TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES 4
LIST OF FIGURES 6
略号および用語の定義一覧 7
1. 製品開発の根拠 15
1.1. PF-07321332 の抗ウイルス活性と作用機序 15
1.2. 疾患の背景 16
1.3. COVID-19 に対する現在の治療法 17
1.3.1. 国内外で承認または EUA を取得している小児（12 歳以上）および成人 COVID-19 外来患者を対象とした治療薬 17
1.3.1.1. アンメットニーズ 19
1.4. 臨床開発プログラム 20
1.5. 臨床開発に対する助言 26
2. 生物薬剤学に関する概括評価 27
3. 臨床薬理に関する概括評価 28
3.1. 薬物動態学的特性評価 28
3.2. 薬物相互作用 30
3.3. 最終母集団薬物動態解析 31
3.4. 薬力学的（有効性）特性評価 32
3.5. 薬力学的（安全性）特性評価 32
3.6. 用量および投与期間の設定根拠および妥当性 32
3.6.1. 特定の背景を有する患者集団および特定の状況に対する推奨用量 33
4. 有効性の概括評価 35
4.1. 主要な試験デザインの特徴 35
4.2. 有効性評価 36
4.3. 統計手法および解析対象集団 37
4.4. 内訳，人口統計学的特性および他のベースライン特性 39
4.4.1. 治験参加者の内訳および治験薬投与中止の理由 39
4.4.1.1. C4671005 試験 39
4.4.1.2. C4671002 試験 40
4.4.2. 解析対象集団 40
4.4.3. 曝露 40

4.4.3.1. C4671005 試験 40
4.4.3.2. C4671002 試験 40
4.4.4. 人口統計学的特性およびベースライン特性 40
4.4.4.1. C4671005 試験 40
4.4.4.2. C4671002 試験 46
4.5. 有効性の要約 46
4.5.1. C4671005 試験　有効性の主要評価項目：COVID-19 に関連した入院または死亡（全死因）（mITT 集団） 47
4.5.2. C4671005 試験　有効性の第一の主要な副次評価項目：COVID-19 に関連した入院または死亡（全死因）（mITT1 集団） 49
4.5.2.1. COVID-19 に関連した入院または死亡（全死因）の部分集団解析（mITT1 集団） 51
4.5.3. C4671005 試験　第二の主要な副次評価項目：評価対象とするすべての徴候または症状の持続的な緩和が得られるまでの期間（Day 28 まで）（mITT 集団） 54
4.5.4. C4671005 試験　有効性の副次評価項目：COVID-19 に関連する受診回数（Day 28 まで）（mITT 集団） 56
4.5.4.1. COVID-19 に関連する受診回数（Day 28 まで） 56
4.5.4.2. COVID-19 に関連した入院日数および ICU 滞在日数 56
4.5.4.3. 入院期間 57
4.5.5. C4671005 試験　有効性の副次評価項目：Week 24 までの死亡（全死因）（mITT1 集団） 57
4.5.6. C4671005 試験　日本人集団の解析結果 57
4.5.7. C4671002 試験　有効性の主要評価項目：評価対象とするすべての COVID-19 の徴候または症状の持続的な緩和が得られるまでの期間（日数）（Day 28 まで）（mITT1 集団） 58
4.5.8. C4671002 試験　有効性の主要な副次評価項目：Day 28 までに COVID-19 に関連した入院または死亡（全死因）が認められた治験参加者の割合（mITT1 集団） 61
4.5.9. C4671002 試験　有効性の副次評価項目：COVID-19 に関連した入院または死亡（全死因）が認められた治験参加者の割合の COVID-19 重症化リスクによる部分集団解析（Day 28 まで）（mITT1 集団）（事後解析） 62
4.5.10. C4671002 および C4671005 試験の併合解析：COVID-19 に関連した入院または死亡（全死因）（Day 28 まで）（mITT1 集団） 64
4.5.11. ウイルス RNA 濃度の経時変化 66
4.5.12. バイオマーカーの評価および結果 69

5. 安全性の概括評価 70
5.1. 臨床的安全性の要約 70
5.2. 安全性評価への取り組み – 臨床試験 72
5.2.1. 併合解析に用いたデータ 73
5.3. 曝露の対象集団 73
5.4. 有害事象 73
5.4.1. 有害事象の概観 74
5.4.2. 比較的よくみられる有害事象 75
5.4.2.1. 安全性併合解析集団（C4671005 試験 ＋C4671002 試験）における因果関係を問わない有害事象 75
5.4.2.2. 安全性併合解析集団（C4671005 試験 ＋C4671002 試験）における治験薬と関連のある有害事象 77
5.4.2.3. 副作用と判断された有害事象 77
5.4.3. 特記すべき有害事象 78
5.4.3.1. 血行動態事象 79
5.4.3.2. 炎症性事象 79
5.4.3.3. 甲状腺関連事象 80
5.4.3.4. 過敏症事象 81
5.4.3.5. 離脱症状および反跳現象 81
5.4.3.6. 薬物乱用 82
5.4.3.7. 過量投与 82
5.5. 重篤な有害事象 82
5.6. 死亡 82
5.7. 治験薬投与中止に至った有害事象 83
5.8. 臨床検査値の評価の要約 83
5.9. バイタルサインおよびその他の測定 83
5.9.1. バイタルサイン 83
5.9.2. 心電図評価 84
5.9.2.1. 安全性併合解析集団（C4671005 試験 ＋C4671002 試験） 84
5.10. 特別な患者集団および状況下における安全性 84
5.10.1. 内因性要因および外因性要因 84
5.10.1.1. 小児への使用 85
5.10.1.2. 高齢者への使用 85

5.10.1.3. 腎機能障害を有する患者 85
5.10.1.4. 肝機能障害を有する患者 86
5.10.1.5. 妊娠および授乳時の使用 87
5.10.2. 日本人集団の解析結果 88
5.11. 市販後使用経験 88
6. ベネフィットとリスクに関する結論 89
6.1. 治療の背景 90
6.1.1. 疾患について 90
6.1.2. 現行の治療 90
6.1.3. アンメットニーズ 90
6.2. ベネフィット 91
6.3. リスク 92
6.3.1. 特定の背景を有する患者集団での安全性 94
6.3.1.1. 小児患者 94
6.3.1.2. 妊婦および授乳婦 94
6.3.1.3. 腎機能障害を有する患者 95
6.3.1.4. 肝機能障害を有する患者 95
6.3.2. 臨床検査結果への影響 95
6.3.3. 薬物相互作用 95
6.4. 日本人におけるベネフィット・リスク 96
6.4.1. 内因性民族的要因 96
6.4.2. 外因性民族的要因 96
6.4.3. PF-07321332 の PK の国内外差 97
6.5. 効能効果および用法用量 97
6.6. ベネフィット・リスク評価 97
6.7. 補遺 98
6.7.1. 「重症化リスクが高い」の定義 98
7. 参考文献 99

LIST OF TABLES

Table 1. Clinical Pharmacology Studies Supporting Nirmatrelvir/Ritonavir 21

Table 2. Phase 2/3 Clinical Studies to Support the Safety and Efficacy Assessments for Nirmatrelvir/Ritonavir 22
Table 3. Completed and Planned Phase 2/3 Clinical Studies to Support the Safety and Efficacy Assessments for Nirmatrelvir/Ritonavir 24
Table 4. Summary of Results and Dosing Recommendations in Specific Populations 34
Table 5. 有効性の評価項目：C4671005 試験 37
Table 6. 解析対象集団：C4671005 試験 37
Table 7. Populations Analyzed in Studies 1005 and 1002 40
Table 8. Demographic and Baseline Characteristics - Full Analysis Set (Protocol C4671005) 41
Table 9. Analysis of Proportion of Participants With Death From Any Cause Through Week 24 - mITT1 Analysis Set (Protocol C4671005) 57
Table 10. Primary Analysis of Time to Sustained Alleviation of All Targeted Signs and Symptoms Through Day 28 - mITT1 Analysis Set, Kaplan-Meier Method (Protocol C4671002) 58
Table 11. Analysis of Proportion of Participants With COVID-19-Related-Hospitalization or Death From Any Cause Through Day 28 - mITT1 Analysis Set, Kaplan-Meier Method (Protocol C4671002) 61
Table 12. Analysis of Proportion of Participants With COVID-19-Related Hospitalization or Death From Any Cause Through Day 28, by Subgroup of Risk Status - mITT1 Analysis Set, Kaplan-Meier Method (Protocol C4671002) 63
Table 13. Analysis of Proportion of Participants With COVID-19-Related-Hospitalization or Death From Any Cause Through Day 28 - mITT1, Kaplan-Meier Method (Protocol C4671002 and C4671005) 65
Table 14. Statistical Analysis of Change From Baseline in Log_{10} Transformed Viral Load (copies/mL) Data at Baseline and Day 5; Protocol C4671005, Protocol C4671002, Integrated Protocol C4671002 and Protocol C4671005, and Protocol C4671006 (mITT1 Analysis Sets) 68
Table 15. Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) - DAIDS Grade - Safety Analysis Set (Protocol C4671002 and C4671005) 74
Table 16. Decreasing Frequency of Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) in 1% or Greater - Safety Analysis Set (Protocol C4671002 and C4671005) 76
Table 17. Adverse Drug Reactions in Participants Receiving Nirmatrelvir/Ritonavir 300 mg/100 mg Over Duration of 5- or 10-Day Treatment (Protocol C4671005 and C4671002) 78
Table 18. Summary of Treatment-Emergent Hemodynamic Adverse Events by Decreasing Frequency (All Causalities) - Safety Analysis Set (Protocols C4671005 + C4671002) 79

Table 19. Summary of Treatment-Emergent Inflammatory Adverse Events by Decreasing Frequency (All Causalities) - Safety Analysis Set (Protocols C4671005 + C4671002) 80

Table 20. Summary of Treatment-Emergent Thyroid-Related Adverse Events by Decreasing Frequency (All Causalities) - Safety Analysis Set (Protocols C4671005 + C4671002) 81

LIST OF FIGURES

Figure 1. Time to COVID-19-Related Hospitalization or Death From Any Cause Through Day 28 – mITT Analysis Set 48

Figure 2. Time to COVID-19-Related Hospitalization or Death From Any Cause Through Day 28 – mITT1 Analysis Set 50

Figure 3. Participants With COVID-19-Related-Hospitalization or Death From Any Cause Through Day 28 -mITT1 Analysis Set (Age ≤60, >60 years and BMI <30, ≥30 kg/m^2) (Protocol C4671005) 53

Figure 4. Time to Sustained Alleviation of All Targeted Signs and Symptoms Through Day 28 by Treatment Group – mITT Analysis Set 55

Figure 5. Time to Sustained Alleviation of All Targeted Signs and Symptoms Through Day 28 by Treatment Group – mITT1 Analysis Set 60

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
3CL	3C-like：3C 様
$3CL^{pro}$	3C-like protease：3CL プロテアーゼ
^{19}F	fluorine-19：フッ素 19
ACE-2	angiotensin-converting enzyme 2：アンジオテンシン変換酵素 2
ADE	antibody-dependent enhancement：抗体依存性感染増強
ADR	adverse drug reaction：副作用
AE	adverse event：有害事象
ANCOVA	analysis of covariance：共分散分析
APTT (aPTT)	activated partial thromboplastin time：活性化部分トロンボプラスチン時間
AUC	area under the plasma concentration-time curve：血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_{12}	area under the plasma concentration-time curve from time zero to 12 hours：0 時間から 12 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_{inf}	area under the plasma concentration-time profile from time zero extrapolated to infinite time：0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_{last}	area under the plasma concentration-time profile from time zero to the time of the last quantifiable concentration：0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_{tau}	area under the plasma concentration-time profile from time zero to time tau (τ), the dosing interval：投与間隔での血漿中濃度 - 時間曲線下面積
BID	twice daily：1 日 2 回（投与）
BMI	body mass index：ボディマス指数
BOCF	baseline observation carried forward
CDC	Centers for Disease Control and Prevention：アメリカ疾病予防管理予防センター
CFB	change from baseline：ベースラインからの変化量
CI	confidence interval：信頼区間
CKD	chronic kidney disease：慢性腎臓病
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration
CL	clearance：クリアランス
CLCR	creatinine clearance：クレアチニンクリアランス
C_{max}	observed maximum plasma concentration：最高血漿中濃度
C_{min}	minimal plasma concentration (C_{trough})：最低血漿中濃度
CoV	coronavirus：コロナウイルス
COVID-19	coronavirus disease 2019：新型コロナウイルス感染症
C-QTcF	concentration-QTcF：濃度-QTcF
CSR	clinical study report：治験総括報告書
CTD	common technical document：コモン・テクニカル・ドキュメント
C_{trough}	plasma drug concentration observed at the last planned timepoint prior to dosing：血漿中トラフ濃度
DAIDS	Division of AIDS
DDI	drug-drug interaction：薬物相互作用
DNA	deoxyribonucleic acid：デオキシリボ核酸
dNHBE	differentiated normal human bronchial epithelial cells：分化正常ヒト気管支上皮細胞
EC_{50}	drug concentration at which 50% inhibition of viral replication is observed：50%のウイルス複製阻害を示す薬物濃度 concentration required for 50% effect：50%の効果に必要な濃度

略号・用語	省略していない表現または用語の定義
EC_{90}	drug concentration at which 90% inhibition of viral replication is observed：90%のウイルス複製阻害を示す薬物濃度 concentration required for 90% effect：90%の効果に必要な濃度
E-DMC	External Data Monitoring Committee：データモニタリング委員会
eGFR	estimated glomerular filtration rate：推定糸球体ろ過速度
EPIC-HR	Evaluation of Protease Inhibition for COVID-19 with High-Risk for Progression to Severe Disease：重症化リスクの高い COVID-19 患者を対象としたプロテアーゼ阻害薬の評価
EPIC-Peds	Evaluation of Protease Inhibition for COVID-19 in High-Risk Pediatric Patients：重症化リスクの高い小児 COVID-19 患者を対象としたプロテアーゼ阻害薬の評価
EPIC-PEP	Evaluation of Protease Inhibition for COVID-19 in Post-Exposure Prophylaxis：COVID-19 の曝露後予防に対するプロテアーゼ阻害薬の評価
EPIC-SR	Evaluation of Protease Inhibition for COVID-19 in Standard-Risk Patients：重症化リスクが標準的な COVID-19 患者を対象としたプロテアーゼ阻害薬の評価
ER	emergency room：救急治療室 exposure-response：曝露-反応
EUA	Emergency Use Authorization ：緊急使用許可
EV71	Enterovirus 71：エンテロウイルス 71
FAS	full analysis set：最大の解析対象集団
F1	relative bioavailability：相対的バイオアベイラビリティ
FDA	Food and Drug Administration：米国食品医薬品局
FRET	fluorescence resonance energy transfer：蛍光共鳴エネルギー移動
GCP	Good Clinical Practice：医薬品の臨床試験の実施の基準
HCoV	human coronavirus：ヒトコロナウイルス
HHS	Department of Health and Human Services：米国保健福祉省
HIV	human immunodeficiency virus：ヒト免疫不全ウイルス
IC_{50}	the drug concentration at which 50% inhibition of the 3CL protease enzyme is observed：3CL プロテアーゼの酵素活性の 50%の阻害を示す薬物濃度
ICU	intensive care unit：集中治療室
IIV	inter-individual variability：個体間変動
k_a	absorption rate constant：吸収速度定数
KDOQI	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
K_i	inhibition constant：阻害定数
K_{inact}	maximal rate of enzyme activation：最大酵素不活性化速度定数
KM	Kaplan-Meier
LOCF	last observation carried forward
LPLV	last participant last visit：最終治験参加者の最終来院
M	Module：モジュール
mAb	monoclonal antibody：モノクローナル抗体
MAD	multiple ascending dose：用量漸増反復投与
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities：ICH 国際医薬用語集
MERS	Middle East Respiratory Syndrome：中東呼吸器症候群
mg	milligram：ミリグラム
min	minute：分
mITT	modified intent-to-treat
mITT1	modified intent-to-treat 1
mITT2	modified intent-to-treat 2

略号・用語	省略していない表現または用語の定義
MMRM	mixed-effects model with repeated measures：反復測定混合効果モデル
M^{pro}	main protease：メインプロテアーゼ
MRC-5	human lung epithelial cells-5：胎児肺由来ヒト二倍体細胞
msec	milliseconds：ミリ秒
N	number (N = Number of participants; n = Number in tables for sample; No. = Number, when adjective)：治験参加者数，番号 normality (a unit of concentration in Chemistry)：規定度
nCLCR	baseline body surfacearea-normalized creatinine clearance：ベースラインの体表面積で補正したクレアチニンクリアランス
NDA	New Drug Application：新薬承認申請
ng	nanogram：ナノグラム
NHP	non-human primate：非ヒト霊長類
NMR	nuclear magnetic resonance：核磁気共鳴
NP	nasopharyngeal：鼻咽頭の
PBO	placebo：プラセボ
PCD	primary completion date
PCR	polymerase chain reaction：ポリメラーゼ連鎖反応
PD	pharmacodynamic(s)：薬力学
P-gp	p-glycoprotein：P-糖タンパク質
PK	pharmacokinetic(s)：薬物動態
PMAR	Population Modeling Analysis Report：母集団モデリング解析報告書
PP	per protocol
PR	time from the onset of the P wave to the start of the QRS complex in the electrocardiogram：心電図上の P 波の開始から QRS 群の開始までの時間
PT	preferred term：基本語 prothrombin time：プロトロンビン時間
q12h	every 12 hours：12 時間ごと
QD	once daily：1 日 1 回
QSP	quantitative systems pharmacology：定量的システム薬理学
QTc	QT interval corrected for heart rate：心拍数で補正した QT 間隔
QTcF	QT interval calculated using Fridericia’s correction factor：Fridericia 法の補正式を用いて心拍数で補正した QT 間隔
rBA	relative bioavailability：相対的バイオアベイラビリティ
RdRp	RNA dependent RNA polymerase：RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ
RNA	ribonucleic acid：リボ核酸
RT-PCR	reverse transcriptase−polymerase chain reaction：逆転写ポリメラーゼ連鎖反応
RTV	ritonavir：リトナビル
SAD	single ascending dose：用量漸増単回投与
SARS	severe acute respiratory syndrome：重症急性呼吸器症候群
SARS-CoV-1	severe acute respiratory syndrome coronavirus 1：重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 1
SARS-CoV-2	severe acute respiratory syndrome coronavirus 2：重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2
SARS-CoV-2-MA10	severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (mouse-adapted virus)：重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2（マウス適応ウイルス）
SD	standard deviation：標準偏差

略号・用語	省略していない表現または用語の定義
[redacted]	[redacted]：[redacted]
SE	supratherapeutic exposure：治療域を超える曝露 standard error：標準誤差
SMQ	standardized MedDRA query：MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class：器官別大分類
$t_{½}$	terminal elimination half-life：終末相の消失半減期
TBD	to be determined：未定
T_{max}	time to reach C_{max}：最高血漿中濃度到達時間
TMPRSS2	transmembrane serine protease 2：膜貫通型セリンプロテアーゼ 2
TSH	thyroid stimulating hormone：甲状腺刺激ホルモン
US	United States：米国
USA	The United States of America：米国
USPI	United States Prescribing Information：米国添付文書
V_2	central volume of distribution：セントラルコンパートメントの分布容積
V_3	peripheral volume of distribution：末梢コンパートメントの分布容積
VL	viral load (viral RNA level in NP swabs)：ウイルス量（NP スワブのウイルス RNA レベル）
VeroE6	monkey kidney cells E6：サル腎細胞 E6
VOC	variant of concern：懸念される変異株
VOI	variant of interest ：注目すべき変異株
VPC	visual predictive check：視覚的事後予測性能評価
WHO	World Health Organization：世界保健機関

臨床に関する概括評価

要旨：重症化リスクの高い軽度から中等度の COVID-19 患者に対する治療

ニルマトレルビル（以下，PF-07321332）は，SARS-CoV-2 の 3CL^{pro}（SARS-CoV-2 の複製サイクルに不可欠なウイルスゲノムにコードされた酵素）を強力かつ選択的に阻害する経口治療薬である。臨床試験から，PF-07321332/リトナビルは SARS-CoV-2 複製に対する安全で極めて有効な阻害薬であることが示された。COVID-19 の確定診断を受けた重症化リスクの高い症候性の外来患者において，ワクチン接種歴の有無にかかわらず，本剤の投与により入院および死亡が減少した。

本概要は，SARS-CoV-2 ウイルスの直接検出検査が陽性で，COVID-19 の重症化（入院または死亡など）のリスクが高い成人および小児患者（12 歳以上かつ体重 40 kg 以上）の軽度から中等度の COVID-19 に対し，PF-07321332/リトナビル（300/100 mg）を 1 日 2 回（12 時間ごと），5 日間経口投与することを支持するものである。

重症化リスクの高い COVID-19 患者を対象とする適応を裏付けるため，ピボタル試験の C4671005 試験（EPIC-HR）のワクチン未接種かつ重症化リスクのある治験参加者の最終成績および参考試験の C4671002 試験（EPIC-SR）のワクチン接種歴かつ重症化リスクのある治験参加者の最終成績を要約する。

C4671005 試験の 2 施設［施設 ID 1470（GCP 不遵守。施設 ID 1276 に移行した治験参加者を含む）および施設 ID 1274（データ異常）］および C4671002 試験の 4 施設［施設 ID 1488（GCP 不遵守。施設 ID 1282 に移行した治験参加者を含む），ならびに施設 ID 1281，1157 および 1197（データ異常。施設 ID 1197 は 20[redacted] 年の組み入れ例のみ）］から得たデータを解析から除外した（注意：施設 ID 1274 と施設 ID 1281 は同一施設，施設 ID 1470 と施設 ID 1488 は同一施設）。これらのデータを除外して再解析を実施した結果，両試験（C4671005 試験および C4671002 試験）の主要評価項目または重要な副次評価項目に関連する治験全体の結論への影響はなかった。

上記の施設のデータを除外した PF-07321332/リトナビルの有効性の主な結果を本項に記載する。結論はピボタル試験の C4671005 試験の有効性結果に基づいており，さらに C4671005 試験および C4671002 試験の有効性の併合解析，ならびに C4671002 試験の単独データにより支持される。詳細は M2.7.3 を参照のこと。2019 年 12 月，SARS-CoV-2 に起因する，死に至る可能性のある新たな呼吸器感染症として COVID-19 が特定された[1]。WHO は，2020 年 1 月 30 日に COVID-19 を国際的に懸念される公衆衛生上の緊急事態と宣言し[2]，さらに 2020 年 3 月 11 日には COVID-19 のアウトブレイクを受けてパンデミックの状況にあると発表した[3]。2022 年 7 月 12 日現在，全世界で 5.5 億人以上の症例が確認されており，635 万人以上が死亡している[4]。

PF-07321332 は，コロナウイルスの 3CL^{pro} を標的としている。SARS ウイルスの 3CL^{pro} はウイルス複製に不可欠なウイルスゲノムにコードされた酵素であり[5]，ウイルスの pp1a および pp1ab ポリタンパク質を複数の接合部位で消化し，RdRp，ヘリカーゼおよび 3CL^{pro} 自体などのウイルス複製および転写に重要な一連のタンパク質を生成する[6,7]。コロナウイルスの 3CL^{pro} に近縁のヒト類似体は知られていないことと [6,8]，コロナウイルスのライフサイクルにおいて 3CL^{pro} が重要な機能を有していることから，本酵素は抗ウイルス薬の標的として有望視されている[9]。mAb による治療を上回る PF-07321332/リトナビルの重要な利点は，スパイクタンパク質ではなく 3CL^{pro} を標的とすることである。ウイルス複製において本酵素が重要な役割を担うことを考慮すると，現在および将来の VOC（懸念される変異株）/VOI（注目すべき変異株）は PF-07321332/リトナビルに感受性を示すと予想される。

投与期間を通して PF-07321332 がウイルス複製を強力に抑制するのに十分な濃度（C_{trough} >EC_{90}）を維持するために，CYP3A4 の強い阻害薬であるリトナビルを低用量（100 mg）で PK ブースターとして PF-07321332 と併用投与する。社内データから，リトナビルは 3 μmol/L の濃度までは SARS-CoV-2 の 3CL プロテアーゼに対して活性を示さなかった。

PF-07321332/リトナビルの市販用製剤は本剤のすべての第 2/3 相試験で用いたものと同一のものである（C4671005 試験のセンチネルコホートを除く）。本剤の用法・用量は，PF-07321332 300 mg（150 mg 錠 × 2 錠）およびリトナビル 100 mg（100 mg 錠 × 1 錠）の 3 錠を同時に 1 日 2 回，5 日間の経口投与である。

米国では 2021 年 12 月 22 日に，SARS-CoV-2 ウイルスの直接検出検査が陽性で COVID-19 の重症化（入院または死亡など）のリスクが高い成人および小児患者（12 歳以上かつ体重 40 kg 以上）における軽度から中等度の COVID-19 の治療として EUA を取得した[10]。その後 2022 年 2 月 17 日に，本剤が重篤または生命を脅かす疾患のアンメットニーズを満たす可能性があるとして FDA からファスト・トラックの指定を受け，2022 年 6 月 30 日に米国 FDA に NDA を提出した。

これまでに本剤の有効性および安全性を評価するための第 2/3 相試験を 3 試験（計 6145 例）完了または中止している［C4671005 試験（EPIC-HR），C4671002 試験（EPIC-SR）および C4671006 試験（EPIC-PEP）］。

- 重症化（入院または死亡など）のリスクが高く，ワクチンの接種歴がない症候性の成人 COVID-19 外来患者の治療（C4671005 試験：EPIC-HR）
- 重症化リスクが標準的な症候性の成人 COVID-19 患者の治療（C4671002 試験：EPIC-SR）。本治験には重症化リスク因子が 1 つ以上ありワクチン接種歴のある治験参加者，および重症化リスク因子がなくワクチン未接種または接種から 12 ヵ月超を経過している治験参加者を組み入れた。重症化リスクが標準的な患者集団における入院および死亡の割合が著しく低かったため，本治験の中止を決定し，2022 年 6 月 15 日に組み入れを中止した。
- COVID-19 陽性患者と接触した成人同居者における SARS-CoV-2 感染の予防（C4671006 試験：EPIC-PEP）。

加えて，以下の第 2/3 相試験 1 試験が進行中である［C4671026 試験（EPIC-Peds）］。

- 重症化リスクの高い 1 ヵ月齢未満から 18 歳未満の小児 COVID-19 患者の治療（C4671026 試験：EPIC-Peds）

本 CTD では，上記のうち C4671005，C4671002 および C4671026 試験のデータを評価した。

臨床薬理学的評価から，成人および青少年（12 歳以上かつ体重 40 kg 以上）における軽度から中等度の COVID-19 の治療として，PF-07321332/リトナビル 300/100 mg の 1 日 2 回投与が裏付けられている。

- 軽度の腎機能障害を有する患者では，用法・用量を調節する必要はない。中等度の腎機能障害を有する患者（eGFR が 30 mL/min 以上 60 mL/min 未満）では，用量を減量して PF-07321332 150 mg（150 mg 錠を 1 錠）およびリトナビル 100 mg（100 mg 錠を 1 錠）とし，1 日 2 回，5 日間にわたり両錠剤を同時に服用することが推奨される。追加のデータ

が得られるまで，重度の腎機能障害を有する患者（eGFR が 30 mL/min 未満）に対する PF-07321332/リトナビルの投与は推奨しない。重度の腎機能障害を有する患者に対する適切な用法・用量は確立していない。

- 軽度（Child-Pugh 分類 A）または中等度（Child-Pugh 分類 B）の肝機能障害を有する患者では，用量を調節する必要はない。重度の肝機能障害を有する患者（Child-Pugh 分類 C）に対して PF-07321332 またはリトナビルを使用したときの PK または安全性データは得られていないため，重度の肝機能障害を有する患者に対する PF-07321332/リトナビルの使用は推奨しない。

ピボタル試験の C4671005 試験（2113 例）により，本剤は COVID-19 の確定診断を受けた重症化（入院または死亡など）リスクの高い症候性の外来患者に対する安全で有効な抗ウイルス治療であることが示された。「重症化リスクの高い」とは，COVID-19 の重症化リスクの増加と関連する特性または基礎疾患のうち 1 つ以上を有することと定義した（6.7.1 項）[11]。

本剤で認められたベネフィット・リスクは，現在承認または使用許可が出されている mAb 治療薬やその他の抗ウイルス薬と同様または優れており，加えて経口投与が可能で変異原性のリスクも示されていない。

主要評価項目（mITT 集団）：

- COVID-19 mAb による治療歴または治療予定がなく，COVID-19 発症から 3 日以内に治験薬が初回投与された，ベースライン時に重症化リスクが高い症候性の成人 COVID-19 外来患者では，PF-07321332/リトナビルはプラセボと比較して，Day 28 までに COVID-19 に関連する入院または死亡（全死因）が認められた治験参加者の割合を 89.1%減少させた（PF-07321332/リトナビル群：0.752%，プラセボ群：6.888%）。PF-07321332/リトナビルとプラセボとの差は統計的に有意であった（p<0.0001）。

第一の主要な副次評価項目（mITT1 集団）：

- COVID-19 mAb による治療歴または治療予定がなく，COVID-19 の発症から 5 日以内に治験薬が投与された治験参加者では，PF-07321332/リトナビルはプラセボと比較して，Day 28 までに COVID-19 に関連した入院または死亡（全死因）が認められた治験参加者の割合を 85.8%（PF-07321332/リトナビル群：0.933%，プラセボ群：6.571%）減少させた。PF-07321332/リトナビルとプラセボとの割合の差は統計的に有意であった（p<0.0001）。

第二の主要な副次評価項目（mITT 集団，mITT1 集団，mITT2 集団）

- Day 28 までに評価対象とするすべての COVID-19 関連症状の持続的な緩和が得られるまでの期間の中央値について，PF-07321332/リトナビルはプラセボと比較して，15 日から 12 日に短縮させた（mITT 集団）。mITT1 集団および mITT2 集団の結果は mITT 集団と一貫していた。

副次評価項目（mITT1 集団）

- PF-07321332/リトナビルの抗ウイルス効果は，Day 5 の SARS-CoV-2 ウイルス減少量がプラセボと比較して有意に大きかったことにより示された。SARS-CoV-2 ウイルス減少量のプラセボ群に対する調整済平均値の差は，COVID-19 mAb による治療歴がなく，

COVID-19 の発症から 5 日以内に治験薬が投与された治験参加者（mITT1 集団）では 0.777 Log_{10} copies/mL であった（p<0.0001）。mITT および mITT2 集団の結果は，mITT 集団の結果と同様であった。

C4671002 試験（1296 例）では，重症化リスクが標準的な治験参加者に対する本剤の 5 日間投与の安全性に関する追加的な補助データが得られている。また，本治験では，本剤がワクチン接種歴のある重症化リスクの高い部分集団において有効な治療法であることが示され，Day 28 までの入院または死亡（全死因）およびウイルス RNA 濃度の両方において，プラセボと比較して臨床的に意味のある減少/低下が認められた。

- ワクチン接種歴のある重症化リスクの高い部分集団では，Day 28 までに COVID-19 関連の入院が認められた治験参加者の割合は，PF-07321332/リトナビル群で 0.946%（3/317 例），プラセボ群で 2.229%（7/314 例）であり，相対リスク減少率は 57.571%であった（p=0.1970）。

- PF-07321332/リトナビルはプラセボと比較して，重症化リスクの高い部分集団および重症化リスクの標準的な部分集団のいずれにおいても Day 5 にウイルス RNA 濃度を有意に減少させた［重症化リスクの高い集団：ウイルス減少量の調整済平均値の差（SE）-0.825（0.138）log_{10} copies/mL，p<0.0001，重症化リスクの標準的な集団：ウイルス減少量の調整済平均値の差（SE）-0.882（0.155）log_{10} copies/mL，p<0.0001］。

本剤が，COVID-19 の確定診断を受けた重症化リスクの高い症候性の治験参加者に対して有効な抗ウイルス薬であることを裏付けるため，C4671005 および C4671002 試験の有効性データの併合解析を実施した。

- C4671005 試験（ワクチン未接種の高リスクの治験参加者）および C4671002 試験（ワクチン接種を完了した高リスクの治験参加者）の有効性データの併合解析の結果，重症化リスクの高い症候性の成人 COVID-19 外来治験参加者（ワクチン接種状況を問わない）において，PF-07321332/リトナビルはプラセボと比較して，発症後 5 日以内に治験薬投与を開始したとき，Day 28 までに COVID-19 に関連した入院または死亡（全死因）が認められた治験参加者の割合を有意に減少させ（p<0.0001），相対リスク減少率は 83.0%であった。

- C4671005 試験（ワクチン未接種の高リスクの治験参加者）および C4671002 試験（すべての治験参加者）の有効性データの併合解析の結果，症候性の成人外来治験参加者（重症化リスクの有無およびワクチン接種状況を問わない）において，発症後 5 日以内に治験薬投与を開始したとき，PF-07321332/リトナビル群ではプラセボ群と比較して，ベースラインから Day 5 までのウイルス減少量が大きかった。ウイルス減少量の調整済平均値のプラセボ群との差（SE）は-0.816（0.064） Log_{10} copies/mL であった（p<0.0001）。

C4671005 および C4671002 試験の安全性データの併合解析から，本剤の良好な安全性プロファイルが示された。PF-07321332/リトナビル群では死亡は報告されず，重篤な有害事象の発現頻度はプラセボ群（4.9%）と比較して PF-07321332/リトナビル群（1.5%）で低かった。PF-07321332/リトナビルの投与により，臨床的に意味のある臨床検査値異常は認められなかった。

C4671026 試験は現在進行中であるが，3 例の暫定データから小児患者（12 歳以上 18 歳未満）での PF-07321332/リトナビルの安全性が支持されている。小児患者 3 例で観察された PF-07321332 濃度は，母集団 PK モデルから予測された値と同程度であった。本剤が重篤または

生命を脅かす疾患のアンメットニーズを満たすような有効性を示したことを踏まえると，本治験で得られた暫定データは小児患者（12 歳以上 18 歳未満）での本剤の使用を支持するものである。これは，PF-07321332/リトナビルの用量を裏付けるために実施した母集団 PK モデルおよび本剤の臨床開発プログラムで投与を受けた治験参加者の全般的な安全性プロファイルが根拠となっている。

全体として，COVID-19 の重症化（入院または死亡など）のリスクが高い，軽度から中等度の成人および小児の外来 COVID-19 患者（ワクチン接種歴を問わない）におけるベネフィット・リスクの評価は良好であった。

本 CTD に示したデータから，SARS-CoV-2 ウイルスの直接検出検査が陽性で，COVID-19 の重症化（入院または死亡など）のリスクが高い成人および小児患者（12 歳以上かつ体重 40 kg 以上）の軽度から中等度の COVID-19 に対し，PF-07321332/リトナビル（300/100 mg）を 1 日 2 回（12 時間ごと），5 日間経口投与することが支持されると考える。

