2.7.4 臨床的安全性

小野薬品工業株式会社

目次

2.7.4　臨床的安全性 8
2.7.4.1　医薬品への曝露 12
2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 12
2.7.4.1.1.1　安全性評価データの構成 12
2.7.4.1.1.2　解析方法 15
2.7.4.1.2　全般的な曝露状況 18
2.7.4.1.2.1　治験薬の投与状況 18
2.7.4.1.2.2　用量調節 27
2.7.4.1.3　被験者の内訳 31
2.7.4.1.4　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 34
2.7.4.1.4.1　人口統計学的特性 34
2.7.4.1.4.2　疾患特性及びベースライン特性 37
2.7.4.1.4.3　既往歴及び合併症 42
2.7.4.1.4.4　併用薬 42
2.7.4.2　有害事象 42
2.7.4.2.1　有害事象の解析 43
2.7.4.2.1.1　比較的よくみられる有害事象 46
2.7.4.2.1.2　死亡 55
2.7.4.2.1.3　重篤な有害事象 58
2.7.4.2.1.4　その他の重要な有害事象 71
2.7.4.2.1.5　器官別又は症候群別の有害事象の解析 75
2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明 95
2.7.4.3　臨床検査値の評価 95
2.7.4.3.1　血液学的検査及び血液凝固検査 95
2.7.4.3.2　血液生化学検査 98
2.7.4.3.2.1　肝機能検査 100
2.7.4.4　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 103
2.7.4.4.1　バイタルサイン 103
2.7.4.4.2　12 誘導心電図 104
2.7.4.4.3　身体的所見 105
2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性 105
2.7.4.5.1　内因性要因 105
2.7.4.5.1.1　年齢 105

2.7.4.5.1.2　性別 106
2.7.4.5.1.3　人種 107
2.7.4.5.2　外因性要因 108
2.7.4.5.3　薬物相互作用 109
2.7.4.5.4　妊娠及び授乳時の使用 109
2.7.4.5.5　過量投与 109
2.7.4.5.6　薬物乱用 109
2.7.4.5.7　離脱症状及び反跳現象 109
2.7.4.5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 110
2.7.4.6　市販後データ 110
2.7.4.6.1　使用患者数の推計 110
2.7.4.6.2　市販後に報告された有害事象 110
2.7.4.7　日本人被験者での安全性の結果 110
2.7.4.7.1　03 試験 110
2.7.4.7.1.1　治験薬の曝露 111
2.7.4.7.1.2　有害事象 114
2.7.4.8　付録 136

表

表 2.7.4.1-1　03 試験の概略 13
表 2.7.4.1-2　治験薬の投与期間（03 試験、P3 パート） 20
表 2.7.4.1-3　治験薬の曝露状況（03 試験、P3 パート） 23
表 2.7.4.1-4　治験薬の用量調節（減量及び休薬）の状況（03 試験、P3 パート） 28
表 2.7.4.1-5　被験者の内訳（03 試験、P3 パート） 33
表 2.7.4.1-6　人口統計学的特性（03 試験、P3 パート） 35
表 2.7.4.1-7　ベースライン時の特性及び疾患特性（03 試験、P3 パート） 38
表 2.7.4.2-1　有害事象の概要（03 試験、P3 パート） 44
表 2.7.4.2-2　いずれかの投与群で発現頻度が 10%以上の有害事象の PT 別発現頻度（03 試験、P3 パート） 48
表 2.7.4.2-3　いずれかの投与群で発現頻度が 10%以上の治験薬と関連のある有害事象の PT 別発現頻度（03 試験、P3 パート） 51
表 2.7.4.2-4　いずれかの投与群で発現頻度が 2%以上の Grade 3 又は 4 の有害事象の PT 別発現頻度（03 試験、P3 パート） 54
表 2.7.4.2-5　死亡の概要（03 試験、P3 パート） 57

表 2.7.4.2-6　重篤な有害事象の SOC・PT 別発現頻度（03 試験、P3 パート）.....59
表 2.7.4.2-7　治験薬と関連のある重篤な有害事象の SOC・PT 別発現頻度（03 試験、P3 パート）.....67
表 2.7.4.2-8　エンコラフェニブの注目すべき有害事象の概要（03 試験、P3 パート）..76
表 2.7.4.2-9　エンコラフェニブの注目すべき有害事象のカテゴリー・PT 別発現頻度（03 試験、P3 パート）.....79
表 2.7.4.2-10　治験薬と関連のあるエンコラフェニブの注目すべき有害事象のカテゴリー・PT 別発現頻度（03 試験、P3 パート）.....85
表 2.7.4.2-11　重篤なエンコラフェニブの注目すべき有害事象のカテゴリー・PT 別発現頻度（03 試験、P3 パート）.....92
表 2.7.4.2-12　治験薬と関連のある重篤なエンコラフェニブの注目すべき有害事象のカテゴリー・PT 別発現頻度（03 試験、P3 パート）.....93
表 2.7.4.3-1　ベースライン時に Grade 2 以下であり、治験薬投与開始後に Grade 3 又は 4 となった変動（血液学的検査値及び血液凝固検査値）（03 試験、P3 パート）.....97
表 2.7.4.3-2　ベースライン時に Grade 2 以下であり、治験薬投与開始後に Grade 3 又は 4 となった変動（血液生化学検査値）（03 試験、P3 パート）.....99
表 2.7.4.3-3　肝機能検査値異常の発現頻度（03 試験、P3 パート）.....101
表 2.7.4.7-1　日本人被験者における、いずれかの投与群で発現頻度が 10%以上の有害事象の PT 別発現頻度（03 試験、P3 パート）.....115
表 2.7.4.7-2　日本人被験者における、いずれかの投与群で発現頻度が 10%以上の治験薬と関連のある有害事象の PT 別発現頻度（03 試験、P3 パート）.....118
表 2.7.4.7-3　日本人被験者で認められた Grade 3 又は 4 の有害事象の PT 別発現頻度（03 試験、P3 パート）.....120
表 2.7.4.7-4　日本人被験者において EC＋mFOLFOX6 群で発現頻度が 10%以上の有害事象の日本人被験者及び全被験者における PT 別発現頻度（03 試験、P3 パート）.....129
表 2.7.4.7-5　日本人被験者において EC＋mFOLFOX6 群で発現頻度が 10%以上の治験薬と関連のある有害事象の日本人被験者及び全被験者における PT 別発現頻度（03 試験、P3 パート）.....132
表 2.7.4.8-1　治験薬の投与中止に至った有害事象の PT 別発現頻度（03 試験、P3 パート）.....137
表 2.7.4.8-2　治験薬の減量に至った有害事象の PT 別発現頻度（03 試験、P3 パート）.....150
表 2.7.4.8-3　治験薬の休薬に至った有害事象の PT 別発現頻度（03 試験、P3 パート）.....161
表 2.7.4.8-4　エンコラフェニブの注目すべき有害事象の概要（03 試験、SLI パート）.....199
表 2.7.4.8-5　エンコラフェニブの注目すべき有害事象のカテゴリー・PT 別発現頻度（03 試験、SLI パート）.....200

表 2.7.4.8-6　治験薬と関連のあるエンコラフェニブの注目すべき有害事象のカテゴリー・PT 別発現頻度（03 試験、SLI パート）.....202
表 2.7.4.8-7　重篤なエンコラフェニブの注目すべき有害事象のカテゴリー・PT 別発現頻度（03 試験、SLI パート）.....204
表 2.7.4.8-8　治験薬と関連のある重篤なエンコラフェニブの注目すべき有害事象のカテゴリー・PT 別発現頻度（03 試験、SLI パート）.....205
表 2.7.4.8-9　日本人被験者における治験薬の投与期間（03 試験、P3 パート）.....206
表 2.7.4.8-10　日本人被験者における治験薬の曝露状況（03 試験、P3 パート）.....209
表 2.7.4.8-11　日本人被験者における治験薬の用量調節（減量及び休薬）の状況（03 試験、P3 パート）.....213
表 2.7.4.8-12　日本人被験者における被験者の内訳（03 試験、P3 パート）.....215
表 2.7.4.8-13　日本人被験者における有害事象の概要（03 試験、P3 パート）.....216
表 2.7.4.8-14　日本人被験者で認められた有害事象の SOC・PT 別、Grade 別発現頻度（03 試験、P3 パート）.....218
表 2.7.4.8-15　日本人被験者で認められた治験薬と関連のある有害事象の SOC・PT 別、Grade 別発現頻度（03 試験、P3 パート）.....248
表 2.7.4.8-16　日本人被験者における死亡の概要（03 試験、P3 パート）.....263
表 2.7.4.8-17　日本人被験者で認められた重篤な有害事象の SOC・PT 別発現頻度（03 試験、P3 パート）.....264
表 2.7.4.8-18　日本人被験者で認められた治験薬と関連のある重篤な有害事象の SOC・PT 別発現頻度（03 試験、P3 パート）.....266
表 2.7.4.8-19　日本人被験者で認められた治験薬の投与中止に至った有害事象の PT 別発現頻度（03 試験、P3 パート）.....267
表 2.7.4.8-20　日本人被験者で認められた治験薬の減量に至った有害事象の PT 別発現頻度（03 試験、P3 パート）.....271
表 2.7.4.8-21　日本人被験者で認められた治験薬の休薬に至った有害事象の PT 別発現頻度（03 試験、P3 パート）.....276

用語及び略号一覧

用語及び略号	内容あるいは名称（英語）	内容あるいは名称（日本語）
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
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
COVID-19	coronavirus disease 2019	－
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
EC	encorafenib + cetuximab	エンコラフェニブ＋セツキシマブ
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米お東海岸がん臨床試験グループ
FOLFIRI	5-fluorouracil/leucovorin (levo-leucovorin)/irinotecan	フルオロウラシル＋ロイコボリン（レボロイコボリン）＋イリノテカン
FOLFOX	5-fluorouracil/leucovorin (levo-leucovorin)/oxaliplatin	フルオロウラシル＋ロイコボリン（レボロイコボリン）＋オキサリプラチン
FOLFOXIRI	5-fluorouracil/leucovorin (levo-leucovorin)/oxaliplatin/irinotecan	フルオロウラシル＋ロイコボリン（レボロイコボリン）＋オキサリプラチン＋イリノテカン
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
mCRC	metastatic colorectal cancer	治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸がん
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
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）
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
P3 パート	Phase 3 portion	無作為化第III相パート
PCD	primary completion date	－
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
PT	preferred term	基本語

2.7.4 臨床的安全性
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）
QTcF	QT interval corrected using Fridericia's formula	Fridericia 式により補正した QT 間隔
SARS-CoV-2	severe acute respiratory syndrome coronavirus 2	－
SLI パート	Safety Lead-in portion	安全性導入パート
SOC	system organ class	器官別大分類
ULN	upper limit of normal	基準値上限

2.7.4　　臨床的安全性

本臨床的安全性では、エンコラフェニブの製造販売承認事項一部変更承認申請（以下、一変申請）を裏付けるため、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）患者における、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）の安全性の概要を示す。

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）の結果に基づき、既治療の *BRAF* V600E 変異を有する mCRC に対する特異的な治療法として、国内外で EC 療法の 2 剤併用療法が、また国内ではエンコラフェニブ＋ビニメチニブ＋セツキシマブの 3 剤併用療法が「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。EC 療法の安全性プロファイルは、既治療の *BRAF* V600E 変異を有する mCRC に対する一変申請時の申請資料（eCTD320206002 の 2.7.4　臨床的安全性参照）に要約している。既治療の *BRAF* V600E 変異を有する mCRC に対して承認されているエンコラフェニブの用法及び用量は 300 mg 1 日 1 回経口投与であり、本一変申請におけるエンコラフェニブの用法及び用量と同じである。

本一変申請における安全性の解析では、*BRAF* V600E 変異を有する mCRC 患者に対する一次治療を評価した国際共同第III相試験（ONO-7702-03/C4221015 試験、以下、03 試験）で得られた安全性データを用いる。

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。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（2.7.4.1.1.1　1）参照）。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）。[redacted]、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。

EC＋mFOLFOX6 併用療法の安全性は、主に P3 パートの EC＋mFOLFOX6 群（Safety Set：232 例）において PFS の主解析を行ったデータの安全性の結果（データカットオフ日：2025 年 1 月 6 日）（以下、PFS 主解析データ）に基づき検討し、その他の結果は［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-7702-03 試験、Phase 3 PFS PCD）Section 5.2］及び［2.7.6.2.5.1］に記述した。ただし、SLI パートにおいても EC＋mFOLFOX6 併用療法の評価を行っていることから、SLI パートの安全性の結果（ORR の主解析を行ったデータのカットオフ日：2023 年 12 月 22 日）（以下、ORR 主解析データ）は、エンコラフェニブの注目すべき有害事象についてのみ本臨床的安全性に含め、その他の結果は［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-7702-03 試験、Phase 3 ORR PCD）Section 5.2］及び［2.7.6.1.5.2］に記述した。

03 試験の安全性の解析の結果に基づき、*BRAF* V600E 変異を有する mCRC 患者における EC＋mFOLFOX6 併用療法の安全性の結論を以下に要約した。

BRAF V600E 変異を有する mCRC 患者における EC＋mFOLFOX6 併用療法の忍容性は良好であった。EC＋mFOLFOX6 併用療法の安全性プロファイルは、これまでに報告されている各薬剤の安全性プロファイルと概ね一致しており、新たな安全性の懸念は認められなかった。

- P3 パートにおいて、Safety Set は、EC＋mFOLFOX6 群が 232 例、対照群が 229 例、EC 群が 153 例であった。

2.7.4 臨床的安全性
エンコラフェニブ　mCRC 一次治療

- 治験薬の投与期間の中央値（範囲）は、EC＋mFOLFOX6 群が 49.79 週間（1.29～161.86 週間）、対照群が 25.86 週間（2.00～150.00 週間）、EC 群が 27.00 週間（2.00～153.57 週間）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。なお、EC＋mFOLFOX6 群の治験薬はエンコラフェニブ及びセツキシマブ、並びに mFOLFOX6［フルオロウラシル、ロイコボリン（レボロイコボリン）及びオキサリプラチン］である。
- 有害事象の発現頻度は、EC＋mFOLFOX6 群で 100.0%（232 例）、対照群で 99.1%（227 例）、EC 群で 97.4%（149 例）であった。発現頻度が 30%以上の有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群では悪心 53.9%、貧血 46.1%、下痢 41.8%、食欲減退 37.5%、嘔吐 36.2%、好中球数減少 34.1%、関節痛 31.5%及び発疹 30.2%、対照群では下痢 50.2%、悪心 49.8%、EC 群では関節痛 34.6%であった。
- Grade 3 又は 4 の有害事象の発現頻度は、EC＋mFOLFOX6 群で 81.5%（189 例）、対照群で 66.8%（153 例）、EC 群で 42.5%（65 例）であった。EC＋mFOLFOX6 群で比較的発現頻度が高かった Grade 3 又は 4 の有害事象は、主に骨髄抑制に関連する事象［好中球数減少（EC＋mFOLFOX6 群 vs 対照群 vs EC 群、以下同順：19.0% vs 17.0% vs 0.7%）、好中球減少症（15.1% vs 10.0% vs 1.3%）及び貧血（15.1% vs 3.9% vs 6.5%）］及びニューロパチー［末梢性ニューロパチー（7.8% vs 3.5% vs 0%）及び末梢性感覚ニューロパチー（6.9% vs 3.5% vs 0%）］であったが、これらは mFOLFOX6 に起因する既知の副作用であった。
- 重篤な有害事象の発現頻度は、EC＋mFOLFOX6 群で 46.1%（107 例）、対照群で 38.9%（89 例）、EC 群で 30.1%（46 例）であった。発現頻度が 3%以上の重篤な有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群では腸閉塞 4.7%、発熱 3.9%、並びに貧血及び疾患進行が各 3.4%、対照群では発熱性好中球減少症 3.9%、腹痛 3.1%、EC 群では腸閉塞及び尿路感染が各 3.9%であった。
- いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度は、EC＋mFOLFOX6 群で 26.7%（62 例）、対照群で 17.5%（40 例）、EC 群で 13.1%（20 例）であった。発現頻度が 1%以上のいずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群では無力症 3.0%、貧血 2.6%、リパーゼ増加 2.2%、並びに食欲減退、疾患進行、過敏症、注入に伴う反応、悪心、末梢性感覚ニューロパチー、血小板数減少及び尿路感染が各 1.3%、対照群では腸閉塞 2.2%及び全身健康状態悪化 1.3%、EC 群では注入に伴う反応及び疾患進行が各 2.0%、並びに腸閉塞 1.3%であった。
- エンコラフェニブの注目すべき有害事象の発現頻度は、EC＋mFOLFOX6 群で 79.3%（184 例）、対照群で 65.9%（151 例）、EC 群で 28.8%（44 例）であった。EC＋mFOLFOX6 群で認められたエンコラフェニブの注目すべき有害事象は、セツキシマブ及び化学療法の安全性プロファイルと一部重複する有害事象も含め、これまでに報告されているエンコラフェニブの安全性プロファイルと概ね一致していた。発現頻度が 10%以上のエンコラフェニブの注目すべき有害事象のカテゴリーは、いずれの投与群でも骨髄抑制［EC＋mFOLFOX6 群 77.6%（180 例）、対照群 64.6%（148 例）、EC 群 24.2%（37 例）］であ

り、EC＋mFOLFOX6 群において発現頻度が 20%以上の事象は貧血、好中球数減少、好中球減少症及び血小板数減少であった。骨髄抑制以外のカテゴリーについては、発現頻度はいずれの投与群でも 7%未満であり、EC＋mFOLFOX6 群と対照群の発現頻度の差は 5%未満であった。

- 治験薬の初回投与から最終投与後 28 日までに死亡した被験者は、EC＋mFOLFOX6 群で 11 例（4.7%）、対照群で 10 例（4.4%）、EC 群で 5 例（3.3%）であった。治験薬の最終投与後 28 日までの死亡理由の多くは、原疾患［EC＋mFOLFOX6 群 9 例（3.9%）、対照群 7 例（3.1%）、EC 群 5 例（3.3%）］であった。
- Grade 5 の有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群では疾患進行 2.6%（6 例）、腸閉塞 0.9%（2 例）、消化管穿孔及び大腸穿孔の各 0.4%（1 例）、対照群では全身健康状態悪化 0.9%（2 例）、大腸穿孔、疾患進行、肺炎、敗血症、腹部敗血症、敗血症性ショック、呼吸困難、呼吸不全及び心停止の各 0.4%（1 例）、EC 群では疾患進行 2.6%（4 例）が認められた。EC＋mFOLFOX6 群及び EC 群では、治験薬と関連のある Grade 5 の有害事象は認められなかった。対照群では、治験薬と関連のある Grade 5 の有害事象として敗血症 0.4%（1 例）が報告された。
- 血液学的検査値及び血液凝固検査値について、10%以上の被験者で認められた、ベースライン時に Grade 2 以下であり、治験薬投与開始後に Grade 3 となった変動は、EC＋mFOLFOX6 群では好中球数減少 26.1%、貧血 18.7%及び白血球数減少 10.9%、対照群では好中球数減少 25.2%であり、EC 群では認められなかった。5%以上の被験者で認められた、ベースライン時に Grade 2 以下であり、治験薬投与開始後に Grade 4 となった変動は、EC＋mFOLFOX6 群及び対照群ではいずれも好中球数減少（それぞれ 11.3%及び 9.0%）であり、EC 群では認められなかった。
- 血液生化学検査値について、10%以上の被験者で認められた、ベースライン時に Grade 2 以下であり、治験薬投与開始後に Grade 3 となった変動は、いずれの投与群でもリパーゼ増加（EC＋mFOLFOX6 群 41.8%、対照群 27.3%、EC 群 13.7%）であった。5%以上の被験者で認められた、ベースライン時に Grade 2 以下であり、治験薬投与開始後に Grade 4 となった変動は、EC＋mFOLFOX6 群ではリパーゼ増加 11.8%であり、対照群及び EC 群では認められなかった。
- バイタルサインについて、いずれの投与群でも、臨床的に意味のある異常は認められなかった。各投与群で観察された 12 誘導心電図の結果は予測された範囲内の変動であった。

2.7.4.1　医薬品への曝露

2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1　安全性評価データの構成

1）　03 試験

03 試験の概略を表 2.7.4.1-1 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。03 試験において実施した安全性の評価の詳細については、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 8.2 に記載した。

表 2.7.4.1-1　　03 試験の概略

治験の名称／治験番号／試験開始日／データカットオフ日／国／実施医療機関数／試験の進行状況	治験の詳細	投与方法	安全性の目的	安全性の評価項目	被験者数	データカットオフ日	総括報告書を添付した場所
BREAKWATER 試験 （ONO-7702-03/C4221015 試験：03 試験） 最初の被験者の最初の来院日： 2020 年 12 月 21 日 29 の国と地域、258 施設 実施中	未治療の *BRAF* V600E 変異を有する mCRC 患者を対象として、EC 療法又は EC と mFOLFOX6 の併用療法を、標準治療を対照として比較する非盲検、多施設共同、無作為化、群間比較、実薬対照、第III相試験。 P3 パートに先立ち、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 と FOLFIRI 又は mFOLFOX6 との併用療法を評価する SLI パートを実施した。	**P3 パート** • EC 群（A 群）：エンコラフェニブ 300 mg QD 経口投与＋セツキシマブ 500 mg/m^2 Q2W 静脈内投与 • EC＋mFOLFOX6 群（B 群）：エンコラフェニブ 300 mg QD 経口投与＋セツキシマブ 500 mg/m^2 Q2W 静脈内投与＋mFOLFOX6（静脈内投与） • 対照群（C 群）：標準治療。治験責任医師が無作為割付前に mFOLFOX6±ベバシズマブ、FOLFOXIRI±ベバシズマブ又は CAPOX±ベバシズマブから選択	**P3 パート** • EC の安全性及び忍容性を評価する。 • EC＋mFOLFOX6 の安全性及び忍容性を評価する。	**P3 パート** • NCI-CTCAE ver. 4.03 に従って分類した有害事象の発現頻度及び重症度、並びに臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図の変化	**P3 パート** *Safety Set*： • EC 群：153 例 • EC＋mFOLFOX6 群：232 例 • 対照群：229 例	2025 年 1 月 6 日	5.3.5.1-2

治験の名称／治験番号／試験開始日／データカットオフ日／国／実施医療機関数／試験の進行状況	治験の詳細	投与方法	安全性の目的	安全性の評価項目	被験者数	データカットオフ日	総括報告書を添付した場所
		SLI パート • EC＋FOLFIRI コホート（コホート 1）：エンコラフェニブ 300 mg QD 経口投与＋セツキシマブ 500 mg/m^2 Q2W 静脈内投与＋FOLFIRI（静脈内投与） • EC＋mFOLFOX6 コホート（コホート 2）：エンコラフェニブ 300 mg QD 経口投与＋セツキシマブ 500 mg/m^2 Q2W 静脈内投与＋mFOLFOX6（静脈内投与）	**SLI パート** • EC＋mFOLFOX6 及び EC＋FOLFIRI の安全性及び忍容性を評価する。 • EC＋mFOLFOX6 及び EC＋FOLFIRI の全体的な安全性及び忍容性を評価する。	**SLI パート** • DLT の発現率 • NCI-CTCAE ver. 4.03 に従って分類した有害事象の発現頻度及び重症度、並びに臨床検査値、バイタルサイン及び心電図の変化 • 有害事象による休薬、用量変更及び投与中止の発現頻度	**SLI パート** *Safety Set*： • EC＋FOLFIRI コホート：30 例 • EC＋mFOLFOX6 コホート：27 例	2023 年 12 月 22 日	5.3.5.1-1

mFOLFOX6：Q2W で、オキサリプラチン 85 mg/m^2 点滴静注＋ロイコボリン（レボロイコボリン）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 46～48 時間かけて持続点滴静注

FOLFIRI：Q2W で、イリノテカン 180 mg/m^2 点滴静注＋ロイコボリン（レボロイコボリン）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 46～48 時間かけて持続点滴静注

BRAF：B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase、CAPOX：カペシタビン＋オキサリプラチン、CTCAE：有害事象共通用語規準、DLT：用量制限毒性、EC：エンコラフェニブ＋セツキシマブ、FOLFOXIRI：フルオロウラシル＋ロイコボリン（レボロイコボリン）＋オキサリプラチン＋イリノテカン、5-FU：フルオロウラシル、mCRC：治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸がん、NCI：米国国立がん研究所、P3 パート：無作為化第III相パート、QD：1 日 1 回、Q2W：2 週間間隔、SLI パート：安全性導入パート

2.7.4.1.1.2　　解析方法

03 試験の安全性データには、有害事象、重篤な有害事象、死亡、治験薬の投与中止に至った有害事象、治験薬の減量に至った有害事象、治験薬の休薬に至った有害事象、エンコラフェニブの注目すべき有害事象、臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図が含まれる。評価可能な P3 パートの全ての被験者（治験薬が 1 回以上投与された被験者）の安全性の解析結果を要約し、本文中では主に EC＋mFOLFOX6 併用療法の安全性及び忍容性について考察した。SLI パートの安全性の結果は、エンコラフェニブの注目すべき有害事象についてのみ本臨床的安全性に含めた。

P3 パートの全ての安全性の解析対象集団は Safety Set とし、治験薬［エンコラフェニブ、セツキシマブ、フルオロウラシル、ロイコボリン（レボロイコボリン）、オキサリプラチン、イリノテカン、カペシタビン、ベバシズマブ］が 1 回以上投与された全ての被験者を含めた。一方、被験者の内訳、人口統計学的特性、ベースライン時の特性及び疾患特性、並びに既往歴の要約では、Full Analysis Set（無作為に割り付けられた全ての被験者）を解析対象集団とした。

本項では、安全性データの解析方法について簡潔に説明する。安全性データの解析方法の詳細は、統計解析計画書［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-7702-03 試験、Phase 3 PFS PCD）Appendix 16.1.9］の Section 6.6 に示した。

1）　　有害事象

有害事象の収集方法の詳細については、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 8.3 に記載した。有害事象は、ORR 主解析データカットオフ時では医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集（MedDRA）ver. 26.1 を用いて読み替え、PFS 主解析データカットオフ時では MedDRA ver. 27.1 を用いて読み替えた。有害事象の Grade 分類は両データカットオフ時ともに米国国立がん研究所（NCI）－有害事象共通用語規準（CTCAE）ver. 4.03 を用いて評価した。P3 パートの安全性の解析では、投与群ごとに要約した。

03 試験の有害事象の集計期間は、治験薬の初回投与から、治験薬最終投与後 28 日又は新たな抗腫瘍療法開始日の前日のいずれか早い日までとした。

有害事象の重篤度、治験薬との因果関係、重症度（Grade）、治験薬に対する措置（投与中止、減量及び休薬）、並びに臨床転帰は、治験責任医師の報告に基づくものとした。

有害事象について、器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別、Grade 別、並びに治験薬との因果関係別に発現被験者数及び発現頻度を要約した。

- SOC 及び PT 別の要約では、同一被験者で同じ SOC の有害事象が複数回発現した場合には、当該 SOC において 1 例として集計を行った。また、同一被験者で同じ PT の有害事象が複数回発現した場合には、当該 PT において 1 例として集計を行った。
- Grade が異なる同一の有害事象が同じ被験者に発現した場合、最も高い Grade のカテゴリーに含めて集計した。
- 有害事象と治験薬との因果関係は、薬剤ごと（エンコラフェニブ、セツキシマブ又はその他の治験薬）に「関連あり」及び「関連なし」の 2 段階で治験責任医師が判定した。治験薬との因果関係が異なる同一の有害事象が同じ被験者に発現した場合、最も強い因果関係（治験薬と関連あり ＞ 関連なし）のカテゴリーに含めて集計した。なお、エンコラフェニブ、セツキシマブ及びその他の治験薬のいずれか 1 つでも「関連あり」と判定された場合、「治験薬と関連のある有害事象」として扱った。

治験薬の投与中止に至った有害事象、減量に至った有害事象及び休薬に至った有害事象については、薬剤ごと（エンコラフェニブ、セツキシマブ又はその他の治験薬）に、それぞれの投与中止、減量及び休薬に至った有害事象を集計した。

重篤な有害事象の要約は、臨床試験データベースより作成した。重篤な有害事象の叙述は、ファイザー社グローバル安全性データベースより作成した。臨床試験データベースは、症例報告書より得られた情報に基づく。ファイザー社グローバル安全性データベースは、独立した有害事象のモニタリングデータベースであり、治験責任医師から治験依頼者への迅速な報告に基づき継続的に更新された。そのため、ファイザー社グローバル安全性データベースと臨床試験データベースの間でデータに相違が生じる可能性がある。

2）　注目すべき有害事象

エンコラフェニブの注目すべき有害事象は、エンコラフェニブの過去の臨床試験において認められた有害事象及びその発現状況、並びに他の BRAF 阻害剤において認められている有害事象及びその発現状況に基づき、臨床的に注目すべき有害事象、又はセツキシマブ若しくは化学療法の安全性プロファイルと重複する可能性のある有害事象とし、類似した有害事象を PT ごとに分類した上で定義した。

- エンコラフェニブの注目すべき有害事象のカテゴリーは以下とした：
  CUTANEOUS NON-SQUAMOUS CELL CARCINOMA（皮膚非扁平上皮癌）、FACIAL PARESIS（顔面不全麻痺）、HEPATIC FAILURE（肝不全）、MYELOSUPPRESSION（骨髄抑制）、QT PROLONGATION（QT 延長）

なお、ORR 主解析データカットオフ時と PFS 主解析データカットオフ時ではエンコラフェニブの注目すべき有害事象の変更はない。しかしながら、PFS 主解析データカットオフ時では MedDRA のヴァージョンを 26.1 から 27.1 に変更したことから、エンコラフェニブの注目すべき有害事象のカテゴリーのうち HEPATIC FAILURE（肝不全）において、PT 別有害事象

名の 3 事象が変更された。各カテゴリーに含めた PT の一覧を［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-7702-03 試験、Phase 3 PFS PCD）Table 16.2.7.3］に示した。

3）　部分集団別の有害事象

追加解析として、有害事象について、年齢（65 歳未満 vs 65 歳以上、75 歳未満 vs 75 歳以上）、性別（男性 vs 女性）及び人種（アジア人 vs アジア人以外）を検討因子として、部分集団ごとに要約した。

4）　死亡

全ての死亡者数、治験薬の最終投与後 28 日までの死亡者数、及び治験薬の初回投与から 30 日以内の死亡者数、並びに死亡理由の要約は、臨床試験データベースより作成した。死亡の叙述は、治験薬の最終投与後 28 日までの死亡について、ファイザー社グローバル安全性データベースより作成した。

5）　臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図

- 臨床検査値 : 全ての臨床検査値は SI 単位に変換した。Grade に関する集計を行う場合は、NCI-CTCAE ver. 4.03 に基づく Grade を用い、ベースライン時の Grade と治験薬投与開始後の Grade のシフトテーブルを作成した。NCI-CTCAE に記載のない臨床検査値は基準範囲に基づき分類し、要約した［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-7702-03 試験、Phase 3 PFS PCD）Appendix 16.1.9 統計解析計画書 Section 6.6.4］。これらのシフトテーブルの治験薬投与開始後の Grade には、各被験者の治験薬投与開始後の最悪値を使用した。肝毒性の評価として、以下の肝機能検査項目について要約した : アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、アルカリホスファターゼ（ALP）、総ビリルビン。
- バイタルサイン：治験薬投与開始後に 1 時点以上で臨床的に顕著なバイタルサイン（体重、脈拍数、血圧及び体温）の異常が認められた被験者の頻度分布を算出した［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-7702-03 試験、Phase 3 PFS PCD）Appendix 16.1.9 統計解析計画書 Section 6.6.5］。
- 12 誘導心電図：各被験者において、治験薬初回投与前かつ初回投与日に最も近い 3 時点で得られた測定値の平均値を、ベースライン値とした。臨床的に顕著な心電図パラメータ値が認められた被験者の頻度分布を算出した［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-7702-03 試験、Phase 3 PFS PCD）Appendix 16.1.9 統計解析計画書 Section 6.6.6］。

2.7.4.1.2　全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1　治験薬の投与状況

03 試験の P3 パートにおける治験薬の投与期間を表 2.7.4.1-2 に、治験薬の曝露状況を表 2.7.4.1-3 に示す。治験薬の投与状況の解析対象集団は Safety Set とした。

2.7.4.1.3　被験者の内訳に示すとおり、Safety Set は、ORR 主解析データカット時から PFS 主解析データカットオフ時の間で追加データ入力及びデータ修正が行われ、EC 群では 153 例（ORR 主解析データカットオフ時では 154 例）、EC＋mFOLFOX6 群では、232 例（ORR 主解析データカットオフ時では 231 例）、対照群では、229 例（ORR 主解析データカットオフ時では 228 例）となった。

対照群で治験薬が投与された 229 例におけるレジメンの内訳は、カペシタビン＋オキサリプラチン（CAPOX）が 6 例、CAPOX＋ベバシズマブが 41 例、フルオロウラシル＋ロイコボリン（レボロイコボリン）＋オキサリプラチン＋イリノテカン（FOLFOXIRI）が 8 例、FOLFOXIRI＋ベバシズマブが 59 例、mFOLFOX6 が 18 例、mFOLFOX6＋ベバシズマブが 97 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 14.1.1.1.4.1］。（2.7.4.1.3 参照）。

EC＋mFOLFOX6 群及び対照群

- EC＋mFOLFOX6 群 232 例及び対照群 229 例において、治験薬の投与期間（治験薬の最終投与日までの期間）の中央値（範囲）は、EC＋mFOLFOX6 群で 49.79 週間（1.29～161.86 週間）、対照群で 25.86 週間（2.00～150.00 週間）であった。
  - 治験薬の投与期間が 60 週間以上であった被験者の割合は、EC＋mFOLFOX6 群で 41.4%（96/232 例）、対照群で 10.9%（25/229 例）であった。
- EC＋mFOLFOX6 群で投与した治験薬の相対用量強度の中央値はほとんどの薬剤で高く、治験薬の毒性は管理可能であった。
  - EC＋mFOLFOX6 群において、各治験薬の相対用量強度の中央値（範囲）は、エンコラフェニブ（投与例数 232 例）が 89.9%（3.0%～100.0%）、セツキシマブ（231 例）が 92.6%（38.4%～117.3%）、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。

EC 群

- EC 群 153 例において、治験薬の投与期間（治験薬の最終投与日までの期間）の中央値（範囲）は 27.00 週間（2.00～153.57 週間）であった。
  - 治験薬の投与期間が 60 週間以上であった被験者の割合は、EC 群では 19.0%（29/153 例）であった。

2.7.4 臨床的安全性
エンコラフェニブ　mCRC 一次治療

- EC 群において、各治験薬の相対用量強度の中央値（範囲）は、エンコラフェニブ（投与例数 152 例）が 96.9%（13.6%～102.4%）、セツキシマブ（152 例）が 99.4%（0.0%～114.1%）であった。

表 2.7.4.1-2　　治験薬の投与期間（03 試験、P3 パート）

解析対象集団：Phase 3 Safety Set

	EC (N=153)		
	Encorafenib (N=152)	Cetuximab (N=153)	Regimen (N=153)
Duration of Treatment (weeks)			
n	152	153	153
Mean (SD)	39.59 (34.36)	39.45 (34.28)	39.68 (34.27)
Q1	19.0	19.1	19.1
Median (range)	27.00 (0.14, 153.00)	26.29 (2.00, 153.57)	27.00 (2.00, 153.57)
Q3	47.9	46.0	47.9
Category (weeks)			
< 4	6 (3.9)	6 (3.9)	6 (3.9)
>= 4 - < 12	10 (6.6)	12 (7.8)	11 (7.2)
>= 12 - < 24	46 (30.3)	43 (28.1)	42 (27.5)
>= 24 - < 36	32 (21.1)	34 (22.2)	36 (23.5)
>= 36 - < 48	20 (13.2)	21 (13.7)	20 (13.1)
>= 48 - < 60	9 (5.9)	9 (5.9)	9 (5.9)
>= 60	29 (19.1)	28 (18.3)	29 (19.0)
Category (months)			
>=6	78 (51.3)	78 (51.0)	79 (51.6)
>=12	34 (22.4)	34 (22.2)	34 (22.2)

Duration of treatment (weeks) = (last dose – first dose + 1)/7 for encorafenib, (last dose – first dose + 14)/7 for cetuximab, FOLFIRI, mFOLFOX6 taken every two weeks on 28-day cycle, (last dose – first dose + 21)/7 for oxaliplatin taken every three weeks on 21-day cycle, (last dose – first dose + 7)/7 for capecitabine.
Duration of treatment (months) = Duration in days/30.4375.
Not all participants started treatment with all agents.

