

Biomed Res Int. 2022; 2022: 2911333.

Published online 2022 Aug 16. doi: [10.1155/2022/2911333](https://doi.org/10.1155/2022/2911333)

PMCID: PMC9398801

PMID: [36017393](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36017393/)

Adverse Events following Immunization with COVID-19 Vaccines: A Narrative Review

COVID-19 ワクチン接種後に発生した有害事象:Narrative Review

[Bijay Bhandari](#),¹ [Gaurav Rayamajhi](#),¹ [Pratik Lamichhane](#),² and [Ashok K. Shenoy](#)³

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/vps/articles/PMC9398801/>

関連データ

[データの利用可能性に関する声明](#)

1

抄録

世界中で多数の COVID-19 ワクチンが接種されている。COVID-19 ワクチンによる予防接種後の有害事象(AEFI)が、サーベイランス機関だけでなく医療従事者からも報告されている。ワクチンの有効性と安全性に関する豊富な情報が文献に存在しており、この分野の知識は指数関数的に増加している。2021 年 3 月から 2021 年 7 月にかけて、PubMed、Google Scholar、Cochrane Review からアクセスした情報源を対象に、narrative literature review が実施された。このレビューの目的は、現在使用可能な COVID-19 ワクチンに関連する AEFI について説明するとともに、推定される AEFI の解説に重点を置き、COVID-19 ワクチンに対する理解を深めることである。

1.はじめに

2019 年の新型コロナウイルス感染症(COVID-19)のパンデミックは、世界中に影響を及ぼした。ワクチンが開発されるまでには 10~14 年かかる場合もあるが[1],COVID-19 ワクチンの多くは、この急速な臨床開発という異例の時代に出現したものである。しかしながら、予想されるワクチン接種の結果が潜在的なリスクを覆い隠す可能性がある[2,3]。COVID-19 ワクチンの承認は、COVID-19 の壊滅的な影響を緩和するための大きな一歩である[4].し

*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。

かしながら、ワクチンには臨床試験で検出できない可能性のある有害作用がないわけではないため、予防接種後の有害作用(adverse effects after immunization:AEFI)の評価、モニタリング、およびサーベイランスが極めて重要である[5,6].

世界保健機関(World Health Organization:WHO)によると、AEFI は「予防接種後に発生したあらゆる好ましくない医療上の出来事で、必ずしもワクチンの使用と因果関係があるとは限らないもの」と定義されている[7].AEFI は大きく5つのカテゴリーに分類できる[7,8]:

1. ワクチン製剤関連(Vaccine product-related):ワクチンの成分が有害反応の原因となっている場合
2. ワクチンの品質に関連するもの(Vaccine quality-related):当該事象が製造工程に関連したものである場合:例えば、一群のワクチンが汚染された場合や製造業者が欠陥のある注射器にワクチンを充填した場合
3. 予防接種エラー関連(Immunization error-related):ワクチンの不適切な取り扱い、処方、または投与が原因で反応が生じた場合:例えば、間違った部位に注射してしまった場合や、輸送中にワクチンが誤って凍結してしまった場合など
4. 予防接種ストレス関連(immunization stress-related):注射されることへの恐怖が有害事象の原因である場合。その結果、失神、めまい、手や口の周りのチクチク感、嘔吐、けいれんなどの身体的反応が生じることがある。
5. 同時発生的(coincidental):有害事象がワクチンまたは前述のいずれとも直接的な関係はないが、ワクチン接種の直後に発生し、したがってワクチン接種が原因である可能性がある場合。

2

特に注目すべき有害事象(Adverse Event of Special Interest:AESI)とは、ワクチン製品との因果関係が疑われる、あらかじめ特定された医学的に重要な事象であり、注意深くモニタリングし、さらなる特定の試験によって確認する必要があるものである[9].AESI には、重篤な反応のほか、アレルギー反応や痙攣発作など、重度であるがまれに生命を脅かす、または長期間持続する問題も含まれる[10].まれではあるが重篤な AEFI の1つであるアナフィラキシーは、IgE 介在性のI型過敏症反応であり、100万人当たり1回のワクチン接種が報告されている。このようなアレルギー反応は、有効成分(ワクチンの場合はウイルスまたは微生物成分)またはワクチン製剤に使用されている防腐剤、希釈液、緩衝液などの添加剤に起因する可能性がある[10].

本稿では、現在使用可能な COVID-19 ワクチンに関連する AEFI について検討することを目的とし、AEFI の推定値を提示し、ワクチンの適切なベネフィット-リスクプロファイルの作成を支援することに重点を置く。[11].

2.方法

文献にアクセスするために、Google Scholar などの検索エンジンと、PubMed やコクランレビューなどのデータベースが利用された。一方で、WHO,Global Alliance for Vaccine Initiative(GAVI),Food and Drug Authority(FDA:米国食品医薬品局),および Center for Disease Control(CDC:米国疾病予防管理センター)の公式ウェブサイト、報告書が関連情報にアクセスするために検索された。最初の論文は 2021 年 3 月に検索され、文献検索は 2021 年 7 月まで行われた。見つかった関連記事はすべて、参照マネージャーZotero 5.0.96.2 を使用して整理された。

ブール演算子を用いて関心のある記事を検索した。類義語はそれぞれブール演算子「OR」で区切られ、語句は引用符で、類義語のグループは括弧で囲まれていた。2 つ以上の異なる単語の各同義語グループは、演算子「AND」で連結されていた。PubMed での広範な検索には、Medical Subject Heading(MeSH)データベースが使用された。このレビューでは、WHO、政府当局、専門家団体、観察研究、医薬品安全性監視報告書、事例研究、および 90 以上の英語で公表された文献からの報告を検討した。COVID-19 ワクチンに関連する AEFI に関するこれらの報告は、主要な結論を導き出すために広範に研究された。文献検索に使用されたキーワードは、「AEFI」、「adverse effect」、「pharmacovigilance」、「COVID-19 ワクチン」、またはこれらの用語の組合せであった。

3.所見

本稿では理解を容易にするため、COVID-19 ワクチンを以下のカテゴリーに分類した[12].

3.1.mRNA ワクチン

3.1.1.Pfizer-BioNTech COVID-19 ワクチン(BNT162b2)

ワクチン接種後に最もよくみられる有害作用はインフルエンザ様症状であり、具体的には疼き、疲労、筋肉痛、頭痛、悪寒、発熱、関節痛、悪心、筋攣縮、発汗、めまい、紅潮、安堵感、脳の霧視、食欲不振、局所の腫脹、睡眠の質の低下、そう痒、チクチク感、下痢、鼻閉、動悸などがある[13-16].1 週間以上持続する重度のリンパ節腫脹や注射部位そう痒感、疼痛(頭痛、筋肉痛、関節痛を除く)などの重度の反応はまれではないが、ベル麻痺のような症状はまれであり、発生頻度は 1/10,000~1/1,000 である[13].頻度の高い有害作用は 2 回目の接種でより顕著に認められ、特に若年層(45 歳未満)と女性集団で顕著であった[13,14,17,18]. 1 回目と 2 回目のワクチン接種後に報告された全身性の副作用は、それぞれ 13.5%と 22.0%であった。同様に、過去に SARS-CoV-2 に感染したことのある個人では、局所および全身的な有害作用が高いことが明らかにされた[16].さらに、医療従事者 803 人を対象に実施されたランダム化横断研究によると、103 人(12.83%)が一時的に日常業務に支障を来し、99 人(12.33%)が休職し、5 人(0.62%)が外来診療を受け、2 人(0.25%)が入院を必要とした[19].CDC は、Pfizer-BioNTech の COVID-19 ワクチンの 1 回目の接種を受けた 1,893,360 人のうち、83 人(0.004%)が[§] nonanaphylaxis

