

[Rev Med Virol](#). 2022 May 1 : e2359.

doi: [10.1002/rmv.2359](https://doi.org/10.1002/rmv.2359) [Epub ahead of print]

PMCID: PMC9348268

PMID: [35491495](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35491495/)

Recent developments in SARS-CoV-2 vaccines: A systematic review of the current studies

SARS-CoV-2 ワクチンの最近の進展:現在の研究の系統的レビュー

[Mona Sadeghalvad](#),¹ [Amir Hossein Mansourabadi](#),¹ [Maryam Noori](#),^{2,3} [Seyed Aria Nejadghaderi](#),^{4,5} [Masoomeh Masoomikarimi](#),¹ [Masoumeh Alimohammadi](#),^{1,6,7} and [Nima Rezaei](#)^{1,6,7}

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/vps/articles/PMC9348268/>

[関連データ](#)

[補足資料](#)

[データの利用可能性に関する声明](#)

抄録

COVID-19(coronavirus disease 2019)に対する効率的なワクチンを設計・製造することが主な目的である。この系統的レビューでは、世界中で建設中の最も重要なワクチン、その有効性、ならびに健常者および特定の基礎疾患を有する患者における臨床成績を評価することを目的とした。我々は、2021年12月1日までにPubMed、Scopus、EMBASE、Web of Sciencesで包括的な検索を行い、公表された研究を特定した。組み入れ基準は、健常者および基礎疾患を有する患者におけるCOVID-19ワクチンの免疫応答および安全性を評価した公表文献とした。また、VAERSデータベースを検索して、ワクチン接種とコロナ後のある特に注目すべき有害事象(adverse events of special interest:AESI)の発生率を推定した。検討されたほとんど全てのワクチンは忍容性が良好であり、良好なレベルの体液性および細胞性応答が得られた。2回目または3回目のワクチン接種後には防御的で効率的な液性免疫反応が発現し、1回目と2回目のワクチン接種の間隔をより長く(約28日間)すると、より高い抗体反応が誘導される可能性がある。これらのワクチンは、易感染性患者、特に血液悪性腫瘍の患者では免疫原性が低かった。さらに、静脈および動脈の血栓イベント、ベル麻痺、心筋炎/心膜炎が最もよくみられるAESIであることが判明した。その結果、SARS-CoV-2ワクチンには被験者を疾患から守る効力があることが示された。世

*本翻訳は MediTRANS(<http://www.mcl-corp.jp/meditrans/>)という機械(AI)翻訳エンジンによるものであり、人による翻訳内容の検証等を行っていません。従いまして本翻訳の利用に際しては、原著論文が正であることをご理解の上、あくまでも個人の理解のための参考に留めていただきますようお願いいたします。

界中の予防接種プログラムを広く普及させ、感染自体を予防するためには、さらに効果的で安全なワクチンの提供が必要である。

Keywords: COVID-19, efficacy, immune system, immunogenicity, SARS-CoV-2, vaccine

Abbreviations

AEs	adverse events
AESI	adverse event of special interest
COVID-19	coronavirus disease 2019
CAMS	Chinese Academy of Medical Sciences
IFNγ	interferon gamma
IL	interleukin
MMR	measles, mumps and rubella
MERS-CoV	Middle East respiratory syndrome coronavirus
nAbs	neutralising antibodies
rAd26	recombinant adenovirus type 26
SARS-CoV-2	severe acute respiratory syndrome coronavirus 2
TNF	tumour necrosis factor
VLP	virus-like particle

1.はじめに

重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2(SARS-CoV-2)によって引き起こされたコロナウイルス疾患 2019(COVID-19)は、おそらく今世紀で最も困難な疾患であり、019 年 12 月 2 日以降、公衆衛生に不可逆的な影響を及ぼしている。【1】現在の COVID-19 の流行は、過去 20 年間で 3 度目の動物コロナウイルスのヒトへの溢流としてよく知られたものであり、世界的に大きな懸念すべきパンデミックを引き起こしている。【2】SARS-CoV-2 の伝播速度および確認症例数の日々の増加は、SARS 科の他のメンバーよりもはるかに速い。【3】本レビュー記事の執筆時点で、このアウトブレイクはほぼ全ての国と地域に拡大しており、これまでに世界で少なくとも 2 億 6200 万人が感染し、500 万人以上が死亡している。【4】

ほとんど全ての国で実施されているソーシャルディスタンス(社会的距離の確保)などの感染伝播抑制戦略によって個人への感染は予防されてきたが、これらの戦略によって逆説的に個人は SARS-CoV-2 から守られないままになり、感染に対して脆弱になる。【5】一方で、医療従事者、高齢者、および免疫系に欠陥があるか抑制されている人は特にリスクが高い。【6】したがって、このパンデミックを制御する最善の方法は、効果的かつ有用なワクチンを開発することである。

SARS-CoV-2 には 4 つの主要な構造タンパク質が含まれており、ワクチン設計に利用されている(図 1)。一般的なコンセンサスは、効果的で安全なワクチンが使用可能となり、世界的なワクチン接種プログラムが成功裡に実施されるまで、世界はパンデミック前の状態に戻ることはないというものである。

*本翻訳は MediTRANS(<http://www.mcl-corp.jp/meditrans/>)という機械(AI)翻訳エンジンによるものであり、人による翻訳内容の検証等は行っていません。従いまして本翻訳の利用に際しては、原著論文が正であることをご理解の上、あくまでも個人の理解のための参考に留めていただきますようお願いいたします。

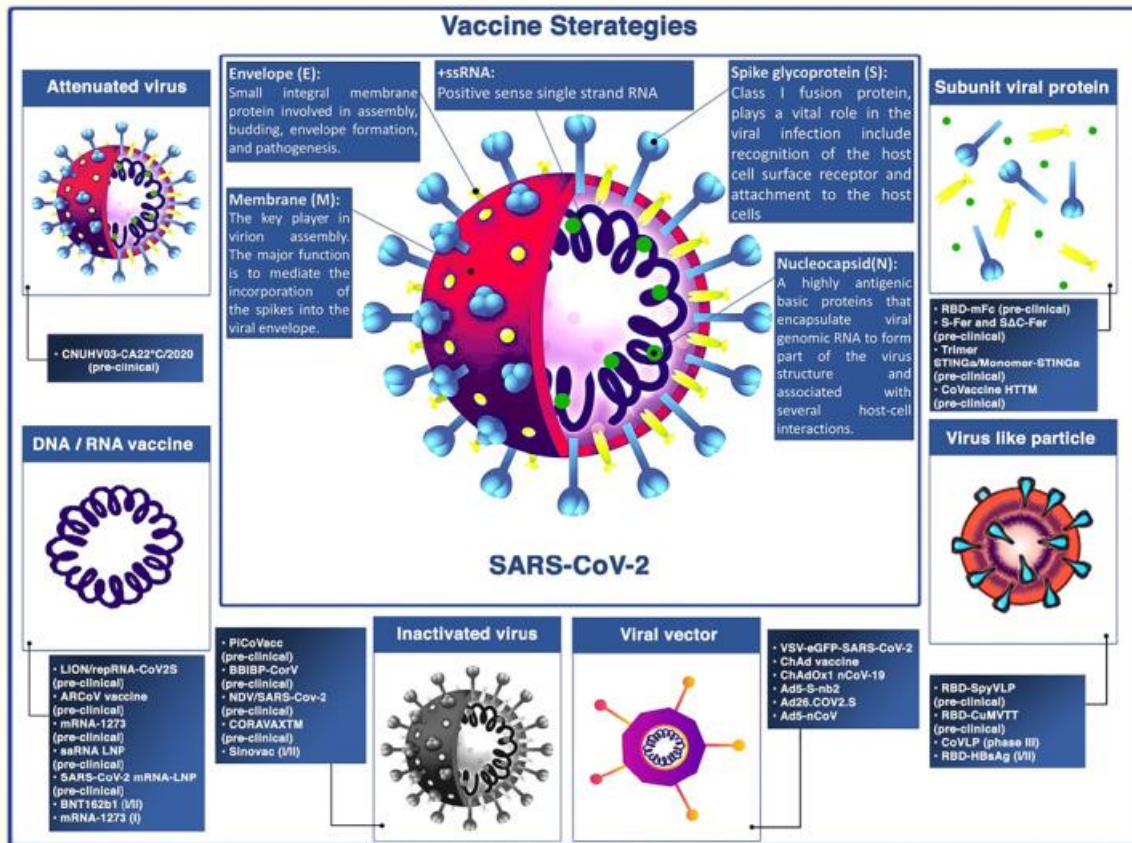


図 1

SARS-CoV-2 の主要構造タンパク質と新型コロナウイルス感染症ワクチン設計のための戦略タイプの要約

3

不活化ワクチンは、ウイルス粒子に対して起こるものと同様の免疫応答を引き起こすことができるため、大きな注目を集めている。【7】この種のワクチンには、生きた遺伝物質が含まれていないため、複製能のない完全なウイルス粒子が含まれている。これらのワクチンは、化学薬品(例えば、ホルムアルデヒド、フェノール、グルタルアルデヒド)、放射線(例えば、紫外線(UV)、X線、γ線照射)、または物理的方法(例えば、熱、圧力、pH)などのウイルス不活化法を用いて調製される。【7】

核酸ベースのワクチンは、RNA ワクチンを含む新しい種類のワクチンである。【8】この種のワクチンには、特定の抗原をコードする mRNA 鎖が含まれている。ヒト細胞に導入されると、ウイルスタンパク質に転写される可能性がある。免疫応答を誘発するために、ウイルスタンパク質を細胞表面に提示し、免疫系の構成要素によって認識されるようにすることも可能である。【8】RNA ベースのワクチンは、インフルエンザ、狂犬病、サイトメガロウイルス(CMV)などのウイルス感染症を対象として過去に研究されている。【8】

2つの主要な種類のウイルスペクターベースのワクチンが同定されている。【9】非複製ベクターワクチンは、ワクチン抗原を産生するだけで、新たなウイルス粒子を産生することはできない。複製ベクターワクチンは新しいウイルス粒子を産生し、細胞への感染を可能にする。SARS-CoV-2 に対して現在開発されているウイルスペクターワクチンは、複製能のないウイルスペクターである。【9】

SARS CoV 1 や MERS コロナウイルス(MERSCoV)など、他のコロナウイルスに対するワクチン開発に向けた過去の試みにより、スパイク(S)タンパク質が SARS-CoV-2 サブユニットワクチン開発の適切な標的であることが明らかにされた。【10】S タンパク質は 2 つのサブユニット、S1 と S2 を含み、それぞれ受容体結合と膜融合を媒介する。サブユニット S1 は RBD からなり、ウイルスの組織指向性を刺激するとともに中和抗体(nAb)を誘導することができる。【10】

ウイルス様粒子(VLP)は人工的に作製されたナノ粒子であり、天然のウイルスの構造、大きさ、および表面組成に大まかに類似したウイルス成分のサブセットで構成され、強固な免疫原性を有し、抗体および細胞性免疫応答の両方を誘導することが特徴である。【11】VLP の構築には、哺乳類細胞株、細菌、昆虫細胞株、酵母、植物細胞など、様々な発現系が用いられている。【12】コアとなる遺伝物質がないことから、VLP は非感染性であり、他のいくつかのワクチンプラットフォームと比較してより安全なワクチンプラットフォームであることが示唆されるほか、バイオセーフティレベル(BSL)-2 の条件下でバイオセーフティによる保護なしにウイルスの分子生物学的研究を実施する上で、安全かつ適切なモデルとなっている。VLP ワクチンは、安全かつ有効であることに加えて、多価性、吸入ワクチン接種の可能性、自己アジュバント特性、スケラブルな製造、およびサプライチェーンにおける容易に維持可能な温度という利点もある。【13】ヒトパピローマウイルス(HPV)および B 型肝炎ワクチンはよく知られており、FDA が承認した市販の VLP ワクチンであり【14】、COVID-19 を含む他の疾患を標的とするさらに多くの種類の VLP ワクチンが現在開発中である。

この系統的レビューでは、世界中で建設中の最も重要なワクチンと、健常者および関心のある基礎疾患を有する患者における有効性および安全性を評価した。

2.方法

この系統的レビューは、Preferred Reporting Items for systematic review and Meta-Analysis(PRISMA)2020 チェックリスト(表 S1)に従って作成された。【15】

2.1.検索方法

2021 年 12 月 1 日までに PubMed, Scopus, EMBASE, および Web of Sciences において包括的な検索戦略が実施され、健常者および基礎疾患を有する患者における COVID-19 ワクチンの免疫応答および安全性に関する公表文献が特定された。検索キーワードは補足データの表 S2 に記載されている。

2.2.試験の適格基準

2 名の著者が事前に定義された選択基準を用いて表題および抄録のスクリーニングを実施し、重複する公表文献を除外した。意見の相違は、さらに 2 人の著者との議論を通じて解決された。

適格となるためには、以下の基準を満たす必要があった:

*本翻訳は MediTRANS(<http://www.mcl-corp.jp/meditrans/>)という機械(AI)翻訳エンジンによるものであり、人による翻訳内容の検証等は行っていません。従いまして本翻訳の利用に際しては、原著論文が正であることをご理解の上、あくまでも個人の理解のための参考に留めていただきますようお願いいたします。

- (1) COVID-19 ワクチンの免疫原性、安全性、および有効性を評価し、その結果を公表した臨床試験。
- (2) 基礎疾患を有する参加者を対象として COVID-19 ワクチンの免疫原性および安全性を評価した論文

一方、以下の場合には試験を直接除外した。

- (1) SARS-CoV-2 ワクチン以外のあらゆる種類の治療を受けた。
- (2) SARS-CoV-2 以外のコロナウイルスに対するワクチンを接種した。
- (3) レビュー記事、システマティックレビュー、仮説に関する記事、抄録、症例報告、症例集積研究、およびバイオインフォマティクス評価。

2.3. 研究の質の評価とデータ抽出

各出版物の質は、PRISMA チェックリストに従って 2 人の著者によって独立して評価された。選択基準および除外基準に従って適格性を評価するために、関連する研究の全文が 3 人の著者によってレビューされた。対象となった研究から以下の項目が抽出された: 第一著者の氏名、公表日、ワクチンの名称と製造業者、参加者数、健康状態、ワクチン接種のスケジュールと用量、免疫原性、安全性および有効性。

2.4. 特に注目すべき有害事象の発現率を分析する米国におけるコロナ後ワクチン接種

我々は、ワクチンの安全性に関する市販後の全国的な自発的サーベイランスプログラムである Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) の枠組みから得られたデータを利用した。【16】VAERS における有害事象 (AE) の症状は、高度に妥当性が確認され標準化された用語である Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) を用いてコード化されている。【17】米国で緊急使用が承認されている 3 つのワクチン (Pfizer BioNTech 社、Moderna 社および Johnson & Johnson 社の Janssen 社) を用いたコロナ後予防接種でよく報告される特に注目すべき有害事象の発生率を推定するため、2021 年 11 月 22 日の時点で VAERS を検索した。少なくとも 1 回のワクチン接種を受けた静脈および動脈血栓イベント、ベル麻痺、心筋炎/心膜炎、アナフィラキシー、ギラン・バレー症候群、および横断性脊髄炎の報告件数を、症例の人口統計学的情報とともに VAERS のデータベースから検索した。

5

3. 結果

3.1. SARS-CoV-2 ワクチンの免疫原性、安全性、および効力

2021 年 12 月 1 日までに、同定された 132 件の研究の最初のスクリーニングから、健康な被験者における SARS-CoV-2 ワクチンの使用に関する臨床転帰データが 88 件の研究から得られた。これらの結果には、不活化ワクチン (n=15)、RNA ワクチン (n=13)、ベクターベースのワクチン (n=16)、およびサブユニットワクチン (n=10) が含まれる (図 2)。合計で 6,831,932 名の健康な被験者がこれらの研究に登録された。さらに、基礎疾患を有する個人における COVID-19 ワクチンの免疫原性および安全性を評価した 34 の公表文献も見出された。試験の種類、臨

床相、実施国、ワクチン接種の経路/スケジュール、注射日、ワクチンの免疫原性(液性免疫および細胞性免疫反応)、有効性および関連する有害事象など、含まれている臨床試験の特徴を表 1 に要約する。

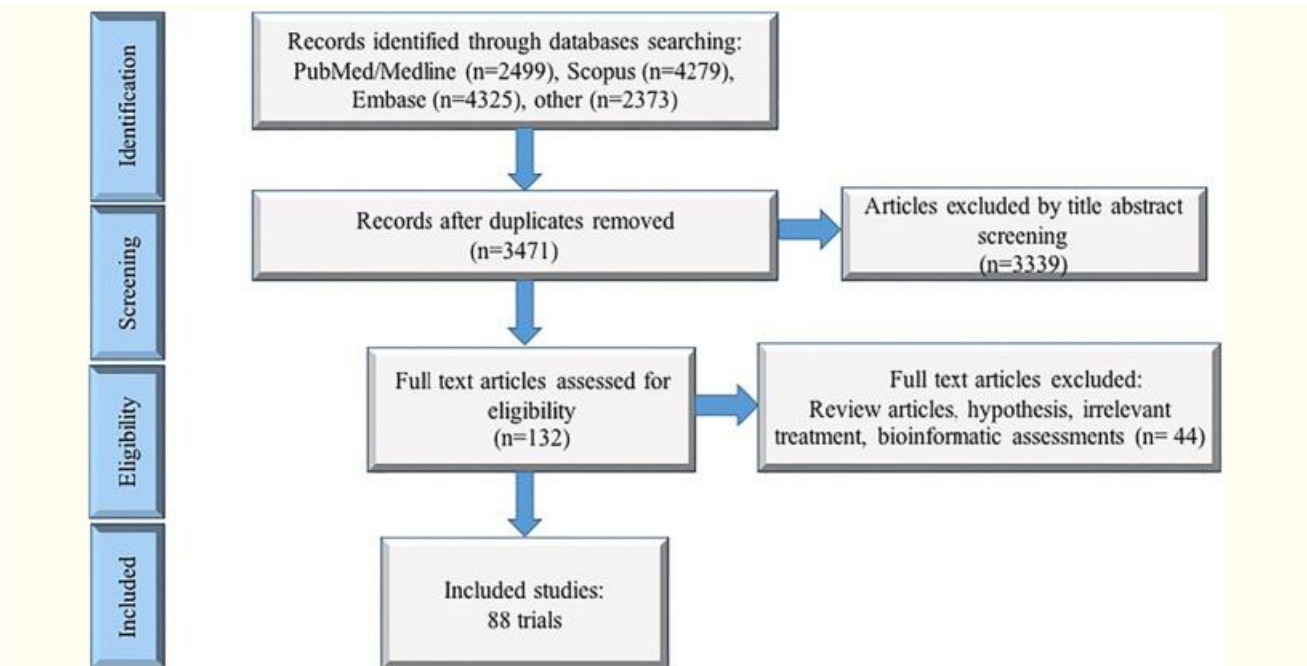


図 2 試験選択のフローチャート

表 1

最近の臨床試験で報告された COVID-19 ワクチンの免疫原性、安全性、および有効性

Study ID	Vaccine type or name developed by	Study type	Host n	Phase/ country	Groups/ Doses	Schedule	NP	Humoral immune response	Cellular immune response	Vaccine efficacy	Adverse events (AE)	Ref	
Inactivated vaccines													
Xia et al.	Inactivated vaccine (WIV04 strain) developed by Wafan Institute of Biological Products (Sinopharm)	Randomized double-blind placebo-controlled	IM	III; China	4 groups (phase I) (18-59) 2.5 µg 5 µg 10 µg Akam adjuvant only 4 groups (phase II) (18-59 years) 3 µg 5 µg Akam adjuvant only Akam adjuvant only	Day 0, D28, D56 Day 0, D28, D56, D84 Day 0, D28, D56 Day 0, D14, D28, D56 Day 0, D14, D28 Day 0, D21, D28 Day 0, D21, D28	24 24 24 24 84 84 28	In phase I, at day 14 after 2 injections, the highest titre of nAbs and specific IgG1 were seen in low dose group. In phase 2, the highest titre of nAbs and specific IgG1 were seen in groups who received vaccine at D0, D21.	N/A	N/A	Within 7 days after vaccination: -most common injection site AE: pain -most reported systemic AEs: fever -no serious AEs were noted	(25)	
Xia et al.	Inactivated vaccine, BBH01-CorV (BBH01 strain) Beijing Institute of Biological Products (Sinopharm)	Randomized double-blind placebo-controlled	IM	III; China	4 groups (phase I) 18-59 years 2 µg 4 µg 8 µg Placebo 2 µg 4 µg 8 µg Placebo 5 groups (phase II) (18-59 years) 4 µg 4 µg 4 µg Placebo	Day 0, D28, D56 Day 0, D28, D56 Day 0, D28, D56 Day 0, D21, D28 Day 0, D28, D56 Day 0, D28, D56 Day 0, D21, D28 Day 0, D21, D28 Day 0, D21, D28 For all groups	24 24 24 24 23 24 23 23 112	Seroconversion rates reached 100% in all three cohorts on day 28. nAbs was detected in 100% of participants on day 42 after the second inoculation. The nAbs titre was significantly higher in two dose schedules, than one dose after 28 days.	N/A	N/A	Within 7 days after vaccination: -most common injection site AE: pain (in 18-59 years) group, swelling, itch, were also seen. In 2 60 years group, alteration was also seen. (increased with dose) -most reported systemic AEs: fever (18-59 years), In 2 60 years' group, fever and fatigue were reported in the 4 µg dose group and headache, diarrhea, joint pain were reported in 4 µg group	(36)	
Kaabi et al.	Inactivated SARS-CoV-2 vaccine, Wafan Institute of Biological Products and the Beijing Institute of Biological Products	Randomized double-blind	IM	III; United Arab Emirates and Pakistan	3 groups (~18 years) WIV04 (3 µg/dose) BBH02 (8 µg/dose) Akam only	Day 0, D21 Day 0, D21 Day 0, D21	13 450 13 465 13 438	N/A	N/A	N/A	At least 14 days after the second dose: -symptomatic infection: 83.5% -hospitalization: 100% -symptomatic and asymptomatic infection: WIV04: 64.0%, BBH02: 73.5%. The seroconversion rate: WIV04: 99.5%, BBH02: 100.0%, akam-only: 2.3%.	Within 7 days after second dose vaccination: -most reported injection site AE: pain -most reported systemic AEs: headache -serious adverse events occurred with similar rates in the 3 groups -most AEs were mild in severity (grade 1 or 2) and were transient	(37)
Zhan	Inactivated	Randomized	IM	III	8 groups 3 µg	Day 0, D14	24	In phase I, nAbs on day 14	N/A	N/A	within 28 days after	(31)	

