



**フェーズ1/2/3、プラセボ対照、ランダム化、オブザーバーブラインド、
SARS-COV-2 RNAワクチンの安全性、忍容性、免疫原性、および有効性を評価す
るための用量設定試験
健康な個人のCOVID-19に対する候補者**

治験依頼者：	BioNTech
実施者による研究：	ファイザー
研究介入番号：	PF-07302048
研究介入名：	RNAベースのCOVID-19ワクチン
US IND番号：	19736
EudraCT番号：	2020-002641-42
プロトコル番号：	C4591001
段階：	1/2/3
短いタイトル： 健康な個人におけるCOVID-19に対するRNAワクチン候補の安全性、忍容性、免疫原性、および有効性を評価するための第1/2/3相試験	

目次

表のリスト.....	8
1. プロトコルの概要.....	9
1.1. あらすじ.....	9
1.2. スキーマ.....	17
1.3. 活動のスケジュール.....	18
1.3.1. フェーズ1.....	18
1.3.2. フェーズ2/3.....	23
2. はじめに.....	26
2.1. 研究の理論的根拠.....	26
2.2. バックグラウンド.....	26
2.2.1. 臨床概要.....	27
2.3. ベネフィット/リスクアセスメント.....	27
2.3.1. リスクアセスメント.....	29
2.3.2. 利益評価.....	31
2.3.3. 全体的な利益/リスクの結論.....	31
3. 目的、エスティマンド、およびエンドポイント.....	31
3.1. フェーズ1の場合.....	31
3.2. フェーズ2/3の場合.....	33
4. 研究デザイン.....	36
4.1. 全体的なデザイン.....	36
4.1.1. フェーズ1.....	36
4.1.2. フェーズ2/3.....	37
4.2. 研究デザインの科学的根拠.....	39
4.3. 用量の正当化.....	39
4.4. 研究の終わりの定義.....	40
5. 調査対象者.....	40
5.1. 包含基準.....	40
5.2. 除外基準.....	41

5.3. ライフスタイルに関する考慮事項.....	44
5.3.1. 避妊.....	44
5.4. 画面の失敗.....	44
5.5. 登録/無作為化/研究を一時的に遅らせるための基準 介入管理.....	44
6. 研究介入.....	45
6.1. 実施された研究介入.....	46
6.1.1. 製造プロセス.....	46
6.1.2. 管理.....	46
6.2. 準備/取り扱い/保管/説明責任.....	47
6.2.1. 準備と調剤.....	48
6.3. バイアスを最小限に抑えるための対策：ランダム化と盲検化.....	48
6.3.1. 研究介入への割り当て.....	48
6.3.2. サイト担当者の盲検.....	48
6.3.3. スポンサーの盲検.....	49
6.3.4. ブラインドを破る.....	50
6.4. 介入コンプライアンスの研究.....	50
6.5. 併用療法.....	50
6.5.1. 調査中は禁止.....	50
6.5.2. 調査中に許可される.....	51
6.6. 用量変更.....	51
6.7. 研究終了後の介入.....	52
7. 研究介入の中止および参加者の中止/ WITHDRAWAL.....	52
7.1. 研究介入の中止.....	52
7.2. 参加者の研究の中止/離脱.....	53
7.2.1. 同意の撤回.....	53
7.3. フォローアップに失敗しました.....	54
8. 研究の評価と手順.....	54
8.1. 有効性および/または免疫原性の評価.....	55
8.1.1. 生物学的サンプル.....	58
8.2. 安全性評価.....	58
8.2.1. 臨床安全性検査室評価（フェーズ1参加者のみ）.....	59

8.2.2。電子日記.....	59
8.2.2.1。グレーディングスケール.....	60
8.2.2.2。局所反応.....	60
8.2.2.3。全身イベント.....	61
8.2.2.4。熱.....	62
8.2.2.5。解熱薬.....	62
8.2.3。フェーズ1停止規則.....	62
8.2.4。強化されたCOVID-19を表す可能性のあるイベントの監視 およびフェーズ2/3停止規則.....	64
8.2.5。停止規則が満たされた後の無作為化とワクチン接種.....	64
8.2.6。妊娠検査.....	65
8.3。有害事象および重篤な有害事象.....	65
8.3.1。AEおよびSAE情報を収集するための期間と頻度.....	65
8.3.1.1。ファイザーの安全性へのSAEの報告.....	66
8.3.1.2。重大でないAEおよびSAEをCRFに記録する.....	66
8.3.2。AEおよびSAEの検出方法.....	66
8.3.3。AEおよびSAEのフォローアップ.....	66
8.3.4。SAEの規制報告要件.....	67
8.3.5。妊娠中または授乳中の曝露、および職業 曝露.....	67
8.3.5.1。妊娠中の曝露.....	67
8.3.5.2。母乳育児中の曝露.....	69
8.3.5.3。職業曝露.....	69
8.3.6。心血管および死亡イベント.....	70
8.3.7。疾患関連のイベントおよび/または疾患関連の結果ではない AEまたはSAEとしての資格.....	70
8.3.8。特に関心のある有害事象.....	70
8.3.8.1。有効性の欠如.....	70
8.3.9。医療機器の欠陥.....	70
8.3.10。医療過誤.....	70
8.4。過剰摂取の治療.....	71
8.5。薬物動態.....	72
8.6。薬力学.....	72

8.7. 遺伝学.....	72
8.8. バイオマーカー.....	72
8.9. 免疫原性の評価.....	72
8.10. 医療経済学.....	72
8.11. 研究手順.....	72
8.11.1. フェーズ1	72
8.11.1.1. スクリーニング：（訪問1の0～28日前）	72
8.11.1.2. 訪問1-予防接種1:(1日目)	74
8.11.1.3. 訪問2-翌日のフォローアップ訪問（予防接種1）：（1 訪問後3日まで1）	76
8.11.1.4. 訪問3-1週間のフォローアップ訪問（予防接種1）：（6から 訪問後8日1）	78
8.11.1.5. 訪問4-予防接種2：（訪問1から19～23日後）	79
8.11.1.6. 訪問5-1週間のフォローアップ訪問（予防接種2）：（6から 訪問後8日4）	81
8.11.1.7. 訪問6-2週間のフォローアップ訪問（予防接種2）：（12から 訪問から16日後4）	82
8.11.1.8. 訪問7-1か月のフォローアップ訪問：（28～35日後 訪問4）	83
8.11.1.9. 訪問8-6か月のフォローアップ訪問：（175から189日 訪問後4）	84
8.11.1.10. 訪問9～12か月のフォローアップ訪問：（350～378日 訪問後4）	84
8.11.1.11. 訪問10-24か月のフォローアップ訪問：（714から742日 訪問後4）	85
8.11.2. フェーズ2/3.....	85
8.11.2.1. 訪問1-予防接種1:(1日目)	85
8.11.2.2. 訪問2-予防接種2：（訪問1から19～23日後）	88
8.11.2.3. 訪問3-1か月のフォローアップ訪問（予防接種2後）： （訪問後28～35日2）	90
8.11.2.4. 訪問4～6か月のフォローアップ訪問：（175～189日 訪問後2）	91
8.11.2.5. 訪問5～12か月のフォローアップ訪問：（350～378日 訪問後2）	91
8.11.2.6. 訪問6-24か月のフォローアップ訪問：（714～742日 訪問後2）	92

8.12. グレード3またはグレード4の反応が疑われる場合の予定外の訪問.....	92
8.13. COVID-19サーベイランス (すべての参加者)	93
8.13.1. 潜在的なCOVID-19の病気の訪問:(潜在的なCOVID-19の病気の発症後3日以内が最適)	95
8.13.2. 潜在的なCOVID-19回復期訪問：(28～35日後潜在的なCOVID-19病気の訪問)	96
8.14. コミュニケーションとテクノロジーの使用.....	96
8.15. SARS-CoV-2NAATの結果は訪問1と2および潜在的なCOVID-19の病気の訪問からの結果.....	97
9.統計上の考慮事項.....	98
9.1. 推定値と統計的仮説.....	98
9.1.1. 見積もり.....	98
9.1.2. 統計的仮説.....	99
9.1.2.1. 有効性に関する統計的仮説の評価.....	99
9.1.2.2. 免疫原性の統計的仮説評価.....	99
9.2. サンプルサイズの決定.....	99
9.3. 分析セット.....	101
9.4. 統計分析	102
9.4.1. 免疫原性分析.....	102
9.4.2. 有効性分析.....	107
9.4.3. 安全性分析.....	109
9.4.4. その他の分析.....	110
9.5. 中間分析.....	111
9.5.1. 分析のタイミング.....	114
9.6. データ監視委員会またはその他の独立した監視委員会.....	114
10.ドキュメントと運用のサポート	
考慮事項.....	116
10.1. 付録1：規制、倫理、および研究の監視に関する考慮事項.....	116
10.1.1. 規制および倫理上の考慮事項.....	116
10.1.1.1. プロトコルまたはICHGCPの安全性の問題と重大な違反の報告	116
10.1.2. インフォームドコンセントのプロセス.....	117
10.1.3. データ保護.....	118

10.1.4。臨床試験データの普及.....	118
10.1.5。データ品質保証.....	119
10.1.6。ソースドキュメント.....	120
10.1.7。調査とサイトの開始と閉鎖.....	121
10.1.8。スポンサーの資格のある医療関係者.....	121
10.2。付録2：臨床検査.....	123
10.3。付録3：有害事象：記録、評価、フォローアップ、および報告の定義と手順..	125
10.3.1。AEの定義.....	125
10.3.2。SAEの定義.....	126
10.3.3。AEおよび/またはSAEの記録/報告およびフォローアップ.....	128
10.3.4。SAEの報告.....	131
10.4。付録4：避妊ガイダンス.....	132
10.4.1。男性参加者の生殖基準.....	132
10.4.2。女性参加者の生殖基準.....	132
10.4.3。出産の可能性のある女性.....	133
10.4.4。避妊法.....	134
10.5。付録5：肝臓の安全性：推奨される行動とフォローアップ評価.....	136
10.6。付録6：略語.....	138
10.7。付録7：拡張COVID-19の停止および警告規則.....	142
10.8。付録8：慢性の参加者の包含を許可するための基準 安定したHIV、HCV、またはHBV感染.....	145
11.参考文献.....	146

表のリスト

表1。	ローカルリアクショングレーディングスケール.....	60
表2。	全身イベント評価尺度.....	61
表3。	発熱のスケール.....	62
表4。	非劣性評価の検出力分析.....	100
表5。	想定される真のイベントによる少なくとも1AEの観測確率 異なるサンプルサイズのレート.....	101
表6。	中間分析計画と有効性と無益性の境界.....	112
表7。	統計設計の動作特性：成功の確率 または中間分析の失敗.....	113
表8。	統計設計の動作特性：成功の確率 最終分析および全体のために.....	113
表9。	検査室異常評価尺度.....	123
表10。	停止規則：ワクチングループの重症例の数が 事前に指定された停止規則値 (S)	143
表11。	警告規則：ワクチングループの重症例の数が事前に指定された数 以上の場合、さらなる措置が取られます アラートルール値 (A)	144

1. プロトコルの概要

1.1. あらすじ

短いタイトル：健康な個人におけるCOVID-19に対するRNAワクチン候補の安全性、忍容性、免疫原性、および有効性を評価するための第1/2/3相試験

理論的根拠

中国の武漢で検出された原因不明の肺炎が最初に報告されたのは2019年12月。2020年1月8日、この発生の原因となった病原体は新しいコロナウイルス2019として特定されました。この発生は2020年1月30日に国際懸念の公衆衛生緊急事態として宣言されました。2020年2月12日、ウイルスは正式に重症急性と名付けられました。呼吸器症候群コロナウイルス2 (SARS-CoV-2)、およびWHOは、SARS-CoV-2によって引き起こされる疾患をコロナウイルス疾患2019 (COVID-19) と正式に命名しました。2020年3月11日、WHOは、COVID-19の発生状況を流行からパンデミックにアップグレードしました。これは、現在、世界中で高速に広がっています。

現在、SARS-CoV-2またはCOVID-19の感染を防ぐための認可されたワクチンはありません。COVID-19の急速な感染と米国およびその他の地域での病気の発生率を考えると、効果的なワクチンの迅速な開発が最も重要です。

BioNTechは、SARS-CoV-2を含む新興感染症に対するワクチンの迅速な開発を可能にするプラットフォームアプローチを使用して、RNAベースのワクチン候補を開発しました。各ワクチン候補は、ヌクレオシド修飾メッセンジャーRNA (modRNA、BNT162b) のプラットフォームに基づいています。各ワクチン候補は、SARS-CoV-2完全長、P2変異体、融合前スパイク糖タンパク質 (P2S) (バージョン9)、または三量体化SARS-CoV-2スパイク糖タンパク質受容体結合ドメイン (RBD) の2つの抗原のうちの1つを発現します。(バージョン5)。したがって、この研究でテストされる2つのSARS-CoV-2ワクチン候補は次のとおりです。

BNT162b1 (バリエントRBP020.3) : RBDをコードするmodRNA。

BNT162b2 (バリエントRBP020.2) : P2SをコードするmodRNA。

すべての候補は、同じ脂質ナノ粒子 (LNP) 組成で処方されます。この研究は、COVID-19に対するこれらの予防的BNT162ワクチンの安全性、免疫原性、および有効性を調査することを目的としています。

目的、見積もり、およびエンドポイント

フェーズ1の場合

目的	見積もり	エンドポイント
<p>プライマリ: 1回または2回の投与後の健康な成人における予防的BNT162ワクチンの安全性と忍容性のプロファイルを説明する</p>	<p>プライマリ: 少なくとも1回の試験介入を受けた参加者において、以下を報告する参加者の割合:</p> <ul style="list-style-type: none"> 各投与後最大7日間の局所反応 各投与後最大7日間の全身イベント 最後の投与から1~1か月後の投与による有害事象 (AE) 最後の投与から1~6か月後の投与からの重篤なAE (SAE) 	<p>プライマリ:</p> <ul style="list-style-type: none"> 局所反応 (注射部位の痛み、発赤、腫れ) 全身性イベント (発熱、倦怠感、頭痛、悪寒、嘔吐、下痢、新たなまたは悪化した筋肉痛、および新たなまたは悪化した関節痛) AE SAE
	<p>さらに、参加者の割合は次のとおりです。</p> <ul style="list-style-type: none"> 異常な血液学および化学実験室の値は、投与1の1日後と7日後です。用量2の7日後 血液学および化学の実験室評価における等級の変化 ベースラインと用量1後1日から7日の間; 用量2の前および用量2の7日後 	<p>血液学および化学実験室のパラメータの詳細 セクション10.2</p>
<p>二次: 1回または2回の投与後に健康な成人で予防的BNT162ワクチンによって誘発される免疫応答を説明する</p>	<p>二次: 主要なプロトコル基準に準拠している参加者 (評価可能参加者) 研究介入を受けた後の以下の時点で:</p> <p>用量1の7日後および21日後。投与2後7日および14日および1、6、12、および24か月</p>	<p>二次:</p>
	<ul style="list-style-type: none"> 各時点での幾何平均力価 (GMT) ワクチン接種前からその後の各時点までの幾何平均倍率上昇 (GMFR) 予防接種 参加者の割合 ワクチン接種前からワクチン接種後の各後続時点までの4倍以上の上昇を達成 	<p>SARS-CoV-2中和力価</p>

目的	見積もり	エンドポイント
	<ul style="list-style-type: none"> 幾何平均濃度 (GMC) 各時点で ワクチン接種前からワクチン接種後の各後続時点までのGMFR 参加者の割合 ワクチン接種前からワクチン接種後の各後続時点までの4倍以上の上昇を達成 	S1結合IgGレベルとRBD結合IgGレベル
	<ul style="list-style-type: none"> 各時点での結合IgGレベルの幾何平均に対するSARS-CoV-2中和力価の幾何平均の比によって推定される幾何平均比 (GMR) 	<ul style="list-style-type: none"> SARS-CoV-2中和力価 S1結合IgGレベル RBD結合IgGレベル

フェーズ2/3の場合

目的 ^a	見積もり	エンドポイント
一次有効性		
<p>予防的BNT162b2の有効性を評価するには ワクチン接種前に感染の証拠がなく、参加者に2回目の投与の7日後に発生するCOVID-19が確認された</p>	<p>主要なプロトコル基準に準拠している参加者（評価可能な参加者）では、2回目の試験介入を受けてから少なくとも7日後： 100× (1 - IRR) [プラセボに対する能動ワクチンの比率]</p>	<p>中央研究所または地域に基づくフォロアアップの1000人年あたりのCOVID-19発生率 過去のSARS-CoV-2感染の血清学的またはウイルス学的証拠がない（2回目の投与を受けてから最大7日後）参加者でNAATが確認された</p>
<p>予防的BNT162b2の有効性を評価するには 確認されたCOVID-19は、2回目の投与の7日後から参加者の有無にかかわらず発生しません 予防接種前の感染の証拠</p>	<p>主要なプロトコル基準に準拠している参加者（評価可能な参加者）では、2回目の試験介入を受けてから少なくとも7日後： 100× (1 - IRR) [プラセボに対する能動ワクチンの比率]</p>	<p>中央研究所または地域に基づくフォロアアップの1000人年あたりのCOVID-19発生率 NAATを確認</p>
一次安全性		
<p>ランダム化された最初の360人の参加者における予防的BNT162b2の安全性プロファイルを定義する（フェーズ2）</p>	<p>少なくとも1回の試験介入を受けた参加者では、報告している参加者の割合： <ul style="list-style-type: none"> 各投与後最大7日間の局所反応 各投与後最大7日間の全身イベント 2回目の投与から1～7日後のAE 2回目の投与から1～7日後のSAE </p>	<ul style="list-style-type: none"> 局所反応（注射部位の痛み、発赤、腫れ） 全身性イベント（発熱、倦怠感、頭痛、悪寒、嘔吐、下痢、新たなまたは悪化した筋肉痛、および新たなまたは悪化した関節痛） AE SAE

