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）（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 (%)
疲労	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0
倦怠感	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
感染症および寄生虫症	0	0	3 (1.3)	2 (0.9)	8 (3.5)	6 (2.6)
腹部敗血症	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
蜂巣炎	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
消化管感染	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
敗血症	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
カテーテル留置部位感染	0	0	0	0	1 (0.4)	0
憩室炎	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
感染性小腸結腸炎	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
胃腸炎	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
肺炎	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
敗血症性ショック	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
臨床検査	0	0	3 (1.3)	1 (0.4)	2 (0.9)	2 (0.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	3 (1.3)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	2 (0.9)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
好中球数減少	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
代謝および栄養障害	0	0	3 (1.3)	2 (0.9)	2 (0.9)	2 (0.9)
食欲減退	0	0	2 (0.9)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
糖尿病性ケトアシドーシス	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
高血糖	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
低カリウム血症	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）	1 (0.6)	0	3 (1.3)	2 (0.9)	0	0
基底細胞癌	0	0	1 (0.4)	0	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 2.7.6.1-20　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）（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 (%)
表皮内悪性黒色腫	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
皮膚有棘細胞癌	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
異形成母斑	1 (0.6)	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	3 (1.3)	3 (1.3)	3 (1.3)	3 (1.3)
肺塞栓症	0	0	2 (0.9)	2 (0.9)	1 (0.4)	1 (0.4)
間質性肺疾患	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
喉頭痙攣	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
肺臓炎	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
心臓障害	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.9)	2 (0.9)	2 (0.9)	2 (0.9)
急性冠動脈症候群	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
心房粗動	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
心房細動	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0
心筋梗塞	0	0	0	0	2 (0.9)	2 (0.9)
腎および尿路障害	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.9)	2 (0.9)	2 (0.9)	1 (0.4)
急性腎障害	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.9)	1 (0.4)
腎不全	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
眼障害	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
網膜剥離	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
眼筋麻痺	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
肝胆道系障害	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
高ビリルビン血症	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
肝炎	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
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)

(@@) 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 2.7.6.1-20　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）（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 (%)
アナフィラキシー反応	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.4)	1 (0.4)	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
ストーマ部出血	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
神経系障害	0	0	0	0	2 (0.9)	2 (0.9)
高アンモニア血性脳症	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
虚血性脳梗塞	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
血管障害	0	0	0	0	3 (1.3)	2 (0.9)
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)

(@@) 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 14.3.1.3.3.1］

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）

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 SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
有害事象発現例数	12 (44.4)	11 (40.7)	14 (46.7)	12 (40.0)
胃腸障害	7 (25.9)	6 (22.2)	6 (20.0)	6 (20.0)
腹痛	1 (3.7)	1 (3.7)	0	0
上腹部痛	1 (3.7)	1 (3.7)	0	0
下痢	1 (3.7)	1 (3.7)	0	0
小腸炎	1 (3.7)	0	0	0
胃炎	1 (3.7)	1 (3.7)	0	0
イレウス	1 (3.7)	0	1 (3.3)	1 (3.3)
急性膵炎	1 (3.7)	1 (3.7)	0	0
嘔吐	1 (3.7)	1 (3.7)	0	0
大腸炎	0	0	1 (3.3)	1 (3.3)
十二指腸狭窄	0	0	1 (3.3)	1 (3.3)
腸閉塞	0	0	3 (10.0)	3 (10.0)
大腸閉塞	0	0	1 (3.3)	1 (3.3)
直腸出血	0	0	1 (3.3)	1 (3.3)
感染症および寄生虫症	5 (18.5)	3 (11.1)	2 (6.7)	2 (6.7)
COVID－19	1 (3.7)	0	0	0
医療機器関連敗血症	1 (3.7)	0	0	0
クレブシエラ感染	1 (3.7)	0	0	0
ライノウイルス感染	1 (3.7)	0	0	0
敗血症	1 (3.7)	1 (3.7)	0	0
ブドウ球菌性菌血症	1 (3.7)	1 (3.7)	0	0
尿路感染	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.
SOC and preferred terms are sorted in descending frequency of Any Grade EC+mFOLFOX6 column.

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）（続き 1）

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 SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
気管支炎	0	0	1 (3.3)	1 (3.3)
上気道感染	0	0	1 (3.3)	1 (3.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (11.1)	1 (3.7)	5 (16.7)	2 (6.7)
発熱	3 (11.1)	1 (3.7)	3 (10.0)	0
疾患進行	0	0	2 (6.7)	2 (6.7)
臨床検査	2 (7.4)	1 (3.7)	0	0
心電図 QT 延長	1 (3.7)	1 (3.7)	0	0
ヒトライノウイルス検査陽性	1 (3.7)	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）	2 (7.4)	2 (7.4)	0	0
悪性黒色腫	1 (3.7)	1 (3.7)	0	0
腫瘍穿孔	1 (3.7)	1 (3.7)	0	0
神経系障害	2 (7.4)	2 (7.4)	1 (3.3)	1 (3.3)
全身性強直性間代性発作	1 (3.7)	1 (3.7)	0	0
失神	1 (3.7)	1 (3.7)	0	0
意識消失	0	0	1 (3.3)	1 (3.3)
血液およびリンパ系障害	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
心臓障害	1 (3.7)	0	0	0
冠動脈攣縮	1 (3.7)	0	0	0
免疫系障害	1 (3.7)	1 (3.7)	1 (3.3)	1 (3.3)
アナフィラキシー反応	1 (3.7)	1 (3.7)	1 (3.3)	1 (3.3)
製品の問題	1 (3.7)	0	0	0
医療機器閉塞	1 (3.7)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	1 (3.3)	1 (3.3)
消化管ストーマ合併症	0	0	1 (3.3)	1 (3.3)

(@@) 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 2.7.6.1-21　重篤な有害事象の SOC・PT 別発現頻度（03 試験、SLI パート）（続き 2）

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 SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
代謝および栄養障害	0	0	1 (3.3)	0
食欲減退	0	0	1 (3.3)	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	1 (3.3)	0
骨痛	0	0	1 (3.3)	0
生殖系および乳房障害	0	0	1 (3.3)	0
前立腺炎	0	0	1 (3.3)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	2 (6.7)	2 (6.7)
胸水	0	0	1 (3.3)	1 (3.3)
肺塞栓症	0	0	1 (3.3)	1 (3.3)

(@@) 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 14.3.1.2.5.2］

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）

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 SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
有害事象発現例数	7 (25.9)	5 (18.5)	5 (16.7)	2 (6.7)
胃腸障害	4 (14.8)	3 (11.1)	1 (3.3)	1 (3.3)
下痢	1 (3.7)	1 (3.7)	0	0
小腸炎	1 (3.7)	0	0	0
急性膵炎	1 (3.7)	1 (3.7)	0	0
嘔吐	1 (3.7)	1 (3.7)	0	0
大腸炎	0	0	1 (3.3)	1 (3.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (11.1)	1 (3.7)	2 (6.7)	0
発熱	3 (11.1)	1 (3.7)	2 (6.7)	0
血液およびリンパ系障害	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
心臓障害	1 (3.7)	0	0	0
冠動脈攣縮	1 (3.7)	0	0	0
免疫系障害	1 (3.7)	1 (3.7)	1 (3.3)	1 (3.3)
アナフィラキシー反応	1 (3.7)	1 (3.7)	1 (3.3)	1 (3.3)
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 (3.7)	1 (3.7)	0	0
悪性黒色腫	1 (3.7)	1 (3.7)	0	0
神経系障害	1 (3.7)	1 (3.7)	0	0
失神	1 (3.7)	1 (3.7)	0	0
代謝および栄養障害	0	0	1 (3.3)	0
食欲減退	0	0	1 (3.3)	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 2.7.6.1-22　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）（続き）

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 SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	1 (3.3)	0
骨痛	0	0	1 (3.3)	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.

出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-7702-03 試験）Table 14.3.1.3.3.2］

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）

2.7.6.2.1 試験方法の概要

表 2.7.6.2-1 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：2025 年 1 月 6 日
開発フェーズ	第III相試験
目的	本総括報告書は、無作為化第III相パートの結果のみを報告する。 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。
試験デザイン	P3 パート 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 2.7.6.2-1 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。 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。

被験者数

計画時：

・ 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。

解析時：

<u>P3 パート</u>

	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 | 153 | 232 | 229 Abbreviations: EC = encorafenib + cetuximab; mFOLFOX6 = modified FOLFOX [5-fluorouracil/leucovorin (levo-leucovorin)/oxaliplatin]; ORR = objective response rate.
対象	P3 パート 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。 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 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。 スクリーニングにおける選択基準 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。 a. 好中球絶対数が 1.5 × 109/L 以上 b. 血小板数が 100 × 10^9/L 以上 c. 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。 <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除外基準</u> 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。 <u>スクリーニングにおける除外基準</u> 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。

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

<table>
<tr><td>被験薬
用量及び製造番号</td><td>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。

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>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：
<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
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：
<table><tr><th>治験薬</th><th>用量</th><th>頻度</th></tr><tr><td>mFOLFOX6±</td><td>オキサリプラチン 85 mg/m^2（120 分かけて点滴静注）[a]</td><td>Q2W</td></tr></table></td></tr>
</table>

<table>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><td>ベバシズマブ</td><td>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）</td><td>（1 サイクル 28 日）</td></tr>
<tr><td>FOLFOXIRI± ベバシズマブ</td><td>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）</td><td>Q2W（1 サイクル 28 日）</td></tr>
<tr><td>CAPOX± ベバシズマブ</td><td>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）</td><td>Q3W（1 サイクル 21 日）[d]</td></tr>
</table>
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。

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 5.3.5.1-2（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、P3 パート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、P3 パート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、P3 パートでは、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。</td></tr>
</table>

