

[Indian J Clin Biochem.](#) 2021 Oct; 36(4): 427–439.

Published online 2021 Mar 27. doi: [10.1007/s12291-021-00968-z](https://doi.org/10.1007/s12291-021-00968-z)

PMCID: PMC7997788

PMID: [33814753](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33814753/)

Adverse Events Reported From COVID-19 Vaccine Trials: A Systematic Review

COVID-19 ワクチンの臨床試験で報告された有害事象:システマティックレビュー

[Rimple Jeet Kaur](#),¹ [Siddhartha Dutta](#),¹ [Pankaj Bhardwaj](#),² [Jaykaran Charan](#),¹ [Sameer Dhingra](#),³ [Prasenjit Mitra](#),⁴ [Kavita Singh](#),⁵ [Dharmveer Yadav](#),⁴ [Praveen Sharma](#),⁴ and [Sanjeev Misra](#)⁶

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/vps/articles/PMC7997788/>

抄録

COVID-19 感染症は 2019 年 12 月に中国の武漢で発生し、瞬く間に世界中でヒトの健康が損なわれた。公衆衛生上の緊急事態を受けて、COVID-19 パンデミックに対処するためのワクチンの有効性及び安全性を開発・検証するための緊急の取り組みが必要とされた。COVID-19 ワクチンは、従来の臨床試験段階が完了する前に緊急使用が承認されている。しかし、ワクチンの臨床試験から報告された安全性データについて包括的なレビューは行われておらず、COVID-19 ワクチンの接種率を向上させ、COVID-19 ワクチンの副作用によるリスク回避を軽減するための方針に情報を提供する上で重要な情報となっている。本研究の目的は、公表されている COVID-19 ワクチンの臨床試験から得られた安全性データに関するエビデンスを系統的にレビューし、統合することである。本研究は PRISMA のガイドラインに従って実施された。2019 年 12 月から 2020 年にかけて公表された研究について、3 つの主要な電子データベース(PubMed、Embase、Google Scholar)を検索した。適格な研究デザインは、ランダム化試験および介入前後の評価であった。対象となった研究の記述的所見が、対象集団、状況、アウトカムおよび全体的な結果によって層別化されて報告された。このレビューでは、PubMed、Embase、WHO データベース、および Google Scholar がスクリーニングした表題および抄録から、11 件の研究が特定された。報告された副作用のほとんどは軽度から中等度であったが、少数の副作用は重度であった。全ての副作用は 3-4 日以内に回復した。よく報告された局所の有害事象は、注射部位の疼痛、腫脹、発赤であった。全身反応としては、発熱、疲労、筋肉痛、頭痛などがみられた。一部の試験では、ヘモグロビン減少、ビリルビン上昇、SGOT および SGPT の変化などの臨床検査値異常も報告されていた。これらの変化はいずれも臨床的に発現せず、自己限定性であった。重篤な有害事象を報告した臨床試験はほとんどないが、それらはワクチン接種とは無関係であった。この系統的レビューから、COVID-19 ワクチンは安全であり、重篤な有害事象も発生しない可能性が示唆

される。しかしながら、COVID-19 ワクチンの安全性を確保するためには、特に高リスクで脆弱な集団(高齢者、併存症のある患者、妊婦、および小児)における長期の市販後調査データが必要である。

Keywords: COVID-19, COVID-19 vaccine, Clinical trials, Adverse effect following immunization, Adverse drug reactions, Vaccination

はじめに

2020 年は、激しい呼吸器疾患を引き起こすウイルス感染症である SARS CoV-2 との闘いという点で、近代史上最も困難な年として記憶されることになる。このパンデミックは世界中の医療専門職に大きな負担となり、医療システムがかつてないほど麻痺し、世界的な経済危機を引き起こした[1]。世界中の医療従事者、研究者、政策立案者が、パンデミックに対処するための適切な予防と治療法を提供するという課題に直面した。このパンデミックの初期から、科学者らは既存の薬剤の転用か、COVID-19 に対するワクチンの開発に焦点を当ててきた[2]。官民が連携して、有効性と安全性が確認されたワクチン候補の開発と試験が進められてきた。2021 年 1 月 20 日現在、173 種類のワクチンが前臨床開発段階にあり、64 種類が臨床試験段階にある[3]。2021 年 1 月までに、世界各地の規制当局により 9 つのワクチンが緊急承認された[4]。これまでに 11 のワクチンの安全性データが中間報告または臨床試験報告書として公表されている[5-17]。現在、COVID-19 ワクチンが臨床試験の全段階を完了せずに緊急承認されようとしている状況では、これらのワクチンの安全性を確立することが極めて重要である。ワクチンはまだ臨床試験で検証中であるため、COVID-19 ワクチンのプロファイルを報告した我々の知見に対する系統的レビューはない。したがって、本研究は、これらのワクチンについて公表された臨床試験の結果から得られた安全性を反映したものである。

2

方法

方法

このシステムティックレビューは PRISMA のガイドラインに従って実施した[18]。

検索方法

COVID-19 ワクチンを評価した臨床試験を特定するため、PubMed/Medline, Embase, WHO database, および Google Scholar を用いて医学文献の系統的スクリーニングが行われた。2020 年 12 月 22 日までに発表された論文が含まれていた。論文は「(COVID-19 Vaccine)」という検索戦略を用いてスクリーニングされた。

検査の選択

COVID-19 ワクチンの安全性を評価したランダム化臨床試験および非ランダム化臨床試験が本研究の対象とされた。試験プロトコル、観察研究、レビュー、メタアナリシス、システムティックレビューおよびコメンタリーは除外された。

*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。

れた。臨床試験間で重複して実施された研究や、主要な目的が異なるか COVID-19 ワクチン以外の介入が含まれていた試験も除外された。

2 名の評価者(RK, SD)が全ての試験の適格性を評価した。意見の相違や技術的な不確実性があれば、3 人目の審査担当者(JC)と話し合い、解決した。

データの抽出

対象となった臨床試験から、ワクチンの名称、種類、製造業者、研究段階、参加者数、および安全性データを抽出した。様々な COVID-19 ワクチンについて安全性情報が比較された。データは 2 人の著者(RK と SD)によって選択された研究から独立して抽出された。データが統合され、不一致が議論され、レビューの著者(RK, SD, JC)間で相違が解決された(図 1)。

