TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES 4
LIST OF FIGURES 6
略号および用語の定義一覧 11
1. 背景および概観 13
1.1. C3441021 試験の概要 13
1.1.1. 主要評価項目および副次評価項目 17
1.1.2. 感度分析 18
1.1.3. 部分集団解析 19
1.1.3.1. 主要な部分集団解析 19
1.1.4. 探索的評価項目 20
1.1.4.1. rPFS の探索的解析 20
1.1.4.2. HRR 遺伝子変異の有無別の部分集団解析 20
1.1.5. C3441021 試験パート 2 の解析対象集団／治験参加者 22
1.1.5.1. 試験の検出力および治験参加者数 22
1.1.6. 試験結果の概要：C3441021 試験コホート 1（パート 2）の全体集団 23
2. 個々の試験結果の要約 27
2.1. 治験参加者の内訳 27
2.2. ベースラインの人口統計学的特性 29
2.3. ベースラインの疾患特性 31
2.4. 前治療（抗腫瘍療法，外科手術，非薬物療法／処置，および併用薬／療法） 37
2.5. 全体集団における主要評価項目 38
2.5.1. BICR 判定による rPFS 38
2.5.1.1. BICR 判定による rPFS の部分集団解析 41
2.5.2. 治験責任医師判定による rPFS 42
2.5.2.1. 治験責任医師判定による rPFS の部分集団解析 45
2.5.3. BICR 判定と治験責任医師判定の rPFS の不一致に関する要約 46
2.5.4. 感度分析 48
2.5.4.1. 評価の欠測またイベントの発現時期にかかわらず，すべての疾患進行または死亡をイベントとしてカウントした rPFS の解析 49
2.5.4.2. BICR 判定および治験責任医師判定に基づき，治験薬の投与中止，新たな抗腫瘍療法の開始および症候性骨関連事象の発現を追加イベントとしてカウントした rPFS の解析 50

2.5.4.3. BICR 判定および治験責任医師判定に基づき，打ち切りおよびイベントの日付を予定された評価日に割り当てた rPFS の解析 50
2.6. 重要な副次評価項目 51
2.6.1. OS（中間解析） 51
2.7. その他の副次評価項目（全体集団） 54
2.7.1. BICR 判定による BOR 54
治験責任医師判定による BOR 56
2.7.2. BICR 判定による軟部組織での DOR 57
治験責任医師判定による軟部組織での DOR 60
2.7.3. PSA 奏効 62
2.7.4. PSA の進行が確認されるまでの期間 63
2.7.5. 細胞傷害性化学療法の開始までの期間 66
2.7.6. 抗腫瘍療法の開始までの期間 69
2.7.7. 症候性骨関連事象の初回発現までの期間 72
2.7.7.1. 骨保護薬による前治療の有無別の症候性骨関連事象の初回発現までの期間 75
2.7.8. 治験責任医師判定による PFS2 77
2.7.9. オピオイド使用までの期間 80
2.8. その他の副次評価項目：PRO の評価 83
2.8.1. 疼痛（BPI-SF 質問票の質問 3） 83
2.8.2. EORTC QLQ-C30 による全般的健康状態・QoL，機能尺度，症状尺度 84
2.8.2.1. 全般的健康状態・QoL の明確な TTD（EORTC QLQ-C30） 86
2.8.3. EORTC QLQ-PR25 による疾患特異的な全般的健康状態・QoL，機能尺度，症状尺度 87
2.8.3.1. EORTC QLQ-PR25 による疾患特異的な泌尿器症状の明確な TTD 89
2.9. その他の部分集団における有効性 91
2.9.1. BICR 判定による rPFS の部分集団解析 91
2.9.1.1. IWRS による HRR 遺伝子変異の有無別の rPFS 91
2.9.1.2. 前向き・後ろ向きの検査による HRR 遺伝子変異の有無別の rPFS 93
2.9.1.3. BRCA1/2 変異の有無別の rPFS 95
2.9.1.4. 腎機能障害の程度（中等度，軽度／正常）別の rPFS 98
2.9.1.5. 人種［アジア人，非アジア人（白人，アフリカ系アメリカ人，その他）］別の rPFS 99

2.9.1.6. 前治療（NHT の有無，ドセタキセルの有無）別の rPFS 99
2.9.1.7. 年齢（65 歳未満と 65 歳以上，75 歳未満と 75 歳以上）別の rPFS 100
2.9.2. 治験責任医師判定による rPFS の部分集団解析（IWRS による HRR 遺伝子変異の有無別） 101
2.9.3. OS の部分集団解析 102
2.9.3.1. 全体集団における OS の部分集団解析 102
2.9.3.2. HRR 遺伝子変異の有無別の OS 104
2.9.3.3. 前向き・後ろ向きの検査による HRR 遺伝子変異の有無別の OS 106
2.9.3.4. BRCA1/2 変異の有無別の OS 108
2.9.4. HRR 遺伝子変異の有無別の BOR 111
2.9.5. HRR 遺伝子変異の有無別の軟部組織における DOR（BICR 判定） 112
2.9.6. HRR 遺伝子変異の有無別の確定 PSA 奏効 114
2.9.7. HRR 遺伝子変異の有無別の PSA 進行までの期間 114
2.9.8. HRR 遺伝子変異の有無別の治験責任医師判定による PFS2 116
2.9.9. HRR 遺伝子変異の有無別の細胞傷害性化学療法開始までの期間 118
2.9.10. HRR 遺伝子変異の有無別の抗腫瘍療法開始までの期間 120
2.9.11. HRR 遺伝子変異の有無別の症候性骨関連事象の初回発現までの期間 122
2.9.12. HRR 遺伝子変異の有無別の前立腺癌の疼痛に対するオピオイド使用までの期間 124
2.10. 地域別の有効性評価項目の部分集団解析の要約 126
2.10.1. 日本人患者集団 126
2.10.1.1. ベースラインの人口統計学的特性および疾患特性 126
2.11. 探索的解析：HRR 遺伝子変異の有無についてのバイオマーカーの評価（C3441021 試験パート 2 全体集団） 131
2.11.1. 検査の種類による追加の感度分析（C3441021 試験パート 2 全体集団） 131
2.11.1.1. スクリーニング時の前向き血液検査と腫瘍組織検査の間の HRR 遺伝子変異の有無の一致 131
2.11.1.2. スクリーニング時の前向き評価と ctDNA 検査を用いた後ろ向き評価の間の HRR 遺伝子変異の有無の一致 131
2.12. COVID-19 による有効性評価に対する影響の要約 132
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 132
3.1. 試験対象集団 132
3.2. 全有効性試験の結果の比較検討 132

3.3. 部分集団における結果の比較 132
4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 132
4.1. 去勢抵抗性前立腺癌 132
4.1.1. 用法・用量の設定根拠 132
4.1.1.1. 推奨用量 133
4.1.1.2. 用量調節（減量）の妥当性 133
4.1.1.3. 去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした臨床試験における有効性 134
4.1.2. 用法・用量に関連する注意の設定根拠 134
4.1.2.1. 減量して投与を継続する場合の投与量の設定根拠 135
4.1.2.2. 腎機能障害を有する患者における用量調節の設定根拠 135
4.1.2.3. 肝機能障害を有する患者における用量調節の設定根拠 135
5. 効果の持続，耐薬性 135
6. 付録 137
6.1. List of Supportive Tables and Figures 137
6.2. 日本人患者集団の結果 142
7. 参考文献 174

LIST OF TABLES

Table 1. Clinical Studies of Talazoparib in Combination with Enzalutamide for mCRPC Supporting this SCE 16
Table 2. Study C3441021 Part 2 Primary and Secondary Endpoint and Analyses: All Comers Population (Cohort 1) 17
Table 3. HRR Subgroup Definitions 21
Table 4. Summary of Primary and Secondary Efficacy Results – Part 2 24
Table 5. Participant Evaluation Groups - All Screened Subjects in Part 2 Protocol C3441021 28
Table 6. Demographic Characteristics - ITT Part 2 All-comers Population Protocol C3441021 29
Table 7. Baseline Disease Characteristics - ITT Part 2 All-comers Population Protocol C3441021 32
Table 8. Summary of Prior Anti-Cancer Therapies, Surgeries, Non-drug Treatments/Procedures, and Concomitant Treatments/Procedures 38
Table 9. Summary of BICR Assessed rPFS for All-comers - ITT Part 2 All-comers Population Protocol C3441021 39
Table 10. Summary of INV Assessed rPFS for All-comers - ITT Part 2 All-comers Population Protocol C3441021 43

Table 11. Summary of rPFS Discordance between BICR and Investigator Assessments (RECIST v1.1) - ITT Part 2 All-comers Population Protocol C3441021 47

Table 12. Summary of OS for All-comers - ITT Part 2 All-comers Population Protocol C3441021 52

Table 13. Summary of Objective Response by BICR- ITT Population Part 2 All-comers with Measurable Disease at Baseline Protocol C3441021 55

Table 14. Summary of Objective Response by INV- ITT Population Part 2 All-comers with Measurable Disease at Baseline Protocol C3441021 56

Table 15. Summary of Duration of Soft Tissue Objective Response by BICR - Participants with Confirmed CR or PR - ITT Part 2 All-comers Population with Measurable Disease at Baseline Protocol C3441021 58

Table 16. Summary of Duration of Soft Tissue Objective Response by INV - Participants with Confirmed CR or PR - ITT Part 2 All-comers Population with Measurable Disease at Baseline Protocol C3441021 61

Table 17. Summary of Participants with Confirmed PSA Response - ITT Part 2 All-comers Population Protocol C3441021 63

Table 18. Summary of Time to Confirmed PSA Progression - ITT Part 2 All-comers Population Protocol C3441021 64

Table 19. Summary of Time to Initiation of Cytotoxic Chemotherapy - ITT Part 2 All-comers Population Protocol C3441021 67

Table 20. Summary of Time to Initiation of Antineoplastic Therapy - ITT Part 2 All-comers Population Protocol C3441021 70

Table 21. Summary of Time to First Symptomatic Skeletal Event - ITT Part 2 All-comers Population Protocol C3441021 73

Table 22. Summary of PFS2 Based on Investigator Assessment - ITT Part 2 All-comers Population Protocol C3441021 78

Table 23. Summary of Time to Opiate Use for Prostate Cancer Pain - ITT Part 2 All-comers Population Protocol C3441021 81

Table 24. Summary of BICR Assessed rPFS for All-comers - ITT Part 2 All-comers Population (Japanese) Protocol C3441021 127

Table 25. Participant Evaluation Groups (Japanese) - All Screened Subjects in Part 2 Protocol C3441021 142

Table 26. Demographic Characteristics - ITT Part 2 All-comers Population (Japanese) Protocol C3441021 143

Table 27. Baseline Disease Characteristics - ITT Part 2 All-comers Population (Japanese) Protocol C3441021 145

Table 28. Summary of Objective Response by BICR- ITT Population Part 2 All-comers with Measurable Disease at Baseline (Japanese) Protocol C3441021 150

Table 29. Summary of Duration of Soft Tissue Objective Response by BICR - Participants with Confirmed CR or PR (Japanese) - ITT Part 2 All-comers Population with Measurable Disease at Baseline Protocol C3441021 151

Table 30. Summary of Participants with Confirmed PSA Response - ITT Part 2 All-comers Population (Japanese) Protocol C3441021 154

Table 31. Summary of Time to Confirmed PSA Progression - ITT Part 2 All-comers Population (Japanese) Protocol C3441021 155

Table 32. Summary of Time to Initiation of Cytotoxic Chemotherapy - ITT Part 2 All-comers Population (Japanese) Protocol C3441021 158

Table 33. Summary of Time to Initiation of Antineoplastic Therapy - ITT Part 2 All-comers Population (Japanese) Protocol C3441021 161

Table 34. Summary of Time to First Symptomatic Skeletal Event - ITT Part 2 All-comers Population (Japanese) Protocol C3441021 164

Table 35. Summary of PFS2 Based on Investigator Assessment - ITT Part 2 All-comers Population (Japanese) Protocol C3441021 167

Table 36. Summary of Time to Opiate Use for Prostate Cancer Pain - ITT Part 2 All-comers Population (Japanese) Protocol C3441021 170

LIST OF FIGURES

Figure 1. Study Schematic 15

Figure 2. Kaplan-Meier Plot of BICR Assessed rPFS for All-comer - ITT Part 2 All-comers Population 41

Figure 3. Overview Forest Plot of rPFS by BICR - ITT Part 2 All-comers Population 42

Figure 4. Kaplan-Meier Plot of INV Assessed rPFS for All-comers - ITT Part 2 All-comers Population 45

Figure 5. Overview Forest Plot of rPFS by INV - ITT Part 2 All-comers Population 46

Figure 6. Forest Plot for Sensitivity Analyses of rPFS - ITT Part 2 All-comers Population 49

Figure 7. Kaplan-Meier Plot of OS for All-comers - ITT Part 2 All-comers Population 54

Figure 8. Kaplan-Meier Plot of Duration of Soft Tissue Objective Response by BICR – Participants with Confirmed CR or PR - ITT Population Part 2 All-comers with Measurable Disease at Baseline 60

Figure 9. Kaplan-Meier Plot of Time to Confirmed PSA Progression - ITT Part 2 All-comers Population 66

Figure 10. Kaplan-Meier Plot of Time to Initiation of Cytotoxic Chemotherapy - ITT Part 2 All-comers Population 69
Figure 11. Kaplan-Meier Plot of Time to Initiation of Antineoplastic Therapy - ITT Part 2 All-comers Population 72
Figure 12. Kaplan-Meier Plot of Time to First Symptomatic Skeletal Event - ITT Part 2 All-comers Population 75
Figure 13. Kaplan-Meier Plot of Time to First Symptomatic Skeletal Event in Participants who received Bone Protecting Agent at Baseline - ITT Part 2 All-comers Population 76
Figure 14. Kaplan-Meier Plot of Time to First Symptomatic Skeletal Event in Participants who did not receive Bone Protecting Agent at Baseline - ITT Part 2 All-comers Population 77
Figure 15. Kaplan-Meier Plot of PFS2 by INV Assessed for All-comers - ITT Part 2 All-comers Population 80
Figure 16. Kaplan-Meier Plot of Time to Opiate Use for Prostate Cancer Pain - ITT Part 2 All-comers Population 83
Figure 17. Kaplan-Meier Plot of Time to Deterioration in Participant Reported Pain Symptoms per BPI SF - Part 2 All-comers PRO Population 84
Figure 18. Forest Plot of Estimated Treatment Difference (Talazoparib – Placebo) in EORTC QLQ-C30 Functional Scales - Part 2 All-comers PRO Population 85
Figure 19. Forest Plot of Estimated Treatment Difference (Talazoparib – Placebo) in EORTC QLQ-C30 Symptoms Scales - Part 2 All-comers PRO Population 86
Figure 20. Kaplan-Meier Plot of Time to Definitive Deterioration in Participant Reported Global Health Status/QOL per EORTC QLQ C30 – Part 2 All comers PRO Population 87
Figure 21. Forest Plot of Estimated Treatment Difference (Talazoparib – Placebo) in EORTC QLQ-PR25 Functional Scales - Part 2 All-comers PRO Population 88
Figure 22. Forest Plot of Estimated Treatment Difference (Talazoparib – Placebo) in EORTC QLQ-PR25 Symptoms Scales - Part 2 All-comers PRO Population 89
Figure 23. Kaplan-Meier Plot of Time to Definitive Deterioration in Participant Reported Disease Specific Urinary Symptoms per EORTC QLQ PR25 - Part 2 All-comers PRO Population 90
Figure 24. Kaplan-Meier Plot of BICR Assessed rPFS for DDR Deficient Participants per IWRS - ITT Part 2 DDR-Deficient Subpopulation within All-comers per IWRS 92
Figure 25. Kaplan-Meier Plot of BICR Assessed rPFS for DDR-Non-Deficient/Unknown Subpopulation per IWRS - ITT Part 2 All-comers DDR-Non-Deficient/Unknown Subpopulation per IWRS 93
Figure 26. rPFS Forest Plot by BICR within Derived DDR Status and Prospective tumor tissues - ITT Part 2 All-comers Population 95

Figure 27. Kaplan-Meier Plot of BICR Assessed rPFS for BRCA1/2-altered DDR-deficient - ITT Part 2 All-comers for DDR Deficient Participants per IWRS 96
Figure 28. Kaplan-Meier Plot of BICR Assessed rPFS for non-BRCA1/2-altered DDR-deficient - ITT Part 2 All-comers for DDR Deficient Participants per IWRS 97
Figure 29. Kaplan-Meier plot of rPFS for non-BRCA altered (and Unknown status) patients - ITT Part 2 All-comers 98
Figure 30. Kaplan-Meier Plot of BICR Assessed rPFS for Prior Abiraterone Use Subpopulation - ITT Part 2 All-comers Population 100
Figure 31. Kaplan-Meier Plot of INV Assessed rPFS for DDR Deficient Participants per IWRS - ITT Part 2 DDR-Deficient Subpopulation within All-comers per IWRS 101
Figure 32. Kaplan-Meier Plot of INV Assessed rPFS for DDR-Non-Deficient/Unknown Subpopulation per IWRS - ITT Part 2 All-comers DDR-Non-Deficient/Unknown Subpopulation per IWRS 102
Figure 33. Overview Forest Plot of OS - ITT Part 2 All-comers Population 103
Figure 34. Kaplan-Meier Plot of OS for Prior Abiraterone Use Subpopulation - ITT Part 2 All-comers Population 104
Figure 35. Kaplan-Meier Plot of OS for DDR Deficient Participants per IWRS - ITT Part 2 DDR-Deficient Subpopulation within All-comers per IWRS 105
Figure 36. Kaplan-Meier Plot of OS for DDR-Non-Deficient/Unknown Subpopulation per IWRS - ITT Part 2 All-comers DDR-Non-Deficient/Unknown Subpopulation per IWRS 106
Figure 37. Forest Plot of OS by DDR Subgroups - ITT Part 2 All-comers Population 107
Figure 38. Kaplan-Meier Plot of OS for BRCA1/2-altered DDR-deficient - ITT Part 2 All-comers for DDR Deficient Participants per IWRS 109
Figure 39. Kaplan-Meier Plot of OS for non-BRCA1/2-altered DDR-deficient - ITT Part 2 All-comers for DDR Deficient Participants per IWRS 110
Figure 40. Kaplan-Meier plot of OS for non-BRCA altered (and Unknown status) patients ITT Part 2 All-comers 111
Figure 41. Kaplan-Meier Plot of Duration of Soft Tissue Objective Response by BICR – Participants with Confirmed CR or PR - ITT Part 2 All-comers DDR-Deficient Subpopulation per IWRS 113
Figure 42. Kaplan-Meier Plot of Duration of Soft Tissue Objective Response by BICR – Participants with Confirmed CR or PR - ITT Part 2 All-comers DDR-Non-Deficient/Unknown 114
Figure 43. Kaplan-Meier Plot of Time to Confirmed PSA Progression - ITT Part 2 All-comers DDR-Deficient Subpopulation per IWRS 115
Figure 44. Kaplan-Meier Plot of Time to Confirmed PSA Progression - ITT Part 2 All-comers DDR-Non-Deficient/Unknown Subpopulation per IWRS 116

Figure 45. Kaplan-Meier Plot of PFS2 by INV Assessed for All-comers - ITT Part 2 All-comers DDR-Deficient Subpopulation per IWRS - ITT Part 2 All-comers Population 117
Figure 46. Kaplan-Meier Plot of PFS2 by INV Assessed for All-comers - ITT Part 2 All-comers DDR-Non-Deficient/Unknown Subpopulation per IWRS - ITT Part 2 All-comers Population 118
Figure 47. Kaplan-Meier Plot of Time to Initiation of Cytotoxic Chemotherapy - ITT Part 2 All-comers DDR-Deficient Subpopulation per IWRS 119
Figure 48. Kaplan-Meier Plot of Time to Initiation of Cytotoxic Chemotherapy - ITT Part 2 All-comers DDR-Non-Deficient/Unknown Subpopulation per IWRS 120
Figure 49. Kaplan-Meier Plot of Time to Initiation of Antineoplastic Therapy - ITT Part 2 All-comers DDR-Deficient Subpopulation per IWRS 121
Figure 50. Kaplan-Meier Plot of Time to Initiation of Antineoplastic Therapy - ITT Part 2 All-comers DDR-Non-Deficient/Unknown Subpopulation per IWRS 122
Figure 51. Kaplan-Meier Plot of Time to First Symptomatic Skeletal Event- ITT Part 2 All-comers DDR-Deficient Subpopulation per IWRS 123
Figure 52. Kaplan-Meier Plot of Time to First Symptomatic Skeletal Event - ITT Part 2 All-comers DDR-Non-Deficient/Unknown Subpopulation per IWRS 124
Figure 53. Kaplan-Meier Plot of Time to Opiate Use for Prostate Cancer Pain - ITT Part 2 All-comers DDR-Deficient Subpopulation per IWRS 125
Figure 54. Kaplan-Meier Plot of Time to Opiate Use for Prostate Cancer Pain - ITT Part 2 All-comers DDR-Non-Deficient/Unknown Subpopulation per IWRS 126
Figure 55. Kaplan-Meier Plot of BICR Assessed rPFS for All-comers (Japanese) - ITT Part 2 All-comers Population 129
Figure 56. Kaplan-Meier Plot of OS for All-comers (Japanese) - ITT Part 2 All-comers Population 130
Figure 57. Kaplan-Meier Plot of Duration of Soft Tissue Objective Response by BICR – Participants with Confirmed CR or PR (Japanese) - ITT Population Part 2 All-comers with Measurable Disease at Baseline 154
Figure 58. Kaplan-Meier Plot of Time to Confirmed PSA Progression - ITT Part 2 All-comers Population (Japanese) 158
Figure 59. Kaplan-Meier Plot of Time to Initiation of Cytotoxic Chemotherapy - ITT Part 2 All-comers Population (Japanese) 161
Figure 60. Kaplan-Meier Plot of Time to Initiation of Antineoplastic Therapy - ITT Part 2 All-comers Population (Japanese) 164
Figure 61. Kaplan-Meier Plot of Time to First Symptomatic Skeletal Event - ITT Part 2 All-comers Population (Japanese) 167

Figure 62. Kaplan-Meier Plot of PFS2 by INV Assessed for All-comers (Japanese) - ITT Part 2 All-comers Population 170

Figure 63. Kaplan-Meier Plot of Time to Opiate Use for Prostate Cancer Pain - ITT Part 2 All-comers Population (Japanese) 173

略号および用語の定義一覧

略号・用語	省略していない表現または用語の定義
ADP	adenosine diphosphate：アデノシン二リン酸
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AML	acute myeloid leukaemia：急性骨髄性白血病
ATM	ataxia-telangiectasia mutated
ATR	ataxia telangiectasia and Rad3 related
BICR	blinded independent central review：盲検下独立中央評価
BMI	body mass index：体格指数
BOR	best overall response：最良総合効果
BPI-SF	Brief Pain Inventory – Short Form：簡易疼痛調査用紙（縮小版）
BRCA1	breast cancer susceptibility gene 1：乳癌感受性遺伝子 1
BRCA2	breast cancer susceptibility gene 2：乳癌感受性遺伝子 2
CDK12	cyclin-dependent kinase 12：サイクリン依存性キナーゼ 12
CHEK2	checkpoint kinase 2
CI	confidence interval：信頼区間
CMH	Cochran–Mantel–Haenszel test
COVID-19	coronavirus disease 2019：新型コロナウイルス感染症
CR	complete response：完全奏効
CRPC	castration-resistant prostate cancer：去勢抵抗性前立腺癌
CSPC	castration-sensitive prostate cancer：去勢感受性前立腺癌
CSR	clinical study report：治験総括報告書
CTC	circulating tumor cells：血中循環腫瘍細胞
ctDNA	circulating tumor deoxyribonucleic acid：血中循環腫瘍デオキシリボ核酸
DDR	DNA damage response：DNA 損傷応答（本文では HRR と同義で使用）
DOR	duration of response：奏効期間
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group：米国東海岸がん臨床試験グループ
eGFR	estimated Glomerular Filtration Rate：推算糸球体濾過量
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EORTC QLQ-C30	EORTC Quality of Life Cancer Questionnaire 30
EORTC QLQ-PR25	EORTC Quality of Life Questionnaire Prostate 25
EQ-5D	European Quality of Life 5 Dimensions
EQ-5D-5L	European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Scale
EQ-5D-VAS	European Quality of Life 5 Dimensions Visual Analogue Scale
EQ-VAS	European Quality of Life Visual Analogue Scale
EU	European Union：欧州連合
FANCA	Fanconi anemia, complementation group A
FSFV	first subject first visit
GBR	Great Britain：英国
gLOH	genomic loss-of-heterozygosity：ゲノムのヘテロ接合性消失
HR	hazard ratio：ハザード比
HRR	homologous recombination repair：相同組換え修復
INV	investigator：治験責任医師
ITT	intent-to-treat
IWRS	Interactive Web Response System：ウェブ自動応答システム
max	maximum：最大値
mCRPC	metastatic castration-resistant prostate cancer：転移性去勢抵抗性前立腺癌
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
MDS	myelodysplastic syndrome：骨髄異形成症候群

略号・用語	省略していない表現または用語の定義
mHSPC	metastatic hormone-sensitive prostate cancer：転移性ホルモン感受性前立腺癌
min	minimum：最小値
MLH1	MutL homolog 1
MRE11A	meiotic recombination 11A
NA	not applicable：該当せず
NBN	nibrin
NE	not estimable：推定不能
NHT	novel hormonal therapy：新規ホルモン療法
NR	not reached：未達
OCRDC	Oracle Clinical Remote Data Capture：臨床試験のデータベース
ORR	objective response rate：客観的奏効率
OS	overall survival：全生存期間
PALB2	partner and localizer of breast cancer 2
PARP	poly ADP-ribose polymerase：ポリ（アデノシン二リン酸-リボース）ポリメラーゼ
PC	prostate cancer：前立腺癌
PCWG3	Prostate Cancer Working Group (bone disease)
PD	progressive disease：疾患進行
PFS	progression-free survival：無増悪生存期間
PFS2	PFS on next line therapy：次の治療に移行した後の PFS
P-gp	P-glycoprotein：P-糖タンパク質
PK	pharmacokinetic(s)：薬物動態（の）
PR	partial response：部分奏効
PRO	patient-reported outcomes：患者報告アウトカム
PSA	prostate-specific antigen：前立腺特異抗原
QD	once daily：1 日 1 回
QoL	quality of life：生活の質
RAD51C	DNA repair protein RAD51 Paralog C
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors：固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン
rPFS	radiographic progression-free survival：画像上の無増悪生存期間
SAP	statistical analysis plan：統計解析計画書
SCE	summary of clinical efficacy：臨床的有効性
SD	stable disease：安定
SGZ	somatic-germline-zygosity
TMB	tumor mutational burden
TTD	time to deterioration：悪化までの期間

1. 背景および概観

本 2.7.3 項では，mCRPC 患者を対象としてタラゾパリブとエンザルタミドの併用とプラセボとエンザルタミドの併用を比較する，第 3 相，無作為化，二重盲検比較試験である C3441021 試験（TALAPRO-2）の結果をもとに，男性 mCRPC 患者に対するタラゾパリブとエンザルタミドの併用を支持する有効性データを要約する。

前治療としてタキサン系化学療法を受け，さらにエンザルタミドまたはアビラテロン酢酸塩／プレドニゾロンによる治療を受けた，HRR 遺伝子変異を有する男性 mCRPC 患者を対象としたタラゾパリブの単剤投与試験（TALAPRO-1，C3441006 試験）の結果については，CSR（C3441006 CSR），M2.7.2 および M2.7.4 に提示した。

1.1. C3441021 試験の概要

C3441021 試験は，HRR に直接または間接的に関与する DDR 遺伝子に変異（以降，HRR 遺伝子変異または HRR 欠損とする）の有無を問わない mCRPC 男性患者を対象とした国際共同試験であり，現在も実施中である。本 2.7.3 項内および関連する表では，DDR と HRR という用語は同じ意味で使用することとした。C3441021 試験は，以下の 2 つのパートで構成された。試験デザインと評価項目の概要を Table 1 と Table 2 に示した。試験の手順を Figure 1 に示した。

- パート 1：本治験の非盲検パートは，エンザルタミドと併用投与したときのタラゾパリブの開始用量を検討するために実施した（これは，タラゾパリブが P-gp 薬物トランスポーターと薬物相互作用を起こす可能性があるためである。エンザルタミドは P-gp の誘導および阻害の両方の性質を示すことが知られている）。パート 1 の目的は，パート 2 でのタラゾパリブの開始用量を決定するために，タラゾパリブとエンザルタミドの併用投与時の安全性，忍容性および PK を評価することであった。本治験のパート 1 では，有効性の評価を計画していなかった。

  パート 1 に組み入れられた治験参加者は，HRR 遺伝子変異の有無の検査は必須ではなく，ゲノム検査用の組織検体の提出を任意とした。スクリーニング時に中等度の腎機能障害（MDRD 式により算出した eGFR が 30～59 mL/min/1.73 m^2）を有する治験参加者はパート 1 に不適格と判定された。19 例の治験参加者がパート 1 に組み入れられた。

  タラゾパリブ 1 mg QD（N=13）または 0.5 mg QD（N=6）がエンザルタミド 160 mg QD との併用で評価された。パート 1 の結果から，タラゾパリブの曝露量がエンザルタミドによって増加したことが示された。このため C3441021 試験のパート 2 のタラゾパリブの推奨開始用量は，1 mg QD から 0.5 mg QD に減量された。一方，C3441021 試験でのエンザルタミドおよびその代謝物（N-脱メチル体）の C_{trough} は，エンザルタミド 160 mg QD の単剤投与を複数回受けた治験参加者に報告された C_{trough} と一貫しており，タラゾパリブがエンザルタミドの曝露量に影響を与えなかったことを示した。

- パート 2：HRR 遺伝子変異の有無を問わない男性 mCRPC 患者（コホート 1，全体集団）および HRR 遺伝子変異を有する男性 mCRPC 患者（コホート 2）を対象に以下について比較する無作為化二重盲検試験である。

  - タラゾパリブ 0.5 mg QD＋エンザルタミド 160 mg QD
  - プラセボ＋エンザルタミド 160 mg QD

  タラゾパリブおよびプラセボは盲検化され，エンザルタミドは非盲検投与とした。

無作為化は，次の因子によって層別化された。

- 治験実施計画書で使用が認められている NHT またはタキサン系化学療法による前治療の有無
- HRR 遺伝子変異の有無（変異あり，変異なし／不明）

パート 2 の目的は，HRR 遺伝子変異の有無を問わない mCRPC 患者および HRR 遺伝子変異を有する mCRPC 患者を対象に，BICR 判定による rPFS 延長について，プラセボとエンザルタミドの併用と比較しタラゾパリブとエンザルタミドの併用の有効性が改善することを示すことであった。

C3441021 試験のコホート 1 では，治験参加者の HRR 遺伝子変異の有無は問わなかった（すなわち，全治験参加者を対象とした）。しかし，層別化には無作為化前の HRR 遺伝子変異の有無を評価する必要があった（1.1.4 項，HRR 遺伝子変異の有無）。

治験参加者は，次の 5 つの期間まで治験を継続することとした。

- プレスクリーニング（任意）
- スクリーニング
- 投与期（パート 1：非盲検またはパート 2：二重盲検）
- 安全性追跡期間
- 長期追跡調査期間

すべての治験参加者に対して，BICR（パート 2）または治験責任医師（パート 1）判定により画像診断上の疾患進行と判定されるまで，または有害事象による治験薬の投与中止まで，もしくは治験参加者が投与中止を決定するまで，あるいは死亡まで治験薬（エンザルタミドを含む）の投与を継続することとした。治験参加者は，治験責任医師の判断でベネフィットが継続して得られると判断される場合には，画像診断上の疾患進行の後も治療を継続することができることとした。

解析方法の詳細については，C3441021 SAP に提示した。

本 2.7.3 項では，全体集団（コホート 1，パート 2）における有効性および PRO の結果および主要な有効性評価項目についての部分集団（HRR 遺伝子変異あり，HRR 遺伝子変異なし，不明）解析の結果を示す。

コホート 1 への組み入れが完了した時点で，PARP 阻害に感受性を有する可能性が高い HRR 遺伝子変異を有する治験参加者約 268 例をさらにコホート 2（パート 2）に組み入れることとした。コホート 2 は進行中で，まだ盲検化されている。

Figure 1. Study Schematic

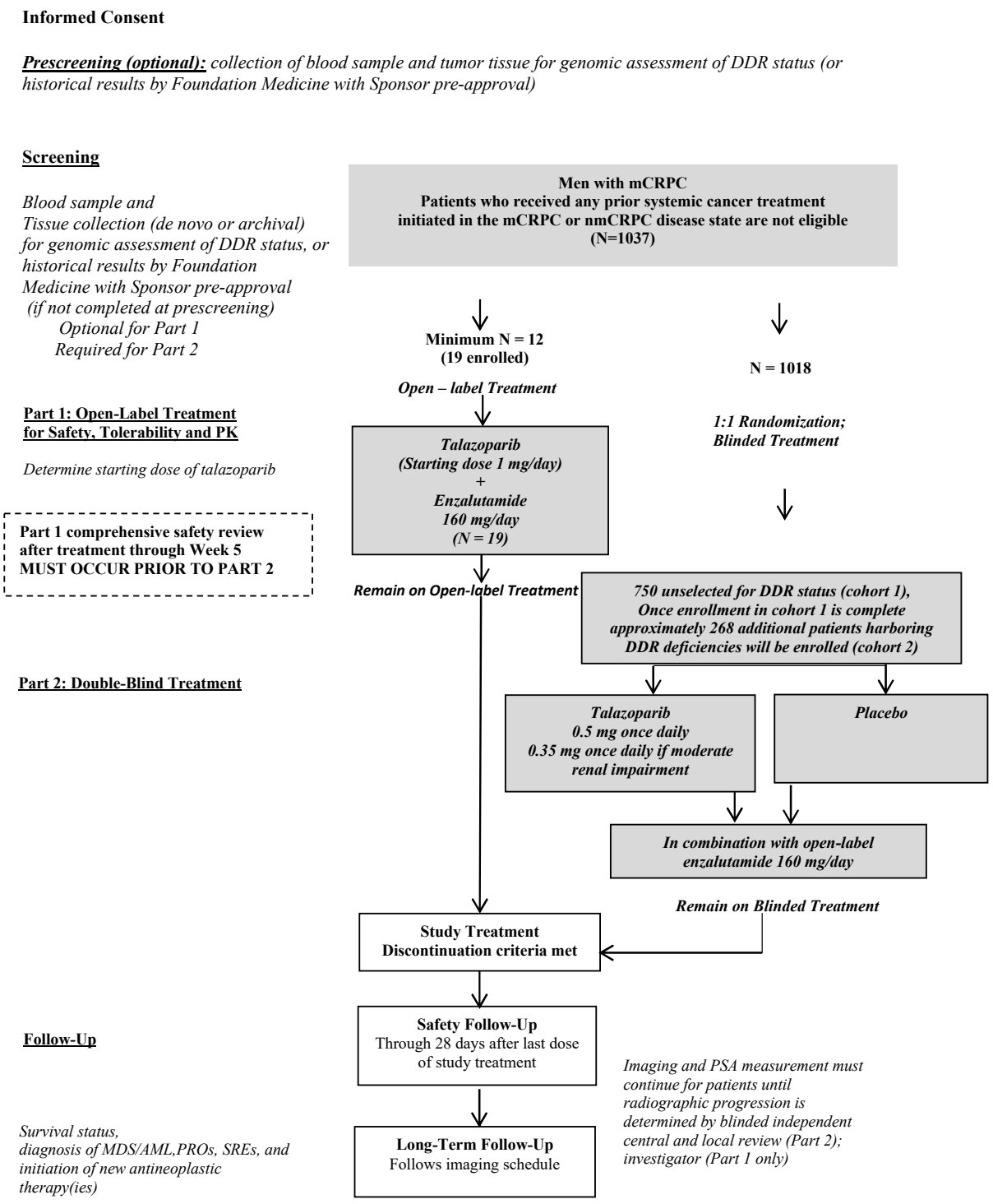


Table 1. Clinical Studies of Talazoparib in Combination with Enzalutamide for mCRPC Supporting this SCE

Study/ Protocol Number/Title	Status	Study Design	Primary Endpoint Analysis	Treatment Dose/ Number of Participants
Pivotal Phase 3				
C3441021 TALAPRO-2/ A Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study of talazoparib with enzalutamide in mCRPC	Part 1 completed Part 2 ongoing; FSFV: 18 Dec 2017 Part 2 Cohort 1: Data cutoff date: 16 Aug 2022 Cohort 2: blinded, ongoing	Phase 3, international, 2-part study enrolling male participants with mCRPC where no systemic cancer treatments have been initiated after documentation of CRPC status. **Part 1:** open-label and non-randomized and evaluated the safety, tolerability, and PK of talazoparib in combination with enzalutamide **Part 2:** randomized, double-blind, and placebo-controlled and will evaluate the efficacy and safety of talazoparib in combination with enzalutamide compared with placebo in combination with enzalutamide; Part 2 enrolled 2 cohorts (Cohort 1: all-comers population; Cohort 2: HRR-deficient population). Only results from Cohort 1 are included in this submission	**Part 1:** (Open label) Occurrence of target safety events to determine starting dose of talazoparib when given in combination with enzalutamide during Part 2. **Part 2:** (Blinded): • **BICR assessed rPFS** per RECIST 1.1 (soft tissue disease) and PCWG3 (bone disease) in participants with mCRPC unselected for HRR mutation status (Cohort 1). • BICR assessed rPFS per RECIST 1.1 (soft tissue disease) and PCWG3 (bone disease) in participants with mCRPC harboring HRR deficiencies (Cohort 2).[a]	**Part 1: 19 participants were enrolled:** • 13 participants in talazoparib (1 mg QD) + enzalutamide (160 mg QD) and • 6 participants in talazoparib (0.5 mg QD) + enzalutamide (160 mg QD) **Part 2, Cohort 1 (All-Comers population): 805 participants were enrolled:** • 402 participants in talazoparib (0.5 mg QD) + enzalutamide 160 mg QD • 403 participants in placebo (QD) + enzalutamide 160 mg QD **Part 2, Cohort 2 (HRR-deficient population): blinded, ongoing[a]**

a. Data for the HRR-deficient population (Cohort 2) are not mature and are not presented in this SCE.

1.1.1. 主要評価項目および副次評価項目

本治験の評価項目および統計解析の概要を Table 2 に示す。また，治験責任医師判定に基づく rPFS の副次解析も実施した。詳細については，C3441021 SAP に示した。

Table 2. Study C3441021 Part 2 Primary and Secondary Endpoint and Analyses: All Comers Population (Cohort 1)

Endpoint	Description	Analyses
Primary Endpoint		
rPFS	BICR assessed rPFS per RECIST 1.1 (soft tissue disease) and PCWG3 (bone disease) in participants with mCRPC unselected for HRR status	– HR (1-sided stratified log-rank test) – Kaplan-Meier estimates of medians (2-sided 95% CI) – Event-free rates (at 12, 24, and 36 months) SAP Section 6.2.1
Key Secondary Endpoint		
OS	OS in participants with mCRPC unselected for HRR status (alpha-protected) (performed if the null hypothesis of rPFS in the all-comers population is rejected)	– HR (1-sided stratified log-rank test) – Kaplan-Meier estimates of medians (2-sided 95% CI) – Survival rates (at 12, 24, 36, and 48 months) SAP Section 6.2.2.1
Other Secondary Endpoints		
ORR	Proportion of participants with measurable soft tissue disease at baseline with an objective response per RECIST 1.1 (primary evaluation based on BICR; secondary evaluation based on investigator assessment)	– ORR (2-sided 95% CI) – Difference in response rates (1-sided p-value) SAP Section 6.2.2.2
DOR	Duration of response in soft tissue per RECIST 1.1 (assessed by BICR) – Responders Only	– Descriptive statistics – Kaplan-Meier estimates of medians (2-sided 95% CI) SAP Section 6.2.2.3
PSA Response	Proportion of participants who have a decline from baseline in PSA (ng/mL) by at least 50%	– Descriptive statistics – Difference in response rates (1 and 2-sided p-value) SAP Section 6.2.2.4
Time to PSA Progression	Time to PSA progression	– Time to event (1-sided stratified log-rank test) – Kaplan-Meier estimates of medians (2-sided 95% CI) SAP Section 6.2.2.5

Table 2. Study C3441021 Part 2 Primary and Secondary Endpoint and Analyses: All Comers Population (Cohort 1)

Endpoint	Description	Analyses
Time to Initiation of Follow-up Therapy	– Time to initiation of cytotoxic chemotherapy – Time to initiation of antineoplastic therapy – Time to first opiate use for prostate cancer pain	– Time to event (1-sided stratified log-rank test) – Kaplan-Meier estimates of medians (2-sided 95% CI) SAP Section 6.2.2.6, 6.2.2.7, 6.2.2.10
Time to First Skeletal Event	Time to first symptomatic skeletal event	– Time to event (1-sided stratified log-rank test) – Kaplan-Meier estimates of medians (2-sided 95% CI) SAP Section 6.2.2.8
PFS2	PFS2 based on investigator assessment	– Same as primary endpoint SAP Section 6.2.2.9
PROs	Change from baseline in – patient-reported pain symptoms per BPI-SF – patient-reported global health status/QoL, functioning, and symptoms per EORTC QLQ-C30 – patient-reported disease-specific urinary symptoms per EORTC QLQ-PR25 – patient-reported cancer-specific global health status per EQ-5D-5L Time to event endpoints – deterioration in patient-reported pain symptoms per BPI-SF – definitive deterioration in patient-reported global health status/QoL per EORTC QLQ-C30 – definitive deterioration in patient-reported disease-specific urinary symptoms per EORTC QLQ-PR25	– Descriptive statistics – Longitudinal mixed effect model – Kaplan-Meier estimates of medians (2-sided 95% CI) SAP Section 6.2.3

Source: Study C3441021 Protocol Section 2; Study 1021 SAP Section 6

1.1.2. 感度分析

以下の感度分析をコホート 1（全体集団）について実施し，各主要解析の結果の頑健性を検討した。

- BICR 判定および治験責任医師判定に基づいて，評価の欠測またはイベントの発現時期にかかわらず（すなわち，イベント発現前の新たな抗腫瘍療法の開始または評価の未実施による

打ち切りはしない），すべての疾患進行および死亡をイベントとしてカウントした rPFS の解析

- BICR 判定および治験責任医師判定に基づいて，治験薬の投与中止，新たな抗腫瘍療法の開始および症候性骨関連事象の発現を追加イベントとしてカウントした rPFS の解析。打ち切りは，以下の点を除いて主要解析と同様とした。
    - 画像診断上の疾患進行，死亡，治験薬（タラゾパリブ，プラセボまたはエンザルタミド）の投与中止，新たな抗腫瘍療法の開始および症候性骨関連事象をイベントとし，rPFS は無作為割り付け日から画像診断上の疾患進行，死亡，治験薬（タラゾパリブ，プラセボまたはエンザルタミド）の投与中止，新たな抗腫瘍療法の開始または症候性骨関連事象のいずれかが最初に発現した日までの期間として算出した。
- BICR 判定および治験責任医師判定に基づいて，打ち切りおよびイベントの日付を予定された評価日に割り当てた rPFS の解析
    - 画像診断上の疾患進行が予定された評価日の前後 7 日以内に発現した場合，当該疾患進行には予定された評価日を割り当てた。画像診断上の疾患進行が 7 日間の許容期間外かつ予定された 2 回の評価の間に発現した場合，予定された次の評価の日付を画像診断上の疾患進行の発現日として割り当てた（例：画像診断上の疾患進行が 25 週から 37 週の間に生じた場合には，疾患進行の発現日は 37 週目とする）。
    - イベントが死亡の場合，イベントの発現日は調整されなかった。

1.1.3. 部分集団解析

1.1.3.1. 主要な部分集団解析

rPFS の主要な部分集団解析の部分集団には以下を含めた。

- 年齢（70 歳未満，70 歳以上）
- 地域（北米，EU／英国，アジア，その他の地域）
- ベースライン時の ECOG パフォーマンス・ステータス（0，1）
- 診断時のグリソンスコアの合計（8 未満，8 以上）
- 診断時のステージ（M0，M1）
- 組み入れ時の疾患進行の種類（PSA のみ，PSA 進行の有無にかかわらず画像診断上の疾患進行）
- ベースラインの PSA（全体集団の中央値未満，全体集団の中央値以上）
- 組み入れ時の転移の場所(骨のみ，軟部組織のみ，骨および軟部組織，なし）
- IWRS による HRR 遺伝子変異の有無（HRR 遺伝子変異あり，HRR 遺伝子変異なしまたは不明）
- IWRS によるタキサン系化学療法または NHT による前治療の有無

1.1.4. 探索的評価項目

1.1.4.1. rPFS の探索的解析

十分な症例数（すなわち，部分集団内の各投与群で 10 件以上のイベントが発現）を有する部分集団について，探索的に部分集団解析を実施した。該当する部分集団は以下のとおりである。

- 腎機能障害（中等度，軽度，正常）
- 人種（アジア人，白人，アフリカ系アメリカ人，その他）
- NHT による前治療（あり，なし）
- アビラテロンによる前治療（あり）
- ドセタキセルによる前治療（あり，なし）
- ベースライン時の骨保護薬の使用（あり，なし）

1.1.4.2. HRR 遺伝子変異の有無別の部分集団解析

パート 2 で無作為に割り付けられた治験参加者の HRR 遺伝子変異の有無は，FoundationOne CDx を用いて新規または以前に採取した腫瘍組織を検査し，定義した HRR 遺伝子における変異の有無を検査するか，FoundationOne Liquid CDx を用いて血液の検査を実施することにより判定した。

コホート 1 では，治験参加者は HRR 遺伝子変異の有無について問われなかった（すなわち，全治験参加者を対象とした）。しかし，層別化のために無作為割り付け前の HRR 遺伝子変異の有無の評価は必須とした。HRR 遺伝子変異は，ATM，ATR，BRCA1，BRCA2，CDK12，CHEK2，FANCA，MLH1，MRE11A，NBN，PALB2 または RAD51C（HRR12 またはコア遺伝子／変異とも呼ぶ）の 12 種類の遺伝子のうち 1 つ以上の変異があるものと定義された。

有効性の主要評価項目の層別解析は，IWRS で記録した層別化情報（HRR 遺伝子変異の有無：変異あり，変異なしまたは不明）に基づいて実施した。IWRS に記録された HRR 遺伝子変異の有無では，変異なしと不明を区別しなかった。このため，臨床試験のデータベースから得られた情報に基づき，Table 3 に示した HRR 遺伝子変異の有無の定義に従い，変異なしと不明の部分集団を区別し，HRR 遺伝子変異あり，HRR 遺伝子変異なしおよび不明の部分集団間で比較するための有効性の副次解析を行った。

無作為割り付け前に HRR12 遺伝子変異の有無について血液と腫瘍組織の両方の検査結果が得られ，結果が一致しない場合，使用した検体にかかわらず HRR 遺伝子変異陽性として，層別化に使用した。

さらに，HRR 遺伝子変異の有無について以下のバイオマーカーの評価を全体集団を対象に実施した（2.11 項）。

- プレスクリーニング／スクリーニング時の適格性に関するゲノム検査後に残った腫瘍組織，および唾液の分子プロファイリング，ctDNA および循環血中タンパク質のバイオマーカーのプロファイル
- 前向き血液検査と腫瘍組織検査の間の HRR 遺伝子変異の結果の一致

Table 3. HRR Subgroup Definitions

主要な HRR 部分集団	HRR 部分集団の定義
1. IWRS	HRR遺伝子変異あり，HRR遺伝子変異なし／不明 IWRS で記録した層別化情報に基づく。
2. 前向き腫瘍組織検査および血液検査	HRR遺伝子変異あり，HRR遺伝子変異なし，不明 前向き腫瘍組織検査の結果（無作為割り付け前に結果入手）および血液検体による前向き ctDNA 検査の結果（無作為割り付け前に結果入手）に基づく。血液検査および腫瘍組織検査のいずれの結果も入手可能な場合，いずれかの結果が陽性であれば HRR 遺伝子変異ありとみなした。
探索的な HRR 部分集団	**HRR 部分集団の定義**
3. 前向き＋後ろ向き血漿検査	HRR遺伝子変異あり，HRR遺伝子変異なし，不明 前向き腫瘍組織検査の結果，血液検体による前向き ctDNA 検査の結果およびスクリーニング時の血漿検体による後ろ向き ctDNA 検査の結果（無作為割り付け後に結果入手）に基づく。血漿検体による後ろ向きの ctDNA 検査の結果は，定義 2 の検査結果で HRR 遺伝子変異の有無が不明の治験参加者についてのみ，採用することとした。
4. 前向き＋後ろ向き血漿検査＋唾液検査	HRR遺伝子変異あり，HRR遺伝子変異なし，不明 前向き腫瘍組織検査の結果，血液検体による前向き ctDNA 検査の結果，スクリーニング時の血漿検体による後ろ向き ctDNA 検査の結果（無作為割り付け後に結果入手）および唾液検査の結果に基づく。後ろ向きの唾液検査の結果は，定義 3 の検査結果で HRR 遺伝子変異の有無が不明の治験参加者についてのみ，採用することとした。
5. 腫瘍組織検査	HRR遺伝子変異あり，HRR遺伝子変異なし，不明 腫瘍組織検査の結果のみに基づく。
6. ctDNA 検査	HRR遺伝子変異あり，HRR遺伝子変異なし，不明 血液検査の結果のみに基づく。 血液検体による前向きctDNA検査およびスクリーニング時の血漿検体による後ろ向きctDNA検査 コホート 1 については，ほとんどの治験参加者が前向き ctDNA 検査の結果を有していないことから，後ろ向き ctDNA 検査の結果のみを用いることとした。

前向きまたは後ろ向きデータ（Table 3 の部分集団の定義 2～6）に基づいて，HRR 遺伝子変異の有無による rPFS の探索的解析を実施した。

OS の探索的解析は，上述した rPFS の部分集団解析の部分集団別に，また HRR 遺伝子変異の有無（変異あり，変異なし／不明）別に実施した。さらに上述の前向きまたは後ろ向きデータ（Table 3 の部分集団の定義 2～6）に基づいて，HRR 遺伝子変異の有無による OS の探索的解析も実施した。

その他の IWRS による HRR 遺伝子変異の有無別の解析として，ORR，DOR，PSA 奏効，PSA 進行までの期間，PFS2，細胞傷害性化学療法の開始までの期間，抗腫瘍療法の開始までの期間，症候性骨関連事象が初めて発現するまでの期間および前立腺癌疼痛に対するオピオイド使用までの期間を解析した。

BRCA1/2 変異の有無

全体集団における BRCA1/2 変異の有無別の rPFS および OS の解析は，BRCA1/2 変異あり，BRCA1/2 変異なし－HRR 遺伝子変異あり（BRCA1/2 変異以外の HRR 遺伝子変異あり），および BRCA1/2 変異なし+不明の 3 つの部分集団について実施した。

地域別の部分集団解析

ITT 集団を用い，日本の治験実施にて本治験に組み入れられた患者（日本人患者集団）について，rPFS，OS，細胞傷害性化学療法の開始までの期間，抗腫瘍療法開始までの期間，症候性骨関連事象の初回発現までの期間，治験責任医師判定に基づく PFS2，前立腺癌の疼痛に対するオピオイド使用までの期間の解析を実施した。

骨保護薬による前治療の有無別の症候性骨関連事象の初回発現までの期間

また，骨保護薬による前治療がある治験参加者および前治療がない治験参加者において，症候性骨関連事象の初回発現までの期間を評価した。

1.1.5. C3441021 試験パート 2 の解析対象集団／治験参加者

全体集団：コホート 1 に組み入れられた HRR 遺伝子変異の有無を問わない治験参加者

ITT 集団：ITT 集団（または最大の解析対象集団）は，治験薬が投与されたか否かにかかわらず，パート 2 において二重盲検の治験薬投与に無作為に割り付けられたすべての治験参加者と定義する。パート 2 のすべての有効性解析は，ITT 集団または必要な場合は ITT 集団の部分集団を用いて実施した。ITT 集団の部分集団を解析に用いる一例は，軟部組織に対する奏効が認められた治験参加者の割合の評価において，ITT 集団においてベースライン時に測定可能な軟部組織疾患が認められる治験参加者を対象とする場合である。

患者報告アウトカム解析対象集団：PRO 解析対象集団は，ベースライン時の PRO 評価を完了し，かつ治験終了までにベースライン後の PRO 評価を少なくとも 1 回完了したパート 2 の ITT 集団の部分集団と定義する。

1.1.5.1. 試験の検出力および治験参加者数

全体集団における rPFS の主要評価解析では，Lan-DeMets のβ消費関数による無益性の境界を用いた中間解析を実施し，有意水準 0.0125 の片側層別 log-rank 検定を用いて 0.696 のハザード比

を 85%の検出力で検出するために，333 件の BICR 判定による rPFS イベントが必要とされた。333 件のイベントを得るために必要な HRR 遺伝子変異の有無を問わない治験参加者の数は 750 例と推定された。また，治験責任医師判定による rPFS の副次解析も実施した。

全体集団における OS については，Lan-DeMets（O'Brien-Fleming）のα消費関数による有効性の境界を用いた計 2 回の検定を実施する群逐次デザインを用い，438 件の OS イベントが得られた場合，有意水準 0.0125 の片側 log-rank 検定を用いて 0.75 のハザード比を検出する検出力は 78%であった。

パート 2 の症例数と検出力は，log-rank 検定に基づき，ソフトウェアパッケージ East 6（Cytel Inc., Cambridge, MA）を用いて算出した。以下の仮定に基づいて，主要評価項目である rPFS に必要な症例数を決定した。

- 治験参加者をタラゾパリブ＋エンザルタミド群またはプラセボ＋エンザルタミド群に 1:1 の比で無作為に割り付ける。
- 12 ヵ月時点で画像診断上の PFS による中止率が 15%であり，20 ヵ月時点の OS のよる脱落率が 6%である。
- 対照群（プラセボ＋エンザルタミド群）の rPFS の中央値を 16 ヵ月[1]，治験薬投与群（タラゾパリブ＋エンザルタミド群）の PFS の中央値を HRR 遺伝子変異の有無を問わない集団（全体集団）で 23 ヵ月，HRR 遺伝子変異を有する集団で 25 ヵ月と仮定した。これは，指数関数モデルの仮定のもとで，それぞれ全体集団で 0.696，HRR 遺伝子変異を有する集団で 0.64 のハザード比に相当する。
- 全体集団および HRR 遺伝子変異を有する集団の両方で，対照群の OS の中央値を 35 ヵ月[2]，治験薬投与群の OS の中央値を 46.7 ヵ月と仮定した場合，指数関数モデルの仮定のもとで 0.75 のハザード比に相当する。
- 全体集団の約 15%が HRR 遺伝子変異を有する。
- 16.3 ヵ月間にわたり徐々に組み入れ速度を増やして HRR 遺伝子変異の有無を問わない患者の組み入れを行った後，さらに 13.5 ヵ月間，HRR 遺伝子変異を有する患者をさらに組み入れる。

1.1.6. 試験結果の概要：C3441021 試験コホート 1（パート 2）の全体集団

824 例の男性 mCRPC 患者［パート 1 に 19 例，コホート 1（パート 2）に 805 例］が本治験に組み入れられた。

パート 2 の全体集団（コホート 1）の有効性の結果の概要を Table 4 に示した。

これ以降の表の中で NE（推定不能）と示されているものは，本文中の NR（未達）と同義的に用いる。

Table 4. Summary of Primary and Secondary Efficacy Results – Part 2

Endpoint	TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE N = 402	PLACEBO + ENZALUTAMIDE N = 403
Primary Efficacy Endpoint		
Radiographic progression-free survival (BICR)		
Events, n (%)	151 (37.6)	191 (47.4)
Kaplan-Meier median (95% CI) (months)[1]	NR (27.5, NR)	21.9 (16.6, 25.1)
HR (95% CI)[2,3]	0.627 (0.506, 0.777)	
1-sided p-value[4]	<0.0001	
Key Secondary Efficacy Endpoint		
Overall survival (interim analysis)		
Events, n (%)	123 (30.6)	129 (32.0)
Kaplan-Meier median (95% CI) (months)[1]	36.4 (33.5, NR)	NR (33.7, NR)
HR (95% CI)[2,3]	0.888 (0.693, 1.138)	
1-sided p-value[4]	0.1736	
Other Secondary Efficacy Endpoints		
ORR		
With measurable disease at baseline, N	120	132
CR, n (%)	45 (37.5)	24 (18.2)
Objective response (CR+PR), n (%)	74 (61.7)	58 (43.9)
Objective response rate (95% CI)[6]	61.7 (52.4, 70.4)	43.9 (35.3, 52.8)
Difference in rates (95% CI)	17.7 (5.6, 29.9)	
1-sided p-value[7]	0.0025	
DOR		
Participants with Confirmed CR or PR, N	74	58
Events, n (%)	35 (47.3)	28 (48.3)
Probability of being event-free at 24 months (95% CI)[5]	0.446 (0.312, 0.571)	0.397 (0.241, 0.549)
Median time to event (95% CI) (months)[1]	20.4 (16.1, NR)	19.8 (12.9, NR)
PSA response		
Participants with baseline PSA, n (%)	401 (99.8)	402 (99.8)
Patients evaluable, N[8]	396	394
Responder, n (%)	331 (83.6)	284 (72.1)
Response rate (95% CI)[6]	83.6 (79.6, 87.1)	72.1 (67.4, 76.5)
Difference in response rate (95% CI)	11.5 (5.8, 17.2)	
1-sided p-value[7]	<0.0001	
Time to PSA progression		
Events, n (%)	164 (40.8)	177 (43.9)

Table 4. Summary of Primary and Secondary Efficacy Results – Part 2

Endpoint	TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE N = 402	PLACEBO + ENZALUTAMIDE N = 403
Median time to event (95% CI) (months)[1]	26.7 (21.2, 30.4)	17.5 (14.1, 20.8)
HR (95% CI)[3,9]	0.715 (0.577, 0.886)	
1-sided p-value[4]	0.0010	
Time to Initiation of Cytotoxic Chemotherapy		
Events, n (%)	83 (20.6)	139 (34.5)
Median time to event (95% CI) (months)[1]	NR (37.0, NR)	NR (32.3, NR)
HR (95% CI)[3,9]	0.494 (0.376, 0.649)	
1-sided p-value[4]	<0.0001	
Time to Initiation of Antineoplastic Therapy		
Events, n (%)	114 (28.4)	176 (43.7)
Median time to event (95% CI) (months)[1]	NR (37.0, NR)	28.3 (23.5, NR)
HR (95% CI)[3,9]	0.535 (0.423, 0.678)	
1-sided p-value[4]	<0.0001	
PFS2 based on investigator assessment		
Events, n (%)	126 (31.3)	143 (35.5)
Kaplan-Meier median (95% CI) (months)	36.4 (33.5, NR)	35.3 (28.6, NR)
HR (95% CI)	0.773 (0.608, 0.983)	
1-sided p-value	0.0178	

[1] Based on the Brookmeyer-Crowley method.