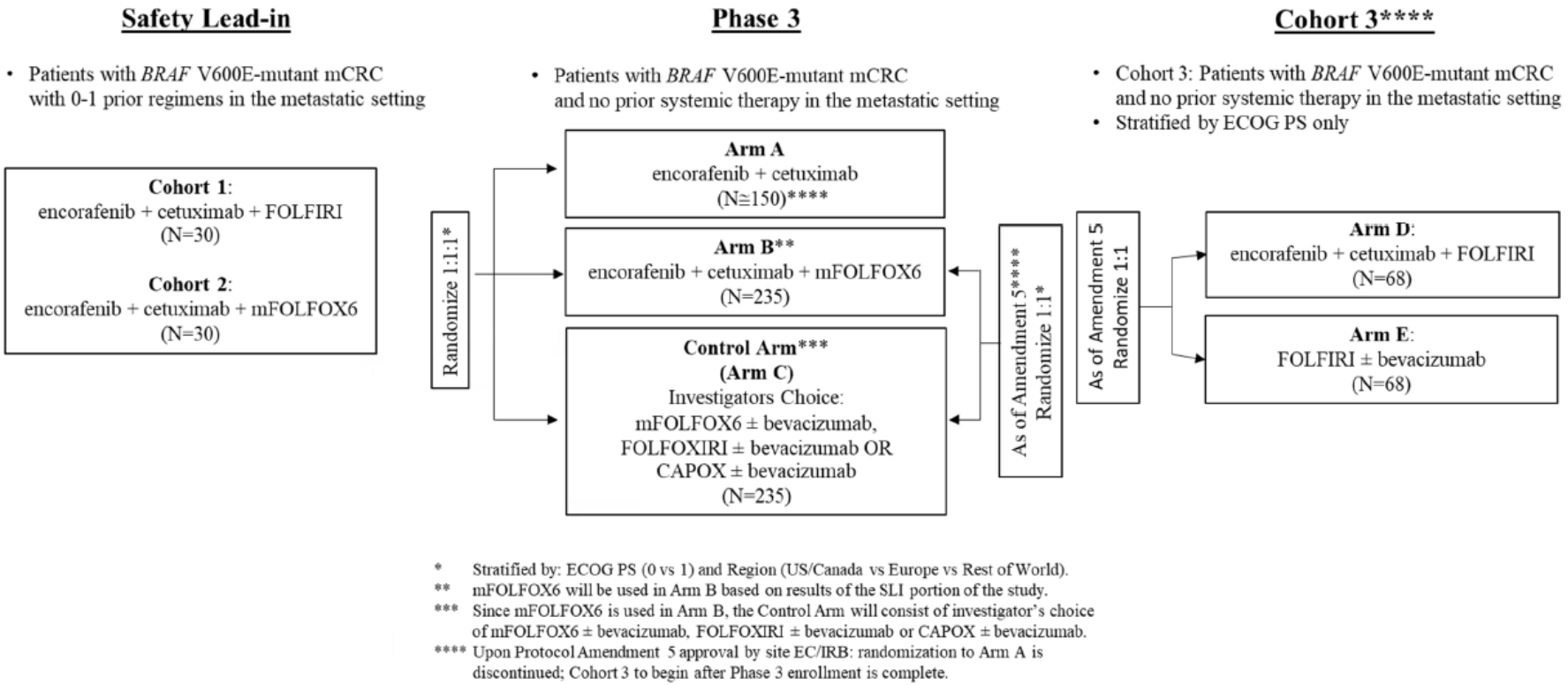
	・ 胸部、腹部及び骨盤部のコンピュータ断層撮影（CT）［又は核磁気共鳴画像（MRI）検査］。CT 検査では、静注造影剤を用いることとした（禁忌でない場合）。 ・ 脳の MRI 又は CT 検査（ベースライン時に脳転移が認められた場合）。 ・ ベースライン時に骨に標的病変が認められた場合、その後の規定来院時にも、局所 CT、MRI 又は X 線検査を用いて画像評価を継続することとした（各病変に対し、全ての来院でベースライン時と同じ手法を用いることとした）。ベースライン以降は、臨床的に必要な場合を除き、全身骨スキャンを繰り返し実施する必要はないものとした。 ・ 疾患進行を示唆する臨床症状又は身体的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： 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： 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： P3 パート P3 パートでは、試験全体での第一種の過誤確率を制御するため、階層的検定法を用いた。 P3 パートの主要評価項目である BICR 判定による ORR の解析は、EC＋mFOLFOX6 群（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 5.3.5.1-2（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。 ・　BICR 判定による ORR 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。 ・　BICR 判定による PFS BICR 判定による PFS の解析は、EC＋mFOLFOX6 群及び対照群において PFS イベントが 230 件発生し、かつ P3 パートへの被験者の登録完了後 12 カ月経過した時点で実施することとした。BICR 判定による PFS については、Full Analysis Set を解析対象集団として、片側有意水準 0.023 で、層別 log-rank 検定を用いて、EC＋mFOLFOX6 群と対照群の比較を行った。 感度分析として、BICR 判定による PFS の非層別解析、中央検査機関で BRAF V600E 変異を有することが確認された被験者を解析対象とする BICR 判定による PFS の層別解析、制限付き平均生存時間解析、及び多変量 Cox 回帰分析を実施した。 また、BICR 判定による PFS 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>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： 全ての安全性の解析は Safety Set を用いて実施した。 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、P3 パートでは投与群ごとに要約した。

図 2.7.6.2-1　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 5.3.5.1-2（ONO-7702-03 試験）Figure 1］

2.7.6.2.2　治験対象被験者

2.7.6.2.2.1　P3 パート

1）　被験者の内訳

P3 パートの被験者の内訳を表 2.7.6.2-2 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 5.3.5.1-2（ONO-7702-03 試験）Table 14.1.1.1.1 及び Table 16.1.7.2.1］。無作為化された被験者の内、EC 群（A 群）153 例、EC＋mFOLFOX6 群（B 群）232 例、標準治療群［対照群（C 群）］229 例で治験薬の投与が 1 回以上行われた。

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、EC＋mFOLFOX6 群（B 群）で 28.4%（67/236 例）、標準治療群［対照群（C 群）］で 6.6%（16/243 例）の被験者が治療期を継続していた。

- 治療期を中止した被験者の主な中止理由（5%以上）は、EC＋mFOLFOX6 群（B 群）では疾患進行 42.8%（101/236 例）、被験者の申し出及び有害事象各 7.2%（17/236 例）であった。標準治療群［対照群（C 群）］では疾患進行 48.6%（118/243 例）、被験者の申し出 15.2%（37/243 例）及び有害事象 10.7%（26/243 例）であった。
- 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）39.8%（94/236 例）、標準治療群［対照群（C 群）］58.8%（143/243 例）〕。

解析対象集団は以下のとおりである。

- 有効性解析対象集団は Full Analysis Set とし、無作為に割り付けられた EC＋mFOLFOX6 群（B 群）の 236 例、対照群（C 群）の 243 例とした。
- 安全性解析対象集団は Safety Set とし、治験薬の投与を 1 回以上受けた EC＋mFOLFOX6 群（B 群）の 232 例、対照群（C 群）の 229 例とした。

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、治療期を継続していた被験者の割合は、EC 群（A 群）で 7.6%（12/158 例）であった。

- 治療期を中止した被験者（治験薬未投与例を含む）の主な中止理由（5%以上）は、疾患進行 70.9%（112/158 例）、有害事象 6.3%（10/158 例）、被験者の申し出 5.7%（9/158 例）及び健康状態の全般的な悪化 5.1%（8/158 例）であった。

・ 追跡調査期の中止理由で最も多かったのは死亡 57.6%（91/158 例）であった。

解析対象集団は以下のとおりである。

・ 有効性解析対象集団は Full Analysis Set とし、無作為に割り付けられた EC 群（A 群）の 158 例とした。なお、EC 群（A 群）への登録は、治験実施計画書改訂 5 版以降に中止された。
・ 安全性解析対象集団は Safety Set とし、治験薬の投与を 1 回以上受けた EC 群（A 群）の 153 例とした。

P3 パートの ORR 主解析データ（ORR PCD 2023 年 12 月 22 日データカットオフ）と PFS 主解析データ（PFS PCD 2025 年 1 月 6 日データカットオフ）の間で、追加のデータ入力及びクリーニングにより Safety Set に変更が生じ、EC 群（A 群）で解析対象が 153 例（前版では 154 例）、EC＋mFOLFOX6 群（B 群）で解析対象が 232 例（前版では 231 例）、対照群（C 群）で解析対象が 229 例（前版では 228 例）となった［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-7702-03 試験）Table 14.1.1.1.1］。

・ P3 パートで無作為化された 2 例が、最初は無作為化された投与群とは異なる投与群内の Safety Set で解析された［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-7702-03 試験）4.3.1］。その後、データクリーニングによりデータを修正し、2 例を実際に投与された投与群に再割付けした［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-7702-03 試験）Table 16.2.1.1.1］。
・ ORR 主解析データでは投与されていないと判断された 1 例が、治験実施医療機関が投与データを入力したため、PFS 主解析データの Safety Set に含めた［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-7702-03 試験）Table 16.2.1.1.1］ 。

有効性解析（ORR 解析対象集団又は FAS）は無作為化された投与群に従って実施されるため、Safety Set におけるこれらの変更は影響を及ぼさない。

表 2.7.6.2-2　被験者の内訳（03 試験、P3 パート）
解析対象集団：Phase 3 Full Analysis Set

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

[redacted]
(Data cutoff date : 06JAN2025 Database snapshot date : [redacted]
[redacted]
Abbreviations: EC = encorafenib + cetuximab; mFOLFOX6 = modified FOLFOX [5-fluorouracil/leucovorin (levo-leucovorin)/oxaliplatin]; P3 = Phase 3.
出典［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-7702-03 試験）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 2.7.6.2-3 に、ベースライン時の特性及び疾患特性を表 2.7.6.2-4 に示す。

ORR 主解析データ（2023 年 12 月 22 日）以降、人口統計学的特性に変更はなかった。ただし、追加のデータ入力及びクリーニングにより、一部のベースライン及び疾患特性のカテゴリーに軽微な更新を行った［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-7702-03 試験）4.4.1.1］。これらの軽微な更新は、各カテゴリーで 5 例以下であり、ベースライン時の患者集団全体のプロファイルにほとんど影響を及ぼさなかった。

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 61.9%（146/236 例）、59.7%（145/243 例）］。
・ 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 62.3%（147/236 例）、65.8%（160/243 例）］。
・ ベースライン時の ECOG Performance Status が 0 及び 1 であった被験者の割合は、EC＋mFOLFOX6 群（B 群）でそれぞれ 54.2%（128/236 例）及び 44.1%（104/236 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。
・ 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 2.7.6.2-3　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)
Sex, n (%)				
Male	79 (50.0)	123 (52.1)	119 (49.0)	321 (50.4)
Female	79 (50.0)	113 (47.9)	124 (51.0)	316 (49.6)
Race, n (%)				
Black or African American	1 (0.6)	0	1 (0.4)	2 (0.3)
American Indian or Alaska Native	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
Asian	64 (40.5)	88 (37.3)	91 (37.4)	243 (38.1)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0	0
White	88 (55.7)	141 (59.7)	144 (59.3)	373 (58.6)
Other	0	0	0	0
Not reported	4 (2.5)	7 (3.0)	5 (2.1)	16 (2.5)
Multiracial	0	0	2 (0.8)	2 (0.3)
Ethnicity, n (%)				
Hispanic or Latino	16 (10.1)	28 (11.9)	30 (12.3)	74 (11.6)
Not Hispanic or Latino	131 (82.9)	187 (79.2)	201 (82.7)	519 (81.5)
Not reported	11 (7.0)	21 (8.9)	12 (4.9)	44 (6.9)
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.
[redacted]
(Data cutoff date : 06JAN2025 Database snapshot date : [redacted]) [redacted]
[redacted]
Abbreviations: CRF = case report form; EC = encorafenib + cetuximab; mFOLFOX6 = modified FOLFOX [5-fluorouracil/leucovorin (levo-leucovorin)/oxaliplatin]; P3 = Phase 3.
出典［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-7702-03 試験）Table 14.1.2.1.1］

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）
解析対象集団：Phase 3 Full Analysis Set

Category	EC (N=158) n (%)	EC+mFOLFOX6 (N=236) n (%)	Control (N=243) n (%)
Body Site, n (%)			
Colon, Ascending	46 (29.1)	78 (33.1)	72 (29.6)
Colon, Descending	15 (9.5)	18 (7.6)	16 (6.6)
Colon, Rectosigmoid	11 (7.0)	17 (7.2)	16 (6.6)
Colon, Sigmoid	25 (15.8)	30 (12.7)	32 (13.2)
Colon, Transverse	26 (16.5)	39 (16.5)	35 (14.4)
Colon, Hepatic Flexure	6 (3.8)	9 (3.8)	14 (5.8)
Colon, Splenic Flexure	1 (0.6)	1 (0.4)	7 (2.9)
Rectum	17 (10.8)	24 (10.2)	27 (11.1)
Cecum	11 (7.0)	20 (8.5)	24 (9.9)
Side of Tumor, n (%)			
Left	69 (43.7)	90 (38.1)	98 (40.3)
Right	89 (56.3)	146 (61.9)	145 (59.7)
Stage at Initial Diagnosis, n (%)			
Stage I	4 (2.5)	3 (1.3)	2 (0.8)
Stage II	7 (4.4)	13 (5.5)	10 (4.1)
Stage III	24 (15.2)	38 (16.1)	45 (18.5)
Stage IV	123 (77.8)	182 (77.1)	186 (76.5)
Primary Tumor Resection, n (%)			
Completely Resected	81 (51.3)	116 (49.2)	110 (45.3)
Partially Resected	9 (5.7)	14 (5.9)	11 (4.5)
No Resection	68 (43.0)	106 (44.9)	122 (50.2)
Number of Organs Involved, n (%)			
<= 2	86 (54.4)	119 (50.4)	127 (52.3)
>= 3	72 (45.6)	117 (49.6)	116 (47.7)
Presence of Liver Metastases, n (%)			
Yes	94 (59.5)	147 (62.3)	160 (65.8)
No	64 (40.5)	89 (37.7)	83 (34.2)
Time Since Initial Diagnosis (months)			
Median (Range)	1.87 (0, 163)	1.94 (0, 112)	1.84 (0, 124)
Mean(SD)	7.91 (19.79)	6.81 (13.18)	7.26 (15.51)
Time Since Recurrence/Metastatic (months)			
Median (Range)	1.48 (0, 25)	1.54 (0, 40)	1.51 (0, 34)
Mean(SD)	2.14 (3.23)	2.26 (3.70)	2.03 (2.97)
ECOG PS at Baseline, n (%)			
0	79 (50.0)	128 (54.2)	131 (53.9)
1	74 (46.8)	104 (44.1)	98 (40.3)
Missing	5 (3.2)	4 (1.7)	14 (5.8)
BRAF V600E Status, Tumor Tissue (Central), n (%)			
Detected	150 (94.9)	226 (95.8)	224 (92.2)