表 2.7.4.1-2　　治験薬の投与期間（03 試験、P3 パート）（続き 1）

解析対象集団：Phase 3 Safety Set

	EC+mFOLFOX6 (N=232)					
	Encorafenib (N=232)	Cetuximab (N=232)	Fluorouracil (N=232)	Leucovorin (N=232)	Oxaliplatin (N=232)	Regimen (N=232)
Duration of Treatment (weeks)						
n	232	232	232	232	232	232
Mean (SD)	54.31 (36.21)	53.81 (36.18)	46.73 (34.14)	46.53 (34.38)	23.25 (15.96)	55.45 (35.41)
Q1	23.9	23.9	20.1	19.9	15.3	26.1
Median (range)	49.43 (0.43, 161.86)	49.07 (1.29, 160.71)	37.50 (1.29, 160.71)	36.71 (1.29, 160.71)	21.29 (1.29, 141.14)	49.79 (1.29, 161.86)
Q3	78.1	77.5	68.1	68.1	27.1	79.5
Category (weeks)						
< 4	7 (3.0)	6 (2.6)	9 (3.9)	11 (4.7)	10 (4.3)	3 (1.3)
>= 4 - < 12	19 (8.2)	22 (9.5)	18 (7.8)	18 (7.8)	27 (11.6)	14 (6.0)
>= 12 - < 24	33 (14.2)	30 (12.9)	42 (18.1)	42 (18.1)	104 (44.8)	35 (15.1)
>= 24 - < 36	27 (11.6)	28 (12.1)	42 (18.1)	41 (17.7)	65 (28.0)	29 (12.5)
>= 36 - < 48	27 (11.6)	26 (11.2)	26 (11.2)	26 (11.2)	14 (6.0)	29 (12.5)
>= 48 - < 60	25 (10.8)	26 (11.2)	24 (10.3)	22 (9.5)	4 (1.7)	26 (11.2)
>= 60	94 (40.5)	94 (40.5)	71 (30.6)	72 (31.0)	8 (3.4)	96 (41.4)
Category (months)						
>=6	169 (72.8)	168 (72.4)	152 (65.5)	150 (64.7)	67 (28.9)	174 (75.0)
>=12	111 (47.8)	111 (47.8)	87 (37.5)	87 (37.5)	11 (4.7)	113 (48.7)

Duration of treatment (weeks) = (last dose – first dose + 1)/7 for encorafenib, (last dose – first dose + 14)/7 for cetuximab, FOLFIRI, mFOLFOX6 taken every two weeks on 28-day cycle, (last dose – first dose + 21)/7 for oxaliplatin taken every three weeks on 21-day cycle, (last dose – first dose + 7)/7 for capecitabine.
Duration of treatment (months) = Duration in days/30.4375.
Not all participants started treatment with all agents.

表 2.7.4.1-2　　治験薬の投与期間（03 試験、P3 パート）（続き 2）

解析対象集団：Phase 3 Safety Set

	Control (N=229)						
	Fluorouracil (N=182)	Leucovorin (N=180)	Irinotecan (N=67)	Oxaliplatin (N=229)	Capecitabine (N=47)	Bevacizumab (N=197)	Regimen (N=229)
Duration of Treatment (weeks)							
n	182	180	67	229	47	197	229
Mean (SD)	31.26 (24.29)	30.39 (23.55)	35.01 (27.46)	20.17 (13.86)	28.75 (27.14)	30.81 (24.84)	30.88 (24.83)
Q1	14.0	13.9	16.0	11.0	8.9	12.9	13.1
Median (range)	26.50 (2.00, 150.00)	25.93 (2.00, 150.00)	30.00 (2.00, 150.00)	19.00 (2.00, 98.29)	18.00 (2.71, 130.86)	25.86 (2.00, 150.00)	25.86 (2.00, 150.00)
Q3	38.3	37.8	42.9	25.1	39.6	38.9	39.0
Category (weeks)							
< 4	8 (4.4)	7 (3.9)	1 (1.5)	14 (6.1)	5 (10.6)	11 (5.6)	12 (5.2)
>= 4 - < 12	30 (16.5)	32 (17.8)	8 (11.9)	46 (20.1)	8 (17.0)	30 (15.2)	38 (16.6)
>= 12 - < 24	39 (21.4)	39 (21.7)	17 (25.4)	93 (40.6)	14 (29.8)	46 (23.4)	53 (23.1)
>= 24 - < 36	48 (26.4)	49 (27.2)	14 (20.9)	60 (26.2)	5 (10.6)	48 (24.4)	54 (23.6)
>= 36 - < 48	24 (13.2)	23 (12.8)	13 (19.4)	6 (2.6)	5 (10.6)	24 (12.2)	29 (12.7)
>= 48 - < 60	14 (7.7)	12 (6.7)	6 (9.0)	6 (2.6)	5 (10.6)	14 (7.1)	18 (7.9)
>= 60	19 (10.4)	18 (10.0)	8 (11.9)	4 (1.7)	5 (10.6)	24 (12.2)	25 (10.9)
Category (months)							
>=6	92 (50.5)	89 (49.4)	35 (52.2)	50 (21.8)	19 (40.4)	96 (48.7)	112 (48.9)
>=12	27 (14.8)	25 (13.9)	12 (17.9)	9 (3.9)	8 (17.0)	32 (16.2)	35 (15.3)

Duration of treatment (weeks) = (last dose – first dose + 1)/7 for encorafenib, (last dose – first dose + 14)/7 for cetuximab, FOLFIRI, mFOLFOX6 taken every two weeks on 28-day cycle, (last dose – first dose + 21)/7 for oxaliplatin taken every three weeks on 21-day cycle, (last dose – first dose + 7)/7 for capecitabine.
Duration of treatment (months) = Duration in days/30.4375.
Not all participants started treatment with all agents.

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

出典［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］

表 2.7.4.1-3　　治験薬の曝露状況（03 試験、P3 パート）

解析対象集団：Phase 3 Safety Set

	EC (N=153)		EC+mFOLFOX6 (N=232)				
	Encorafenib (N=152)	Cetuximab (N=153)	Encorafenib (N=232)	Cetuximab (N=232)	Fluorouracil (N=232)	Leucovorin (N=232)	Oxaliplatin (N=232)
Cumulative dose [a]							
n	152	152	232	231	231	231	231
Mean (SD)	78134.7 (67697.83)	9370.3 (8299.10)	101387.7 (69862.99)	12030.5 (8436.95)	50586.2 (38206.41)	7773.0 (6172.66)	726.9 (403.43)
Q1	36675.0	4490.9	43950.0	5027.2	20058.1	3199.4	498.6
Median (range)	54000.0 (300.0, 314700.0)	6506.9 (0.0, 38389.5)	89850.0 (900.0, 324900.0)	10618.9 (199.0, 38211.5)	39219.6 (2440.8, 193647.0)	5824.5 (174.3, 30569.2)	686.7 (68.5, 3332.8)
Q3	93900.0	10522.5	148500.0	17667.1	75153.1	11346.8	898.2
Dose Intensity [b]							
n	152	152	232	231	231	231	231
Mean (SD)	284.1 (28.33)	33.1 (6.22)	264.8 (45.54)	31.7 (4.17)	157.9 (28.16)	24.0 (4.97)	4.8 (0.91)
Q1	281.7	32.7	245.2	29.9	138.3	22.9	4.2
Median (range)	299.3 (164.7, 301.2)	35.0 (0.0, 37.2)	284.2 (90.0, 300.0)	32.2 (13.4, 56.6)	159.5 (95.4, 317.0)	25.4 (8.9, 45.3)	4.7 (1.9, 9.6)
Q3	300.0	35.8	299.1	34.4	175.4	27.0	5.4
Relative Dose Intensity (%)[c]							
n	152	152	232	231	231	231	231
Mean (SD)	90.8 (14.15)	94.6 (17.74)	81.8 (20.66)	90.7 (10.75)	79.7 (13.45)	91.4 (11.81)	82.6 (18.29)

a. Cumulative dose= sum of all administered doses. In mg for encorafenib, in mg/m2 for cetuximab, irinotecan, oxaliplatin, leucovorin, fluorouracil, and capecitabine, in mg/kg for bevacizumab.
b. Dose intensity = cumulative dose / duration of treatment (days). In mg/day for encorafenib, in mg/m2/day for cetuximab, irinotecan, oxaliplatin, leucovorin, fluorouracil, and capecitabine, in mg/kg/day for bevacizumab.
c. Relative dose intensity = 100 * (cumulative dose / planned cumulative dose). Planned cumulative is sum of all doses assuming all doses administered at the protocol-specified dose. Not all patients started treatment with all agents.

表 2.7.4.1-3　　治験薬の曝露状況（03 試験、P3 パート）（続き 1）

解析対象集団：Phase 3 Safety Set

	Control (N=229)					
	Fluorouracil (N=182)	**Leucovorin (N=180)**	**Irinotecan (N=67)**	**Oxaliplatin (N=229)**	**Capecitabine (N=47)**	**Bevacizumab (N=197)**
Cumulative dose [a]						
n	181	179	66	226	45	197
Mean (SD)	35208.6 (28522.91)	5193.2 (4044.61)	2362.4 (2068.19)	696.1 (460.50)	214049.1 (201151.42)	71.5 (62.67)
Q1	15943.4	2131.6	1154.8	383.3	77380.7	30.0
Median (range)	29399.9 (2767.8, 225496.2)	4540.3 (395.1, 21141.7)	1720.2 (173.5, 11626.6)	677.8 (63.5, 4184.1)	156805.7 (14623.5, 883498.3)	60.0 (4.6, 490.2)
Q3	42716.4	6800.1	2779.9	908.7	269731.2	89.7
Dose Intensity [b]						
n	181	179	66	226	45	197
Mean (SD)	165.5 (30.42)	24.7 (4.65)	9.4 (1.72)	5.1 (0.89)	1134.3 (216.65)	0.3 (0.07)
Q1	145.5	22.9	8.3	4.6	961.8	0.3
Median (range)	168.2 (97.8, 246.5)	26.3 (11.6, 30.8)	9.4 (5.3, 12.6)	5.3 (2.2, 6.8)	1145.5 (630.8, 1493.4)	0.3 (0.2, 0.7)
Q3	189.6	27.9	10.7	5.9	1319.0	0.4
Relative Dose Intensity (%)[c]						
n	181	179	66	226	45	197
Mean (SD)	86.0 (13.53)	94.4 (15.13)	81.9 (14.89)	89.1 (19.86)	66.9 (18.24)	93.7 (16.68)

a. Cumulative dose= sum of all administered doses. In mg for encorafenib, in mg/m2 for cetuximab, irinotecan, oxaliplatin, leucovorin, fluorouracil, and capecitabine, in mg/kg for bevacizumab.
b. Dose intensity = cumulative dose / duration of treatment (days). In mg/day for encorafenib, in mg/m2/day for cetuximab, irinotecan, oxaliplatin, leucovorin, fluorouracil, and capecitabine, in mg/kg/day for bevacizumab.
c. Relative dose intensity = 100 * (cumulative dose / planned cumulative dose). Planned cumulative is sum of all doses assuming all doses administered at the protocol-specified dose. Not all patients started treatment with all agents.

表 2.7.4.1-3　　治験薬の曝露状況（03 試験、P3 パート）（続き 2）

解析対象集団：Phase 3 Safety Set

	EC (N=153)		EC+mFOLFOX6 (N=232)				
	Encorafenib (N=152)	Cetuximab (N=153)	Encorafenib (N=232)	Cetuximab (N=232)	Fluorouracil (N=232)	Leucovorin (N=232)	Oxaliplatin (N=232)
Q1	87.7	95.2	73.2	85.5	69.7	85.7	71.6
Median (range)	96.9 (13.6, 102.4)	99.4 (0.0, 114.1)	89.9 (3.0, 100.0)	92.6 (38.4, 117.3)	80.0 (49.9, 102.5)	92.5 (48.3, 166.9)	82.6 (30.5, 201.9)
Q3	99.4	100.9	97.1	97.8	88.7	99.1	95.0
< 50%	2 (1.3)	7 (4.6)	23 (9.9)	3 (1.3)	3 (1.3)	2 (0.9)	6 (2.6)
50% - < 75%	20 (13.2)	2 (1.3)	40 (17.2)	17 (7.3)	73 (31.5)	18 (7.8)	70 (30.2)
75% - < 90%	20 (13.2)	13 (8.5)	53 (22.8)	74 (31.9)	105 (45.3)	70 (30.2)	84 (36.2)
90% - < 110%	110 (72.4)	125 (81.7)	116 (50.0)	135 (58.2)	51 (22.0)	138 (59.5)	69 (29.7)
>= 110%	0	6 (3.9)	0	3 (1.3)	0	4 (1.7)	3 (1.3)

a. Cumulative dose= sum of all administered doses. In mg for encorafenib, in mg/m2 for cetuximab, irinotecan, oxaliplatin, leucovorin, fluorouracil, and capecitabine, in mg/kg for bevacizumab.
b. Dose intensity = cumulative dose / duration of treatment (days). In mg/day for encorafenib, in mg/m2/day for cetuximab, irinotecan, oxaliplatin, leucovorin, fluorouracil, and capecitabine, in mg/kg/day for bevacizumab.
c. Relative dose intensity = 100 * (cumulative dose / planned cumulative dose). Planned cumulative is sum of all doses assuming all doses administered at the protocol-specified dose.
Not all patients started treatment with all agents.

表 2.7.4.1-3　　治験薬の曝露状況（03 試験、P3 パート）（続き 3）

解析対象集団：Phase 3 Safety Set

	Control (N=229)					
	Fluorouracil (N=182)	Leucovorin (N=180)	Irinotecan (N=67)	Oxaliplatin (N=229)	Capecitabine (N=47)	Bevacizumab (N=197)
Q1	77.3	88.3	72.5	79.3	54.1	87.0
Median (range)	88.0 (50.2, 116.5)	96.1 (53.4, 200.5)	81.3 (46.7, 120.5)	90.3 (42.2, 204.9)	68.6 (22.2, 98.7)	97.7 (33.1, 201.9)
Q3	98.5	100.0	93.6	99.7	80.3	100.1
< 50%	1 (0.5)	1 (0.6)	3 (4.5)	5 (2.2)	11 (23.4)	1 (0.5)
50% - < 75%	39 (21.4)	12 (6.7)	18 (26.9)	43 (18.8)	20 (42.6)	15 (7.6)
75% - < 90%	65 (35.7)	43 (23.9)	25 (37.3)	66 (28.8)	11 (23.4)	42 (21.3)
90% - < 110%	75 (41.2)	120 (66.7)	20 (29.9)	108 (47.2)	5 (10.6)	134 (68.0)
>= 110%	2 (1.1)	4 (2.2)	1 (1.5)	7 (3.1)	0	5 (2.5)

a. Cumulative dose= sum of all administered doses. In mg for encorafenib, in mg/m2 for cetuximab, irinotecan, oxaliplatin, leucovorin, fluorouracil, and capecitabine, in mg/kg for bevacizumab.
b. Dose intensity = cumulative dose / duration of treatment (days). In mg/day for encorafenib, in mg/m2/day for cetuximab, irinotecan, oxaliplatin, leucovorin, fluorouracil, and capecitabine, in mg/kg/day for bevacizumab.
c. Relative dose intensity = 100 * (cumulative dose / planned cumulative dose). Planned cumulative is sum of all doses assuming all doses administered at the protocol-specified dose.
Not all patients started treatment with all agents.

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

出典［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］

2.7.4.1.2.2　　用量調節

03 試験の P3 パートの Safety Set における治験薬の用量調節（減量及び休薬）の状況を表 2.7.4.1-4 に示す。

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（2.7.4.1.2.1 参照）ことから、これら 2 群間で減量及び休薬について比較を行うことは困難である。

EC＋mFOLFOX6 群

- EC＋mFOLFOX6 群において、エンコラフェニブを 1 回以上減量した被験者の割合は 29.7%（69/232 例）であり、セツキシマブを 1 回以上減量した被験者の割合は 12.9%（30/232 例）であった。
  - EC＋mFOLFOX6 群において、最も多い減量理由はエンコラフェニブ及びセツキシマブのいずれも有害事象であった［それぞれ 25.4%（59/232 例）、7.8%（18/232 例）］。
- EC＋mFOLFOX6 群において、エンコラフェニブを 1 回以上休薬した被験者の割合は 72.8%（169/232 例）であり、セツキシマブを 1 回以上休薬した被験者の割合は 80.2%（186/232 例）であった。

EC 群

- EC 群において、エンコラフェニブを 1 回以上減量した被験者の割合は 9.2%（14/152 例）であり、セツキシマブを 1 回以上減量した被験者の割合は 7.2%（11/153 例）であった。
  - EC 群において、最も多い減量理由はエンコラフェニブ及びセツキシマブのいずれも有害事象であった［それぞれ 9.2%（14/152 例）、5.9%（9/153 例）］。
- EC 群において、エンコラフェニブを 1 回以上休薬した被験者の割合は 51.3%（78/152 例）であり、セツキシマブを 1 回以上休薬した被験者の割合は 32.0%（49/153 例）であった。

表 2.7.4.1-4　　治験薬の用量調節（減量及び休薬）の状況（03 試験、P3 パート）

解析対象集団：Phase 3 Safety Set

	EC (N=153)	
	Encorafenib (N=152)	Cetuximab (N=153)
Participants with at least one dose reduction[a]	14 (9.2)	11 (7.2)
1 Reduction	9 (5.9)	11 (7.2)
2 Reductions	5 (3.3)	0
>= 3 Reductions	0	0
Reason for dose reduction		
ADVERSE EVENT	14 (9.2)	9 (5.9)
OTHER	1 (0.7)	1 (0.7)
MISSING	0	1 (0.7)
Participants with at least one dose interruption[b]	78 (51.3)	49 (32.0)
1 Interruption	38 (25.0)	27 (17.6)
2 Interruptions	20 (13.2)	13 (8.5)
3 Interruptions	8 (5.3)	4 (2.6)
>= 4 Interruptions	12 (7.9)	5 (3.3)

a. Dose reduction was defined as a decrease in dose of at least 10% from the protocol-planned dose and a decrease from the previous non-zero dose. For encorafenib and capecitabine, the reduction lasted for two or more days.
b. For daily dosing of encorafenib and capecitabine, an interruption was defined as a 0 mg dose administered for 1 or more days. For intermittent dosing of IV drugs, such as cetuximab, Oxaliplatin, Leucovorin, Fluorouracil, Irinotecan and bevacizumab, an interruption was defined as more than 20 days between successive start dates with non-zero actual doses for regimens on 28-day cycles or as more than 27 days between successive start dates with non-zero actual doses for regimens on 21-day cycles.
Participants could contribute to more than one reason if multiple dose reductions occurred for different reasons.

表 2.7.4.1-4　　治験薬の用量調節（減量及び休薬）の状況（03 試験、P3 パート）（続き 1）

解析対象集団：Phase 3 Safety Set

	EC+mFOLFOX6 (N=232)				
	Encorafenib (N=232)	**Cetuximab (N=232)**	**Fluorouracil (N=232)**	**Leucovorin (N=232)**	**Oxaliplatin (N=232)**
Participants with at least one dose reduction[a]	69 (29.7)	30 (12.9)	151 (65.1)	17 (7.3)	156 (67.2)
1 Reduction	40 (17.2)	24 (10.3)	96 (41.4)	13 (5.6)	100 (43.1)
2 Reductions	20 (8.6)	5 (2.2)	36 (15.5)	4 (1.7)	38 (16.4)
>= 3 Reductions	9 (3.9)	1 (0.4)	19 (8.2)	0	18 (7.8)
Reason for dose reduction					
ADVERSE EVENT	59 (25.4)	18 (7.8)	112 (48.3)	6 (2.6)	137 (59.1)
OTHER	16 (6.9)	3 (1.3)	12 (5.2)	5 (2.2)	8 (3.4)
MISSING	1 (0.4)	11 (4.7)	49 (21.1)	6 (2.6)	26 (11.2)
Participants with at least one dose interruption[b]	169 (72.8)	186 (80.2)	185 (79.7)	184 (79.3)	167 (72.0)
1 Interruption	45 (19.4)	54 (23.3)	59 (25.4)	59 (25.4)	88 (37.9)
2 Interruptions	34 (14.7)	44 (19.0)	40 (17.2)	38 (16.4)	36 (15.5)
3 Interruptions	23 (9.9)	27 (11.6)	24 (10.3)	26 (11.2)	21 (9.1)
>= 4 Interruptions	67 (28.9)	61 (26.3)	62 (26.7)	61 (26.3)	22 (9.5)

a. Dose reduction was defined as a decrease in dose of at least 10% from the protocol-planned dose and a decrease from the previous non-zero dose. For encorafenib and capecitabine, the reduction lasted for two or more days.
b. For daily dosing of encorafenib and capecitabine, an interruption was defined as a 0 mg dose administered for 1 or more days. For intermittent dosing of IV drugs, such as cetuximab, Oxaliplatin, Leucovorin, Fluorouracil, Irinotecan and bevacizumab, an interruption was defined as more than 20 days between successive start dates with non-zero actual doses for regimens on 28-day cycles or as more than 27 days between successive start dates with non-zero actual doses for regimens on 21-day cycles.
Participants could contribute to more than one reason if multiple dose reductions occurred for different reasons.

表 2.7.4.1-4　　治験薬の用量調節（減量及び休薬）の状況（03 試験、P3 パート）（続き 2）

解析対象集団：Phase 3 Safety Set

	Control (N=229)					
	Fluorouracil (N=182)	Leucovorin (N=180)	Irinotecan (N=67)	Oxaliplatin (N=229)	Capecitabine (N=47)	Bevacizumab (N=197)
Participants with at least one dose reduction[a]	87 (47.8)	13 (7.2)	36 (53.7)	125 (54.6)	20 (42.6)	5 (2.5)
1 Reduction	53 (29.1)	11 (6.1)	28 (41.8)	81 (35.4)	14 (29.8)	5 (2.5)
2 Reductions	27 (14.8)	1 (0.6)	6 (9.0)	37 (16.2)	3 (6.4)	0
>= 3 Reductions	7 (3.8)	1 (0.6)	2 (3.0)	7 (3.1)	3 (6.4)	0
Reason for dose reduction						
ADVERSE EVENT	71 (39.0)	8 (4.4)	32 (47.8)	111 (48.5)	16 (34.0)	1 (0.5)
OTHER	6 (3.3)	2 (1.1)	3 (4.5)	4 (1.7)	3 (6.4)	0
MISSING	21 (11.5)	4 (2.2)	4 (6.0)	16 (7.0)	5 (10.6)	4 (2.0)
Participants with at least one dose interruption[b]	109 (59.9)	107 (59.4)	45 (67.2)	117 (51.1)	31 (66.0)	118 (59.9)
1 Interruption	43 (23.6)	43 (23.9)	16 (23.9)	64 (27.9)	14 (29.8)	48 (24.4)
2 Interruptions	30 (16.5)	33 (18.3)	15 (22.4)	32 (14.0)	8 (17.0)	35 (17.8)
3 Interruptions	16 (8.8)	14 (7.8)	3 (4.5)	11 (4.8)	5 (10.6)	14 (7.1)
>= 4 Interruptions	20 (11.0)	17 (9.4)	11 (16.4)	10 (4.4)	4 (8.5)	21 (10.7)

a. Dose reduction was defined as a decrease in dose of at least 10% from the protocol-planned dose and a decrease from the previous non-zero dose. For encorafenib and capecitabine, the reduction lasted for two or more days.
b. For daily dosing of encorafenib and capecitabine, an interruption was defined as a 0 mg dose administered for 1 or more days. For intermittent dosing of IV drugs, such as cetuximab, Oxaliplatin, Leucovorin, Fluorouracil, Irinotecan and bevacizumab, an interruption was defined as more than 20 days between successive start dates with non-zero actual doses for regimens on 28-day cycles or as more than 27 days between successive start dates with non-zero actual doses for regimens on 21-day cycles.
Participants could contribute to more than one reason if multiple dose reductions occurred for different reasons.

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

出典［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］

2.7.4.1.3　　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［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 及び Table 16.1.7.2.1］。EC 群では、153 例で治験薬の投与が行われた。EC＋mFOLFOX6 群では、232 例で治験薬の投与が行われたが、このうち 1 例は、ORR 主解析データカットオフ時点においてエンコラフェニブの投与情報のみが入力されており、セツキシマブ及び mFOLFOX6 に関する投与情報が入力されていなかったことから、安全性の解析対象集団である Safety Set では EC 群として扱われた［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-7702-03 試験、Phase 3 ORR PCD）Section 4.3.1 及び Table 16.2.1.1.1］。対照群では、229 例で治験薬の投与が行われたが、このうち 1 例は、ORR 主解析データカットオフ時点において誤った治験薬投与の情報が入力されていたことから Safety Set では EC＋mFOLFOX6 群として扱われた。

上記に示した無作為化された投与群とは異なる投与群で安全性解析が行われた 2 例については、ORR 主解析データカットオフと PFS 主解析データカットオフの間に、データを修正し、実際に投与が行われた投与群へ修正された。また、ORR 主解析データカットオフ時点では、治験薬が非投与と判断されていた 1 例が、その後、実施医療機関のデータ修正により治験薬の投与が行われていたことが判明し、Safety Set に加えられた。

したがって、Safety Set は、EC 群では、ORR 主解析データカットオフ時点で 154 例から PFS 主解析データカットオフ時は 153 例に変更、EC＋mFOLFOX6 群では、231 例から 232 例に変更、対照群では 228 例から 229 例に変更された。［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-7702-03 試験、Phase 3 PFS PCD）Table 1.4.1.1.1.1 及び Table 16.2.1.1.1］。

03 試験の P3 パートの無作為に割り付けられた被験者（Full Analysis Set）における被験者の内訳を表 2.7.4.1-5 に示す。

EC＋mFOLFOX6 群及び対照群

PFS 主解析データカットオフ時点において、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）及びその他 6.4%（15/236 例）であり、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）及び有害事象 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、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）］。

EC 群

PFS 主解析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 群で 7.6%（12/158 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 群で 92.4%（146/158 例）であった。主な中止理由（5%以上）は、疾患進行 70.9%（112/158 例）、有害事象 6.3%（10/158 例）、被験者の申し出 5.7%（9/158 例）及び健康状態の全般的な悪化 5.1%（8/158 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 群で 66.5%（105/158 例）であり、中止理由は死亡が最も多かった［57.6%（91/158 例）］。

表 2.7.4.1-5　　被験者の内訳（03 試験、P3 パート）

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.
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］

2.7.4.1.4　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.4.1　人口統計学的特性

03 試験の P3 パートにおいて無作為に割り付けられた被験者（Full Analysis Set）の人口統計学的特性を表 2.7.4.1-6 に示す。

なお、安全性の解析対象集団である Safety Set と Full Analysis Set の差異については、2.7.4.1.3 被験者の内訳に示したとおりであり、Safety Set における人口統計学的特性は、Full Analysis Set における結果と大きな違いはないと考える。

EC＋mFOLFOX6 群及び対照群

人口統計学的特性は、EC＋mFOLFOX6 群と対照群で概ね同様であった。

- 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。

EC 群

- 年齢の中央値（範囲）は、EC 群で 59.00 歳（26～84 歳）であった。
- 性別について、EC 群では男性と女性の被験者数が同じであった［いずれも 50.0%（79/158 例）］。
- 人種について、EC 群では過半数が白人［55.7%（88/158 例）］であり、次いでアジア人［40.5%（64/158 例）］が多かった。

表 2.7.4.1-6　　人口統計学的特性（03 試験、P3 パート）

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)
Sex, 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 2.7.4.1-6　　人口統計学的特性（03 試験、P3 パート）（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]; P3 = Phase 3.