[2] Stratified by the two randomization stratification factors: 1) previous treatment with any NHT or taxane-based chemotherapy for CSPC (yes vs no); 2) HRR mutational status (deficient vs non-deficient/Unknown).

[3] Hazard ratio based on Cox proportional hazards model; under proportional hazards, hazard ratio < 1 indicates reduction in hazard rate in favor of talazoparib + enzalutamide compared to placebo + enzalutamide.

[4] P-value from a stratified log-rank test.

[5] CIs are derived using the log-log transformation with back transformation to untransformed scale.

[6] 95% confidence interval based on exact binomial method.

[7] P-value based on CMH (Cochran–Mantel–Haenszel test)

[8] The number of patients with a baseline PSA value and at least one post-baseline PSA value.

[9] Stratified by Previous NHT or Taxane per IWRS and HRR Mutation Status per IWRS

結論

C3441021 試験では，プラセボ＋エンザルタミド群と比較して，タラゾパリブ＋エンザルタミド群で疾患進行または死亡のリスクが 37.3%低下し，主要評価項目である BICR 判定による rPFS について統計的に有意かつ臨床的に意味のある改善が認められた（ハザード比：0.627，95% CI：0.506，0.777；片側 p 値 0.0001 未満）。rPFS の中央値は，タラゾパリブ＋エンザルタミド群では未達（95% CI：27.5，NR）であり，プラセボ＋エンザルタミド群では 21.9 ヵ月（95% CI：16.6，25.1）であった。早期（2 ヵ月時点）から Kaplan-Meier 曲線は投与群間の差が広がり，その差は試験期間を通じて維持された。rPFS について，2 年間の無増悪生存率は，タラゾパリブ＋エンザルタミド群では 59.4%，プラセボ＋エンザルタミド群では 46.6%と推定された。事前に規定したすべての部分集団（HRR 遺伝子変異の有無に基づく部分集団を含む）においても，ベネフィットは維持された。IWRS による HRR 遺伝子変異の有無に基づいた部分集団でのハザード比および 95% CI の上限値は，HRR 遺伝子変異の有無を問わず，治験参加者の rPFS に対する一貫したベネフィットを支持するものであった。地域（アジア，北米およびその他の地域）別の治験参加者の部分集団および転移部位が軟部組織のみの治験参加者の部分集団を除き，各部分集団の 95% CI の上限値は 1.0 未満であった。

重要な副次評価項目である OS の中間解析結果は現時点でまだイベント数が十分ではないが，HRR 遺伝子変異の有無を問わない治験参加者では，タラゾパリブ＋エンザルタミド群での良好な傾向が認められた。252 件の死亡に基づくハザード比（タラゾパリブ対プラセボ）は 0.888（95% CI：0.693，1.138；片側 p 値 0.1736）であり，タラゾパリブ＋エンザルタミド群で良好な結果であった。OS の中央値は，タラゾパリブ＋エンザルタミド群で 36.4 ヵ月（95% CI：33.5，NR），プラセボ＋エンザルタミド群で未達（95% CI：33.7，NR）であった。OS の追跡調査期間の中央値は，タラゾパリブ＋エンザルタミド群で 28.0 ヵ月，プラセボ＋エンザルタミド群で 27.1 ヵ月であった。このほかの OS 部分集団解析でも，HRR 遺伝子変異あり，BRCA1/2 変異あり，BRCA1/2 変異なし HRR 遺伝子変異あり，および BRCA1/2 変異なしの各部分集団について，タラゾパリブ＋エンザルタミド群で良好な傾向が認められた。イベント数が十分ではない現時点ではデータの解釈は限定的であるが，HRR 遺伝子変異なしまたは不明である治験参加者の生存率に差は認められなかった。OS の結果は，治験責任医師判定による PFS2 の解析で認められたベネフィットよってさらに裏付けられた。

HRR 遺伝子変異の有無を問わない治験参加者において，タラゾパリブ＋エンザルタミド群では，プラセボ＋エンザルタミド群と比較して，次の治療に移行した後の PFS（PFS2）の臨床的に意味のある改善が認められた（ハザード比：0.773，95% CI：0.608，0.983；片側 p 値 0.0178）。HRR 遺伝子変異を有する治験参加者でも，タラゾパリブとエンザルタミドの併用投与により，プラセボ＋エンザルタミド群と比較して，タラゾパリブ＋エンザルタミド群で臨床的に意味のある PFS2 の改善が認められた。また，HRR 遺伝子変異なしまたは不明の治験参加者でも PFS2 に関してタラゾパリブ＋エンザルタミド群で良好な傾向が認められた。HRR 遺伝子変異の有無にかかわらず，ベースライン時の測定可能病変を有する患者ではタラゾパリブとエンザルタミドの併用投与により高い奏効率が認められた。特に，タラゾパリブ＋エンザルタミド群では，プラセボ＋エンザルタミド群と比較して CR の割合が約 2 倍高かった。DOR の中央値は，プラセボ＋エンザルタミド群と比較して，タラゾパリブ＋エンザルタミド群で数値的に長かった。総合すると，タラゾパリブとエンザルタミドの併用投与のベネフィットの一貫性が主要評価項目および BICR 判定による rPFS，治験責任医師判定による rPFS，ORR，細胞傷害

性化学療法および抗腫瘍療法開始までの期間，PFS2 を含む複数の重要な副次評価項目において示された。BICR 判定による rPFS，ORR および細胞傷害性化学療法までの期間などの患者にとって臨床的に意味があると考えられる評価項目についても，HRR 遺伝子変異の有無にかかわらず，一貫してベネフィットが認められた。データ全体を通して，タラゾパリブとエンザルタミドの併用投与は，HRR 遺伝子変異の有無を問わず，mCPRC の男性患者に安全で有効な 1 次治療の治療選択肢を提供することが示された。

2. 個々の試験結果の要約

2.1. 治験参加者の内訳

パート 2 では，791 例の患者が治験参加のための任意のプレスクリーニングに参加し，991 例の治験参加者がパート 2 の組み入れのためにスクリーニングされた（プレスクリーニング脱落率 0.24 およびスクリーニング脱落率 0.19）。

805 例の治験参加者をタラゾパリブ 0.5 mg＋エンザルタミド 160 mg 群またはプラセボ＋エンザルタミド 160 mg 群のいずれかに無作為に割り付けた。805 例のうち，797 例（99.7%）がタラゾパリブとエンザルタミドの併用投与またはプラセボとエンザルタミドの併用投与を受けた。2 例（0.3%）はエンザルタミドのみの投与を受けた。

無作為化した 805 例のうち，全例を ITT 集団に含めた。また，IWRS に基づくと，HRR 遺伝子変異ありの治験参加者は 169 例（21.0%），HRR 遺伝子変異なしまたは不明の治験参加者は 636 例（79.0%）であり（Table 5），臨床試験のデータベースに基づくと，HRR 遺伝子変異ありの治験参加者は 167 例（20.7%），HRR 遺伝子変異なしの治験参加者は 426 例（52.9%），不明の治験参加者は 212 例（26.3%）であった。

データカットオフ日（2022 年 8 月 16 日）時点で，タラゾパリブまたはプラセボおよびエンザルタミドの投与を受けた 797 例のうち，65.7%の治験参加者がタラゾパリブまたはプラセボの投与を中止し，63.0%の治験参加者がエンザルタミドの投与を中止した。また，34.0%の治験参加者がタラゾパリブまたはプラセボの投与を継続し（タラゾパリブ＋エンザルタミド群：38.2%，プラセボ＋エンザルタミド群：29.9%），36.8%の治験参加者がエンザルタミドの投与を継続していた（タラゾパリブ＋エンザルタミド群：42.7%，プラセボ＋エンザルタミド群：30.9%）。46.8%の治験参加者が追跡調査期間に移行し，そのうち 44.3%が治験を完了し，2.5%が治験を中止した。29.5%が長期追跡調査期間に移行し，移行した全例が治験を中止した（C3441021 CSR Table 14.1.1.2.1）。

Table 5. Participant Evaluation Groups - All Screened Subjects in Part 2 Protocol C3441021

	TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE (N=402) n (%)	PLACEBO + ENZALUTAMIDE (N=403) n (%)	Total (N=805) n (%)
Pre-Screened: 791			
Pre-Screen Failure: 188			
Pre-Screen Failure rate: 0.24			
Screened: 991			
Screen Failure: 186			
Screen Failure rate: 0.19			
Randomized to Treatment [1]	402 (100.0)	403 (100.0)	805 (100.0)
Treated [2]	398 (99.0)	401 (99.5)	799 (99.3)
Treated withTalazoparib/Placebo Only	0	0	0
Treated with Enzalutamide Only	1 (0.3)	1 (0.2)	2 (0.3)
Treated with Both Talazoparib/Placebo and Enzalutamide	397 (99.7)	400 (99.8)	797 (99.7)
Not Treated	4 (1.0)	2 (0.5)	6 (0.7)
All-comers Population [3]	402 (100.0)	403 (100.0)	805 (100.0)
ITT population	402 (100.0)	403 (100.0)	805 (100.0)
DDR-Deficient Population IWRS	85 (21.1)	84 (20.8)	169 (21.0)
Non-DDR-Deficient or Unknown Population IWRS	317 (78.9)	319 (79.2)	636 (79.0)
DDR-Deficient Population OCRDC [4]	85 (21.1)	82 (20.3)	167 (20.7)
Non-DDR-Deficient Population OCRDC [4]	207 (51.5)	219 (54.3)	426 (52.9)
Unknown Population OCRDC [4]	110 (27.4)	102 (25.3)	212 (26.3)
Safety Population	398 (99.0)	401 (99.5)	799 (99.3)
CTC Evaluable Population	300 (74.6)	306 (75.9)	606 (75.3)
PRO Evaluable Population	395 (98.3)	398 (98.8)	793 (98.5)
PK Population	395 (98.3)	397 (98.5)	792 (98.4)

Table 5. Participant Evaluation Groups - All Screened Subjects in Part 2 Protocol C3441021

	TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE (N=402) n (%)	PLACEBO + ENZALUTAMIDE (N=403) n (%)	Total (N=805) n (%)

The denominator to calculate percentages is N, the number of participants in the ITT/full analysis set within each treatment group.
[1] Intent-to-treat (ITT) (or Full analysis set): randomized participants. Participant 12902006 was randomized in error, so it was excluded from ITT population.
[2] Safety analysis set: participants who received at least one dose of study drug. 3 Participants only received Enzalutamide. 3 Participants only received Talazoparib/Placebo.
[3] All-comers participants will include participants unselected for DDR status randomized in Cohort 1.
[4] DDR status derived based on prospective results known prior to randomization from tumor tissue samples and blood samples.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 26SEP2022 (18:27) Source Data: adsl Table Generation: 04OCT2022 (13:27)
(Data cutoff date : 16AUG2022 Database snapshot date : 06SEP2022) Output
File: ./nda1/C3441021_part02_csr1/adsl_s002
Table 14.1.1.1 Talazoparib is for Pfizer internal use.

2.2. ベースラインの人口統計学的特性

パート 2 では，全体として人口統計学的特性は 2 つの投与群間で類似していた。全治験参加者の年齢の中央値（最小値，最大値）は 71 歳（36 歳，91 歳）であった。45.1%の治験参加者が 65 歳以上 75 歳未満であった（Table 6）。

Table 6. Demographic Characteristics - ITT Part 2 All-comers Population Protocol C3441021

	TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE (N=402)	PLACEBO + ENZALUTAMIDE (N=403)	Total (N=805)
Age (Years) n (%):			
Age < 65	79 (19.7)	94 (23.3)	173 (21.5)
Age 65 - < 75	188 (46.8)	175 (43.4)	363 (45.1)

Table 6. Demographic Characteristics - ITT Part 2 All-comers Population Protocol C3441021

	TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE (N=402)	PLACEBO + ENZALUTAMIDE (N=403)	Total (N=805)
Age >= 75	135 (33.6)	134 (33.3)	269 (33.4)
Unspecified	0	0	0
n	402	403	805
Median	71.00	71.00	71.00
Mean	70.92	70.35	70.63
Std Dev	7.99	8.19	8.09
Range(min,max)	(41, 90)	(36, 91)	(36, 91)
Geographical Region n (%)			
North America	59 (14.7)	63 (15.6)	122 (15.2)
European Union/GBR	150 (37.3)	155 (38.5)	305 (37.9)
Asia	124 (30.8)	117 (29.0)	241 (29.9)
Rest of the world	69 (17.2)	68 (16.9)	137 (17.0)
Race n (%)			
White	243 (60.4)	255 (63.3)	498 (61.9)
Black or African American	11 (2.7)	5 (1.2)	16 (2.0)
Asian	127 (31.6)	120 (29.8)	247 (30.7)
American Indian or Alaska Native	0	0	0
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	2 (0.5)	1 (0.2)	3 (0.4)
Not Reported	19 (4.7)	21 (5.2)	40 (5.0)
Unknown	0	0	0
Multiracial	0	1 (0.2)	1 (0.1)
Not Collected Due To Local Data Privacy Laws	0	0	0
NA	0	0	0
Ethnicity n (%)			
Hispanic or Latino Or of Spanish Origin	39 (9.7)	46 (11.4)	85 (10.6)

Table 6. Demographic Characteristics - ITT Part 2 All-comers Population Protocol C3441021

	TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE (N=402)	PLACEBO + ENZALUTAMIDE (N=403)	Total (N=805)
Not Hispanic or Latino Or of Spanish Origin	341 (84.8)	327 (81.1)	668 (83.0)
Unknown	0	0	0
Not Reported	22 (5.5)	30 (7.4)	52 (6.5)
Weight at Baseline (kg)			
n	402	402	804
Median	79.25	81.00	80.00
Mean	82.56	82.51	82.54
Std Dev	18.66	17.50	18.08
Range(min,max)	(45, 169)	(48, 178)	(45, 178)
BMI at Baseline (kg/m^2)			
n	401	396	797
Median	27.00	27.35	27.20
Mean	27.70	27.84	27.77
Std Dev	5.04	5.11	5.08
Range(min,max)	(16, 51)	(16, 59)	(16, 59)

PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 26SEP2022 (18:27) Source Data: adsl Table Generation: 12OCT2022 (18:51)
(Data cutoff date : 16AUG2022 Database snapshot date : 06SEP2022) Output
File: ./nda1/C3441021_part02_csr1/adsl_s001
Table 14.1.2.1 Talazoparib is for Pfizer internal use.

2.3. ベースラインの疾患特性

パート 2 では，全体的にベースラインの疾患特性は 2 つの投与群間で同等であった（Table 7）。

- ベースライン時，タラゾパリブ＋エンザルタミド群およびプラセボ＋エンザルタミド群の治験参加者のそれぞれ 21.1%および 20.3%が対応する HRR12 遺伝子の変異を 1 つ以上有した（C3441021 CSR Table 14.1.2.6）。

- CDK12，BRCA2 および ATM 遺伝子の変異が最も多く報告され，発現頻度は 2 つの投与群間で同程度であった。

- BRCA1/2 遺伝子の変異は，タラゾパリブ＋エンザルタミド群で 28 例（7.0%）およびプラセボ＋エンザルタミド群で 32 例（7.9%）に認められ，2 つの投与群間で一貫していた。

- タラゾパリブ＋エンザルタミド群およびプラセボ＋エンザルタミド群のそれぞれ 51.5%および 54.3%には HRR 遺伝子変異は認められなかった。また，タラゾパリブ＋エンザルタミド群およびプラセボ＋エンザルタミド群のそれぞれ 27.4%および 25.3%は，遺伝子変異について不明または結果なしであった（C3441021 CSR Table 14.1.2.6）。

- ベースライン時のグリソンスコアが 8 以上であった治験参加者は 70.1%，グリソンスコアが 8 未満であった治験参加者は 28.6%であった。

- ベースライン時，治験参加者の 49.3%が診断時に転移性疾患を有しており（M1：de novo），44.3%が再発（M0），5.5%が不明であった（MX：転移の有無を評価できない）。

- ベースライン時，治験参加者の 49.6%は PSA 進行のみ，7.2%は骨の進行のみ，4.1%は軟部組織の進行のみを認めた。

Table 7. Baseline Disease Characteristics - ITT Part 2 All-comers Population Protocol C3441021

	TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE (N=402) n (%)	PLACEBO + ENZALUTAMIDE (N=403) n (%)	Total (N=805) n (%)
Time since initial diagnosis (months) [1]			
n	380	389	769
Mean	50.84	50.79	50.81
Median	31.38	36.83	33.15
Std Dev	47.29	43.57	45.42
Range(min,max)	(3.58, 245.36)	(4.83, 292.17)	(3.58, 292.17)
ECOG Performance Status, n (%)			
0	259 (64.4)	271 (67.2)	530 (65.8)

Table 7. Baseline Disease Characteristics - ITT Part 2 All-comers Population Protocol C3441021

	TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE (N=402) n (%)	PLACEBO + ENZALUTAMIDE (N=403) n (%)	Total (N=805) n (%)
1	143 (35.6)	132 (32.8)	275 (34.2)
Renal impairment at Baseline (mL/min/1.73 m2), n (%)			
Mild (60-89)	179 (44.5)	171 (42.4)	350 (43.5)
Moderate (30-59)	42 (10.4)	41 (10.2)	83 (10.3)
Normal (>=90)	165 (41.0)	176 (43.7)	341 (42.4)
Histopathological Classification, n (%)			
ADENOCARCINOMA	398 (99.0)	401 (99.5)	799 (99.3)
ADENOCARCINOMA WITH NEUROENDOCRINE FEATURES	4 (1.0)	2 (0.5)	6 (0.7)
ACINATED PROSTATE ADENOCARCINOMA	0	0	0
OTHER	0	0	0
Initial AJCC M Stage, n (%)			
M0	172 (42.8)	185 (45.9)	357 (44.3)
M1	204 (50.7)	193 (47.9)	397 (49.3)
MX	22 (5.5)	22 (5.5)	44 (5.5)
Not Reported	4 (1.0)	3 (0.7)	7 (0.9)
Gleason Score, n (%)			
< 8	117 (29.1)	113 (28.0)	230 (28.6)
>= 8	281 (69.9)	283 (70.2)	564 (70.1)
Not Reported	4 (1.0)	7 (1.7)	11 (1.4)
Baseline Serum PSA (ng/mL)			
n	401	402	803
Mean	82.45	81.24	81.84
Median	18.20	16.16	16.80

Table 7. Baseline Disease Characteristics - ITT Part 2 All-comers Population Protocol C3441021

	TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE (N=402) n (%)	PLACEBO + ENZALUTAMIDE (N=403) n (%)	Total (N=805) n (%)
Std Dev	214.21	216.82	215.39
Range(min,max)	(0.11, 2796.00)	(0.10, 2285.08)	(0.10, 2796.00)
Bone Metastases at Baseline, n (%)			
No	63 (15.7)	67 (16.6)	130 (16.1)
Yes	339 (84.3)	336 (83.4)	675 (83.9)
Number of bone metastases at screening, n (%)			
0	63 (15.7)	67 (16.6)	130 (16.1)
1	37 (9.2)	40 (9.9)	77 (9.6)
2 to 4	83 (20.6)	93 (23.1)	176 (21.9)
5 to 9	83 (20.6)	75 (18.6)	158 (19.6)
10 to 20	72 (17.9)	67 (16.6)	139 (17.3)
>20	64 (15.9)	61 (15.1)	125 (15.5)
Bone Protecting Agent, n (%) [2]			
No	333 (82.8)	312 (77.4)	645 (80.1)
Yes	69 (17.2)	91 (22.6)	160 (19.9)
Baseline Pain Score By BP-SF, n (%)			
0-1	273 (67.9)	251 (62.3)	524 (65.1)
2-3	127 (31.6)	149 (37.0)	276 (34.3)
> 3	1 (0.2)	2 (0.5)	3 (0.4)
Not Reported	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)
Baseline CTC Count (cells/7.5 ml blood)			
n	324	329	653
Mean	25.32	27.65	26.49
Median	1.00	1.00	1.00

Table 7. Baseline Disease Characteristics - ITT Part 2 All-comers Population Protocol C3441021

	TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE (N=402) n (%)	PLACEBO + ENZALUTAMIDE (N=403) n (%)	Total (N=805) n (%)
Std Dev	111.39	125.52	118.63
Range(min,max)	(0.00, 1218.00)	(0.00, 1126.00)	(0.00, 1218.00)
Baseline CTC Count (cells/7.5 ml blood), n (%)			
>= 5 CTC per 7.5 mL of blood	108 (26.9)	105 (26.1)	213 (26.5)
< 5 CTC per 7.5 mL of blood	216 (53.7)	224 (55.6)	440 (54.7)
Baseline CTC Count (cells/7.5 ml blood), n (%)			
> 0 CTC per 7.5 mL of blood	176 (43.8)	177 (43.9)	353 (43.9)
0 CTC per 7.5 mL of blood	148 (36.8)	152 (37.7)	300 (37.3)
Androgen deprivation therapy at baseline, n (%)			
Chemical Castration	378 (94.0)	376 (93.3)	754 (93.7)
Bilateral orchiectomy	24 (6.0)	27 (6.7)	51 (6.3)
Type of progression at study entry, n (%)			
PSA progression only	193 (48.0)	206 (51.1)	399 (49.6)
Bone progression only	32 (8.0)	26 (6.5)	58 (7.2)
Soft tissue progression only	13 (3.2)	20 (5.0)	33 (4.1)
PSA+ Bone progression only	85 (21.1)	84 (20.8)	169 (21.0)
PSA+ soft tissue only	44 (10.9)	37 (9.2)	81 (10.1)
Bone + soft tissue only	5 (1.2)	4 (1.0)	9 (1.1)
Bone+soft tissue+PSA	28 (7.0)	24 (6.0)	52 (6.5)
Disease Localization at Screening, n (%) [3][4a]			
Bone only	169 (42.0)	154 (38.2)	323 (40.1)
Soft tissue only	48 (11.9)	57 (14.1)	105 (13.0)

Table 7. Baseline Disease Characteristics - ITT Part 2 All-comers Population Protocol C3441021

	TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE (N=402) n (%)	PLACEBO + ENZALUTAMIDE (N=403) n (%)	Total (N=805) n (%)
Both bone and soft tissue	180 (44.8)	188 (46.7)	368 (45.7)
None	5 (1.2)	4 (1.0)	9 (1.1)
Distribution of Disease at Screening, n (%) [4b]			
Bone (includes bone with soft tissue component) [4c]	349 (86.8)	342 (84.9)	691 (85.8)
Lymph Node [4d]	147 (36.6)	167 (41.4)	314 (39.0)
Visceral Disease (lung or liver)	54 (13.4)	72 (17.9)	126 (15.7)
Visceral disease (lung) [4e]	45 (11.2)	61 (15.1)	106 (13.2)
Visceral disease (liver)	12 (3.0)	16 (4.0)	28 (3.5)
Other Soft Tissue [4f]	37 (9.2)	33 (8.2)	70 (8.7)
Baseline DDR tissue source, n (%) [can be more than one per pt]			
Tumor tissue historical result	17 (4.2)	15 (3.7)	32 (4.0)
Tumor tissue archived	330 (82.1)	332 (82.4)	662 (82.2)
ctDNA - prospective (blood)	0	1 (0.2)	1 (0.1)
ctDNA (blood)/tumor tissue	57 (14.2)	57 (14.1)	114 (14.2)
Measurable Disease at Baseline, n (%)			
Measurable Disease at Baseline per BICR	120 (29.9)	132 (32.8)	252 (31.3)
Measurable Disease at Baseline per investigator	154 (38.3)	152 (37.7)	306 (38.0)

Table 7. Baseline Disease Characteristics - ITT Part 2 All-comers Population Protocol C3441021

	TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE (N=402) n (%)	PLACEBO + ENZALUTAMIDE (N=403) n (%)	Total (N=805) n (%)

[1] Time from initial diagnosis to randomization date.
[2] Bisphosphonates or Denosumab Search Terms is define with ADCM.ATC4 contain (bisphosphonates or bisphosphonates combination) or ADCM.ATC5 contain (denosumab).
[3] There were some patients who didn't have metastatic disease at baseline based on investigator assessment. These patients were not included in the calculation of site of metastases.
[4a] Disease localization is based on the target lesion, nontarget lesion, and bone scan case report forms.
[4b] Patients can be summarized for more than 1 category but are counted only once for each category. All tissue attributed to Prostate/Prostate Gland/Seminal Vesicles (locally advanced disease) was excluded as did not meet the definition of metastasis.
[4c] Bone includes lesions with soft tissue components from PELVIS, RIBS, ILIUM, CLAVICULAR, STERNUM, SACRUM and SPINAL CORD.
[4d] Lymph Node includes adenopathy, adenomegaly. [4e] Lung includes PLEURA, PLEURAL EFFUSION.
[4f] Other soft tissue includes ADRENAL, ABDOMEN, BLADDER, COLON, INTESTINE, KIDNEY, PANCREAS, PENIS, PERICARDIUM, PERITONEUM,RECTUM,RENAL PELVIS,SPLEEN,THYROID and URETER.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 26SEP2022 (18:27) Source Data: adsl adcm pf Table Generation: 13OCT2022 (01:58)
(Data cutoff date : 16AUG2022 Database snapshot date : 06SEP2022) Output
File: ./nda1/C3441021_part02_csr1/adsl_s006
Table 14.1.2.2 Talazoparib is for Pfizer internal use.

2.4. 前治療（抗腫瘍療法，外科手術，非薬物療法／処置，および併用薬／療法）

- 治験参加者の 99.3%が 1 種類以上の前治療抗腫瘍薬物療法を受けていた（Table 8）。
    - 主な前治療抗腫瘍療法（治験参加者の 20%超で使用）は，ビカルタミド（56.8%），リュープロレリン酢酸塩（36.1%）およびドセタキセル（22.2%）であった。アビラテロン酢酸エステル（またはアビラテロン）は全集団の 5.8%で前治療としての使用が報告された（C3441021 CSR Table 14.1.4.1）。
- 前治療の抗腫瘍療法および併用療法を使用した治験参加者の割合は投与群間で類似していた（Table 8）。

Table 8. Summary of Prior Anti-Cancer Therapies, Surgeries, Non-drug Treatments/Procedures, and Concomitant Treatments/Procedures

Number (%) of Subjects	TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE N=402	PLACEBO + ENZALUTAMIDE N=403	Total N=805
With Any Prior Anti-Cancer Treatment[a]	399 (99.3)	400 (99.3)	799 (99.3)
With at Least One Cancer Surgery[a]	326 (81.1)	312 (77.4)	638 (79.3)
With at Least One Non-drug Treatments/Procedures[a]	2 (0.5)	5 (1.2)	7 (0.9)
With at Least One Concomitant Non-drug Treatment/Procedure	139 (34.6)	110 (27.3)	249 (30.9)

a. The denominator to calculate percentages is N, the number of subjects in the ITT/full analysis set within each treatment group.
Sources: Study C3441021 CSR Tables 14.1.4.1, 14.1.4.4, 14.1.4.6, and 14.1.4.7

2.5. 全体集団における主要評価項目

2.5.1. BICR 判定による rPFS

本治験は主要目的を達成し，プラセボ＋エンザルタミド群と比較して，タラゾパリブ＋エンザルタミド群で疾患進行または死亡のリスクが 37.3%低下し，主要評価項目である BICR 判定による rPFS に統計的に有意かつ臨床的に意味のある改善が認められた（Table 9，Figure 2）。

- ハザード比（タラゾパリブ＋エンザルタミド群とプラセボ＋エンザルタミド群の比較）は 0.627（95% CI：0.506，0.777，片側 p 値 0.0001 未満）であり，タラゾパリブ＋エンザルタミド群で良好な結果が認められた。

- タラゾパリブ＋エンザルタミド群の rPFS の中央値は未達（95% CI：27.5，NR）であり，これに対してプラセボ＋エンザルタミド群では 21.9 ヵ月（95% CI：16.6，25.1）であった。

- rPFS の追跡調査期間の中央値は，タラゾパリブ＋エンザルタミド群で 24.9 ヵ月，プラセボ＋エンザルタミド群で 24.6 ヵ月であった（C3441021 CSR Table 14.2.1.17）。

- データカットオフ日（2022 年 8 月 16 日）時点で，治験参加者の 2 年時点の無増悪生存率は，タラゾパリブ＋エンザルタミド群で 59.4%（95% CI：53.9%，64.5%），プラセボ＋エンザルタミド群で 46.6%（95% CI：40.9%，52.1%）であった。

- BICR 判定による rPFS の Kaplan-Meier 曲線は，早期（2 ヵ月時点）から投与群間の差が広がり始め，その差は追跡調査期間まで維持された（Figure 2）。

Table 9. Summary of BICR Assessed rPFS for All-comers - ITT Part 2 All-comers Population Protocol C3441021

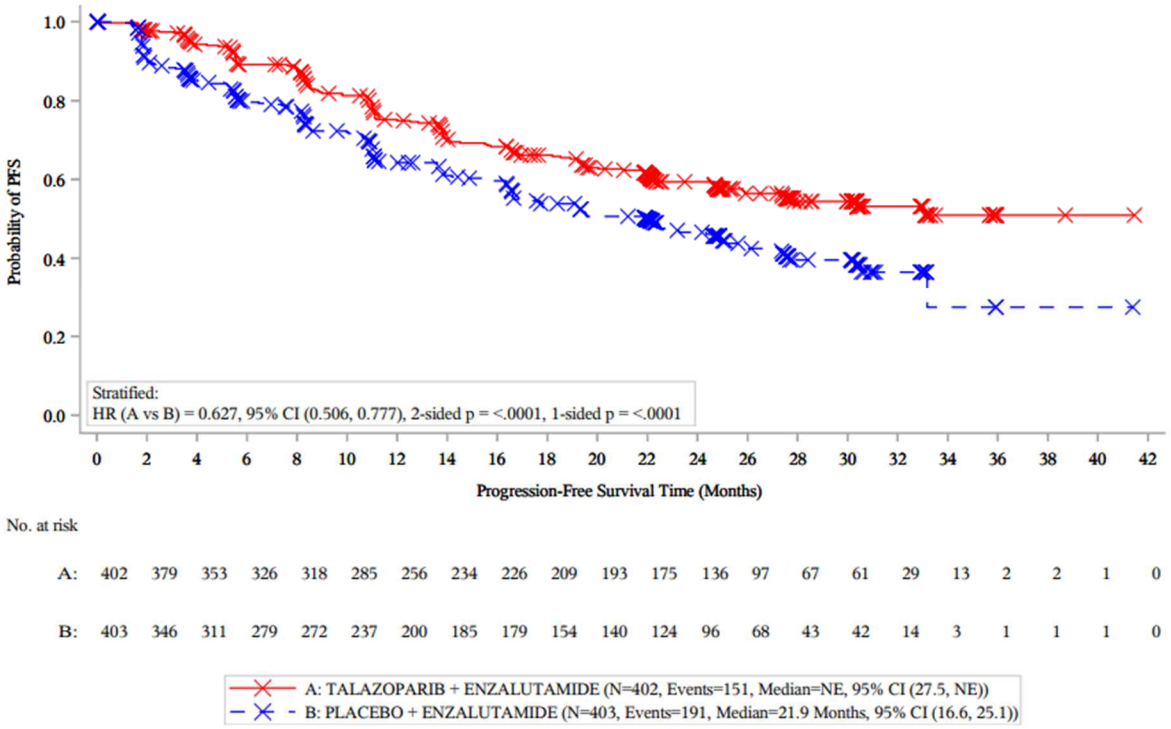
	TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE (N=402)	PLACEBO + ENZALUTAMIDE (N=403)
Participants with event, n (%)	151 (37.6)	191 (47.4)
Type of event, n (%)		
Progressive disease	129 (32.1)	171 (42.4)
Death	22 (5.5)	20 (5.0)
Participants censored, n (%)	251 (62.4)	212 (52.6)
Reason for censoring, n (%)		
No adequate baseline assessment	2 (0.5)	2 (0.5)
Start of new anti-cancer therapy	50 (12.4)	57 (14.1)
Event after >= 2 missing or inadequate post-baseline assessments	4 (1.0)	12 (3.0)
Withdrawal of consent	22 (5.5)	21 (5.2)
Lost to follow-up	4 (1.0)	1 (0.2)
No adequate post-baseline tumor assessment	1 (0.2)	1 (0.2)
Ongoing without an event	168 (41.8)	118 (29.3)
Probability of being event-free (95% CI) [1]		
at 6 months	0.892 (0.856, 0.919)	0.796 (0.752, 0.833)
at 12 months	0.749 (0.701, 0.791)	0.643 (0.590, 0.690)
at 24 months	0.594 (0.539, 0.645)	0.466 (0.409, 0.521)
at 36 months	0.510 (0.435, 0.580)	0.274 (0.128, 0.442)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months)		
Quartiles (95% CI) [2]		
Q1	12.0 (11.0, 13.9)	8.3 (6.5, 10.6)
Median	NE (27.5, NE)	21.9 (16.6, 25.1)
Q3	NE (NE, NE)	NE (33.2, NE)
Stratified analysis [3]		
Comparison vs PLACEBO + ENZALUTAMIDE		

Table 9. Summary of BICR Assessed rPFS for All-comers - ITT Part 2 All-comers Population Protocol C3441021

	TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE (N=402)	PLACEBO + ENZALUTAMIDE (N=403)
Hazard Ratio [4]	0.627	
95% CI [4]	0.506, 0.777	
1-sided p-value [5]	<.0001	
2-sided p-value [5]	<.0001	

[1] CIs are derived using the log-log transformation with back transformation to untransformed scale.
[2] Based on the Brookmeyer-Crowley method.
[3] Stratified by the two randomization stratification factors: 1) previous treatment with any NHT or taxane-based chemotherapy for CSPC (yes vs. no); 2) DDR mutational status (deficient vs. non-deficient/unknown).
[4] Hazard ratio based on Cox proportional hazards model; under proportional hazards, hazard ratio < 1 indicates reduction in hazard rate in favor of TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE compared to PLACEBO + ENZALUTAMIDE;
[5] P-value from a stratified log-rank test.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 12SEP2022 (08:46) Source Data: adttepb Table Generation: 26SEP2022 (19:37)
(Data cutoff date : 16AUG2022 Database snapshot date : 06SEP2022) Output
File: ./nda1/C3441021_part02_csr1/adttepb_pfsp_s001_allcomer
Table 14.2.1.2 Talazoparib is for Pfizer internal use.

Figure 2. Kaplan-Meier Plot of BICR Assessed rPFS for All-comer - ITT Part 2 All-comers Population



PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 12SEP2022 (08:46) Source Data: adttepb Table Generation: 26SEP2022 (19:37)
(Data cutoff date : 16AUG2022 Database snapshot date : 06SEP2022) Output File: ./nda1/C3441021_part02_csr1/adttepb_pfsp_f001_allcomer

個別の有効性の結果の一覧は C3441021 CSR Table 16.2.6.1 に示した。

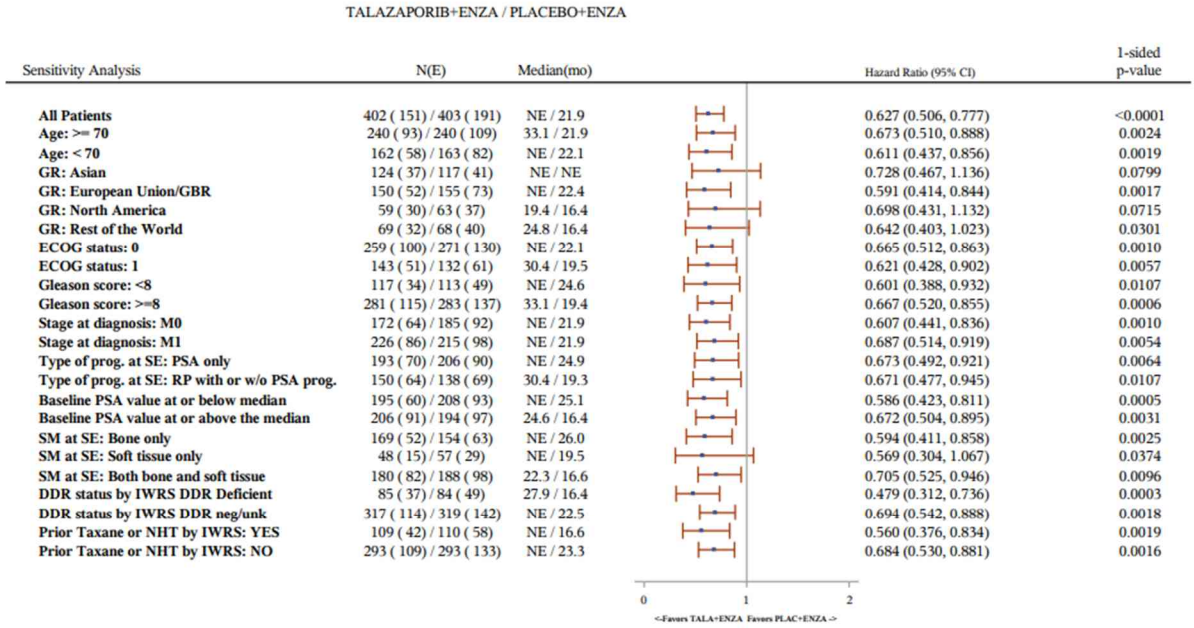
2.5.1.1. BICR 判定による rPFS の部分集団解析

プラセボ＋エンザルタミド群に対するタラゾパリブ＋エンザルタミド群の rPFS に対する治療効果は，事前に規定したすべての部分集団で一貫して良好であり，ハザード比は 0.479（95% CI：0.312，0.736）から 0.728（95% CI：0.467，1.136）の範囲であった（Figure 3）。

IWRS による HRR 遺伝子変異の有無（HRR 遺伝子変異あり，変異なしまたは不明）別の部分集団について，ハザード比および 95% CI の上限値は，HRR 遺伝子変異あり［0.479（95% CI：0.312，0.736）］または HRR 遺伝子変異なし／不明［0.694（95% CI：0.542，0.888）］の治験参加者の rPFS に対する一貫したベネフィットを支持するものであった。

地域（アジア，北米，その他の地域）別の治験参加者の部分集団および転移部位が軟部組織のみの治験参加者の部分集団を除き，各部分集団の 95% CI の上限値は 1.0 未満であった。

Figure 3. Overview Forest Plot of rPFS by BICR - ITT Part 2 All-comers Population



TALA - TALAZOPARIB, ENZA - ENZALUTAMIDE, PLAC - PLACEBO, RP - radiographic progression,
SE - study entry, w/o - without, SM - Site of metastasis, prog - progression,
neg/unk - Non-DDR Deficient/Unknown, GR - Geographic region, N= the number of Participants,
E= rPFS event.
Percentages calculated based on N, the number of Participants in the full analysis set in each treatment group.
Hazard ratio for all patients was based on a Cox model stratified by the randomization stratification factors.For all subgroups, hazard ratio was based on an unstratified Cox model with treatment as the only covariate.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 12SEP2022 (08:46) Source Data: adttepb Table Generation: 07OCT2022 (11:55)
(Data cutoff date : 16AUG2022 Database snapshot date : 06SEP2022) Output File: ./nda1/C3441021_part02_csr1/adttepb_forest_bicr

診断時のグリソンスコア，ベースライン時の ECOG パフォーマンス・ステータスおよび地域別の rPFS の要約を M5.3.5.1.2.CRPC Table 14.2.1.2.6，Table 14.2.1.2.9 および Table 14.2.1.2.10 に示した。

2.5.2. 治験責任医師判定による rPFS

治験責任医師判定による rPFS の解析結果は，rPFS の主要解析の頑健性を支持するものであった。治験責任医師判定による rPFS の結果は，BICR 判定による rPFS の結果と一貫していた（Table 10，Figure 4）。

- ハザード比（タラゾパリブ＋エンザルタミド群とプラセボ＋エンザルタミド群の比較）は 0.637（95% CI：0.501，0.811；片側 p 値 0.0001）であり，タラゾパリブ＋エンザルタミド群で良好な結果が認められた。

- rPFS の中央値は，タラゾパリブ＋エンザルタミド群では未達（95% CI：30.4，NR），プラセボ＋エンザルタミド群では 30.3 ヵ月（95% CI：24.3，NR）であった。

- 治験責任医師判定による 24 ヵ月時点の無増悪生存率は，タラゾパリブ＋エンザルタミド群で 69.2%（95% CI：63.8%，74.0%），プラセボ＋エンザルタミド群で 55.9%（95% CI：50.0%，61.3%）であった。

- 治験責任医師判定による rPFS の Kaplan-Meier 曲線は，早期（2 ヵ月時点）から投与群間の差が広がり始め，その差は追跡調査期間まで維持された（Figure 4）。

Table 10. Summary of INV Assessed rPFS for All-comers - ITT Part 2 All-comers Population Protocol C3441021

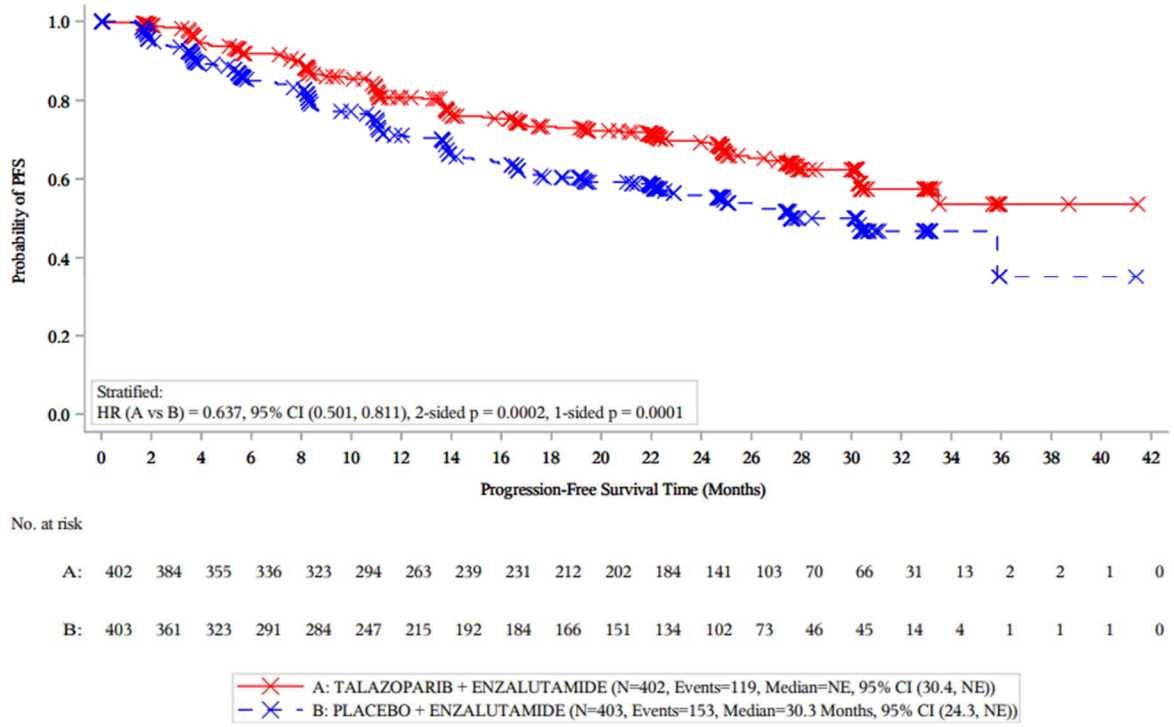
	TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE (N=402)	PLACEBO + ENZALUTAMIDE (N=403)
Participants with event, n (%)	119 (29.6)	153 (38.0)
Type of event, n (%)		
Progressive disease	95 (23.6)	132 (32.8)
Death	24 (6.0)	21 (5.2)
Participants censored, n (%)	283 (70.4)	250 (62.0)
Reason for censoring, n (%)		
No adequate baseline assessment	1 (0.2)	2 (0.5)
Start of new anti-cancer therapy	73 (18.2)	89 (22.1)
Event after >= 2 missing or inadequate post-baseline assessments	10 (2.5)	7 (1.7)
Withdrawal of consent	19 (4.7)	21 (5.2)
Lost to follow-up	4 (1.0)	0
No adequate post-baseline tumor assessment	1 (0.2)	1 (0.2)
Ongoing without an event	175 (43.5)	130 (32.3)
Probability of being event-free (95% CI) [1]		
at 6 months	0.918 (0.886, 0.942)	0.849 (0.809, 0.882)
at 12 months	0.807 (0.762, 0.844)	0.711 (0.660, 0.756)
at 24 months	0.692 (0.638, 0.740)	0.559 (0.500, 0.613)
at 36 months	0.536 (0.432, 0.629)	0.351 (0.159, 0.550)

Table 10. Summary of INV Assessed rPFS for All-comers - ITT Part 2 All-comers Population Protocol C3441021

	TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE (N=402)	PLACEBO + ENZALUTAMIDE (N=403)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months)		
Quartiles (95% CI) [2]		
Q1	16.5 (13.6, 22.3)	11.0 (8.4, 12.6)
Median	NE (30.4, NE)	30.3 (24.3, NE)
Q3	NE (NE, NE)	NE (35.8, NE)
Stratified analysis [3]		
Comparison vs PLACEBO + ENZALUTAMIDE		
Hazard Ratio [4]	0.637	
95% CI [4]	0.501, 0.811	
1-sided p-value [5]	0.0001	
2-sided p-value [5]	0.0002	

[1] CIs are derived using the log-log transformation with back transformation to untransformed scale.
[2] Based on the Brookmeyer-Crowley method.
[3] Stratified by Previous NHT or Taxane per IWRS and DDR Mutation Status per IWRS
[4] Hazard ratio based on Cox proportional hazards model; under proportional hazards, hazard ratio < 1 indicates reduction in hazard rate in favor of TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE compared to PLACEBO + ENZALUTAMIDE;
[5] P-value from a stratified log-rank test.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 12SEP2022 (08:46) Source Data: adttep Table Generation: 26SEP2022 (19:40)
(Data cutoff date : 16AUG2022 Database snapshot date : 06SEP2022) Output
File: ./nda1/C3441021_part02_csr1/adttep_pfsp_s001_inv_allcomer
Table 14.2.1.3 Talazoparib is for Pfizer internal use.

Figure 4. Kaplan-Meier Plot of INV Assessed rPFS for All-comers - ITT Part 2 All-comers Population

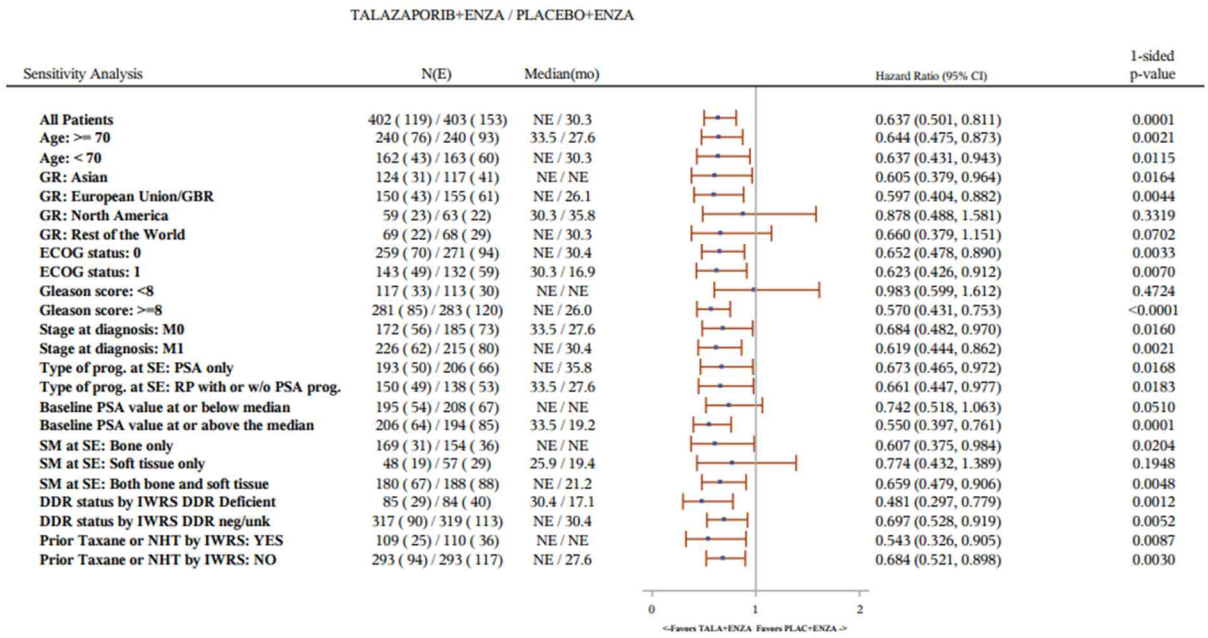


PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 12SEP2022 (08:46) Source Data: adttep Table Generation: 26SEP2022 (19:40)
(Data cutoff date : 16AUG2022 Database snapshot date : 06SEP2022) Output File: ./nda1/C3441021_part02_csr1/adttep_pfsp_f001_inv_allcomer

2.5.2.1. 治験責任医師判定による rPFS の部分集団解析

治験責任医師判定による rPFS の解析結果は，BICR 判定による rPFS と一貫していた（Figure 5，C3441021 CSR Table 14.2.5.3）。

Figure 5. Overview Forest Plot of rPFS by INV - ITT Part 2 All-comers Population



TALA - TALAZOPARIB, ENZA - ENZALUTAMIDE, PLAC - PLACEBO, RP - radiographic progression,
SE - study entry, w/o - without, SM - Site of metastasis, prog - progression,
neg/unk - Non-DDR Deficient/Unknown, GR - Geographic region, N= the number of Participants,
E= rPFS event.
Percentages calculated based on N, the number of Participants in the full analysis set in each treatment group.
Hazard ratio for all patients was based on a Cox model stratified by the randomization stratification factors. For all subgroups, hazard ratio was based on an unstratified Cox model with treatment as the only covariate.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 12SEP2022 (08:46) Source Data: adttepb Table Generation: 07OCT2022 (11:56)
(Data cutoff date : 16AUG2022 Database snapshot date : 06SEP2022) Output File: ./nda1/C3441021_part02_csr1/adttep_forest_inv

2.5.3. BICR 判定と治験責任医師判定の rPFS の不一致に関する要約

いずれの投与群においても，BICR 判定による rPFS と治験責任医師判定による rPFS に意味のある差は認められなかった（Table 11）。

- BICR 判定と治験責任医師判定による rPFS との差（全体の不一致率）は，タラゾパリブ＋エンザルタミド群と比較してプラセボ＋エンザルタミド群で 4.2%高かった。

- 治験責任医師判定と BICR 判定による rPFS の一致率または不一致率の群間差が大きかったのは，イベントなしで両者が一致した割合（タラゾパリブ＋エンザルタミド群で 10.3%高い）およびイベントの発現時期と発現（28 日以内）について両者が一致した割合（プラセボ＋エンザルタミド群が 6.2%高い）であり，群間差が小さかったのは，治験責任医師がイベントあり BICR がイベントなしと判定した割合（投与群間の差が 0.5%）であった。

Table 11. Summary of rPFS Discordance between BICR and Investigator Assessments (RECIST v1.1) - ITT Part 2 All-comers Population Protocol C3441021

	Treatment Group		
	TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE (N=402)	**PLACEBO + ENZALUTAMIDE (N=403)**	**TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE vs PLACEBO + ENZALUTAMIDE Difference (%)**
Concordance/Discordance Type, n (%)			
a1 = Agreement by INV and BICR on timing and occurrence of event (within 28 days)	45 (11.2)	70 (17.4)	-6.2
a2 = Agreement on occurrence of event but timing of event by INV later than by BICR	36 (9.0)	47 (11.7)	-2.7
a3 = Agreement on occurrence of event but timing of event by INV earlier than by BICR	14 (3.5)	10 (2.5)	1.0
b = Event by INV and no event by BICR	24 (6.0)	26 (6.5)	-0.5
c = No event by INV and event by BICR	56 (13.9)	64 (15.9)	-2.0
d = Agreement on no event by INV and BICR	227 (56.5)	186 (46.2)	10.3
Discrepancy Rates, (%)			
Total Event Discrepancy Rate: (b+c)/N	19.9	22.3	-2.4
Early Discrepancy Rate: (a3+b)/(a+b)	31.9	23.5	8.4
Late Discrepancy Rate: (a2+c)/(a2+a3+b+c)	70.8	75.5	-4.7
Overall Discrepancy Rate: (a2+a3+b+c)/N	32.3	36.5	-4.2

Table 11. Summary of rPFS Discordance between BICR and Investigator Assessments (RECIST v1.1) - ITT Part 2 All-comers Population Protocol C3441021

	Treatment Group		
	TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE (N=402)	PLACEBO + ENZALUTAMIDE (N=403)	TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE vs PLACEBO + ENZALUTAMIDE Difference (%)

Methodology follows Amit et al (2011).
a=a1+a2+a3.
A difference of Timing of Event as assessed by INV and BICR within 28 days is considered as in agreement on Timing of Event.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 27OCT2022 (18:10) Source Data: adconc Table Generation: 27OCT2022 (18:10)
(Data cutoff date : 16AUG2022 Database snapshot date : 06SEP2022) Output
File: ./nda1/C3441021_part02_csr1/adconc_pfs_s001
Table 14.2.1.1 Talazoparib is for Pfizer internal use.

