**TABLE OF CONTENTS**

LIST OF TABLES ..... 2
LIST OF FIGURES ..... 3
略号および用語の定義一覧 ..... 4
生物薬剤学試験および関連する分析法の概要 ..... 6
1. 背景および概観 ..... 7
1.1. PF-07321332 の製剤設計 ..... 11
1.1.1. リトナビル ..... 11
1.2. PF-07321332 の BCS 分類 ..... 11
1.3. 臨床試験用製剤 ..... 12
1.4. 分析法の概要 ..... 16
1.4.1. PK 解析用ヒト血漿，乾燥血液および尿試料の採取 ..... 16
1.4.1.1. PK 解析用の血漿試料 ..... 16
1.4.1.2. PK 解析用の乾燥血液試料 ..... 16
1.4.1.3. PK 解析用の尿試料 ..... 16
1.4.2. 生体試料中薬物濃度分析法 ..... 16
1.4.2.1. 血漿中 PF-07321332 分析法（071459） ..... 17
1.4.2.2. 血漿中 PF-07321332 およびリトナビル分析法（C4679002） ..... 17
1.4.2.3. 乾燥血液中 PF-07321332 およびリトナビル分析法（C4679008） ..... 17
1.4.2.4. 尿中 PF-07321332 分析法（074112） ..... 18
1.4.2.5. 尿中 PF-07321332 分析法（C4679003） ..... 18
1.4.3. PF-07321332 の臨床開発で使用した他の分析法 ..... 18
2. 個々の試験結果の要約 ..... 19
2.1. C4671001 試験 – First-in-Human（食事の影響および rBA） ..... 19
2.1.1. 試験の詳細 ..... 19
2.1.2. 食事の影響 ..... 19
2.1.2.1. PK の結果 ..... 20
2.1.3. rBA および食事の影響 ..... 22
2.1.3.1. rBA に関する PK の結果（リトナビル非併用下） ..... 22
2.1.3.2. 食事の影響に関する PK の結果（リトナビル非併用下） ..... 23
2.2. C4671008 試験 – rBA ..... 25
2.3. C4671019 試験 – rBA に対する高脂肪食の影響 ..... 30

2.3.1. PK の結果 ..... 31
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 ..... 31
3.1. 100 mg 錠と 150 mg 錠の比較 ..... 31
3.2. 食事の影響 ..... 32
3.3. BE 試験 ..... 32
4. 付録 ..... 33
4.1. Sample Validation Reports for all Phase 1, and Phase 2/3 Studies for Nirmatrelvir (PF-07321332)/Ritonavir ..... 33
5. 参考文献 ..... 62

**LIST OF TABLES**

Table 1. Tabular Summary of PK Parameters of Nirmatrelvir (PF-07321332) in Clinical Studies ..... 8
Table 2. Nirmatrelvir (PF-07321332): Equilibrium Total Solubility ([redacted]°C) ..... 12
Table 3. Composition of Nirmatrelvir (PF-07321332) Extemporaneously Prepared Oral Suspension ..... 12
Table 4. Composition of Nirmatrelvir (PF-07321332) 500 mg/g [redacted] Extemporaneously Prepared Oral Suspension ..... 13
Table 5. Composition of Nirmatrelvir (PF-07321332) 150mg Tablets for Clinical and Emergency Use ..... 14
Table 6. Nirmatrelvir (PF-07321332) Drug Product Clinical Lot Genealogy Tablet ..... 15
Table 7. Descriptive Summary of Plasma PF-07321332 PK Parameters - Part-1: SAD (PK Parameter Set) (Protocol C4671001) ..... 21
Table 8. Statistical Summary of Plasma PF-07321332 PK Parameters - Food Effect, Part-1: SAD (PK Parameter Set) (Protocol C4671001) ..... 22
Table 9. Statistical Summary of Plasma PF-07321332 PK Parameters - Bioavailability, Part-3: rBA/FE (PK Parameter Set) (Protocol C4671001) ..... 23
Table 10. Statistical Summary of Plasma PF-07321332 PK Parameters - Food Effect, Part-3: rBA/FE (PK Parameter Set) (Protocol C4671001) ..... 24
Table 11. Descriptive Summary of Plasma PF-07321332 PK Parameters - Part-3: rBA/FE (PK Parameter Set) (Protocol C4671001) ..... 24
Table 12. Descriptive Summary of Plasma Nirmatrelvir PK Parameters - PK Parameter Analysis Set, Protocol C4671008 ..... 27
Table 13. Descriptive Summary of Plasma Ritonavir PK Parameters - PK Parameter Analysis Set, Protocol C4671008 ..... 28

Table 14. Statistical Summary of Plasma Nirmatrelvir PK Parameters - PK Parameter Analysis Set, Protocol C4671008 ..... 29
Table 15. Bioanalytical Method Life Cycle Information ..... 33
Table 16. Summary and Reports of the Validated Bioanalytical Methods Used in Clinical DDI Studies ..... 35
Table 17. Summary of Method Performance 071459 ..... 36
Table 18. Summary of Method Performance 074112 ..... 39
Table 19. Summary of Method Performance C4679002 ..... 41
Table 20. Summary of Method Performance C4679003 ..... 54
Table 21. Summary of Method Performance C4679008 ..... 57
Table 22. Summary of Cross-Validation Results ..... 61

**LIST OF FIGURES**

Figure 1. Study Design Schema of Study C4671001 in healthy Adult Population ..... 19

**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 |
|---|---|
| °C | degree(s) Celsius：セルシウス温度 |
| 3CL | 3-chymotrypsin-like (cysteine protease)：3-キモトリプシン様（システインプロテアーゼ） |
| API | active pharmaceutical ingredient：医薬品有効成分 |
| $AUC_{inf}$ | 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 |
| $AUC_{inf}$ (dn) | dose normalized $AUC_{inf}$：用量補正した $AUC_{inf}$ |
| $AUC_{last}$ | 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 |
| $AUC_{last}$ (dn) | dose normalized $AUC_{last}$：用量補正した $AUC_{last}$ |
| $AUC_{tau}$ | 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 |
| BA | bioavailability：バイオアベイラビリティ |
| BCS | biopharmaceutics classification system |
| BE | bioequivalence：生物学的同等性 |
| BID | twice daily：1 日 2 回（投与） |
| BMI | body mass index：肥満指数 |
| CI | confidence interval：信頼区間 |
| CL/F | apparent clearance：経口クリアランス |
| $C_{max}$ | observed maximum plasma concentration：最高血漿中濃度 |
| $C_{max}$ (dn) | dose normalized $C_{max}$：用量補正した $C_{max}$ |
| COVID-19 | coronavirus disease 2019：新型コロナウイルス感染症 |
| CSR | clinical study report：治験総括報告書 |
| %CV | percent coefficient of variation：変動係数（%） |
| CV | coefficient of variation：変動係数 |
| DDI | drug-drug interaction：薬物相互作用 |
| DILQC | dilution concentration quality control sample：希釈濃度精度管理試料 |
| $EC_{90}$ | 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<br>concentration required for 90% effect：90%の効果に必要な濃度 |
| ECG | electrocardiogram：心電図 |
| EP | extemporaneously prepared：用時調製 |
| ESI | electrospray ionization：エレクトロスプレーイオン化法 |
| FE | food effect：食事の影響 |
| FIH | first-in-human |
| HPLC-MS/MS | high-performance liquid chromatography with tandem mass spectrometry：高速液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析 |
| ICH | International Council for Harmonisation：医薬品規制調和国際会議 |
| IR | immediate release：即放 |
| IS | internal standard：内部標準物質 |
| ISR | incurred sample reanalysis |
| $K_2EDTA$ | dipotassium ethylenediaminetetraacetic acid：エチレンジアミン四酢酸二カリウム |
| LC-MS/MS | liquid chromatography tandem mass spectrometry：液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析 |

| 略号・用語 | 省略していない表現または用語の定義 |
|---|---|
| LLOQ | lowest limit of quantification：定量下限 |
| LTS | long term freezer storage stability：長期冷凍保存安定性 |
| MAD | multiple ascending dose：用量漸増反復投与 |
| $M^{pro}$ | main protease：メインプロテアーゼ |
| MRDs | minimum required dilutions |
| NA or N/A | not applicable：該当せず |
| NR | not reported：報告なし |
| PFE | Pfizer：ファイザー |
| PK | pharmacokinetic(s)：薬物動態 |
| q12h | every 12 hours：12 時間ごと |
| QC | quality control：品質管理 |
| QCGM or ML | geometric mean quality control sample：幾何平均精度管理試料 |
| QCH | high concentration quality control sample：高濃度精度管理試料 |
| QCL | low concentration quality control sample：低濃度精度管理試料 |
| QCM or MH | medium concentration quality control sample：中濃度精度管理試料 |
| q.s. | quantum satis：適量 |
| rBA | relative bioavailability：相対的バイオアベイラビリティ |
| RE | relative error：相対誤差 |
| ROA | route of administration：投与経路 |
| SAD | single ascending dose：用量漸増単回投与 |
| 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 |
| SD | standard deviation：標準偏差 |
| [redacted] | [redacted]：[redacted] |
| [redacted] | [redacted]：[redacted] |
| $t_{½}$ | terminal elimination half-life：終末相の消失半減期 |
| TE | total error：総誤差 |
| $T_{max}$ | time to reach $C_{max}$：最高血漿中濃度到達時間 |
| ULOQ | upper limit of quantification：定量上限 |
| USA | The United States of America：米国 |
| v/v | volume per volume：容積/容積 |
| $V_z/F$ | apparent volume of distribution：見かけの分布容積 |
| w/v | weight per volume：重量/容積 |
| w/w | weight per weight：重量/重量 |

**生物薬剤学試験および関連する分析法の概要**

ニルマトレルビル（PF-07321332）/リトナビルは，SARS-CoV-2 ウイルス直接検査結果が陽性で，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 の治療を適応とする。

本概要の目的は，PF-07321332/リトナビルの製剤設計および臨床開発プログラムを通じて使用された生体試料分析法の包括的な検討結果を示すことである。本概要の情報は，PF-07321332/リトナビルの適応症として COVID-19 治療を裏付けるものである。

本概要に示すデータは，以下の結論を裏付けている。

- PF-07321332 の臨床用量は 300 mg BID であり，PK ブースターであるリトナビル 100 mg BID と併用する。
- PF-07321332 は BCS クラス IV（低溶解性，低膜透過性）に分類される。
- PF-07321332 の溶出は，拡散律速による溶出および *異性体Aから *異性体Bへの異性体変換という 2 つの速度論的プロセスの影響を同時に受ける。In vivo でも同様のことが起こり，PF-07321332 の吸収に影響を及ぼしていると予測される。
- ヒト血漿中の PF-07321332 およびリトナビルの濃度を測定するため，生体試料分析法を開発し，バリデートした。選択性，感度，精度，真度および安定性が実証された頑健な分析法を臨床試験に使用した。
- 市販用製剤である PF-07321332 150 mg 錠 ×2 錠の曝露量は，第 2/3 相臨床試験で用いた PF-07321332 100 mg 錠 ×3 錠の曝露量と同程度である。市販用製剤の 150 mg 錠と第 3 相試験用製剤の 100 mg 錠との同等性は，製剤の類似性および生理学的 pH 範囲の溶出試験液での溶出の類似性に基づき確立された。
- リトナビルとの併用投与時において，食事は市販用製剤の PF-07321332 150 mg の BA に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさない。したがって，PF-07321332/リトナビルは食事の有無にかかわらず投与できる。

**1. 背景および概観**

PF-07321332/リトナビルは，SARS-CoV-2 ウイルス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 の治療のための経口抗ウイルス薬である。推奨用法・用量は PF-07321332/リトナビル 300/100 mg の 1 日 2 回［q12h（BID）］，5 日間の経口投与である。

PF-07321332 は SARS-CoV-2 $M^{pro}$ を含むコロナウイルスの $M^{pro}$ に対するペプチド模倣阻害剤である。$M^{pro}$ を阻害することにより，ポリタンパク質前駆体のプロセシングが不可能になり，ウイルス複製の阻害につながる。PF-07321332 はリトナビル（PK ブースターとして作用する）と併用することで，投与期間中，in vitro 抗ウイルス活性の $EC_{90}$ を上回る PF-07321332 曝露量に到達し維持する。リトナビルは SARS-CoV-2 $M^{pro}$ に対して活性を示さず，SARS-CoV-2 ウイルスに対して抗ウイルス活性を示さないと考えられる。リトナビルは，CYP3A を介した PF-07321332 の代謝を阻害することにより，血漿中 PF-07321332 濃度を上昇させる。

現在までに，PF-07321332/リトナビルの生物薬剤学的特性に関して，第 1 相臨床薬理試験 3 試験，すなわち，C4671001（PART-1：リトナビル併用下の経口懸濁剤による食事の影響試験，PART-3：リトナビル非併用下の錠剤の rBA および食事の影響試験），C4671008（rBA 試験）および C4671019 試験（市販用錠剤による食事の影響試験）を実施している。

これらの試験の概要を Table 1 に示した。

**Table 1. Tabular Summary of PK Parameters of Nirmatrelvir (PF-07321332) in Clinical Studies**

| Protocol No. | Study Objective<br>Study Design<br>Demographics | Treatment<br>ROA<br>Dose/Dosage Form | $AUC_{inf}$ [a,b] (ng•h/mL) | $AUC_{last}$ [a,b] (ng•h/mL) | $C_{max}$ [a,b] (ng/mL) | $T_{max}$ [a,b] (Hours) | $t_{½}$ [a,b] (Hours) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| C4671001[c]<br><br>Unless specified, dosing of nirmatrelvir in all parts were done in fasted state | **Objective**<br>To evaluate safety, tolerability, and PK of nirmatrelvir in healthy Japanese and Western participants of 18-60 years of age with BMI of 17.5 to 30.5 $kg/m^2$ and a total body weight >50 kg<br><br>**Design**<br>Phase 1, randomized, double-blind, sponsor-open, placebo controlled, single- and multiple-dose escalation study in healthy participants<br><br>**Demographics**<br>All cohorts N: 70 participants<br>Mean age (SD): 38.8 (13.03)<br>Age range 21-56 years<br><br>**Evaluated for SAD All Cohorts**<br>PK: Nirmatrelvir parameters and concentration<br><br>Safety: Frequency, severity, and causal relationship of TEAEs and withdrawals due to TEAEs. Frequency and magnitude of abnormal laboratory findings. Changes from baseline in vital sign measurements and 12-lead ECG parameters | **Participant Evaluation Groups - PART1: Single Doses, ROA: Oral Suspension**<br>(N = 4 each cohort) | | | | | |
| | | 150 mg nirmatrelvir | 2247 (42) | 2125 (34) | 667.7 (28) | 0.634 (0.550 - 1.50) | 2.023 ± 0.54556 |
| | | 500 mg nirmatrelvir | 5480, 5450 | 3753 (29) | 674.4 (38) | 1.00 (0.517 - 1.00) | 18.5, 25.6 |
| | | 1500 mg nirmatrelvir | NR | 10870 (47) | 1538 (32) | 1.00 (0.533 - 2.00) | NR |
| | | 250/100 mg nirmatrelvir/ritonavir | 28220 (14) | 27600 (13) | 2882 (25) | 2.75 (1.50 - 4.00) | 6.935 ± 1.0794 |
| | | 250/100 mg nirmatrelvir/ritonavir, fed | 28640 (17) | 28020 (16) | 3323 (13) | 4.00 (4.00 - 4.00) | 6.005 ± 1.6502 |
| | | 750/100 mg nirmatrelvir/ritonavir | 66760 (45) | 64230 (39) | 5086 (25) | 2.00 (1.50 - 4.00) | 12.86 ± 8.4196 |
| | | **Participant Evaluation Groups - PART 2: Multiple Doses, ROA: Oral Suspension**<br>(N = 4 each for 75 and 250 mg BID; N = 7 for 500 mg) | | | | | |
| | | 75/100 mg BID nirmatrelvir/ritonavir | $AUC_{tau}$, 6017 (33) | NA | 1042 (28) | 1.00 (1.00 - 2.00) | 7.955 ± 2.0401 |
| | | 250/100 mg BID nirmatrelvir/ritonavir | 18700 (43) | NA | 2435 (36) | 1.00 (1.00 - 2.00) | 6.795 ± 1.7072 |
| | | 250/100 mg BID nirmatrelvir/ritonavir, Japanese | 13130 (26) | NA | 1925 (25) | 1.50 (0.500 - 2.02) | 5.163 ± 2.0915 |
| | | 500/100 mg BID nirmatrelvir/ritonavir | 22610 (37) | NA | 3051 (32) | 1.50 (1.00 - 2.00) | 8.047 ± 1.7871 |
| | | **Participant Evaluation Groups - PART 3: rBA/FE Cohorts**<br>(N = 12) | | | | | |
| | | 250 mg nirmatrelvir, ROA: Tablet | 2958 (50) | 2695 (46) | 497.8 (37) | 1.00 (0.500- 4.00) | 9.086 ± 4.1570 |
| | | 250 mg nirmatrelvir, ROA: Suspension | 3513 (38) | 3318 (35) | 883.1 (37) | 1.00 (0.500 – 4.00) | 5.626 ± 3.0407 |

**Table 1. Tabular Summary of PK Parameters of Nirmatrelvir (PF-07321332) in Clinical Studies**

| Protocol No. | Study Objective<br>Study Design<br>Demographics | Treatment<br>ROA<br>Dose/Dosage Form | $AUC_{inf}$ [a,b] (ng•h/mL) | $AUC_{last}$ [a,b] (ng•h/mL) | $C_{max}$ [a,b] (ng/mL) | $T_{max}$ [a,b] (Hours) | $t_{½}$ [a,b] (Hours) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Evaluated for MAD All Cohorts**<br>PK: nirmatrelvir parameters and concentration at **DAY 5**<br><br>Safety: Frequency, severity, and causal relationship of TEAEs and withdrawals due to TEAEs. Frequency and magnitude of abnormal laboratory findings. Changes from baseline in vital sign measurements and 12-lead ECG parameters<br><br>**Evaluated for rBA/FE Cohorts**<br>PK: nirmatrelvir parameters and concentration as well as the ratio of $AUC_{last}$, $AUC_{inf}$ and $C_{max}$ of tablet formulation and suspension | 250 mg nirmatrelvir, ROA: Tablet, fed | 4256 (24) | 4012 (27) | 1219 (55) | 1.75 (0.500 – 4.00) | 1.854 ± 0.55166 |
| | | **Participant Evaluation Groups - PART 4: Metabolism & Excretion Cohorts, ROA: Oral Suspension**<br>(N = 6) | | | | | |
| | | 300/100 mg nirmatrelvir/ritonavir | 33470 (22) | 32960 (23) | 4068 (14) | 2.00 (1.00-2.00) | 9.485 ± 3.1833 |
| | | **Participant Evaluation Groups - PART 5: Supratherapeutic Exposure cohort, ROA: Oral Suspension**<br>(N = 10) | | | | | |
| | | 2250/100 mg nirmatrelvir/ritonavir | 188800 (35) | 188200 (35) | 15940 (27) | 5.00 (3.02 - 6.03) | 7.450 ± 2.9357 |
| C4671019[c] | **Objective**<br>To evaluate the effect of a high-fat meal on the exposure of nirmatrelvir boosted with ritonavir<br><br>**Design**<br>Phase 1, open-label, single dose, randomized, 2-treatment, 2-sequence, 2-period crossover study<br><br>**Demographics**<br>N: 12<br>Mean age (SD): 46.9 (14.3)<br>Age range: 25-73 years | Single dose of 300 mg [2 × 150 mg tablets] nirmatrelvir and 3 doses of 3 ×100 mg ritonavir, fed | 44050 (31) | 43360 (31) | 5951 (31) | 2.50 (1.50 - 4.00) | 7.390 ± 2.5843 |
| | | Single dose of 300 mg [2 × 150 mg tablets] nirmatrelvir and 3 doses of 3 ×100 mg ritonavir, fasted | 36810 (36) | 35860 (35) | 3696 (44) | 2.29 (1.00 - 3.00) | 8.673 ± 3.3768 |

**Table 1. Tabular Summary of PK Parameters of Nirmatrelvir (PF-07321332) in Clinical Studies**

| Protocol No. | Study Objective<br>Study Design<br>Demographics | Treatment<br>ROA<br>Dose/Dosage Form | $AUC_{inf}$ [a,b] (ng•h/mL) | $AUC_{last}$ [a,b] (ng•h/mL) | $C_{max}$ [a,b] (ng/mL) | $T_{max}$ [a,b] (Hours) | $t_{½}$ [a,b] (Hours) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Evaluated for** PK: Nirmatrelvir parameters and concentration | | | | | | |
| C4671008[c] | **Objective**<br>To estimate the rBA of nirmatrelvir [redacted] formulation and [redacted] formulations with ritonavir compared to nirmatrelvir commercial tablets with ritonavir, and to estimate the rBA of nirmatrelvir [redacted] extemporaneous suspension formulation administered with and without ritonavir relative to the commercial tablet formulation administered with ritonavir<br><br>**Design**<br>Phase 1, open-label, single-dose, randomized, crossover study in healthy adult participants<br><br>**Demographics**<br>N: 12<br>Mean age (SD): 47.8 (9.89)<br>Age range: 35-62 years<br><br>**Evaluated for PK:**<br>Nirmatrelvir and ritonavir parameters and concentration | nirmatrelvir 300 mg (2 × 150 mg commercial tablets)/100 mg ritonavir | 35540 (14) | 35020 (15) | 3347 (16) | 2.50 (1.50 - 4.00) | 7.390 ± 2.0744 |
| | | nirmatrelvir 300 mg (2 × 150 mg [redacted])/100 mg ritonavir | 32430 (26) | 31700 (26) | 3155 (23) | 2.25 (0.500 - 4.00) | 8.577 ± 2.7761 |
| | | nirmatrelvir 300 mg (2 × 150 mg [redacted])/100 mg ritonavir | 36420 (25) | 35990 (26) | 3635 (27) | 2.00 (0.500 - 6.02) | 8.164 ± 2.1839 |
| | | nirmatrelvir 300 mg ([redacted] suspension) /100 mg ritonavir | 48680 (15) | 48380 (15) | 8840 (14) | 0.500 (0.500 - 1.00) | 6.022 ± 1.3744 |
| | | nirmatrelvir 300 mg ([redacted] suspension) | 10580 (50) | 10530 (50) | 4871 (30) | 0.500 (0.500 - 1.00) | 1.884 ± 0.37546 |

a. Geometric mean (geometric %CV) for all except median (range) for $T_{max}$ and arithmetic mean ± SD for $t_{½}$.
b. For Study C4671001 MAD data the $T_{max}$ and $t_{½}$ are reported from Day 10. All other PK parameters reported for MAD are taken from Day 1.
c. Drug Product Batch numbers for each clinical study are located in Table 6
Source: M5.3.3.1 Study C4671001 CSR, M5.3.3.4 Study C4671019 CSR, M5.3.1.1 Study C4671008 CSR

### 1.1. PF-07321332 の製剤設計

FIH 試験である C4671001 試験のため，用時調製経口懸濁剤および即放性[redacted] 250 mg を開発した。その後開発した即放性フィルムコーティング錠 100 mg を，第 1 相 C4671011 試験および第 2/3 相 C4671005 試験のセンチネルコホートの 68 例に使用した。また臨床用量に関する情報が得られたため，即放性フィルムコーティング錠 150 mg を開発した。これは C4671005 試験および他の第 2/3 相試験（C4671002 試験および C4671006 試験）ならびに第 1 相 C4671014，C4671008 および C4671019 試験で使用した PF-07321332 の主要製剤であり，市販用製剤も同一処方である。C4671005 試験で使用した 150 mg 錠は，同一の処方および製造工程により，米国コネチカット州グロトンおよびドイツ フライブルク工場で製造した。PF-07321332 の市販用製剤は，ドイツ フライブルク工場およびアイルランド ニューブリッジ工場で製造する即放性フィルムコーティング錠 150 mg であり，この市販用製剤を市販のリトナビル 100 mg 錠と併用投与する。

製剤設計の詳細を M.2.3.P.2.2.1 に示した。

#### 1.1.1. リトナビル

第 2/3 相臨床試験で使用したリトナビル市販製剤は，[redacted] 社（Hetero 社製錠剤）から購入した。これは臨床試験でアッヴィ社のリトナビル製剤との BE が確認され，米国でリトナビル製剤の後発品として承認を得ている製剤である。錠剤には，カプセル［サイズ AAA，スウェーデンオレンジ色のゼラチンカプセル（[redacted] 社）］を被せて，盲検化した。標準添加剤を含有するプラセボ錠も，各試験のプラセボ群用にカプセルを被せた。臨床薬理試験では，ファイザーが現地の薬局からアッヴィ社製のリトナビルを調達した。

### 1.2. PF-07321332 の BCS 分類

PF-07321332 は，BCS クラス IV に分類される。原薬は以下の特性を示す。

**溶解性：**PF-07321332 は水溶液中で 2 種類の回転異性体，すなわち *異性体A と *異性体B として存在し，その平衡割合は *異性体Bが約 [redacted]%，*異性体Aが約 [redacted]%である。PF-07321332（*異性体Aおよび *異性体Bが平衡状態で存在する）の総溶解度は生理学的 pH 範囲で [redacted]～[redacted] mg/mL と測定された。PF-07321332 は非イオン化化合物であるため，総溶解度は pH に依存しない。ICH M9 の定義に基づき，低溶解性に分類される。最高治療用量（300 mg）では，で水性溶媒（生理学的 pH 範囲）250 mL に完全には溶解しない。

**Table 2. Nirmatrelvir (PF-07321332): Equilibrium Total Solubility ([redacted]°C)**

| Aqueous media Final pH | Solubility (mg/mL)[a] [redacted]°C[a] |
|---|---|
| [redacted] | |

**膜透過性：**リトナビル 100 mg の併用下で PF-07321332 300 mg 懸濁剤を投与したときの尿および糞中の物質回収率を測定した（C4671001 試験 PART-4）。ヒトマスバランス試験（C4671001 試験，PART-4）の結果，回収された PF-07321332 未変化体は投与量の 82.5%を占め（回収率 100%として補正），この 82.5%のうち尿中に排泄された 55.0%が全身循環中に吸収された薬物，糞中に排泄された 27.5%が吸収されなかった薬物に相当する可能性があることから（M2.7.2 Table 11），PF-07321332 は膜透過性が低い化合物に該当する。

### 1.3. 臨床試験用製剤

各臨床試験で使用した製剤および市販用製剤の処方の詳細は，M.2.3.P.2.2.1 に示した。臨床試験で使用した PF-07321332 製剤のロット一覧表を Table 6 に示した。

### 用時調製経口懸濁液

健康治験参加者を対象とした FIH 試験に使用する目的で，PF-07321332 の無水物 Form 1 結晶形の用時調製経口懸濁液を設計した（M5.3.3.1 Study C4671001 CSR）。経口懸濁剤の組成を Table 3 に示した。50～4500 mg の投与量を可能にする処方として，この用時調製経口懸濁剤を採用した。

**Table 3. Composition of Nirmatrelvir (PF-07321332) Extemporaneously Prepared Oral Suspension**

| Name of Ingredient | Dose |
|---|---|
| [redacted] | |

[redacted] 粉末（PF-07321332 500 mg/g）を用時経口懸濁剤として調製し，臨床 rBA 試験（C4671008 試験）に使用した。[redacted] の組成を Table 4 に示した。100～500 mg の投与量を可能にする処方として，この用時調製経口懸濁剤を採用した。

**Table 4. Composition of Nirmatrelvir (PF-07321332) 500 mg/g [redacted] Extemporaneously Prepared Oral Suspension**

| Name of Ingredient | Dose |
|---|---|
| [redacted] | |

**即放性[redacted] 250 mg**

PF-07321332 即放性[redacted] 250 mg（250 mg 錠）は，第 1 相試験（C4671001 試験）において用時調製経口懸濁液に対する rBA を評価するために開発された。250 mg 錠の原薬の配合割合は [redacted]%であり，通常の[redacted]後に打錠して製造した。250 mg 錠の[redacted]重量は [redacted] mg で，[redacted] × [redacted] mm の楕円形であった。250 mg 錠の組成を Table 5 に示した。

**即放性フィルムコーティング錠 100 mg**

PF-07321332 即放性フィルムコーティング錠 100 mg（100 mg 錠）の[redacted]部分の成分は 250 mg 錠と同一であるが，原薬の配合割合は [redacted]%と[redacted]なっている。賦形剤の割合を[redacted]錠剤の組成を調整した。製造方法には同様に[redacted]を採用した。外観および服用のしやすさを向上させるため，[redacted]を用いてフィルムコーティングした。100 mg 錠の[redacted]重量は [redacted] mg であり，直径 [redacted] mm の凸型円形であった。100 mg 錠の組成を Table 5 に示した。

**市販用製剤（即放性フィルムコーティング錠 150 mg）**

PF-07321332 即放性フィルムコーティング錠 150 mg（150 mg 錠）は特例承認された製剤である。当初，開発に使用されたフィルムコーティング錠 150 mg 錠は，100 mg 錠と成分で原薬の配合割合も同じであった。しかし，錠剤の性状をさらに堅固なものにするために[redacted]した（M2.3.P.2.2.1 参照）。150 mg 錠では，[redacted]として[redacted]%添加した。原薬の配合割合は 100 mg 錠と同じ [redacted]%であり，他の成分の質量比も同じである。適切な含量規格を得るために[redacted]重量を [redacted] mg に[redacted]した。錠剤のサイズ・形状は，[redacted]重量の[redacted]に合わせて 8.5 x 17.5 mm の楕円形に変更した。錠剤の表面には「PFE」，裏面には「3CL」と刻印されている。製造工程は他の 2 錠剤と同じであり，通常の[redacted]後に打錠して製造する。PF-07321332 150 mg 錠は[redacted]でコーティングされている。150 mg 錠の組成を Table 5 に示した。

**Table 5. Composition of Nirmatrelvir (PF-07321332) 150mg Tablets for Clinical and Emergency Use**

| Formulation Description | Clinical | Clinical | Clinical | Authorized Emergency Use[h] |
|---|---|---|---|---|
| | **250 mg IR Tablet** | **100 mg Film-Coated Tablet** | **150 mg Film-Coated Tablet** | |
| Drug Loading (% w/w) | [redacted] % | [redacted] % | | |
| Strength | 250 mg | 100 mg | 150 mg | |
| Shape | [redacted] × [redacted] mm Oval | [redacted] mm Round Convex | 8.5 × 17.5 mm Oval | |
| Debossing | None | None | None | PFE 3CL |
| **Component** | **Unit Component (mg)** | | | |
| Nirmatrelvir (PF-07321332)[a] | 250.0 | 100.0 | 150.0 | |
| [redacted] | | | | |

h. 日本で特例承認された製剤

**Table 6. Nirmatrelvir (PF-07321332) Drug Product Clinical Lot Genealogy Tablet**

| Drug Product Description | Drug Product Batch Number | Drug Product Manufacturing Site | Drug Substance Batch Number | Clinical Study Number |
|---|---|---|---|---|
| EP oral suspension | N/A | PCRU[a] New Haven, USA and Brussels, BE | [redacted] | C4671001, C4671015 |
| 250 mg IR tablet core | [redacted] | Groton, USA | [redacted] | C4671001 |
| 100 mg film-coated tablet | [redacted] | Groton, USA | [redacted] | C4671005[b], C4671010, C4671011, C4671012, C4671013 |
| 150 mg film-coated tablet | [redacted] | Groton, USA | [redacted] | C4671005 |
| 150 mg film-coated tablet | [redacted] | Groton, USA | [redacted] | C4671002, C4671005, C4671006, C4671014 |
| 150 mg film-coated tablet | [redacted] | Freiburg, Germany | [redacted] | C4671005, C4671006 |
| 150 mg film-coated tablet | [redacted] | Freiburg, Germany | [redacted] | C4671002, C4671006 |
| 150 mg film-coated tablet | [redacted] | Freiburg, Germany | [redacted] | C4671006, C4671026 |
| 150 mg film-coated tablet (debossed) | [redacted] | Freiburg, Germany | [redacted] | C4671016 |
| 150 mg film-coated tablet (debossed) | [redacted] | Freiburg, Germany | [redacted] | C4671006, C4671008, C4671019, C4671024, C4671026 |
| 150 mg film-coated tablet ([redacted]) | [redacted] | Groton, USA | [redacted] | C4671008 |
| 150 mg film-coated tablet ([redacted]) | [redacted] | Groton, USA | [redacted] | C4671008 |
| PF-07321332 500 mg/g [redacted] | [redacted] | Bend, USA | [redacted] | C4671008 |
| PF-07321332 200 mg/g [redacted] | [redacted] | Groton, USA | [redacted] | C4671024 |

a. Pfizer Clinical Research Unit (PCRU)
b. Used in the C4671005 sentinel cohort only.
[redacted]

### 1.4. 分析法の概要

#### 1.4.1. PK 解析用ヒト血漿，乾燥血液および尿試料の採取

##### 1.4.1.1. PK 解析用の血漿試料

ヒト血漿中 PF-07321332 濃度単独または PF-07321332 およびリトナビルの濃度を測定するため，治験実施計画書で規定した各時点で，約 1～4 mL の血液を $K_2$EDTA 入りの採血管に採取した。採血後は直ちにチューブを数回反転させて抗凝固剤とよく混合させ，約 1700 g で 10 分間遠心分離した。採血後 4 時間以内に，分離した血漿を適切にラベル表示した冷凍保存用バイアルに分取し，約-20°C 以下で保存した。

##### 1.4.1.2. PK 解析用の乾燥血液試料

ヒト乾燥血液中 PF-07321332 およびリトナビルの濃度を測定するため，治験実施計画書で規定した各時点で Tasso M20 を用いて乾燥血液試料を採取した。乾燥血液試料は室温または約- 20°C 以下で保存した。

##### 1.4.1.3. PK 解析用の尿試料

ヒト尿中 PF-07321332 濃度を測定するため，治験実施計画書で規定した各採取間隔で尿試料を採取した。尿試料は各採取間隔において約 4°C で保存した。各採取間隔の終了時に，該当間隔内に採取したすべての尿を十分に混合した上で総量を測定し，症例報告書に記録した。各採取間隔終了後 1 時間以内に，総量の尿から約 5 mL の尿を適切にラベル表示した冷凍保存用バイアルに分取し，約-20°C 以下で保存した。

#### 1.4.2. 生体試料中薬物濃度分析法

ヒト血漿中および尿中 PF-07321332 濃度を測定するため，液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析（LC-MS/MS）法をファイザー社内で開発し，バリデートした。血漿中（071459）および尿中（074112）における PF-07321332 の定量範囲は，10.0～50,000 ng/mL であった。これらの分析法は C4671001 試験の生体試料の分析に使用した。その後，ヒト血漿中の PF-07321332 とリトナビルを同時に分析する LC-MS/MS 法を受託研究機関で開発し，バリデートした（C4679002）。定量範囲は，PF-07321332 で 10.0～10,000 ng/mL，リトナビルで 5.00～5,000 ng/mL であった。この血漿中薬物濃度分析法は C4671005，C4671006，C4671008，C4671010，C4671011，C4671012，C4671013，C4671014，C4671015 および C4671019 試験の生体試料の分析に用いた。また，ヒト尿中 PF-07321332 濃度測定用の LC-MS/MS 法も新たに開発し，バリデートした（C4679003）。定量範囲は 100～200,000 ng/mL であった。新たに開発した尿中薬物濃度分析法は C4671010 試験および C4671011 試験の生体試料の分析に用いた。さらに，同受託研究機関でヒト乾燥血液中の PF-07321332 とリトナビルを同時に分析する LC-MS/MS 法を開発し，バリデーションを実施した（C4679008）。この分析法は C4671026 試験の生体試料の分析に用いた。

上記ヒト血漿中 PF-07321332，血漿中 PF-07321332 およびリトナビル，乾燥血液中の PF-07321332 およびリトナビル，ならびにヒト尿中 PF-07321332 の定量法のバリデーションは，規制当局のガイダンス[1,2,3,4]（5 項），業界標準（ベストプラクティス），ならびにファイザー社内および分析受託研究機関の標準業務手順書に従って実施した。

個々の分析法の詳細，分析法バリデーション評価項目およびその結果は，本概要書の 4 項の Table 15～Table 22 および関連するバリデーション報告書に示した。

臨床試験の試料分析に用いた分析法，および分析法の性能を 4 項（付録）の Table 17～Table 21 に要約した。また，本プログラムの 2 つの血漿中薬物濃度分析法（C4679002 および 071459）について，クロスバリデーションの結果の詳細を Table 22 に示した。すべての臨床試料は，分析対象物質の安定性が示されている期間内に分析した。上述の表に記載した試験におけるすべての分析対象物質に対して ISR 評価を実施し，いずれも評価基準を満たしたことを確認した。

試料分析における分析性能の詳細は分析報告書（CSR に添付または個別の報告書）および分析法バリデーション報告書に示した。バリデーション報告書，およびその改訂内容は，M5.3.1.4 に添付した。

#### 1.4.2.1. 血漿中 PF-07321332 分析法（071459）

PF-07321332 およびその安定同位体標識の IS である PF-07818226 は，300 µL のアセトニトリルを用いた除蛋白法により 100 µL のヒト血漿から抽出した。試料にアセトニトリルを加えて混合し，遠心分離後に 50 µL の上清を 96 ウェルプレートに移し，0.1%ギ酸含有アセトニトリル水溶液（40/60，v/v）500 µL で希釈した。プレートを攪拌し，陽イオン化モードの ESI を用いた LC-MS/MS 法により分析した。Waters Acquity UPLC BEH C18（2.1 × 50 mm，1.7 µm）カラムを用いてグラジエント溶離によりクロマトグラフ分離を行った。本分析法のヒト血漿中 PF-07321332 の定量範囲は 10.0～50,000 ng/mL であり，$1/x^2$ 重み付き線形回帰モデルで濃度を算出した。

#### 1.4.2.2. 血漿中 PF-07321332 およびリトナビル分析法（C4679002）

PF-07321332，リトナビル，ならびにそれぞれの安定同位体標識の IS である PF-07818226 およびリトナビル-$d_6$ は，300 µL のアセトニトリルを用いた除蛋白法により 100 µL のヒト血漿から抽出した。その後，0.1%ギ酸含有アセトニトリル水溶液（40/60，v/v）で希釈した。抽出した試料は，陽イオン化モードを用いて LC-MS/MS で分析した。Waters Acquity UPLC BEH C18（2.1 × 50 mm，1.7 µm）カラムを用いてグラジエント溶離によりクロマトグラフ分離を行った。本分析法はヒト血漿中 PF-07321332 およびリトナビルを同時定量し，定量範囲は PF-07321332 で 10～10,000 ng/mL，リトナビルで 5.00～5,000 ng/mL であり，$1/x^2$ 重み付き線形回帰モデルで濃度を算出した。

血漿中薬物濃度分析法 C4679002 と 071459 とのクロスバリデーションは，QC 試料および C4671001 試験で採取した試料を用いて実施し，評価基準を満たしたことを確認した。PF-07321332 のクロスバリデーションの結果はバリデーション報告書改訂第 1 版で記載し，Table 22 に要約した。

#### 1.4.2.3. 乾燥血液中 PF-07321332 およびリトナビル分析法（C4679008）

PF-07321332，リトナビル，ならびにそれぞれの安定同位体標識の IS である PF-07818226 およびリトナビル-$d_6$ は，メタノールを用い Tasso M20 の定量吸収パッドで採取した約 20 µL のヒト乾燥血液（$K_2$EDTA）から抽出した。その後，0.1%ギ酸含有アセトニトリル水溶液（30/70，v/v）で希釈した。抽出した試料は，陽イオン化モードを用いてターボイオンスプレー（TISP）イオン化 LC-MS/MS で分析した。Waters Acquity UPLC BEH C18（2.1 × 50 mm，1.7 µm）カラムを用いてグラジエント溶離によりクロマトグラフ分離を行った。本分析法は PF-07321332 およびリトナビルを同時定量し，定量範囲は PF-07321332 で 10～10,000 ng/mL，リトナビルで 5.00～5,000 ng/mL であり，$1/x^2$ 重み付き線形回帰モデルで濃度を算出した。

#### 1.4.2.4. 尿中 PF-07321332 分析法（074112）

PF-07321332 およびその安定同位体標識の IS である PF-07818226 は，300 µL のアセトニトリルを用いた除蛋白法により 100 µL のヒト尿から抽出した。試料にアセトニトリルを加えて混合し，遠心分離後に 50 µL の上清を 96 ウェルプレートに移し，0.1%ギ酸含有アセトニトリル水溶液（40/60，v/v）500 µL で希釈した。プレートを攪拌し，陽イオン化モードの ESI を用いた LC-MS/MS 法により分析した。Waters Acquity UPLC BEH C18（2.1 × 50 mm，1.7 µm）カラムを用いてグラジエント溶離によりクロマトグラフ分離を行った。本分析法のヒト尿中 PF-07321332 の定量範囲は 10.0～50,000 ng/mL であり，$1/x^2$ 重み付き 2 次曲線回帰モデルで濃度を算出した。

#### 1.4.2.5. 尿中 PF-07321332 分析法（C4679003）

PF-07321332 およびその安定同位体標識 IS である PF-07818226 は，950 µL の 0.1%ギ酸含有アセトニトリル水溶液（40/60，v/v）により 50 µL のヒト尿から抽出した。試料にアセトニトリル水溶液を加えて混合し，遠心分離後に 50 µL の上清を 96 ウェルプレートに移し，0.1%ギ酸含有アセトニトリル水溶液（40/60，v/v）950 µL で希釈した。プレートを攪拌し，陽イオン化モードの ESI を用いた LC-MS/MS 法により分析した。Waters Acquity UPLC BEH C18（2.1 × 50 mm，1.7 µm）カラムを用いてグラジエント溶離によりクロマトグラフ分離を行った。本分析法のヒト尿中 PF-07321332 の定量範囲は 100～200,000 ng/mL であり，$1/x^2$ 重み付き線形回帰モデルで濃度を算出した。

### 1.4.3. PF-07321332 の臨床開発で使用した他の分析法

PF-07321332 が併用薬に影響を及ぼす可能性を評価する臨床 DDI 試験では，4 項の Table 16 に示す分析法を使用した。すべての臨床試料は，分析対象物質の安定性が示されている期間内に分析した。また，試験におけるすべての分析対象物質に対して ISR 評価を実施し，評価基準を満たしたことを確認した。分析法の性能の詳細は，その分析法を使用した試験の CSR に添付される分析報告書に記載した。これらの分析法のバリデーション報告書の一覧を Table 16 に示した。バリデーション報告書は，本申請書の M5.3.1.4 に含めた。

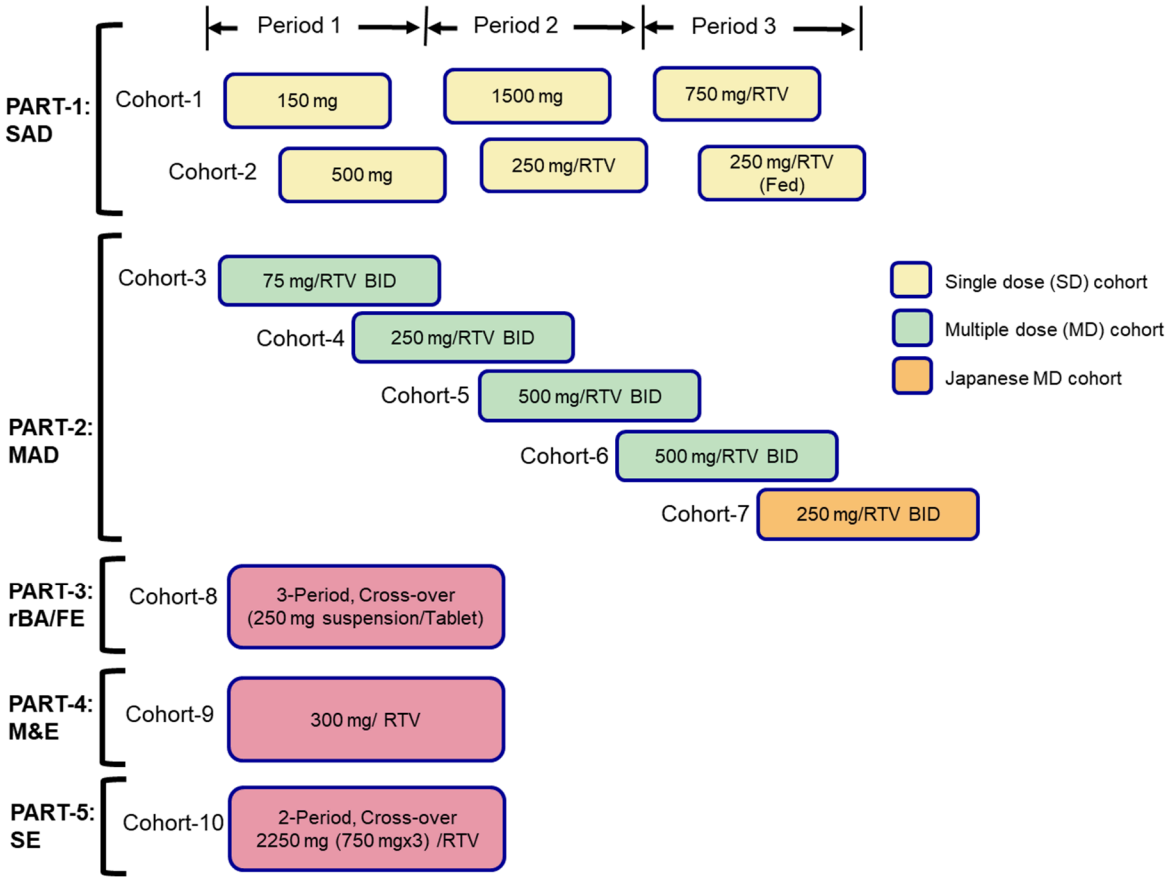
## 2. 個々の試験結果の要約

### 2.1. C4671001 試験 – First-in-Human（食事の影響および rBA）

#### 2.1.1. 試験の詳細

本第 1 相 FIH 試験では，BMI が 17.5～30.5 kg/m$^2$ で体重が 50 kg 超の 18～60 歳の健康治験参加者を対象に，PF-07321332 の安全性，忍容性および PK を評価した。本治験は，Figure 1 に示すように計 5 つの Part で構成された。

**Figure 1. Study Design Schema of Study C4671001 in healthy Adult Population**




C4671001 試験の全要約については M2.7.2.2.2.1 参照。

#### 2.1.2. 食事の影響

本 FIH 試験の PART-1 では，リトナビル 100 mg 錠併用下（PF-07321332 投与の 12 時間前，0 時間後および 12 時間後に投与）で食後（高脂肪，高カロリー食）および空腹時に PF-07321332 250 mg 経口懸濁剤を単回投与したときの PF-07321332 の曝露量を評価した（Table 7）。

#### 2.1.2.1. PK の結果

PF-07321332 を食後投与したときの $AUC_{last}$ および $AUC_{inf}$ の幾何平均値は空腹投与時と同様であったが，食後投与時の $C_{max}$ の幾何平均値は空腹投与時と比較して約 15%高い値を示した。食後投与群（試験群）の空腹時投与群（対照群）に対する $AUC_{last}$ および $C_{max}$ の調整済み幾何平均値の比（試験群/対照群）（90% CI）は，それぞれ 101.53%（90.18%，114.31%）および 115.30%（99.36%，133.79%）であり，PF-07321332 の PK に対する食事の影響は限定的であることが示された（Table 8）。

**Table 7. Descriptive Summary of Plasma PF-07321332 PK Parameters - Part-1: SAD (PK Parameter Set) (Protocol C4671001)**

| Parameter (Unit)[a,b] | PF-07321332 150 mg (Suspension), Fasted (N=4) | PF-07321332 500 mg (Suspension), Fasted (N=4) | PF-07321332 1500 mg (Suspension), Fasted (N=4) | PF-07321332 250 mg (Suspension)/ ritonavir 100 mg, Fasted (N=4) | PF-07321332 250 mg (Suspension)/ ritonavir 100 mg, Fed (N=4) | PF-07321332 750 mg (Suspension)/ ritonavir 100 mg, Fasted (N=4) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| N1, N2 | 4, 3 | 4, 2 | 4, 0 | 4, 4 | 4, 4 | 4, 4 |
| $AUC_{inf}$ (ng.hr/mL) | 2247 (42) | 5480, 5450 | NR | 28220 (14) | 28640 (17) | 66760 (45) |
| $AUC_{inf}$(dn) (ng.hr/mL/mg) | 14.97 (42) | 11, 10.9 | NR | 112.8 (14) | 114.2 (17) | 89.14 (45) |
| $AUC_{last}$ (ng.hr/mL) | 2125 (34) | 3753 (29) | 10870 (47) | 27600 (13) | 28020 (16) | 64230 (39) |
| $AUC_{last}$(dn) (ng.hr/mL/mg) | 14.15 (34) | 7.507 (29) | 7.247 (47) | 110.4 (13) | 112.0 (16) | 85.77 (40) |
| CL/F (L/hr) | 66.83 (43) | 91.2, 91.8 | NR | 8.865 (14) | 8.735 (17) | 11.22 (45) |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 667.7 (28) | 674.4 (38) | 1538 (32) | 2882 (25) | 3323 (13) | 5086 (25) |
| $C_{max}$(dn) (ng/mL/mg) | 4.450 (28) | 1.349 (38) | 1.025 (32) | 11.53 (25) | 13.32 (13) | 6.782 (25) |
| $t_{1/2}$ (hr) | 2.023 ± 0.54556 | 18.5, 25.6 | NR | 6.935 ± 1.0794 | 6.005 ± 1.6502 | 12.86 ± 8.4196 |
| $T_{max}$ (hr) | 0.634 (0.550 - 1.50) | 1.00 (0.517 - 1.00) | 1.00 (0.533 - 2.00) | 2.75 (1.50 - 4.00) | 4.00 (4.00 - 4.00) | 2.00 (1.50 - 4.00) |
| $V_z$/F (L) | 190.6 (36) | 2440, 3390 | NR | 87.98 (28) | 73.48 (47) | 181.9 (35) |

Ritonavir dosed at -12h, 0h and 12h post-dose.
Source: Table 14.4.5.1.1 and 16.2.5.5.1.1
N = Total number of participants in the treatment group
N1 = Number of participants contributing to the summary statistics
N2 = Number of participants where $t_{1/2}$, $AUC_{inf}$, $AUC_{inf}$(dn), CL/F and $V_z$/F were determined
NR = Not Reported
a. Geometric Mean (Geometric %CV) for all except: Median (Range) for $T_{max}$ and arithmetic mean ± SD for $t_{1/2}$
b. Individual values were listed when there were less than 3 evaluable measurements
Summary statistics were not presented if fewer than 3 participants had reportable parameter values.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 13SEP2021 (10:06) Source Data: adpp Table Generation: 28SEP2021 (06:58)
Output File: ./nda1 cdisc/C4671001 CSR PK/adpp s102 s
Table 14.4.5.2.1 PF-07321332 is for Pfizer internal use.

**Table 8. Statistical Summary of Plasma PF-07321332 PK Parameters - Food Effect, Part-1: SAD (PK Parameter Set) (Protocol C4671001)**

| Parameter (Unit) | Adjusted Geometric Means: PF-07321332 250 mg Suspension/ ritonavir 100 mg, Fed (Test) | Adjusted Geometric Means: PF-07321332 250 mg Suspension/ ritonavir 100 mg, Fasted (Reference) | Ratio (%) (Test/Reference) of Adjusted Geometric Means[a] | 90% CI (%) for Ratio[a] |
|---|---|---|---|---|
| $AUC_{inf}$ (ng.hr/mL) | 28640 | 28220 | 101.52 | (89.57, 115.07) |
| $AUC_{last}$ (ng.hr/mL) | 28020 | 27600 | 101.53 | (90.18, 114.31) |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 3323 | 2882 | 115.30 | (99.36, 133.79) |

Source: Table 14.4.5.4.1
Ritonavir dosed at -12h, 0h and 12h post-dose
The model was a mixed effect model with treatment as fixed effect and participant as a random effect.
a. The ratios (and 90% CIs) were expressed as percentages.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 13SEP2021 (10:06) Source Data: adpp Table Generation: 27SEP2021 (22:51)
Output File: ./nda1_cdisc/C4671001_CSR_PK/adpp_s201_it_s
Table 14.4.5.5.1 is for Pfizer internal use.

**結論：**

本 FIH 試験の PART-1 の結果から，リトナビル 100 mg 併用下で 250 mg 経口懸濁剤を投与したときの PF-07321332 の曝露量に対する食事の影響は限定的であることが示唆された。

### 2.1.3. rBA および食事の影響

本 FIH 試験の PART-3 では，250 mg の経口懸濁剤に対する 250 mg 錠の rBA を評価し，さらに，PF-07321332 250 mg 錠を単回経口投与したときの高脂肪食の影響を評価した。なお，この評価は PK ブースターであるリトナビルの非併用下で実施された。

#### 2.1.3.1. rBA に関する PK の結果（リトナビル非併用下）

経口懸濁剤に対する錠剤の rBA に関する血漿中 PF-07321332 の PK パラメータの統計的比較結果の要約を Table 9 に示した。

錠剤を投与したときの血漿中 PF-07321332 の曝露量は経口懸濁剤と比較して低く，$AUC_{last}$ および $C_{max}$ の幾何平均値はそれぞれ約 19%および 44%低かった。PF-07321332 錠剤（試験製剤）の PF-07321332 経口懸濁剤（標準製剤）に対する $AUC_{last}$ および $C_{max}$ の調整済み幾何平均の比（試験製剤/標準製剤）（90% CI）は，それぞれ 81.21%（69.21%，95.28%）および 56.38%（43.42%，73.19%）であった（Table 9）。

**Table 9. Statistical Summary of Plasma PF-07321332 PK Parameters - Bioavailability, Part-3: rBA/FE (PK Parameter Set) (Protocol C4671001)**

| Parameter (Unit) | Adjusted Geometric Means: PF-07321332 250 mg (Tablet), Fasted (Test) | Adjusted Geometric Means: PF-07321332 250 mg (Suspension), Fasted (Reference) | Ratio (%) (Test/Reference) of Adjusted Geometric Means[a] | 90% CI (%) for Ratio[a] |
|---|---|---|---|---|
| $AUC_{inf}$ (ng.hr/mL) | 2955 | 3884 | 76.06 | (60.14, 96.20) |
| $AUC_{last}$ (ng.hr/mL) | 2695 | 3318 | 81.21 | (69.21, 95.28) |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 497.8 | 883.1 | 56.38 | (43.42, 73.19) |

Source: Table 14.4.5.4.2
The model was a mixed effect model with sequence, period and treatment as fixed effect and participant nested within sequence as a random effect.
a. The ratios (and 90% CIs) were expressed as percentages.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 13SEP2021 (10:06) Source Data: adpp Table Generation: 27SEP2021 (23:00)
Output File: ./nda1_cdisc/C4671001_CSR_PK/adpp_s201_it_ba
Table 14.4.5.5.2 is for Pfizer internal use.

**結論：**

錠剤を投与したときの血漿中 PF-07321332 の曝露量（$AUC_{last}$ および $C_{max}$）は，同じ用量の経口懸濁剤を投与したときと比較してそれぞれ約 19%および 44%低かった。

### 2.1.3.2. 食事の影響に関する PK の結果（リトナビル非併用下）

高脂肪・高カロリー食摂取後に 250 mg を投与したときの血漿中 PF-07321332 の曝露量は，空腹時投与と比較して高く，$AUC_{last}$ および $C_{max}$ の幾何平均値はそれぞれ約 1.5 倍および 2.4 倍高かった。食後投与（試験投与）の空腹時投与（対照投与）に対する $AUC_{last}$ および $C_{max}$ の調整済み幾何平均の比（試験投与/対照投与）（90% CI）は，それぞれ 148.91%（126.92%, 174.72%）および 244.84%（188.58%, 317.87%）であった（Table 10）。

PF-07321332 250 mg 錠を高脂肪・高カロリー食摂食後に投与したときの $T_{max}$（中央値）は投与後 1.75 時間であったのに対し，空腹時投与では投与後 1.0 時間であった（Table 11）。食後投与時の血漿中濃度は空腹時投与時よりも高く，時間の経過とともにより速やかに低下し，$t_{½}$の平均値は食後投与で約 1.85 時間，空腹時投与で約 9.09 時間であった。

PF-07321332 の曝露量の個体間変動（幾何%CV）の範囲は，PART-3 のすべての投与方法で，$AUC_{last}$ が 27%～46%，$C_{max}$ が 37%～55%であった。

**Table 10. Statistical Summary of Plasma PF-07321332 PK Parameters - Food Effect, Part-3: rBA/FE (PK Parameter Set) (Protocol C4671001)**

| Parameter (Unit) | Adjusted Geometric Means: PF-07321332 250 mg (Tablet), Fed (Test) | Adjusted Geometric Means: PF-07321332 250 mg (Tablet), Fasted (Reference) | Ratio (%) (Test/Reference) of Adjusted Geometric Means[a] | 90% CI (%) for Ratio[a] |
|---|---|---|---|---|
| $AUC_{inf}$ (ng.hr/mL) | 4337 | 2955 | 146.80 | (118.80, 181.41) |
| $AUC_{last}$ (ng.hr/mL) | 4012 | 2695 | 148.91 | (126.92, 174.72) |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 1219 | 497.8 | 244.84 | (188.58, 317.87) |

Source: Table 14.4.5.4.3
The model was a mixed effect model with sequence, period and treatment as fixed effect and participant nested within sequence as a random effect.
a. The ratios (and 90% CIs) were expressed as percentages.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 13SEP2021 (10:06) Source Data: adpp Table Generation: 27SEP2021 (23:01)
Output File: ./nda1_cdisc/C4671001_CSR_PK/adpp_s201_it_fe
Table 14.4.5.5.3 is for Pfizer internal use.

**Table 11. Descriptive Summary of Plasma PF-07321332 PK Parameters - Part-3: rBA/FE (PK Parameter Set) (Protocol C4671001)**

| Parameter (Unit)[a] | PF-07321332 250 mg (Suspension), Fasted (N=12) | PF-07321332 250 mg (Tablet), Fasted (N=12) | PF-07321332 250 mg (Tablet), Fed (N=12) |
|---|---|---|---|
| N1, N2 | 12, 7 | 12, 9 | 12, 9 |
| $AUC_{inf}$ (ng.hr/mL) | 3513 (38) | 2958 (50) | 4256 (24) |
| $AUC_{inf}$(dn) (ng.hr/mL/mg) | 14.06 (38) | 11.82 (50) | 17.03 (24) |
| $AUC_{last}$ (ng.hr/mL) | 3318 (35) | 2695 (46) | 4012 (27) |
| $AUC_{last}$(dn) (ng.hr/mL/mg) | 13.27 (35) | 10.78 (46) | 16.03 (27) |
| CL/F (L/hr) | 71.07 (38) | 84.56 (50) | 58.70 (24) |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 883.1 (37) | 497.8 (37) | 1219 (55) |
| $C_{max}$(dn) (ng/mL/mg) | 3.533 (37) | 1.992 (37) | 4.874 (55) |
| $t_{1/2}$ (hr) | 5.626 ± 3.0407 | 9.086 ± 4.1570 | 1.854 ± 0.55166 |
| $T_{max}$ (hr) | 1.00 (0.500 - 4.00) | 1.00 (0.500 - 4.00) | 1.75 (0.500 - 4.00) |
| $V_z$/F (L) | 493.7 (63) | 1004 (41) | 151.0 (36) |

**Table 11. Descriptive Summary of Plasma PF-07321332 PK Parameters - Part-3: rBA/FE (PK Parameter Set) (Protocol C4671001)**

| Parameter (Unit)[a] | PF-07321332 250 mg (Suspension), Fasted (N=12) | PF-07321332 250 mg (Tablet), Fasted (N=12) | PF-07321332 250 mg (Tablet), Fed (N=12) |
|---|---|---|---|

Source: Table 14.4.5.1.3
N = Total number of participants in the treatment group
N1 = Number of participants contributing to the summary statistics
N2 = Number of participants where $t_{1/2}$, $AUC_{inf}$, $AUC_{inf}$(dn), CL/F and $V_z$/F were determined
a. Geometric Mean (Geometric %CV) for all except: Median (Range) for $T_{max}$ and arithmetic mean ± SD for $t_{1/2}$
Summary statistics were not presented if fewer than 3 participants had reportable parameter values.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 13SEP2021 (10:06) Source Data: adpp Table Generation: 28SEP2021 (06:17)
Output File: ./nda1_cdisc/C4671001_CSR_PK/adpp_s102_ba
Table 14.4.5.2.3 PF-07321332 is for Pfizer internal use.

**結論：**

食後投与（試験群）の空腹時投与（対照群）に対する $AUC_{last}$ および $C_{max}$ の調整済み幾何平均の比（試験群/対照群）（90% CI）は，それぞれ 148.91%（126.92%，174.72%）および 244.84%（188.58%，317.87%）であった。この検討では PF-07321332 をリトナビル非併用下で投与している点に留意する必要がある。

### 2.2. C4671008 試験 – rBA

本治験は，第 1 相，単回投与，非盲検，5 投与方法，6 投与順序，5 期，クロスオーバー，rBA 試験であった。本治験の目的は，[redacted]および[redacted]の rBA を推定し，[redacted]および[redacted]を規定することであった。本治験のその他の目的は，市販用錠剤に対する[redacted]の用時調製経口懸濁剤（[redacted]経口懸濁剤）のリトナビル併用下および非併用下での rBA を推定することであった。本治験は，空腹条件下での市販用製剤の規格（[redacted]および[redacted]）を規定するようにデザインされた。

本治験では以下の 5 つの投与方法を検討した。

- **投与 A：**PF-07321332 300 mg（市販用 150 mg 錠 ×2 錠）/リトナビル 100 mg（標準製剤）
- **投与 B：**PF-07321332 300 mg（[redacted] 150 mg 錠 ×2 錠）/リトナビル 100 mg（試験製剤 1）
- **投与 C：**PF-07321332 300 mg（[redacted] 150 mg 錠 ×2 錠）/リトナビル 100 mg（試験製剤 2）
- **投与 D：**PF-07321332 300 mg（[redacted]経口懸濁剤）/リトナビル 100 mg（試験製剤 3）
- **投与 E：**PF-07321332 300 mg（[redacted]経口懸濁剤）（試験製剤 4）

無作為割付けに従い，各 Period の Day 1 に PF-07321332 300 mg をリトナビル 100 mg 併用下または非併用下で単回投与した。投与 A，B，C および D では，PF-07321332 投与の約 12 時間前および 12 時間後にリトナビル 100 mg を追加投与した。

血漿中 PK を評価するため，規定の間隔で投与後 72 時間まで経時的に血液検体を採取した。PF-07321332 およびリトナビルの血漿中濃度は，バリデートされた HPLC-MS/MS 法を用いて測定した。PF-07321332 およびリトナビルの PK パラメータは，標準的なノンコンパートメント法を用いて血漿中濃度-時間データから算出した。

計 12 例の治験参加者が投与方法に割り付けられ，12 例全例が計画のとおりに試験を完了した。治験参加者の大部分が非ヒスパニック系（11/12 例）および男性（10/12 例）であった（M5.3.1.1 Study C4671008 CSR, Table 14.1.2）。年齢の平均値（SD）は 47.8（9.89）歳で，範囲は 35～62 歳であった（M5.3.1.1 Study C4671008 CSR, Table 14.1.2）。治験参加者全体の体重および BMI の平均値（SD）はそれぞれ 79.65（11.33）kg および 26.56（2.97）kg/$m^2$ であった（M5.3.1.1 Study C4671008 CSR, Table 14.1.2）。

投与別の PF-07321332 およびリトナビルの血漿中 PK パラメータの記述的要約をそれぞれ Table 12 および Table 13 に示した。PF-07321332 の曝露量パラメータ（$AUC_{inf}$ および $C_{max}$）の統計的比較の要約を Table 14 に示した。[redacted]錠剤および[redacted]錠剤での PF-07321332 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。[redacted]錠剤（試験製剤）の市販用錠剤（標準製剤）に対する PF-07321332 の $AUC_{inf}$ および $C_{max}$ の調整済み幾何平均の比（試験製剤/標準製剤）（90% CI）は，それぞれ 102.49%（90.36 %，116.26%）および 108.60%（93.04 %，126.76%）であった。[redacted]錠剤（試験製剤）の市販用錠剤（標準製剤）に対する PF-07321332 の $AUC_{inf}$ および $C_{max}$ の調整済み幾何平均の比（試験製剤/標準製剤）（90% CI）は，それぞれ 91.26%（80.46%，103.51%）および 94.28%（80.77%，110.05%）であった。[redacted]錠剤の 90% CI は，$C_{max}$ では BE の許容範囲（80%～125%）から外れていたが，$AUC_{inf}$ では BE の許容範囲内であった。

PF-07321332 [redacted] 経口懸濁剤/リトナビルでは，PF-07321332 市販用錠剤/リトナビルと比較して，PF-07321332 の $AUC_{inf}$ および $C_{max}$ の幾何平均値がそれぞれ約 37%および 164%高かった。[redacted] 経口懸濁剤および市販用錠剤の $T_{max}$（中央値）は，それぞれ 0.50 時間および 2.5 時間であった。[redacted] 経口懸濁剤および市販用錠剤の $t_{½}$（平均値）は，それぞれ約 6.0 時間および 7.4 時間であった。[redacted] 経口懸濁剤/リトナビル（試験製剤）の市販用錠剤/リトナビル（標準製剤）に対する PF-07321332 の $AUC_{inf}$ および $C_{max}$ の調整済み幾何平均の比（試験製剤/標準製剤）（90% CI）は，それぞれ 136.99%（117.09%，160.27%）および 264.12%（232.32%，300.27%）であった。$AUC_{inf}$ および $C_{max}$ のいずれの 90% CI も，BE の許容範囲（80%～125%）から外れた。

リトナビル非併用下で PF-07321332 300 mg [redacted] 経口懸濁剤を投与したときの $AUC_{inf}$ の幾何平均値は，PF-07321332 市販用錠剤/リトナビル 300/100 mg と比較して約 70%減少し，$C_{max}$ は約 46%上昇した。[redacted] 経口懸濁剤および市販用錠剤の $T_{max}$（中央値）は，それぞれ 0.50 時間および 2.5 時間であった。市販用錠剤/リトナビルと比較すると，リトナビル非併用下で PF-07321332 [redacted] 経口懸濁剤を投与したときの血漿中 PF-07321332 濃度は速やかに低下し，$t_{½}$（平均値）は市販用錠剤/リトナビルでは約 7.4 時間であったのに対して，リトナビル非併用下の [redacted] 経口懸濁剤では約 1.9 時間であった。リトナビル非併用下での [redacted] 経口懸濁剤懸濁剤（試験製剤）の市販用錠剤/リトナビル（標準製剤）に対する PF-07321332 の $AUC_{inf}$ および $C_{max}$ の調整済み幾何平均の比（試験製剤/標準製剤）（90% CI）は，それぞれ 29.77%（25.45%，34.83%）および

145.53%（128.01%，165.45%）であった。$AUC_{inf}$および$C_{max}$の 90% CI は，BE の許容範囲（80%～125%）から外れた。

リトナビルの$AUC_{tau}$および$C_{max}$の幾何平均値は，4 つの投与方法すべてで同程度であった。

**Table 12. Descriptive Summary of Plasma Nirmatrelvir PK Parameters - PK Parameter Analysis Set, Protocol C4671008**

| Parameter (Unit)[a] | Nirmatrelvir (commercial tablets)/ ritonavir 300/100 mg (N=12) | Nirmatrelvir ([redacted])/ ritonavir 300/100 mg (N=12) | Nirmatrelvir ([redacted])/ ritonavir 300/100 mg (N=12) | Nirmatrelvir ([redacted] suspension)/ ritonavir 300/100 mg (N=12) | Nirmatrelvir ([redacted] suspension) 300 mg (N=12) |
|---|---|---|---|---|---|
| N1 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 |
| $AUC_{inf}$ (ng.hr/mL) | 35540 (14) | 32430 (26) | 36420 (25) | 48680 (15) | 10580 (50) |
| $AUC_{last}$ (ng.hr/mL) | 35020 (15) | 31700 (26) | 35990 (26) | 48380 (15) | 10530 (50) |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 3347 (16) | 3155 (23) | 3635 (27) | 8840 (14) | 4871 (30) |
| $T_{max}$ (hr) | 2.50 (1.50 - 4.00) | 2.25 (0.500 - 4.00) | 2.00 (0.500 - 6.02) | 0.500 (0.500 - 1.00) | 0.500 (0.500 - 1.00) |
| $t_{1/2}$ (hr) | 7.390 ± 2.0744 | 8.577 ± 2.7761 | 8.164 ± 2.1839 | 6.022 ± 1.3744 | 1.884 ± 0.37546 |
| CL/F (L/hr) | 8.442 (14) | 9.246 (26) | 8.235 (25) | 6.160 (15) | 28.36 (50) |
| $V_z$/F (L) | 86.73 (27) | 107.9 (37) | 93.53 (38) | 52.08 (27) | 75.73 (39) |

Source: Table 14.4.5.1.1.1
N = Total number of participants in the treatment group in the indicated population.
N1 = Number of participants contributing to the summary statistics.
a. Geometric mean (geometric %CV) for all except median (range) for $T_{max}$ and arithmetic mean ± standard deviation for $t_{1/2}$.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 22MAY2022 (23:32) Source Data: adpp Table Generation: 23MAY2022 (22:33)
Output File: ./nda ph1/C4671008 PK/adpp s101 1 it

**Table 13. Descriptive Summary of Plasma Ritonavir PK Parameters - PK Parameter Analysis Set, Protocol C4671008**

| Parameter (Unit)[a] | Nirmatrelvir (commercial tablets)/ ritonavir 300/100 mg (N=12) | Nirmatrelvir ([redacted]/ ritonavir 300/100 mg (N=12) | Nirmatrelvir ([redacted])/ ritonavir 300/100 mg (N=12) | Nirmatrelvir ([redacted] suspension)/ ritonavir 300/100 mg (N=12) |
|---|---|---|---|---|
| N1 | 12 | 12 | 12 | 12 |
| $AUC_{tau}$ (ng.hr/mL) | 9419 (44) | 8103 (82) | 9116 (51) | 9209 (46) |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 1542 (49) | 1328 (77) | 1502 (56) | 1455 (49) |
| $T_{max}$ (hr) | 2.76 (1.48 - 3.98) | 2.98 (1.48 - 2.98) | 2.98 (1.50 - 3.98) | 2.48 (1.98 - 2.98) |
| $t_{1/2}$ (hr) | 3.691 ± 0.51791 | 3.642 ± 0.55591 | 3.696 ± 0.37622 | 3.536 ± 0.34567 |
| CL/F (L/hr) | 10.61 (44) | 12.35 (82) | 10.98 (51) | 10.86 (46) |
| $V_z$/F (L) | 56.39 (36) | 72.06 (74) | 60.18 (54) | 55.14 (51) |

Source: Table 14.4.5.1.1.2
N = Total number of participants in the treatment group in the indicated population.
N1 = Number of participants contributing to the summary statistics.
a. Geometric mean (geometric %CV) for all except median (range) for $T_{max}$ and arithmetic mean ± standard deviation for $t_{1/2}$.
Ritonavir was administered at -12, 0 and 12 hours relative to Nirmatrelvir dosing.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 22MAY2022 (23:32) Source Data: adpp Table Generation: 23MAY2022 (22:33)
Output File: ./nda_ph1/C4671008_PK/adpp_s101_2_it

**Table 14. Statistical Summary of Plasma Nirmatrelvir PK Parameters - PK Parameter Analysis Set, Protocol C4671008**

| Parameter (Unit) | Adjusted Geometric Means | | Ratio (%) (Test/Reference) of Adjusted Geometric Means[a] | 90% CI (%) of Ratio[a] |
|---|---|---|---|---|
| | Test | Reference | | |
| Nirmatrelvir ([redacted])/ritonavir 300/100 mg vs. Nirmatrelvir (commercial tablets)/ritonavir 300/100 mg | | | | |
| $AUC_{inf}$ (ng.hr/mL) | 32430 | 35540 | 91.26 | (80.46, 103.51) |
| $AUC_{last}$ (ng.hr/mL) | 31700 | 35020 | 90.54 | (79.85, 102.65) |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 3155 | 3347 | 94.28 | (80.77, 110.05) |
| Nirmatrelvir ([redacted])/ritonavir 300/100 mg vs. Nirmatrelvir (commercial tablets)/ritonavir 300/100 mg | | | | |
| $AUC_{inf}$ (ng.hr/mL) | 36420 | 35540 | 102.49 | (90.36, 116.26) |
| $AUC_{last}$ (ng.hr/mL) | 35990 | 35020 | 102.78 | (90.65, 116.53) |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 3635 | 3347 | 108.60 | (93.04, 126.76) |
| Nirmatrelvir ([redacted] suspension)/ritonavir 300/100 mg vs. Nirmatrelvir (commercial tablets)/ritonavir 300/100 mg | | | | |
| $AUC_{inf}$ (ng.hr/mL) | 48680 | 35540 | 136.99 | (117.09, 160.27) |
| $AUC_{last}$ (ng.hr/mL) | 48380 | 35020 | 138.15 | (118.03, 161.69) |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 8840 | 3347 | 264.12 | (232.32, 300.27) |
| Nirmatrelvir ([redacted] suspension) 300 mg vs. Nirmatrelvir (commercial tablets)/ritonavir 300/100 mg | | | | |
| $AUC_{inf}$ (ng.hr/mL) | 10580 | 35540 | 29.77 | (25.45, 34.83) |
| $AUC_{last}$ (ng.hr/mL) | 10530 | 35020 | 30.08 | (25.70, 35.20) |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 4871 | 3347 | 145.53 | (128.01, 165.45) |

Source: Table 14.4.5.2.1
Natural log-transformed $AUC_{inf}$, $AUC_{last}$ and $C_{max}$ for Nirmatrelvir ([redacted] and [redacted]) are analyzed using a mixed effect model with sequence, period and treatment as fixed effects and participant within sequence as a random effect.
Natural log-transformed $AUC_{inf}$, $AUC_{last}$ and $C_{max}$ for Nirmatrelvir ([redacted] suspension) are analyzed using a mixed effect model with sequence and treatment as fixed effects and participant within sequence as a random effect.
a. The ratio (and 90% CIs) are expressed as percentages.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 22MAY2022 (23:32) Source Data: adpp Table Generation: 23MAY2022 (22:33)
Output File: ./nda_ph1/C4671008_PK/adpp_s201_it

**結論：**

- [redacted]錠剤および[redacted]錠剤投与後の PF-07321332 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。[redacted]錠剤（試験製剤）の市販用錠剤に対する $AUC_{inf}$ および $C_{max}$ の rBA（調整済み幾何平均値の比）（90% CI）は，それぞれ 102.49%（90.36%，116.26%）および 108.60%（93.04%，126.76%）であった。[redacted]錠剤（試験製剤）の市販用錠剤に対する PF-07321332 の $AUC_{inf}$ および $C_{max}$ の rBA（調整済み幾何平均値の比）（90% CI）は，それぞれ 91.26%（80.46%，103.51%）および 94.28%（80.77%，110.05%）であった。

- [redacted]錠剤および[redacted]錠剤のいずれも市販用錠剤と同程度であることは，市販用製剤の規格設計に有用と考えられる。

- [redacted] 経口懸濁剤/リトナビルにおける PF-07321332 の $AUC_{inf}$ および $C_{max}$ の幾何平均値は，市販用錠剤/リトナビルよりも高かった。[redacted] 経口懸濁剤/リトナビル（試験製剤）の市販用錠剤/リトナビルに対する PF-07321332 の $AUC_{inf}$ および $C_{max}$ の rBA（調整済み幾何平均値の比）（90% CI）は，それぞれ 136.99%（117.09%，160.27%）および 264.12%（232.32%，300.27%）であった。

- リトナビル非併用下の [redacted] 経口懸濁剤では，市販用錠剤/リトナビルと比較して PF-07321332 の $AUC_{inf}$ の幾何平均値は低値であり，$C_{max}$ は高値であった。リトナビル非併用下の [redacted] 経口懸濁剤（試験製剤）の市販用錠剤/リトナビルに対する PF-07321332 の $AUC_{inf}$ および $C_{max}$ の rBA（調整済み幾何平均値の比）（90% CI）は，それぞれ 29.77%（25.45%，34.83%）および 145.53%（128.01%，165.45%）であった。

### 2.3. C4671019 試験 – rBA に対する高脂肪食の影響

本治験では，PF-07321332 の市販用錠剤（150 mg 錠）の rBA に対する高脂肪食の影響を評価した。本治験は，健康治験参加者を対象として，リトナビル併用下で PF-07321332 を投与したときの PF-07321332 の rBA に対する高脂肪食の影響を評価する第 1 相，非盲検，無作為化，単回投与，2 投与順序，2 期クロスオーバー試験であった。詳細は，M2.7.2.2.2.2 に示した。

健康治験参加者 12 例を，2 つの Period において，無作為化によって決定された投与順序で以下の 2 種類の治験薬投与を行った。

- **投与 A**：PF-07321332 300 mg（150 mg 錠 × 2 錠）を空腹時に単回経口投与し，リトナビル 100 mg を 3 回**投与**（PF-07321332 投与の 12 時間前，0 時間後および 12 時間後）（対照投与）

- **投与 B**：PF-07321332 300 mg（150 mg 錠 × 2 錠）を食後に単回経口投与し，リトナビル 100 mg を 3 回投与（PF-07321332 投与の 12 時間前，0 時間後および 12 時間後）（試験投与）

合計 12 例の健康成人が治験薬の投与を受け，試験を完了した（M5.3.3.4 Study C4671019, Table 14.1.2）。治験参加者の大部分が白人（41.7%）であり，年齢の平均値（SD）は 46.9（14.3）歳，範囲は 25.0～73.0 歳であった（M5.3.3.4 Study C4671019, Table 14.1.2）。治験参加者全体の体重および BMI の平均値（SD）はそれぞれ 72.8（19.5）kg および 24.2（3.5）$kg/m^2$ であった。

### 2.3.1. PK の結果

リトナビル 100 mg の 3 回投与（q12h）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，PF-07321332 の吸収速度は食後投与と空腹時投与で同程度であると考えられ，$T_{max}$ の中央値は，食後投与では 2.50 時間，空腹時投与では 2.29 時間であった。結果の詳細を M2.7.2.2.2.2 に示した。

全体として，PF-07321332 の全身曝露量に対する食事の影響はわずかであり，空腹時投与時と比較すると，食後投与時の $AUC_{inf}$ の幾何平均値は約 1.2 倍であった。$C_{max}$ は食後投与の方が高く，食後投与時の $C_{max}$ の幾何平均値は空腹時投与時の約 1.6 倍であった。食後投与（試験群）の，空腹時投与（対照群）に対する PF-07321332 の $AUC_{inf}$ および $C_{max}$ の調整済み幾何平均の比（食後/空腹時）（90% CI）は，でそれぞれ 119.67%（108.75%，131.68%）および 161.01%（139.05%，186.44%）であった。

$t_{½}$の平均値は，空腹時投与では 8.673 時間，食後投与では 7.390 時間であった。CL/F および $V_z$/F の平均値は，空腹時投与ではそれぞれ 8.148 L/hr および 96.88 L，食後投与ではそれぞれ 6.812 L/hr および 68.77 L であった。

PF-07321332 の $AUC_{inf}$ および $C_{max}$ の幾何平均値の個体間変動は，食後投与と空腹時投与との間で同程度であった。$AUC_{inf}$ および $C_{max}$ の%CV は，食後投与ではいずれも 31%，空腹時投与ではそれぞれ 36%および 44%であった。

**結論：**

- リトナビル 100 mg の 3 回投与（q12h）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，食後投与時の PF-07321332 の $AUC_{inf}$ および $C_{max}$ の幾何平均値は，空腹時投与時と比較してそれぞれ約 20%および 60%高かった。主要な第 2/3 相試験では食事の有無にかかわらず PF-07321332/リトナビルを投与したとき，PF-07321332/リトナビルは十分な有効性を示し，全般的に安全かつ忍容性が良好であったことから，食後投与における曝露量の増加に臨床的な意味はないと考えられる。

## 3. 全試験を通しての結果の比較と解析

### 3.1. 100 mg 錠と 150 mg 錠の比較

100 mg 錠および 150 mg 錠はいずれも即放性剤形として製剤化されており，[redacted]を除き，原薬の配合割合および錠剤の中心的成分は同等である。100 mg 錠は C4671005 試験のセンチネルコホートの約 60 例のみに使用しており，C4671005 試験のその他の治験参加者に対しては 150 mg 錠を使用した。両製剤の詳細を M.2.3.P.2.2.1 に示した。

100 mg 錠および 150 mg 錠の両方を用いて，臨床用量（300 mg）で in vitro 溶出試験を実施した。PF-07321332 フィルムコーティング錠 100 mg × 3 錠および 150 mg × 2 錠の代表的なロットの溶出性について，生理学的 pH 範囲の溶出試験液およびロット出荷時に使用する溶出試験の試験液条件［pH [redacted] の[redacted]］で測定した。詳細を M2.3.P.2.2.1 に示す。

**PF-07321332 即放性フィルムコーティング錠総用量 300 mg の 4 種類の試験液条件による溶出性の比較**

生理学的 pH 範囲の溶出試験液を用い，臨床用量 300 mg となるフィルムコーティング錠 100 mg × 3 錠（ロット番号 [redacted]）および 150 mg × 2 錠（ロット番号 [redacted]）の溶出性を比較した。3 種類の溶出試験液（[redacted]，pH [redacted] の [redacted] および pH [redacted] の [redacted]）における溶出の同等性を評価するために f2 関数を算出したところ，それぞれ，[redacted]，[redacted] 及び [redacted] であり，すべての試験液で 50 以上の値が得られたことから，PF-07321332 の合計量 300 mg である 100 mg 錠 × 3 錠と 150 mg 錠× 2 錠との間での溶出性の同等性が確認された。

4 種類の試験液で 100 mg 錠 × 3 錠および 150 mg 錠 × 2 錠の平均溶出プロファイルを比較したオーバーレイプロットを M.2.3.P.2.2.1（Figure P.2-1，Figure P.2-2，Figure P.2-3 および Figure P.2-4）に示した。

### 3.2. 食事の影響

FIH 試験の 2 つの Part および C4671019 試験で食事の影響を評価した。すべての評価で食事の影響は空腹時との比較により実施しているが，リトナビルの併用の有無や用いた製剤は異なった。FIH 試験の PART-1 および PART-3 では経口懸濁剤を使用し，C4671019 試験では市販用錠剤 150 mg 錠を使用した。FIH 試験の PART-1 および C4671019 試験ではいずれもリトナビルを併用投与したが，PART-3 では PF-07321332 を単独投与した。FIH 試験の PART-1 の結果，空腹時と比較して PF-07321332 の PK に対して食事の有意な影響がないことが示されたため，主要な第 2/3 相試験では食事有無にかかわらず PF-07321332/リトナビルを投与した。C4671019 試験では食後投与により曝露量の増加が示されたが（特に $C_{max}$），主要な第 2/3 相試験の COVID-19 患者では，良好な安全性および忍容性プロファイルならびに有意な有効性が認められた。

リトナビルの PK はこれらの試験で評価していない。リトナビルの添付文書によると，100 mg 錠を中脂肪食または高脂肪食摂取後に投与したときのリトナビルの $C_{max}$ および $AUC_{inf}$ は，空腹時投与に比べて 20%～23%減少した[5]。一般的に，プロテアーゼ阻害剤の PK ブースターとしてリトナビルを使用する場合，併用するプロテアーゼ阻害剤の食事の影響に関する推奨事項がリトナビルの推奨事項より優先される。

### 3.3. BE 試験

主要な第 2/3 相試験（C4671005 試験）では，大多数の治験参加者に対して市販用錠剤（150 mg 錠）を使用したため（センチネルコホートの約 60 例にのみ 100 mg 錠を使用），BE 試験は実施しなかった。

## 4. 付録

### 4.1. Sample Validation Reports for all Phase 1, and Phase 2/3 Studies for Nirmatrelvir (PF-07321332)/Ritonavir

**Table 15. Bioanalytical Method Life Cycle Information**

| Pfizer Validation No. | 071459 | C4679002 | 074112 | C4679003 | C4679008 |
|---|---|---|---|---|---|
| Analyte | PF-07321332 | PF-07321332 and Ritonavir | PF-07321332 | PF-07321332 | PF-07321332 and Ritonavir |
| Validation type | Full validation | Full validation | Full validation | Full validation | Full validation |
| Method ID | PF-07321332 21Jan21 071459 | [redacted]/288/V04 for original validation; [redacted]/288/V06 for validation amendment 1 | PF-07321332 21Jan21 074112 | [redacted]/230/V02 | [redacted]/296/V02 |
| Duration of time method is in use | 02 March to 12 August 2021<br>Method used in C4671001 | 02 August 2021 to Current<br>Method first used in C4671005 | 14 April 2021 to 09 July 2021<br>Method used in C4671001 | 05 July 2021 to Current<br>Method first used in C4671011 | 29 March 2022 to Current<br>Method first used in C4671026 |
| Matrix/Anticoagulant | Human Plasma/$K_2$EDTA | Human Plasma/$K_2$EDTA | Human Urine | Human Urine | Human Dried Blood/$K_2$EDTA |
| Platform | LC-MS/MS | LC-MS/MS | LC-MS/MS | LC-MS/MS | LC-MS/MS |
| Stock reference, Lot number, Expiration date | PF-07321332<br>Lot # PF-07321332-00-0018<br>Exp. 31-May-2022 | PF-07321332<br>Lot # 21-AP-00525<br>Exp. 31-AUG-2022<br><br>Ritonavir<br>Lot # 9-ABY-65-1,<br>Exp. 10-JUN-2024 | PF-07321332<br>Lot # 21-AP-00525<br>Exp. 31-AUG-2022 | PF-07321332<br>Lot # 21-AP-00525<br>Exp. 31-AUG-2022 | PF-07321332<br>Lot # 21-AP-00525<br>Exp. 31-AUG-2022<br><br>Ritonavir<br>Lot # 9-ABY-65-1,<br>Exp. 10-JUN-2024 |
| Calibration range from LLOQ to the ULOQ | 10.0-50,000 ng/mL | PF-07321332: 10.0-10,000 ng/mL<br>Ritonavir: 5,00-5,000 ng/mL | 10.0-50,000 ng/mL | 100-200,000 ng/mL | PF-07321332: 10.0-10,000 ng/mL<br>Ritonavir: 5,00-5,000 ng/mL |
| Matrix study population | Normal | Normal | Normal | Normal | Normal |
| Link to reports and applicable amendments | 071459 Validation Of An LC-MS/MS Assay For The Quantitation Of PF-07321332 In | C4679002 The Validation of an HPLC-MS/MS Method for the Determination of | 074112 Validation Of An LC-MS/MS Assay For The Quantitation | C4679003 The Validation of an HPLC-MS/MS Method for the | C4679008 The Validation Of An HPLC-MS/MS Method For The Determination Of |

**Table 15. Bioanalytical Method Life Cycle Information**

| **Pfizer Validation No.** | **071459** | **C4679002** | **074112** | **C4679003** | **C4679008** |
|---|---|---|---|---|---|
| | Human $K_2$EDTA Plasma | PF-07321332 and ritonavir in Human $K_2$EDTA Plasma<br><br>C4679002 The Validation of an HPLC-MS/MS Method for the Determination of PF-07321332 and ritonavir in Human $K_2$EDTA Plasma, Amendment No. 1 | Of PF-07321332 In Human Urine | Determination of PF-07321332 in Human Urine | PF-07321332 And Ritonavir In $K_2$EDTA Human Dried Blood |
| Synopsis of amendment history | NA | Amendment 1:<br>200 days LTS at -20°C and -80°C;<br>batch size of 120 samples;<br>199 days stock and 103 days working solution stability at 4°C;<br>25 hours stock and working solution stability at room temperature;<br>cross validation between C4679002 and 071459 | NA | NA | NA |

**Table 16. Summary and Reports of the Validated Bioanalytical Methods Used in Clinical DDI Studies**

| Pfizer /Vendor Validation No./link | Analyte(s) | Matrix | Assay Range (ng/mL) | Inter-assay Precision %CV | Inter-assay Accuracy %RE | Clinical Study Protocol No. |
|---|---|---|---|---|---|---|
| B7459007 | Total Dabigatran | Human Plasma | 1.00 - 800 | ≤6.05 | 1.19 to 6.15 | C4671012[b] |
| B7459007 Addendum 1 | Total Dabigatran | Human Plasma | 1.00 - 800 | ≤2.81[a] | -6.94 to -3.54[a] | C4671012[b] |
| B7459007 Addendum 2 | Total Dabigatran | Human Plasma | 1.00 - 800 | ≤1.8[a] | -0.6 to 1.1[a] | C4671012[b] |
| C4679007 | Midazolam | Human Plasma | 0.100-100 | ≤6.2 | -0.1 to 2.0 | C4671013[b] |

a. Intra-assay statistics only
b. Sample analysis bioanalytical report is included in the CSR as appendix in Module 5, Section 5.3.1.4, Reports of Biopharmaceutic Studies – Reports of Bioanalytical Methods for Human Studies

**Table 17. Summary of Method Performance 071459**

| **Bioanalytical method validation report name, amendments** | **VALIDATION OF AN LC-MS/MS ASSAY FOR THE QUANTITATION OF PF-07321332 IN HUMAN $K_2$EDTA PLASMA** | | |
|---|---|---|---|
| Method description | Human plasma/$K_2$EDTA, protein precipitation followed by LC-MS/MS detection | | |
| Materials used for standard calibration curve and concentration | PF-07321332 in solid form | | |
| Validated assay range | 10.0-50,000 ng/mL | | |
| Material used for QCs and concentration | PF-07321332 in solid form | | |
| MRDs | NA | | |
| Source and lot of reagents | All reagents are described in method validation procedures. | | |
| Regression model and weighting | Liner, weighted $1/x^2$ | | |
| Validation parameters | Method validation summary | | Source location |
| Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs[a] | Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ | 8 | Table 9.2 of 071459 report |
| | Cumulative accuracy (%bias)[b] from LLOQ to ULOQ | -2.6% to -3.5% | Table 9.2 of 071459 report |
| | Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ | ≤7.4% | Table 9.2 of 071459 report |
| Performance of QCs during accuracy and precision runs | Cumulative accuracy (%bias)[b] in 4 QCs (LLOQ, QCL, QCM, and QCH) | -8.5% to -4.0% | Table 9.3 of 071459 report |
| | Inter-batch %CV | ≤13.2% | Table 9.3 of 071459 report |
| | TE | NA | NA |
| Selectivity and matrix effect | A total of 6 lots tested and met acceptance criteria for selectivity | | Table 9.7, 9.8. and 9.9 of 071459 report |
| | 6 lots of normal plasma were tested for matrix effect by measuring matrix factor and met acceptance criteria.<br>1 lot of hemolyzed plasma and 1 lot of hyperlipidemic plasma were tested for matrix effect by measuring matrix factor and met acceptance criteria. Bias was not calculated as matrix effect was based on peak area, not concentration values. | | Table 9.10, 9.11, 9.12, and 9.13 of 071459 report |
| Interference and specificity | No additional interference tests were conducted in this method which was only used in this FIH healthy volunteer study | | NA |

**Table 17. Summary of Method Performance 071459**

| **Bioanalytical method validation report name, amendments** | **VALIDATION OF AN LC-MS/MS ASSAY FOR THE QUANTITATION OF PF-07321332 IN HUMAN $K_2$EDTA PLASMA** | |
|---|---|---|
| Hemolysis effect | 1 lot tested met acceptance criteria for Hemolyzed plasma, no issues observed. Bias was not calculated as matrix effect was based on peak area, not concentration values. | Table 9.11, 9.12, and 9.13 of 071459 report |
| Lipemic effect | 1 lot tested met acceptance criteria for Lipemic plasma, no issues observed. Bias was not calculated as matrix effect was based on peak area, not concentration values. | Table 9.11, 9.12, and 9.13 of 071459 report |
| Dilution linearity and hook effect | Dilution linearity tested at 10,000 ng/mL at 10-fold, observed Bias[b:] 4.0%; Hook effect-NA | Table 9.5 of 071459 report |
| Bench-top/process stability | 96 hours in human $K_2$EDTA plasma at ambient temperature / 75 hours processed sample stability at 10°C | Table 9.18 and 9.17 of 071459 report |
| Freeze-thaw stability | Four Freeze-Thaw cycles stability established at -20°C | Table 9.19 of 071459 report |
| Long-term stability | 51 days at −20°C and at −70°C established | Table 9.23 and 9.27 of 071459 report |
| Parallelism | NA | NA |
| Carryover | Out of 7 accepted runs tested for carryover, <20% carryover relative to LLOQ was observed for PF-07321332 except Run 1 with 31.3%, and <5% carryover relative to control blank was observed for IS | Table 9.6 of 071459 report |
| Method performance in Study C4671001, BIOANALYTICAL RESULTS FROM THE QUANTIFICATION OF PF-07321332 IN HUMAN PLASMA FOR STUDY C4671001 | | |
| Assay passing rate | 100% | Table 9.1 of BIOANALYTICAL RESULTS FROM THE QUANTIFICATION OF PF-07321332 IN HUMAN PLASMA FOR STUDY C4671001 |
| Standard curve performance | • Cumulative bias[b] range: -5.8% to 3.0%<br>• Cumulative precision: ≤5.7% | Table 9.3 of BIOANALYTICAL RESULTS FROM THE QUANTIFICATION OF PF-07321332 IN HUMAN PLASMA FOR STUDY C4671001 |
| QC performance | • Cumulative bias[b] range: -4.3% to 3.0%<br>• Cumulative precision: ≤5.7%<br>• TE: NA | Table 9.4 of BIOANALYTICAL RESULTS FROM THE QUANTIFICATION OF PF-07321332 IN HUMAN PLASMA FOR STUDY C4671001 |
| Method reproducibility | Incurred sample re-analysis was performed in ~9.7% of analyzed study samples, and 100% of the repeats met the pre-specified criteria | Table 9.5 of BIOANALYTICAL RESULTS FROM THE QUANTIFICATION OF PF-07321332 IN HUMAN PLASMA FOR STUDY C4671001 |

**Table 17. Summary of Method Performance 071459**

| **Bioanalytical method validation report name, amendments** | **VALIDATION OF AN LC-MS/MS ASSAY FOR THE QUANTITATION OF PF-07321332 IN HUMAN $K_2$EDTA PLASMA** | |
|---|---|---|
| Study sample analysis/stability | The maximum sample storage was 25 days at -70ºC. Samples were analyzed within the established storage stability of 51 days. | 2. Summary, Assay Performance of BIOANALYTICAL RESULTS FROM THE QUANTIFICATION OF PF-07321332 IN HUMAN PLASMA FOR STUDY C4671001 |

a. Includes all validation runs.
b. %Bias is reported as %RE in the report.

**Table 18. Summary of Method Performance 074112**

| **Bioanalytical method validation report name** | **VALIDATION OF AN LC-MS/MS ASSAY FOR THE QUANTITATION OF PF-07321332 IN HUMAN URINE** | | |
|---|---|---|---|
| Method description | Human Urine, protein precipitation followed by LC-MS/MS detection | | |
| Materials used for standard calibration curve and concentration | PF-07321332 in solid form | | |
| Validated assay range | 10.0-50,000 ng/mL | | |
| Material used for QCs and concentration | PF-07321332 in solid form | | |
| MRDs | NA | | |
| Source and lot of reagents | All reagents are described in method validation procedures. | | |
| Regression model and weighting | Quadratic, weighted $1/x^2$ | | |
| Validation parameters | Method validation summary | | Source location |
| Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs[a] | Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ | 8 | Table 9.2 of 074112 report |
| | Cumulative accuracy (%bias)[b] from LLOQ to ULOQ | -5.7% to 8.7 % | Table 9.2 of 074112 report |
| | Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ | ≤5.8% | Table 9.2 of 074112 report |
| Performance of QCs during accuracy and precision runs | Cumulative accuracy (%bias)[b] in 4 QCs (LLOQ, QCL, QCM, QCH) | -11.9% to -0.5 % | Table 9.3 of 074112 report |
| | Inter-batch %CV | ≤12.3% | Table 9.3 of 074112 report |
| | TE | NA | NA |
| Selectivity and matrix effect | Total 6 lots tested and met acceptance criteria for selectivity | | Table 9.7, and Table 9.8 of 074112 report |
| | A total of 6 lots of normal urine were tested for matrix effect by measuring matrix factor and met the acceptance criteria | | Table 9.9 of 074112 report |
| Interference and specificity | No additional interference tests were conducted because the method was only used in this FIH healthy volunteer study | | NA |
| Hemolysis effect | NA | | NA |
| Lipemic effect | NA | | NA |
| Dilution linearity and hook effect | 100,000 ng/mL at 10-fold; bias[b] : 9.0%; hook effect-: NA | | Table 9.5 of 074112 report |
| Bench-top/process stability | 117 hours at ambient temperature/120 hours processed samples at 10°C | | Table 9.14 and 9.13 of 074112 report |

**Table 18. Summary of Method Performance 074112**

| **Bioanalytical method validation report name** | **VALIDATION OF AN LC-MS/MS ASSAY FOR THE QUANTITATION OF PF-07321332 IN HUMAN URINE** | |
|---|---|---|
| Freeze-thaw stability | 4 freeze-thaw cycles established at -20°C | Table 9.15 of 074112 report |
| Long-term stability | 63 days at -20°C and -70°C | Table 9.17 and 9.19 of 074112 report |
| Parallelism | NA | NA |
| Carryover | Out of 5 accepted runs tested for carryover, <20% carryover relative to LLOQ was observed for PF-07321332 and <5% carryover relative to control blank was observed for IS | Table 9.6 of 074112 report |
| Method performance in Study C4671001, BIOANALYTICAL RESULTS FROM THE QUANTIFICATION OF PF-07321332 IN HUMAN URINE FOR STUDY C4671001 | | |
| Assay passing rate | 100% | Table 9.1 of BIOANALYTICAL RESULTS FROM THE QUANTIFICATION OF PF-07321332 IN HUMAN URINE FOR STUDY C4671001 |
| Standard curve performance | • Cumulative bias[b] range: -5.5% to 4.8%<br>• Cumulative precision: ≤5.2% CV | Table 9.3 of BIOANALYTICAL RESULTS FROM THE QUANTIFICATION OF PF-07321332 IN HUMAN URINE FOR STUDY C4671001 |
| QC performance | • Cumulative bias[b] range: -3.0% to 3.0%<br>• Cumulative precision: ≤9.5% CV<br>• TE: NA | Table 9.4 of BIOANALYTICAL RESULTS FROM THE QUANTIFICATION OF PF-07321332 IN HUMAN URINE FOR STUDY C4671001 |
| Method reproducibility | Incurred sample re-analysis was performed in ~31.6% of analyzed study samples, and 94.7% of the repeats met the pre-specified criteria | Table 9.5 of BIOANALYTICAL RESULTS FROM THE QUANTIFICATION OF PF-07321332 IN HUMAN URINE FOR STUDY C4671001 |
| Study sample analysis/stability | The maximum sample storage was 35 days at -70ºC. Samples were analyzed within the established storage stability of 63 days. | 2. Summary, Assay Performance of BIOANALYTICAL RESULTS FROM THE QUANTIFICATION OF PF-07321332 IN HUMAN URINE FOR STUDY C4671001 |

a. Includes all validation runs.
b. %Bias was reported as %RE in the report.

**Table 19. Summary of Method Performance C4679002**

| | | | |
|---|---|---|---|
| **Bioanalytical method validation report name, amendments** | **C4679002 Validation - THE VALIDATION OF AN HPLC-MS/MS METHOD FOR THE DETERMINATION OF PF-07321332 AND RITONAVIR IN HUMAN $K_2$EDTA PLASMA**<br>**C4679002 Validation - THE VALIDATION OF AN HPLC-MS/MS METHOD FOR THE DETERMINATION OF PF-07321332 AND RITONAVIR IN HUMAN $K_2$EDTA PLASMA, AMENDMENT NO. 1** | | |
| Method description | Human Plasma/$K_2$EDTA, protein precipitation followed by HPLC-MS/MS detection | | |
| Materials used for standard calibration curve and concentration | PF-07321332 in solid form<br>Ritonavir in solid form | | |
| Validated assay range | PF-07321332: 10.0-10,000 ng/mL<br>Ritonavir: 5.00-5,000 ng/mL | | |
| Material used for QCs and concentration | PF-07321332 in solid form<br>Ritonavir in solid form | | |
| MRDs | NA | | |
| Source and lot of reagents | All reagents used are listed in method validation report | | |
| Regression model and weighting | Liner, weighted $1/x^2$ | | |
| Validation parameters | Method validation summary | | Source location |
| Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs[a] | Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ | 8 | Table 3 and 48 of C4679002 Report for PF-07321332 and Ritonavir |
| | Cumulative accuracy (%bias)[b] from LLOQ to ULOQ | -0.7% to 1.0% | Table 3 of C4679002 Report for PF-07321332 |
| | | -1.2% to 0.8% | Table 48 of C4679002 Report for Ritonavir |
| | Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ | ≤5.8% | Table 3 of C4679002 Report for PF-07321332 |
| | | ≤6.4% | Table 48 of C4679002 Report for Ritonavir |

**Table 19. Summary of Method Performance C4679002**

| **Bioanalytical method validation report name, amendments** | **C4679002 Validation - THE VALIDATION OF AN HPLC-MS/MS METHOD FOR THE DETERMINATION OF PF-07321332 AND RITONAVIR IN HUMAN $K_2$EDTA PLASMA**<br>**C4679002 Validation - THE VALIDATION OF AN HPLC-MS/MS METHOD FOR THE DETERMINATION OF PF-07321332 AND RITONAVIR IN HUMAN $K_2$EDTA PLASMA, AMENDMENT NO. 1** | | |
|---|---|---|---|
| Performance of QCs during accuracy and precision runs | Cumulative accuracy (%bias)[b] in 5 QCs (LLOQ, QCL, QCM, QCGM, QCH) | -8.1% to -1.0 % | Table 5 of C4679002 Report for PF-07321332 |
| | | -3.4% to 2.5% | Table 50 of C4679002 Report for Ritonavir |
| | Inter-batch %CV | ≤8.4% | Table 5 of C4679002 Report for PF-07321332 |
| | | 9.1% | Table 50 of C4679002 Report for Ritonavir |
| | TE | NA | NA |
| Selectivity and matrix effect | Total 6 lots tested and met acceptance criteria for selectivity, no issues observed. | | Table 12 and 13 of C4679002 Report for PF-07321332<br>Table 57 and 58 of C4679002 Report for Ritonavir |
| | Total 6 lots of normal plasma were tested for matrix effect by measuring matrix factor and met acceptance criteria, no issues observed. | | Table 14, 15, and 16 of C4679002 Report for PF-07321332<br>Table 59, 60, and 61 of C4679002 Report for Ritonavir |
| Interference and specificity | Interference was tested against internal standards in 6 lots of matrix and no significant interference observed. | | Table 17 and 18 of C4679002 Report for PF-07321332<br>Table 62 and 63 of C4679002 Report for Ritonavir |
| | Interference of PF-07321332 in presence of Ritonavir was tested and no significant interference observed and Bias ranged: 2.9% to 9.3%<br>Interference of Ritonavir in presence of PF-07321332 was tested and no significant interference observed and ias range: 1.8% to 2.7% | | Table 19, 20, and 21 of C4679002 Report for PF-07321332<br>Table 64, 65, and 66 of C4679002 Report for Ritonavir |
| | Interference was tested against comedications, Itraconazole, Carbamazepine, Dabigatran, Midazolam, 1-Hydroxymidazolam, and 4-Hydroxymidazolam. Specificity was demonstrated.<br>Bias Range for PF-07321332: 1.7% to 4.0%<br>Bias Range for Ritonavir: -1.3%% to 0.0% | | Table 22, 23, and 24 of C4679002 Report for PF-07321332<br>Table 67, 68, and 69 of C4679002 Report for Ritonavir |
| Hemolysis effect | Total 2 lots tested for matrix effect and met acceptance criteria, no issues observed.<br>PF-07321332 Bias[b] range: -8.9% to 1.0%.<br>Ritonavir Bias[b] range:-2.0% to 0.0%. | | Table 28, 29, and 30 of C4679002 Report for PF-07321332<br>Table 73, 74, and 75 of C4679002 Report for Ritonavir |

**Table 19. Summary of Method Performance C4679002**

| **Bioanalytical method validation report name, amendments** | **C4679002 Validation - THE VALIDATION OF AN HPLC-MS/MS METHOD FOR THE DETERMINATION OF PF-07321332 AND RITONAVIR IN HUMAN $K_2$EDTA PLASMA**<br>**C4679002 Validation - THE VALIDATION OF AN HPLC-MS/MS METHOD FOR THE DETERMINATION OF PF-07321332 AND RITONAVIR IN HUMAN $K_2$EDTA PLASMA, AMENDMENT NO. 1** | |
|---|---|---|
| Lipemic effect | Total 2 lots tested and met acceptance criteria, no issues observed.<br>PF-07321332 Bias[b] range: -8.9% to 1.0%.<br>Ritonavir Bias[b] range:-3.0% to 5.1%. | Table 31, 32, and 33 of C4679002 Report for PF-07321332<br>Table 76, 77, and 78 of C4679002 Report for Ritonavir |
| Dilution Linearity and hook effect | 8,000 ng/mL tested at 10-fold, observed bias[b]: -4.4%<br>100,000 ng/mL tested at 20-fold, observed bias[b]: 3.0%<br>Hook effect: NA | Table 7 of C4679002 Report for PF-07321332 |
| | 4,000 ng/mL tested at 10-fold, observed bias[b]: -3.3%<br>50,000 ng/mL tested at 20-fold, observed bias[b]: 1.0%<br>Hook effect: NA | Table 52 of C4679002 Report for Ritonavir |
| Bench-top/process stability | 24 hours at ambient temperature (10°C to 30ºC) / 49 hours extracted sample at 10°C | Table 34 and 43 of C4679002 Report for PF-07321332<br>Table 79 and 88 of C4679002 Report for Ritonavir |
| Freeze-Thaw stability | 5 Freeze-thaw cycles at -20°C and -80°C | Table 37 and 38 of C4679002 Report for PF-07321332<br>Table 82 and 83 of C4679002 Report for Ritonavir |
| Long-term stability | 200 days at -20°C and -80°C | Table 98 and 99 of C4679002 Report Amendment No.1 for PF-07321332<br>Table 114 and 115 of C4679002 Report Amendment No.1 for Ritonavir |
| Parallelism | NA | NA |

**Table 19. Summary of Method Performance C4679002**

| **Bioanalytical method validation report name, amendments** | **C4679002 Validation - THE VALIDATION OF AN HPLC-MS/MS METHOD FOR THE DETERMINATION OF PF-07321332 AND RITONAVIR IN HUMAN $K_2$EDTA PLASMA**<br>**C4679002 Validation - THE VALIDATION OF AN HPLC-MS/MS METHOD FOR THE DETERMINATION OF PF-07321332 AND RITONAVIR IN HUMAN $K_2$EDTA PLASMA, AMENDMENT NO. 1** | |
|---|---|---|
| Carryover | **PF-7321332**: Out of 11 accepted runs, <20% carryover relative to LLOQ was observed for PF-07321332 except Run 12 two replicates with carryover of 21.6% and 23.3% of LLOQ peak area and <5% carryover relative to control blank was observed for IS<br>**Ritonavir**: carryover above the acceptance criteria was observed in Run 1, 2, 3, 4 and 12. The carryover in one of the carryover blanks in Runs 1-4 was ranging from 20.6% to 27.4% of the mean response of the duplicate LLOQ. In Run 12 carryover was observed to be 28.2% and 35.6% in carryover blank 1 and 2 respectively.<br>A carryover evaluation was carried out in each instance and it was concluded that the validation samples had not been affected by the observed carryover as the maximum carryover contribution from each sample based on the carryover observed in each run was ≤0.4%, therefore negligible. All the validation samples were placed in concentration order in the run to minimize the risks of any potential carryover. Less than 5% carryover relative to control blank was observed for IS. | Table 10 and 11 of C4679002 Report for PF-07321332<br>Table 55 and 56 of C4679002 Report for Ritonavir |
| Method performance in Study C4671005, Analytical Report - PF-07321332 AND RITONAVIR IN HUMAN $K_2$EDTA PLASMA SAMPLES | | |
| Assay passing rate | 92.8% for PF-07321332<br>97.0% for Ritonavir | Table 1 of C4671005 Analytical Report - PF-07321332 AND RITONAVIR IN HUMAN $K_2$EDTA PLASMA SAMPLES |
| Standard curve performance | PF-07321332<br>• Cumulative bias[b] range: -2.5% to 2.2%<br>• Cumulative precision: ≤5.2% CV | Table 4 of C4671005 Analytical Report - PF-07321332 AND RITONAVIR IN HUMAN $K_2$EDTA PLASMA SAMPLES |
| | Ritonavir<br>• Cumulative bias[b] range: -0.8% to 1.0%<br>• Cumulative precision: ≤6.4% CV | Table 5 of C4671005 Analytical Report - PF-07321332 AND RITONAVIR IN HUMAN $K_2$EDTA PLASMA SAMPLES |

**Table 19. Summary of Method Performance C4679002**

| **Bioanalytical method validation report name, amendments** | **C4679002 Validation - THE VALIDATION OF AN HPLC-MS/MS METHOD FOR THE DETERMINATION OF PF-07321332 AND RITONAVIR IN HUMAN $K_2$EDTA PLASMA<br>C4679002 Validation - THE VALIDATION OF AN HPLC-MS/MS METHOD FOR THE DETERMINATION OF PF-07321332 AND RITONAVIR IN HUMAN $K_2$EDTA PLASMA, AMENDMENT NO. 1** | |
|---|---|---|
| QC performance | PF-07321332<br>• Cumulative bias[b] range: -1.3% to 3.0%<br>• Cumulative precision: ≤4.8% CV<br>• TE: NA | Table 8 of C4671005 Analytical Report - PF-07321332 AND RITONAVIR IN HUMAN $K_2$EDTA PLASMA SAMPLES |
| | Ritonavir<br>• Cumulative bias[b] range: 1.3% to 2.0%<br>• Cumulative precision: ≤7.2% CV<br>• TE: NA | Table 9 of C4671005 Analytical Report - PF-07321332 AND RITONAVIR IN HUMAN $K_2$EDTA PLASMA SAMPLES |
| Method reproducibility | PF-07321332: Incurred sample re-analysis was performed in 7.0% of analyzed study samples and 98.3% of the repeats met the pre-specified criteria. | Table 12 of C4671005 Analytical Report - PF-07321332 AND RITONAVIR IN HUMAN $K_2$EDTA PLASMA SAMPLES |
| | Ritonavir: Incurred sample re-analysis was performed in 7.2% of analyzed study samples and 98.9% of the repeats met the pre-specified criteria. | Table 13 of C4671005 Analytical Report - PF-07321332 AND RITONAVIR IN HUMAN $K_2$EDTA PLASMA SAMPLES |
| Study sample analysis/stability | The maximum sample storage was 117 days at -20ºC. Samples were analyzed within the established storage stability of 200 days. | 5. Study Sample Information of C4671005 Analytical Report - PF-07321332 AND RITONAVIR IN HUMAN $K_2$EDTA PLASMA SAMPLES |
| Method performance in Study C4671006, Analytical Report Amendment No.1 - PF-07321332 AND RITONAVIR IN HUMAN $K_2$EDTA PLASMA SAMPLES | | |
| Assay passing rate | 97.6% for PF-07321332<br>97.6% for Ritonavir | Table 1 of C4671006 Analytical Report - PF-07321332 AND RITONAVIR IN HUMAN $K_2$EDTA PLASMA SAMPLES |
| Standard curve performance | PF-07321332<br>• Cumulative bias[b] range: -4.2% to 4.4%<br>• Cumulative precision: ≤4.4% CV | Table 4 of C4671006 Analytical Report - PF-07321332 AND RITONAVIR IN HUMAN $K_2$EDTA PLASMA SAMPLES |
| | Ritonavir<br>• Cumulative bias[b] range: -2.4% to 1.2%<br>• Cumulative precision: ≤6.4% CV | Table 6 of C4671006 Analytical Report - PF-07321332 AND RITONAVIR IN HUMAN $K_2$EDTA PLASMA SAMPLES |

**Table 19. Summary of Method Performance C4679002**

| **Bioanalytical method validation report name, amendments** | **C4679002 Validation - THE VALIDATION OF AN HPLC-MS/MS METHOD FOR THE DETERMINATION OF PF-07321332 AND RITONAVIR IN HUMAN $K_2$EDTA PLASMA<br>C4679002 Validation - THE VALIDATION OF AN HPLC-MS/MS METHOD FOR THE DETERMINATION OF PF-07321332 AND RITONAVIR IN HUMAN $K_2$EDTA PLASMA, AMENDMENT NO. 1** | |
|---|---|---|
| QC performance | PF-07321332<br>• Cumulative bias[b] range: -5.4% to 2.0%<br>• Cumulative precision: ≤5.5% CV<br>TE: NA | Table 8 of C4671006 Analytical Report - PF-07321332 AND RITONAVIR IN HUMAN $K_2$EDTA PLASMA SAMPLES |
| | Ritonavir<br>• Cumulative bias[b] range: -0.8% to 0.8%<br>• Cumulative precision: ≤6.2% CV<br>TE: NA | Table 10 of C4671006 Analytical Report - PF-07321332 AND RITONAVIR IN HUMAN $K_2$EDTA PLASMA SAMPLES |
| Method reproducibility | PF-07321332: Incurred sample re-analysis was performed in 6.5% of analyzed study samples and 100% of the repeats met the pre-specified criteria. | Table 12 of C4671006 Analytical Report - PF-07321332 AND RITONAVIR IN HUMAN $K_2$EDTA PLASMA SAMPLES |
| | Ritonavir: Incurred sample re-analysis was performed in 6.5% of analyzed study samples and 100% of the repeats met the pre-specified criteria. | Table 13 of C4671006 Analytical Report - PF-07321332 AND RITONAVIR IN HUMAN $K_2$EDTA PLASMA SAMPLES |
| Study sample analysis/stability | The maximum sample storage was 152 days at -20°C. Samples were analyzed within the established storage stability of 200 days. | 5. Study Sample Information of C4671006 Analytical Report - PF-07321332 AND RITONAVIR IN HUMAN $K_2$EDTA PLASMA SAMPLES |
| Method performance in Study C4671008, Analytical Report - PF-07321332 AND RITONAVIR IN HUMAN $K_2$EDTA PLASMA SAMPLES | | |
| Assay passing rate | 93.8% for PF-07321332<br>93.8% for Ritonavir | Table 1 of C4671008 Analytical Report - PF-07321332 AND RITONAVIR IN HUMAN $K_2$EDTA PLASMA SAMPLES |
| Standard curve performance | PF-07321332<br>• Cumulative bias[b] range: -1.5% to 2.5%<br>• Cumulative precision: ≤6.3% CV | Table 4 of C4671008 Analytical Report - PF-07321332 AND RITONAVIR IN HUMAN $K_2$EDTA PLASMA SAMPLES |
| | Ritonavir<br>• Cumulative bias[b] range: -1.7% to 1.6%<br>• Cumulative precision: ≤7.2% CV | Table 5 of C4671008 Analytical Report - PF-07321332 AND RITONAVIR IN HUMAN $K_2$EDTA PLASMA SAMPLES |
| QC performance | PF-07321332<br>• Cumulative bias[b] range: -1.0% to 2.8%<br>• Cumulative precision: ≤5.4% CV<br>TE: NA | Table 8 of C4671008 Analytical Report - PF-07321332 AND RITONAVIR IN HUMAN $K_2$EDTA PLASMA SAMPLES |

**Table 19. Summary of Method Performance C4679002**

| **Bioanalytical method validation report name, amendments** | **C4679002 Validation - THE VALIDATION OF AN HPLC-MS/MS METHOD FOR THE DETERMINATION OF PF-07321332 AND RITONAVIR IN HUMAN $K_2$EDTA PLASMA<br>C4679002 Validation - THE VALIDATION OF AN HPLC-MS/MS METHOD FOR THE DETERMINATION OF PF-07321332 AND RITONAVIR IN HUMAN $K_2$EDTA PLASMA, AMENDMENT NO. 1** | |
|---|---|---|
| | Ritonavir<br>• Cumulative bias[b] range: -0.8% to 0.8%<br>• Cumulative precision: ≤5.6% CV<br>TE: NA | Table 9 of C4671008 Analytical Report - PF-07321332 AND RITONAVIR IN HUMAN $K_2$EDTA PLASMA SAMPLES |
| Method reproducibility | PF-07321332: Incurred sample re-analysis was performed in 10.3% of analyzed study samples and 100% of the repeats met the pre-specified criteria. | Table 12 of C4671008 Analytical Report - PF-07321332 AND RITONAVIR IN HUMAN $K_2$EDTA PLASMA SAMPLES |
| | Ritonavir: Incurred sample re-analysis was performed in 10.3% of analyzed study samples and 100% of the repeats met the pre-specified criteria. | Table 13 of C4671008 Analytical Report - PF-07321332 AND RITONAVIR IN HUMAN $K_2$EDTA PLASMA SAMPLES |
| Study sample analysis/stability | The maximum sample storage was 30 days at -20°C. Samples were analyzed within the established storage stability of 200 days. | 5. Study Sample Information of C4671008 Analytical Report - PF-07321332 AND RITONAVIR IN HUMAN $K_2$EDTA PLASMA SAMPLES |
| Method performance in Study C4671010, Analytical Report - PF-07321332 AND RITONAVIR IN HUMAN $K_2$EDTA PLASMA SAMPLES | | |
| Assay passing rate | 60% for PF-07321332<br>60% for Ritonavir | Table 1 of C4671010 Analytical Report - PF-07321332 AND RITONAVIR IN HUMAN $K_2$EDTA PLASMA SAMPLES |
| Standard curve performance | PF-07321332<br>• Cumulative bias[b] range: -5.8% to 4.0%<br>• Cumulative precision: ≤5.7% CV | Table 4 of C4671010 Analytical Report - PF-07321332 AND RITONAVIR IN HUMAN K2EDTA PLASMA SAMPLES |
| | Ritonavir<br>• Cumulative bias[b] range: -1.6% to 3.0%<br>• Cumulative precision: ≤7.6% CV | Table 5 of C4671010 Analytical Report - PF-07321332 AND RITONAVIR IN HUMAN $K_2$EDTA PLASMA SAMPLES |
| QC performance | PF-07321332<br>• Cumulative bias[b] range: -1.5% to 6.0%<br>• Cumulative precision: ≤5.8% CV<br>TE: NA | Table 6 of C4671010 Analytical Report - PF-07321332 AND RITONAVIR IN HUMAN $K_2$EDTA PLASMA SAMPLES |
| | Ritonavir<br>• Cumulative bias[b] range: 0.0% to 2.0%<br>• Cumulative precision: ≤6.3% CV<br>TE: NA | Table 7 of C4671010 Analytical Report - PF-07321332 AND RITONAVIR IN HUMAN $K_2$EDTA PLASMA SAMPLES |

**Table 19. Summary of Method Performance C4679002**

| **Bioanalytical method validation report name, amendments** | **C4679002 Validation - THE VALIDATION OF AN HPLC-MS/MS METHOD FOR THE DETERMINATION OF PF-07321332 AND RITONAVIR IN HUMAN $K_2$EDTA PLASMA**<br>**C4679002 Validation - THE VALIDATION OF AN HPLC-MS/MS METHOD FOR THE DETERMINATION OF PF-07321332 AND RITONAVIR IN HUMAN $K_2$EDTA PLASMA, AMENDMENT NO. 1** | |
|---|---|---|
| Method reproducibility | PF-07321332: Incurred sample re-analysis was performed in 10.1% of analyzed study samples and 100% of the repeats met the pre-specified criteria. | Table 12 of C4671010 Analytical Report - PF-07321332 AND RITONAVIR IN HUMAN $K_2$EDTA PLASMA SAMPLES |
| | Ritonavir: Incurred sample re-analysis was performed in 10.1% of analyzed study samples and 100% of the repeats met the pre-specified criteria. | Table 13 of C4671010 Analytical Report - PF-07321332 AND RITONAVIR IN HUMAN $K_2$EDTA PLASMA SAMPLES |
| Study sample analysis/stability | The maximum sample storage was 69 days at -20ºC. Samples were analyzed within the established storage stability of 200 days. | 5. Study Sample Information of C4671010 Analytical Report - PF-07321332 AND RITONAVIR IN HUMAN $K_2$EDTA PLASMA SAMPLES |
| Method performance in Study C4671011, Analytical Report - PF-07321332 AND RITONAVIR IN HUMAN $K_2$EDTA PLASMA SAMPLES | | |
| Assay passing rate | 100% for PF-07321332<br>100% for Ritonavir | Table 1 of C4671011 Analytical Report - PF-07321332 AND RITONAVIR IN HUMAN $K_2$EDTA PLASMA SAMPLES |
| Standard curve performance | PF-07321332<br>• Cumulative bias[b] range: -1.6% to 3.0%<br>• Cumulative precision: ≤4.9% CV | Table 4 of C4671011 Analytical Report - PF-07321332 AND RITONAVIR IN HUMAN $K_2$EDTA PLASMA SAMPLES |
| | Ritonavir<br>• Cumulative bias[b] range: -1.8% to 2.0%<br>Cumulative precision: ≤7.5% CV | Table 5 of C4671011 Analytical Report - PF-07321332 AND RITONAVIR IN HUMAN $K_2$EDTA PLASMA SAMPLES |
| QC performance | PF-07321332<br>• Cumulative bias[b] range: -1.1% to 4.7%<br>• Cumulative precision: ≤10.6% CV<br>TE: NA | Table 8 of C4671011 Analytical Report - PF-07321332 AND RITONAVIR IN HUMAN $K_2$EDTA PLASMA SAMPLES |
| | Ritonavir<br>• Cumulative bias[b] range: 1.2% to 2.7%<br>• Cumulative precision: ≤10.9% CV<br>TE: NA | Table 9 of C4671011 Analytical Report - PF-07321332 AND RITONAVIR IN HUMAN $K_2$EDTA PLASMA SAMPLES |
| Method reproducibility | PF-07321332: Incurred sample re-analysis was performed in 10.9% of analyzed study samples and 100% of the repeats met the pre-specified criteria. | Table 12 of C4671011 Analytical Report - PF-07321332 AND RITONAVIR IN HUMAN $K_2$EDTA PLASMA SAMPLES |

**Table 19. Summary of Method Performance C4679002**

| **Bioanalytical method validation report name, amendments** | **C4679002 Validation - THE VALIDATION OF AN HPLC-MS/MS METHOD FOR THE DETERMINATION OF PF-07321332 AND RITONAVIR IN HUMAN $K_2$EDTA PLASMA**<br>**C4679002 Validation - THE VALIDATION OF AN HPLC-MS/MS METHOD FOR THE DETERMINATION OF PF-07321332 AND RITONAVIR IN HUMAN $K_2$EDTA PLASMA, AMENDMENT NO. 1** | |
|---|---|---|
| | Ritonavir: Incurred sample re-analysis was performed in 10.9% of analyzed study samples and 100% of the repeats met the pre-specified criteria. | Table 13 of C4671011 Analytical Report - PF-07321332 AND RITONAVIR IN HUMAN K2EDTA PLASMA SAMPLES |
| Study sample analysis/stability | The maximum sample storage was 21 days at -20°C. Samples were analyzed within the established storage stability of 200 days. | 5. Study Sample Information of C4671011 Analytical Report - PF-07321332 AND RITONAVIR IN HUMAN $K_2$EDTA PLASMA SAMPLES |
| Method performance in Study C4671012, Analytical Report - PF-07321332 AND RITONAVIR IN HUMAN $K_2$EDTA PLASMA SAMPLES | | |
| Assay passing rate | 80% for PF-07321332<br>80% for Ritonavir | Table 1 of C4671012 Analytical Report - PF-07321332 AND RITONAVIR IN HUMAN $K_2$EDTA PLASMA SAMPLES |
| Standard curve performance | PF-07321332<br>• Cumulative bias[b] range: -4.3% to 4.0%<br>• Cumulative precision: ≤6.1% CV | Table 4 of C4671012 Analytical Report - PF-07321332 AND RITONAVIR IN HUMAN $K_2$EDTA PLASMA SAMPLES |
| | Ritonavir<br>• Cumulative bias[b] range: -2.0% to 4.0%<br>• Cumulative precision: ≤8.9% CV | Table 5 of C4671012 Analytical Report - PF-07321332 AND RITONAVIR IN HUMAN $K_2$EDTA PLASMA SAMPLES |
| QC performance | PF-07321332<br>• Cumulative bias[b] range: -5.6% to 6.7%<br>• Cumulative precision: ≤5.6% CV<br>TE: NA | Table 6 of C4671012 Analytical Report - PF-07321332 AND RITONAVIR IN HUMAN $K_2$EDTA PLASMA SAMPLES |
| | Ritonavir<br>• Cumulative bias[b] range: -3.3% to 1.6%<br>• Cumulative precision: ≤7.0% CV<br>TE: NA | Table 7 of C4671012 Analytical Report - PF-07321332 AND RITONAVIR IN HUMAN $K_2$EDTA PLASMA SAMPLES |
| Method reproducibility | PF-07321332: Incurred sample re-analysis was performed in 13.0% of analyzed study samples and 100% of the repeats met the pre-specified criteria. | Table 8 of C4671012 Analytical Report - PF-07321332 AND RITONAVIR IN HUMAN $K_2$EDTA PLASMA SAMPLES |
| | Ritonavir: Incurred sample re-analysis was performed in 13.0% of analyzed study samples and 100% of the repeats met the pre-specified criteria. | Table 9 of C4671012 Analytical Report - PF-07321332 AND RITONAVIR IN HUMAN $K_2$EDTA PLASMA SAMPLES |

**Table 19. Summary of Method Performance C4679002**

| **Bioanalytical method validation report name, amendments** | **C4679002 Validation - THE VALIDATION OF AN HPLC-MS/MS METHOD FOR THE DETERMINATION OF PF-07321332 AND RITONAVIR IN HUMAN $K_2$EDTA PLASMA**<br>**C4679002 Validation - THE VALIDATION OF AN HPLC-MS/MS METHOD FOR THE DETERMINATION OF PF-07321332 AND RITONAVIR IN HUMAN $K_2$EDTA PLASMA, AMENDMENT NO. 1** | |
|---|---|---|
| Study sample analysis/stability | The maximum sample storage was 27 days at -20ºC. Samples were analyzed within the established storage stability of 200 days. | 5. Study Sample Information of C4671012 Analytical Report - PF-07321332 AND RITONAVIR IN HUMAN $K_2$EDTA PLASMA SAMPLES |
| Method performance in Study C4671013, Analytical Report - PF-07321332 AND RITONAVIR IN HUMAN $K_2$EDTA PLASMA SAMPLES | | |
| Assay passing rate | 100% for PF-07321332<br>100% for Ritonavir | Table 1 of C4671013 Analytical Report - PF-07321332 AND RITONAVIR IN HUMAN $K_2$EDTA PLASMA SAMPLES |
| Standard curve performance | PF-07321332<br>• Cumulative bias[b] range: -2.4% to 1.0%<br>• Cumulative precision: ≤6.4% CV | Table 4 of C4671013 Analytical Report - PF-07321332 AND RITONAVIR IN HUMAN $K_2$EDTA PLASMA SAMPLES |
| | Ritonavir<br>• Cumulative bias[b] range: -1.4% to 2.0%<br>• Cumulative precision: ≤5.0% CV | Table 5 of C4671013 Analytical Report - PF-07321332 AND RITONAVIR IN HUMAN $K_2$EDTA PLASMA SAMPLES |
| QC performance | PF-07321332<br>• Cumulative bias[b] range: 0.4% to 2.4%<br>• Cumulative precision: ≤3.7% CV<br>TE: NA | Table 6 of C4671013 Analytical Report - PF-07321332 AND RITONAVIR IN HUMAN $K_2$EDTA PLASMA SAMPLES |
| | Ritonavir<br>• Cumulative bias[b] range: -2.0% to 3.2%<br>• Cumulative precision: ≤6.2% CV<br>TE: NA | Table 7 of C4671013 Analytical Report - PF-07321332 AND RITONAVIR IN HUMAN $K_2$EDTA PLASMA SAMPLES |
| Method reproducibility | PF-07321332: Incurred sample re-analysis was performed in 11.2% of analyzed study samples and 100% of the repeats met the pre-specified criteria. | Table 8 of C4671013 Analytical Report - PF-07321332 AND RITONAVIR IN HUMAN $K_2$EDTA PLASMA SAMPLES |
| | Ritonavir: Incurred sample re-analysis was performed in 11.2% of analyzed study samples and 100% of the repeats met the pre-specified criteria. | Table 9 of C4671013 Analytical Report - PF-07321332 AND RITONAVIR IN HUMAN $K_2$EDTA PLASMA SAMPLES |
| Study sample analysis/stability | The maximum sample storage was 43 days at -20ºC. Samples were analyzed within the established storage stability of 200 days. | 5. Study Sample Information of C4671013 Analytical Report - PF-07321332 AND RITONAVIR IN HUMAN $K_2$EDTA PLASMA SAMPLES |
| Method performance in Study C4671014, Analytical Report - PF-07321332 AND RITONAVIR IN HUMAN $K_2$EDTA PLASMA SAMPLES | | |

**Table 19. Summary of Method Performance C4679002**

| **Bioanalytical method validation report name, amendments** | **C4679002 Validation - THE VALIDATION OF AN HPLC-MS/MS METHOD FOR THE DETERMINATION OF PF-07321332 AND RITONAVIR IN HUMAN $K_2$EDTA PLASMA<br>C4679002 Validation - THE VALIDATION OF AN HPLC-MS/MS METHOD FOR THE DETERMINATION OF PF-07321332 AND RITONAVIR IN HUMAN $K_2$EDTA PLASMA, AMENDMENT NO. 1** | |
|---|---|---|
| Assay passing rate | 100% for PF-07321332<br>100% for Ritonavir | Table 1 of C4671014 Analytical Report - PF-07321332 AND RITONAVIR IN HUMAN $K_2$EDTA PLASMA SAMPLES |
| Standard curve performance | PF-07321332<br>• Cumulative bias[b] range: -2.6% to 2.4%<br>• Cumulative precision: ≤4.9% CV | Table 4 of C4671014 Analytical Report - PF-07321332 AND RITONAVIR IN HUMAN $K_2$EDTA PLASMA SAMPLES |
| | Ritonavir<br>• Cumulative bias[b] range: -2.2% to 2.0%<br>• Cumulative precision: ≤5.7% CV | Table 5 of C4671014 Analytical Report - PF-07321332 AND RITONAVIR IN HUMAN $K_2$EDTA PLASMA SAMPLES |
| QC performance | PF-07321332<br>• Cumulative bias[b] range: -0.5% to 3.7%<br>• Cumulative precision: ≤3.4% CV<br>TE: NA | Table 8 of C4671014 Analytical Report - PF-07321332 AND RITONAVIR IN HUMAN $K_2$EDTA PLASMA SAMPLES |
| | Ritonavir<br>• Cumulative bias[b] range: 0.7% to 3.6%<br>• Cumulative precision: ≤3.4% CV<br>TE: NA | Table 9 of C4671014 Analytical Report - PF-07321332 AND RITONAVIR IN HUMAN $K_2$EDTA PLASMA SAMPLES |
| Method reproducibility | PF-07321332: Incurred sample re-analysis was performed in 11.3% of analyzed study samples and 100% of the repeats met the pre-specified criteria. | Table 12 of C4671014 Analytical Report - PF-07321332 AND RITONAVIR IN HUMAN $K_2$EDTA PLASMA SAMPLES |
| | Ritonavir: Incurred sample re-analysis was performed in 11.3% of analyzed study samples and 100% of the repeats met the pre-specified criteria. | Table 13 of C4671014 Analytical Report - PF-07321332 AND RITONAVIR IN HUMAN $K_2$EDTA PLASMA SAMPLES |
| Study sample analysis/stability | The maximum sample storage was 36 days at -20°C. Samples were analyzed within the established storage stability of 200 days. | 5. Study Sample Information of C4671014 Analytical Report - PF-07321332 AND RITONAVIR IN HUMAN $K_2$EDTA PLASMA SAMPLES |
| Method performance in Study C4671015, Analytical Report - PF-07321332 AND RITONAVIR IN HUMAN $K_2$EDTA PLASMA SAMPLES | | |
| Assay passing rate | 88.9% for PF-07321332<br>88.9% for Ritonavir | Table 1 of C4671015 Analytical Report - PF-07321332 AND RITONAVIR IN HUMAN $K_2$EDTA PLASMA SAMPLES |
| Standard curve performance | PF-07321332<br>• Cumulative bias[b] range: -1.2% to 1.6%<br>• Cumulative precision: ≤5.3% CV | Table 4 of C4671015 Analytical Report - PF-07321332 AND RITONAVIR IN HUMAN $K_2$EDTA PLASMA SAMPLES |

**Table 19. Summary of Method Performance C4679002**

| **Bioanalytical method validation report name, amendments** | **C4679002 Validation - THE VALIDATION OF AN HPLC-MS/MS METHOD FOR THE DETERMINATION OF PF-07321332 AND RITONAVIR IN HUMAN $K_2$EDTA PLASMA**<br>**C4679002 Validation - THE VALIDATION OF AN HPLC-MS/MS METHOD FOR THE DETERMINATION OF PF-07321332 AND RITONAVIR IN HUMAN $K_2$EDTA PLASMA, AMENDMENT NO. 1** | |
|---|---|---|
| | Ritonavir<br>• Cumulative bias[b] range: -1.6% to 2.0%<br>• Cumulative precision: ≤7.8% CV | Table 5 of C4671015 Analytical Report - PF-07321332 AND RITONAVIR IN HUMAN $K_2$EDTA PLASMA SAMPLES |
| QC performance | PF-07321332<br>• Cumulative bias[b] range: -1.3% to 0.9%<br>• Cumulative precision: ≤4.9% CV<br>TE: NA | Table 8 of C4671015 Analytical Report - PF-07321332 AND RITONAVIR IN HUMAN $K_2$EDTA PLASMA SAMPLES |
| | Ritonavir<br>• Cumulative bias[b] range: -4.8% to -3.2%<br>• Cumulative precision: ≤5.6% CV<br>TE: NA | Table 9 of C4671015 Analytical Report - PF-07321332 AND RITONAVIR IN HUMAN $K_2$EDTA PLASMA SAMPLES |
| Method reproducibility | PF-07321332: Incurred sample re-analysis was performed in 10.6% of analyzed study samples and 100% of the repeats met the pre-specified criteria. | Table 12 of C4671015 Analytical Report - PF-07321332 AND RITONAVIR IN HUMAN $K_2$EDTA PLASMA SAMPLES |
| | Ritonavir: Incurred sample re-analysis was performed in 10.6% of analyzed study samples and 100% of the repeats met the pre-specified criteria. | Table 13 of C4671015 Analytical Report - PF-07321332 AND RITONAVIR IN HUMAN $K_2$EDTA PLASMA SAMPLES |
| Study sample analysis/stability | The maximum sample storage was 18 days at -20°C. Samples were analyzed within the established storage stability of 200 days. | 5. Study Sample Information of C4671015 Analytical Report - PF-07321332 AND RITONAVIR IN HUMAN $K_2$EDTA PLASMA SAMPLES |
| Method performance in Study C4671019, Analytical Report - PF-07321332 IN HUMAN $K_2$EDTA PLASMA SAMPLES | | |
| Assay passing rate | 87.5% for PF-07321332 | Table 1 of C4671019 Analytical Report - PF-07321332 IN HUMAN $K_2$EDTA PLASMA SAMPLES |
| Standard curve performance | PF-07321332: Cumulative bias[b] range: -1.8% to 1.0%<br>Cumulative precision: ≤7.8% CV | Table 3 of C4671019 Analytical Report - PF-07321332 IN HUMAN $K_2$EDTA PLASMA SAMPLES |
| QC performance | PF-07321332<br>• Cumulative bias[b] range: -2.3% to 1.8%<br>• Cumulative precision: ≤5.4% CV<br>TE: NA | Table 4 of C4671019 Analytical Report - PF-07321332 IN HUMAN $K_2$EDTA PLASMA SAMPLES |

**Table 19. Summary of Method Performance C4679002**

| **Bioanalytical method validation report name, amendments** | **C4679002 Validation - THE VALIDATION OF AN HPLC-MS/MS METHOD FOR THE DETERMINATION OF PF-07321332 AND RITONAVIR IN HUMAN $K_2$EDTA PLASMA<br>C4679002 Validation - THE VALIDATION OF AN HPLC-MS/MS METHOD FOR THE DETERMINATION OF PF-07321332 AND RITONAVIR IN HUMAN $K_2$EDTA PLASMA, AMENDMENT NO. 1** | |
|---|---|---|
| Method reproducibility | PF-07321332: Incurred sample re-analysis was performed in 10.7% of analyzed study samples and 100% of the repeats met the pre-specified criteria. | Table 5 of C4671019 Analytical Report - PF-07321332 IN HUMAN $K_2$EDTA PLASMA SAMPLES |
| Study sample analysis/stability | The maximum sample storage was 13 days at -20ºC. Samples were analyzed within the established storage stability of 200 days. | 5. Study Sample Information of C4671019 Analytical Report - PF-07321332 IN HUMAN $K_2$EDTA PLASMA SAMPLES |

a. Includes all validation runs.
b. %Bias was reported as %RE in the report.

**Table 20. Summary of Method Performance C4679003**

| **Bioanalytical method validation report name, amendments** | **C4679003 Validation - THE VALIDATION OF AN HPLC-MS/MS METHOD FOR THE DETERMINATION OF PF-07321332 IN HUMAN URINE** | | |
|---|---|---|---|
| Method description | Human Urine, protein precipitation extraction followed by HPLC-MS/MS detection | | |
| Materials used for standard calibration curve and concentration | PF-07321332 in solid form | | |
| Validated assay range | PF-07321332: 100-200,000 ng/mL | | |
| Material used for QCs and concentration | PF-07321332 in solid form | | |
| MRDs | NA | | |
| Source and lot of reagents | All reagents used are listed in method validation report | | |
| Regression model and weighting | Linear, weighted 1/x | | |
| Validation parameters | Method validation summary | Source location | |
| Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs[a] | Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ | 8 | Table 3 of C4679003 Validation Report |
| | Cumulative accuracy (%bias)[b] from LLOQ to ULOQ | -3.7% to 2.0 % | Table 3 of C4679003 Validation Report |
| | Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ | ≤7.6 % | Table 3 of C4679003 Validation Report |
| Performance of QCs during accuracy and precision runs | Cumulative accuracy (%bias)[b] in 5 QCs (LLOQ, QCL, QCM, QCGM, QCH) | -6.4% to -3.1% | Table 7 of C4679003 Validation Report |
| | Inter-batch %CV | ≤9.9 % | Table 7 of C4679003 Validation Report |
| | TE | NA | NA |
| Selectivity and matrix effect | 6 out of 6 plasma batches met acceptance criteria for selectivity | Table 10 and 12 of C4679003 Validation Report | |
| | Matrix effect | Table 13, 14, and 15 of C4679003 Validation Report | |
| Interference and specificity | Interference was tested against internal standards in 6 lots of matrix and no significant interference observed. | Table 11 and 26 of C4679003 Validation Report | |
| | Interference of PF-07321332 in presence of Ritonavir was tested and no significant interference observed and Bias ranged: 5.0% to 8.7%. | Table 27, 28, and 29 of C4679003 Validation Report | |
| Hemolysis effect | NA | NA | |

**Table 20. Summary of Method Performance C4679003**

| **Bioanalytical method validation report name, amendments** | **C4679003 Validation - THE VALIDATION OF AN HPLC-MS/MS METHOD FOR THE DETERMINATION OF PF-07321332 IN HUMAN URINE** | |
|---|---|---|
| Lipemic effect | NA | NA |
| Dilution Linearity and hook effect | Dilution linearity tested at 160,000 ng/mL at 10-fold, observed bias[b]: 0.0%<br>Dilution linearity tested at 500,000 ng/mL at 20-fold, observed bias[b]: -7.2%,<br>Hook effect-NA | Table 9 of C4679003 Validation Report |
| Bench-top/process stability | 24 hours at 10°C to 30°C / 45 hours extracted sample at 10°C | Table 16 and 23 of C4679003 Validation Report |
| Freeze-Thaw stability | 5 Freeze-Thaw Cycle at -20ºC and -80ºC | Table 17 and 18 of C4679003 Validation Report |
| Long-term stability | 92 days at - 20°C and -80°C | Table 21 and 22 of C4679003 Validation Report |
| Parallelism | NA | NA |
| Carryover | No carryover >20% was observed.<br>Less than 5% carryover relative to control blank was observed for IS | Table 24 and 25 of C4679003 Validation Report |
| Method performance in Study C4671010 Analytical Report - PF-07321332 IN HUMAN URINE SAMPLES | | |
| Assay passing rate | 83.3% | Table 1 of C4671010 Analytical Report - PF-07321332 IN HUMAN URINE SAMPLES |
| Standard curve performance | • Cumulative bias[b] range: -7.3% to 4.5%<br>• Cumulative precision: ≤8.6% CV | Table 3 of C4671010 Analytical Report - PF-07321332 IN HUMAN URINE SAMPLES |
| QC performance | • Cumulative bias[b] range: -2.7% to 5.8%<br>• Cumulative precision: ≤5.2% CV<br>• TE: NA | Table 5 of C4671010 Analytical Report - PF-07321332 IN HUMAN URINE SAMPLES |
| Method reproducibility | Incurred sample re-analysis was performed in 100% of analyzed study samples, and 93.8% of the repeats met the pre-specified criteria | Table 7 C4671010 Analytical Report - PF-07321332 IN HUMAN URINE SAMPLES |

**Table 20. Summary of Method Performance C4679003**

| **Bioanalytical method validation report name, amendments** | **C4679003 Validation - THE VALIDATION OF AN HPLC-MS/MS METHOD FOR THE DETERMINATION OF PF-07321332 IN HUMAN URINE** | |
|---|---|---|
| Study sample analysis/stability | The maximum sample storage was 71 days at -20ºC. Samples were analyzed within the established storage stability of 92 days. | 5. Study Sample Information of C4671010 Analytical Report - PF-07321332 IN HUMAN URINE SAMPLES |
| Method performance in Study C4671011 Analytical Report - PF-07321332 IN HUMAN URINE SAMPLES | | |
| Assay passing rate | 100% | Table 1 of C4671011 Analytical Report - PF-07321332 IN HUMAN URINE SAMPLES |
| Standard curve performance | • Cumulative bias[b] range: -2.5% to 3.0%<br>• Cumulative precision: ≤10.5% CV | Table 3 of C4671011 Analytical Report - PF-07321332 IN HUMAN URINE SAMPLES |
| QC performance | • Cumulative bias[b] range: -7.2% to 0.7%<br>• Cumulative precision: ≤11.4% CV<br>TE: NA | Table 5 of C4671011 Analytical Report - PF-07321332 IN HUMAN URINE SAMPLES |
| Method reproducibility | Incurred sample re-analysis was performed in 35.8% of analyzed study samples, and 100% of the repeats met the pre-specified criteria | Table 7 C4671011 Analytical Report - PF-07321332 IN HUMAN URINE SAMPLES |
| Study sample analysis/stability | The maximum sample storage was 21 days at -20ºC. Samples were analyzed within the established storage stability of 92 days. | 5. Study Sample Information of C4671011 Analytical Report - PF-07321332 IN HUMAN URINE SAMPLES |

a. Includes all qualification runs.
b. %Bias was reported as %RE in the report.

**Table 21. Summary of Method Performance C4679008**

| **Bioanalytical method validation report name, amendments** | **C4679008 Validation - THE VALIDATION OF AN HPLC-MS/MS METHOD FOR THE DETERMINATION OF PF-07321332 AND RITONAVIR IN $K_2$EDTA HUMAN DRIED BLOOD** | | |
|---|---|---|---|
| Method description | Human dried blood, protein precipitation followed by HPLC-MS/MS detection | | |
| Materials used for standard calibration curve and concentration | PF-07321332 in solid form<br>Ritonavir in solid form | | |
| Validated assay range | PF-07321332: 10.0-10,000 ng/mL<br>Ritonavir: 5.00-5,000 ng/mL | | |
| Material used for QCs and concentration | PF-07321332 in solid form<br>Ritonavir in solid form | | |
| MRDs | NA | | |
| Source and lot of reagents | All reagents used are listed in method validation report | | |
| Regression model and weighting | Liner, weighted $1/x^2$ | | |
| Validation parameters | Method validation summary | | Source location |
| Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs[a] | Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ | 8 | Table 3 and 42 of C4679008 Validation Report for PF-07321332 and Ritonavir |
| | Cumulative accuracy (%bias)[b] from LLOQ to ULOQ | -4.6% to 3.2% | Table 3 of C4679008 Validation Report for PF-07321332 |
| | | -2.8% to 2.4% | Table 42 of C4679008 Validation Report for Ritonavir |
| | Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ | ≤5.9% | Table 3 of C4679008 Validation Report for PF-07321332 |
| | | ≤7.2% | Table 42 of C4679008 Validation Report for Ritonavir |
| Performance of QCs during accuracy and precision runs | Cumulative accuracy (%bias) [b] in 5 QCs (LLOQ, QCL, QCM, QCGM, QCH) | -3.1% to 5.0 % | Table 5 of C4679008 Validation Report for PF-07321332 |
| | | 4.5% to 13.0% | Table 44 of C4679008 Validation Report for Ritonavir |
| | Inter-batch %CV | ≤11.5% | Table 5 of C4679008 Validation Report for PF-07321332 |
| | | ≤10.9% | Table 44 of C4679008 Validation Report for Ritonavir |
| | TE | NA | NA |
| Selectivity and matrix effect | Total 6 lots tested and met acceptance criteria for selectivity, no issues observed. | | Table 12 and 13 of C4679008 Validation Report for PF-07321332<br>Table 51 and 52 of C4679008 Validation Report for Ritonavir |

**Table 21. Summary of Method Performance C4679008**

| **Bioanalytical method validation report name, amendments** | **C4679008 Validation - THE VALIDATION OF AN HPLC-MS/MS METHOD FOR THE DETERMINATION OF PF-07321332 AND RITONAVIR IN $K_2$EDTA HUMAN DRIED BLOOD** | |
|---|---|---|
| | Total 6 lots of normal plasma were tested for matrix effect by measuring matrix factor and met acceptance criteria, no issues observed. | Table 14, 15, and 16 of C4679008 Validation Report for PF-07321332<br>Table 53, 54, and 55 of C4679008 Validation Report for Ritonavir |
| Interference and specificity | Interference was tested against internal standards in 6 lots of matrix and no significant interference observed. | Table 17 and 18 of C4679008 Validation Report for PF-07321332<br>Table 56 and 57 of C4679008 Validation Report for Ritonavir |
| | Interference of PF-07321332 in presence of Ritonavir was tested and no significant interference observed and Bias ranged: 0.8% to 11.7%<br>Interference of Ritonavir in presence of PF-07321332 was tested and no significant interference observed and bias range: 6.5% to 11.3% | Table 19, 20, and 21 of C4679008 Validation Report for PF-07321332<br>Table 58, 59, and 60 of C4679008 Validation Report for Ritonavir |
| Lipemic effect | Total 2 lots tested for matrix effect and met acceptance criteria, no issues observed.<br>PF-07321332 Bias[b] range: -2.0% to 0.0%.<br>Ritonavir Bias[b] range:-5.2% to -1.1%. | Table 25, 26, and 27 of C4679008 Validation Report for PF-07321332<br>Table 64, 65, and 66 of C4679008 Validation Report for Ritonavir |
| Haematocrit effect | Haematocrit at 30%, 50%, and 70% tested and met acceptance criteria, no issues observed.<br>PF-07321332 Bias[b] range: -3.0% to 5.0%.<br>Ritonavir Bias[b] range: 0.0% to 10.8%. | Table 29 of C4679008 Validation Report for PF-07321332<br>Table 68 of C4679008 Validation Report for Ritonavir |
| Dilution Linearity and hook effect | 8,000 ng/mL tested at 10-fold, observed bias[b]: 0.0%<br>100,000 ng/mL tested at 20-fold, observed bias[b]: -7.5%<br>Hook effect: NA | Table 7 of C4679008 Validation Report for PF-07321332 |
| | 4,000 ng/mL tested at 10-fold, observed bias[b]: -3.5%<br>50,000 ng/mL tested at 20-fold, observed bias[b]: -5.8%<br>Hook effect: NA | Table 46 of C4679008 Validation Report for Ritonavir |
| Bench-top/process stability | 69 days at 10°C to 30°C / 47 hours extracted sample at 10°C | Table 30 and 38 of C4679008 Validation Report for PF-07321332<br>Table 69 and 77 of C4679008 Validation Report for Ritonavir |
| Freeze-Thaw stability | NA | NA |

**Table 21. Summary of Method Performance C4679008**

| **Bioanalytical method validation report name, amendments** | **C4679008 Validation - THE VALIDATION OF AN HPLC-MS/MS METHOD FOR THE DETERMINATION OF PF-07321332 AND RITONAVIR IN $K_2$EDTA HUMAN DRIED BLOOD** | |
|---|---|---|
| Long-term stability | 4 weeks stability at room temperature followed by 29 days storage at - 20°C and -80°C | Table 34 and 36 of C4679008 Validation Report for PF-07321332<br>Table 73 and 75 of C4679008 Validation Report for Ritonavir |
| Parallelism | NA | NA |
| Carryover | **PF-7321332**: Out of 9 accepted runs, <20% carryover relative to LLOQ was observed for PF-07321332 for all runs except run 11 where carryover in the second carryover blank sample was 94.0% of the mean response of the duplicate LLOQ CSs extracted in the same run. Less than 5% carryover relative to control blank was observed for IS<br>**Ritonavir**: Out of 9 accepted runs, <20% carryover relative to LLOQ was observed for ritonavir for all runs except run 11 where carryover in the second carryover blank sample was 104.2% of the mean response of the duplicate LLOQ CSs extracted in the same run. Less than 5% carryover relative to control blank was observed for IS. | Table 10 and 11 of C4679008 Validation Report for PF-07321332<br>Table 49 and 50 of C4679008 Validation Report for Ritonavir |
| Method performance in Study C4671026, THE DETERMINATION OF PF-07321332 AND RITONAVIR IN HUMAN DRIED BLOOD SAMPLES BY HPLC-MS/MS FROM PFIZER CLINICAL PROTOCOL C4671026 | | |
| Assay passing rate | 100% for PF-07321332 and Ritonavir | Interim data on first 3 subjects. No report issued. |
| Standard curve performance | PF-07321332<br>• Cumulative bias[b] range: -4.4% to 5.4%<br>• Cumulative precision: ≤5.8% CV | Interim data on first 3 subjects. No report issued. |
| | Ritonavir<br>• Cumulative bias[b] range: -3.9% to 2.8%<br>• Cumulative precision: ≤7.5% CV | Interim data on first 3 subjects. No report issued. |
| QC performance | PF-07321332<br>• Cumulative bias[b] range: -3.5% to 3.3%<br>• Cumulative precision: ≤6.1% CV<br>• TE: NA | Interim data on first 3 subjects. No report issued. |
| | Ritonavir<br>• Cumulative bias[b] range: -7.3% to 2.0%<br>• Cumulative precision: ≤11.1% CV<br>• TE: NA | Interim data on first 3 subjects. No report issued. |

**Table 21. Summary of Method Performance C4679008**

| **Bioanalytical method validation report name, amendments** | **C4679008 Validation - THE VALIDATION OF AN HPLC-MS/MS METHOD FOR THE DETERMINATION OF PF-07321332 AND RITONAVIR IN $K_2$EDTA HUMAN DRIED BLOOD** | |
|---|---|---|
| Method reproducibility | Incurred sample re-analysis was performed in 33.3% of analyzed study samples, and 100% of the repeats met the pre-specified criteria for both PF-07321332 and Ritonavir. | Interim data on first 3 subjects. No report issued. |
| Study sample analysis/stability | The maximum sample storage was 25 days stored between room temperature and -80ºC. Samples were analyzed within the established storage stability of 28 days at room temperature followed by 29 days at -80ºC. | Interim data on first 3 subjects. No report issued. |

a. Includes all validation runs.
b. %Bias was reported as %RE in the report.

**Table 22. Summary of Cross-Validation Results**

| **Bioanalytical method validation report name, amendments** | **C4679002 THE VALIDATION OF AN HPLC-MS/MS METHOD FOR THE DETERMINATION OF PF-07321332 AND RITONAVIR IN HUMAN $K_2$EDTA PLASMA, AMENDMENT NO. 1** | | |
|---|---|---|---|
| Changes in method | Plasma Method 071459 validated at Pfizer Inc. was transferred to an analytical contractor (C4679002). Ritonavir was included for measurement in addition to PF-07321332. ULOQ of PF-07321332 was reduced to 10,000 ng/mL. | | |
| New validated assay range if any | NA | | |
| Validation parameters | Cross-validation performance (PF-07321332) | | Source location |
| Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs (Runs 8 and 9 are for cross validation) | Cumulative accuracy (%bias)[a] from LLOQ to ULOQ | -3.0 to 3.0% | Appendix 9 Table 127 of C4679002_Validation Report Amendment No.1 |
| | Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ | ≤4.4% | Appendix 9 Table 127 of C4679002_Validation Report Amendment No.1 |
| Performance of QCs during accuracy and precision runs | Cumulative accuracy (%bias)[a] in 5 QCs (Low, ML, MH, High, DILQC) | 0.5% to 5.3% | Appendix 9 Table 128 of C4679002_Validation Report Amendment_No.1 |
| | Inter-batch %CV | ≤4.1% | Appendix 9 Table 128 of C4679002_Validation Report Amendment_No.1 |
| Cross-validation | Number of spiked or incurred samples analyzed and results | 6 replicates of QC (LLOQ, Low, ML, MH, High, DILQC) levels tested for PF-07321332 at both laboratories. Due to QC concentration levels are slightly different at two laboratories, no %difference was calculated. All QCs met the acceptance criteria against the nominal concentrations. 48 incurred samples were analyzed and %difference between the two laboratories were all within ±20%. | Appendix 9 Table 129, 130, 131,132, and 133 of C4679002_Validation Report Amendment_No.1 |

a. %Bias was reported as %RE in the report.

## 5. 参考文献

1 Guidance for Industry, Bioanalytical Method Validation, U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration; Center for Drug Evaluation and Research (CDER); Center for Veterinary Medicine (CVM), May 2018 Available from: https://www.fda.gov/files/drugs/published/Bioanalytical-Method-Validation-Guidance-for-Industry.pdf.

2 Bioanalytical Methods Templates, Guidance for Industry, Technical Specifications Document, US FDA, CDER, September 2019 Available from: https://www.fda.gov/media/131425/download.

3 Guideline on Bioanalytical Method Validation, Committee for Medicinal Products for Human Use, European Medicines Agency, EMA/CHMP/EWP/192217/2009, 21 July 2011 Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-bioanalytical-method-validation_en.pdf.

4 Reflection Paper on Guidance for Laboratories that Perform the Analysis or Evaluation of Clinical Trial Samples, European Medicines Agency, EMA/INS/GCP/532137/2010, 28 February 2012 Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/reflection-paper-laboratories-perform-analysis-evaluation-clinical-trial-samples_en.pdf.

