2.5 臨床に関する概括評価

小野薬品工業株式会社

目次

2.5　臨床に関する概括評価 19
2.5.1　製品開発の根拠 19
2.5.1.1　薬理学的分類 19
2.5.1.2　承認状況 19
2.5.1.3　結腸・直腸がんの臨床的／病態生理学的側面 20
2.5.1.3.1　結腸・直腸がん 20
2.5.1.3.2　*BRAF* 遺伝子変異を有する結腸・直腸がん 21
2.5.1.4　*BRAF* V600E 変異を有する mCRC の一次治療に対してエンコラフェニブ、セツキシマブ及び化学療法の併用療法の試験を行ったことを支持する科学的背景 23
2.5.1.5　臨床開発計画の簡潔的記述 24
2.5.1.5.1　臨床開発の経緯 24
2.5.1.5.2　臨床データパッケージ 24
2.5.1.5.3　実施中の臨床試験及び今後予定される開発計画 27
2.5.1.6　規制当局からの助言 27
2.5.1.6.1　米国 27
2.5.1.6.2　日本 29
2.5.1.7　希少疾病用医薬品としての指定について 29
2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価 30
2.5.3　臨床薬理に関する概括評価 30
2.5.3.1　薬物動態 30
2.5.4　有効性の概括評価 30
2.5.4.1　統計手法 31
2.5.4.2　被験者数の設定根拠 31
2.5.4.3　有効性の解析 32
2.5.4.4　有効性の結果 34
2.5.4.4.1　試験対象集団 34
2.5.4.4.1.1　被験者の内訳 34
2.5.4.4.1.2　人口統計学的特性、並びにベースライン時の特性及び疾患特性 35
2.5.4.4.2　有効性の主要評価項目 36
2.5.4.4.2.1　BICR 判定による ORR 36
2.5.4.4.2.2　BICR 判定による PFS 41

2.5.4.4.3　有効性の副次評価項目 45
2.5.4.4.3.1　重要な副次評価項目：OS 45
2.5.4.4.3.2　副次評価項目：実施医療機関の医師判定による ORR 49
2.5.4.4.3.3　副次評価項目：実施医療機関の医師判定による PFS 49
2.5.4.4.3.4　副次評価項目：DOR 49
2.5.4.4.3.5　副次評価項目：TTR 52
2.5.4.4.3.6　副次評価項目：PFS2 53
2.5.4.5　日本人被験者での有効性の結果 53
2.5.4.6　対照群の選択されたレジメン別の部分集団における有効性 57
2.5.4.6.1　BICR 判定による ORR、BICR 判定による PFS 及び OS 57
2.5.4.6.2　患者背景の偏りを考慮した追加解析 78
2.5.4.6.2.1　患者背景（ORR 解析対象集団） 78
2.5.4.6.2.2　患者背景（PFS 解析対象集団） 89
2.5.4.6.2.3　患者背景の偏りを考慮した調整解析（BICR 判定による ORR） 100
2.5.4.6.2.4　患者背景の偏りを考慮した調整解析（BICR 判定による PFS） 137
2.5.4.6.2.5　患者背景の偏りを考慮した調整解析（OS） 155
2.5.4.7　有効性評価の解析 173
2.5.5　安全性の概括評価 177
2.5.5.1　安全性の結果 177
2.5.5.1.1　全般的な曝露状況 177
2.5.5.1.2　有害事象 180
2.5.5.1.3　死亡 183
2.5.5.1.4　重篤な有害事象 184
2.5.5.1.5　治験薬の投与中止、減量及び休薬に至った有害事象 185
2.5.5.1.6　注目すべき有害事象 191
2.5.5.1.6.1　注目すべき有害事象の発現頻度及び重症度 191
2.5.5.1.6.2　重篤な注目すべき有害事象 192
2.5.5.1.6.3　SLI パート 193
2.5.5.1.7　臨床検査値異常及び安全性に関連する他の観察項目 194
2.5.5.1.7.1　臨床検査値 194
2.5.5.1.7.2　バイタルサイン、12 誘導心電図及び安全性に関連する他の観察項目 196
2.5.5.2　特別なグループ及び集団における安全性 198

2.5.5.3　市販後の使用経験 201
2.5.5.3.1　使用患者数の推計 201
2.5.5.3.2　市販後に報告された有害事象 202
2.5.5.4　日本人被験者での安全性の結果 202
2.5.5.5　安全性評価の解析 216
2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論 218
2.5.6.1　治療の背景 218
2.5.6.1.1　疾患又は症状 218
2.5.6.1.2　現行の治療 218
2.5.6.2　ベネフィット 219
2.5.6.3　リスク 233
2.5.6.4　ベネフィット・リスク評価 238
2.5.6.5　付録 238
2.5.7　参考文献 239

表

表 2.5.1.5-1　臨床データパッケージ 26
表 2.5.4.3-1　P3 パートの有効性の主要評価項目及び副次評価項目（03 試験） 33
表 2.5.4.4-1　BICR 判定による BOR 及び ORR（主解析）の要約：EC＋mFOLFOX6 群 vs 対照群（03 試験、P3 パート）（ORR 主解析データ） 38
表 2.5.4.4-2　BICR 判定による BOR 及び ORR（記述的解析）の要約：EC＋mFOLFOX6 群 vs 対照群（03 試験、P3 パート）（PFS 主解析データ） 40
表 2.5.4.4-3　BICR 判定による PFS の要約：EC＋mFOLFOX6 群 vs 対照群（03 試験、P3 パート）（PFS 主解析データ） 42
表 2.5.4.4-4　OS の要約：EC＋mFOLFOX6 群 vs 対照群（03 試験、P3 パート）（PFS 主解析データ） 46
表 2.5.4.4-5　BICR 判定による DOR の要約：EC＋mFOLFOX6 群 vs 対照群（03 試験、P3 パート）（ORR 主解析データ） 51
表 2.5.4.6.1-1　BOR 及び BICR 判定による ORR（EC＋mFOLFOX6 群、CAPOX、CAPOX＋BEV 及び CAPOX 併合との比較）（ORR 解析対象集団） 59
表 2.5.4.6.1-2　BOR 及び BICR 判定による ORR（EC＋mFOLFOX6 群、FOLFOXIRI、FOLFOXIRI＋BEV 及び FOLFOXIRI 併合との比較）（ORR 解析対象集団） 60
表 2.5.4.6.1-3　BOR 及び BICR 判定による ORR（EC＋mFOLFOX6 群、mFOLFOX6、mFOLFOX6＋BEV 及び mFOLFOX6 併合との比較）（ORR 解析対象集団） 61

表 2.5.4.6.1-4　BOR 及び BICR 判定による ORR（EC＋mFOLFOX6 群、CAPOX、CAPOX＋BEV 及び CAPOX 併合との比較）（PFS 解析対象集団）..... 63

表 2.5.4.6.1-5　BOR 及び BICR 判定による ORR（EC＋mFOLFOX6 群、FOLFOXIRI、FOLFOXIRI＋BEV 及び FOLFOXIRI 併合との比較）（PFS 解析対象集団）..... 64

表 2.5.4.6.1-6　BOR 及び BICR 判定による ORR（EC＋mFOLFOX6 群、mFOLFOX6、mFOLFOX6＋BEV 及び mFOLFOX6 併合との比較）（PFS 解析対象集団）..... 65

表 2.5.4.6.1-7　BICR 判定による PFS（EC＋mFOLFOX6 群、CAPOX、CAPOX＋BEV 及び CAPOX 併合との比較）（PFS 解析対象集団）..... 67

表 2.5.4.6.1-8　BICR 判定による PFS（EC＋mFOLFOX6 群、FOLFOXIRI、FOLFOXIRI＋BEV 及び FOLFOXIRI 併合との比較）（PFS 解析対象集団）..... 68

表 2.5.4.6.1-9　BICR 判定による PFS（EC＋mFOLFOX6 群、mFOLFOX6、mFOLFOX6＋BEV 及び mFOLFOX6 併合との比較）（PFS 解析対象集団）..... 69

表 2.5.4.6.1-10　OS（EC＋mFOLFOX6 群、CAPOX、CAPOX＋BEV 及び CAPOX 併合との比較）（PFS 解析対象集団）..... 73

表 2.5.4.6.1-11　OS（EC＋mFOLFOX6 群、FOLFOXIRI、FOLFOXIRI＋BEV 及び FOLFOXIRI 併合との比較）（PFS 解析対象集団）..... 74

表 2.5.4.6.1-12　OS（EC＋mFOLFOX6 群、mFOLFOX6、mFOLFOX6＋BEV 及び mFOLFOX6 併合との比較）（PFS 解析対象集団）..... 75

表 2.5.4.6.2.1-1　人口統計学的特性（EC＋mFOLFOX6 群、CAPOX、CAPOX＋BEV 及び CAPOX 併合との比較）（ORR 解析対象集団）..... 80

表 2.5.4.6.2.1-2　ベースライン時の疾患特性（EC＋mFOLFOX6 群、CAPOX、CAPOX＋BEV 及び CAPOX 併合との比較）（ORR 解析対象集団）..... 81

表 2.5.4.6.2.1-3　人口統計学的特性（EC＋mFOLFOX6 群、FOLFOXIRI、FOLFOXIRI＋BEV 及び FOLFOXIRI 併合との比較）（ORR 解析対象集団）..... 83

表 2.5.4.6.2.1-4　ベースライン時の疾患特性（EC＋mFOLFOX6 群、FOLFOXIRI、FOLFOXIRI＋BEV 及び FOLFOXIRI 併合との比較）（ORR 解析対象集団）..... 84

表 2.5.4.6.2.1-5　人口統計学的特性（EC＋mFOLFOX6 群、mFOLFOX6、mFOLFOX6＋BEV 及び mFOLFOX6 併合との比較）（ORR 解析対象集団）..... 86

表 2.5.4.6.2.1-6　ベースライン時の疾患特性（EC＋mFOLFOX6 群、mFOLFOX6、mFOLFOX6＋BEV 及び mFOLFOX6 併合との比較）（ORR 解析対象集団）..... 87

表 2.5.4.6.2.2-1　人口統計学的特性（EC＋mFOLFOX6 群、CAPOX、CAPOX＋BEV 及び CAPOX 併合との比較）（PFS 解析対象集団）..... 91

表 2.5.4.6.2.2-2　ベースライン時の疾患特性（EC＋mFOLFOX6 群、CAPOX、CAPOX＋BEV 及び CAPOX 併合との比較）（PFS 解析対象集団）..... 92

表 2.5.4.6.2.2-3　人口統計学的特性（EC＋mFOLFOX6 群、FOLFOXIRI、FOLFOXIRI＋BEV 及び FOLFOXIRI 併合との比較）（PFS 解析対象集団）..... 94

表 2.5.4.6.2.2-4　ベースライン時の疾患特性（EC＋mFOLFOX6 群、FOLFOXIRI、FOLFOXIRI＋BEV 及び FOLFOXIRI 併合との比較）（PFS 解析対象集団）.....95
表 2.5.4.6.2.2-5　人口統計学的特性（EC＋mFOLFOX6 群、mFOLFOX6、mFOLFOX6＋BEV 及び mFOLFOX6 併合との比較）（PFS 解析対象集団）.....97
表 2.5.4.6.2.2-6　ベースライン時の疾患特性（EC＋mFOLFOX6 群、mFOLFOX6、mFOLFOX6＋BEV 及び mFOLFOX6 併合との比較）（PFS 解析対象集団）.....98
表 2.5.4.6.2.3-1　CAPOX に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（患者背景因子による調整前）（ORR 解析対象集団）.....104
表 2.5.4.6.2.3-2　CAPOX＋BEV に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（患者背景因子による調整前）（ORR 解析対象集団）.....104
表 2.5.4.6.2.3-3　CAPOX 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（患者背景因子による調整前）（ORR 解析対象集団）.....104
表 2.5.4.6.2.3-4　FOLFOXIRI＋BEV に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（患者背景因子による調整前）（ORR 解析対象集団）.....104
表 2.5.4.6.2.3-5　FOLFOXIRI 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（患者背景因子による調整前）（ORR 解析対象集団）.....104
表 2.5.4.6.2.3-6　mFOLFOX6 に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（患者背景因子による調整前）（ORR 解析対象集団）.....105
表 2.5.4.6.2.3-7　mFOLFOX6＋BEV に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（患者背景因子による調整前）（ORR 解析対象集団）.....105
表 2.5.4.6.2.3-8　mFOLFOX6 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（患者背景因子による調整前）（ORR 解析対象集団）.....105
表 2.5.4.6.2.3-9　CAPOX に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（単変量解析：地域）（ORR 解析対象集団）.....105
表 2.5.4.6.2.3-10　CAPOX に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（単変量解析：ECOG PS）（ORR 解析対象集団）.....106
表 2.5.4.6.2.3-11　CAPOX に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（単変量解析：年齢）（ORR 解析対象集団）.....106
表 2.5.4.6.2.3-12　CAPOX に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（単変量解析：腫瘍占居部位）（ORR 解析対象集団）.....106
表 2.5.4.6.2.3-13　CAPOX に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（単変量解析：CRP）（ORR 解析対象集団）.....106
表 2.5.4.6.2.3-14　CAPOX に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（多変量解析）（ORR 解析対象集団）.....107
表 2.5.4.6.2.3-15　CAPOX＋BEV に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（単変量解析：地域）（ORR 解析対象集団）.....107
表 2.5.4.6.2.3-16　CAPOX＋BEV に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（単変量解析：ECOG PS）（ORR 解析対象集団）.....107

表 2.5.4.6.2.3-17　CAPOX＋BEV に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（単変量解析：年齢）（ORR 解析対象集団）.....107
表 2.5.4.6.2.3-18　CAPOX＋BEV に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（単変量解析：腫瘍占居部位）（ORR 解析対象集団）.....108
表 2.5.4.6.2.3-19　CAPOX＋BEV に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（単変量解析：CRP）（ORR 解析対象集団）.....108
表 2.5.4.6.2.3-20　CAPOX＋BEV に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（多変量解析）（ORR 解析対象集団）.....108
表 2.5.4.6.2.3-21　CAPOX 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（単変量解析：地域）（ORR 解析対象集団）.....108
表 2.5.4.6.2.3-22　CAPOX 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（単変量解析：ECOG PS）（ORR 解析対象集団）.....109
表 2.5.4.6.2.3-23　CAPOX 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（単変量解析：年齢）（ORR 解析対象集団）.....109
表 2.5.4.6.2.3-24　CAPOX 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（単変量解析：腫瘍占居部位）（ORR 解析対象集団）.....109
表 2.5.4.6.2.3-25　CAPOX 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（単変量解析：CRP）（ORR 解析対象集団）.....109
表 2.5.4.6.2.3-26　CAPOX 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（多変量解析）（ORR 解析対象集団）.....110
表 2.5.4.6.2.3-27　FOLFOXIRI＋BEV に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（単変量解析：地域）（ORR 解析対象集団）.....110
表 2.5.4.6.2.3-28　FOLFOXIRI＋BEV に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（単変量解析：ECOG PS）（ORR 解析対象集団）.....110
表 2.5.4.6.2.3-29　FOLFOXIRI＋BEV に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（単変量解析：年齢）（ORR 解析対象集団）.....110
表 2.5.4.6.2.3-30　FOLFOXIRI＋BEV に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（単変量解析：腫瘍占居部位）（ORR 解析対象集団）.....111
表 2.5.4.6.2.3-31　FOLFOXIRI＋BEV に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（単変量解析：原発巣切除の有無）（ORR 解析対象集団）.....111
表 2.5.4.6.2.3-32　FOLFOXIRI＋BEV に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（単変量解析：転移臓器数）（ORR 解析対象集団）.....111
表 2.5.4.6.2.3-33　FOLFOXIRI＋BEV に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（単変量解析：CRP）（ORR 解析対象集団）.....111
表 2.5.4.6.2.3-34　FOLFOXIRI＋BEV に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（多変量解析）（ORR 解析対象集団）.....112
表 2.5.4.6.2.3-35　FOLFOXIRI 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（単変量解析：地域）（ORR 解析対象集団）.....112
表 2.5.4.6.2.3-36　FOLFOXIRI 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（単変量解析：ECOG PS）（ORR 解析対象集団）.....112

表 2.5.4.6.2.3-37　FOLFOXIRI 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（単変量解析：年齢）（ORR 解析対象集団）.....113
表 2.5.4.6.2.3-38　FOLFOXIRI 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（単変量解析：腫瘍占居部位）（ORR 解析対象集団）.....113
表 2.5.4.6.2.3-39　FOLFOXIRI 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（単変量解析：原発巣切除の有無）（ORR 解析対象集団）.....113
表 2.5.4.6.2.3-40　FOLFOXIRI 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（単変量解析：転移臓器数）（ORR 解析対象集団）.....113
表 2.5.4.6.2.3-41　FOLFOXIRI 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（単変量解析：CRP）（ORR 解析対象集団）.....114
表 2.5.4.6.2.3-42　FOLFOXIRI 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（多変量解析）（ORR 解析対象集団）.....114
表 2.5.4.6.2.3-43　mFOLFOX6 に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（単変量解析：地域）（ORR 解析対象集団）.....114
表 2.5.4.6.2.3-44　mFOLFOX6 に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（単変量解析：ECOG PS）（ORR 解析対象集団）.....115
表 2.5.4.6.2.3-45　mFOLFOX6 に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（単変量解析：CRP）（ORR 解析対象集団）.....115
表 2.5.4.6.2.3-46　mFOLFOX6 に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（多変量解析）（ORR 解析対象集団）.....115
表 2.5.4.6.2.3-47　mFOLFOX6＋BEV に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（単変量解析：地域）（ORR 解析対象集団）.....115
表 2.5.4.6.2.3-48　mFOLFOX6＋BEV に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（単変量解析：ECOG PS）（ORR 解析対象集団）.....116
表 2.5.4.6.2.3-49　mFOLFOX6＋BEV に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（単変量解析：CRP）（ORR 解析対象集団）.....116
表 2.5.4.6.2.3-50　mFOLFOX6＋BEV に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（多変量解析）（ORR 解析対象集団）.....116
表 2.5.4.6.2.3-51　mFOLFOX6 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（単変量解析：地域）（ORR 解析対象集団）.....116
表 2.5.4.6.2.3-52　mFOLFOX6 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（単変量解析：ECOG PS）（ORR 解析対象集団）.....117
表 2.5.4.6.2.3-53　mFOLFOX6 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（単変量解析：原発巣切除の有無）（ORR 解析対象集団）.....117
表 2.5.4.6.2.3-54　mFOLFOX6 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（多変量解析）（ORR 解析対象集団）.....117
表 2.5.4.6.2.3-55　対照群の選択された各レジメンに対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（調整解析結果のまとめ）（ORR 解析対象集団）.....118
表 2.5.4.6.2.3-56　CAPOX に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（患者背景因子による調整前）（ORR、PFS 解析対象集団）.....123

表 2.5.4.6.2.3-57　CAPOX＋BEV に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（患者背景因子による調整前）（ORR、PFS 解析対象集団）.....123
表 2.5.4.6.2.3-58　CAPOX 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（患者背景因子による調整前）（ORR、PFS 解析対象集団）.....123
表 2.5.4.6.2.3-59　FOLFOXIRI に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（患者背景因子による調整前）（ORR、PFS 解析対象集団）.....123
表 2.5.4.6.2.3-60　FOLFOXIRI＋BEV に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（患者背景因子による調整前）（ORR、PFS 解析対象集団）.....123
表 2.5.4.6.2.3-61　FOLFOXIRI 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（患者背景因子による調整前）（ORR、PFS 解析対象集団）.....124
表 2.5.4.6.2.3-62　mFOLFOX6 に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（患者背景因子による調整前）（ORR、PFS 解析対象集団）.....124
表 2.5.4.6.2.3-63　mFOLFOX6＋BEV に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（患者背景因子による調整前）（ORR、PFS 解析対象集団）.....124
表 2.5.4.6.2.3-64　mFOLFOX6 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（患者背景因子による調整前）（ORR、PFS 解析対象集団）.....124
表 2.5.4.6.2.3-65　CAPOX に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（単変量解析：地域）（ORR、PFS 解析対象集団）.....125
表 2.5.4.6.2.3-66　CAPOX に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（単変量解析：ECOG PS）（ORR、PFS 解析対象集団）.....125
表 2.5.4.6.2.3-67　CAPOX に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（単変量解析：腫瘍占居部位）（ORR、PFS 解析対象集団）.....125
表 2.5.4.6.2.3-68　CAPOX に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（単変量解析：CRP）（ORR、PFS 解析対象集団）.....125
表 2.5.4.6.2.3-69　CAPOX に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（多変量解析）（ORR、PFS 解析対象集団）.....126
表 2.5.4.6.2.3-70　CAPOX＋BEV に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（単変量解析：地域）（ORR、PFS 解析対象集団）.....126
表 2.5.4.6.2.3-71　CAPOX＋BEV に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（単変量解析：ECOG PS）（ORR、PFS 解析対象集団）.....126
表 2.5.4.6.2.3-72　CAPOX＋BEV に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（単変量解析：腫瘍占居部位）（ORR、PFS 解析対象集団）.....126
表 2.5.4.6.2.3-73　CAPOX＋BEV に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（単変量解析：CRP）（ORR、PFS 解析対象集団）.....127
表 2.5.4.6.2.3-74　CAPOX＋BEV に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（多変量解析）（ORR、PFS 解析対象集団）.....127
表 2.5.4.6.2.3-75　CAPOX 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（単変量解析：地域）（ORR、PFS 解析対象集団）.....127
表 2.5.4.6.2.3-76　CAPOX 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（単変量解析：ECOG PS）（ORR、PFS 解析対象集団）.....128

表 2.5.4.6.2.3-77　CAPOX 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（単変量解析：CRP）（ORR、PFS 解析対象集団）.....128
表 2.5.4.6.2.3-78　FOLFOXIRI に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（単変量解析：地域）（ORR、PFS 解析対象集団）.....128
表 2.5.4.6.2.3-79　FOLFOXIRI に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（単変量解析：年齢）（ORR、PFS 解析対象集団）.....128
表 2.5.4.6.2.3-80　FOLFOXIRI に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（単変量解析：ECOG PS）（ORR、PFS 解析対象集団）.....129
表 2.5.4.6.2.3-81　FOLFOXIRI に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（単変量解析：腫瘍占居部位）（ORR、PFS 解析対象集団）.....129
表 2.5.4.6.2.3-82　FOLFOXIRI に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（多変量解析）（ORR、PFS 解析対象集団）.....129
表 2.5.4.6.2.3-83　FOLFOXIRI＋BEV に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（単変量解析：地域）（ORR、PFS 解析対象集団）.....130
表 2.5.4.6.2.3-84　FOLFOXIRI＋BEV に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（単変量解析：ECOG PS）（ORR、PFS 解析対象集団）.....130
表 2.5.4.6.2.3-85　FOLFOXIRI＋BEV に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（単変量解析：年齢）（ORR、PFS 解析対象集団）.....130
表 2.5.4.6.2.3-86　FOLFOXIRI＋BEV に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（単変量解析：腫瘍占居部位）（ORR、PFS 解析対象集団）.....130
表 2.5.4.6.2.3-87　FOLFOXIRI＋BEV に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（多変量解析）（ORR、PFS 解析対象集団）.....131
表 2.5.4.6.2.3-88　FOLFOXIRI 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（単変量解析：地域）（ORR、PFS 解析対象集団）.....131
表 2.5.4.6.2.3-89　FOLFOXIRI 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（単変量解析：ECOG PS）（ORR、PFS 解析対象集団）.....131
表 2.5.4.6.2.3-90　FOLFOXIRI 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（単変量解析：年齢）（ORR、PFS 解析対象集団）.....132
表 2.5.4.6.2.3-91　FOLFOXIRI 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（単変量解析：腫瘍占居部位）（ORR、PFS 解析対象集団）.....132
表 2.5.4.6.2.3-92　FOLFOXIRI 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（多変量解析）（ORR、PFS 解析対象集団）.....132
表 2.5.4.6.2.3-93　mFOLFOX6 に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（単変量解析：地域）（ORR、PFS 解析対象集団）.....133
表 2.5.4.6.2.3-94　mFOLFOX6 に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（単変量解析：ECOG PS）（ORR、PFS 解析対象集団）.....133
表 2.5.4.6.2.3-95　mFOLFOX6 に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（単変量解析：年齢）（ORR、PFS 解析対象集団）.....133
表 2.5.4.6.2.3-96　mFOLFOX6＋BEV に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（単変量解析：地域）（ORR、PFS 解析対象集団）.....133

表 2.5.4.6.2.3-97 mFOLFOX6＋BEV に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（単変量解析：ECOG PS）（ORR、PFS 解析対象集団）.....134
表 2.5.4.6.2.3-98 mFOLFOX6＋BEV に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（単変量解析：年齢）（ORR、PFS 解析対象集団）.....134
表 2.5.4.6.2.3-99 mFOLFOX6 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（単変量解析：地域）（ORR、PFS 解析対象集団）.....134
表 2.5.4.6.2.3-100 mFOLFOX6 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（単変量解析：ECOG PS）（ORR、PFS 解析対象集団）.....134
表 2.5.4.6.2.3-101 mFOLFOX6 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（単変量解析：年齢）（ORR、PFS 解析対象集団）.....135
表 2.5.4.6.2.3-102 対照群の選択された各レジメンに対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（調整解析結果のまとめ）（ORR、PFS 解析対象集団）.....136
表 2.5.4.6.2.4-1 CAPOX に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（患者背景因子による調整前）（PFS、PFS 解析対象集団）.....141
表 2.5.4.6.2.4-2 CAPOX＋BEV に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（患者背景因子による調整前）（PFS、PFS 解析対象集団）.....141
表 2.5.4.6.2.4-3 CAPOX 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（患者背景因子による調整前）（PFS、PFS 解析対象集団）.....141
表 2.5.4.6.2.4-4 FOLFOXIRI に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（患者背景因子による調整前）（PFS、PFS 解析対象集団）.....141
表 2.5.4.6.2.4-5 FOLFOXIRI＋BEV に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（患者背景因子による調整前）（PFS、PFS 解析対象集団）.....141
表 2.5.4.6.2.4-6 FOLFOXIRI 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（患者背景因子による調整前）（PFS、PFS 解析対象集団）.....142
表 2.5.4.6.2.4-7 mFOLFOX6 に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（患者背景因子による調整前）（PFS、PFS 解析対象集団）.....142
表 2.5.4.6.2.4-8 mFOLFOX6＋BEV に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（患者背景因子による調整前）（PFS、PFS 解析対象集団）.....142
表 2.5.4.6.2.4-9 mFOLFOX6 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（患者背景因子による調整前）（PFS、PFS 解析対象集団）.....142
表 2.5.4.6.2.4-10 CAPOX に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（単変量解析：地域）（PFS、PFS 解析対象集団）.....143
表 2.5.4.6.2.4-11 CAPOX に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（単変量解析：ECOG PS）（PFS、PFS 解析対象集団）.....143
表 2.5.4.6.2.4-12 CAPOX に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（単変量解析：腫瘍占居部位）（PFS、PFS 解析対象集団）.....143
表 2.5.4.6.2.4-13 CAPOX に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（単変量解析：CRP）（PFS、PFS 解析対象集団）.....143
表 2.5.4.6.2.4-14 CAPOX に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（多変量解析）（PFS、PFS 解析対象集団）.....144

表 2.5.4.6.2.4-15　CAPOX＋BEV に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（単変量解析：地域）（PFS、PFS 解析対象集団）..... 144
表 2.5.4.6.2.4-16　CAPOX＋BEV に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（単変量解析：ECOG PS）（PFS、PFS 解析対象集団）..... 144
表 2.5.4.6.2.4-17　CAPOX＋BEV に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（単変量解析：腫瘍占居部位）（PFS、PFS 解析対象集団）..... 144
表 2.5.4.6.2.4-18　CAPOX＋BEV に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（単変量解析：CRP）（PFS、PFS 解析対象集団）..... 145
表 2.5.4.6.2.4-19　CAPOX＋BEV に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（多変量解析）（PFS、PFS 解析対象集団）..... 145
表 2.5.4.6.2.4-20　CAPOX 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（単変量解析：地域）（PFS、PFS 解析対象集団）..... 145
表 2.5.4.6.2.4-21　CAPOX 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（単変量解析：ECOG PS）（PFS、PFS 解析対象集団）..... 146
表 2.5.4.6.2.4-22　CAPOX 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（単変量解析：CRP）（PFS、PFS 解析対象集団）..... 146
表 2.5.4.6.2.4-23　FOLFOXIRI に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（単変量解析：地域）（PFS、PFS 解析対象集団）..... 146
表 2.5.4.6.2.4-24　FOLFOXIRI に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（単変量解析：ECOG PS）（PFS、PFS 解析対象集団）..... 146
表 2.5.4.6.2.4-25　FOLFOXIRI に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（単変量解析：年齢）（PFS、PFS 解析対象集団）..... 147
表 2.5.4.6.2.4-26　FOLFOXIRI に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（単変量解析：腫瘍占居部位）（PFS、PFS 解析対象集団）..... 147
表 2.5.4.6.2.4-27　FOLFOXIRI に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（多変量解析）（PFS、PFS 解析対象集団）..... 147
表 2.5.4.6.2.4-28　FOLFOXIRI＋BEV に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（単変量解析：地域）（PFS、PFS 解析対象集団）..... 147
表 2.5.4.6.2.4-29　FOLFOXIRI＋BEV に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（単変量解析：ECOG PS）（PFS、PFS 解析対象集団）..... 148
表 2.5.4.6.2.4-30　FOLFOXIRI＋BEV に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（単変量解析：年齢）（PFS、PFS 解析対象集団）..... 148
表 2.5.4.6.2.4-31　FOLFOXIRI＋BEV に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（単変量解析：腫瘍占居部位）（PFS、PFS 解析対象集団）..... 148
表 2.5.4.6.2.4-32　FOLFOXIRI＋BEV に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（多変量解析）（PFS、PFS 解析対象集団）..... 148
表 2.5.4.6.2.4-33　FOLFOXIRI 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（単変量解析：地域）（PFS、PFS 解析対象集団）..... 149
表 2.5.4.6.2.4-34　FOLFOXIRI 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（単変量解析：ECOG PS）（PFS、PFS 解析対象集団）..... 149

表 2.5.4.6.2.4-35　FOLFOXIRI 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（単変量解析：年齢）（PFS、PFS 解析対象集団）.....149
表 2.5.4.6.2.4-36　FOLFOXIRI 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（単変量解析：腫瘍占居部位）（PFS、PFS 解析対象集団）.....150
表 2.5.4.6.2.4-37　FOLFOXIRI 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（多変量解析）（PFS、PFS 解析対象集団）.....150
表 2.5.4.6.2.4-38　mFOLFOX6 に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（単変量解析：地域）（PFS、PFS 解析対象集団）.....150
表 2.5.4.6.2.4-39　mFOLFOX6 に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（単変量解析：ECOG PS）（PFS、PFS 解析対象集団）.....151
表 2.5.4.6.2.4-40　mFOLFOX6 に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（単変量解析：年齢）（PFS、PFS 解析対象集団）.....151
表 2.5.4.6.2.4-41　mFOLFOX6＋BEV に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（単変量解析：地域）（PFS、PFS 解析対象集団）.....151
表 2.5.4.6.2.4-42　mFOLFOX6＋BEV に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（単変量解析：ECOG PS）（PFS、PFS 解析対象集団）.....151
表 2.5.4.6.2.4-43　mFOLFOX6＋BEV に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（単変量解析：年齢）（PFS、PFS 解析対象集団）.....152
表 2.5.4.6.2.4-44　mFOLFOX6 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（単変量解析：地域）（PFS、PFS 解析対象集団）.....152
表 2.5.4.6.2.4-45　mFOLFOX6 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（単変量解析：ECOG PS）（PFS、PFS 解析対象集団）.....152
表 2.5.4.6.2.4-46　mFOLFOX6 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（単変量解析：年齢）（PFS、PFS 解析対象集団）.....153
表 2.5.4.6.2.4-47　対照群の選択された各レジメンに対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（調整解析結果のまとめ）（PFS、PFS 解析対象集団）.....154
表 2.5.4.6.2.5-1　CAPOX に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（患者背景因子による調整前）（OS、PFS 解析対象集団）.....159
表 2.5.4.6.2.5-2　CAPOX＋BEV に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（患者背景因子による調整前）（OS、PFS 解析対象集団）.....159
表 2.5.4.6.2.5-3　CAPOX 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（患者背景因子による調整前）（OS、PFS 解析対象集団）.....159
表 2.5.4.6.2.5-4　FOLFOXIRI に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（患者背景因子による調整前）（OS、PFS 解析対象集団）.....159
表 2.5.4.6.2.5-5　FOLFOXIRI＋BEV に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（患者背景因子による調整前）（OS、PFS 解析対象集団）.....159
表 2.5.4.6.2.5-6　FOLFOXIRI 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（患者背景因子による調整前）（OS、PFS 解析対象集団）.....160
表 2.5.4.6.2.5-7　mFOLFOX6 に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（患者背景因子による調整前）（OS、PFS 解析対象集団）.....160

表 2.5.4.6.2.5-8　mFOLFOX6＋BEV に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（患者背景因子による調整前）（OS、PFS 解析対象集団）.....160

表 2.5.4.6.2.5-9　mFOLFOX6 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（患者背景因子による調整前）（OS、PFS 解析対象集団）.....160

表 2.5.4.6.2.5-10　CAPOX に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（単変量解析：地域）（OS、PFS 解析対象集団）.....161

表 2.5.4.6.2.5-11　CAPOX に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（単変量解析：ECOG PS）（OS、PFS 解析対象集団）.....161

表 2.5.4.6.2.5-12　CAPOX に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（単変量解析：腫瘍占居部位）（OS、PFS 解析対象集団）.....161

表 2.5.4.6.2.5-13　CAPOX に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（単変量解析：CRP）（OS、PFS 解析対象集団）.....161

表 2.5.4.6.2.5-14　CAPOX に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（多変量解析）（OS、PFS 解析対象集団）.....162

表 2.5.4.6.2.5-15　CAPOX＋BEV に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（単変量解析：地域）（OS、PFS 解析対象集団）.....162

表 2.5.4.6.2.5-16　CAPOX＋BEV に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（単変量解析：ECOG PS）（OS、PFS 解析対象集団）.....162

表 2.5.4.6.2.5-17　CAPOX＋BEV に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（単変量解析：腫瘍占居部位）（OS、PFS 解析対象集団）.....162

表 2.5.4.6.2.5-18　CAPOX＋BEV に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（単変量解析：CRP）（OS、PFS 解析対象集団）.....163

表 2.5.4.6.2.5-19　CAPOX＋BEV に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（多変量解析）（OS、PFS 解析対象集団）.....163

表 2.5.4.6.2.5-20　CAPOX 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（単変量解析：地域）（OS、PFS 解析対象集団）.....163

表 2.5.4.6.2.5-21　CAPOX 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（単変量解析：ECOG PS）（OS、PFS 解析対象集団）.....164

表 2.5.4.6.2.5-22　CAPOX 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（単変量解析：CRP）（OS、PFS 解析対象集団）.....164

表 2.5.4.6.2.5-23　FOLFOXIRI に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（単変量解析：地域）（OS、PFS 解析対象集団）.....164

表 2.5.4.6.2.5-24　FOLFOXIRI に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（単変量解析：ECOG PS）（OS、PFS 解析対象集団）.....164

表 2.5.4.6.2.5-25　FOLFOXIRI に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（単変量解析：年齢）（OS、PFS 解析対象集団）.....165

表 2.5.4.6.2.5-26　FOLFOXIRI に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（単変量解析：腫瘍占居部位）（OS、PFS 解析対象集団）.....165

表 2.5.4.6.2.5-27　FOLFOXIRI に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（多変量解析）（OS、PFS 解析対象集団）.....165

表 2.5.4.6.2.5-28　FOLFOXIRI＋BEV に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（単変量解析：地域）（OS、PFS 解析対象集団）.....165
表 2.5.4.6.2.5-29　FOLFOXIRI＋BEV に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（単変量解析：ECOG PS）（OS、PFS 解析対象集団）.....166
表 2.5.4.6.2.5-30　FOLFOXIRI＋BEV に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（単変量解析：年齢）（OS、PFS 解析対象集団）.....166
表 2.5.4.6.2.5-31　FOLFOXIRI＋BEV に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（単変量解析：腫瘍占居部位）（OS、PFS 解析対象集団）.....166
表 2.5.4.6.2.5-32　FOLFOXIRI＋BEV に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（多変量解析）（OS、PFS 解析対象集団）.....166
表 2.5.4.6.2.5-33　FOLFOXIRI 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（単変量解析：地域）（OS、PFS 解析対象集団）.....167
表 2.5.4.6.2.5-34　FOLFOXIRI 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（単変量解析：ECOG PS）（OS、PFS 解析対象集団）.....167
表 2.5.4.6.2.5-35　FOLFOXIRI 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（単変量解析：年齢）（OS、PFS 解析対象集団）.....167
表 2.5.4.6.2.5-36　FOLFOXIRI 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（単変量解析：腫瘍占居部位）（OS、PFS 解析対象集団）.....168
表 2.5.4.6.2.5-37　FOLFOXIRI 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（多変量解析）（OS、PFS 解析対象集団）.....168
表 2.5.4.6.2.5-38　mFOLFOX6 に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（単変量解析：地域）（OS、PFS 解析対象集団）.....168
表 2.5.4.6.2.5-39　mFOLFOX6 に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（単変量解析：ECOG PS）（OS、PFS 解析対象集団）.....169
表 2.5.4.6.2.5-40　mFOLFOX6 に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（単変量解析：年齢）（OS、PFS 解析対象集団）.....169
表 2.5.4.6.2.5-41　mFOLFOX6＋BEV に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（単変量解析：地域）（OS、PFS 解析対象集団）.....169
表 2.5.4.6.2.5-42　mFOLFOX6＋BEV に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（単変量解析：ECOG PS）（OS、PFS 解析対象集団）.....169
表 2.5.4.6.2.5-43　mFOLFOX6＋BEV に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（単変量解析：年齢）（OS、PFS 解析対象集団）.....170
表 2.5.4.6.2.5-44　mFOLFOX6 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（単変量解析：地域）（OS、PFS 解析対象集団）.....170
表 2.5.4.6.2.5-45　mFOLFOX6 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（単変量解析：ECOG PS）（OS、PFS 解析対象集団）.....170
表 2.5.4.6.2.5-46　mFOLFOX6 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（単変量解析：年齢）（OS、PFS 解析対象集団）.....171
表 2.5.4.6.2.5-47　対照群の選択された各レジメンに対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（調整解析結果のまとめ）（OS、PFS 解析対象集団）.....172

表 2.5.5.1-1　治験薬の投与中止、減量及び休薬に至った有害事象（03 試験、P3 パート）.....186
表 2.5.5.1-2　バイタルサイン及び 12 誘導心電図の結果（03 試験、P3 パート）.....197
表 2.5.5.2-1　特別なグループ及び集団における安全性.....199
表 2.5.5.4-1　日本人被験者で認められた治験薬の投与中止、減量及び休薬に至った有害事象（03 試験、P3 パート）.....209
表 2.5.6.2-1　治験実施計画書改訂 5 版の改訂前に組み入れられた集団における BICR 判定による BOR 及び ORR.....225
表 2.5.6.2-2　治験実施計画書改訂 5 版の改訂後に組み入れられた集団における BICR 判定による BOR 及び ORR.....226

図

図 2.5.4.4-1　PFS の Kaplan-Meier 曲線：EC＋mFOLFOX6 群 vs 対照群（03 試験、P3 パート）（PFS 主解析データ）.....44
図 2.5.4.4-2　OS の Kaplan-Meier 曲線：EC＋mFOLFOX6 群 vs 対照群（03 試験、P3 パート）（PFS 主解析データ）.....48
図 2.5.4.6.1-1　EC＋mFOLFOX6 群及び対照群の選択されたレジメン別の BICR 判定による PFS の Kaplan-Meier 曲線（PFS 解析対象集団）.....70
図 2.5.4.6.1-2　EC＋mFOLFOX6 群及び対照群の選択されたレジメン別の PFS の観察期間の Kaplan-Meier 曲線（PFS 解析対象集団）.....71
図 2.5.4.6.1-3　EC＋mFOLFOX6 群及び対照群の選択されたレジメン別の OS の Kaplan-Meier 曲線（PFS 解析対象集団）.....76
図 2.5.4.6.1-4　EC＋mFOLFOX6 群及び対照群の選択されたレジメン別の OS の観察期間の Kaplan-Meier 曲線（PFS 解析対象集団）.....77

用語及び略号一覧

用語及び略号	内容あるいは名称（英語）	内容あるいは名称（日本語）
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATP	adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
BEV、Beva	bevacizumab	ベバシズマブ
BICR	blinded independent central review	盲検下独立中央評価委員
BOR	best overall response	最良総合効果
BRAF	B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase	－（遺伝子記号は斜体表記）
CAPOX	capecitabine/oxaliplatin	カペシタビン＋オキサリプラチン
CI	confidence interval	信頼区間
CR	complete response	完全奏効
CRC	colorectal cancer	結腸・直腸がん
CRP	C-reactive protein	C 反応性蛋白
dMMR	deficient MMR	－
DOR	duration of response	奏効期間
EC	encorafenib + cetuximab	エンコラフェニブ＋セツキシマブ
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床試験グループ
EGFR	epidermal growth factor receptor	－（遺伝子記号は斜体表記）
ERK	extracellular signal-regulated kinase	－（遺伝子記号は斜体表記）
ESMO	European Society for Medical Oncology	欧州臨床腫瘍学会
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FOLFIRI	5-fluorouracil/leucovorin (levo-leucovorin)/irinotecan	フルオロウラシル＋ロイコボリン（レボロイコボリン）＋イリノテカン
FOLFOX	5-fluorouracil/leucovorin (levo-leucovorin)/oxaliplatin	フルオロウラシル＋ロイコボリン（レボロイコボリン）＋オキサリプラチン
FOLFOXIRI	5-fluorouracil/leucovorin (levo-leucovorin)/oxaliplatin/irinotecan	フルオロウラシル＋ロイコボリン（レボロイコボリン）＋オキサリプラチン＋イリノテカン
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
mCRC	metastatic colorectal cancer	治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸がん
MEK	mitogen-activated protein kinase kinase	－（遺伝子記号は斜体表記）

用語及び略号	内容あるいは名称（英語）	内容あるいは名称（日本語）
mFOLFOX6	modified FOLFOX [5-fluorouracil/leucovorin (levo-leucovorin)/oxaliplatin]	フルオロウラシル＋ロイコボリン（レボロイコボリン）＋オキサリプラチン（FOLFOX の用法及び用量を修正）
MMR	mismatch repair	ミスマッチ修復
MSI-High	microsatellite instability-high	高頻度マイクロサテライト不安定性
MSS	microsatellite stable	マイクロサテライト安定性
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	全米総合がん情報ネットワーク
NE	not estimable	－
ORR	objective response rate	奏効率
OS	overall survival	全生存期間
P3 パート	Phase 3 portion	無作為化第III相パート
PCD	primary completion date	－
PD	progressive disease	進行
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
PFS2	progression-free survival 2	二次治療下における無増悪生存期間
pMMR	proficient MMR	－
PR	partial response	部分奏効
PS	Performance Status	－
PT	preferred term	基本語
QOL	quality of life	－
RAS	rat sarcoma viral oncogene homologue	－（遺伝子記号は斜体表記）
SARS-CoV-2	severe acute respiratory syndrome coronavirus 2	－
SD	stable disease	安定
SLI パート	Safety Lead-in portion	安全性導入パート
TTR	time to response	奏効に至るまでの期間
ULN	upper limit of normal	基準値上限

2.5　臨床に関する概括評価

2.5.1　製品開発の根拠

2.5.1.1　薬理学的分類

エンコラフェニブ（ONO-7702）は、小野薬品工業株式会社が Pfizer 社（旧、Array BioPharma 社）より導入した経口投与可能なアデノシン三リン酸（ATP）競合型の選択的 B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase（BRAF）阻害剤であり、非臨床試験において、*BRAF* V600 変異を有する悪性黒色腫及び結腸・直腸がん（CRC）を含むヒトがん細胞株の増殖抑制作用を示した。一方、*BRAF* 遺伝子野生型を有する細胞株に対して、エンコラフェニブが増殖抑制作用を示した株はほとんどなかった。

2.5.1.2　承認状況

日本においてエンコラフェニブは、2019 年 1 月に「ビラフトビ®カプセル 50mg」の販売名で、mitogen-activated protein kinase kinase（MEK）阻害剤であるビニメチニブとの併用療法において「*BRAF* 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫」を効能又は効果として製造販売承認された。また、2020 年 11 月には抗 epidermal growth factor receptor（EGFR）抗体であるセツキシマブとの 2 剤併用療法（以下、EC 療法）、並びにビニメチニブ及びセツキシマブとの 3 剤併用療法において「がん化学療法後に増悪した *BRAF* 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」の効能又は効果が追加承認された。この際、「ビラフトビ® カプセル 75mg」も製造販売承認された。さらに、2024 年 5 月にはビニメチニブとの併用療法において「がん化学療法後に増悪した *BRAF* 遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺癌」及び「*BRAF* 遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺未分化癌」の効能又は効果が追加承認された。

エンコラフェニブは、2024 年 6 月時点で、米国、欧州連合（EU）、アイスランド、アルゼンチン、イスラエル、オーストラリア、カナダ、スイス、ノルウェー、ブラジル、リヒテンシュタイン、英国、韓国及び日本等を含めた 76 の国又は地域で承認されている。

なお、本製造販売承認事項一部変更承認申請を行うエンコラフェニブの効能又は効果、並びに用法及び用量について、米国では FDA より 2024 年 12 月 20 日に迅速承認を取得している。

2.5.1.3　結腸・直腸がんの臨床的／病態生理学的側面

2.5.1.3.1　結腸・直腸がん

CRC とは、結腸又は直腸に原発性に発生したがんである。結腸は盲腸、上行結腸、横行結腸、下行結腸及び S 状結腸からなり、直腸は直腸 S 状部、上部直腸及び下部直腸からなる [1)]。

世界における CRC の年間罹患者数は 1,926,425 人（2022 年）、年間死亡者数は 904,019 人（2022 年）、性別ごとの罹患者数は男性で 1,069,446 人（2022 年）、女性で 856,979 人（2022 年）と報告されており、がんの中で男性及び女性のいずれにおいても 3 番目に多い [2)]。

また、国内における CRC の年間罹患者数は 145,756 人（2022 年）、年間死亡者数は 60,473 人（2022 年）、性別ごとの罹患者数は男性で 80,435 人（2022 年）、女性で 65,321 人（2022 年）と報告されており、がんの中で男性では 4 番目に、女性では 2 番目に多く、罹患者総数は国内で最も多い [2)]。

CRC の主な治療法には、内視鏡治療、手術治療、薬物療法及び放射線治療がある。原則として治癒を目指す治療が行われ、完全切除が可能であれば積極的に切除が考慮される。一方で、治癒切除不能な進行・再発の CRC（mCRC）については、腫瘍増大を遅らせることによる延命と症状コントロールを目的として、薬物療法が適用される [3)]。

mCRC に対する薬物療法（一次治療及び二次治療）について、2024 年 12 月に BRAF 遺伝子変異を有する mCRC の一次治療以降に対して EC＋mFOLFOX6 が迅速承認された米国を除き、国内外の治療ガイドラインにおける推奨は概ね同様である [3) ~6)]。以下に、大腸癌治療ガイドライン、全米総合がん情報ネットワーク（NCCN）ガイドライン及び欧州臨床腫瘍学会（ESMO）ガイドラインにおいて推奨されている薬物療法を、各ガイドラインにおける推奨の度合い（推奨度、カテゴリー及びグレード）とともに示す。なお、以下に示した大腸癌治療ガイドラインにおける推奨度 1 は「実施することを強く推奨する」、NCCN ガイドラインにおけるカテゴリー2A は「比較的低レベルの根拠に基づいており NCCN にて当該治療介入が適切であるとの統一見解が示されている」、カテゴリー2B は「比較的低レベルの根拠に基づいており NCCN にて当該治療介入が適切であるという見解が示されている」、ESMO ガイドラインにおけるグレード A は「高い臨床的ベネフィットを伴う有効性の強力な根拠があり実施することを強く推奨する」、グレード B は「限られた臨床的ベネフィットを伴う有効性の強力又は中程度の根拠があり実施することを一般的に推奨する」と定義されている。

mCRC に対する一次治療の開始前には、DNA ミスマッチ修復（MMR）機能欠損を判定する検査、並びに rat sarcoma viral oncogene homologue（*RAS*）及び *BRAF* 遺伝子検査の実施が推奨されている。

MMR 機能欠損に関する検査の結果、高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）又は deficient MMR（dMMR）に該当した場合は、一次治療として免疫チェックポイント阻害薬が

推奨されており（推奨度 1、カテゴリー2A 又は 2B 及びグレード A）、二次治療としては以下に示すマイクロサテライト安定性（MSS）又は proficient MMR（pMMR）に該当した場合と同様の治療が推奨されている。

MMR 機能欠損に関する検査の結果、MSS 又は pMMR に該当した場合は、*RAS* 及び *BRAF* 遺伝子検査の結果、並びに腫瘍占居部位によって推奨される治療レジメンが異なる。なお、*BRAF* V600E 変異と *RAS* 遺伝子変異は相互排他的であるとされている [7)]。大腸癌治療ガイドライン及び ESMO ガイドラインにおいては、*RAS* 遺伝子及び *BRAF* 遺伝子がいずれも野生型かつ腫瘍占居部位が右側（盲腸、上行結腸及び横行結腸）である場合、並びに *RAS* 遺伝子変異又は *BRAF* V600E 変異を有する場合は、一次治療としてフルオロウラシル＋ロイコボリン（レボロイコボリン）＋オキサリプラチン（FOLFOX）、フルオロウラシル＋ロイコボリン（レボロイコボリン）＋イリノテカン（FOLFIRI）、カペシタビン＋オキサリプラチン（CAPOX）又はフルオロウラシル＋ロイコボリン（レボロイコボリン）＋オキサリプラチン＋イリノテカン（FOLFOXIRI）が選択され、血管新生阻害薬であるベバシズマブ（以下、BEV）の投与が禁忌でない患者に対しては、これらのうちのいずれかのレジメンと BEV の併用が推奨されている（推奨度 1 及びグレード B）。二次治療としては、国内外の治療ガイドラインにおいて *BRAF* V600E 変異を有する場合を除き、一次治療においてオキサリプラチンを含む治療レジメンに不応又は不耐となった場合はイリノテカンベースの FOLFIRI など、一次治療においてイリノテカンを含む治療レジメンに不応又は不耐となった場合はオキサリプラチンベースの FOLFOX などに、BEV などの血管新生阻害薬を併用することが推奨されている（推奨度 1、及びグレード A）。なお、*BRAF* V600E 変異を有する場合の NCCN ガイドラインにおける一次治療及び国内外の治療ガイドラインにおける二次治療については、2.5.1.3.2　*BRAF* 遺伝子変異を有する結腸・直腸がんに示すとおりである。*RAS* 遺伝子及び *BRAF* 遺伝子がいずれも野生型かつ腫瘍占居部位が左側（下行結腸、S 状結腸及び直腸）である場合は、一次治療として FOLFOX 又は FOLFIRI に、抗 EGFR 抗体であるセツキシマブ又はパニツムマブを加えた併用療法が推奨されている（推奨度 1、カテゴリー2A 及びグレード A）。二次治療は、前述した *RAS* 遺伝子及び *BRAF* 遺伝子がいずれも野生型かつ腫瘍占居部位が右側である場合、並びに *RAS* 遺伝子変異又は *BRAF* V600E 変異を有する場合と同様の治療が推奨されている（推奨度 1、カテゴリー2A 及びグレード A）。

2.5.1.3.2　*BRAF* 遺伝子変異を有する結腸・直腸がん

BRAF 蛋白質は、766 個のアミノ酸からなる約 74kDa のセリンスレオニンキナーゼであり、EGFR などの受容体型チロシンキナーゼにより活性化された RAS からシグナル伝達が行われ、下流の MEK - extracellular signal-regulated kinase（ERK）経路を活性化することにより、細

胞増殖や生存に関わることが報告されている[7)]。*BRAF* 遺伝子変異によりアミノ酸置換が発生すると、上流の RAS からの刺激の有無に関わらず、MEK-ERK 経路などの下流蛋白質に恒常的な活性化が生じる。*BRAF* 遺伝子変異は、*EGFR* 遺伝子変異又は *RAS* 遺伝子変異と同様に、がん遺伝子として働くドライバー遺伝子変異に分類されており、がんの発生及び進展に関与していることが報告されている[7) 8)]。

BRAF 遺伝子の主な変異は、*BRAF* 遺伝子エクソン 15 のコドン 600 のバリンからグルタミン酸への置換（*BRAF* V600E 変異）であり、CRC における *BRAF* 遺伝子変異の 90%以上を占める[9)]。国内の CRC における *BRAF* V600E 変異の割合は 4.7%～6.6%と報告されており[10) ~ 12)]、CRC の年間罹患者数は 145,756 人であることから、*BRAF* V600E 変異を有する CRC の年間罹患者数は約 6,850～9,620 人と推計される。また、国内における CRC の総患者数は約 488,000 人と推計されていることから[13)]、*BRAF* V600E 変異を有する CRC の国内総患者数は約 22,936～32,208 人と推定される。

2025 年 5 月時点で、*BRAF* V600E 変異を有する mCRC の一次治療に対して 2024 年 12 月に EC＋mFOLFOX6 が迅速承認された米国を除き、国内外で承認された特異的な治療法はないことから、一次治療では *BRAF* 遺伝子野生型と同様の薬物療法が選択されている。上記 2.5.1.3.1　結腸・直腸がんに示したとおり、MSI-High 又は dMMR に該当した場合は免疫チェックポイント阻害薬、MSS 又は pMMR に該当した場合はオキサリプラチンベース又はイリノテカンベースの併用療法に BEV を併用した治療法が選択される。しかしながら、*BRAF* V600E 変異を有する mCRC に対する既存の一次治療の有効性は、*BRAF* 遺伝子野生型の mCRC に対する一次治療の有効性と比較して不十分であることが報告されている[14) ~21)]。mCRC の一次治療を対象とした臨床試験において、*BRAF* 遺伝子野生型の mCRC では奏効率（ORR）が 40.9%～65%、無増悪生存期間（PFS）の中央値が 7.5～13.7 カ月、全生存期間（OS）の中央値が 17.2～41.7 カ月であるのに対して、*BRAF* V600E 変異を有する mCRC では ORR が 13.2%～56%、PFS の中央値が 2.0～9.5 カ月、OS の中央値が 9.2～19.0 カ月であることが報告されている[14) ~21)]。なお、一次治療の mCRC を対象とした臨床試験 10 試験をまとめた、最も多くの症例数（*BRAF* 遺伝子野生型の mCRC : 3,759 例、*BRAF* V600E 変異を有する mCRC : 573 例）を用いて統合解析されたデータにおいて、*BRAF* 遺伝子及び *KRAS* 遺伝子が野生型の mCRC では標準治療の ORR が 63.1%、PFS の中央値が 9.2 カ月、OS の中央値が 23.6 カ月であるのに対して、*BRAF* V600E 変異を有する mCRC では ORR が 34.6%、PFS の中央値が 5.9 カ月、OS の中央値が 11.1 カ月であることが報告されており[21)]、国内外の治療ガイドラインにおいて *BRAF* V600E 変異を有する mCRC は極めて予後不良であることが記載されている[3) 4) 6)]。なお、NCCN ガイドラインでは、*BRAF* V600E 変異を有する mCRC の一次治療に対して EC+mFOLFOX6 が推奨されている（カテゴリー2A）[4) 5)]。

一方で、*BRAF* V600E 変異を有する mCRC に対する二次治療については、既治療の *BRAF* V600E 変異を有する mCRC を対象とした国際共同第III相試験（以下、ARRAY-818-302 試験）において、標準治療に対して有意な ORR の改善及び OS の延長を示したことにより[22) 23)]、国内外ではエンコラフェニブ及びセツキシマブの 2 剤併用療法（EC 療法）、国内ではエンコラフェニブ、ビニメチニブ及びセツキシマブの 3 剤併用療法が承認され、国内外の治療ガイドラインにおいて推奨されている（推奨度 1、カテゴリー2A 及びグレード A）[3) ~6)]。なお、ARRAY-818-302 試験において示された EC 療法及び対照群である標準治療の ORR はそれぞれ 20.4%及び 1.9%、PFS の中央値はそれぞれ 4.2 カ月及び 1.5 カ月、OS の中央値はそれぞれ 8.4 カ月及び 5.4 カ月であった[22)]。

以上のように、*BRAF* V600E 変異を有する mCRC は極めて予後不良であり、既存治療の有効性は *BRAF* 遺伝子野生型の mCRC に対する有効性と比較して不十分であること、またエンコラフェニブが迅速承認された米国を除いては一次治療として承認された *BRAF* V600E 変異を有する mCRC に対する特異的な治療法はないことから、*BRAF* V600E 変異を有する mCRC の一次治療に対して既存の治療よりも高い有効性が期待できる新たな治療法の開発が切望されている。

2.5.1.4　*BRAF* V600E 変異を有する mCRC の一次治療に対してエンコラフェニブ、セツキシマブ及び化学療法の併用療法の試験を行ったことを支持する科学的背景

上記 2.5.1.3.2　*BRAF* 遺伝子変異を有する結腸・直腸がんに示したように、*BRAF* 遺伝子変異は、*EGFR* 遺伝子変異又は *RAS* 遺伝子変異と同様に、がん遺伝子として働くドライバー遺伝子変異に分類されており、*BRAF* V600E 変異を有する mCRC では、*BRAF* 遺伝子変異により、MEK-ERK 経路などの下流蛋白質に恒常的な活性化が生じ、がんの発生及び進展に関与していることが報告されている[7) 8)]。

エンコラフェニブは経口投与可能な ATP 競合型の選択的 BRAF 阻害剤であることから、BRAF のキナーゼ活性を阻害することにより、*BRAF* 遺伝子変異を有する腫瘍の増殖を抑制することが期待される。実際に、既治療の *BRAF* V600E 変異を有する mCRC を対象とした ARRAY-818-302 試験において、標準治療に対して有意な ORR の改善及び OS の延長を示したことにより[22)]、がん化学療法後に増悪した *BRAF* V600E 変異を有する mCRC に対する治療としてエンコラフェニブ及びセツキシマブの併用療法（EC 療法）が国内外で承認されている。*BRAF* V600E 変異を有する mCRC の一次治療を対象として、化学療法にエンコラフェニブ及びセツキシマブを併用した治療レジメンの臨床試験データはないものの、*BRAF* V600E 変異を有する CRC 細胞を移植されたマウスに対して、化学療法（FOLFOX 又は FOLFIRI）群、エンコラフェニブ＋セツキシマブの併用群、又はエンコラフェニブ＋セツキシマブ＋化学療

法（FOLFOX 又は FOLFIRI）の併用群の腫瘍増殖抑制効果を比較検討した非臨床試験では、エンコラフェニブ＋セツキシマブの併用群及び化学療法群の腫瘍増殖抑制効果は同程度であったが、エンコラフェニブ＋セツキシマブ＋化学療法（FOLFOX 又は FOLFIRI）の併用群の腫瘍増殖抑制効果は、これらの群よりも高かったことが報告されている[24)]。したがって、エンコラフェニブ＋セツキシマブ＋化学療法の併用療法は、*BRAF* V600E 変異を有する mCRC の新たな一次治療になる可能性があると考えた。

2.5.1.5　臨床開発計画の簡潔的記述

2.5.1.5.1　臨床開発の経緯

2.5.1.2　承認状況に示したように 2024 年 6 月時点で、エンコラフェニブ（ONO-7702）は *BRAF* V600E 変異を有する種々のがん腫に対して日本を含む 76 の国又は地域で承認されている。国や地域によって承認されている効能又は効果は異なるが、日本では、他の抗悪性腫瘍剤との併用において、「*BRAF* 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫」、「がん化学療法後に増悪した *BRAF* 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」、「がん化学療法後に増悪した *BRAF* 遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺癌」及び「*BRAF* 遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺未分化癌」に対して承認されている。

エンコラフェニブは ARRAY-818-302 試験の結果に基づいて、国内外でセツキシマブとの併用において二次治療以降の *BRAF* V600E 変異を有する mCRC に対して承認されていることから、極めて予後不良で既存の治療では効果が不十分な *BRAF* V600E 変異を有する mCRC に対して、新たな一次治療になる可能性がある。このことから、*BRAF* V600E 変異を有する mCRC を対象として、医師選択の標準治療（化学療法±BEV）に対する、エンコラフェニブ、セツキシマブ及び化学療法［mFOLFOX6（FOLFOX の用法及び用量を修正）又は FOLFIRI］の併用療法の有効性及び安全性を検討することを主要な目的とした国際共同第III相試験 ONO-7702-03/C4221015 試験（以下、03 試験）を計画した。

2.5.1.5.2　臨床データパッケージ

予定される効能又は効果を「*BRAF* 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」とする本一変申請の臨床データパッケージを表 2.5.1.5-1 に示した。

BRAF V600E 変異を有する mCRC の一次治療を対象に、エンコラフェニブ、セツキシマブ及び化学療法の併用療法の有効性及び安全性を検討した試験は 03 試験のみであることから、03 試験を評価資料とした。なお、ORR を主解析とした結果をもとに申請を行い、申請後に

PFS を主解析とした結果を追加提出したことから、これらの 2 つの治験総括報告書を評価資料とした。

本試験はヘルシンキ宣言、医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）及び医薬品規制調和国際会議（ICH）-GCP に基づき、日本及び海外で実施した。

表 2.5.1.5-1　　臨床データパッケージ

試験の種類 治験実施計画書番号 （評価／参考）	試験デザイン	対象	被験薬 投与方法 投与経路	被験者数
第III相試験 ONO-7702-03/ C4221015 （ORR 主解析データカットオフ：2023 年 12 月 22 日） （評価）	SLI パート 多施設共同 非盲検 非対照 P3 パート 多施設共同 無作為化 非盲検 群間比較 実薬対象	*BRAF* V600E 変異を有する mCRC	SLI パート コホート 1（EC＋FOLFIRI コホート） エンコラフェニブ：300 mg、QD、経口投与 セツキシマブ：500 mg/m^2、Q2W、静脈内投与 FOLFIRI：Q2W※ コホート 2（EC＋mFOLFOX6 コホート） エンコラフェニブ：300 mg、QD、経口投与 セツキシマブ：500 mg/m^2、Q2W、静脈内投与 mFOLFOX6：Q2W、静脈内投与 P3 パート A 群（EC 群） エンコラフェニブ：300 mg、QD、経口投与 セツキシマブ：500 mg/m^2、Q2W、静脈内投与 B 群（EC＋mFOLFOX6 群） エンコラフェニブ：300 mg、QD、経口投与 セツキシマブ：500 mg/m^2、Q2W、静脈内投与 mFOLFOX6：Q2W※、静脈内投与 C 群［標準治療群（対照群）］ mFOLFOX6±BEV、Q2W※ FOLFOXIRI±BEV、Q2W※ CAPOX±BEV、Q3W※ ※　FOLFIRI、mFOLFOX6±BEV、FOLFOXIRI±BEV 又は CAPOX±BEV の用法及び用量については、治験実施計画書［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-7702-03 試験、Phase 3 ORR PCD）Appendix 16.1.1］を参照。	SLI パート コホート 1： 30 例 （日本人 2 例） コホート 2： 27 例 （日本人 4 例） P3 パート A 群： 158 例 （日本人 19 例） B 群： 236 例 （日本人 25 例） C 群： 243 例 （日本人 26 例）
第III相試験 ONO-7702-03/ C4221015 （PFS 主解析データカットオフ：2025 年 1 月 6 日） （評価）	P3 パート 多施設共同 無作為化 非盲検 群間比較 実薬対象	*BRAF* V600E 変異を有する mCRC	P3 パート A 群（EC 群） エンコラフェニブ：300 mg、QD、経口投与 セツキシマブ：500 mg/m^2、Q2W、静脈内投与 B 群（EC＋mFOLFOX6 群） エンコラフェニブ：300 mg、QD、経口投与 セツキシマブ：500 mg/m^2、Q2W、静脈内投与 mFOLFOX6：Q2W※、静脈内投与 C 群［標準治療群（対照群）］ mFOLFOX6±BEV、Q2W※ FOLFOXIRI±BEV、Q2W※ CAPOX±BEV、Q3W※	P3 パート A 群： 158 例 （日本人 19 例） B 群： 236 例 （日本人 25 例） C 群： 243 例 （日本人 26 例）

			※ FOLFIRI、mFOLFOX6±BEV、FOLFOXIRI±BEV 又は CAPOX±BEV の用法及び用量については、治験実施計画書［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-7702-03 試験、Phase 3 PFS PCD）Appendix 16.1.1］を参照。	

SLI パート：安全性導入パート、P3 パート：無作為化第III相パート、mCRC：治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸がん、mFOLFOX6：フルオロウラシル＋ロイコボリン（レボロイコボリン）＋オキサリプラチン、FOLFIRI：フルオロウラシル＋ロイコボリン（レボロイコボリン）＋イリノテカン、FOLFOXIRI：フルオロウラシル＋ロイコボリン（レボロイコボリン）＋オキサリプラチン＋イリノテカン、CAPOX：カペシタビン＋オキサリプラチン、BEV：ベバシズマブ、QD：1 日 1 回、Q2W：2 週間間隔、Q3W：3 週間間隔、ORR：奏効率、PFS：無増悪生存期間、PCD：primary completion date

2.5.1.5.3　実施中の臨床試験及び今後予定される開発計画

本一変申請の主たる評価資料である 03 試験を実施中である。今後予定している開発計画はない。

2.5.1.6　規制当局からの助言

2.5.1.6.1　米国

米国における臨床データパッケージ［評価資料（案）］の適切性に係る米国食品医薬品局（FDA）との相談記録の概要を以下に記載する。

BRAF V600E 変異を有する mCRC に特異的な一次治療はなく、既存治療の有効性は不十分であることから、非常にアンメットメディカルニーズが高いと考えられる。

03 試験の安全性導入パート（以下、SLI パート）の解析の結果（データカットオフ日：2022 年 5 月 16 日）、EC 療法と mFOLFOX6 の併用療法（以下、EC＋mFOLFOX6 併用療法）を評価した EC＋mFOLFOX6 コホートの一次治療における ORR は 68.4%、PFS の中央値は 9.9 カ月であった[25)]。一次治療の mCRC を対象とした臨床試験 10 試験をまとめた統合解析において、*BRAF* V600E 変異を有する mCRC における ORR は 34.6%、PFS の中央値は 5.9 カ月であったことから[21)]、03 試験の SLI パートにおける EC＋mFOLFOX6 コホートの結果は、臨床試験の統合解析データの ORR 及び PFS を数値上、上回った。また、EC＋mFOLFOX6 コホートで認められた有害事象はこれまでに報告されている安全性プロファイルと一貫しており、認められた有害事象も概ね管理可能であった[25)]。

上記を踏まえ、Pfizer 社は 2022 年 11 月 7 日に FDA と Type C meeting を実施し、無作為化第III相パート（以下、P3 パート）の主要評価項目として、盲検下独立中央判定（以下、BICR）の評価による PFS に加え、BICR 判定による ORR を追加し、BICR 判定による ORR の解析結果に基づいた accelerated approval の可能性について相談した。なお、相談時に Pfizer 社は FDA に対して、[redacted]

[redacted]と説明した。

FDA の見解は[redacted]であった。

FDA の見解を踏まえ、Pfizer 社は 2022 年 12 月 20 日に治験実施計画書の改訂を行い、03 試験の P3 パートの主要評価項目に BICR 判定による ORR を追加し、BICR 判定による ORR の解析時期は P3 パートの被験者登録の完了後かつ EC＋mFOLFOX6 群及び対照群における最初の各 110 例の無作為割付から 8 カ月経過後と規定した。加えて、OS の中間解析の実施時期として、主要評価項目である BICR 判定による PFS 及び BICR 判定による ORR の解析時に、少なくとも 1 つで EC＋mFOLFOX6 群と対照群との間に統計学的に有意な差を認めた場合、階層的に実施することを規定した。[redacted]。

また、Pfizer 社は 2023 年 5 月 3 日に Type C meeting を実施し、米国での accelerated approval 及び traditional approval のための臨床データパッケージに関して相談した。Pfizer 社は P3 パートの EC＋mFOLFOX6 群及び対照群に無作為に割り付けられたそれぞれ最初の 110 例に対して、BICR 判定による ORR に基づき、accelerated approval の初回申請を提出し、[redacted]する計画を提案した。また、その後に traditional approval のため、P3 パートの EC＋mFOLFOX6 群及び対照群の PFS の解析の結果[redacted]を提出する計画を提案した。FDA の見解は[redacted]

[redacted]であった。

その後、Pfizer 社は 2024 年 6 月 5 日に書面にて Type B meeting［カテゴリー：pre-sNDA（Supplemental New Drug Application、追加新薬申請）］を実施し、[redacted]、米国での accelerated approval 申請の受け入れ可否に関して相談した。FDA の見解は[redacted]であった。

2.5.1.6.2　日本

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に小野薬品は、[redacted]相談（オーファン）を行った（受付番号[redacted]）。その結果、[redacted]との機構意見を得た。[redacted]。

2.5.1.7　希少疾病用医薬品としての指定について

エンコラフェニブは 2024 年 6 月 19 日に「*BRAF* 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」を予定される効能又は効果とする希少疾病用医薬品に指定されている［指定番号：（R6 薬）第 609 号］。

2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価

本一変申請において評価すべき生物薬剤学に関する新たな情報はない。

2.5.3　臨床薬理に関する概括評価

03 試験のデータを利用して、*BRAF* V600E 変異を有する mCRC 患者におけるエンコラフェニブの薬物動態を評価した。

2.5.3.1　薬物動態

03 試験の SLI パートにおける血漿中エンコラフェニブ濃度の薬物動態パラメータを算出したところ、ARRAY-818-302 試験（既承認がん腫である既治療の *BRAF* V600E 変異を有する mCRC を対象とした国際共同第III相試験）の薬物動態パラメータと大きな違いは認められなかった。したがって、03 試験で得られたエンコラフェニブの薬物動態データは、既提出データと大きな違いはないと考えられた。

03 試験の SLI パート及び P3 パートそれぞれについて、全被験者及び日本人被験者における血漿中エンコラフェニブ濃度に大きな違いは認められなかった。そのため、民族差はエンコラフェニブの薬物動態に大きな影響を及ぼさないと考えられた。

2.5.4　有効性の概括評価

本臨床に関する概括評価において、*BRAF* V600E 変異を有する mCRC 患者における EC＋mFOLFOX6 併用療法の一次治療としての有効性は、03 試験の P3 パートで 2 つの主要評価項目として設定した、BICR 判定による ORR の主解析を行ったデータ（2023 年 12 月 22 日データカットオフ）（以下、ORR 主解析データ）及び BICR 判定による PFS の主解析を行ったデータ（2025 年 1 月 6 日データカットオフ）（以下、PFS 主解析データ）における EC＋mFOLFOX6 群及び対照群（標準治療）の結果を中心に要約する。試験途中で被験者の登録を中止した EC 群の有効性については、ORR 主解析データでの結果を［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-7702-03 試験、Phase 3 ORR PCD）Table 16.2.6.1］に示し、PFS 主解析データでの結果を［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-7702-03 試験、Phase 3 PFS PCD）Section 5.1.2 及び Section 5.1.3］に示した。SLI パートの EC＋mFOLFOX6 コホートの有効性の結果は、EC＋FOLFIRI コホートの結果とともに［2.7.3.8　付録］、［2.7.6.1.3.2　SLI パート］及び［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-7702-03 試験、Phase 3 ORR PCD）Section 5.1.2］に示した。

2.5.4.1　統計手法

03 試験の解析計画の詳細は、統計解析計画書［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-7702-03 試験、Phase 3 ORR PCD）Appendix 16.1.9 及び総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-7702-03 試験、Phase 3 PFS PCD）Appendix 16.1.9］に示した。

2.5.4.2　被験者数の設定根拠

03 試験の目標被験者数の設定根拠及び仮説検定の詳細は、統計解析計画書［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-7702-03 試験、Phase 3 ORR PCD）Appendix 16.1.9］の Section 5.1 に記載した。

03 試験は SLI パート、P3 パート及びコホート 3 より構成され、試験全体の予定被験者数は約 815 例であった。

SLI パートは、約 60 例（EC＋FOLFIRI コホート及び EC＋mFOLFOX6 コホート各最大 30 例）とした。

P3 パートでは、EC 群、EC＋mFOLFOX6 群又は対照群の 3 群に 1：1：1 の比で無作為に割り付けたが、以下の理由から、治験実施計画書改訂第 5 版にて EC 群への被験者の登録を中止し、以降は EC＋mFOLFOX6 群又は対照群に 1：1 の比で無作為に割り付けた。

1）SLI パートの EC＋FOLFIRI コホート及び EC＋mFOLFOX6 コホートにおいて、有望な抗腫瘍活性、安全性及び忍容性が認められた[26)]。
2）ANCHOR-CRC 試験（NCT03693170）で示された EC 療法＋ビニメチニブの 3 剤併用療法の有効性が、これまでに使用されてきた化学療法の有効性と同程度であったことを踏まえると、EC 療法の 2 剤併用療法が標準治療に対して優越性を示す可能性は比較的低い[27)]。
3）*BRAF* V600E 変異を有する mCRC 患者ではアグレッシブな腫瘍増殖をコントロールする一次治療が必要となることから、これらの患者では化学療法を併用した EC＋mFOLFOX6 併用療法又は EC＋FOLFIRI 併用療法が EC 療法より適切な治療選択肢となる可能性がある。

P3 パートの予定被験者数は、主要評価項目の 1 つである BICR 判定による PFS の仮説検定に基づき算出し、EC＋mFOLFOX6 群及び対照群の合計で約 470 例（各群 235 例）とした。なお、治験実施計画書改訂第 5 版の承認時までに EC 群に割り付けられる被験者は約 150 例と推定された。また、もう 1 つの主要評価項目である BICR 判定による ORR の解析では、Full Analysis Set, ORR Subset（以下、ORR Subset）の 220 例（EC＋mFOLFOX6 群及び対照群に無作為に割り付けられた最初の各群 110 例）を解析対象集団とした。この被験者数により、片側有意水準 0.001 で χ^2 検定により検定を行う場合、90%の検出力を確保できる。

コホート 3 は、総括報告書［5.3.5.1-1（ONO-7702-03 試験、Phase 3 ORR PCD）］の固定時に適用されていた治験実施計画書改訂第 6 版では、目標被験者数を約 135 例とし、EC＋FOLFIRI 群又は FOLFIRI±BEV 群（対照群）に 2：1 の比（それぞれ 90 例、45 例）で無作為に割り付けることとしたが、治験実施計画書改訂第 7 版では目標被験者数を約 136 例、各群への割付比率を 1：1（各 68 例）に変更した。

2.5.4.3　有効性の解析

03 試験の P3 パートで実施した *BRAF* V600E 変異を有する mCRC 患者における有効性の解析について、評価項目、評価方法及び解析方法を表 2.5.4.3-1 に要約する。

03 試験の P3 パートの有効性の解析対象集団について、ORR 主解析データでは ORR、奏効期間（DOR）及び奏効に至るまでの期間（TTR）に対しては ORR Subset、OS に対しては Full Analysis Set とし、PFS 主解析データでは、全ての評価項目に対して Full Analysis Set とした。Full Analysis Set には、P3 パートにおいて、いずれかの投与群に無作為に割り付けられた全ての被験者が含まれる。ORR Subset には、Full Analysis Set のうち、EC＋mFOLFOX6 群及び対照群に無作為に割り付けられた最初の各群 110 例が含まれる。

P3 パートでは、試験全体での第一種の過誤確率を制御するため、階層的検定法を用いた。

P3 パートの主要評価項目である BICR 判定による ORR の解析は、EC＋mFOLFOX6 群及び対照群に無作為に割り付けられた最初の各群 110 例（ORR Subset）が無作為割付後 8 カ月経過した時点、又は P3 パートへの被験者の登録が完了した時点のいずれか遅い時点で実施することとした。BICR 判定による ORR について、ORR Subset を解析対象集団として、片側有意水準 0.001 で、層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて、EC＋mFOLFOX6 群と対照群の比較を行った。

もう 1 つの P3 パートの主要評価項目である BICR 判定による PFS の解析は、EC＋mFOLFOX6 群及び対照群において PFS イベントが 230 件発生し、かつ P3 パートへの被験者の登録完了後 12 カ月経過した時点で実施することとした。BICR 判定による PFS については、Full Analysis Set を解析対象集団として、片側有意水準 0.023 で、層別 log-rank 検定を用いて、EC＋mFOLFOX6 群と対照群の比較を行った。

重要な副次評価項目である OS の中間解析は、ORR 又は PFS の少なくともいずれか一方の解析において、EC＋mFOLFOX6 群と対照群に統計学的有意差が認められた場合に実施することとしていたことから、ORR 主解析データ及び PFS 主解析データのカットオフ時点において行った。