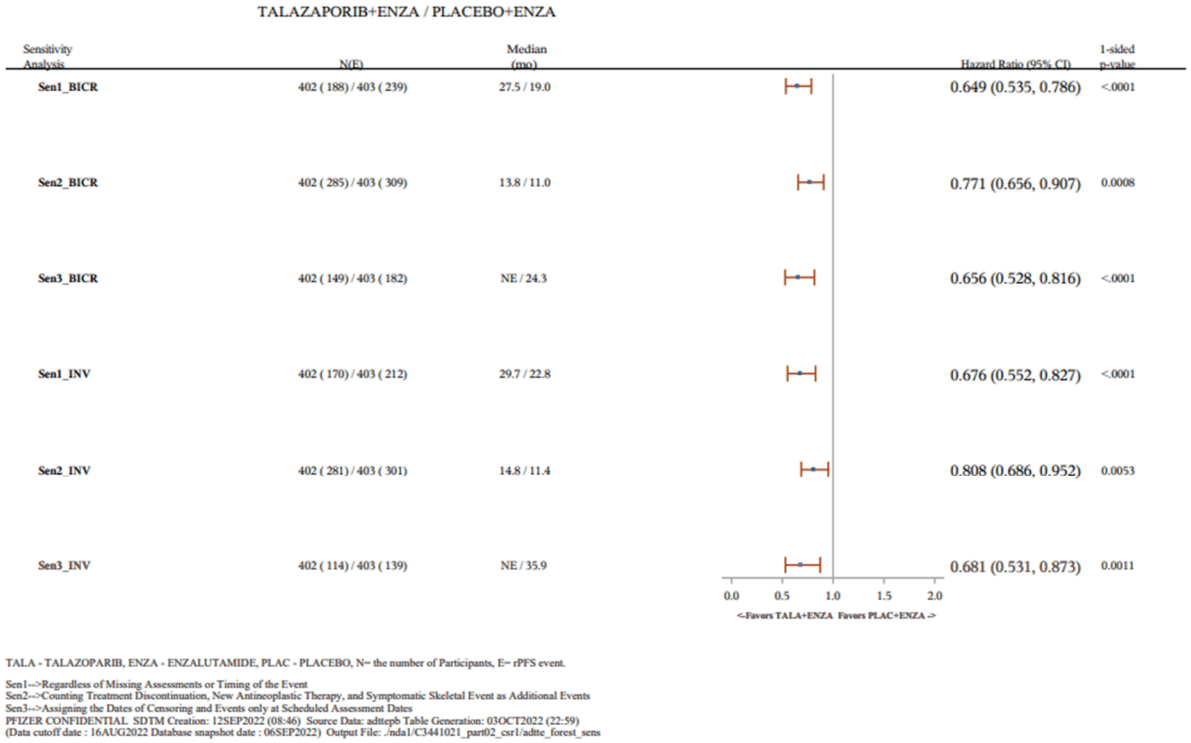
2.5.4. 感度分析

評価の欠測またはイベントの発現時期にかかわらず，すべての疾患進行および死亡をイベントとしてカウントした rPFS，治験薬の投与中止，新たな抗腫瘍療法および症候性骨関連事象を追加のイベントとしてカウントした rPFS，打ち切りおよびイベントを予定された評価日にのみ割り当てた rPFS の感度分析の概要を Figure 6 に示す。

治験責任医師判定による rPFS の感度分析は，主要解析の有意性を裏付け，BICR 判定による rPFS と一貫していた。

rPFS は，評価したすべての感度分析でプラセボ＋エンザルタミド群と比較して，タラゾパリブ＋エンザルタミド群で改善した。ハザード比は 0.649（95% CI：0.535，0.786）～0.808（95% CI：0.686，0.952）であった。各感度分析の 95% CI の上限値は 1.0 未満であった。

Figure 6. Forest Plot for Sensitivity Analyses of rPFS - ITT Part 2 All-comers Population



2.5.4.1. 評価の欠測またイベントの発現時期にかかわらず，すべての疾患進行または死亡をイベントとしてカウントした rPFS の解析

評価の欠測またはイベントの発現時期にかかわらず，すべての疾患進行または死亡をイベントとしてカウントした rPFS は，BICR 判定および治験責任医師判定による rPFS の主要解析と一貫しており，タラゾパリブ＋エンザルタミド群ではプラセボ＋エンザルタミド群と比較して，疾患進行または死亡のリスクが BICR 判定で 35%および治験責任医師判定で 32%低下した（C3441021 CSR Table 14.2.1.21，14.2.1.22）。

- 評価の欠測またはイベントの発現時期を問わない，BICR 判定および治験責任医師判定による rPFS のハザード比（タラゾパリブ＋エンザルタミド群とプラセボ＋エンザルタミド群の比較）は，それぞれ 0.649（95% CI：0.535，0.786）および 0.676（95% CI：0.552，0.827）であった。片側層別 log-rank 検定による p 値は，BICR 判定および治験責任医師判定いずれについても 0.0001 未満であり，タラゾパリブ＋エンザルタミド群で良好な結果が認められた。

- 評価の欠測またはイベントの発現時期を問わない，BICR 判定および治験責任医師判定による rPFS の中央値は，タラゾパリブ＋エンザルタミド群［BICR 判定：27.5 ヵ月（95% CI：22.3，31.5），治験責任医師判定：29.7 ヵ月（95% CI：26.8，33.5）］でプラセボ＋

エンザルタミド群［BICR 判定：19.0 ヵ月（95% CI：16.4，21.9），治験責任医師判定：22.8 ヵ月（95% CI：17.7，26.3）］と比較して長かった。

- 評価の欠測またはイベントの発現時期を問わない，24 ヵ月時点での BICR 判定および治験責任医師判定による無増悪生存率は，タラゾパリブ＋エンザルタミド群［BICR 判定：55.2%（95% CI：50.0%，60.2%），治験責任医師判定：63.0%（95% CI：57.7%，67.7%）］でプラセボ＋エンザルタミド群［BICR 判定：39.7%（95% CI：34.5%，44.8%），治験責任医師判定：44.7%（95% CI：42.4%, 52.9%）］と比較して高かった。

2.5.4.2. BICR 判定および治験責任医師判定に基づき，治験薬の投与中止，新たな抗腫瘍療法の開始および症候性骨関連事象の発現を追加イベントとしてカウントした rPFS の解析

治験薬の投与中止，新たな抗腫瘍療法の開始および症候性骨関連事象の発現を追加イベントとしてカウントした rPFS は，BICR 判定および治験責任医師判定による rPFS の主要解析と一貫しており，タラゾパリブ＋エンザルタミド群ではプラセボ＋エンザルタミド群と比較して，疾患進行または死亡のリスクが BICR 判定で 23%および治験責任医師判定で 19%低下した（C3441021 CSR Table 14.2.1.23，14.2.1.24）。

- BICR 判定および治験責任医師判定による rPFS のハザード比（タラゾパリブ＋エンザルタミド群とプラセボ＋エンザルタミド群の比較）は，それぞれ 0.771（95% CI：0.656，0.907）および 0.808（95% CI：0.686，0.952）であった。片側層別 log-rank 検定による p 値は，それぞれ 0.0008 および 0.0053 であり，タラゾパリブ＋エンザルタミド群で良好な結果が認められた。

- BICR 判定および治験責任医師判定による rPFS の中央値は，タラゾパリブ＋エンザルタミド群［BICR 判定：13.8 ヵ月（95% CI：12.0，16.7），治験責任医師判定：14.8 ヵ月（95% CI：13.6，17.4）］でプラセボ＋エンザルタミド群［BICR 判定：11.0 ヵ月（95% CI：9.9，12.9），治験責任医師判定：11.4 ヵ月（95% CI：10.3，13.8）］と比較して長かった。

- 24 ヵ月時点での BICR 判定および治験責任医師判定による無増悪生存率は，タラゾパリブ＋エンザルタミド群［BICR 判定：34.6%（95% CI：29.9%，39.4%），治験責任医師判定：36.0%（95% CI：31.2%，40.8%）］でプラセボ＋エンザルタミド群［BICR 判定：26.5%（95% CI：22.2%，30.9%），治験責任医師判定：28.4%（95% CI：24.0%，33.0%）］と比較して高かった。

2.5.4.3. BICR 判定および治験責任医師判定に基づき，打ち切りおよびイベントの日付を予定された評価日に割り当てた rPFS の解析

BICR 判定および治験責任医師判定に基づき，打ち切りとイベントの日付を予定された評価日に割り当てた rPFS は，BICR 判定および治験責任医師判定による rPFS の主要解析と一貫しており，タラゾパリブ＋エンザルタミド群ではプラセボ＋エンザルタミド群と比較して，疾患進行または死亡のリスクが BICR 判定で 34%および治験責任医師判定で 32%低下した（C3441021 CSR Table 14.2.1.25，14.2.1.26）。

- BICR 判定および治験責任医師判定による rPFS のハザード比（タラゾパリブ＋エンザルタミド群とプラセボ＋エンザルタミド群の比較）は，それぞれ 0.656（95% CI：0.528，0.816）および 0.681（95% CI：0.531，0.873）であった。片側層別 log-rank 検定による p 値は，それぞれ 0.0001 未満および 0.0011 であり，タラゾパリブ＋エンザルタミド群で良好な結果が認められた。

- BICR 判定および治験責任医師判定による rPFS の中央値は，タラゾパリブ＋エンザルタミド群で未達［BICR 判定：未達（95% CI：27.9，NR），治験責任医師判定：未達（95% CI：NR，NR）］であり，プラセボ＋エンザルタミド群では，BICR 判定が 24.3 ヵ月（95% CI：19.4，27.6），治験責任医師判定が 35.9 ヵ月（95% CI：27.6，NR）であった。

- 24 ヵ月時点での BICR 判定および治験責任医師判定による無増悪生存率は，タラゾパリブ＋エンザルタミド群［BICR 判定：60.4%（95% CI：55.0%，65.4%），治験責任医師判定：71.3%（95% CI：66.1%，75.9%）］でプラセボ＋エンザルタミド群［BICR 判定：50.4%（95% CI：44.7%，55.9%），治験責任医師判定：60.5%（95% CI：54.7%，65.8%）］と比較して高かった。

2.6. 重要な副次評価項目

2.6.1. OS（中間解析）

データカットオフ日時点で OS のイベント数はまだ十分ではなく，OS に対する治療効果を正確に把握することができなかった。今回の OS の中間解析では，最終解析に必要な 438 件のイベントの 58%である 252 件の死亡を対象とし，中間解析での OS に関する中止基準は p≤0.0006 であった。タラゾパリブ＋エンザルタミド群で 123 件（30.6%），プラセボ＋エンザルタミド群で 129 件（32.0%）の死亡が認められた。OS の中間解析の結果，タラゾパリブ＋エンザルタミド群で良好な傾向が認められた（Table 12）。

- 副次評価項目でハザード比（タラゾパリブ＋エンザルタミド群とプラセボ＋エンザルタミド群の比較）は，0.888（95% CI：0.693，1.138；片側 p 値 0.1736）であり，タラゾパリブ＋エンザルタミド群で良好な結果が認められた。

- OS の中央値は，タラゾパリブ＋エンザルタミド群で 36.4 ヵ月（95% CI：33.5，NR），プラセボ＋エンザルタミド群では未達（95% CI：33.7，NR）であった。

- 24 ヵ月時点での生存率は，タラゾパリブ＋エンザルタミド群［76.1%（95% CI：71.5%，80.1%）］でプラセボ＋エンザルタミド群［71.0%（95% CI：66.0%，75.4%）］と比較して高かった。

- OS の追跡調査期間の中央値は，タラゾパリブ＋エンザルタミド群で 28.0 ヵ月，プラセボ＋エンザルタミド群で 27.1 ヵ月であった（C3441021 CSR Table 14.2.1.16）。

- OS の Kaplan-Meier 曲線は，約 22 ヵ月間の追跡調査の後に投与群間に差が認められ始めた（Figure 7）。

Table 12. Summary of OS for All-comers - ITT Part 2 All-comers Population Protocol C3441021

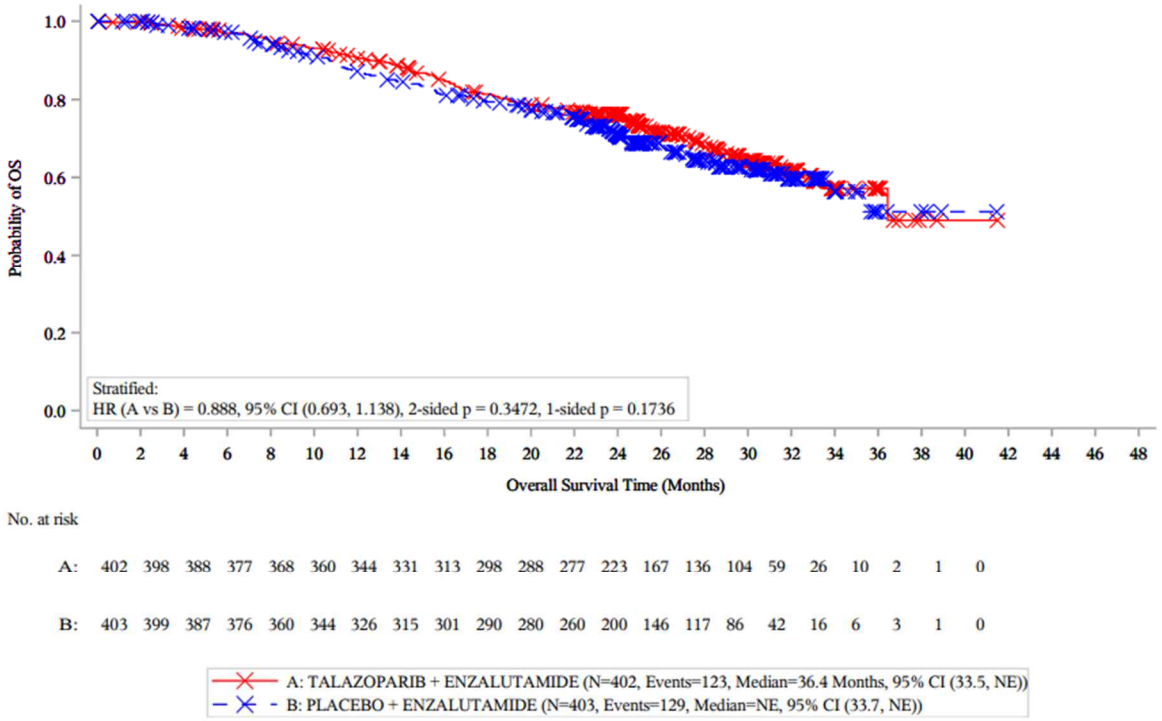
	TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE (N=402)	PLACEBO + ENZALUTAMIDE (N=403)
Participants with event, n (%)	123 (30.6)	129 (32.0)
Type of event, n (%)		
Death	123 (30.6)	129 (32.0)
Death due to COVID-19	1 (0.2)	5 (1.2)
Participants censored, n (%)	279 (69.4)	274 (68.0)
Reason for censoring, n (%)		
Withdrawal of consent	34 (8.5)	46 (11.4)
Lost to follow-up [1]	5 (1.2)	1 (0.2)
Alive	240 (59.7)	227 (56.3)
Probability of being event-free (95% CI) [2]		
at 6 months	0.970 (0.947, 0.983)	0.972 (0.950, 0.984)
at 12 months	0.905 (0.871, 0.930)	0.872 (0.834, 0.902)
at 24 months	0.761 (0.715, 0.801)	0.710 (0.660, 0.754)
at 36 months	0.572 (0.492, 0.644)	0.512 (0.383, 0.628)
at 48 months	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [3]		
Q1	24.4 (19.0, 27.2)	22.1 (17.9, 24.1)
Median	36.4 (33.5, NE)	NE (33.7, NE)
Q3	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis [4] Comparison vs PLACEBO + ENZALUTAMIDE		
Hazard Ratio [5]	0.888	

Table 12. Summary of OS for All-comers - ITT Part 2 All-comers Population Protocol C3441021

	TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE (N=402)	PLACEBO + ENZALUTAMIDE (N=403)
95% CI [5]	0.693, 1.138	
1-sided p-value [6]	0.1736	
2-sided p-value [6]	0.3472	

[1] Includes participants deemed to be lost to follow-up by the Investigator
[2] CIs are derived using the log-log transformation with back transformation to untransformed scale.
[3] Based on the Brookmeyer and Crowley method.
[4] Stratified by the two randomization stratification factors: 1) previous treatment with any NHT or taxane-based chemotherapy for CSPC (yes vs. no); 2) DDR mutational status (deficient vs. non-deficient/unknown).
[5] Hazard ratio based on Cox proportional hazards model; under proportional hazards, hazard ratio < 1 indicates reduction in hazard rate in favor of TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE compared to PLACEBO + ENZALUTAMIDE;
[6] P-value from a stratified log-rank test.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 12SEP2022 (08:46) Source Data: adttep Table Generation: 03OCT2022 (19:14)
(Data cutoff date : 16AUG2022 Database snapshot date : 06SEP2022) Output
File: ./nda1/C3441021_part02_csr1/adttep_os_s001_allcomer
Table 14.2.1.4 Talazoparib is for Pfizer internal use.

Figure 7. Kaplan-Meier Plot of OS for All-comers - ITT Part 2 All-comers Population



PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 12SEP2022 (08:46) Source Data: adttep Table Generation: 26SEP2022 (19:40)
(Data cutoff date : 16AUG2022 Database snapshot date : 06SEP2022) Output File: ./nda1/C3441021_part02_csr1/adttep_os_f001_allcomer

2.7. その他の副次評価項目（全体集団）

2.7.1. BICR 判定による BOR

全体として，ORR の結果からタラゾパリブ＋エンザルタミド群において，臨床的に意味があると考えられるベネフィットの改善が認められた（Table 13）。

- BICR 判定による ORR（確定した骨病変の進行を伴わない軟部組織の CR または PR）は，プラセボ＋エンザルタミド群［43.9%（95% CI：35.3%，52.8%）］と比較して，タラゾパリブ＋エンザルタミド群［61.7%（95% CI：52.4%，70.4%）］で高かった。ORR の投与群間の差は 17.7%（95% CI：5.6%，29.9%；片側 p 値 0.0025）であった。

- タラゾパリブ＋エンザルタミド群では，プラセボ＋エンザルタミド群と比較して CR 率が高かった（タラゾパリブ＋エンザルタミド群：37.5%，プラセボ＋エンザルタミド群：18.2%）。

- 疾患進行が認められた治験参加者は，プラセボ＋エンザルタミド群（22.7%）と比較して，タラゾパリブ＋エンザルタミド群（5.8%）で少なかった。

Table 13. Summary of Objective Response by BICR- ITT Population Part 2 All-comers with Measurable Disease at Baseline Protocol C3441021

	TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE (N=120)	PLACEBO + ENZALUTAMIDE (N=132)
Confirmed Objective Response, n (%)		
Complete response (CR)	45 (37.5)	24 (18.2)
Partial response (PR)	29 (24.2)	34 (25.8)
Stable disease (SD)	36 (30.0)	38 (28.8)
Non-CR/Non-PD	0	0
Progressive disease (PD)	7 (5.8)	30 (22.7)
Not evaluable (NE)	3 (2.5)	6 (4.5)
Reason for NE, n (%)		
No post-baseline assessments due to other reasons	0	2 (1.5)
SD too early [< 8 weeks after Randomization date]	3 (2.5)	4 (3.0)
Objective Response (CR+PR), n (%)	74 (61.7)	58 (43.9)
Objective Response Rate (95% CI) [1]	61.7 (52.4, 70.4)	43.9 (35.3, 52.8)
Difference in the rates (95% CI)	17.7 (5.6,29.9)	
1-sided p-value [2]	0.0025	
2-sided p-value [2]	0.0050	

[1] 95% confidence interval based on exact binomial method.
[2] P-value based on CMH (Cochran–Mantel–Haenszel test)
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 12SEP2022 (07:46) Source Data: adrspb Table Generation: 10NOV2022 (11:08)
(Data cutoff date : 16AUG2022 Database snapshot date : 06SEP2022) Output File: ./nda1/C3441021_part02_csr1/adrspb_boru_s001
Table 14.2.1.5 Talazoparib is for Pfizer internal use.

治験責任医師判定による BOR

全体として，治験責任医師判定による ORR は，BICR 判定による結果と一貫していた（Table 14）。

- 治験責任医師判定による ORR は，プラセボ＋エンザルタミド群［38.2%（95% CI：30.4%，46.4%）］と比較して，タラゾパリブ＋エンザルタミド群［62.3%（95% CI：54.2%，70.0%）］で高かった。ORR の投与群間の差は，24.2%（95% CI：13.3%，35.1%；名目上の片側 p 値 0.0001 未満）であった。

- CR 率についても，プラセボ＋エンザルタミド群（9.2%）と比較して，タラゾパリブ＋エンザルタミド群（16.9%）で高かった。

- 疾患進行が認められた治験参加者は，プラセボ＋エンザルタミド群（14.5%）と比較して，タラゾパリブ＋エンザルタミド群（3.9%）で少なかった。

Table 14. Summary of Objective Response by INV- ITT Population Part 2 All-comers with Measurable Disease at Baseline Protocol C3441021

	TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE (N=154)	PLACEBO + ENZALUTAMIDE (N=152)
Confirmed Objective Response, n (%)		
Complete response (CR)	26 (16.9)	14 (9.2)
Partial response (PR)	70 (45.5)	44 (28.9)
Stable disease (SD)	46 (29.9)	65 (42.8)
Non-CR/Non-PD	0	0
Progressive disease (PD)	6 (3.9)	22 (14.5)
Not evaluable (NE)	6 (3.9)	7 (4.6)
Reason for NE, n (%)		
No adequate baseline assessment	1 (0.6)	0
No post-baseline assessments due to early death	1 (0.6)	0
No post-baseline assessments due to other reasons	0	3 (2.0)
All post-baseline assessments have overall response of NE	0	1 (0.7)

Table 14. Summary of Objective Response by INV- ITT Population Part 2 All-comers with Measurable Disease at Baseline Protocol C3441021

	TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE (N=154)	PLACEBO + ENZALUTAMIDE (N=152)
SD too early [	4 (2.6)	3 (2.0)
Objective Response (CR+PR), n (%)	96 (62.3)	58 (38.2)
Objective Response Rate (95% CI) [1]	62.3 (54.2, 70.0)	38.2 (30.4, 46.4)
Difference in the rates (95% CI)	24.2 (13.3,35.1)	
1-sided p-value [2]	<0.0001	
2-sided p-value [2]	<0.0001	

[1] 95% confidence interval based on exact binomial method.
[2] P-value based on CMH (Cochran–Mantel–Haenszel test)
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 12SEP2022 (08:46) Source Data: adrsp Table Generation: 28SEP2022 (16:49)
(Data cutoff date : 16AUG2022 Database snapshot date : 06SEP2022) Output File: ./nda1/C3441021_part02_csr1/adrsp_borc_s001
Table 14.2.1.6 Talazoparib is for Pfizer internal use.

2.7.2. BICR 判定による軟部組織での DOR

全体として，BICR 判定による軟部組織での DOR について，タラゾパリブ＋エンザルタミド群で良好な数値上の改善が認められた（Table 15，Figure 8）。

- BICR 判定による DOR の中央値は，タラゾパリブ＋エンザルタミド群で 20.4 ヵ月（95% CI：16.1，NR），プラセボ＋エンザルタミド群で 19.8 ヵ月（95% CI：12.9，NR）であった。
- 24 ヵ月間奏効持続率は，タラゾパリブ＋エンザルタミド群で 44.6%（95% CI：31.2%，57.1%），プラセボ＋エンザルタミド群で 39.7%（95% CI：24.1%，54.9%）であった。

Table 15. Summary of Duration of Soft Tissue Objective Response by BICR - Participants with Confirmed CR or PR - ITT Part 2 All-comers Population with Measurable Disease at Baseline Protocol C3441021

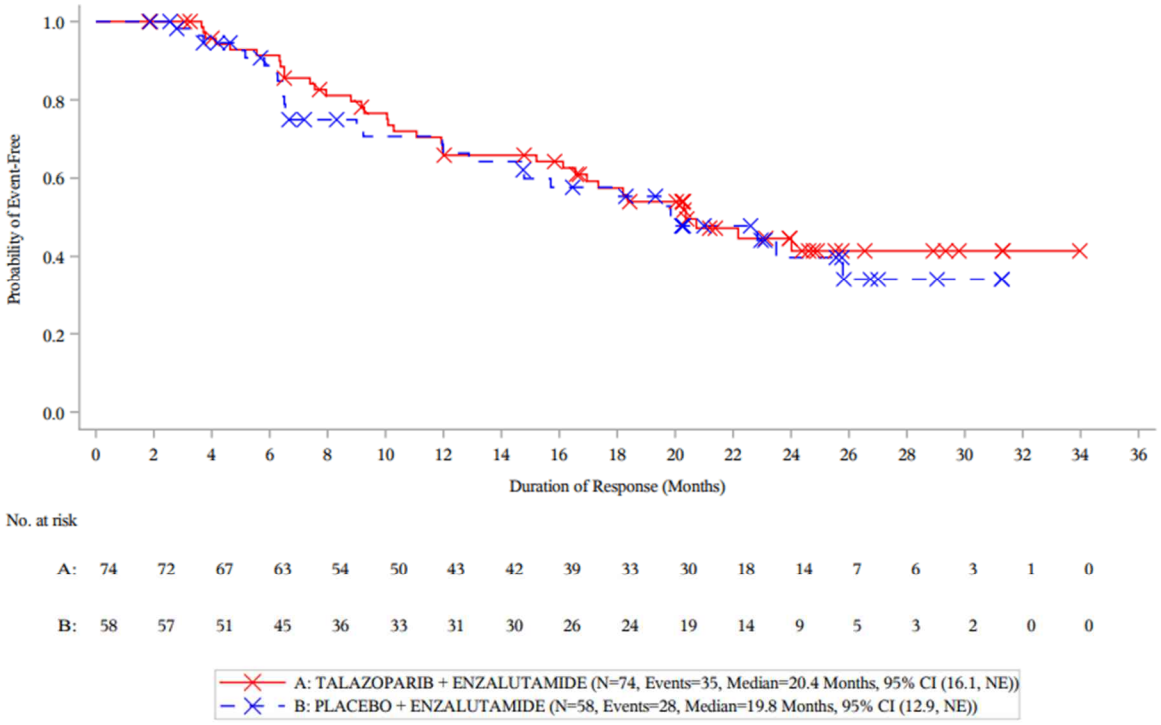
	TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE (N=74)	PLACEBO + ENZALUTAMIDE (N=58)
Participants with event, n (%)	35 (47.3)	28 (48.3)
Type of event, n (%)		
Progressive disease	30 (40.5)	26 (44.8)
Death	5 (6.8)	2 (3.4)
Participants censored, n (%)	39 (52.7)	30 (51.7)
Reason for censoring, n (%)		
No adequate baseline assessment	0	0
Start of new anti-cancer therapy	8 (10.8)	4 (6.9)
Event after >= 2 missing or inadequate post-baseline assessments	0	2 (3.4)
Withdrawal of consent	2 (2.7)	3 (5.2)
Lost to follow-up	1 (1.4)	0
No adequate post-baseline tumor assessment	0	0
Ongoing without an event	28 (37.8)	21 (36.2)
Probability of being event-free (95% CI) [1]		
at 6 months	0.914 (0.818, 0.960)	0.887 (0.766, 0.948)
at 12 months	0.659 (0.532, 0.759)	0.664 (0.515, 0.776)
at 24 months	0.446 (0.312, 0.571)	0.397 (0.241, 0.549)
at 36 months	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [2]		
Q1	10.1 (6.5, 15.2)	6.6 (6.2, 14.8)
Median	20.4 (16.1, NE)	19.8 (12.9, NE)
Q3	NE (NE, NE)	NE (23.5, NE)

Table 15. Summary of Duration of Soft Tissue Objective Response by BICR - Participants with Confirmed CR or PR - ITT Part 2 All-comers Population with Measurable Disease at Baseline Protocol C3441021

	TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE (N=74)	PLACEBO + ENZALUTAMIDE (N=58)

The denominator to calculate percentages is N, the number of participants with confirmed complete response or partial response in the ITT Population Part 2 All-comers analysis set within each treatment group.
[1] CIs are derived using the log-log transformation with back transformation to untransformed scale.
[2] Based on the Brookmeyer-Crowley method.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 26SEP2022 (19:36) Source Data: adttepb Table Generation: 26SEP2022 (19:43)
(Data cutoff date : 16AUG2022 Database snapshot date : 06SEP2022) Output
File: ./nda1/C3441021_part02_csr1/adttepb_dorc_s001_allcomer
Table 14.2.1.7 Talazoparib is for Pfizer internal use.

Figure 8. Kaplan-Meier Plot of Duration of Soft Tissue Objective Response by BICR – Participants with Confirmed CR or PR - ITT Population Part 2 All-comers with Measurable Disease at Baseline



PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 12SEP2022 (08:46) Source Data: adttepb Table Generation: 26SEP2022 (20:36)
(Data cutoff date : 16AUG2022 Database snapshot date : 06SEP2022) Output File: ./nda1/C3441021_part02_csr1/adttepb_dorc_f001_sft_bicr_allc

治験責任医師判定による軟部組織での DOR

全体として，治験責任医師判定による DOR は，BICR 判定による DOR と一貫しており，タラゾパリブ＋エンザルタミド群で良好な結果が認められた（Table 16，C3441021 CSR Figure 14.2.1.8）。

- 治験責任医師判定による DOR の中央値は，タラゾパリブ＋エンザルタミド群で未達（95% CI：18.8，NR），プラセボ＋エンザルタミド群で 23.5 ヵ月（95% CI：14.3，NR）であった。

- 24 ヵ月奏効持続率は，タラゾパリブ＋エンザルタミド群で 57.7%（95% CI：45.1%，68.4%），プラセボ＋エンザルタミド群で 46.3%（95% CI：30.8%，60.4%）であった。

Table 16. Summary of Duration of Soft Tissue Objective Response by INV - Participants with Confirmed CR or PR - ITT Part 2 All-comers Population with Measurable Disease at Baseline Protocol C3441021

	TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE (N=96)	PLACEBO + ENZALUTAMIDE (N=58)
Participants with event, n (%)	35 (36.5)	27 (46.6)
Type of event, n (%)		
Progressive disease	33 (34.4)	27 (46.6)
Death	2 (2.1)	0
Participants censored, n (%)	61 (63.5)	31 (53.4)
Reason for censoring, n (%)		
No adequate baseline assessment	0	0
Start of new anti-cancer therapy	14 (14.6)	5 (8.6)
Event after >= 2 missing or inadequate post-baseline assessments	2 (2.1)	0
Withdrawal of consent	3 (3.1)	1 (1.7)
Lost to follow-up	1 (1.0)	0
No adequate post-baseline tumor assessment	0	0
Ongoing without an event	41 (42.7)	25 (43.1)
Probability of being event-free (95% CI) [1]		
at 6 months	0.911 (0.830, 0.955)	0.945 (0.840, 0.982)
at 12 months	0.655 (0.542, 0.747)	0.662 (0.519, 0.772)
at 24 months	0.577 (0.451, 0.684)	0.463 (0.308, 0.604)
at 36 months	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [2]		
Q1	9.2 (7.2, 12.0)	10.1 (7.3, 14.8)
Median	NE (18.8, NE)	23.5 (14.3, NE)
Q3	NE (NE, NE)	NE (25.8, NE)

Table 16. Summary of Duration of Soft Tissue Objective Response by INV - Participants with Confirmed CR or PR - ITT Part 2 All-comers Population with Measurable Disease at Baseline Protocol C3441021

	TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE (N=96)	PLACEBO + ENZALUTAMIDE (N=58)

The denominator to calculate percentages is N, the number of participants with confirmed complete response or partial response in the ITT Population Part 2 All-comers analysis set within each treatment group.
[1] CIs are derived using the log-log transformation with back transformation to untransformed scale.
[2] Based on the Brookmeyer-Crowley method.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 26SEP2022 (19:40) Source Data: adttep Table Generation: 26SEP2022 (20:10)
(Data cutoff date : 16AUG2022 Database snapshot date : 06SEP2022) Output
File: ./nda1/C3441021_part02_csr1/adttep_dorc_s001_allcomer
Table 14.2.1.8 Talazoparib is for Pfizer internal use.

2.7.3. PSA 奏効

全体として，PSA 奏効が確定した治験参加者の割合は，プラセボ＋エンザルタミド群と比較して，タラゾパリブ＋エンザルタミド群で高く，片側 p 値は 0.0001 未満であり，臨床的に意味があると判断された（Table 17）。

- タラゾパリブ＋エンザルタミド群の 98.5%およびプラセボ＋エンザルタミド群の 97.8%の治験参加者が，ベースライン時およびベースライン後に 1 回以上 PSA の評価を受けた。
- タラゾパリブ＋エンザルタミド群の 83.6%およびプラセボ＋エンザルタミド群の 72.1%の治験参加者が，ベースラインと比較して PSA 値が 50%以上低下し，PSA 奏効率に 11.5%（95% CI：5.8%，17.2%）の差が認められた。

Table 17. Summary of Participants with Confirmed PSA Response - ITT Part 2 All-comers Population Protocol C3441021

	TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE (N=402) n (%)	PLACEBO + ENZALUTAMIDE (N=403) n (%)
Participants with a baseline PSA value, n (%)	401 (99.8)	402 (99.8)
With at least 1 post baseline PSA assessment	396 (98.5)	394 (97.8)
No post baseline PSA assessment	5 (1.2)	8 (2.0)
Decline from baseline PSA (ng/mL) by at least 50%, n (%)		
N [1]	396	394
Non Responder	65 (16.4)	110 (27.9)
Responder	331 (83.6)	284 (72.1)
Response Rate (95% CI) [2]	83.6 (79.6, 87.1)	72.1 (67.4, 76.5)
Difference in PSA response rate (95% CI)	11.5 (5.8,17.2)	
Stratified analysis of PSA Response | Comparison vs PLACEBO + ENZALUTAMIDE		
1-sided p-value [3]	<0.0001	
2-sided p-value [3]	0.0001	

[1] The number of patients with a baseline PSA value and at least one post-baseline PSA value.
[2] 95% confidence interval based on exact binomial method.
[3] P-values based on a Cochran–Mantel–Haenszel test.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 12SEP2022 (08:45) Source Data: adpsa Table Generation: 28SEP2022 (16:58)
(Data cutoff date : 16AUG2022 Database snapshot date : 06SEP2022) Output File: ./nda1/C3441021_part02_csr1/adpsa_psa50c_s001
Table 14.2.1.9 Talazoparib is for Pfizer internal use.

2.7.4. PSA の進行が確認されるまでの期間

PSA の進行が確認されるまでの期間に臨床的に意味のある差が認められ，タラゾパリブ＋エンザルタミド群で良好な結果が認められた（Table 18，Figure 9）。

- PSA の進行が確認されるまでの期間のハザード比（タラゾパリブ＋エンザルタミド群とプラセボ＋エンザルタミド群の比較）は 0.715（95% CI：0.577，0.886）であった。片側 p 値は 0.0010 であり，タラゾパリブ＋エンザルタミド群で良好な結果が認められた。

- PSA の進行が確認されるまでの期間の中央値は，タラゾパリブ＋エンザルタミド群で 26.7 ヵ月（95% CI：21.2，30.4）およびプラセボ＋エンザルタミド群で 17.5 ヵ月（95% CI：14.1，20.8）であった。

- 24 ヵ月時点で PSA の進行なしの確率は，タラゾパリブ＋エンザルタミド群では 52.4%（95% CI：46.6%，57.9%），プラセボ＋エンザルタミド群では 40.4%（95% CI：34.5%，46.3%）であった。

- PSA の進行が確認されるまでの期間の Kaplan-Meier 曲線は，6 ヵ月～8 ヵ月の間に投与群間で差が認められ始め，追跡調査期間まで維持された（Figure 9）。

Table 18. Summary of Time to Confirmed PSA Progression - ITT Part 2 All-comers Population Protocol C3441021

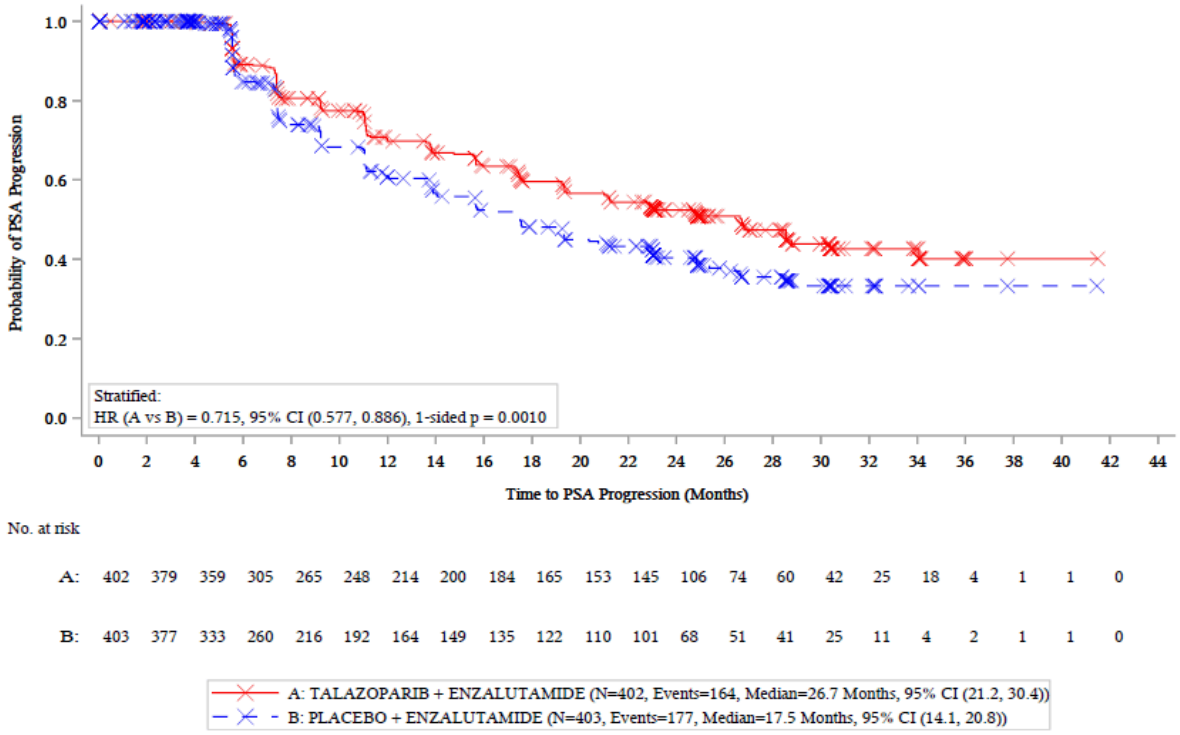
	TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE (N=402)	PLACEBO + ENZALUTAMIDE (N=403)
Participants with event, n (%)	164 (40.8)	177 (43.9)
Participants censored, n (%)	238 (59.2)	226 (56.1)
Reason for censoring, n (%)		
No PSA Progression	230 (57.2)	216 (53.6)
No Baseline or No Post-baseline PSA Values	8 (2.0)	10 (2.5)
Probability of being event-free (95% CI) [1]		
at 6 months	0.891 (0.854, 0.920)	0.847 (0.802, 0.883)
at 12 months	0.698 (0.645, 0.744)	0.608 (0.549, 0.661)
at 24 months	0.524 (0.466, 0.579)	0.404 (0.345, 0.463)
at 36 months	0.401 (0.322, 0.480)	0.333 (0.268, 0.399)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [2]		

Table 18. Summary of Time to Confirmed PSA Progression - ITT Part 2 All-comers Population Protocol C3441021

	TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE (N=402)	PLACEBO + ENZALUTAMIDE (N=403)
Q1	11.0 (9.2, 12.0)	7.5 (7.4, 9.2)
Median	26.7 (21.2, 30.4)	17.5 (14.1, 20.8)
Q3	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis [3] Comparison vs PLACEBO + ENZALUTAMIDE		
Hazard Ratio [4]	0.715	
95% CI [4]	0.577, 0.886	
1-sided p-value [5]	0.0010	
2-sided p-value [5]	0.0020	

[1] CIs are derived using the log-log transformation with back transformation to untransformed scale.
[2] Based on the Brookmeyer-Crowley method.
[3] Stratified by Previous NHT or Taxane per IWRS and DDR Mutation Status per IWRS
[4] Hazard ratio based on Cox proportional hazards model; under proportional hazards, hazard ratio < 1 indicates reduction in hazard rate in favor of TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE compared to PLACEBO + ENZALUTAMIDE;
[5] P-value from a stratified log-rank test.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 12SEP2022 (08:45) Source Data: adttesp Table Generation: 29SEP2022 (13:29)
(Data cutoff date : 16AUG2022 Database snapshot date : 06SEP2022) Output
File: ./nda1/C3441021_part02_csr1/adttesp_psaprog_s001
Table 14.2.1.10 Talazoparib is for Pfizer internal use.

Figure 9. Kaplan-Meier Plot of Time to Confirmed PSA Progression - ITT Part 2 All-comers Population



PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 29SEP2022 (13:29) Source Data: adttesp Table Generation: 30SEP2022 (16:08)
(Data cutoff date : 16AUG2022 Database snapshot date : 06SEP2022) Output File: ./nda1/C3441021_part02_csr1/adttesp_psa_f001

2.7.5. 細胞傷害性化学療法の開始までの期間

全体として，細胞傷害性化学療法の開始までの期間は，プラセボ＋エンザルタミド群と比較して，タラゾパリブ＋エンザルタミド群で長く，臨床的に意味があると判断された（Table 19, Figure 10）。

- 細胞傷害性化学療法の開始までの期間に臨床的に意味のある差が認められ，ハザード比（タラゾパリブ＋エンザルタミド群とプラセボ＋エンザルタミド群の比較）は 0.494（95%1 CI：0.376，0.649），片側 p 値は 0.0001 未満でタラゾパリブ＋エンザルタミド群で良好な結果が認められた。

- 細胞傷害性化学療法開始までの期間の中央値は，タラゾパリブ＋エンザルタミド群で未達（95% CI：37.0，NR），プラセボ＋エンザルタミド群で未達（95% CI：32.3，NR）であった。

- 24 ヵ月時点で細胞傷害性化学療法の開始なしの確率は，タラゾパリブ＋エンザルタミド群で 78.0%（95% CI：73.2%，82.1%），プラセボ＋エンザルタミド群で 62.9%（95% CI：57.5%，67.8%）であった。

- 細胞傷害性化学療法の開始までの期間に関する Kaplan-Meier 曲線は，早期に投与群間で差が認められ始め，追跡調査期間まで維持された（Figure 10）。

Table 19. Summary of Time to Initiation of Cytotoxic Chemotherapy - ITT Part 2 All-comers Population Protocol C3441021

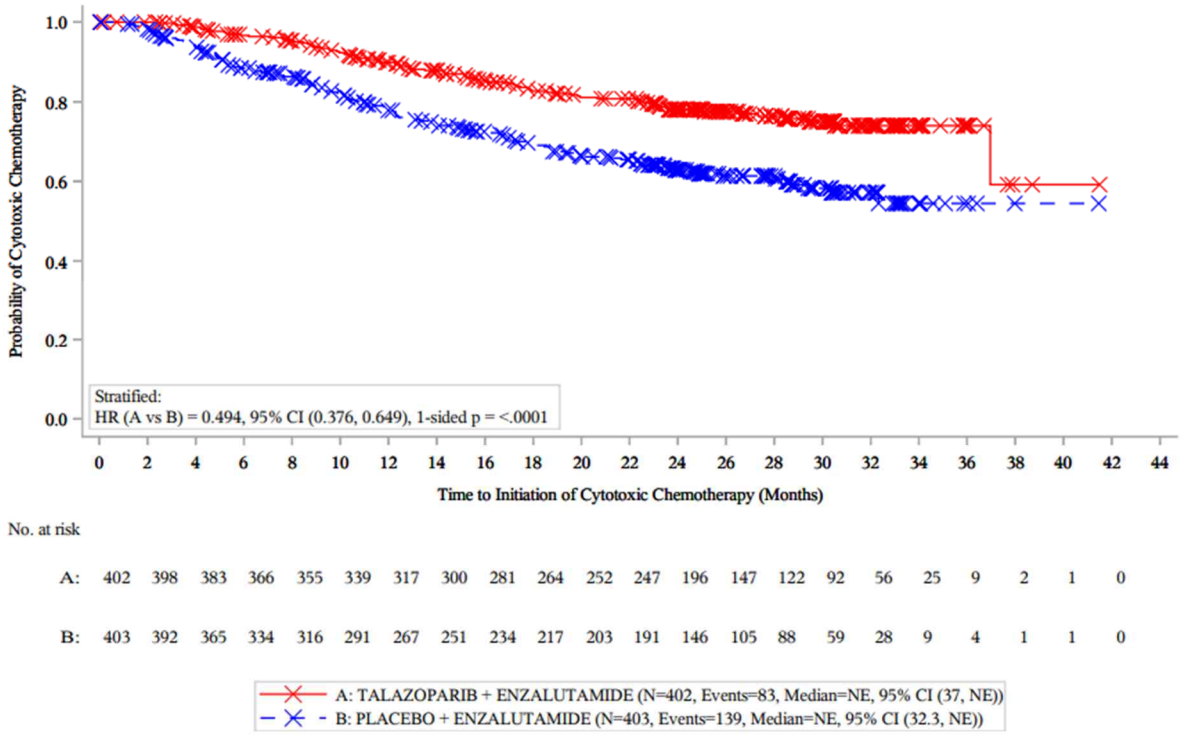
	TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE (N=402)	PLACEBO + ENZALUTAMIDE (N=403)
Participants with event, n (%)	83 (20.6)	139 (34.5)
Type of event, n (%)		
Cytotoxic Chemo	83 (20.6)	139 (34.5)
Participants censored, n (%)	319 (79.4)	264 (65.5)
Reason for censoring, n (%)		
No Cytotoxic Chemo	319 (79.4)	264 (65.5)
Probability of being event-free (95% CI) [1]		
at 6 months	0.966 (0.943, 0.980)	0.885 (0.848, 0.913)
at 12 months	0.899 (0.863, 0.925)	0.778 (0.733, 0.817)
at 24 months	0.780 (0.732, 0.821)	0.629 (0.575, 0.678)
at 36 months	0.740 (0.683, 0.789)	0.545 (0.463, 0.619)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [2]		
Q1	29.5 (22.9, NE)	13.7 (11.1, 17.1)
Median	NE (37.0, NE)	NE (32.3, NE)
Q3	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis [3] Comparison vs PLACEBO + ENZALUTAMIDE		

Table 19. Summary of Time to Initiation of Cytotoxic Chemotherapy - ITT Part 2 All-comers Population Protocol C3441021

	TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE (N=402)	PLACEBO + ENZALUTAMIDE (N=403)
Hazard Ratio [4]	0.494	
95% CI [4]	0.376, 0.649	
1-sided p-value [5]	<.0001	
2-sided p-value [5]	<.0001	

[1] CIs are derived using the log-log transformation with back transformation to untransformed scale.
[2] Based on the Brookmeyer-Crowley method.
[3] Stratified by the two randomization stratification factors: 1) previous treatment with any NHT or taxane-based chemotherapy for CSPC (yes vs. no); 2) DDR mutational status (deficient vs. non-deficient/unknown).
[4] Hazard ratio based on Cox proportional hazards model; under proportional hazards, hazard ratio < 1 indicates reduction in hazard rate in favor of TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE compared to PLACEBO + ENZALUTAMIDE;
[5] P-value from a stratified log-rank test.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 19OCT2022 (19:30) Source Data: adtteop Table Generation: 19OCT2022 (20:11)
(Data cutoff date : 16AUG2022 Database snapshot date : 06SEP2022) Output
File: ./nda1/C3441021_part02_csr1/adtteop_cyto_s001
Table 14.2.1.11 Talazoparib is for Pfizer internal use.

Figure 10. Kaplan-Meier Plot of Time to Initiation of Cytotoxic Chemotherapy - ITT Part 2 All-comers Population



PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 19OCT2022 (19:30) Source Data: adtteop Table Generation: 20OCT2022 (01:36)
(Data cutoff date : 16AUG2022 Database snapshot date : 06SEP2022) Output File: ./nda1/C3441021_part02_csr1/adtteop_cyto_f001

2.7.6. 抗腫瘍療法の開始までの期間

抗腫瘍療法の開始までの期間は，プラセボ＋エンザルタミド群と比較して，タラゾパリブ＋エンザルタミド群で長く，臨床的に意味があると判断された（Table 20，Figure 11）。

- 抗腫瘍療法の開始までの期間のハザード比（タラゾパリブ＋エンザルタミド群とプラセボ＋エンザルタミド群の比較）は 0.535（95% CI：0.423，0.678），片側 p 値は 0.0001 未満であり，タラゾパリブ＋エンザルタミド群で良好な結果が認められた。

- 抗腫瘍療法の開始までの期間の中央値は，タラゾパリブ＋エンザルタミド群で未達（95% CI：37.0，NR），プラセボ＋エンザルタミド群で 28.3 ヵ月（95% CI：23.5，NR）であった。

- 24 ヵ月時点で抗腫瘍療法の開始なしの確率は，タラゾパリブ＋エンザルタミド群で 71.0%（95% CI：65.9%，75.5%），プラセボ＋エンザルタミド群で 54.2%（95% CI：48.8%，59.3%）であった。

- 抗腫瘍療法の開始までの期間に関する Kaplan-Meier 曲線は，早期に投与群間で差が認められ始め，追跡調査期間まで維持された（Figure 11）。

Table 20. Summary of Time to Initiation of Antineoplastic Therapy - ITT Part 2 All-comers Population Protocol C3441021

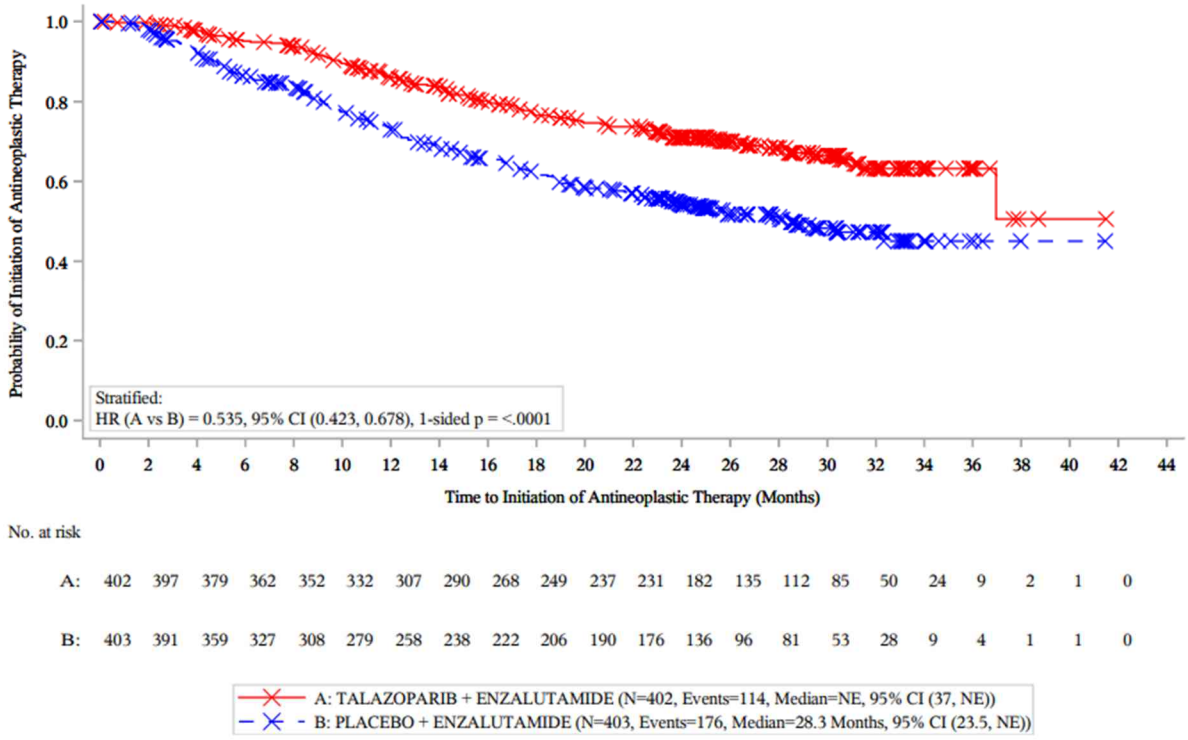
	TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE (N=402)	PLACEBO + ENZALUTAMIDE (N=403)
Participants with event, n (%)	114 (28.4)	176 (43.7)
Type of event, n (%)		
Anti-Cancer Rx	114 (28.4)	176 (43.7)
Participants censored, n (%)	288 (71.6)	227 (56.3)
Reason for censoring, n (%)		
Censored No Anti-Cancer Rx	288 (71.6)	227 (56.3)
Probability of being event-free (95% CI) [1]		
at 6 months	0.951 (0.925, 0.969)	0.862 (0.823, 0.892)
at 12 months	0.859 (0.820, 0.891)	0.729 (0.681, 0.771)
at 24 months	0.710 (0.659, 0.755)	0.542 (0.488, 0.593)
at 36 months	0.632 (0.566, 0.691)	0.450 (0.377, 0.521)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [2]		
Q1	19.8 (16.4, 25.6)	11.1 (9.3, 12.7)
Median	NE (37.0, NE)	28.3 (23.5, NE)
Q3	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis [3] Comparison vs PLACEBO + ENZALUTAMIDE		

Table 20. Summary of Time to Initiation of Antineoplastic Therapy - ITT Part 2 All-comers Population Protocol C3441021

	TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE (N=402)	PLACEBO + ENZALUTAMIDE (N=403)
Hazard Ratio [4]	0.535	
95% CI [4]	0.423, 0.678	
1-sided p-value [5]	<.0001	
2-sided p-value [5]	<.0001	

[1] CIs are derived using the log-log transformation with back transformation to untransformed scale.
[2] Based on the Brookmeyer-Crowley method.
[3] Stratified by the two randomization stratification factors: 1) previous treatment with any NHT or taxane-based chemotherapy for CSPC (yes vs. no); 2) DDR mutational status (deficient vs. non-deficient/unknown).
[4] Hazard ratio based on Cox proportional hazards model; under proportional hazards, hazard ratio < 1 indicates reduction in hazard rate in favor of TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE compared to PLACEBO + ENZALUTAMIDE;
[5] P-value from a stratified log-rank test.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 19OCT2022 (19:30) Source Data: adtteop Table Generation: 19OCT2022 (20:12)
(Data cutoff date : 16AUG2022 Database snapshot date : 06SEP2022) Output
File: ./nda1/C3441021_part02_csr1/adtteop_nact_s001
Table 14.2.1.12 Talazoparib is for Pfizer internal use.

Figure 11. Kaplan-Meier Plot of Time to Initiation of Antineoplastic Therapy - ITT Part 2 All-comers Population



PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 19OCT2022 (19:30) Source Data: adtteop Table Generation: 20OCT2022 (01:36)
(Data cutoff date : 16AUG2022 Database snapshot date : 06SEP2022) Output File: ./nda1/C3441021_part02_csr1/adtteop_nact_f001

2.7.7. 症候性骨関連事象の初回発現までの期間

症候性骨関連事象の初回発現までの期間は，プラセボ＋エンザルタミド群と比較して，タラゾパリブ＋エンザルタミド群で良好な数値上の改善が認められた（Table 21，Figure 12）。

- 症候性骨関連事象の初回発現までの期間のハザード比（タラゾパリブ＋エンザルタミド群とプラセボ＋エンザルタミド群の比較）は，0.885（95% CI：0.662，1.182），片側 p 値は 0.2043 であり，タラゾパリブ＋エンザルタミド群で良好な結果が認められた。

- 症候性骨関連事象の初回発現までの期間の中央値は，両投与群とも，未達（95% CI：NR，NR）であった。

- 24 ヵ月時点で症候性骨関連事象の初回発現がない確率は，タラゾパリブ＋エンザルタミド群で 76.9%（95% CI：72.0%，81.1%），プラセボ＋エンザルタミド群で 72.9%（95% CI：67.6%，77.4%）であった。

Table 21. Summary of Time to First Symptomatic Skeletal Event - ITT Part 2 All-comers Population Protocol C3441021

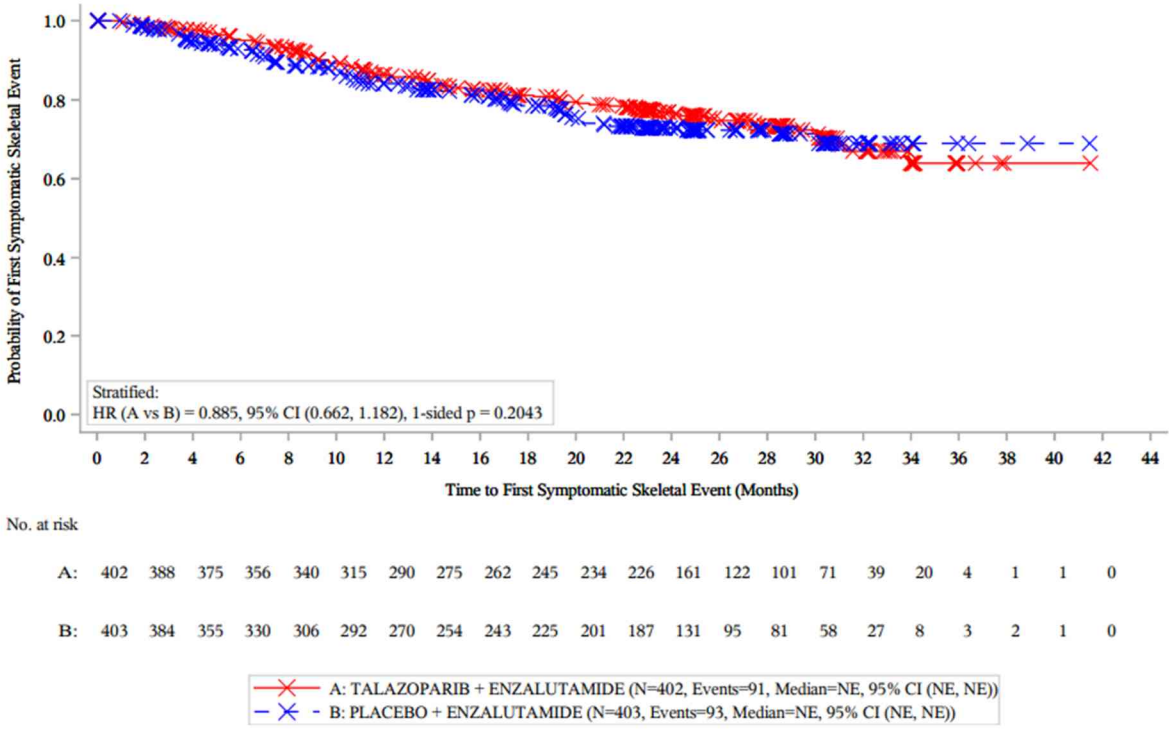
	TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE (N=402)	PLACEBO + ENZALUTAMIDE (N=403)
Participants with event, n (%)	91 (22.6)	93 (23.1)
Type of event, n (%)		
Symptomatic Skeletal Event	91 (22.6)	93 (23.1)
Participants censored, n (%)	311 (77.4)	310 (76.9)
Reason for censoring, n (%)		
Censored Non Symptomatic Skeletal Event	311 (77.4)	310 (76.9)
Probability of being event-free (95% CI) [1]		
at 6 months	0.951 (0.924, 0.968)	0.926 (0.895, 0.949)
at 12 months	0.864 (0.824, 0.895)	0.841 (0.799, 0.875)
at 24 months	0.769 (0.720, 0.811)	0.729 (0.676, 0.774)
at 36 months	0.639 (0.541, 0.722)	0.689 (0.624, 0.746)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [2]		
Q1	25.8 (19.4, 31.0)	20.2 (17.2, 30.2)
Median	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Q3	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis [3] Comparison vs PLACEBO + ENZALUTAMIDE		
Hazard Ratio [4]	0.885	
95% CI [4]	0.662, 1.182	
1-sided p-value [5]	0.2043	
2-sided p-value [5]	0.4087	

Table 21. Summary of Time to First Symptomatic Skeletal Event - ITT Part 2 All-comers Population Protocol C3441021

	TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE (N=402)	PLACEBO + ENZALUTAMIDE (N=403)

[1] CIs are derived using the log-log transformation with back transformation to untransformed scale.
[2] Based on the Brookmeyer-Crowley method.
[3] Stratified by the two randomization stratification factors: 1) previous treatment with any NHT or taxane-based chemotherapy for CSPC (yes vs. no); 2) DDR mutational status (deficient vs. non-deficient/unknown).
[4] Hazard ratio based on Cox proportional hazards model; under proportional hazards, hazard ratio < 1 indicates reduction in hazard rate in favor of TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE compared to PLACEBO + ENZALUTAMIDE;
[5] P-value from a stratified log-rank test.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 19OCT2022 (19:30) Source Data: adtteop Table Generation: 19OCT2022 (20:13)
(Data cutoff date : 16AUG2022 Database snapshot date : 06SEP2022) Output
File: ./nda1/C3441021_part02_csr1/adtteop_symskl_s001
Table 14.2.1.13 Talazoparib is for Pfizer internal use.