1. 製品開発の根拠

1.1. PF-07321332 の抗ウイルス活性と作用機序

COVID-19 パンデミックの原因病原体である SARS-CoV-2 は，コロナウイルス科に属するウイルスである [1]。SARS-CoV-2 は ACE-2 を介して細胞に感染し，主な感染部位は肺および気管支の上皮細胞である [1,12]。SARS-CoV-2 は，他のコロナウイルスと同様に，主要なプロテアーゼであるメインプロテアーゼ［M^{pro}：3C 様（3CL）プロテアーゼとも呼ばれる］（以下，$3CL^{pro}$）をコードしている [13,14]。SARS-CoV-2 に近縁の他のコロナウイルスおよびピコルナウイルス（ピコルナウイルス様スーパークラスター）を用いた突然変異誘発試験により，$3CL^{pro}$ または対応するピコルナウイルス 3C 酵素の活性がウイルス複製に不可欠であることが示されている [5]。$3CL^{pro}$ は，ウイルスの p1a および p1ab ポリタンパク質を複数の接合部位で消化し，RdRp，ヘリカーゼおよび $3CL^{pro}$ 自体などのウイルス複製および転写に重要な一連のタンパク質を生成する [6,7]。コロナウイルスの $3CL^{pro}$ に近縁のヒト類似体は知られていない [6,8]。$3CL^{pro}$ は，ウイルスの複製にとって必須の機能を持つ重要な酵素であり，また，近縁のヒト類似体が存在しないことから，抗ウイルス薬の標的として有望視されている [9]。

ニルマトレルビル（PF-07321332）は強力かつ選択的な SARS-CoV-2 $3CL^{pro}$ 阻害薬であり，コロナウイルス科全体の 3CL プロテアーゼに対して広範な阻害活性を示すことから，抗ウイルス効果を発揮する可能性が示唆されている。酵素と阻害薬との結合相互作用に関与する重要なアミノ酸残基は，このウイルス科内で特によく保存されている [15]。

ニルマトレルビルの作用機序は，様々な生化学的，結晶学的および細胞学的手法によって示されている。PF-07321332 は完全長 SARS-CoV-2 $3CL^{pro}$ の酵素活性を阻害し，IC_{50} の幾何平均値は 0.0192 µmol/L，K_i の幾何平均値は 0.00311 µmol/L であった。

PF-07321332 の in vitro 抗ウイルス活性は，ACE-2 受容体を高発現する正常に分化したアフリカミドリザル腎由来 VeroE6 細胞，ヒト ACE-2 受容体を恒常的に発現するヒト腺癌由来肺胞基底上皮細胞（A549-ACE2），MRC-5 および dNHBE 細胞を用いて評価した。これらの細胞を用いた試験において，PF-07321332 は SARS-CoV-2 に対して強力な抗ウイルス活性を示した。さらに，PF-07321332 は SARS-CoV-1，MERS-CoV および HCoV-229E に対しても活性を有し，コロナウイルス全般に対して有効性を示した。一方，PF-07321332 は EV71 および HRVB に対しては不活性であり，PF-07321332 の活性はコロナウイルスファミリーに選択的であることが示されている。

生理学的に適切と考えられる dNHBE 細胞に SARS-CoV-2 を感染させたときの PF-07321332 の抗ウイルス活性に関する EC_{50} 値および EC_{90} 値はそれぞれ 61.8 および 181 nmol/L であった。

P-gp をノックアウトした VeroE6 細胞を用いて各種変異株に対する抗ウイルス活性を検討した結果，PF-07321332 はアルファ（B.1.1.7），ガンマ（P.1），デルタ（B.1.617.2），ラムダ（C.37），ミュー（B.1.621）およびオミクロン（B.1.1529-BA.1 および BA.2）の各変異株に対して同程度（EC_{50} 値は USA-WA1/2020 株の 3 倍以内）の抗ウイルス活性を示した。ベータ株（B.1.351-K90R および K90R+P252L 分離株）は最も感受性が低く，EC_{50} 値は USA-WA1/2020 株の約 3.7 倍であった。また，デルタ株の臨床分離株 4 株に対しても，PF-07321332 は VeroE6 TMPRSS 細胞を用いた検討で抗ウイルス活性（EC_{50} 値は USA-WA1/2020 株の約 2 倍以内）を示した。

さらに，免疫染色法による VeroE6 TMPRSS2 細胞および HeLa-ACE2 細胞を用いた検討においてもアルファ，ベータ，デルタおよびオミクロンの各変異株に対して USA-WA1/2020 株と同様の抗ウイルス活性を示した。SARS-CoV-2 $3CL^{pro}$ の自然発生多型が PF-07321332 の活性に及ぼす影響について，組換え $3CL^{pro}$ 酵素を用いた FRET アッセイによって検討した。PF-07321332 と $3CL^{pro}$ との主要な接触部位の点変異および流行ウイルスで最も高頻度に認められる変異について検討した。自然には多型が認められていない $3CL^{pro}$ 酵素のアミノ酸部位についても検討した。なお，$3CL^{pro}$ におけるこれらの置換の臨床的意義は不明である。

現在，in vitro での PF-07321332 濃度を漸増させて SARS-CoV-2 を継代培養することで，耐性ウイルスの選択を行っている。In vitro 試験で選択されたか，$3CL^{pro}$ 活性に影響を及ぼすと考えられた変異 $3CL^{pro}$ を SARS-CoV-2 に組み込み，ウイルス適合性および PF-07321332 の抗ウイルス活性の低下を評価した。

PF-07321332 に対する感受性の低下が認められた $3CL^{pro}$ の変異について，ほとんどの点変異やいくつかの二重変異による PF-07321332 感受性の低下（EC_{50} 値上昇）は野生型の 10 倍以下で，臨床での血中濃度（中央値）以下であったが，三重変異といくつかの二重変異では 14.5 倍を超える EC_{50} 値の上昇が認められ，臨床での血中濃度（中央値）を上回った。なお，これらの培養細胞由来のウイルスは長期間にわたって継代培養された結果選択されたものであり，その臨床における適合性や自然発生的な耐性との関連は不明である。

マウスに適合させた SARS-CoV-2-MA10 ウイルスに対する PF-07321332 の in vivo 抗ウイルス効果を BALB/c および 129 系マウスを用いて評価した。PF-07321332 の BID 経口投与により，これらのマウスの MA-SARS-CoV-2 感染による体重減少は改善し，肺のウイルス力価が有意に低下した。また BALB/c マウスにおいては，疾患の指標（体重減少および肺の病理組織学的所見）の改善が認められた。PF-07321332 が BALB/c マウス適合 SARS-CoV-2 モデルにおいて抗ウイルス効果を示したときの C_{min} はほぼ EC_{90}［292 ng/mL（181 nM）］を維持していた。これらの結果は，臨床試験において認められた PF-07321332 の有効性と符合した。

1.2. 疾患の背景

2019 年 12 月，SARS-CoV-2 に起因する，死に至る可能性のある新たな呼吸器感染症として COVID-19 が特定された [1]。WHO は，2020 年 1 月 30 日に COVID-19 を国際的に懸念される公衆衛生上の緊急事態と宣言し [2]，さらに 2020 年 3 月 11 日には COVID-19 のアウトブレイクを受けてパンデミックの状況にあると発表した [3]。2022 年 7 月 12 日現在，全世界で 5.5 億人以上の症例が確認されており，635 万人以上が死亡している [4]。

COVID-19 の症状は，完全な無症候性から重度の疾患および死亡まで多岐にわたる。最も一般的な症状は，発熱，咳嗽および息切れであり，その他の一般的な症状としては，疲労，筋肉痛，悪心，嘔吐，下痢，頭痛，脱力，鼻漏，無嗅覚および味覚消失が認められる[16,17]。さまざまな合併症によって，肺炎，急性呼吸窮迫症候群，肝損傷，心臓外傷，脳卒中を含む血栓症，腎疾患，神経疾患および敗血症などの重度の疾患や死亡に至る恐れがある[16,17,18,19,20,21]。

米国 CDC によると，COVID-19 の重症化リスク因子として高齢，喘息，悪性腫瘍，脳血管疾患，慢性腎臓病，慢性肺疾患，慢性肝疾患，嚢胞性線維症，1 型および 2 型糖尿病，注意欠陥・多動性障害や脳性麻痺などの障がい，心疾患，HIV，精神疾患，認知症，肥満，原発性免疫不全症，妊娠，身体的不活動，喫煙，実質臓器移植または造血細胞移植，結核，コルチコステロイドまたはその他の免疫抑制薬の使用，人種・民族が挙げられている[22]。本邦の新型コロナウイルス感染症（COVID-19）診療の手引き第 7.2 版では，重症化リスク因子として，65 歳以上の高齢者，悪性腫瘍，慢性閉塞性肺疾患，慢性腎臓病，糖尿病，高血圧，脂質異常症，肥満（BMI 30 以上），喫煙，固形臓器移植後の免疫不全，妊娠後半期が記載されており[23]，国内外でほぼ同様のものが挙げられている。

SARS-CoV-2 の変異株が，自然感染またはワクチン接種による免疫系を回避する可能性があることから，ウイルス伝播を減少させ，臨床的回復までの時間を短縮し，重症化，入院および死亡を予防できる安全かつ有効な治療的介入に対する明確なメディカルニーズが存在する。経口抗ウイルス薬は，医療機関での管理を必要とせず，患者が服薬できる侵襲性のない投与方法である。ウイルス複製に不可欠な高度に保存された部位を標的とすることにより，現在および将来のコロナウイルス変異株に対して有効な治療薬になると考えられる。また，広範な患者集団への投与を支持するベネフィット・リスクプロファイルにより，COVID-19 の治療に対応できる医療機関が増すと考えられる。広範な患者集団には，ワクチンを接種できない免疫不全患者，ワクチン接種を完了したが VOC によるブレークスルー感染が確認された患者が含まれるが，これらに限定されない[24]。

1.3. COVID-19 に対する現在の治療法

2022 年 6 月現在，COVID-19 の外来患者の治療として承認または認証されている抗ウイルス療法を以下に要約する[25]。

1.3.1. 国内外で承認または EUA を取得している小児（12 歳以上）および成人 COVID-19 外来患者を対象とした治療薬

現在，重症化リスクの高い軽度から中等度の成人 COVID-19 外来患者に対しては複数の治療選択肢が利用可能である。しかし，各患者に最良な治療選択肢を選ぶためにはさまざまな要因を考慮する必要がある。これらの要因には，治療選択肢の臨床的有効性および利用可能性，抗ウイルス療法の長期安全性，非経口薬投与の実施可能性ならびに VOC の出現（例えば，各地域におけるオミクロン亜型変異株の流行状況が，抗 SARS-CoV-2 mAb の選択に影響する可能性がある）が含まれる。

FDA はレムデシビル（ベクルリー®）の適応症を，入院の有無にかかわらず，入院や死亡などの COVID-19 の重症化リスクが高い成人および小児患者（28 日齢以上かつ体重 3 kg 以上）における軽度から中等度の COVID-19 の治療に拡大した[26]。本邦でも同様の患者集団に対する適応が追加された[27]。レムデシビルの 3 日間の静脈内投与（症状の発現から 7 日以内に開始）の安全性プロファイルは許容可能であり，入院または死亡のリスクがプラセボと比較して 87%低下した[28]。このことから，抗ウイルス薬は疾患経過の早期に使用した場合に最大のベネフィット（入院および死亡の減少）をもたらすという概念が裏付けられている。なお，本治験ではワクチン接種

歴のある患者は除外されていた。レムデシビルは静脈内投与であるため，アナフィラキシーなどの重度の過敏症反応の管理および緊急時の対応が可能な環境下で投与する必要がある。医療現場においてレムデシビルの静脈内投与が実施可能であるかどうかも，治療選択肢として選ぶ際の制限因子となる可能性がある[29]。

モルヌピラビル（ラゲブリオ®）は広域スペクトルの経口抗ウイルス薬であり，FDA により承認されている他の COVID-19 の治療薬が利用できないまたは臨床的に適応とならず，入院や死亡などの COVID-19 の重症化リスクが高い特定の成人における軽度から中等度の COVID-19 の治療を適応として米国で EUA を取得している[30,31,32]。本剤は本邦でも承認されており，その主な投与対象は重症化リスク因子を有するなどの軽度から中等度の COVID-19 とされている [23]。本剤の適応には 18 歳未満の小児患者は含まれていない[33]。外来患者を対象とした MOVe-OUT（NCT04575597）試験の最終解析では，入院または死亡のリスクがプラセボ群の 9.7%（68/699）に対してモルヌピラビル群では 6.8%（48/709）であり，その群間差は 3.0%（p = 0.0218），相対リスク減少率は 30%であった。死亡の報告は，プラセボ群では 9 例，モルヌピラビル群では 1 例であった[34]。なお，MOVe-OUT 試験ではワクチン接種歴のある患者は除外されていた。モルヌピラビルの有効性（入院または死亡のリスクの低下）は，利用可能な mAb やレムデシビルよりも低いことが示唆されている[35]。さらに，モルヌピラビルは変異原性のリボヌクレオシド抗ウイルス薬であるため，理論的にはモルヌピラビルがヒト宿主細胞によって代謝され，宿主 DNA に組み込まれて突然変異を引き起こすリスクがある。FDA は，入手可能な遺伝毒性データおよび投与期間が 5 日間であることに基づき，モルヌピラビルの遺伝毒性リスクは低いと結論している。しかし，これらの潜在的懸念を考慮し，EUA のラベルでは妊娠患者へのモルヌピラビルの使用は推奨されていない[36]。

SARS-CoV-2 スパイクタンパク質受容体結合ドメインを標的とするいくつかの遺伝子組み換えヒトモノクローナル抗体（bamlanivimab および etesevimab，カシリビマブおよびイムデビマブ，ソトロビマブ）が，SARS-CoV-2 ウイルスの直接検出検査が陽性で COVID-19 の重症化（入院または死亡など）のリスクが高い軽度から中等度の成人および小児（12 歳以上，体重 40 kg 以上）COVID-19 外来患者に対する治療薬として，EUA を取得している。これらの治療薬の投与方法は静脈内注射または皮下注射である。しかしながら，オミクロン BA.2 亜型変異株が高頻度に認められているため，FDA は，これらの治療法がオミクロン株に対して活性を持つ可能性が低いという新たなデータに基づき，これらの治療薬の医療従事者向け Fact Sheet を更新し，米国政府は流通を一時停止した [25,37]。この中で，本邦においてはカシリビマブとイムデビマブの併用[38]およびソトロビマブ[39]が承認されている。

現在，オミクロン株に対しても活性を保持しており，米国の全地域で使用が承認されている治療法は，tixagevimab/cilgavimab（曝露前予防のみの使用）および bebtelovimab（SARS-CoV-2 のスパイクタンパク質の受容体結合ドメイン内のエピトープに結合する中和 IgG1 mAb）のみである [25,37,40,41,42]。本邦においてはこれらの薬剤は承認されていない。

EVUSHELD®（tixagevimab と cilgavimab の同梱製剤）は，病状または免疫抑制剤により中等度から重度の免疫不全があり，COVID-19 ワクチン接種に対して十分な免疫応答が得られない可能性がある成人および小児（12 歳以上かつ体重 40 kg 以上）ならびに COVID-19 ワクチン接種が推奨されない成人および小児を対象として，COVID-19 感染の予防を適応として EUA を取得した[43]。

Bebtelovimab は，COVID-19 検査で陽性で，承認または使用許可が出されている他の COVID-19 の治療薬が利用できないまたは臨床的に適応とならず，入院や死亡などの COVID-19 の重症化

リスクが高い成人および小児患者（12 歳以上かつ体重 40 kg 以上）における軽度から中等度の COVID-19 の治療を適応として米国で EUA を取得している [42]。

全体として，mAb カクテルは軽度から中等度の COVID-19 の治療に有効であり，安全性プロファイルも忍容可能であることが示されている。主な有害事象は，mAb とプラセボでおおむね類似していた。しかし，VOC に対する有効性の低下に関する懸念ならびに mAb の使用および有効性の継続に関する安全性の課題として，ADE が生じる可能性，長期免疫が減弱する可能性および mAb による治療の選択圧下での耐性変異株の出現がある。これまでに mAb 投与後の COVID-19 の臨床的悪化が報告されているが，これらの事象が mAb の使用と関連しているのか，COVID-19 の進行によるものなのかは不明である[44,45,46]。

1.3.1.1. アンメットニーズ

COVID-19 パンデミックが進行中であり，感染歴があるまたはワクチン接種を完了した人においても SARS-CoV-2 の変異株が免疫系を回避する可能性があることから，ウイルス伝播を減少させ，臨床的回復までの期間を短縮し，重症化，入院および死亡を予防できる安全かつ有効な治療に対する緊急のアンメットメディカルニーズが存在する。COVID-19 に対する外来治療を提供することは，これらのニーズを満たすとともに，医療体制の逼迫を軽減すると考えられる。

パンデミックが続く中，COVID-19 を引き起こす SARS-CoV-2 は変異しており，パンデミック中にウイルスが環境の変化に応じて変異を続けていく可能性がある[47]。SARS-CoV-2 のゲノム変異の多くはウイルスに悪影響を及ぼすために速やかに除かれるか，あまり影響がないと予想されるが，少数の変異はウイルスの特性に影響を及ぼし，感染性，疾患の重症度または宿主免疫との相互作用が変化する可能性がある[48]。2020 年後半以降の SARS-CoV-2 の変異は，伝播性，病原性または免疫系／治療薬からの回避などのウイルスの特性の変化を特徴とし，「懸念される変異株」（以下，「VOC」）と位置づけられる [48,49,50]。SARS-CoV-2 のスパイクタンパク質の受容体結合ドメインは多くの COVID-19 のワクチンおよび抗体薬の分子標的であるため，この標的が変異することで，これらの介入が奏功しないウイルスの回避の懸念が強まっている [48]。2022 年 5 月時点で，WHO は，B.1.617.2（デルタ株）および B.1.1.529（オミクロン株）の 2 種類を流行中の VOC として定義しており，これには BA.1，BA.2，BA.3，BA.4 および BA.5 ならびに子孫系統が含まれる[51]。現在米国では，オミクロン変異株である BA.5，BA.2.12.1 および BA.4 が主な変異株となっている[52]。本邦では，2022 年 7 月現在，オミクロン株 BA.2 が感染の主流系統となっている[53]。

ウイルス複製において酵素が重要な役割を担うことを考慮すると，mAb による治療を上回る PF-07321332/リトナビルの重要な利点は，スパイクタンパク質ではなく 3CL プロテアーゼを標的とするため，現在および将来の VOC/VOI（注目すべき変異株）が PF-07321332/リトナビルに感受性を示すと予想されることである [9,54]。したがって，ワクチン接種者と非接種者の両方に対して，単独投与または承認されている mAb との併用投与が可能な有効かつ安全な経口抗ウイルス薬に対するニーズは高い。

経口抗ウイルス薬は，医療機関での管理を必要とせず，患者が服薬できる侵襲性のない投与方法である。ウイルス複製に不可欠な高度に保存された部位を標的とすることにより，現在および将来のコロナウイルス変異株に対して有効な治療薬になると考えられる。また，広範な患者集団への投与を支持するベネフィット・リスクプロファイルにより，COVID-19 の治療に対応できる医療機関が増すと考えられる。広範な患者集団には，ワクチンを接種できない免疫不全患者，ワクチン接種を完了したが VOC によるブレークスルー感染が確認された患者が含まれるが，これらに限定されない [24]。抗ウイルス薬を感染早期に使用すれば，回復期間の短縮，入院加療および重症化を防ぐことができ，SARS-CoV-2 感染が医療体制に及ぼす負荷（病院施設や

ICU 病床数の不足など）を抑制することができる。コロナウイルス治療薬の開発は，現在のパンデミックおよび将来起こる可能性のあるパンデミックにおいて，世界的な公衆衛生に重要な役割を果たすと考えられる。

1.4. 臨床開発プログラム

本特例承認の適応を支持するために，PF-07321332/リトナビルの第 1 相試験 9 試験（M2.7.2.1.2 項）および第 2/3 相臨床試験 3 試験（1 試験は完了，1 試験は中止，1 試験は進行中）のデータを提出する。これらの試験の概要をそれぞれ Table 1 および Table 2 に示す。

特定の背景を有する患者集団（腎機能障害を有する治験参加者，肝機能障害を有する治験参加者など）を対象とした PK 試験および DDI 試験を含め，PK の評価のために Table 1 に示す臨床薬理試験を実施した。

C4671005 試験（EPIC-HR）に関しては，mITT 解析対象集団の治験参加者の約 45%が Day 28 の評価を完了した後に実施した事前に計画されていた中間解析の結果を示すため，中間 CSR を別途作成し，これには 2021 年 9 月 29 日までに無作為化された治験参加者を含めた（データカットオフ日：2021 年 10 月 26 日）。2022 年 1 月 5 日付の最終 CSR には，本治験に組み入れられ，Day 34 の来院を完了したすべての治験参加者を対象とした主要解析の結果を示すため，PCD である 2021 年 12 月 9 日までのデータを含めた（データカットオフ日：2021 年 12 月 11 日）。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日付の LPLV CSR には，LPLV 時点におけるデータ［施設 ID 1470（施設 ID 1276 に移行した治験参加者を含む）および施設 ID 1274 のデータを除外］を含めた（M5.3.5.1, C4671005 LPLV CSR）。

ピボタル試験の C4671005 試験では，COVID-19 の確定診断を受けた患者における PF-07321332/リトナビルの有効性および安全性を示す重要なエビデンスが得られており，SARS-CoV-2 ウイルスの直接検出検査が陽性で，入院または死亡などの COVID-19 の重症化リスクが高い成人および小児患者（12 歳以上かつ体重 40 kg 以上）における軽度から中等度の COVID-19 に対する治療としての PF-07321332/リトナビル（300/100 mg）の経口投与の承認および添付文書の根拠となっている。

C4671002 試験（EPIC-SR）は事前に計画されていた中間解析で，本治験が主要評価項目［Day 28 までの評価対象とするすべての COVID-19 関連の徴候および症状の持続的な緩和が得られるまでの期間（日）］を用いた主要目的を満たさなかったことが示された。副次評価項目は，Day 28 までに COVID-19 関連の入院または死亡（全死因）が認められた治験参加者の割合であった。2021 年 12 月に実施した本治験の 80%中間解析の結果，入院または死亡について，プラセボ群に対する PF-07321332/リトナビル群の相対リスク減少率は 70%であり，イベント数はプラセボ群の 10/426 例（2.347%）に対して PF-07321332/リトナビル群では 3/428 例（0.701%）であった。COVID-19 関連の入院または死亡に関する評価項目の追加データを収集するため，追加の治験参加者の組み入れを可能とし（M5.3.5.1 C4671002 Protocol Amendment 5），20[redacted] 年 [redacted] 月に組み入れを再開したが，2022 年 6 月に中間時点におけるイベント発生状況を考慮し本治験への組み入れは中止することを決定した。

C4671026 試験（EPIC-Peds）は進行中である。小児治験参加者（Cohort 1 および Cohort 2）に対する用量は，最終母集団 PK モデル（M2.7.2.4.3.2 項）に基づき選択した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点で，8 例が Cohort 1 に組み入れられている。小児患者（12 歳以上かつ体重 40 kg 以上）に対する PF-07321332/リトナビルの使用を裏付けるため，本 CTD において予備的な PK および安全性データ（3 例）を示した（M2.7.2.2.3.2 項および M2.7.4.5.1.4 項）。

COVID-19 の曝露後予防薬および治療薬としての PF-07321332/リトナビルについてさらに評価するため，その他の臨床試験を完了または計画中である（Table 3）。これらの試験には，COVID-19 患者との同居接触者における曝露後予防の有効性および安全性（C4671006 試験，EPIC-PEP），免疫不全または COVID-19 の重症化リスクが高い入院患者における有効性（C4671031 試験，EPIC-HOS）ならびに特別な集団を対象とする外来治療における有効性［重度の腎機能障害を有する患者（C4671028 試験，EPIC-SRI），免疫不全患者（C4671034 試験，EPIC-IC）および妊娠中の COVID-19 患者における本剤の PK および忍容性の評価（C4671035 試験）］が含まれる。

すべての臨床試験は，医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）および該当する場合は地域の法律および規制を遵守して実施した。

Table 1. Clinical Pharmacology Studies Supporting Nirmatrelvir/Ritonavir

Study Number	Study Title
C4671001	A Phase 1, randomized, double-blind, sponsor-open, placebo controlled, single- and multiple-dose escalation study to evaluate the safety, tolerability, and pharmacokinetics of nirmatrelvir in healthy adult participants
C4671008	A Phase 1, open-label, randomized, single-dose, crossover study to estimate the relative bioavailability of nirmatrelvir following oral administration of 4 different formulations relative to the commercial tablet formulation in healthy adult participants under fasted conditions
C4671010	A Phase 1, non-randomized, open-label study to assess the pharmacokinetics, safety and tolerability of nirmatrelvir boosted with ritonavir in adult participants with moderate hepatic impairment and healthy participants with normal hepatic function
C4671011	A Phase 1, non-randomized, open-label study to assess the pharmacokinetics, safety and tolerability of nirmatrelvir boosted with ritonavir in adult participants with renal impairment and in healthy participants with normal renal function
C4671012	A Phase 1, open-label, 3-treatment, 6-sequence, 3-period cross-over study to estimate the effect of nirmatrelvir/ritonavir and ritonavir on the pharmacokinetics of dabigatran in healthy participants
C4671013	A Phase 1, open-label, 3-treatment, 6-sequence, 3-period crossover study to estimate the effect of nirmatrelvir/ritonavir and ritonavir on the pharmacokinetics of midazolam in healthy participants
C4671014	A Phase 1, open-label, fixed sequence, 2-period crossover study to estimate the effect of carbamazepine on the pharmacokinetics of nirmatrelvir boosted with ritonavir in healthy participants
C4671015	A Phase 1, open-label, fixed sequence, 2-period crossover study to estimate the effect of itraconazole on the pharmacokinetics of nirmatrelvir/ritonavir in healthy participants
C4671019	A Phase 1, open-label, randomized, single dose, 2-sequence, 2-period crossover study to evaluate the effect of high-fat meal on the relative bioavailability of nirmatrelvir boosted with ritonavir in healthy adult participants

Table 2. Phase 2/3 Clinical Studies to Support the Safety and Efficacy Assessments for Nirmatrelvir/Ritonavir

Study ID	Study Title	Dose and Duration of Study Intervention and Total Duration of Study	Comparator	Total Planned Sample Size
C4671005 [Pivotal Study EPIC-HR] (Completed)	An interventional efficacy and safety, Phase 2/3, double-blind, 2-arm study to investigate orally administered nirmatrelvir/ritonavir compared with placebo in non-hospitalized symptomatic adult participants with COVID-19 who are at increased risk of progressing to severe illness.	300/100 mg nirmatrelvir/ritonavir administered orally q12h for 5 days Efficacy assessments through Day 28, a safety follow-up period through Day 34, and long-term follow up at Weeks 12 and 24	PBO	Total ~3000 participants (LPLV: N = 2246 participants) LPLV: N=2113 (excluding Site 1274 and Site 1470 [including those who transferred to Site 1276])
C4671002 [Supportive Study EPIC-SR] (Terminated)	An interventional efficacy and safety, Phase 2/3, double-blind, 2-arm study to investigate orally administered nirmatrelvir/ritonavir compared with placebo in non-hospitalized symptomatic adult participants with COVID-19 who are at low risk of progressing to severe illness.	300/100 mg nirmatrelvir/ritonavir administered orally q12h for 5 days Efficacy assessments through Day 28, a safety follow-up period through Day 34, and long-term follow up at Weeks 12 and 24	PBO	Total ~1980 participants (LPLV: N = 1440 participants) N=1296 (excluding Sites 1281, 1488 [including those who transferred to Site 1282], 1157, and 1197 [20[redacted] enrollees])

Table 2. Phase 2/3 Clinical Studies to Support the Safety and Efficacy Assessments for Nirmatrelvir/Ritonavir

Study ID	Study Title	Dose and Duration of Study Intervention and Total Duration of Study	Comparator	Total Planned Sample Size
C4671026 [Supportive Study EPIC-Peds] (Ongoing)	A Phase 2/3, interventional safety, pharmacokinetics, and efficacy, open-label, multi-center, single-arm study to investigate orally administered nirmatrelvir/ritonavir in non-hospitalized symptomatic pediatric participants with COVID-19 who are at risk of progression to severe disease	Cohort 1 (a: ≥12 to <18 years and ≥40 kg; b: ≥6 to <12 years): 300/100 mg nirmatrelvir/ritonavir administered orally q12h for 5 days Cohort 2 (weight ≥20 to <40 kg, ≥6 to <18 years): 150/100 mg nirmatrelvir/ritonavir administered orally q12h for 5 days Cohort 3 to 5 (≥2 to <6 years; ≥1 month to <2 years; <1 month): TBD Efficacy assessments through Day 28, and a safety follow-up period through Day 34	Not applicable	Total ~140 participants 8 participants enrolled as of [redacted] 20[redacted]

Table 3. Completed and Planned Phase 2/3 Clinical Studies to Support the Safety and Efficacy Assessments for Nirmatrelvir/Ritonavir

Study ID	Study Description	Dose and Duration of Study Intervention	Comparator	Total Planned Sample Size
C4671006 EPIC-PEP (Completed)	A Phase 2/3, randomized, double-blind, double-dummy, placebo-controlled study to evaluate the safety and efficacy of 2 regimens of orally administered nirmatrelvir/ritonavir in preventing symptomatic SARS-CoV-2 infection in adult household contacts of individuals with symptomatic COVID-19.	300/100 mg nirmatrelvir/ritonavir administered orally q12h for 5 or 10 days	PBO	Total ~2880 participants (LPLV: N = 2957 participants) N=2736 (excluding Site 1281 and Site 1483 [including those who transferred to Site 1311])
C4671028 EPIC-SRI (Planned)	A study to investigate nirmatrelvir/ritonavir in participants with severe renal impairment and documented COVID-19 infection 5-day treatment, PK, and safety	nirmatrelvir/ritonavir 300/100 mg QD on Day 1 followed by 150/100 mg QD on Days 2 to Day 5	Not applicable	Total ~24 participants
C4671031 EPIC-HOS (Planned)	A study to investigate nirmatrelvir/ritonavir in hospitalized participants with COVID-19 who are immunocompromised or at increased risk for severe COVID-19 outcomes	300/100 mg nirmatrelvir/ritonavir administered orally q12h for 5 days	Not applicable	Initially 250 participants to be enrolled

Table 3. Completed and Planned Phase 2/3 Clinical Studies to Support the Safety and Efficacy Assessments for Nirmatrelvir/Ritonavir

Study ID	Study Description	Dose and Duration of Study Intervention	Comparator	Total Planned Sample Size
C4671034 EPIC-IC (Planned)	A study to investigate nirmatrelvir/ritonavir in immunocompromised participants with COVID-19	300/100 mg nirmatrelvir/ritonavir administered orally q12h for 5 or 10 days	Not applicable	Total ~150 participants
C4671035 (Planned)	A study to evaluate the pharmacokinetics, safety, and tolerability of nirmatrelvir/ritonavir in pregnant women with COVID-19	300/100 mg nirmatrelvir/ritonavir administered orally q12h for 5 days	Not applicable	Total ~45 participants

1.5. 臨床開発に対する助言

医薬品医療機器総合機構との医薬品事前面談を実施し，本剤の SARS-CoV-2 による感染症の治療を目的とした医薬品製造販売承認申請について協議した。

2. 生物薬剤学に関する概括評価

PF-07321332/リトナビルの市販用製剤は，検証試験である C4671005 試験で使用した製剤と同一である（センチネルコホートを除く）。PF-07321332/リトナビルの推奨用法・用量は，PF-07321332 300 mg（150 mg 錠 ×2 錠）およびリトナビル 100 mg（100 mg 錠 ×1 錠）の 3 錠を同時に 1 日 2 回，5 日間経口投与である。市販用製剤の設計に関する情報は，M2.3.P.2.2 項に示した。

C4671008 試験では，健康成人を対象に[redacted]，[redacted]および[redacted]製剤が PF-07321332 の rBA に及ぼす影響をリトナビル併用下で検討した（M2.7.1.2.2 項）。[redacted]錠剤および[redacted]錠剤の AUC_{inf} および C_{max} の幾何平均値は，市販用錠剤と同程度であった。リトナビル併用下での PF-07321332 [redacted]の用時調製経口懸濁剤における AUC_{inf} および C_{max} の幾何平均値は，リトナビル併用下の PF-07321332 市販用錠剤と比較してそれぞれ 37%および 164%高かった。リトナビル非併用下の PF-07321332 [redacted]懸濁剤では，リトナビル併用下の PF-07321332 市販用錠剤と比較すると，AUC_{inf} は 70%低く，C_{max} は 45%高かった。[redacted]錠剤および[redacted]錠剤がいずれも市販用錠剤の曝露量と同程度であることは，PF-07321332 の市販用製剤の規格設計に有用と考えられる。

C4671019 試験では，健康成人を対象にリトナビル併用下で PF-07321332 の rBA に対する食事（高脂肪・高カロリー食）の影響を検討した（M2.7.1.2.3 項）。リトナビル 100 mg の 3 回投与（PF-07321332 の投与前 12 時間，投与時および投与 12 時間後）の併用下で，食後（高脂肪・高カロリー食）または空腹時に PF-07321332 300 mg を単回経口投与したところ，食後投与の AUC_{inf} および C_{max} は，空腹時投与と比較してそれぞれ約 20%および 60%高かった。C4671001 試験の SAD，MAD および ER コホートの安全性データ，ならびに C4671005 試験では PF-07321332/リトナビルを食事の有無に関係なく投与したことを考慮すると，食後投与時の PF-07321332 の曝露量の増加に臨床的な意味はないと考えられる。よって，PF-07321332/リトナビル錠剤は食事の有無に関係なく投与可能である。

成人および小児患者（12 歳以上かつ体重 40 kg 以上）の軽度から中等度の COVID-19 の治療を適応とする PF-07321332/リトナビル 300/100 mg 市販用製剤（錠剤）において，有効性または安全性に対して影響を及ぼす可能性がある PF-07321332/リトナビルの生物薬剤学的特性に関する問題は特定されていない。

3. 臨床薬理に関する概括評価

健康治験参加者および COVID-19 患者に経口投与したときの PF-07321332/リトナビルの臨床薬理に関する総合的な検討結果を M2.7.2 項に示した。このデータから，COVID-19 の確定診断を受け，重症化リスクの高い症候性の COVID-19 患者に対する治療に，PF-07321332 300 mg（150 mg 錠 ×2 錠）およびリトナビル 100 mg（100 mg 錠 ×1 錠）の 3 錠を同時に 1 日 2 回，5 日間経口投与を推奨用法・用量とすることが裏付けられた。

中等度の腎機能障害を有する患者に対して使用する場合は，リトナビル 100 mg 併用下で PF-07321332 の用量を半分の 150 mg に減らして 1 日 2 回投与することが推奨される。軽度（Child-Pugh 分類 A）および中等度（Child-Pugh 分類 B）の肝機能障害患者のいずれに対しても，PF-07321332/リトナビルの用量調節は不要である。重度（Child-Pugh 分類 C）の肝機能障害患者に対して PF-07321332 またはリトナビルを投与したときの PK および安全性データは得られていない。したがって，重度の肝機能障害患者に対する PF-07321332/リトナビルの投与は推奨しない。

