

【オランダ Lareb】

COVID-19 ワクチン:接種後の月経障害および閉経後出血の有害事象シグナル

Menstrual disorders and postmenopausal bleeding after administration of COVID-19 vaccines

News

通知日:2021/12/22

[https://www.lareb.nl/media/uoneih5z/signals\\_2021\\_menstrual\\_disorders-and-postmenopausal\\_bleeding-and-covid-19-vaccines.pdf](https://www.lareb.nl/media/uoneih5z/signals_2021_menstrual_disorders-and-postmenopausal_bleeding-and-covid-19-vaccines.pdf)

(抜粋)

◇背景

EMAはこれまでに、SARS-CoV-2に対する能動免疫として4種のCOVID-19ワクチンを承認している。BioNTech社/Pfizer社製[‘Comirnaty’], Moderna社製[‘SpikeVax’], AstraZeneca社製[‘Vaxzevria’], および Janssen社製である<sup>1)</sup>。BioNTech/PfizerおよびModernaのワクチンはいずれもmRNAワクチンで、ウイルススパイク(S)タンパク質をコードしたものであるが、AstraZenecaとJanssenのワクチンはアデノウイルスベクターを使用している。いずれのCOVID-19ワクチンも、モニタリング強化<sup>A</sup>の対象となっている<sup>2-5)</sup>。

本シグナルでは、Lareb(オランダ・ファーマコビジランスセンター)<sup>B</sup>が受けたCOVID-19ワクチン接種後の月経障害の全報告の概要を示す。

◇Larebへの報告

Larebは2021年12月1日までに、利用可能なすべてのCOVID-19ワクチンに関し、接種後におけるさまざまな月経障害および閉経後出血の個別症例報告(重複なし)を計17,735件受けている。月経障害としたのは、高位グループ語(HLGT)<sup>C</sup>の月経周期および子宮出血障害“Menstrual cycle and uterine bleeding disorders”に含まれるすべての基本語(PT)<sup>D</sup>, ならびに膣出血“Vaginal haemorrhage”および閉経後出血“Postmenopausal haemorrhage”である。これらのPTをオランダ一般診療医ガイドライン<sup>E 15,16)</sup>の定義にもとづき事前に規定した以下のカテゴリーに分類した。

- ・ 過多月経:周期的に起こる重度で煩わしい出血
- ・ 過少月経
- ・ 不規則出血:非周期的な出血, 月経期は認識できず
- ・ 月経中間期出血:認識可能な月経期と月経期の間の出血
- ・ 閉経後出血:最終月経期(閉経)から1年後以降の出血
- ・ 無月経/希発月経

<sup>A</sup> モニタリング強化(additional monitoring)は、特定の医薬品に関わる医薬品有害反応(ADR)報告を促すことを主な目的としている。モニタリング強化対象医薬品リストは、毎月EMAのファーマコビジランス・リスク評価委員会(PRAC)がレビューし、EMAのウェブサイトで公表される。詳しくはNIHS 医薬品安全性情報 [Vol.11 No.12\(2013/06/06\) R01](#) を参照。

<sup>B</sup> Lareb は年間 20,000~25,000 件の医薬品有害反応報告を収集、解析し、それにより医薬品有害反応のシグナルを特定する。そのシグナルはオランダ医薬品評価委員会(Dutch Medicines Evaluation Board: MEB)に送られ、レビューを受ける。

<sup>C</sup> High Level Group Term

<sup>D</sup> Preferred Term

<sup>E</sup> Dutch General Practitioners Guidelines (NHG-Standaard)

NHG-Standaard<sup>6)</sup>では無月経を「生殖可能期における月経の欠如」と定義している

- ・ 原発性無月経:16歳の誕生日後も初経が起こらないこと
- ・ 続発性無月経:前回の月経から6カ月間月経がないこと
- ・ 希発月経:月経の間隔が35日超～6カ月未満
- ・ 機能的無月経<sup>F</sup>:ホルモンによる月経周期調節に乱れが生じることによる無月経で、器質的原因(の徴候)を伴わない
- ・ 月経困難症:日常生活に支障をきたし得る月経痛
- ・ 異常消退出血
- ・ その他