*本翻訳は MediTRANS(<http://www.mcl-corp.jp/meditrans/>)という機械(AI)翻訳エンジンによるものであり、人による翻訳内容の検証等は行っていません。従いまして本翻訳の利用に際しては、原著論文が正であることをご理解の上、あくまでも個人の理解のための参考に留めていただきますようお願いいたします。

g et al.	vaccine, CoronaVac developed by Sinovac	double-blind placebo-controlled		China	(phase I) (18-59 years)	Placebo 2µg 3µg 6µg 12µg 24µg	06, D14 06, D14 06, D28 06, D28 06, D28 06, D28	12 24 24 12 24	after vaccination were higher in 6 µg group than 3 µg nAbs at day 28, were higher in 6µg than 3µg group. In phase I, nAbs at day 14 and 28 were higher in 6 µg group.				vaccination: -most reported injection site AEs: pain -most reported systemic AEs: fatigue	
Zhan g et al.	Inactivated vaccine, CoronaVac developed by Sinovac	Randomized double-blind placebo-controlled	IM	H. China	1 groups (18-59 years)	3 µg 6 µg Placebo	06, D14 06, D14 06, D14	120 120 60	Specific IgG1 antibodies and nAbs were increased at 14 and 28 days after two-dose vaccination, longer interval (28 days) between the first and second injections produced higher antibody responses.	N/A	N/A		within 72 hours after vaccination: -most reported injection site AEs: pain -most reported systemic AEs: resolved within 72 hours after vaccine administration.	(32)
Wu et al.	Inactivated vaccine, CoronaVac developed by Sinovac	Randomized double-blind placebo-controlled	IM	P. R. China	4 groups (phase I) (<60 years)	3 µg 6 µg 9 µg Placebo	06, D28 06, D28 06, D28 06, D28	12 24 24 12	In phase I, the seroconversion rate was 95.7% and 100% in 6 µg and 9 µg groups, respectively. 28 days after the second dose.	N/A	N/A		Within 28 days after second dose vaccination: -most reported injection site AEs: pain -most reported systemic AEs: fever -a slightly higher incidence of headache and maculopapular eruption was observed in the 6 µg group. -All adverse reactions were either mild or moderate in severity.	(28)
Tan et al.	Inactivated vaccine, CoronaVac developed by Sinovac	Randomized double-blind placebo-controlled	IM	H. Turkey	3 groups (18-59 years)	CoronaVac (3 µg vaccine) Placebo	06, D14 06, D14	6 666 3 368	99.7% vaccine recipients and 4.4% placebo recipients were seropositive for RBD-specific anti-body. Seropositivity decreased with increasing age in women and men.	N/A		At least 14 days after the second dose: -systemic infection: 83.3% -hospitalization: 100%	Within 7 days after second dose vaccination: -most reported injection site AEs: pain -most reported systemic AEs: fatigue, myalgia, and chills -adverse events resolved in a median of 1 day -no severe AEs were observed among vaccinated group.	(27)
Fully et al.	Inactivated vaccine, CoronaVac developed by Sinovac	Randomized observer-blind placebo-controlled	IM	H. Indonesia	2 groups (18-59)	CoronaVac Placebo	06, D14 06, D14	788 884	14 days after second dose vaccination, the seroconversion rate for IgG and nAb were 97.48% and 87.5%, respectively.	N/A		At least 14 days after the second dose: Overall: 65.3%	Within 7 days after second dose vaccination: -most common injection site AEs: pain -most reported systemic AEs: myalgia -AEs were more common after the first dose	(25)
Bao et al.	Inactivated vaccine.	Prospective national cohort	IM	H. Chile	3 groups (>18)	CoronaVac (two-dose)	06, D28 06, D14	4 177 274	N/A	N/A		Overall: -partially immunized: 15.5%	N/A	(24)
	CoronaVac developed by Sinovac					CoronaVac (one dose) No vaccine	06, D28 06, D28	542 418 5 471 728					-fully immunized: 65.9% Hospitalization: -partially immunized: 37.4% -fully immunized: 87.5% ICU admission: -partially immunized: 44.7% -fully immunized: 98.3% Confirmed death: -partially immunized: 85.7% -fully immunized: 86.3%	
Pan et al.	Inactivated vaccine, JCOVVAC Shansha Kangri Biological Products and Training, Minku Heterochang, China	Randomized double-blind placebo-controlled	IM	P. R. China	4 groups (phase II) (18-59 years)	5 µg 10 µg Placebo 5 µg 10 µg 5 µg 10 µg Placebo	06, D14 06, D14 06, D14 06, D14 06, D14 06, D28 06, D28 06, D28	24 24 24 180 180 180 180 180 24	Almost 85% to 100% of participants seroconverted for nAbs or RBD-IgG antibody by 14- and 28-days post administration of the second dose. After two dose vaccination, significant elevation of nAbs or RBD-IgG was observed in compared to baseline sites. 9/26 recipients showed a higher immune response than that did 0/14 recipient after receiving two 5 µg vaccine doses.	The vaccine induced a moderate T-cell response, with 57% and 63% of participants in the 5- and 10-µg vaccine groups showed positive IFN-γ/IL10/Spot responses at 14 days after administration of the second dose. Serum IL-2 was detected in 84% of participants at 14 or 28 days after administration of the second dose.	N/A		Within 28 days after vaccination: -most reported injection site AEs: pain -most reported systemic AEs: fatigue -All the AEs were grade 1 or 2 in intensity.	(23)
Pu et al.	Inactivated vaccine developed by Medical Hefei (CHM), Chinese Academy of Medical Sciences (CAMS)	randomized double-blind placebo-controlled	IM	P. China	4 groups (18-59 years)	Low dose (70 IU) Medium dose (100 IU) High-dose (150 IU) Placebo Low dose (70 IU) Medium dose (100 IU) High-dose (150 IU) Placebo	06, D14 06, D14 06, D14 06, D14 06, D28 06, D28 06, D28 06, D28	24 24 24 24 24 24 24 24	For both U, 14 and 28 schedule the medium dose vaccination showed the highest seroconversion rate. Antibodies against the S protein, N protein and virus increased significantly after second dose for both schedules.	Cytotoxic T lymphocyte (CTL) responses against the S protein, N protein and virus increased significantly for both schedules. Genes related to T and B cell activation were upregulated by 48% and 25%, respectively, at day 7 after the booster inoculation.	N/A		Within 7 days after second dose vaccination: -most reported injection site AEs: pain -most reported systemic AEs: fatigue -low dose vaccination with 14 days apart and medium dose vaccination with 28 days apart represented the highest rate of AEs. -No severe adverse reactions were observed within 28 days.	(20)
Che et al.	Inactivated vaccine developed by Medical Hefei (CHM), Chinese Academy of Medical Sciences (CAMS)	Randomized double-blind placebo-controlled	IM	H. China	4 groups (18-59 years)	100 IU viral antigen 150 IU viral antigen Placebo 100 IU viral antigen 150 IU viral antigen Placebo	06, D14 06, D14 06, D14 06, D28 06, D28 06, D28	150 150 75 150 150 75	nAbs, anti-N and anti-S antibodies were increased at day 14 and 28 compared with placebo group and was higher in high dose group.	N/A	N/A		Within 28 days after vaccination: -most reported injection site AEs: pain itching and redness -most reported systemic AEs: slight fatigue and fever	(19)
Hlu et al.	Inactivated vaccine, HBV132 Bharat Biotech in collaboration with the Indian Council of Medical Research	Double-blind randomised	IM	I. India	4 groups (18-55 years)	3 µg with Adjuv-DMDG group 6 µg with Adjuv-DMDG 6 µg with Adjuv-Adjuv only Adjuv only	06, D14 06, D14 06, D14 06, D14	180 180 180 75	GITs in all epitopes (spike protein, SRO, and nucleocapsid protein) increased rapidly after the administration of both doses. Seroconversion rates were 87.9% in the 3 µg with Adjuv-DMDG group, 91.0% in the 6 µg with Adjuv-DMDG group, and 82.6% in the 6 µg with Adjuv group.	Both the Adjuv-DMDG groups elicited CD3+, CD4+, and CD8+ T-cell responses that were reflected in the IFN-γ production. There was a minimal detection of less than 0.5% of CD3+, CD4+, and CD8+ T-cell responses in the 6 µg with Adjuv group and the Adjuv only group.	N/A		Within 7 days after second dose vaccination: -most reported injection site AEs: pain -most reported systemic AEs: headache, fatigue, fever -Solicited adverse events were more frequent after the first dose. -All adverse events were mild or moderate in severity and resolved within 24 h of onset.	(22)

Ella et al.	Inactivated vaccine, BBV152/ Bharat Biotech in collaboration with the Indian Council of Medical Research	Double-blind randomised	IM	II India	2 groups (12-65 years)	3 µg with Adgel-IMDG group 6 µg with Adgel-IMDG group	D6, D28	190 190	The GMT at day 56 was significantly higher in the 6 µg group than in the 3 µg group, and was not significantly different to the GMT observed in convalescent serum collected from patients who had recovered from COVID-19. The seroconversion rate at day 56 was 92.9% in 3 µg group and 99.3% in 6 µg group.	The 3 µg and 6 µg formulations elicited T-cell responses that were biased to a Th1 phenotype at day 42. A significant increase in the levels of Th1 cytokines, IFN γ , IL-2, and TNF α was observed on day 56 compared with day 0.	N/A	Within 7 days after second dose vaccination: -most reported injection site: Allergic pain -most reported systemic: Allergic fever -No association between the dose of vaccine and the number of adverse events was observed. -Most adverse events were mild and resolved within 24 h of onset. -77% of unolicited adverse events were reported to be related to the vaccine.	(21)
Ella et al.	Inactivated vaccine, BBV152/ Bharat Biotech in collaboration with the Indian Council of Medical Research	Double-blind randomised	IM	III India	2 groups (18-98 years)	BBV152 Placebo	D6, D28	12 221 12 146	N/A	N/A	Efficacy at least 14 days after the second dose: Overall: 77.8% Symptomatic infection: 93.4% Asymptomatic infection: 63.6% B.1.617.2 variant: 65.2% 18-59 years: 79.4% ≥60: 67.6%	Within 7 days after second dose vaccination: -most reported injection site: Allergic pain -most reported systemic: Allergic headache, pyrexia, fatigue -Incidence of solicited AEs was lower after the second dose -Only 12.4% of participants reporting any solicited AE after vaccine or placebo -There were similar rates of solicited, unsolicited, and serious AEs and AEs of special interest in vaccine and placebo groups.	(20)

RNA vaccine

Walsh et al.	RNA-vaccine BNT162b1 and BNT162b2 developed by Pfizer/BioNTech	Placebo-controlled observer-blinded randomised	IM	I USA	BNT162b1 4 groups (18-55 years)	Placebo BNT162b1 10µg BNT162b1 20µg BNT162b1 30µg BNT162b1 100µg	D0, D21, D35	12 8 12 12 8	The highest sAb titers were measured in samples obtained on day 28 or on day 35. Antigen-binding IgG and sAbA were boosted by the second dose in both the younger adults and the older adults. The levels of antibodies were lower in older age group. Higher doses appeared to elicit somewhat higher antibody responses.	Strong cell-mediated immune responses (Tbet+ biased CD4+ and CD8+) elicited by BNT162b1 have been reported in the German trial.	N/A	Within 7 days after vaccination: -most common injection site: Allergic pain (more frequent after the second dose) -most reported systemic: Allergic fever and chills -BNT162b2 was associated with a lower incidence and severity of systemic reactions than BNT162b1, particularly in older adults.	(38)			
					BNT162b1 4 groups (65-85 years)	Placebo BNT162b1 10µg BNT162b1 20µg BNT162b1 30µg	D6, D21, D35	8 12 12 12								
					BNT162b2 4 groups (18-55 years)	BNT162b2 10µg BNT162b2 20µg BNT162b2 30µg Placebo	D6, D21, D35	12 12 12 8								
					BNT162b2 4 groups (65-85 years)	Placebo BNT162b2 10µg BNT162b2 20µg BNT162b2 30µg	D6, D21, D35	8 12 12 12								

Liu et al.	RNA-vaccine BNT162b1 developed by Pfizer/BioNTech	Randomised double-blind placebo-controlled	IM	I China	85 years)	BNT162b2 20µg BNT162b2 30µg	D6, D21, D35	12 12	The highest titers of sAbA were seen 21 days after the second dose for both young and old participants. The older participants represented lower peak sAbA response than younger adults. ≥30 µg dose elicited higher sAbA response than 10 µg dose. In addition to sAbA, BNT162b2 induced high levels of S1-binding and RBD-binding IgG (GMT) after the prime-boost regimen.	The vaccine elicited robust BNT + T cell responses for both younger and older participants. Older participants showed lower geometric mean BNT+ T cell counts than younger adults.	N/A	Within 7 days after vaccination: -most reported injection site: Allergic pain -most reported systemic: Allergic fever, headache, and fatigue -AEs were dose-dependent and were more observed in the 30 µg dose group -AEs were mostly transient and mild to moderate -Solicited AEs were more common in younger adults than older participants.	(35)
------------	---	--	----	---------	-----------	--------------------------------	--------------	----------	--	--	-----	--	------

Mulligan et al.	RNA vaccine BNT162b1 developed by Pfizer/BioNTech	Placebo-controlled observer-blinded randomised	IM	III USA	4 groups (18-55 years)	Placebo BNT162b1 10 µg BNT162b1 30 µg BNT162b1 100 µg	D0, D21	9 (3 for each group)	RBD-binding IgG were detected at 21 days after the first dose, and increased 7 days after the second dose given at day 21. sAbs were measurable after a single vaccination at day 21 for all dose levels and increased at day 28.	N/A	N/A	Within 7 days after vaccination: - most common injection site: Allergic pain - most reported systemic: AEs in both BNT162b1 and placebo groups: fatigue and headache - most reported systemic AEs in BNT162b1 group: chills, muscle pain and joint pain. Systemic AEs increased with dose level.	(39)
-----------------	---	--	----	---------	------------------------	--	---------	----------------------	---	-----	-----	--	------

Schein et al.	RNA-vaccine BNT162b1 developed by Pfizer/BioNTech	non-randomised open-label	IM	III Germany	3 groups (18-55 years)	BNT162b1 1 µg BNT162b1 10 µg BNT162b1 30 µg BNT162b1 30 µg BNT162b1 60 µg	D6, D21, D22, D35	12 12 12 12 12	21 days after the prime-boost dose, RBD-binding IgG had increased in a dose-dependent manner. 7 days after second dose (day 29) and day 43. Higher serum sAbs were achieved 7 days after the booster dose. On day 43 (21 days after the boost), sAbA and RBD-binding antibody decreased (with the exception of the 1 µg dose group).	At day 29, interferon- γ was produced by a large fraction of RBD-specific CD4+ and CD8+ T cells. At 1 µg BNT162b1, the ratios of CD4+ and CD8+ T cell responses were lower than for the other doses.	N/A	Within 7 days after vaccination: - most common injection site: Allergic pain and tenderness (dose-dependent, more pronounced after the boost doses) - most reported systemic: Allergic fever, chills, headache, muscle pain, joint pain, injection-site pain, and tenderness.	(36)
---------------	---	---------------------------	----	-------------	------------------------	---	-------------------	----------------------------	--	---	-----	---	------

Pothuizen et al.	RNA-vaccine BNT162b2 developed by Pfizer/BioNTech	placebo-controlled observer-blinded randomised	IM	II III Global	2 groups (18-65 years)	30 µg BNT162b2 placebo	D6, D21	18 860 18 846	N/A	N/A	Efficacy at least 7 days after the second dose: Overall: 93% Without and those with history of COVID-19: 94.6% ≥55 years old: 93.3% 16-55 years old: 95.6% Male sex: 96.4% Female sex: 93.7%	Within 7 days after vaccination: -most reported injection site: Allergic pain -most reported systemic: Allergic fatigue and headache -AEs were less common among ≥55 age group -systemic and local AEs occurred more often after the second dose.	(41)
------------------	---	--	----	---------------	------------------------	-------------------------------	---------	----------------------	-----	-----	--	---	------

Frenkel et al.	RNA-vaccine BNT162b2 developed by Pfizer/BioNTech	placebo-controlled observer-blinded randomised	IM	III USA	2 Groups (12-55 years)	Placebo 30 µg BNT162b2	D6, D21	1 129 1 131	One month after the second dose, the geometric mean ratio of BNT162b2 sAb titer in 12-15 age group to that in 16-25 age group was 1.76, indicating a greater response in adolescents as compared to	N/A	Efficacy at least 7 days after the second dose: -Efficacy among those who did not have previous history of SARS-CoV-2 infection: 100% -Efficacy regardless of whether having previous	Within 7 days after vaccination: -most reported injection site: Allergic pain -most reported systemic: Allergic fatigue, headache, and chills -systemic AEs were more mild after first dose and it was more	(45)
----------------	---	--	----	---------	------------------------	---------------------------	---------	----------------	---	-----	---	--	------

*本翻訳は MediTRANS(<http://www.mcl-corp.jp/meditrans/>)という機械(AI)翻訳エンジンによるものであり、人による翻訳内容の検証等は行っていません。従いまして本翻訳の利用に際しては、原著論文が正であることをご理解の上、あくまでも個人の理解のための参考にとさせていただきますようお願いいたします。

					2 groups (16-25 years)	Placebo	D0, D21	1 807	young adults. Genetically mean (64 rise than baseline to 1 month after dose 2 substantially increased for both age groups, however the value was higher among 12-15 age group.	history of SARS-CoV-2 infection: 100%	moderate after second dose. use of antipyretic medications was more common after second dose. -there were no vaccine related serious adverse events and few overall severe adverse events were reported.		
						30 µg BNT162b2	D0, D21	1 803					
Thomas et al.	RNA-vaccine BNT 162b2 developed by Pfizer/BioNTech	placebo-controlled/observational/randomized	IM	EU/Global	2 groups (≥16 years)	Placebo	D0, D21	20 794	N/A	Within 6 months after the first dose: -Without history of COVID-19: 91.3% -With or without history of COVID-19: 91.2% -Severe infection: 96.7% (6-17 years old: 100% >75 years old: 96.2% >4 months after receipt of second dose: 83.7% >2 months after receipt of second dose: 50.1% R: 1.351 variant: 100%	-most reported injection site AEs: pain -most reported systemic AEs: fatigue -the same frequency of AEs was reported among those with and without history of SARS-CoV-2 infection, with similar severity. -Subjects with evidence of previous infection reported systemic AEs more often after receipt of the first dose, and those without evidence reported systemic events more often after second dose.	(42)	
						30 µg BNT162b2	D0, D21	20 334					
Jackson et al.	RNA-vaccine mRNA-1273 developed by Moderna/NIA ID	open-label	IM	USA	3 groups (16-55 years)	mRNA-1273, 25 µg	D0, D28	15	29 days post-vaccination, binding antibody IgG mRNA had increased in a dose-dependent manner. On day 37, A/I titers were increased, the higher responses in the 100-µg and 230-µg groups were similar in magnitude.	The 25-µg and 100-µg doses elicited CD4 T-cell responses (TNF, IL-2, IFN-γ). CD8 T-cell responses were detected after the second vaccination in the 100-µg dose group.	N/A	Within 7 days after vaccination: -most common injection site AEs: pain -most reported systemic AEs: fatigue, chills, headache, myalgia -Systemic AEs were more common after the second vaccination, particularly with the highest dose.	(37)
						mRNA-1273, 100 µg	D0, D28	15					
						mRNA-1273, 250 µg	D0, D28	15					
Andreassen et al.	RNA-vaccine mRNA-1273 developed by Moderna/NIA ID	Randomized/observational/phase-controlled	IM	USA	2 groups (56-70 years)	mRNA-1273, 25 µg	D0, D28	10	By day 37, anti-S-IgG GMT was higher in 271 age group as compared to 56-70 group for both 25 and 100 doses. After second vaccination, mRNA was detected in all participants through multiple methods. Binding and neutralizing antibodies were above the median titer of donated convalescent serum.	Vaccine elicited strong CD4 response involving Th1, while Th2 response was minimal. CD8 T-cell responses were observed at low levels after the second vaccination among all participants.	N/A	Within 7 days after second dose vaccination: -most common injection site AEs: pain -most reported systemic AEs: fatigue, headache, and myalgia -AEs were more reported after second dose -while systemic AEs occurred more frequently in 56-70 age group, local AEs had higher frequency among 271 age group.	(33)
						mRNA-1273, 100 µg	D0, D28	10					
						mRNA-1273, 25 µg	D0, D28	10					
						mRNA-1273, 100 µg	D0, D28	10					
Chen et al.	RNA-vaccine mRNA-1273 developed by Moderna/NIA ID	Randomized/observational/phase-controlled	IM	USA	3 groups (18-55 years)	mRNA-1273, 50 µg	D0, D28	100	Anti-SARS-CoV-2 spike binding and neutralizing antibody levels increased substantially by 14 days after the second vaccination with higher GMT for younger adults and dose of 100 µg. >100% seroconversion rate was observed for both younger and older cohorts, 14 and 28 days after the second vaccination with 10 µg or 100 µg dose.	N/A	Within 7 days after second dose vaccination: -most common injection site AEs: pain -most reported systemic AEs: headache, fatigue -Systemic AEs occurred more frequently after the second vaccination, particularly with 100 µg dose. -AEs were more common and longer in younger adults as compared to older ones. -The majority of AEs were mild and moderate in severity, and no deaths or serious AEs were reported.	(49)	
						mRNA-1273, 100 µg	D0, D28	100					
						Placebo	D0, D28	100					
						mRNA-1273, 50 µg	D0, D28	100					
						mRNA-1273, 100 µg	D0, D28	100					
						Placebo	D0, D28	100					
Balek et al.	RNA-vaccine mRNA-1273 developed by Moderna/NIA ID	Randomized/observational/phase-controlled	IM	USA	2 groups (≥18 years)	mRNA-1273, 100 µg	D0, D28	15210	N/A	N/A	reported	Within 7 days after second dose vaccination: -most common injection site AEs: pain -most reported systemic AEs: fatigue, headache, and myalgia -grade 3 AEs were more reported after the second dose: 100%	(43)
						Placebo	D0, D28	15210					
Illy et al.	RNA-vaccine mRNA-1273 developed by Moderna/NIA ID	Randomized/observational/phase-controlled	IM	USA	2 groups (≥18 years)	mRNA-1273, 100 µg	D0, D28	15209	N/A	N/A	Efficiency at least 14 days after the second dose: Overall: 94.3% >65 years: 86.4% Male: 95.4% Female: 93.1% White ethnic group: 93.2% Prevention of severe covid-19: 100%	N/A	(44)
						Placebo	D0, D28	15209					
Kremer et al.	RNA vaccine, CureVac, CureVac NV, Tübingen, Germany	Randomized/observational/phase-controlled	IM	Germany and Belgium	6 groups (18-60 years)	2 µg	D0, D28	47	Dose-dependent increase in anti-S IgG together with mRNA were evident in all groups 2 weeks after the second dose. 100% of participants seroconverted to S-protein, and 83% seroconverted for mRNA in the 12µg group.	N/A	N/A	No vaccine-related serious AEs were reported. A dose-dependent increasing in frequency and severity of solicited systemic AEs, and to a lesser extent local AEs was observed. AEs were mainly mild or moderate and transient in duration.	(34)
						4 µg	D0, D28	46					
						8 µg	D0, D28	46					
						8 µg	D0, D28	44					
						12 µg	D0, D28	28					
						Placebo	D0, D28	32					
Vector vaccines/ Recombinant vaccines													
Falk et al.	Adenoviral-vectored vaccine (ChAdOx1 nCoV-19) developed by University of Oxford/AstraZeneca	Randomized/observational/phase-controlled	IM	UK	1 group (phase I) (18-55 years)	5×10 ⁸ vp	D0, D28	30	Anti-spike IgG responses peaked at day 28. Anti-spike IgG were increased following booster dose.	Spike-specific T-cell peaked on day 14 and maintained up to day 56. A boost in cellular responses was not observed following the second ChAdOx1 nCoV-19 dose.	N/A	Within 28 days after vaccination: - most common injection site AEs: pain and tenderness - most reported systemic AEs: fatigue and headache.	(34)
						Control vaccine	D0	334					
						5×10 ⁸ vp	D0	543					
Darce et al.	Adenoviral-vectored vaccine (ChAdOx1 nCoV-19) developed by University of Oxford/AstraZeneca	Randomized/observational/phase-controlled	IM	UK	2 groups (18-55 years)	Initial standard dose of ChAdOx1 nCoV-19-standard dose boost	D0, D56	20	At day 34 post second dose, there were no significant difference between anti-spike and anti-RBD IgG antibody titers in 36d and 56d interval groups, however, those who received lower boost dose represented lower antibody titers than standard dose boost group.	At day 28 post second dose, Spike-specific T cell responses were not significantly different between 36d and 56d interval groups.	N/A	Within 7 days after second dose vaccination: - most common injection site AEs: pain and tenderness - most reported systemic AEs: fatigue, headache, and chills -overall, booster dose result in lower local and systemic reactivity than the first dose. -half dose boost had lower AEs than the standard dose boost.	(48)
						Initial standard dose of ChAdOx1 nCoV-19-dose-sparing half-dose boost	D0, D56	32	Anti-spike antibody dependent neutrophil and monocyte phagocytosis, complement deposition, and NK cell activation were induced by the first dose and significantly rose to higher levels after second dose, with larger trend in 56d interval.				

