表 2.7.3.3.3.1-2 手術時の腫瘍の病理学的特徴（FeDeriCa 試験，ITT 集団）

	Pertuzumab IV + Trastuzumab IV Arm (N=252)	Pertuzumab + Trastuzumab FDC SC Arm (N=248)
n patients	252	248
Macroscopic Pathological tumor size (mm) -		
n	58	59
Mean (SD)	19.66 (11.63)	22.15 (13.96)
Median	17.00	20.00
Range	0.0 - 60.0	0.0 - 65.0
0 - <2	1 (0.4%)	1 (0.4%)
2 - <5	0	0
>=5	57 (22.6%)	58 (23.4%)
Unknown	194 (77.0%)	189 (76.2%)
Microscopic Pathological tumor size (mm) -		
n	104	102
Mean (SD)	10.02 (10.44)	10.45 (12.20)
Median	7.00	6.00
Range	0.0 - 50.0	0.0 - 58.0
0 - <2	26 (10.3%)	26 (10.5%)
2 - <5	12 (4.8%)	18 (7.3%)
>=5	66 (26.2%)	58 (23.4%)
Unknown	148 (58.7%)	146 (58.9%)
Scattered Area Pathological tumor size (mm) -		
n	104	100
Mean (SD)	3.42 (11.03)	7.59 (15.25)
Median	0.00	0.00
Range	0.0 - 70.0	0.0 - 80.0
0 - <2	87 (34.5%)	70 (28.2%)
2 - <5	3 (1.2%)	2 (0.8%)
>=5	14 (5.6%)	28 (11.3%)
Unknown	148 (58.7%)	148 (59.7%)

	Pertuzumab IV + Trastuzumab IV Arm (N=252)	Pertuzumab + Trastuzumab FDC SC Arm (N=248)
Multifocal tumor		
n	252	248
Yes	14 (5.6%)	27 (10.9%)
No	96 (38.1%)	77 (31.0%)
Unknown	142 (56.3%)	144 (58.1%)
Multicentric tumor		
n	252	248
Yes	2 (0.8%)	4 (1.6%)
No	108 (42.9%)	100 (40.3%)
Unknown	142 (56.3%)	144 (58.1%)
Margin Status		
n	252	248
Positive	10 (4.0%)	7 (2.8%)
Negative	228 (90.5%)	227 (91.5%)
Unknown	14 (5.6%)	14 (5.6%)
Type of margin involvement		
n	252	248
DCIS	5 (2.0%)	4 (1.6%)
LCIS	1 (0.4%)	0
IDC	3 (1.2%)	3 (1.2%)
ILC	1 (0.4%)	0
Unknown	242 (96.0%)	241 (97.2%)
Histopathological type		
n	252	248
Invasive carcinoma NST	70 (27.8%)	66 (26.6%)
Invasive lobular carcinoma	2 (0.8%)	1 (0.4%)
Mixed invasive NST and Lobular	1 (0.4%)	0
DCIS only	31 (12.3%)	27 (10.9%)
LCIS only	1 (0.4%)	3 (1.2%)
No residual tumor	130 (51.6%)	130 (52.4%)
Other	3 (1.2%)	7 (2.8%)
Unknown	14 (5.6%)	14 (5.6%)

Denominator for percentages is the number of patients in the ITT population. Unknown includes not applicable.

Program: root/clinical_studies/RO7198574/CDPT3514/WO40324/data_analysis/CSR/prod/program/t_dm_tumchar.sas
Output: root/clinical_studies/RO7198574/CDPT3514/WO40324/data_analysis/CSR/prod/output/t_dm_tumchar_IT_04JUL2019_40324.out
15SEP2019 13:54

［5.3.5.1-1-1 Table 21 を再掲］

表 2.7.3.3.3.1-3 手術時の疾患特性の要約（FeDeriCa 試験，ITT 集団）

	Pertuzumab IV + Trastuzumab IV Arm (N=252)	Pertuzumab + Trastuzumab FDC SC Arm (N=248)
Histopathological type		
n	252	248
Invasive carcinoma NST	70 (27.8%)	66 (26.6%)
Invasive lobular carcinoma	2 (0.8%)	1 (0.4%)
Mixed invasive NST and Lobular	1 (0.4%)	0
DCIS only	31 (12.3%)	27 (10.9%)
LCIS only	1 (0.4%)	3 (1.2%)
No residual tumor	130 (51.6%)	130 (52.4%)
Other	3 (1.2%)	7 (2.8%)
Unknown	14 (5.6%)	14 (5.6%)
Histological grade		
n	252	248
GX	23 (9.1%)	20 (8.1%)
G1	9 (3.6%)	9 (3.6%)
G2	37 (14.7%)	40 (16.1%)
G3	35 (13.9%)	24 (9.7%)
No residual tumor	131 (52.0%)	133 (53.6%)
Unknown	17 (6.7%)	22 (8.9%)
Pathological Residual Tumor size (ypT)		
n	252	248
T0	132 (52.4%)	132 (53.2%)
TX	3 (1.2%)	2 (0.8%)
Tis	31 (12.3%)	28 (11.3%)
T1a	12 (4.8%)	16 (6.5%)
T1b	23 (9.1%)	17 (6.9%)
T1c	18 (7.1%)	19 (7.7%)
T1mi	7 (2.8%)	8 (3.2%)
T2	12 (4.8%)	11 (4.4%)
T3	0	1 (0.4%)
T4a	0	0
T4b	0	0
T4c	0	0
T4d	0	0
Unknown	14 (5.6%)	14 (5.6%)

