

「2022년도 코로나19백신안전성및평가연구센터운영」

심부정맥혈전증 분석 결과보고서

2023.02.28.



코로나19백신안전성연구센터

COVID-19 Vaccine Safety Research Center



대한민국 의학한림원

National Academy of Medicine of Korea

■ abstract(요약)

- ▶ 심부정맥혈전증은 기존 분석에서 인과성을 지지할 수 있는 근거가 확인되지 않았다. 따라서 본 재분석에서는 엄격한 사례정의와 두가지 독립적 연구방법론을 활용하여 국내 백신 접종과 심부정맥혈전증의 통계적 관련성을 평가하였다.
- ▶ 자기대조위험구간 연구와 임상시험 모사에서 백신 접종 후 심부정맥혈전증 발생의 증가는 관찰되지 않았다. 이는 해외에서 수행된 다수의 연구결과와 이를 종합한 메타분석 결과와도 일치한다.

Keywords:

1. 연관성분석

1) 연구방법

본 연구는 자기대조위험구간연구(Self Controlled Risk Interval study, SCRI)과 임상시험 모사(Target trial emulation,TTE), 총 2개의 연구디자인을 통해 COVID-19백신 접종 이후 심부정맥혈전증(혈소판감소증이 없는)의 발생위험을 분석하였다.

2) 사례정의

심부정맥혈전증과 폐색전증(혈소판 감소증이 없는)

Table 1 의 질환을 진단을 받고 입원한 환자 중에 Table 2의 약제 사용력이 1회 이상 있는 경우(입원)로 정의하며, 표1의 1~4의 질환 중 단 1개라도 있는 경우와 4개 중 한 개의 질병이라도 있는 경우로 구분하여 총 5가지의 경우의 수로 결과를 정의하였다.

Table 1 Definition of disease

| No. | 질환 구분 | ICD-code |
|-------------------------------------|-------------------------------|---|
| Composite Outcome(1 or 2 or 3 or 4) | | |
| 1 | Deep vein thrombosis (broad) | I80.2, I80.3, I81, I82.0, I82.2, I82.3, I82.8, I82.9, K55.0 |
| 2 | Deep vein thrombosis (narrow) | I80.2, I80.3, I82.2, I82.8, I82.9 |
| 3 | Portal vein thrombosis | I81 |
| 4 | Pulmonary embolism | I26 |

Table 2 Definition of medication

| 성분명 | 주성분코드 |
|------------------------------|--|
| Human immunoglobulin G(IVIG) | 169935BIJ, 169936BIJ, 169937BIJ, 169938BIJ, 169939BIJ, 169930BIJ, 169931BIJ, 169932BIJ, 169933BIJ, 169940BIJ |
| dalteparin sodium | 140230BIJ, 140231BIJ, 140232BIJ, 140233BIJ, 140234BIJ, |
| enoxaparin sodium | 152130BIJ, 152131BIJ, 152132BIJ, 152133BIJ, 152134BIJ |
| heparin sodium | 168630BIJ, 168631BIJ, 168632BIJ, 168636BIJ, 168637BIJ, 168638BIJ |
| nadroparin calcium | 198430BIJ, 198432BIJ |
| fondaparinux sodium | 450130BIJ |
| bemiparin sodium | 465830BIJ, 465831BIJ |
| warfarin sodium | 249103ATB, 249105ATB |
| rivaroxaban | 511401ATB, 511402ATB, 511403ATB, 511404ATB |
| dabigatran | 613701ACH, 613702ACH |
| apixaban | 617001ATB, 617002ATB |
| edoxaban | 643601ATB, 643602ATB, 643603ATB |

※ *Study design #1. Self Controlled Risk Interval study(SCRI)*

(1) 개요

- 해외 연구결과에서 바이러스 전달체 백신에서의 위험성 증가가 보고된 사례가 있으나, mRNA백신에서는 위험성 증가의 근거가 뚜렷하지 않다. 그러나 현재까지 국내 자료를 바탕으로 COVID-19 백신 접종 후 발생하는 심부정맥혈전증과 폐색전증에 대한 역학적 위험 평가는 수행되지 않았으며, 면밀한 인과성 평가가 요구된다.
- 특정 노출에 대해 가장 교란 비뚤림이 적은 대조군은 자기 자신이다. 따라서 코로나19백신 접종의 영향이 발생할 것으로 추정되는 시기(Risk interval)과 접종의 영향이 감소한 시점(Post-vaccination Control interval) 사이의 발생률 비교는 동반상병 등의 교란변수가 최소화될 수 있다.
- 본 연구는 접종 전 대조군과 접종 후 대조군을 모두 활용하여 백신 접종 1회 이상 투여군에 대하여 심부정맥혈전증과 폐색전증 (혈소판 감소증이 없는) 발생률 비(Incidence rate ratio, IRR)를 평가하였다.

(2) 연구방법

① 인구집단 및 자료원

- 본 연구에서는 국민건강보험공단이 제공하는 건강보험청구자료를 전국민의 백신 접종 전후 이상반응 감시를 위한 자료원으로 활용한다.
- 백신 접종력은 질병관리청이 제공하는 COVID-19 백신 접종력을 활용한다.
- COVID-19 백신 접종자는 2021년 4월 1일부터 9월 30일까지 1차 이상 접종된 사람으로 정의한다.

○ 자료원 : 질병관리청 COVID-19 접종 등록 정보(2021.02.26.~2022.12.31)와 국민건강보험공단의 청구데이터베이스 연계 자료원(2002.01.01.~2022.12.31.)

③ 연구기간 : COVID-19 백신이 긴급승인된 2021년 2월 26일부터 데이터 활용 가능 시기까지

④ 분석 내용

○ 연구설계: 자기대조위험구간연구 (Self-controlled risk interval design)

- 본 연구의 Interval period는 42일로 정의하며, 1차 접종일로부터 42일을 위험구간(Risk interval risk period), 1차 접종 전 washout 기간(7일)을 제외한 42일을 접종 전 대조구간(Pre-vaccination control interval; pre-control period), 위험구간 이후 washout(7일) 기간을 제외한 42일을 접종 후 대조구간(Post-vaccination control interval; post-control period)로 정의하였다.



* 발생률 비(IRR:Incidence Rate Ratio)

IRR(a): (No of event/person-time at Risk interval)/(No of event/person-year at *pre*-vaccination control interval)

IRR(b): (No of event/person-time at Risk interval)/(No of event/person-year at *post*-vaccination control interval)

○ 연구 대상

| | |
|------|---|
| 선정기준 | 코로나 19 접종등록 정보를 기준으로 2021년 4월 1일부터 9월 30일까지 1차 이상 접종이력이 있는 자 |
| 제외기준 | <ul style="list-style-type: none"> • 접종일 기준, 18세 미만 • 백신 접종 이력이 2차만 있는 경우 • 외국인 • 동일차수 중복 • 관찰기간(observation period)이전 심부정맥혈전증(혈소판 감소증이 없는) 및 폐색전증 진단환자 • 접종이력에 따른 제외기준 |

④ 주요 노출 : 관찰기간 내 모든 코로나19백신 접종

⑤ 발생률 비 측정: 연령대에 따른 주요 Vaccine의 종류(제조사)에 따라 분석 수행

((3) 분석결과

본 연구는 백신 1회 접종 직후 위험 구간(접종 후 42일까지)과 대조구간(㉠ 접종 전 - 8일~50일), ㉡ 1차 접종 이후 (49일~91일)의 패혈증 발생률 비를 비교하였다.

① 심부정맥혈전증 및 폐색전증(혈소판 감소증이 없는)의 결합결과(Composite Outcome)

- 동 분석에서 접종 전 대조 구간에서의 심부정맥혈전증 및 폐색전증의 결합결과에 대한 발생자 수는 모든 연령군에서 0명, 접종 직후 위험 구간의 발생자 수는 101명, 접종 후 위험 구간에서의 발생자 수는 149명으로 접종 전 위험 구간 대비 접종 직후 위험 구간의 발생률 비는 산출되지 않았다.
- 모든 연령군에서 접종 후 대조 구간 대비 접종 직후 위험 구간의 발생률 비는 0.68(0.53-0.87)였으며, 모든 연령군에서 IRR이 1 미만으로, COVID-19 백신 접종이 심부정맥혈전증 및 폐색전증의 결합(질환)의 발생위험을 높일 수 있다는 통계적인 근거는 보이지 않았다(IRR of 19 to 59 (Moderna): 0.57<0.36-0.89>, 18 to 59 (Pfizer): 0.75<0.32-1.78>, 60 to 74 (Astrazeneca): 0.73<0.44-1.20>, 75 to 85 (Pfizer):0.74<0.48-1.15>).

② Deep vein thrombosis (broad)

- 동 분석에서 접종 전 대조 구간에서의 Deep vein thrombosis (broad) 발생자 수는 모든 연령군에서 0명, 접종 직후 위험 구간의 발생자 수는 68명, 접종 후 위험 구간에서의 발생자 수는 104명으로 접종 전 위험 구간 대비 접종 직후 위험 구간의 발생률 비는 산출되지 않았다.
- 모든 연령군에서 접종 후 대조구간 대비 접종 직후 위험 구간의 발생률 비는 0.65(0.48-0.89)였으며, 모든 연령군에서 IRR이 1 미만으로, COVID-19 백신 접종이 Deep vein thrombosis (broad)의 발생위험을 높일 수 있다는 통계적인 근거는 보이지 않았다 (IRR of 19 to 59 (Moderna): 0.56<0.32-0.98>, 18 to 59 (Pfizer): 1.00<0.46-2.16>, 60 to 74 (Astrazeneca): 0.70<0.27-1.84>, 75 to 85 (Pfizer):0.61<0.36-1.04>).