Author	Study Design	Phase	Location	Age Group	Intervention	Control	Participants	Primary Endpoints	Secondary Endpoints	Adverse Events	Notes			
Ramsey et al.	Adenoviral-vectored vaccine (ChAdOx1 nCoV-19) developed by University of Oxford/ AstraZeneca	Randomized/ Single blind	IM	UK	A	18-55 years	2.2 × 10 ⁸ vp Control vaccine	D0, D28 D0, D28	50 50	In participants who received two doses of vaccine, median anti-spike SARS-CoV-2 IgG responses 28 days after the boost dose were similar across the three age cohorts. Also, no significant differences were seen in anti-spike IgG and nAb titres between low-dose and standard-dose vaccine recipients. nAb titres after a boost dose were similar across all age groups. Anti-spike IgG and nAb titres peaked on day 62.	T-cell responses peaked at day 14 after a single standard dose of ChAdOx1 nCoV-19	N/A	Within 7 days after vaccination: - most common injection site AE: pain - most reported systemic AE: fever, muscle aches, headache. AEs were less common in older adults (aged ≥56 years)	(57)
Voysy et al.	Adenoviral-vectored vaccine (ChAdOx1 nCoV-19) developed by University of Oxford/ AstraZeneca	Randomized/ blinded	IM	II/ III	2 groups (≥ 18 years)	COVID (UK; L18SD; 5 × 10 ⁸) COVID (UK; SDSD; 5 × 10 ⁸ and 5 × 10 ⁹) CPV90 (Brazil; all SDSD; 2 × 10 ⁸ and 5 × 10 ⁹)	8 weeks apart 28 days apart 12 weeks apart	2741 4807 4088	N/A	N/A	Efficacy at least 14 days after the second dose: - overall: 70.4% - SDSD: 62.1% - L18SD: 90.9%	There were two cases of COVID-19 related hospitalization in vaccinated group, both less than 21 days after the first dose.	(58)	
Clancy et al.	Adenoviral-vectored vaccine (ChAdOx1 nCoV-19) developed by University of Oxford/ AstraZeneca	Randomized/ blinded	IM	III/ Brazil/ P.1 variant	2 groups (≥ 18 years)	ChAdOx1 nCoV-19 (1.5-6.5 × 10 ⁸ viral particles) Control vaccine	4-12 weeks apart 4-12 weeks apart	4772 4861	N/A	N/A	symptomatic infection: P.2: 68.7% P.1: 83.6% hospitalization: 95% severe infection or death: 100%	N/A	(59)	
Harley et al.	Adenoviral-vectored vaccine (ChAdOx1 nCoV-19) developed by University of Oxford/ AstraZeneca	Randomized/ single-blind	IM	II/ III/ UK/ B.1.1.7 variant	2 groups (≥ 18 years)	ChAdOx1 nCoV-19 Control vaccine	N/A	4244 4299	N/A	N/A	Overall: B.1.1.7: 61.7% Symptomatic infection: B.1.1.7: 70.4% Asymptomatic infection: B.1.1.7: 28.9%	N/A	(56)	
Medley et al.	Adenoviral-vectored vaccine (ChAdOx1 nCoV-19) developed by University of Oxford/ AstraZeneca	Randomized/ double-blind/ placebo-controlled	IM	1b-3/ South Africa/ B.1.351	2 groups (16-65 years)	5 × 10 ⁸ viral particles Placebo	D0, D21 to 35 D0, D21 to 35	1011 1010	-46% of vaccine recipients without evidence of previous SARS-CoV-2 infection showed no neutralization activity against an RBD triple-variant pseudovirus (containing K417N, E484K, and N501Y variants), and 15% had no neutralization activity against B.1.351 pseudovirus. - 28 days after second dose, the sera from vaccine recipients showed the highest neutralization activity for variant of South Africa and the least for variant of Brazil.	N/A	Efficacy at least 14 days after the second dose: - Mild-to-moderate illness in seronegative recipient at baseline: 21.9% - Mild-to-moderate illness associated with B.1.351 variant in seronegative recipient at baseline: 10.4% - Mild-to-moderate illness regardless of baseline serostatus: 10.6%	-General disorders and administration site conditions were comparable between vaccine and placebo groups. -The only serious adverse event attributed to the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine was a body temperature above 40°C after the first dose.	(51)	
Logunov et al.	Recombinant adenovirus rAd26 and rAd5 developed by N F Gamaleya National Research Centre for Epidemiology and Microbiology	Open-label/ non-randomized	IM	III/ Russia	2 groups (phase I) (18-60 years) 1 group (phase II) (18-60 years)	rAd26 rAd5 rAd26 (D0) + rAd5 (D21)	D0 D0 D0, D21	9 9 20	RBD-specific IgG is were detected at day 14 (especially in rAd26-5 group). During phase II, SARS-CoV-2 RBD-specific IgGs were detected on day 14 (after priming with rAd26-5).	Cell-mediated responses (interferon-γ production or lymphoproliferation) were detected in all participants at day 28	N/A	Within 28 and 42 days after vaccination, in phases I and II, respectively: - most common injection site AE: pain - most reported systemic AEs: hyperthermia, headache, myalgia, and muscle and joint pain. -no serious AEs were detected.	(58)	
Logunov et al.	Recombinant adenovirus (rAd26-based vaccine, Gam-COVID-19 (Sputnik V) developed by N F Gamaleya National Research Centre for Epidemiology and Microbiology	Randomized/ double-blind/ placebo-controlled	IM	III/ Russia	2 groups (≥ 18 years)	Vaccine rAd26/rAd5 Placebo	D0, D21 D0, D21	14864 4902	42 days after the first dose, the seroconversion rate of RBD-specific IgG and nAb was 98.25% and 95.83% for vaccine group while it was 16.91% and 7.14% for the placebo group, respectively. The 18-30 years age group had a significantly higher GMT than the other age groups.	28 days after first dose, all participants in the vaccine group had significantly higher levels of IFN-γ as compared with the day of administration.	Efficacy at least 7 days after the second dose: 91.7% Efficacy at the day of second dose: Overall: 91.6% Male: 94.2% Female: 87.5% Older than 60: 91.8% Moderate or severe cases: 100%	The most common adverse events were flu-like illness, injection site reactions, headache, and myalgia. None of the serious adverse events and death were considered associated with vaccination.	(60)	
Zhu et al.	Recombinant adenovirus Ad5-vectored COVID-19 vaccine developed by Beijing Institute of Biotechnology	open-label/ non-randomized	IM	I/ China	3 Groups (18-60 years)	5 × 10 ⁸ VP/ 0.5 ml. 1 × 10 ⁹ VP/ 1 ml. 1.5 × 10 ¹⁰ VP/ 1.5 ml.	D0 D0 D0	36 36 36	IgG and nAb increased significantly at day 14, and peaked 28-days post-vaccination.	Specific T-cell response peaked at day 14 post-vaccination. Increased level of IL-2, IFN-γ and TNF-α from T cells at day 14.	N/A	Within 14 days after vaccination: -most common injection site AE: pain -most reported systemic AE: fever, fatigue, headache, and muscle pain. -No serious AEs was noted within 28-days post-vaccination.	(47)	
Zhu	Recombinant	Randomized/	IM	II/ China	3 groups (≥ 18 years)	Placebo	D0	126	RBD-specific Abs detected at	IFN-γ responses were	N/A	Within 14 days after	(55)	

*本翻訳は MediTRANS(<http://www.mcl-corp.jp/meditrans/>)という機械(AI)翻訳エンジンによるものであり、人による翻訳内容の検証等は行っていません。従いまして本翻訳の利用に際しては、原著論文が正であることをご理解の上、あくまでも個人の理解のための参考に留めていただきますようお願いいたします。

et al.	sarbecovirus Ad5-vectored COVID-19 vaccine/ developed by Beijing Institute of Biotechnology	double-blind/ placebo-controlled			18 years)	1 × 10 ¹¹ VP ⁺ mL 5 × 10 ¹¹ VP ⁺ mL	DO DO	253 129	day 14 and peaked at day 28 post-vaccination. Increased nAbs was detected in both of the groups at day 28 post-vaccination, however, the seroconversion rate was 90% in 1 × 10 ¹¹ group and 47% in 5 × 10 ¹¹ group.	developed at day 28 post vaccination		vaccination: -most common injection site AEs: pain -most reported systemic AEs: fatigue, fever, and headache.		
Steph et al.	Ad26.COV2.S / developed by Johnson & Johnson	Randomized/ double-blind/ placebo-controlled	IM	USA	5 groups (18 to 55 years)	Ad26.COV2.S 5 × 10 ¹⁰ viral particles Ad26.COV2.S 5 × 10 ¹⁰ viral particles Ad26.COV2.S 1 × 10 ¹⁰ viral particles Ad26.COV2.S 1 × 10 ¹⁰ viral particles Placebo	DO, D57 DO, D57 DO, D57 DO, D57 DO, D57	5 3 3 3 3	-day 57, 100% of vaccine recipients showed nAbs as well as S- and RBD-specific binding antibodies. -The boost immunization increased binding antibody titers by a mean of 2.36-fold and neutralizing antibody titers by a mean of 4.62-fold on day 71. -A variety of antibody subclasses, Fc receptor binding properties, and antiviral functions were induced.	-IPN-γ were observed in 65% of vaccine recipients by day 15 and in 94% of vaccine recipients by day 71. CD4+ and CD8+ T-cell responses were induced.	N/A	N/A	(46)	
Salef et al.	Ad26.COV2.S / developed by Johnson & Johnson	Randomized/ double-blind/ placebo-controlled	IM	1-2a/ Belgium and the United States	3 groups (18-55 years) 3 groups (>60 years)	Ad26.COV2.S 5 × 10 ¹⁰ viral particles (low dose) Ad26.COV2.S 1 × 10 ¹⁰ viral particles (high dose) Placebo Ad26.COV2.S 5 × 10 ¹⁰ viral particles (low dose) Ad26.COV2.S 1 × 10 ¹⁰ viral particles (high dose) Placebo	DO, D57 DO, D57 DO, D57 DO, D57 DO, D57 DO, D57 DO, D57	162 158 82 163 161 81	nAbs were detected in 90% or more of all participants on day 29 after the first vaccine dose, regardless of vaccine dose or age group. nAb titers reached 100% by day 57 after the first dose with a further increase in titers in younger subjects. Titers remained stable until day 71.	On day 14, 76 to 85% of the younger participants and 60 to 67% of older ones had a detectable CD4+ T-cell responses with predominance of type 1 helper T cells. CD8+ T-cell responses were detected in all participants but it was lower in older participants.	N/A	Within 7 days after vaccination: -most reported injection site AEs: pain -most reported systemic AEs: headache, fatigue, and myalgia -more AEs were reported by participants 18 to 59 years of age than by those 60 years of age or older. -Venous thromboembolic events were reported for 11 participants in the vaccine group vs. 3 in the placebo group.	(53)	
Salef et al.	Ad26.COV2.S / developed by Johnson & Johnson	Randomized/ double-blind/ placebo-controlled	IM	III/ Argentina, Brazil, Chile, Colombia, Mexico, Peru, South Africa, and the United States	2 groups (18-59 years)	Ad26.COV2.S 5 × 10 ¹⁰ viral particles Placebo	Single dose Single dose	19,630 19,691	N/A	N/A	Efficacy at least 14 days after the second dose: Wardswilde: -Moderate to severe-critical Covid-19: 66.3% -Severe-critical Covid-19: 76.3% South Africa (B.1.351) variant: -Moderate to severe-critical Covid-19: 52.0% -Severe-critical Covid-19: 73.1% Efficacy at least 28 days after the second dose: Wardswilde: -Moderate to severe-critical Covid-19: 66.5% -Severe-critical Covid-19: 83.0% South Africa (B.1.351)	Within 7 days after vaccination: -most reported injection site AEs: pain -most reported systemic AEs: headache, fatigue, and myalgia -more AEs were reported for participants 18 to 59 years of age than by those 60 years of age or older. -Venous thromboembolic events were reported for 11 participants in the vaccine group vs. 3 in the placebo group.	(61)	
Meng et al.	Inactivated recombinant vaccine (Sf9-cel) developed by West China Hospital of Sichuan University	Randomized/ double-blind/ placebo-controlled	IM	III/ China	Phase 1 18-55 year 5 -56 year 5 Phase 2 18-55 year 5 -56 year 5	Low dose Placebo High dose Placebo High dose Placebo Low dose Placebo High dose Placebo Low dose Placebo High dose Placebo Low dose Placebo High dose Placebo Low dose Placebo High dose Placebo	DO, D28 DO, D28 DO, D28 DO, D28 DO, D28 DO, D28 DO, D14, D28 DO, D28 DO, D14, D28 DO, D28 DO, D14, D28 DO, D21 DO, D21 DO, D21 DO, D14, D28 DO, D21 DO, D21 DO, D14, D28 DO, D21 DO, D14, D28 DO, D21 DO, D21 DO, D14, D28 DO, D21	24 8 24 8 18 8 18 8 18 8 180 20 180 20 180 20 180 20 180 20 180 20 180 20	28 days after the first dose, high-dose group showed the highest binding Ab titers for both adult and elder participants. Seroconversion of anti-RBD antibodies was noted in 95.9% of adults and 76.95% of elders for the high dose group on 14, 28 days. Seroconversion of nAbs was noted as 96-100% of adults and 73-76% of elders for the high-dose group on 14, 28 days.	The positive rate of IPN-γ peaked at 14 days after the last dose vaccination, with 50% in low dose group on 28 days, 85% in high-dose group on 14, 28 days for adults. The corresponding results in the elderly group were 61%, 87%, 72%, respectively.	N/A	variant: -Moderate to severe-critical Covid-19: 64.0% -Severe-critical Covid-19: 81.7%	Within 7 days after second dose vaccination: -most common injection site AEs: pain -most reported systemic AEs: phase 1: fatigue, cough, sore throat phase 2: Cough, fever, headache -All AEs were mild or moderate in severity. -No significant difference was observed in the incidences of AEs among groups, in both trials.	(52)
Geopfert et al.	Inactivated recombinant vaccine (CoV2-pnS-GTM) developed by Novartis	Randomized/ double-blind	IM	III/ USA	4 groups (18-49 years) 3 groups (>50 years)	Low dose-A703 Low dose-A503 High dose-A703 High dose-A503 Placebo Low dose-A703 Low dose-A503 High dose-A703 High dose-A503 Placebo	DO, D21 DO, D21 DO, D21 DO, D21 DO, D21 DO, D21 DO, D21 DO, D21 DO, D21 DO, D21	17 23 17 24 18 19 20 18 20 20 11	nAb titers were higher in A703-adjusted groups, while binding Ab titers were higher in A503-adjusted groups, 36 days post-vaccination. Antibody response were more potent in younger participants. In day 36, seroconversion rate of nAbs was 88% and 71% in the high-dose plus A503 and A703 groups, respectively. In day 36, all groups with adjacent were seroconverted for binding antibody.	Increasing in IPN-γ, IL-2, and TNF-α cytokines from pre-vaccination to days 22 and 36 tended to be more robust than were the increases for IL-4, IL-5, and IL-15, especially in the A503-adjusted groups.	N/A	Within 7 days after second dose vaccination: -most common injection site AEs: pain -most reported systemic AEs: myalgia, headache, and malaise -systemic and local AEs were more common after the second dose. -Local and systemic AEs occurred more frequently after A503 and A703 adjusted group, respectively. -Less frequent AEs were reported in elders.	(49)	
Kerc et al.	NCoV-COV237V developed by Novartis	Randomized/ double-blind/ placebo-controlled	IM	II/ Austria	1 groups (18-59 years)	Placebo 25 µg without Matrix-M 5 µg + 50 µg Matrix-M 25 µg + 50 µg Matrix-M 25 µg + 50 µg Matrix-M	DO, D21 DO, D21 DO, D21 DO, D21 DO	23 25 29 29 26	Only the results of phase I were published. In phase I, on day 35, the 25-µg 5-µg NCoVCoV237V/Matrix-M vaccine induced potent anti-spike IgG and nAbs that correlated responses in convalescent serum from recently symptomatic Covid-19.	In phase I, 7 days after the second vaccination (day 28), adjuvanted regimens induced a strong Th1 bias, reflected in IPN-γ, IL-2, and TNF-α production following spike protein stimulation. The responses measured by IL-5 and IL-15 cytokines were minimal.	N/A	Within 15 days after vaccination: -most reported injection site AEs: pain and tenderness -most reported systemic AEs: joint pain and fatigue -AEs were more common with adjuvant. -Second vaccination induced greater local and systemic	(65)	

