

[Vaccines \(Basel\)](#). 2021 Aug; 9(8): 939.

Published online 2021 Aug 23. doi: [10.3390/vaccines9080939](https://doi.org/10.3390/vaccines9080939)

PMCID: PMC8402736

PMID: [34452064](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34452064/)

Nervous and Muscular Adverse Events after COVID-19 Vaccination: A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials

COVID-19 ワクチン接種後に発生した神経および筋の有害事象:臨床試験のシステムティックレビューとメタアナリシス

[Jiaxin Chen](#),^{1,†} [Yuanguai Cai](#),^{1,†} [Yicong Chen](#),¹ [Anthony P. Williams](#),^{2,3} [Yifang Gao](#),^{4,*} and [Jinsheng Zeng](#)^{1,*}

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/vps/articles/PMC8402736/>

1

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

背景:神経および筋の有害事象(NMAEs)は、新型コロナウイルス感染症(COVID-19)のワクチン接種後に大きな注目を集めている。しかしながら、NMAEs の発生率は依然として不明である。我々は、COVID-19 ワクチン接種後の NMAEs の併合イベント発生率を算出することを目的とした。

方法:COVID-19 ワクチン接種後の NMAEs 発生率に関する臨床試験の系統的レビューとメタアナリシスが実施された。PubMed、Medline、Embase、Cochrane Library および Chinese National Knowledge Infrastructure の各データベースを開始時から 2021 年 6 月 2 日まで検索した。2 名の独立した評価者が研究を選択し、データを抽出した。カテゴリ変数はピアソンのカイ二乗検定を用いて解析された。ランダム効果モデルまたは固定効果モデルを用いて、プールしたオッズ比(OR)とそれに対応する 95%信頼区間(CI)を推定した。本研究のプロトコルは PROSPERO(CRD42021240450)に登録された。結果:15 件の第 I/II 相試験では、ワクチン接種を受けた被験者および対照群の NMAEs 発生率が 29.2%であったのに対し、ワクチン接種を受けた被験者および対照群では 21.6%

*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。

であった($p < 0.001$)。頭痛および筋肉痛はそれぞれ 98.2%および 97.7%を占め、発生率はワクチン群で 16.4%vs 13.9%(OR=1.97,95%CI=1.28-3.06, $p=0.002$),対照群で 16.0%vs 7.9%(OR=3.31,95%CI=2.05-5.35, $p < 0.001$)であった。新たに認可されたワクチン群(OR=1.97,95%CI=1.28-3.06, $p=0.02$ および OR=3.31,95%CI=2.05-5.35, $p < 0.001$)と若年成人群(OR=1.40,95%CI=1.12-1.75, $p=0.003$ および OR=1.54,95%CI=1.20-1.96, $p < 0.001$)では、頭痛と筋肉痛の頻度が高かった。4 件の非盲検試験において、頭痛、筋肉痛および自発的 NMAEs の発現率はそれぞれ 38.7%、27.4%および 1.5%であった。第 3 相試験でワクチン接種を受けた後も、依然として頭痛と筋肉痛が多くみられ、発生率はそれぞれ 29.5%と 19.2%であったが、0.7%以下の発生率を示した一方的 NMAEs は、各試験の対照群と差がなかった。結論:ワクチン接種後には、頭痛と筋肉痛がかなりの割合を占めた NMAEs がよくみられるが、一方で一方的に発生した生命を脅かす事象はまれである。世界的に実施されている COVID-19 ワクチン接種プログラムの期間中は、NMAEs を継続的にモニタリングすべきである。

Keywords: COVID-19, vaccine, adverse events, nervous system, muscular system

1.はじめに

2021 年 8 月 4 日現在、1 億 9900 万例を超える新型コロナウイルス感染症(COVID-19)の確定症例が報告されており、そのうち 420 万例以上が死亡している[1].ウイルスのパンデミックが続くと、変異が生じ、原型となった分離株に基づくワクチンに対して耐性を獲得する。ワクチン接種にもかかわらず、ブレイクスルー感染が観察されている[2].COVID-19 に対する安全で効果的なワクチンは、感受性の高い集団を保護し、感染拡大を遅らせ、正常な社会秩序を回復するための建設的な医療戦略である。COVID-19 ワクチンの接種に対する一般市民の意思が調査され、50%を超える参加者が接種に対して中立的な態度を示したか、ワクチンの安全性に疑問を呈した[3,4,5].ワクチン開発の勢いが増すにつれて、ワクチン接種による有害事象が大きな注目を集めている。ワクチン接種後によく報告される頭痛や筋肉痛などの神経系および筋の有害事象(NMAEs)や、ときに発生するベル麻痺、脊髄炎、脳静脈血栓症(CVT)は、懐疑的な見方やパニックを引き起こし、ワクチン接種の中止につながることもさえある[6,7,8,9,10].さらに、European Database of suspected adverse drug reaction reports によると、4 つの実験的ワクチンにおいて NMAEs が 1 位にランクされ、死亡率も比較的高かった[11].しかしながら、NMAEs の発生率および状態は依然として不明である。したがって、パニックを軽減し、ワクチンの受容と適用範囲を拡大するためには、ワクチン接種後の NMAEs を要約して分析することが必要であり、特に一部の国ではウイルスの脅威となる δ 変異が観察されている[12,13].ここでは、COVID-19 ワクチンに関する臨床試験の系統的レビューとメタアナリシスを提示し、ワクチン接種後の NMAEs の発生率を評価する。

2.材料と方法

Preferred Reporting Items for Systematic Reviews および Meta-Analysis のガイドラインに従った。このレビューは PROSPERO(CRD42021240450)に登録され、PRISMA ガイドラインに従って報告された。本研究のプロトコルはオンラインで閲覧可能である。

*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。

2.1. 検索方法

PubMed、Medline、Embase、Cochrane Library、および Chinese National Knowledge Infrastructure の各データベースを対象として、開始時から 2021 年 6 月 2 日まで、Medical Subject Headings と「COVID-19」、「vaccine」、「clinical trials」という用語を用いて系統的検索が行われた。言語制限は設けなかった。さらに、ワクチン開発者の公式ウェブサイトも検索された。

2.2. 試験の選択基準

特定された出版物の表題と要約がスクリーニングされ、潜在的に適格な論文が全文レビューのために検索された。組み入れ基準は、(1)対象集団、COVID-19 ワクチンの臨床試験に登録された個人(ワクチン群と対照群を含む)、(2)研究デザインは比較臨床試験、(3)アウトカムは COVID-19 ワクチンの安全とワクチン接種後の NMAEs 発生率とされた。除外基準は、(1)レビュー、システマティックレビュー、メタアナリシス、論説、ニュース、会議の議事録、プロトコル、診断または薬物治療に関する論文、および(2)有害事象に関する完全なデータがない免疫原性または有効性に焦点を当てた論文とした。2 名のレビュアー(J.C.Cai)が独自に研究の選択を行い、意見の相違は議論を通じて、または 3 人目のレビュー担当者(Y.Chen)の判断に従って解決された。同じデータセットから複数の報告が得られた場合は、最新の報告又は包括的な報告を選択した。

2.3. データの抽出

対象とされた各臨床試験について、研究および患者特性に関するデータが独立して 2 部抽出された(J.C.および Y.Cai)を標準化されたデータ抽出シートを用いて評価し、その後、結果をクロスチェックした。不一致はコンセンサスまたは 3 人目のレビュー担当者(Y.Chen)の判断により解決された。抽出された研究および患者特性には、公表日、国、ワクチン接種プラットフォーム、集団、被験者の年齢、サンプルサイズ、ワクチンの用量、プラセボ/対照、研究段階などが含まれていた。不活化ワクチンは、従来型ワクチン、組換えタンパクワクチン、複製不能ベクターワクチン、および新たに認可されたワクチンとしての mRNA ワクチンに分類された[14]。有害事象に関する規制によれば、NMAEs は特定有害事象(solicited event)と非特定有害事象(unsolicited event)に分類される[15,16]。要請された NMAEs は試験実施計画書に記載され、患者への情報提供を確実にするために患者日誌に記録されたが、要請されなかった NMAEs は予測できないものであり、報告は患者の自発的意思に基づいて行われた。主要評価項目は、COVID-19 ワクチン接種後の NMAEs の発生率(要請型および非要請型を含む)とされた。注釈を除き、NMAEs の人数は人-時間であり、この研究ではワクチン接種を 2 回受けた人は 2 人と記録される。

2.4. 質の評価

研究の質の評価は、Cochrane が推奨する妥当性が確認されたランダム化比較試験の評価尺度に従って実施された[17]。各臨床試験について、2 名の評価者(J.C.Cai)は、順序の生成、割り付けの秘匿化、参加者の盲検化、アウトカム評価の盲検化、不完全なアウトカムデータ、選択的報告、その他のバイアスという各領域に、高、低、不明の独立したスコアを割り当てた。質の評価における不一致は、コンセンサスまたは 3 人目のレビュー担当者(Y.Chen)によって解決された。評価された質にかかわらず、適格な臨床試験をすべて組み入れた。

