

卵巣癌患者に対してコンパニオン診断として葉酸受容体 α の検査を実施する際の考え方

日本産科婦人科学会 理事長 万代 昌紀

日本婦人科腫瘍学会 理事長 岡本 愛光

1. はじめに

日本産科婦人科学会と日本婦人科腫瘍学会の合同の取り組みにより、「婦人科がんにおけるバイオマーカー検査の手引き第 1.0 版」が発行され、婦人科領域全体におけるバイオマーカー検査の基本的な考え方が示されている。一方で、本ガイドンスは、卵巣癌を診療する医師が実臨床において 葉酸受容体 α (Folate Receptor α , FR α) 免疫組織化学染色 (IHC) 検査を適切に活用できるように、卵巣癌患者に対してコンパニオン診断として FR α 検査を実施する際の考え方を整理し、実務的な指針としてとりまとめたものである。「婦人科がんにおけるバイオマーカー検査の手引き第 1.0 版」を補訂し、Mirvetuximab Soravtansine(MIRV)の適応判断に関わる FR α 発現評価の運用を明確化することを目的としている。

2. FR α 免疫染色検査の意義

2.1 FR α とは

FR α は葉酸の細胞内取り込みに関わる GPI (glycosylphosphatidylinositol) アンカー型の膜結合糖タンパクであり、*FOLR1* 遺伝子にコードされる高親和性葉酸受容体である¹。FR α は葉酸 (5-methyltetrahydrofolate など) を高親和性で結合し、受容体依存性エンドサイトーシスを介して細胞内へ輸送する。葉酸は DNA 合成・修復、メチル化反応、細胞増殖に不可欠であり、FR α はこれら代謝経路を支える重要な役割を果たしている。正常組織における FR α 発現は限定的であるが、新生児の発達の過程やがんにおいては、FR α の顕著なアップレギュレーションが認められることから、この受容体は葉酸の需要が高い状況下で主に機能することが示唆されている。腫瘍における FR α 発現上昇の機序には、腫瘍における葉酸需要の増大や上皮分化異常が挙げられ、これらを介して腫瘍細胞の増殖・生存に寄与すると考えられている。上皮性卵巣癌のおおよそ 72~90%において FR α が発現することが知られている^{2,3}。

2.2 臨床的意義

FR α は成人正常組織での発現は少なく、一部の腫瘍組織では高い発現が認められているため、治療標的としての選択性が高い分子である。抗体薬物複合体 (antibody drug conjugate, ADC) である MIRV は、細胞膜上の FR α を標的分子とし、選択的取り込みにより細胞内で Payload である DM4 (maytansinoid) を放出、微小管障害作用を発揮するこ

とで、腫瘍細胞の有糸分裂停止とアポトーシスを誘導する^{4,5}。また、放出されたペイロードが周囲の細胞にも拡散することでアポトーシスを誘導するバイスタンダー効果を有している⁶。MIRVは主に高異型度漿液性癌（HGSC）を組織型とするプラチナ製剤抵抗性再発卵巣癌（platinum-resistant ovarian cancer：PROC）に対する複数の臨床試験において腫瘍縮小効果と無増悪生存期間（PFS）の延長を示したのみならず、初めて全生存期間（OS）延長効果を示した薬剤である。SORAYA試験ではFR α 高発現のPROC患者106例に対して、OS中央値13.8か月が得られ⁷、MIRASOL試験では、FR α 高発現のPROC患者453例を対象に、医師選択の化学療法に対してOS（中央値16.46か月 vs 12.75か月 HR 0.67、P=0.0046）の統計学的に有意な延長効果を示した⁸。米国においては2022年11月に米国食品医薬品局（Food and Drug Administration, FDA）にて迅速承認され、2024年3月に正式承認を受けて以降、米国および欧州連合を含む40以上の国・地域で承認されている。本邦でも2026年1月に承認申請がされており早期承認が期待されている。MIRVの標的分子であるFR α はIHC検査で測定される。海外ではRocheのVENTANA FOLR1（FOLR1-2.1）RxDx Assay[®]が使用されているが、本邦では未承認であり、MIRVの薬事承認と併せた承認が必須である。