目的 ^a	見積もり	エンドポイント
<p>予防的BNT162b2の安全性プロファイルを定義するには <u>すべての参加者</u> フェーズ2/3でランダム化</p>	<p>少なくとも1回の試験介入を受けた参加者において、以下を報告する参加者の割合：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 各投与後最大7日間の局所反応 ● 各投与後最大7日間の全身イベント ● 2回目の投与から1～1か月後のAE ● 2回目の投与から1～6か月後のSAE 	<ul style="list-style-type: none"> ● AE ● SAE ● 少なくとも6000人の参加者のサブセット： <ul style="list-style-type: none"> ○ 局所反応（注射部位の痛み、発赤、腫れ） ○ 全身イベント（発熱、倦怠感、頭痛、悪寒、嘔吐、下痢、新たなまたは悪化した筋肉痛、および新たなまたは悪化した関節痛）
<p>予防的BNT162b2の安全性プロファイルを定義するには フェーズ3の12～15歳の参加者</p>	<p>少なくとも1回の試験介入を受けた参加者において、以下を報告する参加者の割合：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 各投与後最大7日間の局所反応 ● 各投与後最大7日間の全身イベント ● 2回目の投与から1～1か月後のAE ● 2回目の投与から1～6か月後のSAE 	<ul style="list-style-type: none"> ● 局所反応（注射部位の痛み、発赤、腫れ） ● 全身性イベント（発熱、倦怠感、頭痛、悪寒、嘔吐、下痢、新たなまたは悪化した筋肉痛、および新たなまたは悪化した関節痛） ● AE ● SAE
二次有効性		
<p>予防的BNT162b2の有効性を評価するには ワクチン接種前の感染の証拠なしに参加者の2回目の投与の14日後に発生する確認されたCOVID-19</p>	<p>主要なプロトコル基準に準拠している参加者（評価可能な参加者）では、2回目の試験介入を受けてから少なくとも14日後：</p> <p>100× (1 - IRR) [プラセボに対する能動ワクチンの比率]</p>	<p>中央研究所または地域に基づくフォローアップの1000人年あたりのCOVID-19発生率 過去のSARS-CoV-2感染の血清学的またはウイルス学的証拠がない（2回目の投与を受けてから最大14日後）参加者でNAATが確認された</p>
<p>予防的BNT162b2の有効性を評価するには 確認されたCOVID-19は、2回目の投与の14日後から参加者の有無にかかわらず発生します 予防接種前の感染の証拠</p>	<p>主要なプロトコル基準に準拠している参加者（評価可能な参加者）では、2回目の試験介入を受けてから少なくとも14日後：</p> <p>100× (1 - IRR) [プラセボに対する能動ワクチンの比率]</p>	<p>中央研究所または地域に基づくフォローアップの1000人年あたりのCOVID-19発生率 NAATを確認</p>
<p>予防的BNT162b2の有効性を評価するには 重度のCOVID-19が確認された ワクチン接種前の感染の証拠なしに参加者の2回目の投与後7日および14日から発生</p>	<p>主要なプロトコル基準に準拠している参加者（評価可能な参加者）</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 少なくとも7日と ● 少なくとも14日 <p>研究介入の2回目の投与を受けた後：</p> <p>100× (1 - IRR) [プラセボに対する能動ワクチンの比率]</p>	<p>重度のCOVID-19が確認されました 過去のSARS-CoV-2感染の血清学的またはウイルス学的証拠がない（2回目の投与を受けてから最大7日および最大14日）参加者における1000人年の追跡調査あたりの発生率</p>

目的 ^a	見積もり	エンドポイント
<p>予防的BNT162b2の有効性を評価するには 重度のCOVID-19が確認されたワクチン接種前の感染の証拠がある場合とない場合の参加者において、2回目の投与の7日後および14日後に発生する</p>	<p>主要なプロトコル基準に準拠している参加者（評価可能な参加者）</p> <ul style="list-style-type: none"> • 少なくとも7日と • 少なくとも14日 <p>研究介入の2回目の投与を受けた後 ： 100× (1 - IRR) [プラセボに対する能動ワクチンの比率]</p>	<p>重度のCOVID-19が確認されました 1000人年あたりの発生率のフォローアップ</p>
<p>予防的BNT162b2の有効性を説明するには 確認されたCOVID-19（CDCで定義された症状による） ワクチン接種前の感染の証拠なしに参加者の2回目の投与後7日および14日から発生</p>	<p>主要なプロトコル基準に準拠している参加者（評価可能な参加者）</p> <ul style="list-style-type: none"> • 少なくとも7日と • 少なくとも14日 <p>研究介入の2回目の投与を受けた後 ： 100× (1 - IRR) [プラセボに対する能動ワクチンの比率]</p>	<p>中央研究所または地域に基づくフォローアップの1000人年あたりのCOVID-19発生率 過去のSARS-CoV-2感染の血清学的またはウイルス学的証拠がない（2回目の投与を受けてから最大7日および最大14日）参加者でNAATが確認された</p>
<p>予防的BNT162b2の有効性を説明するには 確認されたCOVID-19（CDCで定義された症状による） ワクチン接種前の感染の証拠がある場合とない場合の参加者において、2回目の投与の7日後および14日後に発生する</p>	<p>主要なプロトコル基準に準拠している参加者（評価可能な参加者）</p> <ul style="list-style-type: none"> • 少なくとも7日と • 少なくとも14日 <p>研究介入の2回目の投与を受けた後 ： 100× (1 - IRR) [プラセボに対する能動ワクチンの比率]</p>	<p>中央研究所または地域に基づくフォローアップの1000人年あたりのCOVID-19発生率 NAATを確認</p>
二次免疫原性		
<p>16～25歳の参加者と比較して、12～15歳の参加者における予防的BNT162b2に対する免疫応答の非劣性を実証すること</p>	<p>GMR、ワクチン接種完了後1か月の2つの年齢グループ（12～15歳から16～25歳）におけるSARS-CoV-2中和力価の幾何平均の比率によって推定</p>	<p>過去のSARS-CoV-2感染の血清学的またはウイルス学的証拠がない（2回目の投与を受けてから最大1か月後）参加者のSARS-CoV-2中和力価</p>
探索的		
<p>以前にSARS-CoV-2感染の血清学的またはウイルス学的証拠がある場合とない場合の参加者における予防的BNT162b2に対する免疫応答と免疫応答の持続性を経時的に評価すること</p> <p>予防接種</p>	<p>GMC / GMT、GMFR、およびベースラインと定義されたしきい値を超える力価を持つ参加者の割合 予防接種完了後1、6、12、24か月</p>	<ul style="list-style-type: none"> • S1結合IgGレベルおよび/またはRBD結合IgGレベル • SARS-CoV-2中和力価
<p>研究中に確認されたCOVID-19の有無にかかわらず参加者のSARS-CoV-2に対する免疫応答（非S）を評価すること</p>		<ul style="list-style-type: none"> • N結合抗体
<p>以下の場合のBNTワクチン候補に対する血清学的反応を説明する。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 確認されたCOVID-19 • 重度のCOVID-19が確認されました • SARS-CoV-2感染なし • 確認されたCOVID-19 		<ul style="list-style-type: none"> • S1結合IgGレベルおよび/またはRBD結合IgGレベル • SARS-CoV-2中和力価

目的 ^a	見積もり	エンドポイント
安全性を説明するために、 免疫原性、および予防的BNT162b2の有効性 安定したHIV疾患が確認された個人		•• 記載されているすべての安全性、免疫原性、および有効性のエンドポイント 上記
予防の安全性と免疫原性を説明する によって生成された研究介入でワクチン接種された16~55歳の個人のBNT162b2 「プロセス1」または「プロセス2」の製造 ^b		•• 上記のすべての安全性エンドポイント •• SARS-CoV-2中和力価

a. フェーズ3のHIV陽性の参加者は、特定の探索的目的を除いて、目的の分析には含まれません。

b. 見る [セクション6.1.1](#) 製造プロセスの説明については。

全体的なデザイン

これは、健康な個人を対象としたフェーズ1/2/3、多施設、多国籍、ランダム化、プラセボ対照、オブザーバーブラインド、用量設定、ワクチン候補の選択、および有効性の研究です。

この研究は2つの部分で構成されています。フェーズ1：好ましいワクチン候補と用量レベルを特定する。フェーズ2/3：拡張されたコホートと有効性の部分。これらの部分、およびそれらの間の進行は、スキーマで詳しく説明されています ([セクション1.2](#))。

この研究では、COVID-19に対する2つの異なるSARS-CoV-2 RNAワクチン候補の安全性、忍容性、免疫原性、および1つの候補の有効性を評価します。

- 2回投与（21日間隔）スケジュールとして；
- フェーズ1のさまざまな異なる用量レベルで。
- 3つの年齢グループ（フェーズ1：18~55歳、65~85歳、フェーズ2/3：12歳以上 [12~15、16~55、または> 55歳として階層化]）。

この試験の過程で生成された安全性および/または免疫原性データ、またはドイツで実施されたBioNTech試験（BNT162-01）によっては、フェーズ1のグループが次に高い用量で開始される可能性があります。開始された場合、グループは早期に終了する場合があります、および/またはグループは、記載された最低用量より低い用量レベルまたは記載された最低用量と最高用量の中間の用量レベルで追加され得る。

フェーズ2/3評価用に選択されたワクチン候補は、30 µgの用量のBNT162b2です。

参加者の数

フェーズ1の各グループは15人の参加者で構成されます（12人は能動ワクチンを受け、3プラセボを受け取る）。このフェーズでは、合計195人の参加者に対応する13のグループが調査されます。

フェーズ2/3に選択されたワクチン候補、30 µgの用量のBNT162b2には、次のものが含まれます。21,999人のワクチン接種者。12年から15年の層は、選択された治験施設に登録された最大約2000人の参加者（1000人のワクチン接種者）で構成されます。参加者の最低40%が55年以上の層にすることが意図されています。同数の参加者がプラセボを受け取ります。つまり、1：1の比率でランダム化されます。

介入グループと期間

この研究では、3つの年齢グループ（フェーズ1：18～55歳、65～85歳;フェーズ2/3：12歳以上[12-15、16-55、または>55歳として層別化]）：

- BNT162b1（modRNAを利用しRBDをコードするBNT162 RNA-LNPワクチン）：10 µg、20 µg、30 µg、100 µg
- BNT162b2（modRNAを利用し、P2 SをコードするBNT162RNA-LNPワクチン）：10 µg、20 µg、30 µg

フェーズ2/3評価用に選択されたワクチン候補は、30 µgの用量のBNT162b2です。

参加者は最大約26ヶ月間参加することが期待されています。研究フォローアップの期間は、フェーズ2/3で評価されていないフェーズ1投与群に登録された参加者の間でより短い可能性があります。

データ監視委員会またはその他の独立した監視委員会

この研究では、ファイザーの内部委員会であるIRCを利用して、データをレビューし、用量の増加や特定のグループの継続の変更を可能にします。

外部データ監視委員会（DMC）が形成され、研究全体を通して累積的な非盲検データをレビューします。

統計的手法

研究のフェーズ1のサンプルサイズは、統計的仮説検定に基づいていません。

フェーズ2/3では、VE評価が主な目的になります。VEは次のように定義されます $VE = 100 \times (1 - IRR)$ 、ここでIRRは、ワクチングループで最初に確認されたCOVID-19の病気の割合と、プラセボグループの対応する病気の割合の比率として計算されます。60%の真のVEと4つのIAが計画されていると仮定すると、164のCOVID-19症例が90%を提供します

真のVE> 30%を結論付ける力。これは、プラセボグループで年間1.3%の発生率、6か月以内に164の主要エンドポイント症例が発生し、参加者の20%が評価できないという仮定に基づいて、合計43,998人の参加者（21,999人のワクチン接種者）で達成されます。。発病率をはるかに高い場合、症例の発生はより迅速であると予想され、研究の主要エンドポイントをはるかに早く評価することができます。フェーズ2/3に登録された参加者の総数は、登録時のCOVID-19の発生率、真の基礎となるVE、および有効性または無益性の潜在的な早期停止によって異なる場合があります。

VEは、ベータ二項モデルとVEの事後確率を使用して評価されます。
> 30%が評価されます。

フェーズ3では、最大約2000人の参加者が12~15歳になると予想されます。16~25歳の参加者の反応に対する12~15歳の参加者の予防的BNT162b2に対する免疫応答の非劣性は、1.5倍のマージンを使用してSARS-CoV-2中和力価のGMRに基づいて評価されます。年齢グループごとに200人の評価可能な参加者（または250人のワクチンレシピエント）のサンプルサイズは、GMRに関して非劣性を宣言する90.8%の検出力を提供します（GMR> 0.67の95%CIの下限）。

主要な安全目標は、各ワクチングループの局所反応、全身イベント、AE / SAE、および異常な血液学および化学検査パラメーター（フェーズ1のみ）の記述統計量によって評価されます。フェーズ2/3でAEを要約するために、3層アプローチが使用されます。

16~25歳の参加者と比較した12~15歳の参加者の免疫応答の非劣性を評価する目的を除いて、他の免疫原性の目的は、GMT、GMC、GMFR、4以上の参加者の割合によって記述的に評価されます-SARS-CoV-2中和力価、S1結合IgGレベル、および/またはRBD結合IgGレベルの上昇率、指定されたしきい値以上の参加者の割合、GMC比、および関連する95%信頼区間（CI）さまざまな時点で。

1.2. スキーマ

段階 1

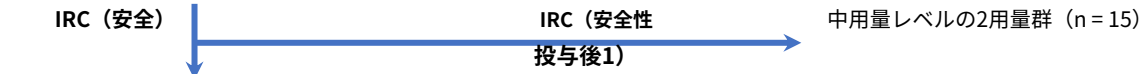
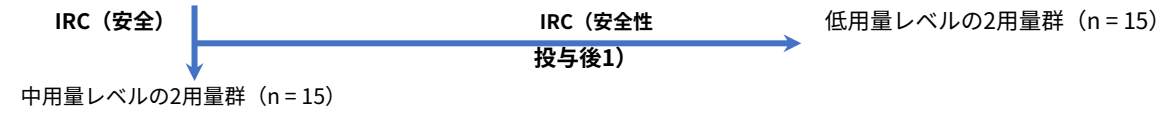
各ワクチン候補について

(4 : 1ランダム化アクティブ : プラセボ)

年齢 : 18~55歳

年齢 : 65-85歳

低用量レベルの2用量群 (n = 15)



フェーズ2/3のグループのIRC選択
(投与1および2後の安全性と免疫原性)

フェーズ2/3

盲検化されていないチーム (これらの参加者) によるフェーズ2データ (最初の360人の参加者) の安全性と免疫原性の分析
フェーズ3にも含まれます
分析)

単一ワクチン候補

年齢 : 12歳以上
(層化12-15、16-55、または> 55)
BNT162b2 30 µgまたはプラセボ2回投与 (グループあたりn~21,999、合計n~43,998)

(1 : 1ランダム化アクティブ : プラセボ)

略語 : IRC =内部レビュー委員会。

1.3. 活動のスケジュール

SoAテーブルは、プロトコルの訪問と手順の概要を示しています。プロトコルへの準拠に必要な各手順と評価の詳細については、プロトコルの「調査の評価と手順」セクションを参照してください。

調査員は、参加者の幸福を保護するために必要な評価または評価を実施するために、SoA表にリストされているものに加えて訪問（計画外の訪問）をスケジュールする場合があります。

1.3.1. フェーズ1

COVID-19が疑われる訪問1（ワクチン接種1）から訪問10（24か月のフォローアップ訪問）までの間はいつでも、計画外の潜在的なCOVID-19病気の訪問と計画外の潜在的なCOVID-19回復期の訪問が必要です。

訪問番号	ふるい分け	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	計画外	計画外
説明にアクセス	Vax1のスクリーニング		次-日 フォローアップ訪問 up Visit (Vax 1) (Vax 1)	1週間 フォローアップ訪問	Vax 2	1週間 フォローアップ訪問 up Visit (Vax 2) (Vax 2)	2週間 フォローアップ訪問 up Visit (Vax 2) (Vax 2)	1か月 フォローアップ訪問 up Visit (Vax 2) (Vax 2)	6か月 フォローアップ訪問 up Visit (Vax 2) (Vax 2)	12-月 フォローアップ訪問 up Visit (Vax 2) (Vax 2)	24-月 フォローアップ訪問 up Visit (Vax 2) (Vax 2)	潜在的な COVID-19 病気の訪問 ^a	潜在的な COVID-19 回復期 訪問
ウィンドウにアクセス (日)	0から28 日々 前 訪問1	1日目	1から3 日々 後 訪問1	6から8 日々 後 訪問1	19から23 日々 後 訪問1	6から8 日々 後 訪問1	12から16 日々 後 訪問1	28から35 日々 後 訪問1	175から 189日 742日 後 訪問1	350から 742日 後 訪問1	714から 後 訪問1	最適には28 3以内 数日後 潜在的な COVID-19 病気の 発症	28~35日 後 潜在的な COVID-19 病気の訪問
インフォームドコンセントを取得する	バツ												
参加者番号を割り当てる	バツ												
人口統計を取得し、 病歴データ	バツ												
現在服用している薬の詳細を 入手する	バツ												
身体検査を行う	バツ	バツ	バツ	バツ	バツ	バツ	バツ						

訪問番号	ふるい分け	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	計画外計画外	計画外計画外	
説明にアクセス	Vax1のスクリーニング		次-日 フォローアップ訪問 (Vax 1) (Vax L)	1週間 フォローアップ訪問 (Vax 1) (Vax L)	Vax 2	1週間2週間 フォローアップ訪問 (Vax 2) (Vax 2)	1週間1か月 フォローアップ訪問 (Vax 2) (Vax 2)	1週間1か月 フォローアップ訪問 (Vax 2) (Vax 2)	1週間1か月 フォローアップ訪問 (Vax 2) (Vax 2)	12-月 フォローアップ訪問 (Vax 2) (Vax 2)	24-月 フォローアップ訪問 (Vax 2) (Vax 2)	潜在的な COVID-19 病気訪問 ^a	潜在的な COVID-19 回復期 訪問	
ウィンドウにアクセス (日)	0から28 日々 前 訪問1	1日目	1から3 日々 後 訪問1	6から8 日々 後 訪問1	19から23 日々 後 訪問1	6から8 日々 後 訪問1	12から16 日々 後 訪問1	28から35 日々 後 訪問1	175から 189日 日々 後 訪問1	74から 78日 日々 後 訪問1	350から 374日 日々 後 訪問1	714から 728日 日々 後 訪問1	最適には28 3以内 数日後 潜在的な COVID-19 病気 発症	28~35日 後 潜在的な COVID-19 (新型コロナウイルス感染症) 病気の訪問
バイタルサインを測定する (体温を含む)	バツ	バツ	バツ	バツ	バツ	バツ	バツ							
血液学および化学のために血液サンプルを収集する 臨床検査 ^b	~10 mL		~10 mL	~10 mL	~10 mL	~10 mL								
スクリーニング血液を収集する HIV、HBsAg、HbC Ab、およびH CVAbテストのサンプル	~10 mL													
以前のCOVID-19感染の血清学的検査	~20 mL													
尿妊娠検査を実施する (該当 する場合)	バツ	バツ			バツ									
鼻を取得する (中程度のタービネート) 綿棒 ^c		バツ			バツ							バツ		
非研究ワクチンを収集する 情報	バツ	バツ	バツ	バツ	バツ	バツ	バツ	バツ	バツ					
適格性を確認する	バツ	バツ			バツ									
禁止されている薬を集める 使用する			バツ	バツ	バツ	バツ	バツ	バツ	バツ	バツ	バツ	バツ	バツ	
血液学をレビューし、 化学の結果		バツ		バツ	バツ	バツ	バツ							
一時的な遅延を確認する 基準		バツ			バツ									
避妊薬の使用を確認する (適切 な場合)	バツ	バツ	バツ	バツ	バツ	バツ	バツ	バツ						