③ Deep vein thrombosis (narrow)

- 동 분석에서 접종 전 대조 구간에서의 Deep vein thrombosis (narrow) 발생자 수는 모든 연령군에서 0명, 접종 직후 위험 구간의 발생자 수는 64명, 접종 후 위험 구간에서의 발생자 수는 98명으로 접종 전 위험 구간 대비 접종 직후 위험 구간의 발생률 비는 산출되지 않았다.
- 모든 연령군에서 접종 후 대조 구간 대비 접종 직후 위험 구간의 발생률 비는 0.65(0.48-0.89)였으며, 모든 연령군에서 IRR이 1 미만으로, COVID-19 백신 접종이 Deep vein thrombosis (narrow)의 발생위험을 높일 수 있다는 통계적인 근거는 보이지 않았다 (IRR of 19 to 59 (Moderna): 0.55<0.30-0.99>, 18 to 59 (Pfizer): 0.75<0.26-2.16>, 60 to 74 (Astrazeneca): 0.83<0.45-1.52>, 75 to 85 (Pfizer):0.61<0.36-1.04>).

④ Portal vein thrombosis

- 동 분석에서 접종 전 대조 구간에서의 Portal vein thrombosis 발생자 수는 모든 연령군에서 0명, 접종 직후 위험 구간의 발생자 수는 1명, 접종 후 위험 구간에서의 발생자 수는

1명으로 접종 전 위험 구간 대비 접종 직후 위험 구간의 발생률 비는 산출되지 않았다.

- 60~74세(Astrazeneca) 군을 제외한 다른 연령군에서 모든 위험기간 내 발생자 수가 0명으로 IRR이 산출되지 않았으며, 해당 연령군에서의 IRR은 1.00(0.06-15.99)로 COVID-19 백신 접종이 Portal vein thrombosis의 발생위험을 높일 수 있다는 통계적인 근거는 보이지 않았다.

⑤ Pulmonary embolism

- 동 분석에서 접종 전 대조 구간에서의 Pulmonary embolism 발생자 수는 모든 연령군에서 0명, 접종 직후 위험 구간의 발생자 수는 40명, 접종 후 위험 구간에서의 발생자 수는 62명으로 접종 전 위험 구간 대비 접종 직후 위험 구간의 발생률 비는 산출되지 않았다.
- 모든 연령군에서 접종 후 대조 구간 대비 접종 직후 위험 구간의 발생률 비는 0.65(0.43-0.96)였으며, 모든 연령군에서 IRR이 1 미만으로, COVID-19 백신 접종이 Pulmonary embolism의 발생위험을 높일 수 있다는 통계적인 근거는 보이지 않았다(IRR of 19 to 59 (Moderna): 0.52<0.27-0.99>, 18 to 59 (Pfizer): 0.75<0.17-3.35>, 60 to 74 (Astrazeneca): 0.47<0.20-1.09>, 75 to 85 (Pfizer):1.07<0.52-2.22>).

Table 3 질환별 연구대상자 수 및 발생자 수

| | 연구대상자(N) | Outcome 발생자 수 | | |
|--|------------|----------------------------------|---------------|-----------------------------------|
| | | Pre-vaccination control interval | Risk interval | Post-vaccination control interval |
| Composite Outcome(1 or 2 or 3 or 4) | | | | |
| All | 34,285,204 | 0 | 101 | 149 |
| - Age at 18 to 59 (Moderna) | 16,345,053 | 0 | 30 | 53 |
| - Age at 18 to 59 (Pfizer) | 5,366,994 | 0 | 9 | 12 |
| - Age at 60 to 74 (Astrazeneca) | 7,466,769 | 0 | 27 | 37 |
| - Age at 75 to 85 (Pfizer) | 2,444,276 | 0 | 35 | 47 |
| 1. Deep vein thrombosis (broad) | | | | |
| All | 34,285,979 | 0 | 68 | 104 |
| - Age at 18 to 59 (Moderna) | 16,345,265 | 0 | 19 | 34 |
| - Age at 18 to 59 (Pfizer) | 5,367,081 | 0 | 13 | 13 |
| - Age at 60 to 74 (Astrazeneca) | 7,466,951 | 0 | 7 | 10 |
| - Age at 75 to 85 (Pfizer) | 2,444,570 | 0 | 22 | 36 |
| 2. Deep vein thrombosis (narrow) | | | | |
| All | 34,286,142 | 0 | 64 | 98 |
| - Age at 18 to 59 (Moderna) | 16,345,336 | 0 | 17 | 31 |
| - Age at 18 to 59 (Pfizer) | 5,367,097 | 0 | 6 | 8 |
| - Age at 60 to 74 (Astrazeneca) | 7,466,995 | 0 | 19 | 23 |
| - Age at 75 to 85 (Pfizer) | 2,444,602 | 0 | 22 | 36 |
| 3. Portal vein thrombosis | | | | |
| All | 34,288,793 | 0 | 1 | 1 |
| - Age at 18 to 59 (Moderna) | 16,345,948 | 0 | 0 | 0 |
| - Age at 18 to 59 (Pfizer) | 5,367,351 | 0 | 0 | 0 |
| - Age at 60 to 74 (Astrazeneca) | 7,467,810 | 0 | 1 | 1 |
| - Age at 75 to 85 (Pfizer) | 2,445,572 | 0 | 0 | 0 |
| 4. Pulmonary embolism | | | | |
| All | 34,287,678 | 0 | 40 | 62 |
| - Age at 18 to 59 (Moderna) | 16,345,627 | 0 | 14 | 27 |
| - Age at 18 to 59 (Pfizer) | 5,367,218 | 0 | 3 | 4 |
| - Age at 60 to 74 (Astrazeneca) | 7,467,562 | 0 | 8 | 17 |
| - Age at 75 to 85 (Pfizer) | 2,445,159 | 0 | 15 | 14 |

Table 4 Incidence rate ratio(IRR)

| | Risk interval vs, Pre-vaccination control interval | | | Risk interval vs, Post-vaccination control interval | | | |
|--|--|--------|---------|---|--------|---------|-------------|
| | IRR | 95% CI | p-value | IRR | 95% CI | p-value | |
| Composite Outcome(1 or 2 or 3 or 4) | | | | | | | |
| All | - | - | - | 0.68 | 0.53 | 0.87 | 0.00 |
| - Age at 18 to 59 (Moderna) | - | - | - | 0.57 | 0.36 | 0.89 | 0.01 |
| - Age at 18 to 59 (Pfizer) | - | - | - | 0.75 | 0.32 | 1.78 | 0.51 |
| - Age at 60 to 74 (Astrazeneca) | - | - | - | 0.73 | 0.44 | 1.20 | 0.21 |
| - Age at 75 to 85 (Pfizer) | - | - | - | 0.74 | 0.48 | 1.15 | 0.19 |
| 1. Deep vein thrombosis (broad) | | | | | | | |
| All | - | - | - | 0.65 | 0.48 | 0.89 | 0.01 |
| - Age at 18 to 59 (Moderna) | - | - | - | 0.56 | 0.32 | 0.98 | 0.04 |
| - Age at 18 to 59 (Pfizer) | - | - | - | 1.00 | 0.46 | 2.16 | 1.00 |
| - Age at 60 to 74 (Astrazeneca) | - | - | - | 0.70 | 0.27 | 1.84 | 0.47 |
| - Age at 75 to 85 (Pfizer) | - | - | - | 0.61 | 0.36 | 1.04 | 0.07 |
| 2. Deep vein thrombosis (narrow) | | | | | | | |
| All | - | - | - | 0.65 | 0.48 | 0.89 | 0.01 |
| - Age at 18 to 59 (Moderna) | - | - | - | 0.55 | 0.30 | 0.99 | 0.05 |
| - Age at 18 to 59 (Pfizer) | - | - | - | 0.75 | 0.26 | 2.16 | 0.59 |
| - Age at 60 to 74 (Astrazeneca) | - | - | - | 0.83 | 0.45 | 1.52 | 0.54 |
| - Age at 75 to 85 (Pfizer) | - | - | - | 0.61 | 0.36 | 1.04 | 0.07 |
| 3. Portal vein thrombosis | | | | | | | |
| All | - | - | - | 1.00 | 0.06 | 15.99 | 1.00 |
| - Age at 18 to 59 (Moderna) | - | - | - | - | - | - | - |
| - Age at 18 to 59 (Pfizerizer) | - | - | - | - | - | - | - |
| - Age at 60 to 74 (Astrazeneca) | - | - | - | 1.00 | 0.06 | 15.99 | 1.00 |
| - Age at 75 to 85 (Pfizerizer) | - | - | - | - | - | - | - |
| 4. Pulmonary embolism | | | | | | | |
| All | - | - | - | 0.65 | 0.43 | 0.96 | 0.03 |
| - Age at 18 to 59 (Moderna) | - | - | - | 0.52 | 0.27 | 0.99 | 0.05 |
| - Age at 18 to 59 (Pfizer) | - | - | - | 0.75 | 0.17 | 3.35 | 0.71 |
| - Age at 60 to 74 (Astrazeneca) | - | - | - | 0.47 | 0.20 | 1.09 | 0.08 |
| - Age at 75 to 85 (Pfizer) | - | - | - | 1.07 | 0.52 | 2.22 | 0.85 |

※ Study design #2. Target trial emulation(TTE)

(1) 개요

- 1차 년도에는 자기대조환자군(Self controlled case series, SCCS) 연구를 통해 COVID-19 백신 접종에 따른 패혈증의 대조 기간 대비 접종 후 위험기간의 발생률 비를 산출하였다.
- 본 분석(재분석)에서는 질병관리청의 COVID-19 백신 접종이력과 건강보험공단 청구자료를 연계한 빅데이터를 이용한 관찰연구에, 임상시험 설계(Randomized control trial, RCT)와 유사하게 적용이 가능하도록 고안된 연구방법론인 Target trial emulation(TTE)를 추가로 적용함으로써 COVID-19 백신 접종에 따른 패혈증의 발생위험을 산출하였다.

