2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

小野薬品工業株式会社

目次

2.7.1.1　背景及び概観 4
2.7.1.2　個々の試験結果の要約 4
2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析 4
2.7.1.4　付録 4
2.7.1.5　参考文献 4

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）
LC/MS/MS	Liquid chromatography with tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム型質量分析

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法
エンコラフェニブ　mCRC 一次治療

2.7.1.1　　背景及び概観

2.7.1.1.1　　製剤開発過程の概観

本申請において、製剤開発過程の概観に関する新たな情報はない。

2.7.1.1.2　　ヒト血漿中エンコラフェニブ分析法

国際共同第Ⅲ相試験（C4221015/ONO-7702-03 試験）におけるヒト血漿中エンコラフェニブ濃度はバリデートされた LC/MS/MS 法で分析した。[redacted] 社における分析では分析法番号 [redacted] を、[redacted] 社における分析では分析法番号 [redacted] を用いた（［5.3.1.4-1］及び［5.3.1.4-2］）。複数の分析施設を用いたため、クロスバリデーションを行い、それぞれの施設間で得られる血漿中濃度データが同等であることを確認した［5.3.1.4-3］。

2.7.1.2　　個々の試験結果の要約

該当資料なし。

2.7.1.3　　全試験を通しての結果の比較と解析

該当資料なし。

2.7.1.4　　付録

該当資料なし。

2.7.1.5　　参考文献

該当資料なし。

2.7.2 臨床薬理試験

小野薬品工業株式会社

目次

2.7.2.1　背景及び概観 4
2.7.2.2　個々の試験結果の要約 5
2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析 7
2.7.2.4　特別な試験 8
2.7.2.5　付録 8
2.7.2.6　参考文献 8

表

表 2.7.2.1-1　mCRC を対象としたエンコラフェニブの臨床試験の概要 4
表 2.7.2.2-1　03 試験 SLI パート（EC＋mFOLFOX6）におけるエンコラフェニブの薬物動態パラメータ（全体集団） 6
表 2.7.2.2-2　03 試験 SLI パート（EC＋mFOLFOX6）におけるエンコラフェニブの薬物動態パラメータ（日本人集団） 6
表 2.7.2.2-3　03 試験 SLI パート（EC＋mFOLFOX6）におけるオキサリプラチンの薬物動態パラメータ 6
表 2.7.2.2-4　03 試験 P3 パート（EC＋mFOLFOX6）における血漿中エンコラフェニブ濃度 7

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）
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度時間曲線下面積
BRAF	B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase	-
Cmax	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
EC	encorafenib + cetuximab	エンコラフェニブ＋セツキシマブ
FOLFIRI	5-fluorouracil/leucovorin (levoleucovorin)/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
mCRC	metastatic colorectal cancer	治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸がん
mFOLFOX6	modified FOLFOX [5-fluorouracil/ leucovorin (levoleucovorin)/ 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
P3 パート	phase 3 portion	無作為化第 3 相パート
Q2W	quaque 2 weeks	2 週間間隔
QD	quaque die	1 日 1 回
SLI パート	safety lead-in	安全性導入パート
Tmax	time to maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間

2.7.2.1　　背景及び概観

本項では、B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase（*BRAF*）V600E 変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸がん（mCRC）患者に対する一次治療としてのエンコラフェニブの臨床薬理評価について要約する。

エンコラフェニブの臨床薬理評価に用いた国際共同第III相試験（C4221015/ONO-7702-03 試験、以下 03 試験）の概要を表 2.7.2.1-1 に示した。mCRC 患者における薬物動態を評価するために、03 試験で得られたデータを利用して薬物動態解析を実施した。

エンコラフェニブの製造販売承認並びに既承認の製造販売承認事項一部変更承認の申請資料に含めた臨床薬理評価の結果については既提出であり、再掲しなかった。

表 2.7.2.1-1　mCRC を対象としたエンコラフェニブの臨床試験の概要

試験の種類 試験番号	対象	用法及び用量
日本を含む国際共同試験		
第III相 C4221015 /ONO-7702-03	安全性導入（SLI）パート 未治療又は 1 レジメンの全身療法による治療歴がある *BRAF* V600E 変異を有する mCRC 患者 無作為化第 3 相（P3）パート 未治療の *BRAF* V600E 変異を有する mCRC 患者	SLI パート （Cohort 1） エンコラフェニブ 300 mg QD ＋セツキシマブ 500 mg/m^2 Q2W ＋FOLFIRI Q2W （Cohort 2） エンコラフェニブ 300 mg QD ＋セツキシマブ 500 mg/m^2 Q2W ＋mFOLFOX6 Q2W P3 パート （Arm A） エンコラフェニブ 300 mg QD ＋セツキシマブ 500 mg/m^2 Q2W （Arm B） エンコラフェニブ 300 mg QD ＋セツキシマブ 500 mg/m^2 Q2W ＋mFOLFOX6 Q2W （Arm C） 標準治療

mFOLFOX6：オキサリプラチン 85 mg/m^2 点滴静注＋ロイコボリン 400 mg/m^2 点滴静注＋5-FU 400 mg/m^2 を静脈内ボーラス投与後、5-FU 2400 mg/m^2 を点滴静注
FOLFIRI：イリノテカン 180 mg/m^2 点滴静注＋ロイコボリン 400 mg/m^2 点滴静注＋5-FU 400 mg/m^2 を静脈内ボーラス投与後、5-FU 2400 mg/m^2 を点滴静注

2.7.2.2　　個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1　　03 試験

03 試験は、*BRAF* V600E 変異を有する mCRC 患者を対象に、エンコラフェニブ＋セツキシマブ（EC）療法若しくは EC 及び化学療法との併用療法を、標準治療と比較する非盲検無作為化第III相試験である。本試験の安全性導入（SLI）パート及び無作為化第 3 相（P3）パートにおいて、EC と mFOLFOX6 を併用したときの薬物動態データを以下に示す。

SLI パート

SLI パートの Cohort 2 では、未治療又は 1 レジメンの全身療法による治療歴がある *BRAF* V600E 変異を有する mCRC 患者を対象としてセツキシマブ及び mFOLFOX6 との併用でエンコラフェニブ 300 mg を 1 日 1 回（QD）投与した。SLI パートで得られた血漿中エンコラフェニブ濃度データを利用して、ノンコンパートメント解析を実施した。全体集団におけるエンコラフェニブの薬物動態解析結果を表 2.7.2.2-1 に示した。Cycle 1 Day 1 におけるエンコラフェニブの AUC 及び Cmax はそれぞれ 9380 ng·h/mL 及び 2870 ng/mL、Cycle 1 Day 15 におけるエンコラフェニブの AUC 及び Cmax はそれぞれ 6130 ng·h/mL 及び 2320 ng/mL であり、既提出データと同様に反復投与により曝露量が低下した。また、日本人集団のエンコラフェニブの薬物動態解析結果を表 2.7.2.2-2 に示した。日本人集団の例数は限られているものの、全体集団と日本人集団におけるエンコラフェニブの薬物動態パラメータに大きな違いは認められなかった。

SLI パートの結果を、既提出の ARRAY-818-302 試験の結果と比較した。ARRAY-818-302 試験は、既治療の *BRAF* V600E 変異を有する mCRC 患者を対象としてビニメチニブ及びセツキシマブとの併用でエンコラフェニブ 300 mg を QD 投与した臨床試験である。ARRAY-818-302 試験では、Cycle 1 Day 1 におけるエンコラフェニブの AUC 及び Cmax はそれぞれ 11300 ng·h/mL 及び 3360 ng/mL、Cycle 2 Day 1 におけるエンコラフェニブの AUC 及び Cmax はそれぞれ 6660 ng·h/mL 及び 2490 ng/mL であった（eCTD320206002 5.3.5.1-1）。03 試験の SLI パートと ARRAY-818-302 試験で得られたエンコラフェニブの薬物動態パラメータに大きな違いは認められなかったため、03 試験の mCRC 患者におけるエンコラフェニブの薬物動態は、既提出データと大きな違いはないと考えられた。

表 2.7.2.2-1　03 試験 SLI パート（EC＋mFOLFOX6）におけるエンコラフェニブの薬物動態パラメータ（全体集団）

Day	N	AUC6h (ng·h/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)
Cycle 1 Day 1	23	9380 (97.4)	2870 (95.4)	2.77 (1.08-6)
Cycle 1 Day 15	16	6130 (49.4)	2320 (59.8)	2.16 (0.983-6)

AUC6h: N=21 (Cycle Day 1) and N=14 (Cycle 1 Day 15)
AUC6h, Cmax: Geometric mean (geometric CV%), Tmax: Median (Minimum-Max)

表 2.7.2.2-2　03 試験 SLI パート（EC＋mFOLFOX6）におけるエンコラフェニブの薬物動態パラメータ（日本人集団）

Day	N	AUC6h (ng·h/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)
Cycle 1 Day 1	4	8690 (90.4)	2710 (97.5)	3.24 (2.07-5.47)
Cycle 1 Day 15	4	7320 (55.4)	2820 (68.5)	1.48 (0.983-5.6)

AUC6h, Cmax: Geometric mean (geometric CV%), Tmax: Median (Minimum-Max)

さらに SLI パートでは、エンコラフェニブの反復投与がオキサリプラチンに及ぼす影響を評価した。SLI パートのエンコラフェニブ非併用下（Cycle 1 Day 1）及びエンコラフェニブ併用下（Cycle 1 Day 15）におけるオキサリプラチンの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-3 に示した。Cycle 1 Day 1 に対する Cycle 1 Day 15 の AUC の比は 1.12 及び 1.04、Cmax の比は 0.984 及び 1.11 であり、エンコラフェニブの併用はオキサリプラチンの薬物動態に大きな影響を及ぼさないと考えられた。

表 2.7.2.2-3　03 試験 SLI パート（EC＋mFOLFOX6）におけるオキサリプラチンの薬物動態パラメータ

Analyte	Day	N	AUClast (ng·h/mL)	Cmax (ng/mL)
血漿中総白金	Cycle 1 Day 1	15	47800	2450
	Cycle 1 Day 15	15	53300	2410
	Ratio of Geometric LS Mean (Day 15/Day 1)		1.12 (1.04-1.2)	0.984 (0.904-1.07)
限外ろ過液中白金	Cycle 1 Day 1	15	5700	661
	Cycle 1 Day 15	15	5950	735
	Ratio of Geometric LS Mean (Day 15/Day 1)		1.04 (0.985-1.11)	1.11 (0.940-1.32)

AUClast, Cmax: Geometric LS Mean, Ratio of Geometric LS Mean: Estimate (90% CI)

P3 パート

P3 パートの Arm B では、未治療の *BRAF* V600E 変異を有する mCRC 患者を対象としてセツキシマブ及び mFOLFOX6 との併用でエンコラフェニブ 300 mg を 1 日 1 回投与した。P3 パートで得られた血漿中エンコラフェニブ濃度について、採血時点ごとに集計を実施した。P3 パートの全体集団及び日本人集団における血漿中エンコラフェニブ濃度の集計結果を表 2.7.2.2-4 に示した。全体集団と日本人集団の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ため、既承認の適応と同様に、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。

表 2.7.2.2-4　03 試験 P3 パート（EC＋mFOLFOX6）における血漿中エンコラフェニブ濃度

	All		Japanese	
	N	Plasma encorafenib concentration (ng/mL)	N	Plasma encorafenib concentration (ng/mL)
Cycle 2 Day 1 Predose	95	13.85 (0.00-2220)	13	10.80 (0.00-28.2)
Cycle 3 Day 1 Predose	91	12.70 (0.00-2810)	19	14.40 (0.00-37.9)
Cycle 4 Day 1 Predose	80	13.50 (0.00-3080)	14	6.495 (0.00-32.2)
Cycle 5 Day 1 Predose	67	13.60 (0.00-1830)	10	14.70 (0.00-31.1)
Cycle 6 Day 1 Predose	51	13.70 (0.00-99.3)	8	11.45 (0.00-16.8)

Median (Minimum-Max)

2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析

03 試験の SLI パートにおけるエンコラフェニブの薬物動態パラメータを既提出の ARRAY-818-302 試験のデータと比較した。その結果、試験間でエンコラフェニブの曝露量に大きな違いは認められなかった。したがって、03 試験の mCRC 患者におけるエンコラフェニブの薬物動態は、既提出データと大きな違いはないと考えられた。

また、03 試験の SLI パート及び P3 パートそれぞれについて、全体集団と日本人集団の血漿中エンコラフェニブ濃度を比較した結果、集団間で大きな違いは認められなかった。したがって、既承認の適応と同様に、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。

2.7.2.4　特別な試験

なし

2.7.2.5　付録

なし

2.7.2.6　参考文献

なし

2.7.3 臨床的有効性

小野薬品工業株式会社

目次

2.7.3　臨床的有効性 8
2.7.3.1　背景及び概観 10
2.7.3.1.1　*BRAF* V600E 変異を有する結腸・直腸がん 10
2.7.3.1.2　*BRAF* V600E 変異を有する mCRC に対して推奨されている治療法 11
2.7.3.1.3　エンコラフェニブの開発 11
2.7.3.1.4　03 試験の概要 13
2.7.3.1.4.1　試験デザイン 13
2.7.3.1.4.2　COVID-19 による有効性の評価項目への影響の要約 20
2.7.3.2　個々の試験結果の要約 20
2.7.3.2.1　試験対象集団 21
2.7.3.2.1.1　被験者の内訳 21
2.7.3.2.1.2　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 25
2.7.3.2.1.3　治療歴 32
2.7.3.2.1.4　治験薬の投与期間及び用量調節 32
2.7.3.2.2　有効性の成績の要約 34
2.7.3.2.2.1　解析対象集団 34
2.7.3.2.2.2　有効性の主要評価項目 34
2.7.3.2.2.3　有効性の副次評価項目 43
2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析 56
2.7.3.3.1　試験対象集団 56
2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の比較検討 56
2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較 56
2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 59
2.7.3.5　効果の持続、耐薬性 59
2.7.3.6　日本人被験者での有効性の結果 60
2.7.3.6.1　試験対象集団 60
2.7.3.6.1.1　被験者の内訳 60
2.7.3.6.1.2　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 64
2.7.3.6.1.3　治療歴 71
2.7.3.6.1.4　治験薬の投与期間及び用量調節 71
2.7.3.6.2　有効性の成績の要約 72

2.7.3.6.2.1　解析対象集団 72
2.7.3.6.2.2　有効性の主要評価項目 72
2.7.3.6.2.3　有効性の副次評価項目 82
2.7.3.7　参考文献 95
2.7.3.8　付録 97

表

表 2.7.3.1-1　P3 パートの解析対象集団（03 試験） 17
表 2.7.3.1-2　P3 パートの有効性の目的及び評価項目（03 試験） 19
表 2.7.3.2-1　被験者の内訳（03 試験、P3 パート）（ORR 主解析データ） 23
表 2.7.3.2-2　被験者の内訳（03 試験、P3 パート）（PFS 主解析データ） 24
表 2.7.3.2-3　人口統計学的特性（03 試験、P3 パート）（ORR 主解析データ、PFS 主解析データ） 26
表 2.7.3.2-4　ベースライン時の特性及び疾患特性（03 試験、P3 パート）（PFS 主評価データ） 28
表 2.7.3.2-5　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） 36
表 2.7.3.2-6　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） 38
表 2.7.3.2-7　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） 40
表 2.7.3.2-8　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） 44
表 2.7.3.2-9　実施医療機関の医師判定による BOR 及び ORR の要約：EC＋mFOLFOX6 群 vs 対照群（03 試験、P3 パート）（ORR 主解析データ） 48
表 2.7.3.2-10　実施医療機関の医師判定による 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） 51
表 2.7.3.2-11　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） 54
表 2.7.3.3-1　BICR 判定による ORR の部分集団解析：EC＋mFOLFOX6 群 vs 対照群（03 試験、P3 パート）（ORR 主解析データ） 57
表 2.7.3.6-1　日本人被験者における被験者の内訳（03 試験、P3 パート）（ORR 主解析データ） 62
表 2.7.3.6-2　日本人被験者における被験者の内訳（03 試験、P3 パート）（PFS 主解析データ） 63
表 2.7.3.6-3　日本人被験者における人口統計学的特性（03 試験、P3 パート）（ORR 主解析データ、PFS 主解析データ） 65

表 2.7.3.6-4　日本人被験者におけるベースライン時の特性及び疾患特性（03 試験、P3 パート）（PFS 主解析データ）.....67
表 2.7.3.6-5　日本人被験者における BICR 判定による BOR 及び ORR の要約：EC＋mFOLFOX6 群 vs 対照群（03 試験、P3 パート）（ORR 主解析データ）..74
表 2.7.3.6-6　日本人被験者における BICR 判定による BOR 及び ORR の要約：EC＋mFOLFOX6 群 vs 対照群（03 試験、P3 パート）（PFS 主解析データ）....76
表 2.7.3.6-7　日本人被験者における 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）.....78
表 2.7.3.6-8　日本人被験者における 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）.....83
表 2.7.3.6-9　日本人被験者における実施医療機関の医師判定による BOR 及び ORR の要約：EC＋mFOLFOX6 群 vs 対照群（03 試験、P3 パート）（ORR 主解析データ）.....88
表 2.7.3.6-10　日本人被験者における実施医療機関の医師判定による 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）.....90
表 2.7.3.6-11　日本人被験者における 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 主評価データ）..93
表 2.7.3.8-1　実施医療機関の医師判定による BOR 及び ORR の要約（03 試験、SLI パート）.....97
表 2.7.3.8-2　実施医療機関の医師判定による PFS の要約（03 試験、SLI パート）.....99
表 2.7.3.8-3　OS の要約（03 試験、SLI パート）.....107
表 2.7.3.8-4　実施医療機関の医師判定による DOR の要約（03 試験、SLI パート）....113
表 2.7.3.8-5　実施医療機関の医師判定による TTR の要約（03 試験、SLI パート）.....117

図

図 2.7.3.1-1　試験の概略.....16
図 2.7.3.2-1　BICR 判定による 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）.....42
図 2.7.3.2-2　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）.....46
図 2.7.3.3-1　BICR 判定による PFS の部分集団解析：EC＋mFOLFOX6 群 vs 対照群（03 試験、P3 パート）（PFS 主解析データ）.....58
図 2.7.3.6-1　日本人被験者における 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）.....80
図 2.7.3.6-2　日本人被験者における PFS の追跡期間の 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）....81

図 2.7.3.6-3　日本人被験者における 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）..... 85
図 2.7.3.6-4　日本人被験者における OS の追跡期間の 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）.... 86
図 2.7.3.8-1　実施医療機関の医師判定による PFS の Kaplan-Meier 曲線（03 試験、SLI パート）..... 103
図 2.7.3.8-2　OS の Kaplan-Meier 曲線（03 試験、SLI パート）..... 109

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）
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
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	－
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
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	－
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）
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

2.7.3 臨床的有効性
エンコラフェニブ　mCRC 一次治療

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）
PFS2	progression-free survival 2	二次治療下における無増悪生存期間
PR	partial response	部分奏効
RAS	rat sarcoma viral oncogene homologue	－（遺伝子記号は斜体表記）
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

2.7.3　　臨床的有効性

本臨床的有効性では、B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase（*BRAF*）V600E 変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸がん（mCRC）患者に対するエンコラフェニブ（PF-07263896、LGX818 又は ONO-7702）＋セツキシマブ（以下、EC 療法）とフルオロウラシル＋ロイコボリン（レボロイコボリン）＋オキサリプラチン（mFOLFOX6）の併用療法（以下、EC＋mFOLFOX6 併用療法）の一次治療としての有効性を裏付けるデータの概要を示す。

エンコラフェニブは既治療の *BRAF* V600E 変異を有する mCRC 患者を対象とした国際共同第III相試験（ARRAY-818-302 試験）において、EC 療法として標準治療に対して統計学的に有意な奏効率（ORR）の改善及び全生存期間（OS）の延長を示したことにより、日本において「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」の効能又は効果にて承認されている。当該効能又は効果に対するエンコラフェニブの用法及び用量は、「セツキシマブ（遺伝子組換え）との併用、又はビニメチニブ及びセツキシマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはエンコラフェニブとして 300mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

今回の製造販売承認事項一部変更承認申請（以下、一変申請）は、*BRAF* V600E 変異を有する mCRC 患者に対する一次治療への適応拡大を目的としている。*BRAF* V600E 変異を有する mCRC 患者に対する EC＋mFOLFOX6 併用療法の一次治療としての有効性は、国際共同第III相試験（ONO-7702-03/C4221015 試験、以下、03 試験）を主たる評価資料として評価した。

03 試験は、*BRAF* V600E 変異を有する mCRC 患者を対象に、標準治療を対照として、EC 療法と化学療法［mFOLFOX6、又はフルオロウラシル＋ロイコボリン（レボロイコボリン）＋イリノテカン（FOLFIRI）］の併用療法の一次治療として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試験である。03 試験は、安全性導入パート（以下、SLI パート）、無作為化第III相パート（以下、P3 パート）及びコホート 3 より構成される。03 試験の P3 パートの主要評価項目には盲検下独立中央評価委員（BICR）判定による ORR 及び無増悪生存期間（PFS）の 2 つを設定した（各パート及びコホート 3 の目的は 2.7.3.1.4.1　試験デザイン参照）。

本一変申請時点で 03 試験の SLI パート、P3 パート及びコホート 3 への被験者の登録は完了し、いずれも被験者への治験薬の投与及び評価を継続中である。本臨床的有効性には、03 試験の P3 パートにおいて、EC＋mFOLFOX6 併用療法を実施した EC＋mFOLFOX6 群と医師が選択した標準治療を実施した対照群で得られた有効性の成績を中心に記載する。

03 試験の P3 パートでは、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＋mFOLFOX6 群では、4 例で治験薬の投与が行われず、232 例に EC＋mFOLFOX6 併用療法が行われた。対照群では、14 例で治験薬の投与が行われず、229 例に標準治療が行われた。

P3 パートにおける解析対象集団について、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）では、ORR、奏効期間（DOR）及び奏効に至るまでの期間（TTR）の解析は ORR Subset、OS の解析は Full Analysis Set とし、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）の解析では、全ての有効性評価項目で Full Analysis Set とした。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。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。

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%信頼区間（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 判定による最良総合効果（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。
- ORR の結果の頑健性については、事前に規定した感度分析及び部分集団解析を用いて更に検討し、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, not estimable（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、BICR 判定による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%）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 34.6%）[1] 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。