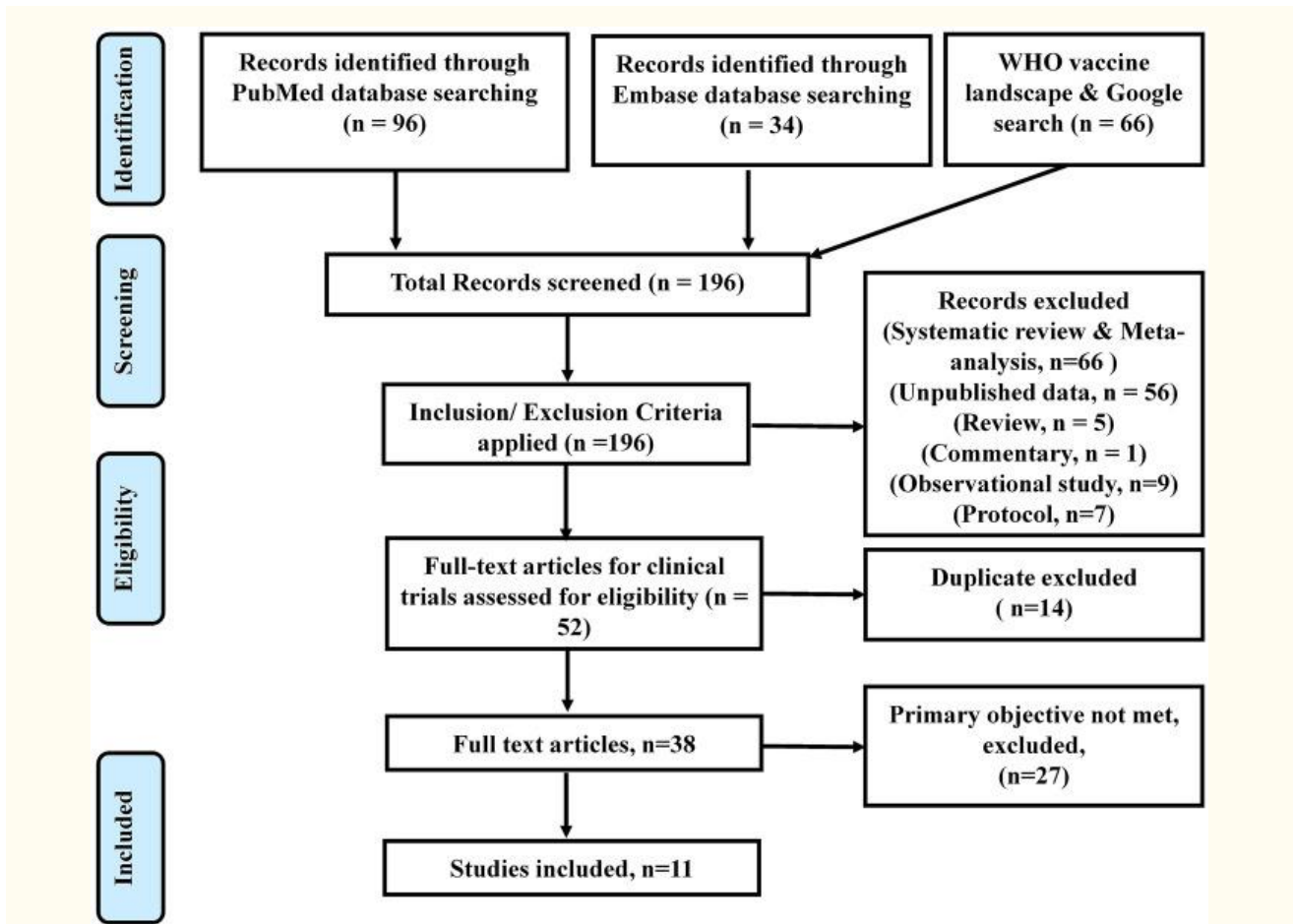


図 1

システマティックレビューのための研究選択に関する PRISMA フローチャート

結果

「COVID-19 ワクチンの臨床試験」という検索用語を使用して 196 件の記録を検索した。そのうち 52 件は、COVID-19 ワクチンの安全性を評価した臨床試験のフルテキストであった。14 件の重複した研究と異なる主要アウトカムを報告した論文(n=27)を削除した後、最終的に 11 件の研究がこの系統的レビューに含まれた(図 1)。2021 年 1 月 21 日の時点で、COVID-19 ワクチンに関する 11 の臨床試験の結果/中間報告が公表されたが[3]、これらの試験ではエンドポイントが異なっていたため、結果のメタアナリシスはできなかった。これらのワクチンと COVID-19 ワクチンの安全性を報告した臨床試験の詳細を表 1 に要約する。

表 1

システムティックレビューに含まれた COVID-19 ワクチンの顕著な特徴

S. no	Name of vaccine	Type of vaccine	Manufacturer	Study phases	Study design	No of participant	Serious adverse events	Emergency regulatory approval status
1	CoronaVac	Inactivated vaccine (formalin with alum adjuvant)	Sinovac Life Sciences, Beijing, China	Phase 1/2	Phase 1: Randomised, double-blind, placebo-controlled	144	None	Yes—China, Bolivia, Turkey, Indonesia, Brazil
					Phase 2: Randomised, double-blind, placebo-controlled	600	None	
2	Inactivated SARS-CoV-2 vaccine (Vero cell)	Inactivated vaccine	Sinopharm + Wuhan Institute of Biological Products	Phase 1/2	Phase 1: Double-blind, randomized, placebo-controlled	96	None	Yes—China
					Phase 2: Double-blind, randomized, placebo-controlled	224	None	
3	BBIBP-CorV	Inactivated vaccine	Sinopharm + Beijing Institute of Biological Products	Phase 1/2	Phase 1: Randomised, double-blind, placebo-controlled	192	None	Yes—China, Bahrain, United Arab Emirates, Egypt, Jordan, Iraq, Pakistan, Serbia
					Phase 2: Randomised, double-blind, placebo-controlled	448	None	
4	COVID-19 Vaccine AstraZeneca (AZD1222)	Adenovirus vaccine	AstraZeneca + University of Oxford	Phase 1/2	Blinded, randomised controlled trial	12,021 (for safety analysis)	168 (3 related to vaccine)	Yes—UK, Argentina, El Salvador, Dominican Republic, India, Bangladesh, Mexico, Nepal, Pakistan, Brazil, Saudi Arabia, Iraq, Hungary, Thailand
5	Viral vector (Non-replicating)	Recombinant coronavirus vaccine (Adenovirus type 5 vector)	CanSino Biological Inc./Beijing Institute of Biotechnology	Phase 1/2	Phase 1: Randomised, double-blind, placebo-controlled	108	None	No
					Phase 1: Randomised, double-blind, placebo-controlled	508	None	
6	Sputnik V (Non-replicating viral vector)	Gam-COVID-Va c Adeno-based (rAd26-S + rAd5-S)	Gamaleya Research Institute; Health Ministry of the Russian Federation	Phase 1/2	Open, non-randomised	38	None	Yes
		Gam-COVID-Vac-Lyo			Open, non-randomised	38	None	

[別のウィンドウで開く](#)

SARS CoV-2 に対抗するために現在検討されている様々なワクチンプラットフォームを表 2 に要約する。ワクチン接種後に S タンパク質中和抗体を惹起または合成するワクチンは、開発中のワクチン候補の大半において主要な作用機序となっている。

表 2

臨床試験で使用されているワクチンの種類

プラットフォーム	候補ワクチン数(%)(n=64)
タンパク質サブユニット	19(30%)
不活化ウイルス	10 例(16%)
RNA	7(11%)
ウイルスベクター(複製)	4(6%)
ウイルス様粒子	2(3%)
ウイルスベクター+抗原提示細胞	2(3%)
弱毒生ウイルス	1(2%)
ウイルスベクター+抗原提示細胞	1(2%)

[別のウィンドウで開く](#)[次の Web サイトを参照してください。](#)**CoronaVac(Sinovac Life Sciences,北京、中国)**

5

中国江蘇省水寧県で実施された第 I 相および第 II 相のランダム化二重盲検プラセボ対照臨床試験では、18-59 歳の健常者 144 人を含む計 743 人が第 I 相試験に、600 人が第 II 相試験に登録された。第 1 相試験では、2 回目のワクチン接種日に基づいて、0 日目と 14 日目の接種コホート(N=72)と 0 日目と 28 日目の接種コホート(N=72)の 2 つのコホートが設定された。各コホートには 2 つのブロックがあり、各ブロックに 36 人が参加した。ブロック 1 では、被験者を被験ワクチン 3 μ g(24 例)またはプラセボ(12 例)にランダムに割り付けたのに対し、ブロック 2 では、被験者を被験ワクチン 6 μ g(24 例)またはプラセボ(12 例)にランダムに割り付けた[16]。

第 2 相では、600 例が登録され、0 日目と 14 日目のワクチン接種コホートおよび 0 日目と 28 日目のワクチン接種コホートの 2 つのコホートにそれぞれ 300 例が登録された。各コホートにおいて、被験者は試験ワクチン 3 μ g(N=120)、試験ワクチン 6 μ g(N=120)またはプラセボ(N=60)のいずれかにランダムに割り付けられた。第 1 相では、登録された 144 例のうち 1 例が試験から脱落したため、治験薬を少なくとも 1 回投与された 143 例が安全性解析の対象とされた。いずれの段階においても、安全性のエンドポイントは、試験ワクチンの接種を 1 回以上受けた被験者における接種後 28 日以内の有害反応の発生とされた[16]。

0 日目および 14 日目のコホートにおける副作用の発現率は、3 μ g 群で 24 例中 7 例(29%)、6 μ g 群で 24 例中 9 例(38%)、プラセボ群で 24 例中 2 例(8%)であった。0 日目および 28 日目のコホートにおける副作用の発現率は、3 μ g 群で 24 例中 3 例(13%)、6 μ g 群で 24 例中 4 例(17%)、プラセボ群で 23 例中 3 例(13%)であった。局所の有害反応では、注射部位の疼痛が最も多くみられた。0 日目および 14 日間のワクチン接種コホートでは、3 μ g 群で 4

例(17%),6 μ g 群で 5 例(21%),プラセボ群で 1 例(4%)に報告された。0 日および 28 日接種のコホートでは、3 μ g 群、6 μ g 群およびプラセボ群のそれぞれ 3 群(13%)で注射部位痛が報告された。報告された有害反応の大部分は重症度の点でグレード 1 であり、ほぼ全ての患者が発現から 48 時間以内に回復したが、例外として、0 日目および 14 日目のコホートの 6 μ g 群で重度の有害反応が 1 例報告され、蕁麻疹として発現した急性過敏反応が認められた。患者はクロルフェニラミンとデキサメタゾンの投与により 3 日以内に回復した。2 回目の投与では同様の反応はみられなかった。第 1 相では重篤な有害事象は報告されなかった。第 1 相の被験者 143 例中 10 例(7%)で、ワクチン接種の 3 日後に臨床検査値に臨床的に有意な変化が認められたが、これらの変化はワクチン接種とは無関係であると考えられた[16].