(2) Intervention

- COVID-19 vaccination

(3) Subject

- **(Case)** COVID-19 백신 1차 투여일 기준, 2021년 4월 1일 - 2021년 9월 30일 접종자.
- **(Control)** Case의 Index date를 기준으로, 과거 5년 이내 진료내역이 있는 자 중, 관찰 기간 내 COVID-19 백신 접종 이력이 없는 자.

| Trial group 1 (18-59y) | Trial group 2 (60-74y) | Trial group 3 (75-84y) |
|--|--|---|
| <ul style="list-style-type: none">• Arm 1: Unvaccinated• Arm 2: Pfizer 1회 접종• Arm 3: Moderna 1회 접종 | <ul style="list-style-type: none">• Arm 1: Unvaccinated• Arm 2: Astrazeneca 1회 접종 | <ul style="list-style-type: none">• Arm 1: Unvaccinated• Arm 2: Pfizer 1회 접종 |

(4) Index date

- **(Case)** 2021년 4월 1일 - 2021년 9월 30일(1차 접종일 기준)
- **(Control)** Case의 Index date(2021년 4월 1일 - 2021년 9월 30일)를 random 배정

(5) Eligible Criteria

- ① Index date 기준 과거 6개월간 입원력이 없음
- ② Index date 기준 -7 - -90일 사이 응급실 내원력 없음
- ③ 모든 대상자는 산정특례 코드(VXXX)를 Index date - 1 ~ - 365일 기준 보유하지 않아야 함
- ④ HBV(B16), HCV(B17, B18) 감염자는 제외(Index date -1 ~ ALL)
- ⑤ Index date 5년 이내 Anaphylactic shock 코드 index date 이전 보유자 전체 제외 (T78.2, T88.6, T78.0, T80.5)(Index date -1 ~ -1825)

- Exclusion criteria

- 장기요양보험서비스 대상자
- 장애등급이 있는 자
- Known COVID-19 infection (Index date -1 ~ ALL)
- 의료 급여

- 백신 접종 이력이 2차만 있는 경우
- 외국인
- 동일차수 중복

(6) Follow-up period

○ Index date 기준 0-42일

(7) Case-control Matching variables(Nearest greedy, greedy 0.2)

: 모든 변수에 대하여 case/control exact matching

- ① Age:unit 1
- ② Sex
- ③ Coexisting condition
 - Index date기준 과거 1년간 해당 코드 보유(주진단, 부진단 포함, 외래, 입원)
 - 대분류(bold) 기준으로 추출
 - Table 1. Definition of coexisting disease 참조
- ④ Medical utilization
 - 과거 1년간 외래 총횟수 (0, 1-5, 6-10, 11-15, 16회 이상)
 - 과거 1년간 입원 횟수(의과 에피소드 구축)
 - 과거 1년간 응급실 내원 횟수
- ⑤ Number of concurrent drugs
 - 주성분코드 4자리(동일 성분)로 grouping
 - Index date 기준 현재 투여 중인 경구 약제 개수
 - Unit; 0,1,3,5 이상

Table 5 Definition of coexisting disease

| Disease category | Code |
|---|--|
| Endocrinopathy | 4개 중분류, 세분류포함 8개 |
| Diabetes | E10-14 |
| IDDM | E10 |
| <i>NIDDM without complication</i> | <i>E11.9, E12.9, E13.9, E14.9</i> |
| <i>NIDDM with complication</i> | <i>E11.0-8, E12.0-8, E13.0-8, E14.0-8</i> |
| Thyroid disease | E00-03, E05-06 |
| <i>Hypothyroidism</i> | <i>E00-03</i> |
| <i>Hyperthyroidism</i> | <i>E05</i> |
| <i>Thyroiditis</i> | <i>E06</i> |
| Cushing syndrome | E24 |
| Osteoporosis | M80-82 |
| Cardiac disease | 5개 중분류 |
| Isolated Hypertension without end organ damage | I10-13, I15 (I11.0, I12. I13 제외) R03.0 |
| Ischemic heart disease | I20-25 |
| Heart failure and cardiomyopathy | I11.0, I13.0, I13.2, I13.9, I42, I43, I50 |
| Valvular heart disease | I05-09, I34-37 |
| Cardiac arrhythmia | I44-45, I47-49, R00.0, R00.1, R00.3, R00.8 |

| Disease category | Code |
|--|--|
| Chronic respiratory disease | 6개 중분류 |
| Chronic upper respiratory disease | J30-31 Chronic rhinitis J32 Chronic sinusitis J33 Nasal polyp J34.2 J34.3 Nasal septum deviation J35 Chronic tonsillar disease |
| COPD, Asthma, Bronchiectasis | J40-47, J98.2, J98.3 |
| Environmental lung disease | J60-70, J92 |
| Interstitial lung disease | J84, J99 |
| Chronic respiratory failure and Diaphragm palsy | J96.1 만성호흡부전 J98.6 횡경막장애 |
| Pulmonary vascular disease | I26 (PTE) I27.0, I27.2 (Pul HTN) |
| Renal disease and ESRD | 6개 중분류 |
| Hypertensive renal disease | I12, I13.1, I13.9 |
| Glomerular disease | N00-08 |
| Renal tubule-interstitial disease | N11-16 |
| Acute Renal failure | N17 |
| Chronic renal failure and ESRD | N18-19, N25, Z49 |
| Urolithiasis | N20-23 |
| Viral hepatitis and Chronic liver disease | 5개 중분류 |
| HBV, acute and chronic | B16, B17.0, B18.0, B18.1 |
| HCV, acute and chronic | B17.1, B18.2 |
| Non-B, non-C hepatitis | B18.8, B18.9, B19 |
| | K70.0, K70.1, K70.9, K71.0-6 K71.8, K73 K75.2-4, K75.8-9, K76.0 |
| Liver cirrhosis | K70.2, K70.3, K71.7, K74, K76.6, K76.7 I85.0, I85.9, I98.2, I98.3 |
| Hepatic failure | K70.4, K72 |
| Chronic neurologic disease | 7개 중분류 |
| Systemic atrophy | G10-14 |
| Parkinsonism and movement disorder | G20-26 |
| Alzheimer and degenerative disease | G30-32 |
| Multiple sclerosis | G35-37 |
| Epilepsy | G40-41 |
| Transient cerebral ischemia | G45-46 |
| Stroke, Cerebral hemorrhage | I60-69, I61, I64 |
| Dementia | F00-03 |
| Malignancy | 4개 중분류 |
| Solid organ, except respiratory and thyroid | C00-26, C37-38, C40-72, C74-80, C97 |
| Respiratory tract | C30-34, C39 |
| Thyroid cancer | C73 |
| Hematologic | C81-96 |
| Musculoskeletal and Rheumatologic disease | 3개 중분류 |
| Rheumatic arthritis | M05-06 |
| SLE | M32 |
| Systemic connective tissue disease | M31, M32-36, M45 |
| Hematologic disease | 3개 중분류 |
| Coagulopathy | D65-69 Coagulopathy |
| Bone marrow dysfunction | D70-77 |
| Mental and Behavioral disorders | 6개 중분류 |
| Mental disorder of Substance use | F10-19 |
| Schizophrenia | F20-29 |
| Mood disorder | F30-39 |
| Neurosis | F40-48 |
| Personality disorder | F60-69 |

| Disease category | Code |
|---|--|
| Mental retardation | F70-79 |
| Development disorder | F80-89 |
| Immune deficiency, HIV infection | D80-89 Immune deficiency B20-24 HIV |

2) 분석결과

(1) TTE design 기반 data set 구축 결과

Table 6 Baseline characteristics of Age at 18 to 59 (Moderna vs. None)