訪問番号	ふるい分け	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	計画外計画外			
説明にアクセス	Vax1のスクリーニング		次-日 フォローアップ Visit (Vax 1) (Vax L)	1週間 フォローアップ 訪問	Vax 2	1週間 フォローアップ Visit (Vax 2) (Vax 2)	2週間 フォローアップ Visit (Vax 2)	1か月 フォローアップ Visit (Vax 2)	6か月 フォローアップ Visit (Vax 2)	12- 月 フォローアップ Visit (Vax 2)	24- 月 フォローアップ Visit (Vax 2)	潜在的な COVID-19 病気 訪問 ^a	潜在的な COVID-19 回復期 訪問		
ウィンドウにアクセス (日)	0から28 日々 前 訪問1	1日目	1から3 日々 後 訪問1	6から8 日々 後 訪問1	19から23 日々 後 訪問1	6から8 日々 後 訪問1	12から16 日々 後 訪問1	28から35 日々 後 訪問1	175から 189日 後 訪問1	175から 189日 後 訪問1	175から 189日 後 訪問1	350から 714日 後 訪問1	714から 1428日 後 訪問1	最適には28 3以内 数日後 潜在的な COVID-19 病気の 発症	28~35日 後 潜在的な COVID-19 病気の 訪問
ランダム化番号を取得する 介入を研究する 割り当て		バツ													
免疫原性評価のために血液サ ンプルを収集する		~50 mL		~50 mL	~50 mL	~50 mL	~50 mL	~50 mL	~50 mL	~50 mL	~50 mL		~20 mL		
研究介入を管理する		バツ			バツ										
研究介入投与後少なくとも3 0分間急性反応を評価する ^d		バツ			バツ										
参加者に説明する コミュニケーション方法 (電子日記を含む 完了)、支援します ダウンロードの参加者 アプリ、または必要に応じてプロビジョ ニングされたデバイスを発行します		バツ													
温度計を提供し、 測定器		バツ			バツ										
反応原性の電子日記を確認する データ (アクティブな日記期間中は 毎日のレビューが最適です)		← →			← →										
進行中のレビュー 反応原性e-日記					バツ		バツ								

COVID-19 (新型コロナウイルス感染症)

訪問番号	ふるい分け	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	計画外計画外	
説明にアクセス	Vax1のスクリーニング		次-日 フォローアップ訪問 (Vax 1) (Vax 1)	1週間 フォローアップ訪問	Vax 2	1週間 フォローアップ訪問 (Vax 2) (Vax 2)	2週間	1か月 フォローアップ訪問	6か月 フォローアップ訪問	12-月 フォローアップ訪問	24-月 フォローアップ訪問 (Vax up訪問)	潜在的な COVID-19 病気の訪問 ^a	潜在的な COVID-19 回復期 訪問
ウィンドウにアクセス (日)	0から28 日々 前 訪問1	1日目	1から3 日々 後 訪問1	6から8 日々 後 訪問1	19から23 日々 後 訪問1	6から8 日々 後 4をご覧ください	12から16 日々 後	28から35 日々 後 189日3	175から 日々 後 742日7	350から 日々 後	714から 日々 後	最適には28 3以内 数日後 潜在的な COVID-19 病気の 発症	28~35日 後 潜在的な COVID-19 (新型コロナウイルス感染症) 病気の訪問
症状と停止日を取得する													
必要に応じてAEとSAEを収集します	バツ	バツ	バツ	バツ	バツ	バツ	バツ	バツ	バツ	バツ	バツ	バツ	バツ
電子日記を収集するか、参加者が削除するのを支援します 応用											バツ		

訪問番号	ふるい分け	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	計画外計画外	
説明にアクセス	Vax1のスクリーニング		次-日 フォローアップ訪問 up Visit (Vax 1) (Vax 1)	1週間 フォローアップ訪問 up Visit (Vax 2) (Vax 2)	Vax 2	1週間 フォローアップ訪問 up Visit (Vax 2) (Vax 2)	2週間 フォローアップ訪問 up Visit (Vax 2) (Vax 2)	1か月 フォローアップ訪問 up Visit (Vax 2) (Vax 2)	6か月 フォローアップ訪問 up Visit (Vax 2) (Vax 2)	12-月 Follow-up訪問 up Visit (Vax 2) (Vax 2)	24-月 COVID-19 Follow-up訪問 up Visit (Vax 2) (Vax 2)	潜在的な COVID-19 病気の訪問 ^a	潜在的な COVID-19 回復期 訪問
ウィンドウにアクセス (日)	0から28 日々 前 訪問1	1日目	1から3 日々 後 訪問1	6から8 日々 後 訪問1	19から23 日々 後 訪問1	6から8 日々 後 訪問1	12から16 日々 後 訪問1	28から35 日々 後 訪問1	175から 189日 742日 後 訪問1	350から 日々 後 訪問1	714から 日々 後 訪問1	最適には28 3以内 数日後 潜在的な COVID-19 病気の 発症	28~35日 後 潜在的な COVID-19 (新型コロナウイルス感染症) 病気の訪問
のコレクション COVID-19関連の臨床 および実験室情報 (局所診断を含む)												バツ	バツ

略語：e-diary = 電子日記; HBc Ab = B型肝炎コア抗体; HBsAg = B型肝炎表面抗原; HCV Ab = C型肝炎ウイルス抗体; HIV = ヒト免疫不全ウイルス; NAAT = 核酸増幅検査; vax = 予防接種。

- a. COVID-19の病気の訪問は、対面または遠隔医療の訪問として実施される場合があります。
- b. 血液学：ヘモグロビン、全血球計算、血小板。血液化学：アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、アルカリホスファターゼ、総ビリルビン、血中尿素窒素 (BUN)、およびクレアチニン。
- c. 訪問1と4で2つの綿棒が採取されます。1つは24時間以内に検査され (可能な場合は現場で、そうでない場合は中央研究所で)、SARS-CoV-2ゲノムがNAAT陰性の場合にのみワクチン接種が続行されます。2つ目は、後のテストのために中央研究所に送られます。
- d. 各グループの最初の5人の参加者は、研究介入投与後少なくとも4時間は現場で観察されます。5人目の参加者が予防接種を受けてから24時間以内に、さらなる予防接種が開始されます。
- e. 探索的COVID-19研究のために、(同意した選択された参加者からの) 訪問の1回で、オプションで約170mLの採血が行われます。

1.3.2. フェーズ2/3

訪問1（ワクチン接種1）と訪問6（24か月のフォローアップ訪問）の間の任意の時点で、計画外の潜在的なCOVID-19病気の訪問と計画外の潜在的なCOVID-19回復期訪問が必要であり、以下を含む潜在的なCOVID-19症状が報告されます。 MIS-C。

訪問番号	1	2	3	4	5	6	計画外	計画外
説明にアクセス	予防接種1	予防接種2	1ヶ月 フォローアップ 訪問	6ヶ月 フォローアップ 訪問	12か月 フォローアップ 訪問	24ヶ月 フォローアップ 訪問	潜在的な COVID-19（新型コロナウイルス感染症） 病気の訪問 ^a	潜在的な COVID-19（新型コロナウイルス感染症） 回復期 訪問
ウィンドウにアクセス（日）	1日目 ^b	19～23日 ²	28～35日 ^{175～189}	訪問後1 数日後 訪問 ²	350から378 数日後 訪問 ²	714から742 数日後 訪問 ²	最適に 3以内 数日後 潜在的な COVID-19（新型コロナウイルス感染症） 病気の発症	28～35日 後 潜在的な COVID-19（新型コロナウイルス感染症） 病気の訪問
インフォームドコンセントを取得する	バツ							
参加者番号を割り当てる	バツ							
人口統計および病歴データを取得する臨床評価を実行する ^c	バツ							
HIV陽性の参加者については、最新のCD4数とHIVウイルス量を記録します	バツ		バツ	バツ	バツ	バツ		
身長と体重を測る温度を測る（体）	バツ	バツ						
尿妊娠検査を実施する（適切な場合）避妊薬の使用を確認する（適切な場合）非研究ワクチン情報を収集する禁止されている薬物使用を収集する	バツ	バツ	バツ	バツ	バツ	バツ	バツ	バツ
適格性を確認する	バツ	バツ						
一時的な遅延基準を確認する	バツ	バツ						
免疫原性評価のために血液サンプルを収集する ^d	～20 mL / ～10 mL		～20 mL / ～10 mL	～20 mL / ～10 mL	～20 mL / ～10 mL	～20 mL / ～10 mL		～20 mL / ～10 mL
鼻（中程度のタービネート）スワブを入手する	バツ	バツ					バツ	

訪問番号	1	2	3	4	5	6	計画外	計画外
説明にアクセス	予防接種1	予防接種2	1ヶ月 フォローアップ 訪問	6ヶ月 フォローアップ 訪問	12か月 フォローアップ 訪問	24ヶ月 フォローアップ 訪問	潜在的な COVID-19 (新型コロナウイルス感染症) 病気の訪問 ^a	潜在的な COVID-19 (新型コロナウイルス感染症) 回復期 訪問
ウィンドウにアクセス (日)	1日目 ^b	19~23日 ²	28~35日 ^{175~189}	訪問後1 数日後 訪問2	350から378 数日後 訪問2	714から742 数日後 訪問2	最適に 3以内 数日後 潜在的な COVID-19 (新型コロナウイルス感染症) 病気の発症	28~35日 後 潜在的な COVID-19 (新型コロナウイルス感染症) 病気の訪問
ランダム化番号を取得し、介入の割り当てを研究する	バツ							
研究介入を管理する	バツ	バツ						
研究介入投与後少なくとも30分間急性反応を評価する	バツ	バツ						
参加者のコミュニケーション方法 (電子日記の記入を含む) を説明し、参加者がアプリをダウンロードするのを支援するか、必要に応じてプロビジョニングされたデバイスを発行します	バツ							
参加者が温度計 (すべての参加者) と測定装置を持っていることを提供/確認します (反応性サブセット参加者のみ)	バツ	バツ						
反応原性の電子日記データを確認します (アクティブな日記期間中は毎日の確認が最適です) ^e	↔	↔						
進行中の反応原性の電子日記の症状を確認し、停止日を取得します ^e		バツ	バツ					
必要に応じてAEとSAEを収集します	バツ	バツ	バツ	バツ ^f	バツ ^f	バツ ^f	バツ	バツ ^f
電子日記を収集するか、参加者がアプリケーションを削除するのを支援します						バツ		

訪問番号	1	2	3	4	5	6	計画外	計画外
説明にアクセス	予防接種1	予防接種2	1ヶ月 フォローアップ 訪問	6ヶ月 フォローアップ 訪問	12か月 フォローアップ 訪問	24ヶ月 フォローアップ 訪問	潜在的な COVID-19 (新型コロナウイルス感染症) 病気の訪問 a	潜在的な COVID-19 (新型コロナウイルス感染症) 回復期 訪問
ウィンドウにアクセス (日)	1日目 b	19～23日 2	28～35日 175～189	訪問後1 数日後 訪問2	350から378 数日後 訪問2	714から742 数日後 訪問2	最適に 3以内 数日後 潜在的な COVID-19 (新型コロナウイルス感染症) 病気の発症	28～35日 後 潜在的な COVID-19 (新型コロナウイルス感染症) 病気の訪問
COVID-19関連の臨床および検査情報の収集 (局所診断を含む)							バツ	バツ

略語：HIV = ヒト免疫不全ウイルス; e-日記 = 電子日記。

- a. COVID-19の病気の訪問は、対面または遠隔医療の訪問として実施される場合があります。
- b. 訪問は2日連続で実施できます。その場合、包含基準と除外基準の評価以降のすべてのステップを同じ日に実行する必要があります。
- c. 必要に応じて、身体検査を含みます。
- d. 16歳以上の参加者から20mLを収集します。12～15歳の参加者から10mLを採取します。反応性サブセット参加者のみ。
- e.
- f. 採血後48時間以内に発生したAEはすべて記録する必要があります (を参照) [セクション8.3.1](#))。

2.はじめに

BNT162 RNAベースのCOVID-19ワクチンは、現在、健康な個人のCOVID-19の予防のために調査されています。

2.1. 研究の理論的根拠

この研究の目的は、健康な個人におけるCOVID-19に対する2つのBNT162 RNAベースのCOVID-19ワクチン候補の安全性、忍容性、免疫原性、および1つの候補の有効性を迅速に説明することです。現在、SARS-CoV-2またはCOVID-19の感染を防ぐための認可されたワクチンはありません。COVID-19の世界的な危機と、米国およびその他の地域でのこの病気の急速な拡大を考えると、効果的なワクチンの迅速な開発が最も重要です。

2.2. バックグラウンド

2019年12月、原因不明の肺炎が中国の武漢で発生しました。2020年1月、新しいコロナウイルス (2019-nCoV) が根本的な原因であることが明らかになりました。1月の後半に、2019-nCoVの遺伝子配列が世界保健機関 (WHO) と一般市民 (MN908947.3) に利用可能になり、ウイルスはベータコロナウイルス亜科。シーケンス分析により、系統樹は、ヒトに感染する別のコロナウイルスである中東呼吸器症候群 (MERS) ウイルスよりも、重症急性呼吸器症候群 (SARS) ウイルス分離株との密接な関係を明らかにしました。

SARS-CoV-2感染症とその結果生じる病気であるCOVID-19は世界的に広がり、ますます多くの国に影響を及ぼしています。

2020年3月11日、WHOはCOVID-19の発生をパンデミックとして特徴づけました。¹ 2020年3月30日付けのWHO状況更新報告書は、南北アメリカでの2457人の死亡を伴う142,081人の確認された症例を含む、世界で33,106人の死亡を伴う693,224人の確認された症例を指摘しました。² 現在、米国では世界で最も多くの症例が報告されています。この連絡の時点で、確認された症例の数は世界的に増加し続けています。現在、SARS-CoV-2感染症またはそれが引き起こす疾患であるCOVID-19を治療するためのワクチンや効果的な抗ウイルス薬はありません。³

予防的なRNAベースのSARS-CoV-2ワクチンは、新たなウイルスに対する免疫に利用できる最も柔軟で最速のアプローチの1つを提供します。^{4,5}

ウイルス抗原をコードするRNAベースのワクチンの開発は、防御免疫応答を誘発することができるタンパク質としてワクチンレシピエントによって発現され、従来のワクチンアプローチに比べて大きな利点を提供します。弱毒生ワクチンとは異なり、RNAワクチンは感染に伴うリスクを伴わず、生ウイルスを投与できない人 (妊娠中の女性や免疫不全の人など) に接種することができます。RNAベースのワクチンは、無細胞のin vitro転写プロセスによって製造されます。これにより、従来のワクチンアプローチよりも短時間で、簡単かつ迅速に多数のワクチン接種を行うことができます。この機能は、アウトブレイクシナリオで最も効果的な対応を可能にするために極めて重要です。

この研究では、ヌクレオシド修飾メッセンジャーRNA (modRNA、BNT162b) のプラットフォームに基づく2つのSARS-CoV-2-RNA脂質ナノ粒子 (RNA-LNP) ワクチンを評価します。各ワクチン候補は、SARS-CoV-2完全長、P2変異体、融合前スパイク糖タンパク質 (P2 S) (バージョン9) または三量体化SARS-CoV-2スパイク糖タンパク質-受容体結合ドメイン (RBD) の2つの抗原のうちの1つを発現します。(バージョン5)。したがって、この研究でテストされる2つのSARS-CoV-2ワクチン候補は次のとおりです。

- **BNT162b1** (バリエーションRBP020.3) : ヌクレオシド修飾メッセンジャーRNA (modRNA) で、自然免疫センサーの活性化能力が鈍く、RBDをコードする発現が増強されています。
- **BNT162b2** (バリエーションRBP020.2) : 上記のヌクレオシド修飾メッセンジャーRNA (modRNA) ですが、P2 Sをコードしています。

フェーズ2/3評価のために選択されたワクチン候補はBNT162b2です。

2.2.1. 臨床概要

この研究の前に、腫瘍学試験でBioNTechからの他の同様に処方されたuRNAリポソームワクチンからの臨床データを与えられた⁶そして、ModernaによるmodRNAインフルエンザワクチンを使用した臨床試験からの最近発表された結果、⁷BNT162ワクチンは、軽度、局所的、一過性の効果を伴う好ましい安全性プロファイルを持つことが期待されていました。modRNAに基づくBNT162ワクチンは、この研究とBioNTechによってドイツで実施されたBNT162-01研究で、1 µgから100 µg。現在入手可能な安全性と免疫原性のデータは、BNT162IBに示されています。

2.3. 利益/リスク評価

COVID-19の世界的大流行が続いており、予防または治療の選択肢はありません。この研究の開始時に、ヒトでのBNT162ワクチンの使用に関する臨床試験から入手できるデータはありませんでしたが、これらのワクチンで入手可能な非臨床データ、および同じまたは関連するRNA成分または抗原を使用した非臨床試験および臨床試験からのデータは、有利なリスク/ベネフィットプロファイルをサポートしました。ワクチン接種後に予想されるAEは、治験責任医師が決定した日常的な症状主導の標準治療を使用して管理できると予想され、その結果、これらのワクチン候補のプロファイルは、この第1/2/3相臨床試験の開始を支持しました。

プロトコル修正6の一部としての更新：

- フェーズ3の研究対象集団全体を可能な限り代表的かつ多様にするために、慢性的に安定したHIV、HCV、またはHBVに感染していることがわかっている参加者を含めることが許可されています。慢性ウイルス性疾患のある人は、COVID-19合併症や重篤な疾患のリスクが高くなります。さらに、現在利用可能な治療法では、慢性的に安定したHIV、HCV、およびHBV感染症の多くの個人は、

他の慢性的に安定した病状を持つ個人よりもこのワクチン研究の参加者。

- 慢性の安定したHIV疾患を持つすべての参加者は、反応原性サブセットに含まれます (参照 [セクション8.2.2](#))。

プロトコル修正7の一部としての更新：

- フェーズ3に含めるための最低年齢は12歳に引き下げられたため、12～15歳の参加者を含めることができます。
- 12～15歳の個人の場合、この年齢層の免疫応答はより高くなる可能性があり、反応原性は18～25歳の若い成人と同様であると予想されます。12～15歳の個人を含めることは、18～25歳の参加者の満足のいく盲検安全プロファイルに基づいていました。
- 12～15歳のすべての参加者は、反応原性サブセットに含まれます (を参照)。[セクション8.2.2](#))。

BNT162 RNAベースのCOVID-19ワクチンの既知および予想される利点とリスク、および合理的に予想されるAEに関する詳細情報は、この研究のSRSDであるIBに記載されています。

