

Sacituzumab Tirumotecan in EGFR-TKI–Resistant, *EGFR*-Mutated NSCLC

A Research Summary based on Fang W et al. | 10.1056/NEJMoa2512071 | Published on October 19, 2025

WHY WAS THE TRIAL DONE?

In patients with *EGFR*-mutated advanced non–small-cell lung cancer (NSCLC), resistance to *EGFR* tyrosine kinase inhibitor (TKI) therapy inevitably develops, and platinum-based chemotherapy provides only modest benefit. Antibody–drug conjugates such as sacituzumab tirumotecan (sac-TMT) may offer improved outcomes for *EGFR*-TKI–resistant disease.

HOW WAS THE TRIAL CONDUCTED?

Adults with locally advanced or metastatic *EGFR*-mutated NSCLC who had disease progression after *EGFR*-TKI therapy and an ECOG performance-status score of 0 or 1 (scores range from 0 to 5, with higher scores indicating greater disability) were randomly assigned to receive either sac-TMT monotherapy or pemetrexed plus platinum-based chemotherapy. The primary end point was progression-free survival as assessed by blinded independent review.

RESULTS

After a median follow-up of 18.9 months, the median progression-free survival was 8.3 months with sac-TMT and 4.3 months with chemotherapy (hazard ratio for disease progression or death, 0.49). In the interim analysis of overall survival, the hazard ratio for death was 0.60, with 18-month overall survival of 65.8% in the sac-TMT group and 48.0% in the chemotherapy group. The most common treatment-related adverse event of grade 3 or higher in both groups was decreased neutrophil count.

LIMITATIONS AND REMAINING QUESTIONS

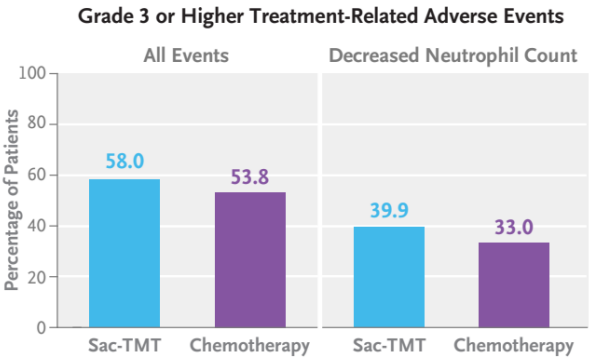
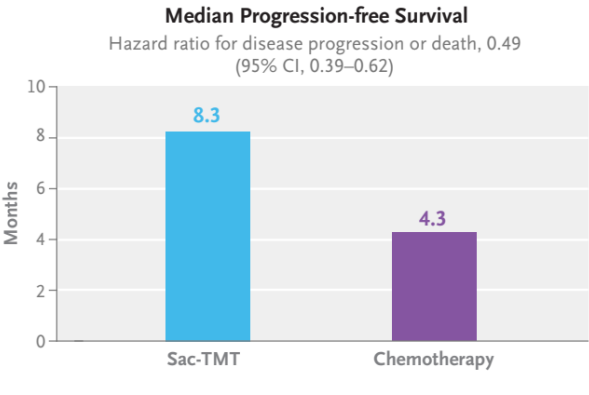
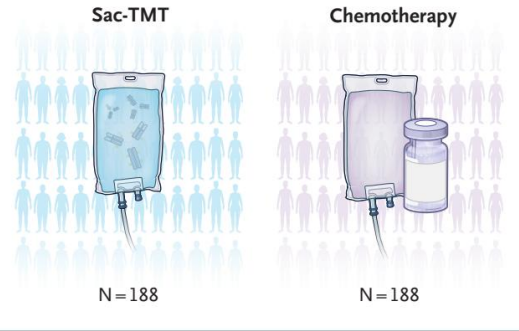
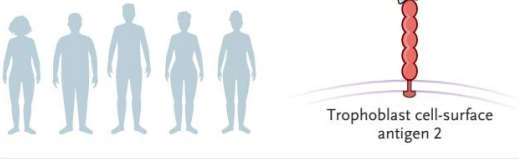
- The trial was conducted exclusively in China and enrolled only Asian persons, which limits generalizability.
- Subgroup analyses had small sample sizes, which led to wide confidence intervals.
- Further research on biomarkers may help refine patient selection for sac-TMT therapy.