*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。

でのアレルギー反応を報告した一方で、21人(0.001%)にアナフィラキシー反応が認められたことを確認した。21人の接種者のうち、17人に食物、薬物、またはARVやインフルエンザワクチンなどのワクチンに対するアレルギーの既往があった[20]。

3.1.2.Moderna社のCOVID-19ワクチン(mRNA-1273)

ModernaもmRNAワクチンであるため、通常みられる非重篤な有害作用はPfizer-BioNTechのものと同様であり、疲労が最もよくみられる。Moderna社のワクチンでは、2回目の接種以降に有害作用が増強することも判明した[14,17]。Moderna社のワクチンの1回目の接種を受けた4,041,396人を対象とした研究では、43人(0.001%)がnonanaphylaxisでのアレルギー反応を報告したのに対し、女性10人(0.0002%)にアナフィラキシー反応がみられ、ワクチン接種から反応発現までの時間の中央値は30分であった。10人のうち5人にペニシリン、静注造影剤、ヨウ素などに対するアレルギー歴があった[21]。米国のワクチン接種者によくみられた有害作用としては、腕痛、筋肉痛、関節痛、悪心、錯乱/脳の霧視などがある[22]。

3.2.ウイルスベクターワクチン

3.2.1.Oxford-AstraZeneca/Covishield COVID-19ワクチン(ChAdOx1 nCoV-19)

Oxford/AstraZeneca社のCOVID-19ワクチンの接種後に通常みられる頻度の高い有害作用は、注射部位痛、熱感、筋肉痛、頭痛である。これらの反応は、55歳未満のレシピエントと比較して70歳以上のレシピエントでは頻度が低いことが明らかにされた[23]。1回目のワクチン接種後には、接種者の約337%に全身性の有害作用が、約58.7%に局所的な有害作用が発生した[16]。

Sahらは、ネパールの接種者がChAdOx1 nCoV-19(Covishield)(Serum Institute of India Private Limitedが製造するOxford/AstraZeneca COVID-19ワクチンの製剤)の1回目の接種から30分以内に軽度の頭痛とめまいを発症したことを報告した。ワクチン接種者の中には、ワクチン接種の4時間後に易刺激性を訴える者もいた一方で、ワクチン接種の6~12時間後に筋肉痛、悪心、注射部位の圧痛、悪寒を伴う発熱を訴える者もいたが、これらはアセトアミノフェンの摂取により回復した。2~3日目には症状は部分的に消失した[24]。

ネパールのShresthaらは、一般的なAEFIとは別に、3つの重度のAEFIが報告されたことを報告した。1例目には腹部痙攣、軟便、体位性血圧低下、失神発作が、2例目には腹部痙攣、体位性血圧低下が、3例目にはじんま疹と失神発作が認められた[25]。Adhikariらは、最もよくみられるAEFIは注射部位関連の副作用であり、30歳未満の年齢層に多く、p値は0.007(p<0.05で有意)であったと報告した[26]。興味深いことに、MadhiらはOxford AstraZeneca社のCOVID-19ワクチンを接種された患者で認められた唯一の重篤な有害事象について、摂氏40度を超える発熱が24時間以内に消失したと記載している[27]。

3.2.2.Janssen COVID-19 ワクチン(Ad26.COV2-S[遺伝子組換え])

Janssen 社の COVID-19 ワクチンの接種後に報告される頻度の高い有害作用としては、注射部位の疼痛、頭痛、疲労、筋肉痛、悪心などがあり、これらは 1~2 日以内に自然治癒する[28]。米国で実施された Janssen 社の集団予防接種では、接種者 8,624 人のうち 64 人(0.74%)に頻脈、過換気、呼吸困難、胸痛、錯感覚、ふらつき、低血圧、頭痛、蒼白を伴う一連の不安が認められた。これらに加えて、失神が 17 例(0.20%)報告されている[29]。Janssen 社の COVID-19 ワクチンを接種した 700 万人の接種者において、接種後に凝固障害が疑われる症例が 6 例報告されたが、その原因はまだ調査中である[30]。

3.2.3.Gamaleya-Sputnik V COVID-19 ワクチン

ワクチン接種後によくみられる副作用としては、悪寒、発熱、関節痛、筋肉痛、無力症、全身の不快感、頭痛などを特徴とするインフルエンザ様症候群のほか、注射部位の圧痛、充血、腫脹などの局所反応がある[31]。AEFI は 55 歳未満の人(72.8%対 32%;ハザードリスク=2.66)および女性(65.4%対 50%;ハザードリスク=1.38)でより多くみられた。AEFI は 1 回目と比較して 2 回目の方が強いようであった[32,33]。スプートニク V の安全性および免疫原性試験の第 I/II 相試験では、重篤な有害事象は報告されなかった[34]。

3.3.不活化ワクチン

Verocell, CoronaVac, および Covaxin は、各国で実施されている不活化ワクチンである。中国で実施された研究によると、医療従事者におけるワクチン接種後の有害作用の有病率は、1 回目の接種で 15.6%, 2 回目の接種で 14.6%であった。最もよくみられるのは注射部位の痛みで、次に疲労、筋肉痛、頭痛が続く[35]。また、ワクチン接種後に多発性硬化症とグレード III の嘔吐が 2 例報告され、いずれも入院が必要となった[36]。

3.3.1.Sinopharm-Verocell 社の COVID-19 ワクチン

最も一般的な局所的 AEFI は注射部位の疼痛であり、全身的 AEFI は頭痛、発熱、疲労、筋肉痛、関節痛、咳嗽、呼吸困難、悪心、下痢、そう痒である[37]。ネパールの Aryal らは、Sinopharm-Verocell 社の COVID-19 ワクチンによる軽度から中等度の AEFI について報告した。AEFI は 2 回目のワクチン接種後と比較して 1 回目のワクチン接種後に多くみられた。重篤な有害事象は報告されていない[38]。

3.3.2.Sinovac-CoronaVac COVID-19 ワクチン

Riad らの研究では、ワクチン接種後に最も多くみられた有害作用として、注射部位の疼痛、疲労、頭痛、筋肉痛、関節痛が報告されており、 $p < 0.001$ の女性で症状の発生率が高かった[39]。このワクチンで観察された AEFI としては、1 回目の接種から 48 時間後にじんま疹を伴う重篤な過敏反応が 1 例[40]、免疫後に亜急性甲状腺炎が 3 例[41]認められた。

3.3.3.COVID-19 ワクチンの Covaxin

Covaxin 投与後に最も多く報告される有害作用は、注射部位の疼痛、頭痛、疲労、発熱、悪心、嘔吐である[42]。これまでのところ、重度の有害作用は報告されていない[43]。

4.使用可能な COVID-19 ワクチンの AEFI の比較

4.1.Pfizer 社と Moderna 社の COVID-19 ワクチンの比較

Pfizer 社-BIONtech 社と Moderna 社の COVID-19 ワクチンを比較した研究では、両者に有害作用の原因があると結論された。しかし、Moderna 社のワクチンでは、顔面腫脹やベル麻痺などの有害作用が増加する可能性が高く、特に 2 回目の接種でその傾向が強かった[44,45]。Vaccine Adverse Event Reporting System(VAERS)による別の報告では、アナフィラキシー反応の発生率は Moderna 社のワクチンで 3/1,000,000、Pfizer 社-BIONtech 社のワクチンで 5/1,000,000 であった[46]。