3. 検査のタイミング

3.1 推奨される検査タイミング

PROCに対してMIRVを使用するにはコンパニオン診断としてIHC検査が必要である。速やかな治療に移行するにはPROCの診断時にIHCの結果が必要であるが、PROCの時期の予測は困難である。したがって、患者の臨床状況、治療計画、本人の希望を総合的に考慮し、進行・再発卵巣癌を対象に、主治医の医学的判断に基づいて柔軟に実施されるべきである。

ただし、以下の理由から、少なくとも初回再発卵巣癌と診断された時点でFR α IHC検査の実施を検討することが勧められる。

- 卵巣癌再発後の治療困難性
- プラチナ製剤抵抗性再発時の迅速な治療選択
- FR α 発現の安定性

卵巣癌は再発後の根治が困難であり、再発するといずれはプラチナ製剤抵抗性再発に至る可能性が高い。さらにPROCは予後不良であり、治療の迅速化が重要である。このため、少なくとも初回再発時にFR α 発現を確認しておくことは、治療機会を逸することなく将来の治療選択に合理的に備える観点から重要である。

また、これまでの研究報告より病勢進行や治療暴露の影響によるFR α 発現の変動は限定

的であることを踏まえると、少なくとも初回再発時に検査を実施することで速やかに FR α 発現状態を把握できその後の治療計画の最適化が可能となる^{2,9}。

3.2 考慮すべき検査タイミング

FR α IHC 検査を治療早期（診断時や初回治療時など）に実施しておくことは、再発リスクが高い症例や既存治療で十分な効果が得られない可能性のある症例において特に有用である。

具体的な例として、術後残存病変を認める症例、化学療法の奏効率が Partial Response にとどまる症例、BRCA 野生型 (BRCAwt) 症例、高異型度漿液性癌 (HGSC) を主体とするが他組織型の混合が認められる症例などが挙げられる。これらの症例では再発や治療抵抗性のリスクが相対的に高く、将来的に FR α 標的治療を含む治療選択肢を検討する可能性が高いため、診断時点で FR α 発現を評価しておくことは治療計画立案において重要な情報となり得る。

4. 検査結果の解釈と臨床応用

4.1 FR α 発現と治療効果の関係

複数の臨床試験の結果から、FR α 発現レベル (IHC における強度および陽性細胞割合) は MIRV の治療効果を予測する重要な因子であることが示されている。特に、IHC において Positive staining (PS) 2+以上が腫瘍細胞の 75%以上を占める FR α 高発現症例では、MIRV による明確な予後延長効果が示されている^{7,8,10,11}。

FORWARD I 試験や SORAYA 試験の結果より、IHC で PS $\geq 2+$ / $\geq 75\%$ を MIRV 単剤投与の適応基準とするバイオマーカーとして用いることが妥当と判断された。

海外第 2 相単群試験 - SORAYA 試験において、FR α 高発現の PROC 症例 (IHC PS $\geq 2+$ / $\geq 75\%$) で MIRV は ORR 32.4% (Complete responses 5 例、Partial response 29 例)、奏効期間 6.9 か月、PFS 4.3 か月、OS 13.8 か月を示した⁷。

海外第 3 相ランダム化試験 - MIRASOL 試験において、FR α 高発現の PROC 症例 (IHC PS $\geq 2+$ / $\geq 75\%$) で MIRV は PFS 5.62 か月 vs 3.98 か月 HR 0.65 (0.52-0.81)、P < 0.0001、OS 16.46 か月 vs 12.75 か月 HR 0.67 (0.50-0.89)、P = 0.0046、ORR 42.3% vs 15.9% OR 3.81 (2.44-5.94) P < 0.0001 と主要・副次評価項目において、統計学的有意差を示した⁸。

4.2 FR α 発現結果の報告

FR α 発現結果の報告にあたっては、国際的な診療ガイドラインの動向、既存臨床試験での知見、治療機会の最大化、さらに将来の FR α 標的薬の開発状況を踏まえ、腫瘍細胞における発現強度：PS none / 1+ / 2+ / 3+ と、それぞれの陽性細胞割合 (%) を併記すること