2.3.1. リスクアセスメント

臨床の潜在的なリスク 意義	データの要約/リスクの根拠	緩和戦略
研究紹介：BNT162RNAベースのCOVID-19ワクチン		
局所反応の可能性（注射これらは見られ おおよび注射部位の痛み）おおよびワクチン 接種後の全身性イベント（発熱、倦怠感 、頭痛、悪寒、嘔吐、下痢、筋肉痛、お よび関節痛）。	一般的な副作用です。フェーズ1の研究デザイ FDAに記載されているように、他のワクチンと 生物製剤評価センターおおよび 毒性に関する研究（CBER）ガイドライン 健康な成人ボランティアのための評価尺度も用 ワクチンの臨床に登録されます 裁判。§	ンには、制御されたワクチン接種と部位の発赤、注射部位の腫れ、 参加者の安全を確保するために、登録率を綿密に監視および制限するための用量 漸増。この研究では、反応原性の電子日記を使用して、局所的な反応と全身のイ イベントをリアルタイムで監視しています。停止規則は 意されています。フェーズ1の各グループの最初の5人の参加者は、予防ワ ワクチン接種後4時間観察し、即時のAEを評価します。すべて 他の参加者は、ワクチン接種後少なくとも30分間観察されます。
新規ワクチンによる未知のAEおよび検 査室の異常。	この研究は最初の2つの研究の1つです BNT162ワクチン候補などを使用した並行実 行臨床試験 これに利用できる臨床データはありません。安	フェーズ1の研究デザインには、参加者の安全を確保するために登録率を綿密に監 視および制限するための制御されたワクチン接種と用量漸増の使用が含まれます 。IRC（フェーズ1）およびDMC（調査全体） 安全性データも確認します。停止規則もあります。最初の5つのワクチン。 フェーズ1の各グループの参加者は、ワクチン接種後4時間観察され、即時の AEが評価されます。他のすべての参加者は、ワクチン接種後少なくとも30分 間観察されます。
COVID-19の可能性 強化。	呼吸器のワクチン接種後に病気の増強が見 られました 合胞体ウイルス（RSV）、ネココロナウイルス、 ついて追跡されます。	フェーズ1は、過去または現在のCOVID-19の可能性のある参加者を除外します。フェーズ2/ 3では、一時的な遅延基準により、参加者のワクチン接種が延期されます。 潜在的なCOVID-19の症状。すべての参加者は、 Dengue熱ウイルスワクチンに 重症度のマーカーを含む潜在的なCOVID-19疾患であり、SARS-CoV-2抗原特異的 抗体およびSARS-CoV-2中和力価の潜在的な測定のために血液サンプルが採取さ れています。

臨床の潜在的なリスク 意義	データの要約/リスクの根拠	緩和戦略
研究手順		
参加者は出席する必要がありますグローバルPPE中に適切な社会的距離と医療施設がなければ、SARS-CoV-2パンデミックが増加する可能性があります。SARS-CoV-2への曝露。		ファイザーはサイトと協力して、適切なCOVID-19予防戦略を確実にします。潜在的なCOVID-19の病気の訪問は、参加者がセルフスワブを実行することで、必要に応じて直接訪問する必要なしに、遠隔医療を介して行うことができます。
研究中に静脈穿刺が行われます。	静脈穿刺部位での出血、あざ、血腫形成、および感染のリスクがあります。	適切な資格のある担当者のみが採血を行います。

2.3.2. 利益評価

個々の参加者にとってのメリットは次のとおりです。

- 世界的大流行中の潜在的に有効なCOVID-19ワクチンの受領
- COVID-19診断テストへのアクセス
- 世界的大流行の時代に他者を助けるための研究に貢献する

2.3.3. 全体的な利益/リスクの結論

この研究に参加する参加者へのリスクを最小限に抑えるために取られた措置を考慮に入れると、BNT162 RNAベースのCOVID-19ワクチンに関連して特定された潜在的なリスクは、健康な参加者にもたらされる可能性のある予想される利益によって正当化されます。

3.目的、エスティマンド、およびエンドポイント

3.1. フェーズ1の場合

目的	見積もり	エンドポイント
<p>プライマリ:</p> <p>1回または2回の投与後の健康な成人における予防的BNT162ワクチンの安全性と忍容性のプロファイルを説明する</p>	<p>プライマリ:</p> <p>少なくとも1回の試験介入を受けた参加者において、以下を報告する参加者の割合:</p> <ul style="list-style-type: none"> •• 各投与後最大7日間の局所反応 •• 各投与後最大7日間の全身イベント •• 最後の投与から1~1か月後の投与による有害事象 (AE) •• 最後の投与から1~6か月後の投与からの重篤なAE (SAE) <p>さらに、参加者の割合は次のとおりです。</p> <ul style="list-style-type: none"> •• 異常な血液学および化学実験室の値は、投与1の1日後と7日後です。用量2の7日後 •• 血液学および化学の実験室評価における等級の変化ベースラインと用量1後1日から7日の間; 用量2の前および用量2の7日後 	<p>プライマリ:</p> <ul style="list-style-type: none"> •• 局所反応 (注射部位の痛み、発赤、腫れ) •• 全身性イベント (発熱、倦怠感、頭痛、悪寒、嘔吐、下痢、新たなまたは悪化した筋肉痛、および新たなまたは悪化した関節痛) •• AE •• SAE <p>血液学および化学実験室のパラメータの詳細 セクション10.2</p>

目的	見積もり	エンドポイント
<p>二次： 1回または2回の投与後に健康な成人で予防的BNT162ワクチンによって誘発される免疫応答を説明する</p>	<p>二次： 主要なプロトコル基準に準拠している参加者（評価可能参加者）研究の受領後、以下の時点で 介入：用量1の7日後および21日後。投与2後7日および14日および1、6、12、および24か月</p> <ul style="list-style-type: none"> • 各時点での幾何平均力価（GMT） • ワクチン接種前からその後の各時点までの幾何平均倍率上昇（GMFR） 予防接種 • 参加者の割合 ワクチン接種前からワクチン接種後の各後続時点までの4倍以上の上昇を達成 • 幾何平均濃度（GMC）各時点でのGMFRは、各時点での試験介入の最初の投与前からその後の時点 • 参加者の割合 ワクチン接種前からワクチン接種後の各後続時点までの4倍以上の上昇を達成 • SARS-CoV-2の幾何平均の比率によって推定される幾何平均比率（GMR） 力価を幾何学的に中和する •• での結合IgGレベルの平均 各時点 	<p>二次：</p> <ul style="list-style-type: none"> SARS-CoV-2中和力価 S1結合IgGレベルとRBD結合IgGレベル SARS-CoV-2中和力価 S1結合IgGレベル RBD結合IgGレベル

3.2. フェーズ2/3の場合

目的 ^a	見積もり	エンドポイント
一次有効性		
予防的BNT162b2の有効性を評価するには ワクチン接種前に感染の証拠がなく、 参加者に2回目の投与の7日後に発生する COVID-19が確認された	主要なプロトコル基準に準拠して いる参加者（評価可能な参加者） では、2回目の試験介入を受けてか ら少なくとも7日後： 100×（1 - IRR）[プラセボに対する能 動ワクチンの比率]	中央研究所または地域に基づくフォ ローアップの1000人年あたりのCO VID-19発生率 過去のSARS-CoV-2感染の血清学的ま たはウイルス学的証拠がない（2回目 の投与を受けてから最大7日後）参加 者でNAATが確認された
予防的BNT162b2の有効性を評価 するには 確認されたCOVID-19は、2回目の投与 の7日後から参加者の有無にかかわら ず発生します 予防接種前の感染の証拠	主要なプロトコル基準に準拠して いる参加者（評価可能な参加者） では、2回目の試験介入を受けてか ら少なくとも7日後： 100×（1 - IRR）[プラセボに対する能 動ワクチンの比率]	中央研究所または地域に基づくフォ ローアップの1000人年あたりのCO VID-19発生率 NAATを確認
一次安全性		
ランダム化された最初の360人の参加者におけ る予防的BNT162b2の安全性プロファイル ^{を定義する} （フェーズ2）	少なくとも1回の試験介入を受け た参加者では、 報告している参加者の割合： ● 各投与後最大7日間の局所反応 ● 各投与後最大7日間の全身イベ ント ● 2回目の投与から1～7日後のAE ● 2回目の投与から1～7日後の SAE	● 局所反応（注射部位の痛み 、発赤、腫れ） ● 全身性イベント（発熱、倦怠感 、頭痛、悪寒、嘔吐、 下痢、新たなまたは悪化した筋 肉痛、および新たなまたは悪化 した関節痛） ● AE ● SAE
予防的BNT162b2の安全性プロファイル ^{を定義する} には <u>すべての参加者</u> フェーズ2/ 3でランダム化	少なくとも1回の試験介入を受けた参 加者において、以下を報告する参加 者の割合： ● 各投与後最大7日間の局所反応 ● 各投与後最大7日間の全身イベ ント ● 2回目の投与から1～1か月後 のAE ● 2回目の投与から1～6か月後の SAE	● AE ● SAE ● 少なくとも6000人の参加者のサ ブセット： ○ 局所反応（注射部位の痛み 、発赤、腫れ） ○ 全身イベント（発熱、 倦怠感、頭痛、悪寒、 嘔吐、下痢、新たなまたは悪化 した筋肉痛、および新たなまたは 悪化した関節痛）
予防的BNT162b2の安全性プロ ファイル ^{を定義する} には フェーズ3の12～15歳の参加者	少なくとも1回の試験介入を受けた参 加者において、以下を報告する参加 者の割合： ● 各投与後最大7日間の局所反応 ● 各投与後最大7日間の全身イベ ント ● 2回目の投与から1～1か月後 のAE ● 2回目の投与から1～6か月後のS AE	● 局所反応（注射部位の痛み 、発赤、腫れ） ● 全身性イベント（発熱、倦怠感 、頭痛、悪寒、嘔吐、 下痢、新たなまたは悪化した筋 肉痛、および新たなまたは悪化 した関節痛） ● AE ● SAE

目的 ^a	見積もり	エンドポイント
二次有効性		
予防的BNT162b2の有効性を評価するには ワクチン接種前の感染の証拠なしに参加者の2回目の投与の14日後に発生する確認されたCOVID-19	<p>主要なプロトコル基準に準拠している参加者（評価可能な参加者）では、2回目の試験介入を受けてから少なくとも14日後：</p> <p>100× (1 - IRR) [プラセボに対する能動ワクチンの比率]</p>	中央研究所または地域に基づくフォローアップの1000人年あたりのCOVID-19発生率 過去のSARS-CoV-2感染の血清学的またはウイルス学的証拠がない（2回目の投与を受けてから最大14日後）参加者でNAATが確認された
予防的BNT162b2の有効性を評価するには 確認されたCOVID-19は、2回目の投与の14日後から参加者の有無にかかわらず発生します 予防接種前の感染の証拠	<p>主要なプロトコル基準に準拠している参加者（評価可能な参加者）では、2回目の試験介入を受けてから少なくとも14日後：</p> <p>100× (1 - IRR) [プラセボに対する能動ワクチンの比率]</p>	中央研究所または地域に基づくフォローアップの1000人年あたりのCOVID-19発生率 NAATを確認
予防的BNT162b2の有効性を評価するには 重度のCOVID-19が確認された ワクチン接種前の感染の証拠なしに参加者の2回目の投与後7日および14日から発生	<p>主要なプロトコル基準に準拠している参加者（評価可能な参加者）</p> <ul style="list-style-type: none"> •• 少なくとも7日と •• 少なくとも14日 <p>研究介入の2回目の投与を受けた後：</p> <p>100× (1 - IRR) [プラセボに対する能動ワクチンの比率]</p>	重度のCOVID-19が確認されました 過去のSARS-CoV-2感染の血清学的またはウイルス学的証拠がない（2回目の投与を受けてから最大7日および最大14日）参加者における1000人年の追跡調査あたりの発生率
予防的BNT162b2の有効性を評価するには 重度のCOVID-19が確認された ワクチン接種前の感染の証拠がある場合とない場合の参加者において、2回目の投与の7日後および14日後に発生する	<p>主要なプロトコル基準に準拠している参加者（評価可能な参加者）</p> <ul style="list-style-type: none"> •• 少なくとも7日と •• 少なくとも14日 <p>研究介入の2回目の投与を受けた後：</p> <p>100× (1 - IRR) [プラセボに対する能動ワクチンの比率]</p>	重度のCOVID-19が確認されました 1000人年あたりの発生率のフォローアップ
予防的BNT162b2の有効性を説明するには 確認されたCOVID-19（CDCで定義された症状による） ワクチン接種前の感染の証拠なしに参加者の2回目の投与後7日および14日から発生	<p>主要なプロトコル基準に準拠している参加者（評価可能な参加者）</p> <ul style="list-style-type: none"> •• 少なくとも7日と •• 少なくとも14日 <p>研究介入の2回目の投与を受けた後：</p> <p>100× (1 - IRR) [プラセボに対する能動ワクチンの比率]</p>	中央研究所または地域に基づくフォローアップの1000人年あたりのCOVID-19発生率 過去のSARS-CoV-2感染の血清学的またはウイルス学的証拠がない（2回目の投与を受けてから最大7日および最大14日）参加者でNAATが確認された
予防的BNT162b2の有効性を説明するには 確認されたCOVID-19（CDCで定義された症状による） ワクチン接種前の感染の証拠がある場合とない場合の参加者において、2回目の投与の7日後および14日後に発生する	<p>主要なプロトコル基準に準拠している参加者（評価可能な参加者）</p> <ul style="list-style-type: none"> •• 少なくとも7日と •• 少なくとも14日 <p>研究介入の2回目の投与を受けた後：</p> <p>100× (1 - IRR) [プラセボに対する能動ワクチンの比率]</p>	中央研究所または地域に基づくフォローアップの1000人年あたりのCOVID-19発生率 NAATを確認

目的 ^a	見積もり	エンドポイント
二次免疫原性		
16～25歳の参加者と比較して、12～15歳の参加者における予防的BNT162b2に対する免疫応答の非劣性を実証すること	GMR、ワクチン接種完了後1か月の2つの年齢グループ（12～15歳から16～25歳）におけるSARS-CoV-2中和力価の幾何平均の比率によって推定	過去のSARS-CoV-2感染の血清学的またはウイルス学的証拠がない（2回目の投与を受けてから最大1か月後）参加者のSARS-CoV-2中和力価
探索的		
以前にSARS-CoV-2感染の血清学的またはウイルス学的証拠がある場合とない場合の参加者における予防的BNT162b2に対する免疫応答と免疫応答の持続性を経時的に評価すること 予防接種	GMC / GMT、GMFR、およびベースラインと定義されたしきい値を超える力価を持つ参加者の割合 予防接種完了後1、6、12、24か月	<ul style="list-style-type: none"> • S1結合IgGレベルおよび/またはRBD結合IgGレベル • SARS-CoV-2中和力価
研究中に確認されたCOVID-19の有無にかかわらず参加者のSARS-CoV-2に対する免疫応答（非S）を評価すること		<ul style="list-style-type: none"> • N結合抗体
以下の場合のBNTワクチン候補に対する血清学的反応を説明する。 <ul style="list-style-type: none"> • 確認されたCOVID-19 • 重度のCOVID-19が確認されました • SARS-CoV-2感染なし • 確認されたCOVID-19 		<ul style="list-style-type: none"> • S1結合IgGレベルおよび/またはRBD結合IgGレベル • SARS-CoV-2中和力価
安全性を説明するために、免疫原性、および予防的BNT162b2の有効性 安定したHIV疾患が確認された個人		<ul style="list-style-type: none"> • 記載されているすべての安全性、免疫原性、および有効性のエンドポイント 上記
予防の安全性と免疫原性を説明する によって生成された研究介入でワクチン接種された16～55歳の個人のBNT162b2 「プロセス1」または「プロセス2」の製造 ^b		<ul style="list-style-type: none"> • 上記のすべての安全性エンドポイント • SARS-CoV-2中和力価

a. フェーズ3のHIV陽性の参加者は、特定の探索的 목적を除いて、目的的分析には含まれません。

b. 見る [セクション6.1.1](#) 製造工程の説明については。

このプロトコルでは、内部の症例レビューのグループを使用して、事前定義されたエンドポイント基準を使用して、特定の治験責任医師が報告したイベントが疾患関連の有効性エンドポイントの定義を満たしているかどうかを判断します。

疾患関連の有効性エンドポイント（死亡を含む可能性がある）として扱われるAEについては、DMCは試験全体を通じて定期的に非盲検レビューを実施します（を参照）。 [セクション9.6](#)）。

エンドポイント基準を満たさないと内部の症例レビューによって決定されたAEは、発生の調査者サイトに報告されます。参照する [セクション8.3.1.1](#) 深刻度の基準を満たすそのようなAEをファイザーセーフティに報告する方法の説明については。

4. 研究デザイン

4.1. 全体的なデザイン

これは、多施設、多国籍、フェーズ1/2/3、ランダム化、プラセボ対照、オブザーバーブラインド、用量設定、ワクチン候補の選択、および健康な個人を対象とした有効性試験です。

研究は2つの部分で構成されています。フェーズ1：好ましいワクチン候補と用量レベルを特定する。フェーズ2/3：拡張されたコホートと有効性の部分。これらの部分、およびそれらの間の進行は、スキーマで詳しく説明されています ([セクション1.2](#))。

この研究では、COVID-19に対する2つの異なるSARS-CoV-2 RNAワクチン候補の安全性、忍容性、免疫原性、および1つの候補の有効性を評価します。

- 2回投与（21日間隔）スケジュールとして；
- フェーズ1のさまざまな異なる用量レベルで。
- 3つの年齢グループ（フェーズ1：18～55歳、65～85歳、フェーズ2/3：12歳以上 [12～15、16～55、または> 55歳として階層化]）。

この試験の過程で生成された安全性および/または免疫原性データ、またはドイツで実施されたBioNTech試験（BNT162-01）によっては、フェーズ1のグループが次に高い用量で開始される可能性があります。開始された場合、グループは早期に終了する場合があります、および/またはグループは、記載された最低用量より低い用量レベルまたは記載された最低用量と最高用量の中間の用量レベルで追加され得る。

治験中のワクチン候補とプラセボの外観が異なる可能性があるため、この研究はオブザーバーブラインドです。参加者、調査員、研究コーディネーター、および他のサイトスタッフは盲検化されます。研究サイトでは、ディスペンサー/管理者のみが盲検化されていません。

リアルタイムでのデータの迅速なレビューを容易にするために、スポンサーのスタッフはフェーズ1の参加者へのワクチンの割り当てに盲検化されません。

4.1.1. フェーズ1

各グループ（ワクチン候補/用量レベル/年齢グループ）は15人の参加者で構成されます。12人の参加者がランダム化されて能動ワクチンを受け取り、3人がプラセボを受け取ります。

各ワクチン候補/用量レベル/年齢グループには、以下が適用されます。

- 追加の安全性評価（を参照） [セクション8.2](#)）。

- 管理された登録（最初の候補者および/または研究された用量レベルにのみ必要）：
 - 初日にワクチン接種できるのは5人以下の参加者（アクティブ4人、プラセボ1人）です。
 - 最初の5人の参加者は、急性反応の予防接種後少なくとも4時間、盲検サイトのスタッフが観察する必要があります。
 - 残りの参加者の予防接種は、5番目の参加者が予防接種を受けてから24時間以内に開始されます。
- 停止規則の適用
 - 18～55歳のコホートにおける次の用量レベルへのエスカレーションを決定するための安全性データのIRCレビュー：
 - 用量レベル間のエスカレーションは、この試験および/またはドイツで実施されたBioNTech試験（BNT162-01）の少なくとも7日間の用量1後の安全性データのIRCレビューに基づきます。
 - 両方の候補が同じRNAプラットフォームに基づいているため、研究された2番目の候補の用量漸増は、IRCによって同じまたはより高い用量レベルで許容可能と見なされた最初の候補の安全性プロファイルに基づいている可能性があることに注意してください。