CONCLUSIONS

Among patients with advanced *EGFR*-mutated NSCLC that had progressed after *EGFR*-TKI therapy, progression-free and overall survival outcomes were significantly better with sac-TMT than with platinum-based chemotherapy.

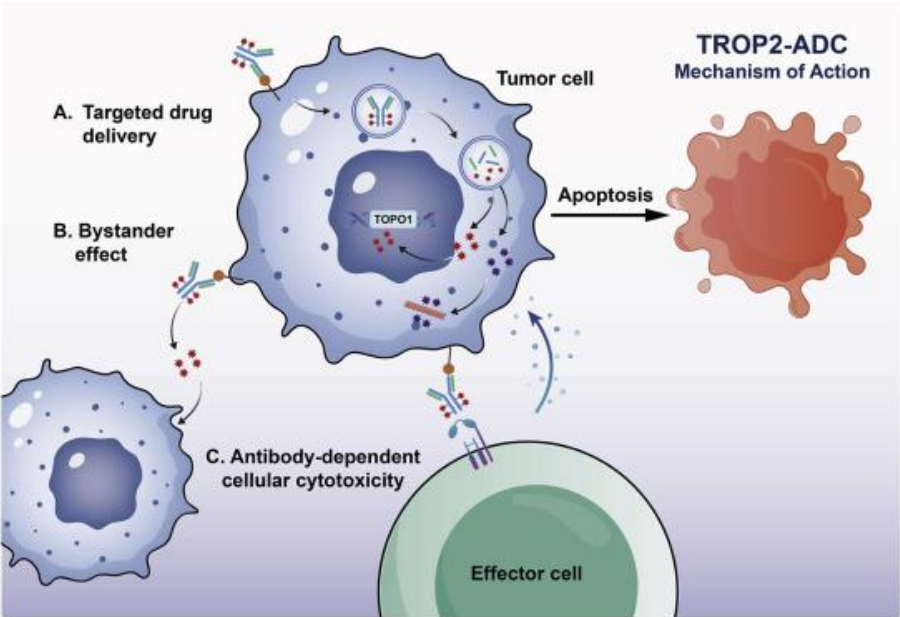
Patients

- 376 adults
- Mean age, 60 years
- Female, 60%; Male, 40%



Feb,12,2026 担当：S

sac-TMTは、TROP2を標的とする抗体薬物複合体（ADC）で、トポイソメラーゼⅠ阻害薬をペイロードとして搭載する。EGFR変異陽性NSCLCなどのがんでは、ではTROP2が高発現している一方、正常組織では発現が低い



Eur J Med Chem. 2025 Oct 15;296:117863.

BACKGROUND

サシツズマブ・チルモテカン（sac-TMT）は、トロフォブラスト細胞表面抗原2（TROP2）を標的とする抗体薬物複合体であり、上皮成長因子受容体（EGFR）チロシンキナーゼ阻害薬（TKI）療法および白金製剤を含む化学療法後に増悪したEGFR変異陽性非小細胞肺癌（NSCLC）患者において、有意な生存益を示している。

METHODS

この第3相試験では、EGFR-TKI治療後に増悪した、局所進行または転移性のEGFR変異陽性非扁平上皮NSCLC患者を登録した。患者は1:1の割合で、sac-TMT単剤療法群またはペメトレキセド＋プラチナ併用化学療法群に無作為に割り付けられた。主要評価項目は、盲検下独立中央判定による無増悪生存期間（PFS）であった。全生存期間（OS）は階層的に検定される副次評価項目とした。盲検下独立中央判定によるPFSの中間解析において、sac-TMT単剤療法は事前に規定された有意性基準（両側P<0.0001）を満たした。本報告では、PFSの事前規定された最終解析およびOSの事前計画された中間解析の結果を示す。