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）（続き）

Category	EC (N=158) n (%)	EC+mFOLFOX6 (N=236) n (%)	Control (N=243) 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 (%)			
Not Detected	152 (96.2)	231 (97.9)	229 (94.2)
Not Available	6 (3.8)	5 (2.1)	14 (5.8)
NRAS Mutation Status (Local), n (%)			
Not Detected	152 (96.2)	230 (97.5)	229 (94.2)
Not Available	6 (3.8)	6 (2.5)	14 (5.8)
MSI/MMR Status (Local), n (%)			
MSI-H/dMMR	0	1 (0.4)	0
MSS/pMMR	152 (96.2)	229 (97.0)	227 (93.4)
Not Available	6 (3.8)	6 (2.5)	16 (6.6)
CEA at Baseline (ug/L), n (%)			
<= 5 ug/L	50 (31.6)	64 (27.1)	63 (25.9)
> 5 ug/L	102 (64.6)	167 (70.8)	163 (67.1)
Missing	6 (3.8)	5 (2.1)	17 (7.0)
Median (Range)	12.80 (1, 3837)	13.60 (1, 6236)	17.35 (1, 11132)
Mean(SD)	160.0 (494.9)	149.9 (547.7)	226.0 (912.5)
CRP at Baseline (mg/L), n (%)			
<= 10 mg/L	91 (57.6)	125 (53.0)	118 (48.6)
> 10 mg/L	61 (38.6)	105 (44.5)	108 (44.4)
Missing	6 (3.8)	6 (2.5)	17 (7.0)
Median (Range)	6.75 (0, 289)	8.20 (0, 209)	8.50 (0, 284)
Mean(SD)	26.80 (43.35)	23.72 (36.09)	29.49 (44.05)

Number of organs and presence of liver metastases are based on BICR data for Phase 3.
Local testing can be performed by tumor or blood-based assays.
Local MSI status of MSS/pMMR includes MSI-L.
The last assessment prior to date of first dose of study intervention for ECOG and biomarker endpoints was used as baseline.
[redacted]
(Data cutoff date : 06JAN2025 Database snapshot date : [redacted]) [redacted]

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.
出典［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-7702-03 試験）Table 14.1.2.2.1］

P3 パートの Full Analysis Set における mCRC に対する既往歴及び前治療歴の要約は 2.7.6.1.2.1 2）に示した。

PFS 主解析データにおける、併用療法を［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-7702-03 試験）Table 14.4.2.1.1］に示す。

EC＋mFOLFOX6 群（B 群）及び標準治療群［対照群（C 群）］

・ EC＋mFOLFOX6 群（B 群）及び対照群（C 群）のすべての被験者が併用薬を使用した。

EC 群（A 群）

・ 併用薬の使用は EC 群（A 群）全体で 98.7%であった。

PFS 主解析データにおける、後治療（抗腫瘍療法）を［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-7702-03 試験）Table 14.4.2.2.1］に、後治療（抗腫瘍療法：薬剤カテゴリー別）を［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-7702-03 試験）Table 14.4.2.3.1］に示す。

EC＋mFOLFOX6 群（B 群）及び標準治療群［対照群（C 群）］

追跡調査期間中に抗腫瘍療法を 1 回以上受けた被験者の割合は、EC＋mFOLFOX6 群（B 群）の方が対照群（C 群）よりも低かった。

・ 追跡調査期間中に抗腫瘍療法を 1 回以上受けた被験者の割合は、EC＋mFOLFOX6 群（B 群）で 45.8%、対照群（C 群）で 57.2%であった。
  ・ EC＋mFOLFOX6 群（B 群）で追跡調査期間中に被験者の 5%以上に実施された抗腫瘍療法は、FOLFIRI±併用（24.2%）、BRAF 阻害薬±併用（8.1%）及び単剤化学療法±併用（7.2%）であった。
  ・ 対照群（C 群）で追跡調査期間中に被験者の 5%以上に実施された抗腫瘍療法は、BRAF 阻害薬±併用（41.2%）、FOLFIRI±併用（16.5%）、単剤化学療法±併用（7.8%）及びトリフルリジン/チピラシル±VEGF 阻害薬（5.8%）であった。

追跡調査期間中に放射線療法を 1 回以上受けた被験者の割合及び手術を 1 回以上受けた被験者の割合は、EC＋mFOLFOX6 群（B 群）と対照群（C 群）で同程度であった。

・ 追跡調査期間中に放射線療法を 1 回以上受けた被験者の割合は、EC＋mFOLFOX6 群（B 群）で 4.7%、対照群（C 群）で 5.8%であった。
・ 追跡調査期間中に手術を 1 回以上受けた被験者の割合は、EC＋mFOLFOX6 群（B 群）で 6.8%、対照群（C 群）で 9.5%であった。

EC 群（A 群）

・ 追跡調査期間中に抗腫瘍療法を 1 回以上受けた被験者の割合は、EC 群（A 群）で 67.7%であった。

- 追跡調査期間中に被験者の 5%以上に実施された抗腫瘍療法は、FOLFOX±併用（32.9%）、FOLFIRI±併用（20.9%）、BRAF 阻害薬±併用、FOLFOXIRI±併用及び CAPOX±併用（各 13.3%）、単剤化学療法±併用（10.1%）、並びにトリフルリジン/チピラシル±VEGF 阻害薬併用（7.6%）であった。
- 追跡調査期間中に放射線療法を 1 回以上受けた被験者の割合は、EC 群（A 群）で 5.7%であった。
- 追跡調査期間中に手術を 1 回以上受けた被験者の割合は、EC 群（A 群）で 3.8%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 5.3.5.1-2（ONO-7702-03 試験）Table 14.4.1.1.1］及び［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-7702-03 試験）Table 14.4.1.2.1］に示した。

EC＋mFOLFOX6 群（B 群）及び標準治療群［対照群（C 群）］

- 治験薬投与期間の中央値（範囲）は、EC＋mFOLFOX6 群（B 群）で 49.8 週間（1.3～161.9 週間）、対照群（C 群）で 25.9 週間（2.0～150.0 週間）であり、PFS 主解析データカットオフ時点でそれぞれ 28.4%及び 6.6%の被験者が治験薬の投与を継続していた。
  - 治験薬投与期間が 60 週間以上であった被験者の割合は、EC＋mFOLFOX6 群（B 群）で 41.4%、対照群（C 群）で 10.9%であった。
  - オキサリプラチン及び治験治療レジメン全体の投与期間の中央値（範囲）を比較すると、EC＋mFOLFOX6 群（B 群）ではそれぞれ 21.3 週間（1.3～141.1 週間）及び 49.8 週間（1.3～161.9 週間）、対照群（C 群）ではそれぞれ 19.0 週間（2.0～98.3 週間）及び 25.9 週間（2.0～150.0 週間）と、オキサリプラチンが短かった。なお、オキサリプラチンは長期投与に伴い累積的な末梢性ニューロパチーを伴うことが一般的に知られており、これは投与期間に関して考慮すべき要因である。
- EC＋mFOLFOX6 群（B 群）では、いずれの治験薬においても高い相対用量強度の中央値が得られ、毒性が管理可能であることが示された。
  - EC＋mFOLFOX6 群（B 群）における相対用量強度の中央値（範囲）は、エンコラフェニブ 89.9%（3.0%～100.0%）、セツキシマブ 92.6%（38.4%～117.3%）、フルオロウラシル 80.0%（49.9%～102.5%）、ロイコボリン 92.5%（48.3%～166.9%）、及びオキサリプラチン 82.6%（30.5%～201.9%）であった。

EC 群（A 群）

・ 治験薬投与期間の中央値（範囲）は EC 群（A 群）で 27.0 週間（2.0～153.6 週間）であり、PFS 主解析データカットオフ時点で 7.6%の被験者が治験薬の投与を継続していた。
  ・ 治験薬投与期間が 60 週間以上であった被験者の割合は、EC 群（A 群）で 19.0%であった。
・ EC 群（A 群）における相対用量強度の中央値（範囲）は、エンコラフェニブが 96.9%（13.6%～102.4%）、セツキシマブが 99.4%（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 5.3.5.1-2（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 29.7%（69/232 例）であり、セツキシマブを 1 回以上減量した被験者の割合は 12.9%（30/232 例）であった。
  ・ EC＋mFOLFOX6 群（B 群）において、エンコラフェニブ及びセツキシマブの最も多い減量理由はいずれも有害事象であった。
・ 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 72.8%（169/232 例）であり、セツキシマブを 1 回以上休薬した被験者の割合は 80.2%（186/232 例）であった。

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

2.7.6.2.3　有効性の結果

2.7.6.2.3.1　P3 パート

1）　主要評価項目：BICR 判定による PFS

P3 パートにおける BICR 判定による PFS の要約を表 2.7.6.2-5 に、Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.2-2 に示す。

PFS イベントが発生した被験者は合計 254 例［EC＋mFOLFOX6 群（B 群）122/236 例（51.7%）、対照群（C 群）132/243 例（54.3%）］であった。PFS の主解析の解析対象集団は FAS とした。

- BICR 判定による PFS の追跡期間の中央値は、EC＋mFOLFOX6 群（B 群）で 16.8 カ月（95% CI：15.1, 18.4）、対照群（C 群）で 9.8 カ月（95% CI：8.5, 13.0）であった。
- BICR 判定による PFS の中央値は、EC＋mFOLFOX6 群（B 群）で 12.8 カ月（95% CI：11.2, 15.9）、対照群（C 群）で 7.1 カ月（95% CI：6.8, 8.5）であった。
- EC＋mFOLFOX6 群（B 群）の対照群（C 群）に対するハザード比は 0.53（95% CI：0.407, 0.677）（95.4% CI：0.405, 0.680）［片側 p 値<0.0001（層別 log-rank 検定）；片側有意水準 α = 0.023］であった。

以上より、EC＋mFOLFOX6 群（B 群）では対照群（C 群）と比較して統計学的に有意かつ臨床的に意味のある PFS の延長が示され、主要評価項目の一つが達成された。

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

- BICR 判定による PFS の非層別解析［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-7702-03 試験）Table 14.2.1.1.1.2］
- 中央検査機関で *BRAF* V600E 変異を有することが確認された被験者を解析対象とする BICR 判定による PFS の層別解析［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-7702-03 試験）Table 14.2.1.1.2.1］
- 制限付き平均生存時間解析［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-7702-03 試験）Table 14.2.1.1.4.1］
- 多変量 Cox 回帰分析［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-7702-03 試験）Table 14.2.1.1.5.1］