Author	Vaccine	Design	Country	Age	Group	Intervention	Control	Primary Endpoints	Secondary Endpoints	Adverse Events	Other		
Formica et al.	NVX-CoV2373 developed by Novavax	Randomized observer-blinded placebo-controlled	IM	USA	5 groups (18-84 years)	Placebo/placebo	DO, D21	255	Anti-S IgG titres were similar for both 2-dose regimens of 2.5 µg and 5 µg, and the seroconversion rate was 98% and 100% respectively. Seropositivity rate of Ab was 100% for both dose regimens. Anti-S IgG and Ab titres were higher for younger participants.	N/A	N/A	Within 7 days after vaccination: -most reported injection site AEs: tenderness and pain -most reported systemic AEs: myalgia, fatigue, and headache The frequency of AEs were higher among younger participants.	(65)
						5 µg/5 µg	DO, D21	254					
						5 µg/placebo	DO, D21	254					
						25 µg/25 µg	DO, D21	259					
Heath et al.	NVX-CoV2373 developed by Novavax	Randomized observer-blinded placebo-controlled	IM	UK	2 groups (18-84 years)	Placebo	DO, D21	7019	N/A	N/A	Efficacy at least 7 days after the second dose: -overall: 89.7% -18 to <65 year: 89.8% -65 to <84 year: 88.8% -White race: 90.7% -B.I.1.7 variant: 86.9% -Non-B.I.1.7 variant: 90.4%	Within 7 days after vaccination: -most reported injection site AEs: pain and tenderness -most reported systemic AEs: muscle pain, fatigue, and headache -adverse events induced greater local and systemic seropositivity -moderate and severe AEs was more common after second dose injection.	(64)
						5 µg NVX-CoV2373	DO, D21	7020					
Shah et al.	NVX-CoV2373 developed by Novavax	Randomized observer-blinded placebo-controlled	IM	South Africa	2 groups (18-84 years)	Placebo	DO, D21	1127	N/A	N/A	Efficacy at least 7 days after the second dose: -seropositivity at baseline: 49.4% -seropositivity at baseline: 52.4% HIV negative participants: 37.7%	Within 7 days after vaccination: -most reported injection site AEs: pain and tenderness -most reported systemic AEs: muscle pain, fatigue, and headache -seropositive participants showed higher local AEs after each dose, as compared to seronegative ones. -moderate and severe AEs was more common after second dose injection.	(67)
						5 µg NVX-CoV2373	DO, D21	1127					
Richmond et al.	Protein subunit vaccine: SCB-2019 developed by QdR Medical Center (Park, WA, Australia)	Randomized double-blind placebo-controlled	IM	Australia	10 groups (18-75 years)	30 µg SCB-2019 with no adjuvant	DO, D21	9	By day 22, most of the participants who received two doses of vaccination formulated with adjuvant were seroconverted. By day 18 and 50, nearly all participants receiving adjuvanted vaccine were seroconverted while a little or no response to nonadjuvanted SCB-2019 was seen. For all vaccine groups, GMTs were lower in the equidistant adult adults. Dose-dependent increases in antibodies were observed in both adjuvanted SCB-2019, but these responses were higher in equidistant for AS01 adjuvant groups.	Assessment of Th-1 biased cell-mediated immune responses specific to the SARS-CoV-2 S-protein were recorded in both adjuvanted vaccine groups with increases in IFN-γ and IL-2-positive CD4+ cells after the first dose, which further increased after the second dose. There were no cell-mediated immune responses with non-adjuvanted SCB-2019.	N/A	After second dose vaccination: -most reported injection site AEs: pain -most reported systemic AEs: headache, fatigue, and myalgia No associated adverse events were causally related to vaccination. The frequency and severity of adverse events increased after the second dose. SCB-2019 + AS01 formulation represented the highest rate of AEs. Younger adults reported local and systemic adverse events more frequently than did older adults after the first dose, but incidence was similar in the two age groups after the second dose.	(66)
30 µg SCB-2019 with AS01 adjuvant	DO, D21	8											
30 µg SCB-2019 with CpG Adjuvant	DO, D21	8											
1 µg SCB-2019 with no adjuvant	DO, D21	8											
1 µg SCB-2019 with AS01 adjuvant	DO, D21	8											
1 µg SCB-2019 with CpG Adjuvant	DO, D21	8											
1 µg SCB-2019 with no adjuvant	DO, D21	8											
1 µg SCB-2019 with AS01 adjuvant	DO, D21	8											
1 µg SCB-2019 with CpG Adjuvant	DO, D21	8											
Placebo	DO, D21	10											
Zhou et al.	Recombinant fusion protein vaccine (V-01) developed by the Institute of Biophysics, Chinese Academy of Sciences, and Linyun Bio Tech, China	Randomized double-blind placebo-controlled	IM	China	4 groups (18-59 years)	10 µg	DO, D21	24	The nAb titres peaked at day 35 or day 49. Seroconversion rates of nAbs were mostly below 90% at day 21 and were above 93% in all vaccinated groups at day 49. The seroconversion rates of IgG-binding antibody were above 90% at day 21 and were 100% in vaccinated groups at day 49.	N/A	N/A	Within 7 days after vaccination: -most reported injection site AEs: pain and pruritus -most reported systemic AEs: fever, myalgia, muscle pain, and headache -No significant differences of overall AEs within 30 days across vaccine groups and placebo groups was observed. -All the AEs were mild to moderate in severity.	(70)
						25 µg	DO, D21	24					
						50 µg	DO, D21	24					
						Placebo	DO, D21	18					
Shu et al.	Recombinant fusion protein vaccine (V-01) developed by the Institute of Biophysics, Chinese Academy of Sciences, and Linyun Bio Tech, China	Randomized double-blind placebo-controlled	IM	China	3 groups (18-59 years)	50 µg	DO	120	At day 55, the seroconversion rate of nAbs was 98.3% for 10 µg group and 99.2% for 25 µg group in younger adults. 10 µg single dose group has remarkably lower seroconversion rates. Overall GMT was lower in adult participants.	N/A	N/A	Within 7 days after vaccination: -most reported injection site AEs: pain -most reported systemic AEs: fever, headache, and muscle pain -AEs were milder in participants aged ≥60 than those aged 18 to 59 years. -The majority of the local and systemic AEs was mild to moderate. -overall rate of AEs within 30 days of immunization was higher in the two-dose, 10 µg V-01 group than that in the two-dose, 25 µg V-01 group of young adults.	(68)
						Placebo	DO	40					
						10 µg	DO, D21	120					
						25 µg	DO, D21	120					
						Placebo	DO, D21	40					
						50 µg	DO	120					
						Placebo	DO	40					
						10 µg	DO, D21	120					
25 µg	DO, D21	120											
Chapell et al.	Recombinant subunit antigen vaccine developed by CSIRO Manufacturing, Clayton, VIC, Australia	Randomized double-blind placebo-controlled	IM	Australia	5 groups (18-55 years)	Placebo	DO, D29	24	99% seroconversion rate was reported 17 days after any concentration of two-dose vaccines and it was 17% for the single dose group. No difference was observed between dosing groups for antibody responses.	N/A	N/A	Within 7 days after vaccination: -most reported injection site AEs: pain and tenderness -most reported systemic AEs: headache, fatigue, and malaise -no serious AEs was reported.	(62)
						2.5 µg	DO, D29	24					
						15 µg	DO, D29	24					
						45 µg	DO	24					
						DO	DO	24					
Yang et al.	recombinant protein subunit vaccine (ZJ2001) developed by Institute of Microbiology, Chinese Academy of Sciences, and Anhui Zhelin Longquan Biopharmaceutical	Randomized double-blind placebo-controlled	IM	China	3 groups (18-59 years)	Placebo	DO, D30, D60	10	At day 30 after the second dose, 97% of 25 µg group and 94% of 50 µg group were seroconverted for nAbs, while 7 days after the third dose, seroconversion rate reached 100%. Seroconversion rate in phase 2 after 14 days post third vaccination was 97.9% in 25 µg group and 93.9% in 50 µg group for nAbs and binding antibodies, respectively.	N/A	N/A	Within 7 days after vaccination: -most reported injection site AEs: pain, redness, and itching -most reported systemic AEs: cough, fever, headache, and fatigue	(69)
						25 µg	DO, D30, D60	20					
						50 µg	DO, D30, D60	20					
						Placebo	DO, D30	150					
						25 µg	DO, D30	150					
						50 µg	DO, D30	150					
						Placebo	DO, D30, D60	150					
						25 µg	DO, D30, D60	150					
						50 µg	DO, D30, D60	150					
						Placebo	DO, D30, D60	150					
Virus-like particle vaccine													
Ward et al.	Coronavirus-Like Particle COVID-19 Vaccine developed by Medicago	Observer-blinded randomized	IM	Canada	9 groups (18-55 years)	CoVLP (3.75 µg)	DO, D21	20	Unadjuvanted CoVLP elicited no detectable antibody response after each dose. nAb titres increased significantly with both adjuvants, however, CoVLP + AS03 was more potent in eliciting nAbs as compared to CoVLP + CpG101H. After the second dose, 100% of participants receiving AS01-adjuvanted formulation seroconverted regardless of the CoVLP dose level.	The IFN-γ and IL-4 responses to the CoVLP + AS03 formulation at all dose levels were 10-50 fold higher than those observed in the unadjuvanted groups while CoVLP + CpG101H response was approximately 5 fold higher than the unadjuvanted groups for IFN-γ and similar to induced for IL-4.	N/A	Within 7 days after vaccination: -most reported injection site AEs: pain -most reported systemic AEs: headache and fatigue. Both adjuvants increased the rate of reported AEs. -AEs were mostly mild to moderate, however, more moderate AEs were reported after the second dose.	(137)
						Unadjuvanted	DO, D21	20					
						CoVLP (3.75 µg) + CpG	DO, D21	20					
						CoVLP (3.75 µg) + AS03	DO, D21	20					
						Unadjuvanted	DO, D21	20					
						CoVLP (7.5 µg) + CpG	DO, D21	20					
						CoVLP (7.5 µg) + AS03	DO, D21	20					
						Unadjuvanted	DO, D21	20					
						CoVLP (15 µg) + CpG	DO, D21	20					
						CoVLP (15 µg) + AS03	DO, D21	20					

別のウィンドウで開く

注:この表では、不活化ワクチン、RNA ワクチン、ベクターベースワクチン、組換えワクチン、サブユニットワクチン、ウイルス様粒子ワクチンなど、現在使用されているワクチンに関連する試験の種類、臨床段階、グループ、免疫応答、および有害事象について個別に記載した。

*本翻訳は MediTRANS(<http://www.mcl-corp.jp/meditrans/>)という機械(AI)翻訳エンジンによるものであり、人による翻訳内容の検証等は行っていません。従いまして本翻訳の利用に際しては、原著論文が正であることをご理解の上、あくまでも個人の理解のための参考に留めていただきますようお願いいたします。

略語:Ab:抗体、AE:有害事象、IFN γ :インターフェロン γ 、IM:筋肉内、nAb:中和抗体、NP:被験者数、RBD:受容体結合ドメイン、S:SARS-CoV-2 スパイクタンパク質、VP:ウイルス粒子。

3.1.1.不活化全ウイルスワクチン

計 15 件の研究が特定され、健康な被験者における SARS-CoV-2 不活化ワクチンの使用について、臨床成績、ワクチンの免疫原性および有効性が示された。

[18],[19],[20],[21],[22],[23],[24],[25],[26],[27],[28],[29],[30],[31],[32] 2 試験[22],[26]が第 I 相試験中、5 試験 [25],[28],[29],[30],[31]が第 I/II 相試験中、3 試験[19],[21],[32]が第 II 相試験中、5 試験が第 III 相試験中であった。[18],[20],[23],[24],[27]

中国の Sinovac Biotech 社が開発した不活化 SARS-CoV-2 ワクチン(CoronaVac)の第 I 相および第 II 相試験の報告では、6 μ g 製剤または 3 μ g 製剤のいずれかを 2 回接種した 14 日後および 28 日後に nAb および特異的 IgG 抗体が増加し、6 μ g 群では抗体価の上昇幅が大きかったことが示された。[31],[32]60 歳以上の成人では、2 回目の接種から 28 日後に 6 μ g 群で nAb の抗体陽転率が 99%に達した。【28】このワクチンの第 III 相試験が 3 カ国(トルコ、インドネシア、チリ)で実施された。全体的なワクチンの有効性は 65.3~83.5%の範囲であり、ワクチンは入院を 87.5~100%予防する効果があった。最も多くみられた局所の有害事象は注射部位の疼痛であり、全身性の有害事象としては疲労と筋肉痛が多く報告された。[23],[24],[27]

Sinopharm 社のワクチン製造部門が開発した 2 種類の不活化 SARS-CoV-2 ワクチン(WIV04 株および HB02 株)を用いた第 I/II 相試験でも、同様の結果が得られている。両相の結果から、21 日または 28 日の間隔で 2 回注射した場合には、より短い間隔(14 日間隔)で注射した場合と比較して、高レベルの nAb および特異的 IgG 抗体が産生される可能性があることが示された。[29],[30]アラブ首長国連邦とバーレーンで実施された第 3 相試験では、WIV04 株に基づくワクチンの全体的な有効性は 64%、HB02 株に基づくワクチンの有効性は 73.5%と報告され、入院を完全に回避できる可能性があった。【18】最も多く報告された注射部位の有害事象は疼痛であり、全身性の有害事象で最も発現率が高かったのは発熱と頭痛であった。

Institute of Medical Biology(IMB)と Chinese Academy of Medical Sciences(CAMS)が開発した不活化ワクチンの第 I 相および第 II 相試験の結果、D0/D14 または D0/D28 にワクチンを 2 回注射すると、第 I 相試験では 14 日間隔で中用量群で高かった nAb、抗 N 抗体、抗 S 抗体が高レベルで誘導されたことが報告された。[26]しかしながら、第 II 相試験では 28 日間隔のスケジュールで高用量群の抗体価が高かった。【19】最も多くみられた注射側の有害事象は疼痛であり、軽度で自然に軽快した。軽度の疲労と発熱が最も全身性の有害事象であった。

Bharat Biotech 社が Indian Council of Medical Research と共同で開発した別の不活化ワクチン(BBV152)については、3 段階の試験がインドで完全に実施された。14 日間隔スケジュールの第 1 相では、Algel IMDG を用いた 6 μ g 群で抗体陽転率が高かったが、28 日間隔の第 2 相では、Algel IMDG を用いた 3 μ g 群で抗体陽転率が高かった。3 μ g および 6 μ g の両レジメンで、検出可能な CD4+および CD8+T 細胞応答が誘発された。[21],[22]第 3 相試験におけるワクチンの全体的な有効性は 77.8%であり、B.1.617.2 変異株に対する有効性は 65.2%であった。

【20】最も多く報告された局所および全身の有害事象は、頻度の高い順に、頭痛に加えて注射部位痛および発熱であった。

最後の不活化ワクチン(KCONVAC)は、Shenzhen Kangtai Biological Products と Beijing Minhai Biotechnology が開発したもので、第 I/II 相試験の結果が公表されている。28 日間隔の 5 μ g レジメン群は、14 日間隔の 10 μ g 群よりも高い抗体価を誘発することが明らかになった。このワクチンの 2 回目の投与では、中等度の T 細胞応答が誘導され、インターフェロン(IFN)- γ よりもインターロイキン(IL)-2 の検出率が高かった。【25】接種部位の疼痛及び疲労は多く報告された有害事象であった。

3.1.2.核酸ベースのワクチン

合計 13 の研究が同定され、それらの研究から健康な被験者における SARS-CoV-2 RNA ワクチンの臨床成績、ワクチンの免疫原性および有効性が示された。第 I 相試験は 5 試験[33],[34],[35],[36],[37],第 I/II 相試験は 2 試験、[38],[39]第 II 相試験は 1 試験、[40]第 II/III 相試験は 2 試験、[41],[42],第 III 相試験は 3 試験であった。これらの試験では、SARS-CoV-2 の S タンパクをコードする mRNA が最も多くみられた抗原であった[43],[44],[45]。

Pfizer 社/BIONTECH 社が米国で実施した第 I/II 相試験において、mRNA ワクチンである BNT162b1 の安全、忍容性および免疫原性データが健康な成人 45 名を対象として報告された。初回投与後 21 日目に RBD 結合 IgG 濃度の上昇が報告され、2 回目の投与後 7 日目には大幅に上昇した。SARS-CoV-2 中和抗体は 28 日目(2 回目の接種から 7 日後)に増加した。【39】

BNT162b1 と BNT162b2 の有効性と安全性を評価するために、Pfizer 社/BIONTECH 社が米国の 18-55 歳と 65 歳の 85 歳の被験者を含む 2 つの年齢群に対して第 I 相試験を実施した。2 回目の接種(28 日目または 35 日目に最高抗体価)では、若年成人と高齢者の両方で抗原結合性 IgG およびウイルス中和反応が増強されたが、高齢者の抗体価は若年成人より低かった。高齢者では、BNT162b2 の方が BNT162b1 よりも全身性有害事象の発生率および重症度が低かった。BNT162b1 ワクチンの力価と安全性を評価するために中国で実施された第 1 相試験でも、同様の結果が得られている。【35】一般的に、最も多く報告された局所の有害事象は疼痛であり、最も多く報告された全身性の有害事象は発熱、疲労、頭痛であり、これらは用量依存的な傾向を示し、30 μ g 群で最も発現率が高かった。さらに、高齢者では若年成人と比較して有害事象の発現率が高かった。

BNT162b1 に対する細胞性免疫応答が、ドイツの第 I/II 相試験で評価された。【38】29 日目に、RBD 特異的 CD8+および CD4+T 細胞の大部分から IFN γ が産生された。CD4+および CD8+T 細胞応答の速度は高用量群と比較して低用量群で低かった。追加免疫投与の 7 日後には、より高い血清 nAb が得られた。RBD 結合 IgG は 1 回目の投与から 21 日後に用量依存的に増加し、2 回目の投与から 7 日後(すなわち 29 日目と 43 日目)に追加免疫反応を示したが、43 日目以降は抗体価が低下した(低用量群を除く)。【38】

安全性と有効性の評価をさらに進めるために BNT162b2 が選択された後、16 歳以上の参加者を対象に多施設共同で第 II/III 相試験が実施された。【41】総合効果は 95%と推定された。別の第 III 相試験では、青年期の接種者におけるこのワクチンの効力が評価され、接種者に SARS-CoV-2 の既往があるかどうかにかかわらず、このワ

クチンの有効性は 100%であることが明らかにされた。【45】さらに、第 III 相試験では、1 回目の接種から 6 カ月以内にワクチンの有効性が 91.1%に低下したことが明らかにされている。懸念される変異株に対するワクチンの有効性を評価したところ、BNT162b2 は B.1.351 変異株に対して 100%の予防効果を示した。【42】

米国の Moderna 社が開発した mRNA 1273 ワクチンの第 I 相および第 II 相試験では、接種後に液性免疫および細胞性免疫反応の両方が誘導されることが示された。28 日間隔でスケジュールされた 2 回のワクチン接種により、高レベルの結合 IgG 抗体および中和抗体、CD4 T 細胞(TNF,IL-2,IFN γ 産生),および CD8 T 細胞応答が用量依存的に誘導され、100 μ g レジメンで最も高いセロコンバージョン率が示された。さらに、若年のレシピエントでは免疫応答がより強力であり、この被験者群では高い反応原性も報告された。最も多く報告された局所及び全身の有害事象は、疲労、頭痛及び筋肉痛を伴う注射部位の疼痛であり、頻度の高い順に記載した。[33],[37],[40]

mRNA 1273 ワクチンの 2 つの第 III 相試験が米国で実施され、ワクチンの全体的な有効性はそれぞれ 93.2%と 94.1%であったと報告された。いずれの試験においても、COVID-19 の重症化と死亡を予防する上で同ワクチンの有効性は 100%であったとの結論に達している。[43],[44]

RNA ワクチンについて公表された別の知見は、ドイツとベルギーで実施された CVnCoV ワクチンの第 I 相試験に関連したものである。用量依存的な抗体反応の増加と有害事象の発現率が認められた。一方、2 回目の接種から 2 週間後には、12 μ g 群では 83%が nAb にセロコンバージョンしたのに対し、参加者の 100%が抗 S IgG にセロコンバージョンした。【34】

3.1.3.ベクターベースの SARS-CoV-2 ワクチン

計 16 件の研究が同定され、それらの研究では、健康な被験者におけるベクターベースの SARS-CoV-2 ワクチンの使用について、臨床成績に加えてワクチンの免疫原性および有効性が示された。第 I 相試験が 2 試験、[46],[47]第 I/II 相試験が 7 試験、[48],[49],[50],[51],[52],[53],[54]第 II 相試験が 1 試験、[55]第 II/III 相試験が 3 試験、[56],[57],[58]第 III 相試験が 3 試験であった。[59],[60],[61]

Folegatti ら[54]が英国で実施した第 I/II 相試験では、ChAdOx1 nCoV 19(COV001)ワクチンの免疫反応と反応原性が評価された。スパイク特異的 T 細胞応答および抗スパイク IgG 応答は、それぞれ 14 日目および 28 日目にピークに達した。抗スパイク IgG 応答は追加免疫後に増加した。また、2 回目の投与後には、全被験者で中和活性が認められた。最も多く報告された注射部位反応および全身反応は、それぞれ疼痛および圧痛、疲労、頭痛であった。さらに、標準用量または半用量の追加接種の免疫原性および安全性を比較するため、ChAdOx1 nCoV 19 ワクチンを用いた別の第 I/II 相試験が実施された。ハーブドーズブーストでは、免疫反応が低下し、有害事象の誘発も低下することが示された。[48]英国で実施された ChAdOx1 nCoV 19 の第 II/III 相ワクチンの結果では、3 つの年齢層における 2 つの異なる用量でのワクチン接種の効果を調査することを目的として、低用量ワクチン接種者と標準用量ワクチン接種者の間でアンチスパイク IgG 抗体価および nAb 抗体価に有意な変動は認められなかった。さらに、2 回目のワクチン接種から 1 週間以内に、高齢者は若年成人と比較して有害事象の発生率が低いことが示された。【57】

ワクチンの全体的な有効性は 70.4%であり、標準用量の初回接種レジメンでの 62.1%と比較して、低用量の初回接種レジメンでは 90%と有効性が高かった。注目すべきことに、SARS-CoV-2 の様々な変異株に対するワクチンの有効性を検討するために、その後 3 つの試験が実施された。ChAdOx1 nCoV 19 は、P.1 変異株に対して 63.6%、B.1.1.7 変異株に対して 61.7%、B.1.351 変異株に対してわずか 10.6%の有効性を示すと推定されている。[51],[56],[59]

第 I/II 相試験では、ともに SARS-CoV-2 のスパイク糖タンパク質遺伝子を保有する組換えアデノウイルス 26 型 (rAd26)ベクターと組換えアデノウイルス 5 型(rAd5)ベクターで構成される異種新型コロナウイルス感染症ワクチン(Gam COVID Vac または Sputnik V)の試験が行われた。SARS-CoV-2 RBD 特異的 IgG は、最後の予防接種から 14 日目に全被験者で検出された。細胞性免疫応答(IFN γ 産生またはリンパ球増殖)が 28 日目に全被験者で検出された。【50】ワクチンの第 III 相試験では、RBD 特異的 IgG および nAb の抗体陽転率がそれぞれ 98.25%および 95.83%であった。また、この試験では、中等度または重度の COVID-19 を完全に予防できる可能性があるワクチンの全体的な有効性が 91.1%と報告された。[60]よくみられた局所の有害事象は注射部位の疼痛であり、頭痛と無力症はよく報告される全身性の有害事象であった。

ベルギーと米国で実施された他の 2 つの臨床試験では、Johnson&Johnson 社が開発した Ad26 ベクター新型コロナウイルス感染症ワクチン(Ad26.COV2.S)が第 I/II 相試験で安全かつ有効であるかが検討された。このワクチンは、2 回目の接種後に許容可能な力価の nAb および T 細胞応答を誘導した。[46],[53]Ad26.COV2.S ワクチンの単回投与方法による世界的な有効性解析では、中等症から重症の病型に対して 66.3%、重症から重症の病型に対して 73.1%の予防効果があると推定された。さらに、このワクチンは B.1.351 変異株の感染予防において 52%の有効性を示した。頭痛、疲労、筋肉痛を伴う注射部位の痛みは、最もよく報告される有害事象と考えられている[61]。

さらに、Zhu らが実施したヒトを対象とした最初の第 I 相試験では、Beijing Institute of Biotechnology(Beijing,China)と CanSino Biologics(Tianjin,China)が開発した Ad5 ベクター新型コロナウイルス感染症ワクチンの安全性試験と免疫原性試験が健康成人を対象に実施された。[47]第 I 相では 3 回のウイルス粒子接種、第 II 相では 2 回のウイルス粒子接種を含む用量漸増法により、ワクチンの単回筋肉内注射が検討された。RBD に対する抗体反応は、3 群全てで 14 日目から検出され、28 日目にピークに達した。CD4+および CD8+T 細胞から産生された IFN γ がワクチン接種後 14 日目および 28 日目に報告された。高頻度に認められた局所の有害事象である注射部位疼痛に加えて、発熱、疲労及び頭痛が最も多く報告された全身性の有害事象であり、大ウイルス粒子群で発現率が高かった。

アデノウイルスベクターワクチンとは別に、他の 2 つの第 I/II 相試験では、ワクチンベクターとしてバキュロウイルスが利用された。[49],[52]中国で実施された最初の試験では、高用量の 3 剤併用投与群における nAb の抗体陽転率が成人で 96~100%、高齢者で 73~78%であったことが報告された。[52]後者の試験では、2 種類のアジュバントを用いてワクチンの免疫応答が評価された。その結果、ワクチン接種の 36 日後には、nAb 価は AF03 アジュバント投与群で高く、一方で結合 Ab 価は AS03 アジュバント投与群で高く、ワクチンとアジュバントの併用

投与を受けた全被験者で完全な抗体陽転が認められた。さらに、AS03 および AF03 をアジュバントとして投与した群では、局所および全身の有害事象の発現頻度がそれぞれ高かった。【49】

3.1.4.SARS-CoV-2 サブユニットワクチン

計 9 件の研究が特定され、それらの研究では、健康な被験者におけるベクターベースの SARS-CoV-2 ワクチンの使用について、臨床成績に加えてワクチンの免疫原性および有効性が示された。

[62],[63],[64],[65],[66],[67],[68],[69],[70]4 試験が第 I 相試験、[62],[65],[66],[70]1 試験が第 I/II 相試験、[69]3 試験が第 II 相試験、[63],[67],[68]および 1 試験が第 III 相試験であった。【64】