| | | Age at 18 to 59 (Moderna vs. None) | | | | | | | | | | | |
|----------------------------------|---|------------------------------------|--------|----------------|--------|---------|---------|-------------------------------|--------|----------------|--------|---------|--------|
| | | Before PSM | | | | | | After PSM(1:1 exact matching) | | | | | |
| | | Case(Moderna) | | Control(None) | | P-value | SMD | Case(Moderna) | | Control(None) | | P-value | SMD |
| | | N | % | N | % | | | N | % | N | % | | |
| Total | | 4,395,774 | 100.00 | 3,300,464 | 100.00 | | | 833,976 | 100.00 | 833,976 | 100.00 | | |
| SEX | Male | 2,293,113 | 52.17 | 1,785,523 | 54.1 | <.0001 | 0.0387 | 506,267 | 60.71 | 506,267 | 60.71 | 1.0000 | 0.0000 |
| | Female | 2,102,661 | 47.83 | 1,514,941 | 45.9 | | | 327,709 | 39.29 | 327,709 | 39.29 | 1.0000 | 0.0000 |
| AGE (Mean,SD) | | 40.84 | 12.00 | 36.94 | 10.44 | <.0001 | 0.3467 | 37.59 | 10.11 | 37.59 | 10.11 | 1.0000 | 0.0000 |
| Co-morbidity | Endocrinopathy | 495,929 | 11.28 | 211,146 | 6.4 | <.0001 | 0.1727 | 44,598 | 5.35 | 44,598 | 5.35 | 1.0000 | 0.0000 |
| | Cardiac disease | 532,926 | 12.12 | 191,330 | 5.8 | <.0001 | 0.2229 | 47,338 | 5.68 | 47,338 | 5.68 | 1.0000 | 0.0000 |
| | Chronic respiratory disease | 1,209,125 | 27.51 | 628,963 | 19.06 | <.0001 | 0.2009 | 141,917 | 17.02 | 141,917 | 17.02 | 1.0000 | 0.0000 |
| | Renal disease and ESRD | 84,376 | 1.92 | 44,035 | 1.33 | <.0001 | 0.0463 | 8,522 | 1.02 | 8,522 | 1.02 | 1.0000 | 0.0000 |
| | Viral hepatitis and Chronic liver disease | 213,121 | 4.85 | 86,803 | 2.63 | <.0001 | 0.1171 | 18,798 | 2.25 | 18,798 | 2.25 | 1.0000 | 0.0000 |
| | Chronic neurologic disease | 116,859 | 2.66 | 70,086 | 2.12 | <.0001 | 0.035 | 14,514 | 1.74 | 14,514 | 1.74 | 1.0000 | 0.0000 |
| | Malignancy | 74,510 | 1.7 | 35,742 | 1.08 | <.0001 | 0.0523 | 6,887 | 0.83 | 6,887 | 0.83 | 1.0000 | 0.0000 |
| | Musculoskeletal and Rheumatologic disease | 71,323 | 1.62 | 33,694 | 1.02 | <.0001 | 0.0527 | 6,862 | 0.82 | 6,862 | 0.82 | 1.0000 | 0.0000 |
| | Hematologic disease | 18,334 | 0.42 | 13,760 | 0.42 | 0.9709 | 0.0000 | 1,781 | 0.21 | 1,781 | 0.21 | 1.0000 | 0.0000 |
| | Mental and Behavioral disorders | 353,132 | 8.03 | 228,668 | 6.93 | <.0001 | 0.042 | 54,514 | 6.54 | 54,514 | 6.54 | 1.0000 | 0.0000 |
| Immune deficiency, HIV infection | | 2,099 | 0.05 | 1,647 | 0.05 | 0.1804 | -0.001 | 136 | 0.02 | 136 | 0.02 | 1.0000 | 0.0000 |
| No. of Outpatient | 0 | 723,354 | 16.46 | 1,277,909 | 38.72 | <.0001 | 0.3929 | 306,619 | 36.77 | 306,619 | 36.77 | 1.0000 | 0.0000 |
| | 1-5 | 1,775,489 | 40.39 | 1,077,363 | 32.64 | | | 329,959 | 39.56 | 329,959 | 39.56 | | |
| | 6-10 | 871,081 | 19.82 | 435,676 | 13.2 | | | 94,576 | 11.34 | 94,576 | 11.34 | | |
| | 11-15 | 464,172 | 10.56 | 224,835 | 6.81 | | | 46,472 | 5.57 | 46,472 | 5.57 | | |
| | over 16 | 561,678 | 12.78 | 284,681 | 8.63 | | | 56,350 | 6.76 | 56,350 | 6.76 | | |
| No. of drugs | 0 | 3,286,789 | 74.77 | 2,882,812 | 87.35 | <.0001 | 0.2791 | 741,400 | 88.9 | 741,400 | 88.9 | 1.0000 | 0.0000 |
| | 1-2 | 513,318 | 11.68 | 181,496 | 5.5 | | | 39,154 | 4.69 | 39,154 | 4.69 | | |
| | 3-4 | 348,461 | 7.93 | 133,920 | 4.06 | | | 30,238 | 3.63 | 30,238 | 3.63 | | |
| | over 5 | 247,206 | 5.62 | 102,236 | 3.1 | | | 23,184 | 2.78 | 23,184 | 2.78 | | |
| No. of Hospitalization(Mean, SD) | | 0.05 | 0.26 | 0.04 | 0.24 | <.0001 | 0.0417 | 0.03 | 0.19 | 0.03 | 0.19 | 1.0000 | 0.0000 |
| No. of ER(Mean, SD) | | 0.02 | 0.18 | 0.03 | 0.19 | <.0001 | -0.0215 | 0.02 | 0.14 | 0.02 | 0.14 | 1.0000 | 0.0000 |

Table 7 Baseline characteristics of Age at 18 to 59 (Pfizer vs. None)

| | | Age at 18 to 59 (Pfizer vs. None) | | | | | | | | | | | |
|----------------------------------|---|-----------------------------------|--------|----------------|--------|---------|---------|-------------------------------|--------|----------------|--------|---------|--------|
| | | Before PSM | | | | | | After PSM(1:1 exact matching) | | | | | |
| | | Case(Pfizer) | | Control(None) | | P-value | SMD | Case(Pfizer) | | Control(None) | | P-value | SMD |
| | | N | % | N | % | | | N | % | N | % | | |
| Total | | 13813564 | 100.00 | 3300464 | 100.00 | <.0001 | 0.10 | 2421814 | 100.00 | 2421814 | 100.00 | | |
| SEX | Male | 6,801,173 | 49.24 | 1,785,523 | 54.1 | | | 1,258,450 | 51.96 | 1,258,450 | 51.96 | 1.0000 | 0.0000 |
| | Female | 7,012,391 | 50.76 | 1,514,941 | 45.9 | | 0.1783 | 1,163,364 | 48.04 | 1,163,364 | 48.04 | 1.0000 | 0.0000 |
| AGE (Mean,SD) | | 39.00 | 12.58 | 36.94 | 10.44 | <.0001 | | 36.69 | 10.55 | 36.69 | 10.55 | 1.0000 | 0.0000 |
| Co-morbidity | Endocrinopathy | 1459,746 | 10.57 | 211,146 | 6.4 | <.0001 | 0.1501 | 144,802 | 2.99 | 144,802 | 2.99 | 1.0000 | 0.0000 |
| | Cardiac disease | 1,525,332 | 11.04 | 191,330 | 5.8 | <.0001 | 0.1897 | 129,788 | 5.36 | 129,788 | 5.36 | 1.0000 | 0.0000 |
| | Chronic respiratory disease | 4,032,564 | 29.19 | 628,963 | 19.06 | <.0001 | 0.2386 | 468,963 | 19.36 | 468,963 | 19.36 | 1.0000 | 0.0000 |
| | Renal disease and ESRD | 262,175 | 1.9 | 44,035 | 1.33 | <.0001 | 0.0447 | 26,348 | 1.09 | 26,348 | 1.09 | 1.0000 | 0.0000 |
| | Viral hepatitis and Chronic liver disease | 625,403 | 4.53 | 86,803 | 2.63 | <.0001 | 0.1023 | 56,091 | 1.16 | 56,091 | 1.16 | 1.0000 | 0.0000 |
| | Chronic neurologic disease | 341,146 | 2.47 | 70,086 | 2.12 | <.0001 | 0.0231 | 44,213 | 1.83 | 44,213 | 1.83 | 1.0000 | 0.0000 |
| | Malignancy | 221,463 | 1.6 | 35,742 | 1.08 | <.0001 | 0.0452 | 22,125 | 0.91 | 22,125 | 0.91 | 1.0000 | 0.0000 |
| | Musculoskeletal and Rheumatologic disease | 201,470 | 1.46 | 33,694 | 1.02 | <.0001 | 0.0396 | 19,538 | 0.81 | 19,538 | 0.81 | 1.0000 | 0.0000 |
| | Hematologic disease | 58,943 | 0.43 | 13,760 | 0.42 | 0.014 | 0.0015 | 5,928 | 0.24 | 5,928 | 0.24 | 1.0000 | 0.0000 |
| | Mental and Behavioral disorders | 1,060,358 | 7.68 | 228,668 | 6.93 | <.0001 | 0.0287 | 156,695 | 6.47 | 156,695 | 6.47 | 1.0000 | 0.0000 |
| Immune deficiency, HIV infection | | 7,050 | 0.05 | 1,647 | 0.05 | 0.4112 | 0.0005 | 506 | 0.02 | 506 | 0.02 | 1.0000 | 0.0000 |
| No. of Outpatient | 0 | 2,224,953 | 16.11 | 1,277,909 | 38.72 | <.0001 | 0.3926 | 968,297 | 39.98 | 968,297 | 39.98 | 1.0000 | 0.0000 |
| | 1-5 | 5,635,089 | 40.79 | 1,077,363 | 32.64 | | | 741,976 | 30.64 | 741,976 | 30.64 | | |
| | 6-10 | 2,773,184 | 20.08 | 435,676 | 13.2 | | | 333,044 | 13.75 | 333,044 | 13.75 | | |
| | 11-15 | 1,440,097 | 10.43 | 224,835 | 6.81 | | | 169,789 | 7.01 | 169,789 | 7.01 | | |
| | over 16 | 1,740,241 | 12.6 | 284,681 | 8.63 | | | 208,708 | 8.62 | 208,708 | 8.62 | | |
| No. of drugs | 0 | 10,580,000 | 76.62 | 2,882,812 | 87.35 | <.0001 | 0.2346 | 2,122,547 | 87.64 | 2,122,547 | 87.64 | 1.0000 | 0.0000 |
| | 1-2 | 1,535,216 | 11.11 | 181,496 | 5.5 | | | 133,491 | 5.51 | 133,491 | 5.51 | | |
| | 3-4 | 1,024,341 | 7.42 | 133,920 | 4.06 | | | 96,350 | 3.98 | 96,350 | 3.98 | | |
| | over 5 | 669,760 | 4.85 | 102,236 | 3.1 | | | 69,426 | 2.87 | 69,426 | 2.87 | | |
| No. of Hospitalization(Mean, SD) | | 0.05 | 0.24 | 0.04 | 0.24 | <.0001 | 0.0167 | 0.03 | 0.19 | 0.03 | 0.19 | 1.0000 | 0.0000 |
| No. of ER(Mean, SD) | | 0.02 | 0.17 | 0.03 | 0.19 | <.0001 | -0.0341 | 0.02 | 0.02 | 0.02 | 0.02 | 1.0000 | 0.0000 |