5 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.

**TABLE OF CONTENTS**

LIST OF TABLES ..... 3
LIST OF FIGURES ..... 5
略号および用語の定義一覧 ..... 7
臨床薬理試験の概要 ..... 11
1. 背景および概観 ..... 13
1.1. ヒト生体試料を用いた in vitro 試験の概要 ..... 13
1.2. 臨床試験の概要 ..... 14
1.2.1. 生物学的分析法の概要 ..... 24
1.2.2. データ解析の概要 ..... 24
2. 個々の試験結果の要約 ..... 27
2.1. 非臨床 ADME 評価 ..... 27
2.1.1. 吸収 ..... 27
2.1.2. 分布 ..... 27
2.1.2.1. In vitro での血漿タンパク結合 ..... 27
2.1.2.2. In vitro での血液/血漿中濃度比 ..... 27
2.1.3. 代謝 ..... 27
2.1.4. 排泄 ..... 28
2.1.4.1. 非臨床 in vivo 試験 ..... 28
2.1.4.2. 臨床 in vivo 試験 ..... 28
2.1.5. 薬物動態学的相互作用 ..... 29
2.1.5.1. P450 に対する阻害能 ..... 29
2.1.5.2. P450 に対する誘導能 ..... 30
2.1.5.3. UGT に対する阻害能 ..... 30
2.1.5.4. トランスポーター基質となる可能性 ..... 30
2.1.5.5. トランスポーターに対する阻害能 ..... 30
2.2. 第 1 相試験 ..... 31
2.2.1. C4671001 試験-First-in-Human ..... 31
2.2.1.1. 試験の詳細 ..... 31
2.2.1.2. PK の結果 ..... 33
2.2.1.3. 全体的な結論 ..... 48
2.2.2. 外因性要因の影響：食事の影響 ..... 49

2.2.2.1. C4671019 試験-相対的バイオアベイラビリティに対する高脂肪食の影響 ..... 49
2.2.3. 外因性要因の影響：薬物相互作用試験（PF-07321332/リトナビルが被相互作用薬） ..... 51
2.2.3.1. C4671014 試験–カルバマゼピンとの薬物相互作用 ..... 51
2.2.3.2. C4671015 試験–イトラコナゾールとの薬物相互作用 ..... 55
2.2.4. 外因性要因の影響：薬物相互作用試験（PF-07321332/リトナビルが相互作用薬） ..... 57
2.2.4.1. C4671012 試験-ダビガトランとの薬物相互作用 ..... 57
2.2.4.2. C4671013 試験-ミダゾラムとの薬物相互作用 ..... 60
2.2.5. 内因性要因の影響：肝機能障害および腎機能障害試験 ..... 63
2.2.5.1. C4671010 試験-肝機能障害試験 ..... 63
2.2.5.2. C4671011 試験-腎機能障害試験 ..... 66
2.3. 第 2/3 相試験：薬物動態および薬力学の結果 ..... 70
2.3.1. C4671005 試験 ..... 70
2.3.2. C4671026 試験 ..... 71
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 ..... 73
3.1. 薬物相互作用 ..... 73
3.1.1. In vitro および in vivo 薬物相互作用の比較 ..... 73
3.1.2. 重要な薬物相互作用 ..... 74
3.1.2.1. リトナビルに起因する既知の DDI ..... 74
3.1.2.2. 併用禁忌 ..... 74
3.2. 標的集団および特定の背景を有する患者集団に対する用量および用量の個別化 ..... 74
3.3. 単回投与時と反復投与時の薬物動態の比較 ..... 75
3.4. PK の変動 ..... 76
3.5. 曝露-反応 ..... 76
3.6. ヒト生体試料，PK または PD データベースにおける主な不整合 ..... 76
3.7. PK データの人種間での比較 ..... 77
4. 最終母集団 PK 解析 ..... 85
4.1. 解析データ ..... 85
4.2. 方法 ..... 85
4.2.1. 母集団 PK モデリング ..... 85
4.2.2. PF-07321332 曝露量のシミュレーション ..... 86

4.3. 結果 ..... 86
4.3.1. 母集団 PK モデリング ..... 87
4.3.2. PF-07321332 曝露量のシミュレーション ..... 87
5. 母集団 PK/PD 解析 ..... 95
5.1. 曝露-反応解析 ..... 95
5.1.1. 有効性評価項目についての要約 ..... 100
5.1.2. 安全性評価項目についての要約 ..... 100
6. 推奨用量 ..... 101
6.1. 用量および投与期間の設定根拠 ..... 101
7. 特定の背景を有する患者集団 ..... 104
8. 特別な試験 ..... 106
9. 参考文献 ..... 107

**LIST OF TABLES**

Table 1. Nirmatrelvir (PF-07321332)/Ritonavir Clinical Pharmacology Studies ..... 14
Table 2. Nirmatrelvir (PF-07321332)/Ritonavir Clinical Pharmacology Studies ..... 15
Table 3. Clinical Pharmacology Analyses Included ..... 25
Table 4. Actual Dosing Scheme of Nirmatrelvir (PF-07321332) in Study C4671001 PART-1: SAD ..... 33
Table 5. Actual Dosing Regimens of Nirmatrelvir (PF-07321332) (With or Without Ritonavir) Evaluated in Study C4671001 ..... 33
Table 6. Descriptive Summary of Plasma PF-07321332 PK Parameters - Part-1: SAD (PK Parameter Set) (Protocol C4671001) ..... 35
Table 7. Statistical Summary of Plasma PF-07321332 PK Parameters - Food Effect, Part-1: SAD (PK Parameter Set) (Protocol C4671001) ..... 36
Table 8. Descriptive Summary of Plasma and Urine PF-07321332 PK Parameters - Part-2: MAD (PK Parameter Set) (Protocol C4671001) ..... 37
Table 9. Statistical Summary of Plasma PF-07321332 PK Parameters - Bioavailability, Part-3: rBA/FE (PK Parameter Set) (Protocol C4671001) ..... 42
Table 10. Statistical Summary of Plasma PF-07321332 PK Parameters - Food Effect, Part-3: rBA/FE (PK Parameter Set) (Protocol C4671001) ..... 43
Table 11. Summary of Metabolites of Nirmatrelvir (PF-07321332) in Urine and Feces of Healthy Participants Following Oral Administration of Nirmatrelvir Suspension Enhanced with Ritonavir ..... 45

Table 12. Descriptive Summary of Plasma PF-07321332 PK Parameters - Part-5: SE (PK Parameter Set) (Protocol C4671001) ..... 46
Table 13. Model-derived ΔΔQTcF Prediction for Concentrations of Interest ..... 48
Table 14. Descriptive Summary of Plasma PF-07321332 PK Parameters, Protocol C4671019 ..... 50
Table 15. Statistical Summary of Plasma PF-07321332 PK Parameters, Protocol C4671019 ..... 50
Table 16. Descriptive Summary of Plasma PF-07321332 PK Parameters, Protocol C4671014 ..... 52
Table 17. Statistical Summary of Plasma PF-07321332 PK Parameters (AUCinf, AUClast and Cmax), Protocol C4671014 ..... 52
Table 18. Descriptive Summary of Plasma Ritonavir PK Parameters, Protocol C4671014 ..... 53
Table 19. Statistical Summary of Plasma Ritonavir PK Parameters (AUCinf, AUClast and Cmax), Protocol C4671014 ..... 54
Table 20. Descriptive Summary of Plasma PF-07321332 PK Parameters, Protocol C4671015 ..... 56
Table 21. Statistical Summary of Plasma PF-07321332 PK Parameters ($AUC_{tau}$ and $C_{max}$), Protocol C4671015 ..... 56
Table 22. Descriptive Summary of Plasma Dabigatran (Total) PK Parameters - PK Parameter Analysis Set, Protocol C4671012 - (Reduced Dataset) ..... 58
Table 23. Statistical Summary of Plasma Dabigatran (Total) PK Parameters - PK Parameter Analysis Set, Protocol C4671012 - (Reduced Dataset) ..... 59
Table 24. Descriptive Summary of Plasma Midazolam PK Parameters, Protocol C4671013 ..... 61
Table 25. Statistical Summary of Plasma Midazolam PK Parameters (AUCinf, AUClast and Cmax), Protocol C4671013 ..... 62
Table 26. Summary of Demographic and Baseline Characteristics - Safety Analysis Set (Protocol C4671010) ..... 64
Table 27. Descriptive Summary of Plasma and Urine PF-07321332 PK Parameters - PK Parameter Analysis Set, Protocol C4671010 ..... 65
Table 28. Statistical Summary of Plasma PF-07321332 PK Parameters ($AUC_{inf}$, $AUC_{last}$ and $C_{max}$) - PK Parameter Analysis Set, Protocol C4671010 ..... 66
Table 29. Descriptive Summary of Plasma and Urine PF-07321332 PK Parameters - PK Parameter Analysis Set, Protocol C4671011 ..... 68
Table 30. Statistical Summary (ANOVA) of Plasma PF-07321332 PK Parameters ($AUC_{inf}$ and $C_{max}$), Protocol C4671011 ..... 69
Table 31. Tabular Summary of PK Parameters of Nirmatrelvir (PF-07321332) in Clinical Studies ..... 78
Table 32. Predicted Day 5 Nirmatrelvir (PF-07321332) Exposure Parameters for Adults with COVID-19 and Various Degrees of Renal Function following BID Dosing of Nirmatrelvir/ritonavir for 5 Days ..... 88

Table 33. Predicted Day 5 $C_{min}$ and Percentage of Simulated Adults Subjects with COVID-19 and Various Degrees of Renal Function Achieving $C_{min}$ Above In Vitro $EC_{90}$ (292 ng/mL) Following BID Dosing of Nirmatrelvir (PF-07321332)/Ritonavir for 5 Days..... 89

Table 34. Predicted Day 5 Nirmatrelvir (PF-07321332) Exposure Parameters for Pediatric Subjects with COVID-19 and Normal Renal Function Following BID Dosing of Nirmatrelvir/Ritonavir for 5 Days..... 92

Table 35. Predicted Day 5 $C_{min}$ and Percentage of Simulated Pediatric Subjects with COVID-19 and Normal Renal Function Achieving $C_{min}$ Above In Vitro $EC_{90}$ of 292 ng/mL Following BID Dosing of Nirmatrelvir (PF-07321332)/Ritonavir for 5 Days..... 93

Table 36. Summary of Day 5 Change from Baseline (CFB) by Day 5 $C_{min}$ of Nirmatrelvir (PF-07321332) Relative to $EC_{90}$ Multiples..... 97

Table 37. Summary of Day 5 CFB in VL by Day 5 $C_{min}$ Quartile of Nirmatrelvir (PF-07321332) ..... 97

Table 38. Predicted $C_{12h}$ ($C_{min}$) and Percentage of Simulated Subjects Achieving $C_{12h}$ Above $IC_{90}$ ($EC_{90}$) of 292 ng/mL..... 101

Table 39. Summary of Results and Dosing Recommendations in Specific Populations ..... 105

## LIST OF FIGURES

Figure 1. Study Design Schema of Study C4671001 in Healthy Adult Participants..... 32

Figure 2. Median Plasma Nirmatrelvir (PF-07321332) Concentration-Time Profiles Across All Dosing Days Following Multiple Oral Doses of Nirmatrelvir Enhanced with Ritonavir in PART-2, Study C4671001 ..... 37

Figure 3. Individual and Geometric Mean Plasma Nirmatrelvir (PF-07321332) Dose Normalized $AUC_{tau}$ (Upper Panel) and $C_{max}$ (Lower Panel) Values Following Multiple Oral Doses of Nirmatrelvir Enhanced with Ritonavir in PART-2 - Japanese Cohort Comparison, Study C4671001 ..... 41

Figure 4. Cumulative Mean (+ SD) Excretion of Nirmatrelvir (PF-07321332)-Related Material in Urine and Feces of Healthy Participants Following Oral Administration of Nirmatrelvir Suspension Enhanced with Ritonavir Measured by $^{19}$F-NMR Spectroscopy ..... 44

Figure 5. Profile of Nirmatrelvir (PF-07321332) Metabolism and Disposition in Healthy Participants..... 45

Figure 6. ΔΔQTcF versus Concentration Plot ..... 47

Figure 7. Plot of Plasma Nirmatrelvir (PF-07321332) CL/F Versus CKD-EPI-derived eGFR (mL/min)..... 70

Figure 8. Median and 90% Prediction Intervals (5th and 95th percentile) for Nirmatrelvir (PF-07321332) Concentration Based on 1000 Simulations (Nirmatrelvir/ritonavir 300/100 mg BID) Overlaid with Observed (Tasso, dried blood) Data from Study C4671026 ..... 72

Figure 9. Predicted Day 5 Plasma Nirmatrelvir (PF-07321332) $C_{min}$ Concentrations in Simulated Adults with COVID-19 by Dosing Regimen and Renal Function ..... 90

Figure 10. Predicted Day 5 Plasma Nirmatrelvir (PF-07321332) $AUC_{0-12}$ in the Simulated Pediatric Population with COVID-19 by Dosing Regimen (300 mg/100 mg BID or 150 mg/100 mg BID), Age and Weight ..... 94

Figure 11. Relationship Between Day 5 Change from Baseline (CFB) in Viral Load (VL) and Day 5 $C_{min}$ of Nirmatrelvir (PF-07321332) Relative to $EC_{90}$ ..... 98

Figure 12. Day 5 CFB in VL Versus Day 5 $C_{min}$ (Hospitalizations Displayed) ..... 99

Figure 13. QSP Model Predictions for Symptomatic COVID-19 Patients ..... 103

Figure 14. Sensitivity of QSP Model-Predicted Viral Load Lowering Efficacy at A) Day 7 and B) Day 10 Post Treatment to the Fold Shift of In Vitro to In Vivo $EC_{50}$ of Nirmatrelvir (PF-07321332) ..... 104

**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 |
|---|---|
| 5d | 5-day：5 日間 |
| 10d | 10-day：10 日間 |
| $^{19}F$ | fluorine-19：フッ素 19 |
| ADME | absorption, distribution, metabolism, excretion：吸収，分布，代謝および排泄 |
| Ae | amount of unchanged drug excreted in urine：尿中未変化体排泄量 |
| $Ae_{tau}$ | amount of unchanged drug excreted in urine over the dosing interval tau (τ)：投与間隔での尿中未変化体排泄量 |
| ANOVA | analysis of variance：分散分析 |
| $AUC_{0-12}$ | area under the plasma concentration-time profile 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 |
| $AUC_{inf}$ (dn) | dose normalized $AUC_{inf}$：用量補正した $AUC_{inf}$ |
| $AUC_{last}$ | 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 |
| $AUC_{last}$ (dn) | dose normalized $AUC_{last}$：用量補正した $AUC_{last}$ |
| $AUC_{tau}$ | 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 |
| BCRP | breast cancer resistance protein：乳癌耐性タンパク |
| BE | bioequivalence：生物学的同等性 |
| BLQ | below limit of quantification：定量下限未満 |
| BID | twice daily：1 日 2 回（投与） |
| BBMI | baseline body mass index：ベースライン時のボディマス指数 |
| BMI | body mass index：ボディマス指数 |
| BSA | bovine serum albumin：ウシ血清アルブミン |
| $C_{12}$ | plasma concentration at 12 hours post dose：投与 12 時間後の血漿中濃度 |
| $C_{24}$ | plasma concentration at 24 hours post dose ：投与 24 時間後の血漿中濃度 |
| Caco-2 | human colonic adenocarcinoma cells：ヒト結腸癌由来細胞 |
| $C_{av}$ | average plasma concentration：平均血漿中濃度 |
| Cb/Cp | concentration in blood/concentration in plasma：血液/血漿中濃度比 |
| CDC | Centers for Disease Control and Prevention：アメリカ疾病予防管理センター |
| CFB | change from baseline：ベースラインからの変化量 |
| CI | confidence interval：信頼区間 |
| CKD-EPI | Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration |
| CLCR | creatinine clearance：クレアチニンクリアランス |
| CL | clearance：クリアランス |
| CL/F | apparent clearance：経口クリアランス |
| CLr | renal clearance：腎クリアランス |
| $C_{max}$ | observed maximum plasma concentration：最高血漿中濃度 |
| $C_{max.ss}$ | $C_{max}$ at steady-state：定常状態時の $C_{max}$ |
| $C_{min}$ | minimal plasma concentration ($C_{trough}$)：最低血漿中濃度 |
| COVID-19 | coronavirus disease 2019：新型コロナウイルス感染症 |
| C-QTcF | concentration-QTcF：濃度-QTcF |

| 略号・用語 | 省略していない表現または用語の定義 |
|---|---|
| CSR | clinical study report：治験総括報告書 |
| $C_{trough}$ | plasma drug concentration observed at the last planned timepoint prior to dosing：血漿中トラフ濃度 |
| %CV | percent coefficient of variation：変動係数（%） |
| DDI | drug-drug interaction：薬物相互作用 |
| $EC_{50}$ | 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<br>concentration required for 50% effect：50%の効果に必要な濃度 |
| $EC_{90}$ | 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<br>concentration required for 90% effect：90%の効果に必要な濃度 |
| ECG | electrocardiogram：心電図 |
| eGFR | estimated glomerular filtration rate：推定糸球体ろ過速度 |
| EMA | European Medicines Agency：欧州医薬品庁 |
| EPIC-HR | Evaluation of Protease Inhibition for COVID-19 with High-Risk for Progression to Severe Disease：重症化のリスクが高い COVID-19 患者を対象としたプロテアーゼ阻害薬の評価 |
| EPIC-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 | exposure-response：曝露-反応 |
| 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 |
| FE | food effect：食事の影響 |
| FIH | first-in-human |
| $f_m$ | fraction metabolized：代謝寄与率 |
| GFR | glomerular filtration rate：糸球体ろ過速度 |
| HCV | hepatitis C virus：C 型肝炎ウイルス |
| HEK | human embryonic kidney：ヒト胎児由来腎臓 |
| HIV | human immunodeficiency virus：ヒト免疫不全ウイルス |
| HPLC/MS/MS | high-performance liquid chromatography with tandem mass spectrometry：高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析 |
| $IC_{50}$ | 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 |
| $IC_{90}$ | the drug concentration at which 90% inhibition of the 3CL protease enzyme is observed：3CL プロテアーゼの酵素活性の 90%の阻害を示す薬物濃度 |
| IIV | inter-individual variability：個体間変動 |
| ISR | incurred sample reanalysis |
| $k_a$ | absorption rate constant：吸収速度定数 |
| $K_i$ | inhibition constant：阻害定数 |
| $K_I$ | concentration at 50% $k_{inact}$：50%不活性化濃度 |
| $k_{inact}$ | maximal rate of enzyme activation：最大酵素不活性化速度定数 |
| $K_{p,uu}$ | unbound partition coefficient：組織/血漿間非結合型薬物濃度比 |
| LC-MS/MS | Liquid chromatography with tandem mass spectrometry：液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析 |
| LLOQ | lower limit of quantification：定量下限 |

| 略号・用語 | 省略していない表現または用語の定義 |
|---|---|
| M&E | metabolism and excretion：代謝および排泄 |
| MAD | multiple ascending dose：用量漸増反復投与 |
| MATE | multidrug and toxic compound extrusion |
| MDCK | Madin-Darby canine kidney cell line：Madin-Darby イヌ腎臓細胞株 |
| MDR1 | multidrug resistance protein 1：多剤耐性タンパク質 1 |
| $M^{pro}$ | main protease：メインプロテアーゼ |
| mRNA | messenger ribonucleic acid：メッセンジャーRNA |
| m/z | mass to charge ratio：質量電荷比 |
| NA | not applicable：該当せず |
| 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 |
| ND | not determined：算出せず |
| NMR | nuclear magnetic resonance：核磁気共鳴 |
| NONMEM | nonlinear mixed effects modeling：非線形混合効果モデル |
| NP | nasopharyngeal：鼻咽頭の |
| NR | not reported：報告なし |
| NTCP | sodium taurocholate cotransporting polypeptide |
| OAT | organic anion transporter |
| OATP | organic anion-transporting polypeptide |
| OCT | organic cation transporter |
| OFV | objective function value：目的関数値 |
| P450 | cytochrome P450：シトクロム P450 |
| $P_{app}$ | apparent permeability coefficient：見かけの透過係数 |
| PD | pharmacodynamic(s)：薬力学 |
| PEPT | peptide transporter：ペプチドトランスポーター |
| P-gp | p-glycoprotein：P-糖タンパク質 |
| PI | prediction interval：予測区間 |
| 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 |
| PTR | peak to trough ratio：ピーク対トラフ比 |
| Q | inter-compartmental clearance：コンパートメント間のクリアランス |
| 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 |
| $R_{ac}$ | observed accumulation ratio for $AUC_{\tau}$：$AUC_{tau}$ の累積係数 |
| $R_{ac,Cmax}$ | observed accumulation ratio for $C_{max}$：$C_{max}$ の累積係数 |
| rBA | relative bioavailability：相対的バイオアベイラビリティ |
| ROA | route of administration：投与経路 |
| RSE | relative standard error：相対標準誤差 |
| 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 |

| 略号・用語 | 省略していない表現または用語の定義 |
|---|---|
| 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 |
| SCP | summary of clinical pharmacology：臨床薬理試験の概要 |
| SD | standard deviation：標準偏差 |
| SE | supratherapeutic exposure：治療域を超える曝露 |
| $t_{½}$ | terminal elimination half-life：終末相の消失半減期 |
| TAD | time after dose：投与後時間 |
| TEAE | treatment-emergent adverse event：治験薬投与下で発現した有害事象 |
| $T_{max}$ | time to reach $C_{max}$：最高血漿中濃度到達時間 |
| UGT | uridine diphosphate-glucuronosyltransferase：UDP グルクロン酸転移酵素 |
| UHPLC-HRMS | Ultra-high performance liquid chromatography-high resolution mass spectrometry：超高速液体クロマトグラフィー/高分解能質量分析 |
| US | United States：米国 |
| $V_2$ | 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） |
| VOC | variant of concern：懸念される変異株 |
| VPC | visual predictive check：視覚的事後予測性能評価 |
| $V_z/F$ | apparent volume of distribution：見かけの分布容積 |

**臨床薬理試験の概要**

本概要には，ニルマトレルビル（PF-07321332）錠およびリトナビル錠の臨床薬理に関する包括的評価を示した。本概要に示すデータは，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（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［q12h（BID）］5 日間経口投与することを支持する以下の結論を裏付けるものである。

- 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，PF-07321332 の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）/リトナビルを 500/100 mg BID までの用量で空腹時に反復投与したとき，定常状態時の PF-07321332 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 までに定常状態に達し，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）は全投与群で投与後 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-073213322/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，尿中および糞中から全投与量の 49.6%および 35.3%がそれぞれ回収された。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 によって定量でき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%増加した。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り，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 5 日間 BID 投与とする必要がある。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に対する用量調節は不要である。重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）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 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/リトナビルの投与は推奨されない。

- 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 $C_{max}$ の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 55%および 43%減少した。また，カルバマゼピンによるリトナビルの全身曝露量に対する影響は，PF-07321332 に対する影響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単独投与時に対するダビガトランの $AUC_{inf}$ 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/リトナビルとダビガトラン + リトナビル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/リトナビルとミダゾラム + リトナビル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 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，大部分の PF-07321332 濃度は $EC_{90}$ の 3～5 倍以上であった。低い曝露量のデータは非常に限られていた。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 回投与することの適切性が裏付けられた。

**1. 背景および概観**

PF-07321332/リトナビルは，SARS-CoV-2 ウイルス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 の治療のための経口抗ウイルス薬である。

本概要には，PF-07321332/リトナビルの申請のために実施された PF-07321332/リトナビルの臨床薬理試験，母集団 PK 解析および PK/PD 解析の包括的評価を示した。

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）を 3 錠同時に 1 日 2 回，5 日間の経口投与である。この用法・用量は，成人治験参加者を対象とした第 2/3 相 C4671005 試験で評価した。

PF-07321332 は SARS-CoV-2 $M^{pro}$ を含むコロナウイルスの $M^{pro}$ に対するペプチド模倣阻害剤である。$M^{pro}$ を阻害することにより，ポリタンパク質前駆体のプロセシングが不可能になり，ウイルス複製の阻害につながる。PF-07321332 は生化学的酵素アッセイにより SARS-CoV-2 $M^{pro}$ の強力な阻害剤であることが示された（Ki=0.00311 μM，または $IC_{50}$=0.0192 μM）。

PF-07321332 はリトナビル（PK ブースターとして作用する）と併用することで，投与期間中，in vitro 抗ウイルス活性の $EC_{90}$ を上回る PF-07321332 曝露量に到達し維持する。リトナビルは SARS-CoV-2 $M^{pro}$ に対して活性を示さず，SARS-CoV-2 ウイルスに対して抗ウイルス活性を示さないと考えられる。リトナビルは，CYP3A を介した PF-07321332 の代謝を阻害することにより，血漿中 PF-07321332 濃度を上昇させ，$t_{½}$を延長させる。

PF-07321332/リトナビル臨床開発プログラムの経緯の要約を M2.5 に示した。

PF-07321332/リトナビル臨床開発プログラムには，第 1 相臨床薬理試験 9 試験（Table 1）および第 2/3 相試験 3 試験が含まれる（M2.7.4 参照）。PF-07321332/リトナビルの rBA 試験（C4671008 試験）の結果を M2.7.1 に要約した。

特定の背景を有する患者集団（腎機能障害，肝機能障害など）における PK を含む PK 特性を明らかにするため，以下の臨床薬理試験および DDI 試験を実施した：C4671001，C4671010，C4671011，C4671012，C4671013，C4671014，C4671015 および C4671019 試験。

**1.1. ヒト生体試料を用いた in vitro 試験の概要**

ヒト生体試料を用いた in vitro 試験は PF-07321332 固有の特性を理解するために PF-07321332 のみを用いて実施したため，リトナビルに対する評価は含まれていない。

ヒトおよび動物の生体試料を用いた in vitro 試験を実施し，PF-07321332 の吸収，分布，代謝および薬物動態学的 DDI 特性を検討した。これらの個々の試験の詳細は，M2.6.4 に示す。これらの試験で得られたヒト生体試料に関する所見を 2.1 項に要約した。

### 1.2. 臨床試験の概要

現在までの PF-07321332/リトナビルの第 1 相臨床プログラムには，9 試験が含まれる（Table 1）。

臨床薬理データに焦点を当てた個々の試験の要約を 2 項に示した。C4671008 試験（rBA 試験）の要約は M2.7.1.2 に示した。

**Table 1. Nirmatrelvir (PF-07321332)/Ritonavir Clinical Pharmacology Studies**

| Category | Study Description | Study Number | Module 5 Location |
|---|---|---|---|
| PK/safety | Single- and multiple-dose PK (PART-1 and PART-2) | C4671001 | 5.3.3.1 |
| Bioavailability | Relative bioavailability and food effect in absence of ritonavir (PART-3 and PART-1) | C4671001 | 5.3.3.1 |
| ADME | Metabolism and Excretion (PART-4) | C4671001 | 5.3.3.1 |
| rBA | Relative bioavailability for determining release specification | C4671008 | 5.3.1.1 |
| Food effect | Food effect study with final formulation | C4671019 | 5.3.3.4 |
| Intrinsic factors | Hepatic impairment | C4671010 | 5.3.3.3 |
| | Renal impairment | C4671011 | 5.3.3.3 |
| Extrinsic factors (nirmatrelvir/ritonavir as victim) | Effect of carbamazepine, a CYP3A inducer | C4671014 | 5.3.3.4 |
| | Effect of itraconazole, a CYP3A inhibitor | C4671015 | 5.3.3.4 |
| Extrinsic factors (nirmatrelvir/ritonavir as perpetrator) | Effect on dabigatran, a P-gp substrate | C4671012 | 5.3.3.4 |
| | Effect on midazolam, a CYP3A substrate | C4671013 | 5.3.3.4 |

PF-07321332 の母集団 PK モデリングにより，体重，年齢，人種，性別，肥満の有無，用量，剤形，クレアチニンクリアランス，併用薬（カルバマゼピンおよびイトラコナゾール）および COVID-19 感染症の影響を評価した。また，第 2/3 相 C4671005 試験の PK の結果も記載した（2.3 項）。

**Table 2. Nirmatrelvir (PF-07321332)/Ritonavir Clinical Pharmacology Studies**

| Protocol No. (Country) | Study Design and Objective | Treatment Groups | No. of Participants Randomized/ Treated/ Completed | Gender: M/F; Age: Mean (Min/Max); Race: W/B/A/O | Duration of Treatment | Status | Study Synopsis |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Phase 1 Studies** | | | | | | | |
| C4671001 (Belgium, US) | 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<br><br>**PART-1 (SAD)**<br>Primary Objective<br>• To assess the safety and tolerability following a single dose of nirmatrelvir alone or in combination with a PK enhancing agent (ritonavir)<br>Secondary Objective<br>• To assess the plasma PK profile of nirmatrelvir following single ascending doses of nirmatrelvir alone or in combination with a PK enhancing agent (ritonavir) | **PART-1 (SAD)**[a] | | | Single dose of nirmatrelvir | Completed | C4671001 M5.3.3.1 |
| | | Placebo (oral suspension) | 6/6/6 | 11 M/2 F<br>38.8 (21/56) yrs<br>4W/ 8B/ 0A/ 1O | | | |
| | | Placebo (oral suspension)/ ritonavir 100 mg | 5/4/4 | | | | |
| | | Placebo (oral suspension)/ ritonavir 100 mg, Fed | 3/2/2 | | | | |
| | | Nirmatrelvir 150 mg (oral suspension) | 4/4/4 | | | | |
| | | Nirmatrelvir 500 mg (oral suspension) | 4/4/3 | | | | |
| | | Nirmatrelvir 1500 mg (oral suspension) | 4/4/4 | | | | |
| | | Nirmatrelvir 250 mg (oral suspension)/ ritonavir 100 mg | 4/4/4 | | | | |
| | | Nirmatrelvir 250 mg (oral suspension)/ ritonavir 100 mg, Fed | 4/4/4 | | | | |
| | | Nirmatrelvir 750 mg (oral suspension)/ ritonavir 100 mg | 4/4/4 | | | | |

**Table 2. Nirmatrelvir (PF-07321332)/Ritonavir Clinical Pharmacology Studies**

| Protocol No. (Country) | Study Design and Objective | Treatment Groups | No. of Participants Randomized/ Treated/ Completed | Gender: M/F; Age: Mean (Min/Max); Race: W/B/A/O | Duration of Treatment | Status | Study Synopsis |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **PART-2 (MAD) (Including Japanese Cohort)**<br>Primary Objective<br>• To assess the safety and tolerability following multiple ascending doses of nirmatrelvir alone or in combination with a PK enhancing agent (ritonavir)<br>Secondary Objectives<br>• To assess the plasma PK profile of nirmatrelvir on Days 1, 5 and 10 following multiple ascending doses of nirmatrelvir alone or in combination with a PK enhancing agent (ritonavir)<br>• To assess the urinary PK profile of nirmatrelvir on Day 10 following multiple ascending doses of nirmatrelvir alone or in combination with a PK enhancing agent (ritonavir) | **PART-2 (MAD)**[a] | | | 10 days | | |
| | | Placebo (oral suspension)/ritonavir 100 mg BID | 8/8/7 | 22 M/7 F<br>39.5 (20/60) yrs<br>6W/ 16B/ 7A/ 0O | | | |
| | | Nirmatrelvir (oral suspension)/ritonavir 75/100 mg BID | 4/4/4 | | | | |
| | | Nirmatrelvir (oral suspension)/ritonavir 250/100 mg BID | 4/4/4 | | | | |
| | | Nirmatrelvir (oral suspension)/ritonavir 500/100 mg BID | 7/7/7 | | | | |
| | | Placebo (oral suspension)/ritonavir 100 mg BID, Japanese | 2/2/2 | | | | |
| | | Nirmatrelvir (oral suspension)/ritonavir 250/100 mg BID, Japanese | 4/4/4 | | | | |
| | **PART-3 (rBA/FE)**<br>Primary Objective<br>• To determine the oral bioavailability of a tablet formulation of nirmatrelvir relative to suspension | **PART-3 (rBA/FE)**[a] | | | Single dose of nirmatrelvir | | |
| | | Nirmatrelvir 250 mg Suspension, oral | 12/12/12 | 12 M/0 F<br>35.8 (20/48) yrs<br>12W/ 0B/ 0A/ 0O | | | |
| | | Nirmatrelvir 250 mg Tablet, oral | 12/12/12 | | | | |

**Table 2. Nirmatrelvir (PF-07321332)/Ritonavir Clinical Pharmacology Studies**

| Protocol No. (Country) | Study Design and Objective | Treatment Groups | No. of Participants Randomized/ Treated/ Completed | Gender: M/F; Age: Mean (Min/Max); Race: W/B/A/O | Duration of Treatment | Status | Study Synopsis |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Secondary Objectives<br>• To evaluate the effect of food (high-fat high-calorie meal) on the exposure of nirmatrelvir following a single oral dose of nirmatrelvir tablet formulation<br>• To determine the pharmacokinetics of nirmatrelvir following oral administration of tablet and suspension of nirmatrelvir<br>• To determine the safety and tolerability of nirmatrelvir following oral administration of tablet and suspension of nirmatrelvir | Nirmatrelvir 250 mg Tablet, oral (Fed) | 12/12/12 | | | | |
| | **PART-4 (Metabolism and Excretion)**<br>Primary Objective<br>• To determine the extent of excretion of drug-related material in urine and feces after a single oral administration of nirmatrelvir with PK enhancing agent ritonavir<br>Secondary Objectives<br>• To determine the PK of nirmatrelvir following oral administration of nirmatrelvir with PK enhancing agent ritonavir<br>• To determine the safety and tolerability of nirmatrelvir after a single oral administration of | **PART-4 (Metabolism and Excretion)**[a]<br>Nirmatrelvir 300 mg (oral suspension) at 0 h + ritonavir 100 mg orally at -12 h, 0 h, 12 h and 24 h relative to nirmatrelvir dosing | 6/6/6 | 6 M/0 F<br>43.8 (26/57) yrs<br>5W/ 1B/ 0A/ 0O | Single dose of nirmatrelvir | | |

**Table 2. Nirmatrelvir (PF-07321332)/Ritonavir Clinical Pharmacology Studies**

| Protocol No. (Country) | Study Design and Objective | Treatment Groups | No. of Participants Randomized/ Treated/ Completed | Gender: M/F; Age: Mean (Min/Max); Race: W/B/A/O | Duration of Treatment | Status | Study Synopsis |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | nirmatrelvir with PK enhancing agent ritonavir | | | | | | |
| | **PART-5 (Supratherapeutic Exposure)**<br>Primary Objective<br>• To assess the safety and tolerability of a supratherapeutic exposure of nirmatrelvir with a PK enhancing agent (ritonavir) administered as split dosing<br>Secondary Objective<br>• To assess the plasma PK of nirmatrelvir at a supratherapeutic exposure of nirmatrelvir with a PK enhancing agent (ritonavir) administered as split dosing | **PART-5 (Supratherapeutic Exposures for QTc Assessment)[a]** | | | 3 split doses of nirmatrelvir 750 mg | | |
| | | Nirmatrelvir 2250 mg orally (divided into 3 doses of 750 mg administered at 0 h, 2 h and 4 h) + ritonavir 100 mg orally at -12 h, 0 h and 12 h relative to nirmatrelvir dosing | 10/10/10 | 7 M/3 F<br>45.7 (20/57) yrs<br>4W/ 5B/ 1A/ 0O | | | |
| | | Placebo (oral suspension)/ ritonavir 100 mg orally | 10/10/10 | | | | |

**Table 2. Nirmatrelvir (PF-07321332)/Ritonavir Clinical Pharmacology Studies**

| Protocol No. (Country) | Study Design and Objective | Treatment Groups | No. of Participants Randomized/ Treated/ Completed | Gender: M/F; Age: Mean (Min/Max); Race: W/B/A/O | Duration of Treatment | Status | Study Synopsis |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| C4671010 (US) | 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 | Nirmatrelvir 100 mg administered orally at 0 h + ritonavir 100 mg orally at -12h, 0 h, 12 h and 24 h relative to nirmatrelvir dosing | Normal hepatic function: 8/8/8<br><br>Moderate hepatic impairment: 9/8/8 | Normal hepatic function: 7 M/1 F<br>52.8 (46/64) yrs<br>6W/ 2B/ 0A/ 0O<br><br>Moderate hepatic impairment:<br>7 M/1 F<br>56.1 (42/67) yrs<br>7W/ 1B/ 0A/ 0O | Single dose of nirmatrelvir | Completed | C4671010 M5.3.3.3 |
| C4671011 (US) | 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 | Nirmatrelvir 100 mg administered orally at 0 h + ritonavir 100 mg orally at -12 h, 0 h, 12 h and 24 h relative to nirmatrelvir dosing | 35/34/33 | 23 M/11 F<br>62.2 (47/76) yrs<br>21W/ 12B/ 0A/ 0O | Single dose of nirmatrelvir | Completed | C4671011 M5.3.3.3 |
| C4671012 (US) | 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 | Treatment 1<br>Dabigatran will be administered orally as a 75 mg single dose in the morning followed by a 3-day washout<br><br>Treatment 2<br>Nirmatrelvir /ritonavir 300 mg/100 mg q12h will be administered orally as multiple doses over a period | 24/24/23 | 9 M/15 F<br>43.0 (21/60) yrs<br>17W/ 6B/ 0A/ 0O/ 1 Multiracial | Repeat doses of nirmatrelvir /ritonavir and ritonavir alone | Completed | C4671012 M5.3.3.4 |

**Table 2. Nirmatrelvir (PF-07321332)/Ritonavir Clinical Pharmacology Studies**

| Protocol No. (Country) | Study Design and Objective | Treatment Groups | No. of Participants Randomized/ Treated/ Completed | Gender: M/F; Age: Mean (Min/Max); Race: W/B/A/O | Duration of Treatment | Status | Study Synopsis |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | of 2 days. Morning and evening doses will be administered on Day 1, but only the morning dose will be administered on Day 2. In the morning on Day 2, 75 mg of dabigatran will be administered orally as a single dose. Treatment 2 will be followed by a 3-day washout<br><br><u>Treatment 3</u><br>Ritonavir 100 mg q12h will be administered orally as multiple doses over a period of 2 days. Morning and evening doses will be administered on Day 1, but only the morning dose will be administered on Day 2. In the morning on Day 2, 75 mg of dabigatran will be administered orally as a single dose | | | | | |
| C4671013 (Belgium) | 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 | <u>Treatment A</u><br>Single oral dose of 2 mg midazolam, followed by serial PK sampling and 2-day washout (Treatment A period duration: Day 1 to Day 3) | 12/12/10 | 11 M/1 F<br>34.6 (21/50) yrs<br>9W/ 1B/ 2A/ 0O | Repeat doses of nirmatrelvir /ritonavir and ritonavir | Completed | C4671013 M5.3.3.4 |

**Table 2. Nirmatrelvir (PF-07321332)/Ritonavir Clinical Pharmacology Studies**

| Protocol No. (Country) | Study Design and Objective | Treatment Groups | No. of Participants Randomized/ Treated/ Completed | Gender: M/F; Age: Mean (Min/Max); Race: W/B/A/O | Duration of Treatment | Status | Study Synopsis |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Treatment B<br>300 mg nirmatrelvir/100 mg ritonavir administered orally, q12h for 9 doses: Day 1 morning to Day 5 morning. On Day 5, participants will receive a single oral dose of 2 mg midazolam administered with the Day 5 morning dose of nirmatrelvir /ritonavir, followed by serial PK sampling and a 7-day washout (Treatment B period duration: Day 1 to Day 12)<br><br>Treatment C<br>100 mg ritonavir administered orally, q12h for 9 doses: Day 1 morning to Day 5 morning. On Day 5, participants will receive a single oral dose of 2 mg midazolam administered with the Day 5 morning dose of ritonavir, followed by serial PK sampling and a 7-day washout (Treatment C period duration: Day 1 to Day 12) | | | alone for 5 days | | |

**Table 2. Nirmatrelvir (PF-07321332)/Ritonavir Clinical Pharmacology Studies**

| Protocol No. (Country) | Study Design and Objective | Treatment Groups | No. of Participants Randomized/ Treated/ Completed | Gender: M/F; Age: Mean (Min/Max); Race: W/B/A/O | Duration of Treatment | Status | Study Synopsis |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | |
| C4671014 (US) | 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 | Period 1<br>Nirmatrelvir/ritonavir 300/100 mg administered orally (fasted)<br><br>Period 2<br>Carbamazepine on an oral titration schedule as follows: Days 1, 2, and 3 at 100 mg BID, Days 4-7 at 200 mg BID, and Days 8-15 at 300 mg BID. On Day 14, a single dose of nirmatrelvir/ritonavir 300 mg/100 mg was co-administered orally with carbamazepine | 12/12/10 | 11 M/1 F<br>41.1 (22/56) yrs<br>7W/ 3B/ 1A/ 1O | Single dose of nirmatrelvir /ritonavir | Completed | C4671014 M5.3.3.4 |
| C4671015 (Belgium) | 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 | Period 1<br>Nirmatrelvir /ritonavir 300/100 mg administered orally q12h for a total of 5 doses, from Day 1 morning to Day 3 morning<br><br>Period 2<br>Itraconazole 200 mg orally QD from Days 1 through 8; and nirmatrelvir/ritonavir 300/100 mg administered | 12/12/11 | 11 M/1 F<br>41.5 (28/60) yrs<br>10W/ 2B/ 0A/ 0O | Repeat doses of nirmatrelvir /ritonavir for 3 days | Completed | C4671015 M5.3.3.4 |

**Table 2. Nirmatrelvir (PF-07321332)/Ritonavir Clinical Pharmacology Studies**

| Protocol No. (Country) | Study Design and Objective | Treatment Groups | No. of Participants Randomized/ Treated/ Completed | Gender: M/F; Age: Mean (Min/Max); Race: W/B/A/O | Duration of Treatment | Status | Study Synopsis |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | orally q12h from Days 4 through 6, for a total of 5 doses, starting with the first dose on the morning of Period 2, Day 4 and the last dose administered on the morning of Period 2, Day 6 | | | | | |
| C4671019 (US) | 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 | Treatment A<br>Nirmatrelvir 300 mg (oral, fasted) at 0h + ritonavir 100 mg orally at -12h, 0h and 12h relative to nirmatrelvir dosing<br><br>Treatment B<br>Nirmatrelvir 300 mg (oral, fed) at 0 h + ritonavir 100 mg orally at -12 h, 0 h and 12 h relative to nirmatrelvir dosing | 12/12/12 | 6 M/6 F<br>46.9 (25/73) yrs<br>5W/ 4B/ 2A/ 0O<br>1 Black or African American, White | Single dose of nirmatrelvir | Completed | C4671019 M5.3.3.4 |

a. Unless specified, dosing of nirmatrelvir in all parts were done in fasted state (≥7 h in all parts except PART-5 in which nirmatrelvir was administered approximately 2 h after breakfast). Fed represents high-fat high-calorie meal.

### 1.2.1. 生物学的分析法の概要

臨床薬理プログラムで使用した分析法（ヒトの血漿中および尿中の PF-07321332/リトナビル濃度の測定を含む）については M2.7.1.1.4 に記載した。PF-07321332/リトナビルの分析特性（感度，定量範囲，真度および精度など）の要約も M2.7.1 に示した。

ヒト血漿中および尿中の PF-07321332 濃度を測定するため，選択性と感度の良い LC-MS/MS を用いた分析法を開発し，バリデーションを行った。LC-MS/MS 法による PF-07321332 の定量範囲は，血漿中（M5.3.1.4 071459 試験）および尿中（M5.3.1.4 074112 試験）でいずれも 10.0～50,000 ng/mL であった。これらの分析法は C4671001 試験の生体試料の分析に使用した。その後，ヒト血漿中の PF-07321332 およびリトナビルを同時に分析する LC-MS/MS 法も開発し，バリデーションを実施した（M5.3.1.4 C4679002 試験）。この血漿薬物濃度分析法の定量範囲は，PF-07321332 が 10.0～10,000 ng/mL，リトナビルが 5.00～5,000 ng/mL であった。ヒト尿中の PF-07321332 を定量するための LC-MS/MS 法も開発し，バリデーションを実施した（M5.3.1.4 C4679003 試験）。定量範囲は 100～200,000 ng/mL であった。新たに開発した血漿および尿中薬物濃度分析法は C4671005，C4671011，C4671014 および C4671015 試験の生体試料の分析に用いた。すべての分析法バリデーションおよび生体試料の分析は，現行の FDA および EMA ガイダンス[1,2]の要件に従って実施し，評価基準を満たしたことを確認した。

ISR はすべての試験で実施し，評価基準を満たした。すべてのヒト血漿および尿試料は，分析対象物質の安定性が示されている期間内に分析した。試料分析における分析性能の詳細については，各試験の分析報告書に示した。

### 1.2.2. データ解析の概要

第 1 相試験の PK パラメータは，標準的なノンコンパートメント法を用いて算出した。標準的な記述統計量を用いて各試験の血漿中濃度および PK パラメータを要約した。BA/BE 試験，食事の影響試験，DDI 試験および特定の背景を有する患者集団を対象とした試験など必要な場合には，PK パラメータ，$C_{max}$，$AUC_{last}$ および $AUC_{inf}$ の幾何最小二乗平均値の比（調整済み幾何平均値の比）および対応する 90%CI を求めた。

母集団 PK 解析には，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 濃度が含まれた。母集団 PK 解析は，非線形混合効果モデリング法を用いて実施し，共変量（年齢，性別，人種，肥満の有無，COVID-19 感染症，肝機能障害，腎機能障害，併用薬，用量，剤形など）の影響を評価した。

C4671005 試験において重症化リスクの高い COVID-19 患者を対象に，探索的な ER 解析を実施し，Day 5 での PF-07321332 濃度と CFB VL の経時的変化量（RT-PCR により測定）との関係を評価した。母集団 PK モデルを用いて，C4671005 試験の患者の濃度を予測した。

実施した解析の一覧を Table 3 に示した。

**Table 3. Clinical Pharmacology Analyses Included**

| PMAR | Title | Objectives | Studies Included | Location in SCP |
|---|---|---|---|---|
| PMAR-EQDD-C467a-Proof of Concept-1246 | Population Pharmacokinetics of PF-07321332 in Healthy Adult Participants in C4671001 | • Characterize the PK of nirmatrelvir in healthy adult participants | C4671001 | Section 4.2.1 |
| PMAR-EQDD-C467a-DP3-1289 | Exposure-QT Analysis of PF-07321332 in Healthy Volunteers | • Perform concentration-response analyses between nirmatrelvir exposure which cover a concentration range up to approximately 4-fold the projected therapeutic mean $C_{max}$ | C4671001 | Section 2.2.1.2.5.1 |
| PMAR-EQDD-C467a-DP4-1323 | Population Pharmacokinetics of Nirmatrelvir/Ritonavir After Oral Administration - A Pooled Analysis of Phase 1/2/3 Data | • Characterize the PK of nirmatrelvir co-administered with ritonavir in healthy adult participants and adults with COVID-19.<br>• Identify potential covariates which impact exposure to nirmatrelvir in the presence of ritonavir.<br>• Simulate nirmatrelvir exposures to support dose recommendation of nirmatrelvir/ritonavir for adults with COVID-19 and guide dose adjustments for intrinsic and extrinsic factors, such as renal insufficiency, pediatric population (2 to <18 years of age) | C4671001<br>C4671005<br>C4671010<br>C4671011<br>C4671012<br>C4671013<br>C4671014<br>C4671015 | Section 4 |
| PMAR-EQDD-C467a-DP4-1323-Supplement | Population Pharmacokinetics of Nirmatrelvir/Ritonavir After Oral Administration - Supplemental Analysis of Phase 1/2/3 Data | • To update the previously developed Pop PK model for nirmatrelvir co-administered with ritonavir by removing data from participants enrolled at sites 1274 and 1470 in the EPIC-HR Study C4671005.<br>• To generate post-hoc predictions of plasma nirmatrelvir exposures co-administered with ritonavir and compute secondary PK parameters ($C_{min}$, $C_{max}$, $AUC_{tau}$) at steady-state for adults with COVID-19 in the EPIC-HR Study C4671005. | C4671001<br>C4671005<br>C4671010<br>C4671011<br>C4671012<br>C4671013<br>C4671014<br>C4671015 | Section 4 |

**Table 3. Clinical Pharmacology Analyses Included**

| PMAR | Title | Objectives | Studies Included | Location in SCP |
|---|---|---|---|---|
| PMAR-EQDD-C467a-DP4-1324 | Exposure-Response Analysis of Viral Load from C4671005 Phase 2/3 Efficacy Study (Abbreviated Report) | • Explore the ER relationship between the change from baseline in VL at Day 5 of treatment for COVID-19 Characterize the ER relationship, as appropriate | C4671005 | Section 5 |

## 2. 個々の試験結果の要約

### 2.1. 非臨床 ADME 評価

ヒトの生体試料を用いた in vitro 試験を実施し，PF-07321332 の吸収，分布，代謝および薬物動態学的 DDI 特性を検討した。また，臨床 DDI 試験の必要性の判断の裏付けのために PF-07321332 がトランスポーターの基質または阻害薬であるかどうかを検討するための in vitro 試験も実施した。個々の試験の詳細は，M2.6.4 および M2.6.5 に示した。これらの試験で得られた所見の要約を本項に示した。

なお，これらの試験では，PK ブースターであるリトナビル非存在下での PF-07321332 固有の挙動を解明するために PF-07321332 のみを用いた。

#### 2.1.1. 吸収

低排出の MDCK 細胞株を用いた予備的な評価で，PF-07321332 の頂端膜側から基底膜側への見かけの透過係数（A-B $P_{app}$）は $0.78\times10^{-6}$ cm/sec であったことから，受動的膜透過性が低いことが示された[3]。Caco-2 細胞における PF-07321332 の A-B $P_{app}$ の平均値は，評価した濃度範囲（0.03～81 µmol/L）で $0.66\sim1.2\times10^{-6}$ cm/sec であり，MDCK 低排出細胞株で認められた低い受動的膜透過性と一致する。排出トランスポーター阻害薬のカクテルで前処理した Caco-2 細胞では，PF-07321332 濃度が 0.32 µmol/L のときの A-B $P_{app}$ は $4.05\times10^{-6}$ cm/sec であり，能動輸送されることが示された（PF-07321332_[redacted]_095737 試験，概要表 2.6.5.12F）。また PF-07321332 は MDR1（P-gp）の基質である。

#### 2.1.2. 分布

##### 2.1.2.1. In vitro での血漿タンパク結合

ヒト血漿中での PF-07321332 のタンパク結合率は約 69%である。

ラット，サルおよびヒトにおける PF-07321332 の血漿タンパク結合率は 0.3～10 µmol/L の濃度範囲で中程度であり，評価したすべての動物種で同程度であった。この濃度範囲ではタンパク結合率に濃度依存性は認められなかった。ウサギ血漿を用いたタンパク結合率も評価したところ，タンパク結合率に濃度依存性が認められた（PF-07321332_[redacted]_010657 試験，[redacted]/067/394 試験，概要表 2.6.5.6）。

##### 2.1.2.2. In vitro での血液/血漿中濃度比

1 µmol/L の濃度では，PF-07321332 は赤血球と比較して血漿中に多く分布し，Cb/Cp は 0.83（ラット），0.68（サル）および 0.60（ヒト）であった（PF-07321332_[redacted]_100444 試験，概要表 2.6.5.8）。

#### 2.1.3. 代謝

PF-07321332 の代謝を in vitro で肝ミクロソーム（マウス，ラット，ハムスター，ウサギ，サルおよびヒト）および肝細胞（ラット，サルおよびヒト）を用いて評価し，また in vivo ではラットおよびサルに反復経口投与した後に評価した（概要表 2.6.5.9A および 2.6.5.10A）。

予備的な代謝試験（PF-07321332_[redacted]_084546 試験）において，計 5 種類の酸化的代謝物［M1～M4（PF-07329268），m/z 498］が in vitro で検出された。主要代謝物は，ピロリジノン環の C-5 位のモノヒドロキシル化により生成された M4 であり，相互変換ジアステレオマーが認められた。また，他の部位の酸化により，微量代謝物が生成された。遺伝子組換えヒト P450 分子種パネルを用いて検討したところ，すべての酸化代謝物は CYP3A4/5 により生成され，他

の P450 分子種の関与はわずかであった。未変化体は，ラットおよびサルの血漿中ならびにラットの尿および胆汁中で最も多く認められた薬物関連物質であり，サルの血漿中で最も多く認められた代謝物は M4 であった。

ヒト肝ミクロソームを用いて選択的 P450 阻害薬の存在下で実施した代謝酵素の同定試験では，CYP3A4 が PF-07321332 の酸化的代謝に寄与する主要な酵素であった（$f_m$ = 0.99）。CYP3A5 の PF-07321332 の代謝への寄与は大きくないと予測された（PF-07321332_[redacted]_072016 試験，概要表 2.6.5.10B）。

酸化的代謝による生体内変換のほかに，PF-07321332 内のアミド結合の加水分解により生成された代謝物 M5（PF-07320267）も，動物の循環血中および排泄物中に微量代謝物として検出された。PF-07321332 をヒトの腸内細菌叢とインキュベートしたところ，M5（PF-07320267）と共に，脱トリフルオロアセチル代謝物である M8（PF-07331782）も検出された。腸内細菌叢と 24 時間インキュベートしたところ，PF-07321332 の約 3.1%および 1.4%が M5 および M8 に代謝された（PF-07321332_[redacted]_082057 試験）。ヒト全血，腸液ならびに肝臓，腎臓，腸および肺から得られた細胞下組織（S9）を含むヒト由来試料を用いた in vitro 評価系では，加水分解は認められなかった。

ヒト尿中では M5 のアシルグルクロン酸抱合体である M7（PF-07852082）がわずかに検出されたため（PF-07321332_[redacted]_021626 試験），ヒト肝ミクロソームを用いた in vitro 試験で M5（PF-07320267）のグルクロン酸抱合に関与する UGT 酵素を同定した。この結果，M5 の代謝に UGT2B4 および 2B7 がそれぞれ 69.8%および 16.7%寄与することが示された。残りの 13.5%については，どの UGT 代謝酵素によるものか判断できなかった（PF-07321332_[redacted]_021055 試験）。

健康成人にリトナビル併用下で PF-07321332 300 mg を単回経口投与したとき（C4671001 試験，Cohort 9），循環血漿中の主な薬物関連物質は PF-07321332 の未変化体であった（PF-07321332_[redacted]_090141 試験）。

### 2.1.4. 排泄

#### 2.1.4.1. 非臨床 in vivo 試験

ラット（PF-07321332_[redacted]_103131 試験）およびサル（PF-07321332_[redacted]_111728 試験）に静脈内または経口単回投与した PK 試験で，PF-07321332 の尿，胆汁および糞便中への排泄を評価した。PF-07321332 の投与量に対する未変化体の排泄率は，ラットでは尿中が 17%，胆汁中は 9%，糞便中は最大 11%，サルでは尿中が 7%，糞便中は 4%であった。なお，これらの非臨床試験は，PK ブースターであるリトナビルを併用しない場合の PF-07321332 の固有の挙動を解明するために PF-07321332 を単独投与した。

#### 2.1.4.2. 臨床 in vivo 試験

健康治験参加者 6 例を対象に，非標識 PF-07321332 300 mg をリトナビル 100 mg 併用下で単回投与し（C4671001 試験，Cohort 9），非標識 PF-07321332 のマスバランス，排泄経路および代謝プロファイルを評価した（PF-07321332_[redacted]_014401 試験，PF-07321332_[redacted]_021626 試験，概要表 2.6.5.13，2.6.5.9B）。尿および糞中の回収率の測定には 2 つの分析法を用い，PF-07321332 および加水分解代謝物 M5（PF-07320267）の定量には LC-MS/MS 法，またすべてのフッ素含有 PF-07321332 関連物質の定量にはフッ素（$^{19}F$）NMR 法を用いた。

平均マスバランスは，LC-MS/MS 法で 75.6%，定量的 $^{19}$F NMR 法で 80.7%と算出された。両分析法で測定した尿および糞中排泄率は同様であり，それぞれ 41%～49.6%および 34%～35.3%の範囲であったことから，排泄物中の PF-07321332 関連物質の大部分は PF-07321332 および代謝物 M5（PF-07320267）であることが示唆された。また，フッ素非含有化合物であり，$^{19}$F-NMR 法で検出できないために LC-MS/MS 法により定量された代謝物 M8（PF-07331782）の尿および糞中排泄率は投与量の 4.2%であった。したがって，$^{19}$F-NMR のデータと M8 の合計により，全体のマスバランスが 85%であることが示された。

排泄物中の代謝プロファイリングの結果，尿および糞中に投与量の 82.5%が未変化体として排泄され，その内訳は尿中に 55.0%，糞中に 27.5%であった（PF-07321332_[redacted]_021626 試験）。加水分解により生成される代謝物 M5（PF-07320267）の排泄率は，投与量の 12.1%であり，ほとんどが糞中に排泄された。代謝物 M8（PF-07331782）の排泄率は，尿および糞中を合わせて投与量の 4.2%であり，他のすべてのフッ素含有代謝物の排泄率は微量であった（投与量の 1%未満）。本試験の結果から，リトナビル併用下で PF-07321332 を経口投与したときの主な排泄経路は，未変化体の尿中排泄および PF-07321332 から M5 への加水分解を含む代謝であった。

### 2.1.5. 薬物動態学的相互作用

PF-07321332 は主に CYP3A4 を介して代謝されることから（M2.4.3.5 項参照），臨床試験では血漿中 PF-07321332 の濃度を上昇させるためにリトナビル（CYP3A4 阻害薬）を併用投与した。リトナビルとの併用により，PF-07321332 の酸化的代謝は PF-07321332 のクリアランスに対して重要な意味を持たなくなった。

PF-07321332 による in vitro での主要な P450 分子種および UGT 分子種の阻害，主要な P450 分子種の誘導ならびに種々の排出，肝取り込みおよび腎排泄トランスポーターの阻害を検討した。PF-07321332 の相互作用薬として DDI を引き起こすリスクは，FDA および EMA の DDI ガイダンスに従い，PF-07321332/リトナビルの推奨用法・用量（300/100 mg BID）および総 $C_{max}$（3.16 µg/mL，非結合型濃度は 0.98 µg/mL）に基づいて評価した。

ベーシックモデルに基づくと，PF-07321332 は CYP2B6，2C8，2C9 および 3A4 を誘導し，CYP3A4 を可逆的および時間依存的に阻害し，MDR1（P-gp）および OATP1B1 を阻害する可能性がある。

静的モデルを用いて，推定 $C_{max}$ に基づいた可逆的阻害ならびに血漿，腸管腔，腸細胞，肝臓および門脈流入部の $C_{av}$（$K_{p,uu}$ および $k_a$ を含む）に基づいた時間依存的阻害を評価し，PF-07321332 が DDI を引き起こす可能性についてさらに検討した。このモデルに基づくと，PF-07321332 が主要なヒト P450 分子種（CYP3A4 以外），UGT 分子種および輸送タンパク質を阻害するリスクはわずかである。PF-07321332 をヒトに推奨用量を投与したとき，可逆的および時間依存的に CYP3A4 を阻害する可能性が残った。しかし，リトナビルも MDR1（P-gp）および CYP3A の阻害薬であり，ミダゾラム（CYP3A4 基質）またはダビガトラン（P-gp 基質）を併用した臨床薬物相互作用試験の結果，リトナビルによる影響に上乗せされる PF-07321332 の影響はほとんど認められなかった（2.2.4 項）。

#### 2.1.5.1. P450 に対する阻害能

ヒト肝ミクロソームを用いた試験で，PF-07321332 は CYP3A4/5 を可逆的に阻害することが示され，$IC_{50}$ 値はそれぞれ 58.3 µmol/L（ミダゾラム），106 µmol/L（テストステロン）および 45.1 µmol/L（ニフェジピン）であった（PF-07321332_[redacted]_113907 試験，概要表

2.6.5.12A）。PF-07321332 は CYP 1A2，2B6，2C8，2C9，2C19 および 2D6 を可逆的に阻害しなかった（$IC_{50}$ 値>300 µmol/L）。

また，PF-07321332 はミダゾラムをプローブ基質として用いた場合には 3.16 µmol/L 以上の濃度で，テストステロンをプローブ基質として用いた場合は 0.562 µmol/L 以上の濃度で，CYP3A4/5 を時間依存的に阻害することが示された（PF-07321332_[redacted]_122202 試験，概要表 2.6.5.12B）。このときの PF-07321332 の $K_I$ 値および $k_{inact}$ 値は，テストステロン 6β-水酸化に対してそれぞれ 13.9 µmol/L および 0.0165 $min^{-1}$，ミダゾラム 1'-水酸化に対しては 15.5 µmol/L および 0.0142 $min^{-1}$ であった。したがって，推奨用量で，CYP3A4/5 の可逆的および時間依存的な阻害により薬物動態学的 DDI が生じるリスクがあると考えられる。

### 2.1.5.2. P450 に対する誘導能

ヒト肝細胞を PF-07321332（0.01～200 µmol/L）で処理したところ，評価したいずれの肝細胞ロットでも CYP1A2 の mRNA 発現または酵素活性の誘導は認められず，CYP2C19 の誘導も起こらないことが確認された（PF-07321332_[redacted]_102559 試験，概要表 2.6.5.12C および 2.6.5.12D）。PF-07321332 は CYP3A4（最大 41 倍）および CYP2B6（最大 5.5 倍）の mRNA 活性および酵素活性を誘導し，CYP2C8 および CYP2C9 に対しては mRNA 発現を誘導した（4.4 倍未満）。推奨用量では，これらの P450 分子種の誘導に起因する薬物動態学的 DDI のリスクは最小限である。

### 2.1.5.3. UGT に対する阻害能

プールしたヒト肝ミクロソームを用いた試験では，PF-07321332 は 2% BSA の存在下または非存在下で，UGT1A1，UGT1A4，UGT1A6，UGT1A9，UGT2B7 および UGT2B7 の酵素活性に対して可逆的阻害をほとんどまたは全く示さなかった（$IC_{50}$ >100 µmol/L）（PF-07321332_[redacted]_103243 試験，概要表 2.6.5.12E）。したがって，推奨用量では，これらの UGT 分子種を阻害するリスクはほとんどまたは全くないと考えられた。

### 2.1.5.4. トランスポーター基質となる可能性

ヒト NTCP，OATP1B1，OATP1B3 および OATP2B1 を安定的に発現している HEK293 細胞を用いて 7.7 µmol/L までの PF-07321332 濃度で評価したとき，PF-07321332 はこれらの取り込みトランスポーターの基質とならなかった（PF-07321332_[redacted]_114514 試験，概要表 2.6.5.12F）。さらに，プレートに播種したヒト肝細胞およびサンドイッチ培養ヒト肝細胞を用いて PF-07321332 の肝取り込みおよび胆汁中排泄を評価したとき，PF-07321332 はヒト OAT2，NTCP および OATP 取り込みトランスポーターに対する既知の阻害薬によって顕著に阻害されなかったことから，PF-07321332 はこれらの取り込みトランスポーターにより輸送されないことが示された[4]（PF-07321332_[redacted]_110227 試験，概要表 2.6.5.12F）。この試験で，PF-07321332 の顕著な胆汁排泄クリアランスが認められ，10 分時点の胆汁中排泄指数は 43%と推定された。別の試験では，PF-07321332 はヒト MDR1（P-gp）の基質であったが，ヒト BCRP，MATE1，MATE2K，OAT1，OAT3，OCT1，OCT2，PEPT1 および OATP4C1 の基質とならないことが示された（PF-07321332_[redacted]_124535 試験，PF-07321332_[redacted]_013448 試験および PF-07321332_[redacted]_124557 試験，概要表 2.6.5.12G）。

### 2.1.5.5. トランスポーターに対する阻害能

安定的にトランスフェクトされた HEK293 細胞または小胞系を用いて検討した結果，PF-07321332 が様々な排出および取り込みトランスポーターを阻害する可能性は低いことが示された（PF-07321332_[redacted]_020944 試験，概要表 2.6.5.12H）。ベーシックモデルでは，推奨用量で，PF-07321332 による MDR1（P-gp）および OATP1B1 の阻害を介して薬物動態学的 DDI が

起こる可能性が示された。しかし，静的モデルを用いてさらに評価したところ，PF-07321332 がトランスポーターを阻害するリスクは低いと考えられた。

## 2.2. 第 1 相試験

臨床薬理試験の試験デザイン，対象集団，適応およびその他の試験関連情報の概要を Table 2 に示した。

以下の項では，PK および PD の結果に焦点を当てた要約とともに，実施した臨床薬理試験の PK 表を示す。

### 2.2.1. C4671001 試験-First-in-Human

#### 2.2.1.1. 試験の詳細

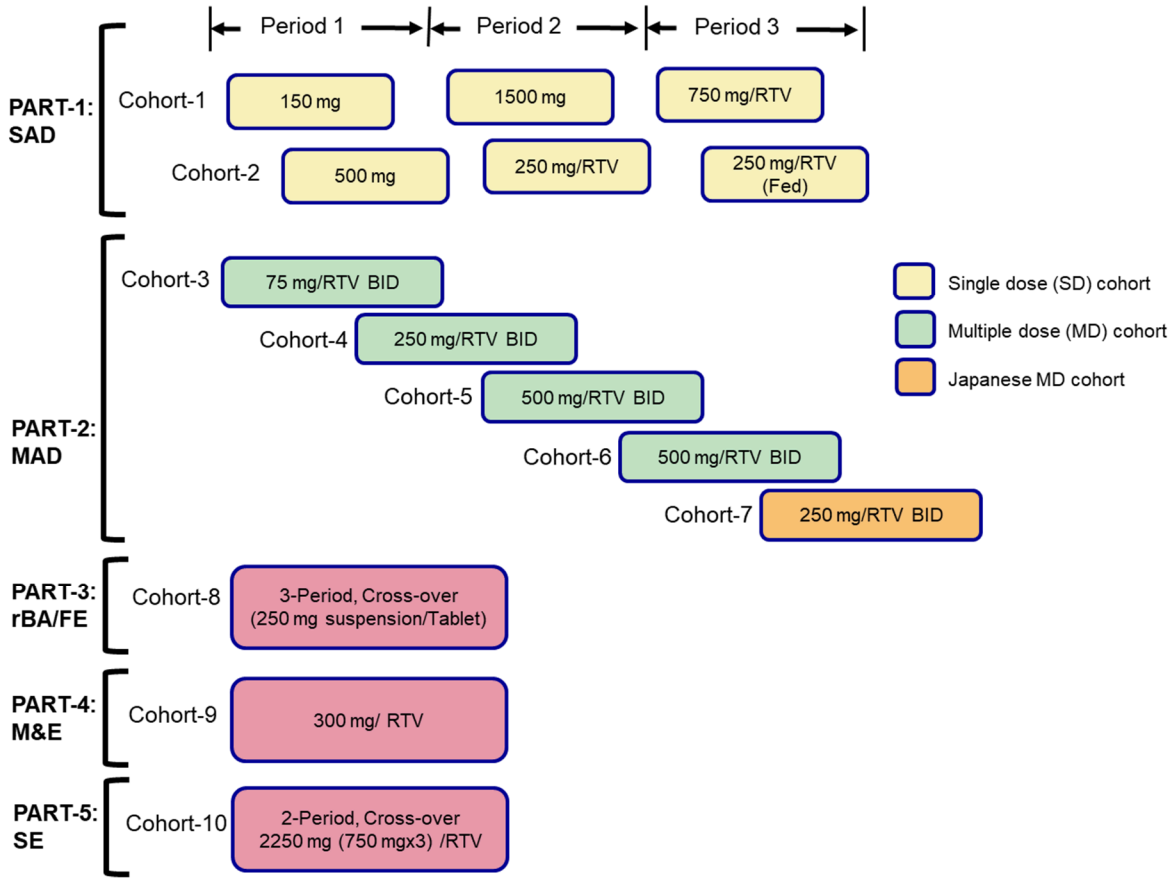
本第 1 相 FIH 試験では，BMI が 17.5～30.5 kg/m$^2$ で体重が 50 kg 超の 18～60 歳の健康治験参加者を対象に，PF-07321332 の安全性，忍容性および PK を評価した。

本治験は，PART-1：用量漸増単回投与（SAD），PART-2：用量漸増反復投与（MAD），PART-3：相対的バイオアベイラビリティおよび食事の影響（rBA/FE），PART 4：代謝および排泄（M&E），ならびに PART-5：治療域を超える曝露（SE）の 5 つの Part から構成されていた（Figure 1）。PART-1 および 2 は，無作為化，二重盲検（治験参加者と治験責任医師は盲検，治験依頼者は非盲検）とした。PART-2 では生物学的祖父母 4 名が日本で生まれた日本人である日本人治験参加者を対象に反復投与時の PK および安全性を評価した。PART-3 は非盲検，無作為化，3 期，クロスオーバーデザインで，リトナビル非併用下で 250 mg 錠を投与したときの経口懸濁剤に対する相対的バイオアベイラビリティおよび錠剤の PK に及ぼす食事の影響を評価した。PART-4 は非盲検，非無作為化，単一 Period で，健康男性治験参加者を対象に PF-07321332/リトナビル投与時の PF-07321332 の代謝および排泄を評価した。PART-5 は，二重盲検，治験依頼者非盲検，無作為化，2 期，クロスオーバーデザインで，治療域を超える曝露量での安全性，忍容性および PK を評価した。

PART-1：SAD（Period 1，2 および 3）での治験薬の投与スキームを Table 4 に，5 つの Part で評価した投与レジメンを Table 5 に示した。SAD の 3 投与群および PART-3（rBA/FE）を除き，本治験ではリトナビル 100 mg を PK ブースターとして使用した。

本治験には計 70 例が組み入れられた。本治験の各 Part の治験参加者数を Table 5 に示した。PART-1: SAD での Cohort 1 の 1 例が，治験実施計画書に規定された検査で COVID-19 陽性の結果が得られた後に中止し，Period 2 で代わりの治験参加者が組み入れられた。PART-2 では，プラセボ（経口懸濁剤）/リトナビル 100 mg BID（空腹時投与）投与の 1 例のみが「治験参加者による中止」のため治験を中止した。PART-3，4 および 5 で治験を中止した治験参加者はいなかった。

**Figure 1. Study Design Schema of Study C4671001 in Healthy Adult Participants**




Source: M5.3.3.1 Study C4671001 CSR Appendix 16.1.1 Protocol (Updated based on Table 5).

**Table 4. Actual Dosing Scheme of Nirmatrelvir (PF-07321332) in Study C4671001 PART-1: SAD**

| Cohort | N | Period 1 | Period 2 | Period 3 |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 2 | 150 mg | 1500 mg | Placebo/ritonavir |
| | 2 | 150 mg | Placebo | 750 mg/ritonavir |
| | 2 | Placebo | 1500 mg | 750 mg/ritonavir |
| 2 | 2 | 500 mg | 250 mg/ritonavir | 250 mg/ritonavir (fed) |
| | 2 | 500 mg | Placebo/ritonavir | Placebo/ritonavir (fed) |
| | 2 | Placebo | 250 mg/ritonavir | 250 mg/ritonavir (fed) |

Ritonavir 100 mg was administered at -12 h, 0 h and 12 h with respect to nirmatrelvir dosing. Fed represents high-fat high-calorie meal.

**Table 5. Actual Dosing Regimens of Nirmatrelvir (PF-07321332) (With or Without Ritonavir) Evaluated in Study C4671001**

| Part of the study | N | Dosing regimen evaluated[a] |
|---|---|---|
| PART-1: SAD | 13 | Nirmatrelvir 150 mg<br>Nirmatrelvir 500 mg<br>Nirmatrelvir 1500 mg<br>Nirmatrelvir 250 mg at 0 h + ritonavir 100 mg at -12, 0 and 12 h<br>Nirmatrelvir 750 mg at 0 h + ritonavir 100 mg at -12, 0 and 12 h<br>Nirmatrelvir 250 mg at 0 h (Fed) + ritonavir 100 mg at -12, 0 and 12 h |
| PART-2: MAD | 29 | Nirmatrelvir/ritonavir 75/100 mg BID for 10 days<br>Nirmatrelvir/ritonavir 250/100 mg BID for 10 days<br>Nirmatrelvir/ritonavir 500/100 mg BID for 10 days<br>Nirmatrelvir/ritonavir 250/100 mg BID for 10 days in Japanese participants |
| PART-3: rBA/FE | 12 | Nirmatrelvir 250 mg Tablet<br>Nirmatrelvir 250 mg Tablet (Fed)<br>Nirmatrelvir 250 mg suspension |
| PART-4: M&E | 6 | Nirmatrelvir 300 mg at 0 h + ritonavir 100 mg at -12, 0, 12 and 24 h |
| PART-5: SE | 10 | Nirmatrelvir 2250 mg (divided into 3 doses of 750 mg administered at 0, 2 and 4 h) + ritonavir 100 mg at -12, 0 and 12 h |

a. Unless specified, dosing of nirmatrelvir in all parts were done in fasted state (≥7 h in all parts except PART-5 in which nirmatrelvir was administered approximately 2 h after breakfast).

### 2.2.1.2. PK の結果

#### 2.2.1.2.1. PART-1: SAD

投与群別の PK パラメータの記述的要約を Table 6 に，PF-07321332/リトナビルの PK に対する食事の影響に関する統計学的比較結果の要約を Table 7 に示した。

PF-07321332 150 mg，500 mg および 1500 mg（いずれも経口懸濁剤）を空腹時にリトナビル非併用下で単回投与したとき，PF-07321332 の曝露量は用量比例性を下回る増加を示した。$T_{max}$（中央値）はリトナビル非併用下で検討したすべての用量で投与後 0.634～1 時間であった。リトナビル非併用下で投与した用量のうち，$t_{½}$の平均値は 150 mg 投与群でのみ得られ，2.02 時間であった。

リトナビルを PK ブースターとして使用すると PF-07321332 の曝露量が大幅に増加すると考えられた。リトナビル併用下で PF-07321332 250 mg を空腹時に単回投与したときの $AUC_{inf}$，$AUC_{last}$ および $C_{max}$ の幾何平均値は，それぞれ 28.22 µg•h/mL，27.6 µg•h/mL および 2.882 µg/mL であった。これに対して，PART-3 にリトナビル非併用下で PF-07321332 250 mg を空腹時に単回投与

したときの $AUC_{inf}$，$AUC_{last}$ および $C_{max}$ の幾何平均値は，それぞれ 3.513 µg•h/mL，3.318 µg•h/mL および 0.883 µg/mL であった（M5.3.3.1 Study C4671001 CSR Table 35）。

PF-07321332 750 mg（経口懸濁剤）をリトナビル 100 mg 併用下で空腹時に単回投与したときの PF-07321332 の曝露量は，同様の条件で PF-07321332 250 mg（経口懸濁剤）を投与したときに比べ，用量比例性を下回る増加を示した。PF-07321332 750 mg を投与したときの用量補正した $AUC_{last}$，$AUC_{inf}$ および $C_{max}$ の幾何平均値は，PF-07321332 250 mg と比べ，それぞれ約 22%，21%および 41%低下した。PF-07321332 250 mg および 750 mg をリトナビル併用下で空腹時に投与したときの $T_{max}$（中央値）は，それぞれ投与後 2.75 時間および 2.0 時間であり（M5.3.3.1 Study C4671001 CSR Section 11.1.1），$t_{½}$（平均値）は，それぞれ 6.94 時間および 12.86 時間であった（Table 6）。

PF-07321332 食後投与時の $AUC_{last}$ および $AUC_{inf}$ の幾何平均値は，空腹時と同様であったが，食後投与時の $C_{max}$ の幾何平均値は空腹時と比べて約 15%高かった。食後投与（試験投与）の空腹時投与（対照投与）に対する $AUC_{last}$ および $C_{max}$ の調整済み幾何平均値の比（試験投与/対照投与）（90% CI）は，それぞれ 101.53%（90.18%，114.31%）および 115.30%（99.36%，133.79%）であり，PF-07321332 の PK に対する食事の影響は限定的であることが示された（Table 7）。

**Table 6. Descriptive Summary of Plasma PF-07321332 PK Parameters - Part-1: SAD (PK Parameter Set) (Protocol C4671001)**

| Parameter (Unit)[a,b] | PF-07321332 150 mg (Suspension), Fasted (N=4) | PF-07321332 500 mg (Suspension), Fasted (N=4) | PF-07321332 1500 mg (Suspension), Fasted (N=4) | PF-07321332 250 mg (Suspension)/ ritonavir 100 mg, Fasted (N=4) | PF-07321332 250 mg (Suspension)/ ritonavir 100 mg, Fed (N=4) | PF-07321332 750 mg (Suspension)/ ritonavir 100 mg, Fasted (N=4) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| N1, N2 | 4, 3 | 4, 2 | 4, 0 | 4, 4 | 4, 4 | 4, 4 |
| $AUC_{inf}$ (ng.hr/mL) | 2247 (42) | 5480, 5450 | NR | 28220 (14) | 28640 (17) | 66760 (45) |
| $AUC_{inf}$(dn) (ng.hr/mL/mg) | 14.97 (42) | 11, 10.9 | NR | 112.8 (14) | 114.2 (17) | 89.14 (45) |
| $AUC_{last}$ (ng.hr/mL) | 2125 (34) | 3753 (29) | 10870 (47) | 27600 (13) | 28020 (16) | 64230 (39) |
| $AUC_{last}$(dn) (ng.hr/mL/mg) | 14.15 (34) | 7.507 (29) | 7.247 (47) | 110.4 (13) | 112.0 (16) | 85.77 (40) |
| CL/F (L/hr) | 66.83 (43) | 91.2, 91.8 | NR | 8.865 (14) | 8.735 (17) | 11.22 (45) |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 667.7 (28) | 674.4 (38) | 1538 (32) | 2882 (25) | 3323 (13) | 5086 (25) |
| $C_{max}$(dn) (ng/mL/mg) | 4.450 (28) | 1.349 (38) | 1.025 (32) | 11.53 (25) | 13.32 (13) | 6.782 (25) |
| $t_{1/2}$ (hr) | 2.023 ± 0.54556 | 18.5, 25.6 | NR | 6.935 ± 1.0794 | 6.005 ± 1.6502 | 12.86 ± 8.4196 |
| $T_{max}$ (hr) | 0.634 (0.550 - 1.50) | 1.00 (0.517 - 1.00) | 1.00 (0.533 - 2.00) | 2.75 (1.50 - 4.00) | 4.00 (4.00 - 4.00) | 2.00 (1.50 - 4.00) |
| $V_z$/F (L) | 190.6 (36) | 2440, 3390 | NR | 87.98 (28) | 73.48 (47) | 181.9 (35) |

Ritonavir dosed at -12h, 0h and 12h post-dose.
Source: Table 14.4.5.1.1 and 16.2.5.5.1.1
N = Total number of participants in the treatment group
N1 = Number of participants contributing to the summary statistics
N2 = Number of participants where $t_{1/2}$, $AUC_{inf}$, $AUC_{inf}$(dn), CL/F and $V_z$/F were determined
NR = Not Reported
a. Geometric Mean (Geometric %CV) for all except: Median (Range) for $T_{max}$ and arithmetic mean ± SD for $t_{1/2}$
b. Individual values were listed when there were less than 3 evaluable measurements
Summary statistics were not presented if fewer than 3 participants had reportable parameter values.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 13SEP2021 (10:06) Source Data: adpp Table Generation: 28SEP2021 (06:58)
Output File: ./nda1 cdisc/C4671001 CSR PK/adpp s102 s
Table 14.4.5.2.1 PF-07321332 is for Pfizer internal use.

**Table 7. Statistical Summary of Plasma PF-07321332 PK Parameters - Food Effect, Part-1: SAD (PK Parameter Set) (Protocol C4671001)**

| Parameter (Unit) | Adjusted Geometric Means: PF-07321332 250 mg Suspension/ ritonavir 100 mg, Fed (Test) | Adjusted Geometric Means: PF-07321332 250 mg Suspension/ ritonavir 100 mg, Fasted (Reference) | Ratio (%) (Test/Reference) of Adjusted Geometric Means[a] | 90% CI (%) for Ratio[a] |
|---|---|---|---|---|
| $AUC_{inf}$ (ng.hr/mL) | 28640 | 28220 | 101.52 | (89.57, 115.07) |
| $AUC_{last}$ (ng.hr/mL) | 28020 | 27600 | 101.53 | (90.18, 114.31) |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 3323 | 2882 | 115.30 | (99.36, 133.79) |

Source: Table 14.4.5.4.1
Ritonavir dosed at -12h, 0h and 12h post-dose
The model was a mixed effect model with treatment as fixed effect and participant as a random effect.
a. The ratios (and 90% CIs) were expressed as percentages.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 13SEP2021 (10:06) Source Data: adpp Table Generation: 27SEP2021 (22:51)
Output File: ./nda1_cdisc/C4671001_CSR_PK/adpp_s201_it_s
Table 14.4.5.5.1 is for Pfizer internal use.

### 2.2.1.2.2. PART-2: MAD

$C_{trough}$ を含むすべての評価日の血漿中 PF-07321332 濃度（中央値）-時間プロファイルを投与群別に Figure 2 に，投与群および評価日別の PK パラメータの記述的要約を Table 8 に示した。

PF-07321332/リトナビル 75/100 mg，250/100 mg および 500/100 mg を空腹時に BID 反復投与したとき，Day 1，Day 5 および Day 10 の $T_{max}$（中央値）はいずれの投与群でも投与後 0.75～2.75 時間であった（Table 8）。

Day 1，Day 5 および Day 10 での PF-07321332 の曝露量は，検討した用量範囲で用量比例性を下回る増加を示し，用量補正した $AUC_{tau}$ および $C_{max}$ は用量の増加に伴って低下した。例えば，PF-07321332/リトナビル 75/100 mg，250/100 mg および 500/100 mg を空腹時に BID 反復投与したとき，Day 10 での用量補正した $AUC_{tau}$ はそれぞれ 168.3，151.1 および 79.56 ng•h/mL/mg であった（Table 8）。

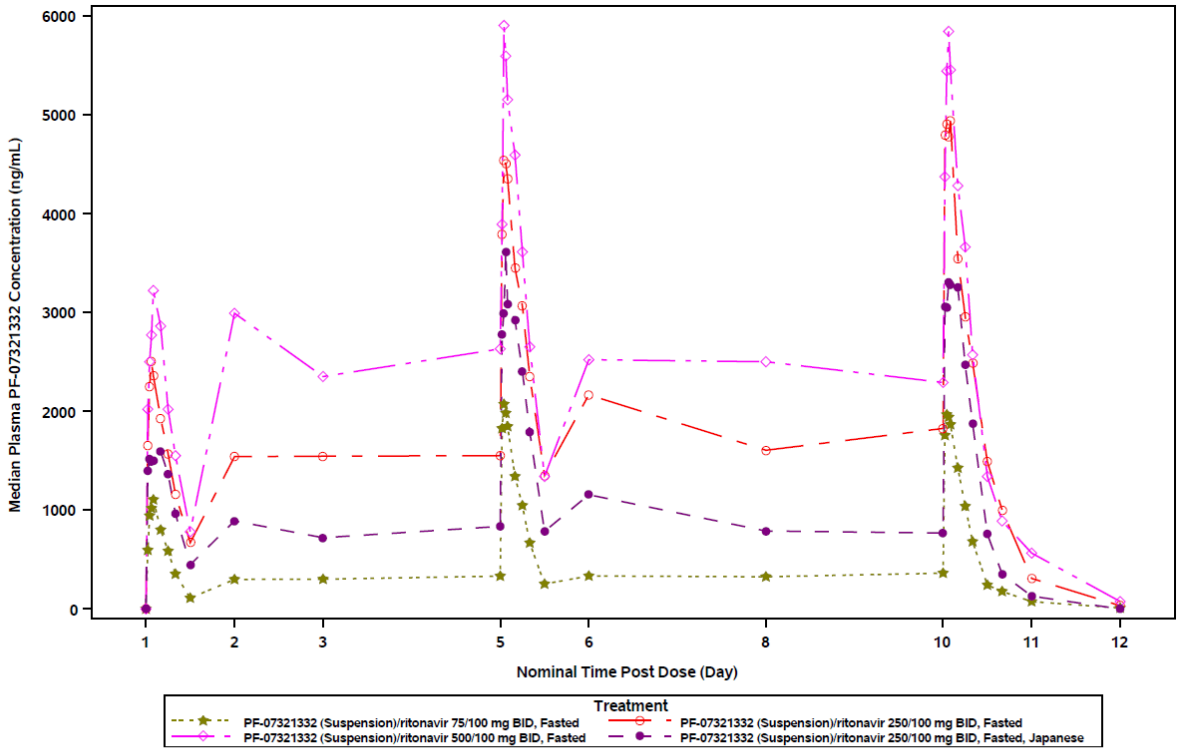
血漿中濃度は，すべての用量および投与群で Day 2 までに定常状態に達したと考えられた（Figure 2）。反復投与後の血漿中 PF-07321332 の累積は Day 5 および Day 10 ともに約 2 倍であった。Day 10 の $AUC_{tau}$ および $C_{max}$ の累積係数（それぞれ $R_{ac}$ および $R_{ac,Cmax}$）の幾何平均値はすべての投与群で約 1.8～2.1 であった（Table 8）。

PF-07321332/リトナビルを反復投与したときの，Day 10 での PF-07321332 の $t_{½}$（平均値）はすべての投与群で約 6.8～8.0 時間であった（Table 8）。

PF-07321332 の$\%Ae_{tau}$ は PF-07321332 の用量の増加に伴って低下し，PF-07321332 75 mg，250 mg および 500 mg をリトナビル 100 mg 併用下で投与したとき，それぞれ投与量の約 64%，52%および 23%が未変化体として尿中から排泄された。しかし，$CL_r$ はすべての用量で同程度で

あり，PF-07321332 75 mg，250 mg および 500 mg をリトナビル 100 mg 併用下で投与したとき，それぞれ 3.782，3.433 および 2.934 L/hr であった（Table 8）。

**Figure 2. Median Plasma Nirmatrelvir (PF-07321332) Concentration-Time Profiles Across All Dosing Days Following Multiple Oral Doses of Nirmatrelvir Enhanced with Ritonavir in PART-2, Study C4671001**




Summary statistics had been calculated by setting concentration values below the lower limit of quantification to zero.
The lower limit of quantification was 10 ng/mL.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 13SEP2021 (10:06) Source Data: adpc Table Generation: 13OCT2021 (22:38)
Output File: ./nda1_cdisc/C4671001_CSR_PK/adpc_f201_m

**Table 8. Descriptive Summary of Plasma and Urine PF-07321332 PK Parameters - Part-2: MAD (PK Parameter Set) (Protocol C4671001)**

| Parameter (Unit)[a] | PF-07321332 (Suspension)/ritonavir 75/100 mg BID, Fasted (N=4) | PF-07321332 (Suspension)/ritonavir 250/100 mg BID, Fasted (N=4) | PF-07321332 (Suspension)/ritonavir 500/100 mg BID, Fasted (N=7) | PF-07321332 (Suspension)/ritonavir 250/100 mg BID, Fasted, Japanese (N=4) |
|---|---|---|---|---|
| Day 1 | | | | |

**Table 8. Descriptive Summary of Plasma and Urine PF-07321332 PK Parameters - Part-2: MAD (PK Parameter Set) (Protocol C4671001)**

| Parameter (Unit)[a] | PF-07321332 (Suspension)/ritonavir 75/100 mg BID, Fasted (N=4) | PF-07321332 (Suspension)/ritonavir 250/100 mg BID, Fasted (N=4) | PF-07321332 (Suspension)/ritonavir 500/100 mg BID, Fasted (N=7) | PF-07321332 (Suspension)/ritonavir 250/100 mg BID, Fasted, Japanese (N=4) |
|---|---|---|---|---|
| N1 | 4 | 4 | 7 | 4 |
| $AUC_{tau}$ (ng.hr/mL) | 6017 (33) | 18700 (43) | 22610 (37) | 13130 (26) |
| $AUC_{tau}$ (dn) (ng.hr/mL/mg) | 80.19 (33) | 74.76 (43) | 45.23 (37) | 52.60 (26) |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 1042 (28) | 2435 (36) | 3051 (32) | 1925 (25) |
| $C_{max}$(dn) (ng/mL/mg) | 13.89 (28) | 9.755 (36) | 6.103 (32) | 7.698 (25) |
| $T_{max}$ (hr) | 1.75 (1.00 - 2.00) | 1.50 (1.00 - 4.00) | 2.00 (1.50 - 2.17) | 2.75 (1.00 - 4.02) |
| Day 5 | | | | |
| N1 | 4 | 4 | 7 | 4 |
| $AUC_{tau}$ (ng.hr/mL) | 12570 (17) | 35560 (26) | 38150 (23) | 25480 (26) |
| $AUC_{tau}$ (dn) (ng.hr/mL/mg) | 167.7 (17) | 141.9 (26) | 76.32 (23) | 102.0 (26) |
| $C_{av}$ (ng/mL) | 1049 (17) | 2963 (26) | 3181 (23) | 2124 (26) |
| CL/F (L/hr) | 5.966 (17) | 7.032 (26) | 13.11 (23) | 9.814 (26) |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 2224 (27) | 4774 (21) | 5296 (21) | 3674 (28) |
| $C_{max}$(dn) (ng/mL/mg) | 29.66 (27) | 19.10 (21) | 10.59 (21) | 14.70 (28) |
| $C_{min}$ (ng/mL) | 251.0 (11) | 1315 (37) | 1195 (29) | 707.3 (35) |
| PTR | 8.857 (27) | 3.635 (21) | 4.430 (14) | 5.194 (19) |
| $R_{ac}$ | 2.091 (24) | 1.901 (22) | 1.685 (29) | 1.937 (18) |
| $R_{ac, Cmax}$ | 2.133 (25) | 1.959 (16) | 1.733 (24) | 1.909 (26) |
| $T_{max}$ (hr) | 1.00 (1.00 - 1.50) | 0.750 (0.500 - 1.50) | 1.50 (1.00 - 2.02) | 1.26 (1.00 - 2.02) |
| Day 10 | | | | |
| N1,N2 | 4, 4 | 4, 4 | 7, 7 | 4, 4 |
| $AUC_{tau}$ (ng.hr/mL) | 12650 (16) | 37780 (27) | 39780 (20) | 26930 (15) |
| $AUC_{tau}$ (dn) (ng.hr/mL/mg) | 168.3 (16) | 151.1 (26) | 79.56 (20) | 107.7 (15) |
| $C_{av}$ (ng/mL) | 1053 (16) | 3147 (27) | 3314 (20) | 2245 (14) |
| CL/F (L/hr) | 5.933 (16) | 6.617 (27) | 12.57 (20) | 9.278 (15) |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 2055 (14) | 5123 (24) | 5607 (17) | 3772 (21) |
| $C_{max}$(dn) (ng/mL/mg) | 27.40 (14) | 20.49 (25) | 11.22 (17) | 15.08 (21) |
| $C_{min}$ (ng/mL) | 245.3 (27) | 1480 (27) | 1279 (31) | 12.50 (2.0814162E15) |

**Table 8. Descriptive Summary of Plasma and Urine PF-07321332 PK Parameters - Part-2: MAD (PK Parameter Set) (Protocol C4671001)**

| Parameter (Unit)[a] | PF-07321332 (Suspension)/ritonavir 75/100 mg BID, Fasted (N=4) | PF-07321332 (Suspension)/ritonavir 250/100 mg BID, Fasted (N=4) | PF-07321332 (Suspension)/ritonavir 500/100 mg BID, Fasted (N=7) | PF-07321332 (Suspension)/ritonavir 250/100 mg BID, Fasted, Japanese (N=4) |
|---|---|---|---|---|
| PTR | 8.383 (16) | 3.462 (5) | 4.385 (17) | 6.270 (32) |
| $R_{ac}$ | 2.104 (30) | 2.022 (16) | 1.757 (26) | 2.047 (16) |
| $R_{ac, Cmax}$ | 1.971 (34) | 2.101 (16) | 1.840 (29) | 1.962 (14) |
| $t_{1/2}$ (hr) | 7.955 ± 2.0401 | 6.795 ± 1.7072 | 8.047 ± 1.7871 | 5.163 ± 2.0915 |
| $T_{max}$ (hr) | 1.00 (1.00 - 2.00) | 1.00 (1.00 - 2.00) | 1.50 (1.00 - 2.00) | 1.50 (0.500 - 2.02) |
| $V_z/F$ (L) | 66.43 (24) | 63.40 (13) | 142.4 (37) | 65.04 (31) |
| $Ae_{tau}$ (mg) | 47.83 (12) | 129.9 (4) | 116.5 (122) | 135.4 (5) |
| $Ae_{tau}$ % | 63.79 (12) | 51.81 (4) | 23.35 (121) | 54.20 (5) |
| $CL_r$ (L/hr) | 3.782 (20) | 3.433 (23) | 2.934 (128) | 5.028 (11) |

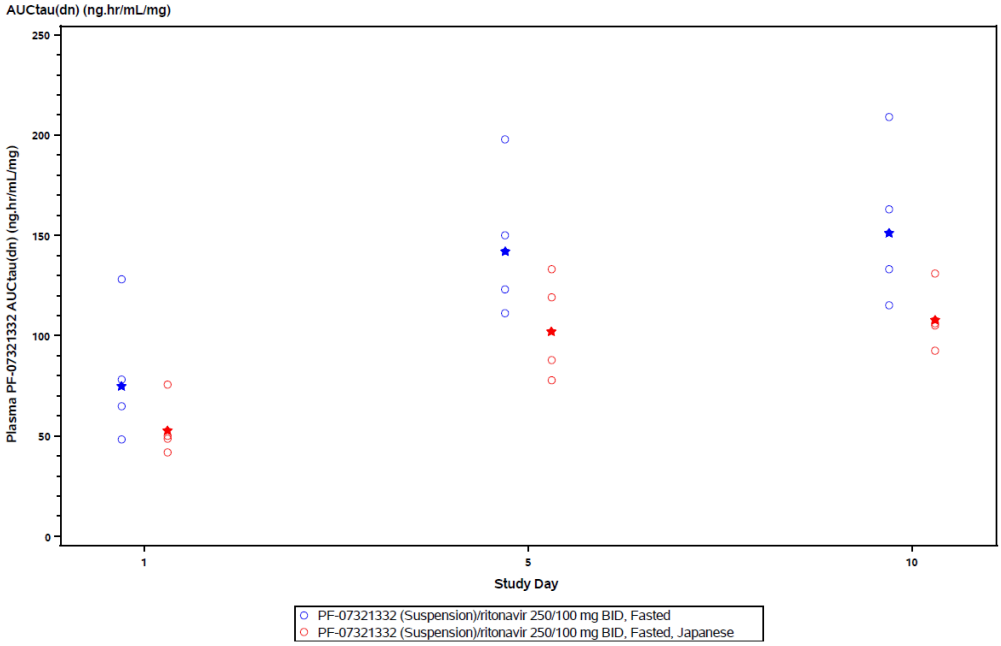
Source: Table 14.4.5.1.2.1 and 14.4.5.1.2.2
N = Total number of participants in the treatment group
N1 = Number of participants contributing to the summary statistics
N2 = Number of participants where $t_{1/2}$ and $V_z/F$ were determined
a. Geometric Mean (Geometric %CV) for all except: Median (Range) for $T_{max}$ and arithmetic mean ± SD for $t_{1/2}$
For the parameters analyzed on the log scale, zero values had been substituted with 0.0001 prior to log transformation.
Summary statistics were not presented if fewer than 3 participants had reportable parameter values.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 13SEP2021 (10:06) Source Data: adpp Table Generation: 28SEP2021 (06:53)
Output File: ./nda1_cdisc/C4671001_CSR_PK/adpp_s102_m
Table 14.4.5.2.2 is for Pfizer internal use.

**2.2.1.2.2.1. 日本人治験参加者の反復投与後の PK**

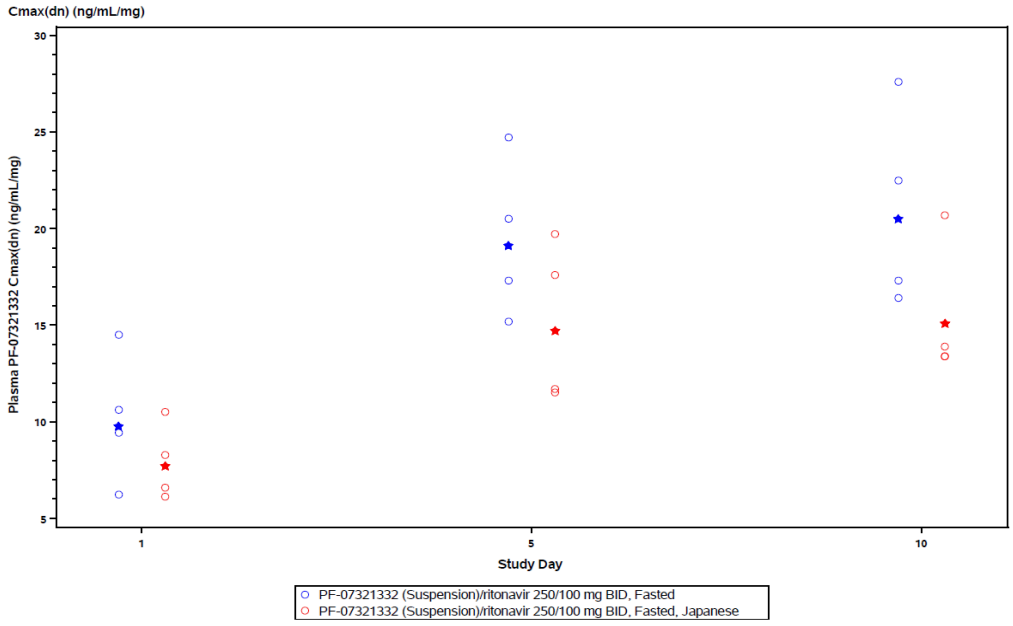
日本人治験参加者での PF-07321332 の曝露量の平均値は外国人治験参加者と比較して低い値を示したが，意味のある違いではないと考えられた（Table 8）。

Figure 3 に示したように，PF-07321332/リトナビル 250/100 mg BID 投与後の Day 1，Day 5 および Day 10 での用量補正した $AUC_{tau}$ および $C_{max}$ の分布の範囲は，日本人および外国人治験参加者でおおむね重なっていた。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（Table 8 および Figure 3）が，これらの差に意味がある可能性は低く，明確な民族差は認められなかった。

**Figure 3. Individual and Geometric Mean Plasma Nirmatrelvir (PF-07321332) Dose Normalized $AUC_{tau}$ (Upper Panel) and $C_{max}$ (Lower Panel) Values Following Multiple Oral Doses of Nirmatrelvir Enhanced with Ritonavir in PART-2 - Japanese Cohort Comparison, Study C4671001**




Circles represented individual participant values and stars represented geometric mean.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 13SEP2021 (10:06) Source Data: adpp Table Generation: 26SEP2021 (23:24)
Output File: ./nda1_cdisc/C4671001_CSR_PK/adpp_f102_m




Circles represented individual participant values and stars represented geometric mean.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 13SEP2021 (10:06) Source Data: adpp Table Generation: 26SEP2021 (23:24)
Output File: ./nda1_cdisc/C4671001_CSR_PK/adpp_f102_m

#### 2.2.1.2.3. PART-3: rBA/FE

##### 2.2.1.2.3.1. 相対的バイオアベイラビリティ（リトナビル非併用下）

経口懸濁剤に対する錠剤の rBA に関する血漿中 PF-07321332 の PK パラメータの統計学的比較の結果を Table 9 に要約した。

錠剤を投与したときの血漿中 PF-07321332 の曝露量は経口懸濁剤と比較して低く，$AUC_{last}$ および $C_{max}$ の幾何平均値はそれぞれ約 19%および 44%低かった。PF-07321332 錠剤（試験製剤）の PF-07321332 経口懸濁剤（標準製剤）に対する $AUC_{last}$ および $C_{max}$ の調整済み幾何平均の比（試験製剤/標準製剤）（90% CI）は，それぞれ 81.21%（69.21%，95.28%）および 56.38%（43.42%，73.19%）であった（Table 9）。

**Table 9. Statistical Summary of Plasma PF-07321332 PK Parameters - Bioavailability, Part-3: rBA/FE (PK Parameter Set) (Protocol C4671001)**

| Parameter (Unit) | Adjusted Geometric Means: PF-07321332 250 mg (Tablet), Fasted (Test) | Adjusted Geometric Means: PF-07321332 250 mg (Suspension), Fasted (Reference) | Ratio (%) (Test/Reference) of Adjusted Geometric Means[a] | 90% CI (%) for Ratio[a] |
|---|---|---|---|---|
| $AUC_{inf}$ (ng.hr/mL) | 2955 | 3884 | 76.06 | (60.14, 96.20) |
| $AUC_{last}$ (ng.hr/mL) | 2695 | 3318 | 81.21 | (69.21, 95.28) |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 497.8 | 883.1 | 56.38 | (43.42, 73.19) |

Source: Table 14.4.5.4.2
The model was a mixed effect model with sequence, period and treatment as fixed effect and participant nested within sequence as a random effect.
a. The ratios (and 90% CIs) were expressed as percentages.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 13SEP2021 (10:06) Source Data: adpp Table Generation: 27SEP2021 (23:00)
Output File: ./nda1_cdisc/C4671001_CSR_PK/adpp_s201_it_ba
Table 14.4.5.5.2 is for Pfizer internal use.

##### 2.2.1.2.3.2. 食事の影響（リトナビル非併用下）

リトナビル非併用下で錠剤を投与したときの食事の影響に関する PF-07321332 の血漿中 PK パラメータの統計学的比較の結果を Table 10 に要約した。

PF-07321332 250 mg 錠を高脂肪・高カロリー食摂食後に投与したときの $T_{max}$（中央値）は投与後 1.75 時間であったのに対し，空腹時投与では投与後 1.0 時間であった（M5.3.3.1 Study C4671001 CSR Table 35）。

食後投与時の血漿中 PF-07321332 の曝露量は空腹時投与と比較して高く，$AUC_{last}$ および $C_{max}$ の幾何平均値はそれぞれ約 1.5 倍および 2.4 倍高かった。空腹時投与（対照投与）に対する食後投与（試験投与）の調整済み幾何平均の比（試験投与/対照投与）（90% CI）は，$AUC_{last}$ および

$C_{max}$ でそれぞれ 148.91%（126.92%，174.72%）および 244.84%（188.58%，317.87%）であった（Table 10）。

**Table 10. Statistical Summary of Plasma PF-07321332 PK Parameters - Food Effect, Part-3: rBA/FE (PK Parameter Set) (Protocol C4671001)**

| Parameter (Unit) | Adjusted Geometric Means: PF-07321332 250 mg (Tablet), Fed (Test) | Adjusted Geometric Means: PF-07321332 250 mg (Tablet), Fasted (Reference) | Ratio (%) (Test/Reference) of Adjusted Geometric Means[a] | 90% CI (%) for Ratio[a] |
|---|---|---|---|---|
| $AUC_{inf}$ (ng.hr/mL) | 4337 | 2955 | 146.80 | (118.80, 181.41) |
| $AUC_{last}$ (ng.hr/mL) | 4012 | 2695 | 148.91 | (126.92, 174.72) |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 1219 | 497.8 | 244.84 | (188.58, 317.87) |

Source: Table 14.4.5.4.3
The model was a mixed effect model with sequence, period and treatment as fixed effect and participant nested within sequence as a random effect.
a. The ratios (and 90% CIs) were expressed as percentages.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 13SEP2021 (10:06) Source Data: adpp Table Generation: 27SEP2021 (23:01)
Output File: ./nda1_cdisc/C4671001_CSR_PK/adpp_s201_it_fe
Table 14.4.5.5.3 is for Pfizer internal use.

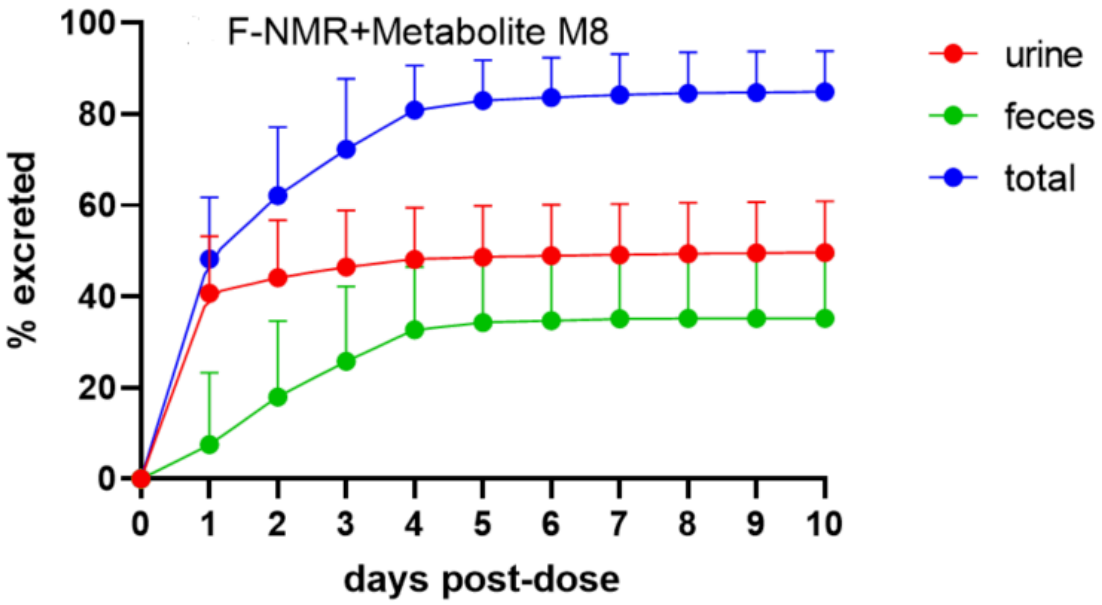
### 2.2.1.2.4. PART-4：代謝および排泄

健康治験参加者を対象に PF-07321332 300 mg を空腹時にリトナビル併用下で投与したときの $^{19}$F-NMR 法を用いて分析した尿中および糞中 PF-07321332 関連物質の累積排泄率［平均（+SD）］を Figure 4 に示した。

排泄物（尿および糞）中の PF-07321332 関連物質の回収率［平均 ± SD（範囲）］は 84.9% ± 8.9%（70.7%，95.5%）と算出された。この内訳は，$^{19}$F-NMR で定量された 80.7% ± 8.0%および UHPLC-HRMS で定量された 4.2% ± 1.3%の代謝物 M8（トリフルオロアセチル基がないため $^{19}$F-NMR で検出できない）であった。尿中および糞中にそれぞれ投与量の 49.6%および 35.3%が排泄された。薬物関連物質のほとんどすべては投与後 5 日間で排泄され，尿中に排泄された薬物関連物質の大部分は，投与後 1 日以内に排泄された。

84.9%の回収率は，100 種類超の薬剤について記述されている過去のヒトマスバランスデータ［放射標識 ADME 試験での平均マスバランス回収率が 89%（±11%）］[5]と一致している。

**Figure 4. Cumulative Mean (+ SD) Excretion of Nirmatrelvir (PF-07321332)-Related Material in Urine and Feces of Healthy Participants Following Oral Administration of Nirmatrelvir Suspension Enhanced with Ritonavir Measured by $^{19}$F-NMR Spectroscopy**



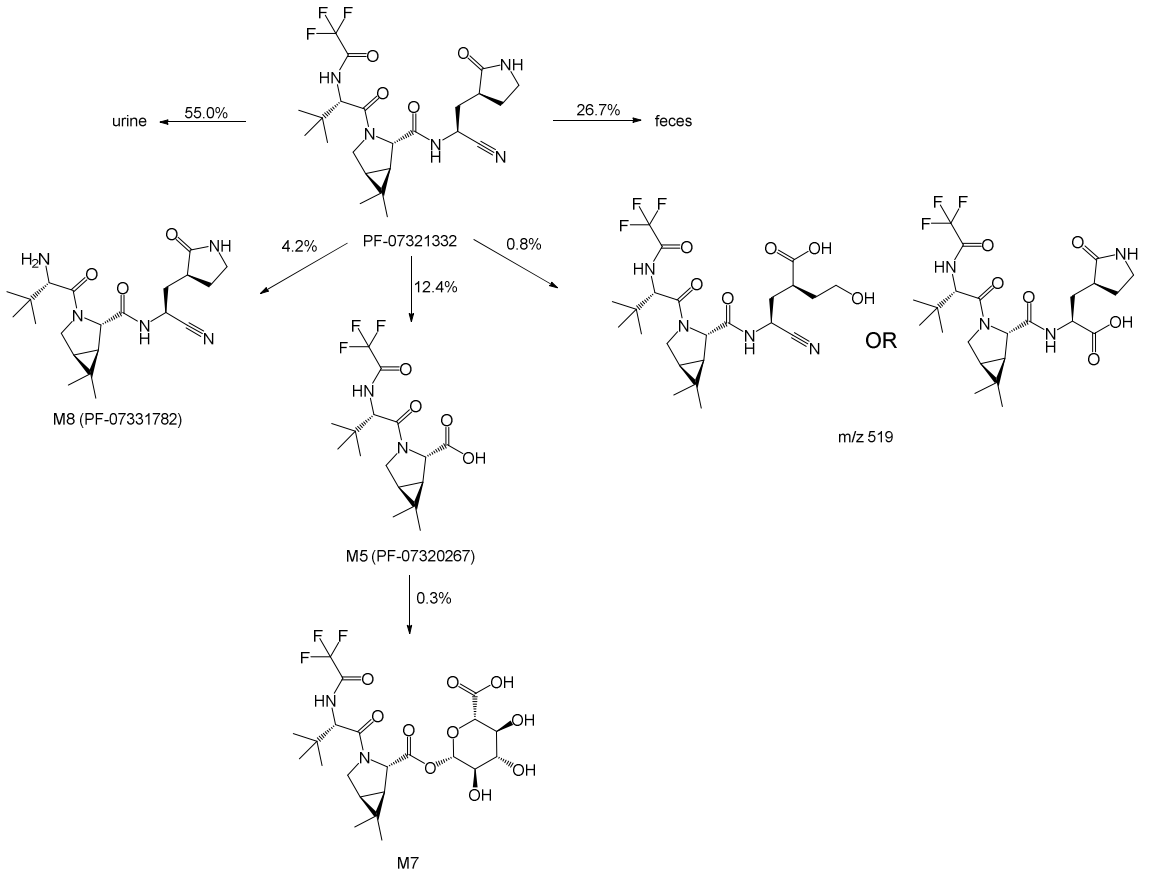

Source: M5.3.3.1 Study C4671001 CSR Appendix 16.2.5.10.3.
Ritonavir 100 mg was administered at -12 h, 0 h, 12 h and 24 h. Nirmatrelvir (300 mg) oral suspension was administered at 0 h after at least 10 h of fasting. Data includes metabolite M8, which was $^{19}$F-NMR silent, and was quantitated using UHPLC-HRMS/MS.

#### 2.2.1.2.4.1. 代謝プロファイル

血漿中で $^{19}$F-NMR によって定量できた唯一の薬物関連物質は PF-07321332 の未変化体であった（M5.3.3.1.Study C4671001 CSR Appendix 16.2.5.10.4）。

PF-07321332 の代謝プロファイルを Figure 5 に，代謝物一覧を Table 11 に示した。排泄物中の主要な薬物関連物質は PF-07321332 であった。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。加水分解により生じる代謝物 M5 は投与量の 12.1%であり，ほとんどが糞中に認められた。他のすべてのフッ素含有代謝物は微量であり（投与量の 1%未満），M8 は投与量の 4.2%であった。

**Figure 5. Profile of Nirmatrelvir (PF-07321332) Metabolism and Disposition in Healthy Participants**




Source: M5.3.3.1 Study C4671001, Appendix 16.2.5.10.5

**Table 11. Summary of Metabolites of Nirmatrelvir (PF-07321332) in Urine and Feces of Healthy Participants Following Oral Administration of Nirmatrelvir Suspension Enhanced with Ritonavir**

| Metabolite | % of Normalized Dose[a] | | |
|---|---|---|---|
| | Urine | Feces | Total |
| Nirmatrelvir | 55.0 | 27.5 | 82.5 |
| M5 (PF-07320267) | 0.4 | 11.7 | 12.1 |
| M7 (acyl glucuronide of M5) | 0.3 | ND | 0.3 |
| *m/z* 519 | ND | 0.8 | 0.8 |
| M8 (PF-07331782) | 2.6 | 1.6 | 4.2 |
| Total | 58.4[b] | 41.6 | 100[b] |

a. Calculated based on dose normalization to 95.8% mass balance (ie, 100% minus the 4.2% of dose comprised by non-fluorine containing metabolite M8).
b. Sums do not exactly match due to rounding.
Source: M5.3.3.1 Study C4671001 CSR, Appendix 16.2.5.10.5

#### 2.2.1.2.4.2. 血漿中 PK

PF-07321332 300 mg 経口懸濁剤を空腹時にリトナビル 100 mg 併用下で投与したとき，PF-07321332 の $AUC_{last}$ および $C_{max}$（幾何平均値）はそれぞれ 32.96 µg•hr/mL および 4.068 µg/mL であった（M5.3.3.1 Study C4671001 CSR Table 38）。

#### 2.2.1.2.5. PART-5：治療域を超える曝露

全身曝露量の増加が用量比例性を下回っていることを考慮して，治療域を超える濃度を達成するために，PF-07321332 を 0 時間（初回投与），初回投与後 2 および 4 時間後の 3 回に分けて各 750 mg を投与した。PART-5 で得られた PF-07321332 の PK パラメータを Table 12 に示した。治療域を超える用量である 2250 mg を投与したときの PF-07321332 の $C_{max}$ および $AUC_{inf}$（幾何平均値）は，それぞれ 15.94 µg/mL および 188.8 µg•hr/mL であった。

**Table 12. Descriptive Summary of Plasma PF-07321332 PK Parameters - Part-5: SE (PK Parameter Set) (Protocol C4671001)**

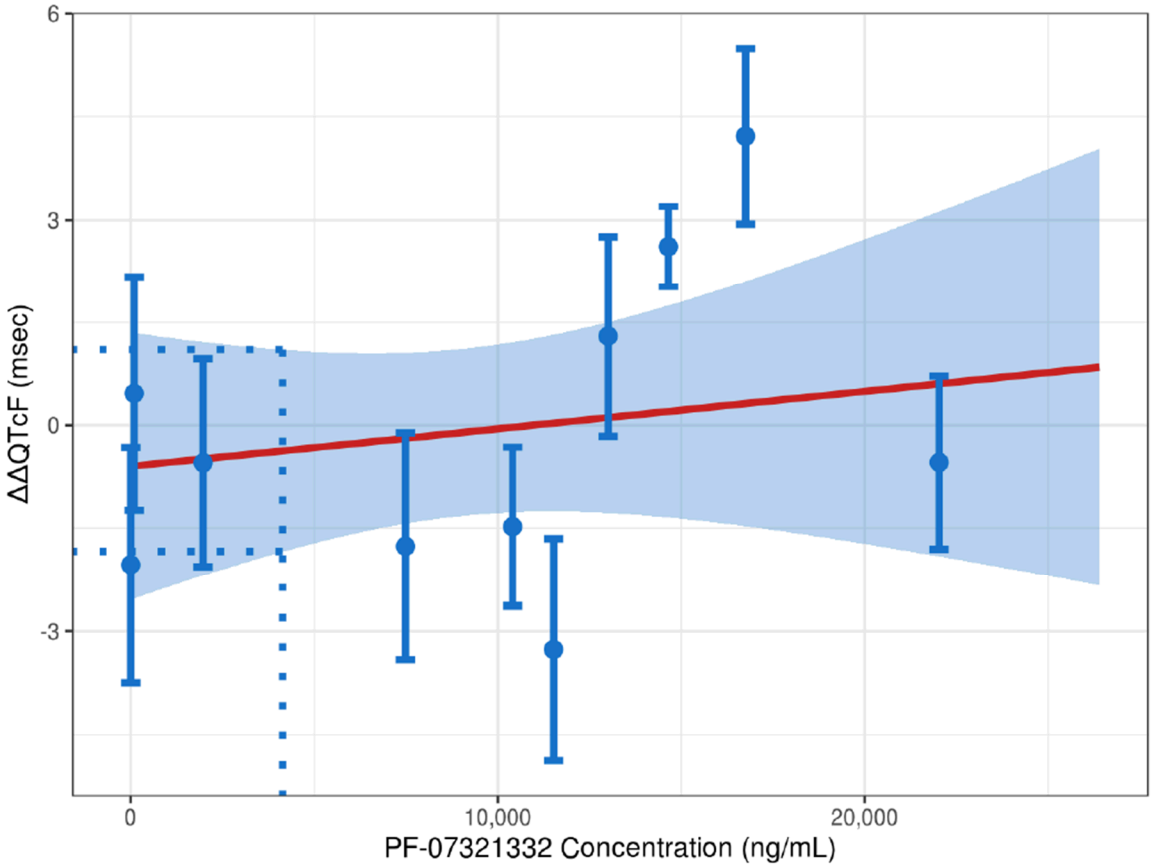
| Parameter (Unit)[a] | PF-07321332 2250 mg (Suspension)/ ritonavir 100 mg (N=10) |
|---|---|
| N1, N2 | 10, 10 |
| $AUC_{inf}$ (ng.hr/mL) | 188800 (35) |
| $AUC_{inf}$(dn) (ng.hr/mL/mg) | 251.9 (35) |
| $AUC_{last}$ (ng.hr/mL) | 188200 (35) |
| $AUC_{last}$(dn) (ng.hr/mL/mg) | 251.0 (35) |
| CL/F (L/hr) | 3.970 (35) |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 15940 (27) |
| $C_{max}$(dn) (ng/mL/mg) | 21.27 (27) |
| $t_{1/2}$ (hr) | 7.450 ± 2.9357 |
| $T_{max}$ (hr) | 5.00 (3.02 - 6.03) |
| $V_z$/F (L) | 40.06 (55) |

PF-07321332 2250 mg divided into three doses of 750 mg administrated at 0h, 2h and 4h; Ritonavir dosed at -12h, 0h and 12h post-dose.
Participants received first split dose of PF-07321332/placebo oral suspension at least 2h after the morning breakfast.
Source: Table 14.4.5.1.5
N = Total number of participants in the treatment group
N1 = Number of participants contributing to the summary statistics
N2 = Number of participants where $t_{1/2}$, $AUC_{inf}$, $AUC_{inf}$(dn), CL/F and $V_z$/F were determined
a. Geometric Mean (Geometric %CV) for all except: Median (Range) for $T_{max}$ and arithmetic mean ± SD for $t_{1/2}$
Summary statistics were not presented if fewer than 3 participants had reportable parameter values.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 13SEP2021 (10:06) Source Data: adpp Table Generation: 28SEP2021 (06:17)
Output File: ./nda1_cdisc/C4671001_CSR_PK/adpp_s102_se
Table 14.4.5.2.5 PF-07321332 is for Pfizer internal use.

#### 2.2.1.2.5.1. C-QTcF モデリング

本治験の SE パートで収集した心電図データの C-QTcF 解析から，PF-07321332/リトナビルは QTcF 間隔に臨床的に意味のある影響を及ぼさないと予測される（M5.3.3.5 PMAR-EQDD-C467a-DP3-1289）。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，臨床および規制上の閾値である 10 msec を十分に下回っていた（Figure 6）。ΔΔQTcF 推定値の 90% CI の上限は，推奨用法・用量における $C_{max,ss}$ の予測値の 2 倍の濃度では 1.07 msec であり，C4671001 試験の最高用量の $C_{max}$ の平均値（推奨用法・用量における $C_{max,ss}$ の予測値の約 4 倍の濃度）では 1.96 msec であった（Table 13）。

**Figure 6. ΔΔQTcF versus Concentration Plot**




The red line is the predicted ΔΔQTcF over the range of observed concentrations and shaded region is the 90% CI. Blue circles and error bars represent the observed ΔΔQTcF (using the model-estimated, time-matched placebo effect subtracted from the ΔQTcF of the active treatment group's observations) across the observed concentration bins (n = 10, with equal number of observations in each bin). The blue dotted lines correspond to the predicted lower and upper 90% CI ΔΔQTcF for the projected mean $C_{max}$ at Phase 2/3 dose.
Source: M5.3.3.5 PMAR-EQDD-C467a-DP3-1289

**Table 13. Model-derived ΔΔQTcF Prediction for Concentrations of Interest**

| | Concentration (ng/mL) | Mean ΔΔQTcF (90% CI) (ms) |
|---|---|---|
| Therapeutic exposure[a] | 4140 | -0.37 (-1.84, 1.1) |
| 2× Therapeutic exposure[a] | 8280 | -0.15 (-1.37, 1.07) |
| 2250 mg mean $C_{max}$ in PART-5: Study C4671001 | 15944 | 0.27 (-1.42, 1.96) |

a. Projected steady-state $C_{max}$ at Phase 2/3 dosing regimen ie, nirmatrelvir/ritonavir 300/100 q12h.
Source: M5.3.3.5 PMAR-EQDD-C467a-DP3-1289

### 2.2.1.3. 全体的な結論

- 用量漸増単回または反復投与後の PF-07321332 の曝露量は，検討した用量範囲で用量比例性を下回る増加を示した。

- FIH 試験では，PF-07321332 経口懸濁剤をリトナビル併用下で経口投与したとき，食事（高脂肪・高カロリー食）が PF-07321332 の曝露量に及ぼす影響は，AUC では約 1.5%の増加，$C_{max}$ では約 15%の増加にとどまった。食事の影響を検討する正式な試験（C4671019 試験）では，PF-07321332 300 mg 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，PF-07321332 の $AUC_{inf}$ および $C_{max}$ の調整済み幾何平均値の試験投与/対照投与（食後/空腹時）比は，それぞれ 119.67%（108.75%，131.68%）および 161.01%（139.05%，186.44%）であった。

- MAD Cohort では，いずれの投与群でも Day 2 までに定常状態に達した。

- 反復投与後の PF-07321332 の累積はいずれの投与群でも Day 5 および Day 10 ともに約 2 倍であった。Day 10 の $R_{ac}$ および $R_{ac,Cmax}$ の幾何平均値はすべての投与群で 1.8～2.1 であった。

- PF-07321332 の $\%Ae_{tau}$ は PF-07321332 の用量の増加とともに低下する傾向が認められ，PF-07321332 75 mg，250 mg および 500 mg をリトナビル 100 mg 併用下で投与したとき，それぞれ投与量の 64%，52%および 23%が未変化体として尿中に排泄された。

- 日本人治験参加者での PF-07321332 の曝露量の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。日本人治験参加者の曝露量（$AUCt_{au}$ の幾何平均値）は外国人治験参加者と比較して約 30%低かった。PF-07321332 の $t_{½}$および累積係数の平均値は日本人治験参加者と外国人治験参加者で同様であった。日本人治験参加者の $\%Ae_{tau}$ は外国人治験参加者と同様であった。

- 錠剤を投与したときの血漿中 PF-07321332 曝露量は経口懸濁剤と比較して低かった。PF-07321332 錠剤（試験製剤）の PF-07321332 経口懸濁剤（標準製剤）に対する $AUC_{last}$ および $C_{max}$ の調整済み幾何平均の比（試験製剤/標準製剤）（90% CI）は，それぞれ 81.21%（69.21%，95.28%）および 56.38%（43.42%，73.19%）であった。

- PF-07321332 錠をリトナビル非併用下で投与したとき，食後投与時の $AUC_{last}$ および $C_{max}$ の幾何平均値は空腹時と比較してそれぞれ約 1.5 倍および 2.4 倍高かった。空腹時投与（対照投与）に対する食後投与（試験投与）の調整済み幾何平均の比（試験投与/対照投与）（90% CI）は，$AUC_{last}$ および $C_{max}$ でそれぞれ 148.91%（126.92%，174.72%）および 244.84%（188.58%，317.87%）であった。

- 排泄物（尿および糞）中の PF-07321332 関連物質の回収率［平均 ± SD（範囲）］は 84.9% ± 8.9%（70.7%，95.5%）と算出された。この内訳は，$^{19}$F-NMR で定量された 80.7% ± 8.0%および UHPLC-HRMS で定量された 4.2% ± 1.3%の代謝物 M8（トリフルオロアセチル基がないため $^{19}$F-NMR で検出できない）であった。薬物関連物質のほとんどすべては投与後 5 日間で排泄され，尿中に排泄された薬物関連物質の大部分は，投与後 1 日以内に排泄された。

- 血漿中で $^{19}$F-NMR によって定量できた唯一の薬物関連物質は PF-07321332 の未変化体であった。排泄物中の主要な薬物関連物質は PF-07321332 であった。

- 健康成人治験参加者の心電図データを用いた C-QTcF 解析の結果，PF-07321332 の投与による臨床的に意味のある QTc 延長は認められなかった。予定臨床用量における $C_{max}$ 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。

### 2.2.2. 外因性要因の影響：食事の影響

#### 2.2.2.1. C4671019 試験-相対的バイオアベイラビリティに対する高脂肪食の影響

本治験は，健康成人治験参加者を対象に，リトナビル併用下で 150 mg 錠（市販用製剤）を単回経口投与したときの PF-07321332 の相対的バイオアベイラビリティに対する高脂肪食の影響を評価する非盲検，単回投与，無作為化，2 投与方法，2 投与順序，2 期，クロスオーバー，第 1 相試験であった。

本治験は以下の 2 つの投与方法で構成された：PF-07321332 300 mg（150 mg 錠 × 2 錠）を空腹時に単回経口投与し，PF-07321332 の投与前 12 時間，投与時および投与 12 時間後にリトナビル 100 mg を投与（計 3 回）する投与方法（投与 A），PF-07321332 300 mg（150 mg 錠 × 2 錠）を食後に単回経口投与し，PF-07321332 の投与前 12 時間，投与時および投与後 12 時間にリトナビル 100 mg を投与（計 3 回）する投与方法（投与 B）。血漿中 PF-07321332 濃度は，バリデートされた HPLC/MS/MS 法を用いて測定した。

PK パラメータを血漿中 PF-07321332 濃度-時間データを用いたノンコンパートメント法で各治験参加者および投与ごと（該当する場合）に算出した。

合計 12 例が本治験に組み入れられた。すべての治験参加者が治験薬の投与を受け，試験を完了した（M5.3.3.4 Study C4671019, Table 14.1.1.3）。治験参加者の大部分は白人（41.7%）であり，年齢の平均値（SD）は 46.9（14.30）歳，範囲は 25.0～73.0 歳であった（M5.3.3.4 Study C4671019, Table 14.1.2）。治験参加者全体の体重および BMI の平均値（SD）はそれぞれ 72.8（19.49）kg および 24.22（3.51）kg/m$^2$ であった。

PF-07321332 の血漿中 PK パラメータの記述的要約を投与別に Table 14 に示す。PF-07321332 の曝露量パラメータ（$AUC_{inf}$および $C_{max}$）の統計学的比較の結果を Table 15 に要約する。

**Table 14. Descriptive Summary of Plasma PF-07321332 PK Parameters, Protocol C4671019**

| Parameter (Unit)[a] | PF-07321332 300 mg/ ritonavir 100 mg Fed (N=12) | PF-07321332 300 mg/ ritonavir 100 mg Fasted (N=12) |
|---|---|---|
| N2 | 12 | 12 |
| $AUC_{inf}$ (ng.hr/mL) | 44050 (31) | 36810 (36) |
| $AUC_{last}$ (ng.hr/mL) | 43360 (31) | 35860 (35) |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 5951 (31) | 3696 (44) |
| $T_{max}$ (hr) | 2.50 (1.50 - 4.00) | 2.29 (1.00 - 3.00) |
| $t_{1/2}$ (hr) | 7.390 ± 2.5843 | 8.673 ± 3.3768 |
| CL/F (L/hr) | 6.812 (31) | 8.148 (36) |
| $V_Z$/F (L) | 68.77 (41) | 96.88 (38) |

Source: Table 14.4.5.1
N = Total number of participants in the treatment group in the indicated population
N2 = Number of participants contributing to the summary statistics
a. Geometric mean (geometric %CV) for all except median (range) for $T_{max}$ and arithmetic mean ± standard deviation for $t_{1/2}$.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 07FEB2022 (22:16) Source Data: adpp Table Generation: 07FEB2022 (22:25)
Output File: ./nda_ph1/C4671019_PK/adpp_s101_i

**Table 15. Statistical Summary of Plasma PF-07321332 PK Parameters, Protocol C4671019**

| | Adjusted Geometric Means | | | |
|---|---|---|---|---|
| Parameter (Unit) | PF-07321332 300 mg/ ritonavir 100 mg Fed (Test) | PF-07321332 300 mg/ ritonavir 100 mg Fasted (Reference) | Ratio (Test/Reference) of Adjusted Geometric Means[a] | 90% CI of Ratio[a] |
| $AUC_{inf}$ (ng.hr/mL) | 44050 | 36810 | 119.67 | (108.75, 131.68) |
| $AUC_{last}$ (ng.hr/mL) | 43360 | 35860 | 120.90 | (109.30, 133.74) |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 5951 | 3696 | 161.01 | (139.05, 186.44) |

Source: Table 14.4.5.3
Natural log-transformed $AUC_{inf}$, $AUC_{last}$ and $C_{max}$ for PF-07321332 are analyzed using a mixed effect model with sequence, period and treatment as fixed effects and participant within sequence as a random effect.
a. The ratio (and 90% CIs) are expressed as percentages.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 07FEB2022 (22:16) Source Data: adpp Table Generation: 07FEB2022 (22:25)
Output File: ./nda_ph1/C4671019_PK/adpp_s201_i

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 PF-07321332 300 mg を単回経口投与したところ，PF-07321332 の吸収速度は食後投与と空腹時投与で同程度であり，$T_{max}$（中央値）は食後投与では 2.50 時間，空腹時投与では 2.29 時間であった。

全体的に，PF-07321332 の全身曝露量は食後投与で増加し，$AUC_{inf}$ の幾何平均値は空腹時投与の約 1.2 倍であった。$C_{max}$ も食後投与の方が高く，空腹時投与と比較して幾何平均値は約 1.6 倍高かった（Table 14）。空腹時投与（対照投与）に対する食後投与（試験投与）の PF-07321332 の $AUC_{inf}$ および $C_{max}$ の調整済み幾何平均の比（試験投与/対照投与）（90% CI）は，それぞれ 119.67%（108.75%，131.68%）および 161.01%（139.05%，186.44%）であった（Table 15）。

$t_{½}$の平均値は，空腹時投与が 8.673 時間だったのに対し，食後投与では 7.390 時間であった。CL/F および $V_z$/F の幾何平均値は，食後投与でそれぞれ 6.812 L/hr および 68.77 L，空腹時投与でそれぞれ 8.148 L/hr および 96.88 L であった（Table 14）。

本治験では，空腹時投与と比較して食後投与で曝露量がわずかに増加したが，第 2/3 相試験では，FIH 試験で得られた予備的な食事の影響の評価に基づき，すべての治験参加者に対して食事の有無にかかわらず治験薬を投与した。第 2/3 相試験で PF-07321332/リトナビルは十分な有効性を示し，全般的に安全かつ忍容性が良好であったことから，PF-07321332/リトナビルは食事の有無にかかわらず投与可能である。

### 2.2.3. 外因性要因の影響：薬物相互作用試験（PF-07321332/リトナビルが被相互作用薬）

#### 2.2.3.1. C4671014 試験–カルバマゼピンとの薬物相互作用

本治験は，健康治験参加者を対象に，強い CYP3A 誘導薬であるカルバマゼピンが PF-07321332 およびリトナビルの PK に及ぼす影響を評価する，非盲検，固定順序，2 期，クロスオーバー，第 1 相試験であった。

Period 1 では，PF-07321332/リトナビル 300/100 mg を単回経口投与し，その後 48 時間まで PK 検体を採取した。Period 2 では，カルバマゼピンの漸増投与を行い，Day 1～3 にカルバマゼピン 100 mg を BID 投与，Day 4～7 にカルバマゼピン 200 mg を BID 投与，Day 8～15 にカルバマゼピン 300 mg を BID 投与した。Day 14 に PF-07321332/リトナビル 300/100 mg を単回投与し，その後 48 時間まで PK 検体を採取した。PF-07321332 およびリトナビルの血漿中濃度は，バリデートされた HPLC MS/MS 法を用いて測定した。PK パラメータを PF-07321332 およびリトナビルの血漿中濃度-時間データを用いたノンコンパートメント法で各治験参加者および投与ごと（該当する場合）に算出した。

合計12例が本治験に組み入れられた。10例がPeriod 1を完了した（M5.3.3.4 Study C4671014, Table 14.1.1.2）。Period 1では，2例がPF-07321332/リトナビル300/100 mgの投与前に試験を中止したため，PK解析には含めなかった。治験参加者の大部分は白人（58.3%）であり，年齢の平均値（SD）は41.1（10.04）歳，範囲は22.0～56.0歳であった（M5.3.3.4 Study C4671014, Table 14.1.2.1）。治験参加者全体の体重およびBMIの平均値（SD）はそれぞれ77.7（11.35）kgおよび25.1（2.98）$kg/m^2$であった。

PF-07321332 の血漿中 PK パラメータの記述的要約を投与別に Table 16 に示す。PF-07321332 の曝露量パラメータ（$AUC_{inf}$ および $C_{max}$）の統計学的比較の結果を Table 17 に要約する。

**Table 16. Descriptive Summary of Plasma PF-07321332 PK Parameters, Protocol C4671014**

| | Parameter Summary Statistics[a] by Treatment | |
|---|---|---|
| **Parameter (Unit)** | **PF-07321332 300 mg/ritonavir 100 mg (N=12)** | **Carbamazepine + PF-07321332 300 mg/ritonavir 100 mg (N=12)** |
| N2, N3 | 12, 12 | 10, 10 |
| $AUC_{inf}$ (ng.hr/mL) | 23010 (23) | 10280 (58) |
| $AUC_{last}$ (ng.hr/mL) | 22450 (23) | 10050 (58) |
| CL/F (L/hr) | 13.06 (23) | 29.17 (58) |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 2210 (33) | 1300 (43) |
| $t_{1/2}$ (hr) | 6.053 ± 1.7939 | 3.845 ± 0.99642 |
| $T_{max}$ (hr) | 3.00 (1.02-6.00) | 1.50 (0.500-4.00) |
| $V_Z$/F (L) | 109.4 (38) | 157.2 (69) |

Source: Table 14.4.5.1.1
N = Total number of participants in the treatment group in the indicated population
N2 = Number of participants contributing to the summary statistics
N3 = Number of participants contributing to the summary statistics for $AUC_{inf}$, CL/F, $t_{1/2}$ and $V_Z$/F.
a. Geometric mean (Geometric %CV) for all except Median (Range) for $T_{max}$ and arithmetic mean ± SD for $t_{1/2}$.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 13OCT2021 (23:43) Source Data: adpp Table Generation: 22OCT2021 (05:26)
(Database snapshot date : 12OCT2021) Output File: ./nda_ph1/C4671014/adpp_s101_1

**Table 17. Statistical Summary of Plasma PF-07321332 PK Parameters (AUCinf, AUClast and Cmax), Protocol C4671014**

| | Adjusted Geometric Means | | | |
|---|---|---|---|---|
| **Parameter (Unit)** | **Carbamazepine + PF-07321332 300 mg/ritonavir 100 mg (Test)** | **PF-07321332 300 mg/ritonavir 100 mg (Reference)** | **Ratio (%) (Test/Reference) of Adjusted Geometric Means[a]** | **90% CI (%) of Ratio[a]** |
| $AUC_{inf}$ (ng.hr/mL) | 10240 | 23010 | 44.50 | (33.77, 58.65) |
| $AUC_{last}$ (ng.hr/mL) | 10010 | 22450 | 44.59 | (33.99, 58.50) |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 1256 | 2210 | 56.82 | (47.04, 68.62) |

Source: Table 14.4.5.3.1
Natural log-transformed $AUC_{inf}$, $AUC_{last}$ and $C_{max}$ for PF-07321332 are analyzed using a mixed effect model with treatment as fixed effect and participant as a random effect.
a. The ratio (and 90% CIs) are expressed as percentages.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 13OCT2021 (23:43) Source Data: adpp Table Generation: 22OCT2021 (04:26)
(Database snapshot date : 12OCT2021) Output File: ./nda_ph1/C4671014/adpp_s201_i

PF-07321332/リトナビル 300/100 mg をカルバマゼピン反復経口投与の併用または非併用下で単回経口投与したとき，PF-07321332 の $T_{max}$（中央値）は PF-07321332/リトナビルの単独投与時が 3.00 時間であったのに対し，カルバマゼピン併用投与時では 1.50 時間であった。血漿中 PF-07321332 濃度はカルバマゼピンとの併用投与により速やかに低下すると考えられ，$t_{½}$（平均値）は，PF-07321332/リトナビル 300 mg/100 mg 単独投与時が約 6.05 時間であるのに対し，カルバマゼピン併用投与時では約 3.85 時間であった。また，PF-07321332 の CL/F（平均値）は，PF-07321332/リトナビル 300/100 mg 単独投与時の CL/F（約 13 L/hr）と比較して，カルバマゼピン併用時では約 123%高かった（約 29 L/hr）（Table 16）。

全体として，カルバマゼピン反復投与との併用投与後の PF-07321332 の $AUC_{inf}$ および $C_{max}$ の幾何平均値は，PF-07321332/リトナビル単独投与時と比較して，それぞれ約 55%および 43%減少した。カルバマゼピン反復経口投与と PF-07321332/リトナビル 300/100 mg の併用投与（試験投与）の PF-07321332/リトナビル単独投与（対照投与）に対する PF-07321332 の $AUC_{inf}$ および $C_{max}$ の調整済み幾何平均値の比（試験投与/対照投与）は，それぞれ 44.50%および 56.82%であった（Table 17）。

PF-07321332 曝露量の個体間変動は，カルバマゼピン併用投与時の方が大きかった。PF-07321332/リトナビル単独投与時の $AUC_{inf}$ および $C_{max}$ の%CV はそれぞれ 23%および 33%であり，カルバマゼピンとの併用投与時ではそれぞれ 58%および 43%であった（Table 16）。

リトナビルの血漿中 PK パラメータの記述的要約を投与別に Table 18 に示す。リトナビルの曝露量パラメータ（$AUC_{inf}$ および $C_{max}$）の統計学的比較の結果を Table 18 に要約する。

**Table 18. Descriptive Summary of Plasma Ritonavir PK Parameters, Protocol C4671014**

| | Parameter Summary Statistics[a] by Treatment | |
|---|---|---|
| **Parameter (Unit)** | **PF-07321332 300 mg/ritonavir 100 mg (N=12)** | **Carbamazepine + PF-07321332 300 mg/ritonavir 100 mg (N=12)** |
| N2, N3 | 12, 12 | 10, 8 |
| $AUC_{inf}$ (ng.hr/mL) | 3599 (47) | 677.6 (61) |
| $AUC_{last}$ (ng.hr/mL) | 3414 (47) | 466.2 (104) |
| CL/F (L/hr) | 27.78 (48) | 147.6 (61) |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 359.3 (46) | 96.07 (71) |
| $t_{1/2}$ (hr) | 6.149 ± 2.2413 | 3.345 ± 0.79964 |
| $T_{max}$ (hr) | 3.98 (1.48-4.20) | 1.98 (0.983-4.00) |
| $V_Z$/F (L) | 234.0 (36) | 697.5 (51) |

**Table 18. Descriptive Summary of Plasma Ritonavir PK Parameters, Protocol C4671014**

| | Parameter Summary Statistics[a] by Treatment | |
|---|---|---|
| | PF-07321332 300 mg/ritonavir 100 mg (N=12) | Carbamazepine + PF-07321332 300 mg/ritonavir 100 mg (N=12) |
| **Parameter (Unit)** | | |

Source: Table 14.4.5.1.2
N = Total number of participants in the treatment group in the indicated population
N2 = Number of participants contributing to the summary statistics
N3 = Number of participants contributing to the summary statistics for $AUC_{inf}$, CL/F, $t_{1/2}$ and $V_Z$/F.
a. Geometric mean (Geometric %CV) for all except Median (Range) for $T_{max}$ and arithmetic mean ± SD for $t_{1/2}$.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 13OCT2021 (23:43) Source Data: adpp Table Generation: 22OCT2021 (05:26)
(Database snapshot date : 12OCT2021) Output File: ./nda_ph1/C4671014/adpp_s101_a_1

**Table 19. Statistical Summary of Plasma Ritonavir PK Parameters (AUCinf, AUClast and Cmax), Protocol C4671014**

| | Adjusted Geometric Means | | | |
|---|---|---|---|---|
| **Parameter (Unit)** | **Carbamazepine + PF-07321332 300 mg/ritonavir 100 mg (Test)** | **PF-07321332 300 mg/ritonavir 100 mg (Reference)** | **Ratio (%) (Test/Reference) of Adjusted Geometric Means[a]** | **90% CI (%) of Ratio[a]** |
| $AUC_{inf}$ (ng.hr/mL) | 596.4 | 3599 | 16.57 | (13.32, 20.60) |
| $AUC_{last}$ (ng.hr/mL) | 441.1 | 3414 | 12.92 | (9.28, 17.99) |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 91.94 | 359.3 | 25.59 | (18.76, 34.91) |

Source: Table 14.4.5.3.2
Natural log-transformed $AUC_{inf}$, $AUC_{last}$ and $C_{max}$ for Ritonavir are analyzed using a mixed effect model with treatment as fixed effect and participant as a random effect.
a. The ratio (and 90% CIs) are expressed as percentages.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 13OCT2021 (23:43) Source Data: adpp Table Generation: 22OCT2021 (04:26)
(Database snapshot date : 12OCT2021) Output File: ./nda_ph1/C4671014/adpp_s201_1_i

カルバマゼピンの反復投与がリトナビルの PK に及ぼす影響は，PF-07321332 への影響に比べて大きかった。リトナビルの全身曝露量に対するカルバマゼピンの顕著な影響が認められ，PF-07321332/リトナビル 300/100 mg とカルバマゼピンを併用投与したときのリトナビルの $AUC_{inf}$および $C_{max}$ の幾何平均値は，PF-07321332/リトナビル単独投与時と比較してそれぞれ約 83%および 74%低下した（Table 19）。

カルバマゼピン反復経口投与と PF-07321332/リトナビル 300/100 mg の併用投与（試験投与）の PF-07321332/リトナビル単独投与（対照投与）に対するリトナビルの $AUC_{inf}$および $C_{max}$ の調整

済み幾何平均値の比（試験投与/対照投与）（90% CI）は，それぞれ 16.57%（13.32%，20.60%）および 25.59%（18.76%，34.91%）であった（Table 19）。リトナビルの $t_{½}$（平均値）は，カルバマゼピン非併用下で約 6.15 時間，カルバマゼピン併用下で約 3.35 時間であった（Table 18）。

**結論：**

- カルバマゼピン反復経口投与と PF-07321332/リトナビル 300/100 mg の併用投与（試験投与）の PF-07321332/リトナビル単独投与（対照投与）に対する PF-07321332 の $AUC_{inf}$ および $C_{max}$ の調整済み幾何平均値の比（試験投与/対照投与）（90% CI）は，それぞれ 44.50%（33.77%，58.65%）および 56.82%（47.04%，68.62%）であった。

- カルバマゼピン反復経口投与と PF-07321332/リトナビル 300/100 mg の併用投与（試験投与）の PF-07321332/リトナビル単独投与（対照投与）に対するリトナビルの $AUC_{inf}$ および $C_{max}$ の調整済み幾何平均値の比（試験投与/対照投与）（90% CI）は，それぞれ 16.57%（13.32%，20.60%）および 25.59%（18.76%，34.91%）であった。

### 2.2.3.2. C4671015 試験–イトラコナゾールとの薬物相互作用

本治験は，健康治験参加者を対象として，強い CYP3A 阻害薬であるイトラコナゾールが PF-07321332/リトナビルの PK に及ぼす影響を評価する，非盲検，固定順序，2 期，クロスオーバー，第 1 相試験であった。

Period 1 では，PF-07321332（経口懸濁剤）/リトナビル 300/100 mg を計 5 回経口 q12h 投与し，最終投与は Day 3 の朝とした。Period 2 では，イトラコナゾール 200 mg を 24 時間ごとに 8 日間経口投与した。Period 2 の Day 4～6 の間，PF-07321332/リトナビル 300/100 mg を計 5 回経口 q12h 投与した。

PF-07321332 およびリトナビルの PK 解析用の血液検体を，Period 1 の Day 3 および Period 2 の Day 6 の 5 回目の投与前および投与後 48 時間まで採取した。PF-07321332 およびリトナビルの血漿中濃度は，バリデートされた HPLC-MS/MS 法を用いて測定した。PK パラメータを血漿中濃度-時間データを用いたノンコンパートメント法で算出した。

合計 12 例が割り付けられ，11 例が計画のとおりに試験を完了した（M5.3.3.4 Study C4671015, Table 14.1.1.2）。治験参加者の大部分は白人（10/12 例）および男性（11/12 例）であった（M5.3.3.4 Study C4671015, Table 14.1.2.1）。年齢の平均値（SD）は 41.5（12.03）歳で，範囲は 28～60 歳であった（M5.3.3.4 Study C4671015, Table 14.1.2.1）。治験参加者全体の体重および BMI の平均値（SD）はそれぞれ 79.86（13.121）kg および 25.43（3.434）$kg/m^2$ であった（M5.3.3.4 Study C4671015, Table 14.1.2.2）。

PF-07321332 の血漿中 PK パラメータの記述的要約を投与別に Table 20 に示す。PF-07321332 の曝露量パラメータ（$AUC_{tau}$ および $C_{max}$）の統計学的比較の結果を Table 21 に要約する。

全体として，PF-07321332/リトナビルおよびイトラコナゾールの併用投与時の PF-07321332 の $AUC_{tau}$ および $C_{max}$ の調整済み幾何平均値は，PF-07321332/リトナビル単独投与時と比較して，それぞれ約 39%および 19%増加した。PF-07321332/リトナビルおよびイトラコナゾールの併用投与時（試験投与）の PF-07321332/リトナビル単独投与時（対照投与）に対する PF-07321332 の $AUC_{tau}$ および $C_{max}$ の調整済み幾何平均値の比（試験投与/対照投与）（90% CI）は，それぞれ 138.82%（129.25%，149.11%）および 118.57%（112.50%，124.97%）であった。

**Table 20. Descriptive Summary of Plasma PF-07321332 PK Parameters, Protocol C4671015**

| Parameter (Unit) | Parameter Summary Statistics[a] by Treatment: PF-07321332 (suspension)/ritonavir 300/100 mg BID, Fasted (N=11) | Parameter Summary Statistics[a] by Treatment: Itraconazole 200 mg QD + PF-07321332 (suspension)/ritonavir 300/100 mg BID, Fasted (N=11) |
|---|---|---|
| N1, n | 11, 11 | 11, 10 |
| $AUC_{last}$ (ng.hr/mL) | 41840 (21) | 74430 (21) |
| $AUC_{tau}$ (ng.hr/mL) | 33350 (20) | 46290 (18) |
| CL/F (L/hr) | 8.990 (20) | 6.478 (18) |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 4678 (17) | 5546 (15) |
| $t_{1/2}$ (hr) | 8.255 ± 1.9465 | 7.793 ± 0.89019 |
| $T_{max}$ (hr) | 1.020 (0.500 - 2.08) | 1.700 (0.500 - 4.00) |
| $V_Z$/F (L) | 104.7 (33) | 72.07 (16) |

Source: Table 14.4.5.1.1.1
N = Total number of participants in the treatment group in the indicated population.
N1 = Number of participants contributing to the summary statistics.
n = Number of participants contributing to the summary statistics for $t_{1/2}$ and $V_Z$/F.
a. Geometric mean (Geometric %CV) for all: except Median (Range) for $T_{max}$ and arithmetic mean ± SD for $t_{1/2}$.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 12OCT2021 (22:11) Source Data: adpp Table Generation: 18OCT2021 (09:40)
Output File: ./nda_ph1/C4671015/adpp_s101_it

**Table 21. Statistical Summary of Plasma PF-07321332 PK Parameters ($AUC_{tau}$ and $C_{max}$), Protocol C4671015**

| Parameter (Unit) | Adjusted Geometric Means: Itraconazole 200 mg QD + PF-07321332 (suspension)/ritonavir 300/100 mg BID, Fasted (Test) | Adjusted Geometric Means: PF-07321332 (suspension)/ritonavir 300/100 mg BID, Fasted (Reference) | Ratio (%) (Test/Reference) of Adjusted Geometric Means[a] | 90% CI (%) of Ratio[a] |
|---|---|---|---|---|
| $AUC_{tau}$ (ng.hr/mL) | 46292 | 33346 | 138.82 | (129.25, 149.11) |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 5546.1 | 4677.5 | 118.57 | (112.50, 124.97) |

**Table 21. Statistical Summary of Plasma PF-07321332 PK Parameters ($AUC_{tau}$ and $C_{max}$), Protocol C4671015**

| | Adjusted Geometric Means | | | |
|---|---|---|---|---|
| **Parameter (Unit)** | **Itraconazole 200 mg QD + PF-07321332 (suspension)/ritonavir 300/100 mg BID, Fasted (Test)** | **PF-07321332 (suspension)/ritonavir 300/100 mg BID, Fasted (Reference)** | **Ratio (%) (Test/Reference) of Adjusted Geometric Means[a]** | **90% CI (%) of Ratio[a]** |

Source: Table 14.4.5.1.2.1
Natural log-transformed $AUC_{tau}$ and $C_{max}$ for PF-07321332 were analyzed using a mixed effect model with treatment as fixed effect and participant as a random effect.
a. The ratios (and 90% CIs) were expressed as percentages.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 12OCT2021 (22:11) Source Data: adpp Table Generation: 18OCT2021 (09:40)
Output File: ./nda_ph1/C4671015/adpp_s201_it

イトラコナゾールはリトナビルの全身曝露量にほとんど影響を及ぼさず，イトラコナゾール併用下でリトナビルの $AUC_{tau}$ および $C_{max}$ はそれぞれ 21%および 15%増加した。リトナビルの $t_{½}$（平均値）は，PF-07321332/リトナビル単独投与時では 5.720 時間であったのに対し，イトラコナゾール併用投与時では 7.645 時間であった。リトナビルの CL/F（幾何平均値）は，PF-07321332/リトナビル単独投与時では 13.92 L/hr，イトラコナゾール併用投与時では 11.50 L/hr，$V_z$/F は PF-07321332/リトナビル単独投与時では 112.4 L，イトラコナゾール併用投与時では 124.2 L であった（M5.3.5.4 Study C4671015, Table 14.4.5.2.1.1）。

**結論：**

- イトラコナゾール 200 mg 反復経口投与の併用により，PF-07321332 の $AUC_{tau}$ および $C_{max}$ は増加した。PF-07321332/リトナビルおよびイトラコナゾール反復投与の併用投与時（試験投与）の PF-07321332/リトナビル単独投与時（対照投与）に対する PF-07321332 の $AUC_{tau}$ および $C_{max}$ の調整済み幾何平均値の比（試験投与/対照投与）（90% CI）は，それぞれ 138.82%（129.25%，149.11%）および 118.57%（112.50%，124.97%）であった。

### 2.2.4. 外因性要因の影響：薬物相互作用試験（PF-07321332/リトナビルが相互作用薬）

#### 2.2.4.1. C4671012 試験-ダビガトランとの薬物相互作用

本治験は，健康治験参加者 24 例を対象に，PF-07321332/リトナビルもしくはリトナビルが P-gp 基質であるダビガトランの PK に及ぼす影響を評価する，非盲検，無作為化，3 投与方法，6 投与順序，3 期クロスオーバー，第 1 相試験であった。

本治験は 3 つの投与法で構成された。投与 1（T1）ではダビガトラン 75 mg を単回経口投与後，3 日間休薬した。投与 2（T2）では，PF-07321332/リトナビル 300/100 mg を 2 日間 BID 投与し，Day 2 の朝にダビガトラン 75 mg を単回経口投与した。投与 2 の後，3 日間の休薬期間を設けた。投与 3（T3）では，リトナビル 100 mg を 2 日間 BID 投与し，Day 2 の朝にダビガトラン 75 mg を単回経口投与した。各休薬期は，T1 では投与後，T2 および T3 では最終投与後に開始した。血漿中ダビガトラン濃度は，バリデートされた HPLC-MS/MS 法を用いて測定した。ダビガトランの PK パラメータは血漿中濃度-時間データを用いたノンコンパートメント法で各治験参加者および投与ごと（該当する場合）に算出した。

合計 24 例が本治験に組み入れられ，各 4 例を 6 投与順序のいずれかに割り付けた。24 例すべてが治験薬の投与を受け，23 例が試験を完了した（M5.3.3.4 Study C4671012 CSR Table 6 および Table 7）。Period 3 で 1 例（Sequence 2 の治験参加者）が治験を中止したが，治験責任医師の判断により治験参加者の補充は行わなかった。Period 3 に同意を撤回した 1 例を含め，投与を受けた治験参加者 24 例すべてを安全性および PK 解析の対象とした。治験参加者 24 例のうち，9 例（37.5%）が男性，17 例（58.6%）が白人であった。治験参加者の年齢および BMI の中央値（範囲）はそれぞれ 45.5（21，60）歳および 26.280（21.69，29.83）$kg/m^2$ であった（M5.3.3.4 Study C4671012 CSR Table 9）。

ダビガトランの血漿中 PK パラメータの記述的要約を投与別に Table 22 に示す。ダビガトランの曝露量パラメータ（$AUC_{inf}$ および $C_{max}$）の統計学的比較の結果を Table 23 に要約する。

ダビガトランおよび PF-07321332/リトナビル反復投与の併用投与時（試験投与）のダビガトラン単独投与時（対照投与）に対するダビガトランの $AUC_{inf}$ および $C_{max}$ の調整済み幾何平均値の比（試験投与/対照投与）（90% CI）は，それぞれ 194.47%（155.29%，243.55%）および 233.06%（172.14%，315.54%）であった（Table 23）。

ダビガトランおよびリトナビル反復投与の併用投与時（試験投与）のダビガトラン単独投与時（対照投与）に対するダビガトランの $AUC_{inf}$ および $C_{max}$ の調整済み幾何平均値の比（試験投与/対照投与）（90% CI）は，それぞれ 169.07%（135.25%，211.35%）および 171.91%（127.51%，231.77%）であった（Table 23）。

ダビガトランの単独投与時と比較すると，ダビガトランと PF-07321332/リトナビルまたはリトナビル反復投与の併用投与時のダビガトランの CL/F は低下した。ダビガトランの CL/F の幾何平均値は，ダビガトラン単独投与時では 119.9 L/hr，ダビガトランおよび PF-07321332/リトナビルまたはリトナビル反復投与の併用投与時ではそれぞれ 63.68 L/hr または 69.52 L/hr であった（Table 22）。

ダビガトランと PF-07321332/リトナビルを併用投与したとき，ダビガトランとリトナビル単独の併用投与と比較してダビガトランの曝露量がさらに増加することはなかった。本治験の結果から，ダビガトランの $C_{max}$ の平均値は，ダビガトランおよびリトナビル併用時（117.9 ng/mL）と比較して，ダビガトランおよび PF-07321332/リトナビル併用時（154.1 ng/mL）で高かったが，$AUC_{inf}$ は同程度であった（ダビガトラン ＋ リトナビル：1079 ng•hr/mL，ダビガトラン ＋ PF-07321332/リトナビル：1177 ng•hr/mL）。これはダビガトラン ＋ リトナビルの $C_{max}$ の変動（%CV：123%）がダビガトラン ＋ PF-07321332/リトナビル（%CV：72%）と比較して大きかったこと，または吸収量および吸収速度に対する PF-07321332 の影響が要因と考えられる。

**Table 22. Descriptive Summary of Plasma Dabigatran (Total) PK Parameters - PK Parameter Analysis Set, Protocol C4671012 - (Reduced Dataset)**

| Parameter (Unit)[a] | Dabigatran 75 mg (N=24) | PF-07321332 300 mg + Ritonavir 100 mg + Dabigatran 75 mg (N=24) | Ritonavir 100 mg + Dabigatran 75 mg (N=24) |
|---|---|---|---|
| N1, n | 21, 21 | 22, 21 | 23, 21 |

**Table 22. Descriptive Summary of Plasma Dabigatran (Total) PK Parameters - PK Parameter Analysis Set, Protocol C4671012 - (Reduced Dataset)**

| Parameter (Unit)[a] | Dabigatran 75 mg (N=24) | PF-07321332 300 mg + Ritonavir 100 mg + Dabigatran 75 mg (N=24) | Ritonavir 100 mg + Dabigatran 75 mg (N=24) |
|---|---|---|---|
| $AUC_{inf}$ (ng.hr/mL) | 625.6 (61) | 1177 (66) | 1079 (65) |
| $AUC_{last}$ (ng.hr/mL) | 595.0 (65) | 1178 (68) | 909.3 (124) |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 71.87 (78) | 154.1 (72) | 117.9 (123) |
| $T_{max}$ (hr) | 2.000 (1.00 - 4.00) | 2.000 (2.00 - 4.00) | 2.000 (1.00 - 4.00) |
| $t_{1/2}$ (hr) | 11.48 ± 3.8485 | 9.636 ± 1.5692 | 10.16 ± 1.3350 |
| CL/F (L/hr) | 119.9 (61) | 63.68 (66) | 69.52 (65) |
| $V_Z$/F (L) | 1891 (77) | 873.6 (71) | 1011 (58) |

Source: Table 14.4.5.1.9.
N = Total number of participants in the treatment group in the indicated population.
N1 = Number of participants contributing to the summary statistics.
n = Number of participants contributing to the summary statistics for $t_{1/2}$, $AUC_{inf}$, CL/F and $V_Z$/F.
a. Geometric mean (Geometric %CV) for all: except Median (Range) for $T_{max}$ and arithmetic mean ± SD for $t_{1/2}$.
Reduced dataset excluded profiles where all concentrations were BLQ and $C_{max}$ and $AUC_{last}$ were equal to zero.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 21JAN2022 (03:29) Source Data: adpp Table Generation: 28JAN2022 (00:23)
(Database snapshot date : 10DEC2021) Output File: ./nda_ph1/C4671012_PK/adpp_s101_3r_it

**Table 23. Statistical Summary of Plasma Dabigatran (Total) PK Parameters - PK Parameter Analysis Set, Protocol C4671012 - (Reduced Dataset)**

| | Adjusted Geometric Means | | | |
|---|---|---|---|---|
| **Parameter (Unit)** | **Test** | **Reference** | **Ratio (%) (Test/Reference) of Adjusted Geometric Means[a]** | **90% CI (%) of Ratio[a]** |
| PF-07321332 300 mg + Ritonavir 100mg + Dabigatran 75 mg vs. Dabigatran 75 mg | | | | |
| $AUC_{inf}$ (ng.hr/mL) | 1221 | 627.9 | 194.47 | (155.29, 243.55) |
| $AUC_{last}$ (ng.hr/mL) | 1201 | 558.3 | 215.18 | (159.58, 290.14) |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 158.3 | 67.91 | 233.06 | (172.14, 315.54) |
| Ritonavir 100mg + Dabigatran 75 mg vs. Dabigatran 75 mg | | | | |
| $AUC_{inf}$ (ng.hr/mL) | 1062 | 627.9 | 169.07 | (135.25, 211.35) |
| $AUC_{last}$ (ng.hr/mL) | 893.5 | 558.3 | 160.05 | (119.19, 214.90) |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 116.7 | 67.91 | 171.91 | (127.51, 231.77) |

**Table 23. Statistical Summary of Plasma Dabigatran (Total) PK Parameters - PK Parameter Analysis Set, Protocol C4671012 - (Reduced Dataset)**

| | Adjusted Geometric Means | | | |
|---|---|---|---|---|
| **Parameter (Unit)** | **Test** | **Reference** | **Ratio (%) (Test/Reference) of Adjusted Geometric Means[a]** | **90% CI (%) of Ratio[a]** |

Source: 14.4.5.5.3.
Natural log-transformed $AUC_{inf}$, $AUC_{last}$ and $C_{max}$ for Dabigatran are analyzed using a mixed effect model with sequence, period and treatment as fixed effects and participant within sequence as a random effect.
a. The ratio (and 90% CIs) are expressed as percentages.
Reduced dataset excluded profiles where all concentrations were BLQ and $C_{max}$ and $AUC_{last}$ were equal to zero.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 21JAN2022 (03:29) Source Data: adpp Table Generation: 27JAN2022 (01:55)
(Database snapshot date : 10DEC2021) Output File: ./nda_ph1/C4671012_PK/adpp_s201_1r_it

**結論：**

- PF-07321332/リトナビルの反復投与との併用により，ダビガトランの $AUC_{inf}$ および $C_{max}$ の調整済み幾何平均値がそれぞれ約 1.9 および 2.3 倍に増加した。リトナビルとの併用により，ダビガトランの $AUC_{inf}$ および $C_{max}$ の調整済み幾何平均値が約 1.7 倍に増加した。

- ダビガトランおよび PF-07321332/リトナビル反復投与の併用投与時（試験投与）のダビガトラン単独投与時（対照投与）に対するダビガトランの $AUC_{inf}$ および $C_{max}$ の調整済み幾何平均値の比（試験投与/対照投与）（90% CI）は，それぞれ 194.47%（155.29%，243.55%）および 233.06%（172.14%，315.54%）であった。

- ダビガトランおよびリトナビル反復投与の併用投与時（試験投与）のダビガトラン単独投与時（対照投与）に対するダビガトランの $AUC_{inf}$ および $C_{max}$ の調整済み幾何平均値の比（試験投与対照投与）（90% CI）は，それぞれ 169.07%（135.25%，211.35%）および 171.91%（127.51%，231.77%）であった。

- ダビガトランの PK は，ダビガトラン + PF-07321332/リトナビルとダビガトラン + リトナビルとの間で同程度であったことから，ダビガトランの PK に対して，PF-07321332 の追加の影響はほとんど認められないことが示された。

### 2.2.4.2. C4671013 試験-ミダゾラムとの薬物相互作用

本治験は，健康治験参加者を対象に，PF-07321332/リトナビルおよびリトナビル単独投与が CYP3A 基質であるミダゾラムの PK に及ぼす影響を評価する，非盲検，3 投与方法，6 投与順序，3 期クロスオーバー，第 1 相試験であった。

本治験は，ミダゾラム 2 mg の単回経口投与（投与 A），PF-07321332/リトナビル 300/100 mg BID 投与（計 9 回投与）+ Day 5 の朝にミダゾラム 2 mg を単回経口投与（投与 B），およびリトナビル 100 mg BID 投与（計 9 回投与）+ Day 5 の朝にミダゾラム 2 mg を単回経口投与（投与 C）の 3 つの投与方法で構成した。3 つの Period すべてに組み入れた各治験参加者に対して，無作為割付けによって決定した順序に従い，3 種類の投与を実施した。

ミダゾラム，PF-07321332 およびリトナビルの PK 解析用の血液検体を，投与前のほか，投与 A では Day 1 の投与後 36 時間まで，投与 B および C では Day 5 の投与後 72 時間まで採取した。ミダゾラム，PF-07321332 およびリトナビルの血漿中濃度は，バリデートされた HPLC-MS/MS 法を用いて測定した。ミダゾラム，PF-07321332 およびリトナビルの PK パラメータは血漿中濃度-時間データを用い，ノンコンパートメント法で算出した。

合計 12 例が割り付けられ，10 例が計画のとおりに試験を完了した。投与 B の 1 例（10011010）が心臓の結節性調律のために中止し，投与 C の 1 例（10011005）が皮膚および皮下組織障害のために中止した。治験参加者の大部分は白人（9/12 例）および男性（11/12 例）であった（M5.3.3.4 Study C4671013, Table 14.1.2）。年齢の平均値（SD）は 34.6（9.26）歳で，範囲は 21～50 歳であった（M5.3.3.4 Study C4671013, Table 14.1.2）。治験参加者全体の体重および BMI の平均値（SD）はそれぞれ 70.5（8.72）kg および 23.3（1.71）kg/$m^2$ であった（M5.3.3.4 Study C4671013, Table 14.1.2）。

ミダゾラムの血漿中 PK パラメータの記述的要約を投与別に Table 24 に示す。ミダゾラムの曝露量パラメータ（$AUC_{inf}$および $C_{max}$）の統計学的比較の結果を Table 25 に要約する。

ミダゾラムおよび PF-07321332/リトナビルの併用投与時（試験投与）のミダゾラム単独投与時（対照投与）に対するミダゾラムの $AUC_{inf}$および $C_{max}$ の調整済み幾何平均値の比（試験投与/対照投与）（90% CI）は，それぞれ 1430.02%（1204.54%，1697.71%）および 368.33%（318.91%，425.41%）であった。ミダゾラムの単独投与時と比較すると，ミダゾラムおよび PF-07321332/リトナビルの併用投与時の CL/F は約 93%低下し，$t_{½}$は約 2.1 倍に延長した（Table 24）。

ミダゾラムおよびリトナビルの併用投与時（試験投与）のミダゾラム単独投与時（対照投与）に対するミダゾラムの $AUC_{inf}$および $C_{max}$ の調整済み幾何平均値の比（試験投与/対照投与）（90% CI）は，それぞれ 1645.15%（1385.75%，1953.11%）および 387.20%（335.25%，447.21%）であった（Table 25）。ミダゾラムの単独投与時と比較すると，ミダゾラムおよびリトナビルの併用投与時の CL/F は約 94%低下し，$t_{½}$は約 2.3 倍に延長した（Table 24）。

**Table 24. Descriptive Summary of Plasma Midazolam PK Parameters, Protocol C4671013**

| | Parameter Summary Statistics[a] by Treatment | | |
|---|---|---|---|
| Parameter (Unit) | Midazolam 2 mg (N=10) | PF-07321332 300 mg/ritonavir 100 mg + Midazolam 2 mg (N=10) | Ritonavir 100 mg + Midazolam 2 mg (N=10) |
| N2 | 10 | 10 | 10 |
| $AUC_{inf}$ (ng.hr/mL) | 26.13 (45) | 363.9 (13) | 418.6 (15) |
| $AUC_{last}$ (ng.hr/mL) | 25.02 (44) | 353.8 (13) | 408.8 (15) |
| CL/F (L/hr) | 76.57 (45) | 5.500 (13) | 4.776 (15) |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 9.812 (38) | 36.18 (17) | 38.03 (18) |
| $t_{1/2}$ (hr) | 4.988 ± 2.2058 | 10.47 ± 2.9096 | 11.54 ± 3.4741 |

**Table 24. Descriptive Summary of Plasma Midazolam PK Parameters, Protocol C4671013**

| Parameter (Unit) | Parameter Summary Statistics[a] by Treatment: Midazolam 2 mg (N=10) | PF-07321332 300 mg/ritonavir 100 mg + Midazolam 2 mg (N=10) | Ritonavir 100 mg + Midazolam 2 mg (N=10) |
|---|---|---|---|
| $T_{max}$ (hr) | 1.00 (0.500-1.10) | 1.00 (0.500-1.05) | 1.02 (0.500-3.17) |
| $V_Z/F$ (L) | 488.6 (48) | 79.84 (28) | 76.43 (31) |

Source: Table 14.4.5.1.1
N = Total number of participants in the treatment group in the indicated population
N2 = Number of participants contributing to the summary statistics
a. Geometric mean (Geometric %CV) for all except Median (Range) for $T_{max}$ and arithmetic mean ± SD for $t_{1/2}$.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 28DEC2021 (03:14) Source Data: adpp Table Generation: 30DEC2021 (20:50)
(Database snapshot date : 14DEC2021) Output File: ./nda_ph1/C4671013/adpp_s101_1

**Table 25. Statistical Summary of Plasma Midazolam PK Parameters (AUCinf, AUClast and Cmax), Protocol C4671013**

| Parameter (Unit) | Adjusted Geometric Means: Test | Reference | Ratio (%) (Test/Reference) of Adjusted Geometric Means[a] | 90% CI (%) of Ratio[a] |
|---|---|---|---|---|
| PF-07321332 300 mg/ritonavir 100 mg + Midazolam 2 mg vs. Midazolam 2 mg | | | | |
| $AUC_{inf}$ (ng.hr/mL) | 362.5 | 25.35 | 1430.02 | (1204.54, 1697.71) |
| $AUC_{last}$ (ng.hr/mL) | 353.4 | 24.35 | 1451.78 | (1224.42, 1721.35) |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 36.29 | 9.852 | 368.33 | (318.91, 425.41) |
| Ritonavir 100 mg + Midazolam 2 mg vs. Midazolam 2 mg | | | | |
| $AUC_{inf}$ (ng.hr/mL) | 417.1 | 25.35 | 1645.15 | (1385.75, 1953.11) |
| $AUC_{last}$ (ng.hr/mL) | 408.3 | 24.35 | 1677.25 | (1414.59, 1988.69) |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 38.15 | 9.852 | 387.20 | (335.25, 447.21) |

Source: Table 14.4.5.3.1
Natural log-transformed $AUC_{inf}$, $AUC_{last}$ and $C_{max}$ for Midazolam are analyzed using a mixed effect model with sequence, period and treatment as fixed effects and participant within sequence as a random effect.
a. The ratio (and 90% CIs) are expressed as percentages.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 28DEC2021 (03:14) Source Data: adpp Table Generation: 30DEC2021 (20:50)
(Database snapshot date : 14DEC2021) Output File: ./nda_ph1/C4671013/adpp_s201_i

強い CYP3A 阻害薬であるリトナビルと併用投与すると，ミダゾラムの全身曝露量は数倍に増加した。しかし，ミダゾラムと PF-07321332/リトナビルを併用投与しても，ミダゾラムとリトナビル単独の併用投与と比較してミダゾラムの曝露量がさらに増加することはなかった。ミダゾラムの $AUC_{inf}$，$C_{max}$，CL/F および $t_{½}$は，ミダゾラム ＋PF-07321332/リトナビル（投与 B）とミダゾラム ＋ リトナビル（投与 C）との間で同程度であったことから，PF-07321332 を投与しても，ミダゾラムの PK に対して，リトナビル単独で生じる影響を上回る影響は認められなかった。

**結論：**

- 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。ミダゾラムおよび PF-07321332/リトナビルの併用投与時（試験投与）のミダゾラム単独投与時（対照投与）に対するミダゾラムの $AUC_{inf}$および $C_{max}$ の調整済み幾何平均値の比（90% CI）は，それぞれ 1430.02%（1204.54%，1697.71%）および 368.33%（318.91%，425.41%）であった。

- リトナビル 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。ミダゾラムおよびリトナビルの併用投与時（試験投与）のミダゾラム単独投与時（対照投与）に対するミダゾラムの $AUC_{inf}$および $C_{max}$ の調整済み幾何平均値の比（90% CI）は，それぞれ 1645.15%（1385.75%，1953.11%）および 387.20%（335.25%，447.21%）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（投与 B）とミダゾラム ＋ リトナビル群（投与 C）との間で同程度であったことから，PF-07321332 を投与しても，ミダゾラムの PK に対して，リトナビル単独で生じる影響を上回る追加の影響は認められないことが示された。

### 2.2.5. 内因性要因の影響：肝機能障害および腎機能障害試験

#### 2.2.5.1. C4671010 試験-肝機能障害試験

本治験は，成人治験参加者 16 例［安定した中等度の肝機能障害（Child Pugh B）を有する治験参加者 8 例および年齢および体重でマッチングした正常な肝機能を有する治験参加者 8 例］を対象に，PF-07321332 100 mg をリトナビル 100 mg 併用下（PF-07321332 投与の 12 時間前，投与時，12 時間後および 24 時間後に投与）で単回経口投与したときの血漿中の PK，安全性および忍容性に対する肝機能障害の影響を検討する第 1 相，非無作為化，非盲検試験であった。

計 17 例の治験参加者が本治験に組み入れられ，そのうち肝機能障害を有する治験参加者 1 例は静脈採血が困難であったため Day 1 の PF-07321332 投与前に試験を中止した。2 つの Cohort で合計 16 例に PF-07321332 を投与した。その人口統計学的特性を Table 26 に示した。

**Table 26. Summary of Demographic and Baseline Characteristics - Safety Analysis Set (Protocol C4671010)**

| | Normal Hepatic Function (N=8) | Moderate Hepatic Impairment (N=8) |
|---|---|---|
| Age (Years), n (%) | | |
| <18 | 0 | 0 |
| 18-44 | 0 | 2 (25.0) |
| 45-64 | 8 (100.0) | 4 (50.0) |
| ≥65 | 0 | 2 (25.0) |
| Mean(SD) | 52.8 (6.16) | 56.1 (9.33) |
| Median(Range) | 51.5 (46, 64) | 58.5 (42, 67) |
| Gender, n (%) | | |
| Male | 7 (87.5) | 7 (87.5) |
| Female | 1 (12.5) | 1 (12.5) |
| Race, n (%) | | |
| White | 6 (75.0) | 7 (87.5) |
| Black or African American | 2 (25.0) | 1 (12.5) |
| Ethnicity, n (%) | | |
| Hispanic or Latino | 2 (25.0) | 4 (50.0) |
| Not Hispanic or Latino | 6 (75.0) | 4 (50.0) |
| Height (cm) | | |
| n | 8 | 8 |
| Mean(SD) | 174.44 (10.053) | 172.84 (6.672) |
| Median(Range) | 179.05 (157.5, 183.0) | 172.55 (165.0, 184.6) |
| Weight (kg) | | |
| n | 8 | 8 |
| Mean(SD) | 90.88 (9.815) | 89.66 (7.170) |
| Median(Range) | 87.15 (76.2, 103.9) | 87.55 (82.2, 103.9) |
| Body mass index ($kg/m^2$) | | |
| n | 8 | 8 |
| Mean(SD) | 29.931 (2.9648) | 30.135 (3.3435) |
| Median(Range) | 30.190 (25.74, 34.75) | 30.170 (24.91, 35.95) |

Body mass index ($kg/m^2$) was defined as weight (kg) / [height (cm) × 0.01]$^2$.
The baseline measurement was the last planned predose measurement.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 15DEC2021 (10:53) Source Data: adsl and advs Table Generation: 19DEC2021 (20:53)
(Database snapshot date : 15DEC2021) Output File: ./nda_ph1/C4671010/adsl_s001_it
Table 14.1.2.1 PF-07321332 is for Pfizer internal use.