17,735件の自発報告で、計23,026の月経関連PTがコーディングされた。79件(0.4%)の報告はCIOMS<sup>G</sup>の基準の1つにもとづく重篤症例であった。重篤な報告の割合はワクチンおよび年齢層によって0%～1.6%と異なっていた。重篤報告が最多であったカテゴリーは、AstraZenecaワクチンを接種した20～45歳の年齢層であった(1.6%)。報告の大半は1回目接種後の月経障害に関わるもので(n=9,512)、次いで2回目接種後(n=8,220)であった。オランダでは、12月1日時点で3回目接種はまだ大規模に行われていなかったため、3回目接種後の月経障害に関してLarebが受けた報告は3件のみであった。月経障害の大多数は消費者自身による報告であった(n=17,627;99.4%)。この数値はワクチンおよび年齢層によって、94.0%～100.0%と異なっていた。医療従事者による報告が最も多かったカテゴリーは、Pfizerワクチンを接種した10～14歳であった(6.0%)。

#### ◇メディアの注目と報告時期

オランダ国内のみならず国際的にも、COVID-19ワクチン接種に関連した月経障害はメディアやインターネット上で広く論議されてきた。(ソーシャル)メディアで取り上げられると、その数日後にLarebへの報告数が増加した。しかしながら、1月にワクチン接種キャンペーンが開始され、そのほとんど直後からLarebは報告を受けており、これはワクチンと月経障害が最初にニュースに取り上げられた日やその関連の可能性が報道される前であった。

#### ◇月経障害の報告率

報告率は、オランダ国立公衆衛生環境研究所(RIVM)<sup>H</sup>のCOVID-19ワクチン接種情報・モニタリングシステム(CIMS)<sup>I</sup>のデータベースからLarebが入手した数値にもとづいて計算している。CIMSのデータベースには、2021年12月1日までのワクチンの種類、性別、年齢層別の接種回数に関する情報が収載されている。これらのデータから報告率を算出することができた。したがって、報告率はワクチン接種を受けた女性の人数がワクチンの種類と年齢層で層別されている。算出された報告率は推定値に過ぎないことに留意すべきである。ワクチン接種を受けたすべての人がワクチン接種データの使用に同意しているわけではないため、LarebがRIVMから入手したデータは完全なものではない。そのため、入手データにもとづくワクチン接種回数は真の回数より過少評価されている。また一方、Larebへの報告が多かったとはいえ、月経障害が生じた女性すべてが報告するわけではないと考えられる。したがって、この報告率は目安として示しているに過ぎない。

<sup>F</sup> functional amenorrhoea

<sup>G</sup> Council for International Organizations of Medical Sciences(医科学国際組織委員会)

<sup>H</sup> National Institute for Public Health and the Environment

<sup>I</sup> COVID-19 vaccination Information and Monitoring System

表2: ワクチン接種10万回あたりの月経障害の報告率(ワクチン種類別, ワクチン接種回別)

年齢層	10～14歳	15～19歳	20～45歳	45歳超	合計
<b>AstraZeneca</b>					
1回目接種後		237.9	175.5	11.6	35.8
2回目接種後		287.1	214.8	15.1	44.3
<b>Janssen</b>					
1回目接種後		423.8	522.1	173.7	369.6
<b>Moderna</b>					
1回目接種後		398.3	283.4	63.5	175.3
2回目接種後		318.4	365.8	118.4	238.7
<b>Pfizer</b>					
1回目接種後	104.3	118.8	345.4	32.4	143.8
2回目接種後	76.5	98.6	351.6	48.8	148.2

報告率は、Janssenワクチンを接種した20～45歳での522.1件/10万回から、AstraZenecaの1回目接種後の45歳超の患者での11.6件/10万回までさまざまであった。全体として、Janssenワクチン接種者での報告率が最も高く(369.6件/10万回)、次いでModerna(2回目接種後238.7件/10万回, 1回目接種後175.3件/10万回)、Pfizer(2回目接種後148.2件/10万回, 1回目接種後143.8件/10万回)、AstraZeneca(2回目接種後44.3件/10万回, 1回目接種後35.8件/10万回)の順であった。

#### ◇月経障害のカテゴリー

上述したように、月経関連のPTはオランダ一般診療医ガイドラインによる定義にもとづき、事前に規定したカテゴリーに分類した。Larebにより計23,026の月経関連のPTがコーディングされた。これらのPTの大部分はPfizer/BioNTechワクチン(n=18,151)の接種後に報告され、次いでModernaワクチン(n=2,637)、Janssenワクチン(n=1,574)、AstraZenecaワクチン(n=664)であった。