臨床薬理データは臨床試験 9 試験から得られている。健康成人を対象とした C4671001，C4671008，C4671012，C4671013，C4671014，C4671015 および C4671019 試験，腎機能障害患者を対象とした C4671011 試験，および中等度の肝機能障害患者を対象とした C4671010 試験を実施した。これらの試験の概要を M2.7.2 Table 1 に，試験デザインおよび目的の説明を M2.7.2 Table 2 にそれぞれ示した。実施した試験の解釈および結論を以降の各項に示した。

薬物動態学的特性は，臨床薬理試験，母集団 PK 解析，QSP モデリングおよび有効性の ER（ウイルス量）評価によって検討されており，これらの結果から PF-07321332/リトナビル投与法の推奨用法・用量が裏付けられている。詳細を M2.7.2.4 項および M2.7.2.5 項に示した。

3.1. 薬物動態学的特性評価

PF-07321332 250 mg および 750 mg の用時調製経口懸濁剤をリトナビル 100 mg 併用下で単回投与したとき，曝露量は用量比例性を下回る増加を示した。また PF-07321332（経口懸濁剤）/リトナビルの 500/100 mg BID までの用量を空腹時に反復投与したとき，定常状態時の全身曝露量は用量比例性を下回る増加を示した。$t_{½}$の平均値は検討したすべての反復投与の用量群で約 6.8～8.0 時間の範囲内であった。血漿中 PF-07321332 濃度の平均値は Day 2 で定常状態に達し，累積は約 2 倍であった。Day 5 および Day 10 の全身曝露量はすべての投与群で同様であった。PF-07321332/リトナビルを空腹時に単回または反復投与したとき，PF-07321332 の T_{max}（中央値）はいずれの投与群も投与後 0.75～2.75 時間であった。

日本人健康治験参加者での PF-07321332 の曝露量の幾何平均値は外国人治験参加者と比較して低い値を示したが，意味のある違いではないと考えられた。PF-07321332/リトナビル 250/100 mg を 10 日間 BID 投与したとき，日本人治験参加者における PF-07321332 の定常状態時の用量補正した AUC_{tau} および C_{max} の幾何平均値は，全評価日で外国人治験参加者と比較してそれぞれ約 30%および 21%～26%低かった。

PF-07321332 をリトナビルと併用投与したときの主要排泄経路は未変化体の腎排泄であった。PF-07321332 300 mg を投与したとき，全投与量の 49.6%および 35.3%がそれぞれ尿中および糞中から回収された。排泄物中の主な薬物関連物質は PF-07321332 であり，加水分解反応に起因す

る少量の代謝物が認められた。データをマスバランス 100%に補正した結果，PF-07321332 の未変化体が薬物関連物質の 82.5%に相当し，その内訳は尿中に 55.0%，糞中に 27.5%であった。血漿中で ^{19}F-NMR で定量可能であった唯一の薬物関連物質は PF-07321332 の未変化体であった。

腎機能障害を有する治験参加者の PF-07321332 の曝露量は，腎機能障害の重症度が高いほど増加した。軽度，中等度および重度の腎機能障害を有する治験参加者の曝露量（平均 AUC_{inf}）は，健康治験参加者と比較して，軽度では 24%，中等度では 87%，重度では 204%高かった。したがって，軽度の腎機能障害を有する患者では用量調節は不要である。中等度の腎機能障害を有する患者では PF-07321332 を減量し，PF-07321332 150 mg およびリトナビル 100 mg を 1 日 2 回，5 日間投与する必要がある。重度の腎機能障害を有する患者に関する追加のデータが得られるまで，この患者集団に対する PF-07321332/リトナビルの投与は推奨しない。

中等度の肝機能障害を有する治験参加者の PF-07321332 の曝露量は，正常な肝機能を有する治験参加者と同様であった。したがって，軽度および中等度の肝機能障害を有する患者では用量調節は不要である。重度（Child-Pugh 分類 C）の肝機能障害を有する患者に対して PF-07321332 またはリトナビルを投与したときの PK および安全性データは得られていない。したがって，重度の肝機能障害を有する患者に対する PF-07321332/リトナビルの使用は推奨しない。

CYP3A 阻害薬であるイトラコナゾール 200 mg の反復経口投与を PF-07321332/リトナビル 300/100 mg の反復経口投与と併用したとき，PF-07321332 の定常状態時の AUC_{tau} および C_{max} 調整済み幾何平均値はそれぞれ約 39%および 19%増加した。

CYP3A 誘導薬であるカルバマゼピンを 300 mg BID まで漸増した反復経口投与と PF-07321332/リトナビル 300/100 mg の単回経口投与を併用したとき，PF-07321332 の AUC_{inf} および C_{max} の調整済み幾何平均値はそれぞれ約 55%および 43%減少した。また，カルバマゼピンのリトナビルの全身曝露量に対する影響は，PF-07321332 と比較して大きかった。カルバマゼピン 300 mg BID までの漸増投与により，リトナビルの単回投与時の AUC_{inf} および C_{max} の調整済み幾何平均値はそれぞれ約 83%および 74%減少した。

P-gp 基質であるダビガトランを PF-07321332/リトナビル 300/100 mg の反復経口投与と併用したとき，ダビガトランの曝露量（AUC_{inf} および C_{max}）が増加した。ダビガトランの単独投与時と比較すると，ダビガトランを PF-07321332/リトナビルの反復投与と併用したときのダビガトランの AUC_{inf} および C_{max} の調整済み幾何平均値の比は，それぞれ約 194%および 233%であった。ダビガトランの PK は，ダビガトラン ＋PF-07321332/リトナビル群とダビガトラン ＋ リトナビル群との間で同程度であったことから，ダビガトランの PK に対する PF-07321332 による上乗せの影響はほとんど認められないことが示された。

CYP3A4 基質であるミダゾラムを PF-07321332/リトナビル 300/100 mg の反復経口投与と併用したとき，ミダゾラムの曝露量（AUC_{inf} および C_{max}）が増加した。ミダゾラムの単独投与時と比較すると，ミダゾラムを PF-07321332/リトナビルと併用投与したときのミダゾラムの AUC_{inf} および C_{max} の調整済み幾何平均値の比は，それぞれ約 1430%および 368%であった。ミダゾラムの PK は，ミダゾラム ＋PF-07321332/リトナビル群とミダゾラム ＋ リトナビル群との間で同程度であったことから，ミダゾラムの PK に対する PF-07321332 による上乗せの影響は認められないことが示された。

市販用錠剤を用いて，PF-07321332 300 mg（150 mg × 2 錠）をリトナビル 100 mg（q12h）の 3 回投与との併用下で，食後（高脂肪・高カロリー食）または空腹時に単回経口投与したとき，空腹時投与時に対する食後投与時の PF-07321332 の AUC_{inf}および C_{max} の調整済み幾何平均値の比は，それぞれ 119.67%および 161.01%であった。

主要な第 2/3 相試験である C4671005 試験の最終母集団 PK モデルのシミュレーションから，Day 5 に患者の 98%が PK/PD 上の目標値を上回り，C_{trough} の中央値（1417 ng/mL）は EC_{90}（292 ng/mL）の約 5 倍であったことが示唆された。

最終母集団 PK 解析から，健康成人および成人 COVID-19 患者における PF-07321332/リトナビル濃度-時間データは，一次吸収，体重のアロメトリックスケーリングおよび F1 のパワー関数を用いた用量依存的な吸収を含む 2-コンパートメントモデルによって適切に記述された。PF-07321332 のクリアランスは約 70 mL/min/1.73 m^2 まで CLCR に比例して増加した。この閾値を超えると，PF-07321332 のクリアランスは基本的に CLCR に依存しなかった。

第 2/3 相試験において，探索的な ER［ウイルス量のベースラインからの変化量（CFB VL）］解析を実施し，Day 5 の C_{min} と CFB VL との関係を評価した。治験参加者における PF-07321332 の曝露量は EC_{90} と比較しておおむね高く，低い曝露量のデータは非常に限られていた。大部分の PF-07321332 濃度は EC_{90} の 3～5 倍以上であった。Day 5 の CFB VL は，本治験から得られた範囲の PF-07321332 の曝露量との間に一定の傾向は認められなかった。

母集団 PK シミュレーションから，青少年（12 歳以上 18 歳未満かつ体重 40 kg 以上）に PF-07321332/リトナビル 300/100 mg を BID 投与したときの PK は，VPC アプローチによるモデル予測値（成人データに基づき構築した母集団 PK モデル）と一致していることが示唆された。C4671026 試験の小児患者 3 例で観察された PF-07321332 濃度は，COVID-19 の成人患者と同程度であった。

以上のように，臨床薬理評価から，SARS-CoV-2 ウイルスの直接検出検査の結果が陽性で，COVID-19 の重症化（入院または死亡を含む）のリスクが高い成人および小児患者（年齢 12 歳以上かつ体重 40 kg 以上）の軽度から中等度の COVID-19 の治療のために，PF-07321332/リトナビル 300/100 mg を 1 日 2 回投与することが裏付けられた。

3.2. 薬物相互作用

COVID-19 治療のための PF-07321332 に対する PK ブースターとしてのリトナビル 100 mg BID の投与期間は，HIV 感染の長期治療のための PK ブースターとしての投与期間と比較して短期間（5 日間）である。したがって，COVID-19 の治療において重大となる可能性がある DDI の臨床上の管理は，HIV 感染の長期治療のための PK ブースターとしてのリトナビルの使用を意図した現行のリトナビルの添付文書とは異なる可能性がある。しかし，PF-07321332/リトナビルの相互作用が主にリトナビルに起因することを示す DDI 試験の結果を考慮し，併用禁忌または併用注意としている薬剤は，ノービア錠（リトナビル）の添付文書[55]におおむね準拠している。なお，本剤の添付文書で併用禁忌または併用注意としている薬剤は PF-07321332/リトナビルと相互作用する可能性のあるすべての薬剤を網羅している訳ではないが，リトナビルの添付文書に記載されている薬剤を代表するものである。

3.3. 最終母集団薬物動態解析

母集団 PK 解析（PMAR-EQDD-C467a-DP4-1323 および PMAR-EQDD-C467a-DP4-1323-Supplement）には，健康成人治験参加者を対象として完了した第 1 相試験 7 試験（頻回サンプリング）および重症化リスクが高い症候性の成人 COVID-19 外来患者を対象とした第 2/3 相 C4671005 試験［スパースサンプリング（低頻度の採血）］から得られた血漿中 PF-07321332 濃度を含めた。これらの試験は，PF-07321332 の剤形（経口懸濁剤，100 mg 錠および 150 mg 錠），用量・用法（用量および投与頻度），食事の状況（食後投与および空腹時投与）および治験参加者集団（健康成人，COVID-19 感染症，肝機能障害または腎機能障害）の点で異なっていた。

PMAR-EQDD-C467a-DP4-1323 の解析の後に，施設 ID 1274 および施設 ID 1470 の 2 施設に組み入れられた治験参加者のデータを除外したときの影響を評価するために解析を実施した（PMAR-EQDD-C467a-DP4-1323-Supplement）。C4671005 試験では，施設 ID 1274（n=48）および施設 ID 1470（n=23）に計 71 例の治験参加者が組み入れられた。評価可能な 157 検体（施設 ID 1274 から 97 検体，施設 ID 1470 から 60 検体）および 53 の BLQ 検体（施設 ID 1274 から 47 検体，施設 ID 1470 から 6 検体）を含む計 210 検体（施設 ID 1274 から 144 検体，施設 ID 1470 から 66 検体）を解析から除外した。全体的に，PK パラメータ推定値および PF-07321332 曝露量の予測値は除外前の解析（PMAR-EQDD-C467a-DP4-1323）で得られた値とほぼ同様であった。C4671005 試験では，リトナビル併用下で PF-07321332 300 mg を 5 日間経口 BID 投与した治験参加者の 99%以上で，Day 5 の C_{min} が EC_{90}（292 ng/mL）以上に到達していた。

母集団 PK 解析（PMAR-EQDD-C467a-DP4-1323-Supplement）には，第 1 相試験からの 150 例および第 2/3 相 C4671005 試験からの 1016 例を含む計 1166 例の 4249 の評価可能な検体を含めた。

最終母集団 PK モデルは，一次消失および一次吸収を含む 2-コンパートメントモデルとした。F1 に対し，パワー関数を用いて，吸収に対する用量の影響，すなわち F1 の相対的変化を用量の関数として記述した。PF-07321332 のクリアランスは約 70 mL/min/1.73 m^2 の nCLCR 値まで CLCR に比例して増加した（ブレイクポイントモデル）。推定ブレイクポイントの 70 mL/min/1.73 m^2 を上回ると，PF-07321332 のクリアランスは基本的に CLCR に依存しなかった。カルバマゼピンまたはイトラコナゾールとの併用投与および COVID-19 感染症は PF-07321332 の CL に対する有意な共変量であり，F1 に対する製剤（PF-07321332 150 mg 錠）の影響および PF-07321332 の V_2 に対する年齢の影響も有意な共変量であった。

PF-07321332 300 mg の最終モデルでは，CL が 9.17 L/h，分布容積（V_2 と V_3 の和）が約 70 L，k_a が 0.895 1/h と推定された。IIV は CL が約 36%，V_2 が約 32%，k_a が約 70%，V_3 が約 58%であった。比例誤差は第 1 相データで 32.1%，第 2/3 相データで 134%であった。

腎機能が正常または軽度の腎機能障害を有する成人 COVID-19 患者に PF 07321332 300 mg（150 mg 錠 ×2 錠として投与）およびリトナビル 100 mg を 5 日間経口 BID 投与するシミュレーションでは，対象患者の 90%超で C_{min} が EC_{90} 以上に達すると予測された。中等度の腎機能障害を有する成人患者では，PF 07321332 150 mg の投与により，腎機能が正常な成人患者にリトナビル 100 mg 併用下で PF-07321332 300 mg BID 投与した場合と同程度の曝露量となると予測された。6 歳以上 18 歳未満の小児患者では，体重 40 kg 以上の患者には PF-07321332 300 mg

（150 mg 錠 ×2 錠として投与）を，体重 20 kg 以上 40 kg 未満の患者には PF-07321332 150 mg をリトナビル 100 mg 併用下で 5 日間 BID 経口投与することにより，PF 07321332 の曝露量は腎機能が正常な成人の曝露量を大きく超えることはなく，300/100 mg BID の経口投与を受けた成人 COVID-19 患者の曝露量のおおむね範囲内であることが示された。

3.4. 薬力学的（有効性）特性評価

主要な第 2/3 相試験である C4671005 試験のデータを用いて，SARS-CoV-2 患者での Day 5 の VL について探索的 ER 解析を実施した（M2.7.2.5 項）。PF-07321332/リトナビルの作用機序に基づき，VL の減少は抗ウイルス活性の薬力学的マーカーとして妥当であると判断された。RT-PCR で測定したウイルス量を用いて治験参加者の VL の経時的変化を評価し，Day 5 の CFB VL を用いて ER 関係を評価した。安全性および有効性を評価した第 2/3 相試験では，単一用法・用量（PF-07321332/リトナビル 300/100 mg BID 5 日間投与）のみを評価したため，ER 解析では，PK（Day 5 の予測トラフ濃度）および PD［RT-PCR により測定した鼻咽頭ぬぐい液中の Day 5 のウイルス RNA のベースラインからの変化量（CFB VL）］の関係をグラフ化し，検討した。

この有効性を評価した第 2/3 相試験から得られた PK および PD 情報に基づくと，解析対象集団で観察された曝露量範囲で，Day 5 の CFB VL と PF-07321332 の曝露量との間に一定の傾向は認められなかった。治験参加者における PF-07321332 の曝露量は EC_{90} と比べておおむね高く，低曝露量のデータは非常に限られていた。治験参加者の 95%で PF-07321332 濃度が EC_{90} の 3～5 倍以上であった。その他の臨床転帰についても検討したが，PF-07321332 の曝露量との関連は確認されなかった。

これらの結果を踏まえると，この ER の探索では，本適応症に対してより低用量の PF-07321332 の投与を裏付けるようなエビデンスは認められなかった。ただし，低曝露量の治験参加者が少なかったため，この ER 情報から導き出された推奨用法・用量に関する結論には限界がある。

3.5. 薬力学的（安全性）特性評価

薬力学的（安全性）特性は以下の点によって裏付けられている。

健康治験参加者での許容可能な安全性および忍容性プロファイル（M2.7.4 Appendix 2 に要約した）。

第 1 相試験のデータを用いて実施した C-QTcF モデリング（M2.7.2.2.2.1.2.5.1 項）。C4671001 試験の SE パートで収集した心電図データの C-QTcF 解析から，PF-07321332/リトナビルが QTcF 間隔に対して臨床的に意味のある影響を及ぼすことはないと考えられる（M5.3.3.5 PMAR-EQDD-C467a-DP3-1289）。

3.6. 用量および投与期間の設定根拠および妥当性

PF-07321332/リトナビル 300/100 mg BID の 5 日間投与は，PK/PD 上の目標，予備的な母集団 PK モデルによる予測ならびに PF-07321332/リトナビルの安全性および有効性を検討した主要な第 2/3 相 C4671005 試験の結果に基づいて選択した。

用量設定の詳細については，M2.7.2.4.3.2 項を参照のこと。用量設定のための PK/PD 上の目標は，90%を超える患者でトラフ濃度（C_{min}）が EC_{90}（292 ng/mL）以上を維持することとした。

C4671001 試験におけるリトナビル 100 mg 併用下の PF-07321332 100～500 mg の用量範囲での SAD/MAD データを用いた母集団 PK 解析に基づいて実施したシミュレーションから，PF-07321332 300 mg の用量で PK/PD 上の目標が達成されることが示唆された。

母集団 PK 解析から，第 2/3 相 C4671005 試験で PF-07321332/リトナビル 300/100 mg BID を 5 日間投与された治験参加者の 99%以上で，Day 5 の C_{min} が EC_{90}（292 ng/mL）以上に到達していたことが示唆された（PMAR-EQDD-C467a-DP4-1323-Supplement）。C4671005 試験から，この用量は安全で忍容性も良好であり，プラセボと比較して入院／死亡リスクの低下に有効であることが示された。非臨床の安全性マージンを十分に維持しつつ患者集団に対する有効性を最大化できる用量が望ましいと考えたため，C4671005 試験ではこの用量のみを評価した（M2.7.2.6.1 項）。

本申請資料に示したウイルス学的データ（M2.4.2 項）から，C4671005 試験（治験参加者の約 99%がデルタ株に感染）の実施以降に出現した VOC に対して PF-07321332/リトナビルの抗ウイルス活性が維持されることが示唆された。さらに，C4671002 試験（治験参加者の約 79%がデルタ株に感染）および C4671006 試験（治験参加者の約 82%がオミクロン株に感染）で認められたウイルス RNA 濃度の低下は，C4671005 試験で認められたウイルス RNA 濃度の低下と同程度であった（Table 14）。したがって，本剤のクリアランスに影響を及ぼす要因がないかぎり，重症化リスクが高いすべての COVID-19 患者に対して用量を個別に設定する必要はなく，PF-07321332/リトナビル 300/100 mg BID の 5 日間投与の用法・用量を投与可能である。

投与期間は，ヒトでの SARS-CoV-2 のウイルス動態に基づいて選択した。SARS-CoV-2 感染症の症状が確認された治験参加者の治療に対して選択した PF-07321332/リトナビル 300/100 mg BID の経口 5 日間投与という投与期間の妥当性を確認するため，経時的なウイルス動態を明らかにできる QSP モデル[56]を用いた。

3.6.1. 特定の背景を有する患者集団および特定の状況に対する推奨用量

患者が PF-07321332/リトナビルによる治療開始後に重度のまたは重大な COVID-19 のために入院を必要とする場合，医療従事者の判断に基づき，5 日間の治療を完了する必要がある。

患者が PF-07321332/リトナビルの服用を忘れたとき，予定していた服用時刻から 8 時間以内の場合は，可能な限り速やかに服用した上で，通常の服用スケジュールを再開する。予定していた服用時刻から 8 時間を超えている場合は，飲み忘れた分は服用せず，次の服薬を予定された時刻に行うこと。服用を忘れた分を補うために 2 倍の量を服用してはならない。

リトナビルまたはコビシスタットを含有する他の薬剤と併用する場合，用量調節は不要である。リトナビルまたはコビシスタットを含む HIV 治療を受けている患者は，指示に従って治療を継続する。

腎機能障害試験（C4671011 試験），肝機能障害試験（C4671010 試験），ならびにカルバマゼピンおよびイトラコナゾールとの DDI 試験（それぞれ C4671014 および C4671015 試験）から得られた主な PK データと，これらの集団に対する推奨用法・用量を Table 4 に要約する。

個別の患者集団に対する推奨用法・用量の詳細については，M2.7.2.7 項参照。

Table 4. Summary of Results and Dosing Recommendations in Specific Populations

Populations	Change in Nirmatrelvir[a]	Change in Ritonavir[d]	Proposed dosing Nirmatrelvir/Ritonavir
Mild renal impairment[b]	↑ AUC 24%, ↑ C_{max} 30%	↑ AUC ≤ 38% ↑ C_{max} ≤ 61% No systematic trend across varying degree of renal impairment.[57]	300/100 mg BID
Moderate renal impairment[b]	↑ AUC 87%, ↑ C_{max} 38%		150/ 100 mg BID
Severe renal impairment[b]	↑ AUC 204%, ↑ C_{max} 48%		Nirmatrelvir/ritonavir is not recommended in patients with severe renal impairment (eGFR <30 mL/min) until more data are available; the appropriate dosage for patients with severe renal impairment has not been determined.
Moderate hepatic impairment[c]	↓ AUC 1%, ↑ C_{max} 2%	↑ AUC 68%, ↑ C_{max} 84%	300/100 mg BID
Severe hepatic impairment[c]	No PK or safety data at the present time to propose dosing.	No PK or safety data at the present time to propose dosing.	No pharmacokinetic or safety data are available regarding the use of nirmatrelvir or ritonavir in participants with severe hepatic impairment (Child-Pugh Class C); therefore, nirmatrelvir/ritonavir is not recommended for use in patients with severe hepatic impairment.
Potent CYP3A inhibitor (itraconazole)	↑ AUC 39%, ↑ C_{max} 19%	↑ AUC 21%, ↑ C_{max} 15%	300/100 mg BID
Potent CYP3A inducer (carbamazepine)	↓ AUC 55%, ↓ C_{max} 43%	↓ AUC 83%, ↓ C_{max} 74%	Contraindication

a. Change relative to reference arm in each respective study. Values represent change in geometric mean C_{max} and AUC_{inf} for mild, moderate, and severe renal impairment, moderate hepatic impairment, and for carbamazepine DDI study. Values represent change in geometric mean C_{max} and AUC_{tau} for itraconazole DDI study.
b. Normal renal function category: eGFR ≥90 mL/min; mild renal impairment category: eGFR ≥60 to <90 mL/min, moderate renal impairment category ≥30 to <60 mL/min and severe renal impairment category: eGFR <30 mL/min and not requiring dialysis. Stages of renal impairment are based on KDOQI Clinical Practice Guidelines for CKD.[58]
c. Moderate hepatic impairment: Child-Pugh Class B; Severe hepatic impairment (Child-Pugh Class C).
d. Change relative to reference arm in each respective study. Values represent change in geometric mean C_{max} and AUC_{12} for moderate hepatic impairment, change in geometric mean C_{max} and AUC_{inf} for carbamazepine DDI study and change in geometric mean C_{max} and AUC_{last} for itraconazole DDI study.

Source: M5.3.3.3 Study C4671010 CSR Table 10 and Table 11; M5.3.3.3 Study C4671011 CSR Table 12; M5.3.3.4 Study C4671015 CSR, Section 11.1.2 and Table 10 and M5.3.3.4 Study C4671014 CSR, Table 9 and Table 11.

4. 有効性の概括評価

C4671005 試験（ワクチン接種歴なしで重症化リスクの高い治験参加者）および C4671002 試験（ワクチン接種完了かつ重症化リスクの高い治験参加者の部分集団）の併合解析の結果，PF-07321332/リトナビル経口投与は，ベースライン時に重症化リスクの高い症候性の成人 COVID-19 外来患者でワクチン接種状況に関係なく，Day 28 までに COVID-19 に関連する入院または死亡（全死因）が認められた治験参加者の割合をプラセボと比較して有意に減少させたことが示された。

PF-07321332/リトナビルの主要な有効性の所見を以下に示す。これらの結論は，ピボタル試験である第 2/3 相 C4671005 試験の有効性の結果に基づいており，さらに C4671005 および C4671002 試験の併合解析，ならびに C4671002 試験の補足的データに支持されている。

詳細およびその他のデータは M2.7.3 項に示した。

4.1. 主要な試験デザインの特徴

完了したピボタル試験である C4671005 試験は，重症化リスクの高い症候性の成人 COVID-19 外来患者 2246 例を対象に，PF-07321332/リトナビル経口投与の有効性および安全性をプラセボと比較検討する第 2/3 相，二重盲検，2 群比較，介入試験であった。

臨床検査で SARS-CoV-2 感染と確定診断された適格な治験参加者を，PF-07321332（300 mg）/リトナビル（100 mg）またはプラセボを 12 時間ごとに 5 日間（計 10 回）経口投与する群に 1：1 の比で無作為化した。無作為化は，地理的地域，ならびに治験参加者の COVID-19 mAb による治療歴および治療予定の有無（無作為化時の治験責任医師の評価に基づく）により層別化した。本治験は，48 時間以内のスクリーニング期間，Day 5 または Day 6 までの治験薬投与，Day 28 までの有効性評価，Day 34 までの安全性追跡調査，ならびに Week 12 および Week 24 に実施する長期追跡調査からなり，治験期間は最長 24 週間とした。

本治験への組み入れおよび無作為化に適合する治験参加者は，スクリーニング来院時点で 18 歳以上（または実施国の要件が 18 歳を超える場合はその年齢以上）の男性または女性，無作為化前 5 日以内に採取された検体の RT-PCR 検査で SARS-CoV-2 感染が確認された者，無作為化前 5 日以内に COVID-19 に起因する徴候または症状の初回発現が認められ，かつ無作為化実施日に COVID-19 に起因する徴候または症状のうち 1 つ以上が認められる者，ならびに COVID-19 の重症化リスクの増加と関連する特性または基礎疾患のうち 1 つ以上を有する者（M5.3.5.1 C4671005 Protocol Section 5.1）とした。また，SARS-CoV-2 ワクチンの接種を受けたまたは Day 34 より前に接種を受けることが予想される者は除外した（M5.3.5.1 C4671005 Protocol Section 5.2）。

C4671005 試験の有効性の結論は，LPLV 後に実施された最終解析（無作為化された 2246 例を対象）に基づいている（M5.3.5.1 C4671005 LPLV CSR）。

C4671002 試験の主要な試験デザインの特徴は M2.7.3.1.3.2 項に示した。

4.2. 有効性評価

C4671005 試験の有効性評価は，M5.3.5.1 C4671005 Protocol Section 1.3 に記載されたとおり，計画された時点で実施し，有効性評価の詳細は M5.3.5.1 C4671005 Protocol Section 8.1 に示した。

本有効性の概括評価に示す C4671005 試験の主要な有効性評価項目を以下に要約する。

Day 28 までの COVID-19 に関連した入院または死亡（全死因）

COVID-19 の徴候および症状：
治験参加者は，治験実施スケジュールに従い，COVID-19 の徴候および症状[59]ならびにその重症度（過去 24 時間）を，Day 28 までほぼ同じ時刻に電子日誌に記録した。症状の重症度は 4 段階（症状なし：0，軽度：1，中等度：2，重度：3）で評価した。

嘔吐および下痢の頻度は，4 段階（発現なし：0，1～2 回：1，3～4 回：2，5 回以上：3）で評価した。

3 段階のリッカート尺度を用いて，嗅覚および味覚をそれぞれ評価した（通常どおり：0，通常より弱い：1，嗅覚・味覚なし：2）。

COVID-19 に関連した受診の詳細：
該当する場合，治験参加者の COVID-19 に関連した受診に関する詳細情報（入院，診療所受診，在宅医療サービス，オンライン診療，緊急治療，24 時間以内の救急室への滞在，長期療養施設への滞在）について，処置の程度（ICU 入室の有無）および利用日（入退院日を含む）を含め詳細情報を収集した。

Week 24 までの死亡（全死因）

ウイルス RNA 濃度の経時変化
ウイルス RNA 濃度の経時変化を評価するため，治験実施スケジュールに従って，鼻咽頭ぬぐい液検体を Day 1，Day 3，Day 5，Day 10 および Day 14 に採取した。
バリデートされた RT-PCR 法による SARS-CoV-2 RNA の定量解析で，ウイルス RNA 濃度（copies/mL）を測定した。バリデートされていないぬぐい液検体（治験依頼者から供給した資材ではなく現地調達した資材を使用）または鼻咽頭ぬぐい液以外（鼻腔ぬぐい液）の検体，ならびにベースライン時にウイルスが検出できなかった検体はこの評価から除外した。ベースライン時のウイルス RNA 濃度が検出限界の 100 copies/mL 未満の場合は約 50 copies/mL，すなわち 2.0 Log_{10} copies/mL 未満と報告されたデータは 1.70 Log_{10} copies/mL と数値を補完した。
残りのウイルス RNA 濃度測定用検体は，治験対象集団での VOC/VOI を有する治験参加者の割合を評価する目的およびベースライン時に存在する異なる VOC/VOI に対する治験薬投与の有効性を決定する目的で，ウイルス遺伝子配列を決定するために利用した。加えて，ベースラインの $3CL^{pro}$ の変異と治療失敗またはウイルス学的治療失敗との関連を検討した（M5.3.5.1 C4671005 Virology Sequencing Report）。

本有効性の概括評価で示す C4671005 試験の有効性の主要評価項目および副次評価項目を Table 5 に記載した。

C4671002 試験の有効性の主要評価項目および副次評価項目を含む有効性評価は M2.7.3.1.4.2 項に示した。

Table 5. 有効性の評価項目：C4671005 試験

種類	評価項目
主要評価項目	
有効性	• mITT集団を対象とした，Day 28までにCOVID-19に関連した入院または死亡（全死因）が認められた治験参加者の割合
副次評価項目	
有効性の主要な副次評価項目	• mITT1集団を対象とした，Day 28までにCOVID-19に関連した入院または死亡（全死因）が認められた治験参加者の割合
	• 評価対象とするすべての徴候または症状の持続的な緩和が得られるまでの期間（日数）（Day 28まで）
有効性	• COVID-19に起因する重度の徴候または症状が認められた治験参加者の割合（Day 28まで） • 評価対象とするすべての徴候または症状の持続的な消失が得られるまでの期間（日数）（Day 28まで） • 評価対象とするCOVID-19のそれぞれの徴候または症状の持続期間 • 自己報告された1つ以上のCOVID-19関連症状の悪化（Day 28まで） • Day 1およびDay 5の安静時酸素飽和度が95%以上の治験参加者の割合
有効性	• 死亡（全死因）に至った治験参加者の割合（Week 24まで）
有効性	• 鼻咽頭ぬぐい液検体中のウイルス量（RT-PCR）の経時変化
有効性	• COVID-19に関連する受診回数（Day 28まで）
有効性	• COVID-19に関連した入院日数およびICU滞在日数

4.3. 統計手法および解析対象集団

C4671005 試験の解析対象集団を Table 6 に示す。

Table 6. 解析対象集団：C4671005 試験

解析対象集団	説明
最大の解析対象集団（FAS）	治験薬投与に無作為化したすべての治験参加者
安全性解析対象集団	無作為化した治験参加者のうち，治験薬を少なくとも 1 回投与した全治験参加者。治験参加者は，実際に投与した治験薬に基づき解析された。無作為化したが，治験薬を投与しなかった治験参加者は安全性解析から除外した。
mITT 集団	無作為化した治験参加者のうち，治験薬を少なくとも 1 回投与し，ベースライン時点で COVID-19 mAb による治療歴および治療予定がなく，かつ，COVID-19 発症から 3 日以内に治験薬を初回投与したすべての治験参加者。治験参加者は，無作為化された治験薬に基づいて解析された。
mITT1 集団	無作為化した治験参加者のうち，治験薬を少なくとも 1 回投与し，ベースライン時点で COVID-19 mAb による治療歴および治療予定がなく，かつ，COVID-19 発症から 5 日以内に治験薬を初回投与したすべての治験参加者。治験参加者は，無作為化された治験薬に基づいて解析された。

Table 6.　解析対象集団：C4671005 試験

解析対象集団	説明
mITT2 集団	無作為化した治験参加者のうち，治験薬を少なくとも 1 回投与したすべての治験参加者。 治験参加者は，無作為化された治験薬に基づいて解析された。
PP 集団	mITT1 集団のうち，有効性の主要評価項目の解釈に影響を及ぼすと考えられる重大な治験実施計画書からの逸脱がないすべての治験参加者。PP 集団から除外されるべき重要な逸脱が認められた治験参加者を確認し，一覧を作成した。PP 集団からの除外基準は盲検解除前に最終化された。

Source: M5.3.5.1 Study C4671005 SAP Section 4.