*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。

2.5.統計解析

COVID-19 ワクチン接種後の NMAEs について、SPSS 23.0(SPSS Inc.,Chicago,IL,USA)を用いて、カテゴリー変数に対する Pearson のカイ二乗検定を用いて解析した。メタアナリシスでは、対象とした各研究について、対照またはベースラインと比較したワクチンによる NMAEs の頻度の差をプールし、研究間で層別化し、分散の逆数で重み付けした変量効果モデルまたは固定効果モデルを用いて解析した。I[2]統計量を用いて、試験間の 50%を超える不均一性または $p < 0.1$ に起因する変動の割合を推定する場合には、変量効果モデルを用いた。I[2]が $< 50%$ または $p > 0.5$ の場合は固定効果モデルを用いた。NMAEs に対する統合効果は、オッズ比(OR)とそれに対応する 95%信頼区間(CI)として提示された。統計解析は Review Manager(version 5.2;Copenhagen:The Nordic Cochrane Centre,The Cochrane Collaboration,2012)を用いて実施された。出版バイアスはファンネルプロットによって視覚化し、STATA(version 11.2,StataCorp,College Station,TX 77845,USA)を用いて実施した Begg Mazumdar 順位相関および Egger バイアス検定によって測定した。

3.結果

データベースと手動検索から 1613 件の研究を特定した(図 1)。712 件の重複を除外した後、901 件の論文が表題および抄録に基づいてレビューされ、そのうち 848 件が論文の種類(レビュー、システマティックレビュー、論説、ニュース、プロトコルおよび会議の議事録)およびトピック(症状、診断、薬剤またはその他)に基づいて除外された。合計 53 件の全文記事が適格性について評価され、そのうち 30 件が除外された。合計すると、23 件の研究では NMAEs の完全かつ明確なデータが報告されておらず、他の 7 件の研究は一部の新しく包括的な研究のプレプリントまたはデータサブセットであった。最終的に 23 の論文が組み入れ基準を満たし、システマティックレビューとメタアナリシスの対象とされた[18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37,38,39,40]。対象とした 23 試験のベースライン特性を表 1 に要約する。全体として、第 I/II 相ランダム化盲検比較試験 15 試験がバイアスのリスクが低いことを明らかにし(図 S1)、システマティックレビューとメタアナリシスに登録された[18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32]。このシステマティックレビューには、プラセボを対照としない 4 つの非盲検第 I/II 相試験と 4 つの第 III 相臨床試験のみが含まれていた[33,34,35,36,37,38,39,40]。要請された NMAEs と要請されていない地域が明確に示されており、含まれているすべての研究から抽出することができる。

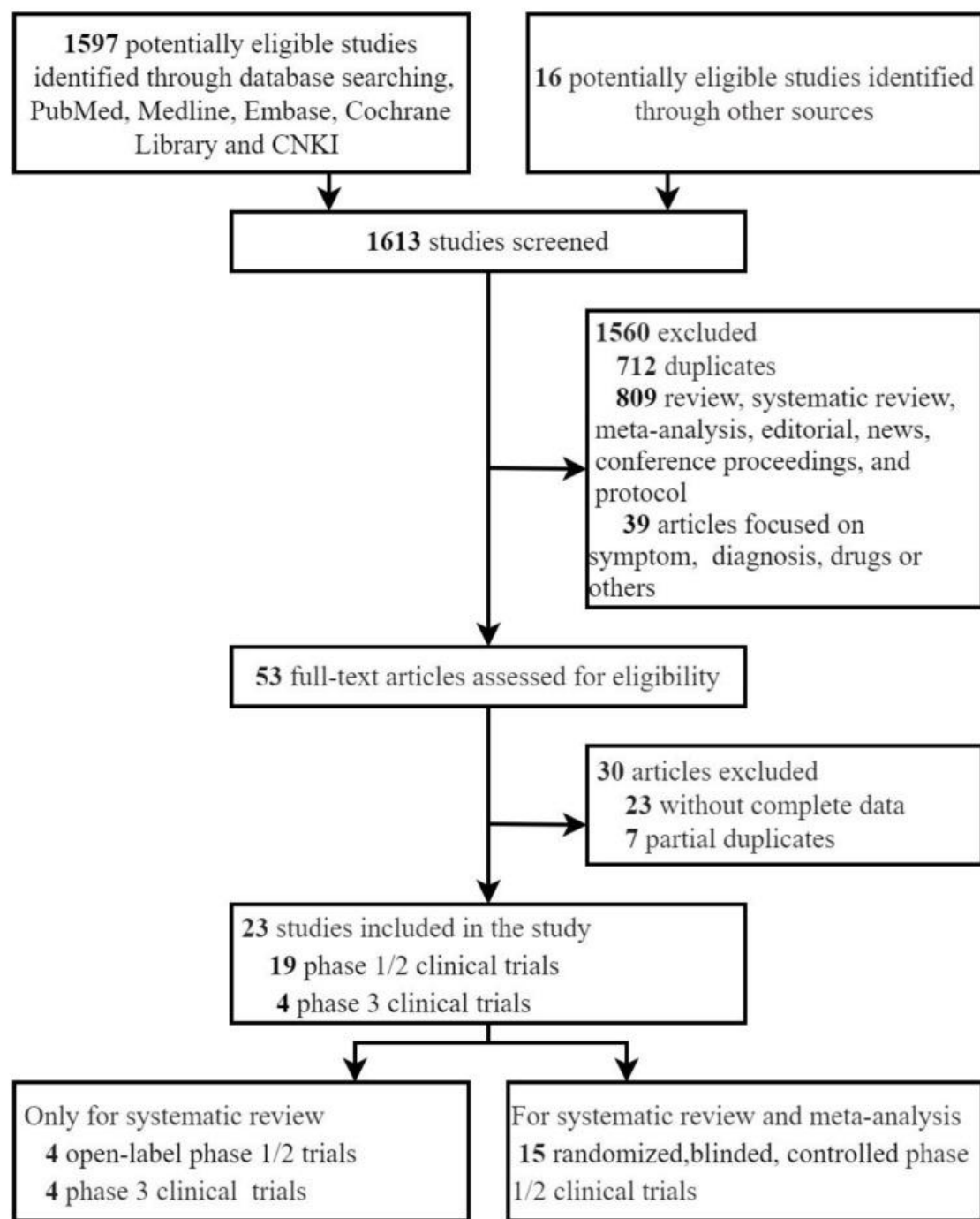


図 1

系統的な文献検索と研究の選択について説明した PRISMA フローチャート。開発者の公式ウェブサイトまたはプレプリントで公表された一部のワクチンのデータが、公表された論文と重複していた。対象とした第 3 相試験には、第 1 相および/または第 2 相のデータが一部含まれていた。CNKI=Chinese National Knowledge Infrastructure databases.

表 1

対象とした COVID-19 ワクチンの臨床試験のベースライン特性。

Author/ Year of Published	Vaccine Platform	Sample Size of Study	Age of Subjects (Year)	Dosage of Vaccine	Number of Vaccination	Control	Current Status of Clinical Trial
Randomized, blinded, controlled phase 1/2 clinical trials							
Xia 2020 [18]	Inactivated vaccine	Phase 1: 96, Phase 2: 448	18~80	2 µg, 4 µg, 8 µg	1 or 2	Saline containing aluminium hydroxide	Phase 3 ongoing
Xia 2020(2) [19]	Inactivated vaccine	Phase 1: 96, Phase 2: 224	18~59	2.5 µg, 5 µg, 10 µg	2 or 3	Aluminium hydroxide (alum) adjuvant	Phase 3 ongoing
Wu 2021 [20] and Zhang 2021 [21]	Inactivated vaccine	18~59:744 ≥60: 422	18~59, ≥60	1.5 µg, 3 µg, 6 µg	2	Aluminium hydroxide diluent solution	Phase 3 ongoing
Raches 2021 [22] and Raches 2021(2) [23]	Inactivated vaccine	375	18~55	3 µg, 6 µg	2	Sterile solution and adjuvants	Phase 2 ongoing
Folegatti 2020 [24]	Replication-incompetent vectors vaccine	1077	18~55	5×10^{10} viral particles/mL	1 or 2	MenACWY vaccine	Suspended in some regions
Zhu 2020 [25]	Replication-incompetent vectors vaccine	508	≥18	1×10^{11} or 5×10^{10} viral particles/mL	1	Vaccine excipients	Phase 3 ongoing
Keech 2020 [26]	Recombinant protein vaccine	131	18~59	5 µg, 25 µg	1 or 2	Saline	Phase 3 in preparation
Richmond 2021 [27]	Recombinant protein vaccine	151	18~54, 55~75	3 µg, 9 µg, 30 µg	2	Saline	Phase 2 ongoing
Chappell 2021 [28]	Recombinant protein vaccine	120	18~55	5 µg, 15 µg, 45 µg	1 or 2	Saline	Phase 2 ongoing
Yang 2021 [29]	Recombinant protein vaccine	Phase 1: 50, Phase 2: 900	18~59	25 µg, 50 µg	2 or 3	Aluminium hydroxide in buffer	Phase 3 ongoing
Chu 2021 [30]	mRNA vaccine	600	18~55, ≥55	50 µg, 100 µg	2	Saline	Phase 3 ongoing
Walsh 2020 [31]	mRNA vaccine	195	18~55, 65~85	10 µg, 20 µg, 30 µg, 100 µg	1 or 2	Saline	Phase 3 ongoing
Mulligan 2020 [32]	mRNA vaccine	45	18~55	10 µg, 30 µg, 100 µg	1 or 2	Saline	Phase 3 ongoing
Open-label phase 1/2 clinical trials							
Logunov 2020 [33]	Replication-incompetent vectors vaccine	76	18~60	Vac 0.5 mL, Vac-Lyo 1.0 mL	1 or 2	No, open-label	Phase 3 ongoing
Zhu 2020(2) [34]	Replication-incompetent vectors vaccine	108	18~60	5×10^{11} or 1×10^{11} or 5×10^{10} viral particles/mL	1	No, open-label	Phase 3 ongoing
Jackson 2020 [35] and Anderson 2020 [36]	mRNA vaccine	85	18~55, 56~70, ≥71	25 µg, 100 µg, 250 µg	2	No, open-label	Phase 3 ongoing
Phase 3 clinical trials *							
Kaabi 2021 [37]	Inactivated vaccine	40,411	≥18	5 µg, 4 µg	2	Alum adjuvant and saline	Ongoing
Voysey 2020 [38]	Replication-incompetent vectors vaccine	23,843	≥18	$(3.5-6.5) \times 10^{10}$ or 2.2×10^{10} viral particles/mL	2	MenACWY vaccine	Suspended in some regions
Logunov 2021 [39]	Replication-incompetent vectors vaccine	21,977	≥18	0.5 mL	2	Vaccine buffer	Ongoing
Baden 2020 [40]	mRNA vaccine	30,420	≥18	100 µg	2	Saline	Ongoing