を推奨する。

NCCN ガイドラインでは MIRV の適応判断として FR α 陽性腫瘍細胞割合 ($\geq 75\%$ 、 $\geq 50\%$ 、 $\geq 25\%$) が明記されている¹²。国内でもこの国際基準に合わせた発現割合の報告を行うことで、臨床研究・国際共同研究・リアルワールドデータの比較が容易となり、診療における整合性が高まる。

また、MIRV と他剤を併用による有効性を検証した FORWARD II 試験の Bevacizumab 併用群においては、FR α 発現が 2+以上の染色強度を示す腫瘍細胞の割合 low(25-49%)・medium(50-74%)・high($\geq 75\%$) いずれの群においても臨床効果が認められた¹¹。これにより、高発現例に限定しない有効性の可能性が示唆されており、発現強度だけでなく陽性細胞割合 (%) を定量的に記録する意義がより大きくなっている。将来的に、国内患者集団における最適な閾値(cutoff)の再設定や、低～中発現群での治療効果検証にも資するためである。

さらに近年、FR α 発現強度・割合に依存しない、または高発現に限定しない可能性のある新規 FR α 標的薬の開発が進んでおり、Rinatabart sesutecan、LY41701565、luveltamab tazevibulin、AZD5335 などがある。MIRV 以外の薬剤においても同一の FR α IHC アッセイが CDx として用いられる可能性がある。このため、初期から統一した「発現割合 (%) 表記」を運用しておくことは、将来的に各薬剤が有効となる発現強度・割合を系統的に把握することに繋がると期待され極めて合理的である。

加えて、エビデンスの蓄積によって最適な閾値の変更が起こる可能性も想定した対応が必要である。発現割合 (%) を記録しておくことは、患者の治療機会を広げ、将来的に新たな適応や薬剤が追加された際に機会を逸さないためにも有用である。特に再発卵巣癌では治療選択肢が限られるため、低発現・中発現症例でも予後改善が得られる cutoff を探索することは、より多くの患者の治療アクセスを確保する上で重要である。

4.3 他のバイオマーカーとの関係

BRCA 遺伝子変異や相同組み換え修復欠損 (HRD) ステータスなど、既存の分子生物学的なバイオマーカーと FR α 発現は相関しないことが報告されている^{13,14}。また、現在開発が進む ADC において標的分子として検討されている HER2、TROP2、CDH6、B7-H4、MUC16 などの分子も、FR α とは独立して発現しうる一方で、発現が重複することも報告されている¹⁵。これらの標的分子は今後、複数の ADC の適応判断に用いられる可能性が高いが、現時点で発現レベルの cutoff は確立していないものも多く、治療選択における最適な基準は今後の研究によって明らかにされる段階にある。

このように、卵巣癌領域では複数のバイオマーカーが同時に評価される時代に入りつつある。したがって、各バイオマーカーの発現状況を適切に把握し、それらを総合的に組み合わせ治療戦略を立案することが極めて重要となる。

5. 今後の展望

5.1 FR α 標的治療の展望

本邦において MIRV は PROC に対する単剤療法として開発が進んでいるが、今後は Bevacizumab や carboplatin との併用療法、プラチナ感受性再発卵巣癌におけるプラチナ併用化学療法後の維持療法、術前・術後化学療法など、様々な臨床試験が進められている。これらの試験において、FR α 発現検査の cutoff の変更や臨床的意義が拡大する可能性がある。

また、MIRV 以外にも FR α を標的とし、異なる Payload を有する ADC 製剤の開発も進んでおり、薬剤選択のための cutoff も異なる可能性があるため、効率的に検査を行うことが必要となる。

6. おわりに

本ガイダンスは、現時点での科学的エビデンスに基づき作成されたものである。今後の研究成果や臨床研究結果により随時更新していくことが重要である。卵巣がん診療に携わる本学会員の皆さまには、本ガイダンスを参考にしつつ、患者に最適な医療を提供するための判断に活用いただきたい。