表3: 報告された月経障害のカテゴリー(PT)の各ワクチン内での割合

ワクチンの種類	過多月経	過少月経	不規則出血	月経中間期出血	閉経後出血	無月経 / 希発月経	月経困難症	異常消退出血	その他
AstraZeneca	18.7%	2.7%	12.8%	11.7%	9.0%	24.4%	5.9%	1.2%	13.7%
Janssen	20.5%	1.6%	15.3%	15.4%	3.6%	21.8%	9.2%	1.3%	11.5%
Moderna	21.2%	2.2%	15.8%	12.6%	2.1%	26.7%	7.8%	0.7%	11.1%
Pfizer	19.5%	2.4%	15.3%	13.4%	2.0%	26.7%	8.8%	1.1%	11.0%
全体	19.7%	2.4%	15.3%	13.4%	2.3%	26.3%	8.6%	1.1%	11.1%

報告数が最も多かったカテゴリーは無月経/希発月経(報告された全月経関連PTの26.3%)および過多月経

(19.7%)であった。次いで多かったのは、不規則出血(15.3%)、月経中間期出血(13.4%)であった。月経困難症は全症例の8.6%で報告され、過少月経は2.4%、閉経後出血は2.3%、異常消退出血は1.1%であった。「その他」のカテゴリーのPTは11.1%であったが、このカテゴリーには、報告者が月経障害を詳細に報告しなかったためカテゴリーに分類できなかったものが含まれている。

これらの結果にもとづき、まず無月経と過多月経に焦点を当てることとした。閉経後出血は、他のカテゴリーとは異なる非常に特異なカテゴリーであるため、本シグナルでは閉経後出血にも着目した。

#### ◇無月経の報告

承認されたCOVID-19ワクチンいずれかの接種後の無月経は計3,198件報告されており、大多数は20～45歳の年齢層であった(n=2,474)。このうち10件(0.3%)はCIOMSの基準による重篤例であった。報告が最も多かったのは1回目接種後(n=1,684)で、次いでわずかな差で2回目接種後(n=1,513)であった。3回目接種後の報告は1件のみであった。症例のほとんどは消費者自身により報告されていた(99.3%)。

#### ◇無月経の報告率

報告数が最も多かったのはPfizer/BioNTechワクチンの接種後であった(n=2,552)。報告率は、Janssenワクチンを接種した20～45歳での89.5件/10万回から、AstraZenecaワクチン1回目接種後の45歳超での1.0件/10万回までさまざまであった。全体として、無月経の報告率はJanssenワクチン接種者で最も高く(57.1件/10万回)、次いでModerna(1回目接種後33.6件/10万回、2回目接種後40.5件/10万回)、Pfizer(1回目接種後25.8件/10万回、2回目接種後27.6件/10万回)、AstraZeneca(1回目接種後5.8件/10万回、2回目接種後8.7件/10万回)であった。

#### ◇無月経の転帰

報告症例の7.0%(n=225)では、報告時点で無月経は回復していたと患者は報告した。無月経の平均持続日数は各年齢層でさまざまであり、10～14歳では42.6日、15～19歳では32.0日、20～45歳では38.2日、45歳超では64.0日であった。これはすなわち、月経は約1～2カ月間停止し、その後再開して正常に戻ったことを意味する。

#### ◇過多月経の報告

承認されたワクチンいずれかの接種後の過多月経は計4,537件報告されており、大多数は20～45歳の年齢層であった(n=3,460)。このうち、CIOMSの基準による重篤例は26件(0.6%)であった。報告が最も多かったのは1回目接種後(n=2,481)で、次いでわずかな差で2回目接種後(n=2,056)であった。3回目接種後の報告はなかった。症例のほとんどは消費者自身により報告されていた(99.4%)。

#### ◇過多月経の報告率

報告率は、Janssenワクチンの接種を受けた20～45歳での134.5件/10万回から、AstraZenecaワクチンの1回目接種後の45歳超での2.2件/10万回までさまざまであった。その他に報告率が高かったのは、Pfizerワクチン(1回目接種後90.1件/10万回、2回目接種後87.5件/10万回)またはModernaワクチン(1回目接種後79.8件/10万回、2回目接種後92.6件/10万回)の接種を受けた20～45歳、あるいはModernaワクチン(1回目接種後101.5件/10万回、2回目接種後91件/10万回)またはJanssenワクチン(113.4件/10万回)の接種を受けた15～19歳であった。