別のウィンドウで開く

*:いずれの試験も第 III 相試験のデータを含み、一部は第 I/II 相試験のデータを含んでいた。MenACWY ワクチン=A,C,W,および Y 群髄膜炎菌結合型ワクチン。

報告された NMAEs はいずれも安全性観察期間中に発生したものであり、大半が 7 日間、その他は 14~28 日間であった。計 15 件のランダム化盲検比較臨床試験において、NMAEs の発生率はワクチン群で 29.2%, 対照群で 21.6%であった($p < 0.001$) (表 S1)。[2]は 15 研究の NMAEs 全体で 92%であり、メタアナリシスは実施できなかった。

しかし、ワクチン群と対照群では、頭痛と筋肉痛がそれぞれ 98.2%と 97.7%を占めていたのに対し、それ以外の浮動性めまい、眠気、知覚鈍麻などの有害事象は、それぞれ 1.8%と 2.3%に過ぎなかった。安全性解析対象集団の特定副作用として、頭痛と筋肉痛がより詳細な情報が記録されており、メタアナリシスの公表バイアスは低かったが、[2]はそれぞれ 79%と 68%であった(図 S2)。頭痛および筋肉痛の発生率は、ワクチン群で 16.4%vs 13.9%(OR=1.97, 95%CI=1.28-3.06, $p = 0.002$), 対照群で 16.0%vs 7.9%(OR=3.31, 95%CI=2.05-5.35, $p < 0.001$)であった(図 2)。サブグループ解析(図 3)では、新たに認可されたワクチン群では対照群と比較して頭痛および筋肉痛が

多く認められたが(それぞれ、OR=2.58,95%CI=1.72-3.87,p<0.001 および OR=4.58,95%CI=3.71-5.64,p<0.001),不活化ワクチン群では差が認められなかった。頭痛と筋肉痛の発生率については、1回目と2回目の接種間でも、高用量、中用量、低用量の間でも有意差は認められなかった(いずれも p>0.05)。しかし、高齢者よりも若年成人で頭痛および筋肉痛の頻度が高かった(それぞれ、OR=1.40,95%CI=1.21-1.75,p=0.003 および OR=1.54,95%CI=1.20-1.96,p<0.001)。超高用量群を除外したところ、若年層と高齢層の間で頭痛と筋肉痛に有意差が認められた(それぞれ OR=1.29,95%CI=1.01-1.65,p=0.04 および OR=1.55,95%CI=1.21-1.99,p<0.001)。Folegatti[24]の研究では、ワクチン群と対照群のいずれにおいても、アセトアミノフェンの予防投与の有無にかかわらず、頭痛と筋肉痛に有意差は認められなかった(表 S2)。

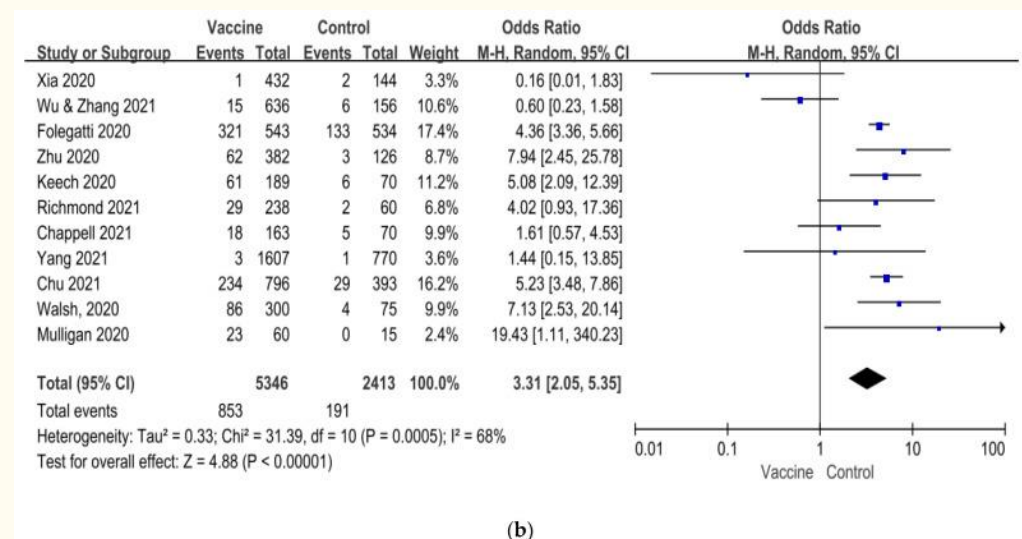
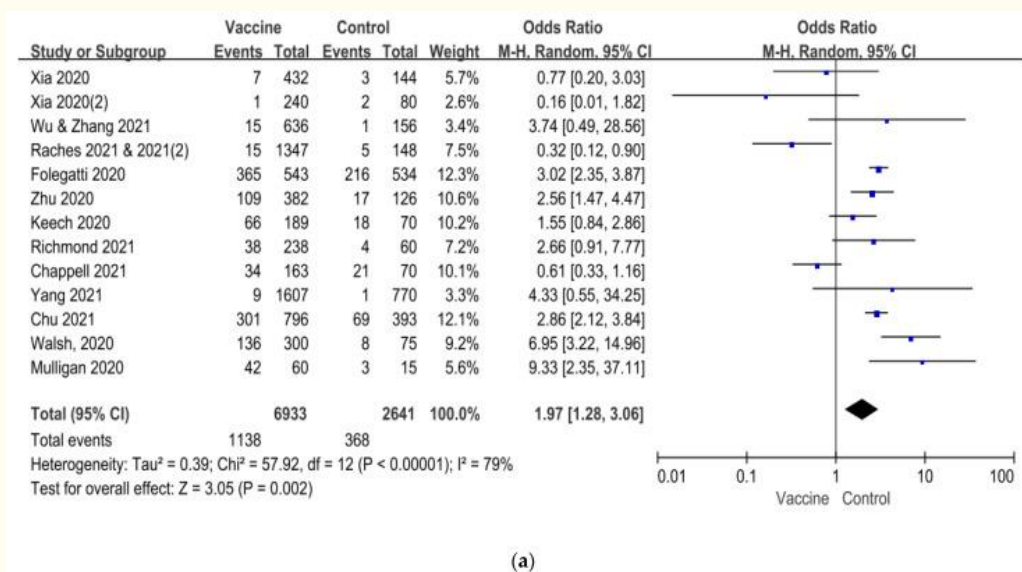
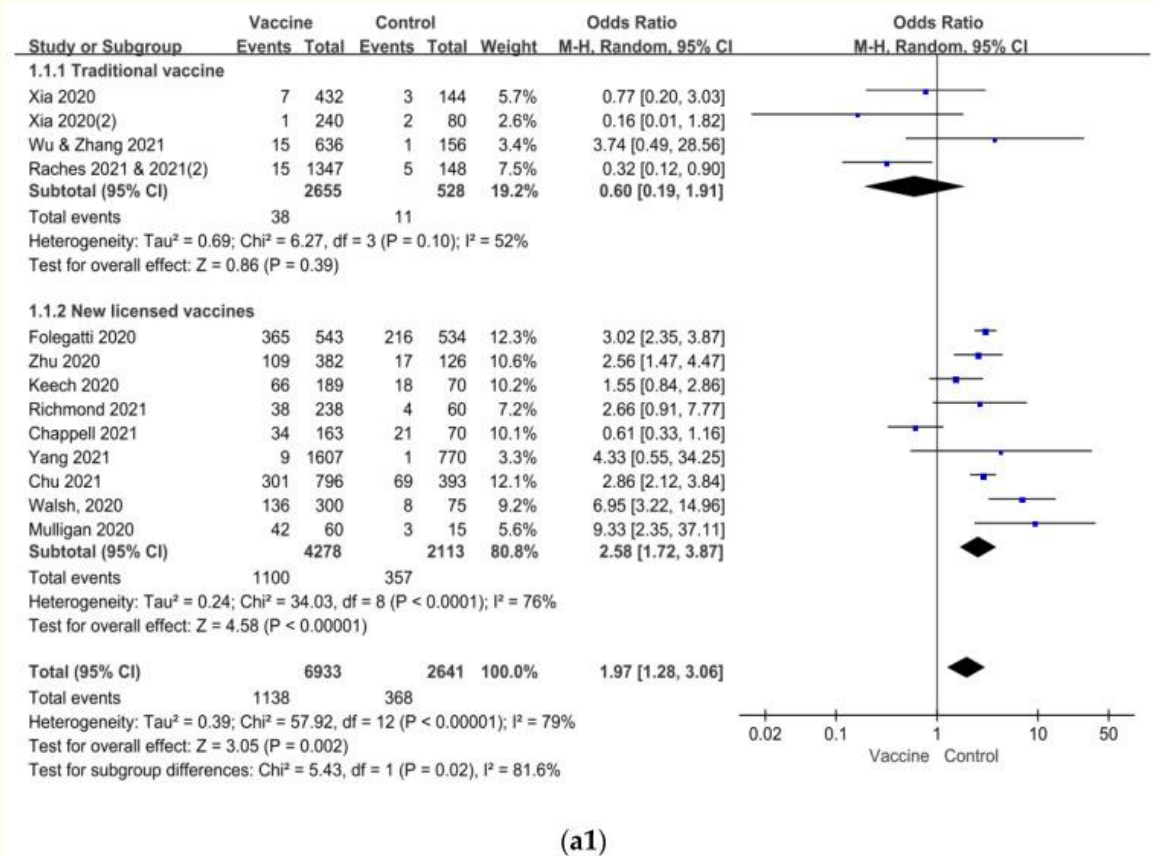