【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）］。

2.7.3.1　背景及び概観

2.7.3.1.1　*BRAF* V600E 変異を有する結腸・直腸がん

BRAF タンパク質はセリンスレオニンキナーゼであり、epidermal growth factor receptor（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 rat sarcoma viral oncogene homologue（RAS）タンパク質と直接結合し、BRAF タンパク質や CRAF タンパク質と二量体を形成することで活性化され、下流の mitogen-activated protein kinase kinase（MEK）－extracellular signal-regulated kinase（ERK）経路を活性化し、細胞増殖や生存に関わることが報告されている[2]。*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 タンパク質からの刺激の有無にかかわらず、MEK-ERK 経路など下流タンパク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[2] [3]。*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、結腸・直腸がん（CRC）における *BRAF* 遺伝子変異の 90%以上を占める[4]。国内における CRC の患者数は約 488,000 人と

推計されており[5]、また国内における CRC の *BRAF* V600E 変異の割合は 4.7%～6.6%と報告されている[6)~8)]ことから、*BRAF* V600E 変異を有する CRC の国内患者数は約 22,936～32,208 人と推定される。

2.7.3.1.2　*BRAF* V600E 変異を有する mCRC に対して推奨されている治療法

BRAF V600E 変異を有する mCRC 患者に特異的な治療法は限られている。EC 療法は、既治療の *BRAF* V600E 変異を有する mCRC 患者に対する特異的な治療法として 2020 年に国内外で承認された（2.7.3.1.3 参照）。しかし、*BRAF* V600E 変異を有する mCRC 患者の一次治療に対して、2024 年 12 月に EC＋mFOLFOX6 併用療法が迅速承認された米国を除き、特異的な治療法は現時点で存在していないことから、*BRAF* V600E 変異を有する mCRC 患者に対しては、*BRAF* 遺伝子野生型の mCRC 患者と同様の治療が行われている。*BRAF* V600E 変異の有無によらずに mCRC 患者に用いられる一般的な一次治療のレジメンとして、mFOLFOX6、FOLFIRI、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）及びカペシタビン＋オキサリプラチン（CAPOX）（それぞれベバシズマブ併用又は非併用）がある[9)~11)]。しかしながら、mCRC の一次治療を対象とした試験において、*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 カ月である一方で、*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[1) 12)~18)]。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、最も多くの被験者数（*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* 遺伝子野生型の mCRC では ORR が 63.1%、PFS の中央値が 9.2 カ月、OS の中央値が 23.7 カ月であったのに対し、*BRAF* V600E 変異を有する mCRC では ORR が 34.6%、PFS の中央値が 5.8 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[1)]、国内外の *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。

2.7.3.1.3　エンコラフェニブの開発

エンコラフェニブについては、複数のがん腫を対象に、様々な薬剤との併用療法の検討が進められている。*BRAF* V600E 変異を有する mCRC 患者を対象としたエンコラフェニブの第III相試験としては、03 試験（2.7.3.1.4 に記載）以外に ARRAY-818-302 試験がある。

2.7.3 臨床的有効性
エンコラフェニブ　mCRC 一次治療

ARRAY-818-302 試験は、1 又は 2 レジメンの前治療後に進行が認められた *BRAF* V600E 変異を有する mCRC 患者を対象とした、多施設共同、無作為化、非盲検、3 群間比較の第III相試験であり、既に試験は終了している。

- 3 剤併用群 : エンコラフェニブ（300 mg 1 日 1 回）＋ビニメチニブ（45 mg 1 日 2 回）＋セツキシマブ（標準用法・用量である初回用量 400 mg/m^2、2 回目以降は 250 mg/m^2 1 週間間隔）
- 2 剤併用群 : エンコラフェニブ（300 mg 1 日 1 回）＋セツキシマブ（標準用法・用量である初回用量 400 mg/m^2、2 回目以降は 250 mg/m^2 1 週間間隔）
- 対照群 : 治験責任医師が選択したイリノテカン＋セツキシマブ又は FOLFIRI＋セツキシマブのいずれか（いずれを選択するかについては無作為割付前に決定）

ARRAY-818-302 試験は安全性導入パート及び無作為化第III相パートから構成されており、無作為化第III相パートに先立って、一部の治験実施医療機関において 3 剤併用投与（エンコラフェニブ＋ビニメチニブ＋セツキシマブ）の安全性、忍容性及び有効性を評価する安全性導入パートが実施された。

ARRAY-818-302 試験の主要評価項目は OS（3 剤併用群 vs 対照群）及び BICR 判定による ORR（3 剤併用群 vs 対照群）、重要な副次評価項目は OS（2 剤併用群 vs 対照群）とされた。その他の有効性の副次評価項目は、実施医療機関の医師判定による ORR（3 剤併用群 vs 対照群）、BICR 判定及び実施医療機関の医師判定による ORR（2 剤併用群 vs 対照群）、BICR 判定及び実施医療機関の医師判定による PFS（3 剤併用群 vs 対照群、2 剤併用群 vs 対照群、3 剤併用群 vs 2 剤併用群）、OS（3 剤併用群 vs 2 剤併用群）、BICR 判定及び実施医療機関の医師判定による ORR（3 剤併用群 vs 2 剤併用群）、BICR 判定及び実施医療機関の医師判定による DOR（3 剤併用群 vs 対照群、2 剤併用群 vs 対照群、3 剤併用群 vs 2 剤併用群）及び BICR 判定及び実施医療機関の医師判定による TTR（3 剤併用群 vs 対照群、2 剤併用群 vs 対照群、3 剤併用群 vs 2 剤併用群）であった。また、その他の副次評価項目は、安全性及び忍容性、生活の質（QOL）、並びに薬物動態であった。

ARRAY-818-302 試験の無作為化第III相パートの主要目的は、主要解析のデータカットオフ（2019 年 2 月 11 日）時点で達成されており、3 剤併用療法は対照群と比較して OS 及び BICR 判定による ORR を統計学的に有意に改善した｛それぞれ、OS の中央値は 9.0 カ月（95% CI : 8.0, 11.4）vs 5.4 カ月（95% CI : 4.8, 6.6）［ハザード比 0.52（95% CI : 0.39, 0.70）、$p < 0.001$］; ORR は 26%（95% CI : 18, 35）vs 2%（95% CI : 0, 7）、$p < 0.001$］｝。BICR 判定による PFS の中央値は、3 剤併用群が 4.3 カ月（95% CI : 4.1, 5.2）、対照群が 1.5 カ月（95% CI : 1.5, 1.7）であった。また、2 剤併用群と対照群の比較では、対照群と比較して 2 剤併用群で死亡リス

クが 40%低下すると推定された［OS のハザード比 0.60（95% CI：0.45, 0.79）］。OS の中央値は、2 剤併用群が 8.4 カ月（95% CI：7.5, 11.0）、対照群が 5.4 カ月（95% CI：4.8, 6.6）であった。BICR 判定による ORR は、2 剤併用群が 20%（95% CI：13, 29）、対照群が 2%（95% CI：<1, 7）であった。BICR 判定による PFS の中央値は、2 剤併用群が 4.2 カ月（95% CI：3.7, 5.4）、対照群が 1.5 カ月（95% CI：1.5, 1.7）であった [19]。

3 剤併用群及び 2 剤併用群で認められた安全性プロファイルは、それぞれのレジメンの過去の報告、並びに BRAF 阻害剤、MEK 阻害剤及び EGFR 阻害剤の既知の安全性情報と概ね一致していた。

ARRAY-818-302 試験の結果に基づいて、エンコラフェニブは 2020 年 11 月に日本において、エンコラフェニブ及びセツキシマブの 2 剤併用療法、並びにエンコラフェニブ、ビニメチニブ及びセツキシマブの 3 剤併用療法により「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」を効能又は効果として承認された。本効能又は効果におけるエンコラフェニブの承認用量は 300 mg 1 日 1 回である。

2.7.3.1.4　03 試験の概要

03 試験は、本一変申請の裏付けとなる主要試験である。03 試験の試験計画の詳細については、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 及び総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-7702-03 試験、Phase 3 PFS PCD）Appendix 16.1.1］に記載しており、以下に要約を示す。

2.7.3.1.4.1　試験デザイン

03 試験は、*BRAF* V600E 変異を有する mCRC 患者を対象に、標準治療を対照として、EC 療法と化学療法（mFOLFOX6 又は FOLFIRI）の併用療法の一次治療として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試験である。03 試験は、SLI パート、P3 パート及びコホート 3 より構成される。国内外において、EC 療法は既治療の *BRAF* V600E 変異を有する mCRC に対して承認されているが、03 試験の開始までに *BRAF* V600E 変異を有する mCRC の一次治療を対象として化学療法（FOLFIRI 又は mFOLFOX6）に EC 療法を併用した経験がなかったことから、P3 パートの実施に先立ち、SLI パートにて未治療又は 1 レジメンの全身療法による治療歴がある *BRAF* V600E 変異を有する mCRC 患者を対象として、EC＋FOLFIRI コホート（コホート 1）及び EC＋mFOLFOX6 コホート（コホート 2）の 2 つのコホートにおいて、EC 療法と化学療法（FOLFIRI 又は mFOLFOX6）を併用したときの安全性及び忍容性、有効性、並びに薬物動態を評価した。P3 パートは、未治療の *BRAF* V600E 変異を有する mCRC 患者を対象とし、EC 療法を実施する EC 群（A 群）、EC 療法と化学療法（FOLFIRI 又は mFOLFOX6）

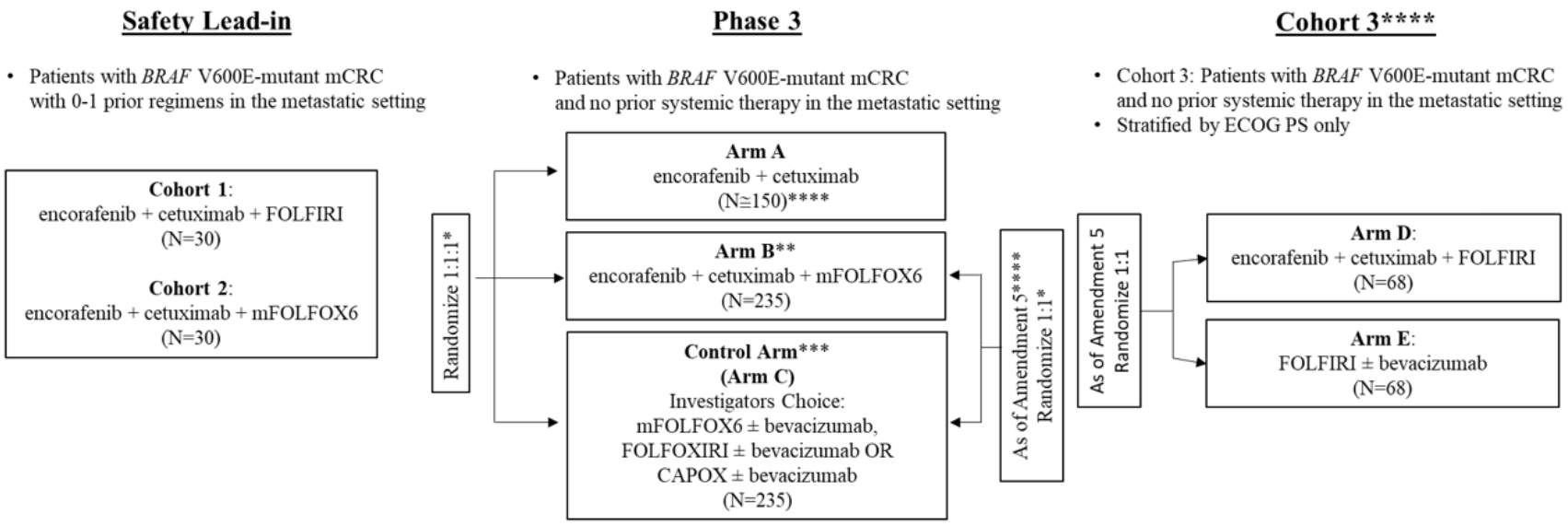
の併用療法を実施する EC＋化学療法群（B 群）、医師が選択した標準治療を実施する対照群（C 群）の 3 群で構成される。EC＋化学療法群で併用する化学療法は SLI パートの結果に基づき決定することとした。SLI パートでは、FOLFIRI 又は mFOLFOX6 のいずれとの併用においても忍容性及び安全性の問題は認められず、予備的な検討ではあるが両レジメンの有効性は同程度であった（2.7.3.8、［2.7.6.1.5.2］及び［2.7.6.1.3.2］参照）。しかしながら、mCRC の一次治療では FOLFIRI よりも mFOLFOX6 が汎用されていることを踏まえ、EC＋化学療法群で併用する化学療法には mFOLFOX6 を選択した（EC＋mFOLFOX6 群）。一方で、SLI パートの長期観察データにおいて、EC 療法と FOLFIRI の併用療法（以下、EC＋FOLFIRI 併用療法）の一次治療における有効性も良好であったことから、コホート 3 を設定し、未治療の *BRAF* V600E 変異を有する mCRC 患者を対象に、FOLFIRI±ベバシズマブを対照として、EC＋FOLFIRI 併用療法の有効性及び安全性を検討することとした。本一変申請時点で 03 試験の SLI パート、P3 パート及びコホート 3 への被験者の登録は完了している[redacted]コホート 3 のデータは本一変申請に含めない。

P3 パートの主要目的は、未治療の *BRAF* V600E 変異を有する mCRC 患者を対象に、BICR 判定による PFS 及び BICR 判定による ORR を主要評価項目として、一次治療としての有効性を EC＋mFOLFOX6 併用療法と標準治療（対照群）とで比較することである。P3 パートでは、Eastern Cooperative Oncology Group（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）を割付因子として、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。EC 群では、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た。EC＋mFOLFOX6 群では、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 を静脈内投与した。対照群では、治験責任医師が mFOLFOX6±ベバシズマブ、FOLFOXIRI±ベバシズマブ又は CAPOX±ベバシズマブのいずれかのレジメンを選択し、投与した（使用するレジメン及びベバシズマブの併用有無については、治験責任医師が無作為割付前に決定することとした）。なお、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 群又は対照群の 2 群に 1：1 の比で無作為に割り付けることとした。

P3 パートの治験薬の投与は、BICR 判定による疾患進行、許容できない毒性の発現、同意撤回、追跡不能又は死亡まで継続することとした。治験薬投与中止後は、同意撤回、追跡不能、死亡又は OS の最終解析まで、生存状況の追跡調査を継続することとした。

試験の概略を図 2.7.3.1-1 に示す。試験デザイン及び選択・除外基準の詳細については、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］の Section 4.1、Section 5.1 及び Section 5.2 に記載した。

図 2.7.3.1-1　　試験の概略



* Stratified by: ECOG PS (0 vs 1) and Region (US/Canada vs Europe vs Rest of World).
** mFOLFOX6 will be used in Arm B based on results of the SLI portion of the study.
*** Since mFOLFOX6 is used in Arm B, the Control Arm will consist of investigator's choice of mFOLFOX6 ± bevacizumab, FOLFOXIRI ± bevacizumab or CAPOX ± bevacizumab.
**** Upon Protocol Amendment 5 approval by site EC/IRB: randomization to Arm A is discontinued; Cohort 3 to begin after Phase 3 enrollment is complete.

Abbreviations: BRAF = B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase; CAPOX= capecitabine/oxaliplatin; EC = ethics committee; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; FOLFIRI = 5-fluorouracil/leucovorin (levo-leucovorin)/irinotecan; FOLFOXIRI = 5-fluorouracil/leucovorin (levo-leucovorin)/oxaliplatin/irinotecan; IRB = Institutional Review Board; mCRC = metastatic colorectal cancer; mFOLFOX6 = modified FOLFOX [5-fluorouracil/leucovorin (levo-leucovorin)/oxaliplatin]; PS = Performance Status; SLI = Safety Lead-in.

出典［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-7702-03 試験、Phase 3 PFS PCD）Figure 1］

1)　統計手法

解析計画、解析対象集団、比較、統計学的検定及び被験者数の設定については、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］に記載した。

2)　有効性の解析

03 試験の P3 パートの解析対象集団について表 2.7.3.1-1 に、有効性の目的及び評価項目について表 2.7.3.1-2 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、DOR 及び 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。

表 2.7.3.1-1　　P3 パートの解析対象集団（03 試験）

解析対象集団	定義
Full Analysis Set	P3 パートにおいて無作為に割り付けられた全ての被験者とした。解析は、割付に従って実施した。
Full Analysis Set, ORR Subset（本文中では ORR Subset と表記）	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

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、ORR：奏効率、P3 パート：無作為化第III相パート

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 2.7.3.1-2　　P3 パートの有効性の目的及び評価項目（03 試験）

目的	評価項目	臨床的有効性に記載した結果
主要目的・主要評価項目		
• BICR 判定による PFS 及び ORR を指標として、EC＋mFOLFOX6 群における有効性を対照群と比較する。	• BICR 判定による PFS（PFS は、無作為に割り付けられた日から、RECIST ver. 1.1 に基づき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と定義） • BICR 判定による ORR（ORR は、RECIST ver. 1.1 に基づき、BOR が CR 又は PR と判定された被験者の割合と定義）	• データカットオフ時点（2025 年 1 月 6 日）の PFS の解析 • データカットオフ時点（2023 年 12 月 22 日及び 2025 年 1 月 6 日）の ORR の解析
重要な副次目的・重要な副次評価項目		
• OS を指標として、EC＋mFOLFOX6 群における有効性を対照群と比較する。	• OS（OS は、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と定義）	• データカットオフ時点（2025 年 1 月 6 日）の解析
副次目的・副次評価項目（記述統計量の算出のみ）		
• ORR、DOR、PFS、PFS2 及び TTR を指標として、EC＋mFOLFOX6 群における有効性を対照群と比較して評価する。 • ORR、DOR、PFS、PFS2、TTR 及び OS を指標として、EC 群における有効性を対照群と比較して評価する。 • OS、PFS、PFS2、ORR、DOR 及び TTR を指標として、EC 群と EC＋mFOLFOX6 群における有効性を比較して評価する。	• 実施医療機関の医師判定による ORR • BICR 判定による ORR（EC 群 vs 対照群、EC 群 vs EC＋mFOLFOX6 群） • BICR 判定及び実施医療機関の医師判定による DOR［DOR は、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と定義］ • BICR 判定による PFS（EC 群 vs 対照群、EC 群 vs EC＋mFOLFOX6 群） • OS（EC 群 vs 対照群、EC 群 vs EC＋mFOLFOX6 群） • 実施医療機関の医師判定による PFS	• ORR、DOR 及び TTR のデータカットオフ時点（2023 年 12 月 22 日）の解析 • EC 群のデータは本臨床的有効性に記載していない。 • PFS 及び PFS2 のデータカットオフ時点（2025 年 1 月 6 日）の解析

表 2.7.3.1-2　　P3 パートの有効性の目的及び評価項目（03 試験）（続き）

目的	評価項目	臨床的有効性に記載した結果
	• BICR 判定及び実施医療機関の医師判定による TTR［TTR は、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と定義］ • PFS2［PFS2 は、無作為に割り付けられた日から、最初の PD 判定後に実施された新たな抗腫瘍療法を中止した日、新たな抗腫瘍療法開始後に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いずれか早い日までの期間と定義。実施医療機関の医師判定による。］	

BICR：盲検下独立中央評価委員、BOR：最良総合効果、CR：完全奏効、DOR：奏効期間、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、ORR：奏効率、OS：全生存期間、P3 パート：無作為化第III相パート、PD：進行、PFS：無増悪生存期間、PFS2：二次治療下における無増悪生存期間、PR：部分奏効、RECIST：固形がんの治療効果判定のためのガイドライン、TTR：奏効に至るまでの期間

2.7.3.1.4.2　　COVID-19 による有効性の評価項目への影響の要約

03 試験の有効性の解析において、coronavirus disease 2019（COVID-19）パンデミックに伴う変更によって、有効性の評価に重大な影響はなかった［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-7702-03 試験、Phase 3 ORR PCD）Section 3.8］。

2.7.3.2　　個々の試験結果の要約

本臨床的有効性には、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 2 回のデータカットオフ［2023 年 12 月 22 日（ORR 主解析データ）及び 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）を比較した結果を中心に記載する。また、試験途中で被験者の登録を中止した EC 群の有効性の成績については、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。EC 群の被験者の内訳及び被験者背景を参考として表に提示したが、本文中には記述していない。EC＋

mFOLFOX6 コホートを含む SLI パートの有効性の成績については 2.7.3.8　付録に提示したほか、詳細は［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-7702-03 試験、Phase 3 ORR PCD）Section 5.1.2］及び［2.7.6.1.3.2］に記載した。

2.7.3.2.1　　試験対象集団

2.7.3.2.1.1　　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。

以下、EC＋mFOLFOX6 群及び対照群の結果について記述する。

03 試験の P3 パートにおける被験者の内訳（ORR 主解析データ）を表 2.7.3.2-1 に、被験者の内訳（PFS 主解析データ）を表 2.7.3.2-2 に示す。

【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 58.1%（137/236 例）、対照群で 33.7%（82/243 例）であった。

- 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。
- 治療期を中止した全ての被験者が治療期中止後に追跡調査期に移行した。無作為に割り付けられた被験者（Full Analysis Set）のうち、追跡調査期を中止した被験者の割合は、EC＋mFOLFOX6 群で 18.2%（43/236 例）、対照群で 39.1%（95/243 例）であり、追跡調査期の中止理由は、両群ともに死亡が最も多かった［EC＋mFOLFOX6 群 16.1%（38/236 例）、対照群 29.6%（72/243 例）］。

【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 28.4%（67/236 例）、対照群で 6.6%（16/243 例）であった。

- 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。
- 治療期を中止した全ての被験者が治療期中止後に追跡調査期に移行した。無作為に割り付けられた被験者（Full Analysis Set）のうち、追跡調査期を中止した被験者の割合は、EC＋mFOLFOX6 群で 44.1%（104/236 例）、対照群で 67.5%（164/243 例）であり、追跡調査期の中止理由は、両群ともに死亡が最も多かった［EC＋mFOLFOX6 群 39.8%（94/236 例）、対照群 58.8%（143/243 例）］。