表 2.5.4.3-1　　P3 パートの有効性の主要評価項目及び副次評価項目（03 試験）

評価項目		定義	解析方法
主要評価項目			
BICR 判定による ORR		RECIST ver. 1.1 に基づき、BICR により、BOR が CR 又は PR と判定された被験者の割合。	標準治療（対照群）と比較したときの EC＋mFOLFOX6 併用療法（EC＋mFOLFOX6 群）における治療効果について検討した。ORR について、割付因子である ECOG Performance Status（0 vs 1）及び地域（米国／カナダ vs 欧州 vs その他の地域）を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて、対照群に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比とその 95% CI 及び 99.8% CI を推定し、片側有意水準 0.001 として、投与群間の比較を行った。
BICR 判定による PFS		無作為に割り付けられた日から、RECIST ver. 1.1 に基づき、BICR により、疾患進行と判定された日又はあらゆる原因による死亡日のうち早い日までの期間。	割付因子を層別因子とした Cox 比例ハザードモデルを用いて治療効果を推定し、対照群に対する EC＋mFOLFOX6 群の PFS のハザード比を算出した。割付因子を層別因子とした log-rank 検定を用いて、片側有意水準 0.023 で、EC＋mFOLFOX6 群と対照群の比較を行った。
重要な副次評価項目			
OS		無作為に割り付けられた日から、あらゆる原因による死亡日までの期間。	割付因子を層別因子とした Cox 比例ハザードモデルを用いて治療効果を推定し、対照群に対する EC＋mFOLFOX6 群の OS のハザード比を算出した。割付因子を層別因子とした log-rank 検定を用いて、EC＋mFOLFOX6 群と対照群の比較を行った。OS に対する群逐次デザインを考慮するため、繰り返し CI 法を用いて、OS の中間解析におけるハザード比の両側繰り返し CI を構築した。
副次評価項目（記述統計量の算出のみ）			
実施医療機関の医師判定による ORR、DOR、TTR, PFS	ORR	RECIST ver. 1.1 に基づき、実施医療機関の医師により、BOR が CR 又は PR と判定された被験者の割合。	ORR は、対応する Wilson スコア法による両側 95% CI とともに算出した。
	DOR	RECIST ver. 1.1 に基づき、画像評価で奏効（CR 又は PR）と最初に判定された日から、奏効判定後初めて疾患進行と判定された日又はあらゆる原因による死亡日のいずれか早い日までの期間。DOR の解析対象は、確定された奏効（CR 又は PR）が認められた被験者とした。	Kaplan-Meier 法を用いて、DOR の中央値とその両側 95% CI を推定した。
	TTR	無作為に割り付けられた日から、RECIST ver.1.1 に基づき、画像評価で奏効（CR 又は PR）と最初に判定された日までの期間。TTR の解析対象は、確定された奏効（CR 又は PR）が認められた被験者とした。	TTR は、記述統計量を用いて要約した。
	PFS	無作為に割り付けられた日から、	割付因子を層別因子とした Cox 比例ハ

		RECIST ver. 1.1 に基づき、実施医療機関の医師により、疾患進行と判定された日又はあらゆる原因による死亡日のうち早い日までの期間。	ザードモデルを用いて治療効果を推定し、対照群に対する EC＋mFOLFOX6 群の PFS のハザード比を算出した。

BICR：盲検下独立中央評価委員、BOR：最良総合効果、CI：信頼区間、CR：完全奏効、DOR：奏効期間、ECOG：Eastern Cooperative Oncology Group、ORR：奏効率、OS：全生存期間、P3 パート：無作為化第Ⅲ相パート、PFS：無増悪生存期間、PR：部分奏効、RECIST：固形がんの治療効果判定基準、TTR：奏効に至るまでの期間
EC：エンコラフェニブ＋セツキシマブ
mFOLFOX6：フルオロウラシル＋ロイコボリン（レボロイコボリン）＋オキサリプラチン

2.5.4.4　有効性の結果

2.5.4.4.1　試験対象集団

2.5.4.4.1.1　被験者の内訳

03 試験の P3 パートでは、合計 1047 例がスクリーニングを受け、EC 群に 158 例、EC＋mFOLFOX6 群に 236 例、対照群に 243 例が無作為に割り付けられた。このうち、EC 群では 153 例、EC＋mFOLFOX6 群では 232 例、対照群では 229 例で治験薬の投与が行われた。［2.7.3.2.1.1］

以下、2.5.4 では、EC＋mFOLFOX6 群及び対照群の結果を示す。

P3 パートの有効性の解析において、Full Analysis Set には、無作為に割り付けられた EC＋mFOLFOX6 群 236 例、対照群 243 例を含めた。Full Analysis Set のうち、EC＋mFOLFOX6 群では 5 例、対照群では 14 例で治験薬の投与が行われなかった。また、ORR Subset には、Full Analysis Set のうち、EC＋mFOLFOX6 群及び対照群に無作為に割り付けられた最初の各群 110 例を含めた。ORR Subset のうち、EC＋mFOLFOX6 群では 3 例、対照群では 7 例で治験薬の投与が行われなかった。［2.7.3.2.2.1］

ORR 主解析データのデータカットオフ時点において、無作為に割り付けられた被験者（Full Analysis Set）のうち、治療期を継続していた被験者の割合は、EC＋mFOLFOX6 群で 58.1%（137/236 例）、対照群で 33.7%（82/243 例）であった。［2.7.3.2.1.1］

- 治療期を中止した被験者（治験薬未投与例を含む）の割合は、EC＋mFOLFOX6 群で 41.9%（99/236 例）、対照群で 66.3%（161/243 例）であった。主な中止理由（5%以上）は、EC＋mFOLFOX6 群では疾患進行 20.8%（49/236 例）、被験者の申し出 5.5%（13/236 例）、対照群では疾患進行 31.7%（77/243 例）、被験者の申し出 11.5%（28/243 例）、有害事象 9.1%（22/243 例）、その他 8.2%（20/243 例）であった。

PFS 主解析データのデータカットオフ時点において、無作為に割り付けられた被験者（Full Analysis Set）のうち、治療期を継続していた被験者の割合は、EC＋mFOLFOX6 群で 28.4%（67/236 例）、対照群で 6.6%（16/243 例）であった。［2.7.3.2.1.1］

- 治療期を中止した被験者（治験薬未投与例を含む）の割合は、EC＋mFOLFOX6 群で 71.6%（169/236 例）、対照群で 93.4%（227/243 例）であった。主な中止理由（5%以上）は、EC＋mFOLFOX6 群では疾患進行 42.8%（101/236 例）、有害事象及び被験者の申し出が各 7.2%（17/236 例）、その他 6.4%（15/243 例）、対照群では疾患進行 48.6%（118/243 例）、被験者の申し出 15.2%（37/243 例）、その他 11.1%（27/243 例）、有害事象 10.7%（26/243 例）であった。

2.5.4.4.1.2　人口統計学的特性、並びにベースライン時の特性及び疾患特性

1）　人口統計学的特性

03 試験の P3 パートの Full Analysis Set において、人口統計学的特性は、EC＋mFOLFOX6 群と対照群で概ね同様であった。なお、ORR 主解析データから PFS 主解析データにおいて、人口統計学的特性に変更はなかった。［2.7.3.2.1.2］

- 年齢の中央値（範囲）は、EC＋mFOLFOX6 群で 60.00 歳（24～81 歳）、対照群で 62.00 歳（28～84 歳）であった。
- 男性の割合は、EC＋mFOLFOX6 群で 52.1%（123/236 例）、対照群で 49.0%（119/243 例）であり、両群で同程度であった。
- 人種について、両群ともに過半数が白人［それぞれ 59.7%（141/236 例）、59.3%（144/243 例）］であり、次いでアジア人［それぞれ 37.3%（88/236 例）、37.4%（91/243 例）］が多かった。

2）　ベースライン時の特性及び疾患特性

03 試験の P3 パートの Full Analysis Set において、ベースライン時の特性及び疾患特性は、EC＋mFOLFOX6 群と対照群で概ね同様であった。なお、PFS 主解析データでは複数のカテゴリーにおいて ORR 主解析データから変更があったが、いずれも 5 名以下の変更であり、全体的な患者プロフィールに与える影響は限定的であった。［2.7.3.2.1.2］

PFS 主評価データにおける、ベースライン時の特性及び疾患特性の概要を以下に示す。

- mCRC の原発部位が右側結腸であった被験者の割合は、EC＋mFOLFOX6 群と対照群で同程度であった［それぞれ 61.9%（146/236 例）、59.7%（145/243 例）］。
- ベースライン時の罹患臓器数は、EC＋mFOLFOX6 群では 2 以下であった被験者が 50.4%（119/236 例）、3 以上であった被験者が 49.6%（117/236 例）であり、対照群ではそれぞれ 52.3%（127/243 例）及び 47.7%（116/243 例）であった。

- ベースライン時に肝転移が認められた被験者の割合は、EC＋mFOLFOX6 群と対照群で同程度であった［それぞれ 62.3%（147/236 例）、65.8%（160/243 例）］。
- ベースライン時の Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）Performance Status が 0 及び 1 であった被験者の割合は、EC＋mFOLFOX6 群でそれぞれ 54.2%（128/236 例）及び 44.1%（104/236 例）、対照群でそれぞれ 53.9%（131/243 例）及び 40.3%（98/243 例）と両群で同程度であり、概ね均等に分布していた。

2.5.4.4.2　有効性の主要評価項目

2.5.4.4.2.1　BICR 判定による ORR

【ORR 主解析データ】

03 試験の P3 パートにおける BICR 判定による最良総合効果（BOR）及び ORR の主解析の要約を表 2.5.4.4-1 に示す。ORR の主解析の解析対象集団は ORR Subset とした。

BICR 判定による ORR は、EC＋mFOLFOX6 群で 60.9%（67/110 例）［95%信頼区間（CI）：51.6, 69.5］、対照群で 40.0%（44/110 例）（95% CI：31.3, 49.3）であった。BICR 判定による ORR について、割付因子である ECOG Performance Status 及び地域を層別因子とした層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて、EC＋mFOLFOX6 群と対照群を比較した結果、対照群と比較して EC＋mFOLFOX6 群で統計学的に有意かつ臨床的に意味のある改善が示され［調整オッズ比 2.443（95% CI：1.348, 4.380）（99.8% CI：0.989, 6.089）：片側 p 値=0.0008；片側有意水準 α = 0.001］、03 試験の P3 パートの主要目的の 1 つが達成された。

BICR 判定による BOR は、EC＋mFOLFOX6 群では完全奏効（CR）が 3/110 例（2.7%）、部分奏効（PR）が 64/110 例（58.2%）、安定（SD）が 31/110 例（28.2%）、Non-CR/Non-PD が 3/110 例（2.7%）、進行（PD）が 3/110 例（2.7%）、評価不能が 6/110 例（5.5%）であり、対照群では CR が 2/110 例（1.8%）、PR が 42/110 例（38.2%）、SD が 34/110 例（30.9%）、Non-CR/Non-PD が 4/110 例（3.6%）、PD が 9/110 例（8.2%）、評価不能が 19/110 例（17.3%）であった。

感度分析として、ORR Subset のうち、中央検査機関で *BRAF* V600E 変異を有することが確認された被験者を解析対象として、BICR 判定による ORR について主解析と同様の解析を行った。BICR 判定による ORR は、EC＋mFOLFOX6 群で 60.4%（64/106 例）（95% CI：50.9, 69.2）、対照群で 41.0%（43/105 例）（95% CI：32.0, 50.5）であり、EC＋mFOLFOX6 群の対照群に対する調整オッズ比は 2.282（95% CI：1.245, 4.130）であった。感度分析の結果は主解析の結果と類似しており、EC＋mFOLFOX6 併用療法のベネフィットの頑健性が示された。［2.7.3.2.2.2　1）］

また、BICR 判定による ORR について、年齢、性別、ECOG Performance Status、ベースライン時の罹患臓器数、mCRC の原発部位及び肝転移の有無を検討因子として、部分集団解析

を実施した結果、あらかじめ規定された全ての部分集団において、EC＋mFOLFOX6 群は対照群と比較して良好な成績であり、主解析の結果と一貫していた。［2.7.3.3.3　1）］

【PFS 主解析データ】

03 試験の P3 パートにおける BICR 判定による BOR 及び ORR の記述的解析の要約を表 2.5.4.4-2 に示す。ORR の記述的解析の解析対象集団は Full Analysis Set とした。

BICR 判定による ORR は、EC＋mFOLFOX6 群で 65.7%（155/236 例）（95% CI : 59.4, 71.4）、対照群で 37.4%（91/243 例）（95% CI：31.6, 43.7）であった。

BICR 判定による BOR は、EC＋mFOLFOX6 群では CR が 11/236 例（4.7%）、PR が 144/236 例（61.0%）、SD が 50/236 例（21.2%）、Non-CR/Non-PD が 5/236 例（2.1%）、PD が 8/236 例（3.4%）、評価不能が 18/236 例（7.6%）であり、対照群では CR が 8/243 例（3.3%）、PR が 83/243 例（34.2%）、SD が 85/243 例（35.0%）、Non-CR/Non-PD が 9/243 例（3.7%）、PD が 21/243 例（8.6%）、評価不能が 37/243 例（15.2%）であった。

表 2.5.4.4-1　BICR 判定による BOR 及び ORR（主解析）の要約：EC＋mFOLFOX6 群 vs 対照群（03 試験、P3 パート）（ORR 主解析データ）

解析対象集団：Phase 3 EC + mFOLFOX6 and Control Arms ORR Subset Full Analysis Set

	EC+mFOLFOX6 (N=110)	Control (N=110)
Confirmed Best Overall Response, n (%)		
Complete response	3 (2.7)	2 (1.8)
Partial response	64 (58.2)	42 (38.2)
Stable disease	31 (28.2)	34 (30.9)
Non-CR/Non-PD	3 (2.7)	4 (3.6)
Progressive disease	3 (2.7)	9 (8.2)
Not evaluable	6 (5.5)	19 (17.3)
Reason for Not Evaluable, n (%)		
No adequate baseline assessment	0	2 (1.8)
No post-baseline assessments due to early death	2 (1.8)	5 (4.5)
No post-baseline assessments due to other reasons	4 (3.6)	9 (8.2)
Stable disease too early [<6 weeks after Randomization date]	0	3 (2.7)
Objective Response (CR+PR), n (%)	67 (60.9)	44 (40.0)
95% CI [1]	51.6, 69.5	31.3, 49.3
Stratified analysis of Objective Response Rate [2] Comparison vs Control		
Odds Ratio	2.443	
95% CI [3]	1.348, 4.380	
99.8% CI [3]	0.989, 6.089	
1-sided p-value [4]	0.0008	
2-sided p-value [4]	0.0015	

[1] Wilson method used.
[2] Stratified by ECOG PS by Randomization , Geographic Region by Randomization factors.
[3] Odds ratio is estimated using Mantel-Haenszel method. Odds Ratio > 1 indicates better outcome for EC+mFOLFOX6 compared to Control; exact CI is calculated.
[4] P-value based on Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.

Abbreviations: BICR = blinded independent central review; BOR = best overall response; CI = confidence interval; CR = complete response; EC = encorafenib + cetuximab; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; mFOLFOX6 = modified FOLFOX [5-fluorouracil/leucovorin (levo-leucovorin)/oxaliplatin]; ORR = objective response rate; P3 = Phase 3; PD = progressive disease; PR = partial response; PS = Performance Status.

出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-7702-03 試験、Phase 3 ORR PCD）Table 14.2.1.3.1.1］

表 2.5.4.4-2　BICR 判定による BOR 及び ORR（記述的解析）の要約：EC＋mFOLFOX6 群 vs 対照群（03 試験、P3 パート）（PFS 主解析データ）

解析対象集団：Phase 3 EC+mFOLFOX6 and Control Arms Full Analysis Set

	EC+mFOLFOX6 (N=236)	Control (N=243)
Confirmed Best Overall Response, n (%)		
Complete response	11 (4.7)	8 (3.3)
Partial response	144 (61.0)	83 (34.2)
Stable disease	50 (21.2)	85 (35.0)
Non-CR/Non-PD	5 (2.1)	9 (3.7)
Progressive disease	8 (3.4)	21 (8.6)
Not evaluable	18 (7.6)	37 (15.2)
Reason for Not Evaluable, n (%)		
No adequate baseline assessment	4 (1.7)	2 (0.8)
No post-baseline assessments due to early death	3 (1.3)	11 (4.5)
No post-baseline assessments due to other reasons	7 (3.0)	16 (6.6)
New anti-cancer therapy started before first post-baseline assessment	1 (0.4)	2 (0.8)
Stable disease too early [<6 weeks after Randomization date]	3 (1.3)	5 (2.1)
Progressive disease too late [>12 weeks after Randomization date]	0	1 (0.4)
Objective Response (CR+PR), n (%)	155 (65.7)	91 (37.4)
95% CI [a]	59.4, 71.4	31.6, 43.7

a. Wilson method used.

Abbreviations: BICR = blinded independent central review; BOR = best overall response; CI = confidence interval; CR = complete response; EC = encorafenib + cetuximab; mFOLFOX6 = modified FOLFOX [5-fluorouracil/leucovorin (levo-leucovorin)/oxaliplatin]; ORR = objective response rate; P3 = Phase 3; PD = progressive disease; PFS = progression-free survival; PR = partial response.

出典［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-7702-03 試験、Phase 3 PFS PCD）Table 14.2.1.3.1.2 改編］

2.5.4.4.2.2　　BICR 判定による PFS

03 試験の P3 パートにおける BICR 判定による PFS の要約を表 2.5.4.4-3 に、PFS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.5.4.4-1 に示す。PFS の解析対象集団は Full Analysis Set とした。

データカットオフ時点（PFS 主解析データ）までに PFS イベントが発生した被験者は合計 254 例［EC＋mFOLFOX6 群 122/236 例（51.7%）、対照群 132/243 例（54.3%）］であり、PFS の追跡期間の中央値は、EC＋mFOLFOX6 群で 16.8 カ月（95% CI : 15.1, 18.4）、対照群で 9.8 カ月（95% CI : 8.5, 13.0）であった［2.7.3.2.2.2　2）］。BICR 判定による PFS の中央値は、EC＋mFOLFOX6 群で 12.8 カ月（95% CI : 11.2, 15.9）、対照群で 7.1 カ月（95% CI : 6.8, 8.5）であり、ハザード比は 0.53（95% CI : 0.407, 0.677）（95.4% CI : 0.405, 0.680）［片側 p 値<0.0001（層別 log-rank 検定）; 片側有意水準 α = 0.023］であった。EC＋mFOLFOX6 群では対照群と比較して統計学的に有意かつ臨床的に意味のある PFS の延長が示され、03 試験の P3 パートのもう一つの主要目的も達成された。

12 カ月時点及び 21 カ月時点の PFS 率は、EC＋mFOLFOX6 群で 54.3%（95% CI : 46.9, 61.0）及び 32.1%（95% CI : 24.5, 39.9）、対照群で 29.3%（95% CI : 22.0, 36.8）及び 17.4%（95% CI : 10.9, 25.2）であった。

PFS 主解析データにおいて、以下の PFS の感度分析を実施した結果、感度分析の結果は主解析の結果と類似しており、EC＋mFOLFOX6 併用療法のベネフィットの頑健性が示された。

- BICR 判定による PFS の非層別解析
- 中央検査機関で *BRAF* V600E 変異を有することが確認された被験者を解析対象とする BICR 判定による PFS の層別解析
- 制限付き平均生存時間解析
- 多変量 Cox 回帰分析

また、BICR 判定による PFS について、年齢、性別、ECOG Performance Status、ベースライン時の罹患臓器数、mCRC の原発部位及び肝転移の有無を検討因子として、部分集団解析を実施した結果、あらかじめ規定された全ての部分集団において、EC＋mFOLFOX6 群は対照群と比較して良好な成績であり、主解析の結果と一貫していた。［2.7.3.3.3　2）］

表 2.5.4.4-3　　BICR 判定による PFS の要約：EC＋mFOLFOX6 群 vs 対照群（03 試験、P3 パート）（PFS 主解析データ）

解析対象集団：Phase 3 EC+mFOLFOX6 and Control Arms Full Analysis Set

	EC+mFOLFOX6 (N=236)	Control (N=243)
Participants with event, n (%)	122 (51.7)	132 (54.3)
Type of event, n (%)		
Progressive disease	105 (44.5)	109 (44.9)
Death	17 (7.2)	23 (9.5)
Participants censored, n (%)	114 (48.3)	111 (45.7)
Reason for censoring, n (%)		
No adequate baseline assessment	4 (1.7)	2 (0.8)
Start of new anti-cancer therapy	53 (22.5)	63 (25.9)
Event after >=2 missing or inadequate post-baseline assessments	4 (1.7)	11 (4.5)
Withdrawal of consent	5 (2.1)	14 (5.8)
Lost to follow-up	1 (0.4)	1 (0.4)
No adequate post-baseline tumor assessment	0	0
Ongoing without an event	47 (19.9)	20 (8.2)
Probability of being event-free (95% CI) [a]		
at 3 months	0.923 (0.879, 0.951)	0.830 (0.772, 0.875)
at 6 months	0.817 (0.758, 0.864)	0.610 (0.537, 0.675)
at 9 months	0.658 (0.586, 0.719)	0.399 (0.323, 0.474)
at 12 months	0.543 (0.469, 0.610)	0.293 (0.220, 0.368)
at 15 months	0.444 (0.371, 0.515)	0.202 (0.136, 0.278)
at 18 months	0.365 (0.291, 0.439)	0.192 (0.127, 0.267)

a. CIs are derived using the log-log transformation with back transformation to untransformed scale.
b. Based on the Brookmeyer and Crowley method.
c. Stratified by ECOG PS by Randomization and Geographic Region by Randomization
d. Hazard ratio based on Cox proportional hazards model; under proportional hazards, hazard ratio < 1 indicates a reduction in hazard rate in favor of EC+mFOLFOX6 compared to Control;
e. p-value from the log-rank test.

表 2.5.4.4-3　　BICR 判定による PFS の要約：EC＋mFOLFOX6 群 vs 対照群（03 試験、P3 パート）（PFS 主解析データ）（続き）

解析対象集団：Phase 3 EC+mFOLFOX6 and Control Arms Full Analysis Set

	EC+mFOLFOX6 (N=236)	Control (N=243)
at 21 months	0.321 (0.245, 0.399)	0.174 (0.109, 0.252)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [b]		
Q1	7.2 (6.2, 8.4)	4.2 (3.9, 5.3)
Median	12.8 (11.2, 15.9)	7.1 (6.8, 8.5)
Q3	32.9 (20.0, NE)	13.6 (11.1, 19.7)
Stratified analysis [c] Comparison vs Control		
Hazard Ratio [d]	0.53	
95% CI [d]	0.407, 0.677	
95.4% CI [d]	0.405, 0.680	
1-sided p-value [e]	<.0001	
2-sided p-value [e]	<.0001	

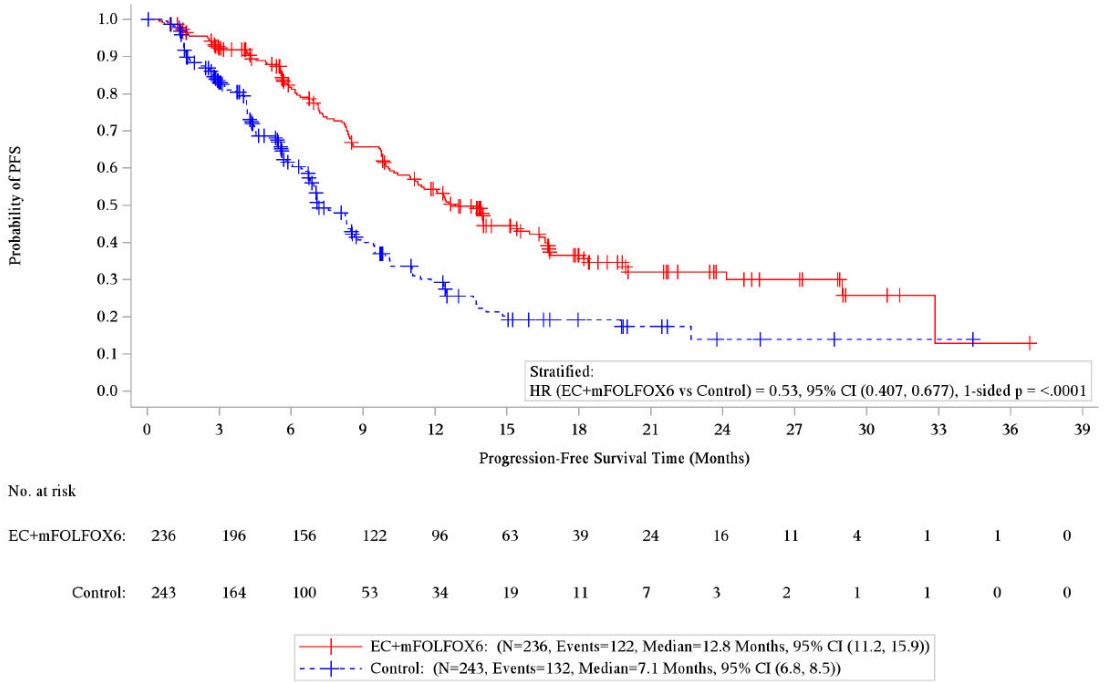
a. CIs are derived using the log-log transformation with back transformation to untransformed scale.
b. Based on the Brookmeyer and Crowley method.
c. Stratified by ECOG PS by Randomization and Geographic Region by Randomization
d. Hazard ratio based on Cox proportional hazards model; under proportional hazards, hazard ratio < 1 indicates a reduction in hazard rate in favor of EC+mFOLFOX6 compared to Control;
e. p-value from the log-rank test.

Abbreviations: BICR = blinded independent central review; CI = confidence interval; EC = encorafenib + cetuximab; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; mFOLFOX6 = modified FOLFOX [5-fluorouracil/leucovorin (levo-leucovorin)/oxaliplatin]; NE = not estimable; P3 = Phase 3; PFS = progression-free survival; PS = Performance Status; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile.

出典［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-7702-03 試験、Phase 3 PFS PCD）Table 14.2.1.1.1.1］

図 2.5.4.4-1　　PFS の Kaplan-Meier 曲線：EC＋mFOLFOX6 群 vs 対照群（03 試験、P3 パート）（PFS 主解析データ）

解析対象集団：Phase 3 EC+mFOLFOX6 and Control Arms Full Analysis Set



CI based on the Brookmeyer and Crowley method.
Stratified by ECOG PS and Region.
Hazard ratio based on Cox proportional hazards model; under proportional hazards, hazard ratio < 1 indicates a reduction in hazard rate in favor of EC+mFOLFOX6 compared to Control.
p-value based on stratified log-rank test.

Abbreviations: CI = confidence interval; EC = encorafenib + cetuximab; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; mFOLFOX6 = modified FOLFOX [5-fluorouracil/leucovorin (levo-leucovorin)/oxaliplatin]; HR = hazard ratio; P3 = Phase 3; PFS = progression-free survival; PS = Performance Status.

出典［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-7702-03 試験、Phase 3 PFS PCD）Figure 14.2.1.1.1.1］

2.5.4.4.3　有効性の副次評価項目

2.5.4.4.3.1　重要な副次評価項目：OS

03 試験の P3 パートにおける OS の要約を表 2.5.4.4-4 に、OS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.5.4.4-2 に示す。OS の解析対象集団は Full Analysis Set とした。

事前に規定した統計解析計画に従い、OS の中間解析は、ORR 及び PFS のそれぞれにおいて、EC＋mFOLFOX6 群と対照群に統計学的有意差が認められた時点の計 2 回実施した。本項では 2 回目の中間解析結果を示すこととし、1 回目の中間解析結果は［2.7.6.1.3.1］に記載した。2 回目の中間解析は、最終解析に必要なイベント数（297 件）の 81.5%にあたるイベント数（242 件）で実施され、事前に規定した統計解析手順に従い片側有意水準を 0.012 として解析した。

データカットオフ時点（PFS 主解析データ）までに OS イベント（死亡）が発生した被験者は合計 242 例［EC＋mFOLFOX6 群 94/236 例（39.8%）、対照群 148/243 例（60.9%）］であり、OS の追跡期間の中央値は、EC＋mFOLFOX6 群で 21.8 カ月（95% CI : 20.4, 23.4）、対照群で 22.2 カ月（95% CI : 18.9, 23.5）であった［2.7.3.2.2.3　1）］。OS の中央値は、EC＋mFOLFOX6 群で 30.3 カ月（95% CI : 21.7, NE）、対照群で 15.1 カ月（95% CI : 13.7, 17.7）、EC＋mFOLFOX6 群の対照群に対する OS のハザード比は 0.49（95% CI : 0.375, 0.632）（繰り返し CI : 0.36, 0.658）［片側 p 値<0.0001（層別 log-rank 検定）；片側有意水準 α = 0.012］であり、EC＋mFOLFOX6 群では対照群と比較して統計学的に有意かつ臨床的に意味のある OS の延長が示された。

表 2.5.4.4-4　　OS の要約：EC＋mFOLFOX6 群 vs 対照群（03 試験、P3 パート）（PFS 主解析データ）

解析対象集団：Phase 3 EC + mFOLFOX6 and Control Arms Full Analysis Set

	EC+mFOLFOX6 (N=236)	Control (N=243)
Participants with event, n (%)	94 (39.8)	148 (60.9)
Participants censored, n (%)	142 (60.2)	95 (39.1)
Reason for censoring, n (%)		
Withdrawal of consent	8 (3.4)	17 (7.0)
Lost to follow-up [a]	2 (0.8)	1 (0.4)
Alive	132 (55.9)	77 (31.7)
Probability of being event-free (95% CI) [b]		
at 6 months	0.931 (0.890, 0.957)	0.876 (0.826, 0.912)
at 12 months	0.801 (0.744, 0.847)	0.660 (0.594, 0.717)
at 18 months	0.687 (0.621, 0.744)	0.419 (0.350, 0.487)
at 24 months	0.520 (0.439, 0.594)	0.290 (0.221, 0.363)
at 30 months	0.500 (0.414, 0.580)	0.195 (0.128, 0.273)
at 36 months	0.471 (0.372, 0.563)	NE (NE, NE)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [c]		
Q1	14.7 (11.9, 17.9)	9.8 (8.6, 11.2)
Median	30.3 (21.7, NE)	15.1 (13.7, 17.7)
Q3	NE (NE, NE)	25.2 (22.9, NE)

a. Includes participants deemed to be lost to follow-up by the Investigator
b. CIs are derived using the log-log transformation with back transformation to untransformed scale.
c. Based on the Brookmeyer and Crowley method.
d. Stratified by ECOG PS by Randomization and Geographic Region by Randomization
e. Hazard ratio based on Cox proportional hazards model; under proportional hazards, hazard ratio < 1 indicates a reduction in hazard rate in favor of EC+mFOLFOX6 compared to Control;
f. Repeated confidence interval method used to take into account the group-sequential nature of the design as per EAST v 6.5.
g. p-value from the log-rank test.

表 2.5.4.4-4　　OS の要約：EC＋mFOLFOX6 群 vs 対照群（03 試験、P3 パート）（PFS 主解析データ）（続き）

解析対象集団：Phase 3 EC + mFOLFOX6 and Control Arms Full Analysis Set

	EC+mFOLFOX6 (N=236)	Control (N=243)
Stratified analysis [d] Comparison vs Control		
Hazard Ratio [e]	0.49	
95% CI [e]	0.375, 0.632	
RCI [f]	0.36, 0.658	
1-sided p-value [g]	<.0001	
2-sided p-value [g]	<.0001	

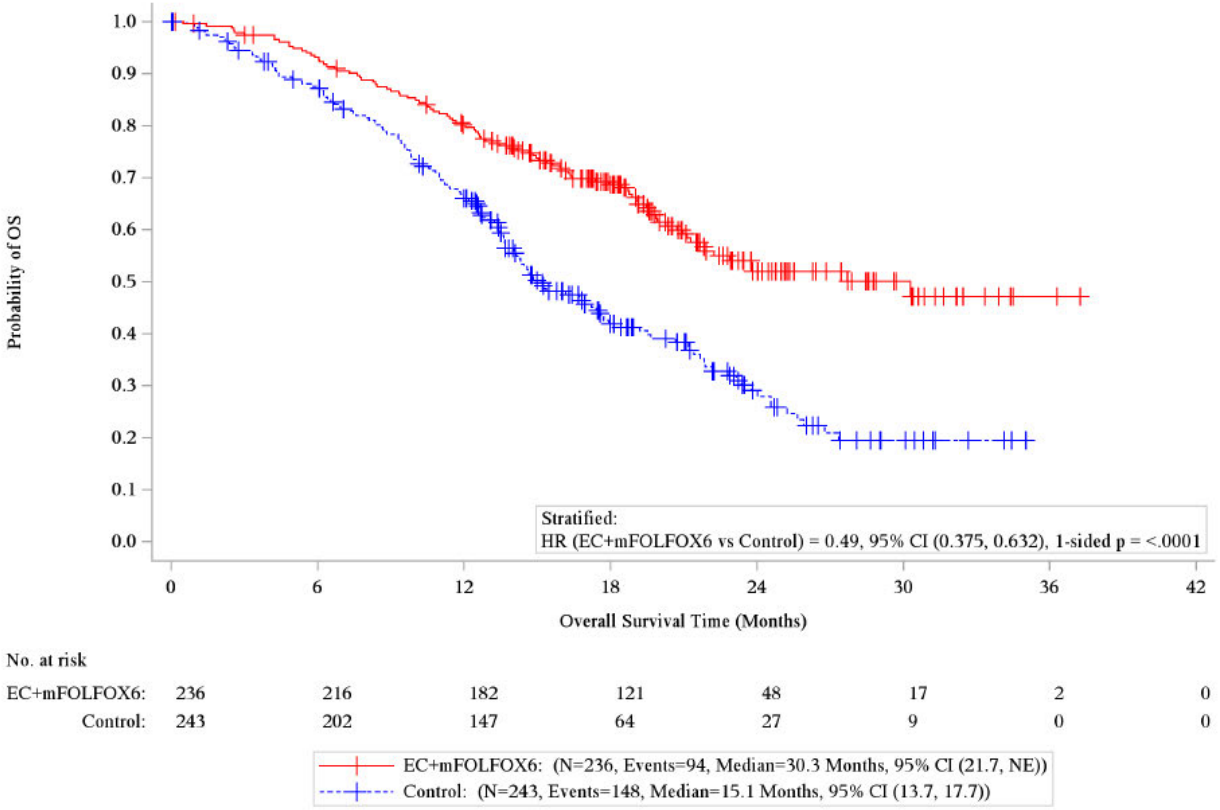
a. Includes participants deemed to be lost to follow-up by the Investigator
b. CIs are derived using the log-log transformation with back transformation to untransformed scale.
c. Based on the Brookmeyer and Crowley method.
d. Stratified by ECOG PS by Randomization and Geographic Region by Randomization
e. Hazard ratio based on Cox proportional hazards model; under proportional hazards, hazard ratio < 1 indicates a reduction in hazard rate in favor of EC+mFOLFOX6 compared to Control;
f. Repeated confidence interval method used to take into account the group-sequential nature of the design as per EAST v 6.5.
g. p-value from the log-rank test.

Abbreviations: CI = confidence interval; EC = encorafenib + cetuximab; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; mFOLFOX6 = modified FOLFOX [5-fluorouracil/leucovorin (levo-leucovorin)/oxaliplatin]; NE = not estimable; OS = overall survival; P3 = Phase 3; PFS = progression-free survival; PS = Performance Status; RCI = repeated confidence interval; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile.

出典［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-7702-03 試験、Phase 3 PFS PCD）Table 14.2.1.2.1.1］

図 2.5.4.4-2　　OS の Kaplan-Meier 曲線：EC＋mFOLFOX6 群 vs 対照群（03 試験、P3 パート）（PFS 主解析データ）

解析対象集団：Phase 3 EC + mFOLFOX6 and Control Arms Full Analysis Set



CI based on the Brookmeyer and Crowley method.
Stratified by ECOG PS and Region.
Hazard ratio based on Cox proportional hazards model; under proportional hazards, hazard ratio < 1 indicates a reduction in hazard rate in favor of EC+mFOLFOX6 compared to Control.
p-value based on stratified log-rank test.

Abbreviations: CI = confidence interval; EC = encorafenib + cetuximab; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; HR = hazard ratio; mFOLFOX6 = modified FOLFOX [5-fluorouracil/leucovorin (levo-leucovorin)/oxaliplatin]; NE = not estimable; OS = overall survival; P3 = Phase 3; PFS = progression-free survival; PS = Performance Status.

出典［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-7702-03 試験、Phase 3 PFS PCD）Figure 14.2.1.2.1.1］

2.5.4.4.3.2　副次評価項目：実施医療機関の医師判定による ORR

03 試験の P3 パートの ORR 主解析データにおいて ORR Subset を解析対象集団とした、実施医療機関の医師判定による ORR は、EC＋mFOLFOX6 群で 64.5%（71/110 例）（95% CI：55.3, 72.9）、対照群で 40.0%（44/110 例）（95% CI：31.3, 49.3）であり、EC＋mFOLFOX6 群の対照群に対するオッズ比は 2.828（95% CI：1.548, 5.040）であった。BICR 判定による ORR の主解析の結果（2.5.4.4.2.1 参照）と類似しており、EC＋mFOLFOX6 併用療法のベネフィットの頑健性が示された。［2.7.3.2.2.3　2）］

なお、PFS 主解析データにおける実施医療機関の医師判定による BOR 及び ORR は[2.7.6.2]に記載した。

- 奏効の判定（CR＋PR）について、BICR 判定と実施医療機関の医師判定が一致した被験者の割合は、EC＋mFOLFOX6 群で 85.5%（94/110 例）、対照群で 87.3%（96/110 例）であった。

実施医療機関の医師判定による BOR は、EC＋mFOLFOX6 群では CR が 12/110 例（10.9%）、PR が 59/110 例（53.6%）、SD が 31/110 例（28.2%）、PD が 1/110 例（0.9%）、評価不能が 7/110 例（6.4%）であり、対照群では CR が 3/110 例（2.7%）、PR が 41/110 例（37.3%）、SD が 38/110 例（34.5%）、PD が 12/110 例（10.9%）、評価不能が 16/110 例（14.5%）であった。

2.5.4.4.3.3　副次評価項目：実施医療機関の医師判定による PFS

03 試験の P3 パートにおける実施医療機関の医師判定による PFS は、データカットオフ時点（PFS 主解析データ）までに PFS イベントが発生した被験者は合計 293 例［EC＋mFOLFOX6 群 133/236 例（56.4%）、対照群 160/243 例（65.8%）］であった。実施医療機関の医師判定による PFS の中央値は、EC＋mFOLFOX6 群で 13.6 カ月（95% CI：12.1, 16.1）、対照群で 7.0 カ月（95% CI：6.0, 8.3）であり、ハザード比は 0.44（95% CI：0.349, 0.564）であった。BICR 判定と治験責任医師判定との間の PFS の不一致率は、EC＋mFOLFOX6 群で 20.8%、対照群で 13.2%であった。［2.7.3.2.2.3　3）］

2.5.4.4.3.4　副次評価項目：DOR

03 試験の P3 パートの ORR 主解析データにおける BICR 判定による DOR の要約を表 2.5.4.4-5 に示す。なお、PFS 主解析データにおける BICR 判定による DOR は［2.7.6.2］に記載した。

EC＋mFOLFOX6 群では、対照群と比較して奏効が長期間持続した被験者の割合が高く、臨床的に意味のある奏効の持続が認められた。［2.7.3.2.2.3　4）］

- BICR 判定で奏効（CR 又は PR）が認められた被験者において、DOR の中央値は、EC＋mFOLFOX6 群（67 例）で 13.9 カ月（95% CI：8.5, NE）、対照群（44 例）で 11.1 カ月（95%

CI：6.7, 12.7）であった。データカットオフ時点で奏効が持続していた被験者の割合は、EC＋mFOLFOX6 群で 37.3%（25/67 例）、対照群で 11.4%（5/44 例）であった。

- BICR 判定で奏効（CR 又は PR）が認められた被験者のうち、奏効が 6 カ月以上持続した被験者の割合は EC＋mFOLFOX6 群で 68.7%（46/67 例）、対照群で 34.1%（15/44 例）であり、12 カ月以上持続した被験者の割合はそれぞれ 22.4%（15/67 例）及び 11.4%（5/44 例）であった。

実施医療機関の医師判定による DOR の結果は、BICR 判定による DOR の結果と類似していた。［2.7.3.2.2.3　4）］

実施医療機関の医師判定で奏効（CR 又は PR）が認められた被験者において、DOR の中央値は、EC＋mFOLFOX6 群（71 例）で 8.6 カ月（95% CI：1.6, 22.1）、対照群（44 例）で 6.1 カ月（95% CI：1.2, 21.2）であった。奏効が 6 カ月以上持続した被験者の割合は EC＋mFOLFOX6 群で 69.0%（49/71 例）、対照群で 50.0%（22/44 例）であり、12 カ月以上持続した被験者の割合はそれぞれ 23.9%（17/71 例）及び 13.6%（6/44 例）であった。

表 2.5.4.4-5　BICR 判定による DOR の要約：EC＋mFOLFOX6 群 vs 対照群（03 試験、P3 パート）（ORR 主解析データ）

解析対象集団：Phase 3 EC + mFOLFOX6 and Control Arms ORR Subset Full Analysis Set (Confirmed Responders)

	EC+mFOLFOX6 (N=67)	Control (N=44)
Participants with event, n (%)	29 (43.3)	17 (38.6)
Type of event, n (%)		
Progressive disease	26 (38.8)	16 (36.4)
Death	3 (4.5)	1 (2.3)
Participants censored, n (%)	38 (56.7)	27 (61.4)
Reason for censoring, n (%)		
No adequate baseline assessment	0	0
Start of new anti-cancer therapy	11 (16.4)	17 (38.6)
Event after >=2 missing or inadequate post-baseline assessments	1 (1.5)	2 (4.5)
Withdrawal of consent	1 (1.5)	3 (6.8)
Lost to follow-up	0	0
No adequate post-baseline tumor assessment	0	0
Ongoing without an event	25 (37.3)	5 (11.4)
Probability of being event-free (95% CI) [1]		
at 3 months	0.968 (0.878, 0.992)	0.881 (0.714, 0.954)
at 6 months	0.829 (0.705, 0.904)	0.700 (0.494, 0.834)
at 9 months	0.623 (0.481, 0.736)	0.500 (0.285, 0.683)
at 12 months	0.511 (0.366, 0.639)	0.357 (0.151, 0.571)
at 15 months	0.468 (0.314, 0.608)	0.268 (0.082, 0.499)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [2]		

[1] CIs are derived using the log-log transformation with back transformation to untransformed scale.
[2] Based on the Brookmeyer and Crowley method.

表 2.5.4.4-5　BICR 判定による DOR の要約：EC＋mFOLFOX6 群 vs 対照群（03 試験、P3 パート）（ORR 主解析データ）（続き）

解析対象集団：Phase 3 EC + mFOLFOX6 and Control Arms ORR Subset Full Analysis Set (Confirmed Responders)

	EC+mFOLFOX6 (N=67)	Control (N=44)
Q1	7.1 (5.9, 9.1)	5.5 (3.0, 8.3)
Median	13.9 (8.5, NE)	11.1 (6.7, 12.7)
Q3	NE (15.2, NE)	19.8 (11.1, NE)
Duration of Response, months		
Median (range)	8.5 (1.4, 22.1)	4.1 (1.2, 20.0)
Duration of Response Category, n (%)		
>= 6 months	46 (68.7)	15 (34.1)
>= 9 months	32 (47.8)	8 (18.2)
>= 12 months	15 (22.4)	5 (11.4)
>= 15 months	10 (14.9)	2 (4.5)

[1] CIs are derived using the log-log transformation with back transformation to untransformed scale.
[2] Based on the Brookmeyer and Crowley method.
Abbreviations: BICR = blinded independent central review; CI = confidence interval; DOR = duration of response; EC = encorafenib + cetuximab; mFOLFOX6 = modified FOLFOX [5-fluorouracil/leucovorin (levo-leucovorin)/oxaliplatin]; NE = not estimable; ORR = objective response rate; P3 = Phase 3; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile.
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-7702-03 試験、Phase 3 ORR PCD）Table 14.2.1.4.1.1］

2.5.4.4.3.5　副次評価項目：TTR

03 試験の P3 パートの ORR 主解析データにおいて、EC＋mFOLFOX6 群と対照群の TTR は同程度であり、両群ともに早期に奏効が認められた。［2.7.3.2.2.3　5）］

なお、PFS 主解析データにおける TTR は［2.7.6.2］に記載した。

- BICR 判定で奏効（CR 又は PR）が認められた被験者において、TTR の中央値（範囲）は、EC＋mFOLFOX6 群（67 例）で 7.1 週間（5.7～53.7 週間）、対照群（44 例）で 7.3 週間（5.4～48.0 週間）であり、両群ともに治験薬投与開始後の初回の腫瘍評価時期（無作為割付から 42～49 日後）と概ね一致していた。

実施医療機関の医師判定による TTR の結果は、BICR 判定による TTR の結果と類似していた。［2.7.3.2.2.3　5）］

実施医療機関の医師判定で奏効（CR 又は PR）が認められた被験者において、TTR の中央値（範囲）は、EC＋mFOLFOX6 群（71 例）で 6.9 週間（5.6～93.1 週間）、対照群（44 例）で 7.1 週間（5.4～24.6 週間）であった。

2.5.4.4.3.6　副次評価項目：PFS2

03 試験の P3 パートの PFS 主解析データにおいて、PFS2 の中央値は、EC＋mFOLFOX6 群で 20.7 カ月（95% CI：19.0, 23.9）、対照群で 12.7 カ月（95% CI：11.2, 13.7）であり、対照群と比較して EC＋mFOLFOX6 群の方が長かった。［2.7.3.2.2.3　6）］

2.5.4.5　日本人被験者での有効性の結果

本項では、日本人の *BRAF* V600E 変異を有する mCRC 患者における EC＋mFOLFOX6 併用療法の一次治療としての有効性の成績について、03 試験の P3 パートで得られたデータカットオフ（2023 年 12 月 22 日：ORR 主解析データ、2025 年 1 月 6 日：PFS 主解析データ）時点における EC＋mFOLFOX6 群と対照群（標準治療）の日本人被験者での結果を記載する。

1）　試験対象集団

03 試験の P3 パートにおいて無作為に割り付けられた日本人被験者は、EC 群が 19 例、EC＋mFOLFOX6 群が 25 例、対照群が 26 例であった。このうち、EC 群では 19 例全例、EC＋mFOLFOX6 群では 24 例、対照群では 25 例で治験薬の投与が行われた。［2.7.3.6.1.1］

以下では、EC＋mFOLFOX6 群及び対照群の結果を示す。

有効性の解析対象集団について、全被験者の Full Analysis Set には、無作為に割り付けられた EC＋mFOLFOX6 群 236 例、対照群 243 例を含めたが、このうち日本人は EC＋mFOLFOX6 群が 25 例、対照群が 26 例であった。日本人被験者の Full Analysis Set のうち、EC＋mFOLFOX6 群及び対照群の各 1 例では治験薬の投与が行われなかった。全被験者の ORR Subset には、Full Analysis Set のうち、EC＋mFOLFOX6 群及び対照群に無作為に割り付けられた最初の各群 110 例を含めたが、このうち日本人は EC＋mFOLFOX6 群が 14 例、対照群が 15 例であった。日本人被験者の ORR Subset のうち、EC＋mFOLFOX6 群及び対照群の各 1 例では治験薬の投与が行われなかった。［2.7.3.6.2.1］

【ORR 主解析データ】

ORR 主解析データのデータカットオフ時点において、無作為に割り付けられた被験者（Full Analysis Set）のうち、治療期を継続していた被験者の割合は、EC＋mFOLFOX6 群で 64.0%（16/25 例）、対照群で 34.6%（9/26 例）であった。［2.7.3.6.1.1］

人口統計学的特性、並びにベースライン時の特性及び疾患特性は、日本人被験者と全被験者で概ね同様であり、また日本人被験者におけるこれらの特性は EC＋mFOLFOX6 群と対照群で概ね同様であった。EC＋mFOLFOX6 群と対照群の間で数値上差異がみられる項目があるものの、日本人被験者数が少ないことに起因するものと考える。［2.7.3.6.1.2］

【PFS 主解析データ】

PFS 主解析データのデータカットオフ時点において、無作為に割り付けられた被験者（Full Analysis Set）のうち、治療期を継続していた被験者の割合は、EC＋mFOLFOX6 群で 36.0%（9/25 例）、対照群で 7.7%（2/26 例）であった。［2.7.3.6.1.1］

人口統計学的特性、並びにベースライン時の特性及び疾患特性は、日本人被験者と全被験者で概ね同様であり、また日本人被験者におけるこれらの特性は EC＋mFOLFOX6 群と対照群で概ね同様であった。EC＋mFOLFOX6 群と対照群の間で数値上差異がみられる項目があるものの、日本人被験者数が少ないことに起因するものと考える。［2.7.3.6.1.2］

2）　有効性の成績の要約

（1）　有効性の主要評価項目

a）　主要評価項目：BICR 判定による ORR

【ORR 主解析データ】

03 試験の P3 パートの日本人被験者（ORR 主解析データ）の ORR Subset において、BICR 判定による ORR は、EC＋mFOLFOX6 群で 64.3%（9/14 例）（95% CI : 38.8, 83.7）、対照群で 46.7%（7/15 例）（95% CI : 24.8, 69.9）であり、対照群と比較して EC＋mFOLFOX6 群で数値上高かった。EC＋mFOLFOX6 群の対照群に対する調整オッズ比は 2.000（95% CI : 0.342, 12.419）であり、1 を上回った。［2.7.3.6.2.2　1）］

BICR 判定による BOR は、EC＋mFOLFOX6 群では PR が 64.3%（9/14 例）、SD が 28.6%（4/14 例）、評価不能が 7.1%（1/14 例）であり、対照群では PR が 46.7%（7/15 例）、SD が 26.7%（4/15 例）、PD が 6.7%（1/15 例）、評価不能が 20.0%（3/15 例）であった。［2.7.3.6.2.2 1）］

なお、BICR 判定による ORR は、全被験者において EC＋mFOLFOX6 群で 60.9%（67/110 例）（95% CI : 51.6, 69.5）、対照群で 40.0%（44/110 例）（95% CI : 31.3, 49.3）であり（2.5.4.4.2 参照）、日本人被験者と全被験者で同程度であった。［2.7.3.6.2.2　1）］

【PFS 主解析データ】

03 試験の P3 パートの日本人被験者（PFS 主解析データ）の Full Analysis Set において、BICR 判定による ORR（記述的解析）は、EC＋mFOLFOX6 群で 68.0%（17/25 例）（95% CI : 48.4, 82.8）、対照群で 42.3%（11/26 例）（95% CI : 25.5, 61.1）であり、対照群と比較して EC＋mFOLFOX6 群で数値上高かった。［2.7.3.6.2.2　1）］

BICR 判定による BOR は、EC＋mFOLFOX6 群では CR が 8.0%（2/25 例）、PR が 60.0%（15/25 例）、SD が 16.0%（4/25 例）、Non-CR/Non-PD が 4.0%（1/25 例）、評価不能が 12.0%

（3/25 例）であり、対照群では CR が 3.8%（1/26 例）、PR が 38.5%（10/26 例）、SD が 34.6%（9/26 例）、PD 及び評価不能が各 11.5%（3/26 例）であった。［2.7.3.6.2.2　1）］

b）　主要評価項目：BICR 判定による PFS

03 試験の P3 パートの日本人被験者（PFS 主解析データ）において、データカットオフ時点までに PFS イベントが発生した被験者は合計 27 例[EC＋mFOLFOX6 群 10/25 例(40.0%)、対照群 17/26 例（65.4%）]であり、PFS の追跡期間の中央値は、EC＋mFOLFOX6 群で 14.0 カ月（95% CI：13.8, 25.5）、対照群で 15.2 カ月（95% CI：6.3, NE）であった。［2.7.3.6.2.2 2）］

BICR 判定による PFS の中央値は、EC＋mFOLFOX6 群で 16.6 カ月（95% CI：10.4, NE）、対照群で 7.0 カ月（95% CI：3.9, 11.1）であり、ハザード比は 0.33（95% CI：0.149, 0.752）であり、全被験者と同様に PFS の延長が認められた。［2.7.3.6.2.2　2）］

12 カ月時点及び 21 カ月時点の PFS 率は、EC＋mFOLFOX6 群で 63.8%（95% CI：38.1, 81.1）及び 49.7%（95% CI：24.2, 70.8）、対照群で 20.3%（95% CI：5.4, 41.7）及び 13.5%（95% CI：2.4, 34.2）であった。［2.7.3.6.2.2　2）］

（2）　有効性の副次評価項目

a）　重要な副次評価項目：OS

03 試験の P3 パートの日本人被験者（PFS 主解析データ）の Full Analysis Set において、データカットオフ時点までに OS イベント（死亡）が発生した被験者は、合計 30 例［EC＋mFOLFOX6 群が 11/25 例（44.0%）、対照群が 19/26 例（73.1%）］であり、OS の追跡期間の中央値は、EC＋mFOLFOX6 群で 23.4 カ月（95% CI：18.4, 29.6）、対照群で 23.1 カ月（95% CI：17.0, NE）であった。［2.7.3.6.2.3　1）］

OS の中央値は、EC＋mFOLFOX6 群で 27.7 カ月（95% CI：18.8, NE）、対照群で 13.4 カ月（95% CI：11.2, 23.2）、EC＋mFOLFOX6 群の対照群に対するハザード比は 0.41（95% CI：0.194, 0.881）であり、全被験者と同様に OS の延長が認められた。

b）　副次評価項目：実施医療機関の医師判定による ORR

03 試験の P3 パートの日本人被験者（ORR 主解析データ）の ORR Subset において、実施医療機関の医師判定による ORR は、EC＋mFOLFOX6 群で 78.6%（11/14 例）（95% CI：52.4, 92.4）、対照群で 40.0%（6/15 例）（95% CI：19.8, 64.3）であり、対照群と比較して EC＋mFOLFOX6 群で数値上高かった。EC＋mFOLFOX6 群の対照群に対する調整オッズ比は 5.455（95% CI：0.819, 38.965）であり、1 を上回った。［2.7.3.6.2.3　2）］

実施医療機関の医師判定による BOR は、EC＋mFOLFOX6 群では PR が 78.6%（11/14 例）、SD が 14.3%（2/14 例）、評価不能が 7.1%（1/14 例）であり、対照群では PR が 40.0%（6/15 例）、SD が 40.0%（6/15 例）、PD が 6.7%（1/15 例）、評価不能が 13.3%（2/15 例）であった。［2.7.3.6.2.3　2）］

c）　副次評価項目：実施医療機関の医師判定による PFS

03 試験の P3 パートの日本人被験者（PFS 主解析データ）において、データカットオフ時点までに PFS イベントが発生した被験者は合計 32 例［EC＋mFOLFOX6 群 11/25 例（44.0%）、対照群 21/26 例（80.8%）］であった。実施医療機関の医師判定による PFS の中央値は、EC＋mFOLFOX6 群で 18.0 カ月（95% CI：10.4, NE）、対照群で 6.3 カ月（95% CI：3.1, 7.1）であり、ハザード比は 0.25（95% CI：0.114, 0.527）であった。［2.7.3.6.2.3　3）］

d）　副次評価項目：DOR

03 試験の P3 パートの日本人被験者（ORR 主解析データ）において、EC＋mFOLFOX6 群では、対照群と比較して奏効が長期間持続した被験者の割合が高かった。

- EC＋mFOLFOX6 群では、BICR 判定で奏効（CR 又は PR）が認められた被験者 9 例において、DOR は中央値に到達しなかった。対照群では、BICR 判定で奏効（CR 又は PR）が認められた被験者 7 例において、DOR の中央値は 7.2 カ月（95% CI : 2.8, NE）であった。データカットオフ時点で奏効が持続していた被験者の割合は、EC＋mFOLFOX6 群で 55.6%（5/9 例）、対照群で 14.3%（1/7 例）であった。［2.7.3.6.2.3　4）］
- BICR 判定で奏効（CR 又は PR）が認められた被験者のうち、奏効が 6 カ月以上持続した被験者の割合は EC＋mFOLFOX6 群で 66.7%（6/9 例）、対照群で 28.6%（2/7 例）であり、12 カ月以上持続した被験者の割合はそれぞれ 44.4%（4/9 例）及び 14.3%（1/7 例）であった。［2.7.3.6.2.3　4）］

実施医療機関の医師判定では、奏効（CR 又は PR）が認められた被験者において、DOR の中央値は、EC＋mFOLFOX6 群（11 例）で 8.2 カ月（95% CI：1.6, 15.2）、対照群（6 例）で 4.2 カ月（95% CI：1.4, 18.7）であった。奏効が 6 カ月以上持続した被験者の割合は EC＋mFOLFOX6 群で 63.6%（7/11 例）、対照群で 16.7%（1/6 例）であり、12 カ月以上持続した被験者の割合はそれぞれ 27.3%（3/11 例）及び 16.7%（1/6 例）であった。［2.7.3.6.2.3　4）］

e）　副次評価項目：TTR

03 試験の P3 パートの日本人被験者（ORR 主解析データ）では、BICR 判定で奏効（CR 又は PR）が認められた被験者において、TTR の中央値（範囲）は、EC＋mFOLFOX6 群（9 例）

で 7.0 週間（6.1～24.1 週間）、対照群（7 例）で 7.0 週間（5.6～18.1 週間）であり、両群ともに、治験薬投与開始後の初回の腫瘍評価時期（無作為割付から 42～49 日後）と概ね一致していた。［2.7.3.6.2.3　5）］

実施医療機関の医師判定では、奏効（CR 又は PR）が認められた被験者において、TTR の中央値（範囲）は、EC＋mFOLFOX6 群（11 例）で 7.0 週間（6.1～41.7 週間）、対照群（6 例）で 7.2 週間（6.3～13.1 週間）であった。［2.7.3.6.2.3　5）］

f）　副次評価項目：PFS2

03 試験の P3 パートの日本人被験者（PFS 主解析データ）において、PFS2 の中央値は、EC＋mFOLFOX6 群で 23.9 カ月（95% CI：13.2, NE）、対照群で 9.7 カ月（95% CI：8.2, 14.0）であり、対照群と比較して EC＋mFOLFOX6 群の方が長かった。［2.7.3.6.2.3　6）］

2.5.4.6　　対照群の選択されたレジメン別の部分集団における有効性

2.5.4.6.1　　BICR 判定による ORR、BICR 判定による PFS 及び OS

本項では、03 試験の P3 パートにおける対照群の選択されたレジメン別（CAPOX、CAPOX＋BEV、FOLFOXIRI、FOLFOXIRI＋BEV、mFOLFOX6 及び mFOLFOX6＋BEV）の BICR 判定による ORR、BICR 判定による PFS 及び OS の結果について記載する。なお、対照群の選択されたレジメンのうち、CAPOX、FOLFOXIRI 及び mFOLFOX6 については被験者数が限られていることから、CAPOX 及び CAPOX＋BEV の併合（以下、CAPOX 併合）、FOLFOXIRI 及び FOLFOXIRI＋BEV の併合（以下、FOLFOXIRI 併合）、mFOLFOX6 及び mFOLFOX6＋BEV の併合（以下、mFOLFOX6 併合）における BICR 判定による ORR、BICR 判定による PFS 及び OS の結果についても記載する。

1）　　解析対象集団

対照群における被験者数について、ORR 主解析データにおける BICR 判定による ORR の解析対象集団（以下、ORR 解析対象集団）は、ORR Subset のうち対照群に無作為割付された 110 例から治験治療が実施されなかった 7 例を除外した 103 例（CAPOX：5 例、CAPOX＋BEV：23 例、CAPOX 併合：28 例、FOLFOXIRI：2 例、FOLFOXIRI＋BEV：22 例、FOLFOXIRI 併合：24 例、mFOLFOX6：7 例、mFOLFOX6＋BEV：44 例及び mFOLFOX6 併合：51 例）を解析対象とした。また、PFS 主解析データにおける BICR 判定による PFS、BICR 判定による ORR 及び OS の解析対象集団（以下、PFS 解析対象集団）は、Full Analysis Set のうち対照群

に無作為割付された243例から治験治療が実施されなかった14例を除外した229例（CAPOX: 6 例、CAPOX＋BEV：41 例、CAPOX 併合：47 例、FOLFOXIRI：8 例、FOLFOXIRI＋BEV：59 例、FOLFOXIRI 併合：67 例、mFOLFOX6：18 例、mFOLFOX6＋BEV：97 例及び mFOLFOX6 併合：115 例）を解析対象とした。

2）　有効性の成績の要約

（1）　BICR 判定による ORR（ORR 解析対象集団、PFS 解析対象集団）

【ORR 解析対象集団】

EC＋mFOLFOX6 群及び対照群の選択されたレジメン別の BICR 判定に基づく BOR 及び ORR（ORR 解析対象集団）を表 2.5.4.6.1-1～表 2.5.4.6.1-3 に示す。

CAPOX、CAPOX＋BEV 及び CAPOX 併合における BICR 判定による ORR は、それぞれ 20.0%（1/5 例）（95% CI：3.6, 62.4）、39.1%（9/23 例）（95% CI：22.2, 59.2）及び 35.7%（10/28 例）（95% CI：20.7, 54.2）であった。CAPOX、CAPOX＋BEV 及び CAPOX 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比は、それぞれ 7.559（95% CI：0.771, 417.370）、2.612（95% CI：0.904, 7.556）及び 3.099（95% CI：1.179, 8.375）であった。

FOLFOXIRI、FOLFOXIRI＋BEV 及び FOLFOXIRI 併合における BICR 判定による ORR は、それぞれ 0%（0/2 例）（95% CI：0.0, 65.8）、54.5%（12/22 例）（95% CI：34.7, 73.1）及び 50.0%（12/24 例）（95% CI：31.4, 68.6）であった。FOLFOXIRI、FOLFOXIRI＋BEV 及び FOLFOXIRI 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比は、それぞれ NE（95% CI：0.418, NE）、1.331（95% CI：0.450, 3.989）及び 1.621（95% CI：0.591, 4.674）であった。

mFOLFOX6、mFOLFOX6＋BEV 及び mFOLFOX6 併合における BICR 判定による ORR は、それぞれ 14.3%（1/7 例）（95% CI：2.6, 51.3）、47.7%（21/44 例）（95% CI：33.8, 62.1）及び 43.1%（22/51 例）（95% CI：30.5, 56.7）であった。mFOLFOX6、mFOLFOX6＋BEV 及び mFOLFOX6 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比は、それぞれ 12.079（95% CI：0.884, 456.088）、1.817（95% CI：0.823, 3.978）及び 2.137（95% CI：0.995, 4.520）であった。

表 2.5.4.6.1-1　BOR 及び BICR 判定による ORR（EC＋mFOLFOX6 群、CAPOX、CAPOX＋BEV 及び CAPOX 併合との比較）（ORR 解析対象集団）

	EC+mFOLFOX6	CAPOX	CAPOX＋BEV	CAPOX併合（CAPOX and CAPOX＋BEV）
	N = 110	N = 5	N = 23	N = 28
Confirmed Best Overall Response, n (%)				
Complete response	3 (2.7)	0	0	0
Partial response	64 (58.2)	1 (20.0)	9 (39.1)	10 (35.7)
Stable disease	31 (28.2)	2 (40.0)	9 (39.1)	11 (39.3)
Non-CR/Non-PD	3 (2.7)	0	0	0
Progressive disease	3 (2.7)	1 (20.0)	1 (4.3)	2 (7.1)
Not evaluable	6 (5.5)	1 (20.0)	4 (17.4)	5 (17.9)
Reason for Not Evaluable, n (%)				
No adequate baseline assessment	0	0	1 (4.3)	1 (3.6)
No post-baseline assessments due to early death	2 (1.8)	1 (20.0)	1 (4.3)	2 (7.1)
No post-baseline assessments due to other reasons	4 (3.6)	0	2 (8.7)	2 (7.1)
Stable disease too early [<6 weeks after Randomization date]	0	0	0	0
Objective Response (CR+PR), n (%)	67 (60.9)	1 (20.0)	9 (39.1)	10 (35.7)
95% CI [1]	51.6, 69.5	3.6, 62.4	22.2, 59.2	20.7, 54.2
Stratified analysis of Objective Response Rate [2]				
Comparison				
Odds Ratio (EC+mFOLFOX6 vs each regimen) [3]	-	7.559	2.612	3.099
95% CI	-	0.771, 417.370	0.904, 7.556	1.179, 8.375

[1] Wilson method used.
[2] Stratified by ECOG PS by Randomization , Geographic Region by Randomization factors.
[3] Odds ratio is estimated using Mantel-Haenszel method. Odds Ratio > 1 indicates better outcome for EC+mFOLFOX6
Exact CI is calculated.

Abbreviations: BEV = bevacizumab; BICR = blinded independent central review; BOR = best overall response; CAPOX = capecitabine/oxaliplatin; CI = confidence interval; CR = complete response; EC = encorafenib + cetuximab; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; mFOLFOX6 = modified FOLFOX[5-fluorouracil/leucovorin (levo-leucovorin)/oxaliplatin]; ORR = objective response rate; PD = progressive disease; PR = partial response; PS = Performance Status.

表 2.5.4.6.1-2　BOR 及び BICR 判定による ORR（EC＋mFOLFOX6 群、FOLFOXIRI、FOLFOXIRI＋BEV 及び FOLFOXIRI 併合との比較）（ORR 解析対象集団）

	EC+mFOLFOX6	FOLFOXIRI	FOLFOXIRI＋BEV	FOLFOXIRI併合（FOLFOXIRI and FOLFOXIRI＋BEV）
	N = 110	N = 2	N = 22	N = 24
Confirmed Best Overall Response, n (%)				
Complete response	3 (2.7)	0	1 (4.5)	1 (4.2)
Partial response	64 (58.2)	0	11 (50.0)	11 (45.8)
Stable disease	31 (28.2)	2 (100.0)	5 (22.7)	7 (29.2)
Non-CR/Non-PD	3 (2.7)	0	2 (9.1)	2 (8.3)
Progressive disease	3 (2.7)	0	1 (4.5)	1 (4.2)
Not evaluable	6 (5.5)	0	2 (9.1)	2 (8.3)
Reason for Not Evaluable, n (%)				
No adequate baseline assessment	0	0	0	0
No post-baseline assessments due to early death	2 (1.8)	0	0	0
No post-baseline assessments due to other reasons	4 (3.6)	0	1 (4.5)	1 (4.2)
Stable disease too early [<6 weeks after Randomization date]	0	0	1 (4.5)	1 (4.2)
Objective Response (CR+PR), n (%)	67 (60.9)	0	12 (54.5)	12 (50.0)
95% CI [1]	51.6, 69.5	0.0, 65.8	34.7, 73.1	31.4, 68.6
Stratified analysis of Objective Response Rate [2]				
Comparison				
Odds Ratio (EC+mFOLFOX6 vs each regimen) [3]	-	NE	1.331	1.621
95% CI	-	0.418, NE	0.450, 3.989	0.591, 4.674

[1] Wilson method used.
[2] Stratified by ECOG PS by Randomization , Geographic Region by Randomization factors.
[3] Odds ratio is estimated using Mantel-Haenszel method. Odds Ratio > 1 indicates better outcome for EC+mFOLFOX6. Exact CI is calculated.

Abbreviations: BEV = bevacizumab; BICR = blinded independent central review; BOR = best overall response; CI = confidence interval; CR = complete response; EC = encorafenib + cetuximab; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; FOLFOXIRI = 5-fluorouracil/leucovorin (levo-leucovorin)/oxaliplatin/irinotecan; mFOLFOX6 = modified FOLFOX[5-fluorouracil/leucovorin (levo-leucovorin)/oxaliplatin]; ORR = objective response rate; PD = progressive disease; PR = partial response; PS = Performance Status.

表 2.5.4.6.1-3　BOR 及び BICR 判定による ORR（EC＋mFOLFOX6 群、mFOLFOX6、mFOLFOX6＋BEV 及び mFOLFOX6 併合との比較）（ORR 解析対象集団）

	EC+mFOLFOX6	mFOLFOX6	mFOLFOX6＋BEV	mFOLFOX6併合（mFOLFOX6 and mFOLFOX6＋BEV）
	N = 110	N = 7	N = 44	N = 51
Confirmed Best Overall Response, n (%)				
Complete response	3 (2.7)	0	1 (2.3)	1 (2.0)
Partial response	64 (58.2)	1 (14.3)	20 (45.5)	21 (41.2)
Stable disease	31 (28.2)	3 (42.9)	13 (29.5)	16 (31.4)
Non-CR/Non-PD	3 (2.7)	1 (14.3)	1 (2.3)	2 (3.9)
Progressive disease	3 (2.7)	2 (28.6)	4 (9.1)	6 (11.8)
Not evaluable	6 (5.5)	0	5 (11.4)	5 (9.8)
Reason for Not Evaluable, n (%)				
No adequate baseline assessment	0	0	1 (2.3)	1 (2.0)
No post-baseline assessments due to early death	2 (1.8)	0	2 (4.5)	2 (3.9)
No post-baseline assessments due to other reasons	4 (3.6)	0	0	0
Stable disease too early [<6 weeks after Randomization date]	0	0	2 (4.5)	2 (3.9)
Objective Response (CR+PR), n (%)	67 (60.9)	1 (14.3)	21 (47.7)	22 (43.1)
95% CI [1]	51.6, 69.5	2.6, 51.3	33.8, 62.1	30.5, 56.7
Stratified analysis of Objective Response Rate [2]				
Comparison				
Odds Ratio (EC+mFOLFOX6 vs each regimen) [3]	-	12.079	1.817	2.137
95% CI	-	0.884, 456.088	0.823, 3.978	0.995, 4.520

[1] Wilson method used.
[2] Stratified by ECOG PS by Randomization , Geographic Region by Randomization factors.
[3] Odds ratio is estimated using Mantel-Haenszel method. Odds Ratio > 1 indicates better outcome for EC+mFOLFOX6
Exact CI is calculated.

Abbreviations: BEV = bevacizumab; BICR = blinded independent central review; BOR = best overall response; CI = confidence interval; CR = complete response; EC = encorafenib + cetuximab; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; mFOLFOX6 = modified FOLFOX[5-fluorouracil/leucovorin (levo-leucovorin)/oxaliplatin]; ORR = objective response rate; PD = progressive disease; PR = partial response; PS = Performance Status.

【PFS 解析対象集団】

EC＋mFOLFOX6 群及び対照群の選択されたレジメン別の BICR 判定に基づく BOR 及び ORR（PFS 解析対象集団）を表 2.5.4.6.1-4～表 2.5.4.6.1-6 に示す。

CAPOX、CAPOX＋BEV 及び CAPOX 併合における BICR 判定による ORR は、それぞれ 16.7%（1/6 例）（95% CI：3.0, 56.4）、29.3%（12/41 例）（95% CI：17.6, 44.5）及び 27.7%（13/47 例）（95% CI：16.9, 41.8）であった。CAPOX、CAPOX＋BEV 及び CAPOX 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比は、それぞれ 11.603（95% CI：1.131, 497.956）、4.591（95% CI：2.096, 10.318）及び 5.058（95% CI：2.387, 10.888）であった。

FOLFOXIRI、FOLFOXIRI＋BEV 及び FOLFOXIRI 併合における BICR 判定による ORR は、それぞれ 50.0%（4/8 例）（95% CI：21.5, 78.5）、55.9%（33/59 例）（95% CI：43.3, 67.8）及び 55.2%（37/67 例）（95% CI：43.4, 66.5）であった。FOLFOXIRI、FOLFOXIRI＋BEV 及び FOLFOXIRI 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比は、それぞれ 2.090（95% CI：0.363, 11.800）、1.456（95% CI：0.777, 2.736）及び 1.510（95% CI：0.835, 2.735）であった。

mFOLFOX6、mFOLFOX6＋BEV 及び mFOLFOX6 併合における BICR 判定による ORR は、それぞれ 22.2%（4/18 例）（95% CI：9.0, 45.2）、38.1%（37/97 例）（95% CI：29.1, 48.1）及び 35.7%（41/115 例）（95% CI：27.5, 44.7）であった。mFOLFOX6、mFOLFOX6＋BEV 及び mFOLFOX6 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比は、それぞれ 6.634（95% CI：1.927, 29.056）、3.238（95% CI：1.893, 5.390）及び 3.540（95% CI：2.125, 5.754）であった。

表 2.5.4.6.1-4　BOR 及び BICR 判定による ORR（EC＋mFOLFOX6 群、CAPOX、CAPOX＋BEV 及び CAPOX 併合との比較）（PFS 解析対象集団）

	EC+mFOLFOX6	CAPOX	CAPOX_Beva	CAPOX併合群（CAPOX and CAPOX_Beva）
	N = 236	N = 6	N = 41	N = 47
Confirmed Best Overall Response, n (%)				
Complete response	11 (4.7)	0	0	0
Partial response	144 (61.0)	1 (16.7)	12 (29.3)	13 (27.7)
Stable disease	50 (21.2)	2 (33.3)	18 (43.9)	20 (42.6)
Non-CR/Non-PD	5 (2.1)	0	1 (2.4)	1 (2.1)
Progressive disease	8 (3.4)	2 (33.3)	4 (9.8)	6 (12.8)
Not evaluable	18 (7.6)	1 (16.7)	6 (14.6)	7 (14.9)
Reason for Not Evaluable, n (%)				
No adequate baseline assessment	4 (1.7)	0	1 (2.4)	1 (2.1)
No post-baseline assessments due to early death	3 (1.3)	1 (16.7)	2 (4.9)	3 (6.4)
No post-baseline assessments due to other reasons	7 (3.0)	0	2 (4.9)	2 (4.3)
Stable disease too early [<6 weeks after Randomization date]	3 (1.3)	0	0	0
PD too late [>12 weeks after randomization date]	0	0	0	0
New anti-cancer therapy started before first post-baseline assessment	1 (0.4)	0	1 (2.4)	1 (2.1)
Objective Response (CR+PR), n (%)	155 (65.7)	1 (16.7)	12 (29.3)	13 (27.7)
95% CI [1]	59.4, 71.4	3.0, 56.4	17.6, 44.5	16.9, 41.8
Stratified analysis of Objective Response Rate [2]				
Comparison				
Odds Ratio (EC+mFOLFOX6 vs each regimen) [3]	-	11.603	4.591	5.058
95% CI	-	1.131, 497.956	2.096, 10.318	2.387, 10.888

[1] Wilson method used.

[2] Stratified by ECOG PS by Randomization , Geographic Region by Randomization factors.

[3] Odds ratio is estimated using Mantel-Haenszel method. Odds Ratio > 1 indicates better outcome for EC+mFOLFOX6

Exact CI is calculated.

Abbreviations: BEV, Beva = bevacizumab; BICR = blinded independent central review; BOR = best overall response; CAPOX = capecitabine/oxaliplatin; CI = confidence interval; CR = complete response; EC = encorafenib + cetuximab; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; mFOLFOX6 = modified FOLFOX[5-fluorouracil/leucovorin (levo-leucovorin)/oxaliplatin]; ORR = objective response rate; PD = progressive disease; PFS = progression-free survival; PR = partial response; PS = Performance Status.

表 2.5.4.6.1-5　BOR 及び BICR 判定による ORR（EC＋mFOLFOX6 群、FOLFOXIRI、FOLFOXIRI＋BEV 及び FOLFOXIRI 併合との比較）（PFS 解析対象集団）

	EC+mFOLFOX6	FOLFOXIRI	FOLFOXIRI_Beva	FOLFOXIRI併合群（FOLFOXIRI and FOLFOXIRI_Beva）
	N = 236	N = 8	N = 59	N = 67
Confirmed Best Overall Response, n (%)				
Complete response	11 (4.7)	0	3 (5.1)	3 (4.5)
Partial response	144 (61.0)	4 (50.0)	30 (50.8)	34 (50.7)
Stable disease	50 (21.2)	2 (25.0)	20 (33.9)	22 (32.8)
Non-CR/Non-PD	5 (2.1)	0	3 (5.1)	3 (4.5)
Progressive disease	8 (3.4)	2 (25.0)	1 (1.7)	3 (4.5)
Not evaluable	18 (7.6)	0	2 (3.4)	2 (3.0)
Reason for Not Evaluable, n (%)				
No adequate baseline assessment	4 (1.7)	0	0	0
No post-baseline assessments due to early death	3 (1.3)	0	0	0
No post-baseline assessments due to other reasons	7 (3.0)	0	1 (1.7)	1 (1.5)
Stable disease too early [<6 weeks after Randomization date]	3 (1.3)	0	1 (1.7)	1 (1.5)
PD too late [>12 weeks after randomization date]	0	0	0	0
New anti-cancer therapy started before first post-baseline assessment	1 (0.4)	0	0	0
Objective Response (CR+PR), n (%)	155 (65.7)	4 (50.0)	33 (55.9)	37 (55.2)
95% CI [1]	59.4, 71.4	21.5, 78.5	43.3, 67.8	43.4, 66.5
Stratified analysis of Objective Response Rate [2]				
Comparison				
Odds Ratio (EC+mFOLFOX6 vs each regimen) [3]	-	2.090	1.456	1.510
95% CI	-	0.363, 11.800	0.777, 2.736	0.835, 2.735

[1] Wilson method used.

