

# 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**

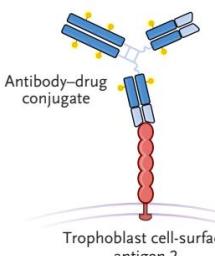
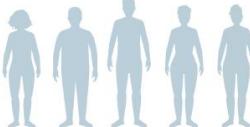
- The trial was conducted exclusively in China and enrolled only Asian persons, which limits generalizability.
- Subgroup analyses had small sample sizes, which led to wide confidence intervals.
- Further research on biomarkers may help refine patient selection for sac-TMT therapy.

**CONCLUSIONS**

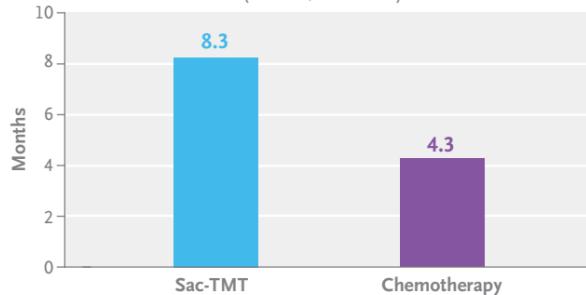
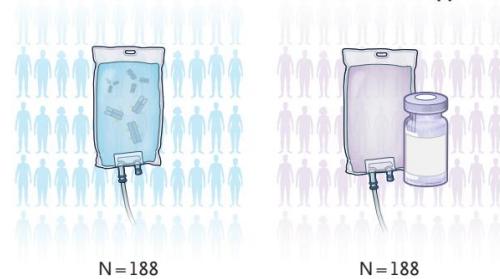
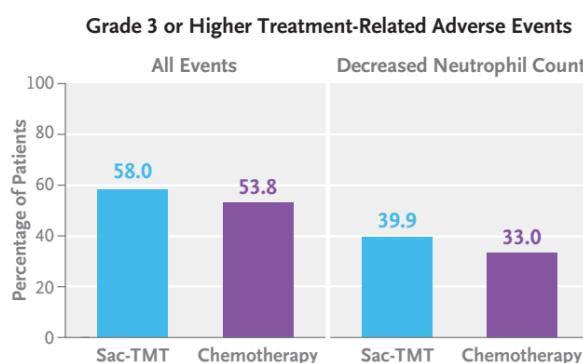
Among patients with advanced EGFR-mutated NSCLC that had progressed after EGFR-TKI therapy, progression-free and overall survival outcomes were significantly better with sac-TMT than with platinum-based chemotherapy.

**Patients**

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



**Median Progression-free Survival**  
Hazard ratio for disease progression or death, 0.49  
(95% CI, 0.39–0.62)

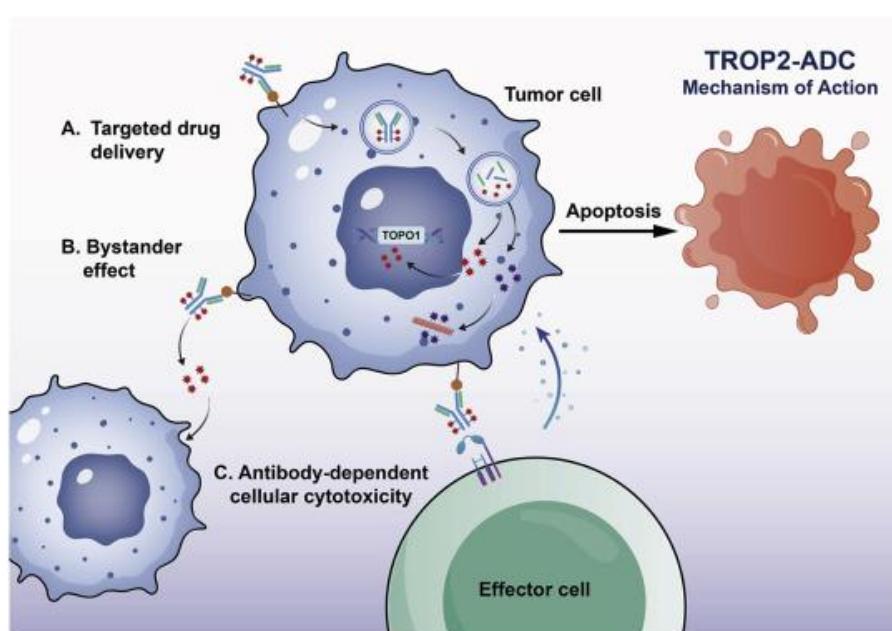
**Sac-TMT****Chemotherapy**

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

**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はリソームへ運ばれ、リ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。



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blast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か月時点での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はプラチナ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。