	Pertuzumab IV + Trastuzumab IV Arm (N=252)	Pertuzumab + Trastuzumab FDC SC Arm (N=248)
Pathological regional lymph nodal status (ypN)		
n	252	248
N0	135 (53.6%)	126 (50.8%)
N0(i-)	2 (0.8%)	2 (0.8%)
N0(i+)	0	2 (0.8%)
N0(sn)	66 (26.2%)	69 (27.8%)
N1mi	13 (5.2%)	7 (2.8%)
N1a	17 (6.7%)	21 (8.5%)
N1b	0	0
N1c	0	0
N2a	0	6 (2.4%)
N2b	0	0
N3a	4 (1.6%)	0
N3b	0	0
N3c	1 (0.4%)	0
Nx	0	1 (0.4%)
Unknown	14 (5.6%)	14 (5.6%)
Pathological metastasis (ypM) - change to Distant Metastasis		
n	252	248
MX	73 (29.0%)	68 (27.4%)
M0	165 (65.5%)	165 (66.5%)
cM0(i+)	0	1 (0.4%)
M1	0	0
Unknown	14 (5.6%)	14 (5.6%)
Was a pathological complete response achieved (in the breast and lymph nodes?)		
n	252	248
Yes	150 (59.5%)	148 (59.7%)
No	88 (34.9%)	86 (34.7%)
Unknown	14 (5.6%)	14 (5.6%)

Denominator for percentages is the number of patients in the ITT population. Unknown includes not applicable.

Program: root/clinical_studies/RO7198574/CDPT3514/WO40324/data_analysis/CSR/prod/program/t_dm_strata_surg.sas
Output: root/clinical_studies/RO7198574/CDPT3514/WO40324/data_analysis/CSR/prod/output/t_dm_strata_surg_IT_04JUL2019_40324.out
11SEP2019 19:58

［5.3.5.1-1-1 Table 22 を再掲］

2.7.3.3.3.2 部分集団解析

tpCR 率の部分集団解析の結果を表 2.7.3.3.3.2-1に示した。

ランダム化層別因子に関しては，ホルモン受容体が陰性（P + H IV 群66.0%，本剤群70.8%，以降同順），臨床病期が II～IIIA（61.7%，61.1%），化学療法の種類が ddAC 後パクリタキセル（63.3%，66.7%）の被験者で tpCR 率が高かった。

一部の被験者集団［肥満の被験者（P + H IV 群63.3%，本剤群48.1%，以降同順），アジア人（48.1%，60.8%）］で両群間の tpCR 率に差がみられたものの，限られた被験者数であり，95%CI は広く，重なっていることから，明確な結論は得られていない。

ランダム化層別因子を含むほぼすべての部分集団において，両群間の tpCR 率に大きな差異は認められず，部分集団に依らず一貫した結果が確認された。

表 2.7.3.3.3.2-1 tpCR 率の部分集団解析（FeDeriCa 試験，ITT 集団）

	Pertuzumab IV + Trastuzumab IV Arm (N=252)				Pertuzumab + Trastuzumab FDC SC Arm (N=248)			
Subgroup	Patients per group	Responders	tpCR Rate	95% CI of Respond Rate [1]	Patients per group	Responders	tpCR Rate	95% CI of Respond Rate [1]
All	252	150	59.5	(53.18, 65.64)	248	148	59.7	(53.28, 65.84)
Age								
<65	219	131	59.8	(53.00, 66.37)	222	134	60.4	(53.60, 66.84)
>=65	33	19	57.6	(39.22, 74.52)	26	14	53.8	(33.37, 73.41)
CENTRAL - Clinical stage at presentation								
Stage II-IIIA	201	124	61.7	(54.59, 68.44)	198	121	61.1	(53.94, 67.94)
Stage IIIB-IIIC	51	26	51.0	(36.60, 65.25)	50	27	54.0	(39.32, 68.19)
Type of chemotherapy								
ddAC followed by paclitaxel	120	76	63.3	(54.05, 71.94)	120	80	66.7	(57.48, 75.01)
AC followed by docetaxel	132	74	56.1	(47.16, 64.68)	128	68	53.1	(44.11, 62.00)
CENTRAL - Hormone receptor status								
Positive (ER and/or PgR positive)	155	86	55.5	(47.30, 63.46)	151	79	52.3	(44.04, 60.50)
Negative (ER and PgR negative)	97	64	66.0	(55.66, 75.30)	96	68	70.8	(60.67, 79.67)
Unknown	0	0	NE	NE	1	1	100	(2.50, 100.00)
Histological subtype								
Invasive carcinoma of no special type (NST)	194	114	58.8	(51.49, 65.77)	197	117	59.4	(52.18, 66.31)
Invasive lobular carcinoma	16	10	62.5	(35.43, 84.80)	13	9	69.2	(38.57, 90.91)
Invasive micropapillary carcinoma	2	1	50.0	(1.26, 98.74)	1	0	NE	(0.00, 97.50)
Mucinous carcinoma	3	1	33.3	(0.84, 90.57)	2	1	50.0	(1.26, 98.74)
Apocrine carcinoma	3	3	100	(29.24, 100.00)	2	1	50.0	(1.26, 98.74)
Other	34	21	61.8	(43.56, 77.83)	33	20	60.6	(42.14, 77.09)
Histological grade at baseline								
GX	2	2	100	(15.81, 100.00)	4	2	50.0	(6.76, 93.24)
G1	9	4	44.4	(13.70, 78.80)	3	2	66.7	(9.43, 99.16)
G2	119	73	61.3	(51.98, 70.13)	116	66	56.9	(47.38, 66.06)
G3	80	49	61.3	(49.70, 71.94)	90	59	65.6	(54.80, 75.26)
Unknown	42	22	52.4	(36.42, 68.00)	35	19	54.3	(36.65, 71.17)
Menopausal status at Randomization								
Pre-menopausal	144	88	61.1	(52.64, 69.12)	118	69	58.5	(49.04, 67.47)
Post-menopausal	106	61	57.5	(47.57, 67.09)	130	79	60.8	(51.82, 69.21)
Unknown	2	1	50.0	(1.26, 98.74)	0	0	NE	NE