[2] Stratified by ECOG PS by Randomization , Geographic Region by Randomization factors.

[3] Odds ratio is estimated using Mantel-Haenszel method. Odds Ratio > 1 indicates better outcome for EC+mFOLFOX6. Exact CI is calculated.

Abbreviations: BEV, Beva = bevacizumab; BICR = blinded independent central review; BOR = best overall response; CI = confidence interval; CR = complete response; EC = encorafenib + cetuximab; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; FOLFOXILI = 5-fluorouracil/leucovorin (levo-leucovorin)/oxaliplatin/irinotecan; mFOLFOX6 = modified FOLFOX[5-fluorouracil/leucovorin (levo-leucovorin)/oxaliplatin]; ORR = objective response rate; PD = progressive disease; PFS = progression-free survival; PR = partial response; PS = Performance Status.

表 2.5.4.6.1-6　BOR 及び BICR 判定による ORR（EC＋mFOLFOX6 群、mFOLFOX6、mFOLFOX6＋BEV 及び mFOLFOX6 併合との比較）（PFS 解析対象集団）

	EC+mFOLFOX6	mFOLFOX6	mFOLFOX6_Beva	mFOLFOX6併合群（mFOLFOX6 and mFOLFOX6_Beva）
	N = 236	N = 18	N = 97	N = 115
Confirmed Best Overall Response, n (%)				
Complete response	11 (4.7)	0	5 (5.2)	5 (4.3)
Partial response	144 (61.0)	4 (22.2)	32 (33.0)	36 (31.3)
Stable disease	50 (21.2)	6 (33.3)	37 (38.1)	43 (37.4)
Non-CR/Non-PD	5 (2.1)	1 (5.6)	4 (4.1)	5 (4.3)
Progressive disease	8 (3.4)	6 (33.3)	6 (6.2)	12 (10.4)
Not evaluable	18 (7.6)	1 (5.6)	13 (13.4)	14 (12.2)
Reason for Not Evaluable, n (%)				
No adequate baseline assessment	4 (1.7)	0	1 (1.0)	1 (0.9)
No post-baseline assessments due to early death	3 (1.3)	1 (5.6)	6 (6.2)	7 (6.1)
No post-baseline assessments due to other reasons	7 (3.0)	0	0	0
Stable disease too early [<6 weeks after Randomization date]	3 (1.3)	0	4 (4.1)	4 (3.5)
PD too late [>12 weeks after randomization date]	0	0	1 (1.0)	1 (0.9)
New anti-cancer therapy started before first post-baseline assessment	1 (0.4)	0	1 (1.0)	1 (0.9)
Objective Response (CR+PR), n (%)	155 (65.7)	4 (22.2)	37 (38.1)	41 (35.7)
95% CI [1]	59.4, 71.4	9.0, 45.2	29.1, 48.1	27.5, 44.7
Stratified analysis of Objective Response Rate [2]				
Comparison				
Odds Ratio (EC+mFOLFOX6 vs each regimen) [3]	-	6.634	3.238	3.540
95% CI	-	1.927, 29.056	1.893, 5.390	2.125, 5.754

[1] Wilson method used.

[2] Stratified by ECOG PS by Randomization , Geographic Region by Randomization factors.

[3] Odds ratio is estimated using Mantel-Haenszel method. Odds Ratio > 1 indicates better outcome for EC+mFOLFOX6
Exact CI is calculated.

Abbreviations: BEV,Beva = bevacizumab; BICR = blinded independent central review; BOR = best overall response; CI = confidence interval; CR = complete response; EC = encorafenib + cetuximab; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; mFOLFOX6 = modified FOLFOX[5-fluorouracil/leucovorin (levo-leucovorin)/oxaliplatin]; ORR = objective response rate; PD = progressive disease; PFS = progression-free survival; PR = partial response; PS = Performance Status.

（2） BICR 判定による PFS（PFS 解析対象集団）

PFS 主解析データにおける EC＋mFOLFOX6 群及び対照群の選択されたレジメン別の BICR 判定による PFS（PFS 解析対象集団）を表 2.5.4.6.1-7～表 2.5.4.6.1-9 に示す。また、PFS の Kaplan-Meier 曲線及び PFS 評価のための観察期間（無作為割付日から死亡又は疾患進行と判定された日までの期間）をそれぞれ図 2.5.4.6.1-1 及び図 2.5.4.6.1-2 に示す。

CAPOX、CAPOX＋BEV 及び CAPOX 併合における PFS 中央値は、それぞれ 1.5 カ月（95% CI : 0.9, NE）、5.9 カ月（95% CI : 4.5, 9.9）及び 5.6 カ月（95% CI : 4.4, 9.0）であった。CAPOX、CAPOX＋BEV 及び CAPOX 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比は、それぞれ 0.05（95% CI：0.015, 0.171）、0.40（95% CI：0.260, 0.613）及び 0.36（95% CI：0.240, 0.544）であった。

FOLFOXIRI、FOLFOXIRI＋BEV 及び FOLFOXIRI 併合における PFS 中央値は、それぞれ未達（95% CI：1.5, NE）、10.1 カ月（95% CI：8.3, 13.7）及び 10.1（95% CI：8.3, 13.7）であった。FOLFOXIRI、FOLFOXIRI＋BEV 及び FOLFOXIRI 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比は、それぞれ 1.34（95% CI：0.318, 5.645）、0.87（95% CI：0.544, 1.386）及び 0.93（95% CI：0.594, 1.441）であった。

mFOLFOX6、mFOLFOX6＋BEV 及び mFOLFOX6 併合における PFS 中央値は、それぞれ 4.3 カ月（95% CI：2.7, 11.0）、6.8 カ月（95% CI：5.7, 8.5）及び 6.7 カ月（95% CI：5.4, 8.3）であった。mFOLFOX6、mFOLFOX6＋BEV 及び mFOLFOX6 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比は、それぞれ 0.25（95% CI：0.130, 0.480）、0.45（95% CI：0.322, 0.619）及び 0.42（95% CI：0.306, 0.567）であった。

EC＋mFOLFOX6 群及び対照群の各レジメン（CAPOX、CAPOX＋BEV、FOLFOXIRI、FOLFOXIRI＋BEV、mFOLFOX6 及び mFOLFOX6＋BEV）における PFS 評価のための観察期間を reversed Kaplan-Meier 法を用いて推定した際の中央値は、それぞれ 16.8 カ月（95% CI：15.1, 18.4）、5.6（95% CI：1.4, NE）、16.8 カ月（95% CI：8.7, NE）、6 カ月（95% CI：3.7, 12.3）、12.3 カ月（95% CI：7.2, 15.0）、7.1 カ月（95% CI：5.7, NE）及び 12.5 カ月（95% CI：8.1, 15.9）であった。

表 2.5.4.6.1-7　BICR 判定による PFS（EC＋mFOLFOX6 群、CAPOX、CAPOX＋BEV 及び CAPOX 併合との比較）（PFS 解析対象集団）

	EC+mFOLFOX6	CAPOX	CAPOX_Beva	CAPOX併合群（CAPOX and CAPOX_Beva）
	N = 236	N = 6	N = 41	N = 47
Participants with event, n (%)	122 (51.7)	4 (66.7)	29 (70.7)	33 (70.2)
Type of event, n (%)				
Progressive disease	105 (44.5)	3 (50.0)	25 (61.0)	28 (59.6)
Death	17 (7.2)	1 (16.7)	4 (9.8)	5 (10.6)
Participants censored, n (%)	114 (48.3)	2 (33.3)	12 (29.3)	14 (29.8)
Reason for censoring, n (%)				
No adequate baseline assessment	4 (1.7)	0	1 (2.4)	1 (2.1)
Start of new anti-cancer therapy	53 (22.5)	0	6 (14.6)	6 (12.8)
Event after >=2 missing or inadequate post-baseline assessments	4 (1.7)	2 (33.3)	3 (7.3)	5 (10.6)
Withdrawal of consent	5 (2.1)	0	0	0
Lost to follow-up	1 (0.4)	0	1 (2.4)	1 (2.1)
No adequate post-baseline tumor assessment	0	0	0	0
Ongoing without an event	47 (19.9)	0	1 (2.4)	1 (2.1)
Probability of being event-free (95% CI) [1]				
at 3 months	0.923 (0.879, 0.951)	0.444 (0.066, 0.785)	0.810 (0.642, 0.905)	0.764 (0.605, 0.865)
at 6 months	0.817 (0.758, 0.864)	NE (NE, NE)	0.480 (0.307, 0.634)	0.443 (0.284, 0.591)
at 9 months	0.658 (0.586, 0.719)	NE (NE, NE)	0.355 (0.198, 0.514)	0.328 (0.184, 0.479)
at 12 months	0.543 (0.469, 0.610)	NE (NE, NE)	0.266 (0.122, 0.434)	0.246 (0.114, 0.404)
at 15 months	0.444 (0.371, 0.515)	NE (NE, NE)	0.133 (0.036, 0.294)	0.123 (0.034, 0.273)
at 18 months	0.365 (0.291, 0.439)	NE (NE, NE)	0.089 (0.016, 0.240)	0.082 (0.015, 0.224)
at 21 months	0.321 (0.245, 0.399)	NE (NE, NE)	0.089 (0.016, 0.240)	0.082 (0.015, 0.224)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months)				
Quartiles (95% CI) [2]				
Q1	7.2 (6.2, 8.4)	0.9 (0.7, 4.3)	4.1 (1.5, 5.6)	3.1 (1.4, 4.5)
Median	12.8 (11.2, 15.9)	1.5 (0.9, NE)	5.9 (4.5, 9.9)	5.6 (4.4, 9.0)
Q3	32.9 (20.0, NE)	4.3 (1.5, NE)	12.5 (8.3, 15.0)	11.1 (8.2, 14.8)
Stratified analysis [3]				
Comparison EC+mFOLFOX6 vs. each regimen				
Hazard Ratio [4]	-	0.05	0.40	0.36
95% CI [4]	-	0.015, 0.171	0.260, 0.613	0.240, 0.544
1-sided p-value [5]	-	<.0000001	0.0000075	0.0000002
2-sided p-value [5]	-	<.0000001	0.0000151	0.0000004

[1] CIs are derived using the log-log transformation with back transformation to untransformed scale.

[2] Based on the Brookmeyer and Crowley method.

[3] Stratified by ECOG PS by Randomization and Geographic Region by Randomization

[4] Hazard ratio based on Cox proportional hazards model; under proportional hazards.

hazard ratio < 1 indicates a reduction in hazard rate in favor of EC+mFOLFOX6.

[5] p-value from the log-rank test.

Abbreviations: BEV, Beva = bevacizumab; BICR = blinded independent central review; CAPOX = capecitabine/oxaliplatin; CI = confidence interval; EC = encorafenib + cetuximab; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; mFOLFOX6 = modified FOLFOX[5-fluorouracil/leucovorin (levo-leucovorin)/oxaliplatin]; NE = not estimable; PFS = progression-free survival; PS = Performance Status; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile.

表 2.5.4.6.1-8　BICR 判定による PFS（EC＋mFOLFOX6 群、FOLFOXIRI、FOLFOXIRI ＋BEV 及び FOLFOXIRI 併合との比較）（PFS 解析対象集団）

	EC+mFOLFOX6	FOLFOXIRI	FOLFOXIRI_Beva	FOLFOXIRI併合群（FOLFOXIRI and FOLFOXIRI_Beva）
	N = 236	N = 8	N = 59	N = 67
Participants with event, n (%)	122 (51.7)	2 (25.0)	25 (42.4)	27 (40.3)
Type of event, n (%)				
Progressive disease	105 (44.5)	2 (25.0)	23 (39.0)	25 (37.3)
Death	17 (7.2)	0	2 (3.4)	2 (3.0)
Participants censored, n (%)	114 (48.3)	6 (75.0)	34 (57.6)	40 (59.7)
Reason for censoring, n (%)				
No adequate baseline assessment	4 (1.7)	0	0	0
Start of new anti-cancer therapy	53 (22.5)	5 (62.5)	20 (33.9)	25 (37.3)
Event after >=2 missing or inadequate post-baseline assessments	4 (1.7)	0	0	0
Withdrawal of consent	5 (2.1)	0	4 (6.8)	4 (6.0)
Lost to follow-up	1 (0.4)	0	0	0
No adequate post-baseline tumor assessment	0	0	0	0
Ongoing without an event	47 (19.9)	1 (12.5)	10 (16.9)	11 (16.4)
Probability of being event-free (95% CI) [1]				
at 3 months	0.923 (0.879, 0.951)	0.750 (0.315, 0.931)	0.982 (0.882, 0.998)	0.954 (0.864, 0.985)
at 6 months	0.817 (0.758, 0.864)	0.750 (0.315, 0.931)	0.898 (0.770, 0.956)	0.878 (0.759, 0.940)
at 9 months	0.658 (0.586, 0.719)	0.750 (0.315, 0.931)	0.575 (0.404, 0.713)	0.581 (0.419, 0.712)
at 12 months	0.543 (0.469, 0.610)	0.750 (0.315, 0.931)	0.354 (0.200, 0.511)	0.379 (0.228, 0.530)
at 15 months	0.444 (0.371, 0.515)	0.750 (0.315, 0.931)	0.303 (0.152, 0.470)	0.332 (0.180, 0.492)
at 18 months	0.365 (0.291, 0.439)	0.750 (0.315, 0.931)	0.303 (0.152, 0.470)	0.332 (0.180, 0.492)
at 21 months	0.321 (0.245, 0.399)	NE (NE, NE)	0.303 (0.152, 0.470)	0.332 (0.180, 0.492)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months)				
Quartiles (95% CI) [2]				
Q1	7.2 (6.2, 8.4)	NE (1.3, NE)	7.1 (6.9, 8.5)	7.1 (6.9, 8.5)
Median	12.8 (11.2, 15.9)	NE (1.5, NE)	10.1 (8.3, 13.7)	10.1 (8.3, 13.7)
Q3	32.9 (20.0, NE)	NE (NE, NE)	NE (11.4, NE)	NE (11.8, NE)
Stratified analysis [3]				
Comparison EC+mFOLFOX6 vs. each regimen				
Hazard Ratio [4]	-	1.34	0.87	0.93
95% CI [4]	-	0.318, 5.645	0.544, 1.386	0.594, 1.441
1-sided p-value [5]	-	-	0.2780138	0.3659451
2-sided p-value [5]	-	-	0.5560276	0.7318901

[1] CIs are derived using the log-log transformation with back transformation to untransformed scale.

[2] Based on the Brookmeyer and Crowley method.

[3] Stratified by ECOG PS by Randomization and Geographic Region by Randomization

[4] Hazard ratio based on Cox proportional hazards model; under proportional hazards.

hazard ratio < 1 indicates a reduction in hazard rate in favor of EC+mFOLFOX6.

[5] p-value from the log-rank test.

Abbreviations: BEV, Beva = bevacizumab; BICR = blinded independent central review; CI = confidence interval; EC = encorafenib + cetuximab; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; FOLFOXIRI = 5-fluorouracil/leucovorin (levo-leucovorin)/oxaliplatin/irinotecan; mFOLFOX6 = modified FOLFOX[5-fluorouracil/leucovorin (levo-leucovorin)/oxaliplatin]; NE = not estimable; PFS = progression-free survival; PS = Performance Status; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile.

表 2.5.4.6.1-9　BICR 判定による PFS（EC＋mFOLFOX6 群、mFOLFOX6、mFOLFOX6＋BEV 及び mFOLFOX6 併合との比較）（PFS 解析対象集団）

	EC+mFOLFOX6	mFOLFOX6	mFOLFOX6_Beva	mFOLFOX6併合群（mFOLFOX6 and mFOLFOX6_Beva）
	N = 236	N = 18	N = 97	N = 115
Participants with event, n (%)	122 (51.7)	13 (72.2)	58 (59.8)	71 (61.7)
Type of event, n (%)				
Progressive disease	105 (44.5)	10 (55.6)	46 (47.4)	56 (48.7)
Death	17 (7.2)	3 (16.7)	12 (12.4)	15 (13.0)
Participants censored, n (%)	114 (48.3)	5 (27.8)	39 (40.2)	44 (38.3)
Reason for censoring, n (%)				
No adequate baseline assessment	4 (1.7)	0	1 (1.0)	1 (0.9)
Start of new anti-cancer therapy	53 (22.5)	5 (27.8)	25 (25.8)	30 (26.1)
Event after >=2 missing or inadequate post-baseline assessments	4 (1.7)	0	2 (2.1)	2 (1.7)
Withdrawal of consent	5 (2.1)	0	4 (4.1)	4 (3.5)
Lost to follow-up	1 (0.4)	0	0	0
No adequate post-baseline tumor assessment	0	0	0	0
Ongoing without an event	47 (19.9)	0	7 (7.2)	7 (6.1)
Probability of being event-free (95% CI) [1]				
at 3 months	0.923 (0.879, 0.951)	0.587 (0.321, 0.780)	0.826 (0.728, 0.891)	0.786 (0.693, 0.854)
at 6 months	0.817 (0.758, 0.864)	0.367 (0.141, 0.599)	0.559 (0.443, 0.659)	0.528 (0.423, 0.622)
at 9 months	0.658 (0.586, 0.719)	0.275 (0.078, 0.521)	0.338 (0.229, 0.450)	0.325 (0.226, 0.428)
at 12 months	0.543 (0.469, 0.610)	0.138 (0.011, 0.420)	0.285 (0.182, 0.397)	0.262 (0.168, 0.365)
at 15 months	0.444 (0.371, 0.515)	NE (NE, NE)	0.199 (0.107, 0.311)	0.170 (0.090, 0.271)
at 18 months	0.365 (0.291, 0.439)	NE (NE, NE)	0.199 (0.107, 0.311)	0.170 (0.090, 0.271)
at 21 months	0.321 (0.245, 0.399)	NE (NE, NE)	0.149 (0.058, 0.281)	0.128 (0.049, 0.244)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months)				
Quartiles (95% CI) [2]				
Q1	7.2 (6.2, 8.4)	2.2 (1.6, 4.3)	4.1 (3.0, 5.4)	3.7 (2.7, 4.3)
Median	12.8 (11.2, 15.9)	4.3 (2.7, 11.0)	6.8 (5.7, 8.5)	6.7 (5.4, 8.3)
Q3	32.9 (20.0, NE)	11.0 (4.3, NE)	13.6 (8.6, NE)	12.4 (8.6, 19.7)
Stratified analysis [3]				
Comparison EC+mFOLFOX6 vs. each regimen				
Hazard Ratio [4]	-	0.25	0.45	0.42
95% CI [4]	-	0.130, 0.480	0.322, 0.619	0.306, 0.567
1-sided p-value [5]	-	0.0000040	0.0000004	<.0000001
2-sided p-value [5]	-	0.0000079	0.0000008	<.0000001

[1] CIs are derived using the log-log transformation with back transformation to untransformed scale.

[2] Based on the Brookmeyer and Crowley method.

[3] Stratified by ECOG PS by Randomization and Geographic Region by Randomization

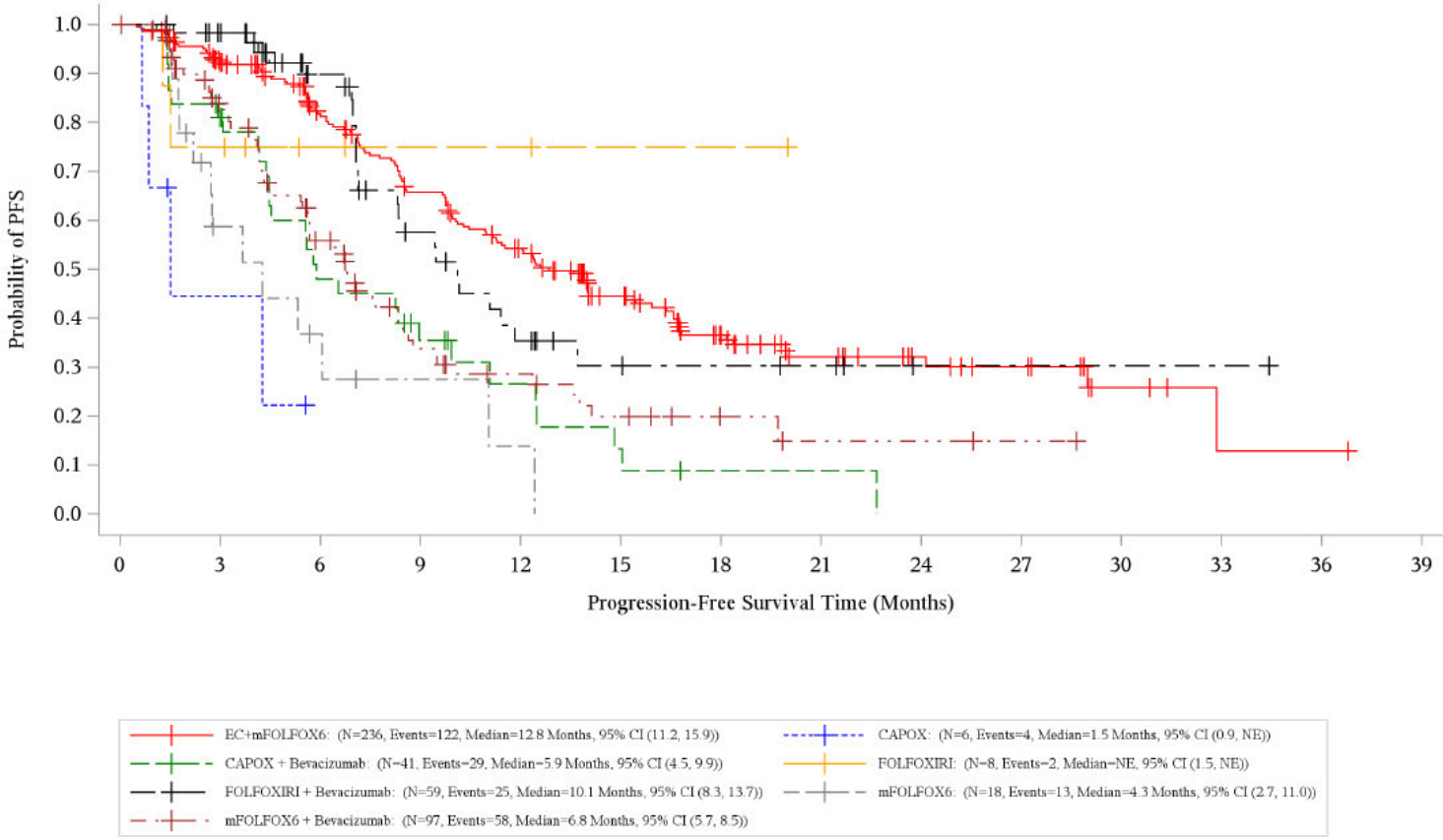
[4] Hazard ratio based on Cox proportional hazards model; under proportional hazards.

hazard ratio < 1 indicates a reduction in hazard rate in favor of EC+mFOLFOX6.

[5] p-value from the log-rank test.

Abbreviations: BEV, Beva = bevacizumab; BICR = blinded independent central review; CI = confidence interval; EC = encorafenib + cetuximab; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; mFOLFOX6 = modified FOLFOX[5-fluorouracil/leucovorin (levo-leucovorin)/oxaliplatin]; NE = not estimable; PFS = progression-free survival; PS = Performance Status; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile.

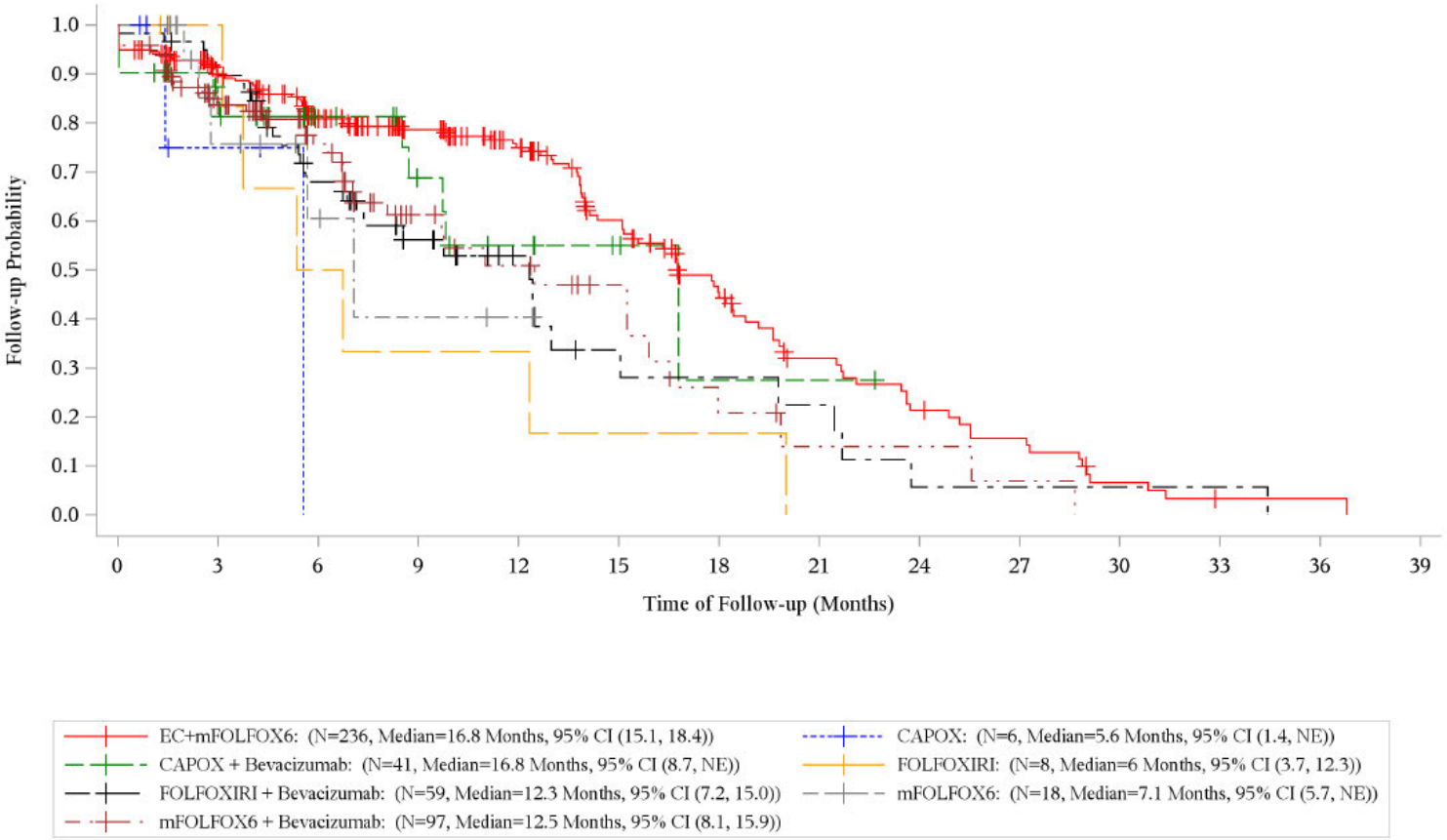
図 2.5.4.6.1-1　EC＋mFOLFOX6 群及び対照群の選択されたレジメン別の BICR 判定による PFS の Kaplan-Meier 曲線（PFS 解析対象集団）



CI based on the Brookmeyer and Crowley method.

Abbreviations: BICR = blinded independent central review; CAPOX = capecitabine/oxaliplatin; CI = confidence interval; EC = encorafenib + cetuximab; FOLFOXIRI = 5-fluorouracil/leucovorin (levo-leucovorin)/oxaliplatin/irinotecan; mFOLFOX6 = modified FOLFOX[5-fluorouracil/leucovorin (levo-leucovorin)/oxaliplatin]; NE = not estimable; PFS = progression-free survival.

図 2.5.4.6.1-2　EC＋mFOLFOX6 群及び対照群の選択されたレジメン別の PFS の観察期間の Kaplan-Meier 曲線（PFS 解析対象集団）



CI based on the Brookmeyer and Crowley method.

Abbreviations: CAPOX = capecitabine/oxaliplatin; CI = confidence interval; EC = encorafenib + cetuximab; FOLFOXIRI = 5-fluorouracil/leucovorin (levo-leucovorin)/oxaliplatin/irinotecan; mFOLFOX6 = modified FOLFOX[5-fluorouracil/leucovorin (levo-leucovorin)/oxaliplatin]; NE = not estimable; PFS = progression-free survival.

（3） OS（PFS 解析対象集団）

EC＋mFOLFOX6 群及び対照群の選択されたレジメン別の OS（PFS 解析対象集団）を表 2.5.4.6.1-10～表 2.5.4.6.1-12 に示す。また、OS の Kaplan-Meier 曲線及び OS 評価のための観察期間（無作為割付日から死亡又は最終生存確認日までの期間）をそれぞれ図 2.5.4.6.1-3 及び図 2.5.4.6.1-4 に示す。

CAPOX、CAPOX＋BEV 及び CAPOX 併合における OS 中央値は、それぞれ 8.0 カ月（95% CI：5.7, 9.6）、14.5 カ月（95% CI：11.2, 22.2）及び 13.6 カ月（95% CI：9.8, 21.8）であった。CAPOX、CAPOX＋BEV 及び CAPOX 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比は、それぞれ 0.11（95% CI：0.047, 0.274）、0.45（95% CI：0.290, 0.705）及び 0.39（95% CI：0.257, 0.588）であった。

FOLFOXIRI、FOLFOXIRI＋BEV 及び FOLFOXIRI 併合における OS 中央値は、それぞれ 21.2（95% CI：21.2, NE）、17.4 カ月（95% CI：14.3, 23.4）及び 19.2（95% CI：15.1, 23.4）であった。FOLFOXIRI、FOLFOXIRI＋BEV 及び FOLFOXIRI 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比は、それぞれ 2.15（95% CI：0.515, 8.971）、0.54（95% CI：0.357, 0.830）及び 0.65（95% CI：0.432, 0.970）であった。

mFOLFOX6、mFOLFOX6＋BEV 及び mFOLFOX6 併合における OS 中央値は、それぞれ 11.6 カ月（95% CI：7.5, 19.6）、14.7 カ月（95% CI：12.7, 17.6）及び 14.1 カ月（95% CI：12.6, 17.5）であった。mFOLFOX6、mFOLFOX6＋BEV 及び mFOLFOX6 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比は、それぞれ 0.41（95% CI：0.222, 0.746）、0.45（95% CI：0.323, 0.619）及び 0.44（95% CI：0.323, 0.598）であった。

EC＋mFOLFOX6 群及び対照群の各レジメン（CAPOX、CAPOX＋BEV、FOLFOXIRI、FOLFOXIRI＋BEV、mFOLFOX6 及び mFOLFOX6＋BEV）における OS 評価のための観察期間を reversed Kaplan-Meier 法を用いて推定した際の中央値は、それぞれ 21.8 カ月（95% CI：20.4, 23.4）、未達（95% CI：NE, NE）、23.8 カ月（95% CI：18.9, 29.1）、16 カ月（95% CI：15.5, NE）、21 カ月（95% CI：16.7, 24.7）、23.2 カ月（95% CI：14.1, NE）及び 22.2 カ月（95% CI：18.1, 26.3）であった。

表 2.5.4.6.1-10　OS（EC＋mFOLFOX6 群、CAPOX、CAPOX＋BEV 及び CAPOX 併合との比較）（PFS 解析対象集団）

	EC+mFOLFOX6	CAPOX	CAPOX_Beva	CAPOX併合群（CAPOX and CAPOX_Beva）
	N = 236	N = 6	N = 41	N = 47
Participants with event, n (%)	94 (39.8)	6 (100.0)	27 (65.9)	33 (70.2)
Death due to COVID-19	1 (0.4)	0	0	0
Participants censored, n (%)	142 (60.2)	0	14 (34.1)	14 (29.8)
Reason for censoring, n (%)				
Withdrawal of consent	8 (3.4)	0	0	0
Lost to follow-up [1]	2 (0.8)	0	1 (2.4)	1 (2.1)
Alive	132 (55.9)	0	13 (31.7)	13 (27.7)
Probability of being event-free (95% CI) [2]				
at 6 months	0.931 (0.890, 0.957)	0.667 (0.195, 0.904)	0.851 (0.698, 0.930)	0.827 (0.684, 0.910)
at 12 months	0.801 (0.744, 0.847)	0.167 (0.008, 0.517)	0.626 (0.458, 0.755)	0.566 (0.412, 0.694)
at 18 months	0.687 (0.621, 0.744)	NE (NE, NE)	0.432 (0.273, 0.581)	0.373 (0.233, 0.514)
at 24 months	0.520 (0.439, 0.594)	NE (NE, NE)	0.269 (0.126, 0.435)	0.233 (0.109, 0.383)
at 30 months	0.500 (0.414, 0.580)	NE (NE, NE)	0.180 (0.046, 0.383)	0.155 (0.041, 0.338)
at 36 months	0.471 (0.372, 0.563)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months)				
Quartiles (95% CI) [3]				
Q1	14.7 (11.9, 17.9)	5.7 (0.7, 9.4)	8.8 (4.4, 13.4)	6.9 (4.4, 11.0)
Median	30.3 (21.7, NE)	8.0 (5.7, 9.6)	14.5 (11.2, 22.2)	13.6 (9.8, 21.8)
Q3	NE (NE, NE)	9.6 (6.7, NE)	26.8 (21.8, NE)	23.8 (15.3, NE)
Stratified analysis [4]				
Comparison EC+mFOLFOX6 vs. each regimen				
Hazard Ratio [5]	-	0.11	0.45	0.39
95% CI [5]	-	0.047, 0.274	0.290, 0.705	0.257, 0.588
1-sided p-value [6]	-	<.0000001	0.0001827	0.0000019
2-sided p-value [6]	-	<.0000001	0.0003655	0.0000038

[1] Includes participants deemed to be lost to follow-up by the Investigator

[2] CIs are derived using the log-log transformation with back transformation to untransformed scale.

[3] Based on the Brookmeyer and Crowley method.

[4] Stratified by ECOG PS by Randomization and Geographic Region by Randomization

[5] Hazard ratio based on Cox proportional hazards model; under proportional hazards, hazard ratio < 1 indicates a reduction in hazard rate in favor of EC+mFOLFOX6.

[6] p-value from the log-rank test

Abbreviations: BEV, Beva = bevacizumab; CAPOX = capecitabine/oxaliplatin; CI = confidence interval; COVID-19 = coronavirus disease 2019; EC = encorafenib + cetuximab; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; mFOLFOX6 = modified FOLFOX[5-fluorouracil/leucovorin (levo-leucovorin)/oxaliplatin]; NE = not estimable; OS = overall survival; PFS = progression-free survival; PS = Performance Status; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile.

表 2.5.4.6.1-11　OS（EC＋mFOLFOX6 群、FOLFOXIRI、FOLFOXIRI＋BEV 及び FOLFOXIRI 併合との比較）（PFS 解析対象集団）

	EC+mFOLFOX6	FOLFOXIRI	FOLFOXIRI_Beva	FOLFOXIRI併合群（FOLFOXIRI and FOLFOXIRI_Beva）
	N = 236	N = 8	N = 59	N = 67
Participants with event, n (%)	94 (39.8)	2 (25.0)	32 (54.2)	34 (50.7)
Death due to COVID-19	1 (0.4)	0	0	0
Participants censored, n (%)	142 (60.2)	6 (75.0)	27 (45.8)	33 (49.3)
Reason for censoring, n (%)				
Withdrawal of consent	8 (3.4)	0	5 (8.5)	5 (7.5)
Lost to follow-up [1]	2 (0.8)	0	0	0
Alive	132 (55.9)	6 (75.0)	22 (37.3)	28 (41.8)
Probability of being event-free (95% CI) [2]				
at 6 months	0.931 (0.890, 0.957)	1.000 (1.000, 1.000)	1.000 (1.000, 1.000)	1.000 (1.000, 1.000)
at 12 months	0.801 (0.744, 0.847)	0.875 (0.387, 0.981)	0.802 (0.671, 0.885)	0.811 (0.691, 0.888)
at 18 months	0.687 (0.621, 0.744)	0.875 (0.387, 0.981)	0.460 (0.309, 0.599)	0.511 (0.365, 0.639)
at 24 months	0.520 (0.439, 0.594)	0.438 (0.011, 0.861)	0.296 (0.147, 0.461)	0.322 (0.172, 0.483)
at 30 months	0.500 (0.414, 0.580)	0.438 (0.011, 0.861)	0.185 (0.060, 0.365)	0.221 (0.086, 0.394)
at 36 months	0.471 (0.372, 0.563)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months)				
Quartiles (95% CI) [3]				
Q1	14.7 (11.9, 17.9)	21.2 (6.9, NE)	12.7 (11.1, 14.6)	13.2 (11.4, 15.1)
Median	30.3 (21.7, NE)	21.2 (21.2, NE)	17.4 (14.3, 23.4)	19.2 (15.1, 23.4)
Q3	NE (NE, NE)	NE (21.2, NE)	24.6 (21.7, NE)	25.2 (22.9, NE)
Stratified analysis [4]				
Comparison EC+mFOLFOX6 vs. each regimen				
Hazard Ratio [5]	-	2.15	0.54	0.65
95% CI [5]	-	0.515, 8.971	0.357, 0.830	0.432, 0.970
1-sided p-value [6]	-	-	0.0021143	0.0169930
2-sided p-value [6]	-	-	0.0042287	0.0339861

[1] Includes participants deemed to be lost to follow-up by the Investigator

[2] CIs are derived using the log-log transformation with back transformation to untransformed scale.

[3] Based on the Brookmeyer and Crowley method.

[4] Stratified by ECOG PS by Randomization and Geographic Region by Randomization

[5] Hazard ratio based on Cox proportional hazards model; under proportional hazards, hazard ratio < 1 indicates a reduction in hazard rate in favor of EC+mFOLFOX6.

[6] p-value from the log-rank test

Abbreviations: BEV, Beva = bevacizumab; CI = confidence interval; COVID-19 = coronavirus disease 2019; EC = encorafenib + cetuximab; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; FOLFOXIRI = 5-fluorouracil/leucovorin (levo-leucovorin)/oxaliplatin/irinotecan; mFOLFOX6 = modified FOLFOX[5-fluorouracil/leucovorin (levo-leucovorin)/oxaliplatin]; NE = not estimable; OS = overall survival; PFS = progression-free survival; PS = Performance Status; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile.

表 2.5.4.6.1-12　OS（EC＋mFOLFOX6 群、mFOLFOX6、mFOLFOX6＋BEV 及び mFOLFOX6 併合との比較）（PFS 解析対象集団）

	EC+mFOLFOX6	mFOLFOX6	mFOLFOX6_Beva	mFOLFOX6併合群（mFOLFOX6 and mFOLFOX6_Beva）
	N = 236	N = 18	N = 97	N = 115
Participants with event, n (%)	94 (39.8)	13 (72.2)	62 (63.9)	75 (65.2)
Death due to COVID-19	1 (0.4)	0	0	0
Participants censored, n (%)	142 (60.2)	5 (27.8)	35 (36.1)	40 (34.8)
Reason for censoring, n (%)				
Withdrawal of consent	8 (3.4)	0	6 (6.2)	6 (5.2)
Lost to follow-up [1]	2 (0.8)	0	0	0
Alive	132 (55.9)	5 (27.8)	29 (29.9)	34 (29.6)
Probability of being event-free (95% CI) [2]				
at 6 months	0.931 (0.890, 0.957)	0.778 (0.511, 0.910)	0.844 (0.754, 0.903)	0.833 (0.751, 0.890)
at 12 months	0.801 (0.744, 0.847)	0.389 (0.175, 0.600)	0.647 (0.541, 0.735)	0.604 (0.507, 0.688)
at 18 months	0.687 (0.621, 0.744)	0.311 (0.114, 0.534)	0.389 (0.283, 0.494)	0.374 (0.278, 0.470)
at 24 months	0.520 (0.439, 0.594)	0.233 (0.065, 0.462)	0.274 (0.172, 0.385)	0.266 (0.175, 0.366)
at 30 months	0.500 (0.414, 0.580)	NE (NE, NE)	0.192 (0.097, 0.311)	0.194 (0.106, 0.302)
at 36 months	0.471 (0.372, 0.563)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months)				
Quartiles (95% CI) [3]				
Q1	14.7 (11.9, 17.9)	6.0 (3.7, 11.3)	8.4 (6.2, 11.9)	8.1 (6.2, 10.3)
Median	30.3 (21.7, NE)	11.6 (7.5, 19.6)	14.7 (12.7, 17.6)	14.1 (12.6, 17.5)
Q3	NE (NE, NE)	19.6 (11.9, NE)	24.0 (19.5, NE)	24.0 (19.5, NE)
Stratified analysis [4]				
Comparison EC+mFOLFOX6 vs. each regimen				
Hazard Ratio [5]	-	0.41	0.45	0.44
95% CI [5]	-	0.222, 0.746	0.323, 0.619	0.323, 0.598
1-sided p-value [6]	-	0.0013761	0.0000003	<.0000001
2-sided p-value [6]	-	0.0027522	0.0000007	<.0000001

[1] Includes participants deemed to be lost to follow-up by the Investigator

[2] CIs are derived using the log-log transformation with back transformation to untransformed scale.

[3] Based on the Brookmeyer and Crowley method.

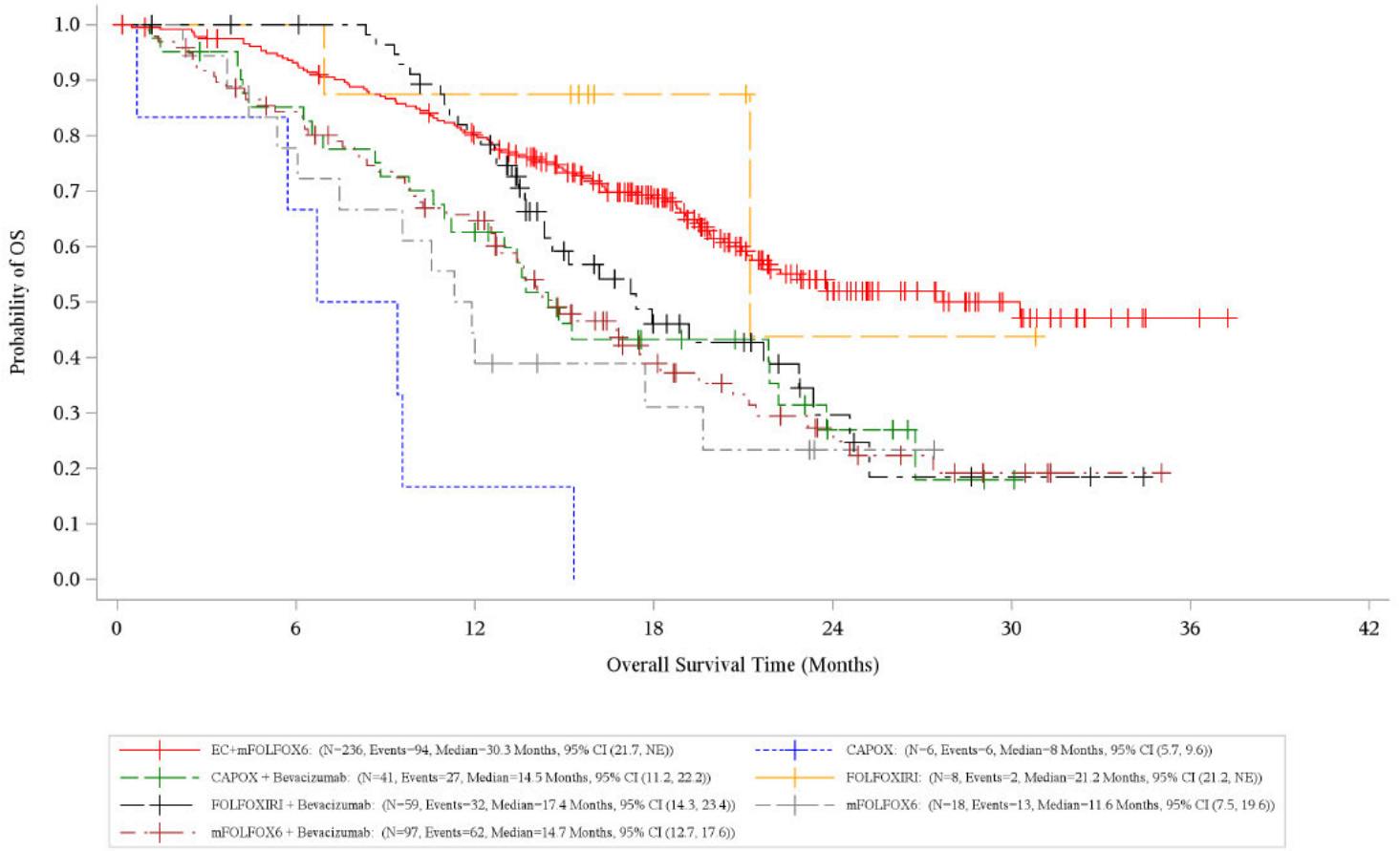
[4] Stratified by ECOG PS by Randomization and Geographic Region by Randomization

[5] Hazard ratio based on Cox proportional hazards model; under proportional hazards,
hazard ratio < 1 indicates a reduction in hazard rate in favor of EC+mFOLFOX6.

[6] p-value from the log-rank test

Abbreviations: BEV, Beva = bevacizumab; CI = confidence interval; COVID-19 = coronavirus disease 2019; EC = encorafenib + cetuximab; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; mFOLFOX6 = modified FOLFOX[5-fluorouracil/leucovorin (levo-leucovorin)/oxaliplatin]; NE = not estimable; OS = overall survival; PFS = progression-free survival; PS = Performance Status; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile.

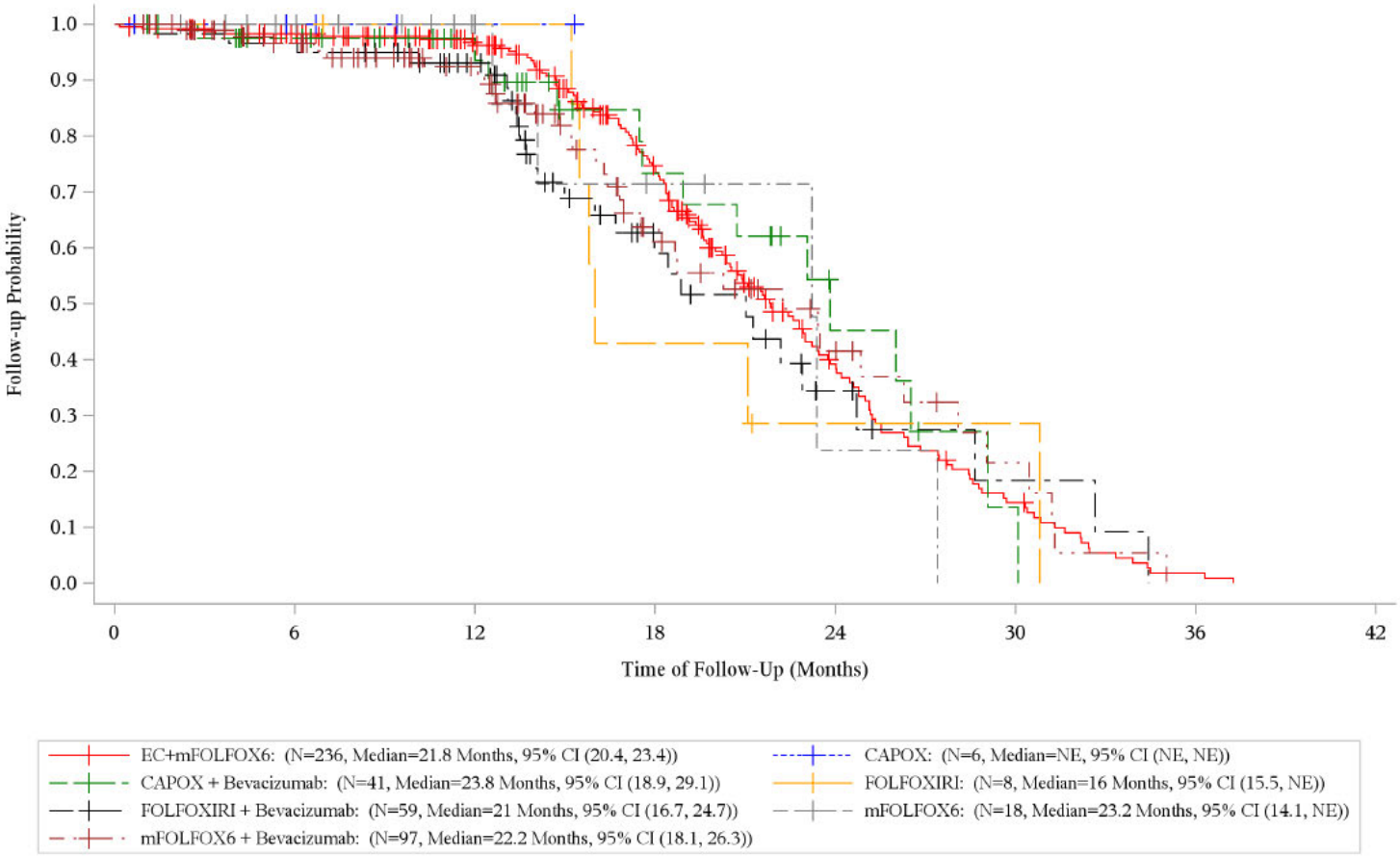
図 2.5.4.6.1-3　EC＋mFOLFOX6 群及び対照群の選択されたレジメン別の OS の Kaplan-Meier 曲線（PFS 解析対象集団）



CI based on the Brookmeyer and Crowley method.

Abbreviations: CAPOX = capecitabine/oxaliplatin; CI = confidence interval; EC = encorafenib + cetuximab; FOLFOXIRI = 5-fluorouracil/leucovorin (levo-leucovorin)/oxaliplatin/irinotecan; mFOLFOX6 = modified FOLFOX[5-fluorouracil/leucovorin (levo-leucovorin)/oxaliplatin]; NE = not estimable; OS = overall survival; PFS = progression-free survival.

図 2.5.4.6.1-4　EC＋mFOLFOX6 群及び対照群の選択されたレジメン別の OS の観察期間の Kaplan-Meier 曲線（PFS 解析対象集団）



CI based on the Brookmeyer and Crowley method.

Abbreviations: CAPOX = capecitabine/oxaliplatin; CI = confidence interval; EC = encorafenib + cetuximab; FOLFOXIRI = 5-fluorouracil/leucovorin (levo-leucovorin)/oxaliplatin/irinotecan; mFOLFOX6 = modified FOLFOX[5-fluorouracil/leucovorin (levo-leucovorin)/oxaliplatin]; NE = not estimable; OS = overall survival; PFS = progression-free survival.

2.5.4.6.2　患者背景の偏りを考慮した追加解析

03 試験の P3 パートにおける対照群の選択されたレジメン別の BICR 判定による ORR、BICR 判定による PFS 及び OS は 2.5.4.6.1 に示したとおりであり、EC＋mFOLFOX6 群は対照群の選択された各レジメンに対して良好な結果を示したものの、各評価項目において対照群の選択された各レジメン間に数値上の差が一部認められたことから、EC＋mFOLFOX6 群及び対照群の選択された各レジメンにおける有効性をより詳細に比較検討するために、患者背景の偏りを考慮した追加解析を行った。

2.5.4.6.2.1　患者背景（ORR 解析対象集団）

03 試験の P3 パートにおける EC＋mFOLFOX6 群及び対照群の選択されたレジメン別（CAPOX、CAPOX＋BEV、FOLFOXIRI、FOLFOXIRI＋BEV、mFOLFOX6、及び mFOLFOX6＋BEV）の患者背景（ORR 解析対象集団）について、表 2.5.4.6.2.1-1～表 2.5.4.6.2.1-6 に示した。なお、対照群の選択されたレジメンのうち、EC＋mFOLFOX6 群（110 例）との患者背景の比較は、CAPOX＋BEV（23 例）、CAPOX 併合（28 例）、FOLFOXIRI＋BEV（22 例）、FOLFOXIRI 併合（24 例）、mFOLFOX6＋BEV（44 例）、mFOLFOX6 併合（51 例）についてそれぞれ行い、被験者数が限られていたレジメン［CAPOX（5 例）、FOLFOXIRI（2 例）及び mFOLFOX6（7 例）］については表への数値の提示にとどめた。

患者背景因子のうち、03 試験の対象患者である mCRC における予後因子として、ECOG PS[28)～30)]、年齢[29) 31)]、腫瘍占居部位[32) 33)]、原発巣切除の有無[34) 35)]、転移臓器数[31)]及び CRP[30) 36)]などが報告されている。対照群の選択されたレジメン（各 BEV 併用レジメン及び各レジメンの併合）において、予後因子として知られる患者背景因子のうち、EC＋mFOLFOX6 群と比較して 10%以上の差を認めた患者背景因子は、それぞれ下記のとおりであった。なお、性別（Gender）は予後因子として報告されていないこと、人種（Race）、民族（Ethnicity）及び民族区分（Racial Designation）は 03 試験の P3 パートにおける割付因子である地域（米国／カナダ、欧州、及びその他の地域）と重複した解析となる可能性を考慮し、地域を代替因子として使用したことから、10%以上の差を認めたとしても示していない。また、腫瘍部位（Body Site）についても 10%以上の差を認めたとしても、腫瘍占居部位（Side of Tumor）にて代用可能と考え、示していない。加えて、初診時からの期間（Time Since Initial Diagnosis）及び再発／転移からの期間（Time Since Recurrence/Metastatic）は割合での比較が困難であること、中央値での比較では大きな差異が認められなかったことから、示していない。

CAPOX＋BEV において、EC＋mFOLFOX6 群と比較して 10%以上の差が認められた患者背景因子は、年齢［18～65 歳未満（EC＋mFOLFOX6 群：58.2%、CAPOX＋BEV：47.8%）、以

下同順、65 歳以上（41.8%、52.2%）］、腫瘍占居部位［左側（39.1%、52.2%）、右側（60.9%、47.8%）］、ECOG PS［0（50.9%、43.5%）、1（46.4%、56.5%）］及び CRP［10 mg/L 以下（56.4%、78.3%）、10 mg/L 超（39.1%、17.4%）］であった。

CAPOX 併合において、EC＋mFOLFOX6 群と比較して 10%以上の差が認められた患者背景因子は、年齢［18～65 歳未満（EC＋mFOLFOX6 群：58.2%、CAPOX 併合：46.4%）、以下同順、65 歳以上（41.8%、53.6%）］、腫瘍占居部位［左側（39.1%、50.0%）、右側（60.9%、50.0%）］及び CRP［10 mg/L 以下（56.4%、71.4%）、10 mg/L 超（39.1%、25.0%）］であった。

FOLFOXIRI＋BEV において、EC＋mFOLFOX6 群と比較して 10%以上の差が認められた患者背景因子は、年齢［18～65 歳未満（EC＋mFOLFOX6 群：58.2%、FOLFOXIRI+BEV：77.3%）、以下同順、65 歳以上（41.8%、22.7%）］、腫瘍占居部位［左側（39.1%、54.5%）、右側（60.9%、45.5%）］、原発巣切除の有無［完全切除（55.5%、45.5%）、部分切除（6.4%、4.5%）、非切除（38.2%、50.0%）］、転移臓器数［2 以下（52.7%、40.9%）、3 以上（47.3%、59.1%）］、ECOG PS［0（50.9%、77.3%）、1（46.4%、22.7%）］及び CRP［10 mg/L 以下（56.4%、45.5%）、10 mg/L 超（39.1%、54.5%）］であった。

FOLFOXIRI 併合において、EC＋mFOLFOX6 群と比較して 10%以上の差が認められた患者背景因子は、年齢［18～65 歳未満（EC＋mFOLFOX6 群：58.2%、FOLFOXIRI 併合：70.8%）、以下同順、65 歳以上（41.8%、29.2%）］、腫瘍占居部位［左側（39.1%、50.0%）、右側（60.9%、50.0%）］、原発巣切除の有無［完全切除（55.5%、45.8%）、部分切除（6.4%、4.2%）、非切除（38.2%、50.0%）］、転移臓器数［2 以下（52.7%、41.7%）、3 以上（47.3%、58.3%）］、ECOG PS［0（50.9%、70.8%）、1（46.4%、29.2%）］及び CRP［10 mg/L 以下（56.4%、45.8%）、10 mg/L 超（39.1%、54.2%）］であった。

mFOLFOX6＋BEV において、EC＋mFOLFOX6 群と比較して 10%以上の差が認められた患者背景因子は、ECOG PS［0（EC＋mFOLFOX6 群：50.9%、mFOLFOX6＋BEV：43.2%）、以下同順、1（46.4%、56.8%）］及び CRP［10 mg/L 以下（56.4%、45.5%）、10 mg/L 超（39.1%、52.3%）］であった。

mFOLFOX6 併合において、EC＋mFOLFOX6 群と比較して 10%以上の差が認められた患者背景因子は、原発巣切除の有無［完全切除（EC＋mFOLFOX6 群：55.5%、mFOLFOX6 併合：45.1%）、以下同順、部分切除（6.4%、5.9%）、非切除（38.2%、49.0%）］及び ECOG PS［0（50.9%、43.1%）、1（46.4%、56.9%）］であった。

表 2.5.4.6.2.1-1　人口統計学的特性（EC＋mFOLFOX6 群、CAPOX、CAPOX＋BEV 及び CAPOX 併合との比較）（ORR 解析対象集団）

	EC+mFOLFOX6	CAPOX	CAPOX＋BEV	CAPOX併合（CAPOX and CAPOX＋BEV）
	N = 110	N = 5	N = 23	N = 28
Age (Years), n (%)				
< 18	0	0	0	0
18 - < 65	64 (58.2)	2 (40.0)	11 (47.8)	13 (46.4)
>= 65	46 (41.8)	3 (60.0)	12 (52.2)	15 (53.6)
>=75	8 (7.3)	1 (20.0)	3 (13.0)	4 (14.3)
Median (range)	63.00 (28, 81)	66.00 (45, 81)	67.00 (33, 84)	66.50 (33, 84)
Mean (SD)	59.92 (12.41)	61.60 (14.66)	63.22 (12.04)	62.93 (12.26)
Gender, n (%)				
Male	57 (51.8)	2 (40.0)	9 (39.1)	11 (39.3)
Female	53 (48.2)	3 (60.0)	14 (60.9)	17 (60.7)
Race, n (%)				
Black or African American	0	0	0	0
American Indian or Alaska Native	0	0	0	0
Asian	44 (40.0)	1 (20.0)	13 (56.5)	14 (50.0)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0	0
White	66 (60.0)	4 (80.0)	10 (43.5)	14 (50.0)
Other	0	0	0	0
Not reported	0	0	0	0
Multiracial	0	0	0	0
Ethnicity, n (%)				
Hispanic or Latino	15 (13.6)	0	3 (13.0)	3 (10.7)
Not Hispanic or Latino	89 (80.9)	5 (100.0)	20 (87.0)	25 (89.3)
Not reported	6 (5.5)	0	0	0
Racial Designation, n (%)				
Japanese	14 (12.7)	1 (20.0)	3 (13.0)	4 (14.3)
Korean	8 (7.3)	0	0	0
Chinese	20 (18.2)	0	10 (43.5)	10 (35.7)
Other	64 (58.2)	4 (80.0)	9 (39.1)	13 (46.4)
Missing	4 (3.6)	0	1 (4.3)	1 (3.6)

Age at Screening (years) as reported on CRF.
The denominator to calculate percentages is N, the number of participants in the each analysis set within each treatment group.

Abbreviations: BEV = bevacizumab; CAPOX = capecitabine/oxaliplatin; CRF = case report form; EC = encorafenib + cetuximab; mFOLFOX6 = modified FOLFOX [5-fluorouracil/leucovorin (levo-leucovorin)/oxaliplatin]; ORR = objective response rate; SD = standard deviation.

表 2.5.4.6.2.1-2　ベースライン時の疾患特性（EC＋mFOLFOX6 群、CAPOX、CAPOX＋BEV 及び CAPOX 併合との比較）（ORR 解析対象集団）

Category	EC+mFOLFOX6 N = 110	CAPOX N = 5	CAPOX＋BEV N = 23	CAPOX併合（CAPOX and CAPOX＋BEV） N = 28
Body Site, n (%)				
Colon, Ascending	31 (28.2)	2 (40.0)	7 (30.4)	9 (32.1)
Colon, Descending	8 (7.3)	0	1 (4.3)	1 (3.6)
Colon, Rectosigmoid	10 (9.1)	0	4 (17.4)	4 (14.3)
Colon, Sigmoid	12 (10.9)	1 (20.0)	3 (13.0)	4 (14.3)
Colon, Transverse	22 (20.0)	1 (20.0)	1 (4.3)	2 (7.1)
Colon, Hepatic Flexure	4 (3.6)	0	2 (8.7)	2 (7.1)
Colon, Splenic Flexure	1 (0.9)	0	0	0
Rectum	12 (10.9)	1 (20.0)	4 (17.4)	5 (17.9)
Cecum	10 (9.1)	0	1 (4.3)	1 (3.6)
Side of Tumor, n (%)				
Left	43 (39.1)	2 (40.0)	12 (52.2)	14 (50.0)
Right	67 (60.9)	3 (60.0)	11 (47.8)	14 (50.0)
Stage at Initial Diagnosis, n (%)				
Stage I	0	0	0	0
Stage II	7 (6.4)	1 (20.0)	1 (4.3)	2 (7.1)
Stage III	19 (17.3)	1 (20.0)	3 (13.0)	4 (14.3)
Stage IV	84 (76.4)	3 (60.0)	19 (82.6)	22 (78.6)
Primary Tumor Resection, n (%)				
Completely Resected	61 (55.5)	2 (40.0)	13 (56.5)	15 (53.6)
Partially Resected	7 (6.4)	0	1 (4.3)	1 (3.6)
No Resection	42 (38.2)	3 (60.0)	9 (39.1)	12 (42.9)
Number of Organs Involved, n (%)				
<= 2	58 (52.7)	2 (40.0)	12 (52.2)	14 (50.0)
>= 3	52 (47.3)	3 (60.0)	11 (47.8)	14 (50.0)
Presence of Liver Metastases, n (%)				
Yes	69 (62.7)	3 (60.0)	14 (60.9)	17 (60.7)
No	41 (37.3)	2 (40.0)	9 (39.1)	11 (39.3)
Time Since Initial Diagnosis (months)				
Median (Range)	1.95 (0, 75)	2.99 (1, 8)	1.77 (1, 109)	2.18 (1, 109)
Mean (SD)	7.84 (14.20)	3.40 (2.52)	12.99 (28.91)	11.28 (26.38)
Time Since Recurrence/Metastatic (months)				
Median (Range)	1.51 (0, 40)	1.84 (1, 5)	1.54 (1, 7)	1.58 (1, 7)
Mean (SD)	2.45 (4.60)	2.39 (1.42)	1.82 (1.31)	1.92 (1.32)
ECOG PS at Baseline, n (%)				
0	56 (50.9)	3 (60.0)	10 (43.5)	13 (46.4)
1	51 (46.4)	2 (40.0)	13 (56.5)	15 (53.6)
Missing	3 (2.7)	0	0	0

Number of organs and presence of liver metastases are based on BICR data for Ph3 and Investigator data for SLI.
Local testing can be performed by tumor or blood-based assays.
MSI status of MSS/pMMR includes MSI-L.

表 2.5.4.6.2.1-2　ベースライン時の疾患特性（EC＋mFOLFOX6 群、CAPOX、CAPOX＋BEV 及び CAPOX 併合との比較）（ORR 解析対象集団）（続き）

Category	EC+mFOLFOX6 N = 110	CAPOX N = 5	CAPOX＋BEV N = 23	CAPOX併合（CAPOX and CAPOX＋BEV） N = 28
BRAF V600E Status, Tumor Tissue (Central), n (%)				
Detected	104 (94.5)	5 (100.0)	23 (100.0)	28 (100.0)
Indeterminate	0	0	0	0
Not Detected	3 (2.7)	0	0	0
Not Available	3 (2.7)	0	0	0
BRAF V600E Status (Local), n (%)				
Detected	102 (92.7)	5 (100.0)	20 (87.0)	25 (89.3)
Not Detected	0	0	0	0
Not Available	8 (7.3)	0	3 (13.0)	3 (10.7)
KRAS Mutation Status (Local), n (%)				
Indeterminate	0	0	1 (4.3)	1 (3.6)
Not Detected	107 (97.3)	5 (100.0)	22 (95.7)	27 (96.4)
Not Available	3 (2.7)	0	0	0
NRAS Mutation Status (local), n (%)				
Detected	0	0	0	0
Not Detected	107 (97.3)	5 (100.0)	23 (100.0)	28 (100.0)
Not Available	3 (2.7)	0	0	0
MSI/MMR Status (local), n (%)				
MSI-H/dMMR	0	0	0	0
MSS/pMMR	105 (95.5)	4 (80.0)	23 (100.0)	27 (96.4)
Not Available	5 (4.5)	1 (20.0)	0	1 (3.6)
CEA at Baseline (ug/L), n (%)				
<= 5 ug/L	31 (28.2)	1 (20.0)	7 (30.4)	8 (28.6)
> 5 ug/L	75 (68.2)	4 (80.0)	15 (65.2)	19 (67.9)
Missing	4 (3.6)	0	1 (4.3)	1 (3.6)
Median (Range)	12.80 (1, 6236)	28.40 (2, 381)	16.42 (1, 531)	17.13 (1, 531)
Mean (SD)	212.2 (772.3)	122.1 (162.2)	47.9 (111.6)	61.6 (122.3)
CRP at Baseline (mg/L), n (%)				
<= 10 mg/L	62 (56.4)	2 (40.0)	18 (78.3)	20 (71.4)
> 10 mg/L	43 (39.1)	3 (60.0)	4 (17.4)	7 (25.0)
Missing	5 (4.5)	0	1 (4.3)	1 (3.6)
Median (Range)	7.70 (0, 209)	26.40 (1, 108)	3.45 (0, 80)	4.50 (0, 108)
Mean (SD)	28.01 (44.14)	42.38 (46.17)	8.78 (16.75)	15.00 (27.04)

Number of organs and presence of liver metastases are based on BICR data for Ph3 and Investigator data for SLI.
Local testing can be performed by tumor or blood-based assays.
MSI status of MSS/pMMR includes MSI-L.
The last assessment prior to date of first dose of study intervention for ECOG and biomarker endpoints was used as baseline.

Abbreviations: BEV = bevacizumab; BICR = blinded independent central review; BRAF = B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase; CAPOX = capecitabine/oxaliplatin; CEA = carcinoembryonic antigen; CRP = C-reactive protein; dMMR = deficient mismatch repair; EC = encorafenib + cetuximab; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; KRAS = Kirsten rat sarcoma viral oncogene homologue; mFOLFOX6 = modified FOLFOX [5-fluorouracil/leucovorin (levo-leucovorin)/oxaliplatin]; MMR = mismatch repair; MSI = microsatellite instability; MSI-H = microsatellite instability-high; MSI-L = microsatellite instability-low; MSS = microsatellite stable; NRAS = neuroblastoma rat sarcoma viral oncogene homologue; ORR = objective response rate; Ph3 (P3) = Phase 3; pMMR = proficient mismatch repair; PS = Performance Status; SD = standard deviation; SLI = Safety Lead-in.

表 2.5.4.6.2.1-3　人口統計学的特性（EC＋mFOLFOX6 群、FOLFOXIRI、FOLFOXIRI＋BEV 及び FOLFOXIRI 併合との比較）（ORR 解析対象集団）

	EC+mFOLFOX6	FOLFOXIRI	FOLFOXIRI＋BEV	FOLFOXIRI併合（FOLFOXIRI and FOLFOXIRI＋BEV）
	N = 110	N = 2	N = 22	N = 24
Age (Years), n (%)				
< 18	0	0	0	0
18 - < 65	64 (58.2)	0	17 (77.3)	17 (70.8)
>= 65	46 (41.8)	2 (100.0)	5 (22.7)	7 (29.2)
>=75	8 (7.3)	0	0	0
Median (range)	63.00 (28, 81)	67.50 (66, 69)	54.00 (34, 74)	54.50 (34, 74)
Mean (SD)	59.92 (12.41)	67.50 (2.12)	52.09 (12.56)	53.38 (12.78)
Gender, n (%)				
Male	57 (51.8)	0	11 (50.0)	11 (45.8)
Female	53 (48.2)	2 (100.0)	11 (50.0)	13 (54.2)
Race, n (%)				
Black or African American	0	0	0	0
American Indian or Alaska Native	0	0	0	0
Asian	44 (40.0)	1 (50.0)	10 (45.5)	11 (45.8)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0	0
White	66 (60.0)	1 (50.0)	12 (54.5)	13 (54.2)
Other	0	0	0	0
Not reported	0	0	0	0
Multiracial	0	0	0	0
Ethnicity, n (%)				
Hispanic or Latino	15 (13.6)	0	0	0
Not Hispanic or Latino	89 (80.9)	2 (100.0)	21 (95.5)	23 (95.8)
Not reported	6 (5.5)	0	1 (4.5)	1 (4.2)
Racial Designation, n (%)				
Japanese	14 (12.7)	0	2 (9.1)	2 (8.3)
Korean	8 (7.3)	1 (50.0)	0	1 (4.2)
Chinese	20 (18.2)	0	7 (31.8)	7 (29.2)
Other	64 (58.2)	1 (50.0)	11 (50.0)	12 (50.0)
Missing	4 (3.6)	0	2 (9.1)	2 (8.3)

Age at Screening (years) as reported on CRF.
The denominator to calculate percentages is N, the number of participants in the each analysis set within each treatment group.
Abbreviations: BEV = bevacizumab; CRF = case report form; EC = encorafenib + cetuximab; FOLFOXIRI = 5-fluorouracil/leucovorin (levo-leucovorin)/oxaliplatin/irinotecan; mFOLFOX6 = modified FOLFOX [5-fluorouracil/leucovorin (levo-leucovorin)/oxaliplatin]; ORR = objective response rate; SD = standard deviation.

表 2.5.4.6.2.1-4　ベースライン時の疾患特性（EC＋mFOLFOX6 群、FOLFOXIRI、FOLFOXIRI＋BEV 及び FOLFOXIRI 併合との比較）（ORR 解析対象集団）

Category	EC+mFOLFOX6 N = 110	FOLFOXIRI N = 2	FOLFOXIRI＋BEV N = 22	FOLFOXIRI併合（FOLFOXIRI and FOLFOXIRI＋BEV） N = 24
Body Site, n (%)				
Colon, Ascending	31 (28.2)	1 (50.0)	2 (9.1)	3 (12.5)
Colon, Descending	8 (7.3)	0	3 (13.6)	3 (12.5)
Colon, Rectosigmoid	10 (9.1)	0	3 (13.6)	3 (12.5)
Colon, Sigmoid	12 (10.9)	0	2 (9.1)	2 (8.3)
Colon, Transverse	22 (20.0)	1 (50.0)	3 (13.6)	4 (16.7)
Colon, Hepatic Flexure	4 (3.6)	0	5 (22.7)	5 (20.8)
Colon, Splenic Flexure	1 (0.9)	0	2 (9.1)	2 (8.3)
Rectum	12 (10.9)	0	2 (9.1)	2 (8.3)
Cecum	10 (9.1)	0	0	0
Side of Tumor, n (%)				
Left	43 (39.1)	0	12 (54.5)	12 (50.0)
Right	67 (60.9)	2 (100.0)	10 (45.5)	12 (50.0)
Stage at Initial Diagnosis, n (%)				
Stage I	0	0	0	0
Stage II	7 (6.4)	0	1 (4.5)	1 (4.2)
Stage III	19 (17.3)	1 (50.0)	3 (13.6)	4 (16.7)
Stage IV	84 (76.4)	1 (50.0)	18 (81.8)	19 (79.2)
Primary Tumor Resection, n (%)				
Completely Resected	61 (55.5)	1 (50.0)	10 (45.5)	11 (45.8)
Partially Resected	7 (6.4)	0	1 (4.5)	1 (4.2)
No Resection	42 (38.2)	1 (50.0)	11 (50.0)	12 (50.0)
Number of Organs Involved, n (%)				
<= 2	58 (52.7)	1 (50.0)	9 (40.9)	10 (41.7)
>= 3	52 (47.3)	1 (50.0)	13 (59.1)	14 (58.3)
Presence of Liver Metastases, n (%)				
Yes	69 (62.7)	1 (50.0)	15 (68.2)	16 (66.7)
No	41 (37.3)	1 (50.0)	7 (31.8)	8 (33.3)
Time Since Initial Diagnosis (months)				
Median (Range)	1.95 (0, 75)	9.18 (1, 18)	1.35 (1, 23)	1.35 (1, 23)
Mean (SD)	7.84 (14.20)	9.18 (11.87)	4.88 (7.52)	5.24 (7.70)
Time Since Recurrence/Metastatic (months)				
Median (Range)	1.51 (0, 40)	0.89 (1, 1)	1.22 (0, 17)	1.22 (0, 17)
Mean (SD)	2.45 (4.60)	0.89 (0.14)	2.25 (3.65)	2.13 (3.50)
ECOG PS at Baseline, n (%)				
0	56 (50.9)	0	17 (77.3)	17 (70.8)
1	51 (46.4)	2 (100.0)	5 (22.7)	7 (29.2)
Missing	3 (2.7)	0	0	0

Number of organs and presence of liver metastases are based on BICR data for Ph3 and Investigator data for SLI.
Local testing can be performed by tumor or blood-based assays.
MSI status of MSS/pMMR includes MSI-L.

表 2.5.4.6.2.1-4　ベースライン時の疾患特性（EC＋mFOLFOX6 群、FOLFOXIRI、FOLFOXIRI＋BEV 及び FOLFOXIRI 併合との比較）（ORR 解析対象集団）（続き）

Category	EC+mFOLFOX6 N = 110	FOLFOXIRI N = 2	FOLFOXIRI＋BEV N = 22	FOLFOXIRI併合（FOLFOXIRI and FOLFOXIRI＋BEV） N = 24
BRAF V600E Status, Tumor Tissue (Central), n (%)				
Detected	104 (94.5)	2 (100.0)	22 (100.0)	24 (100.0)
Indeterminate	0	0	0	0
Not Detected	3 (2.7)	0	0	0
Not Available	3 (2.7)	0	0	0
BRAF V600E Status (Local), n (%)				
Detected	102 (92.7)	2 (100.0)	21 (95.5)	23 (95.8)
Not Detected	0	0	0	0
Not Available	8 (7.3)	0	1 (4.5)	1 (4.2)
KRAS Mutation Status (Local), n (%)				
Indeterminate	0	0	0	0
Not Detected	107 (97.3)	2 (100.0)	22 (100.0)	24 (100.0)
Not Available	3 (2.7)	0	0	0
NRAS Mutation Status (local), n (%)				
Detected	0	0	0	0
Not Detected	107 (97.3)	2 (100.0)	22 (100.0)	24 (100.0)
Not Available	3 (2.7)	0	0	0
MSI/MMR Status (local), n (%)				
MSI-H/dMMR	0	0	0	0
MSS/pMMR	105 (95.5)	2 (100.0)	22 (100.0)	24 (100.0)
Not Available	5 (4.5)	0	0	0
CEA at Baseline (ug/L), n (%)				
<= 5 ug/L	31 (28.2)	0	6 (27.3)	6 (25.0)
> 5 ug/L	75 (68.2)	2 (100.0)	16 (72.7)	18 (75.0)
Missing	4 (3.6)	0	0	0
Median (Range)	12.80 (1, 6236)	239.05 (8, 470)	14.75 (1, 652)	14.75 (1, 652)
Mean (SD)	212.2 (772.3)	239.1 (326.5)	59.3 (141.9)	74.3 (160.0)
CRP at Baseline (mg/L), n (%)				
<= 10 mg/L	62 (56.4)	1 (50.0)	10 (45.5)	11 (45.8)
> 10 mg/L	43 (39.1)	1 (50.0)	12 (54.5)	13 (54.2)
Missing	5 (4.5)	0	0	0
Median (Range)	7.70 (0, 209)	14.35 (3, 25)	11.50 (0, 152)	11.50 (0, 152)
Mean (SD)	28.01 (44.14)	14.35 (15.49)	24.24 (35.55)	23.42 (34.24)

Number of organs and presence of liver metastases are based on BICR data for Ph3 and Investigator data for SLI.
Local testing can be performed by tumor or blood-based assays.
MSI status of MSS/pMMR includes MSI-L. The last assessment prior to date of first dose of study intervention for ECOG and biomarker endpoints was used as baseline.

Abbreviations: BEV = bevacizumab; BICR = blinded independent central review; BRAF = B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase; CEA = carcinoembryonic antigen; CRP = C-reactive protein; dMMR = deficient mismatch repair; EC = encorafenib + cetuximab; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; FOLFOXIRI = 5-fluorouracil/leucovorin (levo-leucovorin)/oxaliplatin/irinotecan; KRAS = Kirsten rat sarcoma viral oncogene homologue; mFOLFOX6 = modified FOLFOX [5-fluorouracil/leucovorin (levo-leucovorin)/oxaliplatin]; MMR = mismatch repair; MSI = microsatellite instability; MSI-H = microsatellite instability-high; MSI-L = microsatellite instability-low; MSS = microsatellite stable; NRAS = neuroblastoma rat sarcoma viral oncogene homologue; ORR = objective response rate; Ph3 (P3) = Phase 3; pMMR = proficient mismatch repair; PS = Performance Status; SD = standard deviation; SLI = Safety Lead-in.