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

2.7.4.1.4.2　　疾患特性及びベースライン特性

03 試験の P3 パートの無作為に割り付けられた被験者（Full Analysis Set）におけるベースライン時の特性及び疾患特性を表 2.7.4.1-7 に示す。

なお、Safety Set におけるベースライン時の特性及び疾患特性は、Full Analysis Set における結果と大きな違いはないと考える。

EC＋mFOLFOX6 群及び対照群

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。

- mCRC の原発部位が右側結腸であった被験者の割合は、EC＋mFOLFOX6 群と対照群で同程度であった［それぞれ 61.9%（146/236 例）、59.7%（145/243 例）］。
- ベースライン時の罹患臓器数は、EC＋mFOLFOX6 群では 2 以下であった被験者が 50.4%（119/236 例）、3 以上であった被験者が 49.6%（117/236 例）であり、対照群ではそれぞれ 52.3%（127/243 例）及び 47.7%（116/243 例）であった。
- ベースライン時に肝転移が認められた被験者の割合は、EC＋mFOLFOX6 群と対照群で同程度であった［それぞれ 62.3%（147/236 例）、65.8%（160/243 例）］。
- ベースライン時の Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）Performance Status が 0 及び 1 であった被験者の割合は、EC＋mFOLFOX6 群でそれぞれ 54.2%（128/236 例）及び 44.1%（104/236 例）、対照群でそれぞれ 53.9%（131/243 例）及び 40.3%（98/243 例）と両群で同程度であり、概ね均等に分布していた。

EC 群

- mCRC の原発部位が右側結腸であった被験者の割合は、EC 群で 56.3%（89/158 例）であった。
- ベースライン時の罹患臓器数は、EC 群では 2 以下であった被験者が 54.4%（86/158 例）、3 以上であった被験者が 45.6%（72/158 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 群で 59.5%（94/158 例）であった。
- EC 群では、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、それぞれ 50.0%（79/158 例）及び 46.8%（74/158 例）であり、概ね均等に分布していた。

表 2.7.4.1-7　　ベースライン時の特性及び疾患特性（03 試験、P3 パート）

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 2.7.4.1-7　　ベースライン時の特性及び疾患特性（03 試験、P3 パート）（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 2.7.4.1-7　　ベースライン時の特性及び疾患特性（03 試験、P3 パート）（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 2.7.4.1-7　　ベースライン時の特性及び疾患特性（03 試験、P3 パート）（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; pMMR = proficient mismatch repair; 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）Table 14.1.2.2.1］

2.7.4.1.4.3　　既往歴及び合併症

03 試験の P3 パートの無作為に割り付けられた被験者（Full Analysis Set）における既往歴（スクリーニングまでに回復）及び合併症（スクリーニング時に併存）の要約を［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-7702-03 試験、Phase 3 ORR PCD）Table 14.1.3.1］に示した。

なお、既往歴及び合併症について、Safety Set における結果は、Full Analysis Set における結果と大きな違いはないと考える。

EC＋mFOLFOX6 群及び対照群

報告された既往歴及び合併症は人口統計学的特性と一致しており、EC＋mFOLFOX6 群と対照群で重大な不均衡は認められなかった。

- 既往歴を有していた被験者の割合は EC＋mFOLFOX6 群で 46.6%（110/236 例）、対照群で 49.0%（119/243 例）であり、合併症を有していた被験者の割合はそれぞれ 86.9%（205/236 例）及び 87.2%（212/243 例）であった。

EC 群

- EC 群では、既往歴を有していた被験者の割合は 40.5%（64/158 例）であり、合併症を有していた被験者の割合は 89.9%（142/158 例）であった。

2.7.4.1.4.4　　併用薬

03 試験の P3 パートの Safety Set における併用薬（治験薬投与開始前から投与を開始しており、治療期中も投与が継続された薬剤、及び治療期中に投与が開始された薬剤）の要約を［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-7702-03 試験、Phase 3 PFS PCD）Table 14.4.2.1.1］に示した。

EC＋mFOLFOX6 群及び対照群

- 併用薬を使用した被験者の割合は、EC＋mFOLFOX6 群で 100.0%（232/232 例）、対照群で 100.0%（229/229 例）であった。

EC 群

- 併用薬を使用した被験者の割合は、EC 群で 98.7%（151/153 例）であった。

2.7.4.2　　有害事象

本臨床的安全性において、SLI パートで認められた有害事象は、エンコラフェニブの注目すべき有害事象（2.7.4.2.1.5 参照）についてのみ記載する。エンコラフェニブの注目すべき有害事象以外の SLI パートで認められた有害事象の詳細は、［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-7702-03 試験、Phase 3 ORR PCD）Section 5.2］及び［2.7.6.1.5.2］に記述した。

2.7.4.2.1　　有害事象の解析

03 試験の P3 パートにおける有害事象の概要を表 2.7.4.2-1 に示す。

表 2.7.4.2-1　　有害事象の概要（03 試験、P3 パート）

解析対象集団：Phase 3 Safety Set

Adverse Event Category	EC (N=153) n (%)	EC+mFOLFOX6 (N=232) n (%)	Control (N=229) n (%)
Number (%) of Participants with AEs (All Causality)			
Any AEs	149 (97.4)	232 (100.0)	227 (99.1)
Any non-serious AEs	147 (96.1)	232 (100.0)	224 (97.8)
Any Serious AEs	46 (30.1)	107 (46.1)	89 (38.9)
AEs with Maximum CTCAE Grade 3 or 4	65 (42.5)	189 (81.5)	153 (66.8)
AEs with Maximum CTCAE Grade 5	4 (2.6)	10 (4.3)	10 (4.4)
Dose reduction of any study intervention due to AE	16 (10.5)	152 (65.5)	124 (54.1)
Dose reduction of encorafenib due to AE	13 (8.5)	59 (25.4)	0 (0.0)
Dose reduction of cetuximab due to AE	4 (2.6)	21 (9.1)	0 (0.0)
Dose reduction of other study intervention[a] due to AE	0 (0.0)	139 (59.9)	124 (54.1)
Dose interruption of any study intervention due to AE	63 (41.2)	212 (91.4)	168 (73.4)
Dose interruption of encorafenib due to AE	61 (39.9)	157 (67.7)	0 (0.0)
Dose interruption of cetuximab due to AE	49 (32.0)	168 (72.4)	0 (0.0)
Dose interruption of other study intervention[a] due to AE	0 (0.0)	196 (84.5)	168 (73.4)
AE leading to discontinuation of any study intervention	20 (13.1)	62 (26.7)	40 (17.5)
Permanent discontinuation of encorafenib due to AE	16 (10.5)	32 (13.8)	0 (0.0)
Permanent discontinuation of cetuximab due to AE	20 (13.1)	34 (14.7)	0 (0.0)
Permanent discontinuation of other study intervention[a] due to AE	0 (0.0)	48 (20.7)	40 (17.5)
Number (%) of Participants with Treatment-related AEs			
Related to Any Study Intervention	136 (88.9)	232 (100.0)	217 (94.8)
Treatment-related AEs with Maximum CTCAE Grade 3 or 4	24 (15.7)	177 (76.3)	134 (58.5)
Treatment-related AEs with Maximum CTCAE Grade 5	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
AEs related to encorafenib	122 (79.7)	211 (90.9)	0 (0.0)
AEs related to cetuximab	126 (82.4)	211 (90.9)	0 (0.0)
AEs related to other study intervention[a]	0 (0.0)	229 (98.7)	217 (94.8)

MedDRA v27.1 coding dictionary applied.
AE must be treatment-emergent to be included in this table.
a. Other study intervention includes: irinotecan, oxaliplatin, leucovorin or levo-leucovorin, fluorouracil (bolus or infusion), capecitabine, and bevacizumab (as appropriate for the treatment group).
Dose reduction of other study intervention is defined as reduction of at least one drug.
Dose interruption of other study intervention is defined as temporary stop of at least one drug or permanent stop of at least one (but not all) drugs.
Permanent discontinuation of other study intervention is defined as permanent stop of all drugs.

表 2.7.4.2-1　　有害事象の概要（03 試験、P3 パート）（続き）

解析対象集団：Phase 3 Safety Set

Adverse Event Category	EC (N=153) n (%)	EC+mFOLFOX6 (N=232) n (%)	Control (N=229) n (%)
Serious AEs related to any study intervention	10 (6.5)	45 (19.4)	50 (21.8)

MedDRA v27.1 coding dictionary applied.
AE must be treatment-emergent to be included in this table.
a. Other study intervention includes: irinotecan, oxaliplatin, leucovorin or levo-leucovorin, fluorouracil (bolus or infusion), capecitabine, and bevacizumab (as appropriate for the treatment group).
Dose reduction of other study intervention is defined as reduction of at least one drug.
Dose interruption of other study intervention is defined as temporary stop of at least one drug or permanent stop of at least one (but not all) drugs.
Permanent discontinuation of other study intervention is defined as permanent stop of all drugs.

Abbreviations: AE = adverse event; COVID-19 = coronavirus disease 2019; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; EC = encorafenib + cetuximab; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; mFOLFOX6 = modified FOLFOX [5-fluorouracil/leucovorin (levo-leucovorin)/oxaliplatin]; P3 = Phase 3.

出典［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-7702-03 試験、Phase 3 PFS PCD）Table 14.3.1.1.1.1］

2.7.4.2.1.1　　比較的よくみられる有害事象

全 Grade の有害事象

03 試験の P3 パートにおいて、いずれかの投与群で発現頻度が 10%以上の有害事象の PT 別発現頻度を表 2.7.4.2-2 に示す。また、P3 パートで認められた全ての有害事象の SOC・PT 別発現頻度を［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-7702-03 試験、Phase 3 PFS PCD）Table 14.3.1.2.2.1］に示した。

EC＋mFOLFOX6 群及び対照群

有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群で 100.0%（232/232 例）、対照群で 99.1%（227/229 例）に認められた。

- 発現頻度が 20%以上の有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群では悪心 53.9%（125/232 例）、貧血 46.1%（107/232 例）、下痢 41.8%（97/232 例）、食欲減退 37.5%（87/232 例）、嘔吐 36.2%（84/232 例）、好中球数減少 34.1%（79/232 例）、関節痛 31.5%（73/232 例）、発疹 30.2%（70/232 例）、無力症 29.3%（68/232 例）、発熱 28.9%（67/232 例）、末梢性ニューロパチー27.6%（64/232 例）、便秘 27.2%（63/232 例）、末梢性感覚ニューロパチー26.7%（62/232 例）、疲労 26.3%（61/232 例）、好中球減少症 24.1%（56/232 例）、脱毛症及び血小板数減少が各 22.8%（53/232 例）、リパーゼ増加 22.4%（52/232 例）、並びに腹痛 20.3%（47/232 例）であり、対照群では下痢 50.2%（115/229 例）、悪心 49.8%（114/229 例）、好中球数減少 29.3%（67/229 例）、疲労 27.9%（64/229 例）、食欲減退 27.1%（62/229 例）、貧血 25.3%（58/229 例）、好中球減少症 24.9%（57/229 例）、末梢性感覚ニューロパチー及び末梢性ニューロパチーが各 23.6%（54/229 例）、腹痛 23.1%（53/229 例）、便秘 22.7%（52/229 例）及び嘔吐 22.3%（51/229 例）であった。
  - 対照群と比較して EC＋mFOLFOX6 群で発現頻度が 10%以上高かった有害事象は、貧血［EC＋mFOLFOX6 群 vs 対照群、以下同順：46.1%（107/232 例）vs 25.3%（58/229 例）］、食欲減退［37.5%（87/232 例）vs 27.1%（62/229 例）］、嘔吐［36.2%（84/232 例）vs 22.3%（51/229 例）］、関節痛［31.5%（73/232 例）vs 5.2%（12/229 例）］、発疹［30.2%（70/232 例）vs 3.9%（9/229 例）］、無力症［29.3%（68/232 例）vs 14.8%（34/229 例）］、発熱［28.9%（67/232 例）vs 15.7%（36/229 例）］、脱毛症［22.8%（53/232 例）vs 11.4%（26/229 例）］、リパーゼ増加［22.4%（52/232 例）vs 11.8%（27/229 例）］、ざ瘡様皮膚炎［18.5%（43/232 例）vs 0.9%（2/229 例）］、皮膚色素過剰［18.5%（43/232 例）vs 3.1%（7/229 例）］、皮膚乾燥及び低マグネシウム血症が各［16.4%（38/232 例）vs 4.8%（11/229 例）］、筋肉痛［16.4%（38/232 例）vs 3.9%（9/229 例）］、並びにそう痒症［13.8%（32/232 例）vs 3.1%（7/229 例）］であった。
  - 対照群と比較して EC＋mFOLFOX6 群で発現頻度が 10%以上低かった有害事象は、高血圧［EC＋mFOLFOX6 群 vs 対照群：3.9%（9/232 例）vs 15.3%（35/229 例）］であった。

- 血液毒性の有害事象のうち、EC＋mFOLFOX6 群で最も発現頻度が高かった事象は貧血であり、対照群と比較して発現頻度が 10%以上高かった［EC＋mFOLFOX6 群 vs 対照群、以下同順：46.1%（107/232 例）vs 25.3%（58/229 例）］。血小板数減少［22.8%（53/232 例）vs 14.0%（32/229 例）］、白血球数減少［18.5%（43/232 例）vs 14.0%（32/229 例）］及び血小板減少症［13.8%（32/232 例）vs 9.2%（21/229 例）］についても、差は 10%以下であるものの、対照群と比較して EC＋mFOLFOX6 群で発現頻度が高かった。好中球減少症［24.1%（56/232 例）vs 24.9%（57/229 例）］及び好中球数減少［34.1%（79/232 例）vs 29.3%（67/229 例）］は、両群で発現頻度に顕著な差はみられなかった。発熱性好中球減少症の発現頻度は EC＋mFOLFOX6 群で 2.2%（5/232 例）、対照群で 4.8%（11/229 例）であり、両群ともに低かった。

- 発現頻度が高かった非血液毒性の有害事象のうち、悪心［EC＋mFOLFOX6 群 vs 対照群、以下同順：53.9%（125/232 例）vs 49.8%（114/228 例）］及びニューロパチー関連の有害事象［末梢性ニューロパチー：27.6%（64/232 例）vs 23.6%（54/229 例）、末梢性感覚ニューロパチー：26.7%（62/232 例）vs 23.6%（54/229 例）、錯感覚：14.7%（34/232 例）vs 8.3%（19/229 例）、神経毒性：11.2%（26/232 例）vs 8.3%（19/229 例）］は、両群で発現頻度に顕著な差はみられなかった。予測されたとおり、関節痛［31.5%（73/232 例）vs 5.2%（12/229 例）］、発疹［30.2%（70/232 例）vs 3.9%（9/229 例）］、無力症［29.3%（68/232 例）vs 14.8%（34/229 例）］、発熱［28.9%（67/232 例）vs 15.7%（36/229 例）］及びその他の皮膚関連の有害事象は、対照群と比較して EC＋mFOLFOX6 群で発現頻度が高かった。

EC 群

有害事象は、EC 群で 97.4%（149/153 例）に認められた。

- 発現頻度が 20%以上の有害事象は、EC 群では関節痛 34.6%（53/153 例）、疲労 21.6%（33/153 例）、貧血 20.9%（32/153 例）、悪心 20.3%（31/153 例）であった。

表 2.7.4.2-2　　いずれかの投与群で発現頻度が 10%以上の有害事象の PT 別発現頻度（03 試験、P3 パート）

解析対象集団：Phase 3 Safety Set

Number of Participants Evaluable for AEs	EC (N=153)	EC+mFOLFOX6 (N=232)	Control (N=229)
Number (%) of Participants: by Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)
有害事象発現例数	149 (97.4)	232 (100.0)	227 (99.1)
悪心	31 (20.3)	125 (53.9)	114 (49.8)
貧血	32 (20.9)	107 (46.1)	58 (25.3)
下痢	28 (18.3)	97 (41.8)	115 (50.2)
食欲減退	25 (16.3)	87 (37.5)	62 (27.1)
嘔吐	22 (14.4)	84 (36.2)	51 (22.3)
好中球数減少	2 (1.3)	79 (34.1)	67 (29.3)
関節痛	53 (34.6)	73 (31.5)	12 (5.2)
発疹	27 (17.6)	70 (30.2)	9 (3.9)
無力症	28 (18.3)	68 (29.3)	34 (14.8)
発熱	26 (17.0)	67 (28.9)	36 (15.7)
末梢性ニューロパチー	2 (1.3)	64 (27.6)	54 (23.6)
便秘	22 (14.4)	63 (27.2)	52 (22.7)
末梢性感覚ニューロパチー	3 (2.0)	62 (26.7)	54 (23.6)
疲労	33 (21.6)	61 (26.3)	64 (27.9)
好中球減少症	3 (2.0)	56 (24.1)	57 (24.9)
脱毛症	13 (8.5)	53 (22.8)	26 (11.4)
血小板数減少	3 (2.0)	53 (22.8)	32 (14.0)
リパーゼ増加	10 (6.5)	52 (22.4)	27 (11.8)
腹痛	25 (16.3)	47 (20.3)	53 (23.1)
体重減少	16 (10.5)	44 (19.0)	22 (9.6)
ざ瘡様皮膚炎	30 (19.6)	43 (18.5)	2 (0.9)
皮膚色素過剰	19 (12.4)	43 (18.5)	7 (3.1)
白血球数減少	2 (1.3)	43 (18.5)	32 (14.0)
鼻出血	9 (5.9)	41 (17.7)	32 (14.0)
低カリウム血症	10 (6.5)	41 (17.7)	26 (11.4)

MedDRA v27.1 coding dictionary applied.
Preferred terms are sorted in descending frequency of EC+mFOLFOX6 column.

表 2.7.4.2-2　いずれかの投与群で発現頻度が 10%以上の有害事象の PT 別発現頻度（03 試験、P3 パート）（続き）

解析対象集団：Phase 3 Safety Set

Number of Participants Evaluable for AEs	EC (N=153)	EC+mFOLFOX6 (N=232)	Control (N=229)
Number (%) of Participants: by Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)
皮膚乾燥	23 (15.0)	38 (16.4)	11 (4.8)
低マグネシウム血症	16 (10.5)	38 (16.4)	11 (4.8)
筋肉痛	30 (19.6)	38 (16.4)	9 (3.9)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	5 (3.3)	37 (15.9)	23 (10.0)
味覚不全	8 (5.2)	35 (15.1)	32 (14.0)
頭痛	24 (15.7)	35 (15.1)	20 (8.7)
口内炎	7 (4.6)	35 (15.1)	33 (14.4)
COVID－19	19 (12.4)	34 (14.7)	28 (12.2)
粘膜の炎症	6 (3.9)	34 (14.7)	24 (10.5)
錯感覚	0	34 (14.7)	19 (8.3)
そう痒症	28 (18.3)	32 (13.8)	7 (3.1)
血小板減少症	2 (1.3)	32 (13.8)	21 (9.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	13 (8.5)	31 (13.4)	33 (14.4)
低アルブミン血症	8 (5.2)	30 (12.9)	14 (6.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	14 (9.2)	29 (12.5)	28 (12.2)
不眠症	15 (9.8)	29 (12.5)	17 (7.4)
神経毒性	0	26 (11.2)	19 (8.3)
上腹部痛	16 (10.5)	24 (10.3)	19 (8.3)
背部痛	21 (13.7)	24 (10.3)	16 (7.0)
咳嗽	11 (7.2)	24 (10.3)	12 (5.2)
痔核	4 (2.6)	24 (10.3)	8 (3.5)
尿路感染	16 (10.5)	23 (9.9)	16 (7.0)
倦怠感	8 (5.2)	20 (8.6)	23 (10.0)
メラノサイト性母斑	21 (13.7)	13 (5.6)	0
高血圧	3 (2.0)	9 (3.9)	35 (15.3)

MedDRA v27.1 coding dictionary applied.
Preferred terms are sorted in descending frequency of EC+mFOLFOX6 column.

Abbreviations: AE = adverse event; EC = encorafenib + cetuximab; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; mFOLFOX6 = modified FOLFOX [5-fluorouracil/leucovorin (levo-leucovorin)/oxaliplatin]; P3 = Phase 3; PT = preferred term.

出典［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-7702-03 試験、Phase 3 PFS PCD）Table 14.3.1.2.1.1］

治験薬と関連のある有害事象

03 試験の P3 パートにおいて、いずれかの投与群で発現頻度が 10%以上の治験薬と関連のある有害事象の PT 別発現頻度を表 2.7.4.2-3 に示す。また、P3 パートで認められた全ての治験薬と関連のある有害事象の SOC・PT 別発現頻度を［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-7702-03 試験、Phase 3 PFS PCD）Table 14.3.1.3.2.1］に示した。

EC＋mFOLFOX6 群及び対照群

治験薬と関連のある有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群で 100.0%（232/232 例）、対照群で 94.8%（217/229 例）に認められた。

- 発現頻度が 20%以上の治験薬と関連のある有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群では悪心 50.0%（116/232 例）、貧血 33.6%（78/232 例）、好中球数減少及び嘔吐が各 33.2%（77/232 例）、食欲減退 32.3%（75/232 例）、下痢及び発疹が各 27.6%（64/232 例）、末梢性ニューロパチー及び末梢性感覚ニューロパチーが各 26.7%（62/232 例）、疲労 24.1%（56/232 例）、無力症及び好中球減少症が各 23.7%（55/232 例）、脱毛症 22.8%（53/232 例）、血小板数減少 22.4%（52/232 例）、並びに関節痛 20.3%（47/232 例）であり、対照群では悪心 46.7%（107/229 例）、下痢 45.9%（105/229 例）、好中球数減少 29.3%（67/229 例）、疲労 24.9%（57/229 例）、好中球減少症 24.5%（56/229 例）、末梢性感覚ニューロパチー 23.6%（54/229 例）、末梢性ニューロパチー23.1%（53/229 例）及び食欲減退 20.5%（47/229 例）であった。

  - 対照群と比較して EC＋mFOLFOX6 群で発現頻度が 10%以上高かった治験薬と関連のある有害事象は、貧血［EC＋mFOLFOX6 群 vs 対照群、以下同順：33.6%（78/232 例）vs 19.7%（45/229 例）］、嘔吐［33.2%（77/232 例）vs 19.2%（44/229 例）］、食欲減退［32.3%（75/232 例）vs 20.5%（47/229 例）］、発疹［27.6%（64/232 例）vs 2.2%（5/229 例）］、無力症［23.7%（55/232 例）vs 13.5%（31/229 例）］、脱毛症［22.8%（53/232 例）vs 11.4%（26/229 例）］、関節痛［20.3%（47/232 例）vs 0%（0/229 例）］、ざ瘡様皮膚炎［18.5%（43/232 例）vs 0.4%（1/229 例）］、皮膚色素過剰［18.1%（42/232 例）vs 3.1%（7/229 例）］、リパーゼ増加［17.7%（41/232 例）vs 5.7%（13/229 例）］、皮膚乾燥［14.7%（34/232 例）vs 3.9%（9/229 例）］及び低マグネシウム血症［14.7%（34/232 例）vs 2.2%（5/229 例）］であった。
  - 対照群と比較して EC＋mFOLFOX6 群で発現頻度が 10%以上低かった治験薬と関連のある有害事象は、下痢［EC＋mFOLFOX6 群 vs 対照群、以下同順：27.6%（64/232 例）vs 45.9%（105/229 例）］及び高血圧［1.3%（3/232 例）vs 13.1%（30/229 例）］であった。

EC 群

治験薬と関連のある有害事象は、EC 群で 88.9%（136/153 例）に認められた。

- 発現頻度が 20%以上の治験薬と関連のある有害事象は、EC 群では関節痛 21.6%（33/153 例）、疲労 20.3%（31/153 例）であった。

表 2.7.4.2-3　いずれかの投与群で発現頻度が 10%以上の治験薬と関連のある有害事象の PT 別発現頻度（03 試験、P3 パート）

解析対象集団：Phase 3 Safety Set

Number of Participants Evaluable for AEs	EC (N=153)	EC+mFOLFOX6 (N=232)	Control (N=229)
Number (%) of Participants: by Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)
有害事象発現例数	136 (88.9)	232 (100.0)	217 (94.8)
悪心	27 (17.6)	116 (50.0)	107 (46.7)
貧血	9 (5.9)	78 (33.6)	45 (19.7)
好中球数減少	1 (0.7)	77 (33.2)	67 (29.3)
嘔吐	14 (9.2)	77 (33.2)	44 (19.2)
食欲減退	20 (13.1)	75 (32.3)	47 (20.5)
下痢	20 (13.1)	64 (27.6)	105 (45.9)
発疹	24 (15.7)	64 (27.6)	5 (2.2)
末梢性ニューロパチー	2 (1.3)	62 (26.7)	53 (23.1)
末梢性感覚ニューロパチー	3 (2.0)	62 (26.7)	54 (23.6)
疲労	31 (20.3)	56 (24.1)	57 (24.9)
無力症	19 (12.4)	55 (23.7)	31 (13.5)
好中球減少症	2 (1.3)	55 (23.7)	56 (24.5)
脱毛症	11 (7.2)	53 (22.8)	26 (11.4)
血小板数減少	1 (0.7)	52 (22.4)	31 (13.5)
関節痛	33 (21.6)	47 (20.3)	0
ざ瘡様皮膚炎	29 (19.0)	43 (18.5)	1 (0.4)
皮膚色素過剰	18 (11.8)	42 (18.1)	7 (3.1)
白血球数減少	1 (0.7)	42 (18.1)	31 (13.5)
リパーゼ増加	6 (3.9)	41 (17.7)	13 (5.7)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	5 (3.3)	36 (15.5)	22 (9.6)
体重減少	5 (3.3)	35 (15.1)	14 (6.1)
皮膚乾燥	21 (13.7)	34 (14.7)	9 (3.9)
味覚不全	6 (3.9)	34 (14.7)	30 (13.1)
低マグネシウム血症	14 (9.2)	34 (14.7)	5 (2.2)
口内炎	6 (3.9)	34 (14.7)	33 (14.4)

MedDRA v27.1 coding dictionary applied.
Preferred terms are sorted in descending frequency of EC+mFOLFOX6 column.

表 2.7.4.2-3　いずれかの投与群で発現頻度が 10%以上の治験薬と関連のある有害事象の PT 別発現頻度（03 試験、P3 パート）（続き）

解析対象集団：Phase 3 Safety Set

Number of Participants Evaluable for AEs	EC (N=153)	EC+mFOLFOX6 (N=232)	Control (N=229)
Number (%) of Participants: by Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)
粘膜の炎症	5 (3.3)	33 (14.2)	23 (10.0)
錯感覚	0	32 (13.8)	19 (8.3)
血小板減少症	2 (1.3)	31 (13.4)	19 (8.3)
鼻出血	5 (3.3)	28 (12.1)	28 (12.2)
筋肉痛	26 (17.0)	28 (12.1)	6 (2.6)
そう痒症	24 (15.7)	27 (11.6)	4 (1.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	10 (6.5)	26 (11.2)	24 (10.5)
神経毒性	0	26 (11.2)	19 (8.3)
便秘	5 (3.3)	25 (10.8)	23 (10.0)
発熱	8 (5.2)	25 (10.8)	11 (4.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	9 (5.9)	21 (9.1)	25 (10.9)
メラノサイト性母斑	19 (12.4)	11 (4.7)	0
高血圧	2 (1.3)	3 (1.3)	30 (13.1)

MedDRA v27.1 coding dictionary applied.
Preferred terms are sorted in descending frequency of EC+mFOLFOX6 column.

Abbreviations: AE = adverse event; EC = encorafenib + cetuximab; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; mFOLFOX6 = modified FOLFOX [5-fluorouracil/leucovorin (levo-leucovorin)/oxaliplatin]; P3 = Phase 3; PT = preferred term.

出典［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-7702-03 試験、Phase 3 PFS PCD）Table 14.3.1.3.1.1］

Grade 3 又は 4 の有害事象

03 試験の P3 パートにおいて、いずれかの投与群で発現頻度が 2%以上の Grade 3 又は 4 の有害事象の PT 別発現頻度を表 2.7.4.2-4 に示す。また、P3 パートで認められた有害事象の SOC・PT 別、Grade 別（Grade 1、2、3、4 及び 5）発現頻度を［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-7702-03 試験、Phase 3 PFS PCD）Table 14.3.1.2.2.1］に示した。

EC＋mFOLFOX6 群及び対照群

Grade 3 又は 4 の有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群で 81.5%（189/232 例）、対照群で 66.8%（153/229 例）に認められ、Grade 3 又は 4 の有害事象の発現頻度は対照群と比較して EC＋mFOLFOX6 群で 10%以上高かった。EC＋mFOLFOX6 群で比較的発現頻度が高かった Grade 3 又は 4 の有害事象は、主に骨髄抑制に関連する事象（好中球数減少／好中球減少症、貧血など）及びニューロパチー（末梢性ニューロパチー、末梢性感覚ニューロパチーなど）であったが、これらは mFOLFOX6 に起因する既知の副作用であり、投与期間が長くなるにしたがって発現頻度が高くなる傾向が認められた。

- 発現頻度が 5%以上の Grade 3 又は 4 の有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群では好中球数減少 19.0%（44/232 例）、リパーゼ増加 17.2%（40/232 例）、貧血及び好中球減少症が各

15.1%（35/232 例）、末梢性ニューロパチー7.8%（18/232 例）、末梢性感覚ニューロパチー6.9%（16/232 例）、神経毒性及び白血球数減少が各 5.6%（13/232 例）、並びに無力症 5.2%（12/232 例）であり、対照群では好中球数減少 17.0%（39/229 例）、好中球減少症 10.0%（23/229 例）及びリパーゼ増加 6.1%（14/229 例）であった。

- 対照群と比較して EC＋mFOLFOX6 群で発現頻度が 5%以上高かった Grade 3 又は 4 の有害事象は、貧血［EC＋mFOLFOX6 群 vs 対照群、以下同順：15.1%（35/232 例）vs 3.9%（9/229 例）］、リパーゼ増加［17.2%（40/232 例）vs 6.1%（14/229 例）］、好中球減少症［15.1%（35/232 例）vs 10.0%（23/229 例）］及び神経毒性［5.6%（13/232 例）vs 0%（0/229 例）］であった。
- 対照群と比較して EC＋mFOLFOX6 群で発現頻度が 5%以上低かった Grade 3 又は 4 の有害事象はなかった。

EC 群

Grade 3 又は 4 の有害事象は、EC 群で 42.5%（65/153 例）に認められた。

- 発現頻度が 5%以上の Grade 3 又は 4 の有害事象は、EC 群では貧血 6.5%（10/153 例）であった。

Grade 5 の有害事象については、2.7.4.2.1.2　死亡に記載する。

表 2.7.4.2-4　　いずれかの投与群で発現頻度が 2%以上の Grade 3 又は 4 の有害事象の PT 別発現頻度（03 試験、P3 パート）

解析対象集団：Phase 3 Safety Set

Number of Participants Evaluable for AEs	EC (N=153)	EC+mFOLFOX6 (N=232)	Control (N=229)
Number (%) of Participants: by Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)
有害事象発現例数	65 (42.5)	189 (81.5)	153 (66.8)
好中球数減少	1 (0.7)	44 (19.0)	39 (17.0)
リパーゼ増加	5 (3.3)	40 (17.2)	14 (6.1)
貧血	10 (6.5)	35 (15.1)	9 (3.9)
好中球減少症	2 (1.3)	35 (15.1)	23 (10.0)
末梢性ニューロパチー	0	18 (7.8)	8 (3.5)
末梢性感覚ニューロパチー	0	16 (6.9)	8 (3.5)
神経毒性	0	13 (5.6)	0
白血球数減少	0	13 (5.6)	8 (3.5)
無力症	1 (0.7)	12 (5.2)	3 (1.3)
腹痛	5 (3.3)	11 (4.7)	3 (1.3)
腸閉塞	7 (4.6)	10 (4.3)	6 (2.6)
錯感覚	0	10 (4.3)	4 (1.7)
嘔吐	2 (1.3)	9 (3.9)	5 (2.2)
悪心	2 (1.3)	7 (3.0)	9 (3.9)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	7 (3.0)	2 (0.9)
関節痛	1 (0.7)	6 (2.6)	1 (0.4)
疲労	2 (1.3)	6 (2.6)	8 (3.5)
リンパ球数減少	0	6 (2.6)	1 (0.4)
肺塞栓症	0	6 (2.6)	8 (3.5)
食欲減退	1 (0.7)	5 (2.2)	3 (1.3)
発熱性好中球減少症	0	5 (2.2)	11 (4.8)
低カリウム血症	2 (1.3)	5 (2.2)	7 (3.1)
発熱	2 (1.3)	5 (2.2)	1 (0.4)
口内炎	0	5 (2.2)	3 (1.3)

MedDRA v27.1 coding dictionary applied.
Preferred terms are sorted in descending frequency of EC+mFOLFOX6 column.

表 2.7.4.2-4　いずれかの投与群で発現頻度が 2%以上の Grade 3 又は 4 の有害事象の PT 別発現頻度（03 試験、P3 パート）（続き）

解析対象集団：Phase 3 Safety Set

Number of Participants Evaluable for AEs	EC (N=153)	EC+mFOLFOX6 (N=232)	Control (N=229)
Number (%) of Participants: by Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)
尿路感染	6 (3.9)	5 (2.2)	2 (0.9)
失神	3 (2.0)	4 (1.7)	3 (1.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.7)	3 (1.3)	5 (2.2)
下痢	2 (1.3)	3 (1.3)	11 (4.8)
高血圧	1 (0.7)	2 (0.9)	10 (4.4)
低ナトリウム血症	4 (2.6)	1 (0.4)	3 (1.3)

MedDRA v27.1 coding dictionary applied.
Preferred terms are sorted in descending frequency of EC+mFOLFOX6 column.

Abbreviations: AE = adverse event; EC = encorafenib + cetuximab; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; mFOLFOX6 = modified FOLFOX [5-fluorouracil/leucovorin (levo-leucovorin)/oxaliplatin]; P3 = Phase 3; PT = preferred term.

出典［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-7702-03 試験、Phase 3 PFS PCD）Table 14.3.1.2.3.1］

2.7.4.2.1.2　死亡

03 試験の P3 パートにおける死亡の概要を表 2.7.4.2-5 に示す。死亡した被験者の一覧を［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-7702-03 試験、Phase 3 PFS PCD）Table 16.2.7.5.1］に示した。また、P3 パートで認められた Grade 5 の有害事象の SOC・PT 別発現頻度を［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-7702-03 試験、Phase 3 PFS PCD）Table 14.3.1.2.2.1］に示した。

EC＋mFOLFOX6 群及び対照群

- PFS 主解析データカットオフ時点において、試験期間中に死亡した被験者は、EC＋mFOLFOX6 群で 92/232 例（39.7%）、対照群で 142/229 例（62.0%）であった。
- 治験薬の初回投与から最終投与後 28 日までに死亡した被験者は、EC＋mFOLFOX6 群で 11/232 例（4.7%）、対照群で 10/229 例（4.4%）であり、主な死亡理由は、原疾患であった。
  - 原疾患により治験薬の最終投与後 28 日までに死亡した被験者は、EC＋mFOLFOX6 群で 9/232 例（3.9%）、対照群で 7/229 例（3.1%）であった。
  - 原疾患以外の理由により治験薬の最終投与後 28 日までに死亡した被験者は、EC＋mFOLFOX6 群で 2/232 例（0.9%）、対照群で 3/229 例（1.3%）であり、死亡理由の内訳は、EC＋mFOLFOX6 群では消化管穿孔及び不明が各 1/232 例（0.4%）、対照群では心停止、敗血症性ショック及び治験薬の毒性が各 1/229 例（0.4%）であった。
- Grade 5 の有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群で 4.3%（10/232 例）、対照群で 4.4%（10/229 例）に認められ、発現頻度は両群で同程度であった。

- Grade 5 の有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群では疾患進行 2.6%（6/232 例）、腸閉塞 0.9%（2/232 例）、消化管穿孔及び大腸穿孔の各 0.4%（1/232 例）、対照群では全身健康状態悪化 0.9%（2/229 例）、大腸穿孔、疾患進行、肺炎、敗血症、腹部敗血症、敗血症性ショック、呼吸困難、呼吸不全及び心停止の各 0.4%（1/229 例）が認められた。
- EC＋mFOLFOX6 群では、Grade 5 の有害事象は全ての事象がいずれの治験薬とも関連なしと判断され、治験薬と関連のある Grade 5 の有害事象は認められなかった［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-7702-03 試験、Phase 3 PFS PCD）Table 14.3.1.3.2.1 及び Table 16.2.7.1.1］。対照群では、敗血症 1/229 例（0.4%）がその他の治験薬と関連ありと判断され、治験薬と関連のある Grade 5 の有害事象として報告された。その他の Grade 5 の有害事象はいずれの治験薬とも関連なしと判断された。

EC 群

- PFS 主解析データカットオフ時点において、試験期間中に死亡した被験者は、EC 群で 89/153 例（58.2%）であった。
- 治験薬の初回投与から最終投与後 28 日までに死亡した被験者は、EC 群で 5/153 例（3.3%）であり、死亡理由は、いずれも原疾患であった。
- EC 群では、治験薬の最終投与後 28 日までに死亡した被験者のうち 4/153 例（2.6%）で Grade 5 の有害事象が認められ、事象はいずれも疾患進行であった。Grade 5 の有害事象はいずれの治験薬とも関連なしと判断され、EC 群では治験薬と関連のある Grade 5 の有害事象は認められなかった［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-7702-03 試験、Phase 3 PFS PCD）Table 14.3.1.3.2.1 及び Table 16.2.7.1.1］。
  - これら 4 例以外で治験薬の最終投与後 28 日までに死亡した被験者 1 例では、Grade 5 の有害事象（疾患進行）が報告されたが、死亡時点で新たな抗腫瘍療法を開始していたため、試験治療下で発現した（treatment-emergent）有害事象として集計されなかった［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-7702-03 試験、Phase 3 PFS PCD）Table 16.2.5.2.1 及び Table 16.2.7.5.1］。

表 2.7.4.2-5　　死亡の概要（03 試験、P3 パート）

解析対象集団：Phase 3 Safety Set

	EC (N=153) n (%)	EC+mFOLFOX6 (N=232) n (%)	Control (N=229) n (%)
Death	89 (58.2)	92 (39.7)	142 (62.0)
Cause of Death			
Disease Under Study	77 (50.3)	76 (32.8)	126 (55.0)
A Variety Of Diseases	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Acute Myelocytic Leukemia	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Cardiac Arrest	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Commit Suicide	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Disease Progression	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
Euthanasia Due To Clinical Progression Of Disease Under Study	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
Gastrointestinal Perforation	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
Hepatic Insufficiency,bilateral Deep Vein Thrombosis,pulmonary Thromboembolism	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Immunocheckpoint Inhibitor Associated Myocarditis	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Ischemia Cerebrovascular	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
Palliative Sedation	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Post-Covid Pulmonary Fibrosis	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
Respiratory And Circulatory Failure	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Sepsis And Multiorgan Failure	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
Septic Shock	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
Study Treatment Toxicity	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
Uncertain Etiology	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Unknown	7 (4.6)	10 (4.3)	8 (3.5)
Deaths Within 28 Days After Last Dose of Study Treatment	5 (3.3)	11 (4.7)	10 (4.4)
Cause of Death			
Disease Under Study	5 (3.3)	9 (3.9)	7 (3.1)
Cardiac Arrest	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Gastrointestinal Perforation	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
Septic Shock	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Study Treatment Toxicity	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Unknown	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
Deaths Within 30 Days After First Dose of Study Treatment	0 (0.0)	1 (0.4)	3 (1.3)
Cause of Death			
Disease Under Study	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.9)
Septic Shock	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)

The denominator to calculate percentages is N, the number of participants in the Safety Analysis Set within each treatment group.