表 2.7.3.2-1　　被験者の内訳（03 試験、P3 パート）（ORR 主解析データ）

解析対象集団：Phase 3 Full Analysis Set

	EC (N=158)	EC+mFOLFOX6 (N=236)	Control (N=243)
Number (%) of Participants	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Disposition phase: treatment			
Participants Entered:	158 (100.0)	236 (100.0)	243 (100.0)
Discontinued	125 (79.1)	99 (41.9)	161 (66.3)
Reason for discontinuation			
Adverse event	9 (5.7)	11 (4.7)	22 (9.1)
Death	2 (1.3)	8 (3.4)	10 (4.1)
Progressive disease	97 (61.4)	49 (20.8)	77 (31.7)
Withdrawal by subject	8 (5.1)	13 (5.5)	28 (11.5)
Global deterioration of health status	5 (3.2)	8 (3.4)	4 (1.6)
Other	4 (2.5)	10 (4.2)	20 (8.2)
Ongoing	33 (20.9)	137 (58.1)	82 (33.7)
Disposition phase: long-term follow-up			
Participants Entered:	125 (79.1)	99 (41.9)	161 (66.3)
Discontinued	58 (36.7)	43 (18.2)	95 (39.1)
Reason for discontinuation			
Death	46 (29.1)	38 (16.1)	72 (29.6)
Lost to follow-Up	2 (1.3)	1 (0.4)	1 (0.4)
Withdrawal by subject	10 (6.3)	4 (1.7)	22 (9.1)
Ongoing	67 (42.4)	56 (23.7)	66 (27.2)

Abbreviations: EC = encorafenib + cetuximab; mFOLFOX6 = modified FOLFOX [5-fluorouracil/leucovorin (levo-leucovorin)/oxaliplatin]; ORR = objective response rate; P3 = Phase 3.
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-7702-03 試験、Phase 3 ORR PCD）Table 14.1.1.5.1］

表 2.7.3.2-2　　被験者の内訳（03 試験、P3 パート）（PFS 主解析データ）

解析対象集団：Phase 3 Full Analysis Set

	EC (N=158)	EC+mFOLFOX6 (N=236)	Control (N=243)
Number (%) of Participants	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Disposition phase: treatment			
Participants Entered:	158 (100.0)	236 (100.0)	243 (100.0)
Discontinued	146 (92.4)	169 (71.6)	227 (93.4)
Reason for discontinuation			
Adverse event	10 (6.3)	17 (7.2)	26 (10.7)
Death	3 (1.9)	9 (3.8)	10 (4.1)
Progressive disease	112 (70.9)	101 (42.8)	118 (48.6)
Withdrawal by subject	9 (5.7)	17 (7.2)	37 (15.2)
Global deterioration of health status	8 (5.1)	10 (4.2)	9 (3.7)
Other	4 (2.5)	15 (6.4)	27 (11.1)
Ongoing	12 (7.6)	67 (28.4)	16 (6.6)
Disposition phase: long-term follow-up			
Participants Entered:	146 (92.4)	169 (71.6)	227 (93.4)
Discontinued	105 (66.5)	104 (44.1)	164 (67.5)
Reason for discontinuation			
Death	91 (57.6)	94 (39.8)	143 (58.8)
Lost to follow-Up	2 (1.3)	2 (0.8)	2 (0.8)
Withdrawal by subject	12 (7.6)	8 (3.4)	19 (7.8)
Ongoing	41 (25.9)	65 (27.5)	63 (25.9)

Abbreviations: EC = encorafenib + cetuximab; mFOLFOX6 = modified FOLFOX [5-fluorouracil/leucovorin (levo-leucovorin)/oxaliplatin]; P3 = Phase 3; PFS = progression-free survival.
出典［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-7702-03 試験、Phase 3 PFS PCD）Table 14.1.1.5.1］

2.7.3.2.1.2　　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

03 試験の P3 パートの Full Analysis Set における人口統計学的特性（ORR 主解析データ、PFS 主解析データ）を表 2.7.3.2-3 に、ベースライン時の特性及び疾患特性（PFS 主解析データ）を表 2.7.3.2-4 に示す。なお、PFS 主解析データにおいて、人口統計学的特性は ORR 主解析データからの変更はないが、ベースライン時の特性及び疾患特性は、追加データの入力及びデータクリーニングのため、ORR 主解析データから変更されたカテゴリーがある。いずれもカテゴリーごとに 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ことから、本項では PFS 主解析データにおけるベースライン時の特性及び疾患特性を示した。ORR 主解析データのベースライン時の特性及び疾患特性は［2.7.6.1］に示した。

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、EC＋mFOLFOX6 群と対照群で概ね同様であった。

- 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。
- 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 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。

表 2.7.3.2-3　　人口統計学的特性（03 試験、P3 パート）（ORR 主解析データ、PFS 主解析データ）

解析対象集団：Phase 3 Full Analysis Set

	EC (N=158)	EC+mFOLFOX6 (N=236)	Control (N=243)	Total (N=637)
Age (Years), n (%)				
< 18	0	0	0	0
18 - < 65	105 (66.5)	150 (63.6)	139 (57.2)	394 (61.9)
>= 65	53 (33.5)	86 (36.4)	104 (42.8)	243 (38.1)
>=75	14 (8.9)	16 (6.8)	24 (9.9)	54 (8.5)
Median (range)	59.00 (26, 84)	60.00 (24, 81)	62.00 (28, 84)	61.00 (24, 84)
Mean(SD)	57.79 (13.21)	57.95 (12.71)	59.38 (12.89)	58.46 (12.90)
Gender, n (%)				
Male	79 (50.0)	123 (52.1)	119 (49.0)	321 (50.4)
Female	79 (50.0)	113 (47.9)	124 (51.0)	316 (49.6)
Race, n (%)				
Black or African American	1 (0.6)	0	1 (0.4)	2 (0.3)
American Indian or Alaska Native	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
Asian	64 (40.5)	88 (37.3)	91 (37.4)	243 (38.1)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0	0
White	88 (55.7)	141 (59.7)	144 (59.3)	373 (58.6)
Other	0	0	0	0
Not reported	4 (2.5)	7 (3.0)	5 (2.1)	16 (2.5)
Multiracial	0	0	2 (0.8)	2 (0.3)
Ethnicity, n (%)				
Hispanic or Latino	16 (10.1)	28 (11.9)	30 (12.3)	74 (11.6)
Not Hispanic or Latino	131 (82.9)	187 (79.2)	201 (82.7)	519 (81.5)
Not reported	11 (7.0)	21 (8.9)	12 (4.9)	44 (6.9)

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

表 2.7.3.2-3　　人口統計学的特性（03 試験、P3 パート）（ORR 主解析データ、PFS 主解析データ）（続き）

解析対象集団：Phase 3 Full Analysis Set

	EC (N=158)	EC+mFOLFOX6 (N=236)	Control (N=243)	Total (N=637)
Racial Designation, n (%)				
Japanese	19 (12.0)	25 (10.6)	26 (10.7)	70 (11.0)
Korean	5 (3.2)	12 (5.1)	10 (4.1)	27 (4.2)
Chinese	38 (24.1)	48 (20.3)	52 (21.4)	138 (21.7)
Other	88 (55.7)	134 (56.8)	140 (57.6)	362 (56.8)
Missing	8 (5.1)	17 (7.2)	15 (6.2)	40 (6.3)

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

Abbreviations: CRF = case report form; EC = encorafenib + cetuximab; mFOLFOX6 = modified FOLFOX [5-fluorouracil/leucovorin (levo-leucovorin)/oxaliplatin]; ORR = objective response rate; P3 = Phase 3; PFS = progression-free survival; SD = standard deviation.

出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-7702-03 試験、Phase 3 ORR PCD）Table 14.1.2.1.1、総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-7702-03 試験、Phase 3 PFS PCD）Table 14.1.2.1.1］

表 2.7.3.2-4　　ベースライン時の特性及び疾患特性（03 試験、P3 パート）（PFS 主評価データ）

解析対象集団：Phase 3 Full Analysis Set

	EC (N=158)	EC+mFOLFOX6 (N=236)	Control (N=243)
Category	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Body Site, n (%)			
Colon, Ascending	46 (29.1)	78 (33.1)	72 (29.6)
Colon, Descending	15 (9.5)	18 (7.6)	16 (6.6)
Colon, Rectosigmoid	11 (7.0)	17 (7.2)	16 (6.6)
Colon, Sigmoid	25 (15.8)	30 (12.7)	32 (13.2)
Colon, Transverse	26 (16.5)	39 (16.5)	35 (14.4)
Colon, Hepatic Flexure	6 (3.8)	9 (3.8)	14 (5.8)
Colon, Splenic Flexure	1 (0.6)	1 (0.4)	7 (2.9)
Rectum	17 (10.8)	24 (10.2)	27 (11.1)
Cecum	11 (7.0)	20 (8.5)	24 (9.9)
Side of Tumor, n (%)			
Left	69 (43.7)	90 (38.1)	98 (40.3)
Right	89 (56.3)	146 (61.9)	145 (59.7)
Stage at Initial Diagnosis, n (%)			
Stage I	4 (2.5)	3 (1.3)	2 (0.8)
Stage II	7 (4.4)	13 (5.5)	10 (4.1)
Stage III	24 (15.2)	38 (16.1)	45 (18.5)
Stage IV	123 (77.8)	182 (77.1)	186 (76.5)
Primary Tumor Resection, n (%)			
Completely Resected	81 (51.3)	116 (49.2)	110 (45.3)

Number of organs and presence of liver metastases are based on BICR data for Phase 3.
Local testing can be performed by tumor or blood-based assays.
Local 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.

表 2.7.3.2-4　　ベースライン時の特性及び疾患特性（03 試験、P3 パート）（PFS 主評価データ）（続き 1）

解析対象集団：Phase 3 Full Analysis Set

	EC (N=158)	EC+mFOLFOX6 (N=236)	Control (N=243)
Category	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Partially Resected	9 (5.7)	14 (5.9)	11 (4.5)
No Resection	68 (43.0)	106 (44.9)	122 (50.2)
Number of Organs Involved, n (%)			
<= 2	86 (54.4)	119 (50.4)	127 (52.3)
>= 3	72 (45.6)	117 (49.6)	116 (47.7)
Presence of Liver Metastases, n (%)			
Yes	94 (59.5)	147 (62.3)	160 (65.8)
No	64 (40.5)	89 (37.7)	83 (34.2)
Time Since Initial Diagnosis (months)			
Median (Range)	1.87 (0, 163)	1.94 (0, 112)	1.84 (0, 124)
Mean(SD)	7.91 (19.79)	6.81 (13.18)	7.26 (15.51)
Time Since Recurrence/Metastatic (months)			
Median (Range)	1.48 (0, 25)	1.54 (0, 40)	1.51 (0, 34)
Mean(SD)	2.14 (3.23)	2.26 (3.70)	2.03 (2.97)
ECOG PS at Baseline, n (%)			
0	79 (50.0)	128 (54.2)	131 (53.9)
1	74 (46.8)	104 (44.1)	98 (40.3)
Missing	5 (3.2)	4 (1.7)	14 (5.8)

Number of organs and presence of liver metastases are based on BICR data for Phase 3.
Local testing can be performed by tumor or blood-based assays.
Local 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.

表 2.7.3.2-4　　ベースライン時の特性及び疾患特性（03 試験、P3 パート）（PFS 主評価データ）（続き 2）

解析対象集団：Phase 3 Full Analysis Set

	EC (N=158)	EC+mFOLFOX6 (N=236)	Control (N=243)
Category	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
BRAF V600E Status, Tumor Tissue (Central), n (%)			
Detected	150 (94.9)	226 (95.8)	224 (92.2)
Indeterminate	1 (0.6)	0	1 (0.4)
Not Detected	0	4 (1.7)	2 (0.8)
Not Available	7 (4.4)	6 (2.5)	16 (6.6)
BRAF V600E Status (Local), n (%)			
Detected	144 (91.1)	222 (94.1)	219 (90.1)
Not Detected	1 (0.6)	0	0
Not Available	13 (8.2)	14 (5.9)	24 (9.9)
KRAS Mutation Status (Local), n (%)			
Not Detected	152 (96.2)	231 (97.9)	229 (94.2)
Not Available	6 (3.8)	5 (2.1)	14 (5.8)
NRAS Mutation Status (Local), n (%)			
Not Detected	152 (96.2)	230 (97.5)	229 (94.2)
Not Available	6 (3.8)	6 (2.5)	14 (5.8)
MSI/MMR Status (Local), n (%)			
MSI-H/dMMR	0	1 (0.4)	0
MSS/pMMR	152 (96.2)	229 (97.0)	227 (93.4)
Not Available	6 (3.8)	6 (2.5)	16 (6.6)

Number of organs and presence of liver metastases are based on BICR data for Phase 3.
Local testing can be performed by tumor or blood-based assays.
Local 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.

表 2.7.3.2-4　　ベースライン時の特性及び疾患特性（03 試験、P3 パート）（PFS 主評価データ）（続き 3）

解析対象集団：Phase 3 Full Analysis Set

	EC (N=158)	EC+mFOLFOX6 (N=236)	Control (N=243)
Category	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
CEA at Baseline (ug/L), n (%)			
<= 5 ug/L	50 (31.6)	64 (27.1)	63 (25.9)
> 5 ug/L	102 (64.6)	167 (70.8)	163 (67.1)
Missing	6 (3.8)	5 (2.1)	17 (7.0)
Median (Range)	12.80 (1, 3837)	13.60 (1, 6236)	17.35 (1, 11132)
Mean(SD)	160.0 (494.9)	149.9 (547.7)	226.0 (912.5)
CRP at Baseline (mg/L), n (%)			
<= 10 mg/L	91 (57.6)	125 (53.0)	118 (48.6)
> 10 mg/L	61 (38.6)	105 (44.5)	108 (44.4)
Missing	6 (3.8)	6 (2.5)	17 (7.0)
Median (Range)	6.75 (0, 289)	8.20 (0, 209)	8.50 (0, 284)
Mean(SD)	26.80 (43.35)	23.72 (36.09)	29.49 (44.05)

Number of organs and presence of liver metastases are based on BICR data for Phase 3.
Local testing can be performed by tumor or blood-based assays.
Local 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: 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; Ph3 (P3) = Phase 3; PFS = progression-free survival; pMMR = proficient mismatch repair; PS = Performance Status; SD = standard deviation.

出典［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-7702-03 試験、Phase 3 PFS PCD）Table 14.1.2.2.1］

2.7.3.2.1.3　　治療歴

03 試験の P3 パートの Full Analysis Set において、mCRC に対して以下の各治療歴を有する被験者の割合は、EC＋mFOLFOX6 群と対照群で同程度であった［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-7702-03 試験、Phase 3 ORR PCD）Table 14.1.4.1］。

- 術後補助療法／術前補助療法による治療歴を有する被験者の割合は、EC＋mFOLFOX6 群で 14.8%（35/236 例）、対照群で 13.2%（32/243 例）であった。
- 放射線療法による治療歴を有する被験者の割合は、EC＋mFOLFOX6 群で 3.8%（9/236 例）、対照群で 2.1%（5/243 例）であった。
- 手術（生検を除く）による治療歴を有する被験者の割合は、EC＋mFOLFOX6 群で 57.6%（136/236 例）、対照群で 54.3%（132/243 例）であった。

2.7.3.2.1.4　　治験薬の投与期間及び用量調節

03 試験の P3 パートでは、治験薬の投与状況の解析対象集団は Safety Set とし、治験薬が 1 回以上投与された全ての被験者を含めた。

Safety Set について、ORR 主解析データでは EC＋mFOLFOX6 群で 231 例、対照群で 228 例であったが、PFS 主解析データでは ORR 主解析データでの治験薬投与情報の誤入力を修正し、EC＋mFOLFOX6 群で 232 例、対照群で 229 例であった［2.7.4.1.2.1］。

対照群で治験薬が投与された被験者（ORR 主解析データ：228 例、PFS 主解析データ：229 例）のレジメンの内訳は、CAPOX が 6 例、CAPOX＋ベバシズマブが 41 例、FOLFOXIRI が 8 例、FOLFOXIRI＋ベバシズマブが 59 例（内、1 例は ORR 主解析データにおいて EC＋mFOLFOX6 群として取り扱われた）、mFOLFOX6 が ORR 主解析データで 19 例及び PFS 主解析データで 18 例、mFOLFOX6＋ベバシズマブが ORR 主解析データで 96 例及び PFS 主解析データで 97 例であった［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-7702-03 試験、Phase 3 ORR PCD）Table 14.1.1.1.4、総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-7702-03 試験、Phase 3 PFS PCD）Table 14.1.1.1.4.1］。

【ORR 主解析データ】

- Safety Set の EC＋mFOLFOX6 群 231 例及び対照群 228 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 28.14 週間（1.29～107.43 週間）、対照群で 20.36 週間（1.14～98.29 週間）であった［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-7702-03 試験、Phase 3 ORR PCD）Table 14.4.1.1.1］。
  - 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 13.0%（30/231 例）、対照群で 3.5%（8/228 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［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-7702-03 試験、Phase 3 ORR PCD）Table 14.4.1.2.1］。
    - 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 229 例）が 91.7%（3.0%～100.7%）、セツキシマブ（230 例）が 94.2%（38.4%～199.4%）、フルオロウラシル（231 例）が 82.7%（46.6%～102.8%）、ロイコボリン（レボロイコボリン）（231 例）が 94.1%（47.0%～199.4%）、オキサリプラチン（231 例）が 84.2%（41.6%～201.9%）であった。

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、2 群間で休薬及び減量について比較を行うことは困難である。

- 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 27.1%（62/229 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 8.7%（20/230 例）であった［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-7702-03 試験、Phase 3 ORR PCD）Table 14.4.1.3.1］。
    - 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 23.1%（53/229 例）、5.7%（13/230 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 64.6%（148/229 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 68.7%（158/230 例）であった［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-7702-03 試験、Phase 3 ORR PCD）Table 14.4.1.3.1］。

【PFS 主解析データ】

- Safety Set の 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 49.8 週間（1.3～161.9 週間）、対照群で 25.9 週間（2.0～150.0 週間）であった［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-7702-03 試験、Phase 3 PFS PCD）Table 14.4.1.1.1］。
    - 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［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-7702-03 試験、Phase 3 PFS PCD）Table 14.4.1.2.1］。
    - 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%）、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 82.6%（30.5%～201.9%）であった。

上記の ORR 主解析データと同様の理由により、PFS 主解析データにおいても 2 群間で休薬及び減量について比較を行うことは困難である。

- 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［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-7702-03 試験、Phase 3 PFS PCD）Table 14.4.1.3.1］。
  - 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［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-7702-03 試験、Phase 3 PFS PCD）Table 14.4.1.3.1］。

2.7.3.2.2　有効性の成績の要約

2.7.3.2.2.1　解析対象集団

03 試験の P3 パートの解析対象集団について、［ORR 主解析データ：総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-7702-03 試験、Phase 3 ORR PCD）Table 14.1.1.1.1、PFS 主解析データ：総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-7702-03 試験、Phase 3 PFS PCD）Table 14.1.1.1.1］に要約した。

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、DOR 及び 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、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 4 例、対照群では 14 例で治験薬の投与が行われなかった（2.7.3.2.1.1 参照）。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［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-7702-03 試験、Phase 3 ORR PCD）Table 16.2.1.1.1］。

2.7.3.2.2.2　有効性の主要評価項目

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 BOR 及び ORR の主解析の要約を表 2.7.3.2-5 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% 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 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。

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。［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-7702-03 試験、Phase 3 ORR PCD）Table 14.2.1.3.2.1］

【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 2.7.3.2-6 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 2.7.3.2-5　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 2.7.3.2-6　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; PFS = progression-free survival; PD = progressive disease; 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）　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 2.7.3.2-7 に、PFS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.2-1 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［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-7702-03 試験、Phase 3 PFS PCD）Figure 14.2.1.1.3.1］。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［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-7702-03 試験、Phase 3 PFS PCD）Table 14.2.1.1.1.2］
- 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［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-7702-03 試験、Phase 3 PFS PCD）Table 14.2.1.1.2.1］
- 制限付き平均生存時間解析［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-7702-03 試験、Phase 3 PFS PCD）Table 14.2.1.1.4.1］
- 多変量 Cox 回帰分析［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-7702-03 試験、Phase 3 PFS PCD）Table 14.2.1.1.5.1］

表 2.7.3.2-7　　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 2.7.3.2-7　　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	

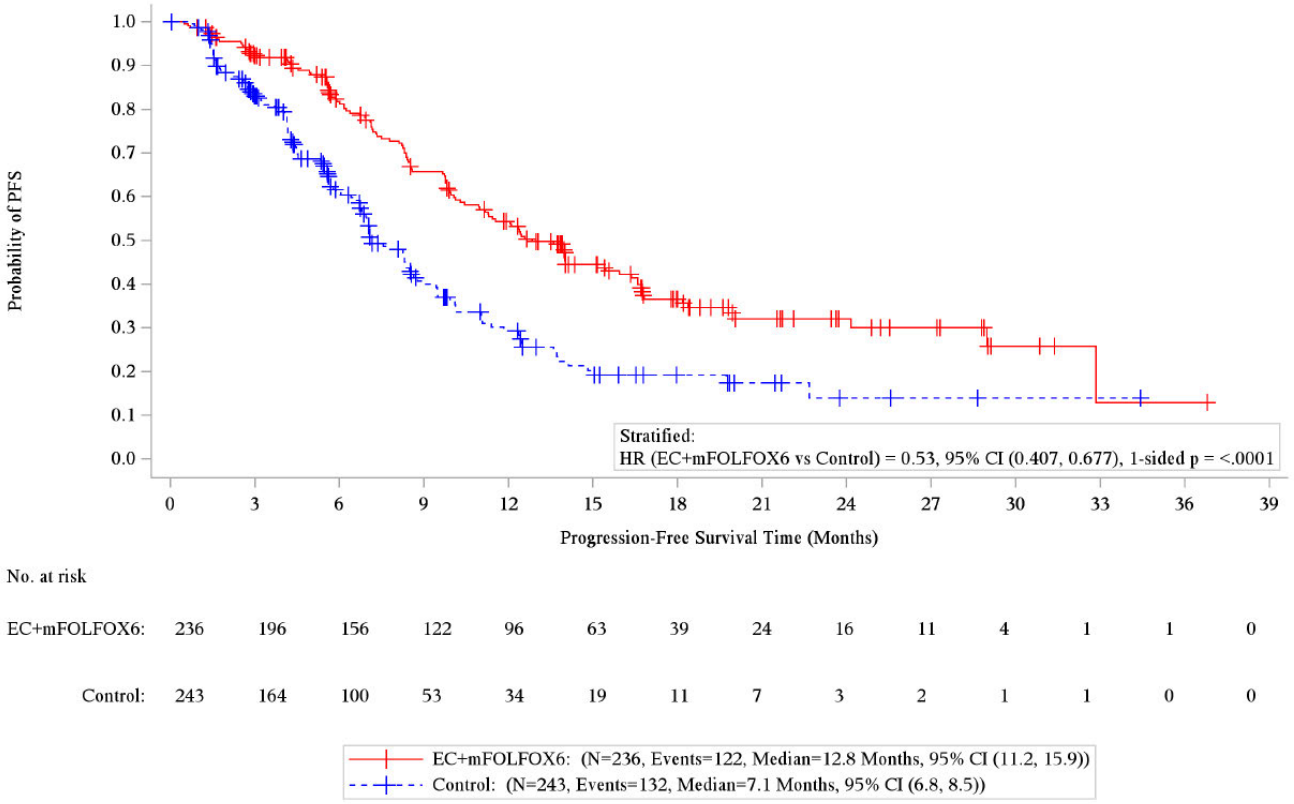
a. CIs are derived using the log-log transformation with back transformation to untransformed scale.
b. Based on the Brookmeyer and Crowley method.
c. Stratified by ECOG PS by Randomization and Geographic Region by Randomization
d. Hazard ratio based on Cox proportional hazards model; under proportional 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.

