

PF-07302048 (BNT162 RNAベースのCOVID-19ワクチン)

プロトコルC4591001

PHASE 1/2/3、プラセボ対照、無作為化、観察者盲検用量設定研究するT EVALUATE HE安全性、忍容性、免疫原性、およびCOVID-19健常AGAINST SARS-COV-2 RNAワクチン候補の効力を個人

治験依頼者：

BioNTech

ファイザー

PF-07302048

RNAベースのCOVID-19ワクチン19736

2020-002641-42

C4591001

実施者による研究：

研究介入番号：

研究介入名：

US IND番号：

EudraCT番号：

プロトコル番号：

フェーズ： 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フェーズ1/2/3研究

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。介入研究への割り当て.....	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。調査中に許可された.....	51
6.6。用量変更.....	51
6.7。研究終了後の介入.....	52
7.研究介入および参加者の中止	
製造中止/ 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	

<u>訪問後3日まで1)</u>	76
<u>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～</u>	
<u>訪問後8日1)</u>	78
<u>8.11.1.5。訪問4-ワクチン接種2：（訪問1から19～23日後）</u>	79
<u>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～</u>	
<u>訪問後8日4)</u>	81
<u>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</u>	
<u>訪問16日後4)</u>	82
<u>8.11.1.8。訪問7-1か月のフォローアップ訪問：（28～35日後</u>	
<u>訪問4)</u>	83
<u>8.11.1.9。訪問8-6ヶ月のフォローアップ訪問：（175から189日</u>	
<u>訪問後4)</u>	84
<u>8.11.1.10。訪問9-12か月のフォローアップ訪問：（350～378日</u>	
<u>訪問後4)</u>	84
<u>8.11.1.11。訪問10-24か月のフォローアップ訪問：（714～742日</u>	
<u>訪問後4)</u>	85
<u>8.11.2。フェーズ2/3.....</u>	85
<u>8.11.2.1。訪問1-予防接種1：（1日目）</u>	85
<u>8.11.2.2。訪問2-ワクチン接種2：（訪問1から19～23日後）</u>	88
<u>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）：</u>	
<u>（訪問後28～35日2)</u>	90
<u>8.11.2.4。訪問4-6ヶ月のフォローアップ訪問：（175から189日</u>	
<u>訪問後2)</u>	91
<u>8.11.2.5。訪問5-12か月のフォローアップ訪問：（350～378日</u>	
<u>訪問後2)</u>	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病気の訪問:(最適には3日以内に 潜在的なCOVID-19病気の発症)	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-2 NAATは、訪問1と2、および潜在的なCOVID-19の結果です。 病気の訪問	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
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
.....	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。安全上の問題と重大な違反の報告	
プロトコルまたはICHGCP.....	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：記録の定義と手順、	
評価、フォローアップ、およびレポート.....	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.局所反応の評価尺度.....	60
表2.全身イベントの評価尺度.....	61
表3.発熱の尺度.....	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.有効性と無益性の中間分析計画と境界.....	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.検査室の異常評価尺度.....	123
表10.停止ルール：重大な数の場合、登録は停止されます	

ワクチングループの症例が事前に指定された停止規則値 (S) 以上である.....
..... 143

表11.アラートルール：重大なケースの数が多い場合は、さらにアクションが実行されます

ワクチングループのが事前に指定されたアラートルール値 (A) 以上である.....
..... 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フェーズ1/2/3研究

理論的根拠

中国の武漢で検出された原因不明の肺炎は、2019年12月に最初に報告されました。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。発生は1月30日に国際的な懸念の公衆衛生緊急事態と宣言されました。2020年2月12日、このウイルスは正式に重症急性呼吸器症候群コロナウイルス2 (SARS-CoV-2) と名付けられ、WHOはSARS-CoV-2によって引き起こされた病気をコロナウイルス病2019 (COVID-19) と正式に名付けました。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 (バリエーションRBP020.3) : RBDをコードするmodRNA。

BNT162b2 (バリエーション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
主要な： 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	主要な： 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 ・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）	主要な： ・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
	さらに、参加者の割合は次のとおりです。 ・投与1の1日後および7日後の異常な血液学および化学検査値。用量2の7日後 ・ベースラインと用量1の1日後および7日後の間の血液学および化学検査室評価の等級変化。用量2の前および用量2の7日後	セクション10.2 で詳述されている血液学および化学実験室のパラメータ
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	二次： 研究介入を受けた後の以下の時点で、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）： 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	二次：
	・各時点での幾何平均力価（GMT） ・ワクチン接種前からワクチン接種後の後続の各時点までの幾何平均倍増（GMFR） ・ワクチン接種前からワクチン接種後のその後の各時点までに4倍を超える上昇を達成した参加者の割合	SARS-CoV-2中和力価
目的	見積もり	エンドポイント
	・各時点での幾何平均濃度（GMC） ・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 ・ワクチン接種前からワクチン接種後のその後の各時点までに4倍を超える上昇を達成した参加者の割合	S1結合IgGレベルとRBD結合IgGレベル
	・幾何平均比（GMR）。SARS-CoV-2中和力価の幾何平均と各時点での結合IgGレベルの幾何平均の比によって推定されます。	・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

目的の <u>II</u>	見積もり	エンドポイント
一次有効性		
ワクチン接種前に感染の証拠がない参加者において、2回目の投与の7日後に発生する確認されたCOVID-19に対する予防的BNT162b2の有効性を評価すること。	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 x (1-IRR) [プラセボに対する能動ワクチンの比率]	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）参加者における中央検査室または局所的に確認されたNAATに基づく1000人年の追跡調査あたりのCOVID-19発生率
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日後に発生する確認されたCOVID-19に対する予防的BNT162b2の有効性を評価すること。	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 x (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で確認されたNAATに基づく1000人年の追跡調査あたりのCOVID-19発生率
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1～7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
目的の <u>I</u>		
フェーズ2/3でランダム化されたすべて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	少なくとも受け取っている参加者 研究介入の1用量、 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1～1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）
フェーズ3の12～15歳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	少なくとも受け取っている参加者 研究介入の1用量、 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	・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

	<ul style="list-style-type: none"> •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 	
二次有効性		
ワクチン接種前の感染の証拠がない参加者において、2回目の投与の14日後に発生する確認されたCOVID-19に対する予防的BNT162b2の有効性を評価すること。	<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 x (1-IRR) [プラセボに対する能動ワクチンの比率]</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14日）参加者における中央検査室または局所的に確認されたNAATに基づく1000人年の追跡調査あたりのCOVID-19発生率
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14日後に発生する確認されたCOVID-19に対する予防的BNT162b2の有効性を評価すること。	<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 x (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で確認されたNAATに基づく1000人年の追跡調査あたりのCOVID-19発生率
ワクチン接種前の感染の証拠がない参加者において、2回目の投与の7日後および14日後に発生する確認された重度のCOVID-19に対する予防的BNT162b2の有効性を評価すること。	<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 x (1-IRR) [プラセボに対する能動ワクチンの比率]</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7日および最大14日）参加者における1000人年のフォローアップあたりの重症COVID-19発生率の確認
目的の 11	見積もり	エンドポイント
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回目の投与から7日後および14日後に発生する確認された重度のCOVID-19に対する予防的BNT162b2の有効性を評価すること。	<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 x (1-IRR) [プラセボに対する能動ワクチンの比率]</p>	1000人年の追跡調査ごとに確認された重度のCOVID-19発生率
ワクチン接種前の感染の証拠がない参加者の2回目の投与から7日後および14日後に発生する確認されたCOVID-19（CDCで定義された症状による）に対する予防的BNT162b2の有効性を説明する	<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 x (1-IRR) [プラセボに対する能動ワクチンの比率]</p>	過去のSARS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）参加者における中央検査室または局所的に確認されたNAATに基づく1000人年の追跡調査あたりのCOVID-19発生率-CoV-2感染
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回目の投与から7日後および14日後に発生する確認されたCOVID-19に対する予防的BNT162b2の有効性を評価すること。	<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>	中央研究所または地域で確認されたNAATに基づく1000人年の追跡調査あたりのCOVID-19発生率

<p>び14日後に発生する確認されたCOVID-19（CDCで定義された症状による）に対する予防的BNT162b2の有効性を説明する</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 x (1-IRR) [プラセボに対する能動ワクチンの比率]</p>	
<p>二次免疫原性</p>		
<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>
<p>探索的</p>		
<p>ワクチン接種前の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>ベースライン時およびワクチン接種完了後1、6、12、24か月の時点で、GMC / GMT、GMFR、および定義されたしきい値を超える力価を持つ参加者の割合</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 •確認されたCOVID-19のないSARS-CoV-2感染 		<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>目的の 11</p> <p>安定したHIV疾患が確認された個人における予防的BNT162b2の安全性、免疫原性、および有効性を説明する</p> <p>「プロセス1」または「プロセス2 1」の製造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歳の個人における予防的BNT162b2の安全性と免疫原性を説明するため b</p>	<p>見積もり</p>	<p>エンドポイント</p> <ul style="list-style-type: none"> •上記のすべての安全性、免疫原性、および有効性のエンドポイント •上記のすべての安全性エンドポイント •SARS-CoV-2中和力価

NS。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。

NS。製造プロセスの説明については、[セクション6.1.1](#)を参照してください。

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については、スキーマ [\(セクション1.2\)](#) で詳しく説明されています。

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、耐容性、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）の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[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未満の用量レベル、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評価のために選択されたワクチン候補は、30 | ig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人が能動ワクチンを受け、3人がプラセボを受けます）。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であるBNT162b2は、30 | igの用量で、21,999人のワクチンレシピエントで構成されます。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年以上の層にいた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[12-15、16-55、または>55歳として階層化]）：

- BNT162b1（modRNAを利用してRBDをコード化するBNT162 RNA-LNPワクチン）：10 | ig、20 | ig、30 | ig、100 | ig

- BNT162b2（modRNAを利用してP2 SをコードするBNT162RNA-LNPワクチン）：10 | ig、20 | ig、30 | ig

フェーズ2/3評価のために選択されたワクチン候補は、30 | ig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。

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 $VE = 100 \times (1 - IRR)$ として定義されます。ここで、IRRは、ワクチングループで最初に確認されたCOVID-19の病気率と、プラセボグループの対応する病気率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。発病率が高くなるに高い場合、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を使用して評価され、VEが > 30%である事後確率が評価されます。

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）。

主要な安全性の目的は、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）の説明的な要約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。

参加者12からの免疫応答の非劣性を評価する目的を除いて

16~25歳の参加者と比較した15歳の場合、他の免疫原性の目的は、GMT、GMC、GMFR、4倍を超える上昇を示す参加者の割合、指定されたしきい値を超える参加者の割合、およびGMC比によって記述的に評価されます。、および関連する95%信頼区間（CI）、SARS-CoV-2中和力価、S1結合IgGレベル、および/またはさまざまな時点でのRBD結合IgGレベル。

1.2. スキーマ

フェーズ1年齢：18～55歳

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：65-85歳

低用量レベルの2用量群 (n = 15)

IRC (安全)	IRC (安全性)
>>	投与後1)
中用量レベルの2用量群 (n = 15)	
IRC (安全)	IRC (安全性)
>>	投与後1)
高用量レベルの2用量群 (n = 15)	
	IRC (安全性)

中用量レベルの2用量群 (n = 15)

高用量レベルの2用量群 (n = 15)

投与後1)

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

フェーズ2/3

安全性及び非盲検チームによるフェーズ2データ (第360者) の免疫原性分析 (これらの参加者はまた、フェーズ3に含まれていません 分析)

単一ワクチン候補年齢：> 12 (層別12-15、16-55、または> 55)

(1：1ランダム化アクティブ：プラセボ)

BNT162b2 30^g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)

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ことができます。

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	ふるい分け	Vax 1	翌日のフォローアップ訪問 (Vax 1)	1週間のフォローアップ訪問 (Vax 1)	Vax 2	1週間のフォローアップ訪問 (Vax 2)	2週間のフォローアップ訪問 (Vax 2)	1か月のフォローアップ訪問	6か月のフォローアップ訪問	12か月のフォローアップ訪問	24か月のフォローアップ訪問	潜在的 COVID-19 (新型コロナウイルス感染症) 病気 VISITON^A	潜在的 COVID-19 (新型コロナウイルス感染症) 回復期 訪問
訪問ウィンドウ (日)	訪問の0～28日前1	1日目	訪問後1～3日1	訪問後6～8日1	訪問後19～23日1	訪問後6～8日4	訪問後12～16日4	訪問後28～35日4	訪問後175～189日4	訪問後350～378日4	訪問後714日から742日4	潜在的なCOVID-19の病気の発症後3日以内に最適	潜在的なCOVID-19の病気の訪問から28～35日後
インフォームドコンセントを取得する	NS												
参加者番号を割り当てる	NS												
人口統計と病歴データを取得する	NS												
現在服用している薬の詳細を入手する	NS												
身体検査を行う	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS						
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	ふるい分け	Vax 1	翌日のフォローアップ訪問 (Vax 1)	1週間のフォローアップ訪問 (Vax 1)	Vax 2	1週間のフォローアップ訪問 (Vax 2)	2週間のフォローアップ訪問 (Vax 2)	1か月のフォローアップ訪問	6か月のフォローアップ訪問	12か月のフォローアップ訪問	24か月のフォローアップ訪問	潜在的 COVID-19 (新型コロナウイルス感染症) 病気 VISI トシ ^A	潜在的 COVID-19 (新型コロナウイルス感染症) 回復期 訪問
訪問ウィンドウ (日)	訪問の0~28日前1	1日目	訪問後1~3日1	訪問後6~8日1	訪問後19~23日1	訪問後6~8日4	訪問後12~16日4	訪問後28~35日4	訪問後175~189日4	訪問後350~378日4	訪問後714日から742日4	潜在的な COVID-19 の病気の発症後3日以内に最適	潜在的な COVID-19 の病気の訪問から28~35日後
バイタルサイン (体温を含む) を測定する	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS						
血液学および化学実験室でのテストのために収集血液サンプル B S	~10 mL		~10 mL	~10 mL	~10 mL	~10 mL							
HIV、HBsAg、HbC Ab、およびHCVAbテストのスクリーニング血液サンプルを収集します	~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)	NS	NS			NS								
鼻 (midturbinate) 綿棒 (S入手) C		NS			NS							NS	
研究以外のワクチン情報を収集する	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS				
適格性を確認する	NS	NS			NS								
禁止されている薬の使用を収集する			NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
血液学および化学の結果を確認する		NS		NS	NS	NS	NS						
一時的な遅延基準を確認する		NS			NS								
避妊薬の使用を確認する (適切な場合)	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS					
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	ふるい分け	Vax 1	翌日のフォローアップ訪問 (Vax 1)	1週間のフォローアップ訪問 (Vax 1)	Vax 2	1週間のフォローアップ訪問 (Vax 2)	2週間のフォローアップ訪問 (Vax 2)	1か月のフォローアップ訪問	6か月のフォローアップ訪問	12か月のフォローアップ訪問	24か月のフォローアップ訪問	潜在的 COVID-19 (新型コロナウイルス感染症) 病気 VISION A	潜在的 COVID-19 (新型コロナウイルス感染症) 回復期 訪問
訪問ウィンドウ (日)	訪問の0～28日前1	1日目	訪問後1～3日1	訪問後6～8日1	訪問後19～23日1	訪問後6～8日4	訪問後12～16日4	訪問後28～35日4	訪問後175～189日4	訪問後350～378日4	訪問後714日から742日4	潜在的なCOVID-19の病気の発症後3日以内に最適	潜在的なCOVID-19の病気の訪問から28～35日後
ランダム化番号を取得し、介入の割り当てを研究する		NS											
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 + optiona の リットル E ～170 ミリリットル	～50 mL + optiona の リットル E ～170 ミリリットル	～50 mL + optiona の リットル E ～170 ミリリットル	～20 mL	～20 mL	～20 mL		～20 mL
研究介入を管理する		NS			NS								
研究介入administratio後、少なくとも30分、急性反応を評価する D n		NS			NS								
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		NS											
温度計と測定装置を提供する		NS			NS								
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)													
進行中の反応原性電子日記を確認する					NS		NS						
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	ふるい分け	Vax 1	翌日のフォローアップ訪問	1週間のフォローアップ訪問 (Vax 1)	Vax 2	1週間のフォローアップ訪問	2週間のフォローアップ訪問	1か月のフォローアップ	6か月のフォローアップ	12か月のフォローアップ訪問	24か月のフォローアップ訪問	潜在的 COVID-19 (新型コロナ)	潜在的 COVID-19 (新型コロナ)

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。

NS。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。

NS。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。

NS。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。

NS。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人目の参加者がワクチン接種を受けてから24時間以内に、さらなるワクチン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

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COVID-19病気 VISITON ^A	潜在的 COVID-19（新型コロナ ウイルス感染症 回復期 訪問
訪問ウィンドウ（日）	デイ1 2B 性	訪問後 19～23 日1	訪問後 28～35 日2	訪問後 175～ 189日2	訪問後 350～ 378日2	訪問後714 日から742 日2	潜在的なCOVID-19の 病気の発症後3日以内 に最適	潜在的なCOVID-19の 病気の訪問から28～ 35日後
インフォームドコンセントを取得する	NS							
参加者番号を割り当てる	NS							
人口統計と病歴データを取得する	NS							
臨床assessmentの実行TONを	NS							
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	NS		NS	NS	NS	NS		
身長と体重を測定する	NS							
温度測定（本体）	NS	NS						
尿妊娠検査を実施する（該当する場合）	NS	NS						
避妊薬の使用を確認する（適切な場合）	NS	NS	NS					

研究以外のワクチン情報を収集する	NS	NS	NS	NS				
禁止されている薬の使用を収集する		NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
適格性を確認する	NS	NS						
一時的な遅延基準を確認する	NS	NS						
assessmen免疫原性のために収集血液サンプルの <u>D</u> <u>t</u>	~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	NS	NS					NS	

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 ア ロ ー ア ッ プ 訪 問	6ヶ 月 フ ア ロ ー ア ッ プ 訪 問	12か 月 フ ア ロ ー ア ッ プ 訪 問	24ヶ 月 フ ア ロ ー ア ッ プ 訪 問	潜在COVID-19 病気VISI <u>ト</u> <u>ン</u> ^A	潜在的 COVID-19（新 型コロナウイル ス感染症 回復期 訪問
訪問ウィンドウ（日）	デ イ <u>1</u> の 件 B	訪問 後 19~ 23日 1	訪問 後 28~ 35日 2	訪問 後 175~ 189日 2	訪問 後 350~ 378日 2	訪問後 714日 から 742日 ²	潜在的な COVID-19の病 気の発症後3日 以内に最適	潜在的な COVID-19の病 気の訪問から 28~35日後
ランダム化番号を取得し、介入の割り当てを研究する	NS							
研究介入を管理する	NS	NS						
研究介入投与後少なくとも30分間急性反応を評価する	NS	NS						
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	NS							
参加者が体温計（すべての参加者）と測定装置（反応性サブセット参加者のみ）を持っていることを提供/確認します	NS	NS						
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） <u>6</u>								
現在進行中の反応原電子日記の症状を確認し、停止日付取得 <u>電子を</u> <u>の</u>		NS	NS					
必要に応じてAEとSAEを収集します	NS	NS	NS	X ^f	X ^f	X ^f	NS	X ^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						NS		

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 ア ロ ー ア ッ プ 訪 問	6ヶ 月 フ ア ロ ー ア ッ プ 訪 問	12か 月 フ ア ロ ー ア ッ プ 訪 問	24ヶ 月 フ ア ロ ー ア ッ プ 訪 問	潜在COVID-19病気 VISI <u>ト</u> <u>ン</u> ^A	潜在的 COVID-19（新 型コロナウイル ス感染症 回復期

								訪問
訪問ウィンドウ（日）	デイ 1件 のB	訪問後 19～23 日1	訪問後 28～35 日2	訪問後 175～ 189日2	訪問後 350～ 378日2	訪問後714 日から742 日2	潜在的なCOVID-19の 病気の発症後3日以内 に最適	潜在的なCOVID-19の 病気の訪問から28～35 日後
COVID-19関連の臨床および 検査情報の収集（局所診断を 含む）							NS	NS

略語：HIV = ヒト免疫不全ウイルス; e-日記 = 電子日記。

NS。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。

NS。訪問は2日連続で行うことができます。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は、同日。

NS。必要に応じて、身体検査を含みます。

NS。20 mLは、16歳を超える参加者から収集されます。12～15歳の参加者から10mLを採取します。

e。反応性サブセット参加者のみ。

NS。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（[セクション8.3.1を参照](#)）。

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、の安全性、耐容性、および免疫原性を迅速に説明することです。

健康な個人におけるCOVID-19に対する2つのBNT162RNAベースのCOVID-19ワクチン候補、および1つの候補の有効性。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サブファミリーに分類されました。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化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、ワクチンレシピエントによって防御免疫応答を誘発できるタンパク質として発現され、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*転写プロセスを介して製造されます。これにより、従来のワクチンアプローチで達成されるよりも短い期間で、簡単かつ迅速な製造と多数のワクチン接種の可能性が可能になります。この機能は、発生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增強されています。
- **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、P2S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⁶における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およびModernaによるmodRNAインフルエンザワクチンを使用した臨床試

7を
験からの最近発表された結果⁷ 考えると、BNT162ワクチンは軽度の好ましい安全性プロファイル
を有すると予想されました。局所的で一時的な影響。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 | igから100 | igの用量で初めて
ヒトに投与されました。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可能な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
原を用い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、慢性安定HIV、HCV、およびHBV感染症の多くの個人が、
他の慢性安定病状の個人よりもこのワクチン研究の参加者として高い安全リスクにさらされる可
能性は低いです。

- 慢性安定HIV疾患のすべての参加者は、反応原性サブセットに含まれます ([セクション8.2.2を参
照](#))。

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が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 ([セクション8.2.2を参照](#))。

BNT162 RNAベースのCOVID-19ワクチンの既知および予想される利益とリスク、および合理的に
予想されるAEに関するより詳細な情報は、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

臨床的意義の潜在的リスク	データの要約/リスクの根拠	緩和戦略
研究介入：BNT162RNAベースのCOVID-19ワクチン		
ワクチン接種後の局所反応（注射部位の発赤、注射部位の腫れ、注射部位の痛み）および全身性イベント（発熱、倦怠感、頭痛、悪寒、嘔吐、下痢、筋肉痛、関節痛）の可能性。	これらは、予防ワクチンの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生物製剤評価研究センター（CBER）ガイドラインに記載されているように、他のワクチンで見られる一般的な副作用です。 ⁸	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。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ベントをリアルタイムで監視しています。停止規則もあります。フェーズ1の各グループの最初の5人の参加者は、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分間観察されません。
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、BNT162ワクチン候補を用いた最初の2つの並行実行臨床研究の1つであるため、このワクチンに利用できる臨床データはありません。	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）も安全性データを確認します。停止規則もあります。フェーズ1の各グループの最初の5人の参加者は、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強化の可能性。	呼吸器合胞体ウイルス（RSV）、ネココロナウイルス、およびデング熱ウイルスワクチンのワクチン接種後に疾患の増強が見られました。	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、COVID-19の可能性のある症状のある参加者へのワクチン接種が延期されます。すべての参加者は、重症度のマーカーを含む潜在的なCOVID-19疾患について追跡され、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ます。
臨床的意義の潜在的リスク	データの要約/リスクの根拠	緩和戦略
研究手順		
参加者は、世界的なSARS-CoV-2パンデミックの際に医療施設に出席する必要があります。	適切な社会的距離とPPEがなければ、SARS-CoV-2への曝露が増加する可能性があります。	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。

