

[Drug Discov Today](#). 2022 Nov; 27(11): 103336.

Published online 2022 Aug 19. doi: [10.1016/j.drudis.2022.08.004](https://doi.org/10.1016/j.drudis.2022.08.004)

PMCID: PMC9389839

PMID: [35995361](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35995361/)

The current status of COVID-19 vaccines. A scoping review

COVID-19 ワクチンの現状スコopingレビュー

[Manuel Rueda-Fernández](#),^{a,b} [Lucía Melguizo-Rodríguez](#),^{a,b} [Víctor J. Costela-Ruiz](#),^{b,c} [Anabel González-Acedo](#),^{b,d} [Javier Ramos-Torrecillas](#),^{a,b,*} and [Rebeca Illescas-Montes](#)^{a,b}

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/vps/articles/PMC 9389839/>

抄録

重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2(SARS-CoV-2)は、世界的なパンデミックを引き起こした新しい疾患であり、数百万人の死者と大きな経済的負担をもたらしている。ここでは、欧州医薬品庁(European Medicines Agency:EMA)と米国食品医薬品局(Food and Drug Administration:FDA)によって認可された予防ワクチンの現状を分析する。公表された臨床試験では、mRNA(BNT162b2 および Spikevax),アデノウイルスベクターベース(Ad26.COV2.S および ChAdOx1 nCoV-19),および組換えプロテイン S(NVX-CoV2373)ワクチンの有効性が 52.9~100% であることが示されている。最も頻度の高い有害作用には、局所痛、倦怠感、頭痛、悪寒などがある。Ad26.COV2.S および ChAdOx1 nCoV-19 ワクチンには重篤な事象が関連している。

はじめに

SARS-CoV-2 は 2019 年後半に中国の武漢で報告された。その後、世界的な大流行が発生し、世界中で数百万人の死者と経済的被害が出ている[1]。病原体は、Letovirinae 亜科および Orthocoronabinae 亜科を含むコロナウイルス科の新種のコロナウイルスである。さらに、オルソコロナウイルス亜科にはアルファコロナウイルス属、ベータコロナウイルス属、ガンマコロナウイルス

ス属、およびデルタコロナウイルス属が含まれる。アルファコロナウイルス属およびベータコロナウイルス属は専ら哺乳類に感染し、呼吸器感染症を引き起こすが、ほとんどのガンマコロナウイルス属およびデルタコロナウイルスは通常鳥類に感染するが、一部は哺乳類にも感染する。ヒトに対して最も病原性の高いβコロナウイルスは、SARS-CoV および中東呼吸器症候群コロナウイルス(MERS-CoV)である[2]。この新型 SARS-CoV-2 は、非分節型のプラス鎖一本鎖(ss)RNA ウイルスであり、特にベータコロナウイルス属に属する[3]。

コロナウイルスの一般構造は 4 つのタンパク質で構成されている:ウイルスゲノムを含むらせん状のカプシドを形成するヌクレオカプシド(N)タンパク質、ウイルスを冠の形で取り囲む脂質のエンベロープを形成するスパイク(S)タンパク質、エンベロープ(E)タンパク質、および膜(M)タンパク質である。特に、SARS-CoV-2 の S タンパクはアンジオテンシン変換酵素 2(ACE-2)に高い親和性を示し、ACE-2 は膜貫通型セリンプロテアーゼ 2 を介してウイルスを宿主細胞に結合させる[4]。

この疾患の通常の臨床的特徴は非常に多様で非特異的であり、発熱、咳、疲労、喀痰産生、呼吸困難、咽頭痛、下痢、頭痛などの軽度から中等度の症状がある。高齢患者および基礎疾患(例、高血圧、慢性閉塞性肺疾患、糖尿病、心血管疾患など)を有する患者では、重度の肺炎に進行する可能性がある。サイトカインストームとして知られる SARS-CoV-2 に反応した炎症性サイトカインの過剰産生は、血管透過性と臓器不全のリスクを増大させ、その結果、敗血症性ショックと代謝性アシドーシスを引き起こして死に至る。【5】

感染を減少させ、パンデミックを緩和するために、集団予防接種は感染防御と感染拡大抑制のための安全かつ効果的な戦略として確立されている。この点に関して、COVID-19 に対する 300 を超えるワクチン候補が様々な開発段階で提出されており、これまでに 100 を超えるワクチン候補が臨床試験に到達している[6]。

COVID-19 ワクチンのプラットフォーム

ワクチン開発の基盤となった基盤は、(i)新世代の核酸 mRNA ベースのワクチンであり、タンパク質をコードする DNA の翻訳と細胞質内のリボソームによるタンパク質産生の中間段階として ssRNA 分子を用いて作られた[7];(ii)ウイルスベクターワクチンであり、組換えアデノウイルスまたはポックスウイルスを用いて作成され、しばしば病原性を減弱させ、免疫応答を刺激する標的ウイルス抗原の遺伝コードを保有し、組換え DNA 技術を用いて作成された[8];(iii)不活化ウイルスワクチンであり、免疫原性を刺激するが、物理的または化学的プロセスによる遺伝物質の破壊のために複製できないウイルス断片またはウイルス全体を用いる[9];および(iv)サブユニットワクチン

であり、ウイルスタンパク質が宿主に注入されるが、病原体の生きた粒子は導入されず、したがってウイルスの抗原としての複雑さは完全ではない[10]。

2022年3月1日、EMAはCOVID-19を予防するための5つのワクチンを承認した。コミナティ(Comirnaty)(BioNTech社とPfizer社が開発)以前はCOVID-19ワクチンModernaと呼ばれていたSpikevax(Moderna Biotechが開発)、COVID-19ワクチンJanssen(Janssen-Cilag Internationalが開発)、以前はCOVID-19ワクチンAstraZenecaと呼ばれていたVaxzevria(AstraZenecaが開発)、およびNuvaxovid(Novavaxが開発)である。【11】さらに、2020年2月4日、FDAはコミナティ、Spikevax、およびJanssenのワクチンについて緊急使用許可(EUA)を与えた。【12】これらの機関によって認可されたワクチンの有効性、用量、作用機序、および安全性に関する情報は継続的に更新する必要があり、公衆衛生上の意思決定に必要である(表1)。

表 1

レビューに含まれた研究から得られた SARS-CoV-2 ワクチンの特徴、有効性、および有害作用の要約。

ワクチンの特徴	管理接種管理	効力	有害作用	参考文献
<p>コミナティ(BNT162b2)</p> <p>修飾された mRNA 鎖をパッケージ化した脂質 NP ワクチン</p>	<p>投与法:0.3 mL(30µg mRNA)を 21 日間隔で 2 回 2 回接種 2 回目の接種から 6 カ月以上空けて追加接種(3 回目)を行うこともできる</p>	<p>12 歳以上の集団における有効性は 91.3~100%であり、IgG 抗体の olderIncreased レベルおよびウイルス neutralizationThird 用量(15µg)により抗 S IgG 分泌量が増加し、B.1.1.7,B.1.351,および B.1.617.2 変異株に対してウイルス neutralizationAlso の有効性が認められた</p>	<p>局所レベルの事象:注射部位疼痛、発赤、蕁麻疹、または swellingMild から中等度の全身反応:易疲労感、頭痛、悪寒、painSevere 筋への有害作用:リンパ節腫脹、重度の胸痛、高血圧、アレルギー、発作性心室性不整脈、肩損傷、右下肢の錯感覚</p>	<p>[13],[14],[16],[17],[19],[21],[22],[23],[24],[25],[26],[27],[28],[29],[31],[32],[33],[34]</p>
<p>spikevax(mRNA-1273)</p> <p>ヌクレオシド修飾 mRNA ワクチン</p>	<p>12 歳以上の用法・用量:100µg(0.5 mL)を 2 回 6-11 歳の小児:50µg(0.25 mL)を 2 回</p>	<p>efficacyAfter 2 回目 93.2~94.1%,observedNeutralized 野生型、B.1.1.7,B.1.351,P.1 および B.1.617.2 変異株に対する IgG 抗 RBD 抗体および抗 S 抗体の増加</p>	<p>施設レベルでの軽度の有害事象:穿刺部位の疼痛、発赤、硬結または腫脹、そう痒、lymphadenopathyMost 門でよくみられる軽度から中等度の全身反応:頭痛、倦怠感、筋肉痛、関節痛重篤な有害作用(心肺停止、過敏反</p>	<p>[37],[38],[39],[40],[41],[42],[43],[44],[45],[46],[47],[48]</p>

ワクチンの特徴

管理接種管理

効力

有害作用

参考文献

応、血栓イベント、心膜炎、死亡、およびベル麻痺)は、データが限られているため、ワクチンに起因するとは考えられなかった。

Janssen(Ad26.COV2.S)

