/2遺伝子バリエーションを有するがん細胞に選択的に効果を発揮するため、治療選択においては相同組換え修復欠損（HRD）検査（MyChoice[®]）やBRCAAnalysis[®]などのコンパニオン診断が不可欠である。日本においてオラパリブは2018年に再発卵巣がん治療、ついで初回化学療法後の維持療法としても承認され、個別化医療を推進する上で重要な役割を果たしている。

一方、ニラパリブ（ゼジューラ[®]）も卵巣がん治療薬として承認されているPARP阻害薬だが、HRDステータスやBRCA1/2遺伝子バリエーションの有無を問わず使用可能である。しかし、ニラパリブもHRDステータスが治療効果の予測に重要であり、より精密な層別化治療が進められている。さらに、血管新生阻害薬であるベバシズマブ（アバスチン[®]）も、血管内皮細胞増殖因子の働きを抑える分子標的薬として位置づけられている¹。

①-2. 主要臨床試験データと治療効果（PFS/OS）

PARP阻害薬の有効性は、複数の大規模第III相ランダム化試験により、コンパニオン診断で層別化された集団において実証されている。SOLO-1試験では、BRCA1/2遺伝子バリエーション陽性患者を対象としたオラパリブ群が、プラセボ群（PFS中央値13.8カ月）に対し中央値に未到達で有意なPFS延長（ハザード比（HR）0.30）を示した²。これは、バイオマーカーに基づく個別化治療の成功を象徴するデータである。PAOLA-1試験ではオラパリブとベバシズマブの併用療法が評価され、HRD陽性患者群において、PFSの

有意な改善が認められた³。

PRIMA 試験はニラパリブの維持療法としての有用性を示し、HRD 陽性患者でニラパリブ投与群の PFS 中央値が 21.9 カ月（プラセボ群 10.4 カ月、HR 0.43）と有意な改善を示した⁴。複数の PARP 阻害薬の臨床試験で PFS の有意な改善が報告されているものの、OS については統計的有意性に未到達である場合もあり、治療効果の評価指標の複雑性を示している。

①-3. 副作用と耐性メカニズムの克服

PARP 阻害薬は従来の抗がん剤とは異なる作用機序を持つため、薬剤特有の副作用に注意が必要である。PARP 阻害薬では、疲労感、貧血、好中球減少症、悪心などが頻繁に認められ、これらは投与開始後の比較的早期に現れる⁵。投与初期段階からの適切なモニタリングと迅速な対応が重要である⁶。また、血管新生阻害薬では、高血圧、タンパク尿、血栓塞栓症、消化管穿孔などの副作用がみられる⁷。

PARP 阻害薬は PFS を大幅に改善するものの、多くの患者において薬剤耐性が生じる⁸。耐性メカニズムとしては、相同組換え修復機構が回復する遺伝子変異、細胞膜における薬剤排出能の亢進、エピゲノム修飾などが報告されている⁸。耐性メカニズムの究明は喫緊の課題であり、耐性を獲得した卵巣がん細胞に対する新たな治療法の開発が活発に進められている。

②子宮体がん

子宮体がんに対しては、従来の化学療法に ICI を併用するレジメンが新たな標準治療として確立されつつあり、有意な治療成績の改善が報告されている。ミスマッチ修復機能欠損（dMMR）や高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）といったバイオマーカーを持つ患者群を特定することが、治療戦略の鍵を握る。

②-1. コンパニオン診断と主要な承認レジメン

ICI の効果を予測するミスマッチ修復能（MMR）検査やマイクロサテライト不安定性（MSI）検査がコンパニオン診断として重要である。dMMR または MSI-High を有する腫瘍は、高い免疫原性を持つため、ICI に対する感受性が高い。化学療法歴のない進行・再発症例に対しては、ICI と化学療法併用の 2 レジメンが保険承認されている（2025 年 11 月現在）。DUO-E レジメン（デュルバルマブ（イミフィンジ®）+パクリタキセル/カルボプラチン（TC）療法+維持療法）と KEYNOTE-868 レジメン（ペムプロリズマブ（キートルダ®）+TC 療法+維持療法）である。