全体として、報告率が最も高かったのはJanssenワクチン接種者(98.3件/10万回)で、次いでModerna(1回目接種後51.4件/10万回、2回目接種後62.5件/10万回)、Pfizer(1回目接種後36.8件/10万回、2回目接種後37.0件/10万回)、AstraZeneca(1回目接種後9.1件/10万回、2回目接種後9.5件/10万回)の順であった。

#### ◇過多月経の転帰

報告時点において、症例の多く(49.7%)は未回復であり、26.0%は回復し、13.5%は軽快していた。回復例(n=1,178)における過多月経の平均持続日数は年齢層によりさまざまであり、10～14歳では8.3日、15～19歳では10.7日、20～45歳では12.5日、75歳超では14.8日であった。全体として、過多月経は平均13日間持続し、その後停止した。

#### ◇「閉経後出血」カテゴリーの報告

承認されたワクチンいずれかの接種後の閉経後出血は計537件報告されており、大多数は45～54歳の年齢層であった(n=355)。このうち7件(1.3%)はCIOMSの基準による重篤例であった。報告が最も多かったのは2回目接種後(n=315)であり、次いでわずかな差で1回目接種後(n=222)であった。3回目接種後の報告はなかった。症例のほとんどは消費者自身により報告されていた(98.1%)。

#### ◇閉経後出血の報告率

報告率は、Janssenワクチンの接種を受けた45～54歳での38.0件/10万回から、Pfizer/BioNTechワクチンの接種を受けた45歳未満および75歳超での0.1件/10万回までさまざまであった。全体として、報告率が最も高かったのはJanssenワクチンの接種者で(17.4件/10万回)、次いでModerna(1回目接種後3.1件/10万回、2回目接種後8.5件/10万回)、AstraZeneca(1回目接種後4.0件/10万回、2回目接種後5.0件/10万回)、Pfizer(1回目接種後2.4件/10万回、2回目接種後5.3件/10万回)の順であった。

#### ◇閉経後出血の転帰

報告時点で、症例の多く(52.1%)は回復し、30.5%は未回復、7.6%は軽快していた。回復していなかった症例の多くで、閉経後出血からその後回復したか否か、出血はどのくらい持続したか不明である。

回復例(n=280)における閉経後出血の平均持続日数は年齢層によりさまざまで、45歳超で0.5日、45～54歳で7.9日、55～64歳で11.9日、65～74歳で18.7日、75歳以上で11.5日であった。全体として、閉経後出血は平均9.5日間持続し、その後停止した。

#### ◇他の情報源

##### ◇製品概要(SmPC)<sup>J</sup>

月経障害はCOVID-19ワクチン製品のSmPCには記載されていない<sup>2-5)</sup>。

##### ◇他のデータベース

WHOのVigiBase<sup>K</sup>には、COVID-19ワクチンに関連して、“Heavy Menstrual bleeding”(重度月経出血)のPTを含む報告が29,079件、“Menstrual disorders”(月経障害)のPTを含む報告が16,422件、“Menstruation Delayed”(月経遅延)のPTを含む報告が15,932件、“Menstruation irregular”(不規則月経)のPTを含む報告が15,007件、“Dysmenorrhea”(月経困難症)のPTを含む報告が13,370件、“Intermenstrual bleeding”(月経中間期出血)のPTを含む報告が10,556件、“Amenorrhea”(無月経)のPTを含む報告が8,323件、“Postmenopausal haemorrhage”(閉経後出血)を含む報告が3,034件収載されていた(2021年9月26日時点のデータセットによる)。これらの報告件数にはオランダからの報告も含まれている。報告数が最も多かったのはPfizer/BioNTech関連であったが<sup>17)</sup>、こ

<sup>J</sup> Summary of product characteristics

<sup>K</sup> 個別症例安全性報告(individual case safety report:ICSR)を収載した WHO のグローバルデータベース

の報告数をワクチン別の接種回数にもとづき比較することはできない。

表9: オランダにおけるワクチンの種類別接種回数の概要<sup>6)</sup>

ワクチンの種類	接種開始日	2021年11月28日までの接種回数
BioNTech/Pfizer	2021年1月6日	24,597,355
AstraZeneca	2021年1月25日	2,778,729
Moderna	2021年2月12日	2,007,230
Janssen	2021年4月21日	863,600