複製能力 26

型ヒトアデノウイルスを含まないアデノウイルスベクターを含む 1 価ワクチン

用法・用量:18 歳以上の場合、0.5 mL(5×10¹⁰ウイルス粒子)を単回投与

投与 28 日後の有効性:52.9~66.1%重症化を予防するため、B.1.1.7,B.1.617.2,P.1,C.37,および B.1.621 variantsAdministration に対する vaccinationEffective 28 日後の有効性は 85.4%であった。血液のがんを有する患者に追加投与したところ、COVID-19 に対する免疫反応が生じた抗 S IgG 抗体の数は 18-55 歳と 65 歳以上の患者で同程度

最もよくみられる局所反応:部位 injectionSystemic 反応:頭痛、倦怠感、筋肉痛、悪心、feverSevere 反応:リンパ節腫脹、血小板減少または免疫性血小板減少を伴うギラン・バレー症候群および血栓、アナフィラキシーおよび毛細血管漏出症候群

[53],[54],[55],[57],[58],[59],[60]

バキスゼブリア(ChAdOx1 nCoV-19)

複製欠損型組換えアデノウイルスベクターベースのワクチン

投与方法:0.5 mL を筋肉内に 2 回投与

2 回目の doseHospitalization および COVID-19 による死亡から 15 日後の時点で、野生型ならびに B.1.0.35,B.1.1.7,B.1.351,P.1,および P.2

最もよくみられる(軽度から中等度の)局所および全身作用:注射部位疼痛、頭痛、食欲減退、高体温、疲労、筋 painSevere の有害事象:ワクチン誘発

[61],[62],[65],[66],[67],[68],[69],[70],[71],[72],[73],[74],[75],[76],[77],[78],[79],[8

ワクチンの特徴

管理接種管理

効力

有害作用

参考文献

変異株に対する有効性が
vaccinationEffective 摂取後に 74%
低下

性の免疫性血栓性血小板減少症、出血、アナフィラキシー、ギラン・バレー症候群、遅発性皮膚炎症反応、出血症状、死亡

0],[81],[82],[83],[84],[85],[86],[87],[88]

Nuvaxovid(NVX-CoV2373)

融合前の高次構造が安定化された、組み換え型、アジュバント添加、完全長、精製プロテイン S サブユニットワクチン

用法・用量:0.5 mL
を 2 回、3-4 週の
投与間隔で投
与

NVX-CoV2373 の中等度から重度の diseaseSynergic 作用に対して 90.4 ~100%の有効性を示し、インフルエンザウイルスワクチンは B.1.1.7 変異株に対して 89.7%86.3%の有効性を示した

局所および全身の有害作用:頭痛、悪心および嘔吐、筋肉痛、関節痛、注射部位の圧痛、注射部位疼痛、易疲労感、倦怠、注射部位の発赤および/または腫脹、発熱、悪寒、四肢末端痛、リンパ節腫脹、高血圧、発疹、発赤、そう痒、蕁麻疹

[89],[90],[93],[94],[95],[96],[97],[98],[99]

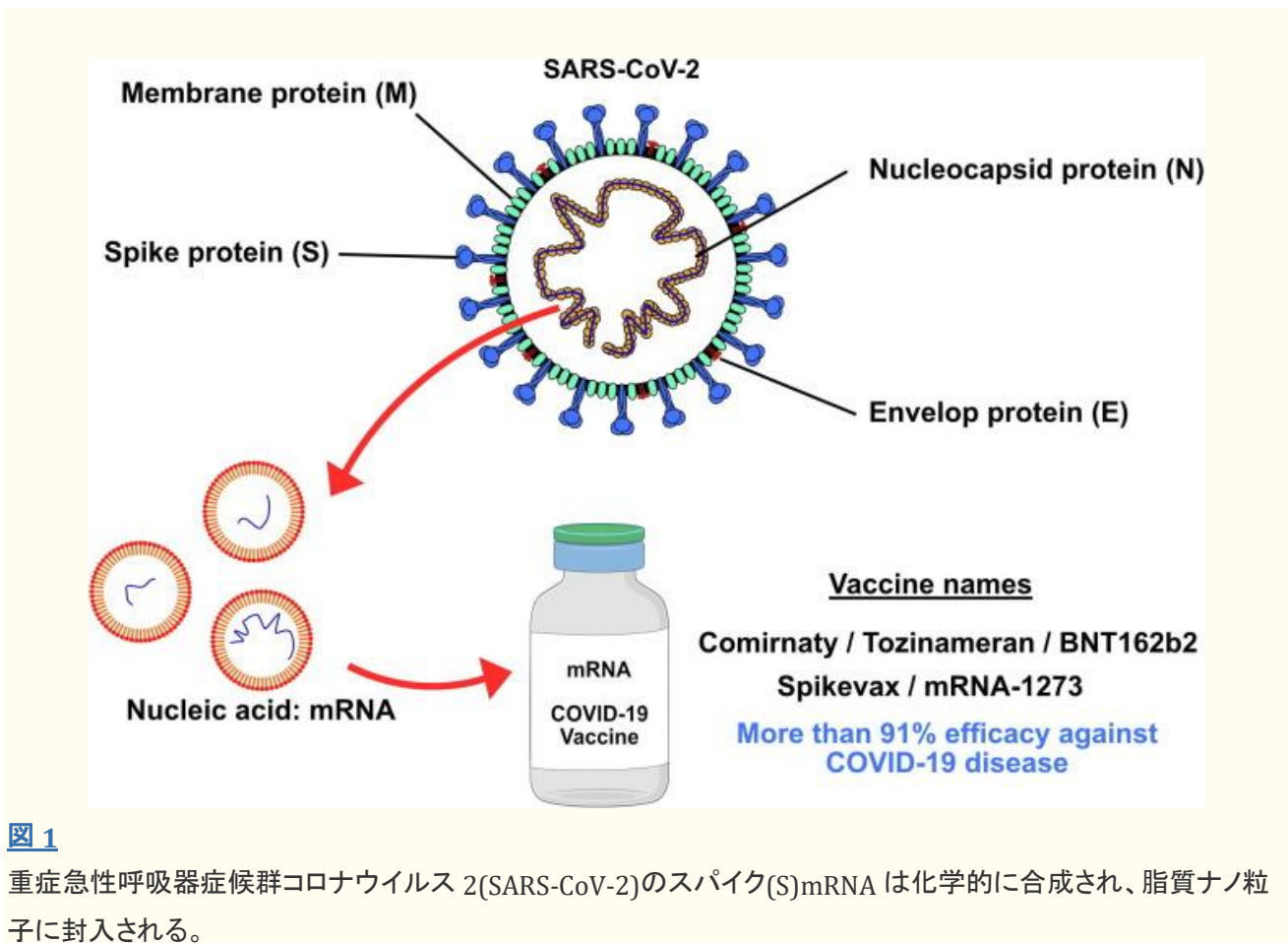
[別のウィンドウで開く](#)

このレビューでは、COVID-19 を予防するために EMA と FDA が EUA に対して承認したワクチンの現状を、作用機序、用量、有効性、および有害作用の観点から分析する。

コミナティ

組成および作用機序

コミナティ(Tozinameran または BNT162b2 としても知られる)は、SARS-CoV-2 の完全長膜貫通型糖タンパク質 S のコードに関与する修飾 mRNA 鎖が詰め込まれた中性荷電脂質ナノ粒子(NP)をベースとする製剤のワクチンである(図 1)。[13],[14]



NP 製剤は RNA を保存し、早期の分解を防ぎ、宿主細胞への侵入を可能にする。遺伝物質が細胞の細胞質に導入されると、それはリボソームに翻訳され、そこで SARS-CoV-2 の S タンパク質が合成される。その後、これらのタンパク質は細胞膜に到達し、B 細胞、マクロファージ、および樹状細胞(DC)などの抗原提示細胞(APC)で構成される MHC-2 複合体に成熟することができる。このようにして、これらの活性化細胞はヘルパー T 細胞(Th)を引き寄せ、T 細胞受容体(TCR)を S タンパク質に結合させ、IL-2,IL-4,IL-5 などのインターロイキン(IL)の合成を誘発する。これらの IL は B 細胞を形質細胞に分化させ、形質細胞は S 蛋白に対する多数の抗体を産生し始める。さらに、IL は Th 細胞を刺激してメモリー T 細胞へと増殖させ、ウイルスを中和または破壊する能力を獲得させる[15]。

用法・用量

成人および 12 歳以上の青少年に対する用法・用量は、0.3 mL(30 μ g mRNA)を 21 日間隔で 2 回投与することとされている。18 歳以上の人には、2 回目の接種から 6 カ月以上空けて追加接種(3 回目)を行うこともできる。さらに、3 回目の接種(0.3 mL)は、臓器移植を受けた 12 歳以上の人、または 2 回目の接種から 28 日以上経過して易感染状態と診断された人に許可されている。5-11 歳の小児では、0.2 mL(10 μ g)のワクチンを 21 日間隔で 2 回接種する。5 歳以上で免疫機能が著しく低下している人には、2 回目の接種から少なくとも 28 日後に追加接種を行うことができる。様々な用量の投与は筋肉内、望ましくは三角筋内で行うべきである[16],[17]。

