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）

解析対象集団：Safety Lead-in Safety Set

Number of Participants Evaluable for AEs	EC+mFOLFOX6 (N=27)		EC+FOLFIRI (N=30)	
	Any Grade	Grade 3 or Higher	Any Grade	Grade 3 or Higher
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	1 (3.7)	1 (3.7)	0	0
骨髄抑制	1 (3.7)	1 (3.7)	0	0
発熱性好中球減少症	1 (3.7)	1 (3.7)	0	0
QT 延長	1 (3.7)	1 (3.7)	0	0
失神	1 (3.7)	1 (3.7)	0	0

(@@) Denotes AE terms that were not coded by the MedDRA dictionary.
MedDRA v26.1 coding dictionary applied.
Grouping and preferred terms are sorted in descending frequency of Any Grade EC+mFOLFOX6 column.

出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-7702-03 試験、Phase 3 ORR PCD）Table 14.3.1.5.5.2］

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）

解析対象集団：Phase 3 Safety Set, Japan

	EC (N=19)		
	Encorafenib (N=19)	**Cetuximab (N=19)**	**Regimen (N=19)**
Duration of Treatment (weeks)			
n	19	19	19
Mean (SD)	38.45 (37.74)	38.71 (37.73)	38.83 (37.77)
Q1	19.0	19.1	19.1
Median (range)	23.43 (0.14, 128.00)	23.86 (2.00, 129.71)	23.86 (2.00, 129.71)
Q3	30.3	30.3	30.3
Category (weeks)			
< 4	1 (5.3)	1 (5.3)	1 (5.3)
>= 4 - < 12	0	0	0
>= 12 - < 24	11 (57.9)	9 (47.4)	9 (47.4)
>= 24 - < 36	3 (15.8)	5 (26.3)	5 (26.3)
>= 36 - < 48	0	0	0
>= 48 - < 60	0	0	0
>= 60	4 (21.1)	4 (21.1)	4 (21.1)
Category (months)			
>=6	5 (26.3)	5 (26.3)	5 (26.3)
>=12	4 (21.1)	4 (21.1)	4 (21.1)

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.
Not all participants started treatment with all agents.
Duration of treatment (months) = Duration in days/30.4375.

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）（続き 1）

解析対象集団：Phase 3 Safety Set, Japan

	EC+mFOLFOX6 (N=24)					
	Encorafenib (N=24)	**Cetuximab (N=24)**	**Fluorouracil (N=24)**	**Leucovorin (N=24)**	**Oxaliplatin (N=24)**	**Regimen (N=24)**
Duration of Treatment (weeks)						
n	24	24	24	24	24	24
Mean (SD)	65.76 (38.96)	64.79 (40.25)	52.43 (38.93)	52.43 (38.93)	26.09 (22.85)	66.15 (38.90)
Q1	36.2	36.4	20.4	20.4	15.0	36.4
Median (range)	60.86 (3.43, 152.00)	61.07 (4.14, 151.29)	50.79 (2.00, 131.71)	50.79 (2.00, 131.71)	19.93 (2.00, 92.86)	61.07 (4.14, 152.00)
Q3	85.4	87.1	73.8	73.8	28.4	87.1
Category (weeks)						
< 4	1 (4.2)	0	1 (4.2)	1 (4.2)	1 (4.2)	0
>= 4 - < 12	1 (4.2)	3 (12.5)	4 (16.7)	4 (16.7)	4 (16.7)	2 (8.3)
>= 12 - < 24	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	11 (45.8)	0
>= 24 - < 36	3 (12.5)	2 (8.3)	2 (8.3)	2 (8.3)	3 (12.5)	2 (8.3)
>= 36 - < 48	4 (16.7)	4 (16.7)	4 (16.7)	4 (16.7)	2 (8.3)	5 (20.8)
>= 48 - < 60	1 (4.2)	2 (8.3)	2 (8.3)	2 (8.3)	0	1 (4.2)
>= 60	14 (58.3)	13 (54.2)	10 (41.7)	10 (41.7)	3 (12.5)	14 (58.3)
Category (months)						
>=6	21 (87.5)	20 (83.3)	17 (70.8)	17 (70.8)	7 (29.2)	21 (87.5)
>=12	15 (62.5)	15 (62.5)	12 (50.0)	12 (50.0)	3 (12.5)	15 (62.5)

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.
Not all participants started treatment with all agents.
Duration of treatment (months) = Duration in days/30.4375.

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）（続き 2）

解析対象集団：Phase 3 Safety Set, Japan

	Control (N=25)						
	Fluorouracil (N=16)	Leucovorin (N=16)	Irinotecan (N=3)	Oxaliplatin (N=25)	Capecitabine (N=9)	Bevacizumab (N=23)	Regimen (N=25)
Duration of Treatment (weeks)							
n	16	16	3	25	9	23	25
Mean (SD)	33.75 (34.77)	33.75 (34.77)	76.90 (63.87)	18.29 (9.55)	25.65 (23.43)	32.47 (31.43)	30.87 (30.87)
Q1	15.9	15.9	31.9	12.7	12.7	13.9	13.9
Median (range)	28.00 (4.00, 150.00)	28.00 (4.00, 150.00)	48.86 (31.86, 150.00)	18.00 (3.00, 39.00)	15.00 (3.00, 73.00)	26.14 (4.00, 150.00)	22.71 (3.00, 150.00)
Q3	31.4	31.4	150.0	22.7	39.0	39.0	31.9
Category (weeks)							
< 4	0	0	0	1 (4.0)	1 (11.1)	0	1 (4.0)
>= 4 - < 12	3 (18.8)	3 (18.8)	0	5 (20.0)	1 (11.1)	4 (17.4)	4 (16.0)
>= 12 - < 24	4 (25.0)	4 (25.0)	0	13 (52.0)	4 (44.4)	7 (30.4)	8 (32.0)
>= 24 - < 36	6 (37.5)	6 (37.5)	1 (33.3)	5 (20.0)	0	6 (26.1)	6 (24.0)
>= 36 - < 48	0	0	0	1 (4.0)	1 (11.1)	2 (8.7)	1 (4.0)
>= 48 - < 60	1 (6.3)	1 (6.3)	1 (33.3)	0	1 (11.1)	1 (4.3)	2 (8.0)
>= 60	2 (12.5)	2 (12.5)	1 (33.3)	0	1 (11.1)	3 (13.0)	3 (12.0)
Category (months)							
>=6	9 (56.3)	9 (56.3)	3 (100.0)	6 (24.0)	3 (33.3)	12 (52.2)	12 (48.0)
>=12	2 (12.5)	2 (12.5)	1 (33.3)	0	1 (11.1)	3 (13.0)	3 (12.0)

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.
Not all participants started treatment with all agents.
Duration of treatment (months) = Duration in days/30.4375.

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）

解析対象集団：Phase 3 Safety Set, Japan

	EC (N=19)		EC+mFOLFOX6 (N=24)				
	Encorafenib (N=19)	Cetuximab (N=19)	Encorafenib (N=24)	Cetuximab (N=24)	Fluorouracil (N=24)	Leucovorin (N=24)	Oxaliplatin (N=24)
Cumulative dose [a]							
n	19	19	24	24	24	24	24
Mean (SD)	77798.7 (78045.07)	9493.2 (9438.79)	121309.4 (72784.91)	14332.5 (9263.07)	58981.3 (47624.22)	4659.3 (3523.15)	844.0 (701.05)
Q1	37200.0	4516.0	68625.0	6757.4	26080.0	2003.0	566.2
Median (range)	45900.0 (300.0, 266100.0)	5868.4 (499.1, 33658.9)	121500.0 (7200.0, 268500.0)	14073.1 (576.6, 31754.9)	47122.3 (2440.8, 177831.1)	3915.5 (174.3, 12702.2)	733.0 (68.5, 3332.8)
Q3	63600.0	7433.6	171150.0	19196.7	85024.0	6364.4	931.6
Dose Intensity [b]							
n	19	19	24	24	24	24	24
Mean (SD)	287.3 (24.55)	34.9 (1.96)	269.0 (48.77)	31.2 (5.86)	158.2 (33.43)	12.6 (1.53)	4.9 (1.03)
Q1	283.6	34.2	276.4	29.6	127.7	12.2	4.1
Median (range)	297.7 (203.9, 300.0)	35.2 (28.0, 37.1)	290.3 (146.6, 300.0)	32.7 (13.4, 40.0)	170.5 (106.5, 203.8)	13.1 (8.9, 14.3)	4.8 (2.6, 6.2)
Q3	300.0	36.3	295.1	35.1	190.5	13.8	5.8
Relative Dose Intensity (%) [c]							
n	19	19	24	24	24	24	24
Mean (SD)	94.0 (11.22)	100.3 (6.56)	84.9 (19.12)	88.2 (16.19)	79.8 (17.51)	90.7 (10.54)	82.8 (17.05)

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 2.7.4.8-10　　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）（続き 1）

解析対象集団：Phase 3 Safety Set, Japan

	Control (N=25)					
	Fluorouracil (N=16)	**Leucovorin (N=16)**	**Irinotecan (N=3)**	**Oxaliplatin (N=25)**	**Capecitabine (N=9)**	**Bevacizumab (N=23)**
Cumulative dose [a]						
n	16	16	3	25	9	23
Mean (SD)	42922.2 (52319.48)	3108.5 (3277.49)	5517.2 (5444.26)	660.6 (328.52)	192909.6 (160904.12)	73.4 (71.95)
Q1	20799.2	1472.1	1179.3	427.1	117389.7	31.1
Median (range)	28110.5 (5671.9, 225496.2)	2413.4 (396.6, 14093.5)	3745.8 (1179.3, 11626.6)	662.7 (126.2, 1460.4)	156805.7 (30280.4, 491464.5)	55.1 (10.3, 348.9)
Q3	39536.4	2929.7	11626.6	798.8	172208.7	75.3
Dose Intensity [b]						
n	16	16	3	25	9	23
Mean (SD)	175.0 (29.97)	13.1 (0.93)	9.1 (3.31)	5.3 (0.81)	1191.2 (273.35)	0.3 (0.03)
Q1	149.5	12.4	5.3	4.8	1026.2	0.3
Median (range)	180.1 (120.9, 214.8)	13.3 (11.6, 14.3)	11.0 (5.3, 11.1)	5.7 (3.7, 6.2)	1262.3 (630.8, 1493.4)	0.3 (0.3, 0.4)
Q3	198.8	13.9	11.1	6.0	1354.7	0.3
Relative Dose Intensity (%) [c]						
n	16	16	3	25	9	23
Mean (SD)	87.0 (12.01)	95.1 (7.04)	78.7 (26.92)	89.7 (13.36)	71.1 (19.31)	94.4 (8.44)

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 2.7.4.8-10　　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）（続き 2）

解析対象集団：Phase 3 Safety Set, Japan

	EC (N=19)		EC+mFOLFOX6 (N=24)				
	Encorafenib (N=19)	Cetuximab (N=19)	Encorafenib (N=24)	Cetuximab (N=24)	Fluorouracil (N=24)	Leucovorin (N=24)	Oxaliplatin (N=24)
Q1	94.0	98.9	84.4	83.1	64.0	86.4	71.0
Median (range)	98.7 (59.6, 100.0)	99.6 (82.1, 113.1)	92.7 (35.3, 99.0)	92.6 (38.4, 103.7)	87.2 (51.8, 101.9)	92.8 (63.7, 103.7)	84.4 (44.2, 110.8)
Q3	99.4	102.5	97.0	100.9	95.9	99.3	97.4
< 50%	0	0	3 (12.5)	1 (4.2)	0	0	1 (4.2)
50% - < 75%	2 (10.5)	0	2 (8.3)	2 (8.3)	10 (41.7)	3 (12.5)	8 (33.3)
75% - < 90%	1 (5.3)	1 (5.3)	2 (8.3)	7 (29.2)	6 (25.0)	8 (33.3)	5 (20.8)
90% - < 110%	16 (84.2)	16 (84.2)	17 (70.8)	14 (58.3)	8 (33.3)	13 (54.2)	9 (37.5)
>= 110%	0	2 (10.5)	0	0	0	0	1 (4.2)

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 2.7.4.8-10　　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）（続き 3）

解析対象集団：Phase 3 Safety Set, Japan

	Control (N=25)					
	Fluorouracil (N=16)	**Leucovorin (N=16)**	**Irinotecan (N=3)**	**Oxaliplatin (N=25)**	**Capecitabine (N=9)**	**Bevacizumab (N=23)**
Q1	76.2	91.3	47.6	80.0	54.1	89.4
Median (range)	89.5 (69.0, 101.3)	95.9 (82.0, 105.5)	94.0 (47.6, 94.6)	97.1 (60.6, 105.5)	70.2 (43.9, 98.7)	96.5 (75.6, 105.1)
Q3	98.4	99.9	94.6	99.8	83.8	100.8
< 50%	0	0	1 (33.3)	0	2 (22.2)	0
50% - < 75%	4 (25.0)	0	0	5 (20.0)	3 (33.3)	0
75% - < 90%	5 (31.3)	4 (25.0)	0	4 (16.0)	2 (22.2)	6 (26.1)
90% - < 110%	7 (43.8)	12 (75.0)	2 (66.7)	16 (64.0)	2 (22.2)	17 (73.9)
>= 110%	0	0	0	0	0	0

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 2.7.4.8-11　　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）

解析対象集団：Phase 3 Safety Set, Japan

	EC (N=19)		EC+mFOLFOX6 (N=24)				
	Encorafenib (N=19)	Cetuximab (N=19)	Encorafenib (N=24)	Cetuximab (N=24)	Fluorouracil (N=24)	Leucovorin (N=24)	Oxaliplatin (N=24)
Participants with at least one dose reduction[a]	2 (10.5)	1 (5.3)	5 (20.8)	7 (29.2)	13 (54.2)	2 (8.3)	14 (58.3)
1 Reduction	2 (10.5)	1 (5.3)	0	6 (25.0)	8 (33.3)	2 (8.3)	8 (33.3)
2 Reductions	0	0	4 (16.7)	1 (4.2)	5 (20.8)	0	6 (25.0)
>= 3 Reductions	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0
Reason for dose reduction							
ADVERSE EVENT	2 (10.5)	1 (5.3)	4 (16.7)	4 (16.7)	10 (41.7)	0	11 (45.8)
OTHER	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0
MISSING	0	0	0	3 (12.5)	4 (16.7)	2 (8.3)	6 (25.0)
Participants with at least one dose interruption[b]	11 (57.9)	5 (26.3)	22 (91.7)	19 (79.2)	20 (83.3)	20 (83.3)	13 (54.2)
1 Interruption	4 (21.1)	3 (15.8)	5 (20.8)	7 (29.2)	9 (37.5)	9 (37.5)	6 (25.0)
2 Interruptions	3 (15.8)	1 (5.3)	4 (16.7)	3 (12.5)	4 (16.7)	4 (16.7)	3 (12.5)
3 Interruptions	1 (5.3)	1 (5.3)	3 (12.5)	0	0	0	1 (4.2)
>= 4 Interruptions	3 (15.8)	0	10 (41.7)	9 (37.5)	7 (29.2)	7 (29.2)	3 (12.5)

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 2.7.4.8-11　　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）（続き）

解析対象集団：Phase 3 Safety Set, Japan

	Control (N=25)					
	Fluorouracil (N=16)	Leucovorin (N=16)	Irinotecan (N=3)	Oxaliplatin (N=25)	Capecitabine (N=9)	Bevacizumab (N=23)
Participants with at least one dose reduction[a]	7 (43.8)	0	1 (33.3)	12 (48.0)	2 (22.2)	0
1 Reduction	2 (12.5)	0	0	10 (40.0)	0	0
2 Reductions	4 (25.0)	0	0	1 (4.0)	2 (22.2)	0
>= 3 Reductions	1 (6.3)	0	1 (33.3)	1 (4.0)	0	0
Reason for dose reduction						
ADVERSE EVENT	6 (37.5)	0	1 (33.3)	12 (48.0)	2 (22.2)	0
OTHER	0	0	0	0	0	0
MISSING	2 (12.5)	0	0	0	0	0
Participants with at least one dose interruption[b]	10 (62.5)	10 (62.5)	3 (100.0)	11 (44.0)	6 (66.7)	13 (56.5)
1 Interruption	4 (25.0)	4 (25.0)	0	7 (28.0)	4 (44.4)	5 (21.7)
2 Interruptions	4 (25.0)	4 (25.0)	1 (33.3)	2 (8.0)	1 (11.1)	3 (13.0)
3 Interruptions	1 (6.3)	1 (6.3)	0	1 (4.0)	1 (11.1)	3 (13.0)
>= 4 Interruptions	1 (6.3)	1 (6.3)	2 (66.7)	1 (4.0)	0	2 (8.7)

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.

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）

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

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

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）

解析対象集団：Phase 3 Safety Set, Japan

Adverse Event Category	EC (N=19) n (%)	EC+mFOLFOX6 (N=24) n (%)	Control (N=25) n (%)
Number (%) of Participants with AEs (All Causality)			
Any AEs	19 (100.0)	24 (100.0)	24 (96.0)
Any non-serious AEs	18 (94.7)	24 (100.0)	24 (96.0)
Any Serious AEs	1 (5.3)	12 (50.0)	10 (40.0)
AEs with Maximum CTCAE Grade 3 or 4	5 (26.3)	20 (83.3)	15 (60.0)
AEs with Maximum CTCAE Grade 5	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)
Dose reduction of any study intervention due to AE	3 (15.8)	10 (41.7)	12 (48.0)
Dose reduction of encorafenib due to AE	2 (10.5)	4 (16.7)	0 (0.0)
Dose reduction of cetuximab due to AE	1 (5.3)	5 (20.8)	0 (0.0)
Dose reduction of other study intervention [a] due to AE	0 (0.0)	10 (41.7)	12 (48.0)
Dose interruption of any study intervention due to AE	8 (42.1)	22 (91.7)	19 (76.0)
Dose interruption of encorafenib due to AE	8 (42.1)	20 (83.3)	0 (0.0)
Dose interruption of cetuximab due to AE	4 (21.1)	18 (75.0)	0 (0.0)
Dose interruption of other study intervention [a] due to AE	0 (0.0)	21 (87.5)	19 (76.0)
AE leading to discontinuation of any study intervention	1 (5.3)	7 (29.2)	3 (12.0)
Permanent discontinuation of encorafenib due to AE	0 (0.0)	3 (12.5)	0 (0.0)
Permanent discontinuation of cetuximab due to AE	1 (5.3)	4 (16.7)	0 (0.0)
Permanent discontinuation of other study intervention [a] due to AE	0 (0.0)	6 (25.0)	3 (12.0)
Number (%) of Participants with Treatment-related AEs			
Related to Any Study Intervention	19 (100.0)	24 (100.0)	24 (96.0)
Treatment-related AEs with Maximum CTCAE Grade 3 or 4	3 (15.8)	16 (66.7)	14 (56.0)
Treatment-related AEs with Maximum CTCAE Grade 5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
AEs related to encorafenib	16 (84.2)	20 (83.3)	0 (0.0)
AEs related to cetuximab	17 (89.5)	22 (91.7)	0 (0.0)
AEs related to other study intervention [a]	0 (0.0)	24 (100.0)	24 (96.0)

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 2.7.4.8-13　　日本人被験者における有害事象の概要（03 試験、P3 パート）（続き）

解析対象集団：Phase 3 Safety Set, Japan

Adverse Event Category	EC (N=19) n (%)	EC+mFOLFOX6 (N=24) n (%)	Control (N=25) n (%)
Serious AEs related to any study intervention	1 (5.3)	4 (16.7)	6 (24.0)

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 2.7.4.8-14　　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）

解析対象集団：Phase 3 Safety Set, Japan

Number of Participants Evaluable for AEs	EC (N=19)					
	Any Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
有害事象発現例数	19 (100.0)	4 (21.1)	10 (52.6)	4 (21.1)	1 (5.3)	0
胃腸障害	9 (47.4)	6 (31.6)	2 (10.5)	1 (5.3)	0	0
悪心	5 (26.3)	3 (15.8)	2 (10.5)	0	0	0
便秘	2 (10.5)	2 (10.5)	0	0	0	0
下痢	2 (10.5)	1 (5.3)	0	1 (5.3)	0	0
上腹部痛	2 (10.5)	2 (10.5)	0	0	0	0
痔核	1 (5.3)	1 (5.3)	0	0	0	0
口内炎	0	0	0	0	0	0
嘔吐	2 (10.5)	2 (10.5)	0	0	0	0
腹痛	0	0	0	0	0	0
腸閉塞	0	0	0	0	0	0
腹部膨満	0	0	0	0	0	0
裂肛	0	0	0	0	0	0
口角口唇炎	0	0	0	0	0	0
齲歯	1 (5.3)	0	1 (5.3)	0	0	0
腸炎	0	0	0	0	0	0
胃炎	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	0	0	0	0	0	0
消化管穿孔	0	0	0	0	0	0
歯肉痛	0	0	0	0	0	0
舌炎	0	0	0	0	0	0
歯周病	0	0	0	0	0	0
肛門出血	0	0	0	0	0	0
胃食道逆流性疾患	0	0	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 2.7.4.8-14　　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）（続き 1）

解析対象集団：Phase 3 Safety Set, Japan

Number of Participants Evaluable for AEs	EC+mFOLFOX6 (N=24)					
	Any Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
有害事象発現例数	24 (100.0)	0	3 (12.5)	15 (62.5)	5 (20.8)	1 (4.2)
胃腸障害	21 (87.5)	8 (33.3)	8 (33.3)	4 (16.7)	0	1 (4.2)
悪心	14 (58.3)	11 (45.8)	3 (12.5)	0	0	0
便秘	7 (29.2)	5 (20.8)	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0
下痢	6 (25.0)	4 (16.7)	2 (8.3)	0	0	0
上腹部痛	5 (20.8)	3 (12.5)	2 (8.3)	0	0	0
痔核	4 (16.7)	3 (12.5)	1 (4.2)	0	0	0
口内炎	4 (16.7)	2 (8.3)	2 (8.3)	0	0	0
嘔吐	4 (16.7)	4 (16.7)	0	0	0	0
腹痛	3 (12.5)	3 (12.5)	0	0	0	0
腸閉塞	2 (8.3)	0	0	2 (8.3)	0	0
腹部膨満	1 (4.2)	0	1 (4.2)	0	0	0
裂肛	1 (4.2)	0	1 (4.2)	0	0	0
口角口唇炎	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0
齲歯	1 (4.2)	0	0	1 (4.2)	0	0
腸炎	1 (4.2)	0	0	1 (4.2)	0	0
胃炎	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0
胃腸障害	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0
消化管穿孔	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (4.2)
歯肉痛	1 (4.2)	0	1 (4.2)	0	0	0
舌炎	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0
歯周病	1 (4.2)	0	1 (4.2)	0	0	0
肛門出血	0	0	0	0	0	0
胃食道逆流性疾患	0	0	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 2.7.4.8-14　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）（続き 2）

解析対象集団：Phase 3 Safety Set, Japan

Number of Participants Evaluable for AEs	Control (N=25)					
	Any Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
有害事象発現例数	24 (96.0)	0	9 (36.0)	11 (44.0)	4 (16.0)	0
胃腸障害	19 (76.0)	11 (44.0)	6 (24.0)	2 (8.0)	0	0
悪心	8 (32.0)	7 (28.0)	1 (4.0)	0	0	0
便秘	3 (12.0)	0	2 (8.0)	1 (4.0)	0	0
下痢	11 (44.0)	9 (36.0)	2 (8.0)	0	0	0
上腹部痛	2 (8.0)	2 (8.0)	0	0	0	0
痔核	1 (4.0)	1 (4.0)	0	0	0	0
口内炎	5 (20.0)	3 (12.0)	1 (4.0)	1 (4.0)	0	0
嘔吐	2 (8.0)	2 (8.0)	0	0	0	0
腹痛	0	0	0	0	0	0
腸閉塞	0	0	0	0	0	0
腹部膨満	0	0	0	0	0	0
裂肛	0	0	0	0	0	0
口角口唇炎	4 (16.0)	4 (16.0)	0	0	0	0
齲歯	0	0	0	0	0	0
腸炎	0	0	0	0	0	0
胃炎	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	0	0	0	0	0	0
消化管穿孔	1 (4.0)	0	0	1 (4.0)	0	0
歯肉痛	0	0	0	0	0	0
舌炎	0	0	0	0	0	0
歯周病	1 (4.0)	1 (4.0)	0	0	0	0
肛門出血	1 (4.0)	1 (4.0)	0	0	0	0
胃食道逆流性疾患	1 (4.0)	1 (4.0)	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 2.7.4.8-14　　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）（続き 3）

解析対象集団：Phase 3 Safety Set, Japan

Number of Participants Evaluable for AEs	EC (N=19)					
	Any Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
膵炎	0	0	0	0	0	0
神経系障害	4 (21.1)	4 (21.1)	0	0	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	2 (10.5)	2 (10.5)	0	0	0	0
味覚不全	1 (5.3)	1 (5.3)	0	0	0	0
末梢性ニューロパチー	0	0	0	0	0	0
頭痛	2 (10.5)	2 (10.5)	0	0	0	0
失神寸前の状態	0	0	0	0	0	0
味覚障害	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	13 (68.4)	9 (47.4)	4 (21.1)	0	0	0
皮膚色素過剰	4 (21.1)	4 (21.1)	0	0	0	0
脱毛症	3 (15.8)	2 (10.5)	1 (5.3)	0	0	0
皮膚乾燥	3 (15.8)	3 (15.8)	0	0	0	0
ざ瘡様皮膚炎	9 (47.4)	7 (36.8)	2 (10.5)	0	0	0
色素沈着障害	1 (5.3)	1 (5.3)	0	0	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	2 (10.5)	0	2 (10.5)	0	0	0
発疹	0	0	0	0	0	0
斑状丘疹状皮疹	0	0	0	0	0	0
皮膚障害	0	0	0	0	0	0
皮膚嚢腫	0	0	0	0	0	0
爪変色	0	0	0	0	0	0
爪の障害	0	0	0	0	0	0
結節性発疹	0	0	0	0	0	0
紫斑	0	0	0	0	0	0
脂漏性皮膚炎	0	0	0	0	0	0
皮膚腫脹	0	0	0	0	0	0
蕁麻疹	0	0	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 2.7.4.8-14　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）（続き 4）

解析対象集団：Phase 3 Safety Set, Japan

Number of Participants Evaluable for AEs	EC+mFOLFOX6 (N=24)					
	Any Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
膵炎	0	0	0	0	0	0
神経系障害	21 (87.5)	8 (33.3)	10 (41.7)	3 (12.5)	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	17 (70.8)	6 (25.0)	8 (33.3)	3 (12.5)	0	0
味覚不全	11 (45.8)	11 (45.8)	0	0	0	0
末梢性ニューロパチー	3 (12.5)	2 (8.3)	1 (4.2)	0	0	0
頭痛	2 (8.3)	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0
失神寸前の状態	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0
味覚障害	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	21 (87.5)	10 (41.7)	11 (45.8)	0	0	0
皮膚色素過剰	10 (41.7)	10 (41.7)	0	0	0	0
脱毛症	9 (37.5)	6 (25.0)	3 (12.5)	0	0	0
皮膚乾燥	8 (33.3)	6 (25.0)	2 (8.3)	0	0	0
ざ瘡様皮膚炎	7 (29.2)	6 (25.0)	1 (4.2)	0	0	0
色素沈着障害	6 (25.0)	6 (25.0)	0	0	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	5 (20.8)	2 (8.3)	3 (12.5)	0	0	0
発疹	5 (20.8)	4 (16.7)	1 (4.2)	0	0	0
斑状丘疹状皮疹	3 (12.5)	2 (8.3)	1 (4.2)	0	0	0
皮膚障害	3 (12.5)	1 (4.2)	2 (8.3)	0	0	0
皮膚嚢腫	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0
爪変色	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0
爪の障害	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0
結節性発疹	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0
紫斑	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0
脂漏性皮膚炎	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0
皮膚腫脹	1 (4.2)	0	1 (4.2)	0	0	0
蕁麻疹	1 (4.2)	0	1 (4.2)	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 2.7.4.8-14　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）（続き 5）

解析対象集団：Phase 3 Safety Set, Japan

Number of Participants Evaluable for AEs	Control (N=25)					
	Any Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
膵炎	1 (4.0)	1 (4.0)	0	0	0	0
神経系障害	20 (80.0)	9 (36.0)	11 (44.0)	0	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	16 (64.0)	6 (24.0)	10 (40.0)	0	0	0
味覚不全	6 (24.0)	6 (24.0)	0	0	0	0
末梢性ニューロパチー	3 (12.0)	2 (8.0)	1 (4.0)	0	0	0
頭痛	0	0	0	0	0	0
失神寸前の状態	0	0	0	0	0	0
味覚障害	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	12 (48.0)	9 (36.0)	3 (12.0)	0	0	0
皮膚色素過剰	1 (4.0)	1 (4.0)	0	0	0	0
脱毛症	1 (4.0)	1 (4.0)	0	0	0	0
皮膚乾燥	1 (4.0)	1 (4.0)	0	0	0	0
ざ瘡様皮膚炎	1 (4.0)	1 (4.0)	0	0	0	0
色素沈着障害	1 (4.0)	1 (4.0)	0	0	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	4 (16.0)	2 (8.0)	2 (8.0)	0	0	0
発疹	2 (8.0)	2 (8.0)	0	0	0	0
斑状丘疹状皮疹	0	0	0	0	0	0
皮膚障害	0	0	0	0	0	0
皮膚嚢腫	0	0	0	0	0	0
爪変色	0	0	0	0	0	0
爪の障害	0	0	0	0	0	0
結節性発疹	0	0	0	0	0	0
紫斑	0	0	0	0	0	0
脂漏性皮膚炎	0	0	0	0	0	0
皮膚腫脹	0	0	0	0	0	0
蕁麻疹	0	0	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 2.7.4.8-14　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）（続き 6）

解析対象集団：Phase 3 Safety Set, Japan

Number of Participants Evaluable for AEs	EC (N=19)					
	Any Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
ざ瘡	0	0	0	0	0	0
皮膚炎	1 (5.3)	1 (5.3)	0	0	0	0
アトピー性皮膚炎	0	0	0	0	0	0
紅斑	2 (10.5)	2 (10.5)	0	0	0	0
多形紅斑	0	0	0	0	0	0
陥入爪	0	0	0	0	0	0
そう痒症	4 (21.1)	4 (21.1)	0	0	0	0
皮膚亀裂	1 (5.3)	1 (5.3)	0	0	0	0
皮膚潰瘍	0	0	0	0	0	0
臨床検査	1 (5.3)	0	0	1 (5.3)	0	0
好中球数減少	1 (5.3)	0	0	1 (5.3)	0	0
血小板数減少	0	0	0	0	0	0
白血球数減少	0	0	0	0	0	0
リパーゼ増加	0	0	0	0	0	0
体重減少	0	0	0	0	0	0
心電図 QT 延長	0	0	0	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (5.3)	0	1 (5.3)	0	0	0
アミラーゼ増加	0	0	0	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (5.3)	0	1 (5.3)	0	0	0
血中クレアチニン増加	0	0	0	0	0	0
血中ブドウ糖増加	0	0	0	0	0	0
肝酵素上昇	0	0	0	0	0	0
クロストリジウム検査陽性	0	0	0	0	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0
SARS－CoV－2 検査陽性	1 (5.3)	1 (5.3)	0	0	0	0
体重増加	0	0	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 2.7.4.8-14　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）（続き 7）

解析対象集団：Phase 3 Safety Set, Japan

Number of Participants Evaluable for AEs	EC+mFOLFOX6 (N=24)					
	Any Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
ざ瘡	0	0	0	0	0	0
皮膚炎	0	0	0	0	0	0
アトピー性皮膚炎	0	0	0	0	0	0
紅斑	0	0	0	0	0	0
多形紅斑	0	0	0	0	0	0
陥入爪	0	0	0	0	0	0
そう痒症	0	0	0	0	0	0
皮膚亀裂	0	0	0	0	0	0
皮膚潰瘍	0	0	0	0	0	0
臨床検査	19 (79.2)	3 (12.5)	6 (25.0)	6 (25.0)	4 (16.7)	0
好中球数減少	13 (54.2)	1 (4.2)	5 (20.8)	6 (25.0)	1 (4.2)	0
血小板数減少	6 (25.0)	5 (20.8)	1 (4.2)	0	0	0
白血球数減少	6 (25.0)	1 (4.2)	5 (20.8)	0	0	0
リパーゼ増加	4 (16.7)	0	0	1 (4.2)	3 (12.5)	0
体重減少	3 (12.5)	0	3 (12.5)	0	0	0
心電図 QT 延長	2 (8.3)	2 (8.3)	0	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0
アミラーゼ増加	1 (4.2)	0	1 (4.2)	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0
血中クレアチニン増加	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0
血中ブドウ糖増加	1 (4.2)	0	0	1 (4.2)	0	0
肝酵素上昇	1 (4.2)	0	1 (4.2)	0	0	0
クロストリジウム検査陽性	0	0	0	0	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0
SARS－CoV－2 検査陽性	0	0	0	0	0	0
体重増加	0	0	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 2.7.4.8-14　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）（続き 8）

解析対象集団：Phase 3 Safety Set, Japan

Number of Participants Evaluable for AEs	Control (N=25)					
	Any Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
ざ瘡	1 (4.0)	1 (4.0)	0	0	0	0
皮膚炎	0	0	0	0	0	0
アトピー性皮膚炎	1 (4.0)	1 (4.0)	0	0	0	0
紅斑	0	0	0	0	0	0
多形紅斑	1 (4.0)	1 (4.0)	0	0	0	0
陥入爪	1 (4.0)	1 (4.0)	0	0	0	0
そう痒症	0	0	0	0	0	0
皮膚亀裂	0	0	0	0	0	0
皮膚潰瘍	1 (4.0)	0	1 (4.0)	0	0	0
臨床検査	17 (68.0)	1 (4.0)	5 (20.0)	8 (32.0)	3 (12.0)	0
好中球数減少	13 (52.0)	0	5 (20.0)	6 (24.0)	2 (8.0)	0
血小板数減少	6 (24.0)	5 (20.0)	0	0	1 (4.0)	0
白血球数減少	4 (16.0)	0	3 (12.0)	0	1 (4.0)	0
リパーゼ増加	4 (16.0)	0	1 (4.0)	3 (12.0)	0	0
体重減少	0	0	0	0	0	0
心電図 QT 延長	0	0	0	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (4.0)	1 (4.0)	0	0	0	0
アミラーゼ増加	0	0	0	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (4.0)	1 (4.0)	0	0	0	0
血中クレアチニン増加	0	0	0	0	0	0
血中ブドウ糖増加	0	0	0	0	0	0
肝酵素上昇	0	0	0	0	0	0
クロストリジウム検査陽性	1 (4.0)	1 (4.0)	0	0	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (4.0)	1 (4.0)	0	0	0	0
SARS－CoV－2 検査陽性	2 (8.0)	1 (4.0)	1 (4.0)	0	0	0
体重増加	1 (4.0)	0	1 (4.0)	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 2.7.4.8-14　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）（続き 9）

解析対象集団：Phase 3 Safety Set, Japan

Number of Participants Evaluable for AEs	EC (N=19)					
	Any Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
感染症および寄生虫症	9 (47.4)	4 (21.1)	5 (26.3)	0	0	0
爪囲炎	4 (21.1)	4 (21.1)	0	0	0	0
COVID－19	1 (5.3)	1 (5.3)	0	0	0	0
インフルエンザ	0	0	0	0	0	0
上咽頭炎	3 (15.8)	2 (10.5)	1 (5.3)	0	0	0
菌血症	0	0	0	0	0	0
肺炎	0	0	0	0	0	0
尿路感染	1 (5.3)	0	1 (5.3)	0	0	0
創傷感染	0	0	0	0	0	0
コロナウイルス感染	0	0	0	0	0	0
医療機器関連感染	0	0	0	0	0	0
帯状疱疹	1 (5.3)	1 (5.3)	0	0	0	0
ノロウイルス感染	0	0	0	0	0	0
誤嚥性肺炎	0	0	0	0	0	0
偽膜性大腸炎	0	0	0	0	0	0
敗血症	0	0	0	0	0	0
ストーマ部膿瘍	0	0	0	0	0	0
白癬感染	0	0	0	0	0	0
四肢膿瘍	0	0	0	0	0	0
気管支炎	1 (5.3)	0	1 (5.3)	0	0	0
蜂巣炎	0	0	0	0	0	0
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	0	0	0	0	0
憩室炎	0	0	0	0	0	0
毛包炎	1 (5.3)	1 (5.3)	0	0	0	0
外耳炎	1 (5.3)	0	1 (5.3)	0	0	0
腹膜炎	0	0	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 2.7.4.8-14　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）（続き 10）

解析対象集団：Phase 3 Safety Set, Japan

Number of Participants Evaluable for AEs	EC+mFOLFOX6 (N=24)					
	Any Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
感染症および寄生虫症	18 (75.0)	3 (12.5)	10 (41.7)	4 (16.7)	1 (4.2)	0
爪囲炎	7 (29.2)	2 (8.3)	5 (20.8)	0	0	0
COVID－19	5 (20.8)	2 (8.3)	3 (12.5)	0	0	0
インフルエンザ	3 (12.5)	1 (4.2)	2 (8.3)	0	0	0
上咽頭炎	3 (12.5)	1 (4.2)	2 (8.3)	0	0	0
菌血症	2 (8.3)	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0
肺炎	2 (8.3)	1 (4.2)	0	1 (4.2)	0	0
尿路感染	2 (8.3)	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0
創傷感染	2 (8.3)	2 (8.3)	0	0	0	0
コロナウイルス感染	1 (4.2)	0	1 (4.2)	0	0	0
医療機器関連感染	1 (4.2)	0	0	1 (4.2)	0	0
帯状疱疹	1 (4.2)	0	1 (4.2)	0	0	0
ノロウイルス感染	1 (4.2)	0	0	1 (4.2)	0	0
誤嚥性肺炎	1 (4.2)	0	0	1 (4.2)	0	0
偽膜性大腸炎	1 (4.2)	0	1 (4.2)	0	0	0
敗血症	1 (4.2)	0	0	0	1 (4.2)	0
ストーマ部膿瘍	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0
白癬感染	1 (4.2)	0	1 (4.2)	0	0	0
四肢膿瘍	0	0	0	0	0	0
気管支炎	0	0	0	0	0	0
蜂巣炎	0	0	0	0	0	0
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	0	0	0	0	0
憩室炎	0	0	0	0	0	0
毛包炎	0	0	0	0	0	0
外耳炎	0	0	0	0	0	0
腹膜炎	0	0	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 2.7.4.8-14　　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）（続き 11）

解析対象集団：Phase 3 Safety Set, Japan

Number of Participants Evaluable for AEs	Control (N=25)					
	Any Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
感染症および寄生虫症	10 (40.0)	2 (8.0)	3 (12.0)	4 (16.0)	1 (4.0)	0
爪囲炎	3 (12.0)	3 (12.0)	0	0	0	0
COVID－19	1 (4.0)	1 (4.0)	0	0	0	0
インフルエンザ	0	0	0	0	0	0
上咽頭炎	1 (4.0)	1 (4.0)	0	0	0	0
菌血症	0	0	0	0	0	0
肺炎	1 (4.0)	0	0	0	1 (4.0)	0
尿路感染	2 (8.0)	0	2 (8.0)	0	0	0
創傷感染	1 (4.0)	0	1 (4.0)	0	0	0
コロナウイルス感染	0	0	0	0	0	0
医療機器関連感染	1 (4.0)	0	0	1 (4.0)	0	0
帯状疱疹	1 (4.0)	0	1 (4.0)	0	0	0
ノロウイルス感染	0	0	0	0	0	0
誤嚥性肺炎	0	0	0	0	0	0
偽膜性大腸炎	0	0	0	0	0	0
敗血症	0	0	0	0	0	0
ストーマ部膿瘍	0	0	0	0	0	0
白癬感染	1 (4.0)	1 (4.0)	0	0	0	0
四肢膿瘍	1 (4.0)	0	0	1 (4.0)	0	0
気管支炎	0	0	0	0	0	0
蜂巣炎	1 (4.0)	1 (4.0)	0	0	0	0
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (4.0)	0	0	1 (4.0)	0	0
憩室炎	1 (4.0)	0	0	1 (4.0)	0	0
毛包炎	0	0	0	0	0	0
外耳炎	0	0	0	0	0	0
腹膜炎	1 (4.0)	0	0	1 (4.0)	0	0

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

表 2.7.4.8-14　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）（続き 12）

解析対象集団：Phase 3 Safety Set, Japan

Number of Participants Evaluable for AEs	EC (N=19)					
	Any Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
RS ウイルス感染	0	0	0	0	0	0
唾液腺炎	1 (5.3)	0	1 (5.3)	0	0	0
軟部組織感染	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (47.4)	8 (42.1)	1 (5.3)	0	0	0
発熱	7 (36.8)	7 (36.8)	0	0	0	0
倦怠感	2 (10.5)	2 (10.5)	0	0	0	0
末梢性浮腫	1 (5.3)	1 (5.3)	0	0	0	0
胸部不快感	0	0	0	0	0	0
胸痛	1 (5.3)	1 (5.3)	0	0	0	0
疼痛	1 (5.3)	1 (5.3)	0	0	0	0
疲労	3 (15.8)	2 (10.5)	1 (5.3)	0	0	0
粘膜の炎症	0	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	1 (5.3)	0	1 (5.3)	0	0	0
食欲減退	1 (5.3)	0	1 (5.3)	0	0	0
低マグネシウム血症	0	0	0	0	0	0
低カリウム血症	0	0	0	0	0	0
高血糖	0	0	0	0	0	0
高カリウム血症	0	0	0	0	0	0
低アルブミン血症	0	0	0	0	0	0
脱水	0	0	0	0	0	0
低ナトリウム血症	0	0	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	2 (10.5)	0	1 (5.3)	1 (5.3)	0	0
貧血	2 (10.5)	0	1 (5.3)	1 (5.3)	0	0
好中球減少症	0	0	0	0	0	0
発熱性好中球減少症	0	0	0	0	0	0
脾臓梗塞	0	0	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 2.7.4.8-14　　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）（続き 13）

解析対象集団：Phase 3 Safety Set, Japan

Number of Participants Evaluable for AEs	EC+mFOLFOX6 (N=24)					
	Any Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
RS ウイルス感染	0	0	0	0	0	0
唾液腺炎	0	0	0	0	0	0
軟部組織感染	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	15 (62.5)	6 (25.0)	8 (33.3)	1 (4.2)	0	0
発熱	10 (41.7)	4 (16.7)	5 (20.8)	1 (4.2)	0	0
倦怠感	8 (33.3)	5 (20.8)	3 (12.5)	0	0	0
末梢性浮腫	3 (12.5)	2 (8.3)	1 (4.2)	0	0	0
胸部不快感	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0
胸痛	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0
疼痛	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0
疲労	0	0	0	0	0	0
粘膜の炎症	0	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	15 (62.5)	8 (33.3)	4 (16.7)	3 (12.5)	0	0
食欲減退	11 (45.8)	7 (29.2)	3 (12.5)	1 (4.2)	0	0
低マグネシウム血症	4 (16.7)	3 (12.5)	0	1 (4.2)	0	0
低カリウム血症	2 (8.3)	0	2 (8.3)	0	0	0
高血糖	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0
高カリウム血症	1 (4.2)	0	1 (4.2)	0	0	0
低アルブミン血症	1 (4.2)	0	0	1 (4.2)	0	0
脱水	0	0	0	0	0	0
低ナトリウム血症	0	0	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	11 (45.8)	0	5 (20.8)	6 (25.0)	0	0
貧血	10 (41.7)	0	5 (20.8)	5 (20.8)	0	0
好中球減少症	1 (4.2)	0	0	1 (4.2)	0	0
発熱性好中球減少症	0	0	0	0	0	0
脾臓梗塞	0	0	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 2.7.4.8-14　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）（続き 14）