65～85歳の参加者のグループは、RNAプラットフォームの安全性データがIRCによって18～55歳のコホートと同じかそれ以上の用量レベルで許容できると見なされるまで開始されません。

このフェーズでは、合計195人の参加者に対応する13のグループが調査されます。

IRCは、フェーズ1で、COVID-19に対する防御に関連すると予想される中和抗体を含む、用量2後の免疫応答の誘導に基づいて、年齢グループごとに確立された用量レベルを持つ1つのワクチン候補を選択します。フェーズ2/3への進行のため。

4.1.2. フェーズ2/3

この試験の過程で生成された安全性および/または免疫原性データ、および/またはドイツで実施されたBioNTech試験（BNT162-01）に基づいて、フェーズ2/3に進むために1つのワクチン候補が選択されました。このフェーズの参加者は12歳以上で、次のように階層化されます：12～15歳、16～55歳、または> 55歳。12年から15年の層は、選択された調査サイトに登録された最大約2000人の参加者で構成されます。参加者の最低40%が55年以上の層にすることが意図されています。各年齢層の開始は、フェーズ1の18～55歳および65～85歳の年齢層の用量2後の十分な安全性および免疫原性データに基づいて行われます。

それぞれ。フェーズ2/3評価用に選択されたワクチン候補は、30 µgの用量のBNT162b2です。

フェーズ2/3はイベント駆動型です。真のVE率が60%以上であるという仮定の下で、治験薬の2回目の投与後、SARS-CoV-2による確認されたCOVID-19の164の主要エンドポイント症例のターゲットは2回目の投与の少なくとも7日後に発生します候補ワクチンの主要シリーズの1つは、90%の検出力を提供して、真のVE> 30%を高い確率で結論付けるのに十分です。フェーズ2/3に登録された参加者の総数は、登録時のCOVID-19の発生率、真の基礎となるVE、および有効性または無益性の潜在的な早期停止によって異なる場合があります。

プラセボ群でCOVID-19の発病率が年間1.3%、6か月以内に最初の主要エンドポイント症例が164例発生し、推定20%の評価不能率、1：1の無作為化を想定すると、BNT162b2ワクチン候補がフェーズ2に選択されました。/3は、約21,999人のワクチン接種者で構成されると予想されます。これは、最初にフェーズ2/3の対象となった参加者の数であり、症例蓄積のDMC分析からのアドバイスと、ベースラインで血清陽性である参加者の割合に基づいて調整される場合があります。パンデミックの進展によっては、COVID-19の発病率が高くなる可能性があります。その場合、発生はより迅速になり、研究の主要評価項目をより早く評価できるようになります。

登録された最初の360人の参加者（180人が能動ワクチン、180人がプラセボ、18歳から55歳と> 55歳から85歳の間で均等に層別化）は「フェーズ2」の部分構成します。これら360人の参加者からの用量2後7日までの安全性データと用量2後1か月までの免疫原性データは、非盲検統計チームによって分析され、DMCによってレビューされ、レビューのために適切な規制当局に提出されます。この期間中も登録が継続される可能性があり、これらの参加者は研究の「フェーズ3」部分の有効性評価に含まれます。

フェーズ3では、選択したサイトに登録されている最大約2000人の参加者が、12～15歳になると予想されます。16～25歳の参加者の反応に対する12～15歳の参加者の予防的BNT162b2に対する免疫応答の非劣性は、1.5倍のマージンを使用してSARS-CoV-2中和力価のGMRに基づいて評価されます。年齢グループごとに200人の評価可能な参加者（または250人のワクチンレシピエント）のサンプルサイズは、GMRに関して非劣性を宣言する90.8%の検出力を提供します（GMR> 0.67の95%CIの下限）。2つの年齢グループ（12～15歳および16～25歳）のそれぞれからの250人の参加者のランダムサンプルが、非劣性評価の免疫原性サブセットとして選択されます。

最初のBNT162b2は、「プロセス1」を使用して製造されました。ただし、「プロセス2」は、製造規模の拡大をサポートするために開発されました。研究では、「プロセス2」-製造されたBNT162b2は、16～55歳の約250人の参加者に投与されます。「プロセス1」および「プロセス2」研究介入の各ロットでワクチン接種された16～55歳の個人における予防的BNT162b2の安全性と免疫原性について説明します。それらからの250人の参加者のランダムサンプル

この記述的分析には、製造「プロセス1」によって生成された研究介入のワクチンが選択されます。

参加者は最大約26ヶ月間参加することが期待されています。研究フォローアップの期間は、フェーズ2/3で評価されていないフェーズ1投与群に登録された参加者の間でより短い可能性があります。

4.2. 研究デザインの科学的根拠

COVID-19の追加のサーベイランスは、病気の増強の潜在的なリスクを考慮して、研究の一部として実施されます。参加者が症状を経験した場合

[セクション8.13](#)、COVID-19の病気とその後の回復期の訪問が発生します。これらの訪問の一環として、サンプル（鼻[中程度の]綿棒と血液）が採取され、抗原と抗体の評価、およびCOVID-19関連の臨床および検査情報（局所診断を含む）の記録が行われます。

BNT162 RNAベースのCOVID-19ワクチンのヒト生殖安全性データは入手できませんが、化合物の意図された作用機序に基づくヒトの催奇形性の疑いはありません。したがって、非常に効果的な避妊方法の使用が必要です（を参照） [付録4](#)）。

4.3. 用量の正当化

新たに出現したCOVID-19パンデミックへの迅速な対応が必要なため、用量選択と初期開始用量を実験的に検証するのに十分なデータが利用できませんでした。したがって、この研究で当初計画されていた10 µgの開始用量（BNT162b1とBNT162b2の両方）は、他のウイルス抗原（インフルエンザやHIV抗原など）をコードする同じRNAの非臨床試験に基づいていました。uRNAおよびmodRNAプラットフォームの一般的な安全性と有効性は、さまざまな投与経路を用いた腫瘍学的臨床試験で実証されています（NCT02410733、NCT03871348）。最大400µgの総uRNAの用量がRNAリポプレックス（RNA-LPX）としてIV投与され、最大1000 µgの総裸modRNAの用量が腫瘍内に投与されましたが、どちらも免疫系の予測できない過剰刺激の兆候はありません。

この研究で臨床的にテストされるように、他のリポソームまたは脂質ナノ粒子と組み合わせたRNA成分の非臨床データに基づいて、1~5 µgの範囲の用量は免疫原性であり、中和抗体を誘導すると予想されました。ただし、より強力な抗体応答を引き出すには、3~10倍高い用量が必要になる可能性が高いと予想されました。以前の臨床的および非臨床的試験に基づいて、100 µgまでの用量が十分に許容されると予想されました。

プロトコル修正2の一部としての更新：この研究およびドイツで実施されたBioNTech研究（BNT162-01）の予備経験は、modRNAプラットフォームに基づくワクチン候補の場合、30 µgから100 µgの用量レベルを検討する必要があることを示唆しています。したがって、BNT162b1およびBNT162b2には50 µgの用量レベルが正式に含まれています。

プロトコル修正3の一部として更新：この研究とドイツでのBNT162-01研究からデータが利用可能になったため、次のことが決定されました。

- 現時点ではBNT162a1およびBNT162c2ワクチン候補を研究しないため、これらの候補はプロトコルから削除されました。そして
- BNT162b1およびBNT162b2の低用量レベルは、検討が必要です。したがって、20 µgの用量レベルが両方の候補者に正式に含まれています。

プロトコル修正4の一部として更新：BNT162b1およびBNT162b2の50 µg用量レベルが削除され、BNT162b2の100 µg用量レベルが削除されました。BNT162b1およびBNT162b2と同様の用量レベルのBNT162b3を研究することができます。

プロトコル修正5の一部として更新：フェーズ2/3評価用に選択されたワクチン候補は、30 µgの用量のBNT162b2です。BNT162b3は調査されません。

4.4. 研究の終わりの定義

参加者は、最後の訪問を含む調査のすべてのフェーズを完了した場合、調査を完了したと見なされます。フェーズ2/3に進まないグループのフェーズ1に登録された参加者は、24か月未満（ただし、最後のワクチン接種後6か月以上）追跡される場合があることに注意してください。

研究の終了は、研究の最後の参加者の最後の訪問の日付として定義されます。

5. 調査対象者

この研究は、適切な参加者が登録されている場合にのみ、その目的を達成することができます。以下の適格基準は、研究への参加が適切であると考えられる参加者を選択するために設計されています。特定の参加者がこのプロトコルに適しているかどうかを判断する際には、関連するすべての医学的および非医学的状态を考慮に入れる必要があります。

プロトコルの免除または免除としても知られる、採用および登録基準に対するプロトコルの逸脱の将来の承認は許可されていません。

5.1. 包含基準

参加者は、以下のすべての基準が当てはまる場合にのみ、研究に参加する資格があります。

年齢と性別：

1. ランダム化で、18歳から55歳まで、および65歳から85歳まで（フェーズ1）、または12歳以上（フェーズ2/3）の男性または女性の参加者。18歳未満の参加者はEUに登録できないことに注意してください。

- 男性の生殖基準については付録4を参照してください（[セクション10.4.1](#)）と女性（[セクション10.4.2](#)）参加者。

参加者の種類と病気の特徴：

2. 予定されているすべての訪問、予防接種計画、臨床検査、ライフスタイルの考慮事項、およびその他の研究手順を進んで順守できる参加者。
3. 病歴、身体検査によって決定される健康な参加者
(必要な場合)、および研究に含める資格があるという研究者の臨床的判断。

注意：登録前の6週間以内に疾患を悪化させるために治療または入院の有意な変更を必要としない疾患として定義される、既存の安定した疾患を有する健康な参加者を含めることができる。ヒト免疫不全ウイルス (HIV)、C型肝炎ウイルス (HCV)、またはB型肝炎ウイルス (HBV) による既知の安定した感染症のフェーズ3参加者の特定の基準は、[セクション10.8](#)。

- 4.4. **フェーズ2/3のみ：**治験責任医師の判断で、より高いリスクにさらされている参加者 COVID-19を取得するため (大量輸送機関の使用、関連する人口統計、および最前線のエッセンシャルワーカーを含むがこれらに限定されない)。

インフォームドコンセント：

5. 個人的に署名されたインフォームドコンセントを与えることができる/親/法定後見人が、に記載されているように署名されたインフォームドコンセントを与えることができる [付録1](#)、ICDおよびこのプロトコルに記載されている要件と制限への準拠が含まれます。

5.2. 除外基準

次の基準のいずれかが当てはまる場合、参加者は調査から除外されます。

医学的状态：

1. 研究参加のリスクを高める可能性のある、または研究者の判断で参加者を研究に不適切にする可能性のある、最近 (過去1年以内) または活発な自殺念慮/行動または実験室の異常を含むその他の医学的または精神医学的状态。
- 2.2. **フェーズ1および2のみ：** ヒト免疫不全ウイルス (HIV) による既知の感染症、C型肝炎ウイルス (HCV)、またはB型肝炎ウイルス (HBV)。
3. ワクチンに関連する重度の副作用および/または研究介入の任意の要素に対する重度のアレルギー反応 (例、アナフィラキシー) の病歴。
4. COVID-19を予防することを目的とした薬の受け取り。
5. 以前の臨床 (SARS-CoV-2 NAATの結果が入手できなかった場合、COVID-19の症状/徴候のみに基づく) または微生物学的 (COVID-19の症状/徴候およびSARS-CoV-2 NAATの陽性結果に基づく) COVID-19の診断。

6.6. **フェーズ1のみ**：重度のCOVID-19のリスクが高い個人。
次の危険因子：

- 高血圧
- 糖尿病
- 慢性肺疾患
- 喘息
- 現在のvapingまたは喫煙
- 前年内の慢性喫煙歴慢性肝疾患
-
- ステージ3以下の慢性腎臓病（糸球体濾過量 <60 mL / min / 1.73 m²）
- 長期施設の居住者BMI > 30 kg / m²
-
- 今後6か月以内に免疫抑制治療の必要性を予測する

7. **フェーズ1のみ**：曝露のリスクが高い職業で現在働いている個人
SARS-CoV-2（例、医療従事者、緊急対応要員）。

8. 病歴および/または検査室/身体検査によって決定された、免疫不全が既知または疑われる免疫不全の個人。

9.9. **フェーズ1のみ**：自己免疫疾患または活動性自己免疫の病歴のある個人
全身性または皮膚の紅斑性ループス、自己免疫性関節炎/関節リウマチ、ギランバレー症候群、多発性硬化症、シェーグレン症候群、特発性血小板減少性紫斑病、糸球体腎炎、自己免疫性甲状腺炎、巨細胞性動脈炎を含むがこれらに限定されない治療的介入を必要とする疾患、乾癬、およびインスリン依存性真性糖尿病（1型）。

10. 研究者の意見では、筋肉内注射を禁忌とする、長期の出血に関連する出血素因または状態。

11. 妊娠中または授乳中の女性。

事前/併用療法：

12. コロナウイルスワクチンによる以前のワクチン接種。

13. 細胞毒性薬または全身性コルチコステロイドを含む免疫抑制療法による治療を受けている個人、例えば、癌または自己免疫疾患、または研究全体を通して計画された受領。急性疾患の治療のために全身性コルチコステロイドが短期（ <14 日）投与された場合、参加者には登録されるべきではありません

コルチコステロイド療法が研究介入投与の前に少なくとも28日間中止されるまでの研究。吸入/噴霧（の参加者を除くフェーズ1-除外基準14を参照）、関節内、嚢内、または局所（皮膚または眼）コルチコステロイドが許可されます。

14.14. **フェーズ1のみ**：吸入/噴霧コルチコステロイドの定期的な受け取り。

15.研究介入投与の60日前からの血液/血漿製品または免疫グロブリンの受領、または研究全体での計画された受領。

以前/同時の臨床試験の経験：

16.試験開始前28日以内および/または試験参加中の試験介入を含む他の試験への参加。

17.脂質ナノ粒子を含む研究介入を含む他の研究への以前の参加。

診断評価：

18.18. **フェーズ1のみ**：SARS-CoV-2IgMおよび/またはIgG抗体の血清学的検査が陽性上映訪問。

19. **フェーズ1のみ**：スクリーニング血液学および/または血液化学検査室の価値グレード1以上の異常の定義を満たしています。

注意：ビリルビンを除いて、安定したグレード1の異常（毒性グレードスケールによる）のある参加者は、治験責任医師の裁量で適格と見なされる場合があります。（注：「安定した」グレード1の検査室異常は、同じ参加者からの2番目のサンプルで繰り返しテストしたときにグレード1以下のままである最初の血液サンプルでのグレード1の報告として定義されます。）

20. **フェーズ1のみ**：HIV、B型肝炎表面抗原（HBsAg）、B型肝炎の陽性検査スクリーニング訪問時のコア抗体（HBc Abs）、またはC型肝炎ウイルス抗体（HCV Abs）。

21. **フェーズ1のみ**：SARS-CoV-2NAAT陽性の鼻腔スワブを受け取る前の24時間以内研究介入。

その他の除外：

22.調査の実施に直接関与する調査員のサイトスタッフまたはファイザー/BioNTechの従業員、調査員が監督するサイトのスタッフ、およびそれぞれの家族。

5.3. ライフスタイルに関する考慮事項

5.3.1. 避妊

調査員またはその被指名人は、参加者と協議して、参加者が許可された避妊方法のリストから個々の参加者およびそのパートナーに適切な避妊方法を選択したことを確認します（付録4を参照）。[セクション10.4.4](#)）そして、参加者がその一貫した正しい使用方法について指示されていることを確認します。SoAに示された時点で、調査員または被指名人は、非常に効果的な避妊を一貫して正しく使用する必要があることを参加者に通知し、会話と参加者の確認を参加者のチャートに記録します（参加者は一貫して正しい使用を確認する必要があります）選択された避妊方法の少なくとも1つ）。さらに、調査員または被指名人は、選択した避妊方法が中止された場合、または参加者またはパートナーに妊娠がわかっているか疑われる場合は、すぐに電話するよう参加者に指示します。

5.4. 画面障害

画面障害は、臨床試験への参加に同意したが、その後ランダムに試験介入に割り当てられなかった参加者として定義されます。CONSORTの公開要件を満たし、規制当局からの問い合わせに対応するために、画面障害の参加者の透過的なレポートを確実にするには、画面障害情報の最小限のセットが必要です。最小限の情報には、人口統計、画面障害の詳細、適格基準、およびSAEが含まれます。

この研究への参加基準を満たさない個人（画面の失敗）は、別の参加者番号で再スクリーニングされる場合があります。

5.5. 登録/無作為化/研究介入管理を一時的に遅らせるための基準

以下の条件は一時的または自己制限的であり、条件が解決され、他の除外基準が満たされない場合、参加者はワクチン接種を受けることができます。

1. 研究介入投与前48時間以内の現在の発熱性疾患（体温 $\geq 100.4^{\circ}\text{F}$ [$\geq 38^{\circ}\text{C}$]) またはその他の急性疾患。これには、潜在的なCOVID-19疾患を表す可能性のある現在の症状が含まれます。

- 新規または増加した咳;
- 新規または増加した息切れ;
- 寒気;
- 新規または増加した筋肉痛;
- 味覚/嗅覚の新たな喪失;
- 喉の痛み;

- 下痢;
- 嘔吐。

2. 治験介入投与前の、14日以内の季節性またはパンデミックインフルエンザワクチン、または28日以内のその他の非治験ワクチンの受領。

3. 研究介入投与後、14日以内に季節性またはパンデミックインフルエンザワクチン、または28日以内にその他の非研究ワクチンの受領が見込まれます。

4. 短期 (<14日) の全身性コルチコステロイドの受領。研究介入の投与は、コルチコステロイドの全身使用が少なくとも28日間中止されるまで延期する必要があります。吸入/噴霧、関節内、嚢内、または局所 (皮膚または眼) コルチコステロイドが許可されます。

6. 研究介入

治験介入は、治験プロトコルに従って治験参加者に投与されることを意図した治験介入、市販製品、プラセボ、医療機器、または治験手順として定義されます。

この研究では、3つの年齢層 (18~55歳、65~85歳) におけるCOVID-19に対する能動免疫のための2つの治験用RNAワクチン候補のさまざまな異なる用量レベルの2用量 (21日間隔) スケジュールを評価します。年齢、および12歳以上[12-15、16-55、または> 55歳として階層化]) 。

