



코로나19 COVID-19 Vaccine
백신안전성연구센터 Safety Research Center

www.kovasc.com

코로나19백신안전성연구센터 뉴스레터 제3호



역학연구부 차장
한림의대 사회의학교실 김 동 현

I. 백신접종 후 이상(유해)사례 인과성 추론에 대한 이해

지난 3년 인류의 생존을 위협한 코로나19 신종 바이러스에 대해 지구상의 모든 국가는 가용한 방역의료 대응 방안과 사회적 수단을 총 동원해 확산을 억제하고, 건강피해를 최소화하고자 하였다. 이러한 미증유의 위기상황에서 초단기간에 개발된 백신은 코로나19와의 긴 싸움에서 수많은 생명을 구했고, 현대과학의 눈부신 성과로 평가될 것이다.

그런데, 건강한 사람에게 투여되어 바이러스 전파를 억제하고, 확진된 환자의 중증화를 경감하기 위해 개발된 백신은 다양한 형태의 부작용을 일으키는 것으로 알려지고 있다. 대부분은 일시적으로 불편을 초래하고 낫지만, 일부 드물지만 심각한 유해반응(adverse reaction)도 보고되고 있다. 지금까지 수십억명이 접종되는 상황에서 접종이후 관찰되는 많은 건강이상은 그 시간적 속발성(coincidence)으로 인해 백신접종에 의한 부작용으로 받아들여질 여지가 있다고 할 수 있다. 이는, 원인은 결과에 앞선다는 인과적 추론의 가장 핵심적인 철학적 개념에 내재된 문제이지만, 이러한 논리적 연결이 백신 관련 잘못된 정보의 원천이 될 수 있다는 점에서 백신 접종과 부작용과의 인과적 관련성 추론을 통한 진위 판명은 그 기준이 무엇이 되어야 하는 지에 대한 보다 엄정한 학술적 탐구를 필요로 한다. 그런 점에서 의학한림원 코로나19백신안전성센터에서 수행하고 있는 코로나19 백신접종과 신고된 이상(유해)사례(adverse events)와의 인과성에 관한 객관적이고 과학적인 근거를 마련하기 위한 연구는 '보다 나은 일상(better normal)'으로의 전환을 앞두고 있는 이 시기에 그 공중보건학적 의미가 무엇보다 크다 할 수 있다.

Contents

- I. 백신접종 후 이상(유해)사례 인과성 추론에 대한 이해 ————— 1
- II. 코로나19백신 안전성 국제동향3 ————— 5
- III. 기관별 코로나19백신 안전성 관련 업무 소개 ————— 13
- IV. 코로나19백신 안전성 연구센터 동향 ————— 18
 - 1. 역학연구부
 - 2. 임상연구부
 - 3. 4차포럼 결과요약



대한민국의학한림원
National Academy of Medicine of Korea



질병관리청
Korea Disease Control and
Prevention Agency



인구집단에서 특정 요인이 건강결과의 원인임을 증명하기 위해서, 이상적으로는 동일한 사람 (개인 또는 인구집단)에게 요인에 노출이 되는 상황과 노출되지 않는 상황이 동시에 관찰되어야 할 것이지만, 이러한 반사실적(counterfactual)인 상황은 실제 현실에서 관찰될 수가 없다.¹⁾ 따라서, 역학 연구에서는 유사한 특성을 가진 인구집단에서, 유사한 환경 하에 노출과 비노출 시 질병발생률을 관찰하여 비교하는 방법을 취하게 된다. 그 결과 역학연구에서는 요인과 건강 결과 간의 연관성(association)을 산출하게 되며, 이는 동일 대상에서 요인에 대한 '노출'과 '비노출' 시 질병발생률을 비교하여 직접적으로 판단할 수 있는 인과성(causation)과는 다르다.²⁾ 즉, 유사하지만 동일하지는 않은 대상과 환경이라는 조건 때문에 각 군간 차이 나는 변수들에 의해 교란효과 및 매개효과 등이 발생하게 되며, 따라서 역학연구 결과 얻은 연관성을 인과성으로 해석할 수 있으려면, 관찰된 연관성이 각종 비뿔림과 우연에 의한(통계적 유의성) 것이 아님을 확인한 후, 인과성 판단의 기준을 충족하는 지 여부를 판단하여야 한다.