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）

解析対象集団：Phase 3 Full Analysis Set

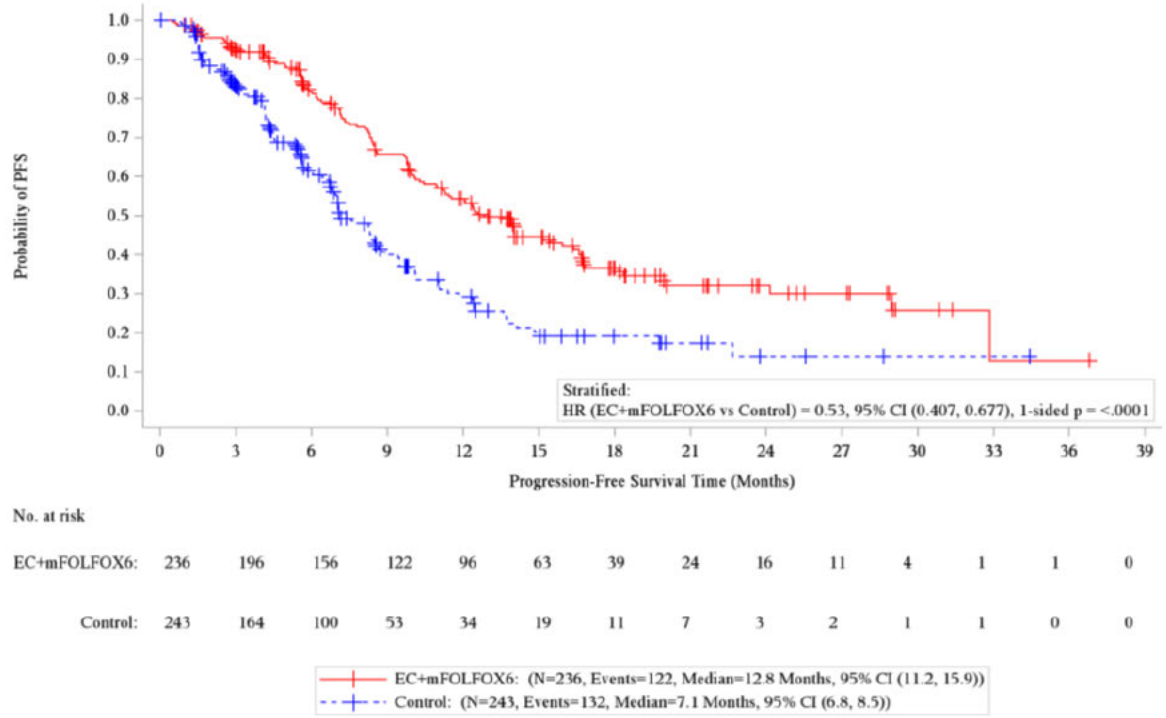
	EC+mFOLFOX6 (N=236)	Control (N=243)
Participants with event, n (%)	122 (51.7)	132 (54.3)
Type of event, n (%)		
Progressive disease	105 (44.5)	109 (44.9)
Death	17 (7.2)	23 (9.5)
Participants censored, n (%)	114 (48.3)	111 (45.7)
Reason for censoring, n (%)		
No adequate baseline assessment	4 (1.7)	2 (0.8)
Start of new anti-cancer therapy	53 (22.5)	63 (25.9)
Event after >=2 missing or inadequate post-baseline assessments	4 (1.7)	11 (4.5)
Withdrawal of consent	5 (2.1)	14 (5.8)
Lost to follow-up	1 (0.4)	1 (0.4)
No adequate post-baseline tumor assessment	0	0
Ongoing without an event	47 (19.9)	20 (8.2)
Probability of being event-free (95% CI) [a]		
at 3 months	0.923 (0.879, 0.951)	0.830 (0.772, 0.875)
at 6 months	0.817 (0.758, 0.864)	0.610 (0.537, 0.675)
at 9 months	0.658 (0.586, 0.719)	0.399 (0.323, 0.474)
at 12 months	0.543 (0.469, 0.610)	0.293 (0.220, 0.368)
at 15 months	0.444 (0.371, 0.515)	0.202 (0.136, 0.278)
at 18 months	0.365 (0.291, 0.439)	0.192 (0.127, 0.267)
at 21 months	0.321 (0.245, 0.399)	0.174 (0.109, 0.252)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months)		
Quartiles (95% CI) [b]		
Q1	7.2 (6.2, 8.4)	4.2 (3.9, 5.3)
Median	12.8 (11.2, 15.9)	7.1 (6.8, 8.5)
Q3	32.9 (20.0, NE)	13.6 (11.1, 19.7)
Stratified analysis [c]		
Comparison vs Control		
Hazard Ratio [d]	0.53	
95% CI [d]	0.407, 0.677	
95.4% CI [d]	0.405, 0.680	
1-sided p-value [e]	<.0001	
2-sided p-value [e]	<.0001	

a. CIs are derived using the log-log transformation with back transformation to untransformed scale.
b. Based on the Brookmeyer and Crowley method.
c. Stratified by ECOG PS by Randomization and Geographic Region by Randomization
d. Hazard ratio based on Cox proportional hazards model; under proportional hazards, hazard ratio < 1 indicates a reduction in hazard rate in favor of EC+mFOLFOX6 compared to Control;
e. p-value from the log-rank test.
[redacted]
(Data cutoff date : 06JAN2025 Database snapshot date : [redacted]
[redacted]

出典［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-7702-03 試験）Table 14.2.1.1.1.1］

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）

解析対象集団：Phase 3 Full Analysis Set



CI based on the Brookmeyer and Crowley method.
Stratified by ECOG PS and Region.
Hazard ratio based on Cox proportional hazards model; under proportional hazards, hazard ratio < 1 indicates a reduction in hazard rate in favor of EC+mFOLFOX6 compared to Control.
p-value based on stratified log-rank test.
[redacted]
(Data cutoff date : 06JAN2025 Database snapshot date : [redacted]

出典［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-7702-03 試験）Figure 14.2.1.1.1.1］

2）　主要評価項目：BICR 判定による ORR

P3 パートにおける BICR 判定による主解析の ORR は、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 つが達成されたことは 2.7.6.1.3.1 で示した。

PFS 主解析データにおいて、本試験の P3 パートの Full Analysis Set を解析対象集団とし、ORR 解析を実施した。P3 パートにおける BICR 判定による BOR 及び ORR の記述的解析の要約を表 2.7.6.2-6 に示す。

- BICR 判定による ORR は、EC＋mFOLFOX6 群（B 群）で 65.7%（155/236 例）（95% CI：59.4, 71.4）、対照群（C 群）で 37.4%（91/243 例）（95% CI：31.6, 43.7）であった。
- BICR 判定による BOR は、EC＋mFOLFOX6 群（B 群）では CR が 11/236 例（4.7%）、PR が 144/236 例（61.0%）、SD が 50/236 例（21.2%）、Non-CR/Non-PD が 5/236 例（2.1%）、PD が 8/236 例（3.4%）、評価不能が 18/236 例（7.6%）であった。
- 対照群（C 群）では CR が 8/243 例（3.3%）、PR が 83/243 例（34.2%）、SD が 85/243 例（35.0%）、Non-CR/Non-PD が 9/243 例（3.7%）、PD が 21/243 例（8.6%）、評価不能が 37/243 例（15.2%）であった。

以上より、PFS 主解析データにおける ORR は、ORR 主解析データにおける ORR と同様に、対照群（C 群）と比較して EC＋mFOLFOX6 群（B 群）の方が高い値を示した。

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）
解析対象集団：Phase 3 Full Analysis Set

	EC (N=158)	EC+mFOLFOX6 (N=236)	Control (N=243)
Confirmed Best Overall Response, n (%)			
Complete response	3 (1.9)	11 (4.7)	8 (3.3)
Partial response	69 (43.7)	144 (61.0)	83 (34.2)
Stable disease	57 (36.1)	50 (21.2)	85 (35.0)
Non-CR/Non-PD	7 (4.4)	5 (2.1)	9 (3.7)
Progressive disease	12 (7.6)	8 (3.4)	21 (8.6)
Not evaluable	10 (6.3)	18 (7.6)	37 (15.2)
Reason for Not Evaluable, n (%)			
No adequate baseline assessment	0	4 (1.7)	2 (0.8)
No post-baseline assessments due to early death	1 (0.6)	3 (1.3)	11 (4.5)
No post-baseline assessments due to other reasons	8 (5.1)	7 (3.0)	16 (6.6)
New anti-cancer therapy started before first post-baseline assessment	1 (0.6)	1 (0.4)	2 (0.8)
Stable disease too early [	0	3 (1.3)	5 (2.1)
Progressive disease too late [>12 weeks after Randomization date]	0	0	1 (0.4)
Objective Response (CR+PR), n (%)	72 (45.6)	155 (65.7)	91 (37.4)
95% CI [a]	38.0, 53.3	59.4, 71.4	31.6, 43.7

a. Wilson method used.
[redacted]
(Data cutoff date : 06JAN2025 Database snapshot date : [redacted])
[redacted]

出典［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-7702-03 試験）Table 14.2.1.3.1.2］

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 5.3.5.1-2（ONO-7702-03 試験）Table 14.2.1.3.2.2］。

感度分析では、BICR 判定による ORR は、EC＋mFOLFOX6 群（B 群）で 65.4%（149/228 例）（95% CI：59.0, 71.2）、標準治療群［対照群（C 群）］で 38.5%（89/231 例）（95% CI：32.5, 44.9）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。

3）　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 2.7.6.2-7 に、OS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.2-3 に示す。OS の解析対象集団は Full Analysis Set とした。

PFS 主解析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 242 例〔EC＋mFOLFOX6 群（B 群）94/236 例（39.8%）、標準治療群［対照群（C 群）］148/243 例（60.9%）〕であり、最終解析に必要なイベントの情報分数 81.5%であった。この情報分数に対応する Lan-DeMets（O’Brien-Fleming）の棄却限界値に従い、OS 解析に用いた実際の片側有意水準は 0.012 であった。

- OS の追跡期間の中央値は、EC＋mFOLFOX6 群（B 群）で 21.8 カ月（95% CI：20.4, 23.4）、標準治療群［対照群（C 群）］で 22.2 カ月（95% CI：18.9, 23.5）であった［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-7702-03 試験）Figure 14.2.1.2.3.1］。
- 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 0.49（95% CI：0.375, 0.632、RCI：0.36, 0.658、片側 p 値＜0.0001）であった。事前に規定した片側有意水準 0.012 を満たし、EC＋mFOLFOX6 群（B 群）では標準治療群［対照群（C 群）］と比較して死亡リスクが 51%低下した。
- OS の中央値は、EC＋mFOLFOX6 群（B 群）で 30.3 カ月（95% CI：21.7, NE）、対照群（C 群）で 15.1 カ月（95% CI：13.7, 17.7）であった。
- 24 カ月時点で生存している確率は、EC＋mFOLFOX6 群（B 群）で 52.0%（95% CI：43.9%, 59.4%）、対照群（C 群）で 29.0% （95% CI：22.1%, 36.3%）であった。
- OS の層別 Cox 比例回帰モデルの Schoenfeld 残差の検討から、比例ハザードの仮定に反するエビデンスは認められなかった［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-7702-03 試験）Figure 14.2.1.2.2.1］。

以上より、EC＋mFOLFOX6 群（B 群）では対照群（C 群）と比較して統計学的に有意かつ臨床的に意味のある OS の延長が示され、重要な副次評価項目を達成した。