**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ニ）

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

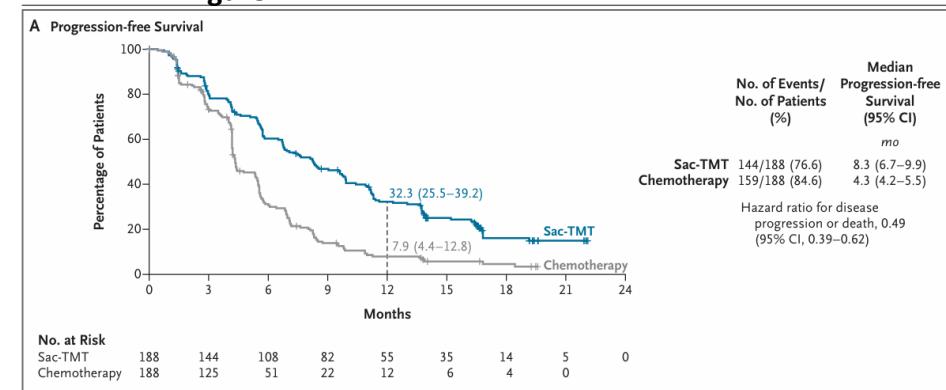
主要評価項目：無増悪生存期間（PFS、独立中央判定）

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. (%)	178 (94.7)	178 (94.7)
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