PF-07321332 の血漿中および尿中 PK パラメータの記述的要約を肝機能別に Table 27 に示した。PF-07321332 の全身曝露量は，中等度の肝機能障害群と正常肝機能群との間で同程度であった。

正常肝機能群および中等度の肝機能障害群の $AUC_{inf}$ の幾何平均値はそれぞれ 15.24 µg•hr/mL および 15.06 µg•hr/mL，$C_{max}$ の幾何平均値はそれぞれ 1.886 µg/mL および 1.923 µg/mL であった。

中等度の肝機能障害群（試験群）の正常肝機能群（対照群）に対する PF-07321332 の $AUC_{inf}$ および $C_{max}$ の調整済み幾何平均値の比（試験群/対照群）（90% CI）は，それぞれ 98.78%（70.65%，138.12%）および 101.96%（74.20%，140.11%）であった（Table 28）。

**結論：**

C4671010 試験の結果から，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に対する PF-07321332/リトナビルの用量調節は不要である。重度の肝機能障害を有する治験参加者を対象とした PF-07321332/リトナビルの試験は実施していない。

**Table 27. Descriptive Summary of Plasma and Urine PF-07321332 PK Parameters - PK Parameter Analysis Set, Protocol C4671010**

| Parameter (Unit)[a] | Normal Hepatic Function (N=8) | Moderate Hepatic Impairment (N=8) |
|---|---|---|
| N1, n | 8, 8 | 8, 8 |
| $AUC_{inf}$ (ug.hr/mL) | 15.24 (36) | 15.06 (43) |
| $AUC_{last}$ (ug.hr/mL) | 14.97 (36) | 14.86 (43) |
| CL/F (L/hr) | 6.560 (36) | 6.650 (43) |
| $C_{max}$ (ug/mL) | 1.886 (20) | 1.923 (48) |
| $t_{1/2}$ (hr) | 7.209 ± 2.0990 | 5.448 ± 1.5743 |
| $T_{max}$ (hr) | 2.000 (0.550 - 2.08) | 1.500 (1.00 - 2.00) |
| $V_Z$/F (L) | 65.51 (39) | 50.37 (40) |
| $Ae_{24}$ (mg) | 35.66 (31) | 54.23 (23) |
| $Ae_{24}$% | 35.66 (31) | 54.23 (23) |
| $CL_r$ (L/hr) | 2.509 (46) | 3.738 (49) |

Source: Table 14.4.5.1.1 and 14.4.5.1.3
N = Total number of participants in the cohort in the indicated population.
N1 = Number of participants contributing to the summary statistics.
n = Number of participants contributing to the summary statistics for $t_{1/2}$, $AUC_{inf}$, CL/F and $V_Z$/F.
a. Geometric Mean (Geometric %CV) for all: except Median (Range) for $T_{max}$ and Arithmetic Mean ± SD for $t_{1/2}$.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 20DEC2021 (21:50) Source Data: adpp Table Generation: 20DEC2021 (21:57)
(Database snapshot date : 15DEC2021) Output File: ./nda_ph1/C4671010_PK/adpp_s101_4

**Table 28. Statistical Summary of Plasma PF-07321332 PK Parameters ($AUC_{inf}$, $AUC_{last}$ and $C_{max}$) - PK Parameter Analysis Set, Protocol C4671010**

| Parameter (Unit) | Adjusted Geometric Means: Moderate Hepatic Impairment (Test) | Adjusted Geometric Means: Normal Hepatic Function (Reference) | Ratio (%) (Test/Reference) of Adjusted Geometric Means[a] | 90% CI (%) of Ratio[a] |
|---|---|---|---|---|
| $AUC_{inf}$ (ug.hr/mL) | 15.06 | 15.24 | 98.78 | (70.65, 138.12) |
| $AUC_{last}$ (ug.hr/mL) | 14.86 | 14.97 | 99.29 | (70.81, 139.21) |
| $C_{max}$ (ug/mL) | 1.923 | 1.886 | 101.96 | (74.20, 140.11) |

Source: Table 14.4.5.3.1
Natural log-transformed $AUC_{inf}$ and $AUC_{last}$ and $C_{max}$ for PF-07321332 were analyzed using a mixed effect model with cohort as a fixed effect and assuming unequal variances.
a. The ratios (and 90% CIs) were expressed as percentages.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 20DEC2021 (21:50) Source Data: adpp Table Generation: 20DEC2021 (21:57)
(Database snapshot date : 15DEC2021) Output File: ./nda_ph1/C4671010_PK/adpp_s201_i

### 2.2.5.2. C4671011 試験-腎機能障害試験

本治験は，PF-07321332 100 mg をリトナビル併用下で単回経口投与したときの血漿および尿中の PK，安全性ならびに忍容性に対する腎機能障害の影響を検討する第 1 相，非無作為化，非盲検，2 part 試験であった。

PART-1 は，安定した軽度（eGFR が 60 mL/min 以上 90 mL/min 未満）または中等度（eGFR が 30 mL/min 以上 60 mL/min 未満）の腎機能障害を有する治験参加者および対照群である正常（eGFR が 90 mL/min 以上）な腎機能を有する治験参加者を対象に実施した。PART-2 は，安定した重度（eGFR が 30 mL/min 未満で，透析を必要としない）の腎機能障害を有する治験参加者を対象に実施した。CKD-EPI の式を用いて算出し，BSA で補正した eGFR に基づき，治験参加者を軽度，中等度，重度の腎機能障害群または正常腎機能群に割り付けた。すべての治験参加者に PF-07321332 100 mg を単回経口投与し，PK ブースターであるリトナビル 100 mg を PF-07321332 投与の 12 時間前，投与時，12 時間後および 24 時間後に併用投与した。血漿中および尿中の PK を評価するため，規定の間隔で投与後 48 時間まで経時的に血液および尿検体を採取した。血漿中および尿中 PF-07321332 濃度は，バリデートされた高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析（HPLC-MS/MS）法を用いて測定した。血漿中濃度-時間データから PK パラメータを算出した。

計 35 例の治験参加者が投与群に割り付けられ，そのうち 34 例が治験薬の投与を受けた。その内訳は，軽度，中等度および重度の腎機能障害群が各 8 例，正常腎機能群が 10 例であった。中等度の腎機能障害群の 1 例は，Day 1 で PF-07321332 を投与する前に，有害事象により治験を中止した。4 群全体の年齢の平均値（SD）は 62.2（7.45）歳で，範囲は 47 歳から 76 歳であった（M5.3.3.3 Study C4671011, Table 14.1.2.1.1）。4 群全体の体重および BMI の平均値（SD）はそれぞれ 86.75（13.88）kg および 29.37（3.89）$kg/m^2$ であった（M5.3.3.3 Study C4671011, Table 14.1.2.2.1）。4 群全体の性別の分布は男性:女性が約 2:1，人種の分布は白人:黒人/アフリカ系アメリカ人が約 2:1 であった（M5.3.3.3 Study C4671011, Table 14.1.2.1.1）。健康治験参加者

は，腎機能障害を有する治験参加者と比較して年齢は±10 歳以内，体重は±15 kg 以内になるようにマッチングした。性別および人種の分布は正常腎機能群と腎機能障害群で同様であった。

群別の血漿中 PF-07321332 の PK パラメータの記述的要約を Table 29 に示す（注：C4671011 試験では PF-07321332 100 mg をリトナビル併用下で単回投与した）。PF-07321332 の曝露量パラメータ（$AUC_{inf}$および $C_{max}$）の統計学的比較の結果を Table 30 に要約する。

PF-07321332 の全身曝露量は腎機能障害の重症度が高いほど増加した。腎機能障害群（試験群）の正常腎機能群（対照群）に対する PF-07321332 の $AUC_{inf}$の調整済み幾何平均値（90% CI）の比（試験群/対照群）（90% CI）は，軽度の腎機能障害群では 123.84%（99.64%，153.91%），中等度の腎機能障害群では 187.40%（148.52%，236.46%），重度の腎機能障害群では 304.49%（237.60%，390.21%）であった（Table 30）。腎機能障害群（試験群）の正常腎機能群（対照群）に対する PF-07321332 の $C_{max}$の調整済み幾何平均値の比（試験群/対照群）（90% CI）は，軽度の腎機能障害群で 129.78%（101.93%，165.25%），中等度の腎機能障害群で 138.12%（113.18%，168.55%），重度の腎機能障害群で 148.02%（111.40%，196.68%）であった（Table 30）。

CL/F および CLr は，腎機能障害の重症度が高いほど低下した。中等度および重度の腎機能障害群では，正常腎機能群と比較して，CL/F（平均値）がそれぞれ約 47%および 67%，CLr（平均値）がそれぞれ約 47%および 80%低下した。

PF-07321332 の%Ae は正常腎機能群，軽度の腎機能障害群，中等度の腎機能障害群および重度の腎機能障害群でそれぞれ約 31%，43%，31%および 18%であった。CKD-EPI 式から求めた eGFR に対する CL/F の回帰プロット（Figure 7）は，腎機能の低下に伴いクリアランスが低下する明らかな傾向を示し，切片は 1.83（$p = 0.0009$），傾きは 0.05（$p < 0.0001$）であった。

**Table 29. Descriptive Summary of Plasma and Urine PF-07321332 PK Parameters - PK Parameter Analysis Set, Protocol C4671011**

| Parameter (Unit)[a] | Normal Renal Function (N=10) | Mild Renal Impairment (N=8) | Moderate Renal Impairment (N=8) | Severe Renal Impairment (N=8) |
|---|---|---|---|---|
| N1, n | 10, 10 | 8, 8 | 8, 6 | 8, 7 |
| $AUC_{inf}$ (ng.hr/mL) | 14460 (20) | 17910 (30) | 27110 (27) | 44040 (33) |
| $AUC_{last}$ (ng.hr/mL) | 14270 (20) | 17770 (30) | 26660 (21) | 39420 (28) |
| $C_{12}$ (ng/mL) | 341.9 (35) | 438.0 (30) | 785.6 (33) | 1213 (33) |
| $C_{24}$ (ng/mL) | 99.10 (35) | 112.8 (55) | 179.1 (108) | 694.2 (42) |
| CL/F (L/hr) | 6.913 (20) | 5.581 (30) | 3.689 (27) | 2.270 (33) |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 1600 (31) | 2077 (29) | 2210 (17) | 2369 (38) |
| $t_{1/2}$ (hr) | 7.725 ± 1.8234 | 6.606 ± 1.5344 | 9.948 ± 3.4171 | 13.37 ± 3.3225 |
| $T_{max}$ (hr) | 2.000 (1.00 - 4.00) | 2.000 (1.00 - 3.00) | 2.500 (1.00 - 6.00) | 3.000 (1.00 - 6.05) |
| $V_Z$/F (L) | 74.95 (35) | 51.95 (32) | 50.34 (27) | 42.73 (26) |
| Ae (mg) | 31.20 (45) | 42.65 (23) | 30.83 (56) | 18.46 (50) |
| Ae % | 31.20 (45) | 42.65 (23) | 30.83 (56) | 18.46 (50) |
| $CL_r$ (L/hr) | 2.180 (50) | 2.395 (33) | 1.154 (71) | 0.4398 (73) |

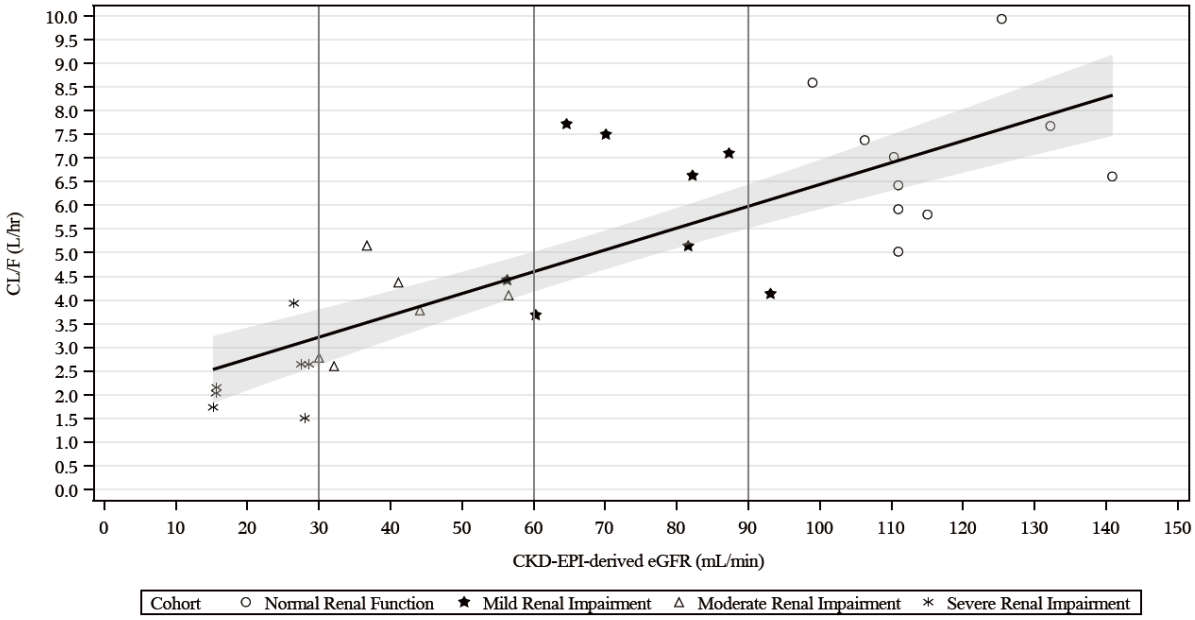
Source: Table 14.4.5.1.1 and 14.4.5.1.2
N = Total number of participants in the cohort in the indicated population.
N1 = Number of participants contributing to the summary statistics.
n = Number of participants contributing to the summary statistics for $t_{1/2}$, $AUC_{inf}$, CL/F and $V_Z$/F.
a. Geometric mean (Geometric %CV) for all: except Median (Range) for $T_{max}$ and arithmetic mean ± SD for $t_{1/2}$.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 22OCT2021 (00:43) Source Data: adpp Table Generation: 02NOV2021 (04:26)
(Database snapshot date : 19Oct2021) Output File: ./nda_ph1/C4671011/adpp_s101_im

**Table 30. Statistical Summary (ANOVA) of Plasma PF-07321332 PK Parameters ($AUC_{inf}$ and $C_{max}$), Protocol C4671011**

| Parameter (Units) | Test | Reference | Adjusted Geometric Means | | Ratio (%) (Test/Reference) of Adjusted Geometric Means[a] | 90% CI (%) of Ratio[a] |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Test | Reference | | |
| $C_{max}$ (ng/mL) | Mild Renal Impairment | Normal Renal Function | 2077 | 1600 | 129.78 | (101.93, 165.25) |
| | Moderate Renal Impairment | Normal Renal Function | 2210 | 1600 | 138.12 | (113.18, 168.55) |
| | Severe Renal Impairment | Normal Renal Function | 2369 | 1600 | 148.02 | (111.40, 196.68) |
| $AUC_{inf}$ (ng.hr/mL) | Mild Renal Impairment | Normal Renal Function | 17910 | 14460 | 123.84 | (99.64, 153.91) |
| | Moderate Renal Impairment | Normal Renal Function | 27110 | 14460 | 187.40 | (148.52, 236.46) |
| | Severe Renal Impairment | Normal Renal Function | 44040 | 14460 | 304.49 | (237.60, 390.21) |

Source: Table 14.4.5.3.1.1
Natural log-transformed $AUC_{inf}$ and $C_{max}$ for PF-07321332 were analyzed using a mixed effect model with cohort as a fixed effect and assuming unequal variances.
a. The ratios (and 90% CIs) were expressed as percentages.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 22OCT2021 (00:43) Source Data: adpp Table Generation: 28OCT2021 (07:02)
(Database snapshot date : 19Oct2021) Output File: ./nda_ph1/C4671011/adpp_s201_it

**Figure 7. Plot of Plasma Nirmatrelvir (PF-07321332) CL/F Versus CKD-EPI-derived eGFR (mL/min)**




Day -1 eGFR calculated from CKD-EPI equation was used in this presentation.
CL/F=1.83 + 0.05* eGFR
R-squared=0.6568; Slope p-value= <0.0001.
The solid line was the predicted line of the response variable.
The shadow area was 90% confidence region for the response variable.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 22OCT2021 (00:43) Source Data: adpp Table Generation: 27OCT2021 (09:46)(Database snapshot date : 19Oct2021) Output File: . /nda_ph1/C4671011/adpp_f302

**結論：**

- 全体的に，PF-07321332 の全身曝露量は，腎機能障害の重症度が高いほど増加した。特に，中等度および重度の腎機能障害を有する治験参加者では，正常腎機能群と比較したときの PF-07321332 の $AUC_{inf}$ の調整済み幾何平均値の比（90% CI）は，それぞれ 187.40%（148.52%，236.46%）および 304.49%（237.6%，390.21%）であった。

### 2.3. 第 2/3 相試験：薬物動態および薬力学の結果

第 2/3 相試験 3 試験［C4671005 試験（EPIC-HR），C4671006 試験（EPIC-PEP）および C4671002 試験（EPIC-SR）］で，PF-07321332/リトナビル 300 mg/100 mg BID の有効性および安全性が評価されている。

全 3 試験で，PK 検体をスパースサンプリングにより採取した。EPIC-HR 試験は完了した最初の試験であり，PK および PD を評価している。C4671006 試験および C4671002 試験の評価は今後実施する予定である。

#### 2.3.1. C4671005 試験

本治験は，重症化リスクの高い症候性の成人 COVID-19 外来患者を対象とした第 2/3 相，無作為化，二重盲検，プラセボ対照試験であった。本治験の目的は，PF-07321332/リトナビルの有効性，安全性および忍容性をプラセボと比較して評価することであった。

C4671005 試験では，2246 例を無作為に割り付け，1087 例を PK 解析対象とした。本治験では，治験参加者を 2 つの投与群（PF-07321332/リトナビル 300 mg/100 mg を 5 日間 BID 経口投与またはプラセボを 5 日間 BID 経口投与）のいずれかに無作為に割り付けた。

本治験では，母集団 PK 解析のため，PK 検体をスパースサンプリングにより採取した。可能であれば Day 1 の投与 30～90 分後に 1 回血液検体を採取し，また Day 5（可能であれば治験薬投与前 2 時間以内，それ以外の場合は来院中の任意の時点）に 1 回血液検体を採取した。その他の任意の PK 検体は，在宅診療時，治験実施医療機関への来院時または自己採取の全血マイクロサンプリング（Tasso®デバイス）により採取した。

母集団 PK シミュレーションの結果，COVID-19 成人患者における Day 5 の PF-07321332 の $AUC_{tau}$ および $C_{max}$ の予測値（90% PI）は，それぞれ 27345（16399，45382）ng•hr/mL および 3160（2069，4820）ng/mL であった。定常状態での $C_{trough}$ の予測値は 1327（593，2731）ng/mL であった。

PF-07321332 150 mg 錠の投与を受けた COVID-19 患者集団における PF-07321332 の曝露量のシミュレーションの結果，腎機能が正常または軽度の腎機能障害を有する成人に PF-07321332 300 mg とリトナビルを BID 経口投与した場合，シミュレーションした患者の 90%超で $C_{min}$ の値が $EC_{90}$（292 ng/mL）以上になると予測された。中等度の腎機能を有する成人では，リトナビル併用下で PF-07321332 150 mg を BID 投与したとき，PF-07321332 の曝露量は腎機能が正常な成人に PF-07321332/リトナビル 300 /100 mg BID を経口投与した場合と同程度となると考えられる。

母集団 PK 解析の結果を 4 項に要約した。詳細な結果については，別途母集団モデリング解析報告書に記載した（M5.3.3.5 PMAR-EQDD-C467a-DP4-1323 および PMAR-EQDD-C467a-DP4-1323-Supplement）。

### 2.3.2. C4671026 試験

本治験は，重症化リスクの高い症候性の小児 COVID-19 外来患者を対象に PF-07321332/リトナビル経口投与の安全性，薬物動態および有効性を評価する第 2/3 相，非盲検，多施設共同，単群介入試験である。小児患者に対する用量（すなわちコホート 1 および 2）は，最終母集団 PK モデルに基づき選択した。詳細は 4 項に示した。

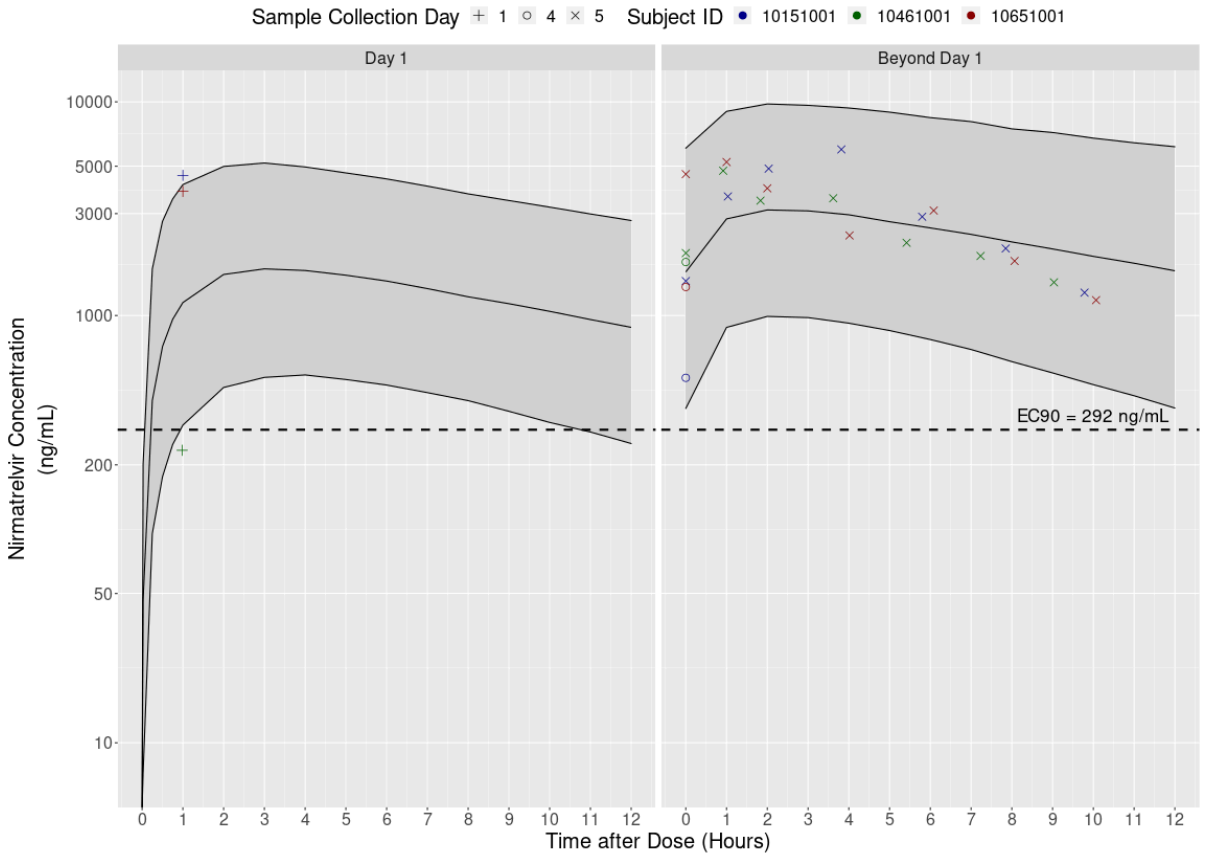
COVID-19 の確定診断を受けた治験参加者のうち，Cohort 1 に組み入れた治験参加者（体重 40 kg 以上，1a：12 歳以上 18 歳未満，1b：6 歳以上 12 歳未満）には，PF-07321332/リトナビル 300/100 mg を q12h（BID）で 5 日間（合計 10 回）経口投与し，Cohort 2 に組み入れた治験参加者（6 歳以上 18 歳未満かつ体重 20 kg 以上 40 kg 未満）には，PF-07321332/リトナビル 150/100 mg を q12h（BID）で 5 日間（合計 10 回）経口投与する。

Cohort 1b および 2 への組入れは，Cohort 1a に組み入れた最初の 3 例から得られた PK データのモデリング& シミュレーションにより用量を確認した後に開始する。Cohort 3～5 については，治験実施計画書を改訂し，用量設定および製剤変更に関する情報を含める予定である。
Cohort 1～2 では PK 用検体を約 10 検体採取する予定であるが，Cohort 3～4 では，若年小児では PK 用検体の採取が困難であるため，採血頻度を減らす予定である。

これまでに，3 例の小児治験参加者を Cohort 1a（12 歳以上 18 歳未満かつ体重 40 kg 以上）に組み入れている。投与後 1 時間（Day 1），投与前またはトラフ時（Day 4），投与前またはトラフ時，ならびに午前投与後 1，2，4，6，8 および 10 時間（Day 5）の規定の時点で，Tasso キット

により計 9 の PK 検体（乾燥血液）を採取し，PF-07321332 の分析を行った。治験参加者 10151001 は 1[redacted] 歳女性であり，無作為化時の体重は 7[redacted].3 kg であった。治験参加者 10461001 は 1[redacted] 歳男性であり，無作為化時の体重は 8[redacted].9 kg であった。3 例目の治験参加者 10651001 は 1[redacted] 歳女性であり，無作為化時の体重は 10[redacted].7 kg であった。予備的データから，C4671026 試験の青少年から得られた PF-07321332 濃度の実測値は，最終母集団 PK モデル（成人のデータに基づき構築）より推定された Day 5 の血漿中濃度の 90% PI の範囲内であったことが示された（Figure 8）。Day 1 の血漿検体は 1 検体のみであり，Figure 8（Day 1）に示したように，吸収相の PF-07321332 濃度には大きな変動が認められた。

**Figure 8. Median and 90% Prediction Intervals (5th and 95th percentile) for Nirmatrelvir (PF-07321332) Concentration Based on 1000 Simulations (Nirmatrelvir/ritonavir 300/100 mg BID) Overlaid with Observed (Tasso, dried blood) Data from Study C4671026**




Symbols represent individual observations; Dashed horizontal line represents the in vitro $EC_{90}$ value. Observations with negative time after dose are plotted at 0 hours. The median and 90% PIs constructed from a simulation with 1000 subproblems using the population PK model (developed based on adult data) with a simulation data set including 100 simulated subjects 12 to <18 years of age with body weight sampled from CDC Growth chart and truncated to ≥40 kg, and with normal renal function (nCLCR = 100 mL/min/1.73 $m^2$).
Source: Repository artifact ID FI-31506858

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 投与したときの薬物動態は，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）と同様であることが示唆され

た。C4671026 試験の小児患者 3 例から得られた PF-07321332 濃度の実測値は，成人 COVID-19 患者と同程度であった（Figure 9 および Figure 10）。

**3. 全試験を通しての結果の比較と解析**

臨床薬理試験 8 試験（健康治験参加者を対象とした 6 試験，肝機能障害患者を対象とした 1 試験および腎機能障害患者を対象とした 1 試験）の PK データを Table 31 に要約した。各臨床薬理試験の試験デザインとその目的の概要，ならびに投与量，投与方法，症例数および PK 結果［曝露量（AUC および $C_{max}$）］を Table 31 に示した。臨床薬理試験 8 試験の結果を 2 項に記載した。

リトナビルは HIV-1 プロテアーゼ阻害剤であるが，SARS-CoV-2 $M^{pro}$ に対しては活性を示さない。リトナビルは，CYP3A を介した PF-07321332 の代謝を阻害することにより，C4671001 試験で認められたように，血漿中 PF-07321332 濃度を上昇させ，$t_{½}$（平均値）を延長させる。そのため，すべての臨床薬理試験で，リトナビル 100 mg 錠を PK ブースターとして使用した。

**3.1. 薬物相互作用**

**3.1.1. In vitro および in vivo 薬物相互作用の比較**

- In vitro 試験において，PF-07321332 は CYP3A4 およびヒト MDR1（P-gp）の基質であることが示されている。PF-07321332 は CYP3A4 を可逆的および時間依存的に阻害し，MDR1（P-gp）を阻害する可能性がある。PF-07321332 は臨床推奨用量で得られる濃度で CYP を誘導しない（2.1.5 項）。

- これまでに得られている in vitro データから，リトナビルは主に CYP3A の基質となり，CYP2D6 の基質でもあることが示されている。リトナビルは CYP3A の阻害薬であり，程度は低いが CYP2D6 も阻害する。また，リトナビルは P-gp の阻害薬である。リトナビルは，CYP3A，CYP1A2，CYP2C9，CYP2C19 および CYP2B6 や，グルクロン酸転移酵素などのその他の酵素を誘導すると考えられる[6]。

- PF-07321332 およびリトナビルともに CYP3A4 および P-gp に対する阻害作用を有するため，PF-07321332/リトナビルを投与すると，P-gp を介して排出を受けるまたは主に 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。PK ブースターとして投与されるリトナビルは強い阻害薬でありその影響が大きいため，PF-07321332 の CYP3A4 および P-gp に対する阻害作用の影響は臨床上ほとんど認められない可能性がある。

これらの in vitro データを考慮し，PF-07321332/リトナビルとミダゾラム（CYP3A4 基質）またはダビガトラン（P-gp 基質）の併用投与の影響を治験で検討した。これらの治験では，PF-07321332 により上乗せされる影響を評価するために，リトナビル単剤の効果を評価する投与方法も追加した。

ミダゾラムおよび PF-07321332/リトナビルの併用投与時（試験投与）のミダゾラム単独投与時（対照投与）に対するミダゾラムの $AUC_{inf}$ および $C_{max}$ の調整済み幾何平均値の比は，それぞれ 1430.02%および 368.33%であり，ミダゾラム単独投与時（対照投与）とミダゾラムおよびリトナビル併用投与時（試験投与）との比較ではそれぞれ 1645.15%および 387.20%であった（Table 25）。

ダビガトランおよび PF-07321332/リトナビルの併用投与時（試験投与）のダビガトラン単独投与時（対照投与）に対するダビガトランの $AUC_{inf}$ および $C_{max}$ の調整済み幾何平均値の比は，それぞれ 194.47%および 233.06%であり，ダビガトラン単独投与時（対照投与）とダビガトランお

よびリトナビル併用投与時（試験投与）との比較ではそれぞれ 169.07%および 171.91%であった（Table 23）。

以上の結果を総合すると，PF-07321332/リトナビルと CYP3A4 または P-gp の基質を併用投与したとき，リトナビル単独投与と比較して，その基質の PK に対する PF-07321332 の上乗せの影響はほとんどまたは全く認められなかったため，DDI リスクは主にリトナビルに起因することが示唆された。

### 3.1.2. 重要な薬物相互作用

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[7]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。

#### 3.1.2.1. リトナビルに起因する既知の DDI

DDI 試験から，PF-07321332/リトナビルの相互作用は主にリトナビルに起因することが示唆された。したがって，併用禁忌および併用注意としている薬剤はリトナビルの添付文書と類似している [7]。

#### 3.1.2.2. 併用禁忌

併用禁忌とする薬剤はリトナビルの添付文書とおおむね一致している。したがって，クリアランスが CYP3A4 に強く依存しており，血漿中濃度の上昇により重篤なまたは生命に危険を及ぼすような事象が生じる薬剤と PF-07321332/リトナビルとの併用は禁忌である。また，強い CYP3A4 誘導薬と PF-07321332/リトナビルの併用も禁忌である。強い CYP3A4 誘導薬により PF-07321332 およびリトナビルの血漿中濃度が低下することで，抗ウイルス作用の消失や耐性出現の可能性がある。強い CYP3A4 誘導剤の影響が消失するまで時間がかかることがあるため，強い CYP3A4 誘導剤の投与中止後ただちに本剤の投与を開始してはならない。

## 3.2. 標的集団および特定の背景を有する患者集団に対する用量および用量の個別化

PF-07321332/リトナビルの 300/100 mg BID 5 日間投与の用量は，PK/PD 上の目標，予備的な母集団 PK モデルによる予測，および 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 相試験の結果に基づいて選択した。

用量選択のための PK/PD 上の目標は，90%を超える患者でトラフ濃度が $EC_{90}$（292 ng/mL）以上を維持することとした。リトナビル 100 mg 併用下の PF-07321332 100～500 mg の用量範囲における C4671001 試験の 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，リトナビル併用下の PF-07321332 300 mg 投与でこの目標が達成されることが示唆された（PMAR-EQDD-C467a-Proof of Concept-1246）。最終母集団 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 99%を超える治験参加者で，Day 5 の $C_{min}$ が $EC_{90}$（292 ng/mL）以上であったことが示唆された（PMAR-EQDD-C467a-DP4-1323 および 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，入院／死亡リスクの低下に有効であることが示された。用量選択の詳細については 4.3.2 項を参照のこと。

本申請資料に提示したウイルス学的データ（M2.4.2）から，C4671005 試験の実施以降に発現した懸念される変異株（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。したがって，本剤のクリアランスが変わるような要因がない限り，重症化リスクが高いすべての COVID-19 患者に対して用量の個別化の必要はなく，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。

PF-07321332 はリトナビル併用下では代謝が阻害され，主に未変化体として腎排泄されることから，内因性要因のうち，用量調節が必要になるのは腎機能障害である。2.2.5.2 項に示したように，中等度の腎機能障害患者（eGFR 30 mL/min 以上 60 mL/min 未満）に対してのみ，150/100 mg BID 5 日間投与への減量が必要であり，この用量で PK/PD 上の目標は達成可能と考えられた。重度の腎機能障害患者に対しても減量が必要となるが，重度の腎機能障害患者における追加の評価の結果が得られてから，適正用量を確定する予定である。また，母集団 PK 解析により，性別，人種または年齢に基づく用量の個別化は不要であることが示唆されている。

外因性要因のうち，強い CYP3A4 阻害薬との併用により全身曝露量がわずかに増加する可能性があるが（2.2.3.2 項），用量調整は必要ない。しかし，強い CYP3A4 誘導薬（2.2.3.1 項）は PF-07321332 およびリトナビルの全身曝露量を著しく低下させる可能性があり，強い CYP3A4 誘導薬を投与している患者に対して用量を個別化することは不可能であるため，強い CYP3A4 誘導薬との併用は禁忌である。薬物相互作用の管理のために PF-07321332/リトナビルの用量を変更すべきではないことは非常に重要である。

重度の腎機能障害，小児，妊婦および授乳婦を含む特定の背景を有する患者集団を対象とした試験が計画または進行中であり，これらの患者集団に対する投与の指針が今後得られる予定である。

### 3.3. 単回投与時と反復投与時の薬物動態の比較

FIH 試験である C4671001 試験の結果から，単回投与時と反復投与時の PK を比較評価した。本治験の MAD コホートでは，PF-07321332/リトナビル 75/100 mg，250/100 mg および 500/100 mg BID 投与後に，Day 1，5 および 10 の PF-07321332 濃度を測定した。

$C_{trough}$ を含む血漿中 PF-07321332 濃度-時間プロファイルのすべての評価日および投与群での中央値を Figure 2 に，投与群および評価日別の PK パラメータの記述的要約を Table 8 に示した。血漿中濃度は，すべての用量および投与群で Day 2 までに定常状態に達したと考えられた（Figure 2）。反復投与後の血漿中 PF-07321332 の累積は Day 5 および Day 10 ともに約 2 倍であった。Day 10 の $R_{ac}$ および $R_{ac,Cmax}$ の幾何平均値はすべての投与群で 1.8～2.1 であった（Table 8）。

PF-07321332/リトナビルの市販用製剤を反復投与して頻回サンプリングを実施した第 1 相試験は実施してないため，PF-07321332/リトナビルの市販用製剤を単回および反復投与したときの PK データを直接比較することはできない。健康治験参加者を対象とした C4671014 試験（カルバマゼピンとの DDI）の単回投与時の PK データおよび COVID-19 患者を対象とした C4671005 試験（第 2/3 相試験）の反復投与時の PK データについては，これらの試験で市販用製剤が使用されたため，参考としてここに示した。健康治験参加者を対象とした C4671014 試験では，市販用製剤である PF-07321332 300 mg 錠（150 mg 錠 ×2 錠）をリトナビル 100 mg 錠と単回併用投与したとき，ノンコンパートメント解析で算出した PF-07321332 の AUC および $C_{max}$ の平均値は，そ

れぞれ 27.35 µg•hr/mL および 3.16 µg/mL であった。母集団 PK 解析により予測した，C4671005 試験の成人患者に PF-07321332/リトナビル 300 mg/100 mg を BID 投与したときの Day 5 における PF-07321332 の曝露量（$AUC_{tau}$ および $C_{max}$）は，それぞれ 28.80 µg•hr/mL および 3.28 µg/mL であった。

### 3.4. PK の変動

PF-07321332 の PK の変動は，試験デザインおよび PK 評価方法によって異なった。Table 31 および 2.2 項に示したように，FIH 試験で PF-07321332 をリトナビル非併用下で投与した場合，標準的なノンコンパートメント解析により評価した PF-07321332 の曝露量（$AUC/C_{max}$）の変動（%CV）は，28%～47%であった。PF-07321332 をリトナビルと併用投与した場合，曝露量の変動は減少した（13%～45%）。

第 2/3 相試験およびすべての第 1 相臨床薬理試験のデータを用いて構築した最終母集団 PK モデルにより，PF-07321332 の PK の変動に対する共変量の影響を評価した（4 項）。カルバマゼピンまたはイトラコナゾールの併用（RSE 27.1%または 7.19%），COVID-19 感染症（10.7%），製剤（10.1%）および年齢（17.6%）が，PK の変動を説明する重要な共変量であることが判明した（4.3.1 項）。性別，人種，肥満の有無および肝機能障害は PF-07321332 の PK に対して有意な共変量ではなかった。

### 3.5. 曝露-反応

第 1 相臨床薬理試験では，曝露量との相関性を示すような薬力学的評価項目は評価しなかった。主要な第 2/3 相試験である C4671005 試験では，ウイルス量（VL）を用いて，SARS-CoV-2 感染患者での Day 5 の PF-07321332 濃度に対する ER 関係の可能性について評価した（5 項）。PF-07321332/リトナビルの作用機序に基づくと，VL の減少は，投与に対する合理的な薬力学的反応である。RT-PCR で測定したウイルス量を用いて，治験参加者での 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。投与した PF-07321332/リトナビルは単一用法・用量のみであったことから，VL との ER 関係を確立することは困難であった。しかし，治験参加者での PF-07321332 の曝露量は $EC_{90}$ と比較しておおむね高く，$EC_{90}$ より低い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。Day 5 の CFB VL は，本試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。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。

### 3.6. ヒト生体試料，PK または PD データベースにおける主な不整合

主要な第2/3相試験のPKは健康治験参加者を対象とした試験と同様であったが，第2/3相試験では745個（14.5%）の定量下限未満（BLQ）の検体が認められた。健康治験参加者を対象とした試験では十分に管理され，健康治験参加者は多くの場合治験実施施設に入所しているため，BLQ検体は極めて少なかった。第2/3相試験では，すべてのPK用検体採取時に患者が治験実施医療機関を来院するわけではないため，一部の検体がBLQとなることは珍しくない。第2/3相試験のBLQ検体数が多かったことについて明確な理由は特定されなかったが，いくつか考えられる原因の1つとして，PK検体採取の許容時間が関連している可能性がある。例えば，第2/3相試験では，Day 1のPK採取許容時間は投与後0.5～1.5時間としたが，治験参加者が治験実施医療機関からなるべく早く帰宅できるように，Day 1の検体の多くは投与後0.5時間よりも前に採取された。このように，スパースサンプリングおよびPK用検体採取の許容期間（Day 1およびDay 5）のタイミングにより，BLQ検体が多くなった可能性がある。

### 3.7. PK データの人種間での比較

C4671001 試験に登録した日本人治験参加者および主要な第 2/3 相試験に登録した他の人種の PK データを検討した。C4671001 試験では，日本人治験参加者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（Table 8）。Figure 3 に示したように，PF-07321332/リトナビル 250/100 mg BID 投与後の Day 1，Day 5 および Day 10 での用量補正した $AUC_{tau}$ および $C_{max}$ の分布の範囲は，日本人および外国人治験参加者でおおむね重なっていた。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 28%～30%および 21%～26%低かったが（Table 8 および Figure 3），これらの差に意味がある可能性は低い。

最終母集団 PK モデル（PMAR-EQDD-C467a-DP4-1323 および PMAR-EQDD-C467a-DP4-1323-Supplement）で，PF-07321332 の PK に対する共変量として人種を評価した。解析に使用した健康治験参加者と COVID-19 患者の両方のデータを含む全データセットの内訳は，白人 68.7%，黒人/アフリカ系アメリカ人 8.40%，アジア人 13.9%，アメリカ先住民/アラスカ先住民 8.15%，その他 0.343%，不明 0.515%であった。この結果，人種は PF-07321332 の PK に対する共変量ではないことが示された。

**Table 31. Tabular Summary of PK Parameters of Nirmatrelvir (PF-07321332) in Clinical Studies**

| Protocol No. | Study Objective<br>Study Design<br>Demographics | Treatment<br>ROA<br>Dose/Dosage Form | $AUC_{inf}$ [a] (ng•h/mL) | $AUC_{last}$ [a] (ng•h/mL) | $C_{max}$ [a] (ng/mL) | $T_{max}$ [a] (Hours) | $t_{½}$ [a] (Hours) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| C4671001<br><br>Unless specified, dosing of nirmatrelvir in all parts were done in fasted state | **Objective**<br>To evaluate safety, tolerability, and PK of nirmatrelvir in healthy Japanese and Western participants of 18-60 years of age with BMI of 17.5 to 30.5 kg/m$^2$ and a total body weight >50 kg<br><br>**Design**<br>Phase 1, randomized, double-blind, sponsor-open, placebo controlled, single- and multiple-dose escalation study in healthy participants<br><br>**Demographics**<br>All cohorts N: 70 participants<br>Mean age (SD): 38.8 (13.03)<br>Age range 21-56 years<br><br>**Evaluated for SAD All Cohorts**<br>PK: Nirmatrelvir parameters and concentration<br><br>Safety: Frequency, severity, and causal relationship of TEAEs and withdrawals due to TEAEs. Frequency and magnitude of abnormal laboratory findings. Changes from baseline in vital sign measurements and 12-lead ECG parameters<br><br>**Evaluated for MAD All Cohorts** | **Participant Evaluation Groups – PART 1: Single Doses, ROA: Suspension**<br>(N = 4 each cohort) | | | | | |
| | | 150 mg nirmatrelvir | 2247 (42) | 2125 (34) | 667.7 (28) | 0.634 (0.550 - 1.50) | 2.023 ± 0.54556 |
| | | 500 mg nirmatrelvir | 5480, 5450 | 3753 (29) | 674.4 (38) | 1.00 (0.517 - 1.00) | 18.5, 25.6 |
| | | 1500 mg nirmatrelvir | NR | 10870 (47) | 1538 (32) | 1.00 (0.533 - 2.00) | NR |
| | | 250/100 mg nirmatrelvir/ritonavir | 28220 (14) | 27600 (13) | 2882 (25) | 2.75 (1.50 - 4.00) | 6.935 ± 1.0794 |
| | | 250/100 mg nirmatrelvir/ritonavir, fed | 28640 (17) | 28020 (16) | 3323 (13) | 4.00 (4.00 - 4.00) | 6.005 ± 1.6502 |
| | | 750/100 mg nirmatrelvir/ritonavir | 66760 (45) | 64230 (39) | 5086 (25) | 2.00 (1.50 - 4.00) | 12.86 ± 8.4196 |
| | | **Participant Evaluation Groups - PART 2: Multiple Doses, ROA: Suspension**[b]<br>(N = 4 each for 75 and 250 mg BID; N = 7 for 500 mg) | | | | | |
| | | 75/100 mg BID nirmatrelvir/ritonavir | $AUC_{tau}$, 6017 (33) | NA | 1042 (28) | 1.00 (1.00 - 2.00) | 7.955 ± 2.0401 |
| | | 250/100 mg BID nirmatrelvir/ritonavir | 18700 (43) | NA | 2435 (36) | 1.00 (1.00 - 2.00) | 6.795 ± 1.7072 |
| | | 250/100 mg BID nirmatrelvir/ritonavir, Japanese | 13130 (26) | NA | 1925 (25) | 1.50 (0.500 - 2.02) | 5.163 ± 2.0915 |
| | | 500/100 mg BID nirmatrelvir/ritonavir | 22610 (37) | NA | 3051 (32) | 1.50 (1.00 - 2.00) | 8.047 ± 1.7871 |
| | | **Participant Evaluation Groups - PART 3: rBA/FE Cohorts**<br>(N = 12) | | | | | |
| | | 250 mg nirmatrelvir, ROA: Tablet | 2955 | 2695 | 497.8 | NA | NA |
| | | 250 mg nirmatrelvir, ROA: Suspension | 3884 | 3318 | 883.1 | NA | NA |

**Table 31. Tabular Summary of PK Parameters of Nirmatrelvir (PF-07321332) in Clinical Studies**

| Protocol No. | Study Objective<br>Study Design<br>Demographics | Treatment<br>ROA<br>Dose/Dosage Form | $AUC_{inf}$[a] (ng•h/mL) | $AUC_{last}$[a] (ng•h/mL) | $C_{max}$[a] (ng/mL) | $T_{max}$[a] (Hours) | $t_{½}$[a] (Hours) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | PK: nirmatrelvir parameters and concentration at **DAY 5**<br><br>Safety: Frequency, severity, and causal relationship of TEAEs and withdrawals due to TEAEs. Frequency and magnitude of abnormal laboratory findings. Changes from baseline in vital sign measurements and 12-lead ECG parameters<br><br>**Evaluated for rBA/FE Cohorts**<br>PK: nirmatrelvir parameters and concentration as well as the ratio of $AUC_{last}$, $AUC_{inf}$ and $C_{max}$ of tablet formulation and suspension | 250 mg nirmatrelvir, ROA: Tablet, fed | 4337 | 4012 | 1219 | NA | NA |
| | | 250 mg nirmatrelvir, ROA: Tablet, | 2955 | 2695 | 497.8 | NA | NA |
| | | **Participant Evaluation Groups - PART 4: Metabolism & Excretion Cohorts, ROA: Suspension**<br>(N = 6) | | | | | |
| | | 300/100 mg nirmatrelvir/ritonavir | NA | 32.96 µg/mL | 4.07 µg/mL | | |
| | | **Participant Evaluation Groups - PART 5: Supratherapeutic Exposure cohort, ROA: Suspension**<br>(N = 10) | | | | | |
| | | 2250/100 mg nirmatrelvir/ritonavir | 188800 (35) | 188200 (35) | 15940 (27) | 5.00 (3.02 - 6.03) | 7.450 ± 2.9357 |
| C4671019 | **Objective**<br>To evaluate the effect of a high-fat meal on the exposure of nirmatrelvir boosted with ritonavir<br><br>**Design**<br>Phase 1, open-label, single dose, randomized, 2-treatment, 2-sequence, 2-period crossover study<br><br>**Demographics**<br>N: 12<br>Mean age (SD): 46.9 (14.3)<br>Age range: 25-73 years<br><br>**Evaluated for**<br>PK: Nirmatrelvir parameters and concentration | Single dose of 300 mg [2 × 150 mg tablets] nirmatrelvir and 3 doses of 3 ×100 mg ritonavir, fed | 44050 (31) | 43360 (31) | 5951 (31) | 2.50 (1.50 - 4.00) | 7.390 ± 2.5843 |
| | | Single dose of 300 mg [2 × 150 mg tablets] nirmatrelvir and 3 doses of 3 ×100 mg ritonavir, fasted | 36810 (36) | 35860 (35) | 3696 (44) | 2.29 (1.00 - 3.00) | 8.673 ± 3.3768 |

**Table 31. Tabular Summary of PK Parameters of Nirmatrelvir (PF-07321332) in Clinical Studies**

| Protocol No. | Study Objective<br>Study Design<br>Demographics | Treatment<br>ROA<br>Dose/Dosage Form | $AUC_{inf}$[a] (ng•h/mL) | $AUC_{last}$[a] (ng•h/mL) | $C_{max}$[a] (ng/mL) | $T_{max}$[a] (Hours) | $t_{½}$[a] (Hours) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| C4671014 | **Objective**<br>To evaluate the effect of a strong CYP3A inducer, carbamazepine, on the PK of nirmatrelvir/ritonavir and ritonavir in healthy participants<br><br>**Design**<br>Phase-1, open label, fixed sequence, 2 period crossover study<br><br>**Demographics**<br>N: 12<br>Mean age (SD): 41.1 (10.04) years<br>Range: 22-56 years<br><br>**Evaluated for**<br>PK: Nirmatrelvir parameters and concentration with or without carbamazepine<br>Safety: Assessment of TEAEs, clinical laboratory abnormalities, vital signs, physical exam, and 12-lead ECGs | 300/100 mg nirmatrelvir/ritonavir | 23010 (23) | 22450 (23) | 2210 (33) | 3.00 (1.02-6.00) | 6.053 ± 1.7939 |
| | | 100 mg carbamazepine + 300/100 mg nirmatrelvir/ritonavir | 10280 (58) | 10050 (58) | 1300 (43) | 1.50 (0.500-4.00) | 3.845 ± 0.99642 |
| C4671015 | **Objective**<br>To characterize the PK of nirmatrelvir following multiple doses when nirmatrelvir /ritonavir is administered alone or with itraconazole in healthy participants<br><br>**Design**<br>Phase 1, open-label, 2-period, fixed/sequence crossover study to estimate the effect of the strong CYP3A4 inhibitor, itraconazole, on the | 300/100 mg nirmatrelvir (**suspension**)/ ritonavir BID | $AUC_{tau}$ 33350 (20) | 41840 (21) | 4678 (17) | 1.020 (0.500 - 2.08) | 8.255 ± 1.9465 |
| | | 200 mg itraconazole + 300/100 mg nirmatrelvir (**suspension**)/ritonavir BID | $AUC_{tau}$ 46290 (18) | 74430 (21) | 5546 (15) | 1.700 (0.500 - 4.00) | 7.793 ± 0.89019 |

**Table 31. Tabular Summary of PK Parameters of Nirmatrelvir (PF-07321332) in Clinical Studies**

| Protocol No. | Study Objective<br>Study Design<br>Demographics | Treatment<br>ROA<br>Dose/Dosage Form | $AUC_{inf}$[a] (ng•h/mL) | $AUC_{last}$[a] (ng•h/mL) | $C_{max}$[a] (ng/mL) | $T_{max}$[a] (Hours) | $t_{½}$[a] (Hours) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | PK of nirmatrelvir in healthy participants<br><br>**Demographics**<br>N: 11<br>Mean age (SD): 41.5 (12.03) years<br>Range: 28- 60 years<br><br>**Evaluated for**<br>PK: Nirmatrelvir parameters and concentration with and without coadministration of itraconazole<br><br>Safety: Assessment of TEAEs, clinical laboratory abnormalities, vital signs, physical exam, and 12-lead ECGs | | | | | | |
| C4671012 | **Objective**<br>To estimate the effect of the multiple doses of nirmatrelvir /ritonavir co-administered with dabigatran orally compared to dabigatran administered orally as a single dose<br><br>**Design**<br>Phase 1, open-label, randomized, 3-treatment, 6-sequence, 3-way crossover design<br><br>**Demographics**<br>N: 24 (9 male/15 female)<br>Mean age: 43.0 (10.72) years<br><br>Range: 21-60 years | 75 mg dabigatran | 625.6 (61) | 595.0 (65) | 71.87 (78) | 2.000 (1.00 - 4.00) | 11.48 ± 3.8485 |
| | | 75 mg dabigatran + 300/100 mg nirmatrelvir/ritonavir | 1177 (66) | 1178 (68) | 154.1 (72) | 2.000 (2.00 - 4.00) | 9.636 ± 1.5692 |
| | | 75 mg dabigatran + 100 mg ritonavir | 1079 (65) | 909.3 (124) | 117.9 (123) | 2.000 (1.00 - 4.00) | 10.16 ± 1.3350 |

**Table 31. Tabular Summary of PK Parameters of Nirmatrelvir (PF-07321332) in Clinical Studies**

| Protocol No. | Study Objective<br>Study Design<br>Demographics | Treatment<br>ROA<br>Dose/Dosage Form | $AUC_{inf}$[a] (ng•h/mL) | $AUC_{last}$[a] (ng•h/mL) | $C_{max}$[a] (ng/mL) | $T_{max}$[a] (Hours) | $t_{½}$[a] (Hours) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Evaluated for**<br>PK: Plasma dabigatran (total) PK parameters without nirmatrelvir /ritonavir<br><br>Safety: TEAEs, clinical laboratory tests, vital signs, physical examination, and ECGs. | | | | | | |
| C4671013 | **Objective**<br>To estimate the effect of nirmatrelvir /ritonavir on the PK of midazolam<br><br>**Design**<br>Phase 1, open-label, 3-treatment, 6-sequence, 3-period crossover study<br><br>**Demographics**<br>N: 10<br>Mean age (SD): 34.6 (9.26) years<br>Range: 21-50 years<br><br>**Evaluated for**<br>PK: Plasma midazolam (total) PK parameters with or without nirmatrelvir /ritonavir<br><br>Safety: TEAEs, clinical laboratory abnormalities, vital signs, and 12-lead ECGs | 2 mg midazolam | 26.13 (45) | 25.02 (44) | 9.812 (38) | 1.00 (0.500-1.10) | 4.988 ± 2.2058 |
| | | 2 mg midazolam + 300/100 mg nirmatrelvir/ritonavir | 363.9 (13) | 353.8 (13) | 36.18 (17) | 1.00 (0.500-1.05) | 10.47 ± 2.9096 |
| | | 2 mg midazolam + 100 mg ritonavir | 418.6 (15) | 408.8 (15) | 38.03 (18) | 1.02 (0.500-3.17) | 11.54 ± 3.4741 |
| C4671010 | **Objective**<br>To investigate the effect of hepatic impairment on the nirmatrelvir plasma | Normal Hepatic Function | 15.24 (36) (µg/hr/mL) | 14.97 (36) (µg/hr/mL) | 1.886 (20) (µg/mL) | 2.000 (0.550 - 2.08) | 7.209 ± 2.0990 |

**Table 31. Tabular Summary of PK Parameters of Nirmatrelvir (PF-07321332) in Clinical Studies**

| Protocol No. | Study Objective<br>Study Design<br>Demographics | Treatment<br>ROA<br>Dose/Dosage Form | $AUC_{inf}$[a] (ng•h/mL) | $AUC_{last}$[a] (ng•h/mL) | $C_{max}$[a] (ng/mL) | $T_{max}$[a] (Hours) | $t_{½}$[a] (Hours) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | PK, safety, and tolerability of nirmatrelvir enhanced with ritonavir<br><br>**Design**<br>Phase 1, non-randomized, open-label study<br><br>**Dose:** single oral dose of 100/100 mg nirmatrelvir/ritonavir<br><br>**Demographics**<br>N: 16 (N=8 each cohort)<br>Mean age (SD): 56.1 (9.33) years<br>Range: 42 - 67 years<br><br>**Evaluated for**<br>PK: Plasma nirmatrelvir PK parameters<br><br>Safety: Incidence of TEAEs, abnormal ECGs, vital signs, and laboratory values | Moderate Hepatic Impairment | 15.06 (43) (µg/mL) | 14.86 (43) (µg/mL) | 1.923 (48) (µg/mL) | 1.500 (1.00 - 2.00) | 5.448 ± 1.5743 |
| C4671011 | **Objective**<br>to investigate the effect of renal impairment on the plasma and urine PK, safety, and tolerability of nirmatrelvir enhanced with ritonavir<br><br>**Design**<br>Phase 1, non-randomized, open label, 2-part study<br><br>**Dose:** single oral dose of 100/100 mg nirmatrelvir/ritonavir<br><br>**Demographics** | Normal Renal Function | 14460 (20) | 14270 (20) | 1600 (31) | 2.000 (1.00 - 4.00) | 7.725 ± 1.8234 |
| | | Mild Renal Impairment | 17910 (30) | 17770 (30) | 2077 (29) | 2.000 (1.00 - 3.00) | 6.606 ± 1.5344 |
| | | Moderate Renal Impairment | 27110 (27) | 26660 (21) | 2210 (17) | 2.500 (1.00 - 6.00) | 9.948 ± 3.4171 |
| | | Severe Renal Impairment | 44040 (33) | 39420 (28) | 2369 (38) | 3.000 (1.00 - 6.05) | 13.37 ± 3.3225 |

**Table 31. Tabular Summary of PK Parameters of Nirmatrelvir (PF-07321332) in Clinical Studies**

| Protocol No. | Study Objective<br>Study Design<br>Demographics | Treatment<br>ROA<br>Dose/Dosage Form | $AUC_{inf}$[a] (ng•h/mL) | $AUC_{last}$[a] (ng•h/mL) | $C_{max}$[a] (ng/mL) | $T_{max}$[a] (Hours) | $t_{½}$[a] (Hours) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N: 34 (N=8 each cohort; N=10 in normal renal function cohort)<br><br>Mean age (SD): 62.2 (7.45) years<br>Range: 47 - 76 years<br><br>**Evaluated for**<br>PK: Urine and plasma nirmatrelvir PK parameters<br><br>Safety: Incidence of TEAEs, clinical laboratory tests, vital signs, physical examination and ECGs | | | | | | |

Source: M5.3.3.1 Study C4671001 CSR; M5.3.3.4 Study C4671019 CSR, M5.3.3.3 Study C4671010 CSR, M5.3.3.3 Study C4671011 CSR, M5.3.3.4 Study C4671012 CSR, M5.3.3.4 Study C4671013 CSR, M5.3.3.4 Study C4671014 CSR, and M5.3.3.4 Study C4671015 CSR

a. Geometric mean (geometric %CV) for all except median (range) for $T_{max}$ and arithmetic mean ± SD for $t_{½}$.

b. For Study C4671001 MAD data the $T_{max}$ and $t_{½}$ are reported from Day 10. All other PK parameters reported for MAD are taken from Day 1.

**4. 最終母集団 PK 解析**

FIH 試験から得られたデータを用いて，予備的な母集団 PK 解析（PMAR-EQDD-C467a-Proof of Concept-1246）を実施した。この後，健康成人治験参加者ならびに肝機能障害または腎機能障害を有する治験参加者を対象として完了した第 1 相試験 7 試験（C4671001，C4671010，C4671011，C4671012，C4671013，C4671014 および C4671015 試験における頻回サンプリング）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）から得られた血漿中 PF-07321332 濃度を用いて予備的な母集団 PK モデルを更新し，最終母集団 PK モデル（PMAR-EQDD-C467a-DP4-1323 および PMAR-EQDD-C467a-DP4-1323-Supplement）とした。これらの試験は，PF-07321332 の剤形（経口懸濁剤，100 mg および 150 mg 錠），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。

第 1 相 FIH 試験および DDI 試験については，PF-07321332/リトナビル（CYP3A 阻害薬/誘導薬を併用および非併用下）の投与を受けた治験参加者から収集した PK データのサブセットのみを本解析に含めた。血液検体は治験実施計画書に規定された時点で採取した。

PMAR-EQDD-C467a-DP4-1323 と比較して，PMAR-EQDD-C467a-DP4-1323-Supplement では，C4671005 試験（EPIC-HR）の治験実施施設である施設 ID 1274 および 1470 に組み入れられた治験参加者のデータを除外し，PMAR-EQDD-C467a-DP4-1323 の最終母集団 PK モデルをアップデートした結果を示した。

**4.1. 解析データ**

この解析には，PF-07321332/リトナビルの投与を 1 回以上受けた治験参加者［濃度測定値がない治験参加者（実測値がすべて BLQ）または PF-07321332/リトナビルの投与記録のみがあった治験参加者を含む］を含めた。PF-07321332 の単剤投与を受けた治験参加者およびプラセボ群の治験参加者のデータは除外した。PF-07321332 の LLOQ は 10 ng/mL であった。PF-07321332 濃度が LLOQ 未満と報告された場合は 0 とし，欠測値として扱った。

PMAR-EQDD-C467a-DP4-1323-Supplement では，C4671005 試験（EPIC-HR）治験実施施設である施設 ID 1274 および 1470 に組み入れられたすべての治験参加者は，解析から除外した。C4671005 試験では，施設 ID 1274（n=48）および 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。

**4.2. 方法**

**4.2.1. 母集団 PK モデリング**

母集団 PK 解析は，NONMEM version 7.5.0 に実装された非線形混合効果モデリング法により，推定法として first-order conditional estimation method with interaction を用いて実施した。PF-07321332 とリトナビルの併用投与時の予備的な母集団 PK モデル（PMAR-EQDD-C467a-Proof of Concept-1246）に基づき，基本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。CL，セントラルコンパートメントの分布容積（$V_2$），コンパートメント間のクリアランス（Q），末梢コンパートメントの分布容積（$V_3$），一次吸収速度定数（$k_a$）および F1 に関するパラメータ化を用いて，薬物動態をモデル化した。

基本モデルには，クリアランスおよび分布容積に対して，それぞれ 0.75 および 1 に固定した指数を用いた体重（ベースライン）のアロメトリックモデルを組み入れた。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（nCLCR）（線形，パワーまたはブレイクポイントモデルを用いてモデル化）の影響も，構造的共変量として基本モデルに組み入れた。薬物動態パラメータの個体間変動（IIV）は対数正規分布を仮定し，指数関数の変量効果を用いてモデル化した。変量効果の共分散を考慮するモデルと考慮しないモデルを検討した。残差に関する変量効果は，対数ドメインにおいて比例モデルと付加モデルを組み合わせて記述した。CL および $V_2$ に対する年齢，性別，人種，肥満の有無（BBMI ≥30），COVID-19 感染症，CL に対する肝機能障害および併用薬（CYP3A 阻害薬または誘導薬），$k_a$ および F1 に対する用量および製剤などの追加の共変量の有意性について，尤度比検定（NONMEM OFV に基づく）を用いた変数増加法により，これらの影響の統計的有意性を評価した。個々の共変量の選択および除外の検定はそれぞれ有意水準 $\alpha = 0.05$ および $\alpha = 0.001$ で行った。

### 4.2.2. PF-07321332 曝露量のシミュレーション

PF-07321332/リトナビルの推奨用量を評価するシミュレーションを，成人 COVID-19 患者を対象とした第 2/3 相 C4671005 試験で検討した用法・用量［PF-07321332/リトナビル 300 mg/100 mg BID を 5 日間経口投与（合計 10 回）］で，投与忘れがないと仮定し，最終母集団 PK モデルを用いて実施した。さらに，中等度または重度の腎機能障害を有する成人および小児集団を対象に，PF-07321332/リトナビル 150/100 mg または 100/100 mg BID の 5 日間投与などの他の用法・用量をシミュレーションした。年齢区分（成人，2 歳以上 6 歳未満，6 歳以上 12 歳未満，12 歳以上 18 歳未満の小児），体重区分，腎機能区分ごとに 5000 例のシミュレーションデータセットを作成した。

腎機能が正常な成人については，第 2/3 相 C4671005 試験の COVID-19 患者の母集団 PK データで認められた年齢，体重および nCLCR の共分散に基づき，多変量正規分布から共変量を抽出した。腎機能障害のシミュレーションでは，特定の腎機能カテゴリー（軽度 $60 \leq$ nCLCR $< 90$，中等度 $30 \leq$ nCLCR $< 60$，重度 $10 \leq$ nCLCR $< 30$ mL/min/1.73 $m^2$）のカットオフ値に間隔が設定された一様分布から共変量の nCLCR を抽出した。2 歳から 18 歳未満の小児については，CDC National Center for Health Statistics の成長チャートに基づき体重を抽出した[8]。nCLCR を 100 mL/min/1.73 $m^2$ に設定し，正常な腎機能のみのシミュレーションを実施した。

シミュレーションにより Day 1 および Day 5 の 1 時間間隔での血漿中 PF-07321332 濃度プロファイル（IIV を考慮した個別予測値，ただし残差変動やモデルの不確実性は含まない）を求め，PF-07321332 の曝露量（$C_{min}$，$C_{max}$ および $AUC_{tau}$）を算出することおよび，$C_{min}$ が $EC_{90}$ 以上に達すると予測される患者の割合を算出することに用いた。

## 4.3. 結果

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。745 の BLQ 検体（14.5%）が認められ，投与前の BLQ 検体が 130（2.52%），TAD が 24 時間を超えた BLQ 検体が 138（2.68%）あった。治験参加者の大半は，腎機能は正常で，COVID-19 感染症を有する白人であった。

様々な腎臓機能区分に属する健康成人，中等度の肝機能障害を有する成人および COVID-19 を有する成人にリトナビル 100 mg 併用下で PF-07321332 を単回または反復経口投与したときの PK 特性を，一次吸収を含む 2-コンパートメントモデルにより適切に記述した。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。腎機能障害がある場合［約 70 mL/min/1.73 $m^2$（推定ブレイクポイント）未満］，PF-07321332 のクリアランスは低下した。また，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。

### 4.3.1. 母集団 PK モデリング

カルバマゼピンまたはイトラコナゾールとの併用が PF-07321332 の CL に及ぼす影響を考慮すると，OFV ならびに，CL および $k_a$ に対する IIV は顕著に減少した。カルバマゼピンおよびイトラコナゾールの CL に及ぼす影響は，それぞれ 0.742 および-0.327 と推定された。COVID-19 感染症の CL に対する影響（-0.366），製剤（PF-07321332 150 mg 錠）の F1 に対する影響（-0.372），および年齢の PF-07321332 の $V_2$ に対する影響（指数-0.436）も有意な共変量であった。

第 2/3 相 C4671005 試験で成人 COVID-19 患者からスパースサンプリングにより採取した PF-07321332 の PK データをグラフ化して評価したところ，PF-07321332 150 mg 錠のデータは PF-07321332 100 mg 錠のデータと一致していた。年齢は $V_2$ に対する有意な共変量であったが，80 歳以上の治験参加者で $V_2$ が約 25%減少したことは臨床的に重要ではないと考えられる。性別，人種，肥満の有無（BBMI ≥30）および肝機能障害は PF-07321332 の PK に対する有意な共変量ではなかった。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。

### 4.3.2. PF-07321332 曝露量のシミュレーション

最終母集団 PK モデルおよびパラメータの推定値を用いてシミュレーションした PF-07321332 の曝露量，および $C_{min}$ が $EC_{90}$（292 ng/mL）以上に達すると予測された患者の割合は，FIH 試験データに基づき実施した予備的な母集団 PK モデリングおよびシミュレーション解析（PMAR-EQDD-C467a-Proof of Concept-1246）から得られた結果と同程度であった。小児患者および軽度または中等度の腎機能障害（重度の腎機能障害を除く）を有する患者に対する投与量が最終母集団 PK モデルに基づいて確認されたことは重要である。

腎機能が正常な成人および軽度の腎機能障害を有する成人を対象に，成人 COVID-19 患者を対象とした第 2/3 相 C4671005 試験で検討した用法・用量（PF-07321332/リトナビル 300/100 mg BID の 5 日間投与）を投与したときの曝露量のシミュレーションを実施した。中等度または重度の腎機能障害を有する成人を対象に，別の用法・用量として PF-07321332/リトナビル 150/100 mg または 100/100 mg BID を投与したときの曝露量のシミュレーションを実施した。Day 5 の PF-07321332 の曝露量パラメータの予測値ならびに Day 1 および Day 5 に $C_{min}$ が $EC_{90}$（292 ng/mL）以上に達すると予測された成人の割合を Table 32 および Table 33 に示した。また $C_{min}$ の中央値の比（各腎機能障害の中央値/正常腎機能の中央値）について Table 33 に示した。

シミュレーションした成人における Day 5 の PF-07321332 の $C_{min}$ 予測値の分布を用法・用量および腎機能別に Figure 9 に示した。

**Table 32. Predicted Day 5 Nirmatrelvir (PF-07321332) Exposure Parameters for Adults with COVID-19 and Various Degrees of Renal Function following BID Dosing of Nirmatrelvir/ritonavir for 5 Days**

| Renal Function[a] | Dose[b] (mg) | $AUC_\tau$ (ng·h/mL) Percentile | | | $C_{max}$ (ng/mL) Percentile | | | $C_{min}$ (ng/mL) Percentile | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Geomean | $10^{th}$ | $90^{th}$ | Geomean | $10^{th}$ | $90^{th}$ | Geomean | $10^{th}$ | $90^{th}$ |
| Normal | 300 | 27345 | 16399 | 45382 | 3160 | 2069 | 4820 | 1327 | 593 | 2731 |
| Mild | 300 | 28247 | 17027 | 46435 | 3237 | 2104 | 4937 | 1394 | 639 | 2862 |
| Moderate | 150 | 29534 | 17439 | 50288 | 3035 | 1904 | 4805 | 1773 | 880 | 3466 |
| Severe | 150 | 62889 | 37454 | 103970 | 5768 | 3606 | 9250 | 4456 | 2503 | 7647 |
| Severe | 100 | 49482 | 29469 | 81804 | 4538 | 2837 | 7278 | 3506 | 1969 | 6016 |

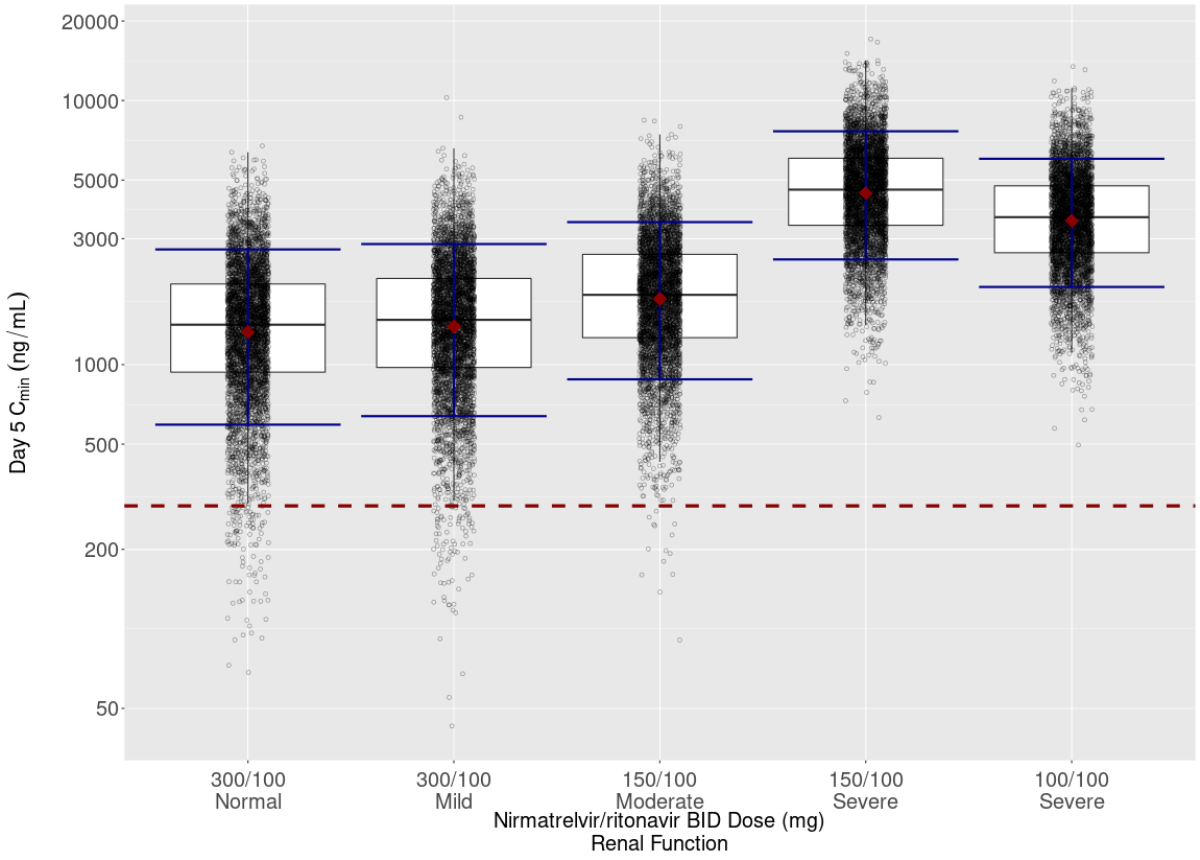
Repository artifact ID FI-29361257. Lines 1–3 substituted. Source: M5.3.3.5 PMAR-EQDD-C467a-DP4-1323, Table 13
a. Normal = nCLCR≥90 mL/min/1.73 $m^2$; Mild = 60≤nCLCR<90 mL/min/1.73 $m^2$; Moderate = 30≤nCLCR<60 mL/min/1.73 $m^2$
Severe = 10≤nCLCR<30 mL/min/1.73 $m^2$.
b. Nirmatrelvir 150 mg tablet given as BID with ritonavir 100 mg for 5 days. Based on 5000 simulated subjects per group.

**Table 33. Predicted Day 5 $C_{min}$ and Percentage of Simulated Adults Subjects with COVID-19 and Various Degrees of Renal Function Achieving $C_{min}$ Above In Vitro $EC_{90}$ (292 ng/mL) Following BID Dosing of Nirmatrelvir (PF-07321332)/Ritonavir for 5 Days**

| Renal Function[a] | Dose[b] (mg) | Dose Number | $C_{min}$ (ng/mL) Median | $C_{min}$ (ng/mL) $10^{th}$ percentile | $C_{min}$ (ng/mL) $90^{th}$ percentile | Ratio of Median to Normal | % Subjects Achieved $C_{min} \geq EC_{90}$ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Normal | 300 | $1^{st}$ (Day 1) | 827 | 445 | 1313 | - | 96.7 |
| | | $10^{th}$ (Day 5) | 1417 | 593 | 2731 | - | 98.0 |
| Mild | 300 | $1^{st}$ (Day 1) | 850 | 467 | 1345 | 1.03 | 97.2 |
| | | $10^{th}$ (Day 5) | 1478 | 639 | 2862 | 1.04 | 98.4 |
| Moderate | 150 | $1^{st}$ (Day 1) | 803 | 515 | 1220 | 0.970 | 99.0 |
| | | $10^{th}$ (Day 5) | 1839 | 880 | 3466 | 1.30 | 99.7 |
| Severe | 150 | $1^{st}$ (Day 1) | 1167 | 803 | 1723 | 1.41 | 100 |
| | | $10^{th}$ (Day 5) | 4599 | 2503 | 7647 | 3.25 | 100 |
| | 100 | $1^{st}$ (Day 1) | 918 | 632 | 1355 | 1.11 | 100 |
| | | $10^{th}$ (Day 5) | 3619 | 1969 | 6016 | 2.55 | 100 |

Repository artifact ID FI-29406898. Lines 1–2 substituted. Source: M5.3.3.5 PMAR-EQDD-C467a-DP4-1323, Table 14
a. Normal = nCLCR≥90 mL/min/1.73 $m^2$; Mild = 60≤nCLCR<90 mL/min/1.73 $m^2$; Moderate = 30≤nCLCR<60 mL/min/1.73 $m^2$; Severe = 10≤nCLCR<30 mL/min/1.73 $m^2$.
b. Nirmatrelvir 150 mg tablet given as BID with ritonavir 100 mg for 5 days. Based on 5000 simulated subjects per group.

**Figure 9. Predicted Day 5 Plasma Nirmatrelvir (PF-07321332) $C_{min}$ Concentrations in Simulated Adults with COVID-19 by Dosing Regimen and Renal Function**




Repository artifact ID FI-29543269. Source: M5.3.3.5 PMAR-EQDD-C467a-DP4-1323, Figure 5
Normal = nCLCR≥90 mL/min/1.73 $m^2$; Mild = 60≤nCLCR<90 mL/min/1.73 $m^2$;
Moderate = 30≤nCLCR<60 mL/min/1.73 $m^2$; Severe = 10≤nCLCR<30 mL/min/1.73 $m^2$.
Symbols represent individual predictions. Boxes indicate the interquartile range with the median of the individual group shown by a horizontal black line. Red dots represent the group means. Whisker lines represent 1.5 times the interquartile range below the 1st quartile or above the 3rd quartile. Red dashed horizontal line represents the target exposure in vitro $EC_{90}$ of 292 ng/mL.

リトナビル併用下での PF-07321332 300 mg 投与により，腎機能が正常な成人で初回投与後の $C_{min}$ が $EC_{90}$ 以上に達する割合は 90%を超えると予測された。軽度および中等度の腎機能障害患者でも，推奨用量で $C_{min}$ が $EC_{90}$ 以上に達する割合は 90%を超えると予測され，腎機能が正常な成人に対する中央値の比は 1.3 以下であった。しかし，重度の腎機能障害患者では，リトナビル併用下での PF-07321332 100 mg 投与でも，Day 5 の腎機能正常に対する中央値の比は 2 を超えると予測された。

以上のように，腎機能が正常または軽度の腎機能障害を有する COVID-19 成人患者に 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 BID 経口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。情報が十分に得られていないことから，重度の腎機能障害を有する成人に対する推奨用法・用量を決定することはできなかった。

腎機能が正常な小児 COVID-19 患者について，5000 例/群として年齢および体重別にシミュレーションを実施した。体重 40 kg 以上の小児患者では，腎機能が正常な成人に対する投与量である PF-07321332/リトナビル 300/100 mg BID の 5 日間投与の曝露量パラメータをシミュレーションした。年齢および体重別の他の用法・用量（例：PF-07321332/リトナビル 150/100 mg または 100/100 mg BID）についてもシミュレーションを実施した。

Day 5 の PF-07321332 の曝露量パラメータの予測値ならびに Day 1 および Day 5 の $C_{min}$ が $EC_{90}$（292 ng/mL）以上に達すると予測された小児患者の割合を Table 34 および Table 35 に示した。小児患者（2 歳以上 18 歳未満）の Day 5 の PF-07321332 の $C_{min}$ の予測値の分布を用法・用量，年齢および体重群別に Figure 10 に示した。

**Table 34. Predicted Day 5 Nirmatrelvir (PF-07321332) Exposure Parameters for Pediatric Subjects with COVID-19 and Normal Renal Function Following BID Dosing of Nirmatrelvir/Ritonavir for 5 Days**

| Age Group | Weight Group | Dose[a] (mg) | $AUC_\tau$ (ng·h/mL) Percentile | | | $C_{max}$ (ng/mL) Percentile | | | $C_{min}$ (ng/mL) Percentile | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Geomean | $10^{th}$ | $90^{th}$ | Geomean | $10^{th}$ | $90^{th}$ | Geomean | $10^{th}$ | $90^{th}$ |
| Adult | ≥40 kg | 300 | 27345 | 16399 | 45382 | 3160 | 2069 | 4820 | 1327 | 593 | 2731 |
| 12 to <18 years | 20 to <40 kg | 150 | 33276 | 20826 | 52273 | 3557 | 2436 | 5196 | 1861 | 928 | 3443 |
| | | 300 | 50136 | 31378 | 78758 | 5360 | 3670 | 7829 | 2804 | 1398 | 5188 |
| | ≥40 kg | 150 | 24099 | 14678 | 38818 | 2550 | 1669 | 3837 | 1372 | 693 | 2581 |
| | | 300 | 36309 | 22115 | 58486 | 3843 | 2515 | 5781 | 2066 | 1044 | 3889 |
| 6 to <12 years | 10 to <20 kg | 100 | 43288 | 27302 | 67991 | 4502 | 3087 | 6546 | 2537 | 1309 | 4628 |
| | 20 to <40 kg | 150 | 40104 | 24805 | 64848 | 4187 | 2812 | 6252 | 2340 | 1212 | 4401 |
| | | 300 | 60423 | 37373 | 97704 | 6308 | 4236 | 9419 | 3526 | 1826 | 6631 |
| | ≥40 kg | 150 | 27428 | 17093 | 44060 | 2842 | 1910 | 4263 | 1621 | 830 | 3015 |
| | | 300 | 41325 | 25754 | 66385 | 4283 | 2877 | 6423 | 2442 | 1250 | 4542 |
| 2 to <6 years | 10 to <20 kg | 100 | 50315 | 31358 | 80231 | 5035 | 3381 | 7521 | 3149 | 1700 | 5615 |

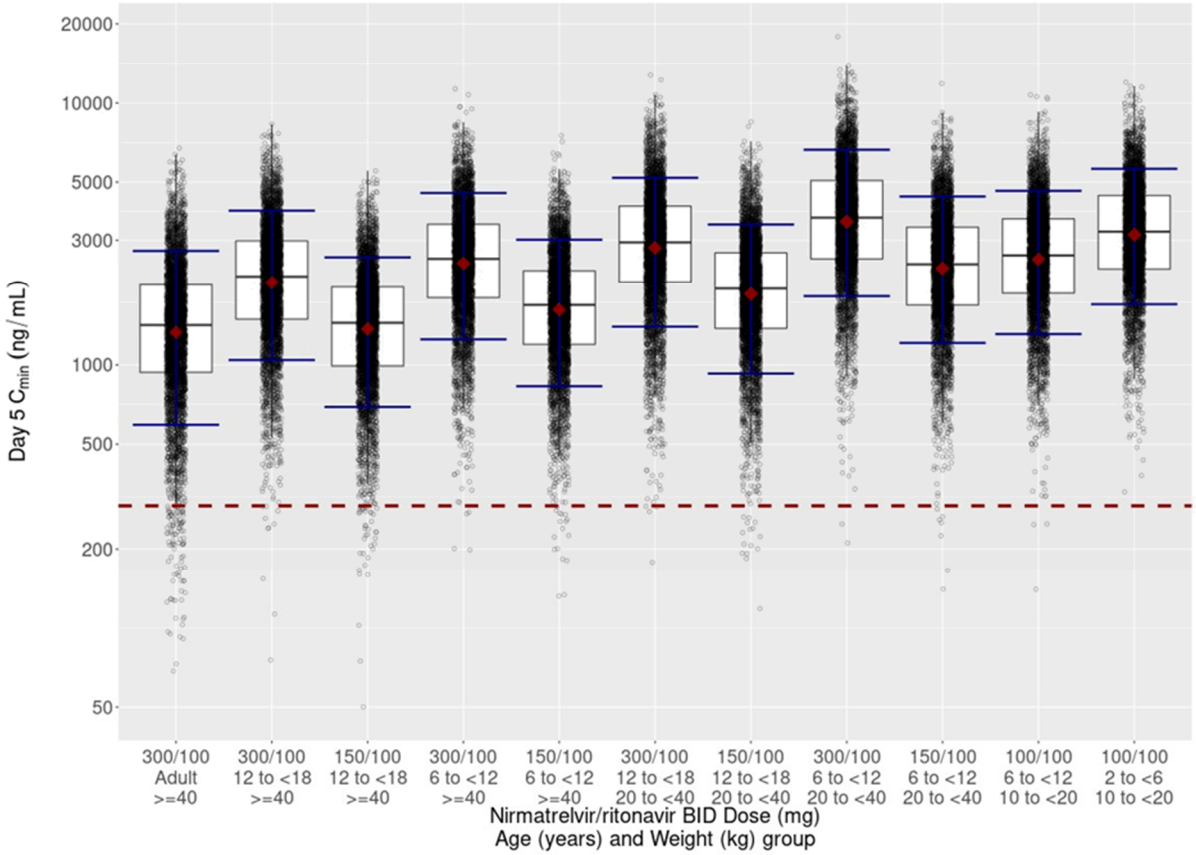
Repository artifact ID FI-29406882. Lines 1–3 substituted. Source M5.3.3.5 PMAR-EQDD-C467a-DP4-1323, Table 15
a. Nirmatrelvir 150 mg tablet given as BID with ritonavir 100 mg for 5 days. Based on 5000 simulated subjects per group

**Table 35. Predicted Day 5 $C_{min}$ and Percentage of Simulated Pediatric Subjects with COVID-19 and Normal Renal Function Achieving $C_{min}$ Above In Vitro $EC_{90}$ of 292 ng/mL Following BID Dosing of Nirmatrelvir (PF-07321332)/Ritonavir for 5 Days**

| Age Group | Weight Group | Dose[a] (mg) | Dose Number | $C_{min}$ (ng/mL) Median | $10^{th}$ percentile | $90^{th}$ percentile | Ratio of Median to Adult | % Subjects Achieved $C_{min} \geq EC_{90}$ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Adult | ≥40 kg | 300 | $1^{st}$ (Day 1) | 827 | 445 | 1313 | - | 96.7 |
| | | | $10^{th}$ (Day 5) | 1417 | 593 | 2731 | - | 98.0 |
| 12 to <18 years | 20 to <40 kg | 300 | $1^{st}$ (Day 1) | 1522 | 975 | 2142 | 1.84 | 99.8 |
| | | | $10^{th}$ (Day 5) | 2944 | 1398 | 5188 | 2.08 | 99.9 |
| | | 150 | $1^{st}$ (Day 1) | 1010 | 647 | 1422 | 1.22 | 99.3 |
| | | | $10^{th}$ (Day 5) | 1954 | 928 | 3443 | 1.38 | 99.7 |
| | ≥40 kg | 300 | $1^{st}$ (Day 1) | 1093 | 680 | 1574 | 1.32 | 99.6 |
| | | | $10^{th}$ (Day 5) | 2177 | 1044 | 3889 | 1.54 | 99.8 |
| | | 150 | $1^{st}$ (Day 1) | 725 | 452 | 1045 | 0.877 | 98.0 |
| | | | $10^{th}$ (Day 5) | 1445 | 693 | 2581 | 1.02 | 99.3 |
| 6 to <12 years | 10 to <20 kg | 100 | $1^{st}$ (Day 1) | 1288 | 866 | 1777 | 1.56 | 99.8 |
| | | | $10^{th}$ (Day 5) | 2626 | 1309 | 4628 | 1.85 | 99.9 |
| | 20 to <40 kg | 300 | $1^{st}$ (Day 1) | 1784 | 1164 | 2538 | 2.16 | 99.9 |
| | | | $10^{th}$ (Day 5) | 3657 | 1826 | 6631 | 2.58 | 100 |
| | | 150 | $1^{st}$ (Day 1) | 1184 | 772 | 1685 | 1.43 | 99.8 |
| | | | $10^{th}$ (Day 5) | 2427 | 1212 | 4401 | 1.71 | 99.9 |
| | ≥40 kg | 300 | $1^{st}$ (Day 1) | 1209 | 792 | 1696 | 1.46 | 99.8 |
| | | | $10^{th}$ (Day 5) | 2547 | 1250 | 4542 | 1.80 | 99.9 |
| | | 150 | $1^{st}$ (Day 1) | 802 | 525 | 1126 | 0.970 | 99.2 |
| | | | $10^{th}$ (Day 5) | 1691 | 830 | 3015 | 1.19 | 99.7 |
| 2 to <6 years | 10 to <20 kg | 100 | $1^{st}$ (Day 1) | 1392 | 977 | 1922 | 1.68 | 100 |
| | | | $10^{th}$ (Day 5) | 3234 | 1700 | 5615 | 2.28 | 100 |

Repository artifact ID FI-29407125. Lines 1–2 substituted. Source: M5.3.3.5 PMAR-EQDD-C467a-DP4-1323, Table 16
a. Nirmatrelvir 150 mg tablet given as BID with ritonavir 100 mg for 5 days. Based on 5000 simulated subjects per group.

**Figure 10. Predicted Day 5 Plasma Nirmatrelvir (PF-07321332) $AUC_{0-12}$ in the Simulated Pediatric Population with COVID-19 by Dosing Regimen (300 mg/100 mg BID or 150 mg/100 mg BID), Age and Weight**




Repository artifact ID FI-29543279. Source: M5.3.3.5 PMAR-EQDD-C467a-DP4-1323, Figure 6
Symbols represent individual predictions. Boxes indicate the interquartile range with the median of the individual group shown by a horizontal black line. Red dots represent the group means. Whisker lines represent 1.5 times the interquartile range below the 1st quartile or above the 3rd quartile. Red dashed horizontal line represents the target exposure in vitro $EC_{90}$ of 292 ng/mL.

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。

以上のように，モデリング ＆ シミュレーションにより，6歳以上18歳未満かつ体重40 kg以上の小児患者に対するリトナビル併用下のPF-07321332 300 mg BID投与および6歳以上18歳未満かつ体重20 kg以上40 kg未満の小児患者に対するリトナビル併用下PF-07321332 150 mg BID投与が裏付けられた。

**結論：**

様々な腎機能区分に属する健康成人，中等度の肝機能障害を有する成人および COVID-19 を有する成人にリトナビル 100 mg 併用下で PF-07321332 を単回または反復経口投与したときの PK 特性を，一次吸収を含む 2-コンパートメントモデルにより適切に記述した。

PF-07321332 150 mg 錠の投与を受けた COVID-19 患者集団を対象とした PF-07321332 の曝露量のシミュレーションから，以下が示された。

- 腎機能が正常または軽度の腎機能障害を有する成人に PF-07321332 300 mg とリトナビル 100 mg を BID 経口投与した場合，シミュレーションした治験参加者の 90%超で $C_{min}$ が $EC_{90}$（292 ng/mL）以上に達すると予測された。
- 中等度の腎機能を有する成人では, PF-07321332/リトナビル 150/100 mg BID 投与により，腎機能が正常な成人に 300/100 mg BID を経口投与した場合と PF-07321332 の曝露量は同程度となると考えられる。
- 小児患者に以下の用法・用量を投与したときの 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，成人 COVID-19 患者に 300 mg/100 mg BID を経口投与したときの曝露量のおおむね範囲内であると考えられる。
    - 6 歳以上 18 歳未満で体重 40 kg 以上の小児患者に対する至適用法・用量は，リトナビル併用下での PF-07321332 300 mg BID 投与である。
    - 6 歳以上 18 歳未満かつ体重 20 kg 以上 40 kg 未満の小児患者に対する至適用法・用量は，リトナビル併用下での PF-07321332 150 mg BID 投与である。

**5. 母集団 PK/PD 解析**

**5.1. 曝露-反応解析**

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。

主要な第 2/3 相試験である C4671005 試験のデータを利用して，SARS-CoV-2 感染患者での Day 5 の VL について探索的 ER 解析を実施した。PF-07321332/リトナビルの作用機序に基づくと，VL の減少は投与に対する合理的な薬力学的反応である。RT-PCR で測定したウイルス量を用いて治験参加者での 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。

併合データを用いた母集団 PK 解析（PMAR-EQDD-C467a-DP4-1323 および PMAR-EQDD-C467a-DP4-1323-Supplement）で推定したように，post-hoc 経験ベイズ推定に基づいて母集団 PK モデルから得られる個別の Day 5 の $C_{min}$ 値を，注目すべき曝露量パラメータとして使用した。これらの曝露量は，5 日間の投与期間中，標準的な用法・用量（PF-07321332 300 mg およびリトナビル 100 mg BID）を遵守すると仮定し，シミュレーションにより推定した。

PD データセットには，ベースライン時および治験薬投与期間中のウイルス量［対数変換 VL（copies/mL）として報告］を含む VL および CFB VL を含めた（M5.3.5.1 Study C4671005 CSR）。また，人口統計学的特性，ベースラインおよび疾患因子（disease factors），転帰（例：

入院）などの追加の患者情報を解析データセットに含めた。バリデートされていないスワブ（治験依頼者が提供したものではなく現地調達したもの）を用いて検体採取された治験参加者や鼻咽頭以外の部位（鼻腔）で検体採取された治験参加者は除外し，さらにベースライン時にウイルスが検出されなかった（0 copies/mL）治験参加者またはベースライン時の VL が欠測していた治験参加者も除外した。この ER 解析では，Day 5 の CFB VL を PD 評価項目としたため，Day 5 来院時に有効な記録がなかった治験参加者も除外した。

最初に，明らかな ER 関係の有無を評価するために，CFB VL に対する曝露量をプロットしたグラフを用いて探索を行った。Day 5 の PF-07321332 の曝露量は，最終母集団 PK モデル（PMAR-EQDD-C467a-DP4-1323 および PMAR-EQDD-C467a-DP4-1323-Supplement）により予測された $C_{min}$ に限定し，in vitro における $EC_{90}$ 値（292 ng/mL）と関連して検討した。CFB VL に ER 関係が認められた場合，さらに評価を行うこととした。ベースライン時および Day 5 での VL の変動，ならびに Day 5 の CFB VL の投与群間の評価も注目すべき点であった。

Day 5 の VL CFB の ER 解析には，プラセボ群 740 例および実薬群 734 例を含めた。なお，ER 解析は PK および PD の両方の測定値が得られた患者を対象としており，これらの解析の症例数は C4671005 試験の CSR の VL 解析で報告された症例数とは異なる。

C4671005 試験の ER 解析対象集団におけるベースライン時の VL の中央値（範囲）は，プラセボ群で 5.90（1.70～9.15）$log_{10}$ copies/mL，実薬群で 5.99（1.70～9.16）$log_{10}$ copies/mL であった。ベースライン時の VL が検出限界未満であった治験参加者は 141 例（プラセボ群 80 例，実薬群 61 例）であった。プラセボ群および実薬群の Day 5 の CFB VL の中央値（範囲）は，それぞれ-2.13（-8.19～5.10）$log_{10}$ copies/mL および-2.94（-8.42～3.56）$log_{10}$ copies/mL であった。

最初に，ER 関係の可能性を評価するためにグラフを用いた解析を実施した。In vitro での $EC_{90}$ 値に応じて（$EC_{90}$ 値の 1～3 倍，$EC_{90}$ 値の 3～5 倍など）分類した PF-07321332 の曝露量（Day 5 の $C_{min}$）と反応（Day 5 の CFB VL）の関係を箱ひげ図で評価した。$EC_{90}$ カテゴリー別の Day 5 の CFB VL（中央値）の要約を Table 36 および Figure 11 に，$C_{min}$ の四分位別の Day 5 の CFB VL（中央値）の要約を Table 37 に示した。

**Table 36. Summary of Day 5 Change from Baseline (CFB) by Day 5 $C_{min}$ of Nirmatrelvir (PF-07321332) Relative to $EC_{90}$ Multiples**

| $EC_{90}$* | N | Day 5 CFB in VL – Median ($log_{10}$ copies /mL) |
|---|---|---|
| Placebo Arm | 740 | -2.13 |
| Missing Exposure | 8 | -2.18 |
| <$EC_{90}$ | 1 | -2.00 |
| 1-3x $EC_{90}$ | 31 | -1.73 |
| 3-5x $EC_{90}$ | 332 | -3.00 |
| >5x $EC_{90}$ | 362 | -2.97 |

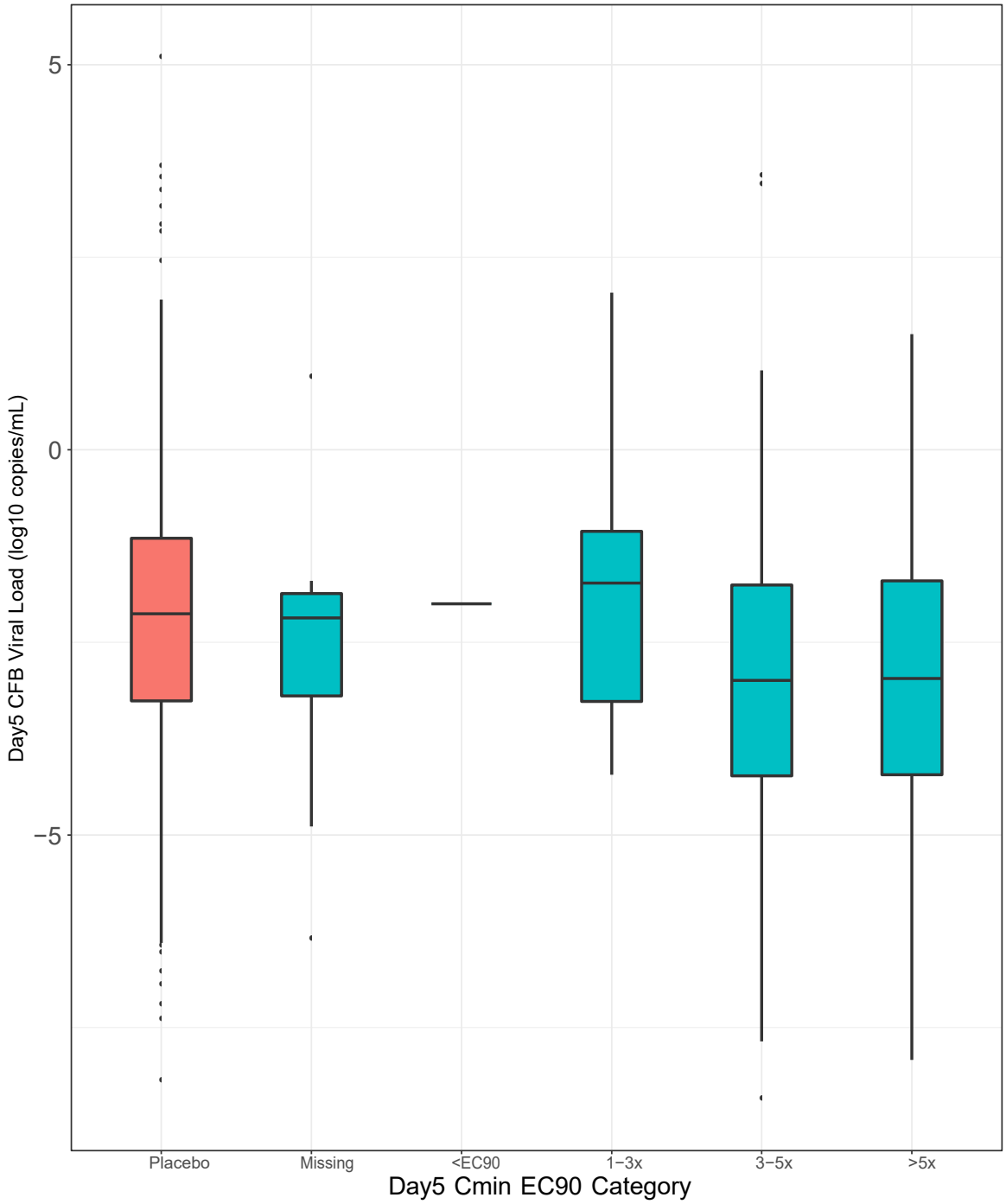
Source: M5.3.3.5 PMAR-EQDD-C467a-DP4-1324, Table 1
*$EC_{90}$ of nirmatrelvir is 292 ng/ml

**Table 37. Summary of Day 5 CFB in VL by Day 5 $C_{min}$ Quartile of Nirmatrelvir (PF-07321332)**

| $C_{min}$ Quartile | N | Day 5 CFB in VL - Median ($log_{10}$ copies/mL) |
|---|---|---|
| Placebo Arm | 740 | -2.13 |
| Missing Exposure | 8 | -2.18 |
| Q1 | | |
| (0-1261.7 ng/mL) | 182 | -2.96 |
| Q2 | | |
| (>1261.7-1456.6 ng/mL) | 177 | -2.92 |
| Q3 | | |
| (>1456.6-1667.2 ng/mL) | 187 | -2.94 |
| Q4 | | |
| (>1667.2-6951.6 ng/mL) | 180 | -2.98 |

Source: M5.3.3.5 PMAR-EQDD-C467a-DP4-1324, Table 2
Qn refers to the respective numbered quartiles of exposure, determined from the full Pop PK Day 5 $C_{min}$ analysis population, with concentration ranges provided.

**Figure 11. Relationship Between Day 5 Change from Baseline (CFB) in Viral Load (VL) and Day 5 $C_{min}$ of Nirmatrelvir (PF-07321332) Relative to $EC_{90}$**

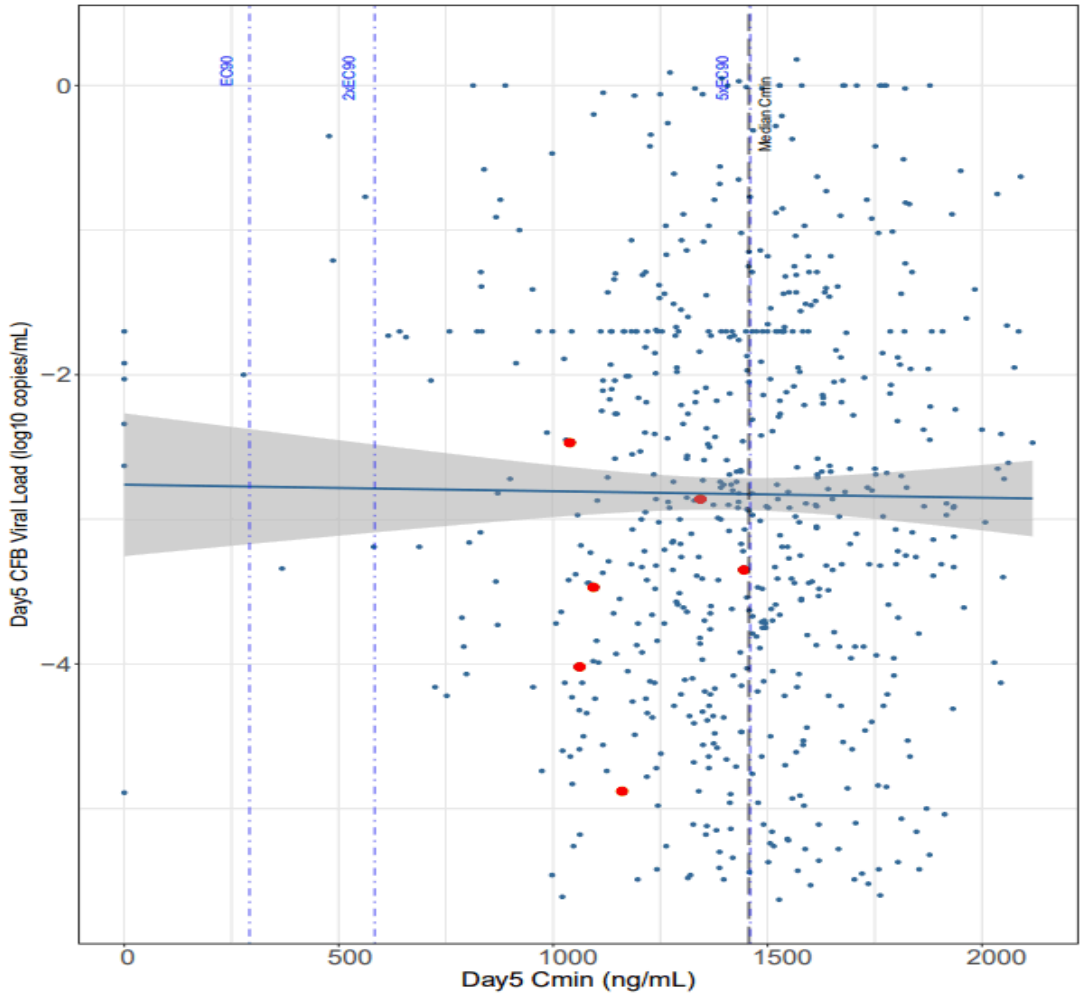



Repository artifact ID FI-30247828. Source: M5.3.3.5 PMAR-EQDD-C467a-DP4-1324, Figure 1
$EC_{90}$ of nirmatrelvir is 292 ng/mL. Placebo participants represented in red, active treatment (nirmatrelvir/ritonavir) participants represented in blue. Boxes extend from 25th to 75th percentiles with center line representing median; whiskers extend to 1.5 times the inter-quartile range with individual dots representing outlying points.

Table 36 および Figure 11 に示すように，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（Table 36）。Day 5 の CFB VL と本治験で得られた範囲の PF-07321332 の曝露量との間に一定の傾向は認められなかった。

C4671005 試験の ER 解析対象集団を対象に，曝露に対する反応をプロットした散布図と線形回帰直線を Figure 12 に示す。なお，影響力のある外れ値の影響を防ぐため，極端な値は除外した。

**Figure 12. Day 5 CFB in VL Versus Day 5 $C_{min}$ (Hospitalizations Displayed)**




Repository artifact ID FI-30247839. Source: M5.3.3.5 PMAR-EQDD-C467a-DP4-1324, Figure 8
Participants from active treatment arm who were hospitalized are represented by red dots. Linear regression line shown in solid blue with associated 95% confidence interval in gray. Median predicted Day 5 $C_{min}$ shown with black dashed line; $EC_{90}$ reference lines shown with blue dot-dash lines.

C4671005 試験では，単一用量の PF-07321332/リトナビル（300/100 mg BID）を使用した。定常状態時（Day 5）での PF-07321332 の $C_{min}$ は治験参加者全体でおおむね高く（$EC_{90}$ の 3～5 倍以上），低い曝露量のデータは非常に限られていた。このように，単一用量の使用により得られ

た曝露量の範囲が限定されていたこと，特に $EC_{90}$ の約 1～3 倍の曝露量でのデータが非常に限られていたことが，本解析で ER 関係を検出する能力に大きな影響を及ぼした。

この第 2/3 相有効性評価試験から得られた 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（$C_{min}$）との間に一定の傾向は認められなかった。PF-07321332 の曝露量が $EC_{90}$ の 3 倍を超えたときに PD 反応の改善が示唆される可能性があるが，この曝露量範囲は C4671005 試験のデータの大部分を占めているため，この解釈には注意しなければならない。

治験期間中に入院した実薬投与群の患者における Day 5 の曝露量にいくつかの傾向が認められた（Figure 12）。すべての曝露量は Day 5 における PF-07321332 の予測 $C_{min}$ の中央値を下回り，$EC_{90}$ の 5 倍未満であった。しかし，入院した治験参加者はわずか 6 例であったため，この傾向についても慎重に解釈する必要がある。重要なのは，ベースライン時の VL および Day 5 の CFB VL の両方に大きな変動が認められたことから，PF-07321332 に関する明らかな ER 関係の特定には限界があることである。特に，Day 5 の CFB VL の分布はプラセボ群と実薬群の両方で非常に幅広く，両群の分布は重複していた。したがって，この評価項目に投与群間および実薬投与群内の曝露量群間で明確な差が認められなかったことが，本解析対象集団で明らかな ER の傾向が認められなかった一因である可能性がある。

ベースライン時の SARS-CoV-2 血清学的検査結果を含む臨床的に注目すべきカテゴリーについて検討したところ，ER 関係に意味のある傾向は認められなかった。予想されたように，血清学的検査結果が陽性および陰性であった群間でベースライン VL にわずかな差があり，血清学的検査陰性の治験参加者では陽性の治験参加者に比べてベースライン VL の中央値が高かったが，値の範囲はほぼ同じであった。したがって，陽性/陰性群間のベースライン VL を考慮しても，血清学的検査結果が PF-07321332 の ER 関係に及ぼす影響の可能性に関する全体的な結論は変わらない。同様に，ベースライン時の様々な VL カテゴリーまたは投与開始時期に関しても ER 関係に意味のある傾向は認められなかった。したがって，これらの臨床的に注目すべきカテゴリーが，この集団の Day 5 の CFB VL に影響を及ぼす可能性がある PF-07321332 の曝露量に対して顕著な影響を及ぼすことはないと考えられる。

### 5.1.1. 有効性評価項目についての要約

主要な第 2/3 相 C4671005 試験のデータを利用して，Day 5 の SARS-CoV-2 感染患者における VL について探索的 ER 解析を実施した。PF-07321332/リトナビルの作用機序に基づくと，VL の減少は投与に対する合理的な薬力学的反応である。RT-PCR で測定したウイルス量を用いて治験参加者における VL の経時的変化を評価した。Day 5 の CFB VL を用いて ER 関係を評価した。VL に関する ER 関係の詳細を 5 項に示す。

### 5.1.2. 安全性評価項目についての要約

PD（安全性）特性は以下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 に要約する）。
- 第 1 相試験のデータを用いて実施した C-QTcF モデリング（2.2.1.2.5.1 項）。

## 6. 推奨用量

### 6.1. 用量および投与期間の設定根拠

重症化リスク因子を有する症候性 COVID-19 の治療に対する推奨用法・用量の適切性は，C4671005 試験より得られた PF-07321332/リトナビル 300/100 mg BID 5 日間投与の用量が概して安全で忍容性も良好であり，入院/死亡のリスク低減に有効であるというデータから主に裏付けられている（C4671005 試験の主要評価項目）。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。

マウス馴化 SARS-CoV-2 モデルでは，in vitro の $EC_{90}$ に近い濃度で肺ウイルス力価，体重および肺の病理組織学的検査に用量依存的な有効性が認められ，in vitro の $EC_{90}$ の約 4 倍の濃度でより高い有効性が認められた。これらの所見は，$EC_{90}$ を上回る濃度が維持された場合に有効性が認められている HCV および HIV の治療を目的としたプロテアーゼ阻害薬のヒトデータと一致している[9,10]。これらのデータから，選択した用量を投与したほとんどの治験参加者で $EC_{90}$（非結合型血漿中濃度に基づいた値）を上回る濃度が維持できると考えられる[11]。Table 38 に示すように，リトナビル併用時の PF-07321332 100～500 mg BID 投与時のシミュレーション結果では，PF-07321332/リトナビル 300/100 mg BID 投与により，Day 1 および Day 5 の両時点で，治験参加者の 100%で $C_{min}$ が $EC_{90}$（292 ng/mL）以上に達した（PMAR-EQDD-C467a-Proof of Concept-1246）。

**Table 38. Predicted $C_{12h}$ ($C_{min}$) and Percentage of Simulated Subjects Achieving $C_{12h}$ Above $IC_{90}$ ($EC_{90}$) of 292 ng/mL**

| Dose (mg) + RTV[a] | Dose Number | $C_{12h}$ (ng/mL) Median | $10^{th}$ percentile | $90^{th}$ percentile | % Subjects Achieved $C_{12h} \geq IC_{90}$ |
|---|---|---|---|---|---|
| 100 | 1st (Day 1) | 444 | 280 | 702 | 87.3 |
| | 2nd (Day 1) | 614 | 362 | 984 | 96.3 |
| | 9th (Day 5) | 818 | 519 | 1209 | 99.8 |
| 200 | 1st (Day 1) | 715 | 448 | 1129 | 99.9 |
| | 2nd (Day 1) | 975 | 581 | 1563 | 100 |
| | 9th (Day 5) | 1293 | 815 | 1959 | 100 |
| 300 | 1st (Day 1) | 950 | 596 | 1502 | 100 |
| | 2nd (Day 1) | 1298 | 771 | 2084 | 100 |
| | 9th (Day 5) | 1711 | 1066 | 2623 | 100 |
| 400 | 1st (Day 1) | 1166 | 729 | 1822 | 100 |
| | 2nd (Day 1) | 1593 | 946 | 2536 | 100 |
| | 9th (Day 5) | 2090 | 1305 | 3205 | 100 |
| 500 | 1st (Day 1) | 1373 | 857 | 2132 | 100 |
| | 2nd (Day 1) | 1870 | 1107 | 2988 | 100 |
| | 9th (Day 5) | 2449 | 1526 | 3776 | 100 |

Repository artifact ID FI-21552764. Lines 1–2 substituted. Source: M5.3.3.5 PMAR-EQDD-C467a-Proof of Concept-1246, Table 8
a. Given as BID with ritonavir 100 mg.

リトナビルの用量として 100 mg を選択したのは，この用量が既承認薬で PK ブースターとして使用されている用量であるためである[12]。この用量の安全性は十分に確立されており，CYP3A4

をほぼ完全に阻害する。リトナビルを PK ブースターとして使用する場合，SARS-CoV-2 に対するいかなる抗ウイルス活性も期待されないため，100 mg の用量は適切と考えられた。

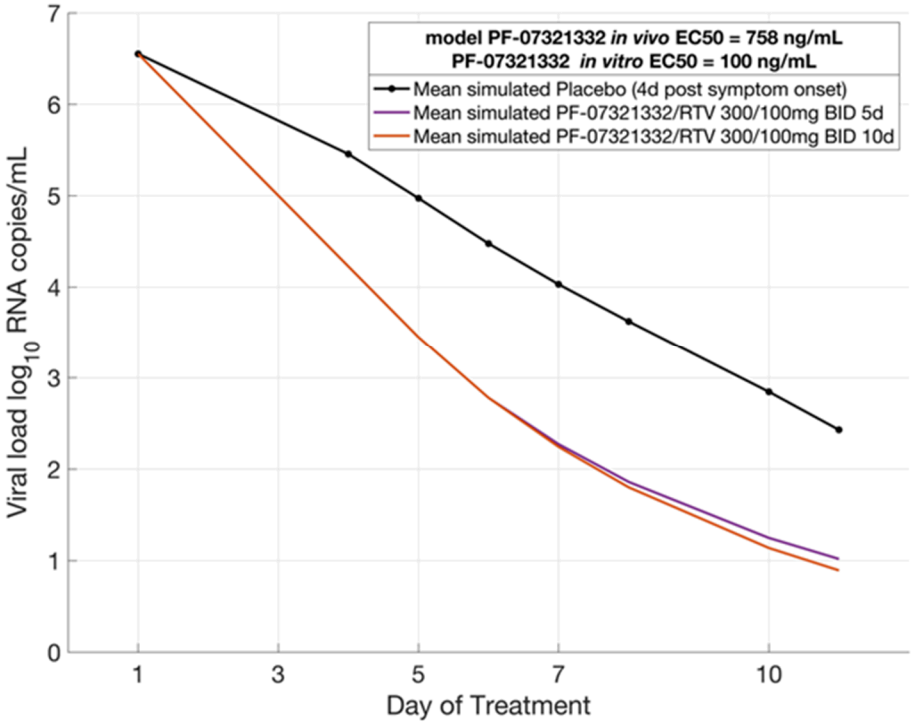
投与期間は，ヒトでの SARS-CoV-2 のウイルス動態に基づいて選択した。SARS-CoV-2 感染症の症状が確認された治験参加者の治療に対して選択した PF-07321332/リトナビル 300/100 mg BID の経口 5 日間投与という投与期間の妥当性を確認するため，経時的なウイルス動態を明らかにできる QSP モデル[13]を用いた。

公表されているモデルには，ウイルス動態，自然免疫および獲得免疫の効果，ならびに組織損傷が含まれていた。モデルのパラメータは文献データならびに PF-07321332 に関する in vivo および in vitro の PK/PD データから情報を得た。仮想集団アプローチにより，モデルの不確実性および疾患発症機序の不均一性を明らかにした[14]。以下を組み込むことによりモデルを更新した。

- PF-07321332/リトナビル 300/100 mg BID で観察された PK プロファイル
- QSP モデルによる in vivo での PF-07321332 の効果の推定に使用した，SARS-CoV-2 のマウスモデルにおける PF-07321332 の薬理作用に関する非臨床データ
- 重症度およびウイルス量に関するプラセボ群および治療群の反応が，公表されているデータと一致する仮想集団（N = 502）[15,16,17]

様々な投与期間での有効性を評価するため，症候性の COVID-19 外来患者集団およびウイルス量のピーク/症状発現から 4 日後の投与を仮定した[18]。推定された PF-07321332 の in vivo での効果を考慮すると，PF-07321332/リトナビル 300/100 mg BID の経口 5 日間投与は，症候性の COVID-19 の確定診断を受けた治験参加者の治療に十分であり，長期投与に伴うベネフィットはないことが QSP モデルによるシミュレーションから予測された（Figure 13）。

**Figure 13. QSP Model Predictions for Symptomatic COVID-19 Patients**

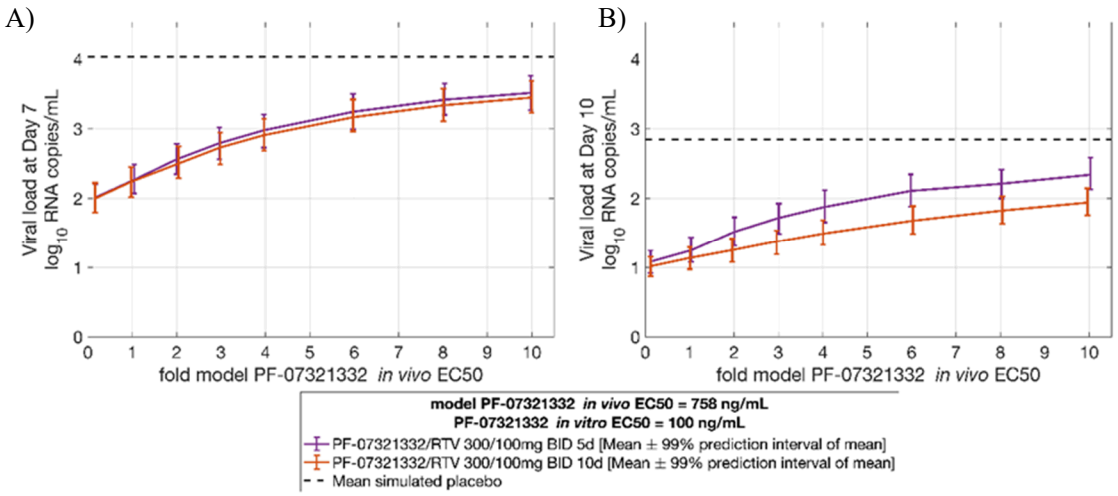



QSP model-predicted viral load time course upon simulated treatment with 5d and 10d dosing regimens of oral nirmatrelvir/ritonavir 300/100 mg BID, respectively, where the in vivo potency is estimated from preclinical data in a mouse model of SARS-CoV-2.

第 2/3 相試験の用法・用量選択時点では，PF-07321332 の臨床効果が不確実であったことから，モデルでシミュレーションした効果の範囲で，長期投与で予測されたベネフィットの欠如が認められるか否かを評価するため，感度分析を実施した。モデルから，臨床効果に関係なく，投与期間を長くしても Day 7 または Day 10 でのウイルス量減少効果は意味のある増強を示さないことが予測された（Figure 14）。

この結果の生理学的根拠として，投与後 5 日（症状発現の約 9 日後，感染の約 2 週間後）のウイルス動態は，ウイルスの複製ではなく，消失速度にほぼ完全に依存することが挙げられる。投与後 10 日のウイルス量は，5 日間投与と 10 日間投与の間で約 0.4 $Log_{10}$ の差があり，PF-07321332 の in vivo での推定効果が 3 倍以上変化することが予測される。しかしこの場合，5 日間および 10 日間投与の両方で予測されるウイルス量は一般的な定量限界を下回っていることから，その差は臨床的に意味がなく，測定可能なものではないと推定される [17]。この解析を考慮し，この患者集団に対して 5 日間を超える投与を検討しなかった。症状発現から間もない時期に組み入れられた患者では早すぎる時期に投与を中止するリスクがあるため，5 日間未満の投与は検討されなかった。この情報に基づき，症候性 COVID-19 の治療に対して，PF-07321332/リトナビル 300/100 mg BID の 5 日間投与を評価することを決定した。

**Figure 14. Sensitivity of QSP Model-Predicted Viral Load Lowering Efficacy at A) Day 7 and B) Day 10 Post Treatment to the Fold Shift of In Vitro to In Vivo $EC_{50}$ of Nirmatrelvir (PF-07321332)**




以上のように，この情報に基づき，症候性 COVID-19 患者の治療に関する第 2/3 相試験での更なる臨床評価のために，PF-07321332/リトナビル 300/100 mg BID の 5 日間投与を選択した。

### 7. 特定の背景を有する患者集団

腎機能障害試験（C4671011 試験）および薬物相互作用試験（C4671014 試験および C4671015 試験）から得られた主な PK の結果，ならびにこれらの集団に対して提案する用法・用量を Table 39 に要約する。

**Table 39. Summary of Results and Dosing Recommendations in Specific Populations**

| Populations | Change in Nirmatrelvir[a] | Change in Ritonavir | Proposed dosing Nirmatrelvir/Ritonavir |
|---|---|---|---|
| **Mild renal impairment** | ↑ AUC 24%, ↑ $C_{max}$ 30% | ↑ AUC ≤ 38%<br>↑ $C_{max}$ ≤ 61%<br>No systematic trend across varying degree of renal impairmen[6] | 300/100 mg BID |
| **Moderate renal impairment** | ↑ AUC 87%, ↑ $C_{max}$ 38% | | 150/ 100 mg BID |
| **Severe renal impairment** | ↑ AUC 204%, ↑ $C_{max}$ 48% | | Insufficient data at the present time to propose dosing. Study in severe renal impairment to be completed |
| **Potent CYP3A inhibitor (itraconazole)** | ↑ AUC 39%, ↑ $C_{max}$ 19% | ↑ AUC 23%, ↑ $C_{max}$ 30% | 300/100 mg BID |
| **Potent CYP3A inducer (carbamazepine)** | ↓ AUC 55%, ↓ $C_{max}$ 43% | ↓ AUC 83%, ↓ $C_{max}$ 74% | Contraindication |

Sources: M5.3.3.3 Study C4671011 CSR, M5.3.3.4 Study C4671014 CSR, and M5.3.3.4 Study C4671015 CSR
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, change in geometric mean $C_{max}$ and $AUC_{tau}$ for itraconazole DDI study, and change in geometric mean $C_{max}$ and $AUC_{inf}$ for carbamazepine DDI study.

上記の推奨する用法・用量は以下に基づいている。

- PF-07321332 の $C_{trough}$ 値は，300/100 mg BID の 5 日間投与を受けた正常な腎機能を有する健康治験参加者での数値以上の値で維持されており，投与間隔にわたって $EC_{90}$ を上回る濃度を維持でき，C4671005 試験で有効性が示されている用量であること。
- 第 2/3 相 C4671005 試験で PF-07321332/リトナビル 300/100 mg BID の 5 日間投与を受けた，eGFR が 45 mL/min/1.73 $m^2$ 超の治験参加者の安全性データから，忍容性および安全性が確認されている。

C4671001 試験の PART-4 の代謝および排泄データから，PF-07321332 は全身循環中の主要な薬物関連物質であり，PF-07321332/リトナビル投与後，主に未変化体として尿中に排泄されることが示された（2.2.1.2.4 項）。したがって，腎機能障害を有する患者に対する推奨用量を設定するために，最終母集団 PK モデル（PMAR-EQDD-C467a-DP4-1323 および PMAR-EQDD-C467a-DP4-1323-Supplement）を用いて，PF-07321332 のクリアランス低下のシナリオをシミュレーションすることは妥当である。イトラコナゾールとの DDI による AUC の増加が軽度の腎機能障害を有する患者での増加とほぼ同程度である場合，軽度の腎機能障害を有する患者に対する推奨用量のアプローチを，強い CYP3A 阻害薬に適用可能である。予備的な母集団 PK モデルを用い，以下のシナリオについて PF-07321332/リトナビル BID 投与の Day 5 での血漿中 $C_{trough}$ 値をシミュレーションにより予測した。

- クリアランスに変化がない，PF-07321332/リトナビル 300/100 mg BID 投与を受けた対照群。
- PF-07321332 のクリアランスが 3 分の 1 低下する場合（軽度の腎機能障害群の AUC が 24% 高かったことによる）。このシナリオでは，CYP3A 阻害による変化（$CL_r$ 以外の変化）で

あっても，イトラコナゾールとの併用時に AUC が 39%増加することを数値的に説明可能であると考える。

- PF-07321332 のクリアランスが 2 分の 1 に低下する場合（中等度の腎機能障害群の AUC が 87%高かったことによる）。

利用できる PF-07321332 錠の含量は 150 mg のみであるため，シミュレーションした用法・用量は PF-07321332/リトナビル 300/100 mg または 150/100 mg BID の 5 日間投与であった。PF-07321332 の 1 日 1 回投与も検討されたが，リトナビルは BID 投与が必須であることから投与が複雑になり，服薬不遵守が高まる可能性があるため不適切と判断された。

以上から，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）とリトナビル 100 mg を BID で 5 日間経口投与すると，シミュレーションした被験者の 90%超で $C_{min}$ が $EC_{90}$ 以上に達すると予測される。中等度の腎機能障害を有する成人では，PF-07321332 150 mg の投与により，腎機能が正常な成人にリトナビル 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が得られると考えられる。情報が十分ではないことから，重度の腎機能障害を有する成人に対する推奨用量を決定することはできなかった。

腎機能障害に対する用量選択の詳細を 4.3.2 項に示す。

C4671010 試験の結果から，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に対する PF-07321332/リトナビルの用量調節は不要である。重度の肝機能障害を有する治験参加者を対象とした PF-07321332/リトナビルの試験は実施していない。

**8. 特別な試験**

現在，PF-07321332/リトナビルに対する特別な試験は実施していない。

**9. 参考文献**

1 HHS/FDA/CDER/CVM. (2018). Bioanalytical Method Validation Guidance for Industry. Available from: https://www.fda.gov/files/drugs/published/Bioanalytical-Method-Validation-Guidance-for-Industry.pdf. Accessed on: 28 Sep 2021.

2 EMEA/CHMP. (2011). Guideline on bioanalytical method validation Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-bioanalytical-method-validation_en.pdf. Accessed on: 28 Sep 2021.

3 Di L, Whitney-Pickett C, Umland JP, et al. Development of a new permeability assay using low-efflux MDCKII cells. J Pharm Sci. 2011;100(11):4974-85.

4 Bi YA, Costales C, Mathialagan S, et al. Quantitative Contribution of Six Major Transporters to the Hepatic Uptake of Drugs: "SLC-Phenotyping" Using Primary Human Hepatocytes. J Pharmacol Exp Ther. 2019;370(1):72-83.

5 Roffey SJ, Obach RS, Gedge JI, et al. What is the objective of the mass balance study? A retrospective analysis of data in animal and human excretion studies employing radiolabeled drugs. Drug Metab Rev. 2007;39(1):17-43.

6 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.

7 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.

8 Centers for Disease Control and Prevention. Growth Charts. Available from: https://www.cdc.gov/growthcharts/index.htm. Accessed on: 23 Mar 2022.

9 Bertz RJ, Persson A, Chung E, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of atazanavir-containing antiretroviral regimens, with or without ritonavir, in patients who are HIV-positive and treatment-naive. Pharmacotherapy. 2013;33(3):284-94.

10 Reddy MB, Morcos PN, Le Pogam S, et al. Pharmacokinetic/Pharmacodynamic predictors of clinical potency for hepatitis C virus nonnucleoside polymerase and protease inhibitors. Antimicrob Agents Chemother. 2012;56(6):3144-56.

11 Owen DR, Allerton CMN, Anderson AS, et al. An oral SARS-CoV-2 $M^{pro}$ inhibitor clinical candidate for the treatment of COVID-19. Science. 2021;374(6575):1586-93.

12 Larson KB, Wang K, Delille C, et al. Pharmacokinetic enhancers in HIV therapeutics. Clin Pharmacokinet. 2014;53(10):865-72.

13 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.

14 Allen RJ, Rieger TR, Musante CJ. Efficient Generation and Selection of Virtual Populations in Quantitative Systems Pharmacology Models. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol. 2016;5(3):140-6.

[15] Eli Lilly. SARS-CoC-2 Neutralizing Antibody Program Update; 26 January 2021. Available from: https://investor.lilly.com/static-files/081a5ef7-f5d6-4acc-b0d2-7ae4daf9e953. Accessed on: 31 Oct 2021.

[16] Fischer W, Eron JJ, Holman W, et al. Molnupiravir, an Oral Antiviral Treatment for COVID-19. medRxiv. 2021;10.1101/2021.06.17.21258639.

[17] Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, et al. REGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with Covid-19. N Engl J Med. 2021;384(3):238-51.

[18] FDA. Emergency Use Authorization (EUA) for bamlanivimab 700 mg and etesevimab 1,400 IV Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Memorandum. 27 Aug 2021. Available from: https://www.fda.gov/media/151973/download. Accessed on: 15 Sep 2021.