- 世界的な大流行の際の潜在的に有効なCOVID-19ワクチンの受領
- COVID-19診断テストへのアクセス
- 世界的な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、健康な参加者に与えら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>主要な：</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>主要な：</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>主要な：</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"> 投与1の1日後および7日後の異常な血液学および化学検査値。用量2の7日後 ベースラインと用量1の1日後および7日後の間の血液学および化学検査室評価の等級変化。用量2の前および用量2の7日後 	<p>セクション10.2で詳述されている血液学および化学実験室のパラメータ</p>

目的	見積もり	エンドポイント
<p>二次：</p> <p>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>研究介入を受けた後の以下の時点で、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）：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ワクチン接種後の後続の各時点までの幾何平均倍増（GMFR） ワクチン接種前からワクチン接種後のその後の各時点までに4倍を超える上昇を達成した参加者の割合 各時点での幾何平均濃度（GMC） 試験介入の最初の投与前からその後の各時点までのGMFR ワクチン接種前からワクチン接種後のその後の各時点までに4倍を超える上昇を達成した参加者の割合 幾何平均比（GMR）。SARS-CoV-2中和力価の幾何平均と各時点での結合IgGレベルの幾何平均の比によって推定されます。 	<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 ¹ ₁	見積もり	エンドポイント
一次有効性		
ワクチン接種前に感染の証拠がない参加者において、2回目の投与の7日後に発生する確認されたCOVID-19に対する予防的BNT162b2の有効性を評価すること。	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 x (1-IRR) [プラセボに対する能動ワクチンの比率]	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）参加者における中央検査室または局所的に確認されたNAATに基づく1000人年の追跡調査あたりのCOVID-19発生率
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日後に発生する確認されたCOVID-19に対する予防的BNT162b2の有効性を評価すること。	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 x (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で確認されたNAATに基づく1000人年の追跡調査あたりのCOVID-19発生率
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1～7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
フェーズ2/3でランダム化されたすべて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	少なくとも受け取っている参加者 研究介入の1用量、 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1～1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）
フェーズ3の12～15歳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	少なくとも受け取っている参加者 研究介入の1用量、 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	・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

	<ul style="list-style-type: none"> •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 	
目的 II	見積もり	エンドポイント
二次有効性		
ワクチン接種前の感染の証拠がない参加者において、2回目の投与の14日後に発生する確認されたCOVID-19に対する予防的BNT162b2の有効性を評価すること。	<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 x (1-IRR) [プラセボに対する能動ワクチンの比率]</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14日）参加者における中央検査室または局所的に確認されたNAATに基づく1000人年の追跡調査あたりのCOVID-19発生率
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14日後に発生する確認されたCOVID-19に対する予防的BNT162b2の有効性を評価すること。	<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 x (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で確認されたNAATに基づく1000人年の追跡調査あたりのCOVID-19発生率
ワクチン接種前の感染の証拠がない参加者において、2回目の投与の7日後および14日後に発生する確認された重度のCOVID-19に対する予防的BNT162b2の有効性を評価すること。	<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 x (1-IRR) [プラセボに対する能動ワクチンの比率]</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7日および最大14日）参加者における1000人年のフォローアップあたりの重症COVID-19発生率の確認
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回目の投与から7日後および14日後に発生する確認された重度のCOVID-19に対する予防的BNT162b2の有効性を評価すること。	<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 x (1-IRR) [プラセボに対する能動ワクチンの比率]</p>	1000人年の追跡調査ごとに確認された重度のCOVID-19発生率
ワクチン接種前の感染の証拠がない参加者の2回目の投与から7日後および14日後に発生する確認されたCOVID-19（CDCで定義された症状による）に対する予防的BNT162b2の有効性を説明する	<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 	過去のSARS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）参加者における中央検査室または局所的に確認されたNAATに基づく1000人年の追跡調査あたりのCOVID-19発生率-CoV-2感染

	研究介入の2回目の投与を受けた後： 100 x (1-IRR) [プラセボに対する能動ワクチンの比率]	
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回目の投与から7日後および14日後に発生する確認されたCOVID-19（CDCで定義された症状による）に対する予防的BNT162b2の有効性を説明する	<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： 100 x (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で確認されたNAATに基づく1000人年の追跡調査あたりのCOVID-19発生率
目的 ¹¹	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		
ワクチン接種前の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	ベースライン時およびワクチン接種完了後1、6、12、24か月の時点で、GMC / GMT、GMFR、および定義されたしきい値を超える力価を持つ参加者の割合	<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
<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 •確認されたCOVID-19のないSARS-CoV-2感染 		<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
安定したHIV疾患が確認された個人における予防的BOT162b2の安全性、免疫原性、および有効性を説明する		<ul style="list-style-type: none"> •上記のすべての安全性、免疫原性、および有効性のエンドポイント
「プロセス1」または「プロセス2」 ¹² の製造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歳の個人における予防的BNT162b2の安全性と免疫原性を説明するため ^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

NS。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、目的的分析には含まれません。

NS。製造プロセスの説明については、[セクション6.1.1](#)を参照してください。

このプロトコルでは、内部の症例レビューア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

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（[セクション9.6を参照](#)）。

エンドポイント基準を満たさないと内部のケース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。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については、[セクション8.3.1.1](#)を参照してください。

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については、スキーマ ([セクション1.2](#)) で詳しく説明されています。

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、耐容性、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）の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[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未満の用量レベル、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を盲検化することはありません。

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 ([セクション8.2を参照](#))

•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、急性反応のワクチン接種後少なくとも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

•安全性データのIRCレビューにより、18～1年の次の用量レベルへのエスカレーションを決定します。

55歳のコホート：

•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それ以上の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歳以上。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歳から55歳および65歳から85歳の年齢層のそれぞれの用量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。フェーズ2/3評価のために選択されたワクチン候補は、30 | ig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%を超えると仮定すると、治験薬の2回目の投与後、SARS-CoV-2による確認済みCOVID-19の主要エンドポイント症例164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。候補ワクチンのプライマリーシリーズの1つは、90%のパワーを提供して、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。1/3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」の部分を構成します。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なサンプルが、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。この研究では、「プロセス2」で製造されたBNT162b2の各ロットが約250人の参加者に投与されます。

16~55歳。「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でワクチン接種されたものが選択されます。

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。[セクション8.13](#)で詳述されているように、参加者が症状を経験した場合、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（鼻の[中程度の]綿棒と血液）が、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）の記録のために採取されます。

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（[付録4を参照](#)）。

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 | ig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の非臨床経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400 ^ g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 ^ gの総裸の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、他のリポソームとともに、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 ^ g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経験に基づいて、100 | ig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）の予備的経験は、modRNAプラットフォームに基づくワクチン候補について、30 | igから100 | igの用量レベルが考慮を必要とすることを示唆しています。 。したがって、BNT162b1およびBNT162b2には50 ^ g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。と

•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、次のすべての基準が当てはまる場合にのみ、調査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（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 [\(セクション10.4.1\)](#) および女性 [\(セクション10.4.2\)](#) の参加者の生殖基準については、付録4を参照してください。

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：登録前の6週間に、治療法の大幅な変更や病気の悪化のための入院を必要としない病気として定義される、既存の安定した病気の健康な参加者を含めることができます。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3参加者の具体的な基準は、[セクション10.8に記載されています。](#)

4. フェーズ2/3のみ：調査員の判断で、COVID-19を取得するリスクが高い参加者（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. 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を含む、[付録1](#)に記載されているように、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。

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. フェーズ1および2のみ：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）による既知の感染。

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. フェーズ1のみ：以下の危険因子のいずれかを持つ個人を含む、重度のCOVID-19のリスクが高い個人：

- 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 $<60 \text{ mL} / \text{min} / 1.73 \text{ m}^2$ ）
- 長期施設に居住する
- BMI $> 30 \text{ kg} / \text{m}^2$
- 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：SARS-CoV-2への曝露のリスクが高い職業で現在働いている個人（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. フェーズ1のみ：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、ギランバール症候群、多発性硬化症、シェーグレン症候群を含むがこれらに限定されない、自己免疫疾患または治療的介入を必要とする活動性自己免疫疾患の病歴のある個人、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（側頭動脈炎）、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（フェーズ1の参加者を除く-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. 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. フェーズ1のみ：スクリーニング訪問時のSARS-CoV-2IgMおよび/またはIgG抗体の血清学的検査陽性。

19. フェーズ1のみ：>グレード1の異常の定義を満たすスクリーニング血液学および/または血液化学検査値。

注：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、研究者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未満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：スクリーニング訪問時のHIV、B型肝炎表面抗原（HBsAg）、B型肝炎コア抗体（HBc Abs）、またはC型肝炎ウイルス抗体（HCV Abs）の陽性検査。

21. フェーズ1のみ：研究介入を受ける前の24時間以内のSARS-CoV-2NAAT陽性鼻腔スワブ。

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/バイオエステックの従業員、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 $> 100.4^{\circ}\text{F}$ [$> 38^{\circ}\text{C}$]) またはその他の急性疾患。これには、潜在的なCOVID-19の病気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。
- 悪寒;
- 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歳年齢、および> 12歳[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2つの治験中の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：

- BNT162b1 (modRNAを利用してRBDをコード化するBNT162 RNA-LNPワクチン) : 10 | ig、20 | ig、30 | ig、100 | ig
- BNT162b2 (modRNAを利用してP2 SをコードするBNT162RNA-LNPワクチン) : 10 | ig、20 | ig、30 | ig
- 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評価のために選択されたワクチン候補は、30 | igの用量のBNT162b2です。

6.1. 実施された研究介入

介入名	BNT162b1 (modRNAを利用したBNT162 RNA-LNPワクチン)	BNT162b2 (modRNAを利用したBNT162 RNA-LNPワクチン)	生理食塩水プラセボ
T ^E YP	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 (注射用0.9%塩化ナトリウム溶液)
単位線量強度	250 pg / 0.5 mL	250 pg / 0.5 mL	該当なし
用量レベル (S _A)	NS NS - 0 0 、 0 3	10、20、30ページ	該当なし

	、 0 2 、 0		
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、国の要件ごとに必要なラベルが付けられます	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、国の要件ごとに必要なラベルが付けられます	研究介入は、非盲検供給としてガラスまたはプラスチックバイアルで提供されます。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、最低の記載された用量より低い、または最低と最高の記載された用量の中間の用量レベルで追加され得る。

フェーズ2/3評価のために選択されたワクチン候補は、30pg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、研究のロットあたり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。説明された。

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[SoA](#)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。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、盲検化されていない管理者が三角筋、できれば非利き腕の筋肉内に投与する必要があります。

標準的なワクチン接種の慣行を遵守する必要があります、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、標準的な免疫化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.研究に登録された参加者のみが研究介入を受けることができ、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.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、ファイザーが研究介入の使用を許可するまで、研究介入を隔離し、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. 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.研究介入は、元の容器に保管する必要があります。

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.研究者、機関、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、研究介入注射器は、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と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の参加者へ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で介入の割り当てを研究するために盲目になります。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。研究の盲検化された実施に関与しない以下のスポンサースタッフは、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研究チームのメンバーは、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（[セクション9.6を参照](#)）。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（[セクション8.2.3](#)）を参照してください。
- 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非盲検化され、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投与の日時は、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に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

下記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、その参加者のワクチン接種を中止する必要がある場合があります。ただし、参加者は研究から撤退しないことが予想されます（[セクション7を参照](#)）。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）の14日以上を受領は、フェーズ1参加者の訪問7、およびフェーズ2/3参加者の訪問3への登録の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。

研究介入投与に関連する症状を予防するための予防的解熱剤および他の鎮痛剤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、解熱作用や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

研究介入投与または進行中の状態に関連する症状を治療するための解熱剤および他の鎮痛剤の使用は許可されています。

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

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

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。

医療過誤のために、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）、参加者は予定外の訪問で2回目のBNT162b2を受け取る可能性を提供されるべきです。。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取得します。
- 参加者の体温を測定します。
- [セクション8.2.6](#)の説明に従って、WOCBPで尿妊娠検査を実施します。
- [セクション10.4](#)で説明されているように、避妊薬の使用について[話し合います](#)。

•参加者が[セクション5.5](#)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。

•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、急性反応についての研究介入投与後、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1か月間は非重篤なAE、6か月間はSAEに従う必要があります。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。研究介入の中止時に収集されるデータについては[SoA](#)を参照し、完了する必要があるさらなる評価についてはフォローアップを参照してください。

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た。

- フォローアップに失敗しました。
- 死;
- 調査はスポンサーによって終了されました。
- AE;
- 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、調査員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、将来の情報の開示について同意も撤回した場合 ([セクション7.2.1を参照](#))、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することはできません。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、撤回/早期終了手続きのすべて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住所または地域への証明された手紙同等の方法）。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

治験責任医師（または治験責任医師のサイトの適切な代表者）は、研究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。

調査手順とそのタイミングは、[SoA](#)にまとめられています。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。

[SoA](#)で指定されているものを含む、研究デザイン要件の[順守](#)は不可欠であり、研究の実施に必要です。

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。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員の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歳を超えるフェーズ2/3の参加者の場合は110 mL、12～15歳の参加者の場合は50mL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歳を超える参加者の場合は20 mL、12～15歳の層の参加者の場合は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。参加者がいつでも急性呼吸器疾患を発症した場合（[セクション8.13を参照](#)）、研究の目的上、参加者はCOVID-19感染症にかかっている可能性がある⁹と見なされます。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（[セクション8.13で詳述](#)）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。

- CepheidXpert XpressSARS-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（許容可能なテストを使用）：
- 熱;

- 新規または増加した咳;
- 新規または増加した息切れ。
- 悪寒;
- 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についてさらに学ぶ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。
- 確認された重症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> 30呼吸/分、HR> 125ビート/分、海面の室内空気でのSpO₂<93%、またはPaO₂/ 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への抗体陽転が確認された：N結合抗体が陽性的場合、参加者はN結合抗体の結果が以前に陰性であった

血清サンプルは、[SoA](#)で指定された訪問時に免疫原性検査のために取得されます。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、適格性を判断するためにフェーズ1（[セクション8.11.1.1を参照](#)）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。

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。プロトコルに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](#)で提供されます。予定外の臨床検査測定値は、認識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に文書化されません。

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

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、AE/CRF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性イベント（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。局所反応および全身性イベントのこれらの前向きに自己収集された発生は、[セクション8.2.2](#)で説明されているように等級分けされます。反応原性サブセットに属していない参加者の場合、[セクション8.3.2](#)に従って、これらの局所反応および全身イベントを検出し、AEとして報告する必要があります。

8.2.1. 臨床安全性検査室評価（フェーズ1参加者のみ）

実施する臨床安全検査のリストについては[付録2](#)を、タイミングと頻度については[SoA](#)を参照してください。[付録2](#)で定義されているように、プロトコルに必要なすべてのラボ評価は、ラボマニュアルと[SoA](#)に従って実施する必要があります。予定外の臨床検査測定値は、認識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。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については、[付録2](#)を参照してください。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、治験責任医師または医療モニターによって臨床的に有意でないと見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。

潜在的な薬物誘発性肝障害（DILI）が発生した場合の推奨されるアクションとフォローアップ評価については、[付録5](#)を参照して[ください](#)。

8.2.2. 電子日記

参加者は、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たアプリケーション（[セクション8.14](#)を参照）を介して反応原性電子日記を完成させる必要があります。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。反応原性電子日誌で報告された局所反応および全身イベントに関するデータは、サードパーティベンダーに電子的に転送され、インターネットベースのポータルを介して、調査員およびファイザーの臨床医がいつでも確認できるようになります。

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誌期間の終わりを超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、測定装置の単位（範囲：1～21）で測定および記録され、分析中に[表1](#)の評価尺度に基づいて、不在、軽度、中程度、または重度に分類され[ます](#)。測定装置の単位はセンチメートルに変換でき[ます](#)。次の式に従って：1つの測定装置単位=0.5cm。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スポンサー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）	生命を脅かす可能性がある（グレード4）
注射部位の痛み	活動を妨げない	活動を妨げる	日常の活動を妨ぎます	激しい痛みのための緊急治療室への訪問または入院
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測定装置ユニット)	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測定装置ユニット)	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スポンサー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.全身イベントの評価尺度

	軽度（グレード1）	中程度（グレード2）	重度（グレード3）	生命を脅かす可能性がある（グレード4）
嘔吐	24時間で1～2回	24時間で2回以上	IV水分補給が必要	低血圧ショックのための緊急治療室訪問または入院
下痢	24時間で2～3個	24時間で4～5個	24時間で6つ以上	重度の下痢のための緊急治療室への訪問または入院

	の緩い便	の緩い便	の緩い便	
頭痛	活動を妨げない	活動への干渉	日常の活動を防ぎます	激しい頭痛のための緊急治療室への訪問または入院
倦怠感/ 疲れ	活動を妨げない	活動への干渉	日常の活動を防ぎます	重度の倦怠感のための緊急治療室への訪問または入院
寒気	活動を妨げない	活動への干渉	日常の活動を防ぎます	ひどい悪寒のための緊急治療室訪問または入院
新規または悪化した筋肉痛	活動を妨げない	活動への干渉	日常の活動を防ぎます	重度の新規または悪化した筋肉痛のため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	活動を妨げない	活動への干渉	日常の活動を防ぎます	重度の新しいまたは悪化した関節痛のための緊急治療室訪問または入院

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) を超える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) を超える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 40.0°C (> 104.0°F) を超える確認された発熱を経験した場合、研究者は直ちにスポンサーに通知する必要があり、研究介入の実施に関連していると判断された場合、その参加者でのさらなるワクチン接種は中止されます。

表3. 発熱の尺度

> 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、いずれかであるすべてのフェーズ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。

スポンサー研究チームはフェーズ1の間盲検化されないため、参加者の個々の研究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することができます。

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。

- 停止規則により、無作為化が一時停止され、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が研究されます。

- 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ものとして調査員によって確認された反応原性の電子日記データは、停止規則に寄与しません。

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かと評価されるか、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性イベントを発症した場合（[セクション8.2.2を参照](#)）、研究者によって関連している可能性があるかと評価された場合、または代替の、もっともらしい、原因となる原因。
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

([セクション8.2.2.4を参照](#)) 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の病気について監視されます ([セクション8.13を参照](#))。

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 ([セクション9.6を参照](#))。

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の症例を確認し、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を確認します。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について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、[セクション10.7を参照](#)してください。

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、各ワクチン用量の投与直前に、[SoA](#)に記載されている時間にWOCBPで実施されます。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、[付録3](#)に記載されています。

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（[セクション7.1](#)を参照）。

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、その後の各採血後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

で説明したようにアクティブなコレクション期間中に参加者に生じたすべてのSAE [8.3.1項は、](#)に示すように、すぐに意識すると、これは24時間を超えなければならぬいかなる状況の下でワクチンSAE報告書にファイザー安全に報告されている[付録3](#)。研究者更新されたSAEデータは、利用可能になってから24時間以内にスポンサーに送信されます。

8.3.1.2. 重大でないAEおよびSAEをCRFに記録する

[セクション8.3.1](#)で説明されているようにインフォームドコンセントを取得した後に開始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は、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](#)に[記載](#)されています。

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（[セクション7.3で定義](#)）、適切な情報を追跡して取得する必要があります。

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を参照してください](#)。

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、参加者の安全と臨床試験中の治験介入の安全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当局の両方に通知する法的責任を負っています。スポンサーは、規制当局、IRB/EC、および調査員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）。

•EDPが参加者または参加者のパートナーで発生した場合、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か月後の乳幼児突然死は、治験責任医師が乳幼児突然死を研究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に承認されているファイザーの薬（ビタミンなど）が許可された使用方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。

8.3.6. 心血管および死亡イベント

適用できない。

8.3.7. AEまたはSAEとして適格でない疾患関連イベントおよび/または疾患関連転帰

臨床エンドポイントの定義と一致する潜在的なCOVID-19の病気とその続発症は、AEとして記録されるべきではありません。これらのデータは、予想されるエンドポイントであるため、CRFの関連ページでのみ有効性評価データとして取得されます。

潜在的なCOVID-19の病気とその続発症は、イベントがSAEの定義を満たしている場合でも、SAEの迅速な報告の標準プロセスに従って報告されません。これらのイベントは、参加者のCRFの

COVID-19病気のページに1日以内に記録されます。

注：ただし、次の条件のいずれかが当てはまる場合は、イベントを記録して、（疾患関連のイベントではなく）SAEとして報告する必要があります。

調査員の意見では、このイベントは、個々の参加者に予想されるよりも強度、頻度、または期間が長いものです。

また

調査員は、イベントが研究介入に関連していたという合理的な可能性があると考えています。

潜在的なCOVID-19の病気のイベントとその続発症は、内部の盲検化された症例レビューアのグループによってレビューされます。エンドポイント基準を満たさないと内部のケースレビューアによって決定されたSAEは、発生の調査者サイトに報告されます。治験責任医師は、SAEがエンドポイント基準を満たしていないことに気付いてから24時間以内に、SAEをファイザーセーフティに報告する必要があります。治験責任医師のSAE認識日は、治験責任医師の発生部位が内部の症例レビューアからSAEを受け取る日付です。

8.3.8. 特に関心のある有害事象

適用できない。

8.3.8.1. 有効性の欠如

有効性の欠如は、SAEに関連する場合にのみファイザーセーフティに報告されます。

8.3.9. 医療機器の欠陥

適用できない。

8.3.10. 医療過誤

医療過誤は、間違っただ参加者による、または間違っただ時間、または間違っただ投与強度での研究介入の投与または消費に起因する可能性があります。

研究中の研究介入への曝露は、医療過誤などの臨床試験の設定で発生する可能性があります。

安全イベント	CRFに記録	認識から24時間以内にファイザーの安全性にワクチンSAEレポートフォームで報告
医療過誤	すべて（AEに関連付けられているかどうかに関係なく）	SAEに関連付けられている場合のみ

医療過誤は次のとおりです。

- 研究介入への参加者の曝露に関連する医療過誤。

•研究参加者が関与する、または関与しない、プロトコルで予測されるもの以外の潜在的な医療過誤または使用。

•期限切れの研究介入の管理。

•誤った研究介入の実施。

•誤った投与量の投与。

•問題の研究介入が使用に受け入れられるとスポンサーによって決定されない限り、指定された保管範囲から温度エクスカージョンを受けた研究介入の管理。

研究参加者に発生するこのような医療過誤は、AEページの特定のバージョンであるCRFの医療過誤ページに記録されます。

投薬エラーが発生した場合は、24時間以内にスポンサーに通知する必要があります。

調査員が決定したように、医療過誤がAEを伴うかどうかにかかわらず、医療過誤はCRFの医療過誤ページに記録され、該当する場合は、関連するAE（重篤および非重篤）がCRFのAEページ。