Table 8 Baseline characteristics of Age at 60 to 74 (Astrazeneca vs. None)

| | | Age at 60 to 74 (Astrazeneca vs. None) | | | | | | | | | | | |
|----------------------------------|---|--|--------|---------------|--------|---------|-------------------------------|-------------------|--------|---------------|--------|---------|--------|
| | | Before PSM | | | | | After PSM(1:1 exact matching) | | | | | | |
| | | Case(Astrazeneca) | | Control(None) | | P-value | SMD | Case(Astrazeneca) | | Control(None) | | P-value | SMD |
| | | N | % | N | % | | | N | % | N | % | | |
| Total | | 5257,464 | 100.00 | 450,658 | 100.00 | | | 438,737 | 100.00 | 438,737 | 100.00 | | |
| SEX | Male | 2,610,879 | 49.66 | 219,053 | 48.61 | <.0001 | -0.0211 | 213,659 | 48.7 | 213,659 | 48.7 | 1.0000 | 0.0000 |
| | Female | 2,646,585 | 50.34 | 231,605 | 51.39 | | | 225,078 | 51.3 | 225,078 | 51.3 | 1.0000 | 0.0000 |
| AGE (Mean,SD) | | 65.79 | 4.22 | 65.51 | 4.14 | <.0001 | 0.0669 | 65.48 | 4.13 | 65.48 | 4.13 | 1.0000 | 0.0000 |
| Co-morbidity | Endocrinopathy | 2,113,137 | 40.19 | 114,148 | 25.33 | <.0001 | 0.3207 | 108,025 | 24.62 | 108,025 | 24.62 | 1.0000 | 0.0000 |
| | Cardiac disease | 2,564,923 | 48.79 | 146,789 | 32.57 | <.0001 | 0.3347 | 139,860 | 31.88 | 139,860 | 31.88 | 1.0000 | 0.0000 |
| | Chronic respiratory disease | 1,797,116 | 34.18 | 88,802 | 19.7 | <.0001 | 0.3307 | 83,816 | 19.1 | 83,816 | 19.1 | 1.0000 | 0.0000 |
| | Renal disease and ESRD | 277,873 | 5.29 | 17,064 | 3.79 | <.0001 | 0.0721 | 14,146 | 3.22 | 14,146 | 3.22 | 1.0000 | 0.0000 |
| | Viral hepatitis and Chronic liver disease | 594,607 | 11.31 | 27,363 | 6.07 | <.0001 | 0.1868 | 24,239 | 5.52 | 24,239 | 5.52 | 1.0000 | 0.0000 |
| | Chronic neurologic disease | 747,522 | 13.1 | 53,685 | 11.91 | <.0001 | 0.0685 | 48,859 | 11.14 | 48,859 | 11.14 | 1.0000 | 0.0000 |
| | Malignancy | 243,814 | 4.64 | 18,484 | 4.1 | <.0001 | 0.0262 | 14,947 | 3.41 | 14,947 | 3.41 | 1.0000 | 0.0000 |
| | Musculoskeletal and Rheumatologic disease | 175,160 | 3.33 | 9,947 | 2.21 | <.0001 | 0.0686 | 8,035 | 1.83 | 8,035 | 1.83 | 1.0000 | 0.0000 |
| | Hematologic disease | 43,351 | 0.82 | 3,598 | 0.8 | 0.0619 | 0.0029 | 1,695 | 0.39 | 1,695 | 0.39 | 1.0000 | 0.0000 |
| | Mental and Behavioral disorders | 849,402 | 16.16 | 59,588 | 13.22 | <.0001 | 0.0829 | 54,724 | 12.47 | 54,724 | 12.47 | 1.0000 | 0.0000 |
| Immune deficiency, HIV infection | 3,112 | 0.06 | 281 | 0.06 | 0.4034 | -0.0013 | 35 | 0.00 | 35 | 0.00 | 1.0000 | 0.0000 | |
| No. of Outpatient | 0 | 323,119 | 6.15 | 148,917 | 33.04 | <.0001 | 0.7043 | 147,924 | 33.72 | 147,924 | 33.72 | 1.0000 | 0.0000 |
| | 1-5 | 948,278 | 18.04 | 95,555 | 21.2 | | | 93,963 | 21.42 | 93,963 | 21.42 | | |
| | 6-10 | 1,054,716 | 20.06 | 67,523 | 14.98 | | | 65,515 | 14.93 | 65,515 | 14.93 | | |
| | 11-15 | 915,367 | 17.41 | 47,764 | 10.6 | | | 45,689 | 10.41 | 45,689 | 10.41 | | |
| | over 16 | 2,015,984 | 38.35 | 90,899 | 20.17 | | | 85,646 | 19.52 | 85,646 | 19.52 | | |
| No. of drugs | 0 | 1,673,054 | 31.82 | 269,642 | 59.83 | <.0001 | 0.4494 | 265,607 | 60.54 | 265,607 | 60.54 | 1.0000 | 0.0000 |
| | 1-2 | 1,237,430 | 23.54 | 54,685 | 12.13 | | | 52,952 | 12.07 | 52,952 | 12.07 | | |
| | 3-4 | 1,004,985 | 19.12 | 48,189 | 10.69 | | | 46,149 | 10.52 | 46,149 | 10.52 | | |
| | over 5 | 1,341,995 | 25.53 | 78,142 | 17.34 | | | 74,029 | 16.87 | 74,029 | 16.87 | | |
| No. of Hospitalization(Mean, SD) | | 0.09 | 0.35 | 0.07 | 0.37 | <.0001 | 0.0395 | 0.02 | 0.15 | 0.02 | 0.15 | 1.0000 | 0.0000 |
| No. of ER(Mean, SD) | | 0.04 | 0.22 | 0.04 | 0.24 | <.0001 | 0.0018 | 0.02 | 0.02 | 0.02 | 0.02 | 1.0000 | 0.0000 |

Table 9 Baseline characteristics of Age at 75 to 85 (Pfizer vs. None)

| | | Age at 75 to 85 (Pfizer vs. None) | | | | | | | | | | | |
|----------------------------------|---|-----------------------------------|--------|---------------|--------|---------|---------|-------------------------------|--------|---------------|--------|---------|--------|
| | | Before PSM | | | | | | After PSM(1:1 exact matching) | | | | | |
| | | Case(Pfizer) | | Control(None) | | P-value | SMD | Case(Pfizer) | | Control(None) | | P-value | SMD |
| | | N | % | N | % | | | N | % | N | % | | |
| Total | | 1,595,434 | 100.00 | 136,409 | 100.00 | | | 128,789 | 100.00 | 128,789 | 100.00 | | |
| SEX | Male | 671,186 | 42.07 | 52,887 | 38.77 | <.0001 | -0.0672 | 49,595 | 38.51 | 49,595 | 38.51 | 1.0000 | 0.0000 |
| | Female | 924,248 | 57.93 | 83,522 | 61.23 | | | 79,194 | 61.49 | 79,194 | 61.49 | 1.0000 | 0.0000 |
| AGE (Mean,SD) | | 79.30 | 2.98 | 79.97 | 3.11 | <.0001 | -0.2200 | 79.93 | 3.10 | 79.93 | 3.10 | 1.0000 | 0.0000 |
| Co-morbidity | Endocrinopathy | 857,459 | 53.74 | 54,718 | 40.11 | <.0001 | 0.2757 | 50,704 | 39.37 | 50,704 | 39.37 | 1.0000 | 0.0000 |
| | Cardiac disease | 1,154,036 | 72.33 | 80,340 | 58.90 | <.0001 | 0.2858 | 75,385 | 58.53 | 75,385 | 58.53 | 1.0000 | 0.0000 |
| | Chronic respiratory disease | 676,838 | 42.42 | 39,221 | 28.75 | <.0001 | 0.2885 | 35,789 | 27.79 | 35,789 | 27.79 | 1.0000 | 0.0000 |
| | Renal disease and ESRD | 124,264 | 7.79 | 9,505 | 6.97 | <.0001 | 0.0314 | 7,547 | 5.86 | 7,547 | 5.86 | 1.0000 | 0.0000 |
| | Viral hepatitis and Chronic liver disease | 162,440 | 10.18 | 8,085 | 5.93 | <.0001 | 0.1568 | 6,532 | 5.07 | 6,532 | 5.07 | 1.0000 | 0.0000 |
| | Chronic neurologic disease | 532,903 | 33.4 | 46,437 | 34.04 | <.0001 | -0.0136 | 42,466 | 32.97 | 42,466 | 32.97 | 1.0000 | 0.0000 |
| | Malignancy | 85,897 | 5.38 | 7,373 | 5.41 | 0.7399 | -0.0009 | 5,386 | 4.18 | 5,386 | 4.18 | 1.0000 | 0.0000 |
| | Musculoskeletal and Rheumatologic disease | 63,212 | 3.96 | 4,026 | 2.95 | <.0001 | 0.0553 | 2,987 | 2.32 | 2,987 | 2.32 | 1.0000 | 0.0000 |
| | Hematologic disease | 18,420 | 1.15 | 1,535 | 1.13 | 0.3312 | 0.0028 | 603 | 0.47 | 603 | 0.47 | 1.0000 | 0.0000 |
| | Mental and Behavioral disorders | 450,186 | 28.22 | 34,983 | 25.65 | <.0001 | 0.0580 | 31,875 | 24.75 | 31,875 | 24.75 | 1.0000 | 0.0000 |
| Immune deficiency, HIV infection | 728 | 0.05 | 69 | 0.05 | 0.413 | -0.0023 | 5 | 0.00 | 5 | 0.00 | 1.0000 | 0.0000 | |
| No. of Outpatient | 0 | 40,515 | 2.54 | 26,861 | 19.69 | <.0001 | 0.6473 | 26,235 | 20.37 | 26,235 | 20.37 | 1.0000 | 0.0000 |
| | 1-5 | 148,079 | 9.28 | 20,880 | 15.31 | | | 19,809 | 15.38 | 19,809 | 15.38 | | |
| | 6-10 | 231,715 | 14.52 | 21,730 | 15.93 | | | 20,306 | 15.77 | 20,306 | 15.77 | | |
| | 11-15 | 261,757 | 16.41 | 19,942 | 14.62 | | | 18,504 | 14.37 | 18,504 | 14.37 | | |
| | over 16 | 913,368 | 57.25 | 46,996 | 34.45 | | | 43,935 | 34.11 | 43,935 | 34.11 | | |
| No. of drugs | 0 | 267,993 | 16.8 | 48,166 | 35.31 | <.0001 | 0.2853 | 45,965 | 35.69 | 45,965 | 35.69 | 1.0000 | 0.0000 |
| | 1-2 | 273,830 | 17.16 | 14,225 | 10.43 | | | 13,355 | 10.37 | 13,355 | 10.37 | | |
| | 3-4 | 320,587 | 20.09 | 18,209 | 13.35 | | | 16,913 | 13.13 | 16,913 | 13.13 | | |
| | over 5 | 733,024 | 45.95 | 55,809 | 40.91 | | | 52,556 | 40.81 | 52,556 | 40.81 | | |
| No. of Hospitalization(Mean, SD) | | 0.11 | 0.40 | 0.12 | 0.44 | <.0001 | -0.0175 | 0.08 | 0.30 | 0.08 | 0.30 | 1.0000 | 0.0000 |
| No. of ER(Mean, SD) | | 0.11 | 0.11 | 0.12 | 0.12 | <.0001 | -0.0535 | 0.04 | 0.21 | 0.04 | 0.21 | 1.0000 | 0.0000 |