4.2.Pfizer-BioNTech ワクチン vs.Oxford-AstraZeneca ワクチン

韓国の医療従事者を対象とした研究では、全体的な有害反応の発生率は Pfizer-BioNTech 群で 93%、Oxford-AstraZeneca 群で 80%であった($p<0.001$)。発熱、悪寒、筋肉痛、関節痛、頭痛、めまい、疲労などの全身反応は、Pfizer 社-BIONtech 社群と比較して Oxford 社-AstraZeneca 社群で 30%以上高かった。同様に、神経症状およびアレルギー様反応も Oxford-AstraZeneca 群で有意に多く認められた($p<0.001$)[47]。まれなアナフィラキシーの発生率は、Pfizer 社と BIONtech 社の COVID-19 ワクチンの接種者では 0.63%であったのに対し、Oxford 社と AstraZeneca 社の COVID-19 ワクチンの接種者では 0.3%であり、その大半が溶血性貧血であった[48]。

4.3.Pfizer-BioNTech ワクチン vs.Moderna ワクチン vs.Oxford-AstraZeneca ワクチン

カナダの Public Health Ontario による研究では、合計 11,212,134 人のワクチン接種者のうち 5,140 人(0.045%)に AEFI が観察された。そのうち 207 人(0.002%)が重篤な AEFI を発症し、207 人中 102 人(49.28%)が Pfizer-BioNTech 社の COVID-19 ワクチンの接種者、31 人(18.84%)が Moderna 社の接種者、残りの 74 人(35.75%)が Oxford-AstraZeneca 社のコホートであった[6]。局所のおよび全身的な影響は、不活化ワクチン(12~18%, 4~18%)と比較して、mRNA ワクチン(84.2%, 54.9%)およびアデノウイルスベクターワクチン(88%, 86%)でより多くみられるようである[49]。

5. システム基盤型 AEFI

5.1. 神経系合併症に関連する AEFI

頭痛、めまい、感覚異常、筋攣縮は、COVID-19 ワクチン接種に関連する軽微な神経学的 AEFI である。しかしながら、振戦、複視、耳鳴、発声障害、痙攣発作、および帯状疱疹の再活性化などの軽微な症例も認められている[50]。CDC の VAERS によると、Pfizer-BioNTech, Moderna, Johnson and Johnson による COVID-19 ワクチン接種後に報告された症例数は、脳卒中 17 例、ギラン-バレー症候群 32 例、顔面麻痺 190 例、播種性脳脊髄炎 6 例、横断性脊髄炎 9 例であった[51]。

Garcia-Grimshaw らがメキシコで実施した研究では、全 6536 件の AEFI のうち、4258 件(65.1%)が頭痛、一過性感覚症状、脱力などの軽度の神経症状に関連していたのに対し、17 件(0.26%)では重篤な神経系の有害事象に関連した AEFI が認められた。この研究では、ワクチンのベネフィットがリスクを上回ると結論されたことから、このワクチンは安全であると考えられた[52]。インドでは、36 歳の男性が Oxford-AstraZeneca 社の Covishield ワクチンの接種後 8[th]日に脊髄炎を発症したという報告が 1 例ある[53]。同様に、Oxford-AstraZeneca 社の Covishield ワクチン接種後に(重篤な有害事象 175 件のうち)横断性脊髄炎が 3 例(1.71%)報告されており、そのうち 1 例は 2 回目のワクチン接種後であった[54]。

インフルエンザ、B 型肝炎、ポリオ、および DPT の予防接種で観察されたものと同様の顔面神経麻痺が、Pfizer-BioNTech 社のワクチン接種後に数例報告されている。これは、免疫調節性の反応を誘発するアジュバントの添加が原因である可能性が最も高い[55]。全体として、様々な COVID-19 ワクチンの予備的結果を評価した結果、ワクチンによる神経学的影響はまれであることが示された。しかし、ワクチンが何らかの神経学的問題を引き起こすかどうかを十分に理解するには、ワクチンの長期的なモニタリングが必要である[56]。

5.2. 心血管系および血液系の合併症に関連する AEFI

Oxford-AstraZeneca 社の COVID-19 ワクチンでは、数例の血液凝固異常が認められている[57]。69 歳の男性が、Pfizer 社と BioNTech 社の COVID-19 ワクチンの 1 回目の接種後に手首に生じた赤色の皮下出血を訴えた。検査報告では活性化部分トロンボプラスチン延長と第 VIII 因子インヒビターの存在が示された。ワクチン全般、さらには COVID-19 ワクチンを使用しても後天性血友病 A(AHA)が起こりうるという報告はほとんどない[58]。

同様に、Pfizer 社と BioNTech 社が共同で実施した COVID-19 ワクチンの単回投与試験では、参加者 43,252 例中 1 例(0.0023%)に発作性心室性不整脈が認められた[59]。動悸(35 例、8.1%)、血圧変化(8 例、1.85%)、胸痛(8 例、1.85%)、失神(4 例、0.93%)は、Moderna のレシピエントによくみられる心血管性の作用である[22]。

CoronaVac ワクチンの接種から 10 時間後に、下肢に点状出血を伴う発疹が出現した 82 歳の女性患者の症例が報告された[60].同様に、一見健康そうに見える 22 歳の若年男性が、Pfizer 社と BIONtech 社の COVID-19 ワクチンの接種後に広範な点状出血と歯肉出血を呈した。臨床検査で血小板数が $2 \times 10^9/L$ と判明し、重度の血小板減少症と診断された[61].Moderna 社と Pfizer 社によるワクチン接種後に 20 例の血小板減少症が入院したが、そのうち 17 例では出血性疾患の既往がなかったことが CDC,FDA,Department of Health and Human Service(HHS),VAERS によって報告された[62].ワクチン誘発性のプロトロンビン免疫性血小板減少症の発生率は、ChAdOx1 nCoV-19 AstraZeneca/Covishield ワクチンの接種 26,000~127,000 回当たり 1 例である[63].

Oxford-AstraZeneca 社製ワクチンの 1 回目の接種から 10 日後に、血小板減少を伴う中心静脈静脈洞血栓症を発症した 50 歳の白人男性の症例が報告された。COVID-19 感染自体が凝固能亢進と関連しているため、このような血栓塞栓症の状態は無視できない[64].Pfizer 社と BIONtech 社による COVID-19 ワクチンの 2 回目の接種から 48 時間後に右腓腹部の急性痛が発生したとの報告があった。カラードプラ検査では、腓骨静脈から膝窩静脈にかけて深部静脈血栓症が認められた[65].

2021 年 3 月 11 日[th]から、デンマーク、オーストリア、ノルウェー、イタリアなど欧州の様々な国が Oxford AstraZeneca 社の COVID-19 ワクチンの使用を中止したが、これは同ワクチンの 1 回目の接種後に複数の血栓症と肺塞栓症が認められたためである[66].EudraVigilance のデータベースに登録された Oxford AstraZeneca 社による COVID-19 ワクチン接種後の副反応 54,571 例のうち、28 例で血栓性有害作用との関連が認められ、そのうち 3 例の死亡は肺塞栓症、1 例の死亡は血栓症と関連していた。このような事象の発生率は女性ではほぼ 2 倍になるようである[67].さらに、独およびオーストリアから AstraZeneca 社の COVID-19 ワクチンを接種した患者 11 人に 1 件以上の血栓イベントが発生し、内訳は脳静脈血栓症 9 人、内臓静脈血栓症 3 人、肺塞栓 3 人、その他の血栓症 4 人であった。このうち 6 例が死亡し、5 例に播種性血管内凝固症候群が認められた[68].女性におけるこの有意な発生率の正確な機序は十分に解明されていないが、高濃度のエストラジオールが血栓イベントと関連していると考えられている[69].一方、COVID-19 の既往がある集団における脳静脈血栓症のリスクは、Oxford Astrazeneca 社の COVID-19 ワクチン接種者と比較して 8 倍高い[68].