医療過誤は、SAEに関連付けられている場合にのみ、ワクチンSAEレポートフォームで24時間以内にファイザーセーフティに報告する必要があります。

8.4. 過剰摂取の治療

この研究では、24時間以内に1用量を超える研究介入の用量は過剰摂取と見なされます。

ファイザーは、過剰摂取に対する特定の治療を推奨していません。

過剰摂取の場合、研究者は次のことを行う必要があります。

1.24時間以内に医療モニターに連絡してください。

2.参加者のAE / SAEを注意深く監視します。

3.過剰摂取の量と過剰摂取の期間をCRFに記録します。

4.過剰摂取は、SAEに関連する場合にのみSafetyに報告されます。

投与の中断または変更に関する決定は、参加者の臨床評価に基づいて、医療モニターと相談して研究者によって行われます。

8.5. 薬物動態

この研究では、薬物動態パラメータは評価されていません。

8.6. 薬力学

この研究では、薬力学的パラメーターは評価されていません。

8.7. 遺伝学

遺伝学（特定の分析）は、この研究では評価されていません。

8.8. バイオマーカー

この研究では、バイオマーカーは評価されていません。

8.9. 免疫原性評価

免疫原性の評価は[セクション8.1](#)で説明されています。

8.10. 医療経済学

医療経済学/医療資源の利用と医療経済学のパラメーターは、この研究では評価されていません。

8.11. 研究手順

8.11.1. フェーズ1

8.11.1.1. 上映：（訪問1の0～28日前）

登録前および研究関連の手順が実行される前に、自発的な書面による研究固有のインフォームドコンセントが参加者から取得されます。ICDの各署名は、署名者が個人的に日付を記入する必要があります。治験責任医師またはその被指名人もICDに署名します。署名および日付の付いたICDのコピーを参加者に渡す必要があります。ソースデータは、研究に参加する前にインフォームドコンセントが得られたことを反映している必要があります。

以下の手順は段階的に行われることが予想されます。ただし、訪問は1日以上かかる場合があります。

- IRTシステムを使用して単一の参加者番号を割り当てます。
- 参加者の人口統計（生年月日、性別、人種、民族を含む）を取得します。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。
- 臨床的に重要な病歴を取得します。
- 現在服用している薬の詳細を入手します。
- バイタルサイン（体重、身長、体温、脈拍数、および着座血圧）を含む身体検査を実施し、以下の身体システム内の臨床的に重大な異常を評価します。肌; 頭、目、耳、鼻、喉; 心臓; 肺; 腹部; 筋骨格; 四肢; 神経学的; とリンパ節。
- 将来の血清学的検査のために血液サンプル（約20 mL）を収集します

評価し、以前のCOVID-19感染の迅速なテストを実行します。

- 血液学および化学のために血液サンプル（約10 mL）を収集します

[セクション10.2](#)で説明されている実験室試験。

- HIV、HBsAg、HBc Ab、およびHCVの血液サンプル（約10 mL）を収集します

Abテスト。

- [セクション8.2.6](#)の説明に従って、WOCBPで尿妊娠検査を実施します。

- [セクション10.4](#)で説明されているように、避妊薬の使用について話し合います。

- [セクション6.5](#)の説明に従って、非研究ワクチン接種を記録します。

- すべての包含基準が満たされ、除外基準が満たされていないことを確認して文書化します。

- [セクション8.3](#)の説明に従ってAEを記録します。投薬前に発生するAEは、病歴CRFに記載する必要があります。

- 重大な病気や入院が発生した場合は、すぐに現場のスタッフまたは調査員に連絡するよう参加者に依頼してください。

- [セクション8.13](#)に詳述されているように、呼吸器症状が発生した場合は、参加者に直ちに現場スタッフまたは調査員に連絡するように依頼してください。

- 参加者が次の研究訪問のために戻る予定を立てます。

- ソースドキュメントを完成させます。

- CRFを完了します。

8.11.1.2。訪問1-予防接種1:(1日目)

以下の手順は段階的に行われることが予想されます。ワクチン投与前に記載されている手順がワクチン接種前に実施されていることを確認してください。

- [セクション8.3](#)の説明に従ってAEを記録します。

- バイタルサイン（体温、脈拍数、着席血圧）を測定し、前回の訪問以降の参加者の健康状態の変化が示された場合は、身体検査を行い、次の身体システム内の臨床的に重大な異常を評価します。外観; 肌; 頭、目、耳、鼻、喉; 心臓; 肺; 腹部; 筋骨格; 四肢; 神経学的; とリンパ節。

- [セクション8.2.6](#)の説明に従って、WOCBPで尿妊娠検査を実施します。

- [セクション10.4](#)で説明されているように、避妊薬の使用について話し合います。

•[セクション6.5](#)の説明に従って、非研究ワクチン接種を記録します。

•スクリーニング検査結果（血液学および化学、HIV、HBsAg、HBc Ab、およびHCV Abテスト）。

•2つの鼻（中程度のタービネート）スワブを入手します（現場スタッフが収集）。1つは24時間以内に（可能であれば現場で、そうでなければ中央研究所で）検査され、SARS-CoV-2ゲノムに対してNAAT陰性である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。

•すべての包含基準が満たされ、除外基準が満たされていないことを確認して文書化します。

•参加者が[セクション5.5](#)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。

•IRTシステムを使用して、参加者のランダム化番号を取得し、介入の割り当てを調査します。盲検化されていないサイトスタッフのみがこの情報を入手できます。

•免疫原性検査のために血液サンプル（約50 mL）を収集します。

•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。

•各グループでワクチン接種を受けた最初の5人の参加者は、ワクチン接種後少なくとも4時間、急性反応がないか盲検現場のスタッフが観察する必要があります。その後登録された参加者の場合、盲検サイトのスタッフは、急性反応についての研究介入投与後、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。

•注射部位の局所反応を測定するための測定装置と、毎日の体温を記録するための温度計を発行し、それらの使用方法を説明します。

•この調査で利用できる電子日記技術を説明し（[セクション8.14](#)を参照）、参加者が調査アプリケーションを参加者自身のデバイスに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。電子日記の完成に関する指示を提供し、参加者に1日目から7日目まで反応原性電子日記を完成させるように依頼します。1日目はワクチン接種の日であり、利用される場合はCOVID-19病気の電子日記（完成予定）参加者がCOVID-19と診断された場合、または新たな症状や症状の増加の可能性がある場合、および少なくとも毎週、リマインダーを受け取った場合）。

•参加者に、ワクチン接種後1日目から7日目（1日目はワクチン接種の日）に次のいずれかが発生した場合は、直ちにサイトスタッフまたは調査員に連絡して、予定外の反応原性訪問が必要かどうかを判断するように依頼します。

- 発熱> 39.0°C (> 102.1°F)。
- 注射部位の発赤または腫れが10cmを超える (> 20測定装置ユニット)。
- 注射部位の激しい痛み。
- 深刻な全身性イベント。
- 医学的に参加したイベント (例、医師の診察、緊急治療室の診察) または入院が発生した場合は、参加者に現場のスタッフまたは調査員に連絡するように依頼してください。
- 参加者に、[セクション8.13](#)に詳述されている呼吸器症状を経験した場合は、直ちにサイトのスタッフまたは調査員に連絡するように依頼します (これはCOVID-19病気の電子日記を介して行うことができます)。
- 参加者が次の研究訪問のために戻る予定を立てます。
- 参加者に、次の訪問に電子日記を持参するように通知します。
- ソースドキュメントを完成させます。
- 調査員または認定された被指名人がCRFを完了し、盲検化されていないディスペンサー/管理者が調査介入の説明責任記録を更新します。
- 治験責任医師または適切な資格のある被指名人は、ワクチン接種後、参加者のコンプライアンスを評価するために、また進行中の安全性レビューの一環として、反応原性電子日誌データをオンラインでレビューします。毎日のレビューは、アクティブな日記の期間中に最適です。

8.11.1.3. 訪問2-翌日のフォローアップ訪問 (予防接種1) :(訪問1から1~3日後)

- [セクション8.3](#)の説明に従ってAEを記録します。
- バイタルサイン (体温、脈拍数、着席血圧) を測定し、前回の訪問以降の参加者の健康状態の変化が示された場合は、身体検査を行い、次の身体システム内の臨床的に重大な異常を評価します。外観; 肌; 頭、目、耳、鼻、喉; 心臓; 肺; 腹部; 筋骨格; 四肢; 神経学的; とリンパ節。
- [セクション10.2](#)で説明されているように、血液学および化学の臨床検査用に血液サンプル (約10 mL) を収集します。
- [セクション6.5](#)の説明に従って、非研究ワクチン接種を記録します。
- 参加者の臨床ケアに必要な場合、参加者が受け取った[セクション6.5.1](#)で指定された禁止薬の詳細を記録します。
- [セクション10.4](#)で説明されているように、避妊薬の使用について話し合います。

•参加者に、ワクチン接種後1日目から7日目（1日目はワクチン接種の日）に次のいずれかが発生した場合は、直ちにサイトスタッフまたは調査員に連絡して、予定外の反応原性訪問が必要かどうかを判断するように依頼します。

•発熱> 39.0°C (> 102.1°F)。

•注射部位の発赤または腫れが10cmを超える (> 20測定装置ユニット)。

•注射部位の激しい痛み。

•深刻な全身性イベント。

•医学的に参加したイベント（例、医師の診察、緊急治療室の診察）または入院が発生した場合は、参加者に現場のスタッフまたは調査員に連絡するように依頼してください。

•参加者に、[セクション8.13](#)に詳述されている呼吸器症状を経験した場合は、直ちにサイトのスタッフまたは調査員に連絡するように依頼します（これはCOVID-19病気の電子日記を介して行うことができます）。

•参加者が次の研究訪問のために戻る予定を立てます。

•参加者に、次の訪問に電子日記を持参するように通知します。

•ソースドキュメントを完成させます。

•調査員または認定された被指名人がCRFを完了します。

•調査員または適切な資格のある被指名人が反応原性をレビューします。

参加者のコンプライアンスを評価するためのワクチン接種後のオンラインの日記データ

進行中の安全性レビューの。毎日のレビューは、アクティブな日記の期間中に最適です。

8.11.1.4。訪問3-1週間のフォローアップ訪問（ワクチン接種1）:(訪問1から6~8日後)

•[セクション8.3](#)の説明に従ってAEを記録します。

•[付録2](#)に従って、血液学および化学検査の結果を確認し、AEを記録します。

•バイタルサイン（体温、脈拍数、着席血圧）を測定し、前回の訪問以降の参加者の健康状態の変化が示された場合は、身体検査を行い、次の身体システム内の臨床的に重大な異常を評価します。外観; 肌; 頭、目、耳、鼻、喉; 心臓; 肺; 腹部; 筋骨格; 四肢; 神経学的; とリンパ節。

•[セクション10.2](#)で説明されているように、血液学および化学の臨床検査用に血液サンプル（約10 mL）を収集します。

•[セクション6.5](#)の説明に従って、非研究ワクチン接種を記録します。

•参加者の臨床ケアに必要な場合、参加者が受け取った[セクション6.5.1](#)で指定された禁止薬の詳細を記録します。

•[セクション10.4](#)で説明されているように、避妊薬の使用について[話し合います](#)。

•免疫原性検査のために血液サンプル（約50 mL）を収集します。

•参加者に、サイトのスタッフまたは調査員に連絡するように依頼します。

ワクチン接種後1日目から7日目（1日目）に次のいずれかが発生します

予定外の反応原性の訪問が必要かどうかを判断するためのワクチン接種の日です：

•発熱 $> 39.0^{\circ}\text{C}$ ($> 102.1^{\circ}\text{F}$)。

•注射部位の発赤または腫れが10cmを超える（ > 20 測定装置ユニット）。

•注射部位の激しい痛み。

•深刻な全身性イベント。

•医学的に参加したイベント（例、医師の診察、緊急治療室の診察）または入院が発生した場合は、参加者に現場のスタッフまたは調査員に連絡するように依頼してください。

•参加者に、[セクション8.13](#)に詳述されている呼吸器症状を経験した場合は、直ちにサイトのスタッフまたは調査員に連絡するように依頼します（これはCOVID-19病気の電子日記を介して行うことができます）。

•参加者が次の研究訪問のために戻る予定を立てます。

•参加者に、次の訪問に電子日記を持参するように通知します。

•ソースドキュメントを完成させます。

•調査員または認定された被指名人がCRFを完了します。

•治験責任医師または適切な資格のある被指名人は、ワクチン接種後、参加者のコンプライアンスを評価するために、また進行中の安全性レビューの一環として、反応原性電子日誌データをオンラインでレビューします。毎日のレビューは、アクティブな日記の期間中に最適です。

8.11.1.5. 訪問4-ワクチン接種2：（訪問1から19～23日後）

以下の手順は段階的に行われることが予想されます。ワクチン投与前に記載されている手順がワクチン接種前に実施されていることを確認してください。

•[セクション8.3](#)の説明に従ってAEを記録します。

- 参加者の反応原性の電子日記データを確認します。反応原性電子日記が完了した最終日に進行中の反応原性電子日記イベントの停止日を収集し、必要に応じてCRFに停止日を記録します。
- [付録2](#)に従って、血液学および化学検査の結果を確認し、AEを記録します。
- バイタルサイン（体温、脈拍数、着席血圧）を測定し、前回の訪問以降の参加者の健康状態の変化が示された場合は、身体検査を行い、次の身体システム内の臨床的に重大な異常を評価します。外観; 肌; 頭、目、耳、鼻、喉; 心臓; 肺; 腹部; 筋骨格; 四肢; 神経学的; とリンパ節。
- [セクション8.2.6](#)の説明に従って、WOCBPで尿妊娠検査を実施します。
- [セクション10.4](#)で説明されているように、避妊薬の使用について話し合います。
- [セクション6.5](#)の説明に従って、非研究ワクチン接種を記録します。
- 参加者の臨床ケアに必要な場合、参加者が受け取った[セクション6.5.1](#)で指定された禁止薬の詳細を記録します。
- 2つの鼻（中程度のタービネート）スワブを入手します（現場スタッフが収集）。1つは24時間以内に（可能であれば現場で、そうでなければ中央研究所で）検査され、ワクチン接種はSARS-CoV-2ゲノムに対してNAAT陰性である場合にのみ進行します。
2つ目は、後のテストのために中央研究所に送られます。
- すべての包含基準が満たされ、除外基準が満たされていないことを確認して文書化します。そうでない場合、参加者はそれ以上の研究介入を受けるべきではありません
ただし、安全性、免疫原性、および有効性について評価するために、研究に残ります（[セクション7.1](#)を参照）。
- 参加者が[セクション5.5](#)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10.2](#)で説明されているように、血液学および化学の臨床検査用に血液サンプル（約10 mL）を収集します。
- 免疫原性検査のために血液サンプル（約50 mL）を収集します。
- 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、急性反応についての研究介入投与後、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。

•参加者が注射部位での局所反応を測定するための測定装置と毎日の体温を記録するための温度計を持っていることを確認してください。

•参加者が選択した電子日記プラットフォームに満足していることを確認し、電子日記の完了に関する指示を確認し、参加者に1日目から7日目までの反応原性電子日記を完了するように依頼します。1日目はワクチン接種の日です。。

•参加者に、ワクチン接種後1日目から7日目（1日目はワクチン接種の日）に次のいずれかが発生した場合は、直ちにサイトスタッフまたは調査員に連絡して、予定外の反応原性訪問が必要かどうかを判断するように依頼します。

•発熱> 39.0°C (> 102.1°F)。

•注射部位の発赤または腫れが10cmを超える (> 20測定装置ユニット)。

•注射部位の激しい痛み。

•深刻な全身性イベント。

•医学的に参加したイベント（例、医師の診察、緊急治療室の診察）または入院が発生した場合は、参加者に現場のスタッフまたは調査員に連絡するように依頼してください。

•参加者に、[セクション8.13](#)に詳述されている呼吸器症状を経験した場合は、直ちにサイトのスタッフまたは調査員に連絡するように依頼します（これはCOVID-19病気の電子日記を介して行うことができます）。

•参加者が次の研究訪問のために戻る予定を立てます。

•参加者に、次の訪問に電子日記を持参するように通知します。

•ソースドキュメントを完成させます。

•調査員または認定された被指名人がCRFを完了し、盲検化されていないディスプレイ/管理者が調査介入の説明責任記録を更新します。

•治験責任医師または適切な資格のある被指名人は、ワクチン接種後、参加者のコンプライアンスを評価するために、また進行中の安全性レビューの一環として、反応原性電子日誌データをオンラインでレビューします。毎日のレビューは、アクティブな日記の期間中に最適です。

8.11.1.6. 訪問5-1週間のフォローアップ訪問（ワクチン接種2）:(訪問4から6~8日後)

•[セクション8.3](#)の説明に従ってAEを記録します。

•[付録2](#)に従って、血液学および化学検査の結果を確認し、AEを記録します。

- バイタルサイン（体温、脈拍数、着席血圧）を測定し、前回の訪問以降の参加者の健康状態の変化が示された場合は、身体検査を行い、次の身体システム内の臨床的に重大な異常を評価します。外観; 肌; 頭、目、耳、鼻、喉; 心臓; 肺; 腹部; 筋骨格; 四肢; 神経学的; とリンパ節。
- [セクション10.2](#)で説明されているように、血液学および化学の臨床検査用に血液サンプル（約10 mL）を収集します。
- [セクション6.5](#)の説明に従って、非研究ワクチン接種を記録します。
- 参加者の臨床ケアに必要な場合、参加者が受け取った[セクション6.5.1](#)で指定された禁止薬の詳細を記録します。
- [セクション10.4](#)で説明されているように、避妊薬の使用について話し合います。
- 免疫原性検査のために血液サンプル（約50 mL）を収集します。
- 参加者（一部の参加者のみ、詳細はスポンサーから提供されます）が同意した場合は、探索的 COVID-19研究のために追加の170mLの血液サンプルを収集します。
- 参加者に、ワクチン接種後1日目から7日目（1日目はワクチン接種の日）に次のいずれかが発生した場合は、直ちにサイトスタッフまたは調査員に連絡して、予定外の反応原性訪問が必要かどうかを判断するように依頼します。
- 発熱 > 39.0°C (> 102.1°F)。
- 注射部位の発赤または腫れが10cmを超える (> 20測定装置ユニット)。
- 注射部位の激しい痛み。
- 深刻な全身性イベント。
- 医学的に参加したイベント（例、医師の診察、緊急治療室の診察）または入院が発生した場合は、参加者に現場のスタッフまたは調査員に連絡するように依頼してください。
- [セクション8.13](#)に詳述されているように、呼吸器症状が発生した場合は、参加者に直ちに現場スタッフまたは調査員に連絡するように依頼してください。
- 参加者が次の研究訪問のために戻る予定を立てます。
- 参加者に、次の訪問に電子日記を持参するように通知します。
- ソースドキュメントを完成させます。
- 調査員または認定された被指名人がCRFを完了します。
- 治験責任医師または適切な資格のある被指名人は、ワクチン接種後、参加者のコンプライアンスを評価するために、また進行中の安全性レビューの一環として、反応原性電子日誌データをオン

ラインでレビューします。毎日のレビューは、アクティブな日記の期間中に最適です。

8.11.1.7. 訪問6-2週間のフォローアップ訪問（ワクチン接種2）:(訪問4から12～16日後)

- [セクション8.3](#)の説明に従ってAEを記録します。
- 参加者の反応原性の電子日記データを確認します。反応原性電子日記が完了した最終日に進行中の反応原性電子日記イベントの停止日を収集し、必要に応じてCRFに停止日を記録します。
- [付録2](#)に従って、血液学および化学検査の結果を確認し、AEを記録します。
- バイタルサイン（体温、脈拍数、着席血圧）を測定し、前回の訪問以降の参加者の健康状態の変化が示された場合は、身体検査を行い、次の身体システム内の臨床的に重大な異常を評価します。外観; 肌; 頭、目、耳、鼻、喉; 心臓; 肺; 腹部; 筋骨格; 四肢; 神経学的; とリンパ節。
- [セクション6.5](#)の説明に従って、非研究ワクチン接種を記録します。
- 参加者の臨床ケアに必要な場合、参加者が受け取った[セクション6.5.1](#)で指定された禁止薬の詳細を記録します。
- [セクション10.4](#)で説明されているように、避妊薬の使用について[話し合います](#)。
- 免疫原性検査のために血液サンプル（約50 mL）を収集します。
- Visit5で収集されておらず、参加者（一部の参加者のみ、詳細はスポンサーから提供されます）が同意する場合は、探索的COVID-19研究のために追加の170mL血液サンプルを収集します。
- 医学的に参加したイベント（例、医師の診察、緊急治療室の診察）または入院が発生した場合は、参加者に現場のスタッフまたは調査員に連絡するように依頼してください。
- 参加者に、[セクション8.13](#)に詳述されている呼吸器症状を経験した場合は、直ちにサイトのスタッフまたは調査員に連絡するように依頼します（これはCOVID-19病気の電子日記を介して行うことができます）。
- 参加者が次の研究訪問のために戻る予定を立てます。
- ソースドキュメントを完成させます。
- 調査員または認定された被指名人がCRFを完了します。

8.11.1.8. 訪問7-1か月のフォローアップ訪問：（訪問4から28～35日後）

- [セクション8.3](#)の説明に従ってAEを記録します。
- [セクション6.5](#)の説明に従って、非研究ワクチン接種を記録します。

•参加者の臨床ケアに必要な場合、参加者が受け取った[セクション6.5.1](#)で指定された禁止薬の詳細を記録します。

•[セクション10.4](#)で説明されているように、避妊薬の使用について[話し合います](#)。

•免疫原性検査のために血液サンプル（約50 mL）を収集します。

•訪問5または6で収集されず、参加者（一部の参加者のみ、詳細はスポンサーから提供されます）が同意する場合は、探索的COVID-19研究のために追加の170mL血液サンプルを収集します。

•医学的に参加したイベント（例、医師の診察、緊急治療室の診察）または入院が発生した場合は、参加者に現場のスタッフまたは調査員に連絡するように依頼してください。

•参加者に、[セクション8.13](#)に詳述されている呼吸器症状を経験した場合は、直ちにサイトのスタッフまたは調査員に連絡するように依頼します（これはCOVID-19病気の電子日記を介して行うことができます）。