이와같이 인구집단을 대상으로 한 역학적 연구에서의 인과적 연관성 여부는 일반적으로 다음과 같은 3단계를 거쳐 진행된다. 첫째 단계에서는 통계적 관련성을 검정한다(statistical association). 이 과정에서 통계적으로 유의한 관련성이 관찰되면, 둘째 단계인 비 인과적 관련성(non-causal association)을 배제하고자 한다. 이는 수행된 역학연구와 그 결과해석에서 내적 타당성(internal validity)을 저해하는 여러 비뿔림과 교란요인의 영향을 평가하고 보정한다. 백신접종 포함 모든 약물역학연구 수행에서 검토되어야 하는 비인과적 요인들은 별도로 제안되고 있다.³⁾ 끝으로, 확인된 연관성(association)이 과학적 근거(scientific evidence)가 될 수 있는 지 여부를 적절한 평가 가이드라인(guidelines)을 적용해 인과적 추론을 하게 된다.

이러한 인과적 관련성 평가 가이드라인에는 Expert Committee of US Surgeon General criteria,⁴⁾ Bradford-Hill criteria,⁵⁾ Howick's revision of Hill's guideline for causation,⁶⁾ 그리고 WHO에서 2019년 발간한 백신접종 후 이상(또는 유해)사례(adverse event following immunization, AEFI)에 대한 인과성 평가 매뉴얼⁷⁾에서 제안한 Modified Bradford-Hill Criteria 등이 활용된다. WHO 매뉴얼에 따르면, 인과성 평가(causality assessment)는 AEFI 관련 자료의 체계적 평가를 통해 인과적 연관성의 개연성(likelihood)을 정하는 것을 목적으로 한다고 정의한 바 있다. 즉 인과성 평가는 백신과 부작용간의 관련성을 '증명하거나 부정'하는데 있지 않고, 연관성의 확실성 수준(level of certainty)을 결정하는 데 활용하는 것이라 하고 있다. 이 매뉴얼에서는 인과성 평가를 하기 전 아래와 같은 4가지 조건에 주의할 것을 요구하고 있다.



코로나19 COVID-19 Vaccine 백신안전성연구센터 Safety Research Center

첫째, 불충분한 자료로 선부른 평가는 이상사례 여부의 분류를 오도할 수 있기에 부정확한 자료로 인과성 평가를 시도하여서는 안된다.

둘째, 평가에 포함되는 사례의 모든 구체적 정보가 평가시 활용될 수 있어야 한다.

셋째, 이상사례가 의문시 되는 질환에 대한 타당한 진단(valid diagnosis)이 반드시 내려져야 한다.

넷째, 사례가 검토중인 백신이 해당 부작용 발생 전에 투여되었음이 확인되어야 한다.

미국의 의학한림원(Institute of Medicine, National Academy of Medicine의 전신)에서 2012년에 발간한 백신의 부작용 관련한 위원회 보고서⁸⁾에서도 역학적 접근(epidemiologic approach)와 기전적 접근(mechanistic approach) 사이의 협력을 강조하면서, 인과성에 관한 과학적으로 인정될 수 있는 결론에 도달할 자료가 충분하지 않을 경우에는 그 관련성 여부에 대해 언급 자체를 지양할 것을 권하고 있다. 즉, 모든 증거가 다뤄지기 전까지는 인과성이 있거나 없다고 전제해서는 안된다고 하고 있다(position of neutrality).

특히, WHO에서 Hill's criteria 를 백신접종후 이상(유해)사례 인과성 평가에 수정 적용해 제안한 5가지 기준, 즉 일관성(consistency), 연관성의 크기(strength of association), 특이성(specificity), 생물학적 개연성(biologic plausibility), 그리고 시간적 관련성(temporal relation)도 비판적으로 수용되어야 한다고 지적되고 있다. 대표적인 이론역학자인 Rothman 과 Greenland 는 일찍이 연관성과 인과성의 연결이 단순하지 않음을 조목 조목 비판한 바 있다.⁹⁾ 그들은 최근의 역학연구에서는 상대위험도가 작은 연구결과들이 많이 보고되고 있고, 특정 요인과 결과요인과의 독립적인 연관성의 크기는 인구집단별로 서로 다른 요인의 수준에 따라 달라질 수 있다고 하였고(strength of association), 연구대상과 연구방법에 따라 서로 다른 종류의 바이어스와 교란요인의 작용할 수 있기에 연구간 일관성은 보장될 수 없고, 오히려 일관성 없음은 결과에 영향을 미치는 다른 구성요인(component causes)이 있을 수 있다는 의미 있는 시사점을 줄 수 있다고 하였다(consistency). 또한, 많은 질환들이 다양한 요인에 의해 발생한다는 점에서 one-to-one 대응이라는 특이성은 오히려 흔하지 않다고 하였다(specificity). Bradford Hill 자신도 (인과적 기준의 하나로) 요구할 수 없는 특성이라고 인정한 생물학적 개연성(biologic plausibility)은 당시의 생물학적 지식에 의존하고, 너무나 종종 논리나 자료보다는 이전의 신념에 기반하고 있다고 하였다. 이들이 받아들인 유일한 기준은 인과성의 시간적 선후 관계이다.