SARS-CoV-2 組換えスパイクタンパク質ナノ粒子ワクチンである NVX-CoV2373 は、Novavax 社が特許を取得したサポニンベースの Matrix M をアジュバントとして添加した精製コロナウイルススパイク(S)タンパク質(SARS-CoV-2 rS と命名)を含有する。オーストラリアで実施された第 I 相試験の結果から、5 μ g のアジュバント添加レジメンを 2 回投与することで、抗スパイク IgG および nAb が確実に誘導され、ヒト回復期血清でみられるものより数値的に優れていた(それぞれ 4-6 倍および 4 倍)ことが示された。ワクチン接種 28 日後に Th1 応答の増加が報告された。【65】この第 II 相試験では、NVX CoV2373 ワクチンを健康な成人に 1 回または 2 回接種する 2 つの異なる接種レジメンで接種し、免疫原性および安全性が評価された。5 μ g および 25 μ g の 2 つの投与レジメンでは、抗 S IgG 抗体価に差は認められず、抗体陽転率はそれぞれ 98%および 100%であった。抗 S IgG 抗体価および nAb 抗体価は若年被験者で高く、この年齢層では有害事象の発生頻度が高かった。【63】安全性の解析結果から、2 回目の投与でより重度の有害事象が認められた。NVX CoV2373 の第 III 相試験の結果から、B.1.1.7 変異株に対するワクチンの有効性は全体で 89.7%であったが、86.3%に低下したことが示された。[64]B.1.351 変異株に対する予防効果に関しては、ワクチンの有効性はベースライン時の血清反応陰性群で 49.4%、ベースライン時の血清反応陽性群で 52.6%と、ワクチンの有効性は低かった。【67】

SARS-CoV-2 の融合蛋白を含む組換え新型コロナウイルス感染症ワクチン(V 01)の第 I 相および第 II 相試験が中国で実施された。nAb 抗体価は 2 回目の接種から 2 週間後にピークに達し、4 週間後にはわずかに低下したものの、その後も高値を維持した。ワクチン接種を受けた被験者のほぼ全員が、追加接種後に RBD 結合抗体および nAb 反応を発現し、単回投与群では免疫原性が低下した。ワクチン関連の有害事象は、高齢の接種者および高用量レジメンを受けた接種者で軽度であった。最も多く報告された局所の有害事象である疼痛に加えて、高頻度に報告された全身性の有害事象として発熱、頭痛及び筋痛が挙げられた。[68],[70]

別のタンパク質サブユニットワクチン(SCB 2019)がオーストラリアの QEII Medical Centre によって開発され、Richmond らによる第 I 相試験で検討された[66]。この試験では、アジュバント添加ワクチン群のほぼ全ての被験者で血清変換が認められたが、アジュバント非添加の SCB 2019 に対する抗体反応はほとんどまたは全く認められなかった。同様に、アジュバント添加群では IFN- γ および IL 2 陽性の CD4 陽性 T 細胞が増加し、アジュバント非添加群では細胞性免疫応答が認められなかった。ワクチンの安全性プロファイルを考慮すると、2 回目の接種後には有害事象の頻度および重症度が上昇し、注射部位痛、頭痛、および疲労が優勢となった。【66】

Chappell らが開発した、三量体にグリコシル化された SARS-CoV-2 スパイク糖タンパク質エクストドメインを含む組換えワクチンによる免疫では、2 回目の接種から 4 週間後に追加免疫を行うと、免疫を受けた全個体で効果的な抗体応答が誘導され、抗体価に投与群間で差は認められなかった。さらに、全てのワクチン投与群で CD4 陽性 T 細胞数の増加が認められ、CD8 陽性 T 細胞応答は検出されなかった。ワクチンの安全性プロファイルを検討したところ、重篤な有害事象は認められなかった。【62】

ZF2001 は、中国科学院微生物研究所が開発した SARS-CoV-2 サブユニットワクチンである。第 I/II 相試験における 3 回投与レジメンでは、中和抗体と結合抗体の両方が確実に誘導され、25µg の低用量群ではより高い抗体価が誘導されたことが示された。さらに、このワクチンは Th1(IFN γ および IL-2)と Th2(IL-4 および IL-5)の両方のサイトカイン産生を中等度のレベルで誘発することができた。ワクチン接種後 1 週間以内では、疼痛、発赤、そう痒は局所の有害事象である可能性が高く、咳嗽、発熱、頭痛は高頻度に報告される全身性の有害事象であると考えられた。【69】

3.1.5.SARS-CoV-2 ウイルス様粒子(VLP)ワクチン

VLP ベースの新型コロナウイルス感染症ワクチン候補の 1 つは、Medicago 社によって開発された。【71】 Medicago 社の新型コロナウイルス感染症ワクチン候補である植物由来のコロナウイルスウイルス様粒子 (CoVLP)の第 I 相試験における免疫原性の結果から、CoVLP 単独では弱い体液性応答しか引き起こされないが、アジュバント添加製剤(GSK パンデミックアジュバント[AS03]および Dynavax 社の CpG 1018™)では抗スパイク IgG および nAb のほか、IFN γ および IL4 応答を改善する可能性があることが実証された。局所性及び全身性の重篤な特定有害事象は認められず、最も多く報告された注射部位反応は疼痛であった。彼らの知見は、CoVLP(3.75µg)+AS03 レジメンがさらなる臨床評価のために考慮されうることを示唆している。【71】

3.2.注目すべき基礎疾患を有する患者における COVID-19 ワクチンの免疫原性および安全性

これまでに計 34 件の研究で、悪性腫瘍(固形腫瘍および血液悪性腫瘍),[72],[73],[74],[75],[76],[77],[78],[79],[80]の移植レシピエント、[81],[82],[83],[84],[85],[86],[87],[88],[89],[90],[91],[92],[93]の透析患者、[85],[94],[95],[96],[97],[98],[99]の炎症性リウマチ性疾患、[100],[101],[102]の先天性免疫異常、[103]の免疫介在性炎症性疾患、[104]および妊娠中または授乳中の女性など、様々な基礎疾患または特異的疾患を有する患者を対象として、COVID-19 ワクチンの免疫原性および/または安全性が評価されている。[105]COVID-19 ワクチンの mRNA(BNT162b2 および mRNA 1273 COVID-19 ワクチン)の効果を評価した研究は、COVID-19 アデノウイルスプラットフォーム(ChAdOx1/nCoV 19)も評価した 2 つの研究を除いて、いずれも[96],[106]であった(表 2)。

表 2

特定の基礎疾患を有する個人における COVID-19 ワクチンの免疫原性および安全性

First author (Reference)	Country	Underlying disease	Study design	Vaccine type and dose	Time point of analysis after vaccine dose	Number of participants	Age (years)	Sex	Vaccine immunogenicity	Vaccine safety	Reference	
Hematological malignancies												
Macklis et al.	Lithuania	Hematological malignancies	Prospective cohort	BN162b2, first and second dose	0-10 days before the first dose, on the day of second dose, 7 to 21 days after the second dose	Cases (n=372), Controls (n=67)	Median [IQR]: 60 [30-72]	Female: 209 Male: 416	Anti-S1 IgG antibody responses after two vaccine doses: cases 46% AI/mL [IQR: 1292-26672], Controls: 219% AI/mL [14831-33553], p<0.0001	N/A	(172)	
Vaa Oskanen et al.	USA	Multiple myeloma	Prospective cohort	BN162b2 (mRNA-1273)	>10 days after the second dose	N=560	Median [range]: 69 [38-93]	Female: 169 Male: 151	Of the fully immunized multiple myeloma patients, 84.2% (210/260) mounted measurable SARS-CoV-2 spike-binding IgG antibody levels. Antibody levels in the 38 fully vaccinated multiple myeloma patients with prior reported COVID-19 infections were 10 times higher than those of multiple myeloma patients that were naive at the time of vaccination (median for COVID-19 seropositive: 801 AI/mL [range: 9-7,882 AI/mL] versus median for COVID-19 naive MM patients: 68.2 AI/mL [range: 0-3,174 AI/mL], p<0.001).	N/A	(175)	
Harrington et al.	UK	Chronic myeloid leukaemia	Cohort	BN162b2, first dose	Safety was assessed by 2 weekly myeloid cells. Efficacy was assessed 3 weeks after the first vaccine injection.	N=16	Mean [SD]: 43.6 [14.9]	Female: 4 Male: 12	Anti-Spike IgG was detected in 14/16 (87.5%). All developed a neutralizing antibody response (i.e. serum dilution that inhibits 10% infection). T-cell response was seen in 14/15 (93.3%) of patients. Polyfunctional responses seen in 12/15 (80%) patients.	Localized inflammation (56.3%) Treatment like (8.3%)	(176)	
Harrington et al.	UK	Myeloproliferative neoplasms (e.g. essential thrombocythemia, myelofibrosis, and polycythemia vera)	Cohort study	BN162b2, first dose	Efficacy: Median of 21 days (IQR: 21-21) following first injection. Safety: 7 days after administration	N=21	Mean [SD]: 55.0 [10.7]	Female: 14 Male: 7	A positive anti-S IgG was seen in 76.1% of patients following vaccination. The median anti-S IgG EC50 amongst positive samples was 250 (IQR 25-4544). Positive neutralizing antibodies were detected in 85.7% of patients, with a median ID50 of 457 (IQR 130.3-2622). High t=50) neutralizing titres were observed in 42.9% of patients.	The vaccine was well tolerated and generally well tolerated with 57.1% patients reporting localized inflammation and 47.6% of patients reporting systemic side effects including flu-like illness, fatigue and gastrointestinal symptoms, following injection.	(177)	
Solid tumours												
Fung et al.	Italy	Solid tumours in previously infected patients (Cases: 63%, Controls: 63.6%) Hematological malignancies in previously infected patients (Cases: 37%, Controls: 36.4%)	Retrospective cohort	BN162b2, first and second dose	At work three after the first dose	RT-PCR confirmed (n=74), seropositive Patients (n=15), Controls (n=124)	Median [IQR]: 62 [28-86]	Female: 118 Male: 125	Seropositive: (Median[range]: 62 [28-86]); Seronegative: (Median[range]: 68 [31-85])	After first dose: increasing seropositive patients to 81 of 68 (91.0%); S-IgG median value 15,027 AI/mL (range: 0-40,000) seronegative patients in 94 of 154 (61.0%); median S-IgG value 104.2 AI/mL (range: 0-38,727). After second dose: increasing seropositive patients to 86/89 (96.6%); seronegative patients in 152 of 154 (85.7%)	N/A	(173)
Akdeniz et al.	USA and Saudi Arabia	Solid tumours (n=100) Hematological malignancies (n=25)	Prospective cohort	mRNA-1273 (n=93), BN162b2 (n=30), first and second dose	Three weeks after first dose of BN162b2 and 4 weeks after first dose of mRNA-1273 and at 5 weeks after second dose of mRNA-1273 or 4 weeks after second dose of BN162b2	N=131	Median [IQR]: 63 [55-69]	Female: 59 Male: 72	94% of participants achieved seroconversion after receipt of two vaccine doses. Seroconversion rate after the first dose was significantly lower than after the second dose (p<0.0001). 8% did not develop any antibodies after two doses.	N/A	(174)	
Recon-Ricciardi et al.	France	≥16 year-old patients under treatment for a solid tumour or within 6 months after treatment	Retrospective analysis	mRNA-1273; BN162b2; second dose	Before first administration, before second administration and one month after the second administration of the vaccine.	N=13	Mean [SD]: 67.6 [14.8]	Female: 2 Male: 10	All patients but 1 had pre-vaccination negative serology; 7 of 10 patients tested had positive serology before second vaccine injection, and 9 of 10 patients had positive serology one month after the second injection.	Five patients did not report any side effects after the first injection and 4 after the second injection. Main local symptoms: injection-site pain (9 and 2 patients after the first and second dose). Main systemic reactions: Fatigue (2 and 5 patients after the first and second dose).	(178)	
Meakin et al.	UK	Patients with solid cancer (n=50), patients with hematological cancer (n=54)	Prospective observational study	BN162b2; second dose	Before vaccination and at 3 weeks and 5 weeks after the first vaccination, 21 days after vaccination for evaluation of vaccine boosting on seroconversion	Patients with cancer (n=131); healthy controls (n=54)	Median [IQR]: 73.0 [61.5-79.5]; healthy controls (n=54): 69.5 [51.3-80.0]	Female: 99 Male: 106	The proportion of positive anti-S IgG titers were 94%, 30%, and 18% in controls, patients with solid cancer, and patients with hematological malignancies, respectively, and 99% of patients with solid cancer, 100% of healthy controls, and 96% of patients with hematological malignancies who received second dose were seropositive, compared with 30%, 80%, and 11%, respectively, who did not receive a boost.	No toxicities were reported in 52% of patients with cancer following the first dose and in 71% of patients with cancer following the second dose. No toxicities were reported in 38% of healthy controls after the first dose and in 31% after the second dose. Injection-site pain was the most commonly reported local reaction (35% of patients with cancer, 48% of healthy controls). No vaccine-related deaths were reported.	(192)	
Transplant patients												
Schramm et al.	Germany	Transplant patients (11-3 years post heart (n=42), lung (n=7), or heart-kidney (n=1))	Prospective cohort	BN162b2; first and second dose	Pre-vaccination, 21 days after the first vaccine dose and 21 days after the second vaccine dose	Transplant patients (n=90); healthy staff members (n=30)	Median [SD]: 50 [10]; healthy staff members (Mean [SD]: 47 [10])	Female: 18 Male: 12	IgG response After first dose: All but one control subject had anti-SARS-CoV-2 IgG titers above the cut-off value of 7.1 BAU/mL. After second dose: anti-SARS-CoV-2 IgG titers increased in all individuals. nAb response After first dose: a positive immunization effect (cut-off > 20% inhibition) in 62% of control and no patient in the case group. After second dose: inhibitory capacity in all controls, no significant increase in inhibitory capacity of cases. T-cell response	N/A	(181)	

*本翻訳は MediTRANS(<http://www.mcl-corp.jp/meditrans/>)という機械(AI)翻訳エンジンによるものであり、人による翻訳内容の検証等は行っていません。従いまして本翻訳の利用に際しては、原著論文が正であることをご理解の上、あくまでも個人の理解のための参考に留めていただきますようお願いいたします。

										Lower IgM response to spike antigens of SARS-CoV-2 peptides in cases than controls (median: 0.631 vs. 0.532, p=0.0001).		
Chevallier et al.	France	Individuals receiving allogeneic hematopoietic stem cell transplant	Prospective cohort	BNT162b2, first dose	At the time of the second injection	Case: 94 Controls: 24	Median (range): 57 [29-75]	Female: 45 Male: 47	55% rate of seroconversion in all-transplanted patients compared to 100% for the controls (p=0.061).	Any reactions: Cases (45/94 (47.8%)) Controls (16/24 (66.6%)) None of the participants required medical attention after the vaccination.	082	
Narasimhan et al.	USA	Long-transplant recipients	Cohort	mRNA-1273 (374) and BNT162b2 (665), two-dose regimen	Median time of 17.5 days after two-dose of BNT162b2 Median time of 19 days after two-dose of mRNA-1273	Spike-specific IgG antibody positive: n= 18 Spike-specific IgG antibody negative: n= 55	Median (IQR): 69 [53.5-89.3]	Female: 26 Male: 47	18/77 of SARS-CoV-2 uninfected long transplant patients generated a positive spike IgG response (30% of mRNA-1273 and 15% of BNT162b2 recipients). Transplant recipient patients elicited a significantly lower median spike-specific IgG response (1.7 AU/mL, 95% CI: 0.6-7.5 AU/mL) compared to non-transplanted, uninfected native subjects (4.209 AU/mL, 95% CI: 11.261-18.836 AU/mL, p=0.0001).	N/A	083	
Mahmud et al.	USA	Solid organ transplant recipients (188 kidney, 105 liver, 10 heart, 14 combined organ transplants)	Retrospective, observational study	BNT162b2 (n= 324), mRNA-1273 (n= 206), AZD1225.5 (n= 27), first and second dose	NA	N= 597	Median (range): 62 [16-91]	Female: 208 Male: 348	Six of 96 (6.12%) receiving one dose developed SARS-CoV-2 infection. Positive SARS-CoV-2 NAAT 214 days post-oncology series completion, occurred in 3 of 459 (0.65%).	N/A	084	
Dambis et al.	France	Kidney transplant recipients and hemodialysis patients	Retrospective observational study	BNT162b2, first dose	0, 14, 28, 56, and 98 days after the first dose.	Patients undergoing hemodialysis (n= 76), kidney transplant recipients (n= 74), healthy controls (n= 7)	Patients undergoing hemodialysis (Mean [SD]: 71.5 [12.8]); kidney transplant recipients (Mean [SD]: 64.8 [11.2]); healthy controls (Mean [SD]: 51.6 [6.4]).	Female: 65 Male: 94	In controls, antibodies were detected at a positive level (>13 AU/mL) at day 14 post injection. It increased progressively to peak at day 56 (1002 AU/mL [IQR]: 735.0-1642.0). Patients undergoing hemodialysis had lower titers than peaked at day 56 (478 AU/mL [IQR]: 81.4-228.0). A positive antibody level was detected in only three transplant recipients at day 36.	N/A	085	
Miele et al.	Italy	Solid organ transplant recipients	Cohort	BNT162b2, second dose	At least 15 days after the administration of the second dose	Solid organ transplant recipients (n= 16); immunocompetent subjects (n= 28)	Solid organ transplant recipients (Mean [SD]: 57 [15.9]); immunocompetent subjects (Mean [SD]: 44 [17.2]).	Female: 16 Male: 23	All immunocompetent resulted positive for anti-SARS-CoV2 IgG, but only 4/16 solid organ transplant recipients (13%) had positive serology, showing besides a much lower mean titer of anti-viral antibodies of 47.52 AU/mL versus 253 AU/mL in immunocompetent. Humoral response was significantly lower in Solid organ transplant recipients than in immunocompetent (p<0.0001).	N/A	086	
Chawal Sang et al.	USA	Kidney transplant recipients	Cross-sectional	BNT162b2 (n= 2), mRNA-1273 (n= 2), second dose	Follow-up from vaccine completion to COVID-19 diagnosis (Median: 33 days)	N= 7	Mean (SD): 63.0 [11.0]	Female: 2 Male: 5	3/7 patients had detectable Sars-CoV-2 spike-IgG antibody, while 2/7 had both spike and nucleocapsid protein IgG at the time of COVID-19 diagnosis.	4/7 were hospitalized, however only 2 developed severe COVID-19 symptoms requiring supplemental oxygenation, intubation and debridement.	087	
Haslin et al.	Canada, Republic	Long transplant recipients	Cohort study	BNT162b2, first and second dose	SARS-CoV-2 spike-IgG detection: immediately before 1st dose or 2nd dose; 1 week after 2nd dose; 4-6 weeks after 2nd dose SARS-CoV-2 spike specific T cell response detection: 9 weeks after 2nd dose	Vaccinated long transplant recipients (n= 40) Post-COVID long transplant recipients (n= 33)	Vaccinated long transplant recipients (Mean [SD]: 52.1 [14.7]) Post-COVID long transplant recipients (Mean [SD]: 51.6 [15.5])	Female: 33 Male: 48	None of the vaccines tested after two doses of the mRNA BNT162b2 vaccine developed anti-SARS-CoV-2 IgG, while 45% patients presented an antibody response after SARS-CoV-2 infection. SARS-CoV-2 specific T-cells were detected in 4 out of 12 tested patients.	N/A	088	
Ishtaiya Zaidi et al.	Israel	Heart transplant recipients	Prospective single-center cohort study	BNT162b2, second dose	At days 21-26 and days 35-40 after the first vaccine dose	N= 42	Median (IQR): 61 [44-69]	Female: 7 Male: 35	13% demonstrated the presence of positive S-IgG antibody titers in response to the first vaccine dose [geometric mean titer: 30 (IQR 14-259) AU/mL]. 49% induced S-IgG antibodies in response to either the first or the full two-dose vaccine schedule [geometric mean titer: 426 (IQR 106-842) AU/mL].	Pain at the injection site (71%), Redness (76%), Fatigue (14%), Myalgia (10%), Arthralgia (12%), Headache (5%), and Systemic fever (7%)	089	
Korth et al.	Germany	Renal transplant recipients	Cohort	BNT162b2, second dose	3 days after the second dose	Renal transplant recipients (n= 23); healthy controls (n= 23)	Renal transplant recipients (Mean [SD]: 37.7 [13.3]); healthy controls (Mean [SD]: 44.4 [9.2])	Female: 26 Male: 20	Only 5 of 23 (22%) renal transplant recipients were tested positive for SARS-CoV-2 IgG antibodies after the second dose of vaccine. All 23 (100%) controls were tested positive for antibodies after the second dose. The mean SARS-CoV-2 IgG titer was 50.9 (SD: 138.7) and 123.7 (SD: 151.3) AU/mL in cases and controls, respectively.	N/A	090	
Elmroch et al.	Israel	Liver transplant recipients	Cohort	BNT162b2, second dose	Mean time period between administration of the vaccinations and antibody testing after the second dose was 14.6 (SD: 3.2) days in cases and 15.8 (SD: 2.9) days in controls.	Liver transplant recipients (n= 60); healthy controls (n= 25)	Liver transplant recipients (Mean [SD]: 60.1 [12.8]); healthy controls (Mean [SD]: 52.7 [11.3])	Female: 41 Male: 64	Immunogenicity among liver transplant recipients was significantly lower with positive serology in only 47.5% (p<0.001). Antibody titer was also significantly lower in this group (mean 95.41 AU/mL vs. 280.3 AU/mL in controls, p=0.001).	Injection-site reactions occurred in 60.3% of cases and 71% of controls following the first dose. It occurred in 53.5% of cases and 71% of controls following second dose. The frequency of systemic events was 19.7% and 28% among cases and controls, respectively. The most common systemic side effects were fatigue, headache, and myalgia.	091	
Hemodialysis patients												
Broseto et al.	Spain	Hemodialysis patients	Observational prospective multicenter cohort study	BNT162b2 (n= 224), mRNA-1273 (n= 206), AZD1225.5 (n= 27), first and second dose	3 weeks after completing - vaccination.	N= 175	Mean (SD): 76.9 [15.0]	Female: 37 Male: 118	91.7% of patients who were seronegative at baseline developed a response (humoral, cellular, or both) 95.4% of those patients seroconverted, while 62% of those tested for cellular immunity had a positive response.	N/A	094	
Longline et al.	France	Patients on hemodialysis (n= 57) or peritoneal dialysis (n= 24)	Prospective cohort	BNT162b2, second (n= 97) or third (n= 7) dose	One-month follow-up after the second and third doses	N= 112	Mean (SD): 64.0 [14.6]	Female: 35 Male: 77	The seroconversion rate after the first dose was 21.22%. The seroconversion rate after the second dose was 84.1%. Overall, anti-SARS-CoV-2 antibodies were detected in 90.2% of patients. The seroconversion rate after two or three doses was 89.6%.	No serious adverse events were reported by patients who received the vaccine	095	

*本翻訳は MediTRANS(<http://www.mcl-corp.jp/meditrans/>)という機械(AI)翻訳エンジンによるものであり、人による翻訳内容の検証等は行っていません。従いまして本翻訳の利用に際しては、原著論文が正であることをご理解の上、あくまでも個人の理解のための参考に留めていただきますようお願いいたします。