第 2 相では、0 日目と 14 日目のコホートにおける有害反応の全発生率は、3 μ g 群で 120 例中 40 例(33%)、6 μ g 群で 120 例中 42 例(35%)、プラセボ群で 60 例中 13 例(22%)であり、0 日目と 28 日目のコホートでは、3 μ g 群で 120 例中 23 例(19%)、6 μ g 群で 120 例中 23 例(19%)、プラセボ群で 60 例中 11 例(18%)であった。最も多くみられた局所副作用は注射部位疼痛であり、0 日目と 14 日目のワクチン接種コホートでは 3 μ g 群で 120 例中 25 例(21%)、6 μ g 群で 120 例中 31 例(26%)、プラセボ群で 60 例中 6 例(10%)に認められ、0 日目と 28 日目のワクチン接種コホートでは 3 μ g 群で 120 例中 12 例(10%)、6 μ g 群で 120 例中 13 例(11%)、プラセボ群で 60 例中 6 例(10%)に認められた。第 1 相の場合と同様に、有害反応のほとんどはグレード 1 の重症度であり、罹患した参加者は 48 時間以内に回復した。第 2 相では重篤な有害事象は報告されなかった[16].

Sinopharma の全ウイルスワクチン

中国河南省で実施された第 I 相および第 II 相二重盲検ランダム化プラセボ対照試験の中間解析結果が公表された。18-59 歳の健康な被験者は計 320 人で、第 I 相試験に 96 人、第 II 相試験に 224 人が参加した。第 1 相では、3 用量群(低用量 2.5 μ g 群、中用量 5 μ g 群および高用量 10 μ g 群)のいずれか 1 群または対照群に被験者をランダムに割り付け、各群に 24 人の被験者を割り付けた。介入は 0 日目、28 日目および 56 日目に筋肉内投与された。第 2 相では 2 つのコホートが設けられた:0 および 14 日間のプログラム(N=112)と 0 および 28 日間のプログラム(N=112)である。各コホートにおいて、被験者は中用量 5 μ g 群(N=84)または対照群(各コホート N=28)のいずれかにランダムに割り付けられた。安全性に関する主要評価項目は、各ワクチン接種から 7 日後の複合有害反応の発生率とされた[14].

第 1 相および第 2 相でワクチン接種の 7 日後に報告された全有害事象の合計は、320 例中 48 例(15%)であった。第 1 相では明らかに、低用量で 24 例中 5 例(20.8%)、中用量で 24 例中 4 例(16.7%)、高用量で 24 例中 6 例(25.0%)、対照群で 24 例中 3 例(12.5%)に有害反応が認められた。7 第 2 相の Cohort day 0-14 において、中用量 5 μ g 群で 84 例中 5 例(6.0%)、対照群で 28 例中 4 例(14.3%)に副作用が認められ、第 2 相では中用量 5 μ g 群で 84 例中 6 例(7.1%)、対照群で 28 例中 5 例(17.9%)に副作用が認められた[14].

最も多く報告された有害反応は注射部位の疼痛と発熱であった。注射部位疼痛は、第 1 相で 96 名中 14 名(14.5%)、第 2 相で 224 名中 21 名(9.37 名)に認められた。発熱は第 1 相で 96 例中 2 例(2.0%)、第 2 相で 224 例中 8 例(3.57%)に認められた[14].

第1相では、接種前および接種4日後に安全性に関する臨床検査を実施した。総リンパ球数等の臨床検査値の一過性の異常:2.5 μ g群で2/24例(8%)、5 μ g群で1/24例(4.2%)、10 μ g群で1/24例(4.2%)、対照群で2/24例(8.4%)であった。総ビリルビン値の上昇は低用量および中用量群で24例中1例(4.2%)、高用量群で24例中3例(12.5%)に認められ、対照群では認められなかった。尿中赤血球に異常が認められたのは、低用量群で24例中2例(8.3%)、中用量群で24例中1例(4.2%)、対照群で24例中4例(16.7%)、対照群で24例中2例(8.3%)であった。これらの臨床検査値異常はいずれも無治療で自然に消失した[14]。

公表された論文では、フォローアップ期間中に4件の重度の有害事象が発生し、それらはワクチン接種とは関連がないと結論されたことが言及されている。しかし、これらの反応の詳細については、公表された論文や提供された補足資料からは確認できなかった[14]。

BBIBP-CorV ワクチン

これは、中国河南省で実施されたランダム化二重盲検プラセボ対照第1相および第2相試験であった。第1相試験では、18-80歳の健康なボランティア192人を18-59歳(N=96)と60歳以上(N=96)の2群に分けた。両群の被験者は、2 μ gコホート、4 μ gコホート、または8 μ gコホートとプラセボにランダムに割り付けられた(1:1:1:1)。各コホートにおいて、24例に試験ワクチンが、8例にプラセボが0日目と28日目の2回に分けて投与された。2人の参加者が完了前に試験から脱落した。第2相では、18-59歳の健康な被験者448人が、ワクチンまたはプラセボを0日目に8 μ gを単回投与する群と、4 μ gを0日目と14日目、0日目と21日目、または0日目と28日目に投与する2つのスケジュールにランダムに割り付けられた。各コホートには112人の被験者が参加し、84人がワクチン接種を受け、24人がプラセボ群であった。0日目と21日目に4 μ gを投与するスケジュールから割り付けられた4例が試験を中止し、0日目と28日目に4 μ gを投与するスケジュールから割り付けられた1例が試験を中止した[15]。

第1相試験において、ワクチン接種後7日以内に有害反応が報告されたのは、ワクチン接種を受けた被験者144人中42人(29%)(144人中)であったのに対し、プラセボを投与されたボランティアでは48人中8人(17%)であった。18-59歳の2 μ g群では、副作用は2 μ g群で25例中11例(46%)に認められたのに対し、プラセボ群では8例中3例(38%)であった。4 μ g群では24例中8例(33%)に認められたのに対し、4 μ g群では8例中2例(25%)であり、8 μ g群では24例中11例(46%)に認められたのに対し、プラセボ群では8例中1例(13%)であった。60歳以上の年齢群では、有害反応は2 μ g群で24例中1例(4%)にみられたのに対し、プラセボ群では8例中1例(13%)であった;4 μ g群では24例中6例(25%)にみられたのに対し、プラセボ群では0例であった;8 μ g群では24例中5例(21%)にみられたのに対し、プラセボ群では8例中1例(13%)であった。両年齢群で最も多く報告された局所の有害反応は注射部位疼痛であり、全体では144例中34例(24%)であったのに対し、プラセボ群では48例中3例(6%)であった。試験ワクチンを接種された18-59歳の被験者では、疼痛が報告されたのは2 μ g群で24人中9人(38%)、4 μ g群で24人中7人(29%)、4 μ g群で24人中9人(38%)であった。注射部位の腫脹が72例中1例(3%)に、そう痒が72例中1例(1%)に認められた[15]。

60歳以上のワクチン接種者では、注射部位の疼痛が2 μ g群で24例中2例(4%)、4 μ g群で24例中4例(17%)、8 μ g群で24例中4例(17%)に認められた。この年齢群で報告された別の注射部位反応では、72例中2例(3%)に持続期間の延長が認められた[15]。