그렇다고 해서 시공간적 제약이 주는 현대 과학의 본원적 한계에 갇혀 인과성에 대한 모든 판단을 내리지 말아야 한다고 할 수는 없다. 오히려, 역학연구에서 주로 다루는 환경적 위험요인과 건강결과에 대해 예방적 정책 수립을 위해서는 연관성을 인과성으로 진전시켜 나가는 학술적 노력이 꼭 필요하다 할 수 있다. 이는 백신접종에 따른 이상사례와의 타당한 연관성(valid association)을 밝혀내고, 이를 기반으로 인과성 평가의 시도에도 공히 적용되어야 한다. 그러나, 인과성 자체는 해석(interpretation)이지 실재(entity)가 아니기에, 인과성 여부 평가에 적용하고자 하는 기준(causal criteria)은 이러한 판단의 보조(aids to judgement)로 받아들여야지, 현실의 중재(arbiters of reality)¹⁰⁾가 되어서는 곤란하다 할 수 있다.

[참고문헌]

- 1) Höfler M. The Bradford Hill consideration on causality: a counterfactual perspective. *Emerging Themes in Epidemiol* 2005;2.
- 2) Maldonado G and Cox LA. Causal reasoning in epidemiology: Philosophy and logic. *Global Epidemiol* 2020;2.
- 3) Langan SM et al. The reporting of studies conducted using observational routinely collected health data statement for pharmacoepidemiology(RECORD_PE). *BMJ* 2018;363.
- 4) U. S. Surgeon General's Advisory Committee on Smoking and Health. *Smoking and Health: Report of the Advisory Committee to the Surgeon General of the Public Health Service* Washington, D.C: U.S. Department of Health, Education and Welfare, Public Health Service; 1964.
- 5) Hill AB. The environment and disease: association or causation? *ProcR SocMed.* 1965;58(5):295-300.
- 6) Howick J et al. The evolution of evidence hierarchies: what can Bradford Hill's 'guidelines for causation' contribute ? *J R Soc Med* 2009;102:186-194.
- 7) WHO. Causality assessment of an adverse event following immunization (AEFI): user manual for the revised WHO classification, 2nd ed., 2019 update
- 8) Institute of Medicine. 2012. *Adverse effects of vaccines: Evidence and causality.* Washington, DC: The National Academies Press.
- 9) Rothman KJ and Greenland S. *Modern epidemiology*, 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1998.
- 10) Lucas RM and McMichael AJ. Association or causation: evaluating links between "environment and disease". *Bulletin of the WHO* 2005;83(10).



II. 코로나19백신안전성 국제동향3 : 국내외 코로나19백신 안전성 감시체계

들어가는 글

대중의 신뢰를 얻고, 유지하기 위해 백신도입 후 백신 안전성 관리는 중요하다. 그래서 많은 국가들은 백신허가 후 백신 안전성을 관리하는 모니터링 체계를 운영한다. 이번 뉴스레터에서는 코로나19백신 안전성 감시체계에 대해서 세계보건기구(World Health Organization, 이하 WHO)가 권고하고 있는 사항은 무엇이고, 주요 국가의 감시체계는 어떻게 구성되고 운영되는지 살펴보았다. 안전성 감시체계로 해당 이상사례가 백신으로 인한 것이라고 결론지을 수는 없다. 이것은 다음 호에 살펴볼 인과성 평가체계에서 좀 더 자세히 다뤄질 것이다.