•参加者が次の研究訪問のために戻る予定を立てます。

•ソースドキュメントを完成させます。

•調査員または認定された被指名人がCRFを完了します。

8.11.1.9。訪問8-6か月のフォローアップ訪問：（訪問4から175～189日後）

•[セクション8.3](#)の説明に従ってSAEを記録[します](#)。

•[セクション6.5](#)の説明に従って、非研究ワクチン接種を記録[します](#)。

•参加者の臨床ケアに必要な場合、参加者が受け取った[セクション6.5.1](#)で指定された禁止薬の詳細を記録します。

•免疫原性検査のために血液サンプル（約20 mL）を収集します。

•医学的に参加したイベント（例、医師の診察、緊急治療室の診察）または入院が発生した場合は、参加者に現場のスタッフまたは調査員に連絡するように依頼してください。

•参加者に、[セクション8.13](#)に詳述されている呼吸器症状を経験した場合は、直ちにサイトのスタッフまたは調査員に連絡するように依頼します（これはCOVID-19病気の電子日記を介して行うことができます）。

•参加者が次の研究訪問のために戻る予定を立てます。

•ソースドキュメントを完成させます。

•調査員または認定された被指名人がCRFを完了します。

•[セクション8.3](#)で説明されているように、採血後48時間以内に発生したAEを記録します。

8.11.1.10. 訪問9-12か月のフォローアップ訪問：（訪問4から350～378日後）

- 免疫原性検査のために血液サンプル（約20 mL）を収集します。
- 参加者の臨床ケアに必要な場合、参加者が受け取った[セクション6.5.1](#)で指定された禁止薬の詳細を記録します。
- 参加者に、[セクション8.13](#)に詳述されている呼吸器症状を経験した場合は、直ちにサイトのスタッフまたは調査員に連絡するように依頼します（これはCOVID-19病気の電子日記を介して行うことができます）。
- 参加者が次の研究訪問のために戻る予定を立てます。
- ソースドキュメントを完成させます。
- 調査員または認定された被指名人がCRFを完了します。
- に記載されているように、採血後48時間以内に発生したAEを記録します。

[セクション8.3](#)。

8.11.1.11. 訪問10-24か月のフォローアップ訪問：（訪問4から714～742日後）

- 免疫原性検査のために血液サンプル（約20 mL）を収集します。
- 参加者の臨床ケアに必要な場合、参加者が受け取った[セクション6.5.1](#)で指定された禁止薬の詳細を記録します。
- 参加者の電子日記を収集するか、参加者が自分の個人用デバイスから調査アプリケーションを削除するのを支援します。
- ソースドキュメントを完成させます。
- 調査員または認定された被指名人がCRFを完了します。
- に記載されているように、採血後48時間以内に発生したAEを記録します。

[セクション8.3](#)。

8.11.2. フェーズ2/3

8.11.2.1. 訪問1-予防接種1:(1日目)

登録前および研究関連の手順が実行される前に、必要に応じて、参加者またはその親/法定後見人から、自発的、書面、研究固有のインフォームドコンセントが取得されます。ICDの各署名は、署

名者が個人的に日付を記入する必要があります。治験責任医師またはその被指名人もICDに署名します。署名および日付が記入されたICDのコピーは、参加者/参加者の親/法定後見人に渡される必要があります。ソースデータは、研究に参加する前にインフォームドコンセントが得られたことを反映している必要があります。

以下の手順は段階的に行われることが予想されます。訪問は2日連続で行うことができます。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。

- IRTシステムを使用して単一の参加者番号を割り当てます。
- 参加者の人口統計（生年月日、性別、人種、民族を含む）を取得します。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。
- 臨床的に重要な病歴を取得します。HIV陽性の参加者については、過去6か月間に実施された最新のテストからのHIVウイルス量とCD4カウントの結果を記録します。
- 臨床評価を実行します。参加者を包括的に評価するために身体検査が必要であることが臨床評価で示された場合は、身体検査を実施し、所見をソースドキュメントに記録し、臨床的に重要な場合は病歴CRFに記録します。
- 参加者の身長と体重を測定します。
- 参加者の体温を測定します。
- [セクション8.2.6](#)の説明に従って、WOCBPで尿妊娠検査を実施します。
- [セクション10.4](#)で説明されているように、避妊薬の使用について話し合います。
- [セクション6.5](#)の説明に従って、非研究ワクチン接種を記録します。
- すべての包含基準が満たされ、除外基準が満たされていないことを確認して文書化します。
- 参加者が[セクション5.5](#)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8.3](#)の説明に従ってAEを記録します。
- 免疫原性検査のために血液サンプル（16歳以上の参加者の場合は約20 mL、12～15歳の層の参加者の場合は約10 mL）を収集します。
- 鼻（中程度のタービネート）スワブを入手します（現場スタッフが収集）。
- IRTシステムを使用して、参加者のランダム化番号を取得し、介入割り当て番号を調査します。盲検化されていないサイトスタッフのみがこの情報を入手できます。

- 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、急性反応についての研究介入投与後、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。
- 反応原性サブセットの参加者には、注射部位での局所反応を測定するための測定装置と、毎日の体温を記録するための温度計を発行し、それらの使用方法を説明します。
- 反応原性サブセットに属していない参加者の場合は、温度計を発行して発熱を監視し（COVID-19サーベイランス用）、その使用方法を説明します。
- この調査で利用できる電子日記技術を説明し（[セクション8.14を参照](#)）、必要に応じて、参加者またはその親/法定後見人が調査アプリケーションを参加者自身のデバイスにダウンロードするか、プロビジョニングされたものを発行するのを支援します。必要に応じてデバイス。
- 反応原性サブセットの参加者については、反応原性電子日記の完成に関する指示を提供し、参加者またはその親/法定後見人に、必要に応じて、反応原性電子日記を1日目から7日目まで完成させるように依頼します。1日目は予防接種の日です。
- すべての参加者に対して、COVID-19病気の電子日記の記入に関する指示を提供し、参加者またはその親/法定後見人に、参加者が診断された場合はCOVID-19病気の日記を記入するように依頼します。COVID-19を使用しているか、新しい症状または症状が増加している可能性があり、少なくとも毎週、リマインダーを受け取ったとき。詳細については、[セクション8.14](#)を参照してください。
- 参加者が反応原性サブセットの一部である場合、参加者が1日目から1日目までに次のいずれかを経験した場合は、必要に応じて、参加者またはその親/法定後見人に直ちにサイトスタッフまたは調査員に連絡するよう依頼してください。7ワクチン接種後（1日目はワクチン接種の日）、予定外の反応原性の訪問が必要かどうかを判断します。
- 発熱> 39.0°C (> 102.1°F)。
- 注射部位の発赤または腫れが10cmを超える (> 20測定装置ユニット)。
- 注射部位の激しい痛み。
- 深刻な全身性イベント。
- 医学的に参加したイベント（例、医師の診察、緊急治療室の診察）または入院が発生した場合は、参加者またはその親/法定後見人に、必要に応じて現場のスタッフまたは調査員に連絡するよう依頼してください。

•参加者またはその親/法定後見人に、必要に応じて、次のような呼吸器症状が発生した場合は、直ちにサイトのスタッフまたは調査員に連絡するように依頼してください（これはCOVID-19病気の日記を介して行うことができます）。[セクション8.13](#)で詳しく説明します。

•参加者が次の研究訪問のために戻る予定を立てます。

•必要に応じて、参加者またはその親/法定後見人に、次の訪問に電子日記を持参するように通知します。

•ソースドキュメントを完成させます。

•調査員または認定された被指名人がCRFを完了し、盲検化されていないディスプレイ/管理者が調査介入の説明責任記録を更新します。

参加者が反応原性サブセットの一部である場合、治験責任医師または適切な資格のある被指名人は、ワクチン接種後にオンラインで反応原性電子日誌データをレビューして、参加者のコンプライアンスを評価し、進行中の安全性レビューの一部として行います。毎日のレビューは、アクティブな日記の期間中に最適です。

8.11.2.2。訪問2-ワクチン接種2：（訪問1から19～23日後）

以下の手順は段階的に行われることが予想されます。ワクチン投与前に記載されている手順がワクチン接種前に実施されていることを確認してください。

•[セクション8.3](#)の説明に従ってAEを記録します。

•参加者が反応原性サブセットの一部である場合は、参加者の反応原性電子日記データを確認します。反応原性電子日記が完了した最終日に進行中の反応原性電子日記イベントの停止日を収集し、必要に応じてCRFに停止日を記録します。

•[セクション8.2.6](#)の説明に従って、WOCBPで尿妊娠検査を実施します。

•[セクション10.4](#)で説明されているように、避妊薬の使用について話し合います。

•[セクション6.5](#)の説明に従って、非研究ワクチン接種を記録します。

•参加者の臨床ケアに必要な場合、参加者が受け取った[セクション6.5.1](#)で指定された禁止薬の詳細を記録します。

•すべての包含基準が満たされ、除外基準が満たされていないことを確認して文書化します。そうでない場合、参加者はそれ以上の研究介入を受けないかもしれませんが、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残ります（[セクション7.1](#)を参照）。

•参加者の体温を測定します。

•参加者が[セクション5.5](#)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。

•鼻（中程度のタービネート）スワブを入手します（現場スタッフが収集）。

•盲検化されていないサイトスタッフは、1回分の試験介入を調剤/投与します

できれば非利き腕の三角筋に。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、急性反応についての研究介入投与後、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。

•参加者またはその親/法定後見人が、必要に応じて、注射部位での局所反応を測定するための測定装置と、毎日の体温を記録するための温度計を持っていることを確認します。

•参加者またはその親/法定後見人が、必要に応じて、選択した電子日記プラットフォームに慣れていることを確認し、電子日記の完了に関する指示を確認し、参加者が反応原性サブセットの一部である場合は、質問します。参加者またはその親/法定後見人は、必要に応じて、1日目から7日目までの反応原性電子日記を完成させます。1日目はワクチン接種の日です。

•参加者が反応原性サブセットの一部である場合、参加者が1日目から1日目までに次のいずれかを経験した場合は、必要に応じて、参加者またはその親/法定後見人に直ちにサイトスタッフまたは調査員に連絡するよう依頼してください。7ワクチン接種後（1日目はワクチン接種の日）、予定外の反応原性の訪問が必要かどうかを判断します。

•発熱 $> 39.0^{\circ}\text{C}$ ($> 102.1^{\circ}\text{F}$)。

•注射部位の発赤または腫れが10cmを超える (> 20 測定装置ユニット)。

•注射部位の激しい痛み。

•深刻な全身性イベント。

•医学的に参加したイベント（例、医師の診察、緊急治療室の診察）または入院が発生した場合は、参加者またはその親/法定後見人に、必要に応じて現場のスタッフまたは調査員に連絡するよう依頼してください。

•参加者が詳細な呼吸器症状を経験した場合は、参加者またはその親/法定後見人に、必要に応じて、サイトのスタッフまたは調査員にすぐに連絡するよう依頼してください（これはCOVID-19病気の日記を介して行うことができます）。中[節8.13](#)。

•参加者が次の研究訪問のために戻る予定を立てます。

- 必要に応じて、参加者またはその親/法定後見人に、次の訪問に電子日記を持参するように通知します。

- ソースドキュメントを完成させます。

- 調査員または認定された被指名人がCRFを完了し、盲検化されていないディスペンサー/管理者が調査介入の説明責任記録を更新します。

参加者が反応原性サブセットの一部である場合、治験責任医師または適切な資格のある被指名人は、ワクチン接種後にオンラインで反応原性電子日誌データをレビューして、参加者のコンプライアンスを評価し、進行中の安全性レビューの一部として行います。毎日のレビューは、アクティブな日記の期間中に最適です。

8.11.2.3. 訪問3-1か月のフォローアップ訪問（ワクチン接種2後）:(訪問2後28～35日)

- [セクション8.3](#)の説明に従ってAEを記録します。

- 参加者の反応原性の電子日記データを確認します。参加者が反応原性サブセットの一部である場合は、参加者の反応原性電子日記データを確認してください。反応原性電子日記が完了した最終日に進行中の反応原性電子日記イベントの停止日を収集し、必要に応じてCRFに停止日を記録します。

- [セクション6.5](#)の説明に従って、非研究ワクチン接種を記録します。

- 参加者の臨床ケアに必要な場合、参加者が受け取った[セクション6.5.1](#)で指定された禁止薬の詳細を記録します。

- HIV陽性の参加者については、訪問1以降に実行された最新のテストからのHIVウイルス量とCD4カウントの結果を記録します（存在する場合）。

- [セクション10.4](#)で説明されているように、避妊薬の使用について[話し合います](#)。

- 血液サンプルを収集します（16歳以上の参加者の場合は約20 mL、および

免疫原性試験のための12～15歳の層の参加者のための約10mL）。

- 医学的に参加したイベント（例、医師の診察、緊急治療室の診察）または入院が発生した場合は、参加者またはその親/法定後見人に、必要に応じて現場のスタッフまたは調査員に連絡するよう依頼してください。

- 必要に応じて、参加者またはその親/法定後見人に連絡するよう依頼してください。

サイトスタッフまたは調査員（これはCOVID-19病気の電子日記を介して行われる可能性があります）

参加者が[セクション8.13](#)に詳述されている呼吸器症状を経験した場合。

- 参加者が次の研究訪問のために戻る予定を立てます。
- ソースドキュメントを完成させます。
- 調査員または認定された被指名人がCRFを完了します。

8.11.2.4。訪問4～6か月のフォローアップ訪問：（訪問2から175～189日後）

- [セクション8.3](#)の説明に従ってSAEを記録します。
- [セクション6.5](#)の説明に従って、非研究ワクチン接種を記録します。
- HIV陽性の参加者については、訪問3以降に実行された最新のテストからのHIVウイルス量とCD4カウントの結果を記録します（存在する場合）。
- 免疫原性検査のために血液サンプル（16歳以上の参加者の場合は約20 mL、12～15歳の層の参加者の場合は約10 mL）を収集します。
- 参加者の臨床ケアに必要な場合、参加者が受け取った[セクション6.5.1](#)で指定された禁止薬の詳細を記録します。
- 参加者が詳細な呼吸器症状を経験した場合は、参加者またはその親/法定後見人に、必要に応じて、サイトのスタッフまたは調査員にすぐに連絡するように依頼してください（これはCOVID-19病気の日記を介して行うことができます）。で[8.3節](#)。
- 参加者が次の研究訪問のために戻る予定を立てます。
- ソースドキュメントを完成させます。
- 調査員または認定された被指名人がCRFを完了します。
- [セクション8.3](#)で説明されているように、採血後48時間以内に発生したAEを記録します。

8.11.2.5。訪問5-12か月のフォローアップ訪問：（訪問2から350～378日後）

- 免疫原性検査のために血液サンプル（16歳以上の参加者の場合は約20 mL、12～15歳の層の参加者の場合は約10 mL）を収集します。
- 参加者の臨床ケアに必要な場合、参加者が受け取った[セクション6.5.1](#)で指定された禁止薬の詳細を記録します。
- HIV陽性の参加者については、訪問4以降に実行された最新のテストからのHIVウイルス量とCD4カウントの結果を記録します（存在する場合）。
- 参加者が詳細な呼吸器症状を経験した場合は、参加者またはその親/法定後見人に、必要に応じて、サイトのスタッフまたは調査員にすぐに連絡するように依頼してください（これはCOVID-19病気の日記を介して行うことができます）。中[節8.13](#)。

- 参加者が次の研究訪問のために戻る予定を立てます。
- ソースドキュメントを完成させます。
- 調査員または認定された被指名人がCRFを完了します。
- [セクション8.3](#)で説明されているように、採血後48時間以内に発生したAEを記録します。

8.11.2.6. 訪問6-24か月のフォローアップ訪問：（訪問2から714～742日後）

- 免疫原性検査のために血液サンプル（16歳以上の参加者の場合は約20 mL、12～15歳の層の参加者の場合は約10 mL）を収集します。
- 参加者の臨床ケアに必要な場合、参加者が受け取った[セクション6.5.1](#)で指定された禁止薬の詳細を記録します。
- HIV陽性の参加者については、訪問5以降に実行された最新のテストからのHIVウイルス量とCD4カウントの結果を記録します（存在する場合）。
- 参加者の電子日記を収集するか、参加者が自分の個人用デバイスから調査アプリケーションを削除するのを支援します。
- ソースドキュメントを完成させます。
- 調査員または認定された被指名人がCRFを完了します。
- に記載されているように、採血後48時間以内に発生したAEを記録します。

[セクション8.3。](#)

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

グレード3の局所反応 ([セクション8.2.2.2](#))、全身性イベント ([セクション8.2.2.3](#))、または発熱 ([セクション8.2.2.4](#)) が反応原性電子日誌で報告された場合、電話で連絡して詳細を確認し、決定する必要があります。サイト訪問が臨床的に必要かどうか。グレード4の局所反応 ([セクション8.2.2.2](#))、全身性イベント ([セクション8.2.2.3](#))、または発熱 ([セクション8.2.2.4](#)) が反応原性電子日記に報告されている場合は、電話連絡または現場訪問を行って、イベントはグレード4の基準を満たしています。

次のいずれかに該当しない限り、参加者を評価するために、サイト訪問をできるだけ早くスケジュールする必要があります。

- 参加者は予定外の訪問に参加できません。
 - 電話の時点では、地域の反応/全身イベントは存在しなくなりました
- コンタクト。

- 参加者またはその親/法定後見人は、必要に応じて、反応原性電子日記に誤った値を記録しました（反応原性電子日記データ入力エラーの確認）。
- PIまたは承認された被指名人は、それが不要であると判断しました。

この電話連絡先は、参加者のソースドキュメントとCRFに記録されます。

参加者が予定外の訪問に参加できない場合、またはPIまたは承認された被指名人がそれが不要であると判断した場合、進行中の局所反応/全身イベントは次の研究訪問で評価する必要があります。

予定外の訪問中、反応は、治験責任医師または治験担当医師または治験看護師などの治験スタッフの医学的に資格のあるメンバーによって評価されるべきであり、治験責任医師の現地診療に適用されます。

- 体温を測定します（°F/°C）。
- 赤みの最小直径と最大直径を測定します（存在する場合）。
- 腫れの最小直径と最大直径を測定します（存在する場合）。
- [セクション8.2.2.2に記載](#)されているグレードに従って、注射部位の痛み（存在する場合）を評価します。
- [セクション8.2.2.3](#)で提供されているグレードに従って、全身イベント（存在する場合）を評価します。
- 反応に関連する他の所見を評価し、必要に応じてCRFのAEページに記録します。

調査員または許可された被指名人は、CRFの予定外の訪問評価ページに記入します。

8.13. COVID-19サーベイランス（すべての参加者）

参加者が次のいずれかを経験した場合（知覚された病因または臨床的重要性に関係なく）、参加者は直ちにサイトに連絡し、確認された場合は、できるだけ早く、最適には3以内に対面または遠隔医療訪問に参加するように指示されます。症状の発症日数（および症状が解消してから遅くとも4日後）。ご了承ください：

- 以前のすべての症状が解消されてから4日以内に新しい症状が報告された場合、それらは1つの病気の一部と見なされ、2回目の病気の診察は必要ありません。
- 参加者が研究の初期にSARS-CoV-2検査で陽性であったとしても、潜在的なCOVID-19症状の監視を継続する必要があります。

各ワクチン接種後7日間、特定の全身イベント（すなわち、発熱、悪寒、新たなまたは増加した筋肉痛、下痢、嘔吐）と重複する潜在的なCOVID-19症状は、研究者の意見によると、臨床像はワク

チンの反応原性よりもCOVID-19感染の可能性を示しています。研究者の意見では、症状がワクチンの反応原性である可能性が高いと考えられるが、参加者はそれらがSARS-CoV-2陰性であることを証明する必要がある場合、ローカルSARS-CoV-2テストを実施することができます：陽性的場合、症状は潜在的なCOVID-19の病気として記録されるべきです。そうでない場合は、症状をAEとして記録する必要があります（反応原性の電子日記にすでに記録されている場合を除く）。

参加者は、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たアプリケーション（[セクション8.14を参照](#)）を介してCOVID-19病気の電子日記を利用し、症状の報告を促すことができます。これは、参加者の日常的な医療に代わるものではないことに注意してください。したがって、参加者は、必要に応じて、通常のプロバイダーにケアを求めるように奨励されるべきです。

•COVID-19の診断。

- 熱;
- 新規または増加した咳;
- 新規または増加した息切れ。
- 悪寒;
- 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。

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日以内に最適)

この訪問は、対面または遠隔医療訪問として実施される場合があります。遠隔医療訪問では、遠隔通信技術（音声、ビデオ、ビデオ会議ソフトウェアなど）を介して医療情報とサービスをリモートで共有するため、参加者と調査員は臨床ケアの側面についてコミュニケーションをとることができます。

参加者のCOVID-19感染症は時間の経過とともに進行する可能性があるため、次の情報を入手するために複数の連絡先が必要になる場合があります。

- [セクション8.3](#)で説明されているように、必要に応じてAEを記録します。注：臨床エンドポイントの定義と一致する潜在的なCOVID-19の病気は、AEとして記録されるべきではありません。これらのデータは、予想されるエンドポイントであるため、CRFの関連ページでのみ有効性評価データとして取得されます。

•参加者の臨床ケアに必要な場合、参加者が受け取った[セクション6.5.1](#)で指定された禁止薬の詳細を記録します。

•訪問が直接行われる場合は、鼻（中程度のタービネート）綿棒を入手します（現場スタッフが収集）。あるいは、遠隔医療によって実施される場合は、参加者に鼻（中程度のタービネート）綿棒を自己収集し、中央研究所での評価のために出荷するように指示します。

•COVID-19関連の標準治療の臨床および検査情報を収集します。これには以下が含まれますが、これらに限定されません。

•症状と徴候、以下を含む

•重度の全身性疾患を示す安静時の臨床徴候（RR> 30呼吸/分、HR> 125拍/分、海面の室内空気でのSpO₂<93%、またはPaO₂/ FiO₂<300 mm Hg）

•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

•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）

•臨床診断

•地元の研究所のSARS-CoV-2検査結果。何らかの理由で局所SARS-CoV-2検査を繰り返すことが日常業務である場合は、鼻腔（中程度のタービネート）スワブも繰り返し入手し、中央研究所での評価のために出荷する必要があることに注意してください。

•完全な血球数

•血液化学、特にクレアチニン、尿素、肝機能検査、およびC反応性タンパク質

•神経学的機能障害を記録するための画像診断結果（CTまたはMRIスキャンなど）

•医療関係者の数と種類。入院期間とICU滞在

•死

•参加者が回復したら、COVID-19回復期の可能性のある訪問に戻るよう参加者の予定を立てます。

•ソースドキュメントを完成させます。

•調査員または認定された被指名人がCRFを完了します。

8.13.2. 潜在的なCOVID-19回復期の訪問：（潜在的なCOVID-19の病気の訪問から28～35日後）

•[セクション8.3](#)で説明されているように、必要に応じてAEを記録します。注：臨床エンドポイントの定義と一致する潜在的なCOVID-19の病気は、AEとして記録されるべきではありません。これらのデータは、予想されるエンドポイントであるため、CRFの関連ページでのみ有効性評価データとして取得されます。