表 2.5.4.6.2.1-5　人口統計学的特性（EC＋mFOLFOX6 群、mFOLFOX6、mFOLFOX6＋BEV 及び mFOLFOX6 併合との比較）（ORR 解析対象集団）

	EC+mFOLFOX6	mFOLFOX6	mFOLFOX6＋BEV	mFOLFOX6併合（mFOLFOX6 and mFOLFOX6＋BEV）
	N = 110	N = 7	N = 44	N = 51
Age (Years), n (%)				
< 18	0	0	0	0
18 - < 65	64 (58.2)	4 (57.1)	23 (52.3)	27 (52.9)
>= 65	46 (41.8)	3 (42.9)	21 (47.7)	24 (47.1)
>=75	8 (7.3)	1 (14.3)	6 (13.6)	7 (13.7)
Median (range)	63.00 (28, 81)	62.00 (60, 79)	64.00 (28, 78)	64.00 (28, 79)
Mean (SD)	59.92 (12.41)	65.57 (6.80)	62.25 (11.56)	62.71 (11.04)
Gender, n (%)				
Male	57 (51.8)	3 (42.9)	20 (45.5)	23 (45.1)
Female	53 (48.2)	4 (57.1)	24 (54.5)	28 (54.9)
Race, n (%)				
Black or African American	0	0	0	0
American Indian or Alaska Native	0	0	0	0
Asian	44 (40.0)	0	16 (36.4)	16 (31.4)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0	0
White	66 (60.0)	7 (100.0)	27 (61.4)	34 (66.7)
Other	0	0	0	0
Not reported	0	0	1 (2.3)	1 (2.0)
Multiracial	0	0	0	0
Ethnicity, n (%)				
Hispanic or Latino	15 (13.6)	0	10 (22.7)	10 (19.6)
Not Hispanic or Latino	89 (80.9)	7 (100.0)	31 (70.5)	38 (74.5)
Not reported	6 (5.5)	0	3 (6.8)	3 (5.9)
Racial Designation, n (%)				
Japanese	14 (12.7)	0	8 (18.2)	8 (15.7)
Korean	8 (7.3)	0	4 (9.1)	4 (7.8)
Chinese	20 (18.2)	0	4 (9.1)	4 (7.8)
Other	64 (58.2)	7 (100.0)	27 (61.4)	34 (66.7)
Missing	4 (3.6)	0	1 (2.3)	1 (2.0)

Age at Screening (years) as reported on CRF.
The denominator to calculate percentages is N, the number of participants in the each analysis set within each treatment group.
Abbreviations: BEV = bevacizumab; CRF = case report form; EC = encorafenib + cetuximab; mFOLFOX6 = modified FOLFOX [5-fluorouracil/leucovorin (levo-leucovorin)/oxaliplatin]; ORR = objective response rate;SD = standard deviation.

表 2.5.4.6.2.1-6　ベースライン時の疾患特性（EC＋mFOLFOX6 群、mFOLFOX6、mFOLFOX6＋BEV 及び mFOLFOX6 併合との比較）（ORR 解析対象集団）

Category	EC+mFOLFOX6 N = 110	mFOLFOX6 N = 7	mFOLFOX6＋BEV N = 44	mFOLFOX6併合（mFOLFOX6 and mFOLFOX6＋BEV） N = 51
Body Site, n (%)				
Colon, Ascending	31 (28.2)	1 (14.3)	15 (34.1)	16 (31.4)
Colon, Descending	8 (7.3)	0	4 (9.1)	4 (7.8)
Colon, Rectosigmoid	10 (9.1)	0	1 (2.3)	1 (2.0)
Colon, Sigmoid	12 (10.9)	2 (28.6)	4 (9.1)	6 (11.8)
Colon, Transverse	22 (20.0)	1 (14.3)	8 (18.2)	9 (17.6)
Colon, Hepatic Flexure	4 (3.6)	0	0	0
Colon, Splenic Flexure	1 (0.9)	1 (14.3)	0	1 (2.0)
Rectum	12 (10.9)	0	4 (9.1)	4 (7.8)
Cecum	10 (9.1)	2 (28.6)	8 (18.2)	10 (19.6)
Side of Tumor, n (%)				
Left	43 (39.1)	3 (42.9)	13 (29.5)	16 (31.4)
Right	67 (60.9)	4 (57.1)	31 (70.5)	35 (68.6)
Stage at Initial Diagnosis, n (%)				
Stage I	0	0	1 (2.3)	1 (2.0)
Stage II	7 (6.4)	0	2 (4.5)	2 (3.9)
Stage III	19 (17.3)	1 (14.3)	8 (18.2)	9 (17.6)
Stage IV	84 (76.4)	6 (85.7)	33 (75.0)	39 (76.5)
Primary Tumor Resection, n (%)				
Completely Resected	61 (55.5)	0	23 (52.3)	23 (45.1)
Partially Resected	7 (6.4)	2 (28.6)	1 (2.3)	3 (5.9)
No Resection	42 (38.2)	5 (71.4)	20 (45.5)	25 (49.0)
Number of Organs Involved, n (%)				
<= 2	58 (52.7)	5 (71.4)	26 (59.1)	31 (60.8)
>= 3	52 (47.3)	2 (28.6)	18 (40.9)	20 (39.2)
Presence of Liver Metastases, n (%)				
Yes	69 (62.7)	5 (71.4)	28 (63.6)	33 (64.7)
No	41 (37.3)	2 (28.6)	16 (36.4)	18 (35.3)
Time Since Initial Diagnosis (months)				
Median (Range)	1.95 (0, 75)	1.84 (1, 17)	1.95 (1, 124)	1.91 (1, 124)
Mean (SD)	7.84 (14.20)	4.09 (5.78)	10.67 (21.51)	9.77 (20.18)
Time Since Recurrence/Metastatic (months)				
Median (Range)	1.51 (0, 40)	1.84 (0, 5)	1.58 (0, 21)	1.64 (0, 21)
Mean (SD)	2.45 (4.60)	2.19 (1.50)	2.02 (3.05)	2.04 (2.87)
ECOG PS at Baseline, n (%)				
0	56 (50.9)	3 (42.9)	19 (43.2)	22 (43.1)
1	51 (46.4)	4 (57.1)	25 (56.8)	29 (56.9)
Missing	3 (2.7)	0	0	0

Number of organs and presence of liver metastases are based on BICR data for Ph3 and Investigator data for SLI.
Local testing can be performed by tumor or blood-based assays.
MSI status of MSS/pMMR includes MSI-L.

表 2.5.4.6.2.1-6　ベースライン時の疾患特性（EC＋mFOLFOX6 群、mFOLFOX6、mFOLFOX6＋BEV 及び mFOLFOX6 併合との比較）（ORR 解析対象集団）（続き）

Category	EC+mFOLFOX6 N = 110	mFOLFOX6 N = 7	mFOLFOX6＋BEV N = 44	mFOLFOX6併合（mFOLFOX6 and mFOLFOX6＋BEV） N = 51
BRAF V600E Status, Tumor Tissue (Central), n (%)				
Detected	104 (94.5)	7 (100.0)	42 (95.5)	49 (96.1)
Indeterminate	0	0	0	0
Not Detected	3 (2.7)	0	1 (2.3)	1 (2.0)
Not Available	3 (2.7)	0	1 (2.3)	1 (2.0)
BRAF V600E Status (Local), n (%)				
Detected	102 (92.7)	7 (100.0)	43 (97.7)	50 (98.0)
Not Detected	0	0	0	0
Not Available	8 (7.3)	0	1 (2.3)	1 (2.0)
KRAS Mutation Status (Local), n (%)				
Indeterminate	0	0	0	0
Not Detected	107 (97.3)	7 (100.0)	44 (100.0)	51 (100.0)
Not Available	3 (2.7)	0	0	0
NRAS Mutation Status (local), n (%)				
Detected	0	0	0	0
Not Detected	107 (97.3)	7 (100.0)	44 (100.0)	51 (100.0)
Not Available	3 (2.7)	0	0	0
MSI/MMR Status (local), n (%)				
MSI-H/dMMR	0	0	0	0
MSS/pMMR	105 (95.5)	7 (100.0)	44 (100.0)	51 (100.0)
Not Available	5 (4.5)	0	0	0
CEA at Baseline (ug/L), n (%)				
<= 5 ug/L	31 (28.2)	3 (42.9)	12 (27.3)	15 (29.4)
> 5 ug/L	75 (68.2)	4 (57.1)	31 (70.5)	35 (68.6)
Missing	4 (3.6)	0	1 (2.3)	1 (2.0)
Median (Range)	12.80 (1, 6236)	11.30 (3, 786)	21.80 (1, 3301)	15.94 (1, 3301)
Mean (SD)	212.2 (772.3)	120.0 (293.7)	272.6 (668.9)	251.2 (630.0)
CRP at Baseline (mg/L), n (%)				
<= 10 mg/L	62 (56.4)	6 (85.7)	20 (45.5)	26 (51.0)
> 10 mg/L	43 (39.1)	1 (14.3)	23 (52.3)	24 (47.1)
Missing	5 (4.5)	0	1 (2.3)	1 (2.0)
Median (Range)	7.70 (0, 209)	5.30 (1, 11)	11.90 (0, 182)	9.20 (0, 182)
Mean (SD)	28.01 (44.14)	5.87 (3.63)	29.02 (43.54)	25.78 (41.14)

Number of organs and presence of liver metastases are based on BICR data for Ph3 and Investigator data for SLI.
Local testing can be performed by tumor or blood-based assays.
MSI status of MSS/pMMR includes MSI-L. The last assessment prior to date of first dose of study intervention for ECOG and biomarker endpoints was used as baseline.

Abbreviations: BEV = bevacizumab; BICR = blinded independent central review; BRAF = B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase; CEA = carcinoembryonic antigen; CRP = C-reactive protein; dMMR = deficient mismatch repair; EC = encorafenib + cetuximab; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; KRAS = Kirsten rat sarcoma viral oncogene homologue; mFOLFOX6 = modified FOLFOX [5-fluorouracil/leucovorin (levo-leucovorin)/oxaliplatin]; MMR = mismatch repair; MSI = microsatellite instability; MSI-H = microsatellite instability-high; MSI-L = microsatellite instability-low; MSS = microsatellite stable; NRAS = neuroblastoma rat sarcoma viral oncogene homologue; ORR = objective response rate; Ph3 (P3) = Phase 3; pMMR = proficient mismatch repair; PS = Performance Status; SD = standard deviation; SLI = Safety Lead-in.

2.5.4.6.2.2　　患者背景（PFS 解析対象集団）

03 試験の P3 パートにおける EC＋mFOLFOX6 群及び対照群の選択されたレジメン別（CAPOX、CAPOX＋BEV、FOLFOXIRI、FOLFOXIRI＋BEV、mFOLFOX6、及び mFOLFOX6＋BEV）の患者背景（PFS 解析対象集団）について、表 2.5.4.6.2.2-1～表 2.5.4.6.2.2-6 に示した。なお、対照群の選択されたレジメンのうち、EC＋mFOLFOX6 群（236 例）との患者背景の比較は、CAPOX＋BEV（41 例）、CAPOX 併合（47 例）、FOLFOXIRI＋BEV（59 例）、FOLFOXIRI 併合（67 例）、mFOLFOX6＋BEV（97 例）、mFOLFOX6 併合（115 例）についてそれぞれ行い、被験者数が限られていたレジメン［CAPOX（6 例）、FOLFOXIRI（8 例）及び mFOLFOX6（18 例）］については表への数値の提示にとどめた。

対照群の選択されたレジメン（各 BEV 併用レジメン及び各レジメンの併合）において、予後因子として知られる患者背景因子のうち、EC＋mFOLFOX6 群と比較して 10%以上の差を認めた患者背景因子は、それぞれ下記のとおりであった。なお、2.5.4.6.2.1 にて示したとおり、性別（Gender）、人種（Race）、民族（Ethnicity）、民族区分（Racial Designation）及び腫瘍部位（Body Site）については、10%以上の差を認めたとしても同じ理由により示していない。また、初診時からの期間（Time Since Initial Diagnosis）及び再発／転移からの期間（Time Since Recurrence/Metastatic）は割合での比較が困難であること、中央値での比較では大きな差異が認められなかったことから、示していない。

CAPOX＋BEV において、EC＋mFOLFOX6 群と比較して 10%以上の差が認められた患者背景因子は、腫瘍占居部位［左側（EC＋mFOLFOX6 群：38.1%、CAPOX+BEV：48.8%）、以下同順、右側（61.9%、51.2%）］及び CRP［10 mg/L 以下（53.0%、70.7%）、10 mg/L 超（44.5%、26.8%）］であった。

CAPOX 併合において、EC＋mFOLFOX6 群と比較して 10%以上の差が認められた患者背景因子は、CRP［10 mg/L 以下（EC＋mFOLFOX6 群：53.0%、CAPOX 併合：66.0%）、以下同順、10 mg/L 超（44.5%、31.9%）］であった。

FOLFOXIRI＋BEV において、EC＋mFOLFOX6 群と比較して 10%以上の差が認められた患者背景因子は、年齢［18～65 歳未満（EC＋mFOLFOX6 群：63.6%、FOLFOXIRI+BEV：81.4%）、以下同順、65 歳以上（36.4%、18.6%）］、腫瘍占居部位［左側（38.1%、55.9%）、右側（61.9%、44.1%）］及び ECOG PS［0（54.2%、69.5%）、1（44.1%、30.5%）］であった。

FOLFOXIRI 併合において、EC＋mFOLFOX6 群と比較して 10%以上の差が認められた患者背景因子は、年齢［18～65 歳未満（EC＋mFOLFOX6 群 63.6%、FOLFOXIRI 併合：76.1%）、以下同順、65 歳以上（36.4%、23.9%）］、腫瘍占居部位［左側（38.1%、50.7%）、右側（61.9%、49.3%）］及び ECOG PS［0（54.2%、65.7%）、1（44.1%、34.3%）］であった。

mFOLFOX6＋BEV において、EC＋mFOLFOX6 群と比較して 10%以上の差が認められた患者背景因子は、年齢［18～65 歳未満（EC＋mFOLFOX6 群 : 63.6%、mFOLFOX6+BEV : 47.4%）、以下同順、65 歳以上（36.4%、52.6%）］であった。

mFOLFOX6 併合において、EC＋mFOLFOX6 群と比較して 10%以上の差が認められた患者背景因子は、年齢［18～65 歳未満（EC＋mFOLFOX6 群 : 63.6%、mFOLFOX6 併合 : 47.0%）、以下同順、65 歳以上（36.4%、53.0%）］であった。

表 2.5.4.6.2.2-1　人口統計学的特性（EC＋mFOLFOX6 群、CAPOX、CAPOX＋BEV 及び CAPOX 併合との比較）（PFS 解析対象集団）

	EC+mFOLFOX6	CAPOX	CAPOX_Beva	CAPOX併合群（CAPOX and CAPOX_Beva）
	N = 236	N = 6	N = 41	N = 47
Age (Years), n (%)				
< 18	0	0	0	0
18 - < 65	150 (63.6)	3 (50.0)	23 (56.1)	26 (55.3)
>= 65	86 (36.4)	3 (50.0)	18 (43.9)	21 (44.7)
>=75	16 (6.8)	1 (16.7)	3 (7.3)	4 (8.5)
Median (range)	60.00 (24, 81)	64.00 (45, 81)	63.00 (33, 84)	63.00 (33, 84)
Mean(SD)	57.95 (12.71)	61.67 (13.11)	61.63 (10.86)	61.64 (11.01)
Gender, n (%)				
Male	123 (52.1)	3 (50.0)	16 (39.0)	19 (40.4)
Female	113 (47.9)	3 (50.0)	25 (61.0)	28 (59.6)
Race, n (%)				
Black or African American	0	0	0	0
American Indian or Alaska Native	0	0	0	0
Asian	88 (37.3)	2 (33.3)	24 (58.5)	26 (55.3)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0	0
White	141 (59.7)	4 (66.7)	16 (39.0)	20 (42.6)
Other	0	0	0	0
Not reported	7 (3.0)	0	1 (2.4)	1 (2.1)
Multiracial	0	0	0	0
Ethnicity, n (%)				
Hispanic or Latino	28 (11.9)	0	4 (9.8)	4 (8.5)
Not Hispanic or Latino	187 (79.2)	6 (100.0)	35 (85.4)	41 (87.2)
Not reported	21 (8.9)	0	2 (4.9)	2 (4.3)
Racial Designation, n (%)				
Japanese	25 (10.6)	2 (33.3)	7 (17.1)	9 (19.1)
Korean	12 (5.1)	0	0	0
Chinese	48 (20.3)	0	17 (41.5)	17 (36.2)
Other	134 (56.8)	4 (66.7)	15 (36.6)	19 (40.4)
Missing	17 (7.2)	0	2 (4.9)	2 (4.3)

Age at Screening (years) as reported on CRF.
The denominator to calculate percentages is N, the number of participants in the each analysis set within each treatment group.

Abbreviations: BEV, Beva = bevacizumab; CAPOX = capecitabine/oxaliplatin; CRF = case report form; EC = encorafenib + cetuximab; mFOLFOX6 = modified FOLFOX [5-fluorouracil/leucovorin (levo-leucovorin)/oxaliplatin]; PFS = progression-free survival; SD = standard deviation.

表 2.5.4.6.2.2-2　ベースライン時の疾患特性（EC＋mFOLFOX6 群、CAPOX、CAPOX＋BEV 及び CAPOX 併合との比較）（PFS 解析対象集団）

Category	EC+mFOLFOX6 N = 236	CAPOX N = 6	CAPOX_Beva N = 41	CAPOX併合群（CAPOX and CAPOX_Beva） N = 47
Body Site, n (%)				
Colon, Ascending	78 (33.1)	3 (50.0)	14 (34.1)	17 (36.2)
Colon, Descending	18 (7.6)	0	3 (7.3)	3 (6.4)
Colon, Rectosigmoid	17 (7.2)	0	5 (12.2)	5 (10.6)
Colon, Sigmoid	30 (12.7)	1 (16.7)	5 (12.2)	6 (12.8)
Colon, Transverse	39 (16.5)	1 (16.7)	4 (9.8)	5 (10.6)
Colon, Hepatic Flexure	9 (3.8)	0	2 (4.9)	2 (4.3)
Colon, Splenic Flexure	1 (0.4)	0	0	0
Rectum	24 (10.2)	1 (16.7)	7 (17.1)	8 (17.0)
Cecum	20 (8.5)	0	1 (2.4)	1 (2.1)
Side of Tumor, n (%)				
Left	90 (38.1)	2 (33.3)	20 (48.8)	22 (46.8)
Right	146 (61.9)	4 (66.7)	21 (51.2)	25 (53.2)
Stage at Initial Diagnosis, n (%)				
Stage I	3 (1.3)	0	1 (2.4)	1 (2.1)
Stage II	13 (5.5)	1 (16.7)	1 (2.4)	2 (4.3)
Stage III	38 (16.1)	1 (16.7)	9 (22.0)	10 (21.3)
Stage IV	182 (77.1)	4 (66.7)	30 (73.2)	34 (72.3)
Primary Tumor Resection, n (%)				
Completely Resected	116 (49.2)	2 (33.3)	24 (58.5)	26 (55.3)
Partially Resected	14 (5.9)	0	0	0
No Resection	106 (44.9)	4 (66.7)	17 (41.5)	21 (44.7)
Number of Organs Involved, n (%)				
<= 2	119 (50.4)	2 (33.3)	23 (56.1)	25 (53.2)
>= 3	117 (49.6)	4 (66.7)	18 (43.9)	22 (46.8)
Presence of Liver Metastases, n (%)				
Yes	147 (62.3)	4 (66.7)	25 (61.0)	29 (61.7)
No	89 (37.7)	2 (33.3)	16 (39.0)	18 (38.3)
Time Since Initial Diagnosis (months)				
Median (Range)	1.94 (0, 112)	2.74 (1, 8)	2.20 (1, 109)	2.30 (1, 109)
Mean(SD)	6.81 (13.18)	3.25 (2.29)	11.32 (23.74)	10.29 (22.31)
Time Since Recurrence/Metastatic (months)				
Median (Range)	1.54 (0, 40)	1.76 (1, 5)	1.54 (0, 7)	1.61 (0, 7)
Mean(SD)	2.26 (3.70)	2.22 (1.33)	1.99 (1.44)	2.02 (1.41)
ECOG PS at Baseline, n (%)				
0	128 (54.2)	4 (66.7)	23 (56.1)	27 (57.4)
1	104 (44.1)	2 (33.3)	18 (43.9)	20 (42.6)
Missing	4 (1.7)	0	0	0

Number of organs and presence of liver metastases are is based on BICR data for Ph3 and Investigator data for SLI.
Local testing can be performed by tumor or blood-based assays.
MSI status of MSS/pMMR includes MSI-L.

表 2.5.4.6.2.2-2　ベースライン時の疾患特性（EC＋mFOLFOX6 群、CAPOX、CAPOX＋BEV 及び CAPOX 併合との比較）（PFS 解析対象集団）（続き）

Category	EC+mFOLFOX6 N = 236	CAPOX N = 6	CAPOX_Beva N = 41	CAPOX併合群（CAPOX and CAPOX_Beva） N = 47
BRAF V600E Status, Tumor Tissue (Central), n (%)				
Detected	226 (95.8)	6 (100.0)	41 (100.0)	47 (100.0)
Indeterminate	0	0	0	0
Not Detected	4 (1.7)	0	0	0
Not Available	6 (2.5)	0	0	0
BRAF V600E Status (Local), n (%)				
Detected	222 (94.1)	6 (100.0)	38 (92.7)	44 (93.6)
Not Detected	0	0	0	0
Not Available	14 (5.9)	0	3 (7.3)	3 (6.4)
KRAS Mutation Status (Local), n (%)				
Indeterminate	0	0	0	0
Not Detected	231 (97.9)	6 (100.0)	41 (100.0)	47 (100.0)
Not Available	5 (2.1)	0	0	0
NRAS Mutation Status (local), n (%)				
Detected	0	0	0	0
Not Detected	230 (97.5)	6 (100.0)	41 (100.0)	47 (100.0)
Not Available	6 (2.5)	0	0	0
MSI/MMR Status (local), n (%)				
MSI-H/dMMR	1 (0.4)	0	0	0
MSS/pMMR	229 (97.0)	5 (83.3)	41 (100.0)	46 (97.9)
Not Available	6 (2.5)	1 (16.7)	0	1 (2.1)
CEA at Baseline (ug/L), n (%)				
<= 5 ug/L	64 (27.1)	1 (16.7)	12 (29.3)	13 (27.7)
> 5 ug/L	167 (70.8)	5 (83.3)	28 (68.3)	33 (70.2)
Missing	5 (2.1)	0	1 (2.4)	1 (2.1)
Median (Range)	13.60 (1, 6236)	62.95 (2, 381)	14.26 (1, 3153)	15.43 (1, 3153)
Mean(SD)	149.9 (547.7)	118.0 (145.4)	114.5 (500.0)	115.0 (468.0)
CRP at Baseline (mg/L), n (%)				
<= 10 mg/L	125 (53.0)	2 (33.3)	29 (70.7)	31 (66.0)
> 10 mg/L	105 (44.5)	4 (66.7)	11 (26.8)	15 (31.9)
Missing	6 (2.5)	0	1 (2.4)	1 (2.1)
Median (Range)	8.20 (0, 209)	46.55 (1, 108)	3.10 (0, 80)	4.50 (0, 108)
Mean(SD)	23.72 (36.09)	46.43 (42.47)	10.45 (18.05)	15.25 (25.28)

Number of organs and presence of liver metastases are is based on BICR data for Ph3 and Investigator data for SLI.

Local testing can be performed by tumor or blood-based assays.

MSI status of MSS/pMMR includes MSI-L.

The last assessment prior to date of first dose of study intervention for ECOG and biomarker endpoints was used as baseline.

Abbreviations: BEV, Beva = bevacizumab; BICR = blinded independent central review; BRAF = B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase; CAPOX = capecitabine/oxaliplatin; CEA = carcinoembryonic antigen; CRP = C-reactive protein; dMMR = deficient mismatch repair; EC = encorafenib + cetuximab; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; KRAS = Kirsten rat sarcoma viral oncogene homologue; mFOLFOX6 = modified FOLFOX [5-fluorouracil/leucovorin (levo-leucovorin)/oxaliplatin]; MMR = mismatch repair; MSI = microsatellite instability; MSI-H = microsatellite instability-high; MSI-L = microsatellite instability-low; MSS = microsatellite stable; NRAS = neuroblastoma rat sarcoma viral oncogene homologue; PFS = progression-free survival; Ph3 (P3) = Phase 3; pMMR = proficient mismatch repair; PS = Performance Status; SD = standard deviation; SLI = Safety Lead-in.

表 2.5.4.6.2.2-3　人口統計学的特性（EC＋mFOLFOX6 群、FOLFOXIRI、FOLFOXIRI＋BEV 及び FOLFOXIRI 併合との比較）（PFS 解析対象集団）

	EC+mFOLFOX6	FOLFOXIRI	FOLFOXIRI_Beva	FOLFOXIRI and FOLFOXIRI_Beva
	N = 236	N = 8	N = 59	N = 67
Age (Years), n (%)				
< 18	0	0	0	0
18 - < 65	150 (63.6)	3 (37.5)	48 (81.4)	51 (76.1)
>= 65	86 (36.4)	5 (62.5)	11 (18.6)	16 (23.9)
>=75	16 (6.8)	0	1 (1.7)	1 (1.5)
Median (range)	60.00 (24, 81)	65.50 (41, 72)	54.00 (29, 75)	54.00 (29, 75)
Mean(SD)	57.95 (12.71)	60.63 (11.02)	51.95 (11.81)	52.99 (11.98)
Gender, n (%)				
Male	123 (52.1)	3 (37.5)	38 (64.4)	41 (61.2)
Female	113 (47.9)	5 (62.5)	21 (35.6)	26 (38.8)
Race, n (%)				
Black or African American	0	0	0	0
American Indian or Alaska Native	0	0	0	0
Asian	88 (37.3)	1 (12.5)	27 (45.8)	28 (41.8)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0	0
White	141 (59.7)	7 (87.5)	31 (52.5)	38 (56.7)
Other	0	0	0	0
Not reported	7 (3.0)	0	1 (1.7)	1 (1.5)
Multiracial	0	0	0	0
Ethnicity, n (%)				
Hispanic or Latino	28 (11.9)	2 (25.0)	2 (3.4)	4 (6.0)
Not Hispanic or Latino	187 (79.2)	6 (75.0)	52 (88.1)	58 (86.6)
Not reported	21 (8.9)	0	5 (8.5)	5 (7.5)
Racial Designation, n (%)				
Japanese	25 (10.6)	0	3 (5.1)	3 (4.5)
Korean	12 (5.1)	1 (12.5)	1 (1.7)	2 (3.0)
Chinese	48 (20.3)	0	21 (35.6)	21 (31.3)
Other	134 (56.8)	6 (75.0)	29 (49.2)	35 (52.2)
Missing	17 (7.2)	1 (12.5)	5 (8.5)	6 (9.0)

Age at Screening (years) as reported on CRF.
The denominator to calculate percentages is N, the number of participants in the each analysis set within each treatment group.

Abbreviations: BEV, Beva = bevacizumab; CRF = case report form; EC = encorafenib + cetuximab; FOLFOXIRI = 5-fluorouracil/leucovorin (levo-leucovorin)/oxaliplatin/irinotecan; mFOLFOX6 = modified FOLFOX [5-fluorouracil/leucovorin (levo-leucovorin)/oxaliplatin]; PFS = progression-free survival; SD = standard deviation.

表 2.5.4.6.2.2-4　ベースライン時の疾患特性（EC＋mFOLFOX6 群、FOLFOXIRI、FOLFOXIRI＋BEV 及び FOLFOXIRI 併合との比較）（PFS 解析対象集団）

Category	EC+mFOLFOX6 N = 236	FOLFOXIRI N = 8	FOLFOXIRI_Beva N = 59	FOLFOXIRI and FOLFOXIRI_Beva N = 67
Body Site, n (%)				
Colon, Ascending	78 (33.1)	4 (50.0)	8 (13.6)	12 (17.9)
Colon, Descending	18 (7.6)	1 (12.5)	5 (8.5)	6 (9.0)
Colon, Rectosigmoid	17 (7.2)	0	5 (8.5)	5 (7.5)
Colon, Sigmoid	30 (12.7)	0	10 (16.9)	10 (14.9)
Colon, Transverse	39 (16.5)	2 (25.0)	8 (13.6)	10 (14.9)
Colon, Hepatic Flexure	9 (3.8)	0	9 (15.3)	9 (13.4)
Colon, Splenic Flexure	1 (0.4)	0	4 (6.8)	4 (6.0)
Rectum	24 (10.2)	0	9 (15.3)	9 (13.4)
Cecum	20 (8.5)	1 (12.5)	1 (1.7)	2 (3.0)
Side of Tumor, n (%)				
Left	90 (38.1)	1 (12.5)	33 (55.9)	34 (50.7)
Right	146 (61.9)	7 (87.5)	26 (44.1)	33 (49.3)
Stage at Initial Diagnosis, n (%)				
Stage I	3 (1.3)	0	0	0
Stage II	13 (5.5)	0	4 (6.8)	4 (6.0)
Stage III	38 (16.1)	1 (12.5)	15 (25.4)	16 (23.9)
Stage IV	182 (77.1)	7 (87.5)	40 (67.8)	47 (70.1)
Primary Tumor Resection, n (%)				
Completely Resected	116 (49.2)	3 (37.5)	28 (47.5)	31 (46.3)
Partially Resected	14 (5.9)	0	4 (6.8)	4 (6.0)
No Resection	106 (44.9)	5 (62.5)	27 (45.8)	32 (47.8)
Number of Organs Involved, n (%)				
<= 2	119 (50.4)	4 (50.0)	25 (42.4)	29 (43.3)
>= 3	117 (49.6)	4 (50.0)	34 (57.6)	38 (56.7)
Presence of Liver Metastases, n (%)				
Yes	147 (62.3)	6 (75.0)	40 (67.8)	46 (68.7)
No	89 (37.7)	2 (25.0)	19 (32.2)	21 (31.3)
Time Since Initial Diagnosis (months)				
Median (Range)	1.94 (0, 112)	1.53 (0, 18)	1.74 (1, 59)	1.74 (0, 59)
Mean(SD)	6.81 (13.18)	3.72 (5.73)	7.25 (12.30)	6.83 (11.74)
Time Since Recurrence/Metastatic (months)				
Median (Range)	1.54 (0, 40)	1.13 (0, 2)	1.26 (0, 17)	1.26 (0, 17)
Mean(SD)	2.26 (3.70)	1.16 (0.57)	1.78 (2.29)	1.71 (2.17)
ECOG PS at Baseline, n (%)				
0	128 (54.2)	3 (37.5)	41 (69.5)	44 (65.7)
1	104 (44.1)	5 (62.5)	18 (30.5)	23 (34.3)
Missing	4 (1.7)	0	0	0

Number of organs and presence of liver metastases are is based on BICR data for Ph3 and Investigator data for SLI.
Local testing can be performed by tumor or blood-based assays.
MSI status of MSS/pMMR includes MSI-L.

表 2.5.4.6.2.2-4　ベースライン時の疾患特性（EC＋mFOLFOX6 群、FOLFOXIRI、FOLFOXIRI＋BEV 及び FOLFOXIRI 併合との比較）（PFS 解析対象集団）（続き）

Category	EC+mFOLFOX6 N = 236	FOLFOXIRI N = 8	FOLFOXIRI_Beva N = 59	FOLFOXIRI and FOLFOXIRI Beva N = 67
BRAF V600E Status, Tumor Tissue (Central), n (%)				
Detected	226 (95.8)	8 (100.0)	58 (98.3)	66 (98.5)
Indeterminate	0	0	0	0
Not Detected	4 (1.7)	0	1 (1.7)	1 (1.5)
Not Available	6 (2.5)	0	0	0
BRAF V600E Status (Local), n (%)				
Detected	222 (94.1)	8 (100.0)	57 (96.6)	65 (97.0)
Not Detected	0	0	0	0
Not Available	14 (5.9)	0	2 (3.4)	2 (3.0)
KRAS Mutation Status (Local), n (%)				
Indeterminate	0	0	0	0
Not Detected	231 (97.9)	8 (100.0)	59 (100.0)	67 (100.0)
Not Available	5 (2.1)	0	0	0
NRAS Mutation Status (local), n (%)				
Detected	0	0	0	0
Not Detected	230 (97.5)	8 (100.0)	59 (100.0)	67 (100.0)
Not Available	6 (2.5)	0	0	0
MSI/MMR Status (local), n (%)				
MSI-H/dMMR	1 (0.4)	0	0	0
MSS/pMMR	229 (97.0)	8 (100.0)	58 (98.3)	66 (98.5)
Not Available	6 (2.5)	0	1 (1.7)	1 (1.5)
CEA at Baseline (ug/L), n (%)				
<= 5 ug/L	64 (27.1)	0	18 (30.5)	18 (26.9)
> 5 ug/L	167 (70.8)	7 (87.5)	41 (69.5)	48 (71.6)
Missing	5 (2.1)	1 (12.5)	0	1 (1.5)
Median (Range)	13.60 (1, 6236)	46.30 (8, 2001)	14.40 (1, 11132)	16.97 (1, 11132)
Mean(SD)	149.9 (547.7)	421.4 (720.2)	282.0 (1454.5)	296.8 (1392.0)
CRP at Baseline (mg/L), n (%)				
<= 10 mg/L	125 (53.0)	1 (12.5)	29 (49.2)	30 (44.8)
> 10 mg/L	105 (44.5)	6 (75.0)	30 (50.8)	36 (53.7)
Missing	6 (2.5)	1 (12.5)	0	1 (1.5)
Median (Range)	8.20 (0, 209)	47.20 (3, 151)	10.50 (0, 195)	11.85 (0, 195)
Mean(SD)	23.72 (36.09)	61.53 (54.81)	26.32 (38.49)	30.06 (41.46)

Number of organs and presence of liver metastases are is based on BICR data for Ph3 and Investigator data for SLI.

Local testing can be performed by tumor or blood-based assays.

MSI status of MSS/pMMR includes MSI-L.

The last assessment prior to date of first dose of study intervention for ECOG and biomarker endpoints was used as baseline.

Abbreviations: BEV, Beva = bevacizumab; BICR = blinded independent central review; BRAF = B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase; CEA = carcinoembryonic antigen; CRP = C-reactive protein; dMMR = deficient mismatch repair; EC = encorafenib + cetuximab; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; FOLFOXIRI = 5-fluorouracil/leucovorin (levo-leucovorin)/oxaliplatin/irinotecan; KRAS = Kirsten rat sarcoma viral oncogene homologue; mFOLFOX6 = modified FOLFOX [5-fluorouracil/leucovorin (levo-leucovorin)/oxaliplatin]; MMR = mismatch repair; MSI = microsatellite instability; MSI-H = microsatellite instability-high; MSI-L = microsatellite instability-low; MSS = microsatellite stable; NRAS = neuroblastoma rat sarcoma viral oncogene homologue; PFS = progression-free survival; Ph3 (P3) = Phase 3; pMMR = proficient mismatch repair; PS = Performance Status; SD = standard deviation; SLI = Safety Lead-in.

表 2.5.4.6.2.2-5　人口統計学的特性（EC＋mFOLFOX6 群、mFOLFOX6、mFOLFOX6＋BEV 及び mFOLFOX6 併合との比較）（PFS 解析対象集団）

	EC+mFOLFOX6	mFOLFOX6	mFOLFOX6_Beva	mFOLFOX6併合群（mFOLFOX6 and mFOLFOX6_Beva）
	N = 236	N = 18	N = 97	N = 115
Age (Years), n (%)				
< 18	0	0	0	0
18 - < 65	150 (63.6)	8 (44.4)	46 (47.4)	54 (47.0)
>= 65	86 (36.4)	10 (55.6)	51 (52.6)	61 (53.0)
>=75	16 (6.8)	2 (11.1)	15 (15.5)	17 (14.8)
Median (range)	60.00 (24, 81)	65.00 (32, 79)	65.00 (28, 80)	65.00 (28, 80)
Mean(SD)	57.95 (12.71)	63.22 (11.16)	62.26 (12.76)	62.41 (12.49)
Gender, n (%)				
Male	123 (52.1)	8 (44.4)	44 (45.4)	52 (45.2)
Female	113 (47.9)	10 (55.6)	53 (54.6)	63 (54.8)
Race, n (%)				
Black or African American	0	0	1 (1.0)	1 (0.9)
American Indian or Alaska Native	0	0	0	0
Asian	88 (37.3)	1 (5.6)	32 (33.0)	33 (28.7)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0	0
White	141 (59.7)	17 (94.4)	59 (60.8)	76 (66.1)
Other	0	0	0	0
Not reported	7 (3.0)	0	3 (3.1)	3 (2.6)
Multiracial	0	0	2 (2.1)	2 (1.7)
Ethnicity, n (%)				
Hispanic or Latino	28 (11.9)	1 (5.6)	17 (17.5)	18 (15.7)
Not Hispanic or Latino	187 (79.2)	17 (94.4)	75 (77.3)	92 (80.0)
Not reported	21 (8.9)	0	5 (5.2)	5 (4.3)
Racial Designation, n (%)				
Japanese	25 (10.6)	0	13 (13.4)	13 (11.3)
Korean	12 (5.1)	0	8 (8.2)	8 (7.0)
Chinese	48 (20.3)	1 (5.6)	11 (11.3)	12 (10.4)
Other	134 (56.8)	16 (88.9)	60 (61.9)	76 (66.1)
Missing	17 (7.2)	1 (5.6)	5 (5.2)	6 (5.2)

Age at Screening (years) as reported on CRF.

The denominator to calculate percentages is N, the number of participants in the each analysis set within each treatment group.

Abbreviations: BEV, Beva = bevacizumab; CRF = case report form; EC = encorafenib + cetuximab; mFOLFOX6 = modified FOLFOX [5-fluorouracil/leucovorin (levo-leucovorin)/oxaliplatin]; PFS = progression-free survival;SD = standard deviation.

表 2.5.4.6.2.2-6　ベースライン時の疾患特性（EC＋mFOLFOX6 群、mFOLFOX6、mFOLFOX6＋BEV 及び mFOLFOX6 併合との比較）（PFS 解析対象集団）

Category	EC+mFOLFOX6 N = 236	mFOLFOX6 N = 18	mFOLFOX6_Beva N = 97	mFOLFOX6併合群（mFOLFOX6 and mFOLFOX6_Beva） N = 115
Body Site, n (%)				
Colon, Ascending	78 (33.1)	4 (22.2)	35 (36.1)	39 (33.9)
Colon, Descending	18 (7.6)	0	7 (7.2)	7 (6.1)
Colon, Rectosigmoid	17 (7.2)	0	4 (4.1)	4 (3.5)
Colon, Sigmoid	30 (12.7)	4 (22.2)	9 (9.3)	13 (11.3)
Colon, Transverse	39 (16.5)	3 (16.7)	15 (15.5)	18 (15.7)
Colon, Hepatic Flexure	9 (3.8)	0	3 (3.1)	3 (2.6)
Colon, Splenic Flexure	1 (0.4)	2 (11.1)	1 (1.0)	3 (2.6)
Rectum	24 (10.2)	0	7 (7.2)	7 (6.1)
Cecum	20 (8.5)	5 (27.8)	16 (16.5)	21 (18.3)
Side of Tumor, n (%)				
Left	90 (38.1)	6 (33.3)	28 (28.9)	34 (29.6)
Right	146 (61.9)	12 (66.7)	69 (71.1)	81 (70.4)
Stage at Initial Diagnosis, n (%)				
Stage I	3 (1.3)	0	1 (1.0)	1 (0.9)
Stage II	13 (5.5)	0	4 (4.1)	4 (3.5)
Stage III	38 (16.1)	1 (5.6)	15 (15.5)	16 (13.9)
Stage IV	182 (77.1)	17 (94.4)	77 (79.4)	94 (81.7)
Primary Tumor Resection, n (%)				
Completely Resected	116 (49.2)	2 (11.1)	45 (46.4)	47 (40.9)
Partially Resected	14 (5.9)	2 (11.1)	3 (3.1)	5 (4.3)
No Resection	106 (44.9)	14 (77.8)	49 (50.5)	63 (54.8)
Number of Organs Involved, n (%)				
<= 2	119 (50.4)	11 (61.1)	54 (55.7)	65 (56.5)
>= 3	117 (49.6)	7 (38.9)	43 (44.3)	50 (43.5)
Presence of Liver Metastases, n (%)				
Yes	147 (62.3)	11 (61.1)	63 (64.9)	74 (64.3)
No	89 (37.7)	7 (38.9)	34 (35.1)	41 (35.7)
Time Since Initial Diagnosis (months)				
Median (Range)	1.94 (0, 112)	1.81 (1, 17)	1.91 (1, 124)	1.84 (1, 124)
Mean(SD)	6.81 (13.18)	2.79 (3.65)	7.69 (16.05)	6.92 (14.90)
Time Since Recurrence/Metastatic (months)				
Median (Range)	1.54 (0, 40)	1.81 (0, 5)	1.51 (0, 34)	1.58 (0, 34)
Mean(SD)	2.26 (3.70)	2.13 (1.21)	2.29 (4.20)	2.27 (3.88)
ECOG PS at Baseline, n (%)				
0	128 (54.2)	7 (38.9)	53 (54.6)	60 (52.2)
1	104 (44.1)	11 (61.1)	44 (45.4)	55 (47.8)
Missing	4 (1.7)	0	0	0

Number of organs and presence of liver metastases are is based on BICR data for Ph3 and Investigator data for SLI.
Local testing can be performed by tumor or blood-based assays.
MSI status of MSS/pMMR includes MSI-L.

表 2.5.4.6.2.2-6　ベースライン時の疾患特性（EC＋mFOLFOX6 群、mFOLFOX6、mFOLFOX6＋BEV 及び mFOLFOX6 併合との比較）（PFS 解析対象集団）（続き）

Category	EC+mFOLFOX6 N = 236	mFOLFOX6 N = 18	mFOLFOX6_Beva N = 97	mFOLFOX6併合群（mFOLFOX6 and mFOLFOX6_Beva） N = 115
BRAF V600E Status, Tumor Tissue (Central), n (%)				
Detected	226 (95.8)	18 (100.0)	93 (95.9)	111 (96.5)
Indeterminate	0	0	1 (1.0)	1 (0.9)
Not Detected	4 (1.7)	0	1 (1.0)	1 (0.9)
Not Available	6 (2.5)	0	2 (2.1)	2 (1.7)
BRAF V600E Status (Local), n (%)				
Detected	222 (94.1)	18 (100.0)	92 (94.8)	110 (95.7)
Not Detected	0	0	0	0
Not Available	14 (5.9)	0	5 (5.2)	5 (4.3)
KRAS Mutation Status (Local), n (%)				
Indeterminate	0	0	0	0
Not Detected	231 (97.9)	18 (100.0)	97 (100.0)	115 (100.0)
Not Available	5 (2.1)	0	0	0
NRAS Mutation Status (local), n (%)				
Detected	0	0	0	0
Not Detected	230 (97.5)	18 (100.0)	97 (100.0)	115 (100.0)
Not Available	6 (2.5)	0	0	0
MSI/MMR Status (local), n (%)				
MSI-H/dMMR	1 (0.4)	0	0	0
MSS/pMMR	229 (97.0)	18 (100.0)	97 (100.0)	115 (100.0)
Not Available	6 (2.5)	0	0	0
CEA at Baseline (ug/L), n (%)				
<= 5 ug/L	64 (27.1)	6 (33.3)	26 (26.8)	32 (27.8)
> 5 ug/L	167 (70.8)	12 (66.7)	70 (72.2)	82 (71.3)
Missing	5 (2.1)	0	1 (1.0)	1 (0.9)
Median (Range)	13.60 (1, 6236)	21.25 (1, 2176)	19.20 (1, 5204)	19.20 (1, 5204)
Mean(SD)	149.9 (547.7)	228.1 (527.2)	230.1 (695.1)	229.8 (669.4)
CRP at Baseline (mg/L), n (%)				
<= 10 mg/L	125 (53.0)	7 (38.9)	50 (51.5)	57 (49.6)
> 10 mg/L	105 (44.5)	11 (61.1)	46 (47.4)	57 (49.6)
Missing	6 (2.5)	0	1 (1.0)	1 (0.9)
Median (Range)	8.20 (0, 209)	34.95 (1, 127)	8.15 (0, 284)	10.30 (0, 284)
Mean(SD)	23.72 (36.09)	42.61 (42.01)	33.32 (51.42)	34.79 (50.00)

Number of organs and presence of liver metastases are is based on BICR data for Ph3 and Investigator data for SLI.

Local testing can be performed by tumor or blood-based assays.

MSI status of MSS/pMMR includes MSI-L.

The last assessment prior to date of first dose of study intervention for ECOG and biomarker endpoints was used as baseline.

Abbreviations: BEV, Beva = bevacizumab; BICR = blinded independent central review; BRAF = B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase; CEA = carcinoembryonic antigen; CRP = C-reactive protein; dMMR = deficient mismatch repair; EC = encorafenib + cetuximab; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; KRAS = Kirsten rat sarcoma viral oncogene homologue; mFOLFOX6 = modified FOLFOX [5-fluorouracil/leucovorin (levo-leucovorin)/oxaliplatin]; MMR = mismatch repair; MSI = microsatellite instability; MSI-H = microsatellite instability-high; MSI-L = microsatellite instability-low; MSS = microsatellite stable; NRAS = neuroblastoma rat sarcoma viral oncogene homologue; PFS = progression-free survival; Ph3 (P3) = Phase 3; pMMR = proficient mismatch repair; PS = Performance Status; SD = standard deviation; SLI = Safety Lead-in.

2.5.4.6.2.3　患者背景の偏りを考慮した調整解析（BICR 判定による ORR）

表 2.5.1.5-1 に示したとおり、03 試験の P3 パートは EC 群、EC＋mFOLFOX6 群及び対照群の 3 群で構成される。また、P3 パートにおける調整解析は、3 群への無作為割付時に用いた層別因子である ECOG PS（0 vs 1）及び地域（米国／カナダ vs 欧州 vs その他の国）を用いて実施した。

03 試験の P3 パートにおける EC＋mFOLFOX6 群の BICR 判定による ORR 及び対照群の選択されたレジメン別（CAPOX、CAPOX＋BEV、CAPOX 併合、FOLFOXIRI、FOLFOXIRI＋BEV、FOLFOXIRI 併合、mFOLFOX6、mFOLFOX6＋BEV 及び mFOLFOX6 併合）の BICR 判定による ORR との比較では、共変量を用いた非層別ロジスティックモデルにより対照群の選択されたレジメン別に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比及びその 95% CI を推定した。

【ORR 解析対象集団】

ORR 解析対象集団において、投与群間で分布に差異が認められた患者背景因子による調整前の、対照群の各レジメンに対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比を表 2.5.4.6.2.3-1～表 2.5.4.6.2.3-8 に示した。なお、FOLFOXIRI については、データカットオフ時点において奏効例を認めておらずオッズ比の算出ができないことから示していない。

CAPOX、CAPOX＋BEV 及び CAPOX 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比は、それぞれ 6.23（95% CI : 0.67, 57.64）、2.42（95% CI : 0.97, 6.09）及び 2.80（95% CI : 1.18, 6.65）であった。

FOLFOXIRI＋BEV 及び FOLFOXIRI 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比は、それぞれ 1.30（95% CI : 0.52, 3.27）及び 1.56（95% CI : 0.64, 3.78）であった。

mFOLFOX6、mFOLFOX6＋BEV 及び mFOLFOX6 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比は、それぞれ 9.35（95% CI : 1.09, 80.32）、1.71（95% CI : 0.84, 3.45）及び 2.05（95% CI : 1.05, 4.03）であった。

2.5.4.6.2.1 に示したとおり、CAPOX＋BEV において EC＋mFOLFOX6 群と比較して 10%以上の差が認められた、予後因子として知られる患者背景因子は年齢、腫瘍占居部位、ECOG PS 及び CRP であったことから、これら因子の分布の偏りを調整するために、各因子を共変量とした単変量解析及びすべての因子を共変量とした多変量解析を実施した。また、割付因子である地域についても本因子を共変量とした単変量解析を実施した。CAPOX についても CAPOX＋BEV と同様の因子を共変量とした単変量解析及び多変量解析を実施した。患者背景因子による調整後の CAPOX 及び CAPOX＋BEV に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比を表 2.5.4.6.2.3-9～表 2.5.4.6.2.3-20 に示した。

CAPOX に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比について、単変量解析において調整前の 6.23（95% CI : 0.67, 57.64）からより大きな値に調整された項目は、地域の 8.10（95% CI : 0.84, 77.60）、ECOG PS の 7.17（95% CI : 0.76, 67.45）、腫瘍占居部位の 6.28（95% CI : 0.68, 58.19）及び CRP の 6.85（95% CI : 0.73, 63.89）であった。一方、より小さな値に調整された項目は年齢の 6.00（95% CI : 0.64, 55.73）であったものの、オッズ比の点推定値は 1 を上回っていた。多変量解析では 7.66（95% CI : 0.79, 74.57）とより大きな値に調整された。

CAPOX＋BEV に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比について、単変量解析において調整前の 2.42（95% CI : 0.97, 6.09）からより大きな値に調整された項目は、地域の 2.43（95% CI : 0.95, 6.20）、ECOG PS の 2.54（95% CI : 1.00, 6.43）及び腫瘍占居部位の 2.52（95% CI : 1.00, 6.40）であった。一方、より小さな値に調整された項目は年齢の 2.40（95% CI : 0.95, 6.05）であったものの、オッズ比の点推定値は 1 を上回っていた。CRP は 2.42（95% CI : 0.93, 6.27）であり、調整前と変化がなかった。多変量解析では 2.34（95% CI : 0.88, 6.23）とより小さな値に調整されたものの、オッズ比の点推定値は 1 を上回っていた。

2.5.4.6.2.1 に示したとおり、CAPOX 併合において EC＋mFOLFOX6 群と比較して 10%以上の差が認められた、予後因子として知られる患者背景因子は年齢、腫瘍占居部位及び CRP であったことから、これら因子の分布の偏りを調整するために、各因子を共変量とした単変量解析及びすべての因子を共変量とした多変量解析を実施した。また、割付因子である地域及び ECOG PS についてもそれぞれを共変量とした単変量解析を実施した。患者背景因子による調整後の CAPOX 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比を表 2.5.4.6.2.3-21～表 2.5.4.6.2.3-26 に示した。

CAPOX 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比について、単変量解析において調整前の 2.80（95% CI : 1.18, 6.65）からより大きな値に調整された項目は、地域の 2.95（95% CI : 1.23, 7.08）、ECOG PS の 2.98（95% CI : 1.25, 7.11）、腫瘍占居部位の 2.89（95% CI : 1.21, 6.89）及び CRP の 2.92（95% CI : 1.21, 7.06）であった。一方、より小さな値に調整された項目は年齢の 2.79（95% CI : 1.17, 6.63）であったものの、オッズ比の点推定値は 1 を上回っていた。多変量解析では 2.97（95% CI : 1.21, 7.30）とより大きな値に調整された。

2.5.4.6.2.1 に示したとおり、FOLFOXIRI＋BEV において EC＋mFOLFOX6 群と比較して 10%以上の差が認められた、予後因子として知られる患者背景因子は年齢、腫瘍占居部位、原発巣切除の有無、転移臓器数、ECOG PS 及び CRP であったことから、これら因子の分布の偏りを調整するために、各因子を共変量とした単変量解析及びすべての因子を共変量とした多変量解析を実施した。また、割付因子である地域についても本因子を共変量とした単変量解析を実施した。なお、FOLFOXIRI については、データカットオフ時点において奏効例を認めて

おらずオッズ比の算出ができないことから調整解析を実施していない。患者背景因子による調整後の FOLFOXIRI＋BEV に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比を表 2.5.4.6.2.3-27～表 2.5.4.6.2.3-34 に示した。

FOLFOXIRI＋BEV に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比について、単変量解析において調整前の 1.30（95% CI：0.52, 3.27）からより大きな値に調整された項目は、ECOG PS の 1.54（95% CI：0.59, 3.97）、年齢の 1.36（95% CI：0.53, 3.46）、腫瘍占居部位の 1.33（95% CI：0.53, 3.38）、原発巣切除の有無の 1.46（95% CI：0.56, 3.78）、転移臓器数の 1.42（95% CI：0.55, 3.64）及び CRP の 1.42（95% CI：0.56, 3.62）であった。一方、より小さな値に調整された項目は地域の 1.16（95% CI：0.45, 3.01）であったものの、オッズ比の点推定値は 1 を上回っていた。多変量解析では 2.02（95% CI：0.72, 5.68）とより大きな値に調整された。

2.5.4.6.2.1 に示したとおり、FOLFOXIRI 併合において EC＋mFOLFOX6 群と比較して 10%以上の差が認められた、予後因子として知られる患者背景因子は年齢、腫瘍占居部位、原発巣切除の有無、転移臓器数、ECOG PS 及び CRP であったことから、これら因子の分布の偏りを調整するために、各因子を共変量とした単変量解析及びすべての因子を共変量とした多変量解析を実施した。また、割付因子である地域についても本因子を共変量とした単変量解析を実施した。患者背景因子による調整後の FOLFOXIRI 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比を表 2.5.4.6.2.3-35～表 2.5.4.6.2.3-42 に示した。

FOLFOXIRI 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比について、単変量解析において調整前の 1.56（95% CI：0.64, 3.78）からより大きな値に調整された項目は、ECOG PS の 1.84（95% CI：0.74, 4.56）、年齢の 1.63（95% CI：0.67, 3.99）、腫瘍占居部位の 1.60（95% CI：0.66, 3.91）、原発巣切除の有無の 1.76（95% CI：0.71, 4.41）、転移臓器数の 1.70（95% CI：0.69, 4.21）及び CRP の 1.71（95% CI：0.70, 4.19）であった。一方、より小さな値に調整された項目は地域の 1.44（95% CI：0.58, 3.56）であったものの、オッズ比の点推定値は 1 を上回っていた。多変量解析では 2.43（95% CI：0.91, 6.52）とより大きな値に調整された。

2.5.4.6.2.1 に示したとおり、mFOLFOX6＋BEV において EC＋mFOLFOX6 群と比較して 10%以上の差が認められた、予後因子として知られる患者背景因子は ECOG PS 及び CRP であったことから、これら因子の分布の偏りを調整するために、各因子を共変量とした単変量解析及びすべての因子を共変量とした多変量解析を実施した。また、割付因子である地域についても本因子を共変量とした単変量解析を実施した。mFOLFOX6 についても mFOLFOX6＋BEV と同様の因子を共変量とした単変量解析及び多変量解析を実施した。患者背景因子による調整後の mFOLFOX6 及び mFOLFOX6＋BEV に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比を表 2.5.4.6.2.3-43～表 2.5.4.6.2.3-50 に示した。

mFOLFOX6 に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比について、単変量解析において調整前の 9.35（95% CI : 1.09, 80.32）からより大きな値に調整された項目は、地域の 11.13（95% CI : 1.24, 99.67）、ECOG PS の 9.86（95% CI : 1.14, 85.31）及び CRP の 9.80（95% CI : 1.13, 85.21）であった。より小さな値に調整された項目はなく、多変量解析では 9.38（95% CI : 1.07, 82.14）とより大きな値に調整された。

mFOLFOX6＋BEV に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比について、単変量解析において調整前の 1.71（95% CI : 0.84, 3.45）からより大きな値に調整された項目は、地域の 1.76（95% CI : 0.86, 3.58）、ECOG PS の 1.74（95% CI : 0.85, 3.59）及び CRP の 1.90（95% CI : 0.92, 3.92）であった。より小さな値に調整された項目はなく、多変量解析では 1.84（95% CI : 0.88, 3.83）とより大きな値に調整された。

2.5.4.6.2.1 に示したとおり、mFOLFOX6 併合において EC＋mFOLFOX6 群と比較して 10%以上の差が認められた、予後因子として知られる患者背景因子は原発巣切除の有無及び ECOG PS であったことから、これら因子の分布の偏りを調整するために、各因子を共変量とした単変量解析及びすべての因子を共変量とした多変量解析を実施した。また、割付因子である地域についても本因子を共変量とした単変量解析を実施した。患者背景因子による調整後の mFOLFOX6 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比を表 2.5.4.6.2.3-51～表 2.5.4.6.2.3-54 に示した。

mFOLFOX6 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比について、単変量解析において調整前の 2.05（95% CI : 1.05, 4.03）からより大きな値に調整された項目は、地域の 2.15（95% CI : 1.09, 4.25）、ECOG PS の 2.12（95% CI : 1.06, 4.22）及び原発巣切除の有無の 2.23（95% CI : 1.12, 4.45）であった。より小さな値に調整された項目はなく、多変量解析では 2.36（95% CI : 1.16, 4.81）とより大きな値に調整された。

以上の調整解析結果のまとめを表 2.5.4.6.2.3-55 に示した。

表 2.5.4.6.2.3-1　CAPOX に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（患者背景因子による調整前）（ORR 解析対象集団）

	Odds Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Logistic Regression Model			
EC+mFOLFOX6 vs. CAPOX	6.23	(0.67, 57.64)	0.1069

表 2.5.4.6.2.3-2　CAPOX＋BEV に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（患者背景因子による調整前）（ORR 解析対象集団）

	Odds Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Logistic Regression Model			
EC+mFOLFOX6 vs. CAPOX＋BEV	2.42	(0.97, 6.09)	0.0595

表 2.5.4.6.2.3-3　CAPOX 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（患者背景因子による調整前）（ORR 解析対象集団）

	Odds Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Logistic Regression Model			
EC+mFOLFOX6 vs. CAPOX and CAPOX＋BEV	2.80	(1.18, 6.65)	0.0191

表 2.5.4.6.2.3-4　FOLFOXIRI＋BEV に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（患者背景因子による調整前）（ORR 解析対象集団）

	Odds Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Logistic Regression Model			
EC+mFOLFOX6 vs. FOLFOXIRI＋BEV	1.30	(0.52, 3.27)	0.5790

表 2.5.4.6.2.3-5　FOLFOXIRI 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（患者背景因子による調整前）（ORR 解析対象集団）

	Odds Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Logistic Regression Model			
EC+mFOLFOX6 vs. FOLFOXIRI and FOLFOXIRI＋BEV	1.56	(0.64, 3.78)	0.3271

表 2.5.4.6.2.3-6　mFOLFOX6 に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（患者背景因子による調整前）（ORR 解析対象集団）

	Odds Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Logistic Regression Model			
EC+mFOLFOX6 vs. mFOLFOX6	9.35	(1.09, 80.32)	0.0417

表 2.5.4.6.2.3-7　mFOLFOX6＋BEV に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（患者背景因子による調整前）（ORR 解析対象集団）

	Odds Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Logistic Regression Model			
EC+mFOLFOX6 vs. mFOLFOX6＋BEV	1.71	(0.84, 3.45)	0.1372

表 2.5.4.6.2.3-8　mFOLFOX6 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（患者背景因子による調整前）（ORR 解析対象集団）

	Odds Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Logistic Regression Model			
EC+mFOLFOX6 vs. mFOLFOX6 and mFOLFOX6＋BEV	2.05	(1.05, 4.03)	0.0362

表 2.5.4.6.2.3-9　CAPOX に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（単変量解析：地域）（ORR 解析対象集団）

	Odds Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Logistic Regression Model			
EC＋mFOLFOX6 vs. CAPOX	8.10	(0.84, 77.60)	0.0697
Covariates			
Region (Europe vs. Rest of world)	1.74	(0.78, 3.90)	0.1067
Region (US/Canada vs. Rest of world)	0.59	(0.12, 2.87)	0.3051

表 2.5.4.6.2.3-10 CAPOX に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（単変量解析：ECOG PS）（ORR 解析対象集団）

	Odds Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Logistic Regression Model			
EC＋mFOLFOX6 vs. CAPOX	7.17	(0.76, 67.45)	0.0850
Covariates			
ECOG PS (0 vs. 1以上)	1.68	(0.77, 3.67)	0.1904

表 2.5.4.6.2.3-11 CAPOX に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（単変量解析：年齢）（ORR 解析対象集団）

	Odds Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Logistic Regression Model			
EC+mFOLFOX6 vs. CAPOX	6.00	(0.64, 55.73)	0.1154
Covariates			
Age (>=65 vs. <65)	0.78	(0.36, 1.68)	0.5280

表 2.5.4.6.2.3-12 CAPOX に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（単変量解析：腫瘍占居部位）（ORR 解析対象集団）

	Odds Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Logistic Regression Model			
EC+mFOLFOX6 vs. CAPOX	6.28	(0.68, 58.19)	0.1060
Covariates			
腫瘍占居部位 (右側 vs. 左側)	0.80	(0.37, 1.75)	0.5786

表 2.5.4.6.2.3-13 CAPOX に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（単変量解析：CRP）（ORR 解析対象集団）

	Odds Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Logistic Regression Model			
EC+mFOLFOX6 vs. CAPOX	6.85	(0.73, 63.89)	0.0912
Covariates			
CRP (<=10 vs. >10)	0.94	(0.43, 2.08)	0.8807

表 2.5.4.6.2.3-14 CAPOX に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（多変量解析）（ORR 解析対象集団）

	Odds Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Logistic Regression Model			
EC+mFOLFOX6 vs. CAPOX	7.66	(0.79, 74.57)	0.0795
Covariates			
Age (>=65 vs. <65)	0.92	(0.41, 2.08)	0.8423
ECOG PS (0 vs. 1以上)	1.76	(0.77, 4.02)	0.1781
腫瘍占居部位 (右側 vs. 左側)	0.87	(0.39, 1.96)	0.7363
CRP (<=10 vs. >10)	0.85	(0.37, 1.93)	0.6937

表 2.5.4.6.2.3-15 CAPOX＋BEV に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（単変量解析：地域）（ORR 解析対象集団）

	Odds Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Logistic Regression Model			
EC+mFOLFOX6 vs. CAPOX＋BEV	2.43	(0.95, 6.20)	0.0633
Covariates			
Region (Europe vs. Rest of world)	1.75	(0.84, 3.66)	0.0937
Region (US/Canada vs. Rest of world)	0.59	(0.12, 2.86)	0.3049

表 2.5.4.6.2.3-16 CAPOX＋BEV に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（単変量解析：ECOG PS）（ORR 解析対象集団）

	Odds Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Logistic Regression Model			
EC+mFOLFOX6 vs. CAPOX＋BEV	2.54	(1.00, 6.43)	0.0495
Covariates			
ECOG PS (0 vs. 1以上)	1.49	(0.73, 3.04)	0.2739

表 2.5.4.6.2.3-17 CAPOX＋BEV に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（単変量解析：年齢）（ORR 解析対象集団）

	Odds Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Logistic Regression Model			
EC+mFOLFOX6 vs. CAPOX＋BEV	2.40	(0.95, 6.05)	0.0629
Covariates			
Age (>=65 vs. <65)	0.91	(0.45, 1.84)	0.7975

表 2.5.4.6.2.3-18 CAPOX＋BEV に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（単変量解析：腫瘍占居部位）（ORR 解析対象集団）

	Odds Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Logistic Regression Model			
EC+mFOLFOX6 vs. CAPOX＋BEV	2.52	(1.00, 6.40)	0.0510
Covariates			
腫瘍占居部位 (右側 vs. 左側)	0.76	(0.37, 1.55)	0.4439

表 2.5.4.6.2.3-19 CAPOX＋BEV に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（単変量解析：CRP）（ORR 解析対象集団）

	Odds Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Logistic Regression Model			
EC+mFOLFOX6 vs. CAPOX＋BEV	2.42	(0.93, 6.27)	0.0694
Covariates			
CRP (<=10 vs. >10)	0.95	(0.45, 2.03)	0.8972

表 2.5.4.6.2.3-20 CAPOX＋BEV に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（多変量解析）（ORR 解析対象集団）

	Odds Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Logistic Regression Model			
EC+mFOLFOX6 vs. CAPOX＋BEV	2.34	(0.88, 6.23)	0.0876
Covariates			
Age (>=65 vs. <65)	1.00	(0.47, 2.12)	0.9999
ECOG PS (0 vs. 1以上)	1.66	(0.78, 3.54)	0.1928
腫瘍占居部位 (右側 vs. 左側)	0.81	(0.38, 1.71)	0.5806
CRP (<=10 vs. >10)	0.86	(0.39, 1.89)	0.7007

表 2.5.4.6.2.3-21 CAPOX 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（単変量解析：地域）（ORR 解析対象集団）

	Odds Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Logistic Regression Model			
EC+mFOLFOX6 vs. CAPOX and CAPOX＋BEV	2.95	(1.23, 7.08)	0.0156
Covariates			
Region (Europe vs. Rest of world)	1.67	(0.82, 3.44)	0.1056
Region (US/Canada vs. Rest of world)	0.58	(0.12, 2.80)	0.3067

表 2.5.4.6.2.3-22 CAPOX 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（単変量解析：ECOG PS）（ORR 解析対象集団）

	Odds Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Logistic Regression Model			
EC+mFOLFOX6 vs. CAPOX and CAPOX＋BEV	2.98	(1.25, 7.11)	0.0141
Covariates			
ECOG PS (0 vs. 1以上)	1.52	(0.75, 3.07)	0.2411

表 2.5.4.6.2.3-23 CAPOX 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（単変量解析：年齢）（ORR 解析対象集団）

	Odds Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Logistic Regression Model			
EC+mFOLFOX6 vs. CAPOX and CAPOX＋BEV	2.79	(1.17, 6.63)	0.0203
Covariates			
Age (>=65 vs. <65)	0.95	(0.48, 1.91)	0.8943

表 2.5.4.6.2.3-24 CAPOX 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（単変量解析：腫瘍占居部位）（ORR 解析対象集団）

	Odds Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Logistic Regression Model			
EC+mFOLFOX6 vs. CAPOX and CAPOX＋BEV	2.89	(1.21, 6.89)	0.0169
Covariates			
腫瘍占居部位 (右側 vs. 左側)	0.79	(0.39, 1.60)	0.5186

表 2.5.4.6.2.3-25 CAPOX 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（単変量解析：CRP）（ORR 解析対象集団）

	Odds Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Logistic Regression Model			
EC+mFOLFOX6 vs. CAPOX and CAPOX＋BEV	2.92	(1.21, 7.06)	0.0176
Covariates			
CRP (<=10 vs. >10)	1.09	(0.52, 2.27)	0.8162

表 2.5.4.6.2.3-26 CAPOX 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（多変量解析）（ORR 解析対象集団）

	Odds Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Logistic Regression Model			
EC+mFOLFOX6 vs. CAPOX and CAPOX＋BEV	2.97	(1.21, 7.30)	0.0174
Covariates			
Age (>=65 vs. <65)	0.98	(0.48, 2.01)	0.9585
腫瘍占居部位 (右側 vs. 左側)	0.86	(0.42, 1.78)	0.6866
CRP (<=10 vs. >10)	1.10	(0.53, 2.31)	0.7958

表 2.5.4.6.2.3-27 FOLFOXIRI＋BEV に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（単変量解析：地域）（ORR 解析対象集団）

	Odds Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Logistic Regression Model			
EC+mFOLFOX6 vs. FOLFOXIRI＋BEV	1.16	(0.45, 3.01)	0.7590
Covariates			
Region (Europe vs. Rest of world)	1.20	(0.57, 2.52)	0.0853
Region (US/Canada vs. Rest of world)	0.29	(0.07, 1.21)	0.0621

表 2.5.4.6.2.3-28 FOLFOXIRI＋BEV に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（単変量解析：ECOG PS）（ORR 解析対象集団）

	Odds Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Logistic Regression Model			
EC+mFOLFOX6 vs. FOLFOXIRI＋BEV	1.54	(0.59, 3.97)	0.3757
Covariates			
ECOG PS (0 vs. 1以上)	1.45	(0.70, 3.01)	0.3223

表 2.5.4.6.2.3-29 FOLFOXIRI＋BEV に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（単変量解析：年齢）（ORR 解析対象集団）

	Odds Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Logistic Regression Model			
EC+mFOLFOX6 vs. FOLFOXIRI＋BEV	1.36	(0.53, 3.46)	0.5190
Covariates			
Age (>=65 vs. <65)	0.79	(0.38, 1.62)	0.5194

表 2.5.4.6.2.3-30 FOLFOXIRI＋BEV に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（単変量解析：腫瘍占居部位）（ORR 解析対象集団）

	Odds Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Logistic Regression Model			
EC+mFOLFOX6 vs. FOLFOXIRI＋BEV	1.33	(0.53, 3.38)	0.5448
Covariates			
腫瘍占居部位 (右側 vs. 左側)	0.85	(0.41, 1.73)	0.6466

表 2.5.4.6.2.3-31 FOLFOXIRI＋BEV に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（単変量解析：原発巣切除の有無）（ORR 解析対象集団）

	Odds Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Logistic Regression Model			
EC+mFOLFOX6 vs. FOLFOXIRI＋BEV	1.46	(0.56, 3.78)	0.4341
Covariates			
原発巣切除の有無 (有 vs. 無)	0.41	(0.20, 0.87)	0.0209

表 2.5.4.6.2.3-32 FOLFOXIRI＋BEV に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（単変量解析：転移臓器数）（ORR 解析対象集団）

	Odds Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Logistic Regression Model			
EC+mFOLFOX6 vs. FOLFOXIRI＋BEV	1.42	(0.55, 3.64)	0.4661
Covariates			
転移臓器数 (2以下 vs. 3以上)	0.51	(0.25, 1.04)	0.0631

表 2.5.4.6.2.3-33 FOLFOXIRI＋BEV に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（単変量解析：CRP）（ORR 解析対象集団）

	Odds Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Logistic Regression Model			
EC+mFOLFOX6 vs. FOLFOXIRI＋BEV	1.42	(0.56, 3.62)	0.4601
Covariates			
CRP (<=10 vs. >10)	0.94	(0.46, 1.95)	0.8746

表 2.5.4.6.2.3-34 FOLFOXIRI＋BEV に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（多変量解析）（ORR 解析対象集団）

	Odds Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Logistic Regression Model			
EC+mFOLFOX6 vs. FOLFOXIRI＋BEV	2.02	(0.72, 5.68)	0.1804
Covariates			
Age (>=65 vs. <65)	0.90	(0.41, 1.98)	0.7966
ECOG PS (0 vs. 1以上)	1.83	(0.81, 4.15)	0.1474
腫瘍占居部位 (右側 vs. 左側)	0.99	(0.46, 2.14)	0.9873
原発巣切除の有無 (有 vs. 無)	0.39	(0.16, 0.93)	0.0333
CRP (<=10 vs. >10)	1.27	(0.55, 2.91)	0.5704
転移臓器数 (2以下 vs. 3以上)	0.59	(0.25, 1.37)	0.2181

表 2.5.4.6.2.3-35 FOLFOXIRI 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（単変量解析：地域）（ORR 解析対象集団）

	Odds Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Logistic Regression Model			
EC+mFOLFOX6 vs. FOLFOXIRI and FOLFOXIRI＋BEV	1.44	(0.58, 3.56)	0.4339
Covariates			
Region (Europe vs. Rest of world)	1.16	(0.56, 2.42)	0.1060
Region (US/Canada vs. Rest of world)	0.30	(0.07, 1.27)	0.0755

表 2.5.4.6.2.3-36 FOLFOXIRI 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（単変量解析：ECOG PS）（ORR 解析対象集団）

	Odds Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Logistic Regression Model			
EC+mFOLFOX6 vs. FOLFOXIRI and FOLFOXIRI＋BEV	1.84	(0.74, 4.56)	0.1900
Covariates			
ECOG PS (0 vs. 1以上)	1.58	(0.77, 3.26)	0.2107

表 2.5.4.6.2.3-37 FOLFOXIRI 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（単変量解析：年齢）（ORR 解析対象集団）

	Odds Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Logistic Regression Model			
EC+mFOLFOX6 vs. FOLFOXIRI and FOLFOXIRI＋BEV	1.63	(0.67, 3.99)	0.2852
Covariates			
Age (>=65 vs. <65)	0.72	(0.35, 1.46)	0.3621

表 2.5.4.6.2.3-38 FOLFOXIRI 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（単変量解析：腫瘍占居部位）（ORR 解析対象集団）

	Odds Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Logistic Regression Model			
EC+mFOLFOX6 vs. FOLFOXIRI and FOLFOXIRI＋BEV	1.60	(0.66, 3.91)	0.3015
Covariates			
腫瘍占居部位 (右側 vs. 左側)	0.79	(0.39, 1.61)	0.5157

表 2.5.4.6.2.3-39 FOLFOXIRI 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（単変量解析：原発巣切除の有無）（ORR 解析対象集団）

	Odds Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Logistic Regression Model			
EC+mFOLFOX6 vs. FOLFOXIRI and FOLFOXIRI＋BEV	1.76	(0.71, 4.41)	0.2244
Covariates			
原発巣切除の有無 (有 vs. 無)	0.42	(0.20, 0.88)	0.0219

表 2.5.4.6.2.3-40 FOLFOXIRI 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（単変量解析：転移臓器数）（ORR 解析対象集団）

	Odds Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Logistic Regression Model			
EC+mFOLFOX6 vs. FOLFOXIRI and FOLFOXIRI＋BEV	1.70	(0.69, 4.21)	0.2496
Covariates			
転移臓器数 (2以下 vs. 3以上)	0.51	(0.25, 1.03)	0.0609

表 2.5.4.6.2.3-41 FOLFOXIRI 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（単変量解析：CRP）（ORR 解析対象集団）

	Odds Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Logistic Regression Model			
EC+mFOLFOX6 vs. FOLFOXIRI and FOLFOXIRI＋BEV	1.71	(0.70, 4.19)	0.2434
Covariates			
CRP (<=10 vs. >10)	0.94	(0.46, 1.93)	0.8626

表 2.5.4.6.2.3-42 FOLFOXIRI 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（多変量解析）（ORR 解析対象集団）

	Odds Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Logistic Regression Model			
EC+mFOLFOX6 vs. FOLFOXIRI and FOLFOXIRI＋BEV	2.43	(0.91, 6.52)	0.0772
Covariates			
Age (>=65 vs. <65)	0.84	(0.38, 1.84)	0.6626
ECOG PS (0 vs. 1以上)	1.97	(0.87, 4.43)	0.1018
腫瘍占居部位 (右側 vs. 左側)	0.94	(0.44, 2.01)	0.8641
原発巣切除の有無 (有 vs. 無)	0.39	(0.16, 0.94)	0.0358
CRP (<=10 vs. >10)	1.26	(0.55, 2.89)	0.5825
転移臓器数 (2以下 vs. 3以上)	0.59	(0.25, 1.36)	0.2124

表 2.5.4.6.2.3-43 mFOLFOX6 に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（単変量解析：地域）（ORR 解析対象集団）

	Odds Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Logistic Regression Model			
EC+mFOLFOX6 vs. mFOLFOX6	11.13	(1.24, 99.67)	0.0312
Covariates			
Region (Europe vs. Rest of world)	1.74	(0.78, 3.90)	0.0948
Region (US/Canada vs. Rest of world)	0.56	(0.12, 2.71)	0.2761

表 2.5.4.6.2.3-44 mFOLFOX6 に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（単変量解析：ECOG PS）（ORR 解析対象集団）

	Odds Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Logistic Regression Model			
EC+mFOLFOX6 vs. mFOLFOX6	9.86	(1.14, 85.31)	0.0377
Covariates			
ECOG PS (0 vs. 1以上)	1.47	(0.68, 3.20)	0.3250

表 2.5.4.6.2.3-45 mFOLFOX6 に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（単変量解析：CRP）（ORR 解析対象集団）

	Odds Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Logistic Regression Model			
EC+mFOLFOX6 vs. mFOLFOX6	9.80	(1.13, 85.21)	0.0386
Covariates			
CRP (<=10 vs. >10)	0.87	(0.39, 1.94)	0.7359

表 2.5.4.6.2.3-46 mFOLFOX6 に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（多変量解析）（ORR 解析対象集団）

	Odds Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Logistic Regression Model			
EC+mFOLFOX6 vs. mFOLFOX6	9.38	(1.07, 82.14)	0.0432
Covariates			
ECOG PS (0 vs. 1以上)	1.59	(0.71, 3.54)	0.2571
CRP (<=10 vs. >10)	0.79	(0.35, 1.80)	0.5746

表 2.5.4.6.2.3-47 mFOLFOX6＋BEV に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（単変量解析：地域）（ORR 解析対象集団）

	Odds Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Logistic Regression Model			
EC+mFOLFOX6 vs. mFOLFOX6＋BEV	1.76	(0.86, 3.58)	0.1215
Covariates			
Region (Europe vs. Rest of world)	1.71	(0.87, 3.35)	0.2876
Region (US/Canada vs. Rest of world)	1.15	(0.28, 4.67)	0.8562

表 2.5.4.6.2.3-48 mFOLFOX6＋BEV に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（単変量解析：ECOG PS）（ORR 解析対象集団）

	Odds Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Logistic Regression Model			
EC+mFOLFOX6 vs. mFOLFOX6＋BEV	1.74	(0.85, 3.59)	0.1313
Covariates			
ECOG PS (0 vs. 1以上)	2.17	(1.11, 4.23)	0.0226