												There were fatigue (n=13), myalgia (n=15) and low fever (n=7) within the first 24 hours.	
Levy et al.	Germany	Patients on hemodialysis or peritoneal dialysis	Multicenter prospective observational pilot study	BNT162b2 and ChAdOx1 nCoV-19; first dose	Time from first vaccination to sampling was 14 days for hemodialysis patients, 17.5 days for peritoneal dialysis patients and 14 days for staff.	Hemodialysis patients (n=25); peritoneal dialysis patients (n=4) and healthy staff (n=14)	Patients on hemodialysis (Median [IQR]: 64 [61-67]); peritoneal dialysis (Median [range]: 60 [52-79]); and healthy staff (Median [range]: 54 [35-96])	Female: 25 Male: 16	Vaccination responder rates (i.e. SARS-CoV-2 spike IgG levels ≥ 10 AU/mL) were 17.4% (4/23) in hemodialysis patients, 100% (4/4) in peritoneal dialysis patients and 57.1% (8/14) in controls (Hemodialysis vs. Peritoneal dialysis: $p=0.004$, Hemodialysis vs. controls: $p=0.027$). IgM coke levels were 0.88 (0.63-7.46) and Serological protein Index levels were 1.0 (1.4-6.0) in hemodialysis patients.	N/A	(96)		
Strauss et al.	Austria	Hemodialysis patients	Prospective cohort study	BNT162b2, second dose	21 days after the second dose	Hemodialysis patients (n=81); healthy controls (n=80)	Hemodialysis patients (Mean [range]: 67 [34-88]); healthy controls (Mean [range]: 49 [29-65])	Female: 69 Male: 101	The hemodialysis patients had significantly lower anti-SARS-CoV-2 S antibody titres than the control patients (Median: 171 U/ml vs. 2,380 U/ml); 27% of hemodialysis patients did not develop a protective antibody titre (i.e. >20 U/ml)	No grade 4 adverse events (emergency department visit or hospitalization) were reported in either group. The control group reported significantly more local adverse events (first dose: $p=0.009$; second dose: $p=0.0001$) and more systemic adverse events after both vaccine doses (first dose: $p=0.0005$; second dose: $p=0.0006$) compared to the dialysis group.	(97)		
Jahn et al.	Germany	Patients on hemodialysis	Cohort	BNT162b2, second dose	Patients on hemodialysis (Median [IQR]: 7.0 [3.0-10.0]); healthy controls (Median [IQR]: 13.0 [3.0-13.0]) days	Patients on hemodialysis (n=72); healthy controls (n=16)	Patients on hemodialysis (Median [IQR]: 68.0 [60.0-77.0]); healthy controls (Median [IQR]: 65.5 [41.2-84.7])	Female: 40 Male: 48	95% of patients on hemodialysis were tested positive for SARS-CoV-2 IgG after vaccination. The median antibody titre in all hemodialysis patients was 386.5 AU/mL (IQR: 19.6-606.0). Median antibody titre was 800 BAU/mL (IQR: 320.5-900.6) in controls. Antibody titres were detected in all tested controls.	Only mild localized pain at the injection-site was frequently reported by the hemodialysis patients	(98)		
Agha et al.	USA	Hematological malignancies	Cohort	mRNA-1273 (n=47); BNT162b2 (n=34); second dose	Median [IQR]: 23 [18-31] days	N=77	Median [IQR]: 71 [65-77]	Female: 52 Male: 45	31/67 patients (46.3%) had a negative antibody result after vaccination. Patients with CLL were significantly less likely to develop SARS-CoV-2 antibodies compared to patients with other hematological malignancies (23.1% (3/13) versus 59.6% (15/25), respectively, $p=0.01$).	N/A	(99)		
Gropper et al.	Israel	Patients on maintenance hemodialysis	Cohort	BNT162b2, second dose	Median of 58 days after receipt of the second dose	Patients on maintenance hemodialysis (n=6); healthy controls (n=95)	Hemodialysis patient (Mean [SD]: 74.0 [11.6]); healthy controls (Mean [SD]: 27.0 [9.0])	Female: 93 Male: 68	100% of subjects in the control group developed an antibody response compared with 90% positive responders in the dialysis group. The IgG levels in the dialysis group (median: 2906; IQR: 1128-3651) were significantly lower than in the control group (median: 7481; IQR: 3687-15471); $p=0.001$).	N/A	(100)		
Zit et al.	Austria	Patients on hemodialysis	Observational study	mRNA-1273 (n=9); BNT162b2 (n=34); first and second dose	Safety: At every dialysis session during the first post-vaccination week after the first and second vaccine dose. Efficacy: Four weeks after vaccination	N=30	Mean [SD]: 63.6 [14.8]	Female: 16 Male: 14	42% of the patients developed a positive antibody response with an anti-SARS-CoV-2 spike IgG median (IQR) of 280 (11.7-51.8) BAU/mL; 97.9% were seropositive with a concentration of 1075 (296.3-1735) BAU/mL.	Local reaction: Pain at the injection site was the most commonly reported local reaction (mild degree in 36% after first dose, 29.2%, 2.1%, and 2.1% had mild, moderate, and severe after the second dose). Systemic reaction: Diarrhea (4% mild, 4% moderate) and fatigue (8% mild) were the most frequent after the first injection.	(101)		

Other diseases												
Rahben-Bath et al.	Sweden	Rheumatoid arthritis	Non-interventive, prospective, observational trial	mRNA-1273 (n=9); BNT162b2 (n=84); first and second dose	Baseline, 3 weeks after the first vaccination, and 2 weeks after the second vaccination.	Case: 13 Control: 20	Case (Mean [SD]: 64.4 [11.5]); Control (Mean [SD]: 44.8 [13.9])	Female: 43 Male: 30	Vaccine induced antibody titres to SARS-CoV-2 S1 protein were significantly lower in patients with rheumatoid arthritis 3 weeks after the first vaccination (median 0.4 U/mL, IQR 0.4-2.13) and 2 weeks after the second vaccination (657 U/mL, IQR 188-2500) than in the control group (3 weeks after first vaccination: 59.2 U/mL, IQR 24.8-132.2 weeks after second vaccination: 2580 U/mL, IQR 2508-2580)	N/A	(102)	
Hagan et al.	Israel	Idiopathic thrombocytopenic purpura	Cohort	BNT162b2, two doses	2 weeks after recovery from COVID-19 (i.e. 10 days following a positive SARS-CoV-2 RT-PCR test and no symptoms for at least 3 days) in convalescent donors; 2 weeks after the second vaccine dose for others	N=26	Mean [SD]: 48.5 [14.3]	Female: 15 Male: 11	18 developed specific antibody response. 19 showed 8-7-peptide-specific T-cell response.	9 patients reported injection site pain following the first dose; 3 patients reported fever following second dose. One patient with COVID reported unilatered as they longed to stop the first 5 days. None of the patients reported long-lasting adverse effects.	(103)	
Brian-Masovec et al.	Israel	Inflammatory rheumatic diseases	Cohort	BNT162b2, first and second dose	4-6 weeks after receiving the second dose of vaccine	N=264	Mean [SD]: 57.6 [13.2]	Female: 201 Male: 63	227 patients (86%) received IgG Ab against SARS-CoV-2 (mean [SD]: 5830.8 (9337) AU/mL) and 37 patients (14%) did not. 52% of anti-CD28-treated patients did not develop a significant humoral response. The IgG Ab titres were significantly higher in the vaccinated patients compared with the received COVID-19 patients with inflammatory rheumatic diseases (mean [SD]: 6164.27 (9391.0) AU/mL, median 3858 AU/mL vs. mean [SD]: 2044.8 (4944.8), median 880 AU/mL, $p=0.07$). Binding, neutralizing, and functional non-neutralizing antibody responses as well as CD4 and CD8 T-cell responses were present in pregnant, lactating, and nonpregnant women. Following vaccination, binding and neutralizing antibodies were also observed in infant cord blood and breast milk. Binding and neutralizing antibody titres against the SARS-CoV-2 B.1.1.7 and B.1.351 variants of concern were reduced, but T-cell responses were preserved against viral variants.	There were minor side effects, including local pain, redness or swelling at injection site (58%), fatigue (16%), muscle sore (12%), headache (20%), low grade fever (3%).	(104)	
Collier et al.	USA	Pregnant and lactating women	Prospective cohort study	BNT162b2 and mRNA-1273, second dose	Non-pregnant women: 31 days (IQR: 17-27 days) after the second vaccine dose. Pregnant women: 21 days (IQR: 18-36 days). Lactating women: 26 days (IQR: 19-31 days).	Vaccinated (n=103); Unvaccinated (n=28)	Range: 18-45	Female: 131 Male: 0	Of the healthy participants, 25 (96.1%) of 26 demonstrated adequate humoral immune response. Patients with IMED who on methotrexate achieved a similar rate of high antibody titres (24/26, 92.3%), whereas those on methotrexate had a lower rate of humoral response (18/25, 72.0%).	Fever was reported in 27 (26.2%) pregnant (52%), lactating (44%) women.	(105)	
Haberman et al.	USA	Patients with immune-mediated inflammatory diseases (IMiDs) on methotrexate treatment	Cohort	BNT162b2, second dose	IMiDs on methotrexate (Median [IQR]: 34.6 [21-73]); IMiDs with no methotrexate (Median [IQR]: 52.5 [25-45]); healthy controls (Median [IQR]: 28 [23-44]) days post prime dose	Patients with immune-mediated inflammatory diseases (n=51); controls (n=29)	IMiDs on methotrexate (Median [IQR]: 63.2 [32-77]); IMiDs with no methotrexate (Median [IQR]: 48.1 [29-79]); healthy controls (Median [IQR]: 48.2 [28-74])	Female: 52 Male: 25	Of the healthy participants, 25 (96.1%) of 26 demonstrated adequate humoral immune response. Patients with IMED who on methotrexate achieved a similar rate of high antibody titres (24/26, 92.3%), whereas those on methotrexate had a lower rate of humoral response (18/25, 72.0%).	N/A	(106)	

Wissengren et al.	Israel	Patients with cancer treated with immune-checkpoint inhibitors	Cohort	BNT162b2, second dose	17-21 days after the first dose and at a median of 19 days (IQR: 12-31) after the second dose.	N=134	Median (range): 72 [29-95]	Female: 61 Male: 73	N/A	Fatigue (34%), headache (16%), muscle pain (34%), fever (10%), chills (10%), flu-like symptoms (2.2%), gastrointestinal disturbance (10%). None of the reported side-effects required admission to hospital or any other special intervention.	(107)
Gilman et al.	Germany	Patients with chronic inflammatory diseases (CID) (e.g. psoriasis, arthritis, rheumatoid arthritis, mixed connective tissue diseases, spondyloarthritis, psoriasis, psoriasis, giant cell vasculitis, Crohn's disease, systemic lupus erythematosus, and myositis)	Cohort	BNT162b2 and mRNA-1273, first and second dose	On day 0, the day of secondary immunization and day 7 after secondary immunization. Side effects were evaluated 16 days after secondary vaccination.	Patients with chronic inflammatory diseases (n=28); healthy controls (n=42)	Patients with chronic inflammatory disease (Mean [SD]: 58.5 [15.8]); healthy controls (Mean [SD]: 37.5 [13.4])	Female: 46 Male: 22	Anti-SARS-CoV-2 antibodies as well as neutralizing activity could be detected in all study participants. IgG titres were significantly lower in patients as compared with controls (2063 BAU/mL, ± 1218 vs. 2685 ± 1802).	Mild systemic side effects such as fatigue and myalgia were more frequent in the CID patient cohort relative to healthy controls (53.8% vs. 43.2% and 42.3% vs. 31.4%). There were no fever in cases vs. 13.5% in controls.	(108)

別のウィンドウで開く

注:基礎疾患を有する患者を対象としてワクチンの免疫原性を評価した研究については、この表で別に考察している。

*本翻訳は MediTRANS(<http://www.mcl-corp.jp/meditrans/>)という機械(AI)翻訳エンジンによるものであり、人による翻訳内容の検証等は行っていません。従いまして本翻訳の利用に際しては、原著論文が正であることをご理解の上、あくまでも個人の理解のための参考に留めていただきますようお願いいたします。

略語:CID=慢性炎症性疾患;CLL=慢性リンパ性白血病;CVID=分類不能型免疫不全症;IFN γ =インターフェロン γ ;IMiD=免疫介在性炎症性疾患;nAb=中和抗体;RT-PCR=リアルタイムポリメラーゼ連鎖反応。

一般に、臓器移植患者やがん(特に血液悪性腫瘍)患者などの易感染性患者では、COVID-19 ワクチンに対する免疫応答が低下していた。多発性骨髄腫患者のみを対象とした研究では、過去に SARS-CoV-2 に感染した患者では、感染していない患者と比べて SARS-CoV-2 のスパイクに結合する IgG 抗体の値が有意に高かった ($p < 0.001$)。【75】また、抗 CD38 薬による治療はこれらの患者における抗体産生と関連していた(オッズ比 [OR]:4.25; $p=0.005$)。【75】青少年および若年成人の癌患者を対象とした別の研究では、ワクチン接種から 3 週間後の抗体陽転率は 80%であったのに対し、ワクチン接種から 1 カ月後には 90%が抗体陽転した。同種造血幹細胞移植のレシピエントでは、対照と比較して、BNT162b2 新型コロナウイルス感染症ワクチンの初回投与後の抗体陽転率が有意に低かった(55%対 100%; $p < 0.001$)【82】(表 2)。COVID-19 ワクチンが妊婦および授乳婦において十分な免疫原性を示すかどうかを検討した最近の研究により、この集団では CD4 陽性および CD8 陽性 T 細胞応答だけでなく、結合、中和、および機能的非中和抗体応答も至適なレベルで存在することが明らかにされた。結合抗体と中和抗体は乳児の臍帯血と母乳でも観察された。【105】

関心のある様々な基礎疾患を有し、COVID-19 ワクチンの接種を受けた患者で最も多くみられた局所および全身の有害事象は、それぞれ注射部位の疼痛および疲労であった。【77】、【89】、【91】、【95】、【99】、【101】その他にも筋肉痛、関節痛、頭痛、発熱、消化管障害などの反応が報告されたが、いずれも重篤ではなく生命を脅かすものでもなかった【78】、【89】、【101】(表 2)。

3.3.米国における AESI コロナ後ワクチン接種の発生率

2021 年 11 月 22 日の時点で、米国では Pfizer/Biotech 社のワクチンが 2 億 6223 万回、Moderna 社のワクチンが 1 億 7232 万回、Janssen 社のワクチンが 16.44 回接種されている【107】。全体として、AESI は Janssen 社のワクチンの接種後に発生する可能性が高かった。静脈および動脈の血栓イベント、ベル麻痺、および心筋炎/心膜炎が予防接種後に多くみられた。静脈および動脈の血栓イベント、ベル麻痺、ギラン-バレー症候群、横断性脊髄炎は 65-79 歳の集団で多く報告されたが、心筋炎/心膜炎とアナフィラキシーはそれぞれ 18-29 歳と 30-39 歳の集団で多く報告された。他の特定有害事象とは異なり、心筋炎/心膜炎及びアナフィラキシーの発現には性別分布パターンが認められ、その多くが男性であった。表 3 には、3 種のワクチンの 100 万接種当たりの AESI の比較頻度を、年齢別および性別に層別化した頻度および割合とともに要約している。

表 3

米国におけるワクチン接種後の特に注目すべき有害事象

	Vaccine manufacture	Venous and arterial thrombotic events	Bell's palsy	Myocarditis/pericarditis	Anaphylaxis	Guillian-Barre syndrome	Transverse myelitis
	Pfizer/BioNtech						
	2997 n	2457	1984	1076	307	84	
	11.43 P	9.37	7.57	4.1	1.17	0.32	
	e						
	r						
	m						
	i						
	l						
	l						
	i						
	o						
	n						
	d						
	o						
	s						
	e						
	Moderna						
	2338 n	1856	1056	684	224	67	
	13.57 P	10.77	6.13	3.97	1.3	0.39	
	e						
	r						
	m						
	i						
	l						
	l						
	i						
	o						
	n						
	d						
	o						
	e						

別のウィンドウで開く

4.COVID-19 ワクチンとオミクロン株ウイルス

SARS-CoV 2 の新たな変異株である Omicron(B.1.1.529)が、2021 年 11 月 26 日に懸念される変異株として WHO から発表された。この新たに出現した変異体では、スパイクタンパク質に 32 のアミノ酸変化(3 つの欠失と 1 つの挿入を含む)が認められた。前述のように、現在使用可能な COVID-19 ワクチンの大半は S タンパク質を標的とするものである。現在のワクチンを回避する変異株の能力は、これらの変化の結果としてかなり強化される可能性がある。[108],[109]

しかしながら、COVID-19 のワクチンがオミクロンの予防に及ぼす影響については、現在研究が進められている。ウイルスは時間の経過とともに拡大するにつれて、絶えず変異を起こしていく。これは、SARS-CoV-2 オミクロン株ウイルスのような新種の出現につながる可能性がある。オミクロンのスパイクタンパク質には多くの変異があるため、細胞に付着して感染するのが容易である。その結果、オミクロンは以前のウイルス変異株よりも播種が容易であり、より多くの感染を引き起こす。COVID-19 ワクチンについては、オミクロンやその他の変異株に対する予防効果を確認するための研究が行われている。この目的のために、オミクロン株ウイルスに対する COVID-19

*本翻訳は MediTRANS(<http://www.mcl-corp.jp/meditrans/>)という機械(AI)翻訳エンジンによるものであり、人による翻訳内容の検証等は行っていません。従いまして本翻訳の利用に際しては、原著論文が正であることをご理解の上、あくまでも個人の理解のための参考に留めていただきますようお願いいたします。

ワクチンによって誘導される液性免疫および細胞性免疫を調べる研究が実施されている。今回の研究により、既存のワクチン接種がオミクロンに対する細胞性免疫を誘導するというエビデンスが発見された。Tarke A らによる研究では、ワクチン接種者における COVID-19 変異株に対する T リンパ球応答が評価された。この目的のために、4 つのワクチン(Pfizer BioNTech, Moderna, Johnson&Johnson/Janssen, または Novavax)のいずれかを接種した 96 人の検体が検査された。免疫付与から 6 カ月後には、血中のメモリー B 細胞および中和抗体の有意な減少が認められた。抗体とは異なり、ワクチン接種による T 細胞応答では、デルタおよびオミクロンを含む全ての変異が検出された。初期の変異株と比較した場合、オミクロンに対する CD4 陽性(ヘルパー)T 細胞応答の 84% および CD8 陽性(キラー)T 細胞応答の 85% は、免疫付与から 6 カ月後も変化がみられなかった。【110】

Liu J らによる別の研究では、Johnson&Johnson 社または Pfizer BioNTech 社のワクチンを接種した 47 人の検体が検討された。これらの人々は、最後のワクチン接種後にデルタ変異株およびオミクロン変異株に対して強固な T 細胞応答を示した。【111】したがって、オミクロンは、生ウイルス中和実験において、Pfizer BioNTech ワクチンによる抗体中和を回避することが判明した。【112】また、南アでは BNT162b2 ワクチンがオミクロン株患者の入院予防に有効であったとの報告もある。【113】Muik A らによる別の研究では、BNT162b2 を 3 回投与するとオミクロン中和抗体価が上昇する可能性があることが示され、オミクロンを介した COVID-19 に対して予防効果がある可能性が示唆された。【114】これらのデータから、現在のワクチンには強力な細胞性免疫を誘導する力があるが、オミクロン株ウイルス SARS-CoV-2 に対する抗体産生は弱いというエビデンスが得られる可能性がある。

5. 考察

新たに出現したコロナウイルスである SARS-CoV-2 とそれに関連する疾患である COVID-19 は、世界的なパンデミック(世界的大流行)となっており、死亡率と罹患率はかなりの水準に達している。【1】世界保健機関(World Health Organization: WHO)によると、SARS-CoV-2 の世界的な伝播は、世界中で高いレベルの集団免疫が成立するまで続く可能性がある。SARS-CoV-2 は、正センスのエンベロープを有する一本鎖 RNA ウイルスであり、コロナウイルス科に属する。【2】SARS-CoV-2 をよりよく理解するために、多くの研究が行われており、安全な薬剤と効率的なワクチンの開発を目的として様々な戦略が確立されている。【115】我々の広範な調査によると、世界中で様々な COVID-19 ワクチンが臨床試験の様々な段階で評価されており、COVID-19 に感染する可能性が大幅に低下する場合にのみ、認可または承認される予定である。WHO の報告によると、これらのワクチンの一部は一部の国で使用が承認されている(表 4)。

表 4

2021 年 12 月までに 8 つの SARS-CoV-2 ワクチンが承認される

Vaccine name	Type	Developer	Number of countries approved the vaccine	Number of trials
BNT162b2	RNA vaccine	Pfizer/BioNTech	112	46 trials in 21 countries
mRNA1273	RNA vaccine	Moderna	78	33 trials in 8 countries
Ad26.COV2.S	Vector-based	Johnson & Johnson	85	16 trials in 18 countries
AZD1222	Vector-based	Oxford AstraZeneca	127	50 trials in 23 countries
Covishield	Vector-based	Oxford AstraZeneca formulation	47	2 trials in 1 country
Covaxin	Inactivated vaccine	Bharat Biotech	12	7 trials in 1 country
BBIBP-CorV	Inactivated vaccine	Sinopharm-Beijing	72	19 trials in 10 countries
CoronaVac	Inactivated vaccine	Sinovac	46	26 trials in 8 countries

[別のウィンドウで開く](#)

SARS-CoV-2 は、16 種類の非構造タンパク質(nsp1～nsp16)と、ウイルスの主要構造を形成する 4 種類の構造タンパク質から構成される。【116】これらの構造蛋白および非構造蛋白のうち、S 蛋白は SARS-CoV-2 の表面に位置し、ウイルスの病原性に重要な働きをするヒトアンジオテンシン変換酵素 2(hACE2)に結合して【117】、【118】、効果的な細胞性および液性免疫応答を誘導する。【119】、【120】S タンパク質(特に RBD)は SARS-CoV-2 ワクチンの重要な標的と考えられている。【121】一方、中和抗体の力価と抗 RBD IgG のレベル、および RBD 特異的 IgG の力価は互いに有意に相関していた。【122】、【123】したがって、RBD は SARS-CoV-2 ワクチンの有望な標的と考えられる。

免疫処置に対して効果的な免疫応答をもたらすためには、自然免疫系と適応免疫系の両方を刺激する必要がある(図 3)。【124】SARS-CoV-2 ワクチンによって誘導される液性免疫および細胞性免疫反応は、主に RBD 特異的 IgG、中和抗体、およびワクチン接種後の T 細胞サイトカイン、特に IFN γ のレベルの測定者によって報告されている(表 1)。