生理食塩水プラセボを追加したこれらの2つの治験中RNAワクチン候補は、研究参加者に投与される可能性のある3つの潜在的な研究介入です。

- BNT162b1 (modRNAを利用しRBDをコードするBNT162 RNA-LNPワクチン) : 10 µg、20 µg、30 µg、100 µg
- BNT162b2 (modRNAを利用し、P2 SをコードするBNT162RNA-LNPワクチン) : 10 µg、20 µg、30 µg
- 通常の生理食塩水 (注射用0.9%塩化ナトリウム溶液)

フェーズ2/3評価用に選択されたワクチン候補は、30 µgの用量のBNT162b2です。

6.1. 実施された研究介入

介入名	BNT162b1 (BNT162 RNA-LNP ワクチンを利用する modRNA)	BNT162b2 (BNT162 RNA-LNP ワクチンを利用する modRNA)	生理食塩水プラセボ
タイプ	ワクチン	ワクチン	プラセボ
用量処方	modRNA	modRNA	通常の生理食塩水 (0.9% 塩化ナトリウム溶液 注射用)
単位線量強度	250 µg / 0.5 mL	250 µg / 0.5 mL	該当なし
投与量レベル ^a	10、20、30、100 µg	10、20、30 µg	該当なし
投与経路	筋肉内注射	筋肉内注射	筋肉内注射
使用する	実験的	実験的	プラセボ
IMPまたはNIMP	IMP	IMP	IMP
ソーシング	スポンサーが一元的に提供	スポンサーが一元的に提供	スポンサーが一元的に提供
パッケージングとラベリング	研究介入は、非盲検供給としてガラスバイアルで提供されます。各バイアルには、国ごとに必要なラベルが付けられます 要件	研究介入は、次のようにガラスバイアルで提供されます 非盲検供給。各バイアルには、国ごとに必要なラベルが付けられます 要件	研究介入はガラスまたは非盲検供給としてのプラスチックバイアル。各バイアルには、国の要件ごとに必要なラベルが付けられます

a. この試験の過程で生成された安全性および/または免疫原性データ、またはドイツで実施されたBioNTech試験 (BNT162-01) によっては、グループが次に高い用量で開始される場合があり、グループが開始されない場合があります。早期に終了することができ、および/またはグループは、最低記載用量未満または最低および最高用量の中間の用量レベルで追加することができます。

フェーズ2/3評価用に選択されたワクチン候補は、30 µgの用量のBNT162b2です。

6.1.1. 製造プロセス

BNT162b2の製造規模は、将来の供給をサポートするために拡大されました。供給の増加をサポートする製造プロセス（「プロセス2」）を使用して生成されたBNT162b2は、調査の1ロットあたり16～55歳の約250人の参加者に投与されます。既存の製造プロセス「プロセス1」を使用して生成された材料と、供給の増加をサポートする製造プロセスを使用して生成されたロットからの材料「プロセス2」をワクチン接種された16～55歳の個人における予防的BNT162b2の安全性と免疫原性は次のようになります。説明しました。

簡単に言うと、プロセスの変更は、RNA原薬が転写されるDNAテンプレートの製造方法、およびRNA原薬の精製方法に関連しています。次に、BNT162b2医薬品は、スケールアップされたLNP製造プロセスを使用して製造されます。

6.1.2. 管理

参加者は、研究のに従って、各ワクチン接種訪問（フェーズ1参加者の訪問1および4、フェーズ2/3参加者の訪問1および2）でランダム化された1用量の研究介入を受けます。SoA。投与される量は、ワクチン候補と用量レベルによって異なる場合があります。詳細については、IPマニュアルに記載されています。

研究介入は、三角筋、できれば非利き腕の筋肉内に、**ブラインドなし** 管理者。

標準的な予防接種の慣行を遵守する必要があるため、ワクチンを血管に注射してはなりません。急性過敏反応を管理するための適切な投薬およびその他の支援手段は、標準的な予防接種の実施に関する地域のガイドラインに従って利用可能である必要があります。

研究介入の管理は、地方自治体の許可を得て、適切な資格を持ち、GCPの訓練を受け、ワクチンの経験がある研究スタッフのメンバー（医師、看護師、医師の助手、ナースプラクティショナー、薬剤師、医療助手など）が行う必要があります。、および制度的ガイダンス。

研究介入管理の詳細はCRFに記録されます。

6.2. 準備/取り扱い/保管/説明責任

1. 調査員または被指名人は、受け取ったすべての調査介入について、輸送中に適切な温度条件が維持されていることを確認する必要があります。不一致がある場合は、調査介入を使用する前に報告および解決されます。
2. 2. 研究に登録された参加者のみが研究介入を受け、許可されたサイトスタッフのみが研究介入を提供または管理することができます。すべての研究介入は、安全で環境的に管理され、監視された（手動または自動記録）領域に、調査員と許可されたサイトスタッフにアクセスが制限されたラベル付きの保管条件に従って保管する必要があります。少なくとも、すべてのサイト保管場所の1日の最低温度と最高温度を文書化し、要求に応じて利用できるようにする必要があります。非稼働日のデータは、ビジネスに戻ったときにすべてのサイト保管場所について以前に文書化されて以来、最低温度と最高温度を示す必要があります。
3. 3. 研究介入ラベルの保管条件からの逸脱は、発見時に、取られた措置とともにファイザーに報告する必要があります。サイトは、研究介入をラベルに記載されている保管条件にできるだけ早く戻すためのオプションを積極的に追求する必要があります。エクスカージョンが特定されたら、調査介入を隔離し、ファイザーが調査介入の使用を許可するまで使用しないでください。エクスカージョンの定義に関する具体的な詳細と、エクスカージョンごとにサイトが報告する必要のある情報は、IPマニュアルでサイトに提供されます。
4. 4. SRSDに記載されている保管条件は、ラベルに記載されている保管条件に置き換えられます。
5. 5. 研究介入は、元の容器に保管する必要があります。
6. 6. 研究介入の保管条件については、IPマニュアルを参照してください。

7. 治験責任医師、施設、または医療機関の長（該当する場合は、IPALまたはスポンサーなどの研究介入の説明責任、調整、および記録の維持（つまり、受領、調整、および最終処分の記録）に責任があります。承認された同等物。すべての研究介入は、研究介入の説明責任フォーム/記録を使用して説明されます。

8. 未使用の研究介入の最終処分に関するさらなるガイダンスと情報は、IPマニュアルに記載されています。すべての破壊は適切に文書化する必要があります。調査員のサイトで破壊を行うことが許可されている場合、調査員は、適用される環境規制、組織の方針、およびファイザーが提供する特別な指示に従って、材料が破壊されていることを確認する必要があります。

製品の苦情を特定したら、IPマニュアルに記載されているように、発見から1営業日以内にスポンサーに通知してください。

6.2.1. 準備と調剤

投与のための研究介入を準備する方法については、IPマニュアルを参照してください。研究介入は、地方、州、および機関のガイダンスで許可されているように、研究スタッフの適切な資格と経験を積んだメンバー（たとえば、医師、看護師、医師の助手、ナースプラクティショナー、薬局の助手/技術者、または薬剤師）によって準備および調剤されるべきです。2人目のスタッフが調剤を確認します。

研究介入とプラセボは、IPマニュアルに従って、資格のある非盲検サイトの担当者によって準備されます。研究介入は、参加者が盲目のままであることを保証するような方法で実施されます。

6.3. バイアスを最小限に抑えるための対策：ランダム化と盲検化

6.3.1. 介入を研究するための割り当て

ワクチングループへの参加者の割り当て（ランダム化）は、IRTシステム（IWR）を使用して進められます。サイト担当者（調査コーディネーターまたは指定された被指名人）は、ユーザーのIDとパスワード、プロトコル番号、参加者番号などの情報を入力または選択する必要があります。その後、現場の担当者にワクチンの割り当てとランダム化番号が提供されます。IRTシステムは、参加者番号、ランダム化番号、および割り当てられた研究介入割り当てを含む確認レポートを提供します。確認レポートは、サイトのファイルに保存する必要があります。

研究固有のIRTリファレンスマニュアルとIPマニュアルには、IRTシステムの使用に関する連絡先情報と詳細が記載されています。

6.3.2. サイト担当者の盲検化

このオブザーバー盲検試験では、試験介入を受け、保管、調剤、準備、および管理する試験スタッフは盲検化されません。調査員、調査員スタッフ、参加者を含む他のすべての調査および現場担当者は、調査を盲検化されます。

介入の割り当て。特に、参加者の安全性を評価する個人は盲目になります。BNT162 RNAベースのCOVID-19ワクチン候補とプラセボは外観が異なるため、研究介入シリンジは、研究参加者がその外観に基づいて研究介入タイプを識別できないように投与されます。

盲検化されていないディスペンサーと管理者の責任は、研究参加者の評価に参加しない個人に割り当てられなければなりません。盲検化されていないディスペンサーと研究参加者、および盲検化されていない管理者と研究参加者間の接触は最小限に抑える必要があります。残りのサイト担当者は、研究介入の割り当てを知らないようにする必要があります。

6.3.3. スポンサーの盲検

リアルタイムでのデータの迅速なレビューを容易にするために、スポンサースタッフはフェーズ1で参加者の介入割り当てを研究するために盲検化されません。スポンサースタッフの大多数はフェーズ2/3で介入割り当てを研究するために盲検化されます。血清学アッセイを実施するすべての臨床検査要員は、研究全体を通して割り当てられた/受けた研究介入を知らされないままになります。治験の盲検実施に関与しない以下の治験依頼者スタッフは、フェーズ2/3で盲検化されません（詳細はデータ盲検計画で提供されます）。

- 研究介入の準備、取り扱い、割り当て、および管理のためのプロトコル要件がサイトで満たされることを保証することに関与するそれらの研究チームメンバーは、研究の期間中、盲検化されません（例えば、盲検化されていない研究マネージャー、盲検化されていない臨床研究員）。
- 研究チームの直接のメンバーではなく、他の研究関連の活動に参加しない非盲検の臨床医は、非盲検のプロトコルの逸脱をレビューします。
- DMCとの相互作用およびDMCの分析をサポートする非盲検チーム（を参照 [セクション9.6](#)）。これは、統計学者、プログラマー、臨床科学者、および医療モニターで構成され、受信時に重度のCOVID-19の症例をレビューし、重度のCOVID-19の追加の潜在的な症例について少なくとも毎週AEをレビューします（見る [セクション8.2.3](#)）。
- 非盲検提出チームは、研究の進行中に必要となる可能性のある規制活動をサポートするための非盲検分析と文書を準備する責任があります。このチームはグループレベルでのみ盲検化されておらず、個々の参加者の割り当てにアクセスすることはできません。要約表を作成するプログラムは、盲検化された研究チームによって開発および検証され、これらのプログラムは盲検化されていないDMCチームによって実行されます。提出チームは、DMCによって決定された中間分析または最終分析のいずれかで有効性が達成されない限り、非盲検COVID-19症例にアクセスすることはできません。

6.3.4. 盲目を破る

IRTは、目隠し命令でプログラムされます。緊急の場合、調査員は、参加者の研究介入割り当ての非盲検化が正当化されるかどうかを決定する唯一の責任があります。参加者の安全は、そのような決定を行う際に常に最初の考慮事項でなければなりません。治験責任医師が非盲検化が正当であると判断した場合、治験責任医師は、参加者のさらなる管理を遅らせる可能性がない限り、参加者のワクチン割り当てを非盲検化する前にスポンサーに連絡するためにあらゆる努力を払う必要があります。参加者のワクチン割り当てが盲検化されていない場合、盲検化を解除してから24時間以内にスポンサーに通知する必要があります。ブラインドが壊れた日付と理由は、ソースドキュメントとCRFに記録する必要があります。

研究固有のIRTリファレンスマニュアルとIPマニュアルには、IRTシステムの使用に関する連絡先情報と詳細が記載されています。

6.4. 介入コンプライアンスの研究

参加者が現場で投薬されると、医学的監督の下で、研究者または被指名人から直接研究介入を受けます。クリニックで投与された各用量の日時は、ソースドキュメントに記録され、CRFに記録されます。治験介入の用量および治験参加者の識別は、治験介入を実施する者以外の治験施設スタッフのメンバーによって投薬時に確認される。

6.5. 併用療法

以下の併用薬と予防接種がCRFに記録されます。

- 研究登録の28日前から6か月のフォローアップ訪問まで受けたすべてのワクチン接種（フェーズ1参加者の場合は訪問8、フェーズ2/3参加者の場合は訪問4）。
- セクション6.5.1に記載されている禁止薬が記録され、開始日と終了日、薬の名前、投与量、単位、経路、頻度が含まれます。
- さらに、フェーズ1に登録された参加者については、ベースラインでの現在のすべての投薬が記録され、開始日、投薬の名前、用量、単位、経路、および頻度が含まれます。

6.5.1. 研究中は禁止

以下の期間中に以下のワクチンおよび医薬品を受け取ると、その時点以降、プロトコルごとの分析から参加者が除外される場合があります、その参加者のワクチン接種を中止する必要があります場合があります。ただし、参加者が調査から撤退することはないと予想されます（を参照）。[セクション7](#)）。参加者の医療に必要な場合は、投薬を差し控えるべきではありません。

医学的に必要であると考えられない限り、研究介入以外のワクチンは、各研究ワクチン接種の前28日および後28日以内に投与されるべきではありません。1つの例外

これに対して、季節性およびパンデミックインフルエンザワクチンは、研究介入の投与の少なくとも14日後、または少なくとも14日前に投与することができます。

既知の免疫抑制薬による慢性全身治療、または放射線療法の受領。登録前60日以内に、試験の終了まで。

全身性コルチコステロイド（プレドニゾンまたは同等物の20mg/日以上）の14日以上受領は、フェーズ1参加者の場合は訪問7、フェーズ2/3参加者の場合は訪問3に登録する28日前から禁止されています。

フェーズ1参加者の訪問7（1か月のフォローアップ訪問）への登録の28日前からの吸入/噴霧コルチコステロイドの受領。

研究の終了までの登録前60日以内の血液/血漿製品または免疫グロブリンの受領。

研究参加前または参加中の任意の時点で、他の（研究以外の）コロナウイルスワクチンを受け取ることは禁止されています。

予防的解熱剤およびその他の鎮痛剤 防ぐ 研究介入投与に関連する症状は許可されていません。ただし、参加者が別の状態の薬を服用している場合は、解熱作用または鎮痛作用がある場合でも、研究ワクチン接種の前にそれを差し控えるべきではありません。

6.5.2. 研究中に許可された

解熱剤や他の鎮痛剤の使用 扱う 研究介入投与または進行中の状態に関連する症状は許可されます。

で禁止されていると記載されている以外の薬 [セクション6.5.1](#) 既存の安定した状態の治療に必要なものは許可されています。

吸入（フェーズ1参加者を除く-を参照） [セクション6.5.1](#)）、コルチコステロイドの局所注射または局所注射（例えば、関節内または嚢内投与）が許可されている。

6.6. 用量変更

このプロトコルは、現在概説されている投薬スケジュールから、個々の参加者および/または用量群のワクチン用量のいくらかの変更を可能にする。反応原性、忍容性、または安全性の理由から、IRCは、試験介入の2回目の投与量を減らすか、投与間隔を長くすることを推奨する場合があります。

医療過誤により、参加者が訪問1で1回のBNT162b2を受け取り、訪問2で1回のプラセボを受け取った場合（またはその逆）、予定外の訪問で2回目のBNT162b2を受け取る可能性を参加者に提供する必要があります。。この状況では：

- 追加用量の投与についてインフォームドコンセントを得る。

- 参加者の体温を測定します。
- に記載されているように、WOCBPで尿妊娠検査を実行します [セクション8.2.6](#)。
- で説明されているように避妊薬の使用について話し合う [セクション10.4](#)。
- 参加者がで説明されている一時的な遅延基準のいずれも満たさないことを確認します [セクション5.5](#)。
- 盲検化されていない現場スタッフは、好ましくは非利き腕の三角筋に1用量の試験介入を調剤/投与します。このプロセスの詳細については、IPマニュアルを参照してください。
- 盲検現場のスタッフは、急性反応に対する研究介入投与後、少なくとも30分間参加者を観察する必要があります。参加者のソースドキュメント、CRFのAEページ、および該当する場合はSAEフォームに、急性反応（発症時間を含む）を記録します。
- 参加者は引き続き通常の訪問スケジュールを順守する必要がありますが、BNT162b2の2回目の投与後、非重篤なAEを1か月間、SAEを6か月間追跡する必要があります。これには、予定外の電話連絡または直接の訪問のいずれかによってAEを誘発する必要があります。

6.7. 研究終了後の介入

研究の終了時に、研究参加者に介入は提供されません。

7. 研究介入の中止および参加者の中止/ WITHDRAWAL

7.1. 研究介入の中止

まれに、参加者が研究介入を永久に中止する必要がある場合があります（決定的な中止）。研究介入の決定的な中止の理由には、以下が含まれる可能性があります。参加者のリクエスト; 調査員の要求; 妊娠; プロトコルの逸脱（すべての包含基準を満たさなくなった、または1つ以上の除外基準を満たしていないことを含む）。一般に、治験責任医師が2回目の投与を行うことが安全でないと判断した場合、または参加者が2回目の投与を望まない場合を除き、2回目の投与を行うことが好ましい。症状のない陽性のSARS-CoV-2NAATの結果は、除外基準5を満たさず、研究介入の中止をもたらすべきではないことに注意してください。 [セクション8.15](#)）。

研究介入の中止は、研究からの離脱を表すものではないことに注意してください。研究の推定によれば、研究の介入が完全に中止された場合、参加者は安全性、免疫原性、および有効性について評価されるために研究に留まります。を参照してください [SoA](#)
研究介入の中止時に収集されるデータ、および完了する必要があるさらなる評価のためのフォローアップ。

研究介入が中止された場合、参加者が研究介入のさらなる受領を中止するか、研究手順、治療後研究のフォローアップ、および/または将来の収集からも、適切なCRF /医療記録に文書化する必要があります。追加情報。

7.2. 参加者の中止/研究からの離脱

参加者は、自分の要求に応じていつでも研究から脱退することができます。研究を中止する理由には、以下が含まれる場合があります。

- それ以上のフォローアップを拒否しました。
- フォローアップに失敗しました。
- 死;
- 研究はスポンサーによって終了しました。A
- E;
- 参加者のリクエスト;
- 調査員の要求;
- プロトコルの逸脱。

参加者が予定された訪問に戻ってこない場合は、参加者に連絡するためにあらゆる努力を払う必要があります。参加者への連絡のすべての試みと、連絡の試み中に受け取った情報は、参加者のソースドキュメントに文書化する必要があります。いかなる状況においても、可能であれば、参加者の結果を文書化するためにあらゆる努力を払う必要があります。

治験責任医師またはその被指名人は、すべての参加者のCRFで離脱の理由を把握する必要があります。

参加者が研究から撤退した場合、彼/彼女は採取され、テストされていない残りのサンプルの破棄を要求することができ、研究者はそのような要求をサイト研究記録に記録し、それに応じてスポンサーに通知する必要があります。