#### ◇文 献

過去にもいくつかのワクチンについて月経障害が報告されている。1913年の研究では、腸チフスワクチンが月経不順と関連することが確認されており、女性被験者の半数以上に月経停止、月経遅延、頻発月経<sup>L</sup>、不快感、過多月経などがみられた<sup>18)</sup>。B型肝炎の研究でも、月経に異変が起こる可能性のあることが指摘されている<sup>19)</sup>。HPV<sup>M</sup>ワクチンの接種が過多月経や不規則月経に関連する可能性を示すエビデンスがある<sup>20)</sup>。Gongらは<sup>21)</sup>、FDAのワクチン副反応報告システム(VAERS)<sup>N</sup>から、HPVワクチン接種後の早期卵巣機能不全<sup>O</sup>およびそれに関連するイベント(無月経、不規則月経、FSH<sup>P</sup>増加、早発閉経など)の報告数が不均衡に多いことを見出した。統計学的に不均衡が示されたものの、同研究にはいくつかの限界があり、因果関係はさらに調査・検討すべきであると著者らは述べている。デンマークの全国規模のコホートにおいては、HPVワクチン接種と原発性卵巣機能不全<sup>Q</sup>との関連はみとめられなかった<sup>22)</sup>。

COVID-19ワクチンに関しては、公表済みの情報はあがるが、下記に取り上げた論文がすべて査読済みというわけではない。後ろ向きコホート研究において、月経周期とワクチン接種日を記録していた1,273人のうち、COVID-19ワクチン接種が月経の異変に関連するという説を支持する強力なシグナルは検出されなかった。参加者は後ろ向きに募集され、データには月経周期の異変に気づいた人が多く含まれていた可能性があることから、ワクチン接種後の月経の異変がどの程度多いかを推定することはできなかった<sup>23)</sup>。

米国での大規模調査では、月経周期が規則的であった人の42%は、COVID-19ワクチン接種後に通常より月経血が多かったと報告しているが、44%は変化がなかったと報告していた。通常は月経がないと報告していた人のうち、長時間作用型可逆的避妊法を使用していた人の71%、性同一性障害の治療のためホルモン療法<sup>R</sup>を受けていた人の39%、閉経していた人の66%が破綻出血を報告していた<sup>24)</sup>。

英国の症例対照研究では、参加者の20%でCOVID-19ワクチン接種後に月経障害が生じており、月経出血停止から過多月経まで、さまざまな症状が報告されていた<sup>25)</sup>。

#### ◇機 序

SARS-CoV-2を含め、ウイルスに感染した場合、月経周期に異常が起こり得るというエビデンスもある<sup>26,27)</sup>。この

<sup>L</sup> early menstruation

<sup>M</sup> human papillomavirus (ヒトパピローマウイルス)

<sup>N</sup> Vaccine Adverse Event Reporting System

<sup>O</sup> premature ovarian insufficiency (POI)

<sup>P</sup> 卵巣刺激ホルモン

<sup>Q</sup> primary ovarian insufficiency

<sup>R</sup> gender-affirming hormones

ことから、免疫系への刺激が月経周期に影響を及ぼす可能性が示唆されると考えられる。これに関する生物学的に妥当な機序として、月経周期に関与するホルモンへの免疫学的影響によるものとする説<sup>28)</sup>や、子宮内膜の免疫細胞(子宮内膜の周期的な増殖と剥離に関与)によるものとする説<sup>29)</sup>などがある。実際、ワクチンのような急激な免疫チャレンジ<sup>30)</sup>と、それに対応して生じる血液凝固系<sup>S</sup>および炎症への既知の全身性反応<sup>31)</sup>、および月経に伴う子宮の修復機構<sup>32-35)</sup>との関係を説明する、複数の妥当な生物学的機序が存在する。

#### ◇考察および結論

Larebは、2021年1月6日～12月1日に、COVID-19ワクチン接種に伴う月経障害についてかつてないほどの件数の報告を受けた。月経障害全般について、女性へのワクチン接種回数および年齢層で層別した報告率は非常に高かった。報告率が最も高かったのはJanssenワクチンの接種を受けた20～45歳であった(522.1件/10万回)。すなわち、Janssenワクチンの接種を受けた20～45歳の年齢層の200人に1人が月経障害をLarebに報告したことになる。