解析対象集団：Phase 3 Safety Set, Japan

Number of Participants Evaluable for AEs	Control (N=25)					
	Any Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
RS ウイルス感染	1 (4.0)	1 (4.0)	0	0	0	0
唾液腺炎	0	0	0	0	0	0
軟部組織感染	1 (4.0)	0	1 (4.0)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	12 (48.0)	11 (44.0)	1 (4.0)	0	0	0
発熱	6 (24.0)	6 (24.0)	0	0	0	0
倦怠感	5 (20.0)	4 (16.0)	1 (4.0)	0	0	0
末梢性浮腫	1 (4.0)	1 (4.0)	0	0	0	0
胸部不快感	0	0	0	0	0	0
胸痛	0	0	0	0	0	0
疼痛	0	0	0	0	0	0
疲労	2 (8.0)	2 (8.0)	0	0	0	0
粘膜の炎症	1 (4.0)	1 (4.0)	0	0	0	0
代謝および栄養障害	13 (52.0)	8 (32.0)	4 (16.0)	1 (4.0)	0	0
食欲減退	10 (40.0)	8 (32.0)	1 (4.0)	1 (4.0)	0	0
低マグネシウム血症	1 (4.0)	0	1 (4.0)	0	0	0
低カリウム血症	2 (8.0)	2 (8.0)	0	0	0	0
高血糖	0	0	0	0	0	0
高カリウム血症	1 (4.0)	1 (4.0)	0	0	0	0
低アルブミン血症	0	0	0	0	0	0
脱水	1 (4.0)	0	1 (4.0)	0	0	0
低ナトリウム血症	1 (4.0)	0	1 (4.0)	0	0	0
血液およびリンパ系障害	9 (36.0)	1 (4.0)	5 (20.0)	2 (8.0)	1 (4.0)	0
貧血	5 (20.0)	1 (4.0)	3 (12.0)	1 (4.0)	0	0
好中球減少症	3 (12.0)	0	2 (8.0)	0	1 (4.0)	0
発熱性好中球減少症	1 (4.0)	0	0	1 (4.0)	0	0
脾臓梗塞	1 (4.0)	1 (4.0)	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 2.7.4.8-14　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）（続き 15）

解析対象集団：Phase 3 Safety Set, Japan

Number of Participants Evaluable for AEs	EC (N=19)					
	Any Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
血小板減少症	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	10 (52.6)	8 (42.1)	1 (5.3)	1 (5.3)	0	0
関節痛	6 (31.6)	4 (21.1)	2 (10.5)	0	0	0
背部痛	3 (15.8)	3 (15.8)	0	0	0	0
筋力低下	0	0	0	0	0	0
筋肉痛	6 (31.6)	5 (26.3)	1 (5.3)	0	0	0
筋炎	0	0	0	0	0	0
頚部痛	0	0	0	0	0	0
骨粗鬆症	0	0	0	0	0	0
四肢痛	1 (5.3)	1 (5.3)	0	0	0	0
肩回旋筋腱板症候群	0	0	0	0	0	0
関節炎	1 (5.3)	0	0	1 (5.3)	0	0
筋痙縮	2 (10.5)	2 (10.5)	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (15.8)	3 (15.8)	0	0	0	0
鼻出血	1 (5.3)	1 (5.3)	0	0	0	0
しゃっくり	0	0	0	0	0	0
肺臓炎	0	0	0	0	0	0
気管支拡張症	0	0	0	0	0	0
咳嗽	1 (5.3)	1 (5.3)	0	0	0	0
間質性肺疾患	0	0	0	0	0	0
胸水	0	0	0	0	0	0
気縦隔症	0	0	0	0	0	0
気胸	0	0	0	0	0	0
肺塞栓症	0	0	0	0	0	0
発声障害	1 (5.3)	1 (5.3)	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 2.7.4.8-14　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）（続き 16）

解析対象集団：Phase 3 Safety Set, Japan

Number of Participants Evaluable for AEs	EC+mFOLFOX6 (N=24)					
	Any Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
血小板減少症	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	11 (45.8)	6 (25.0)	5 (20.8)	0	0	0
関節痛	5 (20.8)	3 (12.5)	2 (8.3)	0	0	0
背部痛	2 (8.3)	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0
筋力低下	1 (4.2)	0	1 (4.2)	0	0	0
筋肉痛	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0
筋炎	1 (4.2)	0	1 (4.2)	0	0	0
頚部痛	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0
骨粗鬆症	1 (4.2)	0	1 (4.2)	0	0	0
四肢痛	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0
肩回旋筋腱板症候群	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0
関節炎	0	0	0	0	0	0
筋痙縮	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	11 (45.8)	4 (16.7)	6 (25.0)	1 (4.2)	0	0
鼻出血	3 (12.5)	3 (12.5)	0	0	0	0
しゃっくり	3 (12.5)	1 (4.2)	2 (8.3)	0	0	0
肺臓炎	2 (8.3)	0	2 (8.3)	0	0	0
気管支拡張症	1 (4.2)	0	1 (4.2)	0	0	0
咳嗽	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0
間質性肺疾患	1 (4.2)	0	1 (4.2)	0	0	0
胸水	1 (4.2)	0	1 (4.2)	0	0	0
気縦隔症	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0
気胸	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0
肺塞栓症	1 (4.2)	0	0	1 (4.2)	0	0
発声障害	0	0	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 2.7.4.8-14　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）（続き 17）

解析対象集団：Phase 3 Safety Set, Japan

Number of Participants Evaluable for AEs	Control (N=25)					
	Any Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
血小板減少症	1 (4.0)	1 (4.0)	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	4 (16.0)	3 (12.0)	1 (4.0)	0	0	0
関節痛	3 (12.0)	2 (8.0)	1 (4.0)	0	0	0
背部痛	2 (8.0)	2 (8.0)	0	0	0	0
筋力低下	0	0	0	0	0	0
筋肉痛	0	0	0	0	0	0
筋炎	0	0	0	0	0	0
頚部痛	1 (4.0)	1 (4.0)	0	0	0	0
骨粗鬆症	0	0	0	0	0	0
四肢痛	0	0	0	0	0	0
肩回旋筋腱板症候群	0	0	0	0	0	0
関節炎	0	0	0	0	0	0
筋痙縮	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	12 (48.0)	6 (24.0)	5 (20.0)	1 (4.0)	0	0
鼻出血	1 (4.0)	0	1 (4.0)	0	0	0
しゃっくり	9 (36.0)	5 (20.0)	4 (16.0)	0	0	0
肺臓炎	1 (4.0)	0	0	1 (4.0)	0	0
気管支拡張症	0	0	0	0	0	0
咳嗽	0	0	0	0	0	0
間質性肺疾患	0	0	0	0	0	0
胸水	0	0	0	0	0	0
気縦隔症	0	0	0	0	0	0
気胸	0	0	0	0	0	0
肺塞栓症	0	0	0	0	0	0
発声障害	1 (4.0)	1 (4.0)	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 2.7.4.8-14　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）（続き 18）

解析対象集団：Phase 3 Safety Set, Japan

Number of Participants Evaluable for AEs	EC (N=19)					
	Any Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
口腔咽頭痛	1 (5.3)	1 (5.3)	0	0	0	0
胸膜炎	0	0	0	0	0	0
肺動脈血栓症	0	0	0	0	0	0
アレルギー性鼻炎	1 (5.3)	1 (5.3)	0	0	0	0
鼻漏	0	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	4 (21.1)	2 (10.5)	1 (5.3)	0	1 (5.3)	0
転倒	1 (5.3)	1 (5.3)	0	0	0	0
挫傷	0	0	0	0	0	0
軟骨損傷	0	0	0	0	0	0
四肢損傷	0	0	0	0	0	0
下肢骨折	0	0	0	0	0	0
術後創合併症	0	0	0	0	0	0
処置による疼痛	1 (5.3)	0	1 (5.3)	0	0	0
ストーマ部出血	0	0	0	0	0	0
ストーマ部炎症	0	0	0	0	0	0
手首関節骨折	0	0	0	0	0	0
注入に伴う反応	1 (5.3)	0	0	0	1 (5.3)	0
靱帯捻挫	1 (5.3)	1 (5.3)	0	0	0	0
歯牙破折	0	0	0	0	0	0
創合併症	0	0	0	0	0	0
免疫系障害	0	0	0	0	0	0
造影剤アレルギー	0	0	0	0	0	0
季節性アレルギー	0	0	0	0	0	0
過敏症	0	0	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）	7 (36.8)	5 (26.3)	2 (10.5)	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 2.7.4.8-14　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）（続き 19）

解析対象集団：Phase 3 Safety Set, Japan

Number of Participants Evaluable for AEs	EC+mFOLFOX6 (N=24)					
	Any Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
口腔咽頭痛	0	0	0	0	0	0
胸膜炎	0	0	0	0	0	0
肺動脈血栓症	0	0	0	0	0	0
アレルギー性鼻炎	0	0	0	0	0	0
鼻漏	0	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	9 (37.5)	5 (20.8)	4 (16.7)	0	0	0
転倒	6 (25.0)	6 (25.0)	0	0	0	0
挫傷	3 (12.5)	2 (8.3)	1 (4.2)	0	0	0
軟骨損傷	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0
四肢損傷	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0
下肢骨折	1 (4.2)	0	1 (4.2)	0	0	0
術後創合併症	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0
処置による疼痛	1 (4.2)	0	1 (4.2)	0	0	0
ストーマ部出血	1 (4.2)	0	1 (4.2)	0	0	0
ストーマ部炎症	1 (4.2)	0	1 (4.2)	0	0	0
手首関節骨折	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0
注入に伴う反応	0	0	0	0	0	0
靱帯捻挫	0	0	0	0	0	0
歯牙破折	0	0	0	0	0	0
創合併症	0	0	0	0	0	0
免疫系障害	5 (20.8)	2 (8.3)	2 (8.3)	1 (4.2)	0	0
造影剤アレルギー	2 (8.3)	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0
季節性アレルギー	2 (8.3)	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0
過敏症	1 (4.2)	0	0	1 (4.2)	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）	5 (20.8)	3 (12.5)	0	2 (8.3)	0	0

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

表 2.7.4.8-14　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）（続き 20）

解析対象集団：Phase 3 Safety Set, Japan

Number of Participants Evaluable for AEs	Control (N=25)					
	Any Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
口腔咽頭痛	0	0	0	0	0	0
胸膜炎	1 (4.0)	1 (4.0)	0	0	0	0
肺動脈血栓症	1 (4.0)	1 (4.0)	0	0	0	0
アレルギー性鼻炎	0	0	0	0	0	0
鼻漏	1 (4.0)	0	1 (4.0)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	3 (12.0)	2 (8.0)	1 (4.0)	0	0	0
転倒	0	0	0	0	0	0
挫傷	0	0	0	0	0	0
軟骨損傷	0	0	0	0	0	0
四肢損傷	0	0	0	0	0	0
下肢骨折	0	0	0	0	0	0
術後創合併症	0	0	0	0	0	0
処置による疼痛	0	0	0	0	0	0
ストーマ部出血	1 (4.0)	1 (4.0)	0	0	0	0
ストーマ部炎症	0	0	0	0	0	0
手首関節骨折	0	0	0	0	0	0
注入に伴う反応	1 (4.0)	1 (4.0)	0	0	0	0
靱帯捻挫	0	0	0	0	0	0
歯牙破折	1 (4.0)	0	1 (4.0)	0	0	0
創合併症	1 (4.0)	1 (4.0)	0	0	0	0
免疫系障害	2 (8.0)	2 (8.0)	0	0	0	0
造影剤アレルギー	0	0	0	0	0	0
季節性アレルギー	1 (4.0)	1 (4.0)	0	0	0	0
過敏症	1 (4.0)	1 (4.0)	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）	3 (12.0)	2 (8.0)	1 (4.0)	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 2.7.4.8-14　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）（続き 21）

解析対象集団：Phase 3 Safety Set, Japan

Number of Participants Evaluable for AEs	EC (N=19)					
	Any Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
感染性新生物	0	0	0	0	0	0
化膿性肉芽腫	1 (5.3)	1 (5.3)	0	0	0	0
皮膚有棘細胞癌	0	0	0	0	0	0
腫瘍出血	0	0	0	0	0	0
腫瘍疼痛	0	0	0	0	0	0
甲状腺の良性新生物	1 (5.3)	0	1 (5.3)	0	0	0
メラノサイト性母斑	5 (26.3)	5 (26.3)	0	0	0	0
皮膚乳頭腫	2 (10.5)	1 (5.3)	1 (5.3)	0	0	0
腫瘍熱	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	0	0	0	0	0	0
血尿	0	0	0	0	0	0
尿道結石	0	0	0	0	0	0
頻尿	0	0	0	0	0	0
蛋白尿	0	0	0	0	0	0
尿路障害	0	0	0	0	0	0
血管障害	1 (5.3)	1 (5.3)	0	0	0	0
高血圧	0	0	0	0	0	0
深部静脈血栓症	0	0	0	0	0	0
起立性低血圧	0	0	0	0	0	0
ほてり	1 (5.3)	1 (5.3)	0	0	0	0
血管痛	0	0	0	0	0	0
眼障害	2 (10.5)	2 (10.5)	0	0	0	0
眼瞼炎	0	0	0	0	0	0
ドライアイ	0	0	0	0	0	0
眼充血	0	0	0	0	0	0
光視症	0	0	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 2.7.4.8-14　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）（続き 22）

解析対象集団：Phase 3 Safety Set, Japan

Number of Participants Evaluable for AEs	EC+mFOLFOX6 (N=24)					
	Any Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
感染性新生物	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0
化膿性肉芽腫	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0
皮膚有棘細胞癌	1 (4.2)	0	0	1 (4.2)	0	0
腫瘍出血	1 (4.2)	0	0	1 (4.2)	0	0
腫瘍疼痛	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0
甲状腺の良性新生物	0	0	0	0	0	0
メラノサイト性母斑	0	0	0	0	0	0
皮膚乳頭腫	0	0	0	0	0	0
腫瘍熱	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	5 (20.8)	1 (4.2)	4 (16.7)	0	0	0
血尿	2 (8.3)	2 (8.3)	0	0	0	0
尿道結石	1 (4.2)	0	1 (4.2)	0	0	0
頻尿	1 (4.2)	0	1 (4.2)	0	0	0
蛋白尿	1 (4.2)	0	1 (4.2)	0	0	0
尿路障害	1 (4.2)	0	1 (4.2)	0	0	0
血管障害	5 (20.8)	4 (16.7)	0	1 (4.2)	0	0
高血圧	3 (12.5)	2 (8.3)	0	1 (4.2)	0	0
深部静脈血栓症	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0
起立性低血圧	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0
ほてり	0	0	0	0	0	0
血管痛	0	0	0	0	0	0
眼障害	4 (16.7)	3 (12.5)	1 (4.2)	0	0	0
眼瞼炎	1 (4.2)	0	1 (4.2)	0	0	0
ドライアイ	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0
眼充血	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0
光視症	1 (4.2)	1 (4.2)	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 2.7.4.8-14　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）（続き 23）

解析対象集団：Phase 3 Safety Set, Japan

Number of Participants Evaluable for AEs	Control (N=25)					
	Any Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
感染性新生物	0	0	0	0	0	0
化膿性肉芽腫	0	0	0	0	0	0
皮膚有棘細胞癌	0	0	0	0	0	0
腫瘍出血	0	0	0	0	0	0
腫瘍疼痛	2 (8.0)	1 (4.0)	1 (4.0)	0	0	0
甲状腺の良性新生物	0	0	0	0	0	0
メラノサイト性母斑	0	0	0	0	0	0
皮膚乳頭腫	0	0	0	0	0	0
腫瘍熱	1 (4.0)	1 (4.0)	0	0	0	0
腎および尿路障害	3 (12.0)	0	2 (8.0)	1 (4.0)	0	0
血尿	0	0	0	0	0	0
尿道結石	0	0	0	0	0	0
頻尿	0	0	0	0	0	0
蛋白尿	3 (12.0)	0	2 (8.0)	1 (4.0)	0	0
尿路障害	0	0	0	0	0	0
血管障害	9 (36.0)	4 (16.0)	5 (20.0)	0	0	0
高血圧	8 (32.0)	3 (12.0)	5 (20.0)	0	0	0
深部静脈血栓症	1 (4.0)	1 (4.0)	0	0	0	0
起立性低血圧	0	0	0	0	0	0
ほてり	0	0	0	0	0	0
血管痛	1 (4.0)	1 (4.0)	0	0	0	0
眼障害	2 (8.0)	1 (4.0)	1 (4.0)	0	0	0
眼瞼炎	0	0	0	0	0	0
ドライアイ	0	0	0	0	0	0
眼充血	0	0	0	0	0	0
光視症	0	0	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 2.7.4.8-14　　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）（続き 24）

解析対象集団：Phase 3 Safety Set, Japan

Number of Participants Evaluable for AEs	EC (N=19)					
	Any Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
硝子体浮遊物	1 (5.3)	1 (5.3)	0	0	0	0
白内障	0	0	0	0	0	0
眼瞼浮腫	1 (5.3)	1 (5.3)	0	0	0	0
視力低下	0	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	1 (5.3)	1 (5.3)	0	0	0	0
肝機能異常	1 (5.3)	1 (5.3)	0	0	0	0
肝障害	0	0	0	0	0	0
薬物性肝障害の疑い	0	0	0	0	0	0
脂肪肝	0	0	0	0	0	0
精神障害	1 (5.3)	1 (5.3)	0	0	0	0
不眠症	1 (5.3)	1 (5.3)	0	0	0	0
譫妄	0	0	0	0	0	0
心臓障害	1 (5.3)	1 (5.3)	0	0	0	0
心房細動	0	0	0	0	0	0
心房頻脈	0	0	0	0	0	0
心不全	0	0	0	0	0	0
心嚢液貯留	0	0	0	0	0	0
動悸	1 (5.3)	1 (5.3)	0	0	0	0
上室性頻脈	0	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	0	0	0	0	0	0
性器びらん	0	0	0	0	0	0
乳房痛	0	0	0	0	0	0
陰嚢浮腫	0	0	0	0	0	0
耳および迷路障害	1 (5.3)	0	0	1 (5.3)	0	0
回転性めまい	1 (5.3)	0	0	1 (5.3)	0	0

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

表 2.7.4.8-14　　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）（続き 25）

解析対象集団：Phase 3 Safety Set, Japan

Number of Participants Evaluable for AEs	EC+mFOLFOX6 (N=24)					
	Any Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
硝子体浮遊物	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0
白内障	0	0	0	0	0	0
眼瞼浮腫	0	0	0	0	0	0
視力低下	0	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	4 (16.7)	3 (12.5)	1 (4.2)	0	0	0
肝機能異常	2 (8.3)	2 (8.3)	0	0	0	0
肝障害	1 (4.2)	0	1 (4.2)	0	0	0
薬物性肝障害の疑い	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0
脂肪肝	0	0	0	0	0	0
精神障害	4 (16.7)	3 (12.5)	1 (4.2)	0	0	0
不眠症	4 (16.7)	3 (12.5)	1 (4.2)	0	0	0
譫妄	0	0	0	0	0	0
心臓障害	3 (12.5)	0	1 (4.2)	2 (8.3)	0	0
心房細動	2 (8.3)	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0
心房頻脈	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0
心不全	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0
心嚢液貯留	1 (4.2)	0	0	1 (4.2)	0	0
動悸	0	0	0	0	0	0
上室性頻脈	0	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0
性器びらん	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0
乳房痛	0	0	0	0	0	0
陰嚢浮腫	0	0	0	0	0	0
耳および迷路障害	0	0	0	0	0	0
回転性めまい	0	0	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 2.7.4.8-14　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）（続き 26）

解析対象集団：Phase 3 Safety Set, Japan

Number of Participants Evaluable for AEs	Control (N=25)					
	Any Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
硝子体浮遊物	0	0	0	0	0	0
白内障	1 (4.0)	0	1 (4.0)	0	0	0
眼瞼浮腫	0	0	0	0	0	0
視力低下	1 (4.0)	1 (4.0)	0	0	0	0
肝胆道系障害	3 (12.0)	1 (4.0)	2 (8.0)	0	0	0
肝機能異常	2 (8.0)	1 (4.0)	1 (4.0)	0	0	0
肝障害	0	0	0	0	0	0
薬物性肝障害の疑い	0	0	0	0	0	0
脂肪肝	1 (4.0)	0	1 (4.0)	0	0	0
精神障害	3 (12.0)	2 (8.0)	1 (4.0)	0	0	0
不眠症	2 (8.0)	2 (8.0)	0	0	0	0
譫妄	2 (8.0)	1 (4.0)	1 (4.0)	0	0	0
心臓障害	2 (8.0)	1 (4.0)	1 (4.0)	0	0	0
心房細動	1 (4.0)	1 (4.0)	0	0	0	0
心房頻脈	0	0	0	0	0	0
心不全	0	0	0	0	0	0
心嚢液貯留	0	0	0	0	0	0
動悸	0	0	0	0	0	0
上室性頻脈	1 (4.0)	0	1 (4.0)	0	0	0
生殖系および乳房障害	2 (8.0)	2 (8.0)	0	0	0	0
性器びらん	0	0	0	0	0	0
乳房痛	1 (4.0)	1 (4.0)	0	0	0	0
陰嚢浮腫	1 (4.0)	1 (4.0)	0	0	0	0
耳および迷路障害	1 (4.0)	1 (4.0)	0	0	0	0
回転性めまい	0	0	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 2.7.4.8-14　　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）（続き 27）

解析対象集団：Phase 3 Safety Set, Japan

Number of Participants Evaluable for AEs	EC (N=19)					
	Any Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
頭位性回転性めまい	0	0	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 2.7.4.8-14　　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）（続き 28）

解析対象集団：Phase 3 Safety Set, Japan

Number of Participants Evaluable for AEs	EC+mFOLFOX6 (N=24)					
	Any Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
頭位性回転性めまい	0	0	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 2.7.4.8-14　　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）（続き 29）

解析対象集団：Phase 3 Safety Set, Japan

Number of Participants Evaluable for AEs	Control (N=25)					
	Any Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
頭位性回転性めまい	1 (4.0)	1 (4.0)	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 2.7.4.8-15　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）

解析対象集団：Phase 3 Safety Set, Japan

Number of Participants Evaluable for AEs	EC (N=19)					
	Any Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
有害事象発現例数	19 (100.0)	7 (36.8)	9 (47.4)	2 (10.5)	1 (5.3)	0
胃腸障害	6 (31.6)	4 (21.1)	1 (5.3)	1 (5.3)	0	0
悪心	5 (26.3)	3 (15.8)	2 (10.5)	0	0	0
下痢	2 (10.5)	1 (5.3)	0	1 (5.3)	0	0
口内炎	0	0	0	0	0	0
嘔吐	1 (5.3)	1 (5.3)	0	0	0	0
上腹部痛	0	0	0	0	0	0
口角口唇炎	0	0	0	0	0	0
便秘	1 (5.3)	1 (5.3)	0	0	0	0
胃炎	0	0	0	0	0	0
歯肉痛	0	0	0	0	0	0
舌炎	0	0	0	0	0	0
消化管穿孔	0	0	0	0	0	0
痔核	0	0	0	0	0	0
膵炎	0	0	0	0	0	0
神経系障害	4 (21.1)	4 (21.1)	0	0	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	2 (10.5)	2 (10.5)	0	0	0	0
味覚不全	1 (5.3)	1 (5.3)	0	0	0	0
末梢性ニューロパチー	0	0	0	0	0	0
頭痛	1 (5.3)	1 (5.3)	0	0	0	0
味覚障害	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	13 (68.4)	9 (47.4)	4 (21.1)	0	0	0
皮膚色素過剰	4 (21.1)	4 (21.1)	0	0	0	0
脱毛症	3 (15.8)	2 (10.5)	1 (5.3)	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 2.7.4.8-15　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）（続き 1）

解析対象集団：Phase 3 Safety Set, Japan

Number of Participants Evaluable for AEs	EC+mFOLFOX6 (N=24)					
	Any Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
有害事象発現例数	24 (100.0)	1 (4.2)	7 (29.2)	12 (50.0)	4 (16.7)	0
胃腸障害	21 (87.5)	13 (54.2)	8 (33.3)	0	0	0
悪心	14 (58.3)	11 (45.8)	3 (12.5)	0	0	0
下痢	4 (16.7)	3 (12.5)	1 (4.2)	0	0	0
口内炎	4 (16.7)	2 (8.3)	2 (8.3)	0	0	0
嘔吐	3 (12.5)	3 (12.5)	0	0	0	0
上腹部痛	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0
口角口唇炎	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0
便秘	1 (4.2)	0	1 (4.2)	0	0	0
胃炎	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0
歯肉痛	1 (4.2)	0	1 (4.2)	0	0	0
舌炎	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0
消化管穿孔	0	0	0	0	0	0
痔核	0	0	0	0	0	0
膵炎	0	0	0	0	0	0
神経系障害	21 (87.5)	8 (33.3)	10 (41.7)	3 (12.5)	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	17 (70.8)	6 (25.0)	8 (33.3)	3 (12.5)	0	0
味覚不全	11 (45.8)	11 (45.8)	0	0	0	0
末梢性ニューロパチー	3 (12.5)	2 (8.3)	1 (4.2)	0	0	0
頭痛	2 (8.3)	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0
味覚障害	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	21 (87.5)	11 (45.8)	10 (41.7)	0	0	0
皮膚色素過剰	10 (41.7)	10 (41.7)	0	0	0	0
脱毛症	9 (37.5)	6 (25.0)	3 (12.5)	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 2.7.4.8-15　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）（続き 2）

解析対象集団：Phase 3 Safety Set, Japan

Number of Participants Evaluable for AEs	Control (N=25)					
	Any Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
有害事象発現例数	24 (96.0)	1 (4.0)	9 (36.0)	10 (40.0)	4 (16.0)	0
胃腸障害	18 (72.0)	11 (44.0)	5 (20.0)	2 (8.0)	0	0
悪心	8 (32.0)	7 (28.0)	1 (4.0)	0	0	0
下痢	11 (44.0)	9 (36.0)	2 (8.0)	0	0	0
口内炎	5 (20.0)	3 (12.0)	1 (4.0)	1 (4.0)	0	0
嘔吐	2 (8.0)	2 (8.0)	0	0	0	0
上腹部痛	0	0	0	0	0	0
口角口唇炎	4 (16.0)	4 (16.0)	0	0	0	0
便秘	2 (8.0)	0	1 (4.0)	1 (4.0)	0	0
胃炎	0	0	0	0	0	0
歯肉痛	0	0	0	0	0	0
舌炎	0	0	0	0	0	0
消化管穿孔	1 (4.0)	0	0	1 (4.0)	0	0
痔核	1 (4.0)	1 (4.0)	0	0	0	0
膵炎	1 (4.0)	1 (4.0)	0	0	0	0
神経系障害	20 (80.0)	9 (36.0)	11 (44.0)	0	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	16 (64.0)	6 (24.0)	10 (40.0)	0	0	0
味覚不全	6 (24.0)	6 (24.0)	0	0	0	0
末梢性ニューロパチー	3 (12.0)	2 (8.0)	1 (4.0)	0	0	0
頭痛	0	0	0	0	0	0
味覚障害	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	8 (32.0)	6 (24.0)	2 (8.0)	0	0	0
皮膚色素過剰	1 (4.0)	1 (4.0)	0	0	0	0
脱毛症	1 (4.0)	1 (4.0)	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 2.7.4.8-15　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）（続き 3）

解析対象集団：Phase 3 Safety Set, Japan

Number of Participants Evaluable for AEs	EC (N=19)					
	Any Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
ざ瘡様皮膚炎	9 (47.4)	7 (36.8)	2 (10.5)	0	0	0
皮膚乾燥	3 (15.8)	3 (15.8)	0	0	0	0
色素沈着障害	1 (5.3)	1 (5.3)	0	0	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	2 (10.5)	0	2 (10.5)	0	0	0
発疹	0	0	0	0	0	0
斑状丘疹状皮疹	0	0	0	0	0	0
皮膚障害	0	0	0	0	0	0
爪変色	0	0	0	0	0	0
爪の障害	0	0	0	0	0	0
結節性発疹	0	0	0	0	0	0
皮膚炎	1 (5.3)	1 (5.3)	0	0	0	0
紅斑	2 (10.5)	2 (10.5)	0	0	0	0
多形紅斑	0	0	0	0	0	0
陥入爪	0	0	0	0	0	0
そう痒症	4 (21.1)	4 (21.1)	0	0	0	0
皮膚亀裂	1 (5.3)	1 (5.3)	0	0	0	0
臨床検査	1 (5.3)	0	1 (5.3)	0	0	0
好中球数減少	0	0	0	0	0	0
血小板数減少	0	0	0	0	0	0
白血球数減少	0	0	0	0	0	0
リパーゼ増加	0	0	0	0	0	0
心電図 QT 延長	0	0	0	0	0	0
体重減少	0	0	0	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (5.3)	0	1 (5.3)	0	0	0
アミラーゼ増加	0	0	0	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (5.3)	0	1 (5.3)	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 2.7.4.8-15　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）（続き 4）

解析対象集団：Phase 3 Safety Set, Japan

Number of Participants Evaluable for AEs	EC+mFOLFOX6 (N=24)					
	Any Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
ざ瘡様皮膚炎	7 (29.2)	6 (25.0)	1 (4.2)	0	0	0
皮膚乾燥	7 (29.2)	5 (20.8)	2 (8.3)	0	0	0
色素沈着障害	6 (25.0)	6 (25.0)	0	0	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	5 (20.8)	2 (8.3)	3 (12.5)	0	0	0
発疹	5 (20.8)	4 (16.7)	1 (4.2)	0	0	0
斑状丘疹状皮疹	2 (8.3)	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0
皮膚障害	2 (8.3)	0	2 (8.3)	0	0	0
爪変色	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0
爪の障害	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0
結節性発疹	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0
皮膚炎	0	0	0	0	0	0
紅斑	0	0	0	0	0	0
多形紅斑	0	0	0	0	0	0
陥入爪	0	0	0	0	0	0
そう痒症	0	0	0	0	0	0
皮膚亀裂	0	0	0	0	0	0
臨床検査	18 (75.0)	3 (12.5)	5 (20.8)	6 (25.0)	4 (16.7)	0
好中球数減少	13 (54.2)	1 (4.2)	5 (20.8)	6 (25.0)	1 (4.2)	0
血小板数減少	6 (25.0)	5 (20.8)	1 (4.2)	0	0	0
白血球数減少	6 (25.0)	1 (4.2)	5 (20.8)	0	0	0
リパーゼ増加	4 (16.7)	0	0	1 (4.2)	3 (12.5)	0
心電図 QT 延長	2 (8.3)	2 (8.3)	0	0	0	0
体重減少	2 (8.3)	0	2 (8.3)	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0
アミラーゼ増加	1 (4.2)	0	1 (4.2)	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (4.2)	1 (4.2)	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 2.7.4.8-15　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）（続き 5）

解析対象集団：Phase 3 Safety Set, Japan

Number of Participants Evaluable for AEs	Control (N=25)					
	Any Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
ざ瘡様皮膚炎	1 (4.0)	1 (4.0)	0	0	0	0
皮膚乾燥	0	0	0	0	0	0
色素沈着障害	1 (4.0)	1 (4.0)	0	0	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	4 (16.0)	2 (8.0)	2 (8.0)	0	0	0
発疹	0	0	0	0	0	0
斑状丘疹状皮疹	0	0	0	0	0	0
皮膚障害	0	0	0	0	0	0
爪変色	0	0	0	0	0	0
爪の障害	0	0	0	0	0	0
結節性発疹	0	0	0	0	0	0
皮膚炎	0	0	0	0	0	0
紅斑	0	0	0	0	0	0
多形紅斑	1 (4.0)	1 (4.0)	0	0	0	0
陥入爪	1 (4.0)	1 (4.0)	0	0	0	0
そう痒症	0	0	0	0	0	0
皮膚亀裂	0	0	0	0	0	0
臨床検査	15 (60.0)	1 (4.0)	4 (16.0)	7 (28.0)	3 (12.0)	0
好中球数減少	13 (52.0)	0	5 (20.0)	6 (24.0)	2 (8.0)	0
血小板数減少	6 (24.0)	5 (20.0)	0	0	1 (4.0)	0
白血球数減少	4 (16.0)	0	3 (12.0)	0	1 (4.0)	0
リパーゼ増加	3 (12.0)	0	1 (4.0)	2 (8.0)	0	0
心電図 QT 延長	0	0	0	0	0	0
体重減少	0	0	0	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (4.0)	1 (4.0)	0	0	0	0
アミラーゼ増加	0	0	0	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (4.0)	1 (4.0)	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 2.7.4.8-15　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）（続き 6）

解析対象集団：Phase 3 Safety Set, Japan

Number of Participants Evaluable for AEs	EC (N=19)					
	Any Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
血中クレアチニン増加	0	0	0	0	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (31.6)	5 (26.3)	1 (5.3)	0	0	0
倦怠感	2 (10.5)	2 (10.5)	0	0	0	0
発熱	3 (15.8)	3 (15.8)	0	0	0	0
胸部不快感	0	0	0	0	0	0
末梢性浮腫	1 (5.3)	1 (5.3)	0	0	0	0
疲労	3 (15.8)	2 (10.5)	1 (5.3)	0	0	0
粘膜の炎症	0	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	1 (5.3)	0	1 (5.3)	0	0	0
食欲減退	1 (5.3)	0	1 (5.3)	0	0	0
低マグネシウム血症	0	0	0	0	0	0
高カリウム血症	0	0	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	0	0
貧血	0	0	0	0	0	0
好中球減少症	0	0	0	0	0	0
発熱性好中球減少症	0	0	0	0	0	0
血小板減少症	0	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	5 (26.3)	4 (21.1)	1 (5.3)	0	0	0
爪囲炎	4 (21.1)	4 (21.1)	0	0	0	0
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	0	0	0	0	0
憩室炎	0	0	0	0	0	0
毛包炎	1 (5.3)	1 (5.3)	0	0	0	0
外耳炎	1 (5.3)	0	1 (5.3)	0	0	0
肺炎	0	0	0	0	0	0
軟部組織感染	0	0	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 2.7.4.8-15　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）（続き 7）

解析対象集団：Phase 3 Safety Set, Japan

Number of Participants Evaluable for AEs	EC+mFOLFOX6 (N=24)					
	Any Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
血中クレアチニン増加	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	11 (45.8)	7 (29.2)	3 (12.5)	1 (4.2)	0	0
倦怠感	8 (33.3)	5 (20.8)	3 (12.5)	0	0	0
発熱	4 (16.7)	3 (12.5)	0	1 (4.2)	0	0
胸部不快感	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0
末梢性浮腫	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0
疲労	0	0	0	0	0	0
粘膜の炎症	0	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	10 (41.7)	7 (29.2)	1 (4.2)	2 (8.3)	0	0
食欲減退	9 (37.5)	6 (25.0)	2 (8.3)	1 (4.2)	0	0
低マグネシウム血症	4 (16.7)	3 (12.5)	0	1 (4.2)	0	0
高カリウム血症	1 (4.2)	0	1 (4.2)	0	0	0
血液およびリンパ系障害	7 (29.2)	0	3 (12.5)	4 (16.7)	0	0
貧血	6 (25.0)	0	3 (12.5)	3 (12.5)	0	0
好中球減少症	1 (4.2)	0	0	1 (4.2)	0	0
発熱性好中球減少症	0	0	0	0	0	0
血小板減少症	0	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	7 (29.2)	2 (8.3)	5 (20.8)	0	0	0
爪囲炎	7 (29.2)	2 (8.3)	5 (20.8)	0	0	0
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	0	0	0	0	0
憩室炎	0	0	0	0	0	0
毛包炎	0	0	0	0	0	0
外耳炎	0	0	0	0	0	0
肺炎	0	0	0	0	0	0
軟部組織感染	0	0	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 2.7.4.8-15　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）（続き 8）

解析対象集団：Phase 3 Safety Set, Japan

Number of Participants Evaluable for AEs	Control (N=25)					
	Any Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
血中クレアチニン増加	0	0	0	0	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (4.0)	1 (4.0)	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (36.0)	8 (32.0)	1 (4.0)	0	0	0
倦怠感	5 (20.0)	4 (16.0)	1 (4.0)	0	0	0
発熱	2 (8.0)	2 (8.0)	0	0	0	0
胸部不快感	0	0	0	0	0	0
末梢性浮腫	0	0	0	0	0	0
疲労	2 (8.0)	2 (8.0)	0	0	0	0
粘膜の炎症	1 (4.0)	1 (4.0)	0	0	0	0
代謝および栄養障害	10 (40.0)	8 (32.0)	1 (4.0)	1 (4.0)	0	0
食欲減退	10 (40.0)	8 (32.0)	1 (4.0)	1 (4.0)	0	0
低マグネシウム血症	0	0	0	0	0	0
高カリウム血症	0	0	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	7 (28.0)	1 (4.0)	4 (16.0)	1 (4.0)	1 (4.0)	0
貧血	3 (12.0)	1 (4.0)	2 (8.0)	0	0	0
好中球減少症	3 (12.0)	0	2 (8.0)	0	1 (4.0)	0
発熱性好中球減少症	1 (4.0)	0	0	1 (4.0)	0	0
血小板減少症	1 (4.0)	1 (4.0)	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	6 (24.0)	2 (8.0)	1 (4.0)	2 (8.0)	1 (4.0)	0
爪囲炎	3 (12.0)	3 (12.0)	0	0	0	0
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (4.0)	0	0	1 (4.0)	0	0
憩室炎	1 (4.0)	0	0	1 (4.0)	0	0
毛包炎	0	0	0	0	0	0
外耳炎	0	0	0	0	0	0
肺炎	1 (4.0)	0	0	0	1 (4.0)	0
軟部組織感染	1 (4.0)	0	1 (4.0)	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 2.7.4.8-15　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）（続き 9）

解析対象集団：Phase 3 Safety Set, Japan

Number of Participants Evaluable for AEs	EC (N=19)					
	Any Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
筋骨格系および結合組織障害	8 (42.1)	6 (31.6)	1 (5.3)	1 (5.3)	0	0
関節痛	4 (21.1)	2 (10.5)	2 (10.5)	0	0	0
筋肉痛	6 (31.6)	5 (26.3)	1 (5.3)	0	0	0
筋炎	0	0	0	0	0	0
関節炎	1 (5.3)	0	0	1 (5.3)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (5.3)	1 (5.3)	0	0	0	0
鼻出血	0	0	0	0	0	0
しゃっくり	0	0	0	0	0	0
間質性肺疾患	0	0	0	0	0	0
気縦隔症	0	0	0	0	0	0
肺臓炎	0	0	0	0	0	0
発声障害	1 (5.3)	1 (5.3)	0	0	0	0
肺動脈血栓症	0	0	0	0	0	0
心臓障害	1 (5.3)	1 (5.3)	0	0	0	0
心房細動	0	0	0	0	0	0
心房頻脈	0	0	0	0	0	0
心不全	0	0	0	0	0	0
動悸	1 (5.3)	1 (5.3)	0	0	0	0
眼障害	2 (10.5)	2 (10.5)	0	0	0	0
眼充血	0	0	0	0	0	0
光視症	0	0	0	0	0	0
眼瞼浮腫	1 (5.3)	1 (5.3)	0	0	0	0
硝子体浮遊物	1 (5.3)	1 (5.3)	0	0	0	0
肝胆道系障害	1 (5.3)	1 (5.3)	0	0	0	0
肝機能異常	1 (5.3)	1 (5.3)	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 2.7.4.8-15　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）（続き 10）

解析対象集団：Phase 3 Safety Set, Japan

Number of Participants Evaluable for AEs	EC+mFOLFOX6 (N=24)					
	Any Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
筋骨格系および結合組織障害	7 (29.2)	4 (16.7)	3 (12.5)	0	0	0
関節痛	5 (20.8)	3 (12.5)	2 (8.3)	0	0	0
筋肉痛	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0
筋炎	1 (4.2)	0	1 (4.2)	0	0	0
関節炎	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (16.7)	1 (4.2)	3 (12.5)	0	0	0
鼻出血	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0
しゃっくり	1 (4.2)	0	1 (4.2)	0	0	0
間質性肺疾患	1 (4.2)	0	1 (4.2)	0	0	0
気縦隔症	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0
肺臓炎	1 (4.2)	0	1 (4.2)	0	0	0
発声障害	0	0	0	0	0	0
肺動脈血栓症	0	0	0	0	0	0
心臓障害	2 (8.3)	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0
心房細動	1 (4.2)	0	1 (4.2)	0	0	0
心房頻脈	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0
心不全	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0
動悸	0	0	0	0	0	0
眼障害	2 (8.3)	2 (8.3)	0	0	0	0
眼充血	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0
光視症	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0
眼瞼浮腫	0	0	0	0	0	0
硝子体浮遊物	0	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	2 (8.3)	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0
肝機能異常	1 (4.2)	1 (4.2)	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 2.7.4.8-15　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）（続き 11）

解析対象集団：Phase 3 Safety Set, Japan

Number of Participants Evaluable for AEs	Control (N=25)					
	Any Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	0	0
関節痛	0	0	0	0	0	0
筋肉痛	0	0	0	0	0	0
筋炎	0	0	0	0	0	0
関節炎	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	11 (44.0)	6 (24.0)	4 (16.0)	1 (4.0)	0	0
鼻出血	1 (4.0)	0	1 (4.0)	0	0	0
しゃっくり	7 (28.0)	4 (16.0)	3 (12.0)	0	0	0
間質性肺疾患	0	0	0	0	0	0
気縦隔症	0	0	0	0	0	0
肺臓炎	1 (4.0)	0	0	1 (4.0)	0	0
発声障害	1 (4.0)	1 (4.0)	0	0	0	0
肺動脈血栓症	1 (4.0)	1 (4.0)	0	0	0	0
心臓障害	1 (4.0)	1 (4.0)	0	0	0	0
心房細動	1 (4.0)	1 (4.0)	0	0	0	0
心房頻脈	0	0	0	0	0	0
心不全	0	0	0	0	0	0
動悸	0	0	0	0	0	0
眼障害	0	0	0	0	0	0
眼充血	0	0	0	0	0	0
光視症	0	0	0	0	0	0
眼瞼浮腫	0	0	0	0	0	0
硝子体浮遊物	0	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	1 (4.0)	1 (4.0)	0	0	0	0
肝機能異常	1 (4.0)	1 (4.0)	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 2.7.4.8-15　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）（続き 12）

解析対象集団：Phase 3 Safety Set, Japan

Number of Participants Evaluable for AEs	EC (N=19)					
	Any Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
肝障害	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	0	0	0	0	0	0
頻尿	0	0	0	0	0	0
蛋白尿	0	0	0	0	0	0
免疫系障害	0	0	0	0	0	0
過敏症	0	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (5.3)	0	0	0	1 (5.3)	0
転倒	0	0	0	0	0	0
注入に伴う反応	1 (5.3)	0	0	0	1 (5.3)	0
ストーマ部出血	0	0	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）	6 (31.6)	5 (26.3)	1 (5.3)	0	0	0
皮膚有棘細胞癌	0	0	0	0	0	0
メラノサイト性母斑	5 (26.3)	5 (26.3)	0	0	0	0
皮膚乳頭腫	2 (10.5)	1 (5.3)	1 (5.3)	0	0	0
精神障害	0	0	0	0	0	0
不眠症	0	0	0	0	0	0
血管障害	1 (5.3)	1 (5.3)	0	0	0	0
深部静脈血栓症	0	0	0	0	0	0
ほてり	1 (5.3)	1 (5.3)	0	0	0	0
高血圧	0	0	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 2.7.4.8-15　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）（続き 13）