RESULTS

全体で376例が無作為化され、各群188例ずつ割り付けられた。追跡期間中央値18.9か月時点で、PFS中央値はsac-TMT群で8.3か月、化学療法群で4.3か月であった（病勢進行または死亡のハザード比 0.49、95%信頼区間 [CI] 0.39–0.62）。OSは化学療法と比較してsac-TMTで有意に延長した（死亡のハザード比 0.60、95% CI 0.44–0.82、両側P=0.001）。18か月時点のOS率は、それぞれ65.8%および48.0%であった。グレード3以上の治療関連有害事象は、sac-TMT群で58.0%、化学療法群で53.8%に認められ、最も多かったのはいずれも好中球数減少（39.9% vs. 33.0%）であった。治療関連の重篤な有害事象は、それぞれ9.0%および17.6%であった。

CONCLUSIONS

EGFR-TKI治療後に増悪したEGFR変異陽性進行または転移性NSCLC患者において、sac-TMTは白金製剤を含む化学療法と比較して、PFSおよびOSのいずれにおいても有意に良好な転帰を示した。

A. Targeted drug delivery

TROP2-ADCは、がん細胞の表面に多く発現しているTROP2に特異的に結合するADCはエンドサイトーシスによって細胞内に取り込まれるADCはリソソームへ運ばれ、リソソーム内の酸性環境や酵素によってリンカーが切断される。抗がん剤（ペイロード）が放出される微小管を障害して細胞分裂を止め、DNAの複製や転写を妨げる

B. Bystander effect

TROP2を発現しているがん細胞の中で放出された抗がん剤は、細胞の外へ拡散することがあり、その抗がん剤が、TROP2発現が低い周囲のがん細胞にも作用する。その結果、直接標的にならなかったがん細胞も一緒に死滅する。TROP2発現が不均一な腫瘍（ヘテロな腫瘍）にも効果を発揮する。

C. 抗体依存性細胞傷害（ADCC）

抗体部分がTROP2に結合すると、抗体のFc部分ががん細胞表面に露出する。このFc部分を、NK細胞やマクロファージなどの免疫細胞が認識する。免疫細胞が活性化され、パーフォリン、グランザイムなどの細胞傷害物質を放出する。それによって、がん細胞が免疫学的に殺傷される。

Introduction

・EGFR遺伝子変異は非小細胞肺癌（NSCLC）において高頻度に認められ、切除不能または転移性のEGFR変異陽性進行NSCLCでは、第3世代EGFRチロシンキナーゼ阻害薬（EGFR-TKI）が一次治療の標準である。

・EGFR-TKI耐性獲得後の治療選択肢は限られていて、プラチナ併用化学療法の有効性は限定的である。近年、免疫療法や分子標的薬、抗体薬物複合体（ADC）を含む化学療法ベースの併用治療が検討され、無増悪生存期間（PFS）の改善は報告されているが、全生存期間（OS）の明確な延長は確立されていない。

・Sacituzumab tirumotecan（sac-TMT）は、EGFR変異陽性NSCLCで高発現しEGFR-TKI耐性と関連するTrop-2を標的とした抗体薬物複合体である。EGFR変異の存在は、sac-TMTの細胞内取り込みおよびリソソーム移行を促進することが報告されている。

・第1–2相および第2相試験において、sac-TMTはEGFR-TKI耐性EGFR変異陽性NSCLCに対し有望な抗腫瘍効果およびOS延長効果を示している。

・本第3相試験（OptiTROP-Lung04）は、EGFR-TKI治療後に進行した転移性EGFR変異陽性NSCLCにおけるsac-TMTの有効性および安全性を検証することを目的とした。