**TABLE OF CONTENTS**

LIST OF TABLES ..... 5
LIST OF FIGURES ..... 7
略号および用語の定義一覧 ..... 8
臨床的有効性の概要 ..... 10
1. 背景および概観 ..... 14
1.1. 疾患の背景 ..... 14
1.2. 臨床開発プログラム ..... 14
1.3. 治験対象集団および試験デザイン ..... 17
1.3.1. C4671005 試験 ..... 17
1.3.2. C4671002 試験 ..... 17
1.4. 有効性評価 ..... 18
1.4.1. C4671005 試験 ..... 18
1.4.2. C4671002 試験 ..... 20
1.5. 統計解析 ..... 21
1.5.1. 統計解析計画 ..... 21
1.5.1.1. C4671005 試験 ..... 21
1.5.1.2. C4671002 試験 ..... 23
1.5.1.3. 併合解析：C4671002 および C4671005 試験 ..... 24
1.5.2. 盲検解除前またはデータベースロック前の変更 ..... 25
1.5.2.1. C4671005 試験 ..... 25
1.5.2.2. C4671002 試験 ..... 26
1.5.3. 盲検解除後またはデータベースロック後の変更および事後解析 ..... 26
1.5.3.1. C4671005 試験 ..... 26
1.5.3.2. C4671002 試験 ..... 27
1.5.4. COVID-19 の影響の要約 ..... 27
1.5.4.1. C4671005 試験 ..... 27
1.5.4.2. C4671002 試験 ..... 27
2. 個々の試験結果の要約 ..... 27
2.1. C4671005 試験 ..... 27
2.1.1. 試験対象集団 ..... 28
2.1.1.1. 治験参加者の内訳 ..... 28

2.1.1.2. 治験実施計画書からの重要な逸脱 ..... 32
2.1.1.3. 解析対象集団 ..... 33
2.1.2. 人口統計学的特性および他のベースライン特性 ..... 34
2.1.2.1. 人口統計学的特性およびベースライン特性 ..... 34
2.1.2.2. 重大な既往歴および併存疾患 ..... 39
2.1.3. 前治療および併用療法 ..... 39
2.1.3.1. 前治療薬 ..... 39
2.1.3.2. 併用薬 ..... 39
2.1.4. 曝露および治験薬投与の遵守 ..... 39
2.1.4.1. 曝露 ..... 40
2.1.4.2. 治験薬投与の遵守状況 ..... 40
2.1.5. 有効性の結果 ..... 40
2.1.5.1. 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） ..... 41
2.1.5.2. 主要評価項目の感度分析および補足的解析 ..... 43
2.1.5.3. COVID-19 に関連した入院または死亡（全死因）の部分集団解析（mITT 集団） ..... 45
2.1.5.4. COVID-19 に関連した入院または死亡（全死因）の部分集団解析（mITT2 集団） ..... 52
2.1.5.5. 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） ..... 52
2.1.5.6. 部分集団による COVID-19 に関連した入院または死亡（全死因）の解析（mITT1 集団） ..... 55
2.1.5.7. 有効性の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） ..... 59
2.1.5.8. 有効性の副次評価項目：評価対象とするすべての徴候または症状の持続的な消失が得られるまでの期間（Day 28 まで，mITT 集団） ..... 61
2.1.5.9. 有効性の副次評価項目：Day 1 および Day 5 の安静時末梢酸素飽和度が 95%以上である治験参加者の割合（mITT 集団） ..... 63
2.1.5.10. 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） ..... 63
2.1.5.11. 有効性の副次評価項目：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（mITT 集団） ..... 65

2.1.5.12. 有効性の副次評価項目：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（mITT 集団）..... 66
2.1.5.13. 有効性の副次評価項目：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）（mITT 集団）..... 67
2.1.5.14. 有効性の副次評価項目：ウイルス RNA 濃度の経時変化..... 68
2.1.5.15. 有効性の副次評価項目：Week 24 までに認められた死亡（mITT 集団）..... 72
2.1.5.16. 日本人集団の解析結果..... 72
2.2. C4671002 試験（LPLV 解析）..... 79
2.2.1. 試験対象集団..... 80
2.2.1.1. 治験参加者の内訳..... 80
2.2.1.2. 治験実施計画書からの重要な逸脱..... 82
2.2.1.3. 解析対象集団..... 83
2.2.2. 人口統計学的特性および他のベースライン特性..... 84
2.2.2.1. 人口統計学的特性およびベースライン特性..... 85
2.2.2.2. 重大な既往歴および併存疾患..... 91
2.2.3. 前治療および併用療法..... 91
2.2.4. 曝露および治験薬投与の遵守..... 91
2.2.4.1. 曝露..... 91
2.2.4.2. 治験薬投与の遵守..... 91
2.2.5. 有効性の結果..... 91
2.2.5.1. 有効性の主要評価項目：Day 28 までに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）（mITT1 集団）..... 91
2.2.5.2. 主要評価項目の感度分析および補足的解析..... 93
2.2.5.3. Day 28 までに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（日数）の重症化リスクによる部分集団解析（事後解析）..... 93
2.2.5.4. 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）..... 93
2.2.5.5. 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）の COVID-19 重症化リスクによる部分集団解析（mITT1 集団）（事後解析）..... 95

2.2.5.6. 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）（mITT1 集団）..... 97
2.2.5.7. 有効性の副次評価項目：COVID-19 に関連した入院日数および ICU 滞在日数（Day 28 まで）（mITT1 集団）..... 97
2.2.5.8. 有効性の副次評価項目：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）（mITT1 集団）..... 97
2.2.5.9. 有効性の副次評価項目：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消失が得られるまでの期間（日数）（Day 28 まで）（mITT 集団）..... 98
2.2.5.10. 有効性の副次評価項目：ウイルス RNA 濃度の解析（mITT1 集団）..... 98
3. 全試験を通しての結果の比較と解析..... 104
3.1. 試験対象集団..... 104
3.1.1. 治験参加者の地域..... 104
3.1.2. 人口統計学的特性およびベースラインの疾患特性..... 105
3.1.2.1. 人口統計学的特性..... 105
3.1.2.2. ベースラインの疾患特性..... 105
3.1.3. 重大な既往歴および併存疾患..... 105
3.1.4. 前治療薬..... 106
3.1.5. 併用薬..... 106
3.1.6. 内訳..... 106
3.1.7. 投与期間..... 106
3.2. 全有効性試験の結果の比較検討..... 106
3.2.1. Day 28 までの COVID-19 に関連した入院または死亡（全死因）..... 106
3.2.2. ウイルス RNA 濃度の経時変化..... 109
3.3. 部分集団における結果の比較..... 113
3.3.1. Day 28 までの COVID-19 に関連した入院または死亡（全死因）..... 113
3.3.1.1. ピボタル試験（C4671005 試験）..... 113
3.3.1.2. 併合解析（C4671002 および C4671005 試験）..... 113
3.3.2. ウイルス RNA 濃度の経時変化..... 119
3.3.2.1. ピボタル試験（C4671005 試験）..... 119
3.3.2.2. 併合解析（C4671002 および C4671005 試験）..... 119
4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析..... 130

5. 効果の持続，耐薬性 ..... 131
全体的な有効性の結論 ..... 134
6. 付録 ..... 138
7. 参考文献 ..... 143

LIST OF TABLES

Table 1. C4671005 試験の LPLV 解析結果の要約（施設除外あり） ..... 11
Table 2. C4671002 試験の LPLV 解析結果の要約（施設除外あり） ..... 12
Table 3. C4671002 試験および C4671005 試験の有効性の併合解析結果（施設除外あり） ..... 14
Table 4. PF-07321332/リトナビルの有効性評価に用いた第 2/3 相試験 ..... 16
Table 5. 本概要に示した C4671005 試験の有効性評価項目 ..... 19
Table 6. C4671005 試験の解析対象集団 ..... 19
Table 7. 本概要に示した C4671002 試験の有効性評価項目 ..... 20
Table 8. C4671002 試験の解析対象集団 ..... 21
Table 9. Disposition Events Summary - Full Analysis Set (Protocol C4671005) ..... 29
Table 10. Disposition Events Summary - Full Analysis Set (Protocol C4671005) ..... 31
Table 11. Participant Evaluation Groups - All Screened Participants (Protocol C4671005) ..... 33
Table 12. Demographic and Baseline Characteristics - Full Analysis Set (Protocol C4671005) ..... 35
Table 13. Statistical Analysis of Observed and Change From Baseline in Log10 Transformed Viral Load (copies/mL) Data at Day 1 and Day 5 - mITT Analysis Set (Protocol C4671005) ..... 70
Table 14. Statistical Analysis of Observed and Change From Baseline in Log10 Transformed Viral Load (copies/mL) Data at Day 1 and Day 5 – mITT1 Analysis Set (Protocol C4671005) ..... 71
Table 15. Analysis of Proportion of Participants With Death From Any Cause Through Week 24 - mITT Analysis Set (Protocol C4671005) ..... 72
Table 16. Demographic and Baseline Characteristics - Full Analysis Set (Japanese) (Protocol C4671005) ..... 73
Table 17. Disposition Events - Full Analysis Set (Protocol C4671002) ..... 80
Table 18. Participant Evaluation Groups - All Screened Participants (Protocol C4671002) ..... 84
Table 19. Demographic and Baseline Characteristics - mITT1 Analysis Set (Protocol C4671002) ..... 86

Table 20. Primary Analysis of Time to Sustained Alleviation of All Targeted Signs and Symptoms Through Day 28 - mITT1 Analysis Set, Kaplan-Meier Method (Protocol C4671002)..... 92

Table 21. 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)..... 94

Table 22. 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) ..... 95

Table 23. Statistical Analysis of Observed and Change From Baseline in Log10 Transformed Viral Load (copies/mL) Data at Day 1 and Day 5 – mITT1 Analysis Set (Protocol C4671002)..... 99

Table 24. Statistical Analysis of Observed and Change from Baseline in Log10 Transformed Viral Load (copies/mL) Data at Day 1 and Day 5, by Subgroup of Risk Status - mITT1 Analysis Set (Protocol C4671002)..... 101

Table 25. 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) ..... 108

Table 26. Statistical Analysis of Observed and Change From Baseline in Log10 Transformed Viral Load (copies/mL) at Day 1 and Day 5 - mITT1 Analysis Set (Protocol C4671002 and C4671005) ..... 111

Table 27. Analysis of Proportion of Participants With COVID-19-Related-Hospitalization or Death From Any Cause Through Day 28, by Subgroup of Age (<= 60 and > 60 Years) - mITT1, Kaplan-Meier Method (Protocol C4671002 and C4671005) ..... 114

Table 28. Analysis of Proportion of Participants With COVID-19-Related-Hospitalization or Death From Any Cause Through Day 28, by Subgroup of Age (< 65 and >= 65 Years) - mITT1, Kaplan-Meier Method (Protocol C4671002 and C4671005) ..... 116

Table 29. Analysis of Proportion of Participants With COVID-19-Related-Hospitalization or Death From Any Cause Through Day 28, by Subgroup of Age (< 75 and >= 75 Years) - mITT1, Kaplan-Meier Method (Protocol C4671002 and C4671005) ..... 117

Table 30. Statistical Analysis of Observed and Change From Baseline in Log10 Transformed Viral Load (copies/mL) at Day 1 and Day 5, by Subgroup of Age (<= 60 and > 60 Years) - mITT1 Analysis Set (Protocol C4671002 and C4671005) ..... 121

Table 31. Statistical Analysis of Observed and Change From Baseline in Log10 Transformed Viral Load (copies/mL) at Day 1 and Day 5, by Subgroup of Age (< 65 and >= 65 Years) - mITT1 Analysis Set (Protocol C4671002 and C4671005) ..... 124

Table 32. Statistical Analysis of Observed and Change From Baseline in Log10 Transformed Viral Load (copies/mL) at Day 1 and Day 5, by Subgroup of Age (< 75 and >= 75 Years) - mITT1 Analysis Set (Protocol C4671002 and C4671005) ..... 127

Table 33. Analysis of Proportion of Participants With Symptom Recurrence: Any Moderate or Severe Targeted Signs and Symptoms During Day 9 to Day 28 - mITT2 LOCF, Logistic Regression Model (Protocol C4671005) ..... 132

Table 34. Analysis of Proportion of Participants With Symptom Recurrence: Any Severe Targeted Signs and Symptoms During Day 9 to Day 28 - mITT2 LOCF, Logistic Regression Model (Protocol C4671005) ..... 133

Table 35. Tabular Summary of Nirmatrelvir/Ritonavir Clinical Studies Presented in this SCE Showing Major Design Features and Efficacy Outcomes ..... 138

**LIST OF FIGURES**

Figure 1. Time to COVID-19-Related Hospitalization or Death From Any Cause Through Day 28 – mITT Analysis Set ..... 42

Figure 2. Time to COVID-19-Related Hospitalization or Death From Any Cause Through Day 28 – mITT2 Analysis Set ..... 44

Figure 3. Participants With COVID-19-Related Hospitalization or Death From Any Cause Through Day 28 – Overall and by Subgroups of Age, Gender, Race, and BMI (mITT) ..... 47

Figure 4. Participants With COVID-19-Related Hospitalization or Death From Any Cause Through Day 28 – Subgroups of Baseline Viral RNA Concentration, SARS-CoV-2 Serology Status and Number of Comorbidities (mITT) ..... 49

Figure 5. Participants With COVID-19-Related Hospitalization or Death From Any Cause Through Day 28 – Overall and by Subgroups of Baseline Comorbidities (mITT) ..... 51

Figure 6. Time to COVID-19-Related Hospitalization or Death From Any Cause Through Day 28 – mITT1 Analysis Set ..... 54

Figure 7. 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) ..... 57

Figure 8. Participants With COVID-19-Related-Hospitalization or Death From Any Cause Through Day 28 - mITT1 Analysis Set (Age <65, ≥65 years and BMI <25, 25-<30, ≥30 kg/$m^2$) (Protocol C4671005) ..... 58

Figure 9. Time to Sustained Alleviation of All Targeted Signs and Symptoms Through Day 28 by Treatment Group – mITT Analysis Set ..... 60

Figure 10. Time to Sustained Resolution of All Targeted Signs and Symptoms Through Day 28 by Treatment Group – mITT Analysis Set ..... 62

**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 |
| ACE2 | angiotensin-converting enzyme 2：アンジオテンシン変換酵素 2 |
| ANCOVA | analysis of covariance：共分散分析 |
| ATC2 分類 | Anatomic Therapeutic Chemical Classification：解剖治療化学分類法 |
| AUC | area under the plasma concentration-time curve：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 |
| CI | confidence interval：信頼区間 |
| CL | clearance：クリアランス |
| $C_{max}$ | maximum observed plasma concentration：最高血漿中濃度 |
| $C_{min}$ | minimum observed 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 |
| CSR | clinical study report：治験総括報告書 |
| $C_{trough}$ | plasma drug concentration observed at the last planned timepoint prior to dosing：血漿中トラフ濃度 |
| CYP | cytochrome P450：シトクロム P450 |
| CYP3A | cytochrome P450 3A：シトクロム P450 3A |
| D/C | discontinued：中止した |
| $EC_{90}$ | concentration corresponding to 90% of the maximum effect：最大効果の 90%の効果を示す濃度 |
| 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-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 |
| FAS | full analysis set：最大の解析対象集団 |
| FDA | Food and Drug Administration：米国食品医薬品局 |
| FPFV | first participant first visit：最初の治験参加者の最初の来院 |
| $f_u$ | fraction unbound：非結合型分率 |
| GCP | Good Clinical Practice：医薬品の臨床試験の実施の基準 |
| GFR | glomerular filtration rate：糸球体ろ過速度 |
| HIV | human immunodeficiency virus：ヒト免疫不全ウイルス |
| ICU | intensive care unit：集中治療室 |
| LLOQ | lower limit of quantification：定量下限 |
| LOCF | last observation carried forward |
| LOQ | limit of quantification：検出限界 |
| LPLV | last participant last visit：最終治験参加者の最終来院 |
| LS | least-squares：最小二乗 |
| LSLV | last subject last visit：最終治験参加者の最終来院 |
| mAb | monoclonal antibody：モノクローナル抗体 |

| 略号・用語 | 省略していない表現または用語の定義 |
|---|---|
| MAD | multiple ascending dose：用量漸増反復投与 |
| mITT | modified intent-to-treat |
| mITT1 | modified intent-to-treat 1 |
| mITT2 | modified intent-to-treat 2 |
| 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 |
| N | number (N = Number of participants; n = Number in tables for sample; No. = Number, when adjective)：治験参加者数，番号 |
| NP | nasopharyngeal：鼻咽頭の |
| PCD | primary completion date |
| PCR | polymerase chain reaction：ポリメラーゼ連鎖反応 |
| PD | pharmacodynamic(s)：薬力学 |
| 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 |
| q12h | every 12 hours：12 時間ごと |
| QSP | quantitative systems pharmacology：定量的システム薬理学 |
| 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 |
| SAP | statistical analysis plan：統計解析計画書 |
| SARS | severe acute respiratory syndrome：重症急性呼吸器症候群 |
| 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 |
| SCE | summary of clinical efficacy：臨床的有効性の概要 |
| SD | standard deviation：標準偏差 |
| SE | standard error：標準誤差 |
| VL | viral load (viral RNA level in NP swabs)：ウイルス RNA 濃度 |
| 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 checks |

## 臨床的有効性の概要

本「臨床的有効性の概要」（以下，本概要）では，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 の治療を支持するために，成人患者に PF-07321332/リトナビル（300/100 mg）を 1 日 2 回（12 時間ごと）経口投与したときの有効性を要約した。

本概要では，C4671005 試験および C4671002 試験の一部の施設データを除外した LPLV 解析，ならびにそれらのデータを用いた有効性併合解析の結果を要約した。

C4671005 試験では 2 施設［施設 ID 1470（施設 ID 1276 に移行した治験参加者を含む）GCP 不遵守；施設 ID 1274 データ異常］，C4671002 試験では 4 施設［施設 ID 1488（施設 ID 1282 に移行した治験参加者を含む）GCP 不遵守；施設 ID 1281，1157 および 1197（20[redacted] 年に組み入れられた治験参加者のみ）データ異常］のデータを，解析から除外した（注：施設 ID 1274 および 1281，また，施設 ID 1470，1483 および 1488 は，それぞれ同一の治験実施医療機関である）。データを除外した再解析の結果は，全試験（C4671005 試験および C4671002 試験）の主要評価項目または主要な副次評価項目に関する全体的な結論に影響を及ぼすものではなかった。

ワクチン接種歴なくかつ重症化リスクの高い治験参加者から得られたピボタル試験の C4671005 試験の LSLV 解析結果ならびにワクチンを接種済みで重症化リスクの高い治験参加者およびワクチン接種歴にかかわらず重症化リスクが標準的な治験参加者から得られた参考試験の C4671002 試験の LSLV 解析結果を，COVID-19 の重症化（入院または死亡など）のリスクが高い患者での適応を支持する目的で要約した。

ピボタル試験の 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。

計 2113 例の治験参加者を PF-07321332/リトナビル群（1049 例）またはプラセボ群（1064 例）に 1：1 の比で無作為化した。治験薬は，PF-07321332/リトナビル（300/100 mg）またはプラセボを 12 時間ごとに 5 日間（計 10 回）経口投与した。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，E-DMC は治験参加者の約 45%が Day 28 の評価完了後に実施した中間解析（データカットオフ日：2021 年 10 月 26 日，1361 例）から得られたデータをレビューし，極めて高い有効性が得られたことから事前に定めた治験中止基準を満たしたと判定した［mITT 集団を対象に，COVID-19 に関連する入院または死亡（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（$p<0.0001$）。治験実施計画書に従って，事前に定めた C4671005 試験を中止するための有効性に関する p 値は $p<0.002$ であった］。したがって，計画した中間解析で，PF-07321332/リトナビルの臨床的および統計的に有意な有効性が認められた。この決定を受け，2021 年 11 月 5 日に本治験への組み入れを中止した。

PF-07321332/リトナビルの有効性は，主要評価項目についてその後収集された全データ［LPLV 解析（データカットオフ日：2022 年 4 月 26 日）2113 例］からも確認された。Day 28 までに COVID-19 に関連する入院または死亡（全死因）の相対リスク減少率は，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および COVID-19 発症から 5 日以内に治験薬を初回投与した治験参加者で，それぞれ 89.1%（$p<0.0001$）および 85.8%（$p<0.0001$）であった。

C4671005 試験の有効性解析の重要な結果を以下に要約し，本概要の参照先を示した（Table 1）。

**Table 1. C4671005 試験の LPLV 解析結果の要約（施設除外あり）**

| C4671005 試験結果 | 参照先 |
|---|---|
| ベースライン時に重症化リスクの高い症候性の成人外来治験参加者では，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有意に減少させ，主要目的および第一の主要な副次目的を達成した。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および COVID-19 発症から 5 日以内に治験薬を初回投与した治験参加者での相対リスク減少率は，それぞれ 89.1%（p<0.0001）および 85.8%（p<0.0001）であった。 | 主要評価項目<br>2.1.5.1 項<br><br>第一の主要な副次評価項目<br>2.1.5.5 項 |
| PF-07321332/リトナビルは，Day 28 までの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および持続的な消失が得られるまでの期間の中央値を，それぞれ 15 日から 12 日（p=0.0001）および 18 日から 16 日（p=0.0053）に短縮させた。 | 第二の主要な副次評価項目<br>持続的な緩和：2.1.5.7 項<br>持続的な消失：2.1.5.8 項<br>重症度：2.1.5.11 項 |
| 治験薬投与前，重度の症状が認められた治験参加者の割合は，プラセボ群と比較して PF-07321332/リトナビル群で有意に高かったが（PF-07321332/リトナビル群 21.609%，プラセボ群 17.120%，p=0.0125），治験薬投与後はプラセボ群と比較して PF-07321332/リトナビル群で有意に低かった（PF-07321332/リトナビル群 7.207%，プラセボ群 11.318%，p=0.0287）。 | |
| PF-07321332/リトナビル群の抗ウイルス効果は，ベースラインから Day 5 までの SARS-CoV-2 ウイルス RNA 濃度の減少量のプラセボ群との差が有意であったことから示された。発症から 3 日以内に治験薬が投与され，COVID-19 mAb による治療歴および治療予定のない治験参加者では，ウイルス減少量のプラセボ群との差は-0.905 $Log_{10}$ copies/mL で，統計的に有意であった（p<0.0001）。また，発症から 5 日以内に治験薬が投与され，COVID-19 mAb による治療歴および治療予定のない治験参加者では，ウイルス減少量のプラセボ群との差は-0.777 $Log_{10}$ copies/mL で，統計的に有意であった（p<0.0001）。 | 2.1.5.14 項 |
| 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 73%減少し，両群の差は統計的に有意であった（p=0.0002）。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/リトナビル群ではいなかった。 | 2.1.5.10 項 |

C4671002 試験は症候性の成人 COVID-19 外来患者を対象に 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。重症化リスクが標準的な患者集団で観察された COVID-19 に関連した入院または死亡の割合は非常に低かったため，本治験への組み入れおよび本治験の中止を決定した（2022 年 6 月 15 日に組み入れを中止）。この決定は安全上の懸念によるものではなかった。C4671002 試験では，ワクチン接種を完了し，COVID-19 の重症化リスク因子を 1 つ以上有する成人（重症化リス

クが高い）に加えて，ワクチン接種歴にかかわらず COVID-19 の重症化リスクを有していない成人（重症化リスクが標準的）も対象とした。

PF-07321332/リトナビル（300/100 mg）またはプラセボを，12 時間ごとに 5 日間（計 10 回）経口投与した。

計 1296 例が 1：1 の比で無作為化され（PF-07321332/リトナビル群 658 例，プラセボ群 638 例），Day 28 までの有効性評価を完了した。

C4671002 試験の LPLV 解析での有効性解析の重要な結果は下記の表に要約し，関連する本概要中の参照先を合わせて示した（Table 2）。

**Table 2.　C4671002 試験の LPLV 解析結果の要約（施設除外あり）**

| C4671002 試験結果 | 参照先 |
|---|---|
| COVID-19 の症状発現から 5 日以内に治験薬を初回投与した症候性の成人 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，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の中央値を 13 日から 12 日に短縮させたが，群間差は統計的に有意ではなかった（p=0.6027）。 | 主要評価項目<br>2.2.5.1 項 |
| COVID-19 の症状発現から 5 日以内に治験薬を初回投与した症候性の成人 COVID-19 外来治験参加者では，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減少させ，相対リスク減少率は 51.2%であった。しかし，群間差は統計的に有意ではなかった（p=0.1796）。 | 主要な副次評価項目<br>2.2.5.4 項 |
| • 重症化リスクの高い治験参加者の部分集団では，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 2.23%（7/314 例）であり，相対リスク減少率は 57.6%であった（p=0.1970）。 | 2.2.5.5 項 |
| PF-07321332/リトナビルは，Day 28 までの評価対象とするすべての COVID-19 に関連した徴候および症状の持続的な消失までの時間の中央値を 1 日短縮させた。しかし，プラセボと比較して群間差は統計的に有意ではなかった。ベースライン時に重度の徴候および症状を示した治験参加者の割合は PF-07321332/リトナビル群（17.953%）よりもプラセボ群（20.640%）で高かったが，群間差は統計的に有意ではなかった（p=0.2494）。治験薬の投与後および追跡調査期間中に重度の徴候および症状を示した治験参加者の割合は，PF-07321332/リトナビル群（6.019%）でプラセボ群（9.637%）よりも低かった（p=0.0280）。 | 徴候および症状の持続的な消失<br>C4671002 LPLV CSR V1 Section 5.1.7<br><br>重症度<br>C4671002 LPLV CSR V1 Section 5.1.6 |

**Table 2.　C4671002 試験の LPLV 解析結果の要約（施設除外あり）**

| C4671002 試験結果 | 参照先 |
|---|---|
| COVID-19 の症状発現から 5 日以内に治験薬を初回投与した治験参加者を対象に，PF-07321332/リトナビルはプラセボと比較して，Day 5 でのウイルス RNA 濃度を有意に減少させた。ウイルス減少量の調整済平均値の差（SE）は-0.868 （0.105）$Log_{10}$ copies/mL であった（p<0.0001）。 | 2.2.5.10 項 |
| • ベースライン時の重症化リスク状況による部分集団解析を実施した結果，PF-07321332/リトナビル投与は，いずれの部分集団でも Day 5 にウイルス RNA 濃度を有意に減少させた。<br>　• 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<br>　• 重症化リスクが標準的な集団：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 | 2.2.5.10.1 項 |
| 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 49.8%減少した（p=0.0971）。病院での受診日数は，プラセボ群では 100 例あたり 18.1 日（3 例が ICU での受診を要した）であったのに対し，PF-07321332/リトナビル群では 100 例あたり 4.9 日（ICU での受診はなかった）であった。 | C4671002 LPLV CSR V1 Section 5.1.4, Section 5.1.5 |

本概要中に，C4671002 および C4671005 試験の有効性の併合データを示す。特に，mITT1 集団を用いて，以下に示す評価項目について併合データを示すとともに，内因性要因である年齢，性別および人種による部分集団解析の結果も合わせて示す。

- COVID-19 に関連した入院または死亡（全死因）［C4671002 試験 631 例（重症化リスクの高い治験参加者，すなわち 2022 年 1 月 21 日付の治験実施計画書 Amendment 5 より前に組み入れられた，ワクチン接種を完了し，COVID-19 の重症化リスク因子を 1 つ以上有する治験参加者）および C4671005 試験 1966 例（ワクチン接種歴なしで重症化リスクの高い治験参加者）の併合データ］

- ウイルス RNA 濃度の経時推移［C4671002 試験 1288 例および C4671005 試験 1966 例（ワクチン接種歴なしで重症化リスクの高い治験参加者）の併合データ］

これらの併合データから，重症化リスクの高い治験参加者（ワクチン接種完了またはワクチン接種歴なし）に対する PF-07321332/リトナビルの幅広い有効性が示された。

有効性の併合データの結果を以下に要約し，関連する本概要中の参照先を示した（Table 3）。

**Table 3.　C4671002 試験および C4671005 試験の有効性の併合解析結果（施設除外あり）**

| 有効性の併合解析の結果 | 参照先 |
|---|---|
| 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）に対し，発症後 5 日以内に治験薬投与を開始した結果，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）。 | 3.2.1 項 |
| この評価項目での統計的に有意な減少は，内因性要因である年齢，性別および人種による部分集団解析でも認められた。 | 3.3.1.2 項 |
| 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）に対し，発症後 5 日以内に治験薬投与を開始した結果，PF-07321332/リトナビルはプラセボと比較して，ベースラインから Day 5 までのウイルス RNA 濃度を有意に減少させた。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）。 | 3.2.2 項 |
| この評価項目での統計的に有意な減少は，内因性要因である年齢，性別および人種によるいずれの部分集団解析でも認められた。 | 3.3.2.2 項 |

## 1. 背景および概観

### 1.1. 疾患の背景

2019 年 12 月，COVID-19 は SARS-CoV-2 に起因する新規かつ生命を脅かす可能性がある呼吸器感染症として同定された[1]。SARS-CoV-2 は，ACE2 受容体との結合を介して感染の初期部位である肺および気管支上皮の細胞に感染する[2]。SARS-CoV-2 のメインプロテアーゼ（$M^{pro}$）はウイルスの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る[3]。$M^{pro}$ は 3CL プロテアーゼ（$3CL^{pro}$）とも称されており，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[4]。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[5]。近縁のヒト類似体がないことに加えて，ウイルスの複製にとって必要不可欠な機能であることから，$3CL^{pro}$ は抗ウイルス薬の標的として有望視されている[6]。

PF-07321332/リトナビルは，SARS-CoV-2 の $3CL^{pro}$ を含むコロナウイルスの $3CL^{pro}$ のペプチド模倣阻害薬である。$3CL^{pro}$ を阻害することにより，ポリタンパク質前駆体のプロセシングが不可能になり，ウイルスの複製の阻害に繋がる。投与期間中に in vitro 抗ウイルス活性の $EC_{90}$ 値を上回る PF-07321332 の曝露量に到達および維持させるために，PF-07321332 はリトナビル（PK エンハンサー）と併用投与する。

PF-07321332/リトナビルの用法および用量は，PF-07321332 として 1 回 300 mg（150 mg 錠を 2 錠）およびリトナビルとして 1 回 100 mg（100 mg 錠を 1 錠）を同時に 1 日 2 回，5 日間経口投与する。

### 1.2. 臨床開発プログラム

PF-07321332/リトナビルの臨床開発プログラムは，1）軽度から中等度の外来 COVID-19 患者の治療，2）同居接触を通じて SARS-CoV-2 に曝露された個人での COVID-19 の予防について，有効性と安全性を評価する目的で計画した。PF-07321332/リトナビルの臨床開発プログラムとして第 1 相試験 9 試験（いずれも完了，M2.7.2.1.2 項）および第 2/3 相臨床試験 4 試験を実施してい

る。PF-07321332/リトナビルの有効性評価に用いた 2 つの第 2/3 相試験（中止 1 試験，完了 1 試験）を Table 4 に示した。

第 2/3 相臨床プログラムでは，4 つの地理的地域（米国，欧州，インドおよびその他の地域）の計 21 ヵ国で成人の治験参加者を登録した。PF-07321332/リトナビルの完了（または中止）した第 2/3 相試験に計 6145 例（C4671005 試験 2113 例，C4671006 試験 2736 例，C4671002 試験 1296 例）が登録された。

本概要中に示した有効性の評価は，軽度から中等度の COVID-19 を有する成人治験参加者 3409 例（C4671005 試験 2113 例，C4671002 試験 1296 例）を対象としている。

C4671005 試験のワクチン接種歴なしかつ重症化リスクの高い治験参加者および C4671002 試験のワクチン接種完了かつ重症化リスクの高い治験参加者から得られたデータは，ワクチンの接種状況にかかわらず，軽度から中等度の成人 COVID-19 患者への PF-07321332/リトナビルの使用を支持している（2.1 項，2.2 項）。また，PK モデリングの結果は，直接 SARS-CoV-2 ウイルス検査で陽性を示し，入院または死亡を含む重症化リスクの高い小児 COVID-19 患者（12 歳以上かつ体重 40 kg 以上）への使用を支持している（M2.7.2.4.3.2 項）。

中止した C4671002 試験の追加データ（M5.3.5.4 C4671002 LPLV CSR V1）は，PF-07321332/リトナビルの有効性の補完データとした（Table 4）。

**Table 4.　PF-07321332/リトナビルの有効性評価に用いた第 2/3 相試験**

| 治験実施計画書番号（資料の取り扱い） | 治験の標題 | 治験薬の投与方法，投与期間，治験期間 | 対照薬 | 全体の計画例数 |
|---|---|---|---|---|
| C4671005 試験［評価資料（ピボタル試験），EPIC-HR］（完了） | 重症化リスクの高い症候性の成人 COVID-19 外来患者を対象に 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 | PF-07321332 300 mg + RTV 100 mg を 12 時間間隔で 5 日間経口投与<br><br>有効性評価期間：Day 28 まで<br>安全性追跡調査期間：Day 34 まで<br>長期追跡調査：Weeks 12 および 24 まで | プラセボ | 全体：約 3000 例（PCD：2246 例）<br>LPLV：2113 例［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）を除外］ |
| C4671002 試験（参考資料，EPIC-SR）（中止） | 重症化リスクが標準的な症候性の成人 COVID-19 外来患者を対象に 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 | PF-07321332 300 mg + RTV 100 mg を 12 時間間隔で 5 日間経口投与<br><br>有効性評価期間：Day 28 まで<br>安全性追跡調査期間：Day 34 まで<br>長期追跡調査：Weeks 12 および 24 まで | プラセボ | 全体：約 1980 例<br>LPLV：1440 例<br>1296 例［施設 ID 1281，1488（施設 ID 1282 に移行した治験参加者を含む），施設 ID 1157 および 1197（20[redacted] 年に組み入れられた治験参加者）を除外］ |

### 1.3. 治験対象集団および試験デザイン

#### 1.3.1. C4671005 試験

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，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）。

本概要は，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までに無作為化され，Day 28 までの有効性評価を完了した 2113 例，ならびに Week 12 および Week 24 の長期追跡調査を完了した 1955 例を対象とした LPLV 解析から得られた有効性データに基づいている。

#### 1.3.2. C4671002 試験

C4671002 試験は，重症化リスクが標準的な症候性の成人 COVID-19 外来患者を対象に 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。本治験は中間解析で主要目的を満たさなかった。その後，中間時点におけるイベント発生状況を考慮し中止された。

SARS-CoV-2 感染の確定診断を受けた適格な治験参加者を，PF-07321332/リトナビルまたはプラセボを，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。無作為化にあたっては，治験参加者を地理的地域，ワクチン接種状況および COVID-19 の症状発現からの期間（3 日以内，3 日超～5 日）によって層別化した。合計の治験期間は最長 24 週間であり，最長 48 時間のスクリーニング期間，Day 5 または Day 6 までの治験薬投与期間，Day 28 までの有効性評価期間，Day 34 までの安全性追跡調査期間，ならびに Week 12 および Week 24 の長期追跡調査で構成された。

本治験への組み入れおよび無作為化に適合した治験参加者は，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とした。また，COVID-19 の重症化リスク（60 歳以上を含む）の有無にかかわらず，部分的にワクチン接種を受けた治験

参加者およびワクチン接種を完了した治験参加者を本治験に含めたが，免疫抑制疾患を有する者は除外した（M5.3.5.4 C4671002 Protocol Section 5.1, 5.2）。

### 1.4. 有効性評価

#### 1.4.1. C4671005 試験

C4671005 試験の治験参加者を対象とした有効性評価は，治験実施計画書に記載したとおり，計画した時点（M5.3.5.1 C4671005 Protocol Section 1.3）で実施した。本治験の有効性評価の詳細は M5.3.5.1 C4671005 Protocol Section 8.1 に示した。

本概要中に示す 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[7]ならびにその重症度（過去 24 時間）を，Day 28 まで毎日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）。

- **酸素補給の詳細**
  COVID-19 のために実施した酸素補給の種類（例：自宅での酸素補給，医療機関での人工呼吸器）の情報を収集した。

- **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。

- **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。
  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，ウイルス遺伝子配列を決定し，治験対象集団での VOC/VOI を有する治験参加者の割合，投与後の $3CL^{pro}$ の変異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）。

- **Week 24 までの死亡（全死因）**

本概要中に示した 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，解析対象集団を Table 6 にそれぞれ記載した。

**Table 5.　本概要に示した C4671005 試験の有効性評価項目**

| 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<br>• 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）<br>• 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）<br>• 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<br>• 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）<br>• 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 |

**Table 6.　C4671005 試験の解析対象集団**

| 解析対象集団 | 説明 |
|---|---|
| 最大の解析対象集団（FAS） | 治験薬を投与したか否かにかかわらず，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 の発症から 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 の発症から 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。 |
| 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。<br>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.　C4671005 試験の解析対象集団**

| 解析対象集団 | 説明 |
|---|---|
| PP 集団 | mITT1集団のうち，主要有効性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。治験実施計画書からの逸脱については，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.

### 1.4.2. C4671002 試験

C4671002 試験の治験参加者を対象とした有効性評価は，治験実施計画書に記載したとおり，計画した時点（M5.3.5.4 C4671002 Protocol Section 1.3）で実施した。本治験の有効性評価の詳細は M5.3.5.4 C4671002 Protocol Section 8.1 に示した。

本概要中に示した C4671002 試験の主要な有効性の評価項目を以下に要約した。

- **Day 28 までの COVID-19 に関連した入院または死亡（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，鼻咽頭ぬぐい検体を Day 1，Day 3，Day 5，Day 10 および Day 14 に採取した。ウイルス RNA 濃度（copies/mL）は C4671005 試験と同じ方法で測定した（1.4.1 項）。残りのウイルス RNA 濃度測定用検体は，ウイルス遺伝子配列を決定し，治験対象集団での VOC/VOI を有する治験参加者の割合を決定するために利用した。

本概要中に示した C4671002 試験の有効性の副次評価項目を Table 7 に，解析対象集団を Table 8 にそれぞれ記載した。

C4671002 試験の主要評価項目の詳細およびデータは M5.3.5.4 C4671002 LPLV CSR V1 Section 5.1.1 に示した。

**Table 7.　本概要に示した C4671002 試験の有効性評価項目**

| 種類 | 評価項目 |
|---|---|
| **主要評価項目** | |
| 有効性 | • 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） |
| **副次評価項目** | |
| 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 |
| 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（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） |
| 有効性 | • 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消失が得られるまでの期間（日数）（Day 28まで） |

**Table 7.　本概要に示した C4671002 試験の有効性評価項目**

| 種類 | 評価項目 |
|---|---|
| 有効性 | • 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 |
| 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 |

**Table 8.　C4671002 試験の解析対象集団**

| 集団 | 説明 |
|---|---|
| 最大の解析対象集団（FAS） | 治験薬を投与したか否かにかかわらず，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，Day 28 までに少なくとも 1 回のベースライン後の来院があり，COVID-19 の発症から 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，Day 28 までに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。治験実施計画書からの逸脱については，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: M5.3.5.4 Study C4671002 SAP Section 4.

### 1.5. 統計解析

#### 1.5.1. 統計解析計画

##### 1.5.1.1. C4671005 試験

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。

**1.5.1.2. C4671002 試験**

統計手法の詳細については，M5.3.5.4 C4671002 Statistical Analysis Plan に記載した。簡潔な概観を以下に示す。

有効性副次評価項目の解析および関連するワクチン接種状況による部分集団解析は mITT1 集団を用いて実施した。

**一般的な手法**

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。

スクリーニングした治験参加者数を報告した。二重盲検の治療期に無作為化された治験参加者，治験薬の投与を完了した治験参加者，治験を完了した治験参加者，追跡調査期を完了した治験参加者（Day 34 まで）および治験を中止した治験参加者の数を，FAS 集団について投与群別に要約した。

FAS 集団を対象に，ベースラインの人口統計学的特性およびその他の特性を表にまとめ，投与群別に要約した。量的変数は標準的な記述統計量（平均値，標準偏差，中央値，最小値および最大値）で示し，質的変数はカテゴリーごとの例数および割合（ならびに対応する症例数）を示した頻度表を用いて要約した。

**2 値変数の評価項目**

COVID-19 に関連した入院または死亡（全死因）以外の 2 値変数の評価項目［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，該当する治験参加者の数および割合を要約した。群間比較については，投与群のロジスティック回帰分析の結果に基づき，オッズ比およびその 95% CI として示すこととした（データが利用可能な場合）。

**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，MMRM 共分散分析モデルを使用し，ベースラインからの経時変化を解析した。投与群間の推定した平均値の差と，その 95% CI および p 値を算出した。加えて，ベースライン（Day 1）から Day 5 までのウイルス RNA 濃度の変化を解析するために ANCOVA モデルを使用した。

mITT1 集団では，治験参加者を地理的地域，ワクチン接種状況，ベースライン時の血清学的検査結果（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（$<10^4$ copies/mL，$\geq 10^4$ copies/mL）および COVID-19 の症状発現からの期間（3 日以内または 3 日超）で層別化した。

**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（Day 28 までの 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（治験参加者）と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消失が得られるまでの期間（日数）（Day 28 まで）］については，Kaplan-Meier 法を用いて要約した。イベント発現までの期間について投与群間の比較を行うため，ログランク検定を用いた。

**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，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。

**1.5.1.3. 併合解析：C4671002 および C4671005 試験**

統計手法の詳細については，M5.3.5.3 Integrated Analysis Plan for Efficacy/Safety V1.4 に記載した。簡潔な概観を以下に示す。

有効性解析は各治験の mITT1 集団を用いて実施した。

**COVID-19 に関連した入院または死亡（全死因）**

C4671002 試験のワクチン接種完了かつ重症化リスクの高い治験参加者および C4671005 試験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の入院および死亡を対象とした併合解析を，各治験の mITT1 集団を用いて実施した。

- 内因性要因である年齢，性別および人種による部分集団解析を実施した。

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累積割合は，追跡不能例を考慮し，Kaplan-Meier 法を用いて投与群別に算出した。累積和以来の両側 95% CI および投与群間に差はないという帰無仮説に対応する p 値（2 標本の比率に関する検定）を示した。

**ウイルス RNA 濃度の解析**

C4671002 および C4671005 試験の治験参加者のウイルス RNA 濃度の併合解析は，各治験の mITT1 集団を用いて実施した。

- 内因性要因である年齢，性別および人種による部分集団解析を実施した。

ベースラインからの変化について，記述統計量を投与群別に示した。$Log_{10}$ 変換したウイルス RNA 濃度（copies/mL）のベースラインからの変化を解析するために ANCOVA モデルを使用した。ANCOVA モデルでは，投与群，試験，地理的地域，ベースライン時の SARS-CoV-2 血清学的検査結果，COVID-19 の症状発現からの期間（3 日以内または 3 日超），ワクチン接種状況（完了または接種歴なし）およびベースライン時のウイルス RNA 濃度を共変量とした。

### 1.5.2. 盲検解除前またはデータベースロック前の変更

#### 1.5.2.1. C4671005 試験

M5.3.5.1 C4671005 Statistical Analysis Plan に記載されているとおり，計画した解析からの変更はすべて SAP 改訂版に基づき実施した。主な変更箇所を以下に要約した。

- 主要評価項目の副次解析として事前に規定した感度分析（Protocol Amendment 2, 02 August 2021）は，COVID-19 mAb による治療の有無を問わない治験参加者（mITT2 集団）を含むように計画した。この感度分析または補足的解析は，PF-07321332/リトナビルの治療効果が COVID-19 mAb による治療歴または治療予定のある治験参加者にも広げられるかを評価するために実施した（SAP version [redacted]; [redacted] 20[redacted]，M5.3.5.1 C4671005 LPLV CSR V2 Appendix 16.1.9 SAP）。これらの感度分析の結果は 1.5.2.1 項に要約した。

- SAP version [redacted], [redacted] 20[redacted] に，主要評価項目において 1）治験のセンチネルコホートで実薬（100 mg を 3 回服用）を投与した治験参加者を除外，および 2）インドの治験実施施設（血清学的検査陽性の治験参加者の割合が高いため中止）（M5.3.5.1 C4671005 LPLV CSR V2 Section 3.2）を除外した 2 種類の感度分析を追加した。この感度分析は SAP version [redacted], [redacted] 20[redacted] に含め，インドの治験実施施設および施設 ID 1470（GCP 不遵守のため中止，M5.3.5.1 C4671005 LPLV CSR V2 Section 3.2）のすべてのデータを除外することとした。これらの感度分析の結果は，2.1.5.2.1 項に要約した。

- 有効性の副次評価項目の逐次検定を SAP version [redacted], [redacted] 20[redacted] に追加した。主要評価項目の検定で有意な結果が得られた場合には，以下の 2 つの副次評価項目の逐次検定を実施することとした。

  - COVID-19 mAb による治療を受けなかった治験参加者（COVID-19 に関連した徴候および症状の発症の時期によらない）を対象に，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）

  - すべての評価対象とする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）の検定を行い，有意であれば，引き続き，以下に挙げた他の副次評価項目について Hochberg 法[8]を用いて検定した。仮説は全体の有意水準両側 5%で検定することとした。

    1. 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）

    2. Day 1 および Day 5 の安静時末梢酸素飽和度が 95%以上の治験参加者の割合

    3. COVID-19 に関連する受診回数（Day 28 まで）

- FDA の要請により，mITT 集団を対象に，Day 21 までの追跡調査データがない治験参加者を COVID-19 関連の入院と死亡の両方が認められた（ワーストケース）と仮定して，主要評価項目の感度分析を実施した（SAP version [redacted]; [redacted] 20[redacted]）（M5.3.5.1 C4671005 Statistical Analysis Plan）。これらの感度分析の結果は 2.1.5.2.1 項に要約した。

- FDA の要請により，mITT 集団，mITT1 集団および mITT2 集団の定義を更新した（SAP version [redacted], [redacted] 20[redacted]）（M5.3.5.1 C4671005 Statistical Analysis Plan）。

- 本概要中では，盲検解除（データベースロック）の後に C4671005 試験に複数回登録されたことが特定された治験参加者を含めて，登録されたすべての治験参加者を独立した治験参加者と見なした。感度分析として，C4671005 試験に複数回登録された治験参加者，または C4671005 試験と PF-07321332/リトナビルの別の第 2/3 相試験に 1 回もしくは 2 回登録された治験参加者について，最初の無作為化によるデータのみを含めた解析を実施した。これらの感度分析の結果は主要評価項目の解析結果と一貫していた。

- Week 12 および Week 24 に収集された徴候または症状についての追加のフォローアップ解析を実施し，M5.3.5.1 C4671005 LPLV CSR V2 Section 5.5.1 に要約した。

#### 1.5.2.2. C4671002 試験

計画した解析からの変更は，該当する場合，M5.3.5.4 C4671002 LPLV CSR V1 Appendix 16.1.9 および M5.3.5.4 C4671002 LPLV CSR V1 Appendix 16.1.1 に記載した SAP または治験実施計画書改訂版に従って実施した。計画した解析からの主要な変更を，M5.3.5.4 C4671002 LPLV CSR V1 Section 3.7.2 Changes in Planned Analyses Prior to Unblinding or Database Lock に要約した。

### 1.5.3. 盲検解除後またはデータベースロック後の変更および事後解析

#### 1.5.3.1. C4671005 試験

以下のような C4671005 試験の事後解析を実施した。

- 地理的地域（mITT 集団，mITT1 集団）および体重（mITT1 集団）による部分集団解析を主要評価項目の事後解析として実施した。

- mITT 集団および mITT1 集団を用いて，重度の徴候および症状が認められた治験参加者の割合ならびに徴候および症状が悪化した治験参加者の割合の事後解析を実施した。これらの評価項目の解析では，入院または死亡をイベントとみなした。すなわち入院または死亡した患者は，治験日誌への入力に関係なく，重度の徴候または症状が認められたとみなした。

- mITT1 集団を用いて，主要評価項目の部分集団［年齢（≤60 歳，>60 歳），BMI（<30 kg/m$^2$，≥30 kg/m$^2$），年齢（<65 歳，≥65 歳），BMI（<25 kg/m$^2$，25～<30 kg/m$^2$，≥30 kg/m$^2$）］による解析を事後解析として実施した。

- mITT 集団，mITT1 集団および mITT2 集団を用いて，入院期間についての事後解析を実施した。

- 症状の再発（Day 9 から Day 28 に認められた，対象とする中等度または重度の徴候または症状，ならびに Day 9 から Day 28 に認められた，対象と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の事後解析を，mITT2 集団を対象に実施した。

- 解析から施設 ID 1274 および 1470（施設 ID 1276 に移行した治験参加者を含む）を除外し，再解析を実施した。事前に規定した解析および方法はいずれも変更しなかったが，mITT，mITT1 および mITT2 集団について施設 ID 1470 の全治験参加者を除外した追加の感度分析については，施設 ID 1274 および 1470 を除外する再解析は適用できなかった。全治験参加者の内訳を 2.1.1.1 項に示してある。

#### 1.5.3.2. 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] 年に組み入れられた治験参加者のみ）の治験参加者のデータを除外し，データを解析した。ワクチン接種状況による事前に規定した部分集団解析を，下記のとおり改訂した。

- 重症化リスクの高い部分集団：治験実施計画書 Amendment 5（2022 年 1 月 21 日）より前に組み入れられた，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
- 重症化リスクが標準的な部分集団：ワクチン接種歴にかかわらず，重症化リスクを有していない治験参加者
- その他の部分集団：重症化リスクの高い部分集団または重症化リスクが標準的な部分集団の定義を満たさない 11 例で構成された。その内訳は，治験実施計画書 Amendment 5 より前に組み入れられ，ワクチン接種歴はないが重症化リスク因子を 1 つ以上有する 7 例および治験実施計画書 Amendment 5 より後に組み入れられた 4 例（ワクチン接種歴はないが重症化リスク因子を 1 つ以上有する 2 例および重症化リスク因子を 1 つ以上有し，スクリーニングの 12 ヵ月前より前にワクチン接種を受けた 2 例）であった。

### 1.5.4. COVID-19 の影響の要約

#### 1.5.4.1. C4671005 試験

本治験は 2021 年 7 月 16 日に開始し，2022 年 4 月 26 日に LPLV を終えた。2020 年 3 月 11 日に世界的に表明された COVID-19 パンデミックのために，治験の実施および解析について変更を要することはなかった。

#### 1.5.4.2. C4671002 試験

本治験は，2021 年 8 月 25 日に開始し，2022 年 7 月 25 日に LPLV を完了した。2020 年 3 月 11 日に世界的に表明された COVID-19 のパンデミックのために，治験の実施および解析について変更を要することはなかった。

## 2. 個々の試験結果の要約

本概要中では，C4671005 試験の有効性の結果（2.1 項）および C4671002 試験の有効性の結果（2.2 項）を要約する。試験デザインの主要な特徴および有効性の結果を付録 6 Table 35 に示した。

C4671002 および C4671005 試験の併合解析（3 項）では，1）Day 28 までの COVID-19 に関連した入院または死亡（全死因）（C4671002 試験のワクチン接種完了かつ重症化リスクの高い治験参加者および C4671005 試験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），2）ベースラインから Day 5 までのウイルス RNA 濃度の変化の有効性評価項目の結果を示す。

### 2.1. C4671005 試験

治験の標題：重症化リスクの高い症候性の成人 COVID-19 外来患者を対象に 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

**結論**

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。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割合を減少させる効果が認められた。

**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 日以内に治験薬を初回投与した，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%（PF-07321332/リトナビル群：0.752%，プラセボ群：6.888%）減少させた。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 日以内に治験薬を初回投与した治験参加者では，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は，PF-07321332/リトナビル投与によりプラセボと比較して，15 日から 12 日に短縮した（mITT 集団）。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。

**副次評価項目（mITT 集団，mITT1 集団）：**

- PF-07321332/リトナビルの抗ウイルス効果は，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 発症から 3 日以内に治験薬を初回投与した治験参加者（mITT 集団）では-0.905 $Log_{10}$ copies/mL（p<0.0001），COVID-19 mAb による治療歴がなく，COVID-19 の発症から 5 日以内に治験薬を投与した治験参加者（mITT1 集団）では-0.777 $Log_{10}$ copies/mL であった（p<0.0001）。

**2.1.1. 試験対象集団**

**2.1.1.1. 治験参加者の内訳**

C4671005 試験の治験参加者の内訳に関する詳細およびデータは M5.3.5.1 C4671005 LPLV CSR V2 Section 4.1 に示した。

本治験への組み入れのためにスクリーニングを実施した 2396 例のうち 2246 例を無作為化した。無作為化されなかった治験参加者のうち 137 例は，スクリーニング時に適格基準を満たしていなかった（スクリーニング脱落）。最も多くみられたスクリーニング脱落の理由は，無作為化 5 日以内に収集した RT-PCR の結果から SARS-CoV-2 感染が確認されていないことであっ

た。スクリーニング脱落以外の理由で無作為化されなかった 13 例（Table 11）の脱落理由は，無作為化翌日のベースライン来院未実施の 1 例を除き，同意撤回であった。

- 治験薬の投与を中止した治験参加者の割合は投与群間で同程度であった。いずれの投与群でも最も多くみられた投与中止の理由は，有害事象および治験参加者による中止であった。有害事象を理由に投与を中止した治験参加者は，PF-07321332/リトナビル群の方がプラセボ群より少なかった（Table 9）。

- 安全性の追跡調査（Day 34）を完了した治験参加者の割合は投与群間で同程度であった。最も多くみられた中止の理由は，治験参加者による中止であった（Table 9）。

- 長期追跡調査を完了した治験参加者の割合は，投与群間で均衡がとれていた。最も多くみられた中止の理由は，治験参加者による中止であった。長期追跡調査を継続中の治験参加者の割合は投与群間で同程度であった（Table 9）。

**Table 9. Disposition Events Summary - Full Analysis Set (Protocol C4671005)**

| Number (%) of Participants | Nirmatrelvir 300 mg + Ritonavir 100 mg (N=1120) n (%) | Placebo (N=1126) n (%) | Total (N=2246) n (%) |
|---|---|---|---|
| Disposition phase: Treatment | | | |
| Participants Entered: | 1120 (100.0) | 1126 (100.0) | 2246 (100.0) |
| Discontinued | 67 (6.0) | 87 (7.7) | 154 (6.9) |
| Reason for discontinuation | | | |
| Adverse event | 23 (2.1) | 47 (4.2) | 70 (3.1) |
| Death | 0 | 0 | 0 |
| Lack of efficacy | 0 | 0 | 0 |
| Lost to follow-up | 0 | 0 | 0 |
| Noncompliance with study drug | 0 | 0 | 0 |
| Pregnancy | 0 | 0 | 0 |
| Protocol deviation | 0 | 0 | 0 |
| Study terminated by sponsor | 0 | 0 | 0 |
| Withdrawal by subject | 32 (2.9) | 27 (2.4) | 59 (2.6) |
| Medication error without associated adverse event | 0 | 1 (<0.1) | 1 (<0.1) |
| No longer meets eligibility criteria | 3 (0.3) | 1 (<0.1) | 4 (0.2) |
| Other | 9 (0.8) | 11 (1.0) | 20 (0.9) |
| Completed | 1053 (94.0) | 1039 (92.3) | 2092 (93.1) |
| Ongoing | 0 | 0 | 0 |
| Disposition phase: Follow-up | | | |
| Participants Entered: | 1120 (100.0) | 1126 (100.0) | 2246 (100.0) |

**Table 9. Disposition Events Summary - Full Analysis Set (Protocol C4671005)**

| Number (%) of Participants | Nirmatrelvir 300 mg + Ritonavir 100 mg (N=1120) n (%) | Placebo (N=1126) n (%) | Total (N=2246) n (%) |
|---|---|---|---|
| Discontinued | 67 (6.0) | 77 (6.8) | 144 (6.4) |
| Reason for discontinuation | | | |
| Death | 0 | 13 (1.2) | 13 (0.6) |
| Lost to follow-up | 10 (0.9) | 9 (0.8) | 19 (0.8) |
| Study terminated by sponsor | 0 | 0 | 0 |
| Withdrawal by subject | 43 (3.8) | 43 (3.8) | 86 (3.8) |
| Other | 14 (1.3) | 12 (1.1) | 26 (1.2) |
| Completed | 1053 (94.0) | 1049 (93.2) | 2102 (93.6) |
| Ongoing | 0 | 0 | 0 |
| Disposition phase: Long-term follow-up | | | |
| Participants Entered: | 1120 (100.0) | 1126 (100.0) | 2246 (100.0) |
| Discontinued | 75 (6.7) | 87 (7.7) | 162 (7.2) |
| Reason for discontinuation | | | |
| Adverse event | 0 | 0 | 0 |
| Death | 0 | 15 (1.3) | 15 (0.7) |
| Lost to follow-up | 20 (1.8) | 17 (1.5) | 37 (1.6) |
| Study terminated by sponsor | 0 | 0 | 0 |
| Withdrawal by subject | 43 (3.8) | 45 (4.0) | 88 (3.9) |
| Other | 12 (1.1) | 10 (0.9) | 22 (1.0) |
| Completed | 1045 (93.3) | 1039 (92.3) | 2084 (92.8) |
| Ongoing | 0 | 0 | 0 |

PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 30APR2022 (01:38) Source Data: adds Table Generation: 01MAY2022 (13:10)
(Database snapshot date : 29APR2022) Output File: ./nda/C4671005/adds_s001
Table 14.1.1.2 Nirmatrelvir/ritonavir is for Pfizer internal use.

#### 2.1.1.1.1. 施設 ID 1274 および 1470 を除外した治験参加者の内訳（事後解析）

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）のデータを除外した治験参加者の内訳に関する詳細およびデータは，M5.3.5.1 C4761005 LPLV CSR V2 Section 4.1.1 に示した。

治験の各期間を完了した治験参加者の割合は，投与群間で同様であった（Table 10）。

- 投与期間中に最も多くみられた治験薬の投与中止の理由は，有害事象であった。投与期間中に治験薬の投与を中止したすべての治験参加者が治験を継続した。

- 安全性追跡調査期間中に最も多くみられた治験中止の理由は，治験参加者による中止であった。死亡のために治験を中止した治験参加者は，PF-07321332/リトナビル群にはなく，プラセボ群では 13 例であった。
- 長期追跡調査期間中に最も多くみられた治験中止の理由は，治験参加者による中止であった。

**Table 10. Disposition Events Summary - Full Analysis Set (Protocol C4671005)**

| Number (%) of Participants | Nirmatrelvir 300 mg + Ritonavir 100 mg (N=1049) n (%) | Placebo (N=1064) n (%) | Total (N=2113) n (%) |
|---|---|---|---|
| Disposition phase: Treatment | | | |
| Participants Entered: | 1049 (100.0) | 1064 (100.0) | 2113 (100.0) |
| Discontinued | 63 (6.0) | 85 (8.0) | 148 (7.0) |
| Reason for discontinuation | | | |
| Adverse event | 21 (2.0) | 45 (4.2) | 66 (3.1) |
| Death | 0 | 0 | 0 |
| Lack of efficacy | 0 | 0 | 0 |
| Lost to follow-up | 0 | 0 | 0 |
| Noncompliance with study drug | 0 | 0 | 0 |
| Pregnancy | 0 | 0 | 0 |
| Protocol deviation | 0 | 0 | 0 |
| Study terminated by sponsor | 0 | 0 | 0 |
| Withdrawal by subject | 30 (2.9) | 27 (2.5) | 57 (2.7) |
| Medication error without associated adverse event | 0 | 1 (<0.1) | 1 (<0.1) |
| No longer meets eligibility criteria | 3 (0.3) | 1 (<0.1) | 4 (0.2) |
| Other | 9 (0.9) | 11 (1.0) | 20 (0.9) |
| Completed | 986 (94.0) | 979 (92.0) | 1965 (93.0) |
| Ongoing | 0 | 0 | 0 |
| Disposition phase: Follow-up | | | |
| Participants Entered: | 1049 (100.0) | 1064 (100.0) | 2113 (100.0) |
| Discontinued | 65 (6.2) | 74 (7.0) | 139 (6.6) |
| Reason for discontinuation | | | |
| Death | 0 | 13 (1.2) | 13 (0.6) |
| Lost to follow-up | 10 (1.0) | 9 (0.8) | 19 (0.9) |
| Study terminated by sponsor | 0 | 0 | 0 |
| Withdrawal by subject | 41 (3.9) | 42 (3.9) | 83 (3.9) |
| Other | 14 (1.3) | 10 (0.9) | 24 (1.1) |

**Table 10. Disposition Events Summary - Full Analysis Set (Protocol C4671005)**

| Number (%) of Participants | Nirmatrelvir 300 mg + Ritonavir 100 mg (N=1049) n (%) | Placebo (N=1064) n (%) | Total (N=2113) n (%) |
|---|---|---|---|
| Completed | 984 (93.8) | 990 (93.0) | 1974 (93.4) |
| Ongoing | 0 | 0 | 0 |
| Disposition phase: Long-term follow-up | | | |
| Participants Entered: | 1049 (100.0) | 1064 (100.0) | 2113 (100.0) |
| Discontinued | 73 (7.0) | 85 (8.0) | 158 (7.5) |
| Reason for discontinuation | | | |
| Adverse event | 0 | 0 | 0 |
| Death | 0 | 15 (1.4) | 15 (0.7) |
| Lost to follow-up | 20 (1.9) | 16 (1.5) | 36 (1.7) |
| Study terminated by sponsor | 0 | 0 | 0 |
| Withdrawal by subject | 41 (3.9) | 44 (4.1) | 85 (4.0) |
| Other | 12 (1.1) | 10 (0.9) | 22 (1.0) |
| Completed | 976 (93.0) | 979 (92.0) | 1955 (92.5) |
| Ongoing | 0 | 0 | 0 |

Participants enrolled at sites 1274 and 1470 (including those switched to 1276) are excluded.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 10JAN2023 (13:31) Source Data: adds Table Generation: 11JAN2023 (09:41)
(Database snapshot date : 29APR2022) Output File: ./nda/C4671005_SiteEx/adds_s001
Table 14.1.1.2 Nirmatrelvir/ritonavir is for Pfizer internal use.

### 2.1.1.2. 治験実施計画書からの重要な逸脱

C4671005 試験での治験実施計画書からの重要な逸脱に関する詳細およびデータは M5.3.5.1 C4671005 LPLV CSR V2 Section 4.2 に示した。

治験データの完全性，正確性もしくは信頼性に重大な影響を及ぼす可能性がある，または治験参加者の権利，安全性もしくは福祉に重大な影響を及ぼす可能性がある治験実施計画書からの逸脱を重要な逸脱と定義した。

逸脱の分類カテゴリー全体にわたって，治験実施計画書からの重要な逸脱が認められた治験参加者の割合は，投与群間でおおむね均衡がとれていた。全体として，最も多く報告された治験実施計画書からの重要な逸脱は，手順および検査，治験薬，臨床検査，ならびに選択および除外基準の各カテゴリーで発生した。その他のカテゴリーでの発生割合はすべて 2.6%以下であった。

- 手順および検査に分類される逸脱の大部分は，COVID-19 に関連する症状日誌の 25%超の記入もれ（18.4%の治験参加者で発生）であった。

- 治験薬に分類される逸脱の大部分（≥1%の治験参加者で発生）は，PF-07321332/プラセボとリトナビル/プラセボの投与間隔が 5 分を超えたこと（9.5%），投与の許容時間が±4 時間を超えたこと（4.2%）および服薬の不遵守（115%超を服薬）（1.4%）であった。

- 臨床検査に分類される逸脱の大部分は，鼻咽頭ぬぐい液からの検体で検査が実施されなかったこと（5.1%の治験参加者で発生）であった。

- 選択および除外基準に分類される逸脱で発生割合が最も多かったものは，治験参加者が他の PF-07321332/リトナビルの試験に登録されたまたは本治験に複数回登録されたことであった（C4671005 試験で 1 回以上または C4671005 試験とは別の PF-07321332/リトナビルの第 2/3 相試験の 1 回もしくは 2 回登録）（1.8%）。

治験実施計画書からの逸脱としてインフォームド・コンセントに分類される逸脱が認められた 3 例（PF-07321332/リトナビル 2 例，プラセボ群 1 例）は重要な治験実施計画書からの逸脱として誤って分類されたが，3 例はすべて初版の同意書に署名していた。安全性報告のカテゴリーでは，治験実施計画書からの逸脱とされたプラセボ群の 1 例は，臨床データベースに報告されていない重篤な有害事象（子宮内曝露）であると誤って分類された。いずれも詳細は M5.3.5.1 C4671005 LPLV CSR V2 ERRATA に要約した。

#### 2.1.1.3. 解析対象集団

C4671005 試験の解析対象集団に関する詳細およびデータは M5.3.5.1 C4671005 LPLV CSR V2 Section 4.3 に記載した。

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 11）。PP 解析対象集団には，mITT 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治験実施計画書からの重要な逸脱が認められなかったすべての治験参加者を含めた。

**Table 11. Participant Evaluation Groups - All Screened Participants (Protocol C4671005)**

| | Nirmatrelvir 300 mg + Ritonavir 100 mg (N=1049) n (%) | Placebo (N=1064) n (%) | Total (N=2113) n (%) |
|---|---|---|---|
| Screened: 2256<br>Screened failure: 130<br>Not screen failure but not randomized: 13 | | | |
| Assigned to treatment | 1049 (100.0) | 1064 (100.0) | 2113 (100.0) |
| Treated | 1038 (99.0) | 1053 (99.0) | 2091 (99.0) |
| Not treated | 11 (1.0) | 11 (1.0) | 22 (1.0) |
| Safety analysis set | 1038 (99.0) | 1053 (99.0) | 2091 (99.0) |
| Full analysis set | 1049 (100.0) | 1064 (100.0) | 2113 (100.0) |
| mITT analysis set | 671 (64.0) | 647 (60.8) | 1318 (62.4) |
| mITT1 analysis set | 977 (93.1) | 989 (93.0) | 1966 (93.0) |

**Table 11. Participant Evaluation Groups - All Screened Participants (Protocol C4671005)**

| | Nirmatrelvir 300 mg + Ritonavir 100 mg (N=1049) n (%) | Placebo (N=1064) n (%) | Total (N=2113) n (%) |
|---|---|---|---|
| mITT2 analysis set | 1038 (99.0) | 1053 (99.0) | 2091 (99.0) |
| Per-protocol analysis set | 646 (61.6) | 616 (57.9) | 1262 (59.7) |

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 (09:41)
(Database snapshot date : 29APR2022) Output File: ./nda/C4671005_SiteEx/adsl_s002
Table 14.1.1.1 Nirmatrelvir/ritonavir is for Pfizer internal use.

### 2.1.2. 人口統計学的特性および他のベースライン特性

C4671005 試験の人口統計学的特性および他のベースライン特性に関する詳細およびデータは M5.3.5.1 C4671005 LPLV CSR V2 Section 4.4 に記載した。

#### 2.1.2.1. 人口統計学的特性およびベースライン特性

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 12）。

- 男女の治験参加者の割合は均衡がとれており，大多数が白人であった。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 の重症化リスクが高い患者集団を反映していた（Table 12）。

- 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 49.9%，プラセボ群 48.3%）。

- 治験参加者の 48.9%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 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。

**Table 12. 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) |
| 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) |

**Table 12. Demographic and Baseline Characteristics - Full Analysis Set (Protocol C4671005)**

| | Nirmatrelvir 300 mg + Ritonavir 100 mg (N=1049) | Placebo (N=1064) | Total (N=2113) |
|---|---|---|---|
| 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) |
| 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 12. 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 (%) | | | |
| 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) |

**Table 12. Demographic and Baseline Characteristics - Full Analysis Set (Protocol C4671005)**

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

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.

以下の安全性解析対象集団，mITT 集団，mITT1 集団および mITT2 集団の結果は FAS の結果とおおむね一貫していた。

C4671005 試験に複数回登録された治験参加者または C4671005 試験に登録され，別の PF-07321332/リトナビルの第 2/3 相試験に 1 回もしくは 2 回登録された 38 例の人口統計学的特性およびベースライン特性は，以下を除いて，FAS と一貫していた。

- 過半数の治験参加者は女性（60.5%）および 45～59 歳（52.6%）であった。大多数は白人（97.4%）であり，38 例すべてがヒスパニックまたはラテン系であった。
- 大多数の治験参加者（92.1%）はベースライン時の SARS-CoV-2 血清学的検査陽性であった。
- ベースライン時の SARS-CoV-2 ウイルス RNA 濃度は，治験参加者の大多数（89.5%）で，4 $Log_{10}$ copies/mL 未満であった。PF-07321332/リトナビル群の 85.0%およびプラセボ群の 83.3%のウイルス RNA 濃度が 0 $Log_{10}$ copies/mL であった。
- これらの治験参加者はすべて米国の治験実施施設で登録された。

#### 2.1.2.2. 重大な既往歴および併存疾患

スクリーニング時に，治験前に罹患したもしくは継続中の疾患または症候群を 1 件以上有する治験参加者の割合は，両投与群で同程度であった。

治験開始時に，いずれかの投与群の治験参加者の 10%以上に認められ，最も多く報告されたリスク因子は，喫煙［815 例（39.0%）］，高血圧［664 例（31.8%）］および糖尿病［226 例（10.8%）］であった。

### 2.1.3. 前治療および併用療法

C4671005 試験での前治療および併用療法に関する詳細およびデータは M5.3.5.1 C4671005 LPLV CSR V2 Section 4.5 に示した。

#### 2.1.3.1. 前治療薬

治験薬投与前に，計 4 例（0.2%）の治験参加者が COVID-19 に対して COVID-19 mAb（カシリビマブ，イムデビマブ，およびレグダンビマブ）による治療歴があった［PF-07321332/リトナビル群 3 例（0.3%），プラセボ群 1 例（0.1%）］。計 40 例（1.9%）がファビピラビルによる治療を受けていた［PF-07321332/リトナビル群 18 例（1.7%），プラセボ群 22 例（2.1%）］。

#### 2.1.3.2. 併用薬

治験期間中に 40 例（1.9%）が COVID-19 に対する抗体治療を受けた。このうち 2 例は COVID-19 に対する高度免疫血漿による治療を受け，残りの治験参加者は COVID-19 mAb（bamlanivimab，etesevimab，カシリビマブ，イムデビマブ，およびレグダンビマブ）による治療を受けた。無作為割付け時（ベースライン）に，125 例（6.0%）の治験参加者が COVID-19 mAb による治療を予定していると報告していたが，実際に投与した治験参加者はこれより少なかった。

- COVID-19 に対して COVID-19 mAb の投与を受けた治験参加者のうち，13 例（1.3%）が PF-07321332/リトナビル群，27 例（2.6%）がプラセボ群であった。
- 61 例（2.9%）の治験参加者がファビピラビルの投与を受けた［PF-07321332/リトナビル群 27 例（2.6%），プラセボ群 34 例（3.2%）］。
- 20 例（1.0%）の治験参加者がレムデシビルの投与を受けた［PF-07321332/リトナビル群 3 例（0.3%），プラセボ群 17 例（1.6%）］。
- 185 例（8.8%）の治験参加者が ATC2 分類の全身用コルチコステロイドの投与を受けた［PF-07321332/リトナビル群 69 例（6.6%），プラセボ群 116 例（11.0%）］。コルチコステロイドは基礎疾患（関節リウマチ，喘息など）および COVID-19 などの理由で投与された。

併用禁止薬またはワクチンを接種した治験参加者の割合は，プラセボ群（1.6%）の方が PF-07321332/リトナビル群（0.8%）よりも高かった。

### 2.1.4. 曝露および治験薬投与の遵守

C4671005 試験での曝露および治験薬投与の遵守に関する詳細およびデータは M5.3.5.1 C4671005 LPLV CSR V2 Section 4.6 に示した。

#### 2.1.4.1. 曝露

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 日間の治験薬投与を受けた。Day 1 に 1 回のみ投与を受けた治験参加者は Day 6 に最終投与を受けることとした。

#### 2.1.4.2. 治験薬投与の遵守状況

治験薬投与の遵守状況は，治験実施医療機関の担当者による電子治験薬投与日誌の確認，治験参加者への直接確認および来院時に治験参加者から返却された未使用の治験薬の数量確認により評価した。

全体として，治験薬投与の遵守状況（≥80%～≤115%）は 93.2%であり，アドヒアランスは PF-07321332/リトナビル群とプラセボ群で同程度であった。

治験薬投与に関連する治験実施計画書からの逸脱が 15.1%の治験参加者で報告され，投与群間で同程度であった。最も多く報告された治験薬に関連する治験実施計画書からの重要な逸脱は，PF-07321332/リトナビルとリトナビル/プラセボを服用する間隔が 5 分超空いたことであった（9.5%）。

### 2.1.5. 有効性の結果

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。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。

**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 日以内に治験薬を初回投与した，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%（PF-07321332/リトナビル群：0.752%，プラセボ群：6.888%）減少させた。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 日以内に治験薬を初回投与した治験参加者では，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を，PF-07321332/リトナビルはプラセボと比較して，15 日から 12 日に有意に短縮した（mITT 集団）。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。

**副次評価項目（mITT 集団，mITT1 集団）**

- PF-07321332/リトナビルの抗ウイルス効果は，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により示された。SARS-CoV-2 ウイルス RNA 濃度の減少量のプラセボ群に対する調整済平均値の差は，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（mITT 集団）では-0.905 $Log_{10}$ copies/mL（p<0.0001），COVID-19 mAb による治療歴がなく，COVID-19 の発症から 5 日以内に治験薬を投与した治験参加者（mITT1 集団）では-0.777 $Log_{10}$ copies/mL であった（p<0.0001）。

**2.1.5.1. 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）**

C4671005 試験の有効性の主要評価項目に関する詳細およびデータは M5.3.5.1 C4671005 LPLV CSR V2 Section 5.1.1 に示した。

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が高い症候性の成人 COVID-19 外来患者では，PF-07321332/リトナビル投与により，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，プラセボと比較して有意に低下した。

- 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，評価項目イベントの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，追跡期間を用いて 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（すなわち，相対リスク減少率 89.1%）であり，統計的に有意な改善が認められた（p<0.0001）。

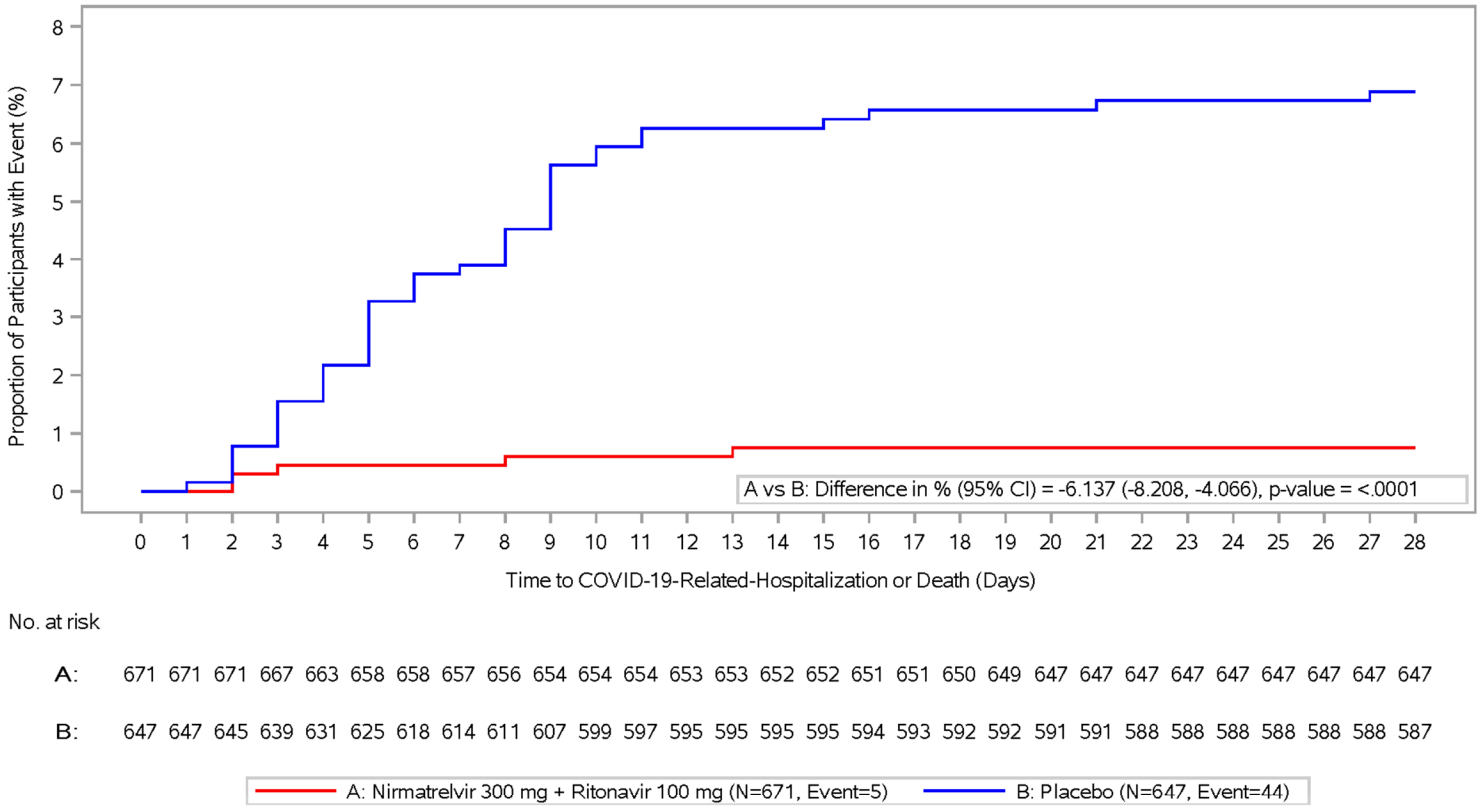
- 主要評価項目イベントは，死亡には至らない COVID-19 関連の入院がほとんどであった。

- 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）。

mITT1 集団を用いた主要解析および第一の主要な副次評価項目の解析の結果は 2.1.5.5 項に示した。C4671005 試験に複数回登録された治験参加者，または C4671005 試験への登録に加えて別の PF-07321332/リトナビルの第 2/3 相試験に 1 回もしくは 2 回登録された治験参加者の影響を評価するために実施した感度分析の結果は主要評価項目の解析結果と一貫していた。

**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

### 2.1.5.2. 主要評価項目の感度分析および補足的解析

C4671005 試験での主要評価項目の感度分析に関する詳細およびデータは M5.3.5.1 C4671005 LPLV CSR V2 Section 5.1.1.1 に示した。

#### 2.1.5.2.1. 感度分析（mITT2 集団）

COVID-19 mAb による治療の有無にかかわらず，発症から 5 日以内に治験薬を初回投与した治験参加者（mITT2 集団）を対象とした，事前に規定した主要評価項目の感度分析の結果は，主要解析で認められた結果と一貫していた。

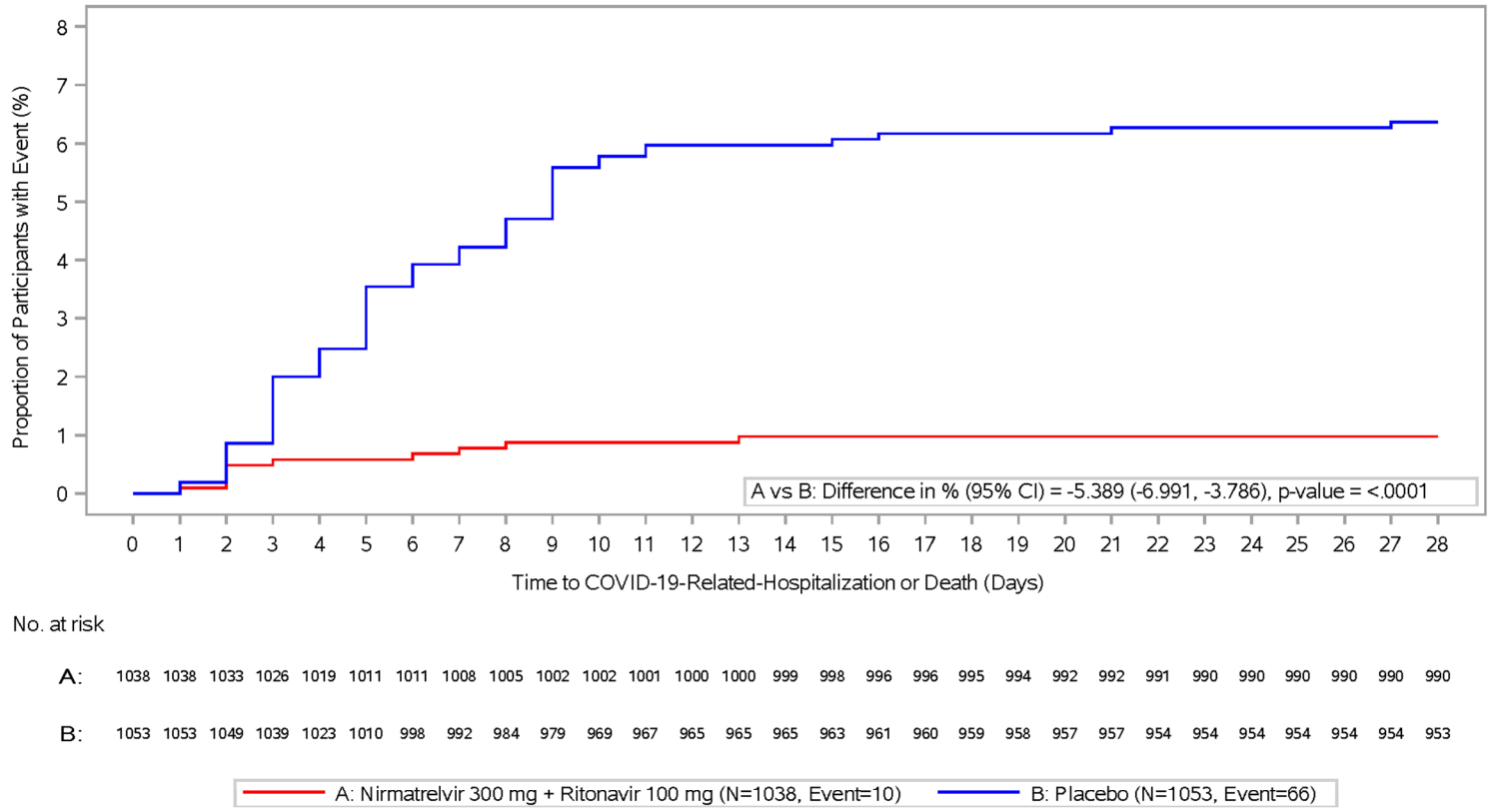
- COVID-19 mAb による治療の有無にかかわらず，発症から 5 日以内に治験薬を投与した治験参加者からなる mITT2 集団で，Day 28 までに認められた COVID-19 に関連した入院または死亡（全死因）が認められた治験参加者の割合は，PF-07321332/リトナビル群で 10/1038 例（0.963%），プラセボ群で 66/1053 例（6.268%）であり，評価項目イベントの相対リスク減少率は 84.6%（95% CI：70.3%，92.1%）であった。

- 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，追跡期間を用いて 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 6.363%から 0.975%に低下した。主要評価項目の累積発現割合の群間差は 5.389%の減少（95% CI： -6.991%，-3.786%，p<0.0001）であり，相対リスク減少率は 84.7%であった。

- Day 28 までに報告された死亡（全死因）は，PF-07321332/リトナビル群では 0 例，プラセボ群では 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 – mITT2 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 (21:30)
(Database snapshot date : 29APR2022) Output File: ./nda/C4671005_SiteEx/adtteh_f001_mitt2

#### 2.1.5.2.2. 感度分析（mITT 集団）

FDA の要請により，mITT 集団を対象に，Day 21 までの追跡調査データがない治験参加者を COVID-19 関連の入院と死亡の両方が認められた（ワーストケース）と仮定して，感度分析を実施した。この解析結果は主要解析の結果と一貫していた。

- PF-07321332/リトナビル群の 2 例およびプラセボ群の 1 例がこの主要評価項目イベントの発現に該当すると仮定した。
- COVID-19 に関連した入院または死亡について，プラセボ群と比較して，PF-07321332/リトナビル群で統計的に有意な減少が認められた（p <0.0001）。

主要解析の結果にインドのデータが影響を及ぼしたか否かを評価するため，インドの治験実施医療施設で得られたデータは除外して，解析を繰り返し実施した。この解析結果は主要解析の結果と一貫していた。

センチネルコホートで実薬（PF-07321332 100 mg 錠を 3 錠服用）を投与した治験参加者を除外して実施した追加の感度分析の結果は，主要解析の結果と一貫していた。

#### 2.1.5.2.3. 補足的解析

C4671005 試験の主要評価項目の補足的解析の詳細およびデータを M5.3.5.1 C4671005 LPLV CSR V2 Section 5.1.1.1.4 に示した。

以下の補足的解析の結果は，mITT 集団を用いた主要解析の結果と一貫しており，結論に変更はない。

- 治験参加者が，ベースライン後に COVID-19 mAb による治療を受けた場合（治験責任医師の報告）を主要評価項目イベントの発現とみなした場合：PF-07321332/リトナビル群での主要評価項目イベントの累積発現割合（0.901%）はプラセボ群（7.044%）と比較して低く，群間差は 6.143%の減少であった（p<0.0001）。ベースライン後に COVID-19 mAb による治療を受けた治験参加者は，PF-07321332/リトナビル群で 2 例，プラセボ群で 3 例であった。
- ロジスティック回帰モデルから結果を算出した場合
- 本治験を 28 日間継続した治験参加者または Day 28 の前に既知のイベント（COVID-19 に関連した入院または死亡）が発現した治験参加者（完了者）を解析対象とした場合
- 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，治験実施計画書からの重要な逸脱が認められなかった治験参加者を解析対象とした場合

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

C4671005 試験の mITT 集団を用いた主要評価項目の部分集団解析の詳細およびデータは，M5.3.5.1 C4671005 LPLV CSR V2 Section 5.1.1.2 に示した。

#### 2.1.5.3.1. 年齢，性別，人種および BMI による部分集団（mITT 集団）

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，イベント発現が少なかった場合またはイベントが発現し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，mITT 集団全体の結果と一貫していた（Figure 3）。

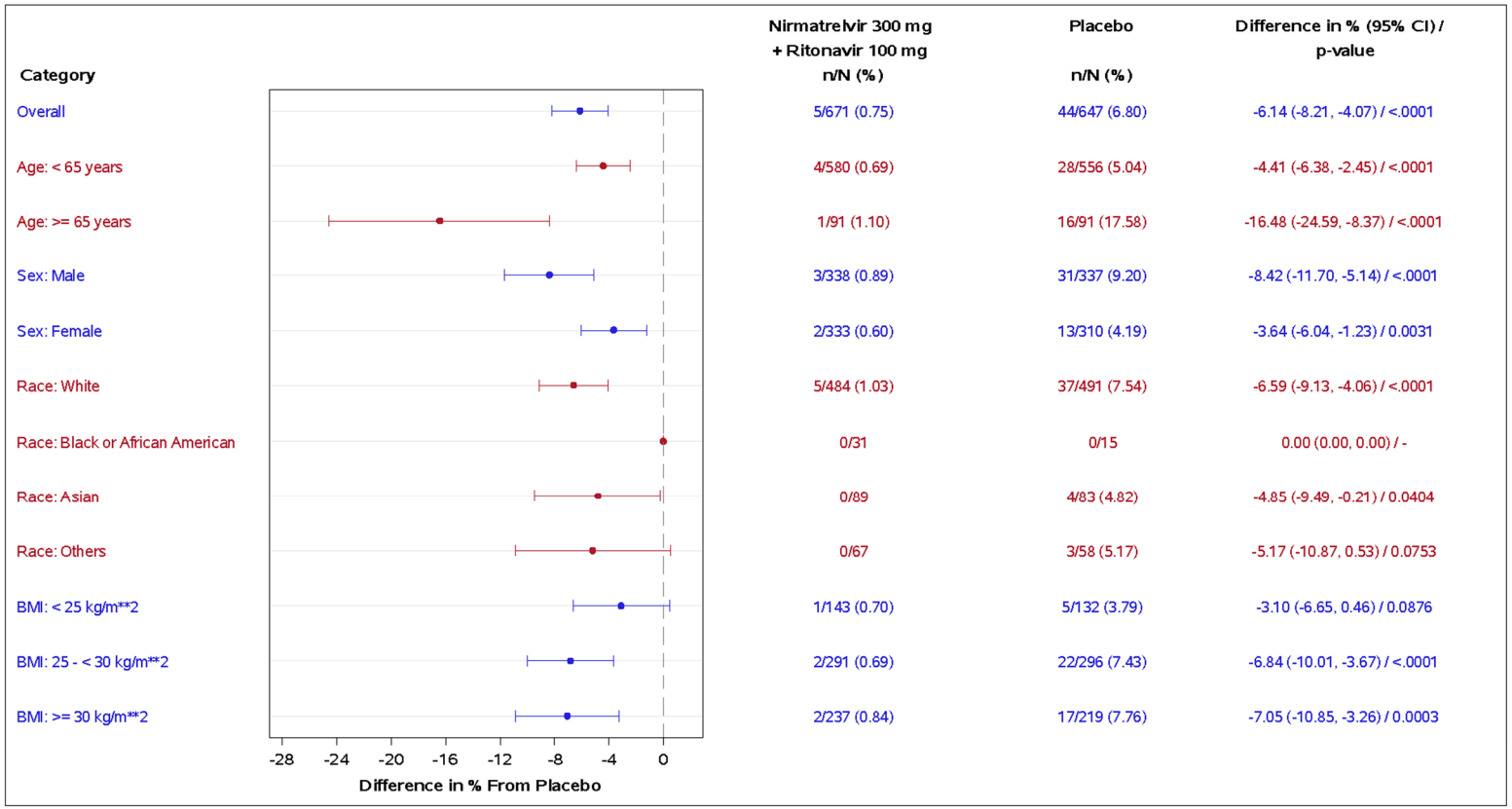
- プラセボ群と比較したときの PF-07321332/リトナビル群の治療効果は，65 歳以上の治験参加者（累積発現割合：PF-07321332/リトナビル群 1.099%，プラセボ群 17.582%，群間差 16.484%の減少，p<0.0001）の方が 65 歳未満の治験参加者（累積発現割合：PF-07321332/リトナビル群 0.696%，プラセボ群 5.109%，群間差 4.413%の減少，p<0.0001）より顕著であった。このように，十分に大きな症例数を持つ部分集団またはイベントの累積発現割合がより高い部分集団で有意な減少またはより大きな減少が認められた。

- 人種による部分集団解析では，「その他」の部分集団ではイベントを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 0 例，プラセボ群 3 例，p=0.0753）。黒人またはアフリカ系アメリカ人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。

- BMI <25 kg/$m^2$ の部分集団でイベント発現数がごく少なかった（PF-07321332/リトナビル群 1 例，プラセボ群 5 例，p=0.0876）。

- 地理的地域による部分集団解析の結果，欧州およびその他の地域で，統計的に有意な減少またはより大きな減少が認められた（M5.3.5.1 SCE Appendix 1 Table 87a.46a.3）。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。

**Figure 3. Participants With COVID-19-Related Hospitalization or Death From Any Cause Through Day 28 – Overall and by Subgroups of Age, Gender, Race, and BMI (mITT)**




N = number of participants in the category of the analysis set.
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 (21:48)
(Database snapshot date : 29APR2022) Output File: ./nda/C4671005_SiteEx/adtteh_forest1_mitt_n

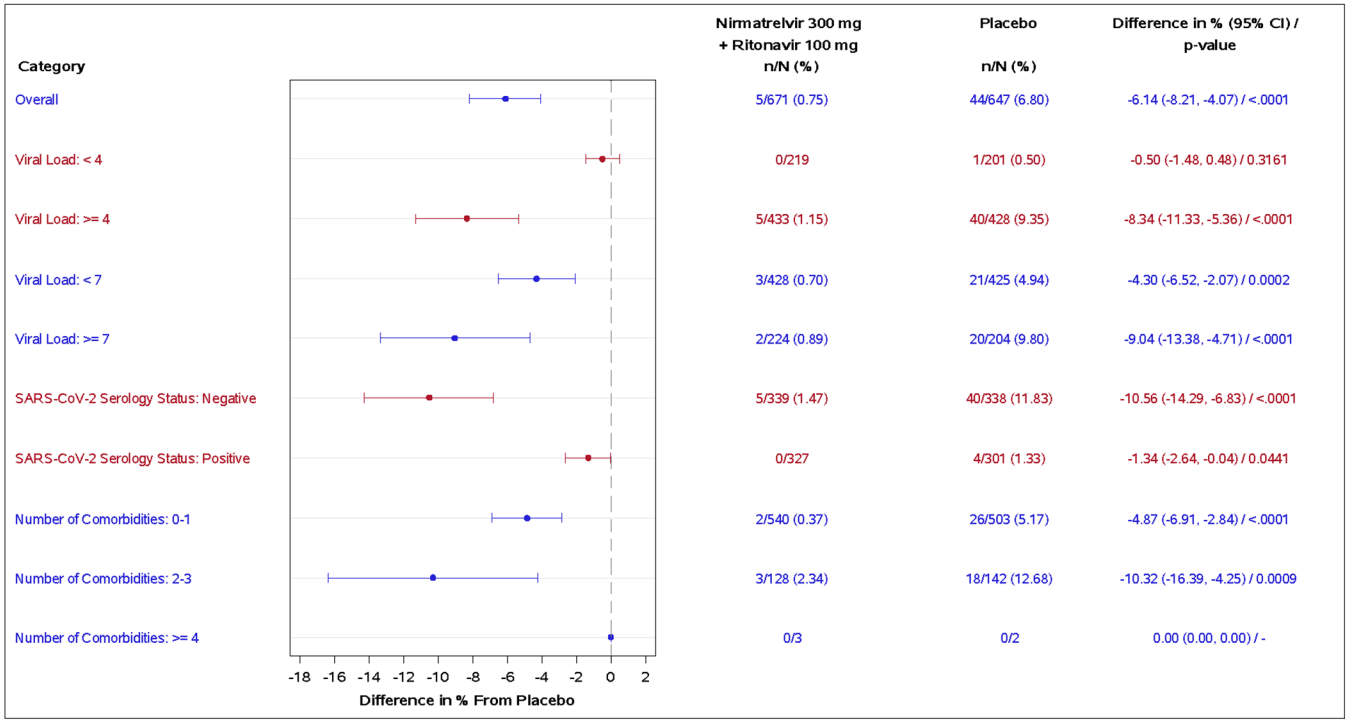
**2.1.5.3.2. ベースライン時のウイルス RNA 濃度，SARS-CoV-2 血清学的検査結果および併存疾患の数による部分集団（mITT 集団）**

主要解析で認められた結果と同様に，ベースライン時のウイルス RNA 濃度が 7 $Log_{10}$ copies/mL 以上の部分集団，7 $Log_{10}$ copies/mL 未満の部分集団および 4 $Log_{10}$ copies/mL 以上の部分集団では，PF-07321332/リトナビルにより主要評価項目イベントの発現数が，プラセボと比較して有意に減少した（Figure 4）。ベースライン時のウイルス RNA 濃度が 4 $Log_{10}$ copies/mL 未満の部分集団では，主要評価項目イベントが認められたのはプラセボ群の 1 例のみであった。

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，mITT 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 0 例，プラセボ群 4 例）（Figure 4）。

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，併存疾患の数が 4 以上であった部分集団を除いて，いずれも mITT 集団全体の結果と一貫していた。なお，併存疾患の数が 4 以上であった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，統計的検定は実施できなかった（Figure 4）。

**Figure 4. Participants With COVID-19-Related Hospitalization or Death From Any Cause Through Day 28 – Subgroups of Baseline Viral RNA Concentration, SARS-CoV-2 Serology Status and Number of Comorbidities (mITT)**




N = number of participants in the category of the analysis set. Units for baseline Viral Load: Log10 copies/mL.
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 (21:45)
(Database snapshot date : 29APR2022) Output File: /nda/C4671005_SiteEx/adtteh_forest2_mitt_n

**2.1.5.3.3. ベースライン時の併存疾患による部分集団（mITT 集団）**

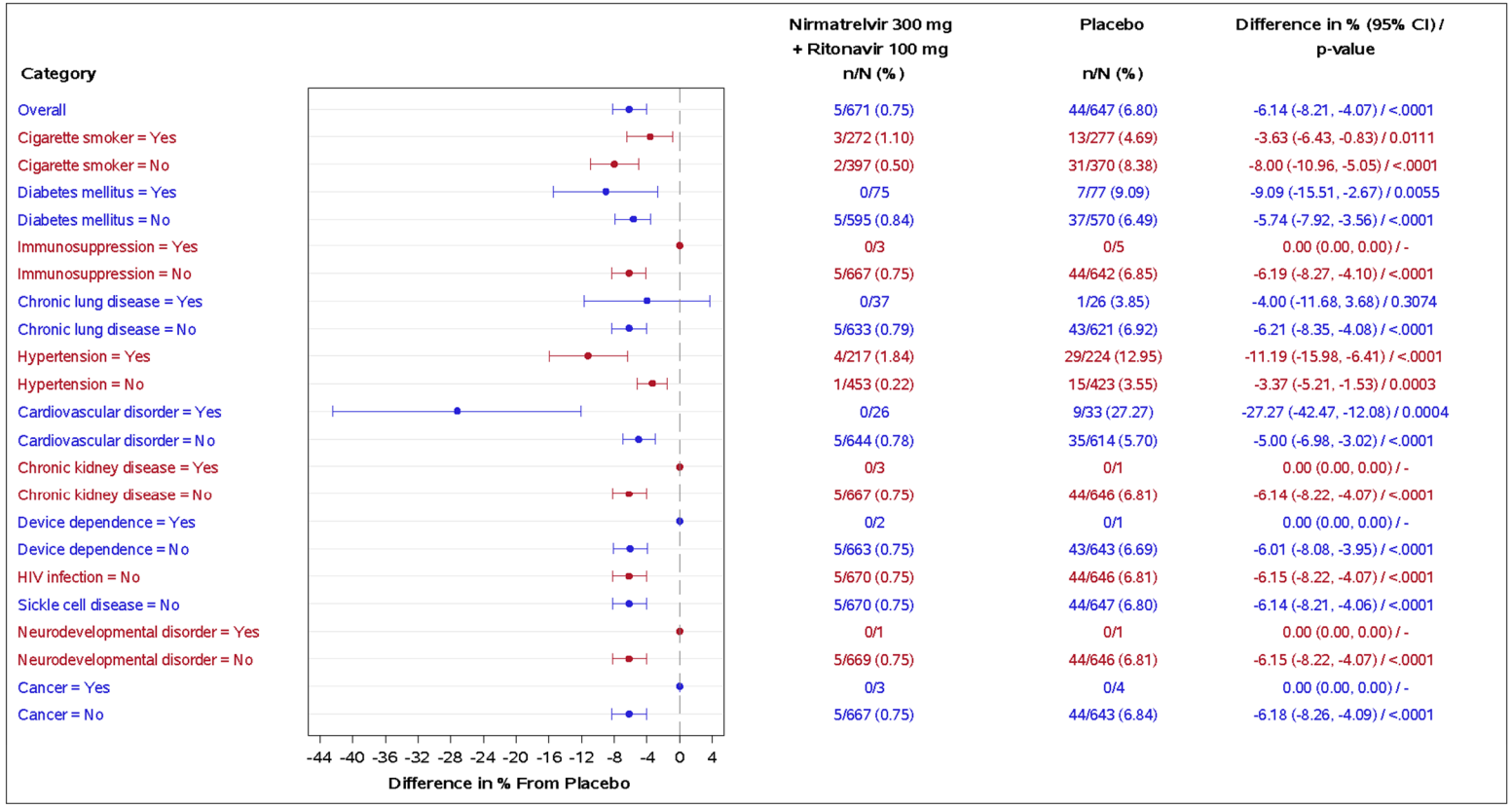
事前に規定した主要評価項目のベースライン時の併存疾患による部分集団解析では，イベントが発現した治験参加者が少ない部分集団またはイベントを発現した治験参加者がいないために統計的検定を実施できなかった部分集団を除いて，いずれも mITT 集団全体の結果と一貫していた（Figure 5）。

- 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 9 例，p=0.0004）および高血圧を有する部分集団（PF-07321332/リトナビル群 4 例，プラセボ群 29 例，p<0.0001）等，主要評価項目イベントの発現数が十分に多い部分集団では，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，1 例（PF-07321332/リトナビル群 0 例，プラセボ群 1 例，p=0.3074）にイベントが発現した。

- 免疫抑制状態，慢性腎臓病，医療技術への依存，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 5. Participants With COVID-19-Related Hospitalization or Death From Any Cause Through Day 28 – Overall and by Subgroups of Baseline Comorbidities (mITT)**




N = number of participants in the category of the analysis set. There are 0 participants in the category of HIV infection = Yes and Sickle cell disease = Yes.
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 (21:49)
(Database snapshot date : 29APR2022) Output File: /nda/C4671005_SiteEx/adtteh_forest3_mitt_n

### 2.1.5.4. COVID-19 に関連した入院または死亡（全死因）の部分集団解析（mITT2 集団）

C4671005 試験の mITT2 集団を用いた主要評価項目の部分集団解析の詳細およびデータは，M5.3.5.1 C4671005 LPLV CSR V2 Section 5.1.1.3 に示した。

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，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=0.3103）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=0.0562）でイベント発現がごく少なかったことを除いて，mITT2 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ウイルス RNA 濃度による部分集団解析の結果は，ベースライン時のウイルス RNA 濃度<4 $Log_{10}$ copies/mL の治験参加者（PF-07321332/リトナビル群 2 例，プラセボ群 2 例，p=0.9661）でイベント発現がごく少なかったことを除いて，mITT2 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 SARS-CoV-2 血清学的検査陰性の部分集団解析の結果は，mITT2 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 2 例，プラセボ群 8 例，p=0.0538）。

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，併存疾患の数が 4 以上であった部分集団を除いて，いずれも mITT2 集団全体の結果と一貫していた。なお，併存疾患の数が 4 以上であった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，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併存疾患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少ない部分集団またはイベントを発現した治験参加者がいないために統計的検定を実施できなかった部分集団を除いて，いずれも mITT2 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=0.0002）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 42 例，p<0.0001）等，主要評価項目イベントの発現割合が十分に高い部分集団では，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 0 例，プラセボ群 2 例，p=0.1462）。

- 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。

### 2.1.5.5. 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）

第一の主要な副次評価項目の詳細およびデータは M5.3.5.1 C4671005 LPLV CSR V2 Section 5.1.2 に示した。

COVID-19 mAb による治療歴がなく，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，評価項目イベントの相対リスク減少率は 85.8%（95%CI：71.6%，92.9%）であった。

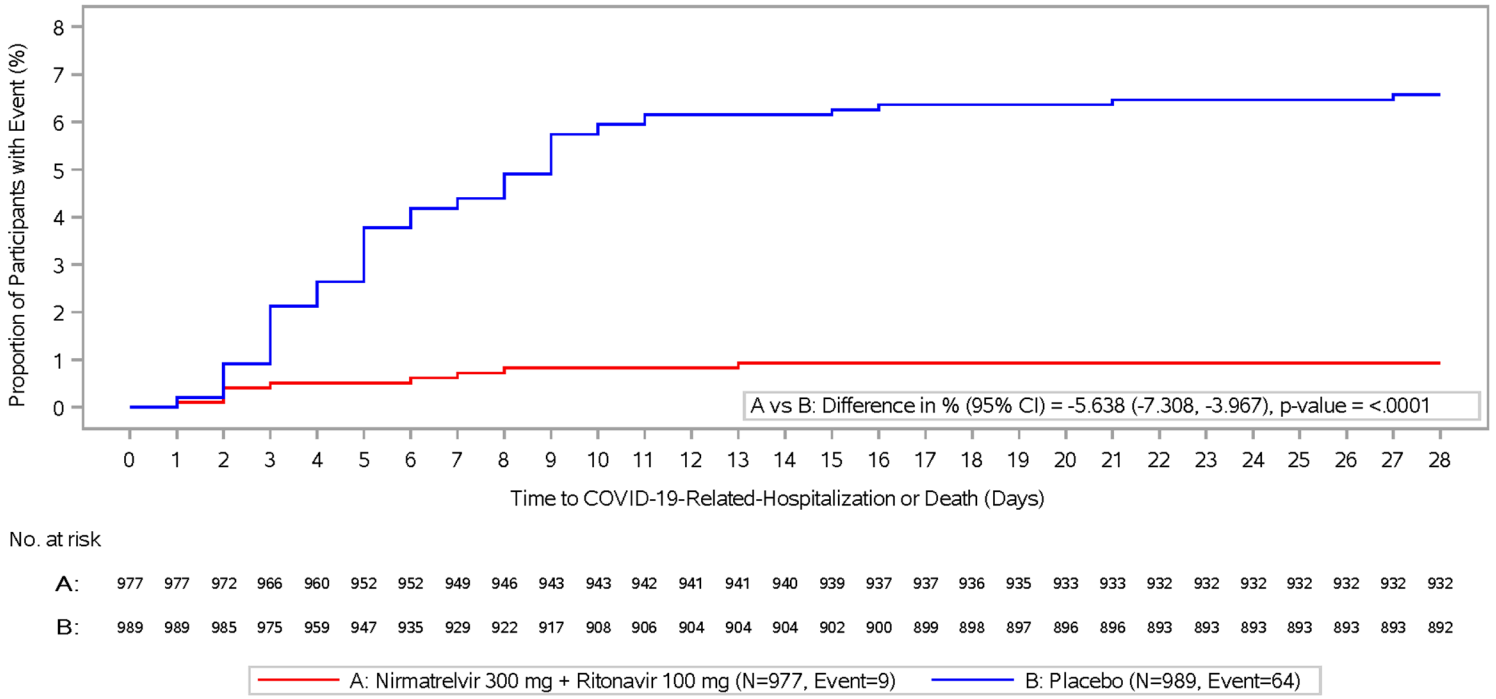
治験実施計画書および統計解析計画書で規定したとおり，主要評価項目の検定で有意な結果が得られたことから，第一の主要な副次評価項目の検定を全体の有意水準 5%で実施した。早期の治験中止（主要評価項目イベントがなく，Day 28 より前に治験を中止）を考慮するため，追跡期間を用いて Kaplan-Meier 法で算出した結果，Day 28 までに認められた COVID-19 に関連した入院または死亡（全死因）の累積発現割合は，PF-07321332/リトナビル群でプラセボ群と比較して 6.571%から 0.933%に低下した。主要評価項目イベントの累積発現割合の群間差は 5.638%の減少であり（95% 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 6）。

C4671005 試験に複数回登録された治験参加者または C4671005 試験と別の PF-07321332/リトナビルの第 2/3 相試験に 1 回もしくは 2 回登録されて二重に登録された治験参加者について，初回登録時のデータを使用しそれ以降の登録時のデータは除外して感度分析を実施した。この感度分析の結果は主要な副次的評価項目で認められた結果と一貫していた。

**Figure 6. 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

### 2.1.5.6. 部分集団による COVID-19 に関連した入院または死亡（全死因）の解析（mITT1 集団）

C4671005 試験の第一の主要な副次評価項目の部分集団解析の詳細およびデータは M5.3.5.1 C4671005 LPLV CSR V2 Section 5.1.2.1 に示した。

C4671005 試験では，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 7，年齢（≤60 歳，>60 歳），BMI（<30 kg/m$^2$，≥30 kg/m$^2$）］［Figure 8，年齢（<65 歳，≥65 歳），BMI（<25 kg/m$^2$，25～<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。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，イベントが発現した治験参加者はごく少なかった。

体重による部分集団解析の結果，PF-07321332/リトナビルを投与した治験参加者では，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（M5.3.5.1 SCE Appendix 1 Table 87a.46a.5）。

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，プラセボと比較して，統計的に有意な減少が認められた（M5.3.5.1 SCE Appendix 1 Table 87a.46a.4）。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，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。なお，併存疾患の数が 4 以上の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，統計的検定を実施できなかった。

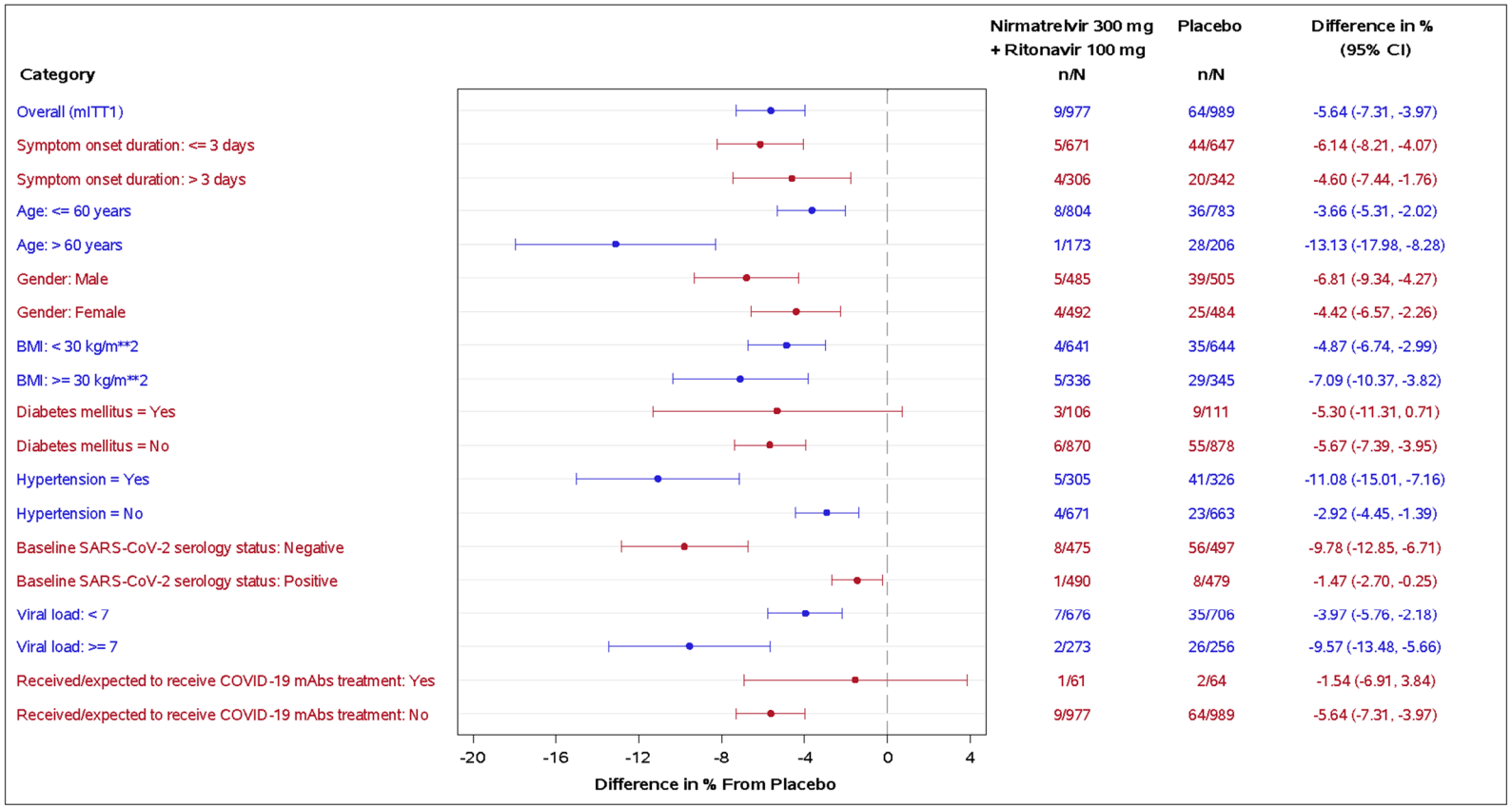
事前に規定した主要評価項目のベースライン時の併存疾患による部分集団解析では，発現したイベントが少なかった部分集団またはイベントを発現した治験参加者がいなかったため統計的検定を実施できなかった部分集団を除いて，いずれも mITT1 集団全体の結果と一貫していた。

- 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）。

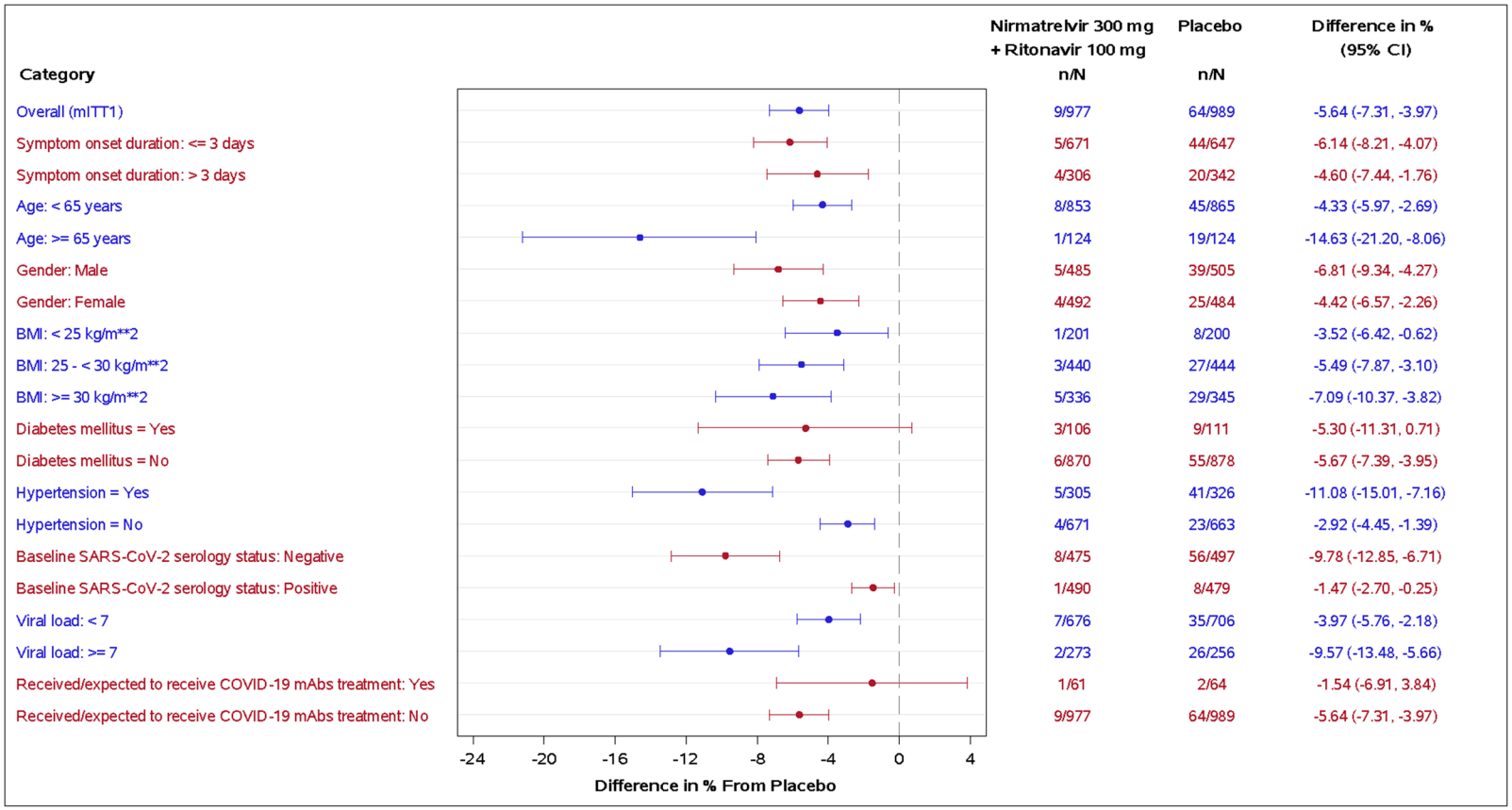
- 免疫抑制状態，慢性腎臓病，医療技術への依存，HIV 感染，神経発達障害または悪性腫瘍を有する部分集団ではイベントが発現した治験参加者がいなかったため，これらの部分集団解析は実施できなかった。

**Figure 7. 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

**Figure 8. Participants With COVID-19-Related-Hospitalization or Death From Any Cause Through Day 28 - mITT1 Analysis Set (Age <65, ≥65 years and BMI <25, 25-<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_2

**2.1.5.7. 有効性の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）**

C4671005 試験の第一の主要な副次評価項目の詳細およびデータは M5.3.5.1 C4671005 LPLV CSR V2 Section 5.1.3 に示した。

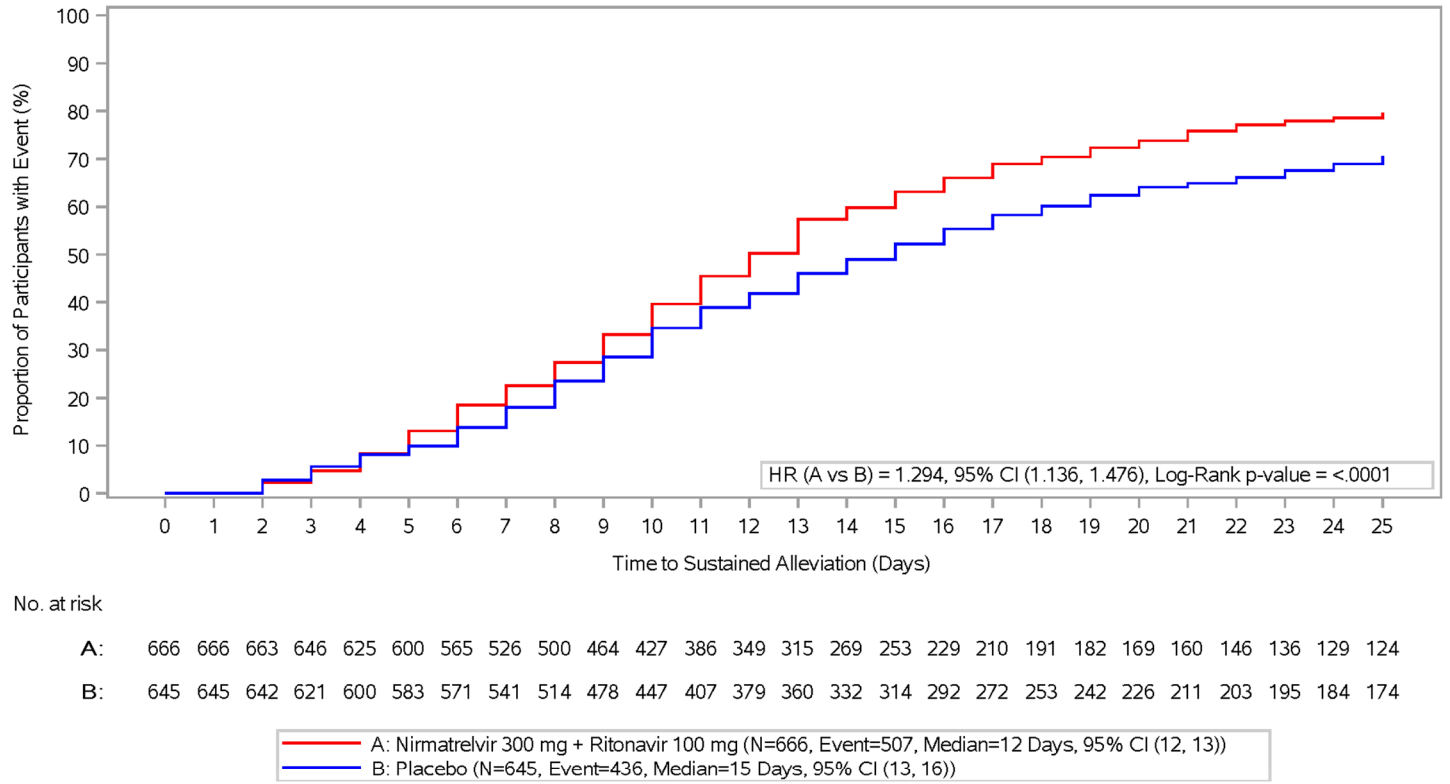
主要評価項目および第一の主要な副次評価項目の検定で有意な結果が得られたことから，M5.3.5.1 C4671005 Statistical Analysis Plan Section 5.1 で規定したとおり，評価対象とするすべての徴候または症状の持続的な緩和が得られるまでの期間（Day 28 まで）の検定を逐次検定手順を用いて有意水準 5%で実施した。

発症後 3 日以内に PF-07321332/リトナビルを初回投与した 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 9）。

- 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，mITT 集団の結果と一貫していた。

**Figure 9. 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

**2.1.5.8. 有効性の副次評価項目：評価対象とするすべての徴候または症状の持続的な消失が得られるまでの期間（Day 28 まで，mITT 集団）**

C4671005 試験の副次評価項目の詳細およびデータは M5.3.5.1 C4671005 LPLV CSR V2 Section 5.1.4 に示した。

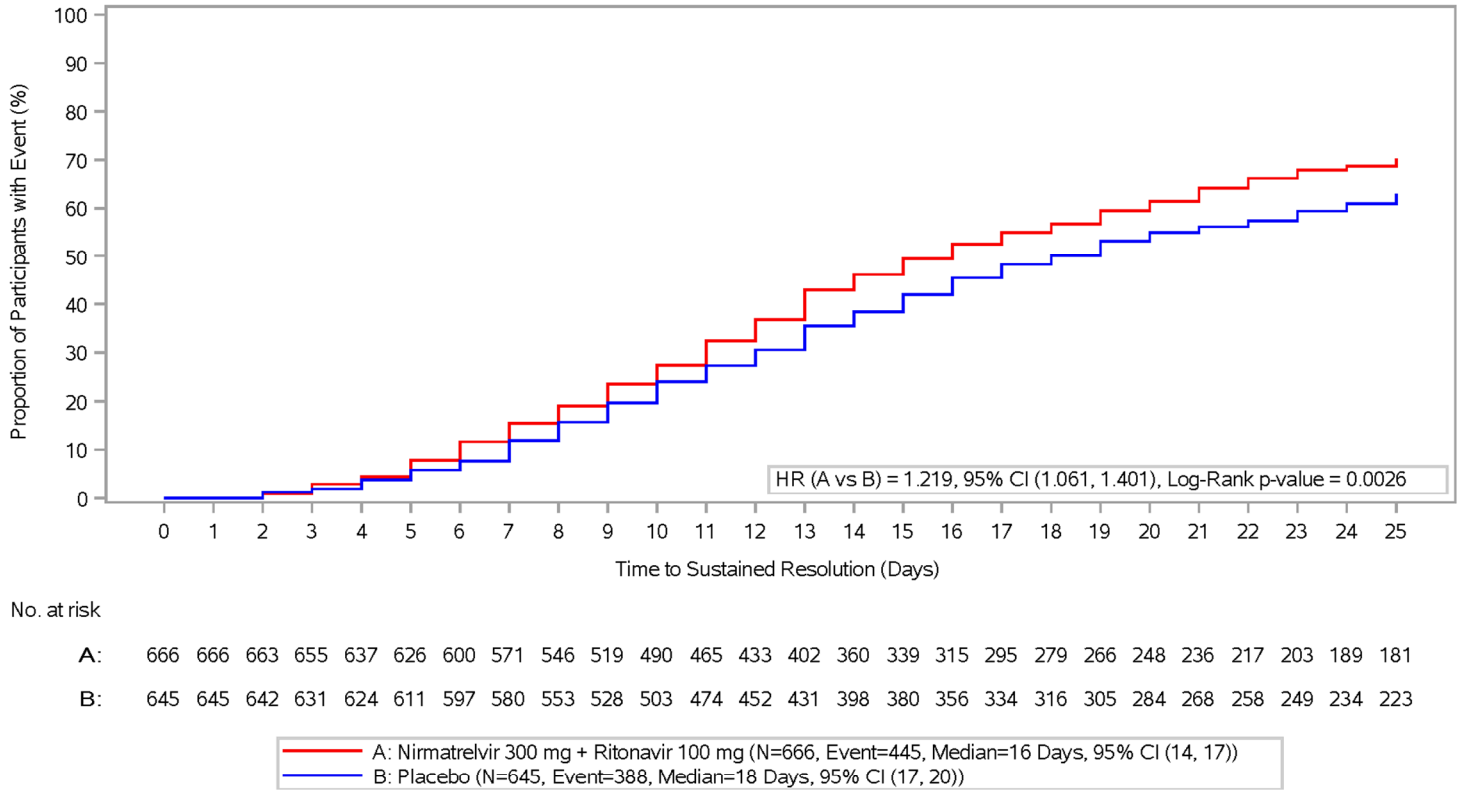
統計解析計画書（M5.3.5.1 C4671005 Statistical Analysis Plan Section 5.1）に規定したとおり，主要評価項目，ならびに第一および第二の副次評価項目の検定で有意な結果が得られたことから，COVID-19 に関連する受診回数（Day 28 まで）の検定，Day 1 および Day 5 の安静時末梢酸素飽和度が 95%以上の治験参加者の割合の検定，ならびに評価対象とするすべての徴候および症状の持続的な消失が得られるまでの期間（Day 28 まで）の検定を，Hochberg 法を用いて有意水準 5%で実施した。

発症後 3 日以内に治験薬を初回投与した mITT 集団で，PF-07321332/リトナビル投与は，評価対象とするすべての徴候および症状の持続的な消失が得られるまでの期間（Day 28 まで）を短縮させた（Figure 10）。

- Day 28 までに評価対象とするすべての徴候および症状の持続的な消失を達成した治験参加者の割合は，PF-07321332/リトナビル群で 66.817%，プラセボ群で 60.155%であった。
- 持続的な消失が得られた期間の中央値は，PF-07321332/リトナビル群で 16 日，プラセボ群で 18 日であった。
- PF-07321332/リトナビル群のプラセボ群に対するハザード比は 1.219（95%CI：1.061，1.401，p=0.0053）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消失を達成する可能性が 1.22 倍高いことを示している。

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 10. Time to Sustained Resolution 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_r

**2.1.5.9. 有効性の副次評価項目：Day 1 および Day 5 の安静時末梢酸素飽和度が 95%以上である治験参加者の割合（mITT 集団）**

C4671005 試験の副次評価項目の詳細およびデータは M5.3.5.1 C4671005 LPLV CSR V2 Section 5.1.5 に示した。

M5.3.5.1 C4671005 Statistical Analysis Plan Section 5.1 に規定したとおり，主要評価項目ならびに第一および第二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，評価対象とするすべての徴候および症状の持続的な消失が得られるまでの期間（Day 28 まで）の検定，COVID-19 に関連する受診回数（Day 28 まで）の検定，ならびに Day 1 および Day 5 の安静時末梢酸素飽和度が 95%以上の治験参加者の割合の検定を，Hochberg 法を用いて有意水準 5%で実施した。

ベースライン時（Day 1）に安静時末梢酸素飽和度が 95%以上であった治験参加者は，95%未満であった治験参加者よりも，Day 5 に安静時末梢酸素飽和度を 95%以上に維持している可能性が高かったが（オッズ比：PF-07321332/リトナビル群 19.400，プラセボ群 8.948），PF-07321332/リトナビル群とプラセボ群との差は統計的に有意ではなかった（p=0.1997）。オッズ比は統計的に不均一とは考えられなかったが，Day 5 に安静時末梢酸素飽和度を 95%以上に維持している可能性はプラセボ群より 10 倍高かった。

ベースライン時（Day 1）に安静時末梢酸素飽和度が 95%以上であった治験参加者のうち，Day 5 に安静時末梢酸素飽和度が 95%未満に低下した治験参加者の数は，プラセボ群（22 例）が PF-07321332/リトナビル群（11 例）の 2 倍であった。

FAS を用いて，薬物を用いない治療法または処置について調査した結果は以下のとおりであった。

- プラセボ群の 53 例は COVID-19 のために酸素療法を受けた。また，プラセボ群の 4 例は人工呼吸を受けた。
- PF-07321332/リトナビル群の 10 例は COVID-19 のために酸素療法を受けた。PF-07321332/リトナビル群で人工呼吸を受けた治験参加者はいなかった。

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。

**2.1.5.10. 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）**

C4671005 試験での COVID-19 に関連する受診回数についての詳細およびデータは M5.3.5.1 C4671005 LPLV CSR V2 Section 5.1.11 に示した。

C4671005 試験で，COVID-19 に関連する入院が認められた治験参加者の入院日数および ICU 滞在日数についての詳細およびデータは M5.3.5.1 C4671005 LPLV CSR V2 Section 5.1.6 に示した。

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

M5.3.5.1 C4671005 Statistical Analysis Plan Section 5.1 に規定したとおり，主要評価項目，ならびに第一および第二の副次評価項目の検定で有意な結果が得られたことから，評価対象とするすべての徴候および症状の持続的な消失が得られるまでの期間（Day 28 まで）の検定，Day 1 およ

び Day 5 の安静時末梢酸素飽和度が 95%以上の治験参加者の割合の検定，ならびに COVID-19 に関連する受診回数（Day 28 まで）の検定を，Hochberg 法を用いて有意水準 5%で実施した。

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%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。

特定のタイプの COVID-19 に関連する受診が認められた治験参加者の割合は，mITT1 集団および mITT2 集団でも同様の結果であった。在宅医療サービスを除いたすべての受診のタイプを通じて，COVID-19 に関連する受診回数はプラセボ群より PF-07321332/リトナビル群の方が少なかった。在宅医療サービスを PF-07321332/リトナビル群の 1 例が利用していたが，プラセボ群では利用者はいなかった。また，外来患者輸液センターを各群の 1 例が利用していた（mITT2 解析対象集団の治験参加者のみ）。両解析対象集団で，ICU および緊急処置を利用していたのはプラセボ群の治験参加者で，PF-07321332/リトナビル群の利用者はいなかった。

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。

#### 2.1.5.10.2. 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。

**2.1.5.10.3. 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（M5.3.5.1 SCE Appendix 1 Table 87a.46a.22）。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（M5.3.5.1 SCE Appendix 1 Table 87a.46a.23）および mITT2 集団（M5.3.5.1 SCE Appendix 1 Table 87a.46a.24）の結果は mITT 集団の結果と一貫していた。

**2.1.5.11. 有効性の副次評価項目：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（mITT 集団）**

C4671005 試験の副次評価項目の詳細およびデータは M5.3.5.1 C4671005 LPLV CSR V2 Section 5.1.7 に示した。

Day 1 から Day 28 までの治験期間中，重度の徴候または症状が認められた治験参加者の割合は，プラセボ群と比較して PF-07321332/リトナビル群で数値的に低かった（PF-07321332/リトナビル群 18.168%，プラセボ群 20.775%，p=0.3473）。全体の割合の差は統計的に有意ではなかったが，治験期間の区分による追加解析の結果，PF-07321332/リトナビルの投与は Day 28 までに重度の徴候または症状が認められた治験参加者の割合を有意に減少させた。

- ベースライン時（Day 1），重度の徴候または症状が認められた治験参加者の割合は，プラセボ群と比較して PF-07321332/リトナビル群で有意に高かった（PF-07321332/リトナビル群 21.609%，プラセボ群 17.120%，p=0.0125）。

- 投与期間中（Day 2 から Day 6），重度の徴候または症状が認められた治験参加者の割合は，プラセボ群では基本的に変化はなかったが（ベースラインでの 17.120%から 17.829%に変化），PF-07321332/リトナビル群ではベースラインでの 21.609%から 15.663%に減少した。割合はプラセボ群より PF-07321332/リトナビル群の方が数値的に低かった（p=0.5223）。

- 投与期間後および追跡期間中（Day 7 から Day 28），重度の徴候または症状が認められた治験参加者の割合は，プラセボ群と比較して PF-07321332/リトナビル群で有意に低かった（PF-07321332/リトナビル群 7.207%，プラセボ群 11.318%，p=0.0287）。この結果は，ベースライン時に PF-07321332/リトナビル群の割合の方が有意に高かったことと対照的であった。

mITT1 集団および mITT2 集団の結果は 28 日間の mITT 集団の結果と一貫していた。

mITT1 集団の結果は mITT 集団のベースライン，投与期間中および追跡期間中の結果とおおむね一貫していた。投与期間後および追跡期間中（Day 7 から Day 28），重度の徴候または症状が認められた治験参加者の割合は，プラセボ群と比較して PF-07321332/リトナビル群で有意に低かった。この結果は，ベースライン時に PF-07321332/リトナビル群の割合が有意に高かったことと対照的であった。

この評価項目の追加解析を行い，入院または死亡のイベントを重度の徴候または症状に含めたとき，PF-07321332/リトナビル投与により重度の徴候または症状が認められた治験参加者の割合が減少するか否かを検討した。すなわち，入院または死亡した患者は，治験日誌への入力に関係なく，重度の徴候または症状を有していたとみなした。

- ベースライン時（Day 1），重度の徴候または症状が認められた治験参加者の割合は，プラセボ群と比較して PF-07321332/リトナビル群で有意に高かった（PF-07321332/リトナビル群 21.609%，プラセボ群 17.280%，p=0.0154）（M5.3.5.1 SCE Appendix 1 Table 87a.46a.12）。

- 投与期間中（Day 2 から Day 6），重度の徴候または症状が認められた治験参加者の割合は，プラセボ群ではベースラインでの 17.280%から 19.690%に若干増加したが，PF-07321332/リトナビル群ではベースラインでの 21.609%から 15.964%に減少した。割合はプラセボ群より PF-07321332/リトナビル群の方が数値的に低かった（p=0.1899）（M5.3.5.1 SCE Appendix 1 Table 87a.46a.13）。

- 投与期間後および追跡期間中（Day 7 から Day 28），重度の徴候または症状が認められた治験参加者の割合は，プラセボ群と比較して PF-07321332/リトナビル群で有意に低かった（PF-07321332/リトナビル群 7.808%，プラセボ群 15.349%，p=0.0002）（M5.3.5.1 SCE Appendix 1 Table 87a.46a.14）。この結果は，ベースライン時に PF-07321332/リトナビル群の割合の方が有意に高かったことと対照的であった。

入院または死亡のイベントをこれらの評価項目に含めたとき，mITT1 集団の結果は mITT 集団の結果とおおむね一貫していた（M5.3.5.1 SCE Appendix 1 Table 87a.46a.15，M5.3.5.1 SCE Appendix 1 Table 87a.46a.16，M5.3.5.1 SCE Appendix 1 Table 87a.46a.17）。

**2.1.5.12. 有効性の副次評価項目：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（mITT 集団）**

C4671005 試験の副次評価項目の詳細およびデータは M5.3.5.1 C4671005 LPLV CSR V2 Section 5.1.8 に示した。

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的な緩和が得られるまでの期間の中央値は，プラセボ群と比較して PF-07321332/リトナビル群で短縮した。

- 息切れまたは呼吸困難，悪寒または戦慄，咳嗽，熱感および頭痛の持続的な緩和が得られるまでの期間の中央値は，プラセボ群と比較して，PF-07321332/リトナビル群で 2 日短縮された。

- COVID-19 のそれぞれ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について，下痢および嘔吐は PF-07321332/リトナビル群とプラセボ群で同様であったが，COVID-19 のその他のすべての徴候または症状は，プラセボ群と比較して，PF-07321332/リトナビル群で 1 日短縮された。

両投与群で同様に認められた嘔吐を除き，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的な緩和が得られた治験参加者は，PF-07321332/リトナビル群の方がプラセボ群より多かった。

- 咳嗽が認められた治験参加者では，いずれの投与群も症状の持続的な緩和が得られにくかった。

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的な消失が得られるまでの期間の中央値は，プラセボ群と比較して PF-07321332/リトナビル群で短縮した。

- 筋肉痛，体の痛み，呼吸困難または頭痛の持続的な消失が得られるまでの期間の中央値は，プラセボ群と比較して，PF-07321332/リトナビル群で 3 日短縮された。

- 悪寒または戦慄，咳嗽，熱感，悪心および口腔咽頭痛の持続的な消失が得られるまでの期間の中央値は，プラセボ群と比較して，PF-07321332/リトナビル群で 2 日短縮された。

- COVID-19 のそれぞれ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の中央値について，嘔吐および下痢は PF-07321332/リトナビル群とプラセボ群で同程度であったが，COVID-19 のその他のすべての徴候または症状は，プラセボ群と比較して，PF-07321332/リトナビル群で 1 日短縮された。

両投与群で同様に認められた嘔吐を除き，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的な消失が得られた治験参加者数は，PF-07321332/リトナビル群の方がプラセボ群より多かった。

いずれの投与群でも，咳嗽，筋肉痛または体の痛みが認められた治験参加者では，症状の持続的な消失が得られにくかった。

mITT1 集団の結果は，mITT 集団の結果とおおむね一貫していた。mITT2 集団の結果は，mITT 集団の結果とおおむね一貫していた。特筆すべきこととして，mITT2 集団で，息切れまたは呼吸困難の持続的な消失が得られるまでの期間の中央値は，プラセボ群と比較して，PF-07321332/リトナビル群で 4 日短縮された。

**2.1.5.13. 有効性の副次評価項目：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）（mITT 集団）**

C4671005 試験の副次評価項目の詳細およびデータは M5.3.5.1 C4671005 LPLV CSR V2 Section 5.1.9 に示した。

Day 28 までに評価対象とする何らかの症状が悪化（重症度が増加）し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同様であった。

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。

PF-07321332/リトナビル投与が症状の悪化を抑制したか否かを検討するため，投与期間中の Day 2 から Day 6 および投与期間後の Day 7 から Day 28 での症状の悪化を調べるための追加解析を実施した。

- mITT 集団を対象として，投与期間中（Day 2 から Day 6），徴候または症状が悪化した治験参加者の割合は，PF-07321332/リトナビル群で 72.0%，プラセボ群で 70.2%であった（p=0.4106）（M5.3.5.1 SCE Appendix 1 Table 87a.46a.8）。

- 投与期間後（Day 7 から Day 28）に，徴候または症状が悪化した治験参加者の割合は，PF-07321332/リトナビル群で 47.1%，プラセボ群で 50.4%（p=0.2132）であり，PF-07321332/リトナビル群の方が数値的に低かった（M5.3.5.1 SCE Appendix 1 Table 87a.46a.9）。

この評価項目の追加解析を行い，入院または死亡のイベントを含めたとき，PF-07321332/リトナビル投与が徴候または症状の悪化を抑制したか否かを検討した。すなわち，入院または死亡した患者は，治験日誌への入力に関係なく，重度の徴候または症状を有していたとみなした。

- mITT 集団を対象として，投与期間中（Day 2 から Day 6），徴候または症状が悪化した治験参加者の割合は，PF-07321332/リトナビル群で 72.0%，プラセボ群で 70.7%であった（p=0.5246）（M5.3.5.1 SCE Appendix 1 Table 87a.46a.18）。

- 投与期間後（Day 7 から Day 28）に，徴候または症状が悪化した治験参加者の割合は，PF-07321332/リトナビル群で 47.4%，プラセボ群で 51.6%であり，PF-07321332/リトナビル群の方が数値的に低かった（p=0.1110）（M5.3.5.1 SCE Appendix 1 Table 87a.46a.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を含む mITT1 集団を対象として，投与期間中，徴候または症状が悪化し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同様であった（M5.3.5.1 SCE Appendix 1 Table 87a.46a.10）。

治療後の追跡期間中，徴候または症状が悪化した治験参加者の割合は，PF-07321332/リトナビル群で 47.0%，プラセボ群で 51.6%であり，PF-07321332/リトナビル群の方が有意に低かった（p=0.0261）（M5.3.5.1 SCE Appendix 1 Table 87a.46a.11）。この結果は，PF-07321332/リトナビル投与により，ベースラインと比較して症状が悪化した治験参加者の割合が減少したことを示している。

入院または死亡のイベントを含めた場合，mITT 集団の結果はおおむね mITT1 集団と同様であった（M5.3.5.1 SCE Appendix 1 Table 87a.46a.20，M5.3.5.1 SCE Appendix 1 Table 87a.46a.21）。投与期間後および追跡期間中（Day 7 から Day 28），PF-07321332/リトナビルにより，徴候または症状が悪化した治験参加者の割合がプラセボと比較して，有意に減少した（p=0.0056）。

徴候または症状が悪化した治験参加者の割合の有意な減少は，PF-07321332/リトナビルにより治験中の徴候または症状の重症度が有意に減少したこと（2.1.5.11 項）と一貫していた。

**2.1.5.14. 有効性の副次評価項目：ウイルス RNA 濃度の経時変化**

C4671005 試験の副次評価項目の詳細およびデータは M5.3.5.1 C4671005 LPLV CSR V2 Section 5.1.10 に示した。

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 試験でのウイルス塩基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。

mITT 集団で，治験薬投与による SARS-CoV-2 ウイルス減少量は，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 13）。

- ベースライン時（Day 1）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 6.029 $Log_{10}$ copies/mL，プラセボ群で 5.942 $Log_{10}$ 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）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-3.311 （0.083） $Log_{10}$ copies/mL，プラセボ群で-2.405（0.083） $Log_{10}$ copies/mL で，プラセボ群に対する調整済平均値の差は-0.905 $Log_{10}$ copies/mL（95% CI：-1.102，-0.709，p<0.0001）であった。

同様に，mITT1 集団を対象として，治験薬投与による SARS-CoV-2 ウイルス減少量は，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）のウイルス RNA 濃度は，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 $Log_{10}$ copies/mL（95% CI：-0.937，-0.617，p<0.0001）であった。

**Table 13. Statistical Analysis of Observed and Change From Baseline in Log10 Transformed Viral Load (copies/mL) Data at Day 1 and Day 5 - mITT Analysis Set (Protocol C4671005)**

| | | Observed | | | Change From Baseline | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | | | | | Versus Placebo | | |
| Visit | Treatment | n | Mean (SD) | Median (Range) | n | Mean (SD) | Median (Range) | n1 | LS Mean (SE) | 95% CI | LS Mean Diff (SE) | 95% CI of Diff | p-value |
| Baseline | Nirmatrelvir 300 mg + Ritonavir 100 mg (N=671) | 531 | 6.029 (2.072) | 6.440 (1.700, 9.160) | | | | | | | | | |
| | Placebo (N=647) | 525 | 5.942 (2.090) | 6.350 (1.700, 9.150) | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | |
| Day 5 | Nirmatrelvir 300 mg + Ritonavir 100 mg (N=671) | 483 | 2.829 (1.868) | 2.800 (0.000, 7.820) | 483 | -3.235 (1.690) | -3.150 (-8.420, 2.040) | 480 | -3.311 (0.083) | (-3.473, -3.149) | -0.905 (0.100) | (-1.102, -0.709) | <.0001 |
| | Placebo (N=647) | 477 | 3.639 (2.330) | 3.800 (0.000, 8.700) | 477 | -2.292 (1.788) | -2.240 (-8.190, 5.100) | 469 | -2.405 (0.083) | (-2.567, -2.243) | | | |

N = number of participants in the analysis set.
n = Number of participants with non-missing data in the analysis set.
n1 = Number of participants with non-missing data in the analysis set and the covariates in the statistical model.
Participants are excluded from the analysis for reasons of Not Detected or Missing baseline viral load result. Results from samples collected at non-nasopharyngeal site and local swab use are also excluded.
An analysis of covariance (ANCOVA) model used to analyze the change from baseline to Day 5 includes treatment, geographic region, baseline SARS-CoV-2 serology status and baseline viral load score as covariates.
Participants enrolled at sites 1274 and 1470 (including those switched to 1276) are excluded.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 10JAN2023 (13:31) Source Data: admc Table Generation: 11JAN2023 (04:11)
(Database snapshot date : 29APR2022) Output File: /nda/C4671005_SiteEx/admc_s001_sub_mitt

**Table 14. Statistical Analysis of Observed and Change From Baseline in Log10 Transformed Viral Load (copies/mL) Data at Day 1 and Day 5 – mITT1 Analysis Set (Protocol C4671005)**

| | | Observed | | | Change From Baseline | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | | | | | Versus Placebo | | |
| Visit | Treatment | n | Mean (SD) | Median (Range) | n | Mean (SD) | Median (Range) | n1 | LS Mean (SE) | 95% CI | LS Mean Diff (SE) | 95% CI of Diff | p-value |
| Baseline | Nirmatrelvir 300 mg + Ritonavir 100 mg (N=977) | 764 | 5.780 (2.077) | 6.075 (1.700, 9.160) | | | | | | | | | |
| | Placebo (N=989) | 784 | 5.617 (2.143) | 5.990 (1.700, 9.150) | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | |
| Day 5 | Nirmatrelvir 300 mg + Ritonavir 100 mg (N=977) | 683 | 2.732 (1.817) | 2.720 (0.000, 7.820) | 683 | -3.063 (1.697) | -2.990 (-8.420, 2.040) | 676 | -3.087 (0.067) | (-3.219, -2.955) | -0.777 (0.081) | (-0.937, -0.617) | <.0001 |
| | Placebo (N=989) | 693 | 3.390 (2.270) | 3.240 (0.000, 8.700) | 693 | -2.212 (1.755) | -2.160 (-8.190, 5.100) | 683 | -2.310 (0.066) | (-2.439, -2.180) | | | |

N = number of participants in the analysis set.
n = Number of participants with non-missing data in the analysis set.
n1 = Number of participants with non-missing data in the analysis set and the covariates in the statistical model.
Participants are excluded from the analysis for reasons of Not Detected or Missing baseline viral load result. Results from samples collected at non-nasopharyngeal site and local swab use are also excluded.
An analysis of covariance (ANCOVA) model used to analyze the change from baseline to Day 5 includes treatment, geographic region, baseline SARS-CoV-2 serology status, symptom onset duration (<=3, >3) and baseline viral load score as covariates.
Participants enrolled at sites 1274 and 1470 (including those switched to 1276) are excluded.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 10JAN2023 (13:31) Source Data: admc Table Generation: 11JAN2023 (04:11)
(Database snapshot date : 29APR2022) Output File: ./nda/C4671005_SiteEx/admc_s001_sub_mitt1

### 2.1.5.15. 有効性の副次評価項目：Week 24 までに認められた死亡（mITT 集団）

C4671005 試験の副次評価項目の詳細およびデータは M5.3.5.1 C4671005 LPLV CSR V2 Section 5.1.12 に示した。

mITT 集団で，Week 24 までにプラセボ群の 11 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 15）。これら 11 例のうち 9 例は Day 28 までに死亡し，残り 2 例は長期追跡調査期の死亡（Day 67 および Day 96）であった。

mITT1 集団および mITT2 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 15. Analysis of Proportion of Participants With Death From Any Cause Through Week 24 - mITT Analysis Set (Protocol C4671005)**

| | Nirmatrelvir 300 mg + Ritonavir 100 mg | Placebo |
|---|---|---|
| N | 671 | 647 |
| Participants with event, n (%) | 0 | 11 (1.7) |
| p-value | 0.0004 | |

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 (02:35)
(Database snapshot date : 29APR2022) Output File: ./nda/C4671005_SiteEx/addd_s001_mitt
Table 14.2.1.29 Nirmatrelvir/ritonavir is for Pfizer internal use.

### 2.1.5.16. 日本人集団の解析結果

C4671005 試験では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」と定義した。以下に Day 28 までの有効性評価を完了した日本人集団の PCD 解析結果を示した。

スクリーニングを受けた 7 例のうち 6 例が無作為化され最大の解析対象集団（FAS）および安全性解析対象集団（SAS）となった（PF-07321332/リトナビル群 4 例，プラセボ群 2 例）。有効性解析対象集団に含まれる治験参加者数は，mITT で 4 例（PF-07321332/リトナビル群 3 例，プラセボ群 1 例），mITT1 で 5 例（PF-07321332/リトナビル群 3 例，プラセボ群 2 例），mITT2 で 6

例（PF-07321332/リトナビル群 4 例，プラセボ群 2 例）であった（M5.3.5.1 C4671005 Japanese subpopulation Table 14.1.1.1.j）。

**2.1.5.16.1. 治験参加者の内訳**

PCD 解析のデータカットオフ時点（2021 年 12 月 11 日）で，6 例の治験参加者が投与期に移行し，安全性追跡調査（Day 34）を完了した。6 例はすべて長期安全性追跡調査を実施中であった（M5.3.5.1 C4671005 Japanese subpopulation Table 14.1.1.2.j）。

**2.1.5.16.2. 治験参加者の人口統計学的特性およびその他の特性**

**2.1.5.16.2.1. 最大の解析対象集団（FAS）**

FAS の人口統計学的特性を以下に示す（Table 16）。

治験参加者全 6 例が男性であった。無作為化の時点で，年齢の中央値（範囲）は 33.5（24～52）歳で，60 歳以上の治験参加者はいなかった。スクリーニング時の BMI の平均値（範囲）は 27.95（19.49～38.53）kg/m$^2$ で，25 kg/m$^2$ 以上の治験参加者は 5 例であった。

治験参加者の 6 例中 5 例が COVID-19 の症状発現から 3 日以内に治験薬の初回投与を受けた。治験参加者全 6 例が SARS-CoV-2 定性検査で陽性が確認されてから 3 日以内に治験薬の初回投与を受けた。ベースライン時に 5 例の治験参加者が血清学的検査で SARS-CoV-2 抗体陰性であった。また，5 例の治験参加者が無作為化の時点で COVID-19 mAb による治療歴および治療予定がなかった。

スクリーニング時点で，すべての治験参加者は COVID-19 の重症化リスク因子を 1 つ以上有していた。事前に規定したリスク因子を，3 例が 1 つ，1 例が 2 つ，2 例が 3 つ有していた。全体集団の主なベースライン時のリスク因子は多い順に BMI ≥25，喫煙者，高血圧および糖尿病であり，これらのリスク因子について日本人治験参加者では BMI ≥25 が 5 例，喫煙者 2 例，高血圧 1 例および糖尿病 2 例であった。

**Table 16. Demographic and Baseline Characteristics - Full Analysis Set (Japanese) (Protocol C4671005)**

| | PF-07321332 300 mg + Ritonavir 100 mg (N=4) | Placebo (N=2) | Total (N=6) |
|---|---|---|---|
| Age (Years), n (%) | | | |
| < 18 | 0 | 0 | 0 |
| 18 - 44 | 3 (75.0) | 2 (100.0) | 5 (83.3) |
| 45 - 59 | 1 (25.0) | 0 | 1 (16.7) |
| 60 - 64 | 0 | 0 | 0 |

**Table 16. Demographic and Baseline Characteristics - Full Analysis Set (Japanese) (Protocol C4671005)**

| | PF-07321332 300 mg + Ritonavir 100 mg (N=4) | Placebo (N=2) | Total (N=6) |
|---|---|---|---|
| 65 - 74 | 0 | 0 | 0 |
| ≥ 75 | 0 | 0 | 0 |
| Mean (SD) | 35.75 (11.73) | 3[redacted].00 ([redacted].07) | 35.83 (9.62) |
| Median (range) | 33.50 (24.00, 52.00) | 3[redacted].00 (3[redacted].00, 4[redacted].00) | 33.50 (24.00, 52.00) |
| Gender, n (%) | | | |
| Male | 4 (100.0) | 2 (100.0) | 6 (100.0) |
| Female | 0 | 0 | 0 |
| Race, n (%) | | | |
| White | 0 | 0 | 0 |
| Black or African American | 0 | 0 | 0 |
| Asian | 4 (100.0) | 2 (100.0) | 6 (100.0) |
| American Indian or Alaska Native | 0 | 0 | 0 |
| Native Hawaiian or other Pacific Islander | 0 | 0 | 0 |
| Multiracial | 0 | 0 | 0 |
| Other | 0 | 0 | 0 |
| Not reported | 0 | 0 | 0 |
| Unknown | 0 | 0 | 0 |
| Ethnicity, n (%) | | | |
| Hispanic or Latino | 0 | 0 | 0 |
| Not Hispanic or Latino | 4 (100.0) | 2 (100.0) | 6 (100.0) |
| Not reported | 0 | 0 | 0 |
| Unknown | 0 | 0 | 0 |
| Weight (kg) | | | |
| Mean (SD) | 83.48 (24.61) | 8[redacted].85 (1[redacted].06) | 83.27 (20.22) |
| Median (range) | 78.10 (59.70, 118.0) | 8[redacted].85 (7[redacted].20, 9[redacted].50) | 78.10 (59.70, 118.0) |
| Height (cm) | | | |
| Mean (SD) | 173.0 (2.31) | 17[redacted].4 ([redacted].97) | 172.5 (2.38) |

**Table 16. Demographic and Baseline Characteristics - Full Analysis Set (Japanese) (Protocol C4671005)**

| | PF-07321332 300 mg + Ritonavir 100 mg (N=4) | Placebo (N=2) | Total (N=6) |
|---|---|---|---|
| Median (range) | 173.0 (171.0, 175.0) | 17[redacted].4 (16[redacted].3, 17[redacted].5) | 172.3 (169.3, 175.0) |
| BMI (kg/m$^2$), n (%) | | | |
| < 25 | 1 (25.0) | 0 | 1 (16.7) |
| 25 - < 30 | 2 (50.0) | 1 (50.0) | 3 (50.0) |
| 30 - < 35 | 0 | 1 (50.0) | 1 (16.7) |
| 35 - < 40 | 1 (25.0) | 0 | 1 (16.7) |
| ≥ 40 | 0 | 0 | 0 |
| Mean (SD) | 27.86 (7.89) | 28.13 (4.15) | 27.95 (6.39) |
| Median (range) | 26.71 (19.49, 38.53) | 28.13 (25.19, 31.06) | 26.71 (19.49, 38.53) |
| Duration since first diagnosis (Days), n (%) | | | |
| ≤ 3 | 4 (100.0) | 2 (100.0) | 6 (100.0) |
| > 3 | 0 | 0 | 0 |
| Mean (SD) | 0.75 (0.96) | 1.00 (1.41) | 0.83 (0.98) |
| Median (range) | 0.50 (0.00, 2.00) | 1.00 (0.00, 2.00) | 0.50 (0.00, 2.00) |
| Duration since first symptom (Days), n (%) | | | |
| ≤ 3 | 4 (100.0) | 1 (50.0) | 5 (83.3) |
| > 3 | 0 | 1 (50.0) | 1 (16.7) |
| Mean (SD) | 2.25 (0.96) | 3.50 (0.71) | 2.67 (1.03) |
| Median (range) | 2.50 (1.00, 3.00) | 3.50 (3.00, 4.00) | 3.00 (1.00, 4.00) |
| Number of risk factors of interest, n (%) | | | |
| 0 | 0 | 0 | 0 |
| 1 | 2 (50.0) | 1 (50.0) | 3 (50.0) |
| 2 | 1 (25.0) | 0 | 1 (16.7) |
| 3 | 1 (25.0) | 1 (50.0) | 2 (33.3) |
| 4 | 0 | 0 | 0 |
| > 4 | 0 | 0 | 0 |
| Comorbidities, n (%) | | | |

**Table 16. Demographic and Baseline Characteristics - Full Analysis Set (Japanese) (Protocol C4671005)**

| | PF-07321332 300 mg + Ritonavir 100 mg (N=4) | Placebo (N=2) | Total (N=6) |
|---|---|---|---|
| Cardiovascular disorder | 0 | 0 | 0 |
| Chronic kidney disease | 0 | 0 | 0 |
| Chronic lung disease | 0 | 0 | 0 |
| Cigarette smoker | 2 (50.0) | 0 | 2 (33.3) |
| Diabetes mellitus | 1 (25.0) | 1 (50.0) | 2 (33.3) |
| Hypertension | 0 | 1 (50.0) | 1 (16.7) |
| Immunosuppression | 0 | 0 | 0 |
| Cancer | 1 (25.0) | 0 | 1 (16.7) |
| Neurodevelopmental disorder | 0 | 0 | 0 |
| Sickle cell disease | 0 | 0 | 0 |
| HIV infection | 0 | 0 | 0 |
| Device dependence | 0 | 0 | 0 |
| COVID-19 mAb treatment, n (%) | | | |
| Received/expected to receive | 1 (25.0) | 0 | 1 (16.7) |
| Not received/not expected to receive | 3 (75.0) | 2 (100.0) | 5 (83.3) |
| Geographic region, n (%) | | | |
| United States | 0 | 0 | 0 |
| Europe | 0 | 0 | 0 |
| India | 0 | 0 | 0 |
| Rest of World | 4 (100.0) | 2 (100.0) | 6 (100.0) |
| Serology status, n (%) | | | |
| Negative | 3 (75.0) | 2 (100.0) | 5 (83.3) |
| Positive | 1 (25.0) | 0 | 1 (16.7) |
| Unknown | 0 | 0 | 0 |
| Viral load ($Log_{10}$ copies/mL), n (%) | | | |
| 0 | 0 | 0 | 0 |
| < 2.7 | 0 | 0 | 0 |
| < 4 | 0 | 0 | 0 |
| ≥ 4 | 4 (100.0) | 2 (100.0) | 6 (100.0) |

**Table 16. Demographic and Baseline Characteristics - Full Analysis Set (Japanese) (Protocol C4671005)**

| | PF-07321332 300 mg + Ritonavir 100 mg (N=4) | Placebo (N=2) | Total (N=6) |
|---|---|---|---|
| ≥ 5 | 4 (100.0) | 2 (100.0) | 6 (100.0) |
| ≥ 6 | 4 (100.0) | 2 (100.0) | 6 (100.0) |
| < 7 | 1 (25.0) | 0 | 1 (16.7) |
| ≥ 7 | 3 (75.0) | 2 (100.0) | 5 (83.3) |
| ≥ 8 | 2 (50.0) | 0 | 2 (33.3) |
| ≥ 9 | 0 | 0 | 0 |
| ≥ 10 | 0 | 0 | 0 |
| Mean (SD) | 7.52 (0.95) | 7.80 (0.23) | 7.61 (0.76) |
| Median (range) | 7.81 (6.16, 8.32) | 7.80 (7.63, 7.96) | 7.80 (6.16, 8.32) |

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.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 12DEC2021 (12:19) Source Data: adsl Table Generation: 21DEC2021 (17:06)
(Data cutoff date : 11DEC2021 Database snapshot date : 11DEC2021) Output
File: ./jnda1_cdisc/C4671005_PCD_JAPAN/adsl_s001_fas
Table 14.1.2.1.j PF-07321332 is for Pfizer internal use.

### 2.1.5.16.2.2. 有効性の解析対象集団

有効性の各解析対象集団（mITT 集団，mITT1 集団および mITT2 集団）における人口統計学的特性およびベースライン特性はそれぞれ M5.3.5.1 C4671005 Japanese subpopulation Table 14.1.2.3.j，Table 14.1.2.4.j，Table 14.1.2.5.j を参照のこと。

mITT 集団（4 例）では，解析対象集団の定義どおりすべての治験参加者が発症から 3 日以内に治験薬の初回投与を受け，無作為化の時点で COVID-19 mAb による治療歴および治療予定がな

かった。全治験参加者が SARS-CoV-2 定性検査で陽性が確認されてから，3 日以内に治験薬の初回投与を受けた。ベースライン時のウイルス量は，全ての治験参加者が「非常に多い（≥7.0 $Log_{10}$ copies/mL）」に該当し，したがって全ての治験参加者が「多い（≥4.0 $Log_{10}$ copies/mL）」にも該当した。

mITT1 集団（5 例）では，解析対象集団の定義どおり COVID-19 mAb による治療歴または治療予定がなかった。4 例の治験参加者が発症から 3 日以内に治験薬の初回投与を受けた。全治験参加者が SARS-CoV-2 定性検査で陽性が確認されてから，3 日以内に治験薬の初回投与を受けた。ベースライン時のウイルス量は，全ての治験参加者が「非常に多い（≥7.0 $Log_{10}$ copies/mL）」に該当し，したがって全ての治験参加者が「多い（≥4.0 $Log_{10}$ copies/mL）」にも該当した。

**2.1.5.16.3. 有効性の結果**

**2.1.5.16.3.1. 主要評価項目：発症から 3 日以内に治験薬を投与した重症化リスクが高い治験参加者で 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）（mITT 集団）**

発症から 3 日以内に治験薬を初回投与した mITT 集団において，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）の発現例数は，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（M5.3.5.1 C4671005 Japanese subpopulation Table 14.2.1.1.j）。

いずれの投与群においても Day 28 までに報告された死亡（全死因）は認められなかった。

**2.1.5.16.3.2. 第一の主要な副次評価項目：発症から 5 日以内に治験薬を投与した重症化リスクが高い治験参加者で 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）（mITT1 集団）**

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）の発現例数は，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（M5.3.5.1 C4671005 Japanese subpopulation Table 14.2.1.2.j）。

いずれの投与群においても Day 28 までに報告された死亡（全死因）は認められなかった。

**2.1.5.16.3.3. 副次評価項目：ウイルス量のベースラインからの変化**

mITT1 集団で，ベースライン時の $Log_{10}$ 変換したウイルス量の平均値は，プラセボ群 2 例で 7.80 $Log_{10}$ copies/mL（個別データ：7.63 および 7.96 $Log_{10}$ copies/mL），PF-07321332/リトナビル群 3 例で 7.98 $Log_{10}$ copies/mL（個別データ：7.61，8.00 および 8.32 $Log_{10}$ copies/mL）であった。Day 5 の $Log_{10}$ 変換したウイルス量のベースラインからの変化量はプラセボ群で -1.95 $Log_{10}$ copies/mL（1 例データ無し），PF-07321332/リトナビル群で平均値 -3.51 $Log_{10}$ copies/mL であった（個別データ：-2.76，-3.56 および-4.21 $Log_{10}$ copies/mL，上記ベースライン値の記載順序との整合はない）（M5.3.5.1 C4671005 Japanese subpopulation Table 14.2.2.9.j）。

mITT 集団での結果は M5.3.5.1 C4671005 Japanese subpopulation Table 14.2.2.8.j を参照。

**2.1.5.16.4. 日本人集団解析結果のまとめ**

本治験では日本で計 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。

発症から 3 日以内に治験薬を初回投与した mITT 集団において，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。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。

結論として，本治験の全体集団と比較して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。

**2.2. C4671002 試験（LPLV 解析）**

標題：重症化リスクが標準的な症候性の成人 COVID-19 外来患者を対象に 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

**結論**

**主要評価項目（mITT 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。COVID-19 の症状発現から 5 日以内の症候性の成人 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の中央値を 13 日から 12 日に短縮させたが，群間差は統計的に有意ではなかった（p=0.6027）。

**副次評価項目**

- COVID-19 の症状発現から 5 日以内の症候性の成人 COVID-19 外来患者では，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の割合を指標とした，PF-07321332/リトナビルのプラセボに対する相対リスク減少率は 51.2%であったが，投与群間差は統計的に有意ではなかった（p=0.1796）。
    - この副次評価項目のベースライン時の重症化リスクによる事後の部分集団解析の結果，PF-07321332/リトナビルは 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の割合を減少させ，相対リスク減少率はワクチン接種を完了し，ベースライン時に重症化リスクが高いと考えられた治験参加者で 57.6%（p=0.1970），ワクチン接種歴にかかわらずベースライン時の重症化リスクが標準的と考えられた治験参加者で 36.9%（p=0.6114）であったが，群間差はいずれも統計的に有意ではなかった。

- プラセボと比較して Day 5 の SARS-CoV-2 RNA 濃度が統計的に有意に減少したことから，PF-07321332/リトナビルの抗ウイルス効果が示された。COVID-19 の症状発現から 5 日以内に治験薬投与を開始した結果，PF-07321332/リトナビルは Day 5 のウイルス RNA 濃度を，プラセボと比較して有意に減少させた。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-0.868（0.105） $Log_{10}$ copies/mL であった（p<0.0001）。
    - この評価項目のベースライン時の重症化リスクによる部分集団解析の結果，PF-07321332/リトナビルは，ベースライン時の重症化リスクが高い治験参加者と重症化リスクが標準的な治験参加者の両方で，Day 5 のウイルス RNA 濃度をプラセボと比較して有意に減少させた。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，重症化リスクが高い治験参加者で-0.825（0.138） $Log_{10}$ copies/mL（p<0.0001），重症化リスクが標準的な治験参加者で-0.882（0.155） $Log_{10}$ copies/mL であった（p<0.0001）。

### 2.2.1. 試験対象集団

#### 2.2.1.1. 治験参加者の内訳

C4671002 試験の治験参加者の内訳に関する詳細およびデータは M5.3.5.4 C4671002 LPLV CSR V1 Section 4.1 に示した。

各期間を完了した治験参加者の割合は投与群間で同程度であった（Table 17）。

- 投与期間中に 22 例が有害事象のために治験薬の投与を中止した。プラセボ群の 1 例は，死亡に至った重篤な有害事象のために，Day 6（追跡調査期間）に治験を中止した。
- 追跡調査期間で，最も多くみられた中止の理由は，治験参加者による中止であった。
- 長期追跡調査期間で，最も多くみられた中止の理由は，COVID-19 に関連した入院または死亡の割合が低いために治験依頼者が治験を早期に中止したことであった。

**Table 17. Disposition Events - Full Analysis Set (Protocol C4671002)**

| Number (%) of Participants | Nirmatrelvir 300 mg + Ritonavir 100 mg (N=724) n (%) | Placebo (N=716) n (%) | Total (N=1440) n (%) |
|---|---|---|---|
| Disposition phase: Treatment | | | |
| Participants Entered: | 724 (100.0) | 716 (100.0) | 1440 (100.0) |
| Discontinued | 33 (4.6) | 28 (3.9) | 61 (4.2) |
| Reason for discontinuation | | | |
| Adverse event | 16 (2.2) | 6 (0.8) | 22 (1.5) |

**Table 17. Disposition Events - Full Analysis Set (Protocol C4671002)**

| Number (%) of Participants | Nirmatrelvir 300 mg + Ritonavir 100 mg (N=724) n (%) | Placebo (N=716) n (%) | Total (N=1440) n (%) |
|---|---|---|---|
| Death | 0 | 0 | 0 |
| Lost to follow-up | 0 | 0 | 0 |
| Study terminated by sponsor | 0 | 0 | 0 |
| Withdrawal by subject | 11 (1.5) | 12 (1.7) | 23 (1.6) |
| No longer meets eligibility criteria | 2 (0.3) | 4 (0.6) | 6 (0.4) |
| Other | 4 (0.6) | 6 (0.8) | 10 (0.7) |
| Completed | 691 (95.4) | 688 (96.1) | 1379 (95.8) |
| Ongoing | 0 | 0 | 0 |
| Disposition phase: Follow-up | | | |
| Participants Entered: | 724 (100.0) | 716 (100.0) | 1440 (100.0) |
| Discontinued | 28 (3.9) | 24 (3.4) | 52 (3.6) |
| Reason for discontinuation | | | |
| Adverse event | 0 | 0 | 0 |
| Death | 0 | 1 (0.1) | 1 (<0.1) |
| Lost to follow-up | 4 (0.6) | 0 | 4 (0.3) |
| Study terminated by sponsor | 0 | 0 | 0 |
| Withdrawal by subject | 20 (2.8) | 18 (2.5) | 38 (2.6) |
| No longer meets eligibility criteria | 0 | 0 | 0 |
| Other | 4 (0.6) | 5 (0.7) | 9 (0.6) |
| Completed | 696 (96.1) | 692 (96.6) | 1388 (96.4) |
| Ongoing | 0 | 0 | 0 |
| Disposition phase: Long-term follow-up | | | |
| Participants Entered: | 724 (100.0) | 716 (100.0) | 1440 (100.0) |
| Discontinued | 171 (23.6) | 169 (23.6) | 340 (23.6) |
| Reason for discontinuation | | | |
| Adverse event | 0 | 0 | 0 |
| Death | 0 | 1 (0.1) | 1 (<0.1) |
| Lost to follow-up | 9 (1.2) | 3 (0.4) | 12 (0.8) |

**Table 17. Disposition Events - Full Analysis Set (Protocol C4671002)**

| Number (%) of Participants | Nirmatrelvir 300 mg + Ritonavir 100 mg (N=724) n (%) | Placebo (N=716) n (%) | Total (N=1440) n (%) |
|---|---|---|---|
| Study terminated by sponsor | 138 (19.1) | 139 (19.4) | 277 (19.2) |
| Withdrawal by subject | 20 (2.8) | 21 (2.9) | 41 (2.8) |
| No longer meets eligibility criteria | 0 | 0 | 0 |
| Other | 4 (0.6) | 5 (0.7) | 9 (0.6) |
| Completed | 553 (76.4) | 547 (76.4) | 1100 (76.4) |
| Ongoing | 0 | 0 | 0 |

Discontinuations are from study intervention and/or the study.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 16AUG2022 (17:44) Source Data: adds Table Generation: 15FEB2023 (11:05)
(Database snapshot date : 11AUG2022) Output File: ./nda/C4671002_esub_All_Sites/adds_s001
Table 14.1.1.2 Nirmatrelvir/Ritonavir is for Pfizer internal use.