Janssenワクチンでの報告率は、報告率を算定したすべてのカテゴリーで一貫して最も高かった。全体としてJanssenワクチンでの報告率が最も高かった(369.6件/10万回)が、他のワクチンの報告率も高く、Modernaワクチン2回目接種後238.7件/10万回、Modernaワクチン1回目接種後175.3件/10万回、Pfizerワクチン2回目接種後148.7件/10万回、Pfizerワクチン1回目接種後143.8件/10万回、AstraZenecaワクチン2回目接種後44.3件/10万回、AstraZeneca1回目接種後35.8件/10万回であった。報告率が非常に高いとはいえ、生じていた月経障害がすべて報告されたわけではないと考えられる。

#### ◇月経障害

報告数が最も多いカテゴリーは過多月経と無月経であったが、この両カテゴリーは報告率も高かった。この両カテゴリーがよく報告されていることから、月経障害は非常に多様である可能性がある。報告率が高いことに加え、多くの人が、ワクチン接種後に経験したことは通常の月経とは異なっていたと報告している。また、一部の症例では、月経障害が1回目接種後、2回目接種後の両方で起こっている。報告の多くでは持続期間に関する情報が欠けていたが、月経障害が1回の月経周期より長く、最大数カ月間続いたとの報告もあった。

ワクチン接種後の月経障害が多数報告されていることから、被接種者に懸念を引き起こし、他の(若年の)女性の間でワクチン接種に対して疑念を引き起こす可能性がある。月経障害は非常によくみられるものであるが、報告内容から、これらの月経障害は女性が通常経験としているものとは異なっていることが示された。また、妥当な生物学的機序も存在する。COVID-19罹患、他の感染症、ストレスなど、他の原因の可能性があっても、ワクチンが月経障害を引き起こしたことには妥当性がある。ワクチンが誘発した可能性のあるこれらの月経障害を検討・調査するため、さらなる研究が必要である。そのため、Larebは1,500～2,000件の報告をサンプルとして、集中的な追跡調査を開始した。

#### ◇閉経後出血

閉経後出血は、非常に特異な種類の膣出血であるため、本シグナルでは別途着目した。報告率は45～64歳で最も高かった。しかしながら、75歳以上や、10年以上閉経している人でも生じていた。本シグナルに取り上げた症例では、婦人科の検査からは他に説明がつかなかったこと、またワクチンの1回目接種後と2回目接種後の両方で閉経後出血が起こる場合もあったことが示されている。少なくとも1人の婦人科医が報告の中で、ワクチン接種後のこのような症例は他にもいくつかあったと述べている。この関連についてもさらに調査・検討すべきである。

<sup>S</sup> hemostasis

本シグナルは2021年12月22日時点の検出である。それ以降に他の情報が得られるようになった可能性がある。公式のSmPCを含む最新情報については、オランダ医薬品評価委員会(MEB)<sup>B</sup>のウェブサイト<sup>T</sup>を参照すること。

#### 文献および関連資料（抜粋）

- 21) Gong, L., Ji, Hh., Tang, Xw. et al. Human papillomavirus vaccine-associated premature ovarian insufficiency and related adverse events: data mining of Vaccine Adverse Event Reporting System. *Sci Rep* 10, 10762 (2021)
- 22) Hviid A, Myrup Thiesson E. Association Between Human Papillomavirus Vaccination and Primary Ovarian Insufficiency in a Nationwide Cohort. *JAMA Netw Open*. 2021 Aug 2;4(8):e2120391. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.20391. PMID: 34436612; PMCID: PMC8391101.
- 23) Male V. Effect of COVID-19 vaccination on menstrual periods in a retrospectively recruited cohort. Pre-print , not peer reviewed  
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.11.15.21266317v1>
- 24) Lee et al. Characterizing menstrual bleeding changes occurring after SARS-CoV-2 vaccination. Pre-print , not peer reviewed <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.10.11.21264863v1>
- 25) Alvergne et al. COVID-19 vaccination and menstrual cycle changes: A United Kingdom (UK) retrospective case-control study. Pre-print, not peer reviewed  
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.11.23.21266709v1>

---

<sup>T</sup> <https://www.cbg-meb.nl/>