解析対象集団：Phase 3 Safety Set, Japan

Number of Participants Evaluable for AEs	EC+mFOLFOX6 (N=24)					
	Any Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
肝障害	1 (4.2)	0	1 (4.2)	0	0	0
腎および尿路障害	2 (8.3)	0	2 (8.3)	0	0	0
頻尿	1 (4.2)	0	1 (4.2)	0	0	0
蛋白尿	1 (4.2)	0	1 (4.2)	0	0	0
免疫系障害	1 (4.2)	0	0	1 (4.2)	0	0
過敏症	1 (4.2)	0	0	1 (4.2)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0
転倒	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0
注入に伴う反応	0	0	0	0	0	0
ストーマ部出血	0	0	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 (4.2)	0	0	1 (4.2)	0	0
皮膚有棘細胞癌	1 (4.2)	0	0	1 (4.2)	0	0
メラノサイト性母斑	0	0	0	0	0	0
皮膚乳頭腫	0	0	0	0	0	0
精神障害	1 (4.2)	0	1 (4.2)	0	0	0
不眠症	1 (4.2)	0	1 (4.2)	0	0	0
血管障害	0	0	0	0	0	0
深部静脈血栓症	0	0	0	0	0	0
ほてり	0	0	0	0	0	0
高血圧	0	0	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 2.7.4.8-15　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）（続き 14）

解析対象集団：Phase 3 Safety Set, Japan

Number of Participants Evaluable for AEs	Control (N=25)					
	Any Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
肝障害	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	3 (12.0)	0	2 (8.0)	1 (4.0)	0	0
頻尿	0	0	0	0	0	0
蛋白尿	3 (12.0)	0	2 (8.0)	1 (4.0)	0	0
免疫系障害	0	0	0	0	0	0
過敏症	0	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (4.0)	1 (4.0)	0	0	0	0
転倒	0	0	0	0	0	0
注入に伴う反応	0	0	0	0	0	0
ストーマ部出血	1 (4.0)	1 (4.0)	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）	0	0	0	0	0	0
皮膚有棘細胞癌	0	0	0	0	0	0
メラノサイト性母斑	0	0	0	0	0	0
皮膚乳頭腫	0	0	0	0	0	0
精神障害	0	0	0	0	0	0
不眠症	0	0	0	0	0	0
血管障害	8 (32.0)	3 (12.0)	5 (20.0)	0	0	0
深部静脈血栓症	1 (4.0)	1 (4.0)	0	0	0	0
ほてり	0	0	0	0	0	0
高血圧	8 (32.0)	3 (12.0)	5 (20.0)	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 2.7.4.8-16　　日本人被験者における死亡の概要（03 試験、P3 パート）

解析対象集団：Phase 3 Safety Set, Japan

	EC (N=19) n (%)	EC+mFOLFOX6 (N=24) n (%)	Control (N=25) n (%)
Death	11 (57.9)	10 (41.7)	18 (72.0)
Cause of Death			
Disease Under Study	10 (52.6)	9 (37.5)	18 (72.0)
Acute Myelocytic Leukemia	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Gastrointestinal Perforation	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)
Deaths Within 28 Days After Last Dose of Study Treatment	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)
Cause of Death			
Gastrointestinal Perforation	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)
Deaths Within 30 Days After First Dose of Study Treatment	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

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

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）

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)	
	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	1 (5.3)	1 (5.3)	12 (50.0)	9 (37.5)	10 (40.0)	8 (32.0)
感染症および寄生虫症	0	0	6 (25.0)	5 (20.8)	6 (24.0)	5 (20.0)
医療機器関連感染	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	1 (4.0)	1 (4.0)
ノロウイルス感染	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0
肺炎	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	1 (4.0)	1 (4.0)
誤嚥性肺炎	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0
敗血症	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0
尿路感染	0	0	1 (4.2)	0	0	0
四肢膿瘍	0	0	0	0	1 (4.0)	1 (4.0)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	0	0	0	1 (4.0)	1 (4.0)
憩室炎	0	0	0	0	1 (4.0)	1 (4.0)
腹膜炎	0	0	0	0	1 (4.0)	1 (4.0)
RS ウイルス感染	0	0	0	0	1 (4.0)	0
胃腸障害	0	0	3 (12.5)	3 (12.5)	1 (4.0)	1 (4.0)
腸炎	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0
消化管穿孔	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	1 (4.0)	1 (4.0)
腸閉塞	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0
代謝および栄養障害	0	0	2 (8.3)	1 (4.2)	1 (4.0)	1 (4.0)
食欲減退	0	0	2 (8.3)	1 (4.2)	1 (4.0)	1 (4.0)
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）	0	0	2 (8.3)	2 (8.3)	0	0
皮膚有棘細胞癌	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0
腫瘍出血	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0

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

表 2.7.4.8-17　　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）（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)	
	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 (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	2 (8.3)	1 (4.2)	1 (4.0)	1 (4.0)
肺臓炎	0	0	1 (4.2)	0	1 (4.0)	1 (4.0)
肺塞栓症	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0
肝胆道系障害	0	0	1 (4.2)	0	0	0
薬物性肝障害の疑い	0	0	1 (4.2)	0	0	0
免疫系障害	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0
過敏症	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	1 (4.2)	0	0	0
筋力低下	0	0	1 (4.2)	0	0	0
腎および尿路障害	0	0	1 (4.2)	0	0	0
尿道結石	0	0	1 (4.2)	0	0	0
眼障害	0	0	0	0	1 (4.0)	0
白内障	0	0	0	0	1 (4.0)	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (5.3)	1 (5.3)	0	0	0	0
注入に伴う反応	1 (5.3)	1 (5.3)	0	0	0	0
臨床検査	0	0	0	0	1 (4.0)	0
SARS－CoV－2 検査陽性	0	0	0	0	1 (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 2.7.4.8-18　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）

解析対象集団：Phase 3 Safety Set, Japan

	EC群 N=19		EC+mFOLFOX6群 N=24		Control群 N=25	
器官別大分類 基本語	全Grade n (%)	Grade 3以上 n (%)	全Grade n (%)	Grade 3以上 n (%)	全Grade n (%)	Grade 3以上 n (%)
全有害事象	1 (5.3)	1 (5.3)	4 (16.7)	3 (12.5)	6 (24.0)	6 (24.0)
傷害、中毒および処置合併症	1 (5.3)	1 (5.3)	0	0	0	0
注入に伴う反応	1 (5.3)	1 (5.3)	0	0	0	0
胃腸障害	0	0	0	0	1 (4.0)	1 (4.0)
消化管穿孔	0	0	0	0	1 (4.0)	1 (4.0)
免疫系障害	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0
過敏症	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0
感染症および寄生虫症	0	0	0	0	3 (12.0)	3 (12.0)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	0	0	0	1 (4.0)	1 (4.0)
憩室炎	0	0	0	0	1 (4.0)	1 (4.0)
肺炎	0	0	0	0	1 (4.0)	1 (4.0)
代謝および栄養障害	0	0	2 (8.3)	1 (4.2)	1 (4.0)	1 (4.0)
食欲減退	0	0	2 (8.3)	1 (4.2)	1 (4.0)	1 (4.0)
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）	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0
皮膚有棘細胞癌	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	0	1 (4.0)	1 (4.0)
肺臓炎	0	0	0	0	1 (4.0)	1 (4.0)

MedDRA ver 27.1/27.1J, NCI CTCAE ver 5.0
治験薬の初回投与から最終投与後28日以内又は最終投与後の後治療開始日までに発現した事象を対象に集計した。

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）

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

Number of Participants Evaluable for AEs	EC (N=19)		EC+mFOLFOX6 (N=24)		Control (N=25)	
	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	1 (5.3)	1 (5.3)	7 (29.2)	4 (16.7)	3 (12.0)	3 (12.0)
食欲減退	0	0	2 (8.3)	1 (4.2)	0	0
消化管穿孔	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	1 (4.0)	1 (4.0)
過敏症	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0
間質性肺疾患	0	0	1 (4.2)	0	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0
血小板数減少	0	0	1 (4.2)	0	0	0
肺臓炎	0	0	1 (4.2)	0	1 (4.0)	1 (4.0)
注入に伴う反応	1 (5.3)	1 (5.3)	0	0	0	0
肺炎	0	0	0	0	1 (4.0)	1 (4.0)

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 2.7.4.8-19　　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）（続き 1）

解析対象集団：Phase 3 Safety Set, Japan
Study Intervention: Encorafenib

Number of Participants Evaluable for AEs	EC (N=19)		EC+mFOLFOX6 (N=24)		Control (N=25)	
	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	0	0	3 (12.5)	2 (8.3)	0	0
消化管穿孔	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0
肺臓炎	0	0	1 (4.2)	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 2.7.4.8-19　　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）（続き 2）

解析対象集団：Phase 3 Safety Set, Japan
Study Intervention: Cetuximab

Number of Participants Evaluable for AEs	EC (N=19)		EC+mFOLFOX6 (N=24)		Control (N=25)	
	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	1 (5.3)	1 (5.3)	4 (16.7)	3 (12.5)	0	0
消化管穿孔	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0
過敏症	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0
肺臓炎	0	0	1 (4.2)	0	0	0
注入に伴う反応	1 (5.3)	1 (5.3)	0	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 2.7.4.8-19　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）（続き 3）

解析対象集団：Phase 3 Safety Set, Japan
Study Intervention: Other

Number of Participants Evaluable for AEs	EC (N=19)		EC+mFOLFOX6 (N=24)		Control (N=25)	
	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	0	0	6 (25.0)	3 (12.5)	3 (12.0)	3 (12.0)
食欲減退	0	0	2 (8.3)	1 (4.2)	0	0
消化管穿孔	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	1 (4.0)	1 (4.0)
間質性肺疾患	0	0	1 (4.2)	0	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0
血小板数減少	0	0	1 (4.2)	0	0	0
肺炎	0	0	0	0	1 (4.0)	1 (4.0)
肺臓炎	0	0	0	0	1 (4.0)	1 (4.0)

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 2.7.4.8-20　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）

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

Number of Participants Evaluable for AEs	EC (N=19)		EC+mFOLFOX6 (N=24)		Control (N=25)	
	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	3 (15.8)	1 (5.3)	10 (41.7)	2 (8.3)	12 (48.0)	6 (24.0)
好中球数減少	0	0	4 (16.7)	2 (8.3)	6 (24.0)	4 (16.0)
食欲減退	0	0	3 (12.5)	1 (4.2)	0	0
倦怠感	0	0	3 (12.5)	0	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	0	2 (8.3)	0	1 (4.0)	0
末梢性感覚ニューロパチー	0	0	2 (8.3)	0	5 (20.0)	0
発熱	0	0	2 (8.3)	0	0	0
心房細動	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0
血中クレアチニン増加	0	0	1 (4.2)	0	0	0
ざ瘡様皮膚炎	0	0	1 (4.2)	0	0	0
悪心	0	0	1 (4.2)	0	0	0
爪囲炎	0	0	1 (4.2)	0	0	0
口内炎	0	0	1 (4.2)	0	0	0
体重減少	0	0	1 (4.2)	0	0	0
白血球数減少	0	0	1 (4.2)	0	1 (4.0)	0
関節痛	1 (5.3)	0	0	0	0	0
関節炎	1 (5.3)	0	0	0	0	0
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	0	0	0	1 (4.0)	1 (4.0)
下痢	1 (5.3)	1 (5.3)	0	0	0	0
憩室炎	0	0	0	0	1 (4.0)	1 (4.0)
肝機能異常	0	0	0	0	1 (4.0)	0
筋肉痛	1 (5.3)	0	0	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).
Dose reduction of other study intervention is defined as reduction of at least one drug.

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）（続き 1）

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

Number of Participants Evaluable for AEs	EC (N=19)		EC+mFOLFOX6 (N=24)		Control (N=25)	
	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 (%)
好中球減少症	0	0	0	0	2 (8.0)	1 (4.0)
血小板数減少	0	0	0	0	2 (8.0)	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).
Dose reduction of other study intervention is defined as reduction of at least one drug.

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）（続き 2）

解析対象集団：Phase 3 Safety Set, Japan
Study Intervention: Encorafenib

Number of Participants Evaluable for AEs	EC (N=19)		EC+mFOLFOX6 (N=24)		Control (N=25)	
	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	2 (10.5)	0	4 (16.7)	1 (4.2)	0	0
発熱	0	0	2 (8.3)	0	0	0
心房細動	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0
血中クレアチニン増加	0	0	1 (4.2)	0	0	0
食欲減退	0	0	1 (4.2)	0	0	0
倦怠感	0	0	1 (4.2)	0	0	0
好中球数減少	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0
関節痛	1 (5.3)	0	0	0	0	0
関節炎	1 (5.3)	0	0	0	0	0
筋肉痛	1 (5.3)	0	0	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).
Dose reduction of other study intervention is defined as reduction of at least one drug.

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）（続き 3）

解析対象集団：Phase 3 Safety Set, Japan
Study Intervention: Cetuximab

Number of Participants Evaluable for AEs	EC (N=19)		EC+mFOLFOX6 (N=24)		Control (N=25)	
	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	1 (5.3)	1 (5.3)	5 (20.8)	1 (4.2)	0	0
食欲減退	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0
ざ瘡様皮膚炎	0	0	1 (4.2)	0	0	0
好中球数減少	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	0	1 (4.2)	0	0	0
爪囲炎	0	0	1 (4.2)	0	0	0
口内炎	0	0	1 (4.2)	0	0	0
体重減少	0	0	1 (4.2)	0	0	0
下痢	1 (5.3)	1 (5.3)	0	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).
Dose reduction of other study intervention is defined as reduction of at least one drug.

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）（続き 4）

解析対象集団：Phase 3 Safety Set, Japan
Study Intervention: Other

Number of Participants Evaluable for AEs	EC (N=19)		EC+mFOLFOX6 (N=24)		Control (N=25)	
	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	0	0	10 (41.7)	2 (8.3)	12 (48.0)	6 (24.0)
好中球数減少	0	0	3 (12.5)	1 (4.2)	6 (24.0)	4 (16.0)
食欲減退	0	0	2 (8.3)	1 (4.2)	0	0
倦怠感	0	0	2 (8.3)	0	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	0	0	2 (8.3)	0	5 (20.0)	0
悪心	0	0	1 (4.2)	0	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	0	1 (4.2)	0	1 (4.0)	0
口内炎	0	0	1 (4.2)	0	0	0
体重減少	0	0	1 (4.2)	0	0	0
白血球数減少	0	0	1 (4.2)	0	1 (4.0)	0
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	0	0	0	1 (4.0)	1 (4.0)
憩室炎	0	0	0	0	1 (4.0)	1 (4.0)
肝機能異常	0	0	0	0	1 (4.0)	0
好中球減少症	0	0	0	0	2 (8.0)	1 (4.0)
血小板数減少	0	0	0	0	2 (8.0)	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).
Dose reduction of other study intervention is defined as reduction of at least one drug.

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）

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

Number of Participants Evaluable for AEs	EC (N=19)		EC+mFOLFOX6 (N=24)		Control (N=25)	
	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	8 (42.1)	1 (5.3)	22 (91.7)	16 (66.7)	19 (76.0)	8 (32.0)
末梢性感覚ニューロパチー	0	0	9 (37.5)	2 (8.3)	5 (20.0)	0
好中球数減少	1 (5.3)	1 (5.3)	8 (33.3)	7 (29.2)	6 (24.0)	4 (16.0)
COVID－19	1 (5.3)	0	5 (20.8)	0	1 (4.0)	0
発熱	1 (5.3)	0	4 (16.7)	1 (4.2)	2 (8.0)	0
貧血	0	0	3 (12.5)	2 (8.3)	1 (4.0)	0
食欲減退	0	0	3 (12.5)	1 (4.2)	0	0
低マグネシウム血症	0	0	3 (12.5)	1 (4.2)	0	0
倦怠感	1 (5.3)	0	3 (12.5)	0	0	0
心電図 QT 延長	0	0	2 (8.3)	0	0	0
末梢性ニューロパチー	0	0	2 (8.3)	0	1 (4.0)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1 (5.3)	0	2 (8.3)	0	1 (4.0)	0
血小板数減少	0	0	2 (8.3)	0	0	0
肺炎	0	0	2 (8.3)	1 (4.2)	0	0
尿路感染	0	0	2 (8.3)	1 (4.2)	1 (4.0)	0
白血球数減少	0	0	2 (8.3)	0	0	0
心房細動	0	0	1 (4.2)	0	0	0
心房頻脈	0	0	1 (4.2)	0	0	0
尿道結石	0	0	1 (4.2)	0	0	0
心不全	0	0	1 (4.2)	0	0	0
胸部不快感	0	0	1 (4.2)	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).
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.

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）（続き 1）

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

Number of Participants Evaluable for AEs	EC (N=19)		EC+mFOLFOX6 (N=24)		Control (N=25)	
	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 (%)
挫傷	0	0	1 (4.2)	0	0	0
コロナウイルス感染	0	0	1 (4.2)	0	0	0
齲歯	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0
腸炎	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0
転倒	0	0	1 (4.2)	0	0	0
肝酵素上昇	0	0	1 (4.2)	0	0	0
肝機能異常	0	0	1 (4.2)	0	1 (4.0)	0
帯状疱疹	0	0	1 (4.2)	0	1 (4.0)	0
過敏症	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0
低カリウム血症	0	0	1 (4.2)	0	0	0
腸閉塞	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0
上咽頭炎	2 (10.5)	0	1 (4.2)	0	0	0
悪心	2 (10.5)	0	1 (4.2)	0	0	0
好中球減少症	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	2 (8.0)	1 (4.0)
ノロウイルス感染	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0
末梢性浮腫	0	0	1 (4.2)	0	0	0
爪囲炎	0	0	1 (4.2)	0	0	0
気縦隔症	0	0	1 (4.2)	0	0	0
肺臓炎	0	0	1 (4.2)	0	1 (4.0)	0
蛋白尿	0	0	1 (4.2)	0	1 (4.0)	1 (4.0)
偽膜性大腸炎	0	0	1 (4.2)	0	0	0
肺塞栓症	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0
敗血症	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	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).
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.

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）（続き 2）

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

Number of Participants Evaluable for AEs	EC (N=19)		EC+mFOLFOX6 (N=24)		Control (N=25)	
	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 (%)
口内炎	0	0	1 (4.2)	0	0	0
体重減少	0	0	1 (4.2)	0	0	0
関節炎	1 (5.3)	1 (5.3)	0	0	0	0
気管支炎	1 (5.3)	0	0	0	0	0
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	0	0	0	1 (4.0)	0
譫妄	0	0	0	0	1 (4.0)	0
下痢	1 (5.3)	0	0	0	2 (8.0)	0
憩室炎	0	0	0	0	1 (4.0)	1 (4.0)
注入に伴う反応	0	0	0	0	1 (4.0)	0
筋肉痛	1 (5.3)	0	0	0	0	0
腹膜炎	0	0	0	0	1 (4.0)	1 (4.0)
RS ウイルス感染	0	0	0	0	1 (4.0)	0
SARS－CoV－2 検査陽性	1 (5.3)	0	0	0	1 (4.0)	0
皮膚乳頭腫	1 (5.3)	0	0	0	0	0
軟部組織感染	0	0	0	0	1 (4.0)	0
脾臓梗塞	0	0	0	0	1 (4.0)	0
上室性頻脈	0	0	0	0	1 (4.0)	0
歯牙破折	0	0	0	0	1 (4.0)	0
腫瘍熱	0	0	0	0	1 (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).
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.

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）（続き 3）

解析対象集団：Phase 3 Safety Set, Japan
Study Intervention: Encorafenib

Number of Participants Evaluable for AEs	EC (N=19)		EC+mFOLFOX6 (N=24)		Control (N=25)	
	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	8 (42.1)	1 (5.3)	20 (83.3)	11 (45.8)	0	0
COVID－19	1 (5.3)	0	5 (20.8)	0	0	0
貧血	0	0	2 (8.3)	1 (4.2)	0	0
食欲減退	0	0	2 (8.3)	1 (4.2)	0	0
心電図 QT 延長	0	0	2 (8.3)	0	0	0
肺炎	0	0	2 (8.3)	1 (4.2)	0	0
発熱	1 (5.3)	0	2 (8.3)	1 (4.2)	0	0
尿路感染	0	0	2 (8.3)	1 (4.2)	0	0
心房細動	0	0	1 (4.2)	0	0	0
心房頻脈	0	0	1 (4.2)	0	0	0
尿道結石	0	0	1 (4.2)	0	0	0
心不全	0	0	1 (4.2)	0	0	0
齲歯	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0
腸炎	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0
肝酵素上昇	0	0	1 (4.2)	0	0	0
肝機能異常	0	0	1 (4.2)	0	0	0
帯状疱疹	0	0	1 (4.2)	0	0	0
過敏症	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0
腸閉塞	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0
倦怠感	1 (5.3)	0	1 (4.2)	0	0	0
上咽頭炎	2 (10.5)	0	1 (4.2)	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).
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.

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）（続き 4）

解析対象集団：Phase 3 Safety Set, Japan
Study Intervention: Encorafenib

Number of Participants Evaluable for AEs	EC (N=19)		EC+mFOLFOX6 (N=24)		Control (N=25)	
	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 (%)
好中球数減少	1 (5.3)	1 (5.3)	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0
ノロウイルス感染	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0
血小板数減少	0	0	1 (4.2)	0	0	0
気縦隔症	0	0	1 (4.2)	0	0	0
肺臓炎	0	0	1 (4.2)	0	0	0
蛋白尿	0	0	1 (4.2)	0	0	0
偽膜性大腸炎	0	0	1 (4.2)	0	0	0
肺塞栓症	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0
敗血症	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0
体重減少	0	0	1 (4.2)	0	0	0
関節炎	1 (5.3)	1 (5.3)	0	0	0	0
気管支炎	1 (5.3)	0	0	0	0	0
下痢	1 (5.3)	0	0	0	0	0
筋肉痛	1 (5.3)	0	0	0	0	0
悪心	2 (10.5)	0	0	0	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1 (5.3)	0	0	0	0	0
SARS－CoV－2 検査陽性	1 (5.3)	0	0	0	0	0
皮膚乳頭腫	1 (5.3)	0	0	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).
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.

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）（続き 5）

解析対象集団：Phase 3 Safety Set, Japan
Study Intervention: Cetuximab

Number of Participants Evaluable for AEs	EC (N=19)		EC+mFOLFOX6 (N=24)		Control (N=25)	
	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	4 (21.1)	1 (5.3)	18 (75.0)	11 (45.8)	0	0
COVID－19	1 (5.3)	0	4 (16.7)	0	0	0
好中球数減少	1 (5.3)	1 (5.3)	4 (16.7)	4 (16.7)	0	0
低マグネシウム血症	0	0	3 (12.5)	1 (4.2)	0	0
貧血	0	0	2 (8.3)	2 (8.3)	0	0
食欲減退	0	0	2 (8.3)	1 (4.2)	0	0
血小板数減少	0	0	2 (8.3)	0	0	0
肺炎	0	0	2 (8.3)	1 (4.2)	0	0
尿路感染	0	0	2 (8.3)	0	0	0
心房細動	0	0	1 (4.2)	0	0	0
心房頻脈	0	0	1 (4.2)	0	0	0
尿道結石	0	0	1 (4.2)	0	0	0
心不全	0	0	1 (4.2)	0	0	0
胸部不快感	0	0	1 (4.2)	0	0	0
コロナウイルス感染	0	0	1 (4.2)	0	0	0
齲歯	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0
心電図 QT 延長	0	0	1 (4.2)	0	0	0
腸炎	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0
肝酵素上昇	0	0	1 (4.2)	0	0	0
肝機能異常	0	0	1 (4.2)	0	0	0
帯状疱疹	0	0	1 (4.2)	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).
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.

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）（続き 6）

解析対象集団：Phase 3 Safety Set, Japan
Study Intervention: Cetuximab

Number of Participants Evaluable for AEs	EC (N=19)		EC+mFOLFOX6 (N=24)		Control (N=25)	
	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 (%)
低カリウム血症	0	0	1 (4.2)	0	0	0
腸閉塞	0	0	1 (4.2)	0	0	0
倦怠感	0	0	1 (4.2)	0	0	0
末梢性浮腫	0	0	1 (4.2)	0	0	0
爪囲炎	0	0	1 (4.2)	0	0	0
気縦隔症	0	0	1 (4.2)	0	0	0
肺臓炎	0	0	1 (4.2)	0	0	0
偽膜性大腸炎	0	0	1 (4.2)	0	0	0
肺塞栓症	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0
発熱	0	0	1 (4.2)	0	0	0
体重減少	0	0	1 (4.2)	0	0	0
気管支炎	1 (5.3)	0	0	0	0	0
下痢	1 (5.3)	0	0	0	0	0
上咽頭炎	2 (10.5)	0	0	0	0	0
悪心	1 (5.3)	0	0	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).
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.

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）（続き 7）

解析対象集団：Phase 3 Safety Set, Japan
Study Intervention: Other

Number of Participants Evaluable for AEs	EC (N=19)		EC+mFOLFOX6 (N=24)		Control (N=25)	
	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	0	0	21 (87.5)	11 (45.8)	19 (76.0)	8 (32.0)
末梢性感覚ニューロパチー	0	0	9 (37.5)	2 (8.3)	5 (20.0)	0
好中球数減少	0	0	7 (29.2)	6 (25.0)	6 (24.0)	4 (16.0)
COVID－19	0	0	4 (16.7)	0	1 (4.0)	0
倦怠感	0	0	3 (12.5)	0	0	0
貧血	0	0	2 (8.3)	2 (8.3)	1 (4.0)	0
末梢性ニューロパチー	0	0	2 (8.3)	0	1 (4.0)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	0	2 (8.3)	0	1 (4.0)	0
血小板数減少	0	0	2 (8.3)	0	0	0
肺炎	0	0	2 (8.3)	1 (4.2)	0	0
発熱	0	0	2 (8.3)	0	2 (8.0)	0
白血球数減少	0	0	2 (8.3)	0	0	0
心房細動	0	0	1 (4.2)	0	0	0
心房頻脈	0	0	1 (4.2)	0	0	0
尿道結石	0	0	1 (4.2)	0	0	0
心不全	0	0	1 (4.2)	0	0	0
胸部不快感	0	0	1 (4.2)	0	0	0
挫傷	0	0	1 (4.2)	0	0	0
コロナウイルス感染	0	0	1 (4.2)	0	0	0
食欲減退	0	0	1 (4.2)	0	0	0
心電図 QT 延長	0	0	1 (4.2)	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).
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.

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）（続き 8）

解析対象集団：Phase 3 Safety Set, Japan
Study Intervention: Other

Number of Participants Evaluable for AEs	EC (N=19)		EC+mFOLFOX6 (N=24)		Control (N=25)	
	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 (%)
腸炎	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0
転倒	0	0	1 (4.2)	0	0	0
肝酵素上昇	0	0	1 (4.2)	0	0	0
肝機能異常	0	0	1 (4.2)	0	1 (4.0)	0
帯状疱疹	0	0	1 (4.2)	0	1 (4.0)	0
過敏症	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0
低カリウム血症	0	0	1 (4.2)	0	0	0
低マグネシウム血症	0	0	1 (4.2)	0	0	0
悪心	0	0	1 (4.2)	0	0	0
好中球減少症	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	2 (8.0)	1 (4.0)
末梢性浮腫	0	0	1 (4.2)	0	0	0
気縦隔症	0	0	1 (4.2)	0	0	0
肺臓炎	0	0	1 (4.2)	0	1 (4.0)	0
偽膜性大腸炎	0	0	1 (4.2)	0	0	0
肺塞栓症	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0
口内炎	0	0	1 (4.2)	0	0	0
尿路感染	0	0	1 (4.2)	0	1 (4.0)	0
体重減少	0	0	1 (4.2)	0	0	0
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	0	0	0	1 (4.0)	0
譫妄	0	0	0	0	1 (4.0)	0
下痢	0	0	0	0	2 (8.0)	0
憩室炎	0	0	0	0	1 (4.0)	1 (4.0)
注入に伴う反応	0	0	0	0	1 (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).
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.

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）（続き 9）

解析対象集団：Phase 3 Safety Set, Japan
Study Intervention: Other

Number of Participants Evaluable for AEs	EC (N=19)		EC+mFOLFOX6 (N=24)		Control (N=25)	
	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 (%)
腹膜炎	0	0	0	0	1 (4.0)	1 (4.0)
蛋白尿	0	0	0	0	1 (4.0)	1 (4.0)
RS ウイルス感染	0	0	0	0	1 (4.0)	0
SARS－CoV－2 検査陽性	0	0	0	0	1 (4.0)	0
軟部組織感染	0	0	0	0	1 (4.0)	0
脾臓梗塞	0	0	0	0	1 (4.0)	0
上室性頻脈	0	0	0	0	1 (4.0)	0
歯牙破折	0	0	0	0	1 (4.0)	0
腫瘍熱	0	0	0	0	1 (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).
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.

2.7.5 参考文献

小野薬品工業株式会社

2.7.5　　参考文献

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

該当なし

2.7.2 臨床薬理試験

該当なし

2.7.3 臨床的有効性の参考文献

［2.7.3.7］に示した。

2.7.4 臨床的安全性の参考文献

該当なし

2.7.6 個々の試験のまとめ

小野薬品工業株式会社

目次

2.7.6　個々の試験のまとめ 7
2.7.6.1　The BREAKWATER Study (*BRAF* V600E-mutant colorectal cancer study evaluating EncorAfenib taKen With cetuximAb plus or minus chemoThERapy): An Open-label, Multicenter, Randomized Phase 3 Study of First-line Encorafenib Plus Cetuximab with or without Chemotherapy versus Standard of Care Therapy with a Safety Lead-in of Encorafenib and Cetuximab Plus Chemotherapy in Participants with Metastatic *BRAF* V600E-mutant Colorectal Cancer（ONO-7702-03/C4221015 試験：ORR PCD）（評価資料） 10
2.7.6.2　The BREAKWATER Study (*BRAF* V600E-mutant colorectal cancer study evaluating EncorAfenib taKen With cetuximAb plus or minus chemoThERapy): An Open-label, Multicenter, Randomized Phase 3 Study of First-line Encorafenib Plus Cetuximab with or without Chemotherapy versus Standard of Care Therapy with a Safety Lead-in of Encorafenib and Cetuximab Plus Chemotherapy in Participants with Metastatic *BRAF* V600E-mutant Colorectal Cancer（ONO-7702-03/C4221015 試験：PFS PCD）（評価資料） 135

表

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表 8
表 2.7.6.1-1　試験方法の概要（03 試験） 10
表 2.7.6.1-2　被験者の内訳（03 試験、P3 パート） 32
表 2.7.6.1-3　人口統計学的特性（03 試験、P3 パート） 35
表 2.7.6.1-4　ベースライン時の特性及び疾患特性（03 試験、P3 パート） 37
表 2.7.6.1-5　被験者の内訳（03 試験、SLI パート） 45
表 2.7.6.1-6　人口統計学的特性（03 試験、SLI パート） 47
表 2.7.6.1-7　ベースライン時の特性及び疾患特性（03 試験、SLI パート） 48
表 2.7.6.1-8　BICR 判定による BOR 及び ORR の要約：EC＋mFOLFOX6 群（B 群）vs 標準治療群［対照群（C 群）］（03 試験、P3 パート） 55
表 2.7.6.1-9　OS の要約：EC＋mFOLFOX6 群（B 群）vs 標準治療群［対照群（C 群）］（03 試験、P3 パート） 57
表 2.7.6.1-10　実施医療機関の医師判定による BOR 及び ORR の要約：EC＋mFOLFOX6 群（B 群）vs 標準治療群［対照群（C 群）］（03 試験、P3 パート） 61

表 2.7.6.1-11　BICR 判定による DOR の要約：EC＋mFOLFOX6 群（B 群）vs 標準治療群［対照群（C 群）］（03 試験、P3 パート）.....63
表 2.7.6.1-12　薬物動態パラメータの記述統計量（03 試験、P3 パート）.....69
表 2.7.6.1-13　EC＋mFOLFOX6 コホート（コホート 2）における薬物動態パラメータの統計学的要約（03 試験、SLI パート）.....72
表 2.7.6.1-14　EC＋mFOLFOX6 コホート（コホート 2）における薬物動態パラメータの記述統計量（03 試験、SLI パート）.....73
表 2.7.6.1-15　EC＋FOLFIRI コホート（コホート 1）における薬物動態パラメータの統計学的要約（03 試験、SLI パート）.....76
表 2.7.6.1-16　EC＋FOLFIRI コホート（コホート 1）における薬物動態パラメータの記述統計量（03 試験、SLI パート）.....77
表 2.7.6.1-17　有害事象の概要（03 試験、P3 パート）.....81
表 2.7.6.1-18　有害事象の概要（03 試験、SLI パート）.....103
表 2.7.6.1-19　重篤な有害事象の SOC・PT 別発現頻度（03 試験、P3 パート）.....119
表 2.7.6.1-20　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）.....126
表 2.7.6.1-21　重篤な有害事象の SOC・PT 別発現頻度（03 試験、SLI パート）.....130
表 2.7.6.1-22　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、SLI パート）.....133
表 2.7.6.2-1　試験方法の概要（03 試験）.....135
表 2.7.6.2-2　被験者の内訳（03 試験、P3 パート）.....152
表 2.7.6.2-3　人口統計学的特性（03 試験、P3 パート）.....154
表 2.7.6.2-4　ベースライン時の特性及び疾患特性（03 試験、P3 パート）.....155
表 2.7.6.2-5　BICR 判定による PFS の要約：EC＋mFOLFOX6 群（B 群）vs 標準治療群［対照群（C 群）］（03 試験、P3 パート）.....161
表 2.7.6.2-6　BICR 判定による BOR 及び ORR の要約：EC＋mFOLFOX6 群（B 群）vs 標準治療群［対照群（C 群）］（03 試験、P3 パート）.....164
表 2.7.6.2-7　OS の要約：EC＋mFOLFOX6 群（B 群）vs 標準治療群［対照群（C 群）］（03 試験、P3 パート）.....166
表 2.7.6.2-8　実施医療機関の医師判定による PFS の要約：EC＋mFOLFOX6 群（B 群）vs 標準治療群［対照群（C 群）］（03 試験、P3 パート）.....169
表 2.7.6.2-9　BICR 判定による DOR の要約：EC＋mFOLFOX6 群（B 群）vs 標準治療群［対照群（C 群）］（03 試験、P3 パート）.....171

表 2.7.6.2-10　有害事象の概要（03 試験、P3 パート）.....174
表 2.7.6.2-11　重篤な有害事象の SOC・PT 別発現頻度（03 試験、P3 パート）.....197
表 2.7.6.2-12　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）.....205

図

図 2.7.6.1-1　試験デザイン（03 試験）.....29
図 2.7.6.1-2　OS の Kaplan-Meier 曲線：EC＋mFOLFOX6 群（B 群）vs 標準治療群［対照群（C 群）］（03 試験、P3 パート）.....59
図 2.7.6.2-1　試験デザイン（03 試験）.....149
図 2.7.6.2-2　BICR 判定による PFS の Kaplan-Meier 曲線：EC＋mFOLFOX6 群（B 群）vs 標準治療群［対照群（C 群）］（03 試験、P3 パート）.....162
図 2.7.6.2-3　OS の Kaplan-Meier 曲線：EC＋mFOLFOX6 群（B 群）vs 標準治療群［対照群（C 群）］（03 試験、P3 パート）.....167

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
AUCinf	area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity	時間 0 から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUClast	area under the plasma concentration-time curve from time zero to the last measurable time point	時間 0 から最終測定時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積
BICR	blinded independent central review	盲検下独立中央評価委員
BOR	best overall response	最良総合効果
BRAF	B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase	－（遺伝子記号は斜体表記）
CAPOX	capecitabine/oxaliplatin	カペシタビン＋オキサリプラチン
cfDNA	circulating free DNA	血中遊離 DNA
CI	confidence interval	信頼区間
Cmax	maximum plasma concentrations	最高血漿中濃度
COVID-19	coronavirus disease 2019	－
CR	complete response	完全奏効
CT	computed tomography	コンピュータ断層撮影
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
DLT	dose-limiting toxicity	用量制限毒性
DOR	duration of response	奏効期間
EC	encorafenib + cetuximab	エンコラフェニブ＋セツキシマブ
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床試験グループ
FFPE	formalin-fixed paraffin-embedded	ホルマリン固定パラフィン包埋
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
HBs	hepatitis B virus surface	B 型肝炎ウイルス表面
HBV	hepatitis B virus	B 型肝炎ウイルス
HCV	hepatitis C virus	C 型肝炎ウイルス
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議

2.7.6 個々の試験のまとめ
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）
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）
MRI	magnetic resonance imaging	核磁気共鳴画像
MSI	microsatellite instability	マイクロサテライト不安定性
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
NE	not estimable	－
ORR	objective response rate	奏効率
OS	overall survival	全生存期間
P3 パート	Phase 3 portion	無作為化第III相パート
PCD	primary completion date	－
PCR	polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
PD	progressive disease	進行
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
PFS2	progression-free survival after next line of treatment	二次治療下における無増悪生存期間
PK	pharmacokinetic	薬物動態
PR	partial response	部分奏効
PRO	patient reported outcome	患者報告アウトカム
PT	preferred term	基本語
QTcF	QT interval corrected using Fridericia's formula	Fridericia 式により補正した QT 間隔
RAS	rat sarcoma viral oncogene homologue	－（遺伝子記号は斜体表記）
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの治療効果判定基準
SARS-CoV-2	severe acute respiratory syndrome coronavirus 2	－
SD	stable disease	安定
SLI パート	Safety Lead-in portion	安全性導入パート
SOC	system organ class	器官別大分類
TTR	time to response	奏効に至るまでの期間
UGT	uridine diphosphate-glucuronosyltransferase	ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素
ULN	upper limit of normal	基準値上限

2.7.6　　個々の試験のまとめ

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表

試験の種類 （評価／参考）	治験実施計画書 の識別コード	試験報告書 を添付した 場所	試験の目的	被験者数	試験デザイン 及び 対照の種類	被験薬 投与方法 投与経路	健康被験者 又は 患者の診断名	投与期間	試験の 進行状況 報告書の 種類
第III相試験 （評価資料）	ONO-7702-03/ C4221015	[5.3.5.1-1]	有効性、 薬物動態、 安全性	SLI パート （治験薬投与例） EC＋FOLFIRI コホート（コホート 1）：30 例 EC＋mFOLFOX6 コホート（コホート 2）：27 例 P3 パート （無作為割付例） EC 群（A 群）：158 例 EC＋mFOLFOX6 群（B 群）：236 例 標準治療群［対照群（C 群）］：243 例	SLI パート 多施設共同、 非盲検、 非対照 P3 パート及び コホート 3 多施設共同、 無作為化、 非盲検、 群間比較、 実薬対照	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 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 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 標準治療群［対照群（C 群）］： 治験責任医師が mFOLFOX6±ベバシズマブ、FOLFOXIRI±ベバシズマブ又は CAPOX±ベバシズマブのいずれかを選択 コホート 3 EC＋FOLFIRI 群（D 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 ＋FOLFIRI FOLFIRI±ベバシズマブ群［対照群（E 群）］： FOLFIRI±ベバシズマブ	SLI パート 未治療又は 1 レジメンの全身療法による治療歴がある *BRAF* V600E 変異を有する mCRC 患者 P3 パート及びコホート 3 未治療の *BRAF* V600E 変異を有する mCRC 患者	疾患進行の確定、同意撤回、追跡不能、死亡又は許容できない毒性の発現まで継続	継続中 中間報告書 （2023 年 12 月 22 日データカットオフ）

試験の種類 （評価／参考）	治験実施計画書 の識別コード	試験報告書 を添付した 場所	試験の目的	被験者数	試験デザイン 及び 対照の種類	被験薬 投与方法 投与経路	健康被験者 又は 患者の診断名	投与期間	試験の 進行状況 報告書の 種類
第III相試験 （評価資料）	ONO-7702-03/ C4221015	[5.3.5.1-2]	有効性、 薬物動態、 安全性	P3 パート （無作為割付例） EC 群（A 群）：158 例 EC＋mFOLFOX6 群（B 群）：236 例 標準治療群［対照群（C 群）］：243 例	P3 パート 多施設共同、 無作為化、 非盲検、 群間比較、 実薬対照	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 標準治療群［対照群（C 群）］： 治験責任医師が mFOLFOX6±ベバシズマブ、FOLFOXIRI±ベバシズマブ又は CAPOX±ベバシズマブのいずれかを選択	P3 パート 未治療の *BRAF* V600E 変異を有する mCRC 患者	疾患進行の確定、同意撤回、追跡不能、死亡又は許容できない毒性の発現まで継続	継続中 中間報告書 （2025 年 1 月 6 日データカットオフ）

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、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、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

2.7.6.1 The BREAKWATER Study (*BRAF* V600E-mutant colorectal cancer study evaluating EncorAfenib taKen With cetuximAb plus or minus chemoThERapy): An Open-label, Multicenter, Randomized Phase 3 Study of First-line Encorafenib Plus Cetuximab with or without Chemotherapy versus Standard of Care Therapy with a Safety Lead-in of Encorafenib and Cetuximab Plus Chemotherapy in Participants with Metastatic *BRAF* V600E-mutant Colorectal Cancer（ONO-7702-03/C4221015 試験：ORR PCD）（評価資料）

2.7.6.1.1 試験方法の概要

表 2.7.6.1-1 試験方法の概要（03 試験）

項目	内容
治験の標題	The BREAKWATER Study (*BRAF* V600E-mutant colorectal cancer study evaluating EncorAfenib taKen With cetuximAb plus or minus chemoThERapy): An Open-label, Multicenter, Randomized Phase 3 Study of First-line Encorafenib Plus Cetuximab with or without Chemotherapy versus Standard of Care Therapy with a Safety Lead-in of Encorafenib and Cetuximab Plus Chemotherapy in Participants with Metastatic *BRAF* V600E-mutant Colorectal Cancer
治験実施計画書番号	ONO-7702-03/C4221015 試験（以下、03 試験）
治験実施医療機関	スペイン、中国、日本、オーストラリア、イタリア、米国、台湾、ポーランド及び韓国など 29 の国と地域／計 258 施設
公表文献	Encorafenib, cetuximab and chemotherapy in BRAF-mutant colorectal cancer: a randomized phase 3 trial. Nat Med. 2025;31:901-8.
治験期間	治験開始日：2020 年 12 月 21 日（最初の被験者の最初の来院日） データカットオフ日：2023 年 12 月 22 日
開発フェーズ	第III相試験
目的	安全性導入パート（以下、SLI パート） 主要目的： ・ エンコラフェニブ＋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）、及び 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）＋イリノテカン（FOLFIRI）の併用療法（以下、EC＋FOLFIRI 併用療法）の安全性及び忍容性を評価する。 副次目的： ・ EC＋mFOLFOX6 併用療法及び EC＋FOLFIRI 併用療法の全体的な安全性及び忍容性を評価する。 ・ EC＋mFOLFOX6 併用療法及び EC＋FOLFIRI 併用療法の有効性を評価する。 ・ エンコラフェニブ、イリノテカン及びオキサリプラチンとこれらの代謝物の薬物動態の特性を明らかにする。 ・ エンコラフェニブとイリノテカン又はオキサリプラチンの薬物相互作用を評価する。 三次／探索的目的： ・ SLI パートで検討した治療介入と各被験者の疾患の生物学的特性との関連性を検討する。 無作為化第III相パート（以下、P3 パート） 主要目的： ・ 盲検下独立中央評価委員（BICR）判定による無増悪生存期間（PFS）及び奏効率（ORR）を指標として、EC＋mFOLFOX6 群（B 群）と標準治療群［対照群（C 群）］の有効性を比較する。