Russian Gamaleya Center は、「スプートニク V ワクチンの臨床試験中および集団ワクチン接種中に発生した有害事象を包括的に分析した結果、脳静脈洞血栓症の症例は認められなかった」と発表している[69].しかし、免疫性血小板減少性紫斑病(ITP)の発生率は年間 10 万人当たり 3.3 人であることがわかっている。ワクチン接種後に ITP を発症した症例も、偶然の一致である可能性がある[70].多くの研究で ITP とインフルエンザワクチンとの関連性が示されていることから、この点を完全に見過ごすことはできない[58].

Vigibase によると、COVID-19 ワクチン関連の心筋炎の報告はこれまでに 214 例報告されている。心筋炎は男性に多くみられ、年齢の中央値は 35 歳で、Pfizer 社または Moderna 社のいずれかのワクチンの最終投与から中

*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。

央値で3日以内に発生した。ワクチンに関連した心筋炎の確定例が23例、可能性が高い症例が16例、可能性がある症例が46例であったことを裏付ける十分なデータが得られていた[71]。

事例研究と症例集積研究の併合解析[72]では、COVID-19 ワクチン接種後に15名の患者が心筋炎を発症したことが示された。これらの患者の90%以上が男性であり、年齢中央値は28歳であった。症例の60%がPfizer-BioNTech, 33%がModerna, 7%がJansenのワクチンに関連していた。Moderna社のワクチンに関連した症例は全て2回目の接種後に発生したが、Pfizer社のワクチン接種後に発生した症例の66.7%は2回目の接種後に観察された。全体の分析から得られた結論は以下のとおりである。

- i. 2回目のワクチン接種後には、大半が健康な若年男性が罹患する
- ii. AEFIは主にmRNAワクチンと関連している
- iii. 全症例が心機能を失うことなく良好な健康状態に回復した

5.3. 口腔顔面の症状に関連する AEFI

北米(米国およびカナダ)および欧州(英国およびEU)におけるPfizer-BioNTech社およびModerna社のCOVID-19 ワクチン接種者における口腔顔面への有害作用を検討するため、ある研究が実施された。北米と欧州のワクチン接種者間で、口腔顔面への有害作用に不均一性が認められた。アナフィラキシーに関連する口唇、顔面、または舌の腫脹は北米人によくみられたが、急性顔面末梢性麻痺(ベル麻痺)は欧州人により多くみられた。急性顔面神経麻痺の発生率は、皮膚充填剤の注射歴のある人で高かった[73]。

5.4. 皮膚症状に関連する AEFI

Janssen社のCOVID-19 ワクチン接種後に、急性汎発性発疹性膿疱症およびdrug reaction with eosinophilia and systemic symptoms(AGEP-DRESS)overlapに類似した皮膚への有害作用、ならびに麻疹様、蕁麻疹様、点状しもやけ、痘瘡様、血管障害様、および点状出血様の発疹が報告されている[71,72]。一方、高血圧と2型糖尿病の既往がある60歳の男性は、COVID-19 ワクチンであるCovaxinの接種から4日後に大腿部に液体で満たされた病変が出現し、その後帯状疱疹と診断された[74]。同様の臨床像が、複数の心血管系の併存症と膀胱癌の既往がある78歳男性で報告された。不活化したCOVID-19 ワクチンの接種から5日後に、胸部に紅斑性、有痛性、およびそう痒性の病変が生じたため受診したところ、帯状疱疹と診断された[75]。

ある77歳の男性で、Moderna社のCOVID-19 ワクチンの1回目の接種から2日後に、片側の皮膚分節に激しい疼痛を伴う疱疹状の発疹が認められた。同様に、35年前に帯状疱疹の既往があった65歳の男性がPfizer社製ワクチンの2回目の接種後に有痛性で紅斑性の集簇性皮疹を発症した別の症例も報告されている。ラスベガスでは、Pfizer社-BioNTech社およびModerna社のワクチンを接種された患者において、このようなヘルペス症例が20例報告されている[76]。

*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。

FDAによると、Moderna社のCOVID-19ワクチンは、皮膚充填剤の使用歴がある患者に顔面や口唇の腫脹などの反応を引き起こす可能性がある[77]。CoronaVacの接種から7日後に接種者に先端部のしもやけ様病変が発生した症例が2例報告されている[78]。

COVID-19ワクチンのシステムベースのAEFIをよりよく理解するために、有害作用を表1に要約する。

表 1

現在使用可能な COVID-19 ワクチンのシステム単位の AEFI

System-wise AEFI vaccines	Occurrence of AEFI	General effects	Neurological manifestations	Cardiovascular manifestations	Hematological disorders	Dermatological manifestations	Gastrointestinal system
<i>mRNA vaccines</i>							
Pfizer-BioNTech vaccine	Common	Fever Fatigue Myalgia Injection site pain	Headache Confusion Seizures Paresthesia	Palpitations	Thrombocytopenia	Skin eruptions	Loose stools
	Uncommon		GBS Transverse myelitis Disseminated encephalomyelitis Bell's palsy Stroke*	DVT* Ventricular arrhythmias			Anorexia
Moderna vaccine	Common	Fatigue Fever Myalgia Arthralgia Injection site pain	Headache Confusion	Palpitations	Thrombocytopenia	Herpetiform eruptions	Loose stools
	Uncommon		Bell's palsy Stroke*	Blood pressure changes Syncope			
<i>Viral vector vaccines</i>							
Oxford-AstraZeneca/ChAdOx1 nCoV-19 (Covishield) vaccine	Common	Fever Myalgia Nausea Injection site pain	Headache			Urticaria	Loose stools Abdominal pain
	Uncommon		Transverse myelitis	Central venous sinus thrombosis Orthostatic hypotension Syncope Hemolytic anemia	Clotting disorders Pulmonary embolism Thrombocytopenia		

[別のウィンドウで開く](#)

【*】高齢者集団(85歳以上)でより多くみられる。AGEP-DRESS:acute generalized exanthematous pustulosis-drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms(急性汎発性発疹性膿疱症-好酸球増加症および全身症状を伴う薬物反応);DVT:深部静脈血栓症;GBS:ギラン・バレー症候群;NA:該当なし

6.特別な集団における AEFI

6.1.COVID-19 ワクチン接種後の妊娠中の AEFI

いくつかの研究では、妊婦を予防接種試験から除外するだけでなく、予防接種を受けた日から数週間から数カ月間の避妊を選択するよう助言している[79]。当初、妊娠中および授乳中の母親は COVID-19 ワクチンの安全性試験から除外されていた。そのため、米国 FDA と Advisory Committee on Immunization Practices は、妊娠中および授乳中の女性にはワクチン接種を受けるかどうかの選択肢が与えられていると述べている[80]。