全身性の有害反応では、発熱が最も多く報告されたのはワクチン接種者144人中5人(4%)であったのに対し、プラセボ接種者では48人中3人(6%)であった。18~59歳の年齢層では、発熱が2 μ g群で24例中1例(4%)、4 μ g群で24例中1例(4%)、8 μ g群で24例中2例(8%)に認められた。この年齢群で報告されたその他の全身性有害事象は、疲労(2/72例[3%])、悪心(1/72例[1%])、食欲不振(1/72例[1%])、嘔吐(1/72例[1%])、便秘(1/72例[1%])、頭痛(1/72例[1%])、そう痒(1/72例[1%])であった。60歳の年齢群(N=72)では、8 μ g群で発熱1例(1%)、疲労1例(1%)、4 μ g群で関節痛1例(1%)、頭痛1例(1%)が報告された。筋肉痛がプラセボ群の1例(1%)で報告された。第1相で認められた副作用はいずれも軽度または中等度であり、ワクチン接種後28日以内に報告された重篤な副作用はなかった。18-59群(72例)では、ヘモグロビン1(1%)、血中尿素窒素1(1%)、血糖値7(10%)、血清総ビリルビン14(19%)、尿中グルコース1(1%)、尿タンパク1(1%)の異常など、軽度から中等度の臨床検査値異常が認められた。60歳以上でヘモグロビン3(4%)の異常がみられた群では、白血球1(1%)、ALT2(3%)、AST4(6%)、血中尿素窒素4(6%)、血糖値10(14%)、血清総ビリルビン9(12%)、および尿タンパク2(4%)が軽度または中等度と報告された[15]。

第2相試験では、全体的な有害反応がワクチン接種者336人中76人(23%)で認められたのに対し、プラセボ群では112人中19人(17%)であった。全体での有害反応は、8 μ g0日投与群ではワクチン接種者112人中33人(33%)であったのに対し、プラセボ群では28人中3人(11%)であった。4 μ g0日および14日投与群ではワクチン接種者84人中18人(21%)であったのに対し、プラセボ群では28人中5人(18%)であった。4 μ g0日および21日投与群ではワクチン接種者84人中15人(18%)であったのに対し、プラセボ群では28人中5人(18%)であった。4 μ g0日および28日投与群ではワクチン接種者84人中10人(12%)であったのに対し、プラセボ群では28人中6人(21%)であった。第1相と同様に、最も多くみられた有害反応は注射部位の疼痛であり、ワクチン接種者では336人中53人(16%)に認められたのに対し、プラセボ群では112人中4人(4%)であった。ワクチン接種群で最も多くみられた全身的な有害反応は、336例中7例(2%)の発熱であった。第2相でみられた反応もいずれも軽度から中等度であった[15]。

ChAdOx1 n CoV-19(AZD1222)ワクチン

4つの多施設共同試験で構成された:英国のCOV001第1相試験(n=1077)、英国のCOV002(n=10,673)、ブラジルのCOV003(10,002)、南アフリカのCOV005(n=1049)。これらはランダム化比較試験であり、そのうち3試験は単盲検、COV005は二重盲検であった。これらの試験では、試験ワクチンであるChAdOx1 CoV-19が対照のMenACWYワクチンと比較された。これらの試験の併合データの安全性および有効性に関する中間解析結果が公表されている[6,13]。

In COV001は、単盲検による継続的1/2相試験であり、1077人の健康な被験者が、5 \times 10¹⁰個のウイルス粒子を接種した試験ワクチンChAdOx1 n CoV-19(N=544)または対照のMenACWY(N=533)のいずれかにランダムに

*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。

割り付けられた(1:1)。COV002 の試験では、試験ワクチン群に 5489 人、対照群に 5184 人が参加した。ワクチン群には 2 つの用量コホートがあり、1 つの用量コホートでは 1 回目の接種として 2.2×10^{10} (低用量)、その後 5×10^{10} (標準用量)の追加接種が行われ、別の用量コホートでは 2 回の標準接種が行われた。これらの各用量群を対照ワクチン群と比較した。COV003 群では、 $3.5 \sim 65 \times 10^{10}$ の試験ワクチン(N=5000)を 12 週間の間隔を空けて 2 回接種し、対照群(N=5002)と比較した。COV005 では、4 週間の間隔を空けて $3.5 \sim 6.5 \times 10^{10}$ 個のウイルス粒子を注入した試験ワクチン(N=1008)を 2 回接種し、対照ワクチン(N=1005)と比較した[6,13]。

安全性の中間解析では、試験ワクチン群の 12,021 例(COV001 から 534 例、COV002 から 5479 例、COV003 から 5000 例、COV005 から 1008 例)と対照群の 11,724 例(COV001 から 533 例、COV002 から 5184 例、COV003 から 5002 例、COV005 から 1005 例)が対象とされた[6,13]。

重篤な有害事象(SAE)は、試験参加者では 23,745 人中 168 人(0.7%)、ChAdOx1 nCoV 群では 12,021 人中 79 人(0.7%)、対照群では 11,723 人中 89 人(0.8%)であった。一部の重篤な有害事象(MedDRA 器官分類別)は、心臓障害(被験ワクチン群 5 例、対照群 6 例)、眼障害(被験ワクチン群 2 例、対照群 0 例)、胃腸障害(被験ワクチン群 8 例、対照群 11 例)、感染症および寄生虫症(被験ワクチン群 18 例、対照群 27 例)、良性、悪性および詳細不明の新生物(被験ワクチン群 4 例、対照群 5 例)、神経系障害(被験ワクチン群 7 例、対照群 4 例)、筋骨格および結合組織疾患(被験ワクチン群 5 例、対照群 2 例)、腎および尿路障害(被験ワクチン群 4 例、対照群 6 例)、生殖系および乳房障害(被験ワクチン群 7 例、対照群 2 例)であった[6,13]。

有害事象の総数は 175 件(被験ワクチン群 84 件、対照群 91 件)であり、そのうち 3 件のみが被験ワクチンまたは対照ワクチンと関連があると判断された。具体的には、対照ワクチンの接種から 10 日後に発生した溶血性貧血、試験ワクチンの追加接種から 14 日後に発生した横断性脊髄炎、接種から 14 日後に報告された 40°C を超える発熱などがあった。COVID-19 以外の死亡例は 4 例で、対照群で 3 例、実験的ワクチン群で 1 例であったが、これらはワクチンとは無関係と考えられた。これらの死亡について特定された死因は、鈍的外傷、真菌性肺炎、殺人および交通事故であった。1 回目の接種から 21 日後に被験者 10 人が COVID-19 感染により入院し、2 人が死亡 1 人を含む重症感染症を発症した。これら 10 例はいずれも対照群の症例であった[6,13]。

アデノウイルス 5 型(Ad5)ベクター-COVID-19 ワクチン

本試験は第 I 相非盲検非ランダム化単施設用量漸増試験であり、108 名の被験者が 3 つの用量群(低用量 5×10^{10} [n=36]、中用量 1×10^{11} [n=36]、高用量 1.5×10^{11} [n=36])に割り付けられた。安全性の主要評価項目は、ワクチン接種から 7 日以内に発生した全ての有害事象とされた[17]。

COVID-19 に対する AD5 ベクターワクチンの第 2 相ランダム化二重盲検プラセボ対照単施設試験が中国で実施された。18 歳以上の健康な成人計 508 名が登録され、382 名が 2 回の試験ワクチン投与群(1×10^{11} ウイルス粒子、n=253; 5×10^{10} ウイルス粒子、n=129)に、126 名がプラセボ対照群に割り付けられた。この試験の主な

目的は、被験ワクチンの免疫原性および安全性を評価することであった。安全性評価の主要評価項目は、予防接種後 14 日以内の副反応の発生率とされた[17].