Subgroup	Pertuzumab IV + Trastuzumab IV Arm (N=252) Patients per group	Responders	tpCR Rate	95% CI of Respond Rate [1]	Pertuzumab + Trastuzumab FDC SC Arm (N=248) Patients per group	Responders	tpCR Rate	95% CI of Respond Rate [1]
Race								
American Indian or Alaska native	10	8	80.0	(44.39, 97.48)	10	6	60.0	(26.24, 87.84)
Asian	54	26	48.1	(34.34, 62.16)	51	31	60.8	(46.11, 74.16)
Black or African American	3	2	66.7	(9.43, 99.16)	3	3	100	(29.24, 100.00)
White	164	99	60.4	(52.44, 67.91)	165	99	60.0	(52.10, 67.54)
Multiple	2	1	50.0	(1.26, 98.74)	3	2	66.7	(9.43, 99.16)
Unknown	19	14	73.7	(48.80, 90.85)	16	7	43.8	(19.75, 70.12)
BMI (WHO Classification) [2]								
Underweight	3	3	100	(29.24, 100.00)	7	3	42.9	(9.90, 81.59)
Normal	120	71	59.2	(49.82, 68.05)	112	70	62.5	(52.85, 71.47)
Overweight	80	45	56.3	(44.70, 67.32)	75	49	65.3	(53.46, 75.96)
Obese	49	31	63.3	(48.29, 76.58)	54	26	48.1	(34.34, 62.16)

[1] Confidence Interval for one sample binomial proportion using Pearson-Clopper method.
[2] BMI (kg/m2): Underweight <18.5; Normal 18.5-<25.0; Overweight 25.0-<30.0; Obese >=30.0

Program: root/clinical_studies/RO7198574/CDPT3514/WO40324/data_analysis/CSR/prod/program/ah_sa7950_t_ef_sub.sas
Output: root/clinical_studies/RO7198574/CDPT3514/WO40324/data_analysis/CSR/prod/output/ah_sa7950_t_ef_sub_TPCR_IT_04JUL2019_40324.out
24OCT2019 12:08

［5.3.5.1-1-1 Table 23 を再掲］

2.7.3.3.3.3 探索的解析

1) bpCR 率

bpCR（乳房における浸潤性病変の消失，すなわち ypT0/is，ypNx と定義）率は，P + H IV 群で64.7%，本剤群で64.5%と両群間で同等であった（表 2.7.3.2.1-1）。

2) GBG pCR 率

GBG pCR（乳房における浸潤性及び非浸潤性病変並びに腋窩における浸潤性病変の消失，すなわち，ypT0，ypN0と定義）率は，P + H IV 群で49.2%，本剤群で51.2%であり，両群間で同等であった（表 2.7.3.2.1-1）。

3) 臨床的奏効率

全体として被験者の大半（P + H IV 群85.3%，本剤群83.1%）は，術前補助療法により臨床的奏効（CR 又は PR）を達成した。非奏効例（P + H IV 群14.7%，本剤群16.9%）の内，多くの被験者で SD（P + H IV 群10.3%，本剤群12.5%）が認められ，PD は両群とも低頻度であった（P + H IV 群2.0%，本剤群1.2%）（表 2.7.3.2.1-1）。

2.7.3.3.3.4 日本部分集団の結果

2.7.3.3.3.4.1 被験者の内訳

FeDeriCa 試験に日本の実施医療機関から登録された患者41例を日本部分集団とした。日本部分集団では，P + H IV 群に21例，本剤群に20例が割り付けられた（5.3.5.3-1 t_pop_AP_jp）。

データカットオフ時点で，大多数の被験者が術前補助療法を完了していた［P + H IV 群18例（85.7%），本剤群19例（95.0%）］。いずれの群でも術後補助療法を完了している被験者はおらず，全例が生存していた（5.3.5.3-1 t_ds_dsc_IT_jp）。

治験治療を中止した被験者は少なく，両群で同程度であった［P + H IV 群3例（14.3%），本剤群1例（5.0%）］。投与中止の理由は，P + H IV 群で安全性上の理由（有害事象）が2例，安全性以外の理由（PD）が1例，本剤群で安全性上の理由（有害事象）が1例であった（5.3.5.3-1 t_ds_dsc_trt_IT_jp）。

2.7.3.3.3.4.2 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

日本部分集団において，人口統計学的特性（表 2.7.3.3.3.4.2-1）及びベースラインの疾患特性（表 2.7.3.3.3.4.2-2）の大部分は両群で均衡がとれていた。

日本部分集団は，全例が女性であり，年齢中央値は P + H IV 群57.00歳，本剤群59.50歳であった。大多数の被験者はベースライン時の ECOG PS が0（P + H IV 群100%，本剤群95.0%）であった。65歳以上75歳未満の被験者は P + H IV 群3例（14.3%），本剤群4例（20.0%）で，75歳以上の被験者は P + H IV 群1例（4.8%）であった。

喫煙歴のない被験者（P + H IV 群57.1%，本剤群75.0%）及び BMI（WHO 基準）で低体重と判断された被験者（P + H IV 群0%，本剤群15.0%）が本剤群でやや多く，喫煙歴のある被験者（P + H IV 群42.9%，本剤群25.0%）及び BMI（WHO 基準）で普通体重と判断された被験者（P + H IV 群76.2%，本剤群50.0%）が本剤群でやや少なかったが，その他に両群間で明らかな偏りはなかった（表 2.7.3.3.3.4.2-1）。

全例が非特殊型浸潤性乳癌であった。組織学的グレード分類では Grade 2の被験者が多く（P + H IV 群42.9%，本剤群35.0%），病理学的 T 分類では T2の被験者が多かった（P + H IV 群81.0%，本剤群85.0%）。組織学的グレード分類が Grade 3の被験者（P + H IV 群4.8%，本剤群30.0%）及び免疫組織化学（IHC）による HER2スコアが2+（HER2 IHC2+）の被験者（P + H IV 群33.3%，本剤群70.0%）が本剤群で多く，HER2 IHC3+の被験者（P + H IV 群47.6%，本剤群25.0%）が本剤群で少なかったが，その他に両群間で明らかな偏りはなかった（表