*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。

最近、Royal College of Obstetricians and Gynecologists(RCOG)は、ワクチン接種後の軽微な有害作用は妊娠集団と非妊娠集団で同様であると述べた。しかし、Pfizer 社-BIONtech 社および Moderna 社の COVID-19 ワクチンの 2 回目の接種後には、妊婦で悪心および嘔吐の発生頻度が高かった[81]。同様に、American College of Obstetricians and Gynecologists(ACOG)も妊婦に COVID-19 ワクチンを接種することを推奨している[82]。CDC V-safe pregnancy registry によると、2021 年 2 月 19 日までにワクチン接種プログラムに登録された妊婦 1,815 人において、完了した妊娠 275 例のうち 232 例が出生した。その他の症例としては、流産(重度)、死産、異所性妊娠などがあった。[45]。

これまでのデータは限られており、COVID-19 ワクチンが妊婦に有益または有害な作用を示すことを確認するにはエビデンスが不十分である。リスク-ベネフィット比を考慮して、RCOG や ACOG などの様々な専門家団体が COVID-19 ワクチンの使用を推奨している。

6.2.COVID-19 ワクチン接種後の高齢者における AEFI

COVID-19 による重症化のリスクは年齢とともに上昇するため、高齢者における COVID-19 ワクチン接種の重要性は極めて重要である。このため、CDC は高齢者集団に対する COVID-19 ワクチン接種を推奨している。高齢者における軽度の副作用の割合は、他の成人集団と同様であった。免疫系の機能が低下した人における COVID-19 ワクチンの有効性については、現在も学習プロセスが進行中である[83]。

7.特記事項

7.1.添加剤および製剤に関連する AEFI

アレルギー反応は、有効成分(微生物またはウイルス成分)またはワクチンの添加剤によって誘発されることがある[84]。Pfizer 社と BIONtech 社の COVID-19 ワクチンには、修飾または切断された微量 RNA が含まれている可能性があり、そのような異常タンパク質がアレルギー反応を誘発する可能性は極めて低い[85]。スプートニク V 型 COVID-19 ワクチンには凍結ワクチンと凍結乾燥ワクチンの 2 つの形態があり、凍結ワクチンでは高体温、頭痛、筋肉/関節痛の発生率が高い。しかし、重篤な有害事象の発生は確認されていない[48]。ワクチンの有効成分は必ずしも有害反応を引き起こす原因とはならない。例えば、Pfizer 社-BIONtech 社および Moderna 社の COVID-19 ワクチンの添加剤の 1 つであるポリエチレングリコール(PEG)は、IgE 媒介性アレルギー反応を誘発することが判明している。Oxford AstraZeneca 社と Janssen 社の COVID-19 ワクチンにはポリソルベート 80 が含まれているが、これらのワクチンに対するアレルギー反応は報告されていない。PEG にアレルギーのある人は PEG アナログ(例えばポリソルベート)に対しても交差反応を示す可能性があり、アレルギー反応の可能性を防止するために系統的に同定すべきである[17,84-86]。ラテックスに感受性のある患者はアナフィラキシー反応を示すことがある。したがって、注射器のプランジャーやバイアルの栓であっても、そのような反応を引き起こす可能性がある[85]。

7.2.COVID-19 ワクチン接種後の AESI

8カ国で実施された研究によると、非出血性脳卒中、急性心筋梗塞、および深部静脈血栓症の発生率は85歳以上の人に多くみられた。急性心筋梗塞の発生率は1/10~1/100であった。[87].

7.3.死亡率と関連する AEFI

ノルウェーで行われた Pfizer-BioNTech 社のワクチン接種後に、高齢患者 40,000 人中 30 人が非常に虚弱(frail)であったために死亡した。この情報は、高齢者および重症(critically ill)患者における Pfizer-BioNTech の COVID-19 ワクチンの安全性を疑問視するものである[88]。2021 年 6 月 12 日までに、オンタリオ州で州サーベイランスの定義を満たすワクチン接種後の死亡例が 4 例報告されている。しかしながら、ワクチン誘発性の免疫性血栓性血小板減少症(VITT)および血小板減少を伴う血栓症症候群(TTS)による死亡が 1 例報告されたのみである。残りの症例については、ワクチンとの関連はないと報告されている[6]。インド政府当局は、重度のアナフィラキシーを起こして死亡した 68 歳の男性が、ChAdOx 1 nCoV-19(Covishield)の接種後に死亡した最初の症例であることを確認した[89].

8.COVID-19 ワクチンの AEFI へのアプローチ

Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency(MHRA)は、「ワクチン、薬剤、または食物に対してアナフィラキシーの既往がある人は、Pfizer 社/BIONTECH 社のワクチンを接種すべきではない」と述べている[90]。しかし、2020 年 12 月 30 日、MHRA は声明を改訂し、このような反応を示した人がワクチン接種を拒否されたことはない」と発表した[91]。適切なアレルギー学的評価は、あらゆる即時型過敏反応を最小限に抑えるのに役立つ[92]。したがって、賢明なアプローチは、ワクチン接種者に食物、薬剤、またはワクチンに対するアレルギーの既往があるかどうかを調査することであろう。何らかの陽性歴がある場合は、十分な準備が整った環境でワクチン接種を行えるように、感受性の高い個人には専門医によるフォローアップを行うべきである[93]。アナフィラキシーの可能性を回避するもう 1 つの方法として、PEG アレルギーを除外するために、様々な希釈の PEG を用いた拡大皮膚試験(皮膚穿刺試験および皮内テスト)がある[84]。皮膚テストが陰性の患者は接種後 15 分間観察すべきであるが、陽性の患者では有害事象を評価するために 30 分間の観察が必要になることがある[90,93].

Pfizer 社-BIONTECH 社および Moderna 社の COVID-19 ワクチンに含まれる PEG に対してアレルギー反応を示す人では、他の PEG アナログに対する交差アレルギー性を調べる必要がある。陰性と判定された場合は、Oxford AstraZeneca 社の COVID-19 ワクチンを代替ワクチンとみなすことができる[90]。しかし、より安全な方法は、優れた安全性の記録を示すポリビニルピロリドンやその誘導体などの中性の安定剤を使用することであろう[85]。救急医は、出血症状がみられる患者ではワクチン接種による ITP を考慮すべきである[91]。一方、皮膚科医はワクチン接種後の皮膚症状の特定に積極的に参加し、起こりうる有害反応の追跡に貢献することができる[94].