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

出典［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-7702-03 試験、Phase 3 PFS PCD）Table 14.3.2.2.1.1］

2.7.4.2.1.3　　重篤な有害事象

03 試験の P3 パートで認められた重篤な有害事象及び治験薬と関連のある重篤な有害事象の SOC・PT 別発現頻度をそれぞれ表 2.7.4.2-6 及び表 2.7.4.2-7 に示す。

EC＋mFOLFOX6 群及び対照群

重篤な有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群で 46.1%（107/232 例）、対照群で 38.9%（89/229 例）に認められた。

- 発現頻度が 3%以上の重篤な有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群では腸閉塞 4.7%（11/232 例）、発熱 3.9%（9/232 例）、並びに貧血及び疾患進行が各 3.4%（8/232 例）であり、対照群では発熱性好中球減少症 3.9%（9/229 例）及び腹痛 3.1%（7/229 例）であった。
- 治験薬と関連のある重篤な有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群で 19.4%（45/232 例）、対照群で 21.8%（50/229 例）に認められた。
    - 発現頻度が 1%以上の治験薬と関連のある重篤な有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群では貧血 2.6%（6/232 例）、嘔吐及び発熱が各 2.2%（5/232 例）、並びにアラニンアミノトランスフェラーゼ増加 1.3%（3/232 例）であり、対照群では発熱性好中球減少症 3.9%（9/229 例）及び下痢 2.2%（5/229 例）であった。

EC 群

重篤な有害事象は、EC 群で 30.1%（46/153 例）に認められた。

- 発現頻度が 3%以上の重篤な有害事象は、EC 群では腸閉塞及び尿路感染が各 3.9%（6/153 例）であった。
- 治験薬と関連のある重篤な有害事象は、EC 群で 6.5%（10/153 例）に認められた。
    - EC 群では、発現頻度が 1%以上の治験薬と関連のある重篤な有害事象は認められなかった。

表 2.7.4.2-6　　重篤な有害事象の SOC・PT 別発現頻度（03 試験、P3 パート）

解析対象集団：Phase 3 Safety Set

Number of Participants Evaluable for AEs	EC (N=153)		EC+mFOLFOX6 (N=232)		Control (N=229)	
	Any Grade	Grade 3 or Higher	Any Grade	Grade 3 or Higher	Any Grade	Grade 3 or Higher
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
有害事象発現例数	46 (30.1)	42 (27.5)	107 (46.1)	95 (40.9)	89 (38.9)	74 (32.3)
胃腸障害	17 (11.1)	16 (10.5)	40 (17.2)	36 (15.5)	39 (17.0)	25 (10.9)
腸閉塞	6 (3.9)	6 (3.9)	11 (4.7)	11 (4.7)	5 (2.2)	3 (1.3)
腹痛	3 (2.0)	3 (2.0)	6 (2.6)	6 (2.6)	7 (3.1)	2 (0.9)
嘔吐	1 (0.7)	1 (0.7)	6 (2.6)	6 (2.6)	1 (0.4)	1 (0.4)
腹水	0	0	3 (1.3)	3 (1.3)	0	0
イレウス	2 (1.3)	1 (0.7)	3 (1.3)	2 (0.9)	4 (1.7)	1 (0.4)
小腸閉塞	1 (0.7)	1 (0.7)	3 (1.3)	2 (0.9)	1 (0.4)	1 (0.4)
麻痺性イレウス	0	0	2 (0.9)	2 (0.9)	0	0
腸管穿孔	0	0	2 (0.9)	2 (0.9)	1 (0.4)	1 (0.4)
下腹部痛	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
上腹部痛	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.4)
大腸炎	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.9)	1 (0.4)
下痢	0	0	1 (0.4)	0	5 (2.2)	4 (1.7)
腸炎	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
胃潰瘍	0	0	1 (0.4)	0	0	0
消化管穿孔	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
痔核	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
大腸閉塞	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (1.3)	3 (1.3)
大腸穿孔	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.9)	2 (0.9)
悪心	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.4)	0	2 (0.9)	2 (0.9)
急性膵炎	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
亜イレウス	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	0
肛門失禁	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)

MedDRA v27.1 coding dictionary applied.
SOC and preferred terms are sorted in descending frequency of Any Grade EC+mFOLFOX6 column.

表 2.7.4.2-6　　重篤な有害事象の SOC・PT 別発現頻度（03 試験、P3 パート）（続き 1）

解析対象集団：Phase 3 Safety Set

Number of Participants Evaluable for AEs	EC (N=153)		EC+mFOLFOX6 (N=232)		Control (N=229)	
	Any Grade	Grade 3 or Higher	Any Grade	Grade 3 or Higher	Any Grade	Grade 3 or Higher
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
便秘	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	1 (0.4)	0
小腸炎	0	0	0	0	3 (1.3)	1 (0.4)
胃腸出血	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
歯肉出血	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
膵炎	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
上部消化管出血	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (4.6)	6 (3.9)	23 (9.9)	16 (6.9)	8 (3.5)	5 (2.2)
発熱	0	0	9 (3.9)	3 (1.3)	3 (1.3)	1 (0.4)
疾患進行	4 (2.6)	4 (2.6)	8 (3.4)	8 (3.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
疼痛	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.9)	2 (0.9)	0	0
胸痛	0	0	1 (0.4)	0	0	0
悪寒	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
医療機器関連合併症	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
疲労	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
冷感	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
医療機器関連胃腸合併症	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
全身健康状態悪化	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.9)	2 (0.9)
無力症	1 (0.7)	0	0	0	0	0
倦怠感	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
末梢性浮腫	0	0	0	0	1 (0.4)	0
感染症および寄生虫症	11 (7.2)	9 (5.9)	22 (9.5)	20 (8.6)	24 (10.5)	19 (8.3)
敗血症	1 (0.7)	1 (0.7)	4 (1.7)	4 (1.7)	1 (0.4)	1 (0.4)
肺炎	0	0	3 (1.3)	3 (1.3)	5 (2.2)	5 (2.2)
尿路感染	6 (3.9)	5 (3.3)	3 (1.3)	1 (0.4)	2 (0.9)	2 (0.9)
腹部敗血症	0	0	2 (0.9)	2 (0.9)	1 (0.4)	1 (0.4)

MedDRA v27.1 coding dictionary applied.
SOC and preferred terms are sorted in descending frequency of Any Grade EC+mFOLFOX6 column.

表 2.7.4.2-6　　重篤な有害事象の SOC・PT 別発現頻度（03 試験、P3 パート）（続き 2）

解析対象集団：Phase 3 Safety Set

Number of Participants Evaluable for AEs	EC (N=153)		EC+mFOLFOX6 (N=232)		Control (N=229)	
	Any Grade	Grade 3 or Higher	Any Grade	Grade 3 or Higher	Any Grade	Grade 3 or Higher
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
腹膜炎	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.9)	2 (0.9)	1 (0.4)	1 (0.4)
敗血症性ショック	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.9)	2 (0.9)	2 (0.9)	2 (0.9)
上気道感染	0	0	2 (0.9)	2 (0.9)	2 (0.9)	1 (0.4)
腹部膿瘍	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
腹部感染	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
COVID－19	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
蜂巣炎	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
医療機器関連感染	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
消化管感染	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
椎間板炎	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
リステリア症	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
ノロウイルス感染	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
誤嚥性肺炎	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
細菌性肺炎	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
術後創感染	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
腎盂腎炎	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.4)	0	0	0
軟部組織感染	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
尿路性敗血症	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.4)	0	0	0
四肢膿瘍	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
肛門膿瘍	1 (0.7)	0	0	0	0	0
菌血症	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
気管支炎	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
COVID－19 肺炎	0	0	0	0	1 (0.4)	0
カテーテル留置部位感染	0	0	0	0	1 (0.4)	0
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
憩室炎	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)

MedDRA v27.1 coding dictionary applied.
SOC and preferred terms are sorted in descending frequency of Any Grade EC+mFOLFOX6 column.

表 2.7.4.2-6　　重篤な有害事象の SOC・PT 別発現頻度（03 試験、P3 パート）（続き 3）

解析対象集団：Phase 3 Safety Set

Number of Participants Evaluable for AEs	EC (N=153)		EC+mFOLFOX6 (N=232)		Control (N=229)	
	Any Grade	Grade 3 or Higher	Any Grade	Grade 3 or Higher	Any Grade	Grade 3 or Higher
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
感染性小腸結腸炎	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
胃腸炎	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
感染性瘻孔	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
感染	0	0	0	0	1 (0.4)	0
下気道感染	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
口腔真菌感染	0	0	0	0	1 (0.4)	0
骨盤膿瘍	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
陰茎感染	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
RS ウイルス感染	0	0	0	0	1 (0.4)	0
ストーマ部感染	0	0	0	0	1 (0.4)	0
血液およびリンパ系障害	0	0	12 (5.2)	12 (5.2)	12 (5.2)	12 (5.2)
貧血	0	0	8 (3.4)	8 (3.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
発熱性好中球減少症	0	0	2 (0.9)	2 (0.9)	9 (3.9)	9 (3.9)
好中球減少症	0	0	2 (0.9)	2 (0.9)	0	0
免疫性血小板減少症	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
脾臓梗塞	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
血栓性微小血管症	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	8 (3.4)	7 (3.0)	6 (2.6)	6 (2.6)
肺塞栓症	0	0	3 (1.3)	3 (1.3)	1 (0.4)	1 (0.4)
呼吸困難	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.9)	2 (0.9)
間質性肺疾患	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
胸水	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
肺臓炎	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.4)
気胸	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
喉頭痙攣	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)

MedDRA v27.1 coding dictionary applied.
SOC and preferred terms are sorted in descending frequency of Any Grade EC+mFOLFOX6 column.

表 2.7.4.2-6　　重篤な有害事象の SOC・PT 別発現頻度（03 試験、P3 パート）（続き 4）

解析対象集団：Phase 3 Safety Set

Number of Participants Evaluable for AEs	EC (N=153)		EC+mFOLFOX6 (N=232)		Control (N=229)	
	Any Grade	Grade 3 or Higher	Any Grade	Grade 3 or Higher	Any Grade	Grade 3 or Higher
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
呼吸不全	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	4 (2.6)	3 (2.0)	7 (3.0)	5 (2.2)	1 (0.4)	0
腫瘍出血	0	0	2 (0.9)	2 (0.9)	0	0
基底細胞癌	0	0	1 (0.4)	0	0	0
表皮内悪性黒色腫	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
前立腺癌	0	0	1 (0.4)	0	0	0
皮膚有棘細胞癌	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
腫瘍性閉塞	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
乳癌	0	0	0	0	1 (0.4)	0
異形成母斑	1 (0.7)	0	0	0	0	0
食道癌	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
移行上皮癌	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
子宮平滑筋腫	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
神経系障害	2 (1.3)	2 (1.3)	7 (3.0)	5 (2.2)	2 (0.9)	2 (0.9)
脳卒中	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.9)	1 (0.4)	0	0
失神	0	0	2 (0.9)	2 (0.9)	0	0
頭蓋内腫瘍出血	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
ラクナ梗塞	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
代謝性脳症	0	0	1 (0.4)	0	0	0
高アンモニア血性脳症	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
虚血性脳梗塞	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
腰髄神経根障害	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
心臓障害	4 (2.6)	4 (2.6)	5 (2.2)	3 (1.3)	5 (2.2)	5 (2.2)
急性冠動脈症候群	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
不安定狭心症	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0

MedDRA v27.1 coding dictionary applied.
SOC and preferred terms are sorted in descending frequency of Any Grade EC+mFOLFOX6 column.

表 2.7.4.2-6　　重篤な有害事象の SOC・PT 別発現頻度（03 試験、P3 パート）（続き 5）

解析対象集団：Phase 3 Safety Set

Number of Participants Evaluable for AEs	EC (N=153)		EC+mFOLFOX6 (N=232)		Control (N=229)	
	Any Grade	Grade 3 or Higher	Any Grade	Grade 3 or Higher	Any Grade	Grade 3 or Higher
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
心房細動	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.4)	0	0	0
心房粗動	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
心タンポナーデ	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
心膜炎	0	0	1 (0.4)	0	0	0
徐脈	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
心停止	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
心筋梗塞	2 (1.3)	2 (1.3)	0	0	3 (1.3)	3 (1.3)
心筋炎	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
腎および尿路障害	2 (1.3)	2 (1.3)	5 (2.2)	4 (1.7)	4 (1.7)	2 (0.9)
腎不全	0	0	2 (0.9)	2 (0.9)	0	0
急性腎障害	2 (1.3)	2 (1.3)	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (1.3)	2 (0.9)
尿道結石	0	0	1 (0.4)	0	0	0
免疫性腎炎	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
水腎症	0	0	0	0	1 (0.4)	0
代謝および栄養障害	1 (0.7)	1 (0.7)	4 (1.7)	3 (1.3)	2 (0.9)	2 (0.9)
食欲減退	0	0	2 (0.9)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
高血糖	0	0	2 (0.9)	2 (0.9)	0	0
糖尿病性ケトアシドーシス	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
低カルシウム血症	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
低カリウム血症	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
低マグネシウム血症	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
臨床検査	1 (0.7)	0	3 (1.3)	1 (0.4)	3 (1.3)	2 (0.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	3 (1.3)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	2 (0.9)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
血中クレアチニン増加	1 (0.7)	0	0	0	0	0
好中球数減少	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)

MedDRA v27.1 coding dictionary applied.
SOC and preferred terms are sorted in descending frequency of Any Grade EC+mFOLFOX6 column.

表 2.7.4.2-6　　重篤な有害事象の SOC・PT 別発現頻度（03 試験、P3 パート）（続き 6）

解析対象集団：Phase 3 Safety Set

Number of Participants Evaluable for AEs	EC (N=153)		EC+mFOLFOX6 (N=232)		Control (N=229)	
	Any Grade	Grade 3 or Higher	Any Grade	Grade 3 or Higher	Any Grade	Grade 3 or Higher
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
SARS－CoV－2 検査陽性	0	0	0	0	1 (0.4)	0
筋骨格系および結合組織障害	2 (1.3)	2 (1.3)	3 (1.3)	0	3 (1.3)	2 (0.9)
滑液包炎	0	0	1 (0.4)	0	0	0
関節癒着	0	0	1 (0.4)	0	0	0
筋力低下	0	0	1 (0.4)	0	0	0
背部痛	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	2 (0.9)	1 (0.4)
骨粗鬆症性骨折	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
脊椎痛	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
血管障害	0	0	3 (1.3)	3 (1.3)	4 (1.7)	3 (1.3)
深部静脈血栓症	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
低血圧	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
頚静脈血栓症	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
塞栓症	0	0	0	0	2 (0.9)	1 (0.4)
末梢性虚血	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
眼障害	0	0	2 (0.9)	2 (0.9)	2 (0.9)	1 (0.4)
眼窩血腫	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
網膜剥離	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
白内障	0	0	0	0	1 (0.4)	0
眼筋麻痺	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
肝胆道系障害	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.9)	1 (0.4)	3 (1.3)	1 (0.4)
高ビリルビン血症	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
薬物性肝障害の疑い	0	0	1 (0.4)	0	0	0
胆道閉塞	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
胆嚢炎	0	0	0	0	2 (0.9)	0
肝不全	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0

MedDRA v27.1 coding dictionary applied.
SOC and preferred terms are sorted in descending frequency of Any Grade EC+mFOLFOX6 column.

表 2.7.4.2-6　　重篤な有害事象の SOC・PT 別発現頻度（03 試験、P3 パート）（続き 7）

解析対象集団：Phase 3 Safety Set

Number of Participants Evaluable for AEs	EC (N=153)		EC+mFOLFOX6 (N=232)		Control (N=229)	
	Any Grade	Grade 3 or Higher	Any Grade	Grade 3 or Higher	Any Grade	Grade 3 or Higher
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
肝炎	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
免疫系障害	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.9)	2 (0.9)	2 (0.9)	2 (0.9)
薬物過敏症	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
過敏症	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
アナフィラキシー反応	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
傷害、中毒および処置合併症	6 (3.9)	6 (3.9)	2 (0.9)	2 (0.9)	1 (0.4)	1 (0.4)
注入に伴う反応	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
硬膜下血腫	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
転倒	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
大腿骨骨折	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
股関節部骨折	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
腰椎骨折	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
脊椎圧迫骨折	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
脊椎骨折	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
ストーマ部出血	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
製品の問題	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
医療機器閉塞	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
生殖系および乳房障害	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	2 (0.9)	2 (0.9)
女性生殖器瘻	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
腟出血	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)

MedDRA v27.1 coding dictionary applied.
SOC and preferred terms are sorted in descending frequency of Any Grade EC+mFOLFOX6 column.

Abbreviations: AE = adverse event; COVID-19 = coronavirus disease 2019; EC = encorafenib + cetuximab; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; mFOLFOX6 = modified FOLFOX [5-fluorouracil/leucovorin (levo-leucovorin)/oxaliplatin]; P3 = Phase 3; PT = preferred term; SARS-CoV-2 = severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; SOC = system organ class.

出典［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-7702-03 試験、Phase 3 PFS PCD）Table 14.3.1.2.5.1］

表 2.7.4.2-7　　治験薬と関連のある重篤な有害事象の SOC・PT 別発現頻度（03 試験、P3 パート）

解析対象集団：Phase 3 Safety Set

Number of Participants Evaluable for AEs	EC (N=153)		EC+mFOLFOX6 (N=232)		Control (N=229)	
	Any Grade	Grade 3 or Higher	Any Grade	Grade 3 or Higher	Any Grade	Grade 3 or Higher
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
有害事象発現例数	10 (6.5)	9 (5.9)	45 (19.4)	36 (15.5)	50 (21.8)	44 (19.2)
血液およびリンパ系障害	0	0	10 (4.3)	10 (4.3)	12 (5.2)	12 (5.2)
貧血	0	0	6 (2.6)	6 (2.6)	1 (0.4)	1 (0.4)
発熱性好中球減少症	0	0	2 (0.9)	2 (0.9)	9 (3.9)	9 (3.9)
好中球減少症	0	0	2 (0.9)	2 (0.9)	0	0
免疫性血小板減少症	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
脾臓梗塞	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
血栓性微小血管症	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
胃腸障害	3 (2.0)	3 (2.0)	6 (2.6)	4 (1.7)	17 (7.4)	12 (5.2)
嘔吐	1 (0.7)	1 (0.7)	5 (2.2)	4 (1.7)	0	0
下痢	0	0	1 (0.4)	0	5 (2.2)	4 (1.7)
悪心	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.4)	0	2 (0.9)	2 (0.9)
上腹部痛	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
大腸炎	0	0	0	0	2 (0.9)	1 (0.4)
便秘	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
小腸炎	0	0	0	0	2 (0.9)	1 (0.4)
腸炎	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
消化管穿孔	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
歯肉出血	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
イレウス	0	0	0	0	1 (0.4)	0
腸閉塞	0	0	0	0	1 (0.4)	0
腸管穿孔	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
大腸穿孔	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)

MedDRA v27.1 coding dictionary applied.
SOC and preferred terms are sorted in descending frequency of Any Grade EC+mFOLFOX6 column.

表 2.7.4.2-7　　治験薬と関連のある重篤な有害事象の SOC・PT 別発現頻度（03 試験、P3 パート）（続き 1）

解析対象集団：Phase 3 Safety Set

Number of Participants Evaluable for AEs	EC (N=153)		EC+mFOLFOX6 (N=232)		Control (N=229)	
	Any Grade	Grade 3 or Higher	Any Grade	Grade 3 or Higher	Any Grade	Grade 3 or Higher
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (1.3)	2 (1.3)	6 (2.6)	2 (0.9)	3 (1.3)	1 (0.4)
発熱	0	0	5 (2.2)	2 (0.9)	2 (0.9)	0
胸痛	0	0	1 (0.4)	0	0	0
疲労	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
倦怠感	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
感染症および寄生虫症	0	0	3 (1.3)	2 (0.9)	10 (4.4)	8 (3.5)
腹部敗血症	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
蜂巣炎	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
消化管感染	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
敗血症	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
カテーテル留置部位感染	0	0	0	0	1 (0.4)	0
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
憩室炎	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
感染性小腸結腸炎	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
胃腸炎	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
肺炎	0	0	0	0	2 (0.9)	2 (0.9)
敗血症性ショック	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
臨床検査	0	0	3 (1.3)	1 (0.4)	2 (0.9)	2 (0.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	3 (1.3)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	2 (0.9)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
好中球数減少	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
代謝および栄養障害	1 (0.7)	1 (0.7)	3 (1.3)	2 (0.9)	2 (0.9)	2 (0.9)
食欲減退	0	0	2 (0.9)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
糖尿病性ケトアシドーシス	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
高血糖	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0

MedDRA v27.1 coding dictionary applied.
SOC and preferred terms are sorted in descending frequency of Any Grade EC+mFOLFOX6 column.

表 2.7.4.2-7　　治験薬と関連のある重篤な有害事象の SOC・PT 別発現頻度（03 試験、P3 パート）（続き 2）

解析対象集団：Phase 3 Safety Set

Number of Participants Evaluable for AEs	EC (N=153)		EC+mFOLFOX6 (N=232)		Control (N=229)	
	Any Grade	Grade 3 or Higher	Any Grade	Grade 3 or Higher	Any Grade	Grade 3 or Higher
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
低カルシウム血症	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
低カリウム血症	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
低マグネシウム血症	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.7)	0	3 (1.3)	2 (0.9)	0	0
基底細胞癌	0	0	1 (0.4)	0	0	0
表皮内悪性黒色腫	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
皮膚有棘細胞癌	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
異形成母斑	1 (0.7)	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	1 (0.7)	1 (0.7)	3 (1.3)	3 (1.3)	2 (0.9)	1 (0.4)
急性腎障害	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.9)	1 (0.4)
免疫性腎炎	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
腎不全	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	3 (1.3)	3 (1.3)	3 (1.3)	3 (1.3)
肺塞栓症	0	0	2 (0.9)	2 (0.9)	1 (0.4)	1 (0.4)
間質性肺疾患	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
喉頭痙攣	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
肺臓炎	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
心臓障害	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.9)	2 (0.9)	2 (0.9)	2 (0.9)
急性冠動脈症候群	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
心房粗動	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
心房細動	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
心筋梗塞	0	0	0	0	2 (0.9)	2 (0.9)
免疫系障害	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.9)	2 (0.9)	2 (0.9)	2 (0.9)
薬物過敏症	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0

MedDRA v27.1 coding dictionary applied.
SOC and preferred terms are sorted in descending frequency of Any Grade EC+mFOLFOX6 column.

表 2.7.4.2-7　　治験薬と関連のある重篤な有害事象の SOC・PT 別発現頻度（03 試験、P3 パート）（続き 3）

解析対象集団：Phase 3 Safety Set

Number of Participants Evaluable for AEs	EC (N=153)		EC+mFOLFOX6 (N=232)		Control (N=229)	
	Any Grade	Grade 3 or Higher	Any Grade	Grade 3 or Higher	Any Grade	Grade 3 or Higher
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
過敏症	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
アナフィラキシー反応	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
眼障害	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
網膜剥離	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
眼筋麻痺	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
肝胆道系障害	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
高ビリルビン血症	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
肝炎	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
注入に伴う反応	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
ストーマ部出血	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
血管障害	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	4 (1.7)	3 (1.3)
深部静脈血栓症	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
塞栓症	0	0	0	0	2 (0.9)	1 (0.4)
末梢性虚血	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
神経系障害	0	0	0	0	2 (0.9)	2 (0.9)
高アンモニア血性脳症	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
虚血性脳梗塞	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)

MedDRA v27.1 coding dictionary applied.
SOC and preferred terms are sorted in descending frequency of Any Grade EC+mFOLFOX6 column.

Abbreviations: AE = adverse event; EC = encorafenib + cetuximab; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; mFOLFOX6 = modified FOLFOX [5-fluorouracil/leucovorin (levo-leucovorin)/oxaliplatin]; P3 = Phase 3; PT = preferred term; SOC = system organ class.

出典［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-7702-03 試験、Phase 3 PFS PCD）Table 14.3.1.3.3.1］

2.7.4.2.1.4　その他の重要な有害事象

1）　治験薬の投与中止に至った有害事象

03 試験の P3 パートで認められた治験薬の投与中止に至った有害事象の PT 別発現頻度を表 2.7.4.8-1 に示す。

いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象

EC＋mFOLFOX6 群及び対照群

いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群で 26.7%（62/232 例）、対照群で 17.5%（40/229 例）に認められた。

- 発現頻度が 1%以上のいずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群では無力症 3.0%（7/232 例）、貧血 2.6%（6/232 例）、リパーゼ増加 2.2%（5/232 例）、並びに食欲減退、疾患進行、過敏症、注入に伴う反応、悪心、末梢性感覚ニューロパチー、血小板数減少及び尿路感染が各 1.3%（3/232 例）であり、対照群では腸閉塞 2.2%（5/229 例）及び全身健康状態悪化 1.3%（3/229 例）であった。

EC 群

いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は、EC 群で 13.1%（20/153 例）に認められた。

- 発現頻度が 1%以上のいずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は、EC 群では注入に伴う反応及び疾患進行が各 2.0%（3/153 例）、並びに腸閉塞 1.3%（2/153 例）であった。

エンコラフェニブの投与中止に至った有害事象

EC＋mFOLFOX6 群

エンコラフェニブの投与中止に至った有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群で 13.8%（32/232 例）に認められた。

- 発現頻度が 1%以上のエンコラフェニブの投与中止に至った有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群ではリパーゼ増加 2.2%（5/232 例）、疾患進行 1.3%（3/232 例）であった。

EC 群

エンコラフェニブの投与中止に至った有害事象は、EC 群で 10.5%（16/153 例）に認められた。

- 発現頻度が 1%以上のエンコラフェニブの投与中止に至った有害事象は、EC 群では疾患進行、腸閉塞及び注入に伴う反応が各 1.3%（2/153 例）であった。

セツキシマブの投与中止に至った有害事象

EC＋mFOLFOX6 群

セツキシマブの投与中止に至った有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群で 14.7%（34/232 例）に認められた。

- 発現頻度が 1%以上のセツキシマブの投与中止に至った有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群ではリパーゼ増加 2.2%（5/232 例）、並びに疾患進行及び注入に伴う反応が各 1.3%（3/232 例）であった。

EC 群

セツキシマブの投与中止に至った有害事象は、EC 群で 13.1%（20/153 例）に認められた。

- 発現頻度が 1%以上のセツキシマブの投与中止に至った有害事象は、EC 群では疾患進行及び注入に伴う反応が各 2.0%（3/153 例）、並びに腸閉塞 1.3%（2/153 例）であった。

その他の治験薬の投与中止に至った有害事象

EC＋mFOLFOX6 群及び対照群

その他の治験薬の投与中止に至った有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群で 20.7%（48/232 例）、対照群で 17.5%（40/229 例）に認められた。

- 発現頻度が 1%以上のその他の治験薬の投与中止に至った有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群では無力症 2.6%（6/232 例）、貧血 2.2%（5/232 例）、食欲減退、疾患進行、末梢性感覚ニューロパチー、血小板数減少及び尿路感染が各 1.3%（3/232 例）であり、対照群では腸閉塞 2.2%（5/229 例）及び全身健康状態悪化 1.3%（3/229 例）であった。

5

2）　治験薬の減量に至った有害事象

03 試験の P3 パートで認められた治験薬の減量に至った有害事象の PT 別発現頻度を表 2.7.4.8-2 に示す。

いずれかの治験薬の減量に至った有害事象

EC＋mFOLFOX6 群及び対照群

いずれかの治験薬の減量に至った有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群で 65.5%（152/232 例）、対照群で 54.1%（124/229 例）に認められ、いずれかの治験薬の減量に至った有害事象の発現頻度は対照群と比較して EC＋mFOLFOX6 群で 10%以上高かった。

- 発現頻度が 5%以上のいずれかの治験薬の減量に至った有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群では好中球数減少 12.1%（28/232 例）、好中球減少症 10.3%（24/232 例）、末梢性ニューロパチー7.3%（17/232 例）、末梢性感覚ニューロパチー6.0%（14/232 例）、血小板数減少 5.6%（13/232 例）、並びに貧血、無力症及び神経毒性が各 5.2%（12/232 例）であり、対照群では好中球減少症 11.4%（26/229 例）、好中球数減少 10.9%（25/229 例）、末梢性

感覚ニューロパチー7.4%（17/229 例）、末梢性ニューロパチー6.6%（15/229 例）及び下痢 6.1%（14/229 例）であった。

EC 群

いずれかの治験薬の減量に至った有害事象は、EC 群で 10.5%（16/153 例）に認められた。

- EC 群では、発現頻度が 2%以上のいずれかの治験薬の減量に至った有害事象はなく、最も発現頻度が高かった事象は関節痛 2.0%（3/153 例）であった。

エンコラフェニブの減量に至った有害事象

EC＋mFOLFOX6 群

エンコラフェニブの減量に至った有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群で 25.4%（59/232 例）に認められた。

- 発現頻度が 2%以上のエンコラフェニブの減量に至った有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群では貧血、関節痛及びリパーゼ増加が各 2.6%（6/232 例）、並びに悪心、神経毒性及び嘔吐が各 2.2%（5/232 例）であった。

EC 群

エンコラフェニブの減量に至った有害事象は、EC 群で 8.5%（13/153 例）に認められた。

- EC 群では、発現頻度が 2%以上のエンコラフェニブの減量に至った有害事象はなく、最も発現頻度が高かった事象は関節痛 2.0%（3/153 例）であった。

セツキシマブの減量に至った有害事象

EC＋mFOLFOX6 群

セツキシマブの減量に至った有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群で 9.1%（21/232 例）に認められた。

- 発現頻度が 2%以上のセツキシマブの減量に至った有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群では体重減少 2.6%（6/232 例）であった。

EC 群

セツキシマブの減量に至った有害事象は、EC 群で 2.6%（4/153 例）に認められた。

- EC 群では、2 例以上に認められたセツキシマブの減量に至った有害事象はなかった。

その他の治験薬の減量に至った有害事象

EC＋mFOLFOX6 群及び対照群

その他の治験薬の減量に至った有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群で 59.9%（139/232 例）、対照群で 54.1%（124/229 例）に認められた。

- 発現頻度が 5%以上のその他の治験薬の減量に至った有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群では好中球数減少 11.6%（27/232 例）、好中球減少症 9.9%（23/232 例）、末梢性ニューロ

パチー7.3%（17/232 例）、末梢性感覚ニューロパチー6.0%（14/232 例）、血小板数減少 5.6%（13/232 例）及び無力症 5.2%（12/232 例）であり、対照群では好中球減少症 11.4%（26/229 例）、好中球数減少 10.9%（25/229 例）、末梢性感覚ニューロパチー7.4%（17/229 例）、末梢性ニューロパチー6.6%（15/229 例）及び下痢 6.1%（14/229 例）であった。

3)　治験薬の休薬に至った有害事象

03 試験の P3 パートで認められた治験薬の休薬に至った有害事象の PT 別発現頻度を表 2.7.4.8-3 に示す。

いずれかの治験薬の休薬に至った有害事象

EC＋mFOLFOX6 群及び対照群

いずれかの治験薬の休薬に至った有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群で 91.4%（212/232 例）、対照群で 73.4%（168/229 例）に認められ、いずれかの治験薬の休薬に至った有害事象の発現頻度は、対照群と比較して EC＋mFOLFOX6 群で 10%以上高かった。

- 発現頻度が 10%以上のいずれかの治験薬の休薬に至った有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群では好中球数減少 19.4%（45/232 例）、好中球減少症 16.4%（38/232 例）、発熱 15.1%（35/232 例）、末梢性ニューロパチー12.1%（28/232 例）、貧血 11.6%（27/232 例）、並びにＣＯＶＩＤ－１９及び末梢性感覚ニューロパチーが各 11.2%（26/232 例）であり、対照群では好中球数減少 13.1%（30/229 例）及び好中球減少症 11.4%（26/229 例）であった。

EC 群

いずれかの治験薬の休薬に至った有害事象は、EC 群で 41.2%（63/153 例）に認められた。

- EC 群では、発現頻度が 10%以上のいずれかの治験薬の休薬に至った有害事象はなく、最も発現頻度が高かった事象は、ＣＯＶＩＤ－１９が 7.8%（12/153 例）であった。

エンコラフェニブの休薬に至った有害事象

EC＋mFOLFOX6 群

エンコラフェニブの休薬に至った有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群で 67.7%（157/232 例）に認められた。

- 発現頻度が 5%以上のエンコラフェニブの休薬に至った有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群では貧血 9.1%（21/232 例）、発熱 8.6%（20/232 例）、ＣＯＶＩＤ－１９が 7.8%（18/232 例）、好中球減少症 6.9%（16/232 例）、好中球数減少 6.5%（15/232 例）及び下痢 5.2%（12/232 例）であった。

EC 群

エンコラフェニブの休薬に至った有害事象は、EC 群で 39.9%（61/153 例）に認められた。

- 発現頻度が 5%以上のエンコラフェニブの休薬に至った有害事象は、EC 群ではＣＯＶＩＤ－１９が 6.5%（10/153 例）であった。

セツキシマブの休薬に至った有害事象

EC＋mFOLFOX6 群

セツキシマブの休薬に至った有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群で 72.4%（168/232 例）に認められた。

- 発現頻度が 5%以上のセツキシマブの休薬に至った有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群では好中球数減少 15.1%（35/232 例）、好中球減少症 12.9%（30/232 例）、貧血 9.9%（23/232 例）、ＣＯＶＩＤ－１９が 9.1%（21/232 例）、発熱 8.6%（20/232 例）、血小板数減少 7.8%（18/232 例）及び血小板減少症 5.6%（13/232 例）であった。

EC 群

セツキシマブの休薬に至った有害事象は、EC 群で 32.0%（49/153 例）に認められた。

- 発現頻度が 5%以上のセツキシマブの休薬に至った有害事象は、EC 群ではＣＯＶＩＤ－１９が 5.9%（9/153 例）であった。

その他の治験薬の休薬に至った有害事象

EC＋mFOLFOX6 群及び対照群

その他の治験薬の休薬に至った有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群で 84.5%（196/232 例）、対照群で 73.4%（168/229 例）に認められた。

- 発現頻度が 10%以上のその他の治験薬の休薬に至った有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群では好中球数減少 15.9%（37/232 例）、好中球減少症 13.4%（31/232 例）、末梢性ニューロパチー12.1%（28/232 例）、末梢性感覚ニューロパチー11.2%（26/232 例）及び発熱 10.8%（25/232 例）であり、対照群では好中球数減少 13.1%（30/229 例）及び好中球減少症 11.4%（26/232 例）であった。

2.7.4.2.1.5　　器官別又は症候群別の有害事象の解析

本項では、03 試験の P3 パート及び SLI パートの EC＋mFOLFOX6 コホートで認められたエンコラフェニブの注目すべき有害事象について要約する。エンコラフェニブの注目すべき有害事象の定義は、2.7.4.1.1.2　2）注目すべき有害事象に示した。

1）　　注目すべき有害事象の概要

03 試験の P3 パートで認められたエンコラフェニブの注目すべき有害事象の概要を表 2.7.4.2-8 に示す。

表 2.7.4.2-8　　エンコラフェニブの注目すべき有害事象の概要（03 試験、P3 パート）

解析対象集団：Phase 3 Safety Set

Adverse Event Category	EC (N=153) n (%)	EC+mFOLFOX6 (N=232) n (%)	Control (N=229) n (%)
Number (%) of Participants with AESIs (All Causality)			
Any AESIs	44 (28.8)	184 (79.3)	151 (65.9)
AESIs with Maximum CTCAE Grade 3 or 4	16 (10.5)	107 (46.1)	78 (34.1)
AESIs with Maximum CTCAE Grade 5	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Any Serious AESIs	1 (0.7)	15 (6.5)	13 (5.7)
Number (%) of Participants with AESIs Related to Any Study Intervention			
Treatment-related AESIs	17 (11.1)	173 (74.6)	145 (63.3)
Treatment-related AESIs with Maximum CTCAE Grade 3 or 4	4 (2.6)	101 (43.5)	74 (32.3)
Treatment-related AESIs with Maximum CTCAE Grade 5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Treatment-related Serious AESIs	0 (0.0)	11 (4.7)	12 (5.2)

MedDRA v27.1 coding dictionary applied.
AE must be treatment-emergent to be included in this table.