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 2.7.3.2-1　　BICR 判定による 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: 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]; 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］

2.7.3.2.2.3　有効性の副次評価項目

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 2.7.3.2-8 に、OS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.2-2 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［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-7702-03 試験、Phase 3 PFS PCD）Figure 14.2.1.2.3.1］。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 2.7.3.2-8　　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 2.7.3.2-8　　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	

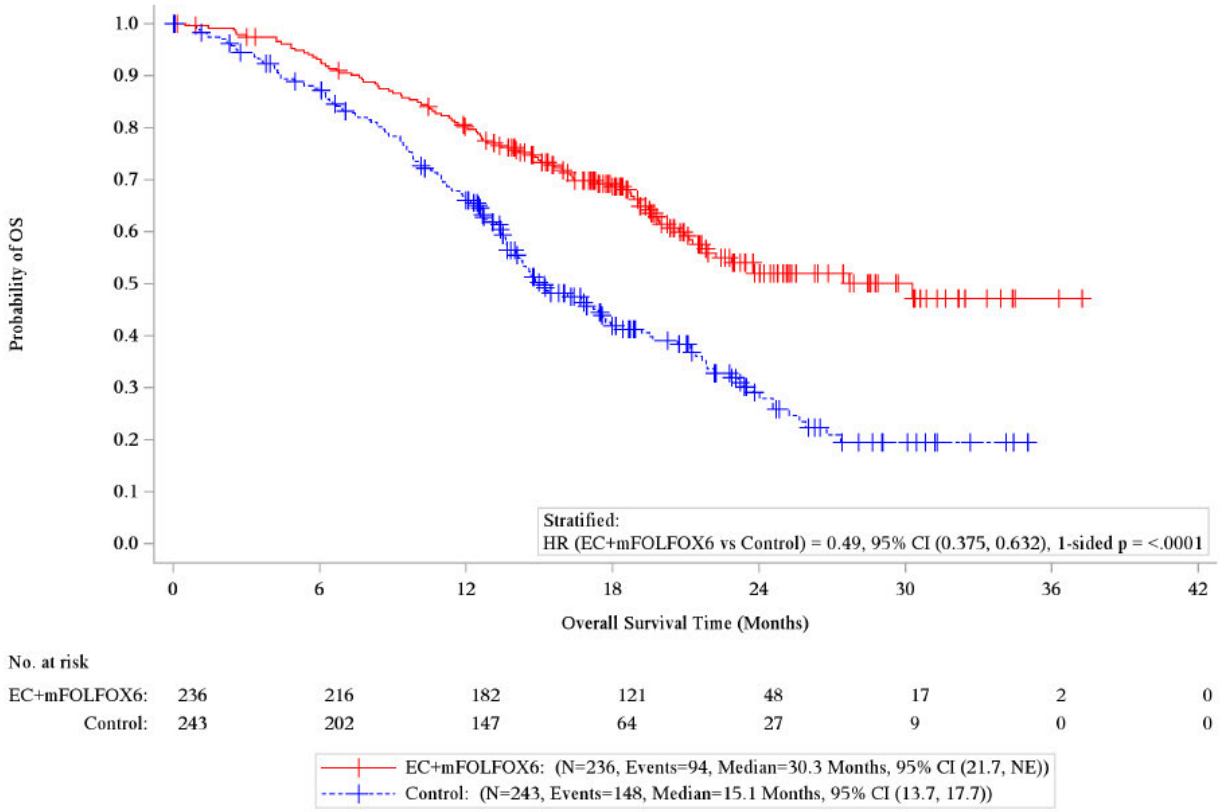
a. Includes participants deemed to be lost to follow-up by the Investigator
b. CIs are derived using the log-log transformation with back transformation to untransformed scale.
c. Based on the Brookmeyer and Crowley method.
d. Stratified by ECOG PS by Randomization and Geographic Region by Randomization
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; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; RCI = repeated confidence interval.

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 2.7.3.2-2　　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）　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 パートにおける実施医療機関の医師判定による BOR 及び ORR の要約（ORR 主解析データ）を表 2.7.3.2-9 に示す。本項では ORR 主解析データの結果を示すこととし、BOR 及び ORR の解析対象集団は ORR Subset とした。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。

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調整オッズ比は 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（2.7.3.2.2.2 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。

- 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［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-7702-03 試験、Phase 3 ORR PCD）Table 14.2.1.3.5.1］。

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。

表 2.7.3.2-9　実施医療機関の医師判定による BOR 及び ORR 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	12 (10.9)	3 (2.7)
Partial response	59 (53.6)	41 (37.3)
Stable disease	31 (28.2)	38 (34.5)
Non-CR/Non-PD	0	0
Progressive disease	1 (0.9)	12 (10.9)
Not evaluable	7 (6.4)	16 (14.5)
Reason for Not Evaluable, n (%)		
No post-baseline assessments due to early death	2 (1.8)	5 (4.5)
No post-baseline assessments due to other reasons	5 (4.5)	9 (8.2)
Stable disease too early [<6 weeks after Randomization date]	0	2 (1.8)
Objective Response (CR+PR), n (%)	71 (64.5)	44 (40.0)
95% CI [1]	55.3, 72.9	31.3, 49.3
Stratified analysis of Objective Response Rate [2] Comparison vs Control		
Odds Ratio	2.828	
95% CI [3]	1.548, 5.040	
99.8% CI [3]	1.137, 7.024	
1-sided p-value [4]	0.0001	
2-sided p-value [4]	0.0002	

[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: 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 14.2.1.3.3.1］

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 の要約を表 2.7.3.2-10 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 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［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-7702-03 試験、Phase 3 PFS PCD）Table 14.2.1.1.9.1］。

表 2.7.3.2-10　実施医療機関の医師判定による 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 (%)	133 (56.4)	160 (65.8)
Type of event, n (%)		
Progressive disease	117 (49.6)	140 (57.6)
Death	16 (6.8)	20 (8.2)
Participants censored, n (%)	103 (43.6)	83 (34.2)
Reason for censoring, n (%)		
No adequate baseline assessment	0	0
Start of new anti-cancer therapy	38 (16.1)	41 (16.9)
Event after >=2 missing or inadequate post-baseline assessments	4 (1.7)	10 (4.1)
Withdrawal of consent	5 (2.1)	13 (5.3)
Lost to follow-up	1 (0.4)	1 (0.4)
No adequate post-baseline tumor assessment	0	0
Ongoing without an event	55 (23.3)	18 (7.4)
Probability of being event-free (95% CI) [a]		
at 3 months	0.932 (0.890, 0.959)	0.815 (0.757, 0.861)
at 6 months	0.825 (0.766, 0.870)	0.575 (0.503, 0.640)
at 9 months	0.697 (0.628, 0.755)	0.362 (0.293, 0.431)
at 12 months	0.571 (0.499, 0.636)	0.263 (0.199, 0.331)
at 15 months	0.460 (0.388, 0.529)	0.173 (0.117, 0.237)
at 18 months	0.376 (0.304, 0.448)	0.116 (0.069, 0.175)

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 2.7.3.2-10　実施医療機関の医師判定による 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	0.315 (0.243, 0.389)	0.106 (0.061, 0.165)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [b]		
Q1	7.8 (6.7, 9.7)	4.2 (3.6, 4.7)
Median	13.6 (12.1, 16.1)	7.0 (6.0, 8.3)
Q3	25.2 (19.9, NE)	12.3 (10.1, 14.1)
Stratified analysis [c] Comparison vs Control		
Hazard Ratio [d]	0.44	
95% CI [d]	0.349, 0.564	
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: 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 14.2.1.1.6.1］

4）　副次評価項目：DOR

03 試験の P3 パートにおける BICR 判定による DOR の要約（ORR 主解析データ）を表 2.7.3.2-11 に示す。本項では ORR 主解析データの結果を示すこととし、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。

- 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。EC＋mFOLFOX6 群では、データカットオフ時点までに DOR イベントが発生した被験者は 29/67 例（43.3%）であり、イベントは疾患進行が 26/67 例（38.8%）、死亡が 3/67 例（4.5%）であった。対照群では、データカットオフ時点までに DOR イベントが発生した被験者は 17/44 例（38.6%）であり、イベントは疾患進行が 16/44 例（36.4%）、死亡が 1/44 例（2.3%）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［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-7702-03 試験、Phase 3 ORR PCD）Table 14.2.1.4.2.1］。

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 2.7.3.2-11　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 2.7.3.2-11　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.
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］

5）　副次評価項目：TTR

本項では ORR 主解析データの結果を示すこととし、PFS 主解析データにおける TTR は［2.7.6.2］に記載した。

03 試験の P3 パートにおいて、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［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-7702-03 試験、Phase 3 ORR PCD）Table 14.2.1.5.1.1］。

- 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［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-7702-03 試験、Phase 3 ORR PCD）Table 14.2.1.5.2.1］。

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。

6）　副次評価項目：PFS2

03 試験の P3 パートにおいて、PFS2（PFS 主解析データ）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［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-7702-03 試験、Phase 3 PFS PCD）Table 14.2.1.6.1］。

2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1　試験対象集団

有効性の裏付けとなる試験は 03 試験のみであり、被験者の人口統計学的特性、並びにベースライン時の特性及び疾患特性の詳細については 2.7.3.2.1.2　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に記載した。

2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.2.2　有効性の成績の要約に記載したとおり、有効性の裏付けとなる試験は 03 試験のみである。そのため、比較検討を行うことはできない。

2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較

1）　BICR 判定による ORR

BICR 判定による ORR（ORR 主解析データ）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。結果を表 2.7.3.3-1 に示す。

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。

表 2.7.3.3-1　　BICR 判定による ORR の部分集団解析：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)		
Subgroup	n	ORR (%)	95% CI[a]	n	ORR (%)	95% CI[a]
Age (<65 years vs >= 65 years)						
< 65	64	41 (64.1)	(51.8, 74.7)	61	22 (36.1)	(25.2, 48.6)
>= 65	46	26 (56.5)	(42.2, 69.8)	49	22 (44.9)	(31.9, 58.7)
Gender						
Male	57	36 (63.2)	(50.2, 74.5)	50	20 (40.0)	(27.6, 53.8)
Female	53	31 (58.5)	(45.1, 70.7)	60	24 (40.0)	(28.6, 52.6)
ECOG PS at Randomization						
0	56	37 (66.1)	(53.0, 77.1)	56	26 (46.4)	(34.0, 59.3)
1	54	30 (55.6)	(42.4, 68.0)	54	18 (33.3)	(22.2, 46.6)
Number of organs involved at baseline according to BICR						
<= 2	58	32 (55.2)	(42.5, 67.3)	58	20 (34.5)	(23.6, 47.3)
>= 3	52	35 (67.3)	(53.8, 78.5)	52	24 (46.2)	(33.3, 59.5)
Side of tumor						
Left	43	28 (65.1)	(50.2, 77.6)	46	17 (37.0)	(24.5, 51.4)
Right	67	39 (58.2)	(46.3, 69.3)	64	27 (42.2)	(30.9, 54.4)
Presence of liver metastases at baseline according to BICR						
Yes	69	47 (68.1)	(56.4, 77.9)	71	31 (43.7)	(32.7, 55.2)
No	41	20 (48.8)	(34.3, 63.5)	39	13 (33.3)	(20.6, 49.0)

a.　2-sided Wilson score

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]; ORR = objective response rate; P3 = Phase 3; 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 14.2.1.3.6.1］

2）　BICR 判定による PFS

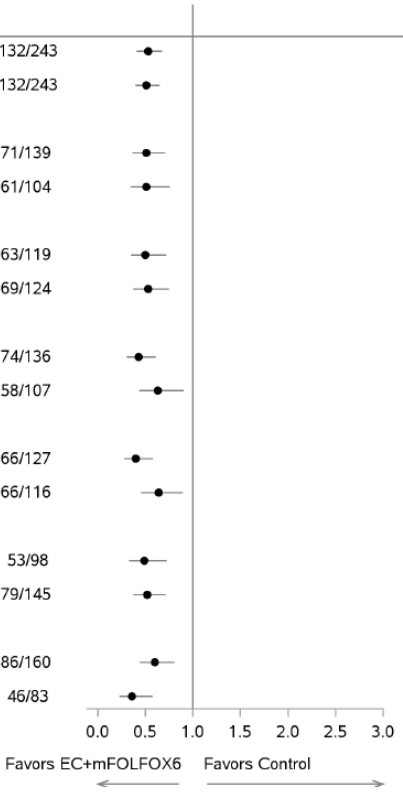
BICR 判定による PFS（PFS 主解析データ）について、年齢、性別、ECOG Performance Status、ベースライン時の罹患臓器数、mCRC の原発部位及び肝転移の有無を検討因子として、部分集団解析を実施した。結果を図 2.7.3.3-1 に示す。

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。

図 2.7.3.3-1　　BICR 判定による PFS の部分集団解析：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

Subgroup	Number of Participants, n (%) EC+mFOLFOX6	Control	Number of Events/ Number of Participants (N) EC+mFOLFOX6	Control	Hazard Ratio (95% CI)
All participants (stratified)	236 (100.0)	243 (100.0)	122/236	132/243	0.53 (0.407, 0.677)
All participants (unstratified)	236 (100.0)	243 (100.0)	122/236	132/243	0.51 (0.395, 0.652)
Age:					
<65	150 (63.6)	139 (57.2)	78/150	71/139	0.51 (0.365, 0.710)
>=65	86 (36.4)	104 (42.8)	44/86	61/104	0.51 (0.344, 0.754)
Sex:					
Male	123 (52.1)	119 (49.0)	59/123	63/119	0.50 (0.349, 0.721)
Female	113 (47.9)	124 (51.0)	63/113	69/124	0.53 (0.371, 0.746)
ECOG:					
0	131 (55.5)	136 (56.0)	60/131	74/136	0.43 (0.302, 0.608)
1	105 (44.5)	107 (44.0)	62/105	58/107	0.63 (0.436, 0.902)
No. of organs involved at Baseline:					
<= 2	119 (50.4)	127 (52.3)	52/119	66/127	0.40 (0.276, 0.580)
>= 3	117 (49.6)	116 (47.7)	70/117	66/116	0.64 (0.452, 0.895)
Side of tumor:					
Left	90 (38.1)	98 (40.3)	51/90	53/98	0.49 (0.326, 0.726)
Right	146 (61.9)	145 (59.7)	71/146	79/145	0.52 (0.374, 0.717)
Liver metastases at Baseline per BICR:					
Yes	147 (62.3)	160 (65.8)	87/147	86/160	0.60 (0.441, 0.807)
No	89 (37.7)	83 (34.2)	35/89	46/83	0.36 (0.228, 0.573)



Percentages calculated based on N, the number of patients in the full analysis set in each treatment group.

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]; P3 = Phase 3; PFS = progression-free survival.

出典［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-7702-03 試験、Phase 3 PFS PCD）Figure 14.2.1.1.4.1.1］

2.7.3.4　　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

03 試験では、エンコラフェニブは mCRC に対する承認用量である 300 mg を 1 日 1 回経口投与し、併用して、セツキシマブは 500 mg/m^2 を 2 週間間隔で静脈内投与した。世界的に各国で使用されているセツキシマブの主な用法及び用量は、「初回は 400 mg/m^2、2 回目以降は 250 mg/m^2 を 1 週間間隔で静脈内投与」であるが、03 試験ではセツキシマブ 500 mg/m^2 を 2 週間間隔で投与することとした。2 週間間隔投与レジメンは、現在の臨床現場において一般的に使用されており、全米総合がん情報ネットワーク（NCCN）ガイドラインにおいても許容可能なレジメンとして記載されている[9)]。なお、日本では、いずれのセツキシマブの用法及び用量も承認が得られている。2 週間間隔投与レジメンは、投与頻度を減らすことにより、患者の治療に対するフレキシビリティを改善するために選択したものであり、20[redacted] 年[redacted] 月に[redacted] 米国食品医薬品局（FDA）との Type [redacted] ミーティングで[redacted]。mFOLFOX6 及び標準治療で使用したカペシタビン、フルオロウラシル、イリノテカン、ロイコボリン（レボロイコボリン）、オキサリプラチン及びベバシズマブの投与方法は、それぞれ各国の添付文書に従った。

本臨床的有効性に示したとおり、EC＋mFOLFOX6 併用療法の有効性について、*BRAF* V600E 変異を有する mCRC 患者の一次治療として、標準治療と比較して良好な成績が得られた。また、［2.7.4　臨床的安全性］に示したとおり、EC＋mFOLFOX6 併用療法の安全性が確認された。

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 併用療法の一次治療としての有効性については、2.7.3.6　日本人被験者での有効性の結果に記載した。日本人被験者においても、概して標準治療と比較して EC＋mFOLFOX6 併用療法で良好な成績が得られた。

2.7.3.5　　効果の持続、耐薬性

EC＋mFOLFOX6 併用療法は、未治療の *BRAF* V600E 変異を有する mCRC 患者に対する一次治療として、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が示された。

03 試験の P3 パートでは、イベント発生までの時間を指標とする評価項目として PFS、OS、DOR などを設定したが、これらの評価項目に対して、EC＋mFOLFOX6 群では対照群と比較して良好な結果が得られている（2.7.3.2.2 参照）。

2.7.3.6　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。

2.7.3.6.1　試験対象集団

2.7.3.6.1.1　被験者の内訳

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。

以下、EC＋mFOLFOX6 群及び対照群の結果について記述する。

03 試験の P3 パートの日本人被験者における被験者の内訳（ORR 主解析データ）を表 2.7.3.6-1 に、被験者の内訳（PFS 主解析データ）を表 2.7.3.6-2 に示す。

【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。

- 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 36.0%（9/25 例）、対照群で 65.4%（17/26 例）であった。中止理由は、EC＋mFOLFOX6 群では疾患進行 20.0%（5/25 例）、全身状態の悪化 8.0%（2/25 例）、死亡及びその他が各 4.0%（1/25 例）、対照群では疾患進行 42.3%（11/26 例）、有害事象及びその他が各 7.7%（2/26 例）、被験者の申し出及び全身状態の悪化が各 3.8%（1/26 例）であった。
- 治療期を中止した全ての被験者が治療期中止後に追跡調査期に移行した。無作為に割り付けられた被験者（Full Analysis Set）のうち、追跡調査期を中止した被験者の割合は、EC＋mFOLFOX6 群で 20.0%（5/25 例）、対照群で 46.2%（12/26 例）であり、追跡調査期の中止理由は、いずれも死亡であった。

【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。

- 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 64.0%（16/25 例）、対照群で 92.3%（24/26 例）であった。中止理由は、EC＋mFOLFOX6 群では疾患進行 32.0%（8/25 例）、有害事象、全身状態の悪化及びその他が各 8.0%（2/25 例）、死亡及び被験者の申し出が各 4.0%（1/25 例）、対照群では疾患進行 65.4%（17/26 例）、有害事象、全身状態の悪化及びその他が各 7.7%（2/26 例）、被験者の申し出 3.8%（1/26 例）であった。
- 治療期を中止した全ての被験者が治療期中止後に追跡調査期に移行した。無作為に割り付けられた被験者（Full Analysis Set）のうち、追跡調査期を中止した被験者の割合は、EC＋mFOLFOX6 群で 44.0%（11/25 例）、対照群で 73.1%（19/26 例）であり、追跡調査期の中止理由は、いずれも死亡であった。

表 2.7.3.6-1　　日本人被験者における被験者の内訳（03 試験、P3 パート）（ORR 主解析データ）

解析対象集団：Phase 3 Full Analysis Set, Japan

	EC (N=19)	EC+mFOLFOX6 (N=25)	Control (N=26)
Number (%) of Participants	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Disposition phase: treatment			
Participants Entered:	19 (100.0)	25 (100.0)	26 (100.0)
Discontinued	15 (78.9)	9 (36.0)	17 (65.4)
Reason for discontinuation			
Adverse event	2 (10.5)	0	2 (7.7)
Death	0	1 (4.0)	0
Progressive disease	12 (63.2)	5 (20.0)	11 (42.3)
Withdrawal by subject	1 (5.3)	0	1 (3.8)
Global deterioration of health status	0	2 (8.0)	1 (3.8)
Other	0	1 (4.0)	2 (7.7)
Ongoing	4 (21.1)	16 (64.0)	9 (34.6)
Disposition phase: long-term follow-up			
Participants Entered:	15 (78.9)	9 (36.0)	17 (65.4)
Discontinued	7 (36.8)	5 (20.0)	12 (46.2)
Reason for discontinuation			
Death	7 (36.8)	5 (20.0)	12 (46.2)
Ongoing	8 (42.1)	4 (16.0)	5 (19.2)

Abbreviations: EC = encorafenib + cetuximab; mFOLFOX6 = modified FOLFOX [5-fluorouracil/leucovorin (levo-leucovorin)/oxaliplatin]; ORR = objective response rate; P3 = Phase 3.

表 2.7.3.6-2　　日本人被験者における被験者の内訳（03 試験、P3 パート）（PFS 主解析データ）

解析対象集団：Phase 3 Full Analysis Set, Japan

	EC (N=19)	EC+mFOLFOX6 (N=25)	Control (N=26)
Number (%) of Participants	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Disposition phase: treatment			
Participants Entered:	19 (100.0)	25 (100.0)	26 (100.0)
Discontinued	17 (89.5)	16 (64.0)	24 (92.3)
Reason for discontinuation			
Adverse event	2 (10.5)	2 (8.0)	2 (7.7)
Death	0	1 (4.0)	0
Progressive disease	14 (73.7)	8 (32.0)	17 (65.4)
Withdrawal by subject	1 (5.3)	1 (4.0)	1 (3.8)
Global deterioration of health status	0	2 (8.0)	2 (7.7)
Other	0	2 (8.0)	2 (7.7)
Ongoing	2 (10.5)	9 (36.0)	2 (7.7)
Disposition phase: long-term follow-up			
Participants Entered:	17 (89.5)	16 (64.0)	24 (92.3)
Discontinued	11 (57.9)	11 (44.0)	19 (73.1)
Reason for discontinuation			
Death	11 (57.9)	11 (44.0)	19 (73.1)
Ongoing	6 (31.6)	5 (20.0)	5 (19.2)

Abbreviations: EC = encorafenib + cetuximab; mFOLFOX6 = modified FOLFOX [5-fluorouracil/leucovorin (levo-leucovorin)/oxaliplatin]; P3 = Phase 3; PFS = progression-free survival.