(2) TTE design 기반 심부정맥혈전증 (혈소판감소증이 없는) 평가 결과

① 발생률

○ 심부정맥혈전증 및 폐색전증(혈소판 감소증이 없는)의 결합결과(Composite Outcome)

- 관찰 기간 내 폐혈증 Composite Outcome의 전체 발생자 수는 456명이며, COVID-19 백신을 1차 이상 투여한 환자(환자군)는 101명(0.00%), 미투여자(대조군)는 355명(0.01%)으로, COVID-19 백신 투여에 따른 발생률 비는 백신 투여군에서 통계적으로 유의하게 낮게 나타났다($p < .0001$).
- 연령군별 세부분석 결과에서도 모든 연령군에서 미투여자(대조군)군이 백신을 1차 이상 투여한 환자군(환자군) 비해 폐혈증 Composite Outcome의 전체 발생률이 통계적으로 유의하게 낮은 것으로 나타났다($p < .0001$).

○ Deep vein thrombosis (broad)

- 관찰 기간 내 폐혈증 Deep vein thrombosis (broad)의 전체 발생자 수는 296명이며, COVID-19 백신을 1차 이상 투여한 환자(환자군)는 66명(0.00%), 미투여자(대조군)는 228명(0.01%)으로, COVID-19 백신 투여에 따른 발생률 비는 백신 투여군에서 통계적으로 유의하게 낮게 나타났다($p < .0001$).
- 연령군별 세부분석 결과에서도 모든 연령군에서 미투여군(대조군)이 백신을 1차 이상 투여한 환자군(환자군)에 비해 Deep vein thrombosis (broad)의 발생률이 통계적으로 유의하게 낮은 것으로 나타났다($p < .0001$).

○ Deep vein thrombosis (narrow)

- 관찰 기간 내 폐혈증 Deep vein thrombosis (narrow)의 전체 발생자 수는 279명이며, COVID-19 백신을 1차 이상 투여한 환자(환자군)는 64명(0.00%), 미투여자는(대조군)은 215명(0.01%)으로, COVID-19 백신 투여에 따른 발생률 비는 백신 투여군에서 통계적으로 유의하게 낮게 나타났다($p < .0001$).
- 연령군별 세부분석 결과에서도 모든 연령군에서 미투여군(대조군)이 백신을 1차 이상 투여한 환자군(환자군)에 비해 Deep vein thrombosis (narrow)의 발생률이 통계적으로 유의하게 낮은 것으로 나타났다($p < .0001$).

○ Portal vein thrombosis

- 관찰 기간 내 폐혈증 Portal vein thrombosis의 전체 발생자 수는 8명이며, COVID-19 백신을 1차 이상 투여한 환자(환자군)는 1명(0.00%), 미투여자(대조군)은 7명(0.00%)으로, COVID-19 백신 투여에 따른 발생률 비는 백신 투여군에서 통계적으로 유의하게 낮게 나타났다($p < .0001$).
- 연령군별 세부분석 결과에서도 모든 연령군에서 미투여군(대조군)이 백신을 1차 이상 투여한 환자군(환자군)에 비해 Portal vein thrombosis의 발생률이 통계적으로 유의하게 낮은 것으로 나타났다($p < .0001$).

○ Pulmonary embolism

- 관찰 기간 내 Pulmonary embolism의 전체 발생자 수는 204명이며, COVID-19 백신을 1차

이상 투여한 환자(환자군)는 40명(0.00%), 미투여자는(대조군)은 166명(0.00%)으로, COVID-19 백신 투여에 따른 발생률 비는 백신 투여군에서 통계적으로 유의하게 낮게 나타났다(p<.0001).

- 연령군별 세부분석 결과에서도 모든 연령군에서 미투여군(대조군)이 백신을 1차 이상 투여한 환자군(환자군)에 비해 Pulmonary embolism의 전체 발생률이 통계적으로 유의하게 낮은 것으로 나타났다(p<.0001).

Table 10 패혈증 발생률

| | Case | | Control | | P-value |
|--|------|------|---------|------|---------|
| | N | % | N | % | |
| Composite Outcome(1 or 2 or 3 or 4) | | | | | |
| All | 101 | 0.00 | 355 | 0.01 | <.0001 |
| - Age at 18 to 59 (Moderna vs. None) | 9 | 0.00 | 52 | 0.01 | <.0001 |
| - Age at 18 to 59 (Pfizer vs. None) | 30 | 0.00 | 93 | 0.00 | <.0001 |
| - Age at 60 to 74 (Astrazeneca vs. None) | 27 | 0.01 | 99 | 0.02 | <.0001 |
| - Age at 75 to 85 (Pfizer vs. None) | 35 | 0.03 | 111 | 0.09 | <.0001 |
| 1. Deep vein thrombosis (broad) | | | | | |
| All | 68 | 0.00 | 228 | 0.1 | <.0001 |
| - Age at 18 to 59 (Moderna vs. None) | 7 | 0.00 | 38 | 0.00 | <.0001 |
| - Age at 18 to 59 (Pfizer vs. None) | 19 | 0.00 | 64 | 0.00 | <.0001 |
| - Age at 60 to 74 (Astrazeneca vs. None) | 20 | 0.00 | 63 | 0.01 | <.0001 |
| - Age at 75 to 85 (Pfizer vs. None) | 22 | 0.02 | 63 | 0.05 | <.0001 |
| 2. Deep vein thrombosis (narrow) | | | | | |
| All | 64 | 0.00 | 215 | 0.01 | <.0001 |
| - Age at 18 to 59 (Moderna vs. None) | 6 | 0.00 | 36 | 0.00 | <.0001 |
| - Age at 18 to 59 (Pfizer vs. None) | 17 | 0.00 | 56 | 0.00 | <.0001 |
| - Age at 60 to 74 (Astrazeneca vs. None) | 19 | 0.00 | 60 | 0.01 | <.0001 |
| - Age at 75 to 85 (Pfizer vs. None) | 22 | 0.02 | 63 | 0.05 | <.0001 |
| 3. Portal vein thrombosis | | | | | |
| All | 1 | 0.00 | 7 | 0.00 | 0.0339 |
| - Age at 18 to 59 (Moderna vs. None) | 0 | 0.00 | 2 | 0.00 | 0.1573 |
| - Age at 18 to 59 (Pfizer vs. None) | 0 | 0.00 | 3 | 0.00 | 0.0833 |
| - Age at 60 to 74 (Astrazeneca vs. None) | 1 | 0.00 | 2 | 0.00 | 0.5637 |
| - Age at 75 to 85 (Pfizer vs. None) | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | <.0001 |
| 4. Pulmonary embolism | | | | | |
| All | 40 | 0.00 | 166 | 0.00 | <.0001 |
| - Age at 18 to 59 (Moderna vs. None) | 3 | 0.00 | 21 | 0.00 | 0.0002 |
| - Age at 18 to 59 (Pfizer vs. None) | 14 | 0.00 | 37 | 0.00 | 0.0013 |
| - Age at 60 to 74 (Astrazeneca vs. None) | 8 | 0.00 | 49 | 0.00 | <.0001 |
| - Age at 75 to 85 (Pfizer vs. None) | 15 | 0.00 | 59 | 0.00 | <.0001 |

② 위험비(Hazard Ratio)

○ 심부정맥혈전증 및 폐색전증의 결합결과(혈소판 감소증이 없는) (Composite Outcome)

- 관찰 기간 내, COVID-19 백신 투여에 따른 심부정맥혈전증 및 폐색전증 (혈소판 감소증이 없는)의 결합결과에 대한 발생위험은 전체 연령군 및 각각의 세부 연령군에서 모두 백신 투여군(환자군)이 통계적으로 유의하게 낮게 나타났다($p < .0001$).

○ Deep vein thrombosis (broad)

- 관찰 기간 내, COVID-19 백신 투여에 따른 Deep vein thrombosis (broad) 대한 발생위험은 전체 연령군 및 각각의 세부 연령군에서 모두 백신 투여군(환자군)이 통계적으로 유의하게 낮게 나타났다($p < .0001$).

○ Deep vein thrombosis (narrow)

- 관찰 기간 내, COVID-19 백신 투여에 따른 Deep vein thrombosis (narrow) 대한 발생위험은 전체 연령군 및 각각의 세부 연령군에서 모두 백신 투여군(환자군)이 통계적으로 유의하게 낮게 나타났다($p < .0001$).