#### 2.2.1.1.1. 施設除外後の治験参加者の内訳

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] 年に組み入れられた治験参加者）のデータを除外した治験参加者の内訳に関する詳細およびデータは M5.3.5.4 C4671002 LPLV CSR V1 Section 4.1.1 に示した。

各期間を完了した治験参加者の割合は投与群間で同程度であった。

#### 2.2.1.2. 治験実施計画書からの重要な逸脱

C4671002 試験での治験実施計画書からの重要な逸脱に関する詳細およびデータは M5.3.5.4 C4671002 LPLV CSR V1 section 4.2 に示した。

治験データの完全性，正確性もしくは信頼性に重大な影響を及ぼす可能性がある，または治験参加者の権利，安全性もしくは福祉に重大な影響を及ぼす可能性がある治験実施計画書からの逸脱を重要な逸脱とした。

治験実施計画書からの逸脱のカテゴリー全体にわたって，治験実施計画書からの重要な逸脱が認められた治験参加者の割合は，投与群間で同様（2.8%以下）であった。最も多く報告された重要な治験実施計画書からの逸脱（5.0%以上）は，臨床検査，手順および検査，無作為化ならびに選択または除外基準の各カテゴリーで発生した。

- 臨床検査に分類される逸脱の大部分は，鼻咽頭ぬぐい液の検査がされなかったことであった。

- 手順および検査に分類される逸脱の大部分は，COVID-19 に関連する症状日誌の 25%超の記入もれであった。

- 無作為化に分類された逸脱の大部分は，不適切な層別化であった。

- 選択または除外基準に分類される主な逸脱（1%以上の治験参加者で発生）は，本治験に複数回組み入れられた，本治験期間中に他の PF-07321332/リトナビルの第 2/3 相試験にも組み入れられた，Day 34 の前に SARS-CoV-2 ワクチン接種を受けたまたは受ける予定があったことであった。

インフォームド・コンセントに分類される治験実施計画書からの重要な逸脱が 12 例に発生した。以下にその内訳を示す。

- 「スクリーニングまたは登録日より後の治験参加者または代諾者による同意書への署名」のサブカテゴリーに分類される治験実施計画書からの重要な逸脱：5 例

    - 同意取得前に標準治療として日常のバイタルサイン測定および身体的検査を実施した：2 例（プラセボ群，ID 番号 11002006，11002007）

    - 同意取得前に投与群の割り付けシステムに治験参加者の情報を入力した：3 例（PF-07321332/リトナビル群，ID 番号 14972002，14972004，14972005）

- 残り 7 例（PF-07321332/リトナビル群 3 例，プラセボ群 4 例）の治験実施計画書からの逸脱は，重要な治験実施計画書からの逸脱としてインフォームド・コンセントのカテゴリーおよび各サブカテゴリーに誤って分類された。すべての治験参加者が初版の同意書への署名をしていた。詳細は M5.3.5.4 C4671002 LPLV CSR V1 ERRATA に要約した。

割り付けシステム内で 4 例が誤った層別化によって無作為化され，これらは治験実施計画書からの重要な逸脱として報告された。詳細は M5.3.5.4 C4671002 LPLV CSR V1 ERRATA に要約した。

PF-07321332/リトナビル群の 2 例が誤って治験実施計画書からの重要な逸脱として報告され，これらは治験実施計画書からの重要な逸脱の基準を満たさなかった。詳細は M5.3.5.4 C4671002 LPLV CSR V1 ERRATA に要約した。

**2.2.1.3. 解析対象集団**

C4671002 試験での解析対象集団に関する詳細およびデータは M5.3.5.4 C4671002 LPLV CSR V1 section 4.3 に記載した。

有効性の解析は mITT1 集団を用いて実施した（Table 18）。有効性の主要評価項目および主要な副次評価項目の補足的解析は，PP 集団を用いて実施した。

PP 解析対象集団から除外する必要があった治験参加者については，M5.3.5.4 C4671002 LPLV CSR V1 ERRATA を参照のこと。

**Table 18. Participant Evaluation Groups - All Screened Participants (Protocol C4671002)**

| | Nirmatrelvir 300 mg + Ritonavir 100 mg (N=658) n (%) | Placebo (N=638) n (%) | Total (N=1296) n (%) |
|---|---|---|---|
| Screened: 1407 | | | |
| Screened Failure: 102 | | | |
| Not Screen Failure but not Randomized: 9 | | | |
| Assigned to Treatment | 658 (100.0) | 638 (100.0) | 1296 (100.0) |
| Treated | 654 (99.4) | 634 (99.4) | 1288 (99.4) |
| Not Treated | 4 (0.6) | 4 (0.6) | 8 (0.6) |
| Safety Analysis Set | 654 (99.4) | 634 (99.4) | 1288 (99.4) |
| Full Analysis Set | 658 (100.0) | 638 (100.0) | 1296 (100.0) |
| mITT Analysis Set | 470 (71.4) | 459 (71.9) | 929 (71.7) |
| mITT1 Analysis Set | 654 (99.4) | 634 (99.4) | 1288 (99.4) |
| Per-Protocol Analysis Set | 617 (93.8) | 601 (94.2) | 1218 (94.0) |

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: adsl Table Generation: 04FEB2023 (19:33)
(Database snapshot date : 11AUG2022) Output File: ./nda/C4671002_SiteEx/adsl_s002
Table 14.1.1.1 Nirmatrelvir/ritonavir is for Pfizer internal use.

### 2.2.2. 人口統計学的特性および他のベースライン特性

C4671002 試験の人口統計学的特性および他のベースライン特性に関する詳細およびデータは M5.3.5.4 C4671002 LPLV CSR V1 Section 4.4 に記載した。

**2.2.2.1. 人口統計学的特性およびベースライン特性**

年齢および BMI のリスク因子の定義は，治験参加者の本治験への組み入れ時期によって異なった［治験実施計画書 Amendment 5（2022 年 1 月 21 日）より前に組み入れられた治験参加者ではそれぞれ 60 歳以上および 25 kg/m$^2$ 以上，治験実施計画書 Amendment 5 以降に組み入れられた治験参加者ではそれぞれ 65 歳以上および 30 kg/m$^2$ 以上］。

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いた（Table 19）。

- 過半数の治験参加者が女性で，大多数は白人であった。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。
- 無作為化時点で，年齢の中央値（範囲）は 41.00（18.0～87.0）歳で，約 90%が 60 歳未満であった。スクリーニングの時点で，BMI の平均値（SD）は 26.26（5.15） kg/m$^2$ で，約 49%の治験参加者の BMI が 25 kg/m$^2$ 以上であった。

ベースライン特性は，PF-07321332/リトナビル群とプラセボ群で均衡がとれていた。

- 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，96.0%の治験参加者が 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。
- 50.2%の治験参加者は重症化リスク因子を有していなかった。最も多くみられた併存疾患は喫煙および高血圧であった。
- 47.7%の治験参加者は，ベースライン時の最も重い徴候または症状の重症度は中等度であったと報告した。
- 56.9%の治験参加者が COVID-19 ワクチンを接種していた。
- ベースライン時に重症化リスクが高いと考えられた治験参加者［治験実施計画書 Amendment 5（2022 年 1 月 21 日）より前に組み入れられ，ワクチン接種済みで重症化リスク因子を 1 つ以上有していた治験参加者］と，重症化リスクが標準的と考えられた治験参加者（ワクチン接種歴にかかわらず重症化リスク因子を有さない治験参加者）の割合は，同程度であった。
- 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，74.2%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。ワクチン接種を完了していた治験参加者の割合が高かったことが，ベースライン時に SARS-CoV-2 血清学的検査陽性であった治験参加者の割合が高かったことに寄与していた。

- ベースライン時のウイルス RNA 濃度は，70.7%が 4 $Log_{10}$ copies/mL 以上，31.9%が 7 $Log_{10}$ copies/mL 以上であった。

FAS の結果（M5.3.5.4 C4671002 LPLV CSR V1 Table 14.1.2.1）は mITT1 集団の結果と一貫していた。

ワクチン接種を完了したが重症化リスク因子を有さない治験参加者およびワクチン接種状況による誤った層別化により無作為化された 5 例に関する詳細は，M5.3.5.4 C4671002 LPLV CSR V1 ERRATA を参照のこと。

**Table 19. Demographic and Baseline Characteristics - mITT1 Analysis Set (Protocol C4671002)**

| | Nirmatrelvir 300 mg + Ritonavir 100 mg (N=654) | Placebo (N=634) | Total (N=1288) |
|---|---|---|---|
| Age (Years), n (%) | | | |
| < 18 | 0 | 0 | 0 |
| 18 - 44 | 394 (60.2) | 362 (57.1) | 756 (58.7) |
| 45 - 59 | 193 (29.5) | 207 (32.6) | 400 (31.1) |
| 60 - 64 | 31 (4.7) | 36 (5.7) | 67 (5.2) |
| 65 - 74 | 30 (4.6) | 19 (3.0) | 49 (3.8) |
| ≥ 75 | 6 (0.9) | 10 (1.6) | 16 (1.2) |
| Mean (SD) | 41.76 (13.47) | 42.63 (13.13) | 42.18 (13.31) |
| Median (range) | 41.00 (18.00, 87.00) | 42.00 (18.00, 82.00) | 41.00 (18.00, 87.00) |
| Gender, n (%) | | | |
| Male | 310 (47.4) | 282 (44.5) | 592 (46.0) |
| Female | 344 (52.6) | 352 (55.5) | 696 (54.0) |
| Race, n (%) | | | |
| White | 512 (78.3) | 498 (78.5) | 1010 (78.4) |
| Black or African American | 28 (4.3) | 23 (3.6) | 51 (4.0) |
| Asian | 69 (10.6) | 72 (11.4) | 141 (10.9) |
| American Indian or Alaska Native | 39 (6.0) | 32 (5.0) | 71 (5.5) |

**Table 19. Demographic and Baseline Characteristics - mITT1 Analysis Set (Protocol C4671002)**

| | Nirmatrelvir 300 mg + Ritonavir 100 mg (N=654) | Placebo (N=634) | Total (N=1288) |
|---|---|---|---|
| Native Hawaiian or Other Pacific Islander | 0 | 0 | 0 |
| Multiracial | 0 | 0 | 0 |
| Other | 0 | 0 | 0 |
| Not reported | 5 (0.8) | 7 (1.1) | 12 (0.9) |
| Unknown | 1 (0.2) | 2 (0.3) | 3 (0.2) |
| Ethnicity, n (%) | | | |
| Hispanic or Latino | 272 (41.6) | 261 (41.2) | 533 (41.4) |
| Not Hispanic or Latino | 378 (57.8) | 367 (57.9) | 745 (57.8) |
| Not reported | 4 (0.6) | 6 (0.9) | 10 (0.8) |
| Weight (kg) | | | |
| Mean (SD) | 74.24 (16.61) | 74.73 (17.69) | 74.48 (17.14) |
| Median (range) | 72.00 (43.00, 170.0) | 72.00 (42.00, 150.0) | 72.00 (42.00, 170.0) |
| Height (cm) | | | |
| Mean (SD) | 168.1 (10.05) | 168.2 (10.27) | 168.1 (10.15) |
| Median (range) | 167.7 (141.0, 195.0) | 168.0 (140.0, 198.1) | 168.0 (140.0, 198.1) |
| BMI ($kg/m^2$), n (%) | | | |
| < 25 | 338 (51.7) | 323 (50.9) | 661 (51.3) |
| 25 - < 30 | 207 (31.7) | 189 (29.8) | 396 (30.7) |
| 30 - < 35 | 71 (10.9) | 80 (12.6) | 151 (11.7) |
| 35 - < 40 | 28 (4.3) | 26 (4.1) | 54 (4.2) |
| ≥ 40 | 10 (1.5) | 15 (2.4) | 25 (1.9) |
| Mean (SD) | 26.17 (4.93) | 26.36 (5.36) | 26.26 (5.15) |
| Median (range) | 24.91 (17.45, 58.82) | 24.91 (14.20, 53.14) | 24.91 (14.20, 58.82) |
| Duration since first diagnosis (Days), n (%) | | | |

**Table 19. Demographic and Baseline Characteristics - mITT1 Analysis Set (Protocol C4671002)**

| | Nirmatrelvir 300 mg + Ritonavir 100 mg (N=654) | Placebo (N=634) | Total (N=1288) |
|---|---|---|---|
| ≤ 3 | 629 (96.2) | 608 (95.9) | 1237 (96.0) |
| > 3 | 25 (3.8) | 26 (4.1) | 51 (4.0) |
| Mean (SD) | 1.14 (1.18) | 1.20 (1.17) | 1.17 (1.17) |
| Median (range) | 1.00 (0.00, 5.00) | 1.00 (0.00, 6.00) | 1.00 (0.00, 6.00) |
| Duration since first symptom (Days), n (%) | | | |
| ≤ 3 | 473 (72.3) | 461 (72.7) | 934 (72.5) |
| > 3 | 181 (27.7) | 173 (27.3) | 354 (27.5) |
| Mean (SD) | 2.70 (1.14) | 2.72 (1.14) | 2.71 (1.14) |
| Median (range) | 3.00 (0.00, 5.00) | 3.00 (0.00, 6.00) | 3.00 (0.00, 6.00) |
| Number of risk factors of interest, n (%) | | | |
| 0 | 333 (50.9) | 313 (49.4) | 646 (50.2) |
| 1 | 176 (26.9) | 184 (29.0) | 360 (28.0) |
| 2 | 94 (14.4) | 83 (13.1) | 177 (13.7) |
| 3 | 32 (4.9) | 40 (6.3) | 72 (5.6) |
| 4 | 18 (2.8) | 10 (1.6) | 28 (2.2) |
| > 4 | 1 (0.2) | 4 (0.6) | 5 (0.4) |
| Comorbidities, n (%) | | | |
| Cardiovascular disorder | 7 (1.1) | 8 (1.3) | 15 (1.2) |
| Chronic kidney disease | 2 (0.3) | 2 (0.3) | 4 (0.3) |
| Chronic lung disease | 9 (1.4) | 12 (1.9) | 21 (1.6) |
| Cigarette smoker | 85 (13.0) | 85 (13.4) | 170 (13.2) |
| Diabetes mellitus | 34 (5.2) | 32 (5.0) | 66 (5.1) |
| Hypertension | 83 (12.7) | 77 (12.1) | 160 (12.4) |
| Cancer | 1 (0.2) | 0 | 1 (<0.1) |
| Neurodevelopmental disorder | 0 | 1 (0.2) | 1 (<0.1) |
| Sickle cell disease | 0 | 0 | 0 |
| HIV infection | 0 | 1 (0.2) | 1 (<0.1) |

**Table 19. Demographic and Baseline Characteristics - mITT1 Analysis Set (Protocol C4671002)**

| | Nirmatrelvir 300 mg + Ritonavir 100 mg (N=654) | Placebo (N=634) | Total (N=1288) |
|---|---|---|---|
| Device dependence | 1 (0.2) | 2 (0.3) | 3 (0.2) |
| Geographic region, n (%) | | | |
| United States | 214 (32.7) | 205 (32.3) | 419 (32.5) |
| Europe | 221 (33.8) | 213 (33.6) | 434 (33.7) |
| Rest of World | 219 (33.5) | 216 (34.1) | 435 (33.8) |
| Vaccination status, n (%) | | | |
| Vaccinated | 372 (56.9) | 361 (56.9) | 733 (56.9) |
| Not Vaccinated | 282 (43.1) | 273 (43.1) | 555 (43.1) |
| Serology status, n (%) | | | |
| Negative | 161 (24.6) | 148 (23.3) | 309 (24.0) |
| Positive | 482 (73.7) | 474 (74.8) | 956 (74.2) |
| Unknown | 11 (1.7) | 12 (1.9) | 23 (1.8) |
| Viral load ($Log_{10}$ copies/mL), n (%) | | | |
| 0 | 99 (15.1) | 106 (16.7) | 205 (15.9) |
| < 4 | 171 (26.1) | 188 (29.7) | 359 (27.9) |
| ≥ 4 | 474 (72.5) | 436 (68.8) | 910 (70.7) |
| ≥ 5 | 424 (64.8) | 379 (59.8) | 803 (62.3) |
| ≥ 6 | 340 (52.0) | 301 (47.5) | 641 (49.8) |
| < 7 | 433 (66.2) | 425 (67.0) | 858 (66.6) |
| ≥ 7 | 212 (32.4) | 199 (31.4) | 411 (31.9) |
| ≥ 8 | 81 (12.4) | 71 (11.2) | 152 (11.8) |
| ≥ 9 | 5 (0.8) | 4 (0.6) | 9 (0.7) |
| ≥ 10 | 0 | 0 | 0 |
| Mean (SD) | 5.26 (2.78) | 5.02 (2.83) | 5.14 (2.81) |
| Median (range) | 6.20 (0.00, 9.47) | 5.95 (0.00, 9.37) | 6.04 (0.00, 9.47) |
| Baseline Severity (Worst Targeted Sign/Symptom), n (%) | | | |

**Table 19. Demographic and Baseline Characteristics - mITT1 Analysis Set (Protocol C4671002)**

| | Nirmatrelvir 300 mg + Ritonavir 100 mg (N=654) | Placebo (N=634) | Total (N=1288) |
|---|---|---|---|
| None | 8 (1.2) | 11 (1.7) | 19 (1.5) |
| Mild | 205 (31.3) | 178 (28.1) | 383 (29.7) |
| Moderate | 308 (47.1) | 307 (48.4) | 615 (47.7) |
| Severe | 114 (17.4) | 129 (20.3) | 243 (18.9) |
| Risk Status | | | |
| High Risk | 317 (48.5) | 314 (49.5) | 631 (49.0) |
| Standard Risk | 333 (50.9) | 313 (49.4) | 646 (50.2) |
| Other | 4 (0.6) | 7 (1.1) | 11 (0.9) |

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 (65 for 20[redacted] enrollees), BMI > 25 (>= 30 for 20[redacted] enrollees), and Verbatim from pre-specified Medical History (Cigarette Smoker, 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, South Africa, Republic of Korea, Taiwan, Thailand, and Turkey.
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: adsl Table Generation: 14FEB2023 (15:24)
(Database snapshot date : 11AUG2022) Output File: ./nda/C4671002_SiteEx/adsl_s001_mitt1
Table 14.1.2.4 Nirmatrelvir/ritonavir is for Pfizer internal use.

C4671002 試験に複数回組み入れられた，または C4671002 試験およびその他の PF 07321332/リトナビルの第 2/3 相試験に重複して組み入れられた 26 例の人口統計学的特性およびベースライン特性は，M5.3.5.4 C4671002 LPLV CSR V1 Section 4.4.1 に示した。

#### 2.2.2.2. 重大な既往歴および併存疾患

スクリーニング時に，治験前に罹患したもしくは継続中の疾患または症候群を 1 件以上有する治験参加者の割合は，両投与群で同程度であった。

- 治験開始時に，いずれかの投与群の治験参加者の 10%以上に認められ，最も多く報告された COVID-19 の重症化に関連するリスク因子は，喫煙［170 例（13.2%）］（M5.3.5.4 C4671002 LPLV CSR V1 ERRATA 参照）および高血圧［160 例（12.4%）］であった。

### 2.2.3. 前治療および併用療法

C4671002 試験での前治療および併用療法に関する詳細およびデータは M5.3.5.4 C4671002 LPLV CSR V1 Section 4.5 に示した。

### 2.2.4. 曝露および治験薬投与の遵守

C4671002 試験での曝露および治験薬投与遵守に関する詳細およびデータは M5.3.5.4 C4671002 LPLV CSR V1 Section 4.6 に示した。

#### 2.2.4.1. 曝露

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，ほとんどの治験参加者が治験期間中少なくとも 5 日間，治験薬の投与を受けていた。Day 1 に 1 回のみ投与を受けた治験参加者は，Day 6 に最終投与を受けることとした。

#### 2.2.4.2. 治験薬投与の遵守

治験薬投与の遵守状況は，治験実施医療機関の担当者による電子治験薬投与日誌の確認および来院時に治験参加者から返却された未使用の治験薬の数量確認により評価した。

全体として，治験薬投与の遵守状況（≥80%～≤115%）は 95.7%であり，アドヒアランスは PF-07321332/リトナビル群とプラセボ群で同程度であった。

### 2.2.5. 有効性の結果

C4671002 試験のすべての有効性の評価項目に関する詳細およびデータは M5.3.5.4 C4671002 LPLV CSR V1 Section 5 に示した。以下の項では，選択した有効性の評価項目を示す。

#### 2.2.5.1. 有効性の主要評価項目：Day 28 までに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）（mITT1 集団）

C4671002 試験の有効性の主要評価項目に関する詳細およびデータは M5.3.5.4 C4671002 LPLV CSR V1 Section 5.1.1 に示した。

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/リトナビル投与は，COVID-19 の症状発現から 5 日以内の 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（日数）（Day 28 まで）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），差は統計的に有意ではなかった（p=0.6027）（Table 20）。

**Table 20. 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 | |

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.

#### 2.2.5.2. 主要評価項目の感度分析および補足的解析

C4671002 試験での主要評価項目の感度分析に関する詳細およびデータは M5.3.5.4 C4671002 LPLV CSR V1 Section 5.1.1.1 に示した。

##### 2.2.5.2.1. 感度分析（mITT1 集団）

ベースライン時の共変量について調整した Cox 比例ハザードモデルを用いて，事前に規定した主要評価項目の感度分析を実施したところ，その結果は主要解析で認められた結果と一貫していた。

#### 2.2.5.3. Day 28 までに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（日数）の重症化リスクによる部分集団解析（事後解析）

ベースライン時の COVID-19 重症化リスクによる主要評価項目の事後解析に関する詳細およびデータは，M5.3.5.4 C4671002 LPLV CSR V1 Section 5.1.1.2 に示した。

#### 2.2.5.4. 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）

C4671002 試験の副次評価項目である COVID-19 に関連した入院または死亡（全死因）に関する詳細およびデータは M5.3.5.4 C4671002 LPLV CSR V1 Section 5.1.2.に示した。

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 21）。

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）であったが，群間差は統計的に有意ではなかった（p=0.1796）（Table 21）。

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 21. 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 | |

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.

#### 2.2.5.4.1. 有効性の主要な副次評価項目の感度分析および補足的解析

C4671002 試験の有効性の主要な副次評価項目の感度分析および補足的解析に関する詳細およびデータは M5.3.5.4 C4671002 LPLV CSR V1 Section 5.1.2.1 に示した。

### 2.2.5.5. 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）の COVID-19 重症化リスクによる部分集団解析（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 COVID-19 重症化リスクによる事後の部分集団解析の結果，ベースライン時の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）と考えられた部分集団では，重症化リスクが標準的と考えられた部分集団よりもリスクの減少が明らかであった（Table 22，M5.3.5.4 C4671002 LPLV CSR V1 ERRATA を参照）。

- ベースライン時に重症化リスクが高いと考えられた部分集団での発現割合は 1.292%の減少であった（95% CI：-3.255%，0.671%，p=0.1970）。ベースライン時に重症化リスクが標準的と考えられた部分集団での発現割合は 0.356%の減少であった（95% CI：-1.728%，1.017%，p=0.6114）。
- COVID-19 の症状発現から 5 日以内に治験薬投与を開始した mITT1 集団で，ベースライン時に重症化リスクが高いと考えられた部分集団では，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/リトナビル群のベースライン時に重症化リスクが高いと考えられた部分集団での Day 28 までの COVID-19 に関連した入院または死亡（全死因）の発現割合は，C4671005 試験で先に示した割合（それぞれ 0.946%および 0.921%）と同様であった。

**Table 22. 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 |

**Table 22. 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 |
|---|---|---|---|
| | 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 22. 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.

### 2.2.5.6. 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）（mITT1 集団）

C4671002 試験のこの副次評価項目に関する詳細およびデータは M5.3.5.4 C4671002 LPLV CSR V1 Section 5.1.4 に記載した。

### 2.2.5.7. 有効性の副次評価項目：COVID-19 に関連した入院日数および ICU 滞在日数（Day 28 まで）（mITT1 集団）

C4671002 試験のこの副次評価項目に関する詳細およびデータは M5.3.5.4 C4671002 LPLV CSR V1 Section 5.1.5 に記載した。

### 2.2.5.8. 有効性の副次評価項目：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）（mITT1 集団）

C4671002 試験のこの副次評価項目に関する詳細およびデータは M5.3.5.4 C4671002 LPLV CSR V1 Section 5.1.6 に記載した。

**2.2.5.9. 有効性の副次評価項目：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消失が得られるまでの期間（日数）（Day 28 まで）（mITT 集団）**

C4671002 試験のこの副次評価項目に関する詳細およびデータは M5.3.5.4 C4671002 LPLV CSR V1 Section 5.1.7 に記載した。

**2.2.5.10. 有効性の副次評価項目：ウイルス RNA 濃度の解析（mITT1 集団）**

C4671002 試験の副次評価項目であるウイルス RNA 濃度の解析の詳細およびデータは M5.3.5.4 C4671002 LPLV CSR V1 Section 5.1.11 に示した。

mITT 集団で，治験薬投与による SARS-CoV-2 ウイルスのベースラインからの減少量は，プラセボ群と比較して PF-07321332/リトナビル群で有意に大きかった（p<0.0001）。

- $Log_{10}$ 変換したベースライン時（Day 1）の平均ウイルス RNA 濃度（SD）は，PF-07321332/リトナビル群で 6.214（1.794） $Log_{10}$ copies/mL，プラセボ群で 6.045（1.862） $Log_{10}$ copies/mL であった（Table 23）。

- 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），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-3.419（0.084） $Log_{10}$ copies/mL，プラセボ群で-2.551（0.088） $Log_{10}$ copies/mL で，プラセボ群に対する調整済平均値の差（SE）は-0.868（95% CI：-1.073，-0.663，p<0.0001） $Log_{10}$ copies/mL であった。

**Table 23. Statistical Analysis of Observed and Change From Baseline in Log10 Transformed Viral Load (copies/mL) Data at Day 1 and Day 5 – mITT1 Analysis Set (Protocol C4671002)**

| | | Observed | | | Change From Baseline | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | | | | | Versus Placebo | | |
| Visit | Treatment | n | Mean (SD) | Median (Range) | n | Mean (SD) | Median (Range) | n1 | LS Mean (SE) | 95% CI | LS Mean Diff (SE) | 95% CI of Diff | p-value |
| Baseline | Nirmatrelvir 300 mg + Ritonavir 100 mg (N=654) | 542 | 6.214 (1.794) | 6.615 (1.700, 9.470) | | | | | | | | | |
| | Placebo (N=634) | 514 | 6.045 (1.862) | 6.430 (1.700, 9.370) | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | |
| Day 5 | Nirmatrelvir 300 mg + Ritonavir 100 mg (N=654) | 507 | 2.636 (1.787) | 2.540 (0.000, 8.370) | 507 | -3.585 (1.790) | -3.680 (-8.320, 3.530) | 498 | -3.419 (0.084) | (-3.584, -3.253) | -0.868 (0.105) | (-1.073, -0.663) | <.0001 |
| | Placebo (N=634) | 483 | 3.428 (2.092) | 3.390 (0.000, 8.270) | 483 | -2.621 (1.905) | -2.630 (-8.650, 4.380) | 473 | -2.551 (0.088) | (-2.723, -2.378) | | | |

N = number of participants in the analysis set.
n = Number of participants with non-missing data in the analysis set.
n1 = Number of participants with non-missing data in the analysis set and the covariates in the statistical model.
Participants are excluded from the analysis for reasons of Not Detected or Missing baseline viral load result. Results from samples collected at non-nasopharyngeal site and local swab use are also excluded.
An analysis of covariance (ANCOVA) model used to analyze the change from baseline to Day 5 includes treatment, geographic region, baseline SARS-CoV-2 serology status (positive/negative), symptom onset geographic region, baseline SARS-CoV-2 serology status (positive/negative), symptom onset duration (<=3 days, >3 days), vaccination status (complete/not vaccinated) and baseline viral load score as covariates.
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: admc Table Generation: 04FEB2023 (19:43)
(Database snapshot date : 11AUG2022) Output File: ./nda/C4671002_SiteEx/admc_s001_sub_mitt1

**2.2.5.10.1. 副次評価項目：ウイルス RNA 濃度のベースライン時の重症化リスクによる部分集団解析（mITT1 集団）**

いずれのベースライン特性の治験参加者に対しても，PF-07321332/リトナビル投与ではプラセボと比較して SARS-CoV-2 ウイルス RNA 濃度の減少が明らかであった（Table 24，M5.3.5.4 C4671002 LPLV CSR V1 ERRATA を参照）。

- ベースライン時に重症化リスクが高いと考えられた部分集団では，$Log_{10}$ 変換したベースライン時（Day 1）のウイルス RNA 濃度は両投与群で同様であった。
- 地理的地域，ワクチン接種状況，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 濃度および発症日から治験薬の初回投与までの期間を考慮したときの，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-3.338（0.227） $Log_{10}$ copies/mL，プラセボ群で-2.513（0.233） $Log_{10}$ copies/mL で，プラセボ群に対する調整済平均値の差は-0.825（95% CI：-1.095，-0.554，p<0.0001） $Log_{10}$ copies/mL であった。

重症化リスクが標準的な部分集団で，治験薬投与による SARS-CoV-2 ウイルスの減少量は，プラセボ群と比較して PF-07321332/リトナビル群で有意に大きかった（p<0.0001）（Table 24）。

- $Log_{10}$ 変換したベースライン時（Day 1）のウイルス RNA 濃度は両投与群で同様であった。
- 地理的地域，ワクチン接種状況，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 濃度および発症日から治験薬の初回投与までの期間を考慮したときの，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-3.481（0.128） $Log_{10}$ copies/mL，プラセボ群で-2.599（0.137） $Log_{10}$ copies/mL で，プラセボ群に対する調整済平均値の差（SE）は-0.882（95% CI：-1.186，-0.578, p<0.0001） $Log_{10}$ copies/mL であった。

**Table 24. Statistical Analysis of Observed and Change from Baseline in Log10 Transformed Viral Load (copies/mL) Data at Day 1 and Day 5, by Subgroup of Risk Status - mITT1 Analysis Set (Protocol C4671002)**

| | | | Observed | | | Change from baseline | | | | | Versus Placebo | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Subgroup | Visit | Treatment | n | Mean (SD) | Median (range) | n | Mean (SD) | Median (range) | n1 | LS Mean (SE) | 95% CI | LS Mean Diff (SE) | 95% CI of Diff | p-value |
| High Risk | Baseline | Nirmatrelvir 300 mg + Ritonavir 100 mg (N=654) | 258 | 6.216 (1.852) | 6.640 (1.700, 9.470) | | | | | | | | | |
| | | Placebo (N=634) | 257 | 5.995 (1.865) | 6.220 (1.700, 9.370) | | | | | | | | | |
| | Day 5 | Nirmatrelvir 300 mg + Ritonavir 100 mg (N=654) | 250 | 2.594 (1.755) | 2.630 (0.000, 6.190) | 250 | -3.605 (1.698) | -3.645 (-8.320, 1.670) | 249 | -3.338 (0.227) | (-3.784, -2.892) | -0.825 (0.138) | (-1.095, -0.554) | <.0001 |
| | | Placebo (N=634) | 239 | 3.324 (2.014) | 3.250 (0.000, 8.100) | 239 | -2.705 (1.731) | -2.880 (-6.150, 3.570) | 237 | -2.513 (0.233) | (-2.972, -2.055) | | | |
| Standard Risk | Baseline | Nirmatrelvir 300 mg + Ritonavir 100 mg (N=654) | 282 | 6.205 (1.744) | 6.560 (1.700, 9.140) | | | | | | | | | |

**Table 24. Statistical Analysis of Observed and Change from Baseline in Log10 Transformed Viral Load (copies/mL) Data at Day 1 and Day 5, by Subgroup of Risk Status - mITT1 Analysis Set (Protocol C4671002)**

| | | | Observed | | | Change from baseline | | | | | Versus Placebo | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Subgroup | Visit | Treatment | n | Mean (SD) | Median (range) | n | Mean (SD) | Median (range) | n1 | LS Mean (SE) | 95% CI | LS Mean Diff (SE) | 95% CI of Diff | p-value |
| | | Placebo (N=634) | 250 | 6.093 (1.870) | 6.625 (1.700, 8.880) | | | | | | | | | |
| | Day 5 | Nirmatrelvir 300 mg + Ritonavir 100 mg (N=654) | 255 | 2.679 (1.826) | 2.520 (0.000, 8.370) | 255 | -3.557 (1.881) | -3.690 (-7.740, 3.530) | 247 | -3.481 (0.128) | (-3.733, -3.229) | -0.882 (0.155) | (-1.186, -0.578) | <.0001 |
| | | Placebo (N=634) | 239 | 3.517 (2.146) | 3.630 (0.000, 8.270) | 239 | -2.545 (2.023) | -2.420 (-8.650, 4.380) | 231 | -2.599 (0.137) | (-2.868, -2.329) | | | |

**Table 24. Statistical Analysis of Observed and Change from Baseline in Log10 Transformed Viral Load (copies/mL) Data at Day 1 and Day 5, by Subgroup of Risk Status - mITT1 Analysis Set (Protocol C4671002)**

| | | | Observed | | | Change from baseline | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | | | | | Versus Placebo | | |
| Subgroup | Visit | Treatment | n | Mean (SD) | Median (range) | n | Mean (SD) | Median (range) | n1 | LS Mean (SE) | 95% CI | LS Mean Diff (SE) | 95% CI of Diff | p-value |

N = Number of participants in the analysis set.

n = Number of participants with non-missing data of the subgroup in the analysis set.

n1 = Number of participants with non-missing data of the subgroup in the analysis set and the covariates in the statistical model.

Participants are excluded from the analysis for reasons of Not Detected or Missing baseline viral load result. Results from samples collected at non-nasopharyngeal site are also excluded.

An analysis of covariance (ANCOVA) model used to analyze the change from baseline to Day 5 includes treatment, geographic region, baseline SARS-CoV-2 serology status (positive/negative), symptom onset duration (<=3 days, >3 days) and baseline viral load score as covariates.

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: admc Table Generation: 06FEB2023 (17:58)

(Database snapshot date : 11AUG2022) Output File: ./nda/C4671002_SiteEx/admc_s001_sub_mitt1_vac

Table 14.2.2.16 Nirmatrelvir/ritonavir is for Pfizer internal use.

**3. 全試験を通しての結果の比較と解析**

**要約：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）**

- 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）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）の併合解析の結果，症候性の成人 COVID-19 外来患者で，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，ワクチン接種状況に関係なく有意に減少させた。発症から 5 日以内に治験薬投与を開始したときの相対リスク減少率は 83.0%（p<0.0001）であった（3.2.1 項）。
    - この併合解析の結果，PF-07321332/リトナビルはプラセボと比較して，内因性要因である年齢，性別および人種を含む様々な部分集団で，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の割合を有意に減少させた（3.3.1.2 項）。

**要約：ウイルス RNA 濃度のベースラインから Day 5 までの変化**

- C4671002 試験および 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）の併合解析の結果，重症化リスクの高いまたは低い症候性の成人 COVID-19 外来患者を対象として PF-07321332/リトナビルを投与したとき，ベースラインから Day 5 までの SARS-CoV-2 ウイルス RNA 濃度は，ワクチン接種状況に関係なくプラセボと比較して有意に減少した。プラセボ群に対する調整済平均値の差（SE）は-0.816（0.064） $Log_{10}$ copies/mL であった（p<0.0001）（3.2.2 項）。
    - この併合解析の結果，PF-07321332/リトナビルは，内因性要因である年齢，性別および人種を含む様々な部分集団で，ベースラインから Day 5 までの SARS-CoV-2 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（3.3.2.2 項）。

**3.1. 試験対象集団**

**要約**

試験対象集団の特性は，C4671005 試験については 2.1.1 項に，C4671002 試験については 2.2.1 項に要約した。

試験対象集団の人口統計学的特性および内訳は 2 試験で同様であった。ベースラインの疾患特性は，COVID-19 ワクチン接種状況が試験デザインにより異なっていたこと除き試験間で類似していた。スクリーニング時に，COVID-19 の重症化リスクに関連する，治験前に罹患したもしくは継続中の疾患または症候群を 1 つ以上有する治験参加者の割合は試験間で異なっていた。

臨床試験対象集団は，軽度から中等度の COVID-19 を対象として同時期に実施された他の臨床試験および軽度から中等度の COVID-19 の一般集団[9,10,11]と同様であった。

**3.1.1. 治験参加者の地域**

PF-07321332/リトナビルの臨床開発プログラムで，治験参加者が登録された地域は 21 ヵ国と広い地理的地域にわたっていた。このことは試験成績の外挿能力を高めている。

治験参加者の大多数は，米国（32.5%～37.6%），欧州（31.7%～33.7%）およびその他の地域（21.6%～33.8%）で登録された（Table 12，Table 19）。

### 3.1.2. 人口統計学的特性およびベースラインの疾患特性

#### 3.1.2.1. 人口統計学的特性

人口統計学的特性は 2 つの第 2/3 相試験で同様であった（Table 12，Table 19）。

- 治験参加者の年齢の中央値（41～45 歳）は同様で，無作為化の時点で 5.0%～12.4%の治験参加者が 65 歳以上であった。性別は 2 試験間でおおむね均衡がとれていた。
- PF-07321332/リトナビルの臨床開発プログラムの大多数の治験参加者（70.8%～78.4%）は白人であった。約 4%が黒人またはアフリカ系米国人，10.9%～14.9%がアジア人であった。
- BMI の平均値（SE）は 26.26（5.15）～29.05（5.56）kg/$m^2$ で，大多数の治験参加者のベースラインの BMI が 25 kg/$m^2$ 以上（C4671005 試験：80.1%，C4671002 試験：48.5%）であった。

#### 3.1.2.2. ベースラインの疾患特性

C4671002 および C4671005 試験のベースラインの疾患特性は，軽度から中等度の COVID-19 を有する治験参加者の疾患特性と一貫していた（Table 12，Table 19）。

- C4671002 および C4671005 試験の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，ほとんどの治験参加者（94.9%～96.0%）が SARS-CoV-2 定性検査で陽性が確認されて 3 日以内に治験薬を初回投与した。
- C4671005 試験では，試験デザインにより，ワクチン接種を受けた治験参加者はいなかった。C4671002 試験では，過半数の治験参加者（56.9%）がワクチン接種を受けていた。
- ベースライン時，C4671005 試験の 49.1%の治験参加者および C4671002 試験の 74.2%の治験参加者は，血清学的検査陽性であった。
- C4671005 試験では，1 例を除くすべての治験参加者が COVID-19 の重症化リスク因子を 1 つ以上有しており，過半数の治験参加者が事前に規定されたリスク因子を 2 つ以上有していた。C4671002 試験では，ほぼ半数の治験参加者（49.8%）が治験実施計画書で定義された，COVID-19 の重症化リスク因子を 1 つ以上有しており，高リスクの治験参加者と見なされた。
- C4671005 試験の 99%の治験参加者および C4671002 試験の 79%の治験参加者は，SARS-CoV-2 デルタ株に感染していた。C4671002 試験の 19%の治験参加者は，SARS-CoV-2 オミクロン株に感染していた。

### 3.1.3. 重大な既往歴および併存疾患

スクリーニング時に，COVID-19 の重症化リスクに関連する，治験前に罹患したもしくは継続中の疾患または症候群を 1 つ以上有する治験参加者の割合は，試験デザインにより，2 つの試験で

異なっていたが（C4671005 試験：69.6%，C4671002 試験：27.0%），試験内の群間で同様であった（2.1.2.2 項，2.2.2.2 項）。

最も多く報告された，COVID-19 の重症化に関連するリスク因子は，喫煙（13.2%～39.1%），高血圧（12.4%～31.8%）および糖尿病（5.1%～10.8%）であった。

#### 3.1.4. 前治療薬

C4671005 試験では，少数の治験参加者が Day 1 より前に COVID-19 mAb，レムデシビル，ファビピラビルまたは ATC2 分類の「全身用コルチコステロイド」による治療を受けていた（2.1.3.1 項）。

#### 3.1.5. 併用薬

C4671005 試験では C4671002 試験と比較して，治験薬投与期間および追跡調査期間に，COVID-19 mAb，レムデシビル，ファビピラビルまたは ATC2 分類の「全身用コルチコステロイド」による薬物治療を受けた治験参加者の割合が高かった（2.1.3.2 項，2.2.3 項）。

2 試験を通じて，併用が禁止されている薬剤の投与またはワクチン接種を受けた治験参加者の割合は低かった（0.8%～1.2%）。

#### 3.1.6. 内訳

大多数の治験参加者が第 2/3 相試験を完了した（Table 12，Table 17）。中止割合は 2 つの試験で 7%以下であり，試験間で同様であった。最も多くみられた中止理由は，治験参加者による中止および有害事象であった。中止割合は PF-07321332/リトナビル群とプラセボ群で同様であることから，PF-07321332/リトナビル（300/100 mg）の 1 日 2 回，5 日間投与の忍容性は良好であったことを示している。

#### 3.1.7. 投与期間

曝露期間の平均値および中央値は，5 日間投与の C4671002 および C4671005 試験で同様であった（2.1.4.1 項，2.2.4.1 項）。

### 3.2. 全有効性試験の結果の比較検討

本項では，選択された評価項目の有効性の結果を，全試験を通じて比較する。有効性の結論は 2 項に記載したピボタル試験および参考試験である第 2/3 相試験から得られたデータに基づいている。様々な部分集団での結果は 3.3 項に示した。

#### 3.2.1. Day 28 までの COVID-19 に関連した入院または死亡（全死因）

プラセボを投与したとき，イベント発現割合が最も高かった部分集団は，C4671005 試験の対象であるワクチン接種歴なしで重症化リスクが高い治験参加者（6.471%）で，次いでワクチン接種完了かつ重症化リスクが高い治験参加者（2.229%）であった。イベント発現割合が最も低かった部分集団は，重症化リスクが標準的な治験参加者（0.958%）であった。それに対応して，PF-07321332/リトナビルを投与したとき，最も大きいリスク減少が認められた部分集団は，ワクチン接種歴なしで重症化リスクが高い治験参加者（85.8%）で，次いでワクチン接種完了かつ重症化リスクが高い治験参加者（57.5%）であった。リスク減少が最も低かった部分集団は，

ワクチン接種歴なしで重症化リスクが標準的な治験参加者（37.3%）であった。イベント発現割合はすべての部分集団で同様で，PF-07321332/リトナビル投与により 1%未満であった。

重症化リスクの高い症候性の成人外来治験参加者に対し，PF-07321332/リトナビルは，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の割合を，ワクチン接種状況に関係なく，プラセボと比較して有意に減少させた。

ピボタル試験である C4671005 試験では，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 外来治験参加者に対し，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有意に減少させ，主要評価項目および第一の主要な副次評価項目を達成した。相対リスク減少率は，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 89.1%（Figure 1，p<0.0001），COVID-19 発症から 5 日以内に治験薬を初回投与した治験参加者で 85.8%（Figure 2，p<0.0001）であった。

参考試験である C4671002 試験では，ベースライン時に重症化リスクが標準的な症候性の成人 COVID-19 外来治験参加者に対し，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減少させた。COVID-19 発症から 5 日以内に治験薬を初回投与した治験参加者で評価項目イベントの相対リスク減少率は 51.2%であったが，投与群間差は統計的に有意ではなかった（p=0.1796，Table 21）。

- この副次評価項目のベースライン時の重症化リスクによる部分集団解析で，PF-07321332/リトナビルは 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の割合を減少させた。相対リスク減少率は，重症化リスクが高い治験参加者で 57.6%（p=0.1970），重症化リスクが標準的な治験参加者で 36.9%（p=0.6114）であり，群間差はいずれも統計的に有意ではなかった（Table 22）。

C4671002 試験［重症化リスクの高い治験参加者のみ（2022 年 1 月 21 日付け治験実施計画書 Amendment 5 より前に組み入れられた，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）］および C4671005 試験（ワクチン接種歴なしで重症化リスクが高い治験参加者）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）についての併合解析も実施した（Table 25）。

- COVID-19 発症から 5 日以内に治験薬を初回投与した，重症化リスクが高い治験参加者（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，評価項目イベントの相対リスク減少率は 83.0%（95% CI：68.8%，90.7%）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/リトナビルはプラセボと比較して，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）の累積発現割合を，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 外来治験参加者に対し，ワクチン接種状況に関係なく，PF-07321332/リトナビルは，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の割合をプラセボと比較して有意に減少させた。

**Table 25. 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 25. 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.

### 3.2.2. ウイルス RNA 濃度の経時変化

COVID-19 発症から 5 日以内に治験薬を初回投与したとき，症候性の成人 COVID-19 外来治験参加者に対し，PF-07321332/リトナビルは，ワクチン接種状況および重症化リスクの程度に関係なく，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。

ピボタル試験である C4671005 試験では，PF-07321332/リトナビルの抗ウイルス効果が示され，プラセボと比較して，Day 5 で SARS-CoV-2 ウイルス RNA 濃度の有意な減少が認められた。ウイルス減少量の調整済平均値のプラセボとの差は，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 の発症から 3 日以内に治験薬を投与した治験参加者で-0.905 $Log_{10}$ copies/mL（Table 13，p<0.0001），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 の発症から 5 日以内に治験薬を投与した治験参加者で-0.777 $Log_{10}$ copies/mL（Table 14，p<0.0001）であった。

参考試験である C4671002 試験では，COVID-19 の発症から 5 日以内に治験薬を投与したとき，PF-07321332/リトナビルは Day 5 の SARS-CoV-2 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。ウイルス減少量の調整済平均値のプラセボとの差（SE）は-0.868（0.105） $Log_{10}$ copies/mL（p<0.0001）（Table 23）。

- この評価項目のベースライン時の重症化リスクによる部分集団解析で，PF-07321332/リトナビルは，ベースライン時の重症化リスクに関係なく Day 5 の SARS-CoV-2 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［ウイルス減少量の調整済平均値のプラセボとの差（SE）：重症化リスクの高い治験参加者-0.825（0.138） $Log_{10}$ copies/mL，p<0.0001，重症化リスクが標準的な治験参加者-0.882（0.155） $Log_{10}$ copies/mL，p<0.0001］（Table 24）。

ベースラインから Day 5 までのウイルス RNA 濃度の変化について，C4671002 試験の mITT1 集団および C4671005 試験の mITT1 集団（ワクチン接種歴なしで重症化リスクの高い治験参加者）を用いた併合解析も実施した（Table 26）。

- ベースライン時のウイルス RNA 濃度（$Log_{10}$ copies/mL）は投与群間で同様であった。

- 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。

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 外来治験参加者に対し，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 26. Statistical Analysis of Observed and Change From Baseline in Log10 Transformed Viral Load (copies/mL) at Day 1 and Day 5 - mITT1 Analysis Set (Protocol C4671002 and C4671005)**

| | | Observed | | | Change From Baseline | | | | | | Versus Placebo | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Visit | Treatment | n | Mean (SD) | Median (Range) | n | Mean (SD) | Median (Range) | n1 | LS Mean (SE) | 95% CI | LS Mean Diff (SE) | 95% CI of Diff | p-value |
| Baseline | Nirmatrelvir 300 mg + Ritonavir 100 mg (N=1631) | 1306 | 5.960 (1.975) | 6.360 (1.700, 9.470) | | | | | | | | | |
| | Placebo (N=1623) | 1298 | 5.786 (2.046) | 6.165 (1.700, 9.370) | | | | | | | | | |
| Day 5 | Nirmatrelvir 300 mg + Ritonavir 100 mg (N=1631) | 1190 | 2.691 (1.804) | 2.635 (0.000, 8.370) | 1190 | -3.285 (1.756) | -3.310 (-8.420, 3.530) | 1174 | -3.209 (0.068) | (-3.342, -3.077) | -0.816 (0.064) | (-0.942, -0.689) | <.0001 |
| | Placebo (N=1623) | 1176 | 3.406 (2.198) | 3.320 (0.000, 8.700) | 1176 | -2.380 (1.828) | -2.330 (-8.650, 5.100) | 1156 | -2.394 (0.067) | (-2.526, -2.261) | | | |

**Table 26. Statistical Analysis of Observed and Change From Baseline in Log10 Transformed Viral Load (copies/mL) at Day 1 and Day 5 - mITT1 Analysis Set (Protocol C4671002 and C4671005)**

| | | Observed | | | Change From Baseline | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | | | | Versus Placebo | | |
| Visit | Treatment | n | Mean (SD) | Median (Range) | n | Mean (SD) | Median (Range) | n1 | LS Mean (SE) | 95% CI | LS Mean Diff (SE) | 95% CI of Diff | p-value |

N = number of participants in the analysis set.

n = Number of participants with non-missing data in the analysis set.

n1 = Number of participants with non-missing data in the analysis set and the covariates in the statistical model.

Participants are excluded from the analysis for reasons of Not Detected or Missing baseline viral load result. Results from samples collected at non-nasopharyngeal site and local swab use are also excluded.

An analysis of covariance (ANCOVA) model used to analyze the change from baseline to Day 5 includes treatment, study, geographic region, baseline SARS-CoV-2 serology status, symptom onset duration (<=3, >3), vaccination status (complete/not vaccinated) and baseline viral load score as covariates.

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: admc Table Generation: 09FEB2023 (22:36)

(Database snapshot date : C4671005:29APR2022,C4671002:11AUG2022) Output File: ./nda_pooled/iss_p3_lplv_SiteEx/admc_s001_sub_mitt1

Table 14.2.2.1i Nirmatrelvir/ritonavir is for Pfizer internal use.

### 3.3. 部分集団における結果の比較

**要約**

- 内因性要因である年齢，性別および人種による部分集団解析で，PF-07321332/リトナビルは Day 28 までの COVID-19 に関連した入院または死亡（全死因）を，プラセボと比較して有意に減少させた。また，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。

#### 3.3.1. Day 28 までの COVID-19 に関連した入院または死亡（全死因）

##### 3.3.1.1. ピボタル試験（C4671005 試験）

事前に規定した Day 28 までの COVID-19 に関連した入院または死亡（全死因）の部分集団解析は C4671005 試験を対象に実施し，結果を 2.1.5.3 項（mITT 集団），2.1.5.4 項（mITT2 集団）および 2.1.5.6 項（mITT1 集団）に示した。

年齢，性別，人種，BMI，ベースライン時の血清学的検査結果，ウイルス RNA 濃度，併存疾患の内容およびベースライン時の併存疾患の数に関係なく，主要評価項目の部分集団解析の結果は一貫していた。

##### 3.3.1.2. 併合解析（C4671002 および C4671005 試験）

Day 28 までの COVID-19 に関連した入院または死亡（全死因）の内因性要因（年齢，性別および人種）による部分集団解析を，C4671002 試験の mITT1 集団［重症化リスクの高い治験参加者のみ（2022 年 1 月 21 日付け治験実施計画書 Amendment 5 より前に組み入れられた，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）］および C4671005 試験の mITT1 集団（ワクチン接種歴なしで重症化リスクの高い治験参加者）の併合データを用いて実施した。

併合データの部分集団解析の結果は，ピボタル試験である C4671005 試験全体の試験対象集団での結果と一貫しており，結論に変更はない。

- 年齢による部分集団では，PF-07321332/リトナビルは 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の割合を，いずれの部分集団でもプラセボと比較して有意に減少させた［60 歳以下（$p<0.0001$）および 60 歳超（$p<0.0001$）（Table 27），65 歳未満（$p<0.0001$）および 65 歳以上（$p<0.0001$）（Table 28），75 歳未満（$p<0.0001$）および 75 歳以上（$p=0.0034$）（Table 29）］。

- 性別による部分集団では，PF-07321332/リトナビルは 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の割合を，性別に関係なく，プラセボと比較して有意に減少させた［男性（$p<0.0001$）および女性（$p<0.0001$）（M5.3.5.3 SCE Appendix 2 Table 14.2.1.5i）］。

- 人種による部分集団では，PF-07321332/リトナビルは，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の割合を，白人（$p<0.0001$）ならびにアメリカインディアンまたはアラスカ原住民の部分集団（$p=0.0117$）で，プラセボと比較して有意に減少させた（M5.3.5.3 SCE Appendix 2 Table 14.2.1.6i）。黒人またはアフリカ系米国人

（PF-07321332/リトナビル群 0 例，プラセボ群 1 例，p=0.3113），アジア人（PF-07321332/リトナビル群 1 例，プラセボ群 6 例，p=0.0586）およびその他の部分集団（PF-07321332/リトナビル群 0 例，プラセボ群 1 例，p=0.3035）ではイベントを発現した治験参加者がごく少なく，統計的に有意な差は認められなかった。

**Table 27. Analysis of Proportion of Participants With COVID-19-Related-Hospitalization or Death From Any Cause Through Day 28, by Subgroup of Age (<= 60 and > 60 Years) - mITT1, Kaplan-Meier Method (Protocol C4671002 and C4671005)**

| Subgroup | | Nirmatrelvir 300 mg + Ritonavir 100 mg | Placebo |
|---|---|---|---|
| Age ≤ 60 years | N | 1073 | 1053 |
| | Participants with event, n (%) | 9 ( 0.839) | 40 ( 3.799) |
| | Participants with COVID-19 hospitalization | 9 ( 0.839) | 40 ( 3.799) |
| | Participants with death | 0 | 2 ( 0.190) |
| | Average time at risk for event (Days)[a] | 27.234 | 26.504 |
| | Average study follow-up (Days)[b] | 27.401 | 27.247 |
| | Estimated proportion (95% CI), % | 0.849 (0.443, 1.626) | 3.848 (2.837, 5.210) |
| | Difference from Placebo (SE) | -2.999 (0.660) | |
| | 95% CI of difference | -4.293, -1.706 | |
| | p-value | <.0001 | |
| Age > 60 years | N | 221 | 250 |
| | Participants with event, n (%) | 3 ( 1.357) | 31 ( 12.400) |
| | Participants with COVID-19 hospitalization | 3 ( 1.357) | 30 ( 12.000) |
| | Participants with death | 0 | 11 ( 4.400) |
| | Average time at risk for event (Days)[a] | 26.842 | 24.896 |
| | Average study follow-up (Days)[b] | 27.163 | 26.848 |
| | Estimated proportion (95% CI), % | 1.379 (0.447, 4.213) | 12.553 (8.999, 17.370) |
| | Difference from Placebo (SE) | -11.175 (2.252) | |
| | 95% CI of difference | -15.588, -6.761 | |

**Table 27. Analysis of Proportion of Participants With COVID-19-Related-Hospitalization or Death From Any Cause Through Day 28, by Subgroup of Age (<= 60 and > 60 Years) - mITT1, Kaplan-Meier Method (Protocol C4671002 and C4671005)**

| Subgroup | Nirmatrelvir 300 mg + Ritonavir 100 mg | Placebo |
|---|---|---|
| p-value | <.0001 | |

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 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.

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_sub_60age1

Table 14.2.1.2i Nirmatrelvir/ritonavir is for Pfizer internal use.

**Table 28. Analysis of Proportion of Participants With COVID-19-Related-Hospitalization or Death From Any Cause Through Day 28, by Subgroup of Age (< 65 and >= 65 Years) - mITT1, Kaplan-Meier Method (Protocol C4671002 and C4671005)**

| Subgroup | | Nirmatrelvir 300 mg + Ritonavir 100 mg | Placebo |
|---|---|---|---|
| Age < 65 years | N | 1134 | 1154 |
| | Participants with event, n (%) | 10 ( 0.882) | 49 ( 4.246) |
| | Participants with COVID-19 hospitalization | 10 ( 0.882) | 49 ( 4.246) |
| | Participants with death | 0 | 4 ( 0.347) |
| | Average time at risk for event (Days)[a] | 27.244 | 26.393 |
| | Average study follow-up (Days)[b] | 27.422 | 27.222 |
| | Estimated proportion (95% CI), % | 0.893 (0.481, 1.653) | 4.304 (3.270, 5.655) |
| | Difference from Placebo (SE) | -3.411 (0.664) | |
| | 95% CI of difference | -4.712, -2.110 | |
| | p-value | <.0001 | |
| Age ≥ 65 years | N | 160 | 149 |
| | Participants with event, n (%) | 2 ( 1.250) | 22 ( 14.765) |
| | Participants with COVID-19 hospitalization | 2 ( 1.250) | 21 ( 14.094) |
| | Participants with death | 0 | 9 ( 6.040) |
| | Average time at risk for event (Days)[a] | 26.619 | 24.664 |
| | Average study follow-up (Days)[b] | 26.925 | 26.772 |
| | Estimated proportion (95% CI), % | 1.270 (0.319, 4.985) | 14.857 (10.044, 21.681) |
| | Difference from Placebo (SE) | -13.587 (3.056) | |
| | 95% CI of difference | -19.577, -7.597 | |
| | p-value | <.0001 | |

**Table 28. Analysis of Proportion of Participants With COVID-19-Related-Hospitalization or Death From Any Cause Through Day 28, by Subgroup of Age (< 65 and >= 65 Years) - mITT1, Kaplan-Meier Method (Protocol C4671002 and C4671005)**

| Subgroup | | 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 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.
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 (01:39)
(Database snapshot date : C4671005:29APR2022,C4671002:11AUG2022) Output File: ./nda_pooled/iss_p3_lplv_SiteEx/adtteh_s001_sub_65age1
Table 14.2.1.3i Nirmatrelvir/ritonavir is for Pfizer internal use.

**Table 29. Analysis of Proportion of Participants With COVID-19-Related-Hospitalization or Death From Any Cause Through Day 28, by Subgroup of Age (< 75 and >= 75 Years) - mITT1, Kaplan-Meier Method (Protocol C4671002 and C4671005)**

| Subgroup | | Nirmatrelvir 300 mg + Ritonavir 100 mg | Placebo |
|---|---|---|---|
| Age < 75 years | N | 1257 | 1265 |
| | Participants with event, n (%) | 12 ( 0.955) | 64 ( 5.059) |

**Table 29. Analysis of Proportion of Participants With COVID-19-Related-Hospitalization or Death From Any Cause Through Day 28, by Subgroup of Age (< 75 and >= 75 Years) - mITT1, Kaplan-Meier Method (Protocol C4671002 and C4671005)**

| Subgroup | | Nirmatrelvir 300 mg + Ritonavir 100 mg | Placebo |
|---|---|---|---|
| | Participants with COVID-19 hospitalization | 12 ( 0.955) | 63 ( 4.980) |
| | Participants with death | 0 | 10 ( 0.791) |
| | Average time at risk for event (Days)[a] | 27.191 | 26.256 |
| | Average study follow-up (Days)[b] | 27.390 | 27.178 |
| | Estimated proportion (95% CI), % | 0.966 (0.550, 1.696) | 5.128 (4.037, 6.505) |
| | Difference from Placebo (SE) | -4.162 (0.683) | |
| | 95% CI of difference | -5.501, -2.822 | |
| | p-value | <.0001 | |
| Age ≥ 75 years | N | 37 | 38 |
| | Participants with event, n (%) | 0 | 7 ( 18.421) |
| | Participants with COVID-19 hospitalization | 0 | 7 ( 18.421) |
| | Participants with death | 0 | 3 ( 7.895) |
| | Average time at risk for event (Days)[a] | 26.351 | 24.184 |
| | Average study follow-up (Days)[b] | 26.351 | 26.921 |
| | Estimated proportion (95% CI), % | 0.000 (0.000, 0.000) | 18.421 (9.239, 34.794) |
| | Difference from Placebo (SE) | -18.421 (6.289) | |
| | 95% CI of difference | -30.746, -6.096 | |
| | p-value | 0.0034 | |

**Table 29. Analysis of Proportion of Participants With COVID-19-Related-Hospitalization or Death From Any Cause Through Day 28, by Subgroup of Age (< 75 and >= 75 Years) - mITT1, Kaplan-Meier Method (Protocol C4671002 and C4671005)**

| Subgroup | 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 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.
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 (01:40)
(Database snapshot date : C4671005:29APR2022,C4671002:11AUG2022) Output File: ./nda_pooled/iss_p3_lplv_SiteEx/adtteh_s001_sub_75age1
Table 14.2.1.4i Nirmatrelvir/ritonavir is for Pfizer internal use.

### 3.3.2. ウイルス RNA 濃度の経時変化

#### 3.3.2.1. ピボタル試験（C4671005 試験）

事前に規定したベースライン（Day 1）から Day 5 までの SARS-CoV-2 ウイルス RNA 濃度の変化のベースライン時の SARS-CoV-2 血清学的検査結果およびベースライン時の SARS-CoV-2 ウイルス RNA 濃度による部分集団解析は，ピボタル試験である C4671005 試験を対象に実施し，結果を M5.3.5.1 C4671005 LPLV CSR V2 Section 5.1.10 に示した。

#### 3.3.2.2. 併合解析（C4671002 および C4671005 試験）

ベースライン（Day 1）から Day 5 までの SARS-CoV-2 ウイルス RNA 濃度の変化の内因性要因（年齢，性別および人種）による部分集団解析を，C4671002 試験の mITT1 集団および C4671005 試験の mITT1 集団（ワクチン接種歴なしで重症化リスクの高い治験参加者）の併合データを用いて実施した。

併合データの部分集団解析の結果は，ピボタル試験である C4671005 試験全体の試験対象集団での結果と一貫しており，結論に変更はない。

- 年齢による部分集団では，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，ほとんどの部分集団で，プラセボと比較して有意に減少させた［60 歳以下（p<0.0001）および 60 歳超（p<0.0001）（Table 30），65 歳未満（p<0.0001）および 65 歳以上（p=0.0001）（Table 31），75 歳未満（p<0.0001）（Table 32）］。なお，75 歳以上の治験参加者ではデータを有する治験参加者がごく少なく，統計的に有意な差は認められなかった（p=0.0842）（Table 32）。

- 性別による部分集団では，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，性別に関係なく，プラセボと比較して有意に減少させた［男性（p<0.0001）および女性（p<0.0001）（M5.3.5.3 SCE Appendix 2 Table 14.2.2.5i）］。

- 人種による部分集団では，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，白人（p<0.0001），アジア人（p<0.0001）ならびにアメリカインディアンまたはアラスカ原住民の部分集団（p<0.0001）で，プラセボと比較して有意に減少させた（M5.3.5.3 SCE Appendix 2 Table 14.2.2.6i）。なお，黒人またはアフリカ系米国人（p=0.6007）ならびにその他の部分集団ではデータを有する治験参加者がごく少なく，統計的に有意な差は認められなかった（p=0.9561）。

**Table 30. Statistical Analysis of Observed and Change From Baseline in Log10 Transformed Viral Load (copies/mL) at Day 1 and Day 5, by Subgroup of Age (<= 60 and > 60 Years) - mITT1 Analysis Set (Protocol C4671002 and C4671005)**

| | | | Observed | | | Change From Baseline | | | | | | Versus Placebo | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Subgroup | Visit | Treatment | n | Mean (SD) | Median (Range) | n | Mean (SD) | Median (Range) | n1 | LS Mean (SE) | 95% CI | LS Mean Diff (SE) | 95% CI of Diff | p-value |
| Age ≤ 60 years | Baseline | Nirmatrelvir 300 mg + Ritonavir 100 mg (N=1631) | 1104 | 5.902 (1.983) | 6.315 (1.700, 9.160) | | | | | | | | | |
| | | Placebo (N=1623) | 1062 | 5.741 (2.053) | 6.125 (1.700, 9.370) | | | | | | | | | |
| | Day 5 | Nirmatrelvir 300 mg + Ritonavir 100 mg (N=1631) | 1000 | 2.598 (1.791) | 2.530 (0.000, 8.370) | 1000 | -3.317 (1.765) | -3.320 (-8.320, 3.530) | 984 | -3.222 (0.072) | (-3.363, -3.081) | -0.790 (0.070) | (-0.926, -0.653) | <.0001 |
| | | Placebo (N=1623) | 962 | 3.287 (2.168) | 3.195 (0.000, 8.700) | 962 | -2.459 (1.823) | -2.435 (-8.650, 4.380) | 948 | -2.433 (0.072) | (-2.574, -2.291) | | | |

**Table 30. Statistical Analysis of Observed and Change From Baseline in Log10 Transformed Viral Load (copies/mL) at Day 1 and Day 5, by Subgroup of Age (<= 60 and > 60 Years) - mITT1 Analysis Set (Protocol C4671002 and C4671005)**

| | | | Observed | | | Change From Baseline | | | | | Versus Placebo | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Subgroup | Visit | Treatment | n | Mean (SD) | Median (Range) | n | Mean (SD) | Median (Range) | n1 | LS Mean (SE) | 95% CI | LS Mean Diff (SE) | 95% CI of Diff | p-value |
| Age > 60 years | Baseline | Nirmatrelvir 300 mg + Ritonavir 100 mg (N=1631) | 202 | 6.275 (1.909) | 6.680 (1.700, 9.470) | | | | | | | | | |
| | | Placebo (N=1623) | 236 | 5.988 (2.011) | 6.455 (1.700, 9.200) | | | | | | | | | |
| | Day 5 | Nirmatrelvir 300 mg + Ritonavir 100 mg (N=1631) | 190 | 3.177 (1.802) | 3.365 (0.000, 7.050) | 190 | -3.119 (1.701) | -3.185 (-8.420, 0.460) | 190 | -3.184 (0.196) | (-3.569, -2.799) | -0.957 (0.164) | (-1.280, -0.634) | <.0001 |
| | | Placebo (N=1623) | 214 | 3.942 (2.254) | 3.950 (0.000, 8.080) | 214 | -2.025 (1.814) | -1.945 (-6.950, 5.100) | 208 | -2.227 (0.189) | (-2.599, -1.855) | | | |

**Table 30. Statistical Analysis of Observed and Change From Baseline in Log10 Transformed Viral Load (copies/mL) at Day 1 and Day 5, by Subgroup of Age (<= 60 and > 60 Years) - mITT1 Analysis Set (Protocol C4671002 and C4671005)**

| | | | Observed | | | Change From Baseline | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | | | | | Versus Placebo | | |
| Subgroup | Visit | Treatment | n | Mean (SD) | Median (Range) | n | Mean (SD) | Median (Range) | n1 | LS Mean (SE) | 95% CI | LS Mean Diff (SE) | 95% CI of Diff | p-value |

N = number of participants in the analysis set.

n = Number of participants with non-missing data of the subgroup in the analysis set.

n1 = Number of participants with non-missing data of the subgroup in the analysis set and the covariates in the statistical model.

Participants are excluded from the analysis for reasons of Not Detected or Missing baseline viral load result. Results from samples collected at non-nasopharyngeal site and local swab use are also excluded.

An analysis of covariance (ANCOVA) model used to analyze the change from baseline to Day 5 includes treatment, study, geographic region, baseline SARS-CoV-2 serology status, symptom onset duration (<=3, >3), vaccination status (complete/not vaccinated) and baseline viral load score as covariates.

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: admc Table Generation: 09FEB2023 (22:36)

(Database snapshot date : C4671005:29APR2022,C4671002:11AUG2022) Output File: ./nda_pooled/iss_p3_lplv_SiteEx/admc_s001_sub_mitt1_ag1

Table 14.2.2.2i Nirmatrelvir/ritonavir is for Pfizer internal use.

**Table 31. Statistical Analysis of Observed and Change From Baseline in Log10 Transformed Viral Load (copies/mL) at Day 1 and Day 5, by Subgroup of Age (< 65 and >= 65 Years) - mITT1 Analysis Set (Protocol C4671002 and C4671005)**

| | | | Observed | | | Change From Baseline | | | | | | Versus Placebo | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Subgroup | Visit | Treatment | n | Mean (SD) | Median (Range) | n | Mean (SD) | Median (Range) | n1 | LS Mean (SE) | 95% CI | LS Mean Diff (SE) | 95% CI of Diff | p-value |
| Age < 65 years | Baseline | Nirmatrelvir 300 mg + Ritonavir 100 mg (N=1631) | 1166 | 5.918 (1.979) | 6.330 (1.700, 9.160) | | | | | | | | | |
| | | Placebo (N=1623) | 1160 | 5.747 (2.058) | 6.125 (1.700, 9.370) | | | | | | | | | |
| | Day 5 | Nirmatrelvir 300 mg + Ritonavir 100 mg (N=1631) | 1060 | 2.619 (1.792) | 2.555 (0.000, 8.370) | 1060 | -3.310 (1.751) | -3.320 (-8.320, 3.530) | 1044 | -3.233 (0.070) | (-3.371, -3.095) | -0.805 (0.068) | (-0.938, -0.673) | <.0001 |
| | | Placebo (N=1623) | 1049 | 3.332 (2.178) | 3.220 (0.000, 8.700) | 1049 | -2.421 (1.824) | -2.420 (-8.650, 5.100) | 1029 | -2.427 (0.070) | (-2.565, -2.290) | | | |
| Age ≥ 65 years | Baseline | Nirmatrelvir 300 mg + Ritonavir 100 mg (N=1631) | 140 | 6.308 (1.918) | 6.665 (1.700, 9.470) | | | | | | | | | |

**Table 31. Statistical Analysis of Observed and Change From Baseline in Log10 Transformed Viral Load (copies/mL) at Day 1 and Day 5, by Subgroup of Age (< 65 and >= 65 Years) - mITT1 Analysis Set (Protocol C4671002 and C4671005)**

| | | | Observed | | | Change From Baseline | | | | | Versus Placebo | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Subgroup | Visit | Treatment | n | Mean (SD) | Median (Range) | n | Mean (SD) | Median (Range) | n1 | LS Mean (SE) | 95% CI | LS Mean Diff (SE) | 95% CI of Diff | p-value |
| | | Placebo (N=1623) | 138 | 6.111 (1.919) | 6.660 (1.700, 9.200) | | | | | | | | | |
| | Day 5 | Nirmatrelvir 300 mg + Ritonavir 100 mg (N=1631) | 130 | 3.279 (1.801) | 3.555 (0.000, 6.830) | 130 | -3.086 (1.787) | -3.115 (-8.420, 0.460) | 130 | -3.009 (0.244) | (-3.489, -2.529) | -0.917 (0.209) | (-1.330, -0.505) | <.0001 |
| | | Placebo (N=1623) | 127 | 4.020 (2.272) | 4.080 (0.000, 8.080) | 127 | -2.040 (1.835) | -1.940 (-6.950, 3.530) | 127 | -2.092 (0.249) | (-2.582, -1.601) | | | |

**Table 31. Statistical Analysis of Observed and Change From Baseline in Log10 Transformed Viral Load (copies/mL) at Day 1 and Day 5, by Subgroup of Age (< 65 and >= 65 Years) - mITT1 Analysis Set (Protocol C4671002 and C4671005)**

| | | | Observed | | | Change From Baseline | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | | | | | Versus Placebo | | |
| Subgroup | Visit | Treatment | n | Mean (SD) | Median (Range) | n | Mean (SD) | Median (Range) | n1 | LS Mean (SE) | 95% CI | LS Mean Diff (SE) | 95% CI of Diff | p-value |

N = number of participants in the analysis set.

n = Number of participants with non-missing data of the subgroup in the analysis set.

n1 = Number of participants with non-missing data of the subgroup in the analysis set and the covariates in the statistical model.

Participants are excluded from the analysis for reasons of Not Detected or Missing baseline viral load result. Results from samples collected at non-nasopharyngeal site and local swab use are also excluded.

An analysis of covariance (ANCOVA) model used to analyze the change from baseline to Day 5 includes treatment, study, geographic region, baseline SARS-CoV-2 serology status, symptom onset duration (<=3, >3), vaccination status (complete/not vaccinated) and baseline viral load score as covariates.

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: admc Table Generation: 09FEB2023 (22:36)

(Database snapshot date : C4671005:29APR2022,C4671002:11AUG2022) Output File: ./nda_pooled/iss_p3_lplv_SiteEx/admc_s001_sub_mitt1_ag2

Table 14.2.2.3i Nirmatrelvir/ritonavir is for Pfizer internal use.

**Table 32. Statistical Analysis of Observed and Change From Baseline in Log10 Transformed Viral Load (copies/mL) at Day 1 and Day 5, by Subgroup of Age (< 75 and >= 75 Years) - mITT1 Analysis Set (Protocol C4671002 and C4671005)**

| | | | Observed | | | Change From Baseline | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | | | | | Versus Placebo | | |
| Subgroup | Visit | Treatment | n | Mean (SD) | Median (Range) | n | Mean (SD) | Median (Range) | n1 | LS Mean (SE) | 95% CI | LS Mean Diff (SE) | 95% CI of Diff | p-value |
| Age < 75 years | Baseline | Nirmatrelvir 300 mg + Ritonavir 100 mg (N=1631) | 1272 | 5.932 (1.975) | 6.335 (1.700, 9.160) | | | | | | | | | |
| | | Placebo (N=1623) | 1264 | 5.782 (2.052) | 6.160 (1.700, 9.370) | | | | | | | | | |
| | Day 5 | Nirmatrelvir 300 mg + Ritonavir 100 mg (N=1631) | 1160 | 2.661 (1.797) | 2.620 (0.000, 8.370) | 1160 | -3.285 (1.762) | -3.310 (-8.420, 3.530) | 1144 | -3.198 (0.068) | (-3.331, -3.064) | -0.813 (0.065) | (-0.941, -0.685) | <.0001 |
| | | Placebo (N=1623) | 1145 | 3.390 (2.203) | 3.310 (0.000, 8.700) | 1145 | -2.390 (1.828) | -2.350 (-8.650, 5.100) | 1125 | -2.385 (0.068) | (-2.518, -2.251) | | | |
| Age ≥ 75 years | Baseline | Nirmatrelvir 300 mg + Ritonavir 100 mg (N=1631) | 34 | 7.007 (1.702) | 7.380 (3.230, 9.470) | | | | | | | | | |

**Table 32. Statistical Analysis of Observed and Change From Baseline in Log10 Transformed Viral Load (copies/mL) at Day 1 and Day 5, by Subgroup of Age (< 75 and >= 75 Years) - mITT1 Analysis Set (Protocol C4671002 and C4671005)**

| | | | Observed | | | Change From Baseline | | | | | Versus Placebo | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Subgroup | Visit | Treatment | n | Mean (SD) | Median (Range) | n | Mean (SD) | Median (Range) | n1 | LS Mean (SE) | 95% CI | LS Mean Diff (SE) | 95% CI of Diff | p-value |
| | | Placebo (N=1623) | 34 | 5.924 (1.869) | 6.330 (2.040, 8.930) | | | | | | | | | |
| | Day 5 | Nirmatrelvir 300 mg + Ritonavir 100 mg (N=1631) | 30 | 3.849 (1.733) | 4.085 (0.000, 6.830) | 30 | -3.297 (1.522) | -3.390 (-6.520, -0.020) | 30 | -3.626 (0.387) | (-4.403, -2.849) | -0.719 (0.408) | (-1.538, 0.100) | 0.0842 |
| | | Placebo (N=1623) | 31 | 4.015 (1.927) | 3.980 (0.000, 7.650) | 31 | -2.006 (1.827) | -1.870 (-6.450, 3.530) | 31 | -2.908 (0.394) | (-3.699, -2.116) | | | |

**Table 32. Statistical Analysis of Observed and Change From Baseline in Log10 Transformed Viral Load (copies/mL) at Day 1 and Day 5, by Subgroup of Age (< 75 and >= 75 Years) - mITT1 Analysis Set (Protocol C4671002 and C4671005)**

| | | | Observed | | | Change From Baseline | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | | | | | Versus Placebo | | |
| Subgroup | Visit | Treatment | n | Mean (SD) | Median (Range) | n | Mean (SD) | Median (Range) | n1 | LS Mean (SE) | 95% CI | LS Mean Diff (SE) | 95% CI of Diff | p-value |

N = number of participants in the analysis set.

n = Number of participants with non-missing data of the subgroup in the analysis set.

n1 = Number of participants with non-missing data of the subgroup in the analysis set and the covariates in the statistical model.

Participants are excluded from the analysis for reasons of Not Detected or Missing baseline viral load result. Results from samples collected at non-nasopharyngeal site and local swab use are also excluded.

An analysis of covariance (ANCOVA) model used to analyze the change from baseline to Day 5 includes treatment, study, geographic region, baseline SARS-CoV-2 serology status, symptom onset duration (<=3, >3), vaccination status (complete/not vaccinated) and baseline viral load score as covariates.

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: admc Table Generation: 09FEB2023 (22:36)

(Database snapshot date : C4671005:29APR2022,C4671002:11AUG2022) Output File: ./nda_pooled/iss_p3_lplv_SiteEx/admc_s001_sub_mitt1_ag3

Table 14.2.2.4i Nirmatrelvir/ritonavir is for Pfizer internal use.

**4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析**

推奨用法・用量に関する臨床情報については，M2.7.2.6.1 項および M2.7.2.7 項で考察する。

軽度から中等度の成人および小児（12 歳以上かつ体重 40 kg 以上）COVID-19 患者に対する PF-07321332/リトナビルの推奨用法・用量は，PF-07321332 300 mg（150 mg 錠を 2 錠）およびリトナビル 100 mg（100 mg 錠を 1 錠）を同時に 1 日 2 回，5 日間経口投与である。SARS-CoV-2 のウイルスクリアランスを最大化し，伝播を最小化するためには，5 日間の投与を完了し，公衆衛生の勧告に従い継続的に隔離することが重要である。

PF-07321332/リトナビル 300/100 mg，1 日 2 回，5 日間投与という用法・用量は，PK/PD 上の目標，予備的な母集団 PK モデルによる予測および PF-07321332/リトナビルの安全性および有効性を確認する第 2/3 相のピボタル試験の結果に基づき選択した。非臨床の安全性マージンを上回る十分な安全性マージンを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。

用法・用量の選択にあたり，90%超の患者において $EC_{90}$（292 ng/mL）を上回るトラフ濃度を維持することを PK/PD 上の目標とした。C4671001 試験の SAD/MAD Cohort で，リトナビル 100 mg 併用下で PF-07321332 100～500 mg を投与したときのデータを用いた母集団 PK 解析に基づき実施したシミュレーションの結果，300 mg の用量でこの目標が達成されることが示唆された（M5.3.3.5 PMAR-EQDD-C467a-Proof of Concept-1246）。最終母集団 PK 解析から，第 2/3 相 C4671005 試験で PF-07321332/リトナビル 300 mg/100 mg BID を 5 日間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）以上であったことが示唆された（予測濃度の多くが抗ウイルス $EC_{90}$ の約 5 倍，M5.3.3.5 PMAR-EQDD-C467a-DP4-1323-Supplement）。この用法・用量は C4671005 試験で安全で良好な忍容性を示し，入院/死亡リスクの低減に有効であることが示された。

リトナビルの用量として 100 mg を選択したのは，この用量が既承認薬[12]で PK ブースターとして使用されている用量であるためである。この用量の安全性は十分に確立されており，CYP3A をほぼ完全に阻害する。リトナビルを PK ブースターとして使用する場合，SARS-CoV-2 に対するいかなる抗ウイルス活性も有さないと考えられるため，100 mg の用量は適切と考えられた。

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 5 日間経口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記述可能な QSP モデル[13]を用いた。

母集団 PK のシミュレーション結果から，青少年に PF-07321332/リトナビル 300/100 mg を BID 投与したときの曝露量は，VPC アプローチによるモデル予測値（成人のデータに基づき構築した母集団 PK モデル）と同様であることが示唆された。C4671026 試験で得られた小児患者 3 例の PF-07321332 濃度の実測値は，成人の COVID-19 患者の値と同様であった（M2.7.2.2.3.2 項）。

特定の背景を有する患者集団では，用法・用量を調節する必要がある。

- 軽度の腎機能障害を有する患者（eGFR が 60 mL/min 以上，90 mL/min 未満）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，両錠剤を同時に 1 日 2 回，5 日間服用することが推奨される。この推奨用法・用量は，中等度の腎機能障害を有する患者の AUC，$C_{max}$ および $C_{min}$ が，300 mg/100 mg BID の投与を受けた成人で認められた値と同様であり，シミュレーションした患者の 90%超において $C_{min}$ が $EC_{90}$ 以上になることが予測されたモデリング&シミュレーションの結果に基づいている。

- 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/リトナビルの投与は推奨しない。

- 5 日間にわたる PF-07321332/リトナビルの投与は，COVID-19 と診断された後，可能な限り速やかに，かつ症状の発現から 5 日以内に開始する必要がある。PF-07321332/リトナビルによる治療の開始後に，COVID-19 の重症化または重篤化のために入院が必要となった場合は，医療従事者の判断に基づき，5 日間の投与を完了すべきである。

**5. 効果の持続，耐薬性**

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について，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 Week 24 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耐性の可能性の兆候がなかったことが示されている。

臨床的有効性の持続を支持するデータおよび抗ウイルス薬耐性の可能性の兆候がないことについて，以下に要約した。

- COVID-19 に関連する症状の軽減は，自己評価したスコアの改善が 4 日持続することと定義していた。PF-07321332/リトナビルを投与した治験参加者のうち，76.126%の治験参加者が評価対象とするすべての COVID-19 に関連する徴候または症状の持続的な緩和を，66.817%の治験参加者が持続的な消失を，いずれも Day 28 までに達成した。徴候または症状を有する治験参加者の割合は，28 日間にわたり減少し続けた。

- COVID-19 に関連する症状の再発を調べるために，これらの症状の日々の変動を考慮し，追加解析を実施した結果，Day 8 までに症状がない状態が 1 日または 2，3 もしくは 4 日継続

した治験参加者は PF-07321332/リトナビル群の方がプラセボ群より多かった（Table 33，Table 34）。Day 8 以降に中等度から重度の症状が再発する頻度は，症状の消失がより長期間持続するに従って低下した（Table 33）。Day 8 までに症状がない状態が得られた治験参加者では，その状態の継続期間にかかわらず，PF-07321332/リトナビルを投与した治験参加者ではプラセボと比較して症状が再発しにくかった（Table 33，Table 34）。PF-07321332/リトナビル群で，3 日連続で症状の消失が認められた 202 例および 4 日連続で症状の消失が認められた 181 例のうち，重度の症状の再発が認められた治験参加者はいなかった（Table 34）。

- Day 5 のウイルス RNA 濃度が<2 $Log_{10}$ copies/mL であった治験参加者の Day 10 または Day 14 のウイルス RNA 濃度が≥2 $Log_{10}$ copies/mL となった場合，ならびに Day 5 のウイルス量が≥2 $Log_{10}$ copies/mL であった治験参加者の Day 5 から Day 10 または Day 14 のウイルス RNA 濃度が≥0.5 $Log_{10}$ copies/mL 増加した場合をウイルス RNA 濃度のリバウンドと定義した。両投与群で，中等度から重度の症状の再発が認められた治験参加者のうち，大多数（1～2 例を除く）はウイルス RNA 濃度のリバウンドは認められなかった（Table 33）。

**Table 33. Analysis of Proportion of Participants With Symptom Recurrence: Any Moderate or Severe Targeted Signs and Symptoms During Day 9 to Day 28 - mITT2 LOCF, Logistic Regression Model (Protocol C4671005)**

| | **Nirmatrelvir 300 mg + Ritonavir 100 mg** | **Placebo** |
|---|---|---|
| Total number of participants [a] | 1031 | 1050 |
| Participants with moderate or severe symptoms during day 9-28, n (%) | 307 (29.777) | 344 (32.762) |
| Odds ratio (95% CI) versus Placebo | 0.900 (0.741, 1.093) | |
| p-value | 0.2888 | |
| Participants achieved symptom free before Day 9, #days | | |
| Number of participants evaluated, N1 [b] | 1026 | 1046 |
| 1 Day, n (%) | 326 (31.774) | 273 (26.099) |
| Symptom recurrence, n (%) [c,d] | 22 (6.748) | 23 (8.425) |
| VL rebound, n (%) [d] | 2 (9.091) | 1 (4.348) |
| 2 Consecutive days, n (%) | 251 (24.464 | 207 (19.790) |
| Symptom recurrence, n (%) [c,d] | 11 (4.382) | 13 (6.280) |
| VL rebound, n (%) [d] | 1 (9.091) | 0 |
| 3 Consecutive days, n (%) | 202 (19.688) | 171 (16.348) |
| Symptom recurrence, n (%) [c,d] | 6 (2.970) | 6 (3.509) |
| VL rebound, n (%) [d] | 1 (16.667) | 0 |
| Sustained resolution, 4 consecutive days, n (%) | 181 (17.641) | 148 (14.149) |
| Symptom recurrence, n (%) [c,d] | 4 (2.210) | 5 (3.378) |
| VL rebound, n (%) [d] | 1 (25.000) | 0 |

**Table 33. Analysis of Proportion of Participants With Symptom Recurrence: Any Moderate or Severe Targeted Signs and Symptoms During Day 9 to Day 28 - mITT2 LOCF, Logistic Regression Model (Protocol C4671005)**

| | Nirmatrelvir 300 mg + Ritonavir 100 mg | Placebo |
|---|---|---|

a. number of participants with non-missing data in the analysis set during Day 9 to Day 28.
b. N1 is the number of participants with any non-missing data in the analysis set before Day 9.
c. Recurrence of any targeted moderate or severe symptoms.
d. The denominator is the n of the last row.
Odds ratio, 95% CI and p-value are computed from a logistic regression model including main effects of treatment, symptom onset duration (<=3, >3), COVID-19 mAb treatment (Y/N), baseline SARS-CoV-2 serology status and baseline viral load (<4 $log_{10}$ copies/mL, >=4 $log_{10}$ copies/mL).
VL rebound: Day 10/14 (LLOQ/0.5 Combined)
Participants enrolled at sites 1274 and 1470 (including those switched to 1276) are excluded.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 15NOV2022 (18:30) Source Data: adso & adttess & adttess1 & adttess2 & adttess3 Table Generation: 06JAN2023 (00:22)
(Database snapshot date : 29APR2022) Output File: ./nda_scs/scsc4670087a_SiteEx/adso_s011_mitt2_l

**Table 34. Analysis of Proportion of Participants With Symptom Recurrence: Any Severe Targeted Signs and Symptoms During Day 9 to Day 28 - mITT2 LOCF, Logistic Regression Model (Protocol C4671005)**

| | Nirmatrelvir 300 mg + Ritonavir 100 mg | Placebo |
|---|---|---|
| Total number of participants [a] | 1031 | 1050 |
| Participants with severe symptoms during day 9-28, n (%) | 67 (6.499) | 97 (9.238) |
| Odds ratio (95% CI) versus Placebo | 0.695 (0.498, 0.970) | |
| p-value | 0.0324 | |
| Participants achieved symptom free before Day 9, #days | | |
| Number of participants evaluated, N1 [b] | 1026 | 1046 |
| 1 Day, n (%) | 326 (31.774) | 273 (26.099) |
| Symptom recurrence, n (%) [c,d] | 6 (1.840) | 7 (2.564) |
| VL rebound, n (%) [d] | 1 (16.667) | 0 |
| 2 Consecutive days, n (%) | 251 (24.464) | 207 (19.790) |
| Symptom recurrence, n (%) [c,d] | 2 (0.797) | 5 (2.415) |
| VL rebound, n (%) [d] | 0 | 0 |
| 3 Consecutive days, n (%) | 202 (19.688) | 171 (16.348) |
| Symptom recurrence, n (%) [c,d] | 0 | 2 (1.170) |
| VL rebound, n (%) [d] | 0 | 0 |
| Sustained resolution, 4 consecutive days, n (%) | 181 (17.641) | 148 (14.149) |
| Symptom recurrence, n (%) [c,d] | 0 | 2 (1.351) |
| VL rebound, n (%) [d] | 0 | 0 |

**Table 34. Analysis of Proportion of Participants With Symptom Recurrence: Any Severe Targeted Signs and Symptoms During Day 9 to Day 28 - mITT2 LOCF, Logistic Regression Model (Protocol C4671005)**

| | Nirmatrelvir 300 mg + Ritonavir 100 mg | Placebo |
|---|---|---|

a. number of participants with non-missing data in the analysis set during Day 9 to Day 28.
b. N1 is the number of participants with any non-missing data in the analysis set before Day 9.
c. Recurrence of any targeted severe symptoms.
d. The denominator is the n of the last row.
Odds ratio, 95% CI and p-value are computed from a logistic regression model including main effects of treatment, symptom onset duration (<=3, >3), COVID-19 mAb treatment (Y/N), baseline SARS-CoV-2 serology status and baseline viral load (<4 $log_{10}$ copies/mL, >=4 $log_{10}$ copies/mL).
VL rebound: Day 10/14 (LLOQ/0.5 Combined)
Participants enrolled at sites 1274 and 1470 (including those switched to 1276) are excluded.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 15NOV2022 (18:30) Source Data: adso & adttess & adttess1 & adttess2 & adttess3 Table Generation: 06JAN2023 (00:25)
(Database snapshot date : 29APR2022) Output File: ./nda_scs/scsc4670087a_SiteEx/adso_s011_mitt2_sl

ピボタル試験である C4671005 試験で，PF-07321332/リトナビル経口投与による臨床的改善のエビデンスが 28 日間の試験期間後も一貫して認められた。

- 28 日間または Week 24 までに，プラセボ群では 15 例（28 日間：12 例，安全性追跡調査期間：1 例，Week 24 までの長期追跡調査期間：2 例）が死亡したが，PF-07321332/リトナビル群では死亡は認められなかった。

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，試験実施中の主要な VOC に対する有効性を維持している（M2.4.2.2.1.4 項）。

現在までに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 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。

### 全体的な有効性の結論

#### ピボタル試験（C4671005 試験）

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が高い症候性の成人 COVID-19 外来患者で，PF-07321332/リトナビル投与は，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減少させた。

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 日以内に治験薬を初回投与した，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）。

- 主要評価項目の感度分析および補足的解析は主要解析と一貫していた。

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 日以内に治験薬を初回投与した治験参加者でも，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は，PF-07321332/リトナビルによりプラセボと比較して，15 日から 12 日に短縮した（mITT 集団）。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。

副次評価項目（mITT 集団，mITT1 集団，mITT2 集団）

- PF-07321332/リトナビル経口投与はプラセボと比較して，COVID-19 関連症状の持続期間を有意に短縮させ，重症度を有意に軽減させた。
    - 評価対象とする COVID-19 関連症状の持続的な消失が得られるまでの期間の中央値は，PF-07321332/リトナビルによりプラセボと比較して，18 日から 16 日に短縮した。
    - 治験薬投与前，重度の症状が認められた治験参加者は，プラセボ群と比較して PF-07321332/リトナビル群で有意に多かった。治験薬投与後，重度の症状が認められた治験参加者はプラセボ群と比較して PF-07321332/リトナビル群で有意に少なかった。
    - ベースライン後に安静時末梢酸素飽和度が 95%未満であった治験参加者がプラセボ群と比較して PF-07321332/リトナビル群で数値的に減少している傾向が認められた。なお，投与群間差は統計的に有意ではなかった。

- 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の 27%の頻度であり，有意に少なかった。100 例あたりの医療機関の入院日数の平均値はプラセボ群では 84.4 日（ICU　18 日）に対し，PF-07321332/リトナビル群では 8.8 日（ICU 利用なし）であった。プラセボ群では 4 例が人工呼吸を受けたが，PF-07321332/リトナビル群では人工呼吸を必要とした治験参加者はいなかった。

- Day 5 の PF-07321332 の $C_{trough}$（トラフ濃度または $C_{min}$）の平均値は，予備的な母集団 PK モデルから予測されたプロファイルと一致していた。

- PF-07321332/リトナビルの抗ウイルス効果は，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 による治療歴および治療予定がなく，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（mITT 集団）では-0.905 $Log_{10}$ copies/mL（$p<0.0001$），COVID-19 mAb による治療歴および治療予定がなく，COVID-19 の発症から 5 日以内に治験薬を初回投与した治験参加者（mITT1 集団）では-0.777 $Log_{10}$ copies/mL であった（$p<0.0001$）。

- 全体として，プラセボ群では 15 例（28 日間：12 例，安全性追跡調査期間：1 例，Week 24 までの長期追跡調査期間：2 例）が死亡したが，PF-07321332/リトナビル群では死亡は認められなかった。

日本人集団の解析

- 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。

**参考試験（C4671002 試験）**

主要評価項目（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。COVID-19 の症状発現から 5 日以内に治験薬を初回投与した症候性の成人 COVID-19 外来治験参加者では，PF-07321332/リトナビルは，Day 28 までの COVID-19 関連の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を，プラセボと比較して 13 日から 12 日に短縮させたが，投与群間差は統計的に有意ではなかった（$p=0.6027$）。

副次評価項目（mITT1 集団）

- COVID-19 の症状発現から 5 日以内に治験薬を初回投与した症候性の成人 COVID-19 外来治験参加者では，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の割合を指標とした PF-07321332/リトナビルのプラセボに対する相対リスク減少率は 51.2%であったが，群間差は統計的に有意ではなかった（$p=0.1796$）。

    - この副次評価項目のベースライン時の重症化リスクによる事後の部分集団解析の結果，PF-07321332/リトナビルは 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の割合を減少させ，相対リスク減少率はワクチン接種を完了し，ベースライン時に重症化リスクが高いと考えられた治験参加者で 57.6%（$p=0.1970$），ワクチン接種歴にかかわらずベースライン時の重症化リスクが標準的と考えられた治験参加者で 36.9%（$p=0.6114$）であったが，群間差はいずれも統計的に有意ではなかった。

- プラセボと比較して Day 5 の SARS-CoV-2 RNA 濃度が統計的に有意に減少したことから，PF-07321332/リトナビルの抗ウイルス効果が示された。COVID-19 の症状発現から 5 日以内に治験薬投与を開始した結果，PF-07321332/リトナビルは Day 5 のウイルス RNA 濃度を，プラセボと比較して有意に減少させた。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-0.868（0.105） $Log_{10}$ copies/mL であった（p<0.0001）。

    - この副次評価項目のベースライン時の重症化リスクによる部分集団解析の結果，PF-07321332/リトナビルは，ベースライン時の重症化リスクが高い治験参加者と重症化リスクが標準的な治験参加者の両方で，Day 5 でのウイルス RNA 濃度をプラセボと比較して有意に減少させた。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，重症化リスクが高い治験参加者で-0.825（0.138） Log10 copies/mL（p<0.0001），重症化リスクが標準的な治験参加者で-0.882（0.155） Log10 copies/mL（p<0.0001）であった。

**C4671002 および C4671005 試験の併合解析**

- C4671002 試験［重症化リスクの高い治験参加者（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，2022 年 1 月 21 日付け治験実施計画書 Amendment 5 より前に組み入れられた治験参加者）］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）の併合解析では，ベースライン時に重症化リスクの高い，COVID-19 の症状発現から 5 日以内に治験薬を初回投与した症候性の成人 COVID-19 外来治験参加者（ワクチン接種状況は問わない）で，PF-07321332/リトナビルは 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の割合をプラセボと比較して有意に減少させた（p<0.0001）。プラセボ群と比較したときの PF-07321332/リトナビル群の相対リスク減少率は 83.0%であった。この併合解析では，年齢，性別および人種を含む内因性要因による様々な部分集団解析で，PF-07321332/リトナビルは 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の割合をプラセボと比較して有意に減少させた。

- C4671002 試験および 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）の併合解析では，COVID-19 の症状発現から 5 日以内に治験薬を初回投与した症候性の成人 COVID-19 外来治験参加者（ワクチン接種状況は問わない）を対象としたベースラインから Day 5 までのウイルス RNA 濃度の減少量は，プラセボ群と比較して，ワクチン接種状況および重症化リスクの程度に関係なく，PF-07321332/リトナビル群で有意に大きかった（p<0.0001）。ウイルス RNA 濃度の減少量のプラセボ群に対する調整済平均値の差（SE）は-0.816（0.064） $Log_{10}$ copies/mL であった。

    - この併合解析では，年齢，性別および人種を含む内因性要因による様々な部分集団解析で，ベースラインから Day 5 までのウイルス RNA 濃度の減少量はプラセボ群と比較して PF-07321332/リトナビル群で有意に大きかった。

## 6. 付録

**Table 35. Tabular Summary of Nirmatrelvir/Ritonavir Clinical Studies Presented in this SCE Showing Major Design Features and Efficacy Outcomes**

| Study No. | Study Initiation/ Completion Dates (FPFV/LPLV) | Major Efficacy Endpoints | Key Inclusion Criteria | Treatment Groups | Treated / Completed Treatment (% D/C) | Major Outcomes |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Study 1005<br><br>[Pivotal Study EPIC-HR]<br><br>An interventional efficacy and safety, Phase 2/3, double-blind, 2-arm study to investigate orally administered nirmatrelvir/ritonavir compared with placebo in nonhospitalized symptomatic adult participants with COVID-19 who are at increased risk of progressing to severe illness. | 16 July 2021/ 26 April 2022 | Primary efficacy endpoint (mITT):<br>• Proportion of participants with COVID-19 related hospitalization or death from any cause through Day 28.<br><br>First key secondary efficacy endpoint (mITT1):<br>• Proportion of participants with COVID-19-related hospitalization or death from any cause through Day 28.<br><br>Second key secondary efficacy endpoint (mITT, mITT1 and mITT2):<br>• Time to sustained alleviation of all COVID-19 targeted signs and symptoms through Day 28.<br><br>Secondary efficacy endpoints (mITT, mITT1 and mITT2):<br>• Duration and severity of COVID-19-related signs | 1) Participants ≥18 years of age.<br><br>2) Confirmed SARS-CoV-2 infection as determined by RT-PCR.<br><br>3) Initial onset of signs/symptoms attributable to COVID-19 within 5 days prior to the day of randomization and presence of at least 1 sign/symptom attributable to COVID-19.<br><br>4) Has at least 1 characteristic or underlying medical condition associated with an increased risk of developing severe illness from COVID-19.<br><br>5) Participants willing and able to comply with | 300/100 mg nirmatrelvir/ ritonavir administered orally q12h for 5 days. | 2246/2092 (6.9%)<br><br>2113/1965 (7.0%) (excluding Site 1274 and Site 1470 (including those who transferred to Site 1276) | Nirmatrelvir/ritonavir treatment:<br>• Significantly reduced the proportion of participants with COVID-19-related hospitalization or death from any cause through Day 28 compared to placebo, with 89.1%, and 85.8% relative risk reduction when treatment was initiated within 3 days ($p<0.0001$) or within 5 days ($p<0.0001$), of symptom onset respectively.<br>• Significantly reduced the median time to sustained alleviation ($p=0.0001$), median time to sustained resolution ($p=0.0053$) and severity ($p=0.0287$) of targeted COVID-19-related signs and symptoms through Day 28 compared to placebo for the mITT analysis set. Results for the mITT1 and mITT2 analysis sets were consistent with the mITT analysis set. |

**Table 35. Tabular Summary of Nirmatrelvir/Ritonavir Clinical Studies Presented in this SCE Showing Major Design Features and Efficacy Outcomes**

| Study No. | Study Initiation/ Completion Dates (FPFV/LPLV) | Major Efficacy Endpoints | Key Inclusion Criteria | Treatment Groups | Treated / Completed Treatment (% D/C) | Major Outcomes |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | and symptoms through Day 28.<br>• Viral titers measured via RT-PCR in nasal swabs over time. | all scheduled visits, treatment plan, laboratory tests, lifestyle considerations, and other study procedures. | | | • Significantly reduced SARS-CoV-2 viral RNA concentrations compared with placebo, with a 0.905 $log_{10}$ copies/mL reduction and a 0.777 $log_{10}$ copies/mL reduction among participants treated within 3 days (mITT, $p<0.0001$), and within 5 days of symptom onset and no mAb treatment (mITT1, $p<0.0001$), respectively. Results for the mITT2 analysis set were consistent with the mITT analysis set. |
| Study 1002<br><br>[Supportive Study EPIC-SR]<br><br>An interventional efficacy and safety, phase 2/3, double-blind, 2-arm study to investigate orally administered nirmatrelvir/ritonavir compared with placebo in nonhospitalized symptomatic adult | 25 August 2021/25 July 2022 | Primary efficacy endpoint (mITT1):<br>• Time (days) to sustained alleviation of all targeted COVID-19 signs/symptoms through Day 28.<br><br>Secondary efficacy endpoints (mITT1):<br>• Proportion of participants with COVID-19-related hospitalization or death | 1) Participants ≥18 years of age.<br><br>2) Confirmed SARS-CoV-2 infection as determined by RT-PCR.<br><br>3) Initial onset of signs/symptoms attributable to COVID-19 within 5 days prior to the day of randomization and presence of at least 1 sign/symptom | 300/100 mg nirmatrelvir/ ritonavir administered orally q12h for 5 days. | 1153/1104 (4.2%)<br><br>1296/1242 (4.2%) (excluding Sites 1281, 1488 [including those who transferred to Site 1282]), 1157, and | Nirmatrelvir/ritonavir treatment:<br>• Reduced the median time to sustained alleviation of all targeted COVID-19 signs/symptoms through Day 28 compared with placebo from 13 days to 12 days in nonhospitalized symptomatic adult participants with COVID-19 who were at standard risk of progressing to severe illness and who received treatment within |

**Table 35. Tabular Summary of Nirmatrelvir/Ritonavir Clinical Studies Presented in this SCE Showing Major Design Features and Efficacy Outcomes**

| Study No. | Study Initiation/ Completion Dates (FPFV/LPLV) | Major Efficacy Endpoints | Key Inclusion Criteria | Treatment Groups | Treated / Completed Treatment (% D/C) | Major Outcomes |
|---|---|---|---|---|---|---|
| participants with COVID-19 who are at low risk of progressing to severe illness. | | from any cause through Day 28.<br>• Duration of each targeted COVID-19 sign/symptom<br>• Viral titers measured via RT-PCR in NP/nasal swabs over time. | attributable to COVID-19.<br><br>4) Participants willing and able to comply with all scheduled visits, treatment plan, laboratory tests, lifestyle considerations, and other study procedures. | | 1197 (20[redacted] enrollees) | 5 days of symptom onset, but the treatment difference was not statistically significant (p=0.6027).<br>• Reduced the proportion of participants with COVID-19-related hospitalization or death from any cause through Day 28 compared with placebo in nonhospitalized symptomatic adult participants with COVID-19 who were at standard risk of progression to severe illness, demonstrating a 51.2% relative risk reduction in observed endpoint events when treatment was initiated within 5 days of symptom onset, but the treatment difference was not statistically significant (p=0.1796).<br>• In a subgroup analysis of hospitalizations or death by risk status at baseline, nirmatrelvir/ritonavir decreased the proportion of participants with COVID-19- |

**Table 35. Tabular Summary of Nirmatrelvir/Ritonavir Clinical Studies Presented in this SCE Showing Major Design Features and Efficacy Outcomes**

| Study No. | Study Initiation/ Completion Dates (FPFV/LPLV) | Major Efficacy Endpoints | Key Inclusion Criteria | Treatment Groups | Treated / Completed Treatment (% D/C) | Major Outcomes |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | related hospitalization or death from any cause through Day 28, demonstrating a 57.6% relative risk reduction in high risk vaccinated participants and a 36.9% relative risk reduction in standard risk participants, but the treatment difference was not statistically significant (p=0.1970 and p=0.6114, respectively).<br>• Significantly reduced viral RNA concentrations at Day 5 compared to placebo, with an adjusted mean difference (SE) of -0.868 (0.105) $log_{10}$ copies/mL when treatment was initiated within 5 days of symptom onset (p<0.0001).<br>• In a subgroup analysis of change in viral RNA concentrations from baseline to Day 5 by risk status, nirmatrelvir/ritonavir significantly reduced viral RNA concentrations at Day 5 in both high risk (an adjusted mean difference [SE] |

**Table 35. Tabular Summary of Nirmatrelvir/Ritonavir Clinical Studies Presented in this SCE Showing Major Design Features and Efficacy Outcomes**

| Study No. | Study Initiation/ Completion Dates (FPFV/LPLV) | Major Efficacy Endpoints | Key Inclusion Criteria | Treatment Groups | Treated / Completed Treatment (% D/C) | Major Outcomes |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | of -0.825 [0.138] $log_{10}$ copies/mL, p<0.0001) and standard risk participants (an adjusted mean-difference [SE] of -0.882 [0.155] $log_{10}$ copies/mL, p<0.0001). |

## 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 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(5):681-7.

3 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.

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

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

6 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.

7 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. 2020 September 2020.

8 Cui L, Hung HM, Wang SJ. Modification of sample size in group sequential clinical trials. Biometrics. 1999;55(3):853-7.

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

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

11 NIH COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines as of May 2022. Available from: https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/. Accessed on: 10 June 2022.

12 Larson KB, Wang K, Delille C, et al. Pharmacokinetic enhancers in HIV therapeutics. Clin Pharmacokinet. 2014;53(10):865-72.

13 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.

**TABLE OF CONTENTS**

TABLE OF CONTENTS ..... 1
LIST OF TABLES ..... 4
略号および用語の定義一覧 ..... 6
臨床的安全性 ..... 8
1. 医薬品への曝露 ..... 12
1.1. 総括的安全性評価計画および安全性試験の記述 ..... 12
1.1.1. PF-07321332/リトナビルの臨床開発プログラムに含まれた臨床試験 ..... 13
1.1.2. 安全性評価への取り組みー臨床試験 ..... 16
1.1.2.1. 併合解析に用いたデータ ..... 16
1.1.2.2. 有害事象の収集 ..... 17
1.1.2.3. 安全性データカットオフ日 ..... 19
1.1.2.4. 安全性パラメータの解析方法ー安全性併合解析集団（C4671005 試験 ＋C4671002 試験） ..... 19
1.1.2.5. COVID-19 パンデミックへの対応 ..... 21
1.1.3. 安全性評価への取り組み – 市販後の医薬品安全性監視活動 ..... 21
1.1.3.1. 全世界での累積曝露データ ..... 21
1.1.4. 安全性評価対象試験の対象集団および試験デザイン ..... 23
1.2. 全般的な曝露状況 ..... 24
1.2.1. 曝露期間 ..... 24
1.2.2. 治験参加者の評価および内訳 ..... 26
1.3. 治験対象集団の人口統計学的特性およびその他の特性 ..... 29
2. 有害事象 ..... 34
2.1. 有害事象の解析 ..... 34
2.1.1. 比較的よくみられる有害事象 ..... 34
2.1.1.1. 有害事象の概観 ..... 35
2.1.1.2. 比較的よくみられる有害事象 ..... 37
2.1.2. 死亡 ..... 41
2.1.3. その他の重篤な有害事象 ..... 42
2.1.4. その他の重要な有害事象 ..... 44
2.1.4.1. 治験薬の投与中止に至った有害事象 ..... 44
2.1.5. 器官別または症候群別有害事象の解析 ..... 47

2.1.5.1. 血行動態事象 ..... 48
2.1.5.2. 炎症性事象 ..... 49
2.1.5.3. 甲状腺関連事象 ..... 50
2.1.5.4. 過敏症事象 ..... 51
2.1.5.5. 副作用と判断される有害事象 ..... 52
2.2. 個別有害事象の文章による説明 ..... 52
3. 臨床検査値の評価 ..... 53
4. バイタルサイン，身体的所見および安全性に関連する他の観察項目 ..... 59
4.1. バイタルサイン ..... 59
4.2. 心電図 ..... 59
4.2.1. 安全性の併合解析（C4671005 試験 ＋C4671002 試験） ..... 59
4.2.2. 第 1 相 C4671001 試験 ..... 60
5. 特別な患者集団および状況下における安全性 ..... 60
5.1. 内因性要因 ..... 61
5.1.1. 安全性の併合解析（C4671005 試験 ＋C4671002 試験） ..... 61
5.1.2. 腎機能障害を有する患者 ..... 70
5.1.2.1. 第 2/3 相試験：C4671005 試験 ..... 70
5.1.2.2. 第 1 相 C4671011 試験 ..... 71
5.1.3. 肝機能障害を有する患者 ..... 71
5.1.3.1. 第 1 相 C4671010 試験 ..... 71
5.1.4. 小児治験参加者（12 歳以上） ..... 71
5.2. 外因性要因 ..... 73
5.3. 薬物相互作用 ..... 73
5.3.1. 他剤が PF-07321332/リトナビルに及ぼす影響 ..... 75
5.3.2. PF-07321332/リトナビルが他剤に及ぼす影響 ..... 75
5.3.3. 特定の背景を有する患者集団に対する推奨用量 ..... 76
5.3.4. 高脂肪食が PF-07321332/リトナビルに及ぼす影響 ..... 77
5.4. 妊娠および授乳時の使用 ..... 78
5.4.1. 妊娠 ..... 78
5.4.2. 授乳時の使用 ..... 79
5.4.3. 女性および男性の生殖能 ..... 79
5.5. 過量投与 ..... 80

5.5.1. 投薬過誤 ..... 80
5.6. 薬物乱用 ..... 80
5.7. 離脱症状および反跳現象 ..... 80
5.8. 自動車運転および機械操作に対する影響または精神機能の障害 ..... 81
5.9. 日本人集団の解析結果 ..... 81
5.9.1. 治験薬との因果関係を問わない有害事象 ..... 81
5.9.2. 治験薬と関連のある有害事象 ..... 81
5.9.3. 重篤な有害事象 ..... 82
5.9.4. 死亡，治験薬の投与または治験中止に至った有害事象 ..... 82
5.9.5. 臨床検査の評価 ..... 82
6. 市販後データ ..... 82
6.1. 成人における市販後データの要約 ..... 83
6.2. 高齢者における市販後データの要約 ..... 84
6.3. 小児における市販後データの要約 ..... 85
6.4. 妊娠および授乳に関する市販後データの要約 ..... 87
6.5. 市販後データと臨床試験データとの比較 ..... 88
6.6. リトナビルの海外添付文書の警告と注意事項に関連する承認後事象のレビュー ..... 88
6.6.1. 薬物相互作用による重篤な副作用のリスク ..... 88
6.6.2. 早産新生児における毒性 ..... 92
6.6.3. 肝毒性 ..... 92
6.6.4. 膵炎 ..... 93
6.6.5. アレルギー反応/過敏症 ..... 94
6.6.6. PR 間隔延長 ..... 99
6.6.7. 脂質障害 ..... 99
6.6.8. 糖尿病/高血糖 ..... 99
6.6.9. 免疫再構築症候群 ..... 100
6.6.10. 脂肪再分布 ..... 100
6.6.11. 血友病を有する患者 ..... 100
6.6.12. 耐性/交叉耐性 ..... 102
6.6.13. 臨床検査 ..... 103
7. 付録 ..... 104
Appendix 1. Study Details/Narratives for Phase 2/3 Studies (M5.3.5.1 C4671005 CSR) ..... 104

Appendix 2. Overall Summary of Safety from Phase 1 Clinical Studies ..... 104

Appendix 2.1. Phase 1 Clinical Studies of Nirmatrelvir/Ritonavir: Listing and Brief Narrative Description Including Summary of Safety Results of Individual Studies ..... 105

Appendix 3. Summary of Clinical Safety Appendix 3. Lists of Preferred Terms (M5.3.5.3) ..... 112

Appendix 4. Summary of Clinical Safety Appendix 4, Post-text Tables for Integrated Studies C4671005 and C4671002 (M5.3.5.3) ..... 112

Appendix 5. Summary of Clinical Safety Appendix 5, Post-text Tables For Ad Hoc Protocol C4671005 (M5.3.5.1) ..... 112

8. 参考文献 ..... 112

**LIST OF TABLES**

Table 1. PF-07321332/リトナビルの第 2/3 相試験 ..... 14

Table 2. Cumulative Data: Shipped Packs, Estimated Dispensed Packs and Estimated Patients Exposure ..... 22

Table 3. Duration of Treatment (Study) - Safety Analysis Set (Protocol C4671002 and C4671005) ..... 24

Table 4. Summary of Compliance of Nirmatrelvir - Safety Analysis Set (Protocol C4671002 and C4671005) ..... 25

Table 5. Disposition Events Summary - Full Analysis Set (Protocol C4671002 and C4671005) ..... 26

Table 6. Participant Evaluation Groups - All Screened Participants (Protocol C4671002 and C4671005) ..... 28

Table 7. Demographic and Baseline Characteristics - Safety Analysis Set (Protocol C4671002 and C4671005) ..... 30

Table 8. Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) - DAIDS Grade - Safety Analysis Set (Protocol C4671002 and C4671005) ..... 36

Table 9. Treatment-Emergent Adverse Events (Treatment Related) - DAIDS Grade - Safety Analysis Set (Protocol C4671002 and C4671005) ..... 37

Table 10. 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) ..... 39

Table 11. Decreasing Frequency of Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Treatment Related) in 1% or Greater - Safety Analysis Set (Protocol C4671002 and C4671005) ..... 41

Table 12. Summary of Treatment-Emergent Serious Adverse Events by Decreasing Frequency (All Causalities) - Safety Analysis Set (Protocol C4671002 and C4671005) ..... 42

Table 13. Summary of Participants Who Discontinued From Study Drug Due to Adverse Events by Decreasing Frequency (All Causalities) - Safety Analysis Set (Protocol C4671002 and C4671005) ..... 45
Table 14. Summary of Treatment-Emergent Hemodynamic Adverse Events by Decreasing Frequency (All Causalities) - Safety Analysis Set (Protocols C4671005 + C4671002) ..... 48
Table 15. Summary of Treatment-Emergent Inflammatory Adverse Events by Decreasing Frequency (All Causalities) - Safety Analysis Set (Protocols C4671005 + C4671002) ..... 49
Table 16. Summary of Treatment-Emergent Thyroid-Related Adverse Events by Decreasing Frequency (All Causalities) - Safety Analysis Set (Protocols C4671005 + C4671002) ..... 50
Table 17. Summary of Treatment-Emergent Hypersensitivity Adverse Events by Decreasing Frequency (All Causalities) - Safety Analysis Set (Protocols C4671005 + C4671002) ..... 51
Table 18. Adverse Drug Reactions in Participants Receiving Nirmatrelvir/Ritonavir 300 mg/100 mg Over Duration of 5- or 10-Day Treatment (Protocol C4671005 and C4671002) ..... 52
Table 19. Safety Narratives ..... 53
Table 20. Incidence of Laboratory Test Abnormalities (Without Regard to Baseline Abnormality) - Safety Analysis Set (Protocol C4671002 and C4671005) ..... 55
Table 21. 内因性要因による部分集団での PF-07321332/リトナビルの安全性の要約（安全性併合解析集団：C4671005 試験 ＋C4671002 試験） ..... 62
Table 22. 外因性要因による部分集団（地理的地域）での PF-07321332/リトナビルの安全性の要約（安全性併合解析集団：C4671005 試験 ＋C4671002 試験） ..... 73
Table 23. Effect of Co-administered Drugs on Pharmacokinetics of Nirmatrelvir ..... 75
Table 24. Effect of Nirmatrelvir/Ritonavir on Pharmacokinetics of Co-Administered Drug ..... 76
Table 25. Summary of Results and Dosing Recommendations in Specific Populations ..... 76
Table 26. Summary of Case Characteristics in Adults (N=1205) ..... 83
Table 27. Adverse Events Reported in Adults at a Frequency of ≥2% ..... 84
Table 28. Post-marketing Adverse Event Reports by System Organ Class and Preferred Term in the Elderly and Non-Elderly ≥2% ..... 85
Table 29. Summary of Case Characteristics in Pediatrics (N=7) ..... 86
Table 30. Adverse Events Reported in Pediatrics ..... 86
Table 31. Summary of Serious Cases with Relevant Concomitant Drugs ..... 90
Table 32. Summary of Serious, Medically Confirmed Cases Reporting Hypersensitivity Events ..... 95

**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 |
|---|---|
| $^{14}C$ | carbon 14：炭素 14 |
| ADR | adverse drug reaction：副作用 |
| AE | adverse event：有害事象 |
| AER | adverse event reference |
| ALT | alanine aminotransferase：アラニンアミノトランスフェラーゼ |
| aPTT | activated partial thromboplastin time：活性化部分トロンボプラスチン時間 |
| AST | aspartate aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ |
| 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：投与後 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 curve from zero to infinity：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 curve from zero to time of last measurable 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 curve over dosing interval tau：投与間隔の血漿中濃度 - 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 |
| CDS | Core Data Sheet：中核データシート |
| CI | confidence interval：信頼区間 |
| CIOMS | Council for International Organizations of Medical Sciences：国際医学団体協議会 |
| CKD | chronic kidney disease：慢性腎臓病 |
| CKD-EPI | Chronic Kidney Disease–Epidemiology Collaboration：慢性腎臓病の疫学 |
| $C_{max}$ | maximum observed plasma concentration：最高血漿中濃度 |
| COVID-19 | coronavirus disease 2019：新型コロナウイルス感染症 |
| C-QTc | concentration-QTc：濃度-QTc |
| CSR | clinical study report：治験総括報告書 |
| $C_{trough}$ | plasma concentration pre-dose (during multiple dosing)：血漿中トラフ濃度 |
| CYP3A | cytochrome P450 3A：シトクロム P450 3A |
| DAIDS | Division of AIDS |
| DBP | diastolic blood pressure：拡張期血圧 |
| DDI | drug-drug interaction：薬物相互作用 |
| DILI | drug-induced liver injury：薬物誘発性肝障害 |
| $EC_{90}$ | 90% effective concentration：90%有効濃度 |
| E-DMC | External Data Monitoring Committee：データモニタリング委員会 |
| ECG | electrocardiogram：心電図 |
| eGFR | estimated glomerular filtration rate：推定糸球体ろ過速度 |
| EU | European Union：欧州連合 |
| EUA | Emergency Use Authorization：緊急使用許可 |
| FAS | full analysis set：最大の解析対象集団 |
| FDA | Food and Drug Administration：米国食品医薬品局 |
| FIH | first-in-human |
| $f_m$ | fraction metabolized：当該酵素で代謝される割合 |
| GCP | Good Clinical Practice：医薬品の臨床試験の実施の基準 |

| 略号・用語 | 省略していない表現または用語の定義 |
|---|---|
| HDL | high-density lipoprotein：高密度リポタンパク質 |
| HIV | human immunodeficiency virus：ヒト免疫不全ウイルス |
| HLGT | (MedDRA) High Level Group Term：MedDRA 高位グループ語 |
| HLT | (MedDRA) High Level Term：MedDRA 高位語 |
| iAP | integrated analysis plan：併合解析計画書 |
| LDL | low-density lipoprotein：低密度リポタンパク質 |
| LLN | lower limit of normal：基準値下限 |
| LPLV | last participant last visit：最終治験参加者の最終来院 |
| MAD | multiple ascending dose：用量漸増反復投与 |
| Max | maximum：最大 |
| MDR1 | multidrug resistance protein 1：多剤耐性タンパク質 1 |
| MedDRA | Medical Dictionary for Regulatory Activities：ICH 国際医薬用語集 |
| Min | minimum：最小 |
| NHP | non-human primate：非ヒト霊長類 |
| PCD | primary completion date |
| P-gp | p-glycoprotein：P-糖タンパク質 |
| PK | pharmacokinetic(s)：薬物動態 |
| POC | pharmacy of dispensing：調剤薬局 |
| PR | time from the beginning of the P wave to the beginning 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 |
| q12h | every 12 hours：12 時間ごと |
| QTc | QT interval corrected for heart rate：心拍数で補正した QT 間隔 |
| QTcF | corrected QT (Fridericia method)：補正 QT（Fridericia 法） |
| RNA | ribonucleic acid：リボ核酸 |
| SAE | serious adverse event：重篤な有害事象 |
| SAD | single ascending dose：用量漸増単回投与 |
| 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 |
| SBP | systolic blood pressure：収縮期血圧 |
| SCS | Summary of Clinical Safety：臨床的安全性の概要 |
| SD | standard deviation：標準偏差 |
| [redacted] | [redacted]：[redacted] |
| SMQ | standardized MedDRA query：MedDRA 標準検索式 |
| SOC | system organ class：器官別大分類 |
| $t_{½}$ | terminal phase half-life：終末相の消失半減期 |
| T4 | thyroxine：サイロキシン |
| TEAE | treatment-emergent adverse event：治験薬投与下で発現した有害事象 |
| $T_{max}$ | time for $C_{max}$：最高血漿中濃度到達時間 |
| TSH | thyroid-stimulating hormone：甲状腺刺激ホルモン |
| UK | United Kingdom：英国 |
| ULN | upper limit of normal：基準値上限 |
| US | United States：米国 |

## 臨床的安全性

本「臨床的安全性」の項（以下，本概要）では，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）における軽度から中等度の COVID-19 に対する治療を適応としたニルマトレルビル（以下，PF-07321332）錠/リトナビル錠（共包装）の経口投与時の安全性および忍容性データを示した。

PF-07321332 は，ファイザーが開発したコロナウイルスメインプロテアーゼ（SARS-CoV-2 メインプロテアーゼなど）のペプチド模倣阻害薬である。投与期間中に in vitro 抗ウイルス活性の $EC_{90}$ 値を上回る PF-07321332 の曝露量に到達および維持させるために，PF-07321332 を PK ブースターとして作用するリトナビルと併用投与する。リトナビルは SARS-CoV-2 メインプロテアーゼに対して活性を示さず，SARS-CoV-2 に対して抗ウイルス活性を全く示さないと考えられる。リトナビルは，CYP3A を介した PF-07321332 の代謝を阻害することにより血漿中 PF-07321332 濃度を上昇させる。

本概要では，C4671002 および C4671005 試験の一部の治験実施医療機関のデータを施設除外後の解析および安全性併合解析集団のデータを要約した。詳細を以下に示す。

全施設の「臨床的安全性」

安全性併合解析集団は，安全性の結論に用いる主要な解析対象集団であり，以下の試験結果を含む：

- COVID-19 の重症化リスクの高い成人治験参加者を対象とし，評価対象試験である完了した第 2/3 相 C4671005 試験（5 日間投与）
- COVID-19 の重症化リスクが標準的な成人治験参加者を対象とし，1）1 つ以上の重症化リスク因子を有し，ワクチン接種を完了している，または 2）重症化リスク因子を有さず，ワクチン接種歴がない治験参加者で構成された第 2/3 相 C4671002 試験（データカットオフ：2021 年 12 月 19 日）

さらに，以下の試験結果も含む：

- 第 2/3 相試験である C4671026 試験の小児治験参加者 3 例から得られた安全性データも示した。C4671026 試験（進行中）では，COVID-19 の重症化リスクの高い小児治験参加者を対象とした。本治験データは，本申請で令和 4 年 2 月 10 日の特例承認の内容を支持する結果である。また，C4671005 試験のデータを用いた PK モデリングを，小児適応（12 歳以上かつ体重 40 kg 以上）を裏付ける情報として示した。
- 完了した 9 つの第 1 相試験の安全性データの要約
- PF-07321332/リトナビルの市販後データ（2022 年 4 月 30 日のデータロック時のデータ）。全施設の「臨床的安全性」の作成時点で，全世界で 905,996 例の患者が投与を受けたと推測された（米国：422,451 例，米国以外：483,545 例）。

本概要に示した全施設の安全性データに基づき，PF-07321332/リトナビル 300/100 mg 1 日 2 回の 5 日間投与は安全で，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，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 5.6%，プラセボ群 0.4%）および下痢（それぞれ 3.3%，2.0%）を特定した。さらに，治験で特定された副作用として頭痛（両投与群とも 1.3%）および嘔吐（それぞれ 1.3%，1.2%）を含めた。副作用の発現頻度の結果から，頭痛および嘔吐は 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いう条件には該当しないが，入手したデータおよび因果関係の判定に基づき，これら 2 つの有害事象を副作用として特定した。

PF-07321332/リトナビルの投与では，臨床検査値，バイタルサインまたは心電図所見に臨床的に意味のある変動は認められなかった。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を検討した結果，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認められなかった。また，現時点で PF-07321332/リトナビル投与による薬物乱用に関するデータはない。

一部の治験実施医療機関のデータを除外した（以下，施設除外後）「臨床的安全性」

施設除外後の安全性データについては以下の試験結果を含む：

- C4671005 試験の 2 施設［施設 ID 1470（GCP 不遵守）および 1274（データ異常）］から得た解析データの除外を決定した。これら 2 施設（施設 ID 1276 に移行した治験参加者を含む施設 ID 1470 および 1274）のデータを除外してデータの再解析を実施した結果，C4671005 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。

- 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。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] 年に組み入れられた治験参加者）を除外してデータの再解析を実施した結果，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。

- 安全性併合解析集団（C4671005 試験 + C4671002 試験）のデータを更新し，第 2/3 相 C4671002 試験の LPLV 時のデータを含めた。重症化リスクが標準的な治験参加者での入院または死亡の発現割合が極めて低かったため，組み入れ中止および治験中止を決定した（2022 年 6 月 15 日に組み入れを中止）。

本概要に示す施設除外後のデータは，全施設の安全性データと同様であり，安全性の結論は変わらなかった。

以上より，ファイザーは，施設除外後の安全性データに基づき，PF-07321332/リトナビル 300/100 mg を 1 日 2 回 5 日間投与したときの安全性プロファイルは許容可能であり，COVID-19

の重症化リスクの高い成人における COVID-19 に対する治療のベネフィット・リスクは良好であると判断した。

施設除外後の結果および本概要中の関連する項を以下に要約した。

| 見出し，項 | 重要な結果 |
|---|---|
| 副作用<br>2.1.5.5 項 | ファイザーは，比較的よくみられる副作用（PF-07321332/リトナビル群での発現頻度が 1%以上）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。副作用の発現頻度は，安全性併合解析集団の 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（投与期間 5 日間）より収集した。 |
| 死亡<br>2.1.2 項 | 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），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。 |
| 重篤な有害事象<br>2.1.3 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。 |
| 治験薬の投与中止に至った有害事象<br>2.1.4.1 項 | 有害事象により治験薬の投与中止に至っ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%）間で同程度であった。<br>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（PF-07321332/リトナビル群で 2 例以上発現）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。 |
| 血行動態事象<br>2.1.5.1 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（PF-07321332/リトナビル群 1.1%，プラセボ群 1.2%）。 |

| 見出し，項 | 重要な結果 |
|---|---|
| 炎症性事象<br>2.1.5.2 項 | 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%）］よりもプラセボ群［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）。 |
| 甲状腺関連事象<br>2.1.5.3 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%）］よりもプラセボ群［14 例（0.8%）］で高かった（5 例以上の差）。 |
| 過敏症事象<br>2.1.5.4 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。 |
| 臨床検査値異常，バイタルサイン，心電図<br>3 項<br>4.1 項<br>4.2 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。 |
| 特別な患者集団および状況下での安全性<br>5 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），重症化リスク因子の数，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。 |
| 小児治験参加者の安全性<br>5.1.4 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。 |
| 腎機能障害を有する治験参加者の安全性<br>5.1.2 項<br>5.3.3 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。 |

| 見出し，項 | 重要な結果 |
|---|---|
| 肝機能障害を有する治験参加者の安全性<br>5.1.3 項<br>5.3.3 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。 |
| 妊娠<br>5.4 項<br>6.4 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。<br>PF-07321332/リトナビルの治験を通して，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。<br>報告時点で市販後での妊娠症例が 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。<br>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。 |
| 薬物乱用または離脱症状の危惧<br>5.6 項<br>5.7 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。 |
| 市販後安全性<br>1.1.3 項<br>6 項 | 2021 年 12 月の最初の 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。 |

本臨床開発プログラムに含まれる非臨床試験から得られた安全性データを M2.4 に要約した。

## 1. 医薬品への曝露

### 1.1. 総括的安全性評価計画および安全性試験の記述

本概要では，以下の臨床開発プログラムから得られた臨床試験データに基づき，PF-07321332/リトナビルの安全性プロファイルを評価した。

### 1.1.1. PF-07321332/リトナビルの臨床開発プログラムに含まれた臨床試験

第 1 相臨床薬理試験 9 試験（C4671001，C4671008，C4671010，C4671011，C4671012，C4671013，C4671014，C4671015 および C4671019 試験）ならびに第 2/3 相試験 3 試験（C4671005，C4671002 および C4671026 試験）を用いて，PF-07321332/リトナビルの安全性データを評価した。

第 2/3 相試験

第 2/3 相試験の一覧を Table 1 に示した。

**Table 1.　PF-07321332/リトナビルの第 2/3 相試験**

| 治験実施<br>計画書番号<br>（実施国） | 試験の種類 | 試験の要約 | 主要評価項目 | 被験薬<br>投与方法<br>投与経路 | 無作為<br>割り付け被験者数 | 投与<br>期間 | 試験の<br>進行状況 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| C4671002 試験<br>アルゼンチン，ブラジル，ブルガリア，コロンビア，チェコ共和国，ハンガリー，日本，韓国，マレーシア，メキシコ，ポーランド，プエルトリコ，南アフリカ共和国，スペイン，台湾，タイ，トルコ，ウクライナ，米国 | 有効性，安全性の検討 | 重症化リスクが標準的な症候性の成人 COVID-19 外来患者を対象に 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 | 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） | PF-07321332 300 mg + RTV 100 mg を 12 時間間隔で経口投与 | 1440 例<br><br>1296 例［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] 年に組み入れられた治験参加者）を除外］ | 5 日間 | 中止 |
| C4671005 試験<br>アルゼンチン，ブラジル，ブルガリア，コロンビア，チェコ共和国，ハンガリー，インド，日本，韓国，マレーシア，メキシコ，ポーランド，プエルトリコ，ロシア，南アフリカ共和国，スペイン，台湾，タイ，トルコ，ウクライナ，米国 | 有効性，安全性の検討 | 重症化リスクの高い症候性の成人 COVID-19 外来患者を対象に 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 | 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（Day 28 まで） | PF-07321332 300 mg + RTV 100 mg を 12 時間間隔で経口投与 | 2246 例<br><br>2113 例［施設 ID 1274 および 1470（施設 ID 1276 に移行した治験参加者）を除外］ | 5 日間 | 完了 |

**Table 1.　PF-07321332/リトナビルの第 2/3 相試験**

| 治験実施<br>計画書番号<br>（実施国） | 試験の種類 | 試験の要約 | 主要評価項目 | 被験薬<br>投与方法<br>投与経路 | 無作為<br>割り付け被験者数 | 投与<br>期間 | 試験の<br>進行状況 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| C4671026 試験<br>米国，プエルトリコ，メキシコ，南アフリカ共和国，ハンガリー，ブルガリア，英国 | 有効性，PK，安全性の検討 | 重症化リスクを有する症候性の小児 COVID-19 外来患者を対象に PF-07321332/リトナビル経口投与の安全性，有効性および PK を検討する第 2/3 相，非盲検，単群，介入試験 | $C_{max}$ および $AUC_{tau}$（データが利用可能な場合，$t_{½}$，$C_{trough}$）を含む PF-07321332 およびリトナビルの PK パラメータ<br><br>12 歳以上 18 歳未満の青少年の治験参加者では，PK 検体のための頻回採血を実施することとする。12 歳未満の小児治験参加者では，PK 検体採取がより困難であるため，採血頻度を減らすこととする。<br><br>有害事象，重篤な有害事象，中止に至った有害事象，およびバイタルサイン | コホート 1：体重 40 kg 以上<br>a.12 歳以上 18 歳未満<br>b.6 歳以上 12 歳未満<br><br>PF-07321332 300 mg + RTV 100 mg を 12 時間間隔で経口投与 | 最大 50 例 | 5 日間 | 進行中 |
| | | | | コホート 2：体重 20 kg 以上 40 kg 未満<br>6 歳以上 18 歳未満<br><br>PF-07321332 150 mg + RTV 100 mg を 12 時間間隔で経口投与 | 最大 50 例 | | |
| | | | | コホート 3：<br>2 歳以上 6 歳未満 | 最大 20 例 | | |
| | | | | コホート 4：<br>1 ヵ月以上 2 歳未満 | 最大 20 例 | | |
| | | | | コホート 5：<br>1 ヵ月未満（下限なし） | 最大 2 例 | | |

COVID-19 = 新型コロナウイルス感染症，PK = 薬物動態，RTV = リトナビル

第 1 相試験

PF-07321332/リトナビルの臨床開発プログラムで第 1 相試験 9 試験を実施した。第 1 相臨床試験一覧を Appendix 2.1 に示した。各治験結果の詳細については，Appendix 2.1 に示した個々の治験総括報告書を参照のこと。

### 1.1.2. 安全性評価への取り組み－臨床試験

PF-07321332/リトナビルの経口投与による安全性プロファイルを包括的に評価する目的で，第 2/3 相試験 2 試験（C4671005 および C4671002 試験）から得られた安全性データ［Day 34 まで（積極的情報収集期間）］を，以下の特例承認の内容を支持するために併合した。

- SARS-CoV-2 ウイルス検査で陽性判定を受けた，COVID-19 の重症化（入院または死亡を含む）リスクの高い成人および小児（12 歳以上かつ体重 40 kg 以上）の軽度から中等度の COVID-19 患者に対する治療

C4671026 試験に組み入れられた小児治験参加者 3 例から得られた安全性データを 5.1.4 項に要約し，12 歳以上かつ体重 40 kg 以上の患者への適応を支持する目的で提示した。

- C4671005 試験の 2 施設［施設 ID 1470（GCP 不遵守）および 1274（データ異常）］から得た解析データの除外を決定した。2 施設（施設 ID 1276 に移行した治験参加者を含む施設 ID 1470 および 1274）のデータを除外してデータの再解析を実施した結果，C4671005 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（M5.3.5.1 C4671005 LPLV CSR V2）。

- 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。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] 年に組み入れられた治験参加者）のデータを除外してデータの再解析を実施した結果，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（M5.3.5.4 C4671002 LPLV CSR）。

第 1 相臨床薬理試験 9 試験から得られた安全性データは，各治験総括報告書に示し，併合解析には含めなかった。これらの治験で評価した治験参加者数は比較的少なく，その多くは健康治験参加者または COVID-19 を罹患していない患者を対象とした単回投与試験であった。各第 1 相試験から得られた安全性の概要を Appendix 2 に示し，安全性の叙述および要約を Appendix 2.1 に示した。各試験結果の詳細については，Appendix 2.1 に示した個々の治験総括報告書を参照のこと。

#### 1.1.2.1. 併合解析に用いたデータ

LPLV 時の C4671002 試験の安全性データを，C4671005 試験の安全性データと併合した。両治験ともに，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を適切に併合することにより，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。両治験ともに，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。副作用の詳細な情報については，M5.3.5.1 C4671005 CSR を参照のこと。C4671002 試験を含めた副作用の併合解析結果は，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。

#### 1.1.2.2. 有害事象の収集

治験総括報告書の有害事象は，各治験のデータベースリリース時の MedDRA の version を用いてコード化した。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 25.0 によりコード化した。本概要の 6 項の市販後データでは 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 25.1 版，市販後データには 25.0 版を用いた。

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 日後すなわち Day 34（積極的情報収集期間）まで収集した。さらに，積極的情報収集期間終了後は，治験責任医師が治験薬と合理的な因果関係があると判断したすべての重篤な有害事象を，重篤な有害事象報告書を用いてファイザーに報告した。追跡調査は，有害事象，重篤な有害事象またはその後遺症が消失または安定するまで継続した。重篤な有害事象は，重度と評価された事象ではなく，重篤な有害事象として事前に規定した基準に 1 つ以上該当した事象と定義した。

治験責任医師は，治験期間中に報告された有害事象または重篤な有害事象の重症度を評価し，成人および小児の有害事象の重症度判定のための DAIDS 分類（DAIDS，version 2.1，2017 年 7 月）[1]に従いグレード 1（軽度），グレード 2（中等度），グレード 3（重度），グレード 4（生命を脅かす可能性がある）またはグレード 5（有害事象に関連する死亡）のいずれかを記録した。

##### 1.1.2.2.1. 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。特記すべき有害事象の検討を 2.1.5 項に示した。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（6 項参照）ため，本概要では特記すべき有害事象として検討することとした。安全性併合解析集団（C4671005 試験 ＋C4671002 試験）の過敏症事象の解析結果を 2.1.5.4 項に記載した。

特記すべき有害事象の解析に含めた MedDRA PT の一覧を M5.3.5.3 Appendix 3 に示した。

#### 1.1.2.2.2. 部分集団解析

安全性併合解析集団（C4671005 試験 ＋C4671002 試験）において，安全性関連イベントのリスクが高い部分集団がないことを確認するために，安全性評価項目を以下の内因性要因および外因性要因により評価した。

| 内因性要因 | |
|---|---|
| ベースライン時の年齢 | 60 歳以下/60 歳超<br>65 歳未満/65 歳以上<br>75 歳未満/75 歳以上 |
| 性別 | 男性/女性 |
| 人種 | 白人/黒人・アフリカ系アメリカ人/アジア人/アメリカインディアン・アラスカ先住民/混血/報告なし/不明 |
| 民族 | ヒスパニック・ラテン系/非ヒスパニック・ラテン系 |
| ベースライン時の BMI | 30 $kg/m^2$ 未満/30 $kg/m^2$ 以上<br>25 $kg/m^2$ 未満/25 $kg/m^2$ 以上 |
| 体重 | 60 kg 未満/60 kg 以上 80 kg 未満/80 kg 以上 |
| ワクチン接種状況 [a] | 完了している/接種歴がない |
| ベースライン時の血清学的検査の結果 | SARS-CoV-2 抗体陽性/陰性 |
| 重症化リスク因子数 [b] | 無/有/1/2/3/4 以上 |
| ベースライン時のウイルス量 | $10^4$ copies/mL 未満/$10^4$ copies/mL 以上<br>$10^7$ copies/mL 未満/$10^7$ copies/mL 以上 |
| ベースライン時の併存疾患 [b] | 有/無 |

**外因性要因**

| 地理的地域 | 米国/欧州/インド/その他の地域 |
|---|---|

a. C4671005 試験ではワクチン接種状況のデータを収集していないが，選択基準に基づきすべての治験参加者がワクチン未接種と考えられる。したがって，接種状況が「完了している」に該当するのは C4671002 試験で 2 回のワクチン接種を完了していた治験参加者のみである。ワクチンを 1 回のみ接種した治験参加者は「接種歴がない」に含めた。
b. 喫煙状況，糖尿病，免疫抑制状態，慢性肺疾患，高血圧，心血管障害，慢性腎臓病，HIV 感染，鎌状赤血球症，神経発達障害，悪性腫瘍および医療技術への依存

重症化リスク因子には，年齢 60 歳以上，BMI 25 kg/m$^2$ 以上，および事前に規定された既往歴（喫煙，免疫抑制状態，慢性腎臓病，高血圧，糖尿病，心血管障害，慢性肺疾患，HIV 感染，鎌状赤血球症，神経発達障害，悪性腫瘍および医療技術への依存）を含めた。併合した治験で計 100 例以上が含まれる重症化リスク因子について要約した。

### 1.1.2.3. 安全性データカットオフ日

各試験のデータカットオフ日およびデータスナップショット日を以下に示す。

併合解析データ：

- C4671005 試験（完了）：データスナップショット日は 2022 年 [redacted] 月 [redacted] 日
- C4671002 試験［中止：重症化リスクが標準的な治験参加者の入院または死亡の発現割合が極めて低かったため，組み入れ中止および治験中止を決定した（2022 年 6 月 15 日に組み入れを中止）］：データスナップショット日は 2022 年 [redacted] 月 [redacted] 日

未併合データ：

- C4671026 試験（進行中）：データカットオフ日は 2022 年 [redacted] 月 [redacted] 日，データスナップショット日は 2022 年 [redacted] 月 [redacted] 日

### 1.1.2.4. 安全性パラメータの解析方法－安全性併合解析集団（C4671005 試験 ＋C4671002 試験）

本項には，安全性併合解析集団（C4671005 試験 ＋C4671002 試験）の解析方法および評価の概観を記載した。安全性併合解析集団に関する取扱いおよび設定根拠については，M5.3.5.3 iAP for Efficacy/Safety in nirmatrelvir/ritonavir，Section 4 を参照のこと。

#### 1.1.2.4.1. 解析対象集団

本概要の安全性の解析では，C4671005 および C4671002 試験の安全性解析対象集団を併合した。安全性併合解析に含まれる治験（C4671005 および C4671002 試験）で無作為化された治験参加者のうち，治験薬を少なくとも 1 回投与されたすべての治験参加者を，安全性解析対象集団として併合解析対象とした。治験参加者は，実際に投与された治験薬に基づき解析された。無作為化されたが治験薬を投与されなかった治験参加者は，安全性解析対象から除外した。

#### 1.1.2.4.2. 曝露および治験薬投与遵守

治験薬（PF-07321332 またはリトナビル）の投与期間は，治験薬の初回投与日から最終投与日までの合計日数（初回投与日も 1 日として集計する）とした。

治験薬投与の遵守状況は，指名を受けた治験実施医療機関のスタッフが，来院時に治験参加者から返却された未使用の治験薬の数量確認，電子治験薬投与日誌の確認，および治験参加者への直接確認によって評価した。治験薬投与遵守の詳細については，M5.3.5.1 C4671005，Protocol Section 6.4 および M5.3.5.4 C4671002，Protocol Section 6.4 を参照のこと。

治験薬投与の不遵守に関わる以下の事例を投薬過誤とみなした。

- 治験参加者が治験薬投与を 2 回連続で中断した場合
- 治験参加者が PF-07321332/プラセボまたはリトナビル/プラセボのいずれか一方のみを 2 回連続で服用した場合
- 治験参加者の総治験薬投与遵守率が 80%未満または 115%超である場合

#### 1.1.2.4.3. 安全性評価項目－収集期間

安全性併合解析集団（C4671005 試験 ＋C4671002 試験）を用い，すべての安全性評価項目を PCD である Day 34 まで評価した。

#### 1.1.2.4.4. 統計解析

評価項目が連続データの場合は，治験参加者数，平均値，標準偏差，中央値，最小値および最大値を用いて要約した。

評価項目がカテゴリーデータ（有害事象の発現頻度など）の場合は，治験参加者数の合計（N），ならびに各集計カテゴリーの治験参加者数（n）および割合（100%×n/N）を用いて要約した。

ベースライン値の異常判定（低値/正常/高値）からベースライン後のワーストケースへの推移の要約をシフトテーブルに示した。

曝露期間：治験薬投与期間（日）は，最終治験薬投与日－治験薬投与開始日＋1 日と定義した。

治験薬投与期間の要約には安全性解析対象集団を用いた。

#### 1.1.2.4.5. 心電図評価

第 1 相試験である C4671001 試験では，健康成人治験参加者の心電図を測定し，C-QTc 解析を実施した。本治験の結果の要約を 4.2.2 項に示した。

心電図データは，C4671005 および C4671002 試験のセンチネルコホートでも収集した。C4671005 試験のセンチネルコホートで得られた心電図データの E-DMC または FDA の評価に基づき，C4671005 試験のセンチネルコホートの評価完了後に，すべての進行中の PF-07321332/リトナビルの第 2/3 相試験での心電図データ収集を中止した。すべての心電図パラメータは中央検査機関で評価した。心電図評価の詳細は M5.3.5.1 C4671005 Statistical Analysis Plan Section 6.6.4 に示した。4.2.1 項には，C4671005 および C4671002 試験のセンチネルコホートから得られた併合解析の結果を要約した。

#### 1.1.2.5. COVID-19 パンデミックへの対応

完了した PF-07321332 の臨床試験（C4671001，C4671008，C4671010，C4671011，C4671012，C4671013，C4671014，C4671015，C4671019 および C4671005 試験）では，SARS-CoV-2 陽性が認められ，COVID-19 により治験を中止した治験参加者 1 例が報告された C4671001 試験を除き，COVID-19 パンデミックに伴う治験実施計画書の手順および/または解析変更の必要はなかった。中止した C4671002 試験および進行中の C4671026 試験では，申請時点までに COVID-19 パンデミックに伴う治験実施計画書の手順および/または解析変更はなかった。

### 1.1.3. 安全性評価への取り組み – 市販後の医薬品安全性監視活動

PF-07321332/リトナビルは，最初に 2021 年 12 月に米国で EUA を受け，その後世界各国で承認されたことから，市販後医薬品安全性調査における有害事象のモニタリングの重要性は高い[1]。

#### 1.1.3.1. 全世界での累積曝露データ

累積曝露データのレビュー期間中に，PF-07321332/リトナビルを投与した正確な人数を決定することは不可能であった。

全世界での曝露は，米国での出荷数および推定販売数（箱，カートンに相当）に基づき，販売数（箱）を米国で曝露を受けた患者数に換算し推定した。累積販売データに週ごとの成長率（推定値）を乗じ，米国で 2021 年 12 月 22 日の最初の緊急一時承認以降に曝露を受けた患者数は約 422,451 例と算出された（2022 年 5 月 2 日時点で得られたデータより）。

実際の使用数がオンラインで入手できる英国を除き，各国への出荷数（箱）に，ファイザーの社内データから算出した「米国比率」を乗じ，初回 EUA 以降に全世界で曝露を受けた累計患者数を 905,996 例と推定した。

##### 1.1.3.1.1. 曝露推定手法

患者への曝露は，以下の利用可能な米国のデータ[2]を基に推定された。

- 初回の緊急出荷の一時許可以降，米国の卸売販売業者が 1,314,620 箱を米国 POC に出荷した（2022 年 5 月 2 日時点で得られたデータより）。

- 米国 POC で使用可能な箱数（COVID-19 Public Therapeutic Locator[3]による公表データに基づく）は，710,613 箱と推定された（2022 年 5 月 2 日時点で得られたデータより）。

米国の卸売販売業者が POC に出荷した箱数（1,314,620 箱）から POC が所有する残数（710,613 箱）を引くと，POC から米国の患者への販売数は，累計 604,007 箱（カートンに相当）と算出した。

---

1 現時点までに PF-07321332/リトナビルの曝露実績を正式に示すデータはない。

2 データは米国の 50 州に限定した。

3 COVID-19 Public Therapeutic Locator | HealthData.gov - Locations of publicly available COVID-19 Therapeutics. COVID-19 Public Therapeutic Locator | HealthData.gov.
使用可能な箱数は，米国の各業者の数値を合計して算出された（2022 年 5 月 2 日）。

米国での推定成長率/週を米国の推定販売数（604,007 箱）に乗じ，実際の曝露をより正確に推定したところ，2022 年 5 月 2 日までに本剤を投与した米国の患者は約 422,451 例であった。

ファイザーの社内データより，ファイザーが 2022 年 4 月 30 日までに米国政府の卸売販売業者に出荷した数の合計は 3,771,388 箱であり，報告期間に米国に出荷された数は 1,510,520 箱であった。

- 米国での推定販売数（604,007 箱）は，米国への合計出荷数（3,771,388 箱）の 16.0%に相当することから，この割合[4]を各国への出荷数に乗じることで，全世界の販売数（箱）を推定した。
- 各患者が PF-07321332/リトナビルを 1 箱（カートン）使用すると想定した場合に，米国での曝露患者数は，米国での合計出荷数（箱）の 11.2%に相当したことから，この割合[4]を各国への出荷数に乗じることで，全世界の曝露患者数を推定した。

**1.1.3.1.2. 累積推定市販後曝露**

地域別のファイザーの出荷数（箱）ならびに算出された推定販売数（箱）および曝露患者数を Table 2 に示した。

**Table 2. Cumulative Data: Shipped Packs, Estimated Dispensed Packs and Estimated Patients Exposure**

| Region/Country/Other | Cumulative Number of Shipped Packs | Estimated Cumulative Dispensed Packs[a] | Estimated Cumulative Patients Exposed[d] |
|---|---|---|---|
| **Africa** | | | |
| Morocco | 2,544 | 407 | 285 |
| **Europe** | | | |
| EU (27)[c] | 705,865 | 113,048 | 79,067 |
| UK | 805,353 | 128,981 | 10,305[e] |
| Serbia | 27,610 | 4,422 | 3,093 |
| Switzerland | 5,184 | 830 | 581 |
| **North America** | | | |
| US | 3,771,388 | 604,007[b] | 422,451[b] |
| Canada | 322,988 | 51,728 | 36,179 |
| **Asia** | | | |
| China | 159,578 | 25,557 | 17,875 |
| Hong Kong | 249,900 | 40,023 | 27,992 |
| Israel | 42,780 | 6,851 | 4,792 |
| Japan | 745,329 | 119,368 | 83,488 |
| South Korea | 747,155 | 119,661 | 83,692 |
| Taiwan | 570,276 | 91,333 | 63,879 |

[4] この割合は，米国での曝露推定に基づくが，米国以外の国でも活用できる。
- 地方の卸売業者から地方の薬局に販売する場合は，さらに時間を要する。
- COVID-19 の感染頻度は考慮していない。
- いくつかの国では，報告期間終盤に輸送され，製品が市販されないままであった。

**Table 2. Cumulative Data: Shipped Packs, Estimated Dispensed Packs and Estimated Patients Exposure**

| Region/Country/Other | Cumulative Number of Shipped Packs | Estimated Cumulative Dispensed Packs[a] | Estimated Cumulative Patients Exposed[d] |
|---|---|---|---|
| Others | 215,720 | 34,549 | 24,164 |
| **Oceania** | | | |
| Australia | 213,435 | 34,183 | 23908 |
| New Zealand | 30,500 | 4,885 | 3,416 |
| **Others** | | | |
| No Country specified | 185,939 | 29,779 | 20,828 |
| **Total** | **8,801,544** | **1,409,612** | **905,996** |

a. The estimated cumulative dispensed packs are calculated considering that, in this interval period, 16.0% of the total shipped packs have been dispensed to the patients.
b. In US, the estimation is presented as explained the beginning of the section; it is based on public available data.
c. Austria, Belgium, France, Germany, Ireland, Italy, Luxembourg, Portugal, Spain.
d. The estimated cumulative patients exposed are calculated considering that, in this interval period, 11.2% of the total shipped packs have been dispensed to the patients; this was not applied to UK data (refer to the following note).
e. UK cumulative patient exposure originated from COVID-19 Medicines Delivery Unit (data up to 01 May 2022, published online [Statistics » COVID-19 Therapeutics (antivirals, neutralising monoclonal antibodies and interleukin 6 inhibitors) (england.nhs.uk)].

本報告のデータベースロック時点までに，性別，年齢層および人種別の曝露を推定するための医薬品の処方データは入手できなかった。

市販後自発報告データの要約（特定の患者集団に対する安全性を含む）および特記すべき事象の分布を 6 項に示した。

### 1.1.4. 安全性評価対象試験の対象集団および試験デザイン

- 第 2/3 相試験である完了した C4671005 試験（重症化リスクの高い COVID-19 成人治験参加者）について M2.7.3　1.3.1 項に記載した。C4671005 試験の安全性結果の要約は M5.3.5.1 C4671005 CSR を参照のこと。

- 第 2/3 相試験である中止した C4671002 試験（重症化リスクが標準的な COVID-19 成人治験参加者）について M2.7.3　1.3.2 項に記載した。C4671002 試験の LPLV までの安全性結果の要約は M5.3.5.4 C4671002 CSR を参照のこと。

- 第 2/3 相試験である進行中の C4671026 試験（重症化リスクの高い COVID-19 小児治験参加者）について M5.3.5.1 C4671026 Table 16.2.7.1 に示した。

- 第 1 相臨床薬理試験について安全性結果の要約を含め Appendix 2.1 に簡潔に記載した。

### 1.2. 全般的な曝露状況

- 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[5,6,7,8]。

- 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。

#### 1.2.1. 曝露期間

安全性併合解析集団（C4671005 試験 ＋C4671002 試験）における曝露量（投与期間）および治験薬の投与遵守に対する評価法の詳細については，1.1.2.4.2 項を参照のこと。安全性併合解析集団では，曝露期間の平均値は投与群を通して同程度であった。全体として，治験参加者の約 95%が治験薬を 5 歴日以上投与した（Table 3）。Day 1 に治験薬投与を 1 回しか受けなかった治験参加者は，投与完了時の最終投与は Day 6 に受けた。

治験薬の投与遵守（100%以上から 115%未満）率は 91.7%であり，PF-07321332/リトナビル群およびプラセボ群のアドヒアランスは類似していた（Table 4）。

**Table 3. Duration of Treatment (Study) - Safety Analysis Set (Protocol C4671002 and C4671005)**

| | Nirmatrelvir 300 mg + Ritonavir 100 mg (N=1692) | Placebo (N=1687) | Total (N=3379) |
|---|---|---|---|
| Duration of treatment (Days)[a] | | | |
| n | 1692 | 1687 | 3379 |
| Mean (SD) | 5.03 (0.75) | 5.03 (0.76) | 5.03 (0.76) |

5 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点で治験薬の投与を完了し，14 日間の追跡調査を受けた C4671026 試験の小児治験参加者 3 例を含めた。

6 すべての無作為化された治験参加者を個別の治験参加者として含めた。第 2/3 相試験内または試験間で複数回組み入れられた治験参加者の完全な詳細情報は各試験の治験総括報告書に示した。

7 C4671002 試験の LPLV 時の治験参加者を例数に含めた。

8 C4671005 試験の施設 ID 1274 および 1470 に組み入れられた治験参加者（施設 ID 1276 に移行した治験参加者），ならびに C4671002 試験の施設 ID 1281，1488（施設 ID 1282 に移行した治験参加者），1157 および 1197（20[redacted] 年に組み入れられた治験参加者）を除く。

**Table 3. Duration of Treatment (Study) - Safety Analysis Set (Protocol C4671002 and C4671005)**

| | Nirmatrelvir 300 mg + Ritonavir 100 mg (N=1692) | Placebo (N=1687) | Total (N=3379) |
|---|---|---|---|
| Median (range) | 5 (1, 6) | 5 (1, 7) | 5 (1, 7) |
| Category (Days)[a] | | | |
| 1 | 28 (1.7) | 20 (1.2) | 48 (1.4) |
| 2 | 17 (1.0) | 31 (1.8) | 48 (1.4) |
| 3 | 18 (1.1) | 21 (1.2) | 39 (1.2) |
| 4 | 15 (0.9) | 15 (0.9) | 30 (0.9) |
| 5 | 1347 (79.6) | 1326 (78.6) | 2673 (79.1) |
| > 5 | 267 (15.8) | 274 (16.2) | 541 (16.0) |

a. The Total Number of Days From First To and Including Last Day of each study treatment
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: adex Table Generation: 16FEB2023 (20:40)
(Database snapshot date : C4671005:29APR2022,C4671002:11AUG2022) Output
File: ./nda_pooled/iss_p3_lplv_SiteEx/adex_s002
Table 14.4.1.1i Nirmatrelvir/ritonavir is for Pfizer internal use.