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）

解析対象集団：Phase 3 Full Analysis Set

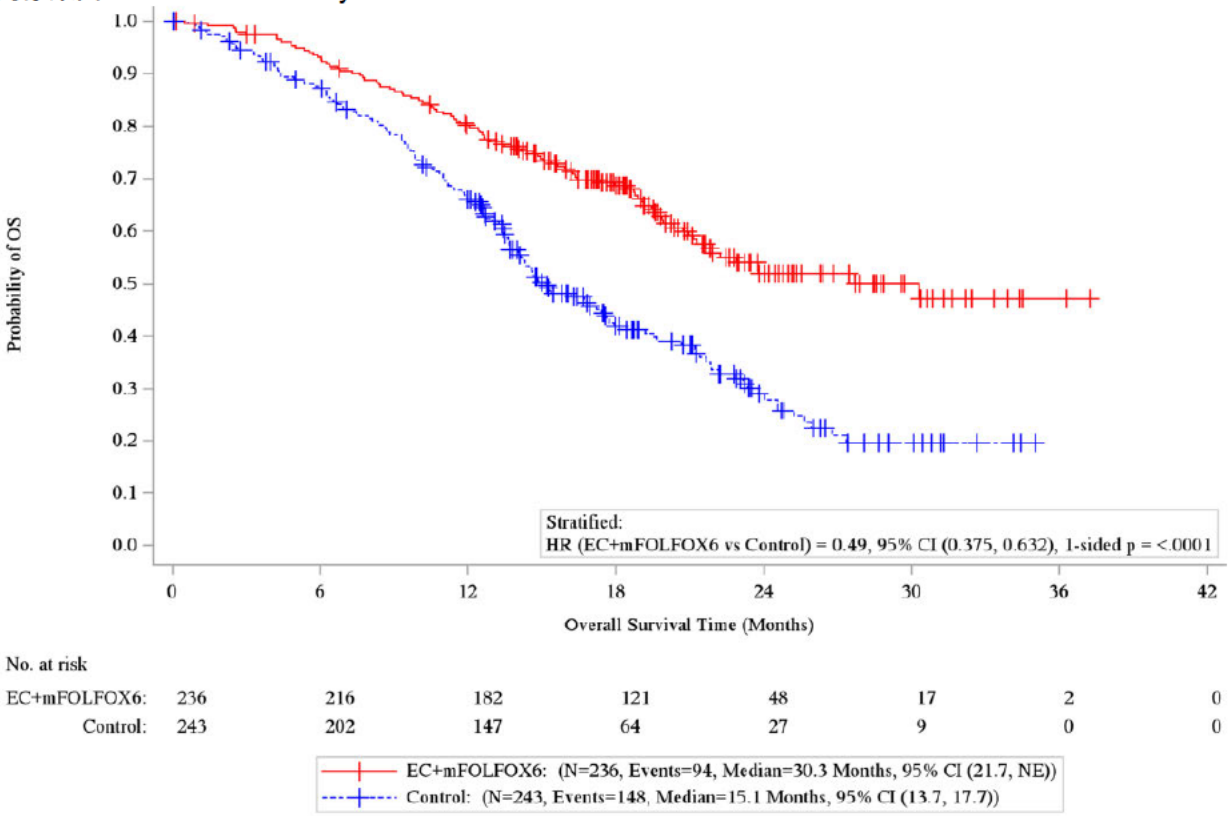
	EC+mFOLFOX6 (N=236)	Control (N=243)
Participants with event, n (%)	94 (39.8)	148 (60.9)
Participants censored, n (%)	142 (60.2)	95 (39.1)
Reason for censoring, n (%)		
Withdrawal of consent	8 (3.4)	17 (7.0)
Lost to follow-up[a]	2 (0.8)	1 (0.4)
Alive	132 (55.9)	77 (31.7)
Probability of being event-free (95% CI) [b]		
at 6 months	0.931 (0.890, 0.957)	0.876 (0.826, 0.912)
at 12 months	0.801 (0.744, 0.847)	0.660 (0.594, 0.717)
at 18 months	0.687 (0.621, 0.744)	0.419 (0.350, 0.487)
at 24 months	0.520 (0.439, 0.594)	0.290 (0.221, 0.363)
at 30 months	0.500 (0.414, 0.580)	0.195 (0.128, 0.273)
at 36 months	0.471 (0.372, 0.563)	NE (NE, NE)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [c]		
Q1	14.7 (11.9, 17.9)	9.8 (8.6, 11.2)
Median	30.3 (21.7, NE)	15.1 (13.7, 17.7)
Q3	NE (NE, NE)	25.2 (22.9, NE)
Stratified analysis [d] Comparison vs Control		
Hazard Ratio [e]	0.49	
95% CI [e]	0.375, 0.632	
RCI [f]	0.36, 0.658	
1-sided p-value [g]	<.0001	
2-sided p-value [g]	<.0001	

a. Includes participants deemed to be lost to follow-up by the Investigator
b. CIs are derived using the log-log transformation with back transformation to untransformed scale.
c. Based on the Brookmeyer and Crowley method.
d. Stratified by ECOG PS by Randomization and Geographic Region by Randomization
e. Hazard ratio based on Cox proportional hazards model; under proportional hazards, hazard ratio < 1 indicates a reduction in hazard rate in favor of EC+mFOLFOX6 compared to Control;
f. Repeated confidence interval method used to take into account the group-sequential nature of the design as per EAST v 6.5.
g. p-value from the log-rank test.
[redacted]
(Data cutoff date : 06JAN2025 Database snapshot date : [redacted]
[redacted]

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 5.3.5.1-2（ONO-7702-03 試験）Table 14.2.1.2.1.1］

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）
解析対象集団：Phase 3 Full Analysis Set



CI based on the Brookmeyer and Crowley method.
Stratified by ECOG PS and Region.
Hazard ratio based on Cox proportional hazards model; under proportional hazards, hazard ratio < 1 indicates a reduction in hazard rate in favor of EC+mFOLFOX6 compared to Control.
p-value based on stratified log-rank test.
[redacted]
(Data cutoff date : 06JAN2025 Database snapshot date : [redacted]

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 5.3.5.1-2（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 PFS

P3 パートにおける実施医療機関の医師判定による PFS の要約を表 2.7.6.2-8 に示す。解析対象集団は Full Analysis Set とした。

実施医療機関の医師判定による PFS の結果は、BICR 判定による PFS の主解析の結果（2.7.6.2.3.1 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。

- 実施医療機関の医師判定に基づく PFS の EC＋mFOLFOX6 群（B 群）vs.対照群（C 群）の層別 HR は 0.44（95% CI：0.349, 0.564）であった。
- 実施医療機関の医師判定に基づく PFS の中央値は、EC＋mFOLFOX6 群（B 群）で 13.6 カ月（95% CI：12.1, 16.1）、対照群（C 群）で 7.0 カ月（95% CI：6.0, 8.3）であった。

BICR と治験責任医師判定との間の PFS の不一致率は、EC＋mFOLFOX6 群（B 群）で 20.8%、対照群（C 群）で 13.2%であった［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-7702-03 試験）Table 14.2.1.1.9.1］。

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）

解析対象集団：Phase 3 Full Analysis Set

	EC+mFOLFOX6 (N=236)	Control (N=243)
Participants with event, n (%)	133 (56.4)	160 (65.8)
Type of event, n (%)		
Progressive disease	117 (49.6)	140 (57.6)
Death	16 (6.8)	20 (8.2)
Participants censored, n (%)	103 (43.6)	83 (34.2)
Reason for censoring, n (%)		
No adequate baseline assessment	0	0
Start of new anti-cancer therapy	38 (16.1)	41 (16.9)
Event after >=2 missing or inadequate post-baseline assessments	4 (1.7)	10 (4.1)
Withdrawal of consent	5 (2.1)	13 (5.3)
Lost to follow-up	1 (0.4)	1 (0.4)
No adequate post-baseline tumor assessment	0	0
Ongoing without an event	55 (23.3)	18 (7.4)
Probability of being event-free (95% CI) [a]		
at 3 months	0.932 (0.890, 0.959)	0.815 (0.757, 0.861)
at 6 months	0.825 (0.766, 0.870)	0.575 (0.503, 0.640)
at 9 months	0.697 (0.628, 0.755)	0.362 (0.293, 0.431)
at 12 months	0.571 (0.499, 0.636)	0.263 (0.199, 0.331)
at 15 months	0.460 (0.388, 0.529)	0.173 (0.117, 0.237)
at 18 months	0.376 (0.304, 0.448)	0.116 (0.069, 0.175)
at 21 months	0.315 (0.243, 0.389)	0.106 (0.061, 0.165)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months)		
Quartiles (95% CI) [b]		
Q1	7.8 (6.7, 9.7)	4.2 (3.6, 4.7)
Median	13.6 (12.1, 16.1)	7.0 (6.0, 8.3)
Q3	25.2 (19.9, NE)	12.3 (10.1, 14.1)
Stratified analysis [c]		
Comparison vs Control		
Hazard Ratio [d]	0.44	
95% CI [d]	0.349, 0.564	
1-sided p-value [e]	<.0001	
2-sided p-value [e]	<.0001	

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

[redacted]
(Data cutoff date : 06JAN2025 Database snapshot date : [redacted]

出典［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-7702-03 試験）Table 14.2.1.1.6.1］

（3） 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［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-7702-03 試験）Table 14.2.1.3.3.2］に示す。BOR 及び ORR の解析対象集団は Full Analysis Set 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 68.6%（95% CI：62.5, 74.2）、標準治療群［対照群（C 群）］で 40.7%（95% CI：34.8, 47.0）であった。

実施医療機関の医師判定による ORR は、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 86.9%（205/236 例）、標準治療群［対照群（C 群）］で 87.7%（213/243 例）であった［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-7702-03 試験）Table 14.2.1.3.5.2］。

（4） 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 2.7.6.2-9 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）で 13.9 カ月（95% CI：10.9, 18.5）、標準治療群［対照群（C 群）］で 10.8 カ月（95% CI：7.6, 13.4）であった。PFS 主解析データカットオフ時点で、奏効が認められた被験者のそれぞれ 27.7%及び 17.6%が進行又は死亡することなく治験を継続していた。
- 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 71.0%、標準治療群［対照群（C 群）］で 41.8%であり、12 カ月以上持続した被験者の割合はそれぞれ 34.8%及び 17.6%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 5.3.5.1-2（ONO-7702-03 試験）Table 14.2.1.4.2.2］。

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）

解析対象集団：Phase 3 Full Analysis Set (Confirmed Responders)

	EC (N=72)	EC+mFOLFOX6 (N=155)	Control (N=91)
Participants with event, n (%)	44 (61.1)	74 (47.7)	38 (41.8)
Type of event, n (%)			
Progressive disease	41 (56.9)	66 (42.6)	37 (40.7)
Death	3 (4.2)	8 (5.2)	1 (1.1)
Participants censored, n (%)	28 (38.9)	81 (52.3)	53 (58.2)
Reason for censoring, n (%)			
No adequate baseline assessment	0	0	0
Start of new anti-cancer therapy	19 (26.4)	34 (21.9)	31 (34.1)
Event after >=2 missing or inadequate post-baseline assessments	2 (2.8)	1 (0.6)	2 (2.2)
Withdrawal of consent	0	3 (1.9)	4 (4.4)
Lost to follow-up	0	0	0
No adequate post-baseline tumor assessment	0	0	0
Ongoing without an event	7 (9.7)	43 (27.7)	16 (17.6)
Probability of being event-free (95% CI) [a]			
at 3 months	0.826 (0.707, 0.900)	0.972 (0.928, 0.989)	0.919 (0.828, 0.963)
at 6 months	0.540 (0.407, 0.656)	0.819 (0.744, 0.874)	0.691 (0.561, 0.790)
at 9 months	0.461 (0.329, 0.583)	0.628 (0.540, 0.704)	0.563 (0.427, 0.678)
at 12 months	0.366 (0.237, 0.495)	0.552 (0.462, 0.633)	0.407 (0.273, 0.537)
at 15 months	0.315 (0.191, 0.447)	0.498 (0.405, 0.583)	0.326 (0.197, 0.461)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [b]			
Q1	4.0 (2.8, 4.2)	7.1 (6.6, 8.4)	5.6 (4.3, 7.6)
Median	7.0 (4.2, 11.6)	13.9 (10.9, 18.5)	10.8 (7.6, 13.4)
Q3	15.4 (11.6, NE)	27.6 (22.6, NE)	19.8 (12.7, NE)
Duration of Response, months			
Median (range)	4.3 (1.0, 33.4)	9.2 (1.3, 35.2)	5.5 (1.0, 32.9)
Duration of Response Category, n (%)			
>= 6 months	29 (40.3)	110 (71.0)	38 (41.8)
>= 9 months	21 (29.2)	80 (51.6)	28 (30.8)
>= 12 months	15 (20.8)	54 (34.8)	16 (17.6)
>= 15 months	12 (16.7)	40 (25.8)	10 (11.0)

a. CIs are derived using the log-log transformation with back transformation to untransformed scale.
b. Based on the Brookmeyer and Crowley method.