表 2.5.4.6.2.3-49 mFOLFOX6＋BEV に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（単変量解析：CRP）（ORR 解析対象集団）

	Odds Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Logistic Regression Model			
EC+mFOLFOX6 vs. mFOLFOX6＋BEV	1.90	(0.92, 3.92)	0.0816
Covariates			
CRP (<=10 vs. >10)	1.22	(0.63, 2.38)	0.5561

表 2.5.4.6.2.3-50 mFOLFOX6＋BEV に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（多変量解析）（ORR 解析対象集団）

	Odds Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Logistic Regression Model			
EC+mFOLFOX6 vs. mFOLFOX6＋BEV	1.84	(0.88, 3.83)	0.1051
Covariates			
ECOG PS (0 vs. 1以上)	2.15	(1.08, 4.26)	0.0294
CRP (<=10 vs. >10)	1.06	(0.53, 2.12)	0.8598

表 2.5.4.6.2.3-51 mFOLFOX6 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（単変量解析：地域）（ORR 解析対象集団）

	Odds Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Logistic Regression Model			
EC+mFOLFOX6 vs. mFOLFOX6 and mFOLFOX6＋BEV	2.15	(1.09, 4.25)	0.0279
Covariates			
Region (Europe vs. Rest of world)	1.61	(0.83, 3.12)	0.2468
Region (US/Canada vs. Rest of world)	0.98	(0.26, 3.75)	0.7010

表 2.5.4.6.2.3-52 mFOLFOX6 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（単変量解析：ECOG PS）（ORR 解析対象集団）

	Odds Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Logistic Regression Model			
EC+mFOLFOX6 vs. mFOLFOX6 and mFOLFOX6＋BEV	2.12	(1.06, 4.22)	0.0327
Covariates			
ECOG PS (0 vs. 1以上)	2.01	(1.05, 3.84)	0.0358

表 2.5.4.6.2.3-53 mFOLFOX6 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（単変量解析：原発巣切除の有無）（ORR 解析対象集団）

	Odds Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Logistic Regression Model			
EC+mFOLFOX6 vs. mFOLFOX6 and mFOLFOX6＋BEV	2.23	(1.12, 4.45)	0.0224
Covariates			
原発巣切除の有無 (有 vs. 無)	0.54	(0.28, 1.04)	0.0662

表 2.5.4.6.2.3-54 mFOLFOX6 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（多変量解析）（ORR 解析対象集団）

	Odds Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Logistic Regression Model			
EC+mFOLFOX6 vs. mFOLFOX6 and mFOLFOX6＋BEV	2.36	(1.16, 4.81)	0.0180
Covariates			
ECOG PS (0 vs. 1以上)	2.07	(1.07, 4.01)	0.0308
原発巣切除の有無 (有 vs. 無)	0.48	(0.24, 0.95)	0.0353

表 2.5.4.6.2.3-55 対照群の選択された各レジメンに対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（調整解析結果のまとめ）（ORR 解析対象集団）

	CAPOX (N=5)	CAPOX+BEV (N=23)	CAPOX併合 (N=28)	FOLFOXIRI * (N=2)	FOLFOXIRI+BEV (N=22)	FOLFOXIRI併合 (N=24)	mFOLFOX6 (N=7)	mFOLFOX6+BEV (N=44)	mFOLFOX6併合 (N=51)
奏効率（%）	20.0 (3.6, 62.4)	39.1 (22.2, 59.2)	35.7 (20.7, 54.2)	0 (0.0, 65.8)	54.5 (34.7, 73.1)	50.0 (31.4, 68.6)	14.3 (2.6, 51.3)	47.7 (33.8, 62.1)	43.1 (30.5, 56.7)
unstratified オッズ比	6.23 (0.67, 57.64)	2.42 (0.97, 6.09)	2.80 (1.18, 6.65)	NE	1.30 (0.52, 3.27)	1.56 (0.64, 3.78)	9.35 (1.09, 80.32)	1.71 (0.84, 3.45)	2.05 (1.05, 4.03)
stratified オッズ比（地域／PS）	7.559 (0.771, 417.370)	2.612 (0.904, 7.556)	3.099 (1.179, 8.375)	NE	1.331 (0.450, 3.989)	1.621 (0.591, 4.674)	12.079 (0.884, 456.088)	1.817 (0.823, 3.978)	2.137 (0.995, 4.520)
単変量解析									
地域（層別因子）	8.10 (0.84, 77.60)	2.43 (0.95, 6.20)	2.95 (1.23, 7.08)	—	1.16 (0.45, 3.01)	1.44 (0.58, 3.56)	11.13 (1.24, 99.67)	1.76 (0.86, 3.58)	2.15 (1.09, 4.25)
ECOG PS（層別因子）	7.17 (0.76, 67.45)	2.54 (1.00, 6.43)	2.98 (1.25, 7.11)	—	1.54 (0.59, 3.97)	1.84 (0.74, 4.56)	9.86 (1.14, 85.31)	1.74 (0.85, 3.59)	2.12 (1.06, 4.22)
年齢	6.00 (0.64, 55.73)	2.40 (0.95, 6.05)	2.79 (1.17, 6.63)	—	1.36 (0.53, 3.46)	1.63 (0.67, 3.99)	—	—	—
腫瘍占居部位	6.28 (0.68, 58.19)	2.52 (1.00, 6.40)	2.89 (1.21, 6.89)	—	1.33 (0.53, 3.38)	1.60 (0.66, 3.91)	—	—	—
原発巣切除の有無	—	—	—	—	1.46 (0.56, 3.78)	1.76 (0.71, 4.41)	—	—	2.23 (1.12, 4.45)
転移臓器数	—	—	—	—	1.42 (0.55, 3.64)	1.70 (0.69, 4.21)	—	—	—
CRP	6.85 (0.73, 63.89)	2.42 (0.93, 6.27)	2.92 (1.21, 7.06)	—	1.42 (0.56, 3.62)	1.71 (0.70, 4.19)	9.80 (1.13, 85.21)	1.90 (0.92, 3.92)	—
多変量解析									
ECOG PS／年齢／腫瘍占居部位／CRP	7.66 (0.79, 74.57)	2.34 (0.88, 6.23)	—	—	—	—	—	—	—
年齢／腫瘍占居部位／CRP	—	—	2.97 (1.21, 7.30)	—	—	—	—	—	—
ECOG PS／年齢／腫瘍占居部位／原発巣切除の有無／転移臓器数／CRP	—	—	—	—	2.02 (0.72, 5.68)	2.43 (0.91, 6.52)	—	—	—
ECOG PS／CRP	—	—	—	—	—	—	9.38 (1.07, 82.14)	1.84 (0.88, 3.83)	—
ECOG PS／原発巣切除の有無	—	—	—	—	—	—	—	—	2.36 (1.16, 4.81)

* FOLFOXIRI レジメンはデータカットオフ時点で奏効例がおらずオッズ比の算出ができないことから、提示していない。

【PFS 解析対象集団】

PFS 解析対象集団において、投与群間で分布に差異が認められた患者背景因子による調整前の、対照群の各レジメンに対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比を表 2.5.4.6.2.3-56～表 2.5.4.6.2.3-64 に示した。

CAPOX、CAPOX＋BEV 及び CAPOX 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比は、それぞれ 9.57（95% CI : 1.10, 83.28）、4.62（95% CI : 2.24, 9.54）及び 5.00（95% CI : 2.50, 10.01）であった。

FOLFOXIRI、FOLFOXIRI＋BEV 及び FOLFOXIRI 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比は、それぞれ 1.91（95% CI : 0.47, 7.85）、1.51（95% CI : 0.84, 2.69）及び 1.55（95% CI : 0.89, 2.69）であった。

mFOLFOX6、mFOLFOX6＋BEV 及び mFOLFOX6 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比は、それぞれ 6.69（95% CI : 2.13, 21.00）、3.10（95% CI : 1.90, 5.06）及び 3.45（95% CI : 2.17, 5.51）であった。

2.5.4.6.2.2 に示したとおり、CAPOX＋BEV において EC＋mFOLFOX6 群と比較して 10%以上の差が認められた、予後因子として知られる患者背景因子は腫瘍占居部位及び CRP であったことから、これら因子の分布の偏りを調整するために、各因子を共変量とした単変量解析及びすべての因子を共変量とした多変量解析を実施した。また、割付因子である地域及び ECOG PS についてもそれぞれを共変量とした単変量解析を実施した。CAPOX についても CAPOX＋BEV と同様の因子を共変量とした単変量解析及び多変量解析を実施した。患者背景因子による調整後の CAPOX 及び CAPOX＋BEV に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比を表 2.5.4.6.2.3-65～表 2.5.4.6.2.3-77 に示した。

CAPOX に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比について、単変量解析において調整前の 9.57（95% CI : 1.10, 83.28）からより大きな値に調整された項目は、地域の 10.59（95% CI : 1.21, 92.99）、ECOG PS の 10.38（95% CI : 1.19, 90.67）及び CRP の 10.39（95% CI : 1.19, 91.03）であった。一方、より小さな値に調整された項目は腫瘍占居部位の 9.55（95% CI : 1.10, 81.13）であったものの、オッズ比の点推定値は 1 を上回っていた。多変量解析では 10.37（95% CI : 1.18, 90.94）とより大きな値に調整された。

CAPOX＋BEV に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比について、単変量解析において調整前の 4.62（95% CI : 2.24, 9.54）からより大きな値に調整された項目は、ECOG PS の 4.88（95% CI : 2.36, 10.08）及び腫瘍占居部位の 4.66（95% CI : 2.25, 9.64）であった。一方、より小さな値に調整された項目は CRP の 4.54（95% CI : 2.18, 9.45）であったものの、オッズ比の点推定値は 1 を上回っていた。地域は 4.62（95% CI : 2.22, 9.60）であり、調整前と変化がな

かった。多変量解析では 4.58（95% CI：2.19, 9.59）とより小さな値に調整されたものの、オッズ比の点推定値は 1 を上回っていた。

2.5.4.6.2.2 に示したとおり、CAPOX 併合において EC＋mFOLFOX6 群と比較して 10%以上の差が認められた、予後因子として知られる患者背景因子は CRP であったことから、本因子の分布の偏りを調整するために、CRP を共変量とした単変量解析を実施した。また、割付因子である地域及び ECOG PS についてもそれぞれを共変量とした単変量解析を実施した。なお、患者背景因子として偏りを認めた因子が CRP のみであったことから、多変量解析は実施していない。患者背景因子による調整後の CAPOX 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比を表 2.5.4.6.2.3-75～表 2.5.4.6.2.3-77 に示した。

CAPOX 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比について、単変量解析において調整前の 5.00（95% CI : 2.50, 10.01）からより大きな値に調整された項目は、地域の 5.06（95% CI : 2.52, 10.19）及び ECOG PS の 5.29（95% CI：2.64, 10.61）であった。より小さな値に調整された項目はなく、CRP は 5.00（95% CI：2.48, 10.08）で調整前と変化がなかった。

2.5.4.6.2.2 に示したとおり、FOLFOXIRI＋BEV において EC＋mFOLFOX6 群と比較して 10%以上の差が認められた、予後因子として知られる患者背景因子は年齢、腫瘍占居部位及び ECOG PS であったことから、これら因子の分布の偏りを調整するために、各因子を共変量とした単変量解析及びすべての因子を共変量とした多変量解析を実施した。また、割付因子である地域についても本因子を共変量とした単変量解析を実施した。FOLFOXIRI についても FOLFOXIRI＋BEV と同様の因子を共変量とした単変量解析を実施した。患者背景因子による調整後の FOLFOXIRI 及び FOLFOXIRI＋BEV に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比を表 2.5.4.6.2.3-78～表 2.5.4.6.2.3-87 に示した。

FOLFOXIRI に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比について、単変量解析において調整前の 1.91（95% CI：0.47, 7.85）からより大きな値に調整された項目は、地域の 1.92（95% CI : 0.46, 8.02）及び ECOG PS の 1.94（95% CI：0.47, 8.00）であった。一方、より小さな値に調整された項目は、年齢の 1.84（95% CI : 0.45, 7.61）及び腫瘍占居部位の 1.86（95% CI : 0.45, 7.69）であったものの、オッズ比の点推定値は 1 を上回っていた。多変量解析では 1.85（95% CI : 0.44, 7.72）とより小さな値に調整された。

FOLFOXIRI＋BEV に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比について、単変量解析において調整前の 1.51（95% CI：0.84, 2.69）からより大きな値に調整された項目は、ECOG PS の 1.59（95% CI：0.89, 2.87）及び腫瘍占居部位の 1.53（95% CI：0.85, 2.76）であった。一方、より小さな値に調整された項目は地域の 1.48（95% CI : 0.82, 2.66）及び年齢の 1.50（95% CI : 0.83,

2.70）であったものの、オッズ比の点推定値は 1 を上回っていた。多変量解析では 1.61（95% CI：0.89, 2.93）とより大きな値に調整された。

2.5.4.6.2.2 に示したとおり、FOLFOXIRI 併合において EC＋mFOLFOX6 群と比較して 10%以上の差が認められた、予後因子として知られる患者背景因子は年齢、腫瘍占居部位及び ECOG PS であったことから、これら因子の分布の偏りを調整するために、各因子を共変量とした単変量解析及びすべての因子を共変量とした多変量解析を実施した。また、割付因子である地域についても本因子を共変量とした単変量解析を実施した。患者背景因子による調整後の FOLFOXIRI 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比を表 2.5.4.6.2.3-88～表 2.5.4.6.2.3-92 に示した。

FOLFOXIRI 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比について、単変量解析において調整前の 1.55（95% CI：0.89, 2.69）からより大きな値に調整された項目は、ECOG PS の 1.64（95% CI：0.94, 2.87）、年齢の 1.56（95% CI：0.89, 2.71）及び腫瘍占居部位の 1.58（95% CI：0.91, 2.75）であった。一方、より小さな値に調整された項目は地域の 1.52（95% CI：0.87, 2.65）であったものの、オッズ比の点推定値は 1 を上回っていた。多変量解析では 1.67（95% CI：0.95, 2.93）とより大きな値に調整された。

2.5.4.6.2.2 に示したとおり、mFOLFOX6＋BEV において EC＋mFOLFOX6 群と比較して 10%以上の差が認められた、予後因子として知られる患者背景因子は年齢であったことから、本因子の分布の偏りを調整するために、年齢を共変量とした単変量解析を実施した。また、割付因子である地域及び ECOG PS についてもそれぞれを共変量とした単変量解析を実施した。mFOLFOX6 についても mFOLFOX6＋BEV と同様の因子を共変量とした単変量解析を実施した。なお、患者背景因子として偏りを認めた因子が年齢のみであったことから、多変量解析は実施していない。患者背景因子による調整後の mFOLFOX6 及び mFOLFOX6＋BEV に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比を表 2.5.4.6.2.3-93～表 2.5.4.6.2.3-98 に示した。

mFOLFOX6 に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比について、単変量解析において調整前の 6.69（95% CI：2.13, 21.00）からより大きな値に調整された項目は、地域の 7.16（95% CI：2.24, 22.90）及び ECOG PS の 6.97（95% CI：2.21, 21.95）であった。より小さな値に調整された項目は年齢の 6.46（95% CI：2.05, 20.35）であったものの、オッズ比の点推定値は 1 を上回っていた。

mFOLFOX6＋BEV に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比について、単変量解析において調整前の 3.10（95% CI：1.90, 5.06）からより大きな値に調整された項目は、地域の 3.17（95% CI：1.93, 5.18）及び ECOG PS の 3.29（95% CI：2.00, 5.39）であった。より小さな値に調整された項目はなく、年齢は 3.10（95% CI：1.89, 5.10）で調整前と変化がなかった。

2.5.4.6.2.2 に示したとおり、mFOLFOX6 併合において EC＋mFOLFOX6 群と比較して 10%以上の差が認められた、予後因子として知られる患者背景因子は年齢であったことから、本因子の分布の偏りを調整するために、年齢を共変量とした単変量解析を実施した。また、割付因子である地域及び ECOG PS についてもそれぞれを共変量とした単変量解析を実施した。なお、患者背景因子として偏りを認めた因子が年齢のみであったことから、多変量解析は実施していない。患者背景因子による調整後の mFOLFOX6 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比を表 2.5.4.6.2.3-99～表 2.5.4.6.2.3-101 に示した。

mFOLFOX6 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比について、単変量解析において調整前の 3.45（95% CI：2.17, 5.51）からより大きな値に調整された項目は、地域の 3.54（95% CI：2.21, 5.66）及び ECOG PS の 3.62（95% CI：2.26, 5.80）であった。より小さな値に調整された項目は年齢の 3.42（95% CI：2.13, 5.48）であったものの、オッズ比の点推定値は 1 を上回っていた。

以上の調整解析結果のまとめを表 2.5.4.6.2.3-102 に示した。

表 2.5.4.6.2.3-56 CAPOX に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（患者背景因子による調整前）（ORR、PFS 解析対象集団）

	Odds Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Logistic Regression Model [a]			
EC+mFOLFOX6 vs. CAPOX	9.57	(1.10, 83.28)	0.0408

[a] Unstratified logistic regression model.

表 2.5.4.6.2.3-57 CAPOX＋BEV に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（患者背景因子による調整前）（ORR、PFS 解析対象集団）

	Odds Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Logistic Regression Model [a]			
EC+mFOLFOX6 vs. CAPOX_Beva	4.62	(2.24, 9.54)	<0.0001

[a] Unstratified logistic regression model.

表 2.5.4.6.2.3-58 CAPOX 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（患者背景因子による調整前）（ORR、PFS 解析対象集団）

	Odds Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Logistic Regression Model [a]			
EC+mFOLFOX6 vs. CAPOX and CAPOX_Beva	5.00	(2.50, 10.01)	<0.0001

[a] Unstratified logistic regression model.

表 2.5.4.6.2.3-59 FOLFOXIRI に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（患者背景因子による調整前）（ORR、PFS 解析対象集団）

	Odds Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Logistic Regression Model [a]			
EC+mFOLFOX6 vs. FOLFOXIRI	1.91	(0.47, 7.85)	0.3676

[a] Unstratified logistic regression model.

表 2.5.4.6.2.3-60 FOLFOXIRI＋BEV に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（患者背景因子による調整前）（ORR、PFS 解析対象集団）

	Odds Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Logistic Regression Model [a]			
EC+mFOLFOX6 vs. FOLFOXIRI_Beva	1.51	(0.84, 2.69)	0.1653

[a] Unstratified logistic regression model.

表 2.5.4.6.2.3-61 FOLFOXIRI 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（患者背景因子による調整前）（ORR、PFS 解析対象集団）

	Odds Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Logistic Regression Model [a]			
EC+mFOLFOX6 vs. FOLFOXIRI and FOLFOXIRI_Beva	1.55	(0.89, 2.69)	0.1185

[a] Unstratified logistic regression model.

表 2.5.4.6.2.3-62 mFOLFOX6 に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（患者背景因子による調整前）（ORR、PFS 解析対象集団）

	Odds Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Logistic Regression Model [a]			
EC+mFOLFOX6 vs. mFOLFOX6	6.69	(2.13, 21.00)	0.0011

[a] Unstratified logistic regression model.

表 2.5.4.6.2.3-63 mFOLFOX6＋BEV に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（患者背景因子による調整前）（ORR、PFS 解析対象集団）

	Odds Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Logistic Regression Model [a]			
EC+mFOLFOX6 vs. mFOLFOX6_Beva	3.10	(1.90, 5.06)	<0.0001

[a] Unstratified logistic regression model.

表 2.5.4.6.2.3-64 mFOLFOX6 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（患者背景因子による調整前）（ORR、PFS 解析対象集団）

	Odds Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Logistic Regression Model [a]			
EC+mFOLFOX6 vs. mFOLFOX6 and mFOLFOX6_Beva	3.45	(2.17, 5.51)	<0.0001

[a] Unstratified logistic regression model.

表 2.5.4.6.2.3-65 CAPOX に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（単変量解析：地域）（ORR、PFS 解析対象集団）

	Odds Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Logistic Regression Model [a]			
EC+mFOLFOX6 vs. CAPOX	10.59	(1.21, 92.99)	0.0332
Covariates			
Region (Europe vs. Rest of world)	1.36	(0.78, 2.38)	0.1399
Region (US vs. Rest of world)	0.67	(0.23, 1.97)	0.2980

[a] Unstratified logistic regression model.

表 2.5.4.6.2.3-66 CAPOX に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（単変量解析：ECOG PS）（ORR、PFS 解析対象集団）

	Odds Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Logistic Regression Model [a]			
EC+mFOLFOX6 vs. CAPOX	10.38	(1.19, 90.67)	0.0344
Covariates			
ECOG PS (0 vs. 1以上)	1.24	(0.72, 2.14)	0.4335

[a] Unstratified logistic regression model.

表 2.5.4.6.2.3-67 CAPOX に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（単変量解析：腫瘍占居部位）（ORR、PFS 解析対象集団）

	Odds Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Logistic Regression Model [a]			
EC+mFOLFOX6 vs. CAPOX	9.55	(1.10, 83.13)	0.0410
Covariates			
腫瘍占居部位 (右側 vs. 左側)	0.96	(0.55, 1.66)	0.8761

[a] Unstratified logistic regression model.

表 2.5.4.6.2.3-68 CAPOX に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（単変量解析：CRP）（ORR、PFS 解析対象集団）

	Odds Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Logistic Regression Model [a]			
EC+mFOLFOX6 vs. CAPOX	10.39	(1.19, 91.03)	0.0345
Covariates			
CRP (<=10 vs. >10)	0.82	(0.48, 1.43)	0.4891

[a] Unstratified logistic regression model.

表 2.5.4.6.2.3-69 CAPOX に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（多変量解析）（ORR、PFS 解析対象集団）

	Odds Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Logistic Regression Model [a]			
EC+mFOLFOX6 vs. CAPOX	10.37	(1.18, 90.94)	0.0347
Covariates			
腫瘍占居部位 (右側 vs. 左側)	0.94	(0.54, 1.65)	0.8271
CRP (<=10 vs. >10)	0.82	(0.48, 1.43)	0.4907

[a] Unstratified logistic regression model.

表 2.5.4.6.2.3-70 CAPOX＋BEV に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（単変量解析：地域）（ORR、PFS 解析対象集団）

	Odds Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Logistic Regression Model [a]			
EC+mFOLFOX6 vs. CAPOX_Beva	4.62	(2.22, 9.60)	<0.0001
Covariates			
Region (Europe vs. Rest of world)	1.36	(0.81, 2.29)	0.1289
Region (US vs. Rest of world)	0.67	(0.23, 1.97)	0.2980

[a] Unstratified logistic regression model.

表 2.5.4.6.2.3-71 CAPOX＋BEV に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（単変量解析：ECOG PS）（ORR、PFS 解析対象集団）

	Odds Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Logistic Regression Model [a]			
EC+mFOLFOX6 vs. CAPOX_Beva	4.88	(2.36, 10.08)	<0.0001
Covariates			
ECOG PS (0 vs. 1以上)	1.13	(0.68, 1.87)	0.6493

[a] Unstratified logistic regression model.

表 2.5.4.6.2.3-72 CAPOX＋BEV に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（単変量解析：腫瘍占居部位）（ORR、PFS 解析対象集団）

	Odds Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Logistic Regression Model [a]			
EC+mFOLFOX6 vs. CAPOX_Beva	4.66	(2.25, 9.64)	<0.0001
Covariates			
腫瘍占居部位 (右側 vs. 左側)	0.93	(0.56, 1.56)	0.7868

[a] Unstratified logistic regression model.

表 2.5.4.6.2.3-73 CAPOX＋BEV に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（単変量解析：CRP）（ORR、PFS 解析対象集団）

	Odds Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Logistic Regression Model [a]			
EC+mFOLFOX6 vs. CAPOX_Beva	4.54	(2.18, 9.45)	<0.0001
Covariates			
CRP (<=10 vs. >10)	0.88	(0.52, 1.47)	0.6254

[a] Unstratified logistic regression model.

表 2.5.4.6.2.3-74 CAPOX＋BEV に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（多変量解析）（ORR、PFS 解析対象集団）

	Odds Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Logistic Regression Model [a]			
EC+mFOLFOX6 vs. CAPOX_Beva	4.58	(2.19, 9.59)	<0.0001
Covariates			
腫瘍占居部位 (右側 vs. 左側)	0.93	(0.55, 1.56)	0.7745
CRP (<=10 vs. >10)	0.88	(0.53, 1.48)	0.6309

[a] Unstratified logistic regression model.

表 2.5.4.6.2.3-75 CAPOX 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（単変量解析：地域）（ORR、PFS 解析対象集団）

	Odds Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Logistic Regression Model [a]			
EC+mFOLFOX6 vs. CAPOX and CAPOX_Beva	5.06	(2.52, 10.19)	<0.0001
Covariates			
Region (Europe vs. Rest of world)	1.37	(0.82, 2.29)	0.1266
Region (US vs. Rest of world)	0.67	(0.23, 1.97)	0.2980

[a] Unstratified logistic regression model.

表 2.5.4.6.2.3-76 CAPOX 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（単変量解析：ECOG PS）（ORR、PFS 解析対象集団）

	Odds Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Logistic Regression Model [a]			
EC+mFOLFOX6 vs. CAPOX and CAPOX_Beva	5.29	(2.64, 10.61)	<0.0001
Covariates			
ECOG PS (0 vs. 1以上)	1.14	(0.69, 1.90)	0.6034

[a] Unstratified logistic regression model.

表 2.5.4.6.2.3-77 CAPOX 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（単変量解析：CRP）（ORR、PFS 解析対象集団）

	Odds Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Logistic Regression Model [a]			
EC+mFOLFOX6 vs. CAPOX and CAPOX_Beva	5.00	(2.48, 10.08)	<0.0001
Covariates			
CRP (<=10 vs. >10)	0.94	(0.56, 1.57)	0.8122

[a] Unstratified logistic regression model.

表 2.5.4.6.2.3-78 FOLFOXIRI に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（単変量解析：地域）（ORR、PFS 解析対象集団）

	Odds Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Logistic Regression Model [a]			
EC+mFOLFOX6 vs. FOLFOXIRI	1.92	(0.46, 8.02)	0.3732
Covariates			
Region (Europe vs. Rest of world)	1.37	(0.79, 2.37)	0.2942
Region (US vs. Rest of world)	0.92	(0.32, 2.65)	0.6514

[a] Unstratified logistic regression model.

表 2.5.4.6.2.3-79 FOLFOXIRI に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（単変量解析：年齢）（ORR、PFS 解析対象集団）

	Odds Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Logistic Regression Model [a]			
EC+mFOLFOX6 vs. FOLFOXIRI	1.84	(0.45, 7.61)	0.3999
Covariates			
Age (>=65 vs. <65)	0.86	(0.50, 1.48)	0.5794

[a] Unstratified logistic regression model.

表 2.5.4.6.2.3-80 FOLFOXIRI に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（単変量解析：ECOG PS）（ORR、PFS 解析対象集団）

	Odds Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Logistic Regression Model [a]			
EC+mFOLFOX6 vs. FOLFOXIRI	1.94	(0.47, 8.00)	0.3601
Covariates			
ECOG PS (0 vs. 1以上)	1.25	(0.73, 2.15)	0.4119

[a] Unstratified logistic regression model.

表 2.5.4.6.2.3-81 FOLFOXIRI に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（単変量解析：腫瘍占居部位）（ORR、PFS 解析対象集団）

	Odds Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Logistic Regression Model [a]			
EC+mFOLFOX6 vs. FOLFOXIRI	1.86	(0.45, 7.69)	0.3906
Covariates			
腫瘍占居部位 (右側 vs. 左側)	0.90	(0.52, 1.56)	0.6974

[a] Unstratified logistic regression model.

表 2.5.4.6.2.3-82 FOLFOXIRI に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（多変量解析）（ORR、PFS 解析対象集団）

	Odds Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Logistic Regression Model [a]			
EC+mFOLFOX6 vs. FOLFOXIRI	1.85	(0.44, 7.72)	0.4009
Covariates			
Age (>=65 vs. <65)	0.92	(0.52, 1.63)	0.7835
ECOG PS (0 vs. 1以上)	1.23	(0.71, 2.13)	0.4585
腫瘍占居部位 (右側 vs. 左側)	0.88	(0.50, 1.56)	0.6685

[a] Unstratified logistic regression model.

表 2.5.4.6.2.3-83 FOLFOXIRI＋BEV に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（単変量解析：地域）（ORR、PFS 解析対象集団）

	Odds Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Logistic Regression Model [a]			
EC+mFOLFOX6 vs. FOLFOXIRI_Beva	1.48	(0.82, 2.66)	0.1949
Covariates			
Region (Europe vs. Rest of world)	0.94	(0.57, 1.56)	0.4269
Region (US vs. Rest of world)	0.55	(0.22, 1.37)	0.2084

[a] Unstratified logistic regression model.

表 2.5.4.6.2.3-84 FOLFOXIRI＋BEV に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（単変量解析：ECOG PS）（ORR、PFS 解析対象集団）

	Odds Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Logistic Regression Model [a]			
EC+mFOLFOX6 vs. FOLFOXIRI_Beva	1.59	(0.89, 2.87)	0.1192
Covariates			
ECOG PS (0 vs. 1以上)	1.04	(0.63, 1.69)	0.8899

[a] Unstratified logistic regression model.

表 2.5.4.6.2.3-85 FOLFOXIRI＋BEV に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（単変量解析：年齢）（ORR、PFS 解析対象集団）

	Odds Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Logistic Regression Model [a]			
EC+mFOLFOX6 vs. FOLFOXIRI_Beva	1.50	(0.83, 2.70)	0.1751
Covariates			
Age (>=65 vs. <65)	1.03	(0.61, 1.72)	0.9238

[a] Unstratified logistic regression model.

表 2.5.4.6.2.3-86 FOLFOXIRI＋BEV に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（単変量解析：腫瘍占居部位）（ORR、PFS 解析対象集団）

	Odds Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Logistic Regression Model [a]			
EC+mFOLFOX6 vs. FOLFOXIRI_Beva	1.53	(0.85, 2.76)	0.1543
Covariates			
腫瘍占居部位 (右側 vs. 左側)	0.91	(0.56, 1.49)	0.7215

[a] Unstratified logistic regression model.

表 2.5.4.6.2.3-87 FOLFOXIRI＋BEV に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（多変量解析）（ORR、PFS 解析対象集団）

	Odds Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Logistic Regression Model [a]			
EC+mFOLFOX6 vs. FOLFOXIRI_Beva	1.61	(0.89, 2.93)	0.1183
Covariates			
Age (>=65 vs. <65)	1.07	(0.63, 1.83)	0.7948
ECOG PS (0 vs. 1以上)	1.04	(0.63, 1.72)	0.8645
腫瘍占居部位 (右側 vs. 左側)	0.89	(0.54, 1.46)	0.6455

[a] Unstratified logistic regression model.

表 2.5.4.6.2.3-88 FOLFOXIRI 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（単変量解析：地域）（ORR、PFS 解析対象集団）

	Odds Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Logistic Regression Model [a]			
EC+mFOLFOX6 vs. FOLFOXIRI and FOLFOXIRI_Beva	1.52	(0.87, 2.65)	0.1410
Covariates			
Region (Europe vs. Rest of world)	0.97	(0.59, 1.58)	0.6149
Region (US vs. Rest of world)	0.69	(0.29, 1.67)	0.4237

[a] Unstratified logistic regression model.

表 2.5.4.6.2.3-89 FOLFOXIRI 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（単変量解析：ECOG PS）（ORR、PFS 解析対象集団）

	Odds Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Logistic Regression Model [a]			
EC+mFOLFOX6 vs. FOLFOXIRI and FOLFOXIRI_Beva	1.64	(0.94, 2.87)	0.0795
Covariates			
ECOG PS (0 vs. 1以上)	1.07	(0.66, 1.74)	0.7704

[a] Unstratified logistic regression model.

表 2.5.4.6.2.3-90 FOLFOXIRI 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（単変量解析：年齢）（ORR、PFS 解析対象集団）

	Odds Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Logistic Regression Model [a]			
EC+mFOLFOX6 vs. FOLFOXIRI and FOLFOXIRI_Beva	1.56	(0.89, 2.71)	0.1187
Covariates			
Age (>=65 vs. <65)	0.98	(0.59, 1.62)	0.9351

[a] Unstratified logistic regression model.

表 2.5.4.6.2.3-91 FOLFOXIRI 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（単変量解析：腫瘍占居部位）（ORR、PFS 解析対象集団）

	Odds Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Logistic Regression Model [a]			
EC+mFOLFOX6 vs. FOLFOXIRI and FOLFOXIRI_Beva	1.58	(0.91, 2.75)	0.1078
Covariates			
腫瘍占居部位 (右側 vs. 左側)	0.88	(0.54, 1.43)	0.6050

[a] Unstratified logistic regression model.

表 2.5.4.6.2.3-92 FOLFOXIRI 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（多変量解析）（ORR、PFS 解析対象集団）

	Odds Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Logistic Regression Model [a]			
EC+mFOLFOX6 vs. FOLFOXIRI and FOLFOXIRI_Beva	1.67	(0.95, 2.93)	0.0736
Covariates			
Age (>=65 vs. <65)	1.04	(0.62, 1.75)	0.8886
ECOG PS (0 vs. 1以上)	1.08	(0.66, 1.76)	0.7733
腫瘍占居部位 (右側 vs. 左側)	0.86	(0.53, 1.41)	0.5470

[a] Unstratified logistic regression model.

表 2.5.4.6.2.3-93 mFOLFOX6 に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（単変量解析：地域）（ORR、PFS 解析対象集団）

	Odds Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Logistic Regression Model [a]			
EC+mFOLFOX6 vs. mFOLFOX6	7.16	(2.24, 22.90)	0.0009
Covariates			
Region (Europe vs. Rest of world)	1.30	(0.75, 2.26)	0.1265
Region (US vs. Rest of world)	0.61	(0.21, 1.74)	0.2247

[a] Unstratified logistic regression model.

表 2.5.4.6.2.3-94 mFOLFOX6 に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（単変量解析：ECOG PS）（ORR、PFS 解析対象集団）

	Odds Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Logistic Regression Model [a]			
EC+mFOLFOX6 vs. mFOLFOX6	6.97	(2.21, 21.95)	0.0009
Covariates			
ECOG PS (0 vs. 1以上)	1.07	(0.63, 1.83)	0.8005

[a] Unstratified logistic regression model.

表 2.5.4.6.2.3-95 mFOLFOX6 に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（単変量解析：年齢）（ORR、PFS 解析対象集団）

	Odds Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Logistic Regression Model [a]			
EC+mFOLFOX6 vs. mFOLFOX6	6.46	(2.05, 20.35)	0.0014
Covariates			
Age (>=65 vs. <65)	0.81	(0.48, 1.40)	0.4550

[a] Unstratified logistic regression model.

表 2.5.4.6.2.3-96 mFOLFOX6＋BEV に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（単変量解析：地域）（ORR、PFS 解析対象集団）

	Odds Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Logistic Regression Model [a]			
EC+mFOLFOX6 vs. mFOLFOX6_Beva	3.17	(1.93, 5.18)	<0.0001
Covariates			
Region (Europe vs. Rest of world)	1.31	(0.82, 2.09)	0.2670
Region (US vs. Rest of world)	0.89	(0.35, 2.29)	0.5928

[a] Unstratified logistic regression model.

表 2.5.4.6.2.3-97 mFOLFOX6＋BEV に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（単変量解析：ECOG PS）（ORR、PFS 解析対象集団）

	Odds Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Logistic Regression Model [a]			
EC+mFOLFOX6 vs. mFOLFOX6_Beva	3.29	(2.00, 5.39)	<0.0001
Covariates			
ECOG PS (0 vs. 1以上)	1.41	(0.89, 2.22)	0.1448

[a] Unstratified logistic regression model.

表 2.5.4.6.2.3-98 mFOLFOX6＋BEV に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（単変量解析：年齢）（ORR、PFS 解析対象集団）

	Odds Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Logistic Regression Model [a]			
EC+mFOLFOX6 vs. mFOLFOX6_Beva	3.10	(1.89, 5.10)	<0.0001
Covariates			
Age (>=65 vs. <65)	1.00	(0.63, 1.59)	0.9881

[a] Unstratified logistic regression model.

表 2.5.4.6.2.3-99 mFOLFOX6 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（単変量解析：地域）（ORR、PFS 解析対象集団）

	Odds Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Logistic Regression Model [a]			
EC+mFOLFOX6 vs. mFOLFOX6 and mFOLFOX6_Beva	3.54	(2.21, 5.66)	<0.0001
Covariates			
Region (Europe vs. Rest of world)	1.25	(0.79, 1.98)	0.2364
Region (US vs. Rest of world)	0.79	(0.32, 1.98)	0.4481

[a] Unstratified logistic regression model.

表 2.5.4.6.2.3-100 mFOLFOX6 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（単変量解析：ECOG PS）（ORR、PFS 解析対象集団）

	Odds Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Logistic Regression Model [a]			
EC+mFOLFOX6 vs. mFOLFOX6 and mFOLFOX6_Beva	3.62	(2.26, 5.80)	<0.0001
Covariates			
ECOG PS (0 vs. 1以上)	1.30	(0.83, 2.03)	0.2472

[a] Unstratified logistic regression model.

表 2.5.4.6.2.3-101 mFOLFOX6 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（単変量解析：年齢）（ORR、PFS 解析対象集団）

	Odds Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Logistic Regression Model [a]			
EC+mFOLFOX6 vs. mFOLFOX6 and mFOLFOX6_Beva	3.42	(2.13, 5.48)	<0.0001
Covariates			
Age (>=65 vs. <65)	0.94	(0.60, 1.47)	0.7771

[a] Unstratified logistic regression model.

表 2.5.4.6.2.3-102 対照群の選択された各レジメンに対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比（調整解析結果のまとめ）（ORR、PFS 解析対象集団）

	CAPOX (N=6)	CAPOX+BEV (N=41)	CAPOX併合 (N=47)	FOLFOXIRI (N=8)	FOLFOXIRI+BEV (N=59)	FOLFOXIRI併合 (N=67)	mFOLFOX6 (N=18)	mFOLFOX6+BEV (N=97)	mFOLFOX6併合 (N=115)
奏効率（%）	16.7 (3.0, 56.4)	29.3 (17.6, 44.5)	27.7 (16.9, 41.8)	50.0 (21.5, 78.5)	55.9 (43.3, 67.8)	55.2 (43.4, 66.5)	22.2 (9.0, 45.2)	38.1 (29.1, 48.1)	35.7 (27.5, 44.7)
unstratified オッズ比	9.57 (1.10, 83.28)	4.62 (2.24, 9.54)	5.00 (2.50, 10.01)	1.91 (0.47, 7.85)	1.51 (0.84, 2.69)	1.55 (0.89, 2.69)	6.69 (2.13, 21.00)	3.10 (1.90, 5.06)	3.45 (2.17, 5.51)
stratified オッズ比（地域／PS）	11.603 (1.131, 497.956)	4.591 (2.096, 10.318)	5.058 (2.387, 10.888)	2.090 (0.363, 11.800)	1.456 (0.777, 2.736)	1.510 (0.835, 2.735)	6.634 (1.927, 29.056)	3.238 (1.893, 5.390)	3.540 (2.125, 5.754)
単変量解析									
地域（層別因子）	10.59 (1.21, 92.99)	4.62 (2.22, 9.60)	5.06 (2.52, 10.19)	1.92 (0.46, 8.02)	1.48 (0.82, 2.66)	1.52 (0.87, 2.65)	7.16 (2.24, 22.90)	3.17 (1.93, 5.18)	3.54 (2.21, 5.66)
ECOG PS（層別因子）	10.38 (1.19, 90.67)	4.88 (2.36, 10.08)	5.29 (2.64, 10.61)	1.94 (0.47, 8.00)	1.59 (0.89, 2.87)	1.64 (0.94, 2.87)	6.97 (2.21, 21.95)	3.29 (2.00, 5.39)	3.62 (2.26, 5.80)
年齢	—	—	—	1.84 (0.45, 7.61)	1.50 (0.83, 2.70)	1.56 (0.89, 2.71)	6.46 (2.05, 20.35)	3.10 (1.89, 5.10)	3.42 (2.13, 5.48)
腫瘍占居部位	9.55 (1.10, 83.13)	4.66 (2.25, 9.64)	—	1.86 (0.45, 7.69)	1.53 (0.85, 2.76)	1.58 (0.91, 2.75)	—	—	—
CRP	10.39 (1.19, 91.03)	4.54 (2.18, 9.45)	5.00 (2.48, 10.08)	—	—	—	—	—	—
多変量解析									
腫瘍占居部位／CRP	10.37 (1.18, 90.94)	4.58 (2.19, 9.59)	—	—	—	—	—	—	—
ECOG PS／年齢／腫瘍占居部位	—	—	—	1.85 (0.44, 7.72)	1.61 (0.89, 2.93)	1.67 (0.95, 2.93)	—	—	—

2.5.4.6.2.4　患者背景の偏りを考慮した調整解析（BICR 判定による PFS）

03 試験の P3 パート（PFS 解析対象集団）における EC＋mFOLFOX6 群の PFS と対照群の選択されたレジメン別（CAPOX、CAPOX＋BEV、CAPOX 併合、FOLFOXIRI、FOLFOXIRI＋BEV、FOLFOXIRI 併合、mFOLFOX6、mFOLFOX6＋BEV 及び mFOLFOX6 併合）の PFS との比較では、共変量を用いた非層別 Cox 比例ハザードモデルにより対照群の選択されたレジメン別に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比及びその 95% CI を推定した。投与群間で分布に差異が認められた患者背景因子による調整前の、対照群の選択された各レジメンに対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比を表 2.5.4.6.2.4-1～表 2.5.4.6.2.4-9 に示した。

CAPOX、CAPOX＋BEV 及び CAPOX 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比は、それぞれ 0.08（95% CI : 0.03, 0.24）、0.38（95% CI : 0.26, 0.58）及び 0.35（95% CI : 0.24, 0.52）であった。

FOLFOXIRI、FOLFOXIRI＋BEV 及び FOLFOXIRI 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比は、それぞれ 1.17（95% CI : 0.29, 4.72）、0.85（95% CI : 0.55, 1.32）及び 0.88（95% CI : 0.58, 1.34）であった。

mFOLFOX6、mFOLFOX6＋BEV 及び mFOLFOX6 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比は、それぞれ 0.21（95% CI : 0.12, 0.38）、0.46（95% CI : 0.33, 0.63）及び 0.42（95% CI : 0.31, 0.56）であった。

2.5.4.6.2.2 に示したとおり、CAPOX＋BEV において EC＋mFOLFOX6 群と比較して 10%以上の差が認められた、予後因子として知られる患者背景因子は腫瘍占居部位及び CRP であったことから、これら因子の分布の偏りを調整するために、各因子を共変量とした単変量解析及びすべての因子を共変量とした多変量解析を実施した。また、割付因子である地域及び ECOG PS についてもそれぞれを共変量とした単変量解析を実施した。CAPOX についても CAPOX＋BEV と同様の因子を共変量とした単変量解析及び多変量解析を実施した。患者背景因子による調整後の CAPOX 及び CAPOX＋BEV に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比を表 2.5.4.6.2.4-10～表 2.5.4.6.2.4-19 に示した。

CAPOX に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比について、単変量解析において調整前の 0.08（95% CI : 0.03, 0.24）からより小さな値に調整された項目は、ECOG PS の 0.07（95% CI : 0.02, 0.20）であった。より大きな値に調整された項目はなく、地域の 0.08（95% CI : 0.03, 0.23）、腫瘍占居部位の 0.08（95% CI : 0.03, 0.24）及び CRP の 0.08（95% CI : 0.03, 0.23）は調整前と変化がなかった。多変量解析では 0.08（95% CI : 0.03, 0.23）で調整前と変化がなかった。

CAPOX＋BEV に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比について、単変量解析において調整前の 0.38（95% CI：0.26, 0.58）からより小さな値に調整された項目は、ECOG PS の 0.36（95% CI：0.24, 0.55）、腫瘍占居部位の 0.37（95% CI：0.25, 0.57）及び CRP の 0.26（95% CI：0.17, 0.41）であった。より大きな値に調整された項目はなく、地域の 0.38（95% CI：0.25, 0.57）は調整前と変化がなかった。多変量解析では 0.25（95% CI：0.16, 0.40）とより小さな値に調整された。

2.5.4.6.2.2 に示したとおり、CAPOX 併合において EC＋mFOLFOX6 群と比較して 10%以上の差が認められた、予後因子として知られる患者背景因子は CRP であったことから本因子の分布の偏りを調整するために、CRP を共変量とした単変量解析を実施した。また、割付因子である地域及び ECOG PS についてもそれぞれを共変量とした単変量解析を実施した。なお、患者背景因子として偏りを認めた因子が CRP のみであったことから、多変量解析は実施していない。患者背景因子による調整後の CAPOX 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比を表 2.5.4.6.2.4-20～表 2.5.4.6.2.4-22 に示した。

CAPOX 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比について、単変量解析において調整前の 0.35（95% CI：0.24, 0.52）からより小さな値に調整された項目は、地域の 0.34（95% CI：0.23, 0.51）、ECOG PS の 0.33（95% CI：0.22, 0.49）及び CRP の 0.24（95% CI：0.16, 0.37）であった。より大きな値に調整された項目はなかった。

2.5.4.6.2.2 に示したとおり、FOLFOXIRI＋BEV において EC＋mFOLFOX6 群と比較して 10%以上の差が認められた、予後因子として知られる患者背景因子は年齢、腫瘍占居部位及び ECOG PS であったことから、本因子の分布の偏りを調整するために、各因子を共変量とした単変量解析及びすべての因子を共変量とした多変量解析を実施した。また、割付因子である地域についても本因子を共変量とした単変量解析を実施した。FOLFOXIRI についても FOLFOXIRI＋BEV と同様の因子を共変量とした単変量解析及び多変量解析を実施した。患者背景因子による調整後の FOLFOXIRI 及び FOLFOXIRI＋BEV に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比を表 2.5.4.6.2.4-23～表 2.5.4.6.2.4-32 に示した。

FOLFOXIRI に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比について、単変量解析において調整前の 1.17（95% CI：0.29, 4.72）からより小さな値に調整された項目は、年齢の 1.16（95% CI：0.28, 4.70）及び腫瘍占居部位の 1.12（95% CI：0.27, 4.56）であった。一方、より大きな値に調整された項目は、地域の 1.26（95% CI：0.30, 5.18）及び ECOG PS の 1.27（95% CI：0.31, 5.15）であった。多変量解析では 1.18（95% CI：0.29, 4.84）とより大きな値に調整された。

FOLFOXIRI＋BEV に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比について、単変量解析において調整前の 0.85（95% CI：0.55, 1.32）からより小さな値に調整された項目は、ECOG PS の 0.78

（95% CI：0.50, 1.21）であった。一方、より大きな値に調整された項目は、地域の 0.92（95% CI：0.59, 1.43）、年齢の 0.86（95% CI：0.56, 1.33）及び腫瘍占居部位の 0.87（95% CI：0.56, 1.35）であったものの、ハザード比の点推定値は 1 を下回っていた。多変量解析では 0.80（95% CI：0.51, 1.24）とより小さな値に調整された。

2.5.4.6.2.2 に示したとおり、FOLFOXIRI 併合において EC＋mFOLFOX6 群と比較して 10%以上の差が認められた、予後因子として知られる患者背景因子は年齢、腫瘍占居部位及び ECOG PS であったことから、これら因子の分布の偏りを調整するために、各因子を共変量とした単変量解析及びすべての因子を共変量とした多変量解析を実施した。また、割付因子である地域についても本因子を共変量とした単変量解析を実施した。患者背景因子による調整後の FOLFOXIRI 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比を表 2.5.4.6.2.4-33～表 2.5.4.6.2.4-37 に示した。

FOLFOXIRI 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比について、単変量解析において調整前の 0.88（95% CI：0.58, 1.34）からより小さな値に調整された項目は、ECOG PS の 0.82（95% CI：0.54, 1.26）であった。一方、より大きな値に調整された項目は、地域の 0.95（95% CI：0.62, 1.45）及び腫瘍占居部位の 0.89（95% CI：0.58, 1.36）であったものの、ハザード比の点推定値は 1 を下回っていた。年齢の 0.88（95% CI：0.58, 1.34）は調整前と変化がなかった。多変量解析では 0.83（95% CI：0.54, 1.27）とより小さな値に調整された。

2.5.4.6.2.2 に示したとおり、mFOLFOX6＋BEV において EC＋mFOLFOX6 群と比較して 10%以上の差が認められた、予後因子として知られる患者背景因子は年齢であったことから、本因子の分布の偏りを調整するために、年齢を共変量とした単変量解析を実施した。また、割付因子である地域及び ECOG PS についてもそれぞれを共変量とした単変量解析を実施した。mFOLFOX6 についても mFOLFOX6＋BEV と同様の因子を共変量とした単変量解析を実施した。なお、患者背景因子として偏りを認めた因子が年齢のみであったことから、多変量解析は実施していない。患者背景因子を調整後の mFOLFOX6 及び mFOLFOX6＋BEV に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比を表 2.5.4.6.2.4-38～表 2.5.4.6.2.4-43 に示した。

mFOLFOX6 に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比について、単変量解析において調整前の 0.21（95% CI：0.12, 0.38）からより小さな値に調整された項目は、地域の 0.20（95% CI：0.11, 0.36）であった。一方、より大きな値に調整された項目は ECOG PS の 0.23（95% CI：0.13, 0.43）であったものの、ハザード比の点推定値は 1 を下回っていた。年齢の 0.21（95% CI：0.12, 0.38）は、調整前と変化がなかった。

mFOLFOX6＋BEV に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比について、単変量解析において調整前の 0.46（95% CI：0.33, 0.63）からより小さな値に調整された項目は、年齢の 0.45（95%

CI：0.33, 0.63）であった。より大きな値に調整された項目はなく、地域の 0.46（95% CI：0.33, 0.63）及び ECOG PS の 0.46（95% CI：0.33, 0.63）は、調整前と変化がなかった。

2.5.4.6.2.2 に示したとおり、mFOLFOX6 併合において EC＋mFOLFOX6 群と比較して 10%以上の差が認められた、予後因子として知られる患者背景因子は年齢であったことから、本因子の分布の偏りを調整するために、年齢を共変量とした単変量解析を実施した。また、割付因子である地域及び ECOG PS についてもそれぞれを共変量とした単変量解析を実施した。なお、患者背景因子として偏りを認めた因子が年齢のみであったことから、多変量解析は実施していない。患者背景因子を調整後の mFOLFOX6 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比を表 2.5.4.6.2.4-44～表 2.5.4.6.2.4-46 に示した。

mFOLFOX6 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比について、単変量解析において調整前の 0.42（95% CI：0.31, 0.56）からより小さな値及び大きな値に調整された項目はなく、地域の 0.42（95% CI：0.31, 0.57）、ECOG PS の 0.42（95% CI：0.31, 0.57）及び年齢の 0.42（95% CI：0.31, 0.57）は、調整前と変化がなかった。

以上の調整解析結果のまとめを表 2.5.4.6.2.4-47 に示した。

表 2.5.4.6.2.4-1　CAPOX に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（患者背景因子による調整前）（PFS、PFS 解析対象集団）

	Hazard Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Cox Regression Model [a]			
EC+mFOLFOX6 vs. CAPOX	0.08	(0.03, 0.24)	<0.0001

[a] Unstratified Cox regression model.

表 2.5.4.6.2.4-2　CAPOX＋BEV に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（患者背景因子による調整前）（PFS、PFS 解析対象集団）

	Hazard Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Cox Regression Model [a]			
EC+mFOLFOX6 vs. CAPOX_Beva	0.38	(0.26, 0.58)	<0.0001

[a] Unstratified Cox regression model.

表 2.5.4.6.2.4-3　CAPOX 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（患者背景因子による調整前）（PFS、PFS 解析対象集団）

	Hazard Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Cox Regression Model [a]			
EC+mFOLFOX6 vs. CAPOX and CAPOX_Beva	0.35	(0.24, 0.52)	<0.0001

[a] Unstratified Cox regression model.

表 2.5.4.6.2.4-4　FOLFOXIRI に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（患者背景因子による調整前）（PFS、PFS 解析対象集団）

	Hazard Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Cox Regression Model [a]			
EC+mFOLFOX6 vs. FOLFOXIRI	1.17	(0.29, 4.72)	0.8304

[a] Unstratified Cox regression model.

表 2.5.4.6.2.4-5　FOLFOXIRI＋BEV に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（患者背景因子による調整前）（PFS、PFS 解析対象集団）

	Hazard Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Cox Regression Model [a]			
EC+mFOLFOX6 vs. FOLFOXIRI_Beva	0.85	(0.55, 1.32)	0.4757

[a] Unstratified Cox regression model.

表 2.5.4.6.2.4-6　FOLFOXIRI 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（患者背景因子による調整前）（PFS、PFS 解析対象集団）

	Hazard Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Cox Regression Model [a]			
EC+mFOLFOX6 vs. FOLFOXIRI and FOLFOXIRI_Beva	0.88	(0.58, 1.34)	0.5500

[a] Unstratified Cox regression model.

表 2.5.4.6.2.4-7　mFOLFOX6 に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（患者背景因子による調整前）（PFS、PFS 解析対象集団）

	Hazard Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Cox Regression Model [a]			
EC+mFOLFOX6 vs. mFOLFOX6	0.21	(0.12, 0.38)	<0.0001

[a] Unstratified Cox regression model.

表 2.5.4.6.2.4-8　mFOLFOX6＋BEV に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（患者背景因子による調整前）（PFS、PFS 解析対象集団）

	Hazard Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Cox Regression Model [a]			
EC+mFOLFOX6 vs. mFOLFOX6_Beva	0.46	(0.33, 0.63)	<0.0001

[a] Unstratified Cox regression model.

表 2.5.4.6.2.4-9　mFOLFOX6 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（患者背景因子による調整前）（PFS、PFS 解析対象集団）

	Hazard Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Cox Regression Model [a]			
EC+mFOLFOX6 vs. mFOLFOX6 and mFOLFOX6_Beva	0.42	(0.31, 0.56)	<0.0001

[a] Unstratified Cox regression model.

表 2.5.4.6.2.4-10 CAPOX に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（単変量解析：地域）（PFS、PFS 解析対象集団）

	Hazard Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Cox Regression Model [a]			
EC+mFOLFOX6 vs. CAPOX	0.08	(0.03, 0.23)	<0.0001
Covariates			
Region (Europe vs. Rest of world)	0.78	(0.54, 1.13)	0.1846
Region (US vs. Rest of world)	1.47	(0.77, 2.81)	0.2397

[a] Unstratified Cox regression model.

表 2.5.4.6.2.4-11 CAPOX に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（単変量解析：ECOG PS）（PFS、PFS 解析対象集団）

	Hazard Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Cox Regression Model [a]			
EC+mFOLFOX6 vs. CAPOX	0.07	(0.02, 0.20)	<0.0001
Covariates			
ECOG PS (0 vs. 1以上)	0.64	(0.45, 0.91)	0.0136

[a] Unstratified Cox regression model.

表 2.5.4.6.2.4-12 CAPOX に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（単変量解析：腫瘍占居部位）（PFS、PFS 解析対象集団）

	Hazard Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Cox Regression Model [a]			
EC+mFOLFOX6 vs. CAPOX	0.08	(0.03, 0.24)	<0.0001
Covariates			
腫瘍占居部位 (右側 vs. 左側)	0.91	(0.64, 1.30)	0.5999

[a] Unstratified Cox regression model.

表 2.5.4.6.2.4-13 CAPOX に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（単変量解析：CRP）（PFS、PFS 解析対象集団）

	Hazard Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Cox Regression Model [a]			
EC+mFOLFOX6 vs. CAPOX	0.08	(0.03, 0.23)	<0.0001
Covariates			
CRP (<=10 vs. >10)	0.43	(0.29, 0.61)	<0.0001

[a] Unstratified Cox regression model.

表 2.5.4.6.2.4-14 CAPOX に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（多変量解析）（PFS、PFS 解析対象集団）

	Hazard Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Cox Regression Model [a]			
EC+mFOLFOX6 vs. CAPOX	0.08	(0.03, 0.23)	<0.0001
Covariates			
腫瘍占居部位 (右側 vs. 左側)	0.87	(0.60, 1.25)	0.4397
CRP (<=10 vs. >10)	0.42	(0.29, 0.61)	<0.0001

[a] Unstratified Cox regression model.

表 2.5.4.6.2.4-15 CAPOX＋BEV に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（単変量解析：地域）（PFS、PFS 解析対象集団）

	Hazard Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Cox Regression Model [a]			
EC+mFOLFOX6 vs. CAPOX_Beva	0.38	(0.25, 0.57)	<0.0001
Covariates			
Region (Europe vs. Rest of world)	0.80	(0.57, 1.12)	0.1954
Region (US vs. Rest of world)	1.49	(0.78, 2.83)	0.2247

[a] Unstratified Cox regression model.

表 2.5.4.6.2.4-16 CAPOX＋BEV に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（単変量解析：ECOG PS）（PFS、PFS 解析対象集団）

	Hazard Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Cox Regression Model [a]			
EC+mFOLFOX6 vs. CAPOX_Beva	0.36	(0.24, 0.55)	<0.0001
Covariates			
ECOG PS (0 vs. 1以上)	0.63	(0.46, 0.87)	0.0051

[a] Unstratified Cox regression model.

表 2.5.4.6.2.4-17 CAPOX＋BEV に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（単変量解析：腫瘍占居部位）（PFS、PFS 解析対象集団）

	Hazard Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Cox Regression Model [a]			
EC+mFOLFOX6 vs. CAPOX_Beva	0.37	(0.25, 0.57)	<0.0001
Covariates			
腫瘍占居部位 (右側 vs. 左側)	0.79	(0.57, 1.10)	0.1676

[a] Unstratified Cox regression model.

表 2.5.4.6.2.4-18 CAPOX＋BEV に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（単変量解析：CRP）（PFS、PFS 解析対象集団）

	Hazard Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Cox Regression Model [a]			
EC+mFOLFOX6 vs. CAPOX_Beva	0.26	(0.17, 0.41)	<0.0001
Covariates			
CRP (<=10 vs. >10)	0.39	(0.27, 0.55)	<0.0001

[a] Unstratified Cox regression model.

表 2.5.4.6.2.4-19 CAPOX＋BEV に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（多変量解析）（PFS、PFS 解析対象集団）

	Hazard Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Cox Regression Model [a]			
EC+mFOLFOX6 vs. CAPOX_Beva	0.25	(0.16, 0.40)	<0.0001
Covariates			
腫瘍占居部位 (右側 vs. 左側)	0.74	(0.53, 1.04)	0.0799
CRP (<=10 vs. >10)	0.37	(0.26, 0.53)	<0.0001

[a] Unstratified Cox regression model.

表 2.5.4.6.2.4-20 CAPOX 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（単変量解析：地域）（PFS、PFS 解析対象集団）

	Hazard Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Cox Regression Model [a]			
EC+mFOLFOX6 vs. CAPOX and CAPOX_Beva	0.34	(0.23, 0.51)	<0.0001
Covariates			
Region (Europe vs. Rest of world)	0.81	(0.58, 1.12)	0.2061
Region (US vs. Rest of world)	1.49	(0.79, 2.83)	0.2221

[a] Unstratified Cox regression model.

表 2.5.4.6.2.4-21 CAPOX 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（単変量解析：ECOG PS）（PFS、PFS 解析対象集団）

	Hazard Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Cox Regression Model [a]			
EC+mFOLFOX6 vs. CAPOX and CAPOX_Beva	0.33	(0.22, 0.49)	<0.0001
Covariates			
ECOG PS (0 vs. 1以上)	0.62	(0.45, 0.86)	0.0037

[a] Unstratified Cox regression model.

表 2.5.4.6.2.4-22 CAPOX 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（単変量解析：CRP）（PFS、PFS 解析対象集団）

	Hazard Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Cox Regression Model [a]			
EC+mFOLFOX6 vs. CAPOX and CAPOX_Beva	0.24	(0.16, 0.37)	<0.0001
Covariates			
CRP (<=10 vs. >10)	0.37	(0.26, 0.52)	<0.0001

[a] Unstratified Cox regression model.

表 2.5.4.6.2.4-23 FOLFOXIRI に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（単変量解析：地域）（PFS、PFS 解析対象集団）

	Hazard Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Cox Regression Model [a]			
EC+mFOLFOX6 vs. FOLFOXIRI	1.26	(0.30, 5.18)	0.7520
Covariates			
Region (Europe vs. Rest of world)	0.78	(0.54, 1.13)	0.1914
Region (US vs. Rest of world)	1.35	(0.70, 2.59)	0.3706

[a] Unstratified Cox regression model.

表 2.5.4.6.2.4-24 FOLFOXIRI に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（単変量解析：ECOG PS）（PFS、PFS 解析対象集団）

	Hazard Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Cox Regression Model [a]			
EC+mFOLFOX6 vs. FOLFOXIRI	1.27	(0.31, 5.15)	0.7397
Covariates			
ECOG PS (0 vs. 1以上)	0.68	(0.48, 0.97)	0.0347

[a] Unstratified Cox regression model.

表 2.5.4.6.2.4-25 FOLFOXIRI に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（単変量解析：年齢）（PFS、PFS 解析対象集団）

	Hazard Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Cox Regression Model [a]			
EC+mFOLFOX6 vs. FOLFOXIRI	1.16	(0.28, 4.70)	0.8403
Covariates			
Age (>=65 vs. <65)	0.97	(0.67, 1.41)	0.8849

[a] Unstratified Cox regression model.

表 2.5.4.6.2.4-26 FOLFOXIRI に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（単変量解析：腫瘍占居部位）（PFS、PFS 解析対象集団）

	Hazard Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Cox Regression Model [a]			
EC+mFOLFOX6 vs. FOLFOXIRI	1.12	(0.27, 4.56)	0.8749
Covariates			
腫瘍占居部位 (右側 vs. 左側)	0.89	(0.62, 1.28)	0.5431

[a] Unstratified Cox regression model.

表 2.5.4.6.2.4-27 FOLFOXIRI に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（多変量解析）（PFS、PFS 解析対象集団）

	Hazard Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Cox Regression Model [a]			
EC+mFOLFOX6 vs. FOLFOXIRI	1.18	(0.29, 4.84)	0.8208
Covariates			
Age (>=65 vs. <65)	0.88	(0.60, 1.28)	0.4974
ECOG PS (0 vs. 1以上)	0.66	(0.46, 0.96)	0.0274
腫瘍占居部位 (右側 vs. 左側)	0.92	(0.64, 1.33)	0.6548

[a] Unstratified Cox regression model.

表 2.5.4.6.2.4-28 FOLFOXIRI＋BEV に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（単変量解析：地域）（PFS、PFS 解析対象集団）

	Hazard Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Cox Regression Model [a]			
EC+mFOLFOX6 vs. FOLFOXIRI_Beva	0.92	(0.59, 1.43)	0.7175
Covariates			
Region (Europe vs. Rest of world)	0.75	(0.53, 1.06)	0.1013
Region (US vs. Rest of world)	1.50	(0.86, 2.62)	0.1534

[a] Unstratified Cox regression model.

表 2.5.4.6.2.4-29 FOLFOXIRI＋BEV に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（単変量解析：ECOG PS）（PFS、PFS 解析対象集団）

	Hazard Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Cox Regression Model [a]			
EC+mFOLFOX6 vs. FOLFOXIRI_Beva	0.78	(0.50, 1.21)	0.2669
Covariates			
ECOG PS (0 vs. 1以上)	0.66	(0.47, 0.92)	0.0142

[a] Unstratified Cox regression model.

表 2.5.4.6.2.4-30 FOLFOXIRI＋BEV に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（単変量解析：年齢）（PFS、PFS 解析対象集団）

	Hazard Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Cox Regression Model [a]			
EC+mFOLFOX6 vs. FOLFOXIRI_Beva	0.86	(0.56, 1.33)	0.4914
Covariates			
Age (>=65 vs. <65)	0.91	(0.65, 1.29)	0.6048

[a] Unstratified Cox regression model.

表 2.5.4.6.2.4-31 FOLFOXIRI＋BEV に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（単変量解析：腫瘍占居部位）（PFS、PFS 解析対象集団）

	Hazard Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Cox Regression Model [a]			
EC+mFOLFOX6 vs. FOLFOXIRI_Beva	0.87	(0.56, 1.35)	0.5389
Covariates			
腫瘍占居部位 (右側 vs. 左側)	0.81	(0.58, 1.12)	0.2047

[a] Unstratified Cox regression model.

表 2.5.4.6.2.4-32 FOLFOXIRI＋BEV に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（多変量解析）（PFS、PFS 解析対象集団）

	Hazard Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Cox Regression Model [a]			
EC+mFOLFOX6 vs. FOLFOXIRI_Beva	0.80	(0.51, 1.24)	0.3136
Covariates			
Age (>=65 vs. <65)	0.83	(0.58, 1.19)	0.3065
ECOG PS (0 vs. 1以上)	0.64	(0.45, 0.89)	0.0088
腫瘍占居部位 (右側 vs. 左側)	0.84	(0.60, 1.16)	0.2888

[a] Unstratified Cox regression model.

表 2.5.4.6.2.4-33 FOLFOXIRI 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（単変量解析：地域）（PFS、PFS 解析対象集団）

	Hazard Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Cox Regression Model [a]			
EC+mFOLFOX6 vs. FOLFOXIRI and FOLFOXIRI_Beva	0.95	(0.62, 1.45)	0.8104
Covariates			
Region (Europe vs. Rest of world)	0.74	(0.52, 1.04)	0.0829
Region (US vs. Rest of world)	1.37	(0.78, 2.38)	0.2724

[a] Unstratified Cox regression model.

表 2.5.4.6.2.4-34 FOLFOXIRI 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（単変量解析：ECOG PS）（PFS、PFS 解析対象集団）

	Hazard Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Cox Regression Model [a]			
EC+mFOLFOX6 vs. FOLFOXIRI and FOLFOXIRI_Beva	0.82	(0.54, 1.26)	0.3659
Covariates			
ECOG PS (0 vs. 1以上)	0.68	(0.49, 0.94)	0.0211

[a] Unstratified Cox regression model.

表 2.5.4.6.2.4-35 FOLFOXIRI 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（単変量解析：年齢）（PFS、PFS 解析対象集団）

	Hazard Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Cox Regression Model [a]			
EC+mFOLFOX6 vs. FOLFOXIRI and FOLFOXIRI_Beva	0.88	(0.58, 1.34)	0.5586
Covariates			
Age (>=65 vs. <65)	0.90	(0.64, 1.27)	0.5496

[a] Unstratified Cox regression model.

表 2.5.4.6.2.4-36 FOLFOXIRI 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（単変量解析：腫瘍占居部位）（PFS、PFS 解析対象集団）

	Hazard Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Cox Regression Model [a]			
EC+mFOLFOX6 vs. FOLFOXIRI and FOLFOXIRI_Beva	0.89	(0.58, 1.36)	0.5898
Covariates			
腫瘍占居部位 (右側 vs. 左側)	0.81	(0.58, 1.12)	0.1969

[a] Unstratified Cox regression model.

表 2.5.4.6.2.4-37 FOLFOXIRI 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（多変量解析）（PFS、PFS 解析対象集団）

	Hazard Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Cox Regression Model [a]			
EC+mFOLFOX6 vs. FOLFOXIRI and FOLFOXIRI_Beva	0.83	(0.54, 1.27)	0.3816
Covariates			
Age (>=65 vs. <65)	0.82	(0.57, 1.17)	0.2650
ECOG PS (0 vs. 1以上)	0.65	(0.46, 0.91)	0.0115
腫瘍占居部位 (右側 vs. 左側)	0.83	(0.60, 1.16)	0.2729

[a] Unstratified Cox regression model.

表 2.5.4.6.2.4-38 mFOLFOX6 に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（単変量解析：地域）（PFS、PFS 解析対象集団）

	Hazard Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Cox Regression Model [a]			
EC+mFOLFOX6 vs. mFOLFOX6	0.20	(0.11, 0.36)	<0.0001
Covariates			
Region (Europe vs. Rest of world)	0.79	(0.55, 1.13)	0.2002
Region (US vs. Rest of world)	1.54	(0.84, 2.82)	0.1587

[a] Unstratified Cox regression model.

表 2.5.4.6.2.4-39 mFOLFOX6 に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（単変量解析：ECOG PS）（PFS、PFS 解析対象集団）

	Hazard Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Cox Regression Model [a]			
EC+mFOLFOX6 vs. mFOLFOX6	0.23	(0.13, 0.43)	<0.0001
Covariates			
ECOG PS (0 vs. 1以上)	0.75	(0.53, 1.07)	0.1149

[a] Unstratified Cox regression model.

表 2.5.4.6.2.4-40 mFOLFOX6 に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（単変量解析：年齢）（PFS、PFS 解析対象集団）

	Hazard Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Cox Regression Model [a]			
EC+mFOLFOX6 vs. mFOLFOX6	0.21	(0.12, 0.38)	<0.0001
Covariates			
Age (>=65 vs. <65)	1.02	(0.72, 1.44)	0.9238

[a] Unstratified Cox regression model.

表 2.5.4.6.2.4-41 mFOLFOX6＋BEV に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（単変量解析：地域）（PFS、PFS 解析対象集団）

	Hazard Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Cox Regression Model [a]			
EC+mFOLFOX6 vs. mFOLFOX6_Beva	0.46	(0.33, 0.63)	<0.0001
Covariates			
Region (Europe vs. Rest of world)	0.88	(0.65, 1.19)	0.4031
Region (US vs. Rest of world)	1.09	(0.61, 1.96)	0.7701

[a] Unstratified Cox regression model.

表 2.5.4.6.2.4-42 mFOLFOX6＋BEV に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（単変量解析：ECOG PS）（PFS、PFS 解析対象集団）

	Hazard Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Cox Regression Model [a]			
EC+mFOLFOX6 vs. mFOLFOX6_Beva	0.46	(0.33, 0.63)	<0.0001
Covariates			
ECOG PS (0 vs. 1以上)	0.84	(0.63, 1.13)	0.2610

[a] Unstratified Cox regression model.

表 2.5.4.6.2.4-43 mFOLFOX6＋BEV に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（単変量解析：年齢）（PFS、PFS 解析対象集団）

	Hazard Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Cox Regression Model [a]			
EC+mFOLFOX6 vs. mFOLFOX6_Beva	0.45	(0.33, 0.63)	<0.0001
Covariates			
Age (>=65 vs. <65)	0.96	(0.71, 1.31)	0.8168

[a] Unstratified Cox regression model.

表 2.5.4.6.2.4-44 mFOLFOX6 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（単変量解析：地域）（PFS、PFS 解析対象集団）

	Hazard Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Cox Regression Model [a]			
EC+mFOLFOX6 vs. mFOLFOX6 and mFOLFOX6_Beva	0.42	(0.31, 0.57)	<0.0001
Covariates			
Region (Europe vs. Rest of world)	0.91	(0.68, 1.22)	0.5386
Region (US vs. Rest of world)	1.19	(0.69, 2.07)	0.5342

[a] Unstratified Cox regression model.

表 2.5.4.6.2.4-45 mFOLFOX6 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（単変量解析：ECOG PS）（PFS、PFS 解析対象集団）

	Hazard Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Cox Regression Model [a]			
EC+mFOLFOX6 vs. mFOLFOX6 and mFOLFOX6_Beva	0.42	(0.31, 0.57)	<0.0001
Covariates			
ECOG PS (0 vs. 1以上)	0.87	(0.65, 1.16)	0.3428

[a] Unstratified Cox regression model.

表 2.5.4.6.2.4-46 mFOLFOX6 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（単変量解析：年齢）（PFS、PFS 解析対象集団）

	Hazard Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Cox Regression Model [a]			
EC+mFOLFOX6 vs. mFOLFOX6 and mFOLFOX6_Beva	0.42	(0.31, 0.57)	<0.0001
Covariates			
Age (>=65 vs. <65)	0.98	(0.73, 1.31)	0.8691

[a] Unstratified Cox regression model.