**Table 4. Summary of Compliance of Nirmatrelvir - Safety Analysis Set (Protocol C4671002 and C4671005)**

| | Nirmatrelvir 300 mg + Ritonavir 100 mg (N=1692) | Placebo (N=1687) | Total (N=3379) |
|---|---|---|---|
| Category, n (%) | | | |
| < 80% | 75 (4.4) | 81 (4.8) | 156 (4.6) |
| >= 80% - < 90% | 11 (0.7) | 13 (0.8) | 24 (0.7) |
| >= 90% - < 100% | 27 (1.6) | 31 (1.8) | 58 (1.7) |
| >= 100% - < 115% | 1557 (92.0) | 1541 (91.3) | 3098 (91.7) |
| >= 115% | 22 (1.3) | 21 (1.2) | 43 (1.3) |

**Table 4. Summary of Compliance of Nirmatrelvir - Safety Analysis Set (Protocol C4671002 and C4671005)**

| | Nirmatrelvir 300 mg + Ritonavir 100 mg (N=1692) | Placebo (N=1687) | Total (N=3379) |
|---|---|---|---|

Study Drug Compliance is defined as the ratio of Actual number of tablets to Expected number of tablets.
Actual number of tablets is taken from the Dosing Record CRF added over the entire treatment duration.
For C4671002 participants: Expected = 20 Tablets.
For C4671005 participants randomized for Sentinel Cohort: Expected = 30 Tablets.
For C4671005 participants randomized after Sentinel Cohort: Expected = 20 Tablets.
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 SDTM Creation: 09FEB2023 (04:20) Table Generation: 10FEB2023 (00:34)
(Database snapshot date : C4671005:29APR2022,C4671002:11AUG2022) Output
File: ./nda_pooled/iss_p3_lplv_SiteEx/comp_s001
Table 14.4.1.3i Nirmatrelvir/ritonavir is for Pfizer internal use.

### 1.2.2. 治験参加者の評価および内訳

治験参加者の内訳

治験の各段階を完了した治験参加者の割合は投与群間で同程度であった（Table 5）。

- 投与期の治験薬投与中止の主な理由は有害事象であった。投与期に治験薬投与を中止したすべての治験参加者が治験を継続した（Table 8）。
- 安全性追跡期間での治験薬投与中止の主な理由は治験参加者による同意撤回であった（Table 5）。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，14 例が有害事象により治験を中止した（Table 8）。有害事象により治験を中止した 14 例では，死亡に至った有害事象が認められた。
- 長期安全性追跡期間での治験薬投与中止の主な理由は治験依頼者による治験中止であり（C4671002 試験で入院または死亡の発現割合が低かったため），次いで治験参加者による同意撤回が多かった。

**Table 5. Disposition Events Summary - Full Analysis Set (Protocol C4671002 and C4671005)**

| Number (%) of Participants | Nirmatrelvir 300 mg + Ritonavir 100 mg (N=1707) n (%) | Placebo (N=1702) n (%) | Total (N=3409) n (%) |
|---|---|---|---|
| Disposition phase: Treatment | | | |
| Participants Entered: | 1707 (100.0) | 1702 (100.0) | 3409 (100.0) |
| Discontinued | 94 (5.5) | 108 (6.3) | 202 (5.9) |

**Table 5. Disposition Events Summary - Full Analysis Set (Protocol C4671002 and C4671005)**

| Number (%) of Participants | Nirmatrelvir 300 mg + Ritonavir 100 mg (N=1707) n (%) | Placebo (N=1702) n (%) | Total (N=3409) n (%) |
|---|---|---|---|
| Reason for discontinuation | | | |
| Adverse event | 37 (2.2) | 50 (2.9) | 87 (2.6) |
| Death | 0 | 0 | 0 |
| Lack of efficacy | 0 | 0 | 0 |
| Lost to follow-up | 0 | 0 | 0 |
| Noncompliance with study drug | 0 | 0 | 0 |
| Pregnancy | 0 | 0 | 0 |
| Protocol deviation | 0 | 0 | 0 |
| Study terminated by sponsor | 0 | 0 | 0 |
| Withdrawal by participant | 39 (2.3) | 39 (2.3) | 78 (2.3) |
| Medication error without associated adverse event | 0 | 1 (<0.1) | 1 (<0.1) |
| No longer meets eligibility criteria | 5 (0.3) | 4 (0.2) | 9 (0.3) |
| Other | 13 (0.8) | 14 (0.8) | 27 (0.8) |
| Completed | 1613 (94.5) | 1594 (93.7) | 3207 (94.1) |
| Ongoing | 0 | 0 | 0 |
| Disposition phase: Follow-up | | | |
| Participants Entered: | 1707 (100.0) | 1702 (100.0) | 3409 (100.0) |
| Discontinued | 91 (5.3) | 94 (5.5) | 185 (5.4) |
| Reason for discontinuation | | | |
| Adverse event | 0 | 0 | 0 |
| Death | 0 | 14 (0.8) | 14 (0.4) |
| Lost to follow-up | 14 (0.8) | 9 (0.5) | 23 (0.7) |
| Study terminated by sponsor | 0 | 0 | 0 |
| Withdrawal by participant | 59 (3.5) | 59 (3.5) | 118 (3.5) |
| Other | 18 (1.1) | 12 (0.7) | 30 (0.9) |
| Completed | 1616 (94.7) | 1608 (94.5) | 3224 (94.6) |
| Ongoing | 0 | 0 | 0 |
| Disposition phase: Long-term follow-up | | | |
| Participants Entered: | 1707 (100.0) | 1702 (100.0) | 3409 (100.0) |
| Discontinued | 212 (12.4) | 216 (12.7) | 428 (12.6) |
| Reason for discontinuation | | | |
| Adverse event | 0 | 0 | 0 |
| Death | 0 | 16 (0.9) | 16 (0.5) |
| Lost to follow-up | 29 (1.7) | 19 (1.1) | 48 (1.4) |
| Study terminated by sponsor | 108 (6.3) | 105 (6.2) | 213 (6.2) |

**Table 5. Disposition Events Summary - Full Analysis Set (Protocol C4671002 and C4671005)**

| Number (%) of Participants | Nirmatrelvir 300 mg + Ritonavir 100 mg (N=1707) n (%) | Placebo (N=1702) n (%) | Total (N=3409) n (%) |
|---|---|---|---|
| Withdrawal by participant | 59 (3.5) | 64 (3.8) | 123 (3.6) |
| Other | 16 (0.9) | 12 (0.7) | 28 (0.8) |
| Completed | 1495 (87.6) | 1486 (87.3) | 2981 (87.4) |
| Ongoing | 0 | 0 | 0 |

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: adds Table Generation: 16FEB2023 (20:09)
(Database snapshot date : C4671005:29APR2022,C4671002:11AUG2022) Output
File: ./nda_pooled/iss_p3_lplv_SiteEx/adds_s001
Table 14.1.1.2i Nirmatrelvir/ritonavir is for Pfizer internal use.

治験参加者の評価

安全性併合解析集団（C4671005 試験 + C4671002 試験）では，合計 1692 例の治験参加者が PF-07321332/リトナビル 300/100 mg の投与を受け，1687 例の治験参加者がプラセボの投与を受けた（Table 6）。

**Table 6. Participant Evaluation Groups - All Screened Participants (Protocol C4671002 and C4671005)**

| | Nirmatrelvir 300 mg + Ritonavir 100 mg (N=1707) n (%) | Placebo (N=1702) n (%) | Total (N=3409) n (%) |
|---|---|---|---|
| Screened: 3663 | | | |
| Screened failure: 232 | | | |
| Not screen failure but not randomized: 22 | | | |
| Assigned to treatment | 1707 (100.0) | 1702 (100.0) | 3409 (100.0) |
| Treated | 1692 (99.1) | 1687 (99.1) | 3379 (99.1) |
| Not treated | 15 (0.9) | 15 (0.9) | 30 (0.9) |
| Full analysis set | 1707 (100.0) | 1702 (100.0) | 3409 (100.0) |
| Safety analysis set | 1692 (99.1) | 1687 (99.1) | 3379 (99.1) |

**Table 6. Participant Evaluation Groups - All Screened Participants (Protocol C4671002 and C4671005)**

| | Nirmatrelvir 300 mg + Ritonavir 100 mg (N=1707) n (%) | Placebo (N=1702) n (%) | Total (N=3409) n (%) |
|---|---|---|---|

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: adsl Table Generation: 10FEB2023 (00:34)
(Database snapshot date : C4671005:29APR2022,C4671002:11AUG2022) Output
File: ./nda_pooled/iss_p3_lplv_SiteEx/adsl_s002
Table 14.1.1.1i Nirmatrelvir/ritonavir is for Pfizer internal use.

### 1.3. 治験対象集団の人口統計学的特性およびその他の特性

安全性併合解析集団（C4671005 試験 ＋C4671002 試験）における PF-07321332/リトナビル群およびプラセボ群の人口統計学的特性およびその他の特性は同様であった（Table 7）。

- 治験参加者の約 50%は男性であった。
- 治験参加者の過半数は白人であった。各投与群の治験参加者の約 41%がヒスパニックまたはラテン系であった。
- 無作為化の時点で，年齢の中央値（範囲）は 43（18.0～88.0）歳であり，328 例（9.7%）の治験参加者が 65 歳以上であった。BMI の平均値（標準偏差）は 27.99（5.56）kg/$m^2$ であった。

ベースライン特性は両投与群で均衡していた。

- すべての治験参加者は SARS-CoV-2 の確定診断を受け，その多く（95.3%）は治験薬投与前 3 日以内に実施した SARS-CoV-2 陽性検査により適格とされた。
- 治験参加者の 69.1%が発症から 3 日以内に治験薬の初回投与を受けた。
- 治験参加者の 21.7%が COVID-19 ワクチン接種を受けていた。SARS-CoV-2 ワクチン接種歴のある治験参加者は C4671005 試験から除外されたため，C4671005 試験ではワクチン接種状況を収集しなかった。よって，この治験参加者の割合は C4671002 試験のみのデータを反映したものである。
- 治験参加者の 39.6%は，ベースライン時の血清学的検査で陰性であった。
- 治験参加者の 80.9%は，治験実施計画書に規定した COVID-19 重症化のリスク因子を 1 つ以上有しており，およそ半数が事前に規定したリスク因子を 2 つ以上有していた。治験参加者

の多く（68.2%）のベースライン時の BMI は 25 kg/m$^2$ 以上であった。いずれかの投与群で10%以上の治験参加者が治験開始時から有していたその他のよくみられた併存疾患は，喫煙者［985 例（29.2%）］および高血圧［824 例（24.4%）］であった。

- 治験参加者の 65.5%はベースライン時のウイルス量が 4.0 $Log_{10}$ copies/mL 以上，治験参加者の 29.0%はベースライン時のウイルス量が 7.0 $Log_{10}$ copies/mL 以上であった。

FAS を用いた結果も安全性解析対象集団の結果と一貫していた（M5.3.5.1 Summary of Clinical Safety Appendix 5，Table 14.1.2.1i）。

**Table 7. Demographic and Baseline Characteristics - Safety Analysis Set (Protocol C4671002 and C4671005)**

| | Nirmatrelvir 300 mg + Ritonavir 100 mg (N=1692) | Placebo (N=1687) | Total (N=3379) |
|---|---|---|---|
| Age (years), n (%) | | | |
| < 18 | 0 | 0 | 0 |
| 18 - 44 | 928 (54.8) | 861 (51.0) | 1789 (52.9) |
| 45 - 59 | 499 (29.5) | 523 (31.0) | 1022 (30.2) |
| 60 - 64 | 100 (5.9) | 140 (8.3) | 240 (7.1) |
| 65 - 74 | 126 (7.4) | 122 (7.2) | 248 (7.3) |
| ≥ 75 | 39 (2.3) | 41 (2.4) | 80 (2.4) |
| n | 1692 | 1687 | 3379 |
| Mean (SD) | 43.66 (14.74) | 44.71 (14.78) | 44.19 (14.77) |
| Median (range) | 42.00 (18.00, 87.00) | 44.00 (18.00, 88.00) | 43.00 (18.00, 88.00) |
| Age group (years), n (%) | | | |
| ≤ 60 | 1453 (85.9) | 1410 (83.6) | 2863 (84.7) |
| > 60 | 239 (14.1) | 277 (16.4) | 516 (15.3) |
| < 75 | 1653 (97.7) | 1646 (97.6) | 3299 (97.6) |
| ≥ 75 | 39 (2.3) | 41 (2.4) | 80 (2.4) |
| Gender, n (%) | | | |
| Male | 826 (48.8) | 820 (48.6) | 1646 (48.7) |
| Female | 866 (51.2) | 867 (51.4) | 1733 (51.3) |
| Race, n (%) | | | |
| White | 1240 (73.3) | 1254 (74.3) | 2494 (73.8) |
| Black or African American | 80 (4.7) | 58 (3.4) | 138 (4.1) |
| Asian | 222 (13.1) | 228 (13.5) | 450 (13.3) |
| American Indian or Alaska Native | 134 (7.9) | 126 (7.5) | 260 (7.7) |
| Native Hawaiian or other Pacific Islander | 0 | 0 | 0 |
| Multiracial | 1 (<0.1) | 2 (0.1) | 3 (<0.1) |
| Other | 0 | 0 | 0 |

**Table 7. Demographic and Baseline Characteristics - Safety Analysis Set (Protocol C4671002 and C4671005)**

| | Nirmatrelvir 300 mg + Ritonavir 100 mg (N=1692) | Placebo (N=1687) | Total (N=3379) |
|---|---|---|---|
| Not reported | 13 (0.8) | 16 (0.9) | 29 (0.9) |
| Unknown | 2 (0.1) | 3 (0.2) | 5 (0.1) |
| Ethnicity, n (%) | | | |
| Hispanic or Latino | 697 (41.2) | 700 (41.5) | 1397 (41.3) |
| Not Hispanic or Latino | 986 (58.3) | 974 (57.7) | 1960 (58.0) |
| Not reported | 9 (0.5) | 13 (0.8) | 22 (0.7) |
| Weight (kg) | | | |
| < 60 | 201 (11.9) | 214 (12.7) | 415 (12.3) |
| 60 - < 80 | 780 (46.1) | 753 (44.6) | 1533 (45.4) |
| ≥ 80 | 711 (42.0) | 719 (42.6) | 1430 (42.3) |
| n | 1692 | 1686 | 3378 |
| Mean (SD) | 78.42 (17.46) | 79.18 (18.54) | 78.80 (18.01) |
| Median (range) | 76.25 (42.00, 170.0) | 76.68 (42.00, 166.0) | 76.40 (42.00, 170.0) |
| Height (cm) | | | |
| n | 1692 | 1687 | 3379 |
| Mean (SD) | 167.5 (9.84) | 167.6 (10.20) | 167.6 (10.02) |
| Median (range) | 167.3 (136.9, 196.0) | 167.6 (125.2, 207.3) | 167.6 (125.2, 207.3) |
| BMI ($kg/m^2$), n (%) | | | |
| < 25 | 546 (32.3) | 529 (31.4) | 1075 (31.8) |
| 25 - < 30 | 673 (39.8) | 653 (38.7) | 1326 (39.2) |
| 30 - < 35 | 318 (18.8) | 329 (19.5) | 647 (19.1) |
| 35 - < 40 | 98 (5.8) | 103 (6.1) | 201 (5.9) |
| ≥ 40 | 57 (3.4) | 72 (4.3) | 129 (3.8) |
| n | 1692 | 1686 | 3378 |
| Mean (SD) | 27.88 (5.42) | 28.10 (5.70) | 27.99 (5.56) |
| Median (range) | 27.20 (16.58, 58.82) | 27.38 (14.20, 59.07) | 27.31 (14.20, 59.07) |
| BMI group ($kg/m^2$), n (%) | | | |
| < 25 | 546 (32.3) | 529 (31.4) | 1075 (31.8) |
| ≥ 25 | 1146 (67.7) | 1157 (68.6) | 2303 (68.2) |
| < 30 | 1219 (72.0) | 1182 (70.1) | 2401 (71.1) |
| ≥ 30 | 473 (28.0) | 504 (29.9) | 977 (28.9) |
| Duration since first diagnosis (Days), n (%) | | | |
| ≤ 3 | 1606 (94.9) | 1614 (95.7) | 3220 (95.3) |
| > 3 | 86 (5.1) | 73 (4.3) | 159 (4.7) |
| n | 1692 | 1687 | 3379 |

**Table 7. Demographic and Baseline Characteristics - Safety Analysis Set (Protocol C4671002 and C4671005)**

| | Nirmatrelvir 300 mg + Ritonavir 100 mg (N=1692) | Placebo (N=1687) | Total (N=3379) |
|---|---|---|---|
| Mean (SD) | 1.18 (1.22) | 1.23 (1.20) | 1.21 (1.21) |
| 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 | 1188 (70.2) | 1148 (68.0) | 2336 (69.1) |
| > 3 | 504 (29.8) | 539 (32.0) | 1043 (30.9) |
| n | 1692 | 1687 | 3379 |
| Mean (SD) | 2.82 (1.12) | 2.89 (1.11) | 2.85 (1.12) |
| 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 (%) | | | |
| 0 | 334 (19.7) | 313 (18.6) | 647 (19.1) |
| Any | 1358 (80.3) | 1374 (81.4) | 2732 (80.9) |
| 1 | 610 (36.1) | 590 (35.0) | 1200 (35.5) |
| 2 | 458 (27.1) | 464 (27.5) | 922 (27.3) |
| 3 | 193 (11.4) | 219 (13.0) | 412 (12.2) |
| ≥ 4 | 97 (5.7) | 101 (6.0) | 198 (5.9) |
| Comorbidities, n (%) | | | |
| Cardiovascular disorder | 46 (2.7) | 55 (3.3) | 101 (3.0) |
| Chronic kidney disease | 7 (0.4) | 9 (0.5) | 16 (0.5) |
| Chronic lung disease | 69 (4.1) | 50 (3.0) | 119 (3.5) |
| Cigarette smoker | 482 (28.5) | 503 (29.8) | 985 (29.2) |
| Diabetes mellitus | 142 (8.4) | 150 (8.9) | 292 (8.6) |
| Hypertension | 401 (23.7) | 423 (25.1) | 824 (24.4) |
| Immunosuppression | 6 (0.4) | 7 (0.4) | 13 (0.4) |
| Cancer | 6 (0.4) | 6 (0.4) | 12 (0.4) |
| Neurodevelopmental disorder | 2 (0.1) | 2 (0.1) | 4 (0.1) |
| Sickle cell disease | 0 | 0 | 0 |
| HIV infection | 0 | 2 (0.1) | 2 (<0.1) |
| Device dependence | 5 (0.3) | 5 (0.3) | 10 (0.3) |
| Geographic region, n (%) | | | |
| United States | 601 (35.5) | 604 (35.8) | 1205 (35.7) |
| Europe | 551 (32.6) | 546 (32.4) | 1097 (32.5) |
| India | 94 (5.6) | 97 (5.7) | 191 (5.7) |
| Rest of World | 446 (26.4) | 440 (26.1) | 886 (26.2) |
| Vaccination status, n (%) | | | |
| Complete | 372 (22.0) | 361 (21.4) | 733 (21.7) |

**Table 7. Demographic and Baseline Characteristics - Safety Analysis Set (Protocol C4671002 and C4671005)**

| | Nirmatrelvir 300 mg + Ritonavir 100 mg (N=1692) | Placebo (N=1687) | Total (N=3379) |
|---|---|---|---|
| Not vaccinated | 1320 (78.0) | 1326 (78.6) | 2646 (78.3) |
| Serology status, n (%) | | | |
| Negative | 665 (39.3) | 674 (40.0) | 1339 (39.6) |
| Positive | 1003 (59.3) | 988 (58.6) | 1991 (58.9) |
| Unknown | 24 (1.4) | 25 (1.5) | 49 (1.5) |
| Viral load ($Log_{10}$ copies/mL), n (%) | | | |
| 0 | 276 (16.3) | 279 (16.5) | 555 (16.4) |
| < 2.7 | 401 (23.7) | 438 (26.0) | 839 (24.8) |
| < 4 | 529 (31.3) | 562 (33.3) | 1091 (32.3) |
| ≥ 4 | 1126 (66.5) | 1086 (64.4) | 2212 (65.5) |
| ≥ 5 | 985 (58.2) | 938 (55.6) | 1923 (56.9) |
| ≥ 6 | 766 (45.3) | 727 (43.1) | 1493 (44.2) |
| < 7 | 1149 (67.9) | 1175 (69.7) | 2324 (68.8) |
| ≥ 7 | 506 (29.9) | 473 (28.0) | 979 (29.0) |
| ≥ 8 | 198 (11.7) | 184 (10.9) | 382 (11.3) |
| ≥ 9 | 9 (0.5) | 9 (0.5) | 18 (0.5) |
| ≥ 10 | 0 | 0 | 0 |
| n | 1655 | 1648 | 3303 |
| Mean (SD) | 4.95 (2.86) | 4.80 (2.87) | 4.88 (2.86) |
| Median (range) | 5.75 (0.00, 9.47) | 5.55 (0.00, 9.37) | 5.66 (0.00, 9.47) |

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 for participants enrolled in 2021, Age ≥ 65, BMI ≥ 30 for participants enrolled in 2022, and Verbatim 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).
Data of immunosuppression is from C4671005 only.
Vaccination status is not collected in C4671005, the counts for 'Complete' represent C4671002 data'.
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: Brazil, Argentina, Colombia, Japan, Malaysia, Mexico, Russian Federation, South Africa, Republic of Korea, Thailand, and Turkey.
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: adsl Table Generation: 10FEB2023 (03:05)
(Database snapshot date : C4671005:29APR2022,C4671002:11AUG2022) Output
File: ./nda_pooled/iss_p3_lplv_SiteEx/adsl_s001_sas
Table 14.1.2.2i Nirmatrelvir/ritonavir is for Pfizer internal use.

## 2. 有害事象

### 2.1. 有害事象の解析

本項では，有害事象の解釈および結論について要約した。

安全性併合解析集団（C4671005 試験 ＋C4671002 試験）を主要な解析対象集団とした。併合の根拠は 1.1.2.1 項に記述した。治験期間（Day 34 まで）を有害事象の主要評価期間とした。

#### 2.1.1. 比較的よくみられる有害事象

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。

PF-07321332/リトナビルの安全性併合解析集団（C4671005 試験 ＋C4671002 試験）での重要な安全性結果を以下に要約した：

- 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（PF-07321332/リトナビル群：23.5%，プラセボ群：24.2%）（2.1.1.1 項）。
- 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（2.1.1.2 項）。
- 発現頻度は低い（1%未満）が，プラセボ群と比較して PF-07321332/リトナビル群で多く報告された（5 例以上の差）有害事象を以下に示す。
    - 消化不良：PF-07321332/リトナビル群で 12 例（0.7%），プラセボ群で 6 例（0.4%）（以下同順）
    - 筋肉痛：8 例（0.5%），1 例（0.1%）
    - 悪寒：5 例（0.3%），0 例（0%）
    - 製品の後味：5 例（0.3%），0 例（0%）（2.1.1.2 項）
- 両投与群の治験参加者に認められ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。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（2.1.1.2 項）。
- 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（4.9%）と比較して PF-07321332/リトナビル群（1.5%）で低かった（2.1.3 項）。
- 有害事象により治験薬の投与を中止した治験参加者の割合は低く，PF-07321332/リトナビル群（2.2%）とプラセボ群（3.0%）で同程度であった（2.1.4.1 項）。
- 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 例がワクチン接種歴がない重症化リスクの高い C4671005 試験の治験参加者であり，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，いずれも積極的安全性収集期間中（Day 34 まで）に死亡した。その他の 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，治験責任医師により治験対象疾患と関連すると判断され，治験薬と関連ありと判断された事象はなかった。治験対象疾患と関連のない死亡が 1 例に認められ，死因は基礎疾患の急性骨髄性白血病の再発に伴う敗血症と報告された（2.1.2 項）。

- 因果関係を問わない血行動態事象を発現した治験参加者の割合は，投与群間で同程度であった（2.1.5.1 項）。
- 因果関係を問わない炎症性事象を発現した治験参加者の割合は，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を除き，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（5 例以上の差）（2.1.5.2 項）。
- 因果関係を問わない甲状腺関連事象を発現した治験参加者の割合は，投与群間で同程度であった（2.1.5.3 項）。
- 因果関係を問わない SMQ「過敏症」を発現した治験参加者の割合は，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（2.1.5.4 項）。

#### 2.1.1.1. 有害事象の概観

本項では，安全性併合解析集団の Day 34 の来院日までに発現した有害事象全体（因果関係を問わない有害事象および治験薬と関連のある有害事象）の要約を示した。

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 8）。

- 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の投与を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 8. 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) |

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（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数の合計は少なく，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%）］。

**Table 9. Treatment-Emergent Adverse Events (Treatment Related) - DAIDS Grade - Safety Analysis Set (Protocol C4671002 and C4671005)**

| Number (%) of Participants | Nirmatrelvir 300 mg + Ritonavir 100 mg (N=1692) n (%) | Placebo (N=1687) n (%) |
|---|---|---|
| Participants evaluable for adverse events | 1692 | 1687 |
| Number of adverse events | 211 | 98 |
| Participants with adverse events | 150 (8.9) | 70 (4.1) |
| Participants with serious adverse events | 1 (<0.1) | 0 |
| Participants with Maximum Grade 3 or 4 adverse events | 8 (0.5) | 7 (0.4) |
| Participants with Maximum Grade 5 adverse events | 0 | 0 |
| Participants discontinued from study due to adverse events[a] | 0 | 0 |
| Participants discontinued study drug due to AE and continue study[b] | 20 (1.2) | 9 (0.5) |
| Participants with dose reduced or temporary discontinuation due to adverse events | 2 (0.1) | 4 (0.2) |

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 Participant 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 (16:19)
(Database snapshot date : C4671005:29APR2022,C4671002:11AUG2022) Output
File: ./nda pooled/iss p3 lplv SiteEx/adae s021
Table 14.3.1.3.1i Nirmatrelvir/ritonavir is for Pfizer internal use.

### 2.1.1.2. 比較的よくみられる有害事象

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 8）。

- 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 10）。
- 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 10）。

- 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 10）。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）（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）。

  - 筋肉痛は非重篤で，ほとんどは一過性であり（M5.3.5.3 Summary of Clinical Safety Appendix 4，Table 16.2.7.1i），9 件中 2 件（いずれも PF-07321332/リトナビル群）は治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。

    - 治験参加者識別番号 10665012：本治験参加者は，軽度（グレード 1）の味覚不全，口腔咽頭痛および筋肉痛を発現し，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た。筋肉痛の有害事象は回復した。本治験参加者は，ベースライン時に 60 歳以上，BMI 25 kg/m$^2$ 超，心血管障害および高血圧のリスク因子を有していた（M5.3.5.3 Summary of Clinical Safety Appendix 4，Table 16.2.4.2.3i）。

    - 治験参加者識別番号 13245001：本治験参加者は，中等度（グレード 2）の筋肉痛，浮動性めまい，悪心および嘔吐ならびに軽度（グレード 1）の下痢を発現し，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た。筋肉痛は，軽快と報告され，本治験参加者は治験薬の投与を中止した。本治験参加者は，喫煙者であった（M5.3.5.3 Summary of Clinical Safety Appendix 4, Table 16.2.4.2.3i)。本治験参加者の叙述を M5.3.5.1 C4671005 Final LPLV CSR V2 Section 14.3.3 に示した。

  - 悪寒はいずれも非重篤で一過性であり，治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。重症度はいずれも軽度（グレード 1）または中等度（グレード 2）であった（M5.3.5.3 Summary of Clinical Safety Appendix 4，Table 16.2.7.1i）。

  - 製品の後味はいずれも非重篤で，重症度は軽度から中等度（グレード 1～2）であり，転帰不明となった 1 件を除き一過性であった。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。製品の後味の 1 件は，投薬過誤（薬剤の複数回投与－連続する 2 日に治験参加者がリトナビル錠を 2 錠服用）に起因していた（M5.3.5.3 Summary of Clinical Safety Appendix 4，Table 16.2.7.1.1i）。

- 消化不良は非重篤で，重症度は軽度から中等度（グレード 1～2）であり，ほとんどが一過性であった。本事象を発現した PF-07321332/リトナビル群の治験参加者の大部分（12 例中 9 例）では本事象は治験責任医師により治験薬と関連ありと判断され，2 例では治験薬の投与は中止された（M5.3.5.3 Summary of Clinical Safety Appendix 4, Table 16.2.7.1i）。

    - 治験参加者識別番号 12242009：本治験参加者は，Day 1 に消化不良および胃食道逆流性疾患を発現した。いずれの事象も治験責任医師により中等度（グレード 2）および治験薬と関連ありと判断された。治験薬の投与は中止された。本治験参加者の叙述を M5.3.5.4 C4671002 LPLV CSR Section 14.3.3 に示した。

    - 治験参加者識別番号 12242025：本治験参加者は，Day 3 に消化不良および胃食道逆流性疾患を発現した。いずれの事象も治験責任医師により軽度（グレード 1）および治験薬と関連ありと判断された。治験薬の投与は中止された。本治験参加者の叙述を M5.3.5.4 C4671002 LPLV CSR Section 14.3.3 に示した。

- 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）。

- 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）。

重症度がグレード 3 以上の有害事象を発現したすべての治験参加者の叙述を M5.3.5.1 C4671005 LPLV CSR V2 Section 14.3.3 および M5.3.5.4 C4671002 LPLV CSR Section 14.3.3 に示した。

**Table 10. 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) |

**Table 10. 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 (%) |
|---|---|---|
| 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) |

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.

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（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（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。
    - 治験薬と関連のある味覚不全は，PF-07321332/リトナビル群では 74 例（4.4%）に発現した（Table 11）。治験薬と関連のある味覚不全の有害事象はいずれも非重篤で，重度（グレード 3）の 2 件を除き，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 14.3.1.3.6i および Table 14.3.1.3.5i）。

- 治験薬と関連のある下痢は，PF-07321332/リトナビル群では 25 例（1.5%）に発現した（Table 11）。

両投与群で認められた治験薬と関連のある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。PF-07321332/リトナビル群では合計 8 例，プラセボ群では合計 7 例に，グレード 3 または 4 の治験薬と関連のある有害事象が報告された。有害事象に関連する死亡（グレード 5）は，いずれの投与群でも認められなかった（M5.3.5.3 Summary of Clinical Safety Appendix 4，Table 14.3.1.3.5i）。

**Table 11. Decreasing Frequency of Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Treatment Related) 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 | 150 (8.9) | 70 (4.1) |
| NERVOUS SYSTEM DISORDERS | 80 (4.7) | 12 (0.7) |
| Dysgeusia | 74 (4.4) | 1 (0.1) |
| GASTROINTESTINAL DISORDERS | 60 (3.5) | 37 (2.2) |
| Diarrhoea | 25 (1.5) | 10 (0.6) |
| Nausea | 19 (1.1) | 19 (1.1) |

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_s120a
Table 14.3.1.4.8i Nirmatrelvir/ritonavir is for Pfizer internal use.

### 2.1.2. 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）。

これらの治験参加者の叙述を M5.3.5.1 C4671005 LPLV CSR V2 Section 14.3.3（15 例）および M5.3.5.4 C4671002 LPLV CSR Section 14.3.3（1 例）に示した。

### 2.1.3. その他の重篤な有害事象

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 8）。

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（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）。

**Table 12. Summary of Treatment-Emergent Serious Adverse Events by Decreasing Frequency (All Causalities) - Safety Analysis Set (Protocol C4671002 and C4671005)**

| Number of Participants Evaluable for AEs | Nirmatrelvir 300 mg + Ritonavir 100 mg (N=1692) | Placebo (N=1687) |
|---|---|---|
| Number (%) of Participants: by Preferred Term | n (%) | n (%) |
| With any adverse event | 26 (1.5) | 83 (4.9) |
| COVID-19 pneumonia | 10 (0.6) | 44 (2.6) |
| COVID-19 | 2 (0.1) | 8 (0.5) |
| Pneumonia | 2 (0.1) | 13 (0.8) |
| Abscess | 1 (0.1) | 0 |
| Brain stem stroke | 1 (0.1) | 0 |
| Chest discomfort | 1 (0.1) | 0 |
| Colon cancer metastatic | 1 (0.1) | 0 |
| Creatinine renal clearance decreased | 1 (0.1) | 3 (0.2) |
| Dyspnoea | 1 (0.1) | 3 (0.2) |
| Electrolyte imbalance | 1 (0.1) | 0 |
| Facial paralysis | 1 (0.1) | 0 |
| Haemoglobin decreased | 1 (0.1) | 0 |
| Hepatic enzyme increased | 1 (0.1) | 0 |

**Table 12. Summary of Treatment-Emergent Serious Adverse Events by Decreasing Frequency (All Causalities) - Safety Analysis Set (Protocol C4671002 and C4671005)**

| Number of Participants Evaluable for AEs | Nirmatrelvir 300 mg + Ritonavir 100 mg (N=1692) | Placebo (N=1687) |
|---|---|---|
| **Number (%) of Participants: by Preferred Term** | **n (%)** | **n (%)** |
| Hypertensive crisis | 1 (0.1) | 0 |
| Osmotic demyelination syndrome | 1 (0.1) | 0 |
| Oxygen saturation decreased | 1 (0.1) | 0 |
| Palpitations | 1 (0.1) | 0 |
| Pneumonia aspiration | 1 (0.1) | 0 |
| Respiratory distress | 1 (0.1) | 0 |
| Sepsis | 1 (0.1) | 1 (0.1) |
| Acute respiratory failure | 0 | 5 (0.3) |
| Alanine aminotransferase increased | 0 | 1 (0.1) |
| Anaemia | 0 | 1 (0.1) |
| Atypical pneumonia | 0 | 1 (0.1) |
| Colon adenoma | 0 | 1 (0.1) |
| Craniocerebral injury | 0 | 1 (0.1) |
| Eye injury | 0 | 1 (0.1) |
| Fibrin D dimer increased | 0 | 1 (0.1) |
| Hand fracture | 0 | 1 (0.1) |
| Hypoxia | 0 | 2 (0.1) |
| Interstitial lung disease | 0 | 2 (0.1) |
| Pneumonitis | 0 | 5 (0.3) |
| Pulmonary embolism | 0 | 2 (0.1) |
| Rectal haemorrhage | 0 | 1 (0.1) |
| Respiratory failure | 0 | 1 (0.1) |
| Road traffic accident | 0 | 1 (0.1) |
| Wrist fracture | 0 | 1 (0.1) |

Participants are only counted once per treatment per event.
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 (16:19)
(Database snapshot date : C4671005:29APR2022,C4671002:11AUG2022) Output
File: ./nda_pooled/iss_p3_lplv_SiteEx/adae_s180s
Table 14.3.1.2.8i Nirmatrelvir/ritonavir is for Pfizer internal use.

重篤な有害事象を発現したすべての治験参加者の叙述を M5.3.5.1 C4671005 LPLV CSR V2 Section 14.3.3 および M5.3.5.4 C4671002 LPLV CSR Section 14.3.3 に示した。

PF-07321332/リトナビル群の 1 例（治験参加者識別番号 10455002）に発現した治験薬と関連のある重篤な有害事象は，胸部不快感，呼吸困難および動悸であった（M5.3.5.3 Summary of Clinical Safety Appendix 4，Table 14.3.1.3.6i）。

- 胸部不快感，呼吸困難および動悸は，治験薬（リトナビル）と関連ありとする合理的な可能性があると治験責任医師により判断された。つまり，治験薬（PF-07321332）または併用薬と関連ありとする合理的な可能性はなかった。これらの重篤な有害事象により治験薬を投与中止したが，治験は継続し，すべての事象の回復を確認した（M5.3.5.3 Summary of Clinical Safety Appendix 4，Table 16.2.7.3i）。本治験参加者の叙述を M5.3.5.1 C4671005 LPLV CSR V2 Section 14.3.3 に示した。

### 2.1.4. その他の重要な有害事象

#### 2.1.4.1. 治験薬の投与中止に至った有害事象

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（Table 13）。

- いずれかの投与群で 2 例以上報告された治験薬の投与中止に至った因果関係を問わない有害事象は，COVID-19 肺炎，悪心，腎クレアチニン・クリアランス減少，嘔吐，COVID-19，糸球体濾過率減少，肺炎，肺臓炎，白血球数減少，下痢，浮動性めまい，味覚不全，消化不良および胃食道逆流性疾患であった（Table 13）。

- PF-07321332/リトナビル群で 2 例以上報告された治験薬の投与中止に至った因果関係を問わない有害事象は，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（Table 13）。

- 治験責任医師により報告された有害事象による治験薬の投与中止は，PF-07321332/リトナビル群では，軽度（グレード 1）が 23 件，中等度（グレード 2）が 18 件および重度（グレード 3）が 14 件であった。生命を脅かす可能性がある（グレード 4）有害事象は，4 例に発現した。PF-07321332/リトナビル群で報告された治験薬の投与中止に至ったグレード 4 の有害事象は，腎クレアチニン・クリアランス減少（2 例）ならびにヘモグロビン減少および高血圧クリーゼ（各 1 例）であった。治験責任医師により報告された有害事象による治験薬の投与中止は，プラセボ群では重度（グレード 3）が 25 件および生命を脅かす可能性がある（グレード 4）事象が 12 件であった（M5.3.5.3 Summary of Clinical Safety Appendix 4, Table 16.2.7.3i）。

治験責任医師により治験薬と関連があると判断された治験薬の投与中止に至った有害事象は，いずれの投与群もわずか（1.2%以下）であった（Table 9）。

- PF-07321332/リトナビル群では，治験責任医師により治験薬と関連があると判断された治験薬の投与中止に至った有害事象は，合計 20 例 36 件に認められた（M5.3.5.3 Summary of Clinical Safety Appendix 4，Table 16.2.7.3i）。PF-07321332/リトナビル群で治験責任医師により治験薬と関連があると判断された治験薬の投与中止に至った有害事象は，悪心（5 例），

嘔吐（5 例），味覚不全（5 例），下痢（3 例），浮動性めまい（2 例），消化不良（2 例），胃食道逆流性疾患（2 例），ならびに失神寸前の状態，製品の後味，頻尿，腹部不快感，胸部不快感，呼吸困難，動悸，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，筋肉痛，斑状丘疹状皮疹および大腸炎（各 1 例）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うち，PF-07321332/リトナビル群の 1 例（治験参加者識別番号 10455002）が重篤な有害事象（胸部不快感，呼吸困難および動悸）を発現した。これらの事象は，治験責任医師により，治験薬（リトナビル）と関連があると判断する合理的な可能性があるとされた。本治験参加者の叙述を M5.3.5.1 C4671005 LPLV CSR V2 Section 14.3.3 に示した。重篤な有害事象の詳細については，2.1.3 項参照のこと。

有害事象により治験薬の投与中止に至った治験参加者の叙述を M5.3.5.1 C4671005 LPLV CSR V2 Section 14.3.3 および M5.3.5.4 C4671002 LPLV CSR Section 14.3.3 に示した。

**Table 13. Summary of Participants Who Discontinued From Study Drug Due to Adverse Events by Decreasing Frequency (All Causalities) - Safety Analysis Set (Protocol C4671002 and C4671005)**

| Number of Participants Evaluable for AEs | Nirmatrelvir 300 mg + Ritonavir 100 mg (N=1692) | Placebo (N=1687) |
|---|---|---|
| **Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term** | **n (%)** | **n (%)** |
| With any adverse event | 37 (2.2) | 50 (3.0) |
| GASTROINTESTINAL DISORDERS | 13 (0.8) | 10 (0.6) |
| Nausea | 6 (0.4) | 5 (0.3) |
| Vomiting | 6 (0.4) | 4 (0.2) |
| Diarrhoea | 3 (0.2) | 1 (0.1) |
| Dyspepsia | 2 (0.1) | 0 |
| Gastrooesophageal reflux disease | 2 (0.1) | 0 |
| Abdominal discomfort | 1 (0.1) | 0 |
| Abdominal pain lower | 1 (0.1) | 0 |
| Colitis | 1 (0.1) | 0 |
| Gastritis | 0 | 1 (0.1) |
| INVESTIGATIONS | 10 (0.6) | 9 (0.5) |
| Creatinine renal clearance decreased | 4 (0.2) | 4 (0.2) |
| Glomerular filtration rate decreased | 2 (0.1) | 2 (0.1) |
| White blood cell count decreased | 2 (0.1) | 0 |
| Alanine aminotransferase increased | 1 (0.1) | 0 |
| Aspartate aminotransferase increased | 1 (0.1) | 1 (0.1) |

**Table 13. Summary of Participants Who Discontinued From Study Drug Due to Adverse Events by Decreasing Frequency (All Causalities) - Safety Analysis Set (Protocol C4671002 and C4671005)**

| Number of Participants Evaluable for AEs | Nirmatrelvir 300 mg + Ritonavir 100 mg (N=1692) | Placebo (N=1687) |
|---|---|---|
| **Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term** | **n (%)** | **n (%)** |
| Differential white blood cell count abnormal | 1 (0.1) | 0 |
| Haemoglobin decreased | 1 (0.1) | 0 |
| Oxygen saturation decreased | 1 (0.1) | 0 |
| Blood glucose increased | 0 | 1 (0.1) |
| Glomerular filtration rate abnormal | 0 | 1 (0.1) |
| NERVOUS SYSTEM DISORDERS | 8 (0.5) | 2 (0.1) |
| Dysgeusia | 5 (0.3) | 0 |
| Dizziness | 2 (0.1) | 1 (0.1) |
| Presyncope | 1 (0.1) | 0 |
| Restless legs syndrome | 0 | 1 (0.1) |
| INFECTIONS AND INFESTATIONS | 3 (0.2) | 21 (1.2) |
| COVID-19 | 1 (0.1) | 3 (0.2) |
| COVID-19 pneumonia | 1 (0.1) | 14 (0.8) |
| Pneumonia | 1 (0.1) | 4 (0.2) |
| RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS | 2 (0.1) | 9 (0.5) |
| Dyspnoea | 1 (0.1) | 1 (0.1) |
| Respiratory distress | 1 (0.1) | 0 |
| Acute respiratory failure | 0 | 1 (0.1) |
| Cough | 0 | 1 (0.1) |
| Hypoxia | 0 | 1 (0.1) |
| Interstitial lung disease | 0 | 1 (0.1) |
| Pneumonitis | 0 | 3 (0.2) |
| Respiratory failure | 0 | 1 (0.1) |
| BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS | 1 (0.1) | 0 |
| Leukopenia | 1 (0.1) | 0 |
| Neutropenia | 1 (0.1) | 0 |
| CARDIAC DISORDERS | 1 (0.1) | 0 |
| Palpitations | 1 (0.1) | 0 |
| GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS | 1 (0.1) | 2 (0.1) |
| Chest discomfort | 1 (0.1) | 0 |

**Table 13. Summary of Participants Who Discontinued From Study Drug Due to Adverse Events by Decreasing Frequency (All Causalities) - Safety Analysis Set (Protocol C4671002 and C4671005)**

| Number of Participants Evaluable for AEs<br><br>Number (%) of Participants:<br>by SYSTEM ORGAN CLASS<br>and Preferred Term | Nirmatrelvir 300 mg + Ritonavir 100 mg (N=1692)<br><br>n (%) | Placebo (N=1687)<br><br>n (%) |
|---|---|---|
| Asthenia | 0 | 1 (0.1) |
| Peripheral swelling | 0 | 1 (0.1) |
| MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS | 1 (0.1) | 0 |
| Myalgia | 1 (0.1) | 0 |
| PRODUCT ISSUES | 1 (0.1) | 0 |
| Product after taste | 1 (0.1) | 0 |
| RENAL AND URINARY DISORDERS | 1 (0.1) | 1 (0.1) |
| Pollakiuria | 1 (0.1) | 0 |
| Renal impairment | 0 | 1 (0.1) |
| REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS | 1 (0.1) | 0 |
| Vaginal haemorrhage | 1 (0.1) | 0 |
| SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS | 1 (0.1) | 1 (0.1) |
| Rash maculo-papular | 1 (0.1) | 0 |
| Rash | 0 | 1 (0.1) |
| VASCULAR DISORDERS | 1 (0.1) | 0 |
| Hypertensive crisis | 1 (0.1) | 0 |
| PSYCHIATRIC DISORDERS | 0 | 1 (0.1) |
| Insomnia | 0 | 1 (0.1) |

Includes AEs that started on or prior to Day 34 visit.
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.
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_s181
Table 14.3.1.1.3i Nirmatrelvir/ritonavir is for Pfizer internal use.

### 2.1.5. 器官別または症候群別有害事象の解析

- 安全性併合解析集団では，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（2.1.5.1 項）。

- 安全性併合解析集団では，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の発現頻度が PF-07321332/リトナビル群と比較してプラセボ群で高い（5 例以上の差）ことを除き，投与群間で同程度であった（2.1.5.2 項）。

- 安全性併合解析集団では，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（2.1.5.3 項）。

- 安全性併合解析集団では，因果関係を問わない SMQ「過敏症」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（2.1.5.4 項）。

本項では，血行動態事象，炎症性事象，甲状腺関連事象および過敏症事象を含む PF-07321332/リトナビルに関連する特記すべき有害事象を検討する（詳細は 1.1.2.2.1 項を参照）。安全性評価項目の評価を裏付けるため，有害事象データに加え臨床検査結果およびバイタルサインのデータも評価対象とした。

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。

### 2.1.5.1. 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 14 に示した。

**Table 14. 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 |

**Table 14. 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 |

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（M5.3.5.3 Summary of Clinical Safety Appendix 4，Table 14.3.1.4.1i）。

高血圧の叙述を M5.3.5.4 C4671002 LPLV CSR Section 14.3.3 および M5.3.5.1 C4671005 LPLV CSR V2 Section 14.3.3 に示した。

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。詳細については 4.1 項参照のこと。

### 2.1.5.2. 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 15 に示した。

**Table 15. 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) |

**Table 15. 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 |
| 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）（M5.3.5.3 Summary of Clinical Safety Appendix 4，Table 14.3.1.4.3i）。

### 2.1.5.3. 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 16 に示した。

**Table 16. 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）（M5.3.5.3 Summary of Clinical Safety Appendix 4, Table 14.3.1.4.2i）。TSH およびチロキシン臨床検査パラメータの詳細については 3 項参照のこと。

**2.1.5.4. 過敏症事象**

安全性併合解析集団の因果関係を問わない SMQ「過敏症」の有害事象の要約を Table 17 に示した。

**Table 17. Summary of Treatment-Emergent Hypersensitivity 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** | **4 (0.2)** | **10 (0.6)** |
| | | |
| Rash | 2 (0.1) | 3 (0.2) |
| Allergic cough | 1 (0.1) | 0 |
| Rash maculo-papular | 1 (0.1) | 0 |
| Bronchospasm | 0 | 2 (0.1) |
| Eye swelling | 0 | 1 (0.1) |
| Rhinitis allergic | 0 | 2 (0.1) |
| Urticaria | 0 | 2 (0.1) |
| Allergic sinusitis | 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 14.3.1.4.4i

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（M5.3.5.3 Summary of Clinical Safety Appendix 4, Table 14.3.1.4.4i）。

PF-07321332/リトナビルを投与した治験参加者の過敏症反応［MedDRA SMQ「過敏症」（狭域）－Appendix 3 参照］の叙述を M5.3.5.1 C4671005 LPLV CSR V2 Section 14.3.3 および M5.3.5.4 C4671002 LPLV CSR Section 14.3.3 に示した。

### 2.1.5.5. 副作用と判断される有害事象

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。

本概要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決定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 18）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 18. 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

### 2.2. 個別有害事象の文章による説明

治験完了および治験進行中の治験参加者の叙述をそれぞれ以下に示した：

- M5.3.5.1 C4671005 LPLV CSR V2 Section 14.3.3
- M 5.3.5.4 C4671002 LPLV CSR Section 14.3.3

すべての第 2/3 相試験の因果関係を問わない死亡，因果関係を問わない重篤な有害事象，治験薬（PF-07321332/リトナビル）と関連のある重篤な有害事象，妊娠/授乳中の曝露，治験薬の投与中止に至った非重篤の有害事象およびその他の重要な有害事象（高血圧）の叙述を示した。米国の FDA からの依頼に基づき，グレード 3 以上の有害事象，過敏症反応（実薬のみ）および DILI 基準に該当する治験参加者についても安全性の叙述を示すこととした。叙述事象の報告期間を Table 19 に示した。

**Table 19. Safety Narratives**

| Safety Narrative Criteria | Narrative Event Reporting Period |
|---|---|
| Deaths, all-causality | Through End of Study [Week 24 (1002, 1005)] |
| SAE, treatment-related (nirmatrelvir/ritonavir) | |
| Exposure During Pregnancy/ Breastfeeding | |
| SAE, all-causality | Through protocol-defined active collection period (28 calendar days after last administration of study intervention) |
| Non-Serious AE Resulting in Permanent Discontinuation from Study Intervention | |
| Other Significant AE: | |
| - Hypertension, [MedDRA SMQ (narrow scope)] | |
| - Grade 3 or higher AEs | |
| - Participants who meet DILI criteria as defined in the Protocols Section 10.6. Appendix 6: Liver Safety: Suggested Actions and Follow-Up Assessments and Study Intervention Rechallenge Guidelines Potential Cases of Drug-Induced Liver Injury. | |
| - Hypersensitivity reactions [MedDRA SMQ (narrow scope)], for participants who received active treatment only. | |

**3. 臨床検査値の評価**

安全性の併合解析の結果では，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，治験薬の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（Table 20）。

- いずれかの投与群で発現頻度が 5%以上の臨床検査値異常は，好中球数（ULN の 1.2 倍超），フィブリノゲン（ベースライン値の 0.75 倍未満，ベースライン値の 1.25 倍超），aPTT（ULN の 1.1 倍超），D ダイマー（ULN の 1.5 倍超），プロトロンビン時間（ULN の 1.1 倍超），重炭酸塩（LLN の 0.9 倍未満），TSH（ULN の 1.2 倍超），ブドウ糖（ULN の 1.5 倍超）およびクレアチンキナーゼ（ULN の 2 倍超）であった。
    - これらの臨床検査項目のうち，好中球数（ULN の 1.2 倍超），aPTT（ULN の 1.1 倍超），プロトロンビン時間（ULN の 1.1 倍超），重炭酸塩（LLN の 0.9 倍未満），TSH（ULN の 1.2 倍超），ブドウ糖（ULN の 1.5 倍超），フィブリノゲン（ベースライン値

の 0.75 倍未満）およびクレアチンキナーゼ（ULN の 2 倍超）の異常値の発現頻度は，投与群間で同程度であった。

- フィブリノゲン（ベースライン値の 1.25 倍超）および D ダイマー（ULN の 1.5 倍超）の異常値の発現頻度は，PF-07321332/リトナビル群と比較してプラセボ群で高かった。

**Table 20. Incidence of Laboratory Test Abnormalities (Without Regard to Baseline Abnormality) - Safety Analysis Set (Protocol C4671002 and C4671005)**

| Laboratory Abnormalities: | | | Nirmatrelvir 300 mg + Ritonavir 100 mg | | Placebo | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Number of Participants Evaluable for Laboratory Abnormalities: | | | 1625 | | 1620 | |
| Number (%) of Participants with Laboratory Abnormalities: | | | 1141 (70.2%) | | 1196 (73.8%) | |
| **Group** | **Parameter (Units)** | **Primary Criteria** | **N** | **n (%)** | **N** | **n (%)** |
| HEMATOLOGY | Hemoglobin (g/dL) | < 0.8x LLN | 1429 | 4 ( 0.3) | 1435 | 17 ( 1.2) |
| | Hematocrit (%) | < 0.8x LLN | 1429 | 0 | 1435 | 1 (<0.1) |
| | Erythrocytes (10^12/L) | < 0.8x LLN | 1429 | 7 ( 0.5) | 1435 | 13 ( 0.9) |
| | Platelets (10^9/L) | < 0.5x LLN | 1413 | 0 | 1422 | 4 ( 0.3) |
| | | > 1.75x ULN | 1413 | 5 ( 0.4) | 1422 | 12 ( 0.8) |
| | Leukocytes (10^9/L) | < 0.6x LLN | 1429 | 2 ( 0.1) | 1435 | 13 ( 0.9) |
| | | > 1.5x ULN | 1429 | 16 ( 1.1) | 1435 | 16 ( 1.1) |
| | Lymphocytes (10^9/L) | < 0.8x LLN | 1419 | 24 ( 1.7) | 1421 | 50 ( 3.5) |
| | | > 1.2x ULN | 1419 | 20 ( 1.4) | 1421 | 14 ( 1.0) |
| | Neutrophils (10^9/L) | < 0.8x LLN | 1413 | 46 ( 3.3) | 1417 | 70 ( 4.9) |
| | | > 1.2x ULN | 1413 | 77 ( 5.4) | 1417 | 49 ( 3.5) |
| | Basophils (10^9/L) | > 1.2x ULN | 1419 | 1 (<0.1) | 1421 | 1 (<0.1) |
| | Eosinophils (10^9/L) | > 1.2x ULN | 1419 | 13 ( 0.9) | 1421 | 13 ( 0.9) |
| | Monocytes (10^9/L) | > 1.2x ULN | 1419 | 11 ( 0.8) | 1421 | 7 ( 0.5) |
| | Activated Partial Thromboplastin Time (sec) | > 1.1x ULN | 1542 | 293 ( 19.0) | 1541 | 300 ( 19.5) |
| | Prothrombin Time (sec) | > 1.1x ULN | 1546 | 111 ( 7.2) | 1542 | 122 ( 7.9) |
| | Prothrombin Intl. Normalized Ratio | > 1.1x ULN | 1546 | 65 ( 4.2) | 1542 | 67 ( 4.3) |
| CLINICAL CHEMISTRY | Bilirubin (mg/dL) | > 1.5x ULN | 1617 | 7 ( 0.4) | 1610 | 7 ( 0.4) |
| | Aspartate Aminotransferase (U/L) | > 3.0x ULN | 1617 | 18 ( 1.1) | 1607 | 16 ( 1.0) |
| | Alanine Aminotransferase (U/L) | > 3.0x ULN | 1617 | 47 ( 2.9) | 1608 | 57 ( 3.5) |

**Table 20. Incidence of Laboratory Test Abnormalities (Without Regard to Baseline Abnormality) - Safety Analysis Set (Protocol C4671002 and C4671005)**

| Laboratory Abnormalities: | | | Nirmatrelvir 300 mg + Ritonavir 100 mg | | Placebo | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Number of Participants Evaluable for Laboratory Abnormalities: | | | 1625 | | 1620 | |
| Number (%) of Participants with Laboratory Abnormalities: | | | 1141 (70.2%) | | 1196 (73.8%) | |
| **Group** | **Parameter (Units)** | **Primary Criteria** | **N** | **n (%)** | **N** | **n (%)** |
| | Lactate Dehydrogenase (U/L) | > 3.0x ULN | 1614 | 1 (<0.1) | 1609 | 1 (<0.1) |
| | Alkaline Phosphatase (U/L) | > 3.0x ULN | 1614 | 1 (<0.1) | 1615 | 2 ( 0.1) |
| | Protein (g/dL) | < 0.8x LLN | 1616 | 1 (<0.1) | 1610 | 0 |
| | | > 1.2x ULN | 1616 | 1 (<0.1) | 1610 | 0 |
| | Albumin (g/dL) | < 0.8x LLN | 1624 | 0 | 1618 | 1 (<0.1) |
| | Urea Nitrogen (mg/dL) | > 1.3x ULN | 1623 | 53 ( 3.3) | 1616 | 59 ( 3.7) |
| | Creatinine (mg/dL) | > 1.3x ULN | 1623 | 6 ( 0.4) | 1616 | 9 ( 0.6) |
| | Sodium (mEq/L) | < 0.95x LLN | 1623 | 3 ( 0.2) | 1616 | 2 ( 0.1) |
| | | > 1.05x ULN | 1623 | 3 ( 0.2) | 1616 | 0 |
| | Potassium (mEq/L) | < 0.9x LLN | 1612 | 14 ( 0.9) | 1616 | 9 ( 0.6) |
| | | > 1.1x ULN | 1612 | 34 ( 2.1) | 1616 | 43 ( 2.7) |
| | Chloride (mEq/L) | < 0.9x LLN | 1623 | 4 ( 0.2) | 1614 | 1 (<0.1) |
| | Calcium (mg/dL) | < 0.9x LLN | 1613 | 13 ( 0.8) | 1615 | 19 ( 1.2) |
| | Bicarbonate (mEq/L) | < 0.9x LLN | 1616 | 140 ( 8.7) | 1610 | 146 ( 9.1) |
| | | > 1.1x ULN | 1616 | 6 ( 0.4) | 1610 | 2 ( 0.1) |
| | Thyroxine, Free (ng/dL) | < 0.8x LLN | 1607 | 10 ( 0.6) | 1598 | 8 ( 0.5) |
| | | > 1.2x ULN | 1607 | 14 ( 0.9) | 1598 | 14 ( 0.9) |
| | Thyrotropin (mIU/L) | < 0.8x LLN | 1613 | 39 ( 2.4) | 1603 | 27 ( 1.7) |
| | | > 1.2x ULN | 1613 | 106 ( 6.6) | 1603 | 128 ( 8.0) |
| | Glucose (mg/dL) | < 0.6x LLN | 1612 | 2 ( 0.1) | 1610 | 0 |

**Table 20. Incidence of Laboratory Test Abnormalities (Without Regard to Baseline Abnormality) - Safety Analysis Set (Protocol C4671002 and C4671005)**

| Laboratory Abnormalities: | | | Nirmatrelvir 300 mg + Ritonavir 100 mg | | Placebo | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Number of Participants Evaluable for Laboratory Abnormalities: | | | 1625 | | 1620 | |
| Number (%) of Participants with Laboratory Abnormalities: | | | 1141 (70.2%) | | 1196 (73.8%) | |
| **Group** | **Parameter (Units)** | **Primary Criteria** | **N** | **n (%)** | **N** | **n (%)** |
| | | > 1.5x ULN | 1612 | 86 ( 5.3) | 1610 | 90 ( 5.6) |
| | Creatine Kinase (U/L) | > 2.0x ULN | 1613 | 88 ( 5.5) | 1608 | 75 ( 4.7) |
| | Fibrinogen (mg/dL) | < 0.75x Baseline | 1602 | 499 ( 31.1) | 1595 | 457 ( 28.7) |
| | | > 1.25x Baseline | 1602 | 247 ( 15.4) | 1595 | 335 ( 21.0) |
| | D-Dimer (ng/mL) | > 1.5x ULN | 1601 | 167 ( 10.4) | 1594 | 240 ( 15.1) |

N = total number of participants with at least one observation of the given laboratory test while on study treatment or during lag time.
n = number of participants with a laboratory abnormality meeting specified criteria while on study treatment or during lag time.
Percentages are displayed for the laboratory tests having a category with ≥ 1 participant meeting the criteria.
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: adlb Table Generation: 17FEB2023 (01:06)
(Database snapshot date : C4671005:29APR2022,C4671002:11AUG2022) Output File: ./nda_pooled/iss_p3_lplv_SiteEx/adlb_s301
Table 14.3.4.1.1i Nirmatrelvir/ritonavir is for Pfizer internal use.

臨床検査値のベースラインからの経時的な平均変化量はおおむね小さく，投与群間で類似していた（M5.3.5.3 Summary of Clinical Safety Appendix 4，Table 14.3.4.1.4i）。COVID-19 に関連する臨床検査項目のいくつかで，プラセボ群と比較して PF-07321332/リトナビル群で改善傾向がみられた。観察された臨床検査値異常は，COVID-19 患者で予測されるものと一致した。

以下の臨床検査項目で，検査値が基準範囲外（ベースライン）から基準範囲内（治験薬の投与後）に変化した治験参加者の割合は，投与群間で同程度であった。

- TSH（M5.3.5.3 Summary of Clinical Safety Appendix 4，Table 14.3.4.1.9i）
- 遊離 T4（M5.3.5.3 Summary of Clinical Safety Appendix 4，Table 14.3.4.1.10i）
- プロトロンビン時間（M5.3.5.3 Summary of Clinical Safety Appendix 4，Table 14.3.4.1.13i）
- 総タンパク（M5.3.5.3 Summary of Clinical Safety Appendix 4，Table 14.3.4.1.16i）
- 血小板（M5.3.5.3 Summary of Clinical Safety Appendix 4，Table 14.3.4.1.12i）
- フィブリノゲン（M5.3.5.3 Summary of Clinical Safety Appendix 4，Table 14.3.4.1.11i）
- D ダイマー（M5.3.5.3 Summary of Clinical Safety Appendix 4，Table 14.3.4.1.7i）
- クレアチニン・クリアランス（M5.3.5.3 Summary of Clinical Safety Appendix 4，Table 14.3.4.1.8i）
- AST（M5.3.5.3 Summary of Clinical Safety Appendix 4，Table 14.3.4.1.5i）
- ALT（M5.3.5.3 Summary of Clinical Safety Appendix 4，Table 14.3.4.1.6i）
- アルブミン（M5.3.5.3 Summary of Clinical Safety Appendix 4，Table 14.3.4.1.15i）
- aPTT（M5.3.5.3 Summary of Clinical Safety Appendix 4，Table 14.3.4.1.14i）

ベースラインの AST，ALT および総ビリルビンが基準範囲内であった治験参加者では，いずれの投与群でも Day 34 までに Hy’s Law の可能性がある症例は特定されなかった（M5.3.5.3 Summary of Clinical Safety Appendix 4，Table 14.3.4.1.17i）。

PF-07321332/リトナビル群の 1 例がベースライン値で Hy’s Law の可能性がある異常値に該当した（M5.3.5.3 Summary of Clinical Safety Appendix 4，Table 14.3.4.1.18i）。しかしながら，肝機能検査値異常は治験薬の投与開始前に認められたため，薬物性肝障害ではなかった。本治験参加者は治験薬の投与を完了し，Day 7 までに Hy’s Law の可能性に関する治験実施計画書の定義に該当しなくなった。肝機能検査値は時間の経過とともに改善し，ALT および AST は Day 37 までに基準値まで回復した。本治験参加者の叙述を M5.3.5.4 C4671002 LPLV CSR Section 14.3.3 に示した。

長期追跡期間では，PF-07321332/リトナビル群の 1 例（治験参加者識別番号 11215011）で Day 56 に Hy’s Law の可能性がある肝機能異常が認められた。本治験参加者は Day 56 に初めて

AST および ALT の上昇が報告された。AST は 446 U/L（基準範囲：10～43 U/L），ALT は 218 U/L（基準範囲：10～40 U/L）で，いずれも ULN の 5 倍超であった。ビリルビンは 4.84 mg/dL（ULN の 4 倍超），アルカリホスファターゼは 212 U/L（基準範囲：43～115 U/L）（ULN の 2 倍未満）であった。同日，本治験参加者は中等度（グレード 2）の肝機能異常（医師報告用語：急性特発性肝機能不全）が認められ，本事象は治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。Day 60 に，本治験参加者はビリルビンおよびアルカリホスファターゼの減少が認められた。ビリルビンは 2.83 mg/dL（ULN の 2 倍超）で，アルカリホスファターゼは 196 U/L（ULN の 2 倍未満）であった。Day 56 に認められた肝機能検査値異常は Hy's Law の可能性がある異常値に該当したが，治験責任医師により既存症の乾癬（2011 年～）と関連ありと評価された。Day 84 で，最後に測定された ALT は 76 U/L，AST は 150 U/L であった（M5.3.5.3 Summary of Clinical Safety Appendix 4，Table 16.2.8.1.3i）。肝機能異常の有害事象は Day 168 に軽快した（M5.3.5.3 Summary of Clinical Safety Appendix 4，Table 16.2.7.1i）。

臨床的に意味のある臨床検査値異常については，治験参加者ごとに M5.3.5.3 Summary of Clinical Safety Appendix 4，Listing 16.2.8.1.3i に示した。

### 4. バイタルサイン，身体的所見および安全性に関連する他の観察項目

#### 4.1. バイタルサイン

安全性の併合解析で，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（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）。

#### 4.2. 心電図

心電図結果の臨床的に意味のある変化と PF-07321332/リトナビル投与の関連は認められなかった。

##### 4.2.1. 安全性の併合解析（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 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）。

#### 4.2.2. 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. 特別な患者集団および状況下における安全性

- 年齢，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結果，重症化リスク因子数，重症化リスク因子となる併存疾患（心血管障害，慢性肺疾患，喫煙，糖尿病，高血圧）および地域に基づく各部分集団の PF-07321332/リトナビルの有害事象データを評価した結果，これらの部分集団のいずれに対しても，PF-07321332/リトナビルの使用上の特別な安全性の警告は不要であることが示された（5.1.1 項および 5.2 項）。

- 青少年での PF-07321332/リトナビル投与の安全性および忍容性は現時点では明らかになっていない。小児を対象とした第 2/3 相試験である C4671026 試験が進行中である。C4671026 試験に最初に組み入れられた 3 例の安全性データでは，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（5.1.4 項）。

- 小児治験参加者での使用を裏付ける安全性情報として，C4671005 試験データの PK モデリングを用いた。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される。成人で PF-07321332/リトナビル 300/100 mg BID 投与の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（5.1.4 項）。PK モデリングの詳細は M2.7.2 に示した。

- 軽度および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評価されており（5.1.2 項），潜在的なリスクは推奨用量を用いることにより軽減される。腎機能障害を有

する治験参加者の推奨用量を 5.3.3 項に示した。重度の腎機能障害（eGFR が 30 mL/min 未満）を有する患者に対する PF-07321332/リトナビルの適正用量は確定していておらず，さらなるデータが得られるまで本剤の投与は推奨しない。

- 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。肝機能障害を有する治験参加者に対する推奨用量は 5.3.3 項を参照のこと。

## 5.1. 内因性要因

### 5.1.1. 安全性の併合解析（C4671005 試験 ＋C4671002 試験）

安全性併合解析集団（C4671005 試験 ＋C4671002 試験）を対象とした内因性要因による部分集団解析での PF-07321332/リトナビルの安全性の要約を Table 21 に示した。

**Table 21. 内因性要因による部分集団での PF-07321332/リトナビルの安全性の要約（安全性併合解析集団：C4671005 試験 + C4671002 試験）**

| 部分集団 | 結果の要約 |
|---|---|
| 年齢<br>60 歳以下（2863 例）<br>60 歳超（516 例） | • 安全性併合解析集団の治験参加者の大部分（85%）は 60 歳以下であった。<br>• 全体として，Day 34 までに発現した有害事象の発現頻度は，60 歳超の治験参加者（PF-07321332/リトナビル群：39.3%，プラセボ群：36.1%）で 60 歳以下の治験参加者（PF-07321332/リトナビル群：20.9%，プラセボ群：21.9%）より高かった。<br>  • SOC「臨床検査」の有害事象の発現頻度が 60 歳超の治験参加者（PF-07321332/リトナビル群：20.9%，プラセボ群：17.7%）で 60 歳以下の部分集団（PF-07321332/リトナビル群：5.8%，プラセボ群：7.7%）より高かったことに起因していた。<br>• 60 歳超および 60 歳以下の部分集団のいずれも，PF-07321332/リトナビル群で最も発現頻度が高かった有害事象は味覚不全（60 歳以下：5.2%，60 歳超：6.7%）であり，全体集団で発現頻度が高かった有害事象と一貫していた（2.1.1.2 項）。<br>• PF-07321332/リトナビル群では，高血圧の発現頻度は 60 歳超の治験参加者（1.7%）で 60 歳以下の治験参加者（0.3%）より高かった。プラセボ群では，高血圧の発現頻度は 60 歳以下の部分集団で 0.2%，60 歳超の治験参加者で 0.7%であった（M5.3.5.3 Summary of Clinical Safety Appendix 4，Table 14.3.1.2.2.1i）。 |
| 75 歳未満（3299 例）<br>75 歳以上（80 例） | • 75 歳以上の治験参加者数は比較的少なかったため，75 歳以上の部分集団での安全性評価は限られたものであった。<br>• 全体として，Day 34 までに発現した有害事象の発現頻度は，75 歳以上の治験参加者（PF-07321332/リトナビル群：56.4%，プラセボ群：43.9%）で 75 歳未満の治験参加者（PF-07321332/リトナビル群：22.7%，プラセボ群：23.8%）より高かった。<br>  • SOC「臨床検査」の有害事象の発現頻度が 75 歳以上の治験参加者（PF-07321332/リトナビル群：33.3%，プラセボ群：19.5%）で 75 歳未満の治験参加者（PF-07321332/リトナビル群：7.4%，プラセボ群：9.1%）より高かったことに起因していた。<br>• 75 歳未満および 75 歳以上の部分集団のいずれも，PF-07321332/リトナビル群で最も発現頻度が高かった有害事象は味覚不全（75 歳未満：5.4%，75 歳以上：5.1%）であり，全体集団で発現頻度が高かった有害事象と一貫していた（2.1.1.2 項）。<br>• 75 歳以上の治験参加者で高血圧は認められなかった（M5.3.5.3 Summary of Clinical Safety Appendix 4，Table 14.3.1.2.2.2i）。 |

**Table 21. 内因性要因による部分集団での PF-07321332/リトナビルの安全性の要約（安全性併合解析集団：C4671005 試験 + C4671002 試験）**

| 部分集団 | 結果の要約 |
|---|---|
| 65 歳未満（3051 例）<br>65 歳以上（328 例） | • 安全性併合解析集団の治験参加者の大部分（90%）は 65 歳未満であった。<br>• 全体として，Day 34 までに発現した有害事象の発現頻度は，65 歳以上の治験参加者（PF-07321332/リトナビル群：42.4%，プラセボ群：37.4%）で 65 歳未満の治験参加者（PF-07321332/リトナビル群：21.4%，プラセボ群：22.8%）より高かった。<br>  • SOC「臨床検査」の有害事象の発現頻度が 65 歳以上の部分集団（PF-07321332/リトナビル群：23.0%，プラセボ群：17.8%）で 65 歳未満の治験参加者（PF-07321332/リトナビル群：6.4%，プラセボ群：8.5%）より高かったことに起因していた。<br>• PF-07321332/リトナビル群で最も発現頻度が高かった有害事象は，65 歳未満および 65 歳以上の部分集団のいずれも味覚不全（65 歳未満：5.6%，65 歳以上：4.2%）であり，全体集団で発現頻度が高かった有害事象と一貫していた（2.1.1.2 項）。<br>• 高血圧の発現頻度は，PF-07321332/リトナビル群では 65 歳以上の治験参加者（2.4%）で 65 歳未満の治験参加者（0.3%）より高かった。プラセボ群では，高血圧の発現頻度は 65 歳未満の治験参加者で 0.3%，65 歳以上の治験参加者で 0.6%であり（M5.3.5.3 Summary of Clinical Safety Appendix 4，Table 14.3.1.2.2.20i），全体集団の結果と一貫していた（2.1.1 項）。 |
| 性別<br>男性（1646 例）<br>女性（1733 例） | • PF-07321332/リトナビルの安全性の観点から，男性と女性で臨床的に意味のある差は認められなかった。<br>• 安全性併合解析集団の治験参加者の約 50%が男性，約 50%が女性であった。<br>• 全体として，Day 34 までに発現した有害事象の発現頻度は，男性（PF-07321332/リトナビル群：23.4%，プラセボ群：23.2%）と女性（PF-07321332/リトナビル群：23.6%，プラセボ群：25.3%）で類似していた。<br>• 男性および女性のいずれも，PF-07321332/リトナビル群で最も発現頻度が高かった有害事象は味覚不全（男性：5.3%，女性：5.5%）であった（M5.3.5.3 Summary of Clinical Safety Appendix 4，Table 14.3.1.2.2.3i）。 |

**Table 21. 内因性要因による部分集団での PF-07321332/リトナビルの安全性の要約（安全性併合解析集団：C4671005 試験 + C4671002 試験）**

| 部分集団 | 結果の要約 |
|---|---|
| 人種<br>白人（2494 例）<br>黒人・アフリカ系アメリカ人（138 例）<br>アジア人（450 例）<br>アメリカインディアン・アラスカ先住民（260 例）<br>混血（3 例）<br>報告なし（29 例）<br>不明（5 例） | • 安全性併合解析集団の治験参加者の大部分（74%）は白人であった。<br>• 混血（3 例），報告なし（29 例）および不明（5 例）の治験参加者は少なかったため，これらの部分集団での安全性評価は限られたものであった。<br>• 全体として，Day 34 までに発現した有害事象の発現頻度は，白人（PF-07321332/リトナビル群：23.6%，プラセボ群：24.6%，以下同順），黒人・アフリカ系アメリカ人（22.5%，27.6%），アジア人（26.1%，20.2%）およびアメリカインディアン・アラスカ先住民（17.2%，23.8%）では類似していた。<br>• PF-07321332/リトナビル群では，筋肉痛の発現頻度はアジア人（2.7%）で白人（0.2%），黒人・アフリカ系アメリカ人（0%）およびアメリカインディアン・アラスカ先住民（0%）より高かった。プラセボ群では，筋肉痛の発現頻度は白人で 0.1%，黒人・アフリカ系アメリカ人で 0%，アジア人で 0.4%およびアメリカインディアン・アラスカ先住民で 0%であった。<br>• PF-07321332/リトナビル群では，胃腸関連有害事象（下痢，悪心および嘔吐を含む）および幾つかの一般・全身障害（悪寒，発熱を含む）の有害事象の発現頻度は，アジア人では他の人種の部分集団の約 2 倍であった。<br>• PF-07321332/リトナビル群では，頭痛の発現頻度はアジア人（2.7%）で黒人・アフリカ系アメリカ人（1.3%），白人（0.9%）およびアメリカインディアン・アラスカ先住民（0%）より高かった（M5.3.5.3 Summary of Clinical Safety Appendix 4，Table 14.3.1.2.2.4i）。 |
| 民族<br>ヒスパニック・ラテン系（1397 例）<br>非ヒスパニック・ラテン系（1960 例）<br>報告なし（22 例） | • 安全性併合解析集団の治験参加者は，非ヒスパニック・ラテン系（58%）の割合が多かった。1%未満の治験参加者が民族の報告なしであった。<br>• 全体として，Day 34 までに発現した有害事象の発現頻度は，非ヒスパニック・ラテン系（PF-07321332/リトナビル群：30.4%，プラセボ群：28.9%）でヒスパニック・ラテン系（PF-07321332/リトナビル群：13.1%，プラセボ群：17.4%）の約 2 倍であった。<br>  • SOC「臨床検査」の有害事象の発現頻度が非ヒスパニック・ラテン系の部分集団（PF-07321332/リトナビル群：11.0%，プラセボ群：11.8%）でヒスパニック・ラテン系の部分集団（PF-07321332/リトナビル群：3.9%，プラセボ群：5.9%）より高かったことに起因していた。<br>• ヒスパニック・ラテン系および非ヒスパニック・ラテン系の部分集団のいずれも，PF-07321332/リトナビル群で最も発現頻度が高かった有害事象は味覚不全（ヒスパニック・ラテン系：2.7%，非ヒスパニック・ラテン系：7.3%）であった（M5.3.5.3 Summary of Clinical Safety Appendix 4，Table 14.3.1.2.2.5i）。 |

**Table 21. 内因性要因による部分集団での PF-07321332/リトナビルの安全性の要約（安全性併合解析集団：C4671005 試験 + C4671002 試験）**

| 部分集団 | 結果の要約 |
|---|---|
| BMI<br>30 kg/m$^2$ 未満（2401 例）<br>30 kg/m$^2$ 以上（977 例） | • PF-07321332/リトナビルの安全性の観点から，30 kg/m$^2$ 未満と 30 kg/m$^2$ 以上の部分集団で臨床的に意味のある差は認められなかった。<br>• 安全性併合解析集団の治験参加者の大部分（71%）は BMI が 30 kg/m$^2$ 未満であった。<br>• 全体として，Day 34 までに発現した有害事象の発現頻度は，BMI が 30 kg/m$^2$ 未満の部分集団（PF-07321332/リトナビル群：22.9%，プラセボ群：22.8%）と 30 kg/m$^2$ 以上の部分集団（PF-07321332/リトナビル群：24.9%，プラセボ群：27.8%）で類似していた。<br>• PF-07321332/リトナビル群で最も発現頻度が高かった有害事象は，BMI が 30 kg/m$^2$ 未満および 30 kg/m$^2$ 以上の部分集団のいずれも，味覚不全（30 kg/m$^2$ 未満：5.4%，30 kg/m$^2$ 以上：5.5%）であった（M5.3.5.3 Summary of Clinical Safety Appendix 4，Table 14.3.1.2.2.7i）。 |
| BMI<br>25 kg/m$^2$ 未満（1075 例）<br>25 kg/m$^2$ 以上（2303 例） | • PF-07321332/リトナビルの安全性の観点から，25 kg/m$^2$ 未満と 25 kg/m$^2$ 以上の部分集団で臨床的に意味のある差は認められなかった。<br>• 安全性併合解析集団の治験参加者の大部分（68%）は BMI が 25 kg/m$^2$ 以上であった。<br>• 全体として，Day 34 までに発現した有害事象の発現頻度は，BMI が 25 kg/m$^2$ 未満の部分集団（PF-07321332/リトナビル群：22.7%，プラセボ群：22.1%）と 25 kg/m$^2$ 以上の部分集団（PF-07321332/リトナビル群：23.8%，プラセボ群：25.2%）で同程度であった。<br>• PF-07321332/リトナビル群で最も発現頻度が高かった有害事象は，BMI が 25 kg/m$^2$ 未満および 25 kg/m$^2$ 以上の部分集団のいずれも，味覚不全（25 kg/m$^2$ 未満：6.2%，25 kg/m$^2$ 以上：5.1%）であった（M5.3.5.3 Summary of Clinical Safety Appendix 4，Table 14.3.1.2.2.8i）。 |
| 体重<br>60 kg$^2$ 未満（415 例）<br>60 kg 以上 80 kg 未満（1533 例）<br>80 kg 以上（1430 例） | • PF-07321332/リトナビルの安全性の観点から，体重の部分集団で臨床的に意味のある差は認められなかった。<br>• 安全性併合解析集団の治験参加者の体重は 12%が 60 kg 未満，45%が 60 kg 以上 80 kg 未満，42%が 80 kg 以上であった。<br>• 全体として，有害事象の発現頻度は，体重が増加するほど高くなる傾向がみられたが，Day 34 までに発現した有害事象全体の発現頻度は，各部分集団内の投与群間で同程度であった（60 kg 未満：PF-07321332/リトナビル群 16.9%，プラセボ群 22.4%，60 kg 以上 80 kg 未満：PF-07321332/リトナビル群 23.6%，プラセボ群 22.2%，80 kg 以上：PF-07321332/リトナビル群 25.2%，プラセボ群 27.0%）。<br>• PF-07321332/リトナビル群での味覚不全の発現頻度は，60 kg 未満（4.5%）および 60 kg 以上 80 kg 未満（4.9%）の部分集団で 80 kg 以上（6.3%）の部分集団より低かった（M5.3.5.3 Summary of Clinical Safety Appendix 4，Table 14.3.1.2.2.9i）。 |

**Table 21. 内因性要因による部分集団での PF-07321332/リトナビルの安全性の要約（安全性併合解析集団：C4671005 試験 + C4671002 試験）**

| 部分集団 | 結果の要約 |
|---|---|
| ワクチン接種状況<br>完了（733 例）<br>接種歴がない（2646 例） | • PF-07321332/リトナビルの安全性の観点から，ワクチン接種状況による部分集団の間で臨床的に意味のある差は認められなかった。<br>• 安全性併合解析集団の治験参加者の大部分（78%）は，治験組み入れ時点でワクチン接種状況が一部接種後または未接種であり，完了していなかった（接種歴がないに含めた）。<br>• 全体として，Day 34 までに発現した有害事象の発現頻度は，ワクチン接種完了の部分集団（PF-07321332/リトナビル群：25.5%，プラセボ群：25.8%）と接種歴がない部分集団（PF-07321332/リトナビル群：22.9%，プラセボ群：23.8%）で類似していた。<br>• PF-07321332/リトナビル群で最も発現頻度が高かった有害事象は，ワクチン接種完了の部分集団および接種歴がない部分集団のいずれも味覚不全（完了：5.6%，接種歴がない：5.4%）であった（M5.3.5.3 Summary of Clinical Safety Appendix 4，Table 14.3.1.2.2.10i）。 |
| ベースライン時のウイルス量<br>$10^4$ copies/mL 未満（1091 例）<br>$10^4$ copies/mL 以上（2212 例） | • 安全性併合解析集団の治験参加者の大部分（65%）は，ベースライン時のウイルス量が $10^4$ copies/mL 以上であった。データ欠測の治験参加者は要約に含めなかった。<br>• 全体として，Day 34 までに発現した有害事象の発現頻度は，ベースライン時のウイルス量が $10^4$ copies/mL 以上の部分集団（PF-07321332/リトナビル群：26.7%，プラセボ群：28.7%）で $10^4$ copies/mL 未満の部分集団（PF-07321332/リトナビル群：16.8%，プラセボ群：15.3%）より高かった。<br>  • PF-07321332/リトナビル群では，SOC「神経障害」の有害事象の発現頻度はベースライン時のウイルス量が $10^4$ copies/mL 以上の部分集団（9.2%）で $10^4$ copies/mL 未満の部分集団（3.8%）より高かった。しかしプラセボ群では，SOC「神経障害」の有害事象は，ベースライン時のウイルス量が $10^4$ copies/mL 以上と $10^4$ copies/mL 未満の部分集団で同程度の発現頻度（$10^4$ copies/mL 以上：2.5%，$10^4$ copies/mL 未満：2.1%）であった。PF-07321332/リトナビル群での SOC「神経障害」の有害事象の発現頻度の差は，味覚不全の発現頻度が $10^4$ copies/mL 以上の部分集団（6.7%）で $10^4$ copies/mL 未満の部分集団（2.8%）より高かったことに一部起因していた。<br>• PF-07321332/リトナビル群で最も発現頻度が高かった有害事象は，ベースライン時のウイルス量が $10^4$ copies/mL 未満および $10^4$ copies/mL 以上の部分集団のいずれも味覚不全（$10^4$ copies/mL 未満：2.8%，$10^4$ copies/mL 以上：6.7%）であった（M5.3.5.3 Summary of Clinical Safety Appendix 4，Table 14.3.1.2.2.11i）。 |

**Table 21. 内因性要因による部分集団での PF-07321332/リトナビルの安全性の要約（安全性併合解析集団：C4671005 試験 + C4671002 試験）**

| 部分集団 | 結果の要約 |
|---|---|
| $10^7$ copies/mL 未満（2324 例）<br>$10^7$ copies/mL 以上（979 例） | • 安全性併合解析集団の治験参加者の大部分（69%）は，ベースライン時のウイルス量が $10^7$ copies/mL 未満であった。<br>• 全体として，Day 34 までに発現した有害事象の発現頻度は，ベースライン時のウイルス量が $10^7$ copies/mL 以上の部分集団（PF-07321332/リトナビル群：27.1%，プラセボ群：28.1%）で $10^7$ copies/mL 未満の部分集団（PF-07321332/リトナビル群：22.0%，プラセボ群：22.6%）より高かった。<br>  • 主に SOC「胃腸障害」の有害事象の発現頻度が $10^7$ copies/mL 以上の部分集団（PF-07321332/リトナビル群：9.7%，プラセボ群：7.6%）で $10^7$ copies/mL 未満の部分集団（PF-07321332/リトナビル群：5.9%，プラセボ群：4.8%）より高かったことに起因していた。<br>  • PF-07321332/リトナビル群では，SOC「神経障害」の有害事象の発現頻度はベースライン時のウイルス量が $10^7$ copies/mL 以上の部分集団（9.9%）で $10^7$ copies/mL 未満の部分集団（6.4%）より高かった。しかしプラセボ群では，SOC「神経障害」の有害事象の発現頻度は，ベースライン時のウイルス量が $10^7$ copies/mL 未満（2.3%）と $10^7$ copies/mL 以上（2.5%）の部分集団で類似していた。PF-07321332/リトナビル群での SOC「神経障害」の有害事象の発現頻度の差は，味覚不全の発現頻度が $10^7$ copies/mL 以上の部分集団（6.9%）で $10^7$ copies/mL 未満の部分集団（4.9%）より高かったことに一部起因していた。<br>• PF-07321332/リトナビル群で最も発現頻度が高かった有害事象は，ベースライン時のウイルス量が $10^7$ copies/mL 未満および $10^7$ copies/mL 以上の部分集団のいずれも味覚不全（$10^7$ copies/mL 未満：4.9%，$10^7$ copies/mL 以上：6.9%）であった（M5.3.5.3 Summary of Clinical Safety Appendix 4，Table 14.3.1.2.2.12i）。 |
| ベースライン時の血清学的検査の結果<br>陽性（1991 例）<br>陰性（1339 例） | • PF-07321332/リトナビルの安全性の観点から，ベースライン時の血清学的検査の結果による部分集団の間で臨床的に意味のある差は認められなかった。<br>• 安全性併合解析集団の治験参加者の大部分（59%）は，ベースライン時の血清学的検査の結果が陽性であった。<br>• 全体として，Day 34 までに発現した有害事象の発現頻度は，PF-07321332/リトナビル群ではベースライン時の血清学的検査の結果が陽性の部分集団と陰性の部分集団で類似していたのに対し，プラセボ群では陰性の治験参加者（30.1%）で陽性の治験参加者（19.6%）より高かった。<br>• PF-07321332/リトナビル群で発現頻度が高かった有害事象は，ベースライン時の血清学的検査の結果が陽性の部分集団と陰性の部分集団で類似していた（M5.3.5.3 Summary of Clinical Safety Appendix 4, Table 14.3.1.2.2.13i）。 |

**Table 21. 内因性要因による部分集団での PF-07321332/リトナビルの安全性の要約（安全性併合解析集団：C4671005 試験 + C4671002 試験）**

| 部分集団 | 結果の要約 |
|---|---|
| 重症化リスク因子数 [a]<br>無（647 例）<br>1 つ（1200 例）<br>2 つ（922 例）<br>3 つ（412 例）<br>4 つ以上（198 例）<br>有（1 つ以上）（2732 例） | • 安全性併合解析集団の治験参加者の大部分（81%）が重症化リスク因子を有しており，内訳は重症化リスク因子数 1 つが 36%，2 つが 27%，3 つが 12%，4 つ以上が 6%であった。<br>• PF-07321332/リトナビルの安全性の観点から，重症化リスク因子なしまたは重症化リスク因子を 1 つもしくは 2 つ有する部分集団で，臨床的に意味のある差は認められなかった。<br>• 全体として，有害事象の発現頻度は，重症化リスク因子を 4 つ以上有する部分集団で，重症化リスク因子なしまたは重症化リスク因子を 1 つ，2 つもしくは 3 つ有する部分集団より高かった。<br>• 重症化リスク因子を 4 つ以上有する部分集団では，SOC「臨床検査」の有害事象の発現頻度は，PF-07321332/リトナビル群（24.7%）でプラセボ群（13.9%）のほぼ 2 倍であった。<br>• 重症化リスク因子を 4 つ以上有する部分集団では，SOC「神経障害」の有害事象の発現頻度が PF-07321332/リトナビル群（12.4%）でプラセボ群（2.0%）より顕著に高く，これは主に味覚不全の発現頻度（PF-07321332/リトナビル群：10.3%，プラセボ群：0%）に起因していた（M5.3.5.3 Summary of Clinical Safety Appendix 4，Table 14.3.1.2.2.14i）。 |
| 併存疾患 [b]：心血管障害<br>有（101 例）<br>無（2654 例） | • 安全性併合解析集団で併存疾患として心血管障害を有していた治験参加者の割合は 3%であった。<br>• 併存疾患として心血管障害を有する治験参加者が少なかったため，この部分集団での安全性評価は限られたものであった（M5.3.5.3 Summary of Clinical Safety Appendix 4，Table 14.3.1.2.2.15i）。 |
| 併存疾患 [b]：慢性肺疾患<br>有（119 例）<br>無（2636 例） | • 安全性併合解析集団で併存疾患として慢性肺疾患を有していた治験参加者の割合は 4%であった。<br>• 併存疾患として慢性肺疾患を有する治験参加者が少なかったため，この部分集団での安全性評価は限られたものであった（M5.3.5.3 Summary of Clinical Safety Appendix 4，Table 14.3.1.2.2.16i）。 |
| 併存疾患 [b]：喫煙<br>喫煙者（985 例）<br>非喫煙者（1771 例） | • 安全性併合解析集団で併存疾患として喫煙者の割合は 29%であった。データ欠測の治験参加者は要約に含めなかった。<br>• 全体として，Day 34 までに発現した有害事象の発現頻度は，非喫煙者（PF-07321332/リトナビル群：24.9%，プラセボ群：27.5%）で喫煙者（PF-07321332/リトナビル群：18.7%，プラセボ群：21.1%）より高かった（M5.3.5.3 Summary of Clinical Safety Appendix 4，Table 14.3.1.2.2.17i）。非喫煙者（平均年齢 47.2 歳）と比較して，喫煙者（41.8 歳）は若かった。また，喫煙者は，有害事象の高い発現頻度と関連のある併存疾患（M5.3.5.3 Summary of Clinical Safety Appendix 4，Table 14.3.1.2.2.18i および Table 14.3.1.2.2.19i）の糖尿病（喫煙者：4.7%，非喫煙者：13.9%）および高血圧（喫煙者：19.3%，非喫煙者：35.7%）を有している割合が非喫煙者より低かった（M5.3.5.3 Summary of Clinical Safety Appendix 4，Table 14.1.2.3i）。 |

**Table 21.　内因性要因による部分集団での PF-07321332/リトナビルの安全性の要約（安全性併合解析集団：C4671005 試験 + C4671002 試験）**

| 部分集団 | 結果の要約 |
|---|---|
| 併存疾患[b]：糖尿病<br>あり（292 例）<br>なし（2464 例） | • 安全性併合解析集団の治験参加者の大部分（73%）は，併存疾患として糖尿病を有していなかった。データ欠測の治験参加者は要約に含めなかった。<br>• 全体として，Day 34 までに発現した有害事象の発現頻度は，糖尿病を有する治験参加者で（PF-07321332/リトナビル群：31.0%，プラセボ群：32.0%）で糖尿病を有しない治験参加者（PF-07321332/リトナビル群：21.8%，プラセボ群：24.3%）より高かった。<br>• PF-07321332/リトナビル群の糖尿病を有する治験参加者の 2%超に認められた有害事象は，味覚不全（6.3%），頭痛（2.1%），呼吸困難（2.1%），COVID-19 肺炎（2.8%），活性化部分トロンボプラスチン時間延長（2.1%），腎クレアチニン・クリアランス減少（2.8%）および下痢（2.8%）であった（M5.3.5.3 Summary of Clinical Safety Appendix 4，Table 14.3.1.2.2.18i）。 |
| 併存疾患[b]：高血圧<br>あり（824 例）<br>なし（1932 例） | • 安全性併合解析集団の治験参加者の大部分（57%）は，併存疾患として高血圧を有していなかった。データ欠測の治験参加者は要約に含めなかった。<br>• 全体として，Day 34 までに発現した有害事象の発現頻度は，高血圧を有する治験参加者で（PF-07321332/リトナビル群：28.9%，プラセボ群：30.7%）で高血圧を有しない治験参加者（PF-07321332/リトナビル群：20.2%，プラセボ群：22.7%）より高かった（M5.3.5.3 Summary of Clinical Safety Appendix 4，Table 14.3.1.2.2.19i）。 |

a 重症化リスク因子には，年齢 60 歳以上，BMI 25 kg/m$^2$ 超，および事前に規定された既往歴（喫煙，免疫抑制状態，慢性腎臓病，高血圧，糖尿病，心血管障害，慢性肺疾患，HIV 感染，鎌状赤血球症，神経発達障害，悪性腫瘍および医療技術への依存）を含めた。
b 併合した治験で計 100 例以上が含まれる併存疾患の部分集団を対象とした。

### 5.1.2. 腎機能障害を有する患者

#### 5.1.2.1. 第 2/3 相試験：C4671005 試験

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 の式で算出された eGFR が 45 mL/min/1.73 $m^2$ 未満[2]）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 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。
    - 36 例中 34 例が中等度の腎機能障害（ベースライン時の eGFR が 30 mL/min 以上 60 mL/min 未満，M5.3.5.1 Summary of Clinical Safety Appendix 5，Table 3.3）を有していた。
    - 36 例中 2 例が重度の腎機能障害（ベースライン時の eGFR が 30 mL/min 未満，M5.3.5.1 Summary of Clinical Safety Appendix 5，Table 3.4）を有していた。
- 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 3.2；ベースライン時に軽度の腎障害を有する患者に対する投与状況の表，M5.3.5.1 Summary of Clinical Safety Appendix 5，Table 3.6），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 3.3）。
- 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，プラセボ群において中等度で 3 例，重度で 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（M2.7.2　2.2.5.2 項の 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。また，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（5.3.3 項）。

#### 5.1.2.2. 第 1 相 C4671011 試験

第 1 相試験 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 PF07321332（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。

本治験では，PF-07321332 の 100 mg をリトナビル併用下で単回経口投与したときの血漿および尿中の PK，安全性ならびに忍容性に対する腎機能障害の影響を検討した。治験の簡潔な叙述および概要を Appendix 2.1 に示した。腎機能障害を有する治験参加者に対する推奨用量を 5.3.3 項に示し，詳細は M2.7.2 を参照のこと。

### 5.1.3. 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。

#### 5.1.3.1. 第 1 相 C4671010 試験

第 1 相試験 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。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。

C4671010 試験では，PF-07321332 の 100 mg をリトナビル併用下で単回経口投与したときの血漿および尿中の PK，安全性ならびに忍容性に対する腎機能障害の影響を検討した。治験の簡潔な叙述および概要を Appendix 2.1 に示した。腎機能障害を有する治験参加者に対する推奨用量を 5.3.3 項に示し，詳細は M2.7.2 を参照のこと。

### 5.1.4. 小児治験参加者（12 歳以上）

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めていない。C4671026 試験の安全性の結果を以下に要約した。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，小児 COVID-19 患者の 5 例が C4671026 試験に組み入れられ，3 例が 2 週間以上の治験への参加を完了した。3 例の治験参加者の叙述を以下に要約した。

治験参加者識別番号 10151001 は 1[redacted] 歳の黒人/アフリカ系アメリカ人女性で，体重 7[redacted].3 kg，身長 15[redacted].5 cm，BMI 28.3 kg/m$^2$ であることから重症化リスクを有していた。本治験参加者は 20[redacted] 年から喘息および過体重の既往歴を有していた。併用薬として 20[redacted] 年からサルブタモール硫酸塩，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted]～[redacted] 日にイブプロフェンを使用していた。本治験参加者はワクチン接種歴が

なく，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に SARS-CoV-2 感染の確定診断を受け，SARS-CoV-2 の徴候および症状として重度の咳嗽および疲労とともに中等度の発熱，悪寒，頭痛，息切れ，筋肉痛，喉の痛み，鼻漏および下痢を発現した。本治験参加者は，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日にコホート 1a（12 歳以上 18 歳未満，体重 40 kg 以上）に組み入れられ，PF-07321332/リトナビルの 300/100 mg 投与を受けた。治験介入として 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 1 日 2 回投与を受け，*Day 6 の最終投与まで計 10 回の PF-07321332/リトナビルの 300/100 mg 投与を受けた。*Day 5 夕方に 1 回投与欠落があり，予定では *Day 6 朝に最終投与であったが *Day 6 夕方に追加の投与を受けた。Day 28 に COVID-19 のすべての徴候および症状が回復し，Day 34 の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に本治験参加者は治験を完了した。有害事象は報告されず，ベースラインまたは追跡調査のバイタルサインはいずれも基準範囲内で，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。

治験参加者識別番号 10461001 は 1[redacted] 歳の白人男性で，体重 8[redacted].9 kg，身長 17[redacted].7 cm，BMI 29.8 kg/m$^2$ であることから重症化リスクを有していた。本治験参加者は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日からざ瘡，不安およびうつ病の既往歴を有していた。併用薬として 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日からドキシサイクリン，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日からクリンダマイシンリン酸エステル 1%外用ローション，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日からアダパレン/過酸化ベンゾイル 0.3%/2.5%外用ジェル，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted]～[redacted] 日にイブプロフェン，ナプロキセンおよびジフェンヒドラミンを使用していた。本治験参加者は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日および 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日にファイザー BioNTech の COVID-19 ワクチン接種を完了しており，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に SARS-CoV-2 感染の確定診断を受け，SARS-CoV-2 の徴候および症状として重度の鼻漏ならびに中等度の咳嗽および喉の痛みを発現した。本治験参加者は，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日にコホート 1a（12 歳以上 18 歳未満，体重 40 kg 以上）に組み入れられ，PF-07321332/リトナビルの 300/100 mg 投与を受けた。治験介入として 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 1 日 2 回投与を受け，*Day 6 の最終投与まで計 10 回の PF-07321332/リトナビルの 300/100 mg 投与を受けた。Day 5 の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に COVID-19 のすべての徴候および症状が回復し，本治験参加者は治験の追跡期間中である。有害事象は報告されず，ベースラインまたは追跡調査のバイタルサインはいずれも基準範囲内で，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。

治験参加者識別番号 10651001 は 1[redacted] 歳の白人女性で，体重 10[redacted].7 kg，身長 15[redacted].5 m，BMI 42.2 kg/m$^2$ であるため重症化リスクを有していた。本治験参加者は 20[redacted] 年～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に排尿障害，20[redacted] 年からペニシリンおよびニトロフラントインのアレルギー，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から尋常性ざ瘡の既往歴を有していた。併用薬として 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（当日のみ）にグアイフェネシン，マルチビタミン D およびペンテト酸亜鉛三ナトリウム，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（当日のみ）にイブプロフェンおよびビタミン C を使用した。本治験参加者は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日および 20[redacted] 年 [redacted] 月にファイザーBioNTech の COVID-19 ワクチン接種を完了しており，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に SARS-CoV-2 感染の確定診断を受け，SARS-CoV-2 の徴候および症状として軽度の咳嗽および鼻漏を発現した。本治験参加者は，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日にコホート 1a（12 歳以上 18 歳未満，体重 40 kg 以上）に組み入れられ，PF-07321332/リトナビルの 300/100 mg 投与を受けた。治験介入として 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 1 日 2 回投与を受け，*Day 5 の最終投与まで計 10 回の投与を受けた。Day 6 の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に COVID-19 のすべての徴候および症状が回復し，本治験参加者は治験の追跡期間中である。有害事象は，*Day 3 にグレード 1 の下痢が 1 件発現した。この下痢は治験責任医師により治験薬と関連ありと判断され，治験薬の変更はなく，薬剤治療または薬剤以外の治療なしで同日に回復の転帰をとった。また，*Day 7 にグレード 1 の咳嗽が 1 件発現し，この咳嗽は治験責任医師により治験薬と関連なしと判断され，治験薬の変更はなく，薬剤治療または薬剤以外の治療なしで

*Day 9 に回復の転帰をとった。ベースラインまたは追跡調査のバイタルサインはいずれも基準範囲内で，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。

本治験では，1 例で下痢および咳嗽の 2 件の有害事象が報告された（M5.3.5.1 C4671026, Table 16.2.7.1）。いずれの事象も重度ではなく，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。

死亡は報告されなかった。

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。PK モデリングの詳細は M2.7.2 に示した。

### 5.2. 外因性要因

安全性併合解析集団（C4671005 試験 ＋C4671002 試験）での外因性要因（地理的地域）による部分集団での PF-07321332/リトナビルの安全性の要約を Table 22 に示した。

**Table 22. 外因性要因による部分集団（地理的地域）での PF-07321332/リトナビルの安全性の要約（安全性併合解析集団：C4671005 試験 ＋C4671002 試験）**

| | |
|---|---|
| 地理的地域<br>米国（1205 例），<br>欧州（1097 例），<br>インド（191 例），<br>その他の地域[a]（886 例） | • 安全性併合解析集団に含まれた各部分集団の治験参加者の割合は，米国，欧州，インドおよびその他の地域でそれぞれ 36%，32%，6%および 26%であった。<br>• 有害事象全体の発現頻度は，他の地理的地域（欧州：31.0%および 31.0%，インド：25.5%および 18.6%，その他の地域：27.4%および 26.4%，PF-07321332/リトナビル群およびプラセボ群の順）と比較して米国（13.3%および 17.5%）で低かった。<br>• PF-07321332/リトナビルを投与した治験参加者では，胃腸関連有害事象および頭痛の発現頻度が，他の地理的地域と比較してインドで高かった。<br>• PF-07321332/リトナビルを投与した治験参加者では，味覚不全の発現頻度が，他の地理的地域（米国：2.7%，インド：0%，その他の地域：4.9%）と比較して欧州（9.8%）で高かった。<br>• PF-07321332/リトナビルを投与した治験参加者では，フィブリン D ダイマー増加の発現頻度が，他の地理的地域（米国：0.5%，インド：0%，その他の地域：0.9%）と比較して欧州（4.2%）で高かった。しかし，本事象の発現頻度はプラセボ群でも増加していた（M5.3.5.3 Summary of Clinical Safety Appendix 4, Table 14.3.1.2.2.6i）。 |

a その他の地域は，アルゼンチン，ブラジル，コロンビア，日本，マレーシア，メキシコ，ペルー，ロシア，南アフリカ共和国，韓国，台湾，タイおよびトルコを含む。

### 5.3. 薬物相互作用

- 強い CYP3A4 阻害薬と併用するときの推奨用法・用量として，PF-07321332/リトナビル 300/100 mg の 1 日 2 回（BID）投与がデータにより裏付けられた。

**＊新薬承認情報提供時に置き換え**

- 第 1 相 C4671015 試験の結果，強い CYP3A4 阻害薬（イトラコナゾール）と PF-07321332/リトナビルを併用投与したときの PF-07321332/リトナビルの定常状態時の $AUC_{tau}$ および $C_{max}$ の調整済み幾何平均値はそれぞれ約 39%および 19%増加したが，臨床的に重要であるとはみなされなかった（5.3.1 項）。

- PF-07321332/リトナビルと強い CYP3A4 誘導薬との併用は禁忌である。
  - 第 1 相 C4671014 試験の結果，強い CYP3A 誘導薬（カルバマゼピン）と PF-07321332/リトナビルを併用投与したときの PF-07321332/リトナビルの定常状態時の $AUC_{inf}$ および $C_{max}$ の調整済み幾何平均値はそれぞれ約 55%および 43%減少した。曝露量の減少は，低い $C_{trough}$ 濃度につながり，有効性に影響を及ぼす可能性がある（5.3.1 項）。

- PF-07321332/リトナビルと CYP3A 基質であるミダゾラムとの併用は禁忌である。
  - 第 1 相試験である C4671013 試験の結果，CYP3A 基質であるミダゾラムと 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は，ミダゾラム単独投与時と比較してそれぞれ 1430%および 368%増加した。PF-07321332/リトナビルの投与により CYP3A が阻害されミダゾラム濃度が上昇する（5.3.2 項）。

- 出血リスクが増加するため，P-gp 基質であるダビガトランと PF-07321332/リトナビルとの併用するときはダビガトランの減量を考慮すること。
  - 第 1 相 C4671012 試験の結果，ダビガトランと PF-07321332/リトナビルの反復投与を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は，ダビガトラン単独投与時と比較してそれぞれ 194%および 233%増加した。PF-07321332/リトナビルの投与により P-gp が阻害されダビガトラン濃度が上昇する（5.3.2 項）。

- PF-07321332/リトナビルは，食事の有無にかかわらず COVID-19 患者に投与することができる（5.3.4 項）。
  - PF-07321332 の PK に対する食事の影響を，経口懸濁液（リトナビル併用）および 250 mg 錠（リトナビル非併用）を用いて，それぞれ C4671001 試験の PART-1 および PART-3 で評価した。第 1 相臨床試験データから PF-07321332/リトナビルが食事の有無に関わらず投与できることが示唆されたため，第 2/3 相試験では食事を考慮せず投与した。
  - 第 1 相 C4671019 試験では，健康成人治験参加者を対象に高脂肪食摂食後に PF-07321332/リトナビルの市販用錠剤を投与したときの PF-07321332 の相対的バイオアベイラビリティに及ぼす影響を評価した。この結果，高脂肪食摂取後に PF-07321332/リトナビルを投与したときの PF-07321332 の $AUC_{inf}$ および $C_{max}$ は，それぞれ 20%および 61%増加した。有害事象，臨床検査異常値，バイタルサインおよび心電図を含む安全性データから，健康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プロファイルは，食後投与および空腹後投与のいずれにおいても許容可能であることが示された。

PF-07321332/リトナビルを投与した DDI 試験 4 試験および食事の影響試験 2 試験の結果を以下に要約した。DDI に関する詳細な考察については，M2.7.2 を参照のこと。食事の影響試験 2 試験に関する詳細な考察については M2.7.1 を参照のこと。

### 5.3.1. 他剤が PF-07321332/リトナビルに及ぼす影響

非臨床試験でのヒト肝臓ミクロソームを用いた PF-07321332 単独投与による検討により，CYP3A が PF-07321332 の酸化的代謝における主要な薬物代謝酵素（$f_m$ = 0.99）であることが示唆された（M2.4）。リトナビルは CYP3A 阻害薬であり，主に CYP3A により代謝される薬剤の血漿中濃度を上昇させる。C4671001 試験のデータから，リトナビルは血漿中 PF-07321332 濃度を著しく上昇させることが示された。リトナビルを PK ブースターとして併用しているにも関わらず，強い阻害薬および誘導薬が PF-07321332 の PK に影響を及ぼす可能性がある。したがって，強い CYP3A 阻害薬としてイトラコナゾール（M5.3.3.4 C4671015 CSR）および強い CYP3A 誘導薬としてカルバマゼピン（M5.3.3.4 C4671014 CSR）を用い，臨床 DDI 試験を実施した。

イトラコナゾール（CYP3A 阻害薬）およびカルバマゼピン（CYP3A 誘導薬）と PF-07321332/リトナビルの併用が，PF-07321332 の AUC および $C_{max}$ に及ぼす影響を Table 23 に要約した。

**Table 23. Effect of Co-administered Drugs on Pharmacokinetics of Nirmatrelvir**

| Co-administered Drug | Drug Dose (schedule) | | N | Ratio of test/reference of geometric means (90% CI) (no effect = 100) | |
|---|---|---|---|---|---|
| | Co-administered | Nirmatrelvir /ritonavir | | $C_{max}$ | AUC[a] |
| Carbamazepine[b] | 300 mg twice daily (16 doses) | 300/100 mg (1 dose) | 9 | 56.82 (47.04, 68.62) | 44.50 (33.77, 58.65) |
| Itraconazole | 200 mg once daily (8 doses) | 300/100 mg twice daily (5 doses) | 11 | 118.57 (112.50, 124.97) | 138.82 (129.25, 149.11) |

a. For carbamazepine, AUC=$AUC_{inf}$, for itraconazole, AUC=$AUC_{tau}$
b. Carbamazepine titrated up to 300 mg twice daily on Day 8 through Day 15 (eg, 100 mg twice daily on Day 1 through Day 3 and 200 mg twice daily on Day 4 through Day 7).
Source: Module 5.3.3.4 Study C4671014 CSR, Table 9 and Study C4671015 CSR, Table 10

### 5.3.2. PF-07321332/リトナビルが他剤に及ぼす影響

非臨床試験データにより，PF-07321332 は CYP3A を可逆的および時間依存的に阻害し，MDR1（P-gp）を阻害する可能性が示唆された（M2.4）。リトナビルも CYP3A および MDR1（P-gp）の強い阻害薬であることから，主として CYP3A を介して代謝される薬剤や MDR1 を介して排泄を受ける薬剤と PF-07321332/リトナビルを併用投与すると，併用薬剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。

しかしながら，PF-07321332 と比較してリトナビルの阻害作用が強いため，PF-07321332/リトナビルを投与したときに，リトナビル単独投与時を上回る DDI のリスクが生じる可能性は低い。確認のため，CYP3A 基質であるミダゾラムに対する PF-07321332/リトナビルの影響を評価する臨床 DDI 試験（M5.3.3.4 C4671013 CSR），および P-gp 基質であるダビガトランに対する PF-07321332/リトナビルの影響を評価する臨床 DDI 試験（M5.3.3.4 C4671012 CSR）を実施した（Table 24）。また，PK ブースターとして低用量のリトナビルを使用したときの DDI の知見は，PF-07321332/リトナビルにも適用することができる。

**Table 24. Effect of Nirmatrelvir/Ritonavir on Pharmacokinetics of Co-Administered Drug**

| Co-administered drug | Drug dose (schedule) | | N | Ratio of test/reference of geometric means (90% CI) (no effect = 100) | |
|---|---|---|---|---|---|
| | Co-administered | nirmatrelvir/ ritonavir | | $C_{max}$ | AUC[a] |
| Midazolam[b] | 2 mg (1 dose) | 300 mg/100 mg twice daily (9 doses) | 10 | 368.33 (318.91, 425.41) | 1430.02 (1204.54, 1697.71) |
| Dabigatran[b] | 75 mg (1 dose) | 300 mg/100 mg twice daily (3 doses) | 24 | 233.06 (172.14, 315.54) | 194.47 (155.29, 243.55) |

a. AUC=AUCinf for both midazolam and dabigatran.
b. For midazolam, Test=nirmatrelvir/ritonavir plus midazolam, Reference=midazolam. Midazolam is an index substrate for CYP3A4. For dabigatran, Test=nirmatrelvir/ritonavir plus dabigatran, Reference=dabigatran. Dabigatran is an index substrate for P-gp.
Source: Module 5.3.3.4 Study C4671013 CSR, Table 10 and Study C4671012 CSR, Table 16.

### 5.3.3. 特定の背景を有する患者集団に対する推奨用量

C4671001 試験（腎機能障害試験），C4671010 試験（肝機能障害試験），C4671014 試験（カルバマゼピンとの DDI 試験）および C4671015 試験（イトラコナゾールとの DDI 試験）から得られた主要な PK データ，ならびに推奨用量を Table 25 に要約した。

**Table 25. 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%<br>↑ $C_{max}$ ≤ 61%<br>No systematic trend across varying degree of renal impairment[4] | 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, |

**Table 25. Summary of Results and Dosing Recommendations in Specific Populations**

| Populations | Change in Nirmatrelvir[a] | Change in Ritonavir[d] | Proposed dosing Nirmatrelvir/Ritonavir |
|---|---|---|---|
| | | | 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.[3]
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: Module 5.3.3.4 Study C4671010 CSR Table 10 and Table 11; Module 5.3.3.4 Study C4671011 CSR Table 12; Module 5.3.3.4 Study C4671015 CSR, Section 11.1.2 and Table 10 and Study C4671014 CSR, Table 9 and Table 11.

特定の背景を有する患者集団に対する推奨用量の詳細については M2.7.2 を参照のこと。

### 5.3.4. 高脂肪食が PF-07321332/リトナビルに及ぼす影響

C4671001 試験の PART-1（250 mg 用量の懸濁液，リトナビル併用）および PART-3（250 mg 錠，リトナビル非併用）で，PF-07321332 の PK に対する食事の影響を評価した。PF-07321332 はリトナビルとの併用投与を意図していることから，第 2/3 相試験の投与に関しては，PF-07321332 とリトナビルの併用投与時の食事の影響のデータを考慮した。

健康治験参加者 7 例を対象に，PF-07321332（250 mg 用量の経口懸濁液）/リトナビル（100 mg）投与時の食事の影響を検討した。食後投与（試験群）の空腹時投与（対照群）に対する PF-07321332 の $AUC_{last}$ および $C_{max}$ の調整済み幾何平均値の比（試験群/対照群）（90% CI）は，それぞれ 101.53%（90.18%，114.31%）および 115.30%（99.36%，133.79%）であったことから，PF-07321332/リトナビル投与時の PF-07321332 の PK に対する食事の影響は最小限であることが示された。このデータを根拠として，第 2/3 相試験では食事の有無にかかわらず PF-07321332/リトナビルを投与可能とした。食事により PF-07321332 の吸収はわずかに遅延し，$T_{max}$ の中央値は，食後投与では 4 時間，空腹時投与では 2.75 時間であった。

第 1 相試験である C4671019 試験では，健康成人治験参加者 12 例を対象に，食事（高脂肪・高カロリー食）摂取後および空腹時にリトナビル併用下（100 mg を 12 時間おきに 3 回投与）で PF-07321332 300 mg を単回経口投与した。食後投与（試験群）の空腹時投与（対照群）に対する PF-07321332 の $AUC_{inf}$ および $C_{max}$ の調整済み幾何平均値の比（試験群/対照群）（90% CI）は，それぞれ 119.67%（108.75%，131.68%）および 161.01%（139.05%，186.44%）であった。食後投与時の曝露量の増加に臨床的な意味はないと考えられた。有害事象，臨床検査異常，バイタルサインおよび心電図を含む安全性データから，健康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プロファイルは，食後投与および空腹時投与のいずれにおいても許容可能であることが示された。食事の影響試験の詳細については M2.7.1 を参照のこと。

以上より，PF-07321332/リトナビルは食事の有無にかかわらず COVID-19 患者に投与することができる。

**5.4. 妊娠および授乳時の使用**

**5.4.1. 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）。

本項では，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。

C4671002 試験の LPLV（2022 年 7 月 25 日）までに，妊娠中の母体曝露に関する新たな報告はなかった。

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，報告時の出生の転帰は以下のとおりであった。

- C4671005 試験/治験参加者識別番号 13255026，プラセボ：転帰不明
- C4671005 試験/治験参加者識別番号 11495052，プラセボ：転帰不明
- C4671002 試験/治験参加者識別番号 13062006，プラセボ：新生児の転帰正常

- 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。報告時の転帰は以下のとおりであった。
  - C4671002 試験/治験参加者識別番号 10642001 の治験参加者以外の者（男性治験参加者の女性パートナー），PF-07321332/リトナビル：転帰不明
  - C4671005 試験/治験参加者識別番号 14915006 の治験参加者以外の者（男性治験参加者の女性パートナー），PF-07321332/リトナビル：転帰不明
    - 全 2 例に関連する有害事象は認められなかった。

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。

妊娠および授乳中の曝露に関する叙述を M5.3.5.1 C4671005 LPLV CSR V2 Section 14.3.3 および M5.3.5.4 C4671002 LPLV CSR Section 14.3.3 に示した。

市販後調査で報告された症例（2022 年 4 月 30 日まで）

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 6.4 項参照のこと。

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。

### 5.4.2. 授乳時の使用

2022 年 4 月 30 日（C4671005 試験）および 2022 年 7 月 25 日（C4671002 試験）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）。

### 5.4.3. 女性および男性の生殖能

ラットを用いた最高用量の投与でも，PF-07321332 に関連する男性または女性の生殖能への影響は認められなかった（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[3]。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。

### 5.5. 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 の 150 mg から 1500 mg を単回投与（PART-1）および PF-07321332/リトナビル 500/100 mg を 10 日間の反復投与（PART-2）を実施し，安全で，忍容性が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，忍容性が良好であることが確認された（M5.3.3.1 C4671001 CSR）。

- C4671002 試験で PF-07321332/リトナビル 300/100 mg を投与した治験参加者 1 例に，過失による過量投与が報告された。本治験参加者は，嘔吐後に繰返し薬剤を服用したことから，15 分以内にリトナビル 4 錠を服用した。結果として治験実施計画書に従い過量投与と認定された（過量投与基準である「24 時間以内に 300 mg を超える投与」に該当）。本治験参加者では，中等度（グレード 2）の嘔吐が報告され，その後回復が確認された（M5.3.5.3 Summary of Clinical Safety Appendix 4，Table 16.2.7.1.1i および Table 16.2.7.1i）。

#### 5.5.1. 投薬過誤

安全性併合解析集団では，PF-07321332/リトナビル群では 38 例，プラセボ群では 34 例に投薬過誤が報告された。大部分の投薬過誤は，偶発的多剤投与（46 件）であった。その他の投薬過誤は，偶発的過量投与（1 件），過少量投与（11 件），劣化製品投与（6 件）および不適切な投与スケジュール（8 件）などであった。PF-07321332/リトナビル群の投薬過誤である偶発的過量投与は，有害事象の嘔吐と関係していた。PF-07321332/リトナビル群で偶発的多剤投与とされ，投薬過誤となった 1 件は，有害事象の製品の後味と関連していた（M5.3.5.3 Summary of Clinical Safety Appendix 4，Table 16.2.7.1.1i および Table 16.2.7.1i）。

### 5.6. 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）。

### 5.7. 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）。

- C4671005 試験で PF-07321332/リトナビルを投与した治験参加者の COVID-19 関連症状の再発については，M2.7.3　5 項で議論した。

### 5.8. 自動車運転および機械操作に対する影響または精神機能の障害

PF-07321332/リトナビルの自動車運転および機械操作能力への影響を検討する治験は実施していない。安全性併合解析集団では，自動車運転および機械操作能力に影響を及ぼし得る有害事象（傾眠，浮動性めまい，失神，霧視，記憶障害，錯乱状態，回転性めまいおよび健忘）の発現頻度はいずれも低く，PF-07321332/リトナビル群およびプラセボ群間で類似していた（M5.3.5.3 Summary of Clinical Safety Appendix 4，Table 14.3.1.2.2i）。

### 5.9. 日本人集団の解析結果

C4671005 試験では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」と定義した。PCD 解析のデータカットオフ時点（2021 年 12 月 11 日）で，6 例（PF-07321332/リトナビル群 4 例，プラセボ群 2 例）の治験参加者が安全性解析対象集団に含まれていた。以下に日本人集団の PCD 解析結果を示した。

#### 5.9.1. 治験薬との因果関係を問わない有害事象

Day 34 の来院日までに発現した治験薬との因果関係を問わない有害事象は，PF-07321332/リトナビル群で 4 例中 2 例に 3 件，プラセボ群で 2 例中 1 例に 2 件認められた。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）および重篤な有害事象は PF-07321332/リトナビル群で認められず，プラセボ群で 1 例に認められた。いずれの投与群においても死亡に至った有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象および治験中止に至った有害事象は認められなかった（M5.3.5.1 C4671005 Japanese subpopulation Table 14.3.1.2.1.j）。

PF-07321332/リトナビル群で認められた治験薬との因果関係を問わない有害事象は，「神経系障害」の味覚不全 2 例および「呼吸器，胸郭および縦隔障害」の喀血 1 例であり，いずれも軽度（グレード 1），転帰は回復であった。プラセボ群で認められた有害事象は，「臨床検査」の肝酵素異常（1 例，グレード 1）および「呼吸器，胸郭および縦隔障害」の肺塞栓症（1 例，グレード 4）であり，いずれの転帰も回復であった（M5.3.5.1 C4671005 Japanese subpopulation Table 14.3.1.2.6.j）。

#### 5.9.2. 治験薬と関連のある有害事象

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は，PF-07321332/リトナビル群で 4 例中 2 例に認められ，プラセボ群 2 例では認められなかった。いずれの投与群においても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，死亡に至った有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象および治験中止に至った有害事象は認められなかった（M5.3.5.1 C4671005 Japanese subpopulation Table 14.3.1.3.1.j）。

PF-07321332/リトナビル群で認められた治験薬と関連のある有害事象は「神経系障害」の味覚不全（2 例，いずれもグレード 1）であり，いずれの転帰も回復であった（M5.3.5.1 C4671005 Japanese subpopulation Table 14.3.1.3.5.j）。

### 5.9.3. 重篤な有害事象

重篤な有害事象はプラセボ群の 1 例に発現した（グレード 4 の肺塞栓症）。本事象は Day 16 に発現して入院を要したが，Day 67 に回復した。治験責任医師の見解では，本事象は治験対象疾患に関連するものであり，治験薬との因果関係はないと判断された。本治験参加者の叙述は M5.3.5.1 C4671005 PCD CSR Section 14.3.3 に示した。

### 5.9.4. 死亡，治験薬の投与または治験中止に至った有害事象

死亡に至った有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象および治験中止に至った有害事象はいずれの投与群でも認められなかった。

### 5.9.5. 臨床検査の評価

本治験中の臨床検査値異常は，好中球（LLN の 0.8 倍未満）が PF-07321332/リトナビル群で 1 例（好中球数：$1.2 \times 10^9$/L），プロトロンビン時間（ULN の 1.1 倍超）およびフィブリノゲン（ベースラインの 1.25 倍超）がプラセボ群の同一の治験参加者で 1 例（プロトロンビン時間：14 秒，フィブリノゲン：484 mg/dL）に認められた。

## 6. 市販後データ

市販後に報告された小児および成人で発現した有害事象は，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。これらの評価から，PF-07321332/リトナビルの使用に関する新たな安全性上の懸念は特定されなかった。

本項では，成人および小児の市販後データの要約ならびに臨床試験データと市販後データの比較を示した。リトナビルの海外添付文書の警告および注意事項に関連する承認後に得られた事象のレビュー結果も併せて示した。2022 年 4 月 30 日のデータロック時のデータに基づき，以下の情報を示した。

これらのデータ解釈時には，市販後副作用報告に関する制限を考慮すべきである：

- 報告は自発的に提出され，情報不足の程度は不明である。有害事象報告実施に影響するいくつかの要因として，販売期間，薬剤の市場占有割合，薬剤または有害事象の公表，反応の重篤度，規制措置，有害事象報告に対する医療従事者および顧客の認知度ならびに訴訟が含まれる。

- 有害事象報告実施については，多くの外的要因が影響を与えるため，本自発報告システムから得られるのは報告症例中の割合であり，発現率を得ることはできない。結果として，一般的には，これらの割合を使用して薬剤間の比較を行うことは適切ではない。自発報告システムは，仮説検証よりシグナル検出として使用されるべきである。

- いくつかの報告では，臨床情報（病歴，診断の検証，発症から薬剤使用までの期間，投与および併用薬の使用など）が，欠落または不十分であり，追跡情報が入手できない場合がある。

- 有害事象報告の蓄積は必ずしも薬剤により特定の有害事象が発現したことを示すものではなく，基礎疾患またはその他の要因（既往歴または併用療法など）によるものである可能性がある。

市販後有害事象報告の累積データ（2022 年 4 月 30 日まで）から，合計 1704 例 4366 件の有害事象報告が特定された。

### 6.1. 成人における市販後データの要約

成人を対象とした市販後有害事象報告の累積データ（2022 年 4 月 30 日まで）の検索により，合計 1205 例 3385 件の有害事象報告が特定された。性別，年齢，転帰，有害事象が発現した国および重篤度を Table 26 に要約した。成人で報告された有害事象（報告症例中の割合が 2%以上）の要約を Table 27 に示した。

**Table 26. Summary of Case Characteristics in Adults (N=1205)**

| | | Number of Cases | Percentage (%) |
|---|---|---|---|
| **Sex** | | | |
| | Female | 750 | 62.2 |
| | Male | 429 | 35.6 |
| | No data | 26 | 2.2 |
| **Age Group (years)** | | | |
| Where age provided (n=1190):<br>Min = 15.0<br>Max = 102.0<br>Mean = 62.7<br>SD = 16.8 | ≤17 | 1[a] | 0.1 |
| | 18 – 30 | 53 | 4.4 |
| | 31 – 50 | 220 | 18.3 |
| | 51 – 64 | 304 | 25.2 |
| | 65 - 74 | 327 | 27.1 |
| | ≥75 | 293 | 24.3 |
| | Unknown | 7 | 0.6 |
| **Case Outcome** | | | |
| | Fatal | 29 | 2.4 |
| | Not recovered/not resolved | 284 | 23.6 |
| | Recovered/resolved | 223 | 18.5 |
| | Recovered/resolved with sequel | 6 | 0.5 |
| | Recovering/resolving | 138 | 11.5 |
| | Unknown | 525 | 43.6 |
| **Country Where Event Occurred ≥2%** | | | |
| | United States | 773 | 64.1 |
| | Japan | 122 | 10.1 |
| | France | 115 | 9.5 |
| | Italy | 56 | 4.6 |
| | Israel | 36 | 3.0 |
| | Germany | 33 | 2.7 |
| | Canada | 24 | 2.0 |

a. Case 202200506713 is counted twice, in both the adult and pediatric data as the age is in the 10s and is unknown if adult or pediatric

**Table 27. Adverse Events Reported in Adults at a Frequency of ≥2%**

| **Adverse Event Reporting Proportion (PT)** | | |
|---|---|---|
| **Total Number of Cases** | 1205 | |
| **Total Number of Adverse Events (PT)** | 3385 | |
| **MedDRA Version** | v.25.0 | |
| **SOC and PT** | **Number of Events** | **Percentage (%)** |
| **Gastrointestinal disorders** | **648** | |
| Abdominal pain upper | 37 | 3.1 |
| Diarrhoea | 183 | 15.2 |
| Nausea | 109 | 9.0 |
| Vomiting | 51 | 4.2 |
| **General disorders and administration site conditions** | **542** | |
| Asthenia | 33 | 2.7 |
| Condition aggravated | 27 | 2.2 |
| Disease recurrence | 29 | 2.4 |
| Drug ineffective | 96 | 8.0 |
| Fatigue | 62 | 5.1 |
| Feeling abnormal | 39 | 3.2 |
| Illness | 42 | 3.5 |
| Malaise | 43 | 3.6 |
| Pyrexia | 24 | 2.0 |
| **Infections and infestations** | **179** | |
| COVID-19 | 119 | 9.9 |
| **Injury, poisoning and procedural complications** | **308** | |
| Incorrect dose administered | 45 | 3.7 |
| Incorrect product administration duration | 30 | 2.5 |
| Off label use | 67 | 5.6 |
| **Metabolism and nutrition disorders** | **46** | |
| Decreased appetite | 27 | 2.2 |
| **Musculoskeletal and connective tissue disorders** | **92** | |
| Myalgia | 31 | 2.6 |
| **Nervous system disorders** | **649** | |
| Dizziness | 38 | 3.2 |
| Dysgeusia | 360 | 29.9 |
| Headache | 67 | 5.6 |
| Taste disorder | 56 | 4.6 |
| **Psychiatric disorders** | **122** | |
| Insomnia | 39 | 3.2 |
| **Respiratory, thoracic and mediastinal disorders** | **235** | |
| Cough | 50 | 4.1 |
| Nasal congestion | 26 | 2.2 |
| Oropharyngeal pain | 36 | 3.0 |
| **Skin and subcutaneous tissue disorders** | **123** | |
| Rash | 25 | 2.1 |
| **Product issues** | **90** | |
| Product taste abnormal | 75 | 6.2 |

## 6.2. 高齢者における市販後データの要約

2022 年 4 月 30 日までの成人を対象とした市販後有害事象報告 1205 例のうち，620 例が高齢者（65 歳以上）の報告であった。高齢者または非高齢者で報告された有害事象（報告症例中の割合が 2%以上）の要約を Table 28 に示した。

これらの高齢者集団での評価から，新たに特定された重要な安全性情報はなかった。高齢者集団の安全性プロファイルは，全体集団で観察されたものと一貫していた。

**Table 28. Post-marketing Adverse Event Reports by System Organ Class and Preferred Term in the Elderly and Non-Elderly ≥2%**

| | Elderly (≥65 years of age) | | Non-Elderly (<65 years of age) | |
|---|---|---|---|---|
| **SOC and PT** | **Events n (%)** | **Cases (N)** | **Events n (%)** | **Cases (N)** |
| **Gastrointestinal** | **323 (52.1%)** | **207** | **323 (55.9%)** | **194** |
| Abdominal pain | 8 (1.3%) | 8 | 13 (2.2%) | 13 |
| Abdominal pain upper | 14 (2.3%) | 14 | 23 (4.0%) | 23 |
| Diarrhoea | 94 (15.2%) | 94 | 88 (15.2%) | 88 |
| Nausea | 52 (8.4%) | 52 | 57 (9.9%) | 57 |
| Vomiting | 27 (4.4%) | 27 | 24 (4.2%) | 24 |
| **General disorders** | **256 (41.3%)** | **190** | **284 (49.1%)** | **192** |
| Asthenia | 15 (2.4%) | 15 | 18 (3.1%) | 18 |
| Condition aggravated | 13 (2.1%) | 13 | 14 (2.4%) | 14 |
| Disease recurrence | 14 (2.3%) | 14 | 15 (2.6%) | 15 |
| Drug ineffective | 44 (7.1%) | 44 | 52 (9.0%) | 52 |
| Fatigue | 27 (4.4%) | 27 | 34 (5.9%) | 34 |
| Feeling abnormal | 19 (3.1%) | 19 | 20 (3.5%) | 20 |
| Illness | 22 (3.5%) | 22 | 20 (3.5%) | 20 |
| Malaise | 21 (3.4%) | 21 | 22 (3.8%) | 22 |
| Pain | 8 (1.3%) | 8 | 14 (2.4%) | 14 |
| Pyrexia | 7 (1.1%) | 7 | 16 (2.8%) | 16 |
| **Infections** | **91 (14.7%)** | **80** | **88 (15.2%)** | **78** |
| COVID-19 | 57 (9.2%) | 57 | 62 (10.7%) | 62 |
| **Injury/procedural complications** | **204 (32.9%)** | **160** | **104 (18.0%)** | **93** |
| Incorrect dose administered | 35 (5.6%) | 35 | 10 (1.7%) | 10 |
| Incorrect product administration duration | 13 (2.1%) | 13 | 17 (2.9%) | 17 |
| Intentional product misuse | 14 (2.3%) | 14 | 6 (1.0%) | 6 |
| Off label use | 38 (6.1%) | 38 | 29 (5.0%) | 29 |
| **Metabolism & nutrition** | **30 (4.8%)** | **28** | **16 (2.8%)** | **16** |
| Decreased appetite | 19 (3.1%) | 19 | 8 (1.4%) | 8 |
| **Musculoskeletal** | **46 (7.4%)** | **33** | **45 (7.8%)** | **36** |
| Myalgia | 14 (2.3%) | 14 | 17 (2.9%) | 17 |
| **Nervous system** | **268 (43.2%)** | **220** | **375 (64.9%)** | **293** |
| Ageusia | 7 (1.1%) | 7 | 14 (2.4%) | 14 |
| Dizziness | 13 (2.1%) | 13 | 24 (4.2%) | 24 |
| Dysgeusia | 144 (23.2%) | 144 | 211 (36.5%) | 211 |
| Headache | 23 (3.7%) | 23 | 44 (7.6%) | 44 |
| Taste disorder | 24 (3.9%) | 24 | 32 (5.5%) | 32 |
| **Product issues** | **43 (6.9%)** | **42** | **46 (8.0%)** | **46** |
| Product taste abnormal | 31 (5.0%) | 31 | 43 (7.4%) | 43 |
| **Psychiatric** | **56 (9.0%)** | **42** | **65 (11.2%)** | **45** |
| Insomnia | 17 (2.7%) | 17 | 22 (3.8%) | 22 |
| **Respiratory** | **103 (16.6%)** | **67** | **132 (22.8%)** | **82** |
| Cough | 23 (3.7%) | 23 | 27 (4.7%) | 27 |
| Nasal congestion | 8 (1.3%) | 8 | 18 (3.1%) | 18 |
| Oropharyngeal pain | 15 (2.4%) | 15 | 21 (3.6%) | 21 |
| **Skin** | **64 (10.3%)** | **42** | **59 (10.2%)** | **44** |
| Rash | 10 (1.6%) | 10 | 15 (2.6%) | 1 |
| | | | | |
| **Total** | **1,688** | **620** | **1683** | **578** |

## 6.3. 小児における市販後データの要約

小児（17 歳以下）を対象とした市販後有害事象報告の累積データ（2022 年 4 月 30 日まで）の検索により，合計 7 例（重篤 3 例，非重篤 4 例）36 件の有害事象報告が特定された。性別，年

齢，転帰および有害事象が発現した国を Table 29 に要約した。小児で報告された有害事象の要約を Table 30 に示した。

**Table 29. Summary of Case Characteristics in Pediatrics (N=7)**

| | | Number of Cases | Percentage (%) |
|---|---|---|---|
| **Sex** | | | |
| | Female | 4 | 57.1 |
| | Male | 2 | 28.6 |
| | No data | 1 | 14.3 |
| **Age Group (years)** | | | |
| Where age provided (n=6):<br>Min = 13.0<br>Max = 17.0<br>Mean = 15.3<br>SD = 2.0 | ≤17 | 7[a] | 100 |
| **Case Outcome** | | | |
| | Not recovered/not resolved | 1 | 14.3 |
| | Recovered/resolved | 3 | 42.9 |
| | Unknown | 3 | 42.9 |
| **Country Where Event Occurred ≥2%** | | | |
| | United States | 2 | 28.6 % |
| | Japan | 3 | 42.9 % |
| | France | 2 | 28.6 % |

a. Case [redacted] is counted twice, in both the adult and pediatric data as the age is in the 10s and is unknown if adult or pediatric

**Table 30. Adverse Events Reported in Pediatrics**

| **Adverse Event Reporting Proportion (PT)** | | |
|---|---|---|
| **Total Number of Cases** | 7 | |
| **Total Number of Adverse Events (PT)** | 36 | |
| **MedDRA Version:** | v.25.0 | |
| **SOC and PT** | **Number of Events** | **Percentage (%)** |
| **Gastrointestinal disorders** | **9** | |
| Dysphagia[c] | 2 | 28.6 |
| Nausea[c] | 2 | 28.6 |
| Retching | 1 | 14.3 |
| Tongue disorder[c] | 1 | 14.3 |
| Vomiting[c] | 3 | 42.9 |
| **General disorders and administration site conditions** | **1** | |
| Crying | 1 | 14.3 |
| **Injury, poisoning and procedural complications** | **3** | |
| Off label use[a] | 2 | 28.6 |
| Product use issue[b] | 1 | 14.3 |
| **Investigations** | **7** | |
| Drug clearance decreased[c] | 1 | 14.3 |
| Grip strength decreased[c] | 1 | 14.3 |
| Liver function test increased[c] | 1 | 14.3 |
| Lymphocyte count decreased | 1 | 14.3 |
| Monocyte count decreased | 1 | 14.3 |

**Table 30. Adverse Events Reported in Pediatrics**

| **Adverse Event Reporting Proportion (PT)** | | |
|---|---|---|
| **Total Number of Cases** | 7 | |
| **Total Number of Adverse Events (PT)** | 36 | |
| **MedDRA Version:** | v.25.0 | |
| **SOC and PT** | **Number of Events** | **Percentage (%)** |
| Neutrophil count decreased | 1 | 14.3 |
| Weight decreased[c] | 1 | 14.3 |
| **Metabolism and nutrition disorders** | **1** | |
| Decreased appetite[c] | 1 | 14.3 |
| **Musculoskeletal and connective tissue disorders** | **2** | |
| Muscle disorder[c] | 1 | 14.3 |
| Muscle twitching[c] | 1 | 14.3 |
| **Nervous system disorders** | **11** | |
| Cerebrovascular accident[c] | 1 | 14.3 |
| Dysarthria[c] | 1 | 14.3 |
| Dyskinesia[c] | 1 | 14.3 |
| Facial paralysis[c] | 1 | 14.3 |
| Facial paresis[c] | 1 | 14.3 |
| Headache[c] | 1 | 14.3 |
| Hemiparesis[c] | 1 | 14.3 |
| Hypoaesthesia[c] | 1 | 14.3 |
| Neurotoxicity[c] | 1 | 14.3 |
| Paraesthesia[c] | 1 | 14.3 |
| Posterior reversible encephalopathy syndrome[c] | 1 | 14.3 |
| **Respiratory, thoracic and mediastinal disorders** | **2** | |
| Choking | 1 | 14.3 |
| Dysphonia[c] | 1 | 14.3 |

a. AER [redacted] – nirmatrelvir/ritonavir used at day 4 of COVID-19 in a 1[redacted]-year-old female patient; AER [redacted] - it was decided to administer one of the ingredients in half in the form of a half dose. No AEs reported in either case.
b. AER [redacted] - prescription of nirmatrelvir/ritonavir for one patient who was under 1[redacted] years old. No AEs reported.
c. 23 AEs were reported in a 1[redacted] year old male receiving chemotherapy for lymphocytic leukaemia (AER [redacted]). He received nirmatrelvir/ritonavir *for 5 days , co-suspect medication methotrexate sodium, first regimen intrathecal on [redacted]20[redacted] at 15 mg and second regimen intravenous from [redacted]20[redacted] to [redacted]20[redacted] at 7350 mg (over 24 hours), and concomitant medications vincristine on [redacted]20[redacted]; mercaptopurine and ondansetron [redacted]20[redacted] to [redacted]20[redacted], ceftriaxone [redacted]20[redacted] to [redacted]20[redacted]; oxycodone [redacted]20[redacted] to [redacted]20[redacted], and acetaminophen [redacted]20[redacted] to [redacted]20[redacted]. Medical history included campylobacter and methicillin-susceptible staphylococcal aureus infections (unspecified if ongoing) and right atrial thrombus (unspecified if ongoing).