Abbreviations: AE = adverse event; AESI = adverse event of special interest; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; EC = encorafenib + cetuximab; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; mFOLFOX6 = modified FOLFOX [5-fluorouracil/leucovorin (levo-leucovorin)/oxaliplatin]; P3 = Phase 3.

出典［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-7702-03 試験、Phase 3 PFS PCD）Table 14.3.1.5.1.1］

2)　注目すべき有害事象の発現頻度及び重症度

03 試験の P3 パートで認められたエンコラフェニブの注目すべき有害事象及び治験薬と関連のあるエンコラフェニブの注目すべき有害事象のカテゴリー・PT 別発現頻度をそれぞれ表 2.7.4.2-9 及び表 2.7.4.2-10 に示す。また、エンコラフェニブの注目すべき有害事象の一覧を［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-7702-03 試験、Phase 3 PFS PCD）Table 16.2.7.2.1］に示した。

EC＋mFOLFOX6 群及び対照群

エンコラフェニブの注目すべき有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群で 79.3%（184/232 例）、対照群で 65.9%（151/229 例）に認められた。

- 発現頻度が 10%以上のエンコラフェニブの注目すべき有害事象のカテゴリーは、両群ともに骨髄抑制［EC＋mFOLFOX6 群 77.6%（180/232 例）、対照群 64.6%（148/229 例）］であった。発現頻度が 10%以上の事象は、EC＋mFOLFOX6 群では貧血 46.1%（107/232 例）、好中球数減少 34.1%（79/232 例）、好中球減少症 24.1%（56/232 例）、血小板数減少 22.8%（53/232 例）、白血球数減少 18.5%（43/232 例）、血小板減少症 13.8%（32/232 例）であり、対照群では好中球数減少 29.3%（67/229 例）、貧血 25.3%（58/229 例）、好中球減少症 24.9%（57/229 例）、並びに血小板数減少及び白血球数減少が各 14.0%（32/229 例）であった。
- 骨髄抑制以外のカテゴリーについて、皮膚非扁平上皮癌、肝不全及び QT 延長のカテゴリーの発現頻度は、両群ともに 7%未満であり、投与群間の発現頻度の差は 5%未満であった。
- 両群ともに、認められたエンコラフェニブの注目すべき有害事象の約半数は Grade 1 又は 2 であった。
  - Grade 3 のエンコラフェニブの注目すべき有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群で 35.3%（82/232 例）、対照群で 26.2%（60/229 例）に認められた。発現頻度が 5%以上の Grade 3 の注目すべき有害事象のカテゴリーは、両群ともに骨髄抑制［EC＋mFOLFOX6 群 33.6%（78/232 例）、対照群 25.3%（58/229 例）］であった。
  - Grade 4 のエンコラフェニブの注目すべき有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群で 10.8%（25/232 例）、対照群で 7.9%（18/229 例）に認められた。発現頻度が 5%以上の Grade 4 の注目すべき有害事象のカテゴリーは、両群ともに骨髄抑制［EC＋mFOLFOX6 群 10.8%（25/232 例）、対照群 7.9%（18/229 例）］であった。
  - Grade 5 のエンコラフェニブの注目すべき有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群では認められなかった。対照群では QT 延長のカテゴリーの心停止が 0.4%（1/229 例）で認められたが、当該事象はいずれの治験薬とも関連なしと判断された。
- エンコラフェニブの注目すべき有害事象は、大部分がいずれかの治験薬と関連ありと判断された。治験薬と関連のあるエンコラフェニブの注目すべき有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群で 74.6%（173/232 例）、対照群で 63.3%（145/229 例）に認められた。

EC 群

エンコラフェニブの注目すべき有害事象は、EC 群で 28.8%（44/153 例）に認められた。

- 発現頻度が 10%以上のエンコラフェニブの注目すべき有害事象のカテゴリーは、EC 群では骨髄抑制［24.2%（37/153 例）］であった。発現頻度が 10%以上の事象は、貧血［20.9%（32/153 例）］であった。
- Grade 3 のエンコラフェニブの注目すべき有害事象は、EC 群で 9.8%（15/153 例）に認められた。発現頻度が 5%以上の Grade 3 の注目すべき有害事象のカテゴリーは、骨髄抑制［7.8%（12/153 例）］であった。
- Grade 4 のエンコラフェニブの注目すべき有害事象は、EC 群で 0.7%（1/153 例）に認められ、当該事象は骨髄抑制のカテゴリーの事象（好中球数減少）であった。
- EC 群では Grade 5 のエンコラフェニブの注目すべき有害事象は認められなかった。
- EC 群では、治験薬と関連のあるエンコラフェニブの注目すべき有害事象は 11.1%（17/153 例）に認められた。

表 2.7.4.2-9　　エンコラフェニブの注目すべき有害事象のカテゴリー・PT 別発現頻度（03 試験、P3 パート）

解析対象集団：Phase 3 Safety Set

Number of Participants Evaluable for AEs	EC (N=153)			
	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Number (%) of Participants: by GROUPING and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
特に注目すべき有害事象発現例数	44 (28.8)	15 (9.8)	1 (0.7)	0
骨髄抑制	37 (24.2)	12 (7.8)	1 (0.7)	0
貧血	32 (20.9)	10 (6.5)	0	0
好中球数減少	2 (1.3)	1 (0.7)	0	0
好中球減少症	3 (2.0)	1 (0.7)	1 (0.7)	0
血小板数減少	3 (2.0)	0	0	0
白血球数減少	2 (1.3)	0	0	0
血小板減少症	2 (1.3)	0	0	0
リンパ球数減少	1 (0.7)	0	0	0
白血球減少症	2 (1.3)	0	0	0
発熱性好中球減少症	0	0	0	0
ヘマトクリット減少	0	0	0	0
ヘモグロビン減少	0	0	0	0
汎血球減少症	0	0	0	0
赤血球数減少	0	0	0	0
顆粒球数減少	0	0	0	0
リンパ球減少症	1 (0.7)	0	0	0
好中球減少性感染	0	0	0	0
QT 延長	8 (5.2)	3 (2.0)	0	0
心電図 QT 延長	4 (2.6)	0	0	0
失神	4 (2.6)	3 (2.0)	0	0
心停止	0	0	0	0
肝不全	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
胆汁うっ滞	0	0	0	0

MedDRA v27.1 coding dictionary applied.
Grouping and preferred terms are sorted in descending frequency of Any Grade EC+mFOLFOX6 column.

表 2.7.4.2-9　　エンコラフェニブの注目すべき有害事象のカテゴリー・PT 別発現頻度（03 試験、P3 パート）（続き 1）

解析対象集団：Phase 3 Safety Set

Number of Participants Evaluable for AEs	EC+mFOLFOX6 (N=232)			
	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Number (%) of Participants: by GROUPING and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
特に注目すべき有害事象発現例数	184 (79.3)	82 (35.3)	25 (10.8)	0
骨髄抑制	180 (77.6)	78 (33.6)	25 (10.8)	0
貧血	107 (46.1)	35 (15.1)	0	0
好中球数減少	79 (34.1)	29 (12.5)	15 (6.5)	0
好中球減少症	56 (24.1)	25 (10.8)	10 (4.3)	0
血小板数減少	53 (22.8)	3 (1.3)	0	0
白血球数減少	43 (18.5)	12 (5.2)	1 (0.4)	0
血小板減少症	32 (13.8)	0	0	0
リンパ球数減少	11 (4.7)	6 (2.6)	0	0
白血球減少症	7 (3.0)	0	0	0
発熱性好中球減少症	5 (2.2)	4 (1.7)	1 (0.4)	0
ヘマトクリット減少	1 (0.4)	0	0	0
ヘモグロビン減少	1 (0.4)	0	0	0
汎血球減少症	1 (0.4)	0	0	0
赤血球数減少	1 (0.4)	0	0	0
顆粒球数減少	0	0	0	0
リンパ球減少症	0	0	0	0
好中球減少性感染	0	0	0	0
QT 延長	16 (6.9)	6 (2.6)	0	0
心電図 QT 延長	11 (4.7)	2 (0.9)	0	0
失神	5 (2.2)	4 (1.7)	0	0
心停止	0	0	0	0
肝不全	4 (1.7)	0	0	0
胆汁うっ滞	2 (0.9)	0	0	0

MedDRA v27.1 coding dictionary applied.
Grouping and preferred terms are sorted in descending frequency of Any Grade EC+mFOLFOX6 column.

表 2.7.4.2-9　　エンコラフェニブの注目すべき有害事象のカテゴリー・PT 別発現頻度（03 試験、P3 パート）（続き 2）

解析対象集団：Phase 3 Safety Set

Number of Participants Evaluable for AEs	Control (N=229)			
	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Number (%) of Participants: by GROUPING and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
特に注目すべき有害事象発現例数	151 (65.9)	60 (26.2)	18 (7.9)	1 (0.4)
骨髄抑制	148 (64.6)	58 (25.3)	18 (7.9)	0
貧血	58 (25.3)	9 (3.9)	0	0
好中球数減少	67 (29.3)	31 (13.5)	8 (3.5)	0
好中球減少症	57 (24.9)	17 (7.4)	6 (2.6)	0
血小板数減少	32 (14.0)	2 (0.9)	2 (0.9)	0
白血球数減少	32 (14.0)	7 (3.1)	1 (0.4)	0
血小板減少症	21 (9.2)	1 (0.4)	0	0
リンパ球数減少	6 (2.6)	1 (0.4)	0	0
白血球減少症	6 (2.6)	2 (0.9)	0	0
発熱性好中球減少症	11 (4.8)	9 (3.9)	2 (0.9)	0
ヘマトクリット減少	1 (0.4)	0	0	0
ヘモグロビン減少	1 (0.4)	0	0	0
汎血球減少症	0	0	0	0
赤血球数減少	2 (0.9)	0	0	0
顆粒球数減少	1 (0.4)	0	0	0
リンパ球減少症	2 (0.9)	1 (0.4)	0	0
好中球減少性感染	1 (0.4)	0	0	0
QT 延長	5 (2.2)	4 (1.7)	0	1 (0.4)
心電図 QT 延長	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
失神	3 (1.3)	3 (1.3)	0	0
心停止	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
肝不全	3 (1.3)	1 (0.4)	0	0
胆汁うっ滞	0	0	0	0

MedDRA v27.1 coding dictionary applied.
Grouping and preferred terms are sorted in descending frequency of Any Grade EC+mFOLFOX6 column.

表 2.7.4.2-9　　エンコラフェニブの注目すべき有害事象のカテゴリー・PT 別発現頻度（03 試験、P3 パート）（続き 3）

解析対象集団：Phase 3 Safety Set

Number of Participants Evaluable for AEs	EC (N=153)			
	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Number (%) of Participants: by GROUPING and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
肝不全	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
肝損傷	0	0	0	0
脂肪肝	0	0	0	0
肝炎	0	0	0	0
皮膚非扁平上皮癌	0	0	0	0
基底細胞癌	0	0	0	0
顔面不全麻痺	1 (0.7)	0	0	0
顔面麻痺	1 (0.7)	0	0	0

MedDRA v27.1 coding dictionary applied.
Grouping and preferred terms are sorted in descending frequency of Any Grade EC+mFOLFOX6 column.

表 2.7.4.2-9　　エンコラフェニブの注目すべき有害事象のカテゴリー・PT 別発現頻度（03 試験、P3 パート）（続き 4）

解析対象集団：Phase 3 Safety Set

Number of Participants Evaluable for AEs	EC+mFOLFOX6 (N=232)			
	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Number (%) of Participants: by GROUPING and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
肝不全	1 (0.4)	0	0	0
肝損傷	1 (0.4)	0	0	0
脂肪肝	0	0	0	0
肝炎	0	0	0	0
皮膚非扁平上皮癌	3 (1.3)	0	0	0
基底細胞癌	3 (1.3)	0	0	0
顔面不全麻痺	0	0	0	0
顔面麻痺	0	0	0	0

MedDRA v27.1 coding dictionary applied.
Grouping and preferred terms are sorted in descending frequency of Any Grade EC+mFOLFOX6 column.

表 2.7.4.2-9　　エンコラフェニブの注目すべき有害事象のカテゴリー・PT 別発現頻度（03 試験、P3 パート）（続き 5）

解析対象集団：Phase 3 Safety Set

Number of Participants Evaluable for AEs	Control (N=229)			
	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Number (%) of Participants: by GROUPING and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
肝不全	0	0	0	0
肝損傷	0	0	0	0
脂肪肝	2 (0.9)	0	0	0
肝炎	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
皮膚非扁平上皮癌	1 (0.4)	0	0	0
基底細胞癌	1 (0.4)	0	0	0
顔面不全麻痺	0	0	0	0
顔面麻痺	0	0	0	0

MedDRA v27.1 coding dictionary applied.
Grouping and preferred terms are sorted in descending frequency of Any Grade EC+mFOLFOX6 column.

Abbreviations: AE = adverse event; EC = encorafenib + cetuximab; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; mFOLFOX6 = modified FOLFOX [5-fluorouracil/leucovorin (levo-leucovorin)/oxaliplatin]; P3 = Phase 3; PT = preferred term.

出典［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-7702-03 試験、Phase 3 PFS PCD）Table 14.3.1.5.2.1］

表 2.7.4.2-10　　治験薬と関連のあるエンコラフェニブの注目すべき有害事象のカテゴリー・PT 別発現頻度（03 試験、P3 パート）

解析対象集団：Phase 3 Safety Set

Number of Participants Evaluable for AEs	EC (N=153)			
	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Number (%) of Participants: by GROUPING and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
特に注目すべき有害事象発現例数	17 (11.1)	3 (2.0)	1 (0.7)	0
骨髄抑制	15 (9.8)	3 (2.0)	1 (0.7)	0
貧血	9 (5.9)	3 (2.0)	0	0
好中球数減少	1 (0.7)	0	0	0
好中球減少症	2 (1.3)	0	1 (0.7)	0
血小板数減少	1 (0.7)	0	0	0
白血球数減少	1 (0.7)	0	0	0
血小板減少症	2 (1.3)	0	0	0
リンパ球数減少	1 (0.7)	0	0	0
白血球減少症	2 (1.3)	0	0	0
発熱性好中球減少症	0	0	0	0
ヘマトクリット減少	0	0	0	0
ヘモグロビン減少	0	0	0	0
顆粒球数減少	0	0	0	0
リンパ球減少症	1 (0.7)	0	0	0
好中球減少性感染	0	0	0	0
赤血球数減少	0	0	0	0
QT 延長	4 (2.6)	0	0	0
心電図 QT 延長	3 (2.0)	0	0	0
失神	1 (0.7)	0	0	0
肝不全	0	0	0	0
胆汁うっ滞	0	0	0	0
肝不全	0	0	0	0
肝損傷	0	0	0	0

MedDRA v27.1 coding dictionary applied.
Grouping and preferred terms are sorted in descending frequency of Any Grade EC+mFOLFOX6 column.

表 2.7.4.2-10　　治験薬と関連のあるエンコラフェニブの注目すべき有害事象のカテゴリー・PT 別発現頻度（03 試験、P3 パート）（続き 1）

解析対象集団：Phase 3 Safety Set

Number of Participants Evaluable for AEs	EC+mFOLFOX6 (N=232)			
	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Number (%) of Participants: by GROUPING and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
特に注目すべき有害事象発現例数	173 (74.6)	76 (32.8)	25 (10.8)	0
骨髄抑制	170 (73.3)	74 (31.9)	25 (10.8)	0
貧血	78 (33.6)	23 (9.9)	0	0
好中球数減少	77 (33.2)	29 (12.5)	15 (6.5)	0
好中球減少症	55 (23.7)	25 (10.8)	10 (4.3)	0
血小板数減少	52 (22.4)	3 (1.3)	0	0
白血球数減少	42 (18.1)	12 (5.2)	0.4)	0
血小板減少症	31 (13.4)	0	0	0
リンパ球数減少	9 (3.9)	5 (2.2)	0	0
白血球減少症	7 (3.0)	0	0	0
発熱性好中球減少症	5 (2.2)	4 (1.7)	1 (0.4)	0
ヘマトクリット減少	1 (0.4)	0	0	0
ヘモグロビン減少	1 (0.4)	0	0	0
顆粒球数減少	0	0	0	0
リンパ球減少症	0	0	0	0
好中球減少性感染	0	0	0	0
赤血球数減少	0	0	0	0
QT 延長	11 (4.7)	3 (1.3)	0	0
心電図 QT 延長	10 (4.3)	2 (0.9)	0	0
失神	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
肝不全	4 (1.7)	0	0	0
胆汁うっ滞	2 (0.9)	0	0	0
肝不全	1 (0.4)	0	0	0
肝損傷	1 (0.4)	0	0	0

MedDRA v27.1 coding dictionary applied.
Grouping and preferred terms are sorted in descending frequency of Any Grade EC+mFOLFOX6 column.

表 2.7.4.2-10　　治験薬と関連のあるエンコラフェニブの注目すべき有害事象のカテゴリー・PT 別発現頻度（03 試験、P3 パート）（続き 2）

解析対象集団：Phase 3 Safety Set

Number of Participants Evaluable for AEs	Control (N=229)			
	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Number (%) of Participants: by GROUPING and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
特に注目すべき有害事象発現例数	145 (63.3)	57 (24.9)	17 (7.4)	0
骨髄抑制	144 (62.9)	56 (24.5)	17 (7.4)	0
貧血	45 (19.7)	6 (2.6)	0	0
好中球数減少	67 (29.3)	31 (13.5)	8 (3.5)	0
好中球減少症	56 (24.5)	17 (7.4)	6 (2.6)	0
血小板数減少	31 (13.5)	2 (0.9)	1 (0.4)	0
白血球数減少	31 (13.5)	7 (3.1)	1 (0.4)	0
血小板減少症	19 (8.3)	0	0	0
リンパ球数減少	6 (2.6)	1 (0.4)	0	0
白血球減少症	6 (2.6)	2 (0.9)	0	0
発熱性好中球減少症	11 (4.8)	9 (3.9)	2 (0.9)	0
ヘマトクリット減少	1 (0.4)	0	0	0
ヘモグロビン減少	1 (0.4)	0	0	0
顆粒球数減少	1 (0.4)	0	0	0
リンパ球減少症	2 (0.9)	1 (0.4)	0	0
好中球減少性感染	1 (0.4)	0	0	0
赤血球数減少	2 (0.9)	0	0	0
QT 延長	2 (0.9)	2 (0.9)	0	0
心電図 QT 延長	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
失神	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
肝不全	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
胆汁うっ滞	0	0	0	0
肝不全	0	0	0	0
肝損傷	0	0	0	0

MedDRA v27.1 coding dictionary applied.
Grouping and preferred terms are sorted in descending frequency of Any Grade EC+mFOLFOX6 column.

表 2.7.4.2-10　治験薬と関連のあるエンコラフェニブの注目すべき有害事象のカテゴリー・PT 別発現頻度（03 試験、P3 パート）（続き 3）

解析対象集団：Phase 3 Safety Set

Number of Participants Evaluable for AEs	EC (N=153)			
	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Number (%) of Participants: by GROUPING and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
肝炎	0	0	0	0
皮膚非扁平上皮癌	0	0	0	0
基底細胞癌	0	0	0	0

MedDRA v27.1 coding dictionary applied.
Grouping and preferred terms are sorted in descending frequency of Any Grade EC+mFOLFOX6 column.

表 2.7.4.2-10　　治験薬と関連のあるエンコラフェニブの注目すべき有害事象のカテゴリー・PT 別発現頻度（03 試験、P3 パート）（続き 4）

解析対象集団：Phase 3 Safety Set

Number of Participants Evaluable for AEs	EC+mFOLFOX6 (N=232)			
	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Number (%) of Participants: by GROUPING and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
肝炎	0	0	0	0
皮膚非扁平上皮癌	2 (0.9)	0	0	0
基底細胞癌	2 (0.9)	0	0	0

MedDRA v27.1 coding dictionary applied.
Grouping and preferred terms are sorted in descending frequency of Any Grade EC+mFOLFOX6 column.

表 2.7.4.2-10　　治験薬と関連のあるエンコラフェニブの注目すべき有害事象のカテゴリー・PT 別発現頻度（03 試験、P3 パート）（続き 5）

解析対象集団：Phase 3 Safety Set

Number of Participants Evaluable for AEs	Control (N=229)			
	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Number (%) of Participants: by GROUPING and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
肝炎	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
皮膚非扁平上皮癌	0	0	0	0
基底細胞癌	0	0	0	0

MedDRA v27.1 coding dictionary applied.
Grouping and preferred terms are sorted in descending frequency of Any Grade EC+mFOLFOX6 column.

Abbreviations: AE = adverse event; EC = encorafenib + cetuximab; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; mFOLFOX6 = modified FOLFOX [5-fluorouracil/leucovorin (levo-leucovorin)/oxaliplatin]; P3 = Phase 3; PT = preferred term.

出典［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-7702-03 試験、Phase 3 PFS PCD）Table 14.3.1.5.4.1］

3)　重篤な注目すべき有害事象

03 試験の P3 パートで認められた重篤なエンコラフェニブの注目すべき有害事象及び治験薬と関連のある重篤なエンコラフェニブの注目すべき有害事象のカテゴリー・PT 別発現頻度をそれぞれ表 2.7.4.2-11 及び表 2.7.4.2-12 に示す。

EC＋mFOLFOX6 群及び対照群

重篤なエンコラフェニブの注目すべき有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群で 6.5%（15/232 例）、対照群で 5.7%（13/229 例）に認められた。

- 最も発現頻度が高かった重篤なエンコラフェニブの注目すべき有害事象のカテゴリーは、両群ともに骨髄抑制［EC＋mFOLFOX6 群 5.2%（12/232 例）、対照群 4.8%（11/229 例）］であった。
- 重篤なエンコラフェニブの注目すべき有害事象は、大部分がいずれかの治験薬と関連ありと判断された。治験薬と関連のある重篤なエンコラフェニブの注目すべき有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群で 4.7%（11/232 例）、対照群で 5.2%（12/229 例）に認められた。

EC 群

EC 群では、重篤なエンコラフェニブの注目すべき有害事象は 0.7%（1/153 例）に認められた。注目すべき有害事象の事象は、Grade3 の肝不全であり、治験薬との関連は認められなかった。

表 2.7.4.2-11　重篤なエンコラフェニブの注目すべき有害事象のカテゴリー・PT 別発現頻度（03 試験、P3 パート）

解析対象集団：Phase 3 Safety Set

Number of Participants Evaluable for AEs	EC (N=153)		EC+mFOLFOX6 (N=232)		Control (N=229)	
	Any Grade	Grade 3 or Higher	Any Grade	Grade 3 or Higher	Any Grade	Grade 3 or Higher
Number (%) of Participants: by GROUPING and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
特に注目すべき有害事象発現例数	1 (0.7)	1 (0.7)	15 (6.5)	14 (6.0)	13 (5.7)	13 (5.7)
骨髄抑制	0	0	12 (5.2)	12 (5.2)	11 (4.8)	11 (4.8)
貧血	0	0	8 (3.4)	8 (3.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
発熱性好中球減少症	0	0	2 (0.9)	2 (0.9)	9 (3.9)	9 (3.9)
好中球減少症	0	0	2 (0.9)	2 (0.9)	0	0
好中球数減少	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
QT 延長	0	0	2 (0.9)	2 (0.9)	1 (0.4)	1 (0.4)
失神	0	0	2 (0.9)	2 (0.9)	0	0
心停止	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
皮膚非扁平上皮癌	0	0	1 (0.4)	0	0	0
基底細胞癌	0	0	1 (0.4)	0	0	0
肝不全	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
肝不全	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
肝炎	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)

MedDRA v27.1 coding dictionary applied.
Grouping and preferred terms are sorted in descending frequency of Any Grade EC+mFOLFOX6 column.

Abbreviations: AE = adverse event; EC = encorafenib + cetuximab; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; mFOLFOX6 = modified FOLFOX [5-fluorouracil/leucovorin (levo-leucovorin)/oxaliplatin]; P3 = Phase 3; PT = preferred term.

出典［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-7702-03 試験、Phase 3 PFS PCD）Table 14.3.1.5.3.1］

表 2.7.4.2-12　　治験薬と関連のある重篤なエンコラフェニブの注目すべき有害事象のカテゴリー・PT 別発現頻度（03 試験、P3 パート）

解析対象集団：Phase 3 Safety Set

Number of Participants Evaluable for AEs	EC (N=153)		EC+mFOLFOX6 (N=232)		Control (N=229)	
	Any Grade	Grade 3 or Higher	Any Grade	Grade 3 or Higher	Any Grade	Grade 3 or Higher
Number (%) of Participants: by GROUPING and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
特に注目すべき有害事象発現例数	0	0	11 (4.7)	10 (4.3)	12 (5.2)	12 (5.2)
骨髄抑制	0	0	10 (4.3)	10 (4.3)	11 (4.8)	11 (4.8)
貧血	0	0	6 (2.6)	6 (2.6)	1 (0.4)	1 (0.4)
発熱性好中球減少症	0	0	2 (0.9)	2 (0.9)	9 (3.9)	9 (3.9)
好中球減少症	0	0	2 (0.9)	2 (0.9)	0	0
好中球数減少	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
皮膚非扁平上皮癌	0	0	1 (0.4)	0	0	0
基底細胞癌	0	0	1 (0.4)	0	0	0
肝不全	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
肝炎	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)

MedDRA v27.1 coding dictionary applied.
Grouping and preferred terms are sorted in descending frequency of Any Grade EC+mFOLFOX6 column.

Abbreviations: AE = adverse event; EC = encorafenib + cetuximab; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; mFOLFOX6 = modified FOLFOX [5-fluorouracil/leucovorin (levo-leucovorin)/oxaliplatin]; P3 = Phase 3; PT = preferred term.