統計手法の詳細は M5.3.5.1 C4671005 Statistical Analysis Plan に記載した。以下に簡潔な概観を示す。

有効性主要評価項目の解析は mITT 集団を用いて実施した。同様に有効性の主要評価項目の感度分析および補足的解析も mITT 集団を用いて実施した。ほとんどの有効性副次評価項目および部分集団解析は，mITT 集団，mITT1 集団および mITT2 集団を用いて実施した。

有効性の主要評価項目の解析として，Day 28までにCOVID-19の治療のための入院または死亡が認められた治験参加者の累積割合を，追跡不能例を考慮し，Kaplan-Meier法を用いて投与群ごとに推定して，投与群ごとに図表を用いて要約した。2つの投与群について2標本の割合に関する検定結果とともに，2群間の割合の差およびその95% CIを要約した。全体の有意水準は両側5%とした。Day 28の有効性の評価（Day 34の来院）を完了した治験参加者については，最終来院時をもって打ち切りとした。Day 28の評価前に治験を中止した，または追跡不能となった治験参加者については，本治験での最後の観察日をもって打ち切りとした。

一般的な方法

すべてのデータを投与群別に示した。有効性評価項目の記述統計量を示した。

量的変数は標準的な記述統計量（平均値，標準偏差，中央値および範囲）を記載した。質的変数は，各カテゴリーの例数および割合（ならびに対応する症例数）を示す頻度表で要約した。

2 値変数の評価項目

2 値変数の評価項目［Day 28 までに COVID-19 に関連した入院または死亡（全死因）が認められた治験参加者の割合，COVID-19 に起因する重度の徴候または症状が認められた治験参加者の割合（Day 28 まで），自己報告された 1 つ以上の COVID-19 関連症状の悪化（Day 28 まで）および死亡（全死因）に至った治験参加者の割合（Week 24 まで）］については，イベントが発現した治験参加者の割合を投与群別に要約した。投与群間の比較は，主要評価項目と同様の解析法を用いて，割合の差およびその 95% CI として示した。

連続変数の評価項目

連続変数の評価項目［鼻咽頭ぬぐい液検体中のウイルス量（RT-PCR）の経時変化］については，ベースライン（Day 1）から Day 5 までの変化を解析するために ANCOVA モデルを使用し

た。ベースラインからの経時変化を解析するために MMRM 共分散分析モデルを使用した。投与群間の推定平均差と，その 95% CI および p 値を算出した。

カテゴリー変数の評価項目

カテゴリー変数の評価項目（Day 1 および Day 5 の安静時酸素飽和度が 95%以上の治験参加者の割合）については，各カテゴリーに属する治験参加者の割合を投与群別に要約し，Breslow-Day 検定を用いて算出したオッズ比の同質性の検定結果を要約した。

頻度の評価項目

頻度の評価項目（COVID-19 に関連する受診回数ならびに入院日数および ICU 滞在日数）については，オフセット変数として治験参加者に対してデータ収集した総日数（対数変換値）を使用して，負の二項回帰モデル解析を実施し，推定した割合の差を示した。

イベント発現までの期間の評価項目

イベント発現までの期間の評価項目［評価対象とするすべての徴候または症状の持続的な緩和または消失が得られるまでの期間（日数）（Day 28 まで）および評価対象とする COVID-19 のそれぞれの徴候または症状の持続期間（日数）］については，2 通りの解析を実施した。（1）Cox 比例ハザード回帰モデルを用いて，投与群（PF-07321332/リトナビル群対プラセボ群）の推定ハザード比ならびにその CI および p 値を算出した。（2）Kaplan-Meier 法を用いて Kaplan-Meier 曲線から得られる中央値および四分位数を投与群別に表形式で要約した。さらに，Kaplan-Meier 曲線を作成した。

欠測データ

イベント発現までの期間以外の有効性の欠測データについては，BOCF または LOCF を採用した。評価対象とする COVID-19 に起因する徴候または症状に関連する有効性評価項目については，ベースラインの欠測データは軽症として取り扱った。治験参加者が有害事象のために治験を中止した場合または薬効欠如のために治験薬投与の中止と同時に治験を中止した場合，欠測データは BOCF を使用した。それ以外は LOCF を使用した。

C4671002 試験の解析対象集団は M2.7.3.1.4.2 項に，統計手法は M2.7.3.1.5.1.2 項に，C4671002 および C4671005 試験の併合解析の統計手法は M2.7.3.1.5.1.3 項に示した。

4.4. 内訳，人口統計学的特性および他のベースライン特性

4.4.1. 治験参加者の内訳および治験薬投与中止の理由

4.4.1.1. C4671005 試験

施設 ID 1274 および 1470（施設 ID 1276 に移行した治験参加者を含む）の治験参加者のデータを除外し，無作為化された 2113 例の再解析に基づくと（M2.7.3 Table 10），治験薬の投与および各追跡期間を完了した治験参加者の割合ならびに中止理由は，無作為化された 2246 例の結果と同様であった（M2.7.3.2.1.1.1 項）。

4.4.1.2. C4671002 試験

施設 ID 1281，1488（施設 ID 1282 に移行した治験参加者を含む），1157 および 1197（20[redacted] 年の組み入れ例）の治験参加者のデータを除外し，無作為化された 1296 例の再解析に基づくと（M5.3.5.1 C4671002 LPLV CSR V1 Section 4.1.1），治験薬の投与および各追跡期間を完了した治験参加者の割合ならびに中止理由は，無作為化された 1440 例の結果と同様であった（M2.7.3.2.2.1.1 項）。

4.4.2. 解析対象集団

有効性の解析は mITT 集団，mITT1 集団および mITT2 集団を用いて実施した（Table 7）。

Table 7. Populations Analyzed in Studies 1005 and 1002

	参照先
Study 1005	Module 2.7.3 Section 2.7.3.2.1.1.3
Study 1002	Module 2.7.3 Section 2.7.3.2.2.1.3

C4671005 試験の解析対象集団は M2.7.3.2.1.1.3 項に，C4671002 試験の解析対象集団は M2.7.3.2.2.1.3 項に示した。

4.4.3. 曝露

4.4.3.1. C4671005 試験

平均治験薬投与期間は投与群間で同程度であった。全体として，約 94%の治験参加者が治験期間中少なくとも 5 暦日間，治験薬の投与を受けた。

4.4.3.2. C4671002 試験

平均治験薬投与期間は投与群間で同程度であった。全体として，約 97%の治験参加者が治験期間中少なくとも 5 暦日間，治験薬の投与を受けた。

4.4.4. 人口統計学的特性およびベースライン特性

4.4.4.1. C4671005 試験

FAS の人口統計学的特性およびベースライン特性は PF-07321332/リトナビル群とプラセボ群で類似していた（Table 8）。

男性治験参加者と女性治験参加者の割合は均衡がとれており，大多数の治験参加者が白人であった。各投与群の治験参加者の約 41%はヒスパニックまたはラテン系であった。

無作為化時点の年齢の中央値（範囲）は 45.00（18.0～88.0）歳，65 歳以上の治験参加者は 263 例（12.4%）であった。BMI の平均値（SD）は 29.05（5.56） kg/m^2 であった。

C4671005 試験の治験参加者集団は，COVID-19 の重症化リスクの高い患者集団を反映していた（Table 8）。

全治験参加者が臨床検査により SARS-CoV-2 の確定診断を受け，大多数の治験参加者（94.9%）が SARS-CoV-2 定性検査で陽性が確認されて 3 日以内に治験薬の初回投与を受けた。

治験参加者の約 67%が COVID-19 発症から 3 日以内に治験薬の初回投与を受けた。

大多数の治験参加者（94.0%）が，無作為化時に COVID-19 に対して COVID-19 mAb による治療歴および治療予定がなかった。

S 抗原または N 抗原に対する抗体を有しているエビデンスがある場合，当該治験参加者は SARS-CoV-2 血清学的検査陽性と見なされた。血清学的検査では全免疫グロブリン反応を測定した。

全体として，49.1%の治験参加者がベースライン時に SARS-CoV-2 血清学的検査陽性であり，SARS-CoV-2 血清学的検査陽性の治験参加者の割合は投与群間で均衡がとれていた（PF-07321332/リトナビル群 49.9%，プラセボ群 48.3%）。

48.9%の治験参加者はベースライン時の血清学的検査で SARS-CoV-2 抗体陰性であった。SARS-CoV-2 血清学的検査陰性の治験参加者の割合は投与群間で均衡がとれていた（PF-07321332/リトナビル群 48.1%，プラセボ群 49.7%）。

1 例を除くすべての治験参加者は，事前に規定された COVID-19 の重症化リスク因子を 1 つ以上有し，半数以上の治験参加者は重症化リスク因子を 2 つ以上有していた。ほとんどの治験参加者（80.1%）がベースライン時の BMI が 25 kg/m^2 以上であった。主な併存疾患は喫煙（39.1%），高血圧（31.8%）および糖尿病（10.8%）であった。

ベースライン時のウイルス RNA 濃度は 61.9%の治験参加者が≥4 Log_{10} copies/mL，26.9%の治験参加者が≥7 Log_{10} copies/mL であった。

C4671002 試験の治験参加者の内訳は M2.7.3.2.2.1.1 項に，人口統計学的特性およびベースライン特性は M2.7.3.2.2.2 項に示した。

Table 8. Demographic and Baseline Characteristics - Full Analysis Set (Protocol C4671005)

	Nirmatrelvir 300 mg + Ritonavir 100 mg (N=1049)	Placebo (N=1064)	Total (N=2113)
Age (Years), n (%)			
< 18	0	0	0
18 - 44	540 (51.5)	505 (47.5)	1045 (49.5)
45 - 59	310 (29.6)	320 (30.1)	630 (29.8)

Table 8. Demographic and Baseline Characteristics - Full Analysis Set (Protocol C4671005)

	Nirmatrelvir 300 mg + Ritonavir 100 mg (N=1049)	Placebo (N=1064)	Total (N=2113)
60 - 64	70 (6.7)	105 (9.9)	175 (8.3)
65 - 74	96 (9.2)	103 (9.7)	199 (9.4)
≥ 75	33 (3.1)	31 (2.9)	64 (3.0)
Mean (SD)	44.82 (15.35)	45.91 (15.56)	45.37 (15.46)
Median (range)	44.00 (18.00, 86.00)	46.00 (18.00, 88.00)	45.00 (18.00, 88.00)
Gender, n (%)			
Male	526 (50.1)	543 (51.0)	1069 (50.6)
Female	523 (49.9)	521 (49.0)	1044 (49.4)
Race, n (%)			
White	736 (70.2)	760 (71.4)	1496 (70.8)
Black or African American	53 (5.1)	36 (3.4)	89 (4.2)
Asian	154 (14.7)	160 (15.0)	314 (14.9)
American Indian or Alaska Native	96 (9.2)	95 (8.9)	191 (9.0)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0	0	0
Multiracial	1 (<0.1)	2 (0.2)	3 (0.1)
Other	0	0	0
Not reported	8 (0.8)	9 (0.8)	17 (0.8)
Unknown	1 (<0.1)	2 (0.2)	3 (0.1)
Ethnicity, n (%)			
Hispanic or Latino	429 (40.9)	443 (41.6)	872 (41.3)
Not Hispanic or Latino	615 (58.6)	614 (57.7)	1229 (58.2)
Not reported	5 (0.5)	7 (0.7)	12 (0.6)
Unknown	0	0	0
Weight (kg)			
Mean (SD)	81.11 (17.48)	81.87 (18.60)	81.49 (18.05)

Table 8. Demographic and Baseline Characteristics - Full Analysis Set (Protocol C4671005)

	Nirmatrelvir 300 mg + Ritonavir 100 mg (N=1049)	Placebo (N=1064)	Total (N=2113)
Median (range)	79.50 (42.00, 158.3)	79.50 (42.00, 166.0)	79.50 (42.00, 166.0)
Height (cm)			
Mean (SD)	167.2 (9.70)	167.3 (10.12)	167.3 (9.91)
Median (range)	167.0 (136.9, 196.0)	167.6 (125.2, 207.3)	167.0 (125.2, 207.3)
BMI (kg/m^2), n (%)			
< 25	210 (20.0)	210 (19.7)	420 (19.9)
25 - < 30	471 (44.9)	466 (43.8)	937 (44.3)
30 - < 35	250 (23.8)	250 (23.5)	500 (23.7)
35 - < 40	71 (6.8)	79 (7.4)	150 (7.1)
≥ 40	47 (4.5)	58 (5.5)	105 (5.0)
Mean (SD)	28.95 (5.43)	29.15 (5.69)	29.05 (5.56)
Median (range)	28.12 (16.58, 58.07)	28.26 (16.05, 59.07)	28.16 (16.05, 59.07)
Duration since first diagnosis (Days), n (%)			
≤ 3	988 (94.2)	1017 (95.6)	2005 (94.9)
> 3	61 (5.8)	47 (4.4)	108 (5.1)
Mean (SD)	1.20 (1.25)	1.25 (1.22)	1.23 (1.23)
Median (range)	1.00 (0.00, 5.00)	1.00 (0.00, 9.00)	1.00 (0.00, 9.00)
Duration since first symptom (Days), n (%)			
≤ 3	722 (68.8)	696 (65.4)	1418 (67.1)
> 3	327 (31.2)	368 (34.6)	695 (32.9)
Mean (SD)	2.89 (1.10)	2.98 (1.09)	2.93 (1.10)
Median (range)	3.00 (0.00, 5.00)	3.00 (0.00, 9.00)	3.00 (0.00, 9.00)
Number of risk factors of interest, n (%)			

Table 8. Demographic and Baseline Characteristics - Full Analysis Set (Protocol C4671005)

	Nirmatrelvir 300 mg + Ritonavir 100 mg (N=1049)	Placebo (N=1064)	Total (N=2113)
0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
1	440 (41.9)	409 (38.4)	849 (40.2)
2	368 (35.1)	387 (36.4)	755 (35.7)
3	162 (15.4)	180 (16.9)	342 (16.2)
4	65 (6.2)	65 (6.1)	130 (6.2)
> 4	13 (1.2)	23 (2.2)	36 (1.7)
Comorbidities, n (%)			
Cardiovascular disorder	39 (3.7)	48 (4.5)	87 (4.1)
Chronic kidney disease	5 (0.5)	7 (0.7)	12 (0.6)
Chronic lung disease	60 (5.7)	40 (3.8)	100 (4.7)
Cigarette smoker	402 (38.3)	424 (39.8)	826 (39.1)
Diabetes mellitus	109 (10.4)	119 (11.2)	228 (10.8)
Hypertension	319 (30.4)	352 (33.1)	671 (31.8)
Immunosuppression	6 (0.6)	7 (0.7)	13 (0.6)
Cancer	5 (0.5)	6 (0.6)	11 (0.5)
Neurodevelopmental disorder	2 (0.2)	1 (<0.1)	3 (0.1)
Sickle cell disease	0	0	0
HIV infection	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
Device dependence	4 (0.4)	3 (0.3)	7 (0.3)
COVID-19 mAb treatment, n (%)			
Received/expected to receive	61 (5.8)	65 (6.1)	126 (6.0)
Not received/not expected to receive	988 (94.2)	999 (93.9)	1987 (94.0)
Geographic region, n (%)			
United States	392 (37.4)	403 (37.9)	795 (37.6)
Europe	334 (31.8)	335 (31.5)	669 (31.7)
India	95 (9.1)	98 (9.2)	193 (9.1)
Rest of World	228 (21.7)	228 (21.4)	456 (21.6)
Serology status, n (%)			

Table 8. Demographic and Baseline Characteristics - Full Analysis Set (Protocol C4671005)

	Nirmatrelvir 300 mg + Ritonavir 100 mg (N=1049)	Placebo (N=1064)	Total (N=2113)
Negative	505 (48.1)	529 (49.7)	1034 (48.9)
Positive	523 (49.9)	514 (48.3)	1037 (49.1)
Unknown	21 (2.0)	21 (2.0)	42 (2.0)
Viral load (Log_{10} copies/mL), n (%)			
0	178 (17.0)	173 (16.3)	351 (16.6)
< 2.7	270 (25.7)	302 (28.4)	572 (27.1)
< 4	359 (34.2)	374 (35.2)	733 (34.7)
≥ 4	654 (62.3)	653 (61.4)	1307 (61.9)
≥ 5	563 (53.7)	561 (52.7)	1124 (53.2)
≥ 6	427 (40.7)	427 (40.1)	854 (40.4)
< 7	718 (68.4)	753 (70.8)	1471 (69.6)
≥ 7	295 (28.1)	274 (25.8)	569 (26.9)
≥ 8	117 (11.2)	113 (10.6)	230 (10.9)
≥ 9	4 (0.4)	5 (0.5)	9 (0.4)
≥ 10	0	0	0
Mean (SD)	4.76 (2.89)	4.67 (2.88)	4.71 (2.89)
Median (range)	5.52 (0.00, 9.16)	5.39 (0.00, 9.15)	5.44 (0.00, 9.16)

Table 8. Demographic and Baseline Characteristics - Full Analysis Set (Protocol C4671005)

	Nirmatrelvir 300 mg + Ritonavir 100 mg (N=1049)	Placebo (N=1064)	Total (N=2113)

Age at Screening (years) = (date of given informed consent - date of birth + 1)/365.25.
The denominator to calculate percentages is N, the number of participants in the analysis set within each treatment group.
Risk Factors include Age ≥ 60, BMI > 25 and Verbatims from pre-specified Medical History (Cigarette Smoker, Immunosuppression, Chronic Kidney Disease,Hypertension, Diabetes Mellitus, Cardiovascular Disorder, Chronic Lung Disease, HIV Infection, Sickle Cell Disease, Neurodevelopmental Disorder, Cancer and Device Dependence).
Duration since First Diagnosis is days from qualifying positive SARS-CoV-2 test.
Duration since first diagnosis and duration since first symptom are computed from the start of dosing.
Missing category is not included in the table.
Rest of World: Argentina, Brazil, Colombia, Japan, Malaysia, Mexico, Peru, Russian Federation, South Africa, Republic of Korea, Taiwan, Thailand, and Turkey.
Participants enrolled at sites 1274 and 1470 (including those switched to 1276) are excluded.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 10JAN2023 (13:31) Source Data: adsl Table Generation: 11JAN2023 (12:35)
(Database snapshot date : 29APR2022) Output File: ./nda/C4671005_SiteEx/adsl_s001_fas
Table 14.1.2.1 Nirmatrelvir/ritonavir is for Pfizer internal use.

4.4.4.2. C4671002 試験

mITT1 集団の人口統計学的特性は PF-07321332/リトナビル群とプラセボ群で類似しており，ベースライン特性は投与群間で均衡がとれていた。注目すべき点は以下のとおりであった。

- 治験参加者の 56.9%に COVID-19 ワクチンの接種歴があった。
- 治験参加者の 50.2%はリスク因子がなかった。
- 重症化リスクが高いと判断された［治験実施計画書改訂第 5 版（2022 年 1 月 21 日）の施行前に組み入れられ，ワクチン接種済みで重症化リスク因子を 1 つ以上有する］治験参加者と，重症化リスクが標準的な治験参加者（ワクチン接種歴を問わず，リスク因子がない治験参加者）の割合は同程度であった。

詳細については，M2.7.3.2.2.2.1 項を参照のこと。

4.5. 有効性の要約

ピボタル試験である C4671005 試験について，逐次デザインおよび事前に規定した中間解析の仕様に基づき，主要解析の結果は統計的に有意であり（$p<0.0001$），本治験の主要目的を達成した。また，このことは最終解析でも確認された。PF-07321332/リトナビル投与は，重症化リスク

の高い症候性の成人 COVID-19 外来治験参加者に対し，COVID-19 に関連した入院または死亡（全死因）が認められた治験参加者の減少に有効であった。

日本人集団の PCD 解析の結果，mITT 集団および mITT1 集団の Day 28 までの COVID-19 に関連した入院または死亡（全死因）に，日本人治験参加者に特有の有効性に関する所見は認められず，全体集団と同様の結果が確認された。

4.5.1. C4671005 試験　有効性の主要評価項目：COVID-19 に関連した入院または死亡（全死因）（mITT 集団）

逐次デザインおよび事前に規定した中間解析の仕様に基づき，主要解析の結果は統計的に有意であり（p<0.0001），本治験の主要目的を達成した。また，このことは LPLV 解析でも確認された。ベースライン時に重症化リスクの高い症候性の成人 COVID-19 外来患者では，PF-07321332/リトナビルにより，Day 28 までに COVID-19 に関連する入院または死亡（全死因）が認められた治験参加者の割合が有意に低下した。

- COVID-19 mAb による治療歴がなく，COVID-19 発症から 3 日以内に治験薬を初回投与した治験参加者では，COVID-19 に関連する入院または死亡（全死因）が認められた治験参加者の割合は，PF-07321332/リトナビル群で 5/671 例（0.745%），プラセボ群で 44/647 例（6.801%）であり，相対リスク減少率は 89.0%（95% CI：72.5%，95.6%）であった。

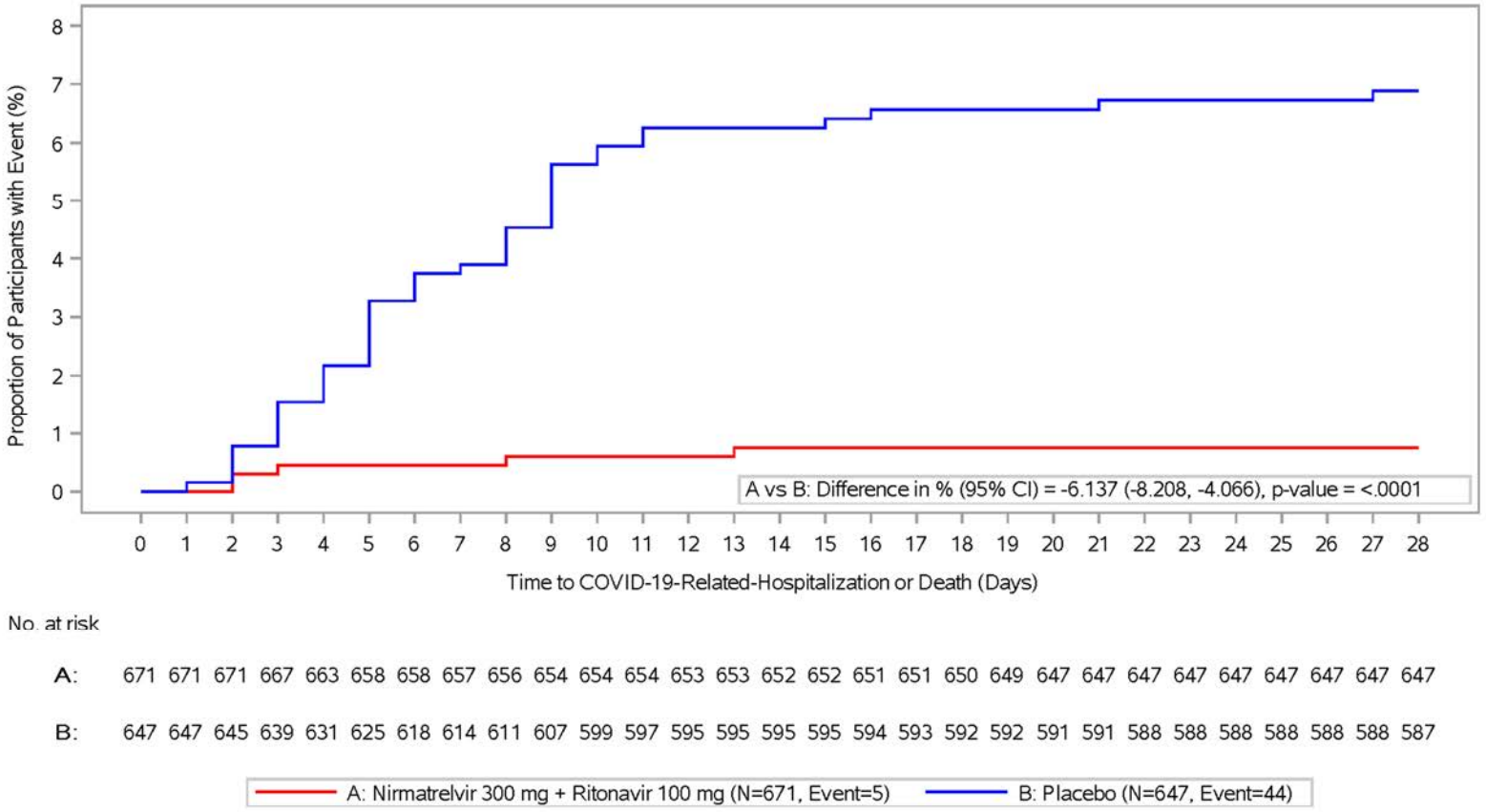
- 早期の治験中止（主要評価項目イベントがなく，Day 28 より前に治験を中止）を考慮するため追跡期間を用い，Kaplan-Meier 法で算出した結果，Day 28 までに認められた COVID-19 関連の入院または死亡（全死因）の累積発現割合は，PF-07321332/リトナビル群で 0.752%，プラセボ群で 6.888%であった。群間差は 6.137%の減少，相対リスク減少率は 89.1%で，統計的に有意な改善が認められた（p<0.0001）。

- 主要評価項目イベントは，死亡には至らない COVID-19 関連の入院がほとんどであった。

- Day 28 までに報告された死亡は，PF-07321332/リトナビル群では 0 例，プラセボ群では 9 例であった。

COVID-19 関連の入院または死亡（全死因）の累積発現割合の群間差は，Day 3（治験薬投与開始 3 日目）から認められた（Figure 1）。

Figure 1. Time to COVID-19-Related Hospitalization or Death From Any Cause Through Day 28 – mITT Analysis Set



N = number of participants in the analysis set.
The cumulative proportion of participants hospitalized for the treatment of COVID-19 or death during the first 28 days of the study was estimated for each treatment group using the Kaplan-Meier method. The difference of the proportions in the 2 treatment groups and its 95% confidence interval, and p-value based on Normal approximation of the data are presented.
Participants enrolled at sites 1274 and 1470 (including those switched to 1276) are excluded.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 10JAN2023 (13:31) Source Data: adtte Table Generation: 12JAN2023 (21:25)
(Database snapshot date : 29APR2022) Output File: ./nda/C4671005_SiteEx/adtteh_f001_mitt

4.5.2. C4671005 試験　有効性の第一の主要な副次評価項目：COVID-19 に関連した入院または死亡（全死因）（mITT1 集団）

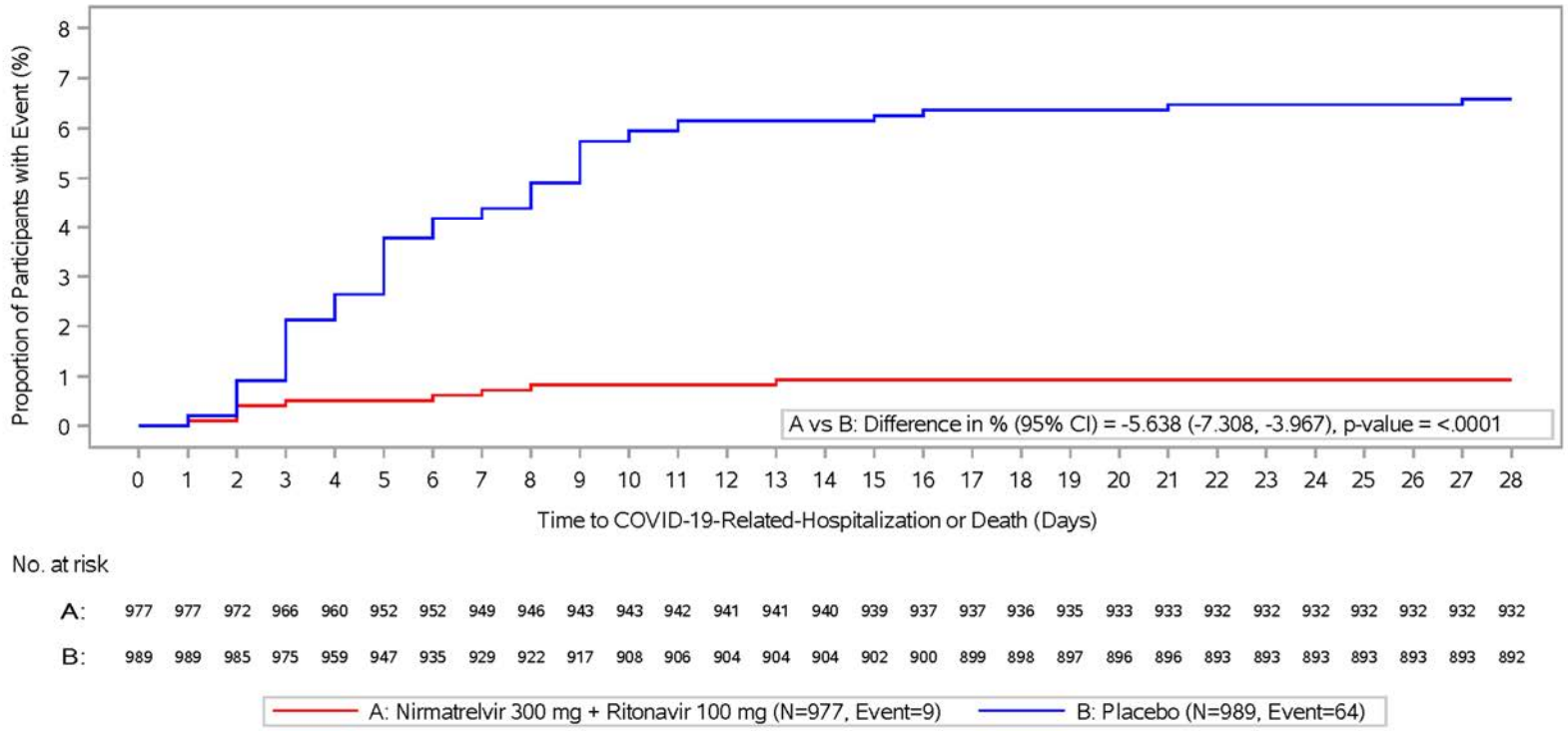
COVID-19 mAb による治療歴がなく，COVID-19 発症から 5 日以内に治験薬を初回投与した mITT1 集団で，Day 28 までに認められた COVID-19 に関連した入院または死亡（全死因）の割合は，PF-07321332/リトナビル群で 9/977 例（0.921%），プラセボ群で 64/989 例（6.471%）であり，相対リスク減少率は 85.8%（95% CI：71.6%，92.9%）であった。

治験実施計画書および統計解析計画書で規定したとおり，主要評価項目の検定で有意な結果が得られたことから，第一の主要な副次評価項目の検定を全体の有意水準 5%で実施した。早期の治験中止（主要評価項目イベントがなく，Day 28 より前に治験を中止）を考慮するため追跡期間を用い，Kaplan-Meier 法で算出した結果，mITT1 集団での COVID-19 に関連した入院または死亡（全死因）の累積発現割合は，PF-07321332/リトナビル群でプラセボ群と比較して 6.571%から 0.933%に低下した。主要評価項目イベントの累積発現割合の群間差は 5.638%の減少であり（95% CI：-7.308%，-3.967%，p<0.0001），相対リスク減少率は 85.8%であった。

Day 28 までに報告された死亡は，PF-07321332/リトナビル群で 0 例，プラセボ群で 12 例であった。

COVID-19 に関連した入院または死亡（全死因）の累積発現割合の群間差は治験薬投与の Day 3（治験薬投与開始 3 日目）から認められた（Figure 2）。

Figure 2. Time to COVID-19-Related Hospitalization or Death From Any Cause Through Day 28 – mITT1 Analysis Set



N = number of participants in the analysis set.
The cumulative proportion of participants hospitalized for the treatment of COVID-19 or death during the first 28 days of the study was estimated for each treatment group using the Kaplan-Meier method. The difference of the proportions in the 2 treatment groups and its 95% confidence interval, and p-value based on Normal approximation of the data are presented.
Participants enrolled at sites 1274 and 1470 (including those switched to 1276) are excluded.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 10JAN2023 (13:31) Source Data: adtte Table Generation: 12JAN2023 (21:26)
(Database snapshot date : 29APR2022) Output File: ./nda/C4671005_SiteEx/adtteh_f001_mitt1

4.5.2.1. COVID-19 に関連した入院または死亡（全死因）の部分集団解析（mITT1 集団）

すべての部分集団を通じて，主要評価項目のリスクの軽減が認められた［Figure 3，年齢（≤60 歳，>60 歳），BMI（<30 kg/m^2，≥30 kg/m^2）］。

事前に規定した主要評価項目の年齢，性別，人種および BMI による部分集団解析の結果は，いずれも mITT1 集団全体の結果と一貫していた。イベントが発現した治験参加者は，黒人またはアフリカ系アメリカ人の部分集団（PF-07321332/リトナビル群 0 例，プラセボ群 1 例，p=0.3094）ならびにアジア人の部分集団（PF-07321332/リトナビル群 1 例，プラセボ群 6 例，p=0.0560）ではごく少なかった。

体重による部分集団解析の結果，PF-07321332/リトナビルの投与を受けた治験参加者では，体重（40 kg 以上 60 kg 未満，60 kg 以上 70 kg 未満，70 kg 以上）にかかわらず，主要評価項目イベントの発現がプラセボ群より少なかった（M2.7.3.2.1.5.6 項）。

地理的地域による部分集団解析の結果，米国，欧州およびその他の地域で，統計的に有意な減少が認められた（M2.7.3.2.1.5.6 項）。インドの部分集団ではイベントが発現しなかったため，統計的検定は実施できなかった。

事前に規定した主要評価項目のベースライン時のウイルス RNA 濃度による部分集団解析の結果，ウイルス RNA 濃度<4 Log_{10} copies/mL の部分集団を除いて，いずれの部分集団も mITT1 集団全体の結果と一貫していた。なお，ウイルス RNA 濃度<4 Log_{10} copies/mL の部分集団では，イベントが発現した治験参加者がごく少なかった（PF-07321332/リトナビル群 1 例，プラセボ群 2 例，p=0.5772）。

事前に規定した主要評価項目のベースライン時の SARS-CoV-2 血清学的検査陰性の部分集団解析の結果は，mITT1 集団全体の結果と一貫していた。ベースライン時の SARS-CoV-2 血清学的検査陽性の部分集団では，イベントが発現した治験参加者はごく少なかった（PF-07321332/リトナビル群 1 例，プラセボ群 8 例）。

事前に規定した主要評価項目のベースライン時の併存疾患の数による部分集団解析では，イベントが発現した治験参加者がいなかったため統計的検定を実施できなかった，併存疾患の数が 4 以上の部分集団を除いて，いずれも mITT1 集団全体の結果と一貫していた。

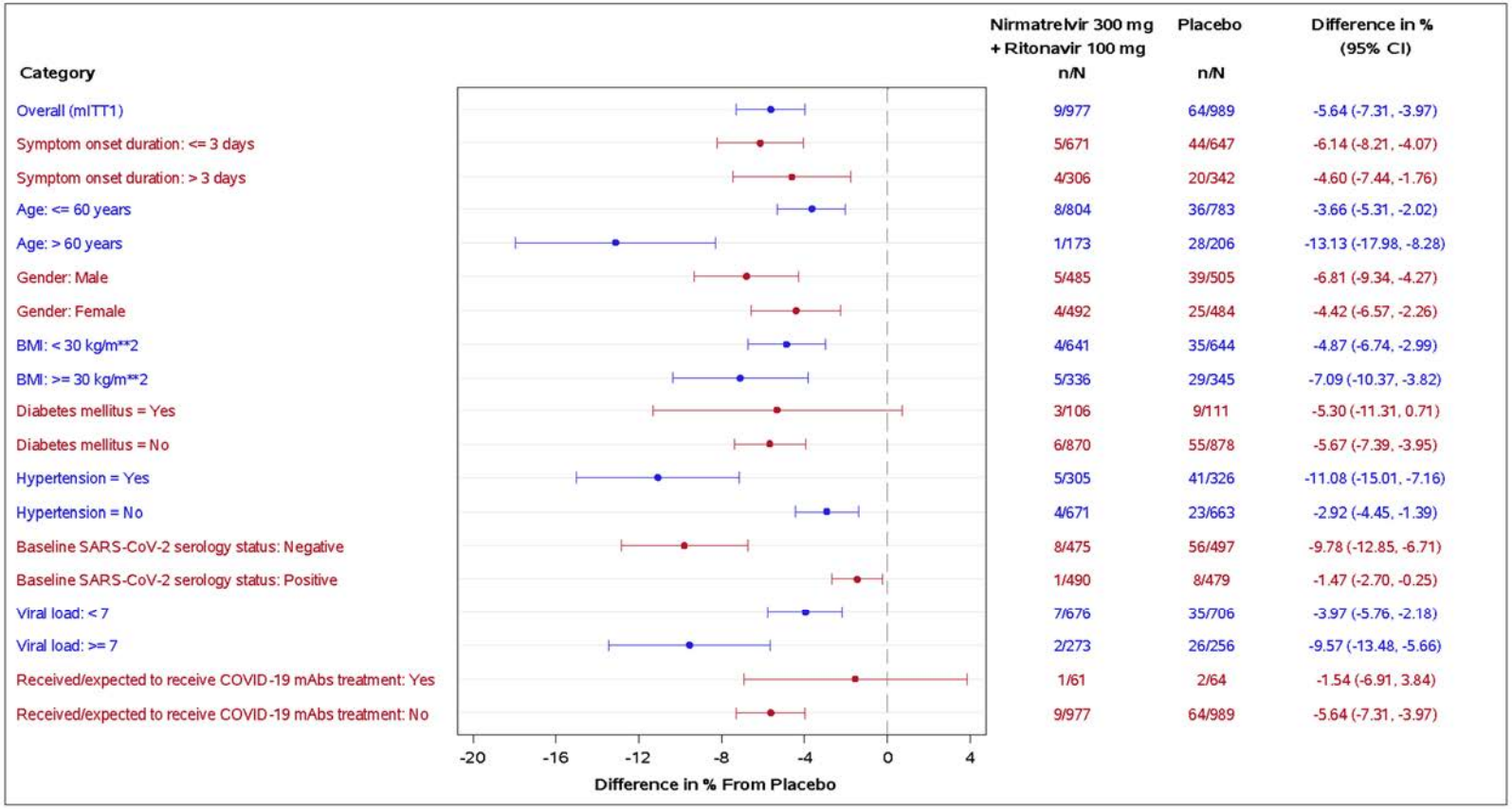
事前に規定した主要評価項目のベースライン時の併存疾患の内容による部分集団解析では，発現したイベント数がごく少なかったまたはなかったため統計的検定を実施できなかった場合を除いて，mITT1 集団全体の結果と一貫していた。