表 2.5.4.6.2.4-47 対照群の選択された各レジメンに対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（調整解析結果のまとめ）（PFS、PFS 解析対象集団）

	CAPOX (N=6)	CAPOX+BEV (N=41)	CAPOX併合 (N=47)	FOLFOXIRI (N=8)	FOLFOXIRI+BEV (N=59)	FOLFOXIRI併合 (N=67)	mFOLFOX6 (N=18)	mFOLFOX6+BEV (N=97)	mFOLFOX6併合 (N=115)
PFS中央値（カ月）	1.5 (0.9, NE)	5.9 (4.5, 9.9)	5.6 (4.4, 9.0)	NE (1.5, NE)	10.1 (8.3, 13.7)	10.1 (8.3, 13.7)	4.3 (2.7, 11.0)	6.8 (5.7, 8.5)	6.7 (5.4, 8.3)
unstratified ハザード比	0.08 (0.03, 0.24)	0.38 (0.26, 0.58)	0.35 (0.24, 0.52)	1.17 (0.29, 4.72)	0.85 (0.55, 1.32)	0.88 (0.58, 1.34)	0.21 (0.12, 0.38)	0.46 (0.33, 0.63)	0.42 (0.31, 0.56)
stratified ハザード比（地域／PS）	0.05 (0.015, 0.171)	0.40 (0.260, 0.613)	0.36 (0.240, 0.544)	1.34 (0.318, 5.645)	0.87 (0.544, 1.386)	0.93 (0.594, 1.441)	0.25 (0.130, 0.480)	0.45 (0.322, 0.619)	0.42 (0.306, 0.567)
単変量解析									
地域（層別因子）	0.08 (0.03, 0.23)	0.38 (0.25, 0.57)	0.34 (0.23, 0.51)	1.26 (0.30, 5.18)	0.92 (0.59, 1.43)	0.95 (0.62, 1.45)	0.20 (0.11, 0.36)	0.46 (0.33, 0.63)	0.42 (0.31, 0.57)
ECOG PS（層別因子）	0.07 (0.02, 0.20)	0.36 (0.24, 0.55)	0.33 (0.22, 0.49)	1.27 (0.31, 5.15)	0.78 (0.50, 1.21)	0.82 (0.54, 1.26)	0.23 (0.13, 0.43)	0.46 (0.33, 0.63)	0.42 (0.31, 0.57)
年齢	—	—	—	1.16 (0.28, 4.70)	0.86 (0.56, 1.33)	0.88 (0.58, 1.34)	0.21 (0.12, 0.38)	0.45 (0.33, 0.63)	0.42 (0.31, 0.57)
腫瘍占居部位	0.08 (0.03, 0.24)	0.37 (0.25, 0.57)	—	1.12 (0.27, 4.56)	0.87 (0.56, 1.35)	0.89 (0.58, 1.36)	—	—	—
CRP	0.08 (0.03, 0.23)	0.26 (0.17, 0.41)	0.24 (0.16, 0.37)	—	—	—	—	—	—
多変量解析									
腫瘍占居部位／CRP	0.08 (0.03, 0.23)	0.25 (0.16, 0.40)	—	—	—	—	—	—	—
ECOG PS／年齢／腫瘍占居部位	—	—	—	1.18 (0.29, 4.84)	0.80 (0.51, 1.24)	0.83 (0.54, 1.27)	—	—	—

2.5.4.6.2.5　　患者背景の偏りを考慮した調整解析（OS）

03 試験の P3 パート（PFS 解析対象集団）における EC＋mFOLFOX6 群の OS と対照群の選択されたレジメン別（CAPOX、CAPOX＋BEV、CAPOX 併合、FOLFOXIRI、FOLFOXIRI＋BEV、FOLFOXIRI 併合、mFOLFOX6、mFOLFOX6＋BEV 及び mFOLFOX6 併合）の OS との比較では、共変量を用いた非層別 Cox 比例ハザードモデルにより対照群の選択されたレジメン別に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比及びその 95% CI を推定した。投与群間で分布に差異が認められた患者背景因子による調整前の、対照群の選択された各レジメンに対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比を表 2.5.4.6.2.5-1～表 2.5.4.6.2.5-9 に示した。

CAPOX、CAPOX＋BEV 及び CAPOX 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比は、それぞれ 0.13（95% CI : 0.06, 0.30）、0.47（95% CI : 0.31, 0.73）及び 0.41（95% CI : 0.28, 0.61）であった。

FOLFOXIRI、FOLFOXIRI＋BEV 及び FOLFOXIRI 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比は、それぞれ 1.59（95% CI : 0.39, 6.46）、0.60（95% CI : 0.40, 0.90）及び 0.66（95% CI : 0.44, 0.97）であった。

mFOLFOX6、mFOLFOX6＋BEV 及び mFOLFOX6 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比は、それぞれ 0.35（95% CI : 0.20, 0.63）、0.44（95% CI : 0.32, 0.61）及び 0.43（95% CI : 0.32, 0.58）であった。

2.5.4.6.2.2 に示したとおり、CAPOX＋BEV において EC＋mFOLFOX6 群と比較して 10%以上の差が認められた、予後因子として知られる患者背景因子は腫瘍占居部位及び CRP であったことから、これら因子の分布の偏りを調整するために、各因子を共変量とした単変量解析及びすべての因子を共変量とした多変量解析を実施した。また、割付因子である地域及び ECOG PS についてもそれぞれを共変量とした単変量解析を実施した。CAPOX についても CAPOX＋BEV と同様の因子を共変量とした単変量解析及び多変量解析を実施した。患者背景因子による調整後の CAPOX 及び CAPOX＋BEV に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比を表 2.5.4.6.2.5-10～表 2.5.4.6.2.5-19 に示した。

CAPOX に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比について、単変量解析において調整前の 0.13（95% CI : 0.06, 0.30）からより小さな値に調整された項目は、ECOG PS の 0.11（95% CI : 0.04, 0.25）、CRP の 0.11（95% CI : 0.05, 0.27）であった。より大きな値に調整された項目はなく、地域の 0.13（95% CI : 0.06, 0.31）及び腫瘍占居部位の 0.13（95% CI : 0.05, 0.30）は、調整前と変化がなかった。多変量解析では 0.12（95% CI : 0.05, 0.28）とより小さな値に調整された。

CAPOX＋BEV に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比について、単変量解析において調整前の 0.47（95% CI : 0.31, 0.73）からより小さな値に調整された項目は、地域の 0.46（95% CI : 0.30, 0.72）、ECOG PS の 0.41（95% CI : 0.27, 0.64）及び CRP の 0.23（95% CI : 0.14, 0.37）であった。より大きな値に調整された項目はなく、腫瘍占居部位の 0.47（95% CI : 0.31, 0.73）は、調整前と変化がなかった。多変量解析では 0.23（95% CI : 0.14, 0.37）とより小さな値に調整された。

2.5.4.6.2.2 に示したとおり、CAPOX 併合において EC＋mFOLFOX6 群と比較して 10%以上の差が認められた、予後因子として知られる患者背景因子は CRP であったことから、本因子の分布の偏りを調整するために、CRP を共変量とした単変量解析を実施した。また、割付因子である地域及び ECOG PS についてもそれぞれを共変量とした単変量解析を実施した。なお、患者背景因子として偏りを認めた因子が CRP のみであったことから、多変量解析は実施していない。患者背景因子による調整後の CAPOX 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比を表 2.5.4.6.2.5-20～表 2.5.4.6.2.5-22 に示した。

CAPOX 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比について、単変量解析において調整前の 0.41（95% CI : 0.28, 0.61）からより小さな値に調整された項目は、地域の 0.40（95% CI : 0.27, 0.60）、ECOG PS の 0.36（95% CI : 0.24, 0.54）及び CRP の 0.21（95% CI : 0.13, 0.32）であった。より大きな値に調整された項目はなかった。

2.5.4.6.2.2 に示したとおり、FOLFOXIRI＋BEV において EC＋mFOLFOX6 群と比較して 10%以上の差が認められた、予後因子として知られる患者背景因子は年齢、腫瘍占居部位及び ECOG PS であったことから、これら因子の分布の偏りを調整するために、各因子を共変量とした単変量解析及びすべての因子を共変量とした多変量解析を実施した。また、割付因子である地域についても単変量解析を実施した。FOLFOXIRI についても FOLFOXIRI＋BEV と同様の因子を共変量とした単変量解析及び多変量解析を実施した。患者背景因子による調整後の FOLFOXIRI 及び FOLFOXIRI＋BEV に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比を表 2.5.4.6.2.5-23～表 2.5.4.6.2.5-32 に示した。

FOLFOXIRI に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比について、単変量解析において調整前の 1.59（95% CI : 0.39, 6.46）からより小さな値に調整された項目は、腫瘍占居部位の 1.54（95% CI : 0.38, 6.27）であった。一方、より大きな値に調整された項目は、地域の 1.63（95% CI : 0.40, 6.64）、ECOG PS の 1.88（95% CI : 0.46, 7.70）及び年齢の 1.67（95% CI : 0.41, 6.86）であった。多変量解析では 1.80（95% CI : 0.43, 7.48）とより大きな値に調整された。

FOLFOXIRI＋BEV に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比について、単変量解析において調整前の 0.60（95% CI : 0.40, 0.90）からより小さな値に調整された項目は、ECOG PS の 0.55

（95% CI：0.36, 0.82）及び年齢の 0.59（95% CI：0.39, 0.89）であった。より大きな値に調整された項目はなく、地域の 0.60（95% CI：0.40, 0.90）及び腫瘍占居部位の 0.60（95% CI：0.40, 0.91）は、調整前と変化がなかった。多変量解析では 0.55（95% CI：0.37, 0.84）とより小さな値に調整された。

2.5.4.6.2.2 に示したとおり、FOLFOXIRI 併合において EC＋mFOLFOX6 群と比較して 10%以上の差が認められた、予後因子として知られる患者背景因子は年齢、腫瘍占居部位及び ECOG PS であったことから、これら因子の分布の偏りを調整するために、各因子を共変量とした単変量解析及びすべての因子を共変量とした多変量解析を実施した。また、割付因子である地域についても本因子を共変量とした単変量解析を実施した。患者背景因子による調整後の FOLFOXIRI 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比を表 2.5.4.6.2.5-33～表 2.5.4.6.2.5-37 に示した。

FOLFOXIRI 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比について、単変量解析において調整前の 0.66（95% CI：0.44, 0.97）からより小さな値に調整された項目は、地域の 0.65（95% CI：0.44, 0.97）及び ECOG PS の 0.63（95% CI：0.42, 0.93）であった。より大きな値に調整された項目はなく、年齢の 0.66（95% CI：0.44, 0.97）及び腫瘍占居部位の 0.66（95% CI：0.45, 0.99）は、調整前と変化がなかった。多変量解析では 0.64（95% CI：0.43, 0.95）とより小さな値に調整された。

2.5.4.6.2.2 に示したとおり、mFOLFOX6＋BEV において EC＋mFOLFOX6 群と比較して 10%以上の差が認められた、予後因子として知られる患者背景因子は年齢であったことから、本因子の分布の偏りを調整するために、年齢を共変量とした単変量解析を実施した。また、割付因子である地域及び ECOG PS についてもそれぞれを共変量とした単変量解析を実施した。mFOLFOX6 についても mFOLFOX6＋BEV と同様の因子を共変量とした単変量解析を実施した。なお、患者背景因子として偏りを認めた因子が年齢のみであったことから、多変量解析は実施していない。患者背景因子を調整後の mFOLFOX6 及び mFOLFOX6＋BEV に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比を表 2.5.4.6.2.5-38～表 2.5.4.6.2.5-43 に示した。

mFOLFOX6 に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比について、単変量解析において調整前の 0.35（95% CI：0.20, 0.63）からより小さな値に調整された項目はなかった。より大きな値に調整された項目は ECOG PS の 0.37（95% CI：0.21, 0.67）及び年齢の 0.36（95% CI：0.20, 0.64）であったものの、ハザード比の点推定値は 1 を下回っていた。地域の 0.35（95% CI：0.19, 0.64）は、調整前と変化がなかった。

mFOLFOX6＋BEV に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比について、単変量解析において調整前の 0.44（95% CI：0.32, 0.61）からより小さな値に調整された項目はなかった。より

大きな値に調整された項目は年齢の 0.45（95% CI：0.32, 0.62）であったものの、ハザード比の点推定値は 1 を下回っていた。地域の 0.44（95% CI : 0.32, 0.61）及び ECOG PS の 0.44（95% CI：0.32, 0.61）は、調整前と変化がなかった。

2.5.4.6.2.2 に示したとおり、mFOLFOX6 併合において EC＋mFOLFOX6 群と比較して 10%以上の差が認められた、予後因子として知られる患者背景因子は年齢であったことから、本因子の分布の偏りを調整するために、年齢を共変量とした単変量解析を実施した。また、割付因子である地域及び ECOG PS についてもそれぞれを共変量とした単変量解析を実施した。なお、患者背景因子として偏りを認めた因子が年齢のみであったことから、多変量解析は実施していない。患者背景因子を調整後の mFOLFOX6 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比を表 2.5.4.6.2.5-44～表 2.5.4.6.2.5-46 に示した。

mFOLFOX6 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比について、単変量解析において調整前の 0.43（95% CI：0.32, 0.58）からより小さな値に調整された項目及びより大きな値に調整された項目はなかった。地域の 0.43（95% CI：0.31, 0.58）、ECOG PS の 0.43（95% CI：0.31, 0.58）及び年齢の 0.43（95% CI：0.32, 0.59）は、調整前と変化がなかった。

以上の調整解析結果のまとめを表 2.5.4.6.2.5-47 に示した。

表 2.5.4.6.2.5-1　CAPOX に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（患者背景因子による調整前）（OS、PFS 解析対象集団）

	Hazard Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Cox Regression Model [a]			
EC+mFOLFOX6 vs. CAPOX	0.13	(0.06, 0.30)	<0.0001

[a] Unstratified Cox regression model.

表 2.5.4.6.2.5-2　CAPOX＋BEV に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（患者背景因子による調整前）（OS、PFS 解析対象集団）

	Hazard Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Cox Regression Model [a]			
EC+mFOLFOX6 vs. CAPOX_Beva	0.47	(0.31, 0.73)	0.0006

[a] Unstratified Cox regression model.

表 2.5.4.6.2.5-3　CAPOX 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（患者背景因子による調整前）（OS、PFS 解析対象集団）

	Hazard Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Cox Regression Model [a]			
EC+mFOLFOX6 vs. CAPOX and CAPOX_Beva	0.41	(0.28, 0.61)	<0.0001

[a] Unstratified Cox regression model.

表 2.5.4.6.2.5-4　FOLFOXIRI に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（患者背景因子による調整前）（OS、PFS 解析対象集団）

	Hazard Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Cox Regression Model [a]			
EC+mFOLFOX6 vs. FOLFOXIRI	1.59	(0.39, 6.46)	0.5165

[a] Unstratified Cox regression model.

表 2.5.4.6.2.5-5　FOLFOXIRI＋BEV に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（患者背景因子による調整前）（OS、PFS 解析対象集団）

	Hazard Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Cox Regression Model [a]			
EC+mFOLFOX6 vs. FOLFOXIRI_Beva	0.60	(0.40, 0.90)	0.0127

[a] Unstratified Cox regression model.

表 2.5.4.6.2.5-6　FOLFOXIRI 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（患者背景因子による調整前）（OS、PFS 解析対象集団）

	Hazard Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Cox Regression Model [a]			
EC+mFOLFOX6 vs. FOLFOXIRI and FOLFOXIRI_Beva	0.66	(0.44, 0.97)	0.0367

[a] Unstratified Cox regression model.

表 2.5.4.6.2.5-7　mFOLFOX6 に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（患者背景因子による調整前）（OS、PFS 解析対象集団）

	Hazard Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Cox Regression Model [a]			
EC+mFOLFOX6 vs. mFOLFOX6	0.35	(0.20, 0.63)	0.0004

[a] Unstratified Cox regression model.

表 2.5.4.6.2.5-8　mFOLFOX6＋BEV に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（患者背景因子による調整前）（OS、PFS 解析対象集団）

	Hazard Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Cox Regression Model [a]			
EC+mFOLFOX6 vs. mFOLFOX6_Beva	0.44	(0.32, 0.61)	<0.0001

[a] Unstratified Cox regression model.

表 2.5.4.6.2.5-9　mFOLFOX6 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（患者背景因子による調整前）（OS、PFS 解析対象集団）

	Hazard Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Cox Regression Model [a]			
EC+mFOLFOX6 vs. mFOLFOX6 and mFOLFOX6_Beva	0.43	(0.32, 0.58)	<0.0001

[a] Unstratified Cox regression model.

表 2.5.4.6.2.5-10 CAPOX に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（単変量解析：地域）（OS、PFS 解析対象集団）

	Hazard Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Cox Regression Model [a]			
EC+mFOLFOX6 vs. CAPOX	0.13	(0.06, 0.31)	<0.0001
Covariates			
Region (Europe vs. Rest of world)	1.08	(0.72, 1.63)	0.7135
Region (US vs. Rest of world)	1.22	(0.55, 2.71)	0.6260

[a] Unstratified Cox regression model.

表 2.5.4.6.2.5-11 CAPOX に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（単変量解析：ECOG PS）（OS、PFS 解析対象集団）

	Hazard Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Cox Regression Model [a]			
EC+mFOLFOX6 vs. CAPOX	0.11	(0.04, 0.25)	<0.0001
Covariates			
ECOG PS (0 vs. 1以上)	0.55	(0.37, 0.82)	0.0035

[a] Unstratified Cox regression model.

表 2.5.4.6.2.5-12 CAPOX に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（単変量解析：腫瘍占居部位）（OS、PFS 解析対象集団）

	Hazard Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Cox Regression Model [a]			
EC+mFOLFOX6 vs. CAPOX	0.13	(0.05, 0.30)	<0.0001
Covariates			
腫瘍占居部位 (右側 vs. 左側)	0.88	(0.59, 1.31)	0.5256

[a] Unstratified Cox regression model.

表 2.5.4.6.2.5-13 CAPOX に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（単変量解析：CRP）（OS、PFS 解析対象集団）

	Hazard Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Cox Regression Model [a]			
EC+mFOLFOX6 vs. CAPOX	0.11	(0.05, 0.27)	<0.0001
Covariates			
CRP (<=10 vs. >10)	0.26	(0.17, 0.40)	<0.0001

[a] Unstratified Cox regression model.

表 2.5.4.6.2.5-14 CAPOX に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（多変量解析）（OS、PFS 解析対象集団）

	Hazard Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Cox Regression Model [a]			
EC+mFOLFOX6 vs. CAPOX	0.12	(0.05, 0.28)	<0.0001
Covariates			
腫瘍占居部位 (右側 vs. 左側)	0.82	(0.54, 1.24)	0.3463
CRP (<=10 vs. >10)	0.25	(0.16, 0.39)	<0.0001

[a] Unstratified Cox regression model.

表 2.5.4.6.2.5-15 CAPOX＋BEV に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（単変量解析：地域）（OS、PFS 解析対象集団）

	Hazard Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Cox Regression Model [a]			
EC+mFOLFOX6 vs. CAPOX_Beva	0.46	(0.30, 0.72)	0.0005
Covariates			
Region (Europe vs. Rest of world)	1.08	(0.74, 1.56)	0.6904
Region (US vs. Rest of world)	1.23	(0.55, 2.71)	0.6150

[a] Unstratified Cox regression model.

表 2.5.4.6.2.5-16 CAPOX＋BEV に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（単変量解析：ECOG PS）（OS、PFS 解析対象集団）

	Hazard Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Cox Regression Model [a]			
EC+mFOLFOX6 vs. CAPOX_Beva	0.41	(0.27, 0.64)	<0.0001
Covariates			
ECOG PS (0 vs. 1以上)	0.45	(0.31, 0.65)	<0.0001

[a] Unstratified Cox regression model.

表 2.5.4.6.2.5-17 CAPOX＋BEV に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（単変量解析：腫瘍占居部位）（OS、PFS 解析対象集団）

	Hazard Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Cox Regression Model [a]			
EC+mFOLFOX6 vs. CAPOX_Beva	0.47	(0.31, 0.73)	0.0006
Covariates			
腫瘍占居部位 (右側 vs. 左側)	0.79	(0.55, 1.13)	0.1938

[a] Unstratified Cox regression model.

表 2.5.4.6.2.5-18 CAPOX＋BEV に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（単変量解析：CRP）（OS、PFS 解析対象集団）

	Hazard Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Cox Regression Model [a]			
EC+mFOLFOX6 vs. CAPOX_Beva	0.23	(0.14, 0.37)	<0.0001
Covariates			
CRP (<=10 vs. >10)	0.21	(0.14, 0.31)	<0.0001

[a] Unstratified Cox regression model.

表 2.5.4.6.2.5-19 CAPOX＋BEV に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（多変量解析）（OS、PFS 解析対象集団）

	Hazard Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Cox Regression Model [a]			
EC+mFOLFOX6 vs. CAPOX_Beva	0.23	(0.14, 0.37)	<0.0001
Covariates			
腫瘍占居部位 (右側 vs. 左側)	0.69	(0.48, 1.01)	0.0538
CRP (<=10 vs. >10)	0.20	(0.13, 0.30)	<0.0001

[a] Unstratified Cox regression model.

表 2.5.4.6.2.5-20 CAPOX 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（単変量解析：地域）（OS、PFS 解析対象集団）

	Hazard Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Cox Regression Model [a]			
EC+mFOLFOX6 vs. CAPOX and CAPOX_Beva	0.40	(0.27, 0.60)	<0.0001
Covariates			
Region (Europe vs. Rest of world)	1.12	(0.78, 1.61)	0.5401
Region (US vs. Rest of world)	1.25	(0.57, 2.77)	0.5808

[a] Unstratified Cox regression model.

表 2.5.4.6.2.5-21 CAPOX 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（単変量解析：ECOG PS）（OS、PFS 解析対象集団）

	Hazard Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Cox Regression Model [a]			
EC+mFOLFOX6 vs. CAPOX and CAPOX_Beva	0.36	(0.24, 0.54)	<0.0001
Covariates			
ECOG PS (0 vs. 1以上)	0.46	(0.32, 0.66)	<0.0001

[a] Unstratified Cox regression model.

表 2.5.4.6.2.5-22 CAPOX 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（単変量解析：CRP）（OS、PFS 解析対象集団）

	Hazard Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Cox Regression Model [a]			
EC+mFOLFOX6 vs. CAPOX and CAPOX_Beva	0.21	(0.13, 0.32)	<0.0001
Covariates			
CRP (<=10 vs. >10)	0.20	(0.13, 0.30)	<0.0001

[a] Unstratified Cox regression model.

表 2.5.4.6.2.5-23 FOLFOXIRI に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（単変量解析：地域）（OS、PFS 解析対象集団）

	Hazard Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Cox Regression Model [a]			
EC+mFOLFOX6 vs. FOLFOXIRI	1.63	(0.40, 6.64)	0.4973
Covariates			
Region (Europe vs. Rest of world)	1.09	(0.72, 1.65)	0.6946
Region (US vs. Rest of world)	1.15	(0.51, 2.56)	0.7401

[a] Unstratified Cox regression model.

表 2.5.4.6.2.5-24 FOLFOXIRI に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（単変量解析：ECOG PS）（OS、PFS 解析対象集団）

	Hazard Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Cox Regression Model [a]			
EC+mFOLFOX6 vs. FOLFOXIRI	1.88	(0.46, 7.70)	0.3774
Covariates			
ECOG PS (0 vs. 1以上)	0.57	(0.38, 0.86)	0.0068

[a] Unstratified Cox regression model.

表 2.5.4.6.2.5-25 FOLFOXIRI に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（単変量解析：年齢）（OS、PFS 解析対象集団）

	Hazard Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Cox Regression Model [a]			
EC+mFOLFOX6 vs. FOLFOXIRI	1.67	(0.41, 6.86)	0.4739
Covariates			
Age (>=65 vs. <65)	1.14	(0.76, 1.72)	0.5347

[a] Unstratified Cox regression model.

表 2.5.4.6.2.5-26 FOLFOXIRI に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（単変量解析：腫瘍占居部位）（OS、PFS 解析対象集団）

	Hazard Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Cox Regression Model [a]			
EC+mFOLFOX6 vs. FOLFOXIRI	1.54	(0.38, 6.27)	0.5491
Covariates			
腫瘍占居部位 (右側 vs. 左側)	0.89	(0.59, 1.34)	0.5661

[a] Unstratified Cox regression model.

表 2.5.4.6.2.5-27 FOLFOXIRI に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（多変量解析）（OS、PFS 解析対象集団）

	Hazard Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Cox Regression Model [a]			
EC+mFOLFOX6 vs. FOLFOXIRI	1.80	(0.43, 7.48)	0.4175
Covariates			
Age (>=65 vs. <65)	0.99	(0.65, 1.51)	0.9635
ECOG PS (0 vs. 1以上)	0.57	(0.37, 0.86)	0.0069
腫瘍占居部位 (右側 vs. 左側)	0.88	(0.58, 1.33)	0.5372

[a] Unstratified Cox regression model.

表 2.5.4.6.2.5-28 FOLFOXIRI＋BEV に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（単変量解析：地域）（OS、PFS 解析対象集団）

	Hazard Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Cox Regression Model [a]			
EC+mFOLFOX6 vs. FOLFOXIRI_Beva	0.60	(0.40, 0.90)	0.0144
Covariates			
Region (Europe vs. Rest of world)	0.84	(0.58, 1.22)	0.3706
Region (US vs. Rest of world)	0.84	(0.44, 1.62)	0.6084

[a] Unstratified Cox regression model.

表 2.5.4.6.2.5-29 FOLFOXIRI＋BEV に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（単変量解析：ECOG PS）（OS、PFS 解析対象集団）

	Hazard Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Cox Regression Model [a]			
EC+mFOLFOX6 vs. FOLFOXIRI_Beva	0.55	(0.36, 0.82)	0.0036
Covariates			
ECOG PS (0 vs. 1以上)	0.58	(0.41, 0.83)	0.0026

[a] Unstratified Cox regression model.

表 2.5.4.6.2.5-30 FOLFOXIRI＋BEV に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（単変量解析：年齢）（OS、PFS 解析対象集団）

	Hazard Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Cox Regression Model [a]			
EC+mFOLFOX6 vs. FOLFOXIRI_Beva	0.59	(0.39, 0.89)	0.0112
Covariates			
Age (>=65 vs. <65)	1.10	(0.76, 1.59)	0.6184

[a] Unstratified Cox regression model.

表 2.5.4.6.2.5-31 FOLFOXIRI＋BEV に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（単変量解析：腫瘍占居部位）（OS、PFS 解析対象集団）

	Hazard Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Cox Regression Model [a]			
EC+mFOLFOX6 vs. FOLFOXIRI_Beva	0.60	(0.40, 0.91)	0.0155
Covariates			
腫瘍占居部位 (右側 vs. 左側)	0.95	(0.67, 1.36)	0.7930

[a] Unstratified Cox regression model.

表 2.5.4.6.2.5-32 FOLFOXIRI＋BEV に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（多変量解析）（OS、PFS 解析対象集団）

	Hazard Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Cox Regression Model [a]			
EC+mFOLFOX6 vs. FOLFOXIRI_Beva	0.55	(0.37, 0.84)	0.0053
Covariates			
Age (>=65 vs. <65)	0.96	(0.65, 1.40)	0.8170
ECOG PS (0 vs. 1以上)	0.57	(0.40, 0.82)	0.0026
腫瘍占居部位 (右側 vs. 左側)	0.95	(0.66, 1.36)	0.7785

[a] Unstratified Cox regression model.

表 2.5.4.6.2.5-33 FOLFOXIRI 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（単変量解析：地域）（OS、PFS 解析対象集団）

	Hazard Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Cox Regression Model [a]			
EC+mFOLFOX6 vs. FOLFOXIRI and FOLFOXIRI_Beva	0.65	(0.44, 0.97)	0.0359
Covariates			
Region (Europe vs. Rest of world)	0.82	(0.57, 1.19)	0.2986
Region (US vs. Rest of world)	0.80	(0.42, 1.53)	0.4965

[a] Unstratified Cox regression model.

表 2.5.4.6.2.5-34 FOLFOXIRI 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（単変量解析：ECOG PS）（OS、PFS 解析対象集団）

	Hazard Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Cox Regression Model [a]			
EC+mFOLFOX6 vs. FOLFOXIRI and FOLFOXIRI_Beva	0.63	(0.42, 0.93)	0.0210
Covariates			
ECOG PS (0 vs. 1以上)	0.63	(0.44, 0.89)	0.0090

[a] Unstratified Cox regression model.

表 2.5.4.6.2.5-35 FOLFOXIRI 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（単変量解析：年齢）（OS、PFS 解析対象集団）

	Hazard Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Cox Regression Model [a]			
EC+mFOLFOX6 vs. FOLFOXIRI and FOLFOXIRI_Beva	0.66	(0.44, 0.97)	0.0366
Covariates			
Age (>=65 vs. <65)	1.02	(0.71, 1.47)	0.9270

[a] Unstratified Cox regression model.

表 2.5.4.6.2.5-36 FOLFOXIRI 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（単変量解析：腫瘍占居部位）（OS、PFS 解析対象集団）

	Hazard Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Cox Regression Model [a]			
EC+mFOLFOX6 vs. FOLFOXIRI and FOLFOXIRI_Beva	0.66	(0.45, 0.99)	0.0421
Covariates			
腫瘍占居部位 (右側 vs. 左側)	0.92	(0.65, 1.31)	0.6496

[a] Unstratified Cox regression model.

表 2.5.4.6.2.5-37 FOLFOXIRI 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（多変量解析）（OS、PFS 解析対象集団）

	Hazard Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Cox Regression Model [a]			
EC+mFOLFOX6 vs. FOLFOXIRI and FOLFOXIRI_Beva	0.64	(0.43, 0.95)	0.0257
Covariates			
Age (>=65 vs. <65)	0.88	(0.60, 1.29)	0.5010
ECOG PS (0 vs. 1以上)	0.61	(0.42, 0.87)	0.0063
腫瘍占居部位 (右側 vs. 左側)	0.91	(0.64, 1.30)	0.6101

[a] Unstratified Cox regression model.

表 2.5.4.6.2.5-38 mFOLFOX6 に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（単変量解析：地域）（OS、PFS 解析対象集団）

	Hazard Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Cox Regression Model [a]			
EC+mFOLFOX6 vs. mFOLFOX6	0.35	(0.19, 0.64)	0.0007
Covariates			
Region (Europe vs. Rest of world)	1.04	(0.69, 1.57)	0.8539
Region (US vs. Rest of world)	1.44	(0.70, 2.95)	0.3252

[a] Unstratified Cox regression model.

表 2.5.4.6.2.5-39 mFOLFOX6 に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（単変量解析：ECOG PS）（OS、PFS 解析対象集団）

	Hazard Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Cox Regression Model [a]			
EC+mFOLFOX6 vs. mFOLFOX6	0.37	(0.21, 0.67)	0.0009
Covariates			
ECOG PS (0 vs. 1以上)	0.58	(0.40, 0.86)	0.0064

[a] Unstratified Cox regression model.

表 2.5.4.6.2.5-40 mFOLFOX6 に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（単変量解析：年齢）（OS、PFS 解析対象集団）

	Hazard Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Cox Regression Model [a]			
EC+mFOLFOX6 vs. mFOLFOX6	0.36	(0.20, 0.64)	0.0006
Covariates			
Age (>=65 vs. <65)	1.10	(0.74, 1.62)	0.6465

[a] Unstratified Cox regression model.

表 2.5.4.6.2.5-41 mFOLFOX6＋BEV に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（単変量解析：地域）（OS、PFS 解析対象集団）

	Hazard Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Cox Regression Model [a]			
EC+mFOLFOX6 vs. mFOLFOX6_Beva	0.44	(0.32, 0.61)	<0.0001
Covariates			
Region (Europe vs. Rest of world)	1.09	(0.79, 1.51)	0.5996
Region (US vs. Rest of world)	1.23	(0.63, 2.39)	0.5454

[a] Unstratified Cox regression model.

表 2.5.4.6.2.5-42 mFOLFOX6＋BEV に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（単変量解析：ECOG PS）（OS、PFS 解析対象集団）

	Hazard Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Cox Regression Model [a]			
EC+mFOLFOX6 vs. mFOLFOX6_Beva	0.44	(0.32, 0.61)	<0.0001
Covariates			
ECOG PS (0 vs. 1以上)	0.68	(0.50, 0.94)	0.0177

[a] Unstratified Cox regression model.

表 2.5.4.6.2.5-43 mFOLFOX6＋BEV に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（単変量解析：年齢）（OS、PFS 解析対象集団）

	Hazard Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Cox Regression Model [a]			
EC+mFOLFOX6 vs. mFOLFOX6_Beva	0.45	(0.32, 0.62)	<0.0001
Covariates			
Age (>=65 vs. <65)	1.06	(0.77, 1.46)	0.7146

[a] Unstratified Cox regression model.

表 2.5.4.6.2.5-44 mFOLFOX6 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（単変量解析：地域）（OS、PFS 解析対象集団）

	Hazard Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Cox Regression Model [a]			
EC+mFOLFOX6 vs. mFOLFOX6 and mFOLFOX6_Beva	0.43	(0.31, 0.58)	<0.0001
Covariates			
Region (Europe vs. Rest of world)	1.07	(0.78, 1.47)	0.6685
Region (US vs. Rest of world)	1.38	(0.75, 2.55)	0.3009

[a] Unstratified Cox regression model.

表 2.5.4.6.2.5-45 mFOLFOX6 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（単変量解析：ECOG PS）（OS、PFS 解析対象集団）

	Hazard Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Cox Regression Model [a]			
EC+mFOLFOX6 vs. mFOLFOX6 and mFOLFOX6_Beva	0.43	(0.31, 0.58)	<0.0001
Covariates			
ECOG PS (0 vs. 1以上)	0.69	(0.51, 0.93)	0.0166

[a] Unstratified Cox regression model.

表 2.5.4.6.2.5-46 mFOLFOX6 併合に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（単変量解析：年齢）（OS、PFS 解析対象集団）

	Hazard Ratio	95% CI	p-value (2-sided)
Unstratified Cox Regression Model [a]			
EC+mFOLFOX6 vs. mFOLFOX6 and mFOLFOX6_Beva	0.43	(0.32, 0.59)	<0.0001
Covariates			
Age (>=65 vs. <65)	1.03	(0.76, 1.40)	0.8431

[a] Unstratified Cox regression model.

表 2.5.4.6.2.5-47 対照群の選択された各レジメンに対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比（調整解析結果のまとめ）（OS、PFS 解析対象集団）

	CAPOX (N=6)	CAPOX+BEV (N=41)	CAPOX併合 (N=47)	FOLFOXIRI (N=8)	FOLFOXIRI+BEV (N=59)	FOLFOXIRI併合 (N=67)	mFOLFOX6 (N=18)	mFOLFOX6+BEV (N=97)	mFOLFOX6併合 (N=115)
OS中央値（カ月）	8.0 (5.7, 9.6)	14.5 (11.2, 22.2)	13.6 (9.8, 21.8)	21.2 (21.2, NE)	17.4 (14.3, 23.4)	19.2 (15.1, 23.4)	11.6 (7.5, 19.6)	14.7 (12.7, 17.6)	14.1 (12.6, 17.5)
unstratified ハザード比	0.13 (0.06, 0.30)	0.47 (0.31, 0.73)	0.41 (0.28, 0.61)	1.59 (0.39, 6.46)	0.60 (0.40, 0.90)	0.66 (0.44, 0.97)	0.35 (0.20, 0.63)	0.44 (0.32, 0.61)	0.43 (0.32, 0.58)
stratified ハザード比（地域／PS）	0.11 (0.047, 0.274)	0.45 (0.290, 0.705)	0.39 (0.257, 0.588)	2.15 (0.515, 8.971)	0.54 (0.357, 0.830)	0.65 (0.432, 0.970)	0.41 (0.222, 0.746)	0.45 (0.323, 0.619)	0.44 (0.323, 0.598)
単変量解析									
地域（層別因子）	0.13 (0.06, 0.31)	0.46 (0.30, 0.72)	0.40 (0.27, 0.60)	1.63 (0.40, 6.64)	0.60 (0.40, 0.90)	0.65 (0.44, 0.97)	0.35 (0.19, 0.64)	0.44 (0.32, 0.61)	0.43 (0.31, 0.58)
ECOG PS（層別因子）	0.11 (0.04, 0.25)	0.41 (0.27, 0.64)	0.36 (0.24, 0.54)	1.88 (0.46, 7.70)	0.55 (0.36, 0.82)	0.63 (0.42, 0.93)	0.37 (0.21, 0.67)	0.44 (0.32, 0.61)	0.43 (0.31, 0.58)
年齢	—	—	—	1.67 (0.41, 6.86)	0.59 (0.39, 0.89)	0.66 (0.44, 0.97)	0.36 (0.20, 0.64)	0.45 (0.32, 0.62)	0.43 (0.32, 0.59)
腫瘍占居部位	0.13 (0.05, 0.30)	0.47 (0.31, 0.73)	—	1.54 (0.38, 6.27)	0.60 (0.40, 0.91)	0.66 (0.45, 0.99)	—	—	—
CRP	0.11 (0.05, 0.27)	0.23 (0.14, 0.37)	0.21 (0.13, 0.32)	—	—	—	—	—	—
多変量解析									
腫瘍占居部位／CRP	0.12 (0.05, 0.28)	0.23 (0.14, 0.37)	—	—	—	—	—	—	—
ECOG PS／年齢／腫瘍占居部位	—	—	—	1.80 (0.43, 7.48)	0.55 (0.37, 0.84)	0.64 (0.43, 0.95)	—	—	—

2.5.4.7　有効性評価の解析

03 試験の P3 パートでは、以下のように、*BRAF* V600E 変異を有する mCRC 患者に対する一次治療として、EC＋mFOLFOX6 併用療法が標準治療と比較して頑健かつ臨床的に意味のある治療ベネフィットを有することを示す結果が得られた。

【ORR 主解析データ（2023 年 12 月 22 日データカットオフ）】

- 主要評価項目である BICR 判定による ORR において、EC＋mFOLFOX6 群は対照群と比較して、臨床的に意味があり、かつ統計学的に有意な改善を示し、03 試験の P3 パートの主要目的の 1 つが達成された［ORR はそれぞれ 60.9%（95% CI : 51.6, 69.5）vs 40.0%（95% CI : 31.3, 49.3）；調整オッズ比 2.443（95% CI : 1.348, 4.380）（99.8% CI : 0.989, 6.089）；層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定、片側 p 値=0.0008（片側有意水準 α = 0.001）］。
- BICR 判定による BOR は、EC＋mFOLFOX6 群では CR が 3/110 例（2.7%）、PR が 64/110 例（58.2%）、SD が 31/110 例（28.2%）、Non-CR/Non-PD が 3/110 例（2.7%）、PD が 3/110 例（2.7%）、評価不能が 6/110 例（5.5%）であり、対照群では CR が 2/110 例（1.8%）、PR が 42/110 例（38.2%）、SD が 34/110 例（30.9%）、Non-CR/Non-PD が 4/110 例（3.6%）、PD が 9/110 例（8.2%）、評価不能が 19/110 例（17.3%）であった。
- ORR の結果の頑健性について、事前に規定した感度分析及び部分集団解析を用いて検討し、主解析と一貫した結果が得られた。
- BICR 判定による DOR の中央値は、EC＋mFOLFOX6 群（奏効例 67 例）で 13.9 カ月（95% CI : 8.5, NE）、対照群（奏効例 44 例）で 11.1 カ月（95% CI : 6.7, 12.7）であった。奏効例のうち、奏効が 6 カ月以上持続した被験者の割合は EC＋mFOLFOX6 群及び対照群でそれぞれ 68.7%（46/67 例）及び 34.1%（15/44 例）、12 カ月以上持続した被験者の割合はそれぞれ 22.4%（15/67 例）及び 11.4%（5/44 例）であった。
- BICR 判定による TTR の中央値（範囲）は、EC＋mFOLFOX6 群（奏効例 67 例）で 7.1 週間（5.7～53.7 週間）、対照群（奏効例 44 例）で 7.3 週間（5.4～48.0 週間）であり、治験薬投与開始後の初回の腫瘍評価時期（無作為割付から 42～49 日後）と概ね一致していた。
- EC＋mFOLFOX6 群では、奏効は早期に認められ、かつ持続的であった。
- 対照群における有効性［ORR 40.0%（95% CI : 31.3, 49.3）］は、一次治療で *BRAF* V600E 変異を有する mCRC 患者を対象とした無作為化比較対照試験 10 試験をまとめた統合解析で得られた標準治療のデータ（ORR 35%）[21] と概ね一致しており、EC＋mFOLFOX6 群の標準治療に対する優越性が一貫して示されたと考えられる。
- 対照群の選択された各レジメン（CAPOX、CAPOX＋BEV、CAPOX 併合、FOLFOXIRI、FOLFOXIRI＋BEV、FOLFOXIRI 併合、mFOLFOX6、mFOLFOX6＋BEV 及び mFOLFOX6 併合）の BICR 判定による ORR は、それぞれ 20.0%（1/5 例）（95% CI : 3.6, 62.4）、39.1%（9/23 例）（95% CI : 22.2, 59.2）、35.7%（10/28 例）（95% CI : 20.7, 54.2）、0%（0/2 例）（95% CI : 0.0, 65.8）、54.5%（12/22 例）（95% CI : 34.7, 73.1）、50.0%（12/24 例）（95% CI : 31.4, 68.6）、14.3%（1/7 例）（95% CI : 2.6, 51.3）、47.7%（21/44 例）（95% CI : 33.8,

62.1）及び 43.1%（22/51 例）（95% CI：30.5, 56.7）であり、EC＋mFOLFOX6 群の BICR 判定による ORR は各レジメンと比較して数値上高かった。また、BICR 判定による ORR について、EC＋mFOLFOX6 群の対照群の選択された各レジメン（CAPOX、CAPOX＋BEV、CAPOX 併合、FOLFOXIRI、FOLFOXIRI＋BEV、FOLFOXIRI 併合、mFOLFOX6、mFOLFOX6＋BEV 及び mFOLFOX6 併合）に対するオッズ比は、それぞれ 7.559（95% CI：0.771, 417.370）、2.612（95% CI：0.904, 7.556）、3.099（95% CI：1.179, 8.375）、NE（95% CI：0.418, NE）、1.331（95% CI：0.450, 3.989）、1.621（95% CI：0.591, 4.674）、12.079（95% CI：0.884, 456.088）、1.817（95% CI：0.823, 3.978）及び 2.137（95% CI：0.995, 4.520）であり、データカットオフ時点で奏効例を認めず NE となった FOLFOXIRI を除き、EC＋mFOLFOX6 群の各レジメンに対するオッズ比の点推定値は 1 を上回っていた。

- 患者背景の偏りを考慮した調整解析（多変量解析）において、EC＋mFOLFOX6 群の対照群の選択された各レジメン（CAPOX、CAPOX＋BEV、CAPOX 併合、FOLFOXIRI＋BEV、FOLFOXIRI 併合、mFOLFOX6、mFOLFOX6＋BEV 及び mFOLFOX6 併合）に対する BICR 判定による ORR のオッズ比は、それぞれ 7.66（95% CI：0.79, 74.57）、2.34（95% CI：0.88, 6.23）、2.97（95% CI：1.21, 7.30）、2.02（95% CI：0.72, 5.68）、2.43（95% CI：0.91, 6.52）、9.38（95% CI：1.07, 82.14）、1.84（95% CI：0.88, 3.83）及び 2.36（95% CI：1.16, 4.81）であり、EC＋mFOLFOX6 群の各レジメンに対するオッズ比の点推定値は 1 を上回っていた。

日本人被験者における有効性の結果は 2.5.4.5　日本人被験者での有効性の結果に示したとおり、全被験者における結果と概ね一貫していた。

【PFS 主解析データ（2025 年 1 月 6 日データカットオフ）】

- 主要評価項目である BICR 判定による PFS において、EC＋mFOLFOX6 群は対照群と比較して、臨床的に意味があり、かつ統計学的に有意な延長を示し、03 試験の P3 パートのもう一つの主要目的も達成された［PFS の中央値はそれぞれ 12.8 カ月（95%CI：11.2, 15.9）vs 7.1 カ月（95% CI：6.8, 8.5）；ハザード比 0.53（95% CI：0.407, 0.677）（95.4% CI：0.405, 0.680）；片側 p 値<0.0001（層別 log-rank 検定）；片側有意水準 α＝0.023］。
- OS において、EC＋mFOLFOX6 群は対照群と比較して、臨床的に意味があり、かつ統計学的に有意な延長を示した［OS の中央値はそれぞれ 30.3 カ月（95% CI：21.7, NE）vs 15.1 カ月（95% CI：13.7, 17.7）；ハザード比 0.49（95% CI：0.375, 0.632）（繰り返し CI：0.36, 0.658）］。
- 二次治療下における無増悪生存期間（PFS2）の中央値は、EC＋mFOLFOX6 群で 20.7 カ月（95% CI：19.0, 23.9）、対照群で 12.7 カ月（95% CI：11.2, 13.7）であった。
- 主要評価項目である BICR 判定による ORR（記述的解析）において、EC＋mFOLFOX6 群は対照群と比較して、数値的に良好な結果が得られた［ORR はそれぞれ 65.7%（95%CI：59.4, 71.4）vs 37.4%（95% CI：31.6, 43.7）］。

- 対照群の選択された各レジメン（CAPOX、CAPOX＋BEV、CAPOX 併合、FOLFOXIRI、FOLFOXIRI＋BEV、FOLFOXIRI 併合、mFOLFOX6、mFOLFOX6＋BEV 及び mFOLFOX6 併合）の BICR 判定による ORR は、それぞれ 16.7%（1/6 例）（95% CI : 3.0, 56.4）、29.3%（12/41 例）（95% CI : 17.6, 44.5）、27.7%（13/47 例）（95% CI : 16.9, 41.8）、50.0%（4/8 例）（95% CI : 21.5, 78.5）、55.9%（33/59 例）（95% CI : 43.3, 67.8）、55.2%（37/67 例）（95% CI : 43.4, 66.5）、22.2%（4/18 例）（95% CI : 9.0, 45.2）、38.1%（37/97 例）（95% CI : 29.1, 48.1）及び 35.7%（41/115 例）（95% CI : 27.5, 44.7）であり、EC＋mFOLFOX6 群の BICR 判定による ORR は各レジメンと比較して数値上高かった。また、BICR 判定による ORR について、EC＋mFOLFOX6 群の対照群の選択された各レジメン（CAPOX、CAPOX＋BEV、CAPOX 併合、FOLFOXIRI、FOLFOXIRI＋BEV、FOLFOXIRI 併合、mFOLFOX6、mFOLFOX6＋BEV 及び mFOLFOX6 併合）に対するオッズ比は、それぞれ 11.603（95% CI : 1.131, 497.956）、4.591（95% CI : 2.096, 10.318）、5.058（95% CI : 2.387, 10.888）、2.090（95% CI : 0.363, 11.800）、1.456（95% CI : 0.777, 2.736）、1.510（95% CI : 0.835, 2.735）、6.634（95% CI : 1.927, 29.056）、3.238（95% CI : 1.893, 5.390）及び 3.540（95% CI : 2.125, 5.754）であり、EC＋mFOLFOX6 群の各レジメンに対するオッズ比の点推定値は 1 を上回っていた。
- 患者背景の偏りを考慮した調整解析（CAPOX 併合、mFOLFOX6、mFOLFOX6＋BEV 及び mFOLFOX6 併合以外は多変量解析、CAPOX 併合は CRP の単変量解析、mFOLFOX6、mFOLFOX6＋BEV 及び mFOLFOX6 併合は年齢の単変量解析）において、EC＋mFOLFOX6 群の対照群の選択された各レジメン（CAPOX、CAPOX＋BEV、CAPOX 併合、FOLFOXIRI、FOLFOXIRI＋BEV、FOLFOXIRI 併合、mFOLFOX6、mFOLFOX6＋BEV 及び mFOLFOX6 併合）に対する BICR 判定による ORR のオッズ比は、それぞれ 10.37（95% CI : 1.18, 90.94）、4.58（95% CI : 2.19, 9.59）、5.00（95% CI : 2.48, 10.08）、1.85（95% CI : 0.44, 7.72）、1.61（95% CI : 0.89, 2.93）、1.67（95% CI : 0.95, 2.93）、6.46（95% CI : 2.05, 20.35）、3.10（95% CI : 1.89, 5.10）及び 3.42（95% CI : 2.13, 5.48）であり、EC＋mFOLFOX6 群の各レジメンに対するオッズ比の点推定値は 1 を上回っていた。
- PFS について、EC＋mFOLFOX6 群の対照群の選択された各レジメン（CAPOX、CAPOX＋BEV、CAPOX 併合、FOLFOXIRI、FOLFOXIRI＋BEV、FOLFOXIRI 併合、mFOLFOX6、mFOLFOX6＋BEV 及び mFOLFOX6 併合）に対するハザード比は、それぞれ 0.05（95% CI : 0.015, 0.171）、0.40（95% CI : 0.260, 0.613）、0.36（95% CI : 0.240, 0.544）、1.34（95% CI : 0.318, 5.645）、0.87（95% CI : 0.544, 1.386）、0.93（95% CI : 0.594, 1.441）、0.25（95% CI : 0.130, 0.480）、0.45（95% CI : 0.322, 0.619）及び 0.42（95% CI : 0.306, 0.567）であり、被験者数が 8 例と限定的であった FOLFOXIRI を除いて EC＋mFOLFOX6 群の各レジメンに対するハザード比の点推定値は 1 を下回っていた。なお、FOLFOXIRI においてハザード比が 1 を上回ったものの、より被験者数が多かった FOLFOXIRI＋BEV（59 例）及び FOLFOXIRI 併合（67 例）ではハザード比が 1 を下回っていた。
- 患者背景の偏りを考慮した調整解析（CAPOX 併合、mFOLFOX6、mFOLFOX6＋BEV 及び mFOLFOX6 併合以外は多変量解析、CAPOX 併合は CRP の単変量解析、mFOLFOX6、mFOLFOX6＋BEV 及び mFOLFOX6 併合は年齢の単変量解析）において、EC＋mFOLFOX6

群の対照群の選択された各レジメン（CAPOX、CAPOX＋BEV、CAPOX 併合、FOLFOXIRI、FOLFOXIRI＋BEV、FOLFOXIRI 併合、mFOLFOX6、mFOLFOX6＋BEV 及び mFOLFOX6 併合）に対する PFS のハザード比は、それぞれ 0.08（95% CI : 0.03, 0.23）、0.25（95% CI : 0.16, 0.40）、0.24（95% CI : 0.16, 0.37）、1.18（95% CI : 0.29, 4.84）、0.80（95% CI : 0.51, 1.24）、0.83（95% CI : 0.54, 1.27）、0.21（95% CI : 0.12, 0.38）、0.45（95% CI : 0.33, 0.63）及び 0.42（95% CI : 0.31, 0.57）であり、被験者数が 8 例と限定的であった FOLFOXIRI を除いて EC＋mFOLFOX6 群の各レジメンに対するハザード比の点推定値は 1 を下回っていた。なお、 FOLFOXIRI においてハザード比が 1 を上回ったものの、より被験者数が多かった FOLFOXIRI＋BEV（59 例）及び FOLFOXIRI 併合（67 例）ではハザード比が 1 を下回っていた。

- OS について、EC＋mFOLFOX6 群の対照群の選択された各レジメン（CAPOX、CAPOX＋BEV、CAPOX 併合、FOLFOXIRI、FOLFOXIRI＋BEV、FOLFOXIRI 併合、mFOLFOX6、mFOLFOX6＋BEV 及び mFOLFOX6 併合）に対するハザード比は、それぞれ 0.11（95% CI : 0.047, 0.274）、0.45（95% CI : 0.290, 0.705）、0.39（95% CI : 0.257, 0.588）、2.15（95% CI : 0.515, 8.971）、0.54（95% CI : 0.357, 0.830）、0.65（95% CI : 0.432, 0.970）、0.41（95% CI : 0.222, 0.746）、0.45（95% CI : 0.323, 0.619）及び 0.44（95% CI : 0.323, 0.598）であり、被験者数が 8 例と限定的であった FOLFOXIRI を除いて EC＋mFOLFOX6 群の各レジメンに対するハザード比の点推定値は 1 を下回っていた。なお、 FOLFOXIRI においてハザード比が 1 を上回ったものの、より被験者数が多かった FOLFOXIRI＋BEV（59 例）及び FOLFOXIRI 併合（67 例）ではハザード比が 1 を下回っていた。
- 患者背景の偏りを考慮した調整解析（CAPOX 併合、mFOLFOX6、mFOLFOX6＋BEV 及び mFOLFOX6 併合以外は多変量解析、CAPOX 併合は CRP の単変量解析、mFOLFOX6、mFOLFOX6＋BEV 及び mFOLFOX6 併合は年齢の単変量解析）において、EC＋mFOLFOX6 群の対照群の選択された各レジメン（CAPOX、CAPOX＋BEV、CAPOX 併合、FOLFOXIRI、FOLFOXIRI＋BEV、FOLFOXIRI 併合、mFOLFOX6、mFOLFOX6＋BEV 及び mFOLFOX6 併合）に対する OS のハザード比は、それぞれ 0.12（95% CI : 0.05, 0.28）、0.23（95% CI : 0.14, 0.37）、0.21（95% CI : 0.13, 0.32）、1.80（95% CI : 0.43, 7.48）、0.55（95% CI : 0.37, 0.84）、0.64（95% CI : 0.43, 0.95）、0.36（95% CI : 0.20, 0.64）、0.45（95% CI : 0.32, 0.62）及び 0.43（95% CI : 0.32, 0.59）であり、被験者数が 8 例と限定的であった FOLFOXIRI を除いて EC＋mFOLFOX6 群の各レジメンに対するハザード比の点推定値は 1 を下回っていた。なお、 FOLFOXIRI においてハザード比が 1 を上回ったものの、より被験者数が多かった FOLFOXIRI＋BEV（59 例）及び FOLFOXIRI 併合（67 例）ではハザード比が 1 を下回っていた。

日本人被験者における有効性の結果は 2.5.4.5　日本人被験者での有効性の結果に示したとおり、全被験者における結果と概ね一貫していた。

2.5.5　安全性の概括評価

本臨床に関する概括評価では、*BRAF* V600E 変異を有する mCRC 患者における EC＋mFOLFOX6 併用療法の安全性について、03 試験の P3 パートで得られた安全性データ（PFS 主解析データカットオフ日：2025 年 1 月 6 日）を中心に要約する。安全性データには、有害事象、重篤な有害事象、死亡、治験薬の投与中止に至った有害事象、治験薬の減量に至った有害事象、治験薬の休薬に至った有害事象、エンコラフェニブの注目すべき有害事象、臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図が含まれる。03 試験の SLI パートの安全性の結果は、EC＋mFOLFOX6 コホートで認められたエンコラフェニブの注目すべき有害事象についてのみ本臨床に関する概括評価に示した。SLI パートで得られた EC＋mFOLFOX6 コホートのエンコラフェニブの注目すべき有害事象以外の安全性の結果は、［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-7702-03 試験、Phase 3 ORR PCD）Section 5.2］及び［2.7.6.1.5.2］に示した。

03 試験の P3 パートの全ての安全性の解析対象集団は Safety Set とし、治験薬［エンコラフェニブ、セツキシマブ、フルオロウラシル、ロイコボリン（レボロイコボリン）、オキサリプラチン、イリノテカン、カペシタビン、BEV］が 1 回以上投与された全ての被験者を含めた。

03 試験の有害事象の集計期間は、治験薬の初回投与から、治験薬最終投与後 28 日又は新たな抗腫瘍療法開始日の前日のいずれか早い日までとした。

有害事象は、ORR 主解析データカットオフ時点は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）ver. 26.1 を用いて、PFS 主解析データカットオフ時点は MedDRA ver. 27.1 を用いて読み替えた。有害事象の Grade 分類は両カットオフ時点ともに米国国立がん研究所（NCI）－有害事象共通用語規準（CTCAE）ver. 4.03 を用いて評価した。有害事象と治験薬との因果関係は、薬剤ごと（エンコラフェニブ、セツキシマブ又はその他の治験薬）に「関連あり」及び「関連なし」の 2 段階で治験責任医師が判定し、エンコラフェニブ、セツキシマブ及びその他の治験薬のいずれか 1 つでも「関連あり」と判定された場合、「治験薬と関連のある有害事象」として扱った。

03 試験の安全性データの解析方法の詳細は、統計解析計画書［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-7702-03 試験、Phase 3 PFS PCD）Appendix 16.1.9］の Section 6.6 に示した。

2.5.5.1　安全性の結果

2.5.5.1.1　全般的な曝露状況

03 試験の P3 パートでは、合計 1047 例がスクリーニングを受け、EC 群に 158 例、EC＋mFOLFOX6 群に 236 例、対照群に 243 例が無作為に割り付けられた。EC 群では、153 例に治験薬の投与が行われた。ORR 主解析データカットオフ時点で、EC＋mFOLFOX6 群では、232 例に治験薬の投与が行われたが、このうち 1 例は、データカットオフ時点においてエン

コラフェニブの投与情報のみが入力されており、セツキシマブ及び mFOLFOX6 に関する投与情報が入力されていなかったことから、Safety Set では EC 群として扱われた。対照群では、229 例に治験薬の投与が行われたが、このうち 1 例は、データカットオフ時点において誤った治験薬投与の情報が入力されていたことから、Safety Set では EC＋mFOLFOX6 群として扱われた。［2.7.4.1.3］

ORR 主解析時に、無作為化された投与群とは異なる投与群で安全性解析が行われた上記の 2 例は、PFS 主解析データカットオフまでの間に実際に投与が行われた投与群へ修正された。また、ORR 主解析時に治験薬が非投与と判断されていた 1 例が、その後、実施医療機関のデータ修正により治験薬の投与が行われていたことが判明し、PFS 主解析時に Safety Set に加えられた。

したがって、Safety Set は、EC 群では、ORR 主解析時の 154 例から PFS 主解析時には 153 例に、EC＋mFOLFOX6 群では、231 例から 232 例に、対照群群では 228 例から 229 例に変更となった。［2.7.4.1.3］

対照群で治験薬が投与された 229 例におけるレジメンの内訳は、CAPOX が 6 例、CAPOX＋BEV が 41 例、FOLFOXIRI が 8 例、FOLFOXIRI＋BEV が 59 例、mFOLFOX6 が 19 例、mFOLFOX6＋BEV が 96 例であった。

治験薬の投与状況

03 試験の P3 パートの Safety Set における治験薬の投与期間及び曝露状況について、以下に要約する。［2.7.4.1.2.1］

EC＋mFOLFOX6 群及び対照群

- EC＋mFOLFOX6 群 232 例及び対照群 229 例において、治験薬の投与期間（治験薬の最終投与日までの期間）の中央値（範囲）は、EC＋mFOLFOX6 群で 49.79 週間（1.29～161.86 週間）、対照群で 25.86 週間（2.00～150.00 週間）であった。
  - 治験薬の投与期間が 60 週間以上であった被験者の割合は、EC＋mFOLFOX6 群で 41.4%（96/232 例）、対照群で 10.9%（25/229 例）であった。
- EC＋mFOLFOX6 群で投与した治験薬の相対用量強度の中央値はほとんどの薬剤で高く、治験薬の毒性は管理可能であった。
  - EC＋mFOLFOX6 群において、各治験薬の相対用量強度の中央値（範囲）は、エンコラフェニブ（投与例数 232 例）が 89.9%（3.0%～100.0%）、セツキシマブ（231 例）が 92.6%（38.4%～117.3.4%）、フルオロウラシル（231 例）が 80.0%（49.9%～102.5%）、ロイコボリン（レボロイコボリン）（231 例）が 92.5%（48.3%～166.9%）、オキサリプラチン（231 例）が 84.6%（30.5%～201.9%）であった。

EC 群

- EC 群 153 例において、治験薬の投与期間（治験薬の最終投与日までの期間）の中央値（範囲）は 27.00 週間（2.00～153.57 週間）であった。
  - 治験薬の投与期間が 60 週間以上であった被験者の割合は、EC 群では 19.0%（29/153 例）であった。
- EC 群において、各治験薬の相対用量強度の中央値（範囲）は、エンコラフェニブ（投与例数 152 例）が 96.9%（13.6%～102.4%）、セツキシマブ（152 例）が 99.4%（0.0%～114.1%）であった。

用量調節

03 試験の P3 パートの Safety Set における治験薬の用量調節（減量及び休薬）の状況について、以下に要約する。［2.7.4.1.2.2］

対照群では選択された標準治療のレジメンにより投与スケジュールが異なること、また、EC＋mFOLFOX6 群と対照群で投与期間に差があることから、これら 2 群間で減量及び休薬について比較を行うことは困難である。

EC＋mFOLFOX6 群

- EC＋mFOLFOX6 群において、エンコラフェニブを 1 回以上減量した被験者の割合は 29.7%（69/232 例）であり、セツキシマブを 1 回以上減量した被験者の割合は 12.9%（30/232 例）であった。
  - EC＋mFOLFOX6 群において、最も多い減量理由はエンコラフェニブ及びセツキシマブのいずれも有害事象であった［それぞれ 25.4%（59/232 例）、7.8%（18/232 例）］。
- EC＋mFOLFOX6 群において、エンコラフェニブを 1 回以上休薬した被験者の割合は 72.8%（169/232 例）であり、セツキシマブを 1 回以上休薬した被験者の割合は 80.2%（186/232 例）であった。

EC 群

- EC 群において、エンコラフェニブを 1 回以上減量した被験者の割合は 9.2%（14/152 例）であり、セツキシマブを 1 回以上減量した被験者の割合は 7.2%（11/153 例）であった。
  - EC 群において、最も多い減量理由はエンコラフェニブ及びセツキシマブのいずれも有害事象であった［それぞれ 9.2%（14/152 例）、5.9%（9/153 例）］。
- EC 群において、エンコラフェニブを 1 回以上休薬した被験者の割合は 51.3%（78/152 例）であり、セツキシマブを 1 回以上休薬した被験者の割合は 32.0%（49/153 例）であった。

2.5.5.1.2　有害事象

03 試験の P3 パートで認められた有害事象、治験薬と関連のある有害事象及び Grade 3 又は 4 の有害事象について、以下に要約する。［2.7.4.2.1.1］

全 Grade の有害事象

EC＋mFOLFOX6 群及び対照群

有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群で 100%（232/232 例）、対照群で 100%（227/227 例）に認められた。

- 発現頻度が 20%以上の有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群では悪心 53.9%（125/232 例）、貧血 46.1%（107/232 例）、下痢 41.8%（97/232 例）、食欲減退 37.5%（87/232 例）、嘔吐 36.2%（84/232 例）、好中球数減少 34.1%（79/232 例）、関節痛 31.5%（73/232 例）、発疹 30.2%（70/232 例）、無力症 29.3%（68/232 例）、発熱 28.9%（67/232 例）、末梢性ニューロパチー27.6%（64/232 例）、便秘 27.2%（63/232 例）、末梢性感覚ニューロパチー26.7%（62/232 例）、疲労 26.3%（61/232 例）、好中球減少症 24.1%（56/232 例）、脱毛症及び血小板数減少が各 22.8%（53/232 例）、リパーゼ増加 22.4%（52/232 例）、並びに腹痛 20.3%（47/232 例）であり、対照群では下痢 50.2%（115/229 例）、悪心 49.8%（114/229 例）、好中球数減少 29.3%（67/229 例）、疲労 27.9%（64/229 例）、食欲減退 27.1%（62/229 例）、貧血 25.3%（58/229 例）、好中球減少症 24.9%（57/229 例）、末梢性感覚ニューロパチー及び末梢性ニューロパチーが各 23.6%（54/229 例）、腹痛 23.1%（53/229 例）、便秘 22.7%（52/229 例）、並びに嘔吐 22.3%（51/229 例）であった。
  - 対照群と比較して EC＋mFOLFOX6 群で発現頻度が 10%以上高かった有害事象は、貧血［EC＋mFOLFOX6 群 vs 対照群、以下同順：46.1%（107/232 例）vs 25.3%（58/229 例）］、食欲減退［37.5%（87/232 例）vs 27.1%（62/229 例）］、嘔吐［36.2%（84/232 例）vs 22.3%（51/229 例）］、関節痛［31.5%（73/232 例）vs 5.2%（12/229 例）］、発疹［30.2%（70/232 例）vs 3.9%（9/229 例）］、無力症［29.3%（68/232 例）vs 14.8%（34/229 例）］、発熱［28.9%（67/232 例）vs 15.7%（36/229 例）］、脱毛症［22.8%（53/232 例）vs 11.4%（26/229 例）］、リパーゼ増加［22.4%（52/232 例）vs 11.8%（27/229 例）］、ざ瘡様皮膚炎［18.5%（43/232 例）vs 0.9%（2/229 例）］、皮膚色素過剰［18.5%（43/232 例）vs 3.1%（7/229 例）］、皮膚乾燥及び低マグネシウム血漿が各［16.4%（38/232 例）vs 4.8%（11/229 例）］、筋肉痛［16.4%（38/232 例）vs 3.9%（9/229 例）］、そう痒症［13.8%（32/232 例）vs 3.1%（7/229 例）］であった。
  - 対照群と比較して EC＋mFOLFOX6 群で発現頻度が 10%以上低かった有害事象は、高血圧症［EC＋mFOLFOX6 群 vs 対照群：3.9%（9/232 例）vs 15.3%（35/229 例）］であった。
- 血液毒性の有害事象のうち、EC＋mFOLFOX6 群で最も発現頻度が高かった事象は貧血であり、対照群と比較して発現頻度が 10%以上高かった［EC＋mFOLFOX6 群 vs 対照群、以下同順：46.1%（107/232 例）vs 25.3%（58/229 例）］。血小板数減少［22.8%（53/232 例）vs 14.0%（32/229 例）］、白血球数減少［18.5%（43/232 例）vs 14.0%（32/229 例）］

及び血小板減少症［13.8%（32/232 例）vs 9.2%（21/229 例）］についても、差は 10%以下ではあるものの、対照群と比較して EC＋mFOLFOX6 群で発現頻度が高かった。好中球減少症［24.1%（56/232 例）vs 24.9%（57/229 例）］及び好中球数減少［34.1%（79/232 例）vs 29.3%（67/229 例）］は、両群で発現頻度に顕著な差はみられなかった。発熱性好中球減少症の発現頻度は EC＋mFOLFOX6 群で 2.2%（5/232 例）、対照群で 4.8%（11/229 例）であり、両群ともに低かった。

- 発現頻度が高かった非血液毒性の有害事象のうち、悪心［EC＋mFOLFOX6 群 vs 対照群、以下同順：53.9%（125/232 例）vs 49.8%（114/228 例）］及びニューロパチー関連の有害事象［末梢性ニューロパチー：27.6%（64/232 例）vs 23.6%（54/229 例）、末梢性感覚ニューロパチー：26.7%（62/232 例）vs 23.6%（54/229 例）、錯感覚：14.7%（34/232 例）vs 8.3%（19/229 例）、神経毒性：11.2%（26/232 例）vs 8.3%（19/229 例）］は、両群で発現頻度に顕著な差はみられなかった。予測されたとおり、関節痛［31.5%（73/232 例）vs 5.2%（12/229 例）］、発疹［30.2%（70/232 例）vs 3.9%（9/229 例）］、無力症［29.3%（68/232 例）vs 14.8%（34/229 例）］、発熱［28.9%（67/232 例）vs 15.7%（36/229 例）］及びその他の皮膚関連の有害事象は、対照群と比較して EC＋mFOLFOX6 群で発現頻度が高かった。

EC 群

有害事象は、EC 群で 97.4%（149/153 例）に認められた。

- 発現頻度が 20%以上の有害事象は、EC 群では関節痛 34.6%（53/153 例）、疲労 21.6%（33/153 例）、貧血 20.9%（32/153 例）、悪心 20.3%（31/153 例）であった。

<u>治験薬と関連のある有害事象</u>

EC＋mFOLFOX6 群及び対照群

治験薬と関連のある有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群で 100.0%（232/232 例）、対照群で 94.8%（217/229 例）に認められた。

- 発現頻度が 20%以上の治験薬と関連のある有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群では悪心 50.0%（116/232 例）、貧血 33.6%（78/232 例）、好中球数減少及び嘔吐が各 33.2%（77/232 例）、食欲減退 32.3%（75/232 例）、下痢及び発疹が各 27.6%（64/232 例）、末梢性ニューロパチー及び末梢性感覚ニューロパチーが各 26.7%（62/232 例）、疲労 24.1%（56/232 例）、無力症及び好中球減少症が各 23.7%（55/232 例）、脱毛症 22.8%（53/232 例）、血小板数減少 22.4%（52/232 例）、並びに関節痛 20.3%（47/232 例）であり、対照群では悪心 46.7%（107/229 例）、下痢 45.9%（105/229 例）、好中球数減少 29.3%（67/229 例）、疲労 24.9%（57/229 例）、好中球減少症 24.5%（56/229 例）、末梢性感覚ニューロパチー 23.6%（54/229 例）、末梢性ニューロパチー23.1%（53/229 例）及び食欲減退 20.5%（47/229 例）であった。
    - 対照群と比較して EC＋mFOLFOX6 群で発現頻度が 10%以上高かった治験薬と関連のある有害事象は、貧血［EC＋mFOLFOX6 群 vs 対照群、以下同順：33.6%（78/232

例）vs 19.7%（45/229 例）］、嘔吐［33.2%（77/232 例）vs 19.2%（44/228 例）］、食欲減退［32.3%（75/232 例）vs 20.5%（47/229 例）］、発疹［27.6%（64/232 例）vs 2.2%（5/229 例）］、無力症［23.7%（55/232 例）vs 13.5%（31/229 例）］、脱毛症［22.8%（53/232 例）vs 11.4%（26/229 例）］、関節痛［20.3%（47/232 例）vs 0%（0/229 例）］、ざ瘡様皮膚炎［18.5%（43/232 例）vs 0.4%（1/229 例）］、皮膚色素過剰［18.1%（42/232 例）vs 3.1%（7/229 例）］、リパーゼ増加［17.7%（41/232 例）vs 5.7%（13/229 例）］、皮膚乾燥［14.7%（34/232 例）vs 3.9%（9/229 例）］、及び低マグネシウム血症［14.7%（34/232 例）vs 2.2%（5/229 例）］であった。

- 対照群と比較して EC＋mFOLFOX6 群で発現頻度が 10%以上低かった治験薬と関連のある有害事象は、下痢［EC＋mFOLFOX6 群 vs 対照群、以下同順：27.6%（64/232 例）vs 45.9%（105/229 例）］及び高血圧［1.3%（3/232 例）vs 13.1%（30/229 例）］であった。

EC 群

治験薬と関連のある有害事象は、EC 群で 88.9%（136/153 例）に認められた。

- 発現頻度が 20%以上の治験薬と関連のある有害事象は、EC 群では関節痛 21.6%（33/153 例）、疲労 20.3%（31/153 例）であった。

<u>Grade 3 又は 4 の有害事象</u>

EC＋mFOLFOX6 群及び対照群

Grade 3 又は 4 の有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群で 81.5%（189/232 例）、対照群で 66.8%（153/229 例）に認められ、Grade 3 又は 4 の有害事象の発現頻度は対照群と比較して EC＋mFOLFOX6 群で 10%以上高かった。EC＋mFOLFOX6 群で比較的発現頻度が高かった Grade 3 又は 4 の有害事象は、主に骨髄抑制に関連する事象（好中球数減少／好中球減少症、貧血など）及びニューロパチー（末梢性ニューロパチー、末梢性感覚ニューロパチーなど）であったが、これらは mFOLFOX6 に起因する既知の副作用であり、投与期間が長期になるにしたがって発現頻度が高くなる傾向が認められた。

- 発現頻度が 5%以上の Grade 3 又は 4 の有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群では好中球数減少 19.0%（44/232 例）、リパーゼ増加 17.2%（40/232 例）、貧血及び好中球減少症が各 15.1%（35/232 例）、末梢性ニューロパチー7.8%（18/232 例）、末梢性感覚ニューロパチー6.9%（16/232 例）、神経毒性及び白血球数減少が各 5.6%（13/232 例）、並びに無力症 5.2%（12/232 例）であり、対照群では好中球数減少 17.0%（39/229 例）、好中球減少症 10.0%（23/229 例）及びリパーゼ増加 6.1%（14/229 例）であった。
    - 対照群と比較して EC＋mFOLFOX6 群で発現頻度が 5%以上高かった Grade 3 又は 4 の有害事象は、貧血［EC＋mFOLFOX6 群 vs 対照群、以下同順：15.1%（35/232 例）vs 3.9%（9/229 例）］、リパーゼ増加［17.2%（40/232 例）vs 6.1%（14/229 例）］、好中球減少症［15.1%（35/232 例）vs 10.0%（23/229 例）］及び神経毒性［5.6%（13/232 例）vs 0%（0/229 例）］であった。

- 対照群と比較して EC＋mFOLFOX6 群で発現頻度が 5%以上低かった Grade 3 又は 4 の有害事象はなかった。

EC 群

Grade 3 又は 4 の有害事象は、EC 群で 42.5%（65/153 例）に認められた。

- 発現頻度が 5%以上の Grade 3 又は 4 の有害事象は、EC 群では貧血 6.5%（10/153 例）であった。

Grade 5 の有害事象については、2.5.5.1.3　死亡に記載する。

2.5.5.1.3　死亡

03 試験の P3 パートで認められた死亡及び Grade 5 の有害事象について、以下に要約する。［2.7.4.2.1.2］

EC＋mFOLFOX6 群及び対照群

- PFS 主解析データカットオフ時点において、試験期間中に死亡した被験者は、EC＋mFOLFOX6 群で 92/232 例（39.7%）、対照群で 142/229 例（62.0%）であった。
- 治験薬の初回投与から最終投与後 28 日までに死亡した被験者は、EC＋mFOLFOX6 群で 11/232 例（4.7%）、対照群で 10/229 例（4.4%）であり、主な死亡理由は、原疾患であった。
  - 原疾患により治験薬の最終投与後 28 日までに死亡した被験者は、EC＋mFOLFOX6 群で 9/232 例（3.9%）、対照群で 7/229 例（3.1%）であった。
  - 原疾患以外の理由により治験薬の最終投与後 28 日までに死亡した被験者は、EC＋mFOLFOX6 群で 2/232 例（0.9%）、対照群で 3/229 例（1.3%）であり、死亡理由の内訳は、EC＋mFOLFOX6 群では消化管穿孔及び不明が各 1/232 例（0.4%）、対照群では心停止、敗血症性ショック及び治験薬の毒性が各 1/229 例（0.4%）であった。
- Grade 5 の有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群で 4.3%（10/232 例）、対照群で 4.4%（10/229 例）に認められ、発現頻度は両群で同程度であった。
  - Grade 5 の有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群では疾患進行 2.6%（6/232 例）、腸閉塞 0.9%（2/232 例）、消化管穿孔及び大腸穿孔が各 0.4%（1/232 例）、対照群では全身健康状態悪化 0.9%（2/229 例）、大腸穿孔、疾患進行、肺炎、敗血症、腹部敗血症、敗血症性ショック、呼吸困難、呼吸不全及び心停止が各 0.4%（1/229 例）であった。
  - EC＋mFOLFOX6 群では、治験薬と関連のある Grade 5 の有害事象は認められなかった［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-7702-03 試験、Phase 3 PFS PCD）Table 14.3.1.3.2.1 及び Table 16.2.7.1.1］。対照群では、敗血症 1/229 例（0.4%）が治験薬と関連のある Grade 5 の有害事象として報告された。

EC 群

- PFS 主解析データカットオフ時点において、試験期間中に死亡した被験者は、EC 群で 89/153 例（58.2%）であった。
- 治験薬の初回投与から最終投与後 28 日までに死亡した被験者は、EC 群で 5/153 例（3.3%）であり、死亡理由は、いずれも原疾患であった。
- EC 群では、治験薬の最終投与後 28 日までに死亡した被験者のうち 4/153 例（2.6%）で Grade 5 の有害事象が認められ、事象はいずれも疾患進行であった。EC 群では治験薬と関連のある Grade 5 の有害事象は認められなかった［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-7702-03 試験、Phase 3 PFS PCD）Table 14.3.1.3.2.1 及び Table 16.2.7.1.1］。
    - これら 4 例以外で治験薬の最終投与後 28 日までに死亡した被験者 1 例では、Grade 5 の有害事象（疾患進行）が報告されたが、死亡時点で新たな抗腫瘍療法を開始していたため、試験治療下で発現した（treatment-emergent）有害事象として集計されなかった［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-7702-03 試験、Phase 3 PFS PCD）Table 16.2.5.2.1 及び Table 16.2.7.5.1］。

2.5.5.1.4　重篤な有害事象

03 試験の P3 パートで認められた重篤な有害事象について、以下に要約する。［2.7.4.2.1.3］

EC＋mFOLFOX6 群及び対照群

重篤な有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群で 46.1%（107/232 例）、対照群で 38.9%（89/229 例）に認められた。

- 発現頻度が 3%以上の重篤な有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群では腸閉塞 4.7%（11/232 例）、発熱 3.9%（9/232 例）、並びに貧血及び疾患進行が各 3.4%（8/232 例）であり、対照群では発熱性好中球減少症 3.9%（9/229 例）及び腹痛 3.1%（7/229 例）であった。
- 治験薬と関連のある重篤な有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群で 19.4%（45/232 例）、対照群で 21.8%（50/229 例）に認められた。
    - 発現頻度が 1%以上の治験薬と関連のある重篤な有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群では貧血 2.6%（6/232 例）、嘔吐及び発熱が各 2.2%（5/232 例）、並びにアラニンアミノトランスフェラーゼ増加 1.3%（3/232 例）であり、対照群では発熱性好中球減少症 3.9%（9/229 例）及び下痢 2.2%（5/229 例）であった。

EC 群

重篤な有害事象は、EC 群で 30.1%（46/153 例）に認められた。

- 発現頻度が 3%以上の重篤な有害事象は、EC 群では腸閉塞及び尿路感染が各 3.9%（6/153 例）であった。治験薬と関連のある重篤な有害事象は、EC 群で 6.5%（10/153 例）に認められた。

- EC 群では、発現頻度が 1%以上の治験薬と関連のある重篤な有害事象は認められなかった。

2.5.5.1.5　　治験薬の投与中止、減量及び休薬に至った有害事象

03 試験の P3 パートで認められた治験薬の投与中止に至った有害事象、治験薬の減量に至った有害事象及び治験薬の休薬に至った有害事象を表 2.5.5.1-1 に要約する。

表 2.5.5.1-1　　治験薬の投与中止、減量及び休薬に至った有害事象（03 試験、P3 パート）

治験薬	治験薬の投与中止に至った有害事象	治験薬の減量に至った有害事象	治験薬の休薬に至った有害事象
いずれかの治験薬	**EC＋mFOLFOX6 群及び対照群** いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群で 26.7%（62/232 例）、対照群で 17.5%（40/229 例）に認められた。 • 発現頻度が 1%以上のいずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群では無力症 3.0%（7/232 例）、貧血 2.6%（6/232 例）、リパーゼ増加 2.2%（5/232 例）、並びに食欲減退、疾患進行、過敏症、注入に伴う反応、悪心、末梢性感覚ニューロパチー、血小板数減少及び尿路感染が各 1.3%（3/232 例）であり、対照群では腸閉塞 2.2%（5/229 例）及び全身健康状態悪化 1.3%（3/229 例）であった。	**EC＋mFOLFOX6 群及び対照群** いずれかの治験薬の減量に至った有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群で 65.5%（152/232 例）、対照群で 54.1%（124/229 例）に認められ、対照群と比較して EC＋mFOLFOX6 群で発現頻度が 10%以上高かった。 • 発現頻度が 5%以上のいずれかの治験薬の減量に至った有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群では好中球数減少 12.1%（28/232 例）、好中球減少症 10.3%（24/232 例）、末梢性ニューロパチー7.3%（17/232 例）、末梢性感覚ニューロパチー6.0%（14/232 例）、血小板数減少 5.6%（13/232 例）、並びに貧血、無力症、及び神経毒性が各 5.2%（12/232 例）であり、対照群では好中球減少症 11.4%（26/229 例）、好中球数減少 10.9%（25/229 例）、末梢性感覚ニューロパチー7.4%（17/229 例）、末梢性ニューロパチー6.6%（15/229 例）、及び下痢 6.1%（14/229 例）であった。	**EC＋mFOLFOX6 群及び対照群** いずれかの治験薬の休薬に至った有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群で 91.4%（212/232 例）、対照群で 73.4%（168/229 例）に認められ、対照群と比較して EC＋mFOLFOX6 群で発現頻度が 10%以上高かった。 • 発現頻度が 10%以上のいずれかの治験薬の休薬に至った有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群では好中球数減少 19.4%（45/232 例）、好中球減少症 16.4%（38/232 例）、発熱 15.1%（35/232 例）、末梢性ニューロパチー12.1%（28/232 例）、貧血 11.6%（27/232 例）、並びにＣＯＶＩＤ－１９及び末梢性感覚ニューロパチーが各 11.2%（26/232 例）であり、対照群では好中球数減少 13.1%（30/229 例）及び好中球減少症 11.4%（26/229 例）であった。

治験薬	治験薬の投与中止に至った有害事象	治験薬の減量に至った有害事象	治験薬の休薬に至った有害事象
	EC 群 いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は、EC 群で 13.1%（20/153 例）に認められた。 • 発現頻度が 1%以上のいずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は、EC 群では注入に伴う反応及び疾患進行が各 2.0%（3/153 例）、並びに腸閉塞 1.3%（2/153 例）であった。	**EC 群** いずれかの治験薬の減量に至った有害事象は、EC 群で 10.5%（16/153 例）に認められた。 • EC 群では、発現頻度が 2%以上のいずれかの治験薬の減量に至った有害事象はなく、最も発現頻度が高かった事象は関節痛 2.0%（3/153 例）であった。	**EC 群** いずれかの治験薬の休薬に至った有害事象は、EC 群で 41.2%（63/153 例）に認められた。 • EC 群では、発現頻度が 10%以上のいずれかの治験薬の休薬に至った有害事象はなく、最も発現頻度が高かった事象は、ＣＯＶＩＤ－１９が 7.8%（12/153 例）であった。