2.7.3.3.3.4.2-2）。

全体集団と日本部分集団の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は概ね類似していた。全体集団と比較して，日本部分集団では年齢中央値がやや高く，体重中央値がやや低かった。また，日本部分集団では全体集団と比較して，閉経後の被験者，組織型が非特殊型浸潤性乳癌の被験者，組織学的グレード分類が Unknown の被験者，HER2 IHC2+の被験者の割合が高く，閉経前の被験者，HER2 IHC3+の被験者の割合が低かった。

表 2.7.3.3.3.4.2-1 人口統計学的特性（FeDeriCa 試験，日本部分集団）

Demographics and Baseline Characteristics by Randomized Treatment: ITT Population, Japan Subgroup
Protocol: WO40324 (CCOD:04JUL2019 DBL:29AUG2019)

	Pertuzumab IV + Trastuzumab IV Arm (N=21)	Pertuzumab + Trastuzumab FDC SC Arm (N=20)
Age (yr.)		
n	21	20
Mean (SD)	55.62 (10.53)	56.60 (11.00)
Median	57.00	59.50
Range	37.0 - 76.0	25.0 - 69.0
Age (yr.)		
n	21	20
<35	0	1 (5.0%)
35-39	1 (4.8%)	0
40-49	7 (33.3%)	4 (20.0%)
50-64	9 (42.9%)	11 (55.0%)
65-74	3 (14.3%)	4 (20.0%)
>=75	1 (4.8%)	0
Sex		
n	21	20
Female	21 (100%)	20 (100%)
Ethnicity		
n	21	20
Not Hispanic or Latino	21 (100%)	20 (100%)

Denominator for percentages is the number of patients in the ITT population.
[1] BMI (kg/m2): Underweight <18.5; Normal 18.5-<25.0; Overweight 25.0-<30.0; Obese >=30.0

Program: root/clinical_studies/RO7198574/CDPT3514/WO40324/data_analysis/CTD/prod/program/t_dm.sas
Output: root/clinical_studies/RO7198574/CDPT3514/WO40324/data_analysis/CTD/prod/output/t_dm_IT_jp.out
26MAR2020 20:58

Demographics and Baseline Characteristics by Randomized Treatment: ITT Population, Japan Subgroup
Protocol: WO40324 (CCOD:04JUL2019 DBL:29AUG2019)

	Pertuzumab IV + Trastuzumab IV Arm (N=21)	Pertuzumab + Trastuzumab FDC SC Arm (N=20)
Race		
n	21	20
American Indian or Alaska native	0	0
Asian	21 (100%)	20 (100%)
Black or African American	0	0
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0
White	0	0
Multiple	0	0
Unknown	0	0
Weight (kg) at baseline		
n	21	20
Mean (SD)	57.35 (9.67)	58.09 (10.07)
Median	53.10	58.05
Range	47.1 - 83.2	40.5 - 78.4
Height (cm) at baseline		
n	21	20
Mean (SD)	156.38 (4.44)	155.77 (4.38)
Median	155.30	155.55
Range	149.4 - 166.0	148.4 - 165.8
BMI (WHO Classification) [1]		
n	21	20
Underweight	0	3 (15.0%)
Normal	16 (76.2%)	10 (50.0%)
Overweight	3 (14.3%)	4 (20.0%)
Obese	2 (9.5%)	3 (15.0%)

Denominator for percentages is the number of patients in the ITT population.
[1] BMI (kg/m2): Underweight <18.5; Normal 18.5-<25.0; Overweight 25.0-<30.0; Obese >=30.0

Program: root/clinical_studies/RO7198574/CDPT3514/WO40324/data_analysis/CTD/prod/program/t_dm.sas
Output: root/clinical_studies/RO7198574/CDPT3514/WO40324/data_analysis/CTD/prod/output/t_dm_IT_jp.out
26MAR2020 20:58

Demographics and Baseline Characteristics by Randomized Treatment: ITT Population, Japan Subgroup
Protocol: WO40324 (CCOD:04JUL2019 DBL:29AUG2019)

	Pertuzumab IV + Trastuzumab IV Arm (N=21)	Pertuzumab + Trastuzumab FDC SC Arm (N=20)
Smoking Status		
n	21	20
Ever smoked	9 (42.9%)	5 (25.0%)
Never smoked	12 (57.1%)	15 (75.0%)
Menopausal Status at Screening		
n	21	20
Pre-menopausal	8 (38.1%)	5 (25.0%)
Post-menopausal	13 (61.9%)	15 (75.0%)
Baseline ECOG Performance Status		
n	21	20
0	21 (100%)	19 (95.0%)
1	0	1 (5.0%)

Denominator for percentages is the number of patients in the ITT population.
[1] BMI (kg/m2): Underweight <18.5; Normal 18.5-<25.0; Overweight 25.0-<30.0; Obese >=30.0

Program: root/clinical_studies/RO7198574/CDPT3514/WO40324/data_analysis/CTD/prod/program/t_dm.sas
Output: root/clinical_studies/RO7198574/CDPT3514/WO40324/data_analysis/CTD/prod/output/t_dm_IT_jp.out
26MAR2020 20:58 Page 3 of 3

［5.3.5.3-1 t_dm_IT_jp を再掲］

表 2.7.3.3.3.4.2-2 ベースラインの疾患特性（FeDeriCa 試験，日本部分集団）

Disease Characteristics at Baseline by Randomized Treatment: ITT Population, Japan Subgroup
Protocol: WO40324 (CCOD:04JUL2019 DBL:29AUG2019)

	Pertuzumab IV + Trastuzumab IV Arm (N=21)	Pertuzumab + Trastuzumab FDC SC Arm (N=20)
Time since initial diagnosis [Weeks]		
n	21	20
Mean (SD)	6.33 (2.26)	5.31 (1.86)
Median	6.00	5.43
Min - Max	3.0 - 9.9	2.3 - 8.1
Site of primary tumor		
n	21	20
Right	8 (38.1%)	9 (45.0%)
Left	13 (61.9%)	11 (55.0%)
Histologic subtype		
n	21	20
Invasive carcinoma of no special type (NST)	21 (100%)	20 (100%)
Histological grade		
n	21	20
GX	0	0
G1	3 (14.3%)	0
G2	9 (42.9%)	7 (35.0%)
G3	1 (4.8%)	6 (30.0%)
No residual tumor	0	0
Unknown	8 (38.1%)	7 (35.0%)
Primary tumor estrogen receptor status (Central Lab)		
n	21	20
Estrogen receptor positive	12 (57.1%)	10 (50.0%)
Estrogen receptor negative	9 (42.9%)	10 (50.0%)

Denominator for percentages is the number of patients in the ITT population. Unknown includes not applicable.