心血管障害を有する部分集団（PF-07321332/リトナビル群 0 例，プラセボ群 11 例，p=0.0001）および高血圧を有する部分集団（PF-07321332/リトナビル群 5 例，プラセボ群 41 例，p<0.0001）のように，主要評価項目イベントの累積発現割合が十分に高かった部分集団では，イベント数の有意な減少またはより大きな減少が認められた。

慢性肺疾患を有する部分集団では，イベントを発現した治験参加者はごく少なかった（PF-07321332/リトナビル群 0 例，プラセボ群 2 例，p=0.1445）。

免疫抑制状態，慢性腎臓病，医療技術への依存，HIV 感染，神経発達障害または悪性腫瘍を有する部分集団ではイベントが発現した治験参加者がいなかったため，これらの部分集団解析は実施できなかった。

Figure 3. Participants With COVID-19-Related-Hospitalization or Death From Any Cause Through Day 28 -mITT1 Analysis Set (Age ≤60, >60 years and BMI <30, ≥30 kg/m^2) (Protocol C4671005)



N = number of participants in the category of the analysis set. Units for baseline Viral Load: Log10 copies/mL
All categories are based on mITT1 population except for COVID-19 mAb treatment which is based on mITT2 population.
Seropositivity was defined if results were positive in either Elecsys anti SARS CoV-2 S or Elecsys SARS CoV-2 (N) assay.
The difference of the proportions in the 2 treatment groups and its 95% confidence interval based on Normal approximation of the data are presented.
Participants enrolled at sites 1274 and 1470 (including those switched to 1276) are excluded.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 15NOV2022 (18:30) Source Data: adtte Table Generation: 09FEB2023 (03:34)
(Database snapshot date : 29APR2022) Output File: ./nda_scs/scsc4670087a_SiteEx/adtteh_forest_posthoc_1

4.5.3. C4671005 試験　第二の主要な副次評価項目：評価対象とするすべての徴候または症状の持続的な緩和が得られるまでの期間（Day 28 まで）（mITT 集団）

主要評価項目および第一の主要な副次評価項目の検定で有意な結果が得られたことから，M5.3.5.1 C4671005 Statistical Analysis Plan Section 5.1 で規定したように，評価対象とするすべての徴候または症状の持続的な緩和が得られるまでの期間（Day 28 まで）の検定を逐次検定手順を用いて有意水準 5%で実施した。

COVID-19 発症から 3 日以内に治験薬を初回投与した mITT 集団では，PF-07321332/リトナビルは，評価対象とするすべての徴候または症状の持続的な緩和が得られるまでの期間の中央値（Day 28 まで）をプラセボと比較して，有意に短縮させた（Figure 4）。

評価対象とするすべての徴候または症状の持続的な緩和を Day 28 までに達成した治験参加者の割合は，PF-07321332/リトナビル群で 76.126%，プラセボ群で 67.597%であった。

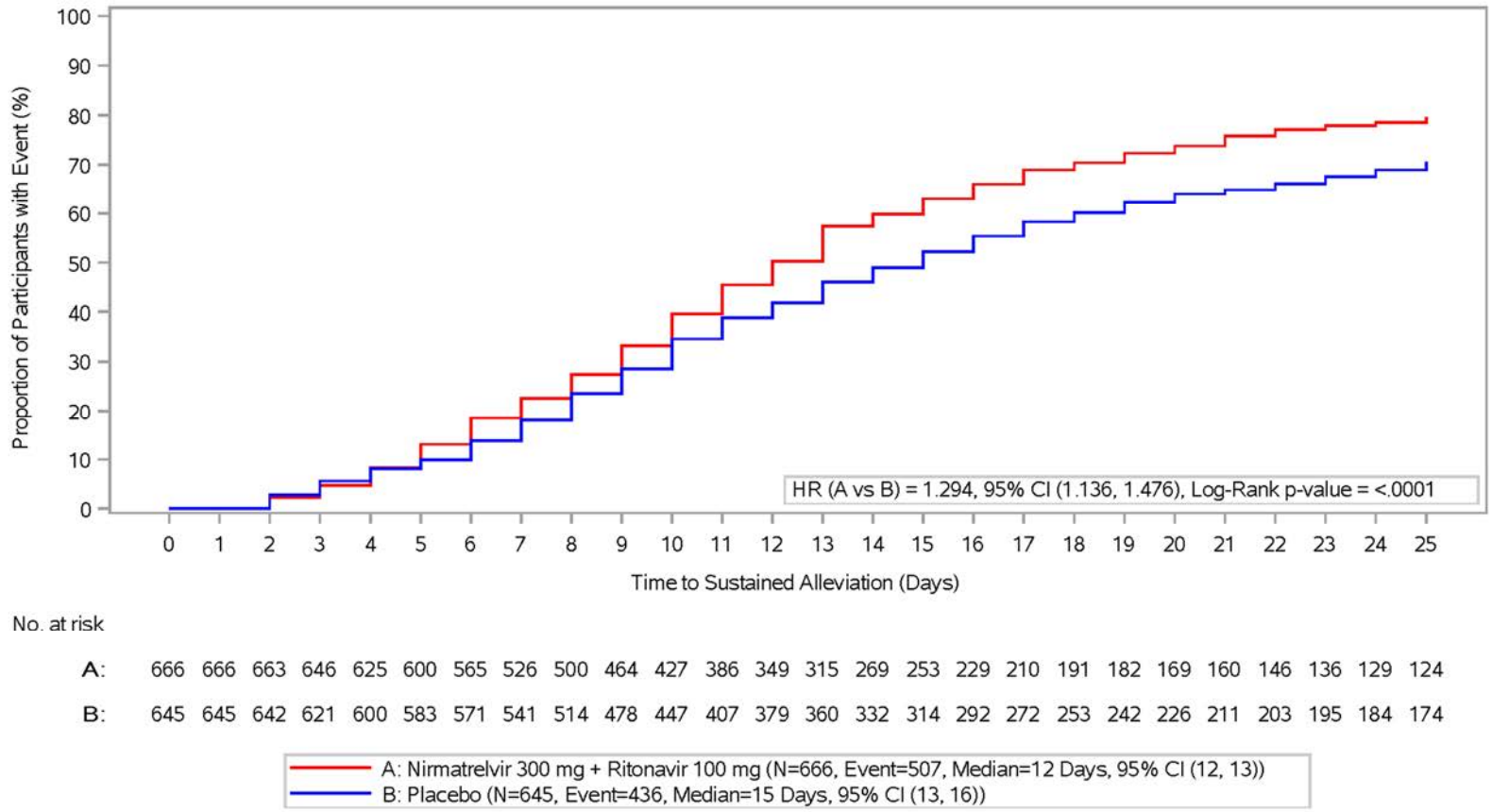
評価対象とするすべての徴候または症状の持続的な緩和が得られるまでの期間の中央値は，プラセボ群では 15 日であったのに対し，PF-07321332/リトナビル群では 12 日に短縮された。

プラセボ群に対する PF-07321332/リトナビル群のハザード比は 1.294（95% CI：1.136，1.476，p=0.0001）であった。この結果は，PF-07321332/リトナビル群の治験参加者は，評価対象とするすべての徴候または症状の持続的な緩和を達成する可能性が 29.4%高いことを示している。

mITT1 集団および mITT2 集団の結果は，上記の mITT 集団の結果と一貫していた。

COVID-19 発症から 3 日以内に治験薬を初回投与した mITT 集団では，PF-07321332/リトナビルは，評価対象とするすべての徴候または症状の持続的な消失が得られるまでの期間（Day 28 まで）もまたプラセボと比較して，有意に短縮させた（M2.7.3.2.1.5.8 項）。mITT1 集団および mITT2 集団の結果は mITT 集団の結果と一貫していた。

Figure 4. Time to Sustained Alleviation of All Targeted Signs and Symptoms Through Day 28 by Treatment Group – mITT Analysis Set



N = number of participants with non-missing data in the analysis set.
Participants enrolled at sites 1274 and 1470 (including those switched to 1276) are excluded.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 10JAN2023 (13:31) Source Data: adttess Table Generation: 11JAN2023 (03:03)
(Database snapshot date : 29APR2022) Output File: ./nda/C4671005_SiteEx/adttess_f001_a

4.5.4. C4671005 試験　有効性の副次評価項目：COVID-19 に関連する受診回数（Day 28 まで）（mITT 集団）

4.5.4.1. COVID-19 に関連する受診回数（Day 28 まで）

COVID-19 関連で医療機関を受診した治験参加者の数は，PF-07321332/リトナビル群で 10 例であったのに対し，プラセボ群では 52 例であり，プラセボ群での例数は PF-07321332/リトナビル群の約 5 倍であった。総受診回数は，PF-07321332/リトナビル群で 22 回であったのに対し，プラセボ群では 81 回で，プラセボ群での総受診回数は PF-07321332/リトナビル群の約 4 倍であった。

地理的地域，ベースライン時の SARS-CoV-2 血清学的検査の結果およびベースライン時のウイルス RNA 濃度で調整後の COVID-19 に関連する受診回数は，PF-07321332/リトナビル群ではプラセボ群の 27.0%の頻度であった（p=0.0002）。

治験参加者 100 例あたりの受診回数で，群間差が最も顕著であった項目は以下のとおりであった。

- 病院受診［平均値（SD）］：PF-07321332/リトナビル群 0.7（8.6），プラセボ群 7.0（26.1）
- ICU 以外の受診［平均値（SD）］：PF-07321332/リトナビル群 0.7（8.6），プラセボ群 5.7（23.2）

PF-07321332/リトナビル群で，開業医の診療所，在宅医療サービス，緊急処置，外来患者輸液センターおよび ICU を利用した治験参加者はいずれもいなかった。

COVID-19 に関連する特定のタイプの受診が認められた治験参加者の割合は，mITT1 集団および mITT2 集団で同様の結果であった。

mITT1 集団および mITT2 集団で，PF-07321332/リトナビル群と比較して，プラセボ群での COVID-19 に関連して受診した治験参加者数は約 4 倍であった。同様に，mITT1 集団および mITT2 集団で，COVID-19 に関連する受診回数は，プラセボ群が PF-07321332/リトナビル群の約 3 倍であった。

4.5.4.2. COVID-19 に関連した入院日数および ICU 滞在日数

入院したか否かにかかわらず，すべての治験参加者を対象とした 100 例あたりの平均入院日数は，PF-07321332/リトナビル群で 8.8 日，プラセボ群で 84.4 日であり，PF-07321332/リトナビル群の方がプラセボ群より短かった。

PF-07321332/リトナビル群では ICU を利用した治験参加者はいなかったが，プラセボ群では 100 例あたり平均 18 日，ICU に滞在した。

PF-07321332/リトナビル群では人工呼吸を受けた治験参加者はいなかったが，プラセボ群では 4 例が人工呼吸を受けた。

mITT1 集団および mITT2 集団の結果は，mITT 集団の結果と一貫していた。

4.5.4.3. 入院期間

PF-07321332/リトナビル群の 5 例の治験参加者から報告された平均入院日数は 11.8 日で，プラセボ群の 44 例の治験参加者から報告された平均入院日数の 12.4 日より数値的に短かった（M2.7.3.2.1.5.10.3 項）。

PF-07321332/リトナビル群の 5 例で ICU を利用した治験参加者はいなかったが，プラセボ群の 44 例の ICU 平均滞在日数は 2.6 日であった。

mITT1 集団および mITT2 集団の結果は mITT 集団の結果と一貫していた。

4.5.5. C4671005 試験　有効性の副次評価項目：Week 24 までの死亡（全死因）（mITT1 集団）

mITT1 集団で，Week 24 までにプラセボ群の 15 例が死亡したが，PF-07321332/リトナビル群での死亡は認められなかった（Table 9）。

これらのうち，12 例は Day 28 までに死亡し，1 例は安全性追跡期間中，2 例は長期追跡期間中に死亡した（Day 67，Day 96）（5.6 項）。

Table 9. Analysis of Proportion of Participants With Death From Any Cause Through Week 24 - mITT1 Analysis Set (Protocol C4671005)

	Nirmatrelvir 300 mg + Ritonavir 100 mg	Placebo
N	977	989
Participants with event, n (%)	0	15 (1.5)
p-value	<0.0001	

Source: Module 5.3.5.1 Study C4671005 LPLV CSR Amendment V2 Table 14.2.1.30.
N = number of participants in the analysis set.
P-value from the Fisher's exact test is provided due to the lack of event in the Nirmatrelvir 300 mg + Ritonavir 100 mg group.
Participants enrolled at sites 1274 and 1470 (including those switched to 1276) are excluded.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 11JAN2023 (02:04) Source Data: addd Table Generation: 11JAN2023 (02:04)
(Database snapshot date : 29APR2022) Output File: ./nda/C4671005_SiteEx/addd_s001_mitt1

4.5.6. C4671005 試験　日本人集団の解析結果

国内の治験実施医療機関で組み入れられた治験参加者を「日本人集団」と定義し，日本人集団の PCD 解析の結果は M2.7.3.2.1.5.16 項に示した。

日本で計 6 例の治験参加者が治験薬の投与を受けた（PF-07321332/リトナビル群 4 例，プラセボ群 2 例）。治験参加者の人口統計学的特性およびその他の特性は，本治験の全体集団と日本人治験参加者で大きく異ならなかった。

COVID-19 発症から 3 日以内に治験薬を初回投与した mITT 集団で，Day 28 までに COVID-19 に関連した入院または死亡（全死因）が認められた治験参加者は，プラセボ群で 1/1 例，PF-07321332/リトナビル群で 0/3 例であった。COVID-19 発症から 5 日以内に治験薬を初回投与した mITT1 集団では，Day 28 までに COVID-19 に関連した入院または死亡（全死因）が認められた治験参加者は，プラセボ群で 1/2 例，PF-07321332/リトナビル群で 0/3 例であった。ウイル

ス量について，プラセボ群と比べて PF-07321332/リトナビル群でベースラインから Day 5 までの減少量が大きい傾向が認められた。

4.5.7. C4671002 試験　有効性の主要評価項目：評価対象とするすべての COVID-19 の徴候または症状の持続的な緩和が得られるまでの期間（日数）（Day 28 まで）（mITT1 集団）

主要解析の結果は統計的に有意ではなく，本治験の主要目的は達成しなかった。PF-07321332/リトナビルは，COVID-19 発症から 5 日以内に治験薬を初回投与した mITT1 集団で，評価対象とするすべての COVID-19 の徴候および症状の持続的な緩和が得られるまでの期間（Day 28 まで）の中央値を，プラセボと比較して 1 日短縮させたが，ログランク検定により評価した結果（共変量の調整は行わなかった），両群の差は統計的に有意ではなかった（p=0.6027）（Table 10）。

評価対象とするすべての COVID-19 の徴候および症状の持続的な緩和が得られるまでの期間（Day 28 まで）を Figure 5 に示した。

Table 10. Primary Analysis of Time to Sustained Alleviation of All Targeted Signs and Symptoms Through Day 28 - mITT1 Analysis Set, Kaplan-Meier Method (Protocol C4671002)

Parameter		Nirmatrelvir 300 mg + Ritonavir 100 mg (N=654)	Placebo (N=634)
Time to sustained alleviation (Days)	Number of participants evaluated, N1	654	634
	Average study follow-up (Days)[a]	27.394	27.536
	Average time at risk for event (Days)[b]	13.113	13.675
	*Participants with event, n (%)	477 (72.936)	470 (74.132)
	Median (95% CI)	12.000 (11.000, 13.000)	13.000 (12.000, 14.000)
	Q1, Q3	7.000, 23.000	7.000, 24.000
	Mean	13.818	14.130
	Log-rank p-value	0.6027	

Table 10. Primary Analysis of Time to Sustained Alleviation of All Targeted Signs and Symptoms Through Day 28 - mITT1 Analysis Set, Kaplan-Meier Method (Protocol C4671002)

Parameter	Nirmatrelvir 300 mg + Ritonavir 100 mg (N=654)	Placebo (N=634)

N: Number of participants in the analysis set.

Q1, Median, Q3, Mean and Log-rank p-value are obtained from Kaplan Meier (KM) method.

*Participant with event describes proportion of patient with alleviation of all targeted COVID-19 signs and symptoms.

a. Average study follow-up is computed as time to last day of participation, or Day 28, whichever is earlier.

b. Average time at risk for event is computed as time to first event, or time to last day of assessment, or Day 25, whichever is earlier; or Day 25 if there is hospitalization
or death during 28-day period.

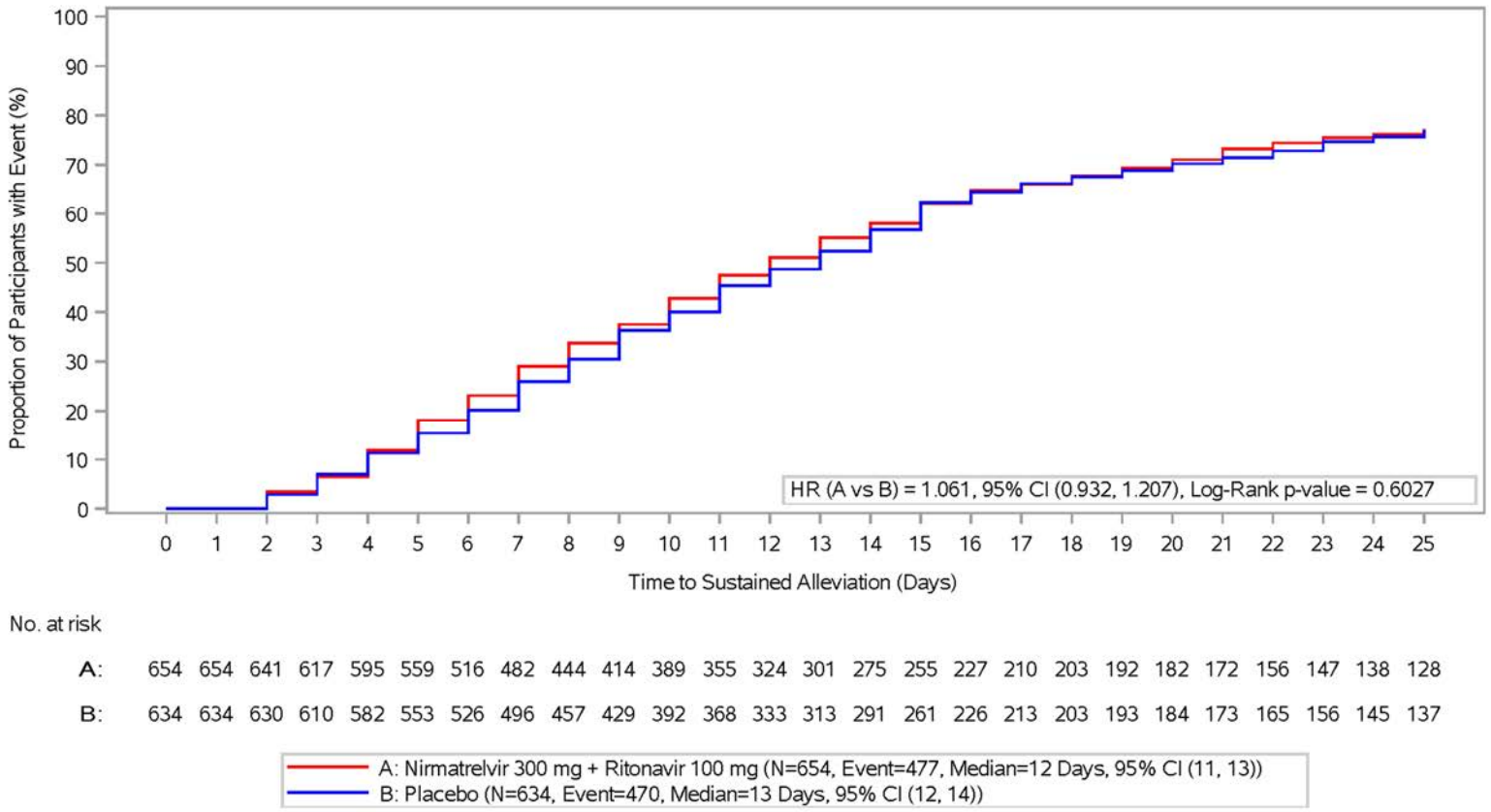
Participants enrolled at sites 1281, 1488 (including those switched to 1282), 1157, and 1197 (20[redacted] enrollees) are excluded.

PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 17JAN2023 (12:44) Source Data: adttess Table Generation: 05FEB2023 (14:45)

(Database snapshot date : 11AUG2022) Output File: ./nda/C4671002_SiteEx/adttess_s001_km_mitt

Table 14.2.1.1.1 Nirmatrelvir/ritonavir is for Pfizer internal use.

Figure 5. Time to Sustained Alleviation of All Targeted Signs and Symptoms Through Day 28 by Treatment Group – mITT1 Analysis Set



N = number of participants in the analysis set.
Participants enrolled at sites 1281, 1488 (including those switched to 1282), 1157, and 1197 (20[redacted] enrollees) are excluded.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 17JAN2023 (12:44) Source Data: adttess Table Generation: 04FEB2023 (19:35)
(Database snapshot date : 11AUG2022) Output File: ./nda/C4671002_SiteEx/adttess_f001_a

4.5.8. C4671002 試験　有効性の主要な副次評価項目：Day 28 までに COVID-19 に関連した入院または死亡（全死因）が認められた治験参加者の割合（mITT1 集団）

mITT1 集団では，COVID-19 関連の入院または死亡（全死因）が認められた治験参加者の割合は，PF-07321332/リトナビル群で 5/654 例（0.765%），プラセボ群で 10/634 例（1.577%）であった（Table 11）。

COVID-19 の症状発現から 5 日以内の mITT1 集団を対象とした相対リスク減少率は 51.5%（95% CI：83.3%減少，41.0%増加）であり，群間差は統計的に有意ではなかった（p=0.1796）。

早期の治験中止（主要評価項目イベントがなく，Day 28 より前に治験を中止）を考慮するために追跡期間を用い，Kaplan-Meier 法で算出した結果，主要評価項目イベントの累積発現割合は，PF-07321332/リトナビル群でプラセボ群と比較して 1.587%から 0.774%に低下した。主要評価項目イベントの累積発現割合の群間差は 0.813%の減少であり（95% CI：-1.999%，0.374%，p=0.1796），相対リスク減少率は 51.215%であった。

Day 28 までに報告された死亡は，PF-07321332/リトナビル群で 0 例，プラセボ群で 1 例（Day 6）であった。

Table 11. Analysis of Proportion of Participants With COVID-19-Related-Hospitalization or Death From Any Cause Through Day 28 - mITT1 Analysis Set, Kaplan-Meier Method (Protocol C4671002)

	Nirmatrelvir 300 mg + Ritonavir 100 mg	Placebo
N	654	634
Participants with event, n (%)	5 (0.765)	10 (1.577)
Participants with COVID-19 hospitalization	5 (0.765)	10 (1.577)
Participants with death	0	1 (0.158)
Average time at risk for event (Days)[a]	27.258	27.208
Average study follow-up (Days)[b]	27.394	27.536
Estimated proportion (95% CI), %	0.774 (0.323, 1.850)	1.587 (0.857, 2.929)
Difference from Placebo (SE)	-0.813 (0.605)	
95% CI of difference	-1.999, 0.374	
p-value	0.1796	
Relative reduction in proportion compared to Placebo, %[c]	51.215	

Table 11. Analysis of Proportion of Participants With COVID-19-Related-Hospitalization or Death From Any Cause Through Day 28 - mITT1 Analysis Set, Kaplan-Meier Method (Protocol C4671002)

	Nirmatrelvir 300 mg + Ritonavir 100 mg	Placebo

N = number of participants in the analysis set.
The cumulative proportion of participants hospitalized for the treatment of COVID-19 or death during the first 28 days of the study was estimated for each treatment group using the Kaplan-Meier method. The difference of the proportions in the 2 treatment groups and its 95% confidence interval, and p-value based on Normal approximation of the data are presented.
a. Average time at risk for event is computed as time to first event, or time to last day of participation, or Day 28, whichever is earlier.
b. Average study follow-up is computed as time to last day of participation, or Day 28, whichever is earlier.
c. 100% × (1 - (Estimated proportion for Nirmatrelvir+Ritonavir/Estimated proportion for Placebo)), calculated as a consistent estimate to aid the interpretation of the analysis result.
Participants enrolled at sites 1281, 1488 (including those switched to 1282), 1157, and 1197 (20[redacted] enrollees) are excluded.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 17JAN2023 (12:44) Source Data: adtte Table Generation: 04FEB2023 (19:43)
(Database snapshot date : 11AUG2022) Output File: ./nda/C4671002_SiteEx/adtteh_s001_mitt1
Table 14.2.4.5 Nirmatrelvir/ritonavir is for Pfizer internal use.

4.5.9. C4671002 試験　有効性の副次評価項目：COVID-19 に関連した入院または死亡（全死因）が認められた治験参加者の割合の COVID-19 重症化リスクによる部分集団解析（Day 28 まで）（mITT1 集団）（事後解析）

Day 28 までに COVID-19 に関連した入院または死亡（全死因）が認められた治験参加者の割合のベースライン時の COVID-19 重症化リスクによる事後の部分集団解析の結果，ベースライン時に重症化リスクが高い（ワクチン接種済みで COVID-19 重症化リスク因子を 1 つ以上有する）治験参加者で 1.292%の減少であり（95% CI：-3.255%，0.671%，p=0.1970），相対リスク減少率は 57.571%であった。一方，ベースライン時に重症化リスクが標準的な（ワクチン接種歴を問わず，COVID-19 重症化リスク因子がない）治験参加者では 0.356%の減少であり（95% CI：-1.728，1.017，p=0.6114），相対リスク減少率は 36.913%であった（Table 12）。

COVID-19 発症から 5 日以内に治験薬を初回投与した mITT1 集団で，重症化リスクの高い治験参加者の部分集団では，Day 28 までの COVID-19 に関連した入院または死亡（全死因）の発現割合は PF-07321332/リトナビル群で 3/317 例（0.946%），プラセボ群で 7/314 例（2.229%）であった。

PF-07321332/リトナビル群の重症化リスクの高い治験参加者の部分集団での Day 28 までの COVID-19 に関連した入院または死亡の発現割合（0.946%）は，ワクチン接種歴のない治験参加者を対象とした C4671005 試験で先に示した割合（0.921%）と同様であった。

Table 12. Analysis of Proportion of Participants With COVID-19-Related Hospitalization or Death From Any Cause Through Day 28, by Subgroup of Risk Status - mITT1 Analysis Set, Kaplan-Meier Method (Protocol C4671002)

Subgroup		Nirmatrelvir 300 mg + Ritonavir 100 mg	Placebo
High Risk	N	317	314
	Participants with event, n (%)	3 (0.946)	7 (2.229)
	Participants with COVID-19 hospitalization	3 (0.946)	7 (2.229)
	Participants with death	0	1 (0.318)
	Average time at risk for event (Days)[a]	27.621	27.105
	Average study follow-up (Days)[b]	27.820	27.564
	Estimated proportion (95% CI), %	0.952 (0.308, 2.924)	2.245 (1.076, 4.651)
	Difference from Placebo (SE)	-1.292 (1.002)	
	95% CI of difference	-3.255, 0.671	
	p-value	0.1970	
	Relative reduction in proportion compared to Placebo, %[c]	57.571	
Standard Risk	N	333	313
	Participants with event, n (%)	2 (0.601)	3 (0.958)
	Participants with COVID-19 hospitalization	2 (0.601)	3 (0.958)
	Participants with death	0	0
	Average time at risk for event (Days)[a]	26.964	27.479
	Average study follow-up (Days)[b]	27.042	27.684
	Estimated proportion (95% CI), %	0.608 (0.152, 2.409)	0.964 (0.312, 2.958)
	Difference from Placebo (SE)	-0.356 (0.700)	
	95% CI of difference	-1.728, 1.017	
	p-value	0.6114	
	Relative reduction in proportion compared to Placebo, %[c]	36.913	

Table 12. Analysis of Proportion of Participants With COVID-19-Related Hospitalization or Death From Any Cause Through Day 28, by Subgroup of Risk Status - mITT1 Analysis Set, Kaplan-Meier Method (Protocol C4671002)

Subgroup	Nirmatrelvir 300 mg + Ritonavir 100 mg	Placebo

N = number of participants in the subgroup of the analysis set.
The cumulative proportion of participants hospitalized for the treatment of COVID-19 or death during the first 28 days of the study was estimated for each treatment group using the Kaplan-Meier method. The difference of the proportions in the 2 treatment groups and its 95% confidence interval, and p-value based on Normal approximation of the data are presented.
a. Average time at risk for event is computed as time to first event, or time to last day of participation, or Day 28, whichever is earlier.
b. Average study follow-up is computed as time to last day of participation, or Day 28, whichever is earlier.
c. 100% × (1 - (Estimated proportion for Nirmatrelvir+Ritonavir/Estimated proportion for Placebo)), calculated as a consistent estimate to aid the interpretation of the analysis result.
Participants enrolled at sites 1281, 1488 (including those switched to 1282), 1157, and 1197 (20[redacted] enrollees) are excluded.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 17JAN2023 (12:44) Source Data: adtte Table Generation: 06FEB2023 (18:02)
(Database snapshot date : 11AUG2022) Output File: ./nda/C4671002_SiteEx/adtteh_s001_sub_vac
Table 14.2.4.6.1 Nirmatrelvir/ritonavir is for Pfizer internal use.

4.5.10. C4671002 および C4671005 試験の併合解析：COVID-19 に関連した入院または死亡（全死因）（Day 28 まで）（mITT1 集団）

C4671002 試験（ワクチン接種を完了かつ重症化リスクの高い治験参加者）および C4671005 試験（ワクチン接種歴なしで重症化リスクの高い治験参加者）の mITT1 集団を用いて，Day 28 までの COVID-19 に関連した入院または死亡（全死因）について併合解析を実施した（Table 13）。

COVID-19 発症から 5 日以内に治験薬を初回投与した，重症化リスクの高い治験参加者（ワクチン接種状況は問わない）で，Day 28 までの COVID-19 に関連した入院または死亡（全死因）のイベント発現割合は，PF-07321332/リトナビル群で 12/1294 例（0.927%），プラセボ群で 71/1303 例（5.449%）で，相対リスク減少率は 83.0%（95% CI：68.8%，90.7%減少）であった。

早期の治験中止（主要評価項目イベントがなく，Day 28 より前に治験を中止）を考慮するため追跡期間を用い，Kaplan-Meier 法で算出した結果，PF-07321332/リトナビルは評価項目イベントの累積発現割合を，プラセボと比較して，5.522%から 0.939%に減少させた。群間差は 4.582%（95% CI：-5.939%，-3.226%，p<0.0001）の減少であり，相対リスク減少率は 83.0%であった。

Day 28 までに，プラセボ群で 13 例の死亡が認められたが，PF-07321332/リトナビル群では死亡は認められなかった。

この併合解析の結果は，ピボタル試験である C4671005 試験の結果と一貫していた。したがって，ベースライン時に重症化リスクの高い症候性の成人 COVID-19 外来治験参加者で PF-07321332/リトナビルは，ワクチン接種状況に関係なく，Day 28 までに COVID-19 に関連した入院または死亡（全死因）が認められた治験参加者の割合を，プラセボと比較して有意に減少させた。

Table 13. Analysis of Proportion of Participants With COVID-19-Related-Hospitalization or Death From Any Cause Through Day 28 - mITT1, Kaplan-Meier Method (Protocol C4671002 and C4671005)

	Nirmatrelvir 300 mg + Ritonavir 100 mg	Placebo
N	1294	1303
Participants with event, n (%)	12 (0.927)	71 (5.449)
Participants with COVID-19 hospitalization	12 (0.927)	70 (5.372)
Participants with death	0	13 (0.998)
Average time at risk for event (Days)[a]	27.167	26.196
Average study follow-up (Days)[b]	27.360	27.170
Estimated proportion (95% CI), %	0.939 (0.535, 1.648)	5.522 (4.401, 6.917)
Difference from Placebo (SE)	-4.582 (0.692)	
95% CI of difference	-5.939, -3.226	
p-value	<.0001	

Table 13. Analysis of Proportion of Participants With COVID-19-Related-Hospitalization or Death From Any Cause Through Day 28 - mITT1, Kaplan-Meier Method (Protocol C4671002 and C4671005)

	Nirmatrelvir 300 mg + Ritonavir 100 mg	Placebo

Includes pooled COVID-19 related Hospitalization and Death data from high risk participants in C4671005 and C4671002 (vaccinated + at least one risk factor before Protocol Amendment 5). The participant with no risk factor in C4671005 is included in the table.
N = number of participants in the analysis set.
The cumulative proportion of participants hospitalized for the treatment of COVID-19 or death during the first 28 days of the study was estimated for each treatment group using the Kaplan-Meier method. The difference of the proportions in the 2 treatment groups and its 95% confidence interval, and p-value based on Normal approximation of the data are presented.
a. Average time at risk for event is computed as time to first event, or time to last day of participation, or Day 28, whichever is earlier.
b. Average study follow-up is computed as time to last day of participation, or Day 28, whichever is earlier.
C4671005 participants enrolled at sites 1274 and 1470 (including those switched to 1276), and C4671002 participants enrolled at sites 1281, 1488 (including those switched to 1282), 1157, and 1197 (20[redacted] enrollees) are excluded.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adtte Table Generation: 10FEB2023 (01:38)
(Database snapshot date : C4671005:29APR2022,C4671002:11AUG2022) Output
File: ./nda_pooled/iss_p3_lplv_SiteEx/adtteh_s001_mitt1
Table 14.2.1.1i Nirmatrelvir/ritonavir is for Pfizer internal use.