Figure 12. Kaplan-Meier Plot of Time to First Symptomatic Skeletal Event - ITT Part 2 All-comers Population



PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 19OCT2022 (19:30) Source Data: adtteop Table Generation: 20OCT2022 (01:36)
(Data cutoff date : 16AUG2022 Database snapshot date : 06SEP2022) Output File: ./nda1/C3441021_part02_csr1/adtteop_symskl_f001

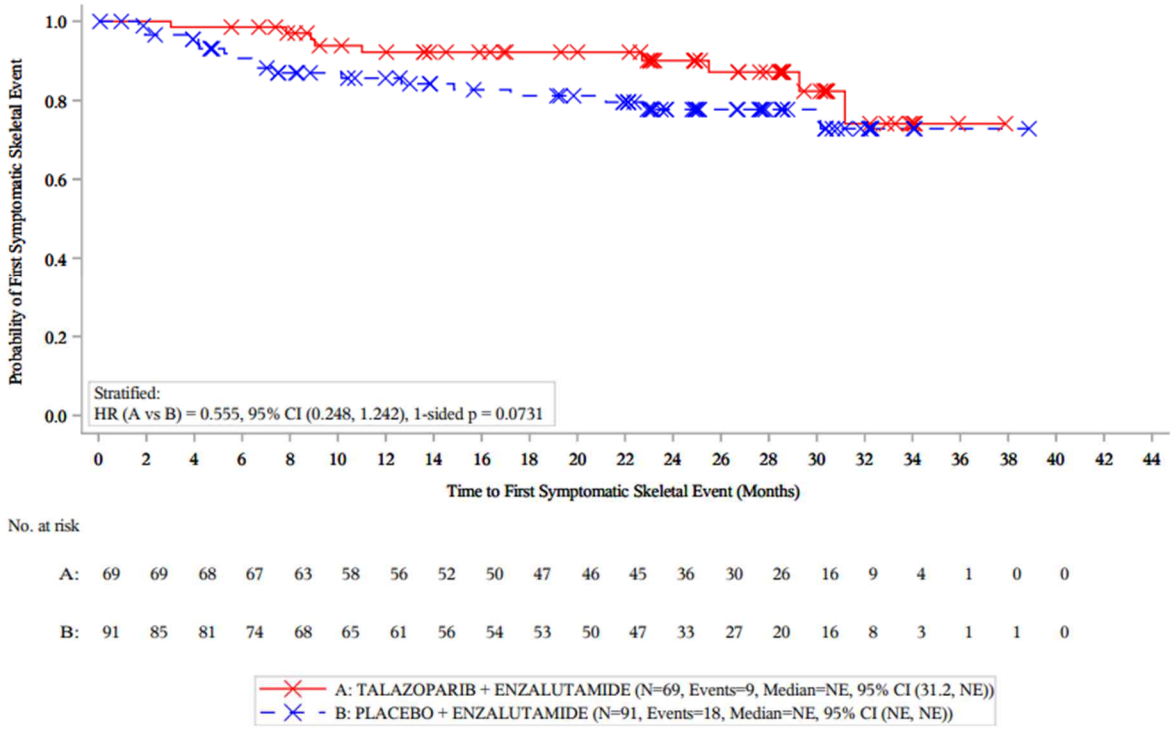
2.7.7.1. 骨保護薬による前治療の有無別の症候性骨関連事象の初回発現までの期間

全体として，骨保護薬による前治療ありの部分集団では，症候性骨関連事象の初回発現までの期間の延長がタラゾパリブ＋エンザルタミド群で認められた（Figure 13，Figure 14）。

- 症候性骨関連事象の初回発現までの期間のハザード比（タラゾパリブ＋エンザルタミド群とプラセボ＋エンザルタミド群の比較）は，骨保護薬の前治療ありの部分集団では 0.555（95% CI：0.248，1.242；片側 p 値 0.0731），骨保護薬の前治療なしの部分集団では 0.937（95% CI：0.684，1.282；片側 p 値 0.3418）であった。

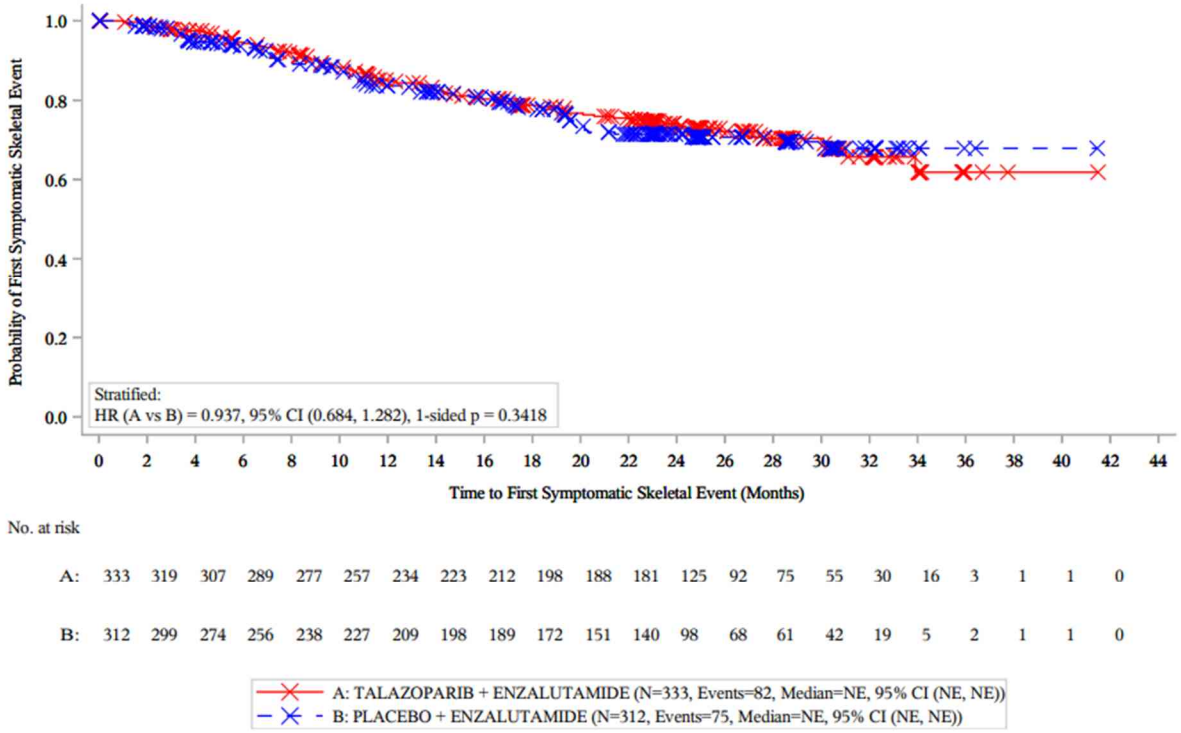
- 骨保護薬の前治療ありの部分集団および骨保護薬の前治療なしの部分集団のいずれについても，症候性骨関連事象の初回発現までの期間の中央値は，両投与群で未達であった。

Figure 13. Kaplan-Meier Plot of Time to First Symptomatic Skeletal Event in Participants who received Bone Protecting Agent at Baseline - ITT Part 2 All-comers Population



PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 19OCT2022 (18:30) Source Data: adtteop Table Generation: 11NOV2022 (02:18)
(Data cutoff date : 16AUG2022 Database snapshot date : 06SEP2022) Output File: ./nda1/C3441021_part02_csr1_post/adtteop_symskl_bpa_f001

Figure 14. Kaplan-Meier Plot of Time to First Symptomatic Skeletal Event in Participants who did not receive Bone Protecting Agent at Baseline - ITT Part 2 All-comers Population



PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 19OCT2022 (18:30) Source Data: adtteop Table Generation: 11NOV2022 (02:21)
(Data cutoff date : 16AUG2022 Database snapshot date : 06SEP2022) Output File: ./nda1/C3441021_part02_csr1_post/adtteop_symskl_nobpa_f001

2.7.8. 治験責任医師判定による PFS2

PFS2 について，タラゾパリブ＋エンザルタミド群はプラセボ＋エンザルタミド群と比較して臨床的に意味のある改善を示した（Table 22）。

- ハザード比（タラゾパリブ＋エンザルタミド群とプラセボ＋エンザルタミド群の比較）は，0.773（95% CI：0.608，0.983），片側 p 値は 0.0178 でありタラゾパリブ＋エンザルタミド群で良好な結果が認められた。

- PFS2 の中央値は，タラゾパリブ＋エンザルタミド群［36.4 ヵ月（95% CI：33.5，NR）］がプラセボ＋エンザルタミド群［35.3 ヵ月（95% CI：28.6，NR）］よりも長かった。

- 24 ヵ月時点の無増悪生存率は，タラゾパリブ＋エンザルタミド群で 73.7%（95% CI：68.8%，77.9%），プラセボ＋エンザルタミド群で 65.5%（95% CI：60.1%，70.3%）であった。

PFS2 の Kaplan-Meier 曲線は，6 ヵ月時点で投与群間に差が認められ始め，追跡調査期間 22 ヵ月時点の後，さらに差が大きくなった（Figure 15）。

Table 22. Summary of PFS2 Based on Investigator Assessment - ITT Part 2 All-comers Population Protocol C3441021

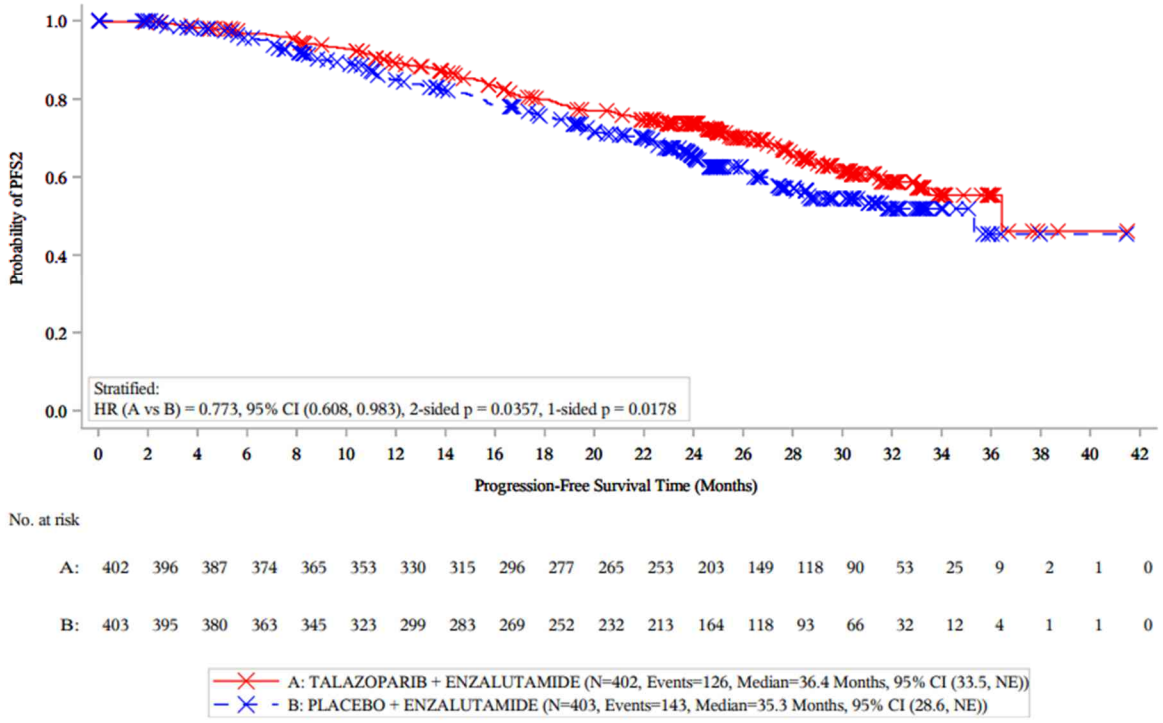
	TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE (N=402)	PLACEBO + ENZALUTAMIDE (N=403)
Participants with event, n (%)	126 (31.3)	143 (35.5)
Type of event, n (%)		
Death	112 (27.9)	108 (26.8)
Progression on first new anticancer regimen	14 (3.5)	35 (8.7)
Participants censored, n (%)	276 (68.7)	260 (64.5)
Reason for censoring, n (%)		
No PD by investigator	35 (8.7)	43 (10.7)
Start of new anticancer treatment before PD on follow up cancer treatment	0	6 (1.5)
Lost to follow-up	0	0
Withdrawal of consent	1 (0.2)	8 (2.0)
Ongoing without PFS2 event	240 (59.7)	203 (50.4)
Probability of being event-free (95% CI) [1]		
at 6 months	0.967 (0.944, 0.981)	0.956 (0.930, 0.972)
at 12 months	0.891 (0.855, 0.918)	0.849 (0.809, 0.882)
at 24 months	0.737 (0.688, 0.779)	0.655 (0.601, 0.703)
at 36 months	0.553 (0.474, 0.626)	0.454 (0.318, 0.580)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [2]		
Q1	21.7 (18.3, 25.6)	18.4 (15.6, 21.3)
Median	36.4 (33.5, NE)	35.3 (28.6, NE)
Q3	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis [3] Comparison vs PLACEBO + ENZALUTAMIDE		

Table 22. Summary of PFS2 Based on Investigator Assessment - ITT Part 2 All-comers Population Protocol C3441021

	TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE (N=402)	PLACEBO + ENZALUTAMIDE (N=403)
Hazard Ratio [4]	0.773	
95% CI [4]	0.608, 0.983	
1-sided p-value [5]	0.0178	
2-sided p-value [5]	0.0357	

[1] CIs are derived using the log-log transformation with back transformation to untransformed scale.
[2] Based on the Brookmeyer-Crowley method.
[3] Stratified by Previous NHT or Taxane per IWRS and DDR Mutation Status per IWRS
[4] Hazard ratio based on Cox proportional hazards model; under proportional hazards, hazard ratio < 1 indicates reduction in hazard rate in favor of TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE compared to PLACEBO + ENZALUTAMIDE;
[5] P-value from a stratified log-rank test.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 12SEP2022 (07:46) Source Data: adttep Table Generation: 07NOV2022 (20:33)
(Data cutoff date : 16AUG2022 Database snapshot date : 06SEP2022) Output
File: ./nda1/C3441021_part02_csr1/adttep_pfs2_s001_inv_alcomr
Table 14.2.1.14 Talazoparib is for Pfizer internal use.

Figure 15. Kaplan-Meier Plot of PFS2 by INV Assessed for All-comers - ITT Part 2 All-comers Population



PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 12SEP2022 (08:46) Source Data: adttep Table Generation: 26SEP2022 (20:36)
(Data cutoff date : 16AUG2022 Database snapshot date : 06SEP2022) Output File: ./nda1/C3441021_part02_csr1/adttep_pfs2_f001_inv_alcomr

2.7.9. オピオイド使用までの期間

全体として，前立腺癌疼痛に対するオピオイド使用について，タラゾパリブ＋エンザルタミド群で良好な数値的な改善が認められた（Table 23，Figure 16）。

- オピオイド使用までの期間のハザード比（タラゾパリブ＋エンザルタミド群とプラセボ＋エンザルタミド群の比較）は，0.926（95% CI：0.720，1.192），片側 p 値は 0.2756 であり，タラゾパリブ＋エンザルタミド群で良好な結果が認められた。

- オピオイド使用までの期間の中央値は，両投与群とも未達（95% CI：NR，NR）であった。

- 24 ヵ月時点でオピオイド使用なしの確率は，タラゾパリブ＋エンザルタミド群で 64.8%（95% CI：59.1%，69.8%），プラセボ＋エンザルタミド群で 62.2%（95% CI：56.2%，67.6%）であった。

Table 23. Summary of Time to Opiate Use for Prostate Cancer Pain - ITT Part 2 All-comers Population Protocol C3441021

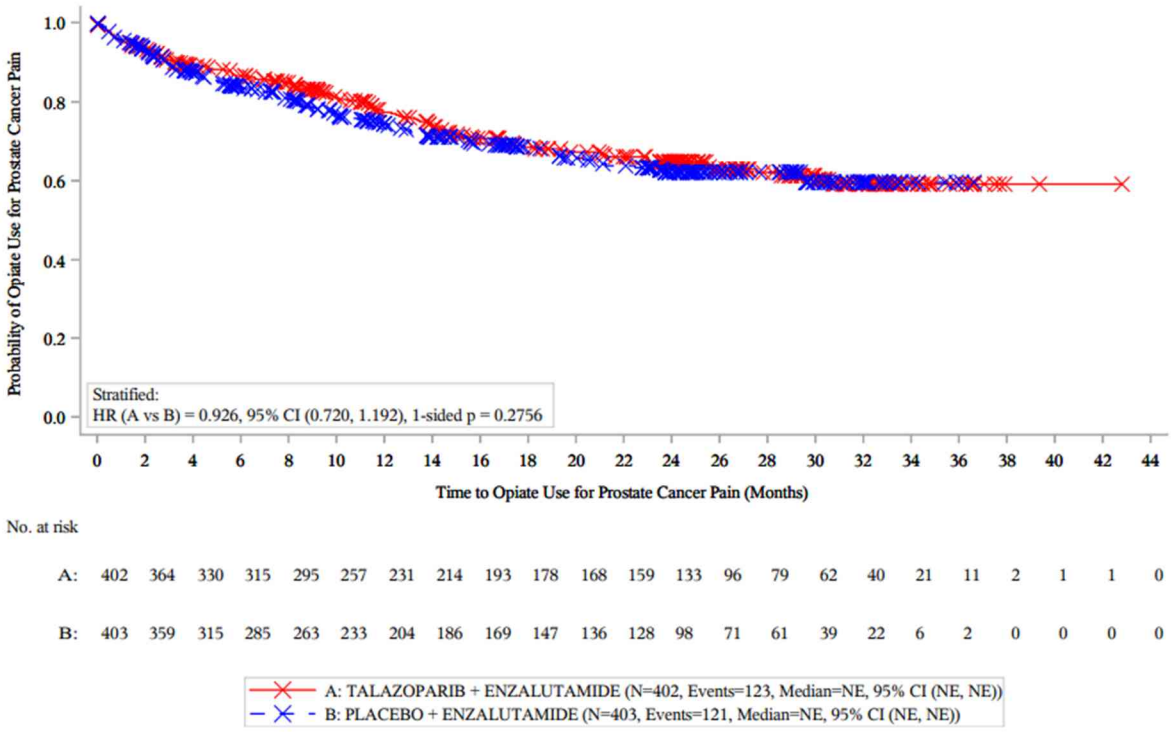
	TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE (N=402)	PLACEBO + ENZALUTAMIDE (N=403)
Participants with event, n (%)	123 (30.6)	121 (30.0)
Type of event, n (%)		
Opiate Use for PC	123 (30.6)	121 (30.0)
Participants censored, n (%)	279 (69.4)	282 (70.0)
Reason for censoring, n (%)		
No Opiate Use for PC	279 (69.4)	282 (70.0)
Probability of being event-free (95% CI) [1]		
at 6 months	0.865 (0.827, 0.896)	0.837 (0.795, 0.870)
at 12 months	0.773 (0.726, 0.813)	0.744 (0.695, 0.787)
at 24 months	0.648 (0.591, 0.698)	0.622 (0.562, 0.676)
at 36 months	0.592 (0.525, 0.652)	0.596 (0.529, 0.658)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [2]		
Q1	13.5 (11.4, 17.1)	11.6 (8.6, 15.4)
Median	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Q3	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis [3] Comparison vs PLACEBO + ENZALUTAMIDE		
Hazard Ratio [4]	0.926	
95% CI [4]	0.720, 1.192	
1-sided p-value [5]	0.2756	
2-sided p-value [5]	0.5512	

Table 23. Summary of Time to Opiate Use for Prostate Cancer Pain - ITT Part 2 All-comers Population Protocol C3441021

	TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE (N=402)	PLACEBO + ENZALUTAMIDE (N=403)

[1] CIs are derived using the log-log transformation with back transformation to untransformed scale.
[2] Based on the Brookmeyer-Crowley method.
[3] Stratified by the two randomization stratification factors: 1) previous treatment with any NHT or taxane-based chemotherapy for CSPC (yes vs. no); 2) DDR mutational status (deficient vs. non-deficient/unknown).
[4] Hazard ratio based on Cox proportional hazards model; under proportional hazards, hazard ratio < 1 indicates reduction in hazard rate in favor of TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE compared to PLACEBO + ENZALUTAMIDE;
[5] P-value from a stratified log-rank test.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 19OCT2022 (19:30) Source Data: adtteop Table Generation: 19OCT2022 (20:13)
(Data cutoff date : 16AUG2022 Database snapshot date : 06SEP2022) Output
File: ./nda1/C3441021_part02_csr1/adtteop_opid_s001
Table 14.2.1.15 Talazoparib is for Pfizer internal use.

Figure 16. Kaplan-Meier Plot of Time to Opiate Use for Prostate Cancer Pain - ITT Part 2 All-comers Population



PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 19OCT2022 (19:30) Source Data: adtteop Table Generation: 20OCT2022 (01:36)
(Data cutoff date : 16AUG2022 Database snapshot date : 06SEP2022) Output File: ./nda1/C3441021_part02_csr1/adtteop_opid_f001

2.8. その他の副次評価項目：PRO の評価

パート 2 では，HRR 遺伝子変異の有無を問わない治験参加者および HRR 遺伝子変異を有する治験参加者を対象として，PRO を評価した。全般的健康状態・QoL および泌尿器症状を含む PRO については 10 ポイント以上，疼痛症状については 2 ポイント以上の臨床的に意味のある投与群間の差は認められなかった。

2.8.1. 疼痛（BPI-SF 質問票の質問 3）

BPI-SF を用いて評価した過去 24 時間の最悪の疼痛の TTD に有意な差は認められなかった（Figure 17，M5.3.5.1.2.CRPC Table 14.5.1.7）。

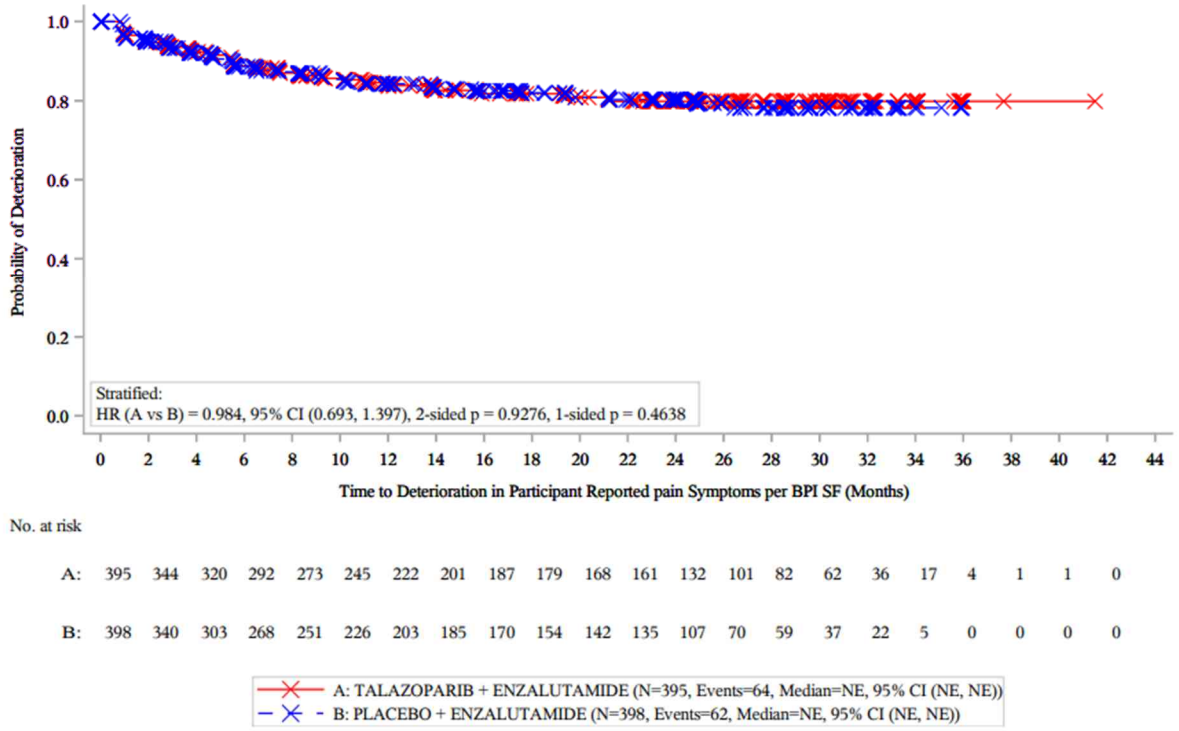
- 治験参加者により報告された疼痛症状の TTD に関するハザード比（タラゾパリブ＋エンザルタミド群とプラセボ＋エンザルタミド群の比較）は，0.984（95% CI：0.693，1.397），片側 p 値は 0.4638，両側 p 値は 0.9276 であった。

- 疼痛症状の TTD の中央値は，両投与群とも未達であった。

BPI-SF 質問票の質問 3（最悪の疼痛）の平均値およびベースラインからの変化量の要約を来院時期別に M5.3.5.1.2.CRPC Table 14.5.1.1.2 および Table 14.5.1.1.3 に示した。BPI-SF 質問票の完了状況を来院時期別に C3441021 CSR Table 14.5.1.1.1 に示した。

HRR 遺伝子変異の有無（変異あり，変異なし／不明）別の部分集団における BPI-SF 質問票の質問 3（最悪の疼痛）の TTD を M5.3.5.1.2.CRPC Table 14.5.2.7，Table 14.5.3.7，M5.3.5.1.2.CRPC Figure 14.5.2.7 および Figure 14.5.3.7 に示した。

Figure 17. Kaplan-Meier Plot of Time to Deterioration in Participant Reported Pain Symptoms per BPI SF - Part 2 All-comers PRO Population



PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 19OCT2022 (19:30) Source Data: adtteop Table Generation: 20OCT2022 (01:10)
(Data cutoff date : 16AUG2022 Database snapshot date : 06SEP2022) Output File: ./nda1/C3441021_part02_csr1/adtteop_bpisfpn_f001

2.8.2. EORTC QLQ-C30 による全般的健康状態・QoL，機能尺度，症状尺度

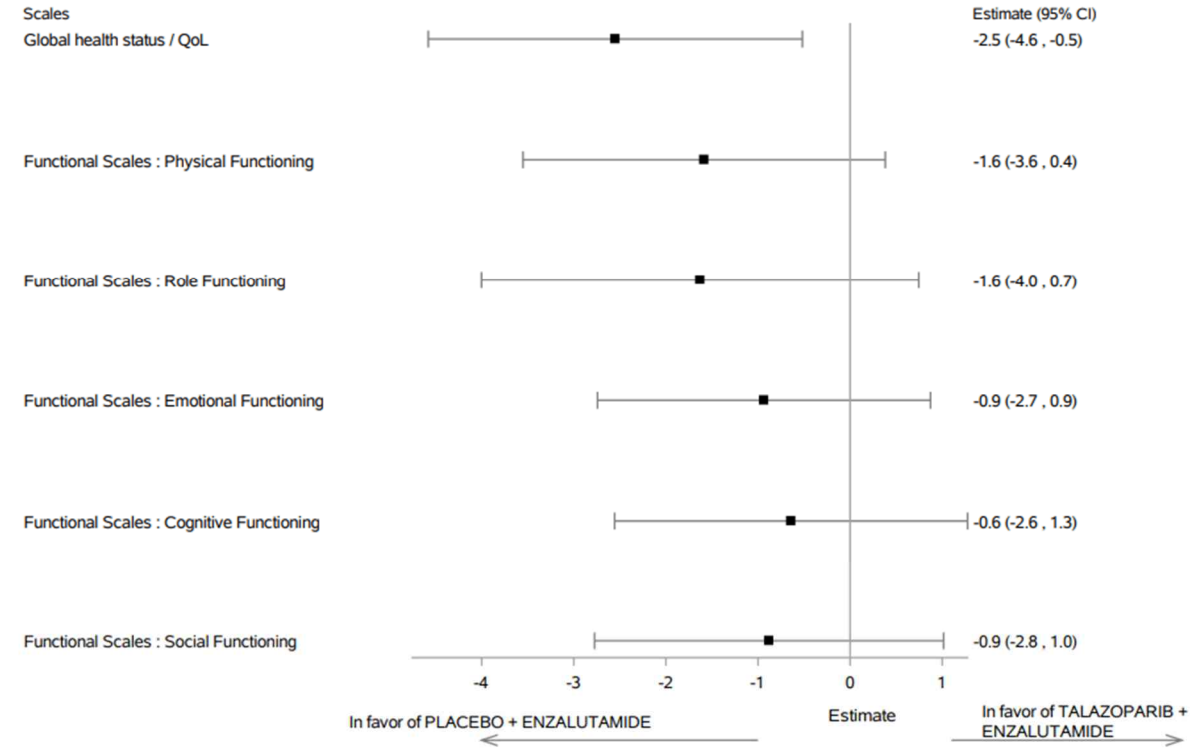
全体として，全般的健康状態・QoL，機能尺度または症状尺度のスコアについて，タラゾパリブ＋エンザルタミド群とプラセボ＋エンザルタミド群の間に臨床的に意味のある差（10 ポイント以上の変化）は認められなかった（Figure 18，Figure 19）。

- 全般的健康状態・QoL，疲労，悪心・嘔吐，呼吸困難および食欲減退について，プラセボ＋エンザルタミド群と比較して，タラゾパリブ＋エンザルタミド群で好ましくない差が

認められたが，これらの差は臨床的に意味のある差である 10 ポイント以上の変化には達しなかった。

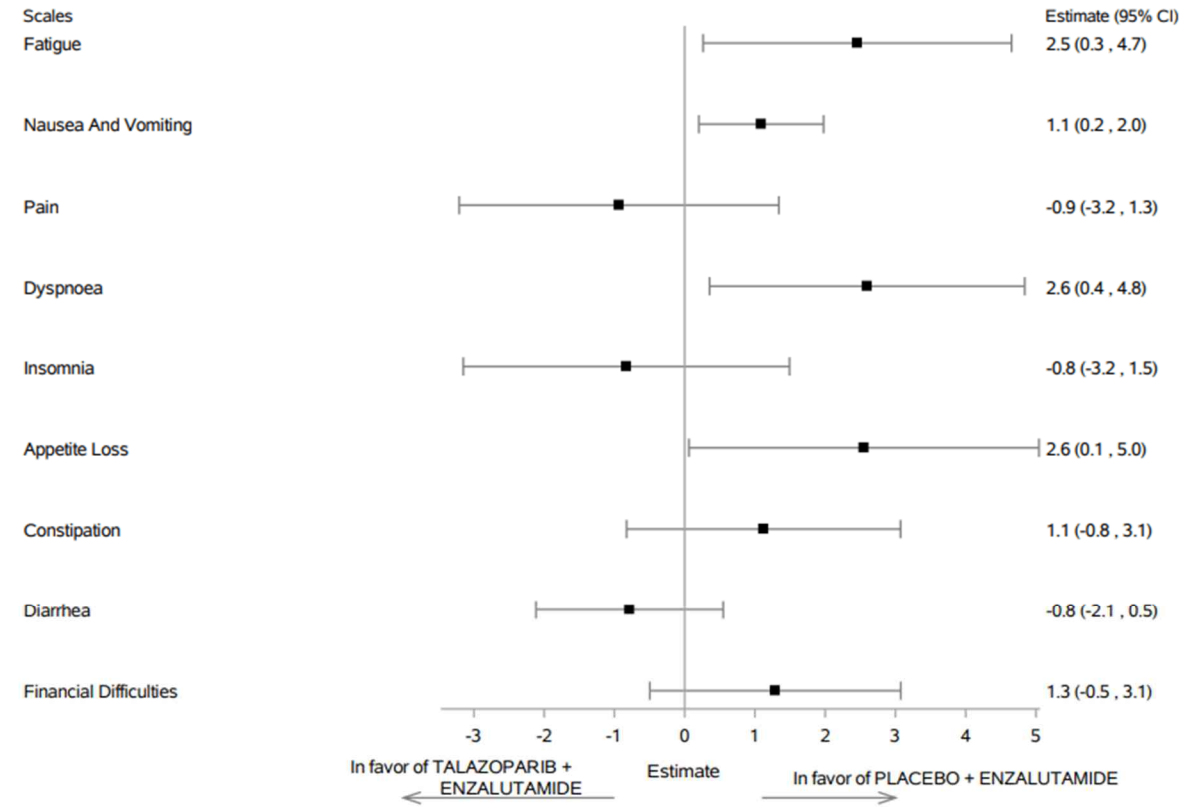
EORTC QLQ-C30 の平均値および EORTC QLQ-C30 のベースラインからの変化量の要約を来院時期別に，それぞれ M5.3.5.1.2.CRPC Table 14.5.1.6.1 および Table 14.5.1.6.2 に示した。

Figure 18. Forest Plot of Estimated Treatment Difference (Talazoparib – Placebo) in EORTC QLQ-C30 Functional Scales - Part 2 All-comers PRO Population



Based on longitudinal mixed effects analysis.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 12SEP2022 (08:46) Source Data: ader Table Generation: 06OCT2022 (18:42)
(Data cutoff date : 16AUG2022 Database snapshot date : 06SEP2022) Output File: ./nda1/C3441021_part02_csr1/ader_nf008

Figure 19. Forest Plot of Estimated Treatment Difference (Talazoparib – Placebo) in EORTC QLQ-C30 Symptoms Scales - Part 2 All-comers PRO Population



Based on longitudinal mixed effects analysis.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 12SEP2022 (08:46) Source Data: ader Table Generation: 06OCT2022 (18:15)
(Data cutoff date : 16AUG2022 Database snapshot date : 06SEP2022) Output File: ./nda1/C3441021_part02_csr1/ader_nf0081

2.8.2.1. 全般的健康状態・QoL の明確な TTD（EORTC QLQ-C30）

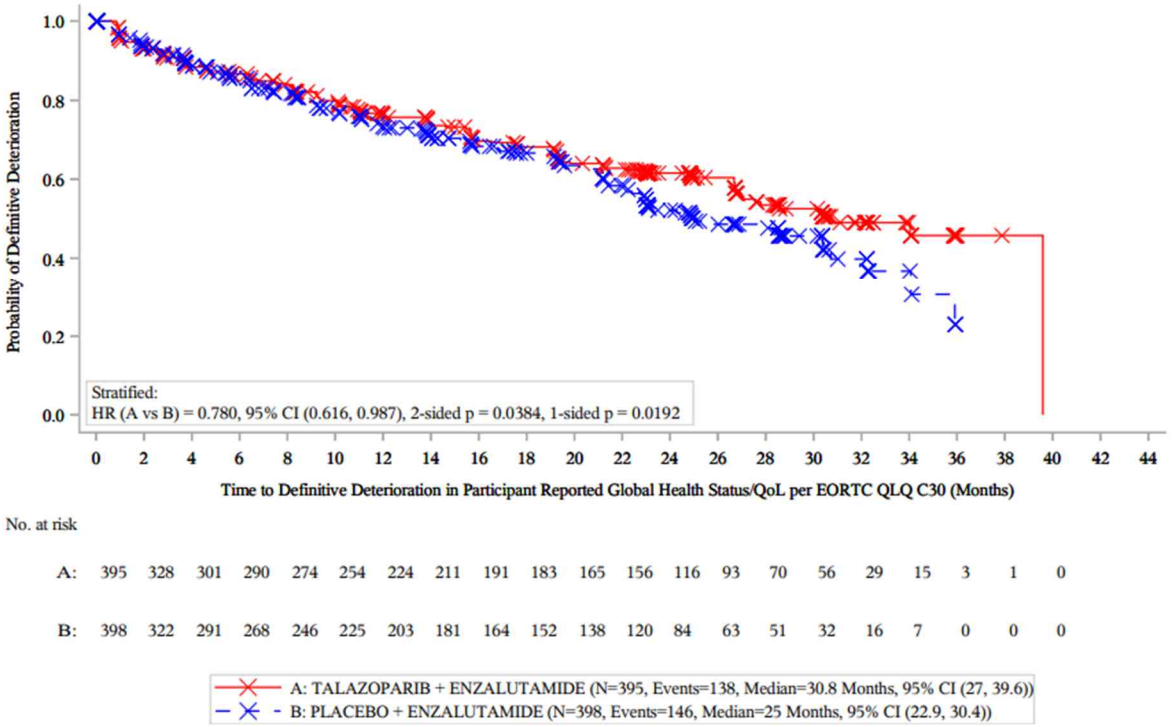
全般的な健康状態・QoL の臨床的に意味のある明確な TTD は，プラセボ＋エンザルタミド群と比較してタラゾパリブ＋エンザルタミド群で有意に長かった（Figure 20）。

- 全般的健康状態・QoL の TTD についてのハザード比（タラゾパリブ＋エンザルタミド群とプラセボ＋エンザルタミド群の比較）は，0.780（95% CI：0.616，0.987），片側 p 値は 0.0192，両側 p 値は 0.0384 であった（M5.3.5.1.2.CRPC Table 14.5.1.8，Figure 20）。

- TTD の中央値は，タラゾパリブ＋エンザルタミド群で 30.8 ヵ月（95% CI：27.0，39.6），プラセボ＋エンザルタミド群で 25.0 ヵ月（95% CI：22.9，30.4），片側 p 値は 0.0192 であった。

HRR 遺伝子変異の有無（変異あり，変異なし／不明）別の部分集団における EORTC QLQ-C30 の全般的健康状態・QoL についての TTD をそれぞれ M5.3.5.1.2.CRPC Table 14.5.2.8，Table 14.5.3.8，M5.3.5.1.2.CRPC Figure 14.5.2.8 および Figure 14.5.3.8 に示した。

Figure 20. Kaplan-Meier Plot of Time to Definitive Deterioration in Participant Reported Global Health Status/QOL per EORTC QLQ C30 – Part 2 All comers PRO Population



PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 19OCT2022 (19:30) Source Data: adtteop Table Generation: 20OCT2022 (14:27)
(Data cutoff date : 16AUG2022 Database snapshot date : 06SEP2022) Output File: ./nda1/C3441021_part02_csr1/adtteop_qlqc30_f001

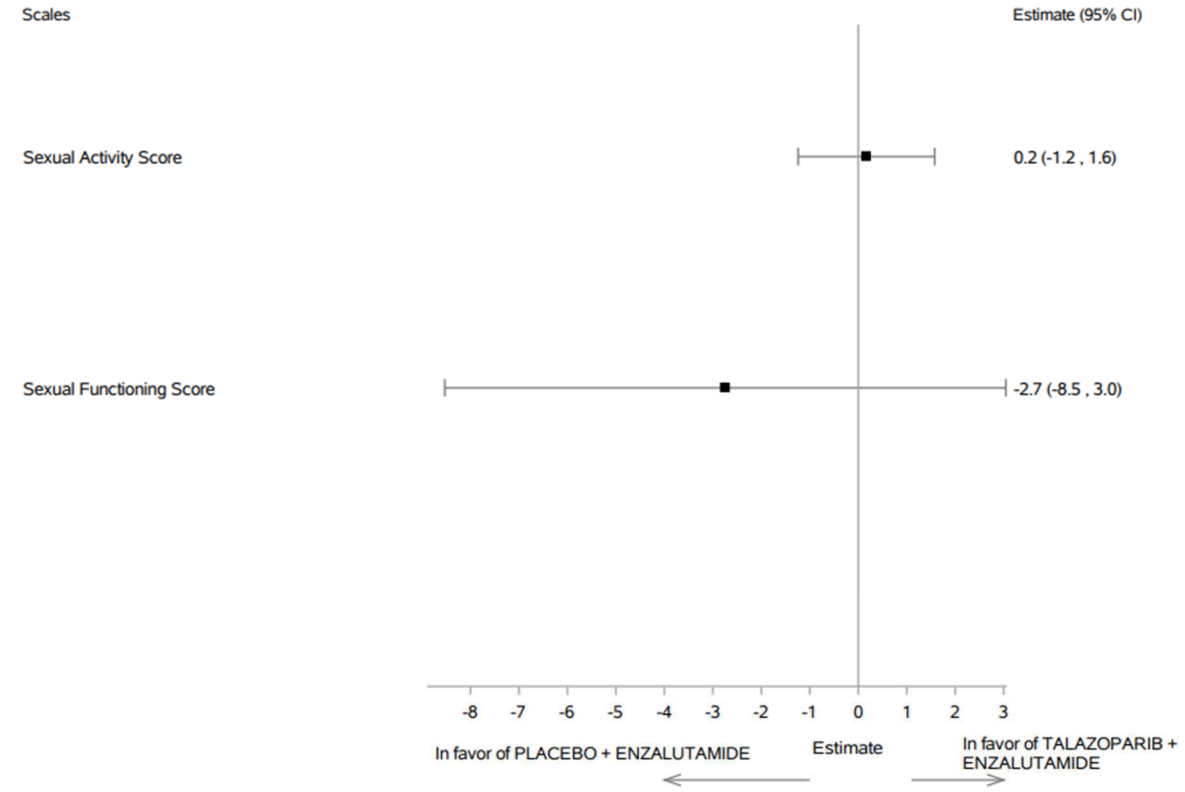
2.8.3. EORTC QLQ-PR25 による疾患特異的な全般的健康状態・QoL，機能尺度，症状尺度

全体として，EORTC QLQ-PR25 パラメータによる全般的健康状態・QoL，機能尺度または症状尺度のスコアについて，投与群間に臨床的に意味のある差は認められなかった（Figure 21，Figure 22）。

- EORTC QLQ-PR25 により評価したすべての機能尺度でスコアの維持が認められた。

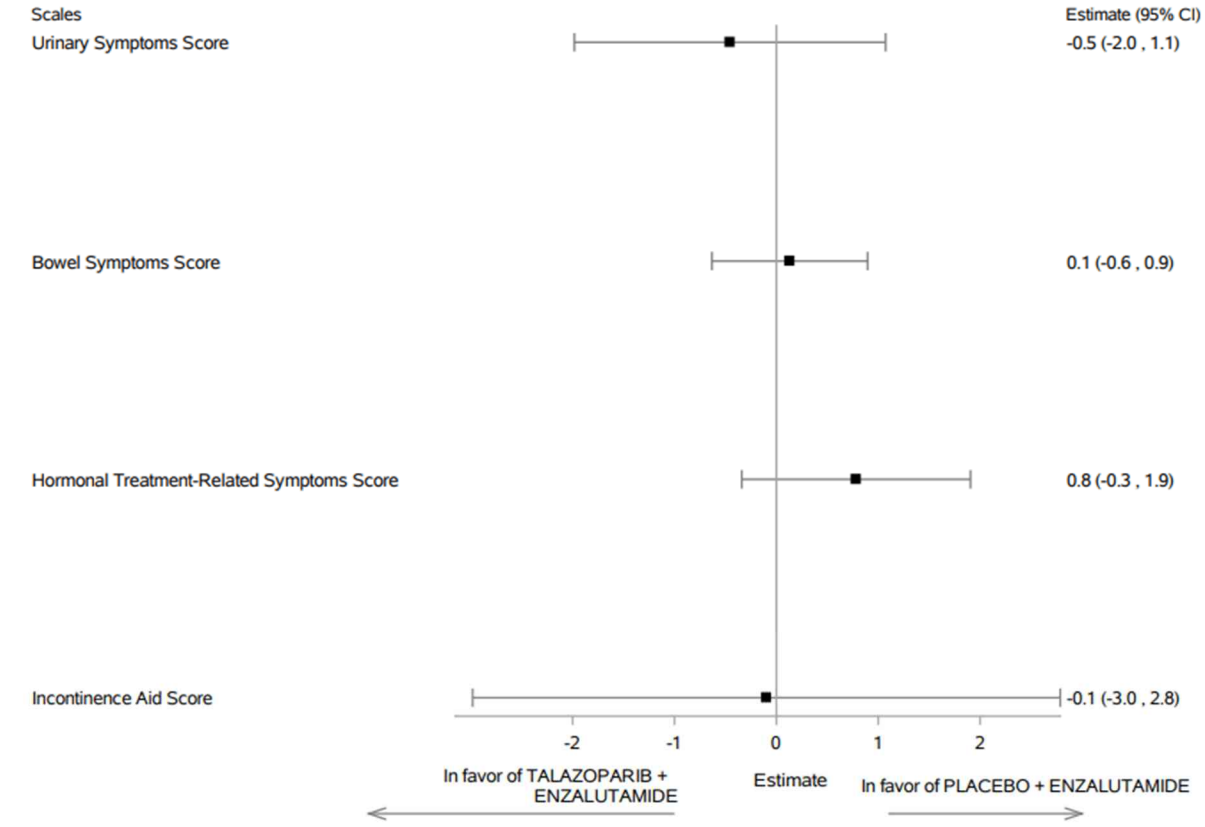
EORTC QLQ-PR25 の実測値の平均値およびベースラインからの変化量を来院時期別に，それぞれ M5.3.5.1.2.CRPC Table 14.5.1.7.1 および Table 14.5.1.7.2 に要約した。

Figure 21. Forest Plot of Estimated Treatment Difference (Talazoparib – Placebo) in EORTC QLQ-PR25 Functional Scales - Part 2 All-comers PRO Population



Based on longitudinal mixed effects analysis.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 12SEP2022 (08:46) Source Data: ader Table Generation: 07OCT2022 (16:13)
(Data cutoff date : 16AUG2022 Database snapshot date : 06SEP2022) Output File: ./nda1/C3441021_part02_csr1/ader_nf008_pr_f

Figure 22. Forest Plot of Estimated Treatment Difference (Talazoparib – Placebo) in EORTC QLQ-PR25 Symptoms Scales - Part 2 All-comers PRO Population



Based on longitudinal mixed effects analysis.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 12SEP2022 (08:46) Source Data: ader Table Generation: 07OCT2022 (16:34)
(Data cutoff date : 16AUG2022 Database snapshot date : 06SEP2022) Output File: ./nda1/C3441021_part02_csr1/ader_nf008_pr_s

2.8.3.1. EORTC QLQ-PR25 による疾患特異的な泌尿器症状の明確な TTD

全体として，臨床的に意味のある泌尿器症状の明確な TTD は，プラセボ＋エンザルタミド群と比較して，タラゾパリブ＋エンザルタミド群で数値的に長かった（Figure 23）。

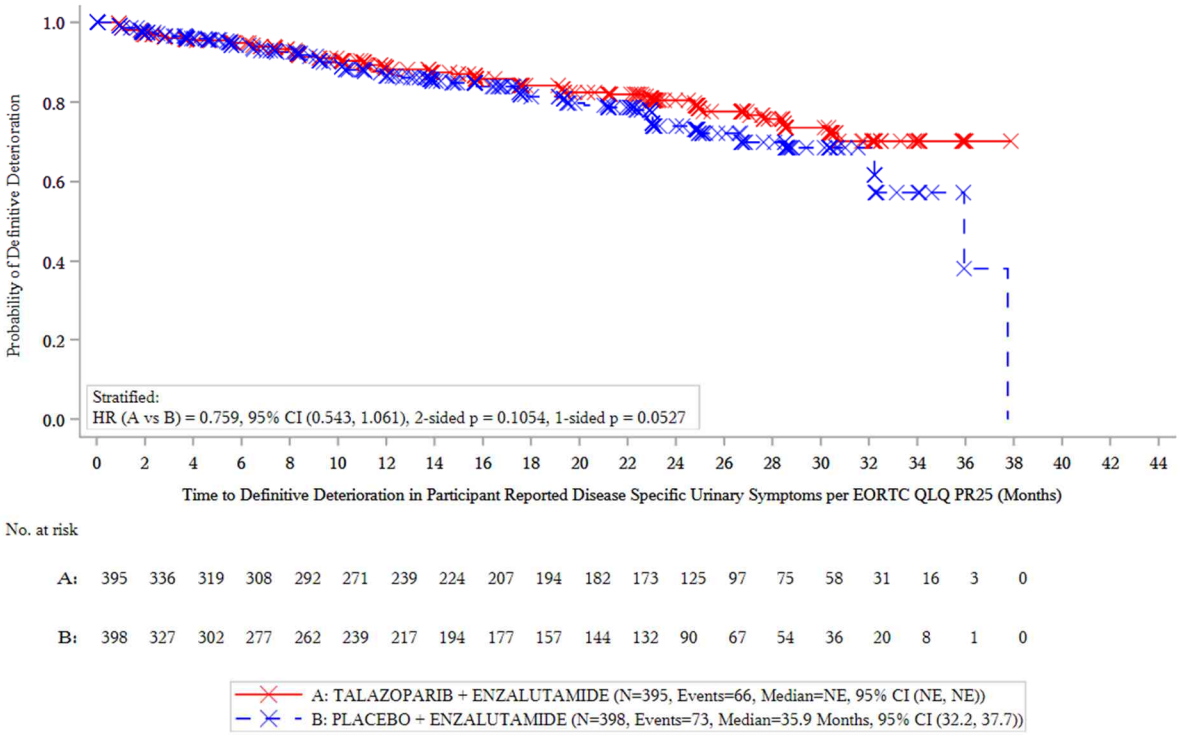
- 疾患特異的な泌尿器症状の TTD についてハザード比（タラゾパリブ＋エンザルタミド群とプラセボ＋エンザルタミド群の比較）は，0.759（95% CI : 0.543，1.061），片側 p 値は 0.0527，両側 p 値は 0.1054 であった。

- 泌尿器症状の明確な悪化は，タラゾパリブ＋エンザルタミド群で 16.7%，プラセボ＋エンザルタミド群で 18.3%に報告された（C3441021 CSR Table 14.5.1.9）。

- 泌尿器症状の明確な TTD の中央値は，タラゾパリブ＋エンザルタミド群では未達であり，プラセボ＋エンザルタミド群では 35.9 ヵ月であった（C3441021 CSR Table 14.5.1.9）。

HRR 遺伝子変異の有無（変異あり，変異なし／不明）別の EORTC QLQ-PR25 により評価した疾患特異的な泌尿器症状の TTD をそれぞれ M5.3.5.1.2.CRPC Table 14.5.2.9，Table 14.5.3.9，M5.3.5.1.2.CRPC Figure 14.5.2.9 および Figure 14.5.3.9 に示した。

Figure 23. Kaplan-Meier Plot of Time to Definitive Deterioration in Participant Reported Disease Specific Urinary Symptoms per EORTC QLQ PR25 - Part 2 All-comers PRO Population



PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 19OCT2022 (19:30) Source Data: adtteop Table Generation: 20OCT2022 (14:15)
(Data cutoff date : 16AUG2022 Database snapshot date : 06SEP2022) Output File: ./nda1/C3441021_part02_csr1/adtteop_qlqpr25_f001

BPI-SF（BPI-SF 質問票の質問 3），EORTC QLQ-C30，EORTC QLQ-PR-25 の経時的混合効果モデルを C3441021 CSR Table 14.5.1.10，Table 14.5.1.11 および Table 14.5.1.12 に示した。

BPI-SF（BPI-SF 質問票の質問 3），EORTC QLQ-C30，EORTC QLQ-PR-25 の経時的混合効果モデルを HRR 遺伝子変異の有無（変異あり，変異なし／不明）別に M5.3.5.1.2.CRPC Table 14.5.2.10，Table 14.5.2.11，Table 14.5.2.12，Table 14.5.3.10，Table 14.5.3.11 および Table 14.5.3.12 に示した。

EQ-5D-5L スコア，EQ-5D-5L スコアのベースラインからの変化量および EQ-5D-5L による全般的健康状態の要約を来院時期別に M5.3.5.1.2.CRPC Table 14.5.1.2.1，Table 14.5.1.2.2 および Table 14.5.1.3 に示した。

来院時期別の EQ-VAS の要約を M5.3.5.1.2.CRPC Table 14.5.1.4.1 に，EQ-VAS のベースラインからの変化量を来院時期別に M5.3.5.1.2.CRPC Table 14.5.1.4.2 に示した。

EQ-5D スコアおよび EQ-5D-VAS の経時的混合効果モデルを M5.3.5.1.2.CRPC Table 14.5.1.13 および Table 14.5.1.14 に示した。

BPI-SF 質問票の質問 3（最悪の疼痛），EQ-5D-5L スコア，EQ-VAS，EORTC QLQ-C30 スコアおよび EORTC QLQ-PR25 スコアの実測値の平均値のプロットを M5.3.5.1.2.CRPC Figure 14.5.1.1.2，Figure 14.5.1.2.2，Figure 14.5.1.4.1，Figure 14.5.1.6.1 および Figure 14.5.1.6.2 に示した。

2.9. その他の部分集団における有効性

2.9.1. BICR 判定による rPFS の部分集団解析

事前に規定したすべての部分集団において，rPFS のベネフィットは主要解析の統計的に有意な結果と一貫していた。すべての部分集団について，ハザード比は 0.479～0.728 であった。IWRS による HRR 遺伝子変異の有無別の部分集団について，ハザード比および 95% CI の上限値は，HRR 遺伝子変異の有無を問わず，一貫した rPFS のベネフィットを示した。地域（アジア，北米，その他の地域）別の治験参加者の部分集団および転移部位が軟部組織のみの治験参加者の部分集団を除き，各部分集団の 95% CI の上限値は 1.0 未満であった（C3441021 CSR Table 14.2.5.2）。

2.9.1.1. IWRS による HRR 遺伝子変異の有無別の rPFS

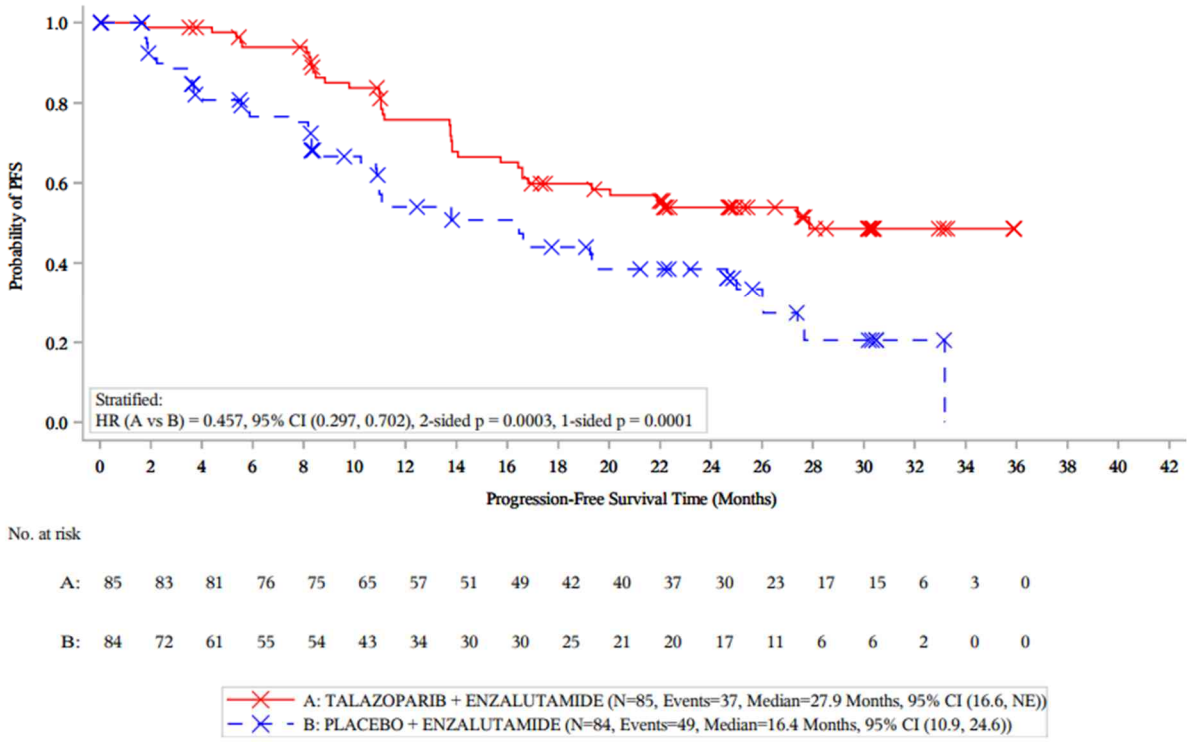
HRR 遺伝子変異ありおよび HRR 遺伝子変異なし／不明の部分集団のいずれにおいても，BICR 判定に基づく rPFS の改善が認められ，全体集団における主要解析の結果と一貫していた。

BICR 判定による rPFS の要約を IWRS による HRR 遺伝子変異の有無別に M5.3.5.1.2.CRPC Table 14.2.1.2.7 に示した。

- BICR 判定による rPFS のハザード比（タラゾパリブ＋エンザルタミド群とプラセボ＋エンザルタミド群の比較）は，HRR 遺伝子変異ありの部分集団で 0.457（95% CI：0.297，0.702；片側 p 値 0.0001），HRR 遺伝子変異なし／不明の部分集団で 0.697（95% CI：0.544，0.892；片側 p 値 0.0020）であり，タラゾパリブ＋エンザルタミド群で良好な結果が認められた。