効力

ヒトでは、SARS-CoV-2 に感染したことの無い 18 歳以上の健康な成人を対象として、様々な濃度(1,10,20,および 30 μ g)のワクチンを投与した場合の有効性が、複数の臨床試験で解析された。21 日間隔で 2 回投与したとき、抗 S 免疫グロブリン(Ig)-G の有意な用量依存的増加が認められ、2 回目の投与後に増強された。これらの値は 65~85 歳の被験者で高かった。同様に、ウイルス中和価も用量依存的に上昇し、特に 2 回目のワクチン接種後と 16-55 歳の集団で顕著であった[18],[19],[20]。多施設共同第 III 相臨床試験では、12 歳以上の被験者を対象として、BNT162b2 ワクチンを 2 回(各 30 μ g)接種して 7 日後に 91.3-100%,1 回目の接種で 75%の有効性が確認された[21],[22],[23]。最近、SARS-CoV-2 感染歴のない 30 歳以上の個人を対象として、BNT162b2 の 3 回目の接種による有効性が評価された。3 回目の接種から 28 日後に、BNT162b2 15 μ g(半量)を接種すると、接種前に接種したワクチンの種類にかかわらず、プラセボ群と比較して抗 S IgG 抗体が増加し、ウイルス中和が亢進した[24]。

様々な変異株に関連して、BNT162b2 ワクチンは α (B.1.1.7), β (B.1.351),および δ (B.1.617.2)変異株に対して効果的である。[22],[24],[25]

腫瘍学、血液学上の問題、自己免疫疾患、多発性硬化症などの様々な病態における BNT162b2 ワクチンの免疫原性を検討した様々な研究では、ワクチン接種後に IgG 抗体価とウイルス中和抗体価が上昇したことが示されている。しかし、抗体反応は健常者と比較して有意に低かった[26],[27],[28],[29],[30],[31],[32],[33]。

有害作用

健常者における反応性は局所のおよび全身的な影響を引き起こし、そのほとんどは軽度または中等度であり、ワクチン接種後最初の 2 日間で消失し、2 回目の接種後 14 日目以降は認められない。局所レベルで高頻度に報告される事象には、注射部位の疼痛、紅斑、蕁麻疹、腫脹などがある[19],[28],[22],[23]。軽度から中等度の全身反応として、疲労、頭痛、悪寒、筋肉痛が認められている。他に頻度が低かったのは、発熱、下痢、腹痛、関節痛、食欲不振、嗅覚消失、多汗症、および嘔吐であり、後者の 4 つはまれであった。[19],[28],[22],[23]リンパ節腫脹、重度の胸痛、高血圧、アレルギー、発作性心室性不整脈、肩損傷、右下肢の感覚異常など、ワクチンに関連した重度の有害作用は非常にまれである[21],[22],[34]。

*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。

癌患者、血液疾患、自己免疫疾患、多発性硬化症の患者にみられる局所および全身の有害事象は、健康な患者にもよくみられる。対照的に、肝機能障害、軽度の好中球減少、軽度の血小板減少、皮膚の慢性移植片対宿主病、閉塞性細気管支炎の徴候などの重度の影響は、健康な人よりもこれらの参加者で多くみられた[27],[31],[35]。

スパイクバックス

組成および作用機序

Spikevax(mRNA-1273)は、SARS-CoV-2 の S タンパクの安定型をコードするヌクレオシド修飾 mRNA ワクチンであり、宿主細胞内での S タンパクの発現を可能にするとともに、T 細胞および B 細胞の応答と S タンパクに対する特異的な抗体産生の両方を介して免疫反応を誘導することで、COVID-19 に対する防御効果を発揮する(図 1)。[36],[37]

用法・用量

12 歳以上の人に推奨される投与量は 100 μ g(0.5 mL)の 2 回投与である。同様に、6-11 歳の小児では、50 μ g(0.25 mL)を 2 回投与することが推奨されている。いずれのレジメンも投与間隔を 28 日以内とし、三角筋に筋肉内投与すべきである。重度の免疫不全患者では、2 回目の投与から少なくとも 28 日後に、12 歳以上の個人には 0.5 mL(100 μ g)、6-11 歳の小児には 0.25 mL(50 μ g)の追加投与が可能である。同様に、18 歳以上の成人では、別の mRNA ワクチンまたはアデノウイルスベクターワクチンを含む一連の初回接種が完了してから 3 カ月以上経過した時点で、0.25 mL(50 μ g)の追加接種が適応となる。[38],[39]

効力

COVID-19 感染歴のない 18 歳以上の健康な患者を対象とした第 I 相および第 II 相臨床試験において、Spikevax ワクチンを 50,100,および 250 μ g の濃度で 28 日間の間隔を空けて 2 回筋肉内投与し、各用量での有効性が検討された。2 回目の投与後には用量依存的な免疫反応が観察され、IgG 抗受容体結合ドメイン(RBD)および抗 S 抗体ならびにウイルス中和価の大幅な増加が認められた[37],[40],[41],[42]。[40]また、他の多施設共同第 III 相臨床試験では、18 歳以上の健常者に 100 μ g を 2 回投与したときの COVID-19 の発症予防効果は 93~2-94.1%であったとの報告がある。その結果、重度の疾患の予防率は 98.2-100%であった。[43],[44]他の著者らは、Spikevax を 2 回または 3 回接種された患者の血清が、SARS-CoV-2 の野生型(B.1.D614G),B.1.1.7,B.1.351,Gamma(P.1),および B.1.617.2 変異株を中和したことを明らかにした[45],[46],[47]。12-17 歳の健康な青年集団に 100 μ g ずつを 2 回投与したときの免疫反応は、2 回目の投与から 14 日後に 93.3%の有効性を示した[48]。同様に、Stuart ら[49]は、Spikevax の 1 回目の接種と 2 回目の異種ワクチンである ChAdOx1 または BNT162b2 の接種を受けた 49 歳以上の参加者では、同種(ChAd/ChAd)ワクチンと異種(ChAd/Spikevax)ワクチンの間で抗 S IgG 抗体値に差がみられなかったことを除き、反応が大きかったことを明らかにした。Moncunill ら[50]は、SARS-CoV-2 の感染歴を有する医療従事者において、BNT162b2

の2回接種スケジュール後と比較して、Spikevaxの2回目接種後に抗S抗体および抗RBD抗体のIgA,IgGおよび中和価の上昇を認めた。しかしながら、2つのワクチン間でIgMの変動は認められなかった。

さらに、化学療法、免疫療法、またはその両方を受けた固形腫瘍の患者に100 μ gのSpikevaxを2回投与したところ、健康な人に生じた免疫原性と比較して有効性に差は認められなかった[51]。対照的に、リンパ系悪性腫瘍の患者では、健康な患者と比較してIgG抗S抗体のレベルが低かった[32]。

有害作用

検討した全年齢層でみられたワクチン接種による有害作用の大半は軽度から中等度であり、接種後10日以内に軽減し、65歳未満の集団でより高頻度に認められた[43]。ワクチン接種に関連して最も多くみられた局所反応性は穿刺部位の疼痛であった。比較的頻度の低い症状としては、発赤、硬結または腫脹、そう痒、リンパ節腫脹などがあつた[37],[40],[41],[43],[44],[48],[52]。報告された全身作用としては、頭痛、疲労、筋肉痛、関節痛の割合が最も高く、悪寒、発熱、悪心・嘔吐の割合が最も低く、浮動性めまい、食欲減退、筋攣縮、睡眠の質の低下、ブレインフォグの割合がまれに認められた[37],[40],[41],[43],[44],[48],[52]。心肺停止、過敏反応、血栓イベント、心膜炎、死亡、ベル麻痺などの重篤な事象は、データが限られているため、ワクチンに起因するとは考えられなかった[41],[43],[44]。

Ad26.COV2.S:Janssen®社

組成および作用機序

Ad26.COV2.Sは、複製能力のない26型ヒトアデノウイルス(Ad26)をベクターとするアデノウイルスベクターから構成される1価ワクチンである。1回0.5 mLの投与量には、組換えDNAを介してPER.C6 TetR細胞系によって産生される感染単位が少なくとも8.92 log₁₀含まれる。そのウイルスベクターベースの製剤は、mRNAの宿主細胞への送達とSタンパク質の一過性発現を可能にし、中和抗体と他の抗S特異的機能抗体の両方の産生を刺激して、COVID-19に対する防御に寄与する(図2)。【53】