	重要な副次目的： ・　全生存期間（OS）を指標として、EC＋mFOLFOX6 群（B 群）と標準治療群［対照群（C 群）］の有効性を比較する。 副次目的（記述統計量の算出のみ）： ・　ORR（実施医療機関の医師判定）、奏効期間（DOR）、PFS（実施医療機関の医師判定）、二次治療下における無増悪生存期間（PFS2）及び奏効に至るまでの期間（TTR）を指標として、EC＋mFOLFOX6 群（B 群）と標準治療群［対照群（C 群）］の有効性を比較し、評価する。 ・　ORR、DOR、PFS、PFS2、TTR 及び OS を指標として、EC 群（A 群）と標準治療群［対照群（C 群）］の有効性を比較し、評価する。 ・　OS、PFS、PFS2、ORR、DOR 及び TTR を指標として、EC 群（A 群）と EC＋mFOLFOX6 群（B 群）の有効性を比較し、評価する。 ・　EC 療法の安全性及び忍容性を評価する。 ・　EC＋mFOLFOX6 併用療法の安全性及び忍容性を評価する。 ・　患者報告アウトカム（PRO）質問票を用いて生活の質及び健康状態を評価する。 ・　EC 群（A 群）及び EC＋mFOLFOX6 群（B 群）において、エンコラフェニブ及びその代謝物である LHY746 のトラフ濃度を評価する。 ・　中国本土で EC 群（A 群）及び EC＋mFOLFOX6 群（B 群）に無作為に割り付けられた被験者において、エンコラフェニブ及びその代謝物である LHY746 の薬物動態の特性を明らかにする。 ・　腫瘍組織中のマイクロサテライト不安定性（MSI）の状態を確認する。 ・　血中遊離 DNA（cfDNA）濃度、*BRAF* V600E 変異及び臨床転帰との相関関係を評価する。 三次／探索的目的： ・　P3 パートで検討した治療介入と各被験者の疾患の生物学的特性との関連性を検討する。 <u>コホート 3</u> 主要目的： ・　BICR 判定による ORR を指標として、EC＋FOLFIRI 群（D 群）と FOLFIRI ±ベバシズマブ群［対照群（E 群）］の有効性を比較する。 重要な副次目的： ・　BICR 判定による PFS を指標として、EC＋FOLFIRI 群（D 群）と FOLFIRI ±ベバシズマブ群［対照群（E 群）］の有効性を比較する。 副次目的（記述統計量の算出のみ）： ・　ORR（実施医療機関の医師判定）、DOR、PFS（実施医療機関の医師判定）、TTR 及び OS を指標として、EC＋FOLFIRI 群（D 群）と FOLFIRI±ベバシズマブ群［対照群（E 群）］の有効性を比較し、評価する。 ・　EC＋FOLFIRI 併用療法の安全性及び忍容性を評価する。 ・　PRO 質問票を用いて生活の質及び健康状態を評価する。 ・　EC＋FOLFIRI 群（D 群）において、エンコラフェニブ及びその代謝物である LHY746 のトラフ濃度を評価する。 ・　腫瘍組織中の MSI の状態を確認する。 ・　cfDNA 濃度、*BRAF* V600E 変異及び臨床転帰との相関関係を評価する。 三次／探索的目的： ・　コホート 3 で検討した治療介入と各被験者の疾患の生物学的特性との関連性を検討する。
試験デザイン	<u>SLI パート</u> 多施設共同、非盲検、非対照 <u>P3 パート及びコホート 3</u> 多施設共同、無作為化、非盲検、群間比較、実薬対照
治験方法	03 試験は、B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase（*BRAF*）V600E 変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸がん（mCRC）患者を対象に、標準治療を対照として、EC 療法と化学療法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非盲検、多施設共同、無作為化第III相試験である。 03 試験は SLI パート、P3 パート及びコホート 3 より構成される。 試験デザインを図 2.7.6.1-1 に示した。 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。SLI パートでは約 60 例（各コホート最大 30 例）を登録し、SLI パートの結果に基づき、P3 パートの EC＋化学療法群（B 群）で使用する化学療法のレジメンを決定することとした。 SLI パートでは、EC＋FOLFIRI コホート（コホート 1）及び EC＋mFOLFOX6 コホート（コホート 2）の各コホートに被験者を交互に組み入れた。 各コホートにおいて、最初に登録された 9 例の被験者が少なくとも 1 サイクル（28 日間）の評価を完了した時点で、運営委員会が安全性データのレビューを行うこととした。9 例において用量制限毒性（DLT）発現率が 33%未満であること、更に全体的な毒性プロファイルに基づき、運営委員会により忍容可能であると判断された場合、当該コホートを最大約 30 例まで拡大することとした。 SLI パートに登録された全ての被験者が少なくとも 1 サイクル（28 日間）の評価を完了した時点で、運営委員会及び外部のデータモニタリング委員会が蓄積された全ての安全性データをレビューし、P3 パートの EC＋化学療法群（B 群）で使用する化学療法のレジメン（EC＋FOLFIRI 併用療法又は EC＋mFOLFOX6 併用療法）の忍容性を確認した。P3 パートのレジメンの決定に際しては、DLT を主要な基準とし、DLT の発現が最も少ないコホートのレジメンを選択することとした。DLT 発現率が 33%以上であったコホートのレジメンは P3 パートでは使用しないこととした。いずれのコホートでも DLT 発現率が 33%未満であった場合、用量調節、Grade 3 以上の有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象及び重篤な有害事象の発現状況、並びに薬物相互作用の可能性を含む薬物動態の結果に基づき、最も適切なレジメンを決定することとした。また、SLI パートでは有効性評価は主要目的ではないものの、P3 パートのレジメンの決定に際して、奏効例数及び DOR を考慮に入れてもよいものとした。 SLI パートにおいて、EC＋FOLFIRI コホート（コホート 1）では、エンコラフェニブ（300 mg 1 日 1 回）＋セツキシマブ（500 mg/m^2 2 週間間隔）＋FOLFIRI、EC＋mFOLFOX6 コホート（コホート 2）では、エンコラフェニブ（300 mg 1 日 1 回）＋セツキシマブ（500 mg/m^2 2 週間間隔）＋mFOLFOX6 の投与を行った。詳細は、「投与方法」の項を参照のこと。 SLI パートでは、一次治療（全身療法による治療歴なし）及び二次治療（1 レジメンの全身療法による治療歴あり）の *BRAF* V600E 変異を有する mCRC 患者において、EC＋FOLFIRI コホート（コホート 1）及び EC＋mFOLFOX6 コホート（コホート 2）で観察された安全性プロファイルの忍容性はいずれも良好であり、有望な抗腫瘍活性が認められた [1)] 。FOLFIRI 及び 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。しかしながら、mCRC の一次治療では FOLFIRI よりも mFOLFOX6 が汎用されていることを踏まえ、P3 パートの EC＋化学療法群（B 群）で併用する化学療法には mFOLFOX6 を選択した（EC＋mFOLFOX6 群）。これに伴い、P3 パートの標準治療群［対照群（C 群）］のレジメンは、mFOLFOX6±ベバシズマブ、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（FOLFOXIRI）±ベバシズマブ、又はカペシタビン＋オキサリプラチン（CAPOX）±ベバシズマブから選択することとした。一方で、SLI パートの長期観察データにおいて、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、一次治療患者を対象に、FOLFIRI±ベバシズマブ群（E 群）

	を対照として、EC＋FOLFIRI 併用療法（D 群）の有効性及び安全性を検討することとした。 P3 パートでは、未治療の *BRAF* V600E 変異を有する mCRC 患者を対象とし、EC 群（A 群）、EC＋mFOLFOX6 群（B 群）又は標準治療群［対照群（C 群）］の 3 群に 1：1：1 の比で無作為に割り付けた。割付に際し、Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）Performance Status（0 vs 1）及び地域（米国／カナダ vs 欧州 vs その他の地域）を割付因子とした。 EC 群（A 群）では、エンコラフェニブ（300 mg 1 日 1 回）＋セツキシマブ（500 mg/m^2 2 週間間隔）の投与を行った。EC＋mFOLFOX6 群（B 群）では、エンコラフェニブ（300 mg 1 日 1 回）＋セツキシマブ（500 mg/m^2 2 週間間隔）＋mFOLFOX6 の投与を行った。標準治療群［対照群（C 群）］では、mFOLFOX6±ベバシズマブ、FOLFOXIRI±ベバシズマブ又は CAPOX±ベバシズマブのいずれかのレジメンを治験責任医師が選択することとした（いずれもベバシズマブの併用有無は治験責任医師が判断する）。詳細は、「投与方法」の項を参照のこと。 なお、以下の理由から、治験実施計画書改訂第 5 版（2022 年 12 月 20 日）にて EC 群（A 群）への被験者の登録を中止した。 1）SLI パートの EC＋mFOLFOX6 コホート（コホート 2）及び EC＋FOLFIRI コホート（コホート 1）において、有望な抗腫瘍活性、安全性及び忍容性が認められた [1)]。 2）ANCHOR-CRC 試験（NCT03693170）で示された EC 療法＋ビニメチニブの 3 剤併用療法の有効性が、これまでに使用されてきた化学療法の有効性と同程度であったことを踏まえると、EC 療法の 2 剤併用療法が標準治療に対して優越性を示す可能性は比較的低い [2)]。 3）*BRAF* V600E 変異を有する mCRC 患者ではアグレッシブな腫瘍増殖をコントロールする一次治療が必要となることから、これらの患者では化学療法を併用した EC＋mFOLFOX6 併用療法又は EC＋FOLFIRI 併用療法が EC 療法より適切な治療選択肢となる可能性がある。 このため、治験実施計画書改訂第 5 版以降は EC＋mFOLFOX6 群（B 群）又は標準治療群［対照群（C 群）］の 2 群に 1：1 の比で無作為に割り付けることとした。 コホート 3 では、未治療の *BRAF* V600E 変異を有する mCRC 患者を対象とし、EC＋FOLFIRI 群（D 群）及び FOLFIRI±ベバシズマブ群（E 群）の 2 群に 2：1 の比で無作為に割り付けることとした。割付に際し、ECOG Performance Status（0 vs 1）を割付因子とした。なお、総括報告書［5.3.5.1-1］の固定後に治験実施計画書が改訂（第 7 版）され、割付比が 1：1 に変更された。 EC＋FOLFIRI 群（D 群）では、エンコラフェニブ（300 mg 1 日 1 回）＋セツキシマブ（500 mg/m^2 2 週間間隔）＋FOLFIRI の投与を行う。FOLFIRI±ベバシズマブ［対照群（E 群）］では、FOLFIRI±ベバシズマブ（ベバシズマブの併用有無は治験責任医師が判断）を実施する。詳細は、「投与方法」の項を参照のこと。 本製造販売承認事項一部変更承認申請（一変申請）時点で 03 試験の SLI パート、P3 パート及びコホート 3 への被験者の登録は完了し、いずれにおいても被験者への治験薬の投与及び評価を継続中である。コホート 3 の主要評価項目に対する解析を実施前であることから、本 2.7.6 には、SLI パート及び P3 パートで得られた成績を記載する。
被験者数	計画時： ・ SLI パート：約 60 例（各コホート最大 30 例） ・ P3 パート：約 620 例 EC 群（A 群）、EC＋化学療法（mFOLFOX6）群（B 群）又は標準治療群［対照群（C 群）］に 1：1：1 の比で無作為に割り付ける。治験実施計画書改訂第 5 版（2022 年 12 月 20 日）にて EC（A 群）への被験者の登録を中止したため、以降は EC＋mFOLFOX6 群（B 群）又は標準治療群［対照群（C 群）］に 1：1 の比で無作為に割り付ける。EC＋mFOLFOX6 群（B 群）及び標準治療群［対照群（C 群）］は、以下に示す設定根拠に基づ

き、各群 235 例とした。なお、治験実施計画書改訂第 5 版の承認までに EC 群（A 群）に割り付けられる被験者は約 150 例と推定された。
＜設定根拠＞
各投与群において PFS イベントが指数分布に従って発生すると仮定して、PFS の中央値は、EC＋化学療法群（B 群）で 10.4 カ月、標準治療群［対照群（C 群）］で 7 カ月と設定した。標準治療群［対照群（C 群）］に対する EC＋化学療法群（B 群）の PFS の延長（ハザード比 0.67）を、有意水準 0.023 で片側層別 log-rank 検定により検出する検出力を 85%以上確保するために必要な PFS イベント数（BICR 判定による）は約 230 件となり、各群 235 例の被験者が必要であった。
なお、ORR の解析では、Full Analysis Set, ORR Subset（以下、ORR Subset）220 例〔EC＋mFOLFOX6 群（B 群）及び標準治療群［対照群（C 群）］の各群 110 例〕を解析対象集団とした。この被験者数により、BICR 判定による ORR を標準治療群［対照群（C 群）］が 35%、EC＋mFOLFOX6 群（B 群）が 65%と仮定し、標準治療群［対照群（C 群）］に対する EC＋mFOLFOX6 群（B 群）のオッズ比について、有意水準 0.001 で片側 χ^2 検定により検定を行う場合、90%の検出力を確保できる。

・ コホート 3：約 135 例
EC＋FOLFIRI 群（D 群）又は FOLFIRI±ベバシズマブ群［対照群（E 群）］に 2：1 の比（それぞれ 90 例、45 例）で無作為に割り付ける。なお、総括報告書［5.3.5.1-1］の固定後に治験実施計画書が改訂（第 7 版）され、目標被験者数が約 136 例、割付比が 1：1 に変更された。

解析時：

SLI パート

	EC + FOLFIRI (Cohort 1)	EC + mFOLFOX6 (Cohort 2)
Full Analysis Set	30	27
Safety Set	30	27
DLT-Evaluable Set	29	27
PK Analysis Sets		
PK Concentration Set	30	27
PK Parameter Set	30	27

Abbreviations: DLT = dose-limiting toxicity; EC = encorafenib + cetuximab; FOLFIRI = 5-fluorouracil/leucovorin (levo-leucovorin)/irinotecan; mFOLFOX6 = modified FOLFOX [5-fluorouracil/leucovorin (levo-leucovorin)/oxaliplatin]; PK = pharmacokinetic.

P3 パート

	EC (Arm A)	EC + mFOLFOX6 (Arm B)	Control (Arm C)
Randomized to Treatment	158	236	243
Full Analysis Set	158	236	243
ORR Subset	0	110	110
Safety Set	154	231	228

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

対象	SLI パート 未治療又は 1 レジメンの全身療法による治療歴がある *BRAF* V600E 変異を有する mCRC 患者 P3 パート及びコホート 3 未治療の *BRAF* V600E 変異を有する mCRC 患者
選択基準	以下の全ての基準を満たす患者を本試験に適格とした。

	<u>バイオマーカーを用いたプレスクリーニングにおける選択基準</u> 年齢及び性別： 1. SLI パート：同意取得時の年齢が 18 歳以上の患者。性別は不問。 P3 パート及びコホート 3：同意取得時の年齢が 16 歳以上の患者。性別は不問。ただし、青年期の患者の治験参加が認められていない国（例、ドイツ）又は実施医療機関では、同意取得時の年齢が 18 歳以上の患者（性別は不問）。 体重： 2. 体重 40 kg 以上の患者。 対象患者及び疾患特性： 3. 組織学的又は細胞学的に結腸・直腸腺がんと確定診断された患者。 4. ステージ IV の転移性疾患と診断される根拠を有する患者。 注：過去に少数転移（Oligometastases）に対して curative 目的で治療を受けた患者は、ベースライン時に固形がんの治療効果判定基準（RECIST）ver. 1.1 に基づく測定可能病変を有する場合は登録可能とした。なお、結腸・直腸がんの Oligometastases とは、転移巣の拡がりが限局的であり、最大 3 部位に転移巣が 5 個（又はそれ以上）で、局所療法の適応であり、したがって転移巣なしとみなすことができる場合と定義した [3)]。 5. 中央検査機関による *BRAF* V600E 変異状況の検査及び腫瘍組織評価に十分な量の腫瘍組織検体を提供できる患者。 注：腫瘍組織検体は、保存検体又は新たに採取した固定された生検検体のいずれでもよいこととしたが、ホルマリン固定パラフィン包埋（FFPE）ブロック又は解析可能な組織を含む未染色切片 15 枚以上（中国本土では 10 枚以上）を提出することとした。腫瘍組織検体は、試験登録前 2 年以内に実施された生検又は手術で得られたものとした。必要な枚数の解析可能な切片が提出できない場合は、治験依頼者が中央検査機関での検査に十分であると判断した場合に限り、登録可能とした。 同意取得： 6. 同意説明文書及び治験実施計画書に記載されている要件及び制限の遵守を含め、本治験参加に文書で同意する患者。 注：法的に可能な場合、後見人保護下にある 16 歳以上の患者については、法的保護者の同意を得た上で本治験に参加可能とした。該当する場合、青年期の患者は全ての治験に関する話し合いに参加するものとした。 <u>スクリーニングにおける選択基準</u> 対象患者及び疾患特性： 7. バイオマーカーを用いたプレスクリーニングにおける選択基準を全て満たした患者。 8. 規定した全ての来院、治療計画、臨床検査、生活習慣の注意事項及びその他の治験手順を遵守する意思及び能力を有している患者。 9. 腫瘍組織検体又は血液検体［循環腫瘍 DNA（ctDNA）遺伝子検査など］で *BRAF* V600E 変異が確認された患者。以下が該当する。 a. スクリーニング検査前に実施医療機関で実施された腫瘍組織検体又は血液検体を用いた検査［ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）又は次世代シーケンス（NGS）による検査のみ］。 b. スクリーニング検査において中央検査機関で実施された腫瘍組織検体を用いた検査（血液は許容しない）。 注：実施医療機関の検査結果に基づき登録された患者は、同意文書に署名後、可能な限り早期に腫瘍組織検体を中央検査機関に提出し、*BRAF* 遺伝子変異検査を実施することとした。*BRAF* 遺伝子の変異状況は治験薬投与開始後 30 日以内に確認することとした。 10. 治験責任医師は、第 1 サイクルの Day 1（SLI パート）又は無作為割付日（P3 パート及びコホート 3）の前に、中央検査機関による *BRAF* V600E 変異状況の検査及び腫瘍組織評価に十分な量の腫瘍組織検体（原発巣又は転移巣、保存検体又は新たに採取した検体）を入手することとした。腫瘍組織検体は FFPE ブロック又は直近に切り出した未染色切片 15 枚以上（中国本土では 10 枚以上）（陽性に荷電したスライドに 4～5 μm で切り出したもの）を提出することとした。腫瘍組織検体は、試験登録前 2 年以内に実施

	された生検又は手術で得られたものとした。必要な枚数の解析可能な切片が提出できない場合は、治験依頼者が中央検査機関での検査に十分であると判断した場合に限り、登録可能とした。 注：中央検査機関で腫瘍組織検体を用いて *BRAF* V600E 変異状況が判定された時点で、その結果は適格性の判断根拠となる。再検査は不要とした。 注：中央検査機関で *BRAF* V600E 変異状況が確定できなかった場合、実施医療機関と中央検査機関の検査結果が一致しなかった（実施医療機関の検査結果が偽陽性であった可能性がある）、又は中央検査機関に送付された腫瘍組織検体が解析に十分な状態ではなかった（変異状況を評価できない）可能性がある。 注：中央検査機関に提出した腫瘍組織検体量が不十分であった患者又は中央検査機関での検査で *BRAF* V600E 変異状況が確定できなかった患者は、追加の腫瘍組織検体を提出する場合がある。 11. SLI パート：転移性疾患に対する全身療法による治療歴が 1 レジメン以下の患者。 P3 パート及びコホート 3：転移性疾患に対して全身療法による治療歴がない患者。 注：SLI パートでは、一次治療としてオキサリプラチンを含むレジメンによる治療歴がある患者は EC＋FOLFIRI コホート（コホート 1）に、一次治療としてイリノテカンによる治療歴がある患者は EC＋mFOLFOX6 コホート（コホート 2）に登録することとした。 注：早期疾患（ステージ I～III）に対し、手術後に化学療法（術後補助療法など）を受けた、又は術前補助療法として全身療法を受けた（放射線療法の有無は問わない）患者で、化学療法による治療中又は最終投与後 6 カ月以内に新たな病変が認められた又は再発が確認された患者では、転移性疾患に対して 1 レジメンの全身療法を受けたとみなした。 12. ECOG Performance Status が 0 又は 1 の患者。 13. SLI パート：ベースライン時の画像評価において、治験責任医師が RECIST ver. 1.1 で評価可能な病変を有すると判定した患者（測定可能病変の有無は問わない）。 P3 パート及びコホート 3：ベースライン時の画像評価において、治験責任医師が RECIST ver. 1.1 に基づいた測定可能病変を有すると判定した患者。 注：ベースライン時の画像評価は、SLI パートでは治験薬初回投与日、P3 パート及びコホート 3 では無作為割付日前に実施した最後の画像検査と定義した。 注：BICR による判定を行うため、ベースライン時の画像を中央画像判定機関に提出することとした。 14. スクリーニング時に十分な骨髄機能を有し、以下の基準を満たす患者。 c. 好中球絶対数が 1.5×10^9/L 以上 d. 血小板数が 100×10^9/L 以上 e. ヘモグロビンが 9.0 g/dL 以上（輸血の有無を問わない） 15. スクリーニング時に十分な肝機能及び腎機能を有し、以下の基準を満たす患者。 a. 血清総ビリルビンが基準値上限（ULN）の 1.5 倍以下、かつ 2 mg/dL 未満。 注：総ビリルビンが ULN の 1.5 倍を超える患者は、直接ビリルビン（抱合型）が ULN の 1.5 倍以下、かつ間接ビリルビン（非抱合型）が ULN の 4.25 倍以下である場合、登録可能とした。 注：肝臓以外の原因（溶血、血腫など）による高ビリルビン血症が認められる患者は、治験依頼者のメディカルモニターと協議し、合意が得られれば登録可能とした。 b. アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）が ULN の 2.5 倍以下（肝転移がある場合は ULN の 5 倍以下）。 c. Cockcroft-Gault 式により算出した又は 24 時間蓄尿によるクレアチニンクリアランスが 50 mL/min 以上であるか、実施医療機関の標準的な方法により、十分な腎機能を有すると判断された患者。

	d. 血清カリウム及びマグネシウムが施設基準範囲内であり、電解質濃度が適切である患者。 注：適切な電解質濃度を得るための補充療法は許容される。 16. 経口薬を嚥下、保持、吸収可能である患者。
除外基準	以下のいずれかの基準に該当する患者は除外した。 バイオマーカーを用いたプレスクリーニングにおける除外基準 医学的状態： 1. その他の医学的又は精神的状態（直近 1 年以内又はプレスクリーニング時点で自殺念慮／自殺行動が認められる場合など）や臨床検査値異常を有し、治験参加により危険性が増大する可能性がある、又は治験への参加が適切でないと治験責任医師が判断した患者。 2. 急性又は慢性膵炎を有する患者。 3. 軟膜髄膜疾患を有する患者。 4. 無作為割付前 12 カ月以内に、医学的介入（免疫調節薬、免疫抑制薬又は手術）を必要とする慢性炎症性腸疾患の既往がある患者。 5. ジヒドロピリミジン脱水素酵素（DPD）欠損症を有する患者；DPD の状態に関する推奨事項については、投与開始前にフルオロウラシル又はカペシタビンの各国の添付文書又はガイダンスを参照すること。 6. ジルベール症候群を有する患者、あるいはウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素（UGT）1A1*28/*28 若しくは UGT1A1*6/*6 のホモ接合体、又は UGT1A1*6/*28 のダブルヘテロ接合体を有する患者： a. SLI パート：ジルベール症候群を有する患者、あるいは UGT1A1*28/*28 若しくは UGT1A1*6/*6 のホモ接合体、又は UGT1A1*6/*28 のダブルヘテロ接合体を有する患者は、EC＋FOLFIRI コホート（コホート 1）から除外する。 b. P3 パート：ジルベール症候群を有する患者、あるいは UGT1A1*28/*28 若しくは UGT1A1*6/*6 のホモ接合体、又は UGT1A1*6/*28 のダブルヘテロ接合体を有する患者の登録を可能としたが、標準治療群［対照群（C 群）］に割り付けられた場合は、FOLFOXIRI は選択不可とした。 c. コホート 3：ジルベール症候群を有する患者、あるいは UGT1A1*28/*28 若しくは UGT1A1*6/*6 のホモ接合体、又は UGT1A1*6/*28 のダブルヘテロ接合体を有する患者は、EC＋FOLFIRI 群（D 群）及び FOLFIRI±ベバシズマブ群［対照群（E 群）］から除外する。 その他の除外基準： 7. 本試験の実施に直接関わっている実施医療機関のスタッフ又はファイザー社社員、その他の治験責任医師の指揮監督下にある実施医療機関のスタッフ、及びそれらの親類縁者。 8. Rat sarcoma viral oncogene homologue（*RAS*）遺伝子変異が確認されている、又は *RAS* 遺伝子変異状況が不明の結腸・直腸腺がん患者。 9. 実施医療機関で DNA ミスマッチ修復機能欠損（dMMR）若しくは高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-H）が確認された、又はこれらの状況が不明の結腸・直腸がん患者。ただし、実施医療機関で dMMR 又は MSI-H が確認された患者でも、合併症や身体的状況のために免疫チェックポイント阻害剤を使用できない患者は、登録可能とした。 スクリーニングにおける除外基準 医学的状態： 10. 経口投与の治験薬の吸収を著しく変化させる可能性のある消化管機能障害（コントロール不良の悪心、嘔吐又は下痢、吸収不良症候群、小腸切除など）又は消化管疾患を有する患者、あるいは直近に腸閉塞の存在又は腸閉塞の切迫を示唆する腸機能の変化が認められた患者。 11. 以下のいずれかを含む臨床的に重要な心血管疾患を有する患者： a. 無作為割付前 6 カ月以内の急性心筋梗塞、急性冠動脈症候群（不安定狭心症、冠動脈バイパス術、冠動脈血管形成術又はステント留置術を含む）の既往歴。

	b. 治療を必要とするうっ血性心不全（New York Heart Association 分類 II 度以上）。 c. 臨床的に重要な不整脈（コントロール不良の心房細動又はコントロール不良の発作性上室性頻脈など）の直近（無作為割付前 1 年以内）の既往又は合併。 d. 無作為割付前 12 週間以内の血栓塞栓症又は脳血管イベントの既往。例として、一過性脳虚血発作、脳血管発作、血行動態的に重要な（すなわち、広範型又は亜広範型）深部静脈血栓症又は肺塞栓症などがある。 注：深部静脈血栓症又は肺塞栓症のいずれかを有するが、血行動態が不安定でない患者は、4 週間以上抗凝固薬の用量が一定である場合に限り、登録可能とした。 注：留置カテーテル［末梢挿入型中心静脈（PICC）カテーテルを含む］又はその他の処置に関連する血栓塞栓イベントを有する患者は登録可能とした。 e. 3 回測定の Fridericia 式により補正した QT 間隔（QTcF）の平均値が 480 msec 以上、又は QT 延長症候群の既往。 注：脚ブロックを有する又は植え込み型心臓ペースメーカーを挿入している患者は、治験依頼者との協議の上、登録可能とした。 f. 先天性 QT 延長症候群。 12. 活動性の非感染性肺臓炎を有する患者。 13. 治験薬投与開始前 2 週間以内に活動性でコントロール不良の細菌感染又はウイルス感染が確認された患者。ただし、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）の慢性感染、B 型肝炎及び C 型肝炎は除く（下記参照）。 14. HIV 検査で陽性である患者は、以下の全てを満たす場合を除き、登録不可とした。 a. 本治験で併用を禁止していない薬剤を使用した高活性抗レトロウイルス療法を受けており、用量が一定である場合。 b. 日和見感染の予防目的とした抗菌薬又は抗真菌薬の併用が不要な場合。 c. CD4 数が 250 cells/μL 超であり、標準的な PCR ベースの検査で HIV ウイルス量が検出感度未満の場合。 15. 活動性の B 型肝炎ウイルス感染症又は C 型肝炎ウイルス感染症を有する患者。 a. 活動性の B 型肝炎ウイルス感染症は以下のいずれかと定義する。 ・ B 型肝炎ウイルス表面（HBs）抗原検査陽性、B 型肝炎ウイルス（HBV）－DNA 定量で 200 IU/mL 超。 ・ HBs 抗原検査陽性、HBV-DNA 定量で 200 IU/mL 以下であり、ALT/AST の持続的若しくは間欠的な上昇（基準値範囲を超える場合）が認められる、並びに／又は肝生検で中等度若しくは重度の壊死性炎症を伴う慢性肝炎が認められる。 注：HBs 抗原検査陰性であり、B 型肝炎ウイルスコア（HBc）抗体検査陽性の患者は登録可とし、実施医療機関の標準治療に従ってモニタリング及び処置を行うこととした。 b. 活動性の C 型肝炎ウイルス感染症は以下のように定義する： ・ C 型肝炎ウイルス（HCV）抗体検査陽性。かつ ・ HCV-RNA の存在を確認。 16. 治験登録前 2 年以内に他の悪性腫瘍の既往又は合併を有する患者。ただし、根治的治療を実施した皮膚の基底細胞がん又は扁平上皮細胞がん、前立腺上皮内新生物、子宮頸部上皮内がん、ボーエン病及びグリソンスコア 6 以下の前立腺がんは除く。その他の根治的治療を実施した悪性腫瘍を有する患者についても、再発リスクが低い場合は、治験依頼者のメディカルモニターによる審査が行われ、承諾が得られた場合に限り、登録可能とした。 17. 過去の抗腫瘍療法に起因する米国国立がん研究所（NCI）－有害事象共通用語規準（CTCAE）Grade 2 以上の毒性が残存している患者。ただし、Grade 2 の脱毛症又は Grade 2 のニューロパチーは除く。

	注：SLI パートの EC＋mFOLFOX6 コホート（コホート 2）及び P3 パートでは、Grade 2 以上の神経毒性が残存している患者は除外した。 前治療／併用療法： 18. SLI パート：次の治療を受けた患者は除外した。 ・ オキサリプラチン及びイリノテカンの両剤を含む全身性抗腫瘍療法（例、FOLFOXIRI）。 ・ 治験薬投与開始時点で、前治療の最終投与から、受けていた化学療法レジメンの 1 サイクル分の期間を経過していない患者（例えば、ニトロソウレア系、マイトマイシン-C の場合、最終投与から治験薬投与開始まで 6 週間以上間隔をあける）。 ・ ベバシズマブ若しくはアフリベルセプトを除く生物学的製剤（例、抗体）の投与、低分子治療薬の継続投与若しくは間欠的投与、又はその他の治験薬の投与を、治験薬投与開始前、各薬剤の消失半減期の 5 倍の期間若しくは 4 週間のいずれか短い期間以内に受けた患者。 ・ 治験薬投与開始前 3 週間以内にベバシズマブ又はアフリベルセプトの投与を受けた患者。 19. スクリーニング検査前に、選択的 BRAF 阻害薬（エンコラフェニブ、ダブラフェニブ、ベムラフェニブ、XL281/BMS-908662 など）又は epidermal growth factor receptor（EGFR）阻害薬（セツキシマブ、パニツムマブなど）による治療歴を有する患者。 20. 治験薬投与開始前 1 週間以内に併用禁止薬（漢方薬を含む）、又は中程度若しくは強力なチトクローム P450（CYP）3A4/5 の阻害又は誘導作用を示すサプリメント又は食物を使用した患者。 21. 治験登録前若しくは無作為割付前 4 週間以内に大手術を受けた、又は放射線療法を完了した患者、あるいは骨髄の 30%超に影響を及ぼす放射線療法を受けた患者。 本治験以外の臨床試験への参加： 22. 他の治験治療（薬剤、ワクチンなど）の終了から、本治験薬初回投与までに、30 日（若しくは各国の規制に基づく期間）又は消失半減期の 5 倍の期間のいずれか長い期間を経過していない患者。 その他の除外基準： 23. バイオマーカーを用いたプレスクリーニングにおける除外基準のいずれかに該当した患者。 24. スクリーニング期間中に、臨床的に疾患進行（例：全身状態の悪化、臨床症状、若しくは疾患の悪化を示唆する臨床的に重要な臨床検査値）が認められた患者、又は画像評価で疾患進行が確認された患者。 25. 症候性の脳転移を有する患者。 注：脳転移に対して治療歴がある又は未治療であり、コルチコステロイド又は抗てんかん薬の投与が行われていないにもかかわらず、症状が認められない患者は登録可能とした。脳転移は無作為割付前 4 週間以上安定が確認されていなければならない。 26. 最大用量 500 mg/m^2 のセツキシマブを忍容できないことを示唆する過敏症又は毒性などが発現し、セツキシマブの投与が禁忌である患者。 27. 治験薬若しくはその添加剤に対する過敏症が判明している患者、又は治験薬を予定用量で投与することが禁忌である患者。 28. 対照群で使用するいずれかの薬剤を予定用量で投与することが禁忌である患者。該当する場合、各国の最新の添付文書を参照のこと。 29. 妊娠中の患者、β-ヒト絨毛性ゴナドトロピン（β-hCG）検査にて陽性が確認されている患者、又は授乳中の患者。
被験薬 用量及び製造番号	本治験で検討した治療介入で使用したカペシタビン、セツキシマブ、エンコラフェニブ、フルオロウラシル、イリノテカン、ロイコボリン（レボロイコボリン）、オキサリプラチン及びベバシズマブを治験薬とした。 エンコラフェニブを除き、治験責任医師は、いずれの薬剤（カペシタビン、セツキシマブ、フルオロウラシル、イリノテカン、ロイコボリン（レボロイコボリン）、オキサリプラチン及びベバシズマブ）も各国で承認された医薬品のラベル表示に従って投与することとした。

<table>
<tr><td></td><td>エンコラフェニブ：
1 カプセル中にエンコラフェニブ 75 mg を含有する経口用カプセル剤
ロット番号：[redacted]</td></tr>
<tr><td>投与方法</td><td>
<u>SLI パート</u>
EC＋FOLFIRI コホート（コホート 1）では、エンコラフェニブ 300 mg を 1 日 1 回経口投与、セツキシマブ 500 mg/m^2 を 2 週間間隔で静脈内投与し、FOLFIRI を静脈内投与した。EC＋mFOLFOX6 コホート（コホート 2）では、エンコラフェニブ 300 mg を 1 日 1 回経口投与、セツキシマブ 500 mg/m^2 を 2 週間間隔で静脈内投与し、mFOLFOX6 を静脈内投与した。SLI パートでは、いずれのコホートでも 28 日間を 1 サイクルとした。セツキシマブ、フルオロウラシル、イリノテカン、ロイコボリン（レボロイコボリン）及びオキサリプラチンの推奨レジメンを下表に示したが、いずれの薬剤も各国で承認された医薬品のラベル表示又は各医療機関の基準に従って投与することとした。

SLI パートのレジメン：
<table>
<tr><th>治験薬</th><th>用量</th><th>頻度</th></tr>
<tr><td colspan="3">コホート 1</td></tr>
<tr><td>エンコラフェニブ
セツキシマブ
FOLFIRI</td><td>300 mg（4×75 mg）経口カプセル[d]

500 mg/m^2（120 分かけて点滴静注）[a]
イリノテカン 180 mg/m^2（90 分かけて点滴静注）[a]
ロイコボリン 400 mg/m^2（120 分かけて点滴静注）[a,b,c]
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[a]</td><td>QD

Q2W
Q2W</td></tr>
<tr><td colspan="3">コホート 2</td></tr>
<tr><td>エンコラフェニブ
セツキシマブ
mFOLFOX6</td><td>300 mg（4×75 mg）経口カプセル

500 mg/m^2（120 分かけて点滴静注）[a]
オキサリプラチン 85 mg/m^2（120 分かけて点滴静注）[a]
ロイコボリン 400 mg/m^2（120 分かけて点滴静注）[a,b,c]
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[a]</td><td>QD

Q2W
Q2W</td></tr>
</table>
QD：1 日 1 回、Q2W：2 週間間隔、5-FU：フルオロウラシル
a. おおよその投与時間
b. ロイコボリンの代わりにレボロイコボリン 200 mg/m^2（120 分かけて点滴静注）を投与してもよい。
c. ロイコボリンはオキサリプラチン又はイリノテカンと同時に投与してもよい。
d. FOLFIRI の投与を受ける被験者（コホート 1）では、第 1 サイクルの Day 3 までエンコラフェニブの投与を開始しない。

<u>P3 パート</u>
EC 群（A 群）では、28 日間を 1 サイクルとして、エンコラフェニブ 300 mg を 1 日 1 回経口投与、セツキシマブ 500 mg/m^2 を 2 週間間隔で静脈内投与した。セツキシマブの推奨レジメンを下表に示したが、セツキシマブは各国で承認された医薬品のラベル表示又は各医療機関の基準に従って投与することとした。

P3 パートの EC 群（A 群）のレジメン：
<table>
<tr><th>治験薬</th><th>用量</th><th>頻度</th></tr>
<tr><td>エンコラフェニブ
セツキシマブ</td><td>300 mg（4×75 mg）経口カプセル

500 mg/m^2（120 分かけて点滴静注）[a]</td><td>QD

Q2W</td></tr>
</table>
QD：1 日 1 回、Q2W：2 週間間隔
a. おおよその投与時間
注：P3 パートでは、無作為割付後 5 日以内に治験薬の初回投与を実施することとした。

EC＋mFOLFOX6 群（B 群）では、28 日間を 1 サイクルとして、エンコラフェニブ 300 mg を 1 日 1 回経口投与、セツキシマブ 500 mg/m^2 を 2 週間間隔で静脈内投与し、mFOLFOX6 を静脈内投与した。セツキシマブ、オキサリプラチン、ロイコボリン（レボロイコボリン）及びフルオロウラシルの推奨レジメンを下
</td></tr>
</table>

表に示したが、いずれの薬剤も各国で承認された医薬品のラベル表示又は各医療機関の基準に従って投与することとした。

P3 パートの EC＋mFOLFOX6 群（B 群）のレジメン：

治験薬	用量	頻度
エンコラフェニブ	300 mg（4×75 mg）経口カプセル	QD
セツキシマブ	500 mg/m^2（120 分かけて点滴静注）[a]	Q2W
mFOLFOX6	オキサリプラチン 85 mg/m^2（120 分かけて点滴静注）[a] ロイコボリン 400 mg/m^2（120 分かけて点滴静注）[a, b, c] 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 [a]	Q2W

QD：1 日 1 回、Q2W：2 週間間隔、5-FU：フルオロウラシル
a. おおよその投与時間
b. ロイコボリンの代わりにレボロイコボリン 200 mg/m^2（120 分かけて点滴静注）を投与してもよい。
c. ロイコボリンはオキサリプラチンと同時に投与してもよい。
注：P3 パートでは、無作為割付後 5 日以内に治験薬の初回投与を実施することとした。

標準治療群［対照群（C 群）］では、治験責任医師が mFOLFOX6±ベバシズマブ、FOLFOXIRI±ベバシズマブ又は CAPOX±ベバシズマブのいずれかのレジメンを選択し、投与を行った。フルオロウラシル、イリノテカン、ロイコボリン（レボロイコボリン）、オキサリプラチン、カペシタビン及びベバシズマブの推奨レジメンを下表に示したが、いずれの薬剤も各国で承認された医薬品のラベル表示又は各医療機関の基準に従って投与することとした。

P3 パートの標準治療群［対照群（C 群）］のレジメン：

治験薬	用量	頻度
mFOLFOX6±ベバシズマブ	オキサリプラチン 85 mg/m^2（120 分かけて点滴静注）[a] ロイコボリン 400 mg/m^2（120 分かけて点滴静注）[a, b, c] 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 [a] ベバシズマブ（任意、添付文書に従う）	Q2W（1 サイクル 28 日）
FOLFOXIRI±ベバシズマブ	イリノテカン 165 mg/m^2（90 分かけて点滴静注）[a] オキサリプラチン 85 mg/m^2（120 分かけて点滴静注）[a] ロイコボリン 400 mg/m^2（120 分かけて点滴静注）[a, b, c] 5-FU 2400 mg/m^2 又は 3200 mg/m^2 を 46～48 時間かけて持続点滴静注（各国の標準治療に従う）[a] ベバシズマブ（任意、添付文書に従う）	Q2W（1 サイクル 28 日）
CAPOX±ベバシズマブ	オキサリプラチン 130 mg/m^2（120 分かけて点滴静注）[a] カペシタビン 1000 mg/m^2 経口錠剤 ベバシズマブ（任意、添付文書に従う）	Q3W（1 サイクル 21 日）[d]

BID：1 日 2 回、Q2W：2 週間間隔、Q3W：3 週間間隔、5-FU：フルオロウラシル
a. おおよその投与時間
b. ロイコボリンの代わりにレボロイコボリン 200 mg/m^2（120 分かけて点滴静注）を投与してもよい。
c. ロイコボリンはオキサリプラチン又はイリノテカンと同時に投与してもよい。
d. カペシタビンは Day 1～14 に BID
注：使用するレジメン及びベバシズマブの併用有無については、被験者の希望を考慮し、被験者を担当する治験責任医師が無作為割付前に決定することとした。治験薬投与期間中のレジメンの変更は不可とした。
注：結腸又は直腸にステントを留置している被験者では、いずれのレジメンでもベバシズマブを投与してはならない。
注：P3 パートでは、無作為割付後 5 日以内に治験薬の初回投与を実施することとした。

<u>コホート 3</u>
EC＋FOLFIRI 群（D 群）では、エンコラフェニブ 300 mg を 1 日 1 回経口投与、セツキシマブ 500 mg/m^2 を 2 週間間隔で静脈内投与し、FOLFIRI を静脈内投与する。FOLFIRI±ベバシズマブ群［対照群（E 群）］では、FOLFIRI±ベバシズマブを静脈内投与する。

<table>
<tr><td></td><td>
コホート 3 の EC＋FOLFIRI 群（D 群）のレジメン：
<table>
<tr><th>治験薬</th><th>用量</th><th>頻度</th></tr>
<tr><td>エンコラフェニブ</td><td>300 mg（4×75 mg）経口カプセル [d]</td><td>QD</td></tr>
<tr><td>セツキシマブ</td><td>500 mg/m^2（120 分かけて点滴静注）[a]</td><td>Q2W</td></tr>
<tr><td>FOLFIRI</td><td>イリノテカン 180 mg/m^2（90 分かけて点滴静注）[a]
ロイコボリン 400 mg/m^2（120 分かけて点滴静注）[a, b, c]
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 [a]</td><td>Q2W</td></tr>
</table>
QD：1 日 1 回、Q2W：2 週間間隔、5-FU：フルオロウラシル
a. おおよその投与時間
b. ロイコボリンの代わりにレボロイコボリン 200 mg/m^2（120 分かけて点滴静注）を投与してもよい。
c. ロイコボリンはイリノテカンと同時に投与してもよい。
d. エンコラフェニブの投与は第 1 サイクルの Day 1 に開始する。

コホート 3 の FOLFIRI±ベバシズマブ群［対照群（E 群）］のレジメン：
<table>
<tr><th>治験薬</th><th>用量</th><th>頻度</th></tr>
<tr><td>FOLFIRI</td><td>イリノテカン 180 mg/m^2（90 分かけて点滴静注）[a]
ロイコボリン 400 mg/m^2（120 分かけて点滴静注）[a, b, c]
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 [a]</td><td>Q2W</td></tr>
<tr><td>ベバシズマブ</td><td>ベバシズマブ（任意、添付文書に従う）</td><td></td></tr>
</table>
QD：1 日 1 回、Q2W：2 週間間隔、5-FU：フルオロウラシル
a. おおよその投与時間
b. ロイコボリンの代わりにレボロイコボリン 200 mg/m^2（120 分かけて点滴静注）を投与してもよい。
c. ロイコボリンはイリノテカンと同時に投与してもよい。