4.5.11. ウイルス RNA 濃度の経時変化

PF-07321332/リトナビルの抗ウイルス効果は，第 2/3 相試験ならびに C4671002 および C4671005 試験の併合解析で，ベースライン（Day 1）から Day 5 の SARS-CoV-2 ウイルス RNA 濃度の減少量が，プラセボと比較して有意に大きかったことから示された（Table 14）。

C4671005 試験の mITT1 集団のワクチン接種歴なしで重症化リスクの高い治験参加者で，治験薬投与中の SARS-CoV-2 ウイルス RNA 濃度の減少量は，PF-07321332/リトナビル群の方がプラセボ群より有意に大きかった（$p<0.0001$）（Table 14）。

- ベースライン時の Log_{10} 変換したウイルス RNA 濃度（copies/mL）は，PF-07321332/リトナビル群で 5.780 Log_{10} copies/mL，プラセボ群で 5.617 Log_{10} copies/mL であった。
- 治験薬投与，地理的地域，ベースライン時の血清学的検査の結果（SARS-CoV-2 抗体陽性または陰性），ベースライン時のウイルス RNA 濃度および症状発現から治験薬投与までの期間（≤3 日，>3 日）を考慮したときの，ベースラインから Day 5 への Log_{10} 変換したウイルス減少量の調整済平均値（SE）は，PF-07321332/リトナビル群で-3.087（0.067） Log_{10} copies/mL，プラセボ群で-2.310（0.066） Log_{10} copies/mL で，プラセボ群に

対する調整済平均値の差は-0.777（95% CI：-0.937，-0.617，p<0.0001） Log_{10} copies/mL であった（M2.7.3 Table 14）。

ベースラインから Day 5 までの SARS-CoV-2 ウイルス RNA 濃度の変化について，C4671002 試験（ワクチン接種を完了かつ重症化リスクの高い治験参加者および重症化リスクの標準的な治験参加者）および C4671005 試験（ワクチン接種歴なしで重症化リスクの高い治験参加者）mITT1 集団の併合解析の結果，治験薬投与中の SARS-CoV-2 ウイルス RNA 濃度の減少量は，PF-07321332/リトナビル群の方がプラセボ群より有意に大きかった（p<0.0001）（Table 14）。

- ベースライン時（Day 1）の Log_{10} 変換したウイルス RNA 濃度は，PF-07321332/リトナビル群とプラセボ群で同様であった。

- 治験薬投与，試験，地理的地域，ベースライン時の血清学的検査の結果（SARS-CoV-2 抗体陽性または陰性），発症日から治験薬の初回投与までの期間，ワクチン接種状況およびベースライン時のウイルス RNA 濃度を考慮したときの，ベースラインから Day 5 への Log_{10} 変換したウイルス減少量の調整済平均値（SE）は，PF-07321332/リトナビル群で-3.209（0.068） Log_{10} copies/mL，プラセボ群で-2.394（0.067） Log_{10} copies/mL であり，投与群間差は-0.816 （95% CI：-0.942，-0.689，p<0.0001） Log_{10} copies/mL であった（M2.7.3 Table 26）。

この併合解析の結果は，ピボタル試験である C4671005 試験の結果と一貫していた。したがって，症候性の成人 COVID-19 外来治験参加者で，ワクチン接種状況およびベースライン時の重症化リスクの程度に関係なく，PF-07321332/リトナビルはベースラインから Day 5 までにウイルス RNA 濃度をプラセボと比較して有意に減少させた。

Table 14. Statistical Analysis of Change From Baseline in Log_{10} Transformed Viral Load (copies/mL) Data at Baseline and Day 5; Protocol C4671005, Protocol C4671002, Integrated Protocol C4671002 and Protocol C4671005, and Protocol C4671006 (mITT1 Analysis Sets)

	Protocol C4671005 (mITT1[a])		Protocol C4671002 (mITT1[b])		Integrated Protocol C4671002 and Protocol C4671005		Protocol C4671006 (mITT1[c])	
	Nirmatrelvir 300 mg + Ritonavir 100 mg 5 Days	Placebo	Nirmatrelvir 300 mg + Ritonavir 100 mg 5 Days	Placebo	Nirmatrelvir 300 mg + Ritonavir 100 mg 5 Days	Placebo	Nirmatrelvir 300 mg + Ritonavir 100 mg 5 and 10 Days Combined	Placebo
Primary VOC[d]	Delta (99%)		Delta (79%) Omicron (19%)		Delta (91%) Omicron (7%)		Omicron (82%) Delta (18%)	
Baseline	n=764	n=784	n=542	n=514	n=1306	n=1298	n=86[e]	n=29
Median	6.075	5.990	6.615	6.430	6.360	6.165	4.330	4.930
Mean (SD)	5.780 (2.077)	5.617 (2.143)	6.214 (1.794)	6.045 (1.862)	5.960 (1.975)	5.786 (2.046)	4.647 (1.780)	4.837 (1.577)
Day 5	n=676	n=683	n=498	n=473	n=1174	n=1156	n=84	n=28
Median change from baseline	-2.990	-2.160	-3.680	-2.630	-3.310	-2.330	-3.020	-1.895
Median reduction relative to placebo	-0.830		-1.050		-0.98		-1.125	
Adjusted change from baseline, mean (95% CI)	-3.087 (-3.219, -2.955)	-2.310 (-2.439, -2.180)	-3.419 (-3.584, -3.253)	-2.551 (-2.723, -2.378)	-3.209 (-3.342, -3.077)	-2.394 (-2.526, -2.261)	-3.279 (-3.795, -2.762)	-1.715 (-2.524, -0.906)
Mean reduction relative to placebo, mean (95% CI)	-0.777 (-0.937, -0.617)		-0.868 (-1.073, -0.663)		-0.816 (-0.942, -0.689)		-1.564 (-2.418, -0.710)	
p-value	<0.0001		<0.0001		<0.0001		0.0004	

a. All treated participants with onset of symptoms ≤5 days who at baseline did not receive nor were expected to receive COVID-19 therapeutic mAb treatment.
b. All treated participants with onset of symptoms ≤5 days; 57% of these subjects were vaccinated against COVID-19 at baseline.
c. All treated participants with a positive RT-PCR result at baseline.
d. VOC lineage percentage relates to the entire study populations for Study 1005 and Study 1002, and to the COVID-19-infected participants in the mITT and mITT1 populations of Study 1006.
e. Participants who received nirmatrelvir/ritonavir for 5 days and 10 days are combined.
Source: Module 5.3.5.1 C4671005 LPLV CSR Amendment V2 Table 14.2.2.9; C4671002 LPLV CSR V1 Table 14.2.2.10; C4671006 Table 84e.0047a.2; Module 5.3.5.1 Tables 14.1.2.1.1; 14.1.2.1.2.

4.5.12. バイオマーカーの評価および結果

C4671005 試験で認められた SARS-CoV-2 変異株および PF-07321332 が 3CL^{pro} 遺伝子の変異に及ぼす影響の評価を含め，C4671005 試験でのウイルス遺伝子配列の解析の詳細およびデータは M5.3.5.1 C4671005 Virology Sequencing Report に示した。

PF-07321332/リトナビルは，治験実施中に流行していたデルタ株を含む主要な VOC に対する有効性を維持している（M2.4.2.2.1.4 項）。

C4671005 試験の治験参加者の 99%および C4671002 試験の治験参加者の 79%が SARS-CoV-2 デルタ株に感染しており，C4671002 試験の治験参加者の 19%が SARS-CoV-2 オミクロン株に感染していた（Table 14）。

現在までに PF-07321332/リトナビルを投与した治験参加者で，PF-07321332/リトナビルに対するウイルス抵抗性のエビデンスはない。特に，治療失敗またはウイルス学的治療失敗に関連するベースラインの 3CL^{pro} 遺伝子または切断部位の変異はなかった。PF-07321332/リトナビル投与と 3CL^{pro} 遺伝子または切断部位の変異との関連はみられなかった（M5.3.5.1 C4671005 Virology Sequencing Report）。ウイルス RNA 濃度のリバウンドが認められた例（約 2%～7%）で，ウイルス RNA 濃度のリバウンドと PF-07321332/リトナビル投与，PF-07321332 の曝露が少ないこと，入院または死亡，重度の症状の再発，ならびに 3CL^{pro} 遺伝子または切断部位の治験薬投与後に認められた変異との関連はいずれもなかった。

5. 安全性の概括評価

PF-07321332/リトナビルの安全性の結果の詳細を M2.7.4 に示した。PF-07321332/リトナビルの安全性の評価は，第 2/3 相試験 3 試験（完了 1 試験，中止 1 試験，進行中 1 試験）および第 1 相試験 9 試験（全試験完了）から得られた合計 12 試験の治験参加者の安全性データから C4671006 試験データを除いた 11 試験の結果に基づき実施した。

5.1. 臨床的安全性の要約

ファイザーは，安全性データ全体に基づき，PF-07321332/リトナビル 300/100 mg の安全性プロファイルは忍容でき，SARS-CoV-2 ウイルスの直接検出検査が陽性で，COVID-19 の重症化（入院または死亡）リスクの高い成人および小児患者（12 歳以上かつ体重 40 kg 以上）におけるベネフィット・リスクは良好であると判断した。

重症化リスク因子を 1 つ以上有するワクチン接種歴を問わない成人治験参加者および重症化リスク因子のないワクチン接種歴を問わない成人治験参加者で構成される安全性併合解析集団（C4671005 試験 ＋C4671002 試験）では，PF-07321332/リトナビルの安全性プロファイルは一貫していた。PF-07321332/リトナビルの 5 日間投与はいずれも安全で，忍容性は良好であった。

ファイザーは，PF-07321332/リトナビル投与で比較的よくみられる副作用（PF-07321332/リトナビル群で発現頻度が 1%以上で，プラセボ群より発現頻度が高い）として，味覚不全（PF-07321332/リトナビル群：5.4%，プラセボ群：0.2%）および下痢（それぞれ 3.4%，2.1%）を特定した。さらに，治験で特定された副作用として，頭痛（それぞれ 1.1%，1.2%）および嘔吐（それぞれ 1.4%，1.2%）を含めた。

安全性併合解析の結果を以下に要約した。

安全性併合解析集団では 16 例が死亡し，全例がプラセボ群であった。そのうち 15 例は C4671005 試験のワクチン接種歴がない重症化リスクの高い治験参加者，残りの 1 例は C4671002 試験のワクチン接種歴があり，重症化リスク因子を複数有する治験参加者であった。死亡した 16 例中 14 例は積極的情報収集期間（Day 34 まで）に死亡した。残りの 2 例は，長期安全性追跡期間に死亡した。死亡した 16 例中 15 例は治験対象疾患に関連する死亡であり（COVID-19 肺炎の 9 例，COVID-19 の 3 例，肺臓炎の 2 例および急性呼吸不全の 1 例の有害事象が報告された），治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された事象はなかった。1 例のみ治験対象疾患に関連しない死亡があり，死亡理由は基礎疾患の急性骨髄性白血病の再発に伴う敗血症であった（5.6 項）。

安全性併合解析集団では，Day 34 の来院日までに発現した因果関係を問わない重篤な有害事象の発現頻度は，プラセボ群（4.9%）と比較して PF-07321332/リトナビル群（1.5%）で低かった。PF-07321332/リトナビル群で比較的よくみられた重篤な有害事象（2 例以上）は，COVID-19 肺炎（10 例），COVID-19（2 例）および肺炎（2 例）であった。これらの重篤な有害事象の発現頻度は，いずれも PF-07321332/リトナビル群と比較してプラセボ群で高かった（5.5 項）。

有害事象により治験薬を投与中止した治験参加者の割合は，PF-07321332/リトナビル群（2.2%）およびプラセボ群（3.0%）で同程度であった。PF-07321332/リトナビル群で 2 例以上報告された

因果関係を問わない治験薬の投与中止に至った有害事象は，悪心（6 例），嘔吐（6 例），味覚不全（5 例），腎クレアチニン・クリアランス減少（4 例），下痢（3 例），消化不良（2 例），胃食道逆流性疾患（2 例），糸球体濾過率減少（2 例），白血球数減少（2 例）および浮動性めまい（2 例）であった（5.7 項）。

因果関係を問わない血行動態事象の発現頻度は，投与群間で同程度であった。全体として，経時的なバイタルサインパラメータの変動に，PF-07321332/リトナビル群とプラセボ群の間で臨床的に意味のある差は認められなかった（5.4.3.1 項）。

因果関係を問わない炎症性事象の発現頻度は，フィブリン D ダイマー増加および活性化部分トロンボプラスチン時間延長が PF-07321332/リトナビル群［それぞれ 30 例（1.8%）および 16 例（0.9%）］と比較してプラセボ群［それぞれ 39 例（2.3%）および 24 例（1.4%）］で高かった（5 例以上の差）ことを除き，投与群間で同程度であった（5.4.3.2 項）。

因果関係を問わない甲状腺関連事象の発現頻度は，投与群間で同程度であった（PF-07321332/リトナビル群 0.6%，プラセボ群 0.8%）。血中甲状腺刺激ホルモン増加の発現頻度は，PF-07321332/リトナビル群［8 例（0.5%）］と比較してプラセボ群［14 例（0.8%）］で高かった（5 例以上の差）（5.4.3.3 項）。

因果関係を問わない過敏症事象［SMQ「過敏症」（狭域）］の発現頻度は，PF-07321332/リトナビル群［4 例（0.2%）］と比較してプラセボ群［10 例（0.6%）］で高かった（5.4.3.4 項）。

臨床検査値，バイタルサインまたは心電図結果から，PF-07321332/リトナビルによる臨床的に意味のある変動は認められなかった（5.8 項，5.9.1 項および 5.9.2 項）。

年齢（60 歳超，65 歳以上，75 歳以上），性別，人種，民族，BMI，体重，ワクチン接種状況，ベースライン時のウイルス量，ベースライン時の血清学的検査の結果（SARS-CoV-2 抗体陽性または陰性），重症化リスク因子数，重症化リスクとなる併存疾患（心血管障害，慢性肺疾患，喫煙，糖尿病，高血圧）および地理的地域に基づく各部分集団の PF-07321332/リトナビル群の有害事象データを検討した結果，これらの部分集団のいずれにおいても PF-07321332/リトナビルの安全な使用に関して特段注意が必要な項目はなかった（5.10 項）。

C4671026 試験に最初に組み入れられ，少なくとも 2 週間の治験参加を完了した 3 例から得られた安全性情報から，1 例 2 件の有害事象が報告された。これらの有害事象はいずれも重度または重篤ではなかった。有害事象により治験薬を投与中止した治験参加者はいなかった。死亡は認められなかった。3 例のバイタルサインはいずれも基準範囲内であり，ベースライン時または追跡期間に臨床的に意味のある臨床検査値異常は認められなかった（5.10.1.1 項）。

軽度または中等度の腎機能障害を有する患者の安全性プロファイルは十分に評価され，潜在的なリスクは推奨用量を投与することで軽減される（C4671005 試験では，中等度の腎機能障害を有する 34 例および重度の腎機能障害を有する 2 例を評価した）。第 1 相 C4671011 試験では，正常な腎機能ならびに腎機能障害（軽度，中等度および重度）を有する成人治験参加者を対象にリトナビル（100 mg）の併用下で PF-07321332（100 mg）を単回経口投与したときの安全性および忍容性プロファイルは許容可能であった。追加のデータが得られるまでは，重度の腎機能

障害（eGFR が 30 mL/min 未満）を有する患者への PF-07321332/リトナビル投与は推奨しない。重度の腎機能障害を有する患者に対する適正用量は確定していない（5.10.1.3 項）。

重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）を有する治験参加者に対し PF-07321332 またはリトナビルを投与したときの PK または安全性データは得られていないため，重度の肝機能障害を有する患者に対する PF-07321332/リトナビル投与は推奨しない。第 1 相 C4671010 試験では，中等度の肝機能障害を有する治験参加者および正常な肝機能を有する成人治験参加者を対象に PF-07321332/リトナビルを投与したときの安全性および忍容性プロファイルは許容可能であった。本治験においてリトナビル併用下で PF-07321332 を単回投与したとき，重要な臨床検査値異常は認められず，バイタルサインまたは心電図パラメータに臨床的に意味のある変動は認められなかった（5.10.1.4 項）。

非臨床試験結果から，ラットおよびウサギを用いた最高用量の投与でも，PF-07321332 に関連する重度の発生毒性の兆候（奇形および胚・胎児死亡）は認められなかった。ラットを用いた最高用量までの投与による PF-07321332 に関連する出生前および出生後の発生への悪影響は認められなかった。PF-07321332/リトナビルの治験をとおして，妊娠中の母体への曝露が 5 例報告された。5 例中 3 例は女性治験参加者がプラセボ投与を受け，5 例中 2 例は，男性治験参加者が PF-07321332/リトナビル投与を受け，女性パートナーが妊娠した。これら 2 例に関連する有害事象は認められなかった。報告時にはこれら 2 例の妊娠の転帰は不明であった。報告時点で市販後の妊娠症例が 2 例報告された。1 例目では，妊娠 27 週に女性が PF-07321332/リトナビルを服用し，味覚消失および無嗅覚の有害事象が併せて報告された。2 例目では，有害事象は報告されなかった。利用可能な妊娠データのレビューに基づき，現時点で添付文書の改訂の必要はないと判断した（5.10.1.5 項）。

PF-07321332/リトナビル投与による薬物乱用に関する知見はない（5.4.3.6 項）。

2021 年 12 月の米国での最初の EUA 以降，全世界で累計 905,996 例の患者が曝露を受けたと推定された。承認後に報告された小児および成人の有害事象は，製品情報に記載されている安全性データおよび副作用と一貫していた。これらの症例の評価から，PF-07321332/リトナビル使用による新たな安全性上の懸念は特定されなかった（5.11 項）。

5.2. 安全性評価への取り組み － 臨床試験

C4671005 試験の 2 施設［施設 ID 1470（GCP 不遵守），1274（データ異常）］および C4671002 試験の 4 施設［施設 ID 1488（GCP 不遵守），1281，1157 および 1197（データ異常）］から得た解析データの除外を決定した（注意：施設 ID 1274 および 1281 は同一施設，施設 ID 1470 および 1488 は同一施設）。

C4671005 試験の施設 ID 1470（施設 ID 1276 に移行した治験参加者を含む），1274，および C4671002 試験の施設 ID 1488（施設 ID 1282 に移行した治験参加者を含む），1281，1157 および 1197（20[redacted] 年の組み入れ例のみ）のデータを除外してデータの再解析を実施した結果，両試験（C4671005 および C4671002 試験）の主要評価項目または重要な副次評価項目に関連する治験全体の結論に対する影響はなかった。

5.2.1. 併合解析に用いたデータ

LPLV までに C4671002 試験から得られた安全性データ（組み入れ：1296 例）を，完了した C4671005 試験の安全性データ（組み入れ：2113 例）と併合した。いずれの治験でも，症候性 COVID-19 患者を対象に 5 日間の投与レジメンを評価した。両治験の安全性データ併合を適切に行うことにより，全体的な治療の影響，発現頻度の少ない評価項目に対する治療の影響および臨床的に意義のある部分集団における治療の影響の違いをより正確に推定することができる。有害事象および重篤な有害事象は，治験参加者の同意取得後から治験薬の最終投与の 28 日後または Day 34（積極的情報収集期間）まで収集した。いずれの治験でも，PCD である Day 34 までの安全性評価を解析対象に含めた。

PF-07321332/リトナビルの副作用発現頻度は，安全性併合解析集団（C4671005 試験 ＋C4671002 試験）の結果を用いて評価した。

添付文書に記載する PF-07321332/リトナビルの副作用発現頻度は，評価対象試験である C4671005 試験の結果を用いた。C4671005 および C4671002 試験の併合解析により得られた副作用は，C4671005 試験に基づき添付文書に説明した副作用と異なるシグナルはなく，おおむね同様であった。

5.3. 曝露の対象集団

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点で，臨床試験プログラムを通じて PF-07321332/リトナビルの曝露を受けた治験参加者は 3722 例であり，C4671006 試験を除き PF-07321332/リトナビルの曝露を受けた治験参加者は 1899 例であった[a]。

安全性併合解析（C4671005 試験 ＋C4671002 試験）では，合計 1692 例の COVID-19 を有する治験参加者が PF-07321332/リトナビル 300/100 mg の曝露を受けた。C4671005 および C4671002 試験の投与期間は 5 日間であった。

C4671026 試験では，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点で 3 例の小児治験参加者が PF-07321332/リトナビルの投与および 14 日間の追跡調査を完了した。投与期間は 5 日間であった。

第 1 相試験全体で，合計 127 例の治験参加者が単回投与による治験薬の曝露を受け，77 例の治験参加者が反復投与による治験薬の曝露を受けた。

5.4. 有害事象

安全性データ全体に基づく PF-07321332/リトナビル 300/100 mg の 5 日間投与のプロファイルは安全かつ忍容性は良好であることが示された。

本概要に示した安全性併合解析（C4671005 試験 ＋C4671002 試験）では，最後に固定された MedDRA version 24.1 によりコード化した。市販後データでは MedDRA version 25.0 を用いた。なお有害事象名の和訳は，臨床試験結果には MedDRA/J の 24.1 版，市販後データには 25.0 版を用いた。

[a] 無作為化されたすべての治験参加者は，別の治験参加者と判断された。第 2/3 相試験の各治験または治験間で複数回組み入れられた治験参加者の詳細については，各治験総括報告書を参照のこと。

5.4.1. 有害事象の概観

安全性併合解析集団では，Day 34 の来院日までに発現した因果関係を問わない有害事象の発現頻度は，投与群間で同程度であった（Table 15）。

両投与群に発現した因果関係を問わない有害事象の大部分の重症度は，軽度（グレード 1）から中等度（グレード 2）であった（M5.3.5.3 Summary of Clinical Safety Appendix 4, Table 14.3.1.2.6i）。

因果関係を問わない重度（グレード 3）または生命を脅かす可能性がある（グレード 4）有害事象を発現した治験参加者の割合は，プラセボ群と比較して PF-07321332/リトナビル群で低かった。

因果関係を問わない重篤な有害事象を発現した治験参加者の割合は，プラセボ群と比較して PF-07321332/リトナビル群で低かった。

死亡に至った有害事象（グレード 5）は，PF-07321332/リトナビル群では認められなかったが，プラセボ群では 14 例（0.8%）に認められた。

PF-07321332/リトナビル群では，有害事象により治験を中止した治験参加者はいなかった。プラセボ群では，有害事象により治験を中止した 14 例は，いずれも有害事象により死亡した治験参加者であった。

有害事象により治験薬を投与中止した治験参加者の割合は低く，投与群間で同程度であった。

Table 15. Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) - DAIDS Grade - Safety Analysis Set (Protocol C4671002 and C4671005)

Number (%) of Participants	Nirmatrelvir 300 mg + Ritonavir 100 mg n (%)	Placebo n (%)
Participants evaluable for adverse events	1692	1687
Number of adverse events	768	792
Participants with adverse events	397 (23.5)	409 (24.2)
Participants with serious adverse events	26 (1.5)	83 (4.9)
Participants with Maximum Grade 3 or 4 adverse events	66 (3.9)	115 (6.8)
Participants with Maximum Grade 5 adverse events	0	14 (0.8)
Participants discontinued from study due to adverse events[a]	0	14 (0.8)
Participants discontinued study drug due to AE and continue study[b]	37 (2.2)	50 (3.0)
Participants with dose reduced or temporary discontinuation due to adverse events	6 (0.4)	6 (0.4)

Table 15. Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) - DAIDS Grade - Safety Analysis Set (Protocol C4671002 and C4671005)

Number (%) of Participants	Nirmatrelvir 300 mg + Ritonavir 100 mg n (%)	Placebo n (%)

Includes AEs that started on or prior to Day 34 visit.
Except for the Number of Adverse Events participants are counted only once per treatment in each row.
Serious Adverse Events - according to the investigator's assessment.
a. Participants who have an AE record that indicates that the AE caused the participant to be discontinued from the study.
b. Participants who have an AE record that indicates that action taken with study treatment was drug withdrawn but AE did not cause the participants to be discontinued from study.
MedDRA v25.0 coding dictionary applied.
C4671005 participants enrolled at sites 1274 and 1470 (including those switched to 1276), and C4671002 participants enrolled at sites 1281, 1488 (including those switched to 1282), 1157, and 1197 (20[redacted] enrollees) are excluded.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adae Table Generation: 09FEB2023 (16:18)
(Database snapshot date : C4671005:29APR2022,C4671002:11AUG2022) Output
File: ./nda_pooled/iss_p3_lplv_SiteEx/adae_s020
Table 14.3.1.2.1i Nirmatrelvir/ritonavir is for Pfizer internal use.

Day 34 の来院日までに発現した治験薬と関連のある有害事象の発現頻度は，プラセボ群と比較して PF-07321332/リトナビル群で高かった（M2.7.4　Table 9）。

治験薬と関連のある重度（グレード 3），生命を脅かす可能性がある（グレード 4）有害事象または重篤な有害事象を発現した治験参加者の合計は少なく，投与群間で同程度であった。

治験薬と関連のある死亡に至った有害事象（グレード 5）を発現した治験参加者はいなかった。

治験薬と関連のある有害事象により治験薬投与を中止した治験参加者の割合は低かった［PF-07321332/リトナビル群 20 例（1.2%），プラセボ群 9 例（0.5%）］。

5.4.2. 比較的よくみられる有害事象

5.4.2.1. 安全性併合解析集団（C4671005 試験 ＋C4671002 試験）における因果関係を問わない有害事象

安全性併合解析集団では，Day 34 の来院日までに発現した因果関係を問わない有害事象の発現頻度全体は，投与群間で同程度であった（Table 15）。

有害事象に関連する死亡（グレード 5）は，PF-07321332/リトナビル群では認められなかったが，プラセボ群では 14 例（0.8%）に認められた（M5.3.5.3 Summary of Clinical Safety Appendix 4，Table 14.3.1.2.6i）。

比較的よくみられた（いずれかの投与群で 5%以上報告された）因果関係を問わない有害事象の SOC は，「臨床検査」，「神経系障害」，「胃腸障害」および「感染症および寄生虫症」であった（Table 16）。

PF-07321332/リトナビル群で比較的よくみられた（1%以上）有害事象の PT は，味覚不全（5.4%），下痢（3.4%），悪心（2.1%），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（1.8%），フィブリン D ダイマー増加（1.8%），嘔吐（1.4%），頭痛（1.1%），腎クレアチニン・クリア

ランス減少（1.1%）およびアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（1.1%）であった（Table 16）。

これらのうち，味覚不全，下痢および嘔吐の発現頻度はプラセボ群と比較して PF-07321332/リトナビル群で高かった（Table 16）。有害事象はいずれも非重篤で（M5.3.5.3 Summary of Clinical Safety Appendix 4，Table 14.3.1.2.7i），重症度はほとんどが軽度（グレード 1）から中等度（グレード 2）であった（M5.3.5.3 Summary of Clinical Safety Appendix 4，Table 14.3.1.2.6i）。

PF-07321332/リトナビル群では，味覚不全，下痢および嘔吐による治験薬の投与中止はわずかであった（それぞれ 5 例，3 例および 6 例）（M2.7.4　Table 13）。

有害事象の発現頻度は低い（1%未満）が，PF-07321332/リトナビル群でプラセボ群よりも 5 例以上多く報告された有害事象は，筋肉痛［PF-07321332/リトナビル群：8 例（0.5%），プラセボ群：1 例（0.1%），以下同様］，悪寒［5 例（0.3%），0 例（0%）］，製品の後味［5 例（0.3%），0 例（0%）］および消化不良［12 例（0.7%），6 例（0.4%）］であった（M5.3.5.3 Summary of Clinical Safety Appendix 4，Table 14.3.1.2.6i）。

両投与群で発現した因果関係を問わない有害事象の重症度は，ほとんどが軽度（グレード 1）から中等度（グレード 2）であった。プラセボ群と比較して，PF-07321332/リトナビル群で重度（グレード 3）または生命を脅かす可能性がある（グレード 4）事象が報告された治験参加者は少なかった（M5.3.5.3 Summary of Clinical Safety Appendix 4，Table 14.3.1.2.6i）。

Table 16. Decreasing Frequency of Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) in 1% or Greater - Safety Analysis Set (Protocol C4671002 and C4671005)

System Organ Class and MedDRA v25.0 Preferred Term	Nirmatrelvir 300 mg + Ritonavir 100 mg (N=1692) n (%)	Placebo (N=1687) n (%)
With any adverse event	397 (23.5)	409 (24.2)
INVESTIGATIONS	135 (8.0)	158 (9.4)
Activated partial thromboplastin time prolonged	16 (0.9)	24 (1.4)
Alanine aminotransferase increased	31 (1.8)	35 (2.1)
Aspartate aminotransferase increased	19 (1.1)	18 (1.1)
C-reactive protein increased	13 (0.8)	17 (1.0)
Creatinine renal clearance decreased	18 (1.1)	21 (1.2)
Fibrin D dimer increased	30 (1.8)	39 (2.3)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	126 (7.4)	41 (2.4)
Dysgeusia	92 (5.4)	4 (0.2)
Headache	18 (1.1)	21 (1.2)
GASTROINTESTINAL DISORDERS	119 (7.0)	94 (5.6)
Diarrhoea	57 (3.4)	35 (2.1)
Nausea	35 (2.1)	36 (2.1)
Vomiting	23 (1.4)	20 (1.2)
INFECTIONS AND INFESTATIONS	38 (2.2)	102 (6.0)
COVID-19 pneumonia	12 (0.7)	50 (3.0)
Pneumonia	5 (0.3)	20 (1.2)

Table 16. Decreasing Frequency of Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) in 1% or Greater - Safety Analysis Set (Protocol C4671002 and C4671005)

System Organ Class and MedDRA v25.0 Preferred Term	Nirmatrelvir 300 mg + Ritonavir 100 mg (N=1692) n (%)	Placebo (N=1687) n (%)

Participants are only counted once per treatment per event.
Totals for the number of participants at a higher level are not necessarily the sum of those at the lower levels since a participant may report 2 or more different adverse events within the higher level category.
Includes AEs that started on or prior to Day 34 visit.
MedDRA v25.0 coding dictionary applied.
C4671005 participants enrolled at sites 1274 and 1470 (including those switched to 1276), and C4671002 participants enrolled at sites 1281, 1488 (including those switched to 1282), 1157, and 1197 (20[redacted] enrollees) are excluded.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adae Table Generation: 09FEB2023 (16:21)
(Database snapshot date : C4671005:29APR2022,C4671002:11AUG2022) Output
File: ./nda_pooled/iss_p3_lplv_SiteEx/adae_s120
Table 14.3.1.4.7i Nirmatrelvir/ritonavir is for Pfizer internal use.