2.7.3.6.1.2　　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

03 試験の P3 パートの日本人被験者の Full Analysis Set における人口統計学的特性（ORR 主解析データ、PFS 主解析データ）を表 2.7.3.6-3 に、ベースライン時の特性及び疾患特性（PFS 主解析データ）を表 2.7.3.6-4 に示す。なお、PFS 主解析データにおいて、人口統計学的特性は ORR 主解析データからの変更はないが、ベースライン時の特性及び疾患特性は、追加データの入力及びデータクリーニングのため、一部のカテゴリーで ORR 主解析データから変更された。いずれもカテゴリーごとに 2 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ことから、本項では PFS 主解析データにおけるベースライン時の特性及び疾患特性を示した。

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。

- 年齢の中央値（範囲）は、EC＋mFOLFOX6 群で 64.00 歳（33～80 歳）、対照群で 68.50 歳（34～79 歳）であった。
- 男性の割合は、EC＋mFOLFOX6 群で 72.0%（18/25 例）、対照群で 61.5%（16/26 例）であった。
- mCRC の原発部位が右側結腸であった被験者の割合は、EC＋mFOLFOX6 群で 56.0%（14/25 例）、対照群で 69.2%（18/26 例）であった。
- 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 48.0%（12/25 例）、3 以上であった被験者が 52.0%（13/25 例）であり、対照群ではそれぞれ 65.4%（17/26 例）及び 34.6%（9/26 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 群で 64.0%（16/25 例）、対照群で 73.1%（19/26 例）であった。
- ベースライン時の 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 68.0%（17/25 例）及び 28.0%（7/25 例）、対照群でそれぞれ 65.4%（17/26 例）及び 30.8%（8/26 例）と両群で同程度であった。

表 2.7.3.6-3　　日本人被験者における人口統計学的特性（03 試験、P3 パート）（ORR 主解析データ、PFS 主解析データ）

解析対象集団：Phase 3 Full Analysis Set, Japan

	EC (N=19)	EC+mFOLFOX6 (N=25)	Control (N=26)	Total (N=70)
Age (Years), n (%)				
< 18	0	0	0	0
18 - < 65	13 (68.4)	14 (56.0)	12 (46.2)	39 (55.7)
>= 65	6 (31.6)	11 (44.0)	14 (53.8)	31 (44.3)
>=75	2 (10.5)	3 (12.0)	4 (15.4)	9 (12.9)
Median (range)	53.00 (33, 82)	64.00 (33, 80)	68.50 (34, 79)	63.50 (33, 82)
Mean(SD)	55.58 (15.14)	60.04 (12.86)	62.38 (12.83)	59.70 (13.58)
Gender, n (%)				
Male	10 (52.6)	18 (72.0)	16 (61.5)	44 (62.9)
Female	9 (47.4)	7 (28.0)	10 (38.5)	26 (37.1)
Race, n (%)				
Black or African American	0	0	0	0
American Indian or Alaska Native	0	0	0	0
Asian	19 (100.0)	25 (100.0)	26 (100.0)	70 (100.0)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0	0
White	0	0	0	0
Other	0	0	0	0
Not reported	0	0	0	0
Multiracial	0	0	0	0
Ethnicity, n (%)				
Hispanic or Latino	1 (5.3)	1 (4.0)	0	2 (2.9)
Not Hispanic or Latino	18 (94.7)	23 (92.0)	26 (100.0)	67 (95.7)
Not reported	0	1 (4.0)	0	1 (1.4)

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

表 2.7.3.6-3　　日本人被験者における人口統計学的特性（03 試験、P3 パート）（ORR 主解析データ、PFS 主解析データ）（続き）

解析対象集団：Phase 3 Full Analysis Set, Japan

	EC (N=19)	EC+mFOLFOX6 (N=25)	Control (N=26)	Total (N=70)
Racial Designation, n (%)				
Japanese	19 (100.0)	25 (100.0)	26 (100.0)	70 (100.0)

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

Abbreviations: CRF = case report form; EC = encorafenib + cetuximab; mFOLFOX6 = modified FOLFOX [5-fluorouracil/leucovorin (levo-leucovorin)/oxaliplatin]; ORR = objective response rate; P3 = Phase 3; PFS = progression-free survival.

表 2.7.3.6-4　　日本人被験者におけるベースライン時の特性及び疾患特性（03 試験、P3 パート）（PFS 主解析データ）

解析対象集団：Phase 3 Full Analysis Set, Japan

	EC (N=19)	EC+mFOLFOX6 (N=25)	Control (N=26)
Category	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Body Site, n (%)			
Colon, Ascending	4 (21.1)	7 (28.0)	6 (23.1)
Colon, Descending	2 (10.5)	3 (12.0)	1 (3.8)
Colon, Rectosigmoid	0	1 (4.0)	3 (11.5)
Colon, Sigmoid	5 (26.3)	4 (16.0)	0
Colon, Transverse	5 (26.3)	6 (24.0)	10 (38.5)
Rectum	2 (10.5)	3 (12.0)	4 (15.4)
Cecum	1 (5.3)	1 (4.0)	2 (7.7)
Side of Tumor, n (%)			
Left	9 (47.4)	11 (44.0)	8 (30.8)
Right	10 (52.6)	14 (56.0)	18 (69.2)
Stage at Initial Diagnosis, n (%)			
Stage I	1 (5.3)	0	1 (3.8)
Stage II	2 (10.5)	4 (16.0)	0
Stage III	1 (5.3)	3 (12.0)	4 (15.4)
Stage IV	15 (78.9)	18 (72.0)	21 (80.8)
Primary Tumor Resection, n (%)			
Completely Resected	10 (52.6)	11 (44.0)	11 (42.3)
Partially Resected	2 (10.5)	2 (8.0)	1 (3.8)
No Resection	7 (36.8)	12 (48.0)	14 (53.8)

Number of organs and presence of liver metastases are based on BICR data for Phase 3.
Local testing can be performed by tumor or blood-based assays.
Local 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.

表 2.7.3.6-4　　日本人被験者におけるベースライン時の特性及び疾患特性（03 試験、P3 パート）（PFS 主解析データ）（続き 1）

解析対象集団：Phase 3 Full Analysis Set, Japan

	EC (N=19)	EC+mFOLFOX6 (N=25)	Control (N=26)
Category	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Number of Organs Involved, n (%)			
<= 2	11 (57.9)	12 (48.0)	17 (65.4)
>= 3	8 (42.1)	13 (52.0)	9 (34.6)
Presence of Liver Metastases, n (%)			
Yes	11 (57.9)	16 (64.0)	19 (73.1)
No	8 (42.1)	9 (36.0)	7 (26.9)
Time Since Initial Diagnosis (months)			
Median (Range)	1.94 (1, 26)	1.84 (0, 44)	1.82 (1, 64)
Mean(SD)	6.20 (8.82)	8.08 (11.93)	7.02 (14.19)
Time Since Recurrence/Metastatic (months)			
Median (Range)	1.48 (0, 16)	1.43 (0, 17)	1.41 (0, 5)
Mean(SD)	2.42 (3.52)	2.18 (3.26)	1.67 (1.02)
ECOG PS at Baseline, n (%)			
0	16 (84.2)	17 (68.0)	17 (65.4)
1	3 (15.8)	7 (28.0)	8 (30.8)
Missing	0	1 (4.0)	1 (3.8)
BRAF V600E Status, Tumor Tissue (Central), n (%)			
Detected	19 (100.0)	24 (96.0)	25 (96.2)

Number of organs and presence of liver metastases are based on BICR data for Phase 3.
Local testing can be performed by tumor or blood-based assays.
Local 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.

表 2.7.3.6-4　　日本人被験者におけるベースライン時の特性及び疾患特性（03 試験、P3 パート）（PFS 主解析データ）（続き 2）

解析対象集団：Phase 3 Full Analysis Set, Japan

	EC (N=19)	EC+mFOLFOX6 (N=25)	Control (N=26)
Category	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Not Available	0	1 (4.0)	1 (3.8)
BRAF V600E Status (Local), n (%)			
Detected	17 (89.5)	23 (92.0)	24 (92.3)
Not Available	2 (10.5)	2 (8.0)	2 (7.7)
KRAS Mutation Status (Local), n (%)			
Not Detected	19 (100.0)	24 (96.0)	25 (96.2)
Not Available	0	1 (4.0)	1 (3.8)
NRAS Mutation Status (Local), n (%)			
Not Detected	19 (100.0)	24 (96.0)	25 (96.2)
Not Available	0	1 (4.0)	1 (3.8)
MSI/MMR Status (Local), n (%)			
MSS/pMMR	19 (100.0)	24 (96.0)	25 (96.2)
Not Available	0	1 (4.0)	1 (3.8)
CEA at Baseline (ug/L), n (%)			
<= 5 ug/L	7 (36.8)	5 (20.0)	5 (19.2)
> 5 ug/L	12 (63.2)	19 (76.0)	20 (76.9)
Missing	0	1 (4.0)	1 (3.8)
Median (Range)	8.20 (1, 359)	11.00 (2, 634)	13.40 (1, 1259)
Mean(SD)	61.38 (95.95)	108.2 (192.3)	152.5 (340.9)

Number of organs and presence of liver metastases are based on BICR data for Phase 3.
Local testing can be performed by tumor or blood-based assays.
Local 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.

表 2.7.3.6-4　　日本人被験者におけるベースライン時の特性及び疾患特性（03 試験、P3 パート）（PFS 主解析データ）（続き 3）

解析対象集団：Phase 3 Full Analysis Set, Japan

	EC (N=19)	EC+mFOLFOX6 (N=25)	Control (N=26)
Category	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
CRP at Baseline (mg/L), n (%)			
<= 10 mg/L	15 (78.9)	16 (64.0)	13 (50.0)
> 10 mg/L	4 (21.1)	8 (32.0)	12 (46.2)
Missing	0	1 (4.0)	1 (3.8)
Median (Range)	3.10 (1, 148)	5.35 (0, 140)	9.40 (0, 102)
Mean(SD)	17.88 (37.46)	17.69 (31.72)	19.04 (25.66)

Number of organs and presence of liver metastases are based on BICR data for Phase 3.
Local testing can be performed by tumor or blood-based assays.
Local 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: BICR = blinded independent central review; BRAF = B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase; CEA = carcinoembryonic antigen; CRP = C-reactive protein; 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-L = microsatellite instability-low; MSS = microsatellite stable; NRAS = neuroblastoma rat sarcoma viral oncogene homologue; Ph3 (P3) = Phase 3; PFS = progression-free survival; pMMR = proficient mismatch repair; PS = Performance Status; SD = standard deviation.

2.7.3.6.1.3　　治療歴

03 試験の P3 パートの日本人被験者の Full Analysis Set において、mCRC に対して以下の各治療歴を有する被験者の割合に EC＋mFOLFOX6 群と対照群で明らかな差異は認められなかった。

- 術後補助療法／術前補助療法による治療歴を有する被験者の割合は、EC＋mFOLFOX6 群で 16.0%（4/25 例）、対照群で 7.7%（2/26 例）であった。
- 放射線療法による治療歴を有する被験者は、両群ともにいなかった。
- 手術（生検を除く）による治療歴を有する被験者の割合は、EC＋mFOLFOX6 群で 56.0%（14/25 例）、対照群で 46.2%（12/26 例）であった。

2.7.3.6.1.4　　治験薬の投与期間及び用量調節

03 試験の P3 パートの日本人被験者において、治験薬の投与状況の解析対象集団である Safety Set には、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（2.7.3.6.1.1 参照）。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＋ベバシズマブが 7 例、FOLFOXIRI＋ベバシズマブが 3 例、mFOLFOX6＋ベバシズマブが 13 例であった。なお、日本人集団において、ORR 主解析データと PFS 主解析データに差異はなかった。

- Safety Set の 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 36.36 週間（3.57～97.57 週間）、対照群で 18.00 週間（3.00～96.57 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＋mFOLFOX6 群で 20.8%（5/24 例）、対照群で 4.0%（1/25 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 24 例）が 95.3%（35.3%～100.0%）、セツキシマブ（24 例）が 98.6%（38.4%～108.6%）、フルオロウラシル（24 例）が 87.0%（51.8%～102.2%）、ロイコボリン（レボロイコボリン）（24 例）が 96.4%（63.7%～103.7%）、オキサリプラチン（24 例）が 87.4%（44.2%～110.8%）であった。

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、2 群間で休薬及び減量について比較を行うことは困難である。

- 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 20.8%（5/24 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 4.2%（1/24 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 79.2%（19/24 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 62.5%（15/24 例）であった。

2.7.3.6.2　有効性の成績の要約

2.7.3.6.2.1　解析対象集団

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、DOR 及び 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。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（2.7.3.2.2.1 参照）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（2.7.3.6.1.1 参照）。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。

2.7.3.6.2.2　有効性の主要評価項目

1）　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）における BICR 判定による BOR 及び ORR の要約を表 2.7.3.6-5 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 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。

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。

感度分析として、日本人被験者の 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 69.2%（9/13 例）（95% CI：42.4, 87.3）、対照群で 50.0%（7/14 例）（95% CI：26.8, 73.2）であり、EC＋mFOLFOX6 群の対照群に対する調整オッズ比は 2.006（95% CI：0.303, 13.191）であった。

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（2.7.3.2.2.2 参照）、日本人被験者と全被験者で同程度であった。

【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）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 2.7.3.6-6 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 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。

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。

なお、BICR 判定による ORR の記述的解析の結果は、全被験者において 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）であり（2.7.3.2.2.2 参照）、日本人被験者と全被験者で同程度であった。

表 2.7.3.6-5　　日本人被験者における BICR 判定による BOR 及び ORR 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, Japan

	EC+mFOLFOX6 (N=14)	Control (N=15)
Confirmed Best Overall Response, n (%)		
Complete response	0	0
Partial response	9 (64.3)	7 (46.7)
Stable disease	4 (28.6)	4 (26.7)
Non-CR/Non-PD	0	0
Progressive disease	0	1 (6.7)
Not evaluable	1 (7.1)	3 (20.0)
Reason for Not Evaluable, n (%)		
No post-baseline assessments due to other reasons	1 (7.1)	1 (6.7)
Stable disease too early [<6 weeks after Randomization date]	0	2 (13.3)
Objective Response (CR+PR), n (%)	9 (64.3)	7 (46.7)
95% CI [1]	38.8, 83.7	24.8, 69.9
Stratified analysis of Objective Response Rate [2] Comparison vs Control		
Odds Ratio	2.000	
95% CI [3]	0.342, 12.419	
99.8% CI [3]	0.143, 34.959	
1-sided p-value [4]	0.1891	
2-sided p-value [4]	0.3782	

[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.

表 2.7.3.6-6　　日本人被験者における BICR 判定による BOR 及び ORR 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, Japan

	EC+mFOLFOX6 (N=25)	Control (N=26)
Confirmed Best Overall Response, n (%)		
Complete response	2 (8.0)	1 (3.8)
Partial response	15 (60.0)	10 (38.5)
Stable disease	4 (16.0)	9 (34.6)
Non-CR/Non-PD	1 (4.0)	0
Progressive disease	0	3 (11.5)
Not evaluable	3 (12.0)	3 (11.5)
Reason for Not Evaluable, n (%)		
No adequate baseline assessment	1 (4.0)	0
No post-baseline assessments due to other reasons	1 (4.0)	1 (3.8)
Stable disease too early [<6 weeks after Randomization date]	1 (4.0)	2 (7.7)
Objective Response (CR+PR), n (%)	17 (68.0)	11 (42.3)
95% CI [a]	48.4, 82.8	25.5, 61.1

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.

2）　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）における BICR 判定による PFS の要約を表 2.7.3.6-7 に、PFS 及び PFS の追跡期間の Kaplan-Meier 曲線をそれぞれ図 2.7.3.6-1 及び図 2.7.3.6-2 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。

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。

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。

表 2.7.3.6-7　　日本人被験者における 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, Japan

	EC+mFOLFOX6 (N=25)	Control (N=26)
Participants with event, n (%)	10 (40.0)	17 (65.4)
Type of event, n (%)		
Progressive disease	7 (28.0)	16 (61.5)
Death	3 (12.0)	1 (3.8)
Participants censored, n (%)	15 (60.0)	9 (34.6)
Reason for censoring, n (%)		
No adequate baseline assessment	1 (4.0)	0
Start of new anti-cancer therapy	7 (28.0)	5 (19.2)
Event after >=2 missing or inadequate post-baseline assessments	0	2 (7.7)
Withdrawal of consent	0	0
Lost to follow-up	0	0
No adequate post-baseline tumor assessment	0	0
Ongoing without an event	7 (28.0)	2 (7.7)
Probability of being event-free (95% CI) [a]		
at 3 months	0.870 (0.648, 0.956)	0.758 (0.538, 0.883)
at 6 months	0.870 (0.648, 0.956)	0.521 (0.301, 0.702)
at 9 months	0.812 (0.568, 0.926)	0.338 (0.141, 0.548)
at 12 months	0.638 (0.381, 0.811)	0.203 (0.054, 0.417)
at 15 months	0.580 (0.327, 0.766)	0.203 (0.054, 0.417)
at 18 months	0.497 (0.242, 0.708)	0.135 (0.024, 0.342)

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 2.7.3.6-7　日本人被験者における 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, Japan

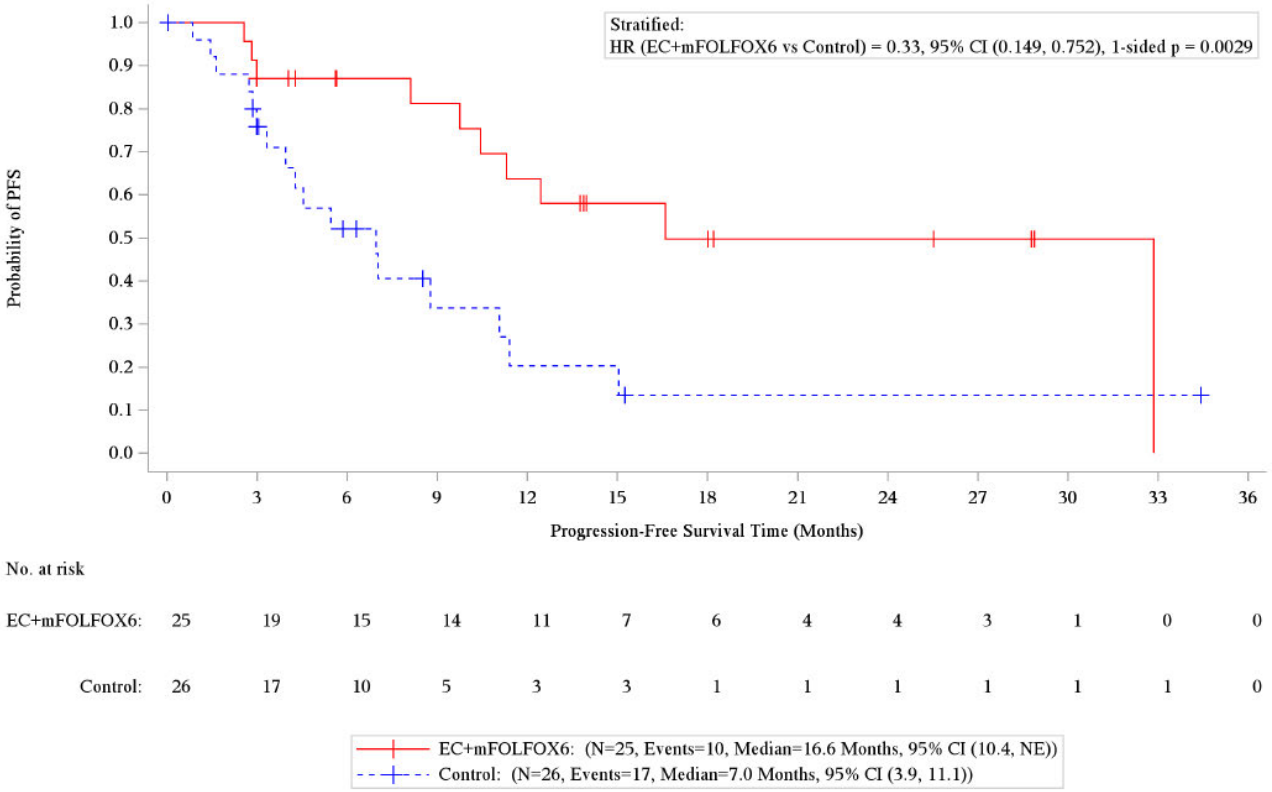
	EC+mFOLFOX6 (N=25)	Control (N=26)
at 21 months	0.497 (0.242, 0.708)	0.135 (0.024, 0.342)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [b]		
Q1	10.4 (3.0, 16.6)	3.3 (2.7, 5.5)
Median	16.6 (10.4, NE)	7.0 (3.9, 11.1)
Q3	32.9 (NE, NE)	11.4 (7.0, NE)
Stratified analysis [c] Comparison vs Control		
Hazard Ratio [d]	0.33	
95% CI [d]	0.149, 0.752	
95.4% CI [d]	0.147, 0.763	
1-sided p-value [e]	0.0029	
2-sided p-value [e]	0.0058	

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: 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.