Program: root/clinical_studies/RO7198574/CDPT3514/WO40324/data_analysis/CTD/prod/program/t_dm_strata_base.sas
Output: root/clinical_studies/RO7198574/CDPT3514/WO40324/data_analysis/CTD/prod/output/t_dm_strata_base_IT_jp.out
26MAR2020 21:08

Disease Characteristics at Baseline by Randomized Treatment: ITT Population, Japan Subgroup
Protocol: WO40324 (CCOD:04JUL2019 DBL:29AUG2019)

	Pertuzumab IV + Trastuzumab IV Arm (N=21)	Pertuzumab + Trastuzumab FDC SC Arm (N=20)
Primary tumor progesterone receptor status (Central Lab)		
n	21	20
Progesterone receptor positive	8 (38.1%)	7 (35.0%)
Progesterone receptor negative	13 (61.9%)	13 (65.0%)
HER2 Immunohistochemistry (Central Lab)		
n	21	20
0	1 (4.8%)	0
1+	3 (14.3%)	1 (5.0%)
2+	7 (33.3%)	14 (70.0%)
3+	10 (47.6%)	5 (25.0%)
Unknown	0	0
HER2 ISH (Central Lab)		
n	21	20
ISH+	21 (100%)	20 (100%)
ISH-	0	0
Unknown	0	0
Clinical staging - Primary tumor		
n	21	20
TX	0	0
Tis	0	0
T1a	0	0
T1b	0	0
T1c	0	0
T2	17 (81.0%)	17 (85.0%)
T3	2 (9.5%)	0
T4a	0	0
T4b	2 (9.5%)	3 (15.0%)
T4c	0	0
T4d	0	0

Denominator for percentages is the number of patients in the ITT population. Unknown includes not applicable.

Program: root/clinical_studies/RO7198574/CDPT3514/WO40324/data_analysis/CTD/prod/program/t_dm_strata_base.sas
Output: root/clinical_studies/RO7198574/CDPT3514/WO40324/data_analysis/CTD/prod/output/t_dm_strata_base_IT_jp.out
26MAR2020 21:08

Disease Characteristics at Baseline by Randomized Treatment: ITT Population, Japan Subgroup
Protocol: WO40324 (CCOD:04JUL2019 DBL:29AUG2019)

	Pertuzumab IV + Trastuzumab IV Arm (N=21)	Pertuzumab + Trastuzumab FDC SC Arm (N=20)
Clinical staging - Regional lymph nodes		
n	21	20
N0	7 (33.3%)	9 (45.0%)
N1	10 (47.6%)	10 (50.0%)
N2a	1 (4.8%)	0
N2b	0	1 (5.0%)
N3a	1 (4.8%)	0
N3b	1 (4.8%)	0
N3c	1 (4.8%)	0
Clinical stage at presentation		
n	21	20
II-IIIA	16 (76.2%)	17 (85.0%)
IIIB-IIIC	5 (23.8%)	3 (15.0%)

Denominator for percentages is the number of patients in the ITT population. Unknown includes not applicable.

Program: root/clinical_studies/RO7198574/CDPT3514/WO40324/data_analysis/CTD/prod/program/t_dm_strata_base.sas
Output: root/clinical_studies/RO7198574/CDPT3514/WO40324/data_analysis/CTD/prod/output/t_dm_strata_base_IT_jp.out
26MAR2020 21:08 Page 3 of 3

［5.3.5.3-1 t_dm_strata_base_IT_jp を再掲］

2.7.3.3.3.4.3 主な有効性評価項目

1) tpCR 率

日本部分集団の主な副次的評価項目（tpCR 率）及び探索的評価項目の要約を表 2.7.3.3.3.4.3-1に示す。

P + H IV 群，本剤群ともに，いずれの評価項目においても全体集団に比べて日本部分集団で pCR 率がやや低い傾向にあったものの，両群間の pCR 率に明らかな差異はみられなかった。

表 2.7.3.3.3.4.3-1 主な副次的評価項目（tpCR 率）及び探索的評価項目の要約（FeDeriCa 試験，日本部分集団）

	P + H IV 群	本剤群
	N=21	N=20
主な副次的評価項目		
tpCR 率	8 (38.1%)	9 (45.0%)
tpCR 率の95%CI	18.11～61.56%	23.06～68.47%
tpCR 率の差（本剤群 − P + H IV 群）	6.90%	
tpCR 率の差の95%CI	−26.47～40.28%	
探索的評価項目		
bpCR 率	9 (42.9%)	9 (45.0%)
GBG pCR 率	5 (23.8%)	7 (35.0%)
臨床奏効率		
CR	1 (4.8%)	4 (20.0%)
PR	16 (76.2%)	11 (55.0%)
SD	2 (9.5%)	3 (15.0%)
PD	1 (4.8%)	0

bpCR = 乳癌病理学的完全奏効，CR = 完全奏効，CI = 信頼区間，GBG pCR = German Breast Group 基準による病理学的完全奏効，PD = 病勢進行，PR = 部分奏効，SD = 病勢安定，tpCR = 全病理学的完全奏効