•参加者の臨床ケアに必要な場合、参加者が受け取った[セクション6.5.1](#)で指定された禁止薬の詳細を記録します。

•免疫原性検査のために血液サンプル（16歳以上の参加者の場合は約20 mL、12～15歳の層の参加者の場合は約10 mL）を収集します。

•COVID-19関連の臨床および検査情報を収集/更新します（[セクション8.13.1](#)で詳しく説明します）。

•ソースドキュメントを完成させます。

•調査員または認定された被指名人がCRFを完了します。

•[セクション8.3](#)で説明されているように、採血後48時間以内に発生したAEを記録します。

8.14. コミュニケーションとテクノロジーの使用

予定された研究訪問以外に病気のイベントを報告する必要があるこの性質の研究では、研究サイトと参加者またはその参加者との間のコミュニケーションが不可欠です。

必要に応じて、親/法定後見人が維持され、エンドポイントイベントが見逃されないようにします。この研究では、個々の参加者に合わせたさまざまな方法を採用して、コミュニケーションが維持され、研究情報が安全に送信されるようにします。研究アプリケーションなどの適切な技術を使用して、必要に応じて参加者またはその親/法定後見人と研究サイトのスタッフとの間のコミュニケーション経路が確立されます。参加者またはその親/法定後見人は、必要に応じて、自分のデバイスを利用してこのテクノロジーにアクセスしたり、スポンサーが提供するデバイスを使用したりできる場合があります。従来の電話通信方法も利用できるようになります。テクノロジーソリューションは、次のことを容易にする可能性があります。

•参加者またはその親/法定後見人が、COVID-19の潜在的な病気（COVID-19）を表す可能性のある症状を経験したかどうかを報告する能力を含め、調査員と連絡を取ります。病気の電子日記;[セクション8.13を参照](#)）。

•参加者が入院した場合のアラート。

•リマインダーにアクセスします。

•研究チームからの感謝と励ましのメッセージ。

•局所反応と全身イベントを記録するためのプラットフォーム（反応原性電子日記）

[-セクション8.2.2を参照してください。](#)

参加者またはその親/法定後見人が、必要に応じて、反応原性またはCOVID-19病気の電子日記を積極的に記入していない場合、調査員または被指名人は参加者またはその親に連絡する必要があります (s) /法定後見人、必要に応じて、理由を確認し、見逃したイベントの詳細を取得します。

8.15. SARS-CoV-2 NAATは、訪問1と2、および潜在的なCOVID-19の病気の訪問から得られた結果です。

SARS-CoV-2 NAATの鼻（中程度のタービネート）スワブは、次の場所で入手できます。

- 訪問1および2：参加者が過去のSARS-CoV-2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日または14日後）患者の有効性分析に含まれるかどうかを決定する。2感染。
- 潜在的なCOVID-19の病気の訪問：参加者が経験した症状がCOVID-19の症例定義を満たしているかどうかを判断するため。

研究所が生成したVisit1およびVisit2スワブからの肯定的な結果、および病気の訪問スワブからのすべての結果は、利用可能になるとサイトに提供されますが、これはリアルタイムではなく、直接的な臨床ケアに依存することはできません。したがって、参加者は、潜在的なCOVID-19症状を示した場合、またはその他の場合に、認可された臨床検査室でプライマリヘルスケアプロバイダーを通じて追加の検査を求めるように指示されるべきです。

肯定的な結果を受け取り、確認テストが行われるまで予防措置を講じるかどうかについてカウンセリングを受けました。

訪問2の前にSARS-CoV-2NAATの結果が陽性であった参加者は、次のように扱われる必要があります。

- 訪問1または訪問1と訪問2の間のいずれかの時点で症状のない陽性SARS-CoV-2テスト。無症候性の参加者での陽性テストは除外基準5を満たしていません。したがって、予防接種2は通常どおり続行する必要があります。
- 確認されたCOVID-19（すなわち、症状とSARS-CoV-2検査陽性）：これは除外基準5を満たしています。したがって、ワクチン接種2を行うべきではありませんが、参加者は研究に留まる必要があります。

9.統計上の考慮事項

この調査で収集されたデータの要約および統計分析の方法論は、ここで説明され、スポンサーによって維持される統計分析計画（SAP）でさらに詳しく説明されます。SAPは、必要に応じてプロトコルで概説されている内容を変更する場合があります。ただし、主要エンドポイントの定義またはその分析の主要な変更は、プロトコルの修正にも反映されます。

9.1. 推定値と統計的仮説

9.1.1. 見積もり

各一次、二次、および三次/探索目的に対応する推定値は、[セクション3](#)の表に記載されています。

主要な安全性の客観的評価では、欠落している反応原性の電子日誌データは帰属されません。欠落しているAE日付は、ファイザーの安全規則に従って帰属されます。その他の欠落している情報は、安全性分析に組み込まれません。

免疫原性の目的を評価するための推定値は、免疫原性の評価可能な母集団に基づいています ([セクション9.3](#))。これらの推定値は、参加者が指示に従って研究スケジュールとプロトコル要件に従うという仮定の設定でのワクチン効果を推定します。欠落している抗体の結果は帰属されません。LLOQを下回る免疫原性の結果は、分析では0.5 xLLOQに設定されます。これは、アッセイ特性に関する追加データが利用可能になったら調整できます。

有効性の目的を評価するための推定値は、有効性について評価可能な母集団に基づいています ([セクション9.3](#))。これらの推定値は、参加者が指示に従って研究スケジュールとプロトコル要件に従うという仮定の設定でのワクチン効果を推定します。さらに、VEは、利用可能なすべての有効性集団によっても分析されます。欠落している検査結果は一次分析に代入されませんが、有効性エンドポイントの欠落データの代入は感度分析として実行される場合があります。

9.1.2. 統計的仮説

9.1.2.1. 有効性に関する統計的仮説評価

研究のフェーズ2/3には、VEを評価する2つの主要な有効性エンドポイントがあります。これは $VE = 100 \times (1 - IRR)$ として定義されます。IRRは、ワクチングループで最初に確認されたCOVID-19の病気の発生率と、プラセボグループの対応する病気の発生率の比率として計算されます。フェーズ2/3では、VEの評価は、 $VE_1 > 30\%$ および $VE_2 > 30\%$ の事後確率に基づいて行われます。

VE_1 は、ワクチン接種前の感染の証拠がない参加者の確認されたCOVID-19に対する予防的BNT162b2のVEを表し、 VE_2 は、ワクチン接種後のすべての参加者の確認されたCOVID-19に対する予防的BNT162b2のVEを表します。

複数の確認されたケースを持つ参加者の場合、最初のケースのみが各仮説のVE計算に寄与します。 VE_1 及び VE_2 は、2.5%の所望のレベルに全体的なタイプIエラーを制御するために順番に評価されるであろう。VEのいずれかに十分な証拠（事後確率）がある場合に実証されている VE_1 $VE > 30\%$ または両方を 1 と VE_2 は $> 30\%$ です。一次分析の評価は、ベイズモデルを使用した事後確率に基づいて行われます。

9.1.2.2. 免疫原性の統計的仮説評価

研究のフェーズ3部分の副次的な目的の1つは、12～15歳の参加者の予防的BNT162b2に対する免疫応答の非劣性を、用量2の1か月後の16～25歳の参加者の応答と比較して評価することです。

(用量2) 評価可能な免疫原性集団は、次の仮説検定に使用されます。

$$H_0 : \ln(\hat{\lambda}_2) - \ln(\hat{\lambda}_1) < \ln(0.67)$$

ここで、 $\ln(0.67)$ は非劣性の1.5倍のマージンに対応し、 $\ln(\hat{\lambda}_2)$ と $\ln(\hat{\lambda}_1)$ は、12～15歳のBNT162b2レシピエントからのSARS-CoV-2中和力価の幾何平均の自然対数です。用量2の1か月後に測定された、それぞれ年齢および16～25歳。GMRの95%CIの下限(12～15歳から16～25歳)が >0.67 の場合、非劣性の目標は達成されます。

9.2. サンプルサイズの決定

研究のフェーズ1の研究サンプルサイズは、統計的仮説検定に基づいていません。フェーズ1は、グループごとに15人の参加者(12人が能動ワクチンを受け取り、3人がプラセボを受け取るように4:1のランダム化比率)で構成されます。合計195人の参加者に対応する13のワクチングループが研究されています。

フェーズ2/3の場合、治験薬の2回目の投与後の真のVEが60%であると仮定すると、最初に確認されたCOVID-19の病気の症例は合計で約164になり、90%の力で真のVE $>30\%$ を高い確率で結論付けることができます。IAでの有効性のために早期停止を可能にします。これは、グループあたり17,600人の評価可能な参加者、またはプラセボと1:1の比率でランダム化された21,999人のワクチンレシピエントで達成され、プラセボグループの年間1.3%の病気率の仮定に基づいて、合計サンプルサイズは43,998になります。6か月以内の164件の最初のプライマリエンドポイント症例のうち、参加者の20%は価値がないか、SARS-CoV-2による以前の感染の血清学的証拠を持っており、さらなる感染の影響を受けない可能性があります。パンデミックの進展に応じて、COVID-19の発病率ははるかに高い可能性があります。その場合、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。

フェーズ3では、約2000人の参加者が12～15歳になると予想されます。非劣性評価の免疫原性サブセットとして、2つの年齢グループ(12～15歳および16～25歳)のそれぞれについて250人の参加者のランダムサンプルが選択されます。以下の検出力分析で想定される標準偏差と観測されたGMTの差を使用すると、年齢グループごとに200人の評価可能な参加者(または250人のワクチン接種者)のサンプルサイズは、90.8%の検出力を提供し、16～25歳の青年の非劣性を宣言します。中和抗体GMRに関しては、2回目の投与から1か月後の1歳(表4を参照)。

表4.非劣性評価の検出力分析

基準	標準偏差 (ログ値) ^a	観測された推定GMT差 (対数スケール)	年齢層ごとの評価可能な参加者の数	パワー ^{OR} ^B
GMRの95%CIの下限 (12-15 / 16-	0.623	-0.2	200	90.8%

25) > 0.67				
略語：GMR	=幾何平均比。			

NS。参照：用量2の1か月後、BNT162b2（30^μg）、18～55歳の年齢層（C4591001フェーズ1、N=12）。標準偏差をより正確に推定するための追加情報が利用可能になった場合、計算が更新される場合があります。

NS。0.05アルファレベル（両面）。

安全性の結果について、[表5](#)は、さまざまなサンプルサイズで、特定のAEの特定の真のイベント率に対して少なくとも1つのAEが観察される確率を示しています。たとえば、真のAE率が10%で、ワクチングループに12人の参加者がいる場合、少なくとも1つのAEが観察される確率は72%です。

表5.さまざまなサンプルサイズで想定される真のイベント率による少なくとも1AEの観測確率

AEの想定される真のイベント率	N = 12	N = 45	N = 180	N = 1000	N = 3000	N = 6000	N = 9000	N = 15000
0.01%	0.00	0.00	0.02	0.10	0.26	0.45	0.59	0.78
0.02%	0.00	0.01	0.04	0.18	0.45	0.70	0.83	0.95
0.04%	0.00	0.02	0.07	0.33	0.70	0.91	0.97	> 0.99
0.06%	0.01	0.03	0.10	0.45	0.83	0.97	0.99	> 0.99
0.08%	0.01	0.04	0.13	0.55	0.91	0.99	0.99	> 0.99
0.10%	0.01	0.04	0.16	0.63	0.95	0.99	0.99	> 0.99
0.15%	0.02	0.07	0.24	0.78	0.99	0.99	> 0.99	> 0.99
0.20%	0.02	0.09	0.30	0.86	> 0.99	> 0.99	> 0.99	> 0.99
0.25%	0.03	0.11	0.36	0.92	> 0.99	> 0.99	> 0.99	> 0.99
0.30%	0.04	0.13	0.42	0.95	> 0.99	> 0.99	> 0.99	> 0.99
0.35%	0.04	0.15	0.47	0.97	> 0.99	> 0.99	> 0.99	> 0.99
0.50%	0.06	0.20	0.59	0.99	> 0.99	> 0.99	> 0.99	> 0.99
1.00%	0.11	0.36	0.84	> 0.99	> 0.99	> 0.99	> 0.99	> 0.99
2.00%	0.22	0.60	0.97	> 0.99	> 0.99	> 0.99	> 0.99	> 0.99
3.00%	0.31	0.75	> 0.99	> 0.99	> 0.99	> 0.99	> 0.99	> 0.99
5.00%	0.46	0.90	> 0.99	> 0.99	> 0.99	> 0.99	> 0.99	> 0.99
7.00%	0.58	0.96	> 0.99	> 0.99	> 0.99	> 0.99	> 0.99	> 0.99
10.00%	0.72	0.99	> 0.99	> 0.99	> 0.99	> 0.99	> 0.99	> 0.99

注：N=サンプルの数。

9.3. 分析セット

分析の目的で、次の母集団が定義されています。

人口	説明
登録済み	署名されたICDを持っているすべての参加者。

ランダム化	IWRシステムでランダム化番号が割り当てられているすべての参加者。
用量1の評価可能な免疫原性	フェーズ1の場合のみ、初回投与時にランダムに割り当てられたワクチンを受け取り、投与1後に少なくとも1つの有効で確定的な免疫原性の結果が得られ、投与1後に適切なウィンドウ内で採血が行われるすべての適格なランダム化参加者臨床医によって決定された他の重要なプロトコルの逸脱はありません。
用量2の評価可能な免疫原性	事前定義されたウィンドウ内でランダムに割り当てられたワクチンを2回投与され、2回目の投与後に少なくとも1回の有効で確定的な免疫原性の結果が得られ、2回目の投与後に適切なウィンドウ内で採血された、適格なランダム化参加者全員臨床医によって決定された他の重要なプロトコルの逸脱。
人口	説明
用量1のすべての利用可能な免疫原性	フェーズ1の場合のみ：少なくとも1回の試験介入を受け、少なくとも1回の有効で決定的な免疫原性の結果を投与1の後、投与2の前に受けたすべてのランダム化された参加者。
用量2のすべての利用可能な免疫原性	研究介入の少なくとも1回の投与を受け、投与2の後に少なくとも1回の有効で決定的な免疫原性の結果が得られたすべてのランダム化された参加者。
評価可能な有効性	事前定義されたウィンドウ内でランダム化されたすべてのワクチン接種を受け、臨床医によって決定された他の重要なプロトコルの逸脱がない、すべての適格なランダム化された参加者。
利用可能なすべての有効性	1.少なくとも1回のワクチン接種を受けたすべてのランダム化された参加者。 2.2回のワクチン接種を完了したすべてのランダム化された参加者。
安全性	研究介入の少なくとも1回の投与を受けるすべてのランダム化された参加者。

9.4. 統計分析

SAPは、[セクション9.5.1](#)で計画されている分析のデータベースをロックする前に、開発および完成され**ます**。分析に含まれる参加者の母集団と、欠落している、使用されていない、偽のデータを説明するための手順について説明します。このセクションでは、プライマリ、セカンダリ、およびターシャリ/探索的エンドポイントの計画された統計分析の概要を示します。

9.4.1. 免疫原性分析

免疫原性のサンプルは、すべての参加者のために抽出されます。免疫原性分析は、目的に応じて、適切なサイズのサンプルのサブセットからの結果に基づいて行われます。

免疫原性の結果の統計分析は、主に[セクション9.3](#)で定義されている評価可能な免疫原性集団に基づいています。ベースライン後の陽性SARS-CoV-2検査結果後の血清学データは、評価可能な免疫原性集団に基づく分析には含まれません。

すべての利用可能な免疫原性集団と評価可能な免疫原性集団との間にサンプルサイズに十分な差がある場合、すべての利用可能な集団に基づいて追加の分析が実行されます。参加者は、無作為化されたワクチングループに従って要約されます。

終 点	統計分析方法
二 次 免 疫 原 性	<p>SARS-CoV-2中和力価、S1結合IgGレベル、およびRBD結合IgGレベルの幾何平均力価/濃度 (GMT / GMC)</p> <p>SARS-CoV-2中和力価、S1結合IgGレベル、およびRBD結合IgGレベルの場合、GMT / GMCおよび両側95%CIが、ワクチン接種前および以下の各グループ内の各治療薬に提供されます。</p> <p>時点：</p> <ul style="list-style-type: none"> フェーズ1：投与1の7日後と21日後。投与2の7日後および14日後および1、6、12および24か月後 <p>幾何平均は、対数変換を行った後のアッセイ結果の平均として計算され、平均を指数化して元のスケールで結果を表します。両側95%CIは、濃度/力価の自然対数変換を行い、t分布を参照して95%CIを計算し、信頼限界を指数化することによって取得されます。</p> <p>SARS-CoV-2中和力価、S1結合IgGレベル、およびRBD結合IgGレベルのGMFR</p> <p>SARS-CoV-2中和力価、S1結合IgGレベル、およびRBD結合IgGレベルについては、GMFRおよび両側95%CIが、以下の各時点で各グループ内の各治療薬に提供されます。</p> <ul style="list-style-type: none"> フェーズ1：投与1の7日後と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>GMFRは、初回投与前およびワクチン接種後の時点で値が欠落していない参加者に限定されます。GMFRは、対数変換されたアッセイ結果（後の時点-前の時点）の差の平均として計算され、平均を指数化します。関連する両側CIは、対数変換されたアッセイ結果の平均差について学生t分布を使用してCIを計算し、信頼限界を指数化することによって取得されます。</p> <p>SARS-CoV-2中和力価、S1結合IgGレベル、およびRBD結合IgGレベルが4倍を超える上昇を示した参加者の割合</p> <p>SARS-CoV-2中和力価、S1結合IgGレベル、およびRBD結合IgGレベルの場合、のパーセンテージ（および両側95%CI）</p>
終 点	統計分析方法

以下の各時点で、各グループ内の各治験薬について、4倍を超える上昇の参加者が提供されます。

•フェーズ1：投与1の7日後と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

CIの計算には、Clopper-Pearsonメソッドが使用されます。

S1結合IgGレベルおよびRBD結合IgGレベルに対するSARS-CoV-2中和力価のGMR

SARS-CoV-2中和力価、S1結合IgGレベル、およびRBD結合IgGレベルについては、GMRおよび両面95%CIが、以下の各時点で各グループ内の各治験薬に提供されます。

•フェーズ1：投与1の7日後と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

GMRは、各時点でSARS-CoV-2中和力価とS1結合IgGレベル/RBD結合IgGレベルの両方の値が欠落していない参加者に限定されます。GMRは、対数変換されたアッセイ結果の差の平均として計算され（たとえば、SARS-CoV-2中和力価から各参加者のS1結合IgGレベルを引いたもの）、平均を指数化します。両側CIは、対数変換されたアッセイ結果の平均差についてスチューデントのt分布を使用してCIを計算し、信頼限界を指数化することによって取得されます。

すべての免疫原性エンドポイントについて、分析は用量1および用量2の評価可能な免疫原性集団に基づいて行われます。すべての利用可能な免疫原性集団と評価可能な免疫原性集団との間にサンプルサイズに十分な差がある場合、すべての利用可能な免疫原性集団に基づいて追加の分析が実行されます。参加者は、無作為化されたワクチングループに従って要約されます。欠落している血清学データは帰属されません。

二次免疫原性
(12~15歳の年齢層の非劣性と比較して

12~15歳から16~25歳の参加者におけるSARS-CoV-2中和力価のGMR

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）参加者の場合、12~15歳の参加者のSARS-CoV-2中和力価のGMR 16~25歳の参加者と

終点 統計分析方法

16~25歳の年齢層)

非劣性評価のために、用量2の1か月後に両面95%CIが提供されます。
GMRとその両側95%CIは、スチューデントのt分布に基づいて力価の自然対数スケールで平均とCIの差を計算し、結果を指数化することによって導出されます。自然対数スケールでの平均の差は、12~15年から16~25年を引いたものになります。GMRの両側95%CIの下限が0.67より大きい場合、非劣性が宣言されます。

この分析は、用量2の評価可能な免疫原性集団に基づいて行われます。必要に応じて、用量2のすべての利用可能な免疫原性集団に基づいて追加の分析を行うことができます。

参加者は、無作為化されたワクチングループに従って要約されます。欠落している血清学データは帰属されません。

SARS-CoV-2中和力価、S1結合IgGレベル、およびRBD結合IgGレベルの幾何平均力価/濃度 (GMT / GMC)

SARS-CoV-2中和力価、S1結合IgGレベル、およびRBD結合IgGレベルの場合、GMT / GMC および両側95%CIが、ワクチン接種前および以下の各グループ内の各治験薬に提供されます。フェーズ2/3の時点：

探索的 • ワクチン接種前の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ワクチン接種完了後1、6、12、および24か月

免疫原性 幾何平均は、対数変換を行った後のアッセイ結果の平均として計算され、平均を指数化して元のスケールで結果を表します。両側95%CIは、濃度/力価の自然対数変換を行い、t分布を参照して95%CIを計算し、信頼限界を指数化することによって取得されます。

SARS-CoV-2中和力価、S1結合IgGレベル、およびRBD結合IgGレベルのGMFR

SARS-CoV-2中和力価、S1結合IgGレベル、およびRBD結合IgGレベルについては、フェーズの次の各時点で、各グループ内の各治験薬にGMFRおよび両側95%CIが提供されます。2/3：

終点 統計分析方法

• ワクチン接種前の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ワクチン接種完了後1、6、12、および24か月

GMFRは、初回投与前およびワクチン接種後の時点で値が欠落していない参加者に限定されます。GMFRは、対数変換されたアッセイ結果（後の時点-前の時点）の差の平均として計算され、平均を指数化します。関連する両側CIは、対数変換されたアッセイ結果の平均差についてスチューデントのt分布を使用してCIを計算し、信頼限界を指数化することによって取得されます。

抗体レベルの参加者の割合^ SARS-CoV-2血清学的パラメーターの事前定義されたしきい値

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、N結合抗体、およびNAATによるSARS-CoV-2検出の場合、参加者の割合（および両側95%CI）抗体レベルが事前定義されたしきい値を超える場合、ベースライン時およびフェーズ2/3の次の各時点で、各グループ内の各治験薬に提供されます。

・ワクチン接種前の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ワクチン接種完了後1、6、12、および24か月

CIの計算には、Clopper-Pearsonメソッドが使用されます。

データが利用可能な時点でのN結合抗体に対するSARS-CoV-2に対する免疫応答（非S）の参加者の割合

CIの計算には、Clopper-Pearsonメソッドが使用されます。

すべての免疫原性エンドポイントについて、分析は用量1および用量2の評価可能な免疫原性集団に基づいて行われます。すべての利用可能な免疫原性集団と評価可能な免疫原性集団との間にサンプルサイズに十分な差がある場合、すべての利用可能な免疫原性集団に基づいて追加の分析が実行されます。参加者は、無作為化されたワクチングループに従って要約されます。欠落している血清学データは帰属されません。

終点	統計分析方法
	免疫原性の結果のためのRCDC 経験的RCDCは、SARS-CoV-2中和力価、S1結合IgGレベル、および用量1後および用量2後のRBD結合IgGレベルに提供されます。