表 2.5.5.1-1　　治験薬の投与中止、減量及び休薬に至った有害事象（03 試験、P3 パート）（続き 1）

治験薬	治験薬の投与中止に至った有害事象	治験薬の減量に至った有害事象	治験薬の休薬に至った有害事象
エンコラフェニブ	**EC＋mFOLFOX6 群** エンコラフェニブの投与中止に至った有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群で 13.8%（32/232 例）に認められた。 • 発現頻度が 1%以上のエンコラフェニブの投与中止に至った有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群ではリパーゼ増加 2.2%（5/232 例）及び疾患進行 1.3%（3/232 例）であった。 **EC 群** エンコラフェニブの投与中止に至った有害事象は、EC 群で 10.5%（16/153 例）に認められた。 • 発現頻度が 1%以上のエンコラフェニブの投与中止に至った有害事象は、EC 群では疾患進行、腸閉塞及び注入に伴う反応が各 1.3%（2/153 例）であった。	**EC＋mFOLFOX6 群** エンコラフェニブの減量に至った有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群で 25.4%（59/232 例）に認められた。 • 発現頻度が 2%以上のエンコラフェニブの減量に至った有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群では貧血、関節痛及びリパーゼ増加が各 2.6%（6/232 例）、並びに悪心、神経毒性及び嘔吐が各 2.2%（5/232 例）であった。 **EC 群** エンコラフェニブの減量に至った有害事象は、EC 群で 8.5%（13/153 例）に認められた。 • EC 群では、発現頻度が 2%以上のエンコラフェニブの減量に至った有害事象はなく、最も発現頻度が高かった事象は関節痛 2.0%（3/153 例）であった。	**EC＋mFOLFOX6 群** エンコラフェニブの休薬に至った有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群で 67.7%（157/232 例）に認められた。 • 発現頻度が 5%以上のエンコラフェニブの休薬に至った有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群では貧血 9.1%（21/232 例）、発熱 8.6%（20/232 例）、ＣＯＶＩＤ－１９が 7.8%（18/232 例）、好中球減少症 6.9%（16/232 例）、好中球数減少 6.5%（15/232 例）及び下痢 5.2%（12/232 例）であった。 **EC 群** エンコラフェニブの休薬に至った有害事象は、EC 群で 39.9%（61/153 例）に認められた。 • 発現頻度が 5%以上のエンコラフェニブの休薬に至った有害事象は、EC 群ではＣＯＶＩＤ－１９が 6.5%（10/153 例）であった。

表 2.5.5.1-1　　治験薬の投与中止、減量及び休薬に至った有害事象（03 試験、P3 パート）（続き 2）

治験薬	治験薬の投与中止に至った有害事象	治験薬の減量に至った有害事象	治験薬の休薬に至った有害事象
セツキシマブ	**EC＋mFOLFOX6 群** セツキシマブの投与中止に至った有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群で 14.7%（34/232 例）に認められた。 • 発現頻度が 1%以上のセツキシマブの投与中止に至った有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群ではリパーゼ増加が 2.2%（5/232 例）、並びに疾患進行及び注入に伴う反応が各 1.3%（3/232 例）であった。	**EC＋mFOLFOX6 群** セツキシマブの減量に至った有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群で 9.1%（21/232 例）に認められた。 • 発現頻度が 2%以上のセツキシマブの減量に至った有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群では体重減少 2.6%（6/232 例）であった。	**EC＋mFOLFOX6 群** セツキシマブの休薬に至った有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群で 72.4%（168/232 例）に認められた。 • 発現頻度が 5%以上のセツキシマブの休薬に至った有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群では好中球数減少 15.1%（35/232 例）、好中球減少症 12.9%（30/232 例）、貧血 9.9%（23/232 例）、ＣＯＶＩＤ－１９が 9.1%（21/232 例）、発熱 8.6%（20/232 例）、血小板数減少 7.8%（18/232 例）及び血小板減少症 5.6%（13/232 例）であった。
	EC 群 セツキシマブの投与中止に至った有害事象は、EC 群で 13.1%（20/153 例）に認められた。 • 発現頻度が 1%以上のセツキシマブの投与中止に至った有害事象は、EC 群では疾患進行及び注入に伴う反応が各 2.0%（3/153 例）、並びに腸閉塞 1.3%（2/153 例）であった。	**EC 群** セツキシマブの減量に至った有害事象は、EC 群で 2.6%（4/153 例）に認められた。 • EC 群では、2 例以上に認められたセツキシマブの減量に至った有害事象はなかった。	**EC 群** セツキシマブの休薬に至った有害事象は、EC 群で 32.0%（49/153 例）に認められた。 • 発現頻度が 5%以上のセツキシマブの休薬に至った有害事象は、EC 群ではＣＯＶＩＤ－１９が 5.9%（9/153 例）であった。

表 2.5.5.1-1　　治験薬の投与中止、減量及び休薬に至った有害事象（03 試験、P3 パート）（続き 3）

治験薬	治験薬の投与中止に至った有害事象	治験薬の減量に至った有害事象	治験薬の休薬に至った有害事象
その他の治験薬（レジメンによる）[a]	**EC＋mFOLFOX6 群及び対照群** その他の治験薬の投与中止に至った有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群で 20.7%（48/232 例）、対照群で 17.5%（40/229 例）に認められた。 • 発現頻度が 1%以上のその他の治験薬の投与中止に至った有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群では無力症 2.6%（6/232 例）、貧血 2.2%（5/232 例）、食欲減退、疾患進行、末梢性感覚ニューロパチー、血小板数減少及び尿路感染が各 1.3%（3/232 例）であり、対照群では腸閉塞 2.2%（5/229 例）及び全身健康状態悪化 1.3%（3/229 例）であった。	**EC＋mFOLFOX6 群及び対照群** その他の治験薬の減量に至った有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群で 59.9%（139/232 例）、対照群で 54.1%（124/229 例）に認められた。 • 発現頻度が 5%以上のその他の治験薬の減量に至った有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群では好中球減少症 11.6%（27/232 例）、好中球減少症 9.9%（23/232 例）、末梢性ニューロパチー7.3%（17/232 例）、末梢性感覚ニューロパチー6.0%（14/232 例）、血小板数減少 5.6%（13/232 例）及び無力症 5.2%（12/232 例）であり、対照群では好中球減少症 11.4%（26/229 例）、好中球数減少 10.9%（25/229 例）、末梢性感覚ニューロパチー7.4%（17/229 例）、末梢性ニューロパチー6.6%（15/229 例）及び下痢 6.1%（14/229 例）であった。	**EC＋mFOLFOX6 群及び対照群** その他の治験薬の休薬に至った有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群で 84.5%（196/232 例）、対照群で 73.4%（168/229 例）に認められた。 • 発現頻度が 10%以上の他の治験薬の休薬に至った有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群では好中球数減少 15.9%（37/232 例）、好中球減少症 13.4%（31/232 例）、末梢性ニューロパチー12.1%（28/232 例）、末梢性感覚ニューロパチー11.2%（26/232 例）及び発熱 10.8%（25/232 例）であり、対照群では好中球数減少 13.1%（30/229 例）及び好中球減少症 11.4%（26/232 例）であった。

Abbreviations: CAPOX = capecitabine/oxaliplatin; COVID-19 = coronavirus disease 2019; EC = encorafenib + cetuximab; FOLFOXIRI = 5-fluorouracil/leucovorin (levo-leucovorin)/oxaliplatin/irinotecan; mFOLFOX6 = modified FOLFOX [5-fluorouracil/leucovorin (levo-leucovorin)/oxaliplatin]; P3 = Phase 3.

a）EC＋mFOLFOX6 群では、mFOLFOX6。対照群では、mFOLFOX6±ベバシズマブ、FOLFOXIRI±ベバシズマブ又は CAPOX±ベバシズマブ。

出典［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-7702-03 試験、Phase 3 PFS PCD）Table 14.3.1.1.2.5.1、Table 14.3.1.1.4.1、Table 14.3.1.1.3.1］

2.5.5.1.6　　注目すべき有害事象

エンコラフェニブの注目すべき有害事象は、エンコラフェニブの過去の臨床試験において認められた有害事象及びその発現状況、並びに他の BRAF 阻害剤において認められている有害事象及びその発現状況に基づき、定義した。

- エンコラフェニブの注目すべき有害事象のカテゴリーは以下とした：
  CUTANEOUS NON-SQUAMOUS CELL CARCINOMA（皮膚非扁平上皮癌）、FACIAL PARESIS（顔面不全麻痺）、HEPATIC FAILURE（肝不全）、MYELOSUPPRESSION（骨髄抑制）、QT PROLONGATION（QT 延長）

なお、ORR 主解析データカットオフ時と PFS 主解析データカットオフ時でエンコラフェニブの注目すべき有害事象の変更はない。しかしながら、PFS 主解析データカットオフ時では MedDRA のヴァージョンを 26.1 から 27.1 に変更したことから、エンコラフェニブの注目すべき有害事象のカテゴリーのうち HEPATIC FAILURE（肝不全）において、PT 別有害事象名の 1 事象が変更された。各カテゴリーに含めた PT の一覧を［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-7702-03 試験、Phase 3 PFS PCD）Table 16.2.7.3］に示した。

2.5.5.1.6.1　　注目すべき有害事象の発現頻度及び重症度

03 試験の P3 パートで認められたエンコラフェニブの注目すべき有害事象について、以下に要約する。［2.7.4.2.1.5　2）］

EC＋mFOLFOX6 群及び対照群

エンコラフェニブの注目すべき有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群で 79.3%（184/232 例）、対照群で 65.9%（151/229 例）に認められた。

- 発現頻度が 10%以上のエンコラフェニブの注目すべき有害事象のカテゴリーは、両群ともに骨髄抑制［EC＋mFOLFOX6 群 77.6%（180/232 例）、対照群 64.6%（148/229 例）］であった。発現頻度が 10%以上の事象は、EC＋mFOLFOX6 群では貧血 46.1%（107/232 例）、好中球数減少 34.1%（79/232 例）、好中球減少症 24.1%（56/232 例）、血小板数減少 22.8%（53/232 例）、白血球数減少 18.5%（43/232 例）、血小板減少症 13.8%（32/232 例）であり、対照群では好中球数減少 29.3%（67/229 例）、貧血 25.3%（58/229 例）、好中球減少症 24.9%（57/229 例）、並びに血小板数減少及び白血球数減少が各 14.0%（32/229 例）であった。
- 骨髄抑制以外のカテゴリーについては、皮膚非扁平上皮癌、肝不全及び QT 延長のカテゴリーの発現頻度は、両群ともに 7%未満であり、投与群間の発現頻度の差は 5%未満であった。両群ともに顔面不全麻痺のカテゴリーの有害事象は認められなかった。
- 両群ともに、認められたエンコラフェニブの注目すべき有害事象の約半数は Grade 1 又は 2 であった。

- Grade 3 のエンコラフェニブの注目すべき有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群で 35.3%（82/232 例）、対照群で 26.2%（60/229 例）に認められた。発現頻度が 5%以上の Grade 3 の注目すべき有害事象のカテゴリーは、両群ともに骨髄抑制［EC＋mFOLFOX6 群 33.6%（78/232 例）、対照群 25.3%（58/229 例）］であった。
- Grade 4 のエンコラフェニブの注目すべき有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群で 10.8%（25/232 例）、対照群で 7.9%（18/229 例）に認められた。発現頻度が高かった（5%以上）Grade 4 の注目すべき有害事象のカテゴリーは、両群ともに骨髄抑制［EC＋mFOLFOX6 群 10.8%（25/232 例）、対照群 7.9%（18/229 例）］であった。
- Grade 5 のエンコラフェニブの注目すべき有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群では認められなかった。対照群では QT 延長のカテゴリーの心停止が 0.4%（1/229 例）で認められたが、当該事象はいずれの治験薬とも関連なしと判断された。

- エンコラフェニブの注目すべき有害事象は、大部分がいずれかの治験薬と関連ありと判断された。治験薬と関連のあるエンコラフェニブの注目すべき有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群で 74.6%（173/232 例）、対照群で 63.3%（145/229 例）に認められた。

EC 群

エンコラフェニブの注目すべき有害事象は、EC 群で 28.8%（44/153 例）に認められた。

- 発現頻度が 10%以上のエンコラフェニブの注目すべき有害事象のカテゴリーは、EC 群では骨髄抑制［24.2%（37/153 例）］であった。発現頻度が 10%以上の事象は、貧血［20.9%（32/153 例）］であった。
- Grade 3 のエンコラフェニブの注目すべき有害事象は、EC 群で 9.8%（15/153 例）に認められた。発現頻度が 5%以上の Grade 3 の注目すべき有害事象のカテゴリーは、骨髄抑制［7.8%（12/153 例）］であった。
- Grade 4 のエンコラフェニブの注目すべき有害事象は、EC 群で 0.7%（1/153 例）に認められ、当該事象は骨髄抑制のカテゴリーの事象（好中球数減少）であった。
- EC 群では Grade 5 のエンコラフェニブの注目すべき有害事象は認められなかった。
- EC 群では、治験薬と関連のあるエンコラフェニブの注目すべき有害事象は 11.1%（17/153 例）に認められた。

2.5.5.1.6.2　重篤な注目すべき有害事象

03 試験の P3 パートで認められた重篤なエンコラフェニブの注目すべき有害事象について、以下に要約する。［2.7.4.2.1.5　3）］

EC＋mFOLFOX6 群及び対照群

重篤なエンコラフェニブの注目すべき有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群で 6.5%（15/232 例）、対照群で 5.7%（13/229 例）に認められた。

- 最も発現頻度が高かった重篤なエンコラフェニブの注目すべき有害事象のカテゴリーは、両群ともに骨髄抑制［EC＋mFOLFOX6 群 5.2%（12/232 例）、対照群 4.8%（11/229 例）］であった。
- 重篤なエンコラフェニブの注目すべき有害事象は、大部分がいずれかの治験薬と関連ありと判断された。治験薬と関連のある重篤なエンコラフェニブの注目すべき有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群で 4.7%（11/232 例）、対照群で 5.2%（12/229 例）に認められた。

EC 群

EC 群では、重篤なエンコラフェニブの注目すべき有害事象は 0.7%（1/153 例）に認められた。注目すべき有害事象の事象は、Grade3 の肝不全であり、治験薬との関連は認められなかった。

2.5.5.1.6.3　SLI パート

03 試験の SLI パートの EC＋mFOLFOX6 コホートで認められたエンコラフェニブの注目すべき有害事象について、以下に要約する。［2.7.4.2.1.5　4）］

03 試験の SLI パートでは、EC＋mFOLFOX6 コホートに 27 例が登録され、全ての被験者で治験薬が 1 回以上投与された。EC＋mFOLFOX6 コホートの治験薬の投与期間（治験薬の最終投与日までの期間）の中央値（範囲）は、37.86 週間（4.00～145.43 週間）であった。

エンコラフェニブの注目すべき有害事象は、EC＋mFOLFOX6 コホートで 74.1%（20/27 例）に認められた。

- EC＋mFOLFOX6 コホートで発現頻度が 10%以上のエンコラフェニブの注目すべき有害事象のカテゴリーは、骨髄抑制［74.1%（20/27 例）］であった。
- EC＋mFOLFOX6 コホートで認められたエンコラフェニブの注目すべき有害事象の約半数（45.0%）は Grade 1 又は 2 であった。
    - Grade 3 のエンコラフェニブの注目すべき有害事象は、EC＋mFOLFOX6 コホートで 29.6%（8/27 例）に認められた。EC＋mFOLFOX6 コホートで発現頻度が高かった（5%以上）Grade 3 の注目すべき有害事象のカテゴリーは、骨髄抑制が 29.6%（8/27 例）、QT 延長が 7.4%（2/27 例）であった。
    - Grade 4 のエンコラフェニブの注目すべき有害事象は、EC＋mFOLFOX6 コホートで 11.1%（3/27 例）に認められた。EC＋mFOLFOX6 コホートで認められた Grade 4 の注目すべき有害事象は、いずれも骨髄抑制のカテゴリーの事象であった。
    - Grade 5 のエンコラフェニブの注目すべき有害事象は、EC＋mFOLFOX6 コホートでは認められなかった。

- EC＋mFOLFOX6 コホートで認められたエンコラフェニブの注目すべき有害事象は、大部分がいずれかの治験薬と関連ありと判断された。治験薬と関連のあるエンコラフェニブの注目すべき有害事象は、EC＋mFOLFOX6 コホートで 70.4%（19/27 例）に認められた。

重篤なエンコラフェニブの注目すべき有害事象は、EC＋mFOLFOX6 コホートで 7.4%（2/27 例）に認められた。

- EC＋mFOLFOX6 コホートで認められた重篤なエンコラフェニブの注目すべき有害事象は、QT 延長のカテゴリーの心電図 QT 延長及び失神の各 3.7%（1/27 例）、骨髄抑制のカテゴリーの発熱性好中球減少症 3.7%（1/27 例）であった。このうち、同一被験者に認められた失神はその他の治験薬と関連あり、発熱性好中球減少症はエンコラフェニブ及びその他の治験薬と関連ありと判断され、他の 1 例に認められた心電図 QT 延長はいずれの治験薬とも関連なしと判断された。

2.5.5.1.7　臨床検査値異常及び安全性に関連する他の観察項目

2.5.5.1.7.1　臨床検査値

1）　血液学的検査及び血液凝固検査

03 試験の P3 パートにおける血液学的検査及び血液凝固検査の結果について、以下に要約する。［2.7.4.3.1］

EC＋mFOLFOX6 群及び対照群

頻度が高かった血液学的検査値の変動は、主に mFOLFOX6 による骨髄抑制に起因すると考えられ、事前に予測されたものであった。

- 10%以上の被験者で認められた、ベースライン時に Grade 2 以下であり、治験薬投与開始後に Grade 3 となった血液学的検査値又は血液凝固検査値の変動は、EC＋mFOLFOX6 群では好中球数減少 26.1%（60/230 例）、貧血 18.7%（43/230 例）及び白血球数減少 10.9%（25/230 例）であり、対照群では好中球数減少 25.2%（56/222 例）であった。
- 5%以上の被験者で認められた、ベースライン時に Grade 2 以下であり、治験薬投与開始後に Grade 4 となった血液学的検査値又は血液凝固検査値の変動は、両群ともに好中球数減少［EC＋mFOLFOX6 群 11.3%（26/230 例）、対照群 9.0%（20/222 例）］であった。

EC 群

- EC 群では、10%以上の被験者で認められた、ベースライン時に Grade 2 以下であり、治験薬投与開始後に Grade 3 となった血液学的検査値又は血液凝固検査値の変動はなく、最も頻度が高かった変動は、貧血 6.7%（10/149 例）であった。
- EC 群では、2 例以上で認められた、ベースライン時に Grade 2 以下であり、治験薬投与開始後に Grade 4 となった血液学的検査値又は血液凝固検査値の変動はなかった。

2）　血液生化学検査

03 試験の P3 パートにおける血液生化学検査の結果について、以下に要約する。［2.7.4.3.2］

EC＋mFOLFOX6 群及び対照群

- 10%以上の被験者で認められた、ベースライン時に Grade 2 以下であり、治験薬投与開始後に Grade 3 となった血液生化学検査値の変動は、両群ともにリパーゼ増加［EC＋mFOLFOX6 群 41.8%（92/220 例）、対照群 27.3%（57/209 例）］であった。
- 5%以上の被験者で認められた、ベースライン時に Grade 2 以下であり、治験薬投与開始後に Grade 4 となった血液生化学検査値の変動は、EC＋mFOLFOX6 群ではリパーゼ増加 11.8%（26/220 例）であった。対照群では、5%以上の被験者で認められた、ベースライン時に Grade 2 以下であり、治験薬投与開始後に Grade 4 となった血液生化学検査値の変動はなく、最も頻度が高かった変動は、リパーゼ増加 1.5%（3/209 例）であった。

EC 群

- 10%以上の被験者で認められた、ベースライン時に Grade 2 以下であり、治験薬投与開始後に Grade 3 となった血液生化学検査値の変動は、EC 群ではリパーゼ増加 13.7%（20/146 例）であった。
- EC 群では、5%以上の被験者で認められた、ベースライン時に Grade 2 以下であり、治験薬投与開始後に Grade 4 となった血液生化学検査値の変動はなく、最も頻度が高かった変動はリパーゼ増加 1.4%（2/146 例）であった。

3）　肝機能検査

03 試験の P3 パートにおける肝機能検査の結果について、以下に要約する。［2.7.4.3.2.1］

EC＋mFOLFOX6 群及び対照群

- EC＋mFOLFOX6 群では、Hy’s Law の基準［アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）が基準値上限（ULN）の 3 倍以上、総ビリルビンが ULN の 2 倍以上、かつアルカリホスファターゼ（ALP）が ULN の 2 倍未満又は欠測］に該当する肝機能検査値が 1/229 例（0.4%）で認められた。対照群では、Hy’s Law の基準に該当する肝機能検査値が認められた被験者はいなかった。
  - 上記の EC＋mFOLFOX6 群の 1 例では、ALT 及び AST が ULN の 3 倍以上、かつ総ビリルビンが ULN の 2 倍以上となった日の ALP が欠測であった（potential Hy’s Law の基準に該当）ことから、当該被験者の肝機能プロファイルの十分な臨床評価は困難であった。当該被験者は、肝嚢胞を合併していたものの、肝機能障害を示唆する所見は報告されていない。

EC 群

- EC 群では、Hy’s Law の基準に該当する肝機能検査値が認められた被験者はいなかった。

2.5.5.1.7.2　　バイタルサイン、12 誘導心電図及び安全性に関連する他の観察項目

バイタルサイン及び 12 誘導心電図について、03 試験の P3 パートの結果を表 2.5.5.1-2 に要約する。

バイタルサインについて、いずれの投与群でも、臨床的に意味のある異常は認められなかった。また、観察された 12 誘導心電図の結果は、予測された範囲内の変動であった。

表 2.5.5.1-2　　バイタルサイン及び 12 誘導心電図の結果（03 試験、P3 パート）

	結果
バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温）	**血圧** **EC＋mFOLFOX6 群及び対照群** • 治験薬投与開始後に収縮期血圧の上昇（160 mmHg 以上、かつベースラインから 20 mmHg 以上の上昇）が認められた被験者の割合は、EC＋mFOLFOX6 群で 4.8%（11/229 例）、対照群で 14.9%（33/222 例）であった。治験薬投与開始後に収縮期血圧の低下（90 mmHg 以下、かつベースラインから 20 mmHg 以上の低下）が認められた被験者の割合は、EC＋mFOLFOX6 群で 10.5%（24/229 例）であり、対照群で 0.5%（1/222 例）であった。 • 治験薬投与開始後に拡張期血圧の上昇（100 mmHg 以上、かつベースラインから 15 mmHg 以上の上昇）が認められた被験者の割合は、EC＋mFOLFOX6 群で 3.9%（9/229 例）、対照群で 10.8%（24/222 例）であった。治験薬投与開始後に拡張期血圧の低下（50 mmHg 以下、かつベースラインから 15 mmHg 以上の低下）が認められた被験者の割合は、EC＋mFOLFOX6 群で 11.4%（26/229 例）、対照群で 0.9%（2/222 例）であった。 **EC 群** • 治験薬投与開始後に収縮期血圧の上昇（160 mmHg 以上、かつベースラインから 20 mmHg 以上の上昇）が認められた被験者の割合は、EC 群で 6.6%（10/151 例）であった。治験薬投与開始後に収縮期血圧の低下（90 mmHg 以下、かつベースラインから 20 mmHg 以上の低下）が認められた被験者の割合は、EC 群で 6.0%（9/151 例）であった。 • 治験薬投与開始後に拡張期血圧の上昇（100 mmHg 以上、かつベースラインから 15 mmHg 以上の上昇）が認められた被験者の割合は、EC 群で 0.7%（1/151 例）であった。治験薬投与開始後に拡張期血圧の低下（50 mmHg 以下、かつベースラインから 15 mmHg 以上の低下）が認められた被験者の割合は、EC 群で 4.6%（7/151 例）であった。 **脈拍数** **EC＋mFOLFOX6 群及び対照群** • 治験薬投与開始後に脈拍数の増加（120 bpm 以上、かつベースラインから 15 bpm 以上の増加）が認められた被験者の割合は、EC＋mFOLFOX6 群で 5.2%（12/229 例）、対照群で 5.4%（12/222 例）であった。治験薬投与開始後に脈拍数の減少（50 bpm 以下、かつベースラインから 15 bpm 以上の減少）が認められた被験者の割合は、EC＋mFOLFOX6 群で 1.7%（4/229 例）、対照群で 1.4%（3/222 例）であった。 **EC 群** • 治験薬投与開始後に脈拍数の増加（120 bpm 以上、かつベースラインから 15 bpm 以上の増加）が認められた被験者の割合は、EC 群で 5.3%（8/151 例）であった。治験薬投与開始後に脈拍数の減少（50 bpm 以下、かつベースラインから 15 bpm 以上の減少）が認められた被験者の割合は、EC 群で 1.3%（2/151 例）であった。

表 2.5.5.1-2　バイタルサイン及び 12 誘導心電図の結果（03 試験、P3 パート）（続き）

	結果
バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温）（続き）	**体温** **EC＋mFOLFOX6 群及び対照群** • 治験薬投与開始後に体温の上昇（37.5 °C 以上）が認められた被験者の割合は、EC＋mFOLFOX6 群で 10.0%（23/230 例）、対照群で 7.2%（16/222 例）であった。治験薬投与開始後に体温の低下（36 °C 以下）が認められた被験者の割合は、EC＋mFOLFOX6 群で 60.4%（139/230 例）、対照群で 51.4%（114/222 例）であった。 **EC 群** • 治験薬投与開始後に体温の上昇（37.5 °C 以上）が認められた被験者の割合は、EC 群で 6.0%（9/151 例）であった。治験薬投与開始後に体温の低下（36 °C 以下）が認められた被験者の割合は、EC 群で 50.3%（76/151 例）であった。
12 誘導心電図	**EC＋mFOLFOX6 群及び対照群** • QTcF がベースライン時に 500 msec 以下であり、治験薬投与開始後に 500 msec を超えた被験者の割合は、EC＋mFOLFOX6 群で 4.0%（9/226 例）、対照群で 0.9%（2/218 例）であった。 • ベースラインから 60 msec を超える QTcF の延長が認められた被験者の割合は、EC＋mFOLFOX6 群で 11.9%（27/226 例）、対照群で 3.2%（7/218 例）であった。 **EC 群** • QTcF がベースライン時に 500 msec 以下であり、治験薬投与開始後に 500 msec を超えた被験者の割合は、EC 群で 3.3%（5/150 例）であった。 • ベースラインから 60 msec を超える QTcF の延長が認められた被験者の割合は、EC 群で 7.3%（11/150 例）であった。

Abbreviations: EC = encorafenib + cetuximab; mFOLFOX6 = modified FOLFOX [5-fluorouracil/leucovorin (levo-leucovorin)/oxaliplatin]; P3 = Phase 3; QTcF = QT interval corrected using Fridericia's formula.
出典［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-7702-03 試験、Phase 3 PFS PCD）Table 14.3.5.2.1、Table 14.3.6.2.1］

2.5.5.2　特別なグループ及び集団における安全性

特別なグループ及び集団における安全性を表 2.5.5.2-1 に要約する。詳細を［2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性］に示した。

表 2.5.5.2-1　　特別なグループ及び集団における安全性

内因性要因（年齢、性別、人種）	**年齢** 03 試験の P3 パートの EC＋mFOLFOX6 群において、有害事象の発現頻度は、65 歳未満の被験者で 100%（148/148 例）、65 歳以上の被験者で 100%（84/84 例）であった。 • 65 歳以上の被験者と比較して 65 歳未満の被験者で発現頻度が 10%以上高かった有害事象は、鼻出血［65 歳未満 vs 65 歳以上、以下同順：24.3%（36/148 例）vs 6.0%（5/83 例）］、ざ瘡様皮膚炎［24.3%（36/148 例）vs 8.3%（7/84 例）］、嘔吐［41.9%（62/148 例）vs 26.2%（22/84 例）］、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加［16.9%（25/148 例）vs 4.8%（4/84 例）］、及び便秘［31.1%（46/148 例）vs 20.2%（17/84 例）］であった。 • 65 歳以上の被験者と比較して 65 歳未満の被験者で発現頻度が 10%以上低かった有害事象は、好中球減少症［65 歳未満 vs 65 歳以上、以下同順：18.9%（28/148 例）vs 33.3%（28/84 例）］、体重減少［14.2%（21/148 例）vs 27.4%（23/84 例）］、食欲減退［33.1%（49/148 例）vs 45.2%（38/84 例）］、低マグネシウム血症［12.2%（18/148 例）vs 23.8%（20/84 例）］及び下痢［37.8%（56/148 例）vs 48.8%（41/84 例）］であった。 **性別** 03 試験の P3 パートの EC＋mFOLFOX6 群において、有害事象の発現頻度は、男性被験者で 100%（121/121 例）、女性被験者で 100%（111/111 例）であった。 • 女性被験者と比較して男性被験者で発現頻度が 10%以上高かった有害事象はなかった。 • 女性被験者と比較して男性被験者で発現頻度が 10%以上低かった有害事象は、嘔吐［男性 vs 女性、以下同順：26.4%（32/121 例）vs 46.8%（52/111 例）］、悪心［45.5%（55/121 例）vs 63.1%（70/111 例）］、貧血［38.0%（46/121 例）vs 55.0%（61/111 例）］、好中球数減少［26.4%（32/121 例）vs 42.3%（47/111 例）］、脱毛症［14.9%（18/121 例）vs 31.5%（35/111 例）］、好中球減少症［17.4%（21/121 例）vs 31.5%（35/111 例）］、粘膜の炎症［9.1%（11/121 例）vs 20.7%（23/111 例）］及び頭痛［9.9%（12/121 例）vs 20.7%（23/111 例）］であった。

表 2.5.5.2-1　　特別なグループ及び集団における安全性（続き 1）

内因性要因（年齢、性別、人種）（続き）	**人種** 03 試験の P3 パートの EC＋mFOLFOX6 群において、有害事象の発現頻度は、アジア人以外の被験者で 100%（140/140 例）、アジア人被験者で 100%（85/85 例）であった。 • アジア人被験者と比較してアジア人以外の被験者で発現頻度が 10%以上高かった有害事象は、好中球減少症［アジア人以外 vs アジア人、以下同順：35.7%（50/140 例）vs 3.5%（3/85 例）］、疲労［36.4%（51/140 例）vs 10.6%（9/85 例）］、末梢性ニューロパチー［34.3%（48/140 例）vs 14.1%（12/85 例）］、下痢［48.6%（68/140 例）vs 30.6%（26/85 例）］、粘膜の炎症［20.0%（28/140 例）vs 3.5%（3/85 例）］、無力症［32.9%（46/140 例）vs 18.8%（16/85 例）］、錯感覚［20.0%（28/140 例）vs 5.9%（5/85 例）］、血小板減少症［18.6%（26/140 例）vs 5.9%（5/85 例）］、関節痛［35.7%（50/140 例）vs 23.5%（20/85 例）］及び神経毒性［15.7%（22/140 例）vs 3.5%（3/85 例）］であった。 • アジア人被験者と比較してアジア人以外の被験者で発現頻度が 10%以上低かった有害事象は、白血球数減少［アジア人以外 vs アジア人、以下同順：5.7%（8/140 例）vs 41.2%（35/85 例）］、好中球数減少［22.1%（31/140 例）vs 56.5%（48/85 例）］、血小板数減少［12.9%（18/140 例）vs 41.2%（35/85 例）］、倦怠感［1.4%（2/140 例）vs 21.2%（18/85 例）］、食欲減退［30.7%（43/140 例）vs 49.4%（42/85 例）］、色素沈着障害［0.7%（1/140 例）vs 18.8%（16/85 例）］、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加［6.4%（9/140 例）vs 23.5%（20/85 例）］、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び低アルブミン血症は各［7.1%（10/140 例）vs 23.5%（20/85 例）］、皮膚色素過剰［12.1%（17/140 例）vs 28.2%（24/85 例）］、末梢性感覚ニューロパチー［22.1%（31/140 例）vs 35.3%（30/85 例）］、貧血［41.4%（58/140 例）vs 54.1%（46/85 例）］、並びに体重減少［15.0%（21/140 例）vs 25.9%（22/85 例）］であった。
外因性要因	既提出の悪性黒色腫の承認申請資料で報告したデータ（eCTD300411001 参照）以外に外因性要因の影響に関する新たな情報はない。
肝機能障害	既提出の悪性黒色腫の承認申請資料で報告したデータ（eCTD300411001 参照）以外に肝機能障害に関する新たな情報はない。
腎機能障害	既提出の悪性黒色腫の承認申請資料で報告したデータ（eCTD300411001 参照）以外に腎機能障害に関する新たな情報はない。
小児	本一変申請の時点で、小児患者におけるエンコラフェニブの安全性及び有効性は確立されていない。
薬物相互作用	薬物相互作用については、既提出 CTD（eCTD300411001、eCTD320206002 参照）及び添付文書に情報を記載している。本一変申請時点では、薬物相互作用について新たな情報は得られてない。

表 2.5.5.2-1　　特別なグループ及び集団における安全性（続き 2）

妊娠及び授乳時の使用	ラット及びウサギを用いた非臨床試験では、高用量のエンコラフェニブの曝露下において、胚に対する致死的異常及び骨格発達異常がラット及びウサギの両方で認められた。ウサギを用いた非臨床試験では、胎児の血漿から少量のエンコラフェニブが検出されたため、エンコラフェニブの胎盤通過が確認された。エンコラフェニブ又はその主要代謝物がヒト又は動物の乳汁中に認められるかどうかは不明である。したがって、妊娠中又は授乳中の女性は 03 試験の対象から除外した。03 試験では、妊娠する可能性のある女性患者に対し、治験実施計画書の規定に従って、効果の高い避妊法を使用するよう指導した。また、男性患者に対しても、治験実施計画書の規定に従って適切な避妊手段を取るよう指導した。
過量投与	エンコラフェニブに対する既知の解毒薬はない。エンコラフェニブは蛋白結合率が中程度であり、透析で除去される可能性は低い。 エンコラフェニブ単剤投与について、承認用量を超える用量での投与に関する情報は、既提出の悪性黒色腫の承認申請資料において用量漸増試験の結果を報告した（eCTD300411001 参照）。 なお、本一変申請時点では、過量投与についての新たな情報は得られていない。
薬物乱用	エンコラフェニブの乱用の可能性に関して、既提出の悪性黒色腫の承認申請資料で報告したデータ（eCTD300411001 参照）以外に本一変申請の裏付けとなる新たな情報は得られていない。エンコラフェニブの抗腫瘍薬としての性質を考慮すると、乱用の可能性は極めて低いと考えられる。薬物乱用を評価するための臨床試験は実施していない。
離脱症状及び反跳現象	エンコラフェニブの離脱症状及び反跳現象に関して、本一変申請の裏付けとなる新たな情報は得られていない。離脱症状及び反跳現象を評価するための臨床試験は実施していない。
自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害	自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害に関して、本一変申請の裏付けとなる新たな情報は得られていない。自動車運転及び機械操作の能力に対するエンコラフェニブの影響を評価するための臨床試験は実施していない。

Abbreviations: CTD = Common Technical Document; EC = encorafenib + cetuximab; eCTD = electronic Common Technical Document; mFOLFOX6 = modified FOLFOX [5-fluorouracil/leucovorin (levo-leucovorin)/oxaliplatin].

2.5.5.3　　市販後の使用経験

エンコラフェニブの市販後安全性情報を定期的ベネフィット・リスク評価報告［5.3.6-1］に基づいて以下に示した。

2.5.5.3.1　　使用患者数の推計

2011 年 5 月 12 日（最初の臨床試験実施の認可を受けた日）以来、エンコラフェニブの臨床開発プログラムにおいて [redacted] 名の患者にエンコラフェニブが単剤又は他の薬剤との併用で 1 回以上投与された。加えて、継続中の盲検臨床試験で [redacted] 名に盲検治験薬が投与され

た。2023 年 6 月 27 日から 2024 年 6 月 26 日までの市販後曝露量は [redacted] 患者年と推定され、2024 年 6 月 26 日までの累積曝露量は [redacted] 患者年と推定される。

2.5.5.3.2　　市販後に報告された有害事象

2023 年 6 月 27 日から 2024 年 6 月 26 日までの調査期間データでは、薬物有害反応は 1,717 名の患者に 3,385 件認められた。

2024 年 6 月 26 日までの累積データでは､薬物有害反応は 8,008 名に 18,581 件認められた。最も多くみられた薬物有害反応は、新生物進行、悪心、死亡、疲労、下痢、発熱、発疹、嘔吐、関節痛及び倦怠感であった。

市販後のエンコラフェニブの有害事象の発現頻度及び重症度は、累積データ及びエンコラフェニブの既知の安全性プロファイルと同様の傾向であり、新たな安全性上の懸念は報告されていない。

2.5.5.4　　日本人被験者での安全性の結果

本項では、日本人の未治療の *BRAF* V600E 変異を有する mCRC 患者における EC＋mFOLFOX6 併用療法の安全性の成績について､03 試験の P3 パートで得られた PFS 主解析データカットオフ（2025 年 1 月 6 日）時点における日本人被験者での安全性の結果について記載する。

1）　全般的な曝露状況

03 試験の P3 パートにおいて無作為に割り付けられた日本人被験者は、EC 群が 19 例、EC＋mFOLFOX6 群が 25 例、対照群が 26 例であった。このうち、EC 群では 19 例全例、EC＋mFOLFOX6 群では 24 例、対照群では 25 例で治験薬の投与が行われた。［2.7.4.7.1.1　2）］

日本人被験者では、安全性の解析対象集団である Safety Set には、EC 群は、EC 群に割り付けられ、治験薬が投与された 19 例、EC＋mFOLFOX6 群は、EC＋mFOLFOX6 群に割り付けられ、治験薬が投与された 24 例、対照群は、対照群に割り付けられ、治験薬が投与された 25 例を含めた。［2.7.4.7.1.1　2）］

対照群で治験薬が投与された 25 例におけるレジメンの内訳は、CAPOX が 2 例、CAPOX＋BEV が 7 例、FOLFOXIRI＋BEV が 3 例、mFOLFOX6＋BEV が 13 例であった。

<u>治験薬の投与状況</u>

03 試験の P3 パートの日本人被験者の Safety Set における治験薬の投与期間及び曝露状況について、以下に要約する。［2.7.4.7.1.1　1）］

EC＋mFOLFOX6 群及び対照群

- EC＋mFOLFOX6 群 24 例及び対照群 25 例において、治験薬の投与期間（治験薬の最終投与日までの期間）の中央値（範囲）は、EC＋mFOLFOX6 群で 61.07 週間（4.14～152.00 週間）、対照群で 22.71 週間（3.00～150.00 週間）であった。
  - 治験薬の投与期間が 60 週間以上であった被験者の割合は、EC＋mFOLFOX6 群で 58.3%（14/24 例）、対照群で 12.0%（3/25 例）であった。
- EC＋mFOLFOX6 群において、各治験薬の相対用量強度の中央値（範囲）は、エンコラフェニブ（投与例数 24 例）が 92.7%（35.3%～99.0%）、セツキシマブ（24 例）が 92.6%（38.4%～103.7%）、フルオロウラシル（24 例）が 87.2%（51.8%～101.9%）、ロイコボリン（レボロイコボリン）（24 例）が 92.8%（63.7%～103.7%）、オキサリプラチン（24 例）が 84.4%（44.2%～110.8%）であった。

EC 群

- EC 群 19 例において、治験薬の投与期間（治験薬の最終投与日までの期間）の中央値（範囲）は 23.86 週間（2.00～129.71 週間）であった。
  - 治験薬の投与期間が 60 週間以上であった被験者の割合は、EC 群では 21.1%（4/19 例）であった。
- EC 群において、各治験薬の相対用量強度の中央値（範囲）は、エンコラフェニブ（投与例数 19 例）が 98.7%（59.6%～100.0%）、セツキシマブ（19 例）が 99.6%（82.1%～113.1%）であった。

<u>用量調節</u>

03 試験の P3 パートの日本人被験者の Safety Set における治験薬の用量調節（減量及び休薬）の状況について、以下に要約する。［2.7.4.7.1.1　1）］

対照群では選択された標準治療のレジメンにより投与スケジュールが異なることから、減量及び休薬について検討を行うことは困難である。

EC＋mFOLFOX6 群

- EC＋mFOLFOX6 群において、エンコラフェニブを 1 回以上減量した被験者の割合は 20.8%（5/24 例）であり、セツキシマブを 1 回以上減量した被験者の割合は 29.2%（7/24 例）であった。
  - EC＋mFOLFOX6 群において、減量理由は、エンコラフェニブは有害事象 16.7%（4/24 例）、その他 4.2%（1/24 例）であり、セツキシマブは有害事象 16.7%（4/24 例）、欠測 12.5%（3/24 例）であった。
- EC＋mFOLFOX6 群において、エンコラフェニブを 1 回以上休薬した被験者の割合は 91.7%（22/24 例）であり、セツキシマブを 1 回以上休薬した被験者の割合は 79.2%（19/24 例）であった。

EC 群

- EC 群において、エンコラフェニブを 1 回以上減量した被験者の割合は 10.5%（2/19 例）であり、セツキシマブを 1 回以上減量した被験者の割合は 5.3%（1/19 例）であった。
  - EC 群において、減量理由は、エンコラフェニブ及びセツキシマブのいずれも、全ての被験者で有害事象であった。
- EC 群において、エンコラフェニブを 1 回以上休薬した被験者の割合は 57.9%（11/19 例）であり、セツキシマブを 1 回以上休薬した被験者の割合は 26.3%（5/19 例）であった。

2）　死亡及び有害事象

（1）　比較的よくみられる有害事象

03 試験の P3 パートの日本人被験者で認められた有害事象、治験薬と関連のある有害事象及び Grade 3 又は 4 の有害事象について、以下に要約する。［2.7.4.7.1.2　1）］

全 Grade の有害事象

EC＋mFOLFOX6 群及び対照群

有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群で 100%（24/24 例）、対照群で 96.0%（24/25 例）に認められた。

- 発現頻度が 20%以上の有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群では末梢性感覚ニューロパチー 70.8%（17/24 例）、悪心 58.3%（14/24 例）、好中球数減少 54.2%（13/24 例）、食欲減退及び味覚不全が各 45.8%（11/24 例）、貧血、発熱及び皮膚色素過剰が各 41.7%（10/24 例）、脱毛症 37.5%（9/24 例）、皮膚乾燥及び倦怠感が各 33.3%（8/24 例）、便秘、ざ瘡様皮膚炎及び爪囲炎が各 29.2%（7/24 例）、下痢、転倒、色素沈着障害、血小板数減少及び白血球数減少が各 25.0%（6/24 例）、上腹部痛、関節痛、ＣＯＶＩＤ－１９、手掌・足底発赤知覚不全症候群及び発疹が各 20.8%（5/24 例）であり、対照群では末梢性感覚ニューロパチー64.0%（16/25 例）、好中球数減少 52.0%（13/25 例）、下痢 44.0%（11/25 例）、食欲減退 40.0%（10/25 例）、しゃっくり 36.0%（9/25 例）、悪心及び高血圧が各 32.0%（8/25 例）、味覚不全、発熱及び血小板数減少が各 24.0%（6/25 例）、貧血、倦怠感及び口内炎が各 20.0%（5/25 例）であった。
  - 対照群と比較して EC＋mFOLFOX6 群で発現頻度が 10%以上高かった有害事象は、悪心［EC＋mFOLFOX6 群 vs 対照群、以下同順 : 58.3%（14/24 例）vs 32.0%（8/25 例）］、味覚不全［45.8%（12/24 例）vs 24.0%（6/25 例）］、貧血［41.7%（10/24 例）vs 20.0%（5/25 例）］、発熱［41.7%（10/24 例）vs 24.0%（6/25 例）］、皮膚色素過剰［41.7%（10/24 例）vs 4.0%（1/25 例）］、脱毛症［37.5%（9/24 例）vs 4.0%（1/25 例）］、皮膚乾燥［33.3%（8/24 例）vs 4.0%（1/25 例）］、倦怠感［33.3%（8/24 例）vs 20.0%（5/25 例）］、便秘［29.2%（7/24 例）vs 12.0%（3/25 例）］、ざ瘡様皮膚炎［29.2%（7/24 例）vs 4.0%（1/25 例）］、爪囲炎［29.2%（7/24 例）vs 12.0%（3/25 例）］、

転倒［25.0%（6/24 例）vs 0/25 例］、色素沈着障害［25.0%（6/24 例）vs 4.0%（1/25 例）］、上腹部痛及び発疹［各 20.8%（5/24 例）vs 8.0%（2/25 例）］、ＣＯＶＩＤ－１９［20.8%（5/24 例）vs 4.0%（1/25 例）］、痔核及び低マグネシウム血症［各 16.7%（4/24 例）vs 4.0%（1/25 例）］、腹痛、挫傷、インフルエンザ、斑状丘疹状皮疹、皮膚障害及び体重減少［各 12.5%（3/24 例）vs 0/25 例］であった。

- 対照群と比較して EC＋mFOLFOX6 群で発現頻度が 10%以上低かった有害事象は、下痢［EC＋mFOLFOX6 群 vs 対照群、以下同順 : 25.0%（6/24 例）vs 44.0%（11/25 例）］、しゃっくり［12.5%（3/24 例）vs 36.0%（9/25 例）］、高血圧［12.5%（3/24 例）vs 32.0%（8/25 例）］、口角口唇炎［4.2%（1/24 例） vs 16.0%（4/25 例）］であった。

EC 群

有害事象は、EC 群で 100%（19/19 例）に認められた。

- 発現頻度が 20%以上の有害事象は、EC 群では、ざ瘡様皮膚炎 47.4%（9/19 例）、発熱 36.8%（7/19 例）、関節痛及び筋肉痛が各 31.6%（6/19 例）、悪心及びメラノサイト性母斑が各 26.3%（5/19 例）、皮膚色素過剰、爪囲炎及びそう痒症が各 21.1%（4/19 例）であった。

<u>治験薬と関連のある有害事象</u>

EC＋mFOLFOX6 群及び対照群

治験薬と関連のある有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群で 100%（24/24 例）、対照群で 96.0%（24/25 例）に認められた。

- 発現頻度が 20%以上の治験薬と関連のある有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群では末梢性感覚ニューロパチー70.8%（17/24 例）、悪心 58.3%（14/24 例）、好中球数減少 54.2%（13/24 例）、味覚不全 45.8%（11/24 例）、皮膚色素過剰 41.7%（10/24 例）、脱毛症及び食欲減退が各 37.5%（9/24 例）、倦怠感 33.3%（8/24 例）、ざ瘡様皮膚炎、皮膚乾燥及び爪囲炎が各 29.2%（7/24 例）、貧血、色素沈着障害、血小板数減少及び白血球数減少が各 25.0%（6/24 例）、関節痛、手掌・足底発赤知覚不全症候群及び発疹が各 20.8%（5/24 例）であり、対照群では末梢性感覚ニューロパチー64.0%（16/25 例）、好中球数減少 52.0%（13/25 例）、下痢 44.0%（11/25 例）、食欲減退 40.0%（10/25 例）、悪心及び高血圧が各 32.0%（8/25 例）、しゃっくり 28.0%（7/25 例）、味覚不全及び血小板数減少が各 24.0%（6/25 例）、倦怠感及び口内炎が各 20.0%（5/25 例）であった。
  - 対照群と比較して EC＋mFOLFOX6 群で発現頻度が 10%以上高かった治験薬と関連のある有害事象は、悪心［EC＋mFOLFOX6 群 vs 対照群、以下同順 : 58.3%（14/24 例）vs 32.0%（8/25 例）］、味覚不全［45.8%（11/24 例）vs 24.0%（6/25 例）］、皮膚色素過剰［41.7%（10/24 例）vs 4.0%（1/25 例）］、脱毛症［37.5%（9/24 例）vs 4.0%（1/25 例）］、倦怠感［33.3%（8/24 例）vs 20.0%（5/25 例）］、ざ瘡様皮膚炎［29.2%（7/24 例）vs 4.0%（1/25 例）］、皮膚乾燥［29.2%（7/24 例）vs 0/25 例］、爪囲炎［29.2%（7/24 例）vs 12.0%（3/25 例）］、貧血［25.0%（6/24 例）vs 12.0%（3/25 例）］、色

素沈着障害［25.0%（6/24 例）vs 4.0%（1/25 例）］、関節痛及び発疹［各 20.8%（5/24 例）vs 0/25 例］、低マグネシウム血症［16.7%（4/24 例）vs 0/25 例］であった。

- 対照群と比較して EC＋mFOLFOX6 群で発現頻度が 10%以上低かった治験薬と関連のある有害事象は、下痢［EC＋mFOLFOX6 群 vs 対照群、以下同順 : 16.75%（4/24 例）vs 44.0%（11/25 例）］、高血圧［0/24 例 vs 32.0%（8/25 例）］、しゃっくり［4.2%（1/24 例）vs 28.0%（7/25 例）］、口角口唇炎［4.2%（1/24 例）vs 16.0%（4/25 例）］であった。

EC 群

治験薬と関連のある有害事象は、EC 群で 100%（19/19 例）に認められた。

- 発現頻度が 20%以上の治験薬と関連のある有害事象は、EC 群では、ざ瘡様皮膚炎 47.4%（9/19 例）、筋肉痛 31.6%（6/19 例）、悪心及びメラノサイト性母斑が各 26.3%（5/19 例）、皮膚色素過剰、爪囲炎、関節痛及びそう痒症が各 21.1%（4/19 例）であった。

<u>Grade 3 又は 4 の有害事象</u>

EC＋mFOLFOX6 群及び対照群

Grade 3 又は 4 の有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群で 83.3%（20/24 例）、対照群で 60.0%（15/25 例）に認められた。

- 2 例以上に認められた Grade 3 又は 4 の有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群では好中球数減少 29.2%（7/24 例）、貧血 20.8%（5/24 例）、リパーゼ増加 16.7%（4/24 例）、末梢性感覚ニューロパチー12.5%（3/24 例）、腸閉塞 8.3%（2/24 例）であり、対照群では好中球数減少 32.0%（8/25 例）、リパーゼ増加 12.0%（3/25 例）であった。
  - 対照群と比較して EC＋mFOLFOX6 群で発現頻度が 5%以上高かった Grade 3 又は 4 の有害事象は、貧血［EC＋mFOLFOX6 群 vs 対照群、以下同順 : 20.8%（5/24 例）vs 4.0%（1/25 例）］、末梢性感覚ニューロパチー［12.5%（3/24 例）vs 0/25 例］、腸閉塞［8.3%（2/24 例）vs 0/25 例］であった。
  - 対照群と比較して EC＋mFOLFOX6 群で発現頻度が 5%以上低かった Grade 3 又は 4 の有害事象はなかった。

EC 群

Grade 3 又は 4 の有害事象は、EC 群で 26.3%（5/19 例）に認められた。

- EC 群では、2 例以上に認められた Grade 3 又は 4 の有害事象はなかった。

Grade 5 の有害事象については、2.5.5.4　2）（2）　死亡に記載する。

（2） 死亡

03 試験の P3 パートの日本人被験者で認められた死亡及び Grade 5 の有害事象について、以下に要約する。［2.7.4.7.1.2　2）］

EC＋mFOLFOX6 群及び対照群

- PFS 主解析データカットオフ時点において、試験期間中に死亡した被験者は、EC＋mFOLFOX6 群で 10/24 例（41.7%）、対照群で 18/25 例（72.0%）であった。
- 治験薬の初回投与から最終投与後 28 日までに死亡した被験者は、EC＋mFOLFOX6 群では 1/24 例（4.2%）であり、死亡理由は、消化管穿孔であった。対照群では、治験薬の初回投与から最終投与後 28 日までに死亡した被験者はいなかった。
- Grade 5 の有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群で 4.2%（1/24 例）に認められた。対照群では、Grade 5 の有害事象は認められなかった。
  - EC＋mFOLFOX6 群で認められた Grade 5 の有害事象は消化管穿孔 4.2%（1/24 例）であった。当該事象は、いずれの治験薬とも関連なしと判断された。

EC 群

- PFS 主解析データカットオフ時点において、試験期間中に死亡した被験者は、EC 群で 11/19 例（57.9%）であった。
- EC 群では、治験薬の初回投与から最終投与後 28 日までに死亡した被験者はいなかった。
- EC 群では、Grade 5 の有害事象は認められなかった。

（3） 重篤な有害事象

03 試験の P3 パートの日本人被験者で認められた重篤な有害事象について、以下に要約する。［2.7.4.7.1.2　3）］

EC＋mFOLFOX6 群及び対照群

重篤な有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群で 50.0%（12/24 例）、対照群で 40.0%（10/25 例）に認められた。

- 重篤な有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群では食欲減退 8.3%（2/24 例）、尿路結石、医療機器関連感染、腸炎、消化管穿孔、過敏症、腸閉塞、筋力低下、ノロウイルス感染、肺炎、誤嚥性肺炎、肺臓炎、肺塞栓症、敗血症、皮膚有棘細胞癌、薬物性肝障害の疑い、腫瘍出血及び尿路感染の各 4.2%（1/24 例）、対照群では食欲減退、医療機器関連感染、消化管穿孔、肺炎、肺臓炎、四肢膿瘍、白内障、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、憩室炎、腹膜炎、RS ウイルス感染及び SARS-CoV-2 検査陽性の各 4.0%（1/25 例）が認められた。

- 治験薬と関連のある重篤な有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群で 16.7%（4/24 例）、対照群で 24.0%（6/25 例）に認められた。
    - 治験薬と関連のある重篤な有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群では食欲減退 8.3%（2/24 例）、過敏症及び皮膚有棘細胞癌の各 4.2%（1/24 例）、対照群では消化管穿孔、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、憩室炎、肺炎、食欲減退及び肺臓炎の各 4.0%（1/25 例）が認められた。

EC 群

重篤な有害事象は、EC 群で 5.3%（1/19 例）に認められた。

- 重篤な有害事象は、EC 群では注入に伴う反応 5.3%（1/19 例）が認められた。
- 治験薬と関連のある重篤な有害事象は、EC 群で 5.3%（1/19 例）に認められた。
    - 治験薬と関連のある重篤な有害事象は、EC 群では注入に伴う反応 5.3%（1/19 例）が認められた。

（4） 治験薬の投与中止、減量及び休薬に至った有害事象

03 試験の P3 パートの日本人被験者で認められた治験薬の投与中止に至った有害事象、治験薬の減量に至った有害事象及び治験薬の休薬に至った有害事象を表 2.5.5.4-1 に要約する。［2.7.4.7.1.2　4）］

表 2.5.5.4-1　　日本人被験者で認められた治験薬の投与中止、減量及び休薬に至った有害事象（03 試験、P3 パート）

治験薬	治験薬の投与中止に至った有害事象	治験薬の減量に至った有害事象	治験薬の休薬に至った有害事象
いずれかの治験薬	**EC＋mFOLFOX6 群及び対照群** いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群で 29.2%（7/24 例）、対照群で 12.0%（3/25 例）に認められた。 • いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群では食欲減退 8.3%（2/24 例）、消化管穿孔、過敏症、間質性肺疾患、末梢性感覚ニューロパチー、血小板数減少及び肺臓炎の各 4.2%（1/24 例）、対照群では消化管穿孔、肺炎及び肺臓炎が各 4.0%（1/25 例）であった。	**EC＋mFOLFOX6 群及び対照群** いずれかの治験薬の減量に至った有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群で 41.7%（10/24 例）、対照群で 48.0%（12/25 例）に認められた。 • いずれかの治験薬の減量に至った有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群では好中球数減少 16.7%（4/24 例）、食欲減退及び倦怠感の各 12.5%（3/24 例）、手掌・足底発赤知覚不全症候群、末梢性感覚ニューロパチー及び発熱の各 8.3%（2/24 例）、心房細動、血中クレアチニン増加、ざ瘡様皮膚炎、悪心、爪囲炎、口内炎、体重減少及び白血球数減少の各 4.2%（1/24 例）、対照群では好中球数減少 24.0%（6/25 例）、末梢性感覚ニューロパチー20.0%（5/25 例）、好中球減少症及び血小板数減少の各 8.0%（2/25 例）、手掌・足底発赤知覚不全症候群、白血球数減少、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、憩室炎及び肝機能異常が各 4.0%（1/25 例）であった。	**EC＋mFOLFOX6 群及び対照群** いずれかの治験薬の休薬に至った有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群で 91.7%（22/24 例）、対照群で 76.0%（19/25 例）に認められた。 • 2 例以上に認められた、いずれかの治験薬の休薬に至った有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群では末梢性感覚ニューロパチー37.5%（9/24 例）、好中球数減少 33.3%（8/24 例）、ＣＯＶＩＤ－１９が 20.8%（5/24 例）、発熱 16.7%（4/24 例）、貧血、食欲減退、低マグネシウム血症及び倦怠感が各 12.5%（3/24 例）、心電図 QT 延長、末梢性ニューロパチー、手掌・足底発赤知覚不全症候群、血小板数減少、肺炎、尿路感染及び白血球数減少が各 8.3%（2/24 例）であり、対照群では好中球数減少 24.0%（6/25 例）、末梢性感覚ニューロパチー20.0%（5/25 例）、発熱、好中球減少症及び下痢が各 8.0%（2/25 例）であった。

治験薬	治験薬の投与中止に至った有害事象	治験薬の減量に至った有害事象	治験薬の休薬に至った有害事象
	EC 群 いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は、EC 群で 5.3%（1/19 例）に認められた。 • いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は、EC 群では注入に伴う反応 5.3%（1/19 例）であった。	**EC 群** いずれかの治験薬の減量に至った有害事象は、EC 群で 15.8%（3/19 例）に認められた。 • いずれかの治験薬の減量に至った有害事象は、EC 群では関節痛、関節炎、下痢及び筋肉痛が各 5.3%（1/19 例）であった。	**EC 群** いずれかの治験薬の休薬に至った有害事象は、EC 群で 42.1%（8/19 例）に認められた。 • 2 例以上に認められた、いずれかの治験薬の休薬に至った有害事象は、EC 群では上咽頭炎及び悪心が各 10.5%（2/19 例）であった。

表 2.5.5.4-1　　日本人被験者で認められた治験薬の投与中止、減量及び休薬に至った有害事象（03 試験、P3 パート）（続き 1）

治験薬	治験薬の投与中止に至った有害事象	治験薬の減量に至った有害事象	治験薬の休薬に至った有害事象
エンコラフェニブ	**EC＋mFOLFOX6 群** エンコラフェニブの投与中止に至った有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群で 12.5%（3/24 例）に認められた。 • エンコラフェニブの投与中止に至った有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群では消化管穿孔、末梢性感覚ニューロパチー及び肺臓炎が各 4.2%（1/24 例）であった。 **EC 群** EC 群では、エンコラフェニブの投与中止に至った有害事象は認められなかった。	**EC＋mFOLFOX6 群** エンコラフェニブの減量に至った有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群で 16.7%（4/24 例）に認められた。 • エンコラフェニブの減量に至った有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群では発熱 8.3%（2/24 例）、心房細動、血中クレアチニン増加、食欲減退、倦怠感及び好中球数減少が各 4.2%（1/24 例）であった。 **EC 群** エンコラフェニブの減量に至った有害事象は、EC 群で 10.5%（2/19 例）に認められた。 • エンコラフェニブの減量に至った有害事象は、EC 群では関節痛、関節炎及び筋肉痛が各 5.3%（1/19 例）であった。	**EC＋mFOLFOX6 群** エンコラフェニブの休薬に至った有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群で 83.3%（20/24 例）に認められた。 • 2 例以上に認められたエンコラフェニブの休薬に至った有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群ではＣＯＶＩＤ－１９が 20.8%（5/24 例）、貧血、食欲減退、心電図 QT 延長、肺炎、発熱及び尿路感染が各 8.3%（2/24 例）であった。 **EC 群** エンコラフェニブの休薬に至った有害事象は、EC 群で 42.1%（8/19 例）に認められた。 • 2 例以上に認められたエンコラフェニブの休薬に至った有害事象は、EC 群では上咽頭炎及び悪心が各 10.5%（2/19 例）であった。

表 2.5.5.4-1　　日本人被験者で認められた治験薬の投与中止、減量及び休薬に至った有害事象（03 試験、P3 パート）（続き 2）

治験薬	治験薬の投与中止に至った有害事象	治験薬の減量に至った有害事象	治験薬の休薬に至った有害事象
セツキシマブ	**EC＋mFOLFOX6 群** セツキシマブの投与中止に至った有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群で 16.7%（4/24 例）に認められた。 • セツキシマブの投与中止に至った有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群では消化管穿孔、過敏症、末梢性感覚ニューロパチー及び肺臓炎が各 4.2%（1/24 例）であった。 **EC 群** セツキシマブの投与中止に至った有害事象は、EC 群で 5.3%（1/19 例）に認められた。 • セツキシマブの投与中止に至った有害事象は、EC 群では注入に伴う反応 5.3%（1/19 例）であった。	**EC＋mFOLFOX6 群** セツキシマブの減量に至った有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群で 20.8%（5/24 例）に認められた。 • セツキシマブの減量に至った有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群では食欲減退、ざ瘡様皮膚炎、好中球数減少、手掌・足底発赤知覚不全症候群、爪囲炎、口内炎及び体重減少が各 4.2%（1/24 例）であった。 **EC 群** セツキシマブの減量に至った有害事象は、EC 群で 5.3%（1/19 例）に認められた。 • セツキシマブの減量に至った有害事象は、EC 群では下痢 5.3%（1/19 例）であった。	**EC＋mFOLFOX6 群** セツキシマブの休薬に至った有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群で 75.0%（18/24 例）に認められた。 • 2 例以上に認められたセツキシマブの休薬に至った有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群ではＣＯＶＩＤ－１９及び好中球数減少が各 16.7%（4/24 例）、低マグネシウム血症 12.5%（3/24 例）、貧血、食欲減退、血小板数減少、肺炎及び尿路感染が各 8.3%（2/24 例）であった。 **EC 群** セツキシマブの休薬に至った有害事象は、EC 群で 21.1%（4/19 例）に認められた。 • 2 例以上に認められたセツキシマブの休薬に至った有害事象は、EC 群では上咽頭炎 10.5%（2/19 例）であった。

表 2.5.5.4-1　　日本人被験者で認められた治験薬の投与中止、減量及び休薬に至った有害事象（03 試験、P3 パート）（続き 3）

治験薬	治験薬の投与中止に至った有害事象	治験薬の減量に至った有害事象	治験薬の休薬に至った有害事象
その他の治験薬（レジメンによる）[a]	**EC＋mFOLFOX6 群及び対照群** その他の治験薬の投与中止に至った有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群で 25.0%（6/24 例）、対照群で 12.0%（3/25 例）に認められた。 • その他の治験薬の投与中止に至った有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群では食欲減退 8.3%（2/24 例）、消化管穿孔、間質性肺疾患、末梢性感覚ニューロパチー及び血小板数減少が各 4.2%（1/24 例）、対照群では消化管穿孔、肺炎及び肺臓炎が各 4.0%（1/25 例）であった。	**EC＋mFOLFOX6 群及び対照群** その他の治験薬の減量に至った有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群で 41.7%（10/24 例、対照群で 48.0%（12/25 例）に認められた。 • その他の治験薬の減量に至った有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群では好中球数減少 12.5%（3/24 例）、食欲減退、倦怠感及び末梢性感覚ニューロパチーが各 8.3%（2/24 例）、悪心、手掌・足底発赤知覚不全症候群、口内炎、体重減少及び白血球数減少が各 4.2%（1/24 例）、対照群では好中球数減少 24.0%（6/25 例）、末梢性感覚ニューロパチー20.0%（5/25 例）、好中球減少症及び血小板数減少が各 8.0%（2/25 例）、手掌・足底発赤知覚不全症候群、白血球数減少、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、憩室炎及び肝機能異常が各 4.0%（1/25 例）であった。	**EC＋mFOLFOX6 群及び対照群** その他の治験薬の休薬に至った有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群で 87.5%（21/24 例）、対照群で 76.0%（19/25 例）に認められた。 • 2 例以上に認められた、その他の治験薬の休薬に至った有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群では末梢性感覚ニューロパチー37.5%（9/24 例）、好中球数減少 29.2%（7/24 例）、ＣＯＶＩＤ－１９が 16.7%（4/24 例）、倦怠感 12.5%（3/24 例）、貧血、末梢性ニューロパチー、手掌・足底発赤知覚不全症候群、血小板数減少、肺炎、発熱及び白血球数減少が各 8.3%（2/24 例）であり、対照群では好中球数減少 24.0%（6/25 例）、末梢性感覚ニューロパチー20.0%（5/25 例）、発熱、好中球減少症及び下痢が各 8.0%（2/25 例）であった。

Abbreviations: CAPOX = capecitabine/oxaliplatin; EC = encorafenib + cetuximab; FOLFOXIRI = 5-fluorouracil/leucovorin (levo-leucovorin)/oxaliplatin/irinotecan; mFOLFOX6 = modified FOLFOX [5-fluorouracil/leucovorin (levo-leucovorin)/oxaliplatin]; P3 = Phase 3.

a）EC＋mFOLFOX6 群では、mFOLFOX6。対照群では、mFOLFOX6±ベバシズマブ、FOLFOXIRI±ベバシズマブ又は CAPOX±ベバシズマブ。

（5）　国内外の比較

03 試験の P3 パートの EC＋mFOLFOX6 群における有害事象の発現状況について、日本人被験者と全被験者を比較した結果を以下に要約する。［2.7.4.7.1.2　5）］

EC＋mFOLFOX6 群において、有害事象は、日本人被験者で 100%（24/24 例）、全被験者で 100%（232/232 例）に認められた。

EC＋mFOLFOX6 群において、全被験者と比較して日本人被験者で発現頻度が 10%以上高かった有害事象は、末梢性感覚ニューロパチー［日本人被験者 vs 全被験者、以下同順 : 70.8%（17/24 例）vs 26.7%（62/232 例）］、好中球数減少［54.2%（13/24 例）vs 34.1%（79/232 例）］、味覚不全［45.8%（11/24 例）vs 15.1%（35/232 例）］、発熱［41.7%（10/24 例）vs 28.9%（67/232 例）］、皮膚色素過剰［41.7%（10/24 例）vs 18.5%（43/232 例）］、脱毛症［37.5%（9/24 例）vs 22.8%（53/232 例）］、皮膚乾燥［33.3%（8/24 例）vs 16.4%（38/232 例）］、倦怠感［33.3%（8/24 例）vs 8.6%（20/232 例）］、ざ瘡様皮膚炎［29.2%（7/24 例）vs 18.5%（43/232 例）］、爪囲炎［29.2%（7/24 例）vs 8.6%（20/232 例）］、転倒［25.0%（6/24 例）vs 4.7%（11/232 例）］、色素沈着障害［25.0%（6/24 例）vs 7.3%（17/232 例）］、上腹部痛［20.8%（5/24 例）vs 10.3%（24/232 例）］、挫傷、インフルエンザ及び皮膚障害［各 12.5%（3/24 例）vs 2.2%（5/232 例）］であった。

日本人被験者のみで認められた有害事象は、菌血症、創傷感染及び造影剤アレルギーが各 8.3%（2/24 例）、ストーマ部炎症、ストーマ部膿瘍、ノロウイルス感染、医療機器関連感染、下肢骨折、感染性新生物、肝酵素上昇、肝障害、気管支拡張症、気縦隔症、起立性低血圧、偽膜性大腸炎、筋炎、結節性発疹、肩回旋筋腱板症候群、光視症、紫斑、歯肉痛、手首関節骨折、術後創合併症、消化管穿孔、心嚢液貯留、心不全、性器びらん、爪変色、軟骨損傷、尿道結石、尿路障害、白癬感染、皮膚腫脹、皮膚嚢腫及び薬物性肝障害の疑いが各 4.2%（1/24 例）であった。

EC＋mFOLFOX6 群において、治験薬と関連のある有害事象は、日本人被験者で 100.0%（24/24 例）、全被験者で 100.0%（232/232 例）に認められた。

EC＋mFOLFOX6 群において、全被験者と比較して日本人被験者で発現頻度が 10%以上高かった治験薬と関連のある有害事象は、末梢性感覚ニューロパチー［日本人被験者 vs 全被験者、以下同順 : 70.8%（17/24 例）vs 26.7%（62/232 例）］、好中球数減少［［54.2%（13/24 例）vs 33.2%（77/232 例）］、味覚不全［45.8%（11/24 例）vs 14.7%（34/232 例）］、皮膚色素過剰［41.7%（10/24 例）vs 18.1%（42/232 例）］、脱毛症［37.5%（9/24 例）vs 22.8%（53/232 例）］、倦怠感［33.3%（8/24 例）vs 8.2%（19/232 例）］、ざ瘡様皮膚炎［29.2%（7/24 例）

vs 18.5%（43/232 例）］、皮膚乾燥［29.2%（7/24 例）vs 14.7%（34/232 例）］、爪囲炎［29.2%（7/24 例）vs 7.8%（18/232 例）］及び色素沈着障害［25.0%（6/24 例）vs 7.3%（17/232 例）］であった。

日本人被験者のみで認められた治験薬と関連のある有害事象は、肝障害、筋炎、気縦隔症、歯肉痛、心不全、結節性発疹、光視症及び爪変色が各 4.2%（1/24 例）であった。

EC＋mFOLFOX6 群において、Grade 3 又は 4 の有害事象は、日本人被験者で 83.3%（20/24 例）、全被験者で 81.5%（189/232 例）に認められた。

日本人被験者で 2 例以上に認められた Grade 3 又は 4 の有害事象及び全被験者における Grade 3 又は 4 の有害事象は、好中球数減少［日本人被験者 vs 全被験者、以下同順：29.2%（7/24 例）vs 19.0%（44/232 例）］、貧血［20.8%（5/24 例）vs 15.1%（35/232 例）］、リパーゼ増加［16.7%（4/24 例）vs 17.2%（40/232 例）］、末梢性感覚ニューロパチー［12.5%（3/24 例）vs 6.9%（16/232 例）］及び腸閉塞［8.3%（2/24 例）vs 4.3%（10/232 例）］であった。

EC＋mFOLFOX6 群において、日本人被験者では、治験薬の初回投与から最終投与後 28 日までに死亡した被験者は 1/24 例（4.2%）であり、死亡理由は消化管穿孔であった。当該被験者では Grade 5 の有害事象として消化管穿孔が報告され、いずれの治験薬とも関連なしと判断された。全被験者では、治験薬の初回投与から最終投与後 28 日までに死亡した被験者は 11/232 例（4.7%）であり、死亡理由は原疾患 9/232 例（3.9%）、消化管穿孔及び不明が各 1/232 例（0.4%）であった。Grade 5 の有害事象は 4.3%（10/232 例）に認められ、疾患進行 2.6%（6/232 例）、腸閉塞 0.9%（2/232 例）、消化管穿孔及び大腸穿孔が各 0.4%（1/232 例）であった。Grade 5 の有害事象は全ての事象がいずれの治験薬とも関連なしと判断された。

EC＋mFOLFOX6 群において、重篤な有害事象は、日本人被験者で 50.0%（12/24 例）、全被験者で 46.1%（107/232 例）に認められた。

日本人被験者で 2 例以上に認められた重篤な有害事象とその全被験者における発現頻度は以下のとおりであった［発現頻度は日本人被験者 vs 全被験者の順で記載］：食欲減退［8.3%（2/24 例）vs 0.9%（2/232 例）］。

EC＋mFOLFOX6 群において、治験薬と関連のある重篤な有害事象は、日本人被験者で 16.7%（4/24 例）、全被験者で 19.4%（45/232 例）に認められた。

日本人被験者で 2 例以上に認められた治験薬と関連のある重篤な有害事象及び全被験者における治験薬と関連のある重篤な有害事象は、食欲減退［日本人被験者 vs 全被験者：8.3%（2/24 例）vs 0.9%（2/232 例）］であった。

EC＋mFOLFOX6 群において、いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は、日本人被験者で 29.2%（7/24 例）、全被験者で 26.7%（62/232 例）に認められた。

日本人被験者で 2 例以上に認められた、いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は食欲減退 8.3%（2/24 例）であった。

EC＋mFOLFOX6 群において、いずれかの治験薬の減量に至った有害事象は、日本人被験者で 41.7%（10/24 例）、全被験者で 65.5%（152/232 例）に認められた。

日本人被験者で 2 例以上に認められた、いずれかの治験薬の減量に至った有害事象及び全被験者におけるいずれかの治験薬の減量に至った有害事象は、好中球数減少［日本人被験者 vs 全被験者、以下同順：16.7%（4/24 例）vs 12.1%（28/232 例）］、食欲減退［12.5%（3/24 例）vs 3.9%（9/232 例）］、倦怠感［12.5%（3/24 例）vs 2.2%（5/232 例）］、手掌・足底発赤知覚不全症候群［8.3%（2/24 例）vs 1.3%（3/232 例）］、末梢性感覚ニューロパチー［8.3%（2/24 例）vs 6.0%（14/232 例）］、発熱［8.3%（2/24 例）vs 1.3%（3/232 例）］であった。

EC＋mFOLFOX6 群において、いずれかの治験薬の休薬に至った有害事象は、日本人被験者で 91.7%（22/24 例）、全被験者で 91.4%（212/232 例）に認められた。

日本人被験者で 2 例以上に認められた、いずれかの治験薬の休薬に至った有害事象及び全被験者におけるいずれかの治験薬の休薬に至った有害事象は、末梢性感覚ニューロパチー［日本人被験者 vs 全被験者、以下同順：37.5%（9/24 例）vs 11.2%（26/232 例）］、好中球数減少［33.3%（8/24 例）vs 19.4%（45/232 例）］、ＣＯＶＩＤ－１９［20.8%（5/24 例）vs 11.2%（26/232 例）］、発熱［16.7%（4/24 例）vs 15.1%（35/232 例）］、貧血［12.5%（3/24 例）vs 11.6%（27/232 例）］、食欲減退［12.5%（3/24 例）vs 3.9%（9/232 例）］、低マグネシウム血症［12.5%（3/24 例）vs 1.7%（4/232 例）］、倦怠感［12.5%（3/24 例）vs 2.2%（5/232 例）］、心電図 QT 延長［8.3%（2/24 例）vs 2.6%（6/232 例）］、末梢性ニューロパチー［8.3%（2/24 例）vs 12.1%（28/232 例）］、手掌・足底発赤知覚不全症候群［8.3%（2/24 例）vs 3.9%（9/232 例）］、血小板数減少［8.3%（2/24 例）vs 9.9%（23/232 例）］、肺炎［8.3%（2/24 例）vs 1.3%（3/232 例）］、尿路感染［8.3%（2/24 例）vs 2.6%（6/232 例）］、白血球数減少［8.3%（2/24 例）vs 3.9%（9/232 例）］であった。

2.5.5.5　安全性評価の解析

本臨床に関する概括評価には、*BRAF* V600E 変異を有する mCRC 患者における、EC＋mFOLFOX6 併用療法の安全性について評価した結果を記載した。EC＋mFOLFOX6 併用療法

の安全性は、主に 03 試験の P3 パートの EC＋mFOLFOX6 群（Safety Set：232 例）の安全性の結果（PFS 主解析データカットオフ日：2025 年 1 月 6 日）に基づき検討した。

エンコラフェニブとセツキシマブの 2 剤併用療法（EC 療法）の安全性プロファイルは、既治療の *BRAF* V600E 変異を有する mCRC 患者（216 例）を対象とした ARRAY-818-302 試験において既に十分に評価されている。03 試験の P3 パートの EC 療法において観察された未治療の *BRAF* V600E 変異を有する mCRC 患者における安全性の結果は、概して、ARRAY-818-302 試験で観察された既治療の *BRAF* V600E 変異を有する mCRC 患者における安全性の結果と、有害事象、重篤な有害事象、死亡、治験薬の投与中止に至った有害事象、治験薬の減量に至った有害事象、治験薬の休薬に至った有害事象、エンコラフェニブの注目すべき有害事象、臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図を含め、同様であった。

03 試験の P3 パートの EC＋mFOLFOX6 群では、未治療の *BRAF* V600E 変異を有する mCRC 患者に対し、エンコラフェニブ 300 mg を 1 日 1 回経口投与、セツキシマブ 500 mg/m^2 を 2 週間間隔で静脈内投与し、mFOLFOX6［フルオロウラシル＋ロイコボリン（レボロイコボリン）＋オキサリプラチン］を静脈内投与した。このエンコラフェニブの開始用量（300 mg 1 日 1 回）は、「がん化学療法後に増悪した *BRAF* 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」に対してセツキシマブとの併用において承認されているエンコラフェニブの開始用量と同一である。また、治験薬との関連がある有害事象を認めた際のエンコラフェニブの減量用量（1 段階減量用量：225 mg 1 日 1 回、2 段階減量用量：150 mg 1 日 1 回）についても、「がん化学療法後に増悪した *BRAF* 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」に対してセツキシマブとの併用において承認されている基準と同一である。

03 試験の P3 パートにおいて、未治療の *BRAF* V600E 変異を有する mCRC 患者における EC＋mFOLFOX6 併用療法の忍容性は良好であった。EC＋mFOLFOX6 併用療法の安全性プロファイルは、これまでに報告されている各薬剤の安全性プロファイルと概ね一致しており、新たな安全性の懸念は認められなかった。

日本人被験者における安全性プロファイルは、全被験者における安全性プロファイルと明らかな違いは認められなかった。EC＋mFOLFOX6 群において、全被験者と比較して日本人被験者で発現頻度の高い有害事象及び治験薬と関連のある有害事象が認められたものの、日本人被験者における発現傾向は全被験者と概ね類似していた。