COVID-19 ワクチンが急速に開発されたことで、医療従事者や一般市民の間でワクチンの安全性に対する懸念から、ワクチン接種に対する躊躇が生じている。COVID-19 ワクチンに対する恐怖とそれに続くワクチン接種に対する躊躇は、定期的な予防接種に悪影響を及ぼす可能性がある。公衆の消極性を最小限に抑え、世界的にワクチン接種率を向上させるために、COVID-19 ワクチンに関するオープンなコミュニケーションと一般市民の認識を維持しなければならない。

9. 結論

アレルギーのある人をワクチン接種から除外することはできない。重大な症例死亡を伴う AEFI は非常にまれであるため、致命的となりうる疾患の予防に役立つことから、ワクチン接種を奨励すべきである。さらに、医療従事者は接種者における COVID-19 ワクチンに関する誤解を取り除くべきである。アナフィラキシーという不幸な事象が観察された場合には、適切な医療を受けるために患者を搬送しなければならず、その間に医師はその事実を認識し、管理し、報告するために警戒しなければならない。

データの利用可能性

データの利用可能性は適用できない。

利益相反

著者らには、報告すべき利益相反関係はない。

References

1. Petousis-Harris H. Assessing the safety of COVID-19 vaccines: a primer. *Drug safety*. 2020;43(12):1205–1210. doi: 10.1007/s40264-020-01002-6. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
2. Le T. T., Cramer J. P., Chen R., Mayhew S. Evolution of the COVID-19 vaccine development landscape. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2020;19(10):667–668. doi: 10.1038/d41573-020-00151-8. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
3. Shakir S., Lane S., Davies M. How to investigate a serious adverse event reported during a clinical trial for a COVID-19 vaccine. *Drug safety*. 2021;44(1):1–5. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
4. Shaker M., Abrams E. M., Greenhawt M. A cost-effectiveness evaluation of hospitalizations, fatalities, and economic outcomes associated with universal versus anaphylaxis risk-stratified COVID-19 vaccination strategies. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2021;9(7):2658–2668.e3. doi: 10.1016/j.jaip.2021.02.054. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
5. Amarasinghe A., World Health Organization *Global manual on surveillance of adverse events following immunization*. 2016. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/206144/1/9789241507769_eng.pdf.

6. Public Health Ontario. *Adverse Events Following Immunization (AEFIs) for COVID-19 in Ontario: December 13, 2020 to June 12, 2021* . 2021. <https://www.publichealthontario.ca/>
7. World Health Organization. *Adverse events following immunization* . 2021. p. p. 22. https://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tech_support/Part-3.pdf?ua=1 .
8. *Adverse events following immunisation: what are they, and when are they cause for concern?* 2021. <https://www.gavi.org/vaccineswork/adverse-events-following-immunisation-what-are-they-and-when-are-they-cause-concern> .
9. World Health Organization. *COVID-19 vaccines: safety surveillance manual* . World Health Organization; 2020. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/338400> . [Google Scholar]
10. Turner P. J., Ansotegui I. J., Campbell D. E., et al. COVID-19 vaccine-associated anaphylaxis: a statement of the World Allergy Organization Anaphylaxis Committee. *World Allergy Organization Journal* . 2021;14(2):p. 100517. doi: 10.1016/j.waojou.2021.100517. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
11. Di Pasquale A., Bonanni P., Garçon N., Stanberry L. R., El-Hodhod M., Tavares Da Silva F. Vaccine safety evaluation: practical aspects in assessing benefits and risks. *Vaccine* . 2016;34(52):6672–6680. doi: 10.1016/j.vaccine.2016.10.039. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
12. Gavi. *The COVID-19 vaccine race* . 2021. <https://www.gavi.org/vaccineswork/covid-19-vaccine-race> .
13. Hill M. *COVID-19 vaccine: enhanced surveillance and adverse event reporting guidelines* . 2021. p. p. 5.
14. Doroftei B., Ciobica A., Ilie O. D., Maftai R., Ilea C. Mini-review discussing the reliability and efficiency of COVID-19 vaccines. *Diagnostics* . 2021;11(4):p. 579. doi: 10.3390/diagnostics11040579. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
15. García-Grimshaw M., Ceballos-Liceaga S. E., Hernández-Vanegas L. E., et al. Neurologic adverse events among 704,003 first-dose recipients of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in Mexico: a nationwide descriptive study. *Clinical Immunology* . 2021;229:p. 108786. doi: 10.1016/j.clim.2021.108786. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
16. Menni C., Klaser K., May A., et al. Vaccine side-effects and SARS-CoV-2 infection after vaccination in users of the COVID symptom study app in the UK: a prospective observational study. *The Lancet Infectious Diseases* . 2021;21(7):939–949. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00224-3. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
17. Quel J. Allergic reactions to COVID19 (Sars-Cov-2) Vaccine. *Annals of Clinical and Medical Case Reports* . 2021;6(1) doi: 10.47829/acmcr.2021.6102. [CrossRef] [Google Scholar]
18. Riad A., Pokorná A., Attia S., Klugarová J., Koščík M., Klugar M. Prevalence of COVID-19 vaccine side effects among healthcare workers in the Czech Republic. *Journal of clinical medicine* . 2021;10(7):p. 1428. doi: 10.3390/jcm10071428. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
19. 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. *International Journal of Infectious Diseases* . 2021;106:376–381. doi: 10.1016/j.ijid.2021.04.047. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
20. CDC COVID-19 Response Team, Food and Drug Administration. Allergic Reactions Including Anaphylaxis After Receipt of the First Dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine — United States, December 14–23, 2020. *Morbidity and Mortality Weekly Report* . 2021;70(2):46–51. doi: 10.15585/mmwr.mm7002e1. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

[Scholar](#)]

21. Rüggeberg J. U., Gold M. S., Bayas J. M., et al. Anaphylaxis: case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine* . 2007;25(31):5675–5684. doi: 10.1016/j.vaccine.2007.02.064. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
22. Kadali R. A. K., Janagama R., Peruru S., 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. *Journal of medical virology* . 2021;93(7):4420–4429. doi: 10.1002/jmv.26996. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
23. Villafana T. ACIP COVID-19 Emergency Meeting . 2021. <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-01/02-COVID-Villafana.pdf> .
24. Sah R., Shrestha S., Mehta R., et al. AZD1222 (Covishield) vaccination for COVID-19: experiences, challenges, and solutions in Nepal. *Travel medicine and infectious disease* . 2021;40:p. 101989. doi: 10.1016/j.tmaid.2021.101989. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
25. Shrestha S., Devbhandari R. P., Shrestha A., et al. Adverse events following the first dose of ChAdOx1 nCoV-19 (COVISHIELD) vaccine in the first phase of vaccine roll out in Nepal. *Journal of Patan Academy of Health Sciences* . 2021;8(1):9–17. doi: 10.3126/jpahs.v8i1.36242. [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
26. Adhikari P., Adhikari K., Gauli B., Sitaula D. Acceptance of COVID-19 vaccine and pattern of side effects in Nepalese context: a postvaccine cross-sectional study among health care workers in a tertiary care HOSPITAL. *Journal of Chitwan Medical College* . 2021;11(2):34–38. doi: 10.54530/jcmc.431. [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
27. Madhi S. A., Baillie V., Cutland C. L., et al. Efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 Covid-19 Vaccine against the B.1.351 Variant. *New England Journal of Medicine* . 2021;384(20):1885–1895. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
28. Food and Drug Administration. *Janssen COVID-19 Vaccine* . Food and Drug Administration; 2021. <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/coronavirus-disease-2019-covid-19/janssen-covid-19-vaccine> . [[Google Scholar](#)]
29. Hause A. M., Gee J., Johnson T., et al. Anxiety-related adverse event clusters after Janssen COVID-19 vaccination — five U.S. mass vaccination sites, April 2021. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report* . 2021;70(18):685–688. doi: 10.15585/mmwr.mm7018e3. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
30. Ledford H. COVID vaccines and blood clots: what researchers know so far. *Nature* . 2021;596(7873):479–481. doi: 10.1038/d41586-021-02291-2. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
31. Ministry of Health of the Russian Federation. *Package insert for “Gam-COVID-Vac, combined vector vaccine for the prevention of coronaviral infection caused by the SARS-CoV-2 virus.”*. 2021. <https://www.fda.gov/ph/wp-content/uploads/2021/03/12.-Proposed-Philippine-package-insert-Instruction-Eng.pdf> .
32. Pagotto V., Ferloni A., Soriano M. M., et al. Active monitoring of early safety of Sputnik V vaccine in Buenos Aires, Argentina. *Medicina (B Aires)* . 2021;81(3):408–414. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
33. Montalti M., Soldà G., Di Valerio Z., et al. ROCCA observational study: Early results on safety of Sputnik V vaccine (Gam-COVID-Vac) in the Republic of San Marino using active surveillance. *EClinicalMedicine* . 2021;38 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
34. Sputnik ssV. *About Vaccine* . 2021. <https://sputnikvaccine.com/about-vaccine/>
35. Zhang M. X., Zhang T. T., Shi G. F., et al. Safety of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine among healthcare workers in