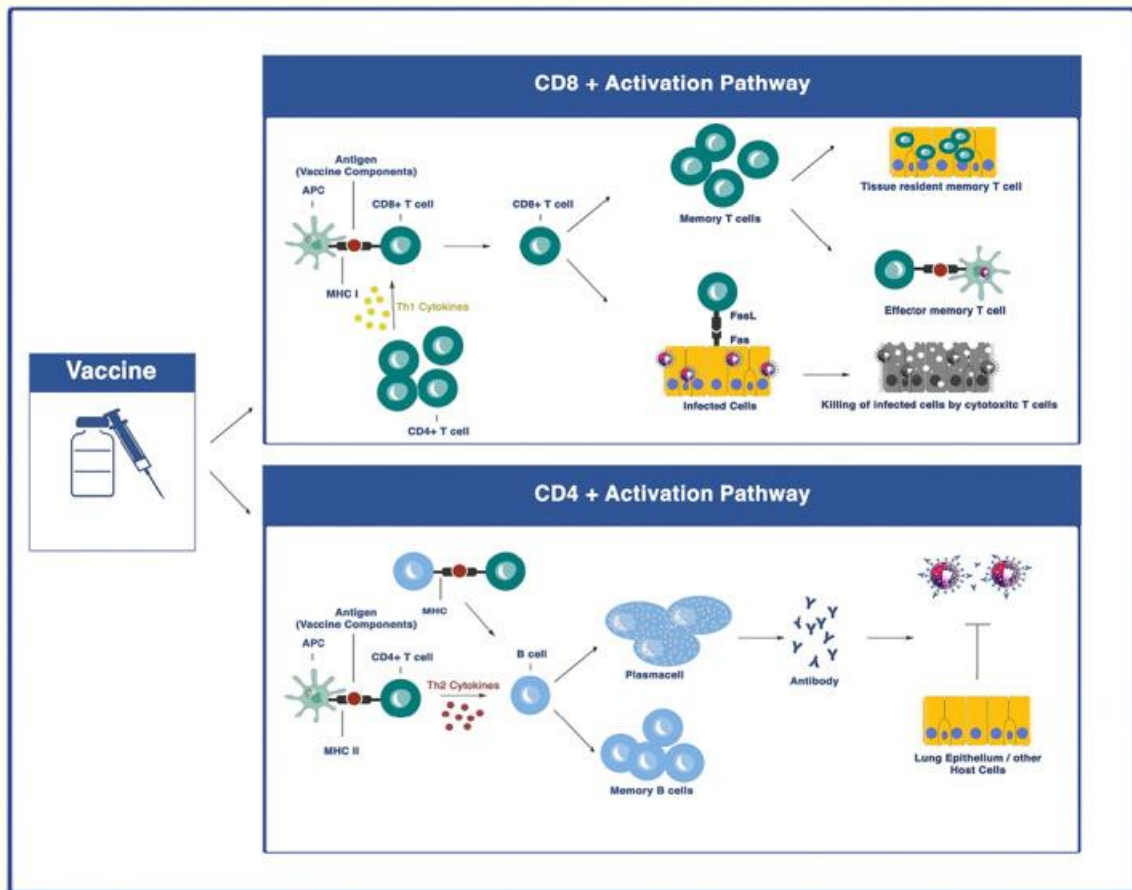


図 3

ワクチンによる免疫応答樹状細胞(DC)を含む抗原提示細胞(APC)は、ワクチン抗原を処理して、CD4 陽性 T 細胞および CD8 陽性 T 細胞の両方に提示することができる。APC によって提示された SARS-CoV-2 ワクチン抗原によって活性化された CD4+T 細胞は、B 細胞が形質細胞およびメモリーB 細胞に分化するのを助ける Th2 サイトカインを産生することができる。活性化された B 細胞は中和抗体(nAb)を産生することができる。CD8 陽性 T 細胞は Th1 サイトカインによって活性化され、SARS-CoV-2 感染細胞を攻撃して溶解する能力を獲得する

不活化ワクチンは、インフルエンザ、ポリオウイルス、A 型肝炎、SARS、狂犬病など、いくつかのウイルス性疾患に対する予防接種に効果的に使用されている。[125],[126],[127]製造工程が迅速かつ容易であること、安定性が高いこと、免疫応答が強いこと、免疫不全の患者にも使用可能であること、ウイルス活性化のリスクがないことなど、いくつかの利点により広く普及している。[125]液性免疫とウイルス抗原、特に SARS-CoV-2 の S 蛋白に対する nAb の産生が、不活化ワクチンに対する主な免疫応答である。これらのタイプのワクチンに対する抗体価は、最初のワクチン接種後の時間とともに減少する。したがって、アジュバントと混合したワクチンの 2 回目または 3 回目の接種後には、防御的で効率的な液性免疫反応が生じ、抗体価が「ブースト」される。[29],[128]このことと一致して、ヒトおよび動物モデルでは、1 回目と 2 回目のワクチン注射の間隔をより長く(約 28 日間)すると、より高い抗体反応が誘導される可能性があることが示されている。[32],[129],[130]2~3 回の追加免疫後に低用量のワクチンを接種することで効率的な免疫応答を誘導できるが、高用量の不活化ワクチンを接種された被験者では、血清中の nAb および特異的 IgG 抗体の値が高かった。【19】間隔時間を考慮することに加えて、適切なアジュバントを使用することも、強固な免疫応答を誘導する上で避けられない要因となるであろう。不活化された

SARS-CoV-2 ワクチンである NDV/SARS-CoV-2 は、BALB/c マウスにおいて、アジュバントとして R DOTAP を投与した場合、Addavax を用いた場合と比較して、最も高い力価の S 特異的抗体を誘導した。【131】注目すべきことに、臨床試験で頻繁に用いられるアジュバントは水酸化アルミニウム(Al(OH)₃)である。[19],[29]

数回の追加免疫投与とアジュバント添加製剤を必要とした不活化ワクチンとは対照的に、弱毒生ワクチンに対する防御免疫は、少量のワクチンを 1 回投与することで獲得できる可能性がある。これらのワクチンに関する主な懸念は、ウイルスの病原性が回復する可能性である。さらに、これらのタイプのワクチンは免疫不全の人には使用できない。【132】弱毒生 SARS-CoV-2 ワクチンが現在、前臨床研究で検討されている。【133】健康な被験者における弱毒生 SARS-CoV-2 ワクチンの有効性を評価するための試験がいくつか登録されているが(NCT04475081 および NCT04619628),まだ公表された結果はない。

サブユニットワクチンは全ウイルスワクチンよりも安全であるが、これらのタンパク質は他のウイルス成分がない場合には免疫原性が低い。したがって、サブユニットワクチンでは、抗原特異的免疫を増強するために、しばしば高用量、追加接種スケジュール、およびアジュバントの同時投与が必要となる。【134】Novavax 社が開発した NVX CoV2373 の第 I 相および第 II 相試験の結果から、アジュバント添加ワクチン(Matrix M)を 2 回(D0,D21)注射することで、成人において抗スパイク IgG および nAb の高値や Th1 応答などの液性免疫および細胞性免疫の応答を亢進させることができ、全体的な有効性は 89.7%であったことが示された。これらの研究により、サブユニットワクチンの有効性と免疫原性は、サブユニットタンパク質が免疫細胞にどのように提示されるか、アジュバントとの同時投与、アジュバントの種類などに大きく依存することが示された。

27

核酸ベースの予防接種は、SARS-CoV-2 に対する防御として、従来のワクチンアプローチに代わる有望な選択肢として浮上してきた。ウイルス粒子は核酸ベースのワクチン製造工程では使用されないため、非感染性ワクチンである。さらに、RNA 鎖は DNA で構成される宿主のゲノムに組み込まれず、タンパク質が合成される際に分解されてしまう。重要なことに、これらのワクチンの製造プロセスは費用効率が高く、迅速に製造することが可能であり【8】、これらのワクチンによって細胞性および液性免疫応答の両方を誘導することが可能であった。これらの利点により、従来のアプローチの中でもこれらのワクチンが広く使用されているが、これらのワクチンは凍結状態を維持する必要があり、ワクチンの配布に影響を及ぼす可能性があることに留意すべきである。それらの免疫原性および有効性は、いくつかの前臨床および臨床試験で評価されている。ヒト RNA ワクチンとして Pfizer 社が開発した BNT162b2 および Moderna 社が開発した mRNA 1273 は、SARS-CoV-2 に対して強力な免疫応答を誘導する可能性がある。前臨床研究【135】、【136】において、mRNA1273 や mRNA LNP などの一部の RNA ワクチンでは単回投与後に効率的な免疫が誘導されることが示されたが、追加免疫スケジュールではヒト成人において液性免疫と細胞性免疫の両方が効果的に誘導された。【36】、【37】、【38】

SARS-CoV-2 RNA ワクチンの臨床試験の大半で、接種後約 28 日まで免疫原性が持続することが示された。Moderna/NIAID が開発した mRNA 1273 では、ワクチン接種 57 日後にも抗体価の上昇が認められた。【37】Pfizer 社/BIONtech 社が開発した BNT162b1 では、43 日目(追加免疫から 21 日目)にほとんどの接種群(1μg 接種群を除く)で nAb および RBD 結合抗体の減少が認められたが【38】、SARS-CoV-2 に対する免疫化アプローチとして RNA

ワクチンを考慮することも可能と考えられる。さらに、これらのワクチンプラットフォームは、最近出現した感染性変異株に対して高い有効性を示した。【42】

ウイルスベクターベースのワクチンは、アジュバントなしで免疫原性を増強し、強い細胞傷害性 T リンパ球(CTL) 応答を誘導してウイルス感染細胞を排除することができる。抗原の遺伝コード(例えばスパイクタンパク質の遺伝子)をヒト細胞に導入するために、いくつかの種類のベクターが用いられている。なかでもアデノウイルスは、導入効率が高く、導入遺伝子の発現量が高いことから、ウイルスベクターとして広く利用されている。[9]さらに、SARS-CoV-2 ワクチンの単回投与は、健康な成人において液性免疫反応と細胞性免疫反応の両方を誘発した。[47],[50],[54],[55]いくつかの研究が示すように、ワクチンの有効性はいくつかの因子に影響される可能性がある。適切な抗原を選択することは、強力な免疫応答を誘導するための重要な要素である。

既存疾患、特に易感染状態の患者は主要試験に組み入れられなかったため、COVID-19 ワクチンの有効性と安全性はまだ明確にされていない。これらの患者は、SARS-CoV-2 の作用とワクチンの無効により死亡するリスクが高く、投与された治療薬に関連する免疫抑制状態と基礎疾患の両方が原因である。今後の試験では、これらの患者が予防接種に効率的に反応できるように、ワクチンの用量および投与間隔を調整する方向で指針を示すべきである。

COVID-19 ワクチンの臨床試験では重篤な有害事象はほとんど報告されなかったが、最近の公表文献では、公共の集団接種後にまれに発生した事象がいくつか報告されている。VAERS データベースを用いて、静脈および動脈の血栓イベント、ベル麻痺、心筋炎/心膜炎が、予防接種後によく報告される AESI であることを実証した。したがって、可能な限り早期に発症を予防または状態を管理するために、新型コロナウイルス感染症ワクチン接種後のフォローアップサーベイランスを強化する必要があると思われる。さらに、COVID-19 ワクチン接種後に AESI の影響を受けた個人の特徴、臨床像、進歩、および転帰を収集するために世界中でいくつかのプログラムを割り当てることが、患者に対する最適な治療方法を臨床医に提供し、COVID-19 ワクチン接種に関して専門家の諮問機関に情報を提供する上で必要となるであろう。

利益相反

著者らは利益相反がないことを宣言している。

著者の貢献

このプロジェクトを指揮したのは Nima レザエイである。研究をデザインしたのは、モナ・Sadeghalvad、アミール・ホセイン・Mansourabadi、ニマ・レザエイである。データ抽出は Mona Sadeghalvad、Amir Hossein Mansourabadi、Masoomeh Masoomikarimi、Masoumeh Alimohammadi、Maryam Noori、Seyed Aria Nejadghaderi が実施した。論文の draughted は Mona Sadeghalvad、Amir Hossein Mansourabadi、Masoomeh Masoomikarimi、Masoumeh

Alimohammadi, Maryam Noori, Seyed Aria Nejadghaderi が実施した。Nima レザエイはこの論文を批判的に修正した。著者全員がプロトコルの作成に貢献し、論文を読み、最終的に承認した。

関連情報

関連情報 S1

追加データファイルについては、[ここをクリックしてください](#)。【(20K,docx)】

謝辞

本研究は、イランのテヘランにある Tehran University of Medical Sciences(No.98-01-30-41086)から研究助成金の提供を受けた。

備考

Sadeghalvad M, Mansourabadi AH, ノオリ M, et al. Recent development in SARS-CoV-2 vaccines: a systematic review of the current studies. *Rev Med Virol* 著 2022;e2359.10.1002/rmv.2359 [PMC 無料記事] [PubMed] [CrossRef]

本稿の執筆には Mona Sadeghalvad と Amir Hossein Mansourabadi が等しく貢献した。

データの利用可能性に関する記述

本研究ではデータセットの作成や解析が行われなかったため、データの共有は本稿には適用されない。

REFERENCES

1. Mansourabadi AH, Sadeghalvad M, Mohammadi-Motlagh H-R, Rezaei N. The immune system as a target for therapy of SARS-CoV-2: a systematic review of the current immunotherapies for COVID-19. *Life Sci*. 2020;2020:118185. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
2. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, et al. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol*. 2020;5(4):536-544. 10.1038/s41564-020-0695-z [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
3. Yang L, Tian D, Liu W. Strategies for vaccine development of COVID-19. *Chin J Biotechnol*. 2020;36(4):593. [PubMed] [Google Scholar]
4. Organization WH. World health organization (WHO) coronavirus disease (COVID-19). Dashboard 2021. <https://covid19.who.int/>

5. Jeyanathan M, Afkhami S, Smaill F, Miller MS, Lichty BD, Xing Z. Immunological considerations for COVID-19 vaccine strategies. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(10):615-632. 10.1038/s41577-020-00434-6 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
6. Chou R, Dana T, Buckley DI, Selph S, Fu R, Totten AM. Epidemiology of and risk factors for coronavirus infection in health care workers: a living rapid review. *Ann Intern Med*. 2020;173(2):120-136. 10.7326/m20-1632 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
7. Sanders B, Martin K, Schuitemaker H. *Inactivated Viral Vaccines, p 45–80. Vaccine Analysis: Strategies, Principles, and Control*. Springer; 2014. [[Google Scholar](#)]
8. Pardi N, Hogan MJ, Porter FW, Weissman D. mRNA vaccines—a new era in vaccinology. *Nat Rev Drug Discov*. 2018;17(4):261-279. 10.1038/nrd.2017.243 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
9. Ura T, Okuda K, Shimada M. Developments in viral vector-based vaccines. *Vaccines (Basel)*. 2014;2(3):624-641. 10.3390/vaccines2030624 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
10. Khalaj-Hedayati A. Protective immunity against SARS subunit vaccine candidates based on spike protein: lessons for coronavirus vaccine development. *J Immunol Res*. 2020;2020:7201752-7201811. 10.1155/2020/7201752 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
11. Mohsen MO, Zha L, Cabral-Miranda G, Bachmann MF. Major findings and recent advances in virus-like particle (VLP)-based vaccines. *Semin Immunol*. 2017;34:123-132. 10.1016/j.smim.2017.08.014 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
12. Xu R, Shi M, Li J, Song P, Li N. Construction of SARS-CoV-2 virus-like particles by mammalian expression system. *Front Bioeng Biotechnol*. 2020;8:862. 10.3389/fbioe.2020.00862 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
13. Gomes AC, Mohsen M, Bachmann MF. Harnessing nanoparticles for immunomodulation and vaccines. *Vaccines (Basel)*. 2017;5(1):6. 10.3390/vaccines5010006 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
14. Donaldson B, Lateef Z, Walker GF, Young SL, Ward VK. Virus-like particle vaccines: immunology and formulation for clinical translation. *Expert Rev Vaccine*. 2018;17(9):833-849. 10.1080/14760584.2018.1516552 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
15. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372. 10.1136/bmj.n71 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
16. Varricchio F, Iskander J, Destefano F, et al. Understanding vaccine safety information from the vaccine adverse event reporting system. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23(4):287-294. 10.1097/00006454-200404000-00002 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
17. Shimabukuro TT, Nguyen M, Martin D, DeStefano F. Safety monitoring in the vaccine adverse event reporting system (VAERS). *Vaccine*. 2015;33(36):4398-4405. 10.1016/j.vaccine.2015.07.035 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
18. Al Kaabi N, Zhang Y, Xia S, et al. Effect of 2 inactivated SARS-CoV-2 vaccines on symptomatic COVID-19 infection in adults: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2021;326(1):35-45. 10.1001/jama.2021.8565 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
19. Che Y, Liu X, Pu Y, et al. Randomized, double-blinded and placebo-controlled phase II trial of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in healthy adults. *Clin Infect Dis*. 2020;73(11):e3949-e3955. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
20. Ella R, Reddy S, Blackwelder W, et al. Efficacy, safety, and lot-to-lot immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2

- vaccine (BBV152): interim results of a randomised, double-blind, controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2021;398(10317):2173-2184. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
21. Ella R, Reddy S, Jogdand H, et al. Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBV152: interim results from a double-blind, randomised, multicentre, phase 2 trial, and 3-month follow-up of a double-blind, randomised phase 1 trial. *Lancet Infect Dis*. 2021;21(7):950-961. 10.1016/s1473-3099(21)00070-0 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
22. Ella R, Vadrevu KM, Jogdand H, et al. Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBV152: a double-blind, randomised, phase 1 trial. *Lancet Infect Dis*. 2021;21(5):637-646. 10.1016/s1473-3099(20)30942-7 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
23. Fadlyana E, Rusmil K, Tarigan R, et al. A phase III, observer-blind, randomized, placebo-controlled study of the efficacy, safety, and immunogenicity of SARS-CoV-2 inactivated vaccine in healthy adults aged 18–59 years: an interim analysis in Indonesia. *Vaccine*. 2021;39(44):6520-6528. 10.1016/j.vaccine.2021.09.052 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
24. Jara A, Undurraga EA, González C, et al. Effectiveness of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in Chile. *N. Engl J Med*. 2021;385(10):875-884. 10.1056/nejmoa2107715 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
25. Pan HX, Liu JK, Huang BY, et al. Immunogenicity and safety of a severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 inactivated vaccine in healthy adults: randomized, double-blind, and placebo-controlled phase 1 and phase 2 clinical trials. *Chin Med J (Engl)*. 2021;134(11):1289-1298. 10.1097/cm9.0000000000001573 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
26. Pu J, Yu Q, Yin Z, et al. The safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in Chinese adults aged 18-59 years: A phase I randomized, double-blinded, controlled trial. *Vaccine*. 2021;39(20):2746-2754. 10.1016/j.vaccine.2021.04.006 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
27. Tanriover MD, Doğanay HL, Akova M, et al. Efficacy and safety of an inactivated whole-virion SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac): interim results of a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial in Turkey. *Lancet*. 2021;398(10296):213-222. 10.1016/s0140-6736(21)01429-x [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
28. Wu Z, Hu Y, Xu M, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac) in healthy adults aged 60 years and older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. *Lancet Infect Dis*. 2021;21(6):803-812. 10.1016/s1473-3099(20)30987-7 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
29. Xia S, Duan K, Zhang Y, et al. Effect of an inactivated vaccine against SARS-CoV-2 on safety and immunogenicity outcomes: interim analysis of 2 randomized clinical trials. *JAMA*. 2020;324(10):951-960. 10.1001/jama.2020.15543 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
30. Xia S, Zhang Y, Wang Y, et al. Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBIBP-CorV: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 trial. *Lancet Infect Dis*. 2021;21(1):39-51. 10.1016/s1473-3099(20)30831-8 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
31. Zhang Y, Zeng G, Pan H, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in healthy adults aged 18–59 years: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. *Lancet Infect Dis*. 2021;21(2):181-192. 10.1016/s1473-3099(20)30843-4 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
32. Zhang, Y-J , Zeng, G , Pan, H-X , et al. Immunogenicity and safety of a SARS-CoV-2 inactivated vaccine in healthy adults

aged 18-59 years: report of the randomized, double-blind, and placebo-controlled phase 2 clinical trial. medRxiv. 2020:2020.07.31.20161216.