국제 동향 1: 세계 코로나19백신 접종 동향 및 백신 안전성 관리

국제 동향 2: 국내외 백신 도입 과정

국제 동향 3: 국내외 코로나19백신 안전성 감시체계

국제 동향 4: 국내외 예방접종 후 이상사례 인과성 평가체계

국제 동향 5: 국내외 코로나19 예방접종 피해보상 체계

국제 동향 6: 백신 안전성 관리를 통한 백신접종 망설임 해소

국제 동향 7: 국내외 백신 안전성 국제적 동향 고찰에서의 시사점

목글

1. WHO의 코로나19백신 안전성 감시매뉴얼¹⁾

WHO는 2020년 12월에 'COVID-19백신: 안전성 감시 매뉴얼'이라는 제목의 문헌을 발간하였다. 이 문헌을 통해 WHO는 코로나19백신 전반적 정보 제공을 시작으로, 우선순위 집단의 안전성 문제와 예방접종 전략, 이해관계자들 규명, 이해관계자들과 협력하여 코로나19백신 안전성 데이터 관리의 가이드라인 제공, 코로나19백신 약물감시 준비요소 정의, 근거기반 결정지원, 의사소통에 대한 가이드를 제공하고 있다.

1) 코로나19백신 안전성 확보 위해 고려해야 할 것들

국가 규제 당국은 백신이 허가되기 전에 안전성 데이터를 면밀하게 살펴봐야 하고, 효율적인 백신 안전성 감시체계를 마련해야 한다. 이 감시체계는 임상시험을 통해 밝혀진 예방접종 후 이상사례와 밝혀지지 않은 드문 이상사례 모두를 규명할 수 있어야 한다. 또 지역특성별 혹은 특정그룹에 사용되는 예방접종 전략이 다르기 때문에, 예방접종 후 이상사례 감시도 이들의 특성을 고려하여야 한다. 한편, 각 지역 현장 및 현장 인력들은 백신 안전성 감시를 위한 국가 가이드라인 및 프로토콜을 잘 숙지하여야 한다.



2) 코로나19백신 안전성 감시 이해관계자들

코로나19백신은 비교적 짧은 시간 안에 다양한 백신이 생산되고, 다양한 현장에서 대규모로 사용되어 진다. 그러므로 안전성 데이터 공유와 효과적인 백신 안전성 및 효과성이 확인되기 위해서는 국제적 협력이 필수이다. 코로나19백신 안전성 감시를 위해서는 광범위하고 시기적절한 국가 간, 지역 간, 국제적 이해 관계자들의 협력이 요구되므로, 각 이해관계자들과 그들의 책임에 대해서 규명하는 것이 필요하다. 이들은 관련 데이터 및 정보를 공유하고, 코로나19백신 안전성 감시의 효율적인 관리를 위해 협력해야 한다.

3) 각 국가별 감시체계 확립

백신 안전성 감시 활동의 종류와 범위는 각 나라의 사용 가능한 자원과 기존 감시체계의 발전 정도에 따라 다르다. 각 국가는 코로나19와 관련된 문제를 해결할 수 있도록 예방접종 후 이상사례 감시체계를 조정하면서 기존의 수동적인 이상사례 보고시스템을 강화해야 한다. 특히 이해관계자들이 정보를 공유할 수 있도록 조정하는 역할이 필요하다. 특정 그룹을 적어도 일년 간 추적 조사하여 장기 이상사례를 감지할 수 있도록 하고, 이상사례에 대한 의사소통과 대중들의 우려에 대한 반응도 빠르게 진행되어야 한다.

4) 예방접종 후 이상사례 모니터링 및 관리

감시체계는 코로나19백신 접종이 시작되기 전에 준비되어야 한다. 대중의 우려를 야기할 수 있는 이상사례 및 기타 안전성 문제를 감지하고 대응할 수 있는 충분한 자원이 있어야 한다. 코로나19백신 접종시 나타난 이상사례가 백신에 의한 것인지 아닌지 명확히 구별하는 것은 쉽지 않다. 코로나19백신 접종은 정기적인 예방접종에 비해 오류와 불안으로 인한 반응이 발생할 확률이 높다. 이상사례 감지는 먼저 정기적인 수동감시를 통해 시행되어야 한다. 백신접종 수여자, 아동의 보호자, 의료인력 및 직원, 의료기관은 이상사례를 감지하면 이를 보고하게 된다. 한 국가에서 여러 개의 코로나19백신이 동시에 사용 가능하기 때문에 이상사례 보고 시 일반적으로 보고되는 정보 외에 백신 브랜드명, 제조사, 배치번호를 포함해야 한다. 가능하면, 이상 반응 데이터를 수집 분석, 처리하는 도구로는 기존에 있던 도구를 사용하고, 필요시 수정하여 사용할 것을 권고한다. 모든 국가는 코로나19백신 도입 전에 인과성 평가를 위한 위원회를 조직하고 시스템을 마련해야 한다. 위원회는 다학제로 이뤄져야 하고, 코로나19백신이 모든 연령대에서 사용되기 때문에 성인 및 노인 전문가도 포함하고 있어야 한다. 위원회에 의해 평가된 이상사례에 대해서 의사소통 할 책임자도 지정해야 한다.