全体として，小児患者から得られた限られた情報に基づくものではあるが，報告された小児の市販後の有害事象は，成人での報告と一貫していた。これらの評価から，PF-07321332/リトナビルの小児集団での使用に関する新たな安全性上の懸念は特定されなかった。ファイザーは，すべての好ましくない使用経験報告に基づき PF-07321332/リトナビルの安全性レビューを継続し，安全性データの評価により重要な新規情報が得られた場合には，製品資料を改訂する。

### 6.4. 妊娠および授乳に関する市販後データの要約

2022 年 4 月 30 日までの妊娠および授乳に関する市販後有害事象報告の累積レビューでは，妊娠中の母体曝露に関連する 2 例の報告が特定された。授乳中の曝露に関する症例報告はなかった。

妊娠中の母体曝露が報告された症例について，1 例目は，味覚消失および無嗅覚の有害事象が同時に報告された。米国在住の 3[redacted] 歳女性で，汎下垂体機能低下症および食物アレルギーの病歴があった。併用薬は，デスモプレシン，ヒドロコルチゾンおよびレボチロキシンであった。PF-07321332/リトナビル曝露時に妊娠 27 週であった。追加情報は得られなかった。2 例目は，米国在住の女性で，有害事象は報告されなかった。年齢，病歴および併用薬の報告はなく，PF-07321332/リトナビル曝露時期の報告もなかった。報告時には，2 例の胎児の転帰は不明であった。

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。

### 6.5. 市販後データと臨床試験データとの比較

市販後に報告された小児（13 歳から 17 歳）および成人の有害事象は，第 2/3 相臨床試験（C4671005 試験 ＋C4671002 試験）から得られた安全性データおよび添付文書に記載した副作用と一貫していた。これらの評価から，PF-07321332/リトナビルの使用に関する新たな安全性上の懸念は特定されなかった。ファイザーは，すべての好ましくない使用経験報告に基づき PF-07321332/リトナビルの安全性レビューを継続し，安全性データの評価により重要な新規情報が得られた場合には，製品資料を改訂する。

### 6.6. リトナビルの海外添付文書の警告と注意事項に関連する承認後事象のレビュー

#### 6.6.1. 薬物相互作用による重篤な副作用のリスク

以下の禁忌薬剤のいずれかを併用被疑薬および併用薬として使用した症例を特定するために，2022 年 4 月 30 日までの市販後有害事象報告の累積データを検索した：

アルフゾシン，アミオダロン，アパルタミド，アステミゾール，avanafil，ベプリジル，カルバマゼピン，シサプリド，クロナゼパム，クロザピン，コルヒチン，ジアゼパム，ジヒドロエルゴタミン，dronedarone，encainide，ergonovine，エルゴタミン，エスタゾラム，フレカイニド，フルラゼパム，fusidic acid，ロミタピド，lovastatin，ルラシドン，methylergonovine，ミダゾラム，neratinib，ペチジン，フェノバルビタール，フェニトイン，ピモジド，プロパフェノン，propoxyphene，クエチアピン，キニジン，ranolazine，rifampin，シルデナフィル，シンバスタチン，St. John’s Wort (hypericum perforatum)，テルフェナジン，トリアゾラム，バルデナフィル，ベネトクラクス

2022 年 4 月 30 日までに CYP3A4 基質および CYP3A4 誘導薬と薬物相互作用を示した可能性がある症例は 31 例（累積市販後データセットの 1.8%）であり，その内 12 例は医学的に，19 例は非医学的に確認された。

31 例の詳細を以下に示した：

- 国名：米国（18 例），イタリアおよびフランス（各 4 例），カナダ（2 例），ドイツ，イスラエルおよび日本（各 1 例）
- 重篤度：重篤（8 例），非重篤（23 例）
- 性別：女性（8 例），男性（21 例），データなし（2 例）
- 年齢：範囲 35～88 歳（26 例），平均値 65.7 歳
  31～50 歳（4 例），51～64 歳（6 例），65～74 歳（8 例），75 歳以上（8 例），不明（5 例）

- 転帰：死亡（1 例），未回復（8 例），回復（6 例），軽快（4 例），不明（12 例）
- 関連する併用被疑薬を使用した症例（11 例：重篤 1 例，非重篤 10 例）

関連のある併用被疑薬は，シンバスタチン（4 例），フレカイニドおよびアミオダロン（各 2 例），シルデナフィル，hypericum perforatum，アパルタミド，alfuzocin，コルヒチンおよびリファンピシン（各 1 例）であった。

コード化用語は，禁忌製品の処方（6 例），禁忌製品使用（5 例）および薬物相互作用（1 例）であった。8 例では，有害事象の同時報告がなく，その他の 3 例では有害事象として異常感，感覚鈍麻，悪心，不安，上腹部痛および下痢（各 1 例）が報告された。

関連のある併用薬を使用した症例（20 例：重篤 7 例および非重篤 13 例）

関連のある併用薬は，シンバスタチン（7 例），クロナゼパム（3 例），クエチアピン（2 例），アルフゾシン，アミオダロン，コルヒチン，ジアゼパム，フレカイニド，lovastatin，プロパフェノンおよびベネトクラクス（各 1 例）であった。

関連のある併用薬を使用した症例で報告された重篤な有害事象（7 例）を Table 31 に要約した。

非重篤の有害事象は，味覚不全（6 例），腹痛，下痢，異常感および悪心（各 2 例）ならびに禁忌製品使用，COVID-19，頭痛，心拍数増加，誤用量投与，誤った製品適用期間，回避された投薬過誤，適応外使用，副鼻腔不快感，副鼻腔炎に伴う頭痛，副鼻腔痛，味覚障害および製品使用過程における誤った技法（各 1 例）であった。

**Table 31. Summary of Serious Cases with Relevant Concomitant Drugs**

| AER Number / Country | Death | Age (years) | Sex | Medical History | Concomitant medication | PT Events | Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| [redacted] / United States | N | 3[redacted] | Male | Hypertension / Renal transplant | Amlodipine / Simvastatin[a] / Tacrolimus monohydrate | Aspartate aminotransferase increased, Alanine aminotransferase increased, Blood creatine phosphokinase increased | Recovering/ Resolving |
| [redacted] / Italy | N | 4[redacted] | Male | Asthma / COVID-19 / Hypercholesterolaemia / Hypertension / Obesity | Ramipril / Simvastatin[a] | Meningitis aseptic, C-reactive protein increased | Recovered/ Resolved |
| [redacted] / Italy | N | 6[redacted] | Female | COVID-19 / Chronic obstructive pulmonary disease / Sarcoidosis | Olodaterol hydrochloride, Tiotropium bromide monohydrate / Propafenone hydrochloride[a] | Headache, Diarrhoea, Musculoskeletal stiffness, Joint stiffness, Asthenia | Recovering/ Resolving |
| [redacted] / France | N | 5[redacted] | Male | Lymphocytic lymphoma | Venetoclax[a] | Rectal haemorrhage, Proctitis, Diarrhoea | Not Recovered/ Not resolved |
| [redacted] / Canada | N | 6[redacted] | Female | COVID-19 / Drug hypersensitivity / Dyspnoea / Leukaemia | Clonazepam[a] | Chest pain, Dyspnoea, Feeling abnormal, Nausea, Oropharyngeal pain, Sunburn, Hypersensitivity, Pharyngeal disorder, Dysphagia, Erythema, Facial pain | Recovered/ Resolved |

**Table 31. Summary of Serious Cases with Relevant Concomitant Drugs**

| AER Number / Country | Death | Age (years) | Sex | Medical History | Concomitant medication | PT Events | Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| [redacted] / Japan | Y | 8[redacted] | Male | Cardiac hypertrophy / Cataract / Dementia Alzheimer's type / Emphysema / Glaucoma / Hypertension / Inguinal hernia / Oesophageal polyp / Renal impairment | Amlodipine / Candesartan Cilexetil / Donepezil / Duloxetine / Lemborexant / Olanzapine / Quetiapine[a] | Drug ineffective | Fatal |
| [redacted] / United States | N | 6[redacted] | Male | | Alfuzosin[a] / Cabergoline / Dutasteride / Rosuvastatin Calcium / Testosterone | Blood pressure increased | Recovering/ Resolving |

a. contraindicated drug

これらの症例のレビューに基づき，新たに特定された重要な安全性情報はなかった。現時点で薬物相互作用による重篤な副作用に関する警告および注意事項の改訂は必要ないと判断した。ファイザーは，すべての好ましくない使用経験報告に基づき PF-07321332/リトナビルの安全性レビューを継続し，安全性データの評価により重要な新規情報が得られた場合には，製品資料を改訂する。

### 6.6.2. 早産新生児における毒性

2022 年 4 月 30 日までに受領した早産新生児での市販後有害事象報告はなかった。入手可能なデータから，現時点で早産新生児における毒性に関する警告および注意事項の改訂は必要ないと判断した。ファイザーは，すべての好ましくない使用経験報告に基づき PF-07321332/リトナビルの安全性レビューを継続し，安全性データの評価により重要な新規情報が得られた場合には，製品資料を改訂する。

### 6.6.3. 肝毒性

MedDRA（version 25.0）SMQ「薬物関連肝障害」-包括的検索（狭域および広域）に該当する症例報告を特定するために，2022 年 4 月 30 日までの市販後有害事象報告の累積データを検索した。

2022 年 4 月 30 日までに，肝機能障害に該当する PT にコード化されたのは 24 例（累積市販後データセットの 1.4%）であった。18 例は医学的に，6 例は非医学的に確認された。

24 例の詳細を以下に示した：

- 国名：米国（13 例），日本（5 例），イスラエル（3 例），フランス，ドイツ，韓国（各 1 例）
- 重篤度：重篤（16 例），非重篤（8 例）
- 性別：女性（11 例），男性（9 例），データなし（4 例）
- 年齢：範囲 17.0～99.0 歳（19 例），平均値 67.6 歳
  17 歳以下（1 例），18～30 歳（1 例），31～50 歳（1 例），51～64 歳（3 例），65～74 歳（3 例），75 歳以上（10 例），不明（5 例）
- 関連する有害事象（PT）：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（8 例），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（7 例），肝障害（4 例），肝酵素上昇，黄疸，肝機能検査値上昇（各 3 例），血中アルカリホスファターゼ増加，トランスアミナーゼ上昇（各 2 例），血中ビリルビン増加，胆汁うっ滞，γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加，肝機能異常，肝臓痛，肝炎，国際標準比増加，虚血性肝炎，黄疸眼，黄色皮膚（各 1 例）
- 関連する事象の転帰：死亡（2 例），回復（11 例），軽快（6 例），未回復（2 例），不明（21 例）

報告期間中の 24 例は，いずれも関連のある肝臓疾患の既往はなかった。併用被疑薬は 5 例で報告された：ペムブロリズマブ，ワルファリン，methotrexate sodium，エノキサパリンナトリウム，タクロリムス（各 1 例）。併用薬は 11 例で報告され，2 例以上に報告された薬剤は paracetamol およびビソプロロール（各 3 例），ガバペンチン，オメプラゾールおよびオンダンセトロン（各 2 例）であった。

PF-07321332/リトナビル投与開始から関連する事象の発現までの期間に関する情報は，24 例中 14 例で報告された。

- 黄色皮膚，黄疸および肝機能検査値上昇が 3 例に報告され，投与開始日と同日に発現した。
- 3 例に報告されたアラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，肝障害，トランスアミナーゼ上昇，肝機能検査値上昇および肝臓痛は，投与開始後に発現した。
- 1 例に報告された肝障害は，PF-07321332/リトナビル投与開始 2 日後に発現した。
- 4 例に報告されたアラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（独立した 2 例で両方が報告された），肝障害，血中アルカリホスファターゼ増加は，PF-07321332/リトナビル投与開始 3 日後に発現した。
- 1 例に報告されたアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加は，PF-07321332/リトナビル投与開始 4 日後に発現した。3 例に報告されたアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（独立した 2 例で報告），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，肝機能異常，黄疸および黄疸眼は，PF-07321332/リトナビル投与開始 5 日後に発現した。
- 1 例に報告されたアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，血中ビリルビン増加および胆汁うっ滞は，PF-07321332/リトナビル投与開始 8 日後に発現した。1 例に報告された肝炎は，PF-07321332/リトナビル投与開始 29 日後に発現した。
- これらの症例のレビューに基づき，新たに特定された重要な安全性情報はなかった。入手可能なデータから，現時点で肝毒性に関する警告および注意事項の改訂は必要ないと考えた。ファイザーは，すべての好ましくない使用経験報告に基づき PF-07321332/リトナビルの安全性レビューを継続し，安全性データの評価により重要な新規情報が得られた場合には，製品資料を改訂する。

**6.6.4. 膵炎**

報告期間中に，1 例の重篤な膵炎が報告された。米国の 8[redacted] 歳の男性患者であった。PF-07321332/リトナビル投与 2 日目に，患者は非常に激しい痛みを覚え，膵炎のため 5 日間入院した。3 日間の静脈内輸液処置後，軽めの食事を再開し，鎮痛剤投与およびグルコースモニタリングを受けた。PF-07321332/リトナビル投与を中止し，膵炎に対する治療処置（不明）を実施した。膵炎の確定診断結果は，提供されなかった。病歴（持続の場合は除く）は，関節炎，行動療法，骨障害，心障害，慢性閉塞性肺疾患，高血圧および白血病などであった。併用薬（投与日不明）は，アピキサバン，ドフェチリド，Trelegy Ellipta（フルチカゾンフランカルボン酸エステル，ウメクリジニウム臭化物，ビランテロールトリフェニル酢酸塩），フロセミド，ロサルタン，メトプロロール酒石酸塩，monascus purpureus，オメプラゾール，酸素およびユビデカレノンであった。膵炎の転帰は不明であった。

本症例では，併用薬の投与開始日および PF-07321332/リトナビル投与中止後の膵炎の転帰などの情報が欠落しており，因果関係評価のための情報が不十分であった。

入手可能なデータから，現時点で膵炎に関する警告および注意事項の改訂は必要ないと判断した。ファイザーは，すべての好ましくない使用経験報告に基づき PF-07321332/リトナビルの安全性レビューを継続し，安全性データの評価により重要な新規情報が得られた場合には，製品資料を改訂する。

### 6.6.5. アレルギー反応/過敏症

MedDRA（version 25.0）の SMQ「過敏症」（狭域）に該当する症例報告を特定するために，2022 年 4 月 30 日までの市販後有害事象報告の累積データを検索した。

2022 年 4 月 30 日までに，過敏症に該当する可能性があるのは 98 例（累積市販後データセットの 5.8%）であった。45 例は医学的に，53 例は非医学的に確認した。

98 例の詳細を以下に示した：

- 国名：米国（64 例），日本（17 例），イスラエル（5 例），フランス（4 例），韓国（3 例），ドイツ（2 例），カナダ，イタリアおよびプエルトリコ（各 1 例）
- 重篤度：重篤（28 例），非重篤（70 例）
- 性別：女性（62 例），男性（25 例），データなし（11 例）
- 年齢：範囲 21～90 歳（77 例），平均値 59.8 歳
  18～30 歳（4 例），31～50 歳（18 例），51～64 歳（20 例），65～74 歳（22 例），75 歳以上（13 例），不明（21 例）
- 転帰：未回復（14 例），回復（19 例），軽快（19 例），不明（46 例）
- 関連する併用被疑薬を使用した症例（7 例：重篤 3 例，非重篤 4 例）
- 関連する併用被疑薬：メトホルミン（2 例），アロプリノール，アムロジピンベシル酸塩，アトルバスタチンカルシウム，デキストロメトルファン，デキストロメトルファン臭化水素酸塩/グアイフェネシン/フェニレフリン塩酸塩，イルベサルタン，ロキソプロフェンナトリウム，paracetamol，レバミピドおよびトラネキサム酸（各 1 例）であった。
- 関連する併用薬を使用した症例（29 例：重篤 12 例，非重篤 17 例）
- 関連する併用薬（2 例以上）：paracetamol（6 例），レボチロキシンナトリウム（4 例），acetylsalicylic acid，アスコルビン酸および colecalciferol（各 3 例），炭酸カルシウム，eicosapentaenoic acid ethyl ester，ファモチジン，ガバペンチン，レボチロキシンおよびロサルタン（各 2 例）
- 98 例に報告された関連する有害事象（PT）は，発疹（34 例），蕁麻疹（16 例），過敏症（15 例），薬物過敏症（9 例），紅斑性皮疹（7 例），口唇腫脹（6 例），顔面腫脹および舌腫脹（各 5 例），そう痒性皮疹（4 例），薬疹（3 例），口腔腫脹，咽頭腫脹，小水疱性皮疹および眼瞼腫脹（各 2 例），アナフィラキシー反応，アナフィラキシーショック，アトピー，ざ瘡様皮膚炎，アレルギー性皮膚炎，眼球浮腫，顔面浮腫，歯肉腫脹，喉頭浮腫，肥満細胞活性化症候群，口腔咽頭水疱形成，膿疱性皮疹，ショック，皮膚反応およびスティーヴンス・ジョンソン症候群（各 1 例）であった。

重篤および医学的に確認された症例（16 例）の要約を Table 32 に示した。

**Table 32. Summary of Serious, Medically Confirmed Cases Reporting Hypersensitivity Events**

| AER Number / Country / Suspect Medication(s) | Age (years) / Sex | Medical History | Generic Name Concomitant Medication | Events | Outcome |
|---|---|---|---|---|---|
| [redacted] / United States / Nirmatrelvir/ Ritonavir | 3[redacted] / Female | Asthma / COVID-19 | | Angina pectoris, Hypertension, Tachycardia, Somnolence, Dizziness, Confusional state, Malaise, Intentional dose omission, Mouth swelling, Dysgeusia, Presyncope, Disorientation, Thinking abnormal, Hypersomnia, Dyspnoea, Condition aggravated | Recovered / Resolved |
| [redacted] / United States / Nirmatrelvir/ Ritonavir | 6[redacted] / Female | | | Hypersensitivity, Urticaria, Diarrhoea, Vomiting, Pain, Ocular hyperaemia | Unknown |
| [redacted] / United States / Nirmatrelvir/ Ritonavir | 8[redacted] / Female | | | Laryngeal oedema, Dyspnoea | Unknown |
| [redacted] / United States / Nirmatrelvir/ Ritonavir | 8[redacted] / Male | | | Rash | Recovered / Resolved |
| [redacted] / United States/ Nirmatrelvir/ Ritonavir | 7[redacted] / Female | Drug hypersensitivity | | Swollen tongue, Paraesthesia oral, Speech disorder | Unknown |

**Table 32. Summary of Serious, Medically Confirmed Cases Reporting Hypersensitivity Events**

| AER Number / Country / Suspect Medication(s) | Age (years) / Sex | Medical History | Generic Name Concomitant Medication | Events | Outcome |
|---|---|---|---|---|---|
| [redacted] / United States / Nirmatrelvir/ Ritonavir | 6[redacted] / Male | Heart transplant / Hyperlipidaemia / Immunosuppression | acetylsalicylic acid / calcium carbonate / eicosapentaenoic acid ethyl ester / empagliflozin / eplerenone / famotidine / gabapentin / metoprolol succinate / mycophenolate mofetil / rosuvastatin / sacubitril, valsartan / sertraline / sitagliptin / tacrolimus / tamsulosin | Blood pressure increased, Swollen tongue, Oropharyngeal pain, Chest pain, Dyspnoea | Recovering / Resolving |
| [redacted] / United States / Nirmatrelvir/ Ritonavir | 6[redacted] / Male | Asthma | | Stevens-Johnson syndrome, Peripheral coldness, Skin exfoliation, Skin lesion, Erythema, Arthralgia, Peripheral vascular disorder, Petechiae, Gingival pain, Toothache, Facial pain, Dry eye, Eye pain, Rash, Pain in extremity | Unknown |
| [redacted] / United States / Nirmatrelvir/ Ritonavir | 7[redacted] / Female | | | Drug hypersensitivity, Pruritus, Flushing, Erythema, Hot flush, Abdominal pain upper, Dysgeusia, Gastrooesophageal reflux disease, Weight decreased, Malaise, Asthenia, Oesophagitis | Unknown |

**Table 32. Summary of Serious, Medically Confirmed Cases Reporting Hypersensitivity Events**

| AER Number / Country / Suspect Medication(s) | Age (years) / Sex | Medical History | Generic Name Concomitant Medication | Events | Outcome |
|---|---|---|---|---|---|
| [redacted] / United States / Metformin / Nirmatrelvir/ Ritonavir | 4[redacted] / Female | Asthma / Type 2 diabetes mellitus | | Mast cell activation syndrome, Enteritis infectious, Drug interaction, Blood glucose increased, Abdominal pain, Fatigue, Vomiting, Pyrexia, Diarrhoea, Dizziness, Vision blurred, Memory impairment | Unknown |
| [redacted] / France / Nirmatrelvir/ Ritonavir | 5[redacted] / Female | Ankle fracture / Asthma / COVID-19 / Carpal tunnel syndrome / Complex regional pain syndrome / Diabetes mellitus / Herpes zoster / Hodgkin's disease lymphocyte predominance type stage IV / Hypertension / Meningioma / Obesity / Pregnancy | amoxicillin sodium, clavulanate potassium / budesonide, formoterol fumarate / cyanocobalamin / enoxaparin sodium / ferrous sulfate / pantoprazole / paracetamol | COVID-19, Drug ineffective, Respiratory distress, Urticaria, Incorrect product administration duration | Recovered / Resolved |
| [redacted] / Japan / Amlodipine besilate / Nirmatrelvir/ Ritonavir | 6[redacted] / Male | Hypertension / Pyrexia | doxazosin mesilate / lisinopril / metoprolol tartrate | Anaphylactic shock, Urticaria, Eating disorder, Rash, Dizziness, Malaise | Recovering / Resolving |
| [redacted] / Israel / Nirmatrelvir/ Ritonavir | 6[redacted] / Female | | | Swollen tongue, Dyspnoea, Cough, Vomiting, Diarrhoea, Asthenia, Intentional product misuse | Unknown |

**Table 32. Summary of Serious, Medically Confirmed Cases Reporting Hypersensitivity Events**

| AER Number / Country / Suspect Medication(s) | Age (years) / Sex | Medical History | Generic Name Concomitant Medication | Events | Outcome |
|---|---|---|---|---|---|
| [redacted] / United States / Nirmatrelvir/ Ritonavir | 6[redacted] / Female | Autoimmune thyroiditis / Depression / Gastrooesophageal reflux disease / Hypertension / Osteoporosis | amlodipine / bupropion hydrochloride / denosumab / levothyroxine sodium | Diarrhoea, Pharyngeal swelling, Oropharyngeal pain, Dysphagia, Gastrooesophageal reflux disease, Condition aggravated | Recovering / Resolving |
| [redacted] / Germany / Nirmatrelvir/ Ritonavir | 7[redacted] / Male | Ageusia / Anosmia / Asthma / COVID-19 / Cardiac disorder / Cardiac pacemaker insertion / Decreased appetite / Fatigue / Headache / Pain in extremity / Pyrexia / Tongue coated / Tongue discolouration / Weight decreased | | Pneumonia, Pruritus, Hypersensitivity, Rash vesicular, Scab, Rash erythematous, Rash pustular | Unknown |
| [redacted] / Japan / Nirmatrelvir/ Ritonavir | 5[redacted] / Male | | | Drug eruption | Not Recovered / Not Resolved |
| [redacted] / United States / Nirmatrelvir/ Ritonavir | 5[redacted] / Female | Bipolar disorder | fluphenazine / gabapentin / valproate semisodium | Jaundice, Asthenia, Fatigue, Nausea, Vomiting, Pyrexia, Anaphylactic reaction | Recovered / Resolved |

98 例のレビューに基づき，新たに特定された重要な安全性情報はなかった。過敏症は市販後（2022 年 3 月 9 日）に特定された副作用として既に CDS に記載されており，これに伴い添付文書を改訂した。ファイザーは，すべての好ましくない使用経験報告に基づき PF-07321332/リトナビルの安全性レビューを継続し，安全性データの評価により重要な新規情報が得られた場合には，製品資料を改訂する。

#### 6.6.6. PR 間隔延長

MedDRA（version 25.0）SMQ「伝導障害」（狭域）に該当する症例報告を特定するために，市販後有害事象報告の累積データ（2022 年 4 月 30 日まで）を検索した。伝導障害の検索条件に該当する市販後有害事象報告はなかった。

入手可能なデータから，現時点で PR 間隔延長に関する警告および注意事項の改訂は必要ないと判断した。ファイザーは，すべての好ましくない使用経験報告に基づき PF-07321332/リトナビルの安全性レビューを継続し，安全性データの評価により重要な新規情報が得られた場合には，製品資料を改訂する。

#### 6.6.7. 脂質障害

MedDRA（version 25.0）HLGT「脂質代謝障害」に該当する症例報告を特定するために，市販後有害事象報告の累積データ（2022 年 4 月 30 日まで）を検索した。脂質代謝障害の検索条件に該当する市販後有害事象報告はなかった。

入手可能なデータから，現時点で脂質障害に関する警告および注意事項の改訂は必要ないと判断した。ファイザーは，すべての好ましくない使用経験報告に基づき PF-07321332/リトナビルの安全性レビューを継続し，安全性データの評価により重要な新規情報が得られた場合には，製品資料を改訂する。

#### 6.6.8. 糖尿病/高血糖

MedDRA（version 25.0）SMQ「高血糖/糖尿病の発症」（狭域）に該当する症例報告を特定するために，2022 年 4 月 30 日までの市販後有害事象報告の累積データを検索した。

2022 年 4 月 30 日までに報告された症例で，高血糖/糖尿病に該当する PT にコード化されたのは，12 例（累積市販後データセットの 0.7%）であった。6 例は医学的に，6 例は非医学的に確認された。

12 例の詳細を以下に示した：

- 国名：米国（7 例），フランス（2 例），香港，日本および韓国（各 1 例）
- 重篤度：重篤（10 例），非重篤（2 例）
- 性別：女性（7 例），男性（5 例）
- 年齢：範囲 35.0～73.0 歳（12 例），平均値 54.8 歳
  31～50 歳（4 例），51～64 歳（5 例），65～74 歳（3 例）
- 関連する有害事象（PT）：血中ブドウ糖増加（5 症例），糖尿病性ケトアシドーシス（3 例），糖尿病（2 例），糖尿，グリコヘモグロビン増加および高血糖（各 1 例）
- 関連する事象の転帰：未回復（2 例），回復（3 例），軽快（2 例），不明（6 例）

既往歴として 10 例が糖尿病にコード化された［糖尿病および 1 型糖尿病（各 4 例），コントロール不良の糖尿病および 2 型糖尿病（各 1 例）としてコード化］。6 例に，関連のある事象が PF-07321332/リトナビル投与開始日の同日または投与開始後に発現した。3 例は投与開始後 2～3 日の間で，1 例は投与開始 6 日後，2 例では時期情報の報告がなかった。

残りの 2 例では，1 例目は 7[redacted] 歳の高齢の男性患者であり，重篤な糖尿病および心障害が報告された（事象の要因または患者の病歴の情報は提供されなかった）。2 例目は死亡の転帰となった 6[redacted] 歳の女性であり，関連のある病歴は脳血管発作，化学療法，全身健康状態悪化，免疫不全症およびリンパ腫，併用薬は acetylsalicylic acid，バクロフェン，パントプラゾールおよび prednisone，PF-07321332/リトナビルは適応外使用と報告された（報告記載内容：COVID-19 に伴う一般状態の変化および進行性リンパ腫のため，患者は入院した）。ギラン・バレー症候群，急性多発ニューロパチー，片麻痺，脳神経不全麻痺，流涎過多および糖尿は，いずれも PF-07321332/リトナビルの投与完了後に報告され，PF-07321332/リトナビル投与時期に対する発声障害および嚥下障害の発現時期は不明であった。死因は，急性多発ニューロパチーおよびギラン・バレー症候群と報告された。

これらの症例のレビューに基づき，新たに特定された重要な安全性情報はなかった。入手可能なデータから，現時点で糖尿病/高血糖に関する警告および注意事項の改訂は必要ないと判断した。ファイザーは，すべての好ましくない使用経験報告に基づき PF-07321332/リトナビルの安全性レビューを継続し，安全性データの評価により重要な新規情報が得られた場合には，製品資料を改訂する。

### 6.6.9. 免疫再構築症候群

MedDRA（version 25.0）HLT「免疫疾患およびその関連状態（その他）」［免疫再構築症候群（PT）を含む］に該当する症例報告を特定するために，2022 年 4 月 30 日までの市販後有害事象報告の累積データを検索した。免疫疾患およびその関連状態の検索条件に該当する市販後有害事象報告はなかった。

入手可能なデータから，現時点で免疫再構築症候群に関する警告および注意事項の改訂は必要ないと判断した。ファイザーは，すべての好ましくない使用経験報告に基づき PF-07321332/リトナビルの安全性レビューを継続し，安全性データの評価により重要な新規情報が得られた場合には，製品資料を改訂する。

### 6.6.10. 脂肪再分布

MedDRA（version 25.0）SMQ「リポジストロフィー」（狭域）に該当する症例報告を特定するために，2022 年 4 月 30 日までの市販後有害事象報告の累積データを検索した。リポジストロフィーの検索条件に該当する市販後有害事象報告はなかった。

入手可能なデータから，現時点で脂肪再分布に関する警告および注意事項の改訂は必要ないと考えた。ファイザーは，すべての好ましくない使用経験報告に基づき PF-07321332/リトナビルの安全性レビューを継続し，安全性データの評価により重要な新規情報が得られた場合には，製品資料を改訂する。

### 6.6.11. 血友病を有する患者

MedDRA（version 25.0）SMQ「出血」（狭域および広域）に該当する症例報告を特定するために，2022 年 4 月 30 日までの市販後有害事象報告の累積データを検索した。

2022 年 4 月 30 日までに報告された症例で，出血に該当する PT にコード化されたのは，40 例（累積市販後データセットの 2.3%）であった。18 例は医学的に，22 例は非医学的に確認された。

40 例の詳細を以下に示した：

- 国名：米国（25 例），フランス（6 例），ドイツ，イスラエルおよび日本（各 2 例），イタリア，韓国および英国（各 1 例）
- 重篤度：重篤（30 例），非重篤（10 例）
- 性別：女性（15 例），男性（23 例），データなし（2 例）
- 年齢：範囲 20.0～99.0 歳（38 例），平均値 60.2 歳
  18～30 歳（4 例），31～50 歳（7 例），51～64 歳（9 例），65～74 歳（8 例），75 歳以上（10 例），不明（2 例）
- 関連する有害事象（PT）：血便排泄（7 例），直腸出血（5 例），鼻出血（4 例），挫傷，血性下痢，喀血および出血（各 3 例），斑状出血，血腫およびヘモグロビン減少（各 2 例），腹壁出血，出血時間延長，尿中血，結膜出血，胃出血，胃腸出血，歯肉出血，ヘマトクリット減少，国際標準比増加，腹腔内血腫，点状出血，閉経後出血および出血性ショック（各 1 例）
- 関連する事象の転帰：死亡（5 例），未回復（8 例），回復（6 例），不明（28 例）
- 既往歴を有する症例（28 例：重篤 24 例，非重篤 4 例）：血友病または出血性疾患の既往歴が報告された症例はなかった。9 例で心血管の既往歴が報告された。
  - 関連する心血管の既往歴（PT）：心房細動，冠動脈疾患および高血圧（各 2 例），不整脈，心不全，心血管障害，動脈塞栓症，心拍数増加，虚血性脳卒中，僧帽弁逸脱，起立性低血圧，末梢血管障害，頻脈性不整脈，僧帽弁閉鎖不全症および末梢静脈疾患（各 1 例）
- 併用被疑薬を使用した症例（4 例，すべて重篤）
  - 報告された併用被疑薬：ワルファリン，アトルバスタチンカルシウム，エノキサパリンナトリウム，タクロリムス（各 1 例）
- 併用薬を使用した症例（19 例：重篤 15 例，非重篤 4 例）
  - 2 例以上で報告された併用薬：コレカルシフェロール（4 例），アダリムマブおよびメトプロロール（各 3 例），アスコルビン酸，炭酸カルシウム，パントプラゾール，アセチルサリチル酸，ビソプロロール，マクロゴール，メトホルミン，オメプラゾール，パラセタモール，プラスグレル，プレドニゾロンおよびラミプリル（各 2 例）

PF-07321332/リトナビルの投与開始と関連する有害事象発現の時点に関する情報は，40 例中 21 例で報告された。

- 3 例で報告された鼻出血，歯肉出血および結膜出血が，治験薬の投与開始と同日に発現した。5 例で報告された尿中血，直腸出血，胃腸出血，喀血および血便排泄が，治験薬の投与

開始の次の日に発現した。血性下痢（2 例），出血，斑状出血，血腫および血便排泄（各 3 例）が，PF-07321332/リトナビルの初回投与の 2 日後に発現した。1 例の鼻出血が，PF-07321332/リトナビルの初回投与の 3 日後に発現した。2 例で報告されたヘモグロビン減少，腹壁出血，出血時間延長，出血および腹腔内血腫は，PF-07321332/リトナビルの初回投与の 4 日後に発現した。2 例で報告された鼻出血および挫傷は，PF-07321332/リトナビルの初回投与の 5 日後に発現した。別の 2 例で報告された直腸出血および喀血は，それぞれ治験薬の投与開始の 6 日後および 23 日後に発現した。同じ 1 例で報告されたヘマトクリット減少およびヘモグロビン減少は，PF-07321332/リトナビルの初回投与の 31 日後に発現した。

これらの症例のレビューに基づき特定された新たな重要な安全性情報はなかった。現時点で，血友病を有する患者での出血に関する使用上の注意または警告はないと判断された。ファイザーは，すべての有害事象報告を含む PF-07321332/リトナビルの安全性のレビューを継続し，安全性データの評価により重要な情報が新たに得られた場合は添付文書を改訂する。

**6.6.12. 耐性/交叉耐性**

耐性/交叉耐性の有害事象が報告された症例を特定するために，2022 年 4 月 30 日までの市販後有害事象報告の累積データを検索した。下記の MedDRA（version 25.0）PT を含めた。

- 治療直後反応なし，抗菌薬感受性試験耐性，コロナウイルス性肺炎，COVID-19 肺炎，予想を下回る薬効，薬物半減期短縮，薬効欠如，薬物濃度異常，薬物濃度減少，薬剤耐性，薬物特異性抗体陽性，薬物耐性，薬物耐性上昇，治療反応性の消失，多剤耐性，病原体耐性，ウイルス性肺炎，寛解未達成，SARS-CoV-2 RNA 増加，SARS-CoV-2 性敗血症，SARS-CoV-2 ウイルス血症，タキフィラキシー，治療用製品効果変動，治療用製品効果減弱，治療用製品効果遅延，治療用製品効果不十分，治療用製品無効，治療反応時間減少，治療効果減弱，治療効果遅延，治療効果短縮，治療ノンレスポンダー，部分的治療レスポンダー，治療不成功，ウイルス学的失敗，ウイルス量増加，ウイルス量異常

2022 年 4 月 30 日までに報告された症例で，薬剤耐性/有効性欠如に該当する PT にコード化されたのは，118 例（累積市販後データセットの 6.9%）であった。41 例は医学的に，77 例は非医学的に確認された。

118 例の詳細を以下に示した：

- 国名：米国（92 例），フランス（17 例），日本（3 例），ドイツ（2 例），オーストリア，カナダ，ギリシャおよびイスラエル（各 1 例）
- 重篤度：重篤（33 例），非重篤（85 例）
- 性別：女性（57 例），男性（53 例），データなし（8 例）
- 年齢：範囲 25.0～96.0 歳（99 例），平均値 61.1 歳
  18～30 歳（3 例），31～50 歳（24 例），51～64 歳（28 例），65～74 歳（25 例），75 歳以上（19 例），不明（19 例）
- 関連する有害事象（PT）：薬効欠如（113 例），治療用製品効果不十分（2 例），COVID-19 肺炎，治療用製品効果遅延，治療用製品無効およびウイルス量増加（各 1 例）
- 関連する事象の転帰：死亡（3 例），軽快（20 例），未回復（18 例），回復（14 例），不明（64 例）

大部分の症例（42 例）で，関連する事象は PF-07321332/リトナビルの初回投与から 8～14 日以内に発現した。20 例で関連する事象は PF-07321332/リトナビルの初回投与から 7 日以内に発現し，10 例では PF-07321332/リトナビルの初回投与から関連する事象の発現までの期間は 15～43 日間であった。47 例では情報がなかった。

これらの症例のレビューに基づき特定された新たな重要なウイルス耐性の安全性情報はなかった。現時点で，耐性/交叉耐性に関する使用上の注意または警告はないと判断された。ファイザーは，すべての有害事象報告を含む PF-07321332/リトナビルの安全性のレビューを継続し，安全性データの評価により重要な情報が新たに得られた場合は添付文書を改訂する。

**6.6.13. 臨床検査**

MedDRA（version 25.0）SOC「臨床検査」に該当する症例報告を特定するために，2022 年 4 月 30 日までの市販後有害事象報告の累積データを検索した。

2022 年 4 月 30 日までに報告された症例で，SOC「臨床検査」に該当する PT にコード化されたのは，127 例（累積市販後データセットの 7.5%）であった。62 例は医学的に，65 例は非医学的に確認された。

127 例の詳細を以下に示した：

- 国名：米国（84 例），日本（14 例），フランス（11 例），イスラエル（6 例），韓国（3 例），ドイツおよび香港（各 2 例），オーストラリア，ギリシャ，イタリア，タイおよび英国（各 1 例）
- 重篤度：重篤（61 例），非重篤（66 例）
- 性別：女性（72 例），男性（45 例），データなし（10 例）
- 年齢：範囲 13.0～99.0 歳（104 例），平均値 62.8 歳
  17 歳以下（2 例），18～30 歳（3 例），31～50 歳（18 例），51～64 歳（23 例），65～74 歳（31 例），75 歳以上（27 例），データなし（23 例）
- 2 例以上で報告された PT：血圧上昇（18 例），体重減少（14 例），心拍数増加（13 例），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（8 例），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，血圧低下および薬物濃度増加（各 7 例），心拍数減少および SARS-CoV-2 検査陽性（各 6 例），血中ブドウ糖増加，血圧異常および糸球体濾過率減少（各 5 例），C-反応性蛋白増加および白血球数増加（各 4 例），血中乳酸脱水素酵素増加，血中尿素増加，肝酵素上昇，免疫抑制剤濃度増加および肝機能検査値上昇（各 3 例），血中アルブミン減少，血中アルカリホスファターゼ増加，血中クロール減少，血中クレアチニン減少，血中クレアチニン増加，体温低下，体温上昇，ヘモグロビン減少，好中球数減少，酸素飽和度低下，血小板数減少，総蛋白減少，腎機能検査異常，トランスアミナーゼ上昇，尿量減少，体重増加および白血球数減少（各 2 例）
- 関連する事象の転帰：死亡（5 例），未回復（25 例），回復（29 例），回復したが後遺症あり（1 例），軽快（18 例），不明（49 例）
- 関連する併用被疑薬を使用した症例（24 例：重篤 16 例，非重篤 8 例）

- 関連する併用被疑薬：タクロリムス（5 例），アトルバスタチンカルシウム（3 例），アムロジピンベシル酸塩およびシクロスポリン（各 2 例），カルフィルゾミブ，コレステロール，ジゴキシン，エノキサパリンナトリウム，fluindione，メトホルミン，methotrexate sodium，メトプロロール酒石酸塩，オラパリブ，ペムブロリズマブ，prednisone，レムデシビル，タクロリムス一水和物，タムスロシンおよびワルファリン（各 1 例）

- 併用薬を使用した症例（53 例：重篤 34 例，非重篤 19 例）

これらの症例のレビューに基づき特定された新たな重要な安全性情報はなかった。現時点で，臨床検査に関する使用上の注意または警告はないと判断された。ファイザーは，すべての有害事象報告を含む PF-07321332/リトナビルの安全性のレビューを継続し，安全性データの評価により重要な情報が新たに得られた場合は添付文書を改訂する。

## 7. 付録

**Appendix 1. Study Details/Narratives for Phase 2/3 Studies (M5.3.5.1 C4671005 CSR)**

**Appendix 2. Overall Summary of Safety from Phase 1 Clinical Studies**

第 1 相試験 9 試験の安全性データから，治療域を超える曝露量を含め検討したすべての曝露量での健康成人治験参加者，並びに中等度の肝機能障害を有する成人治験参加者，および腎機能障害を有する成人治験参加者において，PF-07321332 および PF-07321332/リトナビルは全体的に安全であり，忍容性は良好であることが示された。

PF-07321332/リトナビルの PK は，健康成人治験参加者を対象とした臨床薬理試験 5 試験（C4671001，C4671012，C4671013，C4671014 および C4671015 試験），バイオアベイラビリティ試験 2 試験（C4671008 および C4671019 試験），腎機能障害を有する治験参加者を対象とした 1 試験（C4671011 試験）および中等度の肝機能障害を有する治験参加者を対象とした 1 試験（C4671010 試験）で検討した。これらの第 1 相試験の各試験の要約を Appendix 2.1 に示した。

第 1 相試験のデータに基づき，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/リトナビルの投与は，追加のデータが得られるまで推奨しない。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。

重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）を有する治験参加者での PF-07321332 またはリトナビル使用の PK および安全性データは得られていない。そのため，重度の肝機能障害を有する患者への PF-07321332/リトナビル投与は推奨しない。

C4671001 試験の安全性または PK 用の残余検体を用いて，リトナビルおよび PF-07321332/リトナビル投与が健康治験参加者の脂質プロファイルに及ぼす影響を評価するための探索的解析が実施された。PART-2（MAD）で 8 時間以上の絶食後に採取された安全性または PK 用検体を用いて，コレステロール，LDL コレステロール，トリグリセリドおよび HDL コレステロールの分析を実施した。短期間のリトナビル 100 mg の 1 日 2 回投与（プラセボ群）は，脂質プロファイルを緩やかに変化させ，この結果は文献での報告と一貫していた。PF-07321332/リトナビル群でのベースラインからの変化量は，プラセボ/リトナビル群と比較して統計的に有意な差は認められず，PF-07321332 が脂質プロファイルに及ぼす影響は検出されなかった（M5.3.3.1 C4671001 Lipid Analysis Report）。

**Appendix 2.1. Phase 1 Clinical Studies of Nirmatrelvir/Ritonavir: Listing and Brief Narrative Description Including Summary of Safety Results of Individual Studies**

| Type of Study | Study Details/Primary Endpoints | Test Product(s); Dosing Regimen, Route of Administration | No. of Treated Participants | Duration of Treatment | Status | Summary of Safety Results |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Study 1001:** 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. Countries: Belgium, United States | | | | | | |
| FIH/PK study of nirmatrelvir in healthy adult participants. Study 1001 is a 5-part study[a] | PART-1 (SAD):<br>Frequency, severity, and causal relationship of TEAEs and withdrawals due to TEAEs. | Nirmatrelvir 150 mg<br>Nirmatrelvir 500 mg<br>Nirmatrelvir 1500 mg<br>Nirmatrelvir 250 mg at 0h + ritonavir 100 mg at -12, 0 and 12h<br>Nirmatrelvir 750 mg at 0h + ritonavir 100 mg at -12, 0 and 12h<br>Nirmatrelvir 250 mg at 0h (Fed) + ritonavir 100 mg at -12, 0 and 12h | 13 | Single dose | Completed | • All TEAEs were mild in severity, except for one AE which was moderate in severity, and not considered treatment-related.<br>• No deaths, severe AEs or SAEs in this study.<br>• No clinically meaningful laboratory changes.<br>• No clinically significant findings in vital sign measurements or 12-lead ECG assessments. |
| | PART-2 (MAD):<br>Frequency and magnitude of abnormal laboratory findings. | Nirmatrelvir/ritonavir 75/100 mg BID for 10 days<br>Nirmatrelvir/ritonavir 250/100 mg BID for 10 days<br>Nirmatrelvir/ritonavir 500/100 mg BID for 10 days<br>Nirmatrelvir/ritonavir 250/100 mg BID for 10 days in Japanese participants | 29 | Multiple dose | | |
| | PART-3 (relative bioavailability):<br>Ratio of $AUC_{last}$, $AUC_{inf}$ and $C_{max}$ of tablet formulation and suspension | Nirmatrelvir 250 mg Tablet<br>Nirmatrelvir 250 mg Tablet (Fed)<br>Nirmatrelvir 250 mg suspension | 12 | Single dose | | |
| | PART-4 (metabolism and excretion):<br>Percent recovery and cumulative recovery of drug related material in urine and feces | Nirmatrelvir 300 mg at 0h + ritonavir 100 mg at -12, 0, 12 and 24 h | 6 | Single dose | | |
| | PART-5 (supratherapeutic exposures for QTc assessment):<br>Changes from baseline in vital sign measurements and 12-lead ECG parameters | Nirmatrelvir 2250 mg (divided into 3 doses of 750 mg administered at 0, 2 and 4h) + ritonavir 100 mg at -12, 0 and 12 h | 10 | Single dose | | |

**Appendix 2.1. Phase 1 Clinical Studies of Nirmatrelvir/Ritonavir: Listing and Brief Narrative Description Including Summary of Safety Results of Individual Studies**

| Type of Study | Study Details/Primary Endpoints | Test Product(s); Dosing Regimen, Route of Administration | No. of Treated Participants | Duration of Treatment | Status | Summary of Safety Results |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Study 1008:** A Phase 1, open-label, randomized, single-dose, crossover study to estimate the relative bioavailability of nirmatrelvir following oral administration of four different formulations relative to the commercial tablet formulation in healthy adult participants under fasted conditions.<br>Countries: United States | | | | | | |
| PK | Plasma Nirmatrelvir PK parameters: $AUC_{last}$, $AUC_{inf}$ (if data permits) and $C_{max}$. | Treatment A: Nirmatrelvir 300 mg (2 x 150 mg commercial tablets)/100 mg ritonavir<br><br>Treatment B: Nirmatrelvir 300 mg (2 x 150 mg [redacted])/ 100 mg ritonavir<br><br>Treatment C: Nirmatrelvir 300 mg (2 x 150 mg [redacted])/100 mg ritonavir<br><br>Treatment D: Nirmatrelvir 30 mg ([redacted] suspension)/100 mg ritonavir<br><br>Treatment E: Nirmatrelvir 300 mg ([redacted] suspension) | 12 | Single dose | Completed | • Overall, 8 treatment-related TEAEs were reported: 5 in nirmatrelvir (commercial tablets)/ritonavir treatment group and 1 each in nirmatrelvir ([redacted])/ritonavir treatment group, nirmatrelvir ([redacted])/ritonavir treatment group and nirmatrelvir [redacted] suspension group. All TEAEs were mild in nature.<br>• There were no deaths, SAEs or severe TEAEs in this study.<br>• None of the laboratory abnormalities were considered as clinically significant |

**Appendix 2.1. Phase 1 Clinical Studies of Nirmatrelvir/Ritonavir: Listing and Brief Narrative Description Including Summary of Safety Results of Individual Studies**

| Type of Study | Study Details/Primary Endpoints | Test Product(s); Dosing Regimen, Route of Administration | No. of Treated Participants | Duration of Treatment | Status | Summary of Safety Results |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Study 1010:** 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. Countries: United States | | | | | | |
| PK | Plasma nirmatrelvir PK parameters: $C_{max}$, $AUC_{last}$, $AUC_{inf}$ (if data permit) | Nirmatrelvir 100 mg tablet at 0 h and ritonavir 100 mg tablet at -12, 0, 12 and 24h | 16 (8 without hepatic impairment and 8 with moderate hepatic impairment) | Single dose | Completed | • Overall, 11 AEs were reported: 3 AEs were reported by 3 out of 8 participants in the normal hepatic function group and 8 AEs by 4 out of 8 participants in the moderate hepatic impairment group<br>• No deaths, SAEs, severe AEs, discontinuations or dose reductions due to AEs were reported during this study<br>• No significant laboratory trends or clinically relevant changes in vital signs or ECG parameters |

**Appendix 2.1. Phase 1 Clinical Studies of Nirmatrelvir/Ritonavir: Listing and Brief Narrative Description Including Summary of Safety Results of Individual Studies**

| Type of Study | Study Details/Primary Endpoints | Test Product(s); Dosing Regimen, Route of Administration | No. of Treated Participants | Duration of Treatment | Status | Summary of Safety Results |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Study 1011:** 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. Countries: United States | | | | | | |
| PK | Plasma nirmatrelvir PK parameters: $C_{max}$, $AUC_{inf}$ (or $AUC_{last}$ if $AUC_{inf}$ cannot be reliably estimated) Urine nirmatrelvir PK parameters: Ae, CLr, if applicable and as data permit | Nirmatrelvir 100 mg tablet at 0h and ritonavir 100 mg tablet at -12, 0, 12 and 24h | 34 (8 each in mild, moderate, severe renal impairment, and 10 healthy participants) | Single dose | Completed | • The number of all-causality TEAEs were similar between the mild (1 AE), moderate (1 AE) and normal renal function (3 AEs) groups.<br>• All AEs in these 3 groups were mild and not considered treatment-related.<br>• There were 17 AEs experienced by 5 participants in the severe renally impaired group including 3 SAEs in one participant; none of these AEs were considered treatment-related.<br>• No clinically meaningful laboratory findings, vital signs or ECGs. |
| **Study 1012:** 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. Countries: United States | | | | | | |
| PK | $AUC_{inf}$ and $C_{max}$ of dabigatran with nirmatrelvir/ritonavir (test) versus dabigatran alone (reference) | Treatment A: Single dose of 75 mg dabigatran administered orally<br>Treatment B: nirmatrelvir/ ritonavir 300 /100 q12h total 3 doses with single oral dose of 75 mg dabigatran on Day 2 plus 75 mg dabigatran | 24 healthy participants | Single dose<br>Multiple dose | Completed | • 10 all-causality TEAEs among which 3 were treatment-related<br>• No deaths in this study and no participant experienced SAE, severe AE, dose |

**Appendix 2.1. Phase 1 Clinical Studies of Nirmatrelvir/Ritonavir: Listing and Brief Narrative Description Including Summary of Safety Results of Individual Studies**

| Type of Study | Study Details/Primary Endpoints | Test Product(s); Dosing Regimen, Route of Administration | No. of Treated Participants | Duration of Treatment | Status | Summary of Safety Results |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Treatment C: Ritonavir 100 mg q12h total 3 doses with single oral dose of 75 mg dabigatran on Day 2 | | Multiple dose | | reduction, or study discontinuation due to AEs<br>• No clinically meaningful findings in vital signs measurements, ECGs, or other observations related to safety |
| **Study 1013:** 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. Countries: Belgium | | | | | | |
| DDI | $AUC_{inf}$ and $C_{max}$ of midazolam with nirmatrelvir/ritonavir (test) versus midazolam alone (reference) | Treatment A: Single oral dose of 2 mg midazolam<br>Treatment B: nirmatrelvir/ ritonavir 300 /100 q12h for 5 days with single oral dose of 2 mg midazolam on Day 5<br>Treatment C: Ritonavir 100 mg q12h for 5 days with single oral dose of 2 mg midazolam on Day 5 | 12 healthy participants | Single dose<br>Multiple dose<br>Multiple dose | Completed | • 2 participants (1 [9.1%] participant who received nirmatrelvir 300 mg/ritonavir 100 mg + midazolam 2 mg, and 1 [9.1%] participant who received ritonavir 100 mg + midazolam 2 mg) were discontinued from the study due to AEs.<br>• Most TEAEs were mild in severity. A total of 3 TEAEs with moderate severity were reported.<br>• No deaths, severe AEs or SAEs, dose reductions or temporary discontinuations were reported.<br>• No clinically significant laboratory or vital sign findings in this study and no participants had ECG values meeting pre-defined reporting criteria |
| **Study 1014:** 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. Countries: United States | | | | | | |

**Appendix 2.1. Phase 1 Clinical Studies of Nirmatrelvir/Ritonavir: Listing and Brief Narrative Description Including Summary of Safety Results of Individual Studies**

| Type of Study | Study Details/Primary Endpoints | Test Product(s); Dosing Regimen, Route of Administration | No. of Treated Participants | Duration of Treatment | Status | Summary of Safety Results |
|---|---|---|---|---|---|---|
| DDI | Nirmatrelvir $C_{max}$ and $AUC_{inf}$ with carbamazepine (test) versus without carbamazepine (reference) | Period 1: Single dose of nirmatrelvir/ritonavir 300/100 mg administered orally | 12 healthy participants | Single dose | Completed | • Most treatment-related TEAEs were mild.<br>• There were no deaths, SAEs or severe TEAEs in this study.<br>• 5 participants had mild elevations of transaminases in the nirmatrelvir/ritonavir when co-administered with carbamazepine.<br>• No participants met the categorical criteria of concern for ECGs.<br>• 2 instances that met the categorical criteria of concern for vital signs; one instance of SBP absolute value <90 mm Hg was reported in Period 1 and one instance of DBP increase ≥20 mm Hg was reported in Period 2. |
| | | Period 2: on Days 1 through 15, inclusive, participants received carbamazepine starting 100 mg BID and titrating up to 300 mg BID. On Day 14 single dose of nirmatrelvir/ritonavir 300/100 mg. | | Single dose | | |
| **Study 1015:** 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. Countries: Belgium | | | | | | |
| DDI | Nirmatrelvir $C_{max}$ and $AUC_{tau}$ with itraconazole (test) versus without itraconazole (reference) | Period 1: nirmatrelvir/ritonavir 300/100 mg orally q12h for a total of 5 doses from Day 1 morning to Day 3 morning | 12 healthy participants | Multiple dose | Completed | |

**Appendix 2.1. Phase 1 Clinical Studies of Nirmatrelvir/Ritonavir: Listing and Brief Narrative Description Including Summary of Safety Results of Individual Studies**

| Type of Study | Study Details/Primary Endpoints | Test Product(s); Dosing Regimen, Route of Administration | No. of Treated Participants | Duration of Treatment | Status | Summary of Safety Results |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Period 2: Days 1 through 8, participants received itraconazole 200 mg orally QD from Days 1 through 8; and nirmatrelvir/ritonavir 300/100 mg administered orally q12h from Days 4 through 6, for a total of 5 doses, starting with the first dose on the morning of Period 2, Day 4 and the last dose administered on the morning of Period 2, Day 6. | | Multiple dose | | • Most of the TEAEs were mild.<br>• There were no deaths, SAEs or severe TEAEs in this study.<br>• No clinically meaningful changes in laboratory evaluations, vital signs or ECG recordings. |
| **Study 1019:** 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. Countries: United States | | | | | | |
| PK | The ratio of $AUC_{last}$, $AUC_{inf}$ (if data permit) and $C_{max}$ of nirmatrelvir | Treatment A: Single oral dose of 300 mg nirmatrelvir (2 × 150 mg tablets) under fasted conditions and 3 doses of 100 mg ritonavir at -12 hour, 0 hour and 12 hour relative to nirmatrelvir dosing. | 12 healthy participants | Single dose | Completed | • No participant had a SAE, severe AE, dose reduction or temporary discontinuation due to AEs. All TEAEs were mild in severity.<br>• No clinically meaningful changes in laboratory evaluations, vital signs or ECG recordings.<br>• The most frequently reported TEAE was Dysgeusia in both treatment groups, detected in 5 (41.7%) and 3 (25.0%) participants during the fed and fasted treatment periods, respectively. All instances of Dysgeusia were considered treatment-related. |
| | | Treatment B: Single oral dose of 300 mg nirmatrelvir (2 × 150 mg tablets) under fed conditions and 3 doses of 100 mg ritonavir at -12 hour, 0 hour and 12 hour relative to nirmatrelvir dosing. | | Single dose | | |

a. Unless specified, dosing of nirmatrelvir in all parts were done in fasted state (≥7hr in all parts except PART-5 in which nirmatrelvir was administered approximately 2hr after breakfast.

**Appendix 3. Summary of Clinical Safety Appendix 3. Lists of Preferred Terms (M5.3.5.3)**

**Appendix 4. Summary of Clinical Safety Appendix 4, Post-text Tables for Integrated Studies C4671005 and C4671002 (M5.3.5.3)**

**Appendix 5. Summary of Clinical Safety Appendix 5, Post-text Tables For Ad Hoc Protocol C4671005 (M5.3.5.1)**

## 8. 参考文献

1 US Department of Health and Human Services National Institute of Allergy and Infectious Diseases. Division of AIDS (DAIDS) Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events, Corrected Version 2.1. July 2017. Available from: https://rsc.niaid.nih.gov/sites/default/files/daidsgradingcorrectedv21.pdf Accessed 25 Jul 2022.

2 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.

3 NORVIR (ritonavir). US Prescription Information (USPI); 1996: AbbVie Inc. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/209512lbl.pdf. Accessed on: 20 Jul 2022.

**1. 2.7.1 生物薬剤学試験および関連する分析法の概要の文献**

M2.7.1.5 項参照

**2. 2.7.2 臨床薬理試験の文献**

M2.7.2.9 項参照

**3. 2.7.3 臨床的有効性の文献**

M2.7.3.7 項参照

**4. 2.7.4 臨床的安全性の文献**

M2.7.4.8 項参照

## 臨床試験一覧表

| 試験の種類（資料の取り扱い） | 治験実施計画書番号（実施国） | 試験の目的 | 試験デザインおよび対照の種類 | 被験薬 投与方法 投与経路 | 被験者数（投与例数） | 被験者（健康者・患者） | 投与期間 | 試験の進行状況 報告書の種類 報告書添付場所 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 第 1 相試験（参考資料） | C4671008（米国） | 安全性，忍容性，PK の検討 | 非盲検，無作為化，単回投与，クロスオーバー試験 | 投与 A：<br>PF-07321332 300 mg（150 mg 錠，市販用錠剤）＋RTV 100 mg の単回経口投与<br><br>投与 B：<br>PF-07321332 300 mg（150 mg 錠，[redacted]錠剤）＋RTV 100 mg の単回経口投与<br><br>投与 C：<br>PF-07321332 300 mg（150 mg 錠，[redacted]錠剤）＋RTV 100 mg の単回経口投与<br><br>投与 D：<br>PF-07321332 300 mg（[redacted]経口懸濁剤）＋RTV 100 mg の単回経口投与<br><br>投与 E：<br>PF-07321332 300 mg（[redacted]経口懸濁剤）の単回経口投与 | 割り付け例：12 例（12 例） | 健康成人治験参加者 | 単回投与 | 完了<br>完全な報告書［5.3.1.1.1］ |

| 試験の種類（資料の取り扱い） | 治験実施計画書番号（実施国） | 試験の目的 | 試験デザインおよび対照の種類 | 被験薬 投与方法 投与経路 | 被験者数（投与例数） | 被験者（健康者・患者） | 投与期間 | 試験の進行状況 報告書の種類 報告書添付場所 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 第 1 相試験（評価資料） | C4671001（米国，ベルギー） | 安全性，忍容性，PK の検討 | 無作為化，二重盲検，治験依頼者非盲検，プラセボ対照試験 | PART-1：SAD<br>• PF-07321332 150，500 もしくは 1500 mg（懸濁液）またはプラセボの単回投与<br>• PF-07321332 250（空腹時または食後）または 750 mg（懸濁液）（空腹時）単回+ RTV 100 mg 3 回（-12，0，12h）の経口投与 | PART-1<br>割り付け例：13 例<br>（13 例） | 健康成人治験参加者 | PART-1<br>PF-07321332：単回投与<br>RTV：<br>1 日間<br>（3 回投与） | 完了<br>完全な報告書<br>［5.3.3.1.1］ |
| | | | | PART-2：MAD<br>• PF-07321332 75，250 もしくは 500 mg（懸濁液）またはプラセボ+ RTV 100 mg 錠の BID 経口投与<br>• PF-07321332 250 mg（懸濁液）+ RTV 100 mg 錠の BID 経口投与（日本人コホート） | PART-2<br>割り付け例<br>全体：29 例<br>うち日本人コホート：6 例<br><br>（全体：29 例<br>うち日本人コホート：6 例） | | PART-2<br>PF-07321332/RTV：10 日間<br>（反復投与） | |
| | | | | PART-3：rBA/FE<br>PF-07321332 250 mg 錠（空腹時または食後）または PF-07321332 250 mg 懸濁液の経口投与 | PART-3：<br>割り付け例：12 例<br>（12 例） | | PART-3<br>PF-07321332：単回投与 | |
| | | | | PART-4：M&E<br>PF-07321332 300 mg（懸濁液）単回+ RTV 100 mg 4 回（-12，投与時，12，24h）の経口投与 | PART-4：<br>割り付け例：6 例<br>（6 例） | | PART-4<br>PF-07321332：単回投与<br>RTV：<br>2 日間<br>（4 回投与） | |

| 試験の種類（資料の取り扱い） | 治験実施計画書番号（実施国） | 試験の目的 | 試験デザインおよび対照の種類 | 被験薬 投与方法 投与経路 | 被験者数（投与例数） | 被験者（健康者・患者） | 投与期間 | 試験の進行状況 報告書の種類 報告書添付場所 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | PART-5：SE<br>PF-07321332 2250 mg（懸濁液）（750 mg を 0，2，4h の 3 回に分けて投与）+ RTV 100 mg 3 回（-12，投与時，12h）の経口投与 | PART-5：<br>割り付け例：10 例<br>（10 例） | | PART-5<br>PF-07321332：<br>1 日間<br>（3 分割投与）<br>RTV：<br>1 日間<br>（3 回投与） | |
| 第 1 相試験<br>（参考資料） | C4671010<br>（米国） | 安全性，忍容性，PK の検討 | 非無作為化，非盲検，非比較試験 | PF-07321332 100 mg（100 mg 錠）単回+ RTV 100 mg 4 回（-12，投与時，12，24h）の経口投与 | 割り付け例<br>全体：17 例<br>正常肝機能群：8 例<br>中等度肝機能障害群：9 例<br><br>（全体：16 例<br>正常肝機能群：8 例<br>中等度肝機能障害群：8 例） | 正常な肝機能または中等度の肝機能障害を有する成人治験参加者 | PF-07321332：<br>単回投与<br>RTV：<br>2 日間<br>（4 回投与） | 完了<br>完全な報告書<br>［5.3.3.3.1］ |
| 第 1 相試験<br>（参考資料） | C4671011<br>（米国） | 安全性，忍容性，PK の検討 | 非無作為化，非盲検，非比較試験 | PF-07321332 100 mg（100 mg 錠）単回+ RTV 100 mg 4 回（-12，投与時，12，24h）の経口投与 | 割り付け例<br>全体：35 例<br>正常腎機能群：10 例<br>腎機能障害群：25 例<br>軽度腎機能障害群：8 例<br>中等度腎機能障害群：9 例<br>重度腎機能障害群：8 例<br><br>（全体：34 例<br>正常腎機能群：10 例<br>腎機能障害群：24 例<br>軽度腎機能障害群：8 例<br>中等度腎機能障害群：8 例<br>重度腎機能障害群：8 例） | 正常な腎機能または腎機能障害を有する成人治験参加者 | PF-07321332：<br>単回投与<br>RTV：<br>2 日間<br>（4 回投与） | 完了<br>完全な報告書<br>［5.3.3.3.2］ |

| 試験の種類（資料の取り扱い） | 治験実施計画書番号（実施国） | 試験の目的 | 試験デザインおよび対照の種類 | 被験薬 投与方法 投与経路 | 被験者数（投与例数） | 被験者（健康者・患者） | 投与期間 | 試験の進行状況 報告書の種類 報告書添付場所 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 第 1 相試験（参考資料） | C4671012（米国） | 安全性，忍容性，PK の評価 | 3 群，非盲検，6 投与順序，3 期クロスオーバー，非比較試験 | Treatment 1：ダビガトラン 75 mg 単回経口投与<br><br>Treatment 2：ダビガトラン 75 mg 単回経口投与+ PF-07321332 300 mg（100 mg 錠）+ RTV 100 mg 経口投与 3 回（-12，ダビガトラン投与時，12h）<br><br>Treatment 3：ダビガトラン 75 mg 単回経口投与+ RTV 100 mg 経口投与 3 回（-12，ダビガトラン投与時，12h） | 割り付け例：24 例（24 例） | 健康成人治験参加者 | Treatment 1：ダビガトラン：単回投与<br><br>Treatment 2：PF-07321332/RTV：1 日間（3 回投与）ダビガトラン：単回投与<br><br>Treatment 3：RTV：1 日間（3 回投与）ダビガトラン：単回投与 | 完了 完全な報告書［5.3.3.4.1］ |
| 第 1 相試験（参考資料） | C4671013（ベルギー） | 安全性，忍容性，PK の評価 | 3 群，非盲検，6 投与順序，3 期クロスオーバー，非比較試験 | 投与 A：ミダゾラム 2 mg 単回経口投与<br><br>投与 B：ミダゾラム 2 mg 単回経口投与（Day 5）+ PF-07321332 300 mg（100 mg 錠）+ RTV 100 mg を 12 時間間隔で 9 回経口投与（Day 1～5）<br><br>投与 C：ミダゾラム 2 mg 単回経口投与（Day 5）+ RTV 100 mg を 12 時間間隔で 9 回経口投与（Day 1～5） | 割り付け例：12 例（12 例） | 健康成人治験参加者 | 投与 A：ミダゾラム：単回投与<br><br>投与 B：PF-07321332/RTV：5 日間（9 回投与）ミダゾラム：単回投与<br><br>投与 C：RTV：5 日間（9 回投与）ミダゾラム：単回投与 | 完了 完全な報告書［5.3.3.4.2］ |

| 試験の種類（資料の取り扱い） | 治験実施計画書番号（実施国） | 試験の目的 | 試験デザインおよび対照の種類 | 被験薬投与方法投与経路 | 被験者数（投与例数） | 被験者（健康者・患者） | 投与期間 | 試験の進行状況報告書の種類報告書添付場所 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 第 1 相試験（参考資料） | C4671014（米国） | 安全性，忍容性，PK の検討 | 非盲検，固定順序，2 期，クロスオーバー試験 | Period 1：PF-07321332 300 mg（150 mg 錠）+ RTV 100 mg 単回経口投与<br><br>Period 2：カルバマゼピン 100～300 mg BID 漸増経口投与（Day 1～3：100 mg, Day 4～7：200 mg, Day 8～15：300 mg）+ PF-07321332 300 mg（150 mg 錠）+ RTV 100 mg 単回経口投与（Day 14） | 割り付け例：12 例（12 例） | 健康成人治験参加者 | Period 1 PF-07321332/RTV：単回投与<br><br>Period 2 PF-07321332/RTV：単回投与 カルバマゼピン：15 日間 | 完了 完全な報告書［5.3.3.4.3］ |
| 第 1 相試験（参考資料） | C4671015（ベルギー） | 安全性，忍容性，PK の評価 | 非盲検，固定順序，2 期，クロスオーバー試験 | Period 1：PF-07321332 300 mg+RTV 100 mg を 12 時間間隔で 5 回経口投与<br><br>Period 2：イトラコナゾール 200 mg QD 経口投与（Day 1～8），PF-07321332 300 mg + RTV 100 mg を 12 時間間隔で 5 回経口投与（Day 4～6） | 割り付け例：12 例（12 例） | 健康成人治験参加者 | Period 1 PF-07321332/RTV：3 日間（5 回投与）<br><br>Period 2 PF-07321332/RTV：3 日間（5 回投与） イトラコナゾール：8 日間 | 完了 完全な報告書［5.3.3.4.4］ |
| 第 1 相試験（参考資料） | C4671019（米国） | 安全性，忍容性，PK の評価 | 非盲検，非比較，無作為化，単回投与，2 投与順序，2 期クロスオーバー試験 | 空腹時/食後投与いずれも PF-07321332 300 mg（150 mg 錠）単回+ RTV 100 mg 3 回（-12，投与時，12h）の経口投与 | 割り付け例：12 例（12 例） | 健康成人治験参加者 | PF-07321332：単回投与 RTV：1 日間（3 回投与） | 完了 完全な報告書［5.3.3.4.5］ |

| 試験の種類（資料の取り扱い） | 治験実施計画書番号（実施国） | 試験の目的 | 試験デザインおよび対照の種類 | 被験薬投与方法投与経路 | 被験者数（投与例数） | 被験者（健康者・患者） | 投与期間 | 試験の進行状況報告書の種類報告書添付場所 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 第 2/3 相試験（評価資料） | C4671005（21 ヵ国） | 有効性，安全性の検討 | 二重盲検，プラセボ対照，2 群比較，介入試験 | PF-07321332 300 mg［150 mg 錠（センチネルコホートの場合 100 mg 錠）］+ RTV 100 mg または両薬剤のプラセボを，12 時間間隔で 5 日間経口投与 | 割り付け例<br>全体：2113 例<br>PF-07321332/RTV 群：1049 例<br>プラセボ群：1064 例<br><br>（全体：2091 例<br>PF-07321332/RTV 群：1038 例<br>プラセボ群：1053 例） | 重症化リスクの高い症候性の成人 COVID-19 外来患者 | PF-07321332/RTV：5 日間 | 完了<br>中間報告書 [a]<br>［5.3.5.1.1］<br>中間（PCD）報告書 [b]<br>［5.3.5.1.2］<br>最終（LPLV）報告書 [c]<br>［5.3.5.1.3］ |
| 第 2/3 相試験（参考資料） | C4671002（21 ヵ国） | 有効性，安全性の検討 | 二重盲検，プラセボ対照，2 群比較，介入試験 | PF-07321332 300 mg（150 mg 錠）+ RTV 100 mg または両薬剤のプラセボを，12 時間間隔で 5 日間経口投与 | 割り付け例<br>全体：1296 例<br>PF-07321332/RTV 群：658 例<br>プラセボ群：638 例<br><br>（全体：1288 例<br>PF-07321332/RTV 群：654 例<br>プラセボ群：634 例） | 重症化リスクが標準的な成人 COVID-19 外来患者 | PF-07321332/RTV：5 日間 | 中止<br>中間報告書 [d]<br>［5.3.5.4.1］<br>最終（LPLV）報告書 [e]<br>［5.3.5.4.2］ |

| 試験の種類（資料の取り扱い） | 治験実施計画書番号（実施国） | 試験の目的 | 試験デザインおよび対照の種類 | 被験薬 投与方法 投与経路 | 被験者数（投与例数） | 被験者（健康者・患者） | 投与期間 | 試験の進行状況 報告書の種類 報告書添付場所 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 第 2/3 相試験（参考資料） | C4671026（7 ヵ国） | 有効性，PK，安全性の検討 | 非盲検，単群，介入試験 | Cohort 1：体重 40 kg 以上 a.12 歳以上 18 歳未満 b.6 歳以上 12 歳未満 PF-07321332 300 mg + RTV 100 mg を 12 時間間隔で 5 日間経口投与<br><br>Cohort 2：体重 20 kg 以上 40 kg 未満，6 歳以上 18 歳未満 PF-07321332 150 mg + RTV 100 mg を 12 時間間隔で 5 日間経口投与<br><br>Cohort 3～5（2 歳以上 6 歳未満，1 ヵ月齢以上 2 歳未満，1 ヵ月齢未満）未定 | 全体：約 140 例（予定）<br>20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点で 3 例を組み入れた。 | 重症化リスクの高い症候性の小児 COVID-19 外来患者 | 5 日間 | 実施中 ［5.3.5.1.8］ |

BID = 1 日 2 回，COVID-19 = 新型コロナウイルス感染症，h = 時間，LPLV = 最終治験参加者の最終来院，mAb = モノクロナール抗体，MAD = 用量漸増反復投与，M&E = 代謝および排泄，mITT = 無作為化された治験参加者のうち，治験薬を少なくとも 1 回投与され，Day 28 の来院までにベースライン後の評価を 1 回以上受け，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 の発症から 3 日以内に治験薬が投与されたすべての治験参加者，PCD = primary completion date，PK = 薬物動態，QD = 1 日 1 回，rBA/FE = 相対的バイオアベイラビリティおよび食事の影響，RTV = リトナビル，SAD = 用量漸増単回投与，[redacted] = [redacted]，SE = 治療域を超える曝露

a. 有効性の主要解析の対象集団である mITT 集団の約 45%の治験参加者が Day 28 の評価を完了した時点での解析（データカットオフ日：2021 年 10 月 26 日）
b. PCD 時点での解析（データカットオフ日：2021 年 12 月 9 日）
c. LPLV 時点での解析（データカットオフ日：2022 年 4 月 26 日）
d. 有効性の主要解析の対象集団である mITT 集団の約 45%の治験参加者が Day 28 の評価を完了した時点での解析（データカットオフ日：2021 年 12 月 19 日）
e. LPLV 時点での解析（データカットオフ日：2022 年 7 月 25 日）

### 1. C4671008 試験（5.3.1.1.1，参考資料）

治験の標題：健康成人治験参加者を対象として，PF-07321332 の異なる 4 つの製剤を空腹時に経口投与したときの市販用錠剤に対する PF-07321332 の相対的バイオアベイラビリティを推定する，第 1 相，非盲検，無作為化，単回投与，クロスオーバー試験

#### 1.1. 試験概要

治験実施施設：米国（1 施設）

公表文献：なし

治験期間：2022 年 3 月 3 日～2022 年 5 月 16 日

開発段階：第 1 相

#### 1.1.1. 目的

試験の目的および評価項目を Table 1-1 に示した。

**Table 1-1. 試験の目的および評価項目**

| 分類 | 目的 | 評価項目 |
|---|---|---|
| **主要** | | |
| PK | PF-07321332 市販用錠剤（2 × 150 mg 錠）/リトナビル 300/100 mg に対する PF-07321332 [redacted] 錠剤（2 × 150 mg 錠）/リトナビル 300/100 mg 投与の空腹時での相対的バイオアベイラビリティを推定する。 | • 血漿中 PF-07321332 の PK パラメータ：$AUC_{last}$，$AUC_{inf}$（データが利用可能な場合），$C_{max}$ |
| PK | PF-07321332 市販用錠剤（2 × 150 mg 錠）/リトナビル 300/100 mg 投与に対する PF-07321332 [redacted] 錠剤（2 × 150 mg 錠）/リトナビル 300/100 mg の空腹時での相対的バイオアベイラビリティを推定する。 | • 血漿中 PF-07321332 の PK パラメータ：$AUC_{last}$，$AUC_{inf}$（データが利用可能な場合），$C_{max}$ |
| PK | PF-07321332 市販用錠剤（2 × 150 mg 錠）/リトナビル 300/100 mg に対する PF-07321332 [redacted] 経口懸濁剤/リトナビル 300/100 mg の空腹時の相対的バイオアベイラビリティを推定する。 | • 血漿中 PF-07321332 の PK パラメータ：$AUC_{last}$，$AUC_{inf}$（データが利用可能な場合），$C_{max}$ |
| PK | PF-07321332 市販用錠剤（2 × 150 mg 錠）/リトナビル 300/100 mg に対する PF-07321332 [redacted] 経口懸濁剤 300 mg 投与（リトナビル非併用）の空腹時の相対的バイオアベイラビリティを推定する。 | • 血漿中 PF-07321332 の PK パラメータ：$AUC_{last}$，$AUC_{inf}$（データが利用可能な場合），$C_{max}$ |
| **副次** | | |
| 安全性 | 健康治験参加者に対する PF-07321332/リトナビルの安全性および忍容性を評価する。 | • 有害事象，臨床検査値異常，バイタルサイン，および 12 誘導心電図 |

| 分類 | 目的 | 評価項目 |
|---|---|---|
| **3 次/探索的** | | |
| PK | 異なる製剤による単回経口投与後の PF-07321332 の PK を評価する。 | • 血漿中 PF-07321332 の PK パラメータ：$t_{½}$（データが利用可能な場合），CL/F，$V_z$/F，および $T_{max}$ |
| PK | リトナビルの PK を検討する。 | • 血漿中リトナビルの PK パラメータ：$C_{max}$，$AUC_{tau}$，および $T_{max}$ |

略語：$AUC_{inf}$ = 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，$AUC_{last}$ = 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，$AUC_{tau}$ = 投与間隔の血漿中濃度 - 時間曲線下面積，CL/F = 経口クリアランス，$C_{max}$ = 最高血漿中濃度，PK = 薬物動態，$t_{½}$ = 終末相の消失半減期，[redacted] = [redacted]，$T_{max}$ = 最高血漿中濃度到達時間，$V_z$/F = 見かけの分布容積

### 1.1.2. 治験デザイン

本治験は，健康成人治験参加者を対象として，PF-07321332 [redacted]錠剤/リトナビル 300/100 mg（試験製剤 1），PF-07321332 [redacted]錠剤/リトナビル 300/100 mg（試験製剤 2），PF-07321332 の[redacted]経口懸濁剤/リトナビル 300/100 mg（試験製剤 3），または PF-07321332 [redacted] 経口懸濁剤 300 mg（リトナビル非併用）（試験製剤 4）を空腹時に投与したときの PF-07321332 市販用錠剤/リトナビル 300/100 mg（標準製剤）に対する相対的バイオアベイラビリティを評価する，非盲検，無作為化，単回投与，クロスオーバー，第 1 相試験である。

### 1.1.3. 診断および主な組み入れ基準

治験参加者には，健康成人を組み入れることとした。

### 1.1.4. 治験薬，用法，用量およびロット番号

#### 1.1.4.1. 治験薬およびロット番号

治験薬の情報を Table 1-2 に示した。

**Table 1-2. Study Intervention(s) Administered**

| Investigational Product Description | Vendor Lot Number | Pfizer Lot Number | Strength/ Potency | Dosage Form |
|---|---|---|---|---|
| Nirmatrelvir (PF-07321332) 150 mg tablet (croscarmellose sodium) | FK0781 | 21-DP-00808 | 150 mg | Tablet |
| Nirmatrelvir (PF-07321332) 150 mg tablet ([redacted]) | N/A | 22-DP-01019 | 150 mg | Tablet |
| Nirmatrelvir (PF-07321332) 150 mg tablet ([redacted]) | N/A | 22-DP-01039 | 150 mg | Tablet |
| Nirmatrelvir (PF-07321332) 500 mg/g [redacted] | 21-0436 | 21-PN-00132 | 500 mg/g | [redacted] |

Abbreviations: API = active pharmaceutical ingredient; N/A = not applicable; [redacted] = [redacted].

#### 1.1.4.2. 用法および用量

組み入れられた治験参加者は，無作為化により決められた投与順序に従い，5 つの Period にわたり以下のとおり異なる 5 つの製剤の投与を受けることとした。

- 投与 A：PF-07321332 300 mg（2 × 150 mg 錠，市販用錠剤）/100 mg リトナビル
- 投与 B：PF-07321332 300 mg（2 × 150 mg 錠，[redacted]錠剤）/100 mg リトナビル
- 投与 C：PF-07321332 300 mg（2 × 150 mg 錠，[redacted]錠剤）/100 mg リトナビル
- 投与 D：PF-07321332 300 mg（[redacted] 経口懸濁剤）/100 mg リトナビル
- 投与 E：PF-07321332 300 mg（[redacted] 経口懸濁剤）

#### 1.1.4.3. 投与期間

計画された投与期間は各 Period で 1 日とした。本治験には，計 5 つの Period が含まれた。

### 1.1.5. 評価項目

Table 1-1 参照。

### 1.1.6. 統計解析方法

薬物動態（pharmacokinetics：PK）：
自然対数に変換した 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（area under the plasma concentration-time profile from time zero extrapolated to infinite time：$AUC_{inf}$），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（area under the plasma concentration-time profile from time zero to the time of the last quantifiable concentration：$AUC_{last}$）および最高血漿中濃度（maximum observed plasma concentration：$C_{max}$）について，混合効果モデルを用い，投与順序，Period および治験薬投与を固定効果とし，投与順序内での治験参加者を変量効果として，試験製剤と標準製剤の調整済み平均値の差の推定値およびその 90%信頼区間（confidence interval：CI）を求めた。調整済み平均値の差およびその 90% CI の累乗を取り，調整済み幾何平均値の比（試験製剤/標準製剤）の推定値およびその 90% CI を求めた。

血漿中 PF-07321332 濃度は，一覧表で示すとともに PK 検体の規定された採取時点および治験薬投与ごとに記述統計量を示した。

安全性：
安全性データは一覧表で示し，記述的に要約した。

### 1.1.7. 治験参加者集団（計画時および解析時）

約 12 例の健康な男性または女性を本治験に無作為化することとした。

計 12 例が本治験に組み入れられ，治験を完了した。すべての治験参加者を PK 解析対象集団および安全性解析対象集団に含めた。

## 1.2. 試験結果

### 1.2.1. 治験参加者の内訳およびベースライン特性

組み入れられた治験参加者は 10 例が男性，2 例が女性であった。治験参加者の平均年齢［標準偏差（standard deviation：SD）］は 47.8（9.89）歳であり，過半数（7 例，58.3%）が 45 歳以上

64 歳以下であった。治験参加者の大部分がヒスパニック系またはラテン系以外（11 例，91.7%）であった。ボディマス指数（body mass index：BMI）の平均値（SD）は 26.56（2.970）kg/m$^2$ であった。

### 1.2.2. 医薬品への曝露

1.1.4.3 項参照。

### 1.2.3. 安全性の結果

- 本治験では死亡，重篤な有害事象，重度の有害事象，または有害事象による治験薬の一時中止もしくは減量は認められなかった。有害事象の重症度はいずれも軽度であった。
- 主な因果関係を問わない有害事象は味覚不全であり，PF-07321332 市販用錠剤/リトナビル投与で 4 例（33.3%）ならびに PF-07321332 [redacted]錠剤/リトナビル投与および PF-07321332 [redacted]錠剤/リトナビル投与で各 1 例（8.3%）認められた。これらの味覚不全はいずれも治験薬と関連ありと判断された。
- 重大な臨床検査値異常は認められなかった。
- バイタルサイン，心電図または安全性に関連するその他の所見に臨床的に意味のある変化は認められなかった。

### 1.2.4. 薬物動態の結果

PF-07321332 の PK

*[redacted]錠剤または[redacted]錠剤と市販用錠剤の比較*

健康成人治験参加者を対象に，空腹時にリトナビル 100 mg 併用下で PF-07321332 [redacted]錠剤または[redacted]錠剤 300 mg を投与したとき，PF-07321332 市販用錠剤/リトナビル投与 300/100 mg と比較して，吸収速度は 3 種類の錠剤間で同様であった。最高血漿中濃度到達時間（the time to reach maximum observed plasma concentration：$T_{max}$）の中央値は，市販用錠剤では投与後 2.50 時間であったのに対し，[redacted]錠剤では投与後 2.25 時間，[redacted]錠剤では投与後 2.00 時間であった。血漿中濃度の低下は市販用錠剤より試験製剤の方がわずかに遅く，PF-07321332 の終末相の消失半減期（terminal phase half-life：$t_{½}$）の平均値は市販用錠剤で 7.39 時間であったのに対し，[redacted]錠剤では 8.58 時間，[redacted]錠剤では 8.16 時間であった。経口クリアランス（apparent clearance：CL/F）および見かけの分布容積（apparent volume of distribution：$V_z$/F）は 3 つの投与間で同程度であった。

PF-07321332 の相対的バイオアベイラビリティは，PF-07321332 [redacted]錠剤/リトナビル投与および PF-07321332 [redacted]錠剤/リトナビル投与（試験製剤）の PF-07321332 市販用錠剤/リトナビル投与（標準製剤）に対する $AUC_{inf}$，$AUC_{last}$ および $C_{max}$ の調整済み幾何平均値の比として推定された。

PF-07321332 の $AUC_{inf}$ および $AUC_{last}$ の幾何平均値は，市販用錠剤と比較して，[redacted]錠剤ではわずかに低く（約 9%），[redacted]錠剤ではわずかに高かった（約 2%～3%）。同様の傾向が $C_{max}$ でも認められた。

[redacted]錠剤（試験製剤）の市販用錠剤（標準製剤）に対する $AUC_{inf}$，$AUC_{last}$ および $C_{max}$ の調整済み幾何平均値の比（試験製剤/標準製剤）（90% CI）は，それぞれ 91.26%（80.46%, 103.51%），90.54%（79.85%, 102.65%）および 94.28%（80.77%, 110.05%）であった。

[redacted]錠剤（試験製剤）の市販用錠剤（標準製剤）に対する $AUC_{inf}$，$AUC_{last}$ および $C_{max}$ の調整済み幾何平均値の比（試験製剤/標準製剤）（90% CI）は，それぞれ 102.49%（90.36%, 116.26%），102.78%（90.65%, 116.53%）および 108.60%（93.04%, 126.76%）であった。

[redacted] *経口懸濁剤と市販用錠剤の比較*

健康成人治験参加者を対象に，空腹時にリトナビル 100 mg 併用下または非併用下で PF-07321332 [redacted] 経口懸濁剤 300 mg を投与したとき，市販用錠剤/リトナビル投与と比較して，[redacted] 経口懸濁剤の吸収速度は速く，$T_{max}$ の中央値は，市販用錠剤では投与後 2.50 時間であったのに対し，[redacted] 経口懸濁剤では投与後 0.50 時間であった。$C_{max}$ の平均値は [redacted] 経口懸濁剤で高く，[redacted] 経口懸濁剤/リトナビル投与では市販用錠剤の 2.64 倍，[redacted] 経口懸濁剤投与（リトナビル非併用）では市販用錠剤の 1.46 倍であった。

血漿中 PF-07321332 濃度は，市販用錠剤と比較して [redacted] 経口懸濁剤でより速やかに低下した。また，[redacted] 経口懸濁剤/リトナビル投与と比較して，[redacted] 経口懸濁剤投与（リトナビル非併用）の方がより速やかに血漿中 PF-07321332 濃度が低下した。PF-07321332 の平均 $t_{½}$は，市販用錠剤で 7.39 時間であったのに対し，[redacted] 経口懸濁剤/リトナビル投与では 6.02 時間，[redacted] 経口懸濁剤投与（リトナビル非併用）では 1.88 時間であった。CL/F は，市販用錠剤（8.44 L/hr）および [redacted] 経口懸濁剤/リトナビル投与（6.16 L/hr）と比較して，[redacted] 経口懸濁剤投与（リトナビル非併用）（28.36 L/hr）で高かった。

PF-07321332 の相対的バイオアベイラビリティは，2 つの [redacted] 経口懸濁剤投与（試験製剤）の市販用錠剤（標準製剤）に対する $AUC_{inf}$，$AUC_{last}$ および $C_{max}$ の調整済み幾何平均値の比として推定された。

PF-07321332 の $AUC_{inf}$ および $AUC_{last}$ の幾何平均値は，市販用錠剤と比較して，[redacted] 経口懸濁剤投与（リトナビル非併用）では約 70%低く，[redacted] 経口懸濁剤/リトナビル投与では約 37%～38%高かった。

[redacted] 経口懸濁剤/リトナビル（試験製剤）の市販用錠剤（標準製剤）に対する $AUC_{inf}$，$AUC_{last}$ および $C_{max}$ の調整済み幾何平均値の比（試験製剤/標準製剤）（90% CI）は，それぞれ 136.99%（117.09%, 160.27%），138.15%（118.03%, 161.69%）および 264.12%（232.32%, 300.27%）であった。

[redacted] 経口懸濁剤（リトナビル非併用）（試験製剤）の市販用錠剤（標準製剤）に対する $AUC_{inf}$，$AUC_{last}$ および $C_{max}$ の調整済み幾何平均値の比（試験製剤/標準製剤）（90% CI）は，それぞれ 29.77%（25.45%, 34.83%），30.08%（25.70%, 35.20%）および 145.53%（128.01%, 165.45%）であった。

リトナビルの PK

PF-07321332/リトナビル 300/100 mg 単回投与時のリトナビルの $T_{max}$ の中央値は，PF-07321332 が錠剤または [redacted] 経口懸濁剤のいずれでも，リトナビル投与後 2.48～2.98 時間の範囲内であった。

全体として，投与間隔の血漿中濃度 - 時間曲線下面積（area under the plasma concentration-time profile from time 0 to time tau, the dosing interval：$AUC_{tau}$）および $C_{max}$ の平均値は，すべての投与で一貫していた。リトナビルの平均 $t_{½}$は，すべての投与で 3.54～3.70 時間の範囲内であった。

**1.3. 結論**

PK：

- 血漿中 PF-07321332 曝露量は，市販用錠剤と比較して，[redacted]錠剤ではわずかに低く（約 9%），[redacted]錠剤ではわずかに高かった（約 2%～3%）。[redacted]錠剤（試験製剤）の市販用錠剤（標準製剤）に対する $AUC_{inf}$，$AUC_{last}$ および $C_{max}$ の調整済み幾何平均値の比（試験製剤/標準製剤）（90% CI）は，それぞれ 91.26%（80.46%, 103.51%），90.54%（79.85%, 102.65%）および 94.28%（80.77%, 110.05%）であった。[redacted]錠剤（試験製剤）の市販用錠剤（標準製剤）に対する $AUC_{inf}$，$AUC_{last}$ および $C_{max}$ の調整済み幾何平均値の比（試験製剤/標準製剤）（90% CI）は，それぞれ 102.49%（90.36%, 116.26%），102.78%（90.65%, 116.53%）および 108.60%（93.04%, 126.76%）であった。

- 血漿中 PF-07321332 曝露量は，市販用錠剤と比較して，[redacted] 経口懸濁剤（リトナビル非併用）では市販用錠剤より約 70%低く，[redacted] 経口懸濁剤/リトナビル投与では市販用錠剤より約 37%～38%高かった。[redacted] 経口懸濁剤/リトナビル投与（試験製剤）の市販用錠剤（標準製剤）に対する $AUC_{inf}$，$AUC_{last}$ および $C_{max}$ の調整済み幾何平均値の比（試験製剤/標準製剤）（90% CI）は，それぞれ 136.99%（117.09%, 160.27%），138.15%（118.03%, 161.69%）および 264.12%（232.32%, 300.27%）であった。[redacted] 経口懸濁剤投与（リトナビル非併用）（試験製剤）の市販用錠剤（標準製剤）に対する $AUC_{inf}$，$AUC_{last}$ および $C_{max}$ の調整済み幾何平均値の比（試験製剤/標準製剤）（90% CI）は，それぞれ 29.77%（25.45%, 34.83%），30.08%（25.70%, 35.20%）および 145.53%（128.01%, 165.45%）であった。

安全性：

- 本治験における健康成人治験参加者に対する PF-07321332 の安全性プロファイルはすべての Period で類似しており，いずれも忍容性が認められた。

### 2. C4671001 試験（5.3.3.1.1，評価資料）

治験の標題：健康成人治験参加者を対象に，PF-07321332 を単回または反復漸増投与したときの安全性，忍容性および薬物動態を評価する第 1 相，無作為化，二重盲検，治験依頼者非盲検，プラセボ対照試験

### 2.1. 試験概要

治験実施施設：ベルギー（1 施設），米国（1 施設）

公表文献：なし

治験期間：2021 年 2 月 11 日～2021 年 9 月 1 日

開発段階：第 1 相

#### 2.1.1. 目的

試験の目的および評価項目の一覧を，Table 2-1［PART-1：用量漸増単回投与（single ascending dose：SAD）］，Table 2-2［PART-2：用量漸増反復投与（multiple ascending dose：MAD）］，Table 2-3［PART-3：相対的バイオアベイラビリティ/食事の影響（relative bioavailability/food effect：rBA/FE）］，Table 2-4［PART-4：代謝および排泄（metabolism and excretion：M&E）］および Table 2-5［PART-5：治療域を超えた曝露（supratherapeutic exposure：SE）］に示した。なお，各 Part の詳細は，2.1.2 項に示した。

**Table 2-1.　試験の目的および評価項目（PART-1：SAD）**

| 分類 | 目的 | 評価項目 |
|---|---|---|
| **主要** | | |
| 安全性 | PK ブースター（リトナビル）（以降，リトナビル）併用下または非併用下で PF-07321332 を単回投与したときの安全性および忍容性を評価する。 | • 有害事象の発現頻度，重症度および因果関係ならびに有害事象による中止<br>• 臨床検査値異常の発現頻度および程度<br>• バイタルサインおよび 12 誘導心電図パラメータのベースラインからの変化 |
| **副次** | | |
| PK | リトナビル併用下または非併用下で PF-07321332 を単回漸増投与したときの血漿中 PF-07321332 の PK プロファイルを評価する。 | • 血漿中 PF-07321332 の PK パラメータ：<br>  • $C_{max}$，$T_{max}$，$AUC_{last}$，$C_{max}$(dn)，$AUC_{last}$(dn)<br>  • データが利用可能な場合，$AUC_{inf}$，$AUC_{inf}$(dn)，$t_{½}$，$V_z$/F および CL/F |

略語：$AUC_{inf}$ = 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，$AUC_{last}$ = 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，CL/F = 経口クリアランス，$C_{max}$ = 最高血漿中濃度，dn = 用量補正した，PK = 薬物動態，SAD = 用量漸増単回投与，$t_{½}$ = 終末相の消失半減期，$T_{max}$ = 最高血漿中濃度到達時間，$V_z$/F = 見かけの分布容積

**Table 2-2. 試験の目的および評価項目（PART-2：MAD）**

| 分類 | 目的 | 評価項目 |
|---|---|---|
| **主要** | | |
| 安全性 | リトナビル併用下または非併用下で PF-07321332 を反復漸増投与したときの安全性および忍容性を評価する。 | • 有害事象の発現頻度，重症度および因果関係ならびに有害事象による中止<br>• 臨床検査値異常の発現頻度および程度<br>• バイタルサインおよび 12 誘導心電図パラメータのベースラインからの変化 |
| **副次** | | |
| PK | リトナビル併用下または非併用下で PF-07321332 を反復漸増投与したときの Day 1，5，および 10 の血漿中 PF-07321332 の PK プロファイルを評価する。 | • 血漿中 PF-07321332 の PK パラメータ：<br>• $C_{max}$，$T_{max}$，$AUC_{tau}$（tau は TID 投与では 8 時間，BID 投与では 12 時間），$C_{min}$，$C_{max}(dn)$，$AUC_{tau}(dn)$，$C_{av}$，$R_{ac}$，$R_{ac,Cmax}$，PTR，CL/F および $V_z/F$<br>• データが利用可能な場合，$t_{½}$ |
| | リトナビル併用下または非併用下で PF-07321332 を反復漸増投与したときの Day 10 の尿中 PF-07321332 の PK プロファイルを評価する。 | • PF-07321332 の尿中パラメータ：<br>• $Ae_{tau}$ および $Ae_{tau}$%，$CL_r$ |

略語：$Ae_{tau}$ = 投与間隔の尿中未変化体排泄量，$Ae_{tau}$% = 投与間隔の尿中未変化体排泄率，$AUC_{tau}$ = 投与間隔の血漿中濃度 - 時間曲線下面積，BID = 1 日 2 回，$C_{av}$ = 投与間隔の平均血漿中濃度，CL/F = 経口クリアランス，$CL_r$ = 腎クリアランス，$C_{max}$ = 最高血漿中濃度，$C_{min}$ = 投与間隔の最低血漿中濃度，dn = 用量補正した，MAD =用量漸増反復投与，PK = 薬物動態，PTR = ピーク対トラフ比，$R_{ac}$ = $AUC_{tau}$ の累積係数，$R_{ac,Cmax}$ = $C_{max}$ の累積係数，$t_{½}$ = 終末相の消失半減期，TID = 1 日 3 回，$T_{max}$ = 最高血漿中濃度到達時間，$V_z/F$ = 見かけの分布容積

**Table 2-3. 試験の目的および評価項目（PART-3：rBA/FE）**

| 分類 | 目的 | 評価項目 |
|---|---|---|
| **主要** | | |
| PK | PF-07321332 の錠剤を経口投与したときの懸濁液に対するバイオアベイラビリティを算出する。 | • PF-07321332 の錠剤と懸濁液の $AUC_{last}$，$AUC_{inf}$ および $C_{max}$ の比 |
| **副次** | | |
| PK | PF-07321332 の錠剤を単回経口投与したときの PF-07321332 の曝露に及ぼす食事（高脂肪・高カロリー食）の影響を評価する。 | • PF-07321332 の錠剤の，食後および空腹時の $AUC_{last}$，$AUC_{inf}$ および $C_{max}$ の比 |
| | PF-07321332 の錠剤および懸濁液を経口投与したときの PK を評価する。 | • 血漿中 PF-07321332 の PK パラメータ：<br>• $T_{max}$，$C_{max}$，$AUC_{last}$，$C_{max}(dn)$，$AUC_{last}(dn)$<br>• データが利用可能な場合，$AUC_{inf}$，$AUC_{inf}(dn)$，$t_{½}$，CL/F および $V_z/F$ |

| 分類 | 目的 | 評価項目 |
|---|---|---|
| 安全性 | PF-07321332 の錠剤および懸濁液を経口投与したときの安全性および忍容性を評価する。 | • 有害事象の発現頻度，重症度および因果関係ならびに有害事象による中止<br>• 臨床検査値異常の発現頻度および程度<br>• バイタルサインおよび 12 誘導心電図パラメータのベースラインからの変化 |

略語：$AUC_{last}$ = 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，$AUC_{inf}$ = 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，CL/F = 経口クリアランス，$C_{max}$ = 最高血漿中濃度，dn = 用量補正した，PK = 薬物動態，rBA/FE = 相対的バイオアベイラビリティ/食事の影響，$t_{½}$ = 終末相の消失半減期，$T_{max}$ = 最高血漿中濃度到達時間，$V_z$/F = 見かけの分布容積

**Table 2-4. 試験の目的および評価項目（PART-4：M&E）**

| 分類 | 目的 | 評価項目 |
|---|---|---|
| **主要** | | |
| PK | リトナビル併用下で PF-07321332 を単回経口投与したときの尿中および糞中への薬剤関連物質の排泄の程度を明らかにする。 | • 尿中，糞中，およびその合計の薬剤関連物質の排泄率 |
| **副次** | | |
| PK | リトナビル併用下で PF-07321332 を経口投与したときの PK を評価する。 | • 血漿中 PF-07321332 の PK パラメータ：<br>  • $T_{max}$，$C_{max}$，$AUC_{last}$<br>  • データが利用可能な場合，$AUC_{inf}$，$t_{½}$，CL/F および $V_z$/F |
| 安全性 | リトナビル併用下で PF-07321332 を単回経口投与したときの安全性および忍容性を評価する。 | • 有害事象の発現頻度，重症度および因果関係ならびに有害事象による中止<br>• 臨床検査異常所見の発現頻度および程度<br>• バイタルサインおよび 12 誘導心電図パラメータのベースラインからの変化 |

略語：$AUC_{last}$ = 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，$AUC_{inf}$ = 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，CL/F = 経口クリアランス，$C_{max}$ = 最高血漿中濃度，M&E =代謝および排泄，PK = 薬物動態，$t_{½}$ = 終末相の消失半減期，$T_{max}$ =最高血漿中濃度到達時間，$V_z$/F = 見かけの分布容積

**Table 2-5. 試験の目的および評価項目（PART-5：SE）**

| | 目的 | 評価項目 |
|---|---|---|
| **主要** | | |
| 安全性 | リトナビル併用下で治療域を超える PF-07321332 を分割投与したときの安全性および忍容性を評価する。 | • 有害事象の発現頻度，重症度および因果関係ならびに有害事象による中止<br>• 臨床検査異常所見の発現頻度および程度<br>• バイタルサインおよび 12 誘導心電図パラメータのベースラインからの変化 |
| **副次** | | |
| PK | リトナビル併用下で治療域を超える PF-07321332 を分割投与したときの PK を評価する。 | • 血漿中 PF-07321332 の PK パラメータ：<br>  • $T_{max}$，$C_{max}$，$AUC_{last}$，<br>  • データが利用可能な場合，$AUC_{inf}$，$t_{½}$ |

略語：$AUC_{last}$ = 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，$AUC_{inf}$ = 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，$C_{max}$ = 最高血漿中濃度，PK = 薬物動態，SE = 治療域を超えた曝露，$t_{½}$ = 終末相の消失半減期，$T_{max}$ =最高血漿中濃度到達時間

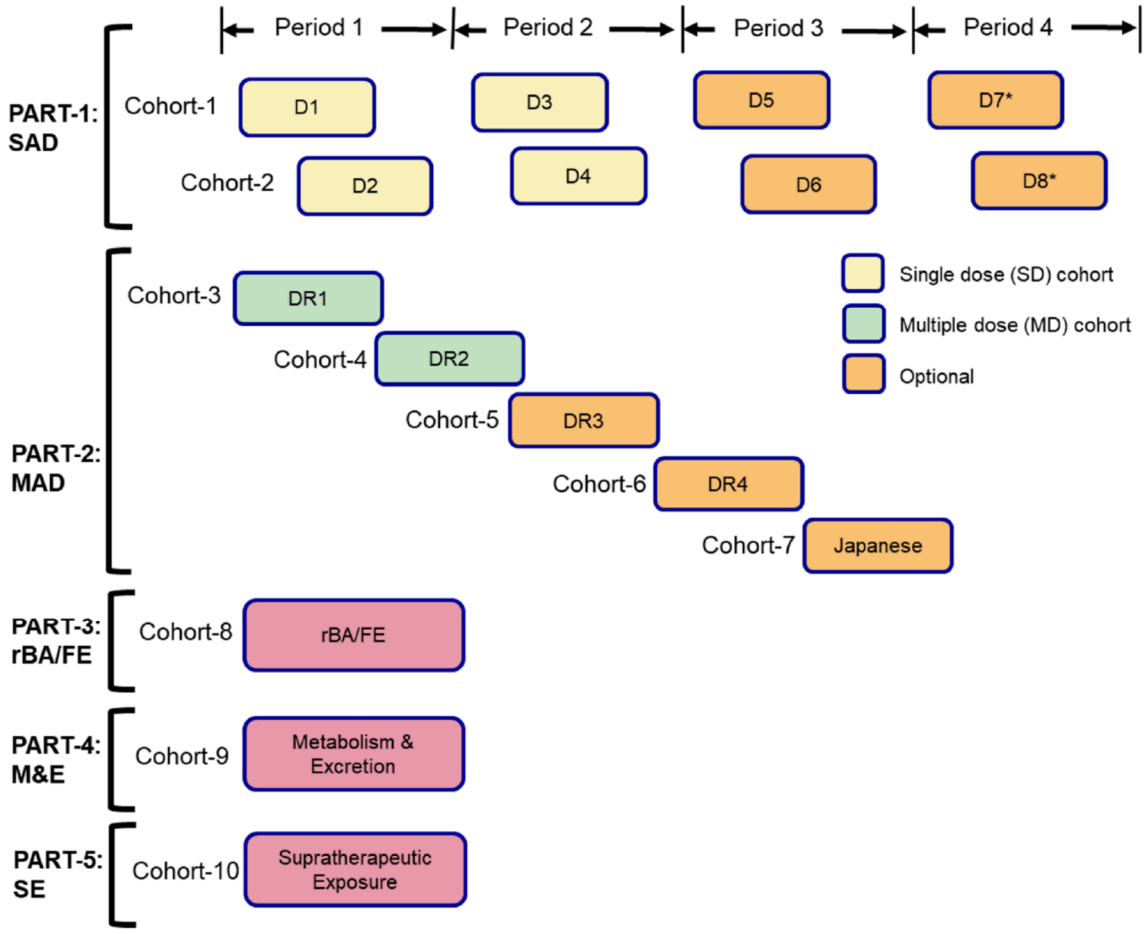
### 2.1.2. 治験デザイン

本治験は，健康治験参加者を対象として，PF-07321332 の安全性，忍容性および PK を評価する first-in-human（FIH）試験である。本治験は 5 つの Part から構成され，PART-1：用量漸増単回投与（SAD）を検討する Cohort，PART-2：用量漸増反復投与（MAD）を検討する Cohort（日本人 Cohort を含む），PART-3：相対的バイオアベイラビリティおよび食事の影響（rBA/FE）を検討する Cohort，PART-4：代謝および排泄（M&E）を検討する Cohort，ならびに PART-5：治療域を超える曝露を検討する Cohort（SE）の各 Cohort を含めた。

PART-1 および 2 は，無作為化，二重盲検（治験参加者と治験責任医師は盲検，ファイザーは非盲検）とし，PART-3 は非盲検とした。PART-4 は，非盲検，非無作為化，単一の Cohort で，PF-07321332 の代謝および排泄を評価した。PART-5 は，二重盲検（ファイザーは非盲検），無作為化，クロスオーバーの Cohort で，治療域を超える曝露の安全性および忍容性を評価し，New Haven の Pfizer Clinical Research Unit（PCRU）でのみ実施した。

治験デザインを Figure 2-1 に示した。

**Figure 2-1. Study Design Schema**




Source: CSR Figure 1

### 2.1.3. 診断および主な組み入れ基準[a]

#### 2.1.3.1. 選択基準

本治験への組み入れに際し、被験者は主として以下の選択基準を満たすこととした。

1. 同意説明文書への署名時に 18 歳以上 60 歳以下の男性または女性治験参加者。PART-4 では男性のみを登録。

2. 病歴，身体的検査，臨床検査，バイタルサインおよび標準 12 誘導心電図などによる医学的評価で，健康であると判断された者

[a] CSR 9.3 項より引用

3. BMI が 17.5～30.5 kg/m$^2$ の範囲にあり，かつ体重が 50 kg（110 lb）を超える者

4. PART-2 の日本人 Cohort のみ：日本で生まれた祖父母が 4 人いる日本人治験参加者

**2.1.3.2. 除外基準**

主として以下のいずれかの基準に該当する者は本治験に組み入れないこととした。

1. 臨床的に意味のある血液，腎臓，内分泌，肺，胃腸，心血管，肝臓，精神，神経，またはアレルギー性の疾患（薬剤アレルギーを含む。ただし，投与時に未治療である無症状花粉症は除く）を認める，または病歴を有する者

2. 薬剤の吸収に何らかの影響を与える可能性（胃切除，胆嚢切除，腸切除等）がある者

3. スクリーニング時または Day -1 に重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2（severe acute respiratory syndrome coronavirus 2：SARS-CoV-2）感染の陽性反応を示した者

4. ヒト免疫不全ウイルス（human immunodeficiency virus：HIV）感染，B 型肝炎，または C 型肝炎の既往歴のある者；スクリーニング時の HIV，B 型肝炎表面抗原（hepatitis B surface antigen：HBsAg），B 型肝炎コア抗体（hepatitis B core antibody：HBcAb），または C 型肝炎ウイルス抗体（hepatitis C antibody：HCVAb）に陽性反応を示した者（ただし，B 型肝炎ワクチン投与により B 型肝炎表面抗体（hepatitis B surface antibody：HBsAb）が陽性反応を示した者は登録可）

5. 新型コロナウイルス感染症（coronavirus disease 2019：COVID-19）ワクチンをスクリーニングもしくは入院の前 7 日間以内に接種を受けた者，または入院期間中のいずれかの時点で接種を予定している者

6. スクリーニング時に，少なくとも 5 分間仰臥位で安静にした後に，仰臥位にて測定した収縮期血圧が 140 mmHg 以上，または拡張期血圧が 90 mmHg 以上の者。収縮期血圧が 140 mmHg 以上または拡張期血圧が 90 mmHg 以上であった場合，さらに 2 回測定を繰り返し，3 回の測定の平均値により治験参加者の適格性を判定する。

7. ベースライン時の 12 誘導心電図が，治験参加者の安全または治験結果の解釈に影響を及ぼす可能性がある臨床的に意味のある異常を示す［例：ベースライン時の補正 QT（Fridericia 法）（QTc corrected using Fridericia’s formula：QTcF）間隔が 450 msec を超える，完全左脚ブロック，急性または発症時期不明の心筋梗塞の兆候，心筋虚血を示唆する ST-T 間隔の変化，2 度または 3 度の房室ブロック，重篤な徐脈性不整脈または頻脈性不整脈］。ベースライン時の未補正の QT 間隔が 450 msec を超える場合，Fridericia 法を用いて心拍数で補正し，得られた QTcF を用いて判断および報告する。心電図をコンピュータで解析した場合，治験参加者を除外する前に，心電図の読影経験がある医師が確認する必要がある。PART-1，2 および 5 では，3 回連続の心電図測定の平均値をもとに適格性を判断する。PART-3 と 4 では，QTcF が 450 msec を超えるか，心電図上の Q 波の開始から S 波の終了までの時間（deflections in the tracing of the electrocardiogram comprising the Q, R, and S waves, representing the depolarization of the

ventricles：QRS）間隔が 120 msec を超える場合，心電図をさらに 2 回測定し，3 回測定した QTcF または QRS 値の平均を使用して，治験参加者の適格性を判断する。

8. スクリーニング時の臨床検査で次のいずれかの異常が認められた者（本治験特有の臨床検査で異常が認められ，必要とみなされて実施した 1 回の再検査により異常が確認された者）：

   - アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（aspartate aminotransferase：AST）またはアラニンアミノトランスフェラーゼ（alanine aminotransferase：ALT）値が基準値上限（upper limit of normal：ULN）の 1.5 倍以上
   - 総ビリルビン値が ULN の 1.5 倍以上：ジルベール症候群の病歴のある者に対しては直接ビリルビンを測定し，直接ビリルビンが ULN 以下であれば，本治験に適格とする。

### 2.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

#### 2.1.4.1. 治験薬およびロット番号

PF-07321332 およびプラセボは，ファイザーがバルク粉末で供給し，PCRU が経口懸濁液に調製した。PF-07321332 またはプラセボは，各治験参加者に投薬用の容器に入れて提供した。また，PF-07321332 の錠剤およびプラセボ錠は，投与単位ごとの小分け用の容器とともに，PCRU にバルクで供給した。リトナビル 100 mg 錠は，PCRU が現地で調達した。

治験薬の情報を Table 2-6 に示した。

**Table 2-6 Study Drug Information**

| Investigational Product Description | Vendor Lot Number | Pfizer Lot Number | Strength/ Potency | Dosage Form |
|---|---|---|---|---|
| PF-07321332 | JR-C201107001-BF21001 | 21-AP-00525 | 0.998 | API |
| Magnesium Stearate | 1808000003 | 19-EX-00064 | N/A | EXCIPIENT |
| Polysorbate 80 (Tween 80 HP) Parenteral | 0001489049 | 20-EX-00267 | N/A | EXCIPIENT |
| Methylcellulose (Methocel A4M Premium) | D180J7E011 | 20-EX-00293 | N/A | EXCIPIENT |
| Titanium Dioxide (Titanium Dioxide BC 3328) | 5722315 | 19-EX-00055 | N/A | EXCIPIENT |
| PF-07321332 250 mg Tablet Core | N/A | 21-PN-00103 | 250 mg | TABLET |
| PF-07321332 | JR-C201107001-B21001 | 21-AP-00510 | 0.986 | API |
| PF-07321332 100 mg Tablet (10 mm Round) | PA2103562OTH | 21-DP-00508 | 100 mg | TABLET |
| Placebo for PF-07321332 Tablet (10 mm Round) | PA2103560OTH | 21-DP-00507 | 0 mg | TABLET |

Note: Lot 21-AP-00510 was initially sent to one site for clinical study use but was then recalled and collected from the site prior to any participant dosing in the study and thus was not used in the execution of the study.

#### 2.1.4.2. 用法および用量

実際の治験薬の用法・用量を Table 2-7 に示した。

**Table 2-7 Actual Dosing Regimens Evaluated in Study C4671001**

| Part of the study | Dosing regimen evaluated[a] |
|---|---|
| PART-1: SAD | PF-07321332 150 mg |
| | PF-07321332 500 mg |
| | PF-07321332 1500 mg |
| | PF-07321332 250 mg at 0h + RTV 100 mg at -12, 0 and 12h |
| | PF-07321332 750 mg at 0h + RTV 100 mg at -12, 0 and 12h |
| | PF-07321332 250 mg at 0h (Fed) + RTV 100 mg at -12, 0 and 12h |
| PART-2: MAD | PF-07321332/RTV 75/100 mg BID for 10 days |
| | PF-07321332/RTV 250/100 mg BID for 10 days |
| | PF-07321332/RTV 500/100 mg BID for 10 days |
| | PF-07321332/RTV 250/100 mg BID for 10 days in Japanese participants |
| PART-3: rBA/FE | PF-07321332 250 mg Tablet |
| | PF-07321332 250 mg Tablet (Fed) |
| | PF-07321332 250 mg suspension |
| PART-4: M&E | PF-07321332 300 mg at 0h + RTV 100 mg at -12, 0, 12 and 24 h |
| PART-5: SE | PF-07321332 2250 mg (divided into 3 doses of 750 mg administered at 0, 2 and 4h) + RTV 100 mg at -12, 0 and 12 h |

Abbreviation: RTV=ritonavir

a. Unless specified, dosing of PF-07321332 in all parts were done in fasted state (≥ 7h in all parts except PART-5 in which PF-07321332 was administered approximately 2h after breakfast).

PART-1：SAD[a]

PART-1 では当初予定していた PF-07321332（懸濁液）の用法・用量を変更し，食事の影響に加えてリトナビル併用下での PK および安全性を評価した。また，任意の Period 4 は実施しなかった。PART-1 での実際の用法用量を Table 2-8 に示した。

**Table 2-8 Actual Dosing Scheme of PF-07321332 in PART-1: SAD**

| Cohort | N | Period 1 | Period 2 | Period 3 |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 2 | 150 mg | 1500 mg | Placebo/RTV |
| | 2 | 150 mg | Placebo | 750 mg/RTV |
| | 2 | Placebo | 1500 mg | 750 mg/RTV |
| 2 | 2 | 500 mg | 250 mg/RTV | 250 mg/RTV (fed) |
| | 2* | 500 mg | Placebo/RTV | Placebo/RTV (fed) |
| | 2 | Placebo | 250 mg/RTV | 250 mg/RTV (fed) |

Source: CSR Table 8
Ritonavir (RTV) 100 mg was administered at -12h, 0h and 12h with respect to PF-07321332 dosing.
*One participant discontinued after receiving Period 1 treatment and was replaced with another participant who received the planned Periods 2 and 3 treatments.

PART-2：MAD[a]

PART-2 の開始用量は PF-07321332 500 mg（懸濁液）1 日 3 回（three times daily：TID）投与としていたが，Table 2-7 に示したように変更した。欧米の治験参加者と PK を比較するため，日本

[a] CSR 9.4.4 項より引用

人 Cohort の用法用量は PF-07321332 250 mg（懸濁液）/リトナビル 100 mg 1 日 2 回（twice daily：BID）投与とした。

PART-3：rBA/FE[a]

PART-3 では，PART-1 および 2 で得られた PK，安全性および忍容性のデータを考慮して，利用可能であった PF-07321332 250 mg 錠を用いてリトナビル非併用下で相対的バイオアベイラビリティおよび錠剤の食事の影響を評価することとした。リトナビル併用下の PF-07321332 250 mg 投与は，有効用量範囲内だと考えられた。

PART-4：M&E[a]

リトナビル併用下（100 mg を PF-07321332 投与の 12 時間前，投与時，12 および 24 時間後に 4 回投与）で PF-07321332 300 mg（懸濁液）を単回経口投与した。

PART-5：SE[a]

リトナビル併用下（100 mg を PF-07321332 投与の 12 時間前，投与時および 12 時間後に 3 回投与）で総投与量 2250 mg（懸濁液）の PF-07321332 を，0 時間（初回投与），初回投与後 2 および 4 時間後の 3 回に分けて 750 mg ずつ投与した。

#### 2.1.4.3. 投与期間

Table 2-7 参照

### 2.1.5. 評価項目

#### 2.1.5.1. 薬物動態，薬力学またはその他の評価項目

血漿中 PF-07321332 濃度測定用に約 1.5 mL の血漿を得るために，約 4 mL の血液検体を採取し，標準業務手順書（standard operating procedure：SOP）に従い，バリデート済の分析方法を用いて分析した。

#### 2.1.5.2. 有効性の評価項目（該当なし）

#### 2.1.5.3. 安全性の評価項目

安全性は，臨床モニタリング，バイタルサイン，心電図，有害事象および臨床検査値を用いて評価した。

### 2.1.6. 統計解析方法

#### 2.1.6.1. 解析対象集団

PK パラメータ解析対象集団は，無作為化された治験参加者のうち，少なくとも 1 回の治験薬の投与を受け，参加した Part で 1 つ以上の主要な PK パラメータが得られたすべての治験参加者とした。

---

[a] CSR 9.4.4 項より引用

安全性解析対象集団は，無作為化された治験参加者のうち，少なくとも 1 回の治験薬投与を受けたすべての治験参加者とした。実際に投与された投与群に基づき解析した。

**2.1.6.2. 統計解析**

PK：

PK パラメータ解析対象集団の PK パラメータを，要約表および一覧表に示した。各 PK パラメータは，検体（血漿または尿）別，投与群および投与量別に要約した。

安全性：

安全性のデータは，ファイザーの標準的な報告様式に従い要約表および一覧表に示した。

**2.2. 試験結果**

**2.2.1. 被験者の内訳および特性**

PART-1：SAD

PART-1 では，Cohort-1 の 6 例および Cohort-2 の 7 例の計 13 例が治験薬の投与を受けた。PF-07321332 500 mg（懸濁液）空腹時投与群の 1 例が，有害事象により治験を中止した。

治験参加者の年齢の範囲は 21～56 歳であり，大部分（11/13 例）が男性であった。

PART-2：MAD

PART-2 では，計 29 例が治験薬の投与を受けた。プラセボ（懸濁液）/リトナビル空腹時投与群の 1 例が，同意撤回により治験を中止した。

治験参加者の年齢の範囲は 20～60 歳であり，大部分（22/29 例）が男性であった。PART-2 には日本人が 6 例参加した。

PART-3：rBA/FE

PART-3 では，計 12 例が治験薬の投与を受け，治験を完了した。治験参加者の年齢の範囲は 20～48 歳であり，全例が男性であった。

PART-4：M&E

PART-4 では，計 6 例が治験薬の投与を受け，治験を完了した。治験参加者の年齢の範囲は 26～57 歳であり，全例が男性であった。

PART-5：SE

PART-5 では，計 10 例が治験薬の投与を受け，治験を完了した。治験参加者の年齢の範囲は 20～57 歳であり，大部分（7/10 例）が男性であった。

**2.2.2. 薬物動態，薬力学またはその他の評価項目の結果**

PART-1：SAD

PF-07321332 150 mg，500 mg および 1500 mg（いずれも懸濁液）をリトナビル非併用下で空腹時に単回投与したときの PF-07321332 の曝露量は，用量比例を下回る増加を示した。$T_{max}$（中央値）はいずれの投与群も投与後 0.634～1 時間であった。$t_{½}$は PF-07321332 150 mg（懸濁液）でのみ得られ，その平均値は 2.02 時間であった。

PF-07321332 の曝露量は，リトナビル併用下で顕著な増加が認められた。PF-07321332 250 mg（懸濁液）をリトナビル併用下で空腹時に単回投与したときの $AUC_{inf}$，$AUC_{last}$ および $C_{max}$ の幾何平均値は，それぞれ 28.22 µg•h/mL，27.6 µg•h/mL および 2.882 µg/mL であった。一方，PART-3 においてリトナビル非併用下で空腹時に同用量を単回投与したときの $AUC_{inf}$，$AUC_{last}$ および $C_{max}$ の幾何平均値は，それぞれ 3.513 µg•h/mL，3.318 µg•h/mL および 0.883 µg/mL であった。

PF-07321332 750 mg（懸濁液）をリトナビル併用下で空腹時に単回投与したときの PF-07321332 の曝露量は，同様の条件で PF-07321332 250 mg（懸濁液）を投与したときに比べ，用量比例を下回る増加を示した。PF-07321332 750 mg（懸濁液）を投与したときの用量補正した $AUC_{last}$，$AUC_{inf}$ および $C_{max}$ の幾何平均値は，PF-07321332 250 mg（懸濁液）と比べ，それぞれ約 22%，21%および 41%低下した。PF-07321332 250 mg および 750 mg（懸濁液）をリトナビル併用下で空腹時に投与したときの $T_{max}$（中央値）は，それぞれ投与後 2.75 時間および 2.0 時間であり，$t_{½}$（平均値）は，それぞれ 6.94 時間および 12.86 時間であった。

食後投与時の $AUC_{last}$ および $AUC_{inf}$ の幾何平均値は，空腹時と同様であったが，食後投与時の $C_{max}$ の幾何平均値は空腹時と比べて約 15%高かった。PF-07321332 250 mg（懸濁液）をリトナビル併用下で食後および空腹時に投与したときの PF-07321332（懸濁液）/リトナビル食後投与群（試験群）の PF-07321332（懸濁液）/リトナビル空腹時投与群（対照群）に対する $AUC_{last}$ および $C_{max}$ の調整済み幾何平均値の比（90% CI）は，それぞれ 101.53%（90.18%, 114.31%）および 115.30%（99.36%, 133.79%）であった。$T_{max}$（中央値）は，空腹時投与群では投与後 0.63～2.75 時間であったが，食後投与群ではすべての治験参加者で投与後 4 時間であり，高脂肪・高カロリー食による吸収のわずかな遅延が認められた。

PART-2：MAD

PF-07321332 75 mg，250 mg および 500 mg（いずれも懸濁液）をリトナビル併用下で空腹時に BID 投与したときの，Day 1，5 および 10 での $T_{max}$（中央値）は，いずれの投与群でも投与後 0.750～2.75 時間であった。

検討用量での Day 1，5 および 10 の PF-07321332 の曝露量は，用量比例を下回る増加を示し，用量補正した $AUC_{tau}$ および $C_{max}$ は PF-07321332 の投与量の増加とともに減少した。PF-07321332 75 mg，250 mg および 500 mg をリトナビル併用下の空腹時に BID 投与したときの Day 10 の用量補正した $AUC_{tau}$ はそれぞれ 168.3，151.1 および 79.56 ng•h/mL/mg であった。

すべての投与量および投与群で，Day 2 までに血漿中濃度は定常状態に達したようであった。血漿中の PF-07321332 は，反復投与後に約 2 倍になり，累積は Day 5 と Day 10 で同様であった。Day 10 のすべての投与群の $AUC_{tau}$ の累積係数（observed accumulation ratio for $AUC_{tau}$：$R_{ac}$）およ

び $C_{max}$ の累積係数（observed accumulation ratio for $C_{max}$：$R_{ac,Cmax}$）の幾何平均値は 1.8～2.1 であった。

外国人治験参加者では，Day 10 の $t_{½}$（平均値）は，PF-07321332 をリトナビル併用下で反復投与したすべての投与群で 6.8～8.0 時間であった。

PF-07321332 75 mg，250 mg および 500 mg（いずれも懸濁液）をリトナビル併用下で投与したときの PF-07321332 の尿中未変化体排泄率は，それぞれ 64%，52%および 23%であり，PF-07321332 の投与量の増加に伴い減少した。しかし，腎クリアランス（renal clearance：$CL_r$）はそれぞれ 3.782，3.433 および 2.934 L/hr であり，すべての投与群で同様であった。

日本人治験参加者の $AUC_{tau}$ および $C_{max}$ の用量補正した幾何平均値は，外国人治験参加者と比べてすべての測定日で約 30%および 21%～26%低かった。日本人および外国人治験参加者の $t_{½}$の平均値は，それぞれ 5.2 時間および 6.8 時間であり，Day 10 の $R_{ac}$ および $R_{ac,Cmax}$ は同様であった。また，日本人治験参加者の PF-07321332 の尿中未変化体回収率は 54.2%であり，外国人治験参加者と同様であった。

<u>PART-3：rBA/FE</u>

相対的バイオアベイラビリティ：

PF-07321332 250 mg（錠剤）を単回投与したときの PF-07321332 の血漿中曝露量は，PF-07321332 250 mg（懸濁液）を投与したときと比べて低下し，$AUC_{last}$ および $C_{max}$ の幾何平均値は，それぞれ 19%および 44%低かった。PF-07321332 錠剤（試験製剤）の PF-07321332 懸濁液（標準製剤）に対する $AUC_{last}$ および $C_{max}$ の調整済み幾何平均の比（90% CI）は，それぞれ 81.21%（69.21%, 95.28%）および 56.38%（43.42%, 73.19%）であった。

PF-07321332 250 mg を錠剤または懸濁液で経口投与したときの両製剤の $T_{max}$（中央値）は投与後 1.0 時間であった。錠剤の血漿中濃度は懸濁液より低く，経時的な濃度減少もより緩徐であり，$t_{½}$（平均値）は，懸濁液では 5.63 時間，錠剤では 9.09 時間であった。

食事の影響：

全体的に，PF-07321332 250 mg（錠剤）を高脂肪・高カロリー食を摂食後に投与したときの PF-07321332 の血漿中曝露量は，空腹時投与に比べ $AUC_{last}$ と $C_{max}$ の幾何平均値がそれぞれ約 1.5 倍および 2.4 倍高かった。空腹時投与（対照群）に対する食後投与（試験群）の調整済み幾何平均の比（90% CI）は，$AUC_{last}$ および $C_{max}$ でそれぞれ 148.91%（126.92%, 174.72%）および 244.84%（188.58%, 317.87%）であった。

PF-07321332 250 mg（錠剤）を空腹時に投与したときの $T_{max}$（中央値）は投与後 1.0 時間であり，高脂肪・高カロリー食を摂食後の投与時では 1.75 時間であった。食後投与時の血漿中 PF-07321332 濃度は空腹時投与時より高く，また経時的な濃度減少も速やかで，$t_{½}$（平均値）は空腹時投与では 9.09 時間であったのに比べ，食後投与時は 1.85 時間であった。

PART-4：M&E

PF-07321332 300 mg（懸濁液）をリトナビル併用下で空腹時投与したときの $T_{max}$（中央値）は投与後 2.0 時間であった。$t_{½}$（平均値）は約 9.49 時間であり，$AUC_{last}$ および $C_{max}$（平均値）は，それぞれ 32.96 µg•hr/mL および 4.07 µg/mL であった。

マスバランスの結果：

薬剤関連物質の排泄物（尿および糞）中回収率の平均値 ± SD（範囲）は，84.9% ± 8.9%（70.7%，95.5%）であり，これには $^{19}$F 核磁気共鳴（fluorine-19 nuclear magnetic resonance：$^{19}$F-NMR）で定量された 80.7% ± 8.0%，および超高速液体クロマトグラフィー/高分解能質量分析法（ultra-high performance liquid chromatography-high resolution mass spectrometry：UHPLC-HRMS）で定量された 4.2% ± 1.3%の代謝物 M8（トリフルオロアセチル基がないため $^{19}$F-NMR で検出できない）が含まれていた。尿および糞中回収率は，それぞれ 49.6%および 35.3%であった。薬剤関連物質のほとんどすべては，投与後 5 日間で排泄され，尿中に排泄された薬剤関連物質の大部分は，投与したその日のうちに排泄された。

さらに，高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法（high-performace liquid chromatography tandem mass spectrometry：HPLC-MS/MS）を用いて定量した PF-07321332 および代謝物 M5（予備的な代謝物探索で最も主要な代謝物であった）の回収率の平均値± SD は 75.6 ± 9.7%であり，尿および糞中回収率はそれぞれ 40.6%および 35.0%であった。$^{19}$F-NMR および HPLC-MS/MS の両分析法に基づく回収率より，PF-07321332 および代謝物 M5 は排泄物中の薬剤関連物質の大部分を占めていることが示唆された。

PART-5：SE

治療域を超える PF-07321332 2250 mg（懸濁液）をリトナビル併用下で投与（0，2，および 4 時間後の 3 回に分け，750 mg ずつ投与）したときの $T_{max}$（中央値）は初回投与後 5.0 時間であった。$t_{½}$（平均値）は 7.5 時間であり，$AUC_{last}$ および $C_{max}$（平均値）はそれぞれ 188.2 µg•hr/mL および 15.94 µg/mL であった。

### 2.2.3. 有効性の結果

本治験では有効性の評価は行わなかった。

### 2.2.4. 安全性の結果

#### 2.2.4.1. 有害事象

PART-1～5 で認められた因果関係を問わない有害事象および治験薬と関連のある有害事象は，それぞれ CSR body Table 49～Table 56 に示した。

PART-1 では，7 例に 12 件の因果関係を問わない有害事象が認められた[a]。このうち 7 件はプラセボ群（単独またはリトナビル併用），5 件は PF-07321332 懸濁液群（PF-07321332 500 mg 単独群，PF-07321332 1500 mg 単独群および PF-07321332 250 mg/リトナビル群）で認められた。いず

[a] CSR 12.2.2項より引用

れの有害事象も軽度であり，治験薬との因果関係は否定された。認められた有害事象の器官別大分類は，「神経系障害」［4 件：プラセボ群 2 件，PF-07321332 懸濁液群 2 件（以降同順）］，「胃腸障害」（3 件：いずれもプラセボ群），「一般・全身障害および投与部位の状態」（2 件：1 件，1 件），「精神障害」（2 件：1 件，1 件）および「臨床検査」（1 件：PF-07321332 懸濁液群）であった。

PART-2 では，20 例に因果関係を問わない有害事象が認められた[a]。PART-2 で認められた有害事象はいずれも軽度であった。主な因果関係を問わない有害事象の器官別大分類は「胃腸障害」（13 件：1 件，12 件），「一般・全身障害および投与部位の状態」（8 件：2 件，6 件），「神経系障害」（6 件：いずれも PF-07321332 懸濁液群）および「臨床検査」（5 件：2 件，3 件）であった。治験薬と関連のある有害事象の器官別大分類は「臨床検査」（5 件）および「神経系障害」（3 件）であり，この内訳は血中甲状腺刺激ホルモン増加が 5 件（うち 2 件はプラセボ群）および味覚不全が 3 件（いずれも PF-07321332 懸濁液群）であった。

また，PART-2 の日本人の治験参加者 6 例すべてに有害事象が認められた。認められた有害事象は CSR Table 50 に示した。

PART-3 では，7 例に因果関係を問わない有害事象が認められた[a]。PART-3 で認められた有害事象はいずれも軽度であった。認められた有害事象の器官別大分類は「一般・全身障害および投与部位の状態」（5 件，うち 1 件が治験薬と関連あり）および「神経系障害」（3 件，いずれも治験薬と関連あり）であった。

PART-4 では PF-07321332 300 mg（懸濁液）/リトナビル空腹時投与群の 1 例にのみ，中等度の有害事象（上咽頭炎）が発現したが，治験薬との因果関係は否定された。

PART-5 では，6 例に因果関係を問わない有害事象が認められた[a]。PART-5 で認められた有害事象はいずれも軽度であった。主な有害事象の器官別大分類は「胃腸障害」であった（6 件，うち 2 件が治験薬と関連あり）。

#### 2.2.4.2. 死亡

本治験では死亡例は認められなかった。

#### 2.2.4.3. 重篤な有害事象

本治験では重篤な有害事象は認められなかった。

#### 2.2.4.4. 有害事象による投与中止

PART-1 では，1 例が治験薬投与完了後に軽度の有害事象である SARS-CoV-2 検査陽性により治験を中止したが，本事象と治験薬との因果関係は否定された[b]。

[a] CSR 12.2.2 項より引用

[b] CSR 12.2.3.1 項より引用

他の Part では，投与中止および治験中止に至った有害事象は認められなかった[b]。またすべての Part で，治験薬の減量または投与の一時中断に至った有害事象は認められなかった。

**2.2.4.5. バイタルサイン，心電図，臨床検査およびその他の検査**

PART-2 では，数例に臨床的に意味のある甲状腺刺激ホルモン（thyroid stimulating hormone：TSH）の変動が認められたが，遊離サイロキシン（thyroxine：T4）の異常値や臨床症状は認められなかった。外国人治験参加者では，TSH の異常値（ULN の 1.2 倍超）が，プラセボ/リトナビル群および PF-07321332 250 mg（懸濁液）/リトナビル群の各 1 例で認められたが，遊離 T4 に変動はなかった。同様に，日本人治験参加者でもプラセボ/リトナビル群および PF-07321332 250 mg（懸濁液）/リトナビル群の各 1 例に TSH の異常値が認められたが，遊離 T4 に変動はなく，臨床症状も認められなかった。また，日本人および外国人治験参加者の PF-07321332（懸濁液）/リトナビル群の TSH と遊離 T4 のベースラインからの変動は，プラセボ群と同様であり，90% CI は投与群間で重なっていた。PF-07321332 250 mg（懸濁液）/リトナビル群の 1 例は，Day 10（治験薬投与最終日）に軽度の TSH 増加が認められ，遊離 T4 増加や臨床症状なく TSH 増加は持続したが，Day 23 までに未治療で基準値範囲内に戻った。PF-07321332（懸濁液）/リトナビル群では，フィブリノゲン値に臨床的に意味のある変動傾向は認められなかった。PF-07321332 75 mg（懸濁液）/リトナビル群の 1 例および PF-07321332 250 mg（懸濁液）/リトナビル群の 3 例にフィブリノゲン値の上昇（ベースラインの 1.25 倍を超える）が認められたが，2 例のフィブリノゲン値は基準値範囲内であり，残りの 1 例で認められたのは ULN をわずかに超える上昇であった。PF-07321332 500 mg（懸濁液）/リトナビル群ではフィブリノゲン値の同様な上昇は認められなかった[a]。

その他の Part で，臨床検査値に臨床的に重要な変動は認められなかった。また，すべての Part で，バイタルサインまたは心電図所見に臨床的に重要な変動は認められなかった。

**2.3. 結論**

PK：

PART-1：SAD

- PF-07321332 150 mg～1500 mg（懸濁液）をリトナビル非併用下で，また PF-07321332 250 mg～750 mg（懸濁液）をリトナビル 100 mg 併用下で用量漸増単回投与したときの PF-07321332 曝露量は，用量比例を下回る増加を示した。

- PF-07321332 250 mg（懸濁液）をリトナビル 100 mg 併用下で空腹時または食後に投与した結果，PF-07321332 の PK に及ぼす食事の影響は最小限であった。PF-07321332（懸濁液）/リトナビル食後投与群（試験群）の PF-07321332（懸濁液）/リトナビル空腹時投与群（対照群）に対する $AUC_{last}$ および $C_{max}$ の調整済み幾何平均の比（90% CI）は，それぞれ 101.53%（90.18%, 114.31%）および 115.30%（99.36%, 133.79%）であった。

[a] CSR 12.4.2.2.項より引用

- PK ブースターとしてリトナビルを併用することにより，PF-07321332 の曝露量が大幅に増加した。PF-07321332 250 mg（懸濁液）をリトナビル併用下で空腹時に単回投与したときの $AUC_{inf}$，$AUC_{last}$ および $C_{max}$ の幾何平均値は，それぞれ 28.22 µg•h/mL，27.6 µg•h/mL および 2.882 µg/mL であった。一方，PART-3 で PF-07321332 250 mg（懸濁液）をリトナビル非併用下で空腹時に単回投与したときの $AUC_{inf}$，$AUC_{last}$ および $C_{max}$ の幾何平均値は，それぞれ 3.513 µg•h/mL，3.318 µg•h/mL および 0.883 µg/mL であった。

PART-2：MAD

- PF-07321332 をリトナビル併用下で用量漸増反復投与したときの Day 1，5 および 10 の PF-07321332 の曝露量は，用量比例を下回る増加を示した。

- すべての投与群で，Day 2 付近で定常状態に達した。

- 血漿中 PF-07321332 は反復投与後に約 2 倍となり，Day 5 と Day 10 で同様であった。すべての投与群の Day 10 での $R_{ac}$ および $R_{ac,Cmax}$ の幾何平均値は 1.8 から 2.1 の範囲であった。

- PF-07321332 の尿中未変化体排泄率は，PF-07321332（懸濁液）の投与量の増加に伴い減少する傾向が認められ，PF-07321332 75 mg，250 mg および 500 mg をリトナビル 100 mg 併用下で投与したときの尿中排泄率は，それぞれ 64%，52%および 23%であった。

- 日本人治験参加者の $AUC_{tau}$ の幾何平均値は，外国人治験参加者と比べて約 30%低かった。$t_{½}$（平均値）は，日本人治験参加者では 5.2 時間，外国人治験参加者では 6.8 時間であった。Day 10 の $R_{ac}$ および $R_{ac, Cmax}$ は，日本人および外国人治験参加者で同様であった。また，PF-07321332 の尿中未変化体排泄率も日本人および外国人治験参加者で同様であった。

PART-3：rBA/FE

- PF-07321332 錠剤を投与したときの血漿中 PF-07321332 の曝露量は，懸濁液に比べて低かった。PF-07321332 錠剤（試験製剤）の PF-07321332 懸濁液（標準製剤）に対する PF-07321332 の $AUC_{last}$ および $C_{max}$ の調整済み幾何平均の比（90% CI）は，それぞれ 81.21%（69.21%, 95.28%）および 56.38%（43.42%, 73.19%）であった。

- PF-07321332 250 mg（錠剤）を高脂肪・高カロリー食を摂食後に経口投与したときの $AUC_{last}$ と $C_{max}$ の幾何平均値は，空腹時に比べそれぞれ約 1.5 倍および 2.4 倍高かった。PF-07321332 250 mg（錠剤）の食後投与（試験群）の空腹時投与（対照群）に対する $AUC_{last}$ および $C_{max}$ の調整済み幾何平均の比（90% CI）は，それぞれ 148.91%（126.92%, 174.72%）および 244.84%（188.58%, 317.87%）であった。

PART-4：M&E

- PF-07321332 300 mg（懸濁液）を，リトナビル併用下で空腹時に経口投与したときの $AUC_{last}$ および $C_{max}$（平均値）は，それぞれ 32.96 µg•hr/mL および 4.07 µg/mL であった。

- 薬剤関連物質の排泄物（尿および糞）中回収率の平均値± SD（範囲）は，84.9% ± 8.9%（70.7%，95.5%）であり，これには $^{19}$F-NMR で定量された 80.7% ± 8.0%および代謝物 M8

（トリフルオロアセチル基がないため $^{19}$F-NMR で検出できない）4.2%±1.3%が含まれていた。薬剤関連物質のほとんどすべては，投与後 5 日間で排泄され，尿中に排泄された薬剤関連物質の大部分は，投与したその日のうちに排泄された。

PART-5：SE

- 治療域を超える PF-07321332 2250 mg（懸濁液）を，リトナビル併用下で経口投与したときの PF-07321332 の $AUC_{last}$ および $C_{max}$（平均値）は，それぞれ 188.2 µg•hr/mL および 15.94 µg/mL であった。

安全性：

- 本治験では，死亡，重度の有害事象および重篤な有害事象はいずれも認められなかった。健康治験参加者に対する PF-07321332 の投与は，リトナビルの併用の有無を問わず，SAD，MAD および SE Cohort を含む 5 つのすべての Part で，おおむね安全で，良好な忍容性が示された。注目すべき安全性の所見は認められなかった。PART-4 で認められた治験薬との因果関係が否定された 1 件の有害事象は中等度であったが，他の事象はいずれも軽度であった。
- 全体として，臨床的に意味のある臨床検査値の変動は認められなかった。
- 治験期間を通して，バイタルサインや 12 誘導心電図に臨床的に重要な所見は認められなかった。
- 有害事象，臨床検査値，バイタルサインおよび心電図などの安全性のデータから，健康成人治験参加者に対する PF-07321332 の安全性および忍容性プロファイルが許容可能であることが示された。

### 3. C4671010 試験（5.3.3.3.1，参考資料）

治験の標題：中等度の肝機能障害を有する成人治験参加者および正常な肝機能を有する健康治験参加者を対象として，リトナビル併用時の PF-07321332 の薬物動態，安全性および忍容性を評価する，非無作為化，非盲検，非比較，第 1 相試験

#### 3.1. 試験概要

治験実施施設：米国（2 施設）

公表文献：なし

治験期間：2021 年 8 月 31 日～2021 年 12 月 7 日

開発段階：第 1 相

#### 3.1.1. 目的

試験の目的および評価項目を Table 3-1 に示した。

**Table 3-1. 試験の目的および評価項目**

| 分類 | 目的 | 評価項目 |
|---|---|---|
| **主要** | | |
| PK | 中等度の肝機能障害を有する成人治験参加者と年齢および体重が一致する正常な肝機能を有する成人治験参加者においてリトナビル併用下で PF-07321332 を単回経口投与したときの PK を比較する。 | • 血漿中 PF-07321332 の PK パラメータ：$C_{max}$，$AUC_{last}$，$AUC_{inf}$（データが利用可能な場合） |
| **副次** | | |
| 安全性 | 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治験参加者を対象に，リトナビル併用下で PF-07321332 を単回経口投与したときの安全性および忍容性を評価する。 | • 有害事象の発現頻度，心電図異常，バイタルサイン，臨床検査値 |

略語：$AUC_{inf}$ = 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，$AUC_{last}$ = 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，$C_{max}$ = 最高血漿中濃度，PK = 薬物動態

#### 3.1.2. 治験デザイン

本治験は，約 16 例を対象に，肝機能障害がリトナビル（PK ブースター）併用下で PF-07321332 を単回経口投与したときの血漿中の PK，安全性および忍容性に及ぼす影響を検討した非無作為化，非盲検，非比較，第 1 相試験である。本治験は正常な肝機能を有する治験参加者（Cohort-1）および中等度の肝機能障害を有する治験参加者（Cohort-2）の 2 つの Cohort を設定した。

Cohort-1 には正常な肝機能を有する治験参加者を約 8 例，Cohort-2 には中等度の肝機能障害を有する治験参加者を約 8 例組み入れることとした。肝機能障害を有する治験参加者（Cohort-2）を最初に登録した。正常な肝機能を有する治験参加者（Cohort-1）は Cohort-2 の終了後に組み入れを開始し，Cohort-1 と Cohort-2 の治験参加者の人口統計学的特性（年齢，体重および可能な限り性別）の平均値でマッチングした。

### 3.1.3. 診断および主な組み入れ基準

治験参加者は同意取得時点での年齢は 18 歳以上 75 歳以下で，BMI は 17.5～40 kg/m$^2$ であり，かつ体重が 50 kg（110 lb）を超える者とした。

### 3.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

#### 3.1.4.1. 治験薬およびロット番号

治験薬の情報を Table 3-2 に示した。

**Table 3-2. Investigational Product Description**

| IP Description | Vendor Lot Number | Pfizer Lot Number | Strength / Potency | Dosage Form |
|---|---|---|---|---|
| PF-07321332 100 mg tablet (10 mm round) | PA2103562OTH | 21-DP-00508 | 100 mg | Tablet |
| Ritonavir 100 mg tablets | E200958 | 21-AE-00138 | 100 mg | Commercial drug product |

#### 3.1.4.2. 用法および用量

Day -1（PF-07321332 の投与 12 時間前）に，治験参加者はリトナビル 100 mg を約 240 mL の常温水とともに服用した。一晩（または 6 時間以上）の絶食後，Day 1 の 8 時頃（±2 時間）に PF-07321332 100 mg およびリトナビル 100 mg を服用した。PF-07321332 の投与 12 時間および 24 時間後に追加でリトナビル 100 mg を 2 回服用した。

### 3.1.5. 評価項目

#### 3.1.5.1. 薬物動態，薬力学またはその他の評価項目

血漿中および尿中 PF-07321332 は，[redacted] 社（英国，[redacted]）の SOP に従い，バリデート済の分析方法を用いて分析した。

#### 3.1.5.2. 有効性の評価項目（該当なし）

#### 3.1.5.3. 安全性の評価項目

安全性は，有害事象および重篤な有害事象のモニタリング，臨床検査，バイタルサインならびに心電図により評価した。

### 3.1.6. 統計解析方法

薬物動態：
自然対数変換データに基づき不等分散を仮定した一元配置分散分析（analysis of variance：ANOVA）モデルを用いて，試験群（中等度肝機能障害群）と対照群（正常肝機能群）の差の推定値の CI を求め，肝機能障害が PK パラメータに及ぼす影響を評価した。調整済み平均値の差および差の 90% CI の累乗を取り，調整済み幾何平均値の比（試験群/対照群）の推定値および比の 90% CI を求めた。

安全性：
治験依頼者の報告基準に従い，有害事象，臨床検査値，バイタルサイン，心電図および COVID-19 特有の評価に関連するデータを一覧にした。

## 3.2. 試験結果

### 3.2.1. 治験参加者の内訳および特性

計 17 例が割り付けられた。中等度肝機能障害群の 1 例は，Day 1 の治験薬投与前採血が困難であったため治験薬の投与を受けることなく治験を中止したことから，安全性および PK 解析対象集団から除外された。残りの 16 例（各投与群それぞれ 8 例）は割り付けられた投与を受けた。正常肝機能群および中等度肝機能障害群の年齢の平均値（SD）は，それぞれ 52.8（6.16）歳および 56.1（9.33）歳であった。正常肝機能群および中等度肝機能障害群の体重および BMI の平均値（SD）は，それぞれ 90.88（9.815）kg および 29.931（2.9648）$kg/m^2$，89.66（7.170）kg および 30.135（3.3435）$kg/m^2$ であった。両投与群とも大部分の治験参加者が白人であった。全体的に人口統計学的特性は両投与群間でバランスが取れていた。

### 3.2.2. 薬物動態またはその他の評価項目の結果

リトナビル 100 mg 併用下（PF-07321332 投与の 12 時間前，投与時，ならびに 12 および 24 時間後に投与）で PF-07321332 100 mg を単回経口投与したときの血漿中 PF-07321332 濃度の中央値は正常肝機能群と中等度肝機能障害群で同程度であった。PF-07321332 の全身曝露量は両投与群間で同程度であった。$AUC_{inf}$ および $C_{max}$ の幾何平均値は，正常肝機能群および中等度肝機能障害群でそれぞれ 15.24 μg・hr/mL および 1.886 μg/mL，15.06 μg・hr/mL および 1.923 μg/mL であった。中等度肝機能障害群（試験群）の正常肝機能群（対照群）に対する PF-07321332 の $AUC_{inf}$ および $C_{max}$ の調整済み幾何平均値の比（90% CI）は，それぞれ 98.78%（70.65%, 138.12%）および 101.96%（74.20%, 140.11%）であった。

### 3.2.3. 有効性の結果（該当なし）

### 3.2.4. 安全性の結果

正常肝機能群では，3 例に 3 件の有害事象（注射部位そう痒感，浮動性めまいおよび斑状出血，各 1 件）が認められた。いずれの事象も軽度であった。治験薬と関連ありと判断された事象はなかった。

中等度肝機能障害群では 4 例に 8 件の有害事象が認められ，そのうち 3 件（味覚不全 2 件および傾眠 1 件，いずれも軽度）が治験薬と関連ありと判断された。その他の有害事象は，悪心，尿路感染，背部痛，着色尿および接触皮膚炎，いずれも各 1 件であった。

本治験期間中に，死亡，重篤な有害事象，重度の有害事象，有害事象による中止および減量は報告されなかった。臨床的に意味があると判断された臨床検査値異常，バイタルサインおよび心電図の変化はなかった。

**3.3. 結論**

- $AUC_{inf}$および$C_{max}$の幾何平均値に基づく PF-07321332 の全身曝露量は，中等度肝機能障害群と正常肝機能群で同程度であった。中等度肝機能障害群（試験群）の正常肝機能群（対照群）に対する PF-07321332 の$AUC_{inf}$および$C_{max}$の調整済み幾何平均値の比（90%CI）は，それぞれ 98.78%（70.65%, 138.12%）および 101.96%（74.20%, 140.11%）であった。

- 中等度の肝機能障害を有する成人治験参加者と同様に正常な肝機能を有する成人治験参加者に対する PF-07321332/リトナビルの安全性および忍容性プロファイルが許容可能であることが示された。本治験では，リトナビル併用下での PF-07321332 の単回投与後，臨床検査値の顕著な傾向ならびにバイタルサインおよび心電図パラメータの臨床的に意味のある変化は認められなかった。

**4. C4671011 試験（5.3.3.3.2，参考資料）**

治験の標題：腎機能障害を有する成人治験参加者および正常な腎機能を有する健康治験参加者を対象として，リトナビル（PK ブースター）併用時の PF-07321332 の薬物動態，安全性および忍容性を評価する，非無作為化，非盲検，第 1 相試験

**4.1. 試験概要**

治験実施施設：米国（4 施設）

公表文献：なし

治験期間：2021 年 6 月 15 日～2021 年 10 月 7 日

開発段階：第 1 相

**4.1.1. 目的**

試験の目的および評価項目を Table 4-1 に示した。

**Table 4-1. 試験の目的および評価項目**

| 分類 | 目的 | 評価項目 |
|---|---|---|
| **主要** | | |
| 薬物動態（PK） | Part 1：軽度および中等度の腎機能障害が，リトナビル（PK ブースター）併用下で PF-07321332 を単回経口投与したときの PK に及ぼす影響を評価する。 | • 血漿中 PF-07321332 の PK パラメータ：$C_{max}$，$AUC_{inf}$（$AUC_{inf}$ の推定が適切でないときは $AUC_{last}$）<br>• 尿中 PF-07321332 の PK パラメータ：$A_e$，$CL_r$（該当する場合およびデータが利用可能な場合） |
| PK | Part 2：重度の腎機能障害が，リトナビル（PK ブースター）併用下で PF-07321332 を単回経口投与したときの PK に及ぼす影響を評価する。 | • 血漿中 PF-07321332 の PK パラメータ：$C_{max}$，$AUC_{inf}$（$AUC_{inf}$ の推定が適切でないときは $AUC_{last}$）<br>• 尿中 PF-07321332 の PK パラメータ：$A_e$，$CL_r$（該当する場合およびデータが利用可能な場合） |
| **副次** | | |
| 安全性 | 腎機能障害を有する治験参加者および腎機能が正常な健康治験参加者を対象に，リトナビル（PK ブースター）併用下で PF-07321332 を単回経口投与したときの PF-07321332 およびリトナビルの安全性および忍容性を評価する。 | • 有害事象，臨床検査，バイタルサイン，身体的検査および心電図 |

| 分類 | 目的 | 評価項目 |
|---|---|---|
| PK | リトナビル（PK ブースター）併用下で PF-07321332 を単回経口投与したときの PF-07321332 のその他の PK パラメータを，腎機能別に検討する。 | • 血漿中 PF-07321332 の PK パラメータ：$C_{12}$，$C_{24}$，$T_{max}$，$AUC_{last}$，$V_z/F$ および $t_{½}$（データが利用可能な場合） |

略語：Ae＝ 尿中未変化体排泄量，$AUC_{inf}$＝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，$AUC_{last}$＝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，$C_{12}$ =投与 12 時間後の血漿中濃度，$C_{24}$ =投与 24 時間後の血漿中濃度，CL/F＝ 経口クリアランス，$CL_r$＝ 腎クリアランス，$C_{max}$＝ 最高血漿中濃度，$t_{½}$＝ 終末相の消失半減期，$T_{max}$＝ 最高血漿中濃度到達時間，$V_z/F$＝ 見かけの分布容積

### 4.1.2. 治験デザイン[a]

本治験は，腎機能障害がリトナビル（PK ブースター）併用下で PF-07321332 を単回経口投与したときの血漿中および尿中の PK，安全性ならびに忍容性に及ぼす影響を評価した非無作為化，非盲検，2 Part の第 1 相試験とした。Part 1 では，安定した軽度または中等度の腎機能障害を有する男性または女性の成人治験参加者約 16 例，および対照群として腎機能が正常な成人治験参加者最大 12 例を組み入れることとした。Part 2 では，安定した重度の腎機能障害を有する男性または女性の成人治験参加者約 8 例を組み入れることとした。

Table 4-2 に示すように，推定糸球体ろ過速度（estimated glomerular filtration rate：eGFR）に基づき治験参加者を腎機能障害群と正常腎機能群に分類した。

**Table 4-2. Renal Function Categories by eGFR Ranges**

| Cohort | Renal impairment[a] | Estimated eGFR[b] (mL/min) |
|---|---|---|
| 1 | Moderate renal impairment | ≥30 to <60 |
| 2 | Mild renal impairment | 60 – <90 |
| 3 | None (normal) | ≥90 |
| 4 | Severe renal impairment | <30 and not requiring dialysis |

Source: CSR Table 2
a. Stages of renal impairment are based on KDOQI Clinical Practice Guidelines for CKD.
b. Estimate of eGFR based on CKD-EPI formula. The average of the 2 screening eGFR values were used for group assignment.

### 4.1.3. 診断および主な組み入れ基準

治験参加者は 18 歳以上 75 歳以下で，同意取得時点の BMI が 17.5～40 kg/m$^2$ の範囲にあり，かつ体重が 50 kg（110 lb）を超える健康成人とした。腎機能障害群（Cohort 1：中等度腎機能障害，Cohort 2：軽度腎機能障害，Cohort 4：重度腎機能障害）と対照群である健康な正常腎機能群（Cohort 3：正常腎機能）との人口統計学的特性，性別，人種および民族性を類似させるため，健康治験参加者の組み入れにおいては，腎機能障害を有する治験参加者と年齢が±10 歳，体重が±15 kg となるようにした。

[a] CSR 9.1 項より引用

#### 4.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

##### 4.1.4.1. 治験薬およびロット番号

治験薬の情報を Table 4-3 に示した。

**Table 4-3. Investigational Product Description**

| Investigational Product Description | Vendor Lot Number | Pfizer Lot Number | Strength/ Potency | Dosage Form |
|---|---|---|---|---|
| PF-07321332 100 mg tablet (10 mm round) | PA2103562OTH | 21-DP-00508 | 100 mg | Tablet |
| Ritonavir 100 mg tablets | E200958 | 21-AE-00138 | 100 mg | Tablet |

##### 4.1.4.2. 用法および用量

投与前日（PF-07321332 投与の 12 時間前）に，リトナビル 100 mg を 1 錠投与した。10 時間以上（一晩）の絶食後，Day 1 の午前 8 時頃に PF-07321332 100 mg を 1 錠およびリトナビル 100 mg を 1 錠投与し，PF-07321332 の投与 12 時間および 24 時間後に追加でリトナビル 100 mg を各 1 錠投与した。

#### 4.1.5. 評価項目

##### 4.1.5.1. 薬物動態，薬力学またはその他の評価項目

血漿中の PF-07321332 およびリトナビル，ならびに尿中の PF-07321332 測定用の血液検体および尿検体は，SOP に従い，バリデート済の分析方法を用いて分析した。

##### 4.1.5.2. 有効性の評価項目（該当なし）

##### 4.1.5.3. 安全性の評価項目

安全性は，有害事象および重篤な有害事象のモニタリング，臨床検査，バイタルサインならびに心電図により評価した。

#### 4.1.6. 統計解析方法

##### 4.1.6.1. 解析対象集団

安全性解析対象集団は，登録された治験参加者のうち，少なくとも 1 回の治験薬投与を受けたすべての治験参加者とした。

PK 解析対象集団は，1 つ以上の主要な PK パラメータが得られたすべての治験参加者とした。

##### 4.1.6.2. 統計解析

安全性の解析では，Cohort 別に要約表を示した。PK の分散分析では，PF-07321332 の $AUC_{inf}$ と $C_{max}$ を自然対数に変換し，腎機能障害群（試験群）と正常腎機能群（対照群）の比較に用いた。

**4.2. 試験結果**

**4.2.1. 被験者の内訳および特性**

無作為化された 35 例のうち 34 例が治験薬の投与を受けた。内訳は，軽度，中等度および重度腎機能障害を有する治験参加者が各 8 例，対照となる正常な腎機能を有する治験参加者が 10 例であった。中等度の腎機能障害を有する 1 例が，PF-07321332 投与前に有害事象により治験を中止した。また，重度の腎機能障害を有する 1 例が，治験薬の最終投与後に有害事象により治験を中止した。治験参加者全体の平均年齢（SD）は 62.2（7.45）歳で年齢の範囲は 47～76 歳であった。体重の平均値（SD）は 86.75（13.88）kg，BMI の平均値（SD）は 29.37（3.89）$kg/m^2$ であった。また，性別と人種の内訳は，男性と女性，および白人と黒人/アフリカ系アメリカ人はいずれも約 2:1 の割合であった。

**4.2.2. 薬物動態，薬力学またはその他の評価項目の結果**

PK パラメータの要約を Table 4-4 に示した。リトナビル 100 mg 併用下（PF-07321332 投与の 12 時間前，投与時，ならびに 12 および 24 時間後に投与）で PF-07321332 100 mg を単回投与したときの $T_{max}$（中央値）は，正常腎機能群および軽度腎機能障害群では 2.0 時間，中等度腎機能障害群では 2.5 時間，重度腎機能障害群では 3.0 時間であった。腎機能障害の重症度が高くなるに伴い PF-07321332 の曝露量は増加し，$AUC_{inf}$ の平均値は正常腎機能群に比べて，軽度，中等度および重度腎機能障害群ではそれぞれ約 24%，約 87%および約 204%増加した。$C_{max}$ の幾何平均値も正常腎機能群に比べて，軽度，中等度および重度腎機能障害群ではそれぞれ約 30%，約 38%および約 48%高かった。CL/F の平均値は，正常腎機能群の 6.91 L/hr に対し，軽度，中等度および重度腎機能障害群ではそれぞれ 5.58 L/hr，3.69 L/hr および 2.27 L/hr であった。$t_{½}$の平均値は，正常腎機能群の 7.7 時間，軽度腎機能障害群の 6.6 時間に対し，中等度および重度腎機能障害群ではそれぞれ 10 時間および 13.4 時間と長かった。$CL_r$ の幾何平均値は，特に中等度および重度腎機能障害群で低下し，正常腎機能群と比べてそれぞれ約 47%および 80%の低下が認められた。

腎機能障害群（試験群）の正常腎機能群（対照群）に対する $AUC_{inf}$ の調整済み幾何平均値の比（試験群/対照群）（90% CI）は，軽度，中等度および重度腎機能障害群で，それぞれ 123.84%（99.64%, 153.91%），187.40%（148.52%, 236.46%）および 304.49%（237.60%, 390.21%）であった。また，$C_{max}$ の調整済み幾何平均値の比（90% CI）は，それぞれ 129.78%（101.93%, 165.25%），138.12%（113.18%, 168.55%）および 148.02%（111.40%, 196.68%）であった。

**Table 4-4. Descriptive Summary of Plasma and Urine PF-07321332 PK Parameters - PK Parameter Analysis Set, Protocol C4671011**

| Parameter (Unit)[a] | Normal Renal Function (N=10) | Mild Renal Impairment (N=8) | Moderate Renal Impairment (N=8) | Severe Renal Impairment (N=8) |
|---|---|---|---|---|
| N1, n | 10, 10 | 8, 8 | 8, 6 | 8, 7 |
| $AUC_{inf}$ (ng.hr/mL) | 14460 (20) | 17910 (30) | 27110 (27) | 44040 (33) |
| $AUC_{last}$ (ng.hr/mL) | 14270 (20) | 17770 (30) | 26660 (21) | 39420 (28) |
| $C_{12}$ (ng/mL) | 341.9 (35) | 438.0 (30) | 785.6 (33) | 1213 (33) |
| $C_{24}$ (ng/mL) | 99.10 (35) | 112.8 (55) | 179.1 (108) | 694.2 (42) |
| CL/F (L/hr) | 6.913 (20) | 5.581 (30) | 3.689 (27) | 2.270 (33) |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 1600 (31) | 2077 (29) | 2210 (17) | 2369 (38) |
| $t_{1/2}$ (hr) | 7.725 ± 1.8234 | 6.606 ± 1.5344 | 9.948 ± 3.4171 | 13.37 ± 3.3225 |
| $T_{max}$ (hr) | 2.000 (1.00 - 4.00) | 2.000 (1.00 - 3.00) | 2.500 (1.00 - 6.00) | 3.000 (1.00 - 6.05) |
| $V_Z$/F (L) | 74.95 (35) | 51.95 (32) | 50.34 (27) | 42.73 (26) |
| Ae (mg) | 31.20 (45) | 42.65 (23) | 30.83 (56) | 18.46 (50) |
| Ae % | 31.20 (45) | 42.65 (23) | 30.83 (56) | 18.46 (50) |
| $CL_r$ (L/hr) | 2.180 (50) | 2.395 (33) | 1.154 (71) | 0.4398 (73) |

N = Total number of participants in the cohort in the indicated population.
N1 = Number of participants contributing to the summary statistics.
n = Number of participants contributing to the summary statistics for $t_{1/2}$, $AUC_{inf}$, CL/F and $V_Z$/F.
a. Geometric mean (Geometric %CV) for all: except Median (Range) for $T_{max}$ and arithmetic mean ± SD for $t_{1/2}$.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 22OCT2021 (00:43) Source Data: adpp Table Generation: 02NOV2021 (04:26)
(Database snapshot date : 19Oct2021) Output File: ./nda_ph1/C4671011/adpp_s101_im

### 4.2.3. 有効性の結果（該当なし）

### 4.2.4. 安全性の結果

#### 4.2.4.1. 有害事象

因果関係を問わない有害事象は，正常腎機能群 2 例 3 件，軽度および中等度腎機能障害群各 1 例 1 件，ならびに重度腎機能障害群 5 例 17 件認められた。主な有害事象の器官別大分類は，「胃腸障害」，「一般・全身障害および投与部位の状態」および「神経系障害」であった[a]。

治験薬と関連のある有害事象は，重度腎機能障害群 2 例に 4 件認められた。有害事象の器官別大分類は「胃腸障害」および「神経系障害」であり，いずれも軽度であった。

#### 4.2.4.2. 死亡

本治験では死亡例は認められなかった。

#### 4.2.4.3. 重篤な有害事象

重篤な有害事象が重度腎機能障害群の 1 例に 3 件（肺水腫，急性腎障害，肺炎：各 1 件）認められ，いずれも治験薬との因果関係は否定された。

[a] CSR 12.2.1 項より挿入

#### 4.2.4.4. 有害事象による投与中止

本治験では有害事象による投与の一時中止や減量に至った治験参加者は認められず，投薬過誤の報告もなかった。

#### 4.2.4.5. バイタルサイン，心電図，臨床検査およびその他の検査

本治験では，臨床検査値に重要な変動は認められなかった。重篤な有害事象が認められた 1 例で中等度の徐脈が報告されたが，本事象と治験薬との因果関係は否定された。それ以外の心電図所見に臨床的に意味のある変動は認められなかった。また，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[a]。

### 4.3. 結論

- 腎機能障害の重症度が高くなるに伴い PF-07321332 の曝露量は増加した。各腎機能障害群（試験群）の正常腎機能群（対照群）に対する $AUC_{inf}$ の調整済み幾何平均値の比（試験群/対照群）（90% CI）は，軽度，中等度および重度腎機能障害群で，それぞれ 123.84%（99.64%, 153.91%），187.40%（148.52%, 236.46%）および 304.49%（237.60%, 390.21%）であった。また，$C_{max}$ の調整済み幾何平均値の比（90% CI）は，それぞれ 129.78%（101.93%, 165.25%），138.12%（113.18%, 168.55%）および 148.02%（111.40%, 196.68%）であった。

- eGFR を用いた回帰分析の結果，腎機能障害の重症度が高くなるに伴い PF-07321332 の CL/F の低下が認められた。$CL_r$ も同様に低下が認められ，特に中等度および重度腎機能障害群では $CL_r$ の幾何平均値が正常腎機能群に比べて，それぞれ約 47%および 80%低下した。

- PF-07321332 尿中未変化体排泄率は，正常腎機能群で 31.2%，軽度，中等度および重度腎機能障害群でそれぞれ 42.7%，30.8%および 18.5%であった。

- 正常な腎機能を有する成人治験参加者および腎機能障害（軽度，中等度および重度）を有する成人治験参加者に対する PF-07321332 100 mg のリトナビル 100 mg 併用下での単回経口投与は，安全で忍容性は良好であった。治験薬と関連のある有害事象は，いずれも軽度であり，臨床検査，バイタルサインおよび心電図所見にも意味のある変動は認められなかった。

[a] CSR 12.5.1 項より引用

**5. C4671012 試験（5.3.3.4.1，参考資料）**

治験の標題：健康治験参加者を対象として，ダビガトランの薬物動態に及ぼす PF-07321332/リトナビルおよびリトナビルの影響を評価する，3 群，6 投与順序，3 期クロスオーバー，非盲検，非比較，第 1 相試験

**5.1. 試験概要**

治験実施施設：米国（1 施設）

公表文献：なし

治験期間：2021 年 9 月 21 日～2021 年 12 月 6 日

開発段階：第 1 相

**5.1.1. 目的**

試験の目的および評価項目の概要を Table 5-1 に示した。

**Table 5-1. 試験の目的および評価項目**

| 分類 | 目的 | 評価項目 |
|---|---|---|
| **主要** | | |
| PK | ダビガトランの単回経口投与時（対照群）と，ダビガトランおよび PF-07321332/リトナビルの反復投与を併用投与したとき（試験群）の影響を評価する。 | • 血漿中ダビガトラン（合計）の PK パラメータ：$C_{max}$，$AUC_{inf}$（$AUC_{inf}$ が適切に推定できない場合は $AUC_{last}$） |
| **副次** | | |
| PK | ダビガトランの単回経口投与（対照群）と，ダビガトランおよびリトナビルの反復投与を併用投与したとき（試験群）の影響を評価する。 | • 血漿中ダビガトラン（合計）の PK パラメータ：$C_{max}$，$AUC_{inf}$（$AUC_{inf}$ が適切に推定できない場合は $AUC_{last}$） |
| 安全性 | ダビガトランの単独投与とダビガトランおよび PF-07321332/リトナビルまたはリトナビルの反復投与を併用投与したときの安全性および忍容性を評価する。 | • 有害事象，臨床検査，バイタルサイン，身体的検査および心電図 |
| PK | ダビガトランおよび PF-07321332 の PK を検討する。 | • ダビガトラン（合計）：$T_{max}$, $t_{½}$（可能な場合）<br>• PF-07321332：$C_{max}$，$AUC_{tau}$，$T_{max}$，$t_{½}$，CL/F，$V_z$/F |
| **3 次／探索的** | | |
| PK | マイクロサンプリングで PF-07321332 の PK を検討する。 | • マイクロサンプリングおよび静脈サンプリングによって得られたペア検体の |

| 分類 | 目的 | 評価項目 |
|---|---|---|
| | | PF-07321332 の濃度および $AUC_{tau}$ の比較 |

略語：$AUC_{inf}$ = 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，$AUC_{last}$ = 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，$AUC_{tau}$ = 投与間隔の血漿中濃度-時間曲線下面積，CL/F = 経口クリアランス，$C_{max}$ = 最高血漿中濃度，PK = 薬物動態，$t_{½}$ = 終末相の消失半減期，$T_{max}$ = 最高血漿中濃度到達時間，$V_z$/F = 見かけの分布容積

### 5.1.2. 治験デザイン

本治験は，健康治験参加者を対象に，P-糖タンパク質（p-glycoprotein：P-gp）基質であるダビガトランの PK に対する PF-07321332/リトナビルおよびリトナビルの影響を評価する，無作為化，3 群，6 投与順序，3 期クロスオーバー，非盲検，非比較，第 1 相試験である。

本治験は 3 期で構成され，Treatment 1 ではダビガトラン 75 mg を単回経口投与後，3 日間休薬した。Treatment 2 では，PF-07321332/リトナビル 300 mg/100 mg を 12 時間ごとに 2 日間反復投与した。Day 2 の朝にダビガトラン 75 mg を単回経口投与し，その後 3 日間の休薬期間を設けた。Treatment 3 では，リトナビル 100 mg を 12 時間ごとに 2 日間反復投与した。Day 2 の朝にダビガトラン 75 mg を単回経口投与した。

治験参加者は Period 1 の Day 1 投与の 12 時間以上前に clinical research unit（CRU）に入所し，12 泊 13 日間 CRU に滞在した。

治験参加者を Table 5-2 の 6 つの投与順序のうち 1 つに無作為に割り付けた。

**Table 5-2. Study Design Overview**

| | Period 1 | Period 2 | Period 3 |
|---|---|---|---|
| **Sequence 1** | Treatment 1 | Treatment 2 | Treatment 3 |
| **Sequence 2** | Treatment 3 | Treatment 1 | Treatment 2 |
| **Sequence 3** | Treatment 2 | Treatment 3 | Treatment 1 |
| **Sequence 4** | Treatment 3 | Treatment 2 | Treatment 1 |
| **Sequence 5** | Treatment 2 | Treatment 1 | Treatment 3 |
| **Sequence 6** | Treatment 1 | Treatment 3 | Treatment 2 |

安全性および PK 結果のデータカットオフ日は，2021 年 12 月 6 日とした。

### 5.1.3. 診断および主な組み入れ基準

18 歳以上 60 歳以下の健康な男性および女性で，病歴，身体的検査，臨床検査および心臓評価などの医学的評価により明らかに健康であると診断され，BMI が 17.5～30.5 kg/m$^2$ の範囲にあり，かつ体重が 50 kg（110 lb）を超える者を組み入れることとした。また，予定されているすべて

の来院，治験薬の投与計画，臨床検査，およびその他の治験手順に従う意志および能力を有しており，かつ同意説明文書および治験実施計画書に記載されている要件および制限の遵守を含む同意説明文書に署名できる者を組み入れることとした。

妊娠可能な女性は，スクリーニングおよびベースライン時の妊娠検査が陰性の場合に参加できることとした。

SARS-CoV-2 感染の陽性反応を示した者，HIV，B 型肝炎ウイルスおよび C 型肝炎ウイルス感染歴のある者またはこれらのウイルス検査で陽性反応を示した者，伝導異常のある者，投与前 1 週間以内に COVID-19 ワクチンの接種を受けた者，薬剤の吸収に何等かの影響を与える可能性（胃切除，胆嚢切除）がある者は除外した。

治験薬のいずれかの成分に対する過敏症反応の既往を有する者は除外した。

脊髄幹介入を受けた者，治験開始前 12 週間以内に脊椎穿刺を受けた者，および治験終了後 12 週間以内に脊髄幹介入または脊椎穿刺が計画されている者は除外した。

### 5.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

#### 5.1.4.1. 治験薬およびロット番号

治験薬として PF-07321332/リトナビルおよびダビガトランを用いた。PF-07321332 100 mg 錠はファイザーが供給した。リトナビル 100 mg 錠およびダビガトラン 75 mg カプセルは CRU から供給された。治験薬の情報を Table 5-3 に示した。

**Table 5-3. Study Intervention Administered**

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| PF-07321332 100 mg tablet (10 mm round) | PA2103562OTH | 21-DP-00508 | 100 mg | Tablet |

#### 5.1.4.2. 用法および用量

Treatment 1 では，Day 1 の 8 時頃にダビガトラン 75 mg を単回経口投与した。

Treatment 2 では，Day 1 および Day 2 の 8 時頃に，PF-07321332 300 mg およびリトナビル 100 mg を経口投与した。PF-07321332 およびリトナビルは Day 1（午前および午後）および Day 2（午前のみ）に 12 時間ごとに投与した。Day 2 の朝に PF-07321332/リトナビル併用下でダビガトラン 75 mg を単回経口投与した。

Treatment 3 では，Day 1 および Day 2 の 8 時頃に，リトナビル 100 mg を投与した。リトナビルは Day 1（午前および午後）および Day 2（午前のみ）に 12 時間ごとに投与した。Day 2 の朝にリトナビル併用下でダビガトラン 75 mg を単回経口投与した。

### 5.1.5. 評価項目

#### 5.1.5.1. 薬物動態の評価項目

Table 5-1 参照

#### 5.1.5.2. 有効性の評価項目（該当なし）

#### 5.1.5.3. 安全性の評価項目

Table 5-1 参照

### 5.1.6. 統計解析方法

統計解析計画，解析対象集団および症例数の設定根拠については，最終の統計解析計画書および治験実施計画書を参照のこと。

### 5.1.7. 治験参加者集団（計画時および解析時）

計 24 例の健康な男性または女性を組み入れることとした。実際に健康な男女 24 例が組み入れられ，全例を安全性および PK 解析の対象とした。

## 5.2. 試験結果

### 5.2.1. 治験参加者の内訳および特性

24 例の治験参加者のうち 9 例が男性，17 例が白人であった。治験参加者の年齢の中央値（範囲）は 45.5（21, 60）歳で，BMI の中央値（範囲）は 26.280（21.69, 29.83）$kg/m^2$ であった。

### 5.2.2. 医薬品への曝露

1 例が Period 3 で PF-07321332/リトナビルの初回投与のみを受け，治験を中止した。本症例以外は，割り付けられた通りの治験薬の投与を受けた。

### 5.2.3. 薬物動態の結果

ダビガトランの PK

血漿中ダビガトラン濃度は，ダビガトラン 75 mg 単回経口単独投与時と比べて PF-07321332/リトナビル 300 mg/100 mg またはリトナビル 100 mg（共に 12 時間ごと）の反復投与との併用投与時の方が高かった。

ダビガトランの $T_{max}$ の中央値は，すべての投与群で投与後 2.00 時間であった。$AUC_{inf}$ および $C_{max}$ の幾何平均値に基づくダビガトランの血漿中曝露量は，PF-07321332/リトナビルの反復投与との併用投与時にそれぞれ 1.9 倍および 2.3 倍に増加した。リトナビルとの併用投与時にはダビガトランの $AUC_{inf}$ および $C_{max}$ の幾何平均値は 1.7 倍に増加した。この結果から，ダビガトランの $C_{max}$ は，リトナビルとの併用投与時と比べて PF-07321332/リトナビルとの併用投与時の方が，わずかに高いことが示唆された。これはダビガトランとの併用時のリトナビルの $C_{max}$ のばらつきが大きかったことや，吸収速度および吸収量に及ぼす PF-07321332 の影響によるものの可能性がある。全体的に PF-07321332/リトナビルとの併用投与では，リトナビルのみの併用投与と比べてダビガトランの曝露量が更に増加することはなかった。

ダビガトランおよび PF-07321332/リトナビルの反復投与との併用投与時のダビガトラン単独投与時に対するダビガトランの $AUC_{inf}$ および $C_{max}$ の調整済み幾何平均値の比（試験群/対照群）（90% CI）は，それぞれ 194.47%（155.29%, 243.55%）および 233.06%（172.14%, 315.54%）であった。

ダビガトランおよびリトナビル反復投与との併用投与時のダビガトラン単独投与時に対するダビガトランの $AUC_{inf}$ および $C_{max}$ の調整済み幾何平均値（試験群/対照群）（90% CI）は，それぞれ 169.07%（135.25%, 211.35%）および 171.91%（127.51%, 231.77%）であった。

ダビガトラン単独投与時の平均 $t_{½}$ が 11.48 時間であったのに対し，PF-07321332/リトナビルおよびリトナビルの反復投与との併用投与時では，それぞれ 9.636 時間および 10.16 時間であった。ダビガトランの CL/F は，ダビガトラン単独投与時に比べて PF-07321332/リトナビルおよびリトナビルとの併用投与時の方が低かった。CL/F の幾何平均値は，ダビガトラン単独投与時が 119.9 L/hr，PF-07321332/リトナビルおよびリトナビルとの併用投与時がそれぞれ 63.68 L/hr および 69.52 L/hr であった。

ダビガトランの曝露量の治験参加者間変動［幾何変動係数（percent coefficient of variation：%CV）］は，$AUC_{inf}$ が 61%，$C_{max}$ が 78%であり，PF-07321332/リトナビルおよびリトナビルの併用投与時の $AUC_{inf}$ が 65%～66%，$C_{max}$ が 72%～123%であった。

<u>血漿中 PF-07321332 の PK</u>

PF-07321332/リトナビル 300 mg/100 mg の 12 時間ごとの反復経口投与とダビガトラン 75 mg の単回経口投与との併用投与時の血漿中 PF-07321332 の $T_{max}$ の中央値は投与後 2.00 時間であった。PF-07321332 の平均 $t_{½}$ は約 3.969 時間であった。血漿中 PF-07321332 の $AUC_{tau}$ および $C_{max}$ の幾何平均値は，それぞれ 30,080 ng.hr/mL および 4065 ng/mL であった。

PF-07321332 の血漿中曝露量の治験参加者間変動（幾何%CV）は，$AUC_{tau}$ が 78%，$C_{max}$ が 76%であった。

<u>乾燥血液中 PF-07321332 の PK</u>

本治験では，Tasso®を用いたマイクロサンプリングで PK を評価した。血液/血漿比で調整した $AUC_{tau}$ および $C_{max}$ の幾何平均値に基づく乾燥血液中 PF-07321332 の曝露量は，血漿中で認められた曝露量と同程度であった。$AUC_{tau}$ および $C_{max}$ の幾何平均値は，乾燥血液中ではそれぞれ 28,020 ng.hr/mL および 4133 ng/mL であったのに対し，血漿中ではそれぞれ 30,080 ng.hr/mL および 4065 ng/mL であった。

PF-07321332 の乾燥血液中曝露量の治験参加者間変動（幾何%CV）は，$AUC_{tau}$ および $C_{max}$ で 79%であった。

<u>リトナビルの PK</u>

リトナビル 100 mg の反復経口投与とダビガトラン 75 mg の単回経口投与との併用投与時の平均血漿中リトナビルの $T_{max}$ の中央値は，投与後 2.00 時間であった。リトナビルの平均 $t_{½}$ は約 3.238 時間であった。リトナビルの $AUC_{tau}$ および $C_{max}$ の幾何平均値は，それぞれ 8394 ng.hr/mL および 1461 ng/mL であった。

リトナビルの曝露量の治験参加者間変動（幾何%CV）は，$AUC_{tau}$ が 59%，$C_{max}$ が 63%であった。

### 5.2.4. 有効性の結果（該当なし）

### 5.2.5. 安全性の結果

因果関係を問わない有害事象および治験薬と関連のある有害事象の要約を Table 5-4 に示した。因果関係を問わない有害事象は 10 件認められ，うち 3 件が治験薬と関連ありと判断された。因果関係を問わない有害事象は，Treatment 1，2 および 3 で，それぞれ 3 例（12.5%），5 例（20.8%）および 2 例（8.3%）に認められた。治験薬と関連のある有害事象は，Treatment 2 で 2 例（8.3%）および Treatment 3 で 1 例（4.2%）に認められた。

**Table 5-4. Treatment-Emergent Adverse Events (All-Causality and Treatment-Related) - Safety Analysis Set (Protocol C4671012)**

| | Dabigatran 75 mg All-Causality (n)/Treatment-Related (n) | PF-07321332 300 mg + Ritonavir 100 mg + Dabigatran 75 mg All-Causality (n)/Treatment-Related (n) | Ritonavir 100 mg + Dabigatran 75 mg All-Causality (n)/Treatment-Related (n) |
|---|---|---|---|
| Participants evaluable for adverse events | 24 | 24 | 24 |
| Number of adverse events | 3/0 | 5/2 | 2/1 |
| Participants with adverse events | 3/0 | 5/2 | 2/1 |
| Participants with serious adverse events | 0/0 | 0/0 | 0/0 |
| Participants with severe adverse events | 0/0 | 0/0 | 0/0 |
| Participants discontinued from study due to adverse events[a] | 0/0 | 0/0 | 0/0 |
| Participants discontinued study drug due to AE and continue study[b] | 0/0 | 0/0 | 0/0 |
| Participants with dose reduced or temporary discontinuation due to adverse events | 0/0 | 0/0 | 0/0 |

Included all data collected since the first dose of study drug.
Except for the number of adverse events, participants were counted only once per treatment in each row.
Serious Adverse Events - according to the investigator's assessment.
a. Participants who had an AE record that indicated that the AE caused the participant to be discontinued from the study.
b. Participants who had an AE record that indicated that action taken with study treatment was drug withdrawn but AE did not cause the participants to be discontinued from study.
MedDRA v24.1 coding dictionary applied.
One participant only took first dose of PF-07321332 300 mg/ritonavir 100 mg at Period 3 Day 1 at the time of withdrawal, and did not take the rest of the dose of PF-07321332 300 mg/ritonavir 100 mg at Period 3 and dabigatran 75 mg at Period 3 Day 2.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 12DEC2021 (22:48) Source Data: adae Table Generation: 30DEC2021 (00:30)
(Database snapshot date : 10DEC2021) Output File: ./nda_ph1/C4671012/adae_s011_it
Table 14.3.1.4.1 PF-07321332 is for Pfizer internal use.