参加者が研究から撤退し、同意も撤回した場合（を参照）[セクション7.2.1](#)）将来の情報の開示のために、それ以上の評価を実行したり、追加のデータを収集したりしないでください。スポンサーは、そのような同意の撤回前に収集されたデータを保持し、引き続き使用することができます。

参加者の安全が保たれている限り、撤退/早期終了手続きの全部または一部が完了していないことは、プロトコルの逸脱とは見なされません。

7.2.1. 同意の撤回

研究介入の受領の中止を要求する参加者は研究に残り、プロトコルで指定されたフォローアップ手順を引き続きフォローする必要があります。これに対する唯一の例外は、参加者がそれ以上の連絡について同意を明確に撤回する場合です。

彼または彼女または参加者によってこの情報を提供することを以前に許可された人と。参加者は、可能な限り、将来のフォローアップから同意を撤回する決定を書面で調査員に通知する必要があります。同意の撤回は、研究介入のさらなる受領によるものか、研究手順および/または治療後の研究フォローアップによるものかについて、研究者による医療記録で詳細に説明され、適切なCRFに入力されるべきです。ページ。バイタルステータス（参加者が生きているか死んでいるか）を測定する場合は、現地の法律に従って適切に指示された場合にのみ、公開されている情報を使用してバイタルステータスを判断する必要があります。

7.3. フォローアップに失敗しました

参加者が予定された訪問に繰り返し戻ることができず、調査サイトから連絡が取れない場合、参加者はフォローアップに失敗したと見なされます。

参加者が必要な研究訪問に参加できない場合は、次の措置を講じる必要があります。

- サイトは、参加者に連絡し、逃した訪問のスケジュールをできるだけ早く変更し、割り当てられた訪問スケジュールを維持することの重要性について参加者に助言し、参加者が調査を希望するかどうか、および/または続行する必要があるかどうかを確認する必要があります。
- 参加者がフォローアップに失敗したと見なされる前に、調査員または被指名人は、参加者との連絡を取り戻すためにあらゆる努力を払う必要があります（可能な場合は、3回の電話と、必要に応じて、参加者の最後の既知の郵送先住所または地域の同等物への証明された手紙メソッド）。これらの接触の試みは、参加者の医療記録に記録する必要があります。
- 参加者が引き続き連絡が取れない場合、参加者は研究から撤退したと見なされます。

8. 研究の評価と手順

調査員（または調査員サイトの適切な代理人）は、調査固有の手順を実行する前に、署名および日付の付いたICDを取得する必要があります。

生年月日全体を収集して、年齢別の免疫応答と安全性プロファイルを批判的に評価します。

研究手順とそのタイミングは、[SoA](#)。プロトコルの免除または免除は許可されていません。

安全性の問題は、参加者が研究介入を継続するか中止するかを決定するために、発生または認識の直後にスポンサーと話し合う必要があります。

で指定されたものを含む、研究デザイン要件の順守 [SoA](#) は、研究の実施に不可欠であり、必要です。

潜在的な参加者がすべての適格基準を満たしていることを確認するために、すべてのスクリーニング評価を完了してレビューする必要があります。調査員は、スクリーニングされたすべての参加者の詳細を記録し、必要に応じて適格性を確認するか、スクリーニングの失敗の理由を記録するために、スクリーニングログを維持します。

プロトコルに必要なテストと手順が説明どおりに完了するように、あらゆる努力を払う必要があります。ただし、時折、治験責任医師の管理外の状況により、検査を実施できなくなる可能性がありますと予想されます。このような場合、治験責任医師は参加者の安全と幸福を確保するために必要なすべての措置を講じる必要があります。プロトコルに必要なテストを実行できない場合、調査員は、テストに失敗した理由と、必要なプロセスができるだけ早く遵守されるようにするために行った是正措置および予防措置を文書化します。調査チームは、これらのインシデントについてタイムリーに通知する必要があります。

収集および出荷されるサンプルについては、詳細な収集、処理、保管、および出荷の指示と連絡先情報が、調査の開始前に調査サイトに提供されます。

この研究の個々の参加者の総採血量は、およそ最大で、フェーズ1の参加者の場合は515 mL、16歳以上のフェーズ2/3の参加者の場合は110 mL、12～15歳の参加者の場合は50 mLです。年齢層。さらに、参加者が潜在的なCOVID-19を示す呼吸器症状を発症したときはいつでも、計画外の回復期の訪問時に、16歳以上の参加者には20 mL、12～15歳の層の参加者には10mLの血液が採取されます。感染。フェーズ1の一部の参加者は、訪問5、6、または7のいずれかで約170 mLの追加の血液サンプルを提供するように求められます。したがって、これらの参加者は、24か月の研究期間中に700mLの総採血量を持ちます。

8.1. 有効性および/または免疫原性の評価

有効性は、COVID-19の潜在的な症例のサーベイランスを通じて、参加者が研究に参与している間中評価されます。いつでも、参加者が急性呼吸器疾患を発症した場合（を参照）[セクション8.13](#)）、研究の目的のために、彼または彼女は潜在的にCOVID-19の病気を持っていると思なされます。この状況では、参加者はサイトに連絡し、直接または遠隔医療訪問を行い、SoAで指定されているように評価を行う必要があります。評価には、逆転写ポリメラーゼ連鎖反応（RT-PCR）テスト（Cepheid; EUAの下でFDAが承認）または他の同等の核酸増幅ベースを使用して中央研究所でテストされる鼻（中程度のタービネート）スワブが含まれます。SARS-CoV-2を検出するためのテスト（すなわち、NAAT）。さらに、臨床情報と地域の標準治療試験の結果（詳細は[セクション8.13](#)）が評価されます。中央検査室から結果が得られない場合を除き、中央検査室のNAAT結果が症例定義に使用されます。中央検査室から得られた結果がない場合は、次のいずれかのアッセイを使用して得られた場合、ローカルNAAT結果を使用できます。

- Cepheid Xpert Xpress SARS-CoV-2

- Roche cobas SARS-CoV-2リアルタイムRT-PCRテスト (EUA200009 / A001)
- アボット分子/リアルタイムSARS-CoV-2アッセイ (EUA200023 / A001)

SARS-CoV-2関連の症例とSARS-CoV-2関連の重症症例の2つの定義が考慮されます (どちらの場合も、症例の発症日は、参加者が最初に症状を経験した日です。新しい症状は、以前のすべての症状が解消されてから4日以内に報告され、単一の病気の一部と見なされます) :

- 確認されたCOVID-19：中央研究所または地域の検査施設 (を使用して) のいずれかで、症状の期間中またはその前後4日以内に、以下の症状の少なくとも1つおよびSARS-CoV-2NAAT陽性の存在許容できるテスト) :

- 熱;
- 新規または増加した咳;
- 新規または増加した息切れ;
- 寒気;
- 新規または増加した筋肉痛;
- 味覚または嗅覚の新たな喪失;
- 喉の痛み;
- 下痢;
- 嘔吐。

COVID-19についてさらに学習するにつれて更新される可能性のある、2番目の定義には、CDCによって定義された次の追加の症状が含まれます (<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/symptoms-testing/>にリストされています)。症状.html) :

- 倦怠感;
 - 頭痛;
 - 鼻づまりまたは鼻水;
 - 吐き気。
- 確認された重度のCOVID-19：確認されたCOVID-19および以下の少なくとも1つの存在
:

- 重度の全身性疾患を示す安静時の臨床徴候 (RR \geq 30呼吸/分、HR \geq 125拍/分、SpO₂海面の室内空気、またはPaO₂で \leq 93%₂/ FiO₂< 300 mm Hg) ;
- 呼吸不全 (高流量酸素、非侵襲的換気、機械的換気、またはECMOが必要であると定義されています) ;
- ショックの証拠 (SBP <90 mm Hg、DBP <60 mm Hg、または昇圧剤が必要)。
- 重大な急性腎機能障害、肝機能障害、または神経機能障害*;
- ICUへの入室;
- 死。

DMCは、新たな情報に従って、重篤な疾患の定義の変更を推奨する場合があります。

* 3人の盲検化された症例レビューア (医学的に資格のあるファイザースタッフメンバー) が、すべての潜在的なCOVID-19病気イベントをレビューします。フェーズ2/3でNAATが確認した症例が、この基準のみに基づいて重症と見なされるかどうか判断される場合、盲検化されたデータは、基準が満たされているかどうかを評価するために症例レビューアによってレビューされます。多数意見が優先されます。

さらに、血清学的定義は、COVID-19の臨床症状のない参加者に使用されます。

- COVID-19が確認されていないSARS-CoV-2へのセロコンバージョンが確認された：陽性のN結合抗体の結果、参加者は以前に陰性のN結合抗体の結果を示した

血清サンプルは、免疫原性検査のために、[SoA](#)。以下のアッセイが実行されます。

- SARS-CoV-2中和アッセイ
- S1結合IgGレベルアッセイ
- RBD結合IgGレベルアッセイ
- N結合抗体アッセイ

すべての免疫原性分析は、中央研究所で分析されたサンプルに基づいていることに注意してください。迅速検査は、フェーズ1の参加者を募集するすべてのサイトによるスクリーニングでのみ実行されます (を参照)。[セクション8.11.1.1](#)) 適格性を判断します。

訪問5、6、または7のいずれかでフェーズ1の選択された参加者からの追加の約170 mLの血液サンプルから得られた血清は、臨床的利益を予測する可能性が合理的に高い代理エンドポイントを確立することを目的とした探索的COVID-19研究に使用されます。

8.1.1. 生物学的サンプル

血液および鼻腔スワブのサンプルは、科学的研究にのみ使用されます。各サンプルにはコードのラベルが付けられているため、サンプルをテストするラボの担当者は参加者の身元を知ることができません。プロトコルで概説されているアッセイを実行した後に残るサンプルは、ファイザーによって保存される場合があります。地域の規制または倫理的要件によって時間制限が要求されない限り、サンプルは研究終了後最大15年間保管され、その後破棄されます。ICDで許可されている場合、保存されたサンプルは、このプロトコルで研究中のワクチンに対する免疫応答をよりよく理解するための追加のテスト、他の製品の開発の通知、および/またはワクチン関連のアッセイ作業に使用できます。ワクチンプログラム。参加者のDNAのテストは実行されません。

参加者は、自分のサンプルがまだ識別できる場合は、いつでも破棄するように要求できます。ただし、これらのサンプルからすでに収集されたデータは、引き続きこの調査に使用されます。生物学的サンプルは、機密性が維持され、参加者のDNAのテストが実行されない限り、他の研究者と共有することができます。

8.2. 安全性評価

すべての安全性評価の計画された時点は、[SoA](#)。予定外の臨床検査測定値は、知覚された安全性の問題を評価するために、研究中いつでも取得できます。

ベースラインを確立するために、病歴を含む臨床評価が、最初の訪問時にすべての参加者に対して実行されます。重要な病歴および身体検査からの観察は、実行された場合、CRFに文書化されます。

AEおよびSAEは、で定義されているように収集、記録、および報告されます。[セクション8.3](#)。

研究介入の投与後最初の4時間以内（各フェーズ1グループでワクチン接種された最初の5人の参加者）および最初の30分以内（残りの参加者）の急性反応が評価され、AECRFに記録されます。。

安全性パラメーターには、局所反応および全身イベント（発熱を含む）の反応原性電子日誌レポート、および参加者のサブセットでの研究介入の投与後7日間に発生する解熱薬の使用も含まれます。これらの前向きに自己収集された局所反応および全身イベントの発生は、[セクション8.2.2](#)で説明されているように等級付けされます。反応原性サブセットに属していない参加者の場合、これらの局所反応および全身イベントは、に従って検出され、AEとして報告される必要があります。

[セクション8.3.2](#)。

8.2.1. 臨床安全性検査室評価 (フェーズ1参加者のみ)

見る [付録2](#) 実施する臨床安全性検査のリストと [SoA](#) タイミングと頻度について。で定義されている、プロトコルに必要なすべての実験室評価 [付録2](#)、ラボのマニュアルおよび [SoA](#)。予定外の臨床検査測定値は、知覚された安全性の問題を評価するために、研究中いつでも取得できます。

治験責任医師は、検査報告書をレビューし、このレビューを文書化し、CRFのAEセクションで研究中に発生した臨床的に関連する変更を記録する必要があります。見る [付録2](#) 臨床的に重要な異常な検査所見を評価するための評価尺度。臨床的に重要な異常な検査所見は、治験責任医師が参加者の状態について予想よりも重症であると判断しない限り、基礎疾患に関連しない所見です。

研究への参加中または研究介入の最後の投与後28日以内に臨床的に有意に異常と見なされる値を持つすべての臨床検査は、値が正常またはベースラインに戻るか、研究者または医療モニターによって臨床的に有意でないと思なされるまで繰り返す必要があります。

治験責任医師が妥当と判断した期間内にそのような値が正常/ベースラインに戻らない場合は、病因を特定し、治験依頼者に通知する必要があります。

見る [付録5](#) 潜在的な薬物誘発性肝障害 (DILI) の場合の提案された行動とフォローアップ評価のため。

8.2.2. 電子日記

参加者は、アプリケーションを介して反応原性の電子日記を完成させる必要があります (を参照 [セクション8.14](#)) プロビジョニングされたデバイスまたは参加者自身の個人用デバイスにインストールされます。フェーズ1のすべての参加者、およびフェーズ2/3でランダム化された少なくとも最初の6000のサブセットは、研究介入の投与後7日間、局所反応、全身イベント、および解熱薬の使用を監視および記録するよう求められます。このサブセットには、HIV陽性または12~15歳のフェーズ3のすべての参加者が含まれます。さらに、プロトコル修正9以降に登録された16~17歳の参加者は、反応原性サブセットに含まれます。反応原性電子日記は、固定された時間枠内でのみこれらの評価の記録を可能にし、したがって、その時点での参加者の経験の正確な表現を提供します。

ベンダーとファイザーが合意した間隔で、これらのデータは分析とレポートのためにファイザーのデータベースに電子的に転送されます。これらのデータは、CRFの調査員がAEとして報告する必要はありません。

治験責任医師 (または被指名人) は、進行中の安全性レビューの一環として、反応原性の電子日誌データを頻繁にオンラインでレビューする必要があります。

治験責任医師または被指名人は、反応原性の電子日記が完成した最終日に、進行中の局所反応、全身イベント、または解熱薬の使用について参加者から停止日を取得する必要があります。停止日は、ソースドキュメントとCRFに入力された情報に文書化する必要があります。

8.2.2.1. グレーディングスケール

以下に説明するように、局所反応と全身イベントを評価するためにこの研究で使用される評価尺度は、予防ワクチン臨床試験に登録された健康な成人ボランティアの毒性評価尺度に関するFDA Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) ガイドラインに基づいています。⁸

8.2.2.2. 局所反応

反応原性電子日記の報告期間中、参加者は注射部位の発赤、腫れ、痛みを評価し、反応原性電子日記に症状を記録するよう求められます。ワクチン接種後の反応原性電子日記期間の終わりを越えて局所反応が続く場合、参加者はその情報を報告するように求められます。調査員は、この追加情報をCRFに入力します。

発赤と腫れは測定され、測定装置ユニットに記録されます

(範囲：1～21) 次に、表1の評価尺度に基づいて、分析中に不在、軽度、中程度、または重度に分類されます。測定装置の単位は、次の式に従ってセンチメートルに変換できます。1測定装置の単位= 0.5 CM。注射部位の痛みは、参加者によって、表1の評価尺度に従って、不在、軽度、中等度、または重度として評価されます。

反応原性の電子日記でグレード3の局所反応が報告された場合は、電話で連絡して詳細を確認し、現場訪問が臨床的に必要かどうかを判断する必要があります。治験責任医師または医学的資格のある人のみが、参加者の局所反応をグレード4に分類できます。参加者が確認されたグレード4の局所反応を経験した場合、治験責任医師は直ちに治験依頼者に通知する必要があります。研究介入、それ以上のワクチン接種はその参加者で中止されます。

表1. 局所反応評価尺度

	軽度 (グレード1)	中程度 (グレード2)	重度 (グレード3)	潜在的に生命 脅迫 (グレード4)
の痛み 注射部位 活動あり	干渉しません	干渉する アクティビティ	日常の活動を防ぎます	緊急治療室への訪問 または入院 激痛
発赤	> 2.0 cm～5.0 cm (5～10個の測定デバイスユニット)	> 5.0 cm～10.0 cm (11～20個の測定装置ユニット)	> 10 cm (21以上の測定 デバイスユニット)	壊死または 剥離性皮膚炎
腫れ	> 2.0 cm～5.0 cm (5～10個の測定デバイスユニット)	> 5.0 cm～10.0 cm (11～20個の測定装置ユニット)	> 10 cm (21以上の測定 デバイスユニット)	壊死

8.2.2.3. 全身イベント

反応原性電子日記の報告期間中、参加者は、嘔吐、下痢、頭痛、倦怠感、悪寒、新たなまたは悪化した筋肉痛、および新たなまたは悪化した関節痛を評価し、反応原性電子日記に症状を記録するよう求められます。症状は、表2の評価尺度に従って、参加者によって不在、軽度、中等度、または重度として評価されます。

反応原性の電子日記でグレード3の全身イベントが報告された場合は、電話で連絡して詳細を確認し、現場訪問が臨床的に必要かどうかを判断する必要があります。治験責任医師または医学的資格のある人のみが、参加者の全身イベントをグレード4に分類できます。参加者が確認されたグレード4の全身イベントを経験した場合、治験責任医師は直ちに治験依頼者に通知する必要があります。研究介入、それ以上のワクチン接種はその参加者で中止されます。

表2. 全身イベント評価尺度

	軽度 (グレード1)	中等度 (グレード2)	重度 (グレード3)	潜在的に生命 脅迫 (グレード4)
嘔吐	1~2回 24時間	> 2回 24時間	IVが必要 水分補給	緊急治療室への訪問または入院 低血圧ショック
下痢	2~3個の緩いスツール ツール	24時間で4~5個の緩いス ツール	6つ以上緩い 24時間でスツール	重度の緊急治療室への訪問ま たは入院 下痢
頭痛	活動への干渉はあり ません	活動あり	毎日を防ぎます 日常活動	重度の緊急治療室への訪問ま たは入院 頭痛
倦怠感/ 疲れ	活動への干渉はあり ません	活動あり	毎日を防ぎます 日常活動	重度の緊急治療室への訪問ま たは入院 倦怠感
寒気	活動への干渉はあり ません	活動あり	毎日を防ぎます 日常活動	重度の緊急治療室への訪問ま たは入院 寒気
新規または 悪化した 筋肉痛	活動への干渉はあり ません	活動あり	毎日を防ぎます 日常活動	重度の緊急治療室への訪問ま たは入院 新規または悪化した筋肉痛
新規または 悪化した 関節痛	活動への干渉はあり ません	活動あり	毎日を防ぎます 日常活動	重度の緊急治療室への訪問ま たは入院 新規または悪化した関節痛