5) 특별이상사례에 대한 모니터링 및 관리

코로나19백신 도입 전에 먼저 특별이상사례 목록을 정해놓으면, 국가 및 지역이 예상되는 이상사례를 모니터링하고, 프로토콜을 규정하고, 필요한 도구를 준비하며, 관련 인력들을 훈련시키



는 등 여러가지를 원활하게 한다. 능동적 감시체계를 작동시키기 전에 예방접종 후 이상사례를 감지할 수 있는 효율적인 수동적 감시체계를 갖춰야 한다. 코호트 이벤트 모니터링 (CEM), 표본감시, 데이터 연계, m-Health 및 e-Health 등 다양한 방법으로 코로나19 백신관련 이상사례 정보를 수집할 수 있다. 능동감시체계는 지연된 특별이상사례, 심각한 특별이상사례, 특정집단의 특별이상사례를 감지하는 데에 사용될 수 있다. 이 감시는 백신접종 여부와 상관없이 미리 규정한 항목, 집단에 대해 이뤄져야 한다. 코로나19백신 접종자와 비접종자간의 특별이상사례를 조사하면 코로나19백신과의 인과성 조사가 더 필요할지 확인할 수 있다. 이상사례가 감지되면 국가규제당국, 백신 제조사, WHO에 알려야 하고, 해당 이상사례가 추가 확인이나 연구가 필요한 상황인지를 다른 국가 및 국제적 전문가와 논의할 수 있어야 한다. 임신부, 태아, 신생아는 임상시험에 포함되지 않은 그룹이기 때문에 예방접종 후 추적조사를 해야 하고, 각 지역사회 및 모든 이해관계자들은 감지된 이상사례, 인과성 평가 및 결과의 최신 정보들을 알고 있어야 한다.

6) 안전성 데이터관리시스템, 백신 도입 후 평가방법

예방접종 후 이상사례 및 특별이상사례 데이터 처리 및 백신안전성 감시체계 수행 모니터링은 감시체계의 효율적 기능을 위해 중요하다. 데이터 공유는 종합적인 지식을 창출하여 코로나19 백신 도입 및 사용 전략에 대한 의사결정을 빠르게 할 수 있게 하므로 중요하다. 데이터가 공유될 때, 데이터 신뢰성, 정보보호, 자율성, 자주권, 정보공유에 대한 이득을 고려해야 한다. 정기적 예방접종이 코로나19백신 접종 중에도 계속될 것이기 때문에 백신안전성 감시체계는 코로나19 백신뿐 아니라 모든 백신에 대한 정보를 수집해야 한다. 예방접종 후 이상사례에 대한 각 안전성 보고는 WHO global database, VigiBase에 보내져야 한다. 이 database는 국가적, 지역적, 국제적 안전성 문제 및 조짐을 파악하는 데에 사용된다. 안전성 데이터는 각 지역 데이터베이스와 사후 연구의 데이터로도 사용될 수 있다.

백신도입 후 안전성 연구는 허가 전 임상시험에 참여하지 않았던 집단에게 특히 중요하다. 백신 도입 후 평가연구 디자인은 여러 가지로 진행될 수 있는데, 각각 장단점이 있기 때문에 여러 가지 방법을 고려해야 한다. 또한 보건의료자원 사용의 변화로 인한 영향과 특별관심이상사례 보고 규정 평가도 필요하다.