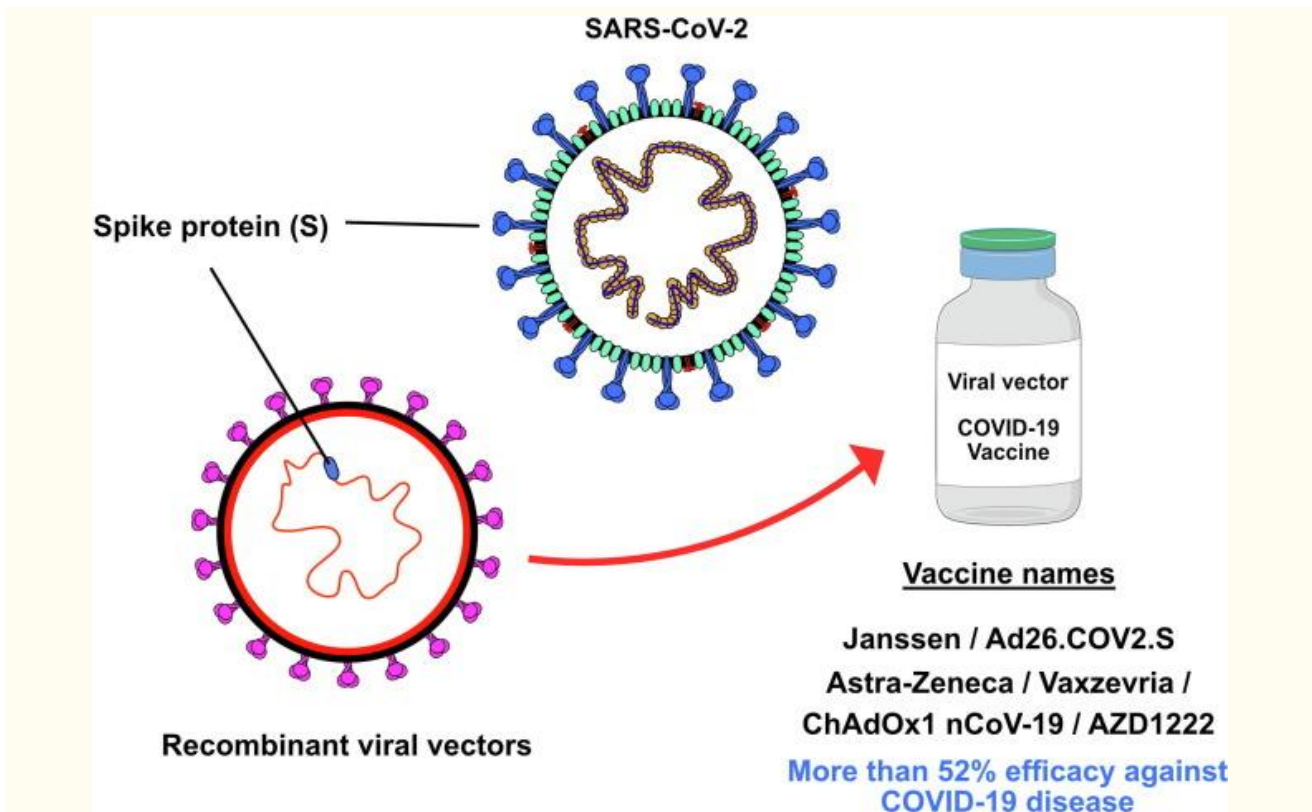


図 2

ウイルスベクターワクチンは、組換え DNA 技術を用いて作成され、重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2(SARS-CoV-2)のスパイク(S)タンパク質の遺伝子コードを保有する弱毒化アデノウイルスを使用している。

用法・用量

Ad26.COVS.2 は 18 歳以上の患者に適応がある。現在のところ、非成人集団におけるこの薬剤の安全性および有効性に関するデータはない。ワクチンは 0.5 mL(5×10^{10} ウイルス粒子)を筋肉内に単回投与する。1 回目の接種から 2 カ月以上経過した後に、2 回目の追加接種として 0.5 mL を考慮している。このワクチンは、他の mRNA ワクチンを接種した患者における異種追加免疫としても使用でき、1 回目と 2 回目の接種間隔は上記と同じとすることができる[54],[55]。

効力

このワクチンの臨床的有効性は当初、COVID-19 の感染歴がない 18-55 歳の被験者を対象とした第 1 相臨床試験で評価された。Ad26.COVS.2 ワクチンを 1 回または 2 回接種した場合、免疫原性(抗 S および抗 RBD IgG 抗体の産生ならびにウイルス中和)がプラセボと比較して優れていることが示された。対照的に、1 回または 2 回の接種を受けた個人間、または高用量(Ad26.COVS.2 のウイルス粒子 1×10^{11})または低用量(Ad26.COVS.2 のウイルス粒子 5×10^{10})の接種を受けた個人間で、免疫応答に差は認められなかった[56]。

その後、Sadoff ら[57]が実施した第 I/II 相臨床試験では、18-55 歳と 65 歳以上の患者コホートにおいて、高用量または低用量投与後の抗 S IgG 抗体の数が同程度であったことが観察された。18-55 歳の被験者では、65

歳以上の集団よりも免疫反応が高かった。さらに、1回目の接種から56日後に2回目を接種したところ、14日後に免疫原性が増強することが判明した。

他の多施設共同第III相臨床試験では、Ad26.COV2.Sを1回および2回投与したときの有効性が検討された。Ad26.COV2.S(5×10^{10} ウイルス粒子)を1回投与した場合の有効性は、14日間で56.3-66.9%、28日間で52.9-66.1%であった。さらに、COVID-19の重症化を予防する効果は、ワクチン接種後14日目で76.7%、28日目で85.4%であった。野生株に対するこの有効性に加えて、Ad26.COV2.Sの投与では、B.1.1.7, B.1.617.2, P.1, C.37(λ), および B.1.621(mu)変異株に対して69%を超える有効性が示された[58],[59]。

注目すべきことに、BNT162b2の2倍用量投与後に抗体反応を示さなかった血液癌患者にAd26.COV2.Sの異種追加用量を投与したところ、28日目に31%の参加者で血清学的陽性反応が認められた。対照的に、この追加接種により抗S抗体のレベルは上昇したが、慢性リンパ性白血病またはリンパ腫の患者では免疫応答は低かった。【60】

有害作用

様々な臨床試験で、Ad26.COV2.Sの1回目および2回目の投与後に最も多くみられた局所反応および全身反応が報告されている。これらの反応は用量依存的であり、一般に軽度から中等度であり、65歳以上の患者でより多くみられた。最も多くみられた局所反応は疼痛であった。さらに、最も多くみられた全身反応は頭痛、疲労、筋肉痛、悪心および発熱であった。その他にも、振戦、浮動性めまい、錯感覚、くしゃみ、口腔咽頭痛、下痢、発疹、多汗症、無力症、倦怠、リンパ節腫脹、過敏性、じんま疹、知覚鈍麻、耳鳴、静脈血栓塞栓症、嘔吐、血小板減少または免疫性血小板減少を伴うギラン・バレー症候群および血栓、アナフィラキシー、毛細血管漏出症候群など、頻度は低いが局所反応および全身反応が報告された。[58],[59],[60]

バクスツェヴリア

組成および作用機序

Oxford University が AstraZeneca と共同で開発したワクチン(Vaxzevria, ChAdOx1 nCoV-19 または AZD1222 として知られる)は、組換えアデノウイルスベクターをベースとする複製欠損型ワクチンであり、宿主細胞内で SARS-CoV-2 のプロテイン S の発現を誘導する[61],[62]。ワクチン接種を受けた個人はプロテイン S に対する抗体を産生するが、この抗体には多数の中和エピトープまたは中和抗原を有する RBD に関連する抗体も含まれる(図 2)[63],[64]。

用法・用量

このワクチンは18歳以上の人に適応があり、接種スケジュールは0.5 mL ずつ2回、4-12週間隔で三角筋に筋注するのが望ましい。[65],[66]

効力

*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おりません。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。

ChAdOx1 nCoV-19 を単回または 2 回投与した前臨床試験では、アカゲザルにおける SARS-CoV-2 感染の予防を示すエビデンスが報告された[67]。さらに、他の第 I/II 相臨床試験では、SARS-CoV-2 感染歴のない 18-55 歳の健常者において ChAdOx1 nCoV-19 の免疫原性が示され、1 回目と 2 回目の投与後に対照群(髄膜炎菌 ACWY ワクチン)と比較して抗 S IgG 抗体レベルの上昇と野生型ウイルスに対する中和が報告された。しかし、2 回目の投与ではより強い抗体反応が誘導された[68],[69],[70]。

多施設共同第 II/III 相臨床試験では、異なる年齢層に 2 回目の接種を行ったところ、SARS-CoV-2 に対する抗体反応が陽性であったことが示された[71]。これに沿って第 III 相臨床試験では、ChAdOx1 nCoV-19 ワクチンが症候性 COVID-19 の予防に安全かつ効果的なワクチンであることが示された。この研究では、ChAdOx1 nCoV-19 の 2 回目の接種から 15 日後に 74%の有効性が認められた。[72]これらの様々な臨床試験から、様々な国で ChAdOx1 nCoV-19 のワクチン接種プログラムが開始された後に、COVID-19 に起因する入院および死亡が減少しただけでなく、症候性疾患およびウイルス伝播の可能性も低下したことが示されている[73]。