○ Portal vein thrombosis

- 관찰 기간 내, COVID-19 백신 투여에 따른 Portal vein thrombosis 대한 발생위험은 전체 연령군에서 백신 투여군(환자군)이 낮게 나타났지만, 통계적으로 유의한 차이는 없었다 (HR: 0.14(0.02-1.16) $p=0.0687$).
- 세부 그룹 분석이 가능했던 60 to 74 (Pfizer vs. None)에서도 HR 0.5(0.05-5.51)로 백신 투여군(환자군)이 낮게 나타났지만, 통계적으로 유의한 차이는 없었다($p=0.5712$).

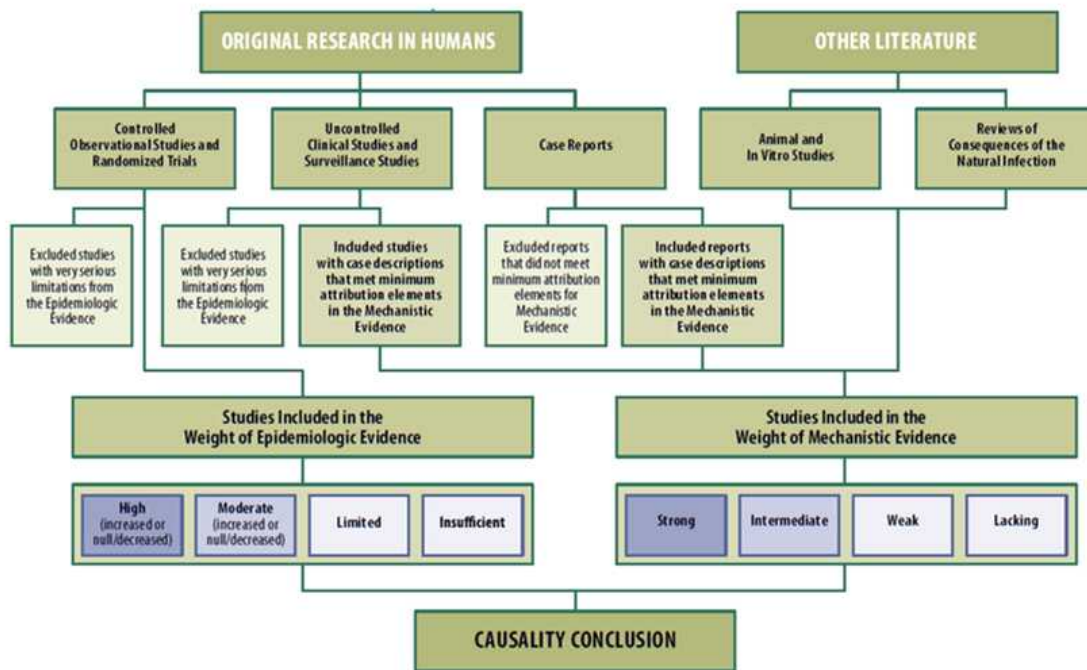
○ Pulmonary embolism

- 관찰 기간 내, COVID-19 백신 투여에 따른 Pulmonary embolism 대한 발생위험은 전체 연령군에서 백신 투여군이 통계적으로 유의하게 낮게 나타났다(HR:0.24(0.17-0.34), $p < .0001$).
- 연령군별 세부 분석 결과, 18 to 59 (Pfizer vs. None)과 18 to 59 (Moderna vs. None) 모두 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다.

Table 11 패혈증발생 위험(Hazard ratio)

| | Hazard Ratio | 95% CI | | P-value |
|--|--------------|--------|-------|---------|
| Composite Outcome(1 or 2 or 3 or 4) | | | | |
| All | 0.283 | 0.227 | 0.352 | <.0001 |
| - Age at 18 to 59 (Moderna vs. None) | 0.173 | 0.085 | 0.35 | <.0001 |
| - Age at 18 to 59 (Pfizer vs. None) | 0.322 | 0.213 | 0.486 | <.0001 |
| - Age at 60 to 74 (Astrazeneca vs. None) | 0.268 | 0.175 | 0.41 | <.0001 |
| - Age at 75 to 85 (Pfizer vs. None) | 0.287 | 0.196 | 0.42 | <.0001 |
| 1. Deep vein thrombosis (broad) | | | | |
| All | 0.298 | 0.227 | 0.391 | <.0001 |
| - Age at 18 to 59 (Moderna vs. None) | 0.184 | 0.082 | 0.413 | <.0001 |
| - Age at 18 to 59 (Pfizer vs. None) | 0.297 | 0.178 | 0.495 | <.0001 |
| - Age at 60 to 74 (Astrazeneca vs. None) | 0.317 | 0.192 | 0.525 | <.0001 |
| - Age at 75 to 85 (Pfizer vs. None) | 0.348 | 0.214 | 0.565 | <.0001 |
| 2. Deep vein thrombosis (narrow) | | | | |
| All | 0.298 | 0.225 | 0.393 | <.0001 |
| - Age at 18 to 59 (Moderna vs. None) | 0.167 | 0.07 | 0.396 | <.0001 |
| - Age at 18 to 59 (Pfizer vs. None) | 0.304 | 0.176 | 0.522 | <.0001 |
| - Age at 60 to 74 (Astrazeneca vs. None) | 0.316 | 0.189 | 0.53 | <.0001 |
| - Age at 75 to 85 (Pfizer vs. None) | 0.348 | 0.214 | 0.565 | <.0001 |
| 3. Portal vein thrombosis | | | | |
| All | 0.143 | 0.018 | 1.161 | 0.0687 |
| - Age at 18 to 59 (Moderna vs. None) | - | - | - | - |
| - Age at 18 to 59 (Pfizer vs. None) | - | - | - | - |
| - Age at 60 to 74 (Astrazeneca vs. None) | 0.5 | 0.045 | 5.511 | 0.5712 |
| - Age at 75 to 85 (Pfizer vs. None) | - | - | - | - |
| 4. Pulmonary embolism | | | | |
| All | 0.239 | 0.169 | 0.338 | <.0001 |
| - Age at 18 to 59 (Moderna vs. None) | 0.143 | 0.043 | 0.478 | 0.0016 |
| - Age at 18 to 59 (Pfizer vs. None) | 0.378 | 0.204 | 0.698 | 0.0019 |
| - Age at 60 to 74 (Astrazeneca vs. None) | 0.161 | 0.076 | 0.339 | <.0001 |
| - Age at 75 to 85 (Pfizer vs. None) | 0.231 | 0.131 | 0.408 | <.0001 |

2. 백신 유해사례 인과성 평가 프레임워크



| EPIDEMIOLOGIC ASSESSMENT | | | | | | MECHANISTIC ASSESSMENT | | | | | CAUSALITY CONCLUSION | | | |
|--------------------------|-------------------------------------|---------------------------|--|---------|--------------|------------------------|--------------|---------------------------------------|------|---------|--------------------------------|------------------|-------------------|--------------------------------|
| High (increased risk) | High (decreased risk or no effect) | Moderate (increased risk) | Moderate (decreased risk or no effect) | Limited | Insufficient | Strong | Intermediate | Low-Intermediate | Weak | Lacking | Inadequate to Accept or Reject | Favors Rejection | Favors Acceptance | Convincingly Supports |
| High (increased risk) | | | | | | | | | | | | | | Convincingly Supports |
| | | | | | | Strong | | | | | | | | Convincingly Supports |
| | | Moderate (increased risk) | | | | | Intermediate | | | | | | | Favors Acceptance |
| | High (decreased risk or no effect)* | | | | | | | | | | | | | Favors Rejection |
| | | | Moderate (decreased risk or no effect), Limited, or insufficient** | | | | | | | | | | | Inadequate to Accept or Reject |
| | | | | | | | | Low-Intermediate, Weak, or Lacking*** | | | | | | Inadequate to Accept or Reject |

* Causality conclusion is favors rejection only if mechanistic assessment is **not** strong or intermediate.
 ** Causality conclusion is inadequate to accept or reject only if mechanistic assessment is **not** strong or intermediate.
 *** Causality conclusion is inadequate to accept or reject only if epidemiologic assessment is **not** high (increased risk), high (decreased risk or no effect), or moderate (increased risk).

FIGURE S-2 Strength of evidence that determined the causality conclusions.

Adverse Effects of Vaccines: Evidence and Causality (2012)