図 2

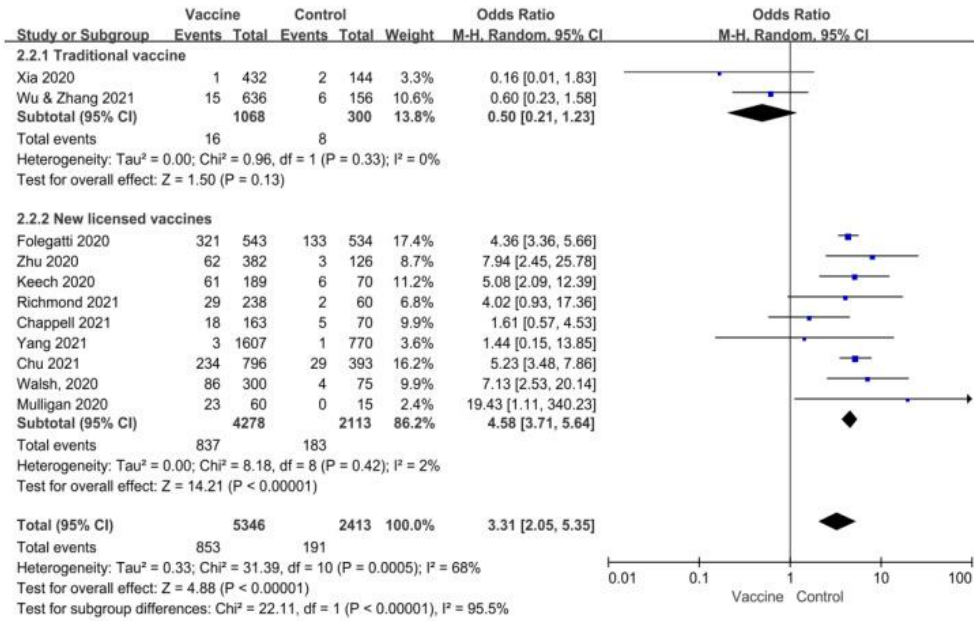
ワクチン群と対照群における頭痛(a)および筋肉痛(b)の発生率のフォレストプロット解析オッズ比が 1 を超える場合は、対照群と比較してワクチン群で頭痛および筋肉痛の発生率が高いことを示す。Mante-Haenszel 分散変量

効果モデル(M-H,ランダム)を用いて、ワクチン群と対照群との効果を推定した。I²統計量、95%信頼区間(CI)及び点推定値を示し、併合した効果を菱形で示す。

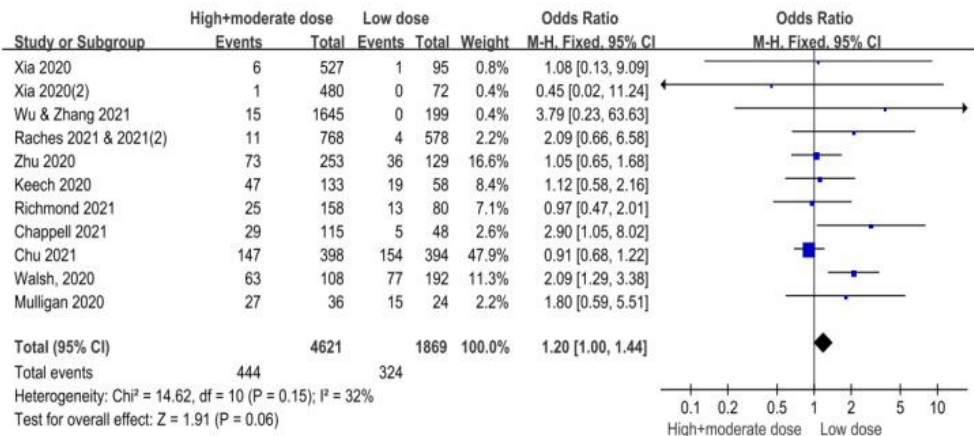
ワクチン群と対照群における頭痛(a)および筋肉痛(b)の発生率のフォレストプロット解析オッズ比が1を超える場合は、対照群と比較してワクチン群で頭痛および筋肉痛の発生率が高いことを示す。Mante-Haenszel 分散変量効果モデル(M-H,ランダム)を用いて、ワクチン群と対照群との効果を推定した。I²統計量、95%信頼区間(CI)及び点推定値を示し、併合した効果を菱形で示す。



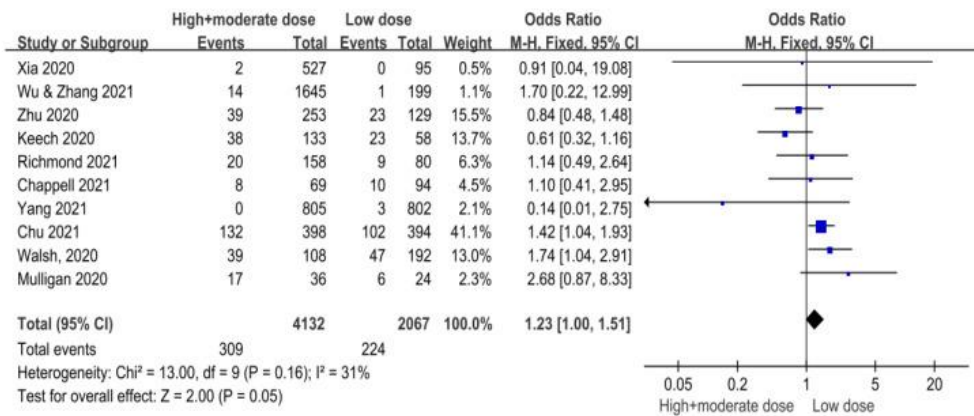
(a1)



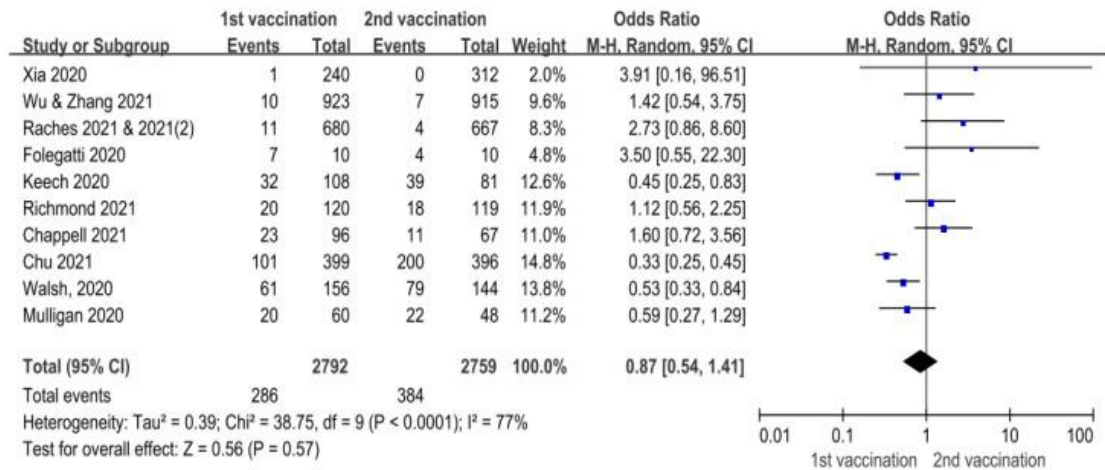
(b1)