- China. *Expert Review of Vaccines* . 2021;20(7):891–898. doi: 10.1080/14760584.2021.1925112. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
36. Al Kaabi N., Zhang Y., Xia S., et al. Effect of 2 inactivated SARS-CoV-2 vaccines on symptomatic COVID-19 infection in Adults. *JAMA* . 2021;326(1):p. 35. doi: 10.1001/jama.2021.8565. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
37. World Health Organization. *Sinopharm [Vero Cell]- Inactivated, COVID-19 vaccine* . 2021. <https://www.who.int/publications/m/item/sinopharm-vero-cell---inactivated-covid-19-vaccine> .
38. Aryal S., Devbhandari R. P., Shrestha S., et al. Adverse events following Sinopharm (Vero Cell), the inactivated COVID-19. *Journal of Patan Academy of Health Sciences* . 2021;8(2):18–24. doi: 10.3126/jpahs.v8i2.31099. [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
39. Riad A., Sağıroğlu D., Üstün B., et al. Prevalence and risk factors of CoronaVac side effects: an independent cross-sectional study among healthcare workers in Turkey. *Journal of clinical medicine* . 2021;10(12):p. 2629. doi: 10.3390/jcm10122629. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
40. Yan Z. P., Yang M., Lai C. L. COVID-19 vaccines: a review of the safety and efficacy of current clinical trials. *Pharmaceuticals* . 2021;14(5):p. 406. doi: 10.3390/ph14050406. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
41. İremli B. G., Şendur S. N., Ünlütürk U. Three cases of subacute thyroiditis following SARS-CoV-2 vaccine: post-vaccination ASIA syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* . 2021;106(9):2600–2605. doi: 10.1210/clinem/dgab373. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
42. Srivastava R., Ish P., COVID-19 Vaccination group Safdarjung The initial experience of COVID-19 vaccination from a tertiary care centre of India. *Monaldi Archives for Chest Disease* . 2021;91(4) doi: 10.4081/monaldi.2021.1816. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
43. Ella R., Vadrevu K. M., Jogdand H., et al. Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBV152: a double-blind, randomised, phase 1 trial. *The Lancet Infectious Diseases* . 2021;21(5):637–646. doi: 10.1016/s1473-3099(20)30942-7. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
44. 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. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* . 2021;25(3):1663–1669. doi: 10.26355/eurev_202102_24877. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
45. Shimabukuro T. *COVID-19 vaccine safety update* . CDC COVID-19 Vaccine Task Force; 2021. <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-02/28-03-01/05-covid-Shimabukuro.pdf> . [[Google Scholar](#)]
46. Remmel A. COVID vaccines and safety: what the research says. *Nature* . 2021;590(7847):538–540. doi: 10.1038/d41586-021-00290-x. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
47. Bae S., Lee Y. W., Lim S. Y., et al. Adverse reactions following the first dose of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine and BNT162b2 vaccine for healthcare workers in South Korea. *Journal of Korean medical science* . 2021;36(17) doi: 10.3346/jkms.2021.36.e115. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
48. De Soto J. A. Evaluation of the Moderna, Pfizer/Biotech, Astrazeneca/Oxford and Sputnik V Vaccines for COVID-19. *Journal of Medicine and Clinical Sciences* . 2021;7(1):408–414. [[Google Scholar](#)]

49. He Q., Mao Q., Zhang J., et al. COVID-19 vaccines: current understanding on immunogenicity, safety, and further considerations. *Frontiers in Immunology* . 2021;12:p. 13. doi: 10.3389/fimmu.2021.669339. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
50. Finsterer J., Scorza F. A. SARS-CoV-2 vaccines are not free of neurological side effects. *Acta Neurologica Scandinavica* . 2021;144(1):109–110. doi: 10.1111/ane.13451. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
51. Goss A. L., Samudralwar R. D., Das R. R., Nath A. ANAInvestigates: neurological Complications of COVID-19 vaccines. *Annals of neurology* . 2021;89(5):856–857. doi: 10.1002/ana.26065. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
52. García-Grimshaw M., Ceballos-Liceaga S. E., Hernández-Vanegas L. E., et al. *Systemic and neurologic adverse events among 704,003 first-dose recipients of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in Mexico* . 2021. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
53. Singh Malhotra H., Gupta P., Prabhu V., Kumar Garg R., Dandu H., Agarwal V. COVID-19 vaccination-associated myelitis. *QJM: An International Journal of Medicine* . 2021;114(8):591–593. doi: 10.1093/qjmed/hcab069. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
54. Knoll M. D., Wonodi C. Oxford–AstraZeneca COVID-19 vaccine efficacy. *The Lancet* . 2021;397(10269):72–74. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32623-4. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
55. Shemer A., Pras E., Hecht I. Peripheral facial nerve palsy following BNT162b2 (COVID-19) vaccination. *Israel journal of medical sciences* . 2021;23(3):143–144. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
56. Lu L., Xiong W., Mu J., et al. The potential neurological effect of the COVID-19 vaccines: a review. *Acta Neurologica Scandinavica* . 2021;144(1):3–12. doi: 10.1111/ane.13417. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
57. O’Leary K. COVID-19 vaccine and blood clotting. *Nature Medicine* . 2021. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
58. Radwi M., Farsi S. A case report of acquired hemophilia following COVID-19 vaccine. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* . 2021;19(6):1515–1518. doi: 10.1111/jth.15291. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
59. Polack F. P., Thomas S. J., Kitchin N., et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine. *New England journal of medicine* . 2020;383(27):2603–2615. doi: 10.1056/NEJMoa2034577. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
60. Cebeci F., Kartal İ. Petechial skin rash associated with CoronaVac vaccination: first cutaneous side effect report before phase 3 results. *European Journal of Hospital Pharmacy* . 2021. <https://ejhp.bmj.com/content/early/2021/05/23/ejhpharm-2021-002794>. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
61. Tarawneh O., Tarawneh H. Immune thrombocytopenia in a 22-year-old post COVID-19 vaccine. *American journal of hematology* . 2021;96(5):E133–E134. doi: 10.1002/ajh.26106. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
62. Lee E., Cines D. B., Gernsheimer T., et al. Thrombocytopenia following Pfizer and Moderna SARS-CoV-2 vaccination. *American journal of hematology* . 2021;96(5):534–537. doi: 10.1002/ajh.26132. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
63. Pai M., Grill A., Ivers N., et al. Vaccine Induced Prothrombotic Immune Thrombocytopenia (VIPIT) following AstraZeneca COVID-19 vaccination. *Science briefs of the Ontario covid-19 science advisory table* . 2021;1(17) [[Google Scholar](#)]
64. Castelli G. P., Pognani C., Sozzi C., Franchini M., Vivona L. Cerebral venous sinus thrombosis associated with