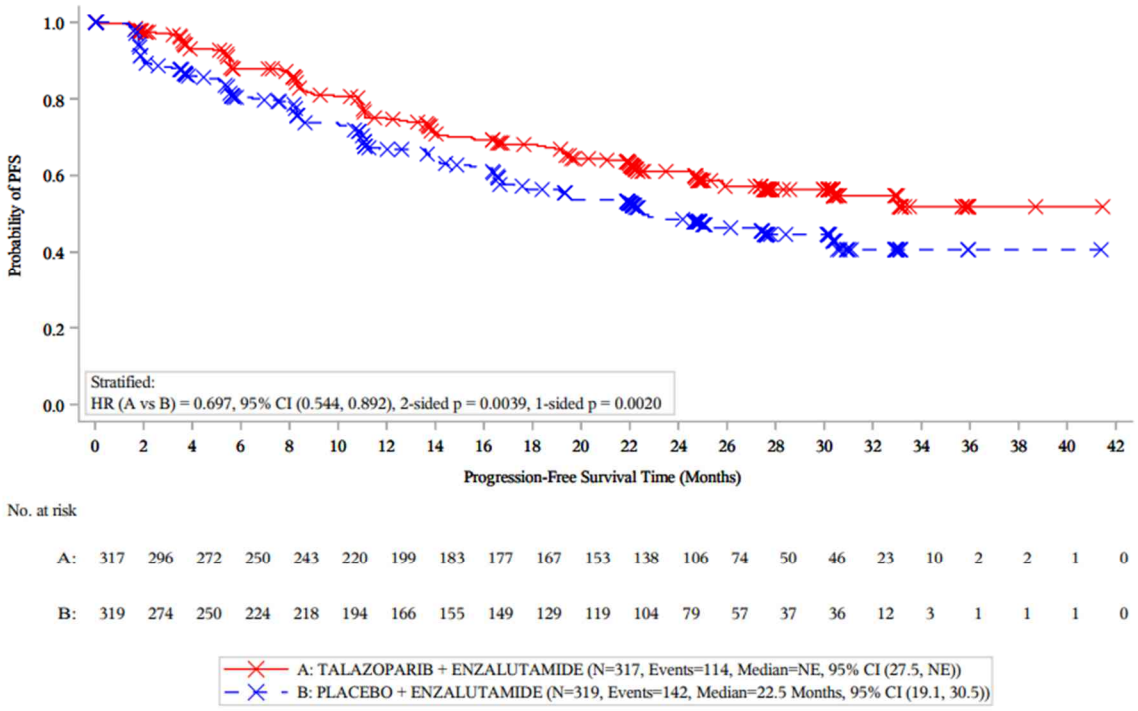
- BICR 判定による rPFS の中央値はタラゾパリブ＋エンザルタミド群の HRR 遺伝子変異ありの部分集団で 27.9 ヵ月（95% CI：16.6，NR）および HRR 遺伝子変異なし／不明の部分集団で未達（95% CI：27.5，NR）であったのに対し，プラセボ＋エンザルタミド群の HRR 遺伝子変異ありの部分集団で 16.4 ヵ月（95% CI：10.9，24.6）および HRR 遺伝子変異なし／不明の部分集団で 22.5 ヵ月（95% CI：19.1，30.5）であった（Figure 24，Figure 25，C3441021 CSR Table 34，Table 35）。

Figure 24. Kaplan-Meier Plot of BICR Assessed rPFS for DDR Deficient Participants per IWRS - ITT Part 2 DDR-Deficient Subpopulation within All-comers per IWRS



PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 12SEP2022 (08:46) Source Data: adttepb Table Generation: 26SEP2022 (19:43)
(Data cutoff date : 16AUG2022 Database snapshot date : 06SEP2022) Output File: ./nda1/C3441021_part02_csr1/adttepb_pfsp_f001_ddr

Figure 25. Kaplan-Meier Plot of BICR Assessed rPFS for DDR-Non-Deficient/Unknown Subpopulation per IWRS - ITT Part 2 All-comers DDR-Non-Deficient/Unknown Subpopulation per IWRS



PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 12SEP2022 (08:46) Source Data: adttepb Table Generation: 26SEP2022 (19:43)
(Data cutoff date : 16AUG2022 Database snapshot date : 06SEP2022) Output File: ./nda1/C3441021_part02_csr1/adttepb_pfsp_f001_nonddr

2.9.1.2. 前向き・後ろ向きの検査による HRR 遺伝子変異の有無別の rPFS

臨床試験データベースに基づく HRR 遺伝子変異の有無は，前向きまたは後ろ向きの検査の結果に基づく，HRR 遺伝子変異あり，HRR 遺伝子変異なしおよび不明の 3 つに分類された（HRR の部分集団の定義については C3441021 SAP Version 6.2 Table 3 を参照）。前向き検査に加えて後ろ向き血漿検査の結果を追加することにより（HRR 部分集団「前向き＋後ろ向き血漿検査結果」），不明（無作為化時の層別因子では 26.1%）の治験参加者の割合は 5.5%に低下した。それでもなお HRR 遺伝子変異の有無が不明であった部分集団は，腫瘍検体での FoundationOne アッセイや前向きまたは後ろ向き ctDNA 解析における技術的な失敗や，中国で ctDNA 解析の検体採取が行われなかったように，ctDNA 検体が採取されなかった，または入手できなかった事例から生じたものである。唾液検査による生殖細胞系 HRR 検査結果を取り入れても，これらの治験参加者（HRR 部分集団「前向き＋後ろ向き血漿検査＋唾液検査」）の HRR 遺伝子変異の有無は解明しなかった。

BICR 判定に基づく rPFS の改善は，HRR 遺伝子変異あり，HRR 遺伝子変異なしおよび不明の部分集団のいずれにおいても，検体の種類（液体か組織か）や検査時点（前向きか後ろ向きか）に関係なく，HRR 部分集団間で一貫していた（Figure 26）。

- BICR 判定による rPFS のハザード比は，前向き腫瘍組織検査および ctDNA 検査により定義した HRR 部分集団において，一貫してタラゾパリブ＋エンザルタミド群で良好な結果が認められた［HRR 遺伝子変異あり：0.444（95% CI：0.289，0.682）；片側 p 値 0.0001，HRR 遺伝子変異なし：0.693（95% CI：0.511，0.941）；片側 p 値 0.0091，不明：0.741（95% CI：0.488，1.127）；片側 p 値 0.0801］。

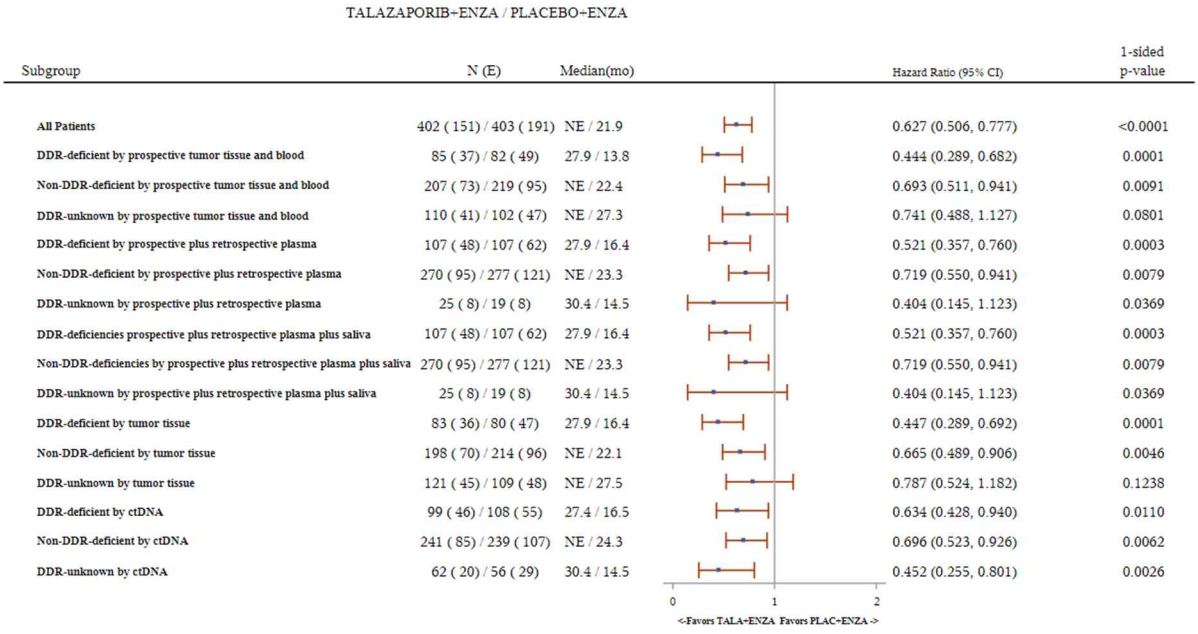
- BICR 判定による rPFS のハザード比は，前向き腫瘍組織検査および ctDNA 検査ならびに後ろ向き ctDNA 検査により定義した HRR 部分集団において，タラゾパリブ＋エンザルタミド群で良好な結果が認められた［HRR 遺伝子変異あり：0.521（95% CI：0.357，0.760）；片側 p 値 0.0003，HRR 遺伝子変異なし：0.719（95% CI：0.550，0.941）；片側 p 値 0.0079，不明：0.404（95% CI：0.145，1.123）；片側 p 値 0.0369］。

- BICR 判定による rPFS のハザード比は，前向き腫瘍組織検査により定義した HRR 部分集団において，タラゾパリブ＋エンザルタミド群で良好な結果が認められた［HRR 遺伝子変異あり：0.447（95% CI：0.289，0.692）；片側 p 値 0.0001，HRR 遺伝子変異なし：0.665（95% CI：0.489，0.906）；片側 p 値 0.0046，不明：0.787（95% CI：0.524，1.182）；片側 p 値 0.1238］。

- BICR 判定による rPFS のハザード比は，後ろ向き ctDNA 検査により定義した HRR 部分集団において，タラゾパリブ＋エンザルタミド群で良好な結果が認められた［HRR 遺伝子変異あり：0.634（95% CI：0.428，0.940）；片側 p 値 0.0110，HRR 遺伝子変異なし：0.696（95% CI：0.523, 0.926）；片側 p 値 0.0062，不明：0.452（95% CI：0.255，0.801）；片側 p 値 0.0026］。

前向き検査（後ろ向きの血液および唾液の検査を含む）により定義した HRR 遺伝子変異の有無別の BICR 判定による rPFS の要約を M5.3.5.1.2.CRPC Table 14.2.1.2.8，Figure 14.2.1.2.8.1，Figure 14.2.1.2.8.2 および Figure 14.2.1.2.8.3 に示した。

Figure 26. rPFS Forest Plot by BICR within Derived DDR Status and Prospective tumor tissues - ITT Part 2 All-comers Population



TALA - TALAZOPARIB, ENZA - ENZALUTAMIDE, PLAC - PLACEBO.
N= the number of Participants.
E= rPFS event.
Hazard ratio for all patients was based on a Cox model stratified by the randomization stratification factors. For all subgroups, hazard ratio was based on an unstratified Cox model with treatment as the only covariate.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 12SEP2022 (08:46) Source Data: adttepb Table Generation: 07OCT2022 (11:55)
(Data cutoff date : 16AUG2022 Database snapshot date : 06SEP2022) Output File: /ndal/C3441021_part02_csr1/adttepb_forest_bicr_ptt

2.9.1.3. BRCA1/2 変異の有無別の rPFS

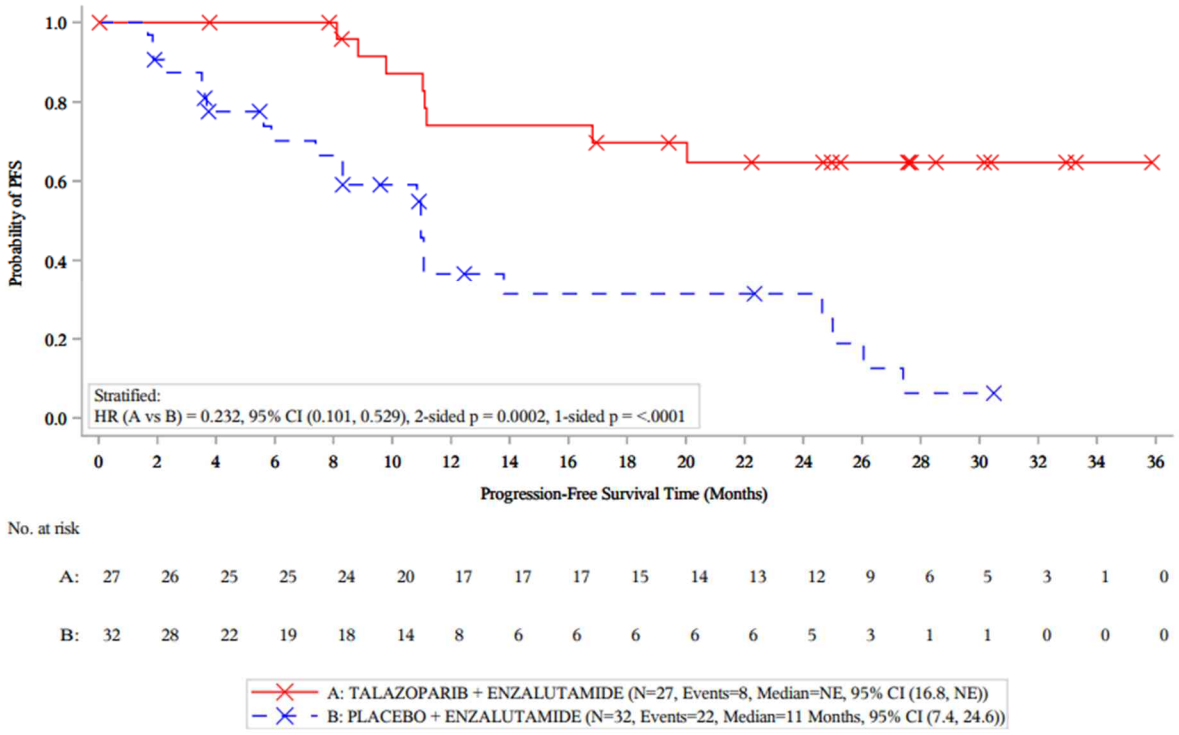
全体として，BICR 判定による rPFS について，タラゾパリブ＋エンザルタミド群での有意な改善が 3 つの BRCA1/2 変異の有無別の部分集団（BRCA1/2 変異陽性，BRCA1/2 変異陰性 HRR 遺伝子変異陽性，BRCA1/2 変異陰性）で認められた。

- BRCA1/2 変異陽性の部分集団についてハザード比（タラゾパリブ＋エンザルタミド群とプラセボ＋エンザルタミド群の比較）は，0.232（95% CI：0.101，0.529），片側 p 値は 0.001 未満であった。BRCA1/2 変異陽性における rPFS の中央値は，タラゾパリブ＋エンザルタミド群で未達（95% CI：16.8，NR），プラセボ＋エンザルタミド群で 11 ヵ月（95% CI：7.4，24.6）であった（Figure 27）。

- BRCA1/2 変異陰性 HRR 遺伝子変異陽性の部分集団についてハザード比（タラゾパリブ＋エンザルタミド群とプラセボ＋エンザルタミド群の比較）は，0.660（95% CI：0.389，1.119），片側 p 値は 0.0614 であった。BRCA1/2 変異陰性 HRR 遺伝子変異陽性の部分集団における rPFS の中央値は，タラゾパリブ＋エンザルタミド群で 22.1 ヵ月（95% CI：14.1，NR），プラセボ＋エンザルタミド群で 19.3 ヵ月（95% CI：11，27.7）であった（Figure 28）。

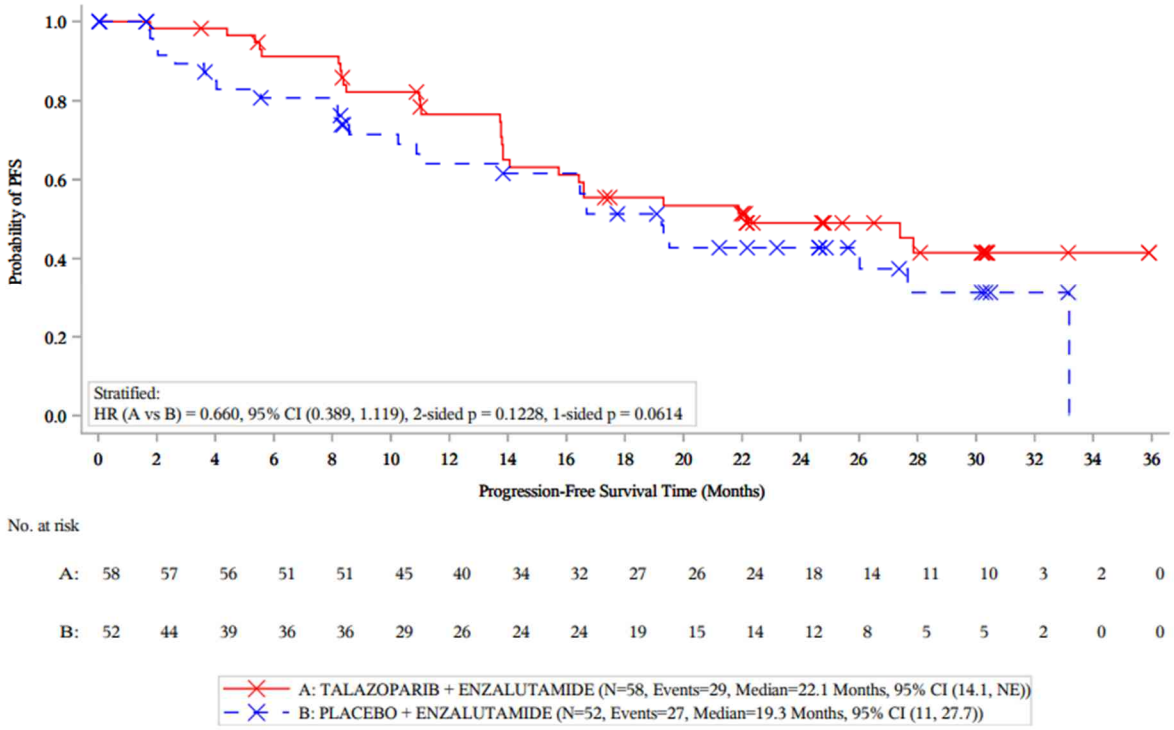
- BRCA1/2 変異陰性（および不明）の部分集団についてハザード比（タラゾパリブ＋エンザルタミド群とプラセボ＋エンザルタミド群の比較）は，0.690（95% CI：0.552, 0.863），片側 p 値は 0.0006 であった。BRCA1/2 変異陰性（および不明）の部分集団の rPFS の中央値は，プラセボ＋エンザルタミド群［22.4 ヵ月（95% CI：17.7，27.5）］と比較してタラゾパリブ＋エンザルタミド群［33.1 ヵ月（95% CI：25.9，NR）］で長かった（Figure 29）。

Figure 27. Kaplan-Meier Plot of BICR Assessed rPFS for BRCA1/2-altered DDR-deficient - ITT Part 2 All-comers for DDR Deficient Participants per IWRS



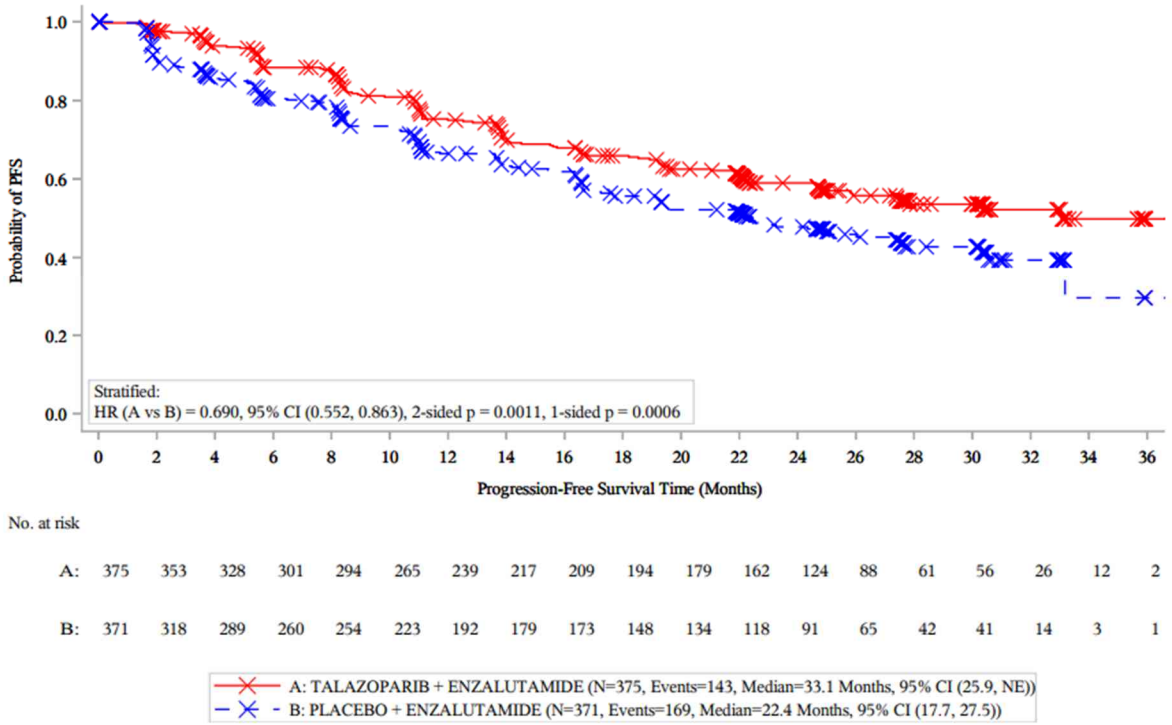
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 12SEP2022 (08:46) Source Data: adttepb Table Generation: 05OCT2022 (11:01)
(Data cutoff date : 16AUG2022 Database snapshot date : 06SEP2022) Output File: ./nda1/C3441021_Biomarker/adttepb_pfsp_f001_allcomers2

Figure 28. Kaplan-Meier Plot of BICR Assessed rPFS for non-BRCA1/2-altered DDR-deficient - ITT Part 2 All-comers for DDR Deficient Participants per IWRS



PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 12SEP2022 (08:46) Source Data: adttepb Table Generation: 05OCT2022 (11:01)
(Data cutoff date : 16AUG2022 Database snapshot date : 06SEP2022) Output File: ./nda1/C3441021_Biomarker/adttepb_pfsp_f002_allcomers2

Figure 29. Kaplan-Meier plot of rPFS for non-BRCA altered (and Unknown status) patients - ITT Part 2 All-comers



PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 12SEP2022 (08:46) Source Data: adttepb Table Generation: 07OCT2022 (15:57)
(Data cutoff date : 16AUG2022 Database snapshot date : 06SEP2022) Output File: ./nda1/C3441021_Biomarker/adttepb_pfsp_f005_allcomers2

2.9.1.4. 腎機能障害の程度（中等度，軽度／正常）別の rPFS

ベースライン時の腎機能障害の程度にかかわらず，BICR 判定による rPFS の改善が認められ，プラセボ＋エンザルタミド群と比較して，タラゾパリブ＋エンザルタミド群で良好な結果であった（M5.3.5.1.2.CRPC Table 14.2.1.2.2）。

- ベースライン時の腎機能障害の程度が軽度／正常の部分集団でハザード比（タラゾパリブ＋エンザルタミド群とプラセボ＋エンザルタミド群の比較）は，0.617（95% CI：0.488，0.779），片側 p 値は 0.0001 未満であり，タラゾパリブ＋エンザルタミド群で良好な結果が認められた。rPFS の中央値は，タラゾパリブ＋エンザルタミド群で未達（95% CI：30.4，NR），プラセボ＋エンザルタミド群で 22.1 ヵ月（95% CI：16.6，26.1）であった。

- ベースライン時の腎機能障害の程度が中等度の部分集団でハザード比（タラゾパリブ＋エンザルタミド群とプラセボ＋エンザルタミド群の比較）は，0.862（95% CI：0.447，1.660），片側 p 値は 0.3281 であり，タラゾパリブ＋エンザルタミド群で良好な結果が認

められた。rPFS の中央値は，タラゾパリブ＋エンザルタミド群で 19.3 ヵ月（95% CI：13.6，NR），プラセボ＋エンザルタミド群で 19.1 ヵ月（95% CI：8.4，NR）であった。

2.9.1.5. 人種［アジア人，非アジア人（白人，アフリカ系アメリカ人，その他）］別の rPFS

人種（アジア人，非アジア人）にかかわらず，rPFS の改善が認められ，プラセボ＋エンザルタミド群と比較して，タラゾパリブ＋エンザルタミド群で良好な結果であった（M5.3.5.1.2.CRPC Table 14.2.1.2.1）。

- アジア人部分集団でハザード比（タラゾパリブ＋エンザルタミド群とプラセボ＋エンザルタミド群の比較）は 0.698（95% CI：0.452，1.077），片側 p 値は 0.0514 であった。rPFS の中央値は，タラゾパリブ＋エンザルタミド群で未達（95% CI：27.9，NR），プラセボ＋エンザルタミド群で未達（95% CI：22.2，NR）であった。

- 非アジア人部分集団でハザード比（タラゾパリブ＋エンザルタミド群とプラセボ＋エンザルタミド群の比較）は 0.597（95% CI：0.462，0.772），片側 p 値は 0.0001 未満であった。rPFS の中央値は，タラゾパリブ＋エンザルタミド群で 33.1 ヵ月（95% CI：24.6，NR），プラセボ＋エンザルタミド群で 19.1 ヵ月（95% CI：16.4，22.5）であった。

2.9.1.6. 前治療（NHT の有無，ドセタキセルの有無）別の rPFS

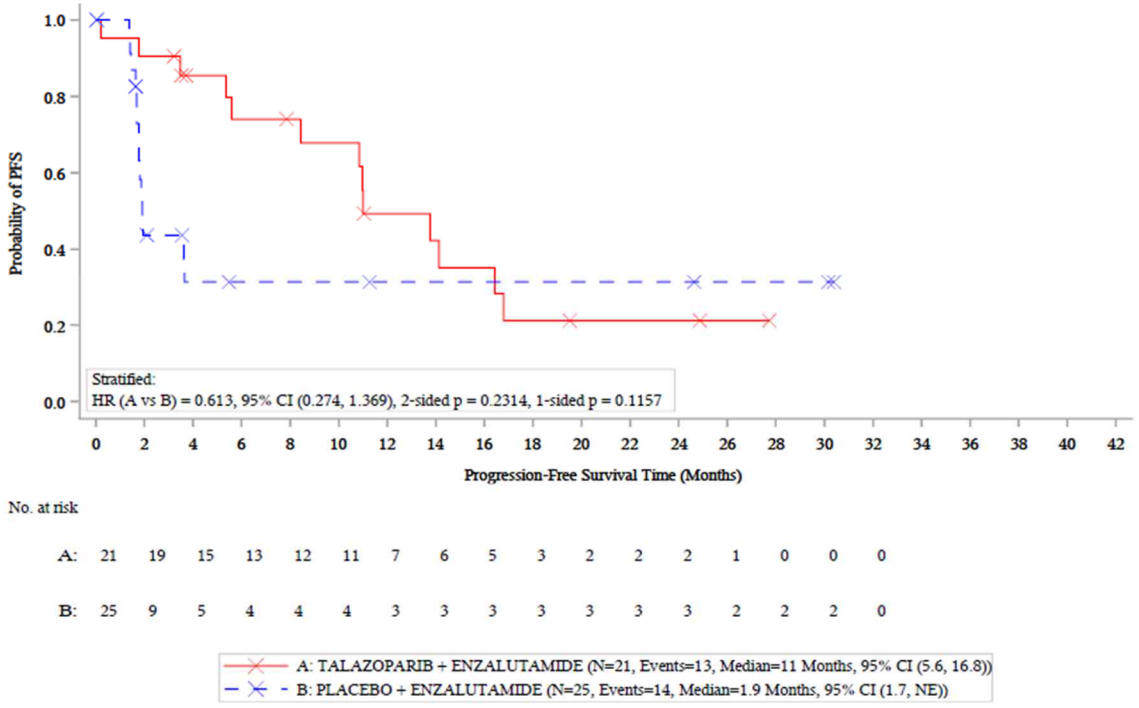
生存期間を延長させることが報告されている薬剤［タキサン系化学療法および治験実施計画書で許容された NHT（アビラテロン，orteronel）］の前治療歴があることにより，プラセボ＋エンザルタミド群と比較してタラゾパリブ＋エンザルタミド群で主要評価項目と同様に rPFS に対する一貫した良好な結果が認められた（M5.3.5.1.2.CRPC Table 14.2.1.2.4，Table 14.2.1.2.5）。

- NHT による前治療ありの部分集団でハザード比（タラゾパリブ＋エンザルタミド群とプラセボ＋エンザルタミド群の比較）は 0.566（95% CI：0.277，1.157），片側 p 値は 0.0581 であった。NHT による前治療なしの部分集団でハザード比は 0.641（95% CI：0.512，0.804），両側 p 値が 0.0001 未満であった（M5.3.5.1.2.CRPC Table 14.2.1.2.4）。

- タキサン系薬剤による前治療ありの部分集団でハザード比（タラゾパリブ＋エンザルタミド群とプラセボ＋エンザルタミド群の比較）は 0.508（95% CI：0.321，0.805），片側 p 値は 0.0017 であった。タキサン系薬剤による前治療なしの部分集団でハザード比は 0.703（95% CI：0.551，0.897），片側 p 値は 0.0022 であった（M5.3.5.1.2.CRPC Table 14.2.1.2.5）。

NHT のうち，アビラテロンの前治療歴を有する治験参加者のみ（タラゾパリブ＋エンザルタミド群：21 例，プラセボ＋エンザルタミド群：25 例）を対象として追加で部分集団解析を実施したところ，タラゾパリブ＋エンザルタミド群の rPFS の中央値は 11 ヵ月（95% CI：5.6，16.8），プラセボ＋エンザルタミド群の rPFS の中央値は 1.9 ヵ月（95% CI：1.7，NE）であり，ハザード比は 0.613（95% CI：0.274，1.369），片側 p 値は 0.1157 であった。限られた症例数の結果であるが，タラゾパリブ＋エンザルタミド群で良好な結果であった（Figure 30）。

Figure 30. Kaplan-Meier Plot of BICR Assessed rPFS for Prior Abiraterone Use Subpopulation - ITT Part 2 All-comers Population



PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 12SEP2022 (21:46) Source Data: adttepb Table Generation: 01NOV2022 (10:42)
(Data cutoff date : 16AUG2022 Database snapshot date : 06SEP2022) Output File: ./jnda_2022/C3441021_part02_csr1_jpn/adttepb_pfsp_f001_allcomer_a

2.9.1.7. 年齢（65 歳未満と 65 歳以上，75 歳未満と 75 歳以上）別の rPFS

rPFS は評価したすべての年齢集団（65 歳未満と 65 歳以上，75 歳未満と 75 歳以上）において，プラセボ＋エンザルタミド群と比較してタラゾパリブ＋エンザルタミド群で良好な結果が認められた（M5.3.5.1.2.CRPC Table 14.2.1.2.3.1，Table 14.2.1.2.3.2）。

- 75 歳未満の部分集団のハザード比（タラゾパリブ＋エンザルタミド群とプラセボ＋エンザルタミド群の比較）は 0.655（95% CI：0.502，0.856），片側 p 値は 0.0009 であり，75 歳以上の部分集団のハザード比は 0.625（95% CI：0.437，0.894），片側 p 値は 0.0046 であった（M5.3.5.1.2.CRPC Table 14.2.1.2.3.1）。

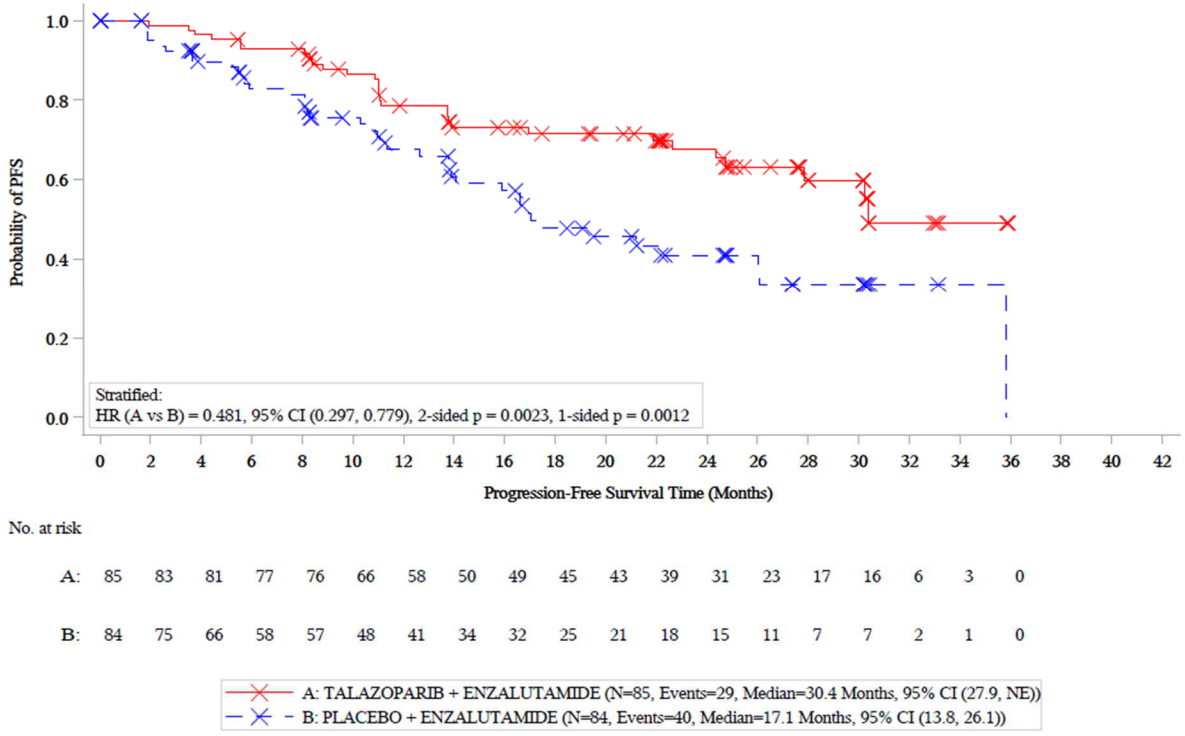
- 65 歳未満の部分集団のハザード比（タラゾパリブ＋エンザルタミド群とプラセボ＋エンザルタミド群の比較）は 0.483（95% CI：0.308，0.759），片側 p 値は 0.0006 であり，65 歳以上の部分集団のハザード比は 0.711（95% CI：0.557，0.909），片側 p 値は 0.0031 であった（M5.3.5.1.2.CRPC Table 14.2.1.2.3.2）。

2.9.2. 治験責任医師判定による rPFS の部分集団解析（IWRS による HRR 遺伝子変異の有無別）

HRR 遺伝子変異ありおよび HRR 遺伝子変異なし／不明の部分集団のいずれにおいても，治験責任医師判定による rPFS の改善は，HRR 遺伝子変異の有無別の部分集団での BICR 判定による rPFS の結果と一貫していた（Figure 31，Figure 32）。

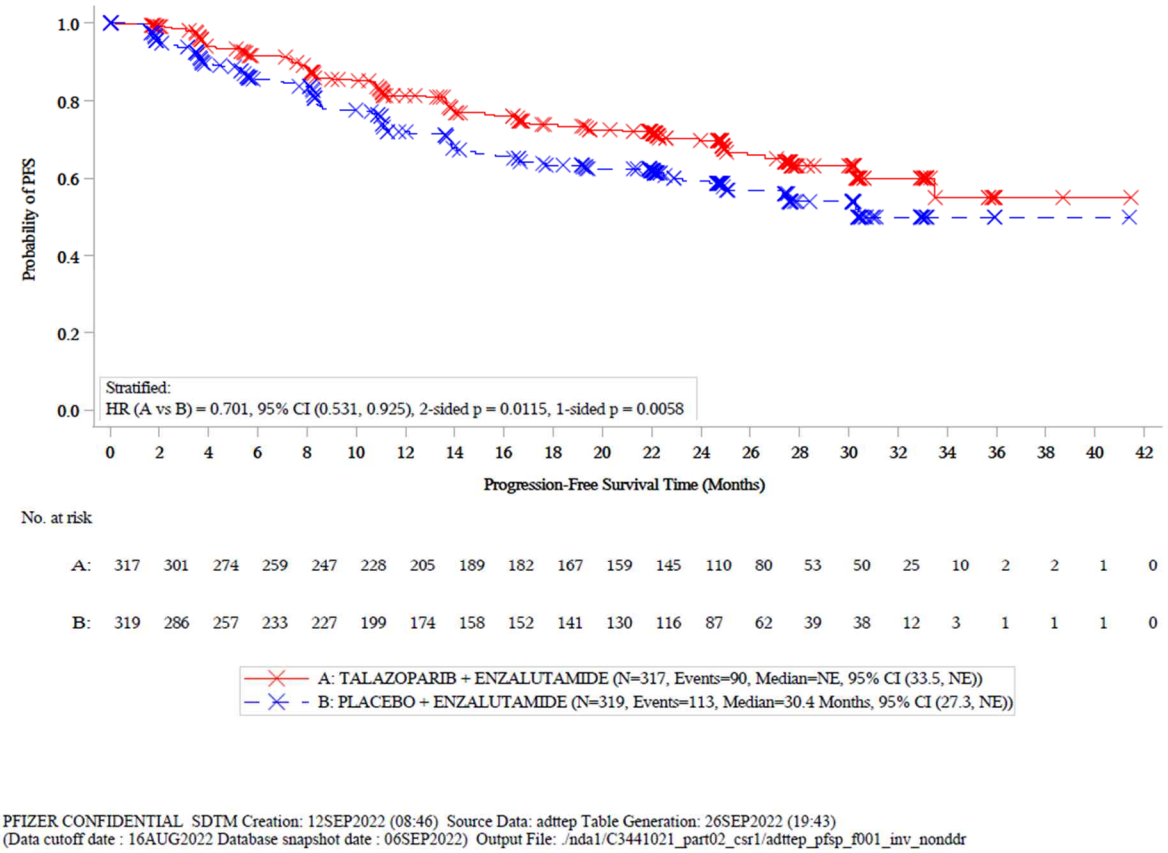
- HRR 遺伝子変異ありの部分集団において，治験責任医師判定による rPFS のハザード比（タラゾパリブ＋エンザルタミド群とプラセボ＋エンザルタミド群の比較）は 0.481（95% CI：0.297，0.779），片側 p 値は 0.0012，HRR 遺伝子変異なし／不明の部分集団において，治験責任医師判定による rPFS のハザード比は 0.701（95% CI：0.531，0.925），片側 p 値は 0.0058 であり，いずれもタラゾパリブ＋エンザルタミド群で良好な結果が認められた。

Figure 31. Kaplan-Meier Plot of INV Assessed rPFS for DDR Deficient Participants per IWRS - ITT Part 2 DDR-Deficient Subpopulation within All-comers per IWRS



PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 12SEP2022 (08:46) Source Data: adttep Table Generation: 26SEP2022 (19:43)
(Data cutoff date : 16AUG2022 Database snapshot date : 06SEP2022) Output File: ./nda1/C3441021_part02_csr1/adttep_pfsp_f001_inv_ddr

Figure 32. Kaplan-Meier Plot of INV Assessed rPFS for DDR-Non-Deficient/Unknown Subpopulation per IWRS - ITT Part 2 All-comers DDR-Non-Deficient/Unknown Subpopulation per IWRS



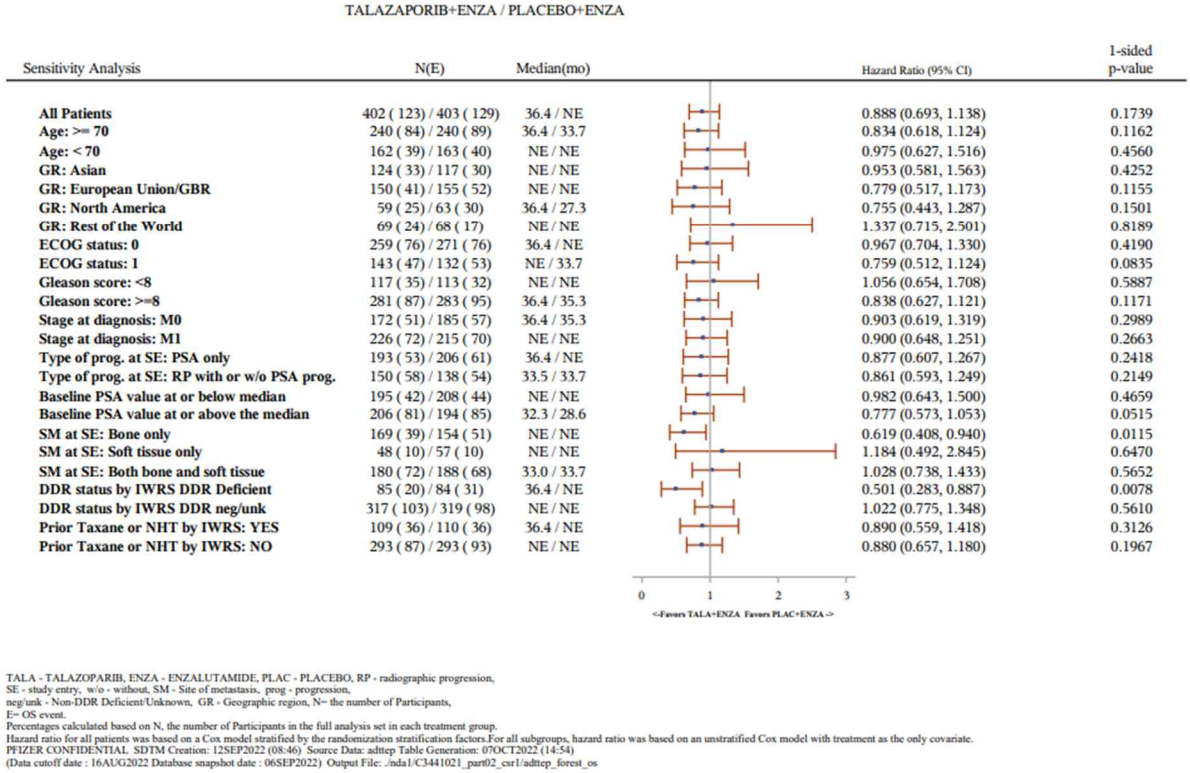
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 12SEP2022 (08:46) Source Data: adttep Table Generation: 26SEP2022 (19:43)
(Data cutoff date : 16AUG2022 Database snapshot date : 06SEP2022) Output File: ./nda1/C3441021_part02_csr1/adttep_pfsp_f001_inv_nonddr

2.9.3. OS の部分集団解析

2.9.3.1. 全体集団における OS の部分集団解析

データカットオフ日時点での OS のイベント数は十分ではなかったが，ほとんどの OS 部分集団解析でのハザード比の結果のとおり，タラゾパリブ＋エンザルタミド群で良好な傾向が示された（Figure 33）。

Figure 33. Overview Forest Plot of OS - ITT Part 2 All-comers Population

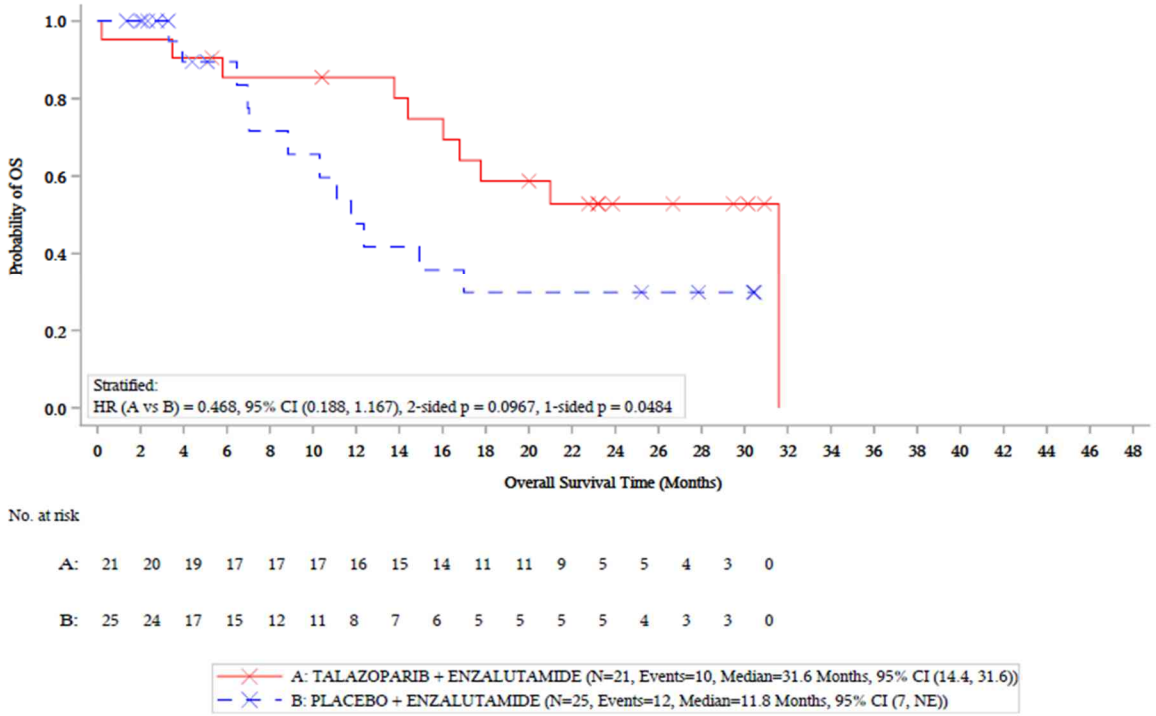


TALA - TALAZOPARIB, ENZA - ENZALUTAMIDE, PLAC - PLACEBO, RP - radiographic progression,
SE - study entry, w/o - without, SM - Site of metastasis, prog - progression,
neg/unk - Non-DDR Deficient/Unknown, GR - Geographic region, N= the number of Participants,
E= OS event.
Percentages calculated based on N, the number of Participants in the full analysis set in each treatment group.
Hazard ratio for all patients was based on a Cox model stratified by the randomization stratification factors.For all subgroups, hazard ratio was based on an unstratified Cox model with treatment as the only covariate.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 12SEP2022 (08:46) Source Data: adttep Table Generation: 07OCT2022 (14:54)
(Data cutoff date : 16AUG2022 Database snapshot date : 06SEP2022) Output File: ./nda1/C3441021_part02_csr1/adttep_forest_os

NHT またはタキサン系化学療法の前治療歴の有無による部分集団解析においても，これら前治療歴の有無による差は認められず，前治療歴の有無によらずタラゾパリブ＋エンザルタミド群で良好な結果であった。

さらに，アビラテロンの前治療歴を有する治験参加者のみ（タラゾパリブ＋エンザルタミド群：21 例，プラセボ＋エンザルタミド群：25 例）を対象として追加で部分集団解析を実施したところ，タラゾパリブ＋エンザルタミド群の OS の中央値は 31.6 ヵ月（95% CI：14.4，31.6），プラセボ＋エンザルタミド群の OS の中央値は 11.8 ヵ月（95% CI：7，NE）であり，ハザード比は 0.468（95% CI：0.188，1.167；片側 p 値：0.0484）であった。限られた症例数の結果であるが，タラゾパリブ＋エンザルタミド群に良好な結果であった（Figure 34）。

Figure 34. Kaplan-Meier Plot of OS for Prior Abiraterone Use Subpopulation - ITT Part 2 All-comers Population



PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 12SEP2022 (21:46) Source Data: adttep Table Generation: 01NOV2022 (10:42)
(Data cutoff date : 16AUG2022 Database snapshot date : 06SEP2022) Output File: ./jnda_2022/C3441021_part02_csr1_jpn/adttep_os_f001_allcomer_a

2.9.3.2. HRR 遺伝子変異の有無別の OS

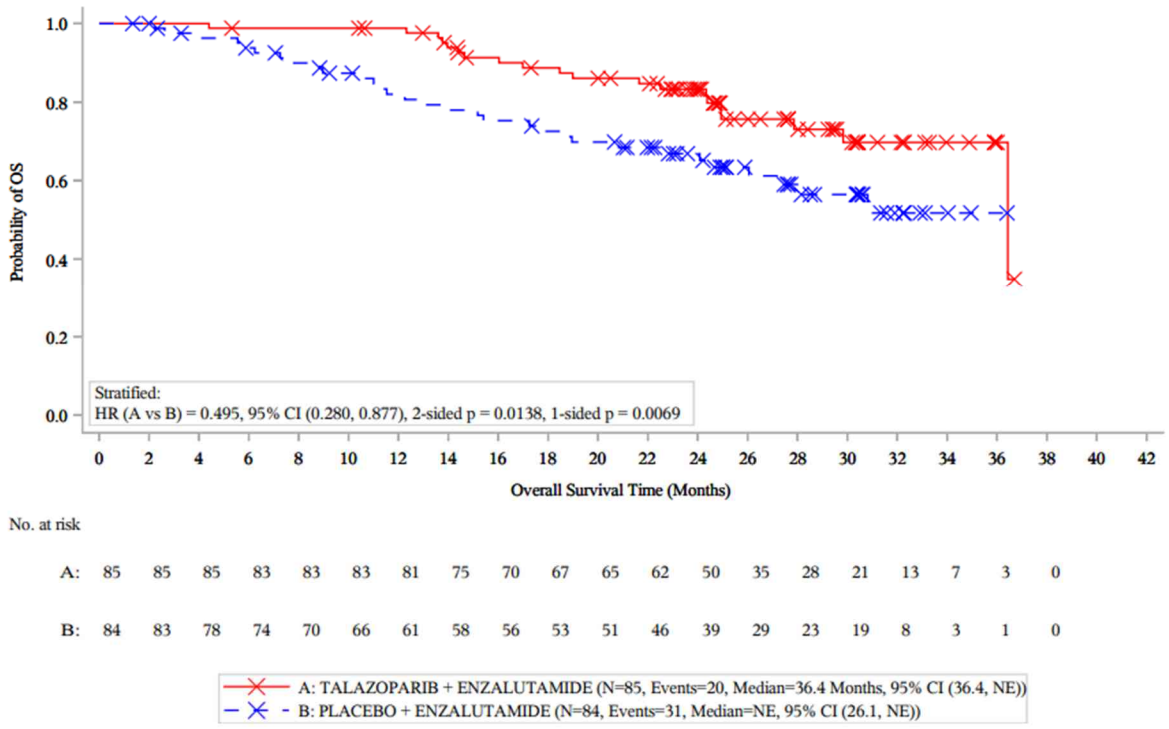
データカットオフ日時点で OS のイベント数は十分ではなかったため，HRR 遺伝子変異の有無別の OS の解釈可能性には限界があった。しかし，全体として，IWRS による HRR 遺伝子変異の有無別の OS は，HRR 遺伝子変異ありの部分集団で良好な結果が認められた。HRR 遺伝子変異なし／不明の部分集団について，OS に投与群間で差は認められなかった（Figure 35, Figure 36）。

- HRR 遺伝子変異ありの部分集団の OS のハザード比（タラゾパリブ＋エンザルタミド群とプラセボ＋エンザルタミド群の比較）は 0.495（95% CI：0.280，0.877），片側 p 値は 0.0069 であり，タラゾパリブ＋エンザルタミド群で良好な結果が認められた。

- HRR 遺伝子変異なし／不明の部分集団の OS のハザード比（タラゾパリブ＋エンザルタミド群とプラセボ＋エンザルタミド群の比較）は，1.024（95% CI：0.777，1.351），片側 p 値は 0.5678 であり，生存に投与群間で差は認められなかった。

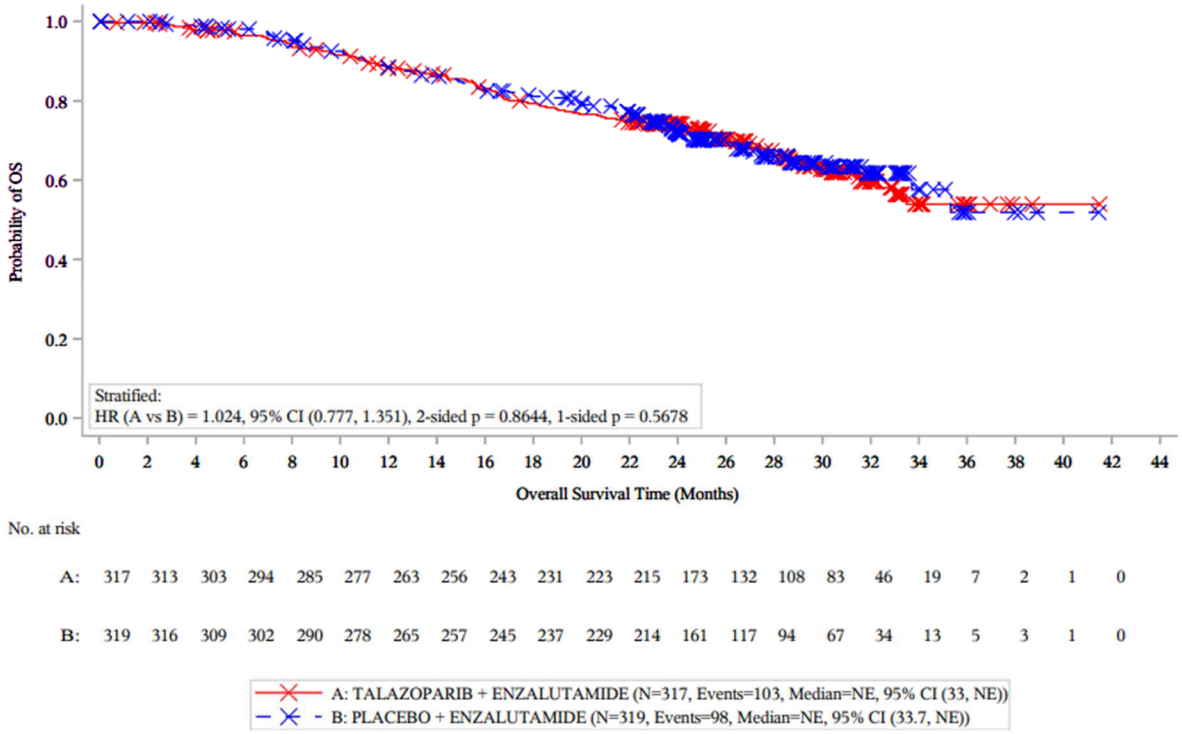
- OS の中央値は，タラゾパリブ＋エンザルタミド群の HRR 遺伝子変異ありの部分集団で 36.4 ヵ月（95% CI：36.4，NR），HRR 遺伝子変異なし／不明の部分集団で未達（95% CI：33，NR），プラセボ＋エンザルタミド群の HRR 遺伝子変異ありの部分集団で未達（95% CI：26.1，NR），HRR 遺伝子変異なし／不明の部分集団で未達（95% CI：33.7，NR）であった。

Figure 35. Kaplan-Meier Plot of OS for DDR Deficient Participants per IWRS - ITT Part 2 DDR-Deficient Subpopulation within All-comers per IWRS



PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 12SEP2022 (08:46) Source Data: adttep Table Generation: 06OCT2022 (16:25)
(Data cutoff date : 16AUG2022 Database snapshot date : 06SEP2022) Output File: ./nda1/C3441021_part02_csr1/adttep_os_f001_inv_ddr

Figure 36. Kaplan-Meier Plot of OS for DDR-Non-Deficient/Unknown Subpopulation per IWRS - ITT Part 2 All-comers DDR-Non-Deficient/Unknown Subpopulation per IWRS



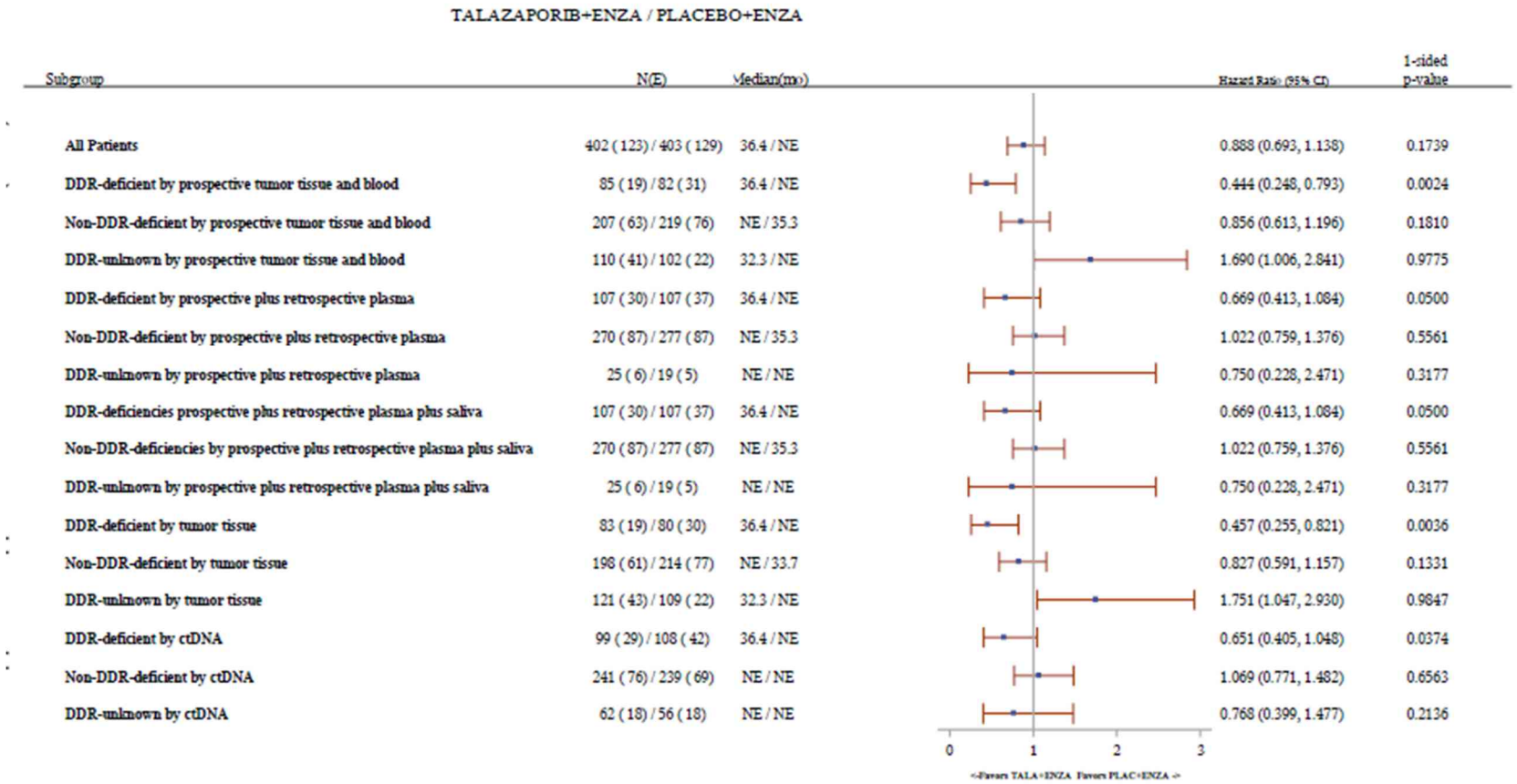
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 12SEP2022 (08:46) Source Data: adttep Table Generation: 06OCT2022 (16:27)
(Data cutoff date : 16AUG2022 Database snapshot date : 06SEP2022) Output File: ./nda1/C3441021_part02_csr1/adttep_os_f001_inv_nonddr