再発がんにおいては、チロシンキナーゼ阻害薬であるレンバチニブ（レンビマ®）とペムプロリズマブの併

用療法（KEYNOTE-775 レジメン）が承認されており、特定のバイオマーカーを持たない集団においても有効性が示され、個別化医療の幅を広げている。

②-2. 主要臨床試験データと治療効果（PFS/OS）

DUO-E 試験では、TC 療法に対する全体集団での PFS の HR は、デュルバルマブ併用群で 0.71、デュルバルマブにオラパリブを上乗せした群で 0.55 と改善を認めた⁹。KEYNOTE-868 試験では、ペムプロリズマブ併用 TC 療法群の PFS の HR は、dMMR コホートでは 0.34、pMMR コホートで 0.57 と、いずれのコホートでも延長が確認された¹⁰。

KEYNOTE-775 試験では、レンバチニブ+ペムプロリズマブ併用群で化学療法群より有意に予後が改善し、PFS 中央値は 7.2 カ月 vs.3.8 カ月（HR 0.56）、OS 中央値は 18.3 カ月 vs.11.4 カ月（HR 0.62）という結果であった¹¹。ICI を含めて作用機序の異なる薬剤を組み合わせる併用療法が、進行子宮体がん治療の新たな主流となっていることを示している。

②-3. 作用機序と副作用管理

ペムプロリズマブやデュルバルマブといった ICI は、PD-1/PD-L1 経路の抑制を解除することで、T 細胞によるがん細胞の殺傷能力を促進する。レンバチニブは、腫瘍血管新生や細胞増殖シグナルに関わる複数の受容体型チロシンキナーゼを阻害する。これらの異なる作用機序の組み合わせが、相乗的な抗腫瘍効果を生み出す¹²。

分子標的薬剤と ICI の併用療法では、特有の副作用と ICI 特有の免疫関連有害事象（irAE）の発現に十分な注意が必要である。KEYNOTE-775 レジメンでは、主な副作用として高血圧、甲状腺機能低下、下痢、吐気などの頻度が高かった。irAE として内分泌機能障害、間質性肺炎、大腸炎、皮膚炎などが報告され、グレード 2 以上にはステロイドの投与が行われる¹³。irAE がみられた場合は、治療継続の可否と副作用管理の両立を考慮した高度な管理戦略が求められる。

③子宮頸がん

子宮頸がんの治療戦略は、従来の化学療法に分子標的薬と ICI を加えるアプローチと、化学放射線療法（CCRT）に ICI を組み合わせるアプローチに大別される。さらに、再発・難治性がんに対する ICI 単剤や ADC の使用が導入され、治療選択肢が拡大している。

③-1. 主要な承認薬と治療戦略

手術治療の適応がない IVA 期までの子宮頸がん患者に対する標準治療は CCRT である。未治療の局所進行子宮頸がん患者に対しては、CCRT にペムプロリズ

マブを併用する KEYNOTE-A18 レジメンが承認されている。IVB 期患者には化学療法が推奨され、従来のパクリタキセル/シスプラチン (TP) または TC 療法に加えて、ベバシズマブとペムプロリズマブを併用投与する KEYNOTE-826 レジメンも承認されている。

再発・進行子宮頸がん治療においては、PD-1 を標的とする ICI であるセミプリマブ (リブタヨ[®]) も承認されている。また、化学療法後に増悪した進行・再発の子宮頸がんに対する単剤療法として、ADC であるチソツマブ ベドチン (テブダック[®]) が承認されている。

③-2. 主要臨床試験データと治療効果 (PFS/OS)

KEYNOTE-A18 試験では、局所進行子宮頸がん (高リスク) 患者を対象に、CCRT とペムプロリズマブ併用療法が、プラセボ群と比較して PFS (HR 0.70) と OS (HR 0.67) とともに有意な改善を認め¹⁴。KEYNOTE-826 試験では、TP/TC±ベバシズマブに対するペムプロリズマブ併用投与の効果が評価され、OS (HR 0.67) と PFS (HR 0.65) とともに有意な改善を認め¹⁵。

EMPOWER-Cervical 1 試験では、セミプリマブ群の OS 中央値は化学療法群よりも有意に長かった (12.0 カ月 vs 8.5 カ月, HR 0.69)¹⁶。innovaTV 301 試験では、チソツマブ ベドチン群は化学療法群と比較して有意に OS が延長した (11.5 カ月 vs 9.5 カ月, HR 0.70)¹⁷。