[redacted]
(Data cutoff date : 06JAN2025 Database snapshot date : [redacted])
[redacted]

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 5.3.5.1-2（ONO-7702-03 試験）Table 14.2.1.4.1.2］

（5） 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の BICR 判定による TTR の要約を［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-7702-03 試験）Table 14.2.1.5.1.2］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）で 7.0 週間（5.1～103.6 週間）、標準治療群［対照群（C 群）］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 5.3.5.1-2（ONO-7702-03 試験）Table 14.2.1.5.2.2］。

（6） 副次評価項目：PFS2

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 PFS2 の要約を［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-7702-03 試験）Table 14.2.1.6.1］に示した。PFS2 は、無作為化された日から、実施医療機関の医師判定による最初の PD 後に実施された 2 次治療の中止日、2 回目の PD、又は死亡のいずれかが最初に発生するまでの期間と定義する。

EC＋mFOLFOX6 群（B 群）では対照群（C 群）と比較して PFS2 の延長が示された。

- BICR 判定による PFS2 の中央値は、EC＋mFOLFOX6 群（B 群）で 20.7 カ月（95% CI：19.0, 23.9）、対照群（C 群）で 12.7 カ月（95% CI：11.2, 13.7）であった。

2.7.6.2.4 薬物動態の結果

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。

2.7.6.2.4.1 P3 パート

EC 群（A 群）及び EC＋mFOLFOX6 群（B 群）から得られた、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は［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-7702-03 試験）］における以下の表及び図に示した。

Table 14.4.4.1.1	Trough Plasma Concentration (ng/mL) versus Time Summary - Phase 3 PK Concentration Set
Table 14.4.4.1.7	Plasma Concentration (ng/mL) versus Time Summary - Phase 3 PK Concentration Set, China
Figure 14.4.4.1.1	Median Trough Plasma Concentration - Time Plot (Linear Scale) - Phase 3 PK Concentration Set

Figure 14.4.4.2.1	Median Trough Plasma Concentration - Time Plot (Semi log Scale) - Phase 3 PK Concentration Set
Table 16.2.5.1.1.2	PK Dose Administration Schedule - Phase 3 Safety Set
Table 16.2.5.4.1	Plasma PK Concentration versus Time Listing - Phase 3 PK Set

2.7.6.2.5　安全性の結果

2.7.6.2.5.1　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. 27.1 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 2.7.6.2-10 に示す。

EC＋mFOLFOX6 群（B 群）及び標準治療群［対照群（C 群）］

- 有害事象及び治験薬と関連のある有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群（B 群）で 100.0%及び 100.0%、対照群（C 群）で 99.1%及び 94.8%に認められた。
- 有害事象、治験薬と関連のある有害事象、重篤な有害事象及びグレード 5 の有害事象の発現頻度は、EC＋mFOLFOX6 群（B 群）と対照群（C 群）で同程度であった。
- グレード 3/4 の有害事象、治験薬と関連のあるグレード 3/4 の有害事象、治験薬の減量に至った有害事象、及び治験薬の休薬に至った有害事象の発現頻度は、EC＋mFOLFOX6 群（B 群）の方が対照群（C 群）よりも 10%以上高かった。

EC 群（A 群）

- 有害事象及び治験薬と関連のある有害事象は、EC 群（A 群）で 97.4%及び 88.9%に認められた。

表 2.7.6.2-10　有害事象の概要（03 試験、P3 パート）
解析対象集団：Phase 3 Safety Set

Adverse Event Category	EC (N=153) n (%)	EC+mFOLFOX6 (N=232) n (%)	Control (N=229) n (%)
Number (%) of Participants with AEs (All Causality)			
Any AEs	149 (97.4)	232 (100.0)	227 (99.1)
Any non-serious AEs	147 (96.1)	232 (100.0)	224 (97.8)
Any Serious AEs	46 (30.1)	107 (46.1)	89 (38.9)
AEs with Maximum CTCAE Grade 3 or 4	65 (42.5)	189 (81.5)	153 (66.8)
AEs with Maximum CTCAE Grade 5	4 (2.6)	10 (4.3)	10 (4.4)
Dose reduction of any study intervention due to AE	16 (10.5)	152 (65.5)	124 (54.1)
Dose reduction of encorafenib due to AE	13 (8.5)	59 (25.4)	0 (0.0)
Dose reduction of cetuximab due to AE	4 (2.6)	21 (9.1)	0 (0.0)
Dose reduction of other study intervention[a] due to AE	0 (0.0)	139 (59.9)	124 (54.1)
Dose interruption of any study intervention due to AE	63 (41.2)	212 (91.4)	168 (73.4)
Dose interruption of encorafenib due to AE	61 (39.9)	157 (67.7)	0 (0.0)
Dose interruption of cetuximab due to AE	49 (32.0)	168 (72.4)	0 (0.0)
Dose interruption of other study intervention[a] due to AE	0 (0.0)	196 (84.5)	168 (73.4)
AE leading to discontinuation of any study intervention	20 (13.1)	62 (26.7)	40 (17.5)
Permanent discontinuation of encorafenib due to AE	16 (10.5)	32 (13.8)	0 (0.0)
Permanent discontinuation of cetuximab due to AE	20 (13.1)	34 (14.7)	0 (0.0)
Permanent discontinuation of other study intervention[a] due to AE	0 (0.0)	48 (20.7)	40 (17.5)
Number (%) of Participants with Treatment-related AEs			
Related to Any Study Intervention	136 (88.9)	232 (100.0)	217 (94.8)
Treatment-related AEs with Maximum CTCAE Grade 3 or 4	24 (15.7)	177 (76.3)	134 (58.5)
Treatment-related AEs with Maximum CTCAE Grade 5	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
AEs related to encorafenib	122 (79.7)	211 (90.9)	0 (0.0)
AEs related to cetuximab	126 (82.4)	211 (90.9)	0 (0.0)
AEs related to other study intervention[a]	0 (0.0)	229 (98.7)	217 (94.8)
Serious AEs related to any study intervention	10 (6.5)	45 (19.4)	50 (21.8)

MedDRA v27.1 coding dictionary applied.
AE must be treatment-emergent to be included in this table.
a. Other study intervention includes: irinotecan, oxaliplatin, leucovorin or levo-leucovorin, fluorouracil (bolus or infusion), capecitabine, and bevacizumab (as appropriate for the treatment group).
Dose reduction of other study intervention is defined as reduction of at least one drug.
Dose interruption of other study intervention is defined as temporary stop of at least one drug or permanent stop of at least one (but not all) drugs.
Permanent discontinuation of other study intervention is defined as permanent stop of all drugs.
[redacted]
(Data cutoff date : 06JAN2025 Database snapshot date : [redacted]
[redacted]
Abbreviations: AE = adverse event; COVID-19 = coronavirus disease 2019; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; EC = encorafenib + cetuximab; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; mFOLFOX6 = modified FOLFOX [5-fluorouracil/leucovorin (levo-leucovorin)/oxaliplatin]; P3 = Phase 3.
出典［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-7702-03 試験）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 5.3.5.1-2（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 100.0%（232/232 例）、対照群（C 群）で 99.1%（227/229 例）に認められた。

・ 発現頻度が 20%以上の有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群（B 群）では悪心 53.9%（125/232 例）、貧血 46.1%（107/232 例）、下痢 41.8%（97/232 例）、食欲減退 37.5%（87/232 例）、嘔吐 36.2%（84/232 例）、好中球数減少 34.1%（79/232 例）、関節痛 31.5%（73/232 例）、発疹 30.2%（70/232 例）、無力症 29.3%（68/232 例）、発熱 28.9%（67/232 例）、末梢性ニューロパチー27.6%（64/232 例）、便秘 27.2%（63/232 例）、末梢性感覚ニューロパチー26.7%（62/232 例）、疲労 26.3%（61/232 例）、好中球減少症 24.1%（56/232 例）、脱毛症及び血小板数減少が各 22.8%（53/232 例）、リパーゼ増加 22.4%（52/232 例）、並びに腹痛 20.3%（47/232 例）であり、対照群（C 群）では下痢 50.2%（115/229 例）、悪心 49.8%（114/229 例）、好中球数減少 29.3%（67/229 例）、疲労 27.9%（64/229 例）、食欲減退 27.1%（62/229 例）、貧血 25.3%（58/229 例）、好中球減少症 24.9%（57/229 例）、末梢性感覚ニューロパチー及び末梢性ニューロパチーが各 23.6%（54/229 例）、腹痛 23.1%（53/229 例）、便秘 22.7%（52/229 例）及び嘔吐 22.3%（51/229 例）であった。

・ 対照群（C 群）と比較して EC＋mFOLFOX6 群（B 群）で発現頻度が 10%以上高かった有害事象は、貧血［EC＋mFOLFOX6 群（B 群）vs 対照群（C 群）、以下同順：46.1%（107/232 例）vs 25.3%（58/229 例）］、食欲減退［37.5%（87/232 例）vs 27.1%（62/229 例）］、嘔吐［36.2%（84/232 例）vs 22.3%（51/229 例）］、関節痛［31.5%（73/232 例）vs 5.2%（12/229）］、発疹［30.2%（70/232 例）vs 3.9%（9/229 例）］、無力症［29.3%（68/232 例）vs 14.8%（34/229 例）］、発熱［28.9%（67/232 例）vs 15.7%（36/229 例）］、脱毛症［22.8%（53/232 例）vs 11.4%（26/229 例）］、リパーゼ増加［22.4%（52/232 例）vs 11.8%（27/229 例）］、ざ瘡様皮膚炎［18.5%（43/232 例）vs 0.9%（2/229 例）］、皮膚色素過剰［18.5%（43/232 例）vs 3.1%（7/229 例）］、皮膚乾燥及び低マグネシウム血症が各［16.4%（38/232 例）vs 4.8%（11/229 例）］、筋肉痛［16.4%（38/232 例）vs 3.9%（9/229 例）］及びそう痒症［13.8%（32/232 例）vs 3.1%（7/229 例）］であった。

・ 対照群（C 群）と比較して EC＋mFOLFOX6 群（B 群）で発現頻度が 10%以上低かった発現頻度が 10%以上の有害事象は、高血圧症［EC＋mFOLFOX6 群（B 群）vs 対照群（C 群）：3.9%（9/232 例）vs 15.3%（35/229 例）］であった。

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

・ 発現頻度が高かった非血液毒性の有害事象のうち、悪心［EC＋mFOLFOX6 群（B 群）vs 対照群（C 群）、以下同順：53.9%（125/232 例）vs 49.8%（114/229 例）］及びニューロパチー関連の有害事象［末梢性ニューロパチー：27.6%（64/232 例）vs 23.6%（54/229 例）、末梢性感覚ニューロパチー：26.7%（62/232 例）vs 23.6%（54/229 例）、錯感覚：14.7%（34/232 例）vs 8.3%（19/229 例）、神経毒性：11.2%（26/232 例）vs 8.3%（19/229 例）］は、両群で発現頻度に顕著な差はみられなかった。予測されたとおり、発熱［28.9%（67/232 例）vs 15.7%（36/229 例）］、無力症［29.3%（68/232 例）vs 14.8%（34/229 例）］、発疹［30.2%（70/232 例）vs 3.9%（9/229 例）］、関節痛［31.5%（73/232 例）vs 5.2%（12/229 例）］及びその他の皮膚関連の有害事象は、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 97.4%（149/153 例）に認められた。

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

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 5.3.5.1-2（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 100%（232/232 例）、対照群（C 群）で 94.8%（217/229 例）に認められた。