また、ChAdOx1 nCoV-19 ワクチンが変異株 B.1.1.7,B.1.351,P.1,および P.2(Zeta)に対して効果的であることも示されている。[70],[74],[75]

有害作用

最も多く報告されている軽度から中等度の局所作用および全身作用は、注射部位疼痛、頭痛、食欲減退、高熱、疲労、および筋肉痛であり、いずれもワクチン接種後 15 日以内に発現する。[69],[72],[76]逆に、関連性は不明であるものの、ChAdOx1 nCoV-19 ワクチンの投与に関連して特定の重篤な事象が発生しており、具体的にはワクチン誘発性の免疫性血栓性血小板減少症、出血、アナフィラキシー[77],[78],[79],[80],[81]ギラン・バレー症候群、[82],[83],[84],[85],[86]遅発性皮膚炎症反応、[87]出血エピソード、死亡などが報告されている。[88]これらの重度の症状により、2021 年 3 月に欧州各国で ChAdOx1 nCoV-19 の投与が一時的に中止された。

Nuvaxovid

組成および作用機序

Nuvaxovid(NVX-CoV2373)は、組換えアジュバント添加完全長精製プロテイン S サブユニットワクチンであり、融合前の高次構造が安定化されている。このタンパク質は、宿主細胞上の ACE-2 受容体への結合を媒介する役割を担っている。1 回の投与量には、チリキラヤ樹皮から抽出したサポニンをベースとした Matrix-M アジュバントの A 分画 42.5µg と C 分画 7.5µg が含まれている(図 3)。[89],[90]このワクチンの成分は、ACE-2 受容体への結合を阻止してウイルスに対する防御を達成する抗 S IgG 高抗体による免疫反応を誘導することにより、SARS-CoV-2 に対して臨床的な有効性を示した[91],[92],[93]同様に、優性 Th1 表現型を有する CD4[+]および CD8[+]T 細胞と B 細胞によって媒介される応答が誘発される。したがって、ウイルスが再び宿主に侵入すると、免疫系が S タンパク質を認識し、S 細胞性免疫応答を惹起する。

*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。

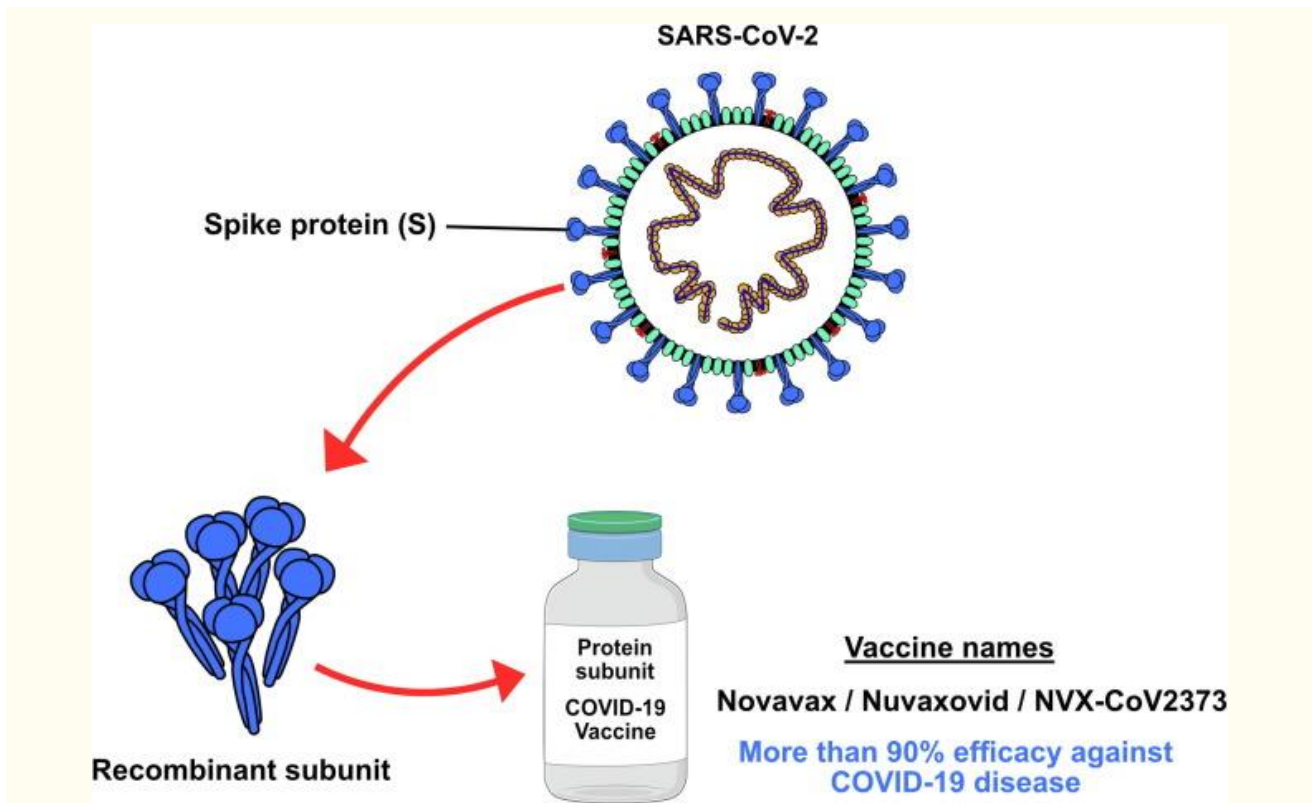


図 3

病原体の生きた粒子を導入することなく、昆虫細胞内で重症急性呼吸器症候群-コロナウイルス 2(SARS-CoV-2)のスパイク(S)タンパク質の全部または一部を発現させるサブユニットワクチン。

用法・用量

推奨されるレジメンは、0.5 mL(組換え S タンパク 5 μ g と Matrix-M アジュバント 50 μ g)を三角筋に 2 回投与し、投与間隔を 3-4 週間とするものである。[94],[95]

効力

このワクチンの有効性は、いくつかの第 II 相および第 III 相臨床試験で評価中である。南アフリカで多施設共同ランダム化第 2 相臨床試験が実施され、HIV 陽性または安定した血清反応陽性で、21 日の間隔を空けて NVX-CoV2373 またはプラセボの接種を 2 回受けた 18-84 歳の被験者が対象とされた。軽症または中等症の COVID-19 に対するワクチンの有効性は、全被験者(HIV 血清反応陽性および血清反応陰性)で 49.4%,血清反応陰性の被験者のみで 60.1%であった。さらに、B.1.351 変異株に起因する疾患に対する有効性は、研究対象集団全体で 43.0%,HIV 血清反応陰性集団で 51.0%であった。【96】

多施設共同ランダム化第 3 相臨床試験において、感染歴のない健康な被験者におけるワクチンの有効性が報告された。この試験では、被験者に 21 日の間隔を空けて NVX-CoV2373 を 2 回接種するか、プラセボを 2 回注射した。その結果、NVX-CoV2373 の投与により軽度から中等度の COVID-19 の発症が 90.4%予防され、中等度から重度の COVID-19 に対して 100%の有効性が示された。【97】

*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おりません。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。

英国で実施された第3相臨床試験において、5 μ gのNVX-CoV2373を2回接種し、同時にインフルエンザウイルスワクチンを接種した18-84歳の患者で89.7%の有効性が報告され、ウイルス学的に確認された軽症、中等症、重症の症候性COVID-19のうち、ワクチン接種を受けた患者で2回目の接種から7日以上経過して発症した症例が10例、プラセボ群の患者が96例であった。年齢群別の効果では、65歳以上の被験者における有効性は88.9%であったのに対し、18-64年の年齢群における有効性は89.8%であった。【98】

このウイルス変異株によると、B.1.1.7変異株に対する有効性は86.3%であった。NVX-CoV2373を接種された被験者では、COVID-19の重症例は報告されなかったのに対し、プラセボを接種された被験者では、COVID-19の重症例が4例報告された。注目すべきことに、同時にインフルエンザワクチン接種を受けた人では、NVX-CoV2373に対する抗体反応に30%の低下が認められたものの、インフルエンザワクチン接種に変化は認められなかった。しかしながら、両ワクチンの同時投与では、NVX-CoV2373の単回接種と比較して反応性が上昇した。【99】

有害作用

NVX-CoV2373ワクチン接種後に報告された局所および全身の有害作用は、頭痛、悪心・嘔吐、筋肉痛、関節痛、注射部位圧痛、注射部位疼痛、疲労、倦怠感、注射部位の発赤・腫脹、発熱、悪寒、四肢痛、リンパ節腫脹、高血圧、発疹、紅斑、発熱、悪寒、四肢痛、リンパ節腫脹、高血圧、発疹、疲労、倦怠感、注射部位の発赤・腫脹、発熱、悪寒、四肢痛、リンパ節腫脹、高血圧、発疹、紅斑、そう痒、蕁麻疹であった。