各治験薬の用量調節については、治験実施計画書［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-7702-03 試験）Appendix 16.1.1］を参照のこと。
</td></tr>
<tr><td>治験期間</td><td>治験薬の投与は、疾患進行（P3 パート及びコホート 3 では BICR 判定に基づく）、同意撤回、追跡不能、死亡又は許容できない毒性の発現まで継続することとした。治験薬投与中止後は、同意撤回、追跡不能、死亡又は OS の最終解析まで、生存状況の追跡調査を継続することとした。</td></tr>
<tr><td>併用療法</td><td>エンコラフェニブの投与に際しての併用禁止療法を以下に示す。なお、転移病変の完全切除を実施する被験者では、治験責任医師の判断で、治験依頼者のメディカルモニターとの協議の上、治験薬の投与を継続できることとした。

治験薬投与期間中は、以下の治療を禁止した（特に記載のない限り）。
・ 他の全身性抗腫瘍薬（細胞傷害性化学療法、低分子標的薬、生物学的製剤、免疫反応調節薬又はホルモン療法など）。
・ 他の治験薬、ワクチン及び治験機器。
・ 放射線療法（骨髄予備能の 10%以下にしか影響を及ぼさない局所の緩和的放射線療法は除く）
・ 強力な全身性 CYP3A4 阻害剤。エンコラフェニブ及びイリノテカンの曝露量が著しく増加する可能性がある。
・ 中等度又は強力な全身性 CYP3A4 誘導薬。エンコラフェニブ及びイリノテカンの曝露量が大幅に減少する可能性がある。</td></tr>
<tr><td>評価基準</td><td>有効性：
<u>抗腫瘍効果</u>
RECIST ver. 1.1 に基づき、抗腫瘍効果を判定した。抗腫瘍効果の判定は、SLI パートでは治験責任医師が、P3 パート及びコホート 3 では治験責任医師及び BICR が行った。
スクリーニング時（ベースライン）の画像評価は、SLI パートでは治験登録前、P3 パート及びコホート 3 では無作為割付前で、かつ治験薬投与開始前 35 日以内に実施した。治験薬投与開始後の画像評価は、SLI パートでは最初の評価を治験薬初回投与から 42～49 日後に実施し、その後は初回投与から 18 カ月間は 6 週間（±7 日）ごと、それ以降は 8 週間（±7 日）ごとに、進行（PD）の確定、同意撤回、新たな抗腫瘍療法の開始、追跡不能、死亡又は OS の最終解</td></tr>
</table>

	析まで実施した。P3 パート及びコホート 3 では、最初の評価を無作為割付から 42～49 日後に実施し、その後は無作為割付から 18 カ月間は 6 週間（± 7 日）ごと、それ以降は 8 週間（± 7 日）ごとに、BICR 判定による PD の確定（新たな抗腫瘍療法の開始有無は問わない）、同意撤回、追跡不能、死亡又は OS の最終解析まで実施した。腫瘍評価には、以下を含めた。 ・ 胸部、腹部及び骨盤部のコンピュータ断層撮影（CT）［又は核磁気共鳴画像（MRI）検査］。CT 検査では、静注造影剤を用いることとした（禁忌でない場合）。 ・ 脳の MRI 又は CT 検査（ベースライン時に脳転移が認められた場合）。 ・ ベースライン時に骨に標的病変が認められた場合、その後の規定来院時にも、局所 CT、MRI 又は X 線検査を用いて画像評価を継続することとした（各病変に対し、全ての来院でベースライン時と同じ手法を用いることとした）。ベースライン以降は、臨床的に必要な場合を除き、全身骨スキャンを繰り返し実施する必要はないものとした。 ・ 疾患進行を示唆する臨床症状又は身体的所見が認められた場合は、追加の画像評価を実施することとした。 本試験において有効性評価目的で入手した全ての画像データ（CT、MRI など）は、中央画像判定機関に送信し、BICR による判定を行った。これらの画像データの読影は、BICR 判定の手順書に従い、投与割付及びその他の臨床データに対して盲検化された読影者が行った。 <u>生存状況</u> 治験薬投与中止後、死亡、同意撤回、追跡不能又は OS の最終解析のいずれか早い時点まで、生存状況について被験者を約 3 カ月ごとに追跡した。 安全性： 安全性は、全ての有害事象及び重篤な有害事象、臨床検査値（血液学的検査／血液凝固検査、血液生化学検査、尿検査及び妊娠検査）、身体的所見、皮膚科学的検査、12 誘導心電図検査、並びにバイタルサインに基づき評価した。ベースライン時以降、一部の項目の評価は、コホート、投与群又はベースライン時の結果に応じて異なるスケジュールで実施するか、又は実施しなかった。毒性は、NCI-CTCAE ver. 4.03 に基づき評価した。 薬物動態： SLI パートでは、全ての被験者で薬物動態評価を行った。EC＋FOLFIRI コホート（コホート 1）では、第 1 サイクルの Day 1 の投与前、並びに投与後 0.75、1.5、2.5、3.5、5.5 及び 7.5 時間、第 1 サイクルの Day 3 の投与前、第 1 サイクルの Day 15 の投与前、並びに投与後 0.75、1.5、2.5、3.5、5.5 及び 7.5 時間、第 1 サイクルの Day 17 の投与前、第 2～6 サイクルの Day 1 の投与前に血液検体を採取し、エンコラフェニブとその代謝物である LHY746 の血漿中濃度、及びイリノテカンとその代謝物である SN-38 の血漿中濃度を測定した（ただし、第 1 サイクルの Day 3 までエンコラフェニブの投与を開始しないため、第 1 サイクルの Day 1 及び Day 3 のエンコラフェニブと LHY746 の血漿中濃度は測定していない）。EC＋mFOLFOX6 コホート（コホート 2）では、第 1 サイクルの Day 1 の投与前、並びに投与後 1、2、3、4、6 及び 8 時間、第 1 サイクルの Day 3 の投与前、第 1 サイクルの Day 15 の投与前、並びに投与後 1、2、3、4、6 及び 8 時間、第 1 サイクルの Day 17 の投与前、第 2～6 サイクルの Day 1 の投与前に血液検体を採取し、エンコラフェニブと LHY746 の血漿中濃度、並びにオキサリプラチン（白金）の血漿中及び限外濾過液中濃度を測定した。 また、P3 パートの EC 群（A 群）及び EC＋mFOLFOX6 群（B 群）、並びにコホート 3 の EC＋FOLFIRI 群（D 群）では、全ての被験者から第 1～6 サイクルの Day 1 の投与前に血液検体を採取し、エンコラフェニブと LHY746 の血漿中濃度を測定した。さらに、P3 パートの EC 群（A 群）では、中国本土で割り付けられた被験者のうち最大 16 例から、第 1 サイクルの Day 1 及び Day 15 の投与前、並びに投与後 0.5、1、2、3、4、5、6、8 及び 24 時間に血液検体を採取し、エンコラフェニブと LHY746 の血漿中濃度を測定した。

統計的手法	解析対象集団： SLI パート DLT の解析では、DLT 評価対象集団を解析対象集団とした。DLT 以外の安全性の解析では、Safety Set を解析対象集団とした。有効性の解析では Full Analysis Set を解析対象集団とした。薬物動態の解析では、Pharmacokinetic（PK）Analysis Set（PK Concentration Set 及び PK Parameter Analysis Set）を解析対象集団とした。 DLT 評価対象集団は、SLI パートにおいて治験薬が 1 回以上投与された被験者で、DLT 評価期間中に DLT が発現した、又は DLT が発現せずに DLT 評価期間を完了した全ての被験者とした。DLT が発現しなかった被験者のうち、治験薬との因果関係が否定できない毒性以外の理由（例：治験実施計画書からの逸脱）で、DLT 評価期間中の各治験薬の投与量が予定投与量の 75%に満たなかった被験者は、DLT 評価対象集団から除外することとした。なお、DLT 評価期間は、治験薬の初回投与から 28 日間とした。 Safety Set は、治験薬が 1 回以上投与された全ての被験者とした。 Full Analysis Set は、治験薬が 1 回以上投与された全ての被験者とした。 PK Concentration Set は、登録後、治験薬が 1 回以上投与され、1 時点以上で薬物濃度測定値が得られた全ての被験者とした。PK Parameter Analysis Set は、登録後、治験薬が 1 回以上投与され、少なくとも 1 つの薬物動態パラメータの推定に十分な薬物濃度データを有し、薬物動態評価に影響を及ぼす治験実施計画書からの重大な逸脱が認められなかった全ての被験者とした。 P3 パート 有効性評価項目については、ORR、DOR 及び TTR の解析では ORR Subset を解析対象集団とし、OS の解析では Full Analysis Set を解析対象集団とした。なお、PFS の解析では Full Analysis Set を解析対象集団としたが、以下に示すとおり、本解析時点では PFS の解析は実施しなかった。安全性の解析では、Safety Set を解析対象集団とした。 Full Analysis Set は、P3 パートにおいて、いずれかの投与群に無作為に割り付けられた全ての被験者とした。Full Analysis Set における解析は、割付に従って実施した。ORR Subset には、Full Analysis Set のうち、EC＋mFOLFOX6 群（B 群）及び標準治療群［対照群（C 群）］に無作為に割り付けられた最初の各群 110 例を含めた。 Safety Set は、治験薬が 1 回以上投与された全ての被験者とした。 有効性の解析： SLI パート SLI パートの有効性の解析では、各コホートにおいて、mCRC に対する全身療法による治療歴の有無別（全身療法の治療歴なし、1 レジメンの全身療法の治療歴）に解析を行った。 ・　ORR ORR は、RECIST ver. 1.1 に基づき、最良総合効果（BOR）が完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）と判定された被験者の割合と定義した。 BOR は、治験薬投与開始後、疾患進行、死亡又は新たな抗腫瘍療法の開始までに得られた全ての腫瘍評価における、最良の抗腫瘍効果とした。BOR について、CR 及び PR は、最初に総合効果が CR 及び PR と判定されてから 4 週間以上経過後に評価を実施し、各判定を確認しなければならないものとした。安定（SD）は、治験薬投与開始後 6 週以降の評価で総合効果が SD と判定された場合とした。PD は、治験薬投与開始後 12 週間以内に総合効果が PD と判定され、CR、PR 又は SD に該当しない場合とした。 ORR は、コホートごとに、mCRC に対する全身療法による治療歴の有無別に、対応する Wilson のスコア法による両側 95%信頼区間（CI）とともに算出した。 ・　PFS PFS は、治験薬投与開始日から、RECIST ver. 1.1 に基づき疾患進行と判定された日又はあらゆる原因による死亡日のうち早い日までの期間と定義した。PFS

	のイベント及び打ち切りの取り扱いについては、統計解析計画書［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-7702-03 試験）Appendix 16.1.9］に示した。 コホートごとに、mCRC に対する全身療法による治療歴の有無別に、Kaplan-Meier 法を用いて、PFS の中央値とその両側 95% CI を推定した。また、特定の時点での無増悪生存率とその両側 95% CI を推定した。 ・　OS OS は、治験薬投与開始日から、あらゆる原因による死亡日までの期間と定義した。データカットオフ時点で死亡が確認されていない被験者は、最終生存確認日で打ち切りとすることとした。 コホートごとに、mCRC に対する全身療法による治療歴の有無別に、Kaplan-Meier 法を用いて OS の中央値とその両側 95% CI を推定した。また、特定の時点での全生存率とその両側 95% CI を推定した。 SLI パートの OS の最終解析は、SLI パートの最後の被験者の登録から約 24 カ月後に実施することとした。 ・　DOR DOR は、RECIST ver. 1.1 に基づき、画像評価で奏効（CR 又は PR）と最初に判定された日から、奏効判定後初めて疾患進行と判定された日又はあらゆる原因による死亡日のいずれか早い日までの期間と定義した。DOR の解析対象は、確定された奏効（CR 又は PR）が認められた被験者とした。DOR のイベント及び打ち切りについては、PFS のイベント及び打ち切りと同様の取り扱いとした。 コホートごとに、mCRC に対する全身療法による治療歴の有無別に、Kaplan-Meier 法を用いて、DOR の中央値とその両側 95% CI を推定した。また、特定の時点での DOR 率とその両側 95% CI を推定した。 ・　TTR TTR は、治験薬投与開始日から、RECIST ver. 1.1 に基づき、画像評価で奏効（CR 又は PR）と最初に判定された日までの期間と定義した。TTR の解析対象は、確定された奏効（CR 又は PR）が認められた被験者とした。 TTR については、コホートごとに、mCRC に対する全身療法による治療歴の有無別に、記述統計量を用いて要約した。 <u>P3 パート</u> P3 パートでは、試験全体での第一種の過誤確率を制御するため、階層的検定法を用いた。 P3 パートの主要評価項目である BICR 判定による ORR の解析は、EC＋mFOLFOX6 群（B 群）及び標準治療群［対照群（C 群）］に無作為に割り付けられた最初の各群 110 例（ORR Subset）が無作為割付後 8 カ月経過した時点、又は P3 パートへの被験者の登録が完了した時点のいずれか遅い時点で実施することとした。BICR 判定による ORR について、ORR Subset を解析対象集団として、片側有意水準 0.001 で、層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて、EC＋mFOLFOX6 群（B 群）と標準治療群［対照群（C 群）］の比較を行った。 もう 1 つの P3 パートの主要評価項目である BICR 判定による PFS の解析は、EC＋mFOLFOX6 群（B 群）及び標準治療群［対照群（C 群）］において PFS イベントが 230 件発生し、かつ P3 パートへの被験者の登録完了後 12 カ月経過した時点で実施することとした。BICR 判定による PFS について、Full Analysis Set を解析対象集団として、片側有意水準 0.023 で、層別 log-rank 検定を用いて、EC＋mFOLFOX6 群（B 群）と標準治療群［対照群（C 群）］の比較を行うこととした。 重要な副次評価項目である OS の中間解析は、ORR 又は PFS の少なくともいずれか一方の解析において、EC＋mFOLFOX6 群（B 群）と標準治療群［対照群（C 群）］に統計学的有意差が認められた場合に実施することとし、有意水準の制御のため、階層的検定法を適用した。 OS の中間解析で EC＋mFOLFOX6 群（B 群）と標準治療群［対照群（C 群）］の間に統計的有意差が認められなかった場合、OS の最終解析は、EC＋mFOLFOX6 群（B 群）及び標準治療群［対照群（C 群）］において OS イベントが 297 件発生した時点で実施することとした。

P3 パートの全体の有意水準を 0.025（片側）とし、以下に従うこととした。
- BICR 判定による ORR の EC＋mFOLFOX6 群（B 群）と標準治療群［対照群（C 群）］間の比較では片側有意水準 0.001 とする。
- BICR 判定による PFS の EC＋mFOLFOX6 群（B 群）と標準治療群［対照群（C 群）］間の比較では片側有意水準 0.023 とする。
- OS の EC＋mFOLFOX6 群（B 群）と標準治療群［対照群（C 群）］間の比較で用いる有意水準は、ORR 及び PFS の結果に基づき決定する。
- 正式な検定の計画がない場合でも、BICR 判定による PFS の EC 群（A 群）と標準治療群［対照群（C 群）］間の比較では、片側有意水準 0.001 とする。

なお、試験途中で被験者の登録を中止した EC 群（A 群）の有効性の成績については、一覧［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-7702-03 試験）Table 16.2.6.1］に示したが、解析は行わなかった。

1）主要評価項目
P3 パートの主要目的は、BICR 判定による PFS 及び ORR を主要評価項目として、EC＋mFOLFOX6 群（B 群）の有効性を標準治療群［対照群（C 群）］と比較することとした。なお、本解析時点では、PFS の解析の実施規定〔EC＋mFOLFOX6 群（B 群）及び標準治療群［対照群（C 群）］において PFS イベントが 230 件発生し、かつ P3 パートへの被験者の登録完了後 12 カ月経過〕を満たさなかったことから、PFS の解析は実施しなかった。

BICR 判定による ORR は、RECIST ver. 1.1 に基づき、BICR 判定により、BOR が CR 又は PR と判定された被験者の割合と定義した。BOR は、無作為割付後、疾患進行、死亡又は新たな抗腫瘍療法の開始までに得られた全ての腫瘍評価における、最良の腫瘍縮小効果とした。BOR について、CR 及び PR は、最初に総合効果が CR 及び PR と判定されてから 4 週間以上経過後に評価を実施し、各判定を確認しなければならないものとした。SD は、無作為割付後 6 週以降の評価で総合効果が SD と判定された場合とした。PD は、無作為割付後 12 週間以内に総合効果が PD と判定され、CR、PR 又は SD に該当しない場合とした。
ORR の解析では、ORR Subset を解析対象集団とした。
BICR 判定による ORR は、投与群ごとに、対応する Wilson のスコア法による両側 95% CI とともに算出した。
BICR 判定による ORR について、割付因子である ECOG Performance Status（0 vs 1）及び地域（米国／カナダ vs 欧州 vs その他の地域）を層別因子とした層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて、標準治療群［対照群（C 群）］に対する EC＋mFOLFOX6 群（B 群）のオッズ比とその 95% CI 及び 99.8% CI を推定し、片側有意水準 0.001 として、投与群間の比較を行った。
感度分析として、ORR Subset のうち、中央検査機関で *BRAF* V600E 変異を有することが確認された被験者を解析対象として、BICR 判定による ORR について主解析と同様の解析を行った。
また、BICR 判定による ORR について、年齢（65 歳未満 vs 65 歳以上）、性別（男性 vs 女性）、ECOG Performance Status（0 vs 1）、ベースライン時の罹患臓器数（2 以下 vs 3 以上）、mCRC の原発部位（右側 vs 左側）及び肝転移の有無を検討因子として、部分集団解析を実施した。

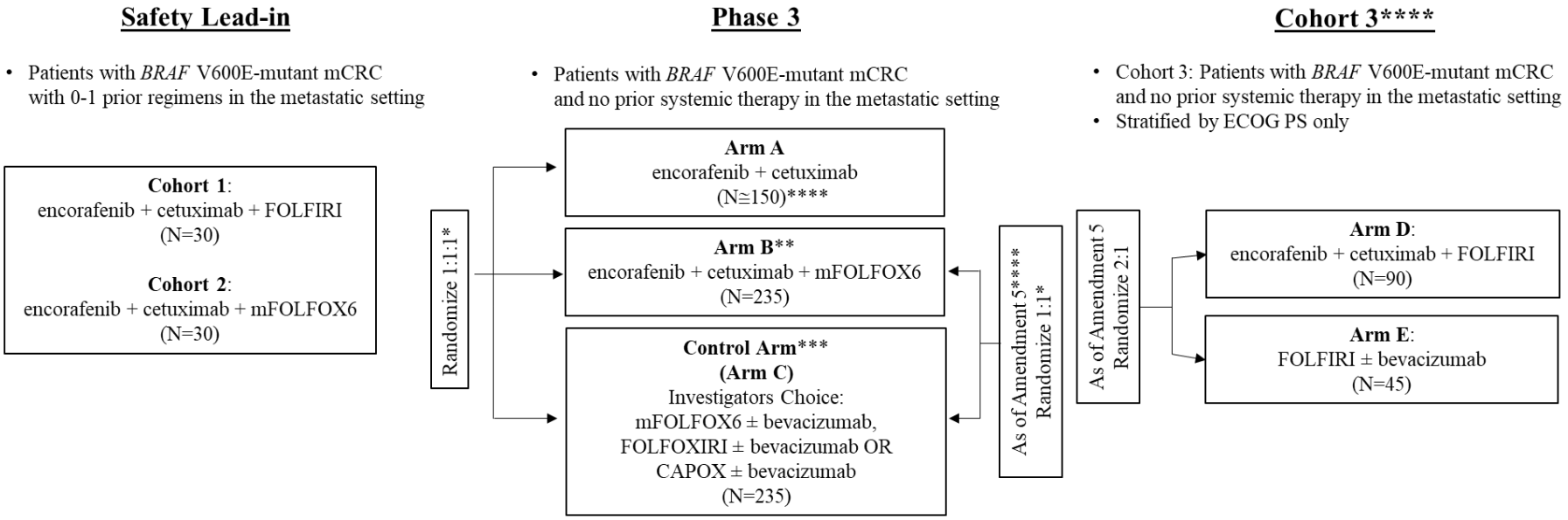
2）副次評価項目
- OS

P3 パートでは、OS を重要な副次評価項目とした。OS の解析では、Full Analysis Set を解析対象集団とした。
OS は、無作為に割り付けられた日から、あらゆる原因による死亡日までの期間と定義した。データカットオフ時点で死亡が確認されていない被験者は、最終生存確認日で打ち切りとすることとした。
OS について、割付因子を層別因子とした層別 log-rank 検定を用いて、EC＋mFOLFOX6 群（B 群）と標準治療群［対照群（C 群）］の比較を行った。

	割付因子を層別因子とした Cox 比例ハザードモデルを用いて、標準治療群［対照群（C 群）］に対する EC＋mFOLFOX6 群（B 群）の OS のハザード比を推定した。OS に対する群逐次デザインを考慮するため、繰り返し CI 法を用いて、OS の中間解析におけるハザード比の両側繰り返し CI を構築した。 投与群ごとに、Kaplan-Meier 法を用いて OS の中央値とその両側 95% CI を推定した。また、特定の時点での全生存率とその両側 95% CI を推定した。 · 実施医療機関の医師判定による ORR 実施医療機関の医師判定による ORR は、実施医療機関の医師の判定に基づく ORR とし、ORR の定義は BICR 判定による ORR と同じとした。 実施医療機関の医師判定による ORR について、BICR 判定による ORR と同様の解析を行った。 · DOR DOR は、RECIST ver. 1.1 に基づき、画像評価で奏効（CR 又は PR）と最初に判定された日から、奏効判定後初めて疾患進行と判定された日又はあらゆる原因による死亡日のいずれか早い日までの期間と定義した。DOR の解析対象は、確定された奏効（CR 又は PR）が認められた被験者とした。DOR のイベント及び打ち切りの取り扱いについては、SLI パートと同様とした。 投与群ごとに、Kaplan-Meier 法を用いて、DOR の中央値とその両側 95% CI を推定した。また、DOR 率（奏効が特定の期間以上持続した被験者の割合）とその両側 95% CI を推定した。 · TTR TTR は、無作為に割り付けられた日から、RECIST ver. 1.1 に基づき、画像評価で奏効（CR 又は PR）と最初に判定された日までの期間と定義した。TTR の解析対象は、確定された奏効（CR 又は PR）が認められた被験者とした。 TTR については、投与群ごとに、記述統計量を用いて要約した。 薬物動態の解析： <u>SLI パート</u> EC＋FOLFIRI コホート（コホート 1）では、エンコラフェニブとその代謝物である LHY746 の血漿中濃度、及びイリノテカンとその代謝物である SN-38 の血漿中濃度について、EC＋mFOLFOX6 コホート（コホート 2）では、エンコラフェニブとその代謝物である LHY746 の血漿中濃度、並びにオキサリプラチン（白金）の血漿中及び限外濾過液中濃度について評価した。 ノンコンパートメント解析法で薬物動態パラメータを算出し、コホートごとに要約した。 また、定常状態のエンコラフェニブがイリノテカンとその代謝物である SN-38［EC＋FOLFIRI コホート（コホート 1）］及びオキサリプラチン［EC＋mFOLFOX6 コホート（コホート 2）］の曝露量に及ぼす影響を評価した。 <u>P3 パート</u> 中国本土で EC 群（A 群）に割り付けられた被験者のうち最大 16 例において、エンコラフェニブとその代謝物である LHY746 の薬物動態パラメータをノンコンパートメント解析法で算出した。 安全性の解析： DLT 評価を除き、全ての安全性の解析は Safety Set を用いて実施した。 SLI パートでは、DLT 発現率を主要評価項目とした。DLT 評価対象集団を対象として、コホートごとに、DLT 評価期間中に DLT が発現した被験者数及び割合を要約した。 有害事象は、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、有害事象の Grade 分類は NCI-CTCAE ver. 4.03 を用いて評価した。NCI-CTCAE で Grade 分類できない有害事象については、 Grade 1：軽度、Grade 2：中等度、Grade 3：重度、Grade 4：生命を脅かす；緊

	急処置を要する、Grade 5：有害事象に関連する死亡、を基準として評価することとした。本報では、有害事象の集計期間は、治験薬投与開始時点から、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。有害事象と治験薬との因果関係は、薬剤ごと（エンコラフェニブ、セツキシマブ又はその他の治験薬）に「関連あり」及び「関連なし」の 2 段階で治験責任医師が判定し、エンコラフェニブ、セツキシマブ及びその他の治験薬のいずれか 1 つでも「関連あり」と判定された場合、「治験薬と関連のある有害事象」として扱った。また、治験薬の投与中止に至った有害事象、休薬に至った有害事象及び減量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、休薬及び減量に至った有害事象を集計した。 全ての臨床検査値は国際単位系の単位に変換した。臨床検査値は、項目により適宜、NCI-CTCAE ver. 4.03 に基づく Grade に分類した。 安全性の解析では、SLI パートではコホートごとに、P3 パートでは投与群ごとに要約した。

図 2.7.6.1-1　試験デザイン（03 試験）



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

Abbreviations: BRAF = B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase; CAPOX= capecitabine/oxaliplatin; EC = ethics committee; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; FOLFIRI = 5-fluorouracil/leucovorin (levo-leucovorin)/irinotecan; FOLFOXIRI = 5-fluorouracil/leucovorin (levo-leucovorin)/oxaliplatin/irinotecan; IRB = Institutional Review Board; mCRC = metastatic colorectal cancer; mFOLFOX6 = modified FOLFOX [5-fluorouracil/leucovorin (levo-leucovorin)/oxaliplatin]; PS = Performance Status; SLI = Safety Lead-in.
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-7702-03 試験）Figure 1］

2.7.6.1.2　治験対象被験者

2.7.6.1.2.1　P3 パート

1）　被験者の内訳

P3 パートの被験者の内訳を表 2.7.6.1-2 に示す。

P3 パートでは、合計 1047 例がスクリーニングを受け、EC 群（A 群）に 158 例、EC＋mFOLFOX6 群（B 群）に 236 例、標準治療群［対照群（C 群）］に 243 例が無作為に割り付けられた［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-7702-03 試験）Table 14.1.1.1.1 及び Table 16.1.7.2.1］。EC 群（A 群）では、153 例で治験薬の投与が行われた。EC＋mFOLFOX6 群（B 群）では、231 例で治験薬の投与が行われたが、このうち 1 例はデータカットオフ時点においてエンコラフェニブの投与情報のみが入力されており、セツキシマブ及び mFOLFOX6 に関する投与情報が入力されていなかったことから、安全性の解析対象集団である Safety Set では EC 群（A 群）として扱われた［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-7702-03 試験）Section 4.3.1 及び Table 16.2.1.1.1］。標準治療群［対照群（C 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（B 群）として扱われた。

EC＋mFOLFOX6 群（B 群）及び標準治療群［対照群（C 群）］

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（B 群）で 58.1%（137/236 例）、標準治療群［対照群（C 群）］で 33.7%（82/243 例）であった。

- 治療期を中止した被験者（治験薬未投与例を含む）の割合は、EC＋mFOLFOX6 群（B 群）で 41.9%（99/236 例）、標準治療群［対照群（C 群）］で 66.3%（161/243 例）であった。主な中止理由（5%以上）は、EC＋mFOLFOX6 群（B 群）では疾患進行 20.8%（49/236 例）、被験者の申し出 5.5%（13/236 例）であり、標準治療群［対照群（C 群）］では疾患進行 31.7%（77/243 例）、被験者の申し出 11.5%（28/243 例）、有害事象 9.1%（22/243 例）、その他 8.2%（20/243 例）であった。
- 治療期を中止した全ての被験者が治療期中止後に追跡調査期に移行した。無作為に割り付けられた被験者（Full Analysis Set）のうち、追跡調査期を中止した被験者の割合は、EC＋mFOLFOX6 群（B 群）で 18.2%（43/236 例）、標準治療群［対照群（C 群）］で 39.1%（95/243 例）であり、追跡調査期の中止理由は、両群ともに死亡が最も多かった〔EC＋mFOLFOX6 群（B 群）16.1%（38/236 例）、標準治療群［対照群（C 群）］29.6%（72/243 例）〕。

有効性の解析では、ORR、DOR 及び TTR に対しては ORR Subset、OS に対しては Full Analysis Set を解析対象集団とした。Full Analysis Set には、無作為に割り付けられた EC＋mFOLFOX6 群（B 群）236 例、標準治療群［対照群（C 群）］243 例を含めた［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-7702-03 試験）Table 14.1.1.1.1］。Full Analysis Set のうち、EC＋mFOLFOX6 群（B 群）では 5 例、標準治療群［対照群（C 群）］では 14 例で治験薬の投与が行われなかった。ORR Subset には、Full Analysis Set のうち、EC＋mFOLFOX6 群（B 群）及び標準治療群［対照群（C 群）］に無作為に割り付けられた最初の各群 110 例を含めた。ORR Subset のうち、EC＋mFOLFOX6 群（B 群）では 3 例、標準治療群［対照群（C 群）］では 7 例で治験薬の投与が行われなかった［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-7702-03 試験）Table 16.2.1.1.1］。また、安全性の解析対象集団である Safety Set は、EC＋mFOLFOX6 群（B 群）では、EC＋mFOLFOX6 群（B 群）に割り付けられ、治験薬が投与された 231 例から、上記の EC 群（A 群）として扱われた 1 例を除き、標準治療群［対照群（C 群）］に割り付けられたが EC＋mFOLFOX6 群（B 群）として扱われた 1 例を含めた 231 例とし、標準治療群［対照群（C 群）］では、標準治療群［対照群（C 群）］に割り付けられ、治験薬が投与された 229 例から、上記の EC＋mFOLFOX6 群（B 群）として扱われた 1 例を除く 228 例とした［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-7702-03 試験）Table 14.1.1.1.1 及び Table 16.2.1.1.1］。

EC 群（A 群）

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（A 群）で 20.9%（33/158 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（A 群）で 79.1%（125/158 例）であった。主な中止理由（5%以上）は、疾患進行 61.4%（97/158 例）、有害事象 5.7%（9/158 例）、被験者の申し出 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（A 群）で 36.7%（58/158 例）であり、追跡調査期の中止理由は死亡が最も多かった［29.1%（46/158 例）］。

EC 群（A 群）では、無作為に割り付けられた 158 例を Full Analysis Set に含めた［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-7702-03 試験）Table 14.1.1.1.1］。Safety Set は、EC 群（A 群）に割り付けられ、治験薬が投与された 153 例と、上記の EC＋mFOLFOX6 群（B 群）に割り付けられたが EC 群（A 群）として扱われた 1 例を含む 154 例とした［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-7702-03 試験）Table 14.1.1.1.1 及び Table 16.2.1.1.1］。

表 2.7.6.1-2　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	125 (79.1)	99 (41.9)	161 (66.3)
Reason for discontinuation			
Adverse event	9 (5.7)	11 (4.7)	22 (9.1)
Death	2 (1.3)	8 (3.4)	10 (4.1)
Progressive disease	97 (61.4)	49 (20.8)	77 (31.7)
Withdrawal by subject	8 (5.1)	13 (5.5)	28 (11.5)
Global deterioration of health status	5 (3.2)	8 (3.4)	4 (1.6)
Other	4 (2.5)	10 (4.2)	20 (8.2)
Ongoing	33 (20.9)	137 (58.1)	82 (33.7)
Disposition phase: long-term follow-up			
Participants Entered:	125 (79.1)	99 (41.9)	161 (66.3)
Discontinued	58 (36.7)	43 (18.2)	95 (39.1)
Reason for discontinuation			
Death	46 (29.1)	38 (16.1)	72 (29.6)
Lost to follow-Up	2 (1.3)	1 (0.4)	1 (0.4)
Withdrawal by subject	10 (6.3)	4 (1.7)	22 (9.1)
Ongoing	67 (42.4)	56 (23.7)	66 (27.2)

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

出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-7702-03 試験） Table 14.1.1.5.1］

2）　人口統計学的及び他の基準値の特性

P3 パートの Full Analysis Set における人口統計学的特性を表 2.7.6.1-3 に、ベースライン時の特性及び疾患特性を表 2.7.6.1-4 に示す。

EC＋mFOLFOX6 群（B 群）及び標準治療群［対照群（C 群）］

人口統計学的特性、並びにベースライン時の特性及び疾患特性は、EC＋mFOLFOX6 群（B 群）と標準治療群［対照群（C 群）］で概ね同様であった。

- 年齢の中央値（範囲）は、EC＋mFOLFOX6 群（B 群）で 60.00 歳（24～81 歳）、標準治療群［対照群（C 群）］で 62.00 歳（28～84 歳）であった。
- 男性の割合は、EC＋mFOLFOX6 群（B 群）で 52.1%（123/236 例）、標準治療群［対照群（C 群）］で 49.0%（119/243 例）であり、両群で同程度であった。
- 人種について、両群ともに過半数が白人［それぞれ 59.7%（141/236 例）、59.3%（144/243 例）］であり、次いでアジア人［それぞれ 37.3%（88/236 例）、37.4%（91/243 例）］が多かった。
- mCRC の原発部位が右側結腸であった被験者の割合は、EC＋mFOLFOX6 群（B 群）と標準治療群［対照群（C 群）］で同程度であった［それぞれ 62.3%（147/236 例）、59.7%（145/243 例）］。
- ベースライン時の罹患臓器数は、EC＋mFOLFOX6 群（B 群）では 2 以下であった被験者が 51.7%（122/236 例）、3 以上であった被験者が 48.3%（114/236 例）であり、標準治療群［対照群（C 群）］ではそれぞれ 53.1%（129/243 例）及び 46.9%（114/243 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（B 群）と標準治療群［対照群（C 群）］で同程度であった［それぞれ 61.0%（144/236 例）、64.2%（156/243 例）］。
- ベースライン時の ECOG Performance Status が 0 及び 1 であった被験者の割合は、EC＋mFOLFOX6 群（B 群）でそれぞれ 54.7%（129/236 例）及び 43.6%（103/236 例）、標準治療群［対照群（C 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（A 群）

- 年齢の中央値（範囲）は、EC 群（A 群）で 59.00 歳（26～84 歳）であった。
- 性別について、EC 群（A 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（A 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。
- mCRC の原発部位が右側結腸であった被験者の割合は、EC 群（A 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（A 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（A 群）で 59.5%（94/158 例）であった。
- EC 群（A 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 2.7.6.1-3　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)
Gender, n (%)				
Male	79 (50.0)	123 (52.1)	119 (49.0)	321 (50.4)
Female	79 (50.0)	113 (47.9)	124 (51.0)	316 (49.6)
Race, n (%)				
Black or African American	1 (0.6)	0	1 (0.4)	2 (0.3)
American Indian or Alaska Native	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
Asian	64 (40.5)	88 (37.3)	91 (37.4)	243 (38.1)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0	0
White	88 (55.7)	141 (59.7)	144 (59.3)	373 (58.6)
Other	0	0	0	0
Not reported	4 (2.5)	7 (3.0)	5 (2.1)	16 (2.5)
Multiracial	0	0	2 (0.8)	2 (0.3)
Ethnicity, n (%)				
Hispanic or Latino	16 (10.1)	28 (11.9)	30 (12.3)	74 (11.6)
Not Hispanic or Latino	131 (82.9)	187 (79.2)	201 (82.7)	519 (81.5)
Not reported	11 (7.0)	21 (8.9)	12 (4.9)	44 (6.9)

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

表 2.7.6.1-3　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 5.3.5.1-1（ONO-7702-03 試験） Table 14.1.2.1.1］

表 2.7.6.1-4　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)	17 (7.2)	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)	21 (8.9)	24 (9.9)
Side of Tumor, n (%)			
Left	69 (43.7)	89 (37.7)	98 (40.3)
Right	89 (56.3)	147 (62.3)	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)	37 (15.7)	43 (17.7)
Stage IV	123 (77.8)	183 (77.5)	188 (77.4)
Primary Tumor Resection, n (%)			
Completely Resected	82 (51.9)	116 (49.2)	105 (43.2)
Partially Resected	9 (5.7)	14 (5.9)	13 (5.3)

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

表 2.7.6.1-4　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 (%)**
No Resection	67 (42.4)	106 (44.9)	125 (51.4)
Number of Organs Involved, n (%)			
<= 2	86 (54.4)	122 (51.7)	129 (53.1)
>= 3	72 (45.6)	114 (48.3)	114 (46.9)
Presence of Liver Metastases, n (%)			
Yes	94 (59.5)	144 (61.0)	156 (64.2)
No	64 (40.5)	92 (39.0)	87 (35.8)
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)	2.18 (3.26)	2.25 (3.69)	2.04 (2.97)
ECOG PS at Baseline, n (%)			
0	79 (50.0)	129 (54.7)	131 (53.9)
1	74 (46.8)	103 (43.6)	98 (40.3)
Missing	5 (3.2)	4 (1.7)	14 (5.8)
BRAF V600E Status, Tumor Tissue (Central), n (%)			
Detected	150 (94.9)	226 (95.8)	224 (92.2)

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

表 2.7.6.1-4　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 (%)**
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 (%)			
Indeterminate	0	0	1 (0.4)
Not Detected	152 (96.2)	231 (97.9)	228 (93.8)
Not Available	6 (3.8)	5 (2.1)	14 (5.8)
NRAS Mutation Status (local), n (%)			
Detected	0	0	1 (0.4)
Not Detected	152 (96.2)	230 (97.5)	228 (93.8)
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	151 (95.6)	229 (97.0)	227 (93.4)
Not Available	7 (4.4)	6 (2.5)	16 (6.6)
CEA at Baseline (ug/L), n (%)			

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

表 2.7.6.1-4　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 (%)**
<= 5 ug/L	51 (32.3)	65 (27.5)	63 (25.9)
> 5 ug/L	101 (63.9)	166 (70.3)	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)	119 (49.0)
> 10 mg/L	61 (38.6)	105 (44.5)	107 (44.0)
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 is based on BICR data for Ph3 and Investigator data for SLI.
Local testing can be performed by tumor or blood-based assays.
MSI status of MSS/pMMR includes MSI-L.