第 1 相では、各群で少なくとも 1 件の副作用が 108 例中 87 例(81%)に認められ、内訳は低用量群で 36 例中 30 例(83%)、中用量群で 36 例中 30 例(83%)、高用量群で 36 例中 27 例(75%)であった。最も多くみられた局所有害反応は注射部位の疼痛であり、108 例中 58 例(54%)に発現し、低用量群では 36 例中 17 例(47%)、中用量群では 36 例中 20 例(56%)、高用量群では 36 例中 21 例(58%)であった。最も多くみられた全身性の副作用は、発熱が 108 例中 50 例(46%)、疲労が 108 例中 47 例(44%)、頭痛が 108 例中 42 例(39%)、筋肉痛が 108 例中 18 例(17%)であった。発熱は低用量群で 36 例中 15 例(42%)、中用量群で 36 例中 15 例(42%)、高用量群で 36 例中 20 例(56%)に認められた。筋痛は低用量群で 36 例中 7 例(10%)、中用量群で 36 例中 3 例(8%)、高用量群で 36 例中 8 例(22%)に認められた。頭痛が低用量群の 36 例中 14 例(39%)、中用量群の 36 例中 11 例(31%)、高用量群の 36 例中 17 例(47%)で報告された。有害反応の大部分は軽度から中等度であった。重度の有害反応として高熱に加えて疲労、呼吸困難および筋肉痛が 9 例で報告され、その内訳は低用量群で 36 例中 2 例(6%)、中用量群で 30 例中 2 例(6%)、高用量群で 36 例中 5 例(14%)であった。高用量群では関節痛と重度の疲労が報告された。これらの有害反応はいずれも自然に軽快した。ワクチン接種後 7 日目には、臨床検査値異常は軽度から中等度であり、108 例中 9 例(8%)でビリルビン増加、108 例中 10 例(9%)で ALT 上昇、108 例中 4 例(4%)で空腹時高血糖が認められた[17].

第 2 相試験では、試験ワクチン群でワクチン接種 14 日後に特定副反応が報告されたのは、1×10¹¹[11]で 253 例中 183 例(72%)、5×10¹⁰[10]で 129 例中 96 例(74%)であったのに対し、対照群では 126 例中 46 例(37%)であった。1×10¹¹[11]では、全身性の特定有害事象が 34%に報告され、その内訳は発熱が 16%、頭痛が 28%、5×10¹⁰[10]では、全身性の特定有害事象が 42%に報告され、その内訳は発熱が 32%、頭痛が 29%であった。局所の有害反応として、1×10¹¹[11]に 57%、5×10¹⁰[10]に 56%の注射部位痛が認められた。ほとんどの副作用は軽度または中等度であった。グレード 3 の重度の副反応が報告されたのは、1×10¹¹[11]のワクチン群では 253 例中 24 例(9%)、5×10¹⁰[10]のワクチン群では 129 例中 1 例(1%)であった。最も多くみられた重度の副作用は発熱であり、1×10¹¹[11]用量群では 253 例中 20 例(8%)、5×10¹⁰[10]用量群では 129 例中 1 例(1%)に認められた。加齢、男性であること、および既存の Ad5 免疫は、ワクチン接種後の発熱発生率の低下と関連していた。これらのグレード 3 の反応は自然に軽快し、介入なしで 72-96 時間以内に消失した。ワクチン接種後 14 日以内に報告された特定外有害反応は、1×10¹¹[11]用量群で 129 例中 19 例(8%)、5×10¹⁰[10]用量群で 253 例中 7 例(6%)、プラセボ群で 126 例中 7 例(6%)であった。ワクチン接種から 28 日後に、1×10¹¹[11]回接種で 253 人中 196 人(77%)、5×10¹⁰[10]回接種で 129 人中 98 人、プラセボで 126 人中 61 人(48%)が少なくとも 1 回の有害反応を報告した。この試験では重篤な副作用は報告されなかった[17].

スプートニクワクチン

これは、組換えアデノウイルス 26 型(rAd26-S)ベクターと組換えアデノウイルス 5 型(rAd5-S)ベクターを結合させた異種 COVID-19 ワクチンについて、2 つの製剤(凍結製剤および凍結乾燥製剤)を用いてロシアで実施された 2 つの第 1/2 相非ランダム化試験である。18-60 歳の健康な被験者 76 人と各研究の被験者 38 人を対象とした。

*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。

各研究において、第 1 相では 9 人の参加者が rAd26-S または rAd5-S を投与され、第 2 相では 20 人の参加者が第 2 相で 0 日目に rAd26-S を、21 日目に rAd5-S を投与された。安全性に関する主要評価項目は、有害反応を発現した参加者の数で測定された[9]。

両試験において最も多くみられた副作用は、注射部位痛が 76 例中 44 例(58%)、頭痛が 75 例中 32 例(42%)、高体温が 76 例中 38 例(50%)、無力症が 76 例中 21 例(28%)、筋肉痛および関節痛が 76 例中 18 例(24%)であった[9]。

Gam-COVID-Vac 製剤の第 1 相では、rAd26-S で 9 例中 8 例(89%)、rAd5-S で 9 例中 3 例(22%)に高体温がみられ、rAd26-S で 9 例中 6 例(67%)、rAd5-S で 9 例中 3 例(33%)に頭痛がみられた。Gam-COVID-Vac-Lyo 製剤では、rAd26-S と rAd5-S でそれぞれ 9 例中 1 例(11%)、rAd26-S と rAd5-S でそれぞれ 9 例中 3 例(33%)、rAd5-S で 9 例中 4 例(44%)に頭痛がみられた[9]。

第 2 相では、Gam-COVID-Vac および Gam-COVID-Vac-Lyo について、それぞれ 20 例中 20 例(100%)および 20 例中 7 例(35%)の高体温、20 例中 11 例(55%)および 20 例中 5 例(25%)の頭痛、20 例中 11 例(55%)および 20 例中 4 例(20%)の無力症、20 例中 5 例(25%)および 20 例中 6 例(30%)の筋肉痛および関節痛が認められた。その他の副作用として、Gam-COVID-Vac 製剤で下痢が 20 例中 3 例(15%)、鼻漏が 20 例中 4 例(20%)、食欲不振が 20 例中 1 例(5%)、倦怠感が 20 例中 2 例(10%)に認められた。

臨床検査値の一過性の変動が両製剤で認められた。Gam-COVID-Vac では、第 1 相で rAd26-S と rAd5-S がともに 9 例中 9 例(100%)、第 2 相で 20 例中 20 例(100%)、Gam-COVID-Vac-Lyo では、第 1 相で rAd26-S が 9 例中 7 例(78%)、rAd5-S が 9 例中 6 例(67%)、第 2 相で 20 例中 18 例(90%)であった[9]。両試験とも有害事象の大半は軽度であり、重篤な有害事象は報告されなかった。いずれの有害反応も研究参加者の中止には至らなかった。ほとんどの副反応は 2 回目のワクチン接種後に発生した[9]。

Janssen Ad26.COVID-19 ワクチン

これは多施設共同第 I/II 相ランダム化二重盲検プラセボ対照試験である。18-55 歳(n=402)の被験者を対象とした 3 つのコホート 1a および 1b と 65 歳以上(n=403)のコホート 3 の中間結果が公表され、Ad26 COVID-19 の安全性が報告された。試験ワクチンは、1 回の接種につき 5×10^{10} [10](低用量)または 1×10^{11} [11](高用量)のウイルス粒子を 2 回、単回または 56 日間隔で 2 回接種された。両コホートの被験者は、いずれかのワクチン接種群にランダムに割り付けられた:低用量群、低用量群、低用量群、プラセボ群、高用量群、高用量群、プラセボ群、プラセボ群。安全性のエンドポイントは、接種 28 日後の副反応、接種 7 日後までの局所および全身反応、ならびに試験期間中の重篤な副反応の発現とされた[12]。

コホート 1 の局所有害反応は 402 例中 288 例(72%)、コホート 3 は 394 例中 183 例(46%)であった。このうち、コホート 1a および 1b では 235 例(58%)、コホート 3 では 108 例(27%)が軽度から中等度であった。コホート 1 では、

局所性特定有害事象が低用量群 162 例中 103 例(64%)、高用量群 158 例中 123 例(78%)、プラセボ群 82 例中 7 例(9%)で認められた。コホート 3 では、低用量で 161 例中 66 例(41%)、中用量で 161 例中 68 例(42%)、高用量で 81 例中 11 例(14%)に特定有害事象が認められた[12]。

3 人の参加者では、感染部位の圧痛の重症度はグレード 3 であった。最も多く報告された局所の有害反応は注射部位の疼痛であった。特定有害事象として報告された全身性の副作用は、軽度から中等度のグレード 1 およびグレード 2 が 64%(258 例)であったが、グレード 3 の副作用は 11%(46 例)で認められた[12]。