Methods

試験デザイン：中国66施設で実施された第3相、多施設共同、非盲検、無作為化比較試験
対象患者：

- ・年齢18～75歳
- ・手術や根治的化学放射線療法の適応外
- ・局所進行（IIIB/IIIC期）または転移性（IV期）非扁平上皮NSCLC
- ・EGFR感受性変異（exon19欠失またはL858R変異）を有する患者
- ・EGFR-TKI治療後に進行した症例
- ・第1・2世代EGFR-TKI後：T790M陰性
- ・第3世代EGFR-TKI後：T790Mの有無を問わず
- ・ECOG Performance Status 0–1
- ・脳転移は、治療後で安定していれば登録可

層別因子：

- ・第3世代EGFR-TKIの既治療歴
- ・脳転移の有無

介入群：sacituzumab tirumotecan（sac-TMT）5 mg/kg

28日を1サイクルとし、day 1・15に静脈内投与

対照群：ペメトレキセド＋プラチナ製剤（シスプラチンまたはカルボプラチン）

最大4コース後、ペメトレキセド維持療法

病勢進行、許容できない有害事象、または中止基準該当まで治療継続

クロスオーバーは原則不可（化学療法群は進行後にsac-TMT使用可）

評価方法

腫瘍効果：RECIST v1.1に基づき独立中央判定

安全性：CTCAE v5.0により評価

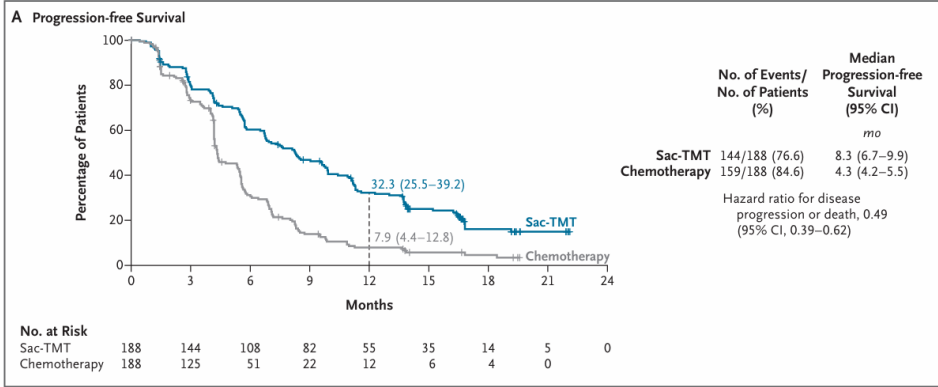
QOL：EORTC QLQ-C30および肺癌モジュールを使用

主要評価項目：無増悪生存期間（PFS、独立中央判定）

副次評価項目：全生存期間（OS）、奏効率、病勢制御率、奏効期間、安全性

Table 1. Baseline Characteristics of the Patients (intention-to-Treat Population).*		
Characteristic	Sacituzumab Tirumotecan (N=188)	Chemotherapy (N=188)
Age		
Median (range) — yr	60 (31–75)	59 (33–75)
≥65 yr — no. (%)	58 (30.9)	51 (27.1)
Male sex — no. (%)	66 (35.1)	83 (44.1)
Asian race — no. (%)	188 (100.0)	188 (100.0)
Smoking history — no. (%)		
Current or former smoker	43 (22.9)	53 (28.2)
Never smoked	145 (77.1)	135 (71.8)
ECOG performance-status score — no. (%)†		
0	35 (18.6)	43 (22.9)
1	153 (81.4)	145 (77.1)
Adenocarcinoma — no. (%)	188 (100.0)	188 (100.0)
Disease stage — no. (%)‡		
IIIB or IIIC	6 (3.2)	3 (1.6)
IV	182 (96.8)	185 (98.4)
Brain metastases — no. (%)	33 (17.6)	36 (19.1)
Liver metastases — no. (%)	25 (13.3)	33 (17.6)
≥3 Metastatic sites — no. (%)	128 (68.1)	126 (67.0)
EGFR mutation subtype — no. (%)§		
Exon 21 L858R substitution	84 (44.7)	71 (37.8)
Exon 19 deletion	106 (56.4)	118 (62.8)
Other	8 (4.3)	7 (3.7)
T790M mutation status — no. (%)¶		
Negative	48 (25.5)	40 (21.3)
Positive	29 (15.4)	36 (19.1)
Unknown	111 (59.0)	112 (59.6)
Previous third-generation EGFR-TKI — no.(%)		
First-line therapy	118 (62.8)	117 (62.2)
Second-line therapy	60 (31.9)	60 (31.9)