[89],[93],[96],[97],[99]

プラットフォーム別比較要約

SARS-CoV-2のS糖タンパク質をコードする改変mRNAに基づいて製剤化されたBNT162b2(Comirnaty社)やSpikevax(Moderna社)などのワクチンは、様々な臨床試験において、SARS-CoV-2に感染したことがない18歳以上の健康成人におけるCOVID-19の発症予防効果が、BNT162b2では91.3-100%、Spikevaxでは93.2-100%であったことが示されている。Ad26.COVS.2S(Janssen社)やChAdOx1 nCoV-19(Astra-Zeneca社)などのアデノウイルスベクターベースのワクチンは、18歳以上に適応があり、Ad26.COVS.2S投与28日後のSARS-CoV-2感染予防効果は52.9-66.1%、重症化予防効果は85.4%であり、ChAdOx1 nCoV-19の2回目の投与から15日後のCOVID-19感染予防効果は74%であった。NVX-CoV2373ワクチン(Novavax社)は、遺伝子組換えプロテインSサブユニットワクチンであり、適応年齢は18歳以上である。2回の投与後に軽度から中等度の疾患を予防する効果は90.4-100%と報告されている。文献で報告されている様々な有効性範囲の比較解析により、mRNAワクチン(BNT162b2およびSpikevax)の方がCOVID-19に対する予防率が高く、次いで組換えプロテインSサブユニットワクチン(NVX-CoV2373)、アデノウイルスベクターベースのワクチン(Ad26.COVS.2SおよびChAdOx1 nCoV-19)の順であることが明らかにされた。SARS-CoV-2に対する予防効果が最も低いワクチンは、ChAdOx1 nCoV-19ワクチンである。

試験されたワクチンの局所および全身的な有害作用としては、全てのワクチンで同様に報告されているものとして、注射部位の圧痛、注射部位の疼痛、疲労、頭痛、悪寒、筋肉痛、発熱などがある。さらに、Ad26.COV2.S および ChAdOx1 nCoV-19 ワクチンの接種に関連して、ワクチン誘発性の免疫性血栓性血小板減少症、出血、ギラン-バレー症候群、死亡など、特定の重篤な事象が認められている。

結びの言葉

SARS-CoV-2 のパンデミックにより、世界中で数百万人が死亡しており、その原因は限られた期間でのワクチン開発を必要とする衛生面および経済面の負担であった。EMA および FDA が承認したワクチンは、mRNA ベース、ウイルスベクターベース、不活化ウイルスベース、またはタンパク質サブユニットベースのワクチンなど、様々なワクチンプラットフォームに基づいて開発されている。入手可能なエビデンスに基づくと、これらの政府機関と承認ワクチンによる治療法は、高い有効性(52.0~9-100%)と安全を示しており、将来の世界的流行に対する新たなパラダイムを提示している。しかしながら、臨床試験のほとんどは完了しておらず、長期的な有効性および安全性を確認するためにさらなる研究が必要である。

CRedit authorship contribution statement

Manuel Rueda-Fernández: Conceptualization, Writing – original draft, Writing – review & editing. **Lucía Melguizo-Rodríguez:** Writing – original draft. **Víctor J. Costela-Ruiz:** Writing – original draft. **Anabel González-Acedo:** Writing – original draft. **Javier Ramos-Torrecillas:** Conceptualization, Writing – review & editing, Supervision. **Rebeca Illescas-Montes:** Conceptualization, Writing – original draft, Writing – review & editing, Supervision.

Declaration of Competing Interest

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

Acknowledgements

This study was supported by the research group BIO277 (Junta de Andalucía) and the Department of Nursing (University of Granada). Data sets generated during and/or analysed during the current study are available from the corresponding author upon reasonable request.

References

1. Akande O.W., Akande T.M. COVID-19 pandemic: a global health burden. *Niger Postgrad Med J.* 2020;27(3):147–155. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
2. Cui J., Li F., Shi Z.L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 2019;17(3):181–192. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
3. V'kovski P., Kratzel A., Steiner S., Stalder H., Thiel V. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nat Rev Microbiol.* 2021;19(3):155–170. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
4. Yesudhas D., Srivastava A., Gromiha M.M. COVID-19 outbreak: history, mechanism, transmission, structural studies and therapeutics. *Infection.* 2021;49(2):199–213. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
5. Costela-Ruiz V.J., Illescas-Montes R., Puerta-Puerta J.M., Ruiz C., Melguizo-Rodríguez L. SARS-CoV-2 infection: the role of cytokines in COVID-19 disease. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2020;54:62–75. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
6. WHO. *Draft Landscape and Tracker of COVID-19 Candidate Vaccines.* www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines [Accessed August 7, 2022].
7. Pardi N., Hogan M.J., Porter F.W., Weissman D. mRNA vaccines — a new era in vaccinology. *Nat Rev Drug Discov.* 2018;17(4):261–279. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
8. van Riel D., de Wit E. Next-generation vaccine platforms for COVID-19. *Nat Mater.* 2020;19(8):810–812. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
9. Dong Y., Dai T., Wei Y., Zhang L., Zheng M., Zhou F. A systematic review of SARS-CoV-2 vaccine candidates. *Signal Transduct Target Ther.* 2020;5:237. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
10. Pormohammad A., Zarei M., Ghorbani S., Mohammadi M., Razizadeh M.H., Turner D.L., et al. Efficacy and safety of COVID-19 vaccines: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Vaccines.* 2021;9(5):467. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
11. EMA. *COVID-19 Vaccines: Authorised.* www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/vaccines-covid-19/covid-19-vaccines-authorised [Accessed August 7, 2022].
12. FDA. *COVID-19 Vaccines.* www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/coronavirus-disease-2019-covid-19/covid-19-vaccines [Accessed August 7, 2022].
13. Verbeke R., Lentacker I., De Smedt S.C., Dewitte H. The dawn of mRNA vaccines: the COVID-19 case. *J Control Release.* 2021;333:511–520. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
14. Wrapp D., Wang N., Corbett K.S., Goldsmith J.A., Hsieh C.L., Abiona O., et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science.* 2020;367(6483):1260–1263. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
15. Mascellino M.T., Di Timoteo F., De Angelis M., Oliva A. Overview of the main anti-SARS-CoV-2 vaccines: mechanism of action, efficacy and safety. *Infect Drug Resist.* 2021;14:3459–3476. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
16. FDA. *Comirnaty and Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine.* www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/coronavirus-disease-2019-covid-19/comirnaty-and-pfizer-biontech-covid-19-vaccine [Accessed August 7, 2022].
17. EMA. *Comirnaty.* www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/comirnaty [Accessed August 7, 2022].
18. Vogel A.B., Kanevsky I., Che Y., Swanson K.A., Muik A., Vormehr M., et al. BNT162b vaccines protect rhesus macaques

- from SARS-CoV-2. *Nature*. 2021;592(7853):283–289. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
19. Walsh E.E., Frenck R.W., Jr, Falsey A.R., Kitchin N., Absalon J., Gurtman A., et al. Safety and immunogenicity of two RNA-based Covid-19 vaccine candidates. *N Engl J Med*. 2020;383(25):2439–2450. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
20. Wei J., Stoesser N., Matthews P.C., Ayoubkhani D., Studley R., Bell I., et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 vaccines in 45,965 adults from the general population of the United Kingdom. *Nat Microbiol*. 2021;6(9):1140–1149. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
21. Polack F.P., Thomas S.J., Kitchin N., Absalon J., Gurtman A., Lockhart S., et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *N Engl J Med*. 2020;383(27):2603–2615. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
22. Thomas S.J., Moreira E.D., Jr, Kitchin N., Absalon J., Gurtman A., Lockhart S., et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine through 6 months. *N Engl J Med*. 2021;385(19):1761–1773. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
23. Frenck R.W., Jr, Klein N.P., Kitchin N., Gurtman A., Absalon J., Lockhart S., et al. Safety, immunogenicity, and efficacy of the BNT162b2 Covid-19 vaccine in adolescents. *N Engl J Med*. 2021;385(3):239–250. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
24. Munro A.P.S., Janani L., Cornelius V., Aley P.K., Babbage G., Baxter D., et al. Safety and immunogenicity of seven COVID-19 vaccines as a third dose (booster) following two doses of ChAdOx1 nCov-19 or BNT162b2 in the UK (COV-BOOST): a blinded, multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet*. 2021;398(10318):2258–2276. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
25. Groß R., Zannoni M., Seidel A., Conzelmann C., Gilg A., Krnavek D., et al. Heterologous ChAdOx1 nCoV-19 and BNT162b2 prime-boost vaccination elicits potent neutralizing antibody responses and T cell reactivity against prevalent SARS-CoV-2 variants. *EBioMedicine*. 2021;75 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
26. Iannetta M., Landi D., Cola G., Campogiani L., Malagnino V., Teti E., et al. B- and T-cell responses after SARS-CoV-2 vaccination in patients with multiple sclerosis receiving disease modifying therapies: immunological patterns and clinical implications. *Front Immunol*. 2021;12 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
27. Harrington P., Doores K.J., Radia D., O'Reilly A., Lam H.P.J., Seow J., 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. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
28. Sahin U., Muik A., Vogler I., Derhovanessian E., Kranz L.M., Vormehr M., et al. BNT162b2 vaccine induces neutralizing antibodies and poly-specific T cells in humans. *Nature*. 2021;595(7868):572–577. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
29. Bergman P., Blennow O., Hansson L., Mielke S., Nowak P., Chen P., et al. Safety and efficacy of the mRNA BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 in five groups of immunocompromised patients and healthy controls in a prospective open-label clinical trial. *EBioMedicine*. 2021;74 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
30. Xu X, Vesterbacka J, Aleman S, Nowak P, COVAXID Study Group High seroconversion rate after vaccination with mRNA BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 among people with HIV - but HIV viremia matters? *AIDS*. 2022;36(3):479–481. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
31. Gavriatopoulou M., Terpos E., Ntanasis-Stathopoulos I., Briasoulis A., Gumeni S., Malandrakis P., et al. Poor