引用

1. Zannoni GF, Santoro A, d'Amati A, D'Alessandris N, Scaglione G, Padial Urtueta B, et al. Folate receptor alpha in advanced epithelial ovarian cancer: diagnostic role and therapeutic implications of a clinically validated biomarker. *Int J Mol Sci*. 2025;26(11):5222.
2. Kimberly R Kalli 1, Ann L Oberg, Gary L Keeney, Teresa J H Christianson, Philip S Low, et al. Folate receptor alpha as a tumor target in epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2008 Mar;108(3):619-26.
3. Scaranti M, Cojocaru E, Banerjee S, Banerji U. Exploiting the folate receptor α in oncology. *Nat Rev Clin Oncol*. 2020 Jun;17(6):349-359.
4. Moore KN, Borghaei H, O'Malley DM, Jeong W, Seward SM, Bauer TM, et al. Phase 1 dose-escalation study of mirvetuximab soravtansine (IMGN853), a folate receptor α -targeting antibody-drug conjugate, in patients with solid tumors. *Cancer*. 2017 Aug 15;123(16):3080-3087.
5. Ab O, Whiteman KR, Bartle LM, Sun X, Singh R, Tavares D, et al. IMGN853, a folate

- receptor- α (FR α)-targeting antibody-drug conjugate, exhibits potent targeted antitumor activity against FR α -expressing tumors. *Mol Cancer Ther.* 2015 Jul;14(7):1605-13.
6. Kucerova L, Fekiacova A, Udworkova N, Malcharkova P, Blahova V, Jochova S, et al. Mirvetuximab soravtansine induces potent cytotoxicity and bystander effect in cisplatin-resistant germ cell tumor cells. *Cells.* 2025 Feb 15;14(4):287.
 7. Matulonis UA, Lorusso D, Oaknin A, Pignata S, Dean A, Denys H, et al. Efficacy and safety of mirvetuximab soravtansine in patients with platinum-resistant ovarian cancer with high folate receptor alpha expression: results from the SORAYA study. *J Clin Oncol.* 2023 May 1;41(13):2436-2445. doi:10.1200/JCO.22.01900.
 8. Moore KN, et al. Mirvetuximab soravtansine in FR α -positive, platinum-resistant ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2023;389(23):2162–2174.
 9. Crane LMA, Arts HJG, van Oosten M, Low PS, van der Zee AGJ, van Dam GM, Bart J. The effect of chemotherapy on expression of folate receptor-alpha in ovarian cancer. *Cell Oncol (Dordr).* 2012 Feb;35(1):9-18. doi:10.1007/s13402-011-0052-6.
 10. Moore KN, Oza AM, Colombo N, Oaknin A, Scambia G, Lorusso D, et al. Phase III, randomized trial of mirvetuximab soravtansine versus chemotherapy in patients with platinum-resistant ovarian cancer: primary analysis of FORWARD I. *Ann Oncol.* 2021 Jun;32(6):757-765. doi:10.1016/j.annonc.2021.02.017.
 11. Gilbert L, Oaknin A, Matulonis UA, Mantia-Smaldone GM, Lim PC, Castro CM, et al. Safety and efficacy of mirvetuximab soravtansine in combination with bevacizumab in platinum-resistant ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2023;170:241-247.
 12. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Ovarian cancer including fallopian tube cancer and primary peritoneal cancer (Version 4.2026). Plymouth Meeting (PA): National Comprehensive Cancer Network; 2026 [cited 2026 April 10]
 13. Elizabeth M. Swisher, et al. Folate receptor alpha (FR α ; FOLR1) expression and persistence in ovarian cancer in clinical trial samples and a real-world patient cohort. *J Clin Oncol.* 2025;43(16_suppl):5591.
 14. Oaknin A, et al. Homologous recombination deficiency (HRD) and genomic subgroup analysis in patients (pts) with platinum-sensitive ovarian cancer receiving mirvetuximab soravtansine-gynx (MIRV) in the PICCOLO clinical trial. *ESMO Open.* 2025;10(suppl 5):105201. Abstract 72MO
 15. Hamagawa K, et al. Profiling antibody-drug conjugate (ADC) target expression in high-grade serous ovarian cancer (HGSOC): Opportunities for targeted treatment strategies. *ESMO Open.* 2025;10(suppl 5):105200. Abstract 71O

日本産科婦人科学会・日本婦人科腫瘍学会合同ワーキンググループ

岡本 愛光、万代 昌紀、島田 宗昭

織田 克利、佐藤 豊実、永瀬 智

野村 弘行、長谷川 幸清、馬場 長

三上 芳喜、山上 亘、渡利 英道

原野 謙一、増田 健太