Figure.1



無増悪生存期間（PFS:主要評価項目）

○ sac-TMT：8.3か月

○ 化学療法：4.3か月

ハザード比（HR）：0.49

12か月PFS率

○ sac-TMT：32.3％

○ 化学療法：7.9％

患者背景

・376例を登録sac-TMT群：188例化学療法群：188例

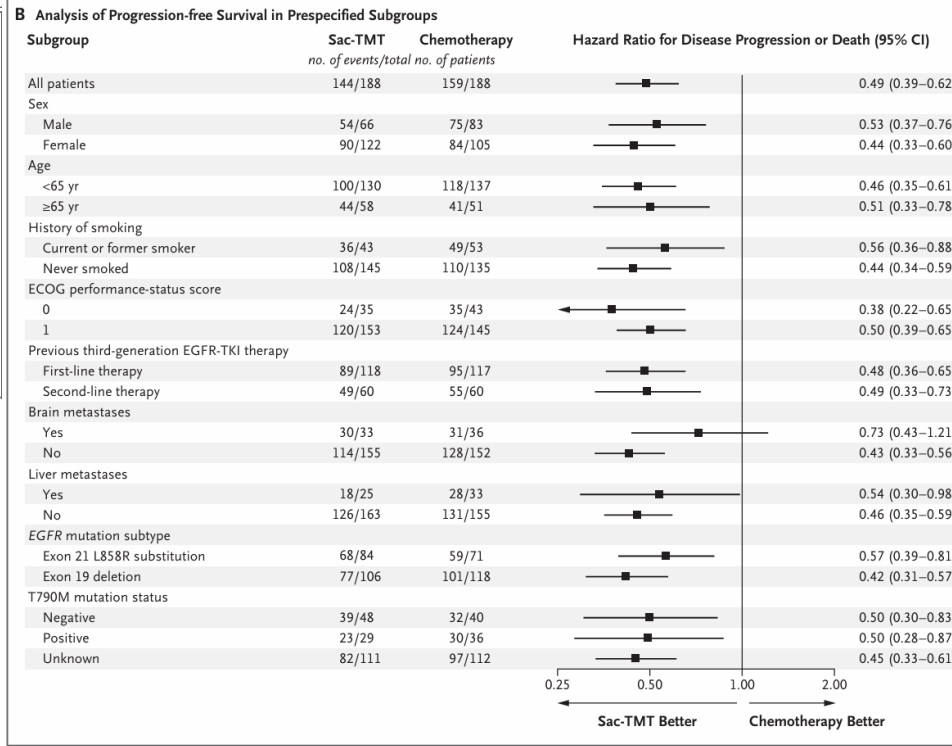