- neutralizing antibody responses in 106 patients with WM after vaccination against SARS-CoV-2: a prospective study. *Blood Adv.* 2021;5(21):4398–4405. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
32. Marasco V., Piciocchi A., Candoni A., Pagano L., Guidetti A., Musto P., et al. T-cell immune response after mRNA SARS-CoV-2 vaccines is frequently detected also in the absence of seroconversion in patients with lymphoid malignancies. *Br J Haematol.* 2022;196(3):548–558. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
33. Shroff R.T., Chalasani P., Wei R., Pennington D., Quirk G., Schoenle M.V., et al. Immune responses to two and three doses of the BNT162b2 mRNA vaccine in adults with solid tumors. *Nat Med.* 2021;27(11):2002–2011. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
34. Kadali R.A.K., Janagama R., Peruru S., Malayala S.V. Side effects of BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine: a randomized, cross-sectional study with detailed self-reported symptoms from healthcare workers. *Int J Infect Dis.* 2021;106:376–381. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
35. Pimpinelli F., Marchesi F., Piaggio G., Giannarelli D., Papa E., Falcucci P., et al. Fifth-week immunogenicity and safety of anti-SARS-CoV-2 BNT162b2 vaccine in patients with multiple myeloma and myeloproliferative malignancies on active treatment: preliminary data from a single institution. *J Hematol Oncol.* 2021;14(1):81. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
36. Meo S.A., Bukhari I.A., Akram J., Meo A.S., Klonoff D.C. COVID-19 vaccines: comparison of biological, pharmacological characteristics and adverse effects of Pfizer/BioNTech and Moderna Vaccines. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2021;25(3):1663–1669. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
37. Jackson L.A., Anderson E.J., Roupheal N.G., Roberts P.C., Makhene M., Coler R.N., et al. An mRNA vaccine against SARS-CoV-2 - preliminary report. *N Engl J Med.* 2020;383(20):1920–1931. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
38. EMA. Spikevax (previously COVID-19 Vaccine Moderna). www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/spikevaxm [Accessed August 7, 2022].
39. FDA. Spikevax and Moderna COVID-19 Vaccine. www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/coronavirus-disease-2019-covid-19/spikevax-and-moderna-covid-19-vaccine [Accessed August 7, 2022].
40. Anderson E.J., Roupheal N.G., Widge A.T., Jackson L.A., Roberts P.C., Makhene M., et al. Safety and immunogenicity of SARS-CoV-2 mRNA-1273 vaccine in older adults. *N Engl J Med.* 2020;383(25):2427–2438. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
41. Chu L., McPhee R., Huang W., Bennett H., Pajon R., Nestorova B., 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. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
42. Jochum S., Kirste I., Hortsch S., Grunert V.P., Legault H., Eichenlaub U., et al. Clinical utility of Elecsys anti-SARS-CoV-2 S assay in COVID-19 vaccination: an exploratory analysis of the mRNA-1273 Phase 1 trial. *Front Immunol.* 2022;12 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
43. Baden L.R., El Sahly H.M., Essink B., Kotloff K., Frey S., Novak R., et al. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *N Engl J Med.* 2021;384(5):403–416. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
44. El Sahly H.M., Baden L.R., Essink B., Doblecki-Lewis S., Martin J.M., Anderson E.J., 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. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

45. Choi A., Koch M., Wu K., Chu L., Ma L., Hill A., et al. Safety and immunogenicity of SARS-CoV-2 variant mRNA vaccine boosters in healthy adults: an interim analysis. *Nat Med.* 2021;27(11):2025–2031. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
46. Choi A., Koch M., Wu K., Dixon G., Oestreicher J., Legault H., et al. Serum neutralizing activity of mRNA-1273 against SARS-CoV-2 variants. *J Virol.* 2021;95(23):e0131321. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
47. Wu K., Werner A.P., Koch M., Choi A., Narayanan E., Stewart-Jones G.B.E., et al. Serum neutralizing activity elicited by mRNA-1273 vaccine. *N Engl J Med.* 2021;384(15):1468–1470. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
48. Ali K., Berman G., Zhou H., Deng W., Faughnan V., Coronado-Voges M., et al. Evaluation of mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine in adolescents. *N Engl J Med.* 2021;385(24):2241–2251. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
49. Stuart A.S.V., Shaw R.H., Liu X., Greenland M., Aley P.K., Andrews N.J., et al. Immunogenicity, safety, and reactogenicity of heterologous COVID-19 primary vaccination incorporating mRNA, viral-vector, and protein-adjuvant vaccines in the UK (Com-COV2): a single-blind, randomised, phase 2, non-inferiority trial. *Lancet.* 2022;399(10319):36–49. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
50. Moncunill G., Aguilar R., Ribes M., Ortega N., Rubio R., Salmerón G., et al. Determinants of early antibody responses to COVID-19 mRNA vaccines in a cohort of exposed and naïve healthcare workers. *EBioMedicine.* 2022;75 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
51. Oosting S.F., van der Veldt A.A.M., GeurtsvanKessel C.H., Fehrman R.S.N., van Binnendijk R.S., Dingemans A.C., et al. mRNA-1273 COVID-19 vaccination in patients receiving chemotherapy, immunotherapy, or chemoimmunotherapy for solid tumours: a prospective, multicentre, non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(12):1681–1691. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
52. Kadali R.A.K., Janagama R., Peruru S., Gajula V., Madathala R.R., Chennaiahgari N., et al. Non-life-threatening adverse effects with COVID-19 mRNA-1273 vaccine: a randomized, cross-sectional study on healthcare workers with detailed self-reported symptoms. *J Med Virol.* 2021;93(7):4420–4429. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
53. Forni G., Mantovani A. COVID-19 Commission of Accademia Nazionale dei Lincei, Rome. COVID-19 vaccines: where we stand and challenges ahead. *Cell Death Differ.* 2021;28(2):626–639. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
54. EMA. *COVID-19 Vaccine Janssen*. www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/covid-19-vaccine-janssen [Accessed August 7, 2022].
55. FDA. *Janssen COVID-19 Vaccine*. www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/coronavirus-disease-2019-covid-19/janssen-covid-19-vaccine [Accessed August 7, 2022].
56. Stephenson K.E., Le Gars M., Sadoff J., de Groot A.M., Heerwegh D., Truyers C., et al. Immunogenicity of the Ad26.COV2.S vaccine for COVID-19. *JAMA.* 2021;325(15):1–10. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
57. Sadoff J., Le Gars M., Shukarev G., Heerwegh D., Truyers C., de Groot A.M., et al. Interim results of a Phase 1–2a trial of Ad26.COV2.S Covid-19 vaccine. *N Engl J Med.* 2021 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
58. Sadoff J., Gray G., Vandebosch A., Cárdenas V., Shukarev G., Grinsztejn B., et al. Final analysis of efficacy and safety of single-dose Ad26.COV2.S. *N Engl J Med.* 2022;386(9):847–860. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
59. Sadoff J., Gray G., Vandebosch A., Cárdenas V., Shukarev G., Grinsztejn B., et al. Safety and efficacy of single-dose Ad26.COV2.S vaccine against Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;384(23):2187–2201. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