いずれのコホートにおいても、全身性の副作用は軽度から中等度であり、多く報告された副作用は頭痛、筋肉痛、疲労であった。コホート 1 では、低用量群で 162 例中 105 例(65%)、高用量群で 158 例中 133 例(84%)、プラセボ群で 82 例中 21 例(26%)であった。コホート 3 では、全身性の特定有害事象が低用量群、高用量群及びプラセボ群でそれぞれ 162 例中 74 例(46%)、158 例中 88 例(55%)及び 82 例中 19 例(23%)で報告された。コホート 1 では低用量で 162 例中 15 例(9%)、高用量で 158 例中 32 例(20%)、プラセボで 0 例であり、コホート 3 では低用量で 162 例中 1 例(1%)、高用量で 158 例中 4 例(4%)、プラセボで 0 例であった[12]。

発熱の報告は全体で 19%(76 例)であり、グレード 3 の発熱が 5%(22 例)の患者で記録された。コホート 1 では、発熱が低用量群の 162 例中 25 例(15%)および高用量群の 158 例中 62 例(39%)で報告され、グレード 3 の発熱が低用量群の 5%および高用量群の 9%で報告された。コホート 3 では、低用量群の 162 例中 7 例(4%)、高用量群の 158 例中 14 例(9%)で発熱が報告された。プラセボ群では発熱は報告されなかった。ワクチン接種の 2 日後に発熱が報告されたが、1-2 日以内に回復した[12]。

コホート 3 では、参加者 394 人中 183 人(46%)が特定有害事象を報告した。局所特定副作用は 27%(394 例中 108 例)で報告され、ほとんどが軽度または中等度であり、1 例ではグレード 3 の腫脹および紅斑が報告された。また、コホート 3 で最も多くみられた局所の副作用は注射部位疼痛であった。全身性の特定副反応は 36%(394 例中 140 例)に報告され、ほとんどが重症度グレード 1 またはグレード 2 であった[12]。

低用量群では 162 例中 34 例(21%)、高用量群では 158 例中 56 例(35%)、コホート 1 およびコホート 3 のプラセボ群では 82 例中 14 例(17%)、低用量群では 162 例中 27 例(17%)、プラセボ群では 158 例中 38 例(24%)、82 例中 13 例(16%)で有害事象が報告された[12]。

5 件の重篤な有害事象が報告された。その内訳は、血圧低下 1 件、腎結石の既往がある患者での両側性腎結石症 1 件、レジオネラ肺炎 1 件、MS の悪化 1 件、発熱による入院 1 件であった。これらの重篤な有害事象は、発熱が 12 時間以内に消失したことを除き、いずれもワクチンとの関連はないと判断された[12]。

Novarax NVX-CoV2373 ワクチン

この試験は、NVX-CoV2373 ワクチン(用量 5 μ g および 25 μ g)と Matrix-M1 アジュバントの併用または非併用のランダム化プラセボ対照第 1/2 相試験であった。18~59 歳の健康な被験者 131 人が本試験に登録され、そのうち 23 人にプラセボが投与され(A 群)、25 人に被験ワクチン 25 μ g が投与され(B 群)、29 人に被験ワクチン 5 μ g と MatrixMI が投与され(C 群)、28 人に被験ワクチン 25 μ g と Matrix-M1 が投与され(D 群)、26 人に被験ワクチンと Matrix-MI が単回投与された後にプラセボが単回投与された(E 群)。したがって、131 人中 83 人の参加者がアジュバント添加ワクチンを、25 人がアジュバント非添加ワクチンを、23 人がプラセボを投与されたことになる。被験者 131 人全員が 21 日の間隔を空けて 2 回の接種を受けた。公表された研究では、オーストラリアで実施された第 1 相試験の結果が公表されている。安全性に関する主要評価項目は、ワクチン接種 7 日後に特定反応および全身反応を示した被験者の数と割合、ならびにワクチン接種 0~7 日後から 21~28 日後までの反応の強度と持続期間とした[8]。

1 回目のワクチン接種後にみられた副反応で、消失または軽度のもので、局所の有害事象は A 群で 100%,B 群で 96%,C 群で 89%,D 群で 84%,E 群で 88%に認められ、全身の有害事象は A 群で 91%,B 群で 92%,C 群で 96%,D 群で 68%,E 群で 89%に認められた。被験者 2 人(D 群と E 群に各 1 人)に重度の有害事象(頭痛、疲労、倦怠感)が認められた。2 回目の接種では、1 回目と同様に副反応は認められなかったか軽度であり、局所副反応はそれぞれ 100%,100%,65%,67%,100%,全身副反応はそれぞれ 86%,84%,73%,58%,96%であった。D 群の被験者 1 人に重度の局所的な圧痛が認められ、8 人の被験者では各群の 1~2 人に重度の全身反応が認められた。最も多くみられた全身反応は疲労と関節痛であった。D 群の 1 例で 38.1 $^{\circ}$ Cの発熱が報告されたが、いずれの副作用も発現から 2 日以内に消失した[8]。

グレード 2 以上の臨床検査値異常は計 131 例中 13 例(10%)に認められ、その内訳は 1 回目の接種で 9 例、2 回目の接種で 4 例であった。これらはいずれの臨床症状とも関連していなかった。6 名の参加者でヘモグロビンの低下(グレード 2)が認められたが、7~21 日で回復した。被験者 4 人(うち 1 人はプラセボ群)では、1 回目の接種およびワクチン接種後に肝酵素値の上昇が認められ、7~14 日以内に回復した。本試験では重篤な副作用は報告されなかった[8]。

Moderna(mRNA-1273)ワクチン

この試験は、18~55 歳の健康な成人 45 例を対象として mRNA-1273(Moderna)ワクチンの安全性および有効性を評価する第 1 相、用量漸増、非盲検臨床試験であった。試験ワクチンは、28 日の間隔を空けて 25 μ g,100 μ g および 250 μ g の用量で 2 回接種された。各用量群には 15 名が参加した。安全性のエンドポイントは、各投与 7 日後の有害事象の発生とされた[7]。

いずれのワクチン接種後にも、よくみられた全身性の特定副反応の重症度は軽度から中等度であった(頭痛、悪寒、疲労、筋肉痛、注射部位痛など)。局所の有害事象は軽度から中等度であり、最も多く報告された局所反応

は注射部位の疼痛であった。全身性副作用は 25 μ g 群で 15 例中 5 例(33%),100 μ g 群で 15 例中 10 例(67%),250 μ g 群で 15 例中 8 例(53%)に認められた。全身反応はいずれも軽度であり、2 回目のワクチン接種後によくみられ、25 μ g 群では 13 例中 7 例(54%),100 μ g 群では 15 例中 15 例(100%),250 μ g 群では 14 例中 14 例(100%)であった。1 回目のワクチン接種後に発熱がみられた被験者はいなかったが、2 回目のワクチン接種後には 100 μ g 群で 15 例中 6 例(40%),100 μ g 群で 14 例中 8 例(57%)に発熱がみられた。被験者 1 人に 39.6°C の発熱がみられ、重度の有害反応と判定された。25 μ g 群の 1 例が初回投与後に一過性の蕁麻疹が発現したため試験を中止した。この臨床試験では、重篤な副作用は報告されなかった[7]。

BNT162b1 ワクチン

第 1 相プラセボ対照観察者盲検用量漸増試験では、195 名の被験者が 2 つの年齢群(18~55 歳と 65~85 歳)に割り付けられ、試験ワクチンである BNT162b1 または BNT162b2 の 2 つの製剤のいずれかが 10 μ g、20 μ g、30 μ g、100 μ g の用量で投与された。195 人の参加者のうち、コホート 1(N=105)は BNT162b1 またはプラセボの投与に、コホート 2 は BNT162b2 またはプラセボの投与に割り付けられた。各コホートはさらに年齢に基づいて 2 群に分けられた:第 1 群は 18-55 歳の患者(コホート 1 で N=60,コホート 2 で N=45),第 2 群は 65~85 歳の患者(コホート 1 で N=45,コホート 2 で N=45)であった。