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

Abbreviations: 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 5.3.5.1-1（ONO-7702-03 試験）Table 14.1.2.2.1］

P3 パートの Full Analysis Set における mCRC に対する治療歴の要約を［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-7702-03 試験）Table 14.1.4.1］に示した。

EC＋mFOLFOX6 群（B 群）及び標準治療群［対照群（C 群）］

mCRC に対して以下の各治療歴を有する被験者の割合は、EC＋mFOLFOX6 群（B 群）と標準治療群［対照群（C 群）］で同程度であった。

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

EC 群（A 群）

- 術後補助療法／術前補助療法による治療歴を有する被験者の割合は、EC 群（A 群）で 12.0%（19/158 例）であった。
- 放射線療法による治療歴を有する被験者の割合は、EC 群（A 群）で 5.7%（9/158 例）であった。
- 手術（生検を除く）による治療歴を有する被験者の割合は、EC 群（A 群）で 58.2%（92/158 例）であった。

3）　治験薬の投与状況

P3 パートの Safety Set における治験薬の投与期間及び曝露状況をそれぞれ［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-7702-03 試験）Table 14.4.1.1.1］及び［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-7702-03 試験）Table 14.4.1.2.1］に示した。

標準治療群［対照群（C 群）］で治験薬が投与された 229 例におけるレジメンの内訳は、CAPOX が 6 例、CAPOX＋ベバシズマブが 41 例、FOLFOXIRI が 8 例、FOLFOXIRI＋ベバシズマブが 59 例、mFOLFOX6 が 19 例、mFOLFOX6＋ベバシズマブが 96 例であった［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-7702-03 試験）Table 14.1.1.1.4］。ただし、FOLFOXIRI＋ベバシズマブが投与された被験者のうち 1 例は、Safety Set では EC＋mFOLFOX6 群（B 群）として扱われた（2.7.6.1.2.1　1）参照）。

EC＋mFOLFOX6 群（B 群）及び標準治療群［対照群（C 群）］

・ 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、EC＋mFOLFOX6 群（B 群）では 58.1%（137/236 例）、標準治療群［対照群（C 群）］では 33.7%（82/243 例）の被験者が治験薬の投与を継続中であった［表 2.7.6.1-2］。

Safety Set の EC＋mFOLFOX6 群（B 群）231 例及び標準治療群［対照群（C 群）］228 例において、治験薬の投与期間（治験薬の最終投与日までの期間）の中央値（範囲）は、EC＋mFOLFOX6 群（B 群）で 28.14 週間（1.29～107.43 週間）、標準治療群［対照群（C 群）］で 20.36 週間（1.14～98.29 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（B 群）で 13.0%（30/231 例）、標準治療群［対照群（C 群）］で 3.5%（8/228 例）であった。

・ EC＋mFOLFOX6 群（B 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（B 群）において、各治験薬の相対用量強度の中央値（範囲）は、エンコラフェニブ（投与例数 229 例）が 91.7%（3.0%～100.7%）、セツキシマブ（230 例）が 94.2%（38.4%～199.4%）、フルオロウラシル（231 例）が 82.7%（46.6%～102.8%）、ロイコボリン（レボロイコボリン）（231 例）が 94.1%（47.0%～199.4%）、オキサリプラチン（231 例）が 84.2%（41.6%～201.9%）であった。

EC 群（A 群）

・ 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、EC 群（A 群）では 20.9%（33/158 例）の被験者が治験薬の投与を継続中であった［表 2.7.6.1-2］。

Safety Set の EC 群（A 群）154 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 26.29 週間（0.14～99.14 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（A 群）では 12.3%（19/154 例）であった。

・ EC 群（A 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 153 例）が 97.9%（13.6%～122.9%）、セツキシマブ（152 例）が 99.7%（0.0%～114.1%）であった。

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［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-7702-03 試験）Table 14.4.1.3.1］に示した。

標準治療群［対照群（C 群）］では選択された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（B 群）と標準治療群［対照群（C 群）］で投与期間に差があることから、これら 2 群間で休薬及び減量について比較を行うことは困難である。

EC＋mFOLFOX6 群（B 群）

- EC＋mFOLFOX6 群（B 群）において、エンコラフェニブを 1 回以上減量した被験者の割合は 27.1%（62/229 例）であり、セツキシマブを 1 回以上減量した被験者の割合は 8.7%（20/230 例）であった。
  - EC＋mFOLFOX6 群（B 群）において、最も多い減量理由はエンコラフェニブ及びセツキシマブのいずれも有害事象であった［それぞれ 23.1%（53/229 例）、5.7%（13/230 例）］。
- EC＋mFOLFOX6 群（B 群）において、エンコラフェニブを 1 回以上休薬した被験者の割合は 64.6%（148/229 例）であり、セツキシマブを 1 回以上休薬した被験者の割合は 68.7%（158/230 例）であった。

EC 群（A 群）

- EC 群（A 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 8.5%（13/153 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 5.9%（9/152 例）であった。
  - EC 群（A 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 8.5%（13/153 例）、4.6%（7/152 例）］。
- EC 群（A 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 47.1%（72/153 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 29.6%（45/152 例）であった。

2.7.6.1.2.2　SLI パート

1）　被験者の内訳

SLI パートの被験者の内訳を表 2.7.6.1-5 に示す。

SLI パートでは、合計 76 例がスクリーニングを受けた。EC＋mFOLFOX6 コホート（コホート 2）に 27 例、EC＋FOLFIRI コホート（コホート 1）に 30 例が登録され、全ての被験者で治験薬の投与が行われた［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-7702-03 試験）Table 14.1.1.1.2］。

データカットオフ時点において、治験薬が投与された被験者（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 コホート（コホート 2）で 22.2%（6/27 例）、EC＋FOLFIRI コホート（コホート 1）で 16.7%（5/30 例）であった。

・ 治療期を中止した被験者の割合は、EC＋mFOLFOX6 コホート（コホート 2）で 77.8%（21/27 例）、EC＋FOLFIRI コホート（コホート 1）で 83.3%（25/30 例）であった。主な中止理由（10%以上）は、EC＋mFOLFOX6 コホート（コホート 2）では疾患進行 51.9%（14/27 例）であり、EC＋FOLFIRI コホート（コホート 1）では疾患進行 53.3%（16/30 例）、有害事象 16.7%（5/30 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。追跡調査期を中止した被験者の割合は、EC＋mFOLFOX6 コホート（コホート 2）で 66.7%（18/27 例）、EC＋FOLFIRI コホート（コホート 1）で 63.3%（19/30 例）であり、追跡調査期の中止理由は、いずれのコホートでも死亡が最も多かった［EC＋mFOLFOX6 コホート（コホート 2）59.3%（16/27 例）、EC＋FOLFIRI コホート（コホート 1）60.0%（18/30 例）］。

有効性の解析では Full Analysis Set を、安全性の解析では Safety Set を解析対象集団とした。Full Analysis Set 及び Safety Set のいずれも、治験薬が投与された EC＋mFOLFOX6 コホート（コホート 2）27 例、EC＋FOLFIRI コホート（コホート 1）30 例を含めた［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-7702-03 試験）Table 14.1.1.1.2］。

表 2.7.6.1-5　被験者の内訳（03 試験、SLI パート）
解析対象集団：Safety Lead-in Full Analysis Set

	EC+m FOLFOX6 (N=27)	EC+FOLFIRI (N=30)
Number (%) of Participants	**n (%)**	**n (%)**
Disposition phase: treatment		
Participants Entered:	27 (100.0)	30 (100.0)
Discontinued	21 (77.8)	25 (83.3)
Reason for discontinuation		
Adverse event	2 (7.4)	5 (16.7)
Death	2 (7.4)	0
Lost to follow-Up	0	1 (3.3)
Progressive disease	14 (51.9)	16 (53.3)
Withdrawal by subject	2 (7.4)	2 (6.7)
Other	1 (3.7)	1 (3.3)
Ongoing	6 (22.2)	5 (16.7)
Disposition phase: long-term follow-up		
Participants Entered:	21 (77.8)	25 (83.3)
Discontinued	18 (66.7)	19 (63.3)
Reason for discontinuation		
Death	16 (59.3)	18 (60.0)
Lost to follow-Up	0	1 (3.3)
Withdrawal by subject	2 (7.4)	0
Ongoing	3 (11.1)	6 (20.0)

Abbreviations: EC = encorafenib + cetuximab; FOLFIRI = 5-fluorouracil/leucovorin (levo-leucovorin)/irinotecan; mFOLFOX6 = modified FOLFOX [5-fluorouracil/leucovorin (levo-leucovorin)/oxaliplatin]; SLI = Safety Lead-in.
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-7702-03 試験）Table 14.1.1.5.2］

2）　人口統計学的及び他の基準値の特性

SLI パートの Full Analysis Set における人口統計学的特性を表 2.7.6.1-6 に、ベースライン時の特性及び疾患特性を表 2.7.6.1-7 に示す。

- 年齢の中央値（範囲）は、EC＋mFOLFOX6 コホート（コホート 2）で 58.00 歳（28～78 歳）、EC＋FOLFIRI コホート（コホート 1）で 56.50 歳（37～77 歳）であった。
- 性別について、男性の割合は、EC＋mFOLFOX6 コホート（コホート 2）で 40.7%（11/27 例）、EC＋FOLFIRI コホート（コホート 1）で 66.7%（20/30 例）であった。

- 人種について、EC＋mFOLFOX6 コホート（コホート 2）及び EC＋FOLFIRI コホート（コホート 1）のいずれのコホートでも大部分が白人［それぞれ 70.4%（19/27 例）、76.7%（23/30 例）］であり、次いでアジア人［それぞれ 29.6%（8/27 例）、20.0%（6/30 例）］が多かった。
- mCRC に対する全身療法による治療歴について、EC＋mFOLFOX6 コホート（コホート 2）では全身療法による治療歴がない（治験薬投与が一次治療となる）被験者が多く［70.4%（19/27 例）］、EC＋FOLFIRI コホート（コホート 1）では 1 レジメンの全身療法による治療歴を有する（治験薬投与が二次治療となる）被験者が多かった［60.0%（18/30 例）］。
- mCRC の原発部位が右側結腸であった被験者の割合は、EC＋mFOLFOX6 コホート（コホート 2）で 63.0%（17/27 例）、EC＋FOLFIRI コホート（コホート 1）で 70.0%（21/30 例）であった。
- ベースライン時の罹患臓器数は、EC＋mFOLFOX6 コホート（コホート 2）では 2 以下であった被験者が 59.3%（16/27 例）、3 以上であった被験者が 40.7%（11/27 例）であり、EC＋FOLFIRI コホート（コホート 1）ではそれぞれ 60.0%（18/30 例）及び 40.0%（12/30 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 コホート（コホート 2）で 37.0%（10/27 例）、EC＋FOLFIRI コホート（コホート 1）で 66.7%（20/30 例）であった。
- EC＋mFOLFOX6 コホート（コホート 2）では、ECOG Performance Status が 0 及び 1 であった被験者の割合はそれぞれ 55.6%（15/27 例）及び 44.4%（12/27 例）であり、概ね均等に分布していた。EC＋FOLFIRI コホート（コホート 1）では、ECOG Performance Status が 0 及び 1 であった被験者の割合はそれぞれ 73.3%（22/30 例）及び 26.7%（8/30 例）であり、大部分が 0 であった。

表 2.7.6.1-6　人口統計学的特性（03 試験、SLI パート）

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

	EC+mFOLFOX6 (N=27)	EC+FOLFIRI (N=30)
Age (Years), n (%)		
< 18	0	0
18 - < 65	18 (66.7)	20 (66.7)
>= 65	9 (33.3)	10 (33.3)
>=75	3 (11.1)	3 (10.0)
Median (range)	58.00 (28, 78)	56.50 (37, 77)
Mean(SD)	56.41 (14.68)	57.50 (12.14)
Gender, n (%)		
Male	11 (40.7)	20 (66.7)
Female	16 (59.3)	10 (33.3)
Race, n (%)		
Black or African American	0	1 (3.3)
American Indian or Alaska Native	0	0
Asian	8 (29.6)	6 (20.0)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0
White	19 (70.4)	23 (76.7)
Other	0	0
Not reported	0	0
Multiracial	0	0
Ethnicity, n (%)		
Hispanic or Latino	5 (18.5)	4 (13.3)
Not Hispanic or Latino	21 (77.8)	24 (80.0)
Not reported	1 (3.7)	2 (6.7)

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 2.7.6.1-6　人口統計学的特性（03 試験、SLI パート）（続き）

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

	EC+mFOLFOX6 (N=27)	EC+FOLFIRI (N=30)
Racial Designation, n (%)		
Japanese	4 (14.8)	2 (6.7)
Korean	4 (14.8)	4 (13.3)
Other	19 (70.4)	23 (76.7)
Missing	0	1 (3.3)

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; FOLFIRI = 5-fluorouracil/leucovorin (levo-leucovorin)/irinotecan; mFOLFOX6 = modified FOLFOX [5-fluorouracil/leucovorin (levo-leucovorin)/oxaliplatin]; SLI = Safety Lead-in.
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-7702-03 試験） Table 14.1.2.1.2］

表 2.7.6.1-7　ベースライン時の特性及び疾患特性（03 試験、SLI パート）

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

	EC+mFOLFOX6 (N=27)	EC+FOLFIRI (N=30)
Category	**n (%)**	**n (%)**
Body Site, n (%)		
Colon	1 (3.7)	0
Colon, Ascending	10 (37.0)	14 (46.7)
Colon, Descending	2 (7.4)	2 (6.7)
Colon, Rectosigmoid	0	2 (6.7)
Colon, Sigmoid	5 (18.5)	3 (10.0)
Colon, Transverse	4 (14.8)	7 (23.3)
Rectum	2 (7.4)	2 (6.7)
Cecum	3 (11.1)	0
Side of Tumor, n (%)		
Left	9 (33.3)	9 (30.0)
Right	17 (63.0)	21 (70.0)
Left and Right	1 (3.7)	0
Stage at Initial Diagnosis, n (%)		
Stage I	1 (3.7)	2 (6.7)
Stage II	2 (7.4)	2 (6.7)
Stage III	5 (18.5)	4 (13.3)
Stage IV	19 (70.4)	22 (73.3)
Primary Tumor Resection, n (%)		
Completely Resected	13 (48.1)	16 (53.3)
Partially Resected	2 (7.4)	3 (10.0)

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

表 2.7.6.1-7　ベースライン時の特性及び疾患特性（03 試験、SLI パート）（続き 1）
解析対象集団：Safety Lead-in Full Analysis Set

	EC+mFOLFOX6 (N=27)	EC+FOLFIRI (N=30)
Category	**n (%)**	**n (%)**
No Resection	12 (44.4)	11 (36.7)
Number of Organs Involved, n (%)		
<= 2	16 (59.3)	18 (60.0)
>= 3	11 (40.7)	12 (40.0)
Presence of Liver Metastases, n (%)		
Yes	10 (37.0)	20 (66.7)
No	17 (63.0)	10 (33.3)
Time Since Initial Diagnosis (months)		
Median (Range)	2.69 (0, 79)	7.72 (1, 76)
Mean(SD)	13.04 (20.62)	13.83 (16.10)
Time Since Recurrence/Metastatic (months)		
Median (Range)	1.94 (0, 30)	4.53 (0, 28)
Mean(SD)	4.55 (6.58)	6.73 (7.00)
ECOG PS at Baseline, n (%)		
0	15 (55.6)	22 (73.3)
1	12 (44.4)	8 (26.7)
BRAF V600E Status, Tumor Tissue (Central), n (%)		
Detected	26 (96.3)	29 (96.7)
Indeterminate	0	1 (3.3)

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

表 2.7.6.1-7　ベースライン時の特性及び疾患特性（03 試験、SLI パート）（続き 2）
解析対象集団：Safety Lead-in Full Analysis Set

	EC+mFOLFOX6 (N=27)	EC+FOLFIRI (N=30)
Category	**n (%)**	**n (%)**
Not Detected	1 (3.7)	0
BRAF V600E Status (Local), n (%)		
Detected	27 (100.0)	30 (100.0)
KRAS Mutation Status (Local), n (%)		
Not Detected	27 (100.0)	29 (96.7)
Not Available	0	1 (3.3)
NRAS Mutation Status (local), n (%)		
Not Detected	27 (100.0)	29 (96.7)
Not Available	0	1 (3.3)
MSI/MMR Status (local), n (%)		
Indeterminate	0	1 (3.3)
MSS/pMMR	27 (100.0)	29 (96.7)
CEA at Baseline (ug/L), n (%)		
<= 5 ug/L	9 (33.3)	12 (40.0)
> 5 ug/L	18 (66.7)	18 (60.0)
Median (Range)	16.40 (1, 1548)	14.20 (2, 3942)
Mean(SD)	151.0 (379.8)	233.1 (725.7)
CRP at Baseline (mg/L), n (%)		
<= 10 mg/L	18 (66.7)	23 (76.7)

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

表 2.7.6.1-7　ベースライン時の特性及び疾患特性（03 試験、SLI パート）（続き 3）
解析対象集団：Safety Lead-in Full Analysis Set

	EC+mFOLFOX6 (N=27)	EC+FOLFIRI (N=30)
Category	**n (%)**	**n (%)**
> 10 mg/L	9 (33.3)	7 (23.3)
Median (Range)	4.90 (0, 156)	4.35 (0, 113)
Mean(SD)	31.65 (51.65)	12.79 (22.72)
Line of Therapy, n (%)		
First Line	19 (70.4)	12 (40.0)
Second Line	8 (29.6)	18 (60.0)

Number of organs and presence of liver metastases are is based on BICR data for Ph3 and Investigator data for SLI.
Local testing can be performed by tumor or blood-based assays.
MSI status of MSS/pMMR includes MSI-L.
Abbreviations: BICR = blinded independent central review; BRAF = B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase; CEA = carcinoembryonic antigen; CRP = C-reactive protein; EC = encorafenib + cetuximab; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; FOLFIRI = 5-fluorouracil/leucovorin (levo-leucovorin)/irinotecan; KRAS = Kirsten rat sarcoma viral oncogene homologue; mFOLFOX6 = modified FOLFOX [5-fluorouracil/leucovorin (levo-leucovorin)/oxaliplatin]; MMR = mismatch repair; MSI = microsatellite instability; MSI-L = microsatellite instability-low; MSS = microsatellite stable; NRAS = neuroblastoma rat sarcoma viral oncogene homologue; Ph3 = Phase 3; pMMR = proficient mismatch repair; PS = Performance Status; SLI = Safety Lead-in.
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-7702-03 試験）Table 14.1.2.2.2］

mCRC に対する全身療法による治療歴がない（治験薬投与が一次治療となる）被験者の割合は、EC＋mFOLFOX6 コホート（コホート 2）で 70.4%（19/27 例）、EC＋FOLFIRI コホート（コホート 1）で 40.0%（12/30 例）であり、1 レジメンの全身療法による治療歴を有する（治験薬投与が二次治療となる）被験者の割合は、EC＋mFOLFOX6 コホート（コホート 2）で 29.6%（8/27 例）、EC＋FOLFIRI コホート（コホート 1）で 60.0%（18/30 例）であった［表 2.7.6.1-7］。

SLI パートの Full Analysis Set における mCRC に対する治療歴の要約を［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-7702-03 試験）Table 14.1.4.2］に示した。

- 抗腫瘍療法による治療歴を有する被験者の割合は、EC＋mFOLFOX6 コホート（コホート 2）で 29.6%（8/27 例）、EC＋FOLFIRI コホート（コホート 1）で 70.0%（21/30 例）であった。
- 放射線療法による治療歴を有する被験者の割合は、EC＋mFOLFOX6 コホート（コホート 2）で 3.7%（1/27 例）、EC＋FOLFIRI コホート（コホート 1）で 3.3%（1/30 例）であった。
- 手術（生検を除く）による治療歴を有する被験者の割合は、EC＋mFOLFOX6 コホート（コホート 2）で 59.3%（16/27 例）、EC＋FOLFIRI コホート（コホート 1）で 66.7%（20/30 例）であった。

3)　治験薬の投与状況

SLI パートの Safety Set における治験薬の投与期間及び曝露状況をそれぞれ［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-7702-03 試験）Table 14.4.1.1.2］及び［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-7702-03 試験）Table 14.4.1.2.2］に示した。

SLI パートでは、EC＋mFOLFOX6 コホート（コホート 2）に 27 例、EC＋FOLFIRI コホート（コホート 1）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）Table 14.1.1.1.2］。

データカットオフ時点において、EC＋mFOLFOX6 コホート（コホート 2）では 22.2%（6/27 例）、EC＋FOLFIRI コホート（コホート 1）では 16.7%（5/30 例）の被験者が治験薬の投与を継続中であった［表 2.7.6.1-5］。

治験薬が投与された EC＋mFOLFOX6 コホート（コホート 2）27 例及び EC＋FOLFIRI コホート（コホート 1）30 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 コホート（コホート 2）で 37.86 週間（4.00～145.43 週間）、EC＋FOLFIRI コホート（コホート 1）で 56.50 週間（2.00～147.29 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 コホート（コホート 2）で 25.9%（7/27 例）、EC＋FOLFIRI コホート（コホート 1）で 46.7%（14/30 例）であった。

EC＋mFOLFOX6 コホート（コホート 2）及び EC＋FOLFIRI コホート（コホート 1）のいずれにおいても、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 コホート（コホート 2）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 27 例）が 87.5%（32.6%～100.0%）、セツキシマブ（27 例）が 95.4%（4.2%～134.8%）、フルオロウラシル（27 例）が 82.3%（49.9%～101.1%）、ロイコボリン（レボロイコボリン）（27 例）が 93.4%（47.6%～134.8%）、オキサリプラチン（27 例）が 86.3%（48.5%～134.8%）であった。
- EC＋FOLFIRI コホート（コホート 1）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 30 例）が 92.7%（2.9%～103.3%）、セツキシマブ（30 例）が 95.6%（0.1%～122.7%）、フルオロウラシル（30 例）が 88.3%（49.9%～103.6%）、ロイコボリン（レボロイコボリン）（30 例）が 94.7%（79.6%～122.7%）、イリノテカン（30 例）が 90.9%（56.6%～122.7%）であった。

SLI 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［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-7702-03 試験）Table 14.4.1.3.2］に示した。

EC＋mFOLFOX6 コホート（コホート 2）

- EC＋mFOLFOX6 コホート（コホート 2）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 40.7%（11/27 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 11.1%（3/27 例）であった。
  - EC＋mFOLFOX6 コホート（コホート 2）において、最も多い減量理由は、エンコラフェニブについては有害事象［29.6%（8/27 例）］であり、セツキシマブについてはその他［7.4%（2/27 例）］であった。
- EC＋mFOLFOX6 コホート（コホート 2）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 77.8%（21/27 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 77.8%（21/27 例）であった。

EC＋FOLFIRI コホート（コホート 1）

- EC＋FOLFIRI コホート（コホート 1）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 26.7%（8/30 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 13.3%（4/30 例）であった。
  - EC＋FOLFIRI コホート（コホート 1）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 26.7%（8/30 例）、13.3%（4/30 例）］。
- EC＋FOLFIRI コホート（コホート 1）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 70.0%（21/30 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 66.7%（20/30 例）であった。

2.7.6.1.3 有効性の結果

2.7.6.1.3.1 P3 パート

1） 主要評価項目：BICR 判定による ORR

P3 パートにおける BICR 判定による BOR 及び ORR の要約を表 2.7.6.1-8 に示す。ORR の主解析の解析対象集団は ORR Subset とした。

BICR 判定による ORR は、EC＋mFOLFOX6 群（B 群）で 60.9%（67/110 例）（95% CI：51.6, 69.5）、標準治療群［対照群（C 群）］で 40.0%（44/110 例）（95% CI：31.3, 49.3）であった。BICR 判定による ORR について、標準治療群［対照群（C 群）］と比較して EC＋mFOLFOX6 群（B 群）で統計学的に有意かつ臨床的に意味のある改善が示され［調整オッズ比 2.443（95% CI：1.348, 4.380）（99.8% CI：0.989, 6.089）：層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定、片側 p 値=0.0008；片側有意水準 α = 0.001］、P3 パートの主要目的の 1 つが達成された。

- BICR 判定による BOR が CR であった被験者は、EC＋mFOLFOX6 群（B 群）で 3/110 例（2.7%）、標準治療群［対照群（C 群）］で 2/110 例（1.8%）であり、PR であった被験者は、それぞれ 64/110 例（58.2%）及び 42/110 例（38.2%）であった。
- BICR 判定による ORR の部分集団解析では、あらかじめ規定された全ての部分集団において、EC＋mFOLFOX6 群（B 群）は標準治療群［対照群（C 群）］と比較して良好な成績であり、主解析の結果と一貫していた［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-7702-03 試験）Table 14.2.1.3.6.1］。

表 2.7.6.1-8　BICR 判定による BOR 及び ORR の要約：EC＋mFOLFOX6 群（B 群）vs 標準治療群［対照群（C 群）］（03 試験、P3 パート）

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

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

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

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

出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-7702-03 試験）Table 14.2.1.3.1.1］

感度分析として、ORR Subset のうち、中央検査機関で *BRAF* V600E 変異を有することが確認された被験者を解析対象として、BICR 判定による ORR について主解析と同様の解析を行った［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-7702-03 試験）Table 14.2.1.3.2.1］。

感度分析では、BICR 判定による ORR は、EC＋mFOLFOX6 群（B 群）で 60.4%（64/106 例）（95% CI：50.9, 69.2）、標準治療群［対照群（C 群）］で 41.0%（43/105 例）（95% CI：32.0, 50.5）であり、EC＋mFOLFOX6 群（B 群）の標準治療群［対照群（C 群）］に対する調整オッズ比は 2.282（95% CI：1.245, 4.130）であった。感度分析の結果は主解析の結果と類似しており、EC＋mFOLFOX6 併用療法のベネフィットの頑健性が示された。

2）　副次評価項目

（1）　重要な副次評価項目：OS

P3 パートにおける OS の要約を表 2.7.6.1-9 に、OS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.1-2 に示す。OS の解析対象集団は Full Analysis Set とした。

BICR 判定による ORR について、EC＋mFOLFOX6 群（B 群）と標準治療群［対照群（C 群）］に統計学的有意差が認められたことから、OS の中間解析を実施した。なお、データカットオフ時点までに OS イベント（死亡）が発生した被験者は合計 112 例〔EC＋mFOLFOX6 群（B 群）40/236 例（16.9%）、標準治療群［対照群（C 群）］72/243 例（29.6%）〕であり、OS の解析に十分なイベント数に達していなかった。

- OS の追跡期間の中央値は、EC＋mFOLFOX6 群（B 群）で 10.3 カ月（95% CI：8.6, 11.6）、標準治療群［対照群（C 群）］で 9.8 カ月（95% CI：7.5, 11.3）であった［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-7702-03 試験）Figure 14.2.1.2.3.1］。
- OS イベント数 112 件は OS の最終解析に必要な OS イベント数（297 件）の 37.7%であったことから、OS の中間解析における Lan-DeMets（O’Brien-Fleming）棄却限界値は $p=8.3 \times 10^{-8}$ であった。
- EC＋mFOLFOX6 群（B 群）の標準治療群［対照群（C 群）］に対する OS のハザード比は 0.47（95% CI：0.318, 0.691）（繰り返し CI：0.166, 1.322）（片側 p 値=0.0000454：層別 log-rank 検定）であり、EC＋mFOLFOX6 群（B 群）では標準治療群［対照群（C 群）］と比較して OS の延長傾向を認めた。

表 2.7.6.1-9　OS の要約：EC＋mFOLFOX6 群（B 群）vs 標準治療群［対照群（C 群）］（03 試験、P3 パート）

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

	EC+mFOLFOX6 (N=236)	Control (N=243)
Participants with event, n (%)	40 (16.9)	72 (29.6)
Death due to COVID-19	1 (0.4)	0
Participants censored, n (%)	196 (83.1)	171 (70.4)
Reason for censoring, n (%)		
Withdrawal of consent	4 (1.7)	22 (9.1)
Lost to follow-up [1]	1 (0.4)	1 (0.4)
Alive	191 (80.9)	148 (60.9)
Probability of being event-free (95% CI) [2]		
at 6 months	0.923 (0.875, 0.953)	0.871 (0.816, 0.911)
at 12 months	0.795 (0.717, 0.853)	0.661 (0.576, 0.733)
at 18 months	0.681 (0.575, 0.766)	0.412 (0.309, 0.513)
at 24 months	0.624 (0.471, 0.745)	NE (NE, NE)
at 30 months	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
at 36 months	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [3]		
Q1	14.7 (11.5, NE)	9.4 (8.1, 11.3)
Median	NE (19.8, NE)	14.6 (13.4, NE)

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

表 2.7.6.1-9　OS の要約：EC＋mFOLFOX6 群（B 群）vs 標準治療群［対照群（C 群）］（03 試験、P3 パート）（続き）

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

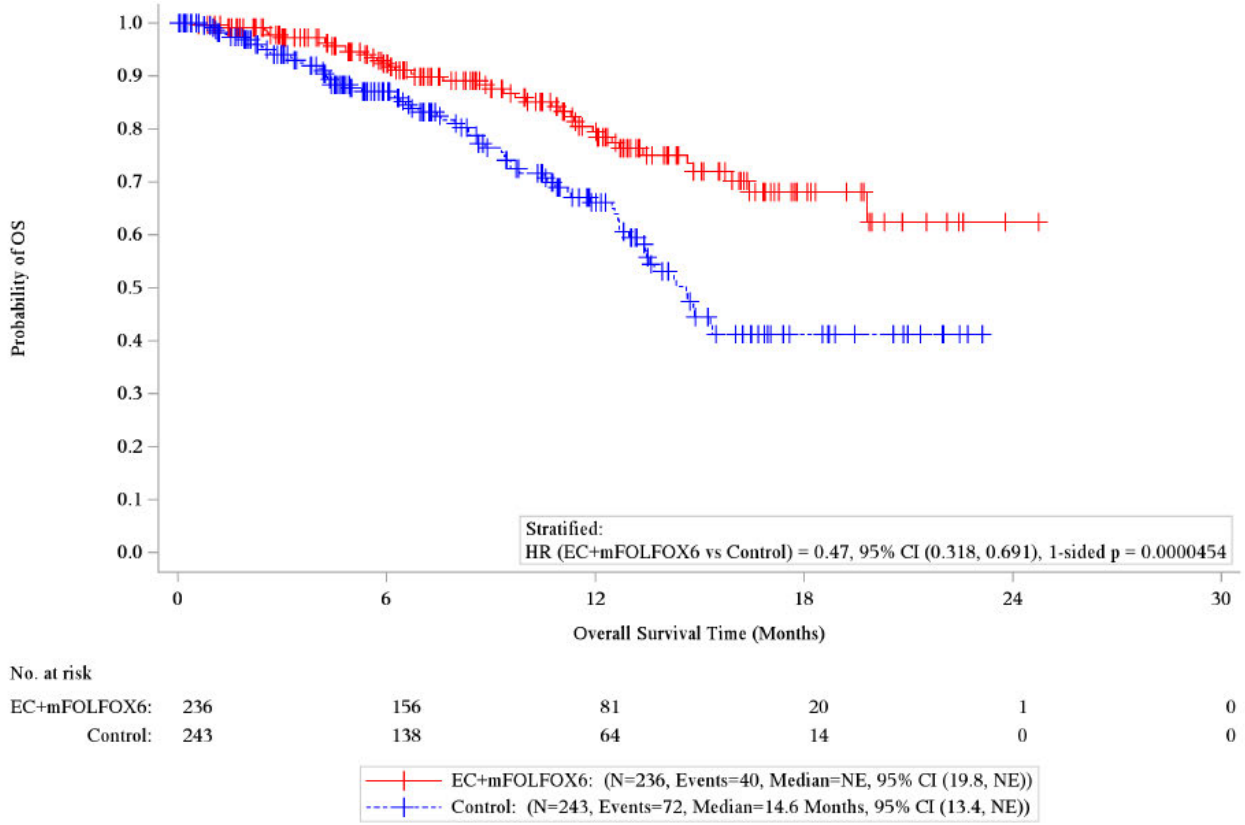
	EC+mFOLFOX6 (N=236)	Control (N=243)
Q3	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis [4] Comparison vs Control		
Hazard Ratio [5]	0.47	
95% CI [5]	0.318, 0.691	
RCI [6]	0.166, 1.322	
1-sided p-value [7]	0.0000454	
2-sided p-value [7]	0.0000908	

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

Abbreviations: CI = confidence interval; COVID-19 = coronavirus disease 2019; EC = encorafenib + cetuximab; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; mFOLFOX6 = modified FOLFOX [5-fluorouracil/leucovorin (levo-leucovorin)/oxaliplatin]; NE = not estimable; OS = overall survival; P3 = Phase 3; PS = Performance Status; RCI = repeated confidence interval.

出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-7702-03 試験）Table 14.2.1.2.1.1］

図 2.7.6.1-2　OS の Kaplan-Meier 曲線：EC＋mFOLFOX6 群（B 群）vs 標準治療群［対照群（C 群）］（03 試験、P3 パート）
解析対象集団：Phase 3 EC + mFOLFOX6 and Control Arms Full Analysis Set



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

Abbreviations: CI = confidence interval; EC = encorafenib + cetuximab; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; HR = hazard ratio; mFOLFOX6 = modified FOLFOX [5-fluorouracil/leucovorin (levo-leucovorin)/oxaliplatin]; NE = not estimable; OS = overall survival; P3 = Phase 3; PS = Performance Status.
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-7702-03 試験）Figure 14.2.1.2.1.1］

（2）　副次評価項目：実施医療機関の医師判定による ORR

P3 パートにおける実施医療機関の医師判定による BOR 及び ORR の要約を表 2.7.6.1-10 に示す。BOR 及び ORR の解析対象集団は ORR Subset とした。

実施医療機関の医師判定による ORR は、EC＋mFOLFOX6 群（B 群）で 64.5%（71/110 例）（95% CI：55.3, 72.9）、標準治療群［対照群（C 群）］で 40.0%（44/110 例）（95% CI：31.3, 49.3）であり、EC＋mFOLFOX6 群（B 群）の標準治療群［対照群（C 群）］に対する調整オッズ比は 2.828（95% CI：1.548, 5.040）であった。BICR 判定による ORR の主解析の結果（2.7.6.1.3.1　1）参照）と類似しており、EC＋mFOLFOX6 併用療法のベネフィットの頑健性が示された。

・ 奏効の判定（CR＋PR）について、BICR 判定と実施医療機関の医師判定が一致した被験者の割合は、EC＋mFOLFOX6 群（B 群）で 85.5%（94/110 例）、標準治療群［対照群（C 群）］で 87.3%（96/110 例）であった［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-7702-03 試験）Table 14.2.1.3.5.1］。

表 2.7.6.1-10　実施医療機関の医師判定による BOR 及び ORR の要約：EC＋mFOLFOX6 群（B 群）vs 標準治療群［対照群（C 群）］（03 試験、P3 パート）

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

	EC+mFOLFOX6 (N=110)	Control (N=110)
Confirmed Best Overall Response, n (%)		
Complete response	12 (10.9)	3 (2.7)
Partial response	59 (53.6)	41 (37.3)
Stable disease	31 (28.2)	38 (34.5)
Non-CR/Non-PD	0	0
Progressive disease	1 (0.9)	12 (10.9)
Not evaluable	7 (6.4)	16 (14.5)
Reason for Not Evaluable, n (%)		
No post-baseline assessments due to early death	2 (1.8)	5 (4.5)
No post-baseline assessments due to other reasons	5 (4.5)	9 (8.2)
Stable disease too early [<6 weeks after Randomization date]	0	2 (1.8)
Objective Response (CR+PR), n (%)	71 (64.5)	44 (40.0)
95% CI [1]	55.3, 72.9	31.3, 49.3
Stratified analysis of Objective Response Rate [2] Comparison vs Control		
Odds Ratio	2.828	
95% CI [3]	1.548, 5.040	
99.8% CI [3]	1.137, 7.024	
1-sided p-value [4]	0.0001	
2-sided p-value [4]	0.0002	

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

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

出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-7702-03 試験）Table 14.2.1.3.3.1］

（3） 副次評価項目：DOR

P3 パートにおける BICR 判定による DOR の要約を表 2.7.6.1-11 に示す。

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

- BICR 判定で奏効（CR 又は PR）が認められた被験者において、DOR の中央値は、EC＋mFOLFOX6 群（B 群）（67 例）で 13.9 カ月［95% CI：8.5, not estimable（NE）］、標準治療群［対照群（C 群）］（44 例）で 11.1 カ月（95% CI：6.7, 12.7）であった。データカットオフ時点で奏効が持続していた被験者の割合は、EC＋mFOLFOX6 群（B 群）で 37.3%（25/67 例）、標準治療群［対照群（C 群）］で 11.4%（5/44 例）であった。
- BICR 判定で奏効（CR 又は PR）が認められた被験者のうち、奏効が 6 カ月以上持続した被験者の割合は EC＋mFOLFOX6 群（B 群）で 68.7%（46/67 例）、標準治療群［対照群（C 群）］で 34.1%（15/44 例）であり、12 カ月以上持続した被験者の割合はそれぞれ 22.4%（15/67 例）及び 11.4%（5/44 例）であった。

実施医療機関の医師判定による DOR の結果は、BICR 判定による DOR の結果と類似していた［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-7702-03 試験）Table 14.2.1.4.2.1］。

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

表 2.7.6.1-11　BICR 判定による DOR の要約：EC＋mFOLFOX6 群（B 群）vs 標準治療群［対照群（C 群）］（03 試験、P3 パート）

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

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

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

表 2.7.6.1-11　BICR 判定による DOR の要約：EC＋mFOLFOX6 群（B 群）vs 標準治療群［対照群（C 群）］（03 試験、P3 パート）（続き）

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

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

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

Abbreviations: BICR = blinded independent central review; CI = confidence interval; DOR = duration of response; EC = encorafenib + cetuximab; mFOLFOX6 = modified FOLFOX [5-fluorouracil/leucovorin (levo-leucovorin)/oxaliplatin]; NE = not estimable; ORR = objective response rate; P3 = Phase 3.

出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-7702-03 試験）Table 14.2.1.4.1.1］

（4）　副次評価項目：TTR

P3 パートにおいて奏効（CR 又は PR）が認められた被験者における TTR の要約を［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-7702-03 試験）Table 14.2.1.5.1.1］に示した。

EC＋mFOLFOX6 群（B 群）と標準治療群［対照群（C 群）］の TTR は同程度であり、両群ともに早期に奏効が認められた。

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

実施医療機関の医師判定による TTR の結果は、BICR 判定による TTR の結果と類似していた［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-7702-03 試験）Table 14.2.1.5.2.1］。

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

2.7.6.1.3.2　　SLI パート

ORR

SLI パートにおける実施医療機関の医師判定による BOR 及び ORR の要約を［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-7702-03 試験）Table 14.2.1.3.4］に示した。

- EC＋mFOLFOX6 コホート（コホート 2）では、実施医療機関の医師判定による ORR は、一次治療（全身療法の治療歴なし）の被験者で 68.4%（13/19 例）（95% CI：46.0, 84.6）、二次治療（1 レジメンの全身療法の治療歴）の被験者で 50.0%（4/8 例）（95% CI：21.5, 78.5）であった。
- EC＋FOLFIRI コホート（コホート 1）では、実施医療機関の医師判定による ORR は、一次治療（全身療法の治療歴なし）の被験者で 75.0%（9/12 例）（95% CI：46.8, 91.1）、二次治療（1 レジメンの全身療法の治療歴）の被験者で 61.1%（11/18 例）（95% CI：38.6, 79.7）であった。

PFS

SLI パートにおける実施医療機関の医師判定による PFS の要約を［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-7702-03 試験）Table 14.2.1.1.7］に示した。

- EC＋mFOLFOX6 コホート（コホート 2）では、データカットオフ時点までに PFS イベントが発生した被験者の割合は、一次治療（全身療法の治療歴なし）の被験者で 63.2%（12/19 例）、二次治療（1 レジメンの全身療法の治療歴）の被験者で 62.5%（5/8 例）であった。
  - 実施医療機関の医師判定による PFS の中央値は、一次治療（全身療法の治療歴なし）の被験者（19 例）で 9.9 カ月（95% CI：6.4, 21.9）、二次治療（1 レジメンの全身療法の治療歴）の被験者（8 例）で 9.0 カ月（95% CI：6.9, 12.4）であった。
  - 21 カ月時点の無増悪生存率は、一次治療（全身療法の治療歴なし）の被験者（19 例）で 0.327（95% CI：0.122, 0.553）、二次治療（1 レジメンの全身療法の治療歴）の被験者（8 例）で 0.167（95% CI：0.008, 0.517）であった。
- EC＋FOLFIRI コホート（コホート 1）では、データカットオフ時点までに PFS イベントが発生した被験者の割合は、一次治療（全身療法の治療歴なし）の被験者で 33.3%（4/12 例）、二次治療（1 レジメンの全身療法の治療歴）の被験者で 72.2%（13/18 例）であった。
  - 実施医療機関の医師判定による PFS は、一次治療（全身療法の治療歴なし）の被験者（12 例）では中央値に到達せず（95% CI：15.3, NE）、二次治療（1 レジメンの

全身療法の治療歴）の被験者（18 例）では中央値は 13.8 カ月（95% CI：4.9, 15.9）であった。

・ 21 カ月時点の無増悪生存率は、一次治療（全身療法の治療歴なし）の被験者（12 例）で 0.519（95% CI：0.163, 0.790）、二次治療（1 レジメンの全身療法の治療歴）の被験者（18 例）で 0.195（95% CI：0.038, 0.441）であった。

OS

SLI パートにおける OS の要約を［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-7702-03 試験）Table 14.2.1.2.1.3］に示した。また、OS の追跡期間の要約を［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-7702-03 試験）Figure 14.2.1.2.3.3］に示した。

・ EC＋mFOLFOX6 コホート（コホート 2）では、OS の追跡期間の中央値は、一次治療（全身療法の治療歴なし）の被験者（19 例）で 31.4 カ月（95% CI：30, 32.3）、二次治療（1 レジメンの全身療法の治療歴）の被験者（8 例）で 28.4 カ月（95% CI: NE, NE）であった。

・ OS の中央値は、一次治療（全身療法の治療歴なし）の被験者（19 例）で 17.6 カ月（95% CI：9.1, NE）、二次治療（1 レジメンの全身療法の治療歴）の被験者（8 例）で 16.6 カ月（95% CI：10.4, 18.7）であった。

・ 24 カ月時点の全生存率は、一次治療（全身療法の治療歴なし）の被験者（19 例）で 0.447（95% CI：0.218, 0.654）、二次治療（1 レジメンの全身療法の治療歴）の被験者（8 例）で 0.125（95% CI：0.007, 0.423）であった。

・ EC＋FOLFIRI コホート（コホート 1）では、OS の追跡期間の中央値は、一次治療（全身療法の治療歴なし）の被験者（12 例）で 31.1 カ月（95% CI：30, 33.9）、二次治療（1 レジメンの全身療法の治療歴）の被験者（18 例）で 31.6 カ月（95% CI：29.5, NE）であった。

・ OS は、一次治療（全身療法の治療歴なし）の被験者（12 例）では中央値に到達せず（95% CI：23.7, NE）、二次治療（1 レジメンの全身療法の治療歴）の被験者（18 例）では中央値は 19.7 カ月（95% CI：13.9, 25.1）であった。

・ 24 カ月時点の全生存率は、一次治療（全身療法の治療歴なし）の被験者（12 例）で 0.583（95% CI：0.270, 0.801）、二次治療（1 レジメンの全身療法の治療歴）の被験者（18 例）で 0.303（95% CI：0.112, 0.522）であった。

DOR

SLI パートにおける実施医療機関の医師判定による DOR の要約を［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-7702-03 試験）Table 14.2.1.4.3.1］に示した。

・ EC＋mFOLFOX6 コホート（コホート 2）では、実施医療機関の医師判定で奏効（CR 又は PR）が認められた被験者において、DOR の中央値は、一次治療（全身療法の治療歴なし）の被験者（13 例）で 6.9 カ月（95% CI：3.7, NE）、二次治療（1 レジメンの全身療法の治療歴）の被験者（4 例）で 5.6 カ月（95% CI：2.7, NE）であった。奏効が 6 カ月以上持続した被験者の割合は、一次治療（全身療法の治療歴なし）の被験者で 46.2%（6/13 例）、二次治療（1 レジメンの全身療法の治療歴）の被験者で 50.0%（2/4 例）であり、12 カ月以上持続した被験者の割合は、それぞれ 23.1%（3/13 例）及び 25.0%（1/4 例）であった。

・ EC＋FOLFIRI コホート（コホート 1）では、実施医療機関の医師判定で奏効（CR 又は PR）が認められた被験者において、DOR の中央値は、一次治療（全身療法の治療歴なし）の被験者（9 例）で 15.2 カ月（95% CI：10.6, NE）、二次治療（1 レジメンの全身療法の治療歴）の被験者（11 例）で 12.5 カ月（95% CI：3.4, 18.7）であった。奏効が 6 カ月以上持続した被験者の割合は、一次治療（全身療法の治療歴なし）の被験者で 88.9%（8/9 例）、二次治療（1 レジメンの全身療法の治療歴）の被験者で 63.6%（7/11 例）であり、12 カ月以上持続した被験者の割合は、それぞれ 55.6%（5/9 例）及び 54.5%（6/11 例）であった。

TTR

SLI パートにおける実施医療機関の医師判定による TTR の要約を［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-7702-03 試験）Table 14.2.1.5.3.1］に示した。

・ EC＋mFOLFOX6 コホート（コホート 2）では、実施医療機関の医師判定で奏効（CR 又は PR）が認められた被験者において、TTR の中央値（範囲）は、一次治療（全身療法の治療歴なし）の被験者（13 例）で 6.9 週間（5.9～25.9 週間）、二次治療（1 レジメンの全身療法の治療歴）の被験者（4 例）で 9.4 週間（6.4～18.9 週間）であった。

・ EC＋FOLFIRI コホート（コホート 1）では、実施医療機関の医師判定で奏効（CR 又は PR）が認められた被験者において、TTR の中央値（範囲）は、一次治療（全身療法の治療歴なし）の被験者（9 例）で 6.6 週間（6.1～94.1 週間）、二次治療（1 レジメンの全身療法の治療歴）の被験者（11 例）で 12.9 週間（6.1～37.0 週間）であった。

2.7.6.1.4　　薬物動態の結果

SLI パートでは、EC＋mFOLFOX6 コホート（コホート 2）及び EC＋FOLFIRI コホート（コホート 1）において、エンコラフェニブとその代謝物である LHY746（両コホート）、オキサリプラチン［EC＋mFOLFOX6 コホート（コホート 2）］、イリノテカンとその代謝

物である SN-38［EC＋FOLFIRI コホート（コホート 1）］の薬物動態の結果を得た。P3 パートでは、EC 群（A 群）及び EC＋mFOLFOX6 群（B 群）において、エンコラフェニブとその代謝物である LHY746 の薬物動態の結果を得た。

2.7.6.1.4.1　　P3 パート

中国本土で EC 群（A 群）に割り付けられた被験者におけるエンコラフェニブとその代謝物である LHY746 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.1-12 に示す。

中国本土の被験者で観察されたエンコラフェニブの薬物動態パラメータは、これまでに実施した臨床試験（mCRC 患者を対象とした ARRAY-818-302 試験など）で得られた結果と類似していた。

表 2.7.6.1-12　薬物動態パラメータの記述統計量（03 試験、P3 パート）

解析対象集団：Phase 3 PK Parameter Set, China

			EC (N=12)	
			CYCLE1_DAY1	CYCLE1_DAY15
Analyte	**Parameter (Units)**	**Statistic**		
Encorafenib	AUC6 (h*ng/mL)	n*2	11	11
		Geometric Mean (Geometric CV (%))	15400 (61.2)	8010 (41.6)
	AUClast (h*ng/mL)	n*2	11	11
		Geometric Mean (Geometric CV (%))	26800 (47)	11100 (32.3)
	AUCtau (h*ng/mL)	n*2	11	11
		Geometric Mean (Geometric CV (%))	26800 (47)	11100 (32.2)
	CL/F (L/h)	n*2	9	11
		Geometric Mean (Geometric CV (%))	11.4 (53.3)	27 (32.3)
	Cmax (ng/mL)	n*2	11	11
		Geometric Mean (Geometric CV (%))	5200 (41.4)	3020 (55.7)
	Tmax (h)	n*2	11	11
		Median	2	2
		Minimum	1.02	0.533
		Maximum	24	24
LHY746	AUC6 (h*ng/mL)	n*2	11	11
		Geometric Mean (Geometric CV (%))	2890 (63)	5100 (83.8)
	AUClast (h*ng/mL)	n*2	11	11
		Geometric Mean (Geometric CV (%))	11900 (65.2)	11300 (103)
	AUCtau (h*ng/mL)	n*2	11	11
		Geometric Mean (Geometric CV (%))	11900 (65.5)	11300 (103)

N:Total number of participants in the treatment group in the indicated population.
n*2:Number of participants contributing to the summary statistics.