主な因果関係を問わない有害事象の器官別大分類は「感染症および寄生虫症」および「神経系障害」（各 3 例）であった。主な事象は頭痛であり，頭痛は Treatment 2 および Treatment 3 で 3 例に認められた。因果関係を問わない有害事象はいずれも軽度から中等度であった。

治験薬と関連のある有害事象は 3 件に認められた。そのうち 1 件は器官別大分類「胃腸障害」の下痢で Treatment 2 に認められた。他の 2 件は器官別大分類「神経系障害」の頭痛で Treatment 2 および Treatment 3 で各 1 例に認められた。治験薬と関連のある有害事象 3 件はいずれも軽度であった。

本治験では死亡例，重篤な有害事象，重度の有害事象，治験中止や治験薬の減量に至った有害事象は認められなかった。臨床検査値，心電図，バイタルサインにおいて，治験薬の投与中に発現した有害事象または臨床的に意味がある所見は認められなかった。

**5.3. 結論**

- ダビガトランの $AUC_{inf}$ および $C_{max}$ の幾何平均値に基づく血漿中曝露量は，PF-07321332/リトナビルの反復投与との併用投与時にそれぞれ 1.9 倍および 2.3 倍に増加した。リトナビルとの併用投与時にはダビガトランの $AUC_{inf}$ および $C_{max}$ の幾何平均値は 1.7 倍に増加した。

- PF-07321332/リトナビルの反復投与との併用投与時のダビガトラン単独投与時に対するダビガトランの $AUC_{inf}$ および $C_{max}$ の調整済み幾何平均値（試験群/対照群）（90% CI）は，それぞれ 194.47%（155.29%, 243.55%）および 233.06%（172.14%, 315.54%）であった。

- リトナビルの反復投与との併用投与時のダビガトラン単独投与時に対するダビガトランの $AUC_{inf}$ および $C_{max}$ の調整済み幾何平均値（試験群/対照群）（90% CI）は，それぞれ 169.07%（135.25%, 211.35%）および 171.91%（127.51%, 231.77%）であった。

- ダビガトランの PK は，ダビガトラン+ PF-07321332/リトナビル投与群とダビガトラン+リトナビル投与群で同程度であり，PF-07321332 を投与しても，ダビガトランの PK に対してリトナビル単独で生じる影響を上回る影響はほとんど認められなかった。

- 健康成人治験参加者に対するダビガトラン 75 mg の単独経口投与，リトナビル/PF-07321332 100 mg/300 mg またはリトナビル 100 mg 併用下でのダビガトラン 75 mg の単回経口投与時の安全性および忍容性プロファイルは許容可能であることが示された。

### 6. C4671013 試験（5.3.3.4.2，参考資料）

治験の標題：健康治験参加者を対象として，ミダゾラムの薬物動態に及ぼす PF-07321332/リトナビルおよびリトナビルの影響を評価する，3 群，6 投与順序，3 期クロスオーバー，非盲検，非比較，第 1 相試験

#### 6.1. 試験概要

治験実施施設：ベルギー（1 施設）

公表文献：なし

治験期間：2021 年 9 月 17 日～2021 年 12 月 9 日

開発段階：第 1 相

#### 6.1.1. 目的

試験の目的および評価項目の概要を Table 6-1 に示した。

**Table 6-1. 試験の目的および評価項目**

| 分類 | 目的 | 評価項目 |
|---|---|---|
| **主要** | | |
| PK | PF-07321332/リトナビルがミダゾラムの PK に及ぼす影響を評価する。 | • 血漿中ミダゾラムの PK パラメータ：PF-07321332/リトナビル併用（試験群）と PF-07321332/リトナビル非併用（対照群）下での $C_{max}$，$AUC_{inf}$（適切に推定できない場合は $AUC_{last}$） |
| **副次** | | |
| 安全性 | 健康治験参加者に対するミダゾラム併用下での PF-07321332/リトナビルの安全性および忍容性を評価する。 | • 有害事象，臨床検査値異常，バイタルサイン，および 12 誘導心電図 |
| PK | リトナビルのミダゾラムの PK に及ぼす影響を推定する。 | • 血漿中ミダゾラムの PK パラメータ：リトナビル併用（試験群）とリトナビル非併用（対照群）下での $C_{max}$，$AUC_{inf}$（適切に推定できない場合は $AUC_{last}$） |
| | 健康治験参加者に対する PF-07321332/リトナビルおよびリトナビルによるミダゾラムのその他の PK パラメータに及ぼす影響を評価する。 | • 血漿中ミダゾラムの PK パラメータ：PF-07321332/リトナビルおよびリトナビル併用および非併用下での $T_{max}$，$t_{½}$，$AUC_{last}$，CL/F，$V_z$/F |

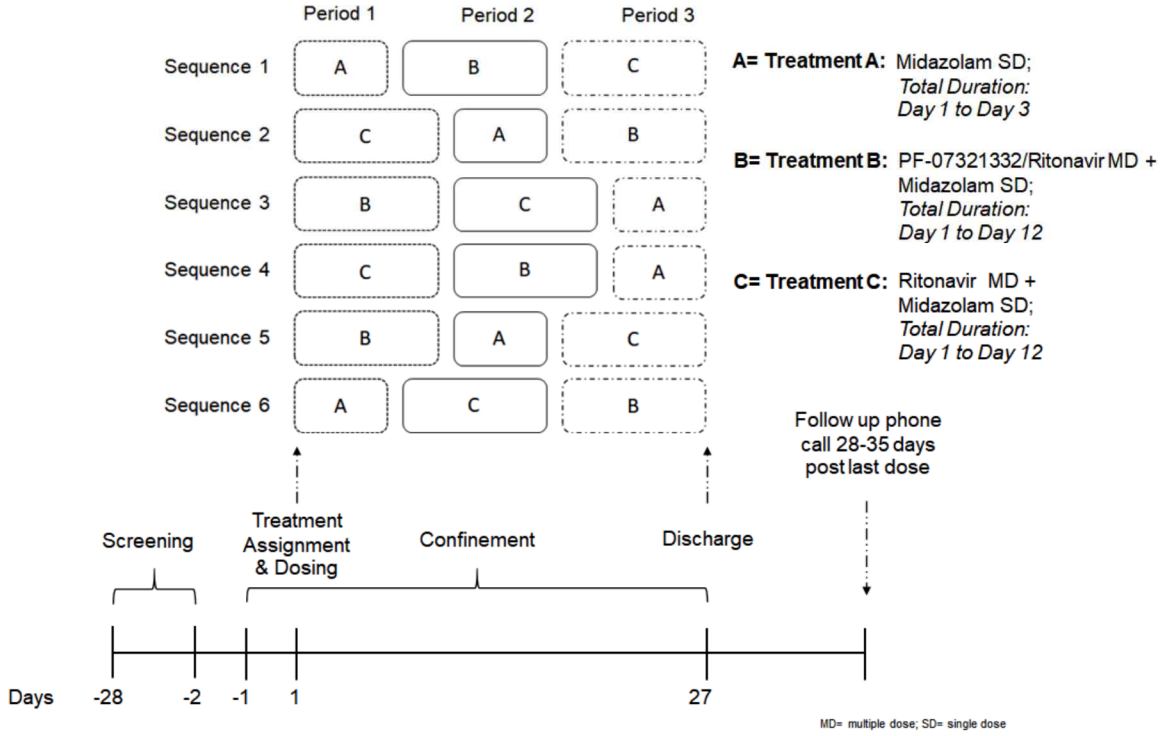
略語：$AUC_{inf}$ = 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積，$AUC_{last}$ = 0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積，CL/F = 経口クリアランス，$C_{max}$ = 最高血漿中濃度，PK = 薬物動態，$t_{½}$ = 終末相の消失半減期，$T_{max}$ = 最高血漿中濃度到達時間，$V_z$/F = 見かけの分布容積

#### 6.1.2. 治験デザイン

本治験は，健康治験参加者を対象に，PF-07321332/リトナビルがミダゾラムの PK に及ぼす影響を評価する，3 群，6 投与順序，3 期クロスオーバー，非盲検，非比較，第 1 相試験である。本治験は 3 つの投与法で構成され，投与 A ではミダゾラム 2 mg の単回経口投与，投与 B では PF-07321332/リトナビル 300 mg/100 mg の反復経口投与とミダゾラム 2 mg の単回経口投与の併用投与，投与 C ではリトナビル 100 mg の反復経口投与とミダゾラム 2 mg の単回経口投与の併

用投与とした。本治験では 6 つの投与順序を設け（Figure 6-1），治験参加者は割り当てられた順序に従い 3 期にわたり 3 つの投与をすべて受けた[a]。

**Figure 6-1. Schema (C4671013)**




Source: CSR Figure 1

### 6.1.3. 診断および主な組み入れ基準

治験参加者は同意取得時の年齢が 18 歳以上 60 歳以下で，医学的評価により明らかに健康であると診断され，予定されているすべての来院，治験薬の投与計画，臨床検査，生活習慣およびその他の治験手順に従う意志および能力を有している者とした。妊娠可能な女性は，スクリーニング時の妊娠検査が陰性でなければならないこととした。BMI が 17.5～30.5 kg/m$^2$ であり，かつ体重 50 kg（110 lb）を超える者を組み入れることとした。

### 6.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

#### 6.1.4.1. 治験薬およびロット番号

PF-07321332 100 mg 錠は単回投与用の個々の投与用容器とともにバルクでファイザーが PCRU に供給した。市販のリトナビル 100 mg 錠およびミダゾラム口腔用液（2 mg/mL, 30 mL）は PCRU から供給された。治験薬の情報を Table 6-2 に示した。

[a] CSR 9.1 項より引用

**Table 6-2. Investigational Product Description**

| Investigational Product | Vendor Lot Number | Pfizer Lot Number | Strength/Potency | Dosage Form |
|---|---|---|---|---|
| PF-07321332 100 mg tablet (10 mm round) | PA2103562OTH | 21-DP-00508 | 100 mg | Tablet |

#### 6.1.4.2. 用法および用量

投与 A：ミダゾラム 2mg の単回経口投与

投与 B：Day 1 の朝から Day 5 の朝まで，PF-07321332/リトナビル 300 mg/100 mg を 12 時間ごとに 9 回投与した。Day 5 では，PF-07321332/リトナビル 300 mg/100 mg とともにミダゾラム 2 mg を単回経口投与した。

投与 C：Day 1 の朝から Day 5 の朝まで，リトナビル 100 mg を 12 時間ごとに 9 回投与した。Day 5 では，リトナビル 100 mg とともにミダゾラム 2 mg を単回経口投与した。

### 6.1.5. 評価項目

#### 6.1.5.1. 薬物動態の評価項目

ミダゾラム，PF-07321332 およびリトナビルの血漿中濃度を測定するために採血を行った。血液検体は，SOP に従いバリデート済の分析方法を用いて分析した。

Table 6-3 に示したミダゾラム，PF-07321332 およびリトナビルの血漿中 PK パラメータは，血漿中濃度–時間データを用いたノンコンパートメント解析法で個々の治験参加者および投与別に算出した。検出限界未満の試料は 0 ng/mL として解析し，PK 解析には実際の検体採取時間を用いた。

**Table 6-3. Plasma PK Parameters for Midazolam, PF-07321332, and Ritonavir Determined in Protocol C4671013**

| Parameter | Definition | Method of determination |
|---|---|---|
| $AUC_{last}$ | Area under the plasma concentration-time profile from time 0 to the time of the last quantifiable concentration ($C_{last}$) | Linear/Log trapezoidal method |
| $AUC_{inf}$* | Area under the plasma concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity time | $AUC_{last} + (C_{last}*/k_{el})$, where $C_{last}*$ is the predicted plasma concentration at the last quantifiable time point estimated from the log-linear regression analysis. |
| $AUC_{tau}$[a] | Area under the plasma concentration-time profile from time 0 to time tau (τ), the dosing interval where tau=12 hours. | Linear/Log trapezoidal method. |
| $C_{max}$ | Maximum plasma concentration. | Observed directly from data |
| $T_{max}$ | Time for $C_{max}$ | Observed directly from data as time of first occurrence |
| $t_{½}$* | Terminal half-life | $Log_e(2)/k_{el}$, where $k_{el}$ is the terminal phase rate constant calculated by a linear regression of the log-linear concentration-time curve. Only those data points judged to describe the terminal log-linear decline are used in the regression |
| CL/F[b] | Apparent clearance | $Dose/AUC_{inf}$ |

| Parameter | Definition | Method of determination |
|---|---|---|
| $V_z/F^b$ | Apparent volume of distribution | Dose/($AUC_{inf}$ • $k_{el}$) |

* If data permitted.
a. Not calculated for midazolam.
b. CL/F and $V_z$/F for PF-07321332 and ritonavir following multiple dosing was calculated based on $AUC_{inf}$ as that data was available and reportable.

**6.1.5.2. 有効性の評価項目（該当なし）**

**6.1.5.3. 安全性の評価項目**

安全性は，有害事象，身体的検査，バイタルサイン，心電図，臨床検査値，および新型コロナ感染症（COVID-19）特有の評価項目および妊娠検査により評価した。

**6.1.6. 統計解析方法**

PK 解析

自然対数に変換したデータに基づく混合効果モデルを用いて，試験群と対照群と差の推定値の CI を求めることにより，PK パラメータに対する相互作用効果を決定した。混合効果モデルは，制限付き最尤推定法（restricted maximum likelihood：REML）および Kenward-Roger degrees of freedom アルゴリズムに基づき，統計解析ソフトウェア（statistical analysis software：SAS）Proc Mixed を用いて実施した。

安全性解析

ミダゾラムの単回投与時およびミダゾラムと PF-07321332/リトナビルまたはリトナビルの反復投与との併用投与時の安全性と忍容性を評価するために投与毎の要約表を作成した。

**6.2. 試験結果**

**6.2.1. 治験参加者の内訳および特性**

計 12 例の治験参加者が各投与に割り付けられた。このうち 10 例が計画通り 6 通りの投与順序に割り付けられた治験薬の投与を完了し，2 例が有害事象のため治験を中止した。中止に至った 2 例の投与順序は，1 例が PF-07321332/リトナビル 300 mg/100 mg＋ミダゾラム 2 mg→リトナビル 100 mg＋ミダゾラム 2 mg→ミダゾラム 2 mg，もう 1 例がリトナビル 100 mg＋ミダゾラム 2 mg→PF-07321332/リトナビル 300 mg/100 mg＋ミダゾラム 2 mg→ミダゾラム 2 mg であった。

治験参加者の内訳は 11 例が男性，1 例が女性であった。大部分が白人（12 例中 9 例，75.0%）で，ヒスパニック系またはラテン系以外（12 例中 10 例，83.3%）であった。治験参加者の平均年齢（SD）は 34.6（9.26）歳であり，範囲は 21 歳以上 50 歳以下であった。全体の平均体重（SD）は 70.450（8.7187）kg であり，BMI は 23.34（1.710）$kg/m^2$ であった。

**6.2.2. 薬物動態の結果**

ミダゾラムの薬物動態

血漿中ミダゾラムの濃度は，ミダゾラム 2 mg の単回経口単独投与に比べて PF-07321332/リトナビル 300 mg/100 mg またはリトナビル 100 mg の反復投与との併用投与時の方が顕著に高かった。

ミダゾラムの $T_{max}$ の中央値は，すべての投与で投与後 1 時間であった。

PF-07321332/リトナビルまたはリトナビルの反復経口投与と併用投与したとき，ミダゾラムの $AUC_{inf}$ の幾何平均値に基づくミダゾラムの血漿中曝露量は 12 倍以上に増加し，$C_{max}$ は約 4 倍に増加した。PF-07321332/リトナビル併用投与時のミダゾラムの曝露量は，リトナビルとの併用投与時に比べて更に増加することはなかった。

PF-07321332/リトナビルの反復投与との併用投与時のミダゾラム単独投与時に対するミダゾラムの $AUC_{inf}$ および $C_{max}$ の調整済み幾何平均値の比（試験群/対照群）（90% CI）は，それぞれ 1430.02%（1204.54%, 1697.71%）および 368.33%（318.91%, 425.41%）であった（Table 6-5）。

リトナビルの反復投与との併用投与時のミダゾラム単独投与時に対するミダゾラムの $AUC_{inf}$ および $C_{max}$ の調整済み幾何平均値の比（試験群/対照群）（90% CI）は，それぞれ 1645.15%（1385.75%, 1953.11%）および 387.20%（335.25%, 447.21%）であった（Table 6-5）。

ミダゾラムの平均 $t_{½}$ は，ミダゾラム単回投与では 4.99 時間，PF-07321332/リトナビルの反復投与との併用投与時では 10.47 時間およびリトナビルの反復投与との併用投与時では 11.54 時間であった。ミダゾラムの CL/F は，PF-07321332/リトナビルおよびリトナビルの反復投与との併用投与時では，ミダゾラムの単回投与時と比べ大幅に低下した。ミダゾラムの平均 CL/F の幾何平均値は，ミダゾラム単回投与では 76.57 L/hr，PF-07321332/リトナビルおよびリトナビルとの併用投与時ではそれぞれ 5.50 L/hr および 4.78 L/hr であった（Table 6-4）。

**Table 6-4. Descriptive Summary of Plasma Midazolam PK Parameters, Protocol C4671013**

| | Parameter Summary Statistics[a] by Treatment | | |
|---|---|---|---|
| **Parameter (Unit)** | **Midazolam 2 mg (N=10)** | **PF-07321332 300 mg/ritonavir 100 mg + Midazolam 2 mg (N=10)** | **Ritonavir 100 mg + Midazolam 2 mg (N=10)** |
| N2 | 10 | 10 | 10 |
| $AUC_{inf}$ (ng.hr/mL) | 26.13 (45) | 363.9 (13) | 418.6 (15) |
| $AUC_{last}$ (ng.hr/mL) | 25.02 (44) | 353.8 (13) | 408.8 (15) |
| CL/F (L/hr) | 76.57 (45) | 5.500 (13) | 4.776 (15) |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 9.812 (38) | 36.18 (17) | 38.03 (18) |
| $t_{½}$ (hr) | 4.988 ± 2.2058 | 10.47 ± 2.9096 | 11.54 ± 3.4741 |
| $T_{max}$ (hr) | 1.00 (0.500-1.10) | 1.00 (0.500-1.05) | 1.02 (0.500-3.17) |
| $V_z$/F (L) | 488.6 (48) | 79.84 (28) | 76.43 (31) |

Source: Table 14.4.5.1.1
N = Total number of participants in the treatment group in the indicated population
N2 = Number of participants contributing to the summary statistics
a. Geometric mean (Geometric %CV) for all except Median (Range) for Tmax and arithmetic mean ± SD for $t_{½}$.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 28DEC2021 (03:14) Source Data: adpp Table Generation: 30DEC2021 (20:50)
(Database snapshot date : 14DEC2021) Output File: ./nda_ph1/C4671013/adpp_s101_1

**Table 6-5. Statistical Summary of Plasma Midazolam PK Parameters (AUCinf, AUClast and Cmax), Protocol C4671013**

| | Adjusted Geometric Means | | | |
|---|---|---|---|---|
| **Parameter (Unit)** | **Test** | **Reference** | **Ratio (%) (Test/Reference) of Adjusted Geometric Means[a]** | **90% CI (%) of Ratio[a]** |
| PF-07321332 300 mg/ritonavir 100 mg + Midazolam 2 mg vs. Midazolam 2 mg | | | | |
| $AUC_{inf}$ (ng.hr/mL) | 362.5 | 25.35 | 1430.02 | (1204.54, 1697.71) |
| $AUC_{last}$ (ng.hr/mL) | 353.4 | 24.35 | 1451.78 | (1224.42, 1721.35) |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 36.29 | 9.852 | 368.33 | (318.91, 425.41) |

| Parameter (Unit) | Adjusted Geometric Means | | Ratio (%) (Test/Reference) of Adjusted Geometric Means[a] | 90% CI (%) of Ratio[a] |
|---|---|---|---|---|
| | Test | Reference | | |
| Ritonavir 100 mg + Midazolam 2 mg vs. Midazolam 2 mg | | | | |
| $AUC_{inf}$ (ng.hr/mL) | 417.1 | 25.35 | 1645.15 | (1385.75, 1953.11) |
| $AUC_{last}$ (ng.hr/mL) | 408.3 | 24.35 | 1677.25 | (1414.59, 1988.69) |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 38.15 | 9.852 | 387.20 | (335.25, 447.21) |

Source: Table 14.4.5.3.1
Natural log-transformed AUCinf, AUClast and Cmax for Midazolam are analyzed using a mixed effect model with sequence, period and treatment as fixed effects and participant within sequence as a random effect.
a. The ratio (and 90% CIs) are expressed as percentages.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 28DEC2021 (03:14) Source Data: adpp Table Generation: 30DEC2021 (20:50)
(Database snapshot date : 14DEC2021) Output File: ./nda_ph1/C4671013/adpp_s201_i

### 6.2.3. 有効性の結果（該当なし）

### 6.2.4. 安全性の結果

#### 6.2.4.1. 有害事象

因果関係を問わない有害事象は，ミダゾラム 2 mg（投与 A）では 4 例（40.0%）に 8 件，PF-07321332/リトナビル 300 mg/100 mg＋ミダゾラム 2 mg（投与 B）では 9 例（81.8%）に 19 件，リトナビル 100 mg＋ミダゾラム 2 mg（投与 C）では 7 例（63.6%）に 14 件認められた。このうち治験薬と関連がある有害事象は，それぞれ 4 例（40.0%）に 7 件，9 例（81.8%）に 16 件および 7 例（63.6%）に 13 件認められた。

2 例［PF-07321332/リトナビル 300 mg/100 mg＋ミダゾラム 2 mg（投与 B）で 1 例，リトナビル 100 mg＋ミダゾラム 2 mg（投与 C）で 1 例（各 9.1%）］が有害事象により治験を中止した。

大部分の事象の重症度は軽度であり，中等度は 3 件であった。本治験では死亡例，重度の有害事象，重篤な有害事象，治験薬の減量および一時中止は認められなかった。

#### 6.2.4.2. バイタルサイン，心電図，臨床検査およびその他の検査

臨床検査値異常は，ミダゾラム 2 mg（投与 A），PF-07321332/リトナビル 300 mg/100 mg＋ミダゾラム 2 mg（投与 B）およびリトナビル 100 mg＋ミダゾラム 2 mg（投与 C）のそれぞれ 5 例（50.0%），5 例（45.5%）および 8 例（72.7%）で報告されたが，いずれも治験責任医師により臨床的に重要と判断されなかった。

PF-07321332/リトナビル 300 mg/100 mg＋ミダゾラム 2 mg（投与 B）の 1 例（9.1%）は，当初，90 mmHg 未満の仰臥位の収縮期血圧が認められたが，臨床的に重要と判断されなかった。

心電図については，事前に定義した報告基準に合致する治験参加者はいなかった。

**6.3. 結論**

- ミダゾラムの PK は，PF-07321332/リトナビル＋ミダゾラム（投与 B）およびミダゾラム＋リトナビル（投与 C）間で同様であった。
    - PF-07321332/リトナビルの反復経口投与との併用投与により，ミダゾラム単回投与の曝露量（$AUC_{inf}$および $C_{max}$）は増加した。PF-07321332/リトナビルとの併用投与時のミダゾラム単独投与時に対するミダゾラムの $AUC_{inf}$および $C_{max}$ の調整済み幾何平均値の比（試験群/対照群）（90% CI）は，それぞれ 1430.02%（1204.54%, 1697.71%）および 368.33%（318.91%, 425.41%）であった。
    - リトナビルの反復経口投与との併用投与により，ミダゾラム単回投与の曝露量（$AUC_{inf}$および $C_{max}$）は増加した。リトナビルとの併用投与時のミダゾラム単独投与時に対するミダゾラムの $AUC_{inf}$および $C_{max}$ の調整済み幾何平均値の比（試験群/対照群）（90% CI）は，それぞれ 1645.15%（1385.75%, 1953.11%）および 387.20%（335.25%, 447.21%）であった。
- PF-07321332/リトナビルのミダゾラム併用下での投与は，全体的に安全で，忍容性が認められた。

**7. C4671014 試験（5.3.3.4.3，参考資料）**

治験の標題：健康治験参加者を対象として，カルバマゼピンがリトナビル（PK ブースター）併用時の PF-07321332 の薬物動態に及ぼす影響を評価する，非盲検，固定順序，2 期，クロスオーバー，第 1 相試験

**7.1. 試験概要**

治験実施施設：米国（1 施設）

公表文献：なし

治験期間：2021 年 7 月 15 日～2021 年 10 月 9 日

開発段階：第 1 相

**7.1.1. 目的**

試験の目的および評価項目を Table 7-1 に示した。

**Table 7-1. 試験の目的および評価項目**

| 分類 | 目的 | 評価項目 |
|---|---|---|
| **主要** | | |
| 薬物動態（PK） | PF-07321332/リトナビル単回投与時（対照群）と，カルバマゼピン反復投与後に PF-07321332/リトナビル単回投与したとき（試験群）の PF-07321332 の PK を比較し，カルバマゼピンが PF-07321332 の PK に及ぼす影響を評価する。 | • 血漿中 PF-07321332 の PK パラメータ：$C_{max}$，$AUC_{inf}$（$AUC_{inf}$ の推定が適切でないときは $AUC_{last}$） |
| **副次** | | |
| PK | PF-07321332/リトナビル単回投与時（対照群）と，カルバマゼピン反復投与後に PF-07321332/リトナビル単回投与したとき（試験群）のリトナビルの PK を比較し，カルバマゼピンがリトナビルの PK に及ぼす影響を評価する。 | • 血漿中リトナビルの PK パラメータ：$C_{max}$，$AUC_{inf}$（$AUC_{inf}$ の推定が適切でないときは $AUC_{last}$） |
| 安全性 | PF-07321332/リトナビル単回投与時とカルバマゼピン反復投与後に PF-07321332/リトナビル単回投与したときの安全性および忍容性を評価する。 | • 安全性：有害事象，臨床検査，バイタルサイン，身体検査および心電図 |

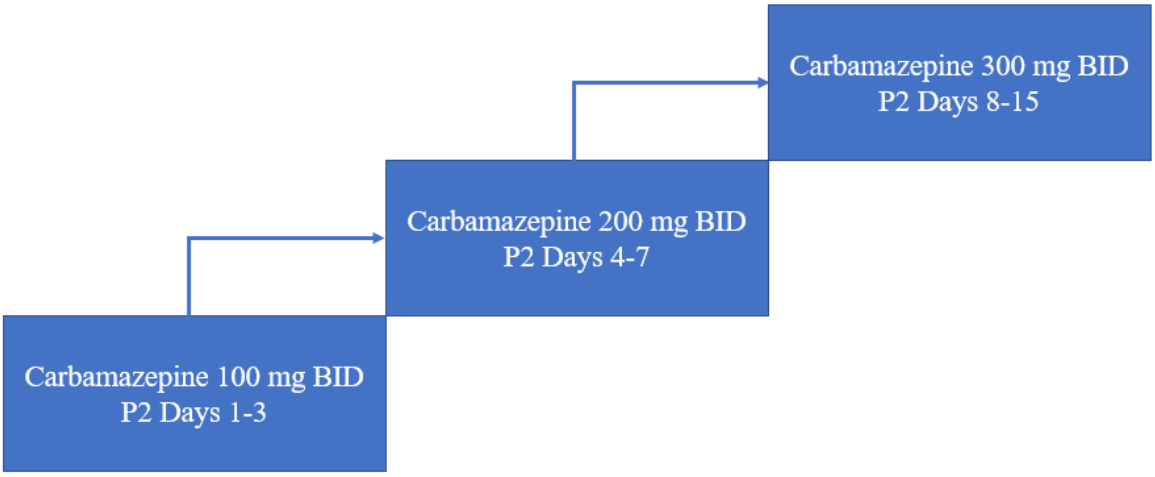
| 分類 | 目的 | 評価項目 |
|---|---|---|
| PK | PF-07321332/リトナビル単回投与時と，カルバマゼピン反復投与後に PF-07321332/リトナビル単回投与したときの PK を比較し，PF-07321332 およびリトナビルのその他の PK パラメータを検討する。 | • 血漿中 PF-07321332 およびリトナビルの PK パラメータ：$T_{max}$，$AUC_{last}$，CL/F，$V_z$/F および $t_{½}$（データが利用可能な場合） |

略語：$AUC_{inf}$ = 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，$AUC_{last}$ = 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，$C_{max}$ = 最高血漿中濃度，CL/F = 経口クリアランス，$t_{½}$ = 終末相の消失半減期，$T_{max}$ = 最高血漿中濃度到達時間，$V_z$/F = 見かけの分布容積

### 7.1.2. 治験デザイン

本治験は，健康治験参加者を対象に，シトクロム P450 3A4（cytochrome P450 3A4：CYP3A4）の強い誘導薬であるカルバマゼピンが，PF-07321332 およびリトナビルの PK に及ぼす影響を評価する，順序固定，2 期の第 1 相試験である。本治験は，2 期で構成され，Period 1 では PF-07321332/リトナビル 300 mg/100 mg を単回経口投与し，Period 2 ではカルバマゼピンを 100 mg（1 日 2 回）の開始用量で Day 1～3 に，その後 200 mg（1 日 2 回）に増量して Day 4～7 に，さらに 300 mg（1 日 2 回）まで増量して，Period 2 の残りの期間である Day 8~15 に投与した（Figure 7-1）。Day 14 のカルバマゼピン投与後に，PF-07321332/リトナビル 300 mg/100 mg を単回経口投与した[a]。約 12 例の健康な男性または女性を組み入れることとした。投与順序は単一で固定とした。

**Figure 7-1. Titration Scheme of Carbamazepine in Protocol C4671014**




BID = twice daily, P2 = Period 2

[a] CSR 9.1 項より引用

### 7.1.3. 診断および主な組み入れ基準

18 歳以上 60 歳以下の男性または女性で，病歴，身体的検査，臨床検査および心臓評価などの医学的評価により健康であると診断され，BMI が 17.5～30.5 kg/m$^2$ の範囲にあり，かつ体重が 50 kg（110 lb）を超える者を組み入れることとした。

### 7.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

#### 7.1.4.1. 治験薬およびロット番号

治験薬として PF-07321332/リトナビルおよびカルバマゼピンを用いた。治験薬の情報を Table 7-2 に示した。

**Table 7-2. Investigational Product Description in Protocol C4671014**

| Investigational Product Description | Vendor Lot Number | Pfizer Lot Number | Strength/Potency | Dosage Form |
|---|---|---|---|---|
| PF-07321332 100 mg tablet (10 mm round)[a] | PA2103562OTH | 21-DP-00508 | 100 mg | TABLET |
| PF-07321332 150 mg tablet (croscarmellose sodium) | N/A | 21-DP-00651 | 150 mg | TABLET |

a. PF-07321332 100 mg tablets (Lot: 21-DP-00508) were shipped to the Pfizer clinical research unit and were not used in the study.

#### 7.1.4.2. 用法および用量

Period 1 では，10 時間以上（一晩）の絶食後，PF-07321332 300 mg（150 mg：2 錠）をリトナビル 100 mg（100 mg：1 錠）とともに単回経口投与した。PF-07321332 とリトナビルは同時に投与した。

Period 2 では，Day 1～15 にカルバマゼピンを漸増投与した。カルバマゼピン 100 mg（100 mg：1 錠）を Day 1～3 に 1 日 2 回経口投与し，その後 200 mg（100 mg：2 錠）に増量して，Day 4～7 に 1 日 2 回経口投与した。さらにカルバマゼピンを 300 mg（100 mg：3 錠）まで増量して，Period 2 の残りの期間の Day 8~15 に 1 日 2 回の経口投与を維持した。カルバマゼピンの投与日（Period 2 の Day 1～15）には食事の制限はなかったが，Day 14 のみ空腹時に投与した。また，Day 14 には，PF-07321332 300 mg（150 mg：2 錠）をリトナビル 100 mg（100 mg：1 錠）と同時に経口投与した。

### 7.1.5. 評価項目

#### 7.1.5.1. 薬物動態，薬力学またはその他の評価項目

血漿中 PF-07321332 およびリトナビルの濃度測定用に約 1.5 mL の血漿を得るために，約 4 mL の血液検体を，Period 1 の Day 1 の投与前，投与 0.5，1，1.5，2，4，6，8，12，16，24 および 48 時間後，ならびに Period 2 の Day 14 の投与前，投与 0.5，1，1.5，2，4，6，8，12，16，24 および 48 時間後に採取した。血漿中 PF-07321332 およびリトナビルの PK 濃度測定用の血液検体は，SOP に従い，バリデート済の HPLC-MS/MS を用いて分析した。

PF-07321332 およびリトナビルの PK パラメータは，血漿中濃度–時間データを用いたノンコンパートメント解析法で個々の治験参加者および投与群別（該当する場合）に算出した

（Table 7-3）。検出限界未満の試料は 0 ng/mL として解析した。PK 解析では，実際の検体採取時間を用いた。

**Table 7-3 PK Parameters for PF-07321332 and Ritonavir Determined in Protocol C4671014**

| Parameter | Definition | Method of Determination |
|---|---|---|
| $AUC_{last}$ | Area under the plasma concentration-time profile from time 0 to the time of $C_{last}$ | Linear/Log trapezoidal method. |
| $AUC_{inf}$ | Area under the concentration-time curve from time 0 to infinity | Linear/Log trapezoidal method. |
| $C_{max}$ | Maximum observed concentration | Observed directly from data |
| $T_{max}$ | Time for $C_{max}$ | Observed directly from data as time of first occurrence |
| $t_{½}$* | Terminal half-life | $Log_e(2)/k_{el}$, where $k_{el}$ was the terminal phase rate constant calculated by a linear regression of the loglinear concentration-time curve. Only those data points judged to describe the terminal loglinear decline were used in the regression. |
| CL/F | Apparent clearance | $Dose/AUC_{inf}$ |
| $V_z/F$* | Apparent volume of distribution | $Dose/(AUC_{inf} \times k_{el})$ |

*If data permitted.

#### 7.1.5.2. 有効性の評価項目（該当なし）

#### 7.1.5.3. 安全性の評価項目

安全性は，身体的検査，バイタルサイン（血圧，呼吸数および体温），心電図，有害事象モニタリング，臨床検査値，および COVID-19 特有の評価項目により評価した。

### 7.1.6. 統計解析方法

#### 7.1.6.1. 解析対象集団

PK 濃度解析対象集団は，登録され治験薬の投与を受けた治験参加者のうち，少なくとも 1 回の PK 濃度の測定値が得られたすべての治験参加者とした。

PK パラメータ解析対象集団は，登録され治験薬の投与を受けた治験参加者のうち，1 つ以上の主要な PK パラメータが得られたすべての治験参加者とした。

安全性解析対象集団は，無作為化された治験参加者のうち，少なくとも 1 回の治験薬投与を受けたすべての治験参加者とした。

#### 7.1.6.2. 統計解析

安全性の解析では，実際に投与された投与群に基づき解析した。

**7.2. 試験結果**

**7.2.1. 被験者の内訳および特性**

12 例の治験参加者が組み入れられ，全例が治験薬の投与を受けた。そのうち 10 例が治験を完了した。2 例が Period 2 に治験を中止し，中止理由はそれぞれ有害事象および個人的な理由であった。いずれの治験参加者も，治験中止時点で Period 2 ではカルバマゼピンの投与のみで，Period 2 での PF-07321332/リトナビルの投与は受けていなかった。

12 例の治験参加者の内訳は 11 例が男性，7 例が白人であった。治験参加者の年齢の中央値（範囲）は 39.50（22.0～56.0）歳であり，BMI の中央値（範囲）は 25.40（20.2～29.3）$kg/m^2$ であった。

**7.2.2. 薬物動態，薬力学またはその他の評価項目の結果**

PF-07321332 の薬物動態

PF07321332/リトナビル 300 mg/100 mg を単回投与したときの PF-07321332 の $C_{max}$ の幾何平均値は，PF07321332/リトナビル単独投与では 2210 ng/mL，カルバマゼピン併用下での投与では 1300 ng/mL であった。カルバマゼピンの腸管または肝臓の CYP3A に対する誘導作用により，PF-07321332 の $C_{max}$ が減少したと考えられた。

PF-07321332 の $T_{max}$ は，PF-07321332/リトナビル単独投与では 3.00 時間，カルバマゼピン併用下での投与では 1.50 時間であった。

血漿中 PF-07321332 濃度はカルバマゼピンとの併用により速い速度で消失し，$t_{½}$の平均値は PF-07321332/リトナビル単独投与では 6.05 時間，カルバマゼピン併用下での投与では 3.85 時間であった。また，経口クリアランスの幾何平均値は，それぞれ 13.06 L/hr および 29.17 L/hr であった。

300 mg まで漸増したカルバマゼピン 1 日 2 回反復経口投与と併用することにより，PF-07321332 の $AUC_{inf}$ と $C_{max}$ はそれぞれ約 55%および 43%減少した。

カルバマゼピン併用下での PF-07321332/リトナビル投与（試験群）の PF-07321332/リトナビル単独投与（対照群）に対する PF-07321332 の $AUC_{inf}$および $C_{max}$ の調整済み幾何平均値の比（試験群/対照群）（90% CI）は，それぞれ 44.50%（33.77%, 58.65%）および 56.82%（47.04%, 68.62%）であった。

PF-07321332 の曝露量の治験参加者間変動（幾何%CV）は，カルバマゼピン投与後に高くなった。$AUC_{inf}$ と $C_{max}$ の幾何%CV は，PF-07321332/リトナビル単独投与ではそれぞれ 23%および 33%であったが，カルバマゼピン併用下ではそれぞれ 58%および 43%であった。

リトナビルの薬物動態

PF07321332/リトナビル 300 mg/100 mg を単回投与したときのリトナビルの $C_{max}$ の幾何平均値は，PF-07321332/リトナビル単独投与では 359.3 ng/mL，カルバマゼピン併用下では 96.07 ng/mL であった。

リトナビルの $T_{max}$ は，PF-07321332/リトナビル単独経口投与では 3.98 時間，カルバマゼピン併用下では 1.98 時間であった。

カルバマゼピンは，PF-07321332 と比べてリトナビルの曝露量に大きな影響を及ぼし，300 mg まで漸増したカルバマゼピン 1 日 2 回反復経口投与と併用することにより，リトナビルの $AUC_{inf}$ と $C_{max}$ はそれぞれ約 83%および 74%減少した。

カルバマゼピン併用下での PF-07321332/リトナビル投与（試験群）の PF-07321332/リトナビル単独投与（対照群）に対するリトナビルの $AUC_{inf}$ および $C_{max}$ の調整済み幾何平均値の比（試験群/対照群）（90% CI）は，それぞれ 16.57%（13.32%, 20.60%）および 25.59%（18.76%, 34.91%）であった。

リトナビルの $t_{½}$ の平均値は PF-07321332/リトナビル単独投与では 6.15 時間，カルバマゼピン併用下での投与では 3.35 時間であった。

リトナビルの曝露量の治験参加者間変動（幾何%CV）はカルバマゼピン投与後に高くなり，リトナビルの $AUC_{inf}$ と $C_{max}$ の幾何%CV は，PF-07321332/リトナビル単独投与ではそれぞれ 47%および 46%であったが，カルバマゼピン併用下での投与ではそれぞれ 61%および 71%であった。

### 7.2.3. 有効性の結果（該当なし）

### 7.2.4. 安全性の結果

本治験の Period 1 および Period 2 では，死亡，重篤な有害事象，重度の有害事象，ならびに有害事象による治験薬投与の用量変更，減量および一時中止はいずれも認められなかった。

#### 7.2.4.1. 有害事象

因果関係を問わない有害事象が，Period 1 の 4 例に 4 件および Period 2 の 9 例に 18 件の計 22 件認められた。そのうち，Period 1 の 1 件および Period 2 の 8 件が治験薬と関連ありと判断された。

主な因果関係を問わない有害事象および治験薬と関連がある有害事象は，トランスアミナーゼ上昇（いずれも 5 例，41.7%）であった。

#### 7.2.4.2. 死亡

本治験では死亡例は認められなかった。

#### 7.2.4.3. 重篤な有害事象

本治験では重篤な有害事象は認められなかった。

#### 7.2.4.4. 有害事象による投与中止

Period 2 の 1 例が中等度の抗利尿ホルモン不適合分泌［低ナトリウム血症／抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone：SIADH）］により治験を中止した。本事象はカルバマゼピン投与と関連ありと判断された。

治験期間中に有害事象による治験薬の一時中止や減量は認められなかった。

**7.2.4.5. バイタルサイン，心電図，臨床検査およびその他の検査**

5 例に認められた臨床検査値異常（トランスアミナーゼ上昇）は，いずれも軽度と判断された。

心電図所見に意味のある変動は認められなかった。バイタルサインでは，Period 1 の 1 例に臥位収縮期血圧絶対値が 90 mm Hg 未満，Period 2 の 1 例に臥位拡張期血圧が 20 mm Hg 以上の上昇が認められた。

**7.3. 結論**

- PF-07321332/リトナビル 300 mg/100 mg とカルバマゼピンの反復経口投与の併用投与（試験群）の PF-07321332/リトナビル 300 mg/100 mg 単独投与（対照群）に対する PF-07321332 の $AUC_{inf}$ および $C_{max}$ の調整済み幾何平均値の比（試験群/対照群）（90% CI）は，それぞれ 44.50%（33.77%, 58.65%）および 56.82%（47.04%, 68.62%）であった。

- PF-07321332/リトナビル 300 mg/100 mg とカルバマゼピンの反復経口投与の併用投与（試験群）の PF-07321332/リトナビル 300 mg/100 mg 単独投与（対照群）に対するリトナビルの $AUC_{inf}$ および $C_{max}$ の調整済み幾何平均値の比（試験群/対照群）（90% CI）は，それぞれ 16.57%（13.32%, 20.60%）および 25.59%（18.76%, 34.91%）であった。

- PF-07321332/リトナビルのカルバマゼピン併用下および非併用下での投与は，いずれもおおむね安全で，忍容性は良好であった。

**8. C4671015 試験（5.3.3.4.4，参考資料）**

治験の標題：健康治験参加者を対象として，イトラコナゾールが PF-07321332 およびリトナビルの薬物動態に及ぼす影響を評価する，非盲検，固定順序，2 期，クロスオーバー，第 1 相試験

**8.1. 試験概要**

治験実施施設：ベルギー（1 施設）

公表文献：なし

治験期間：2021 年 7 月 20 日～2021 年 9 月 30 日

開発段階：第 1 相

**8.1.1. 目的**

試験の目的および評価項目を Table 8-1 に示した。

**Table 8-1. 試験の目的および評価項目**

| 分類 | 目的 | 評価項目 |
|---|---|---|
| **主要** | | |
| 薬物動態（PK） | イトラコナゾールの反復投与が PF-07321332/リトナビル反復投与時の PF-07321332 の PK に及ぼす影響を推定する。 | • 血漿中 PF-07321332 の PK パラメータ：イトラコナゾール併用時（試験群）およびイトラコナゾール非併用時（対照群）の $C_{max}$ および $AUC_{tau}$ |
| **副次** | | |
| 安全性 | 健康治験参加者を対象に，イトラコナゾール反復投与併用時および非併用時の PF-07321332/リトナビルの安全性および忍容性を評価する。 | • 有害事象，臨床検査値異常，バイタルサイン，身体検査および 12 誘導心電図の評価 |
| PK | 健康治験参加者を対象に，イトラコナゾール併用下または非併用下で PF-07321332/リトナビルを反復投与したときの PF-07321332 の PK を検討する。 | • 血漿中 PF-07321332 の PK パラメータ：イトラコナゾール併用時および非併用時の PF-07321332 の $T_{max}$，$t_{½}$，$AUC_{last}$，CL/F および $V_z$/F |

略語：$AUC_{last}$ = 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，$AUC_{tau}$ = 投与間隔の血漿中濃度 - 時間曲線下面積，$C_{max}$ = 最高血漿中濃度，CL/F = 経口クリアランス，$t_{½}$ = 終末相の消失半減期，$T_{max}$ = 最高血漿中濃度到達時間，$V_z$/F = 見かけの分布容積

**8.1.2. 治験デザイン**

本治験は，健康治験参加者を対象として，強い CYP3A4 阻害剤であるイトラコナゾールが PF-07321332 の PK に及ぼす影響を評価する非盲検，2 期，固定順序，クロスオーバー第 1 相試験である。Period 1 では，PF-07321332/リトナビル 300/100 mg を 12 時間間隔で Day 3 の朝まで計 5 回，経口投与した。Period 2 では，イトラコナゾール 200 mg を 24 時間間隔で 8 日間経口投与した。Period 2 の Day 4～6 に，PF-07321332/リトナビル 300/100 mg を，12 時間間隔で計 5 回経口投与した。本治験では，約 12 例の健康治験参加者を組み入れることとした。

### 8.1.3. 診断および主な組み入れ基準

治験参加者は 18 歳以上 60 歳以下で，同意取得時点の BMI が 17.5～30.5 kg/m$^2$ の範囲にあり，体重が 50 kg（110 lb）を超える健康成人とした。

### 8.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

#### 8.1.4.1. 治験薬およびロット番号

治験薬の情報を Table 8-2 に示した。

**Table 8-2. Investigational Product Description**

| Investigational Product Description | Vendor Lot Number | Pfizer Lot Number | Strength/ Potency | Dosage Form |
|---|---|---|---|---|
| Methylcellulose (Methocel A4M Premium) | D180J7E011 | 20-EX-00293 | Not Applicable (N/A) | EXCIPIENT |
| PF-07321332 | JR-C201107001-BF21001 | 21-AP-00525 | 0.998 | API |
| Polysorbate 80 (Tween 80 HP) Parenteral (Store w N2 Blanket) | 0001739277 | 20-EX-00273 | N/A | EXCIPIENT |
| Titanium Dioxide (Titanium Dioxide BC 3328) | 5722315 | 19-EX-00055 | N/A | EXCIPIENT |

#### 8.1.4.2. 用法および用量

- Period 1 では，治験参加者に PF-07321332/リトナビル 300/100 mg を，Day 1 の朝から Day 3 の朝にかけて 12 時間間隔で計 5 回経口投与した。
- Period 2 では，Day 1～8 にイトラコナゾール 200 mg を 1 日 1 回経口投与した。Day 4 の朝から Day 6 の朝にかけて，PF-07321332/リトナビル 300/100 mg を 12 時間間隔で計 5 回経口投与した。

### 8.1.5. 評価項目

#### 8.1.5.1. 薬物動態，薬力学またはその他の評価項目

PF-07321332 およびリトナビルの血漿中 PK パラメータを測定するための血液検体を，SOP に従い，バリデートされた液体クロマトグラフィータンデム質量分析計（liquid chromatography tandem mass spectrometry：LC-MS/MS）を用いて分析した。

#### 8.1.5.2. 有効性の評価項目（該当なし）

#### 8.1.5.3. 安全性の評価項目

安全性は，有害事象および重篤な有害事象のモニタリング，臨床検査値，バイタルサインならびに心電図により評価した。

#### 8.1.6. 統計解析方法

##### 8.1.6.1. 解析対象集団

安全性解析対象集団は，治験薬を少なくとも 1 回投与されたすべての治験参加者とした。

PK 濃度解析対象集団は，治験薬を少なくとも 1 回投与され，少なくとも 1 回の PK 濃度の測定値が得られたすべての治験参加者とした。

PK パラメータ解析対象集団は，治験薬を少なくとも 1 回投与され，少なくとも 1 つの主要な PK パラメータが得られたすべての治験参加者とした。

##### 8.1.6.2. 統計解析

PK および安全性のデータは，ファイザーの標準的な報告様式に従い要約表および一覧表に示した。

### 8.2. 試験結果

#### 8.2.1. 被験者の内訳および特性

12 例の治験参加者が組み入れられ，Period 1 に PF-07321332/リトナビルの投与を受けた。1 例が同意撤回により治験を中止したが，残りの 11 例は Period 1 を完了し，Period 2 に移行し，イトラコナゾールおよび PF-07321332/リトナビルの投与を受け，いずれも治験を完了した。

#### 8.2.2. 薬物動態，薬力学またはその他の評価項目の結果

PF-07321332 の PK パラメータの要約を Table 8-3 に示した。PF-07321332 の $T_{max}$ の中央値（範囲）は，PF-07321332/リトナビル単独投与では 1.02 時間（0.500，2.08），イトラコナゾール併用下での投与では 1.70 時間（0.500，4.00）あった。$t_{½}$の平均値は，PF-07321332/リトナビル単独投与では 8.26 時間，イトラコナゾール併用下での投与では 7.79 時間であった。PF-07321332 の曝露量は，イトラコナゾールとの併用投与後に増加した。PF-07321332/リトナビルおよびイトラコナゾールの併用投与時（試験群）の PF-07321332/リトナビル単独投与時（対照群）に対する PF-07321322 の $AUC_{tau}$ および $C_{max}$ の調整済み幾何平均値の比（試験群/対照群）（90% CI）は，それぞれ 138.82%（129.25%, 149.11%）および 118.57%（112.50%, 124.97%）であった。PF-07321332/リトナビル単独投与時の PF-07321332 の CL/F の平均値は 8.990 L/hr であり，イトラコナゾール併用下での投与では 6.478 L/hr であった。

**Table 8-3. Descriptive Summary of Plasma PF-07321332 PK Parameters, Protocol C4671015**

| Parameter (Unit) | Parameter Summary Statistics[a] by Treatment<br>PF-07321332 (suspension)/ritonavir 300/100 mg BID, Fasted<br>(N=11) | Itraconazole 200 mg QD + PF-07321332 (suspension)/ritonavir 300/100 mg BID, Fasted<br>(N=11) |
|---|---|---|
| N1, n | 11, 11 | 11, 10 |
| $AUC_{last}$ (ng.hr/mL) | 41840 (21) | 74430 (21) |
| $AUC_{tau}$ (ng.hr/mL) | 33350 (20) | 46290 (18) |
| CL/F (L/hr) | 8.990 (20) | 6.478 (18) |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 4678 (17) | 5546 (15) |
| $t_{1/2}$ (hr) | 8.255 ± 1.9465 | 7.793 ± 0.89019 |
| $T_{max}$ (hr) | 1.020 (0.500 - 2.08) | 1.700 (0.500 - 4.00) |
| $V_Z$/F (L) | 104.7 (33) | 72.07 (16) |

N = Total number of participants in the treatment group in the indicated population.
N1 = Number of participants contributing to the summary statistics.
n = Number of participants contributing to the summary statistics for $t_{1/2}$ and $V_Z$/F.
a. Geometric mean (Geometric %CV) for all: except Median (Range) for $T_{max}$ and arithmetic mean ± SD for $t_{1/2}$.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 12OCT2021 (22:11) Source Data: adpp Table Generation: 18OCT2021 (09:40) Output File: ./nda_ph1/C4671015/adpp_s101_it

### 8.2.3. 有効性の結果（該当なし）

### 8.2.4. 安全性の結果

#### 8.2.4.1. 有害事象

因果関係を問わない有害事象は，Period 1 の 7 例に 26 件および Period 2 の 10 例に 48 件認められた。そのうち，Period 1 の 24 件および Period 2 の 43 件が治験薬と関連ありと判断された。主な治験薬と関連がある有害事象の器官別大分類は「胃腸障害」，「一般・全身障害および投与部位の状態」および「神経系障害」であった。重度の有害事象は認められなかった。

#### 8.2.4.2. 死亡

本治験では死亡例は認められなかった。

#### 8.2.4.3. 重篤な有害事象

本治験では重篤な有害事象は認められなかった。

#### 8.2.4.4. 有害事象による投与中止

本治験では有害事象による治験中止は認められなかった。また，治験期間中に有害事象による治験薬投与の一時中止，減量および投薬過誤はいずれも報告されなかった。

**8.2.4.5. バイタルサイン，心電図，臨床検査およびその他の検査**

Period 2 の第 1 度の房室ブロックを発現した 1 例を除き，バイタルサイン，身体検査，または心電図に臨床的に意味のある所見は認められなかった[a]。また，臨床検査値に臨床的に意味のある変動は認められなかった。

**8.3. 結論**

- イトラコナゾール 200 mg 反復経口投与の併用により，PF-07321322 の曝露量が増加した。PF-07321332/リトナビルおよびイトラコナゾールの併用投与時（試験群）の PF-07321332/リトナビル単独投与時（対照群）に対する PF-07321322 の $AUC_{tau}$ および $C_{max}$ の調整済み幾何平均値の比（試験群/対照群）（90% CI）は，それぞれ 138.82%（129.25%, 149.11%）および 118.57%（112.50%, 124.97%）であった。

- イトラコナゾール 200 mg の反復経口投与の併用下で PF-07321332/リトナビルを投与したときのリトナビルの $AUC_{tau}$ および $C_{max}$ の調整済み幾何平均値は，PF-07321332/リトナビル単独投与時に比べそれぞれ 21%および 15%増加した。

- PF-07321332/リトナビルの 1 日 2 回反復投与は，単独投与時，またはイトラコナゾール 1 日 1 回反復投与との併用投与時のいずれにおいても概して安全であった。重篤および重度の有害事象は認められず，忍容性は良好であった。

[a] CSR 12.5.2 項より引用

**9. C4671019 試験（5.3.3.4.5，参考資料）**

治験の標題：健康成人治験参加者を対象として，リトナビル併用下で高脂肪食が PF-07321332 の相対的バイオアベイラビリティに及ぼす影響を評価する，非盲検，非比較，無作為化，単回投与，2 投与順序，2 期クロスオーバー，第 1 相試験

**9.1. 試験概要**

治験実施施設：米国（1 施設）

公表文献：なし

治験期間：2021 年 11 月 12 日～2022 年 1 月 12 日

開発段階：第 1 相

**9.1.1. 目的**

試験の目的および評価項目の概要を Table 9-1 に示した。

**Table 9-1. 試験の目的および評価項目**

| 分類 | 目的 | 評価項目 |
|---|---|---|
| **主要** | | |
| PK | リトナビル併用下で PF-07321332 150 mg 錠を用いて PF-07321332 を単回経口投与したときの PF-07321332 の曝露量に及ぼす高脂肪食の影響を評価する。 | • PF-07321332：$AUC_{last}$，$AUC_{inf}$（可能な場合），$C_{max}$ の比 |
| **副次** | | |
| PK | リトナビル併用下で PF-07321332 を単回経口投与したときの PK パラメータを検討する。 | • $T_{max}$，$t_{½}$，CL/F，$V_z$/F（可能な場合） |
| 安全性 | 健康治験参加者に対する PF-07321332/リトナビルの安全性および忍容性を評価する。 | • 有害事象，臨床検査値異常，バイタルサイン，および 12 誘導心電図 |

略語：$AUC_{inf}$ = 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，$AUC_{last}$ = 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，CL/F = 経口クリアランス，$C_{max}$ = 最高血漿中濃度，PK = 薬物動態 $t_{½}$ = 終末相の消失半減期，$T_{max}$ = 最高血漿中濃度到達時間，$V_z$/F = 見かけの分布容積

**9.1.2. 治験デザイン**

本治験は，健康成人治験参加者を対象として，リトナビル併用下で PF-07321332 150 mg 錠を用いて PF-07321332 を単回経口投与したときに，高脂肪食が PF-07321332 の相対的バイオアベイラビリティに及ぼす影響を評価する，非盲検，非比較，無作為化，単回投与，2 群，2 投与順序，2 期クロスオーバー，第 1 相試験である。

#### 9.1.3. 診断および主な組み入れ基準

治験参加者は，健康な成人とした。

#### 9.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

##### 9.1.4.1. 治験薬およびロット番号

治験薬の情報を Table 9-2 に示した。

**Table 9-2. Study Intervention(s) Administered**

| Investigational Product Description | Vendor Lot No. | Pfizer Lot No. | Strength/Potency | Dosage Form |
|---|---|---|---|---|
| PF-07321332 150 mg tablet (croscarmellose sodium) | FK0781 | 21-DP-00808 | 150 mg | Tablet |

##### 9.1.4.2. 用法および用量

組み入れられた治験参加者は，無作為化により決められた投与順序に従い 2 つの Period にわたり 2 つの異なる投与を受けることとした。

- 空腹時投与：PF-07321332 300 mg（2 × 150 mg 錠）を空腹時に単回経口投与，リトナビル 100 mg を PF-07321332 投与の 12 時間前，投与時，および 12 時間後に 3 回投与（対照群）
- 食後投与：PF-07321332 300 mg（2 × 150 mg 錠）を食後に単回経口投与，リトナビル 100 mg を PF-07321332 投与の 12 時間前，投与時，および 12 時間後に 3 回投与（試験群）

#### 9.1.5. 評価項目

Table 9-1 参照。

#### 9.1.6. 統計解析方法

##### 9.1.6.1. 解析対象集団

PK 濃度解析対象集団：無作為化され，少なくとも 1 回の治験薬投与を受けた治験参加者のうち，少なくとも 1 回の PK 濃度の測定値が得られたすべての治験参加者

PK パラメータ解析対象集団：無作為化され，少なくとも 1 回の治験薬投与を受けた治験参加者のうち，1 つ以上の PK パラメータが得られたすべての治験参加者

安全性解析対象集団：無作為化された治験参加者のうち，少なくとも 1 回の治験薬投与を受けたすべての治験参加者

##### 9.1.6.2. 統計解析

安全性の解析では，実際に投与された投与群に基づき解析した。

**9.1.7. 治験参加者集団（計画時および解析時）**

約 12 例の健康な男性または女性を 2 通りの投与順序に無作為に割り付けることとした。計 12 例が本治験に組み入れられ，治験を完了した。治験実施計画書および統計解析計画書の通り，すべての治験参加者を PK 解析対象集団および安全性対象集団に含めた。

**9.2. 試験結果**

**9.2.1. 治験参加者の内訳および特性**

組み入れられた男性および女性の治験参加者数は各 6 名で同じであった。大部分の治験参加者の年齢は 18 歳以上 64 歳以下（平均年齢 46.92 歳）であった。大部分の治験参加者（83.3%）は非ヒスパニック系または非ラテン系であった。BMI の平均値（SD）は 24.22（3.507）$kg/m^2$ であった。

**9.2.2. 医薬品への曝露**

投与期間は Period 1 および 2 とも各 1 日であった。

**9.2.3. 薬物動態の結果**

食後（高脂肪および高カロリー食）または空腹時に，リトナビル 100 mg の 3 回（12 時間ごと）投与下で PF-07321332 300 mg を単回経口投与したときの PF-07321332 の吸収速度は，食後投与群と空腹時投与群で同程度であり，$T_{max}$ の中央値は食後投与群で 2.50 時間，空腹時投与群で 2.29 時間であった。

空腹時投与群と比べて食後投与群の $AUC_{inf}$ の幾何平均値の増加は約 1.2 倍であり，全体的に PF-07321332 の全身曝露量に対する食事の影響は最小限であった。$C_{max}$ の幾何平均値は空腹時投与群と比べて食後投与群の方が 1.6 倍高かった。PF-07321332 の $AUC_{inf}$ および $C_{max}$ の調整済み幾何平均値の比（食後/空腹時）（90% CI）は，それぞれ 119.67%（108.75%, 131.68%）および 161.01%（139.05%, 186.44%）であった。

$t_{½}$の平均値は食後投与群で 7.390 時間，空腹時投与群で 8.673 時間であった。CL/F および $V_z$/F の平均値は，食後投与ではそれぞれ 6.812 L/hr および 68.77 L，空腹時投与ではそれぞれ 8.148 L/hr および 96.88 L であった。

$AUC_{inf}$ および $C_{max}$ の幾何平均値に基づく PF-07321332 の治験参加者間変動は，食後投与群と空腹時投与群で同程度であった。$AUC_{inf}$ および $C_{max}$ の幾何 CV%は，食後投与群ではいずれも 31%，空腹時投与群ではそれぞれ 36%および 44%であった。

**9.2.4. 有効性の結果（該当なし）**

**9.2.5. 安全性の結果**

本治験では死亡例，重篤な有害事象，重度の有害事象，有害事象による治験薬の一時中止や減量は認められなかった。有害事象はいずれも軽度であった。

食後投与群および空腹時投与群ともに主な因果関係を問わない有害事象は味覚不全であり，それぞれ 5 例（41.7%）および 3 例（25.0%）に認められた。味覚不全はいずれも治験薬と関連ありと判断された。

臨床検査値異常が認められた治験参加者は食後投与群と空腹時投与群で同程度であった（両投与群とも 0～2 例）。臨床的に意味があると判断された臨床検査値異常は認められなかった。

バイタルサイン，心電図または安全性に関連するその他の所見に臨床的に意味のある変化は認められなかった。

**9.3. 結論**

薬物動態：

- リトナビル 100 mg の 3 回（12 時間ごと）投与下で PF-07321332 300 mg を単回経口投与したときの PF-07321332 の $AUC_{inf}$ および $C_{max}$ の幾何平均値は，空腹時投与群と比べて食後投与群（高脂肪および高カロリー食）の方がそれぞれ約 1.2 倍および 1.6 倍高かった。食後投与群での PF-07321332 の曝露量の増加は，臨床的に意味のあるものとは考えられなかった。PF-07321332 の $AUC_{inf}$ および $C_{max}$ の調整済み幾何平均値の比（食後/空腹時）（90% CI）は，それぞれ 119.67%（108.75%, 131.68%）および 161.01%（139.05%, 186.44%）であった。

安全性：

- 有害事象，臨床検査値異常，バイタルサインおよび心電図などの安全性データから，健康成人治験参加者に対する PF-07321332/リトナビルの安全性プロファイルは，食後および空腹時の両方で許容可能であることが示された。

**10. C4671005 試験（5.3.5.1.1，5.3.5.1.2，評価資料，5.3.5.1.3，参考資料）**

治験の標題：重症化リスクの高い症候性の成人 COVID-19 外来患者を対象に 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

**10.1. 試験概要**

治験実施国：アルゼンチン，ブラジル，ブルガリア，コロンビア，チェコ共和国，ハンガリー，インド，日本，韓国，マレーシア，メキシコ，ポーランド，プエルトリコ，ロシア，南アフリカ共和国，スペイン，台湾，タイ，トルコ，ウクライナ，米国

治験期間：

2021 年 7 月 16 日～2021 年 10 月 26 日（45%中間解析[a]のデータカットオフ日）

2021 年 7 月 16 日～2021 年 12 月 09 日［primaly completion date（PCD）］

2021 年 7 月 16 日～2022 年 4 月 26 日［最終治験参加者の最終来院（LPLV）］

開発段階：第 2/3 相

**10.1.1. 目的**

試験の目的，評価項目および Estimand の概要を Table 10-1 に示した。

**Table 10-1. 目的，評価項目および Estimand**

| | 目的 | 評価項目 | Estimand |
|---|---|---|---|
| **主要：** | | | |
| 有効性 | 重症化リスクの高い症候性の成人 COVID-19 外来患者を対象に，COVID-19 の治療における PF-07321332/リトナビルの有効性をプラセボと比較する。 | • 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（Day 28 まで） | • 重症化リスクの高い，COVID-19 mAb による治療を受けていない，かつ COVID-19 の症状発現から 3 日以内の症候性の成人 COVID-19 外来患者を対象とした，Day 28 までに入院または死亡（全死因）が認められた治験参加者の割合の差。この推定は，無作為化した治療への遵守状況にかかわらず行う。 |

[a] 有効性の主要解析の対象集団である mITT 集団の約 45%の治験参加者が Day 28 の評価を完了した時点での解析

| | 目的 | 評価項目 | Estimand |
|---|---|---|---|
| **副次：** | | | |
| 安全性 | 重症化リスクの高い症候性の成人 COVID-19 外来患者の治療における PF-07321332/リトナビルの安全性および忍容性をプラセボと比較する。 | • 有害事象の発現頻度<br>• 重篤な有害事象および投与中止に至った有害事象の発現頻度 | • 該当なし |
| 有効性 | 重症化リスクの高い症候性の成人 COVID-19 外来患者を対象に，COVID-19 の治療における PF-07321332/リトナビルの有効性をプラセボと比較する。 | • 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（Day 28 まで） | • 重症化リスクの高い，COVID-19 mAb による治療を受けていない症候性の成人 COVID-19 外来患者を対象とした，Day 28 までに入院または死亡（全死因）が認められた治験参加者の割合の差。この推定は，無作為化した治療の遵守状況にかかわらず行う。 |
| 有効性 | 重症化リスクの高い症候性の成人 COVID-19 外来患者を対象に，徴候または症状の持続期間および重症度を PF-07321332/リトナビルとプラセボで比較する。 | • すべての評価対象とする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）<br>• 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）<br>• すべての評価対象とする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）<br>• 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<br>• 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）<br>• 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 | • すべての重症化リスクの高い成人 COVID-19 外来患者を対象とした，持続的な症状の緩和または消失が得られるまでの期間（中央値）の絶対差。この推定は，無作為化した治療への遵守状況にかかわらず行う。 |

| | 目的 | 評価項目 | Estimand |
|---|---|---|---|
| 有効性 | 重症化リスクの高い症候性の成人 COVID-19 外来患者における死亡（全死因）を PF-07321332/リトナビルとプラセボで比較する。 | • 死亡（全死因）に至った治験参加者の割合（Week 24 まで） | • 該当なし |
| PK | 重症化リスクの高い症候性の成人 COVID-19 外来患者における PF-07321332 の PK を評価する。 | • 血漿中および全血中（全血検体を採取した場合）の PF-07321332 の PK | • 該当なし |
| 有効性 | 重症化リスクの高い症候性の成人 COVID-19 外来患者における鼻腔検体中のウイルス量の経時変化を明らかにする。 | • 鼻腔ぬぐい液検体中のウイルス力価（RT-PCR）の経時変化 | • 該当なし |
| 有効性 | 重症化リスクの高い症候性の成人 COVID-19 外来患者における COVID-19 に関連する受診を PF-07321332/リトナビルとプラセボで比較する。 | • COVID-19 に関連する受診回数（Day 28 まで） | • 該当なし |
| 有効性 | 重症化リスクの高い症候性の成人 COVID-19 外来患者における COVID-19 に関連する入院を PF-07321332/リトナビルとプラセボで比較する。 | • COVID-19 に関連して入院した治験参加者における入院日数および ICU 滞在日数 | • 該当なし |

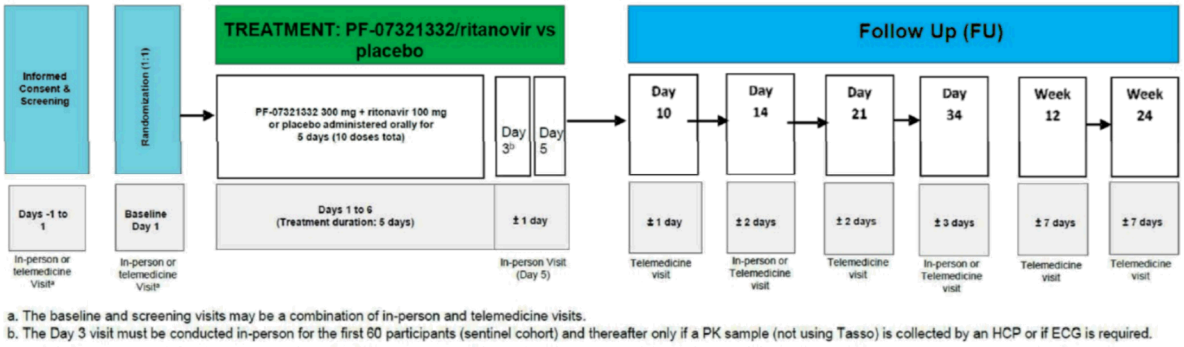
略語：COVID-19＝ 新型コロナウイルス感染症，ICU＝ 集中治療室，mAb＝ モノクローナル抗体，PCD＝ primary completion date，PK＝ 薬物動態，RT-PCR =逆転写ポリメラーゼ連鎖反応

### 10.1.2. 治験デザイン

本治験は，重症化リスクの高い症候性の COVID-19 外来患者を対象に，PF-07321332/リトナビルの有効性，安全性および忍容性をプラセボと比較検討する無作為化，二重盲検，プラセボ対照，第 2/3 相試験である。SARS-CoV-2 感染の確定診断を受けて本治験の組み入れ基準を満たした治験参加者を，1：1 に均等に無作為化し，PF-07321332/リトナビルまたはプラセボを 12 時間ごとに 5 日間経口投与した（計 10 回投与）。無作為化にあたっては，組み入れ時に治験参加者を地理的地域および COVID-19 モノクローナル抗体（monoclonal antibody：mAb）による治療歴または治療予定の有無によって層別化した。

治験期間は最長 24 週間とした（Figure 10-1）。

**Figure 10-1. Schema**




a. The baseline and screening visits may be a combination of in-person and telemedicine visits.
b. The Day 3 visit must be conducted in-person for the first 60 participants (sentinel cohort) and thereafter only if a PK sample (not using Tasso) is collected by an HCP or if ECG is required.

Source: Protocol (Amendment 4) 1.2 項

### 10.1.3. 診断および主な組み入れ基準[a]

#### 10.1.3.1. 選択基準

以下の基準をすべて満たす場合のみ，治験の組み入れ対象とすることとした。

<u>年齢および性別</u>

1. スクリーニング来院時点で 18 歳以上（または実施国の同意の要件が 18 歳を超える場合はその年齢以上）

    - 妊娠可能な女性も組み入れ可能
    - 生殖可能なすべての治験参加者は，効果の高い避妊法を使用することに同意しなければならない。

<u>対象の治験参加者および疾患特性</u>

2. 無作為化前 5 日間以内に採取された検体の逆転写ポリメラーゼ連鎖反応（reverse transcription-polymerase chain reaction：RT-PCR）検査で SARS-CoV-2 感染が確認された者

    注：RT-PCR が望ましい検査法であるが，SARS-CoV-2 感染の確認検査法の進歩を考慮して，ウイルスリボ核酸（ribonucleic acid：RNA）またはタンパク質を検出するための他の分子学的検査法または抗原検査法の使用も許容される。適格性を確認するために，検査結果が得られている必要がある。スクリーニング時に実施される SARS-CoV-2 迅速抗原検査の結果が陽性であった場合，当該治験参加者を組み入れることができる。

[a] Protocol (Amendment 4) 5 項より引用

3. 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 に起因する規定された徴候または症状のうち 1 つ以上が認められること。

4. COVID-19 の重症化リスクの増加と関連する以下の特性または基礎疾患のうち，1 つ以上を有する者

    - 60 歳以上
    - BMI が 25 kg/m$^2$ 超
    - 現在喫煙している（30 日以内に紙巻きタバコの喫煙あり），かつ生涯に 100 本以上の紙巻きタバコの喫煙歴がある。
    - 免疫抑制性疾患（例：骨髄移植，臓器移植，原発性免疫不全症）または免疫抑制作用のある薬剤の慢性投与
        - 本治験への組み入れ前 30 日間以内に 14 日間以上連続でプレドニゾン 20 mg/日以上に相当するコルチコステロイドの投与を受けた者
        - 本治験への組み入れ前90日以内に生物学的製剤（インフリキシマブ，ウステキヌマブなど），免疫調節薬（メトトレキサート，6-MP，アザチオプリンなど），または癌化学療法の投与を受けた者。
        - CD4細胞数が200/mm$^3$未満かつウイルス量が400 copies/mL未満であるHIV感染者
    - 慢性肺疾患（喘息の場合，処方薬の連日投与を必要とする）
    - 高血圧の診断を受けている者
    - 心血管系疾患（心筋梗塞，脳卒中，一過性脳虚血発作，心不全，ニトログリセリンが処方された狭心症，冠動脈バイパス術，経皮的冠動脈形成術，頚動脈内膜剥離術，大動脈バイパス術のいずれかの既往を有する者と定義）
    - 1 型または 2 型糖尿病
    - 慢性腎臓病（ただし，除外基準 5 には該当しないこと）
    - 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）
    - 限局性皮膚癌を除く活動性の癌（治験期間中に投与/継続しなければならない，併用禁止薬以外の治療を必要とするものを含む）
    - 医療技術への依存［COVID-19 と無関係な持続陽圧呼吸療法（continuous positive airway pressure：CPAP）など］

5. 予定されているすべての来院，治療計画，臨床検査，生活習慣の注意事項およびその他の治験手順を遵守する意思および能力を有している治験参加者

同意取得

6. 同意説明文書および本治験実施計画書に記載されている要件および制限の遵守を含め，同意説明文書に署名できる。

**10.1.3.2. 除外基準**

以下のいずれかの基準に該当する場合は，治験の組み入れ対象から除外することとした。

医学的状態

1. COVID-19 の治療のための入院歴がある者
2. 治験責任医師の臨床的判断により，現在入院が必要な者および無作為化後 48 時間以内に入院が必要となると予想される者
3. 現在の疾患発現の前に，分子学的検査（抗原または核酸検査）によって，SARS-CoV-2 感染の確定診断を受けたことがある者
4. 慢性または活動性の B/C 型肝炎ウイルス感染，原発性胆汁性肝硬変，Child-Pugh クラス B/C，急性肝不全を含む活動性肝疾患（非アルコール性脂肪肝を除く）の既往歴を有する者
5. 透析を受けている，または既知の中等度～重度の腎機能障害［スクリーニング来院前 6 ヵ月以内の血清クレアチニン値に基づく慢性腎臓病の疫学（Chronic kidney disease epidemiology：CKD-EPI）式で算出された eGFR が 45 mL/min/1.73 $m^2$ 以下］を有する者
6. ウイルス量が 400 copies/mL を超える既知の HIV 感染者，または HIV 治療のために併用禁止薬を使用している者
7. 治験薬の効果判定に影響を及ぼす可能性のある，COVID-19 以外の活動性の全身性感染症の合併が疑われる，または確認されている者
8. 治験組み入れ前 7 日以内の入院および（または）手術を必要とする併存疾患，または治験組み入れ前 30 日以内に治験責任医師により生命を脅かすと判断された併存疾患を有する者
9. 治験薬のいずれかの成分に対する過敏症またはその他の禁忌の既往を有すると治験責任医師が判断した者
10. その他の医学的あるいは精神的状態（直近 1 年以内あるいは現時点での自殺念慮または自殺行動を含む）や臨床検査値異常があり，治験参加により危険性が増す可能性がある治験参加者，または治験責任医師が本治験への参加を不適切と判断した治験参加者

前治療/併用療法

11. クリアランスの大部分が CYP3A4 に依存しており，その血漿中濃度が上昇すると重篤なまたは生命を脅かす事象を引き起こす可能性がある薬剤もしくは物質を現在使用しているまたは PF-07321332/リトナビルの投与中および最終投与後 4 日間に使用する予定がある者

12. PF-07321332/リトナビルの初回投与前 28 日間および治験薬投与期間中は，強い CYP3A4 誘導作用をもつ薬剤または物質の併用を禁止する。

13. COVID-19 回復期血漿療法を受けた，または受けることが予想される者

14. 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

15. 長期追跡調査来院までに，治験薬または治験機器（COVID-19 治療薬を含む）を用いた他の介入臨床試験への参加を控えることに同意しない者

過去または現在の臨床試験への参加経験

16. 本治験の治験薬の初回投与が，過去の治験薬またはワクチン投与の 30 日以内（または実施国の規制に基づく期間）または半減期の 5 倍以内である（いずれか長い方）。

17. 過去に本治験または PF-07321332 に関する他の治験に参加していたことが確認された者

診断による評価

18. 以下のいずれかの臨床検査異常の既往（スクリーニング来院前 6 ヵ月以内）が確認された者

    - AST または ALT 値が ULN の 2.5 倍以上
    - 総ビリルビン値が ULN の 2 倍以上（ジルベール症候群の場合は ULN の 3 倍以上）
    - 好中球数絶対値が 1000/$mm^3$ 未満
    - スクリーニング来院前 6 ヵ月以内の血清クレアチニン値に基づく CKD-EPI 式で算出された糸球体ろ過速度（glomerular filtration rate：GFR）が 45 mL/min/1.73 $m^2$ 未満

    注：治験責任医師が，上記の臨床検査異常のいずれかを有する可能性があると疑った場合には，スクリーニング時に確認検査を実施し，治験薬の初回投与前に適格性を確認する必要がある。

19. 無作為化前 24 時間以内に安静時に測定した室内気下の酸素飽和度が 92%未満である者

    注：肺の基礎疾患のために長期的な酸素補給を受けている治験参加者候補については，標準的なレベルの在宅酸素療法下において酸素飽和度の測定を行うこと。

その他の除外基準

20. 妊娠中または授乳中の女性

21. 本治験の実施に直接関わっている治験実施施設のスタッフ，ファイザー社員，ならびに治験責任医師の指揮監督下にある治験実施施設のスタッフおよびその親類縁者

### 10.1.4. 治験薬，用法および用量，投与期間

#### 10.1.4.1. 治験薬

治験薬の詳細を Table 10-2 に示した。

**Table 10-2. Investigational Product Description, Vendor Lot Number, Pfizer Lot Number, Strength/Potency and Dosage Form**

| Investigational Product Description | Vendor Lot No. | Pfizer Lot No. | Strength/Potency | Dosage Form |
|---|---|---|---|---|
| PF-07321332 100 mg Tablet (10 mm Round) | PA2103562OTH | 21-DP-00508 | 100 mg | TABLET |
| PF-07321332 150 mg Tablet (Croscarmellose Sodium) | FG9131 | 21-DP-00654 | 150 mg | TABLET |
| PF-07321332 150 mg Tablet (Croscarmellose Sodium) | N/A | 21-DP-00625 | 150 mg | TABLET |
| PF-07321332 150 mg Tablet (Croscarmellose Sodium) | N/A | 21-DP-00651 | 150 mg | TABLET |
| Placebo for PF-07321332 Tablet (10 mm Round) | PA2103560OTH | 21-DP-00507 | 0 mg | TABLET |
| Placebo for PF-07321332 Tablet (Pink Oval) | N/A | 21-DP-00601 | 0 mg | TABLET |
| Placebo for Ritonavir 100 mg Size AAA Swedish Orange Capsule | 74132.1 | 21-DP-00588 | 0 mg | CAPSULE |
| Placebo for Ritonavir 100 mg Size AAA Swedish Orange Capsule | 74132.3 | 21-DP-00682 | 0 mg | CAPSULE |
| Placebo for Ritonavir 100 mg Size AAA Swedish Orange Capsule | N/A | 21-DP-00560 | 0 mg | CAPSULE |
| Ritonavir 100 mg Size AAA Swedish Orange Capsule | 74132.2 | 21-DP-00591 | 100 mg | CAPSULE |
| Ritonavir 100 mg Size AAA Swedish Orange Capsule | 74132.4 | 21-DP-00681 | 100 mg | CAPSULE |
| Ritonavir 100 mg Size AAA Swedish Orange Capsule | N/A | 21-DP-00561 | 100 mg | CAPSULE |

#### 10.1.4.2. 用法および用量，投与期間

治験参加者を無作為に以下の 2 つの投与群のいずれかに割り付けた。

- PF-07321332 300 mg［150 mg 錠を 2 錠（センチネル Cohort の場合は 100 mg 錠を 3 錠）］およびリトナビル 100 mg（100 mg カプセルを 1 カプセル）を 12 時間ごとに 5 日間服用

- PF-07321332 のプラセボ 2 錠（センチネル Cohort の場合は 3 錠）およびリトナビルのプラセボ（1 カプセル）を 12 時間ごとに 5 日間服用

治験実施計画書で禁止されていない限り，いずれの投与群の治験参加者も標準治療を受けることができることとした。

投与期間は 5 日間（計 10 回投与）とした。

### 10.1.5. 評価項目

10.1.2 項参照

### 10.1.6. 統計解析方法

LPLV 解析での有効性の統計解析方法を Table 10-3 に示した。

**Table 10-3. Summary of Efficacy Analysis**

| Endpoint | Analysis Type | Population | Analysis Model |
|---|---|---|---|
| Proportion of participants with COVID-19 related hospitalization or death from any cause through Day 28. | Primary Efficacy analysis | mITT | Kaplan-Meier method |
| Proportion of participants with COVID-19 related hospitalization or death from any cause through Day 28. | Key secondary analysis | mITT1 | Kaplan-Meier method |
| Time to sustained alleviation of all targeted signs/symptoms through Day 28. | Secondary analysis | mITT<br>mITT1<br>mITT2 | Cox proportional hazard model |
| Time to sustained resolution of all targeted signs/symptoms through Day 28. | Secondary analysis | mITT<br>mITT1<br>mITT2 | Cox proportional hazard model |
| Proportion of participants with severe signs/symptoms attributed to COVID-19 through Day 28. | Secondary analysis | mITT<br>mITT1<br>mITT2 | Logistic regression |
| Duration of each targeted COVID-19 sign/symptom. | Secondary analysis | mITT<br>mITT1<br>mITT2 | Descriptive statistics |
| Progression to a worsening status in 1 or more self-reported COVID-19-associated symptoms through Day 28. | Secondary analysis | mITT<br>mITT1<br>mITT2 | Logistic regression |
| Proportion of participants with a resting peripheral oxygen saturation ≥95% at Days 1 and 5. | Secondary analysis | mITT<br>mITT1<br>mITT2 | Breslow-Day test for Homogeneity of the Odds Ratios |
| Proportion of participants with death (all cause) through Week 24. | Secondary analysis | mITT<br>mITT1<br>mITT2 | Logistic regression or Fisher Exact test (if appropriate) |

| Endpoint | Analysis Type | Population | Analysis Model |
|---|---|---|---|
| Viral titers measured via RT-PCR in nasal swabs over time. | Secondary analysis | mITT<br>mITT1<br>mITT2 | MMRM analysis |
| Number of COVID-19 related medical visits through Day 28. | Secondary analysis | mITT<br>mITT1<br>mITT2 | Descriptive statistics (based on negative Binomial Distribution) |
| Number of days in hospital and ICU stay in participants with COVID-19 related hospitalization. | Secondary analysis | mITT<br>mITT1<br>mITT2 | Descriptive statistics |

mITT: All participants randomly assigned to study intervention, who took at least 1 dose of study intervention, who at baseline did not receive nor were expected to receive COVID-19 therapeutic mAb treatment and were treated ≤3 days of COVID-19 onset.
mITT1: All participants randomly assigned to study intervention, who took at least 1 dose of study intervention, and who at baseline did not receive nor were expected to receive COVID-19 therapeutic mAb treatment.
mITT2: All participants randomly assigned to study intervention, who took at least 1 dose of study intervention.

#### 10.1.6.1. 症例数の設定根拠

症例数の設定根拠は Protocol (Amendment 4) 9.5 項を参照のこと。

目標症例数：約 3000 例

#### 10.1.6.2. 解析対象集団

modified intent-to-treat（mITT）集団，mITT1 集団および mITT2 集団の定義を Table 10-3 に示した。

最大の解析対象集団（Full Analysis Set：FAS）は治験薬投与の有無にかかわらず，治験薬投与に無作為化されたすべての治験参加者と定義した[a]。

安全性解析対象集団は，少なくとも 1 回の治験薬投与を受けたすべての治験参加者と定義した。安全性の解析には，安全性解析対象集団を用いた。無作為化されたが，治験薬の投与を受けなかった治験参加者は，安全性の解析からは除外した[a]。

#### 10.1.6.3. 統計解析

統計解析に関する詳細は CSR（LPLV）3.7 項を参照のこと。

### 10.1.7. 治験参加者集団（計画時および解析時）

約 3000 例を治験薬に無作為化する計画であったが，計 2246 例を無作為化した。解析対象集団ごとの治験参加者の数は，FAS で 2246 例，安全性解析対象集団で 2224 例，mITT 集団で 1379 例，mITT1 集団で 2085 例および mITT2 集団で 2224 例であった。

[a] CSR（LPLV）Table 5 より引用

再解析により 2 施設が除外されたことから，無作為化例は 2113 例となった。解析対象集団ごとの治験参加者の数は，FAS で 2113 例，安全性解析対象集団で 2091 例，mITT 集団で 1318 例，mITT1 集団で 1966 例および mITT2 集団で 2091 例であった。

**10.2. 試験結果**

計画されていた中間解析の結果は，中間解析の CSR（データカットオフ日：2021 年 10 月 26 日）に示した。中間解析は，mITT 集団の約 45%の治験参加者が Day 28 の評価を完了した時点に実施され，2021 年 9 月 29 日までに無作為割り付けされた治験参加者を対象とした。2022 年 1 月 5 日付の PCD の CSR（データカットオフ日：2021 年 12 月 11 日）には，2021 年 12 月 9 日までのデータを含め，Day 34 の来院を完了したすべての治験参加者の主要解析の結果を示した。長期追跡調査の LPLV 時点のすべてのデータを含めた本治験の最終解析結果は LPLV の CSR として纏めた。

LPLV の CSR に基づく LPLV 解析結果を以下に示した。

**10.2.1. 治験参加者の内訳および特性**

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。

- 治験参加者の男性および女性の割合は均等で，大部分が白人（70.8%）であった。両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。

- 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，ほとんどの治験参加者（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。67%近くの治験参加者が症状発現から 3 日以内に治験薬の初回投与を受けた。ほとんどの治験参加者（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。

- ベースライン時に血清学的検査で SARS-CoV-2 抗体陰性の治験参加者は 48.9%であった。1 例を除くすべての治験参加者は 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事前に規定された 2 つ以上の重症化リスク因子を有していた。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量は 61.9%の治験参加者で 4.0 $log_{10}$ copies/mL 以上，26.9%の治験参加者で 7.0 $log_{10}$ copies/mL 以上であった。

**10.2.2. 医薬品への曝露**

治験薬の平均投与期間（SD）は，5.03（0.81）日であり投与群間で類似していた。全体として，約 94%の治験参加者が 5 日間以上にわたって治験薬の投与を受けた。

**10.2.3. 有効性の結果**

主要評価項目

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，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の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が高い症候性の成人 COVID-19 外来患者では，PF-07321332/リトナビル投与により，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 発症から 3 日以内に治験薬が初回投与され，COVID-19 mAb による治療歴および治療予定のなかった治験参加者では，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 5/671 例（0.745%），プラセボ群で 44/647 例（6.801%）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%の減少であり，統計的に有意な改善が認められた（$p < 0.0001$）。

- 連続写像定理（Continuous Mapping Theorem）から，プラセボ群と比較したときの PF-07321332/リトナビル群の主要評価項目イベントの相対減少率は 89.1%であった。

- 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。

第一の主要な副次評価項目

発症から 5 日以内に治験薬が投与され，COVID-19 mAb による治療歴および治療予定のなかった 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有意水準 5%で実施した。mITT1 集団における 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，群間差は 5.638%の減少であり（95% CI：-7.308%, -3.967%, $p < 0.0001$），相対減少率は 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。

副次評価項目

発症から 3 日以内に治験薬が投与され，COVID-19 mAb による治療歴および治療予定のなかった mITT 集団での有効性の副次評価項目の結果を以下に要約した。発症から 5 日以内に治験薬が投与され，COVID-19 mAb による治療歴および治療予定のなかった mITT1 集団の結果は，以下に記載した場合を除きすべての評価項目について mITT 集団と一致した。

- 主要評価項目および第一の主要な副次評価項目の両方の検定で有意な結果が得られたことから，統計解析計画書で規定したとおり，Day 28 までの評価対象とするすべての徴候および症状が持続的に緩和するまでの時間の検定を有意水準 5%で実施した。PF-07321332/リトナビルの投与により，Day 28 までの評価対象とするすべての徴候および症状が持続的に緩和するまでの時間の中央値が有意に減少した（PF-07321332/リトナビル群で 12 日，プラセボ群で 15 日）。PF-07321332/リトナビル群のプラセボ群に対するハザード比は 1.294（95% CI：1.136, 1.476, p = 0.0001）であった。

- 主要評価項目および第一および第二の副次評価項目の解析での検定で有意な結果が得られたことから，統計解析計画書で規定したとおり，Hochberg 法を用いて Day 28 までの評価対象となるすべての徴候および症状が持続的に消失するまでの時間の検定を，Day 28 までの COVID-19 関連で医療機関を受診した回数，Day 1 および Day 5 の安静時末梢酸素飽和度が 95%以上の治験参加者の割合とともに全体の第一種の過誤確率 5%で実施した。PF-07321332/リトナビルを投与すると，Day 28 までの評価対象となるすべての徴候および症状が持続的に消失するまでの時間の中央値は減少した（PF-07321332/リトナビル群で 16 日，プラセボ群で 18 日）。PF-07321332/リトナビル群のプラセボ群に対するハザード比は 1.219（95% CI：1.061, 1.401, p = 0.0053）であった。

- 主要評価項目および第一および第二の副次評価項目の解析での検定で有意な結果が得られたことから，統計解析計画書で規定したとおり，Hochberg 法を用いて Day 1 および Day 5 の安静時末梢酸素飽和度が 95%以上の治験参加者の割合の検定を，Day 28 までの評価対象となるすべての徴候および症状が持続的に消失するまでの時間および Day 28 までの COVID-19 関連で医療機関を受診した回数とともに全体の第一種の過誤確率 5%で実施した。ベースライン時（Day 1）の末梢酸素飽和度が 95%以上の治験参加者は，ベースライン時の末梢酸素飽和度が 95%未満の治験参加者よりも Day 5 時点でこれらのレベルを維持している可能性が高かったが（オッズ比は PF-07321332/リトナビル群で 19.400，プラセボ群で 8.948），統計的に有意な差は認められなかった（p = 0.1997）。

- 入院有および無の治験参加者を含めると，PF-07321332/リトナビル群での入院日数はプラセボ群より少なかった（治験参加者 1 例あたりの平均入院日数：PF-07321332/リトナビル群で 0.088 日，プラセボ群で 0.844 日）。PF-07321332/リトナビル群では集中治療室（intensive care unit：ICU）に入室した治験参加者はいなかった。プラセボ群では平均 ICU 入室日数は治験参加者 1 例あたり 0.179 日であった。PF-07321332/リトナビル群で人工呼吸器を使用した治験参加者はいなかった。

- Day 1 から Day 28 までの治験期間を通じて，重度の徴候および症状が認められた治験参加者の割合は PF-07321332/リトナビル群の方がプラセボ群よりも低かった（PF-07321332/リトナ

ビル群で 18.168%，プラセボ群で 20.775%，p = 0.3473）。これらの割合に有意差は認められなかったが，治験期間別の詳細な検討により，PF-07321332/リトナビルの投与により Day 28 までの徴候および症状の重症度が有意に低下することが明らかになった（Day 7 から Day 28 までに重度の徴候および症状が認められた治験参加者の割合：PF-07321332/リトナビル群で 7.207%，プラセボ群で 11.318%，p = 0.0287）。

- COVID-19 の評価対象となるすべての徴候および症状が持続的に緩和および消失するまでの時間の中央値は，下痢および嘔吐を除き，PF-07321332/リトナビル群の方がプラセボ群に比べて 1～2 日（改善するまでの時間）および 1～3 日（消失するまでの時間）短かった。COVID-19 の各評価対象となるすべての徴候および症状が持続的に緩和および消失した治験参加者の数は，嘔吐を除き，プラセボ群と比較して PF-07321332/リトナビル群で多かった。嘔吐が持続的に緩和および消失した治験参加者の数は両投与群で同じであった。mITT1 集団および mITT2 集団の結果は mITT 集団とおおむね一致した。

- 両投与群の治験参加者で，Day 28 までの症状の悪化（評価対象となるなんらかの症状で重症度が悪化）の発現は同様であった［オッズ比：1.088（95% CI：0.836, 1.416, p = 0.5293）］。

- 投与期間中のウイルス量の減少はプラセボ群に比べて PF-07321332/リトナビル群で有意に大きかった（p < 0.0001）。

  - ベースライン時（Day 1）のウイルス量は PF-07321332/リトナビル群で 6.029 $log_{10}$ copies/mL，プラセボ群で 5.942 $log_{10}$ copies/mL であった。投与群，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，ベースライン時のウイルス量を考慮に入れると，Day 5 での ウイルス量の低下［調整済み平均値（標準誤差）］は，PF-07321332/リトナビル群で-3.311（0.083）$log_{10}$ copies/mL，プラセボ群で-2.405（0.083）$log_{10}$ copies/mL であり，群間では平均 0.905 log10 copies/mL（95% CI：-1.102, -0.709, p < 0.0001）の減少であった。

- 主要評価項目および第一および第二の副次評価項目の解析での検定で有意な結果が得られたことから，統計解析計画書で規定したとおり，Hochberg 法を用いて Day 28 までの COVID-19 関連で医療機関を受診した回数の検定を，Day 28 までの評価対象となるすべての徴候および症状が持続的に消失するまでの時間ならびに Day 1 および Day 5 の末梢酸素飽和度が 95%未満の治験参加者の割合とともに全体の第一種の過誤確率 5%で実施した。Day 28 までの COVID-19 関連で医療機関を受診した治験参加者の数は，PF-07321332/リトナビル群と比較して，プラセボ群の方が約 5 倍多かった（PF-07321332/リトナビル群で 10 例，プラセボ群で 52 例）。合計の受診回数は，プラセボ群の方が約 4 倍多かった（PF-07321332/リトナビル群で 22 回，プラセボ群で 81 回）。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，ベースライン時のウイルス量を考慮に入れると，COVID-19 関連で医療機関を受診した回数は，PF-07321332/リトナビル群はプラセボ群の約 27.0%少なかった（p = 0.0002）。

- mITT 集団では，Week 24 までにプラセボ群で 11 例が死亡し［Day 28 まで：9 例，長期追跡調査期間：2 例（Day 67 および Day 96）］，PF-07321332/リトナビル群で死亡は認められな

かった。mITT1 集団および mITT2 集団のどちらにおいても，Week 24 までの死亡はプラセボ群で 15 例，PF-07321332/リトナビル群で 0 例であった。

**10.2.4. 薬物動態の結果**

$C_{max}$ の幾何平均値（CV%）は，Day 1（投与後 30～90 分に採取）および Day 5（可能であれば投与後 2 時間以内に採取）でそれぞれ 1510（97%）ng/mL および 2426（93%）ng/mL であった。

**10.2.5. 安全性の結果**

- Day 34 の来院日までに発現し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，PF-07321332/リトナビル群（22.0%）およびプラセボ群（24.3%）の間で類似していた。

- いずれの投与群でも，治験薬との因果関係を問わない有害事象の大部分は，軽度（グレード 1）または中等度（グレード 2）であった。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）の発現例数は，プラセボ群（8.5%）と比較して PF-07321332/リトナビル群（4.0%）で少なかった。

- PF-07321332/リトナビル群で認められた主な有害事象（発現頻度 1%以上）のうちプラセボ群より発現頻度が高かった事象は，味覚不全（PF-07321332/リトナビル群 4.6%，プラセボ群 0.1%，以降同順），下痢（3.0%, 1.5%）および嘔吐（1.2%, 0.9%）であった。これらの事象は非重篤で，大部分が軽度（グレード 1）または中等度（グレード 2）であった。
PF - 07321332/リトナビル群で治験薬の投与を中止した治験参加者は少なく，味覚不全で 2 例，下痢で 1 例および嘔吐で 4 例であった。

- 全体として，Day 34 の来院日までに発現した治験薬との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（6.7%）と比較して PF-07321332/リトナビル群（1.7%）で低かった。PF-07321332/リトナビル群で 2 例以上に発現した主な重篤な有害事象は，COVID-19 肺炎，COVID-19 であり，PF-07321332/リトナビル群と比較してプラセボ群で発現頻度が高かった。これらの事象のうち COVID-19 肺炎および COVID-19 は治験対象疾患と関連があると判断された。これらの重篤な有害事象は，いずれも治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。

- 治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度は，プラセボ群（4.3%）と比較して PF-07321332/リトナビル群（2.0%）で低かった。また，治験中止に至った有害事象の発現頻度は，プラセボ群（1.2%：すべて死亡）と比較して PF-07321332/リトナビル群（0%）で低かった。いずれかの投与群で 2 例以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象（治験薬との因果関係を問わない）は，COVID-19 肺炎，悪心，腎クレアチニン・クリアランス減少，嘔吐，COVID-19，糸球体濾過率減少，肺炎，肺臓炎，白血球数減少および味覚不全であった。

- 死亡に至った有害事象（グレード 5）は，Day 34 まで 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 13 例（1.2%）に認められた。これらの事象はいずれも治験対象疾患と関連があると判断された。長期追跡調査期間中にプラセボ群の 2 例が死亡し，うち 1 例は治験対象疾患と関連があると判断された。

- 治験薬との因果関係を問わない血行動態事象，炎症性事象および甲状腺関連事象の発現頻度は，投与群間でおおむね同程度であった。フィブリン D ダイマー増加の発現頻度は，プラセボ群で PF-07321332/リトナビル群よりも高かった［PF-07321332/リトナビル群 22 例（2.1%），プラセボ群 30 例（2.8%）］。

- 血液学的検査および生化学検査の結果では，PF-07321332/リトナビル群およびプラセボ群の間で，臨床的に意味のある差は認められなかった。

- いずれの投与群でも Day 34 までに Hy's Law の可能性がある症例は特定されなかった。

- 本治験では，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ず，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。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少なかった（発現頻度 5%以下）。

**10.3. 結論**

- 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，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の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。PF-07321332/リトナビル投与は重症化リスクが高い症候性の成人 COVID-19 外来患者において，COVID-19 に関連する入院または死亡（全死因）の発生率の減少に有効であった。

    - ベースライン時に重症化リスクが高い症候性の成人外来患者のうち COVID-19 発症から 3 日以内に治験薬が初回投与され，COVID-19 mAb による治療歴および治療予定のなかった治験参加者では，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相対減少率は 89.1%（PF-07321332/リトナビル群で 0.752%，プラセボ群で 6.888%, $p < 0.0001$）であり，プラセボ群に比べて PF-07321332/リトナビル群で有意に低下した。

    - COVID-19 発症から 5 日以内に治験薬が初回投与され，COVID-19 mAb による治療歴および治療予定のなかった治験参加者でも，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相対減少率は 85.8%（PF-07321332/リトナビル群で 0.933% ，プラセボ群で 6.571%, $p < 0.0001$）であり，プラセボ群に比べて PF-07321332/リトナビル群で有意に低下した。

    - 主要評価項目の感度分析および副次解析の結果は，主要解析で認められた結果と一貫していた。

- PF-07321332/リトナビルを投与すると，プラセボと比較して COVID-19 関連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。

    - PF-07321332/リトナビルを投与すると，すべての COVID-19 関連の評価対象となるすべての症状が持続的に緩和するまでの時間の中央値が 15 日から 12 日へと有意に短縮し，これらの症状が持続的に消失するまでの時間の中央値が 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。

    - PF-07321332/リトナビル群では，ベースライン後の安静時末梢酸素飽和度が 95%未満の治験参加者の割合がプラセボ群に比べて低い傾向がみられたが，この差は有意ではなかった。

- COVID-19 関連で医療機関を受診した回数は，PF-07321332/リトナビル群はプラセボ群の 27.0%と有意に少なかった。治験参加者 1 例あたりの平均入院日数は，PF-07321332/リトナビル群で 0.088 日（ICU 入室なし）であったのに対し，プラセボ群では 0.844 日（治験参加者 1 例あたりの ICU 入室 0.179 日）であった。PF-07321332/リトナビル群で人工呼吸器を必要とした治験参加者はいなかった。

- Day 5 での PF-07321332 の平均曝露量（$C_{trough}$）［すなわち，トラフ濃度または最低血漿中濃度（$C_{min}$）］は予備的な母集団 PK モデルから得られた予測と一致しており，過去に PF- 07321332/リトナビル 300 mg/100 mg の曝露量［血漿中トラフ濃度（plasma concentration pre -dose：$C_{trough}$）］により確認されたものであった。

- PF-07321332/リトナビル投与による抗ウイルス効果は，プラセボと比較した顕著な SARS - CoV-2 ウイルス量の減少によって示された。症状の発現から 3 日以内に投与を開始し，COVID-19 mAb による治療歴および治療予定のなかった治験参加者（mITT）では，0.905 $log_{10}$ copies/mL 減少し，症状の発現から 5 日以内に投与を開始し，COVID-19 mAb による治療歴および治療予定のなかった治験参加者（mITT1）では 0.777 $log_{10}$ copies/mL 減少した。

- PF-07321332/リトナビルの投与は安全であり，忍容性は良好であった。

    - 治験薬との因果関係を問わない有害事象の発現頻度は，投与群間で類似していた。いずれの投与群でも治験薬との因果関係を問わない有害事象の大部分は，軽度（グレード 1）または中等度（グレード 2）であった。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）の発現例数は，プラセボ群と比較して PF-07321332/リトナビル群で少なかった。

    - 治験薬との因果関係を問わない重篤な有害事象の発現頻度は，プラセボ群と比較して PF-07321332/リトナビル群で低かった。

    - プラセボ群で 15 例が死亡した（Day 28 までの有効性評価期間：12 例，安全性の追跡調査期間：1 例，長期追跡調査期間：2 例）。PF-07321332/リトナビル群では，死亡は認められなかった。

    - 治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度は，プラセボ群と比較して PF-07321332/リトナビル群で低かった。

- 血行動態事象，炎症性事象および甲状腺関連事象の発現頻度は，投与群間でおおむね同程度であった。フィブリン D ダイマー増加は，プラセボ群の発現頻度が PF- 07321332/リトナビル群より高い（5 例以上の差）唯一の有害事象であった。

- PF-07321332/リトナビルの投与により，臨床検査値またはバイタルサインの臨床的に意味のある変動は認められなかった。PF-07321332/リトナビル投与により，臨床的に意味のある心電図所見は認められなかった。

### 10.4. 付録

重篤な有害事象の叙述および有害事象の全件表は以下のとおり M5.3.5.1.3 C4671005 Full CSR（LPLV）に提示した。

#### 10.4.1. 重篤な有害事象の叙述

Section 14.3.3 Narratives of Deaths, Other Serious and Certain Other Significant Adverse Events

#### 10.4.2. 有害事象

Table 14.3.1.2.2 Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) - Safety Analysis Set

Table 14.3.1.3.5 Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class, Preferred Term and Maximum DAIDS Grade (Treatment Related) - Safety Analysis Set

**11. C4671002 試験（5.3.5.4.1，5.3.5.4.2 参考資料）**

治験の標題：重症化リスクが標準的な症候性の成人 COVID-19 外来患者を対象に 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

**11.1. 試験概要**

治験実施国：アルゼンチン，ブラジル，ブルガリア，コロンビア，チェコ共和国，ハンガリー，日本，韓国，マレーシア，メキシコ，ポーランド，プエルトリコ，ルーマニア，スロバキア，南アフリカ共和国，スペイン，台湾，タイ，トルコ，ウクライナ，米国

治験期間：

2021 年 8 月 25 日～2021 年 12 月 19 日（中間解析のデータカットオフ日）

2021 年 8 月 25 日～2022 年 7 月 25 日［最終治験参加者の最終来院（LPLV）］

開発段階：第 2/3 相

**11.1.1. 目的**

試験の目的，評価項目および Estimand の概要を Table 11-1 に示した。

**Table 11-1. 目的，評価項目および Estimand**

| | 目的 | 評価項目 | Estimand |
|---|---|---|---|
| **主要：** | | | |
| 有効性 | • 重症化リスクが標準的な症候性の成人 COVID-19 外来患者を対象に，COVID-19 の治療における PF-07321332/リトナビルの有効性をプラセボと比較する。 | • 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） | • ベースライン時に重症化リスクが標準的な，COVID-19 の症状発現から 5 日以内の成人 COVID-19 外来患者を対象に，PF-07321332/リトナビルまたはプラセボを投与した場合の，評価対象とする Day 28 までのすべての COVID-19 関連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）の中央値の差。この推定は，無作為化された治療への遵守状況にかかわらず行う。 |
| **副次：** | | | |
| 安全性 | • 重症化リスクが標準的な症候性の成人 COVID-19 外来患者の治療における PF-07321332/リトナビルの安全性および忍容性をプラセボと比較する。 | • 有害事象の発現頻度<br>• 重篤な有害事象および投与中止に至った有害事象の発現頻度 | • 該当なし |

| | 目的 | 評価項目 | Estimand |
|---|---|---|---|
| 有効性 | • 重症化リスクが標準的な成人 COVID-19 外来患者を対象に，COVID-19 に関連した入院および死亡（全死因）を PF-07321332/リトナビルとプラセボで比較する。 | • 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（Day 28 まで） | • 重症化リスクが標準的な，COVID-19 の症状発現から 5 日以内の成人 COVID-19 外来患者を対象に，Day 28 までの 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差。この推定は，無作為化された治療への遵守状況にかかわらず行う。 |
| | | • 死亡（全死因）が認められた治験参加者の割合（Week 24 まで） | • 該当なし |
| 有効性 | • 重症化リスクが標準的な成人 COVID-19 外来患者を対象に，COVID-19 に関連した受診を PF-07321332/リトナビルとプラセボで比較する。 | • COVID-19 関連で受診した回数（Day 28 まで） | • 重症化リスクが標準的な，COVID-19 の症状発現から 5 日以内の成人 COVID-19 外来患者を対象に，Day 28 までの受診回数に関する割合の推定値の差。この推定は，無作為化された治療への遵守状況にかかわらず行う。 |
| | | • COVID-19 関連で入院した治験参加者の入院日数および ICU 入室日数（Day 28 まで） | • 重症化リスクが標準的な，COVID-19 の症状発現から 5 日以内の成人 COVID-19 外来患者を対象に，Day 28 までの入院日数および ICU 入室日数に関する割合の推定値の差。この推定は，無作為化された治療への遵守状況にかかわらず行う。 |
| 有効性 | • 重症化リスクが標準的な症候性の成人 COVID-19 外来患者を対象に，徴候または症状の持続期間および重症度を PF-07321332/リトナビルとプラセボで比較する。 | • COVID-19 関連の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）<br>• 評価対象とするすべての COVID-19 関連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）<br>• 評価対象とする COVID-19 関連のそれぞれの徴候または症状の持続期間 | • 該当なし |

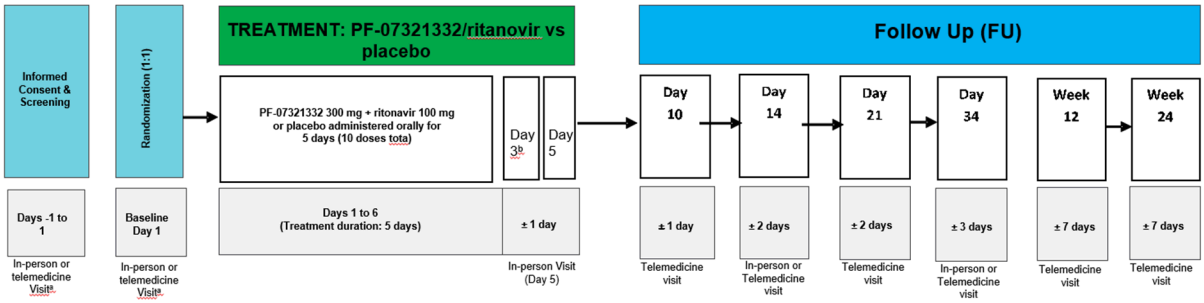
| | 目的 | 評価項目 | Estimand |
|---|---|---|---|
| | | • 自己報告された 1 つ以上の COVID-19 関連の症状の悪化（Day 28 まで）<br>• Day 1 および Day 5 の安静時酸素飽和度が 95%以上の治験参加者の割合 | |
| PK | • 重症化リスクが標準的な成人 COVID-19 外来患者における PF-07321332 の PK を評価する。 | • 血漿中および全血中（全血検体を採取した場合）の PF-07321332 の PK | • 該当なし |
| 有効性 | • 重症化リスクが標準的な成人 COVID-19 外来患者における鼻腔検体中のウイルス量の経時変化を明らかにする。 | • 鼻咽頭・鼻腔ぬぐい液検体中のウイルス力価（RT-PCR）の経時変化 | • 該当なし |

略語：COVID-19＝ 新型コロナウイルス感染症，ICU＝ 集中治療室，PK＝ 薬物動態，RT-PCR＝ 逆転写ポリメラーゼ連鎖反応

### 11.1.2. 治験デザイン

本治験は，重症化リスクが標準的な症候性の成人 COVID-19 外来患者を対象に，PF-07321332/リトナビルの有効性，安全性，忍容性をプラセボと比較検討する無作為化，二重盲検，プラセボ対照比較試験の第 2/3 相試験である。SARS-CoV-2 感染の確定診断を受けた適格な治験参加者を，PF-07321332/リトナビルまたはプラセボを投与（12 時間ごとに 5 日間，計 10 回経口投与）する群に 1:1 の割合で無作為化した。無作為化にあたっては，治験参加者を地理的地域，ワクチン接種状況および COVID-19 の症状発現からの期間（3 日以内，3 日超～5 日）によって層別化することとした（Figure 11-1）。

**Figure 11-1. Schema**




a. The baseline and screening visits may be a combination of in-person and telemedicine visits.
b. The Day 3 visit will only be conducted in-person if a PK sample (not using Tasso) is collected by an HCP or at the discretion of the investigator.

Source: Protocol (Amendment 6) 1.2 項

### 11.1.3. 診断および主な組み入れ基準

重症化リスクが標準的な症候性の成人 COVID-19 外来患者を対象とした。主な組み入れ基準を以下に示した。

スクリーニング来院時点で 18 歳以上（または実施国の同意の要件が 18 歳を超える場合はその年齢以上）で，無作為割り付け前 5 日間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，無作為割り付け前 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，無作為割り付け実施日に COVID-19 に起因する規定された徴候または症状のうち 1 つ以上が認められる者は組み入れ可能とした。

規制当局からのフィードバックおよび PF-07321332/リトナビル投与の適格性に基づき，ワクチン接種歴に関する適格性の基準を変更した。

- 治験実施計画書改訂第 5 版（2022 年 1 月 21 日）より前の版では，COVID-19 の重症化リスク因子である基礎疾患を有し，十分な SARS-CoV-2 のワクチン接種を受け，かつ，その他の適格基準を満たした者は本治験への組み入れ可能とした。

- 治験実施計画書改訂第 5 版（2022 年 1 月 21 日）より前の版では，COVID-19 の重症化リスク因子である基礎疾患を有さず，SARS-CoV-2 のワクチン接種を受けていない，かつ，その他の適格基準を満たした者は本治験への組み入れ可能とした。治験実施計画書改訂第 5 版（2022 年 1 月 21 日）では，COVID-19 の重症化リスク因子である基礎疾患を有さず，SARS-CoV-2 のワクチン接種を受けたのがスクリーニングより 12 ヵ月超前，かつ，その他の適格基準を満たした者は本治験への組み入れ可能とした。

### 11.1.4. 治験薬，用法および用量，投与期間

#### 11.1.4.1. 治験薬

治験薬の詳細を Table 11-2 に示した。

**Table 11-2. Investigational Product Description, Vendor Lot Number, Pfizer Lot Number, Strength/Potency, and Dosage Form**

| Investigational Product Description | Vendor Lot Number | Pfizer Lot Number | Strength/ Potency | Dosage Form |
|---|---|---|---|---|
| PF-07321332 150 mg Tablet (Croscarmellose Sodium) | FG9946 | 21-DP-00680 | 150 mg | TABLET |
| PF-07321332 150 mg Tablet (Croscarmellose Sodium) | Not applicable | 21-DP-00651 | 150 mg | TABLET |
| Placebo for PF-07321332 Tablet (Pink Oval) | Not applicable | 21-DP-00601 | 0 mg | TABLET |
| Placebo for PF-07321332 Tablet (Pink Oval) | Not applicable | 21-DP-00720 | 0 mg | TABLET |
| Placebo for Ritonavir 100 mg Size AAA Swedish Orange Capsule | 74132.1 | 21-DP-00588 | 0 mg | CAPSULE |
| Placebo for Ritonavir 100 mg Size AAA Swedish Orange Capsule | 74132.3 | 21-DP-00682 | 0 mg | CAPSULE |

| Investigational Product Description | Vendor Lot Number | Pfizer Lot Number | Strength/ Potency | Dosage Form |
|---|---|---|---|---|
| Placebo for Ritonavir 100 mg Size AAA Swedish Orange Capsule | 74132.7 | 21-DP-00726 | 0 mg | CAPSULE |
| Ritonavir 100 mg Size AAA Swedish Orange Capsule | 74132.13 | 21-DP-00825 | 100 mg | CAPSULE |
| Ritonavir 100 mg Size AAA Swedish Orange Capsule | 74132.2 | 21-DP-00591 | 100 mg | CAPSULE |
| Ritonavir 100 mg Size AAA Swedish Orange Capsule | 74132.4 | 21-DP-00681 | 100 mg | CAPSULE |

#### 11.1.4.2. 用法および用量，投与期間

治験参加者は以下の 2 つの投与群のうちいずれかに無作為化された。

- PF-07321332 150 mg 錠 2 錠およびリトナビル 100 mg カプセル 1 カプセルを 12 時間ごとに 5 日間経口投与
- PF-07321332 のプラセボ 2 錠およびリトナビルのプラセボ 1 カプセルを 12 時間ごとに 5 日間経口投与

いずれの投与群の治験参加者も，禁止した治療方法を除き，標準治療を受けることができることとした。

投与期間は，5 日間（計 10 回）とした。

### 11.1.5. 評価項目

Table 11-1 参照

### 11.1.6. 統計解析方法

#### 11.1.6.1. 解析対象集団

解析対象集団の定義を Table 11-3 に示した。

**Table 11-3. Analysis Sets**

| Population | Description |
|---|---|
| Full analysis set (FAS) | All participants randomly assigned to study intervention regardless of whether or not study intervention was administered. |
| Safety analysis set (SAS) | All participants who received at least 1 dose of study intervention. Participants were analyzed according to the intervention they actually received. A randomized but not treated participant was excluded from the safety analyses. |
| Modified intention-to-treat (mITT) | All participants randomly assigned to study intervention who took at least 1 dose of study intervention and with at least 1 postbaseline visit through Day 28 who were treated ≤3 days after COVID-19 symptom onset. Participants were analyzed according to the study intervention to which they were randomized. |

| Population | Description |
|---|---|
| mITT1 | All participants randomly assigned to study intervention, who took at least 1 dose of study intervention. Participants were analyzed according to the study intervention they were randomized. |
| Per protocol (PP) | All participants in the mITT1 set without important protocol deviations considered to impact the interpretation of the primary efficacy endpoint. Protocol deviations were reviewed to generate the list of participants with significant deviations to be excluded from the PP analysis set. The PP exclusion criteria were finalized prior to breaking the blind. |

**11.1.6.2. 統計解析**

有効性解析の方法を Table 11-4 に示した。

**Table 11-4. Summary of Efficacy Analysis (Modified Intention-to-Treat 1[mITT1])**

| Endpoint | Analysis Type | Analysis Model |
|---|---|---|
| Time (days) to sustained alleviation of all targeted COVID-19 signs/symptoms through Day 28. | Primary Efficacy Analysis | Kaplan-Meier & Log rank test |
| Proportion of participants with COVID-19-related hospitalization or death from any cause through Day 28. | Key secondary analysis | Kaplan-Meier method |
| Proportion of participants with death (all cause) through Week 24. | Secondary analysis | Logistic Regression |
| Number of COVID-19-related medical visits through Day 28. | Secondary analysis | Descriptive statistics (based on negative Binomial Model) |
| Number of days in hospital and ICU stay in participants with COVID-19-related hospitalization through Day 28. | Secondary analysis | Descriptive statistics |
| Proportion of participants with severe signs/symptoms attributed to COVID-19 through Day 28.[a] | Secondary Efficacy Analysis | Logistic regression model |
| Time (days) to sustained resolution of all targeted COVID-19 signs/symptom through Day 28. | Secondary analysis | Kaplan-Meier & Log rank test |
| Duration of each targeted COVID-19 sign/symptom. | Secondary analysis | Kaplan-Meier estimate, Descriptive statistics (median, quartiles) |
| Progression to a worsening status in 1 or more self-reported COVID-19-associated symptoms through Day 28.[b] | Secondary analysis | Logistic regression model |
| Proportion of participants with a resting peripheral oxygen saturation ≥95% at Days 1 and 5. | Secondary analysis | Breslow-Day test for Homogeneity of the Odds Ratios |
| Viral titers measured via RT-PCR in nasal swabs over time. | Secondary analysis | Mixed model for repeated measures analysis |

a. Definition for severity of signs and symptoms included case report form (CRF) data (hospitalization due to COVID-19 and death of any cause) that was considered as having severe signs and symptoms.
b. Definition for worsening of signs and symptoms was expanded to include hospitalization due to COVID-19 and death of any cause based on CRF data. Participants with hospitalization due to COVID-19 and death of any cause were considered as having worsening of signs and symptoms.

**11.1.7. 治験参加者集団（計画時および解析時）**

約 1980 例を治験薬に無作為に割り付けることとした。4 施設の除外に伴い，割り付けられた治験参加者は 1288 例であった。解析対象集団ごとの治験参加者の数は，FAS で 1296 例，安全性解析対象集団で 1288 例，mITT1 集団で 1288 例，mITT 集団で 929 例および Per protocol 集団で 1218 例であった。

**11.2. 試験結果**

重症化リスクが標準的な治験参加者における入院または死亡の発現割合が極めて低かったため，2022 年 6 月 15 日時点で治験参加者の登録を中止し，本治験を終了することが決定された。中間の CSR には，改訂第 4 版までの治験実施計画書に基づき登録され，Day 34 の評価を完了した治験参加者から得られた結果（データカットオフ日：2021 年 12 月 19 日）を示した。LPLV 時点のすべてのデータを含めた本治験の最終解析結果は，LPLV の CSR に纏めた。

LPLV の CSR に基づく LPLV 解析結果を以下に示した。

**11.2.1. 治験参加者の内訳およびベースライン特性**

mITT1 集団の人口統計学的特性は，PF-07321332/リトナビル群およびプラセボ群の両投与群間で同様であった。

- 過半数の治験参加者が女性で，大多数は白人であった。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。
- 無作為化時の年齢の中央値（範囲）は 41.00（18.00～87.00）歳であり，治験参加者の約 90%は 60 歳未満であった。スクリーニング時の BMI の平均値（SD）は 26.26（5.15）$kg/m^2$ であり，治験参加者の約 49%は 25 $kg/m^2$ 以上であった。

ベースライン特性は，両投与群間で均衡していた。

**11.2.2. 医薬品への曝露**

治験薬の平均投与期間は投与群間で類似していた。全体として，大部分の治験参加者が少なくとも 5 日間，治験薬の投与を受けた。Day 1 に 1 回投与した場合，治験薬投与は Day 6 に終了した。

**11.2.3. 有効性の結果**

主要評価項目

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/リトナビル投与は，COVID-19 の症状発現から 5 日以内に投与を開始した mITT1 集団を対象に，評価対象であるすべての 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）の中央値（Day 28 まで）をプラセボと比べて 1 日短縮させたが，差はログランク検定（共変量の調整なし）では統計的に有意ではなかった（$p = 0.6027$）。

副次評価項目

すべての追加解析には，名目上の p 値を用いた。

- mITT1 集団での 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，プラセボ群で 10/634 例（1.577%），PF-07321332/リトナビル群で 5/654 例（0.765%）であった。早期の治験中止（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て Kaplan-Meier 法で算出した結果，イベントの発現割合は PF-07321332/リトナビル投与により 1.587%から 0.774%に低下し，群間差は 0.813%（95% CI：-1.999%, 0.374%，p = 0.1796）の減少（相対リスク減少率は 51.215%）となった。Day 28 までの死亡はプラセボ群で 1 例，PF-07321332/リトナビル群で 0 例であった。

    - ベースライン時の重症化リスクの状態別の事後部分集団解析では，高リスクとみなされた治験参加者（ワクチン接種を受け，リスク因子を 1 つ以上有する者）の部分集団の方が，標準リスクとみなされた治験参加者（ワクチン接種の有無を問わず，リスク因子のない者）に比べてリスク減少は顕著であった。

- mITT1 集団における Week 24 までの死亡は，プラセボ群で 1 例（Day 6），PF-07321332/リトナビル群で 0 例であった。

- COVID-19 関連で医療機関を受診した治験参加者の数は，PF-07321332/リトナビル群と比べてプラセボ群で多く（PF-07321332/リトナビル群 15 例，プラセボ群 25 例），総受診回数も多かった（それぞれ 24 回，36 回）。地理的地域，症状発現からの期間，ベースライン時の血清学的 SARS-CoV-2 検査の結果，ワクチン接種状況およびベースライン時のウイルス量で調整後の COVID-19 に関連する受診は，PF-07321332/リトナビル群ではプラセボ群の 50.2%の頻度であったが，その差は統計的に有意ではなかった（p = 0.0971）。

- 入院の有無にかかわらないすべての治験参加者の入院期間の平均値（SD）は，PF-07321332/リトナビル群の方がより少なく，PF-07321332/リトナビル群で 0.049（0.591）日，プラセボ群で 0.181（1.787）日であった。ICU に入室しない入院についても同様の結果が認められた。ICU に入室した治験参加者は，PF-07321332/リトナビル群ではいなかった。一方，プラセボ群では 3 例が ICU に入室し，入院期間の範囲は 10～21 日であった。

- Day 1 から Day 28 までの治験期間中，重度の徴候または症状が認められた治験参加者の割合は，プラセボ群と比べて PF-07321332/リトナビル群で低かった（PF-07321332/リトナビル群 19.136%，プラセボ群 21.643%，p = 0.1622）。同様の所見はベースライン時（Day 1）および投与中（Day 2～6）にも認められたが，その差は有意ではなかった（それぞれ p = 0.2494 および p = 0.0783）。しかし，投与後および追跡調査期間（Day 7～28）に重度の徴候または症状が認められた治験参加者の割合は，プラセボ群と比べて PF-07321332/リトナビル群で低かった（p = 0.0280）。

- PF-07321332/リトナビル投与は，評価対象であるすべての COVID-19 関連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）の中央値（Day 28 まで）をプラセボと比べて 1 日短縮させた（PF-07321332/リトナビル群 15 日，プラセボ群 16 日）が，平均値の差は統計的に有意ではなかった（それぞれ 15.598 日，16.285 日，p = 0.4298）。

- PF-07321332/リトナビル投与に伴い，持続的な緩和が得られるまでの期間の中央値にプラセボと比べて短縮が認められた評価対象の COVID-19 関連の徴候または症状は以下であった。

  2 日短縮：鼻づまりまたは鼻汁
  1 日短縮：息切れまたは呼吸困難，咳嗽，熱感または熱っぽい，咽喉痛

  また，持続的な消失が得られるまでの期間の中央値にプラセボと比べて短縮が認められた評価対象の COVID-19 関連の徴候または症状は以下であった。

  2 日短縮：頭痛および咽喉痛
  1 日短縮：筋肉痛または全身痛，息切れまたは呼吸困難，悪寒または戦慄，咳嗽，熱感または熱っぽい，鼻づまりまたは鼻汁

- PF-07321332/リトナビル群の治験参加者では，プラセボ群と比べて Day 28 までに状態が悪化（評価対象のいずれかの症状の重症度が上昇）する可能性が低かったが，群間差は統計的に有意でなかった（プラセボに対するオッズ比 0.802，p = 0.1086）。

- ベースライン時（Day 1）の安静時酸素飽和度が 95%以上であった治験参加者のうち，95%未満になった治験参加者の割合はプラセボ群（12 例）が PF-07321332/リトナビル群（6 例）に比べ 2 倍であった。ベースライン時（Day 1）の安静時酸素飽和度が 95%以上であった治験参加者は，95%未満であった治験参加者に比べ，95%以上を Day 5 まで維持する可能性が高かったが，群間差は有意ではなかった（p = 0.3262）。

- 治験期間中のウイルス量の減少（ウイルス RNA 濃度のベースラインからの変化量）は，プラセボ群と比べて PF-07321332/リトナビル群で有意に大きかった（p < 0.0001）。

  - $Log_{10}$ 変換したベースライン時（Day 1）のウイルス量は，PF-07321332/リトナビル群で 6.214（1.794） $log_{10}$ copies/mL，プラセボ群で 6.045（1.862） $log_{10}$ 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 SARS-CoV-2 検査結果，症状発現からの期間，ワクチン接種状況およびベースライン時のウイルス量を考慮したときの，ベースラインから Day 5 への $Log_{10}$ 変換したウイルス量の減少量の調整済み平均値（標準誤差）は，プラセボ群で-2.551（0.088） $log_{10}$ copies/mL，PF-07321332/リトナビル群で-3.419（0.084） $log_{10}$ copies/mL であり，PF-07321332/リトナビル群ではプラセボ群と比較してさらに 0.868（95% CI：-1.073, -0.663, p < 0.0001）$log_{10}$ copies/mL の平均値の減少効果が認められた。

  - ベースライン時にウイルス量が検出可能であった治験参加者（PF-07321332/リトナビル群で 545 例，プラセボ群で 517 例）では，全体としてウイルス量（Day 14 までのウイルス RNA 濃度のベースラインからの変化）の経時的な減少が PF-07321332/リトナビル群ではプラセボ群より早く認められ，両投与群間の差は，Day 5 で最も大きかった。ウイルス量の最小二乗平均値の差（標準誤差）は，Day 3 で-0.736（0.120） $log_{10}$ copies/mL，Day 5 で-0.834（0.106）$log_{10}$ copies/mL，Day 10 で-0.231（0.100）$log_{10}$ copies/mL，Day 14 で-0.215（0.077）$log_{10}$ copies/mL であった。

**11.2.4. 安全性の結果**

- 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，PF-07321332/リトナビル群（25.8%）およびプラセボ群（24.1%）で同程度であった。

- 両投与群の治験参加者に発現した因果関係を問わない有害事象の重症度は，大部分が軽度（グレード 1）から中等度（グレード 2）であった。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，PF-07321332/リトナビル群（3.7%）およびプラセボ群（3.9%）で同程度であった。

- 比較的よくみられた（1%以上）因果関係を問わない有害事象のうち，プラセボ群と比べて PF-07321332/リトナビル群の発現頻度が高かった事象（3 例以上の差）は，味覚不全（PF-07321332/リトナビル群 6.7%，プラセボ群 0.5%，以下同順），下痢（4.0%，3.0%），消化不良（1.2%，0.3%），悪心（3.1%，2.7%），ALT 増加（2.1%，1.3%）および AST 増加（1.4%，0.6%）であった。

  - PF-07321332/リトナビル群で発現したこれらの有害事象は，非重篤で，大部分は重症度が軽度（グレード 1）から中等度（グレード 2）であった。

  - PF-07321332/リトナビル群で発現したこれらの有害事象のうち，投与中止に至った有害事象は，味覚不全（3 例），下痢および消化不良（各 2 例），悪心（1 例）であった。

- 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，PF-07321332/リトナビル群（1.2%）およびプラセボ群（1.9%）ともに低く，同程度であった。両投与群での主な重篤な有害事象（2 例以上）は，COVID-19 肺炎（PF-07321332/リトナビル群 0.5%，プラセボ群 1.3%，以下同順）および肺炎（0.2%，0.3%）であった。治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象はなかった。

- 血行動態事象および炎症性事象（特記すべき有害事象）で，PF-07321332/リトナビル群の発現頻度がプラセボ群より高い事象（2 例以上の差）は，失神［PF-07321332/リトナビル群 3 例（0.5%），プラセボ群 0 例，以下同順］，低血圧［2 例（0.3%），0 例］，およびプロトロンビン時間延長［3 例（0.5%），1 例（0.2%）］であった。甲状腺関連事象（特記すべき有害事象）では，PF-07321332/リトナビル群の発現頻度がプラセボ群より高い（2 例以上の差）事象は認められなかった。プラセボ群の発現頻度が PF-07321332/リトナビル群より高い（2 例以上の差）事象は，頻脈［3 例（0.5%），1 例（0.2%）］，活性化部分トロンボプラスチン時間延長［12 例（1.9%），7 例（1.1%）］および血中甲状腺刺激ホルモン増加［7 例（1.1%），3 例（0.5%）］であった。

- 因果関係を問わない有害事象の発現により治験薬の投与を中止したものの，治験は継続した治験参加者の割合は，PF-07321332/リトナビル群 16 例（2.4%）とプラセボ群 5 例（0.8%）であった。これらの両投与群における 21 例中 13 例は，治験薬と関連ありと判断された有害事象により治験薬の投与を中止した。

- PF-07321332/リトナビル群では死亡に至った（グレード 5）有害事象は認められなかったが，プラセボ群では 1 例が重篤な有害事象である COVID-19 肺炎により死亡した。

- 両投与群間で，臨床検査の血液学的検査および血液生化学検査の結果に臨床的に意味のある違いは認められなかった。

- PF-07321332/リトナビル群の 1 例がベースライン値で Hy's Law の可能性がある臨床検査値異常の基準に該当した。しかし，この肝機能検査値異常は治験薬の投与前に認められていたことより，薬物性肝障害ではなかった。本治験参加者は治験薬の投与を完了し，Day 7 までに治験実施計画書上の Hy's Law の可能性の定義を満たすことはなかった。肝機能検査値は経時的に改善し，ALT および AST は Day 37 までに基準範囲内に回復した。

- 本治験では，臨床的に意味のあるバイタルサインの変動は認められなかった。拡張期血圧が 90 mmHg 超，または収縮期血圧が 140 mmHg 超の治験参加者の割合は，PF-07321332/リトナビル群（9.1%，9.6%）およびプラセボ群（11.6%，11.0%）で同程度であった。

**11.2.5. 薬物動態の結果**

PF-07321332 の Day 1 の $C_{max}$（投与後 30～90 分）および Day 5 の投与前血漿中濃度（$C_{trough}$）（投与前 2 時間以内が望ましい）の幾何平均値［変動係数%（CV%）］は，それぞれ 1521（74%）ng/mL および 2566（71%）ng/mL であった。

**11.3. 結論**

- 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/リトナビル投与は，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）の中央値（Day 28 まで）を短縮させたが，その差は統計的に有意ではなかった。

- PF-07321332/リトナビル投与は，Day 28 までの COVID-19 に関連した入院または死亡（全死因）の発現割合をプラセボ群と比べて低下させた。イベントの発現割合は 1.587%から 0.774%に低下し，発現割合の群間差は-0.813%，相対リスク減少率は 51.215%であった。死亡はプラセボ群で 1 例，PF-07321332/リトナビル群で 0 例であった。

- COVID-19 に関連する医療機関の受診回数は，PF-07321332/リトナビル群でプラセボ群より少なかったが，その差は統計的に有意ではなかった。PF-07321332/リトナビル群ではプラセボ群と比較して，入院日数が少なかった。ICU に入室した治験参加者はプラセボ群の 3 例に対し，PF-07321332/リトナビル群では 0 例であった。

- PF-07321332/リトナビル投与により，COVID-19 に関連する徴候または症状はプラセボ群と比べ一貫した改善が認められたが，平均値の差のすべてが統計的に有意なわけではなかった。

- PF-07321332/リトナビル群の治験参加者では，プラセボ群と比べて Day 28 までに状態が悪化（評価対象のいずれかの症状の重症度が上昇）する可能性は低かったが，群間差は統計的に有意ではなかった。

- ベースライン時（Day 1）の安静時酸素飽和度が 95%以上であった治験参加者は，95%未満であった治験参加者に比べ，95%以上を Day 5 まで維持する可能性が高かったが，群間差は統計的に有意ではなかった。

- プラセボと比べて SARS-CoV-2 ウイルス量を Day 5 に有意に減少させたことにより，PF- 07321332/リトナビルの抗ウイルス効果が示された。

- Day 5 の PF-07321332 のトラフ濃度の幾何平均値は，母集団 PK モデルから予測された濃度と一致しており，PF-07321332/リトナビル 300 mg/100 mg 投与時の曝露量（$C_{trough}$）と同程度であった。

- PF-07321332/リトナビルの投与は安全であり，忍容性は良好であった。

    - 因果関係を問わない有害事象の発現頻度は，両投与群で同程度であった。大部分の重症度が軽度（グレード 1）から中等度（グレード 2）であった。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，両投与群で同程度であった。

    - 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，いずれの投与群も低く，同程度であった。

    - 因果関係を問わない有害事象により治験中止に至った治験参加者は，PF-07321332/リトナビル群で 0 例，プラセボ群で 1 例であった。有害事象により治験薬の投与を中止したが治験を継続した治験参加者は，PF-07321332/リトナビル群で 16 例（2.4%），プラセボ群で 5 例（0.8%）であった。

    - PF-07321332/リトナビル群では失神，低血圧およびプロトロンビン時間延長の発現頻度が高く，プラセボ群では頻脈，活性化部分トロンボプラスチン時間延長および血中甲状腺刺激ホルモン増加の発現頻度が高かった以外は，特記すべき有害事象である血行動態事象，炎症性事象および甲状腺関連事象の発現頻度は，両投与群で同程度であった。

    - PF-07321332/リトナビル投与による臨床的に意味のある臨床検査値またはバイタルサインの変動は認められなかった。

        - PF-07321332/リトナビル群の 1 例がベースライン値で Hy’s Law の可能性がある臨床検査値異常の基準に該当した。この臨床検査値異常は治験薬の投与前に認められたことから，薬物性肝障害ではなかった。肝機能検査値は経時的に改善し，ALT および AST は Day 37 までに基準範囲内に回復した。

**12. C4671026 試験（5.3.5.1.8，参考資料）**

治験の標題[a]：重症化リスクの高い症候性の小児 COVID-19 外来患者を対象に PF-07321332/リトナビル経口投与の安全性，薬物動態および有効性を評価する第 2/3 相，非盲検，多施設共同，単群介入試験

**12.1. 試験概要[b]**

治験実施国：米国，プエルトリコ，メキシコ，南アフリカ共和国，ハンガリー，ブルガリア，英国

治験期間：2022 年 3 月 7 日～継続中

開発段階：第 2/3 相

**12.1.1. 目的[c]**

試験の目的，評価項目および Estimand の概要を Table 12-1 に示した。

**Table 12-1. 目的，評価項目および Estimand**

| 目的 | 評価項目 | Estimand |
|---|---|---|
| **主要：** | | |
| • 小児の年齢群ごとに成人と同程度の全身曝露量が得られる適切な用量を特定するために，モデリング&シミュレーションアプローチを用いて，18 歳未満の小児患者の PF-07321332/リトナビルの PK を検討する。 | • $C_{max}$ および $AUC_{tau}$ を含む PF-07321332 およびリトナビルの PK パラメータ（データが利用可能な場合，$t_{½}$および $C_{trough}$ も含める）。青少年（12 歳以上 18 歳未満）では，PK 用検体のための頻回採血を実施する。若年小児では PK 用検体の採取が困難であるため，採血頻度を減らした方法を採用する。 | • PK1：主要な PK estimand は，18 歳未満の小児治験参加者における PF-07321332/リトナビルの PK パラメータまたは母集団 PK パラメータ［$C_{max}$ および $AUC_{tau}$（データが利用可能な場合，$t_{½}$および $C_{trough}$）］の推定値の幾何平均値とする。 |
| • 重症化リスクの高い症候性の小児 COVID-19 外来患者における PF-07321332/リトナビルの安全性および忍容性を評価する。 | • 有害事象，重篤な有害事象，投与中止/治験中止に至った有害事象の発現頻度およびバイタルサイン測定値 | • S1：重症化リスクの高い症候性の小児 COVID-19 外来患者を対象に，治療方針 estimand ストラテジーを用いて，有害事象を発現した治験参加者の割合から PF-07321332/リトナビルの安全性を推定する。 |

[a] Protool（Amendment 1）Title Page より引用

[b] Nirmatrelvir-ritonavir_2.7.4 Summary of Clinical Safety_NDA_June 2022 より引用

[c] Protocol（Amendment 1）1.1項より引用

| 目的 | 評価項目 | Estimand |
|---|---|---|
| | | • その他の有害事象の評価項目（重篤な有害事象および投与中止/治験中止に至った有害事象）についても，Estimand S1 を estimand とする。 |
| **補助的な副次：** | | |
| • 重症化リスクの高い 18 歳未満の小児 COVID-19 患者におけるベースラインから Day 5 までのウイルス量の変化を評価する。 | • 鼻咽頭または鼻腔ぬぐい液検体中のウイルス力価（RT-PCR）の経時変化 | • 該当せず |
| • 重症化リスクの高い症候性の小児 COVID-19 外来患者における PF-07321332/リトナビルの COVID-19 に対する有効性を評価する。 | • 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（Day 28 まで） | |
| • 製剤の許容性および嗜好性を検討する。 | • PF-07321332（フィルムコート錠および年齢に応じた製剤）の許容性および嗜好性の評価<br>• リトナビル（年齢に応じた製剤）の許容性および嗜好性の評価 | |
| **三次/探索的目的：** | | |
| • PK および PK/PD モデリング（ウイルス量の減少）に基づき，成人の曝露量に相当する適切な用量を推定する。 | • 成人および小児治験参加者の血漿中および全血中（可能な場合）の PF-07321332 の PK における併合 PK および PK/PD モデル | • 該当せず |
| • 耐性の出現を検討する。 | • ウイルス学的治療失敗（定義：治療終了時のウイルス量と比較して，Day 10 または Day 14 の追跡調査時に 0.5 log 以上ウイルス量が増加すること） | |
| • 重症化リスクの高い 18 歳未満の小児 COVID-19 患者におけるベースラインから Day 6 までのウイルス量の変化を評価する。 | • 鼻咽頭または鼻腔ぬぐい液検体中のウイルス力価（RT-PCR）の経時変化 | |

| 目的 | 評価項目 | Estimand |
|---|---|---|
| • 重症化リスクの高い症候性の小児 COVID-19 外来患者を対象に徴候または症状の持続期間および重症度について PF-07321332/リトナビルを評価する。 | • 評価対象とする COVID-19 の徴候/症状のそれぞれの持続期間。COVID-19 に関連する重度の徴候/症状が発現した患者の割合（Day 28 まで）<br>• COVID-19 治療のための他の薬剤の使用 | |

略語：$AUC_{tau}$ = 投与間隔の血漿中濃度 - 時間曲線下面積，$C_{max}$ = 最高血漿中濃度，COVID-19 = 新型コロナウイルス感染症，$C_{trough}$ = 血漿中トラフ濃度，PD = 薬力学，PK = 薬物動態，RT-PCR = 逆転写ポリメラーゼ連鎖反応，$t_{½}$ = 終末相の消失半減期

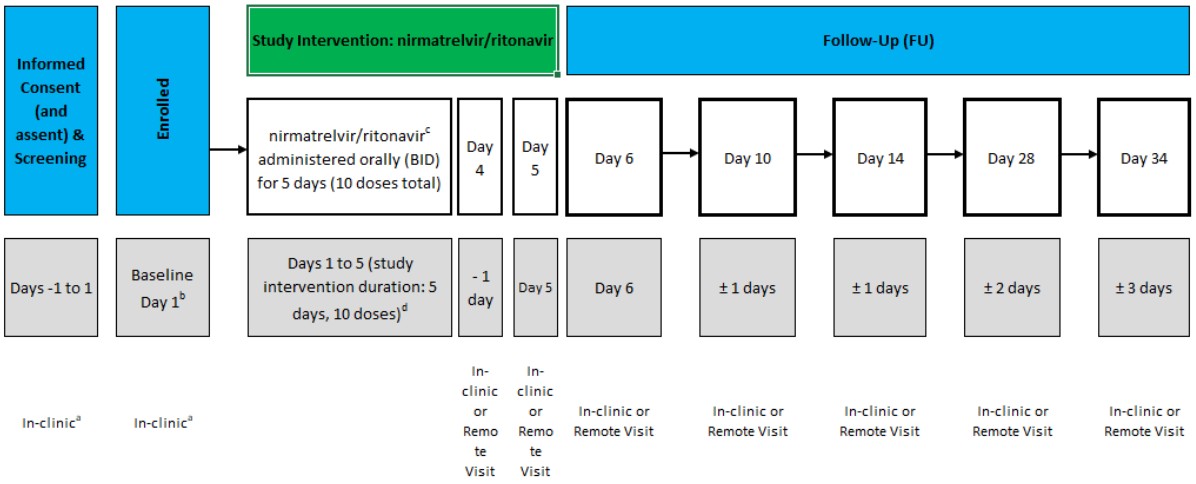
### 12.1.2. 治験デザイン[a]

本治験は，症候性 COVID-19 を有し，重症化リスクの高い外来小児患者約 140 例を対象に，PF-07321332/リトナビルの安全性，PK および有効性を評価する非盲検，単一群，第 2/3 相試験である。COVID-19 の確定診断を受けた適格な治験参加者のうち，Cohort 1（体重 40 kg 以上，Cohort 1a：12～18 歳未満，Cohort 1b：6～12 歳未満）に組み入れられた治験参加者には PF-07321332/リトナビル 300 mg/100 mg BID（12 時間ごと）を 5 日間経口投与することとした（合計 10 回投与）。Cohort 2（体重 20～40 kg 未満，6～18 歳未満）の適格な治験参加者には PF-07321332/リトナビル 150 mg/100 mg BID（12 時間ごと）を 5 日間経口投与することとした（合計 10 回投与）。Cohort 1b および 2 への組み入れは，Cohort 1a に組み入れた最初の 3 例の治験参加者の PK データが得られ，モデリングおよびシミュレーションにより Cohort 1b および 2 の用量を確認した後に開始することとした。Cohort 3～5 については，治験実施計画書の改訂により用量設定および製剤変更に関する情報を含める計画である。

合計の治験期間は最長 5 週間であり，ベースライン（Day 1）前 48 時間以内のスクリーニング期間，計 5 日間の治験薬投与期間，Day 28 までの有効性評価期間，Day 34 までの安全性追跡調査期間，ならびに有害事象および重篤な有害事象の回復までの継続的な安全性情報収集（該当する場合）で構成される（Figure 12-1）。

[a] Protocol（Amendment 1）1.1項より引用

**Figure 12-1. Schema**




a The screening (up to 48 hours), baseline visits should be conducted at the site.
b Baseline/Day 1 (Tasso device provided to participant and training given) for PK samples collected at Baseline, Day 4, and Day 5
c nirmatrelvir/ritonavir dosage will be assigned in cohorts 1 and 2 based on age and weight
d Study intervention is a total of 10 doses. If only 1 dose was administered on Day 1, study intervention administration should end on Day 6.

Source: Protocol (Amendment 1) 1.2 項

### 12.1.3. 診断および主な組み入れ基準[a]

治験参加者は 18 歳未満の男性または女性で，組み入れ前 72 時間以内に採取した検体で RT-PCR または保健当局が承認した他の診断方法により SARS-CoV-2 感染が確認されており，かつ組み入れ日前 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登録日に COVID-19 に起因する規定の徴候や症状が 1 つ以上認められる者，COVID-19 の重症化リスクの増加と関連する規定の特性または基礎疾患が 1 つ以上認められる者とした。

### 12.1.4. 治験薬，用法および用量，投与期間

#### 12.1.4.1. 治験薬[b]

治験薬の詳細を Table 12-2 に示した。

**Table 12-2. Study Intervention(s) Administered**

| **Study Interventions(s)** | | |
|---|---|---|
| **Intervention Name** | nirmatrelvir | ritonavir |
| **ARM Name (group of participants receiving a specific treatment (or no treatment)** | nirmatrelvir /ritonavir | nirmatrelvir/ritonavir |
| **Type** | Drug | Drug |
| **Dose Formulation** | tablet | tablet |

[a] Protocol (Amendment 1) 5.1項より引用

[b] Protocol (Amendment 1) 6.1項より引用

| Study Interventions(s) | | |
|---|---|---|
| **Unit Dose Strength(s)** | 150 mg | 100 mg |
| **Dosage Level(s)** | 300 mg q12h for 5 days (10 doses total) | 100 mg q12h for 5 days (10 doses total) |
| | 150 mg q12h for 5 days (10 doses total) | 100 mg q12h for 5 days (10 doses total) |
| **Route of Administration** | oral | oral |
| **Sourcing** | Provided centrally by the sponsor | Provided centrally by the sponsor |
| **[Current/Former Name(s) or Alias(es)]** | PF-07321332/nirmatrelvir | ritonavir |

#### 12.1.4.2. 用法，用量および投与期間[a]

Cohort 1 の体重 40 kg 以上の治験参加者には，PF-07321332 150 mg 錠をリトナビル 100 mg 錠と 5 日間併用投与した。治験参加者には，PF-07321332 150 mg のブリスターカード 1 枚とリトナビル錠が入ったボトル 1 本を交付し，以下の投与方法を指示した。

- PF-07321332 150 mg 2 錠を 12 時間ごとに服用する。
- リトナビル 100 mg 1 錠を 12 時間ごとに服用する。

Cohort 2 の体重 20 kg 以上 40 kg 未満の治験参加者には，PF-07321332 150 mg のブリスターカード 1 枚とリトナビル錠の入ったボトル 1 本を交付し，以下の投与方法を指示することとした。

- PF-07321332 150 mg 1 錠を 12 時間ごとに服用する。
- リトナビル 100 mg 1 錠を 12 時間ごとに服用する。

治験参加者は，来院期間中の Day 1 に治験薬の初回投与を受けた。すなわち，Cohort 1 では，PF-07321332 150 mg 2 錠とリトナビル 100 mg 1 錠を同時に服用した。治験参加者が都合のよい 12 時間ごとの服用スケジュールを選択できるように，2 回目の服用時刻を多少調整してもよいが，初回投与から 4 時間以上かつ 12 時間以内に投与し，その後の服用は少なくとも 4 時間の間隔をあけて 12 時間ごとに行うこととした。治験参加者は治験薬をそのまま水とともに服用することとし，服用前に手でいじったり，噛んだりしないこととした。

### 12.1.5. 評価項目

Table 12-1 参照。

[a] Protocol (Amendment 1) 6.1.1項より引用

### 12.1.6. 統計解析方法

#### 12.1.6.1. 解析対象集団[a]

解析対象集団の定義を Table 12-3 に示した。

**Table 12-3. Analysis Sets**

| Participant Analysis Set | Description |
|---|---|
| Full Analysis Set (FAS) | All participants enrolled in the study. |
| PK Analysis Set (PKAS) | All participants enrolled in the study, who take at least 1 dose of study intervention and who have at least 1 study drug plasma measurement available. |
| Safety Analysis Set (SAS) | All participants enrolled in the study and who take at least 1 dose of study intervention. |

#### 12.1.6.2. 統計解析[b]

すべての評価項目の記述統計量を全体および Cohort 別に示す。スクリーニングされた治験参加者数，治験薬の投与を完了した治験参加者数，治験を完了した治験参加者数については FAS を対象にそれぞれ集計する。すべての中止の理由を全体および Cohort 別に要約する。FAS を対象に，ベースラインの人口統計学的特性およびその他の特性を全体および Cohort 別に集計する。連続変数の評価項目については，ベースラインからの変化の記述統計量を示し，共分散分析（analysis of covariance：ANCOVA）モデルで解析する。2 値変数の評価項目については，事象が認められた治験参加者の割合を全体および Cohort 別に要約する。カテゴリー変数の評価項目については，各カテゴリーの治験参加者の割合を全体および Cohort 別に要約する。

目標症例数（Cohort 別）：

- Cohort 1：体重 40 kg 以上，50 例*

    a. 12 歳以上 18 歳未満，b. 6 歳以上 12 歳未満

- Cohort 2：体重 20 kg 以上 40 kg 未満，6 歳以上 18 歳未満，50 例*
- Cohort 3：2 歳以上 6 歳未満，20 例
- Cohort 4：1 ヵ月齢以上 2 歳未満，20 例
- Cohort 5：1 ヵ月齢未満（最低年齢はない，約 2 例）

[a] Protocol (Amendment 1) 9.2項より引用
[b] Protocol (Amendment 1) 9.3項，9.5項より引用

* Cohort 1 と Cohort 2 を合わせて，2 歳刻みの年齢群あたり最低 5 例の小児治験参加者

**12.2. 試験結果[a]**

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までに投与を完了し，14 日間の追跡調査を完了した治験参加者 3 例の安全性の結果（データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日[b]）を M2.5.5 項に示した。

[a] Nirmatrelvir 2022 2.5 Clinical Overview NDA_June 2022 version 1.0 より引用

[b] Nirmatrelvir-ritonavir_2.7.4 Summary of Clinical Safety_NDA_June 2022 より引用