5.4.2.2. 安全性併合解析集団（C4671005 試験 + C4671002 試験）における治験薬と関連のある有害事象

安全性併合解析集団では，Day 34 の来院日までに発現した治験薬と関連のある有害事象全体の発現頻度は，プラセボ群（4.1%）と比較して PF-07321332/リトナビル群（8.9%）で高かった（M2.7.4　Table 9）。

比較的よくみられた PF-07321332/リトナビル群の治験薬と関連のある有害事象（1%以上）は，味覚不全，下痢および悪心であった（M2.7.4　Table 11）。これらの治験薬と関連のある有害事象のうち，味覚不全および下痢の発現頻度は，プラセボ群（それぞれ 0.1%および 0.6%）と比較して PF-07321332/リトナビル群（それぞれ 4.4%および 1.5%）で高かった。

5.4.2.3. 副作用と判断された有害事象

最新の PF-07321332/リトナビルの安全性データに基づき，PF-07321332/リトナビルと関連する可能性がある副作用の特定を医学的に適切に実施するために，ファイザー社内で臨床上および安全性上の観点からすべての有害事象をレビューした。

M2.7.4 で評価した安全性併合解析集団（C4671005 試験 + C4671002 試験）を PF-07321332/リトナビルの副作用の発現頻度の評価に用いるデータセットとした。

安全性併合解析データセットには，PF-07321332/リトナビルを投与した 1692 例およびプラセボを投与した 1687 例の治験参加者のデータが含まれた。

副作用は MedDRA version 25.0 を用いてコード化した。

副作用の表（Table 17）に示した安全性データは，安全性併合解析集団（C4671005 試験 + C4671002 試験）において，PF-07321332/リトナビルを投与した 1692 例およびプラセボを投与した 1687 例のデータを集計した。

Table 17. Adverse Drug Reactions[a] in Participants Receiving Nirmatrelvir/Ritonavir 300 mg/100 mg Over Duration of 5- or 10-Day Treatment (Protocol C4671005 and C4671002)

System Organ Class	ADR Term	Frequency n/N (%)		Category
		Nirmatrelvir/ ritonavir	Placebo	
Nervous system disorders	Dysgeusia	92/1692 (5.4%)	4/1687 (0.2%)	Common
	Headache[b]	18/1692 (1.1%)	21/1687 (1.2%)	Common
Gastrointestinal disorders	Diarrhoea	57/1692 (3.4%)	35/1687 (2.1%)	Common
	Vomiting[b]	23/1692 (1.4%)	20/1687 (1.2%)	Uncommon

a. Occurring at a ≥1% frequency in the nirmatrelvir/ritonavir group and at a greater frequency than in the placebo group and/or likely associated with nirmatrelvir/ritonavir based on available data and causality assessment
b. Existing ADRs included in the CDS and supported by post-marketing surveillance.
Source: Module 5.3.5.3 SCS Appendix 4, Table 14.3.1.2.2i

5.4.3. 特記すべき有害事象

C4671005 および C4671002 試験では，通常の安全性データレビュー手順の一環として血行動態事象，炎症性事象および甲状腺関連事象などの事前に規定した特記すべき有害事象を検討し，シグナル検出プロセスの一環とした。いずれの特記すべき有害事象も，個々の治験の治験実施計画書に規定した手順に従い有害事象または重篤な有害事象として報告した。これらの安全性上の検討事項は，PF-07321332/リトナビルの非臨床および臨床使用成績レビューにより抽出されたものである。

血行動態および炎症作用：サルを用いた強制経口投与（NHP）毒性試験（投与期間最長 1 ヵ月）では，軽度の炎症（フィブリノゲンの上昇），ラットを用いた強制経口投与毒性試験（投与期間最長 1 ヵ月）では，血小板，グロブリン，アルブミン/グロブリン比および凝固系の変化（プロトロンビン時間延長および aPTT 延長）が認められた（M2.4）。成人治験参加者を対象とした第 2/3 相試験では，バイタルサインおよび有害事象の精査に加え，フィブリノゲン，血小板，D-ダイマー，プロトロンビン時間および aPTT，アルブミンならびに総タンパクについても観察した。

TSH 増加：C4671001 試験中に PF-07321332 投与による TSH の変動が認められた（M5.3.3.1 C4671001 CSR）。成人治験参加者を対象とした第 2/3 相試験では，TSH および遊離 T4 を観察した。

また，個々の治験の治験実施計画書に事前に規定したものではないが，市販後に副作用として過敏症が特定されたため，M2.7.4　1.1.2.2.1 項では特記すべき有害事象として検討することとした。

特記すべき有害事象の解析に用いた PT の一覧を M5.3.5.3 Summary of Clinical Safety Appendix 3 に示した。

5.4.3.1. 血行動態事象

安全性併合解析集団の因果関係を問わない血行動態事象の要約を Table 18 に示した。

Table 18. Summary of Treatment-Emergent Hemodynamic Adverse Events by Decreasing Frequency (All Causalities) - Safety Analysis Set (Protocols C4671005 + C4671002)

	Studies 1005 + 1002	
	Nirmatrelvir 300 mg + ritonavir 100 mg	**Placebo**
	5 days	**5 days**
Number of Participants Evaluable for AEs	(N=1692)	(N=1687)
Number (%) of Participants: by Preferred Term	**n (%)**	**n (%)**
With any AE	**18 (1.1)**	**21 (1.2)**
Hypertension	8 (0.5)	5 (0.3)
Hypotension	3 (0.2)	4 (0.2)
Palpitations	3 (0.2)	3 (0.2)
Syncope	3 (0.2)	1 (0.1)
Heart rate decreased	1 (0.1)	0
Tachycardia	1 (0.1)	3 (0.2)
Ventricular extrasystoles	1 (0.1)	0
Bradycardia	0	1 (0.1)
Bundle branch block right	0	1 (0.1)
Sinus bradycardia	0	2 (0.1)
Sinus tachycardia	0	1 (0.1)
Ventricular arrhythmia	0	1 (0.1)
Loss of consciousness	0	0

Participants are only counted once per treatment per event.
Studies 1005 and 1002: MedDRA v25.0 coding dictionary applied.
C4671005 participants enrolled at sites 1274 and 1470 (including those switched to 1276), and C4671002 participants enrolled at sites 1281, 1488 (including those switched to 1282), 1157, and 1197 (20[redacted] enrollees) are excluded.
Source: Module 5.3.5.3 SCS Appendix 4, Table 14.3.1.4.1i

安全性併合解析集団の因果関係を問わない血行動態事象の発現頻度は，投与群間で同程度であった。全体として，経時的なバイタルサインパラメータの変動に，PF-07321332/リトナビル群とプラセボ群の間に臨床的に意味のある差は認められなかった（M2.7.4　2.1.5.1 項）。

5.4.3.2. 炎症性事象

安全性併合解析集団の因果関係を問わない炎症性事象の要約を Table 19 に示した。

Table 19. Summary of Treatment-Emergent Inflammatory Adverse Events by Decreasing Frequency (All Causalities) - Safety Analysis Set (Protocols C4671005 + C4671002)

	Studies 1005 + 1002	
	Nirmatrelvir 300 mg + ritonavir 100 mg	**Placebo**
	5 days	**5 days**
Number of Participants Evaluable for AEs	(N=1692)	(N=1687)
Number (%) of Participants: by Preferred Term	**n (%)**	**n (%)**
With any AE	**63 (3.7)**	**69 (4.1)**
Fibrin D dimer increased	30 (1.8)	39 (2.3)
C-reactive protein increased	13 (0.8)	17 (1.0)
Activated partial thromboplastin time prolonged	16 (0.9)	24 (1.4)
Prothrombin time prolonged	6 (0.4)	6 (0.4)
Haptoglobin increased	4 (0.2)	3 (0.2)
Leukocytosis	2 (0.1)	0
Platelet count increased	2 (0.1)	1 (0.1)
White blood cell count increased	2 (0.1)	1 (0.1)
Blood fibrinogen increased	1 (0.1)	1 (0.1)
Prothrombin level increased	1 (0.1)	0
Thrombocytosis	1 (0.1)	1 (0.1)
Eosinophilia	0	0
Platelet count increased	0	0

Participants are only counted once per treatment per event.
Studies 1005 and 1002: MedDRA v25.0 coding dictionary applied.
C4671005 participants enrolled at sites 1274 and 1470 (including those switched to 1276), and C4671002 participants enrolled at sites 1281, 1488 (including those switched to 1282), 1157, and 1197 (20[redacted] enrollees) are excluded.
Source: Module 5.3.5.3 SCS Appendix 4, Table 14.3.1.4.3i

安全性併合解析集団の因果関係を問わない炎症性事象の発現頻度は，投与群間で同程度であった。フィブリン D ダイマー増加および活性化部分トロンボプラスチン時間延長が PF-07321332/リトナビル群［それぞれ 30 例（1.8%）および 16 例（0.9%）］と比較してプラセボ群［それぞれ 39 例（2.3%）および 24 例（1.4%）］で高かった（5 例以上の差）。

5.4.3.3. 甲状腺関連事象

安全性併合解析集団の因果関係を問わない甲状腺関連事象の要約を Table 20 に示した。

Table 20. Summary of Treatment-Emergent Thyroid-Related Adverse Events by Decreasing Frequency (All Causalities) - Safety Analysis Set (Protocols C4671005 + C4671002)

	Studies 1005 + 1002	
	Nirmatrelvir 300 mg + ritonavir 100 mg	**Placebo**
	5 days	5 days
Number of Participants Evaluable for AEs	(N=1692)	(N=1687)
Number (%) of Participants: by Preferred Term	**n (%)**	**n (%)**
With any AE	**10 (0.6)**	**14 (0.8)**
Blood thyroid stimulating hormone increased	8 (0.5)	14 (0.8)
Thyroxine free increased	1 (0.1)	1 (0.1)
Thyroxine increased	1 (0.1)	1 (0.1)

Participants are only counted once per treatment per event.
Studies 1005 and 1002: MedDRA v25.0 coding dictionary applied.
C4671005 participants enrolled at sites 1274 and 1470 (including those switched to 1276), and C4671002 participants enrolled at sites 1281, 1488 (including those switched to 1282), 1157, and 1197 (20[redacted] enrollees) are excluded.
Source: Module 5.3.5.3 SCS Appendix 4, Table 14.3.1.4.2i

安全性併合解析集団の因果関係を問わない甲状腺関連事象の発現頻度は，投与群間で同程度であった（PF-07321332/リトナビル群 0.6%，プラセボ群 0.8%）。血中甲状腺刺激ホルモン増加の発現頻度は，PF-07321332/リトナビル群［8 例（0.5%）］と比較してプラセボ群［14 例（0.8%）］で高かった（5 例以上の差）。

5.4.3.4. 過敏症事象

安全性併合解析集団では，いずれの投与群でもアナフィラキシー反応，アナフィラキシーショック，アナフィラキシー治療またはスティーヴンス・ジョンソン症候群は認められなかった。

安全性併合解析集団の因果関係を問わない過敏症事象［SMQ「過敏症」（狭域）］の発現頻度は，PF-07321332/リトナビル群［4 例（0.2%）］と比較してプラセボ群［10 例（0.6%）］で高かった。

詳細については M2.7.4　2.1.5.4 項を参照のこと。

5.4.3.5. 離脱症状および反跳現象

安全性併合解析集団では，PF-07321332/リトナビル投与に関連する薬物離脱または反跳現象の危惧がある有害事象は認められなかった（M5.3.5.3 Summary of Clinical Safety Appendix 4, Table 14.3.1.4.5i）。SMQ「薬物離脱」（広域および狭域）を用いて関連する有害事象を特定した（M5.3.5.3 Summary of Clinical Safety Appendix 3 Lists of Preferred Terms 参照）。

5.4.3.6. 薬物乱用

安全性併合解析集団では，PF-07321332/リトナビル群に関連のある薬物乱用の危惧がある有害事象は認められなかった（M5.3.5.3 Summary of Clinical Safety Appendix 4，Table 14.3.1.4.6i）。SMQ「薬物乱用/依存」（広域および狭域）を用いて関連する有害事象を特定した（M5.3.5.3 Summary of Clinical Safety Appendix 3 Lists of Preferred Terms 参照）。

PF-07321332 はウイルス酵素を特異的な標的とし，酵素，トランスポーターおよび受容体（乱用に関連があるとされる複数の中枢神経系受容体を含む）パネルに対する検討では PF-07321332 の顕著なオフターゲット作用（阻害活性 50%超）は認められなかった（M2.4）。

ラット中枢神経系組織中の[^{14}C]nirmatrelvir（PF-07321332）による放射線を定量した結果，定量限界以下であった。本結果は，PF-07321332 が P-gp の基質であることと一貫していた（M2.4）。

5.4.3.7. 過量投与

PF-07321332 1500 mg を最高用量とした単回投与および PF-07321332/リトナビル 500/100 mg を最高用量とした 10 日間の反復投与を実施した結果，用量反応毒性のエビデンスは認められなかった。PF-07321332/リトナビルの治療域を超える曝露（2250/100 mg）でも，安全で，忍容性は良好であることが確認された。

C4671001 試験では，健康治験参加者を対象に PF-07321332 150 mg から 1500 mg の単回投与（PART-1）および PF-07321332/リトナビル 500/100 mg の 10 日間の反復投与（PART-2）を実施し，安全で，忍容性は良好であることを確認した。PART-5 では，治療域を超える曝露（2250/100 mg）でも，安全で，忍容性は良好であることが確認された（M5.3.3.1 C4671001 CSR）。過量投与に関する新たな情報はなかった。

5.5. 重篤な有害事象

Day 34 の来院日までに発現した因果関係を問わない重篤な有害事象の発現頻度は，プラセボ群（4.9%）と比較して PF-07321332/リトナビル群（1.5%）で低かった（Table 15）。

PF-07321332/リトナビル群で比較的よくみられた重篤な有害事象（2 例以上）は，COVID-19 肺炎，COVID-19 および肺炎であった。これらの重篤な有害事象の発現頻度は，いずれも PF-07321332/リトナビル群と比較してプラセボ群で高かった（M2.7.4　Table 12）。これらの重篤な有害事象はいずれも治験対象疾患に関連する事象と判断され，治験責任医師により治験薬と関連があると判断されなかった（M5.3.5.3 Summary of Clinical Safety Appendix 4, Table 16.2.7.1i）。

5.6. 死亡

安全性併合解析集団では 16 例が死亡し，全例がプラセボ群であった。そのうち 15 例は C4671005 試験のワクチン接種歴がない重症化リスクの高い治験参加者，残りの 1 例は C4671002 試験のワクチン接種歴があり，重症化リスク因子を複数有する治験参加者であった。死亡した 16 例中 14 例は積極的情報収集期間（Day 34 まで）に死亡した。残りの 2 例は，長期安全性追跡期間に死亡した（M5.3.5.3 Summary of Clinical Safety Appendix 4，Table 16.2.6.1.2i）。

安全性併合解析集団に含まれた 2 試験のデータカットオフ日時点では，PF-07321332/リトナビル群での死亡は認められなかった。

死亡した 16 例中 15 例は治験対象疾患に関連する死亡であり（COVID-19 肺炎の 9 例，COVID-19 の 3 例，肺臓炎の 2 例および急性呼吸不全の 1 例の有害事象が報告された），いずれの事象も治験責任医師により治験薬と関連ありと判断されなかった。1 例のみ治験対象疾患に関連しない死亡があり，死亡理由は，基礎疾患の急性骨髄性白血病の再発に伴う敗血症であった（M5.3.5.3 Summary of Clinical Safety Appendix 4，Table 16.2.7.1i および Table 16.2.6.1.2i）。

5.7. 治験薬投与中止に至った有害事象

安全性併合解析集団では，有害事象により治験薬を投与中止した治験参加者の割合は，PF-07321332/リトナビル群（2.2%）とプラセボ群（3.0%）間で同程度であった（M2.7.4 Table 13）。有害事象により治験薬を投与中止した治験参加者の詳細は，M2.7.4　2.1.4.1 項を参照のこと。

5.8. 臨床検査値の評価の要約

安全性併合解析集団では，PF-07321332/リトナビル群およびプラセボ群の間で，臨床検査値の血液学的検査および生化学検査の結果に臨床的に意味のある差は認められなかった。

全体として，臨床検査項目のベースライン値の異常の発現頻度は投与群間でおおむね同程度であった（M5.3.5.3 Summary of Clinical Safety Appendix 4，Table 14.3.4.1.3i）。

臨床検査値のベースライン値が基準範囲内であり，治験薬投与後に事前に規定したベースラインからの変化量の閾値に該当する検査値異常が認められた治験参加者の割合は，PF-07321332/リトナビル群とプラセボ群でおおむね同程度であった。D ダイマーおよびフィブリノゲンの増加の発現頻度は，PF-07321332/リトナビル群と比較してプラセボ群で高かった（M5.3.5.3 Summary of Clinical Safety Appendix 4，Table 14.3.4.1.2i）。

全体として，Day 34 の来院日までに発現した臨床検査値異常（ベースライン値の異常の有無を問わない）の発現頻度は，投与群間で同程度であった。

詳細な情報については，M2.7.4　3 項を参照のこと。

5.9. バイタルサインおよびその他の測定

5.9.1. バイタルサイン

安全性併合解析集団では，バイタルサインの測定値に臨床的に意味のある所見は認められなかった。バイタルサインの評価および観察データは投与群間で類似していた。

収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数，酸素飽和度（%），体温および呼吸数のベースラインの平均値は，投与群間で類似していた。バイタルサインのベースラインからの平均変化量に臨床的に意味のある群間差は認められなかった（M5.3.5.3 Summary of Clinical Safety Appendix 4，Table 14.3.5.1.1i）。

バイタルサインのベースラインからの最大変化量の平均値は，PF-07321332/リトナビル群およびプラセボ群の間で類似していた（M5.3.5.3 Summary of Clinical Safety Appendix 4, Table 14.3.5.1.2i）。

拡張期血圧が 90 mmHg を超えた，または収縮期血圧が 140 mmHg を超えた治験参加者の割合は，投与群間で同程度であった（M5.3.5.3 Summary of Clinical Safety Appendix 4, Table 14.3.5.2i）。

5.9.2. 心電図評価

5.9.2.1. 安全性併合解析集団（C4671005 試験 + C4671002 試験）

C4671005 および C4671002 試験のセンチネルコホートの心電図データを収集した。E-DMC および FDA による C4671005 試験のセンチネルコホートの心電図データの評価に基づき，心電図モニタリングを中止した（詳細は M2.7.4　1.1.2.4.5 項）。

すべての心電図パラメータで，ベースラインの平均値およびベースラインからの変化量の平均値は，投与群間で同程度であった（M5.3.5.3 Summary of Clinical Safety Appendix 4, Table 14.3.6.1.1i）。ベースラインからの最大変化量（平均値）も，投与群間で同程度であった（M5.3.5.3 Summary of Clinical Safety Appendix 4，Table 14.3.6.1.2i）。

いずれの投与群でも，事前に規定した PR 間隔延長の発現頻度は低く，PF-07321332/リトナビル群とプラセボ群で類似していた（M5.3.5.3 Summary of Clinical Safety Appendix 4, Table 14.3.6.2.2i）。

全体として，いずれの投与群でも，臨床的に意味のある心電図所見が認められた治験参加者は 3.6%以下であった（M5.3.5.3 Summary of Clinical Safety Appendix 4，Table 14.3.6.2.1i）。QTcF 480 msec 超が認められた治験参加者はいなかった（M5.3.5.3 Summary of Clinical Safety Appendix 4，Table 14.3.6.1.1.i）。

5.9.2.1.1. 第 1 相 C4671001 試験

健康成人治験参加者の心電図データを用いた C-QTc 解析の結果，PF-07321332 の投与により臨床的に意味のある QTc 延長は認められなかった。臨床用量における C_{max} の予測平均値の約 4 倍までの治療域を超える濃度を含め，観察された PF-07321332 濃度範囲全体で，ΔΔQTcF 推定値の 90% CI の上限は 10 msec 未満であった。

5.10. 特別な患者集団および状況下における安全性

5.10.1. 内因性要因および外因性要因

年齢（60 歳超，65 歳以上，75 歳以上），性別，人種，民族，BMI，体重，ワクチン接種状況，ベースライン時のウイルス量，ベースライン時の血清学的検査の結果，重症化リスク因子数，重症化リスクとなる併存疾患（心血管障害，慢性肺疾患，喫煙，糖尿病，高血圧）および地理的地域に基づく各部分集団の PF-07321332/リトナビル群の有害事象データを検討した結果，これらの部分集団のいずれにおいても PF-07321332/リトナビルの安全な使用に関して特段注意が必要な項目はなかった（M2.7.4　Table 21 および Table 22）。

5.10.1.1. 小児への使用

青少年（12 歳以上）での PF-07321332/リトナビルの安全性および忍容性に関する治験で評価した最終的な結果は得られていない。ファイザーは，重症化リスクを有する症候性の小児 COVID-19 患者を対象として，PF-07321332/リトナビルの安全性，有効性および PK を決定する第 2/3 相，非盲検，単群試験（C4671026 試験）を実施中である。C4671026 試験は本申請の併合解析には含まれない。

C4671026 試験に最初に組み入れられ，少なくとも 2 週間の治験参加を完了した 3 例から得られた安全性情報から，1 例 2 件の有害事象が報告された。これらの有害事象はいずれも重度または重篤ではなかった。有害事象により中止した治験参加者はいなかった。死亡は認められなかった。ベースラインまたは追跡調査時における 3 例のバイタルサインはいずれも基準範囲内であり，臨床的に意味のある臨床検査値異常は認められなかった。3 例の詳細については M2.7.4 5.1.4 項を参照のこと。

青少年での PF-07321332/リトナビルの安全性および忍容性は，成人で認められた安全性および忍容性プロファイルにより推測できる。成人で PF-07321332/リトナビル 300/100 mg BID 投与に対して良好な忍容性が示されていることから，曝露量が一致する用量である 300/100 mg BID を青少年に投与することで追加のリスクが生じる可能性は低い。PK モデリングの詳細は，M2.7.2 に示した。

5.10.1.2. 高齢者への使用

安全性併合解析集団では，65 歳以上の治験参加者は 328 例，75 歳以上の治験参加者は 80 例であった。高齢の治験参加者での PF-07321332/リトナビルの安全性は，全体の安全性プロファイルと一貫していた。

治験参加者の大部分（90%）が 65 歳未満であった。75 歳以上の治験参加者が比較的少数であったため，高齢者の安全性に関する推論には限界があった。

Day 34 までに発現した有害事象全体の発現頻度は，65 歳以上の部分集団で 65 歳未満の部分集団より高く，75 歳以上の部分集団で 75 歳未満の部分集団より高かった。

PF-07321332/リトナビル群の 65 歳未満および 65 歳以上の部分集団，ならびに 75 歳未満および 75 歳以上の部分集団で認められた主な有害事象はいずれも味覚不全であり，全体集団の結果と一貫していた。

5.10.1.3. 腎機能障害を有する患者

ピボタル第 2/3 相 C4671005 試験では，除外基準として，透析を受けている患者，または中等度から重度の腎機能障害（スクリーニング来院前 6 ヵ月以内に CKD-EPI の式 [58] で算出された eGFR が 45 mL/min/1.73 m^2 未満）を有することが判明している患者を除外した。この除外基準はスクリーニング来院前 6 ヵ月以内を対象としていたため，ベースライン時の eGFR が 45 mL/min/1.73 m^2 未満の治験参加者が C4671005 試験に組み入れられる可能性はあった。ベースライン時の eGFR に基づく部分集団解析結果を以下に示した。

C4671005 試験では，PF-07321332/リトナビル群に無作為化された 1049 例（PF-07321332/リトナビル群の治験参加者数）のうち 36 例（3.4%）が中等度（ベースライン時の eGFR が 30 mL/min 以上 60 mL/min 未満）または重度（ベースライン時の eGFR が 30 mL/min 未満）の腎機能障害（M5.3.5.1 Summary of Clinical Safety Appendix 5，Table 3.7 および Table 3.8）を有しており，PF-07321332/リトナビル 300/100 mg 投与を受けた。

治験薬との因果関係を問わない有害事象の発現頻度は，軽度の腎機能障害を有する治験参加者では PF-07321332/リトナビル群（160 例）で 30.6%，プラセボ群（162 例）で 36.4%であったのに対し（M5.3.5.1 Summary of Clinical Safety Appendix 5，Table 3.6 および Table 3.2），中等度の腎機能障害を有する治験参加者では PF-07321332/リトナビル群（34 例）で 55.9%，プラセボ群（43 例）で 48.8%であった（M5.3.5.1 Summary of Clinical Safety Appendix 5，Table 3.2，M5.3.5.1 Summary of Clinical Safety Appendix 5，Table 3.6）。

重度の腎機能障害を有する治験参加者（PF-07321332/リトナビル群：2 例，プラセボ群：4 例）が少なかったため，この部分集団での安全性評価は限られたものであった（M5.3.5.1 Summary of Clinical Safety Appendix 5，Table 3.4）。

中等度または重度の腎機能障害を有する治験参加者では，プラセボ群で中等度 3 例，重度 2 例の死亡が認められた。PF-07321332/リトナビル群では，腎機能障害を有する治験参加者の死亡は認められなかった（M5.3.5.1 Summary of Clinical Safety Appendix 5，Table 3.7 および Table 3.8）。

ベースライン時の eGFR が正常であった治験参加者の内訳および有害事象の一覧を M5.3.5.1 Summary of Clinical Safety Appendix 5，Table 3.1 および Table 3.5 に示した。

これらのデータと，中等度の腎機能障害を有する治験参加者に対する PF-07321332/リトナビルの PK に基づく推奨用量が 150/100 mg である（C4671011 試験結果参照）ことから，軽度または中等度の腎機能障害を有する患者での安全性プロファイルは十分に検討されており，潜在的なリスクは推奨用量を用いることで軽減されるとの結論が裏付けられた。重度の腎機能障害（eGFR が 30 mL/min 未満）を有する患者への PF-07321332/リトナビル投与は，追加のデータが得られるまで推奨しない。

第 1 相 C4671011 試験の結果，正常な腎機能の治験参加者および腎機能障害（軽度，中等度および重度）を有する治験参加者を対象に PF-07321332（100 mg）をリトナビル（100 mg）併用下で単回経口投与したときの安全性および忍容性プロファイルは許容可能であった。治験に関連した有害事象はすべて軽度であった。全般に，本治験の臨床検査値，バイタルサインまたは心電図評価において意味のある結果はみられなかった。腎機能障害を有する治験参加者に対する推奨用量の詳細については，M2.5.3　6.1 項を参照のこと。

5.10.1.4. 肝機能障害を有する患者

重度の肝機能障害を有する患者は第 2/3 相試験では除外しており，重度の肝機能障害の患者に対するリトナビルとの併用投与は推奨しない。第 1 相 C4671010 試験では，中等度の肝機能障害を有する治験参加者と同様に正常な肝機能の成人治験参加者における PF-07321332/リトナビルの PK，安全性ならびに忍容性を評価した。第 1 相 C4671010 試験の結果，中等度の肝機能障害を

有する治験参加者および正常な肝機能の成人治験参加者における PF-07321332/リトナビルの安全性および忍容性のプロファイルは許容可能であった。リトナビルの併用下で PF-07321332 を単回投与したとき，臨床的に意味のある臨床検査異常は認められず，本治験の心電図パラメータおよびバイタルサインに臨床的に意味のある変動は認められなかった。肝機能障害を有する治験参加者に対する推奨用量の詳細については，M2.5.3　6.1 項を参照のこと。

5.10.1.5. 妊娠および授乳時の使用

5.10.1.5.1. 妊娠

妊娠患者に対する PF-07321332/リトナビルの治験は実施していない。軽度から中等度の COVID-19 を罹患している妊娠中の女性を対象とした PF-07321332/リトナビルの PK，安全性および忍容性を評価するために，第 1 相，非盲検試験を計画している（C4671035 試験）。妊娠中の女性および幼児を対象とした PF-07321332/リトナビルの安全性を評価するために，米国の診療報酬請求データを用いた EUA 後の安全性試験を計画している（C4671038 試験）。

ファイザーのグローバル安全性データベースのレビューにより得られた妊娠に関する情報を報告する。

2022 年 4 月 30 日までのファイザーのグローバル安全性データベースの累積レビューにより，7 例が妊娠中の母体曝露症例（母および／または胎児）として特定された。7 例中 5 例は治験（C4671002 試験 2 例および C4671005 試験 3 例）での報告であり，2 例は市販後調査での報告であった。

治験で報告された症例

治験中に報告された 5 例中 3 例は，いずれもプラセボを投与した女性であり，妊娠の転帰は不明であった。実薬を投与した女性治験参加者では，妊娠報告はなかった。

治験期間中に報告された 5 例中 2 例は，PF-07321332/リトナビルを投与した男性治験参加者の女性パートナーの妊娠であった。

全 2 例に関連する有害事象は認められなかった。

報告時は，いずれの症例も妊娠の転帰は不明であった。

市販後調査で報告された症例

症例 1：

女性患者が妊娠 27 週時に PF-07321332/リトナビルを服用した。

有害事象として味覚消失および無嗅覚が併せて報告された。

症例 2：

女性患者が妊娠中に COVID-19 に感染したため PF-07321332/リトナビルを服用した。

追加の情報提供はなかった。

詳細については，M2.7.4　6.4 項を参照のこと。

非臨床試験の妊娠データ

ラットおよびウサギを用いた最高用量の投与でも，PF-07321332 に関連する重度の発生毒性の兆候（奇形および胚・胎児死亡）は認められなかった。ラットを用いた最高用量までの投与による PF-07321332 に関連する出生前および出生後の発生への悪影響は認められなかった（M2.4）。

得られた妊娠データのレビューに基づき，現時点で添付文書の改訂は必要ないと判断した。

5.10.1.5.2. 避妊の要約

ラットを用いた最高用量の投与では，PF-07321332 のヒトの生殖発生能に対するリスクはほとんどないと考えられた（M2.4）。

リトナビル使用により複合ホルモン避妊薬（ethinyl estradiol）の効果を減弱させる可能性がある[57]。複合ホルモン避妊薬を使用中の患者には，PF-07321332/リトナビルの投与期間中および投与中止後月経周期 1 サイクルまでは有効な代替避妊法の使用またはバリア法を追加するよう助言する。

5.10.1.5.3. 授乳リスクの要約

2022 年 4 月 30 日時点で，第 2/3 相臨床試験から授乳中の曝露に関する報告はなかった。

健康な授乳中の女性に PF-07321332/リトナビルを投与する第 1 相，反復投与，非盲検，PK 試験を計画している（C4671039 試験）。

PF-07321332/リトナビルの母乳への移行，授乳された乳幼児への影響または母乳産生への影響に関するデータはない。妊娠および授乳中の母体動物に薬剤を投与したラット出生前および出生後の発生試験では，PF-07321332 に関連する悪影響は認められなかった（M2.4）。

5.10.2. 日本人集団の解析結果

日本人集団の PF-07321332/リトナビル群で認められた有害事象はいずれも軽度であり，転帰は回復であった。PF-07321332/リトナビル群で重度または生命を脅かす可能性のある有害事象（グレード 3 または 4），重篤な有害事象，死亡，治験薬の投与中止または治験中止に至った有害事象は認められなかった。詳細については，M2.7.4　5.9 項を参照のこと。

5.11. 市販後使用経験

最初の米国での EUA（2021 年 12 月）以降，全世界で累積 905,996 名の治験参加者が本剤の投与を受けたと推定された。承認後に報告された小児および成人の有害事象は，製品情報に記載されている安全性および副作用データと一貫していた。これら症例の評価から，PF-07321332/リトナビル使用に関連する新たな安全性上の懸念は特定されなかった。詳細については，M2.7.4　1.1.3 項および 6 項を参照のこと。

6. ベネフィットとリスクに関する結論

C4671005 試験では，重症化リスク因子を有するワクチン未接種の症候性の COVID-19 外来患者において，症状の発現から 5 日以内に PF-07321332/リトナビルの 5 日間投与を開始したところ，SARS-CoV-2 ウイルス RNA 濃度が有意に低下して臨床転帰が改善した。Day 28 までの COVID-19 関連の入院または死亡（全死因）についてプラセボ群と比較して有意かつ臨床的に意味のある減少が認められ，相対リスク減少率は 85.8%であった（M5.3.5.1 Study C4671005 LPLV CSR Section 5.1.2）。報告された安全性データから，PF-07321332/リトナビルの安全性プロファイルは良好であることが示された。

C4671005 試験の治験参加者の約 45%（1361 例）で実施した中間解析において極めて高い有効性が示された。mITT 集団において，COVID-19 治療のための入院および死亡（全死因）の減少に関し，PF-07321332/リトナビルのプラセボに対する優越性が認められた（$p<0.0001$）。治験実施計画書で事前に定めた治験中止の有効性に関する p 値は $p<0.002$ であったことから，治験中止基準を満たしたと判定し，以降の本治験への組み入れを中止した。この中間解析の結果が，本治験の主要な統計学的解釈の基となっている。COVID-19 の重症化リスクが高い治験参加者において，PF-07321332/リトナビルの有効性が検証された。治験実施計画書で事前に定めた逐次検定の手順で実施した主要解析（mITT 集団）および第一の主要な副次解析（mITT1 集団）のいずれにおいても，有意な治療上のベネフィット（$p<0.0001$）が示された。Day 28 までの COVID-19 関連の入院または死亡（全死因）の相対リスク減少率は，症状の発現から 3 日以内に投与を開始した場合には 89.1%，症状の発現から 5 日以内に投与を開始した場合には 85.2%であった。

PF-07321332/リトナビルの極めて高い有効性は，中間解析の後に実施した，無作為化されたすべての治験参加者を対象とした LPLV 解析（2113 例：M5.3.5.1 Study C4671005 LPLV CSR Amendment V2 Sections 5.1.1 and 5.1.2）においても認められ，Day 28 までの COVID-19 関連の入院または死亡（全死因）について，症状の発現から 3 日以内および 5 日以内に投与を開始した場合の相対リスク減少率はそれぞれ 89.1%および 85.8%，イベントの累積発現割合の差に関する p 値はともに $p<0.0001$ であった。

COVID-19 に関連する症状の緩和および消失が得られた治験参加者の割合が高かったこと，COVID-19 に関連する症状の消失が得られた治験参加者での再発率が低かったこと，Day 28 までの COVID-19 に関連する入院または死亡（全死因）が軽減されたこと，死亡（全死因）が第 24 週まで 100%軽減されたこと，ウイルス RNA 濃度の経時変化で減少が継続したこと，ならびに抗ウイルス薬抵抗性の可能性の兆候がなかったことから，プラセボと比較した PF-07321332/リトナビルの臨床的有効性の持続が示されている。

安全性の併合解析集団（C4671005 および C4671002 試験）では 16 例が死亡し，全例がプラセボ群であった。そのうち 15 例は C4671005 試験の重症化リスクが高いワクチン未接種の治験参加者であり，1 例は C4671002 試験のワクチン接種歴があり重症化リスク因子を複数有する治験参加者であった（5.6 項）。

最終的に報告された Day 34 の安全性データにより，PF-07321332/リトナビルの良好な安全性プロファイルが示された。重症化リスク因子を 1 つ以上有するワクチン接種歴を問わない治験参加者および重症化リスク因子のないワクチン接種歴を問わない治験参加者で構成される安全性併合解析集団（C4671005 および C4671002 試験）では，PF-07321332/リトナビルの安全性プロ

ファイルは一貫していた。PF-07321332/リトナビルの 5 日間投与はいずれも安全で，忍容性は良好であった。これらの結論は，Week 12 および Week 24 のデータの解析でも確認された（M5.3.5.1 Study C4671005 LPLV CSR Amendment V2 Section 5.1.12 and Section 5.5.1）。

PF-07321332/リトナビルは，デルタ株およびオミクロン株を含めて，治験実施中および現在の主要な VOC に対しても有効性を維持している（M2.4.2.2.1.4 項）。

現在までに投与された治験参加者で，PF-07321332/リトナビルに対するウイルス耐性のエビデンスはない。特に，治療失敗またはウイルス学的治療失敗に関連するベースラインの $3CL^{pro}$ 遺伝子または切断部位の変異はなかった。PF-07321332/リトナビル投与は，$3CL^{pro}$ 遺伝子または切断部位の変異と関連していなかった（M5.3.5.1 Study C4671005 Virology Sequencing Report）。ウイルス RNA 濃度のリバウンドが認められた例（約 2%～7%）で，ウイルス RNA 濃度のリバウンドと PF-07321332/リトナビル投与，PF-07321332 の曝露が少ないこと，入院または死亡，重度の症状の再発，ならびに $3CL^{pro}$ 遺伝子または切断部位の変異との関連はいずれもなかった。

全体として，PF-07321332/リトナビルのベネフィット・リスクの評価は良好である。さらに，現在のパンデミック下では有効な経口抗ウイルス薬に対するアンメットメディカルニーズが依然として存在している。

PF-07321332/リトナビルは，重症化リスクの高い症候性の成人 COVID-19 外来患者に対する新規の経口抗ウイルス薬である。COVID-19 の治療に関するメディカルニーズおよびベネフィット・リスクを以下に説明する。

6.1. 治療の背景

6.1.1. 疾患について

COVID-19 の臨床像および疫学を 1.2 項に示した。

6.1.2. 現行の治療

COVID-19 に対する現在の治療法を 1.3 項に示した。

6.1.3. アンメットニーズ

COVID-19 パンデミックが進行中であることを考慮すると，COVID-19 と確定診断された，重症化リスク因子を有する症候性の COVID-19 外来患者の治療のための安全かつ有効な経口抗ウイルス薬に対する重大なアンメットニーズが依然として存在する。PF-07321332/リトナビルは，重大な薬物相互作用の可能性はあるものの，ワクチン接種歴を問わず高い有効性を示し，良好な安全性プロファイルを示したことから，このような患者に対する重要な治療選択肢となる。

SARS-CoV-2 の変異株は自然感染またはワクチン接種による免疫系を回避する可能性があり，現在承認または EUA を取得している他の抗ウイルス薬または mAb による治療に制限があることを考慮すると，COVID-19 外来患者への安全かつ有効な経口治療薬に対する緊急のアンメットメディカルニーズが存在する。PF-07321332/リトナビルは，以下の点から，ウイルス伝播を減少させ，臨床的回復までの期間を短縮し，重症化，入院および死亡を予防し，さらに SARS-CoV-2 により生じる医療体制への負担を低下させることが可能であると考えられる。

- PF-07321332 はウイルス複製に不可欠で高度に保存された部位を標的とするため，現在および将来のコロナウイルス変異株に対する有効な治療薬となると考えられる。

- PF-07321332/リトナビルは経口投与の薬剤であるため，12 歳以上の患者に対して非侵襲的かつ容易で便利な方法で投与可能であり，医療機関以外で服用することができる。これにより，医療機関での患者対応を減らし，特に重度の COVID-19 による入院の増加を抑制し，医療体制への負荷を軽減する。

- 臨床試験の併合解析により，PF-07321332/リトナビルは，重症化リスクの高い COVID-19 外来患者（ワクチン接種歴を問わない）において，症状発現から 5 日以内に投与したときに入院および死亡（全死因）のリスクが 83.5%減少した。このことから患者の入院が回避され，医療体制への負荷を軽減する。

- PF-07321332/リトナビルは経口投与の薬剤であるため，静脈内投与の薬剤に見られる合併症や投与方法に関連する投薬過誤を回避することができ，安全性に関するベネフィットが得られる。

アンメットニーズに関する詳細は 1.3.1.1 項に示した。

6.2. ベネフィット

COVID-19 は重篤で生命を脅かす可能性のある感染症である。これまでの臨床データから，PF-07321332/リトナビルは非臨床試験で確認されたように（1.1 項），既知の VOC に対して有効な抗ウイルス薬であることが予想される。

重症化リスクの高い症候性の COVID-19 外来患者を対象とした C4671005 試験で，治験参加者の約 45%（1361 例）で実施した中間解析において事前に定めた治験中止基準を満たし，この結果は C4671005 試験の主要な統計学的解釈の基となっている。治験実施計画書で事前に定めた逐次検定の手順で実施した有効性の主要評価項目の解析と第一の主要な副次評価項目の解析の両方で，プラセボに対する PF-07321332/リトナビルの有意な治療上のベネフィット（$p<0.0001$）が示された。Day 28 までの COVID-19 関連の入院または死亡（全死因）のプラセボに対する相対リスク減少率は，症状の発現から 3 日以内に投与を開始した場合には 89.1%，症状の発現から 5 日以内に投与を開始した場合には 85.2%であった。LPLV 解析（2113 例）で示された相対リスク減少率はそれぞれ 89.1%および 85.8%であり，中間解析結果と同程度であった。全体として LPLV 解析の結果は中間解析の結果と一致しており，さらに，全体的な治療効果は，中間解析に含まれる治験参加者と中間解析後の解析に含まれる治験参加者との間で同程度であった。