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

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

・ 対照群（C 群）と比較して EC＋mFOLFOX6 群（B 群）で発現頻度が 10%以上低かった治験薬と関連のある有害事象は、下痢［EC＋mFOLFOX6 群（B 群）vs 対照群（C 群）、以下同順：27.6%（64/232 例）vs 45.9%（105/229 例）］及び高血圧症［1.3%（3/232 例）vs 13.1%（30/229 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 88.9%（136/153 例）に認められた。

・ 発現頻度が 20%以上の治験薬と関連のある有害事象は、EC 群（A 群）では関節痛 21.6%（33/153 例）、疲労 20.3%（31/153 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 5.3.5.1-2（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 81.5%（189/232 例）、対照群（C 群）で 66.8%（153/229 例）に認められ、Grade 3 又は 4 の有害事象の発現頻度は対照群（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（末梢性ニューロパチー、末梢性感覚ニューロパチーなど）であったが、これらは mFOLFOX6 に起因する既知の副作用であり、投与期間が長期になるにしたがって発現頻度が高くなる傾向が認められた。

- 発現頻度が 5%以上の Grade 3 又は 4 の有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群（B 群）では好中球数減少 19.0%（44/232 例）、リパーゼ増加 17.2%（40/232 例）、貧血及び好中球減少症が各 15.1%（35/232 例）、末梢性ニューロパチー7.8%（18/232 例）、末梢性感覚ニューロパチー6.9%（16/232 例）、神経毒性及び白血球数減少が各 5.6%（13/232 例）、並びに無力症 5.2%（12/232 例）であり、対照群（C 群）では好中球数減少 17.0%（39/229 例）、好中球減少症 10.0%（23/229 例）及びリパーゼ増加 6.1%（14/229 例）であった。
  - 対照群（C 群）と比較して EC＋mFOLFOX6 群（B 群）で発現頻度が 5%以上高かった Grade 3 又は 4 の有害事象は、貧血［EC＋mFOLFOX6 群（B 群）vs 対照群（C 群）、以下同順：15.1%（35/232 例）vs 3.9%（9/229 例）］、リパーゼ増加［17.2%（40/232 例）vs 6.1%（14/229 例）］、好中球減少症［15.1%（35/232 例）vs 10.0%（23/229 例）］及び神経毒性［5.6%（13/232 例）vs 0%（0/229 例）］であった。
  - 対照群（C 群）と比較して EC＋mFOLFOX6 群（B 群）で発現頻度が 5%以上低かった Grade 3 又は 4 の有害事象はなかった。

EC 群（A 群）

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

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

Grade 5 の有害事象については、2.7.6.2.5.12）（1）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 5.3.5.1-2（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 5.3.5.1-2（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）］

- PFS 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 92/232 例（39.7%）、対照群（C 群）で 142/229 例（62.0%）であった。
- 治験薬の初回投与から最終投与後 28 日までに死亡した被験者は、EC＋mFOLFOX6 群（B 群）で 11/232 例（4.7%）、対照群（C 群）で 10/229 例（4.4%）であり、主な死亡理由は、原疾患であった。
  - 原疾患により治験薬の最終投与後 28 日までに死亡した被験者は、EC＋mFOLFOX6 群（B 群）で 9/232 例（3.9%）、対照群（C 群）で 7/229 例（3.1%）であった。
  - 原疾患以外の理由により治験薬の最終投与後 28 日までに死亡した被験者は、EC＋mFOLFOX6 群（B 群）で 2/232 例（0.9%）、対照群（C 群）で 3/229 例（1.3%）であり、死亡理由の内訳は、EC＋mFOLFOX6 群（B 群）では消化管穿孔及び不明が各 1/232 例（0.4%）、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 1/229 例（0.4%）であった。
- Grade 5 の有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群（B 群）で 4.3%（10/232 例）、対照群（C 群）で 4.4%（10/229 例）に認められ、発現頻度は両群で同程度であった。
  - Grade 5 の有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群（B 群）では疾患進行 2.6%（6/232 例）、腸閉塞 0.9%（2/232 例）、消化管穿孔及び大腸穿孔の各 0.4%（1/232 例）、対照群（C 群）では全身健康状態悪化 0.9%（2/229 例）、大腸穿孔、疾患進行、肺炎、敗血症、腹部敗血症、敗血症性ショック、呼吸困難、呼吸不全及び心停止の各 0.4%（1/229 例）が認められた。
  - EC＋mFOLFOX6 群（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 5.3.5.1-2（ONO-7702-03 試験）Table 14.3.1.3.2.1 及び Table 16.2.7.1.1］。対照群（C 群）では、敗血症 1/229 例（0.4%）がその他の治験薬と関連ありと判断され、治験薬と関連のある Grade 5 の有害事象として報告された。その他の Grade 5 の有害事象はいずれの治験薬とも関連なしと判断された。

EC 群（A 群）

- PFS 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 89/153 例（58.2%）であった。
- 治験薬の初回投与から最終投与後 28 日までに死亡した被験者は、EC 群（A 群）で 5/153 例（3.3%）であり、死亡理由は、いずれも原疾患であった。
- EC 群（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 4/153 例（2.6%）で Grade 5 の有害事象が認められ、事象はいずれも疾患進行であった。Grade 5 の有害事象は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 5.3.5.1-2（ONO-7702-03 試験）Table 14.3.1.3.2.1 及び Table 16.2.7.1.1］。
  - これら 4 例以外で治験薬の最終投与後 28 日までに死亡した被験者 1 例では、Grade 5 の有害事象（疾患進行）が報告されたが、死亡時点で新たな抗腫瘍療法を開始していたため、試験治療下で発現した（treatment-emergent）有害事象として集計されなかった［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-7702-03 試験）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 2.7.6.2-11 及び表 2.7.6.2-12 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 46.1%（107/232 例）、対照群（C 群）で 38.9%（89/229 例）に認められた。

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

（C 群）では発熱性好中球減少症 3.9%（9/229 例）及び下痢 2.2%（5/229 例）であった。

EC 群（A 群）

重篤な有害事象は、EC 群（A 群）で 30.1%（46/153 例）に認められた。

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

（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 5.3.5.1-2（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 26.7%（62/232 例）、対照群（C 群）で 17.5%（40/229 例）に認められた。

- 発現頻度が 1%以上のいずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群（B 群）では無力症 3.0%（7/232 例）、貧血 2.6%（6/232 例）、リパーゼ増加 2.2%（5/232 例）、並びに食欲減退、疾患進行、過敏症、注入に伴う反応、悪心、末梢性感覚ニューロパチー、血小板数減少及び尿路感染が各 1.3%（3/232 例）であり、対照群（C 群）では腸閉塞 2.2%（5/229）及び全身健康状態悪化 1.3%（3/229 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 13.1%（20/153 例）に認められた。

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

エンコラフェニブの投与中止に至った有害事象

EC＋mFOLFOX6 群（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 13.8%（32/232 例）に認められた。

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

EC 群（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 10.5%（16/153 例）に認められた。

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

セツキシマブの投与中止に至った有害事象

EC＋mFOLFOX6 群（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 14.7%（34/232 例）に認められた。

・発現頻度が 1%以上高かった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）ではリパーゼ増加が各 2.2%（5/232 例）、並びに疾患進行及び注入に伴う反応が各 1.3%（3/232 例）であった。

EC 群（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 13.1%（20/153 例）に認められた。

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

その他の治験薬の投与中止に至った有害事象

EC＋mFOLFOX6 群（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 20.7%（48/232 例）、対照群（C 群）で 17.5%（40/229 例）に認められた。

・発現頻度が 1%以上のその他の治験薬の投与中止に至った有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群（B 群）では無力症 2.6%（6/232 例）、貧血 2.2%（5/232 例）、食欲減

退、疾患進行、末梢性感覚ニューロパチー、血小板数減少及び尿路感染が各 1.3%（3/232 例）であり、対照群（C 群）では腸閉塞 2.2%（5/229 例）及び全身健康状態悪化 1.3%（3/229 例）であった。

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 5.3.5.1-2（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 65.5%（152/232 例）、対照群（C 群）で 54.1%（124/229 例）に認められ、いずれかの治験薬の減量に至った有害事象の発現頻度は対照群（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 5%以上のいずれかの治験薬の減量に至った有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群（B 群）では好中球数減少 12.1%（28/232 例）、好中球減少症 10.3%（24/232 例）、末梢性ニューロパチー7.3%（17/232 例）、末梢性感覚ニューロパチー6.0%（14/232 例）、血小板数減少 5.6%（13/232 例）、並びに貧血、無力症、及び神経毒性が各 5.2%（12/232 例）であり、対照群（C 群）では好中球減少症 11.4%（26/229 例）、好中球数減少 10.9%（25/229 例）、末梢性感覚ニューロパチー7.4%（17/229 例）、末梢性ニューロパチー6.6%（15/229 例）、及び下痢 6.1%（14/229 例）であった。

EC 群（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 10.5%（16/153 例）に認められた。

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

エンコラフェニブの減量に至った有害事象

EC＋mFOLFOX6 群（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 25.4%（59/232 例）に認められた。

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

EC 群（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 8.5%（13/153 例）に認められた。

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

セツキシマブの減量に至った有害事象

EC＋mFOLFOX6 群（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 9.1%（21/232 例）に認められた。

・ 発現頻度が 2%以上のセツキシマブの減量に至った有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群（B 群）では体重減少 2.6%（6/232 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%（4/153 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 59.9%（139/232 例）、対照群（C 群）で 54.1%（124/229 例）に認められた。

・ 発現頻度が 5%以上のその他の治験薬の減量に至った有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群（B 群）では好中球数減少 11.6%（27/232 例）、好中球減少症 9.9%（23/232 例）、末梢性ニューロパチー7.3%（17/232 例）、末梢性感覚ニューロパチー6.0%（14/232 例）、血小板数減少 5.6%（13/232 例）及び無力症 5.2%（12/232 例）であり、対照群（C 群）では好中球減少症 11.4%（26/229 例）、好中球数減少 10.9%（25/229 例）、末梢性感覚ニューロパチー7.4%（17/229 例）、末梢性ニューロパチー6.6%（15/229 例）及び下痢 6.1%（14/229 例）であった。

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 5.3.5.1-2（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 91.4%（212/232 例）、対照群（C 群）で 73.4%（168/229 例）に認められ、いずれかの治験薬の休薬に至った有害事象の発現頻度は、対照群（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 10%以上のいずれかの治験薬の休薬に至った有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群（B 群）では好中球数減少 19.4%（45/232 例）、好中球減少症 16.4%（38/232 例）、発熱 15.1%（35/232 例）、末梢性ニューロパチー12.1%（28/232 例）、貧血 11.6%（27/232 例）、並びに COVID-19 及び末梢性感覚ニューロパチーが各 11.2%（26/232 例）であり、対照群（C 群）では好中球数減少 13.1%（30/229 例）及び好中球減少症 11.4%（26/229 例）であった。

EC 群（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 41.2%（63/153 例）に認められた。

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

エンコラフェニブの休薬に至った有害事象

EC＋mFOLFOX6 群（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 67.7%（157/232 例）に認められた。

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

EC 群（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 39.9%（61/153 例）に認められた。

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

セツキシマブの休薬に至った有害事象

EC＋mFOLFOX6 群（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 72.4%（168/232 例）に認められた。

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

EC 群（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 32.0%（49/153 例）に認められた。

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

その他の治験薬の休薬に至った有害事象

EC＋mFOLFOX6 群（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 84.5%（196/232 例）、対照群（C 群）で 73.4%（168/229 例）に認められた。

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

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 5.3.5.1-2（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 5.3.5.1-2（ONO-7702-03 試験）Table 14.3.1.5.2.1］及び［総括報告書 5.3.5.1-2（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 79.3%（184/232 例）、対照群（C 群）で 65.9%（151/229 例）に認められた。