③-3. 副作用プロファイルと眼障害管理の重要性

CCRT と ICI の併用では、irAE に加えて CCRT との併用による有害事象の管理が重要である。併用群では甲状腺機能異常や重度の皮膚反応が多く報告されている。ADC であるチソツマブ ベドチンでは、特に重大な副作用として眼障害 (結膜炎、角膜炎など) の頻度が高いことが特徴である。その他にも末梢神経障害、重度の皮膚障害、鼻出血などが報告されている。治療効果と副作用のバランスを考慮し、特に ADC においては眼障害の予防・管理のための専門的な介入を含む副作用管理が必要とされる。

III. 婦人科悪性腫瘍に対する個別化医療の将来

①がんゲノムプロファイリング (CGP) 検査

CGP 検査は、数十から数百個のがん関連遺伝子の変異を網羅的に解析し、患者ごとの最適な治療薬を検討するための重要なツールである。CGP 検査により、複数のコンパニオン診断を個別に行う手間が省け、希少な遺伝子変異を持つ患者にも治療機会を提供可能となる。また、遺伝性腫瘍に関わる生殖細胞系列病的バリエーションの検出にも利用され、遺伝性疾患の診断と予防的介入にも寄与する。

①-1. 検体処理と品質管理の厳格化

CGP 検査は検体の品質に大きく依存するため、不適切な処理は不正確な結果を招く。特にホルマリン固定パラフィン包埋 (FFPE) 検体の使用においては、採取から固定、保管に至るまでの適切な時間・温度管理が必須である。FFPE 検体における核酸の劣化防止と解析精度の担保のため、摘出組織は採取後冷所に保存し、遅くとも 3 時間以内に固定を開始し、10% 中性緩衝ホルマリンで 6~48 時間固定することが推奨される¹⁸。また、非腫瘍細胞が多いブロックの使用を避け、コンタミネーションを防ぐための薄切時の手順にも十分な留意が必要である。

①-2. 社会実装上の臨床応用課題

CGP 検査の保険適用は「標準治療がない固形がんの患者」または「標準治療が終了した固形がんの患者」に限定されている¹⁹。これらの患者は治療期間が長期化しやすく、体力低下のため追加治療が困難な状況にあることも少なくない。さらに、検査結果を解釈し治療薬を推奨するエキスパートパネルが、限られた医療機関に集中しており大きな負担となっている。地域間の医療連携の格差も実施を妨げる要因である。また、高額な検査費用 (約 56 万円) や、検体提出から報告書到着まで約 4~6 週間を要する検査期間の長さも大きな課題である²⁰。これらの課題克服には、保険適用条件の緩和、ゲノム医療体制の地域格差是正、検査期間の短縮が急務である。

①-3. 遺伝カウンセリングの重要性

CGP 検査では、二次的所見として遺伝性疾患の可能性が判明する可能性があるため、検査前後の遺伝カウンセリングの実施は不可欠である。この説明は、患者本人だけでなく、がん未発症の血縁者にとっても大きなメリットがあるため、遺伝診療部門との連携と遺伝カウンセリングの受診率向上が極めて重要となる。

②リキッドバイオプシー

リキッドバイオプシーは、血液、尿、唾液などの体液から、循環腫瘍 DNA (ctDNA) や、循環腫瘍細胞 (CTC)、エクソソームなどの成分を解析する技術である。この技術の最大の利点は、腫瘍組織の生検に比べて侵襲性が低く、繰り返し検査が可能な点にあり、治療中の腫瘍の動態をリアルタイムで把握することが可能となる。

②-1. 多岐にわたる臨床応用

リキッドバイオプシーはがん医療の様々な段階での応用が期待されている。早期発見・診断目的では、Multi-cancer early detection の登場によりスクリーニ

ングの精度向上が期待される。治療効果予測・モニタリング目的としては、術後の微小残存病変の検出による再発リスク予測や、治療中の ctDNA 量の変化をリアルタイムでモニタリングすることで、治療方針を迅速に調整することが可能となる。また、CTC やエクソソームの解析を通じて薬剤耐性メカニズムを非侵襲的に把握できるため、最適な治療法の選択、すなわち個別化医療の精度向上に貢献することが期待される。

②-2. 循環バイオマーカーの進化と将来性

リキッドバイオプシー研究の進展に伴い、エクソソーム、CTC、マイクロ RNA (miRNA) といった多様な循環バイオマーカーの解析技術が開発されている。特にエクソソームは、卵巣がん診断や治療経過予測に有用な特異的タンパク質が発見されている²¹。CTC の検出・解析は、がんの進行過程や転移メカニズムに関する新しい知見を提供し²²、miRNA は、がんの進行や転移に関与する非侵襲的診断の有望なバイオマーカーとして注目されている²³。これらの複数のバイオマーカーを複合的に解析する液体生検技術は、治療の個別化だけでなく、がんの予防やリスク層別化といった、より広範な医療分野への応用が期待される中核技術である。