2.9.3.3. 前向き・後ろ向きの検査による HRR 遺伝子変異の有無別の OS

臨床試験データベースに記録された前向きまたは後ろ向きの検査の結果に基づいて 3 つに分類された，HRR 遺伝子変異あり，HRR 遺伝子変異なしおよび不明の部分集団（2.9.1.2 項と同様の部分集団）を対象に OS の部分集団解析を実施した。その結果，HRR 遺伝子変異の有無が不明な患者集団を含む一部の部分集団ではハザード比の信頼区間の幅が広く，評価が困難であったが，症例数が限られているいくつかの部分集団を除き，HRR 遺伝子変異の有無を問わずタラゾパリブ＋エンザルタミド群で良好な傾向を示した部分集団が認められた（Figure 37）。

- OS のハザード比は，前向き腫瘍組織検査および ctDNA 検査により定義した HRR 遺伝子変異ありおよび HRR 遺伝子変異なしの部分集団でタラゾパリブ＋エンザルタミド群で良好な傾向が認められた［HRR 遺伝子変異あり：0.444（95% CI：0.248，0.793）；片側 p 値 0.0024，HRR 遺伝子変異なし：0.856（95% CI：0.613，1.196）；片側 p 値 0.1810，不明：1.690（95% CI：1.006，2.841）；片側 p 値 0.9775］。

Figure 37. Forest Plot of OS by DDR Subgroups - ITT Part 2 All-comers Population



TALA - TALAZOPARIB, ENZA - ENZALUTAMIDE, PLAC - PLACEBO.
N= the number of Participants.
E= OS event.
Hazard ratio for all patients was based on a Cox model stratified by the randomization stratification factors. For all subgroups, hazard ratio was based on an unstratified Cox model with treatment as the only covariate.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 12SEP2022 (08:46) Source Data: adttep Table Generation: 03OCT2022 (20:27)
(Data cutoff date : 16AUG2022 Database snapshot date : 06SEP2022) Output File: /nda1/C3441021_part02_cur1/adttep_forest_os_ptt

2.9.3.4. BRCA1/2 変異の有無別の OS

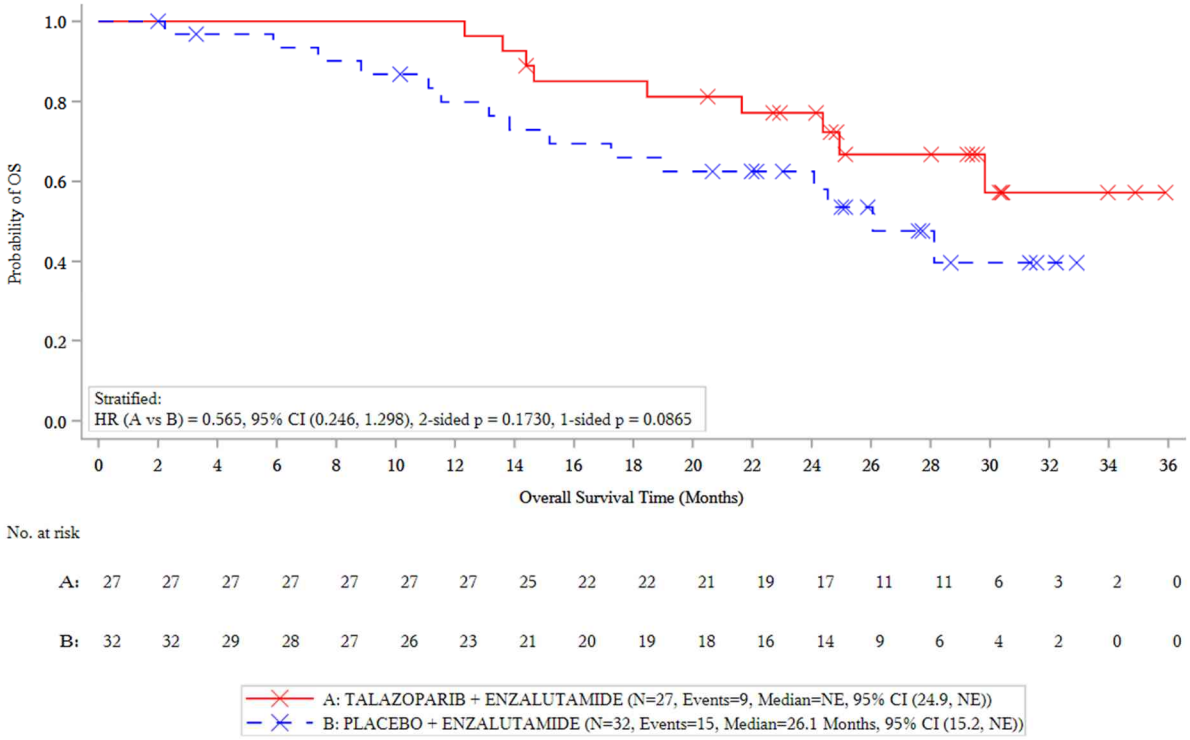
BRCA1/2 変異の有無別の OS の解析では，BRCA1/2 変異陽性の部分集団および BRCA1/2 変異陰性 HRR 遺伝子変異陽性の部分集団でタラゾパリブ＋エンザルタミド群に良好な結果を示す傾向が認められた。データカットオフ日時点での OS のイベント数は十分ではなかったが，BRCA1/2 変異陰性の部分集団については生存率に投与群間で差は認められなかった。

- BRCA1/2 変異陽性の部分集団ではハザード比（タラゾパリブ＋エンザルタミド群とプラセボ＋エンザルタミド群の比較）は 0.565（95% CI：0.246，1.298），片側 p 値は 0.0865 であった。BRCA1/2 変異陽性の部分集団における OS の中央値は，タラゾパリブ＋エンザルタミド群で未達（95% CI：4.9，NR），プラセボ＋エンザルタミド群で 26.1 ヵ月（95% CI：15.2，NR）であった（Figure 38）。

- BRCA1/2 変異陰性 HRR 遺伝子変異陽性の部分集団ではハザード比（タラゾパリブ＋エンザルタミド群とプラセボ＋エンザルタミド群の比較）は 0.465（95% CI：0.210，1.028），片側 p 値は 0.0264 であった。BRCA1/2 変異陰性 HRR 遺伝子変異陽性の部分集団における OS の中央値は，タラゾパリブ＋エンザルタミド群で 36.4 ヵ月（95% CI：36.4，NR），プラセボ＋エンザルタミド群で未達（95% CI：27.3，NR）であった（Figure 39）。

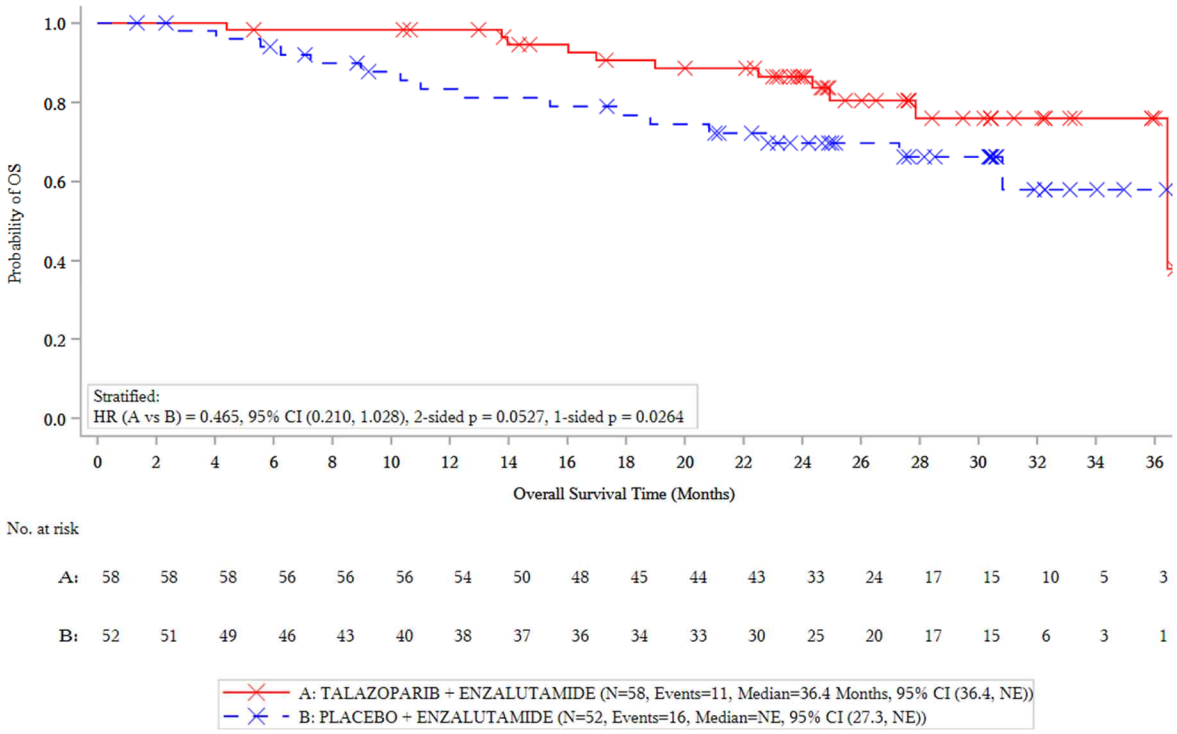
- BRCA1/2 変異陰性（および不明）の部分集団ではハザード比（タラゾパリブ＋エンザルタミド群とプラセボ＋エンザルタミド群の比較）は 0.937（95% CI：0.722，1.217），片側 p 値は 0.3133 であった。BRCA1/2 変異陰性（および不明）の部分集団における OS の中央値は，タラゾパリブ＋エンザルタミド群で 36.4 ヵ月（95% CI：33.5，NR），プラセボ＋エンザルタミド群で未達（95% CI：33.7，NR）であった（Figure 40）。

Figure 38. Kaplan-Meier Plot of OS for BRCA1/2-altered DDR-deficient - ITT Part 2 All-comers for DDR Deficient Participants per IWRS



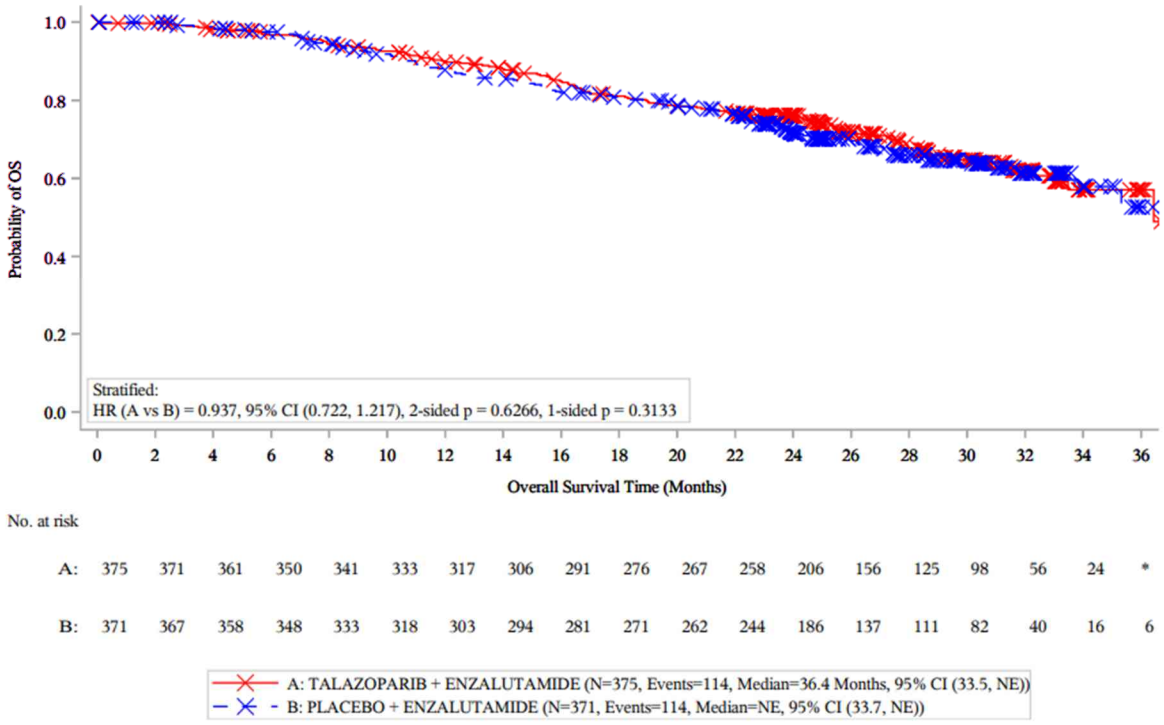
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 12SEP2022 (08:46) Source Data: adttepb Table Generation: 05OCT2022 (11:01)
(Data cutoff date : 16AUG2022 Database snapshot date : 06SEP2022) Output File: ./nda1/C3441021_Biomarker/adttep_os_f003_allcomers2

Figure 39. Kaplan-Meier Plot of OS for non-BRCA1/2-altered DDR-deficient - ITT Part 2 All-comers for DDR Deficient Participants per IWRS



PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 12SEP2022 (08:46) Source Data: adttepb Table Generation: 05OCT2022 (11:01)
(Data cutoff date : 16AUG2022 Database snapshot date : 06SEP2022) Output File: ./nda1/C3441021_Biomarker/adttep_os_f004_allcomers2

Figure 40. Kaplan-Meier plot of OS for non-BRCA altered (and Unknown status) patients ITT Part 2 All-comers



PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 12SEP2022 (08:46) Source Data: adttepb Table Generation: 07OCT2022 (15:58)
(Data cutoff date : 16AUG2022 Database snapshot date : 06SEP2022) Output File: ./nda1/C3441021_Biomarker/adttep_os_f006_allcomers2

2.9.4. HRR 遺伝子変異の有無別の BOR

IWRS による HRR 遺伝子変異の有無別の BICR 判定による BOR

BICR 判定による ORR（軟部組織病変で CR または PR が認められ，骨病変進行の確定が認められない）について，プラセボ＋エンザルタミド群と比較して，タラゾパリブ＋エンザルタミド群で臨床的に意味のある改善が認められた（M5.3.5.1.2.CRPC Table 14.2.2.5，Table 14.2.3.5）。

- ORR は，プラセボ＋エンザルタミド群［HRR 遺伝子変異あり：46.2%（95% CI：26.6%，66.6%），HRR 遺伝子変異なし／不明：43.4%（95% CI：33.8%，53.4%）］と比較して，タラゾパリブ＋エンザルタミド群［HRR 遺伝子変異あり：78.8%（95% CI：61.1%，91.0%），HRR 遺伝子変異なし／不明：55.2%（95% CI：44.1%，65.9%）］で高かった。

- ORR の群間差は，HRR 遺伝子変異ありの部分集団で 32.6%（95% CI：8.9%，56.3%；片側 p 値 0.0050），HRR 遺伝子変異なし／不明の部分集団で 11.8%（95% CI：-2.3%，25.9%；片側 p 値 0.0521）であった。

- CR はプラセボ＋エンザルタミド群の HRR 遺伝子変異ありの部分集団（19.2%）および HRR 遺伝子変異なし／不明の部分集団（17.9%）と比較して，タラゾパリブ＋エンザルタミド群の HRR 遺伝子変異ありの部分集団（57.6%）および HRR 遺伝子変異なし／不明の部分集団（29.9%）で高かった。

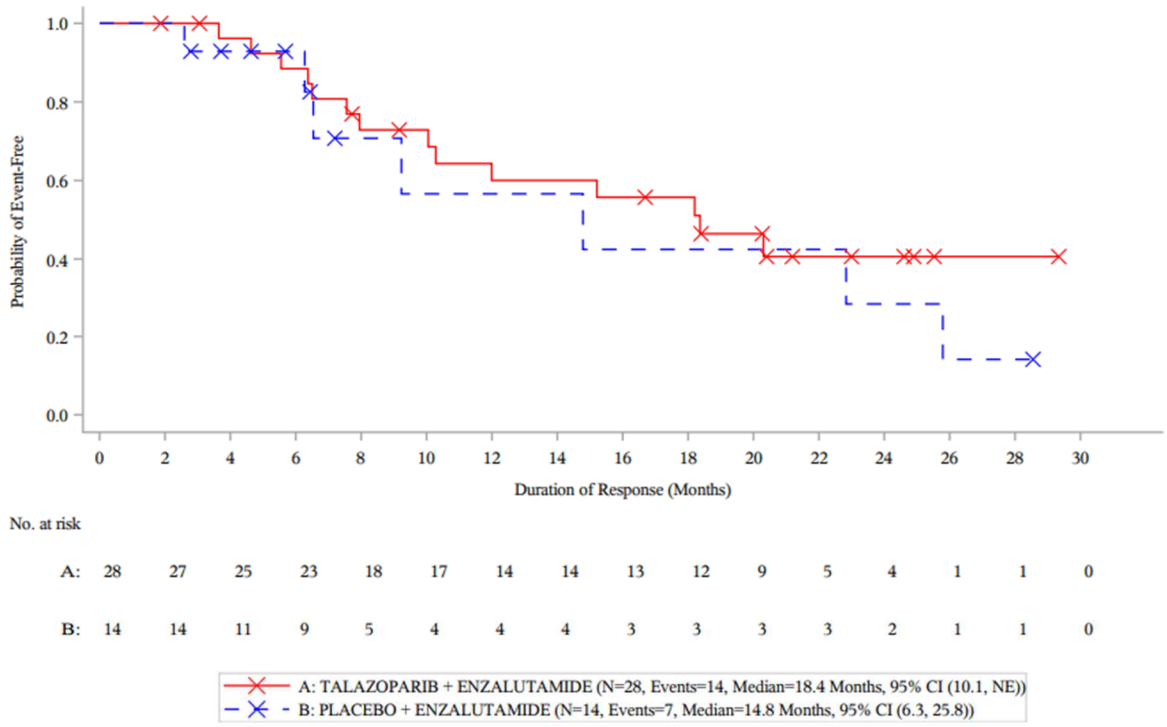
- 最良効果として PD が認められた治験参加者は，プラセボ＋エンザルタミド群（HRR 遺伝子変異あり：15.4%，HRR 遺伝子変異なし／不明：24.5%）と比較して，タラゾパリブ＋エンザルタミド群（HRR 遺伝子変異あり：0%，HRR 遺伝子変異なし／不明：8.0%）で少なかった。

2.9.5. HRR 遺伝子変異の有無別の軟部組織における DOR（BICR 判定）

全体として，HRR 遺伝子変異の有無別の OR の持続期間は投与群間で同程度であった（Figure 41，Figure 42）。

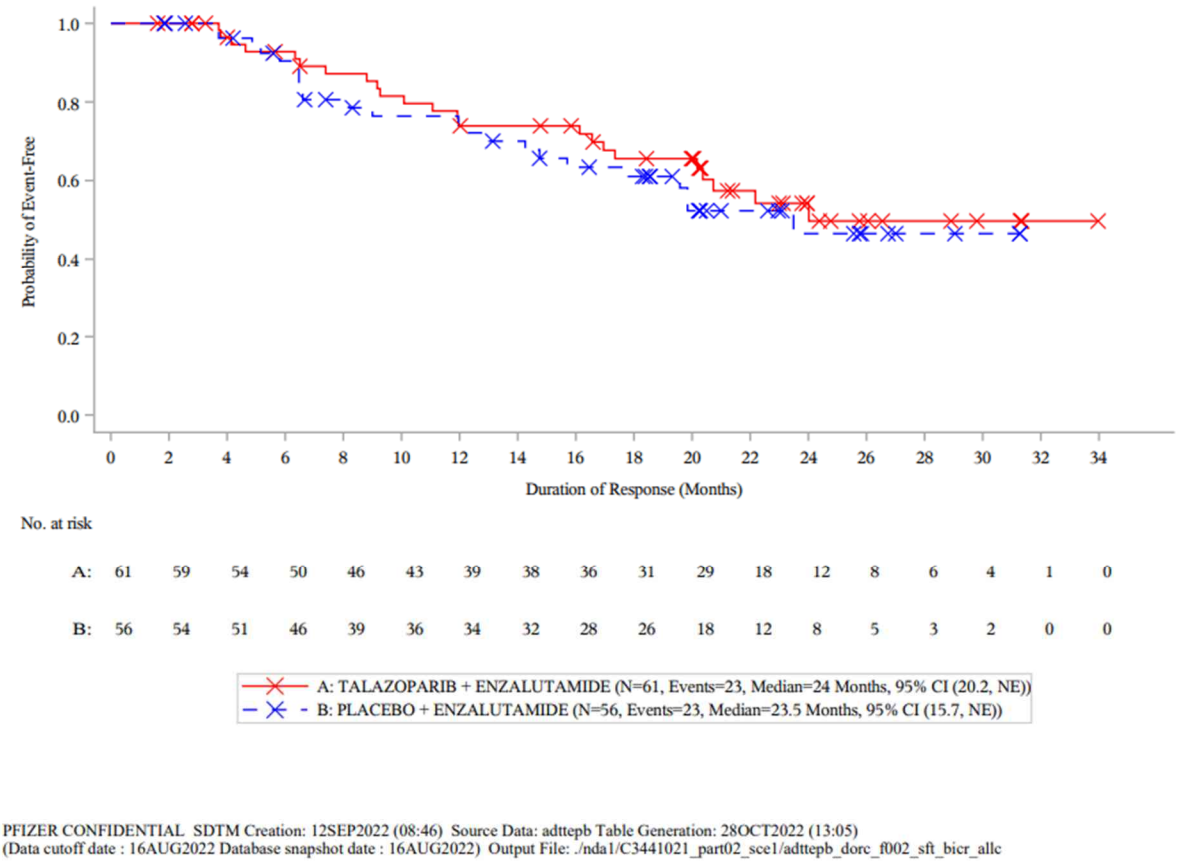
- OR の持続期間の中央値は，タラゾパリブ＋エンザルタミド群［HRR 遺伝子変異あり：18.4 ヵ月（95% CI：10.1，NR），HRR 遺伝子変異なし／不明：24.0 ヵ月（95% CI：20.2，NR）］とプラセボ＋エンザルタミド群［HRR 遺伝子変異あり：14.8 ヵ月（95% CI：6.3，25.8），HRR 遺伝子変異なし／不明：23.5 ヵ月（95% CI：15.7，NR）］と同程度であった（M5.3.5.1.2.CRPC Table 14.2.1.7.1，Table 14.2.1.7.2）。

Figure 41. Kaplan-Meier Plot of Duration of Soft Tissue Objective Response by BICR – Participants with Confirmed CR or PR - ITT Part 2 All-comers DDR-Deficient Subpopulation per IWRS



PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 12SEP2022 (08:46) Source Data: adttepb Table Generation: 28OCT2022 (13:04)
(Data cutoff date : 16AUG2022 Database snapshot date : 16AUG2022) Output File: ./nda1/C3441021_part02_sce1/adttepb_dorc_f001_sft_bicr_allc

Figure 42. Kaplan-Meier Plot of Duration of Soft Tissue Objective Response by BICR – Participants with Confirmed CR or PR - ITT Part 2 All-comers DDR-Non-Deficient/Unknown



PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 12SEP2022 (08:46) Source Data: adttepb Table Generation: 28OCT2022 (13:05)
(Data cutoff date : 16AUG2022 Database snapshot date : 16AUG2022) Output File: ./nda1/C3441021_part02_sce1/adttepb_dorc_f002_sft_bicr_allc

2.9.6. HRR 遺伝子変異の有無別の確定 PSA 奏効

全体として，HRR 遺伝子変異ありの部分集団では，PSA 奏効が確定した治験参加者の割合がプラセボ＋エンザルタミド群と比較して，タラゾパリブ＋エンザルタミド群において高かった。PSA 奏効率の投与群間の差は 29.0%（95% CI：16.8%，41.2%），片側 p 値は 0.0001 未満であり（C3441021 CSR Table 14.2.2.9），臨床的に意味があると考えられた。

HRR 遺伝子変異なし／不明の部分集団では，PSA 奏効はプラセボ＋エンザルタミド群と比較して，タラゾパリブ＋エンザルタミド群で良好な結果が得られた。PSA 奏効率の投与群間の差は 6.8%（95% CI：0.4%，13.3%），片側 p 値は 0.0198 であった（C3441021 CSR Table 14.2.3.9）。

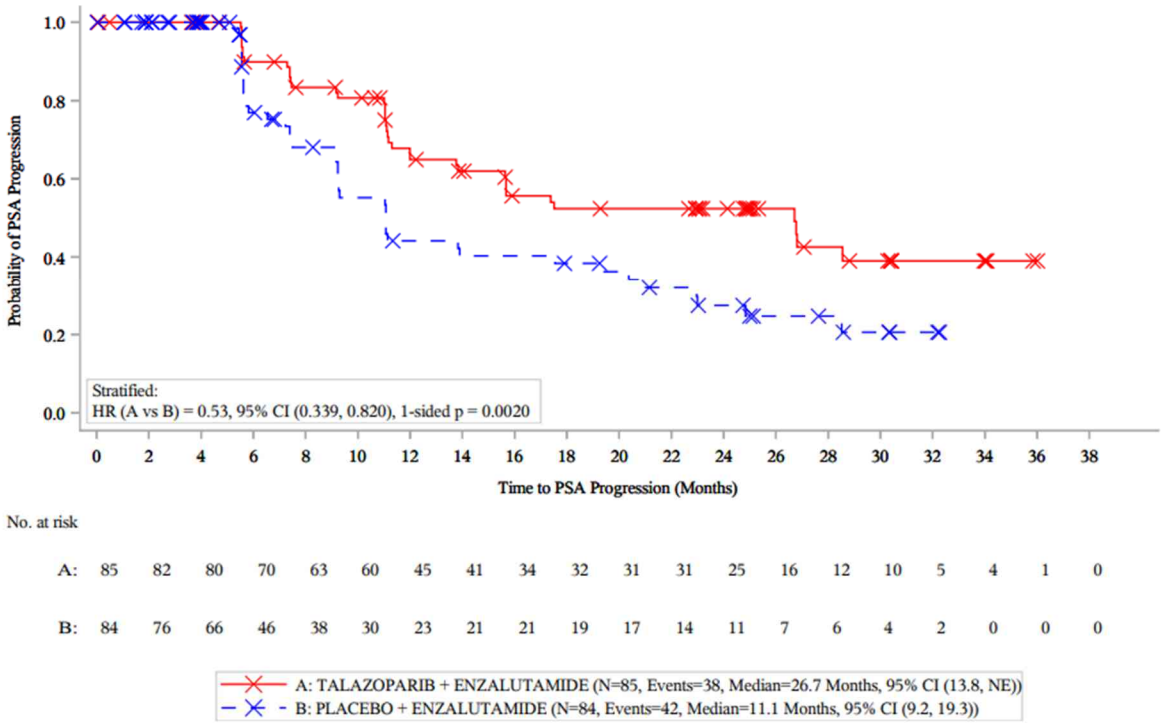
2.9.7. HRR 遺伝子変異の有無別の PSA 進行までの期間

HRR 遺伝子変異の有無にかかわらず，タラゾパリブ＋エンザルタミド群は，プラセボ＋エンザルタミド群と比較して，PSA 進行までの期間に臨床的に意味のある改善を示した（Figure 43，Figure 44，C3441021 CSR Table 14.2.2.10，Table 14.2.3.10）。

- PSA 進行までの期間についてのハザード比（タラゾパリブ＋エンザルタミド群とプラセボ＋エンザルタミド群の比較）は，HRR 遺伝子変異ありの部分集団で 0.53（95% CI：0.339，0.820；片側 p 値 0.0020），HRR 遺伝子変異なし／不明の部分集団で 0.78（95% CI：0.615，1.001；片側 p 値 0.0251）であり，いずれの部分集団でもタラゾパリブ＋エンザルタミド群で良好な結果が認められた。

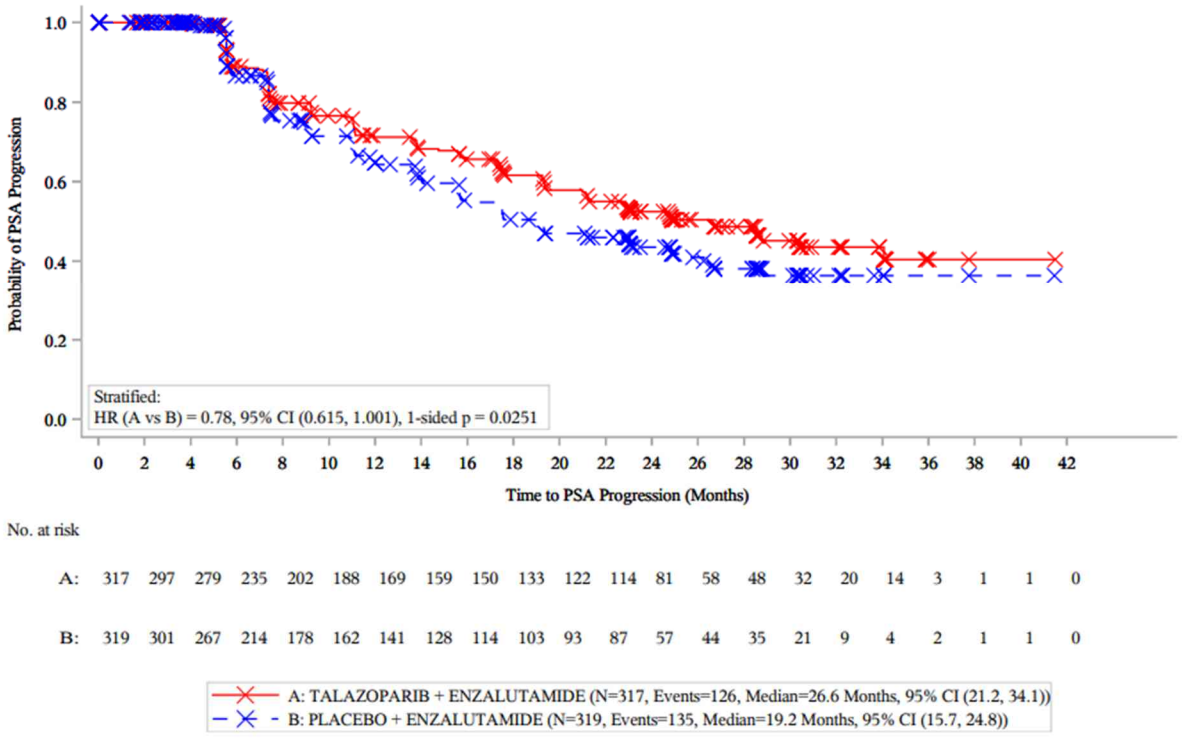
- HRR 遺伝子変異ありの部分集団および HRR 遺伝子変異なし／不明の部分集団における PSA 進行までの期間の中央値は，プラセボ＋エンザルタミド群（それぞれ，11.1 ヵ月および 19.2 ヵ月）と比較して，タラゾパリブ＋エンザルタミド群（それぞれ，26.7 ヵ月および 26.6 ヵ月）で長かった。

Figure 43. Kaplan-Meier Plot of Time to Confirmed PSA Progression - ITT Part 2 All-comers DDR-Deficient Subpopulation per IWRS



PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 12SEP2022 (08:46) Source Data: adttesp Table Generation: 27OCT2022 (16:49)
(Data cutoff date : 16AUG2022 Database snapshot date : 16AUG2022) Output File: ./nda1/C3441021_part02_sce1/adttesp_psa_f001

Figure 44. Kaplan-Meier Plot of Time to Confirmed PSA Progression - ITT Part 2 All-comers DDR-Non-Deficient/Unknown Subpopulation per IWRS



PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 12SEP2022 (08:46) Source Data: adttesp Table Generation: 27OCT2022 (17:02)
(Data cutoff date : 16AUG2022 Database snapshot date : 16AUG2022) Output File: ./nda1/C3441021_part02_sce1/adttesp_psa_nddr_unk_f001

2.9.8. HRR 遺伝子変異の有無別の治験責任医師判定による PFS2

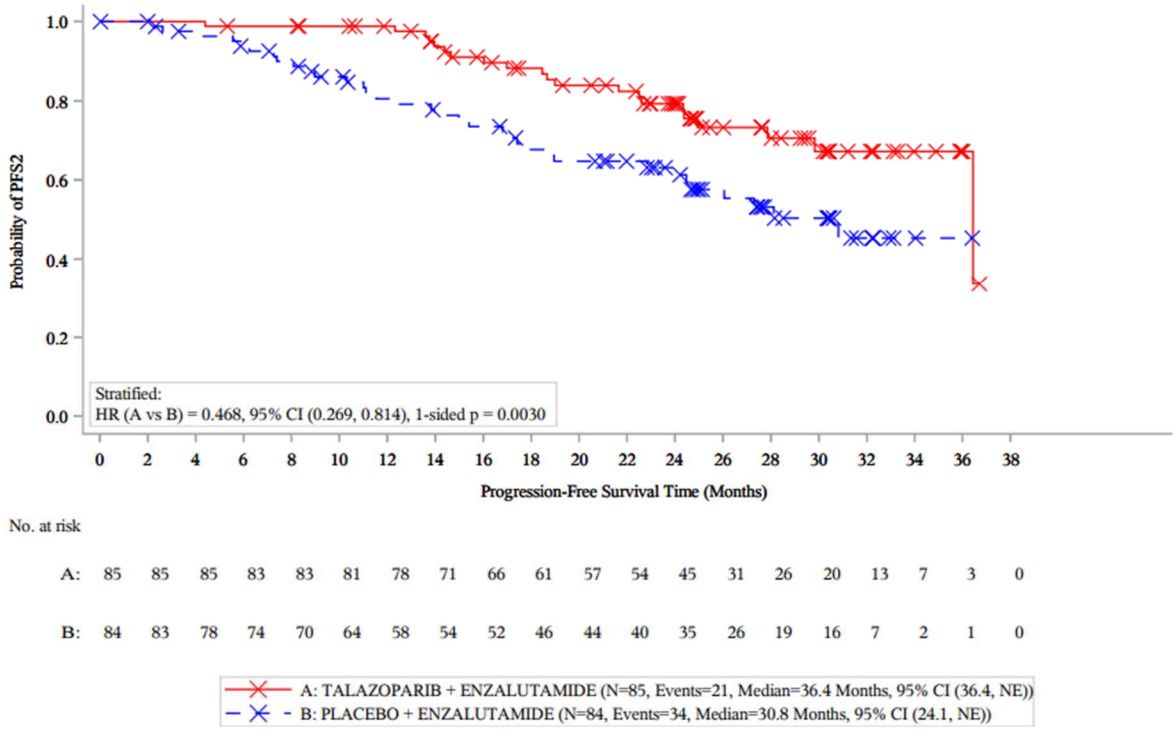
全体として，HRR 遺伝子変異の有無にかかわらず，タラゾパリブ＋エンザルタミド群は，プラセボ＋エンザルタミド群と比較して，PFS2 に臨床的に意味のある改善を示した（Figure 45，Figure 46，C3441021 CSR Table 14.2.2.14，Table 14.2.3.14）。

- 治験責任医師判定による PFS2 までの期間のハザード比（タラゾパリブ＋エンザルタミド群とプラセボ＋エンザルタミド群の比較）は HRR 遺伝子変異ありの部分集団で 0.468（95% CI：0.269，0.814；片側 p 値 0.0030），HRR 遺伝子変異なし／不明の部分集団で 0.875（95% CI：0.669，1.145；片側 p 値 0.1653）であり，いずれの部分集団でもタラゾパリブ＋エンザルタミド群で良好な結果が認められた。

- HRR 遺伝子変異ありの部分集団および HRR 遺伝子変異なし／不明の部分集団における治験責任医師判定による PFS2 までの期間の中央値は，プラセボ＋エンザルタミド群（そ

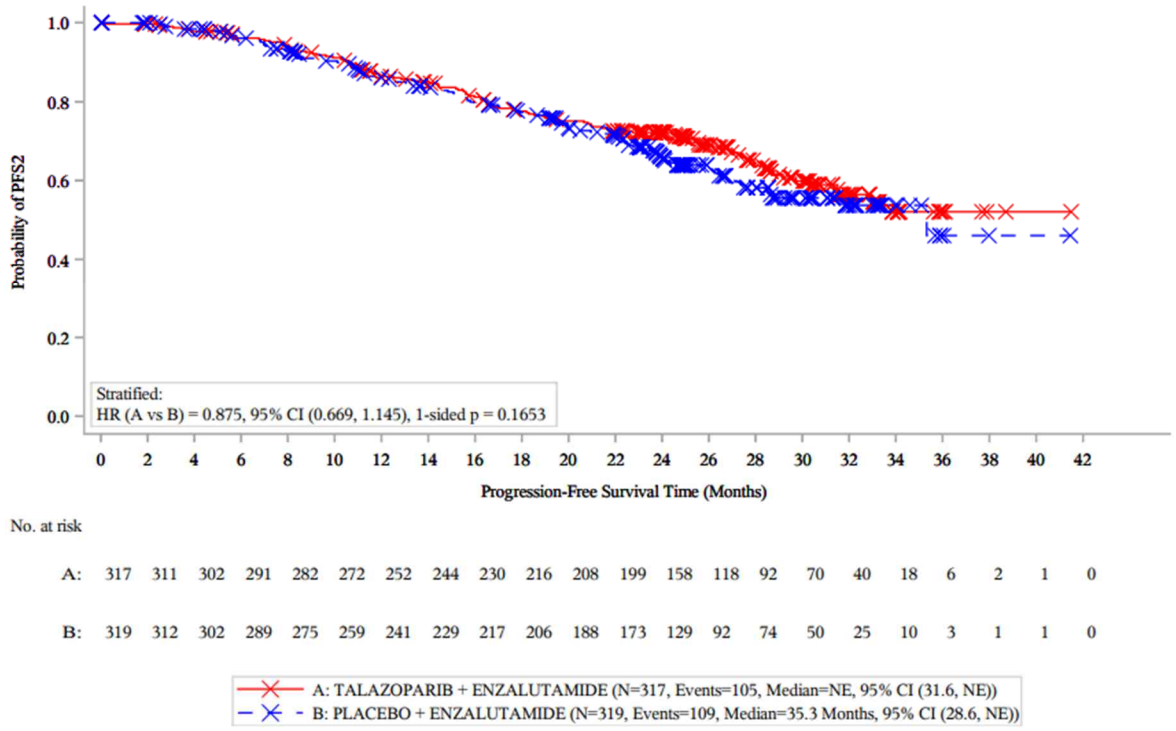
れぞれ，30.8 ヵ月および 35.3 ヵ月）と比較して，タラゾパリブ＋エンザルタミド群（それぞれ，36.4 ヵ月および未達）で長かった。

Figure 45. Kaplan-Meier Plot of PFS2 by INV Assessed for All-comers - ITT Part 2 All-comers DDR-Deficient Subpopulation per IWRS - ITT Part 2 All-comers Population



PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 12SEP2022 (08:46) Source Data: adttep Table Generation: 28OCT2022 (12:53)
(Data cutoff date : 16AUG2022 Database snapshot date : 16AUG2022) Output File: ./nda1/C3441021_part02_sce1/adttep_pfs2_f001_inv_alcomr

Figure 46. Kaplan-Meier Plot of PFS2 by INV Assessed for All-comers - ITT Part 2 All-comers DDR-Non-Deficient/Unknown Subpopulation per IWRS - ITT Part 2 All-comers Population



PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 12SEP2022 (08:46) Source Data: adttep Table Generation: 28OCT2022 (13:00)
(Data cutoff date : 16AUG2022 Database snapshot date : 16AUG2022) Output File: ./nda1/C3441021_part02_sce1/adttep_pfs2_f002_inv_alcomr

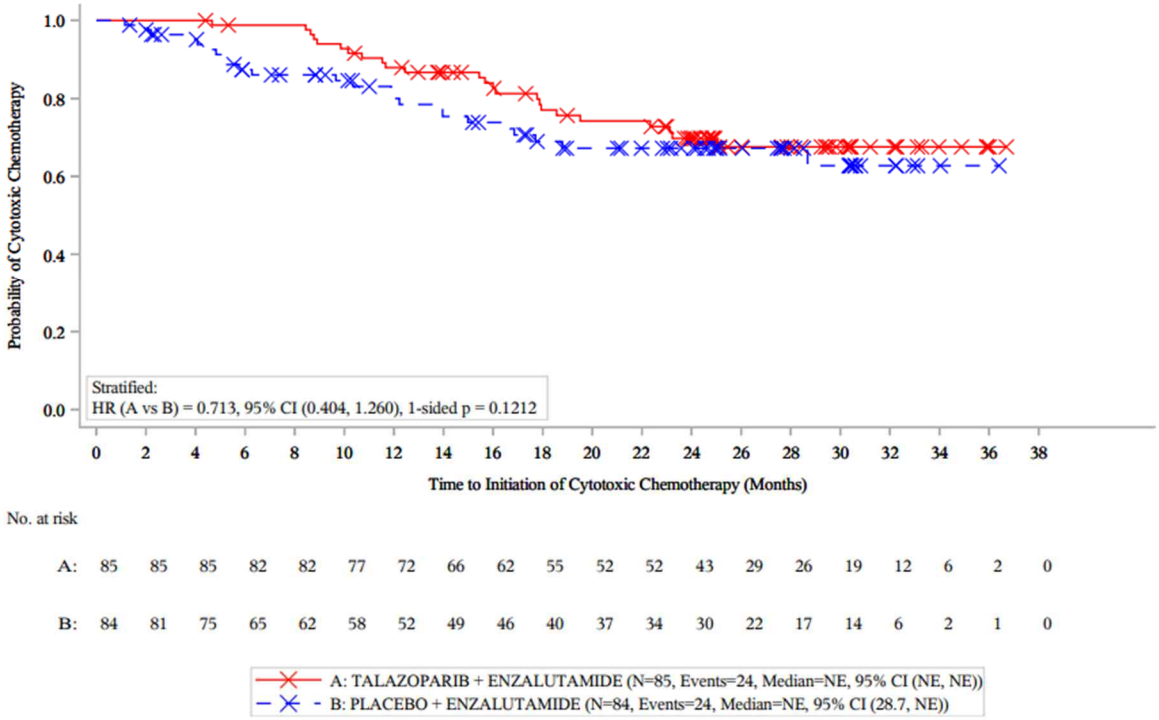
2.9.9. HRR 遺伝子変異の有無別の細胞傷害性化学療法開始までの期間

全体として，HRR 遺伝子変異の有無にかかわらず，細胞傷害性化学療法開始までの期間は，タラゾパリブ＋エンザルタミド群で改善が認められた（Figure 47，Figure 48，M5.3.5.1.2.CRPC Table 14.2.1.11.1，Table 14.2.1.11.2）。

- 細胞傷害性化学療法の開始までの期間についてのハザード比（タラゾパリブ＋エンザルタミド群とプラセボ＋エンザルタミド群の比較）は，HRR 遺伝子変異ありの部分集団で 0.713（95% CI：0.404，1.260；片側 p 値 0.1212），HRR 遺伝子変異なし／不明の部分集団で 0.443（95% CI：0.324，0.607；片側 p 値 0.0001 未満）であり，いずれの部分集団でもタラゾパリブ＋エンザルタミド群で良好な結果が認められた。

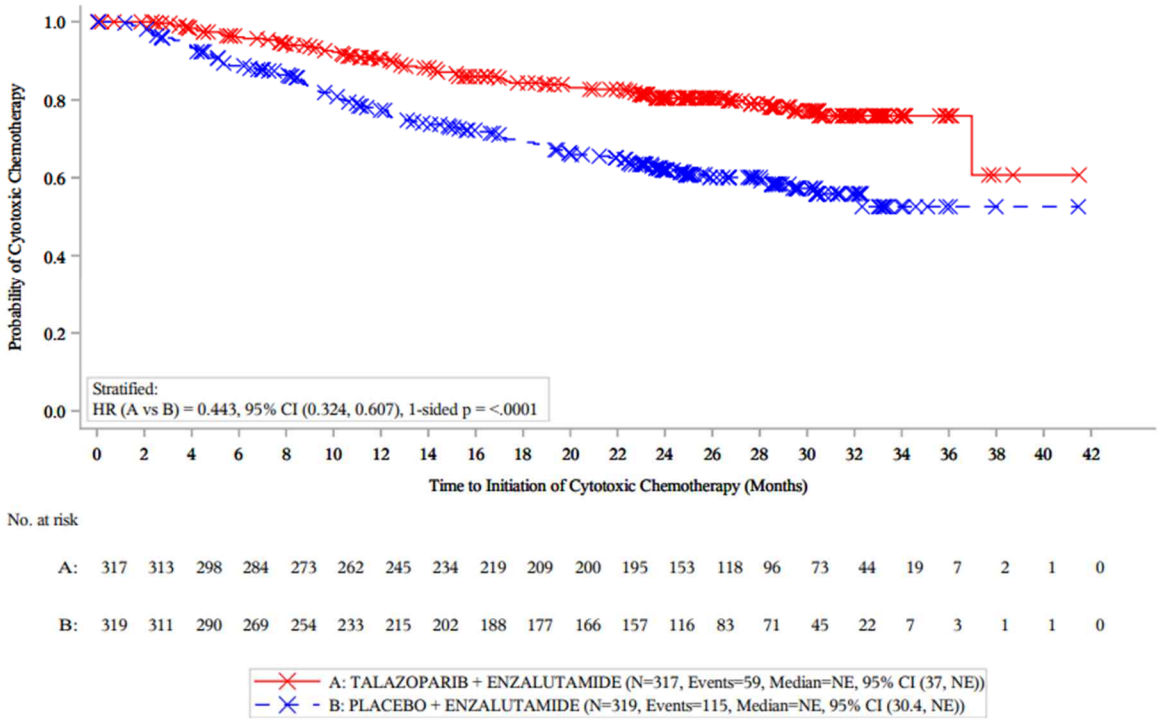
- 細胞傷害性化学療法開始までの期間の中央値は，両投与群ともに HRR 遺伝子変異ありおよび HRR 遺伝子変異なし／不明の部分集団で未達であった。

Figure 47. Kaplan-Meier Plot of Time to Initiation of Cytotoxic Chemotherapy - ITT Part 2 All-comers DDR-Deficient Subpopulation per IWRS



PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 19OCT2022 (19:30) Source Data: adtteop Table Generation: 25OCT2022 (14:26)
(Data cutoff date : 16AUG2022 Database snapshot date : 16AUG2022) Output File: ./nda1/C3441021_part02_sce1/adtteop_cyto_f001

Figure 48. Kaplan-Meier Plot of Time to Initiation of Cytotoxic Chemotherapy - ITT Part 2 All-comers DDR-Non-Deficient/Unknown Subpopulation per IWRS



PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 19OCT2022 (19:30) Source Data: adtteop Table Generation: 25OCT2022 (14:27)
(Data cutoff date : 16AUG2022 Database snapshot date : 16AUG2022) Output File: ./nda1/C3441021_part02_sce1/adtteop_cyto_nddr_unk_f001

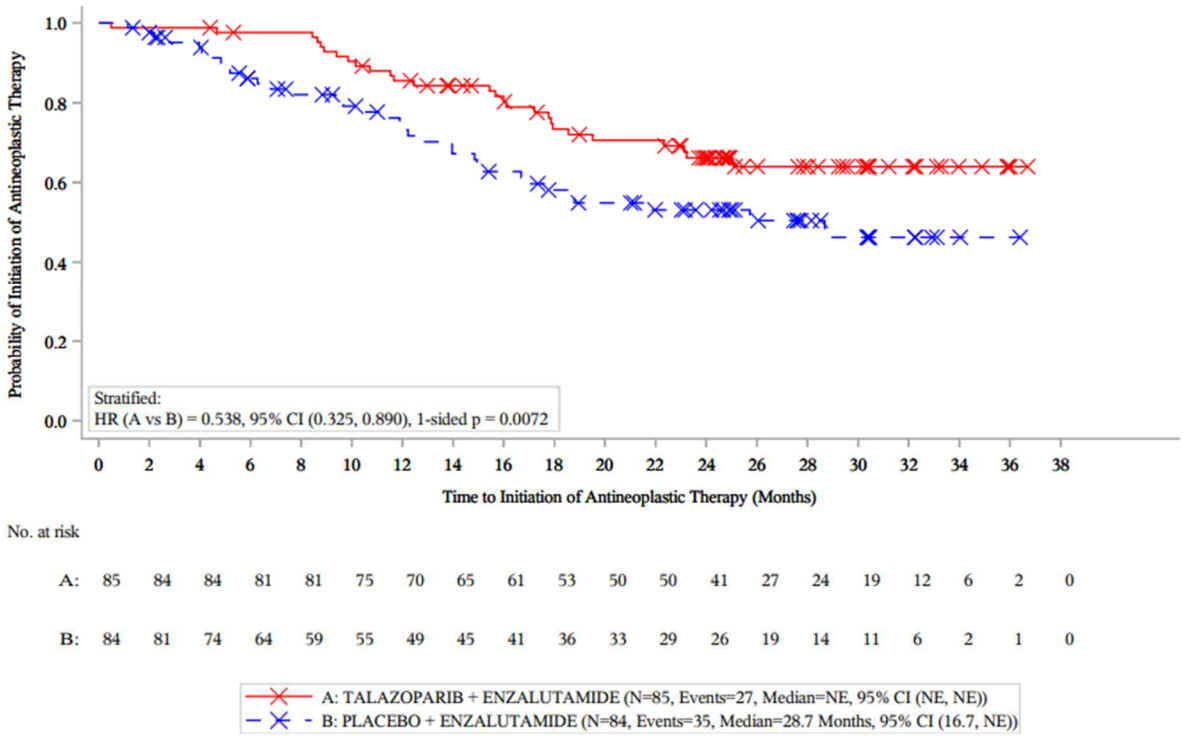
2.9.10. HRR 遺伝子変異の有無別の抗腫瘍療法開始までの期間

全体として，HRR 遺伝子変異ありおよび HRR 遺伝子変異なし／不明の部分集団において，タラゾパリブ＋エンザルタミド群で新たな抗腫瘍療法開始までの期間に臨床的に意味のある改善が認められた（Figure 49，Figure 50，M5.3.5.1.2.CRPC Table 14.2.1.12.1，Table 14.2.1.12.2）。

- 抗腫瘍療法開始までの期間に関するハザード比（タラゾパリブ＋エンザルタミド群とプラセボ＋エンザルタミド群の比較）は，HRR 遺伝子変異ありの部分集団で 0.538（95% CI：0.325，0.890；片側 p 値 0.0072），HRR 遺伝子変異なし／不明の部分集団で 0.535（95% CI：0.409，0.699；片側 p 値 0.0001 未満）であり，いずれの部分集団でもタラゾパリブ＋エンザルタミド群で良好な結果が認められた。

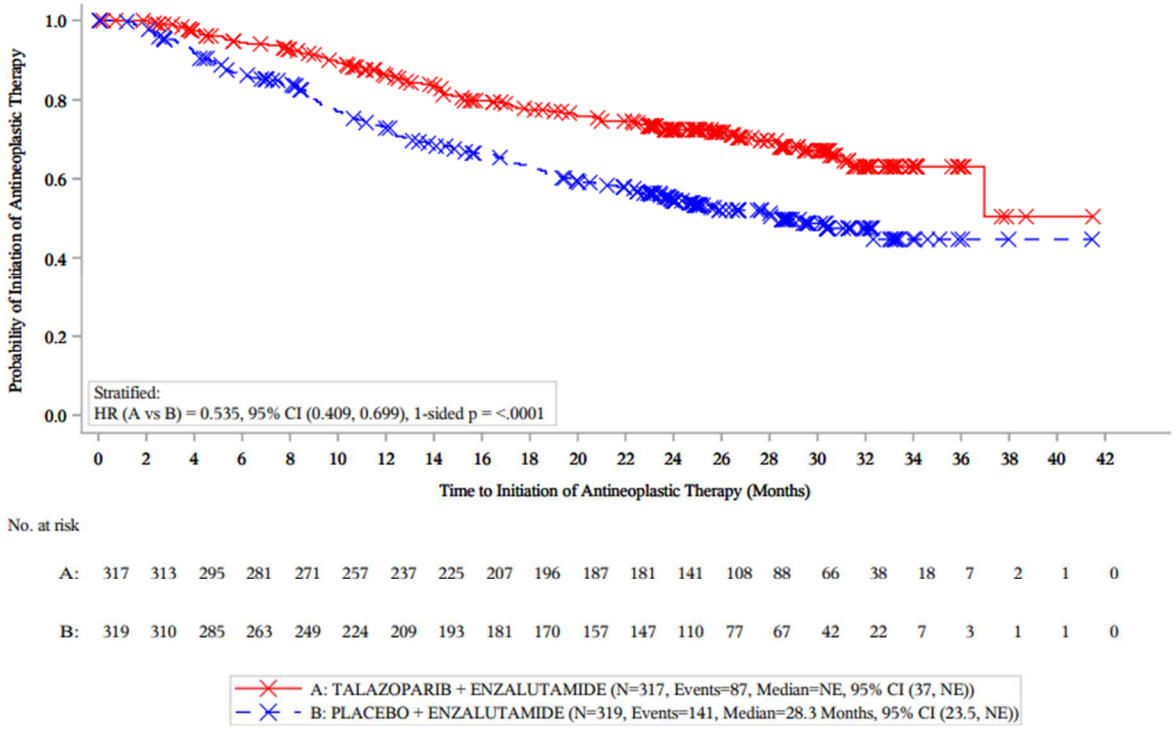
- HRR 遺伝子変異ありの部分集団および HRR 遺伝子変異なし／不明の部分集団における抗腫瘍療法開始までの期間の中央値は，タラゾパリブ＋エンザルタミド群で両部分集団ともに未達であり，プラセボ＋エンザルタミド群ではそれぞれ，28.7 ヵ月および 28.3 ヵ月であった。

Figure 49. Kaplan-Meier Plot of Time to Initiation of Antineoplastic Therapy - ITT Part 2 All-comers DDR-Deficient Subpopulation per IWRS



PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 19OCT2022 (19:30) Source Data: adtteop Table Generation: 25OCT2022 (14:27)
(Data cutoff date : 16AUG2022 Database snapshot date : 16AUG2022) Output File: ./nda1/C3441021_part02_sce1/adtteop_nact_f001

Figure 50. Kaplan-Meier Plot of Time to Initiation of Antineoplastic Therapy - ITT Part 2 All-comers DDR-Non-Deficient/Unknown Subpopulation per IWRS



PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 19OCT2022 (19:30) Source Data: adtteop Table Generation: 25OCT2022 (14:27)
(Data cutoff date : 16AUG2022 Database snapshot date : 16AUG2022) Output File: ./nda1/C3441021_part02_sce1/adtteop_nact_nddr_unk_f001

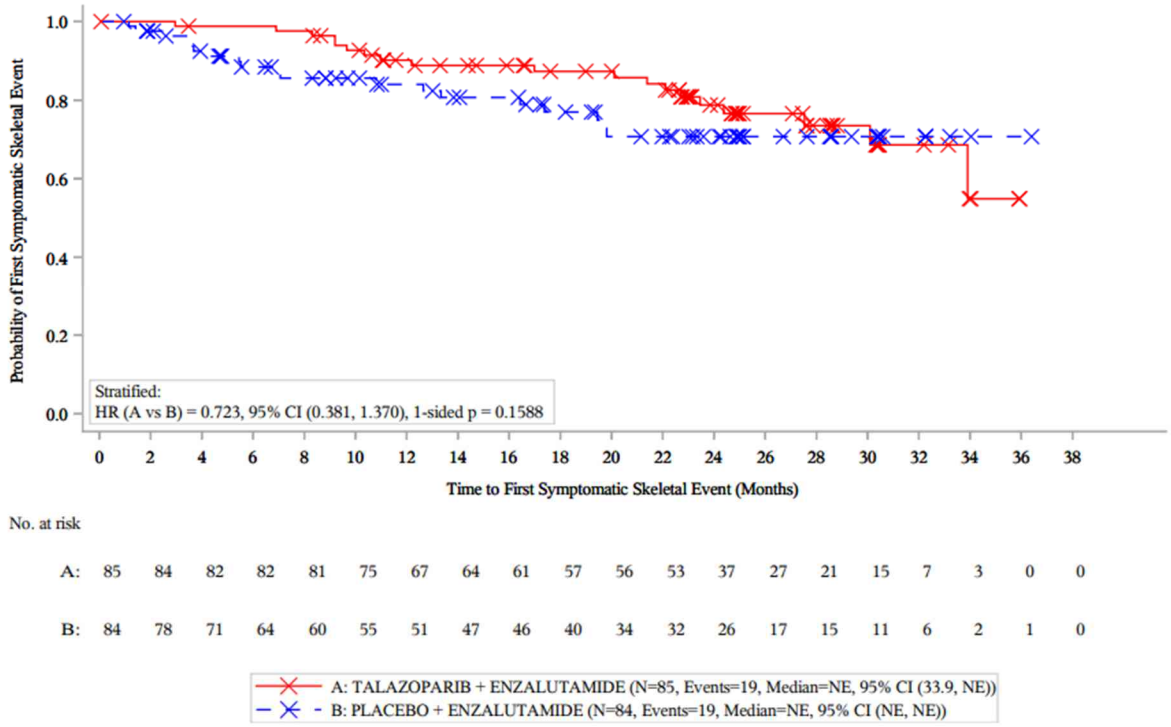
2.9.11. HRR 遺伝子変異の有無別の症候性骨関連事象の初回発現までの期間