1) 기전적 근거(mechanistic evidence) 문헌 평가

| 번호 | 저자, 발행연도 | 주요내용 | 비고 |
|----|----------|------|----|
| 1 | | | |

2) 역학적 근거(epidemiologic evidence) 문헌 평가

| 번호 | 저자, 발행연도 | 주요내용 | 비고 |
|----|---|--|--------------------------------|
| 1 | Hippisley-Cox J, Patone M, Mei XW, et al. Risk of thrombocytopenia and thromboembolism after covid-19 vaccination and SARS-CoV-2 positive testing: self-controlled case series study. BMJ. 2021;374:n1931. | 영국에서 발표한 자기대조군연구에서 2020년 12월부터 2021년 4월 24일까지 AstraZeneca 백신 접종자(19608008명), Pfizer 백신 접종자(9513625명)와 COVID-19 감염자 (1758095명)에서 혈소판감소증과 혈전색전증의 위험도를 조사하여 AstraZeneca 백신 접종 8-14일 째 정맥혈전색전증의 발생위험도 증가 (IRR 1.10, 95% CI 1.02-1.18) 및 COVID-19 감염자에서의 정맥혈전색전증 위험도 증가 (IRR 13.86, 95% CI 12.76-15.05)를 확인하였으나 Pfizer 백신 접종 후에는 위험도가 증가하지 않았고, AstraZeneca 백신 접종 후 발생하는 정맥혈전색전증은 혈소판감소증과 동반하여 나타남을 확인하였다 (IRR 1.34, 95% CI 0.99-1.83). | 역학적 증거의 가중치에서 고려되지 않는 연구로 간주함. |
| 2 | Cari L, Fiore P, Naghavi Alhosseini M, Sava G, Nocentini G. Blood clots and bleeding events following BNT162b2 and ChAdOx1 nCoV-19 vaccine: An analysis of European data. J Autoimmun. 2021;122:102685. | 유럽 데이터(EudraVigilance European database)를 통해 AstraZeneca 백신 접종자와 Pfizer 백신 접종자에서 혈소판감소증, 출혈 및 혈전증 발생 빈도를 분석한 결과 Pfizer 접종의 경우 백만 접종 당 33건의 이상반응, AstraZeneca 접종의 경우 백만 접종 당 151건의 이상반응이 보고되었고 Pfizer 백신 접종자의 혈전증 발생빈도는 백신미접종자보다 낮았으며 AstraZeneca 백신 접종자는 Pfizer 백신 접종자에 비해 폐혈전색전증의 fold risk가 크게 증가하였다 (18-64세 18.8, 95% CI 4.3-5.1, 65세 이상 4.0, 95% CI 3.7-4.2). | |
| 3 | Cari L, Alhosseini MN, Fiore P, et al. Cardiovascular, neurological, and pulmonary events following vaccination with the BNT162b2, ChAdOx1 nCoV-19, and Ad26.COV2.S vaccines: An analysis of European data. J Autoimmun. 2021;125:102742. | EudraVigilance European database를 2021년 6월 23일까지 더 추적하여 AstraZeneca, Pfizer 백신과 함께 Janssen 백신까지 함께 재분석한 결과 Pfizer 백신과 비교할 때 AstraZeneca 백신과 비슷한 정도로 Janssen 백신 접종 후 발생하는 venous thrombotic event가 많았다는 결과를 발표하였다. 18-64세, 64세 초과로 연령군을 나누어 분석하여도 두 군 모두 Pfizer 백신에 비해 AstraZeneca 백신과 Janssen 백신 접종 후 thromboembolic disease와 venous thrombotic event가 많았다. | |

| | | | |
|---|--|---|---------------------------------------|
| 4 | <p>Klein NP, Lewis N, Goddard K, et al. Surveillance for Adverse Events After COVID-19 mRNA Vaccination. JAMA. 2021;326(14):1390-1399.</p> | <p>2020년 12월 14일부터 2021년 1월 26일까지 US health plans 8개에서 모집된 데이터를 토대로 발표된 연구에서 Pfizer 백신과 Moderna 백신의 1, 2차 접종으로부터 21일째까지를 risk interval로 설정하여 이상반응의 반응을 분석하였다. venous thromboembolism의 adjusted rate ratio는 1.16 (95% CI 1.00-1.34)이었으나 2-sided P value는 0.05로 유의하지 않았다.</p> | |
| 5 | <p>Jabagi MJ, Botton J, Bertrand M, et al. Myocardial Infarction, Stroke, and Pulmonary Embolism After BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine in People Aged 75 Years or Older. JAMA. 2022;327(1):80-82.</p> | <p>프랑스에서 75세 이상의 Pfizer 백신 접종자를 대상으로 혈전증 관련 이상반응을 분석한 연구에서 Pfizer 백신 1, 2차 접종 후 pulmonary embolism의 발생은 1차 접종 후 RI 0.85 (95% CI 0.75-0.96), 2차 접종 후 RI 1.10 (95% CI 0.95-1.26)으로 발생빈도의 증가를 보이지 않았다.</p> | |
| 6 | <p>Andrews NJ, Stowe J, Ramsay ME, Miller E. Risk of venous thrombotic events and thrombocytopenia in sequential time periods after ChAdOx1 and BNT162b2 COVID-19 vaccines: A national cohort study in England. Lancet Reg Health Eur. 2022;13:100260.</p> | <p>영국의 national cohort study에서 시행된 분석에서는 15-64세에서 AstraZeneca 백신 접종 4-27일 째에 비접종군에 비해 정맥혈전색전증이 증가(adjusted RI 1.3-2.3)한다고 보고했다. 그러나 이 연구에서 정맥혈전색전증은 혈전정맥염(thrombophlebitis), 심부정맥혈전증(deep vein thrombosis), 내장정맥혈전증(splanchnic vein thrombosis), 폐색전증(pulmonary embolism)을 모두 포함하여 정의하였으므로 해당 백신과 DVT, PE 간의 명확한 인과관계를 보여주었다고 보기 어렵다.</p> | <p>역학적 증거의 가중치에서 고려되지 않는 연구로 간주함.</p> |
| 7 | <p>Simpson CR, Shi T, Vasileiou E, et al. First-dose ChAdOx1 and BNT162b2 COVID-19 vaccines and thrombocytopenic, thromboembolic and hemorrhagic events in Scotland. Nat Med. 2021;27(7):1290-1297.</p> | <p>스코틀랜드의 national prospective cohort에서 nested incident-matched case-control study를 시행한 결과, AstraZeneCa 백신 접종 후 DVT (aRR 1.21, 95% CI 0.95-1.54) 및 PE (aRR 0.78, 95% CI 0.63-0.96)의 발생은 연관을 갖지 않았으며 Pfizer 백신 접종 후 DVT (aRR 0.79, 95% CI 0.56-1.11) 및 PE (aRR 0.35, 95% CI 0.26-0.48) 또한 연관을 갖지 않는다고 보고하였다.</p> | |
| 8 | <p>Whiteley WN, Ip S, Cooper JA, et al. Association of COVID-19 vaccines ChAdOx1 and BNT162b2 with major venous, arterial, or thrombocytopenic events: A population-based cohort study of 46 million adults in England. PLoS Med. 2022;19(2):e1003926.</p> | <p>영국의 성인 전체 인구 코호트 연구에서 AstraZeneca 백신 접종 후 DVT (aHR 0.51-0.99) 및 PE (aHR 0.45-0.95)는 증가하지 않았고, Pfizer 백신 접종 후 DVT (aHR 0.61-0.82) 및 PE (aHR 0.45-0.78) 또한 증가하지 않았다.</p> | |
| 9 | <p>Houghton DE, Wysokinski W, Casanegra AI, et al. Risk of venous thromboembolism after COVID-19 vaccination. J</p> | <p>미국의 Mayo clinic 의무기록을 후향적으로 분석한 연구에서 1차 백신 접종 전후 90일 간 영상검사에서 확인된 정맥혈전색전증을 분석한 바, 백신 접종 전 90일과 비교할 때 백신 접종 후 90일 간 Pfizer (aHR 1.00, 95% CI</p> | |

| | | | |
|----|--|---|--|
| | Thromb Haemost. 2022;20(7):1638-1644. | 0.87-1.15), Moderna (aHR 1.02, 95% CI 0.87-1.19), Janssen (aHR 0.97, 95% CI 0.63-1.50)은 모두 VTE 증가를 보이지 않았다. | |
| 10 | Nicholson M, Goubran H, Chan N, Siegal D. No apparent association between mRNA COVID-19 vaccination and venous thromboembolism. Blood Rev. 2022;56:100970. | 2개의 RCT, 5개의 대규모 case-control series, 1개의 대규모 prospective cohort study를 포함하여 8개 연구의 체계적 고찰에서 mRNA 백신은 VTE의 위험을 증가시키지 않는다고 보고하였다 (RR 0.48-1.20). | |
| 11 | Burn E, Roel E, Pistillo A, et al. Thrombosis and thrombocytopenia after vaccination against and infection with SARS-CoV-2 in Catalonia, Spain. Nat Commun. 2022;13(1):7169. | 스페인의 population-based cohort 연구에서 AstraZeneca 백신 접종 후 DVT (SIR 0.89, 95% CI 0.65-1.22), PE (SIR 0.78, 95% CI 0.52-1.16)는 증가하지 않았고, Pfizer 1차 접종 후 DVT (SIR 1.03, 95% CI 0.89-1.19) 및 2차 접종 후 DVT (SIR 0.80, 95% CI 0.67-0.95), PE (SIR 0.84, 95% CI 0.84-1.20) 또한 증가하지 않았다. Pfizer 1차 접종 후 PE가 약간 증가 (SIR 1.25, 95% CI 1.07-1.46)하는 양상을 보였다. COVID-19 감염 후에는 DVT (SIR 4.68, 95% CI 4.07-5.38), PE (SIR 17.86, 95% CI 16.37-19.50)가 모두 크게 증가하였다. | |

3) 인과성 평가 (causality assessment)

| 구분 | 평가 결과 | | | | | |
|--------|--|------------------------------------|---------------------------|--|---------|--------------|
| 기전적 평가 | Strong | Inter-mediate | Low-Inter-mediate | Weak | Lacking | |
| | 기전적 평가의 근거가 되는 생물학적 연구가 부재함. | | | | | |
| 역학적 평가 | High (increased risk) | High (decreased risk or no effect) | Moderate (increased risk) | Moderate (decreased risk or no effect) | Limited | Insufficient |
| | 대규모 인구 기반 코호트 연구나 자기대조군 연구, 체계적 문헌 고찰에서 아데노바이러스 백신 및 mRNA 백신이 모두 폐색전증 및 심부정맥혈전증의 위험을 증가시키지 않는다는 비교적 일관된 결과를 보고하여 연관성이 없음을 시사함. | | | | | |
| 인과성 평가 | (CS) Evidence convincingly supports a causal relationship 근거가 인과관계를 설득력 있게 뒷받침함 | | | | | |
| | (FA) Evidence favors acceptance of a causal relationship 근거가 인과관계의 수용을 선호함 | | | | | |
| | (I) Evidence is inadequate to accept or reject a causal relationship 근거가 인과관계를 인정하거나 거부하기에 부적절함 | | | | | |
| | (FR) Evidence favors rejection of a causal relationship 근거가 인과관계의 거부를 선호함 | | | | | |
| | 백신접종과 정맥혈전색전증 간의 인과관계의 거부를 시사하는 역학적 평가 결과가 있으나 기전적 근거가 부재하여 인과관계의 인정 또는 거부가 부적절하다고 판단됨. | | | | | |