7) 코로나19백신 안전성 감시를 위한 제약업계와의 협력

제약업계는 백신 및 치료법의 신속한 개발, 안전성 감시활동, 정기적인 안전성 보고서를 통한 코로나19백신 안전성 확보에 있어서 중요한 역할을 한다. 백신제조사는 코로나19백신의 위해성관리계획(RMP)을 위해 기존 포맷을 사용하도록 권장된다. 국가는 WHO나 특정규제당국에 의해 검증된 위해성관리계획을 사용하도록 권장된다. 데이터는 국가예방접종프로그램, 국가규제당국, 백신 제조사, WHO 사전 심사팀, Vigibase로 공유되어야 한다.



8) 규제 의존 및 워크셰어링(Work-sharing)

규제 의존이란 국가규제당국이 다른 국가규제당국이나 신뢰성 있는 기관의 평가 결과에 가중치를 두고 고려하여 의사결정을 하는 것이다. 국가규제당국 간의 규제 의존 정도는 독립적 의사결정부터(비의존) 상호인정(완전 의존)까지 있을 수 있다. 워크셰어링은 두 개 이상의 국가규제당국이 특정 규제 업무를 하기 위해 업무를 나누는 과정을 말한다. 규제 의존과 워크셰어링은 규제 역량이 제한적인 나라에서 특히 강조된다.

코로나19 팬데믹 상황에서, 규제 의존을 생각해볼 수 있다. 이는 규제 효용을 향상시켜 적시에 코로나19 백신을 사용할 수 있게 하고, 효과적인 코로나19 백신 안전성 모니터링 및 위험성 최소화를 가능하게 할 것이다. 지역 차원의 워크셰어링은 효과적인 규제 관리에 중요한 과정이 될 것이다. 워크셰어링 업무의 예로는, 위해성관리계획 검토, 허가 후 안전성 연구 공통 서식 사용, 안전성 데이터 공동 검토, 그리고 약물 감시 조사가 있다.

9) 코로나19 백신 안전성 의사소통

대중의 신뢰를 확보하고 유지하기 위해 효과적 의사소통이 중심 역할을 한다. 이를 위해 전략이 세워지고 필요한 자원들은 준비되어야 한다. 가능하다면, 의사소통 전략이 코로나19 백신 접종 전에 세워져야 효율적이다. 백신 안전성 인식은 복잡하고, 다양한 요소들이 얽혀 있다. 백신 안전성 의사소통의 목표는 코로나19 백신 안전성에 관한 시기적절하고 정확하고 믿을 수 있는 정보를 접할 수 있게 하는 것뿐만이 아니라, 개개인이 코로나19 백신에 대해 근거 있는 의사결정을 하도록 역량을 강화하는 것이다. 시기적절한 반응 및 정기적 업데이트는 부정확한 정보가 들어오는 것을 막을 수 있다. 적절하고 빠른 의사소통을 하기 위해 의사소통 팀은 백신 안전성 계획 및 의사결정 활동과 통합되어야 한다. 잘 관리되지 않는 코로나19 백신 안전성 이슈들은 부정적인 여론을 형성할 것이기 때문에, 의사소통 전략으로서, 가능한 위험요소를 규명하고 모니터링하는 것은 중요하다. 또한 특정 집단을 규명하고 그 집단을 향한 메시지를 전달하는 것도 필요하다. 이해관계자들 및 기자들과의 협력, 정기적인 정보 전달, 소셜 미디어 이용으로 대중들과 빠르게 소통할 수 있다. 그래도 부정적인 의견들을 피할 수 없다. 부정적인 반응에 대해 반응할지를 결정할 때, 이용 가능한 자원, 기회비용과 그 의견의 영향을 따져봐야 한다.

2. 각 국가별 백신 안전성 감시체계

1) 미국²⁾

미국은 코로나19 백신 안전성을 위해 다음의 도구를 사용하고 있다. v-safe, Vaccine Adverse Event Reporting System(VAERS), COVID-19 Vaccine Safety Monitoring Systems for Pregnant People. v-safe는 코로나19 백신 접종을 한 사람들을 등록하여, 스마트폰에서 빠른 건강 체크를 하게 된다. 사람들은 부작용이 있을 시 해당 정보를 공유할 수 있고, CDC는 건강 이상을 보고한 사람에게 연락하여 추가적인 정보를 얻어 VAERS에 보고하게 된다. VAERS는 국가 조기발견시스템으로, 백신접종 후 일어나는 이상사례 모니터링을 위해 사용된다. 누구나 이 시