③細胞療法

CAR-T/TIL 療法に代表される細胞療法は、進行がん治療において大きな期待を集める次世代の治療戦略である。これは、患者自身の免疫細胞を体外で増幅・機能強化し、がん細胞を特異的に攻撃する能力を持たせて体内に戻す、極めて個別化されたアプローチである。

③-1. 婦人科悪性腫瘍における開発状況

CAR-T 細胞療法は現在、血液腫瘍を対象とする製品が承認されているが、固形腫瘍においては世界中で臨床試験が進められている段階にある。婦人科悪性腫瘍に関しては、HER2 を標的とする CAR-T 細胞の医師主導試験が開始されており、将来的な治療選択肢となることが期待される²⁴。TIL 療法は、進行子宮頸がんに対して、奏効率 33%、完全奏効 22% という有望な臨床成績が報告されており²⁵、完全奏効例では治療後長期にわたり再発が認められない症例も示されている。

③-2. 課題と今後の展望

CAR-T/TIL 療法には、対象患者の限定性、前処置に伴う合併症リスク、細胞の製造の煩雑さ、高額な費用といった共通の課題が存在する。しかし、個別化された免疫応答を利用するこれらの治療法は、将来の進行がん治療の基盤となる可能性を秘めている²⁶。今後

は、固形がん対応型の細胞療法 (CAR-T/TIL/CAR-NK) の臨床拡大、製造プロセスや安全性管理の最適化、そして対象疾患の拡大が期待される。

IV. 結論

婦人科悪性腫瘍の治療は、遺伝子変異とバイオマーカーに基づく精密な治療選択の時代へと確実に移行した。診断技術のブレイクスルーと、PARP 阻害薬、ICI、ADC といった革新的な薬剤群の進化は、進行がん患者に希望を灯す個別化医療の未来を実現しつつある。

略語集

ADC：抗体薬物複合体
 CAR-T 療法：キメラ抗原受容体 T 細胞療法
 CCRT：化学放射線療法
 CGP：がんゲノムプロファイリング
 CTC：循環腫瘍細胞
 ctDNA：循環腫瘍 DNA
 FFPE：ホルマリン固定パラフィン包埋
 HR：ハザード比
 HRD 検査：相同組換え修復欠損検査
 ICI：免疫チェックポイント阻害薬
 irAE：免疫関連有害事象
 miRNA：マイクロ RNA
 MMR 検査：ミスマッチ修復能検査
 MSI 検査：マイクロサテライト不安定性検査
 OS：全生存期間
 PARP：ポリ (ADP-リボース) ポリメラーゼ
 PFS：無増悪生存期間
 QOL：生活の質
 TC 療法：パクリタキセル/カルボプラチン療法
 TIL 療法：腫瘍浸潤リンパ球療法
 TP 療法：パクリタキセル/シスプラチン療法

Conflict of Interest：開示すべき利益相反はなし。

文献

1. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, et al: Incorporation of Bevacizumab in the Primary Treatment of Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2011; 365: 2473-2483.
2. Moore K, Colombo N, Scambia G, et al: Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2018; 379: 2495-2505.
3. Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, et al: Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2019; 381: 2416-2428.