図 2.7.3.6-1　日本人被験者における 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, Japan

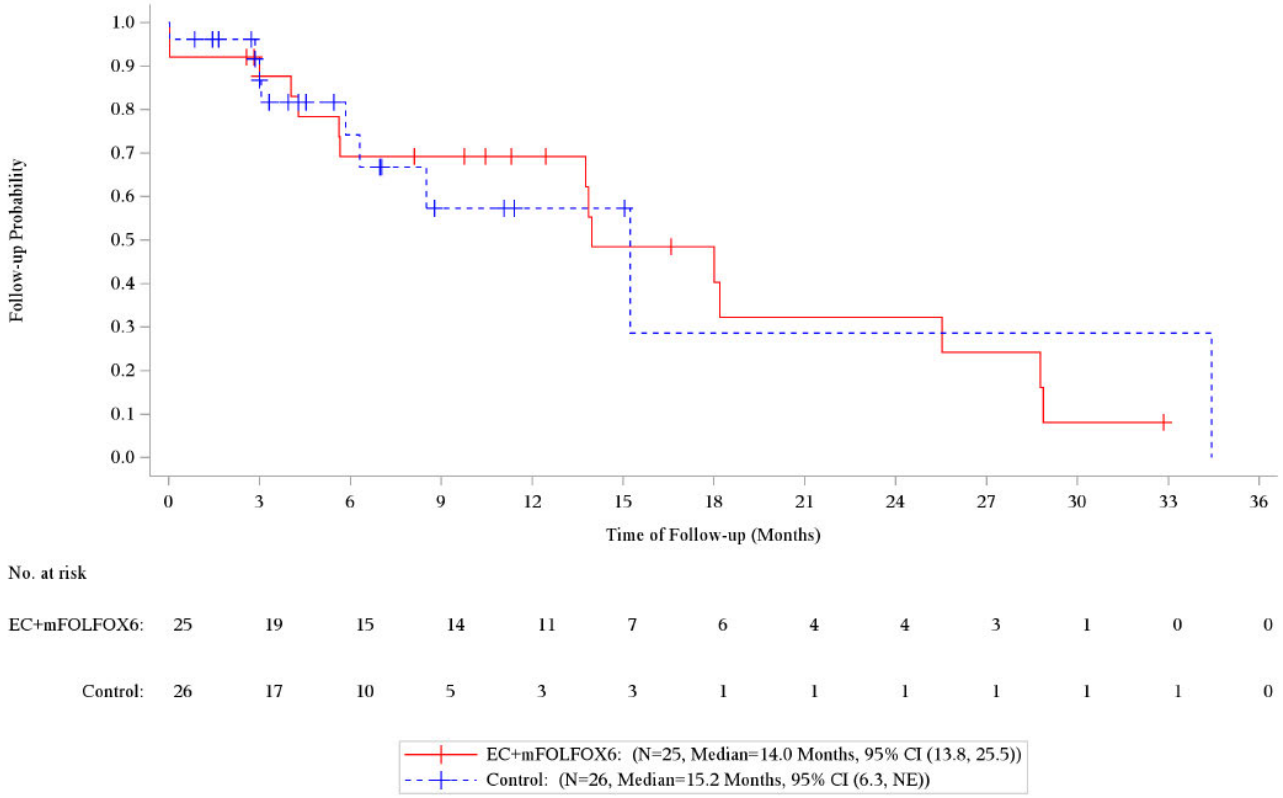


CI based on the Brookmeyer and Crowley method.
Stratified by ECOG PS and Region.
Hazard ratio based on Cox proportional hazards model; under proportional hazards, hazard ratio < 1 indicates a reduction in hazard rate in favor of EC+mFOLFOX6 compared to Control.
p-value based on stratified log-rank test.

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

図 2.7.3.6-2　日本人被験者における PFS の追跡期間の 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, Japan



CI based on the Brookmeyer and Crowley method.

Abbreviations: CI = confidence interval; EC = encorafenib + cetuximab; mFOLFOX6 = modified FOLFOX [5-fluorouracil/leucovorin (levo-leucovorin)/oxaliplatin]; NE = not estimable; P3 = Phase 3; PFS = progression-free survival.

2.7.3.6.2.3　　有効性の副次評価項目

1）　　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）における OS の要約を表 2.7.3.6-8 に、OS 及び OS の追跡期間の Kaplan-Meier 曲線をそれぞれ図 2.7.3.6-3 及び図 2.7.3.6-4 に示す。OS の解析対象集団は Full Analysis Set とした。なお、2.7.3.2.2.3 1）と同様、本項では 2 回実施した OS の中間解析のうち、2 回目の中間解析結果を示す。

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。

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。

表 2.7.3.6-8　　日本人被験者における 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, Japan

	EC+mFOLFOX6 (N=25)	Control (N=26)
Participants with event, n (%)	11 (44.0)	19 (73.1)
Type of event, n (%)		
Death	11 (44.0)	19 (73.1)
Participants censored, n (%)	14 (56.0)	7 (26.9)
Reason for censoring, n (%)		
Withdrawal of consent	0	0
Lost to follow-up [a]	0	0
Alive	14 (56.0)	7 (26.9)
Probability of being event-free (95% CI) [b]		
at 6 months	0.880 (0.673, 0.960)	0.846 (0.640, 0.939)
at 12 months	0.840 (0.628, 0.937)	0.654 (0.440, 0.803)
at 18 months	0.703 (0.472, 0.847)	0.331 (0.160, 0.514)
at 24 months	0.501 (0.255, 0.705)	0.249 (0.085, 0.455)
at 30 months	0.376 (0.125, 0.630)	0.166 (0.035, 0.383)
at 36 months	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [c]		
Q1	17.9 (10.4, 22.9)	9.8 (5.7, 13.4)
Median	27.7 (18.8, NE)	13.4 (11.2, 23.2)
Q3	NE (27.7, NE)	23.2 (14.1, 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. p-value from the log-rank test.

表 2.7.3.6-8　　日本人被験者における 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, Japan

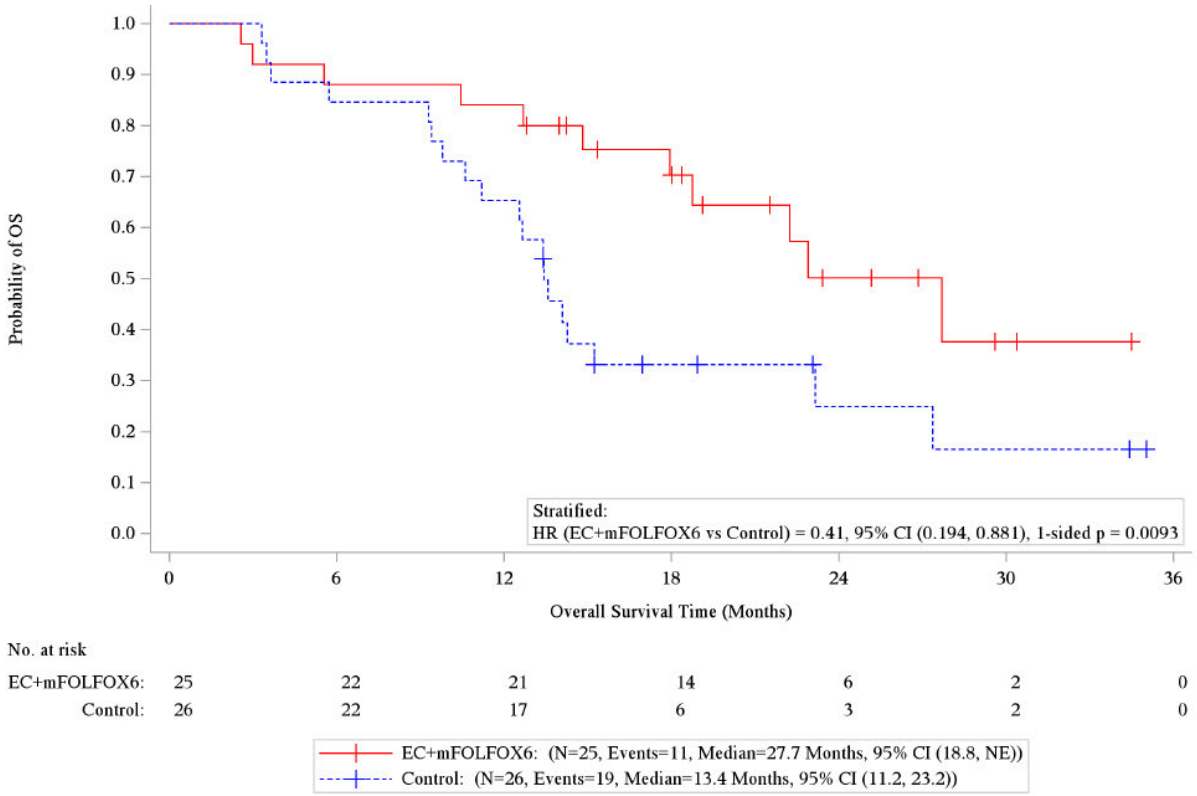
	EC+mFOLFOX6 (N=25)	Control (N=26)
Stratified analysis [d] Comparison vs Control		
Hazard Ratio [e]	0.41	
95% CI [e]	0.194, 0.881	
1-sided p-value [f]	0.0092771	
2-sided p-value [f]	0.0185543	

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. 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; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile.

図 2.7.3.6-3　日本人被験者における 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, Japan

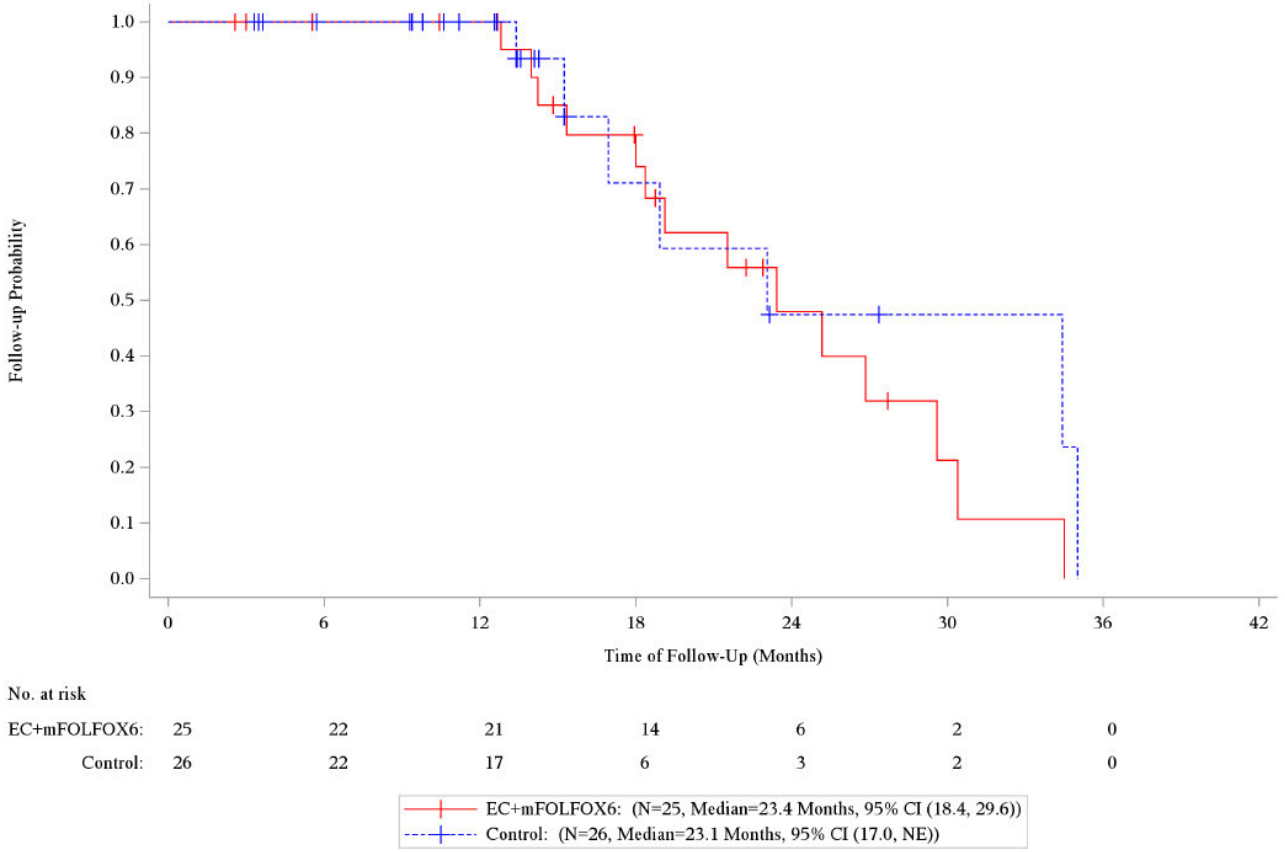


CI based on the Brookmeyer and Crowley method.
Stratified by ECOG PS and Region.
Hazard ratio based on Cox proportional hazards model; under proportional hazards, hazard ratio < 1 indicates a reduction in hazard rate in favor of EC+mFOLFOX6 compared to Control.
p-value based on stratified log-rank test.

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.

図 2.7.3.6-4　日本人被験者における OS の追跡期間の 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, Japan



CI based on the Brookmeyer and Crowley method.

Abbreviations: CI = confidence interval; EC = encorafenib + cetuximab; mFOLFOX6 = modified FOLFOX [5-fluorouracil/leucovorin (levo-leucovorin)/oxaliplatin]; NE = not estimable; OS = overall survival; P3 = Phase 3; PFS = progression-free survival.

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 パートの日本人被験者（ORR 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 の要約を表 2.7.3.6-9 に示す。BOR 及び ORR の解析対象集団は ORR Subset とした。

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。

- 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 71.4%（10/14 例）、対照群で 80.0%（12/15 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 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。

表 2.7.3.6-9　日本人被験者における実施医療機関の医師判定による BOR 及び ORR 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, Japan

	EC+mFOLFOX6 (N=14)	Control (N=15)
Confirmed Best Overall Response, n (%)		
Complete response	0	0
Partial response	11 (78.6)	6 (40.0)
Stable disease	2 (14.3)	6 (40.0)
Non-CR/Non-PD	0	0
Progressive disease	0	1 (6.7)
Not evaluable	1 (7.1)	2 (13.3)
Reason for Not Evaluable, n (%)		
No post-baseline assessments due to other reasons	1 (7.1)	1 (6.7)
Stable disease too early [<6 weeks after Randomization date]	0	1 (6.7)
Objective Response (CR+PR), n (%)	11 (78.6)	6 (40.0)
95% CI [1]	52.4, 92.4	19.8, 64.3
Stratified analysis of Objective Response Rate [2] Comparison vs Control		
Odds Ratio	5.455	
95% CI [3]	0.819, 38.965	
99.8% CI [3]	0.359, 135.843	
1-sided p-value [4]	0.0216	
2-sided p-value [4]	0.0433	

[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: 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.

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 パートの日本人被験者（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 PFS の要約を表 2.7.3.2-10 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。

表 2.7.3.6-10　日本人被験者における実施医療機関の医師判定による 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, Japan

	EC+mFOLFOX6 (N=25)	Control (N=26)
Participants with event, n (%)	11 (44.0)	21 (80.8)
Type of event, n (%)		
Progressive disease	8 (32.0)	20 (76.9)
Death	3 (12.0)	1 (3.8)
Participants censored, n (%)	14 (56.0)	5 (19.2)
Reason for censoring, n (%)		
No adequate baseline assessment	0	0
Start of new anti-cancer therapy	6 (24.0)	1 (3.8)
Event after >=2 missing or inadequate post-baseline assessments	0	2 (7.7)
Withdrawal of consent	0	0
Lost to follow-up	0	0
No adequate post-baseline tumor assessment	0	0
Ongoing without an event	8 (32.0)	2 (7.7)
Probability of being event-free (95% CI) [a]		
at 3 months	0.917 (0.706, 0.978)	0.716 (0.494, 0.853)
at 6 months	0.917 (0.706, 0.978)	0.505 (0.296, 0.682)
at 9 months	0.809 (0.563, 0.925)	0.184 (0.058, 0.364)
at 12 months	0.701 (0.448, 0.855)	0.138 (0.035, 0.310)
at 15 months	0.637 (0.380, 0.811)	0.138 (0.035, 0.310)
at 18 months	0.496 (0.244, 0.706)	0.069 (0.006, 0.247)

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 2.7.3.6-10　日本人被験者における実施医療機関の医師判定による 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, Japan

	EC+mFOLFOX6 (N=25)	Control (N=26)
at 21 months	0.496 (0.244, 0.706)	0.069 (0.006, 0.247)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [b]		
Q1	10.4 (8.1, 18.0)	3.0 (2.3, 4.3)
Median	18.0 (10.4, NE)	6.3 (3.1, 7.1)
Q3	32.9 (21.7, NE)	7.2 (6.8, 16.4)
Stratified analysis [c] Comparison vs Control		
Hazard Ratio [d]	0.25	
95% CI [d]	0.114, 0.527	
1-sided p-value [e]	<.0001	
2-sided p-value [e]	0.0001	

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: CI = confidence interval; EC = encorafenib + cetuximab; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; mFOLFOX6 = modified FOLFOX [5-fluorouracil/leucovorin (levo-leucovorin)/oxaliplatin]; P3 = Phase 3; PFS = progression-free survival; PS = Performance Status; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile.

4）　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）における BICR 判定による DOR の要約を表 2.7.3.6-11 に示す。

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。データカットオフ時点までに DOR イベントが発生した被験者は 1/9 例（11.1%）であり、イベントは疾患進行であった。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までに DOR イベントが発生した被験者は 2/7 例（28.6%）であり、イベントはいずれも疾患進行であった。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。
- 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。

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。

表 2.7.3.6-11　日本人被験者における 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 主評価データ）

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

	EC+mFOLFOX6 (N=9)	Control (N=7)
Participants with event, n (%)	1 (11.1)	2 (28.6)
Type of event, n (%)		
Progressive disease	1 (11.1)	2 (28.6)
Death	0	0
Participants censored, n (%)	8 (88.9)	5 (71.4)
Reason for censoring, n (%)		
No adequate baseline assessment	0	0
Start of new anti-cancer therapy	3 (33.3)	3 (42.9)
Event after >=2 missing or inadequate post-baseline assessments	0	1 (14.3)
Withdrawal of consent	0	0
Lost to follow-up	0	0
No adequate post-baseline tumor assessment	0	0
Ongoing without an event	5 (55.6)	1 (14.3)
Probability of being event-free (95% CI) [1]		
at 3 months	1.000 (1.000, 1.000)	0.750 (0.128, 0.961)
at 6 months	1.000 (1.000, 1.000)	0.750 (0.128, 0.961)
at 9 months	0.800 (0.204, 0.969)	0.375 (0.011, 0.808)
at 12 months	0.800 (0.204, 0.969)	0.375 (0.011, 0.808)
at 15 months	0.800 (0.204, 0.969)	0.375 (0.011, 0.808)
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 2.7.3.6-11　日本人被験者における 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 主評価データ）（続き）

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

	EC+mFOLFOX6 (N=9)	Control (N=7)
Q1	NE (8.2, NE)	5.0 (2.8, NE)
Median	NE (8.2, NE)	7.2 (2.8, NE)
Q3	NE (NE, NE)	NE (7.2, NE)
Duration of Response, months		
Median (range)	8.2 (1.4, 16.3)	2.8 (1.4, 20.0)
Duration of Response Category, n (%)		
>= 6 months	6 (66.7)	2 (28.6)
>= 9 months	4 (44.4)	1 (14.3)
>= 12 months	4 (44.4)	1 (14.3)
>= 15 months	3 (33.3)	1 (14.3)

[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.

5）　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。

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。

6）　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。

2.7.3.7　参考文献

1）　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.

2）　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.

3）　Vogelstein B, Papadopoulos N, Velculescu VE, Zhou S, Diaz LA Jr, Kinzler KW. Cancer genome landscapes. Science. 2013;339:1546-58.

4）　Luu LJ, Price JT. BRAF mutation and its importance in colorectal cancer. In: Segelov E, editor. Advances in the Molecular Understanding of Colorectal Cancer. IntechOpen. 2019; doi: 10.5772/intechopen.82571.

5）　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

6）　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.

7）　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.

8）　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.

9）　National Comprehensive Cancer Network®. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. (NCCN Guidelines®) Colon cancer. version 1.2025.

10）　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.

11）　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.

12）　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.

13）　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.

14）　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.

15）　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.

16） 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.

17） 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 Jul;79:50-60.

18） 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.

19） 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.

2.7.3.8　付録

03 試験の SLI パートの有効性の成績を以下に示す。

SLI パートでは、EC＋mFOLFOX6 コホートに 27 例、EC＋FOLFIRI コホートに 30 例が登録され、全ての被験者に治験薬が 1 回以上投与された［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-7702-03 試験、Phase 3 ORR PCD）Table 14.1.1.1.2］。

EC＋mFOLFOX6 コホートでは、mCRC に対する全身療法による治療歴がない（治験薬投与が一次治療となる）被験者が 19 例、1 レジメンの全身療法による治療歴を有する（治験薬投与が二次治療となる）被験者が 8 例であり、EC＋FOLFIRI コホートでは、それぞれ 12 例及び 18 例であった［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-7702-03 試験、Phase 3 ORR PCD）Table 14.1.2.2.2］。

表 2.7.3.8-1　実施医療機関の医師判定による BOR 及び ORR の要約（03 試験、SLI パート）

解析対象集団：Safety Lead-in Full Analysis Set
Line of Therapy: First Line

	EC+mFOLFOX6 (N=19)	EC+FOLFIRI (N=12)
Confirmed Best Overall Response, n (%)		
Complete response	1 (5.3)	1 (8.3)
Partial response	12 (63.2)	8 (66.7)
Stable disease	3 (15.8)	2 (16.7)
Non-CR/Non-PD	1 (5.3)	1 (8.3)
Progressive disease	1 (5.3)	0
Not evaluable	1 (5.3)	0
Reason for Not Evaluable, n (%)		
No post-baseline assessments due to early death	0	0
Stable disease too early [<6 weeks after Treatment Start date]	1 (5.3)	0
Objective Response (CR+PR), n (%)	13 (68.4)	9 (75.0)
95% CI [1]	46.0, 84.6	46.8, 91.1

[1] Wilson method used.