시스템에 신고할 수 있으며, CDC와 FDA는 일반적이지 않은 패턴이 있는지 검토하여, 추가 조사가 필요한 문제인지 살펴봐야 한다. VAERS가 백신과의 인과성을 판단할 수는 없고, CDC가 CISA project 혹은 VSD(Vaccine Safety Datalink)를 이용하여 추가 연구를 하게 될 것이다. CISA project는 CDC와 7개의 의학연구 센터와의 협업 프로젝트로, 백신안전성에 대해서 보건의료전문가 및 건강 부서에게 자문을 하여 임상연구를 수행하고 안전성 이슈 조사를 돕는다. Vaccine Safety Datalink(VSD)는 CDC와 9개의 보건의료기관이 협업하여, 참여지역은 환자 백신 및 전자건강기록 데이터와 연결된다. CDC는 백신안전성 이슈와 연구가 필요한 지 보기 위해 데이터를 모니터한다. CDC는 임신 중 혹은 바로 전에 코로나19백신을 맞은 사람들을 따로 v-safe COVID-19 Pregnancy Registry에 등록한다. 이후 CDC는 등록된 자들에게 백신안전성을 지속적으로 확인한다.

2) 유럽연합³⁾

유럽의약청(EMA)은 유럽 국가들의 약물감시 시스템을 협조하고 지원하고 있다. EMA가 코로나19백신 안전성 문제의 모니터링에 주요하게 사용하고 있는 도구는 EudraVigilance, Observed-to-expected analyses, Reporting rates, 관찰연구들이다. EudraVigilance는 유럽경제지역에서 허가된 의약품에 대한 의심 가는 이상사례 정보를 수집하고, 관리하고 분석하는 시스템이다. 중대한 안전성 문제가 있을 경우엔 각 국가의 담당 부서나 의약품 판매자가 15일 이내로 EudraVigilance에 보고한다. 코로나19백신의 경우엔 가능한 더 빠른 시일 내에 보고하기를 권하고 있다. EudraVigilance에서 신호 감지는 보고된 이상사례의 오즈비, 임상적 판단을 종합적으로 진행한다. 이는 주기적으로 진행되고, 보고된 이상사례에 대한 요약된 정보가 제공된다. 보통 신약의 경우 격주로 이 모니터링이 진행되는데, 코로나19백신의 경우 초반에 매주 진행되었다. 특별관심이상사례에 대한 모니터링을 위해 SPEAC에서 개발한 특별이상사례 목록을 기반으로 해당 백신에 대한 목록을 개발한다. 백신 접종이 시작 초반에는 어느 정도 근거가 마련되기까지 거의 실시간으로 목록에 있는 특별이상사례를 모니터링 한다. Observed-to-expected (O/E) 분석은 수집된 데이터에서의 관찰된 이상사례 케이스 수를 기대하는 케이스의 수와 비교하는 것이다. 이 작업은 EMA에서 시행하고, 여기서 관찰된 수는 EudraVigilance에 실시간 보고된 케이스를 바탕으로 한다. 평소 발생률은 Utrecht 대학병원과 VAC4EU가 함께 진행한 ACCESS프로젝트에 의해 마련되었다. 이 프로젝트에서 다루지 않은 케이스의 경우, EMA에서 접근 가능한 보건의료 데이터를 통해 정의하였다. Reporting rates는 케이스의 기본 정보를 줌으로써 케이스를 맥락과 관련 지어 생각하기에 유용한 도구이다. 이를 통해 EMA는 시간에 따른 경향을 살펴보고, 약물 규제의 영향, 또 인구 특성별 백신 반응의 차이를 탐색한다. 하지만 고위험군을 고려할 수 없고, 각 연령대별 혹은 위험군 별 백신 접종 스케줄이 다르다는 것을 고려할 수 없다. 안전성 감시에서의 관찰 연구는 허가 후 약품에 대한 연구로, 보통 백신 제조사에서 진행된다. 코로나19백신의 경우 EMA에서도 독립적으로 수행할 수 있는 권한이 주어져, 임산부, 아동, 청소년 등의 인구집단의 정보를 가지고 안전성 모니터링을 수행하고 있으며, 다국적 연구, 다른 국가와 협력한 국제 연구 등도 진행 중이다.