出典［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-7702-03 試験、Phase 3 PFS PCD）Table 14.3.1.5.5.1］

4）　SLI パート

03 試験の 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、全ての被験者で治験薬が 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］。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 コホートで 37.86 週間（4.00～145.43 週間）、EC＋FOLFIRI コホートで 56.50 週間（2.00～147.29 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 14.4.1.1.2］。

03 試験の SLI パートで認められたエンコラフェニブの注目すべき有害事象の概要を表 2.7.4.8-4 に示す。

以下では、SLI パートの EC＋mFOLFOX6 コホートで認められたエンコラフェニブの注目すべき有害事象について記述する。EC＋FOLFIRI コホートで認められたエンコラフェニブの注目すべき有害事象は 2.7.4.8　付録に示した。

03 試験の SLI パートで認められたエンコラフェニブの注目すべき有害事象及び治験薬と関連のあるエンコラフェニブの注目すべき有害事象のカテゴリー・PT 別発現頻度をそれぞれ表 2.7.4.8-5 及び表 2.7.4.8-6 に示す。また、エンコラフェニブの注目すべき有害事象の一覧を［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-7702-03 試験、Phase 3 ORR PCD）Table 16.2.7.2.2］に示した。

エンコラフェニブの注目すべき有害事象は、EC＋mFOLFOX6 コホートで 74.1%（20/27 例）に認められた。

- EC＋mFOLFOX6 コホートで発現頻度が 10%以上のエンコラフェニブの注目すべき有害事象のカテゴリーは、骨髄抑制［74.1%（20/27 例）］であった。
- EC＋mFOLFOX6 コホートで認められたエンコラフェニブの注目すべき有害事象の約半数（45.0%）は Grade 1 又は 2 であった。
    - Grade 3 のエンコラフェニブの注目すべき有害事象は、EC＋mFOLFOX6 コホートで 29.6%（8/27 例）に認められた。EC＋mFOLFOX6 コホートで発現頻度が 5%以上の Grade 3 の注目すべき有害事象のカテゴリーは、骨髄抑制が 29.6%（8/27 例）、QT 延長が 7.4%（2/27 例）であった。
    - Grade 4 のエンコラフェニブの注目すべき有害事象は、EC＋mFOLFOX6 コホートで 11.1%（3/27 例）に認められた。EC＋mFOLFOX6 コホートで認められた Grade 4 の注目すべき有害事象は、いずれも骨髄抑制のカテゴリーの事象であった。
    - Grade 5 のエンコラフェニブの注目すべき有害事象は、EC＋mFOLFOX6 コホートでは認められなかった。

- EC＋mFOLFOX6 コホートで認められたエンコラフェニブの注目すべき有害事象は、大部分がいずれかの治験薬と関連ありと判断された。治験薬と関連のあるエンコラフェニブの注目すべき有害事象は、EC＋mFOLFOX6 コホートで 70.4%（19/27 例）に認められた。

03 試験の SLI パートで認められた重篤なエンコラフェニブの注目すべき有害事象及び治験薬と関連のある重篤なエンコラフェニブの注目すべき有害事象のカテゴリー・PT 別発現頻度をそれぞれ表 2.7.4.8-7 及び表 2.7.4.8-8 に示す。

重篤なエンコラフェニブの注目すべき有害事象は、EC＋mFOLFOX6 コホートで 7.4%（2/27 例）に認められた。

- EC＋mFOLFOX6 コホートで認められた重篤なエンコラフェニブの注目すべき有害事象は、QT 延長のカテゴリーの心電図 QT 延長及び失神の各 3.7%（1/27 例）、骨髄抑制のカテゴリーの発熱性好中球減少症 3.7%（1/27 例）であった。このうち、同一被験者に認められた失神はその他の治験薬と関連あり、発熱性好中球減少症はエンコラフェニブ及びその他の治験薬と関連ありと判断され、他の 1 例に認められた心電図 QT 延長はいずれの治験薬とも関連なしと判断された。

2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明

03 試験で認められた死亡、重篤な有害事象、いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象及び Grade 3 又は 4 のエンコラフェニブの注目すべき有害事象の叙述を総括報告書［5.3.5.1-1 及び 5.3.5.1-2］に記載した。

2.7.4.3　臨床検査値の評価

03 試験の P3 パートでは、臨床検査値について、EC＋mFOLFOX6 群及び対照群のいずれの投与群でも、臨床的に重要となる異常は認められなかった。

2.7.4.3.1　血液学的検査及び血液凝固検査

03 試験の P3 パートにおいて、血液学的検査値及び血液凝固検査値について、ベースライン時に Grade 2 以下であり、治験薬投与開始後に Grade 3 又は 4 となった変動を表 2.7.4.3-1 に示す。

・EC+mFOLFOX 6 群で、ベースラインの Grade 2 以下からベースライン後に Grade 3 に変化した発現頻度が 10%以上の血液学的検査及び凝固検査パラメータは、好中球数減少（26.1%）、貧血（18.7%）及び白血球数減少（10.9%）であった。対照群では好中球数減少（25.2%）であった。

·EC+mFOLFOX 6 群において、ベースラインの Grade 2 以下からベースライン後に Grade 4 に変化した主な血液学的検査及び凝固検査パラメータは、好中球数減少（11.3%）及び白血球数減少（1.7%）であった。対象群では好中球数減少（9.0%）、血小板数減少（1.8%）及び白血球数減少（0.9%）であった

EC＋mFOLFOX6 群及び対照群

頻度が高かった血液学的検査値の変動は、主に mFOLFOX6 による骨髄抑制に起因すると考えられ、事前に予測されたものであった。

- 10%以上の被験者で認められた、ベースライン時に Grade 2 以下であり、治験薬投与開始後に Grade 3 となった血液学的検査値又は血液凝固検査値の変動は、EC＋mFOLFOX6 群では好中球数減少 26.1%（60/230 例）、貧血 18.7%（43/230 例）及び白血球数減少 10.9%（25/230 例）であり、対照群では好中球数減少 25.2%（56/222 例）であった。
- 5%以上の被験者で認められた、ベースライン時に Grade 2 以下であり、治験薬投与開始後に Grade 4 となった血液学的検査値又は血液凝固検査値の変動は、両群ともに好中球数減少［EC＋mFOLFOX6 群 11.3%（26/230 例）、対照群 9.0%（20/222 例）］であった。

EC 群

- EC 群では、10%以上の被験者で認められた、ベースライン時に Grade 2 以下であり、治験薬投与開始後に Grade 3 となった血液学的検査値又は血液凝固検査値の変動はなく、最も頻度が高かった変動は、貧血 6.7%（10/149 例）であった。
- EC 群では、2 例以上で認められた、ベースライン時に Grade 2 以下であり、治験薬投与開始後に Grade 4 となった血液学的検査値又は血液凝固検査値の変動はなかった。

表 2.7.4.3-1　　ベースライン時に Grade 2 以下であり、治験薬投与開始後に Grade 3 又は 4 となった変動（血液学的検査値及び血液凝固検査値）（03 試験、P3 パート）

解析対象集団：Phase 3 Safety Set

	EC			EC+mFOLFOX6			Control		
Parameter	**N**	**Grade 3**	**Grade 4**	**N**	**Grade 3**	**Grade 4**	**N**	**Grade 3**	**Grade 4**
Activated partial thromboplastin time prolonged	149	8 (5.4)	0	229	12 (5.2)	0	221	4 (1.8)	0
Anemia	149	10 (6.7)	0	230	43 (18.7)	0	222	14 (6.3)	0
Hemoglobin increased	149	1 (0.7)	0	230	0	0	222	0	0
INR increased	148	0	0	228	1 (0.4)	0	221	2 (0.9)	0
Leukocytosis	149	0	0	230	0	0	222	1 (0.5)	0
Neutrophil count decreased	149	5 (3.4)	1 (0.7)	230	60 (26.1)	26 (11.3)	222	56 (25.2)	20 (9.0)
Platelet count decreased	149	0	0	230	3 (1.3)	0	222	3 (1.4)	4 (1.8)
White blood cell decreased	149	0	1 (0.7)	230	25 (10.9)	4 (1.7)	222	17 (7.7)	2 (0.9)

N = the number of participants in the safety analysis set with baseline (<= grade 2 or missing) and at least one post-baseline assessment for each parameter in each treatment group.
n = the number of participants with post-baseline meeting criteria (>= grade 3).

Abbreviations: EC = encorafenib + cetuximab; INR = international normalized ratio; mFOLFOX6 = modified FOLFOX [5-fluorouracil/leucovorin (levo-leucovorin)/oxaliplatin]; P3 = Phase 3.

出典［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-7702-03 試験、Phase 3 PFS PCD）Table 14.3.4.1.3.1］

2.7.4.3.2　　血液生化学検査

03 試験の P3 パートにおいて、血液生化学検査値について、ベースライン時に Grade 2 以下であり、治験薬投与開始後に Grade 3 又は 4 となった変動を表 2.7.4.3-2 に示す。

EC＋mFOLFOX6 群及び対照群

- 10%以上の被験者で認められた、ベースライン時に Grade 2 以下であり、治験薬投与開始後に Grade 3 となった血液生化学検査値の変動は、両群ともにリパーゼ増加［EC＋mFOLFOX6 群 41.8%（92/220 例）、対照群 27.3%（57/209 例）］であった。
- 5%以上の被験者で認められた、ベースライン時に Grade 2 以下であり、治験薬投与開始後に Grade 4 となった血液生化学検査値の変動は、EC＋mFOLFOX6 群ではリパーゼ増加 11.8%（26/220 例）であった。対照群では、5%以上の被験者で認められた、ベースライン時に Grade 2 以下であり、治験薬投与開始後に Grade 4 となった血液生化学検査値の変動はなく、最も頻度が高かった変動は、リパーゼ増加 1.4%（3/209 例）であった。

EC 群

- 10%以上の被験者で認められた、ベースライン時に Grade 2 以下であり、治験薬投与開始後に Grade 3 となった血液生化学検査値の変動は、EC 群ではリパーゼ増加 13.7%（20/146 例）であった。
- EC 群では、5%以上の被験者で認められた、ベースライン時に Grade 2 以下であり、治験薬投与開始後に Grade 4 となった血液生化学検査値の変動はなく、最も頻度が高かった変動はリパーゼ増加 1.4%（2/146 例）であった。

表 2.7.4.3-2　　ベースライン時に Grade 2 以下であり、治験薬投与開始後に Grade 3 又は 4 となった変動（血液生化学検査値）（03 試験、P3 パート）

解析対象集団：Phase 3 Safety Set

	EC			EC+mFOLFOX6			Control		
Parameter	N	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	N	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	N	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)
Alanine aminotransferase increased	150	2 (1.3)	0	228	3 (1.3)	0	222	6 (2.7)	0
Alkaline phosphatase increased	145	4 (2.8)	0	219	5 (2.3)	1 (0.5)	215	3 (1.4)	0
Aspartate aminotransferase increased	149	0	0	229	3 (1.3)	0	221	4 (1.8)	1 (0.5)
Blood bilirubin increased	150	4 (2.7)	0	229	3 (1.3)	1 (0.4)	222	1 (0.5)	0
Creatinine increased	150	2 (1.3)	1 (0.7)	229	3 (1.3)	0	222	2 (0.9)	0
Hypercalcemia	150	0	0	229	0	0	221	1 (0.5)	0
Hyperglycemia	149	6 (4.0)	0	226	22 (9.7)	2 (0.9)	219	4 (1.8)	0
Hyperkalemia	150	2 (1.3)	0	229	1 (0.4)	0	220	0	0
Hypermagnesemia	150	1 (0.7)	0	229	5 (2.2)	1 (0.4)	221	1 (0.5)	0
Hypernatremia	150	0	0	229	0	2 (0.9)	222	0	2 (0.9)
Hypoalbuminemia	150	0	0	229	2 (0.9)	0	222	1 (0.5)	0
Hypocalcemia	150	4 (2.7)	1 (0.7)	228	6 (2.6)	3 (1.3)	221	4 (1.8)	1 (0.5)
Hypoglycemia	150	0	0	229	0	0	221	0	0
Hypokalemia	150	2 (1.3)	1 (0.7)	229	9 (3.9)	2 (0.9)	220	11 (5.0)	0
Hypomagnesemia	150	3 (2.0)	0	229	2 (0.9)	1 (0.4)	221	1 (0.5)	0
Hyponatremia	147	6 (4.1)	0	227	6 (2.6)	0	220	8 (3.6)	0
Lipase increased	146	20 (13.7)	2 (1.4)	220	92 (41.8)	26 (11.8)	209	57 (27.3)	3 (1.4)

N = the number of participants in the safety analysis set with baseline (<= grade 2 or missing) and at least one post-baseline assessment for each parameter in each treatment group.
n = the number of participants with post-baseline meeting criteria (>= grade 3).

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

出典［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-7702-03 試験、Phase 3 PFS PCD）Table 14.3.4.1.6.1］

2.7.4.3.2.1　肝機能検査

03 試験の P3 パートにおける肝機能検査値異常の発現頻度を表 2.7.4.3-3 に示す。

EC＋mFOLFOX6 群及び対照群

- EC＋mFOLFOX6 群では、Hy's Law の基準［ALT 又は AST が基準値上限（ULN）の 3 倍以上、総ビリルビンが ULN の 2 倍以上、かつ ALP が ULN の 2 倍未満又は欠測］に該当する肝機能検査値が 1/229 例（0.4%）で認められた。対照群では、Hy's Law の基準に該当する肝機能検査値が認められた被験者はいなかった。
  - 上記の EC＋mFOLFOX6 群の 1 例では、ALT 及び AST が ULN の 3 倍以上、かつ総ビリルビンが ULN の 2 倍以上となった日の ALP が欠測であった（potential Hy's Law の基準に該当）［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-7702-03 試験、Phase 3 PFS PCD）Table 16.2.8.1.2.1］ことから、当該被験者の肝機能プロファイルの十分な臨床評価は困難であった。当該被験者では、Day 145 に ALT が 2.47 µkat/L（ULN 0.67 µkat/L の 3.69 倍）、AST が 2.45 µkat/L（ULN 0.58 µkat/L の 4.22 倍）、総ビリルビンが 44 µmol/L（ULN 20.5 µmol/L の 2.15 倍）であった。ベースライン時（Day −2）の ALT は 1.25 µkat/L、AST は 1.12 µkat/L、総ビリルビンは 10.3 µmol/L、ALP は 3.02 µkat/L（ULN 2.25 µkat/L）であった。当該被験者の各薬剤の最終投与日は、エンコラフェニブが Day 126、セツキシマブが Day 113、フルオロウラシルが Day 101、ロイコボリン（レボロイコボリン）及びオキサリプラチンが Day 99 であった［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-7702-03 試験、Phase 3 PFS PCD）Table 16.2.5.1.1.1］。当該被験者では、有害事象として、Day 141 に Grade 2 の肝機能異常が報告され、Day 173 時点で転帰は未回復であった［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-7702-03 試験、Phase 3 PFS PCD）Table 16.2.7.1.1］。当該事象は、エンコラフェニブと関連あり、セツキシマブ及びその他の治験薬と関連なしと判断された。なお、当該被験者は、肝嚢胞を合併していたものの、肝機能障害を示唆する所見は報告されていない。

EC 群

- EC 群では、Hy's Law の基準に該当する肝機能検査値が認められた被験者はいなかった。

表 2.7.4.3-3　　肝機能検査値異常の発現頻度（03 試験、P3 パート）

解析対象集団：Phase 3 Safety Set

	EC (N=153)		EC+mFOLFOX6 (N=232)		Control (N=229)	
Liver Function Tests	**N***	**n (%)**	**N***	**n (%)**	**N***	**n (%)**
Alanine aminotransferase (ALT)						
ALT >= 3xULN	150	9 (6.0)	229	15 (6.6)	222	19 (8.6)
ALT >= 5xULN	150	2 (1.3)	229	3 (1.3)	222	6 (2.7)
ALT >= 10xULN	150	0	229	2 (0.9)	222	2 (0.9)
ALT >= 20xULN	150	0	229	0	222	0
Aspartate aminotransferase (AST)						
AST >= 3xULN	150	3 (2.0)	229	14 (6.1)	222	13 (5.9)
AST >= 5xULN	150	0	229	3 (1.3)	222	5 (2.3)
AST >= 10xULN	150	0	229	1 (0.4)	222	2 (0.9)
AST >= 20xULN	150	0	229	0	222	1 (0.5)
ALT or AST						
(ALT or AST) >= 3xULN	150	10 (6.7)	229	21 (9.2)	222	21 (9.5)
(ALT or AST) >= 5xULN	150	2 (1.3)	229	4 (1.7)	222	7 (3.2)
(ALT or AST) >= 10xULN	150	0	229	2 (0.9)	222	3 (1.4)
(ALT or AST) >= 20xULN	150	0	229	0	222	1 (0.5)
Total bilirubin (TBILI)						
TBILI >= 2xULN	150	4 (2.7)	229	6 (2.6)	222	2 (0.9)
Other						
Concurrent ALT >= 3xULN and TBILI >= 2xULN	150	1 (0.7)	229	2 (0.9)	222	0
Concurrent AST >= 3xULN and TBILI >= 2xULN	150	1 (0.7)	229	3 (1.3)	222	0
Concurrent (ALT or AST) >= 3xULN and TBILI >= 2xULN	150	1 (0.7)	229	3 (1.3)	222	0

The denominator to calculate percentages is N*, the number of participants in the safety analysis set and with at least 1 postbaseline assessment in each treatment group.
Concurrent assessments are assessments occurring on the same collection date.
Categories are cumulative.
Participants who meet a criterion more than once will be counted only once within each category.

表 2.7.4.3-3　　肝機能検査値異常の発現頻度（03 試験、P3 パート）（続き）

解析対象集団：Phase 3 Safety Set

	EC (N=153)		EC+mFOLFOX6 (N=232)		Control (N=229)	
Liver Function Tests	**N***	**n (%)**	**N***	**n (%)**	**N***	**n (%)**
Concurrent (ALT or AST) >= 3xULN and TBILI >= 2xULN and ALP >= 2xULN	150	1 (0.7)	229	2 (0.9)	222	0
Concurrent (ALT or AST) >= 3xULN and TBILI >= 2xULN and (ALP < 2xULN or missing)	150	0	229	1 (0.4)	222	0

The denominator to calculate percentages is N*, the number of participants in the safety analysis set and with at least 1 postbaseline assessment in each treatment group.
Concurrent assessments are assessments occurring on the same collection date.
Categories are cumulative.
Participants who meet a criterion more than once will be counted only once within each category.

Abbreviations: ALP = alkaline phosphatase; ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; EC = encorafenib + cetuximab; mFOLFOX6 = modified FOLFOX [5-fluorouracil/leucovorin (levo-leucovorin)/oxaliplatin]; P3 = Phase 3; TBILI = total bilirubin; ULN = upper limit of normal.

出典［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-7702-03 試験、Phase 3 PFS PCD）Table 14.3.4.1.7.1］

2.7.4.4　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1　バイタルサイン

03 試験の P3 パートにおけるバイタルサインの要約を［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-7702-03 試験、Phase 3 PFS PCD）Table 14.3.5.2.1］に示した。

バイタルサインについて、いずれの投与群でも、臨床的に意味のある異常は認められなかった。

血圧

EC＋mFOLFOX6 群及び対照群

- 治験薬投与開始後に収縮期血圧の上昇（160 mmHg 以上、かつベースラインから 20 mmHg 以上の上昇）が認められた被験者の割合は、EC＋mFOLFOX6 群で 4.8%（11/229 例）、対照群で 14.9%（33/222 例）であった。治験薬投与開始後に収縮期血圧の低下（90 mmHg 以下、かつベースラインから 20 mmHg 以上の低下）が認められた被験者の割合は、EC＋mFOLFOX6 群で 10.5%（24/229 例）であり、対照群で 0.5%（1/222 例）であった。
- 治験薬投与開始後に拡張期血圧の上昇（100 mmHg 以上、かつベースラインから 15 mmHg 以上の上昇）が認められた被験者の割合は、EC＋mFOLFOX6 群で 3.9%（9/229 例）、対照群で 10.8%（24/222 例）であった。治験薬投与開始後に拡張期血圧の低下（50 mmHg 以下、かつベースラインから 15 mmHg 以上の低下）が認められた被験者の割合は、EC＋mFOLFOX6 群で 11.4%（26/229 例）、対照群で 0.9%（2/222 例）であった。

EC 群

- 治験薬投与開始後に収縮期血圧の上昇（160 mmHg 以上、かつベースラインから 20 mmHg 以上の上昇）が認められた被験者の割合は、EC 群で 6.6%（10/151 例）であった。治験薬投与開始後に収縮期血圧の低下（90 mmHg 以下、かつベースラインから 20 mmHg 以上の低下）が認められた被験者の割合は、EC 群で 6.0%（9/151 例）であった。
- 治験薬投与開始後に拡張期血圧の上昇（100 mmHg 以上、かつベースラインから 15 mmHg 以上の上昇）が認められた被験者の割合は、EC 群で 0.7%（1/151 例）であった。治験薬投与開始後に拡張期血圧の低下（50 mmHg 以下、かつベースラインから 15 mmHg 以上の低下）が認められた被験者の割合は、EC 群で 4.6%（7/151 例）であった。

脈拍数

EC＋mFOLFOX6 群及び対照群

- 治験薬投与開始後に脈拍数の増加（120 bpm 以上、かつベースラインから 15 bpm 以上の増加）が認められた被験者の割合は、EC＋mFOLFOX6 群で 5.2%（12/229 例）、対照群で 5.4%（12/222 例）であった。治験薬投与開始後に脈拍数の減少（50 bpm 以下、かつベー

スラインから 15 bpm 以上の減少）が認められた被験者の割合は、EC＋mFOLFOX6 群で 1.7%（4/229 例）、対照群で 1.4%（3/222 例）であった。

EC 群

- 治験薬投与開始後に脈拍数の増加（120 bpm 以上、かつベースラインから 15 bpm 以上の増加）が認められた被験者の割合は、EC 群で 5.3%（8/151 例）であった。治験薬投与開始後に脈拍数の減少（50 bpm 以下、かつベースラインから 15 bpm 以上の減少）が認められた被験者の割合は、EC 群で 1.3%（2/151 例）であった。

体温

EC＋mFOLFOX6 群及び対照群

- 治験薬投与開始後に体温の上昇（37.5 ℃ 以上）が認められた被験者の割合は、EC＋mFOLFOX6 群で 10.0%（23/230 例）、対照群で 7.2%（16/222 例）であった。治験薬投与開始後に体温の低下（36 ℃ 以下）が認められた被験者の割合は、EC＋mFOLFOX6 群で 60.4%（139/230 例）、対照群で 51.4%（114/222 例）であった。

EC 群

- 治験薬投与開始後に体温の上昇（37.5 ℃ 以上）が認められた被験者の割合は、EC 群で 6.0%（9/151 例）であった。治験薬投与開始後に体温の低下（36 ℃ 以下）が認められた被験者の割合は、EC 群で 50.3%（76/151 例）であった。

2.7.4.4.2　12 誘導心電図

03 試験の P3 パートにおける 12 誘導心電図の要約を［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-7702-03 試験、Phase 3 PFS PCD）Table 14.3.6.2.1］に示した。

EC＋mFOLFOX6 群及び対照群のいずれの投与群でも、観察された 12 誘導心電図の結果は、予測された範囲内の変動であった。

EC＋mFOLFOX6 群及び対照群

- Fridericia 式により補正した QT 間隔（QTcF）がベースライン時に 500 msec 以下であり、治験薬投与開始後に 500 msec を超えた被験者の割合は、EC＋mFOLFOX6 群で 4.0%（9/226 例）、対照群で 0.9%（2/218 例）であった。
- ベースラインから 60 msec を超える QTcF の延長が認められた被験者の割合は、EC＋mFOLFOX6 群で 11.9%（27/226 例）、対照群で 3.2%（7/218 例）であった。

EC 群

- QTcF がベースライン時に 500 msec 以下であり、治験薬投与開始後に 500 msec を超えた被験者の割合は、EC 群で 3.3%（5/150 例）であった。

- ベースラインから 60 msec を超える QTcF の延長が認められた被験者の割合は、EC 群で 7.3%（11/150 例）であった。

2.7.4.4.3　　身体的所見

皮膚科学的検査を含む身体的所見で認められた異常は、治験実施計画書に従い有害事象として報告した。

2.7.4.5　　特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1　　内因性要因

2.7.4.5.1.1　　年齢

追加解析として、03 試験の P3 パートの EC＋mFOLFOX6 群及び対照群で認められた有害事象について、年齢（65 歳未満 vs 65 歳以上、75 歳未満 vs 75 歳以上）を検討因子として、部分集団ごとに PT 別の発現頻度を要約した。結果をそれぞれ［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-7702-03 試験、Phase 3 PFS PCD）Supportive Table 14.3.1.2.1.101］及び［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-7702-03 試験、Phase 3 PFS PCD）Supportive Table 14.3.1.2.1.103］に示した。

EC＋mFOLFOX6 群

- EC＋mFOLFOX6 群において、有害事象の発現頻度は、65 歳未満の被験者で 100%（148/148 例）、65 歳以上の被験者で 100%（84/84 例）であった。
  - 65 歳以上の被験者と比較して 65 歳未満の被験者で発現頻度が 10%以上高かった有害事象は、鼻出血［65 歳未満 vs 65 歳以上、以下同順：24.3%（36/148 例）vs 6.0%（5/84 例）］、ざ瘡様皮膚炎［24.3%（36/148 例）vs 8.3%（7/84 例）］、嘔吐［41.9%（62/148 例）vs 26.2%（22/84 例）］、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加［16.9%（25/148 例）vs 4.8%（4/84 例）］及び便秘［31.1%（46/148 例）vs 20.2%（17/84 例）］であった。
  - 65 歳以上の被験者と比較して 65 歳未満の被験者で発現頻度が 10%以上低かった有害事象は、好中球減少症［65 歳未満 vs 65 歳以上、以下同順：18.9%（28/148 例）vs 33.3%（28/84 例）］、体重減少［14.2%（21/148 例）vs 27.4%（23/84 例）］、食欲減退［33.1%（49/148 例）vs 45.2%（38/84 例）］、低マグネシウム血症［12.2%（18/148 例）vs 23.8%（20/84 例）］及び下痢［37.8%（56/148 例）vs 48.8%（41/84 例）］であった。
- EC＋mFOLFOX6 群では、大部分の被験者（216 例）が 75 歳未満であり、75 歳以上の被験者は 16 例と少なかったことから、有害事象の発現頻度について年齢間の比較は困難であった。

対照群

- 対照群において、有害事象の発現頻度は、65 歳未満で 98.5%（129/131 例）、65 歳以上で 100.0%（98/98 例）であった。
  - 65 歳以上の被験者と比較して 65 歳未満の被験者で発現頻度が 10%以上高かった有害事象は、嘔吐［65 歳未満 vs 65 歳以上、以下同順：29.0%（38/131 例）vs 13.3%（13/98 例）］及びアラニントランスフェラーゼ増加［17.6%（23/131 例 vs 5.1%（5/98 例）］であった。
  - 65 歳以上の被験者と比較して 65 歳未満の被験者で発現頻度が 10%以上低かった有害事象はなかった。
- 対照群では、大部分の被験者（207 例）が 75 歳未満であり、75 歳以上の被験者は 22 例と少なかったことから、有害事象の発現頻度について年齢間の比較は困難であった。

1）　小児への使用

本一変申請の時点で、小児患者におけるエンコラフェニブの安全性及び有効性は確立されていない。

2.7.4.5.1.2　性別

追加解析として、03 試験の P3 パートの EC＋mFOLFOX6 群及び対照群で認められた有害事象について、性別（男性 vs 女性）を検討因子として、部分集団ごとに PT 別の発現頻度を要約した。結果を［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-7702-03 試験、Phase 3 PFS PCD）Supportive Table 14.3.1.2.1.105］に示した。

EC＋mFOLFOX6 群

- EC＋mFOLFOX6 群において、有害事象の発現頻度は、男性被験者で 100%（121/121 例）、女性被験者で 100%（111/111 例）であった。
  - 女性被験者と比較して男性被験者で発現頻度が 10%以上高かった有害事象はなかった。
  - 女性被験者と比較して男性被験者で発現頻度が 10%以上低かった有害事象は、嘔吐［男性 vs 女性、以下同順：26.4%（32/121 例）vs 46.8%（52/111 例）］、悪心［45.5%（55/121 例）vs 63.1%（70/111 例）］、貧血［38.0%（46/121 例）vs 55.0%（61/111 例）］、好中球数減少［26.4%（32/121 例）vs 42.3%（47/111 例）］、脱毛症［14.9%（18/121 例）vs 31.5%（35/111 例）］、好中球減少症［17.4%（21/121 例）vs 31.5%（35/111 例）］、粘膜の炎症［9.1%（11/121 例）vs 20.7%（23/111 例）］及び頭痛［9.9%（12/121 例）vs 20.7%（23/111 例）］であった。

対照群

- 対照群において、有害事象の発現頻度は、男性被験者で 98.2%（110/112 例）、女性被験者で 100.0%（117/117 例）であった。
  - 女性被験者と比較して男性被験者で発現頻度が 10%以上高かった有害事象は、白血球数減少［男性 vs 女性、以下同順：19.6%（22/112 例）vs 8.5%（10/117 例）］及びしゃっくり［11.6%（13/112 例）vs 0%（0/117 例）］であった。
  - 女性被験者と比較して男性被験者で発現頻度が 10%以上低かった有害事象は、悪心［男性 vs 女性、以下同順：42.0%（47/112 例）vs 57.3%（67/117 例）］、下痢［42.9%（48/112 例）vs 57.3%（67/117 例）］、脱毛症［5.4%（6/112 例）vs 17.1%（20/117 例）］、好中球減少症［18.8%（21/112 例）vs 30.8%（36/117 例）］、末梢性ニューロパチー［17.9%（20/112 例）vs 29.1%（34/117 例）］及び呼吸困難［2.7%（3/112 例）vs 13.7%（16/117 例）］であった。

2.7.4.5.1.3　人種

追加解析として、03 試験の P3 パートの EC＋mFOLFOX6 群及び対照群で認められた有害事象について、人種（アジア人以外 vs アジア人）を検討因子として、部分集団ごとに PT 別の発現頻度を要約した。結果を［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-7702-03 試験、Phase 3 PFS PCD）Supportive Table 14.3.1.2.1.107］に示した。

EC＋mFOLFOX6 群

- EC＋mFOLFOX6 群において、有害事象の発現頻度は、アジア人以外の被験者で 100%（140/140 例）、アジア人被験者で 100%（85/85 例）であった。
  - アジア人被験者と比較してアジア人以外の被験者で発現頻度が 10%以上高かった有害事象は、好中球減少症［アジア人以外 vs アジア人、以下同順：35.7%（50/140 例）vs 3.5%（3/85 例）］、疲労［36.4%（51/140 例）vs 10.6%（9/85 例）］、末梢性ニューロパチー［34.3%（48/140 例）vs 14.1%（12/85 例）］、下痢［48.6%（68/140 例）vs 30.6%（26/85 例）］、粘膜の炎症［20.0%（28/140 例）vs 3.5%（3/85 例）］、無力症［32.9%（46/140 例）vs 18.8%（16/85 例）］、錯感覚［20.0%（28/140 例）vs 5.9%（5/85 例）］、血小板減少症［18.6%（26/140 例）vs 5.9%（5/85 例）］、関節痛［35.7%（50/140 例）vs 23.5%（20/85 例）］及び神経毒性［15.7%（22/140 例）vs 3.5%（3/85 例）］であった。
  - アジア人被験者と比較してアジア人以外の被験者で発現頻度が 10%以上低かった有害事象は、白血球数減少［アジア人以外 vs アジア人、以下同順：5.7%（8/140 例）vs 41.2%（35/85 例）］、好中球数減少［22.1%（31/140 例）vs 56.5%（48/85 例）］、血小板数減少［12.9%（18/140 例）vs 41.2%（35/85 例）］、倦怠感［1.4%（2/140 例）vs 21.2%（18/85 例）］、食欲減退［30.7%（43/140 例）vs 49.4%（42/85 例）］、色素沈

着障害［0.7%（1/140 例）vs 18.8%（16/85 例）］、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加［6.4%（9/140 例）vs 23.5%（20/85 例）］、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び低アルブミン血症は各［7.1%（10/140 例）vs 23.5%（20/85 例）］、皮膚色素過剰［12.1%（17/140 例）vs 28.2%（24/85 例）］、末梢性感覚ニューロパチー［22.1%（31/140 例）vs 35.3%（30/85 例）］、貧血［41.4%（58/140 例）vs 54.1%（46/85 例）］、並びに体重減少［15.0%（21/140 例）vs 25.9%（22/85 例）］であった。

対照群

- 対照群において、有害事象の発現頻度は、アジア人以外の被験者で 99.3%（136/137 例）、アジア人被験者で 98.9%（86/87 例）であった。
-
  - アジア人被験者と比較してアジア人以外の被験者で発現頻度が 10%以上高かった有害事象は、疲労［アジア人以外 vs アジア人、以下同順：38.7%（53/137 例）vs 11.5%（10/87 例）］、末梢性ニューロパチー［33.6%（46/137 例）vs 8.0%（7/87 例）］、好中球減少症［32.1%（44/137 例）vs 13.8%（12/87 例）］、便秘［27.0%（37/137 例）vs 12.6%（11/87 例）］、粘膜の炎症［15.3%（21/137 例）vs 2.3%（2/87 例）］、腹痛［27.0%（37/137 例）vs 14.9%（13/87 例）］、無力症［19.0%（26/137 例）vs 6.9%（6/87 例）］及び悪心［54.7%（75/137 例）vs 43.7%（38/87 例）］であった。
  - アジア人被験者と比較してアジア人以外の被験者で発現頻度が 10%以上低かった有害事象は、好中球数減少［アジア人以外 vs アジア人、以下同順：14.6%（20/137 例）vs 52.9%（46/87 例）］、白血球数減少［0.7%（1/137 例）vs 35.6%（31/87 例）］、血小板数減少［2.9%（4/137 例）vs 32.2%（28/87 例）］、倦怠感［3.6%（5/137 例）vs 20.7%（18/87 例）］、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加［8.0%（11/137 例）vs 24.1%（21/87 例）］、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加［5.8%（8/137 例）vs 21.8%（19/87 例）］、しゃっくり［0.7%（1/137 例）vs 13.8%（12/87 例）］、末梢性感覚ニューロパチー［19.0%（26/137 例）vs 31.0%（27/87 例）］、貧血［20.4%（28/137 例）vs 32.2%（28/87 例）］及び低アルブミン血症［1.5%（2/137 例）vs 12.6%（11/87 例）］であった。

2.7.4.5.2　外因性要因

本一変申請の時点で、既提出の悪性黒色腫の承認申請資料で報告（eCTD300411001 参照）以外に外因性要因の影響に関する新たな情報はない。

2.7.4.5.3　　薬物相互作用

薬物相互作用については、既提出 CTD（eCTD300411001、eCTD320206002 参照）及び添付文書に情報を記載している。本一変申請時点では、薬物相互作用について新たな情報は得られてない。

2.7.4.5.4　　妊娠及び授乳時の使用

ラット及びウサギを用いた非臨床試験では、高用量のエンコラフェニブの曝露下において、胚に対する致死的異常及び骨格発達異常がラット及びウサギの両方で認められた。ウサギを用いた非臨床試験では、胎児の血漿から少量のエンコラフェニブが検出されたため、エンコラフェニブの胎盤通過が確認された。エンコラフェニブ又はその主要代謝物がヒト又は動物の乳汁中に認められるかどうかは不明である。したがって、妊娠中又は授乳中の女性は 03 試験の対象から除外した。03 試験では、妊娠する可能性のある女性患者に対し、治験実施計画書の規定に従って、効果の高い避妊法を使用するよう指導した。また、男性患者に対しても、治験実施計画書の規定に従って適切な避妊手段を取るよう指導した。

2.7.4.5.5　　過量投与

エンコラフェニブに対する既知の解毒薬はない。エンコラフェニブは蛋白結合率が中程度であり、透析で除去される可能性は低い。

エンコラフェニブ単剤投与について、承認用量を超える用量での投与に関する情報は、既提出の悪性黒色腫の承認申請資料において用量漸増試験の結果を報告した（eCTD300411001 参照）。

なお、本一変申請時点では、過量投与についての新たな情報は得られていない。

2.7.4.5.6　　薬物乱用

エンコラフェニブの乱用の可能性に関して、既提出の悪性黒色腫の承認申請資料で報告したデータ（eCTD300411001 参照）以外に本一変申請の裏付けとなる新たな情報は得られていない。エンコラフェニブの抗腫瘍薬としての性質を考慮すると、乱用の可能性は極めて低いと考えられる。薬物乱用を評価するための臨床試験は実施していない。

2.7.4.5.7　　離脱症状及び反跳現象

エンコラフェニブの離脱症状及び反跳現象に関して、本一変申請の裏付けとなる新たな情報は得られていない。離脱症状及び反跳現象を評価するための臨床試験は実施していない。

2.7.4.5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害に関して、本一変申請の裏付けとなる新たな情報は得られていない。自動車運転及び機械操作の能力に対するエンコラフェニブの影響を評価するための臨床試験は実施していない。