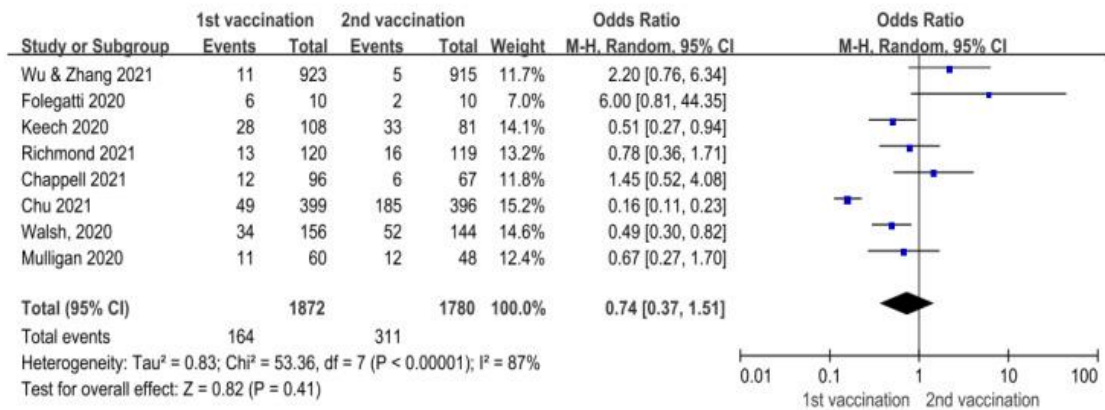
(a2)



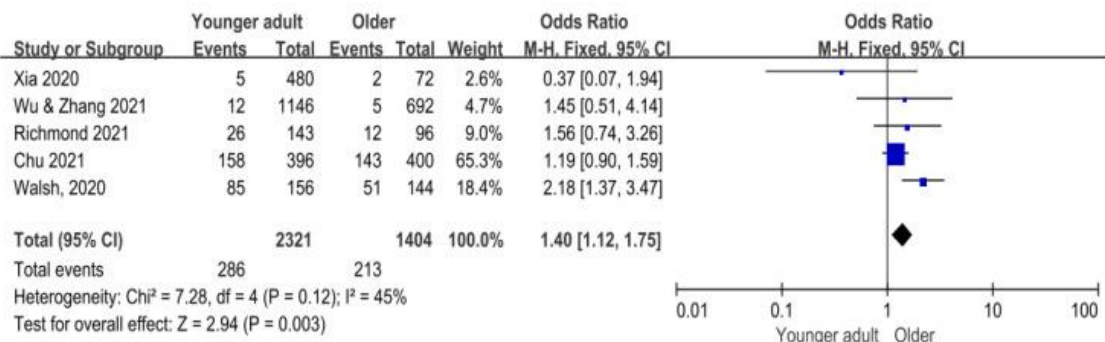
(b2)



(a3)



(b3)



(a4)

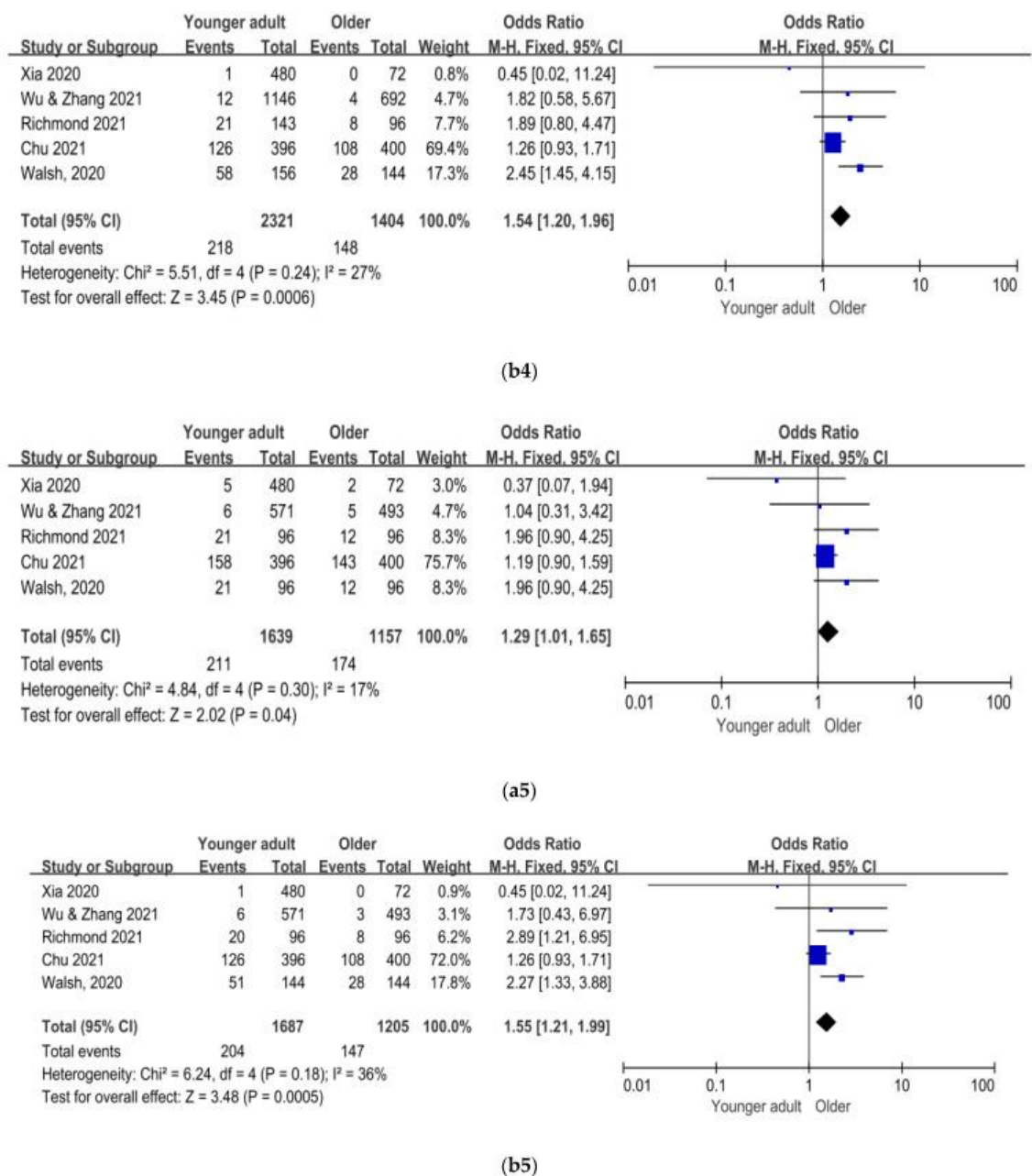


図 3

頭痛と筋肉痛のサブグループ解析頭痛(a1)および筋肉痛(b1)に関するワクチンプラットフォーム;頭痛(a2)および筋肉痛(b2)に関するワクチン用量;頭痛(a3)および筋肉痛(b3)に関する1回目および2回目のワクチン接種;頭痛(a4)および筋肉痛(b4)に関する被験者の年齢;頭痛(a5)および筋肉痛(b5)に関する被験者(補正後)の年齢。従来のワクチンは不活化ワクチンであり、新たに認可されたワクチンとしては、複製不能ベクターワクチン、組換えタンパクワクチン、mRNA ワクチンなどがある。オッズ比が1を超える場合は、対照群と比較してワクチン群で頭痛および筋肉痛の発生率が高いことを示す。Mantel-Haenszel 分散変量効果モデル(M-H,random)を用いて、ワクチン群と対照群との効果を推定した。I²統計量、95%信頼区間(CI)及び点推定値を示し、併合した効果を菱形で示す。

プラセボ対照を置かない非盲検試験 4 試験において、頭痛、筋肉痛およびその他の NMAEs の発現率は、それぞれ 38.7%,27.4%および 1.5%であった(表 S3)[33,34,35,36]。

4 つの第 3 相臨床試験では、NMAEs の接種者の接種時刻が報告されたが、参加者の接種時刻は錯綜していた [37,38,39,40]。頭痛および筋肉痛の発生率は、ワクチン群で 29.5%vs 21.0%($p<0.001$), 対照群で 19.2%vs 8.4%($p<0.001$)であった(表 S4)。Baden[40]の研究では、2 回目のワクチン接種後および若年成人では、1 回目のワクチン接種後および高齢者よりも頭痛と筋肉痛が多くみられた(いずれも $p<0.05$, 表 S5)。また、ワクチン接種後の特定副反応の持続期間も明らかにされた。ワクチン群では、頭痛および筋肉痛が 1 回目の接種からそれぞれ(2.1±2.2)日および(2.3±3.2)日、2 回目の接種からそれぞれ(2.3±2.9)日および(2.1±3.1)日持続した。

COVID-19 ワクチン接種後の自発的 NMAEs の発生率は 0.7%と最も高く、第 3 相臨床試験では、いずれも対照群との間に有意差は認められなかった(いずれも $p>0.05$, 表 2)。不活化ワクチンでは、嚥下障害を主症状とする脳神経病変が NMAEs 全体の 97.3%を占めていた[37]。複製不能ベクターワクチンに関するある研究では、感覚障害は接種 NMAEs 全体の 68.2%を占めていた。横断性脊髄炎の 2 症例では、1 例がワクチンに関連している可能性がある判断され、もう 1 例は当初は関連している可能性がある判断されたが、その後ワクチンに関連している可能性は低いと判断された[38]。複製不能ベクターワクチンに関する別の研究では、2 回目のワクチン接種後に、味覚障害、視覚障害、耳鳴りなどの脳神経障害が報告された[39]。mRNA ワクチンの研究では、4 例のベル麻痺のうち 3 例がワクチン接種後 28 日以上経過してからワクチン群で発生したが、これは表 2 には記載されていない[40]。