・年齢中央値：60歳

・男性：39.6%

・非喫煙者：約75%

・97.6%がStage IV

・95%が第3世代EGFR-TKI既治療（約6割は一次治療として使用）



サブグループで一貫した効果

Figure.2

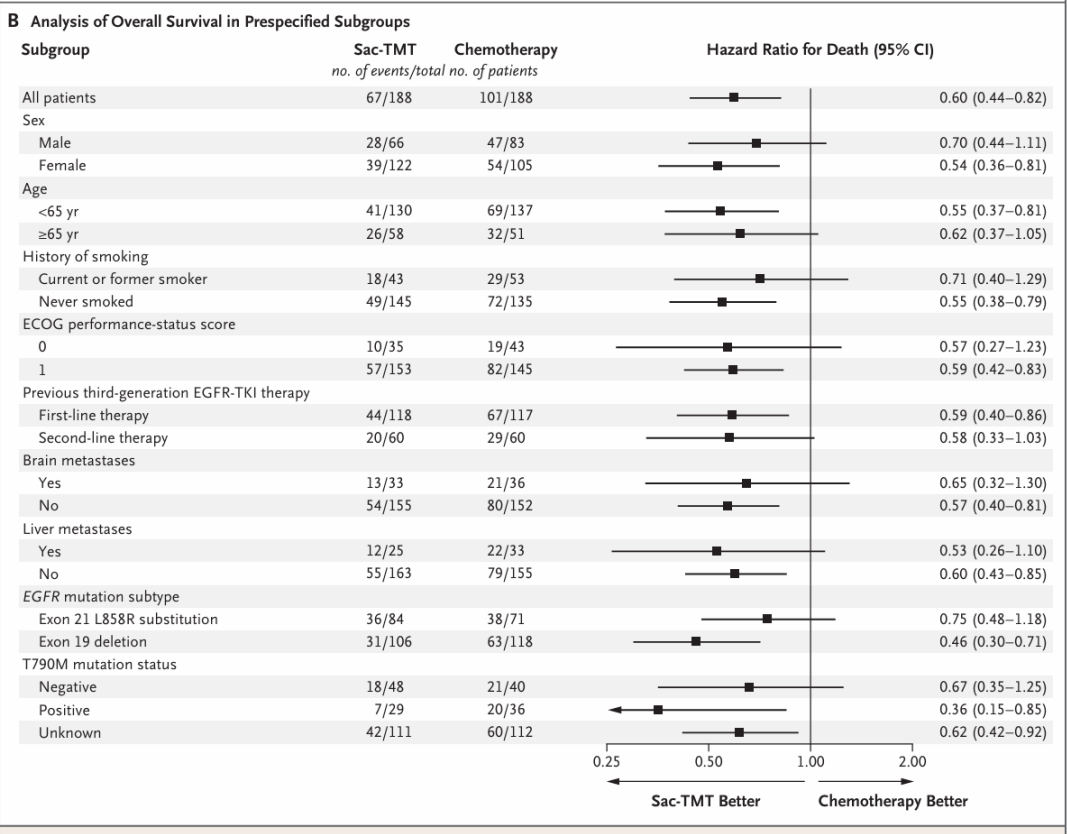
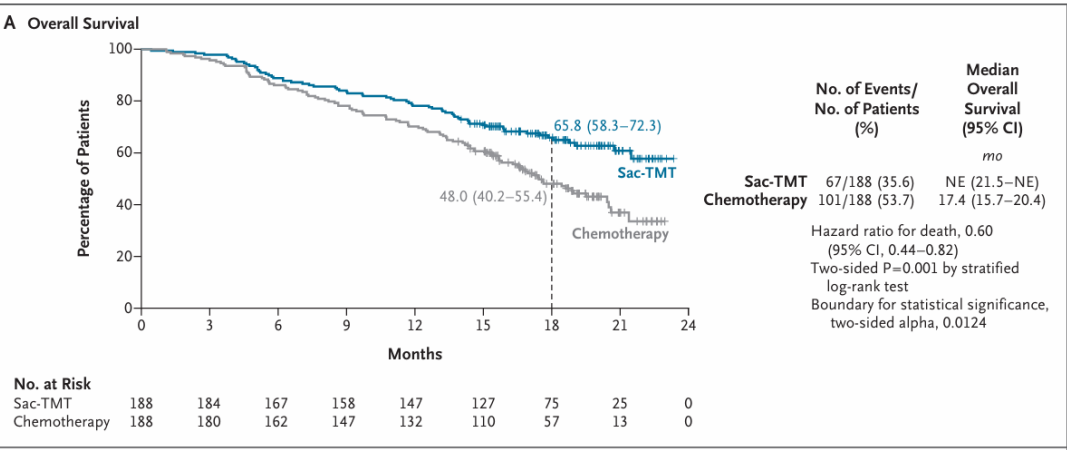