コホート 1 のグループ 1(n=60)では、12 名の参加者がそれぞれ 10 μ g、20 μ g、100 μ g の 2 回の投与を受け、12 名が 100 μ g の単回投与を受け、12 名がプラセボの単回投与を受け、9 名がプラセボの 2 回目の投与を受けた。グループ 2 では、12 名の参加者がそれぞれ 10 μ g,20 μ g,100 μ g の用量を 2 回投与され、9 名がプラセボの用量を 2 回投与された。コホート 2 では 1 群と 2 群の 12 名に BNT162b2 をそれぞれ 10 μ g,20 μ g,30 μ g で 2 回投与し、9 名にプラセボを 2 回投与した。

計 13 群が設定され、各群に 15 人が登録された。各群で 12 人に試験ワクチンが接種され、3 人にプラセボが投与された。第 1 相では、安全性の主要評価項目として、特定局所反応および特定全身反応、ならびに試験ワクチンまたはプラセボの接種後 7 日以内の解熱薬の使用を設定した[10]。

第 2 相はプラセボ対照、観察者盲検、ピボタル有効性試験であり、参加者は 21 日の間隔を空けて 2 回のワクチン接種を受けた。この研究では、43,548 人の患者がランダム化され、21,720 人が試験ワクチン BNT162b1 の接種を受け、21,728 人がプラセボの接種を受けた。解析時点で 37,706 例の安全性データが得られていた[11]。

第 1 相では、BNT162b1 で最も多くみられた注射部位の軽度から中等度の局所有害反応が被験者から報告された。局所有害反応は 2 回目の投与でより多くみられることが判明した。同様の有害反応パターンが BNT162b2 でも観察された。10 μ g,20 μ g,または 30 μ g の BNT162b1 を投与された 18-55 歳の被験者における全身作用では、軽度から中等度の発熱と悪寒が報告された。65~85 歳の患者では、若年層と比較して全身反応の重症度が低かった。高齢者で最も多く報告された全身性の有害反応は、疲労と頭痛であった。局所および全身反応はいずれも用量依存性であった。BNT162b2 では、全身性の事象はより軽度であった。18-55 年の年齢層では頭痛、疲

労、関節痛、筋肉痛などの重度の有害反応が報告されたが、高齢者ではそのような報告はなかった。両年齢群における両薬剤の解熱薬または鎮痛薬の使用は、用量の増加とともに増加した。これらの薬剤の使用は BNT162b1 の方が少なかった。30µg の BNT162b2 を投与された 18-55 人の年齢層の被験者において、報告された有害事象のそれぞれ 50%および 8%がワクチンまたはプラセボと関連があることが明らかにされた。BNT162b1 の用量が 30µg の場合、有害事象とワクチンとの関連が認められたのは、65-85 年で 17%、18-55 年で 25%であった。いずれの用量および年齢群においても、両薬剤とも重篤な有害事象は報告されなかった[10]。

第 2 相では、局所反応原性試験のサブセットに 8183 例が組み入れられた。最も多く報告された副作用は、注射部位の軽度から中等度の疼痛であった。注射部位の痛みへの報告は 55 歳以上の参加者では少なく、1 回目の接種で 77%、2 回目の接種で 66%であった。55 歳以上の患者では報告された疼痛の程度は低かった(16~55 歳では 1 回目の投与で 83%であったのに対してプラセボでは 14%、2 回目の投与で 78%であったのに対してプラセボでは 12%、55 歳以上では 1 回目の投与で 71%であったのに対してプラセボでは 9%、2 回目の投与で 66%であったのに対してプラセボでは 8%)。その他の局所的な有害反応としては、発赤(16-55 歳で 11%、55 歳以上で 12%)などがあった。2 回目の投与では、局所有害反応の割合に変化はみられなかった。局所反応はほとんどが軽度から中等度であった[11]。

全身性の有害事象は 2 回目の接種後に多くみられ、55 歳以上の高齢のワクチン接種者よりも 16-55 歳の若年の参加者で多く報告された。2 回目の投与に続いて発生した全身性の有害事象は、疲労と頭痛であった。18-55 歳以上の年齢層では、ワクチン接種者の 52%とプラセボ接種者の 24%で頭痛が報告され、55 歳以上の年齢層では、ワクチン接種者の 59%とプラセボ接種者の 14%で頭痛が報告された。疲労の報告は、16-55 歳の集団ではワクチン接種者で 59%、プラセボ群で 23%であり、65 歳以上の集団ではワクチン接種者で 39%、プラセボ群で 17%であった。重度の全身性副作用が報告されたのは、いずれの接種でもワクチン接種者の 2%未満であったが、2 回目の接種では疲労と頭痛がそれぞれ 3.8%と 2.0%で報告された。2 回目の接種後に発熱が報告されたのは、若年層と高齢層でそれぞれ 16%と 11%であった[11]。

初回投与後の有害事象解析は 43,252 例を対象に実施され、内訳は BNT162b2 群が 21,621 例、プラセボ群が 21,631 例であった。有害事象の報告数は、BNT162b2 接種者 21,621 人中 5770 人(27%)の方がプラセボ接種者 21,631 人中 2638 人より多かった。ワクチン接種者 21,621 人中 64 人(0.3%)およびプラセボ群 21,621 人中 6 人(0.15%)でリンパ節腫脹が報告された。ワクチン群で報告された重篤な有害事象は 21,621 例中 126 例(0.6%)、プラセボ群では 21,631 例中 11 例(0.5%)であった。このうちワクチンと関連があると考えられたのは 4 例(肩損傷、右腋窩リンパ節腫脹、発作性心室性不整脈、および右下肢の錯感覚)のみであった。試験期間中に 6 例の死亡が認められ、そのうちワクチン接種群では 2 例が動脈硬化と心停止により死亡し、プラセボ群では 4 例が死亡した(原因不明 2 例、心筋梗塞 1 例、出血性脳卒中 1 例)。これらの死亡はいずれも試験的介入とは関連がないと考えられた[11]。

コヴァキシン(BBV152)ワクチン

インドで実施された第Ⅰ相二重盲検ランダム化比較試験であった。試験ワクチンである BBV152 は、2 種類のアジュバント(Algel および Algel-IMDG)を添加して製剤化されている。18~55 歳の被験者計 375 人が 4 群にランダムに割り付けられ、3 群(100 人)には 3 種類の試験ワクチン製剤のいずれかが投与された:Algel-IMDG で 3 μ g、Algel-IMDG で 6 μ g、Algel で 6 μ g および Algel のみの対照群(75 人)。安全性に関する主要評価項目は、ワクチン接種後 2 時間、7 日、14 日、28 日以内に局所および全身の有害反応が認められた被験者数である[5]。

両方のワクチン接種後に報告された局所および全身の有害反応は、軽度または中等度であった。局所および全身の有害事象の分布は、試験ワクチン群とプラセボ群で同程度であった[5]。

初回投与後、Algel-IMDG 3 μ g 群および Algel-IMDG 6 μ g 群のそれぞれ 100 例中 5 例(5%)、対照群の 75 例中 3 例(4%)で局所性特定有害反応が報告された。特定全身反応は、3 μ g Algel-IMDG 群では 100 例中 5 例(5%)、6 μ g Algel-IMDG 群では 100 例中 14 例(14%)、Algel のみの対照群では 75 例中 7 例(9%)で報告された。全群を通じて多くみられた有害事象は、375 例中 17 例(5%)、頭痛 375 例中 13 例(3%)、疲労 375 例中 11 例(3%)、発熱 375 例中 9 例(2%)、悪心・嘔吐 375 例中 7 例(2%)であった。2 回のワクチン接種後に、局所性および全身性の特定の有害反応が、3 μ g+Algel-IMDG 群では 100 人中 17 人(17%)、6 μ g+Algel-IMDG 群では 100 人中 21 人(21%)、6 μ g+Algel 群では 100 人中 14 人(14%)、Algel 単独群では 10 人(13%)で報告された。3 μ g と Algel-IMDG 併用群では、重度の発熱と悪寒が各 1 例に認められた。これらの事象はいずれも試験ワクチンとの関連はないと考えられた[5]。

ワクチン接種後に認められた重要な臨床検査値異常としては、ビリルビン、SGOT、SGPT、コレステロール C 反応性タンパク値の異常などがあった。これらの所見を裏付ける臨床症状は認められなかった[5]。