表 2

第 3 相臨床試験における COVID-19 ワクチン接種後のその他の神経系および筋の有害事象

	Inactivated Vaccine		Replication-Incompetent Vectors Vaccine				mRNA Vaccine				
	Kaabi 2021 [37]		Voysey 2020 [38]		Logunov 2021 [39]		Baden 2020 [40]				
	Vaccine	Control	Vaccine	Control	Vaccine	Control	Vaccine	Control	Vaccine	Control	
	WIV04 n = 13,464	HB02 n = 13,471	n = 13,453	n = 12,021	n = 11,724	At Least One Dose n = 16,427	Two Dose n = 9,258	At Least One Dose n = 5,435	Two Dose n = 3,038	n = 15,185	n = 15,166
Systemic neurological symptoms*	0	1	0	9	10	1	NA	0	NA	14	19
Confusional state, drowsiness	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	NA	0	2	0
Seizure/tonic convulsion	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0	2
Cranial nerve lesions†	51	58	62	6	10	NA	6	NA	1	NA	NA
Cerebrovascular events‡	NA	NA	NA	2	4	3	NA	2	NA	5	1
Spinal cord events§	0	2	0	4	2	0	NA	1	NA	NA	NA
Motor disorder¶	NA	NA	NA	1	3	1	NA	0	NA	3	3
Sensory disorder	NA	NA	NA	60	63	NA	1	NA	1	2	0
Neuralgia, neuritis	NA	NA	NA	4	1	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Muscle spasms/ facial spasm	NA	NA	NA	1	0	NA	NA	NA	NA	0	2
Autonomic nerve dysfunction**	NA	NA	NA	1	0	1	1	0	0	0	1
Total, No. (%)	51 (0.4)	61 (0.5)	62 (0.5)	88 (0.7)	93 (0.8)	6 (<0.1)	9 (<0.1)	3 (<0.1)	2 (<0.1)	26 (0.2)	28 (0.2)

[別のウィンドウで開く](#)

*片頭痛、浮動性めまい、回転性めまい、失神、失神前状態、筋力低下、神経系の病理学的変化など。【†】顔面神経麻痺、ベル麻痺、視覚障害、一過性失明、耳鳴り、金属味覚、嚥下障害を含む。【‡】虚血性発作、出血性発作、脳血管障害、塞栓性発作、くも膜下出血、一過性脳虚血発作、脳循環不全、椎骨脳底動脈循環不全、血管

脳障害を含む。[§]脊髄炎、横断性脊髄炎、多発性硬化症の発作、clinically isolated syndrome,急性散在性脳脊髄炎を含む。一肢不全麻痺、不全片麻痺、歩行障害、前庭性運動失調、転倒を含む。[]錯感覚、感覚障害、感覚消失、知覚過敏、知覚鈍麻、異常感覚があった。**肛門失禁、自律神経系の障害を含む。NA=測定不能。

No.=数

4.考察

一部の COVID-19 ワクチンについては緊急使用許可が政府と世界保健機関(World Health Organization:WHO)によって承認されているが、ワクチン接種後の NMAEs についてはまだ包括的な議論が行われていない。今回の研究では、第 1/2 相臨床試験でワクチン接種を受けた被験者の 29.2%で NMAEs が発生したことが明らかにされた。新たに認可されたワクチンと若年成人では、頭痛と筋肉痛が最も多くみられ、頻度も高かった。各第 III 相臨床試験では、依然として頭痛と筋肉痛が多くみられたが、0.7%以下の発現率であった自発的 NMAEs と対照群との間に有意差は認められなかった。これらの結果から、COVID-19 ワクチン接種後には NMAEs(特に頭痛と筋肉痛)がよくみられたが、生命を脅かす重度の外傷はまれであったことが示唆される。

サブグループ解析の結果、頭痛と筋肉痛の発生率は、不活化ワクチンではなく新規認可ワクチンで対照群より高く、不活化ワクチンの安全性と忍容性が良好である可能性が示唆された[41,42,43,44]。以前の研究では、RNA ベースのワクチンは反応性において高い副作用を有することが示唆されている。アデノウイルスベクター化ワクチンは下痢と関節痛の増加と関連している。不活化ワクチンの方が副作用が少なかったが、これは機序、成熟した技術、ミョウバンアジュバント添加などの要因に関連している可能性がある[42,45]。しかし、これは第 I/II 相臨床試験のデータに限られていることと、試験間の不均一性が高いことに起因している。現在進行中の第 3 相試験のデータは期待に値するものである。

一般に、投与量は副作用と密接に関連している。しかしながら、今回の研究では、高用量、中等量および低用量の間、ならびに 1 回目と 2 回目のワクチン接種の間で、頭痛および筋肉痛の発生率に差は認められなかった。用量と有害事象の発現率との間に有意な相関は認められず、COVID-19 ワクチンに関する過去の文献と一致していた[43,46]。ワクチンの種類によって用量は異なる。異なるワクチン間で用量を比較する際には、1 mL 当たりのワクチンに含まれる有効成分の数を基準にすべきであり、様々なアジュバントを含めた総量を基準にすべきではない[44]。標準化された用量分類法がないことは、安全性の相互比較を意味し、用量は限られている。さらに、試験ごとに安全性の観察期間が異なり、ほとんどの試験が 7 日間であったのに対し、14 日間または 28 日間であった試験もあった。したがって、用量に関連した安全性を確保するためには、より正確なワクチン接種と制限された追跡期間が必要であった。

安全性に関連して注目に値するもう 1 つの因子は、参加者の年齢である。ここでは、対象とされた COVID-19 ワクチンの接種者は 18 歳以上の健康成人であった。しかしながら、臨床試験の大半は、特に COVID-19 による疾患や死亡のリスクが高い 60 歳以上の集団を対象としていなかった[47,48]。その結果、高齢者と比較して若年成人で頭痛と筋肉痛の発現率が有意に高かったことが判明した。過去の研究では、COVID-19 ワクチン接種後に 70 歳以上の高齢者で結合抗体価が低下したことが観察されている[31,49]。このことは、高齢者では免疫反応が

比較的低いことを示している可能性があり、年齢に関連した免疫老化性が有害事象の低い発生率の原因である可能性がある[6,7,50].我々はワクチン接種後の結合抗体レベルを分析しなかったが、これらの結果は、COVID-19 に感染しやすい高齢者にはワクチン接種のリスクがないことを示唆している。

詳細な日付を報告した研究はほとんどないため、ワクチン接種後の頭痛および筋肉痛の発症および持続期間について結論を下すことはできない。適切な対策を迅速に実施するためには、COVID-19 ワクチンの安全性データをさらに開示する必要がある。

コロナウイルスの向神経性と、頭痛、脳神経障害(嗅覚脱失および味覚異常),卒中、脊髄炎などを含む全身性または局所性の神経系合併症はよく認識されている[51,52].さらに、スパイクタンパク質、受容体結合ドメイン、その他の構造タンパク質は、COVID-19 ワクチンの抗原標的となっており、特異的な免疫応答の誘導に不可欠な役割を果たしている[14].4つの第3相臨床試験では、頭痛と筋肉痛は依然として NMAEs のトップにランクされており、アセトアミノフェンでは予防できなかったが、ほとんどの症状は治療せずに自然に軽快した。しかし、他の NMAEs では発生率が低く、ワクチン群と対照群との間に統計的な差は認められなかった。17例の脳血管イベントが記録されたが、明確な CVT は報告されなかった。最近では、2つの mRNA ワクチンと1つの複製不全ベクターワクチンにおいて、COVID-19 ワクチン接種後の CVT が懸念の対象となっている[9,10,53,54]。この事象は60歳未満の女性で多くみられ、他の典型的な CVT と同様にワクチン接種後最初に頭痛がみられた[9,10,53,54]。したがって、ワクチン接種後に持続する重度の頭痛は、CVT に特有の初期症状である可能性があり、現在世界的に実施されている COVID-19 ワクチン接種プログラムにおいても、この症状を考慮し、継続的にモニタリングすべきである[10,55]。

この研究にはいくつかの限界がある。全てのシステマティックレビューおよびメタアナリシスと同様に、公表バイアスの可能性が存在する。さらに、研究間の不均一性が高く、一部の試験ではより詳細な情報と対照群が不足していた。このような未測定の変数が我々の結果に影響を及ぼした可能性がある。関連データが迅速に更新され、省略される可能性がある。さらに、第 I/II 相臨床試験の追跡期間が十分に長くなかったため、現在も第 III 相試験が進行中である。このような限界はあるものの、今回の系統的レビューとメタアナリシスでは、COVID-19 ワクチンにおける NMAEs の併合イベント発生率を算出・解析し、その後の開発と臨床応用のための理論的基盤と推奨事項を提示した。

謝辞

我々は、Guangdong Provincial Key Laboratory of Diagnosis and Treatment of Major Neurological Diseases(2020B1212060017),Guangdong Provincial Clinical Research Center for Neurological Diseases(2020B1111170002),Southern China International Cooperation Base for Early Intervention and Functional Rehabilitation of Neurological Diseases(2020A0505020004),Guangzhou Clinical Research and Translational Center for Major Neurological Diseases(201604020010),Guangdong Provincial Engineering Center for Major Neurological Disease Treatment,Guangdong Provincial Translational Medicine Innovation Platform for Diagnosis and Treatment of Major Neurological