全体として，HRR 遺伝子変異ありの部分集団では，タラゾパリブ＋エンザルタミド群において症候性骨関連事象の初回発現までの期間の遅延が認められた。HRR 遺伝子変異なし／不明の部分集団では，投与群間に差は認められなかった（Figure 51，Figure 52，M5.3.5.1.2.CRPC Table 14.2.1.13.1，Table 14.2.1.13.2）。

- 症候性骨関連事象の初回発現までの期間に関するハザード比（タラゾパリブ＋エンザルタミド群とプラセボ＋エンザルタミド群の比較）は，HRR 遺伝子変異ありの部分集団で 0.723（95% CI：0.381，1.370；片側 p 値 0.1588），HRR 遺伝子変異なし／不明の部分集団で 0.932（95% CI：0.674，1.290；片側 p 値 0.3362）であった。

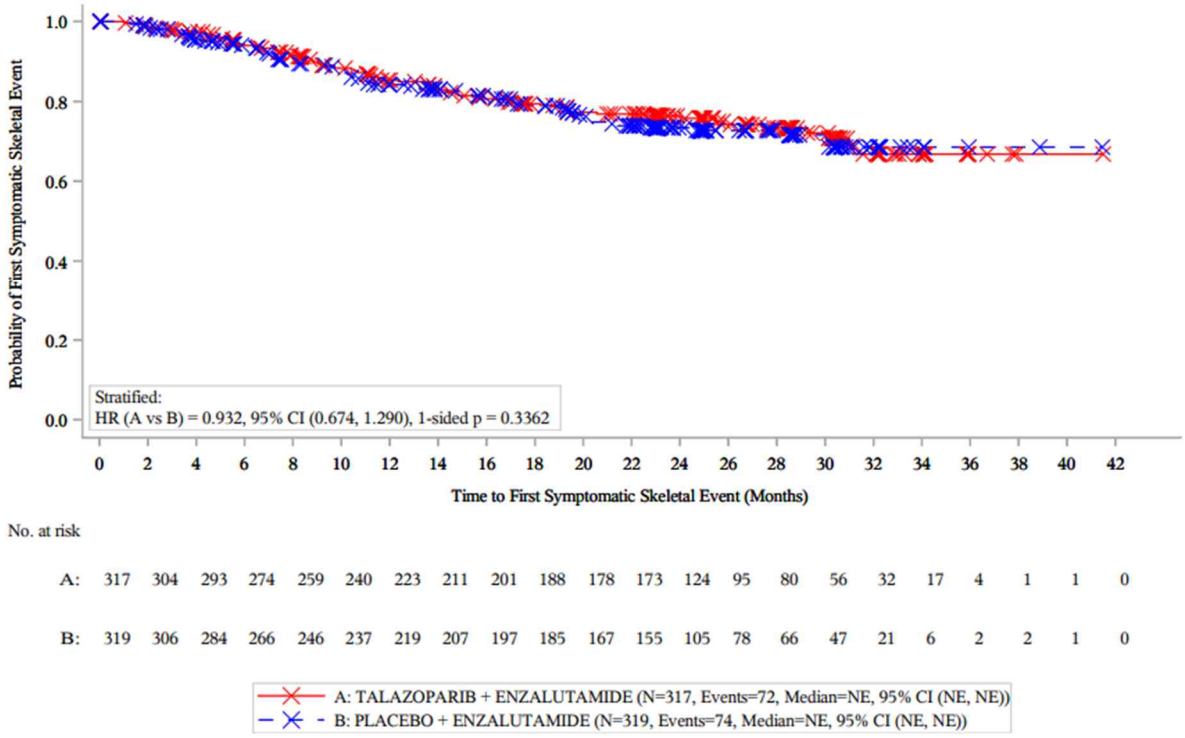
- HRR 遺伝子変異ありの部分集団および HRR 遺伝子変異なし／不明の部分集団における症候性骨関連事象の初回発現までの期間の中央値は，両投与群とも未達であった。

Figure 51. Kaplan-Meier Plot of Time to First Symptomatic Skeletal Event- ITT Part 2 All-comers DDR-Deficient Subpopulation per IWRS



PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 19OCT2022 (19:30) Source Data: adtteop Table Generation: 25OCT2022 (14:32)
(Data cutoff date : 16AUG2022 Database snapshot date : 16AUG2022) Output File: ./nda1/C3441021_part02_sce1/adtteop_symskl_f001

Figure 52. Kaplan-Meier Plot of Time to First Symptomatic Skeletal Event - ITT Part 2 All-comers DDR-Non-Deficient/Unknown Subpopulation per IWRS



PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 19OCT2022 (19:30) Source Data: adtteop Table Generation: 25OCT2022 (14:30)
(Data cutoff date : 16AUG2022 Database snapshot date : 16AUG2022) Output File: ./nda1/C3441021_part02_sce1/adtteop_symskl_nddr_unk_f001

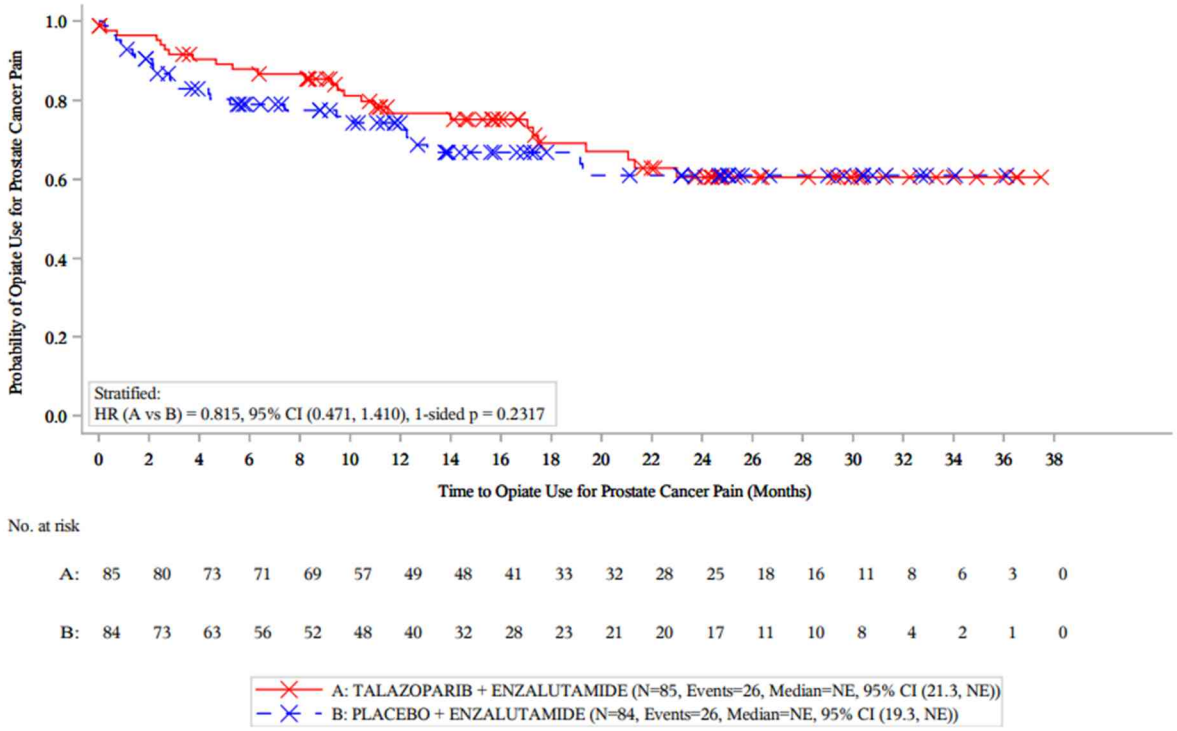
2.9.12. HRR 遺伝子変異の有無別の前立腺癌の疼痛に対するオピオイド使用までの期間

全体として，前立腺癌の疼痛に対してオピオイドを使用するまでの期間は，HRR 遺伝子変異ありの部分集団でタラゾパリブ＋エンザルタミド群に良好な結果が認められた。また，HRR 遺伝子変異なし／不明の部分集団では投与群間に差は認められなかった（Figure 53，Figure 54，M5.3.5.1.2.CRPC Table 14.2.1.15.1，Table 14.2.1.15.2）。

- 前立腺癌の疼痛に対してオピオイドを使用するまでの期間に関するハザード比（タラゾパリブ＋エンザルタミド群とプラセボ＋エンザルタミド群の比較）は，HRR 遺伝子変異ありの部分集団で 0.815（95% CI：0.471，1.410；片側 p 値 0.2317），HRR 遺伝子変異なし／不明の部分集団で 0.959（95% CI：0.722，1.273；片側 p 値 0.3848）であった。

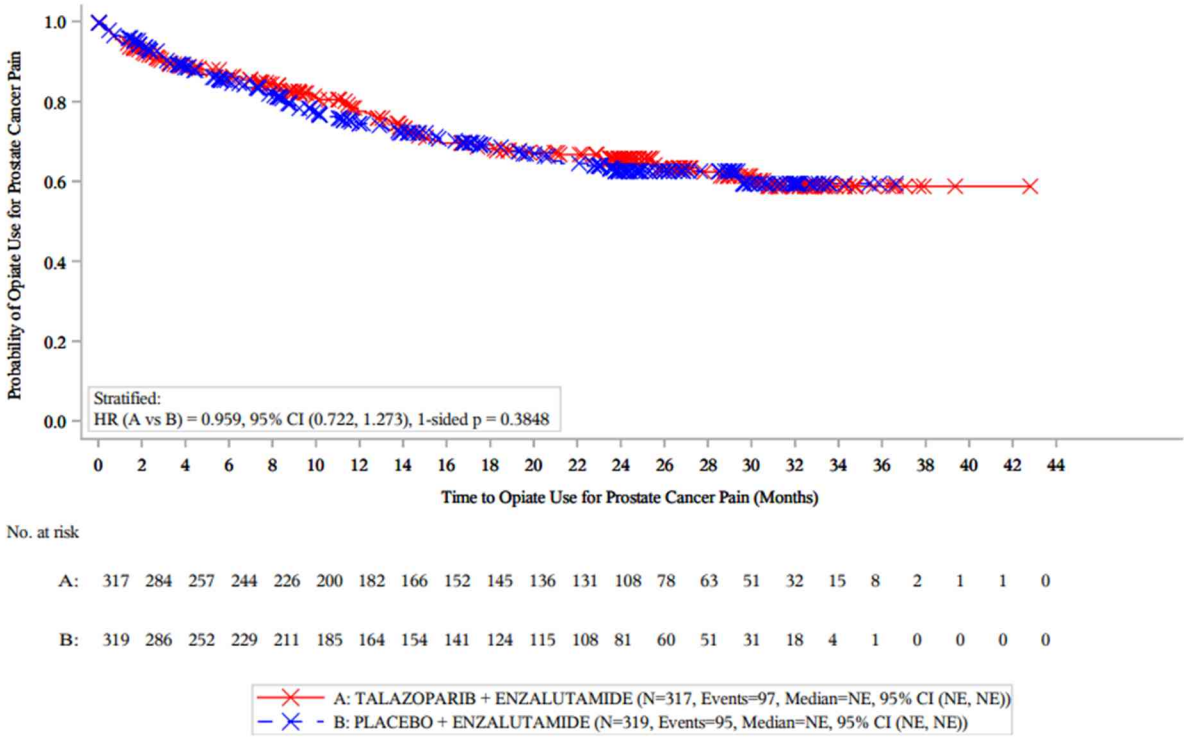
- HRR 遺伝子変異ありの部分集団および HRR 遺伝子変異なし／不明の部分集団において，前立腺癌の疼痛に対するオピオイドの使用までの期間の中央値は，両投与群とも未達であった。

Figure 53. Kaplan-Meier Plot of Time to Opiate Use for Prostate Cancer Pain - ITT Part 2 All-comers DDR-Deficient Subpopulation per IWRS



PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 12SEP2022 (08:46) Source Data: adtteop Table Generation: 27OCT2022 (16:47)
(Data cutoff date : 16AUG2022 Database snapshot date : 16AUG2022) Output File: ./nda1/C3441021_part02_sce1/adtteop_opid_f001

Figure 54. Kaplan-Meier Plot of Time to Opiate Use for Prostate Cancer Pain - ITT Part 2 All-comers DDR-Non-Deficient/Unknown Subpopulation per IWRS



PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 12SEP2022 (08:46) Source Data: adtteop Table Generation: 28OCT2022 (10:43)
(Data cutoff date : 16AUG2022 Database snapshot date : 16AUG2022) Output File: ./nda1/C3441021_part02_sce1/adtteop_opid_f002

2.10. 地域別の有効性評価項目の部分集団解析の要約

2.10.1. 日本人患者集団

2.10.1.1. ベースラインの人口統計学的特性および疾患特性

日本の治験実施施設にて本治験に組み入れられた患者を日本人患者と定義した。日本人患者 116 例がタラゾパリブ＋エンザルタミド群またはプラセボ＋エンザルタミド群に無作為割り付けされ，すべての患者が治験薬の投与を受けた。タラゾパリブ＋エンザルタミド群およびプラセボ＋エンザルタミド群にそれぞれ 60 例（HRR 欠損を有する患者 13 例：21.7%）および 56 例（HRR 欠損を有する患者 11 例：19.6%）が割り付けられた。各投与群間のベースライン人口統計学的特性および疾患特性に大きな差は認められなかった（6.2 項 Table 25，Table 26，Table 27）。

2.10.1.1.1. 主要評価項目：BICR 判定による rPFS

2022 年 8 月 16 日データカットオフ日時点で，rPFS の中央値はタラゾパリブ＋エンザルタミド群（95% CI：27.9，NE）およびプラセボ＋エンザルタミド群（95% CI：24.9，NE）ともに未達であった。ハザード比は 0.887（95% CI：0.450，1.751）であり，タラゾパリブ＋エンザルタミド群で良好な結果であった。タラゾパリブ＋エンザルタミド群の 30 例（50.0%）およびプラセボ＋エンザルタミド群の 22 例（39.3%）はイベントが発生せず追跡調査継続中であった（Table 24，Figure 55）。

Table 24. Summary of BICR Assessed rPFS for All-comers - ITT Part 2 All-comers Population (Japanese) Protocol C3441021

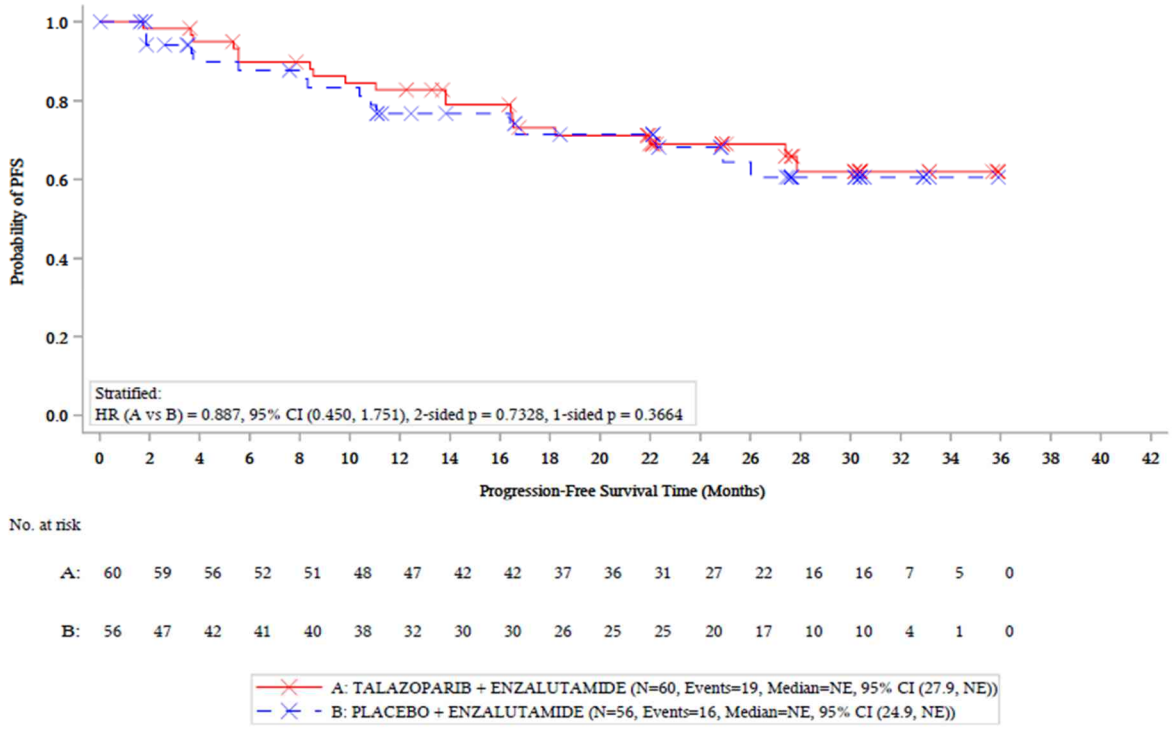
	TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE (N=60)	PLACEBO + ENZALUTAMIDE (N=56)
Participants with event, n (%)	19 (31.7)	16 (28.6)
Type of event, n (%)		
Progressive disease	17 (28.3)	16 (28.6)
Death	2 (3.3)	0
Participants censored, n (%)	41 (68.3)	40 (71.4)
Reason for censoring, n (%)		
No adequate baseline assessment	0	0
Start of new anti-cancer therapy	9 (15.0)	14 (25.0)
Event after >= 2 missing or inadequate post-baseline assessments	2 (3.3)	1 (1.8)
Withdrawal of consent	0	3 (5.4)
Lost to follow-up	0	0
No adequate post-baseline tumor assessment	0	0
Ongoing without an event	30 (50.0)	22 (39.3)
Probability of being event-free (95% CI) [1]		
at 6 months	0.898 (0.786, 0.953)	0.877 (0.746, 0.943)
at 12 months	0.827 (0.703, 0.903)	0.767 (0.619, 0.864)
at 24 months	0.690 (0.549, 0.796)	0.682 (0.518, 0.800)
at 36 months	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)

Table 24. Summary of BICR Assessed rPFS for All-comers - ITT Part 2 All-comers Population (Japanese) Protocol C3441021

	TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE (N=60)	PLACEBO + ENZALUTAMIDE (N=56)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months)		
Quartiles (95% CI) [2]		
Q1	16.5 (8.5, 27.9)	16.4 (5.6, 26.0)
Median	NE (27.9, NE)	NE (24.9, NE)
Q3	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis [3]		
Comparison vs PLACEBO + ENZALUTAMIDE		
Hazard Ratio [4]	0.887	
95% CI [4]	0.450, 1.751	
1-sided p-value [5]	0.3664	
2-sided p-value [5]	0.7328	

[1] CIs are derived using the log-log transformation with back transformation to untransformed scale.
[2] Based on the Brookmeyer-Crowley method.
[3] Stratified by the two randomization stratification factors: 1) previous treatment with any NHT or taxane-based chemotherapy for CSPC (yes vs. no); 2) DDR mutational status (deficient vs. non-deficient/unknown).
[4] Hazard ratio based on Cox proportional hazards model; under proportional hazards, hazard ratio < 1 indicates reduction in hazard rate in favor of TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE compared to PLACEBO + ENZALUTAMIDE;
[5] P-value from a stratified log-rank test.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 12SEP2022 (21:46) Source Data: adttepb Table Generation: 26OCT2022 (17:05)
(Data cutoff date : 16AUG2022 Database snapshot date : 06SEP2022) Output
File: ./jnda_2022/C3441021_part02_csr1_jpn/adttepb_pfsp_s001_allcomer
Table 14.2.1.2.j Talazoparib is for Pfizer internal use.

Figure 55. Kaplan-Meier Plot of BICR Assessed rPFS for All-comers (Japanese) - ITT Part 2 All-comers Population



PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 12SEP2022 (21:46) Source Data: adttepb Table Generation: 26OCT2022 (17:05)
(Data cutoff date : 16AUG2022 Database snapshot date : 06SEP2022) Output File: ./jnda_2022/C3441021_part02_csr1_jpn/adttepb_pfsp_f001_allcomer

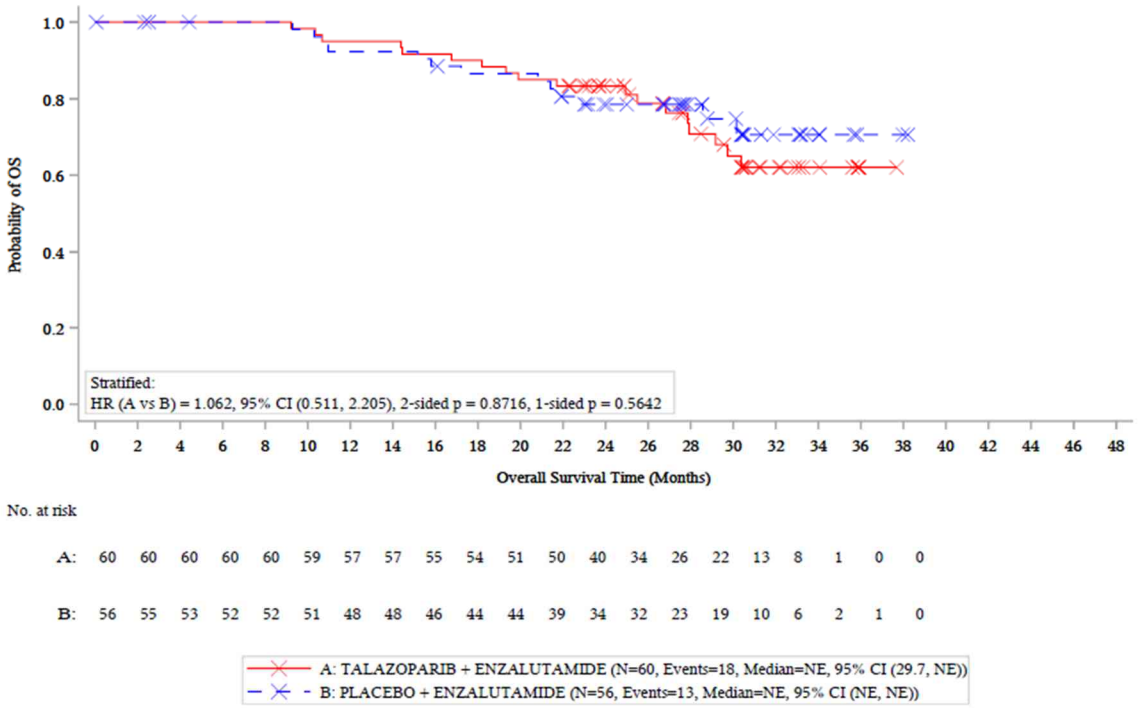
主要評価項目である rPFS において，日本人患者集団でも試験全体の結果と同様の傾向が示され，タラゾパリブ＋エンザルタミド併用投与の有効性が認められた。

2.10.1.1.2. 副次評価項目

2022 年 8 月 16 日データカットオフ日時点で，重要な副次評価項目である OS について，タラゾパリブ＋エンザルタミド群の OS の中央値は未達（95% CI：29.7，NE），プラセボ＋エンザルタミド群の OS の中央値は未達（95% CI：NE，NE）であった。ハザード比は 1.062（95% CI：0.511，2.205；片側 p 値 0.5642）であった。12 ヵ月時点の全生存率はタラゾパリブ＋エンザルタミド群とプラセボ＋エンザルタミド群でそれぞれ 0.950 および 0.923，24 ヵ月時点の全生存率はタラゾパリブ＋エンザルタミド群とプラセボ＋エンザルタミド群でそれぞれ 0.833 および 0.785 であり，いずれの時点においてもタラゾパリブ＋エンザルタミド群で数値的に高い傾向が認められた。なお，タラゾパリブ＋エンザルタミド群およびプラセボ＋エンザルタミド群の追跡期間の中央値はそれぞれ 30.4 ヵ月（95% CI：27.6，31.3）および 28.6 ヵ月（95% CI：27.5，30.4）であった。24 ヵ月以降に両投与群の Kaplan - Meier 曲線が交差しており，24 ヵ月以降は打ち切

り例が多く評価が困難であった（M5.3.5.1.4.CRPC C3441021 Japan Subpopulation Analysis Table 14.2.1.4.j，Figure 56）。

Figure 56. Kaplan-Meier Plot of OS for All-comers (Japanese) - ITT Part 2 All-comers Population



PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 12SEP2022 (21:46) Source Data: adttep Table Generation: 26OCT2022 (17:05)
(Data cutoff date : 16AUG2022 Database snapshot date : 06SEP2022) Output File: ./jnda_2022/C3441021_part02_csr1_jpn/adttep_os_f001_allcomer

ベースラインで測定可能な軟部組織病変を有する日本人患者集団（タラゾパリブ＋エンザルタミド群で 11 例，プラセボ＋エンザルタミド群で 11 例）において，BICR 判定による ORR（CR または PR）は，タラゾパリブ＋エンザルタミド群で 54.5%（95% CI：23.4%，83.3%），プラセボ＋エンザルタミド群で 36.4%（95% CI：10.9%，69.2%）であり，2 群間の差は 18.2%（95% CI：-22.7%，59.1%）であった。さらに，CR 率はタラゾパリブ＋エンザルタミド群で 54.5%，プラセボ＋エンザルタミド群で 27.3%であり，タラゾパリブ＋エンザルタミド群で高かった（6.2 項 Table 28）。

その他の副次評価項目についても，試験全体の結果と同様，日本人患者集団においてタラゾパリブ＋エンザルタミド群で良好な結果が得られた。その他の副次評価項目の結果の詳細を 6.2 項および M5.3.5.1.4.CRPC C3441021 Japan Subpopulation Analysis に示した。

2.11. 探索的解析：HRR 遺伝子変異の有無についてのバイオマーカーの評価（C3441021 試験パート 2 全体集団）

HRR 遺伝子変異の有無はパート 2 の層別因子であり，スクリーニング時の腫瘍組織検査，または血液検査（治験実施計画書改訂第 6 版の後に組み入れられた治験参加者を対象）によって前向きに評価した。スクリーニング時の HRR 遺伝子変異の有無については，以下および C3441021 CSR Section 4.4.4.1 に要約した。また，HRR 遺伝子変異の定義については C3441021 CSR Section 3.5.2 に要約した。

探索的評価項目には，ゲノム検査による適格性判定後に残存した腫瘍組織［somatic-germline-zygosity（SGZ），genomic loss-of-heterozygosity（gLOH），および tumor mutational burden（TMB）を含む 300 を超える FoundationOne 遺伝子パネルの結果の解析，がん生物学に重要な約 2500 の遺伝子と 10 のカスタム HRR 分析物を追加した OBP パネルを用いた HTG でのトランスクリプトーム解析］および唾液［[redacted] 腫瘍パネルに合致するカスタム 9 遺伝子リスト（ATR，CDK12 および FANCA を除く）］ならびに ctDNA（FoundationOne Liquid CDx）の後ろ向き分子プロファイリングを含めた。探索的な循環血中タンパク質バイオマーカープロファイルのために血液検体も採取したが，20[redacted] 年 [redacted] 月時点で循環血中タンパク質バイオマーカーの候補が認められなかったため，これらのバイオマーカーは分析されていない。

2.11.1. 検査の種類による追加の感度分析（C3441021 試験パート 2 全体集団）

2.11.1.1. スクリーニング時の前向き血液検査と腫瘍組織検査の間の HRR 遺伝子変異の有無の一致

全体として，HRR 遺伝子変異の有無に関する血液検体と腫瘍組織検体での前向き検査における結果の一致率は 80.9%であり，高かった（C3441021 CSR Table 14.2.1.19）。

- 血液検体および腫瘍組織検体を用いた検査の両方で HRR 遺伝子変異あり，HRR 遺伝子変異なし，および不明と判定された治験参加者の割合は，それぞれ 22.6%，55.7%，および 2.6%であった。血液検体および腫瘍組織検体を用いた両検査で HRR 遺伝子変異ありまたは HRR 遺伝子変異なしと判定された治験参加者では，検査間の一致率は 95%であった。

- 血液検体を用いた検査で HRR 遺伝子変異あり，HRR 遺伝子変異なし，および不明と判定された治験参加者の割合は，それぞれ 27.8%，59.1%および 13.0%であった。

- 腫瘍組織検体を用いた検査で HRR 遺伝子変異あり，HRR 遺伝子変異なし，および不明と判定された治験参加者の割合は，それぞれ 27.0%，66.1%および 7.0%であった。

2.11.1.2. スクリーニング時の前向き評価と ctDNA 検査を用いた後ろ向き評価の間の HRR 遺伝子変異の有無の一致

全体として，各治験参加者での HRR 遺伝子変異の有無についての前向き評価（臨床試験データベースからのデータ，主に腫瘍組織に基づく）と後ろ向き ctDNA 検査（後ろ向きに解析された血漿 ctDNA のデータ）による検査結果の比較によって，検査間の高い一致率が認められた（M5.3.5.1.2.CRPC Table 14.2.1.19.1）。前向きおよび後ろ向き評価の両方で HRR 遺伝子変異ありまたは HRR 遺伝子変異なしと判定された 519 例に関して，両評価の間に 84%の一致が認めら

れた。この結果は，前向き評価により HRR 遺伝子変異の有無が不明である治験参加者について HRR 遺伝子変異の有無を判定するために，後ろ向き ctDNA 検査が探索的に利用できることを裏付けるものであった。

2.12. COVID-19 による有効性評価に対する影響の要約

COVID-19 による有効性評価または結果に対する影響は認められなかった（C3441021 CSR Section 5）。

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

本申請では，C3441021 試験の有効性データが主要の焦点であり，C3441021 試験の主要および副次評価項目を 1.1.1 項に示す。

3.1. 試験対象集団

C3441021 試験の解析対象集団について 1.1.5 項に，試験対象集団に関する詳細を 2.1 項，2.2 項，2.3 項，2.4 項に示す。

3.2. 全有効性試験の結果の比較検討

C3441021 試験の有効性の結果の要約を Table 4 に，詳細を 2.5 項，2.6 項，2.7 項，2.8 項に示す。

3.3. 部分集団における結果の比較

C3441021 試験の部分集団における有効性の結果の要約を Table 4 に，詳細を 2.9 項，2.10 項に示す。

4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

4.1. 去勢抵抗性前立腺癌

4.1.1. 用法・用量の設定根拠

主要試験である国際共同第 3 相試験（C3441021 試験）の結果より，タラゾパリブ 0.5 mg QD とエンザルタミド 160 mg QD 併用投与の用法・用量は，去勢抵抗性前立腺癌の rPFS を延長し，有効であることが示された。本治験およびこれまでに実施した国内外の臨床試験の結果に基づき，添付文書（案）の「用法・用量」を次のように決定した。

用法・用量

〈去勢抵抗性前立腺癌〉

エンザルタミドとの併用において、通常、成人にはタラゾパリブとして1日1回0.5mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

4.1.1.1. 推奨用量

4.1.1.1.1. 最大耐量および推奨用量の決定

外国人患者における最大耐量および推奨用量，日本人患者における推奨用量ならびに食事の影響については乳癌 M2.7.3.4.1.1.1.1 項を参照のこと。

4.1.1.1.2. 併用投与時の推奨用量の決定

タラゾパリブ 1 mg QD＋エンザルタミド 160 mg QD の併用投与で開始した C3441021 試験パート 1 の安全性データ評価では，7/13 例で Grade 3 の血液学的有害事象（貧血，血小板減少症および好中球減少症）による休薬および減量が認められ，これは当初の予想を上回った（M2.7.4.5.3 項）。PK 結果から，タラゾパリブの定常状態の C_{trough} は，エンザルタミドとの併用投与ではタラゾパリブ単剤 1 mg 投与（進行固形癌患者または転移乳癌患者）と比較して約 2 倍上昇したことが示された。一方で，エンザルタミドおよびその代謝物（N-脱メチル体）の C_{trough} はエンザルタミド 160 mg QD の単剤投与時に報告された C_{trough} と一致しており，タラゾパリブはエンザルタミドの曝露量に影響を及ぼさないことが示された（M2.7.2.2.2.12 項）。

これらの安全性および PK 結果に基づき，C3441021 試験パート 1 でタラゾパリブ 1 mg QD＋エンザルタミド 160 mg QD の併用投与を受けていたすべての患者でタラゾパリブを 1 mg QD から 0.5 mg QD に減量し，二重盲検比較試験であるパート 2 では本用量から開始した。

4.1.1.2. 用量調節（減量）の妥当性

国際共同第 3 相試験（C3441021 試験）では，治験期間中にタラゾパリブの投与量を調節（減量）した（4.1.2.1 項参照）。

C3441021 試験パート 2 では，タラゾパリブ 0.5 mg またはプラセボを 1 日 1 回，1 サイクル 28 日間で経口投与し，エンザルタミド 160 mg QD と併用した。サイクル間に休薬期間は設けなかった。毒性が認められた場合，治験責任医師の判断で治験実施計画書のガイドラインに従って用量を調節した。タラゾパリブ＋エンザルタミド群においてタラゾパリブの休薬に至った有害事象は 42.5%に認められ，タラゾパリブの減量に至った有害事象は 50.5%に認められた。タラゾパリブの減量および休薬に至った最もよく認められた有害事象は貧血であった。プラセボ＋エンザルタミド群では，プラセボの休薬に至った有害事象は 6.2%に認められ，プラセボの減量に至った有害事象は 5.2%に認められた。タラゾパリブまたはプラセボの投与中止に至った有害事象の発現頻度はタラゾパリブ＋エンザルタミド群で 9.8%，プラセボ＋エンザルタミド群で 2.0%であった（M2.7.4.2.1.6 項）。一方で，タラゾパリブまたはプラセボの投与期間はタラゾパリブ＋エンザルタミド群で長く，中央値はタラゾパリブ＋エンザルタミド群で 86.0 週，プラセボ＋エンザルタミド群で 69.9 週であり，タラゾパリブ＋エンザルタミド群において半数を超える患者（64.1%）が 52 週以上のタラゾパリブの投与を受けることができた。日本人患者においてもタラゾパリブまたはプラセボの投与期間の中央値はタラゾパリブ＋エンザルタミド群で 85.65 週，プラセボ＋エンザルタミド群で 76.11 週であり，タラゾパリブ＋エンザルタミド群で長かった。（M2.7.4.1.2.1.2 項）。

上記の結果より，有害事象はタラゾパリブの休薬もしくは減量または標準的な支持療法により管理可能であり，個々の患者の忍容性に基づき適宜減量することが可能となるよう用法・用量に「患者の状態により適宜減量する」を設定した。

4.1.1.3. 去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした臨床試験における有効性

国際共同第 3 相試験（C3441021 試験）において，プラセボ＋エンザルタミド群と比較して，タラゾパリブ＋エンザルタミド群で疾患進行または死亡のリスクが 37.3%低下し，主要評価項目である BICR 判定による rPFS に統計的に有意かつ臨床的に意味のある改善が認められた［層別ハザード比: 0.627（95% CI：0.506，0.777，片側 p 値 0.001 未満）］。rPFS の中央値はタラゾパリブ＋エンザルタミド群で未達（95% CI：27.5，NE）であり，プラセボ＋エンザルタミド群は 21.9 ヵ月（95% CI：16.6，25.1）であった（2.5.1 項）。本治験に参加した日本人患者における rPFS の中央値はタラゾパリブ＋エンザルタミド群（95% CI：27.9，NE）およびプラセボ＋エンザルタミド群（95% CI：24.9，NE）ともに未達であり，ハザード比は 0.887（95% CI：0.450，1.751）であった。タラゾパリブ＋エンザルタミド群で良好な結果であり，全体集団と一貫した結果が得られた（2.10.1 項）。

C3441021試験においてタラゾパリブ0.5 mg QD とエンザルタミドの併用投与は，去勢抵抗性前立腺癌患者に対して臨床的に意味のある有効性を示し，日本人患者集団においても同様の傾向であった。以上のことから，エンザルタミドとの併用においてタラゾパリブ0.5 mg QD は去勢抵抗性前立腺癌に対する開始用量として妥当であると判断した。

4.1.2. 用法・用量に関連する注意の設定根拠

これまでに実施した国内外の臨床試験の結果に基づき，添付文書（案）の「用法・用量に関連する注意」を次のように設定した。以下に設定根拠を記載する。

用法・用量に関連する注意

〈去勢抵抗性前立腺癌〉

1. 嘔吐した又は本剤の服用を忘れた場合は、翌日の通常の服用時刻に1回分を服用すること。
2. 本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を考慮して、休薬・減量・中止すること。

副作用発現時の減量レベル

効能又は効果	去勢抵抗性前立腺癌
通常投与量	1日1回0.5mg
一次減量	1日1回0.35mg
二次減量	1日1回0.25mg
三次減量	1日1回0.1mg

副作用発現時の休薬・減量・中止基準

副作用	程度	処置	再開時の投与量
貧血	ヘモグロビン値が8g/dL未満の場合	ヘモグロビン値が9g/dL以上に回復するまで休薬する。	1レベル減量して投与を再開する。
血小板減少	血小板数が50,000/μL未満の場合	血小板数が50,000/μL以上に回復するまで休薬する。	

好中球減少	好中球数が1,000/μL未満の場合	好中球数が1,500/μL以上に回復するまで休薬する。	
非血液毒性	Grade3又は4の場合	Grade1以下に回復するまで休薬する又は投与を中止する。	1レベル減量して投与を再開する。

3. 腎機能障害患者に本剤を投与する場合は、下表に示すクレアチニンクリアランス値を参考として本剤の開始用量を調節すること。

クレアチニンクリアランス（mL/min）	去勢抵抗性前立腺癌
60以上	1日1回0.5mg
30以上60未満	1日1回0.35mg
15以上30未満	1日1回0.25mg

4. 外科的又は内科的去勢術と併用しない場合の有効性及び安全性は確立していない。

4.1.2.1. 減量して投与を継続する場合の投与量の設定根拠

4.1.1.2 項に記載したとおり，国際共同第 3 相試験（C3441021 試験）では，治験期間中に毒性が認められた場合に，タラゾパリブを休薬または減量することとした。エンザルタミドとの併用においてタラゾパリブの開始用量を 0.5 mg とし，発現した有害事象の種類および重症度に応じて減量が必要な場合はタラゾパリブをまず 0.35 mg とし，さらに減量が必要な場合は 0.25 mg，0.1 mg とした。C3441021 試験で用いた用量に基づき，添付文書（案）における「減量して投与を継続する場合の投与量」を 0.5 mg/日（通常投与量），0.35 mg/日（一次減量），0.25 mg/日（二次減量），0.1 mg/日（三次減量）と設定した。なお，エンザルタミドのみを中止した場合は，エンザルタミドのタラゾパリブの PK への影響がなくなることから，エンザルタミド投与中止 6 週間後からタラゾパリブを適宜増量できると設定した。

4.1.2.2. 腎機能障害を有する患者における用量調節の設定根拠

腎機能障害を有する患者における用量調節の設定根拠については，乳癌 M2.7.3.4.1.2.2 項を参照のこと。中等度および重度の腎機能障害（中等度：クレアチニンクリアランスが 30 mL/min 以上，60 mL/min 未満，重度：クレアチニンクリアランスが 15 mL/min 以上，30 mL/min/未満）を有する患者については，それぞれ 1 用量レベルおよび 2 用量レベル低い推奨用量を設定した。なお，血液透析を必要とする患者を対象としたタラゾパリブの PK は検討していない。

4.1.2.3. 肝機能障害を有する患者における用量調節の設定根拠

肝機能障害を有する患者における用量調節の設定根拠については，乳癌 M2.7.3.4.1.2.3 項を参照のこと。肝機能障害を有する患者に対する用量調節は不要とした。

5. 効果の持続，耐薬性

mCRPC を有する治験参加者におけるタラゾパリブ＋エンザルタミド群の有効性の持続は，主要評価項目である BICR 判定による rPFS について，プラセボ＋エンザルタミド群と比較して，タラゾパリブ＋エンザルタミド群が統計的に有意かつ臨床的に意味のある改善をしたことによっ

て示された。疾患進行または死亡のリスクは，プラセボ＋エンザルタミド群と比較して，タラゾパリブ＋エンザルタミド群で 37.3%低下した［ハザード比：0.627（95% CI：0.506，0.777）；片側 p 値 0.0001 未満］。rPFS について，2 年間の無増悪生存率は，タラゾパリブ＋エンザルタミド群では 59.4%，プラセボ＋エンザルタミド群では 46.6%と推定された。

重要な副次評価項目である OS の中間解析結果では OS のイベント数が十分ではなかったが，HRR 遺伝子変異ありの部分集団および HRR 遺伝子変異の有無を問わない治験参加者では，タラゾパリブ＋エンザルタミド群で良好な傾向が認められた。24 ヵ月時点の生存率は，タラゾパリブ＋エンザルタミド群で 76.1%（95% CI：71.5%，80.1%），プラセボ＋エンザルタミド群で 71.0%（95% CI：66.0%，75.4%）であった。HRR 遺伝子変異なし／不明の部分集団において，OS に差は認められなかった。OS の結果は，治験責任医師判定による PFS2 の解析でベネフィットの改善が示されたことによってさらに裏付けられた。

HRR 遺伝子変異の有無を問わない治験参加者において，タラゾパリブ＋エンザルタミド群は，プラセボ＋エンザルタミド群と比較して，PFS2 の臨床的に意味のある改善が認められた。特に HRR 遺伝子変異なし／不明の部分集団についても PFS2 に関してタラゾパリブ＋エンザルタミド群で良好な傾向が認められた。

治験責任医師判定よる rPFS，ORR，PSA 奏効，PSA 進行までの期間ならびに細胞傷害性化学療法および抗腫瘍療法の開始までの期間を含む複数の副次評価項目で，タラゾパリブ＋エンザルタミド群のベネフィットに一貫性が認められた。

一貫して認められたベネフィットは，ORR，DOR，細胞傷害性化学療法の開始までの期間，新たな抗腫瘍療法の開始までの期間など，治験参加者にとって臨床的に意味があると考えられる評価項目であった。

タラゾパリブとエンザルタミドの併用によるベネフィットは，CR 率が約 2 倍になり，PD を最良奏効とする難治性患者集団が減少するなど，より高い ORR の達成として示された。DOR の中央値は，タラゾパリブ＋エンザルタミド群で数値的に長かった。

なお，エンザルタミドについては，mCRPC，非転移性 CRPC および mHSPC を含む，すべての前立腺癌の病態で一貫して有効性が示されている。

6. 付録

6.1. List of Supportive Tables and Figures

M5.3.5.1.2.CRPC Table/Figure Number	Title
Table 14.2.1.11.1	Summary of Time to Initiation of Cytotoxic Chemotherapy - ITT Part 2 All-comers DDR-Deficient Subpopulation per IWRS
Table 14.2.1.11.2	Summary of Time to Initiation of Cytotoxic Chemotherapy - ITT Part 2 All-comers DDR-Non-Deficient/Unknown Subpopulation per IWRS
Table 14.2.1.11.3	Summary of Time to First Initiation of Cytotoxic Chemotherapy (All patients) - ITT Population Part 2 - EU/GBR and North America (combined)
Table 14.2.1.11.4	Summary of Time to First Initiation of Cytotoxic Chemotherapy (DDR+ per IWRS) - ITT Population Part 2 - EU/GBR and North America (combined)
Table 14.2.1.11.5	Summary of Time to First Initiation of Cytotoxic Chemotherapy (DDR-/unk per IWRS) - ITT Population Part 2 - EU/GBR and North America (combined)
Table 14.2.1.12.1	Summary of Time to Initiation of Antineoplastic Therapy - ITT Part 2 All-comers DDR-Deficient Subpopulation per IWRS
Table 14.2.1.12.2	Summary of Time to Initiation of Antineoplastic Therapy - ITT Part 2 All-comers DDR-Non-Deficient/Unknown Subpopulation per IWRS
Table 14.2.1.12.3	Summary of Time to Initiation of Antineoplastic Therapy (All patients) - ITT Population Part 2 - EU/GBR and North America (combined)
Table 14.2.1.12.4	Summary of Time to Initiation of Antineoplastic Therapy (DDR+ per IWRS) - ITT Population Part 2 - EU/GBR and North America (combined)
Table 14.2.1.12.5	Summary of Time to Initiation of Antineoplastic Therapy (DDR-/unk per IWRS) - ITT Population Part 2 - EU/GBR and North America (combined)
Table 14.2.1.13.1	Summary of Time to First Symptomatic Skeletal Event - ITT Part 2 All-comers DDR-Deficient Subpopulation per IWRS
Table 14.2.1.13.2	Summary of Time to First Symptomatic Skeletal Event - ITT Part 2 All-comers DDR-Non-Deficient/Unknown Subpopulation per IWRS
Table 14.2.1.15.1	Summary of Time to Opiate Use for Prostate Cancer Pain - ITT Part 2 All-comers DDR-Deficient Subpopulation per IWRS
Table 14.2.1.15.2	Summary of Time to Opiate Use for Prostate Cancer Pain - ITT Part 2 All-comers DDR-Non-Deficient/Unknown Subpopulation per IWRS
Table 14.2.1.19.1	Summary of HRR12 patient-level alteration status agreement and disagreement for prospective vs retrospective testing - ITT Part 2 All-comers [Prospective alteration status based on OCRDC]
Table 14.2.1.2.1	Summary of BICR Assessed rPFS for All-comers by Race - ITT Part 2 All-comers Population
Table 14.2.1.2.10	Summary of BICR Assessed rPFS by Geographic Region - ITT Part 2 All-comers Population
Table 14.2.1.2.11.1	Summary of BICR Assessed rPFS (All patients) - ITT Population Part 2 - EU/GBR and North America (combined)

M5.3.5.1.2.CRPC Table/Figure Number	Title
Table 14.2.1.2.11.2	Summary of BICR Assessed rPFS (DDR+ per IWRS) - ITT Population Part 2 - EU/GBR and North America (combined)
Table 14.2.1.2.11.3	Summary of BICR Assessed rPFS (DDR-/unk per IWRS) - ITT Population Part 2 - EU/GBR and North America (combined)
Table 14.2.1.2.2	Summary of BICR Assessed rPFS for All-comers by Renal Impairment - ITT Part 2 All-comers Population
Table 14.2.1.2.3.1	Summary of BICR Assessed rPFS for All-comers by Age (75 y) - ITT Part 2 All-comers Population
Table 14.2.1.2.3.2	Summary of BICR Assessed rPFS for All-comers by Age (65 y) - ITT Part 2 All-comers Population
Table 14.2.1.2.4	Summary of BICR Assessed rPFS for All-comers by Prior NHT for CSPC - ITT Part 2 All-comers Population
Table 14.2.1.2.5	Summary of BICR Assessed rPFS for All-comers by Prior Taxane for CSPC - ITT Part 2 All-comers Population
Table 14.2.1.2.6	Summary of BICR Assessed rPFS for All-comers by Total Gleason Score at Diagnosis - ITT Part 2 All-comers Population
Table 14.2.1.2.7	Summary of BICR Assessed rPFS for All-comers Subgroup Analysis by DDR status by IWRS ITT Part 2 Subgroup Analysis - DDR Status by IWRS within All-comers
Table 14.2.1.2.8	Summary of BICR Assessed rPFS for All-comers Subgroup Analysis by DDR Status Based on Prospective Including Retrospective Blood and Saliva ITT Part 2 All-comers Population
Table 14.2.1.2.9	Summary of BICR Assessed rPFS by ECOG Performance Status at Baseline - ITT Part 2 All-comers Population
Table 14.2.1.4.1	Summary of OS (All patients) - ITT Population Part 2 - EU/GBR and North America (combined)
Table 14.2.1.4.2	Summary of OS (DDR+ per IWRS) - ITT Population Part 2 - EU/GBR and North America (combined)
Table 14.2.1.4.3	Summary of OS (DDR-/unk per IWRS) - ITT Population Part 2 - EU/GBR and North America (combined)
Table 14.2.1.7.1	Summary of Duration of Soft Tissue Objective Response by BICR - Participants with Confirmed CR or PR - ITT Part 2 All-comers DDR-Deficient Subpopulation per IWRS
Table 14.2.1.7.2	Summary of Duration of Soft Tissue Objective Response by BICR - Participants with Confirmed CR or PR - ITT Part 2 All-comers DDR-Non-Deficient/Unknown Subpopulation per IWRS
Table 14.2.2.5	Summary of BICR-assessed Objective Response for DDR-deficient per IWRS ITT Part 2 All-comers Population with Measurable Disease at Baseline by BICR
Table 14.2.3.5	Summary of BICR-assessed Objective Response for non-deficient/unknown per IWRS ITT Part 2 All-comers Population with Measurable Disease at Baseline by BICR

M5.3.5.1.2.CRPC Table/Figure Number	Title
Table 14.2.3.14.1	Summary of PFS2 Based on Investigator Assessment (All patients) - ITT Population Part 2 - EU/GBR and North America (combined)
Table 14.2.3.14.2	Summary of PFS2 Based on Investigator Assessment (DDR+ per IWRS) - ITT Population Part 2 - EU/GBR and North America (combined)
Table 14.2.3.14.3	Summary of PFS2 Based on Investigator Assessment (DDR-/unk per IWRS) - ITT Population Part 2 - EU/GBR and North America (combined)
Table 14.5.1.1.2	Summary of BPI-SF Question #3 (Worst Pain) by Visit - Part 2 All-comers PRO Population
Table 14.5.1.1.3	Summary of Change from Baseline BPI-SF Question #3 (Worst Pain) by Visit - Part 2 All-comers PRO Population
Table 14.5.1.2.1	Summary of EQ-5D-5L Index Scores by Visit - Part 2 All-comers PRO Population
Table 14.5.1.2.2	Summary of Change from Baseline EQ-5D-5L Index Scores by Visit - Part 2 All-comers PRO Population
Table 14.5.1.3	EQ-5D-5L Index Health Status Profile by Visit - Part 2 All-comers PRO Population
Table 14.5.1.4.1	Summary of EQ-VAS by Visit - Part 2 All-comers PRO Population
Table 14.5.1.4.2	Summary of Change from Baseline EQ-VAS by Visit - Part 2 All-comers PRO Population
Table 14.5.1.6.1	EORTC QLQ-C30 Summary of Observed Means by Visit - Part 2 All-comers PRO Population
Table 14.5.1.6.2	EORTC QLQ-C30 Summary of Change from Baseline by Visit - Part 2 All-comers PRO Population
Table 14.5.1.7	Time to Deterioration in BPI-SF Question #3 (Worst Pain) - Part 2 All-comers PRO Population
Table 14.5.1.7.1	Summary of EORTC QLQ-PR25 by Visit - Part 2 Allcomers PRO Population
Table 14.5.1.7.2	Summary of EORTC QLQ-PR25 Change from Baseline by Visit - Part 2 All-comers PRO Population
Table 14.5.1.8	Time to Definitive Deterioration in Participant Reported Global Health Status/QoL per EORTC QLQ-C30 - Part 2 All-comers PRO Population
Table 14.5.1.13	Longitudinal Mixed Effects Model for EQ5D Index Score - Part 2 All-comers PRO Population
Table 14.5.1.14	Longitudinal Mixed Effects Model for EQ5D VAS - Part 2 All-comers PRO Population
Table 14.5.2.7	Time to Deterioration in BPI-SF Question #3 (Worst Pain) - Part 2 All-comers PRO DDR-Deficient per IWRS Subpopulation
Table 14.5.2.8	Time to Definitive Deterioration in Participant Reported Global Health Status/QoL per EORTC QLQ-C30 - Part 2 All-comers PRO DDR-Deficient per IWRS Subpopulation

M5.3.5.1.2.CRPC Table/Figure Number	Title
Table 14.5.2.9	Time to Definitive Deterioration in Participant Reported Disease Specific Urinary Symptoms per EORTC QLQ PR25 - Part 2 All-comers PRO DDR-Deficient per IWRS Subpopulation
Table 14.5.2.10	Longitudinal Mixed Effects Model for BPI-SF Question #3 (Worst Pain) - Part 2 All-comers PRO DDR-Deficient per IWRS Subpopulation
Table 14.5.2.11	Longitudinal Mixed Effects Model for EORTC QLQ-C30 - Part 2 All-comers PRO DDR-Deficient per IWRS Subpopulation
Table 14.5.2.12	Longitudinal Mixed Effects Model for EORTC QLQ-PR25 - Part 2 All-comers PRO DDR-Deficient per IWRS Subpopulation
Table 14.5.3.7	Time to Deterioration in BPI-SF Question #3 (Worst Pain) - Part 2 All-comers PRO Non-DDR-Deficient/Unknown per IWRS Subpopulation
Table 14.5.3.8	Time to Definitive Deterioration in Participant Reported Global Health Status/QoL per EORTC QLQ-C30 - Part 2 All-comers PRO Non-DDR-Deficient/Unknown per IWRS Subpopulation
Table 14.5.3.9	Time to Definitive Deterioration in Participant Reported Disease Specific Urinary Symptoms per EORTC QLQ-PR25 - Part 2 All-comers PRO Non-DDR-Deficient/Unknown per IWRS Subpopulation
Table 14.5.3.10	Longitudinal Mixed Effects Model for BPI-SF Question #3 (Worst Pain) - Part 2 All-comers PRO Non-DDR-Deficient/Unknown per IWRS Subpopulation
Table 14.5.3.11	Longitudinal Mixed Effects Model for EORTC QLQ-C30 - Part 2 All-comers PRO Non-DDR-Deficient/Unknown per IWRS Subpopulation
Table 14.5.3.12	Longitudinal Mixed Effects Model for EORTC QLQ-PR25 - Part 2 All-comers PRO Non-DDR-Deficient/Unknown per IWRS Subpopulation
Figure 14.2.1.2.8.1	Kaplan-Meier Plot of BICR Assessed rPFS for DDR Deficient Participants Based on Prospective Including Retrospective Blood and Saliva - ITT Part 2 All-comers Population
Figure 14.2.1.2.8.2	Kaplan-Meier Plot of BICR Assessed rPFS for Non-DDR Deficient Participants Based on Prospective Including Retrospective Blood and Saliva - ITT Part 2 All-comers Population
Figure 14.2.1.2.8.3	Kaplan-Meier Plot of BICR Assessed rPFS for DDR Unknown Participants Based on Prospective Including Retrospective Blood and Saliva - ITT Part 2 All-comers Population
Figure 14.2.5.5	Forest Plot of OS by DDR Subgroups - ITT Part 2 All-comers Population
Figure 14.5.1.1.2	Plot of Observed Means, BPI-SF Question #3 (Worst Pain) - Part 2 All-comers PRO Population
Figure 14.5.1.2.2	Plot of Observed Means, EQ-5D-5L Index Scores - Part 2 All-comers PRO Population
Figure 14.5.1.4.1	Plot of Observed Means, EQ-VAS - Part 2 All-comers PRO Population
Figure 14.5.1.6.1	Plot of Observed Means, EORTC QLQ-C30 Scale Scores - Part 2 All-comers PRO Population
Figure 14.5.1.6.2	Plot of Observed Means, EORTC QLQ-PR25 Scale Scores - Part 2 All-comers PRO Population
Figure 14.5.2.7	Kaplan-Meier Plot of Time to Deterioration in BPI-SF Question #3 (Worst Pain) - Part 2 All-comers PRO DDR-Deficient per IWRS Subpopulation

M5.3.5.1.2.CRPC Table/Figure Number	Title
Figure 14.5.2.8	Kaplan-Meier Plot of Time to Definitive Deterioration in Participant Reported Global Health Status/QoL per EORTC QLQ-C30 - Part 2 All-comers PRO DDR-Deficient per IWRS Subpopulation
Figure 14.5.2.9	Kaplan-Meier Plot of Time to Definitive Deterioration in Participant Reported Disease Specific Urinary Symptoms per EORTC QLQ-PR25 - Part 2 All-comers PRO DDR-Deficient Subpopulation
Figure 14.5.3.7	Kaplan-Meier Plot of Time to Deterioration in BPI-SF Question #3 (Worst Pain) - Part 2 All-comers PRO Non-DDR-Deficient/Unknown per IWRS Subpopulation
Figure 14.5.3.8	Kaplan-Meier Plot of Time to Definitive Deterioration in Participant Reported Global Health Status/QoL per EORTC QLQ-C30 - Part 2 All-comers PRO Non-DDR-Deficient/Unknown
Figure 14.5.3.9	Kaplan-Meier Plot of Time to Definitive Deterioration in Participant Reported Disease Specific Urinary Symptoms per EORTC QLQ-PR25 - Part 2 All-comers PRO Non-DDR-Deficient/Unknown

6.2. 日本人患者集団の結果

Table 25. Participant Evaluation Groups (Japanese) - All Screened Subjects in Part 2 Protocol C3441021

	TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE (N=60) n (%)	PLACEBO + ENZALUTAMIDE (N=56) n (%)	Total (N=116) n (%)
Pre-Screened: 109			
Pre-Screen Failure: 12			
Pre-Screen Failure rate: 0.11			
Screened: 125			
Screen Failure: 9			
Screen Failure rate: 0.07			
Randomized to Treatment [1]	60 (100.0)	56 (100.0)	116 (100.0)
Treated [2]	60 (100.0)	56 (100.0)	116 (100.0)
Treated withTalazoparib/Placebo Only	0	0	0
Treated with Enzalutamide Only	0	1 (1.8)	1 (0.9)
Treated with Both Talazoparib/Placebo and Enzalutamide	60 (100.0)	55 (98.2)	115 (99.1)
Not Treated	0	0	0
All-comers Population [3]	60 (100.0)	56 (100.0)	116 (100.0)
ITT population	60 (100.0)	56 (100.0)	116 (100.0)
DDR-Deficient Population IWRS	13 (21.7)	11 (19.6)	24 (20.7)
Non-DDR-Deficient or Unknown Population IWRS	47 (78.3)	45 (80.4)	92 (79.3)
DDR-Deficient Population OCRDC [4]	13 (21.7)	11 (19.6)	24 (20.7)
Non-DDR-Deficient Population OCRDC [4]	25 (41.7)	35 (62.5)	60 (51.7)
Unknown Population OCRDC [4]	22 (36.7)	10 (17.9)	32 (27.6)
Safety Population	60 (100.0)	56 (100.0)	116 (100.0)
CTC Evaluable Population	57 (95.0)	50 (89.3)	107 (92.2)
PRO Evaluable Population	58 (96.7)	54 (96.4)	112 (96.6)
PK Population	60 (100.0)	55 (98.2)	115 (99.1)

Table 25. Participant Evaluation Groups (Japanese) - All Screened Subjects in Part 2 Protocol C3441021

	TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE (N=60) n (%)	PLACEBO + ENZALUTAMIDE (N=56) n (%)	Total (N=116) n (%)

The denominator to calculate percentages is N, the number of participants in the ITT/full analysis set within each treatment group.
[1] Intent-to-treat (ITT) (or Full analysis set): randomized participants.
[2] Safety analysis set: participants who received at least one dose of study drug. 1 Participant only received Enzalutamide.
[3] All-comers participants will include participants unselected for DDR status randomized in Cohort 1.
[4] DDR status derived based on prospective results known prior to randomization from tumor tissue samples and blood samples.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 27SEP2022 (07:27) Source Data: adsl Table Generation: 26OCT2022 (17:15)
(Data cutoff date : 16AUG2022 Database snapshot date : 06SEP2022) Output
File: ./jnda_2022/C3441021_part02_csr1_jpn/adsl_s002
Table 14.1.1.1.j Talazoparib is for Pfizer internal use.