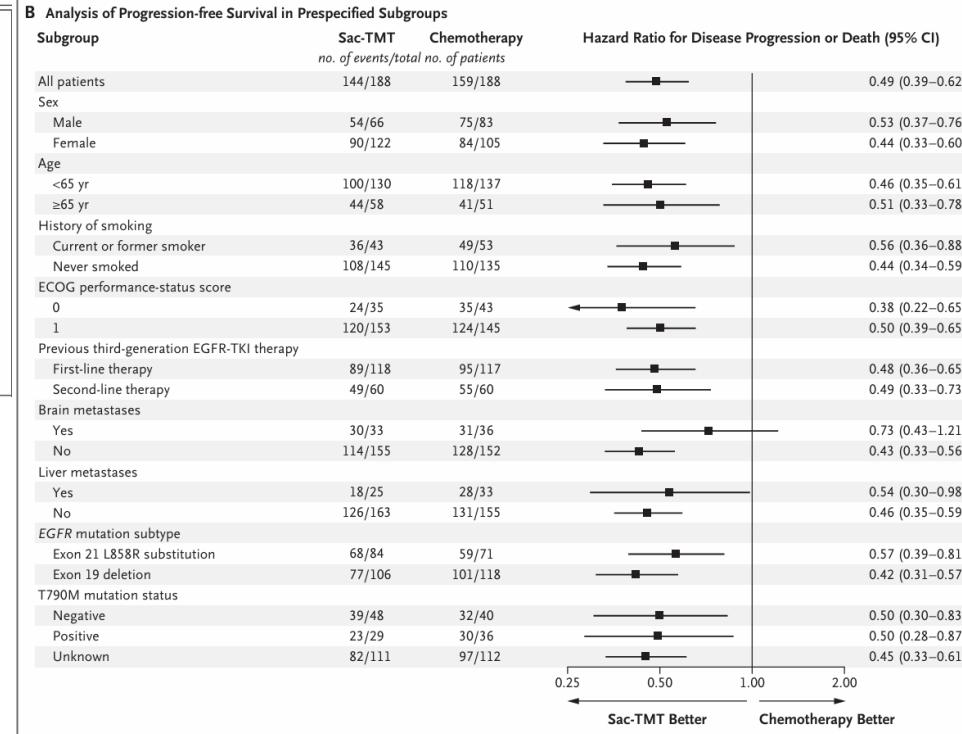
○ 化学療法 : 4.3か月

ハザード比 (HR) : 0.49

12か月PFS率

○ sac-TMT : 32.3%

○ 化学療法 : 7.9%



サブグループで一貫した効果

## 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）

Figure.2

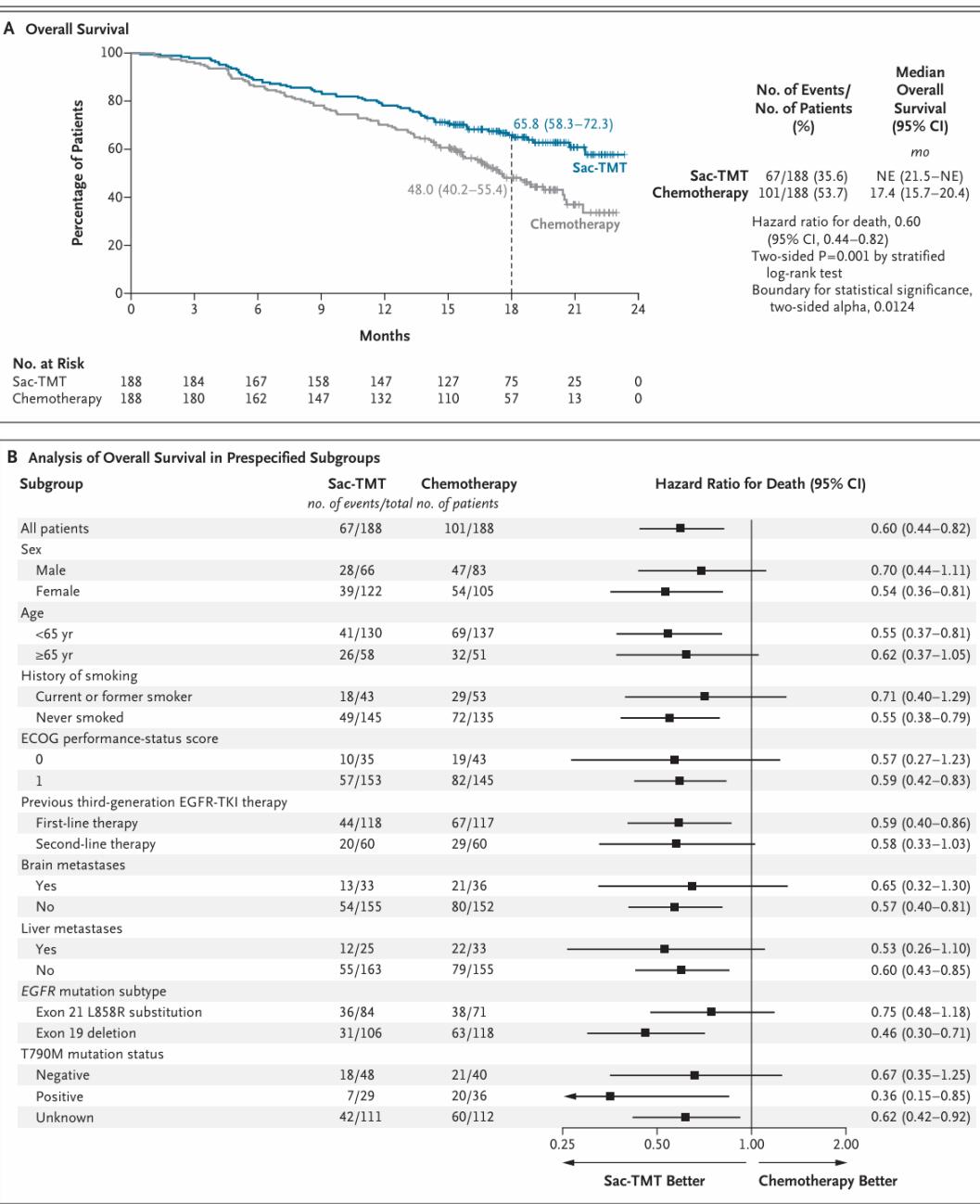


Table 2. Efficacy End Points as Assessed by Blinded Independent Review (Intention-to-Treat Population).\*

End Point	Sacituzumab Tirumotucan (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

Table 3. Treatment-Related Adverse Events (Safety Population).\*

Event	Sacituzumab Tirumotucan (N=188)		Chemotherapy (N=182)	
	Any grade	Grade ≥3	Any grade	Grade ≥3
number of patients (percent)				
Any treatment-related adverse event	188 (100.0)	109 (58.0)	179 (98.4)	98 (53.8)
Leading to dose reduction	57 (30.3)	—	41 (22.5)	—
Leading to dose interruption	69 (36.7)	—	60 (33.0)	—
Leading to treatment discontinuation	0	—	1 (0.5)	—
Leading to death†	0	—	1 (0.5)	—
Any treatment-related serious adverse event	17 (9.0)	—	32 (17.6)	—
Treatment-related adverse event with an incidence of ≥10% in either group				
Anemia	159 (84.6)	21 (11.2)	139 (76.4)	26 (14.3)
White-cell decreased	157 (83.5)	52 (27.7)	127 (69.8)	40 (22.0)
Alopecia	157 (83.5)	0	17 (9.3)	0
Neutrophil count decreased	142 (75.5)	75 (39.9)	126 (69.2)	60 (33.0)
Stomatitis‡	121 (64.4)	9 (4.8)	9 (4.9)	0
Nausea	89 (47.3)	1 (0.5)	86 (47.3)	2 (1.1)
Anorexia	78 (41.5)	0	58 (31.9)	0
Fatigue	72 (38.3)	7 (3.7)	73 (40.1)	4 (2.2)
Weight loss	52 (27.7)	0	28 (15.4)	1 (0.5)
Thrombocytopenia	51 (27.1)	4 (2.1)	85 (46.7)	30 (16.5)
Vomiting	50 (26.6)	0	39 (21.4)	1 (0.5)
Alanine aminotransferase increased	46 (24.5)	1 (0.5)	63 (34.6)	2 (1.1)
Constipation	39 (20.7)	0	31 (17.0)	0
Aspartate aminotransferase increased	35 (18.6)	1 (0.5)	63 (34.6)	2 (1.1)
Rash	35 (18.6)	0	14 (7.7)	0
Lymphocyte count decreased	30 (16.0)	6 (3.2)	23 (12.6)	7 (3.8)
Hypoalbuminemia	23 (12.2)	0	27 (14.8)	0
γ-Glutamyltransferase increased	20 (10.6)	2 (1.1)	27 (14.8)	3 (1.6)
Hyperuricemia	20 (10.6)	0	17 (9.3)	0
Diarrhea	19 (10.1)	1 (0.5)	6 (3.3)	0
Hypokalemia	14 (7.4)	4 (2.1)	23 (12.6)	7 (3.8)

## 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

○ 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。