補足資料

以下のものが <https://www.mdpi.com/article/10.3390/vaccines9080939/s1> でオンラインで入手可能である。図 S1:対象とした研究のリスク・オブ・バイアスのグラフと要約図 S2:ファネル図、Begg Mazumdar の順位相関、頭痛と筋肉痛の公表バイアスに関する Egger のバイアス検定、表 S1:COVID-19 ワクチン接種後に実施された第 I/II 相ランダム化盲検比較臨床試験における神経および筋の有害事象、表 S2:アセトアミノフェンの予防的投与の有無にかかわらず、頭痛と筋肉痛の発現率、表 S3:COVID-19 ワクチン接種の第 I/II 相非盲検臨床試験における神経および筋の有害事象、表 S4:COVID-19 ワクチン接種の第 III 相臨床試験における頭痛と筋肉痛、表 S5:Baden 2020 の研究における頭痛と筋肉痛のサブグループ。

[Click here for additional data file.](#) (413K, zip)

著者の貢献

J.Z.社及び Y.G.社は、本試験の全データに対する完全なアクセス権を有しており、データの完全性及びデータ解析の正確性について責任を負う。Study concept and design,J.Z.and Y.G.;acquisition,analysis,or interpretation of data,J.C.,Y.C.(Yuanguai Cai)and Y.C.(Yicong Chen);drafting of the manuscript,J.C.and Y.C.(Yuanguai Cai);critical revision of the manuscript for important intellectual content,J.Z.,Y.G.and A.P.W.;statistical analysis:J.C.and Y.C.(Yuanguai Cai);administrative,technical,or material support,J.Z.and Y.G.;study supervision,J.Z.,Y.G.and A.P.W.;all authors contribution with significant,and in agreement of the manuscript content.著者全員が原稿の公表版を読み、同意している。

15

資金源

本研究は外部からの資金提供を受けなかった。

治験審査委員会の声明

適用されない。

インフォームド・コンセント

適用されない。

データの利用可能性に関する声明

*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。

本研究で用いられ解析されたデータセットは、合理的な要求に応じて責任著者から入手可能である。

利益相反

著者らは利益相反がないことを宣言している。

脚注

Publisher's Note: MDPI は、公表されたマップ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。

References

1. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering at Johns Hopkins University. [(accessed on 4 August 2021)]; Available online: <https://www.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6>
2. Williams S.V., Vusirikala A., Ladhani S.N., Fernandez R.D.O.E., Iyanger N., Aiano F., Stoker K., Gopal R.G., John L., Patel B., et al. An outbreak caused by the SARS-CoV-2 Delta (B.1.617.2) variant in a care home after partial vaccination with a single dose of the COVID-19 vaccine Vaxzevria, London, England, April 2021. *EuroSurveillance*. 2021;26:2100626. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2021.26.27.2100626. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
3. Chen M., Li Y., Chen J., Wen Z., Feng F., Zou H., Fu C., Chen L., Shu Y., Sun C. An online survey of the attitude and willingness of Chinese adults to receive COVID-19 vaccination. *Hum. Vaccines Immunother*. 2021;17:2279–2288. doi: 10.1080/21645515.2020.1853449. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
4. Kourlaba G., Kourkouni E., Maistreli S., Tsopele C., Molocha N., Triantafyllou C., Koniordou M., Kopsidas I., Chorianopoulou E., Maroudi-Manta S., et al. Willingness of Greek general population to get a COVID-19 vaccine. *Glob. Health Res. Policy*. 2021;6:3. doi: 10.1186/s41256-021-00188-1. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
5. Shekhar R., Sheikh A.B., Upadhyay S., Singh M., Kottewar S., Mir H., Barrett E., Pal S. COVID-19 vaccine acceptance among health care workers in the United States. *Vaccines*. 2021;9:119. doi: 10.3390/vaccines9020119. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
6. The First 22M Americans Have Been Vaccinated for COVID-19, and Initial Safety Data Shows Everything Is Going Well, CDC Says. [(accessed on 25 June 2021)]; Available online: <https://www.usatoday.com/story/news/health/2021/01/28/covid-19-vaccines-cdc-safety-data-pfizer-moderna-coronavirus/4281434001/>

7. Coronavirus Vaccine—Weekly Summary of Yellow Card Reporting. [(accessed on 25 June 2021)]; Available online: <https://www.gov.uk/government/publications/coronavirus-covid-19-vaccine-adverse-reactions/coronavirus-vaccine-summary-of-yellow-card-reporting>
8. Singh M.H., Gupta P., Prabhu V., Garg R.K., Dandu H., Agarwal V. COVID-19 vaccination-associated myelitis. *QJM*. 2021 doi: 10.1093/qjmed/hcab069. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
9. Blauenfeldt R.A., Kristensen S.R., Ernstsén S.L., Kristensen C.C.H., Simonsen C.Z., Hvas A.M. Thrombocytopenia with acute ischemic stroke and bleeding in a patient newly vaccinated with an adenoviral vector-based COVID-19 vaccine. *J. Thromb Haemost.* 2021;19:1771–1775. doi: 10.1111/jth.15347. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
10. See I., Su J.R., Lale A., Woo E.J., Guh A.Y., Shimabukuro T.T., Streiff M.B., Rao A.K., Wheeler A.P., Beavers S.F., et al. US case reports of cerebral venous sinus thrombosis with thrombocytopenia after Ad26.COV2.S vaccination, March 2 to April 21. *JAMA*. 2021;325:2448–2456. doi: 10.1001/jama.2021.7517. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
11. 8430 Dead, 354,177 Injuries Following COVID-19 Experimental ‘Vaccines’ Reported in Europe. [(accessed on 25 June 2021)]; Available online: <https://m.thebl.tv/world-news/8430-dead-354177-injuries-following-covid-19-experimental-vaccines-reported-in-europe.html>
12. Moreira F.R.R., Bonfim D.M., Zauli D.A.G., Silva J.P., Lima A.B., Malta F.S.V., Ferreira A.C.S., Pardini V.C., Magalhães W.C.S., Queiroz D.C., et al. Epidemic spread of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in Brazil. *Viruses*. 2021;13:984. doi: 10.3390/v13060984. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
13. Thompson C.N., Hughes S., Ngai S., Baumgartner J., Wang J.C., McGibbon E., Devinney K., Luoma E., Bertolino D., Hwang C., et al. Rapid emergence and epidemiologic characteristics of the SARS-CoV-2 B.1.526 variant—New York City, New York, January 1–April 5, 2021. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2021;70:712–716. doi: 10.15585/mmwr.mm7019e1. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
14. Krammer F. SARS-CoV-2 vaccines in development. *Nature*. 2020;586:516–527. doi: 10.1038/s41586-020-2798-3. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
15. World Health Organization Annex 9: Guidelines on Clinical Evaluation of Vaccines: Regulatory Expectations. [(accessed on 25 June 2021)]; Available online: https://www.who.int/biologicals/expert_committee/WHO_TRS_1004_web_Annex_9.pdf?ua=1
16. Chandler R.E. Optimizing safety surveillance for COVID-19 vaccines. *Nat. Rev. Immunol.* 2020;20:451–452. doi: 10.1038/s41577-020-0372-8. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
17. Higgins J.P.T., Altman D.G., Gøtzsche P.C., Jüni P., Moher D., Oxman A.D., Savovic J., Schulz K.F., Weeks L., Sterne J.A.C., et al. The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011;343:d5928. doi: 10.1136/bmj.d5928. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
18. Xia S., Zhang Y., Wang Y., Wang H., Yang Y., Gao G.F., Tan W., Wu G., Xu M., Lou Z., 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;21:39–51. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30831-8. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
19. Xia S., Duan K., Zhang Y., Zhao D., Zhang H., Xie Z., Li X., Peng C., Zhang Y., Zhang W., 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;324:951–960. doi: 10.1001/jama.2020.15543. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
20. Wu Z., Hu Y., Xu M., Chen Z., Yang W., Jiang Z., Li M., Jin H., Cui G., Chen P., 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;21:803–812. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30987-7. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
21. Zhang Y., Zeng G., Pan H., Li C., Hu Y., Chu K., Han W., Chen Z., Tang R., Yin W., 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;21:181–192. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30843-4. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
22. Raches E., Mohan K.V., Harsh J., Sai P., Siddharth R., Vamshi S., Brunda G., Gajanan S., Pragma Y., Priya A., et al. Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBV152: A double-blind, randomised, phase 1 trial. *Lancet Infect. Dis.* 2021;21:637–646. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
23. Raches E., Siddharth R., Harsh J., Vamshi S., Brunda G., Sai P., Dipankar D., Dugyala R., Usha P., Gajanan S., 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;21:950–961. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
24. Folegatti P.M., Ewer K.J., Aley P.K., Angus B., Becker S., Belij-Rammerstorfer S., Bellamy D., Bibi S., Bittaye M., Clutterbuck E.A., 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;396:467–478. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31604-4. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
25. Zhu F., Guan X., Li Y., Huang J., Jiang T., Hou L., Li J., Yang B., Wang L., Wang W., 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;396:479–488. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31605-6. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
26. Keech C., Albert G., Cho I., Robertson A., Reed P., Neal S., Plested J.S., Zhu M., Cloney-Clark S., Zhou H., et al. Phase 1–2 trial of a SARS-CoV-2 recombinant spike protein nanoparticle vaccine. *New Engl. J. Med.* 2020;383:2320–2332. doi: 10.1056/NEJMoa2026920. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
27. Richmond P., Hatchuel L., Dong M., Ma B., Hu B., Smolenov I., Li P., Liang P., Han H., Liang J., 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.* 2021;397:682–694. doi: 10.1016/S0140-