2.7.4.6　市販後データ

エンコラフェニブの市販後安全性情報を定期的ベネフィット・リスク評価報告［5.3.6-1］に基づいて以下に示した。

2.7.4.6.1　使用患者数の推計

2011 年 5 月 12 日（最初の臨床試験実施の認可を受けた日）以来、エンコラフェニブの臨床開発プログラムにおいて [redacted] 名の患者にエンコラフェニブが単剤又は他の薬剤との併用で 1 回以上投与された。加えて、継続中の盲検臨床試験で [redacted] 名に盲検治験薬が投与された。2023 年 6 月 27 日から 2024 年 6 月 26 日までの市販後曝露量は [redacted] 患者年と推定され、2024 年 6 月 26 日までの累積曝露量は [redacted] 患者年と推定される。

2.7.4.6.2　市販後に報告された有害事象

2023 年 6 月 27 日から 2024 年 6 月 26 日までの調査期間データでは、薬物有害反応は 1,717 名の患者に 3,385 件認められた。

2024 年 6 月 26 日までの累積データでは、薬物有害反応は 8,008 名の患者に 18,581 件認められた。多くみられた薬物有害反応は、新生物進行、悪心、死亡、疲労、下痢、発熱、発疹、嘔吐、関節痛及び倦怠感であった。

市販後のエンコラフェニブの有害事象の発現頻度及び重症度は、累積データ及びエンコラフェニブの既知の安全性プロファイルと同様の傾向であり、新たな安全性上の懸念点は報告されていない。

2.7.4.7　日本人被験者での安全性の結果

2.7.4.7.1　03 試験

本項では、日本人の未治療の *BRAF* V600E 変異を有する mCRC 患者における EC＋mFOLFOX6 併用療法の安全性の成績について、03 試験の P3 パートで得られた PFS 主解析データカットオフ（2025 年 1 月 6 日）時点における日本人被験者での安全性の結果について記載する。

2.7.4.7.1.1　治験薬の曝露

1）　全般的な曝露状況

治験薬の投与状況

03 試験の P3 パートの日本人被験者の Safety Set における治験薬の投与期間を表 2.7.4.8-9 に、治験薬の曝露状況を表 2.7.4.8-10 に示す。

日本人被験者において、Safety Set には、EC 群は、EC 群に割り付けられ、治験薬が投与された 19 例、EC＋mFOLFOX6 群は、EC＋mFOLFOX6 群に割り付けられ、治験薬が投与された 24 例、対照群は、対照群に割り付けられ、治験薬が投与された 25 例を含めた（2.7.4.7.1.12）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。

EC＋mFOLFOX6 群及び対照群

- EC＋mFOLFOX6 群 24 例及び対照群 25 例において、治験薬の投与期間（治験薬の最終投与日までの期間）の中央値（範囲）は、EC＋mFOLFOX6 群で 61.07 週間（4.14～152.00 週間）、対照群で 22.71 週間（3.00～150.00 週間）であった。
  - 治験薬の投与期間が 60 週間以上であった被験者の割合は、EC＋mFOLFOX6 群で 58.3%（14/24 例）、対照群で 12.0%（3/25 例）であった。
- EC＋mFOLFOX6 群において、各治験薬の相対用量強度の中央値（範囲）は、エンコラフェニブ（投与例数 24 例）が 92.7%（35.3%～99.0%）、セツキシマブ（24 例）が 92.6%（38.4%～103.7%）、フルオロウラシル（24 例）が 87.2%（51.8%～101.9%）、ロイコボリン（レボロイコボリン）（24 例）が 92.8%（63.7%～103.7%）、オキサリプラチン（24 例）が 84.4%（44.2%～110.8%）であった。

EC 群

- EC 群 19 例において、治験薬の投与期間（治験薬の最終投与日までの期間）の中央値（範囲）は 23.86 週間（2.00～129.71 週間）であった。
  - 治験薬の投与期間が 60 週間以上であった被験者の割合は、EC 群では 21.1%（4/19 例）であった。
- EC 群において、各治験薬の相対用量強度の中央値（範囲）は、エンコラフェニブ（投与例数 19 例）が 98.7%（59.6%～100.0%）、セツキシマブ（19 例）が 99.6%（82.1%～113.1%）であった。

用量調節

03 試験の P3 パートの日本人被験者の Safety Set における治験薬の用量調節（減量及び休薬）の状況を表 2.7.4.8-11 に示す。

対照群では選択された標準治療のレジメンにより投与スケジュールが異なることから、減量及び休薬について検討を行うことは困難である。

EC＋mFOLFOX6 群

- EC＋mFOLFOX6 群において、エンコラフェニブを 1 回以上減量した被験者の割合は 20.8%（5/24 例）であり、セツキシマブを 1 回以上減量した被験者の割合は 29.2%（7/24 例）であった。
  - EC＋mFOLFOX6 群において、減量理由は、エンコラフェニブは有害事象 16.7%（4/24 例）、その他 4.2%（1/24 例）であり、セツキシマブは有害事象 16.7%（4/24 例）、欠測 12.5%（3/24 例）であった。
- EC＋mFOLFOX6 群において、エンコラフェニブを 1 回以上休薬した被験者の割合は 91.7%（22/24 例）であり、セツキシマブを 1 回以上休薬した被験者の割合は 79.2%（19/24 例）であった。

EC 群

- EC 群において、エンコラフェニブを 1 回以上減量した被験者の割合は 10.5%（2/19 例）であり、セツキシマブを 1 回以上減量した被験者の割合は 5.3%（1/19 例）であった。
  - EC 群において、減量理由は、エンコラフェニブ及びセツキシマブのいずれも、全ての被験者で有害事象であった。
- EC 群において、エンコラフェニブを 1 回以上休薬した被験者の割合は 57.9%（11/19 例）であり、セツキシマブを 1 回以上休薬した被験者の割合は 26.3%（5/19 例）であった。

2）　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。

日本人被験者では、安全性の解析対象集団である Safety Set には、EC 群は、EC 群に割り付けられ、治験薬が投与された 19 例、EC＋mFOLFOX6 群は、EC＋mFOLFOX6 群に割り付けられ、治験薬が投与された 24 例、対照群は、対照群に割り付けられ、治験薬が投与された 25 例を含めた。

03 試験の P3 パートの日本人被験者の無作為に割り付けられた被験者（Full Analysis Set）における被験者の内訳を表 2.7.4.8-12 に示す。

EC＋mFOLFOX6 群及び対照群

PFS 主解析データカットオフ時点において、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、健康状態の全般的な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）であり、対照群では疾患進行 65.4%（17/26 例）、有害事象、健康状態の全般的な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、中止理由は、いずれも死亡であった。

EC 群

PFS 主解析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 群で 10.5%（2/19 例）であった。

- 治療期を中止した被験者の割合は、EC 群では 89.5%（17/19 例）であった。中止理由は、疾患進行 73.7%（14/19 例）、有害事象 10.5%（2/19 例）、被験者の申し出 5.3%（1/19 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 群で 57.9%（11/19 例）であり、中止理由はいずれも死亡であった。

3）　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

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、並びにベースライン時の特性及び疾患特性を［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］に示した。日本人被験者において、Full Analysis Set は、無作為に割り付けられた EC 群 19 例、EC＋mFOLFOX6 群 25 例、対照群 26 例であったが、Full Analysis Set のうち、Safety Set から除外された被験者は、治験薬の投与が行われなかった EC＋mFOLFOX6 群及び対照群の各 1 例のみであった。このため、Safety Set における人口統計学的特性、並びにベースライン時の特性及び疾患特性は、Full Analysis Set における結果と大きな違いはないと考える。

2.7.4.7.1.2　　有害事象

03 試験の P3 パートの日本人被験者における有害事象の概要を表 2.7.4.8-13 に示す。

1）　比較的よくみられる有害事象

全 Grade の有害事象

03 試験の P3 パートの日本人被験者において、いずれかの投与群で発現頻度が 10%以上の有害事象の PT 別発現頻度を表 2.7.4.7-1 に示す。また、P3 パートの日本人被験者で認められた全ての有害事象の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.4.8-14 に示す。

EC＋mFOLFOX6 群及び対照群

有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群で 100.0%（24/24 例）、対照群で 96.0%（24/25 例）に認められた。

- 発現頻度が 20%以上の有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群では末梢性感覚ニューロパチー70.8%（17/24 例）、悪心 58.3%（14/24 例）、好中球数減少 54.2%（13/24 例）、食欲減退及び味覚不全が各 45.8%（11/24 例）、貧血、発熱及び皮膚色素過剰が各 41.7%（10/24 例）、脱毛症 37.5%（9/24 例）、皮膚乾燥及び倦怠感が各 33.3%（8/24 例）、便秘、ざ瘡様皮膚炎及び爪囲炎が各 29.2%（7/24 例）、下痢、転倒、色素沈着障害、血小板数減少及び白血球数減少が各 25.0%（6/24 例）、上腹部痛、関節痛、ＣＯＶＩＤ－１９、手掌・足底発赤知覚不全症候群及び発疹が各 20.8%（5/24 例）であり、対照群では末梢性感覚ニューロパチー64.0%（16/25 例）、好中球数減少 52.0%（13/25 例）、下痢 44.0%（11/25 例）、食欲減退 40.0%（10/25 例）、しゃっくり 36.0%（9/25 例）、悪心及び高血圧が各 32.0%（8/25 例）、味覚不全、発熱及び血小板数減少が各 24.0%（6/25 例）、貧血、倦怠感及び口内炎が各 20.0%（5/25 例）であった。
  - 対照群と比較して EC＋mFOLFOX6 群で発現頻度が 10%以上高かった有害事象は、悪心［EC＋mFOLFOX6 群 vs 対照群、以下同順 : 58.3%（14/24 例）vs 32.0%（8/25 例）］、味覚不全［45.8%（12/24 例）vs 24.0%（6/25 例）］、貧血［41.7%（10/24 例）vs 20.0%（5/25 例）］、発熱［41.7%（10/24 例）vs 24.0%（6/25 例）］、皮膚色素過剰［41.7%（10/24 例）vs 4.0%（1/25 例）］、脱毛症［37.5%（9/24 例）vs 4.0%（1/25 例）］、皮膚乾燥［33.3%（8/24 例）vs 4.0%（1/25 例）］、倦怠感［33.3%（8/24 例）vs 20.0%（5/25 例）］、便秘［29.2%（7/24 例）vs 12.0%（3/25 例）］、ざ瘡様皮膚炎［29.2%（7/24 例）vs 4.0%（1/25 例）］、爪囲炎［29.2%（7/24 例）vs 12.0%（3/25 例）］、転倒［25.0%（6/24 例）vs 0/25 例］、色素沈着障害［25.0%（6/24 例）vs 4.0%（1/25 例）］、上腹部痛及び発疹［各 20.8%（5/24 例）vs 8.0%（2/25 例）］、ＣＯＶＩＤ－１９［20.8%（5/24 例）vs 4.0%（1/25 例）］、痔核及び低マグネシウム血症［各 16.7%（4/24 例）vs 4.0%（1/25 例）］、腹痛、挫傷、インフルエンザ、斑状丘疹状皮疹、皮膚障害及び体重減少［各 12.5%（3/24 例）vs 0/25 例］であった。

- 対照群と比較して EC＋mFOLFOX6 群で発現頻度が 10%以上低かった有害事象は、下痢［EC＋mFOLFOX6 群 vs 対照群、以下同順：25.0%（6/24 例）vs 44.0%（11/25 例）］、しゃっくり［12.5%（3/24 例）vs 36.0%（9/25 例）］、高血圧［12.5%（3/24 例）vs 32.0%（8/25 例）］、口角口唇炎［4.2%（1/24 例）　vs 16.0%（4/25 例）］であった。

EC 群

有害事象は、EC 群で 100.0%（19/19 例）に認められた。

- 発現頻度が 20%以上の有害事象は、EC 群ではざ瘡様皮膚炎 47.4%（9/19 例）、発熱 36.8%（7/19 例）、関節痛及び筋肉痛が各 31.6%（6/19 例）、悪心及びメラノサイト性母斑が各 26.3%（5/19 例）、皮膚色素過剰、爪囲炎及びそう痒症が各 21.1%（4/19 例）であった。

表 2.7.4.7-1　日本人被験者における、いずれかの投与群で発現頻度が 10%以上の有害事象の PT 別発現頻度（03 試験、P3 パート）

解析対象集団：Phase 3 Safety Set, Japan

Number of Participants Evaluable for AEs	EC (N=19)	EC+mFOLFOX6 (N=24)	Control (N=25)
Number (%) of Participants: by Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)
有害事象発現例数	19 (100.0)	24 (100.0)	24 (96.0)
末梢性感覚ニューロパチー	2 (10.5)	17 (70.8)	16 (64.0)
悪心	5 (26.3)	14 (58.3)	8 (32.0)
好中球数減少	1 (5.3)	13 (54.2)	13 (52.0)
食欲減退	1 (5.3)	11 (45.8)	10 (40.0)
味覚不全	1 (5.3)	11 (45.8)	6 (24.0)
貧血	2 (10.5)	10 (41.7)	5 (20.0)
発熱	7 (36.8)	10 (41.7)	6 (24.0)
皮膚色素過剰	4 (21.1)	10 (41.7)	1 (4.0)
脱毛症	3 (15.8)	9 (37.5)	1 (4.0)
皮膚乾燥	3 (15.8)	8 (33.3)	1 (4.0)
倦怠感	2 (10.5)	8 (33.3)	5 (20.0)
便秘	2 (10.5)	7 (29.2)	3 (12.0)
ざ瘡様皮膚炎	9 (47.4)	7 (29.2)	1 (4.0)
爪囲炎	4 (21.1)	7 (29.2)	3 (12.0)
下痢	2 (10.5)	6 (25.0)	11 (44.0)
転倒	1 (5.3)	6 (25.0)	0
色素沈着障害	1 (5.3)	6 (25.0)	1 (4.0)
血小板数減少	0	6 (25.0)	6 (24.0)
白血球数減少	0	6 (25.0)	4 (16.0)
上腹部痛	2 (10.5)	5 (20.8)	2 (8.0)
関節痛	6 (31.6)	5 (20.8)	3 (12.0)
COVID－19	1 (5.3)	5 (20.8)	1 (4.0)

MedDRA v27.1 coding dictionary applied.
Preferred terms are sorted in descending frequency of EC+mFOLFOX6 column.

表 2.7.4.7-1　日本人被験者における、いずれかの投与群で発現頻度が 10%以上の有害事象の PT 別発現頻度（03 試験、P3 パート）（続き）

Number of Participants Evaluable for AEs	EC (N=19)	EC+mFOLFOX6 (N=24)	Control (N=25)
Number (%) of Participants: by Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	2 (10.5)	5 (20.8)	4 (16.0)
発疹	0	5 (20.8)	2 (8.0)
痔核	1 (5.3)	4 (16.7)	1 (4.0)
低マグネシウム血症	0	4 (16.7)	1 (4.0)
不眠症	1 (5.3)	4 (16.7)	2 (8.0)
リパーゼ増加	0	4 (16.7)	4 (16.0)
口内炎	0	4 (16.7)	5 (20.0)
嘔吐	2 (10.5)	4 (16.7)	2 (8.0)
腹痛	0	3 (12.5)	0
挫傷	0	3 (12.5)	0
鼻出血	1 (5.3)	3 (12.5)	1 (4.0)
しゃっくり	0	3 (12.5)	9 (36.0)
高血圧	0	3 (12.5)	8 (32.0)
インフルエンザ	0	3 (12.5)	0
上咽頭炎	3 (15.8)	3 (12.5)	1 (4.0)
末梢性ニューロパチー	0	3 (12.5)	3 (12.0)
末梢性浮腫	1 (5.3)	3 (12.5)	1 (4.0)
斑状丘疹状皮疹	0	3 (12.5)	0
皮膚障害	0	3 (12.5)	0
体重減少	0	3 (12.5)	0
背部痛	3 (15.8)	2 (8.3)	2 (8.0)
頭痛	2 (10.5)	2 (8.3)	0
口角口唇炎	0	1 (4.2)	4 (16.0)
筋肉痛	6 (31.6)	1 (4.2)	0
好中球減少症	0	1 (4.2)	3 (12.0)
蛋白尿	0	1 (4.2)	3 (12.0)
紅斑	2 (10.5)	0	0
疲労	3 (15.8)	0	2 (8.0)
メラノサイト性母斑	5 (26.3)	0	0
筋痙縮	2 (10.5)	0	0
そう痒症	4 (21.1)	0	0
皮膚乳頭腫	2 (10.5)	0	0

MedDRA v27.1 coding dictionary applied.
Preferred terms are sorted in descending frequency of EC+mFOLFOX6 column.

Abbreviations: AE = adverse event; EC = encorafenib + cetuximab; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; mFOLFOX6 = modified FOLFOX [5-fluorouracil/leucovorin (levo-leucovorin)/oxaliplatin]; P3 = Phase 3; PT = preferred term.

治験薬と関連のある有害事象

03 試験の P3 パートの日本人被験者において、いずれかの投与群で発現頻度が 10%以上の治験薬と関連のある有害事象の PT 別発現頻度を表 2.7.4.7-2 に示す。また、P3 パートの日本

人被験者で認められた全ての治験薬と関連のある有害事象の SOC･PT 別発現頻度を表 2.7.4.8-15 に示す。

EC＋mFOLFOX6 群及び対照群

治験薬と関連のある有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群で 100.0%（24/24 例）、対照群で 96.0%（24/25 例）に認められた。

- 発現頻度が 20%以上の治験薬と関連のある有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群では末梢性感覚ニューロパチー70.8%（17/24 例）、悪心 58.3%（14/24 例）、好中球数減少 54.2%（13/24 例）、味覚不全 45.8%（11/24 例）、皮膚色素過剰 41.7%（10/24 例）、脱毛症及び食欲減退が各 37.5%（9/24 例）、倦怠感 33.3%（8/24 例）、ざ瘡様皮膚炎、皮膚乾燥及び爪囲炎が各 29.2%（7/24 例）、貧血、色素沈着障害、血小板数減少及び白血球数減少が各 25.0%（6/24 例）、関節痛、手掌・足底発赤知覚不全症候群及び発疹が各 20.8%（5/24 例）であり、対照群では末梢性感覚ニューロパチー64.0%（16/25 例）、好中球数減少 52.0%（13/25 例）、下痢 44.0%（11/25 例）、食欲減退 40.0%（10/25 例）、悪心及び高血圧が各 32.0%（8/25 例）、しゃっくり 28.0%（7/25 例）、味覚不全及び血小板数減少が各 24.0%（6/25 例）、倦怠感及び口内炎が各 20.0%（5/25 例）であった。
  - 対照群と比較して EC＋mFOLFOX6 群で発現頻度が 10%以上高かった治験薬と関連のある有害事象は、悪心［EC＋mFOLFOX6 群 vs 対照群、以下同順 : 58.3%（14/24 例）vs 32.0%（8/25 例）］、味覚不全［45.8%（11/24 例）vs 24.0%（6/25 例）］、皮膚色素過剰［41.7%（10/24 例）vs 4.0%（1/25 例）］、脱毛症［37.5%（9/24 例）vs 4.0%（1/25 例）］、倦怠感［33.3%（8/24 例）vs 20.0%（5/25 例）］、ざ瘡様皮膚炎［29.2%（7/24 例）vs 4.0%（1/25 例）］、皮膚乾燥［29.2%（7/24 例）vs 0/25 例］、爪囲炎［29.2%（7/24 例）vs 12.0%（3/25 例）］、貧血［25.0%（6/24 例）vs 12.0%（3/25 例）］、色素沈着障害［25.0%（6/24 例）vs 4.0%（1/25 例）］、関節痛及び発疹［各 20.8%（5/24 例）vs 0/25 例］、低マグネシウム血症［16.7%（4/24 例）vs 0/25 例］であった。
  - 対照群と比較して EC＋mFOLFOX6 群で発現頻度が 10%以上低かった治験薬と関連のある有害事象は、下痢［EC＋mFOLFOX6 群 vs 対照群、以下同順 : 16.75%（4/24 例）vs 44.0%（11/25 例）］、高血圧［0/24 例 vs 32.0%（8/25 例）］、しゃっくり［4.2%（1/24 例）vs 28.0%（7/25 例）］、口角口唇炎［4.2%（1/24 例）vs 16.0%（4/25 例）］であった。

EC 群

治験薬と関連のある有害事象は、EC 群で 100.0%（19/19 例）に認められた。

- 発現頻度が 20%以上の治験薬と関連のある有害事象は、EC 群ではざ瘡様皮膚炎 47.4%（9/19 例）、筋肉痛 31.6%（6/19 例）、悪心及びメラノサイト性母斑が各 26.3%（5/19 例）、皮膚色素過剰、爪囲炎、関節痛及びそう痒症が各 21.1%（4/19 例）であった。

表 2.7.4.7-2　日本人被験者における、いずれかの投与群で発現頻度が 10%以上の治験薬と関連のある有害事象の PT 別発現頻度（03 試験、P3 パート）

解析対象集団：Phase 3 Safety Set, Japan

Number of Participants Evaluable for AEs	EC (N=19)	EC+mFOLFOX6 (N=24)	Control (N=25)
Number (%) of Participants: by Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)
イベント発現例数	19 (100.0)	24 (100.0)	24 (96.0)
末梢性感覚ニューロパチー	2 (10.5)	17 (70.8)	16 (64.0)
悪心	5 (26.3)	14 (58.3)	8 (32.0)
好中球数減少	0	13 (54.2)	13 (52.0)
味覚不全	1 (5.3)	11 (45.8)	6 (24.0)
皮膚色素過剰	4 (21.1)	10 (41.7)	1 (4.0)
脱毛症	3 (15.8)	9 (37.5)	1 (4.0)
食欲減退	1 (5.3)	9 (37.5)	10 (40.0)
倦怠感	2 (10.5)	8 (33.3)	5 (20.0)
ざ瘡様皮膚炎	9 (47.4)	7 (29.2)	1 (4.0)
皮膚乾燥	3 (15.8)	7 (29.2)	0
爪囲炎	4 (21.1)	7 (29.2)	3 (12.0)
貧血	0	6 (25.0)	3 (12.0)
色素沈着障害	1 (5.3)	6 (25.0)	1 (4.0)
血小板数減少	0	6 (25.0)	6 (24.0)
白血球数減少	0	6 (25.0)	4 (16.0)
関節痛	4 (21.1)	5 (20.8)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	2 (10.5)	5 (20.8)	4 (16.0)
発疹	0	5 (20.8)	0
下痢	2 (10.5)	4 (16.7)	11 (44.0)
低マグネシウム血症	0	4 (16.7)	0
リパーゼ増加	0	4 (16.7)	3 (12.0)
発熱	3 (15.8)	4 (16.7)	2 (8.0)
口内炎	0	4 (16.7)	5 (20.0)
末梢性ニューロパチー	0	3 (12.5)	3 (12.0)
嘔吐	1 (5.3)	3 (12.5)	2 (8.0)

MedDRA v27.1 coding dictionary applied.
Preferred terms are sorted in descending frequency of EC+mFOLFOX6 column.

表 2.7.4.7-2　日本人被験者における、いずれかの投与群で発現頻度が 10%以上の治験薬と関連のある有害事象の PT 別発現頻度（03 試験、P3 パート）（続き）

解析対象集団：Phase 3 Safety Set, Japan

Number of Participants Evaluable for AEs	EC (N=19)	EC+mFOLFOX6 (N=24)	Control (N=25)
Number (%) of Participants: by Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)
口角口唇炎	0	1 (4.2)	4 (16.0)
しゃっくり	0	1 (4.2)	7 (28.0)
筋肉痛	6 (31.6)	1 (4.2)	0
好中球減少症	0	1 (4.2)	3 (12.0)
蛋白尿	0	1 (4.2)	3 (12.0)
紅斑	2 (10.5)	0	0
疲労	3 (15.8)	0	2 (8.0)
高血圧	0	0	8 (32.0)
メラノサイト性母斑	5 (26.3)	0	0
そう痒症	4 (21.1)	0	0
皮膚乳頭腫	2 (10.5)	0	0

MedDRA v27.1 coding dictionary applied.
Preferred terms are sorted in descending frequency of EC+mFOLFOX6 column.

Abbreviations: AE = adverse event; EC = encorafenib + cetuximab; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; mFOLFOX6 = modified FOLFOX [5-fluorouracil/leucovorin (levo-leucovorin)/oxaliplatin]; P3 = Phase 3; PT = preferred term.

Grade 3 又は 4 の有害事象

03 試験の P3 パートの日本人被験者で認められた Grade 3 又は 4 の有害事象の PT 別発現頻度を表 2.7.4.7-3 に示す。また、P3 パートの日本人被験者で認められた有害事象の SOC・PT 別、Grade 別（Grade 1、2、3、4 及び 5）発現頻度を表 2.7.4.8-14 に示す。

EC＋mFOLFOX6 群及び対照群

Grade 3 又は 4 の有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群で 83.3%（20/24 例）、対照群で 60.0%（15/25 例）に認められた。

- 2 例以上に認められた Grade 3 又は 4 の有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群では好中球数減少 29.2%（7/24 例）、貧血 20.8%（5/24 例）、リパーゼ増加 16.7%（4/24 例）、末梢性感覚ニューロパチー12.5%（3/24 例）、腸閉塞 8.3%（2/24 例）であり、対照群では好中球数減少 32.0%（8/25 例）、リパーゼ増加 12.0%（3/25 例）であった。
  - 対照群と比較して EC＋mFOLFOX6 群で発現頻度が 5%以上高かった Grade 3 又は 4 の有害事象は、貧血［EC＋mFOLFOX6 群 vs 対照群、以下同順：20.8%（5/24 例）vs 4.0%（1/25 例）］、末梢性感覚ニューロパチー［12.5%（3/24 例）vs 0/25 例］、腸閉塞［8.3%（2/24 例）vs 0/25 例］であった。
  - 対照群と比較して EC＋mFOLFOX6 群で発現頻度が 5%以上低かった Grade 3 又は 4 の有害事象はなかった。

EC 群

Grade 3 又は 4 の有害事象は、EC 群で 26.3%（5/19 例）に認められた。

- EC 群では、2 例以上に認められた Grade 3 又は 4 の有害事象はなかった。

Grade 5 の有害事象については、2.7.4.7.1.2　2）死亡に記載する。

表 2.7.4.7-3　日本人被験者で認められた Grade 3 又は 4 の有害事象の PT 別発現頻度（03 試験、P3 パート）

解析対象集団：Phase 3 Safety Set, Japan

Number of Participants Evaluable for AEs	EC (N=19)	EC+mFOLFOX6 (N=24)	Control (N=25)
Number (%) of Participants: by Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)
有害事象発現例数	5 (26.3)	20 (83.3)	15 (60.0)
好中球数減少	1 (5.3)	7 (29.2)	8 (32.0)
貧血	1 (5.3)	5 (20.8)	1 (4.0)
リパーゼ増加	0	4 (16.7)	3 (12.0)
末梢性感覚ニューロパチー	0	3 (12.5)	0
腸閉塞	0	2 (8.3)	0
心房細動	0	1 (4.2)	0
菌血症	0	1 (4.2)	0
血中ブドウ糖増加	0	1 (4.2)	0
便秘	0	1 (4.2)	1 (4.0)
食欲減退	0	1 (4.2)	1 (4.0)
齲歯	0	1 (4.2)	0
医療機器関連感染	0	1 (4.2)	1 (4.0)
腸炎	0	1 (4.2)	0
過敏症	0	1 (4.2)	0
高血圧	0	1 (4.2)	0
低アルブミン血症	0	1 (4.2)	0
低マグネシウム血症	0	1 (4.2)	0
好中球減少症	0	1 (4.2)	1 (4.0)
ノロウイルス感染	0	1 (4.2)	0
心嚢液貯留	0	1 (4.2)	0
肺炎	0	1 (4.2)	1 (4.0)
誤嚥性肺炎	0	1 (4.2)	0

MedDRA v27.1 coding dictionary applied.
Preferred terms are sorted in descending frequency of EC+mFOLFOX6 column.

表 2.7.4.7-3　　日本人被験者で認められた Grade 3 又は 4 の有害事象の PT 別発現頻度（03 試験、P3 パート）（続き）

解析対象集団：Phase 3 Safety Set, Japan

Number of Participants Evaluable for AEs	EC (N=19)	EC+mFOLFOX6 (N=24)	Control (N=25)
Number (%) of Participants: by Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)
肺塞栓症	0	1 (4.2)	0
発熱	0	1 (4.2)	0
敗血症	0	1 (4.2)	0
皮膚有棘細胞癌	0	1 (4.2)	0
腫瘍出血	0	1 (4.2)	0
尿路感染	0	1 (4.2)	0
四肢膿瘍	0	0	1 (4.0)
関節炎	1 (5.3)	0	0
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	0	1 (4.0)
下痢	1 (5.3)	0	0
憩室炎	0	0	1 (4.0)
発熱性好中球減少症	0	0	1 (4.0)
消化管穿孔	0	0	1 (4.0)
注入に伴う反応	1 (5.3)	0	0
腹膜炎	0	0	1 (4.0)
血小板数減少	0	0	1 (4.0)
肺臓炎	0	0	1 (4.0)
蛋白尿	0	0	1 (4.0)
口内炎	0	0	1 (4.0)
回転性めまい	1 (5.3)	0	0
白血球数減少	0	0	1 (4.0)

MedDRA v27.1 coding dictionary applied.
Preferred terms are sorted in descending frequency of EC+mFOLFOX6 column.

Abbreviations: AE = adverse event; EC = encorafenib + cetuximab; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; mFOLFOX6 = modified FOLFOX [5-fluorouracil/leucovorin (levo-leucovorin)/oxaliplatin]; P3 = Phase 3; PT = preferred term.