2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1　治療の背景

2.5.6.1.1　疾患又は症状

CRC とは、結腸又は直腸に原発性に発生したがんである。日本における CRC の年間罹患者数は 145,756 人（2022 年）、性別ごとの罹患者数は男性で 80,435 人（2022 年）、女性で 65,321 人（2022 年）と報告されており、がんの中で男性では 4 番目に、女性では 2 番目に多い[2)]。国内で最も罹患者数の多いがんであり、年間死亡者数は 60,473 人（2022 年）と報告されている[2)]。

BRAF 蛋白質は、下流の MEK-ERK 経路を活性化することにより細胞増殖や生存に関わることが報告されており[7)]、*BRAF* 遺伝子変異によりアミノ酸置換が発生すると MEK-ERK 経路などの下流蛋白質に恒常的な活性化が生じる。*BRAF* 遺伝子変異は、*EGFR* 遺伝子変異又は *RAS* 遺伝子変異と同様に、がん遺伝子として働くドライバー遺伝子変異に分類されており、がんの発生及び進展に関与していることが報告されている[7) 8)]。

BRAF 遺伝子の主な変異は、BRAF 遺伝子エクソン 15 のコドン 600 のバリンからグルタミン酸への置換（*BRAF* V600E 変異）であり、CRC における *BRAF* 遺伝子変異の 90%以上を占める[9)]。国内の CRC における *BRAF* V600E 変異の割合は 4.7%～6.6%と報告されており[10) ~ 12)]、国内における *BRAF* V600E 変異を有する CRC の年間罹患者数は約 6,850～9,620 人と推計される。

2.5.6.1.2　現行の治療にて後述するとおり、*BRAF* V600E 変異を有する mCRC 患者は、*BRAF* 遺伝子野生型 mCRC 患者と比較して、既存の一次治療に対する有効性が不十分であることが報告されている。

2.5.6.1.2　現行の治療

CRC の主な治療法には、内視鏡治療、手術治療、薬物療法及び放射線治療がある。原則として治癒を目指す治療が行われ、完全切除が可能であれば積極的に切除が考慮される。一方で、mCRC については、腫瘍増大を遅らせることによる延命と症状コントロールを目的として、薬物療法が適用される[3)]。

2.5.1.3　結腸・直腸がんの臨床的／病態生理学的側面に示したとおり、mCRC に対する薬物療法（一次治療）について、2024 年 12 月に EC＋mFOLFOX6 が迅速承認された米国を除き、国内外の治療ガイドラインにおける推奨は概ね同様である[3) 6)]。一次治療の開始前には *BRAF* 遺伝子検査の実施が推奨されているものの、EC+mFOLFOX6 が承認されている米国以外には、日本を含め *BRAF* V600E 変異を有する mCRC に対する一次治療として承認された特異的な治療法はないことから、一次治療としては *BRAF* 遺伝子野生型と同様に、FOLFOX、

FOLFIRI、CAPOX 又は FOLFOXIRI が選択され、BEV の投与が禁忌でない患者に対しては、これらのうちのいずれかのレジメンと BEV との併用が推奨されている。しかしながら、*BRAF* V600E 変異を有する mCRC に対する既存の一次治療の有効性は、*BRAF* 遺伝子野生型 mCRC に対する一次治療の有効性と比較して不十分であることが報告されている[14)～21)]。mCRC の一次治療を対象とした臨床試験において、*BRAF* 遺伝子野生型の mCRC では ORR が 40.9%～65%、PFS の中央値が 7.5～13.7 カ月、OS の中央値が 17.2～41.7 カ月であるのに対して、*BRAF* V600E 変異を有する mCRC では ORR が 13.2%～56%、PFS の中央値が 2.0～9.5 カ月、OS の中央値が 9.2～19.0 カ月であることが報告されている[14)～21)]。なお、一次治療の mCRC を対象とした臨床試験 10 試験をまとめた、最も多くの症例数（*BRAF* 遺伝子野生型の mCRC：3,759 例、*BRAF* V600E 変異を有する mCRC：573 例）を用いて統合解析されたデータにおいて、*BRAF* 遺伝子及び *KRAS* 遺伝子が野生型の mCRC では標準治療の ORR が 63.1%、PFS の中央値が 9.2 カ月、OS の中央値が 23.6 カ月であるのに対して、*BRAF* V600E 変異を有する mCRC では ORR が 34.6%、PFS の中央値が 5.9 カ月、OS の中央値が 11.1 カ月であることが報告されており[21)]、国内外の治療ガイドラインにおいて *BRAF* V600E 変異を有する mCRC は極めて予後不良であることが記載されている[3) 4) 6)]。

前述のように、米国では 2024 年 12 月にエンコラフェニブが、*BRAF* V600E 変異を有する mCRC の一次治療を対象とした 03 試験の P3 パートにおける主要評価項目の 1 つである ORR（BICR 判定）の解析結果に基づいて、FDA より「in combination with cetuximab and mFOLFOX6, for the treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) with a *BRAF V600E* mutation, as detected by an FDA-approved test」を効能又は効果とする迅速承認を取得している。そのため、米国においては、*BRAF* V600E 変異を有する mCRC に対する一次治療として EC＋FOLFOX が推奨されている[4) 5)]。

以上のように、*BRAF* V600E 変異を有する mCRC は極めて予後不良であり、既存の一次治療（化学療法）の有効性は *BRAF* 遺伝子野生型の mCRC に対する有効性と比較して不十分なことから、既存の治療法とは異なる作用機序を有する新たな治療法が切望されている。EC＋mFOLFOX6 は、03 試験の P3 パートの ORR（BICR 判定）の解析結果に基づいて既に米国で迅速承認を取得しており、日本を含むその他の国においても一変申請の審査中であり、有用な治療選択肢になると考える。

2.5.6.2　ベネフィット

BRAF V600E 変異を有する mCRC に対する EC＋mFOLFOX6 併用療法の有効性

03 試験の P3 パートでは、ORR Subset を解析対象集団とした ORR（BICR 判定）（データカットオフ日：2023 年 12 月 22 日）及び FAS を解析対象集団とした PFS（BICR 判定）（データカットオフ日：2025 年 1 月 6 日）の 2 つの主要評価項目を設定した。

2.5.4.4.2.1 に示したとおり、*BRAF* V600E 変異を有する mCRC の一次治療を対象とした 03 試験の P3 パートにおける主要評価項目の 1 つである ORR（BICR 判定）は、EC＋mFOLFOX6 群（110 例）及び対照群（110 例）においてそれぞれ 60.9%（95% CI：51.6, 69.5）及び 40.0%（95% CI：31.3, 49.3）であり、対照群と比較して EC＋mFOLFOX6 群の ORR（BICR 判定）は統計学的に有意に高かった［調整オッズ比：2.443（95% CI：1.348, 4.380）（99.8% CI：0.989, 6.089）：片側 p 値=0.0008、片側有意水準 α=0.001］。また、2.5.4.4.3.4 に示したとおり、副次評価項目においても、EC＋mFOLFOX6 群及び対照群における Kaplan-Meier 曲線から推測される DOR（BICR 判定）の中央値はそれぞれ 13.9 カ月（95% CI：8.5, NE）及び 11.1 カ月（95% CI：6.7, 12.7）、奏効が持続していた割合は 6 カ月時点においてそれぞれ 82.9%及び 70.0%、12 カ月時点においてそれぞれ 51.1%及び 35.7%であり、対照群と比較して EC＋mFOLFOX6 群では奏効の持続期間が長く、奏効が持続する被験者の割合が高かった。

2.5.4.4.2.2 に示したとおり、03 試験の P3 パートにおけるもう 1 つの主要評価項目である PFS（BICR 判定）の中央値は、EC＋mFOLFOX6 群（236 例）及び対照群（243 例）においてそれぞれ 12.8 カ月（95% CI：11.2, 15.9）及び 7.1 カ月（95% CI：6.8, 8.5）であり、EC＋mFOLFOX6 群では対照群と比較して PFS の有意な延長が示された［ハザード比：0.53（95% CI：0.407, 0.677）（95.4% CI：0.405, 0.680）：片側 p 値<0.0001、片側有意水準 α=0.023］。

事前に定めた解析手順に従って、PFS（BICR 判定）の解析時点において副次評価項目の OS の検定を行った。2.5.4.4.3.1 に示したとおり、EC＋mFOLFOX6 群及び対照群における OS 中央値はそれぞれ 30.3 カ月（95% CI：21.7, NE）及び 15.1 カ月（95% CI：13.7, 17.7）であり、EC＋mFOLFOX6 群では対照群と比較して OS の有意な延長が示された［ハザード比 0.49（95% CI：0.375, 0.632）（繰り返し CI：0.36, 0.658）：片側 p 値<0.0001、片側有意水準 α=0.012］。

2.5.4.4.2.1 に示したとおり、PFS（BICR 判定）の解析時点における FAS を解析対象集団とした ORR（BICR 判定）は、EC＋mFOLFOX6 群（236 例）及び対照群（243 例）においてそれぞれ 65.7%（95% CI：59.4, 71.4）及び 37.4%（95% CI：31.6, 43.7）であり、対照群と比較して EC＋mFOLFOX6 群の ORR（BICR 判定）は数値上、高かった。また、［2.7.6.2.3.1］に示したとおり、BICR 判定で奏効（CR 又は PR）が認められた被験者において、DOR の中央値はそれぞれ 13.9 カ月（95% CI：10.9, 18.5）及び 10.8 カ月（95% CI：7.6, 13.4）、奏効が持続していた割合は 6 カ月時点においてそれぞれ 81.9%及び 69.1%、12 カ月時点においてそれぞれ 55.2%及び 40.7%であり、対照群と比較して EC＋mFOLFOX6 群では奏効の持続期間が長く、奏効が持続する被験者の割合が高かった。これらの成績は、2023 年 12 月 22 日のデータ

カットオフ時点における ORR Subset を解析対象集団とした、主要評価項目の ORR（BICR 判定）及び副次評価項目の DOR（BICR 判定）と一貫した結果であった。

***BRAF* V600E 変異を有する日本人 mCRC に対する EC＋mFOLFOX6 併用療法の有効性**

［2.7.3.6］に示したとおり、03 試験の P3 パートの日本人被験者における有効性について、主要評価項目の 1 つである ORR Subset の EC＋mFOLFOX6 群（14 例）及び対照群（15 例）における ORR（BICR 判定）は、それぞれ 64.3%（95% CI：38.8, 83.7）及び 46.7%（95% CI：24.8, 69.9）であり、全被験者と日本人被験者との間で明確な差異は認められなかった。また、副次評価項目である DOR（BICR 判定）について、日本人被験者の EC＋mFOLFOX6 群及び対照群における DOR（BICR 判定）の中央値はそれぞれ未達（95% CI：8.2, NE）及び 7.2 カ月（95% CI：2.8, NE）、奏効が持続していた割合は 6 カ月時点においてそれぞれ 100%及び 75.0%、12 カ月時点においてそれぞれ 80.0%及び 37.5%であり、全被験者と同様、EC＋mFOLFOX6 群では対照群と比較して奏効の持続期間が長く、奏効が持続する被験者の割合が高かった。

もう 1 つの主要評価項目である PFS（BICR 判定）について、日本人被験者の EC＋mFOLFOX6 群（25 例）及び対照群（26 例）における PFS（BICR 判定）の中央値はそれぞれ 16.6 カ月（95% CI：10.4, NE）及び 7.0 カ月（95% CI：3.9, 11.1）であり、全被験者と同様、EC＋mFOLFOX6 群では対照群と比較して PFS（BICR 判定）の延長が示された［ハザード比：0.33（95% CI：0.149, 0.752）］。

PFS（BICR 判定）の解析時点における副次評価項目の OS について、日本人被験者の EC＋mFOLFOX6 群（25 例）及び対照群（26 例）における OS 中央値はそれぞれ 27.7 カ月（95% CI：18.8, NE）及び 13.4 カ月（95% CI：11.2, 23.2）であり、全被験者と同様、EC＋mFOLFOX6 群では対照群と比較して OS の延長が示された［ハザード比：0.41（95% CI：0.194, 0.881）］。

以上より、03 試験の P3 パートにおける EC＋mFOLFOX6 併用療法の有効性について、全被験者と日本人被験者との間で明確な差異は認められなかったことから、EC＋mFOLFOX6 併用療法は *BRAF* V600E 変異を有する mCRC の日本人患者においても有効であると考えた。

***BRAF* V600E 変異を有する mCRC 患者において奏効が得られることの臨床的意義**

2.5.6.1.2 に示したとおり、国内において *BRAF* V600E 変異を有する mCRC に対する一次治療として承認された特異的な治療法はなく、既存の一次治療の *BRAF* V600E 変異を有する mCRC に対する有効性は、*BRAF* 遺伝子野生型 mCRC に対する有効性と比較すると十分とは言えない。また、mCRC の一次治療を対象とした試験において、*BRAF* 遺伝子変異を有する mCRC 患者は *BRAF* 遺伝子野生型 mCRC 患者と比較して、OS 及び PFS が短いことに加え、

CRC の確定診断時点で腫瘍径が大きいことが報告されている[37) 38)]。具体的には、*BRAF* 遺伝子野生型 CRC と *BRAF* 遺伝子変異を有する CRC の腫瘍径は中央値でそれぞれ 6.0 cm と 9.0 cm と報告されており[37)]、別の文献においては平均値でそれぞれ 4.6 cm と 5.6 cm と報告されている[38)]。また、mCRC において頻度の高い同時性遠隔転移臓器は肝（11.4%）、腹膜（4.6%）及び肺（2.8%）、根治切除後の初発再発部位は結腸がんで肝（7.2%）、肺（3.9%）及び腹膜（2.5%）、直腸がんで肺（8.1%）、肝（7.0%）及び局所（4.1%）と報告されている[39)]。多くの CRC では転移の進行に伴い様々な症状を呈することが知られており、肝転移の場合は肝機能障害、疼痛及び黄疸、肺転移の場合は咳及び呼吸困難、腹膜転移の場合は水腎症、胆道閉塞、消化管通過障害及び腹水、腹部・骨盤のリンパ節転移の場合は疼痛及び下肢浮腫、骨転移の場合は疼痛及び病的骨折が主な症状であり、これら疼痛は実質臓器に対する腫瘍の圧迫などが原因で発生している[39)]。*BRAF* 遺伝子変異を有する CRC 患者は *BRAF* 遺伝子野生型 CRC 患者と比較して腫瘍径が大きいことから、実質臓器に対する腫瘍の圧迫に伴う疼痛がより強く生じていることが推測される。実際、*BRAF* 遺伝子変異を有する mCRC 患者は *BRAF* 遺伝子野生型 mCRC 患者と比較して、一次治療開始時点で疼痛が強いことが報告されており、疲労、呼吸困難などの quality of life（QOL）スコアが低下していることが報告されている[40)]。

03 試験の P3 パートの主要評価項目として設定した ORR は、一定期間内に腫瘍が縮小した患者の割合を示す薬物の抗腫瘍活性の直接的な尺度であり、腫瘍の縮小は自然経過ではなく直接的な治療効果であると考えられることから[41)]、抗がん剤の有効性の評価に汎用されている。腫瘍が縮小することは、がん患者における身体面（痛みなどの身体症状）、機能面（日常活動など）、心理面（不安、うつ、認知能力又は心の痛みなど）及び社会面（家族や社会との調和又は経済環境など）などの様々な面で QOL の改善に繋がることが報告されている[42)~46)]。mCRC 患者においても、奏効が得られることにより、病勢進行に伴う痛み、食欲不振、疲労、呼吸困難、睡眠障害、悪心及び嘔吐などの臨床症状の改善が期待でき、社会的機能、身体的機能、日常活動機能、情緒的機能及び認知機能の改善が期待できることが報告されていることから[47) 48)]、QOL の改善が期待できると考えられる。また、mCRC においては、薬物療法の奏効により転移巣が切除可能となることで長期の生存が得られたとの報告があり[49)~53)]、大腸癌治療ガイドラインにおいては、肝又は肺に限局した転移例で薬物療法の奏効により切除可能となった場合には切除することが推奨されている[3)]。03 試験の対象患者である *BRAF* V600E 変異を有する mCRC においても、肝転移を伴う場合、強力な化学療法の投与により腫瘍縮小が認められた患者に対し、肝切除を行うことで、予後の改善が期待できる可能性が示唆されている[54)]。mCRC において ORR が OS の代替指標として確立されたとの報告はないものの、ORR は抗腫瘍活性の直接的な尺度であり、一次治療において奏効と OS の

延長が相関することについて複数の報告があるとともに、一部ではあるものの OS の代替指標である PFS と奏効が相関することについても報告されている[55)～57)]。

したがって、エンコラフェニブ、セツキシマブ及び化学療法の併用療法による治療で既存治療よりも高い ORR 及び腫瘍縮小効果が得られることは、*BRAF* V600E 変異を有する mCRC 患者の症状緩和、QOL の改善及び予後延長につながる可能性があることから、臨床的意義があると考える。

BRAF V600E 変異を有する mCRC 患者において PFS が延長することの臨床的意義

PFS は無作為化から客観的な疾患進行又は死亡までの期間と定義され、原疾患が悪化しない期間として薬剤の有効性を評価する指標である。03 試験において疾患進行の評価に用いた RECIST v1.1 では、各臓器における腫瘍の増大又は新病変の出現が認められると疾患進行と判定され、PFS の評価におけるイベントとされる[58)]。mCRC で同時性遠隔転移の頻度が高い臓器は、肝（11.4%）、腹膜（4.6%）及び肺（2.8%）、また根治切除後の初発再発部位として頻度が高い臓器は、結腸がんでは肝（7.2%）、肺（3.9%）及び腹膜（2.5%）、直腸がんでは肺（8.1%）、肝（7.0%）及び局所再発（4.1%）と報告されている[39)]。CRC の転移に伴って発現する臨床症状は転移臓器によって様々であり、肝転移では肝機能障害、疼痛及び黄疸、肺転移では咳及び呼吸困難、腹膜転移では水腎症、胆道閉塞、消化管通過障害及び腹水、腹部・骨盤リンパ節転移では疼痛及び下腿浮腫、骨転移では疼痛及び病的骨折などが認められる[39)]。一次治療の mCRC において、化学療法により腫瘍の縮小が認められなかった患者と比較して、腫瘍の縮小が認められた患者では、生活の質（以下、QoL）及び臨床症状などが改善することが報告されている[59)～61)]。また、mCRC において疾患進行が QoL 及び臨床症状などを悪化させるとの報告もある[62) 63)]。そのため、原疾患に伴う臨床症状を認める患者に対して、治療により腫瘍が縮小した患者も含めて疾患進行することなくその効果を持続すること、また臨床症状を認めない患者に対して、疾患進行までの期間を延長することは、疾患進行に伴う臨床症状の悪化及び身体機能の低下を遅らせることにつながることから、PFS の延長には臨床的意義があると考える。

FDA のガイダンスでは、「特定の疾患において、PFS の大幅な改善は薬事承認を裏付けるための評価項目として使用することができる」と述べられている[41)]。また、日本の「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」では、「生命にかかわる疾患であるがんの場合、OS が患者にとって最も意義のあるエンドポイントであるが、病態によっては PFS も患者にとって意義のある指標であれば有効性のエンドポイントとなる場合も考えられる」と述べられている[64)]。実際に、03 試験の対象である一次治療ラインの mCRC について、PFS と

OS との相関が報告されており[65]、PFS の延長により OS の延長が期待できることからも、PFS の延長には臨床的意義があると考える。

試験途中に追加した主要評価項目である BICR 判定による ORR に基づいた有効性の説明の妥当性

2.5.1.6.1 に示したとおり、FDA との協議を踏まえ、03 試験の P3 パートにおける主要評価項目として、対照群に対する EC＋mFOLFOX6 群の BICR 判定による ORR、及び BICR 判定による ORR 解析にて統計学的に有意な差を認めた場合、階層的に対照群に対する EC＋mFOLFOX6 群の OS の中間解析を実施することを本試験の開始後に追加し、BICR 判定による ORR 解析及び OS 解析に対しては、P3 パートの第一種の過誤確率を制御するために階層的検定法を用いることを初回の解析までに規定した。また、P3 パートの BICR 判定による ORR のデータの盲検性を維持できるよう、BICR 判定による ORR の解析実施前に治験依頼者である Pfizer 社がデータを確認できない手順としていた。

主要評価項目として BICR 判定による ORR を追加する治験実施計画書の改訂（治験実施計画書改訂 5 版）の改訂前及び改訂後に組み入れられた集団における BICR 判定による ORR を表 2.5.6.2-1 及び表 2.5.6.2-2 に示す。治験実施計画書の改訂前に組み入れられた集団における EC＋mFOLFOX6 群（102 例）及び対照群（101 例）の BICR 判定による ORR は、それぞれ 59.8%（95% CI：50.1, 68.8）及び 40.6%（95% CI：31.5, 50.3）、治験実施計画書の改訂後に組み入れられた集団における EC＋mFOLFOX6 群（8 例）及び対照群（9 例）の BICR 判定による ORR は、それぞれ 75.0%（95% CI：40.9, 92.9）及び 33.3%（95% CI：12.1, 64.6）であり、治験実施計画書の改訂後における被験者数は限定的であるものの明らかな差異は認められず、また治験実施計画書の改訂前における BICR 判定による ORR は、表 2.5.4.4-1 に示した BICR 判定による ORR の解析対象集団全体における結果と同様であった。したがって、治験実施計画書の改訂が BICR 判定による ORR の結果に与えた影響は限定的であることから、03 試験の P3 パートに対する BICR 判定による ORR の解析結果（データカットオフ日：2023 年 12 月 22 日）に基づいて有効性を説明することは可能と考える。

表 2.5.6.2-1　治験実施計画書改訂 5 版の改訂前に組み入れられた集団における BICR 判定による BOR 及び ORR

	EC+mFOLFOX6 N = 102	Control N = 101
Confirmed Best Overall Response, n (%)		
Complete response	3 (2.9)	2 (2.0)
Partial response	58 (56.9)	39 (38.6)
Stable disease	29 (28.4)	30 (29.7)
Non-CR/Non-PD	3 (2.9)	4 (4.0)
Progressive disease	3 (2.9)	9 (8.9)
Not evaluable	6 (5.9)	17 (16.8)
Reason for Not Evaluable, n (%)		
No adequate baseline assessment	0	1 (1.0)
No post-baseline assessments due to early death	2 (2.0)	4 (4.0)
No post-baseline assessments due to other reasons	4 (3.9)	9 (8.9)
Stable disease too early [<6 weeks after Randomization date]	0	3 (3.0)
Objective Response (CR+PR), n (%)	61 (59.8)	41 (40.6)
95% CI [1]	50.1, 68.8	31.5, 50.3
Stratified analysis of Objective Response Rate [2]		
Comparison vs Control		
Odds Ratio	2.242	
95% CI [3]	1.211, 4.111	

[1] Wilson method used.

[2] Stratified by ECOG PS by Randomization , Geographic Region by Randomization factors.

[3] Odds ratio is estimated using Mantel-Haenszel method. Odds Ratio > 1 indicates better outcome for EC+mFOLFOX6 compared to Control

exact CI is calculated

表 2.5.6.2-2　治験実施計画書改訂 5 版の改訂後に組み入れられた集団における BICR 判定による BOR 及び ORR

	EC+mFOLFOX6 N = 8	Control N = 9
Confirmed Best Overall Response, n (%)		
Complete response	0	0
Partial response	6 (75.0)	3 (33.3)
Stable disease	2 (25.0)	4 (44.4)
Non-CR/Non-PD	0	0
Progressive disease	0	0
Not evaluable	0	2 (22.2)
Reason for Not Evaluable, n (%)		
No adequate baseline assessment	0	1 (11.1)
No post-baseline assessments due to early death	0	1 (11.1)
No post-baseline assessments due to other reasons	0	0
Stable disease too early [<6 weeks after Randomization date]	0	0
Objective Response (CR+PR), n (%)	6 (75.0)	3 (33.3)
95% CI [1]	40.9, 92.9	12.1, 64.6
Stratified analysis of Objective Response Rate [2]		
Comparison vs Control		
Odds Ratio	6.083	
95% CI [3]	0.387, 294.954	

[1] Wilson method used.

[2] Stratified by ECOG PS by Randomization , Geographic Region by Randomization factors.

[3] Odds ratio is estimated using Mantel-Haenszel method. Odds Ratio > 1 indicates better outcome for EC+mFOLFOX6 compared to Control

exact CI is calculated

対照群の選択されたレジメン別の有効性との比較

2.5.4.6.1 に示したとおり、EC＋mFOLFOX6 群の対照群の選択された各レジメン（CAPOX、CAPOX＋BEV、CAPOX 併合、FOLFOXIRI、FOLFOXIRI＋BEV、FOLFOXIRI 併合、mFOLFOX6、mFOLFOX6＋BEV 及び mFOLFOX6 併合）に対する、主要評価項目の 1 つである ORR Subset を解析対象集団とした ORR（BICR 判定）のオッズ比は、それぞれ 7.559（95% CI：0.771, 417.370）、2.612（95% CI：0.904, 7.556）、3.099（95% CI：1.179, 8.375）、NE（95% CI：0.418, NE）、1.331（95% CI：0.450, 3.989）、1.621（95% CI：0.591, 4.674）、12.079（95% CI：0.884, 456.088）、1.817（95% CI：0.823, 3.978）及び 2.137（95% CI：0.995, 4.520）であり、データカットオフ時点で奏効例を認めず NE となった FOLFOXIRI を除き、EC＋mFOLFOX6 群の各レジメンに対するオッズ比の点推定値は 1 を上回っていた。

EC＋mFOLFOX6 群の対照群の選択された各レジメン（CAPOX、CAPOX＋BEV、CAPOX 併合、FOLFOXIRI、FOLFOXIRI＋BEV、FOLFOXIRI 併合、mFOLFOX6、mFOLFOX6＋BEV 及び mFOLFOX6 併合）に対する、もう 1 つの主要評価項目である PFS（BICR 判定）のハザード比は、それぞれ 0.05（95% CI：0.015, 0.171）、0.40（95% CI：0.260, 0.613）、0.36（95% CI：0.240, 0.544）、1.34（95% CI：0.318, 5.645）、0.87（95% CI：0.544, 1.386）、0.93（95% CI：0.594, 1.441）、0.25（95% CI：0.130, 0.480）、0.45（95% CI：0.322, 0.619）及び 0.42（95% CI：0.306, 0.567）であり、被験者数が 8 例と限られていた FOLFOXIRI を除き、EC＋mFOLFOX6 群の各レジメンに対するハザード比の点推定値は 1 を下回っていた。なお、より被験者数が多かった FOLFOXIRI＋BEV（59 例）及び FOLFOXIRI 併合（67 例）に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比の点推定値はいずれも 1 を下回っていた。

PFS の解析時点における EC＋mFOLFOX6 群の対照群の選択された各レジメン（CAPOX、CAPOX＋BEV、CAPOX 併合、FOLFOXIRI、FOLFOXIRI＋BEV、FOLFOXIRI 併合、mFOLFOX6、mFOLFOX6＋BEV 及び mFOLFOX6 併合）に対する OS のハザード比は、それぞれ 0.11（95% CI：0.047, 0.274）、0.45（95% CI：0.290, 0.705）、0.39（95% CI：0.257, 0.588）、2.15（95% CI：0.515, 8.971）、0.54（95% CI：0.357, 0.830）、0.65（95% CI：0.432, 0.970）、0.41（95% CI：0.222, 0.746）、0.45（95% CI：0.323, 0.619）及び 0.44（95% CI：0.323, 0.598）であり、被験者数が 8 例と限られていた FOLFOXIRI を除き、EC＋mFOLFOX6 群の各レジメンに対するハザード比の点推定値は 1 を下回っていた。なお、より被験者数が多かった FOLFOXIRI＋BEV（59 例）及び FOLFOXIRI 併合（67 例）に対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比の点推定値はいずれも 1 を下回っていた。

PFS の解析時点における EC＋mFOLFOX6 群の対照群の選択された各レジメン（CAPOX、CAPOX＋BEV、CAPOX 併合、FOLFOXIRI、FOLFOXIRI＋BEV、FOLFOXIRI 併合、mFOLFOX6、mFOLFOX6＋BEV 及び mFOLFOX6 併合）に対する FAS を解析対象集団とした ORR（BICR

判定）のオッズ比は、それぞれ 11.603（95% CI : 1.131, 497.956）、4.591（95% CI : 2.096, 10.318）、5.058（95% CI : 2.387, 10.888）、2.090（95% CI : 0.363, 11.800）、1.456（95% CI : 0.777, 2.736）、1.510（95% CI : 0.835, 2.735）、6.634（95% CI : 1.927, 29.056）、3.238（95% CI : 1.893, 5.390）及び 3.540（95% CI : 2.125, 5.754）であり、EC＋mFOLFOX6 群の各レジメンに対するオッズ比の点推定値はいずれも 1 を上回っていた。

上記のとおり、EC＋mFOLFOX6 群は対照群の選択された各レジメンに対して良好な結果を示したものの、対照群の選択された各レジメンにおける ORR（BICR 判定）及び PFS（BICR 判定）に数値上の差が一部認められたことから、EC＋mFOLFOX6 群及び対照群の選択された各レジメンにおける有効性をより詳細に比較検討するために、患者背景の偏りを考慮した追加解析を行った。なお、OS に対しても ORR（BICR 判定）及び PFS（BICR 判定）と同様に患者背景の偏りを考慮した追加解析を行った。

追加解析結果（BICR 判定による ORR）（データカットオフ日：2023 年 12 月 22 日）

2.5.4.6.2.1 に示したとおり、EC＋mFOLFOX6 群及び対照群の選択されたレジメン（CAPOX＋BEV、CAPOX 併合、FOLFOXIRI＋BEV、FOLFOXIRI 併合、mFOLFOX6＋BEV 及び mFOLFOX6 併合）における患者背景因子を比較した結果、予後不良因子として報告されている ECOG PS、年齢、腫瘍占居部位、原発巣切除の有無、転移臓器数及び CRP において群間で偏りが認められた。そのため、2.5.4.6.2.3 に示したとおり、患者背景の偏りを考慮した調整解析を行った。多変量解析の結果では、対照群の選択された各レジメンに対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比は、調整前と比較して大きく異ならない又はより大きな値に調整された。データカットオフ時点で奏効例を認めずオッズ比が NE となった FOLFOXIRI、調整後のオッズ比が 7.66 であった CAPOX 及び調整後のオッズ比が 9.38 であった mFOLFOX6 については、いずれも被験者数が限られていることから、本結果をもって他のレジメンとの有効性の差異を判断することは困難と考える。他方、CAPOX＋BEV、CAPOX 併合、FOLFOXIRI＋BEV、FOLFOXIRI 併合、mFOLFOX6＋BEV 及び mFOLFOX6 併合における調整後のオッズ比は、それぞれ 2.34、2.97、2.02、2.43、1.84 及び 2.36 と大きく異ならず、オッズ比の点推定値はいずれも 1 を上回っていたことから、EC＋mFOLFOX6 群は対照群のいずれのレジメンに対しても改善を示したと考える。

患者背景の偏りを調整後の対照群の選択された各レジメンに対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比について、臨床的意義を検討するために、各薬剤（レジメン）が *BRAF* V600E 変異の有無を問わない mCRC の一次治療に対して審査・承認された際に評価又は参照された臨床試験成績と比較した。mCRC の一次治療に対して FOLFOX 又は CAPOX に BEV を併用するレジメン及び FOLFOX 又は CAPOX のレジメンを比較した臨床試験における ORR は、それ

ぞれ 47%及び 49%であり、FOLFOX 又は CAPOX のレジメンに対する FOLFOX 又は CAPOX に BEV を併用するレジメンのオッズ比は 0.90（97.5% CI : 0.71, 1.14）であった[66]。KRAS 遺伝子野生型の mCRC の一次治療に対して FOLFOX＋抗 EGFR 抗体であるパニツムマブを併用するレジメン及び FOLFOX レジメンを比較した臨床試験における ORR は、それぞれ 55%及び 48%であり、FOLFOX レジメンに対する FOLFOX＋パニツムマブレジメンのオッズ比は 1.35（95% CI は未報告）であった[67]。KRAS 遺伝子野生型の mCRC の一次治療に対して FOLFIRI＋セツキシマブを併用するレジメン及び FOLFIRI レジメンを比較した臨床試験における ORR は、それぞれ 59.3%及び 43.2%であり、FOLFIRI レジメンに対する FOLFIRI＋セツキシマブレジメンのオッズ比は 1.91（95% CI : 1.24, 2.93）であった[68]。*BRAF* V600E 変異の有無を問わない mCRC の一次治療に対する臨床試験成績ではあるものの、既承認薬剤の評価時に参照された臨床試験における ORR のオッズ比は 0.9～1.9 程度であった。前述したとおり、03 試験における対照群の選択された各レジメンに対する EC＋mFOLFOX6 群の ORR のオッズ比は、奏効例が認められなかったために NE となった FOLFOXIRI を除いて 1.84～9.38 であった。探索的解析であり、各レジメンにおける被験者数に制限があるため結果の解釈には限界があるものの、EC＋mFOLFOX6 群において認められた ORR の改善は臨床的意義があると考える。

追加解析結果（BICR 判定による PFS）（データカットオフ日：2025 年 1 月 6 日）

2.5.4.6.2.2 に示したとおり、EC＋mFOLFOX6 群及び対照群の選択されたレジメン（CAPOX＋BEV、CAPOX 併合、FOLFOXIRI＋BEV、FOLFOXIRI 併合、mFOLFOX6＋BEV 及び mFOLFOX6 併合）における患者背景因子を比較した結果、予後不良因子として報告されている ECOG PS、年齢、腫瘍占居部位及び CRP において群間で偏りが認められた。そのため、2.5.4.6.2.4 に示したとおり、患者背景の偏りを考慮した調整解析を行った。多変量解析（CAPOX 併合は CRP の単変量解析、mFOLFOX6、mFOLFOX6＋BEV 及び mFOLFOX6 併合は年齢の単変量解析）の結果では、対照群の選択された各レジメンに対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比は、調整前と比較して大きく異ならない又はより小さな値に調整された。ハザード比が 1.18 となった FOLFOXIRI については、被験者数が 8 例と限られていることから、本結果をもって他のレジメンとの有効性の差異を判断することは困難と考える。同様に、CAPOX 及び mFOLFOX6 については、ハザード比の点推定値が 1 を下回っていたものの、被験者数がそれぞれ 6 例及び 18 例と限られていることから、本結果をもって他のレジメンとの有効性の差異を判断することは困難と考える。他方、CAPOX、FOLFOXIRI 及び mFOLFOX6 以外の被験者数が一定数確保された対照群の各レジメンにおける調整後のハザード比の点推定値は 0.25～0.83 であり、ハザード比の点推定値はいずれも 1 を下回っていたことから、EC

＋mFOLFOX6 群は対照群の各レジメンに対して BICR 判定による PFS の延長傾向を示したと考える。

患者背景の偏りを調整後の対照群の選択された各レジメンに対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比について、臨床的意義を検討するために、各薬剤（レジメン）が *BRAF* V600E 変異の有無を問わない mCRC の一次治療に対して審査・承認された際に評価又は参照された臨床試験成績と比較した。mCRC の一次治療に対して FOLFOX 又は CAPOX に BEV を併用するレジメン及び FOLFOX 又は CAPOX のレジメンを比較した臨床試験における PFS 中央値は、それぞれ 9.4 カ月及び 8.0 カ月であり、FOLFOX 又は CAPOX のレジメンに対する FOLFOX 又は CAPOX に BEV を併用するレジメンのハザード比は 0.83（97.5% CI：0.72, 0.95）であった [66)]。KRAS 遺伝子野生型の mCRC の一次治療に対して FOLFOX＋パニツムマブを併用するレジメン及び FOLFOX レジメンを比較した臨床試験における PFS 中央値は、それぞれ 9.6 カ月及び 8.0 カ月であり、FOLFOX レジメンに対する FOLFOX＋パニツムマブレジメンのハザード比は 0.80（95% CI：0.66, 0.97）であった [67)]。KRAS 遺伝子野生型の mCRC の一次治療に対して FOLFIRI＋セツキシマブを併用するレジメン及び FOLFIRI レジメンを比較した臨床試験における PFS 中央値は、それぞれ 9.9 カ月及び 8.7 カ月であり、FOLFIRI レジメンに対する FOLFIRI＋セツキシマブレジメンのハザード比は 0.68（95% CI：0.50, 0.94）であった [68)]。*BRAF* V600E 変異の有無を問わない mCRC の一次治療に対する臨床試験成績ではあるものの、承認された薬剤の評価時に参照された臨床試験における PFS のハザード比の点推定値は 0.7～0.8 程度であった。前述したとおり、03 試験における対照群の選択された各レジメンに対する EC＋mFOLFOX6 群の PFS のハザード比の点推定値は、被験者数が限られていた CAPOX、FOLFOXIRI 及び mFOLFOX6 を除いて 0.25～0.83 であった。探索的解析であり、各レジメンにおける被験者数に制限があるため結果の解釈には限界があるものの、EC＋mFOLFOX6 群において認められた PFS の延長傾向は臨床的意義があると考える。

追加解析結果（OS）（データカットオフ日：2025 年 1 月 6 日）

2.5.4.6.2.2 に示したとおり、EC＋mFOLFOX6 群及び対照群の選択されたレジメン（CAPOX＋BEV、CAPOX 併合、FOLFOXIRI＋BEV、FOLFOXIRI 併合、mFOLFOX6＋BEV 及び mFOLFOX6 併合）における患者背景因子を比較した結果、予後不良因子として報告されている ECOG PS、年齢、腫瘍占居部位及び CRP において群間で偏りが認められた。そのため、2.5.4.6.2.5 に示したとおり、患者背景の偏りを考慮した調整解析を行った。多変量解析（CAPOX 併合は CRP の単変量解析、mFOLFOX6、mFOLFOX6＋BEV 及び mFOLFOX6 併合は年齢の単変量解析）の結果では、対照群の選択された各レジメンに対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比は、調整前と比較して大きく異ならない又はより小さな値に調整された。ハ

ザード比が 1.80 となった FOLFOXIRI については、被験者数が 8 例と限られていることから、本結果をもって他のレジメンとの有効性の差異を判断することは困難と考える。同様に、CAPOX 及び mFOLFOX6 については、ハザード比の点推定値が 1 を下回っていたものの、被験者数がそれぞれ 6 例及び 18 例と限られていることから、本結果をもって他のレジメンとの有効性の差異を判断することは困難と考える。他方、CAPOX、FOLFOXIRI 及び mFOLFOX6 以外の被験者数が一定数確保された対照群の各レジメンにおける調整後のハザード比の点推定値は 0.23～0.64 であり、ハザード比の点推定値はいずれも 1 を下回っていたことから、EC＋mFOLFOX6 群は対照群の各レジメンに対して OS の延長傾向を示したと考える。

患者背景の偏りを調整後の対照群の選択された各レジメンに対する EC＋mFOLFOX6 群のハザード比について、臨床的意義を検討するために、各薬剤（レジメン）が *BRAF* V600E 変異の有無を問わない mCRC の一次治療に対して審査・承認された際に評価又は参照された臨床試験成績と比較した。mCRC の一次治療に対して FOLFOX 又は CAPOX に BEV を併用するレジメン及び FOLFOX 又は CAPOX のレジメンを比較した臨床試験における OS 中央値は、それぞれ 21.3 カ月及び 19.9 カ月であり、FOLFOX 又は CAPOX のレジメンに対する FOLFOX 又は CAPOX に BEV を併用するレジメンのハザード比は 0.89（97.5% CI：0.76, 1.03）であった [66)]。KRAS 遺伝子野生型の mCRC の一次治療に対して FOLFOX＋パニツムマブを併用するレジメン及び FOLFOX レジメンを比較した臨床試験における OS 中央値は、それぞれ 23.9 カ月及び 19.7 カ月であり、FOLFOX レジメンに対する FOLFOX＋パニツムマブレジメンのハザード比は 0.83（95% CI：0.67, 1.02）であった [67)]。KRAS 遺伝子野生型の mCRC の一次治療に対して FOLFIRI＋セツキシマブを併用するレジメン及び FOLFIRI レジメンを比較した臨床試験における OS 中央値は、それぞれ 24.9 カ月及び 21.0 カ月であり、FOLFIRI レジメンに対する FOLFIRI＋セツキシマブレジメンのハザード比は 0.84（95% CI：0.64, 1.11）であった [68)]。*BRAF* V600E 変異の有無を問わない mCRC の一次治療に対する臨床試験成績ではあるものの、承認された薬剤の評価時に参照された臨床試験における OS のハザード比の点推定値は 0.8～0.9 程度であった。前述したとおり、03 試験における対照群の選択された各レジメンに対する EC＋mFOLFOX6 群の OS のハザード比の点推定値は、被験者数が限られていた CAPOX、FOLFOXIRI 及び mFOLFOX6 を除いて 0.23～0.64 であった。探索的解析であり、各レジメンにおける被験者数に制限があるため結果の解釈には限界があるものの、EC＋mFOLFOX6 群において認められた OS の延長傾向は臨床的意義があると考える。

追加解析結果（BICR 判定による ORR）（データカットオフ日：2025 年 1 月 6 日）

2.5.4.6.2.2 に示したとおり、EC＋mFOLFOX6 群及び対照群の選択されたレジメン（CAPOX＋BEV、CAPOX 併合、FOLFOXIRI＋BEV、FOLFOXIRI 併合、mFOLFOX6＋BEV 及び

mFOLFOX6 併合）における患者背景因子を比較した結果、予後不良因子として報告されている ECOG PS、年齢、腫瘍占居部位及び CRP において群間で偏りが認められた。そのため、2.5.4.6.2.3 に示したとおり、患者背景の偏りを考慮した調整解析を行った。多変量解析（CAPOX 併合は CRP の単変量解析、mFOLFOX6、mFOLFOX6＋BEV 及び mFOLFOX6 併合は年齢の単変量解析）の結果では、対照群の選択された各レジメンに対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比は、調整前と比較して大きく異ならない又はより大きな値に調整された。調整後のオッズ比が 10.37 であった CAPOX、調整後のオッズ比が 1.85 であった FOLFOXIRI 及び調整後のオッズ比が 6.46 であった mFOLFOX6 については、いずれも被験者数が限られていることから、本結果をもって他のレジメンとの有効性の差異を判断することは困難と考える。他方、CAPOX＋BEV、CAPOX 併合、FOLFOXIRI＋BEV、FOLFOXIRI 併合、mFOLFOX6＋BEV 及び mFOLFOX6 併合における調整後のオッズ比は、それぞれ 4.58、5.00、1.61、1.67、3.10 及び 3.42 と大きく異ならず、オッズ比の点推定値はいずれも 1 を上回っていたことから、2023 年 12 月 22 日のデータカットオフ時点における ORR Subset を解析対象集団とした主要評価項目の BICR 判定による ORR の結果と一貫して、EC＋mFOLFOX6 群は対照群のいずれのレジメンに対しても改善を示したと考える。

患者背景の偏りを調整後の対照群の選択された各レジメンに対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比について、臨床的意義を検討するために、2023 年 12 月 22 日のデータカットオフ時点における BICR 判定による ORR と同様、各薬剤（レジメン）が *BRAF* V600E 変異の有無を問わない mCRC の一次治療に対して審査・承認された際に評価又は参照された臨床試験成績と比較した。*BRAF* V600E 変異の有無を問わない mCRC の一次治療に対する臨床試験成績ではあるものの、既承認薬剤の評価時に参照された臨床試験における ORR のオッズ比は 0.9～1.9 程度であった[66)～68)]。前述したとおり、03 試験における対照群の選択された各レジメンに対する EC＋mFOLFOX6 群のオッズ比は 1.61～10.37 であったことから、探索的解析であり、各レジメンにおける被験者数に制限があるため結果の解釈には限界があるものの、2023 年 12 月 22 日のデータカットオフ時点における ORR Subset を解析対象集団とした主要評価項目の BICR 判定による ORR の結果と一貫して、EC＋mFOLFOX6 群において認められた ORR の改善は臨床的意義があると考える。

2.5.6.1.2 に示したとおり、2025 年 5 月時点で *BRAF* V600E 変異を有する mCRC の一次治療に対して承認された特異的な治療法は米国で承認されている EC＋mFOLFOX6 のみであり、また既存の一次治療（化学療法）の *BRAF* V600E 変異を有する mCRC に対する有効性は十分とは言えず極めて予後不良なため、国内においてもエンコラフェニブを含め新たな治療法の必要性が高いと考える。また、2.5.1.7 に示したとおり、エンコラフェニブは 2024 年 6 月 19

日に「*BRAF* 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」を予定される効能又は効果とする希少疾病用医薬品として指定されており、極めて高い医療ニーズがあると考える。2.5.6.2 の「*BRAF* V600E 変異を有する mCRC 患者において奏効が得られることの臨床的意義」に示したとおり、*BRAF* V600E 変異を有する mCRC は非常に進行が速く、腫瘍径が大きいことから症状の発現及び QOL の低下につながりやすい疾患特性を有しており、また十分に確立されていないものの、ORR と OS の相関も示唆されている。また、「*BRAF* V600E 変異を有する mCRC 患者において PFS が延長することの臨床的意義」に示したとおり、原疾患に伴う臨床症状を認める患者に対して、治療により腫瘍が縮小した患者も含めて疾患進行することなくその効果を持続すること、また臨床症状を認めない患者に対して、疾患進行までの期間を延長することは、疾患進行に伴う臨床症状の悪化及び身体機能の低下を遅らせることにつながる。さらに、mCRC の一次治療において、PFS と OS との相関が報告されている。2.5.4 に示したとおり、03 試験の P3 パートにおいて、EC＋mFOLFOX6 による治療は、既存治療よりも有意な ORR の改善、並びに有意な PFS 及び OS の延長を示し、*BRAF* V600E 変異を有する mCRC 患者の症状緩和及び QOL の改善などにつながることが示唆されるため、EC＋mFOLFOX6 を一次治療の治療選択肢として提供することは臨床的意義があると考える。

2.5.6.3　リスク

BRAF V600E 変異を有する mCRC に対する EC＋mFOLFOX6 併用療法の安全性

2.5.5.1.1 に示したとおり、03 試験の P3 パートにおける治験薬の投与期間の中央値（範囲）は、EC＋mFOLFOX6 群及び対照群においてそれぞれ 49.79 週間（1.29～161.86 週間）及び 25.86 週間（2.00～150.00 週間）であった。［2.7.4.2.1］に示したとおり、EC＋mFOLFOX6 群（232 例）及び対照群（229 例）において、有害事象は 100.0%（232 例）及び 99.1%（227 例）、治験薬と関連のある有害事象は 100.0%（232 例）及び 94.8%（217 例）、重篤な有害事象は 46.1%（107 例）及び 38.9%（89 例）、治験薬と関連のある重篤な有害事象は 19.4%（45 例）及び 21.8%（50 例）、Grade 3 又は Grade 4 の有害事象は 81.5%（189 例）及び 66.8%（153 例）、治験薬と関連のある Grade 3 又は Grade 4 の有害事象は 76.3%（177 例）及び 58.5%（134 例）に認められた。

EC＋mFOLFOX6 群及び対照群において、死亡は 39.7%（92 例）及び 62.0%（142 例）に認められ、そのうち治験薬の最終投与後 28 日以内の死亡はそれぞれ 4.7%（11 例）及び 4.4%（10 例）に認められた。治験薬の最終投与後 28 日以内に認められた死亡の理由は、EC＋mFOLFOX6 群において原疾患が 3.9%（9 例）、消化管穿孔及び不明が各 0.4%（1 例）、対照群において原疾患が 3.1%（7 例）、心停止、敗血症性ショック及び治験薬による毒性が各 0.4%

（1 例）であった。なお、死亡のうち、治験薬と関連ありと判断されたのは対照群における治験薬による毒性の 1 例のみであった。

EC＋mFOLFOX6 群において 20%以上の被験者に認められた治験薬と関連のある有害事象は、悪心 50.0%（116 例）、貧血 33.6%（78 例）、好中球数減少及び嘔吐各 33.2%（77 例）、食欲減退 32.3%（75 例）、下痢及び発疹各 27.6%（64 例）、末梢性ニューロパチー及び末梢性感覚ニューロパチー各 26.7%（62 例）、疲労 24.1%（56 例）、無力症及び好中球減少症各 23.7%（55 例）、脱毛症 22.8%（53 例）、血小板数減少 22.4%（52 例）及び関節痛 20.3%（47 例）であった。対照群において 20%以上の被験者に認められた治験薬と関連のある有害事象は、悪心 46.7%（107 例）、下痢 45.9%（105 例）、好中球数減少 29.3%（67 例）、疲労 24.9%（57 例）、好中球減少症 24.5%（56 例）、末梢性感覚ニューロパチー23.6%（54 例）、末梢性ニューロパチー23.1%（53 例）及び食欲減退 20.5%（47 例）であった。

対照群と比較して、EC＋mFOLFOX6 群において発現頻度が 10%以上高かった治験薬と関連のある有害事象は、貧血［EC＋mFOLFOX6 群 : 33.6%（78 例）、対照群 : 19.7%（45 例）、以下同順］、嘔吐［33.2%（77 例）、19.2%（44 例）］、食欲減退［32.3%（75 例）、20.5%（47 例）］、発疹［27.6%（64 例）、2.2%（5 例）］、無力症［23.7%（55 例）、13.5%（31 例）］、脱毛症［22.8%（53 例）、11.4%（26 例）］、関節痛［20.3%（47 例）、0%（0 例）］、ざ瘡様皮膚炎［18.5%（43 例）、0.4%（1 例）］、皮膚色素過剰［18.1%（42 例）、3.1%（7 例）］、リパーゼ増加［17.7%（41 例）、5.7%（13 例）］、皮膚乾燥［14.7%（34 例）、3.9%（9 例）］及び低マグネシウム血症［14.7%（34 例）、2.2%（5 例）］であった。

対照群と比較して、EC＋mFOLFOX6 群において発現頻度が 5%以上高かった治験薬と関連のある Grade 3 又は Grade 4 の有害事象は、リパーゼ増加［13.8%（32 例）、2.6%（6 例）］、好中球減少症［15.1%（35 例）、10.0%（23 例）］、貧血［9.9%（23 例）、2.6%（6 例）］及び神経毒性［5.6%（13 例）、0%（0 例）］であった。［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-7702-03 試験、Phase 3 PFS PCD）Table 14.3.1.3.2.1］

03 試験の P3 パートにおいて、Grade 3 又は Grade 4 の有害事象及び治験薬と関連のある Grade 3 又は Grade 4 の有害事象の発現頻度は対照群と比較して EC＋mFOLFOX6 群において高かったものの、有害事象、治験薬と関連のある有害事象、重篤な有害事象、治験薬と関連のある重篤な有害事象及び治験薬の最終投与後 28 日以内の死亡の発現頻度は両群で同程度であった。また、対照群と比較して EC＋mFOLFOX6 群において一部発現頻度の高い治験薬と関連のある有害事象が認められたものの、いずれも各薬剤において認められている既知の事象であったことから、EC＋mFOLFOX6 併用療法における新たな安全性上のリスクは認められていないと判断した。

BRAF V600E 変異を有する日本人 mCRC に対する EC＋mFOLFOX6 併用療法の安全性

［2.7.4.7］に示したとおり、03 試験の P3 パートの日本人被験者における治験薬の投与期間の中央値（範囲）は、EC＋mFOLFOX6 群（24 例）及び対照群（25 例）においてそれぞれ 61.07 週間（4.14～152.00 週間）及び 22.71 週間（3.00～150.00 週間）であった。また、日本人被験者の EC＋mFOLFOX6 群及び対照群において、有害事象は 100.0%（24 例）及び 96.0%（24 例）、治験薬と関連のある有害事象は 100.0%（24 例）及び 96.0%（24 例）、重篤な有害事象は 50.0%（12 例）及び 40.0%（10 例）、治験薬と関連のある重篤な有害事象は 16.7%（4 例）及び 24.0%（6 例）、Grade 3 又は Grade 4 の有害事象は 83.3%（20 例）及び 60.0%（15 例）、治験薬と関連のある Grade 3 又は Grade 4 の有害事象は 66.7%（16 例）及び 56.0%（14 例）に認められた。

日本人被験者の EC＋mFOLFOX6 群及び対照群において、死亡は 41.7%（10 例）及び 72.0%（18 例）に認められ、そのうち治験薬の最終投与後 28 日以内の死亡はそれぞれ 4.2%（1 例）及び 0%（0 例）に認められた。EC＋mFOLFOX6 群における治験薬の最終投与後 28 日以内に認められた死亡の理由は消化管穿孔であり、治験薬との因果関係は否定された。

EC＋mFOLFOX6 群において 20%以上の被験者に認められた治験薬と関連のある有害事象は、末梢性感覚ニューロパチー70.8%（17 例）、悪心 58.3%（14 例）、好中球数減少 54.2%（13 例）、味覚不全 45.8%（11 例）、皮膚色素過剰 41.7%（10 例）、脱毛症及び食欲減退各 37.5%（9 例）、倦怠感 33.3%（8 例）、ざ瘡様皮膚炎、皮膚乾燥及び爪囲炎各 29.2%（7 例）、貧血、色素沈着障害、血小板数減少及び白血球数減少各 25.0%（6 例）、並びに関節痛、手掌・足底発赤知覚不全症候群及び発疹各 20.8%（5 例）であった。対照群において 20%以上の被験者に認められた治験薬と関連のある有害事象は、末梢性感覚ニューロパチー64.0%（16 例）、好中球数減少 52.0%（13 例）、下痢 44.0%（11 例）、食欲減退 40.0%（10 例）、悪心及び高血圧各 32.0%（8 例）、しゃっくり 28.0%（7 例）、味覚不全及び血小板数減少各 24.0%（6 例）並びに口内炎及び倦怠感各 20.0%（5 例）であった。

対照群と比較して、EC＋mFOLFOX6 群において発現頻度が 10%以上高かった治験薬と関連のある有害事象は、悪心［58.3%（14 例）、32.0%（8 例）］、味覚不全［45.8%（11 例）、24.0%（6 例）］、皮膚色素過剰［41.7%（10 例）、4.0%（1 例）］、脱毛症［37.5%（9 例）、4.0%（1 例）］、倦怠感［33.3%（8 例）、20.0%（5 例）］、ざ瘡様皮膚炎［29.2%（7 例）、4.0%（1 例）］、皮膚乾燥［29.2%（7 例）、0%（0 例）］、爪囲炎［29.2%（7 例）、12.0%（3 例）］、貧血［25.0%（6 例）、12.0%（3 例）］、色素沈着障害［25.0%（6 例）、4.0%（1 例）］、関節痛［20.8%（5 例）、0%（0 例）］、発疹［20.8%（5 例）、0%（0 例）］及び低マグネシウム血症［16.7%（4 例）、0%（0 例）］であった。

対照群と比較して、EC＋mFOLFOX6 群において発現頻度が 5%以上高かった治験薬と関連のある Grade 3 又は Grade 4 の有害事象は、リパーゼ増加［16.7%（4 例）、8.0%（2 例）］、貧血［12.5%（3 例）、0%（0 例）］及び末梢性感覚ニューロパチー［12.5%（3 例）、0%（0 例）］であった。

全被験者と同様、日本人被験者においても Grade 3 又は Grade 4 の有害事象及び治験薬と関連のある Grade 3 又は Grade 4 の有害事象の発現頻度は対照群と比較して EC＋mFOLFOX6 群において高かったものの、有害事象、治験薬と関連のある有害事象及び治験薬の最終投与後 28 日以内の死亡における発現頻度は両群で同程度であった。重篤な有害事象の発現頻度は、日本人被験者において対照群と比較して EC＋mFOLFOX6 群において高かったものの、治験薬と関連のある重篤な有害事象の発現頻度は全被験者と同様、両群で同程度であった。また、対照群と比較して EC＋mFOLFOX6 群において一部発現頻度の高い治験薬と関連のある有害事象が認められたものの、いずれも各薬剤において認められている既知の事象であったことから、EC＋mFOLFOX6 併用療法における新たな安全性上のリスクは認められておらず、全被験者と日本人被験者の安全性プロファイルに明らかな違いは認められなかった。

エンコラフェニブにおける重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスク

これまでに得られている臨床試験及び市販後データから、エンコラフェニブにおける重要な特定されたリスクとして、皮膚悪性腫瘍、眼障害、手掌・足底発赤知覚不全症候群及び腫瘍崩壊症候群が特定されている。また、エンコラフェニブにおける重要な潜在的リスクとして、皮膚悪性腫瘍以外の二次性悪性腫瘍、QT 延長、チトクローム P450（CYP）3A 阻害剤併用時の薬物相互作用、胚胎児毒性、心機能障害、高血圧、横紋筋融解症、肝機能障害、出血、間質性肺疾患及び腎機能障害が特定されている。これらの重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクについては、*BRAF* V600E 変異を有する mCRC 患者を対象としてエンコラフェニブを投与する際においても、引き続き注意が必要なリスクであると考えられる。

一方で、*BRAF* V600E 変異を有する mCRC の一次治療に対しては、エンコラフェニブに加えてセツキシマブ、フルオロウラシル、ロイコボリン（レボロイコボリン）及びオキサリプラチンを併用して投与することから、EC＋mFOLFOX6 併用療法においてエンコラフェニブ以外の併用薬に起因する有害事象が認められるリスクがある。セツキシマブの添付文書の重大な副作用の項には、重度の infusion reaction、重度の皮膚症状、間質性肺疾患、心不全、低マグネシウム血症、重度の下痢、血栓塞栓症及び感染症が記載されている[69)]。フルオロウラシルの添付文書の重大な副作用の項には、激しい下痢、重篤な腸炎、骨髄機能抑制、ショック、アナフィラキシー、白質脳症等を含む精神神経障害、うっ血性心不全、心筋梗塞、安静

狭心症、心室性頻拍、重篤な腎障害、間質性肺炎、劇症肝炎、肝不全、肝機能障害、黄疸、肝硬変、消化管潰瘍、重症な口内炎、急性膵炎、意識障害を伴う高アンモニア血症、肝動脈内投与における肝・胆道障害、手足症候群、嗅覚障害、中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群及び溶血性貧血が記載されている[70]。レボロイコボリンの添付文書の重大な副作用の項には、激しい下痢、重篤な腸炎、骨髄抑制、ショック、アナフィラキシー、白質脳症、精神・神経障害、うっ血性心不全、心筋梗塞、安静狭心症、肝機能障害、黄疸、急性腎障害、間質性肺炎、消化管潰瘍、重篤な口内炎、手足症候群、播種性血管内凝固症候群、嗅覚脱失、高アンモニア血症及び急性膵炎が記載されている[71]。オキサリプラチンの添付文書の重大な副作用の項には、末梢神経症状、ショック、アナフィラキシー、間質性肺炎、肺線維症、骨髄機能抑制、溶血性尿毒症症候群、薬剤誘発性血小板減少症、溶血性貧血、視野欠損、視野障害、視神経炎、視力低下、血栓塞栓症、心室性不整脈、心筋梗塞、肝静脈閉塞症、急性腎障害、白質脳症（可逆性後白質脳症症候群を含む）、高アンモニア血症、横紋筋融解症、難聴、感染症及び肝機能障害が記載されている[72]。エンコラフェニブと併用する各薬剤の添付文書において記載されているこれらの重大な副作用についても、注意が必要なリスクであると考えられる。

BRAF V600E 変異を有する mCRC の一次治療に対して EC＋mFOLFOX6 併用療法の有効性及び安全性を検討した 03 試験の P3 パートにおいて、治験薬と関連のある Grade 3 又は Grade 4 の有害事象の発現頻度は対照群と比較して EC＋mFOLFOX6 群において高かったものの、治験薬と関連のある有害事象、治験薬と関連のある重篤な有害事象及び治験薬の最終投与後 28 日以内の死亡の発現頻度は両群で同程度であった。また、治験薬と関連のある有害事象について、対照群と比較して EC＋mFOLFOX6 群において一部発現頻度の高い事象を認めたものの、いずれもエンコラフェニブ及びエンコラフェニブと併用する各薬剤において認められている既知の事象であり、新たに懸念されるリスクは認められなかった。したがって、エンコラフェニブにおいて重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクとして新たに設定すべきもの、エンコラフェニブの添付文書において改めて注意喚起する必要のあるリスクはないと判断した。

以上より、EC＋mFOLFOX6 併用療法において注意が必要なリスクはあるものの、それらのリスクは既にエンコラフェニブ、セツキシマブ、フルオロウラシル、ロイコボリン（レボロイコボリン）及びオキサリプラチンの添付文書において注意喚起されている。03 試験において認められた有害事象は、定期的なモニタリング及びリスクに対する患者への適切な指導に加え、休薬、減量又は投与を中止するなど、適切な処置を行うことで概ね管理可能であった。また、エンコラフェニブの添付文書において新たに注意喚起が必要となるリスクは認められ

なかった。したがって、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識及び経験を有する医師のもとで適正使用されることにより、リスクを最小限に抑えることが可能であると考える。

2.5.6.4　　ベネフィット・リスク評価

03 試験の P3 パートにおいて、EC＋mFOLFOX6 群は対照群の標準治療と比較して、*BRAF* V600E 変異を有する mCRC の一次治療に対して、統計学的に有意な ORR の改善、並びに統計学的に有意な PFS 及び OS の延長を示した。また、EC＋mFOLFOX6 群は被験者数が限られていた CAPOX、FOLFOXIRI 及び mFOLFOX6 を除いて対照群のいずれのレジメンに対しても数値上、優れた ORR の改善、並びに PFS 及び OS の延長傾向を示した。*BRAF* V600E 変異を有する mCRC は、非常に進行が速く、腫瘍径が大きいことから症状の発現及び QOL の低下につながりやすい疾患特性を有している。mCRC に対する薬物療法は、腫瘍増大を遅らせることによる延命と症状コントロールを目的としており、*BRAF* V600E 変異を有する mCRC に対して EC＋mFOLFOX6 併用療法により病変部位の腫瘍縮小が認められたことは、疾患進行に伴う臨床症状の改善に繋がり、臨床的意義があると考える。また、極めて予後不良である *BRAF* V600E 変異を有する mCRC に対して、EC＋mFOLFOX6 併用療法により対照群と比較して統計学的に有意な PFS 及び OS の延長を認めたことは、臨床的意義があると考える。

03 試験の P3 パートにおいて EC＋mFOLFOX6 併用療法時に認められた治験薬と関連のある有害事象は、いずれも各薬剤で認められている既知の事象であったことから、早期に診断し、適切な治療を行うことでリスクは管理可能であると考える。

また、有効性及び安全性のいずれにおいても、全被験者と日本人被験者との間で明確な差異は認められなかったことから、*BRAF* V600E 変異を有する mCRC の日本人患者に対しても臨床的有用性が期待できると考える。

以上より、国内において一次治療として承認された *BRAF* V600E 変異を有する mCRC に対する特異的な治療法はなく、既存の一次治療の有効性は *BRAF* 遺伝子野生型の mCRC に対する有効性と比較して不十分であり、極めて予後不良な *BRAF* V600E 変異を有する mCRC に対して、EC＋mFOLFOX6 併用療法のベネフィットはリスクを上回ると考える。したがって、EC＋mFOLFOX6 併用療法は、*BRAF* V600E 変異を有する mCRC に対する新たな治療選択肢になり得ると考える。

2.5.6.5　　付録

なし。

2.5.7　参考文献

1）　大腸癌研究会 編. 大腸癌取扱い規約第 9 版. 金原出版株式会社; 2018 年 7 月.

2）　The Global Cancer Observatory. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. GLOBOCAN 2022.
Available from: https://gco.iarc.fr/en (Accessed on August 2nd, 2024).

3）　大腸癌研究会 編. 大腸癌治療ガイドライン医師用 2024 年版. 金原出版株式会社; 2024 年 7 月.

4）　National Comprehensive Cancer Network®. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. (NCCN Guidelines®) Colon cancer. version 1.2025.

5）　National Comprehensive Cancer Network®. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. (NCCN Guidelines®) Rectal cancer. version 1.2025.

6）　Cervantes A, Adam R, Roselló S, et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO clinical practice guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2023;34:10-32.

7）　日本臨床腫瘍学会 編. 大腸がん診療における遺伝子関連検査等のガイダンス. 第 5 版. 金原出版株式会社; 2023 年 3 月.

8）　Vogelstein B, Papadopoulos N, Velculescu VE, et al. Cancer genome landscapes. Science.2013;339:1546-58.

9）　Luu LJ, Price TJ. BRAF mutation and its importance in colorectal cancer. DOI: 10.5772/intechopen.82571.

10）　Yokota T, Ura T, Shibata N, et al. BRAF mutation is a powerful prognostic factor in advanced and recurrent colorectal cancer. Br J Cancer. 2011;104:856-62.

11）　Kawazoe A, Shitara K, Fukuoka S, et al. A retrospective observational study of clinicopathological features of KRAS, NRAS, BRAF and PIK3CA mutations in Japanese patients with metastatic colorectal cancer. BMC Cancer. 2015;15:258.

12）　Soeda H, Shimodaira H, Watanabe M, et al. Clinical usefulness of KRAS, BRAF, and PIK3CA mutations as predictive markers of cetuximab efficacy in irinotecan- and oxaliplatin-refractory Japanese patients with metastatic colorectal cancer. Int J Clin Oncol. 2013;18:670-7.

13）　厚生労働省 令和 2 年（2020）患者調査（確定数）の概況. Available from: https://www.e-stat.go.jp/dbview?sid=0004002480

14）　Venderbosch S, Nagtegaal ID, Maughan TS, et al. Mismatch repair status and BRAF mutation status in metastatic colorectal cancer patients: a pooled analysis of the CAIRO, CAIRO2, COIN, and FOCUS studies. Clin Cancer Res. 2014;20:5322-30.

15）　Qin S, Li J, Wang L, et al. Efficacy and tolerability of first-line cetuximab plus leucovorin, fluorouracil, and oxaliplatin (FOLFOX-4) versus FOLFOX-4 in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer: the open-label, randomized, phase III TAILOR trial. J Clin Oncol. 2018;36:3031-9.

16）　Bokemeyer C, Van Cutsem E, Rougier P, et al. Addition of cetuximab to chemotherapy as first-line treatment for KRAS wild-type metastatic colorectal cancer: pooled analysis of the CRYSTAL and OPUS randomised clinical trials. Eur J Cancer. 2012;48:1466-75.

17） Douillard JY, Oliner KS, Siena S, et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. N Engl J Med. 2013;369:1023-34.

18） Goey KKH, Elias SG, van Tinteren H, et al. Maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab versus observation in metastatic colorectal cancer: updated results and molecular subgroup analyses of the phase 3 CAIRO3 study. Ann Oncol. 2017;28:2128-34.

19） Stintzing S, Miller-Phillips L, Modest DP, et al. Impact of BRAF and RAS mutations on first-line efficacy of FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab: analysis of the FIRE-3 (AIO KRK-0306) study. Eur J Cancer. 2017;79:50-60.

20） Cremolini C, Loupakis F, Antoniotti C, et al. FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study. Lancet Oncol. 2015;16:1306-15.

21） Cohen R, Liu H, Fiskum J, et al. BRAF V600E mutation in first-line metastatic colorectal cancer: an analysis of individual patient data from the ARCAD database. J Natl Cancer Inst. 2021;113:1386-95.

22） Kopetz S, Grothey A, Yaeger R, et al. Encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab in BRAF V600E-Mutated Colorectal Cancer. N Engl J Med. 2019;381:1632-43.

23） Tabernero J, Grothey A, Van Cutsem E, et al. Encorafenib plus cetuximab as a new standard of care for previously treated BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer: updated survival results and subgroup analyses from the BEACON study. J Clin Oncol. 2021;39:273-84

24） Napolitano S, Woods M, Lee HM, et al. Antitumor efficacy of dual blockade with encorafenib + cetuximab in combination with chemotherapy in human BRAF V600E-mutant colorectal cancer. Clin Cancer Res. 2023;29:2299-309.

25） Tabernero J, Yoshino T, Kim TW, et al. Breakwater safety lead-in (SLI): Encorafenib (E) + Cetuximab (C) + Chemotherapy (Chemo) for BRAF V600E metastatic colorectal cancer (mCRC). Ann Oncol. 2022;33:s1392-3.

26） Tabernero J, Yoshino T, Kim TW, et al. LBA26 - BREAKWATER safety lead-in (SLI): Encorafenib (E) + cetuximab (C) + chemotherapy (chemo) for BRAFV600E metastatic colorectal cancer (mCRC). Ann Oncol. 2022;33:S808-69.

27） Van Cutsem E, Taieb J, Yaeger R, et al. O-10 ANCHOR CRC: Results from a single-arm, phase 2 study of encorafenib, binimetinib plus cetuximab in previously untreated BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer. Ann Oncol. 2021;32:S222.

28） Abdel-Rahman O. ECOG performance score 0 versus 1: impact on efficacy and safety of first-line 5-FU-based chemotherapy among patients with metastatic colorectal cancer included in five randomized trials. Int J Colorectal Dis. 2019;34:2143-50.

29） McKibbin T, Frei CR, Greene RE, Kwan P, Simon J, Koeller JM. Disparities in the use of chemotherapy and monoclonal antibody therapy for elderly advanced colorectal cancer patients in the community oncology setting. Oncologist. 2008;13:876-85.

30） Zacharakis M, Xynos ID, Lazaris A, et al. Predictors of survival in stage IV metastatic colorectal cancer. Anticancer Res. 2010;30:653-60.

31） Quidde J, Denne L, Kutscheidt A, et al. Baseline and on-treatment markers determining prognosis of first-line chemotherapy in combination with bevacizumab in patients with metastatic colorectal cancer. Oncol Res Treat. 2017;40:21-6.

32） Loupakis F, Yang D, Yau L, et al. Primary tumor location as a prognostic factor in metastatic colorectal cancer. J Natl Cancer Inst. 2015;107:dju427.

33） Zheng C, Jiang F, Lin H, Li S. Clinical characteristics and prognosis of different primary tumor location in colorectal cancer: a population-based cohort study. Clin Transl Oncol. 2019;21:1524-31.

34） Clancy C, Burke JP, Barry M, Kalady MF, Calvin Coffey J. A meta-analysis to determine the effect of primary tumor resection for stage IV colorectal cancer with unresectable metastases on patient survival. Ann Surg Oncol. 2014;21:3900-8.

35） Xu T, Li J, Wang Z, et al. Real-world treatment and outcomes of patients with metastatic BRAF mutant colorectal cancer. Cancer Med. 2023;12:10473-84.

36） Shibutani M, Maeda K, Nagahara H, et al. Significance of markers of systemic inflammation for predicting survival and chemotherapeutic outcomes and monitoring tumor progression in patients with unresectable metastatic colorectal cancer. Anticancer Res. 2015;35:5037-46.

37） González-Colunga KJ, Lino-Silva LS, Salcedo-Hernández RA, Ruiz-García EB, Zepeda-Najar C. BRAF V600E expression by immunohistochemistry in colon cancer and clinico-pathologic features associated with BRAF-mutated colonic cancers in Mexican patients. J Gastrointest Cancer. 2020;51:35-40.

38） Jang MH, Kim S, Hwang DY, et al. BRAF-mutated colorectal cancer exhibits distinct clinicopathological features from wild-type BRAF-expressing cancer independent of the microsatellite instability status. J Korean Med Sci. 2017;32:38-46.

39） 日本臨床腫瘍学会 編.　新臨床腫瘍学（改訂第 7 版）.南江堂; 2024 年 2 月.

40） Thomsen M, Guren MG, Skovlund E, et al. Health-related quality of life in patients with metastatic colorectal cancer, association with systemic inflammatory response and RAS and BRAF mutation status. Eur J Cancer. 2017;81:26-35.

41） US Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. December 2018.

42） Twelves C, Awada A, Kaufman PA, et al. Quality of life (QoL) and content validity in objective tumor response. J Clin Oncol. 2013;31(supplement 15) abstract 1055.

43） Geels P, Eisenhauer E, Bezjak A, Zee B, Day A. Palliative effect of chemotherapy: objective tumor response is associated with symptom improvement in patients with metastatic breast cancer. J Clin Oncol. 2000;18:2395-405.

44） Kris MG, Natale RB, Herbst RS, et al. Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small cell lung cancer: a randomized trial. JAMA. 2003;290:2149-58.

45） Modi S, Panageas KS, Duck ET, et al. Prospective exploratory analysis of the association between tumor response, quality of life, and expenditures among patients receiving paclitaxel monotherapy for refractory metastatic breast cancer. J Clin Oncol. 2002;20:3665-73.

46） Ilson DH, Saltz L, Enzinger P, et al. Phase II trial of weekly irinotecan plus cisplatin in advanced esophageal cancer . J Clin Oncol. 1999;17:3270-5.

47） Sobrero AF, Maurel J, Fehrenbacher L, et al. EPIC: phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 2008;26:2311-9.

48） Mayrbaurl B, Giesinger JM, Burgstaller S, Piringer G, Holzner B, Thaler J. Quality of life across chemotherapy lines in patients with advanced colorectal cancer: a prospective single-center observational study. Support Care Cancer. 2016;24:667-74.

49） Tomasello G, Petrelli F, Ghidini M, Russo A, Passalacqua R, Barni S. FOLFOXIRI plus bevacizumab as conversion therapy for patients with initially unresectable metastatic colorectal cancer: A systematic review and pooled analysis. JAMA Oncol. 2017;3:e170278.

50） Shui L, Wu YS, Lin H, Shui P, Sun Q, Chen X. Triplet chemotherapy (FOLFOXIRI) plus bevacizumab versus doublet chemotherapy (FOLFOX/FOLFIRI) plus bevacizumab in conversion therapy for metastatic colorectal cancer: A meta-analysis. Cell Physiol Biochem. 2018;48:1870-81.

51） Tournigand C, André T, Achille E, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. J Clin Oncol. 2004;22:229-37.

52） Delaunoit T, Alberts SR, Sargent DJ, et al. Chemotherapy permits resection of metastatic colorectal cancer: experience from Intergroup N9741. Ann Oncol. 2005;16:425-9.

53） Bismuth H, Adam R, Levi F, et al. Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after neoadjuvant chemotherapy. Ann Surg. 1996;224:509-20.

54） Moretto R, Cremolini C, Falcone A. BRAF V600E mutation as a negative prognostic determinant in resected colorectal liver metastases. JAMA Surg. 2018;153:1162-4.

55） Louvet C, de Gramont A, Tournigand C, Artru P, Maindrault-Goebel F, Krulik M. Correlation between progression free survival and response rate in patients with metastatic colorectal carcinoma. Cancer. 2001;91:2033-8.

56） Buyse M, Thirion P, Carlson RW, Burzykowski T, Molenberghs G, Piedbois P. Relation between tumour response to first-line chemotherapy and survival in advanced colorectal cancer: a meta-analysis. Lancet. 2000;356:373-8.

57） Yoshida Y, Kaneko M, Narukawa M. Magnitude of advantage in tumor response contributes to a better correlation between treatment effects on overall survival and progression-free survival: a literature-based meta-analysis of clinical trials in patients with metastatic colorectal cancer. Int J Clin Oncol. 2020;25:851-60.

58） Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumors: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer. 2009;45:228-47.

59） Láng I, Köhne CH, Folprecht G, et al. Quality of life analysis in patients with KRAS wild-type metastatic colorectal cancer treated first-line with cetuximab plus irinotecan, fluorouracil and leucovorin. Eur J Cancer. 2013;49:439-48.

60） Borner MM, Bernhard J, Dietrich D, et al. A randomized phase II trial of capecitabine and two different schedules of irinotecan in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: efficacy, quality-of-life and toxicity. Ann Oncol. 2005;16:282-8.

61） Taieb J, Geissler M, Rivera F, et al. Relationship between tumor response and tumor-related symptoms in RAS wild-type metastatic colorectal cancer: retrospective analyses from 3 panitumumab trials. Clin Colorectal Cancer.2019;18:245-56.

62） Marschner N, Zacharias S, Lordick F, et al. Association of disease progression with health-related quality of life among adults with breast, lung, pancreatic, and colorectal cancer. JAMA Netw Open. 2020;3:e200643.

63） Siena S, Peeters M, Van Cutsem E, et al. Association of progression-free survival with patient-reported outcomes and survival: results from a randomized phase 3 trial of panitumumab. Br J Cancer. 2007;97:1469-74.

64） 令和 3 年 3 月 31 日付, 薬生薬審発 0331 第 1 号, 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課課長通知「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドラインについて」

65） Petrelli F, Barni S. Correlation of progression-free and post-progression survival with overall survival in advanced colorectal cancer. Ann Oncol. 2013;24:186-92.

66） Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. J Clin Oncol. 2008;26:2013-9.

67） Douillard JY, Siena S, Cassidy J, et al. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. J Clin Oncol. 2010;28:4697-705.

68） Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med. 2009;360:1408-17.

69） アービタックス®注射液 100mg, 500mg, 添付文書. 2025 年 1 月改訂（第 5 版）

70） 5-FU 注 250mg, 1000mg, 添付文書. 2024 年 6 月改訂（第 4 版）

71） アイソボリン®点滴静注用 25mg, 100mg, 添付文書. 2023 年 3 月改訂（第 1 版）

72） エルプラット®点滴静注液 50mg, 100mg, 200mg 添付文書. 2024 年 4 月改訂（第 4 版）