33. Anderson EJ, Roupael NG, Widge AT, et al. Safety and immunogenicity of SARS-CoV-2 mRNA-1273 vaccine in older adults. *N Engl J Med*. 2020;383(25):2427-2438. 10.1056/nejmoa2028436 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

34. Kremsner PG, Mann P, Kroidl A, et al. Safety and immunogenicity of an mRNA-lipid nanoparticle vaccine candidate against SARS-CoV-2. *Wien Klin Wochenschr*. 2021;133(17-18):931-941. 10.1007/s00508-021-01922-y [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

35. Li J, Hui A, Zhang X, et al. Safety and immunogenicity of the SARS-CoV-2 BNT162b1 mRNA vaccine in younger and older Chinese adults: a randomized, placebo-controlled, double-blind phase 1 study. *Nat Med*. 2021;27(6):1062-1070. 10.1038/s41591-021-01330-9 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

36. Walsh EE, Frenck RW, Falsey AR, et al. Safety and immunogenicity of Two RNA-based Covid-19 vaccine candidates. *N Engl J Med*. 2020;383(25):2439-2450. 10.1056/nejmoa2027906 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

37. Jackson LA, Anderson EJ, Roupael NG, et al. An mRNA vaccine against SARS-CoV-2—preliminary report. *N Engl J Med*. 2020;383(20):1920-1931. 10.1056/nejmoa2022483 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

38. Sahin U, Muik A, Derhovanessian E, et al. COVID-19 vaccine BNT162b1 elicits human antibody and TH 1 T cell responses. *Nature*. 2020;586(7830):594-599. 10.1038/s41586-020-2814-7 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

39. Mulligan MJ, Lyke KE, Kitchin N, et al. Phase I/II study of COVID-19 RNA vaccine BNT162b1 in adults. *Nature*. 2020;586(7830):589-593. 10.1038/s41586-020-2639-4 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

40. Chu L, McPhee R, Huang W, et al. A preliminary report of a randomized controlled phase 2 trial of the safety and immunogenicity of mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *Vaccine*. 2021;39(20):2791-2799. 10.1016/j.vaccine.2021.02.007 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

41. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *N Engl J Med*. 2020;383(27):2603-2615. 10.1056/nejmoa2034577 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

42. Thomas SJ, Moreira ED, Jr, Kitchin N, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine through 6 months. *N Engl J Med*. 2021;385(19):1761-1773. 10.1056/nejmoa2110345 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

43. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, et al. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *N Engl J Med*. 2020;384(5):403-416. 10.1056/nejmoa2035389 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

44. El Sahly HM, Baden LR, Essink B, et al. Efficacy of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine at completion of blinded phase. *N Engl J Med*. 2021;385(19):1774-1785. 10.1056/nejmoa2113017 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

45. Frenck RW, Jr, Klein NP, Kitchin N, et al. Safety, immunogenicity, and efficacy of the BNT162b2 Covid-19 vaccine in adolescents. *N Engl J Med*. 2021;385(3):239-250. 10.1056/nejmoa2107456 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

46. Stephenson KE, Le Gars M, Sadoff J, et al. Immunogenicity of the Ad26.COV2.S vaccine for COVID-19. *JAMA*. 2021;325(15):1535-1544. 10.1001/jama.2021.3645 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

47. Zhu F-C, Li Y-H, Guan X-H, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vectored

- COVID-19 vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, first-in-human trial. *Lancet*. 2020;395(10240):1845-1854. 10.1016/s0140-6736(20)31208-3 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
48. Barrett JR, Belij-Rammerstorfer S, Dold C, et al. Phase 1/2 trial of SARS-CoV-2 vaccine ChAdOx1 nCoV-19 with a booster dose induces multifunctional antibody responses. *Nat Med*. 2021;27(2):279-288. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
49. Goepfert PA, Fu B, Chabanon AL, et al. Safety and immunogenicity of SARS-CoV-2 recombinant protein vaccine formulations in healthy adults: interim results of a randomised, placebo-controlled, phase 1-2, dose-ranging study. *Lancet Infect Dis*. 2021;21(9):1257-1270. 10.1016/s1473-3099(21)00147-x [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
50. Logunov DY, Dolzhikova IV, Zubkova OV, et al. Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia. *Lancet*. 2020;396(10255):887-897. 10.1016/s0140-6736(20)31866-3 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
51. Madhi SA, Baillie V, Cutland CL, et al. Efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 Covid-19 vaccine against the B.1.351 variant. *N Engl J Med*. 2021;384(20):1885-1898. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
52. Meng F-Y, Gao F, Jia S-Y, et al. Safety and immunogenicity of a recombinant COVID-19 vaccine (Sf9 cells) in healthy population aged 18 years or older: two single-center, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1 and phase 2 trials. *Signal Transduct Target Ther*. 2021;6(1):271. 10.1038/s41392-021-00692-3 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
53. Sadoff J, Le Gars M, Shukarev G, et al. Interim results of a phase 1-2a Trial of Ad26.COV2.S Covid-19 vaccine. *N Engl J Med*. 2021;384(19):1824-1835. 10.1056/nejmoa2034201 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
54. Folegatti PM, Ewer KJ, Aley PK, et al. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. *Lancet (London, Engl)*. 2020;396(10249):467-478. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
55. Zhu F-C, Guan X-H, Li Y-H, et al. Immunogenicity and safety of a recombinant adenovirus type-5-vectored COVID-19 vaccine in healthy adults aged 18 years or older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet*. 2020;396(10249):479-488. 10.1016/s0140-6736(20)31605-6 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
56. Emary KR, Golubchik T, Aley PK, et al. Efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine against SARS-CoV-2 variant of concern 202012/01 (B. 1.1. 7): an exploratory analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2021;397(10282):1351-1362. 10.1016/s0140-6736(21)00628-0 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
57. Ramasamy MN, Minassian AM, Ewer KJ, et al. Safety and immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine administered in a prime-boost regimen in young and old adults (COV002): a single-blind, randomised, controlled, phase 2/3 trial. *Lancet*. 2020;396(10267):1979-1993. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
58. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet*. 2021;397(10269):99-111. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
59. Clemens SAC, Folegatti PM, Emary KRW, et al. Efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine against SARS-CoV-2 lineages circulating in Brazil. *Nat Commun*. 2021;12(1):5861. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
60. Logunov DY, Dolzhikova IV, Shcheblyakov DV, et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous

- prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet (London, Engl)*. 2021;397(10275):671-681. 10.1016/s0140-6736(21)00234-8 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
61. Sadoff J, Gray G, Vandebosch A, et al. Safety and efficacy of single-dose Ad26.COV2.S vaccine against Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384(23):2187-2201. 10.1056/nejmoa2101544 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
62. Chappell KJ, Mordant FL, Li Z, et al. Safety and immunogenicity of an MF59-adjuvanted spike glycoprotein-clamp vaccine for SARS-CoV-2: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1 trial. *Lancet Infect Dis*. 2021;21(10):1383-1394. 10.1016/s1473-3099(21)00200-0 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
63. Formica N, Mallory R, Albert G, et al, for the 2019nCoV-101 Study Group . Different dose regimens of a SARS-CoV-2 recombinant spike protein vaccine (NVX-CoV2373) in younger and older adults: a phase 2 randomized placebo-controlled trial. *PLOS Med*. 2021;18(10):e1003769. 10.1371/journal.pmed.1003769 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
64. Heath PT, Galiza EP, Baxter DN, et al. Safety and efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 vaccine. *N. Engl J Med*. 2021;385(13):1172-1183. 10.1056/nejmoa2107659 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
65. Keech C, Albert G, Cho I, et al. Phase 1–2 Trial of a SARS-CoV-2 recombinant spike protein nanoparticle vaccine. *N. Engl J Med*. 2020;383(24):2320-2332. 10.1056/nejmoa2026920 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
66. Richmond P, Hatchuel L, Dong M, et al. Safety and immunogenicity of S-Trimer (SCB-2019), a protein subunit vaccine candidate for COVID-19 in healthy adults: a phase 1, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet (London, Engl)*. 2021;397(10275):682-694. 10.1016/s0140-6736(21)00241-5 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
67. Shinde V, Bhikha S, Hoosain Z, et al. Efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 vaccine against the B.1.351 Variant. *N. Engl J Med*. 2021;384(20):1899-1909. 10.1056/nejmoa2103055 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
68. Shu YJ, He JF, Pei RJ, et al. Immunogenicity and safety of a recombinant fusion protein vaccine (V-01) against coronavirus disease 2019 in healthy adults: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II trial. *Chin Med J (Engl)*. 2021;134(16):1967-1976. 10.1097/cm9.0000000000001702 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
69. Yang S, Li Y, Dai L, et al. Safety and immunogenicity of a recombinant tandem-repeat dimeric RBD-based protein subunit vaccine (ZF2001) against COVID-19 in adults: two randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1 and 2 trials. *Lancet Infect Dis*. 2021;21(8):1107-1119. 10.1016/s1473-3099(21)00127-4 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
70. Zhang J, Hu Z, He J, et al. Safety and immunogenicity of a recombinant interferon-armed RBD dimer vaccine (V-01) for COVID-19 in healthy adults: a randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase I trial. *Emerg Microbes Infect*. 2021;10(1):1589-1597. 10.1080/22221751.2021.1951126 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
71. Ward, BJ, Gobeil, P, Séguin, A, et al. Phase 1 trial of a candidate recombinant virus-like particle vaccine for Covid-19 disease produced in plants. medRxiv. 2020:2020.11.04.20226282.
72. Maneikis K, Šablauskas K, Ringelevičiūtė U, et al. Immunogenicity of the BNT162b2 COVID-19 mRNA vaccine and early clinical outcomes in patients with haematological malignancies in Lithuania: a national prospective cohort study. *Lancet Haematol*. 2021;8(8):e583-e592. 10.1016/s2352-3026(21)00169-1 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google](#)]

[Scholar](#)]

73. Fong D, Mair MJ, Mitterer M. High levels of anti-SARS-CoV-2 IgG antibodies in previously infected patients with cancer after a single dose of BNT 162b2 vaccine. *Eur J Cancer*. 2021;154:4-6. 10.1016/j.ejca.2021.05.036 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
74. Addeo A, Shah PK, Bordry N, et al. Immunogenicity of SARS-CoV-2 messenger RNA vaccines in patients with cancer. *Cancer Cell*. 2021;39(8):1091-1098.e2. 10.1016/j.ccell.2021.06.009 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
75. Van Oekelen O, Gleason CR, Agte S, et al. Highly variable SARS-CoV-2 spike antibody responses to two doses of COVID-19 RNA vaccination in patients with multiple myeloma. *Cancer Cell*. 2021;39(8):1028-1030. 10.1016/j.ccell.2021.06.014 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
76. Harrington P, Doores KJ, Radia D, et al. Single dose of BNT162b2 mRNA vaccine against severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) induces neutralising antibody and polyfunctional T-cell responses in patients with chronic myeloid leukaemia. *Br J Haematol*. 2021;194(6):999-1006. 10.1111/bjh.17568 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
77. Harrington P, de Lavallade H, Doores KJ, et al. Single dose of BNT162b2 mRNA vaccine against SARS-CoV-2 induces high frequency of neutralising antibody and polyfunctional T-cell responses in patients with myeloproliferative neoplasms. *Leukemia*. 2021;35(12):3573-3577. 10.1038/s41375-021-01300-7 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
78. Waissengrin B, Agbarya A, Safadi E, Padova H, Wolf I. Short-term safety of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in patients with cancer treated with immune checkpoint inhibitors. *Lancet Oncol*. 2021;22(5):581-583. 10.1016/s1470-2045(21)00155-8 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
79. Revon-Riviere G, Ninove L, Min V, et al. The BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in adolescents and young adults with cancer: a monocentric experience. *Eur J Cancer*. 2021;154:30-34. 10.1016/j.ejca.2021.06.002 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
80. Agha, M , Blake, M , Chilleo, C , Wells, A , Haidar, G . Suboptimal response to COVID-19 mRNA vaccines in hematologic malignancies patients. medRxiv: the preprint server for health sciences. 2021:2021.04.06.21254949
81. Schramm R, Costard-Jäckle A, Rivinius R, et al. Poor humoral and T-cell response to two-dose SARS-CoV-2 messenger RNA vaccine BNT162b2 in cardiothoracic transplant recipients. *Clin Res Cardiol*. 2021;110(8):1142-1149. 10.1007/s00392-021-01880-5 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
82. Chevallier P, Coste-Burel M, Le Bourgeois A, et al. Safety and immunogenicity of a first dose of SARS-CoV-2 mRNA vaccine in allogeneic hematopoietic stem-cells recipients. *eJHaem*. 2021;2(3):520-524. 10.1002/jha2.242 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
83. Narasimhan M, Mahimainathan L, Clark AE, et al. Serological response in lung transplant recipients after two doses of SARS-CoV-2 mRNA vaccines. *Vaccines*. 2021;9(7):708. 10.3390/vaccines9070708 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
84. Malinis M, Cohen E, Azar MM. Effectiveness of SARS-CoV-2 vaccination in fully vaccinated solid organ transplant recipients. *Am J Transplant*. 2021;21(8):2916-2918. 10.1111/ajt.16713 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

85. Danthu C, Hantz S, Dahlem A, et al. Humoral response after SARS-CoV-2 mRNA vaccination in a cohort of hemodialysis patients and kidney transplant recipients. *J Am Soc Nephrol*. 2021;32(9):2153-2158. 10.1681/asn.2021040490 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
86. Miele M, Busà R, Russelli G, et al. Impaired anti-SARS-CoV-2 humoral and cellular immune response induced by Pfizer-BioNTech BNT162b2 mRNA vaccine in solid organ transplanted patients. *Am J Transplant*. 2021;21(8):2919-2921. 10.1111/ajt.16702 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
87. Chenxi Song C, Christensen J, Kumar D, Vissichelli N, Morales M, Gupta G. Early experience with SARS-CoV-2 mRNA vaccine breakthrough among kidney transplant recipients. *Transpl Infect Dis*. 2021;23(4):e13654. 10.1111/tid.13654 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
88. Havlin J, Svorcova M, Dvorackova E, et al. Immunogenicity of BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine and SARS-CoV-2 infection in lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 2021;40(8):754-758. 10.1016/j.healun.2021.05.004 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
89. Itzhaki Ben Zadok O, Shaul AA, Ben-Avraham B, et al. Immunogenicity of the BNT162b2 mRNA vaccine in heart transplant recipients—a prospective cohort study. *Eur J Heart Fail*. 2021;23(9):1555-1559. 10.1002/ejhf.2199 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
90. Korth J, Jahn M, Dorsch O, et al. Impaired humoral response in renal transplant recipients to SARS-CoV-2 vaccination with BNT162b2 (Pfizer-BioNTech). *Viruses*. 2021;13(5):756. 10.3390/v13050756 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
91. Rabinowich L, Grupper A, Baruch R, et al. Low immunogenicity to SARS-CoV-2 vaccination among liver transplant recipients. *J Hepatol*. 2021;75(2):435-438. 10.1016/j.jhep.2021.04.020 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
92. Monin L, Laing AG, Muñoz-Ruiz M, et al. Safety and immunogenicity of one versus two doses of the COVID-19 vaccine BNT162b2 for patients with cancer: interim analysis of a prospective observational study. *Lancet Oncol*. 2021;22(6):765-778. 10.1016/s1470-2045(21)00213-8 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
93. Jahn M, Korth J, Dorsch O, et al. Humoral response to SARS-CoV-2-vaccination with BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) in patients on hemodialysis. *Vaccines*. 2021;9(4):360. 10.3390/vaccines9040360 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
94. Broseta JJ, Rodríguez-Espinosa D, Rodríguez N, et al. Humoral and cellular responses to mRNA-1273 and BNT162b2 SARS-CoV-2 vaccines administered to hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2021;78(4):571-581. 10.1053/j.ajkd.2021.06.002 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
95. Longlune N, Nogier MB, Miedougé M, et al. High immunogenicity of a messenger RNA-based vaccine against SARS-CoV-2 in chronic dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2021;36(9):1704-1709. 10.1093/ndt/gfab193 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
96. Lesny P, Anderson M, Cloherty G, et al. Immunogenicity of a first dose of mRNA- or vector-based SARS-CoV-2 vaccination in dialysis patients: a multicenter prospective observational pilot study. *J Nephrol*. 2021;34(4):975-983. 10.1007/s40620-021-01076-0 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
97. Simon B, Rubey H, Treipl A, et al. Haemodialysis patients show a highly diminished antibody response after COVID-19 mRNA vaccination compared with healthy controls. *Nephrol Dial Transplant*. 2021;36(9):1709-1716.

- 10.1093/ndt/gfab179 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
98. Grupper A, Sharon N, Finn T, et al. Humoral response to the Pfizer BNT162b2 vaccine in patients undergoing maintenance hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2021;16(7):1037-1042. 10.2215/cjn.03500321 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
99. Zitt E, Davidovic T, Schimpf J, et al. The safety and immunogenicity of the mRNA-BNT162b2 SARS-CoV-2 vaccine in hemodialysis patients. *Front Immunol.* 2021;12(2390). 10.3389/fimmu.2021.704773 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
100. Rubbert-Roth A, Vuilleumier N, Ludewig B, Schmiedeberg K, Haller C, von Kempis J. Anti-SARS-CoV-2 mRNA vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *Lancet Rheumatol.* 2021;3(7):e470-e472. 10.1016/s2665-9913(21)00186-7 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
101. Braun-Moscovici Y, Kaplan M, Braun M, et al. Disease activity and humoral response in patients with inflammatory rheumatic diseases after two doses of the Pfizer mRNA vaccine against SARS-CoV-2. *Ann Rheumatic Dis.* 2021;80(10):1317-1321. 10.1136/annrheumdis-2021-220503 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
102. Geisen UM, Berner DK, Tran F, et al. Immunogenicity and safety of anti-SARS-CoV-2 mRNA vaccines in patients with chronic inflammatory conditions and immunosuppressive therapy in a monocentric cohort. *Ann Rheumatic Dis.* 2021;80(10):1306-1311. 10.1136/annrheumdis-2021-220272 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
103. Hagin D, Freund T, Navon M, et al. Immunogenicity of Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine in patients with inborn errors of immunity. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;148(3):739-749. 10.1016/j.jaci.2021.05.029 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
104. Haberman RH, Herati R, Simon D, et al. Methotrexate hampers immunogenicity to BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in immune-mediated inflammatory disease. *Ann Rheumatic Dis.* 2021;80(10):1339-1344. 10.1136/annrheumdis-2021-220597 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
105. Collier A-rY, McMahan K, Yu J, et al. Immunogenicity of COVID-19 mRNA vaccines in pregnant and lactating women. *JAMA.* 2021;325(23):2370-2380. 10.1001/jama.2021.7563 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
106. Eyre DW, Lumley SF, Wei J, et al. Quantitative SARS-CoV-2 anti-spike responses to Pfizer–BioNTech and Oxford–AstraZeneca vaccines by previous infection status. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27(10):1516. e7-e14. 10.1016/j.cmi.2021.05.041 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
107. OWi Data . *Statistics and Research/Coronavirus (COVID-19) Vaccinations 2021.* <https://ourworldindata.org/covid-vaccinations> [Google Scholar]
108. Dai L, Gao GF. Viral targets for vaccines against COVID-19. *Nat Rev Immunol.* 2021;21(2):73-82. 10.1038/s41577-020-00480-0 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
109. Chen J, Wang R, Gilby NB, Wei G-W. Omicron variant (B. 1.1. 529): infectivity, vaccine breakthrough, and antibody resistance. *J Chem Inf Model.* 2022;62(2):412-422. 10.1021/acs.jcim.1c01451 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
110. Tarke A, Coelho CH, Zhang Z, et al. SARS-CoV-2 vaccination induces immunological T cell memory able to cross-recognize variants from Alpha to Omicron. *Cell.* 2022;185(5):847-859.e11. 10.1016/j.cell.2022.01.015 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

111. Liu J, Chandrashekar A, Sellers D, et al. Vaccines elicit highly conserved cellular immunity to SARS-CoV-2 Omicron. *Nature*. 2022;603(7901):1-7. 10.1038/s41586-022-04465-y [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
112. Pulliam JR, van Schalkwyk C, Govender N, et al. Increased risk of SARS-CoV-2 reinfection associated with emergence of the Omicron variant in South Africa. *MedRxiv*; 2021. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
113. Collie S, Champion J, Moultrie H, Bekker L-G, Gray G. Effectiveness of BNT162b2 vaccine against omicron variant in South Africa. *N. Engl J Med*. 2022;386(5):494-496. 10.1056/nejmc2119270 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
114. Muik A, Lui BG, Wallisch A-K, et al. Neutralization of SARS-CoV-2 Omicron by BNT162b2 mRNA vaccine-elicited human sera. *Science*. 2022;eabn7591. 10.1126/science.abn7591 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
115. Nkengasong J. China's response to a novel coronavirus stands in stark contrast to the 2002 SARS outbreak response. *Nat Med*. 2020;26(3):310-311. 10.1038/s41591-020-0771-1 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
116. Wu A, Peng Y, Huang B, et al. Genome composition and divergence of the Novel Coronavirus (2019-nCoV) Originating in China. *Cell Host Microbe*. 2020;27(3):325-328. 10.1016/j.chom.2020.02.001 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
117. Liu Z, Xiao X, Wei X, et al. Composition and divergence of coronavirus spike proteins and host ACE2 receptors predict potential intermediate hosts of SARS-CoV-2. *J Med Virol*. 2020;92(6):595-601. 10.1002/jmv.25726 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
118. Zhai X, Sun J, Yan Z, et al. Comparison of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 spike protein binding to ACE2 receptors from human, pets, farm animals, and putative intermediate hosts. *J Virol*. 2020;94(15):e00831-20. 10.1128/jvi.00831-20 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
119. Bisht H, Roberts A, Vogel L, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein expressed by attenuated vaccinia virus protectively immunizes mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004;101(17):6641-6646. 10.1073/pnas.0401939101 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
120. Yang ZY, Kong WP, Huang Y, et al. A DNA vaccine induces SARS coronavirus neutralization and protective immunity in mice. *Nature*. 2004;428(6982):561-564. 10.1038/nature02463 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
121. Amanat F, Krammer F. SARS-CoV-2 Vaccines: status report. *Immunity*. 2020;52(4):583-589. 10.1016/j.immuni.2020.03.007 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
122. Suthar MS, Zimmerman MG, Kauffman RC, et al. Rapid generation of neutralizing antibody responses in COVID-19 patients. *Cell Rep Med*. 2020;1(3):100040. 10.1016/j.xcrm.2020.100040 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
123. Ni L, Ye F, Cheng ML, et al. Detection of SARS-CoV-2-specific humoral and cellular immunity in COVID-19 convalescent individuals. *Immunity*. 2020;52(6):971-977. e3. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
124. Mohamed Khosroshahi L, Rezaei N. Dysregulation of the immune response in coronavirus disease 2019. *Cell Biol Int*. 2021;45(4):702-707. 10.1002/cbin.11517 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
125. Sanders B, Koldijk M, Schuitemaker H. Inactivated viral vaccines. In: Nunnally BK, Turula VE, Sitrin RD, eds. *Vaccine Analysis: Strategies, Principles, and Control*. Springer; 2015:45-80. [[Google Scholar](#)]

126. Keshavarz M, Mirzaei H, Salemi M, et al. Influenza vaccine: Where are we and where do we go? *Rev Med Virol.* 2019;29(1):e2014. 10.1002/rmv.2014 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
127. Jiang S, He Y, Liu S. SARS vaccine development. *Emerg Infect Dis.* 2005;11(7):1016-1020. 10.3201/1107.050219 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
128. Xia S, Zhang Y, Wang Y, et al. Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBIBP-CorV: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 trial. *Lancet Infect Dis.* 2020. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
129. Gao, Q , Bao, L , Mao, H , et al. Development of an inactivated vaccine candidate for SARS-CoV-2. *Science.* 2020;369:77-81. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
130. Wang H, Zhang Y, Huang B, et al. Development of an inactivated vaccine candidate, BBIBP-CorV, with potent protection against SARS-CoV-2. *Cell.* 2020;182(3):713-721. e9. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
131. Sun W, McCroskery S, Liu W-C, et al. A Newcastle disease virus (NDV) expressing membrane-anchored spike as a cost-effective inactivated SARS-CoV-2 vaccine. *bioRxiv*; 2020. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
132. Jang YH, Seong BL. Principles underlying rational design of live attenuated influenza vaccines. *Clin Exp Vaccine Res.* 2012;1(1):35-49. 10.7774/cevr.2012.1.1.35 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
133. Seo SH, Jang Y. Cold-adapted live attenuated SARS-CoV-2 vaccine completely protects human ACE2 transgenic mice from SARS-CoV-2 infection. *Vaccines.* 2020;8(4):584. 10.3390/vaccines8040584 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
134. Ye T, Zhong Z, García-Sastre A, Schotsaert M, De Geest BG. Current Status of COVID-19 (Pre). *Clin Vaccine Dev.* 2020;59(43):18885-18897. 10.1002/anie.202008319 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
135. Corbett KS, Flynn B, Foulds KE, et al. Evaluation of the mRNA-1273 vaccine against SARS-CoV-2 in nonhuman primates. *N Engl J Med.* 2020;383(16):1544-1555. 10.1056/nejmoa2024671 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
136. Laczko D, Hogan MJ, Toulmin SA, et al. A single immunization with nucleoside-modified mRNA vaccines elicits strong cellular and humoral immune responses against SARS-CoV-2 in mice. *Immunity.* 2020;53(4):724-732. e7. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
137. Ward BJ, Gobeil P, Séguin A, et al. Phase 1 randomized trial of a plant-derived virus-like particle vaccine for COVID-19. *Nat Med.* 2021;27(6):1071-1078. 10.1038/s41591-021-01370-1 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

Articles from Reviews in Medical Virology are provided here courtesy of **Wiley-Blackwell**