Table 2. Efficacy End Points as Assessed by Blinded Independent Review (Intention-to-Treat Population).*			
End Point	Sacituzumab Tirumotecan (N=188)	Chemotherapy (N=188)	Difference (95% CI)
Best overall response — no. (%)			
Complete response	1 (0.5)	0	
Partial response	113 (60.1)	81 (43.1)	
Stable disease	50 (26.6)	70 (37.2)	
Progressive disease	20 (10.6)	26 (13.8)	
Imaging could not be evaluated	1 (0.5)	0	
No assessment†	3 (1.6)	11 (5.9)	
Objective response — no. (%) [95% CI]‡	114 (60.6 [53.3–67.7])	81 (43.1 [35.9–50.5])	17.0 (7.0 to 27.1)
Disease control — no. (%) [95% CI]§	164 (87.2 [81.6–91.6])	151 (80.3 [73.9–85.7])	6.7 (–0.7 to 14.0)
Median response duration (95% CI) — mo¶	8.3 (6.2–10.0)	4.2 (3.0–4.4)	
Response duration ≥12 mo (95% CI) — %	36.3 (27.3–45.3)	8.1 (3.3–15.8)	

全生存期間（OS:副次評価項目）（中間解析）

- sac-TMT：未到達
 - 化学療法：17.4か月
- ハザード比（HR）：0.60
P=0.001

18か月OS率

- sac-TMT：65.8％
- 化学療法：48.0％

サブグループで一貫した効果

Grade3以上の有害事象

- sac-TMT：58.0％
- 化学療法：53.8％

治療関連重篤有害事象 特徴的な有害事象

- sac-TMT：9.0％
- 化学療法：17.6％
- ・口内炎（sac-TMTで多いが、重症例は少数）
- Grade 3：4.8%、全例改善
- ・眼表面障害9.6％（ドライアイ、角膜炎、涙の増加）軽度のみ
- ・薬剤性間質性肺疾患なし

Discussion

- ・EGFR-TKI耐性EGFR変異陽性進行NSCLCにおいて sac-TMTはプラチナ併用化学療法よりPFS・OSともに有意に改善を示し、サブグループ解析でも一貫した効果を示した。
- ・重篤な治療関連有害事象は化学療法より少なく、新規有害事象は認めなかった。
- ・EGFR変異を有するNSCLC細胞ではsac-TMTの細胞内取り込み・リソソーム移行が著明に増加し、EGFR-TKI耐性獲得後では、sac-TMTのさらに取り込みが増強することが知られている。
- ・患者由来オルガノイドでもEGFR変異腫瘍で抗腫瘍効果が高いことが報告されており、Trop-2標的ADCの中でも、EGFR変異肺癌に特に適した薬剤と考えられる。
- ・先行試験の第2相 OptiTROP Lung03試験：docetaxelと比較しOSを有意に改善した試験に続き、本第3相試験でも再現性をもって確認した。他のTROP2－ADCではOSの改善を示せていない。
- ・サブグループ解析で、脳転移症例でもPFS、OSともにSac-TMTが有利な傾向があり、予後不良な集団でも治療選択肢の可能性が示された。
- ・安全性において、重篤な有害事象は化学療法より少なく、口内炎は多いが、ほとんどが軽症で管理可能であった。間質性肺疾患・肺炎は認めず、QOL悪化までの時間はsac-TMTで延長していた。

☆Limitation

- ・中国のみのアジア人集団に限定されている。
- ・バイオマーカーの探索は行っていない。

Conclusions

EGFR-TKI治療後に増悪したEGFR変異陽性進行NSCLC患者において、sac-TMTは、プラチナ製剤とペメトレキセドの化学療法と比較して、PFSおよびOSのいずれにおいても有意に良好な結果を示した。