［5.3.5.3-1 t_ef_TPCR_IT_jp，t_ef_BPCR_IT_jp，t_ef_GBGPCR_IT_jp，t_ef_crp_IT_jp を改変］

2) 手術時の腫瘍の特徴

手術時に，P + H IV 群の28.6%（6/21例），本剤群の35.0%（7/20例）は，乳房に残存腫瘍を認めなかった（5.3.5.3-1 t_dm_strata_surg_IT_jp）。手術時，最も一般的な組織型は非特殊型浸潤癌（P + H IV 群42.9%，本剤群45.0%，以降同順）であり，組織学的グレード分類は Grade 2（19.0%，30.0%）であった（5.3.5.3-1 t_dm_strata_surg_IT_jp，t_dm_tumchar_IT_jp）。

2.7.3.3.3.5 安全性フォローアップ時のカットオフデータを用いた予備的な TTE 評価項目の解析

TTE 評価項目については，主要解析時点（データカットオフ日：2019年7月4日）でほとんどの被験者が術後補助療法期間にあり，解析には観察期間及びイベント数が不十分であったため，CSR に結果が含まれていない。安全性フォローアップ時（データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）も同様の理由で TTE の結果は報告されていないため，本 CTD 作成にあたって別途実施した予備的な解析を示す。

1) iDFS

ITT 集団の iDFS の要約を表 2.7.3.3.3.5-1に，Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3.3.5-1に示す。

ITT 集団の iDFS イベントの発現割合は，P + H IV 群が3.3%（8/239例），本剤群が2.6%（6/234例）であり，P + H IV 群に対する本剤群の HR は0.77（95%CI：0.27～2.26）であった。

表 2.7.3.3.3.5-1 iDFS の要約（FeDeriCa 試験，ITT 集団）

Summary of Time to First iDFS Event by Randomized Treatment, Stratified: ITT Population
Protocol: WO40324 (CCOD:[redacted] DBL:[redacted])

Invasive Disease-Free Survival

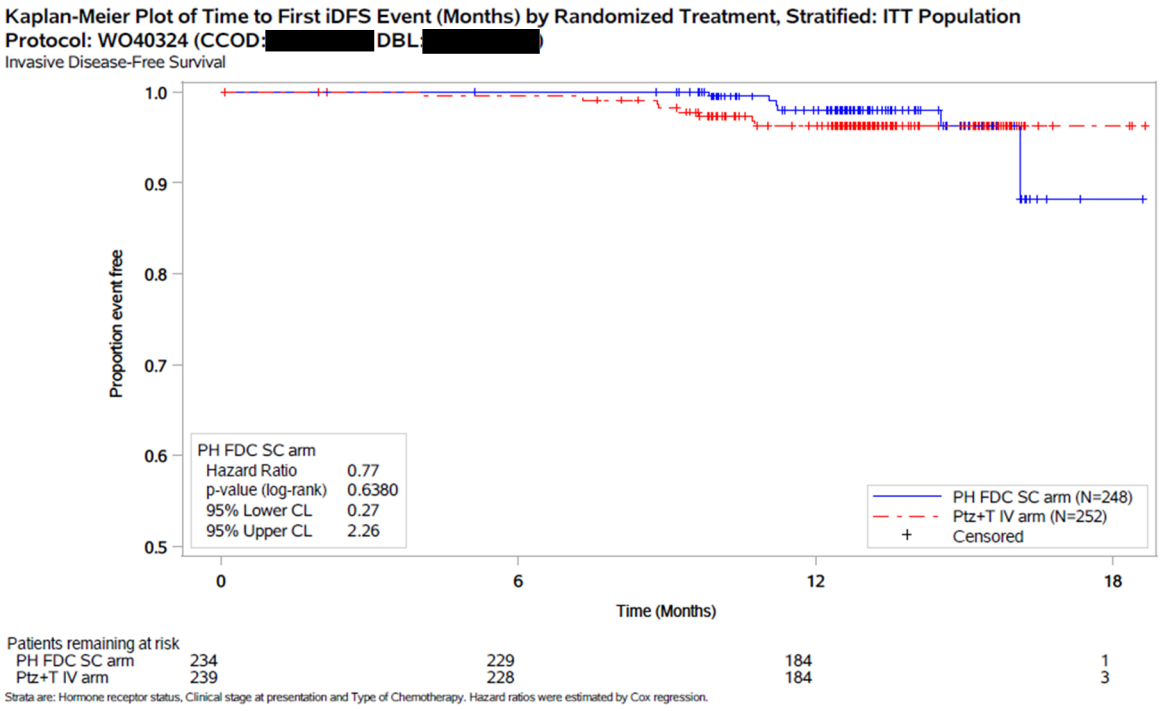
	Pertuzumab IV + Trastuzumab IV Arm (N=252)		Pertuzumab + Trastuzumab FDC SC Arm (N=248)
Number of patients who have undergone surgery	239		234
Patients with event (%)	8 (3.3%)		6 (2.6%)
Patients without event (%)	231 (96.7%)		228 (97.4%)
Stratified Analysis			
p-value (log-rank)		0.6380	
Hazard Ratio		0.77	
95% CI		(0.27, 2.26)	
Unstratified Analysis			
Hazard Ratio		0.72	
95% CI		(0.25, 2.07)	
1 year duration			
Patients remaining at risk	184		184
Event Free Rate (%)	96.33		97.97
95% CI	(93.82, 98.83)		(96.01, 99.94)
3 year duration			
Patients remaining at risk	NE		NE
Event Free Rate (%)	NE		NE
95% CI	NE		NE
5 year duration			
Patients remaining at risk	NE		NE
Event Free Rate (%)	NE		NE
95% CI	NE		NE

Time to iDFS Event (months) - Censoring: iDFS (1=censored, 0=event)
Strata are: Hormone receptor status, Clinical stage at presentation and Type of Chemotherapy.
Hazard ratios were estimated by Cox regression.
% are based on patients who have undergone surgery.