表 2.7.6.1-12　薬物動態パラメータの記述統計量（03 試験、P3 パート）（続き）

解析対象集団：Phase 3 PK Parameter Set, China

			EC (N=12)	
			CYCLE1_DAY1	CYCLE1_DAY15
Analyte	Parameter (Units)	Statistic		
LHY746	Cmax (ng/mL)	n*2	11	11
		Geometric Mean (Geometric CV (%))	871 (42.2)	1250 (76.7)
	Tmax (h)	n*2	11	11
		Median	6.07	3
		Minimum	2	1.08
		Maximum	24	5.1

N:Total number of participants in the treatment group in the indicated population.
n*2:Number of participants contributing to the summary statistics.

Abbreviations: AUClast = area under the plasma concentration-time curve from time zero to the last measurable time point; AUC6 = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 6 hours postdose; AUCtau = area under the plasma concentration-time curve within a dose interval; CL/F = oral plasma clearance; Cmax = maximum plasma concentrations; CV = coefficient of variation; EC = encorafenib + cetuximab; P3 = Phase 3; PK = Pharmacokinetic; Tmax = time to maximum plasma concentration.

出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-7702-03 試験）Table 14.4.5.1.4］

2.7.6.1.4.2 SLI パート

EC＋mFOLFOX6 コホート（コホート 2）

EC＋mFOLFOX6 コホート（コホート 2）における、エンコラフェニブとその代謝物である LHY746 及びオキサリプラチン（白金）の薬物動態パラメータを表 2.7.6.1-13 及び表 2.7.6.1-14 に示す。

オキサリプラチン（白金）の血漿中及び限外濾過液中濃度について、第 1 サイクルの Day 1 に対する第 1 サイクルの Day 15 の時間 0 から最終測定時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUClast）の最小二乗幾何平均値の比はそれぞれ 1.12 及び 1.04、最高血漿中濃度（Cmax）の最小二乗幾何平均値の比はそれぞれ 0.984 及び 1.11 であった。第 1 サイクルの Day 1 と比較して第 1 サイクルの Day 15 でオキサリプラチン（白金）の薬物動態パラメータに顕著な変化が認められなかったことから、エンコラフェニブとオキサリプラチンに薬物相互作用が生じるリスクは低く、臨床的に問題にならないことが示された。

EC＋mFOLFOX6 コホート（コホート 2）で観察されたエンコラフェニブの薬物動態パラメータは、これまでに実施した臨床試験（mCRC 患者を対象とした ARRAY-818-302 試験など）で得られた結果と類似していた。

表 2.7.6.1-13　EC＋mFOLFOX6 コホート（コホート 2）における薬物動態パラメータの統計学的要約（03 試験、SLI パート）

解析対象集団：Safety Lead-in EC + mFOLFOX6 PK Parameter Set

			Geometric LS Mean		Ratio of Geometric LS Mean	
Analyte	Parameter (Units)	N	CYCLE 1_DAY 1	CYCLE 1_DAY 15	Estimate	90% CI
PLATINUM IN PLASMA	AUClast (h*ng/mL)	15	47800	53300	1.12	1.04, 1.2
	Cmax (ng/ml)	15	2450	2410	0.984	0.904, 1.07
PLATINUM IN ULTRAFILTRATE	AUCinf (h*ng/mL)	12	6510	6610	1.02	0.959, 1.08
	AUClast (h*ng/mL)	15	5700	5950	1.04	0.985, 1.11
	Cmax (ng/ml)	15	661	735	1.11	0.940, 1.32

N: Total number of participants matched on C1D1 and C1D15.

Abbreviations: AUCinf = area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity; AUClast = area under the plasma concentration-time curve from time zero to the last measurable time point; CI = confidence interval; Cmax = maximum plasma concentrations; C1D1 = Cycle 1 Day 1; C1D15 = Cycle 1 Day 15; EC = encorafenib + cetuximab; LS Mean = least squares mean; mFOLFOX6 = modified FOLFOX [5-fluorouracil/leucovorin (levo-leucovorin)/oxaliplatin]; PK = Pharmacokinetic; SLI = Safety Lead-in.

出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-7702-03 試験）Table 14.4.5.2.1.2］

表 2.7.6.1-14　EC＋mFOLFOX6 コホート（コホート 2）における薬物動態パラメータの記述統計量（03 試験、SLI パート）

解析対象集団：Safety Lead-in EC + mFOLFOX6 PK Parameter Set

			EC+mFOLFOX6 (N=27)	
			CYCLE1_DAY1	CYCLE1_DAY15
Analyte	Parameter (Units)	Statistic		
Encorafenib	AUC6 (h*ng/mL)	n*2	21	14
		Geometric Mean (Geometric CV (%))	9380 (97.4)	6130 (49.4)
	AUClast (h*ng/mL)	n*2	23	15
		Geometric Mean (Geometric CV (%))	11500 (88)	7080 (36.7)
	AUCtau (h*ng/mL)	n*2		15
		Geometric Mean (Geometric CV (%))		9170 (28.1)
	CL/F (L/h)	n*2		15
		Geometric Mean (Geometric CV (%))		32.7 (28.1)
	Cmax (ng/mL)	n*2	23	16
		Geometric Mean (Geometric CV (%))	2870 (95.4)	2320 (59.8)
	Tmax (h)	n*2	23	16
		Median	2.77	2.16
		Minimum	1.08	0.983
		Maximum	6	6
LHY746	AUC6 (h*ng/mL)	n*2	21	14
		Geometric Mean (Geometric CV (%))	1640 (109)	2820 (123)
	AUClast (h*ng/mL)	n*2	23	15
		Geometric Mean (Geometric CV (%))	2440 (90.7)	3770 (103)
	AUCtau (h*ng/mL)	n*2		15
		Geometric Mean (Geometric CV (%))		7740 (115)
	Cmax (ng/mL)	n*2	23	16
		Geometric Mean (Geometric CV (%))	582 (84.2)	873 (82.3)

N:Total number of participants in the treatment group in the indicated population.
n*2:Number of participants contributing to the summary statistics.

表 2.7.6.1-14　EC＋mFOLFOX6 コホート（コホート 2）における薬物動態パラメータの記述統計量（03 試験、SLI パート）（続き）

解析対象集団：Safety Lead-in EC + mFOLFOX6 PK Parameter Set

			EC+mFOLFOX6 (N=27)	
			CYCLE1_DAY1	CYCLE1_DAY15
Analyte	Parameter (Units)	Statistic		
LHY746	Tmax (h)	n*2	23	16
		Median	7.28	3.98
		Minimum	3	1
		Maximum	8.15	8
Platinum in plasma	AUClast (h*ng/mL)	n*2	25	17
		Geometric Mean (Geometric CV (%))	47500 (49.9)	53000 (18)
	Cmax (ng/mL)	n*2	25	17
		Geometric Mean (Geometric CV (%))	2400 (17.1)	2420 (16.3)
Platinum in plasma-ultrafiltrate	AUCinf (h*ng/mL)	n*2	22	14
		Geometric Mean (Geometric CV (%))	6870 (29.1)	6580 (20.3)
	AUClast (h*ng/mL)	n*2	25	17
		Geometric Mean (Geometric CV (%))	6060 (60.7)	5910 (19.8)
	CL (L/h)	n*2	22	14
		Geometric Mean (Geometric CV (%))	21.3 (28.2)	21.3 (25.8)
	Cmax (ng/mL)	n*2	25	17
		Geometric Mean (Geometric CV (%))	636 (40.7)	697 (32.5)
	t1/2 (h)	n*2	22	14
		Geometric Mean (Geometric CV (%))	16.5 (13.5)	15.5 (13.8)
	VSS (L)	n*2	22	14
		Geometric Mean (Geometric CV (%))	452 (28.3)	419 (31.7)

N:Total number of participants in the treatment group in the indicated population.
n*2:Number of participants contributing to the summary statistics.

Abbreviations: AUCinf = area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity; AUClast = area under the plasma concentration-time curve from time zero to the last measurable time point; AUC6 = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 6 hours postdose; AUCtau = area under the plasma concentration-time curve within a dose interval; CL = plasma clearance; CL/F = oral plasma clearance; Cmax = maximum plasma concentrations; CV = coefficient of variation; EC = encorafenib + cetuximab; mFOLFOX6 = modified FOLFOX [5-fluorouracil/leucovorin (levo-leucovorin)/oxaliplatin]; PK = Pharmacokinetic; SLI = Safety Lead-in; t1/2 = terminal elimination half-life; Tmax = time to maximum plasma concentration; Vss = volume of distribution at steady state.

出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-7702-03 試験）Table 14.4.5.1.1.2］

EC＋FOLFIRI コホート（コホート 1）

EC＋FOLFIRI コホート（コホート 1）におけるエンコラフェニブとその代謝物である LHY746 及びイリノテカンとその代謝物である SN-38 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.1-15 及び表 2.7.6.1-16 に示す。

イリノテカン及び SN-38 の血漿中濃度について、第 1 サイクルの Day 1 に対する第 1 サイクルの Day 15 の AUClast の最小二乗幾何平均値の比はそれぞれ 0.76 及び 0.723、Cmax の最小二乗幾何平均値の比はそれぞれ 0.912 及び 1.13 であった。エンコラフェニブとの併用投与により、イリノテカンとその代謝物である SN-38 の AUClast 及び時間 0 から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUCinf）の減少が認められた。これは、CYP3A を介したエンコラフェニブとイリノテカンの薬物相互作用によるものと考えられる。

EC＋FOLFIRI コホート（コホート 1）で観察されたエンコラフェニブの薬物動態パラメータは、これまでに実施した臨床試験（mCRC 患者を対象とした ARRAY-818-302 試験など）で得られた結果と類似していた。

表 2.7.6.1-15　EC＋FOLFIRI コホート（コホート 1）における薬物動態パラメータの統計学的要約（03 試験、SLI パート）

解析対象集団：Safety Lead-in EC + FOLFIRI PK Parameter Set

			Geometric LS Mean		Ratio of Geometric LS Mean	
Analyte	Parameter (Units)	N	CYCLE 1_DAY 1	CYCLE 1_DAY 15	Estimate	90% CI
IRINOTECAN	AUCinf (h*ng/mL)	20	11800	8820	0.746	0.697, 0.798
	AUClast (h*ng/mL)	24	10800	8180	0.76	0.675, 0.856
	Cmax (ng/ml)	24	1810	1650	0.912	0.840, 0.990
SN-38	AUCinf (h*ng/mL)	5	496	288	0.581	0.453, 0.745
	AUClast (h*ng/mL)	24	200	145	0.723	0.565, 0.926
	Cmax (ng/ml)	24	21.1	23.9	1.13	0.997, 1.28

N: Total number of participants matched on C1D1 and C1D15.

Abbreviations: AUCinf = area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity; AUClast = area under the plasma concentration-time curve from time zero to the last measurable time point; CI = confidence interval; Cmax = maximum plasma concentrations; C1D1 = Cycle 1 Day 1; C1D15 = Cycle 1 Day 15; EC = encorafenib + cetuximab; FOLFIRI = 5-fluorouracil/leucovorin (levo-leucovorin)/irinotecan; LS Mean = least squares mean; PK = Pharmacokinetic; SLI = Safety Lead-in.

出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-7702-03 試験）Table 14.4.5.2.1.1］

表 2.7.6.1-16　EC＋FOLFIRI コホート（コホート 1）における薬物動態パラメータの記述統計量（03 試験、SLI パート）

解析対象集団：Safety Lead-in EC + FOLFIRI PK Parameter Set

			EC+FOLFIRI (N=28)	
			CYCLE1_DAY1	CYCLE1_DAY15
Analyte	Parameter (Units)	Statistic		
Encorafenib	AUC6 (h*ng/mL)	n*2		19
		Geometric Mean (Geometric CV (%))		8910 (36.2)
	AUClast (h*ng/mL)	n*2		23
		Geometric Mean (Geometric CV (%))		9670 (35)
	AUCtau (h*ng/mL)	n*2		23
		Geometric Mean (Geometric CV (%))		13000 (37)
	CL/F (L/h)	n*2		23
		Geometric Mean (Geometric CV (%))		23 (37.1)
	Cmax (ng/mL)	n*2		23
		Geometric Mean (Geometric CV (%))		2970 (45.8)
	Tmax (h)	n*2		23
		Median		2.32
		Minimum		1.43
		Maximum		5.33
LHY746	AUC6 (h*ng/mL)	n*2		19
		Geometric Mean (Geometric CV (%))		3400 (67.9)
	AUClast (h*ng/mL)	n*2		23
		Geometric Mean (Geometric CV (%))		3780 (68.8)
	AUCtau (h*ng/mL)	n*2		23
		Geometric Mean (Geometric CV (%))		8460 (78.2)
	Cmax (ng/mL)	n*2		23
		Geometric Mean (Geometric CV (%))		864 (68.8)

N:Total number of participants in the treatment group in the indicated population.
n*2:Number of participants contributing to the summary statistics.

表 2.7.6.1-16　EC＋FOLFIRI コホート（コホート 1）における薬物動態パラメータの記述統計量（03 試験、SLI パート）（続き）

解析対象集団：Safety Lead-in EC + FOLFIRI PK Parameter Set

			EC+FOLFIRI (N=28)	
			CYCLE1_DAY1	CYCLE1_DAY15
Analyte	Parameter (Units)	Statistic		
LHY746	Tmax (h)	n*2		23
		Median		5.25
		Minimum		1.5
		Maximum		6.87
Irinotecan	AUCinf (h*ng/mL)	n*2	25	22
		Geometric Mean (Geometric CV (%))	12000 (26.8)	9060 (38.2)
	AUClast (h*ng/mL)	n*2	28	24
		Geometric Mean (Geometric CV (%))	11000 (35.4)	8180 (45.6)
	CL (L/h)	n*2	25	22
		Geometric Mean (Geometric CV (%))	28 (27.2)	37.1 (39)
	Cmax (ng/mL)	n*2	28	24
		Geometric Mean (Geometric CV (%))	1820 (18.9)	1650 (26)
	t1/2 (h)	n*2	25	22
		Geometric Mean (Geometric CV (%))	7.69 (17.2)	5.04 (66.8)
	VSS (L)	n*2	25	22
		Geometric Mean (Geometric CV (%))	248 (22.6)	228 (39.2)
SN-38	AUCinf (h*ng/mL)	n*2	15	9
		Geometric Mean (Geometric CV (%))	430 (43.4)	306 (86.4)
	AUClast (h*ng/mL)	n*2	28	24
		Geometric Mean (Geometric CV (%))	225 (119)	145 (98.3)
	Cmax (ng/mL)	n*2	28	24
		Geometric Mean (Geometric CV (%))	21.9 (49.3)	23.9 (60.6)
	t1/2 (h)	n*2	15	9
		Geometric Mean (Geometric CV (%))	13.9 (21)	7.05 (138)

N:Total number of participants in the treatment group in the indicated population.
n*2:Number of participants contributing to the summary statistics.

Abbreviations: AUCinf = area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity; AUClast = area under the plasma concentration-time curve from time zero to the last measurable time point; AUC6 = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 6 hours postdose; AUCtau = area under the plasma concentration-time curve within a dose interval; CL = plasma clearance; CL/F = oral plasma clearance; Cmax = maximum plasma concentrations; CV = coefficient of variation; EC = encorafenib + cetuximab; FOLFIRI = 5-

fluorouracil/leucovorin (levo-leucovorin)/irinotecan; t1/2 = terminal elimination half-life; PK = Pharmacokinetic; SLI = Safety Lead-in; Tmax = time to maximum plasma concentration; Vss = volume of distribution at steady state.
注：EC＋FOLFIRI コホート（コホート 1）では、第 1 サイクルの Day 3 までエンコラフェニブの投与を開始しないこととした。
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-7702-03 試験）Table 14.4.5.1.1.1］

2.7.6.1.5　　安全性の結果

2.7.6.1.5.1　　P3 パート

1）　有害事象

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver. 26.1 を用いて読み替えた。また、全ての有害事象の Grade は、NCI-CTCAE ver. 4.03 を用いて評価した。

（1）　有害事象の要約

P3 パートにおける有害事象の概要を表 2.7.6.1-17 に示す。

表 2.7.6.1-17　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=154) n (%)	EC+mFOLFOX6 (N=231) n (%)	Control (N=228) n (%)
Number (%) of Participants with AEs (All Causality)			
Any AEs	149 (96.8)	230 (99.6)	223 (97.8)
Any Serious AEs	39 (25.3)	87 (37.7)	79 (34.6)
AEs with Maximum CTCAE Grade 3 or 4	61 (39.6)	171 (74.0)	139 (61.0)
AEs with Maximum CTCAE Grade 5	2 (1.3)	10 (4.3)	10 (4.4)
Dose reduction of any study intervention due to AE	16 (10.4)	141 (61.0)	109 (47.8)
Dose reduction of encorafenib due to AE	13 (8.4)	51 (22.1)	0 (0.0)
Dose reduction of cetuximab due to AE	4 (2.6)	14 (6.1)	0 (0.0)
Dose reduction of other study intervention[a] due to AE	1 (0.6)	129 (55.8)	109 (47.8)
Dose interruption of any study intervention due to AE	59 (38.3)	196 (84.8)	146 (64.0)
Dose interruption of encorafenib due to AE	55 (35.7)	131 (56.7)	1 (0.4)
Dose interruption of cetuximab due to AE	46 (29.9)	135 (58.4)	3 (1.3)
Dose interruption of other study intervention[a] due to AE	2 (1.3)	175 (75.8)	146 (64.0)
AE leading to discontinuation of any study intervention	14 (9.1)	48 (20.8)	34 (14.9)
Permanent discontinuation of encorafenib due to AE	11 (7.1)	27 (11.7)	0 (0.0)
Permanent discontinuation of cetuximab due to AE	14 (9.1)	30 (13.0)	0 (0.0)
Permanent discontinuation of other study intervention[a] due to AE	0 (0.0)	36 (15.6)	34 (14.9)
Number (%) of Participants with Treatment-related AEs			
Related to Any Study Intervention	135 (87.7)	228 (98.7)	212 (93.0)
Treatment-related AEs with Maximum CTCAE Grade 3 or 4	24 (15.6)	161 (69.7)	123 (53.9)
Treatment-related AEs with Maximum CTCAE Grade 5	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
AEs related to encorafenib	121 (78.6)	196 (84.8)	1 (0.4)
AEs related to cetuximab	122 (79.2)	197 (85.3)	1 (0.4)
AEs related to other study intervention[a]	15 (9.7)	223 (96.5)	212 (93.0)
Serious AEs related to any study intervention	9 (5.8)	42 (18.2)	44 (19.3)

MedDRA v26.1 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 2.7.6.1-17　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=154) n (%)	EC+mFOLFOX6 (N=231) n (%)	Control (N=228) n (%)
AEs Associated with COVID-19			
Number (%) of Participants with AEs Associated with Reduction of Any Study Intervention Due to COVID-19	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Number (%) of Participants with AEs Associated with Discontinuation of Any Study Intervention Due to COVID-19	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)

MedDRA v26.1 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 5.3.5.1-1（ONO-7702-03 試験）Table 14.3.1.1.1.1］

（2） 有害事象の分析

全 Grade の有害事象

P3 パートで認められた有害事象の器官別大分類（SOC）・基本語（PT）別、Grade 別発現頻度を［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-7702-03 試験）Table 14.3.1.2.2.1］に示した。

EC＋mFOLFOX6 群（B 群）及び標準治療群［対照群（C 群）］

有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群（B 群）で 99.6%（230/231 例）、標準治療群［対照群（C 群）］で 97.8%（223/228 例）に認められた。

- 発現頻度が高かった（20%以上）有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群（B 群）では悪心 51.1%（118/231 例）、貧血 36.4%（84/231 例）、下痢 34.2%（79/231 例）、食欲減退及び嘔吐が各 33.3%（77/231 例）、好中球数減少 32.0%（74/231 例）、無力症 26.8%（62/231 例）、発熱 26.0%（60/231 例）、末梢性感覚ニューロパチー及び発疹が各 24.7%（57/231 例）、疲労 24.2%（56/231 例）、末梢性ニューロパチー23.4%（54/231 例）、関節痛及び好中球減少症が各 22.1%（51/231 例）、脱毛症 21.2%（49/231 例）、便秘 20.3%（47/231 例）であり、標準治療群［対照群（C 群）］では悪心 48.2%（110/228 例）、下痢 46.9%（107/228 例）、好中球数減少 28.1%（64/228 例）、食欲減退及び疲労が各 25.0%（57/228 例）、貧血 22.8%（52/228 例）、好中球減少症 22.4%（51/228 例）、末梢性感覚ニューロパチー21.5%（49/228 例）、末梢性ニューロパチー及び嘔吐が各 21.1%（48/228 例）、腹痛 20.6%（47/228 例）であった。
  - 標準治療群［対照群（C 群）］と比較して EC＋mFOLFOX6 群（B 群）で発現頻度が高かった（10%以上）有害事象は、貧血〔EC＋mFOLFOX6 群（B 群）vs 標準治療群［対照群（C 群）］、以下同順：36.4%（84/231 例）vs 22.8%（52/228 例）〕、嘔吐［33.3%（77/231 例）vs 21.1%（48/228 例）］、無力症［26.8%（62/231 例）vs 14.5%（33/228 例）］、発熱［26.0%（60/231 例）vs 13.6%（31/228 例）］、発疹［24.7%（57/231 例）vs 2.6%（6/228 例）］、関節痛［22.1%（51/231 例）vs 3.5%（8/228 例）］、脱毛症［21.2%（49/231 例）vs 10.1%（23/228 例）］、リパーゼ増加［19.9%（46/231 例）vs 9.6%（22/228 例）］、皮膚色素過剰［16.9%（39/231 例）vs 2.2%（5/228 例）］、ざ瘡様皮膚炎［15.2%（35/231 例）vs 0.4%（1/228 例）］であった。
  - 標準治療群［対照群（C 群）］と比較して EC＋mFOLFOX6 群（B 群）で発現頻度が低かった（10%以上）有害事象は、下痢〔EC＋mFOLFOX6 群（B 群）vs 標準治療群［対照群（C 群）］：34.2%（79/231 例）vs 46.9%（107/228 例）〕であった。

・ 血液毒性の有害事象のうち、EC＋mFOLFOX6 群（B 群）で最も発現頻度が高かった事象は貧血であり、標準治療群［対照群（C 群）］と比較して発現頻度が 10%以上高かった〔EC＋mFOLFOX6 群（B 群）vs 標準治療群［対照群（C 群）］、以下同順：36.4%（84/231 例）vs 22.8%（52/228 例）〕。血小板数減少［19.9%（46/231 例）vs 12.3%（28/228 例）］についても、差は 10%以下であるものの、標準治療群［対照群（C 群）］と比較して EC＋mFOLFOX6 群（B 群）で発現頻度が高かった。好中球数減少［32.0%（74/231 例）vs 28.1%（64/228 例）］、好中球減少症［22.1%（51/231 例）vs 22.4%（51/228 例）］、白血球数減少［18.2%（42/231 例）vs 14.0%（32/228 例）］及び血小板減少症［11.3%（26/231 例）vs 7.9%（18/228 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（B 群）で 2.6%（6/231 例）、標準治療群［対照群（C 群）］で 4.4%（10/228 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（B 群）vs 標準治療群［対照群（C 群）］、以下同順：51.1%（118/231 例）vs 48.2%（110/228 例）〕及びニューロパチー関連の有害事象［末梢性感覚ニューロパチー：24.7%（57/231 例）vs 21.5%（49/228 例）、末梢性ニューロパチー：23.4%（54/231 例）vs 21.1%（48/228 例）、錯感覚：12.1%（28/231 例）vs 7.9%（18/228 例）、神経毒性：10.8%（25/231 例）vs 7.9%（18/228 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、無力症［26.8%（62/231 例）vs 14.5%（33/228 例）］、発熱［26.0%（60/231 例）vs 13.6%（31/228 例）］、発疹［24.7%（57/231 例）vs 2.6%（6/228 例）］、関節痛［22.1%（51/231 例）vs 3.5%（8/228 例）］及びその他の皮膚関連の有害事象は、標準治療群［対照群（C 群）］と比較して EC＋mFOLFOX6 群（B 群）で発現頻度が高かった。

EC 群（A 群）

有害事象は、EC 群（A 群）で 96.8%（149/154 例）に認められた。

・ 発現頻度が高かった（20%以上）有害事象は、EC 群（A 群）では関節痛 33.8%（52/154 例）、疲労 21.4%（33/154 例）であった。

治験薬と関連のある有害事象

P3 パートで認められた治験薬と関連のある有害事象の SOC・PT 別、Grade 別発現頻度を［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-7702-03 試験）Table 14.3.1.3.2.1］に示した。

EC＋mFOLFOX6 群（B 群）及び標準治療群［対照群（C 群）］

治験薬と関連のある有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群（B 群）で 98.7%（228/231 例）、標準治療群［対照群（C 群）］で 93.0%（212/228 例）に認められた。

・ 発現頻度が高かった（20%以上）治験薬と関連のある有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群（B 群）では悪心 48.5%（112/231 例）、好中球数減少 31.6%（73/231 例）、嘔吐 31.2%（72/231 例）、食欲減退 29.4%（68/231 例）、貧血 26.8%（62/231 例）、下痢及び末梢性感覚ニューロパチーが各 24.7%（57/231 例）、発疹 23.4%（54/231 例）、疲労及び末梢性ニューロパチーが各 22.9%（53/231 例）、好中球減少症 21.6%（50/231 例）、脱毛症及び無力症が各 21.2%（49/231 例）であり、標準治療群［対照群（C 群）］では悪心 45.2%（103/228 例）、下痢 43.4%（99/228 例）、好中球数減少 28.1%（64/228 例）、疲労 22.4%（51/228 例）、好中球減少症 21.9%（50/228 例）、末梢性感覚ニューロパチー 21.5%（49/228 例）、末梢性ニューロパチー20.6%（47/228 例）であった。

  ・ 標準治療群［対照群（C 群）］と比較して EC＋mFOLFOX6 群（B 群）で発現頻度が高かった（10%以上）治験薬と関連のある有害事象は、嘔吐〔EC＋mFOLFOX6 群（B 群）vs 標準治療群［対照群（C 群）］、以下同順：31.2%（72/231 例）vs 18.0%（41/228 例）〕、食欲減退［29.4%（68/231 例）vs 19.3%（44/228 例）］、発疹［23.4%（54/231 例）vs 1.3%（3/228 例）］、脱毛症［21.2%（49/231 例）vs 10.1%（23/228 例）］、皮膚色素過剰［16.5%（38/231 例）vs 2.2%（5/228 例）］、ざ瘡様皮膚炎［15.2%（35/231 例）vs 0.4%（1/228 例）］、リパーゼ増加［15.2%（35/231 例）vs 4.4%（10/228 例）］、関節痛［13.0%（30/231 例）vs 0%（0/228 例）］であった。

  ・ 標準治療群［対照群（C 群）］と比較して EC＋mFOLFOX6 群（B 群）で発現頻度が低かった（10%以上）治験薬と関連のある有害事象は、下痢〔EC＋mFOLFOX6 群（B 群）vs 標準治療群［対照群（C 群）］：24.7%（57/231 例）vs 43.4%（99/228 例）〕であった。

EC 群（A 群）

治験薬と関連のある有害事象は、EC 群（A 群）で 87.7%（135/154 例）に認められた。

・ 発現頻度が高かった（20%以上）治験薬と関連のある有害事象は、EC 群（A 群）では関節痛 21.4%（33/154 例）、疲労 20.1%（31/154 例）であった。

Grade 3 又は 4 の有害事象

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［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-7702-03 試験）Table 14.3.1.2.3.1］に示した。

EC＋mFOLFOX6 群（B 群）及び標準治療群［対照群（C 群）］

Grade 3 又は 4 の有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群（B 群）で 74.0%（171/231 例）、標準治療群［対照群（C 群）］で 61.0%（139/228 例）に認められ、Grade 3 又は 4 の有害事象の発現頻度は標準治療群［対照群（C 群）］と比較して EC＋mFOLFOX6 群（B 群）で 10%以上高かった。EC＋mFOLFOX6 群（B 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。

- 発現頻度が高かった（5%以上）Grade 3 又は 4 の有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群（B 群）では好中球数減少 18.2%（42/231 例）、リパーゼ増加及び好中球減少症が各 14.7%（34/231 例）、貧血 10.8%（25/231 例）、末梢性ニューロパチー6.9%（16/231 例）、末梢性感覚ニューロパチー及び白血球数減少が各 5.6%（13/231 例）であり、標準治療群［対照群（C 群）］では好中球数減少 16.7%（38/228 例）、好中球減少症 9.2%（21/228 例）、リパーゼ増加 5.3%（12/228 例）であった。
  - 標準治療群［対照群（C 群）］と比較して EC＋mFOLFOX6 群（B 群）で発現頻度が高かった（5%以上）Grade 3 又は 4 の有害事象は、リパーゼ増加〔EC＋mFOLFOX6 群（B 群）vs 標準治療群［対照群（C 群）］、以下同順：14.7%（34/231 例）vs 5.3%（12/228 例）〕、好中球減少症［14.7%（34/231 例）vs 9.2%（21/228 例）］、貧血［10.8%（25/231 例）vs 3.5%（8/228 例）］であった。
  - 標準治療群［対照群（C 群）］と比較して EC＋mFOLFOX6 群（B 群）で発現頻度が低かった（5%以上）Grade 3 又は 4 の有害事象はなかった。

EC 群（A 群）

Grade 3 又は 4 の有害事象は、EC 群（A 群）で 39.6%（61/154 例）に認められた。

- 発現頻度が高かった（5%以上）Grade 3 又は 4 の有害事象は、EC 群（A 群）では貧血 6.5%（10/154 例）であった。

Grade 5 の有害事象については、2.7.6.1.5.1　2）（1）死亡に記載する。

2）　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

（1）　死亡

P3 パートにおける死亡の概要を［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-7702-03 試験）Table 14.3.2.2.1.1］に示した。また、Grade 5 の有害事象の SOC・PT 別発現頻度を［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-7702-03 試験）Table 14.3.1.2.2.1］に示した。

EC＋mFOLFOX6 群（B 群）及び標準治療群［対照群（C 群）］

- 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（B 群）で 38/231 例（16.5%）、標準治療群［対照群（C 群）］で 69/228 例（30.3%）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（B 群）で 10/231 例（4.3%）、標準治療群［対照群（C 群）］で 10/228 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（B 群）で 9/231 例（3.9%）、標準治療群［対照群（C 群）］で 7/228 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（B 群）で 1/231 例（0.4%）、標準治療群［対照群（C 群）］で 3/228 例（1.3%）であり、死亡理由の内訳は、EC＋mFOLFOX6 群（B 群）では消化管穿孔が 1/231 例（0.4%）、標準治療群［対照群（C 群）］では心停止、敗血症性ショック及び治験薬の毒性が各 1/228 例（0.4%）であった。
- Grade 5 の有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群（B 群）で 4.3%（10/231 例）、標準治療群［対照群（C 群）］で 4.4%（10/228 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（B 群）では疾患進行 2.6%（6/231 例）、腸閉塞 0.9%（2/231 例）、消化管穿孔及び大腸穿孔の各 0.4%（1/231 例）、標準治療群［対照群（C 群）］では全身健康状態悪化 0.9%（2/228 例）、大腸穿孔、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、結腸直腸癌及び心停止の各 0.4%（1/228 例）が認められた。
  - EC＋mFOLFOX6 群（B 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 5.3.5.1-1（ONO-7702-03 試験） Table 14.3.1.3.2.1 及び Table 16.2.7.1.1］。標準治療群［対照群（C 群）］では、敗血症 1/228 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（A 群）

- 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（A 群）で 43/154 例（27.9%）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（A 群）で 3/154 例（1.9%）であり、死亡理由は、いずれも原疾患であった。
・ EC 群（A 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 2/154 例（1.3%）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 の有害事象は両事象がいずれの治験薬とも関連なしと判断され、EC 群（A 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 5.3.5.1-1（ONO-7702-03 試験）Table 14.3.1.3.2.1 及び Table 16.2.7.1.1］。
・ これら 2 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 5.3.5.1-1（ONO-7702-03 試験）Table 16.2.5.2.1 及び Table 16.2.7.5.1］。

（2） その他の重篤な有害事象

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 2.7.6.1-19 及び表 2.7.6.1-20 に示す。

EC＋mFOLFOX6 群（B 群）及び標準治療群［対照群（C 群）］

重篤な有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群（B 群）で 37.7%（87/231 例）、標準治療群［対照群（C 群）］で 34.6%（79/228 例）に認められ、発現頻度は両群で同程度であった。

・ 発現頻度が高かった（3%以上）重篤な有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群（B 群）では腸閉塞、疾患進行及び発熱が各 3.5%（8/231 例）であり、標準治療群［対照群（C 群）］では発熱性好中球減少症 3.5%（8/228 例）、腹痛 3.1%（7/228 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（B 群）で 18.2%（42/231 例）、標準治療群［対照群（C 群）］で 19.3%（44/228 例）に認められた。
・ 発現頻度が高かった（1%以上）治験薬と関連のある重篤な有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群（B 群）では貧血、嘔吐及び発熱が各 2.2%（5/231 例）、発熱性好中球減少症及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が各 1.3%（3/231 例）であり、標準治療群［対照群（C 群）］では発熱性好中球減少症 3.5%（8/228 例）であった。

EC 群（A 群）

重篤な有害事象は、EC 群（A 群）で 25.3%（39/154 例）に認められた。

・ 発現頻度が高かった（3%以上）重篤な有害事象は、EC 群（A 群）では腸閉塞 3.9%（6/154 例）であった。

・ 治験薬と関連のある重篤な有害事象は、EC 群（A 群）で 5.8%（9/154 例）に認められた。
  ・ EC 群（A 群）では、発現頻度が高かった（1%以上）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。

（3） 他の重要な有害事象

a） 治験薬の投与中止に至った有害事象

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［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-7702-03 試験）Table 14.3.1.1.2.5.1］に示した。

いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象

EC＋mFOLFOX6 群（B 群）及び標準治療群［対照群（C 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（B 群）で 20.8%（48/231 例）、標準治療群［対照群（C 群）］で 14.9%（34/228 例）に認められた。

・ 発現頻度が高かった（1%以上）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（B 群）では無力症、疾患進行及びリパーゼ増加が各 1.7%（4/231 例）、貧血、悪心及び好中球数減少が各 1.3%（3/231 例）であり、標準治療群［対照群（C 群）］では腸閉塞及び全身健康状態悪化が各 1.3%（3/228 例）であった。

EC 群（A 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（A 群）で 9.1%（14/154 例）に認められた。

・ 発現頻度が高かった（1%以上）いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は、EC 群（A 群）では注入に伴う反応 1.9%（3/154 例）、疾患進行及び腸閉塞が各 1.3%（2/154 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（B 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（B 群）で 11.7%（27/231 例）に認められた。

・ 発現頻度が高かった（1%以上）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（B 群）では疾患進行及びリパーゼ増加が各 1.7%（4/231 例）であった。

EC 群（A 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（A 群）で 7.1%（11/154 例）に認められた。

・ 発現頻度が高かった（1%以上）エンコラフェニブの投与中止に至った有害事象は、EC 群（A 群）では疾患進行、腸閉塞及び注入に伴う反応が各 1.3%（2/154 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（B 群）

セツキシマブの投与中止に至った有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群（B 群）で 13.0%（30/231 例）に認められた。

・ 発現頻度が高かった（1%以上）セツキシマブの投与中止に至った有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群（B 群）では疾患進行及びリパーゼ増加が各 1.7%（4/231 例）であった。

EC 群（A 群）

セツキシマブの投与中止に至った有害事象は、EC 群（A 群）で 9.1%（14/154 例）に認められた。

・ 発現頻度が高かった（1%以上）セツキシマブの投与中止に至った有害事象は、EC 群（A 群）では注入に伴う反応 1.9%（3/154 例）、疾患進行及び腸閉塞が各 1.3%（2/154 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（B 群）及び標準治療群［対照群（C 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（B 群）で 15.6%（36/231 例）、標準治療群［対照群（C 群）］で 14.9%（34/228 例）に認められた。

・ 発現頻度が高かった（1%以上）その他の治験薬の投与中止に至った有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群（B 群）では疾患進行 1.7%（4/231 例）、無力症 1.3%（3/231 例）であり、標準治療群［対照群（C 群）］では腸閉塞及び全身健康状態悪化が各 1.3%（3/228 例）であった。

b） 治験薬の減量に至った有害事象

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［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-7702-03 試験）Table 14.3.1.1.4.1］に示した。

いずれかの治験薬の減量に至った有害事象

EC＋mFOLFOX6 群（B 群）及び標準治療群［対照群（C 群）］

いずれかの治験薬の減量に至った有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群（B 群）で 61.0%（141/231 例）、標準治療群［対照群（C 群）］で 47.8%（109/228 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標準治療群［対照群（C 群）］と比較して EC＋mFOLFOX6 群（B 群）で 10%以上高かった。

・ 発現頻度が高かった（5%以上）いずれかの治験薬の減量に至った有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群（B 群）では好中球減少症及び好中球数減少が各 10.0%（23/231 例）、末梢性ニューロパチー5.6%（13/231 例）、神経毒性及び血小板数減少が各 5.2%（12/231 例）であり、標準治療群［対照群（C 群）］では好中球減少症 9.6%（22/228 例）、好中球数減少 9.2%（21/228 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 5.3%（12/228 例）であった。

EC 群（A 群）

いずれかの治験薬の減量に至った有害事象は、EC 群（A 群）で 10.4%（16/154 例）に認められた。

・ EC 群（A 群）では、2%以上の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はなく、最も発現頻度が高かった事象は関節痛 1.9%（3/154 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（B 群）

エンコラフェニブの減量に至った有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群（B 群）で 22.1%（51/231 例）に認められた。

・ 発現頻度が高かった（2%以上）エンコラフェニブの減量に至った有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群（B 群）ではリパーゼ増加 2.6%（6/231 例）、悪心及び嘔吐が各 2.2%（5/231 例）であった。

EC 群（A 群）

エンコラフェニブの減量に至った有害事象は、EC 群（A 群）で 8.4%（13/154 例）に認められた。

・ EC 群（A 群）では、2%以上の被験者で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なく、最も発現頻度が高かった事象は関節痛 1.9%（3/154 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（B 群）

セツキシマブの減量に至った有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群（B 群）で 6.1%（14/231 例）に認められた。

・ 発現頻度が高かった（2%以上）セツキシマブの減量に至った有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群（B 群）では体重減少 2.2%（5/231 例）であった。

EC 群（A 群）

セツキシマブの減量に至った有害事象は、EC 群（A 群）で 2.6%（4/154 例）に認められた。

・ EC 群（A 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（B 群）及び標準治療群［対照群（C 群）］

その他の治験薬の減量に至った有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群（B 群）で 55.8%（129/231 例）、標準治療群［対照群（C 群）］で 47.8%（109/228 例）に認められた。

・ 発現頻度が高かった（5%以上）その他の治験薬の減量に至った有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群（B 群）では好中球減少症及び好中球数減少が各 9.5%（22/231 例）、末梢性ニューロパチー5.6%（13/231 例）、血小板数減少 5.2%（12/231 例）であり、標準治療群［対照群（C 群）］では好中球減少症 9.6%（22/228 例）、好中球数減少 9.2%（21/228 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 5.3%（12/228 例）であった。

c） 治験薬の休薬に至った有害事象

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［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-7702-03 試験）Table 14.3.1.1.3.1］に示した。

いずれかの治験薬の休薬に至った有害事象

EC＋mFOLFOX6 群（B 群）及び標準治療群［対照群（C 群）］

いずれかの治験薬の休薬に至った有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群（B 群）で 84.8%（196/231 例）、標準治療群［対照群（C 群）］で 64.0%（146/228 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、標準治療群［対照群（C 群）］と比較して EC＋mFOLFOX6 群（B 群）で 10%以上高かった。

・ 発現頻度が高かった（10%以上）いずれかの治験薬の休薬に至った有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群（B 群）では好中球数減少 16.9%（39/231 例）、好中球減少症及び発熱が各 13.0%（30/231 例）、末梢性ニューロパチー10.0%（23/231 例）であり、標準治療群［対照群（C 群）］では好中球数減少 12.3%（28/228 例）であった。

EC 群（A 群）

いずれかの治験薬の休薬に至った有害事象は、EC 群（A 群）で 38.3%（59/154 例）に認められた。

・ EC 群（A 群）では、10%以上の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はなく、最も発現頻度が高かった事象は、COVID-19 が 6.5%（10/154 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（B 群）

エンコラフェニブの休薬に至った有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群（B 群）で 56.7%（131/231 例）に認められた。

・ 発現頻度が高かった（5%以上）エンコラフェニブの休薬に至った有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群（B 群）では好中球数減少及び発熱が各 6.9%（16/231 例）、貧血 6.5%（15/231 例）、好中球減少症 5.6%（13/231 例）であった。

EC 群（A 群）

エンコラフェニブの休薬に至った有害事象は、EC 群（A 群）で 35.7%（55/154 例）に認められた。

・ 発現頻度が高かった（5%以上）エンコラフェニブの休薬に至った有害事象は、EC 群（A 群）では COVID-19 が 5.2%（8/154 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（B 群）

セツキシマブの休薬に至った有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群（B 群）で 58.4%（135/231 例）に認められた。

・ 発現頻度が高かった（5%以上）セツキシマブの休薬に至った有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群（B 群）では好中球数減少 12.6%（29/231 例）、好中球減少症 10.4%（24/231 例）、貧血、血小板数減少及び発熱が各 6.5%（15/231 例）であった。

EC 群（A 群）

セツキシマブの休薬に至った有害事象は、EC 群（A 群）で 29.9%（46/154 例）に認められた。

・ EC 群（A 群）では、5%以上の被験者で認められたセツキシマブ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 4.5%（7/154 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（B 群）及び標準治療群［対照群（C 群）］

その他の治験薬の休薬に至った有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群（B 群）で 75.8%（175/231 例）、標準治療群［対照群（C 群）］で 64.0%（146/228 例）に認められた。

・ 発現頻度が高かった（10%以上）その他の治験薬の休薬に至った有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群（B 群）では好中球数減少 14.3%（33/231 例）、好中球減少症 10.8%（25/231 例）、末梢性ニューロパチー10.0%（23/231 例）であり、標準治療群［対照群（C 群）］では好中球数減少 12.3%（28/228 例）であった。

d） 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、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）及び QT PROLONGATION（QT 延長）とした［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-7702-03 試験）Table 16.2.7.3］。

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［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-7702-03 試験）Table 14.3.1.5.2.1］及び［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-7702-03 試験）Table 14.3.1.5.4.1］に示した。

EC＋mFOLFOX6 群（B 群）及び標準治療群［対照群（C 群）］

エンコラフェニブの注目すべき有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群（B 群）で 73.2%（169/231 例）、標準治療群［対照群（C 群）］で 61.8%（141/228 例）に認められた。