9.4.2. 有効性分析

評価可能な有効性母集団は、すべての有効性分析の主要な分析母集団になります。利用可能なすべての有効性母集団に基づく追加の分析が実行されます。

終点	統計分析方法
一次有効性	能動ワクチン群とプラセボ群の感染の証拠がない参加者における1000人年の追跡調査あたりの2回目の投与後7日からの確認されたCOVID-19疾患の比率（2回目の投与を受けてから7日前） VEは $100 \times (1 - \text{IRR})$ で推定されます。ここで、IRRは、7日からのプラセボグループの対応する病気率に対する、能動ワクチングループの1000人年のフォローアップあたりの確認されたCOVID-19病気の計算された比率です。2回目の投与後。VEは、ベータ二項モデルを使用して分析されます。 上記の目的が達成された後、2番目の主要エンドポイントは以下のように評価されます。 能動ワクチン群の感染の証拠がある場合とない場合（2回目の投与を受けてから7日前）の参加者における1000人年の追跡調査あたりの2回目の投与後7日から確認されたCOVID-19疾患の比率プラセボグループ

VEは100x (1-IRR) で推定されます。ここで、IRRは、7日からのプラセボグループの対応する病気率に対する、能動ワクチングループの1000人年のフォローアップあたりの確認されたCOVID-19病気の計算された比率です。2回目の投与後。VEは、ベータ二項モデルを使用して分析されます。

最初の主要な客観的評価の有効性分析は、ワクチン接種前に感染の証拠がない参加者に基づいて行われ、評価可能な有効性母集団とすべての利用可能な有効性母集団に含まれます。

終
点
統計分析方法

2番目の主要な客観的評価の有効性分析は、評価可能な有効性母集団および利用可能なすべての有効性母集団に含まれるすべての参加者に基づいて行われます。

主要評価項目の分析では、不足している有効性データは帰属されません。感度分析は、MARを想定して欠測値を代入することによって実行されます。欠落している有効性エンドポイントは、完全条件付き仕様法を使用して予測された確率に基づいて帰属される場合があります。MARの仮定のない他の代入方法を検討することができます。詳細はSAPで提供されます。

1番目：能動ワクチン群の感染の証拠がない参加者（2回目の投与を受けてから14日前）の1000人年の追跡調査あたりの2回目の投与から14日後の確認されたCOVID-19疾患の比率プラセボグループ

2番目：能動ワクチン群の感染の証拠がある場合とない場合（2回目の投与を受けてから14日前）の参加者における1000人年の追跡調査あたりの2回目の投与から14日後の確認されたCOVID-19疾患の比率プラセボグループへ

3番目と4番目：感染の証拠がない参加者の1000人年のフォローアップあたりの2回目の投与の7日後と14日後から確認された重度のCOVID-19疾患の比率（受信後7日または14日前）プラセボグループへの能動ワクチングループの2回目の投与)

二
次
5番目と6番目：感染の証拠がある場合とない場合の参加者における1000人年のフォローアップあたりの2回目の投与の7日後と14日後から確認された重度のCOVID-19疾患の比率（受信後7日または14日前）プラセボグループへの能動ワクチングループの2回目の投与の)

これらの二次有効性目標は、一次目標が達成された後、上記で指定された順序で順番に評価されます。分析は、評価可能な有効性母集団と利用可能なすべての有効性母集団に基づいて行われます。一次有効性エンドポイントに使用される分析方法は、上記の二次有効性エンドポイントの分析に適用されます。

以下の二次有効性エンドポイントは、95%CIで記述的に評価されます。

確認されたCOVID-19の病気（CDCで定義された症状による）の7日後と14日後の比率

終
点
統計分析方法

<p>プラセボ群への能動ワクチン群の感染の証拠のない参加者における1000人年のフォローアップあたりの2回目の投与（2回目の投与を受けてから7日または14日前）</p> <p>感染の証拠がある場合とない場合（7日前またはプラセボ群への能動ワクチン群の2回目の投与を受けてから14日後）</p> <p>VE = 100 x (1-IRR) は、2回目の投与から7日後または14日後から、CDCで定義された症状に従ってCOVID-19の病気が確認された状態で推定されます。VEの両側95%CIは、Agrestiによって説明されているClopper-Pearson法を使用して導出されます。⁹</p> <p>不足している有効性データは帰属されません。</p>

9.4.3. 安全性分析

終点	統計分析方法
主要な	<p>記述統計は、各用量およびワクチングループの各反応原性エンドポイントについて提供されます。各ワクチン接種後の1日目から7日目までの局所反応と全身イベントは、重症度ごとに、そして重症度レベル全体で累積的に提示されます。説明的な要約統計量には、指定されたエンドポイントと関連するClopper-Pearson 95%CIを持つ参加者の数と割合が含まれます。</p> <p>フェーズ1では、用量1の1日後と7日後、および用量2の7日後の異常な血液学および化学検査値の記述統計が提供されます。、および用量2の前および用量2の7日後。記述統計には、示されたエンドポイントおよび関連するClopper-Pearson両面95%CIを持つ参加者の数と割合が含まれます。</p> <p>AEは、Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) の用語に従って分類されます。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。このアプローチでは、AEは3つの層のうちの1つに分類されます。(1) 層1のイベントは、臨床的に重要な事前に指定されたイベントであり、製品の安全性のリストで識別されます。</p>
終点	統計分析方法
	<p>レビュー計画; (2) Tier 2イベントは、Tier 1ではないが、「比較的一般的」と見なされるイベントです。MedDRAの優先用語は、イベントを報告している少なくとも1つのワクチングループの参加者の少なくとも1%がいる場合、Tier2イベントとして定義されます。(3) Tier 3イベントは、Tier1イベントでもTier2イベントでもないイベントです。Tier1とTier2の両方のイベントについて、MiettinenとNurminenの方法に基づいてイベントを報告した参加者の割合におけるワクチングループとプラセボグループの違いの両側95%CI¹⁰ 提供されます。さらに、Tier 1イベントの場合、同じ検定統計量に基づいて、検定統計量が漸近的に正規分布しているとい</p>

う仮定の下で、イベントを報告する参加者の割合のグループ間の差について、漸近的なp値も表示されます。

各ワクチングループのAEイベントについて、説明的な要約統計量（カウント、パーセンテージ、および関連するClopper-Pearson 95%CI）が提供されます。

SAEはMedDRAの用語に従って分類されます。各ワクチングループには、最後の投与から1～6か月後のSAEのカウント、パーセンテージ、および関連するClopper-Pearson 95%CIが提供されます。

安全性分析は、安全性集団に基づいています。参加者は、実際に受け取った治験薬に応じてワクチングループごとに要約されます。欠落している反応原性の電子日記データは帰属されません。欠落しているAE日付は、ファイザーの安全規則に従って処理されます。

二 次	該当なし (N/A)
探 索 的	該当なし

9.4.4. その他の分析

（GMFRA対GMFRB）および（GMFRA対GMFRC）の比率を調べることができます。ここで、GMFR Aは、ワクチン接種後の時点でのSARS-CoV-2中和力価と対応する力価の比の幾何平均です。ワクチン接種前の時点で、GMFR Bは、ワクチン接種前の時点での対応するIgGレベルに対するワクチン接種後の時点でのS1結合IgGレベルの比率の幾何平均であり、GMFR Cは、ワクチン接種前の時点での比率の幾何平均です。ワクチン接種後の時点でのRBD結合IgGレベルは、ワクチン接種前の時点での対応する抗体レベルになります。

安定したHIV疾患が確認された個人の安全性データと免疫原性の結果を説明的に要約します。さらに、この参加者グループに十分な数のCOVID-19症例がある場合、VEを評価することができます。

「プロセス1」と「プロセス2」の各ロットを製造すること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歳の個人の安全性と免疫原性の結果を説明的に要約します。「プロセス1」の製造によって生成された研究介入でワクチン接種された参加者からの250人の参加者のランダムサンプルが分析のためにランダムに選択されます。

9.5. 中間分析

これはフェーズ1中のスポンサーの非盲検試験であるため、スポンサーは、安全性評価、用量漸増決定の促進、および/または臨床開発の支援を目的として、試験の過程でデータの非盲検レビューを実施する場合があります。

フェーズ2/3の間に、少なくとも32、62、92、および120のケースが発生した後、4つのIAが非盲検の統計チームによって実行されるように計画されました。ただし、運用上の理由から、最初に計画されたIAは実行されませんでした。その結果、少なくとも62、92、および120のケースが発生した後、3つのIAが実行されるように計画されています。これらのIAでは、最初の主要エンドポイントに関する無益性とVEが次のように評価されます。

- 最初の主要な目的のVEが評価されます。最初の主要な研究目的が達成されれば、圧倒的な有効性が宣言されます。中間分析での成功の基準は、現在の症例数での事後確率（つまり、 $P[VE > 30\% | \text{data}]$ ）に基づいています。事後確率が成功しきい値よりも高い場合、圧倒的な有効性が宣言されます。各中間分析の成功しきい値は、全体的なタイプIエラーを2.5%で保護するように調整されます。各中間分析での成功しきい値または境界計算に関する追加の詳細は、SAPで提供されます。
- 最終分析または研究の成功で予測される成功の確率が5%未満の場合、研究は利益の欠如（無駄）のために停止します。事後予測POSは、ベータ二項モデルを使用して計算されます。無駄の評価は最初の主要エンドポイントに対して実行され、無駄の境界は、スポンサーによるその後のプログラム関連の決定を反映するために変更される場合があります。
- 有効性と無益性の境界は、拘束力のない方法で適用されます。

ベイジアンアプローチでは、未知のワクチン効果の可能な値について事前分布を指定する必要があり、それによってその値の不確実性が考慮されます。 $\eta = (1-VE) / (2-VE)$ の場合、最小限の情報を提供するベータ事前確率であるベータ (0.700102, 1) が提案されます。事前分布は $\eta = 0.4118$ (VE = 30%) を中心としており、これは悲観的と見なすことができます。前者はかなりの不確実性を許容します。 η の95%間隔は (0.005, 0.964) であり、VEの対応する95%間隔は (-26.2, 0.995) です。

表6は、たとえば、ワクチン接種前に感染の証拠がない参加者で32、62、92、および120例の発生後にIAが実施された場合の、有効性と無益性の境界を示しています。最初のIAは実行されませんでした。中間 (> 0.995) および最終 (> 0.986) 分析で成功（事後確率しきい値）を示すための統計的基準は変更されていないことに注意してください。同様に、無駄の境界は変更されません。

表6.有効性と無益性の中間分析計画と境界

分析	症例数	成功Criteri ^A	無駄の境界
		VE点推定 (ケース分割)	VE点推定 (ケース分割)
IA1	32	76.9% (6:26)	11.8% (15:17)
IA2	62	68.1% (15:47)	27.8% (26:36)
IA3	92	62.7% (25:67)	38.6% (35:57)
IA4	120	58.8% (35:85)	該当なし
最後の	164	52.3% (53 : 111)	

略語：IA =中間分析; N/A =該当なし。VE =ワクチン有効性。

注：症例分割=ワクチン：プラセボ。

NS。暫定的な有効性の主張：P (VE> 30%|データ) > 0.995; 最終分析での成功：P (VE> 30%| data)

> 0.986。

追加の設計操作特性（ワクチングループで観察された症例数に基づく境界;ランダム化比が1：1のさまざまなVEを想定した場合の有効性と無益性の確率）を表7と表8に示します。32、62、92、および120のケースと、164のケースでの最終分析。32件のIAは実行されませんでしたでしたが、全体的なタイプIエラー（真のVE = 30%の場合の全体的な成功確率）は、最初に提案された成功/無益の境界で0.025に厳密に制御されます。

表7.統計設計の動作特性：中間分析の成功または失敗の確率

ワクチン 有効性 (%)	中間分析1 (合計ケース= 32)		中間分析2 (総症例数= 62)		中間分析3 (合計ケース= 92)		中間分析4 (合計ケース= 120)
	成功の確率 (ワクチングループの症例<6)	失敗の確率 (ワクチングループのケース> 15)	成功の確率 (ワクチングループの症例<15)	失敗の確率 (ワクチングループのケース> 26)	成功の確率 (ワクチングループの症例<25)	失敗の確率 (ワクチングループのケース> 35)	成功の確率 (ワクチングループ<35の場合)
30	0.006	0.315	0.003	0.231	0.002	0.239	0.002
50	0.054	0.078	0.051	0.056	0.063	0.103	0.075
60	0.150	0.021	0.160	0.010	0.175	0.019	0.160
70	0.368	0.003	0.310	<0.001	0.195	0.001	0.085
80	0.722	<0.001	0.238	<0.001	0.037	<0.001	0.003

表8.統計設計の動作特性：最終分析および全体の成功確率

ワクチン有効性 (%)	最終分析 (総症例数= 164)	
	成功の確率 (ワクチングループの症例<53)	全体的な成功確率
30	0.007	0.021
50	0.196	0.439
60	0.220	0.866
70	0.036	> 0.999
80	<0.001	> 0.999

すべてのIAの後で成功も無益も宣言されていない場合、最終分析が実行され、7からの合計164の最初に確認された症例のうち、ワクチングループで観察された症例が53以下であれば、最初の主要な目的が達成されます。治験薬の2回目の投与を受けてから数日後。

最初の主要エンドポイントのみがIAで分析されます。最初の主要な目的が達成された場合、2番目の主要な目的は最終的な分析で評価されます。主な目的が達成された後、最初の6つの二次VEエンドポイント（感染の証拠のない参加者およびすべての参加者で2回目の投与の14日後に発生するCOVID-19が確認され、7日および14日から発生する重度のCOVID-19が確認されました感染の証拠がない参加者およびすべての参加者における2回目の投与後）は、主要なVEエンドポイントの評価に使用されたのと同じ方法により、記載された順序で順次評価されます。セカンダリVEエンド

ポイントの成功しきい値は、全体的なタイプIエラーを2.5%に制御するために適切に選択されます。詳細はSAPで提供されます。

9.5.1. 分析のタイミング

統計分析は、以下のデータが利用可能になったときに実行されます。

- フェーズ1の用量2の約1か月後に、安全性と免疫原性の分析を完了します。
- フェーズに登録した最初の360人の参加者（有効ワクチンに180、プラセボに180、18～55年と>55～85年の間で均等に層別化）からの用量2後7日までの安全性データおよび用量2後1か月までの免疫原性データ2/3。
- フェーズ2/3に登録された少なくとも6000人の参加者（3000人が能動ワクチン、3000人がプラセボ）からの投与2後1か月までの安全性データ。規制目的で必要な場合は、安全性データの追加分析（より長いフォローアップおよび/または追加の参加者を伴う）を実施することができます。
- 少なくとも62、92、および120例の発生後の有効性、および少なくとも62および92例の発生後の無益性に関するIA。
- 投与2後1か月までの安全性データ、および投与2後1か月の16～25歳の参加者と比較した12～15歳の参加者のSARS-CoV-2中和力価の非劣性比較。
- 投与2の1か月後の、「プロセス1」および「プロセス2」の材料の免疫原性と安全性の記述的分析。
- フェーズ2/3のすべての参加者について、投与2の約6か月後に安全性と免疫原性の分析を完了します。
- 完全なデータが利用可能になった後、または研究の終了時に、完全な有効性と免疫原性の持続性の分析。

調査の進行中にフェーズ2/3データに対して実施されるすべての分析は、非盲検の統計チームによって実施されます。

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

この調査では、IRC、DMC、および内部のケースレビューアのグループを使用します。IRCは調査チームから独立しており、内部メンバーのみが含まれます。DMCは調査チームから独立しており、外部メンバーのみが含まれます。IRCとDMCの憲章は、IRCとDMCの役割をより詳細に説明しています。

IRCの責任はフェーズ1のみであり、以下が含まれます。

- 18～55歳のコホートで用量漸増を可能にするための安全性データのレビュー

- 停止規則が満たされた場合の安全性データのレビュー

- 安全性および/または免疫原性データのレビュー：

- 65～85歳の参加者のグループが続行できるようにする

- フェーズ2/3に進むために、ワクチン候補/用量レベルを選択します。サポートするデータ

結合抗体レベルと中和力価の両方の結果、およびそれらの間の比率を含む選択も、レビューのためにFDAに提出されます。

- この研究、またはドイツで実施されたBioNTech研究の過程で生成された、利用可能な安全性および/または免疫原性データを確認して、以下を決定します。

- グループを開始できないかどうか

- グループを早期に終了できるかどうか

- 記載されている最低用量未満の用量レベル、または記載されている最低用量と最高用量の中間の用量レベルでグループを追加できるかどうか

- フェーズ1でNAATが確認したすべてのCOVID-19感染症の同時レビュー

DMCは、憲章に従って、研究参加者の安全性を継続的に監視する責任を負います。これには以下が含まれますが、これらに限定されません。

- 予防接種スケジュールの完了後1か月までの関連AEの同時レビュー

- 予防接種スケジュールの完了後6か月までのすべてのSAEの同時レビュー

- フェーズ1でNAATが確認したすべてのCOVID-19感染症の同時レビュー

- 計画されたIAの時点で、非盲検チームから要求された場合は臨時で、ワクチングループとプラセボグループ間のCOVID-19および/または重度のCOVID-19の症例の不均衡についてCOVID-19の症例をレビューします。

調査の実施を変更するためにDMCが行った推奨事項は、最終決定のために適切なファイザーの担当者に転送されます。ファイザーは、安全性データの集計分析の要約を含む可能性のあるそのような決定を、必要に応じて規制当局に転送します。

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ゼ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、「重大な急性腎、肝、または神経機能障害」のみに基づいて重症と見なされる場合とそうでない場合は、盲検化されたデータが症例レビューアによってレビューされ、基準が満たされている；多数意見が優先されます。

10.ドキュメントと操作上の考慮事項のサポート

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

10.1.1. 規制および倫理上の考慮事項

この調査は、プロトコルおよび以下に従って実施されます。

- ヘルシンキ宣言およびCIOMS国際倫理ガイドラインを含む国際ガイドラインから導き出されたコンセンサス倫理原則。
- 該当するICHGCPガイドライン。
- 適用されるプライバシー法を含む、適用される法律および規制。

プロトコル、プロトコル修正、ICD、SRSD、およびその他の関連文書（広告など）は、スポンサーによってレビューおよび承認され、調査員によってIRB/ECに提出され、IRB/ECによってレビューおよび承認される必要があります。研究が開始されます。

プロトコルの修正は、研究参加者への差し迫った危険を排除するために必要な変更を除いて、研究デザインに加えられた変更を実施する前にIRB/ECの承認を必要とします。

調査員は以下の責任を負います。

- IRB/ECによって確立された要件、ポリシー、および手順に従って、毎年またはより頻繁に、調査のステータスの要約をIRB/ECに書面で提供する。
- IRB/EC手順で要求されるSAEまたはその他の重要な安全上の発見をIRB/ECに通知する。
- 現場での研究の実施を監視し、21 CFR、ICHガイドライン、IRB/EC、臨床研究に関する欧州規制536/2014（該当する場合）、およびその他すべての該当する地域規制の要件を順守します。

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

世界のいずれかの地域の該当する規制当局によって禁止または制限が課された場合（すなわち、臨床的保留）、または研究者が研究の利益とリスクの評価に影響を与える可能性のある新しい情報を知っている場合介入、ファイザーはすぐに通知する必要があります。

さらに、治験責任医師は、研究参加者を差し迫った危険から保護するために治験責任医師が講じた緊急の安全対策、および治験責任医師が気付いたこのプロトコルまたはICHGCPの重大な違反について直ちにファイザーに通知します。

10.1.2. インフォームドコンセントプロセス

調査員またはその代理人は、参加者またはその親/法定後見人に調査の性質を説明し、調査に関するすべての質問に回答します。参加者またはその親/法定後見人には、質問をしたり、裁判に参加

するかどうかを決定したりするための十分な時間と機会を与える必要があります。

参加者は、参加が任意であることを通知する必要があります。参加者またはその親/法定後見人は、21 CFR 50の要件、地域の規制、ICHガイドライン、HIPAA要件（該当する場合）、およびIRB/ECまたは研究センターを満たすインフォームドコンセントの声明に署名する必要があります。

治験責任医師は、各治験参加者またはその親/法定後見人に、治験の性質と目的、治験に関連するデータの共有、およびリスクを含む参加に関連する可能性のあるリスクについて十分に通知する必要があります。参加者の個人データの処理に関連付けられています。

参加者は、自分の個人的な研究関連データが地域のデータ保護法に従ってスポンサーによって使用されることを通知する必要があります。開示のレベルも参加者に説明する必要があります。

参加者は、自分の医療記録が、臨床品質保証監査人またはスポンサーによって任命されたその他の許可された担当者、適切なIRB/ECメンバー、および規制当局の検査官によって検査される可能性があることを通知する必要があります。

調査員はさらに、各調査参加者またはその親/法定後見人が、自分の個人データにアクセスして修正し、自分の個人データの処理に関する同意を取り消す権利について完全に通知されていることを確認する必要があります。

医療記録には、参加者が研究に登録する前に書面によるインフォームドコンセントが得られたという記述と、書面による同意が得られた日付が含まれている必要があります。インフォームドコンセントを取得する権限のある人は、ICDにも署名する必要があります。

参加者は、研究への参加中にICDの最新バージョンに再同意する必要があります。

ICDのコピーは、参加者またはその親/法定後見人に提供する必要があります。再審査を受けた参加者は、新しいICDに署名する必要があります。

地域の要件またはIRB/ECの決定によって禁止されていない限り、ICDには、オプションの追加調査のためのサンプルの使用に対処する別のセクションが含まれます。オプションの追加調査では、それ以上のサンプルを収集する必要はありません。治験責任医師または認定された被指名人は、各参加者に追加研究の目的を説明します。参加者は、自由に参加を拒否することができ、保管期間中はいつでも理由を問わず同意を取り消すことができると通知されます。

10.1.3. データ保護

すべての当事者は、参加者データの保護を確保するための組織的および技術的措置の実施に関する法律を含む、適用されるすべての法律を遵守します。

参加者の個人データは、暗号化された電子形式および/または紙の形式で調査サイトに保存され、許可された調査スタッフのみがアクセスできるように、パスワードで保護または密室で保護されます。調査サイトは、災害時に個人データを確実に回復できるように、適切な技術的および組織

的対策を実施します。潜在的な個人データ侵害が発生した場合、調査サイトは、個人データ侵害が実際に発生したかどうかを判断し、発生した場合は、法律で義務付けられている違反通知を提供する責任があります。

個人データの処理に関する参加者の権利と自由を保護するために、参加者には単一の参加者固有の数値コードが割り当てられます。スポンサーに転送される参加者のレコードまたはデータセットには、数値コードが含まれます。参加者名は転送されません。スポンサーに転送される他のすべての識別可能なデータは、この単一の参加者固有のコードによって識別されます。研究サイトは、研究に参加した参加者の機密リストを維持し、各参加者の数値コードを実際の身元および医療記録の身分証明書にリンクします。データ転送の場合、スポンサーは、臨床研究契約および適用されるプライバシー法に従って、参加者の個人データの機密性を保護します。