治療上のベネフィットは，重症化リスクが高くワクチン接種歴を問わない治験参加者を含む C4671005 および C4671002 試験の併合解析を含め，2 つの第 2/3 相試験で実証された本剤の抗ウイルス効果を反映していた。C4671005 および C4671002 試験の併合解析において，本剤はプラセボと比較して Day 5 のウイルス RNA 濃度を減少させ，その差は Log_{10} スケールで-0.816 Log_{10} copies/mL であった（95% CI：-0.942, -0.689，$p < 0.0001$）（4.5.11 項）。1 Log_{10} copies/mL の減少は，ウイルス数の 90%の減少を意味する。

- 主要評価項目および主要な副次評価項目の両方で，それらの目的を満たす入院または死亡に関する結果が得られたため，症状発現から投与開始までの期間は PF-07321332/リトナビルの

抗ウイルス効果に悪影響を及ぼさず，PF-07321332/リトナビルの適応は COVID-19 の症状発現からの経過日数が 5 日以内の患者であると考えられる。

- C4671005 試験（ワクチン未接種の高リスクの治験参加者）および C4671002 試験（ワクチン接種を完了した高リスクの治験参加者）の併合解析の結果，重症化リスクの高い症候性の成人 COVID-19 外来治験参加者（ワクチン接種状況を問わない）において，PF-07321332/リトナビルはプラセボと比較して，発症後 5 日以内に治験薬投与を開始したとき，Day 28 までに COVID-19 に関連した入院または死亡（全死因）が認められた治験参加者の割合を有意に減少させ，相対リスク減少率は 83.0%であった（p<0.0001）。

    - 参考試験である C4671002 試験において，ワクチン接種を完了した，重症化リスクの高い治験参加者の部分集団では，Day 28 までに COVID-19 関連の入院または死亡（全死因）が認められた治験参加者の割合は PF-07321332/リトナビル群で減少し，相対リスク減少率は 57.571%であった（p=0.1970）。

PF-07321332/リトナビルを投与すると，プラセボと比較して COVID-19 の徴候および症状の持続期間の有意な短縮および重症度の有意な軽減が認められた（M2.7.3.2.1.5 項）。

- PF-07321332/リトナビルを投与すると，評価対象とするすべての COVID-19 関連症状の持続的な緩和が得られるまでの期間の中央値が 15 日から 12 日へと有意に短縮し，これらの症状の持続的な消失が得られるまでの期間の中央値が 18 日から 16 日へ短縮した。

- PF-07321332/リトナビル群では，プラセボ群と比較して投与前に重度の症状が認められた治験参加者が有意に多かったが，投与後に重度の症状が認められた治験参加者は有意に少なかった。

COVID-19 に関連する受診回数は，PF-07321332/リトナビル群ではプラセボ群と比較して有意に少なく，プラセボ群の 27.0%の受診頻度であった。病院での受診日数は，プラセボ群では 100 例あたり 84.4 日（ICU には 100 例あたり 18 日）であったのに対し，PF-07321332/リトナビル群では 100 例あたり 8.8 日（ICU での受診はなかった）であった。人工呼吸を要した治験参加者は，プラセボ群では 4 例であったのに対し，PF-07321332/リトナビル群では認められなかった（M2.7.3.2.1.5.10 項）。

ウイルス配列解析から，ピボタル試験の C4671005 試験および参考試験の C4671002 試験の中間解析時点の治験参加者で最も多かった VOC はデルタ株であった。これまでのところ，PF-07321332/リトナビル投与による $3CL^{pro}$ 遺伝子変異の選択は起きていないことが示されている。

6.3. リスク

安全性の併合解析（C4671005 および C4671002 試験）から，PF-07321332/リトナビルの良好な安全性プロファイルが示された。

治験薬との因果関係を問わない主な有害事象（いずれかの投与群で治験参加者の 5%以上に発現）は，臨床検査，神経系障害，胃腸障害ならびに感染症および寄生虫症の器官別大分類に属

する事象であった。PF-07321332/リトナビル群で 1%以上の治験参加者に発現し，プラセボ群よりも発現頻度が高かった有害事象は，味覚不全（PF-07321332/リトナビル群：5.4%，プラセボ群：0.2%，以下同順），下痢（3.4%，2.1%）および嘔吐（1.4%，1.2%）であった。これらの重症度は概して軽度から中等度であった。Day 34 の来院日までに発現した因果関係を問わない重篤な有害事象の発現頻度は，プラセボ群（4.9%）と比較して PF-07321332/リトナビル群（1.5%）の方が低かった。PF-07321332/リトナビル群で比較的よくみられた重篤な有害事象（2 例以上）は，COVID-19 肺炎（10 例），COVID-19（2 例）および肺炎（2 例）であった。これらの重篤な有害事象の発現頻度は，いずれも PF-07321332/リトナビル群と比較してプラセボ群で高かった。PF-07321332/リトナビルにより，これまでに報告されたことのない予期せぬ重篤な有害事象が発現する可能性がある。

安全性の併合解析集団（C4671005 および C4671002 試験）では 16 例が死亡し，全例がプラセボ群であった。そのうち 15 例は C4671005 試験の重症化リスクが高いワクチン未接種の治験参加者であり，1 例は C4671002 試験のワクチン接種歴があり重症化リスク因子を複数有する治験参加者であった。死亡した 16 例中 14 例は安全性の積極的情報収集期間（Day 34 まで）の間に死亡し，残りの 2 例は長期追跡調査期間中に死亡した。死亡した 16 例中 15 例は治験対象疾患に関連する死亡であり（COVID-19 肺炎の 9 例，COVID-19 の 3 例，肺臓炎の 2 例および急性呼吸不全の 1 例の有害事象が報告された），いずれも治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された事象はなかった。1 例のみ治験関連疾患に関連しない死亡があり，死亡理由は基礎疾患の急性骨髄性白血病の再発に伴う敗血症であった。

C4671005 試験の PF-07321332/リトナビル群およびプラセボ群の一部の治験参加者では，Day 10 または Day 14 に，鼻咽頭ぬぐい液中の SARS-CoV-2 RNA 濃度の投与後上昇［ウイルス RNA（量）のリバウンド］が認められた（M5.3.5.1 Study C4671005 Virology Sequencing Report）。投与後にウイルス RNA のリバウンドが検出される頻度は，解析パラメータによってさまざまであったが，PF-07321332/リトナビル群とプラセボ群とでおおむね同様であった。投与終了時と比較して 0.5 Log_{10} 以上の増加が認められ，追跡調査期間を通じてウイルス RNA が存続した治験参加者の割合は，プラセボ群で 1.73%，PF-07321332/リトナビル群で 2.32%であった。これらに加えて，一部の治験参加者では投与終了時と比較して 0.5 Log_{10} 以上の増加が一過性に認められ，この発現率はプラセボ群で 2.34%，PF-07321332/リトナビル群で 4.64%であった。投与期間および投与後期間のいずれにおいても，すべての評価時点で鼻咽頭ぬぐい液中のウイルス RNA 量が定量下限未満であった治験参加者の割合は，プラセボ群と PF-07321332/リトナビル群で同程度であるか，プラセボ群の方が低かった。投与後のウイルス RNA 量のリバウンドは，PF-07321332/リトナビルの 5 日間投与後の Day 28 までの COVID-19 関連の入院または死亡（全死因）という主要な臨床転帰とは関連していなかった。また，投与後のウイルス RNA 量のリバウンドは，$3CL^{pro}$ 遺伝子配列分析により測定した薬剤耐性とも関連していなかった。PF-07321332/リトナビルまたはプラセボの投与後のウイルス RNA 量の増加の臨床的意義は不明である。

全体的な安全性データに基づき，PF-07321332/リトナビル（300/100 mg）の安全性プロファイルは忍容可能であり，SARS-CoV-2 の直接ウイルス検査結果が陽性で，COVID-19 の重症化（入院または死亡など）リスクが高い成人および小児患者（12 歳以上かつ体重 40 kg 以上）における

使用を可能とする良好なベネフィット・リスクプロファイルであると判断した。PF-07321332/リトナビルの 5 日間投与は，すべての治験において安全で良好な忍容性を示した。

PF-07321332 の良好な安全性プロファイルは非臨床毒性試験の結果からも支持されている。

6.3.1. 特定の背景を有する患者集団での安全性

安全性の併合解析（C4671005 および C4671002 試験）で部分集団ごとの有害事象を検討したところ，年齢（60 歳超，65 歳以上，75 歳以上），性別，人種，民族，BMI，体重，ワクチン接種状況，ベースライン時のウイルス量，ベースライン時の血清学的検査の結果（SARS-CoV-2 抗体陽性または陰性），重症化リスク因子の数，重症化リスクとなる併存疾患（心血管事象，慢性肺疾患，喫煙，糖尿病，高血圧）および地理的地域に基づく各部分集団の PF-07321332/リトナビル群の有害事象データを検討した結果，これらの部分集団のいずれにおいても，添付文書で設定した注意喚起に従い投与することで PF-07321332/リトナビルの安全な使用に関して特段注意が必要な項目はなかった。

6.3.1.1. 小児患者

現在，小児を対象とした C4671026 試験が進行中である。本治験に最初に組み入れられた 3 例の安全性データ（最初の 1 例：Day 34 まで，残り 2 例：Day 14 まで）では，1 例に 2 件の有害事象が報告された。これらの有害事象はいずれも重度でなく，非重篤であった。有害事象により中止した治験参加者はいなかった。3 例全例で，ベースラインまたは追跡調査におけるバイタルサインは基準範囲内であり，臨床的に意味のある臨床検査値異常は認められなかった。

C4671005 試験のデータを用いた PK モデリングにより，小児患者の曝露量は成人患者の曝露量のおおむね範囲内であった。さらに，C4671026 試験（3 例）で認められた PF-07321332 の曝露量は，母集団 PK モデルから予測された曝露量と同程度であった。青少年での PF-07321332/リトナビルの安全性および忍容性は，成人で認められた安全性および忍容性プロファイルにより推測できる。成人で PF-07321332/リトナビル 300/100 mg BID 投与に対して良好な忍容性が示されていることから，曝露量が一致する用量である 300/100 mg BID を青少年に投与することで追加のリスクが生じる可能性は低い。

6.3.1.2. 妊婦および授乳婦

非臨床試験の結果から，ラットおよびウサギを用いた最高用量の投与でも，PF-07321332 に関連する重度の発生毒性の兆候（奇形および胚・胎児死亡）は認められなかった。ラットを用いた最高用量までの投与により，PF-07321332 に関連する出生前および出生後の発生への悪影響は認められなかった。

ニルマトレルビル/リトナビルの臨床試験全体にわたり，妊娠中の母体曝露が 5 例認められ，5 例中 3 例はプラセボの投与を受けた女性治験参加者であり，5 例中 2 例は PF-07321332/リトナビルの投与を受けた男性治験参加者の女性パートナーの妊娠であった。これら 2 例に関連する有害事象は認められなかった。また，2 例とも報告時点で妊娠の転帰は不明であった。

市販後調査では報告時点で 2 例の妊娠症例が認められた。1 例目の女性は，妊娠 27 週時に PF-07321332/リトナビルを服用し，有害事象として味覚消失および無嗅覚が併せて報告された。2 例目の女性は，有害事象は報告されなかった。妊娠中の軽度から中等度の COVID-19 患者を対

象に PF-07321332/リトナビルの PK，安全性および忍容性を評価する第 1 相，非盲検試験（C4671035 試験）を計画中である。また，米国の診療報酬請求データを用い，妊婦およびその乳児における PF-07321332/リトナビルの安全性を評価する市販後安全性試験（C4671038 試験）を計画中である。

2022 年 4 月 30 日現在，第 2/3 相臨床試験において授乳中の曝露は報告されていない。健康な授乳婦を対象とした PF-07321332/リトナビルの第 1 相，反復投与，非盲検 PK 試験（C4671039 試験）を計画中である。

6.3.1.3. 腎機能障害を有する患者

軽度または中等度の腎機能障害を有する患者の安全性プロファイルは十分に評価され，潜在的なリスクは推奨用量を投与することで軽減される（C4671005 試験では，中等度の腎機能障害を有する 34 例および重度の腎機能障害を有する 2 例を評価した）。第 1 相 C4671011 試験では，正常な腎機能ならびに腎機能障害（軽度，中等度および重度）を有する成人治験参加者を対象にリトナビル（100 mg）の併用下で PF-07321332（100 mg）を単回経口投与したときの安全性および忍容性プロファイルは許容可能であった。追加のデータが得られるまでは，重度の腎機能障害（eGFR が 30 mL/min 未満）を有する患者への PF-07321332/リトナビル投与は推奨しない。重度の腎機能障害を有する患者に対する適正用量は確定していない。

ファイザーはリスク軽減策を実施し，中等度の腎機能障害患者に対する PF-07321332/リトナビルの適切な処方，用量および調剤について医療提供者に情報を提供するとともに，薬物相互作用による重篤な副作用のリスクを通知している。

6.3.1.4. 肝機能障害を有する患者

第 1 相 C4671010 試験で，中等度の肝機能障害を有する治験参加者および正常な肝機能を有する成人治験参加者を対象に PF-07321332/リトナビルを投与したときの安全性および忍容性プロファイルは許容可能であった。本治験でリトナビル併用下で PF-07321332 を単回投与したとき，重要な臨床検査値異常は認められず，バイタルサインまたは心電図パラメータに臨床的に意味のある変動は認められなかった。重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）を有する治験参加者に対し PF-07321332 またはリトナビルを投与したときの PK または安全性データは得られていないため，重度の肝機能障害を有する患者に対する PF-07321332/リトナビル投与は推奨しない。

6.3.2. 臨床検査結果への影響

PF-07321332/リトナビルの投与により，臨床検査値，バイタルサインまたは心電図（QTc を含む）の臨床的に意味のある変動は認められなかった。

6.3.3. 薬物相互作用

リトナビルは強い CYP3A 阻害薬であるため，主に CYP3A を介して代謝される薬剤の投与を受けている患者に PF-07321332/リトナビルを投与する，またはすでに PF-07321332/リトナビルの投与を受けている患者に CYP3A を介して代謝される薬剤を投与すると，CYP3A により代謝される薬剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。

CYP3A を阻害または誘導する薬剤との併用投与により，PF-07321332/リトナビルの濃度が上昇または低下する可能性がある。

6.4. 日本人におけるベネフィット・リスク

内因性および外因性民族的要因が PF-07321332/リトナビルのベネフィット・リスクの評価に与える影響は小さいと考えられたこと，また，日本人と外国人の PF-07321332 の PK に有効性および安全性に影響を及ぼすような臨床的に意味のある差が認められなかったことから（3.1 項），本邦も参加した国際共同第 2/3 相試験（C4671005）の全体集団の有効性および安全性成績に基づき日本人での PF-07321332/リトナビルのベネフィット・リスクの評価を行うことは可能と考える。このことは，4.5.6 項および M2.7.4.5.9 項に示したように，本治験の全体集団と比較して日本の治験参加者に特有の有効性および安全性所見は認められず，全体集団と同様の結果が確認されたことからも支持されると考える。以下に検討内容を示す。

6.4.1. 内因性民族的要因

PF-07321332 の作用機序

PF-07321332 の薬理学的標的は SARS-CoV-2 $3CL^{pro}$ 酵素である。その他のコロナウイルス（SARS-CoV-1，HCoV-229E，MERS-CoV，HCoV-OC43，HCoV-HKU1，HCoV-NL63）の 3CL プロテアーゼに対する広範な抗コロナウイルス活性を示した一方で，ヒトのプロテアーゼに対する活性はほとんどまたは全くなかった（M2.4.2.2.1 項）。また，副次的薬理試験（M2.4.2.3 項）で，in vitro での広範な受容体，トランスポーター，イオンチャネルおよび酵素アッセイに対して，PF-07321332 は機能的または酵素的活性の顕著な阻害（50%超）を示さなかった。

リトナビルの使用経験

PK ブースター（CYP3A 阻害薬）として用いるリトナビルは，HIV 治療薬およびその PK ブースターとして国内外で使用されており，その PK，安全性，有効性に関して大きな人種差はないことが報告されている[60,61,62,63]。

以上のことから，PF-07321332/リトナビルは内因性民族的要因の影響を受けにくいと考える。

6.4.2. 外因性民族的要因

COVID-19 の臨床像

COVID-19 は SARS-CoV-2 を病原体とする感染症であり，症状は国内外で同様のものが報告されている。重症化率や死亡率は観察時期，検査状況，感染状況，病床逼迫の程度やワクチン接種率の影響を受けるため一概に国内外の状況を比較することは困難であるが，一部の患者で免疫亢進により病状が悪化し死に至るという臨床経過に国内外で差はみられていない。また，重症化リスク因子としては国内外でほぼ同様のものが挙げられている。これらの詳細は 1.2 項を参照のこと。また，これまで世界各所で複数の変異株が発生し感染性の高い変異株への置き換わりを繰り返しているが，この状況は国内外で共通であり，海外と異なる変異株が本邦の陽性例の大部分を占めているという報告はない。

診断方法

病原体診断の方法として核酸検出検査および抗原検査が実施されており，国内外で大きな違いはない。

治療方針

重症度に応じて薬物療法や酸素投与，人工呼吸などを考慮する。これらの治療方針は国内外の臨床ガイドラインで紹介されており [23,64]，明確な国内外差はないと考える。入院基準は各国の制度や病床逼迫の程度によりばらつきがあると考えられるものの，C4671005 試験で主要評価項目として用いた「COVID-19 に関連する入院」は一定の基準を設けており，各国の入院基準の違いが PF-07321332/リトナビルの有効性評価に与える影響は限定的であったと考える。

薬物療法としては本邦では，2022 年 6 月現在，抗ウイルス薬としてレムデシビル，モルヌピラビルおよび PF-07321332/リトナビル，中和抗体薬としてカシリビマブ/イムデビマブおよびソトロビマブが承認されており，これらの薬剤は国外の臨床ガイドラインでも推奨されている。その他にも抗ウイルス薬や免疫調節薬をはじめとする様々な薬剤について治験や臨床研究が国際共同的に行われている。国内外の承認状況や臨床ガイドラインで取り上げられている薬剤に一部の差異はあるものの，これらは日々得られる知見に基づき継続的に更新されており，現時点で明確な国内外差はないと考える。

以上のことから，PF-07321332/リトナビルは外因性民族的要因の影響を受けにくいと考える。

6.4.3. PF-07321332 の PK の国内外差

3.1 項に示したとおり，C4671001 試験で日本人および外国人健康治験参加者に PF-07321332/リトナビル 250/100 mg BID を投与したとき，日本人と外国人の PF-07321332 の PK に有効性および安全性に影響を及ぼすような臨床的に意味のある差は認められなかった。またこの試験で日本人に認められた有害事象はすべて軽度であり，日本人特有の有害事象は認められなかった（M2.7.4.5.9 項）。

6.5. 効能効果および用法用量

上記 6.2 項から 6.4 項での検討結果は，令和 4 年 2 月 10 日の特例承認における以下の効能効果および用法用量を支持している。

【効能・効果】

SARS-CoV-2 による感染症

【用法・用量】

通常，成人及び 12 歳以上かつ体重 40 kg 以上の小児には，PF-07321332 として 1 回 300 mg 及びリトナビルとして 1 回 100 mg を同時に 1 日 2 回，5 日間経口投与する。

6.6. ベネフィット・リスク評価

重症化リスクが高い，ワクチン接種歴を問わない症候性 COVID-19 患者の治療における PF-07321332/リトナビルの有効性および安全性プロファイルから，良好なベネフィット・リスクプロファイルが示されている。これは，COVID-19 関連の入院または死亡の減少，ウイルス RNA

濃度の低下，COVID-19 関連の徴候および症状の緩和および消失ならびに COVID-19 感染者による医療資源の利用の減少によって認められている。PF-07321332/リトナビルが公衆衛生に及ぼす効果を踏まえると，PF-07321332/リトナビルのベネフィット・リスクプロファイルは製造販売承認申請を支持するものであると考える。

6.7. 補遺

6.7.1. 「重症化リスクが高い」の定義

「重症化リスクが高い」とは，COVID-19 の重症化リスクの増加と関連する特性または基礎疾患のうち 1 つ以上を有することと定義した（M5.3.5.1 C4671005 試験　治験実施計画書 5.1 項）。

60 歳以上

BMI >25 kg/m^2

喫煙者（過去 30 日以内の喫煙があり，かつ生涯に 100 本以上の喫煙がある）

慢性腎臓病

1 型または 2 型糖尿病

免疫抑制疾患または免疫抑制剤の継続投与

心血管系疾患（先天性心疾患を含む）または高血圧

慢性肺疾患（慢性閉塞性肺疾患，中等度から重度の喘息，間質性肺疾患，嚢胞性線維症，肺高血圧症など）

鎌状赤血球症

神経発達障害（脳性麻痺，ダウン症候群など）または医学的複雑性を付与するその他の疾患（遺伝性疾患，メタボリックシンドローム，重度の先天異常など）

限局性皮膚がんを除く活動性のがん

医療技術への依存（COVID-19 と無関係な持続陽圧呼吸療法など）

その他の医学的状態または要因によっても個々の患者の重症化リスクが高くなる可能性があり，上述の医学的状態または要因に限定されない。

7. 参考文献

1 Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Nature. 2020;579(7798):270-3.

2 WHO. (12 Feb 2020). COVID-19 Public Health Emergency of International Concern (PHEIC) Global research and innovation forum. Available from: https://www.who.int/publications/m/item/covid-19-public-health-emergency-of-international-concern-(pheic)-global-research-and-innovation-forum. Accessed on: 13 Jul 2022.

3 WHO. (11 Mar 2020). WHO Situation Report 51 Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Available from: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200311-sitrep-51-covid-19.pdf?sfvrsn=1ba62e57_10. Accessed on: 13 Jul 2022.

4 WHO. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Available from: https://covid19.who.int/. Accessed on: 13 Jul 2022.

5 Kim JC, Spence RA, Currier PF, et al. Coronavirus protein processing and RNA synthesis is inhibited by the cysteine proteinase inhibitor E64d. Virology. 1995;208(1):1-8.

6 Boras B, Jones RM, Anson BJ, et al. Discovery of a Novel Inhibitor of Coronavirus 3CL Protease for the Potential Treatment of COVID-19. bioRxiv : the preprint server for biology. 2021;10.1101/2020.09.12.293498.

7 Hegyi A, Ziebuhr J. Conservation of substrate specificities among coronavirus main proteases. J Gen Virol. 2002;83(Pt 3):595-9.

8 Anand K, Ziebuhr J, Wadhwani P, et al. Coronavirus main proteinase (3CLpro) structure: basis for design of anti-SARS drugs. Science (New York, NY). 2003;300(5626):1763-7.

9 Pillaiyar T, Manickam M, Namasivayam V, et al. An Overview of Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus (SARS-CoV) 3CL Protease Inhibitors: Peptidomimetics and Small Molecule Chemotherapy. J Med Chem. 2016;59(14):6595-628.

10 FDA. Emergency Use Authorization 105. 6 July 2022. Available from: https://www.fda.gov/media/155049/download. Accessed on: 13 Jul 2022.

11 WHO. COVID-19 Clinical management: living guidance. Available from: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2021-2. Accessed on: 13 Jul 2022.

12 Sungnak W, Huang N, Becavin C, et al. SARS-CoV-2 Entry Factors are Highly Expressed in Nasal Epithelial Cells Together with Innate Immune Genes. Nat Med 2020;26:681-7.

13 Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. Lancet (London, England). 2020;395(10224):565-74.

14 Zhang L, Lin D, Sun X, et al. Crystal structure of SARS-CoV-2 main protease provides a basis for design of improved α-ketoamide inhibitors. Science (New York, NY). 2020;368(6489):409-12.

[15] Hoffman RL, Kania RS, Brothers MA, et al. Discovery of Ketone-Based Covalent Inhibitors of Coronavirus 3CL Proteases for the Potential Therapeutic Treatment of COVID-19. J Med Chem. 2020;63(21):12725-47.

[16] Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. JAMA neurology. 2020;77(6):683-90.

[17] Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, et al. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. JAMA. 2020;324(8):782-93.

[18] Chen YT, Shao SC, Hsu CK, et al. Incidence of acute kidney injury in COVID-19 infection: a systematic review and meta-analysis. Critical care (London, England). 2020;24(1):346.

[19] Long B, Brady WJ, Koyfman A, et al. Cardiovascular complications in COVID-19. Am J Emerg Med. 2020;38(7):1504-7.

[20] Mao R, Qiu Y, He JS, et al. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2020;5(7):667-78.

[21] Qi K, Zeng W, Ye M, et al. Clinical, laboratory, and imaging features of pediatric COVID-19: A systematic review and meta-analysis. Medicine. 2021;100(15):e25230.

[22] CDC. Underlying Medical Conditions Associated with Higher Risk for Severe COVID-19: Information for Healthcare Professionals.
Available from: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/underlyingconditions.html. Accessed on: 13 Jul 2022.

[23] 新型コロナウイルス感染症（COVID-19）診療の手引き第 7.2 版.
Available from: https://www.mhlw.go.jp/content/000936623.pdf. Accessed on: 5 Jul 2022.

[24] Bergwerk M, Gonen T, Lustig Y, et al. Covid-19 Breakthrough Infections in Vaccinated Health Care Workers. N Eng J Med. 2021; 385:1474-84.

[25] FDA. (2022). Emergency use Authorization (COVID Drugs). Available from: https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/mcm-legal-regulatory-and-policy-framework/emergency-use-authorization#coviddrugs. Accessed on: 13 Jul 2022.

[26] FDA. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Approves First COVID-19 Treatment for Young Children 25 Apr 2022. Available from: https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-approves-first-covid-19-treatment-young-children. Accessed on: 13 Jul 2022.

[27] Gilead. (2022). COVID-19 治療薬「ベクルリー®点滴静注用 100 mg」日本における添付文書改訂について. Available from: https://www.gilead.co.jp/-/media/gilead-japan/pdfs/news-and-press/press-releases/2022/20220318_jpn_web_release_gilead-japan-announces-a-revision-of-package-insert-of-veklury-intravenous-100mg-for-treatment-of-covid-19-in-japan.pdf. Accessed on: 5 Jul 2022.

[28] Gottlieb RL, Vaca CE, Paredes R, et al. Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19 in Outpatients. N Eng J Med. 2022;386(4):305-15.

[29] NIH. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines – Remdesivir. Available from: https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/antiviral-therapy/remdesivir/. Accessed on: 13 Jul 2022.

[30] FDA. Molnupiravir Emergency Use Authorization 108 23 Mar 2022. Available from: https://www.fda.gov/media/155053/download. Accessed on: 13 Jul 2022.

[31] Zhou S, Hill CS, Sarkar S, et al. β-d-N4-hydroxycytidine Inhibits SARS-CoV-2 Through Lethal Mutagenesis But Is Also Mutagenic To Mammalian Cells. J Infect Dis. 2021;224(3):415-9.

[32] Fischer WA, 2nd, Eron JJ, Jr., Holman W, et al. A phase 2a clinical trial of molnupiravir in patients with COVID-19 shows accelerated SARS-CoV-2 RNA clearance and elimination of infectious virus. Sci Transl Med. 2022;14(628):eabl7430.

[33] MSD 株式会社. ラゲプリオ®カプセル 200mg 添付文書（第 3 版 2022 年 6 月改訂）. Available from: https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/170050_62500B6M1020_1_04. Accessed on: 06 Jul 2022.

[34] Jayk Bernal A, Gomes da Silva MM, Musungaie DB, et al. Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. N Eng J Med. 2022;386(6):509-20.

[35] Merck. (2021). Merck and Ridgeback Biotherapeutics Provide Update on Results from MOVe-OUT Study of Molnupiravir, an Investigational Oral Antiviral Medicine, in At Risk Adults With Mild-to-Moderate COVID-19. Available from: https://www.merck.com/news/merck-and-ridgeback-biotherapeutics-provide-update-on-results-from-move-out-study-of-molnupiravir-an-investigational-oral-antiviral-medicine-in-at-risk-adults-with-mild-to-moderate-covid-19/. Accessed on: 13 Jul 2022.

[36] NIH. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines – Molnupiravir. Available from: https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/antiviral-therapy/molnupiravir/. Accessed on: 13 Jul 2022.

[37] HHS. (2021). ASPR pauses allocation of bamlanivimab and etesevimab together, etesevimab alone, and REGEN-COV. Available from: https://www.phe.gov/emergency/events/COVID19/therapeutics/update-23Dec2021/Pages/default.aspx. Accessed on: 13 Jul 2022.

[38] 中外製薬株式会社. ロナプリーブ®注射液セット 300／ロナプリーブ®注射液セット 1332 添付文書（第 3 版 2021 年 12 月改訂）. Available from: https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/450045_62505A0A1031_1_02. Accessed on: 13 Jul 2022.

[39] グラクソ・スミスクライン株式会社. ゼビュディ点滴静注液 500mg 添付文書（第 5 版 2022 年 4 月改訂）. Available from: https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/340278_62504A4A1023_1_05. Accessed on: 13 Jul 2022.

[40] AstraZeneca. (08 Dec 2021). EVUSHELD (formerly AZD7442) long-acting antibody combination authorized for emergency use in the US for pre-exposure prophylaxis (prevention) of COVID-19. Available from: https://www.astrazeneca-us.com/media/press-releases/2021/evusheld-formerly-AZD7442-long-acting-antibody-combination-authorized-for-emergency-use-in-the-US-for-pre-exposure-prophylaxis-prevention-of-COVID-191.html. Accessed on: 13 Jul 2022.

41 Cathcart AL, Havenar-Daughton C, Lempp FA, et al. The dual function monoclonal antibodies VIR-7831 and VIR-7832 demonstrate potent in vitro and in vivo activity against SARS-CoV-2. 2021;10.1101/2021.03.09.434607 %J bioRxiv:2021.03.09.434607.

42 FDA. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes New Monoclonal Antibody for Treatment of COVID-19 that Retains Activity Against Omicron Variant 11 Feb 2022. Available from: https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-new-monoclonal-antibody-treatment-covid-19-retains. Accessed on: 13 Jul 2022.

43 FDA. Emergency Use Authorization 104; 17 May 2022. Available from: https://www.fda.gov/media/154704/download. Accessed on: 13 Jul 2022.

44 Eli Lilly. FACT SHEET FOR HEALTH CARE PROVIDERS EMERGENCY USE AUTHORIZATION (EUA) OF BAMLANIVIMAB AND ETESEVIMAB. Available from: https://www.fda.gov/media/145802/download. Accessed on: 13 Jul 2022.

45 FDA. Emergency Use Authorization 091; 24 Jan 2022. Available from: https://www.fda.gov/media/145610/download. Accessed on: 13 Jul 2022.

46 REGENERON. FACT SHEET FOR HEALTH CARE PROVIDERS EMERGENCY USE AUTHORIZATION (EUA) OF REGEN-COV™ (casirivimab and imdevimab). Available from: https://www.fda.gov/media/145611/download. Accessed on: 13 Jul 2022.

47 Day T, Gandon S, Lion S, et al. On the evolutionary epidemiology of SARS-CoV-2. Curr Biol. 2020;30(15):849-57.

48 Harvey WT, Carabelli AM, Jackson B, et al. SARS-CoV-2 variants, spike mutations and immune escape. Nat Rev Microbiol. 2021;19:409-24.

49 Stern A, Fleishon S, Kustin T, et al. The unique evolutionary dynamics of the SARS-CoV-2 Delta variant. 2021: Available from: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.08.05.21261642v2.full.pdf. Accessed on: 13 Jul 2022.

50 Van Egeren D, Novokhodko A, Stoddard M, et al. Risk of rapid evolutionary escape from biomedical interventions targeting SARS-CoV-2 spike protein. PLoS One. 2021;16(4):e0250780.

51 WHO. Tracking SARS-CoV-2 variants. Available from: https://www.who.int/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants. Accessed on: 13 Jul 2022.

52 CDC. COVID Data Tracker: Variant Proportions. Available from: https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#variant-proportions. Accessed on: 13 Jul 2022.

53 国立感染症研究所. 感染・伝播性の増加や抗原性の変化が懸念される新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）の変異株について（第 18 報）. https://www.niid.go.jp/niid/ja/2019-ncov/2551-cepr/11257-covid19-18.html. Accessed on: 13 Jul 2022.

54 Takashita E, Kinoshita N, Yamayoshi S, et al. Efficacy of Antiviral Agents against the SARS-CoV-2 Omicron Subvariant BA.2. N Eng J Med. 2022;386(15):1475-7.

55 ノービア®錠 100 mg 添付文書（2021 年 6 月改訂）：アッヴィ合同会社. Available from: https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/112130_6250011F1024_2_14. Accessed on: 21 Jul 2022.

[56] Dai W, Rao R, Sher A, et al. A Prototype QSP Model of the Immune Response to SARS-CoV-2 for Community Development. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol. 2021;10(1):18-29.

[57] NORVIR (ritonavir). US Prescription Information (USPI); 1996: AbbVie Inc. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/020659s072,022417s024,209512s007lbl.pdf. Accessed on: 21 Jul 2022.

[58] Levey AS, Coresh J, Balk E, et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Ann Intern Med. 2003;139(2):137-47.

[59] US FDA. Assessing COVID-19-Related Symptoms in Outpatient Adult and Adolescent Subjects in Clinical Trials of Drugs and Biological Products for COVID-19 Prevention or Treatment. September 2020. Available from: https://www.fda.gov/media/142143/download. Accessed on: 18 May 2022.

[60] アボットジャパン株式会社. カレトラ配合錠 審査報告書（平成 22 年 11 月 4 日）. Available from: https://www.pmda.go.jp/drugs/2010/P201000179/100159000_22100AMX00433000_A100_1.pdf. Accessed on: 13 Jul 2022.

[61] アボットジャパン株式会社. カレトラ配合内用液／カレトラ配合錠再審査報告書（平成 25 年 3 月 1 日）. Available from: https://www.pmda.go.jp/drugs_reexam/2013/P201300053/112130000_22100AMX00433_A100_1.pdf. Accessed on: 08 Dec 2021.

[62] ヤンセンファーマ株式会社. プリジスタナイーブ錠 400 mg 審査報告書（平成 21 年 7 月 9 日）. Available from: https://www.pmda.go.jp/drugs/2009/P200900085/800155000_22100AMX02233_A100_1.pdf. Accessed on: 13 Jul 2022.

[63] ヤンセンファーマ株式会社. プリジスタ錠 600 mg／プリジスタナイーブ錠 800 mg　再審査報告書（令和元年 10 月 4 日）. Available from: https://www.pmda.go.jp/drugs_reexam/2019/P20191121001/800155000_22500AMX01047_A100_1.pdf. Accessed on: 08 Dec 2021.

[64] NIH. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. Available from: https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/. Accessed on: 13 Jul 2022.