6 μ g とアルゲルの併用投与群で 1 例の重篤な有害事象が報告され、この患者は入院した。ワクチン接種の 5 日後、この参加者は SARS-CoV-2 陽性と判定され、発熱や頭痛などの症状がみられた。この事象とワクチンとの間に因果関係は認められなかった[5]。

討論

このレビューでは、COVID-19 ワクチンについて公表されている 11 の臨床試験の安全性データを統合した。試験間で安全性エンドポイントが不均一であったため、メタアナリシスは実施できなかった。このレビューでは、11 件の試験で報告された有害反応は軽度から中等度であり、試験ワクチンとは無関係の重度の反応はほとんどなかったことが明らかにされた。頻度の高い有害事象は、注射部位の疼痛、発熱、筋肉痛、疲労、頭痛であった。重篤な有害事象が 4 つの試験で報告された:COVID-19 ワクチン AstraZeneca(AZD1222)-168 SAE のうちワクチンに関連したものは 3 件のみ;Ad26.COVID.S-4 のうち試験ワクチンに関連したものはなし;5 件はコミナティ(BNT162b1)、1 件は Covaxin(BBV152)ワクチンであった。

米国食品医薬品局(Food and Drug Administration:FDA)のガイドライン「Emergency Use Authorization for Vaccines to Prevent COVID-19 Guidance for Industry October 2020」によると、製薬企業は緊急使用許可(Emergency Use Approval:EUA)の取得を目的とした中間解析を実施する場合、その完了から 24 時間以内に規制当局に報告することが推奨されている[19].EUA は、第 3 相有効性試験から得られた臨床的エンドポイントの中間解析と 2 カ月以上の追跡調査による安全性データに基づいて承認される。このデータには、第 1 相および第 2 相の全ての安全性データ(重篤な有害事象、特別な事象の有害事象、重症 COVID-19 感染症の症例の詳細、より長期の安全性追跡調査など)の安全性データを補足すべきである[19].

COVID-19 ワクチンの緊急の必要性を認識しつつ、第 1 相および第 2 相の安全性データを解析することは、COVID-19 ワクチンにとっても、また COVID-19 ワクチンに緊急使用許可が下りるこのパンデミックのシナリオにおいても、最も重要である。そこで、COVID-19 ワクチンの臨床試験報告書で報告された安全性データを対象としたこの系統的レビューは、COVID-19 ワクチンによる有害事象の発生確率を評価することを目的として実施された。

我々の知る限りでは、これは COVID-19 ワクチンの安全性を系統的にレビューした最初の研究であり、各ワクチンについて公表されている安全性データを個別にレビューした結果を本レビュー記事にまとめた。この研究の限界は、データが公表された論文/中間報告およびそれらとともに提供された補足データから得られたものであることである。これらの文書は、要約された形式での情報が限られており、個々の患者データが入手できなかったため、いくつかの重要な側面を見逃す可能性がある。

11 の COVID-19 について公表されている安全性データの系統的解析に基づき、これらのワクチンは安全であると結論した。緊急使用承認(Emergency Use Approval)が市販承認(marketing approval)と異なることを文書化することは重要である。現在、COVID-19 ワクチンは全て EUA に承認されており、販売許可は与えられていない。EUA では、ワクチンは管理された方法で入手可能であり、政府は住民が優先的に入手できるようにしている[20].安全性を確立し、認可を取得して一般集団がワクチンを使用できるようにするためには、より多くの症例数でより長期の安全性データが必要である。

脚注

出版社の注意事項

Springer Nature は、公表された地図および所属する施設における管轄区域の主張に関して中立である。

Contributor Information

Rimple Jeet Kaur, Email: moc.oohay@elpmiruhdis.

Siddhartha Dutta, Email: moc.liamg@78attud.ahtrahddis.

Pankaj Bhardwaj, Email: moc.liamg@rdjawdrahbjaknap.

Jaykaran Charan, Email: moc.liamg@87narakyaj.rd.

Sameer Dhingra, Email: moc.liamg@87argnihdreemas.

Prasenjit Mitra, Email: moc.liamg@u4ysarp.

Kavita Singh, Email: gro.ifhp@hgnis.ativak.

Dharmveer Yadav, Email: moc.liamg@s341marahd.

Praveen Sharma, Email: moc.liamg@55amrahsneevarp.

Sanjeev Misra, Email: moc.liamg@oklarsim.

References

1. World Health Organisation: COVID-19 vaccines: safety surveillance manual. https://www.who.int/vaccine_safety/committee/Module_Regulatory_reliance.pdf?ua=1 (2020). Accessed 28 Jan 2021.
2. World Health Organisation: WHO coronavirus disease (COVID-19) dashboard. <https://covid19.who.int/> (2021). Accessed 28 Jan 2021.
3. World Health Organisation: Draft landscape and tracker of COVID-19 candidate vaccines. <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines> (2021). Accessed 22 Jan 2021.
4. Craven J. RAPS: COVID-19 vaccine tracker. <https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2020/3/covid-19-vaccine-tracker> (2021). Accessed 23 Jan 2021.
5. Ella R, Vadrevu KM, Jogdand H, Prasad S, Reddy S, Sarangi V, et al. A phase 1: safety and immunogenicity trial of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine-BBV152. *J MedRxiv*. 2020 doi: 10.1101/2020.12.11.20210419. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
6. Folegatti PM, Ewer KJ, Aley PK, Angus B, Becker S, Belij-Rammerstorfer S, 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*. 2020;396(10249):467–478. doi: 10.1016/s0140-6736(20)31604-4. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
7. Jackson LA, Anderson EJ, Roupheal NG, Roberts PC, Makhene M, Coler RN, et al. An mRNA vaccine against SARS-CoV-2—preliminary report. *New Engl J Med*. 2020;383(20):1920–1931. doi: 10.1056/NEJMoa2022483. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

8. Keech C, Albert G, Cho I, Robertson A, Reed P, Neal S, et al. Phase 1–2 trial of a SARS-CoV-2 recombinant spike protein nanoparticle vaccine. *New Engl J Med*. 2020;383(24):2320–2332. doi: 10.1056/NEJMoa2026920. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
9. Logunov DY, Dolzhikova IV, Zubkova OV, Tukhvatulin AI, Shcheblyakov DV, Dzharullaeva AS, 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. doi: 10.1016/s0140-6736(20)31866-3. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
10. Mulligan MJ, Lyke KE, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Phase I/II study of COVID-19 RNA vaccine BNT162b1 in adults. *Nature*. 2020;586(7830):589–593. doi: 10.1038/s41586-020-2639-4. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
11. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *New Engl J Med*. 2020;383(27):2603–2615. doi: 10.1056/NEJMoa2034577. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
12. Sadoff J, Le Gars M, Shukarev G, Heerwegh D, Truyers C, de Groot AM, et al. Safety and immunogenicity of the Ad26.COV2.S COVID-19 vaccine candidate: interim results of a phase 1/2a, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J MedRxiv*. 2020 doi: 10.1101/2020.09.23.20199604. [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
13. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, 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. doi: 10.1016/s0140-6736(20)32661-1. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
14. Xia S, Duan K, Zhang Y, Zhao D, Zhang H, Xie Z, 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. doi: 10.1001/jama.2020.15543. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
15. Xia S, Zhang Y, Wang Y, Wang H, Yang Y, Gao GF, 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. doi: 10.1016/s1473-3099(20)30831-8. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
16. Zhang Y, Zeng G, Pan H, Li C, Hu Y, Chu K, 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*. 2020 doi: 10.1016/s1473-3099(20)30843-4. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
17. Zhu FC, Guan XH, Li YH, Huang JY, Jiang T, Hou LH, 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. doi: 10.1016/s0140-6736(20)31605-6. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
18. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ*. 2009;339:b2700. doi: 10.1136/bmj.b2700%JBMJ. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]

[CrossRef] [Google Scholar]

19. Administration FaD: Emergency use authorization for vaccines to prevent COVID-19: guidance for industry. <https://www.fda.gov/media/142749/download> (2020). Accessed 31 Jan 2021

20. Food and Drug Administration: Emergency use authorization for vaccines explained. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/vaccines/emergency-use-authorization-vaccines-explained> (2020). Accessed 31 Jan 2021.

Articles from Indian Journal of Clinical Biochemistry are provided here courtesy of **Springer**