- 6736(21)00241-5. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
28. Chappell K.J., Mordant F.L., Li Z., Wijesundara D.K., Ellenberg P., Lackenby J.A., Cheung S.T.M., Modhiran N., Avumegah M.S., Henderson C.L., 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 doi: 10.1016/S1473-3099(21)00200-0. In Press. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
29. Yang S., Li Y., Dai L., Wang J., He P., Li C., Fang X., Wang C., Zhao X., Huang E., 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;21:1107–1119. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00127-4. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
30. Chu L., McPhee R., Huang W., Bennett H., Pajon R., Nestorova B., Leav B., mRNA-1273 Study Group A preliminary report of a randomized controlled phase 2 trial of the safety and immunogenicity of mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *Vaccine.* 2021;39:2791–2799. doi: 10.1016/j.vaccine.2021.02.007. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
31. Walsh E.E., Frenck R.W., Falsey A.R., Kitchin N., Absalon J., Gurtman A., Lockhart S., Neuzil K., Mulligan M.J., Bailey R., et al. Safety and immunogenicity of two RNA-based Covid-19 vaccine candidates. *New Engl. J. Med.* 2020;383:2439–2450. doi: 10.1056/NEJMoa2027906. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
32. Mulligan M.J., Lyke K.E., Kitchin N., Absalon J., Gurtman A., Lockhart S., Neuzil K., Raabe V., Bailey R., Swanson K.A., et al. Phase I/II study of COVID-19 RNA vaccine BNT162b1 in adults. *Nature.* 2020;586:589–593. doi: 10.1038/s41586-020-2639-4. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
33. Logunov D.Y., Dolzhikova I.V., Zubkova O.V., Tukhvatulin A.I., Shcheblyakov D.V., Dzharullaeva A.S., Grousova D.M., Erokhova A.S., Kovyrshina A.V., Botikov A.G., 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;396:887–897. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31866-3. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
34. Zhu F., Li Y., Guan X., Hou L., Wang W., Li J., Wu S., Wang B., Wang Z., Wang L., 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;395:1845–1854. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31208-3. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
35. Jackson L.A., Anderson E.J., Roupheal N.G., Roberts P.C., Makhene M., Coler R.N., McCullough M.P., Chappell J.D., Denison M.R., Stevens L.J., et al. An mRNA vaccine against SARS-CoV-2—Preliminary report. *N. Engl. J. Med.* 2020;383:1920–1931. doi: 10.1056/NEJMoa2022483. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
36. Anderson E.J., Roupheal N.G., Widge A.T., Jackson L.A., Roberts P.C., Makhene M., Chappell J.D., Denison M.R., Stevens L.J., Pruijssers A.J., et al. Safety and immunogenicity of SARS-CoV-2 mRNA-1273 vaccine in older adults. *N.*

- Engl. J. Med.* 2020;383:2427–2438. doi: 10.1056/NEJMoa2028436. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
37. Kaabi A.I.N., Zhang Y., Xia S., Yang Y., Al Qahtani M.M., Abdulrazzaq N., Al Nusair M., Hassany M., Jawad J.S., Abdalla J., et al. Effect of 2 inactivated SARS-CoV-2 vaccines on symptomatic COVID-19 infection in adults: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2021;326:35–45. doi: 10.1001/jama.2021.8565. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
38. Voysey M., Clemens S.A.C., Madhi S.A., Weckx L.Y., Folegatti P.M., Aley P.K., Angus B., Baillie V.L., Barnabas S.L., Bhorat Q.E., 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;397:99–111. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32661-1. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
39. Logunov D.Y., Dolzhikova I.V., Shcheplyakov D.V., Tukhvatulin A.I., Zubkova O.V., Dzharullaeva A.S., Kovyrshina A.V., Lubenets N.L., Grousova D.M., Erokhova A.S., 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*. 2021;397:671–681. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00234-8. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
40. Baden L.R., Sahly H.M., Essink B., Kotloff K., Frey S., Novak R., Diemert D., Spector S.A., Roupael N., Creech C.B., et al. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *N. Engl. J. Med.* 2021;384:403–416. doi: 10.1056/NEJMoa2035389. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
41. Kim J.H., Marks F., Clemens J.D. Looking beyond COVID-19 vaccine phase 3 trials. *Nat. Med.* 2021;27:205–211. doi: 10.1038/s41591-021-01230-y. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
42. Pormohammad A., Zarei M., Ghorbani S., Mohammadi M., Razizadeh M.H., Turner D.L., Turner R.J. Efficacy and safety of COVID-19 vaccines: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Vaccines*. 2021;9:467. doi: 10.3390/vaccines9050467. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
43. Chen M., Yuan Y., Zhou Y., Deng Z., Zhao J., Feng F., Zou H., Sun C. Safety of SARS-CoV-2 vaccines: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Infect. Dis. Poverty*. 2021;10:94. doi: 10.1186/s40249-021-00878-5. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
44. Pushparajah D., Jimenez S., Wong S., Alattas H., Nafissi N., Slavcev R.A. Advances in gene-based vaccine platforms to address the COVID-19 pandemic. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2021;170:113–141. doi: 10.1016/j.addr.2021.01.003. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
45. Yuan P., Ai P., Liu Y., Ai Z., Wang Y., Cao W., Xia X., Zheng J.C. Safety, tolerability, and immunogenicity of COVID-19 vaccines: A systematic review and meta-analysis. *medRxiv*. 2020 doi: 10.1101/2020.11.03.20224998. [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
46. Wu Q., Dudley M.Z., Chen X., Bai X., Dong K., Zhuang T., Salmon D., Yu H. Evaluation of the safety profile of COVID-19 vaccines: A rapid review. *BMC Med.* 2021;19:173. doi: 10.1186/s12916-021-02059-5. [[PMC free](#)

[article](#) [\[PubMed\]](#) [\[CrossRef\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

47. Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z., Xiang J., Wang Y., Song B., Gu X., et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395:1054–1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3. [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#)

[\[CrossRef\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

48. Chen N., Zhou M., Dong X., Qu J., Gong F., Han Y., Qiu Y., Wang J., Liu Y., Wei Y., et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: A descriptive study. *Lancet*. 2020;395:507–513. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7. [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#)

[\[CrossRef\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

49. Ledgerwood J.E., Pierson T.C., Hubka S.A., Desai N., Rucker S., Gordon I.J., Enama M.E., Nelson S., Nason M., Gu W., et al. A west nile virus DNA vaccine utilizing a modified promoter induces neutralizing antibody in younger and older healthy adults in a phase I clinical trial. *J. Infect. Dis.* 2011;203:1396–1404. doi: 10.1093/infdis/jir054. [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#)

[\[CrossRef\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

50. Ciabattini A., Garagnani P., Santoro F., Rappuoli R., Franceschi C., Medaglini D. Shelter from the cytokine storm: Pitfalls and prospects in the development of SARS-CoV-2 vaccines for an elderly population. *Semin. Immunopathol.* 2020;42:619–634. doi: 10.1007/s00281-020-00821-0. [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#)

[\[CrossRef\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

51. Hu J., Jolkkonen J., Zhao C. Neurotropism of SARS-CoV-2 and its neuropathological alterations: Similarities with other coronaviruses. *Neurosci. Neurobehav. Rev.* 2020;119:184–193. doi: 10.1016/j.neubiorev.2020.10.012. [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#)

[\[CrossRef\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

52. Fumery T., Baudar C., Osseman M., London F. Longitudinally extensive transverse myelitis following acute COVID-19 infection. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2021;48:102723. doi: 10.1016/j.msard.2020.102723. [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#)

[\[CrossRef\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

53. Tobaiqy M., Elkout H., MacLure K. Analysis of thrombotic adverse reactions of COVID-19 AstraZeneca vaccine reported to EudraVigilance Database. *Vaccines*. 2021;9:393. doi: 10.3390/vaccines9040393. [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#)

[\[CrossRef\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

54. Dias L., Soares-Dos-Reis R., Meira J., Ferrão D., Soares P.R., Pastor A., Gama G., Fonseca L., Fagundes V., Carvalho M. Cerebral venous thrombosis after BNT162b2 mRNA SARS-CoV-2 vaccine. *Stroke Cereb. Dis.* 2021;30:105906. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2021.105906. [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#)

[\[CrossRef\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

55. Fan Y., Yu J., Chen H., Zhang J., Duan J., Mo D., Zhu W., Wang B., Ouyang F., Chen Y., et al. Chinese Stroke Association guidelines for clinical management of cerebrovascular disorders: Executive summary and 2019 update of clinical management of cerebral venous sinus thrombosis. *Stroke Vasc. Neurol.* 2020;5:152–158. doi: 10.1136/svn-2020-000358. [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#)

[\[CrossRef\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

Articles from *Vaccines* are provided here courtesy of **Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI)**