Program: root/clinical_studies/RO7198574/CDPT3514/WO40324/data_analysis/LPLV_Safety_corrected/prod/program/t_ef_tte.sas
Output: root/clinical_studies/RO7198574/CDPT3514/WO40324/data_analysis/LPLV_Safety_corrected/prod/output/
t_ef_tte_IDFS_IT_[redacted]_40324.out
10MAR2022 20:57 Page 1 of 1

［5.3.5.3-3 t_ef_tte_IDFS_IT_[redacted]20[redacted]_40324 を再掲］

図 2.7.3.3.3.5-1 iDFS の Kaplan-Meier 曲線（FeDeriCa 試験，ITT 集団）



［5.3.5.3-3 g_ef_km_IDFS_IT_[redacted]20[redacted]_40324 を再掲］

2) OS

ITT 集団の OS の要約を表 2.7.3.3.3.5-2に，Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3.3.5-2に示す。

ITT 集団の OS イベントの発現割合は，P＋H IV 群が1.2%（3/252例），本剤群が2.0%（5/248例）であり，P＋H IV 群に対する本剤群の HR は1.70（95%CI：0.41～7.14）であった。

表 2.7.3.3.3.5-2 OS の要約（FeDeriCa 試験，ITT 集団）

Summary of Overall Survival (OS) by Randomized Treatment, Stratified Analysis: ITT Population
Protocol: WO40324 (CCOD=[redacted] DBL=[redacted])

Overall Survival

	Pertuzumab IV + Trastuzumab IV Arm (N=252)		Pertuzumab + Trastuzumab FDC SC Arm (N=248)
Patients with event (%)	3 (1.2%)		5 (2.0%)
Patients without event (%)	249 (98.8%)		243 (98.0%)
Stratified Analysis			
p-value (log-rank)		0.4626	
Hazard Ratio		1.70	
95% CI		(0.41, 7.14)	
Unstratified Analysis			
Hazard Ratio		1.69	
95% CI		(0.40, 7.06)	
1 year duration			
Patients remaining at risk	245		240
Event Free Rate (%)	99.60		99.19
95% CI	(98.82, 100.00)		(98.06, 100.00)
3 year duration			
Patients remaining at risk	NE		NE
Event Free Rate (%)	NE		NE
95% CI	NE		NE

Time to OS event (months) - Censoring: OS (1=censored, 0=event)
Strata are: Hormone receptor status, Clinical stage at presentation and Type of Chemotherapy. Hazard ratios were estimated by Cox regression.

Program: root/clinical_studies/RO7198574/CDPT3514/WO40324/data_analysis/LPLV_Safety_corrected/prod/program/t_ef_tte.sas
Output: root/clinical_studies/RO7198574/CDPT3514/WO40324/data_analysis/LPLV_Safety_corrected/prod/output/t_ef_tte_OS_IT_[redacted]40324.out
10MAR2022 21:01 Page 1 of 2

Summary of Overall Survival (OS) by Randomized Treatment, Stratified Analysis: ITT Population
Protocol: WO40324 (CCOD=[redacted] DBL=[redacted])

Overall Survival

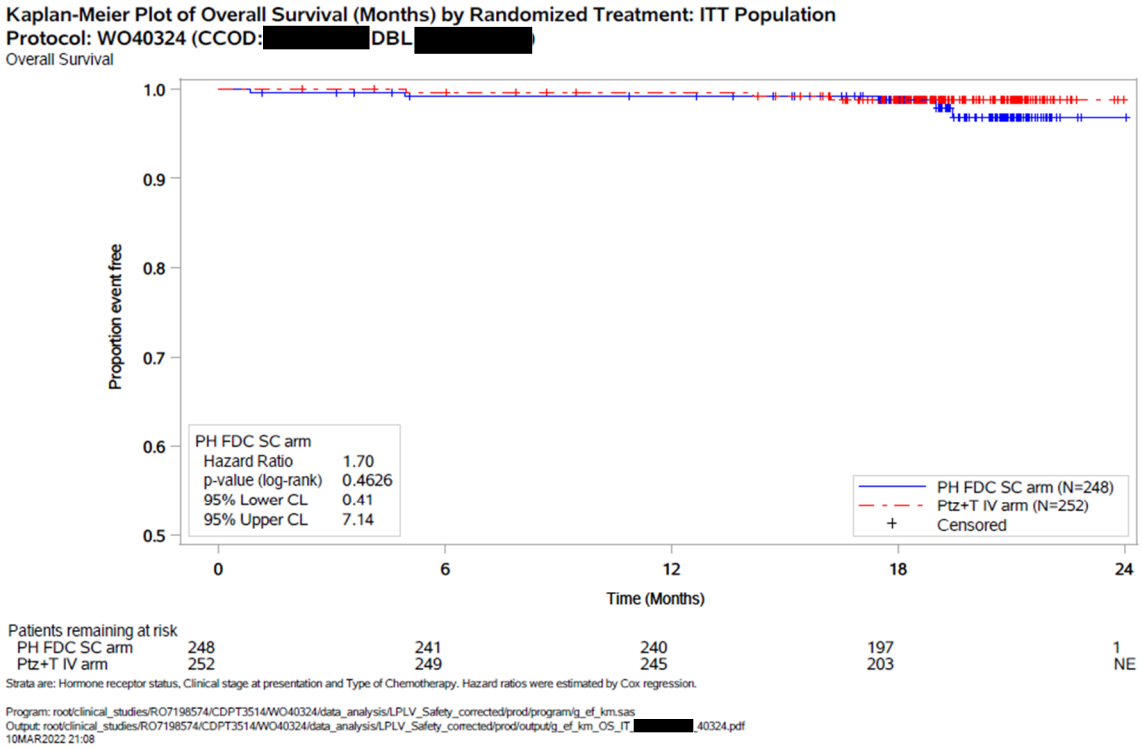
	Pertuzumab IV + Trastuzumab IV Arm (N=252)	Pertuzumab + Trastuzumab FDC SC Arm (N=248)
5 year duration		
Patients remaining at risk	NE	NE
Event Free Rate (%)	NE	NE
95% CI	NE	NE

Time to OS event (months) - Censoring: OS (1=censored, 0=event)
Strata are: Hormone receptor status, Clinical stage at presentation and Type of Chemotherapy. Hazard ratios were estimated by Cox regression.