表 2.7.3.8-1　実施医療機関の医師判定による BOR 及び ORR の要約（03 試験、SLI パート）（続き）

解析対象集団：Safety Lead-in Full Analysis Set
Line of Therapy: Second Line

	EC+mFOLFOX6 (N=8)	EC+FOLFIRI (N=18)
Confirmed Best Overall Response, n (%)		
Complete response	1 (12.5)	0
Partial response	3 (37.5)	11 (61.1)
Stable disease	4 (50.0)	6 (33.3)
Non-CR/Non-PD	0	0
Progressive disease	0	0
Not evaluable	0	1 (5.6)
Reason for Not Evaluable, n (%)		
No post-baseline assessments due to early death	0	1 (5.6)
Stable disease too early [<6 weeks after Treatment Start date]	0	0
Objective Response (CR+PR), n (%)	4 (50.0)	11 (61.1)
95% CI [1]	21.5, 78.5	38.6, 79.7

[1] Wilson method used.
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-7702-03 試験、Phase 3 ORR PCD）Table 14.2.1.3.4］

表 2.7.3.8-2　実施医療機関の医師判定による PFS の要約（03 試験、SLI パート）

解析対象集団：Safety Lead-in Full Analysis Set

Line of Therapy: First Line

	EC+mFOLFOX6 (N=19)	EC+FOLFIRI (N=12)
Participants with event, n (%)	12 (63.2)	4 (33.3)
Type of event, n (%)		
Progressive disease	10 (52.6)	4 (33.3)
Death	2 (10.5)	0
Participants censored, n (%)	7 (36.8)	8 (66.7)
Reason for censoring, n (%)		
No adequate baseline assessment	0	0
Start of new anti-cancer therapy	2 (10.5)	3 (25.0)
Event after >=2 missing or inadequate post-baseline assessments	0	1 (8.3)
Withdrawal of consent	1 (5.3)	0
Lost to follow-up	0	0
No adequate post-baseline tumor assessment	0	0
Ongoing without an event	4 (21.1)	4 (33.3)
Probability of being event-free (95% CI) [1]		
at 3 months	0.889 (0.624, 0.971)	1.000 (1.000, 1.000)
at 6 months	0.714 (0.443, 0.870)	0.909 (0.508, 0.987)
at 9 months	0.589 (0.324, 0.780)	0.909 (0.508, 0.987)
at 12 months	0.327 (0.122, 0.553)	0.909 (0.508, 0.987)
at 15 months	0.327 (0.122, 0.553)	0.779 (0.354, 0.942)
at 18 months	0.327 (0.122, 0.553)	0.519 (0.163, 0.790)
at 21 months	0.327 (0.122, 0.553)	0.519 (0.163, 0.790)

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

表 2.7.3.8-2　実施医療機関の医師判定による PFS の要約（03 試験、SLI パート）（続き 1）

解析対象集団：Safety Lead-in Full Analysis Set

Line of Therapy: First Line

	EC+mFOLFOX6 (N=19)	EC+FOLFIRI (N=12)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [2]		
Q1	5.6 (2.9, 9.9)	15.3 (4.1, NE)
Median	9.9 (6.4, 21.9)	NE (15.3, NE)
Q3	NE (9.9, NE)	NE (16.6, NE)

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

表 2.7.3.8-2　実施医療機関の医師判定による PFS の要約（03 試験、SLI パート）（続き 2）

解析対象集団：Safety Lead-in Full Analysis Set
Line of Therapy: Second Line

	EC+mFOLFOX6 (N=8)	EC+FOLFIRI (N=18)
Participants with event, n (%)	5 (62.5)	13 (72.2)
Type of event, n (%)		
Progressive disease	5 (62.5)	12 (66.7)
Death	0	1 (5.6)
Participants censored, n (%)	3 (37.5)	5 (27.8)
Reason for censoring, n (%)		
No adequate baseline assessment	0	0
Start of new anti-cancer therapy	1 (12.5)	2 (11.1)
Event after >=2 missing or inadequate post-baseline assessments	1 (12.5)	0
Withdrawal of consent	0	0
Lost to follow-up	0	1 (5.6)
No adequate post-baseline tumor assessment	0	0
Ongoing without an event	1 (12.5)	2 (11.1)
Probability of being event-free (95% CI) [1]		
at 3 months	1.000 (1.000, 1.000)	0.944 (0.666, 0.992)
at 6 months	0.833 (0.273, 0.975)	0.708 (0.435, 0.867)
at 9 months	0.500 (0.111, 0.804)	0.649 (0.380, 0.825)
at 12 months	0.333 (0.046, 0.676)	0.584 (0.319, 0.777)
at 15 months	0.167 (0.008, 0.517)	0.292 (0.094, 0.527)
at 18 months	0.167 (0.008, 0.517)	0.195 (0.038, 0.441)
at 21 months	0.167 (0.008, 0.517)	0.195 (0.038, 0.441)

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

表 2.7.3.8-2　実施医療機関の医師判定による PFS の要約（03 試験、SLI パート）（続き 3）

解析対象集団：Safety Lead-in Full Analysis Set

Line of Therapy: Second Line

	EC+mFOLFOX6 (N=8)	EC+FOLFIRI (N=18)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [2]		
Q1	6.9 (4.2, 11.1)	4.9 (3.8, 13.8)
Median	9.0 (6.9, 12.4)	13.8 (4.9, 15.9)
Q3	12.4 (7.0, NE)	15.9 (13.8, NE)

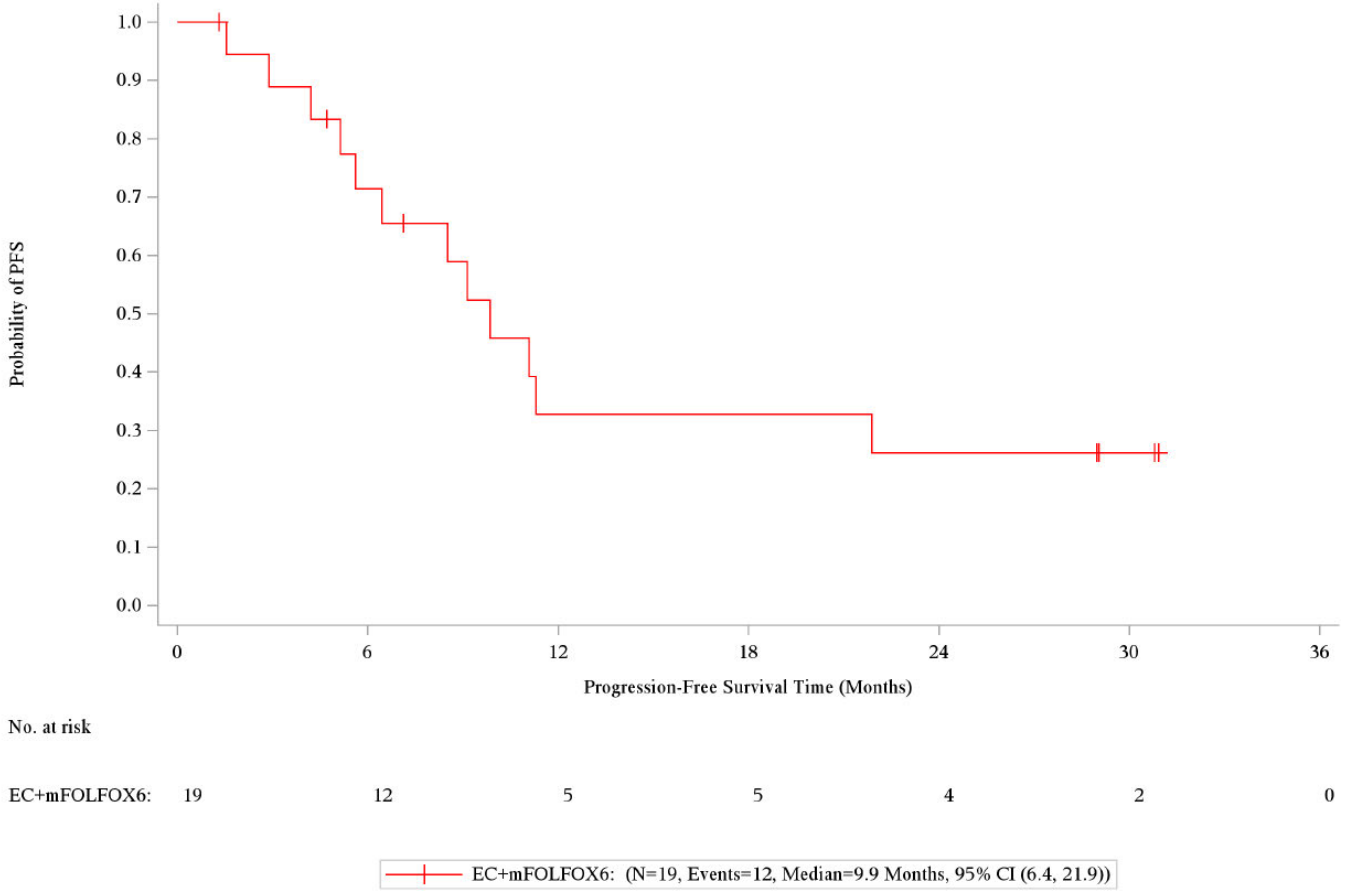
[1] CIs are derived using the log-log transformation with back transformation to untransformed scale.
[2] Based on the Brookmeyer and Crowley method.

出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-7702-03 試験、Phase 3 ORR PCD）Table 14.2.1.1.7］

図 2.7.3.8-1　　実施医療機関の医師判定による PFS の Kaplan-Meier 曲線（03 試験、SLI パート）

解析対象集団：Safety Lead-in Full Analysis Set

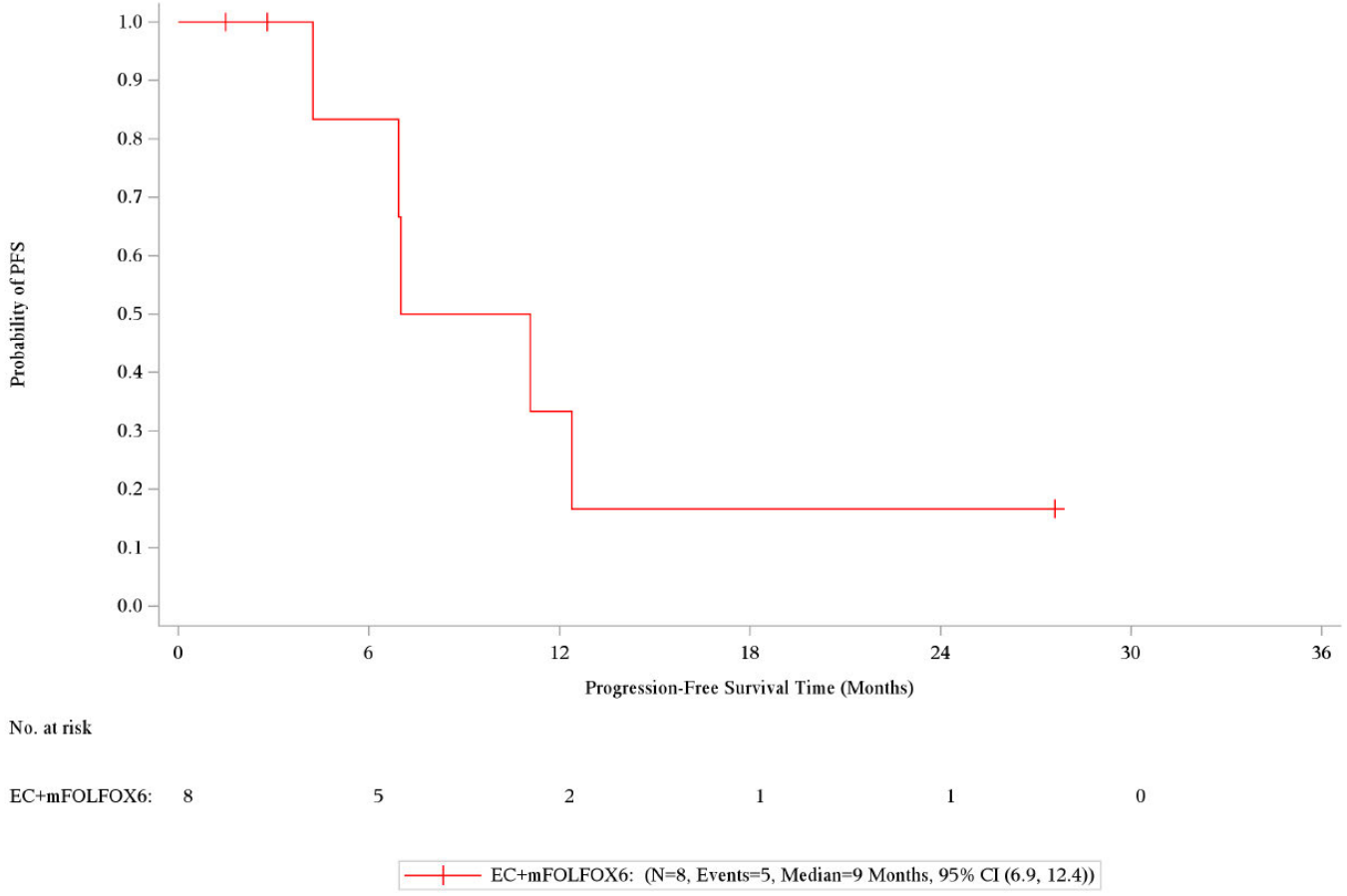
Treatment Group = 'EC+mFOLFOX6' Line of Therapy = 'First Line'



CI from Brookmeyer and Crowley.

図 2.7.3.8-1　　実施医療機関の医師判定による PFS の Kaplan-Meier 曲線（03 試験、SLI パート）（続き 1）

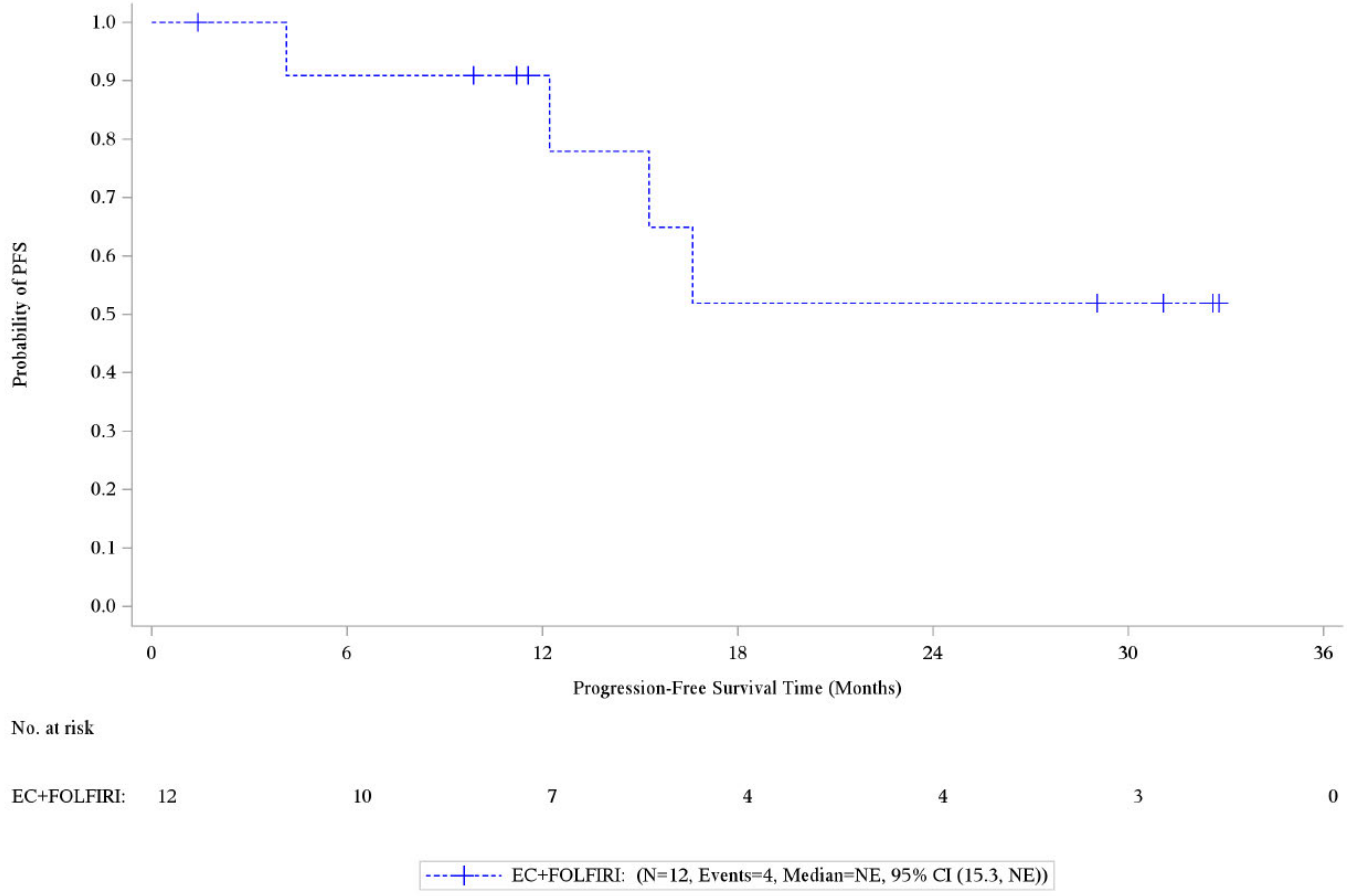
解析対象集団：Safety Lead-in Full Analysis Set
Treatment Group = 'EC+mFOLFOX6' Line of Therapy = 'Second Line'



CI from Brookmeyer and Crowley.

図 2.7.3.8-1　　実施医療機関の医師判定による PFS の Kaplan-Meier 曲線（03 試験、SLI パート）（続き 2）

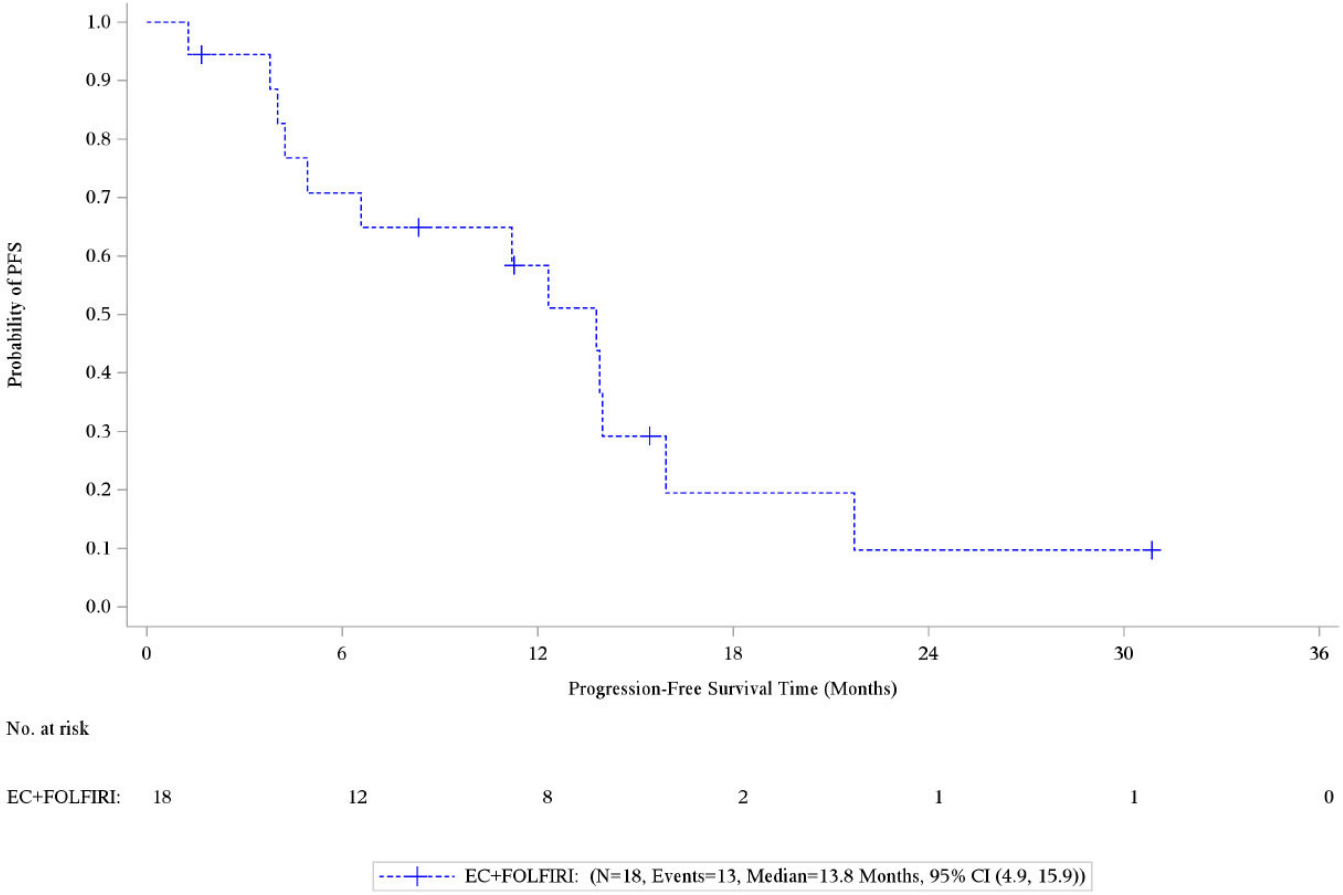
解析対象集団：Safety Lead-in Full Analysis Set
Treatment Group = 'EC+FOLFIRI' Line of Therapy = 'First Line'



CI from Brookmeyer and Crowley.

図 2.7.3.8-1　　実施医療機関の医師判定による PFS の Kaplan-Meier 曲線（03 試験、SLI パート）（続き 3）

解析対象集団：Safety Lead-in Full Analysis Set
Treatment Group = 'EC+FOLFIRI' Line of Therapy = 'Second Line'



CI from Brookmeyer and Crowley.
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-7702-03 試験、Phase 3 ORR PCD）Figure 14.2.1.1.1.10］

表 2.7.3.8-3　　OS の要約（03 試験、SLI パート）

解析対象集団：Safety Lead-in Full Analysis Set

Line of Therapy: First Line

	EC+mFOLFOX6 (N=19)	EC+FOLFIRI (N=12)
Participants with event, n (%)	10 (52.6)	5 (41.7)
Death due to COVID-19	0	0
Participants censored, n (%)	9 (47.4)	7 (58.3)
Reason for censoring, n (%)		
Withdrawal of consent	1 (5.3)	0
Lost to follow-up [1]	0	0
Alive	8 (42.1)	7 (58.3)
Probability of being event-free (95% CI) [2]		
at 6 months	0.895 (0.641, 0.973)	1.000 (1.000, 1.000)
at 12 months	0.615 (0.357, 0.795)	0.917 (0.539, 0.988)
at 18 months	0.447 (0.218, 0.654)	0.917 (0.539, 0.988)
at 24 months	0.447 (0.218, 0.654)	0.583 (0.270, 0.801)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [3]		
Q1	9.1 (7.7, 16.8)	21.4 (18.3, NE)
Median	17.6 (9.1, NE)	NE (23.7, NE)
Q3	NE (17.6, NE)	NE (NE, NE)

[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.