- 発現頻度が 10%以上のエンコラフェニブの注目すべき有害事象のカテゴリーは、両群ともに骨髄抑制［EC＋mFOLFOX6 群（B 群）77.6%（180/232 例）、対照群（C 群）64.6%（148/229 例）］であった。発現頻度が 10%以上の事象は、EC＋mFOLFOX6 群（B 群）では貧血 46.1%（107/232 例）、好中球数減少 34.1%（79/232 例）、好中球減少症 24.1%（56/232 例）、血小板数減少 22.8%（53/232 例）、白血球数減少 18.5%（43/232 例）、血小板減少症 13.8%（32/232 例）であり、対照群（C 群）では好中球数減少 29.3%（67/229 例）、貧血 25.3%（58/229 例）、好中球減少症 24.9%（57/229 例）、並びに血小板数減少及び白血球数減少が各 14.0%（32/229 例）であった。
- 骨髄抑制以外のカテゴリーについて、皮膚非扁平上皮癌、肝不全、QT 延長及び顔面麻痺のカテゴリーの発現頻度は、両群ともに 7%未満であり、投与群間の発現頻度の差は 5%未満であった。
- 両群ともに、認められたエンコラフェニブの注目すべき有害事象の約半数は Grade 1 又は 2 であった。
  - Grade 3 のエンコラフェニブの注目すべき有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群（B 群）で 35.3%（82/232 例）、対照群（C 群）で 26.2%（60/229 例）に認められた。発現頻度が 5%以上の Grade 3 の注目すべき有害事象のカテゴリーは、両群ともに骨髄抑制［EC＋mFOLFOX6 群（B 群）33.6%（78/232 例）、対照群（C 群）25.3%（58/229 例）］であった。

- Grade 4 のエンコラフェニブの注目すべき有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群（B 群）で 10.8%（25/232 例）、対照群（C 群）で 7.9%（18/229 例）に認められた。発現頻度が高かった（5%以上）Grade 4 の注目すべき有害事象のカテゴリーは、両群ともに骨髄抑制［EC＋mFOLFOX6 群（B 群）10.8%（25/232 例）、対照群（C 群）7.9%（18/229 例）］であった。
- Grade 5 のエンコラフェニブの注目すべき有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群（B 群）では認められなかった。対照群（C 群）では QT 延長のカテゴリーの心停止が 0.4%（1/229 例）で認められたが、当該事象はいずれの治験薬とも関連なしと判断された。
- エンコラフェニブの注目すべき有害事象は、大部分がいずれかの治験薬と関連ありと判断された。治験薬と関連のあるエンコラフェニブの注目すべき有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群（B 群）で 74.6%（173/232 例）、対照群（C 群）で 63.3%（145/229 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 28.8%（44/153 例）に認められた。

- 発現頻度が 10%以上のエンコラフェニブの注目すべき有害事象のカテゴリーは、EC 群（A 群）では骨髄抑制［24.2%（37/153 例）］であった。発現頻度が高かった（10%以上）事象は、貧血［20.9%（32/153 例）］であった。
- Grade 3 のエンコラフェニブの注目すべき有害事象は、EC 群（A 群）で 9.8%（15/153 例）に認められた。発現頻度が 5%以上の Grade 3 の注目すべき有害事象のカテゴリーは、骨髄抑制［7.8%（12/153 例）］であった。
- Grade 4 のエンコラフェニブの注目すべき有害事象は、EC 群（A 群）で 0.7%（1/153 例）に認められ、当該事象は骨髄抑制のカテゴリーの事象であった。
- 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 11.1%（17/153 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 5.3.5.1-2（ONO-7702-03 試験）Table 14.3.1.5.3.1］及び［総括報告書 5.3.5.1-2（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 6.5%（15/232 例）、対照群（C 群）で 5.7%（13/229 例）に認められた。

- 最も発現頻度が高かった重篤なエンコラフェニブの注目すべき有害事象のカテゴリーは、両群ともに骨髄抑制［EC＋mFOLFOX6 群（B 群）5.2%（12/232 例）、対照群（C 群）4.8%（11/229 例）］であった。
- 重篤なエンコラフェニブの注目すべき有害事象は、大部分がいずれかの治験薬と関連ありと判断された。治験薬と関連のある重篤なエンコラフェニブの注目すべき有害事象は、EC＋mFOLFOX6 群（B 群）で 4.7%（11/232 例）、対照群（C 群）で 5.2%（12/229 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 0.7%（1/153 例）に認められた。注目すべき有害事象の事象は、Grade3 の肝不全であり、治験薬との関連は認められなかった。

（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［5.3.5.1-2］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 5.3.5.1-2（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 26.1%（60/230 例）、貧血 18.7%（43/230 例）及び白血球数減少 10.9%（25/230 例）であり、対照群（C 群）では好中球数減少 25.2%（56/222 例）であった。
・ 5%以上の被験者で認められた、ベースライン時に Grade 2 以下であり、治験薬投与開始後に Grade 4 となった血液学的検査値又は血液凝固検査値の変動は、両群ともに好中球数減少［EC＋mFOLFOX6 群（B 群）11.3%（26/230 例）、対照群（C 群）9.0%（20/222 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 5.3.5.1-2（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）41.8%（92/220 例）、対照群（C 群）27.3%（57/209 例）］であった。
・ 5%以上の被験者で認められた、ベースライン時に Grade 2 以下であり、治験薬投与開始後に Grade 4 となった血液生化学検査値の変動は、EC＋mFOLFOX6 群（B 群）ではリパーゼ増加 11.8%（26/220 例）であった。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 1.4%（3/209 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 13.7%（20/146 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%（2/146 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 5.3.5.1-2（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 が基準値上限（ULN）の 3 倍以上、総ビリルビンが ULN の 2 倍以上、かつ ALP が ULN の 2 倍未満又は欠測］に該当する肝機能検査値が 1/229 例（0.4%）で認められた。対照群（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 5.3.5.1-2（ONO-7702-03 試験, Phase 3 PFS PCD）Table 16.2.8.1.2.1］ことから、当該被験者の肝機能プロファイルの十分な臨床評価は困難であった。

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 5.3.5.1-2（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 4.8%（11/229 例）、対照群（C 群）で 14.9%（33/222 例）であった。治験薬投与開始後に収縮期血圧の低下（90 mmHg 以下、かつベースラインから 20 mmHg 以上の低下）が認められた被験者の割合は、EC＋mFOLFOX6 群（B 群）で 10.5%（24/229 例）であり、対照群（C 群）で 0.5%（1/222 例）であった。

・ 治験薬投与開始後に拡張期血圧の上昇（100 mmHg 以上、かつベースラインから 15 mmHg 以上の上昇）が認められた被験者の割合は、EC＋mFOLFOX6 群（B 群）で 3.9%（9/229 例）、対照群（C 群）で 10.8%（24/222 例）であった。治験薬投与開始後に拡張期血圧の低下（50 mmHg 以下、かつベースラインから 15 mmHg 以上の低下）が認められた被験者の割合は、EC＋mFOLFOX6 群（B 群）で 11.4%（26/229 例）、対照群（C 群）で 0.9%（2/222 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 6.6%（10/151 例）であった。治験薬投与開始後に収縮期血圧の低下（90 mmHg 以下、かつベースラインから 20 mmHg 以上の低下）が認められた被験者の割合は、EC 群（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 4.6%（7/151 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 5.2%（12/229 例）、対照群（C 群）で 5.4%（12/222 例）であった。治験薬投与開始後に脈拍数の減少（50 bpm 以下、かつベースラインから 15 bpm 以上の減少）が認められた被験者の割

合は、EC＋mFOLFOX6 群（B 群）で 1.7%（4/229 例）、対照群（C 群）で 1.4%（3/222 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 °C 以上）が認められた被験者の割合は、EC＋mFOLFOX6 群（B 群）で 10.0%（23/230 例）、対照群（C 群）で 7.2%（16/222 例）であった。治験薬投与開始後に体温の低下（36 °C 以下）が認められた被験者の割合は、EC＋mFOLFOX6 群（B 群）で 60.4%（139/230 例）、対照群（C 群）で 51.4%（114/222 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 °C 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 °C 以下）が認められた被験者の割合は、EC 群（A 群）で 50.3%（76/151 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 5.3.5.1-2（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）］

・ Fridericia 式により補正した QT 間隔（QTcF）がベースライン時に 500 msec 以下であり、治験薬投与開始後に 500 msec を超えた被験者の割合は、EC＋mFOLFOX6 群（B 群）で 4.0%（9/226 例）、対照群（C 群）で 0.9%（2/218 例）であった。

・ ベースラインから 60 msec を超える QTcF の延長が認められた被験者の割合は、EC＋mFOLFOX6 群（B 群）で 11.9%（27/226 例）、対照群（C 群）で 3.2%（7/218 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 3.3%（5/150 例）であった。
- ベースラインから 60 msec を超える QTcF の延長が認められた被験者の割合は、EC 群（A 群）で 7.3%（11/150 例）であった。

2.7.6.2.6　結論

未治療の *BRAF* V600E 変異を有する mCRC 患者において、EC＋mFOLFOX6 群（B 群）では対照群（C 群）と比較して統計学的に有意かつ臨床的に意味のある PFS の延長が示され、主要評価項目の一つが達成された。EC＋mFOLFOX6 群（B 群）の対照群（C 群）に対するハザード比は 0.53 であり、EC＋mFOLFOX6 群（B 群）の被験者では対照群（C 群）と比較して進行又は死亡のリスクが 47%低下した。

もう一つの主要評価項目である ORR の改善は、ORR 主解析データにおいて達成した［2.7.6.1.3.1 1）］。PFS 主解析データにおける ORR は、ORR 主解析データにおける ORR と同様に、対照群（C 群）と比較して EC＋mFOLFOX6 群（B 群）の方が高い値を示した。

重要な副次評価項目において、EC＋mFOLFOX6 群（B 群）では対照群（C 群）と比較して統計学的に有意かつ臨床的に意味のある OS の延長が示された。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 0.49 であり、EC＋mFOLFOX6 群（B 群）では標準治療群［対照群（C 群）］と比較して死亡リスクが 51%低下した。

ORR 主解析データの結果と同様に、PFS 主解析データでの EC＋mFOLFOX6 併用療法の忍容性は維持され、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標準治療になり得ると考える。

2.7.6.2.7　　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:S1392-3.

2） Van Cutsem E, Taieb J, Yaeger R, et al. O-10 ANCHOR CRC: 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.

2.7.6.2.8　　付録

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）

解析対象集団：Phase 3 Safety Set

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

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）（続き 1）

解析対象集団：Phase 3 Safety Set

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

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）（続き 2）
解析対象集団：Phase 3 Safety Set

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

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）（続き 3）

解析対象集団：Phase 3 Safety Set

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

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）（続き 4）

解析対象集団：Phase 3 Safety Set

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

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）（続き 5）

解析対象集団：Phase 3 Safety Set

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

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）（続き 6）

解析対象集団：Phase 3 Safety Set

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

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）（続き 7）
解析対象集団：Phase 3 Safety Set

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

MedDRA v27.1 coding dictionary applied.
SOC and preferred terms are sorted in descending frequency of Any Grade EC+mFOLFOX6 column.
[redacted]
(Data cutoff date : 06JAN2025 Database snapshot date : [redacted]

出典［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-7702-03 試験）Table14.3.1.2.5.1］

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）

解析対象集団：Phase 3 Safety Set

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

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）（続き 1）
解析対象集団：Phase 3 Safety Set

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

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）（続き 2）
解析対象集団：Phase 3 Safety Set

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

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）（続き 3）
解析対象集団：Phase 3 Safety Set

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

MedDRA v27.1 coding dictionary applied.
SOC and preferred terms are sorted in descending frequency of Any Grade EC+mFOLFOX6 column.
[redacted]
(Data cutoff date : 06JAN2025 Database snapshot date : [redacted])

出典［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-7702-03 試験）Table 14.3.1.3.3.1］