10.1.4. 臨床試験データの普及

ファイザーは、適用される現地法に従って、www.clinicaltrials.gov (ClinicalTrials.gov)、EudraCT、および/またはwww.pfizer.com、およびその他の公的レジストリに研究結果を掲載することにより、臨床研究結果を公に開示するというコミットメントを果たします。規則。さらに、ファイザーは、SOPに準拠した現地の法律/規制の要件外の調査結果を報告しています。

すべての場合において、研究結果はファイザーによって客観的、正確、バランスの取れた、完全な方法で報告され、研究の結果または研究が実施された国に関係なく報告されます。

www.clinicaltrials.gov

ファイザーは、研究が実施される地理的な場所に関係なく、製品の安全性および/または有効性を評価するファイザーが後援する介入研究（患者で実施）について、www.clinicaltrials.govに臨床試験結果を掲載しています。これらの結果は、米国の法律で定められた形式とタイムラインに従って投稿するために送信されます。

EudraCT

ファイザーは、EUの要件で定められた形式とタイムラインに従って、ファイザーが後援する介入研究のためにEudraCTに臨床試験結果を掲載しています。

www.pfizer.com

ファイザーは、ファイザーが後援する介入研究のために、公開開示の概要（個々の参加者を特定するために使用できるデータが削除されたCSRの概要）をwww.pfizer.comに投稿すると同時に、対応する調査結果をwww.clinicaltrials.govに投稿します。

販売承認パッケージ/提出物内の文書

ファイザーは、EMAのWebサイトへの臨床データの積極的な公開である欧州連合ポリシー0070に準拠しています。このポリシーのフェーズ1に基づく臨床データには、臨床概要、臨床要約、CSR、およびプロトコルとプロトコルの修正、サンプルCRF、および統計的手法を含む付録が含ま

れます。このポリシーのフェーズ2に基づく臨床データには、個々の参加者データの公開が含まれます。ポリシー0070は、それ以降、一元化された手順で提出された新しい販売承認申請に適用されます。

2015年1月1日、および2015年7月1日以降、一元化された手順を介して提出されたライン延長および新しい適応症の申請。

データ共有

ファイザーは、疾患、標的、または化合物クラスの科学的理解に貢献する「誠実な科学研究」の目的で、研究者に患者レベルのデータまたは完全なCSRへの安全なアクセスを提供します。ファイザーは、試験終了後24か月で、これらの試験のデータを利用できるようにします。患者レベルのデータは、適用されるプライバシー法および規制に従って匿名化されます。CSRは、個人を特定できる情報を編集します。

データ要求は、提案された分析を実行するための適切な能力を備えた資格のある研究者から検討されます。研究チームには、医療統計学者を含める必要があります。商業的/競争的または法的な目的でアクセスを要求する個人を含む、重大な利益相反のある申請者にはデータが提供されません。

10.1.5. データ品質保証

研究に関連するすべての参加者データは、スポンサーまたは被指名人に電子的に送信されない限り、印刷または電子CRFに記録されます（例：検査データ）。調査員は、CRFに物理的または電子的に署名することにより、データ入力 that 正確で正しいことを確認する責任があります。

調査員は、CRFに入力された情報をサポートする正確な文書（ソースデータ）を維持する必要があります。

調査員は、CRFが暗号化された電子形式および/または紙形式で調査サイトに安全に保管され、許可されていない第三者によるアクセスを防ぐためにパスワードで保護または密室で保護されていることを確認する必要があります。

調査員は、研究関連の監視、監査、IRB/ECレビュー、および規制当局の検査を許可し、ソースデータドキュメントへの直接アクセスを提供する必要があります。この検証は、研究の完了後にも発生する可能性があります。調査員が

また、監視訪問および可能な監査または検査の間、関連する担当者が対応可能であり、そのプロセスに十分な時間が費やされます。

戦略（たとえば、リスク管理と軽減戦略、分析的リスクベースの監視など、運用と品質におけるリスクベースのイニシアチブ）、方法、責任、および要件を説明する監視の詳細（コンプライアンス違反の問題の処理と監視手法（中央、リモート、またはオンサイトモニタリング）は、モニタリング計画で提供されます。

スポンサーまたは被指名人は、データの品質チェックを含む、この研究のデータ管理に責任があります。

調査モニターは、継続的なソースデータ検証を実行して、許可されたサイト担当者がCRFに入力したデータが正確、完全、およびソースドキュメントから検証可能であることを確認します。参加者の安全と権利が保護されていること。また、現在承認されているプロトコルとその他の研究契約、ICH GCP、および該当するすべての規制要件に従って研究が実施されていること。

この研究の実施に関連する署名されたICDを含む記録および文書は、地域の規制または制度上の方針がより長い保持期間を要求しない限り、研究の完了後15年間研究者によって保持されなければなりません。スポンサーの書面による承認なしに、保存期間中にレコードを破棄することはできません。スポンサーへの書面による通知なしに、記録を別の場所またはパーティーに転送することはできません。調査員は、記録が維持されている限り、記録が安全に保管され続けることを確認する必要があります。

参加者データを削除する場合、調査員は、そのようなデータのすべてのコピーがすべてのシステムから迅速かつ取消不能に削除されることを確認します。

調査員は、調査に関連する規制検査の通知を直ちにスポンサーまたはその代理人に通知します。さらに、調査員は、スポンサーまたはその代理人と協力して、検査のために調査員のサイトを準備し、可能な場合はいつでも、スポンサーまたはその代理人が検査中に立ち会うことを許可します。治験責任医師のサイトと治験責任医師は、研究データと参加者の医療記録との間に特定された不一致を迅速に解決します。調査員は、検査結果のコピーをスポンサーまたはその代理人に迅速に提供します。規制当局に回答を提出する前に、調査員はスポンサーまたはその代理人に、そのような調査結果に対する回答を確認してコメントする機会を提供します。

10.1.6. ソースドキュメント

ソースドキュメントは、参加者の存在の証拠を提供し、収集されたデータの整合性を実証します。ソースドキュメントは調査サイトに提出されます。

CRFで報告された、またはeCRFに入力された、ソースドキュメントからのデータは、ソースドキュメントと一致している必要があります。そうでない場合は、不一致を説明する必要があります。研究者は、研究に応じて、以前の医療記録を要求するか、記録を転送する必要がある場合があります。また、現在の医療記録が利用可能でなければなりません。

ソースデータを構成するものの定義は、研究モニタリング計画に記載されています。コンピュータ化されたシステムの使用の説明は、データ管理計画に文書化されています。

10.1.7. 調査とサイトの開始と閉鎖

治験開始日は、臨床試験が参加者の募集のために開かれる日です。

募集の最初の行為は、最初の参加者の最初の訪問の日付であり、研究の開始日となります。

治験依頼者は、治験依頼者の独自の裁量により、理由の如何を問わず、いつでも治験実施施設を閉鎖または治験を終了する権利を留保します。研究サイトは、研究の完了時に閉鎖されます。必要なすべての書類と研究用品が収集され、研究サイトの閉鎖訪問が行われた場合、研究サイトは閉鎖されたと見なされます。

治験責任医師は、責任あるIRB/ECから要請があった場合、または治験参加者の健康を保護するためにそのような終了が必要な場合、スポンサーまたは被指名人への通知によりいつでも治験実施施設の閉鎖を開始できます。

スポンサーによる研究サイトの早期閉鎖の理由には、以下が含まれますが、これらに限定されません。

- 治験責任医師がプロトコル、IRB/ECまたは地域の保健当局の要件、治験依頼者の手順、またはGCPガイドラインに準拠していない。
- 調査員による参加者の不適切な募集。
- さらなる研究介入開発の中止。

治験が早期に終了または一時停止された場合、治験依頼者は、該当する規制当局によって指定されているように、治験責任医師、EC/IRB、規制当局、および治験に使用されたCROに終了または一時停止の理由を迅速に通知するものとします。要件。治験責任医師は、参加者に迅速に通知し、適切な参加者の治療および/またはフォローアップを保証する必要があります。

治験の終了は、臨床試験契約でも規定されています。契約とこのプロトコルの間に矛盾がある場合、契約が終了権を管理します。

10.1.8. スポンサーの資格のある医療関係者

治験依頼者の適切な資格を有する医療関係者の連絡先情報は、サポートする治験文書にある治験連絡先リストに記載されています。

研究関連の医学的質問または問題について適切な資格のある医療関係者へのアクセスを容易にするために、参加者はインフォームドコンセント時に連絡先カードを提供されます。連絡先カードには、少なくとも、プロトコルと研究介入ID、参加者番号、調査員サイトの連絡先情報、および調査員サイトのスタッフに連絡して医学的質問についてアドバイスを提供できない場合の連絡先センターの連絡先の詳細が含まれています。または、研究への参加者の参加に関与していない別の医療専門家に起因する問題。調査員が医学的な質問や問題についてアドバイスを求めている場合は、連絡先番号を使用することもできます。しかし、調査員サイトと調査チームの間で確立されたコミュニケーション経路が利用できない場合にのみ使用する必要があります。したがって、これは、研究中に発生する可能性のある医学的質問または問題に関するアドバイスのために、研究者サイトと研究チームとの間の確立されたコミュニケーション経路を増強することを意図しているが、置き換えることは意図していない。連絡先番号は、参加者が直接使用するためのものではなく、参加者がその番号に電話をかけると、調査員のサイトに戻されます。

10.2. 付録2：臨床検査

以下の安全実験室テストは、このプロトコルのSoAセクションで定義された時間に実行されます。追加の検査結果は、分析方法または臨床検査室で使用される分析装置のタイプの結果として、または計算値から導き出されたものとして、これらのサンプルで報告される場合があります。これらの追加の検査では、追加の採血は必要ありません。予定外の臨床検査測定値は、認識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。

血液学	化学	他の
ヘモグロビン	BUNとクレアチニン	•尿妊娠検査 (P-hCG)
ヘマトクリット	AST、ALT	スクリーニング時のみ：
RBCカウント	総ビリルビン	•B型肝炎コア抗体
MCV	アルカリホスファターゼ	•B型肝炎表面抗原
MCH		•C型肝炎抗体
MCHC		•ヒト免疫不全ウイルス
血小板数		
WBC数		
総好中球 (腹筋)		
好酸球 (腹筋)		
単球 (腹筋)		
好塩基球 (腹筋)		
リンパ球 (腹筋)		

研究者は、各実験室の安全性レポートのレビューを文書化する必要があります。

臨床的に重要な異常な検査所見は、以下の評価尺度に従ってAE CRFに記録する必要があります (表9)。

表9.検査室の異常評価尺度

血液学	軽度 (グレード 1)	中程度 (グレード 2)	重度 (グレード 3)	生命を脅かす可能性がある (グレード 4)
ヘモグロビン (女性) -g/dL	11.0-12.0	9.5-10.9	8.0-9.4	<8.0
ヘモグロビン (男性) -g/dL	12.5-13.5	10.5-12.4	8.5-10.4	<8.5
WBCの増加のβ細胞/mm ³	10,800-15,000	15,001-20,000	20,001-25,000	> 25,000
WBC減少β細胞/mm ³	2,500~3,500	1,500~2,499	1,000~1,499	<1,000
リンパ球の減少-細胞/mm ³	750-1,000	500-749	250~499	<250
好中球は減少-細胞/mm ³	1,500~2,000	1,000~1,499	500-999	<500
好酸球β細胞/mm ³	650~1500	1501-5000	> 5000	高好酸球性
血小板は、β細胞/mmの減	125,000~140,000	100,000~124,000	25,000~99,000	<25,000

表9.検査室の異常評価尺度

化学	軽度 (グレード1)	中程度 (グレード2)	重度 (グレード3)	生命を脅かす可能性がある (グレード4)
BUN-mg / dL	23~26	27-31	> 31	透析が必要
クレアチニン-mg / dL	1.5-1.7	1.8-2.0	2.1-2.5	> 2.5または透析が必要
アルカリホスファターゼ-係数による増加	1.1-2.0 x ULN	2.1-3.0 x ULN	3.1-10 x ULN	> 10 x ULN
肝機能検査-ALT、ASTは因子ごとに増加します	1.1-2.5 x ULN	2.6-5.0 x ULN	5.1-10 x ULN	> 10 x ULN
ビリルビン-肝機能検査の増加を伴う場合-因子による増加	1.1-1.25 x ULN	1.26-1.5 x ULN	1.51~1.75 x ULN	> 1.75 x ULN
ビリルビン-肝機能検査が正常な場合-係数で増加	1.1-1.5 x ULN	1.6-2.0 x ULN	2.0~3.0 x ULN	> 3.0 x ULN

略語：ALT=アラニンアミノトランスフェラーゼ; AST=アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ; BUN=血中尿素窒素; ULN=通常の上限。WBC=白血球。

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

10.3.1. AEの定義

- AEは、研究介入に関連すると見なされるかどうかにかかわらず、研究介入の使用に一時的に関連する、患者または臨床研究参加者における有害な医学的発生です。
- 注：したがって、AEは、研究介入の使用に一時的に関連する、好ましくない意図しない兆候（異常な検査所見を含む）、症状、または疾患（新規または悪化）である可能性があります。

AE定義を満たすイベント

- ベースラインから悪化したものを含む、異常な臨床検査結果（血液学、臨床化学、または尿検査）またはその他の安全性評価（ECG、放射線スキャン、バイタルサイン測定など）。治験責任医師以下の条件のいずれかを満たす異常な臨床検査結果は、AEとして記録する必要があります。
- 付随する症状に関連しています。
- 追加の診断テストまたは医学的/外科的介入が必要です。
- 試験投与量の変更（プロトコルで指定された用量調整以外）または試験の中止、重要な追加の併用薬物治療、または他の治療につながります。
- 状態の頻度および/または強度の増加を含む、慢性または断続的な既存の状態の悪化。
- 研究の開始前に存在していた可能性があるにもかかわらず、研究介入投与後に新しい状態が検出または診断された。

•疑わしい薬物間相互作用の兆候、症状、または臨床的後遺症。

•研究介入または併用薬のいずれかの過剰摂取が疑われる兆候、症状、または臨床的後遺症。過剰摂取自体は、自殺/自傷行為の可能性のある意図的な過剰摂取でない限り、AE/SAEとして報告されません。このような過剰摂取は、後遺症に関係なく報告する必要があります。

AE定義を満たさないイベント

•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た場合を除き、基礎疾患に関連する臨床的に重要な異常な検査所見またはその他の異常な安全性評価。

•参加者の状態に対して予想よりも重症でない限り、研究中の疾患/障害、または研究中の疾患/障害の予想される進行、徴候、または症状。

•医学的または外科的処置（例えば、内視鏡検査、虫垂切除術）：処置につながる状態はAEです。

•不利な医学的出来事が発生しなかった状況（社会的および/または便利な病院への入院）。

•研究の開始時に存在または検出された、悪化しない既存の疾患または状態の予想される日々の変動。

10.3.2. SAEの定義

イベントが上記の定義によるAEでない場合、深刻な条件が満たされたとしても、それはSAEにはなり得ません（例えば、研究中の疾患の徴候/症状による入院、疾患の進行による死亡）。

SAEは、どのような用量でも、次のような厄介な医学的出来事として定義されます。

NS。死に至る

NS。生命を脅かすものですか

「深刻な」の定義における「生命を脅かす」という用語は、参加者がイベントの時点で死亡のリスクにさらされていたイベントを指します。それがより深刻であるならば、それは仮想的に死を引き起こしたかもしれない出来事を指しません。

NS。入院または既存の入院の延長が必要

一般に、入院とは、参加者が、診療所や外来患者の設定では適切ではなかった観察や治療のために、病院または救急病棟に拘留されていることを意味します（通常は少なくとも1泊の滞在が含まれます）。入院中に発生する合併症はAEです。合併症が入院を長引かせたり、その他の深刻な基準を満たしている場合、その出来事は深刻です。「入院」が発生したのか、それとも必要だったのか疑問がある場合は、AEを深刻なものに見なす必要があります。

ベースラインから悪化しなかった既存の状態の選択的治療のための入院は、AEとは見なされません。

NS。永続的な障害/無能力をもたらす

- 障害という用語は、通常の生活機能を実行する人の能力の実質的な混乱を意味します。
- この定義は、合併症のない頭痛、吐き気、嘔吐、下痢、インフルエンザ、偶発的な外傷（足首の捻挫など）など、日常生活の機能を妨害または妨げる可能性があるが、実質的な混乱。

e。先天性異常/先天性欠損症です

NS。その他の状況：

- SAE報告が、生命を脅かすものではなく、死亡または入院につながる可能性があるが、参加者を危険にさらす可能性がある、または医学的または外科的介入を必要とする可能性がある重要な医学的事象などの他の状況で適切かどうかを判断する際には、医学的または科学的判断を行う必要があります。上記の定義にリストされている他の結果の1つを防ぎます。これらのイベントは通常、深刻なものと見なされます。
- このようなイベントの例には、浸潤癌または悪性癌、緊急治療室または自宅でのアレルギー性気管支痙攣、入院をもたらさない血液異常または痙攣、または薬物依存または薬物乱用の発症に対する集中治療が含まれます。
- 病原性または非病原性の感染性物質のファイザー製品を介した感染の疑いは、深刻であると見なされます。このイベントは、ファイザー製品にさらされた患者の感染を示す臨床症状または検査所見から疑われる可能性があります。「疑わしい送信」と「送信」という用語は同義語と見なされます。これらのケースは予期しないものと見なされ、ファーマコビジランス担当者によって深刻な迅速なケースとして処理されます。このような場合は、必要に応じて、製品の欠陥として報告することも考慮されます。

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AEおよびSAEの記録/報告

以下の表は、CRFに有害事象を記録し、ワクチンSAEレポートフォームに重大な有害事象をファイザーセーフティに報告するための要件をまとめたものです。これらの要件は、次の3種類のイベントについて説明されています。(1) SAE。(2) 非重大な有害事象(AE)。(3) 妊娠中または授乳中の研究中の研究介入への曝露、および職業的曝露。

SAE情報を報告するためのワクチンSAE報告書は、CRFのAEページと同じではないことに注意してください。同じデータが収集される場合、フォームは一貫した方法で記入する必要があります。AEは簡潔な医学用語を使用して記録する必要があり、SAE情報を報告するためにCRFとワクチンSAEレポートフォームの両方で同じAE用語を使用する必要があります。

安全イベント	CRFに記録	認識から24時間以内にファイザーの安全性にワクチンSAEレポートフォームで報告
SAE	全て	全て

非深刻なAE	全て	なし
妊娠中または授乳中の研究中の研究介入への曝露、および職業的曝露	妊娠中または授乳中の曝露に関連するすべてのAE / SAE 職業被ばくは記録されません。	すべて（およびEDPのEDP補足フォーム） 注：妊娠中または授乳中の曝露に関連するすべてのSAEを含めてください。職業ばく露に関連するすべてのAE / SAEを含める。

•AE / SAEが発生した場合、そのイベントに関連するすべての文書（病院の進捗記録、検査報告書、診断報告書など）を確認するのは研究者の責任です。

•その後、治験責任医師は、関連するすべてのAE / SAE情報をCRFに記録します。

•ワクチンSAEレポートフォーム / AE / SAE CRFページに記入する代わりに、調査員が参加者の医療記録のコピーをファイザーセーフティに送信することは許可されていません。

•特定の場合作業の医療記録のコピーが

ファイザーセーフティからのリクエスト。この場合、_を含むすべての参加者識別子

参加者番号を除き、ファイザーセーフティに提出する前に医療記録のコピーで編集されます。

•調査員は、兆候、症状、および/またはその他の臨床情報に基づいて、イベントの診断を確立しようとしています。可能な限り、診断（個々の兆候/症状ではない）はAE / SAEとして文書化されます。

強度の評価

治験責任医師は、研究中に報告された各AEおよびSAEの強度を評価し、それを次のカテゴリの1つに割り当てます。

学 年	CRFのAEページで必要な場合、調査員は形容詞MILD、MODERATE、SEVERE、またはLIFE-THREATENINGを使用してAEの最大強度を説明します。一貫性を保つために、これらの強度グレードは次のように定義されています。	
1	軽度	参加者の通常の機能を妨げません。
2	適度	参加者の通常の機能をある程度妨害します。
3	ひどい	参加者の通常の機能を著しく妨害します。
4	生命を脅かす	生命を脅かす結果; 緊急介入が必要です。

因果関係の評価

•治験責任医師は、研究介入と各AE / SAEの各発生との関係を評価する義務があります。

- 関係の「合理的な可能性」は、関係を排除することはできないのではなく、因果関係を示唆する事実、証拠、および/または議論があることを伝えます。
- 調査員は、臨床的判断を使用して関係を判断します。
- 基礎疾患、併用療法、その他の危険因子などの代替原因、および介入投与を研究するためのイベントの時間的關係が検討され、調査されます。
- 治験責任医師は、評価の際に、市販製品のIBおよび/または製品情報も参照します。
- AE / SAEごとに、治験責任医師はAE / SAEを確認し、因果関係の評価を提供したことを医療記録に記録する**必要があります**。
- SAEが発生し、調査員がスポンサーへの最初のレポートに含める情報が最小限である場合があります。ただし、**SAEデータをスポンサーに最初に送信する前に、調査員が常にすべてのイベントの因果関係を評価することが非常に重要です**。
- 調査員は、フォローアップ情報に照らして因果関係についての意見を変更し、更新された因果関係評価を含むSAEフォローアップレポートを送信することができます。
- 因果関係の評価は、規制報告要件を決定する際に使用される基準の1つです。
- 治験責任医師が研究介入がイベントを引き起こしたかどうかわからない場合、イベントは、スポンサーによって定義されているように、報告目的で「研究介入に関連する」ものとして扱われます。さらに、SAEが研究手順に関連していると調査員が判断した場合、調査員はこの因果関係をソースドキュメントとCRFに記録し、そのような評価をワクチンSAEレポートフォームの専用セクションに報告する必要があります。SAEレポート要件。

AEおよびSAEのフォローアップ

- 治験責任医師は、AEまたはSAEの性質および/または因果関係を可能な限り完全に解明するために、医学的に示されるように、またはスポンサーからの要求に応じて、補足測定および/または評価の実施を実行または手配する義務があります。これには、追加の臨床検査または調査、組織病理学的検査、または他の医療提供者との相談が含まれる場合があります。
- 参加者が研究への参加中または認められたフォローアップ期間中に死亡した場合、研究者はファイザーセーフティに組織病理学を含む死後の所見のコピーを提供します。
- 新規または更新された情報は、最初に完成したCRFに記録されます。
- 調査員は、情報を受け取ってから24時間以内に、更新されたSAEデータをスポンサーに提出します。

10.3.4. SAEの報告

ワクチンSAEレポートフォームを介したファイザーの安全性へのSAEレポート

- ワクチンSAEレポートフォームのファクシミリ送信は、この情報をファイザーセーフティに送信するための推奨される方法です。

- ファクシミリが機能していない状況では、電話による通知は、翌日配達郵便または宅配便で送付されるワクチンSAEレポートフォームのコピーで受け付けられます。

- 電話による最初の通知は、指定された報告期間内に研究者がワクチンSAE報告書のページに記入して署名する必要性に取って代わるものではありません。

10.4. 付録4：避妊ガイドンス

10.4.1. 男性参加者の生殖包含基準

男性の参加者は、介入期間中および試験介入の最後の投与後少なくとも28日間、以下の要件に同意する場合に参加する資格があります。これは、試験介入の生殖安全リスクを排除するために必要な時間に相当します。