表 2.7.3.8-3　　OS の要約（03 試験、SLI パート）（続き）

解析対象集団：Safety Lead-in Full Analysis Set

Line of Therapy: Second Line

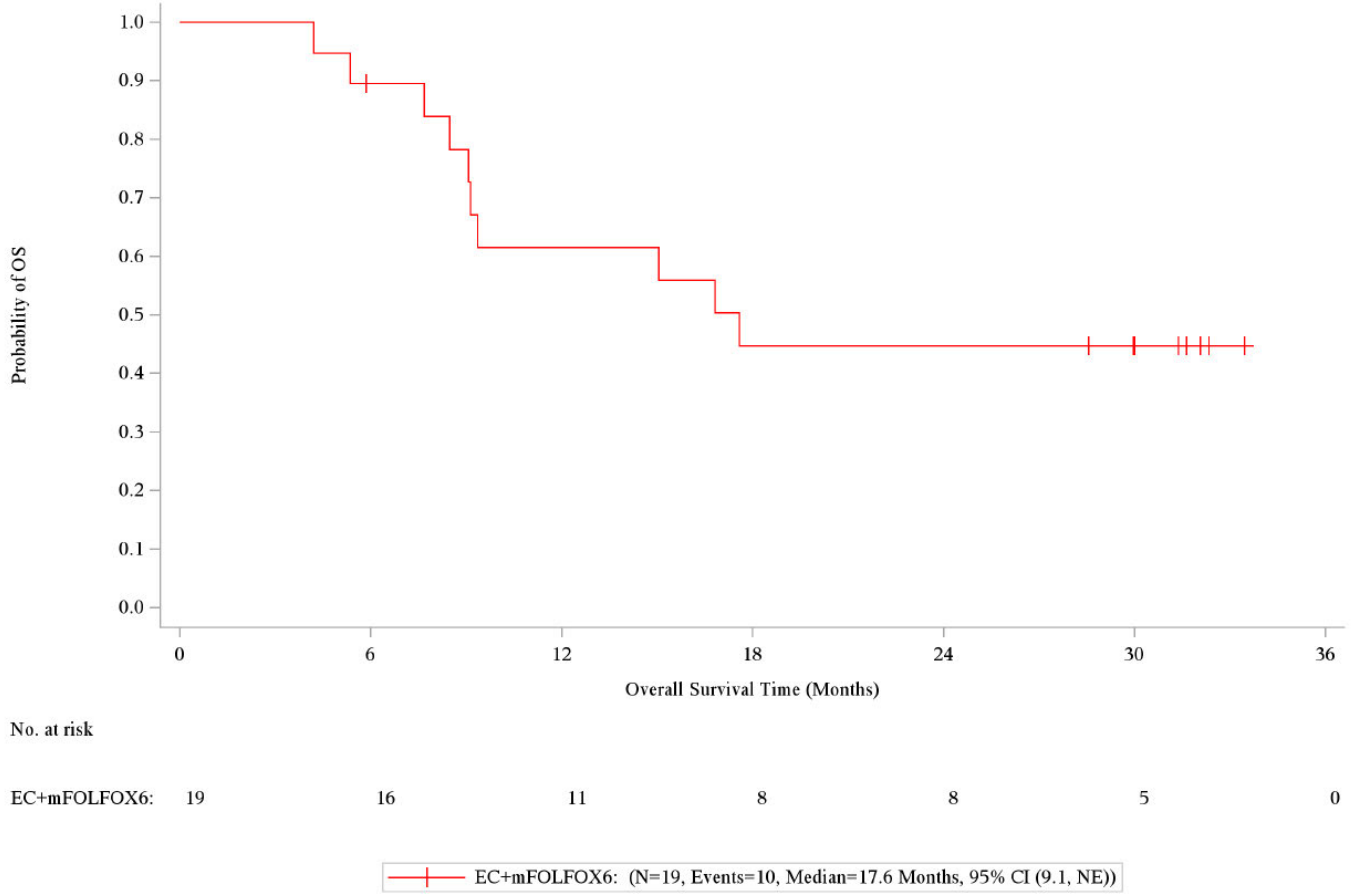
	EC+mFOLFOX6 (N=8)	EC+FOLFIRI (N=18)
Participants with event, n (%)	7 (87.5)	13 (72.2)
Death due to COVID-19	0	1 (5.6)
Participants censored, n (%)	1 (12.5)	5 (27.8)
Reason for censoring, n (%)		
Withdrawal of consent	0	0
Lost to follow-up [1]	0	1 (5.6)
Alive	1 (12.5)	4 (22.2)
Probability of being event-free (95% CI) [2]		
at 6 months	1.000 (1.000, 1.000)	0.889 (0.624, 0.971)
at 12 months	0.750 (0.315, 0.931)	0.722 (0.456, 0.874)
at 18 months	0.250 (0.037, 0.558)	0.545 (0.292, 0.742)
at 24 months	0.125 (0.007, 0.423)	0.303 (0.112, 0.522)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [3]		
Q1	12.4 (7.5, 16.6)	10.1 (6.0, 19.7)
Median	16.6 (10.4, 18.7)	19.7 (13.9, 25.1)
Q3	17.8 (16.5, NE)	25.1 (19.7, NE)

[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.

出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-7702-03 試験、Phase 3 ORR PCD）Table 14.2.1.2.1.3］

図 2.7.3.8-2　　OS の Kaplan-Meier 曲線（03 試験、SLI パート）

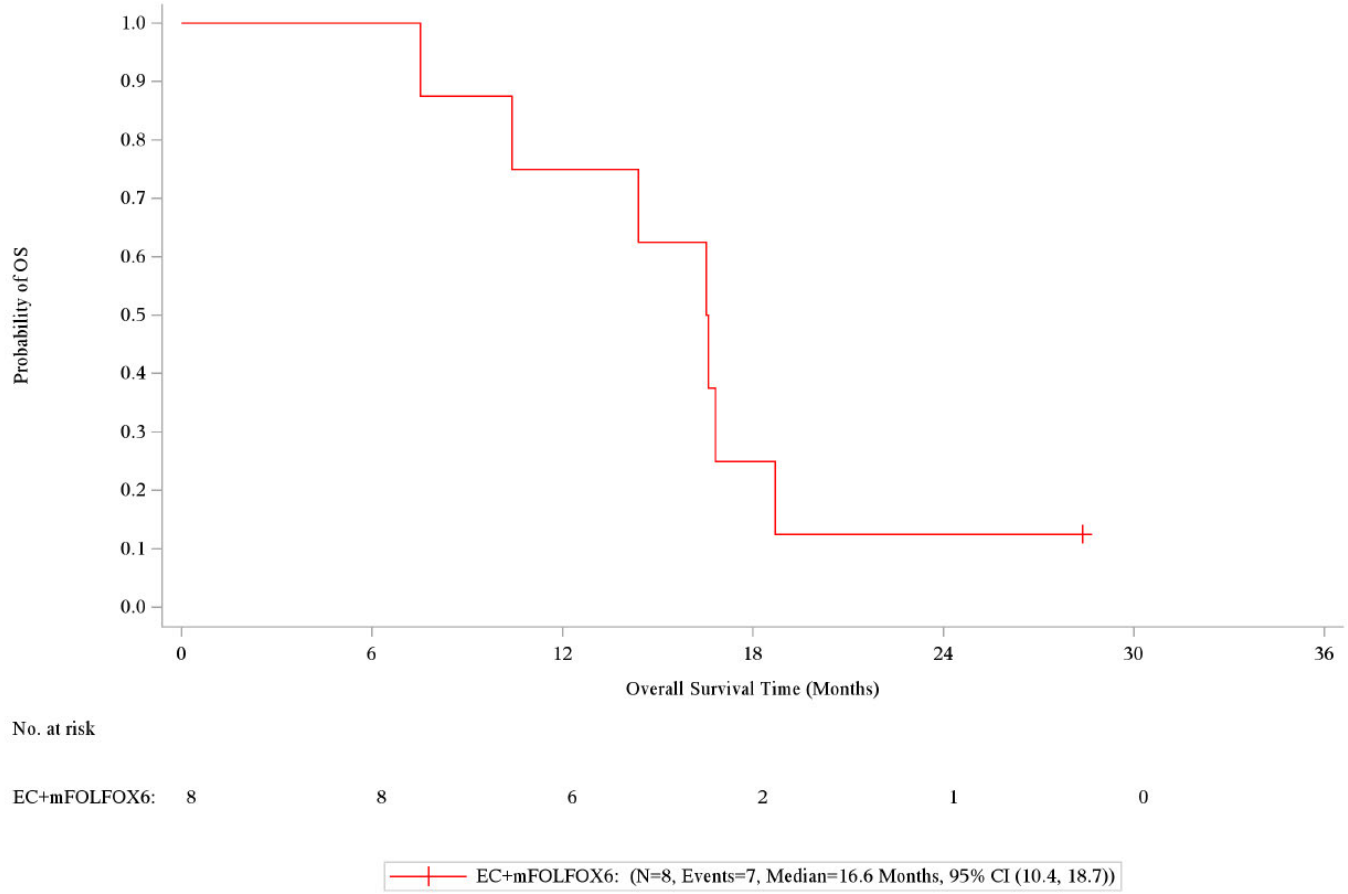
解析対象集団：Safety Lead-in Full Analysis Set
Treatment Group = 'EC+mFOLFOX6' Line of Therapy = 'First Line'



CI from Brookmeyer and Crowley.

図 2.7.3.8-2　　OS の Kaplan-Meier 曲線（03 試験、SLI パート）（続き 1）

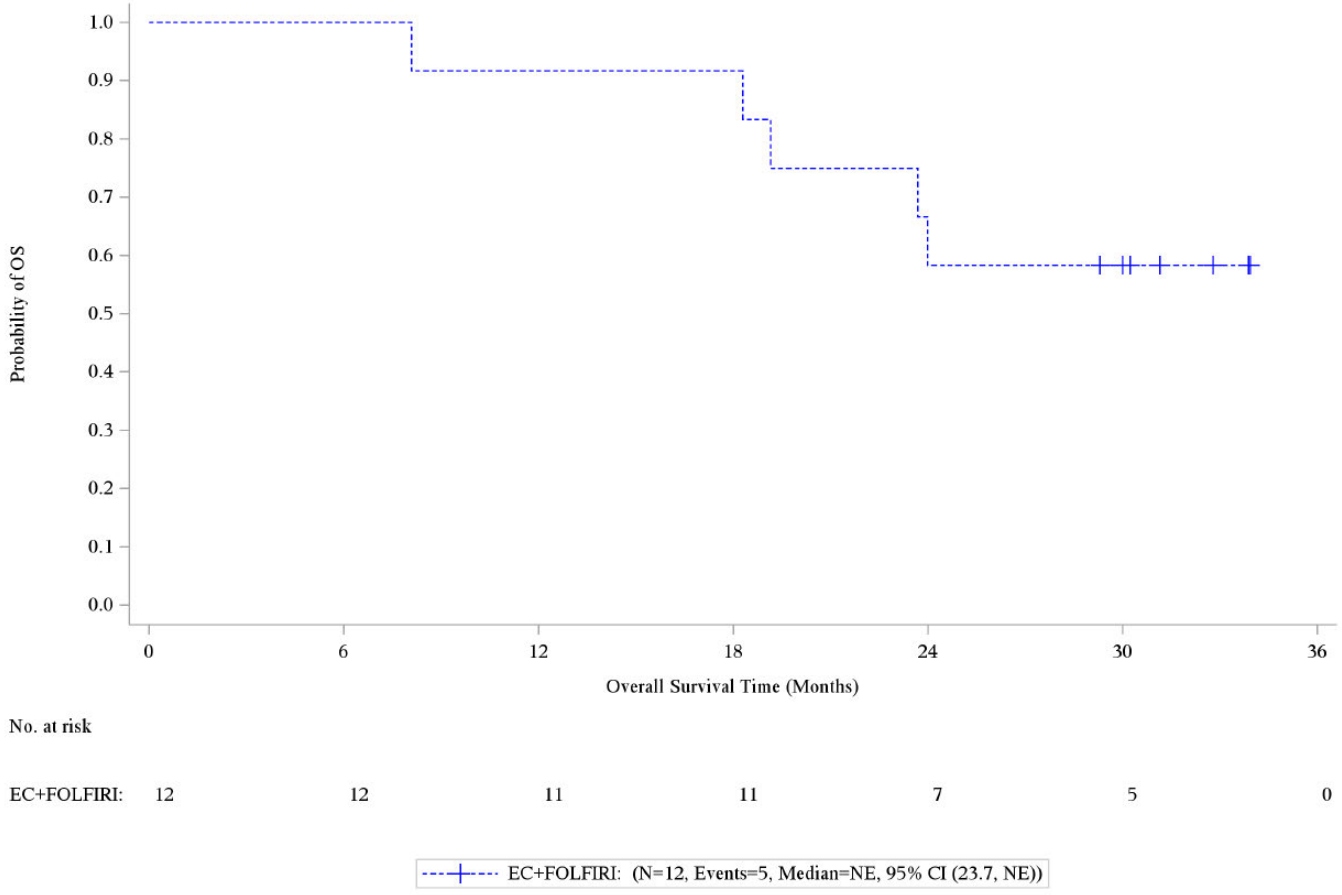
解析対象集団：Safety Lead-in Full Analysis Set
Treatment Group = 'EC+mFOLFOX6' Line of Therapy = 'Second Line'



CI from Brookmeyer and Crowley.

図 2.7.3.8-2　　OS の Kaplan-Meier 曲線（03 試験、SLI パート）（続き 2）

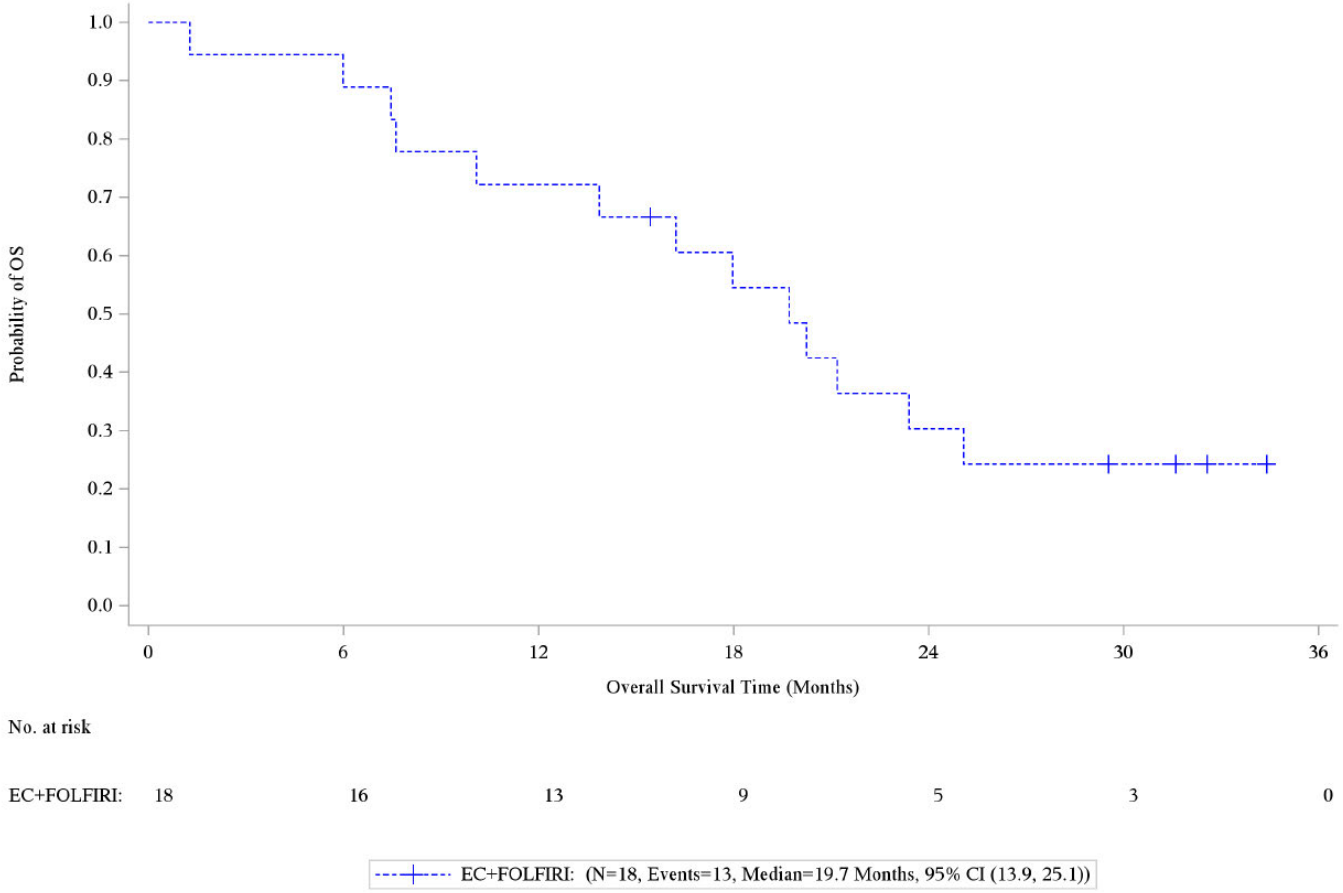
解析対象集団：Safety Lead-in Full Analysis Set
Treatment Group = 'EC+FOLFIRI' Line of Therapy = 'First Line'



CI from Brookmeyer and Crowley.

図 2.7.3.8-2　　OS の Kaplan-Meier 曲線（03 試験、SLI パート）（続き 3）

解析対象集団：Safety Lead-in Full Analysis Set
Treatment Group = 'EC+FOLFIRI' Line of Therapy = 'Second Line'



CI from Brookmeyer and Crowley.

出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-7702-03 試験、Phase 3 ORR PCD）Figure 14.2.1.2.1.3］

表 2.7.3.8-4　　実施医療機関の医師判定による DOR の要約（03 試験、SLI パート）

解析対象集団：Safety Lead-in Full Analysis Set (Confirmed Responders)

Line of Therapy: First Line

	EC+mFOLFOX6 (N=13)	EC+FOLFIRI (N=9)
Participants with event, n (%)	8 (61.5)	4 (44.4)
Type of event, n (%)		
Progressive disease	6 (46.2)	4 (44.4)
Death	2 (15.4)	0
Participants censored, n (%)	5 (38.5)	5 (55.6)
Reason for censoring, n (%)		
No adequate baseline assessment	0	0
Start of new anti-cancer therapy	1 (7.7)	1 (11.1)
Event after >=2 missing or inadequate post-baseline assessments	0	0
Withdrawal of consent	1 (7.7)	0
Lost to follow-up	0	0
No adequate post-baseline tumor assessment	0	0
Ongoing without an event	3 (23.1)	4 (44.4)
Probability of being event-free (95% CI) [1]		
at 3 months	0.923 (0.566, 0.989)	0.889 (0.433, 0.984)
at 6 months	0.554 (0.235, 0.786)	0.889 (0.433, 0.984)
at 9 months	0.369 (0.114, 0.633)	0.889 (0.433, 0.984)
at 12 months	0.277 (0.066, 0.544)	0.741 (0.289, 0.930)
at 15 months	0.277 (0.066, 0.544)	0.593 (0.186, 0.850)

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

表 2.7.3.8-4　実施医療機関の医師判定による DOR の要約（03 試験、SLI パート）（続き 1）

解析対象集団：Safety Lead-in Full Analysis Set (Confirmed Responders)

Line of Therapy: First Line

	EC+mFOLFOX6 (N=13)	EC+FOLFIRI (N=9)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [2]		
Q1	3.7 (3.6, 7.6)	10.6 (2.7, NE)
Median	6.9 (3.7, NE)	15.2 (10.6, NE)
Q3	NE (6.9, NE)	NE (13.8, NE)
Duration of Response, months		
Median (range)	4.2 (2.8, 27.6)	13.8 (2.7, 31.3)
Duration of Response Category, n (%)		
>= 6 months	6 (46.2)	8 (88.9)
>= 9 months	4 (30.8)	7 (77.8)
>= 12 months	3 (23.1)	5 (55.6)
>= 15 months	3 (23.1)	4 (44.4)

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

表 2.7.3.8-4　実施医療機関の医師判定による DOR の要約（03 試験、SLI パート）（続き 2）

解析対象集団：Safety Lead-in Full Analysis Set (Confirmed Responders)
Line of Therapy: Second Line

	EC+mFOLFOX6 (N=4)	EC+FOLFIRI (N=11)
Participants with event, n (%)	3 (75.0)	8 (72.7)
Type of event, n (%)		
Progressive disease	3 (75.0)	8 (72.7)
Death	0	0
Participants censored, n (%)	1 (25.0)	3 (27.3)
Reason for censoring, n (%)		
No adequate baseline assessment	0	0
Start of new anti-cancer therapy	0	0
Event after >=2 missing or inadequate post-baseline assessments	0	0
Withdrawal of consent	0	0
Lost to follow-up	0	1 (9.1)
No adequate post-baseline tumor assessment	0	0
Ongoing without an event	1 (25.0)	2 (18.2)
Probability of being event-free (95% CI) [1]		
at 3 months	0.500 (0.058, 0.845)	0.808 (0.423, 0.949)
at 6 months	0.500 (0.058, 0.845)	0.707 (0.337, 0.895)
at 9 months	0.250 (0.009, 0.665)	0.606 (0.258, 0.831)
at 12 months	0.250 (0.009, 0.665)	0.606 (0.258, 0.831)
at 15 months	0.250 (0.009, 0.665)	0.303 (0.072, 0.582)

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

表 2.7.3.8-4　実施医療機関の医師判定による DOR の要約（03 試験、SLI パート）（続き 3）

解析対象集団：Safety Lead-in Full Analysis Set (Confirmed Responders)
Line of Therapy: Second Line

	EC+mFOLFOX6 (N=4)	EC+FOLFIRI (N=11)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [2]		
Q1	2.7 (2.7, 8.3)	3.4 (2.4, 12.5)
Median	5.6 (2.7, NE)	12.5 (3.4, 18.7)
Q3	NE (2.8, NE)	18.7 (12.4, NE)
Duration of Response, months		
Median (range)	5.6 (2.7, 26.1)	12.4 (2.4, 26.7)
Duration of Response Category, n (%)		
>= 6 months	2 (50.0)	7 (63.6)
>= 9 months	1 (25.0)	6 (54.5)
>= 12 months	1 (25.0)	6 (54.5)
>= 15 months	1 (25.0)	2 (18.2)

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

出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-7702-03 試験、Phase 3 ORR PCD）Table 14.2.1.4.3.1］

表 2.7.3.8-5　　実施医療機関の医師判定による TTR の要約（03 試験、SLI パート）

解析対象集団：Safety Lead-in Full Analysis Set (Confirmed Responders)

Line of Therapy: First Line

	EC+mFOLFOX6 (N=13)	EC+FOLFIRI (N=9)
Time to Response (TTR) (Weeks)		
Mean (SD)	10.85 (7.342)	16.33 (29.180)
Q1	6.4	6.4
Median (range)	6.9 (5.9, 25.9)	6.6 (6.1, 94.1)
Q3	12.3	7.0

Line of Therapy: Second Line

	EC+mFOLFOX6 (N=4)	EC+FOLFIRI (N=11)
Time to Response (TTR) (Weeks)		
Mean (SD)	11.04 (5.796)	16.40 (12.543)
Q1	6.6	6.3
Median (range)	9.4 (6.4, 18.9)	12.9 (6.1, 37.0)
Q3	15.4	31.0

出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-7702-03 試験、Phase 3 ORR PCD）Table 14.2.1.5.3.1］