略語：IV=静脈内。

8.2.2.4. 熱

参加者には、発熱に関する情報を記録するために、自宅での口内温度の測定方法を説明する温度計が提供されます。温度は、反応原性電子日記の報告期間中、毎日夕方に反応原性電子日記に収集されます。また、発熱が疑われる場合は、反応原性の電子日誌データ収集期間中いつでも収集されます。発熱は、38.0°C (100.4°F) 以上の口腔温度として定義されます。毎日の最高気温は、反応原性の電子日記に記録されます。温度は小数点以下1桁まで測定および記録され、分析中に表3に示すスケールに従って分類されます。

反応原性の電子日記に39.0°C (102.1°F) 以上の発熱が報告された場合は、電話で連絡して詳細を確認し、現場訪問が臨床的に必要かどうかを判断する必要があります。研究者または医学的に資格のある人だけが、参加者の発熱が > 40.0°C (> 104.0°F) であることを確認できます。参加者が確認された熱を経験した場合 > 40.0°C (> 104.0°F) の場合、治験責任医師は直ちにスポンサーに通知する必要があります。治験介入の実施に関連すると判断された場合、その参加者へのさらなるワクチン接種は中止されます。

表3. 発熱のスケール

≥38.0-38.4°C (100.4-101.1°F)
> 38.4-38.9°C (101.2-102.0°F)
> 38.9-40.0°C (102.1-104.0°F)
> 40.0°C (> 104.0°F)

8.2.2.5. 解熱薬

研究介入投与に関連する症状を治療するための解熱薬の使用は、報告期間中（1日目から7日目）の反応原性電子日記に毎日記録されます。

8.2.3. フェーズ1停止規則

以下の停止規則は、AEデータおよびe-日記反応原性データのレビューに基づいて、フェーズ2/3の開始まで、またはフェーズ1での試験介入の最後の投与から30日後のいずれか、いずれかで、すべてのフェーズ1参加者に適用されます。後で、これらのデータは、停止規則に寄与する可能性のあるイベントを迅速に特定してフラグを立てるために、治験責任医師（または医学的に資格のある被指名人）およびスポンサーによって継続的に監視されます。

治験依頼者の治験チームはフェーズ1の間盲検化されないため、参加者の個別の治験介入の割り当てに基づいて、停止規則が満たされているかどうかを評価できます。

スポンサーの担当者が停止規則が満たされていることを確認した場合、次のアクションが開始されます。

- IRCはすべての適切なデータを確認します。
- 停止規則は、無作為化を一時停止し、影響を受けたワクチン候補のすべての用量レベルと年齢層に対する介入投与を研究します。
- DMCはすべての適切なデータを確認します。
- ワクチン接種を受けたすべての参加者について、継続的なデータ入力、AEの報告、参加者の反応原性電子日誌の完了、血液サンプルの収集、参加者のフォローアップなど、他のすべての日常的な研究実施活動が一時停止中も継続されます。

治験中のBNT162ワクチンの投与後に以下の規則のいずれかが発生した場合、停止規則が満たされます。プラセボ受信者からのデータは、停止規則に寄与しません。参加者が誤って入力したと調査員が確認した反応性電子日誌データは、停止規則には寄与しません。

BNT162b RNAプラットフォームは、全体的な停止規則への貢献について評価されます。プラットフォームおよび年齢グループ内のワクチン候補の用量レベルは、一緒に規則を停止することに貢献します。ただし、推奨事項には、BNT162ワクチン候補のいずれかによるランダム化の停止または継続が含まれる可能性があります。

各BNT162ワクチン候補の停止規則基準：

1. BNT162候補（任意の用量レベル）でワクチン接種された参加者がSAEを発症した場合、SAEは研究者によって関連している可能性があるとして評価されるか、代替の、もっともらしい、原因がない。
2. BNT162候補（任意の用量レベル）でワクチン接種された参加者が、ワクチン接種後にグレード4の局所反応または全身イベントを発症した場合（を参照 [セクション8.2.2](#)）調査員によって関連している可能性があるとして評価されたもの、または代替の、もっともらしい、原因がないもの。
3. BNT162候補（任意の用量レベル）でワクチン接種された参加者が、ワクチン接種後少なくとも1日1回の測定で、 $> 40.0^{\circ}\text{C}$ ($> 104.0^{\circ}\text{F}$) の発熱を示した場合（を参照 [セクション8.2.2.4](#)）調査員によって関連している可能性があるとして評価されたもの、または代替の、もっともらしい、原因がないもの。
4. BNT162候補（任意の用量レベル）でワクチン接種された2人の参加者が、ワクチン接種後に同じまたは同様の重度（グレード3）AE（検査室の異常を含む）を報告した場合、研究者によって関連している可能性があるとして評価された場合、または代替の、もっともらしい、原因となる原因。

5. SARS-CoV-2感染により、参加者が死亡した場合、またはICUへの入室が必要な場合。この停止規則が満たされている場合は、利用可能なすべての臨床および前臨床の安全性と免疫原性のデータを確認して、COVID-19の強化を評価する必要があります。

8.2.4. 強化されたCOVID-19およびフェーズ2/3停止規則を表す可能性のあるイベントの監視

研究のすべての段階の参加者は、訪問1以降の潜在的なCOVID-19疾患について監視されます（参照 [セクション8.13](#)）。

これはフェーズ1の治験依頼者の非盲検試験であるため、治験依頼者は、安全性評価の目的を含め、治験の過程でデータの非盲検レビューを実施します。フェーズ1でNAATが確認したすべてのケースは、IRCとDMCによって同時にレビューされます（を参照）。 [セクション9.6](#)）。

フェーズ2/3では、DMCをサポートする非盲検チーム（非盲検医療モニターを含む）が、受け取った重度のCOVID-19の症例をレビューし、重度のCOVID-19の追加の潜在的な症例について少なくとも毎週AEをレビューします。いつでも、盲検化されていないチームは、DMCがワクチングループとプラセボグループの間のCOVID-19および/または重度のCOVID-19の症例の不利な不均衡について症例を検討すべきかどうかをDMC議長と話し合うことができます。

これらのレビューの目的は、レビュー時に入手可能な情報と比較して、各ケースの特徴が異常に見えるかどうか、特に重大度が高いかどうかを特定することです。重症度の指標には、悪化の加速、入院の必要性、換気の必要性、または死亡が含まれる場合があります。これらの指標の観察された率は、レビュー時に入手可能な情報に基づいて、研究参加者と同様の集団で期待できるものと比較されます。

停止と警告のルールは次のように適用されます。ワクチンとプラセボの参加者の重篤な疾患の実際の発生率が同じである場合、同じまたはより極端なケース分割を観察する片側確率が5%以下の場合に停止ルールがトリガーされ、これが発生したときにアラート基準がトリガーされます。確率は11%未満です。さらに、重大なケースの総数が少ない（15以下）場合、DMCをサポートする非盲検チームは、2：1以下の逆のケース分割が観察されたときにアラートルールを実装します。たとえば、3つのケース2：1、4つのケース3：1などです。15のケース未満では、このルールは、観察された不利な分割またはさらに悪い確率が11%未満である必要があるよりも厳密です。詳細については、をご覧ください。 [セクション10.7](#)。

8.2.5. 停止規則が満たされた後の無作為化とワクチン接種

IRC（フェーズ1の場合）およびDMC（すべてのフェーズ）が安全性データを確認し、ガイダンスを提供すると、進行方法に関するガイダンスとともに、スポンサーからサイトに通知が送信されます。

8.2.6. 妊娠検査

妊娠検査は尿検査または血清検査である可能性があります。少なくとも25 mIU / mLの感度が必要です。妊娠検査は、WOCBPでリストされている時間に実行されます [SoA](#)、各ワクチン用量の投与直前。参加者が研究介入を受ける前に、陰性の妊娠検査結果が必要になります。IRB / ECから要求された場合、または地域の規制によって要求された場合は、妊娠検査を繰り返すこともできます。妊娠が陽性であることが確認された場合、参加者は研究介入の実施から撤退しますが、研究に留まる可能性があります。

8.3. 有害事象および重篤な有害事象

AEとSAEの定義は、次の場所にあります。 [付録3](#)。

AEは、参加者（または、適切な場合は、介護者、代理母、または参加者の親/法定後見人）によって報告されます。

調査員および資格のある被指名人は、AEまたはSAEの定義を満たすイベントを検出、文書化、および記録する責任があり、結果を決定し、イベントが分類の基準を満たしているかどうかを評価するために適切な情報を追跡および取得する責任があります。SAEとして、または参加者に研究介入を中止させた（参照 [セクション7.1](#)）。

各参加者/親/法定後見人は、非主要な方法でAEの発生について質問されます。

さらに、調査員はファイザーセーフティから特定のフォローアップ情報を迅速に入手するよう要請される場合があります。

8.3.1. AEおよびSAE情報を収集するための期間と頻度

各参加者のAEおよびSAEを積極的に誘発および収集する期間（「積極的な収集期間」）は、参加者/親/法定後見人がインフォームドコンセントを提供した時点から始まります。これは、参加者が調査に参加する前に取得されます（すなわち、研究関連の手順を受ける前、および/または研究介入を受ける前）、フェーズ1参加者の場合は訪問7、フェーズ2/3参加者の場合は訪問3を含みます。さらに、その後の採血から48時間以内に発生したAEは、CRFに記録する必要があります。

SAEは、参加者/親/法定後見人がインフォームドコンセントを提供した時点から、研究介入の最後の投与から約6か月後に収集されます（フェーズ1参加者の場合は訪問8、フェーズ2/3参加者の場合は訪問4）。

治験責任医師によるフォローアップは、アクティブな収集期間中およびその後、AEまたはSAEまたはその続発症が治験責任医師に受け入れられるレベルで解決または安定し、ファイザーがその評価に同意するまで継続します。

画面障害のある参加者の場合、画面障害ステータスが決定されると、アクティブな収集期間が終了します。

参加者が研究から撤退し、将来の情報の収集についても同意を撤回した場合、同意が撤回されるとアクティブな収集期間が終了します。

参加者がAEまたはSAEのために研究介入を完全に中止または一時的に中止する場合、AEまたはSAEをCRFに記録し、SAEをワクチンSAEレポートフォームを使用して報告する必要があります。

治験責任医師は、参加者が研究への参加を終了した後、積極的にAEまたはSAEを探す義務はありません。ただし、参加者が研究を完了した後いつでも、治験責任医師が死亡を含むSAEを知り、そのイベントが治験介入に合理的に関連していると考えた場合、治験責任医師はSAEをファイザーに迅速に報告する必要があります。ワクチンSAEレポートフォームを使用します。

8.3.1.1. ファイザーの安全性へのSAEの報告

に記載されているように、アクティブな収集期間中に参加者で発生するすべてのSAE [セクション8.3.1](#) に示されているように、これが24時間を超えてはならない状況では、認識後すぐにワクチンSAEレポートフォームでファイザーの安全性に報告されます。[付録3](#)。調査員は、更新されたSAEデータが利用可能になってから24時間以内にスポンサーに送信します。

8.3.1.2. 重大でないAEおよびSAEをCRFに記録する

アクティブな収集期間中に参加者で発生するすべての非重大なAEおよびSAE。これは、以下の説明に従ってインフォームドコンセントを取得した後に開始されます。[セクション8.3.1](#)、CRFのAEセクションに記録されます。

調査員は、CRFに、直接観察されたすべてのAEと、参加者によって報告されたすべての自発的に報告されたAEおよびSAEを記録する必要があります。

8.3.2. AEおよびSAEを検出する方法

AEおよびSAEの因果関係を記録、評価、および評価する方法と、SAEレポートを完成および送信するための手順は、[付録3](#)。

AEおよび/またはSAEを検出するときにバイアスを導入しないように注意します。AEの発生について問い合わせるには、参加者に自由形式で非主要な口頭で質問することをお勧めします。

8.3.3. AEおよびSAEのフォローアップ

最初のAE / SAEレポートの後、治験責任医師は、その後の訪問/連絡時に各参加者を積極的にフォローする必要があります。イベントごとに、調査員は、解決、安定化、イベントの説明がないか、参加者がフォローアップに失敗するまで、適切な情報を追跡して取得する必要があります ([セクション7.3](#))。

一般に、フォローアップ情報には、症例の完全な医学的評価と考えられる因果関係の独立した決定を可能にするのに十分詳細なイベントの説明が含まれます。併用薬や病気など、イベントに関連する情報を提供する必要があります。参加者が死亡した場合、入手可能な剖検所見の要約をできるだけ早くファイザーセーフティに提出する必要があります。

フォローアップ手順の詳細については、[付録3](#)。

8.3.4. SAEの規制報告要件

治験責任医師からSAEの治験依頼者への迅速な通知は、参加者の安全および臨床試験中の試験介入の安全性に対する法的義務と倫理的責任が満たされるために不可欠です。

スポンサーは、臨床調査中の研究介入の安全性について、地域の規制当局と他の規制機関の両方に通知する法的責任を負っています。治験依頼者は、規制当局、IRB / EC、および治験責任医師への安全性報告に関連する国固有の規制要件を遵守します。

治験責任医師の安全性レポートは、地域の規制要件と治験依頼者の方針に従ってSUSAR向けに作成し、必要に応じて治験責任医師に転送する必要があります。

治験依頼者からSUSARまたはその他の特定の安全性情報（SAEの要約またはリストなど）を受け取った治験責任医師は、治験のためにSRSDとともにそれを確認して提出し、必要に応じてIRB / ECに通知します。ローカル要件。

8.3.5. 妊娠中または授乳中の曝露、および職業的曝露

妊娠中または授乳中の研究介入への曝露および職業的曝露は、研究者の認識から24時間以内にファイザーセーフティに報告されます。

8.3.5.1. 妊娠中の曝露

EDP は、次の場合に発生します。

- 女性の参加者は、研究介入を受けている間、または中止した後に妊娠していることが判明しました。
- 研究介入を受けている、または中止した男性参加者は、受胎前または受胎前後に女性パートナーを曝露します。
- 女性は、環境曝露のために曝露されている間、または研究介入に曝露されている間に妊娠していることが判明した。以下は妊娠中の環境曝露の例です：
 - 女性の家族または医療提供者は、吸入または皮膚接触による研究介入にさらされた後、妊娠していると報告しています。

- 吸入または皮膚接触による研究介入にさらされた男性の家族または医療提供者は、受胎前または受胎前後に女性のパートナーを暴露します。

調査員は、SAEが発生したかどうかに関係なく、調査員の認識から24時間以内にEDPをファイザーセーフティに報告する必要があります。提出される最初の情報には、出産予定日が含まれている必要があります（妊娠中絶に関する情報については以下を参照してください）。

- 参加者または参加者のパートナーでEDPが発生した場合、SAEが発生したかどうかに関係なく、調査員はこの情報をワクチンSAEレポートフォームおよびEDP補足フォームでファイザーセーフティに報告する必要があります。妊娠の詳細は、試験介入の開始後、試験介入の最後の投与から6か月後まで収集されます。
- 環境曝露の設定でEDPが発生した場合、調査員はワクチンSAEレポートフォームとEDP補足フォームを使用してファイザーセーフティに情報を報告する必要があります。ばく露情報は研究に登録された参加者に関係しないため、情報はCRFに記録されません。ただし、記入済みのワクチンSAEレポートフォームのコピーは、治験責任医師のサイトファイルに保持されます。

フォローアップは、結果が不明なすべてのEDPレポートの妊娠とその結果に関する一般的な情報を取得するために実施されます。治験責任医師は、妊娠が完了するまで（または妊娠中絶まで）妊娠を追跡し、最初のEDP補足フォームのフォローアップとしてファイザーセーフティに結果を通知します。生年月日の場合、新生児の構造的完全性は出生時に評価することができます。解雇の場合、解雇の理由を特定し、臨床的に可能であれば、解雇された胎児の構造的完全性を肉眼的検査によって評価する必要があります（先天性異常および調査結果が報告されます）。

異常な妊娠結果はSAEと見なされます。妊娠の結果がSAEの基準（すなわち、子宮外妊娠、自然流産、子宮内胎児死亡、新生児死亡、または先天性異常）を満たしている場合、研究者はSAEを報告するための手順に従う必要があります。SAEとしてファイザーセーフティに報告される妊娠結果に関する追加情報は次のとおりです。

- 流産や稽留流産を含む自然流産;
- 生後1か月以内に発生した新生児死亡は、因果関係に関係なく、SAEとして報告する必要があります。さらに、1か月後の乳児死亡は、治験責任医師が乳児死亡を試験介入への曝露に関連する、または関連する可能性があるとして評価した場合、SAEとして報告する必要があります。

EDP に関する追加情報は、スポンサーから要求される場合があります。出産結果のさらなるフォローアップは、ケースバイケースで処理されます（例えば、発達の遅れを特定するための早産児のフォローアップ）。父親の曝露の場合、調査員は参加者に妊娠中のパートナーに情報を提供するための情報フォームを提供し、パートナーに提供します。調査員は、参加者がパートナーに提供するために妊娠中のパートナーの情報リリースフォームを受け取ったことをソースドキュメントに文書化する必要があります。

8.3.5.2. 母乳育児中の曝露

母乳育児中の曝露は、次の場合に発生します。

- 女性の参加者は、研究介入を受けている間、または中止した後に母乳育児をしていることがわかりました。
- 女性は、研究介入（すなわち、環境曝露）にさらされている間、またはさらされている間に母乳で育てていることがわかります。母乳育児中の環境曝露の例は、吸入または皮膚接触による研究介入に曝露された後、彼女が母乳育児をしていると報告する女性の家族または医療提供者です。

調査員は、SAEが発生したかどうかに関係なく、調査員の認識から24時間以内に母乳育児中の曝露をファイザーセーフティに報告する必要があります。情報は、ワクチンSAEレポートフォームを使用して報告する必要があります。環境ばく露の設定で母乳育児中のばく露が発生した場合、ばく露情報は研究に登録された参加者に関係しないため、情報はCRFに記録されません。ただし、記入済みのワクチンSAEレポートフォームのコピーは、治験責任医師のサイトファイルに保持されます。

母乳育児中の女性への使用が特別に承認されたファイザー薬（ビタミンなど）が許可された使用法に従って投与された場合、母乳育児レポート中の曝露は作成されません。ただし、乳児がそのような薬物に関連するSAEを経験した場合、SAEは母乳育児中の曝露とともに報告されます。

8.3.5.3. 職業曝露

職業被ばくは、人が研究介入との計画外の直接接触を受けたときに発生し、AEの発生につながる場合とそうでない場合があります。そのような人には、医療提供者、家族、および試験参加者のケアに関与する他の役割が含まれる場合があります。

調査員は、関連するSAEがあるかどうかに関係なく、調査員の認識から24時間以内にファイザーセーフティへの職業上の曝露を報告する必要があります。情報は、ワクチンSAEレポートフォームを使用して報告する必要があります。情報は調査に登録された参加者に関係しないため、情報はCRFに記録されません。ただし、記入済みのワクチンSAEレポートフォームのコピーは、治験責任医師のサイトファイルに保持されます。