- 精子の提供は控えてください。

プラスどちらか：

- 出産の可能性のある女性との異性愛者の性交を、彼らの好ましい通常のライフスタイルとして禁欲し（長期的かつ持続的に禁欲する）、禁欲を続けることに同意します。

また

- 他の人への射精の通過を可能にする活動に従事するときは、男性用コンドームを使用することに同意する必要があります。

- 男性用コンドームの使用に加えて、男性参加者のWOCBPパートナーでは、非常に効果的な避妊方法が検討される場合があります（以下の[セクション10.4.4](#)の非常に効果的な方法のリストを参照）。

10.4.2. 女性参加者の生殖包含基準

女性の参加者は、妊娠中または授乳中でない場合に参加する資格があり、次の条件の少なくとも1つが適用されます。

- WOCBPではありません（以下の[セクション10.4.3](#)の定義を参照）。

また

- WOCBPであり、介入期間中（研究介入の最後の投与後最低28日間）に以下に説明する許容可能な避妊法を使用している。研究者は、研究介入の最初の投与量に関連して避妊法の有効性を評価する必要があります。

研究者は、病歴、月経歴、および最近の性的活動をレビューして、妊娠が検出されていない早期の女性が含まれるリスクを減らす責任があります。

10.4.3. 出産の可能性のある女性

女性は、初潮後、永久に無菌でない限り閉経後になるまで出産するものと見なされます（以下を参照）。

出産する可能性が不明確であり（例えば、青年または運動選手の無月経）、研究介入の最初の投与前に月経周期を確認できない場合は、追加の評価を検討する必要があります。

次のカテゴリの女性はWOCBPとは見なされません。

1.月経前。

2.次のいずれかを持つ閉経前の女性：

- 文書化された子宮摘出術。
- 文書化された両側卵管切除術。
- 文書化された両側卵巣摘出術。

上記以外の別の医学的原因（例えば、ミューラー無形成、アンドロゲン不応症）による永続的な不妊症のある個人の場合、研究者の裁量を適用して研究への参加を決定する必要があります。

注：上記のカテゴリのドキュメントは、参加者の医療記録、健康診断、または病歴インタビューのサイト担当者によるレビューから取得できます。文書化の方法は、研究のために参加者の医療記録に記録されるべきです。

3.閉経後の女性：

- 閉経後の状態は、代替医療の原因がないまま12か月間月経がないことと定義されています。さらに、
- ホルモン避妊薬やHRTを使用していない、60歳未満の女性の閉経後の状態を確認するには、閉経後の範囲で高いFSHレベルを使用する必要があります。
- HRTを受けており、閉経状態が疑わしい女性は、研究中にHRTを継続したい場合、非ストロゲンホルモンの非常に効果的な避妊法の1つを使用する必要があります。それ以外の場合は、研究登録前に閉経後の状態を確認できるように、HRTを中止する必要があります。

10.4.4. 避妊法

男性または女性による避妊薬の使用は、地域の利用可能性/規制と一致している必要があります

臨床試験に参加している人のための避妊法の使用に関して。

1.阻害に関連する移植可能なプロゲステゲンのみのホルモン避妊

排卵。

2.子宮内避妊器具。

3.子宮内ホルモン放出システム。

4.両側卵管閉塞。

5.精管切除されたパートナー：

•精管切除されたパートナーは、パートナーが出産の可能性のある女性の唯一の性的パートナーであり、精子の欠如が確認されている場合、非常に効果的な避妊法です。そうでない場合は、避妊の追加の非常に効果的な方法を使用する必要があります。精子形成サイクルはおよそです

90日。

6.関連する（エストロゲンおよびプロゲステゲンを含む）ホルモン避妊薬の組み合わせ

排卵の抑制を伴う：

•経口；

•膈内；

•経皮；

•注射可能。

7.排卵の抑制に関連するプロゲステゲンのみのホルモン避妊：

•経口；

•注射可能。

8.性的禁欲：

•性的禁欲は、研究介入に関連するリスクの全期間中、異性愛者の性交を控えることとして定義された場合にのみ、非常に効果的な方法と見なされます。性的禁欲の信頼性は、研究期間と参加者の好ましい通常のライフスタイルに関連して評価する必要があります。

9.排卵の抑制が主要な作用機序ではないプロゲステゲンのみの経口ホルモン避妊薬。

10.殺精子剤の有無にかかわらず男性または女性のコンドーム。

11.子宮頸管キャップ、ダイヤフラム、または殺精子剤を含むスポンジ。

12.男性のコンドームと子宮頸管キャップ、ペッサリー、またはスポンジと殺精子剤の組み合わせ（ダブルバリア法）。

10.5. 付録5：肝臓の安全性：提案された行動とフォローアップ評価薬物誘発性肝障害の潜在的な症例

（トランスアミナーゼの上昇によって決定される）肝障害の兆候を示さない薬物に曝露されたヒトは「寛容者」と呼ばれ、一過性の肝障害を示すが適応する人は「適応者」と呼ばれる。一部の参加者では、トランスアミナーゼの上昇は、より深刻な潜在的な結果の前兆です。これらの参加者は適応に失敗するため、一般にDILIと呼ばれる進行性で重篤な肝障害に「かかりやすい」。3 x ULNを超えるトランスアミナーゼ上昇を経験した参加者は、彼らが「アダプター」であるか「感受性」であるかを判断するために、より頻繁に監視する必要があります。

LFTは、この研究のすべての参加者の定期的な安全監視手順として必要ではありません。ただし、参加者が臨床的兆候/症状を示しているために研究者がLFTを評価する必要があると判断した場合、そのようなLFTの結果は、以下に説明するように管理および追跡する必要があります。

DILIの症例の大部分では、ASTおよび/またはALTの上昇は、TBiliの上昇 (> 2 x ULN) より数日または数週間先行します。TBiliの増加は通常、AST / ALTがまだ3x ULNを超えている間に発生します（つまり、AST / ALTとTBiliの値は同じラボサンプル内で上昇します）。まれに、TBiliの上昇が検出されるまでに、AST / ALT値が低下している場合があります。この発生は、依然として潜在的なDILIと見なされます。したがって、以下に概説する基準を満たすTBiliに加えてASTまたはALTのいずれかの異常な上昇は、潜在的なDILI（Hyの法則基準に従って評価）のケースと見なされ、肝障害の他のすべての考えられる原因が発生する前であっても、常に重要な医療イベントと見なす必要があります除外されました。

潜在的なDILI症例の検査室異常の閾値は、参加者の個々のベースライン値と基礎となる状態によって異なります。以下の検査値異常を呈する参加者は、異常な検査値の病因を明確に決定するために、潜在的なDILI（Hyの法則）症例としてさらに評価する必要があります。

•AST / ALTおよびTBiliベースライン値が正常範囲内にあり、その後ASTまたはALT値が3 xULNおよびTBili値を超える参加者

> 2 x ULNで、溶血の証拠がなく、アルカリホスファターゼ値が<2 xULNであるか利用できません。

•ベースラインのASTまたはALTまたはTBili値がULNを超える参加者の場合、ベースラインでULNを超える値に応じて、必要に応じて、上記の定義で次のしきい値が使用されます。

•正常範囲を超える既存のASTまたはALTベースライン値：ベースライン値の2倍を超えるASTまたはALT値、および3 xULNを超える値。または> 8 x ULN（どちらか小さい方）。

正常範囲よりTBiliの•既存の値：TBiliレベルは、少なくとも1xULNの量によってベースライン値から増加又はもし値に到達> 3（小さい方）のx ULN。

数週間以上離れたAST / ALTおよびTBiliの上昇は、臨床的判断に基づいて個別に評価する必要があります。それが潜在的なHyの訴訟を表すかどうかについて不確実性が残っている場合は、スポンサーと検討する必要があります。

参加者は調査員のサイトに戻り、できるだけ早く、できれば異常な結果に気付いてから48時間以内に評価を受ける必要があります。この評価には、臨床検査、詳細な履歴、および身体的評価を含める必要があります。

Hyの法則の疑いのある症例について、AST、ALT、およびTBiliの測定を繰り返すことに加えて、追加の臨床検査には、アルブミン、CK、直接および間接ビリルビン、GGT、PT / INR、総胆汁酸、およびアルカリホスファターゼを含める必要があります。病因を決定するために認識された初期異常時にさらに同時分析するために、必要に応じてさらに検査するために、凝固した血液の別々のチューブと抗凝固処理した血液のチューブを引くことも考慮する必要があります。エタノール、アセトアミノフェン/パラセタモール（単独で、または処方薬や市販薬の配合製品として）、レクリエーションドラッグ、サプリメント（ハーブ）の使用と消費、家族歴などの関連情報を含む詳細な履歴、性的履歴、旅行歴、麻薬常習者との接触歴、手術、輸血、肝臓またはアレルギー性疾患の病歴、および化学物質への潜在的な職業的曝露を収集する必要があります。急性A型、B型、C型、D型、およびE型肝炎感染、肝臓イメージング（例、胆道）のさらなる検査、およびアセトアミノフェン/パラセタモール薬および/またはタンパク質付加物レベルの血清サンプルの収集が必要となる場合があります。

LFT異常の他の理由がまだ発見されていない場合、上記で定義されたAST / ALTおよびTBili上昇の検査基準を満たすものとして繰り返しテストで示されたすべてのケースは、潜在的なDILI（Hyの法則）ケースと見なされます。このような潜在的なDILI（Hyの法則）の症例は、LFT異常の病因を決定するために実施された調査のすべての結果の入手可能性に関係なく、SAEとして報告されます。

潜在的なDILI（Hyの法則）のケースは、合理的な調査のすべての結果が受け取られ、代替の病因を除外した後にのみ確認されたケースになります。

10.6. 付録6：略語

以下は、プロトコルで使用される可能性のある略語のリストです。

略語	学期
2019-nCoV	新型コロナウイルス2019年
腹筋	絶対 (付録2)
AE	有害事象
ALT	アラニンアミノ基転移酵素
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
p-hCG	ベータヒト絨毛性ゴナドトロピン

BMI	ボディ・マス・インデックス
BUN	血中尿素窒素
CBER	生物製剤評価研究センター
CDC	疾病管理予防センター（米国）
CFR	連邦規則集
CI	信頼区間
CIOMS	国際医学団体協議会
CLIA	臨床検査改善の修正
CONSORT	報告試験の統合基準
COVID-19（新型コロナウイルス感染症）	コロナウイルス病気2019年
CRF	ケースレポートフォーム
CRO	委託研究機関
CSR	臨床試験報告書
CT	コンピュータ断層撮影
DBP	拡張期血圧
DILI	薬物誘発性肝障害
DMC	データ監視委員会
DNA	デオキシリボ核酸
DU	投薬ユニット
EC	倫理委員会
ECMO	体外式膜型人工肺
ECG	心電図
eCRF	電子ケースレポートフォーム
電子日記	電子日記
EDP	妊娠中の暴露
EMA	欧州医薬品庁
EU	欧州連合
EUA	緊急使用許可
EudraCT	欧州臨床試験データベース
FDA	食品医薬品局
FiO2	吸気酸素濃度
FSH	卵胞刺激ホルモン
GCP	

GGT

γ-グルタミルトランスフェラーゼ

略語	学期
GMC	幾何平均濃度
GMFR	幾何平均倍率上昇
GMR	幾何平均比
GMT	幾何平均力価
HBc Ab	B型肝炎コア抗体
HBe	B型肝炎e
HBeAg	B型肝炎e抗原
HBsAg	B型肝炎表面抗原
HBV	B型肝炎ウイルス
HCV	C型肝炎ウイルス
HCV Ab	C型肝炎ウイルス抗体
HIPAA	医療保険の相互運用性と説明責任に関する法律
HIV	ヒト免疫不全ウイルス
HR	心拍数
HRT	ホルモン補充療法
IA	中間分析
IB	治験薬概要書
ICD	インフォームドコンセント文書
ICH	調和国際会議
ICU	集中治療室
ID	身元
Ig	免疫グロブリン
IgG	免疫グロブリンG
IgM	免疫グロブリンM
IMP	治験薬
IND	治験薬
INR	国際正規化比率
IPマニュアル	治験薬マニュアル
IPAL	治験薬の説明責任ログ
IRB	

	機関審査委員会
IRC	内部審査委員会
内部利益率	疾病率比
IRT	インタラクティブレスポンステクノロジー
ISO	国際標準化機構
IV	静脈内 (ly)
IWR	インタラクティブなWebベースの応答
LFT	肝機能検査
NS	下限
LLOQ	定量下限
LNP	脂質ナノ粒子
LPX	リポプレックス
3月	ランダムに欠落
MCH	平均赤血球ヘモグロビン

略語	学期
MCHC	平均赤血球ヘモグロビン濃度
MCV	平均赤血球容積
MedDRA	規制活動のためのMedicalDictionary
MERS	中東呼吸器症候群
MIS-C	小児の多系統炎症性症候群
modRNA	ヌクレオシド修飾メッセンジャーリボ核酸
MRI	磁気共鳴画像
NS	SARS-CoV-2核タンパク質
該当なし	適用できない
NAAT	核酸増幅検査
非S	非スパイクタンパク質
P2 S	SARS-CoV-2完全長、P2変異体、融合前スパイク糖タンパク質
PaO2	酸素分圧、動脈
PCR	ポリメラーゼ連鎖反応
PI	主任研究者
POS	成功の確率
PPE	個人用保護具
PT	

	プロトロンビン時間
RBC	赤血球
RBD	受容体結合ドメイン
RCDC	逆累積分布曲線
RNA	リボ核酸
RR	呼吸数
RSV	RSウイルス
RT-PCR	逆転写ポリメラーゼ連鎖反応
S1	スパイクタンパク質S1サブユニット
SAE	重篤な有害事象
SAP	統計分析計画
saRNA	自己増幅型メッセンジャーリボ核酸
SARS	重症急性呼吸器症候群
SARS-CoV-2	重症急性呼吸器症候群コロナウイルス2
SBP	収縮期血圧
SoA	活動のスケジュール
SOP	標準業務手順書
2 O ² NS NS	パルスオキシメトリで測定した酸素飽和度
SRSD	単一の参照安全文書
SUSAR	予期せぬ深刻な副作用が疑われる
未定	決断される
TBili	総ビリルビン
ULN	通常の上限
uRNA	未修飾のメッセンジャーリボ核酸
我ら	アメリカ
vax	ワクチン

の

[m; u3; od guaeaqpjip jo uauioM / ireuiOAV	d930M
	オーム

J0 uoieziire & io qil ^ H PI M	
jpo poojq aiiqM	39M
A0T301JJ3 3UIOOT3A	3A
IUJ3X	uoijKiAajqqy

100165173 loooiojd

(S9UI33BA 6I-QIA03poseg-VN'a J9I1NO) 8t0Z0£Z.0-dd

10.7. 付録7：強化されたCOVID-19の停止および警告規則

フェーズ2/3では、DMCをサポートする非盲検チーム（報告チーム）は、非盲検医療モニターを含め、重度のCOVID-19の症例を受け取ったときにレビューし、重度のCOVID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。COVID-19であり、停止ルールまたはアラートが満たされた場合にDMCに連絡します。具体的には、非盲検の報告チームがDMC議長に連絡し、DMC議長ができるだけ早く完全なDMCを招集します。DMCは、レビュー時に利用可能なすべての安全性および/または有効性データをレビューします。DMCは、ファイザーに対して次のいずれかの推奨事項を作成します。詳細情報/データが提供されるまで最終推奨事項を保留するか、設計どおりに調査を続行するか、調査を変更して続行するか、調査を停止します。

盲検化されていないチームはいつでもDMC議長と、ワクチン群とプラセボ群の間でCOVID-19および/または重度のCOVID-19の症例の不均衡についてDMCが症例を検討すべきかどうかについて話し合うことができます（[セクション9.6を参照](#)）。さらに、少なくとも62、92、および120例の発生後のIAの時点で、ワクチンおよびプラセボグループの重症COVID-19症例の数が評価されます。

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に、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。

重大なケースの総数が20以下の場合の、停止ルールとアラートルールをそれぞれ[表10](#)と[表11](#)に示します。たとえば、7つの重大なケースがある場合、調査を停止するには不利な分割を7：0にする必要がありますが、5：2の分割はアラートルールをトリガーします。同様に、合計9つの重大なケースがある場合、9：0の逆分割は停止ルールをトリガーし、6：3以下の分割はアラートルールをトリガーします。アラートルールは、2：0の分割で、わずか2つのケースでトリガーされる場合があります。

表10.停止規則：ワクチングループの重大な症例数が事前に指定された停止規則値（S）以上の場合、登録は停止されます。

総重	事前に指定された停止ルール値（S）：ワクチングループ	ワクチン群とプラセボ群の間の重症例の真の比率が1：1の場合、
----	----------------------------	--------------------------------

症例	ブ内で停止する重大なケースの数	ワクチン群でS以上の確率が観察されます
4	4	該当なし
5	5	3.13%
6	6	1.56%
7	7	0.78%
8	7	3.52%
9	8	1.95%
10	9	1.07%
11	9	3.27%
12	10	1.93%
13	10	4.61%
14	11	2.87%
15	12	1.76%
16	12	3.84%
17	13	2.45%
18	13	4.81%
19	14	3.18%
20	15	2.07%

略語：N/A=該当なし。

表11.アラートルール：ワクチングループの重大なケースの数が事前に指定されたアラートルール値（A）以上の場合、さらにアクションが実行されます。

合計	事前に指定されたアラートルール値（A）：さらなるアクションをトリガーするワクチングループ内の重大なケースの数	ワクチン群とプラセボ群の間の重症例の真の比率が1：1である場合、ワクチン群で観察されるAの確率	ワクチン群とプラセボ群の間の重症例の真の比率が1：1の場合、ワクチン群でA以上が観察される確率	ワクチン群とプラセボ群の間の重症例の真の比率が2：1の場合、ワクチン群でA以上が観察される確率	ワクチン群とプラセボ群の間の重症例の真の比率が3：1である場合、ワクチン群でA以上が観察される確率	ワクチン群とプラセボ群の間の重症例の真の比率が4：1である場合、ワクチン群でA以上が観察される確率
2	2	25.00%	25.00%	44.49%	56.25%	64.00%
3	2	37.50%	50.00%	74.12%	84.38%	89.60%
4	3	25.00%	31.25%	59.32%	73.83%	81.92%
5	4	15.63%	18.75%	46.16%	63.28%	73.73%
6	4	23.44%	34.38%	68.10%	83.06%	90.11%
7	5	16.41%	22.66%	57.14%	75.64%	85.20%
8	6	10.94%	14.45%	46.90%	67.85%	79.69%
9	6	16.41%	25.39%	65.11%	83.43%	91.44%
10	7	11.72%	17.19%	56.02%	77.59%	87.91%
11	8	8.06%	11.33%	47.35%	71.33%	83.89%

12	8	12.08%	19.38%	63.25%	84.24%	92.74%
13	9	8.73%	13.34%	55.31%	79.40%	90.09%
14	10	6.11%	8.98%	47.66%	74.15%	87.02%
15	10	9.16%	15.09%	61.94%	85.16%	93.89%
16	11	6.67%	10.51%	54.81%	81.03%	91.83%
17	12	4.72%	7.17%	47.88%	76.53%	89.43%
18	13	3.27%	4.81%	41.34%	71.75%	86.71%
19	13	5.18%	8.35%	54.43%	82.51%	93.24%
20	14	3.70%	5.77%	48.06%	78.58%	91.33%

10.8. 付録8：慢性的に安定したHIV、HCV、またはHBV感染の参加者を含めることを許可するための基準

慢性的に安定したHIV、HCV、またはHBVに感染している可能性のある参加者は、以下のそれぞれの基準を満たしている場合、含めることを検討できます。

既知のHIV感染

文書ウイルス負荷として定義・確認安定したHIV疾患<50コピー/mLおよびCD4カウント> 200個の細胞/mm³、登録前6カ月以内に、少なくとも6ヶ月間安定抗レトロウイルス療法に関する。

既知のHCV感染

•HCV治療後12週間以上持続するウイルス学的反応の証拠（検出不可能なHCV RNAとして定義）を伴う、またはHCV RNAウイルス血症の証拠を伴わない（検出不可能なHCVウイルス量）慢性HCVの病歴。

既知のHBV感染

確認された不活性な慢性HBV感染。これは、HBsAgが6か月以上存在していると定義されています。

•HBeAg陰性、抗HBe陽性

•血清HBVDNA <2000 IU / mL

•持続的に正常なALTおよび/またはASTレベル

•肝生検を実施したことがある人では、重大な壊死性炎症がないことを確認する所見。

11.参考文献

¹ 世界保健機関。COVID-19に関するメディアブリーフィングでのWHO事務局長の開会の辞。：から入手<https://www.who.int/dg/speeches/detail/> -局長-S-開放発言・アット・メディア・ブリーフィ

ング・オン・covid-19 --- 11-行進-2020。公開日：2020年3月11日。アクセス日：2020年4月1日。

2 世界保健機関。コロナウイルス病2019（COVID-19）状況報告-70。In：2020年3月30日10:00 CETまでに各国当局によって報告されたデータ。スイス、ジュネーブ：世界保健機関。2020年。

疾病管理予防センター^{3つ}。コロナウイルス病2019（COVID-19）：COVID-19患者の治験薬に関する臨床医向けの情報。<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/therapeutic-options.html>から入手できます。更新日：2020年4月25日。アクセス日：2020年6月26日。

Rauch S、Jasny E、Schmidt KE、他。発生状況と戦うための新しいワクチン技術。Front Immunol 2018; 9：1963。

4

5

6

7

8

9

10

Sahin U、Kariko K、Tureci O。mRNAベースの治療法—新しいクラスの薬剤の開発。Nat Rev Drug Discov 2014; 13（10）：759-80。

BioNTech RNA Pharmaceuticals GmbH。CorVAC / BNT162治験薬概要書。ドイツ、マインツ：BioNTech RNA Pharmaceuticals GmbH; 2020年3月25日。

Feldman RA、Fuhr R、Smolenov I、他。パンデミックの可能性のあるH10N8およびH7N9インフルエンザウイルスに対するmRNAワクチンは免疫原性であり、第1相ランダム化臨床試験の健康な成人で十分に許容されます。ワクチン2019; 37（25）：3326-34。

米国食品医薬品局。業界向けガイダンス：予防ワクチンの臨床試験に登録された健康な成人および青年期のボランティアの毒性評価尺度。メリーランド州ロックビル：生物製剤評価研究センター; 2007年9月。

Agresti A。はじめに：カテゴリデータの分布と推論。で：Agresti A、ed。カテゴリデータ分析。第2版 ニュージャージー州ホーボーケン：John Wiley & Sons; 2002：1-35。

Miettinen O、Nurminen M。2つのレートの比較分析。Stat Med 1985; 4（2）：213-26。