- 発現頻度が高かった（10%以上）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（B 群）71.9%（166/231 例）、標準治療群［対照群（C 群）］60.5%（138/228 例）〕であった。
- 骨髄抑制以外のカテゴリーについては、皮膚非扁平上皮癌、肝不全及び QT 延長のカテゴリーの発現頻度は、両群ともに 6%未満であり、投与群間の発現頻度の差は 5%未満であった。両群ともに顔面不全麻痺のカテゴリーの有害事象は認められなかった。
- 両群ともに、認められたエンコラフェニブの注目すべき有害事象の約半数は Grade 1 又は 2 であった。
  - Grade 3 のエンコラフェニブの注目すべき有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群（B 群）で 32.0%（74/231 例）、標準治療群［対照群（C 群）］で 25.0%（57/228 例）に認められた。発現頻度が高かった（5%以上）Grade 3 の注目すべき有害事象のカテゴリーは、両群ともに骨髄抑制〔EC＋mFOLFOX6 群（B 群）30.7%（71/231 例）、標準治療群［対照群（C 群）］24.6%（56/228 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（B 群）で 10.8%（25/231 例）、標準治療群［対照群（C 群）］で 7.5%（17/228 例）に認められた。発現頻度が高かった（5%以上）Grade 4 の注目すべき有害事象のカテゴリーは、両群ともに骨髄抑制〔EC＋mFOLFOX6 群（B 群）10.8%（25/231 例）、標準治療群［対照群（C 群）］7.5%（17/228 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（B 群）では認められなかった。標準治療群［対照群（C 群）］では QT 延長のカテゴリーの心停止が 0.4%（1/228 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（B 群）で 69.3%（160/231 例）、標準治療群［対照群（C 群）］で 59.2%（135/228 例）に認められた。

EC 群（A 群）

エンコラフェニブの注目すべき有害事象は、EC 群（A 群）で 25.3%（39/154 例）に認められた。

- 発現頻度が高かった（10%以上）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（A 群）では骨髄抑制［21.4%（33/154 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（A 群）で 9.1%（14/154 例）に認められた。発現頻度が高かった（5%以上）Grade 3 の注目すべき有害事象のカテゴリーは、骨髄抑制［7.8%（12/154 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（A 群）で 0.6%（1/154 例）に認められ、当該事象は骨髄抑制のカテゴリーの事象であった。
- EC 群（A 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（A 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 11.0%（17/154 例）に認められた。

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［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-7702-03 試験）Table 14.3.1.5.3.1］及び［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-7702-03 試験）Table 14.3.1.5.5.1］に示した。

EC＋mFOLFOX6 群（B 群）及び標準治療群［対照群（C 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（B 群）で 5.6%（13/231 例）、標準治療群［対照群（C 群）］で 5.3%（12/228 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（B 群）4.3%（10/231 例）、標準治療群［対照群（C 群）］4.4%（10/228 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（B 群）で 4.3%（10/231 例）、標準治療群［対照群（C 群）］で 4.8%（11/228 例）に認められた。

EC 群（A 群）

EC 群（A 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認められなかった。

（4） 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の叙述

P3 パートで認められた死亡、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］に示した。

3） 臨床検査値

臨床検査値について、EC＋mFOLFOX6 群（B 群）及び標準治療群［対照群（C 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。

血液学的検査及び血液凝固検査

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［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-7702-03 試験）Table 14.3.4.1.3.1］に要約した。

EC＋mFOLFOX6 群（B 群）及び標準治療群［対照群（C 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（B 群）では好中球数減少 24.3%（55/226 例）、貧血 13.2%（30/227 例）、白血球数減少 11.0%（25/228 例）であり、標準治療群［対照群（C 群）］では好中球数減少 25.0%（53/212 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（B 群）11.9%（27/226 例）、標準治療群［対照群（C 群）］8.5%（18/212 例）〕であった。

EC 群（A 群）

- EC 群（A 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（A 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。

血液生化学検査

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［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-7702-03 試験）Table 14.3.4.1.6.1］に要約した。

EC＋mFOLFOX6 群（B 群）及び標準治療群［対照群（C 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（B 群）39.4%（85/216 例）、標準治療群［対照群（C 群）］24.0%（48/200 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（B 群）ではリパーゼ増加 11.1%（24/216 例）であった。標準治療群［対照群（C 群）］では、5%以上の被験者で認められた、ベースライン時に Grade 2 以下であり、治験薬投与開始後に Grade 4 となった血液生化学検査値の変動はなく、最も頻度が高かった変動は、リパーゼ増加 1.5%（3/200 例）であった。

EC 群（A 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（A 群）ではリパーゼ増加 12.4%（18/145 例）であった。
- EC 群（A 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%（2/145 例）であった。

肝機能検査

肝機能検査値異常の発現頻度を［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-7702-03 試験）Table 14.3.4.1.7.1］に示した。

EC＋mFOLFOX6 群（B 群）及び標準治療群［対照群（C 群）］

- EC＋mFOLFOX6 群（B 群）では、Hy’s Law の基準［ALT 又は AST が ULN の 3 倍以上、総ビリルビンが ULN の 2 倍以上、かつアルカリホスファターゼ（ALP）が ULN の 2 倍未満又は欠測］に該当する肝機能検査値が 1/228 例（0.4%）で認められた。標準治療群［対照群（C 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（B 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 5.3.5.1-1（ONO-7702-03 試験）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（ONO-7702-03 試験）Table 16.2.5.1.1］。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（ONO-7702-03 試験）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（A 群）

・ EC 群（A 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。

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

（1）　バイタルサイン

P3 パートにおけるバイタルサインの要約を［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-7702-03 試験）Table 14.3.5.2.1］に示した。

バイタルサインについて、EC＋mFOLFOX6 群（B 群）及び標準治療群［対照群（C 群）］の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（B 群）及び標準治療群［対照群（C 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（B 群）で 3.1%（7/228 例）、標準治療群［対照群（C 群）］で 12.6%（27/214 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（B 群）で 7.0%（16/228 例）であり、標準治療群［対照群（C 群）］では認められなかった。

・ 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（B 群）で 3.1%（7/228 例）、標準治療群［対照群（C 群）］で 10.3%（22/214 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（B 群）で 7.9%（18/228 例）、標準治療群［対照群（C 群）］で 0.5%（1/214 例）であった。

EC 群（A 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（A 群）で 6.0%（9/151 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（A 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（A 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（A 群）で 3.3%（5/151 例）であった。

脈拍数

EC＋mFOLFOX6 群（B 群）及び標準治療群［対照群（C 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（B 群）で 3.9%（9/228 例）、標準治療群［対照群（C 群）］で 2.8%（6/214 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（B 群）で 0.4%（1/228 例）、標準治療群［対照群（C 群）］で 0.9%（2/214 例）であった。

EC 群（A 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（A 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（A 群）で 1.3%（2/151 例）であった。

体温

EC＋mFOLFOX6 群（B 群）及び標準治療群［対照群（C 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（B 群）で 7.9%（18/229 例）、標準治療群［対照群（C 群）］で 5.6%（12/214 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（B 群）で 50.7%（116/229 例）、標準治療群［対照群（C 群）］で 47.7%（102/214 例）であった。

EC 群（A 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（A 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（A 群）で 47.0%（71/151 例）であった。

（2） 12 誘導心電図

P3 パートにおける 12 誘導心電図の要約を［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-7702-03 試験）Table 14.3.6.2.1］に示した。

EC＋mFOLFOX6 群（B 群）及び標準治療群［対照群（C 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（B 群）及び標準治療群［対照群（C 群）］

・ QTcF がベースライン時に 500 msec 以下であり、治験薬投与開始後に 500 msec を超えた被験者の割合は、EC＋mFOLFOX6 群（B 群）で 3.6%（8/222 例）、標準治療群［対照群（C 群）］で 1.0%（2/206 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（B 群）で 10.4%（23/222 例）、標準治療群［対照群（C 群）］で 2.9%（6/206 例）であった。

EC 群（A 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（A 群）で 2.7%（4/150 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（A 群）で 6.0%（9/150 例）であった。

2.7.6.1.5.2　　SLI パート

1）　DLT

SLI パートの主要目的は、EC＋mFOLFOX6 併用療法及び EC＋FOLFIRI 併用療法の安全性及び忍容性の評価とした。DLT 評価期間は、治験薬の初回投与から 28 日間とした。DLT の定義は、治験実施計画書［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-7702-03 試験）Appendix 16.1.1］を参照のこと。

DLT の発現状況を［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-7702-03 試験）Table 14.3.1.4］に、DLT の一覧を［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-7702-03 試験）Table 16.2.7.4］に示した。

EC＋mFOLFOX6 コホート（コホート 2）では 27 例、EC＋FOLFIRI コホート（コホート 1）では 30 例が登録され、治験薬が投与されたが、このうち EC＋FOLFIRI コホート（コホート 1）の 1 例は、原疾患に関連する重篤な有害事象（Grade 3 の腸閉塞、いずれの治験薬も関連なし）が第 1 サイクルの Day 4 に発現し、全ての治験薬の投与が中止されたため、1 剤以上の治験薬の DLT 評価期間中の投与量が予定投与量の 75%に満たなかったことから、治験実施計画書で規定した DLT 評価解析の定義に基づき、DLT 評価対象集団から除外した［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-7702-03 試験）Table 16.2.1.1.2、Table 16.2.5.1.2 及び Table 16.2.7.1.2］。

EC＋mFOLFOX6 コホート（コホート 2）では、DLT 評価対象集団 27 例において、DLT は認められなかった。

EC＋FOLFIRI コホート（コホート 1）では、DLT 評価対象集団 29 例のうち 1 例（3.4%）で DLT（7 日超持続する Grade 4 の好中球減少症）が認められた。当該事象は第 1 サイクルの Day 14 に発現し、エンコラフェニブ及びセツキシマブと関連なし、その他の治験薬と関連ありと判断された。

2）　有害事象

P3 パートと同様に、医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver. 26.1 を用いて読み替えた。また、全ての有害事象の Grade は、NCI-CTCAE ver. 4.03 を用いて評価した。

（1）　有害事象の要約

SLI パートにおける有害事象の概要を表 2.7.6.1-18 に示す。

表 2.7.6.1-18　有害事象の概要（03 試験、SLI パート）
解析対象集団：Safety Lead-in Safety Set

Adverse Event Category	EC+mFOLFOX6 (N=27) n (%)	EC+FOLFIRI (N=30) n (%)
Number (%) of Participants with AEs (All Causality)		
Any AEs	27 (100.0)	30 (100.0)
Any Serious AEs	12 (44.4)	14 (46.7)
AEs with Maximum CTCAE Grade 3 or 4	18 (66.7)	19 (63.3)
AEs with Maximum CTCAE Grade 5	2 (7.4)	2 (6.7)
Dose reduction of any study intervention due to AE	19 (70.4)	16 (53.3)
Dose reduction of encorafenib due to AE	9 (33.3)	7 (23.3)
Dose reduction of cetuximab due to AE	0 (0.0)	4 (13.3)
Dose reduction of other study intervention [a] due to AE	17 (63.0)	16 (53.3)
Dose interruption of any study intervention due to AE	26 (96.3)	22 (73.3)
Dose interruption of encorafenib due to AE	16 (59.3)	16 (53.3)
Dose interruption of cetuximab due to AE	20 (74.1)	19 (63.3)
Dose interruption of other study intervention [a] due to AE	24 (88.9)	21 (70.0)
AE leading to discontinuation of any study intervention	8 (29.6)	9 (30.0)
Permanent discontinuation of encorafenib due to AE	6 (22.2)	7 (23.3)
Permanent discontinuation of cetuximab due to AE	5 (18.5)	7 (23.3)
Permanent discontinuation of other study intervention [a] due to AE	6 (22.2)	9 (30.0)
Number (%) of Participants with Treatment-related AEs		
Related to Any Study Intervention	27 (100.0)	28 (93.3)
Treatment-related AEs with Maximum CTCAE Grade 3 or 4	19 (70.4)	15 (50.0)
Treatment-related AEs with Maximum CTCAE Grade 5	0 (0.0)	0 (0.0)
AEs related to encorafenib	22 (81.5)	26 (86.7)
AEs related to cetuximab	21 (77.8)	25 (83.3)
AEs related to other study intervention [a]	27 (100.0)	27 (90.0)
Serious AEs related to any study intervention	7 (25.9)	5 (16.7)

MedDRA v26.1 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 2.7.6.1-18　有害事象の概要（03 試験、SLI パート）（続き）

解析対象集団：Safety Lead-in Safety Set

Adverse Event Category	EC+mFOLFOX6 (N=27) n (%)	EC+FOLFIRI (N=30) n (%)
AEs Associated with COVID-19		
Number (%) of Participants with AEs Associated with Reduction of Any Study Intervention Due to COVID-19	0 (0.0)	0 (0.0)
Number (%) of Participants with AEs Associated with Discontinuation of Any Study Intervention Due to COVID-19	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA v26.1 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; FOLFIRI = 5-fluorouracil/leucovorin (levo-leucovorin)/irinotecan; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; mFOLFOX6 = modified FOLFOX [5-fluorouracil/leucovorin (levo-leucovorin)/oxaliplatin]; SLI = Safety Lead-in.

出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-7702-03 試験）Table 14.3.1.1.1.2］

（2） 有害事象の分析

全 Grade の有害事象

SLI パートで認められた有害事象の SOC・PT 別、Grade 別発現頻度を［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-7702-03 試験）Table 14.3.1.2.2.2］に示した。

有害事象は、いずれのコホートでも、全ての被験者に認められた。

・ 発現頻度が高かった（30%以上）有害事象は、EC＋mFOLFOX6 コホート（コホート 2）では悪心 74.1%（20/27 例）、発熱 51.9%（14/27 例）、嘔吐 40.7%（11/27 例）、下痢 37.0%（10/27 例）、疲労及び末梢性感覚ニューロパチーが各 33.3%（9/27 例）であり、EC＋FOLFIRI コホート（コホート 1）では悪心 50.0%（15/30 例）、下痢 46.7%（14/30 例）、便秘及び疲労が各 43.3%（13/30 例）、ざ瘡様皮膚炎 40.0%（12/30 例）、発疹 33.3%（10/30 例）、皮膚色素過剰 30.0%（9/30 例）であった。

治験薬と関連のある有害事象

SLI パートで認められた治験薬と関連のある有害事象の SOC・PT 別、Grade 別発現頻度を［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-7702-03 試験）Table 14.3.1.3.2.2］に示した。

治験薬と関連のある有害事象は、EC＋mFOLFOX6 コホート（コホート 2）で 100.0%（27/27 例）、EC＋FOLFIRI コホート（コホート 1）で 93.3%（28/30 例）に認められた。

・ 発現頻度が高かった（30%以上）治験薬と関連のある有害事象は、EC＋mFOLFOX6 コホート（コホート 2）では悪心 70.4%（19/27 例）、下痢及び末梢性感覚ニューロパチーが各 33.3%（9/27 例）であり、EC＋FOLFIRI コホート（コホート 1）では悪心 46.7%（14/30 例）、下痢 43.3%（13/30 例）、ざ瘡様皮膚炎 40.0%（12/30 例）、疲労及び発疹が各 33.3%（10/30 例）、皮膚色素過剰 30.0%（9/30 例）であった。

Grade 3 又は 4 の有害事象

SLI パートにおいて、いずれかのコホートで発現頻度が 5%以上の Grade 3 又は 4 の有害事象の PT 別発現頻度を［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-7702-03 試験）Table 14.3.1.2.3.2］に示した。

Grade 3 又は 4 の有害事象は、EC＋mFOLFOX6 コホート（コホート 2）で 66.7%（18/27 例）、EC＋FOLFIRI コホート（コホート 1）で 63.3%（19/30 例）に認められた。

・ 発現頻度が高かった（10%以上）Grade 3 又は 4 の有害事象は、EC＋mFOLFOX6 コホート（コホート 2）ではリパーゼ増加 29.6%（8/27 例）、好中球数減少 22.2%（6/27 例）、好中球減少症 11.1%（3/27 例）であり、EC＋FOLFIRI コホート（コホート 1）では貧血及び腸閉塞が各 10.0%（3/30 例）であった。

Grade 5 の有害事象については、2.7.6.1.5.2　3）（1）死亡に記載する。

3）　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

（1）　死亡

SLI パートにおける死亡の概要を［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-7702-03 試験）Table 14.3.2.2.1.2］に示した。また、Grade 5 の有害事象の SOC・PT 別発現頻度を［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-7702-03 試験）Table 14.3.1.2.2.2］に示した。

・ 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 コホート（コホート 2）で 17/27 例（63.0%）、EC＋FOLFIRI コホート（コホート 1）で 18/30 例（60.0%）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 コホート（コホート 2）で 2/27 例（7.4%）、EC＋FOLFIRI コホート（コホート 1）で 2/30 例（6.7%）であり、死亡理由は、いずれも原疾患であった。
・ Grade 5 の有害事象は、EC＋mFOLFOX6 コホート（コホート 2）で 7.4%（2/27 例）、EC＋FOLFIRI コホート（コホート 1）で 6.7%（2/30 例）に認められた。
  ・ Grade 5 の有害事象は、EC＋mFOLFOX6 コホート（コホート 2）では全身性強直性間代性発作及び腫瘍穿孔の各 3.7%（1/27 例）、EC＋FOLFIRI コホート（コホート 1）では疾患進行 6.7%（2/30 例）が認められた。
  ・ いずれのコホートでも、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 5.3.5.1-1（ONO-7702-03 試験）Table 14.3.1.3.2.2 及び Table 16.2.7.1.2］。

（2）　その他の重篤な有害事象

SLI 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 2.7.6.1-21 及び表 2.7.6.1-22 に示す。

重篤な有害事象は、EC＋mFOLFOX6 コホート（コホート 2）で 44.4%（12/27 例）、EC＋FOLFIRI コホート（コホート 1）で 46.7%（14/30 例）に認められた。

- 発現頻度が高かった（5%以上）重篤な有害事象は、EC＋mFOLFOX6 コホート（コホート 2）では発熱 11.1%（3/27 例）であり、EC＋FOLFIRI コホート（コホート 1）では腸閉塞及び発熱が各 10.0%（3/30 例）、疾患進行 6.7%（2/30 例）であった。
- 治験薬と関連のある重篤な有害事象は、EC＋mFOLFOX6 コホート（コホート 2）で 25.9%（7/27 例）、EC＋FOLFIRI コホート（コホート 1）で 16.7%（5/30 例）に認められた。
  - 発現頻度が高かった（5%以上）治験薬と関連のある重篤な有害事象は、いずれのコホートでも発熱［EC＋mFOLFOX6 コホート（コホート 2）11.1%（3/27 例）、EC＋FOLFIRI コホート（コホート 1）6.7%（2/30 例）］であった。

（3） 他の重要な有害事象

a） 治験薬の投与中止に至った有害事象

SLI 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 別発現頻度をそれぞれ［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-7702-03 試験）Table 14.3.1.1.2.1.2］（いずれかの治験薬）、［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-7702-03 試験）Table 14.3.1.1.2.2.2］（エンコラフェニブ）、［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-7702-03 試験）Table 14.3.1.1.2.3.2］（セツキシマブ）及び［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-7702-03 試験）Table 14.3.1.1.2.4.2］［その他の治験薬（化学療法のレジメンで使用した薬剤）］に示した。

いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象

いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は、EC＋mFOLFOX6 コホート（コホート 2）で 29.6%（8/27 例）、EC＋FOLFIRI コホート（コホート 1）で 30.0%（9/30 例）に認められた。

- いずれのコホートでも、2 例以上で認められた、いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

エンコラフェニブの投与中止に至った有害事象

エンコラフェニブの投与中止に至った有害事象は、EC＋mFOLFOX6 コホート（コホート 2）で 22.2%（6/27 例）、EC＋FOLFIRI コホート（コホート 1）で 23.3%（7/30 例）に認められた。

・ いずれのコホートでも、2例以上で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なかった。

セツキシマブの投与中止に至った有害事象

セツキシマブの投与中止に至った有害事象は、EC＋mFOLFOX6 コホート（コホート 2）で 18.5%（5/27 例）、EC＋FOLFIRI コホート（コホート 1）で 23.3%（7/30 例）に認められた。

・ いずれのコホートでも、2例以上で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なかった。

その他の治験薬の投与中止に至った有害事象

その他の治験薬の投与中止に至った有害事象は、EC＋mFOLFOX6 コホート（コホート 2）で 22.2%（6/27 例）、EC＋FOLFIRI コホート（コホート 1）で 30.0%（9/30 例）に認められた。

・ いずれのコホートでも、2例以上で認められた、その他の治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

b） 治験薬の減量に至った有害事象

SLI 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［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-7702-03 試験）Table 14.3.1.1.4.2］に示した。

いずれかの治験薬の減量に至った有害事象

いずれかの治験薬の減量に至った有害事象は、EC＋mFOLFOX6 コホート（コホート 2）で 70.4%（19/27 例）、EC＋FOLFIRI コホート（コホート 1）で 53.3%（16/30 例）に認められた。

・ 発現頻度が高かった（10%以上）いずれかの治験薬の減量に至った有害事象は、EC＋mFOLFOX6 コホート（コホート 2）では好中球数減少 18.5%（5/27 例）、神経毒性 14.8%（4/27 例）、好中球減少症 11.1%（3/27 例）であり、EC＋FOLFIRI コホート（コホート 1）では神経毒性、下痢及び疲労が各 10.0%（3/30 例）であった。

エンコラフェニブの減量に至った有害事象

エンコラフェニブの減量に至った有害事象は、EC＋mFOLFOX6 コホート（コホート 2）で 33.3%（9/27 例）、EC＋FOLFIRI コホート（コホート 1）で 23.3%（7/30 例）に認められた。

・ EC＋mFOLFOX6 コホート（コホート 2）では、10%以上の被験者で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なく、最も発現頻度が高かった事象はリパーゼ増加及び嘔吐の各 7.4%（2/27 例）であった。EC＋FOLFIRI コホート（コホート 1）では、発現頻度が高かった（10%以上）エンコラフェニブの減量に至った有害事象は神経毒性 10.0%（3/30 例）であった。

セツキシマブの減量に至った有害事象

EC＋mFOLFOX6 コホート（コホート 2）では、セツキシマブの減量に至った有害事象は認められなかった。EC＋FOLFIRI コホート（コホート 1）では、セツキシマブの減量に至った有害事象は 13.3%（4/30 例）に認められた。

・ EC＋FOLFIRI コホート（コホート 1）では 10%以上の被験者で認められたセツキシマ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体重減少 6.7%（2/30 例）であった。

その他の治験薬の減量に至った有害事象

その他の治験薬の減量に至った有害事象は、EC＋mFOLFOX6 コホート（コホート 2）で 63.0%（17/27 例）、EC＋FOLFIRI コホート（コホート 1）で 53.3%（16/30 例）に認められた。

・ 発現頻度が高かった（10%以上）その他の治験薬の減量に至った有害事象は、EC＋mFOLFOX6 コホート（コホート 2）では好中球数減少 18.5%（5/27 例）、神経毒性 14.8%（4/27 例）であり、EC＋FOLFIRI コホート（コホート 1）では下痢及び疲労が各 10.0%（3/30 例）であった。

c） 治験薬の休薬に至った有害事象

SLI 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［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-7702-03 試験）Table 14.3.1.1.3.2］に示した。

いずれかの治験薬の休薬に至った有害事象

いずれかの治験薬の休薬に至った有害事象は、EC＋mFOLFOX6 コホート（コホート 2）で 96.3%（26/27 例）、EC＋FOLFIRI コホート（コホート 1）で 73.3%（22/30 例）に認められた。

・ 発現頻度が高かった（10%以上）いずれかの治験薬の休薬に至った有害事象は、EC＋mFOLFOX6 コホート（コホート 2）では発熱 29.6%（8/27 例）、好中球減少症 25.9%（7/27 例）、好中球数減少 22.2%（6/27 例）、注入に伴う反応 14.8%（4/27 例）、末梢性ニューロパチー、末梢性感覚ニューロパチー及び血小板減少症が各 11.1%（3/27 例）であり、EC＋FOLFIRI コホート（コホート 1）では好中球数減少、疲労及び SARS-CoV-2 検査陽性が各 13.3%（4/30 例）、上気道感染 10.0%（3/30 例）であった。

エンコラフェニブの休薬に至った有害事象

エンコラフェニブの休薬に至った有害事象は、EC＋mFOLFOX6 コホート（コホート 2）で 59.3%（16/27 例）、EC＋FOLFIRI コホート（コホート 1）で 53.3%（16/30 例）に認められた。

・ 発現頻度が高かった（10%以上）エンコラフェニブの休薬に至った有害事象は、EC＋mFOLFOX6 コホート（コホート 2）では発熱 18.5%（5/27 例）であり、EC＋FOLFIRI コホート（コホート 1）では SARS-CoV-2 検査陽性 10.0%（3/30 例）であった。

セツキシマブの休薬に至った有害事象

セツキシマブの休薬に至った有害事象は、EC＋mFOLFOX6 コホート（コホート 2）で 74.1%（20/27 例）、EC＋FOLFIRI コホート（コホート 1）で 63.3%（19/30 例）に認められた。

・ 発現頻度が高かった（10%以上）セツキシマブの休薬に至った有害事象は、EC＋mFOLFOX6 コホート（コホート 2）では好中球減少症 25.9%（7/27 例）、発熱 22.2%（6/27 例）、好中球数減少 18.5%（5/27 例）、血小板減少症 11.1%（3/27 例）であり、EC＋FOLFIRI コホート（コホート 1）では好中球数減少 13.3%（4/30 例）、疲労及び上気道感染が各 10.0%（3/30 例）であった。

その他の治験薬の休薬に至った有害事象

その他の治験薬の休薬に至った有害事象は、EC＋mFOLFOX6 コホート（コホート 2）で 88.9%（24/27 例）、EC＋FOLFIRI コホート（コホート 1）で 70.0%（21/30 例）に認められた。

・ 発現頻度が高かった（10%以上）その他の治験薬の休薬に至った有害事象は、EC＋mFOLFOX6 コホート（コホート 2）では好中球減少症及び発熱が各 25.9%（7/27 例）、好中球数減少 14.8%（4/27 例）、注入に伴う反応、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 11.1%（3/27 例）であり、EC＋FOLFIRI コホート（コホート 1）では好中球数減少 13.3%（4/30 例）、疲労及び上気道感染が各 10.0%（3/30 例）であった。

d） 注目すべき有害事象

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［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-7702-03 試験）Table 14.3.1.5.2.2］及び［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-7702-03 試験）Table 14.3.1.5.4.2］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（コホート 2）で 74.1%（20/27 例）、EC＋FOLFIRI コホート（コホート 1）で 43.3%（13/30 例）に認められた。

・ 発現頻度が高かった（10%以上）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、いずれのコホートでも骨髄抑制［EC＋mFOLFOX6 コホート（コホート 2）74.1%（20/27 例）、EC＋FOLFIRI コホート（コホート 1）36.7%（11/30 例）］であった。
・ いずれのコホートでも、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（コホート 2）で 29.6%（8/27 例）、EC＋FOLFIRI コホート（コホート 1）で 10.0%（3/30 例）に認められた。発現頻度が高かった（5%以上）Grade 3 の注目すべき有害事象のカテゴリーは、EC＋mFOLFOX6 コホート（コホート 2）では骨髄抑制が 29.6%（8/27 例）、QT 延長が 7.4%（2/27 例）であり、EC＋FOLFIRI コホート（コホート 1）では骨髄抑制が 6.7%（2/30 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（コホート 2）で 11.1%（3/27 例）、EC＋FOLFIRI コホート（コホート 1）で 6.7%（2/30 例）に認められた。いずれのコホートでも、認められた Grade 4 の注目すべき有害事象は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、いずれのコホートでも認められなかった。

・ 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（コホート 2）で 70.4%（19/27 例）、EC＋FOLFIRI コホート（コホート 1）で 36.7%（11/30 例）に認められた。

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［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-7702-03 試験）Table 14.3.1.5.3.2］及び［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-7702-03 試験）Table 14.3.1.5.5.2］に示した。

重篤なエンコラフェニブの注目すべき有害事象は、EC＋mFOLFOX6 コホート（コホート 2）で 7.4%（2/27 例）に認められた。EC＋FOLFIRI コホート（コホート 1）では重篤な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＋mFOLFOX6 コホート（コホート 2）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［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-7702-03 試験）Table 16.2.7.2.2］。

（4） 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の叙述

SLI パートで認められた死亡、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］に示した。

4） 臨床検査値

臨床検査値について、EC＋mFOLFOX6 コホート（コホート 2）及び EC＋FOLFIRI コホート（コホート 1）のいずれのコホートでも、臨床的に重要となる異常は認められなかった。

血液学的検査及び血液凝固検査

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［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-7702-03 試験）Table 14.3.4.1.3.2］に要約した。

- 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 コホート（コホート 2）では好中球数減少 29.6%（8/27 例）、白血球数減少 14.8%（4/27 例）、活性化部分トロンボプラスチン時間延長 11.1%（3/27 例）であり、EC＋FOLFIRI コホート（コホート 1）では貧血 10.3%（3/29 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、いずれのコホートでも好中球数減少［EC＋mFOLFOX6 コホート（コホート 2）11.1%（3/27 例）vs EC＋FOLFIRI コホート（コホート 1）10.3%（3/29 例）］であった。

血液生化学検査

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［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-7702-03 試験）Table 14.3.4.1.6.2］に要約した。

- 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 となった血液生化学検査値の変動は、EC＋mFOLFOX6 コホート（コホート 2）ではリパーゼ増加 42.3%（11/26 例）、低カリウム血症 18.5%（5/27 例）であった。EC＋FOLFIRI コホート（コホート 1）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 となった血液生化学検査値の変動はなく、最も頻度が高かった変動は、AST 増加、高マグネシウム血症及びリパーゼ増加の各 6.9%（2/29 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 コホート（コホート 2）ではリパーゼ増加 11.5%（3/26 例）であった。EC＋FOLFIRI コホート（コホート 1）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かった。

肝機能検査

肝機能検査値異常の発現頻度を［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-7702-03 試験）Table 14.3.4.1.7.2］に示した。

・ いずれのコホートでも、Hy's Law の基準［ALT 又は AST が 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認められた被験者はいなかった。

5）　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

（1）　バイタルサイン

SLI パートにおけるバイタルサインの要約を［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-7702-03 試験）Table 14.3.5.2.2］に示した。

バイタルサインについて、EC＋mFOLFOX6 コホート（コホート 2）及び EC＋FOLFIRI コホート（コホート 1）のいずれのコホートでも、臨床的に重要となる異常は認められなかった。

血圧

・ 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 コホート（コホート 2）で 3.7%（1/27 例）、EC＋FOLFIRI コホート（コホート 1）で 10.3%（3/29 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 コホート（コホート 2）で 7.4%（2/27 例）、EC＋FOLFIRI コホート（コホート 1）で 6.9%（2/29 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）は、いずれのコホートでも認められなかった。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 コホート（コホート 2）で 29.6%（8/27 例）、EC＋FOLFIRI コホート（コホート 1）で 10.3%（3/29 例）であった。

脈拍数

・ 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 コホート（コホート 2）で

7.4%（2/27 例）、EC＋FOLFIRI コホート（コホート 1）で 3.4%（1/29 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 コホート（コホート 2）で 3.7%（1/27 例）であり、EC＋FOLFIRI コホート（コホート 1）では認められなかった。

体温

・ 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 コホート（コホート 2）で 7.4%（2/27 例）、EC＋FOLFIRI コホート（コホート 1）で 10.3%（3/29 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 コホート（コホート 2）で 66.7%（18/27 例）、EC＋FOLFIRI コホート（コホート 1）で 75.9%（22/29 例）であった。

（2） 12 誘導心電図

SLI パートにおける 12 誘導心電図の要約を［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-7702-03 試験）Table 14.3.6.2.2］に示した。

EC＋mFOLFOX6 コホート（コホート 2）及び EC＋FOLFIRI コホート（コホート 1）のいずれのコホートでも、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。

・ 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 コホート（コホート 2）で 3.7%（1/27 例）、EC＋FOLFIRI コホート（コホート 1）で 6.9%（2/29 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 コホート（コホート 2）で 7.4%（2/27 例）、EC＋FOLFIRI コホート（コホート 1）で 17.2%（5/29 例）であった。

2.7.6.1.6 結論

未治療の *BRAF* V600E 変異を有する mCRC 患者において、主要評価項目である BICR 判定による ORR について、標準治療群［対照群（C 群）］と比較して EC＋mFOLFOX6 群（B 群）で統計学的に有意かつ臨床的に意味のある改善が示され、P3 パートの主要目的の 1 つが達成された。EC＋mFOLFOX6 群（B 群）では、奏効は早期に得られ、また、標準治療群［対照群（C 群）］と比較して奏効が長期間持続した被験者の割合が高く、臨床的に意味のあるベネフィットが認められた。OS については、データカットオフ時点までに解析に十分なイベント数が発生していなかったものの、EC＋mFOLFOX6 群（B 群）において標準治療

群［対照群（C 群）］と比較して OS の延長傾向を認めた。P3 パートは継続中であり、もう 1 つの主要評価項目である BICR 判定による PFS 及び重要な副次評価項目である OS については今後解析を行う予定である。

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。

EC＋mFOLFOX6 併用療法は、未治療の *BRAF* V600E 変異を有する mCRC に対する一次治療として新たな選択肢になり得ると考える。

2.7.6.1.7　　参考文献

1） Tabernero J, Yoshino T, Kim TW, et al. LBA26 - BREAKWATER safety lead-in (SLI): Encorafenib (E) + cetuximab (C) + chemotherapy (chemo) for BRAFV600E metastatic colorectal cancer (mCRC). Ann Oncol. 2022;33:S808-69.

2） Van Cutsem E, Taieb J, Yaeger R, et al. O-10 ANCHOR CRC: Results from a single-arm, phase 2 study of encorafenib, binimetinib plus cetuximab in previously untreated BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer. Ann Oncol. 2021;32:S222.

3） Mauri G, Durinikova E, Amatu A, et al. Empowering clinical decision making in oligometastatic colorectal cancer: the potential role of drug screening of patient-derived organoids. JCO Precis Oncol. 2021;5:PO.21.00143.

2.7.6.1.8 付録

表 2.7.6.1-19　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=154)		EC+mFOLFOX6 (N=231)		Control (N=228)	
	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	39 (25.3)	35 (22.7)	87 (37.7)	75 (32.5)	79 (34.6)	67 (29.4)
胃腸障害	15 (9.7)	14 (9.1)	33 (14.3)	29 (12.6)	32 (14.0)	20 (8.8)
腸閉塞	6 (3.9)	6 (3.9)	8 (3.5)	8 (3.5)	5 (2.2)	3 (1.3)
嘔吐	1 (0.6)	1 (0.6)	6 (2.6)	6 (2.6)	1 (0.4)	1 (0.4)
腹痛	3 (1.9)	3 (1.9)	4 (1.7)	4 (1.7)	7 (3.1)	2 (0.9)
上腹部痛	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.9)	1 (0.4)	0	0
下痢	0	0	2 (0.9)	1 (0.4)	2 (0.9)	1 (0.4)
イレウス	2 (1.3)	1 (0.6)	2 (0.9)	1 (0.4)	3 (1.3)	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)
小腸閉塞	0	0	2 (0.9)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
腹水	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
胃潰瘍	0	0	1 (0.4)	0	0	0
消化管穿孔	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
痔核	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
大腸穿孔	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.9)	2 (0.9)
悪心	1 (0.6)	1 (0.6)	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)	0	0
肛門失禁	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 (0.6)	1 (0.6)	0	0	1 (0.4)	0
小腸炎	0	0	0	0	2 (0.9)	0

(@@) Denotes AE terms that were not coded by the MedDRA dictionary.
MedDRA v26.1 coding dictionary applied.
SOC and preferred terms are sorted in descending frequency of Any Grade EC+mFOLFOX6 column.

表 2.7.6.1-19　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=154)		EC+mFOLFOX6 (N=231)		Control (N=228)	
	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 (%)
腸炎	0	0	0	0	2 (0.9)	2 (0.9)
胃腸出血	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0
大腸閉塞	0	0	0	0	2 (0.9)	2 (0.9)
膵炎	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
上部消化管出血	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (3.9)	5 (3.2)	20 (8.7)	15 (6.5)	7 (3.1)	4 (1.8)
疾患進行	2 (1.3)	2 (1.3)	8 (3.5)	8 (3.5)	0	0
発熱	1 (0.6)	1 (0.6)	8 (3.5)	3 (1.3)	3 (1.3)	1 (0.4)
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 (0.6)	1 (0.6)	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)
疼痛	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
無力症	1 (0.6)	0	0	0	0	0
倦怠感	1 (0.6)	1 (0.6)	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	9 (5.8)	7 (4.5)	16 (6.9)	14 (6.1)	21 (9.2)	17 (7.5)
敗血症	1 (0.6)	1 (0.6)	4 (1.7)	4 (1.7)	1 (0.4)	1 (0.4)
腹部敗血症	0	0	2 (0.9)	2 (0.9)	1 (0.4)	1 (0.4)
肺炎	0	0	2 (0.9)	2 (0.9)	4 (1.8)	4 (1.8)
敗血症性ショック	0	0	2 (0.9)	2 (0.9)	2 (0.9)	2 (0.9)
尿路感染	4 (2.6)	3 (1.9)	2 (0.9)	0	2 (0.9)	2 (0.9)

(@@) Denotes AE terms that were not coded by the MedDRA dictionary.
MedDRA v26.1 coding dictionary applied.
SOC and preferred terms are sorted in descending frequency of Any Grade EC+mFOLFOX6 column.

表 2.7.6.1-19　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=154)		EC+mFOLFOX6 (N=231)		Control (N=228)	
	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 (%)
腹部膿瘍	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
リステリア症	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
腹膜炎	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
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
腎盂腎炎	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
尿路性敗血症	1 (0.6)	1 (0.6)	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 (0.6)	0	0	0	0	0
菌血症	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
気管支炎	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0
カテーテル留置部位感染	0	0	0	0	1 (0.4)	0
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)
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 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0
口腔真菌感染	0	0	0	0	1 (0.4)	0
骨盤膿瘍	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0
陰茎感染	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)

(@@) Denotes AE terms that were not coded by the MedDRA dictionary.
MedDRA v26.1 coding dictionary applied.
SOC and preferred terms are sorted in descending frequency of Any Grade EC+mFOLFOX6 column.

表 2.7.6.1-19　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=154)		EC+mFOLFOX6 (N=231)		Control (N=228)	
	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 (%)
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
上気道感染	0	0	0	0	2 (0.9)	1 (0.4)
血液およびリンパ系障害	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	3 (1.3)	3 (1.3)	8 (3.5)	8 (3.5)
好中球減少症	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
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)
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）	3 (1.9)	2 (1.3)	6 (2.6)	5 (2.2)	2 (0.9)	1 (0.4)
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
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
結腸直腸癌	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
異形成母斑	1 (0.6)	0	0	0	0	0
移行上皮癌	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0
子宮平滑筋腫	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0
神経系障害	0	0	5 (2.2)	4 (1.7)	2 (0.9)	2 (0.9)
失神	0	0	2 (0.9)	2 (0.9)	0	0
脳卒中	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

(@@) Denotes AE terms that were not coded by the MedDRA dictionary.
MedDRA v26.1 coding dictionary applied.
SOC and preferred terms are sorted in descending frequency of Any Grade EC+mFOLFOX6 column.

表 2.7.6.1-19　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=154)		EC+mFOLFOX6 (N=231)		Control (N=228)	
	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 (%)
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)
心臓障害	4 (2.6)	4 (2.6)	4 (1.7)	2 (0.9)	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
心房細動	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.4)	0	0	0
心房粗動	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 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0
臨床検査	1 (0.6)	0	4 (1.7)	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)
医学的観察	0	0	1 (0.4)	0	0	0
血中クレアチニン増加	1 (0.6)	0	0	0	0	0
好中球数減少	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
SARS－CoV－2 検査陽性	0	0	0	0	1 (0.4)	0
代謝および栄養障害	0	0	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
低カリウム血症	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)

(@@) Denotes AE terms that were not coded by the MedDRA dictionary.
MedDRA v26.1 coding dictionary applied.
SOC and preferred terms are sorted in descending frequency of Any Grade EC+mFOLFOX6 column.

表 2.7.6.1-19　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=154)		EC+mFOLFOX6 (N=231)		Control (N=228)	
	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 (%)
腎および尿路障害	2 (1.3)	2 (1.3)	3 (1.3)	3 (1.3)	4 (1.8)	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)
水腎症	0	0	0	0	1 (0.4)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	3 (1.3)	3 (1.3)	6 (2.6)	6 (2.6)
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
呼吸困難	0	0	0	0	2 (0.9)	2 (0.9)
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)
呼吸不全	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
眼障害	0	0	2 (0.9)	2 (0.9)	1 (0.4)	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
眼筋麻痺	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
傷害、中毒および処置合併症	4 (2.6)	4 (2.6)	2 (0.9)	2 (0.9)	1 (0.4)	1 (0.4)
注入に伴う反応	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
硬膜下血腫	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
大腿骨骨折	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0
脊椎圧迫骨折	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0
脊椎骨折	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	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	2 (0.9)	2 (0.9)	3 (1.3)	2 (0.9)

(@@) Denotes AE terms that were not coded by the MedDRA dictionary.
MedDRA v26.1 coding dictionary applied.
SOC and preferred terms are sorted in descending frequency of Any Grade EC+mFOLFOX6 column.

表 2.7.6.1-19　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=154)		EC+mFOLFOX6 (N=231)		Control (N=228)	
	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)
肝胆道系障害	0	0	1 (0.4)	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
胆嚢炎	0	0	0	0	2 (0.9)	0
肝炎	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
免疫系障害	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.9)	2 (0.9)
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 (0.6)	1 (0.6)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.4)	0	2 (0.9)	2 (0.9)
筋力低下	0	0	1 (0.4)	0	0	0
背部痛	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
脊椎痛	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
外科および内科処置	0	0	1 (0.4)	0	0	0
入院	0	0	1 (0.4)	0	0	0
製品の問題	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
医療機器閉塞	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
生殖系および乳房障害	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
女性生殖器瘻	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)

(@@) Denotes AE terms that were not coded by the MedDRA dictionary.
MedDRA v26.1 coding dictionary applied.
SOC and preferred terms are sorted in descending frequency of Any Grade EC+mFOLFOX6 column.

出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-7702-03 試験）Table 14.3.1.2.5.1］

表 2.7.6.1-20　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=154)		EC+mFOLFOX6 (N=231)		Control (N=228)	
	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	9 (5.8)	8 (5.2)	42 (18.2)	32 (13.9)	44 (19.3)	38 (16.7)
血液およびリンパ系障害	0	0	9 (3.9)	9 (3.9)	11 (4.8)	11 (4.8)
貧血	0	0	5 (2.2)	5 (2.2)	1 (0.4)	1 (0.4)
発熱性好中球減少症	0	0	3 (1.3)	3 (1.3)	8 (3.5)	8 (3.5)
好中球減少症	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
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	2 (1.3)	2 (1.3)	7 (3.0)	5 (2.2)	13 (5.7)	8 (3.5)
嘔吐	1 (0.6)	1 (0.6)	5 (2.2)	4 (1.7)	0	0
下痢	0	0	2 (0.9)	1 (0.4)	2 (0.9)	1 (0.4)
上腹部痛	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
悪心	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.4)	0	2 (0.9)	2 (0.9)
大腸炎	0	0	0	0	2 (0.9)	1 (0.4)
便秘	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0
小腸炎	0	0	0	0	1 (0.4)	0
腸炎	0	0	0	0	2 (0.9)	2 (0.9)
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)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (1.3)	2 (1.3)	5 (2.2)	2 (0.9)	3 (1.3)	1 (0.4)
発熱	0	0	5 (2.2)	2 (0.9)	2 (0.9)	0

(@@) Denotes AE terms that were not coded by the MedDRA dictionary.
MedDRA v26.1 coding dictionary applied.
SOC and preferred terms are sorted in descending frequency of Any Grade EC+mFOLFOX6 column.