- thrombocytopenia post-vaccination for COVID-19. *Critical Care* . 2021;25(1):p. 137. doi: 10.1186/s13054-021-03572-y. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
65. Carli G., Nichele I., Ruggeri M., Barra S., Tosetto A. Deep vein thrombosis (DVT) occurring shortly after the second dose of mRNA SARS-CoV-2 vaccine. *Internal and emergency medicine* . 2021;16(3):803–804. doi: 10.1007/s11739-021-02685-0. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
66. Wise J. COVID-19: European countries suspend use of Oxford-AstraZeneca vaccine after reports of blood clots. *BMJ* . 2021;372 doi: 10.1136/bmj.n699. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
67. Tobaiqy M., Elkout H., MacLure K. Analysis of thrombotic adverse reactions of COVID-19 AstraZeneca vaccine reported to EudraVigilance database. *Vaccines* . 2021;9(4):p. 393. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
68. University of Oxford. *Risk of rare blood clotting higher for COVID-19 than for vaccines* . 2022. <https://www.ox.ac.uk/news/2021-04-15-risk-rare-blood-clotting-higher-covid-19-vaccines> .
69. Sputnik V Vaccine. 2021. <https://www.precisionvaccinations.com/vaccines/sputnik-v-vaccine> .
70. Terrell D. R., Beebe L. A., Vesely S. K., Neas B. R., Segal J. B., George J. N. The incidence of immune thrombocytopenic purpura in children and adults: a critical review of published reports. *American Journal of Hematology* . 2010;85(3):174–180. doi: 10.1002/ajh.21616. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
71. Kerneis M., Bihan K., Salem J. E. COVID-19 vaccines and myocarditis. *Archives of Cardiovascular Diseases* . 2021;114(6-7):515–517. doi: 10.1016/j.acvd.2021.06.001. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
72. Salah H. M., Mehta J. L. COVID-19 vaccine and myocarditis. *American Journal of Cardiology* . 2021;157:146–148. doi: 10.1016/j.amjcard.2021.07.009. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
73. Cirillo N. Reported orofacial adverse effects of COVID-19 vaccines: the knowns and the unknowns. *Journal of Oral Pathology & Medicine* . 2021;50(4):424–427. doi: 10.1111/jop.13165. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
74. Arora P., Sardana K., Mathachan S. R., Malhotra P. Herpes zoster after inactivated COVID-19 vaccine: a cutaneous adverse effect of the vaccine. *Journal of Cosmetic Dermatology* . 2021;20(11):3389–3390. doi: 10.1111/jocd.14268. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
75. Bostan E., Yalici-Armagan B. Herpes zoster following inactivated COVID-19 vaccine: a coexistence or coincidence? *Journal of Cosmetic Dermatology* . 2021;20(6):1566–1567. doi: 10.1111/jocd.14035. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
76. Lee C., Cotter D., Basa J., Greenberg H. L. 20 Post-COVID-19 vaccine-related shingles cases seen at the Las Vegas Dermatology clinic and sent to us via social media. *Journal of Cosmetic Dermatology* . 2021;20(7):1960–1964. doi: 10.1111/jocd.14210. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
77. Rice S. M., Ferree S. D., Mesinkovska N. A., Kourosh A. S. The art of prevention: COVID-19 vaccine preparedness for the dermatologist. *International journal of women's dermatology* . 2021;7(2):209–212. doi: 10.1016/j.ijwd.2021.01.007. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
78. Temiz S. A., Abdelmaksoud A., Dursun R., Vestita M. Acral chilblain-like lesions following inactivated SARS-CoV-2 vaccination. *International Journal of Dermatology* . 2021;60(9):1152–1153. doi: 10.1111/ijd.15619. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
79. Rasmussen S. A., Kelley C. F., Horton J. P., Jamieson D. J. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) vaccines and pregnancy:

- what obstetricians need to know. *Obstetrics and gynecology* . 2021;137(3):408–414. doi: 10.1097/AOG.0000000000004290. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
80. Adhikari E. H., Spong C. Y. COVID-19 vaccination in pregnant and lactating women. *JAMA* . 2021;325(11):p. 1039. doi: 10.1001/jama.2021.1658. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
81. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. *Coronavirus (COVID-19) Vaccination in Pregnancy* . 2021. <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/2021-06-30-coronavirus-covid-19-vaccination-in-pregnancy.pdf> .
82. COVID-19 Vaccines and pregnancy: conversation guide for clinicians. 2021. <https://www.acog.org/en/covid-19/covid-19-vaccines-and-pregnancy-conversation-guide-for-clinicians> .
83. Centers for Disease Control and Prevention. *COVID-19 Vaccination* . Centers for Disease Control and Prevention; 2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/recommendations/specific-groups/allergies.html> . [Google Scholar]
84. Banerji A., Wickner P. G., Saff R., et al. mRNA vaccines to prevent COVID-19 disease and reported allergic reactions: current evidence and suggested approach. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* . 2021;9(4):1423–1437. doi: 10.1016/j.jaip.2020.12.047. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
85. Moghimi S. M. Allergic reactions and anaphylaxis to LNP-based COVID-19 vaccines. *Molecular Therapy* . 2021;29(3):898–900. doi: 10.1016/j.ymthe.2021.01.030. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
86. Kounis N. G., Koniari I., de Gregorio C., et al. Allergic reactions to current available COVID-19 vaccinations: pathophysiology, causality, and therapeutic considerations. *Vaccines* . 2021;9(3):p. 221. doi: 10.3390/vaccines9030221. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
87. Li X., Ostropolets A., Makadia R., et al. Characterizing the incidence of adverse events of special interest for COVID-19 vaccines across eight countries: a multinational network cohort study. *Epidemiology* . 2021;373 [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
88. Covid P. *A closer look at covid-19 vaccines: the known, the unknown, and the uncertain* .
89. Chitravanshi SD& R. *Govt panel confirms first death in India after COVID-19 vaccination* . Business Standard India; 2021. https://www.business-standard.com/article/current-affairs/govt-panel-confirms-first-death-in-india-after-covid-19-vaccination-121061501615_1.html . [Google Scholar]
90. Glover R. E., Urquhart R., Lukawska J., Blumenthal K. G. Vaccinating against covid-19 in people who report allergies. *BMJ* . 2021;372 doi: 10.1136/bmj.n120. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
91. Saudagar V., Patil S., Goh S., Pothiwala S. Vigilance regarding immune thrombocytopenic purpura after COVID-19 vaccine. *Irish Journal of Medical Science (1971-)* . 2022;191(2):919–920. doi: 10.1007/s11845-021-02614-2. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
92. Jørgensen A. F., Pedersen P. A. Allergological examination in general practice and in the specialist field of allergology: a comparative study of the concordance between a group of general practitioners and the allergological specialised health care services to which they refer. *Scandinavian Journal of Primary Health Care* . 1999;17(4):221–225. doi: 10.1080/028134399750002449. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
93. Klimek L., Jutel M., Akdis C. A., et al. ARIA-EAACI statement on severe allergic reactions to COVID-19 vaccines – an

EAACI-ARIA position paper. *Allergy*. 2021;76(6):1624–1628. doi: 10.1111/all.14726. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

94. Pulsipher K., Presley C., Waller J., Szeto M., Laughter M., Dellavalle R. Coronavirus vaccination adverse reactions and the role of the dermatologist. *Journal of drugs in dermatology: JDD*. 2021;20(3):351–352. doi: 10.36849/JDD.5899. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

Articles from BioMed Research International are provided here courtesy of **Hindawi Limited**