4. González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, et al: Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2019; 381: 2391-2402.
5. Uekusa R, Yokoi A, Watanabe E, et al: Safety assessments and clinical features of PARP inhibitors from real-world data of Japanese patients with ovarian cancer. *Sci Rep* 2024; 14: 12595.
6. Friedlander M, Lee YC, Tew WP: Managing Adverse Effects Associated With Poly (ADP-ribose) Polymerase Inhibitors in Ovarian Cancer: A Synthesis of Clinical Trial and Real-World Data. *Am Soc Clin Oncol Educ B* 2023; 43: 1-15. doi: 10.1200/edbk_390876
7. García J, Hurwitz HI, Sandler AB, et al: Bevacizumab (Avastin®) in cancer treatment: A review of 15 years of clinical experience and future outlook. *Cancer Treat Rev* 2020; 86: 102017.
8. Fu X, Li P, Zhou Q, et al: Mechanism of PARP inhibitor resistance and potential overcoming strategies. *Genes Dis* 2024; 11: 306-320.
9. Westin SN, Moore K, Chon HS, et al: Durvalumab Plus Carboplatin/Paclitaxel Followed by Maintenance Durvalumab With or Without Olaparib as First-Line Treatment for Advanced Endometrial Cancer: The Phase III DUO-E Trial. *J Clin Oncol* 2024; 42: 283-299.
10. Eskander RN, Sill MW, Beffa L, et al: Pembrolizumab plus Chemotherapy in Advanced Endometrial Cancer. *N Engl J Med* 2023; 388: 2159-2170.
11. Makker V, Colombo N, Casado Herráez A, et al: Lenvatinib plus Pembrolizumab for Advanced Endometrial Cancer. *N Engl J Med* 2022; 386: 437-448.
12. Chen Y, Dai S, Cheng CS, Chen L. Lenvatinib and immune-checkpoint inhibitors in hepatocellular carcinoma: mechanistic insights, clinical efficacy, and future perspectives. *J Hematol Oncol* 2024; 17: 130.
13. Schneider BJ, Naidoo J, Santomaso BD, et al: Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated with Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol* 2021; 39: 4073-4126.
14. Lorusso D, Xiang Y, Hasegawa K, et al: Pembrolizumab or placebo with chemoradiotherapy followed by pembrolizumab or placebo for newly diagnosed, high-risk, locally advanced cervical cancer (ENGOT-cx11/GOG-3047/KEYNOTE-A18): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2024; 404: 1321-1332.
15. Colombo N, Dubot C, Lorusso D, et al: Pembrolizumab for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer. *N Engl J Med* 2021; 385: 1856-1867.
16. Tewari KS, Monk BJ, Vergote I, et al: Survival with Cemiplimab in Recurrent Cervical Cancer. *N Engl J Med* 2022; 386: 544-555.
17. Vergote I, González-Martín A, Fujiwara K, et al: Tisotumab Vedotin as Second- or Third-Line Therapy for Recurrent Cervical Cancer. *N Engl J Med* 2024; 391: 44-55.
18. 一般社団法人日本病理学会. ゲノム診療用病理組織検体取扱い規程. (Tokyo, JAPAN).
19. Kohno T, Kato M, Kohsaka S, et al: C-CAT: The National Datacenter for Cancer Genomic Medicine in Japan. *Cancer Discov* 2022; 12: 2509-2515.
20. Kage H, Akiyama N, Chang H, et al: Patient survey on cancer genomic medicine in Japan under the national health insurance system. *Cancer Sci* 2024; 115: 954-962.
21. Bhavsar D, Raguraman R, Kim D, et al: Exosomes in diagnostic and therapeutic applications of ovarian cancer. *J Ovarian Res* 2024; 17: 113.
22. Løppke C, Ugleholdt R, Secher CF, et al: Multi-cancer detection of circulating tumor cells by targeting oncofetal chondroitin sulfate. *npj Precis Oncol* 2025; 9: 144.
23. Srivastava SK, Ahmad A, Zubair H, et al: MicroRNAs in gynecological cancers: Small molecules with big implications. *Cancer Lett* 2017; 407: 123-138.
24. Lee EK, Kolin DL, Matulonis UA, Erickson BK: Diagnostic and therapeutic advances for HER2-expressing or amplified gynecologic cancers. *Gynecol Oncol* 2025; 195: 152-164.
25. Stevanovic S, Helman SR, Wunderlich JR, et al: A Phase II Study of Tumor-infiltrating Lymphocyte Therapy for Human Papillomavirus-associated Epithelial Cancers. *Clin Cancer Res* 2019; 25: 1486-1493.
26. Zhang W, Liu YM, Li D, et al: Research progress on tumor-infiltrating lymphocyte therapy for cervical cancer. *Front Immunol* 2025; 16: 1-17.

(受付：2025年11月4日)

(受理：2025年11月4日)

日本医科大学医学会雑誌は、本論文に対して、クリエイティブ・コモンズ表示 4.0 国際 (CC BY NC ND) ライセンス (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) を採用した。ライセンス採用後も、すべての論文の著作権については、日本医科大学医学会が保持するものとする。ライセンスが付与された論文については、非営利目的の場合、元の論文のクレジットを表示することを条件に、すべての者が、ダウンロード、二次使用、複製、再印刷、頒布を行うことができる。