Program: root/clinical_studies/RO7198574/CDPT3514/WO40324/data_analysis/LPLV_Safety_corrected/prod/program/t_ef_tte.sas
Output: root/clinical_studies/RO7198574/CDPT3514/WO40324/data_analysis/LPLV_Safety_corrected/prod/output/t_ef_tte_OS_IT_[redacted]_40324.out
10MAR2022 21:01 Page 2 of 2

［5.3.5.3-3 t_ef_tte_OS_IT_[redacted]20[redacted]_40324 を再掲］

図 2.7.3.3.3.5-2 OS の Kaplan-Meier 曲線（FeDeriCa 試験，ITT 集団）



［5.3.5.3-3 g_ef_km_OS_IT_[redacted]20[redacted]_40324 を再掲］

2.7.3.3.4 抗薬物抗体の有効性への影響（FeDeriCa 試験）

本試験におけるペルツズマブ，トラスツズマブに対する ADA の発現率は低く，両群間で同等であった（5.3.5.1-1-1 9.1，9.2参照）。

ペルツズマブ投与後の ADA 発現率は P + H IV 群3.0%（7/237例），本剤群4.8%（11/231例）であった。トラスツズマブ投与後の ADA 発現率は P + H IV 群0.4%（1/237例），本剤群0.9%（2/232例）であった。また，本剤投与後の rHuPH20に対する ADA の発現率は0.9%（2/225例）であった（5.3.5.1-1-1 9.3参照）。

ペルツズマブ，トラスツズマブ又は rHuPH20それぞれについて，ADA 発現状況別の tpCR 率を5.3.5.1-1-1 Table 59，Table 60，Table 61に示す。探索的解析の結果，ペルツズマブ，トラスツズマブ又は rHuPH20に対する ADA の発現は，有効性（すなわち，tpCR 率）に明らかな臨床的影響を及ぼさないことが示された（5.3.5.1-1-1 9.4.2参照）。

2.7.3.3.5 有用性の結果（PHranceSCa 試験）

2.7.3.3.5.1 主要評価項目

PHranceSCa 試験に登録された全被験者が PPQ の質問1に対する回答を完了したため，mITT 集団には全例が含まれた。被験者の投与法選好（PPQ の質問1）の要約を表 2.7.3.2.2-1に示した。

被験者の大多数は P + H IV 投与（13.8%）よりも本剤投与（85.0%，95%CI：78.51%～90.15%）を選好した。

2.7.3.3.5.2 副次的評価項目

1) 投与法選好の強さ及び理由

被験者の投与法選好（PPQ の全質問）の要約を表 2.7.3.3.5.2-1に示した。本剤投与を好んだ

被験者の多くは，「非常に強い」（67.6%）又は「かなり強い」（25.0%）選好を示した。また，多く報告された本剤の選好理由は，「診療所での所要時間が短い」（42.2%），「投与時の負担が少ない」（25.9%）であった。

表 2.7.3.3.5.2-1 被験者の投与法選好（PPQ の全質問）の要約（PHranceSCa 試験，mITT 集団）

	Arm A P+H IV/PH FDC SC (N=80)	Arm B PH FDC SC/P+H IV (N=80)	All Patients (N=160)
Preferred Method of Administration, n(%)			
Total number of respondents	80	80	160
SC	70 (87.5%)	66 (82.5%)	136 (85.0%)
IV	10 (12.5%)	12 (15.0%)	22 (13.8%)
No Preference	0	2 (2.5%)	2 (1.3%)
How strong is this preference - SC?, n(%)			
Total number of respondents	70	66	136
Very strong	48 (68.6%)	44 (66.7%)	92 (67.6%)
Fairly strong	17 (24.3%)	17 (25.8%)	34 (25.0%)
Not very strong	5 (7.1%)	5 (7.6%)	10 (7.4%)
Main reasons for the preference - SC, n(%)*			
Total number of responses	143	139	282
Feels less emotionally distressing	21 (14.7%)	25 (18.0%)	46 (16.3%)
Requires less time in the clinic	60 (42.0%)	59 (42.4%)	119 (42.2%)
Lower level of injection-site pain	14 (9.8%)	18 (12.9%)	32 (11.3%)
Feels more comfortable during administration	41 (28.7%)	32 (23.0%)	73 (25.9%)
Other reason	7 (4.9%)	5 (3.6%)	12 (4.3%)
How strong is this preference - IV?, n(%)			
Total number of respondents	10	12	22
Very strong	4 (40.0%)	8 (66.7%)	12 (54.5%)
Fairly strong	1 (10.0%)	1 (8.3%)	2 (9.1%)
Not very strong	5 (50.0%)	3 (25.0%)	8 (36.4%)
Main reasons for the preference - IV, n(%)*			
Total number of responses	17	25	42
Feels less emotionally distressing	3 (17.6%)	4 (16.0%)	7 (16.7%)
Requires less time in the clinic	1 (5.9%)	1 (4.0%)	2 (4.8%)
Lower level of injection-site pain	4 (23.5%)	7 (28.0%)	11 (26.2%)
Feels more comfortable during administration	8 (47.1%)	6 (24.0%)	14 (33.3%)
Other reason	1 (5.9%)	7 (28.0%)	8 (19.0%)

* Patients are counted in several categories.
Percentages are based on the total number of respondents/responses in the respective question and Treatment sequence.
Extract Date:09APR2020 Cutoff Date:24FEB2020
Source: t_qs_ppq_all_MIT

［5.3.5.1-3 Table 9 を再掲］

2) 本剤及び P + H IV に対する被験者の満足度

TASQ の評価に基づく本剤及び P + H IV に対する被験者の満足度を表 2.7.3.3.5.2-2に示した。

大多数の被験者（88.1%）は本剤投与に「非常に満足」（57.5%）又は「満足」（30.6%）であったのに対し，P + H IV 投与に「非常に満足」（25.6%）又は「満足」（41.9%）であった被験者は67.5%であった。

本剤と P + H IV の両方の投与経験について具体的な質問をしたところ，本剤投与の方がより