60. Reimann P., Ulmer H., Mutschlechner B., Benda M., Severgnini L., Volgger A., et al. Efficacy and safety of heterologous booster vaccination with Ad26.COVS.2 after BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in haemato-oncological patients with no antibody response. *Br J Haematol.* 2022;196(3):577–584. [PubMed] [Google Scholar]
61. Ewer K.J., Barrett J.R., Belij-Rammerstorfer S., Sharpe H., Makinson R., Morter R., et al. T cell and antibody responses induced by a single dose of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine in a phase 1/2 clinical trial. *Nat Med.* 2021;27(2):270–278. [PubMed] [Google Scholar]
62. Gelanew T, Mulu A, Abebe M, Bates TA, Wassie L, Teferi M, et al. A single dose ChAdOx1 nCoV-19 vaccine elicits high antibody responses in individuals with prior SARS-CoV-2 infection comparable to that of double dose vaccinated SARS-CoV-2 infection naïve individuals. *Res Sq.* Published online January 11, 2022: rs.3.rs-1250175. [PMC free article] [PubMed]
63. Watanabe Y., Mendonça L., Allen E.R., Howe A., Lee M., Allen J.D., et al. Native-like SARS-CoV-2 spike glycoprotein expressed by ChAdOx1 nCoV-19/AZD1222 vaccine. *bioRxiv. ACS Cent Sci.* 2021;7(4):594–602. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
64. Yu J., Tostanoski L.H., Peter L., Mercado N.B., McMahan K., Mahrokhian S.H., et al. DNA vaccine protection against SARS-CoV-2 in rhesus macaques. *Science.* 2020;369(6505):806–811. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
65. EMA. *Vaxzevria (previously COVID-19 Vaccine AstraZeneca).* www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca [Accessed August 7, 2022].
66. Manomaipiboon A., Phumisantiphong U., Maneerit J., Chalearmchai Y., Jirawathin W., Prajongsai A., et al. Immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2 with 12-dose vials: an interim analysis. *Vaccine.* 2022;40(4):587–593. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
67. van Doremalen N., Lambe T., Spencer A., Belij-Rammerstorfer S., Purushotham J.N., Port J.R., et al. ChAdOx1 nCoV-19 vaccine prevents SARS-CoV-2 pneumonia in rhesus macaques. *Nature.* 2020;586(7830):578–582. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
68. Barrett J.R., Belij-Rammerstorfer S., Dold C., Ewer K.J., Folegatti P.M., Gilbride 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]
69. Folegatti P.M., Ewer K.J., Aley P.K., 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. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
70. Madhi S.A., Baillie V., Cutland C.L., Voysey M., Koen A.L., Fairlie L., 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]
71. Ramasamy M.N., Minassian A.M., Ewer K.J., Flaxman A.L., Folegatti P.M., Owens D.R., 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]
72. Falsey A.R., Sobieszczyk M.E., Hirsch I., Sproule S., Robb M.L., Corey L., et al. Phase 3 safety and efficacy of AZD1222

(ChAdOx1 nCoV-19) Covid-19 vaccine. *N Engl J Med.* 2021;385(25):2348–2360. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

73. Voysey M., Clemens S.A.C., Madhi S.A., Weckx L.Y., Folegatti P.M., Aley P.K., 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](#)]

74. Emary K.R.W., Golubchik T., Aley P.K., Ariani C.V., Angus B., Bibi S., 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. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

75. Clemens S.A.C., Folegatti P.M., Emary K.R.W., Weckx L.Y., Ratcliff J., Bibi S., et al. Efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine against SARS-CoV-2 lineages circulating in Brazil. *Nat Commun.* 2021;12:5861. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

76. Bosaeed M., Balkhy H.H., Almaziad S., Aljami H.A., Alhatmi H., Alanazi H., et al. Safety and immunogenicity of ChAdOx1 MERS vaccine candidate in healthy Middle Eastern adults (MERS002): an open-label, non-randomised, dose-escalation, phase 1b trial. *Lancet Microbe.* 2022;3(1):e11–e20. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

77. Bae S., Lee Y.W., Lim S.Y., Lee J.H., Lim J.S., Lee S., et al. Adverse reactions following the first dose of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine and BNT162b2 vaccine for healthcare workers in South Korea. *J Korean Med Sci.* 2021;36(17):e115. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

78. Greinacher A., Thiele T., Warkentin T.E., Weisser K., Kyrle P.A., Eichinger S. Thrombotic thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 vaccination. *N Engl J Med.* 2021;384(22):2092–2101. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

79. Novak N., Tordesillas L., Cabanillas B. Adverse rare events to vaccines for COVID-19: from hypersensitivity reactions to thrombosis and thrombocytopenia. *Int Rev Immunol.* 2022;41(4):438–447. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

80. Schultz N.H., Sørvoll I.H., Michelsen A.E., Munthe L.A., Lund-Johansen F., Ahlen M.T., et al. Thrombosis and thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. *N Engl J Med.* 2021;384(22):2124–2130. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

81. Scully M., Singh D., Lown R., Poles A., Solomon T., Levi M., et al. Pathologic antibodies to platelet factor 4 after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. *N Engl J Med.* 2021;384(23):2202–2211. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

82. Allen C.M., Ramsamy S., Tarr A.W., Tighe P.J., Irving W.L., Tanasescu R., et al. Guillain-Barré syndrome variant occurring after SARS-CoV-2 vaccination. *Ann Neurol.* 2021;90(2):315–318. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

83. Bagella C.F., Corda D.G., Zara P., Elia A.E., Ruii E., Sechi E., et al. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. *Vaccines.* 2021;9(12):1502. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

84. Bonifacio G.B., Patel D., Cook S., Purcaru E., Couzins M., Domjan J., et al. Bilateral facial weakness with paraesthesia variant of Guillain-Barré syndrome following Vaxzevria COVID-19 vaccine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2022;93(3):341–342. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

85. Maramattom B.V., Krishnan P., Paul R., Padmanabhan S., Cherukudal Vishnu Nampoothiri S., Syed A.A., et al. Guillain-Barré Syndrome following ChAdOx1-S/nCoV-19 vaccine. *Ann Neurol.* 2021;90(2):312–314. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

86. McKean N., Chircop C. Guillain-Barré syndrome after COVID-19 vaccination. *BMJ Case Rep.* 2021;14(7):e244125. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

87. Bogdanov G., Bogdanov I., Kazandjieva J., Tsankov N. Cutaneous adverse effects of the available COVID-19

- vaccines. *Clin Dermatol.* 2021;39(3):523–531. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
88. Trogstad L., Robertson A.H., Mjaaland S., Magnus P. Association between ChAdOx1 nCoV-19 vaccination and bleeding episodes: Large population-based cohort study. *Vaccine.* 2021;39(40):5854–5857. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
89. 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. *N Engl J Med.* 2020;383(24):2320–2332. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
90. Bengtsson K.L., Song H., Stertman L., Liu Y., Flyer D.C., Massare M.J., et al. Matrix-M adjuvant enhances antibody, cellular and protective immune responses of a Zaire Ebola/Makona virus glycoprotein (GP) nanoparticle vaccine in mice. *Vaccine.* 2016;34(16):1927–1935. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
91. Gorman MJ, Patel N, Guebre-Xabier M, Zhu A, Atyeo C, Pullen KM, et al. Collaboration between the Fab and Fc contribute to maximal protection against SARS-CoV-2 in nonhuman primates following NVX-CoV2373 subunit vaccine with Matrix-M™ vaccination. *bioRxiv.* Published online February 5, 2021. <http://dx.doi.org/10.1101/2021.02.05.429759>. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
92. Guebre-Xabier M., Patel N., Tian J.H., Zhou B., Maciejewski S., Lam K., et al. NVX-CoV2373 vaccine protects cynomolgus macaque upper and lower airways against SARS-CoV-2 challenge. *Vaccine.* 2020;38(50):7892–7896. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
93. Formica N., Mallory R., Albert G., Robinson M., Plested J.S., Cho I., et al. 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. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
94. EMA. Nuvaxovid. www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nuvaxovid [Accessed August 7, 2022].
95. WHO. WHO recommendation Novavax Inc. COVID-19 vaccine (SARS-CoV-2 rS) - NUVAXOVID™ | WHO - Prequalification of Medical Products (IVDs, Medicines, Vaccines and Immunization Devices, Vector Control). <https://extranet.who.int/pqweb/vaccines/who-recommendation-novavax-inc-covid-19-vaccine-sars-cov-2-rs-recombinant-adjuvanted> [Accessed August 7, 2022].
96. Shinde V., Bhikha S., Hoosain Z., Archary M., Bhorat Q., Fairlie L., et al. Efficacy of the NVX-CoV2373 Covid-19 vaccine against the B.1.351 variant. *N Engl J Med.* 2021;384(20):1899–1909. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
97. Dunkle L.M., Kotloff K.L., Gay C.L., Áñez G., Adelglass J.M., Barrat Hernández A.Q., et al. Efficacy and safety of NVX-CoV2373 in adults in the United States and Mexico. *N Engl J Med.* 2022;386(6):531–543. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
98. Heath P.T., Galiza E.P., Baxter D.N., Boffito M., Browne D., Burns F., et al. Safety and efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 vaccine. *N Engl J Med.* 2021;385(13):1172–1183. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
99. Toback S., Galiza E., Cosgrove C., Galloway J., Goodman A.L., Swift P.A., et al. Safety, immunogenicity, and efficacy of a COVID-19 vaccine (NVX-CoV2373) co-administered with seasonal influenza vaccines: an exploratory substudy of a randomised, observer-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med.* 2022;10(2):167–179. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]