2）　死亡

03 試験の P3 パートの日本人被験者における死亡の概要を表 2.7.4.8-16 に示す。死亡した被験者の一覧を［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-7702-03 試験、Phase 3 PFS PCD）Table 16.2.7.5.1］に示した。また、P3 パートの日本人被験者で認められた Grade 5 の有害事象の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.4.8-14 に示す。

EC＋mFOLFOX6 群及び対照群

- PFS 主解析データカットオフ時点において、試験期間中に死亡した被験者は、EC＋mFOLFOX6 群で 10/24 例（41.7%）、対照群で 18/25 例（72.0%）であった。
- 治験薬の初回投与から最終投与後 28 日までに死亡した被験者は、EC＋mFOLFOX6 群では 1/24 例（4.2%）であり、死亡理由は消化管穿孔であった。対照群では、治験薬の初回投与から最終投与後 28 日までに死亡した被験者はいなかった。
- Grade 5 の有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群で 4.2%（1/24 例）に認められた。対照群では、Grade 5 の有害事象は認められなかった。
  - EC＋mFOLFOX6 群で認められた Grade 5 の有害事象は消化管穿孔 4.2%（1/24 例）であった。当該事象は、いずれの治験薬とも関連なしと判断された。

EC 群

- PFS 主解析データカットオフ時点において、試験期間中に死亡した被験者は、EC 群で 11/19 例（57.9%）であった。
- EC 群では、治験薬の最終投与から 28 日以内に死亡した被験者はいなかった。
- EC 群では、Grade 5 の有害事象は認められなかった。

3）　重篤な有害事象

03 試験の P3 パートの日本人被験者で認められた重篤な有害事象及び治験薬と関連のある重篤な有害事象の SOC・PT 別発現頻度をそれぞれ表 2.7.4.8-17 及び表 2.7.4.8-18 に示す。

EC＋mFOLFOX6 群及び対照群

重篤な有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群で 50.0%（12/24 例）、対照群で 40.0%（10/25 例）に認められた。

- 重篤な有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群では食欲減退 8.3%（2/24 例）、尿路結石、医療機器関連感染、腸炎、消化管穿孔、過敏症、腸閉塞、筋力低下、ノロウイルス感染、肺炎、誤嚥性肺炎、肺臓炎、肺塞栓症、敗血症、皮膚有棘細胞癌、薬物性肝障害の疑い、腫瘍出血及び尿路感染の各 4.2%（1/24 例）、対照群では食欲減退、医療機器関連感染、消化管穿孔、肺炎、肺臓炎、四肢膿瘍、白内障、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、憩室炎、腹膜炎、RS ウイルス感染及び SARS-CoV-2 検査陽性の各 4.0%（1/25 例）が認められた。
- 治験薬と関連のある重篤な有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群で 16.7%（4/24 例）、対照群で 24.0%（6/25 例）に認められた。
  - 治験薬と関連のある重篤な有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群では食欲減退 8.3%（2/24 例）、過敏症及び皮膚有棘細胞癌の各 4.2%（1/24 例）、対照群では消化管穿孔、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、憩室炎、肺炎、食欲減退及び肺臓炎の各 4.0%（1/25 例）が認められた。

EC 群

重篤な有害事象は、EC 群で 5.3%（1/19 例）に認められた。

- 重篤な有害事象は、EC 群では注入に伴う反応 5.3%（1/19 例）が認められた。
- 治験薬と関連のある重篤な有害事象は、EC 群で 5.3%（1/19 例）に認められた。
  - 治験薬と関連のある重篤な有害事象は、EC 群では注入に伴う反応 5.3%（1/19 例）が認められた。

4）　その他の重要な有害事象

（1）　治験薬の投与中止に至った有害事象

03 試験の P3 パートの日本人被験者で認められた治験薬の投与中止に至った有害事象の PT 別発現頻度を表 2.7.4.8-19 に示す。

いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象

EC＋mFOLFOX6 群及び対照群

いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群で 29.2%（7/24 例）、対照群で 12.0%（3/25 例）に認められた。

- いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群では食欲減退 8.3%（2/24 例）、消化管穿孔、過敏症、間質性肺疾患、末梢性感覚ニューロパチー、血小板数減少及び肺臓炎の各 4.2%（1/24 例）、対照群では消化管穿孔、肺炎及び肺臓炎の各 4.0%（1/25 例）が認められた。

EC 群

いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は、EC 群で 5.3%（1/19 例）に認められた。

- いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は、EC 群では注入に伴う反応 5.3%（1/19 例）が認められた。

エンコラフェニブの投与中止に至った有害事象

EC＋mFOLFOX6 群

エンコラフェニブの投与中止に至った有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群で 12.5%（3/24 例）に認められた。

- エンコラフェニブの投与中止に至った有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群では消化管穿孔、末梢性感覚ニューロパチー及び肺臓炎の各 4.2%（1/24 例）が認められた。

EC 群

EC 群では、エンコラフェニブの投与中止に至った有害事象は認められなかった。

セツキシマブの投与中止に至った有害事象

EC＋mFOLFOX6 群

セツキシマブの投与中止に至った有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群で 16.7%（4/24 例）に認められた。

- セツキシマブの投与中止に至った有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群では消化管穿孔、過敏症、末梢性感覚ニューロパチー及び肺臓炎の各 4.2%（1/24 例）が認められた。

EC 群

セツキシマブの投与中止に至った有害事象は、EC 群で 5.3%（1/19 例）に認められた。

- セツキシマブの投与中止に至った有害事象は、EC 群では注入に伴う反応 5.3%（1/19 例）が認められた。

その他の治験薬の投与中止に至った有害事象

EC＋mFOLFOX6 群及び対照群

その他の治験薬の投与中止に至った有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群で 25.0%（6/24 例）、対照群で 12.0%（3/25 例）に認められた。

- その他の治験薬の投与中止に至った有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群では食欲減退 8.3%（2/24 例）、消化管穿孔、間質性肺疾患、末梢性感覚ニューロパチー及び血小板数減少の各 4.2%（1/24 例）、対照群では消化管穿孔、肺炎及び肺臓炎の各 4.0%（1/25 例）が認められた。

（2）　治験薬の減量に至った有害事象

03 試験の P3 パートの日本人被験者で認められた治験薬の減量に至った有害事象の PT 別発現頻度を表 2.7.4.8-20 に示す。

いずれかの治験薬の減量に至った有害事象

EC＋mFOLFOX6 群及び対照群

いずれかの治験薬の減量に至った有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群で 41.7%（10/24 例）、対照群で 48.0%（12/25 例）に認められた。

- いずれかの治験薬の減量に至った有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群では好中球数減少 16.7%（4/24 例）、食欲減退及び倦怠感の各 12.5%（3/24 例）、手掌・足底発赤知覚不全症候群、末梢性感覚ニューロパチー及び発熱の各 8.3%（2/24 例）、心房細動、血中クレアチニン増加、ざ瘡様皮膚炎、悪心、爪囲炎、口内炎、体重減少及び白血球数減少の各 4.2%（1/24 例）、対照群では好中球数減少 24.0%（6/25 例）、末梢性感覚ニューロパチー20.0%（5/25 例）、好中球減少症及び血小板数減少の各 8.0%（2/25 例）、手掌・足底発赤知覚

不全症候群、白血球数減少、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、憩室炎及び肝機能異常の各 4.0%（1/25 例）が認められた。

EC 群

いずれかの治験薬の減量に至った有害事象は、EC 群で 15.8%（3/19 例）に認められた。

- いずれかの治験薬の減量に至った有害事象は、EC 群では関節痛、関節炎、下痢及び筋肉痛の各 5.3%（1/19 例）が認められた。

エンコラフェニブの減量に至った有害事象

EC＋mFOLFOX6 群

エンコラフェニブの減量に至った有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群で 16.7%（4/24 例）に認められた。

- エンコラフェニブの減量に至った有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群では発熱 8.3%（2/24 例）、心房細動、血中クレアチニン増加、食欲減退、倦怠感及び好中球数減少の各 4.2%（1/24 例）が認められた。

EC 群

エンコラフェニブの減量に至った有害事象は、EC 群で 10.5%（2/19 例）に認められた。

- エンコラフェニブの減量に至った有害事象は、EC 群では関節痛、関節炎及び筋肉痛の各 5.3%（1/19 例）が認められた。

セツキシマブの減量に至った有害事象

EC＋mFOLFOX6 群

セツキシマブの減量に至った有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群で 20.8%（5/24 例）に認められた。

- セツキシマブの減量に至った有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群では食欲減退、ざ瘡様皮膚炎、好中球数減少、手掌・足底発赤知覚不全症候群、爪囲炎、口内炎及び体重減少の各 4.2%（1/24 例）が認められた。

EC 群

セツキシマブの減量に至った有害事象は、EC 群で 5.3%（1/19 例）に認められた。

- セツキシマブの減量に至った有害事象は、EC 群では下痢 5.3%（1/19 例）が認められた。

その他の治験薬の減量に至った有害事象

EC＋mFOLFOX6 群及び対照群

その他の治験薬の減量に至った有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群で 41.7%（10/24 例）、対照群で 48.0%（12/25 例）に認められた。

- その他の治験薬の減量に至った有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群では好中球数減少 12.5%（3/24 例）、食欲減退、倦怠感及び末梢性感覚ニューロパチーの各 8.3%（2/24 例）、悪心、手掌・足底発赤知覚不全症候群、口内炎、体重減少及び白血球数減少の各 4.2%（1/24 例）、対照群では好中球数減少 24.0%（6/25 例）、末梢性感覚ニューロパチー20.0%（5/25 例）、好中球減少症及び血小板数減少の各 8.0%（2/25 例）、手掌・足底発赤知覚不全症候群、白血球数減少、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、憩室炎及び肝機能異常の各 4.0%（1/25 例）が認められた。

（3） 治験薬の休薬に至った有害事象

03 試験の P3 パートの日本人被験者で認められた治験薬の休薬に至った有害事象の PT 別発現頻度を表 2.7.4.8-21 に示す。

いずれかの治験薬の休薬に至った有害事象

EC＋mFOLFOX6 群及び対照群

いずれかの治験薬の休薬に至った有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群で 91.7%（22/24 例）、対照群で 76.0%（19/25 例）に認められた。

- 2 例以上に認められた、いずれかの治験薬の休薬に至った有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群では末梢性感覚ニューロパチー37.5%（9/24 例）、好中球数減少 33.3%（8/24 例）、ＣＯＶＩＤ－１９が 20.8%（5/24 例）、発熱 16.7%（4/24 例）、貧血、食欲減退、低マグネシウム血症及び倦怠感が各 12.5%（3/24 例）、心電図 QT 延長、末梢性ニューロパチー、手掌・足底発赤知覚不全症候群、血小板数減少、肺炎、尿路感染及び白血球数減少が各 8.3%（2/24 例）であり、対照群では好中球数減少 24.0%（6/25 例）、末梢性感覚ニューロパチー20.0%（5/25 例）、発熱、好中球減少症及び下痢が各 8.0%（2/25 例）であった。

EC 群

いずれかの治験薬の休薬に至った有害事象は、EC 群で 42.1%（8/19 例）に認められた。

- 2 例以上に認められた、いずれかの治験薬の休薬に至った有害事象は、EC 群では上咽頭炎及び悪心が各 10.5%（2/19 例）であった。

エンコラフェニブの休薬に至った有害事象

EC＋mFOLFOX6 群

エンコラフェニブの休薬に至った有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群で 83.3%（20/24 例）に認められた。

- 2 例以上に認められたエンコラフェニブの休薬に至った有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群ではＣＯＶＩＤ－１９が 20.8%（5/24 例）、貧血、食欲減退、心電図 QT 延長、肺炎、発熱及び尿路感染が各 8.3%（2/24 例）であった。

EC 群

エンコラフェニブの休薬に至った有害事象は、EC 群で 42.1%（8/19 例）に認められた。

- 2 例以上に認められたエンコラフェニブの休薬に至った有害事象は、EC 群では上咽頭炎及び悪心が各 10.5%（2/19 例）であった。

セツキシマブの休薬に至った有害事象

EC＋mFOLFOX6 群

セツキシマブの休薬に至った有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群で 75.0%（18/24 例）に認められた。

- 2 例以上に認められたセツキシマブの休薬に至った有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群ではＣＯＶＩＤ－１９及び好中球数減少が各 16.7%（4/24 例）、低マグネシウム血症 12.5%（3/24 例）、貧血、食欲減退、血小板数減少、肺炎及び尿路感染が各 8.3%（2/24 例）であった。

EC 群

セツキシマブの休薬に至った有害事象は、EC 群で 21.1%（4/19 例）に認められた。

- 2 例以上に認められたセツキシマブの休薬に至った有害事象は､EC 群では上咽頭炎 10.5%（2/19 例）であった。

その他の治験薬の休薬に至った有害事象

EC＋mFOLFOX6 群及び対照群

その他の治験薬の休薬に至った有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群で 87.5%（21/24 例）、対照群で 76.0%（19/25 例）に認められた。

- 2 例以上に認められた、その他の治験薬の休薬に至った有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群では末梢性感覚ニューロパチー37.5%（9/24 例）、好中球数減少 29.2%（7/24 例）、ＣＯＶＩＤ－１９が 16.7%（4/24 例）、倦怠感 12.5%（3/24 例）、貧血、末梢性ニューロパチー、手掌･足底発赤知覚不全症候群、血小板数減少、肺炎、発熱及び白血球数減少が各 8.3%（2/24 例）であり、対照群では好中球数減少 24.0%（6/25 例）、末梢性感覚ニューロパチー20.0%（5/25 例）、発熱、好中球減少症及び下痢が各 8.0%（2/25 例）であった。

5）　P3 パートの EC＋mFOLFOX6 群での安全性（日本人被験者 vs 全被験者）

03 試験の P3 パートの EC＋mFOLFOX6 群における有害事象の発現状況について、日本人被験者と全被験者を比較した結果を以下に要約する。

日本人被験者で認められた全ての有害事象の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.4.8-14 に、全被験者で認められた全ての有害事象の SOC･PT 別発現頻度を［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-7702-

03 試験、Phase3 PFS PCD） Table 14.3.1.2.2.1］に示した。また、日本人被験者において EC＋mFOLFOX6 群で発現頻度が 10%以上の有害事象について、日本人被験者及び全被験者における PT 別発現頻度を表 2.7.4.7-4 に要約した。日本人被験者及び全被験者における有害事象の発現状況の詳細は、それぞれ 2.7.4.7.1.2　1）及び 2.7.4.2.1.1 を参照のこと。

EC＋mFOLFOX6 群において、有害事象は、日本人被験者で 100.0%（24/24 例）、全被験者で 100.0%（232/232 例）に認められた。

EC＋mFOLFOX6 群において、全被験者と比較して日本人被験者で発現頻度が 10%以上高かった有害事象は、末梢性感覚ニューロパチー［日本人被験者 vs 全被験者、以下同順 : 70.8%（17/24 例）vs 26.7%（62/232 例）］、好中球数減少［54.2%（13/24 例）vs 34.1%（79/232 例）］、味覚不全［45.8%（11/24 例）vs 15.1%（35/232 例）］、発熱［41.7%（10/24 例）vs 28.9%（67/232 例）］、皮膚色素過剰［41.7%（10/24 例）vs 18.5%（43/232 例）］、脱毛症［37.5%（9/24 例）vs 22.8%（53/232 例）］、皮膚乾燥［33.3%（8/24 例）vs 16.4%（38/232 例）］、倦怠感［33.3%（8/24 例）vs 8.6%（20/232 例）］、ざ瘡様皮膚炎［29.2%（7/24 例）vs 18.5%（43/232 例）］、爪囲炎［29.2%（7/24 例）vs 8.6%（20/232 例）］、転倒［25.0%（6/24 例）vs 4.7%（11/232 例）］、色素沈着障害［25.0%（6/24 例）vs 7.3%（17/232 例）］、上腹部痛［20.8%（5/24 例）vs 10.3%（24/232 例）］、挫傷、インフルエンザ及び皮膚障害［各 12.5%（3/24 例）vs 2.2%（5/232 例）］であった。

日本人被験者のみで認められた有害事象は、菌血症、創傷感染及び造影剤アレルギーが各 8.3%（2/24 例）、並びにストーマ部炎症、ストーマ部膿瘍、ノロウイルス感染、医療機器関連感染、下肢骨折、感染性新生物、肝酵素上昇、肝障害、気管支拡張症、気縦隔症、起立性低血圧、偽膜性大腸炎、筋炎、結節性発疹、肩回旋筋腱板症候群、光視症、紫斑、歯肉痛、手首関節骨折、術後創合併症、消化管穿孔、心嚢液貯留、心不全、性器びらん、爪変色、軟骨損傷、尿道結石、尿路障害、白癬感染、皮膚腫脹、皮膚嚢腫及び薬物性肝障害の疑いが各 4.2%（1/24 例）であった。

表 2.7.4.7-4　日本人被験者において EC＋mFOLFOX6 群で発現頻度が 10%以上の有害事象の日本人被験者及び全被験者における PT 別発現頻度（03 試験、P3 パート）

解析対象集団：Phase 3 Safety Set, Japan 及び Phase 3 Safety Set

Number of Participants Evaluable for AEs	EC + mFOLFOX6	
	日本人被験者 (N=24)	全被験者 (N=232)
Number (%) of Participants: by Preferred Term	**n (%)**	**n (%)**
有害事象発現例数	24 (100.0)	232 (100.0)
末梢性感覚ニューロパチー	17 (70.8)	62 (26.7)
悪心	14 (58.3)	125 (53.9)
好中球数減少	13 (54.2)	79 (34.1)
食欲減退	11 (45.8)	87 (37.5)
味覚不全	11 (45.8)	35 (15.1)
貧血	10 (41.7)	107 (46.1)
発熱	10 (41.7)	67 (28.9)
皮膚色素過剰	10 (41.7)	43 (18.5)
脱毛症	9 (37.5)	53 (22.8)
皮膚乾燥	8 (33.3)	38 (16.4)
倦怠感	8 (33.3)	20 (8.6)
便秘	7 (29.2)	63 (27.2)
ざ瘡様皮膚炎	7 (29.2)	43 (18.5)
爪囲炎	7 (29.2)	20 (8.6)
下痢	6 (25.0)	97 (41.8)
転倒	6 (25.0)	11 (4.7)
色素沈着障害	6 (25.0)	17 (7.3)
血小板数減少	6 (25.0)	53 (22.8)
白血球数減少	6 (25.0)	43 (18.5)
上腹部痛	5 (20.8)	24 (10.3)
関節痛	5 (20.8)	73 (31.5)
COVID－19	5 (20.8)	34 (14.7)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	5 (20.8)	37 (15.9)
発疹	5 (20.8)	70 (30.2)
痔核	4 (16.7)	24 (10.3)

表 2.7.4.7-4　日本人被験者において EC＋mFOLFOX6 群で発現頻度が 10%以上の有害事象の日本人被験者及び全被験者における PT 別発現頻度（03 試験、P3 パート）（続き）

解析対象集団：Phase 3 Safety Set, Japan 及び Phase 3 Safety Set

Number of Participants Evaluable for AEs	EC + mFOLFOX6	
	日本人被験者 (N=24)	全被験者 (N=232)
Number (%) of Participants: by Preferred Term	**n (%)**	**n (%)**
低マグネシウム血症	4 (16.7)	38 (16.4)
不眠症	4 (16.7)	29 (12.5)
リパーゼ増加	4 (16.7)	52 (22.4)
口内炎	4 (16.7)	35 (15.1)
嘔吐	4 (16.7)	84 (36.2)
腹痛	3 (12.5)	47 (20.3)
挫傷	3 (12.5)	5 (2.2)
鼻出血	3 (12.5)	41 (17.7)
しゃっくり	3 (12.5)	6 (2.6)
高血圧	3 (12.5)	9 (3.9)
インフルエンザ	3 (12.5)	5 (2.2)
上咽頭炎	3 (12.5)	12 (5.2)
末梢性ニューロパチー	3 (12.5)	64 (27.6)
末梢性浮腫	3 (12.5)	16 (6.9)
斑状丘疹状皮疹	3 (12.5)	9 (3.9)
皮膚障害	3 (12.5)	5 (2.2)
体重減少	3 (12.5)	44 (19.0)

Abbreviations: AE = adverse event; EC = encorafenib + cetuximab; mFOLFOX6 = modified FOLFOX [5-fluorouracil/leucovorin (levo-leucovorin)/oxaliplatin]; P3 = Phase 3; PT = preferred term.

日本人被験者で認められた全ての治験薬と関連のある有害事象の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.4.8-15 に、全被験者で認められた全ての治験薬と関連のある有害事象の SOC・PT 別発現頻度を［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-7702-03 試験、Phase3 PFS PCD）Table 14.3.1.3.2.1］に示した。また、日本人被験者において EC＋mFOLFOX6 群で発現頻度が 10%以上の治験薬と関連のある有害事象について、日本人被験者及び全被験者における PT 別発現頻度を表 2.7.4.7-5 に要約した。日本人被験者及び全被験者における治験薬と関連のある有害事象の発現状況の詳細は、それぞれ 2.7.4.7.1.2　1）及び 2.7.4.2.1.1 を参照のこと。

EC＋mFOLFOX6 群において、治験薬と関連のある有害事象は、日本人被験者で 100.0%（24/24 例）、全被験者で 100.0%（232/232 例）に認められた。

EC＋mFOLFOX6 群において、全被験者と比較して日本人被験者で発現頻度が 10%以上高かった治験薬と関連のある有害事象は、末梢性感覚ニューロパチー［日本人被験者 vs 全被験者、以下同順：70.8%（17/24 例）vs 26.7%（62/232 例）］、好中球数減少［54.2%（13/24 例）vs 33.2%（77/232 例）］、味覚不全［45.8%（11/24 例）vs 14.7%（34/232 例）］、皮膚色素過剰［41.7%（10/24 例）vs 18.1%（42/232 例）］、脱毛症［37.5%（9/24 例）vs 22.8%（53/232 例）］、倦怠感［33.3%（8/24 例）vs 8.2%（19/232 例）］、ざ瘡様皮膚炎［29.2%（7/24 例）vs 18.5%（43/232 例）］、皮膚乾燥［29.2%（7/24 例）vs 14.7%（34/232 例）］、爪囲炎［29.2%（7/24 例）vs 7.8%（18/232 例）］及び色素沈着障害［25.0%（6/24 例）vs 7.3%（17/232 例）］であった。

日本人被験者のみで認められた治験薬と関連のある有害事象は、肝障害、筋炎、気縦隔症、歯肉痛、心不全、結節性発疹、光視症及び爪変色が各 4.2%（1/24 例）であった。

表 2.7.4.7-5　日本人被験者において EC＋mFOLFOX6 群で発現頻度が 10%以上の治験薬と関連のある有害事象の日本人被験者及び全被験者における PT 別発現頻度（03 試験、P3 パート）

解析対象集団：Phase 3 Safety Set, Japan 及び Phase 3 Safety Set

	EC + mFOLFOX6	
Number of Participants Evaluable for AEs	日本人被験者 **(N=24)**	全被験者 **(N=232)**
Number (%) of Participants: by Preferred Term	**n (%)**	**n (%)**
有害事象発現例数	24 (100.0)	232 (100.0)
末梢性感覚ニューロパチー	17 (70.8)	62 (26.7)
悪心	14 (58.3)	116 (50.0)
好中球数減少	13 (54.2)	77 (33.2)
味覚不全	11 (45.8)	34 (14.7)
皮膚色素過剰	10 (41.7)	42 (18.1)
脱毛症	9 (37.5)	53 (22.8)
食欲減退	9 (37.5)	75 (32.3)
倦怠感	8 (33.3)	19 (8.2)
ざ瘡様皮膚炎	7 (29.2)	43 (18.5)
皮膚乾燥	7 (29.2)	34 (14.7)
爪囲炎	7 (29.2)	18 (7.8)
貧血	6 (25.0)	78 (33.6)
色素沈着障害	6 (25.0)	17 (7.3)
血小板数減少	6 (25.0)	52 (22.4)
白血球数減少	6 (25.0)	42 (18.1)
関節痛	5 (20.8)	47 (20.3)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	5 (20.8)	36 (15.5)
発疹	5 (20.8)	64 (27.6)
下痢	4 (16.7)	64 (27.6)
低マグネシウム血症	4 (16.7)	34 (14.7)
リパーゼ増加	4 (16.7)	41 (17.7)
発熱	4 (16.7)	25 (10.8)
口内炎	4 (16.7)	34 (14.7)
末梢性ニューロパチー	3 (12.5)	62 (26.7)
嘔吐	3 (12.5)	77 (33.2)

Abbreviations: AE = adverse event; EC = encorafenib + cetuximab; mFOLFOX6 = modified FOLFOX [5-fluorouracil/leucovorin (levo-leucovorin)/oxaliplatin]; P3 = Phase 3; PT = preferred term.

日本人被験者で認められた Grade 3 又は 4 の有害事象の PT 別発現頻度を表 2.7.4.7-3 に、全被験者において、いずれかの投与群で発現頻度が 2%以上の Grade 3 又は 4 の有害事象の PT 別発現頻度を表 2.7.4.2-4 に示す。日本人被験者及び全被験者における Grade 3 又は 4 の有害事象の発現状況の詳細は、それぞれ 2.7.4.7.1.2　1）及び 2.7.4.2.1.1 を参照のこと。

EC＋mFOLFOX6 群において、Grade 3 又は 4 の有害事象は、日本人被験者で 83.3%（20/24 例）、全被験者で 81.5%（189/232 例）に認められた。

日本人被験者で 2 例以上に認められた Grade 3 又は 4 の有害事象及び全被験者における Grade 3 又は 4 の有害事象は、好中球数減少［日本人被験者 vs 全被験者、以下同順：29.2%（7/24 例）vs 19.0%（44/232 例）］、貧血［20.8%（5/24 例）vs 15.1%（35/232 例）］、リパーゼ増加［16.7%（4/24 例）vs 17.2%（40/232 例）］、末梢性感覚ニューロパチー［12.5%（3/24 例）vs 6.9%（16/232 例）］及び腸閉塞［8.3%（2/24 例）vs 4.3%（10/232 例）］であった。

日本人被験者における死亡の概要を表 2.7.4.8-16 に、全被験者における死亡の概要を表 2.7.4.2-5 に示す。日本人被験者及び全被験者における死亡についての詳細は、それぞれ 2.7.4.7.1.2　2）及び 2.7.4.2.1.2 を参照のこと。また、日本人被験者で認められた Grade 5 の有害事象の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.4.8-14 に、全被験者で認められた Grade 5 の有害事象の SOC・PT 別発現頻度を［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-7702-03 試験、Phase3 PFS PCD）Table 14.3.1.2.2.1］に示した。

EC＋mFOLFOX6 群において、日本人被験者では、治験薬の初回投与から最終投与後 28 日までに死亡した被験者は 1/24 例（4.2%）であり、死亡理由は消化管穿孔であった。当該被験者では Grade 5 の有害事象として消化管穿孔が報告され、いずれの治験薬とも関連なしと判断された。全被験者では、治験薬の初回投与から最終投与後 28 日までに死亡した被験者は 11/232 例（4.7%）であり、死亡理由は原疾患 9/232 例（3.9%）、消化管穿孔及び不明が各 1/232 例（0.4%）であった。Grade 5 の有害事象は 4.3%（10/232 例）に認められ、疾患進行 2.6%（6/232 例）、腸閉塞 0.9%（2/232 例）、消化管穿孔及び大腸穿孔が各 0.4%（1/232 例）であった。Grade 5 の有害事象は全ての事象がいずれの治験薬とも関連なしと判断された。

日本人被験者で認められた重篤な有害事象及び治験薬と関連のある重篤な有害事象の SOC・PT 別発現頻度をそれぞれ表 2.7.4.8-17 及び表 2.7.4.8-18 に、全被験者で認められた重篤な有害事象及び治験薬と関連のある重篤な有害事象の SOC・PT 別発現頻度をそれぞれ表 2.7.4.2-6 及び表 2.7.4.2-7 に示す。日本人被験者及び全被験者における重篤な有害事象及び治験薬と関連のある重篤な有害事象の発現状況の詳細は、それぞれ 2.7.4.7.1.2　3）及び 2.7.4.2.1.3 を参照のこと。

EC＋mFOLFOX6 群において、重篤な有害事象は、日本人被験者で 50.0%（12/24 例）、全被験者で 46.1%（107/232 例）に認められた。

日本人被験者で 2 例以上に認められた重篤な有害事象及び全被験者における重篤な有害事象は、食欲減退［日本人被験者 vs 全被験者：8.3%（2/24 例）vs 0.9%（2/232 例）］であった。

EC＋mFOLFOX6 群において、治験薬と関連のある重篤な有害事象は、日本人被験者で 16.7%（4/24 例）、全被験者で 19.4%（45/232 例）に認められた。

日本人被験者で 2 例以上に認められた治験薬と関連のある重篤な有害事象及び全被験者における治験薬と関連のある重篤な有害事象は、食欲減退［日本人被験者 vs 全被験者：8.3%（2/24 例）vs 0.9%（2/232 例）］であった。

日本人被験者で認められた、いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象の PT 別発現頻度を表 2.7.4.8-19 に、全被験者で認められた、いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象の PT 別発現頻度を表 2.7.4.8-1 に示す。薬剤別を含めた日本人被験者及び全被験者における治験薬の投与中止に至った有害事象の発現状況の詳細は、それぞれ 2.7.4.7.1.2　4）（1）及び 2.7.4.2.1.4　1）を参照のこと。

EC＋mFOLFOX6 群において、いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は、日本人被験者で 29.2%（7/24 例）、全被験者で 26.7%（62/232 例）に認められた。

日本人被験者では、2 例以上に認められた、いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は食欲減退 8.3%（2/24 例）であった。

日本人被験者で認められた、いずれかの治験薬の減量に至った有害事象の PT 別発現頻度を表 2.7.4.8-20 に、全被験者で認められた、いずれかの治験薬の減量に至った有害事象の PT 別発現頻度を表 2.7.4.8-2 に示す。薬剤別を含めた日本人被験者及び全被験者における治験薬の減量に至った有害事象の発現状況の詳細は、それぞれ 2.7.4.7.1.2　4）（2）及び 2.7.4.2.1.4　2）を参照のこと。

EC＋mFOLFOX6 群において、いずれかの治験薬の減量に至った有害事象は、日本人被験者で 41.7%（10/24 例）、全被験者で 65.5%（152/232 例）に認められた。

日本人被験者で 2 例以上に認められた、いずれかの治験薬の減量に至った有害事象及び全被験者におけるいずれかの治験薬の減量に至った有害事象は、好中球数減少［日本人被験者 vs 全被験者、以下同順：16.7%（4/24 例）vs 12.1%（28/232 例）］、食欲減退［12.5%（3/24 例）vs 3.9%（9/232 例）］、倦怠感［12.5%（3/24 例）vs 2.2%（5/232 例）］、手掌・足底発赤知覚不全症候群［8.3%（2/24 例）vs 1.3%（3/232 例）］、末梢性感覚ニューロパチー［8.3%（2/24 例）vs 6.0%（14/232 例）］及び発熱［8.3%（2/24 例）vs 1.3%（3/232 例）］であった。

日本人被験者で認められた、いずれかの治験薬の休薬に至った有害事象の PT 別発現頻度を表 2.7.4.8-21 に、全被験者で認められた、いずれかの治験薬の休薬に至った有害事象の PT 別発現頻度を表 2.7.4.8-3 に示す。薬剤別を含めた日本人被験者及び全被験者における治験薬の休薬に至った有害事象の発現状況の詳細は、それぞれ 2.7.4.7.1.2　4）（3）及び 2.7.4.2.1.4 3）を参照のこと。

EC＋mFOLFOX6 群において、いずれかの治験薬の休薬に至った有害事象は、日本人被験者で 91.7%（22/24 例）、全被験者で 91.4%（212/232 例）に認められた。

日本人被験者で 2 例以上に認められた、いずれかの治験薬の休薬に至った有害事象及び全被験者におけるいずれかの治験薬の休薬に至った有害事象は、末梢性感覚ニューロパチー［日本人被験者 vs 全被験者、以下同順：37.5%（9/24 例）vs 11.2%（26/232 例）］、好中球数減少［33.3%（8/24 例）vs 19.4%（45/232 例）］、ＣＯＶＩＤ－１９［20.8%（5/24 例）vs 11.2%（26/232 例）］、発熱［16.7%（4/24 例）vs 15.1%（35/232 例）］、貧血［12.5%（3/24 例）vs 11.6%（27/232 例）］、食欲減退［12.5%（3/24 例）vs 3.9%（9/232 例）］、低マグネシウム血症［12.5%（3/24 例）vs 1.7%（4/232 例）］、倦怠感［12.5%（3/24 例）vs 2.2%（5/232 例）］、心電図 QT 延長［8.3%（2/24 例）vs 2.6%（6/232 例）］、末梢性ニューロパチー［8.3%（2/24 例）vs 12.1%（28/232 例）］、手掌・足底発赤知覚不全症候群［8.3%（2/24 例）vs 3.9%（9/232 例）］、血小板数減少［8.3%（2/24 例）vs 9.9%（23/232 例）］、肺炎［8.3%（2/24 例）vs 1.3%（3/232 例）］、尿路感染［8.3%（2/24 例）vs 2.6%（6/232 例）］及び白血球数減少［8.3%（2/24 例）vs 3.9%（9/232 例）］であった。

2.7.4.8　付録

表 2.7.4.8-1　　治験薬の投与中止に至った有害事象の PT 別発現頻度（03 試験、P3 パート）

解析対象集団：Phase 3 Safety Set
Study Intervention: Any Drug

Number of Participants Evaluable for AEs	EC (N=153)		EC+mFOLFOX6 (N=232)		Control (N=229)	
	Any Grade	Grade 3 or Higher	Any Grade	Grade 3 or Higher	Any Grade	Grade 3 or Higher
Number (%) of Participants: by Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
有害事象発現例数	20 (13.1)	16 (10.5)	62 (26.7)	36 (15.5)	40 (17.5)	36 (15.7)
無力症	0	0	7 (3.0)	2 (0.9)	1 (0.4)	0
貧血	0	0	6 (2.6)	5 (2.2)	0	0
リパーゼ増加	0	0	5 (2.2)	2 (0.9)	1 (0.4)	1 (0.4)
食欲減退	0	0	3 (1.3)	2 (0.9)	0	0
疾患進行	3 (2.0)	3 (2.0)	3 (1.3)	3 (1.3)	1 (0.4)	1 (0.4)
過敏症	0	0	3 (1.3)	2 (0.9)	0	0
注入に伴う反応	3 (2.0)	2 (1.3)	3 (1.3)	2 (0.9)	0	0
悪心	0	0	3 (1.3)	0	1 (0.4)	1 (0.4)
末梢性感覚ニューロパチー	0	0	3 (1.3)	1 (0.4)	0	0
血小板数減少	0	0	3 (1.3)	0	1 (0.4)	0
尿路感染	0	0	3 (1.3)	0	1 (0.4)	1 (0.4)
下痢	0	0	2 (0.9)	0	1 (0.4)	1 (0.4)
疲労	0	0	2 (0.9)	0	1 (0.4)	1 (0.4)
間質性肺疾患	0	0	2 (0.9)	1 (0.4)	0	0
腸閉塞	2 (1.3)	2 (1.3)	2 (0.9)	2 (0.9)	5 (2.2)	4 (1.7)
好中球数減少	0	0	2 (0.9)	0	1 (0.4)	1 (0.4)
発熱	0	0	2 (0.9)	1 (0.4)	0	0
敗血症	0	0	2 (0.9)	2 (0.9)	1 (0.4)	1 (0.4)
腹痛	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.4)
上腹部痛	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.4)	0	0	0

MedDRA v27.1 coding dictionary applied.
Preferred terms are sorted in descending frequency of Any Grade EC+mFOLFOX6 column.
Other study intervention includes: irinotecan, oxaliplatin, leucovorin or levo-leucovorin, fluorouracil (bolus or infusion), capecitabine, and bevacizumab (as appropriate for the treatment group).
Permanent discontinuation of other study intervention is defined as permanent stop of all drugs.
Permanent discontinuation of any study intervention is defined as a permanent stop of encorafenib, cetuximab, or other study intervention.

表 2.7.4.8-1　　治験薬の投与中止に至った有害事象の PT 別発現頻度（03 試験、P3 パート）（続き 1）

解析対象集団：Phase 3 Safety Set
Study Intervention: Any Drug

Number of Participants Evaluable for AEs	EC (N=153)		EC+mFOLFOX6 (N=232)		Control (N=229)	
	Any Grade	Grade 3 or Higher	Any Grade	Grade 3 or Higher	Any Grade	Grade 3 or Higher
Number (%) of Participants: by Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
腹部敗血症	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
急性冠動脈症候群	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
関節痛	0	0	1 (0.4)	0	0	0
COVID－19	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
蜂巣炎	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
脳卒中	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
胸痛	0	0	1 (0.4)	0	0	0
消化管穿孔	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
高リパーゼ血症	0	0	1 (0.4)	0	0	0
黄疸	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
関節硬直	0	0	1 (0.4)	0	0	0
ラクナ梗塞	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
大腸穿孔	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
倦怠感	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
粘膜の炎症	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
筋肉痛	0	0	1 (0.4)	0	0	0
末梢性ニューロパチー	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
好中球減少症	0	0	1 (0.4)	0	0	0
眼窩血腫	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	0	1 (0.4)	0	0	0
錯感覚	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
爪囲炎	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
末梢動脈閉塞性疾患	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0

MedDRA v27.1 coding dictionary applied.
Preferred terms are sorted in descending frequency of Any Grade EC+mFOLFOX6 column.
Other study intervention includes: irinotecan, oxaliplatin, leucovorin or levo-leucovorin, fluorouracil (bolus or infusion), capecitabine, and bevacizumab (as appropriate for the treatment group).
Permanent discontinuation of other study intervention is defined as permanent stop of all drugs.
Permanent discontinuation of any study intervention is defined as a permanent stop of encorafenib, cetuximab, or other study intervention.