Table 26. Demographic Characteristics - ITT Part 2 All-comers Population (Japanese) Protocol C3441021

	TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE (N=60)	PLACEBO + ENZALUTAMIDE (N=56)	Total (N=116)
Age (Years) n (%):			
Age < 65	7 (11.7)	7 (12.5)	14 (12.1)
Age 65 - < 75	28 (46.7)	27 (48.2)	55 (47.4)
Age >= 75	25 (41.7)	22 (39.3)	47 (40.5)
Unspecified	0	0	0
n	60	56	116
Median	72.00	73.00	73.00

Table 26. Demographic Characteristics - ITT Part 2 All-comers Population (Japanese) Protocol C3441021

	TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE (N=60)	PLACEBO + ENZALUTAMIDE (N=56)	Total (N=116)
Mean	71.62	72.45	72.02
Std Dev	7.68	7.10	7.39
Range(min,max)	(44, 87)	(50, 85)	(44, 87)
Geographical Region n (%)			
Asia	60 (100.0)	56 (100.0)	116 (100.0)
Race n (%)			
White	0	0	0
Black or African American	0	0	0
Asian	60 (100.0)	56 (100.0)	116 (100.0)
American Indian or Alaska Native	0	0	0
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0
Not Reported	0	0	0
Unknown	0	0	0
Multiracial	0	0	0
Not Collected Due To Local Data Privacy Laws	0	0	0
NA	0	0	0
Ethnicity n (%)			
Hispanic or Latino Or of Spanish Origin	0	0	0
Not Hispanic or Latino Or of Spanish Origin	60 (100.0)	56 (100.0)	116 (100.0)
Unknown	0	0	0
Not Reported	0	0	0
Weight at Baseline (kg)			
n	60	56	116
Median	66.60	68.25	66.80
Mean	67.97	68.46	68.20
Std Dev	9.48	10.00	9.69

Table 26. Demographic Characteristics - ITT Part 2 All-comers Population (Japanese) Protocol C3441021

	TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE (N=60)	PLACEBO + ENZALUTAMIDE (N=56)	Total (N=116)
Range(min,max)	(54, 102)	(50, 98)	(50, 102)
BMI at Baseline (kg/m^2)			
n	60	56	116
Median	24.55	23.95	24.20
Mean	24.79	24.55	24.68
Std Dev	2.57	3.18	2.87
Range(min,max)	(20, 32)	(20, 32)	(20, 32)

PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 27SEP2022 (07:27) Source Data: adsl Table Generation: 26OCT2022 (17:05)
(Data cutoff date : 16AUG2022 Database snapshot date : 06SEP2022) Output
File: ./jnda_2022/C3441021_part02_csr1_jpn/adsl_s001
Table 14.1.2.1.j Talazoparib is for Pfizer internal use.

Table 27. Baseline Disease Characteristics - ITT Part 2 All-comers Population (Japanese) Protocol C3441021

	TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE (N=60) n (%)	PLACEBO + ENZALUTAMIDE (N=56) n (%)	Total (N=116) n (%)
Time since initial diagnosis (months) [1]			
n	58	51	109
Mean	41.51	36.12	38.99
Median	20.68	20.01	20.01
Std Dev	43.29	34.83	39.47
Range(min,max)	(5.32, 172.88)	(5.88, 164.63)	(5.32, 172.88)

Table 27. Baseline Disease Characteristics - ITT Part 2 All-comers Population (Japanese) Protocol C3441021

	TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE (N=60) n (%)	PLACEBO + ENZALUTAMIDE (N=56) n (%)	Total (N=116) n (%)
ECOG Performance Status, n (%)			
0	55 (91.7)	53 (94.6)	108 (93.1)
1	5 (8.3)	3 (5.4)	8 (6.9)
Renal impairment at Baseline (mL/min/1.73 m2), n (%)			
Mild (60-89)	25 (41.7)	24 (42.9)	49 (42.2)
Moderate (30-59)	5 (8.3)	4 (7.1)	9 (7.8)
Normal (>=90)	30 (50.0)	28 (50.0)	58 (50.0)
Histopathological Classification, n (%)			
ADENOCARCINOMA	60 (100.0)	56 (100.0)	116 (100.0)
ADENOCARCINOMA WITH NEUROENDOCRINE FEATURES	0	0	0
ACINATED PROSTATE ADENOCARCINOMA	0	0	0
OTHER	0	0	0
Initial AJCC M Stage, n (%)			
M0	20 (33.3)	12 (21.4)	32 (27.6)
M1	39 (65.0)	41 (73.2)	80 (69.0)
MX	1 (1.7)	2 (3.6)	3 (2.6)
Not Reported	0	1 (1.8)	1 (0.9)
Gleason Score, n (%)			
< 8	10 (16.7)	4 (7.1)	14 (12.1)
>= 8	50 (83.3)	52 (92.9)	102 (87.9)
Baseline Serum PSA (ng/mL)			
n	60	56	116
Mean	24.37	26.68	25.48
Median	7.93	8.20	7.98
Std Dev	64.86	54.84	59.98

Table 27. Baseline Disease Characteristics - ITT Part 2 All-comers Population (Japanese) Protocol C3441021

	TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE (N=60) n (%)	PLACEBO + ENZALUTAMIDE (N=56) n (%)	Total (N=116) n (%)
Range(min,max)	(0.30, 460.00)	(0.64, 268.00)	(0.30, 460.00)
Bone Metastases at Baseline, n (%)			
No	8 (13.3)	6 (10.7)	14 (12.1)
Yes	52 (86.7)	50 (89.3)	102 (87.9)
Number of bone metastases at screening, n (%)			
0	8 (13.3)	6 (10.7)	14 (12.1)
1	10 (16.7)	6 (10.7)	16 (13.8)
2 to 4	14 (23.3)	16 (28.6)	30 (25.9)
5 to 9	12 (20.0)	12 (21.4)	24 (20.7)
10 to 20	8 (13.3)	10 (17.9)	18 (15.5)
>20	8 (13.3)	6 (10.7)	14 (12.1)
Bone Protecting Agent, n (%) [2]			
No	46 (76.7)	32 (57.1)	78 (67.2)
Yes	14 (23.3)	24 (42.9)	38 (32.8)
Baseline Pain Score By BP-SF, n (%)			
0-1	51 (85.0)	43 (76.8)	94 (81.0)
2-3	9 (15.0)	13 (23.2)	22 (19.0)
> 3	0	0	0
Baseline CTC Count (cells/7.5 ml blood)			
n	57	53	110
Mean	10.63	4.89	7.86
Median	0.00	0.00	0.00
Std Dev	48.48	12.74	35.96
Range(min,max)	(0.00, 360.00)	(0.00, 63.00)	(0.00, 360.00)
Baseline CTC Count (cells/7.5 ml blood), n (%)			

Table 27. Baseline Disease Characteristics - ITT Part 2 All-comers Population (Japanese) Protocol C3441021

	TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE (N=60) n (%)	PLACEBO + ENZALUTAMIDE (N=56) n (%)	Total (N=116) n (%)
>= 5 CTC per 7.5 mL of blood	17 (28.3)	12 (21.4)	29 (25.0)
< 5 CTC per 7.5 mL of blood	40 (66.7)	41 (73.2)	81 (69.8)
Baseline CTC Count (cells/7.5 ml blood), n (%)			
> 0 CTC per 7.5 mL of blood	25 (41.7)	22 (39.3)	47 (40.5)
0 CTC per 7.5 mL of blood	32 (53.3)	31 (55.4)	63 (54.3)
Androgen deprivation therapy at baseline, n (%)			
Chemical Castration	56 (93.3)	53 (94.6)	109 (94.0)
Bilateral orchiectomy	4 (6.7)	3 (5.4)	7 (6.0)
Type of progression at study entry, n (%)			
PSA progression only	44 (73.3)	46 (82.1)	90 (77.6)
Bone progression only	3 (5.0)	0	3 (2.6)
Soft tissue progression only	1 (1.7)	6 (10.7)	7 (6.0)
PSA+ Bone progression only	3 (5.0)	1 (1.8)	4 (3.4)
PSA+ soft tissue only	4 (6.7)	1 (1.8)	5 (4.3)
Bone + soft tissue only	0	0	0
Bone+soft tissue+PSA	5 (8.3)	1 (1.8)	6 (5.2)
Disease Localization at Screening, n (%) [3][4a]			
Bone only	26 (43.3)	27 (48.2)	53 (45.7)
Soft tissue only	8 (13.3)	6 (10.7)	14 (12.1)
Both bone and soft tissue	26 (43.3)	23 (41.1)	49 (42.2)
None	0	0	0
Distribution of Disease at Screening, n (%) [4b]			
Bone (includes bone with soft tissue component) [4c]	52 (86.7)	50 (89.3)	102 (87.9)
Lymph Node [4d]	17 (28.3)	20 (35.7)	37 (31.9)

Table 27. Baseline Disease Characteristics - ITT Part 2 All-comers Population (Japanese) Protocol C3441021

	TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE (N=60) n (%)	PLACEBO + ENZALUTAMIDE (N=56) n (%)	Total (N=116) n (%)
Visceral Disease (lung or liver)	13 (21.7)	7 (12.5)	20 (17.2)
Visceral disease (lung) [4e]	11 (18.3)	6 (10.7)	17 (14.7)
Visceral disease (liver)	2 (3.3)	1 (1.8)	3 (2.6)
Other Soft Tissue [4f]	2 (3.3)	0	2 (1.7)
Baseline DDR tissue source, n (%) [can be more than one per pt]			
Tumor tissue historical result	0	0	0
Tumor tissue archived	47 (78.3)	45 (80.4)	92 (79.3)
ctDNA - prospective (blood)	0	0	0
ctDNA (blood)/tumor tissue	13 (21.7)	11 (19.6)	24 (20.7)
Measurable Disease at Baseline, n (%)			
Measurable Disease at Baseline per BICR	11 (18.3)	11 (19.6)	22 (19.0)
Measurable Disease at Baseline per investigator	16 (26.7)	12 (21.4)	28 (24.1)

Table 27. Baseline Disease Characteristics - ITT Part 2 All-comers Population (Japanese) Protocol C3441021

	TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE (N=60) n (%)	PLACEBO + ENZALUTAMIDE (N=56) n (%)	Total (N=116) n (%)

[1] Time from initial diagnosis to randomization date.
[2] Bisphosphonates or Denosumab Search Terms is define with ADCM.ATC4 contain (bisphosphonates or bisphosphonates combination) or ADCM.ATC5 contain (denosumab).
[3] There were some patients who didn't have metastatic disease at baseline based on investigator assessment. These patients were not included in the calculation of site of metastases.
[4a] Disease localization is based on the target lesion, nontarget lesion, and bone scan case report forms.
[4b] Patients can be summarized for more than 1 category but are counted only once for each category. All tissue attributed to Prostate/Prostate Gland/Seminal Vesicles (locally advanced disease) was excluded as did not meet the definition of metastasis.
[4c] Bone includes lesions with soft tissue components from PELVIS, RIBS, ILIUM, CLAVICULAR, STERNUM, SACRUM and SPINAL CORD.
[4d] Lymph Node includes adenopathy, adenomegaly. [4e] Lung includes PLEURA, PLEURAL EFFUSION.
[4f] Other soft tissue includes ADRENAL, ABDOMEN, BLADDER, COLON, INTESTINE, KIDNEY, PANCREAS, PENIS, PERICARDIUM, PERITONEUM,RECTUM,RENAL PELVIS,SPLEEN,THYROID and URETER.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 27SEP2022 (07:27) Source Data: adsl adcm pf Table Generation: 26OCT2022 (17:05)
(Data cutoff date : 16AUG2022 Database snapshot date : 06SEP2022) Output
File: ./jnda_2022/C3441021_part02_csr1_jpn/adsl_s006
Table 14.1.2.2.j Talazoparib is for Pfizer internal use.

Table 28. Summary of Objective Response by BICR- ITT Population Part 2 All-comers with Measurable Disease at Baseline (Japanese) Protocol C3441021

	TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE (N=11)	PLACEBO + ENZALUTAMIDE (N=11)
Confirmed Objective Response, n (%)		
Complete response (CR)	6 (54.5)	3 (27.3)
Partial response (PR)	0	1 (9.1)

Table 28. Summary of Objective Response by BICR- ITT Population Part 2 All-comers with Measurable Disease at Baseline (Japanese) Protocol C3441021

	TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE (N=11)	PLACEBO + ENZALUTAMIDE (N=11)
Stable disease (SD)	4 (36.4)	3 (27.3)
Non-CR/Non-PD	0	0
Progressive disease (PD)	1 (9.1)	3 (27.3)
Not evaluable (NE)	0	1 (9.1)
Reason for NE, n (%)		
SD too early [	0	1 (9.1)
Objective Response (CR+PR), n (%)	6 (54.5)	4 (36.4)
Objective Response Rate (95% CI) [1]	54.5 (23.4, 83.3)	36.4 (10.9, 69.2)
Difference in the rates (95% CI)	18.2 (-22.7,59.1)	
1-sided p-value [2]	0.2014	
2-sided p-value [2]	0.4028	

[1] 95% confidence interval based on exact binomial method.
[2] P-value based on CMH (Cochran–Mantel–Haenszel test)
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 12SEP2022 (21:46) Source Data: adrspb Table Generation: 26OCT2022 (17:05)
(Data cutoff date : 16AUG2022 Database snapshot date : 06SEP2022) Output
File: ./jnda_2022/C3441021_part02_csr1_jpn/adrspb_boru_s001
Table 14.2.1.5.j Talazoparib is for Pfizer internal use.

Table 29. Summary of Duration of Soft Tissue Objective Response by BICR - Participants with Confirmed CR or PR (Japanese) - ITT Part 2 All-comers Population with Measurable Disease at Baseline Protocol C3441021

	TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE (N=6)	PLACEBO + ENZALUTAMIDE (N=4)

Table 29. Summary of Duration of Soft Tissue Objective Response by BICR - Participants with Confirmed CR or PR (Japanese) - ITT Part 2 All-comers Population with Measurable Disease at Baseline Protocol C3441021

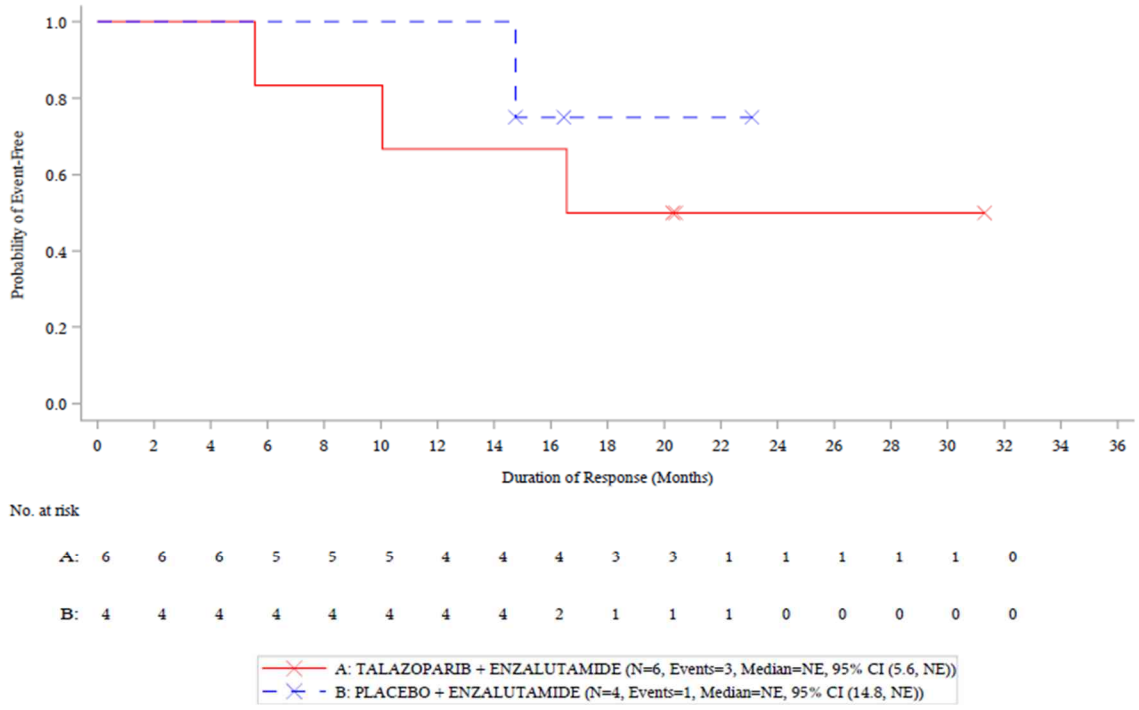
	TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE (N=6)	PLACEBO + ENZALUTAMIDE (N=4)
Participants with event, n (%)	3 (50.0)	1 (25.0)
Type of event, n (%)		
Progressive disease	2 (33.3)	1 (25.0)
Death	1 (16.7)	0
Participants censored, n (%)	3 (50.0)	3 (75.0)
Reason for censoring, n (%)		
No adequate baseline assessment	0	0
Start of new anti-cancer therapy	0	1 (25.0)
Event after >= 2 missing or inadequate post-baseline assessments	0	1 (25.0)
Withdrawal of consent	0	0
Lost to follow-up	0	0
No adequate post-baseline tumor assessment	0	0
Ongoing without an event	3 (50.0)	1 (25.0)
Probability of being event-free (95% CI) [1]		
at 6 months	0.833 (0.273, 0.975)	1.000 (1.000, 1.000)
at 12 months	0.667 (0.195, 0.904)	1.000 (1.000, 1.000)
at 24 months	0.500 (0.111, 0.804)	NE (NE, NE)
at 36 months	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months)		
Quartiles (95% CI) [2]		
Q1	10.1 (5.6, NE)	NE (14.8, NE)
Median	NE (5.6, NE)	NE (14.8, NE)
Q3	NE (10.1, NE)	NE (14.8, NE)

Table 29. Summary of Duration of Soft Tissue Objective Response by BICR - Participants with Confirmed CR or PR (Japanese) - ITT Part 2 All-comers Population with Measurable Disease at Baseline Protocol C3441021

	TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE (N=6)	PLACEBO + ENZALUTAMIDE (N=4)

The denominator to calculate percentages is N, the number of participants with confirmed complete response or partial response in the ITT Population Part 2 All-comers analysis set within each treatment group.
[1] CIs are derived using the log-log transformation with back transformation to untransformed scale.
[2] Based on the Brookmeyer-Crowley method.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 26OCT2022 (15:04) Source Data: adttepb Table Generation: 26OCT2022 (17:05)
(Data cutoff date : 16AUG2022 Database snapshot date : 06SEP2022) Output
File: ./jnda_2022/C3441021_part02_csr1_jpn/adttepb_dorc_s001_allcomer
Table 14.2.1.7.j Talazoparib is for Pfizer internal use.

Figure 57. Kaplan-Meier Plot of Duration of Soft Tissue Objective Response by BICR – Participants with Confirmed CR or PR (Japanese) - ITT Population Part 2 All-comers with Measurable Disease at Baseline



PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 12SEP2022 (21:46) Source Data: adttepb Table Generation: 26OCT2022 (17:39)
(Data cutoff date : 16AUG2022 Database snapshot date : 06SEP2022) Output File: ./jnda_2022/C3441021_part02_csr1_jpn/adttepb_dorc_f001_sft_bicr_allc

Table 30. Summary of Participants with Confirmed PSA Response - ITT Part 2 All-comers Population (Japanese) Protocol C3441021

	TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE (N=60) n (%)	PLACEBO + ENZALUTAMIDE (N=56) n (%)
Participants with a baseline PSA value, n (%)	60 (100.0)	56 (100.0)
With at least 1 post baseline PSA assessment	60 (100.0)	55 (98.2)
No post baseline PSA assessment	0	1 (1.8)

Table 30. Summary of Participants with Confirmed PSA Response - ITT Part 2 All-comers Population (Japanese) Protocol C3441021

	TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE (N=60) n (%)	PLACEBO + ENZALUTAMIDE (N=56) n (%)
Decline from baseline PSA (ng/mL) by at least 50%, n (%)		
N [1]	60	55
Non Responder	5 (8.3)	20 (36.4)
Responder	55 (91.7)	35 (63.6)
Response Rate (95% CI) [2]	91.7 (81.6, 97.2)	63.6 (49.6, 76.2)
Difference in PSA response rate (95% CI)	28.0 (13.5,42.5)	
Stratified analysis of PSA Response | Comparison vs PLACEBO + ENZALUTAMIDE		
1-sided p-value [3]	0.0002	
2-sided p-value [3]	0.0003	

[1] The number of patients with a baseline PSA value and at least one post-baseline PSA value.
[2] 95% confidence interval based on exact binomial method.
[3] P-values based on a Cochran–Mantel–Haenszel test.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 12SEP2022 (21:45) Source Data: adpsa Table Generation: 26OCT2022 (17:04)
(Data cutoff date : 16AUG2022 Database snapshot date : 06SEP2022) Output File: ./jnda_2022/C3441021_part02_csr1_jpn/adpsa_psa50c_s001
Table 14.2.1.9.j Talazoparib is for Pfizer internal use.

Table 31. Summary of Time to Confirmed PSA Progression - ITT Part 2 All-comers Population (Japanese) Protocol C3441021

	TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE (N=60)	PLACEBO + ENZALUTAMIDE (N=56)
Participants with event, n (%)	18 (30.0)	19 (33.9)

Table 31. Summary of Time to Confirmed PSA Progression - ITT Part 2 All-comers Population (Japanese) Protocol C3441021

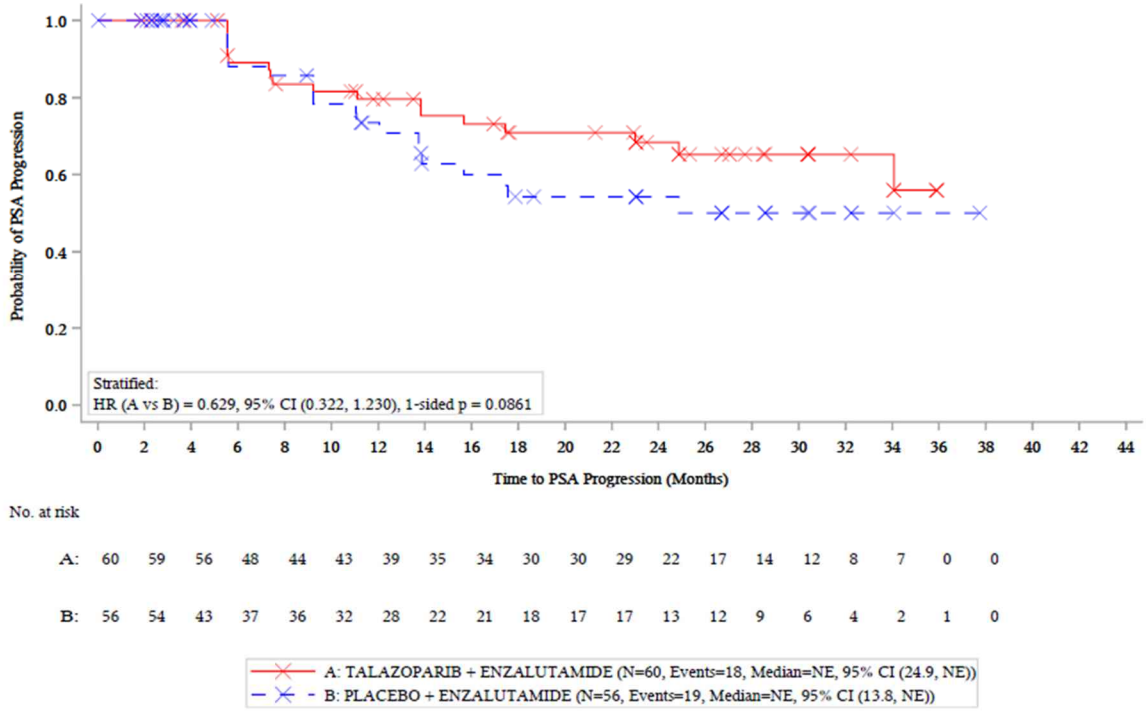
	TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE (N=60)	PLACEBO + ENZALUTAMIDE (N=56)
Participants censored, n (%)	42 (70.0)	37 (66.1)
Reason for censoring, n (%)		
No PSA Progression	42 (70.0)	36 (64.3)
No Baseline or No Post-baseline PSA Values	0	1 (1.8)
Probability of being event-free (95% CI) [1]		
at 6 months	0.891 (0.772, 0.949)	0.881 (0.737, 0.949)
at 12 months	0.796 (0.662, 0.882)	0.735 (0.572, 0.843)
at 24 months	0.684 (0.534, 0.794)	0.543 (0.374, 0.684)
at 36 months	NE (NE, NE)	0.501 (0.328, 0.652)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months)		
Quartiles (95% CI) [2]		
Q1	15.7 (7.4, 34.1)	11.1 (5.6, 15.7)
Median	NE (24.9, NE)	NE (13.8, NE)
Q3	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis [3]		
Comparison vs PLACEBO + ENZALUTAMIDE		
Hazard Ratio [4]	0.629	
95% CI [4]	0.322, 1.230	
1-sided p-value [5]	0.0861	
2-sided p-value [5]	0.1722	

Table 31. Summary of Time to Confirmed PSA Progression - ITT Part 2 All-comers Population (Japanese) Protocol C3441021

	TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE (N=60)	PLACEBO + ENZALUTAMIDE (N=56)

[1] CIs are derived using the log-log transformation with back transformation to untransformed scale.
[2] Based on the Brookmeyer-Crowley method.
[3] Stratified by Previous NHT or Taxane per IWRS and DDR Mutation Status per IWRS
[4] Hazard ratio based on Cox proportional hazards model; under proportional hazards, hazard ratio < 1 indicates reduction in hazard rate in favor of TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE compared to PLACEBO + ENZALUTAMIDE;
[5] P-value from a stratified log-rank test.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 12SEP2022 (21:45) Source Data: adttesp Table Generation: 26OCT2022 (17:05)
(Data cutoff date : 16AUG2022 Database snapshot date : 06SEP2022) Output
File: ./jnda_2022/C3441021_part02_csr1_jpn/adttesp_psaprog_s001
Table 14.2.1.10.j Talazoparib is for Pfizer internal use.

Figure 58. Kaplan-Meier Plot of Time to Confirmed PSA Progression - ITT Part 2 All-comers Population (Japanese)



PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 26OCT2022 (15:04) Source Data: adttesp Table Generation: 01NOV2022 (15:52)
(Data cutoff date : 16AUG2022 Database snapshot date : 06SEP2022) Output File: ./jnda_2022/C3441021_part02_csr1_jpn/adttesp_psa_f001

Table 32. Summary of Time to Initiation of Cytotoxic Chemotherapy - ITT Part 2 All-comers Population (Japanese) Protocol C3441021

	TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE (N=60)	PLACEBO + ENZALUTAMIDE (N=56)
Participants with event, n (%)	15 (25.0)	16 (28.6)
Type of event, n (%)		
Cytotoxic Chemo	15 (25.0)	16 (28.6)
Participants censored, n (%)	45 (75.0)	40 (71.4)
Reason for censoring, n (%)		

Table 32. Summary of Time to Initiation of Cytotoxic Chemotherapy - ITT Part 2 All-comers Population (Japanese) Protocol C3441021

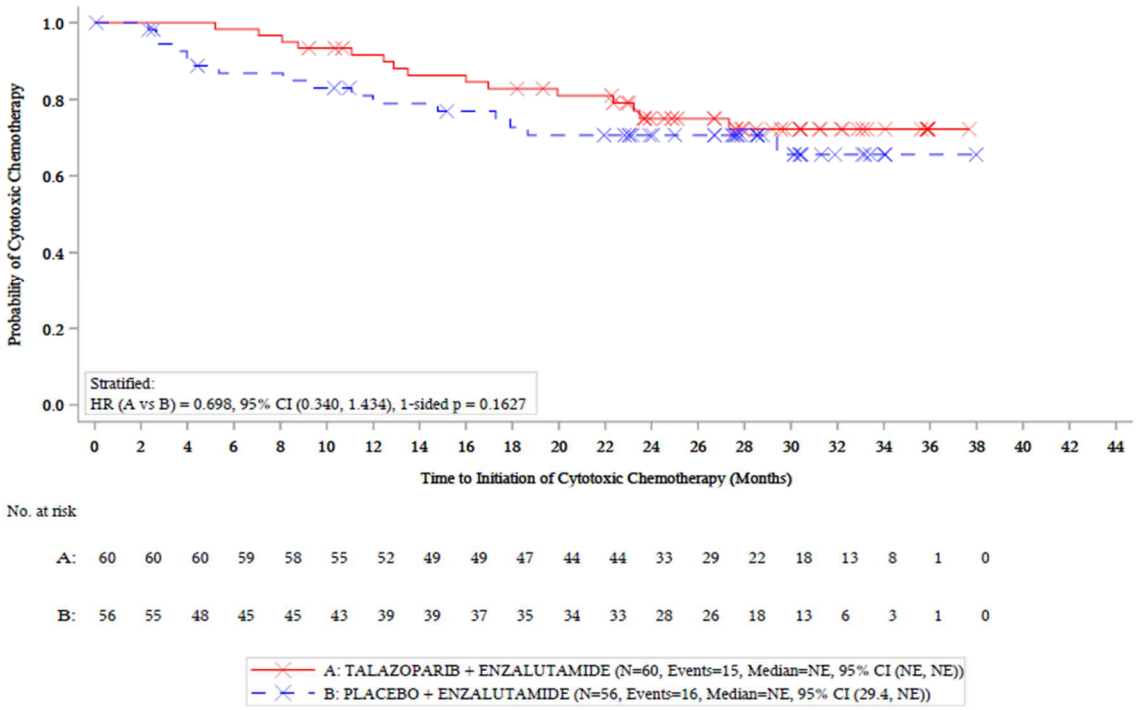
	TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE (N=60)	PLACEBO + ENZALUTAMIDE (N=56)
No Cytotoxic Chemo	45 (75.0)	40 (71.4)
Probability of being event-free (95% CI) [1]		
at 6 months	0.983 (0.888, 0.998)	0.868 (0.743, 0.935)
at 12 months	0.916 (0.809, 0.964)	0.789 (0.651, 0.877)
at 24 months	0.750 (0.613, 0.844)	0.707 (0.560, 0.812)
at 36 months	0.722 (0.578, 0.824)	0.656 (0.484, 0.783)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months)		
Quartiles (95% CI) [2]		
Q1	23.5 (13.5, NE)	17.3 (5.4, NE)
Median	NE (NE, NE)	NE (29.4, NE)
Q3	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis [3]		
Comparison vs PLACEBO + ENZALUTAMIDE		
Hazard Ratio [4]	0.698	
95% CI [4]	0.340, 1.434	
1-sided p-value [5]	0.1627	
2-sided p-value [5]	0.3253	

Table 32. Summary of Time to Initiation of Cytotoxic Chemotherapy - ITT Part 2 All-comers Population (Japanese) Protocol C3441021

	TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE (N=60)	PLACEBO + ENZALUTAMIDE (N=56)

[1] CIs are derived using the log-log transformation with back transformation to untransformed scale.
[2] Based on the Brookmeyer-Crowley method.
[3] Stratified by the two randomization stratification factors: 1) previous treatment with any NHT or taxane-based chemotherapy for CSPC (yes vs. no); 2) DDR mutational status (deficient vs. non-deficient/unknown).
[4] Hazard ratio based on Cox proportional hazards model; under proportional hazards, hazard ratio < 1 indicates reduction in hazard rate in favor of TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE compared to PLACEBO + ENZALUTAMIDE;
[5] P-value from a stratified log-rank test.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 26OCT2022 (15:04) Source Data: adtteop Table Generation: 26OCT2022 (17:05)
(Data cutoff date : 16AUG2022 Database snapshot date : 06SEP2022) Output
File: ./jnda_2022/C3441021_part02_csr1_jpn/adtteop_cyto_s001
Table 14.2.1.11.j Talazoparib is for Pfizer internal use.

Figure 59. Kaplan-Meier Plot of Time to Initiation of Cytotoxic Chemotherapy - ITT Part 2 All-comers Population (Japanese)



PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 26OCT2022 (15:04) Source Data: adtteop Table Generation: 26OCT2022 (17:04)
(Data cutoff date : 16AUG2022 Database snapshot date : 06SEP2022) Output File: ./jnda_2022/C3441021_part02_csr1_jpn/adtteop_cyto_f001

Table 33. Summary of Time to Initiation of Antineoplastic Therapy - ITT Part 2 All-comers Population (Japanese) Protocol C3441021

	TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE (N=60)	PLACEBO + ENZALUTAMIDE (N=56)
Participants with event, n (%)	20 (33.3)	26 (46.4)
Type of event, n (%)		
Anti-Cancer Rx	20 (33.3)	26 (46.4)
Participants censored, n (%)	40 (66.7)	30 (53.6)
Reason for censoring, n (%)		

Table 33. Summary of Time to Initiation of Antineoplastic Therapy - ITT Part 2 All-comers Population (Japanese) Protocol C3441021

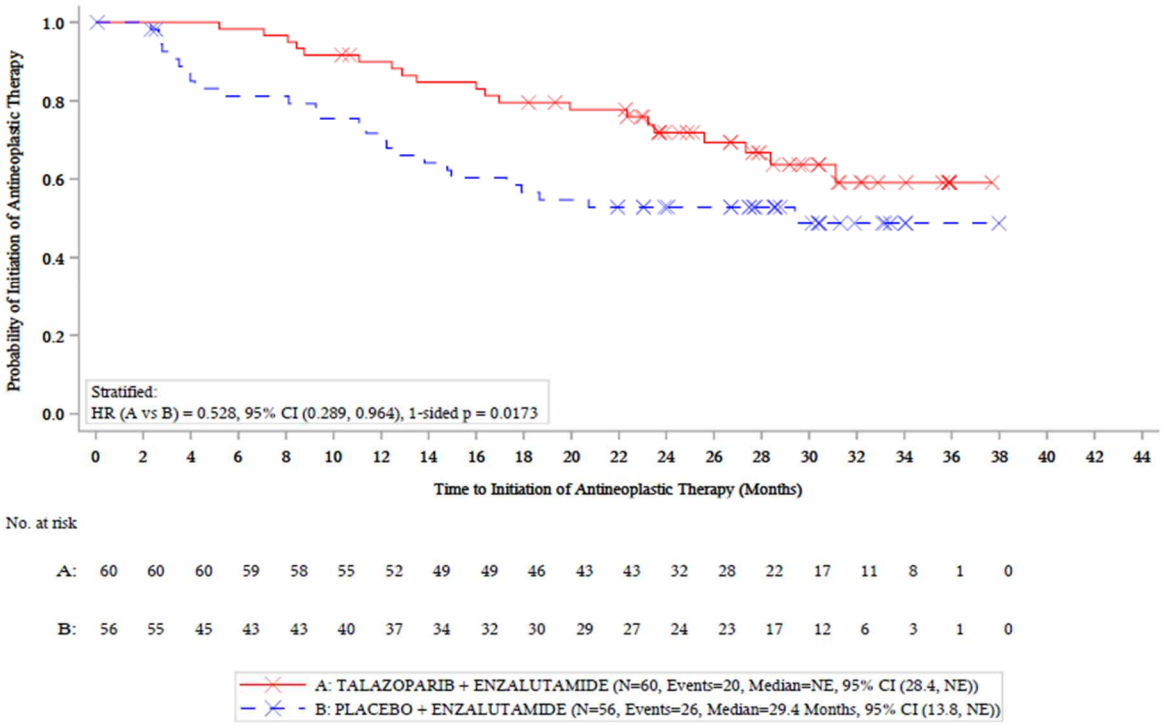
	TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE (N=60)	PLACEBO + ENZALUTAMIDE (N=56)
Censored No Anti-Cancer Rx	40 (66.7)	30 (53.6)
Probability of being event-free (95% CI) [1]		
at 6 months	0.983 (0.888, 0.998)	0.812 (0.679, 0.894)
at 12 months	0.899 (0.790, 0.954)	0.699 (0.556, 0.803)
at 24 months	0.719 (0.582, 0.818)	0.529 (0.387, 0.652)
at 36 months	0.592 (0.424, 0.726)	0.488 (0.337, 0.623)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months)		
Quartiles (95% CI) [2]		
Q1	23.2 (12.9, 31.1)	11.1 (3.9, 14.8)
Median	NE (28.4, NE)	29.4 (13.8, NE)
Q3	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis [3]		
Comparison vs PLACEBO + ENZALUTAMIDE		
Hazard Ratio [4]	0.528	
95% CI [4]	0.289, 0.964	
1-sided p-value [5]	0.0173	
2-sided p-value [5]	0.0346	

Table 33. Summary of Time to Initiation of Antineoplastic Therapy - ITT Part 2 All-comers Population (Japanese) Protocol C3441021

	TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE (N=60)	PLACEBO + ENZALUTAMIDE (N=56)

[1] CIs are derived using the log-log transformation with back transformation to untransformed scale.
[2] Based on the Brookmeyer-Crowley method.
[3] Stratified by the two randomization stratification factors: 1) previous treatment with any NHT or taxane-based chemotherapy for CSPC (yes vs. no); 2) DDR mutational status (deficient vs. non-deficient/unknown).
[4] Hazard ratio based on Cox proportional hazards model; under proportional hazards, hazard ratio < 1 indicates reduction in hazard rate in favor of TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE compared to PLACEBO + ENZALUTAMIDE;
[5] P-value from a stratified log-rank test.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 26OCT2022 (15:04) Source Data: adtteop Table Generation: 26OCT2022 (17:05)
(Data cutoff date : 16AUG2022 Database snapshot date : 06SEP2022) Output
File: ./jnda_2022/C3441021_part02_csr1_jpn/adtteop_nact_s001
Table 14.2.1.12.j Talazoparib is for Pfizer internal use.

Figure 60. Kaplan-Meier Plot of Time to Initiation of Antineoplastic Therapy - ITT Part 2 All-comers Population (Japanese)



PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 26OCT2022 (15:04) Source Data: adtteop Table Generation: 26OCT2022 (17:05)
(Data cutoff date : 16AUG2022 Database snapshot date : 06SEP2022) Output File: ./jnda_2022/C3441021_part02_csr1_jpn/adtteop_nact_f001

Table 34. Summary of Time to First Symptomatic Skeletal Event - ITT Part 2 All-comers Population (Japanese) Protocol C3441021

	TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE (N=60)	PLACEBO + ENZALUTAMIDE (N=56)
Participants with event, n (%)	11 (18.3)	6 (10.7)
Type of event, n (%)		
Symptomatic Skeletal Event	11 (18.3)	6 (10.7)
Participants censored, n (%)	49 (81.7)	50 (89.3)
Reason for censoring, n (%)		

Table 34. Summary of Time to First Symptomatic Skeletal Event - ITT Part 2 All-comers Population (Japanese) Protocol C3441021

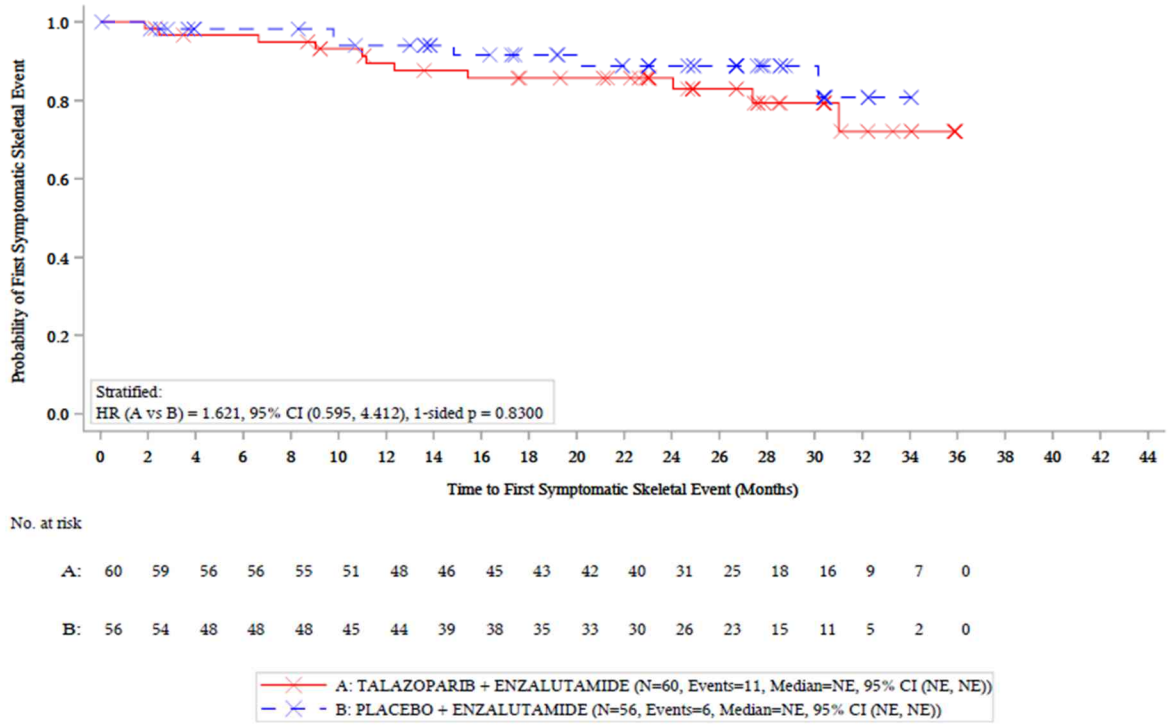
	TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE (N=60)	PLACEBO + ENZALUTAMIDE (N=56)
Censored Non Symptomatic Skeletal Event	49 (81.7)	50 (89.3)
Probability of being event-free (95% CI) [1]		
at 6 months	0.966 (0.872, 0.991)	0.982 (0.878, 0.997)
at 12 months	0.895 (0.780, 0.951)	0.940 (0.825, 0.980)
at 24 months	0.857 (0.734, 0.926)	0.888 (0.749, 0.953)
at 36 months	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [2]		
Q1	31.0 (15.4, NE)	NE (20.2, NE)
Median	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Q3	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis [3] Comparison vs PLACEBO + ENZALUTAMIDE		
Hazard Ratio [4]	1.621	
95% CI [4]	0.595, 4.412	
1-sided p-value [5]	0.8300	
2-sided p-value [5]	0.3401	

Table 34. Summary of Time to First Symptomatic Skeletal Event - ITT Part 2 All-comers Population (Japanese) Protocol C3441021

	TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE (N=60)	PLACEBO + ENZALUTAMIDE (N=56)

[1] CIs are derived using the log-log transformation with back transformation to untransformed scale.
[2] Based on the Brookmeyer-Crowley method.
[3] Stratified by the two randomization stratification factors: 1) previous treatment with any NHT or taxane-based chemotherapy for CSPC (yes vs. no); 2) DDR mutational status (deficient vs. non-deficient/unknown).
[4] Hazard ratio based on Cox proportional hazards model; under proportional hazards, hazard ratio < 1 indicates reduction in hazard rate in favor of TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE compared to PLACEBO + ENZALUTAMIDE;
[5] P-value from a stratified log-rank test.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 26OCT2022 (15:04) Source Data: adtteop Table Generation: 26OCT2022 (17:05)
(Data cutoff date : 16AUG2022 Database snapshot date : 06SEP2022) Output
File: ./jnda_2022/C3441021_part02_csr1_jpn/adtteop_symskl_s001
Table 14.2.1.13.j Talazoparib is for Pfizer internal use.

Figure 61. Kaplan-Meier Plot of Time to First Symptomatic Skeletal Event - ITT Part 2 All-comers Population (Japanese)



PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 26OCT2022 (15:04) Source Data: adtteop Table Generation: 26OCT2022 (17:05)
(Data cutoff date : 16AUG2022 Database snapshot date : 06SEP2022) Output File: ./jnda_2022/C3441021_part02_csr1_jpn/adtteop_symskl_f001

Table 35. Summary of PFS2 Based on Investigator Assessment - ITT Part 2 All-comers Population (Japanese) Protocol C3441021

	TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE (N=60)	PLACEBO + ENZALUTAMIDE (N=56)
Participants with event, n (%)	19 (31.7)	16 (28.6)
Type of event, n (%)		
Death	15 (25.0)	8 (14.3)
Progression on first new anticancer regimen	4 (6.7)	8 (14.3)
Participants censored, n (%)	41 (68.3)	40 (71.4)

Table 35. Summary of PFS2 Based on Investigator Assessment - ITT Part 2 All-comers Population (Japanese) Protocol C3441021

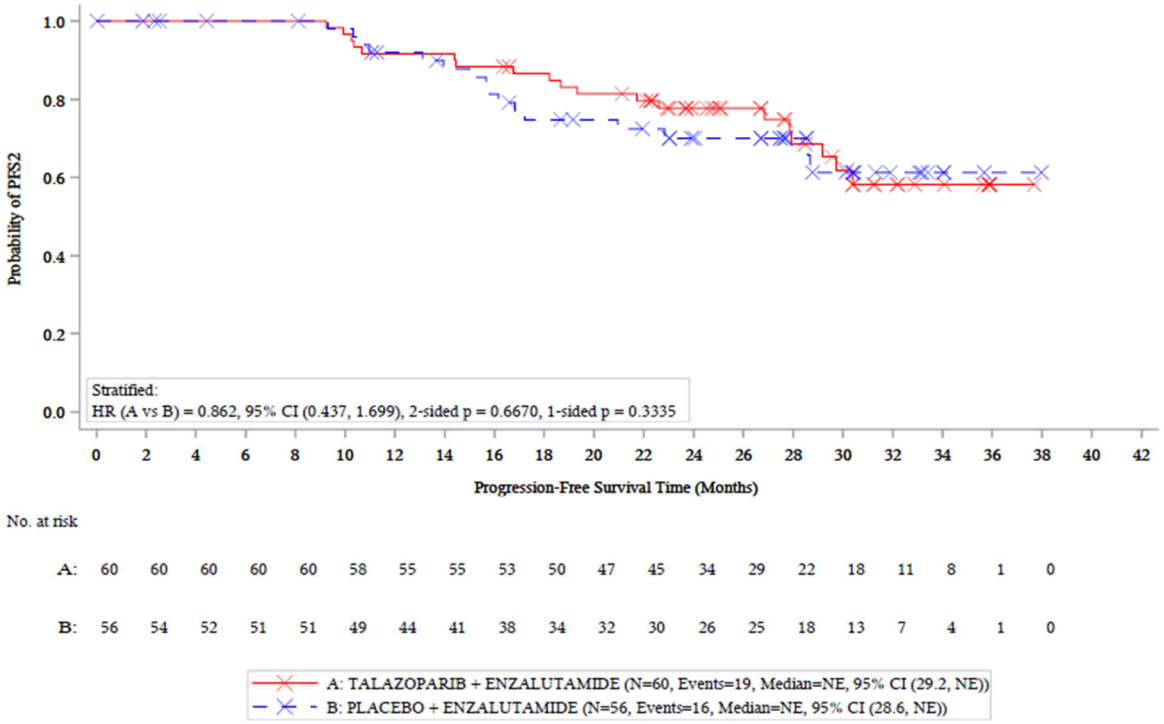
	TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE (N=60)	PLACEBO + ENZALUTAMIDE (N=56)
Reason for censoring, n (%)		
No PD by investigator	8 (13.3)	9 (16.1)
Start of new anticancer treatment before PD on follow up cancer treatment	0	1 (1.8)
Lost to follow-up	0	0
Withdrawal of consent	0	1 (1.8)
Ongoing without PFS2 event	33 (55.0)	29 (51.8)
Probability of being event-free (95% CI) [1]		
at 6 months	1.000 (1.000, 1.000)	1.000 (1.000, 1.000)
at 12 months	0.917 (0.811, 0.964)	0.920 (0.801, 0.969)
at 24 months	0.777 (0.646, 0.864)	0.701 (0.546, 0.811)
at 36 months	0.582 (0.409, 0.721)	0.613 (0.432, 0.752)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [2]		
Q1	26.8 (16.8, 29.7)	17.2 (14.0, NE)
Median	NE (29.2, NE)	NE (28.6, NE)
Q3	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis [3] Comparison vs PLACEBO + ENZALUTAMIDE		
Hazard Ratio [4]	0.862	
95% CI [4]	0.437, 1.699	
1-sided p-value [5]	0.3335	
2-sided p-value [5]	0.6670	

Table 35. Summary of PFS2 Based on Investigator Assessment - ITT Part 2 All-comers Population (Japanese) Protocol C3441021

	TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE (N=60)	PLACEBO + ENZALUTAMIDE (N=56)

[1] CIs are derived using the log-log transformation with back transformation to untransformed scale.
[2] Based on the Brookmeyer-Crowley method.
[3] Stratified by Previous NHT or Taxane per IWRS and DDR Mutation Status per IWRS
[4] Hazard ratio based on Cox proportional hazards model; under proportional hazards, hazard ratio < 1 indicates reduction in hazard rate in favor of TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE compared to PLACEBO + ENZALUTAMIDE;
[5] P-value from a stratified log-rank test.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 12SEP2022 (21:46) Source Data: adttep Table Generation: 26OCT2022 (17:05)
(Data cutoff date : 16AUG2022 Database snapshot date : 06SEP2022) Output
File: ./jnda_2022/C3441021_part02_csr1_jpn/adttep_pfs2_s001_inv_alcomr
Table 14.2.1.14.j Talazoparib is for Pfizer internal use.

Figure 62. Kaplan-Meier Plot of PFS2 by INV Assessed for All-comers (Japanese) - ITT Part 2 All-comers Population



PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 12SEP2022 (21:46) Source Data: adttep Table Generation: 26OCT2022 (17:05)
(Data cutoff date : 16AUG2022 Database snapshot date : 06SEP2022) Output File: ./jnda_2022/C3441021_part02_csr1_jpn/adttep_pfs2_f001_inv_alcomr

Table 36. Summary of Time to Opiate Use for Prostate Cancer Pain - ITT Part 2 All-comers Population (Japanese) Protocol C3441021

	TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE (N=60)	PLACEBO + ENZALUTAMIDE (N=56)
Participants with event, n (%)	17 (28.3)	16 (28.6)
Type of event, n (%)		
Opiate Use for PC	17 (28.3)	16 (28.6)
Participants censored, n (%)	43 (71.7)	40 (71.4)

Table 36. Summary of Time to Opiate Use for Prostate Cancer Pain - ITT Part 2 All-comers Population (Japanese) Protocol C3441021

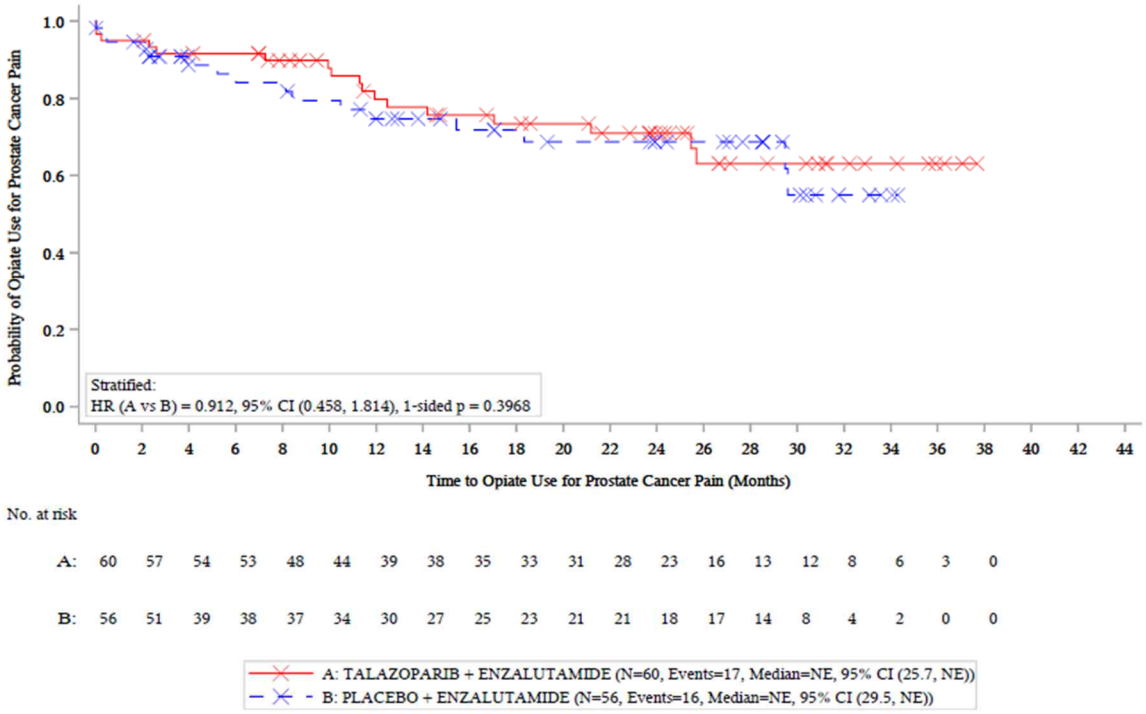
	TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE (N=60)	PLACEBO + ENZALUTAMIDE (N=56)
Reason for censoring, n (%)		
No Opiate Use for PC	43 (71.7)	40 (71.4)
Probability of being event-free (95% CI) [1]		
at 6 months	0.916 (0.810, 0.964)	0.863 (0.733, 0.933)
at 12 months	0.798 (0.663, 0.883)	0.747 (0.595, 0.849)
at 24 months	0.710 (0.563, 0.815)	0.687 (0.524, 0.804)
at 36 months	0.631 (0.460, 0.761)	NE (NE, NE)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months)		
Quartiles (95% CI) [2]		
Q1	17.1 (10.1, NE)	11.6 (5.2, 29.6)
Median	NE (25.7, NE)	NE (29.5, NE)
Q3	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis [3]		
Comparison vs PLACEBO + ENZALUTAMIDE		
Hazard Ratio [4]	0.912	
95% CI [4]	0.458, 1.814	
1-sided p-value [5]	0.3968	
2-sided p-value [5]	0.7935	

Table 36. Summary of Time to Opiate Use for Prostate Cancer Pain - ITT Part 2 All-comers Population (Japanese) Protocol C3441021

	TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE (N=60)	PLACEBO + ENZALUTAMIDE (N=56)

[1] CIs are derived using the log-log transformation with back transformation to untransformed scale.
[2] Based on the Brookmeyer-Crowley method.
[3] Stratified by the two randomization stratification factors: 1) previous treatment with any NHT or taxane-based chemotherapy for CSPC (yes vs. no); 2) DDR mutational status (deficient vs. non-deficient/unknown).
[4] Hazard ratio based on Cox proportional hazards model; under proportional hazards, hazard ratio < 1 indicates reduction in hazard rate in favor of TALAZOPARIB + ENZALUTAMIDE compared to PLACEBO + ENZALUTAMIDE;
[5] P-value from a stratified log-rank test.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 26OCT2022 (15:04) Source Data: adtteop Table Generation: 26OCT2022 (17:05)
(Data cutoff date : 16AUG2022 Database snapshot date : 06SEP2022) Output
File: ./jnda_2022/C3441021_part02_csr1_jpn/adtteop_opid_s001
Table 14.2.1.15.j Talazoparib is for Pfizer internal use.

Figure 63. Kaplan-Meier Plot of Time to Opiate Use for Prostate Cancer Pain - ITT Part 2 All-comers Population (Japanese)



PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 26OCT2022 (15:04) Source Data: adtteop Table Generation: 26OCT2022 (17:05)
(Data cutoff date : 16AUG2022 Database snapshot date : 06SEP2022) Output File: ./jnda_2022/C3441021_part02_csr1_jpn/adtteop_opid_f001

7. 参考文献

1 Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. N Engl J Med. 2013 Jan 10;368(2):138-48.

2 Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf D, et al. Enzalutamide in Men with Chemotherapy-naïve Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Extended Analysis of the Phase 3 PREVAIL Study. Eur Urol. 2017;71(2):151-4.