3) 영국⁴⁾

영국에서의 안전성 감시는 의약품·건강관리제품규제청 (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, 이하 MHRA)과 협력하여 시행되고 있다. 먼저 (1) 신호감지는 허가 전 임상시험, Yellow Cards reports의 MHRA 평가, 능동적 코호트 추적관찰, 다른 국가나 전문가에게서 받는 정보로부터 할 수 있다. 영국보건당국은 MHRA, 보건안전연구부서와 Clinical Practices Research Datalink(CPRD)를 이용하여 사전에 선택된 특별관심 이상사례에 대한 안전성 신호감지를 한다. 또한 영국 보건당국과 MHRA는 보고된 이상사례의 수와 기대되는 수를 비교한다. 기본 발생률은 병원입원정보를 이용한다. (2) 신속 평가는 완전한 역학연구를 진행하기 전에, 감지한 신호를 조금 더 자세히 살펴보기 위해 진행된다. 정기적으로 수집되는 대규모 국가 데이터를 사용한 연구가 진행된다. 보통은 백신도입 전과 후의 질환 트렌드를 비교하는 데에 쓰이며, 이 연구는 인과관계나 위험률을 정의할 수는 없다. 하지만 빠른 탐색적 연구가 가능하다. (3) 신호 평가는 감지된 신호가 백신과 연관이 있는지, 위험성은 얼마나 되는지 평가하기 위해 진행된다. 연구디자인은 여러가지 형태로 진행되고 병원 질환 데이터를 국가 예방접종관리시스템과 연결해서 혹은 개인 예방접종 이력을 사용해서 평가하게 된다. (4) 임신부 백신 안전성 모니터링은 영국보건당국이 이미 임신부를 위한 MMR, 수두 백신 관련 감시체계, VIP(Vaccination in pregnancy)를 확립하였기 때문에, 같은 방식을 이용한다. 보건의료기관에서 임신부에게 백신접종을 했을 경우 감시체계에 보고를 하게 되어있고, 출산 후 10주까지 추적관찰을 하게 된다. 수집된 정보는 MHRA와 영국 기형학 정보서비스(Uktis)에 보고되고, 모든 정보는 영국 보건당국에 전달된다.

4) 호주⁵⁾

호주의 수동감시체계는 AEFI와 DAEN이 있고, 능동감시체계로는 AuxVaxSafety와 PAEDS(Paediatric Active Enhanced Disease Surveillance)가 있다. AuxVaxSafety는 2014년부터 인플루엔자 백신 및 국가 예방접종 프로그램 백신의 안전성을 모니터해오고 있다. 이번에 코로나19백신 이상사례 감시도 하게 되었다⁶⁾. 문자나 이메일을 전국의 백신접종 한 사람들에게 보내어 정보를 수집하고, 이를 정기적으로 웹페이지에 업로드하며, 주간 분석결과를 보건당국 및 식약처에 전달한다. PAEDS는 병원기반 감시체계로, 특정 간호사가 병원 입원기록, 의무기록, 임상 결과 데이터를 살펴보고, 역학적 분석 및 케이스 리뷰를 하여, 연간 보고서를 발간한다.

5) 일본⁷⁾

일본에서는 신호감지를 주로 ICSR(Individual case safety reports)정보를 기반으로 진행한다. 보통 ICSR에서 보고된 수가 쌓이고, 특히 임상적으로 연관성이 있다고 여겨지면, 해당 이상사례는 백신에 대한 안전성 신호로 여겨진다. 코로나19백신 강화시스템으로서의 PMDA는 둘 이상의 임상전문가와 함께 이상사례를 검토하고 평가한다. 그 후 인구기반 검토를 통해 신호 보강을 하게 된다





6) 한국⁸⁾

한국 예방접종관리시스템은 백신과 이상사례 보고를 등록하여 관리하고, 국내 백신 수급도 관리하는 통합적인 시스템이다. 국내 의사들은 감염병 예방 및 관리법에 따라 예방접종 후 이상사례를 보고해야만 한다.

맺는 글

코로나19백신 안전성 관리의 WHO의 가이드라인, 해외 주요 국가들의 안전성 감시체계를 살펴 보았다. 한국의 백신 이상사례 수동감시체계는 예방접종 후 이상사례로 의료기관에 방문한 사람들만을 대상으로 하기 때문에 과소 측정될 수 있다. 혹은 이번 코로나19 팬데믹 상황에서는, 새로운 백신 도입에 관심이 집중되어, 보고되는 숫자가 높아졌을 가능성도 있다. 때문에 효율적인 백신 관리를 위해 수동 감시체계 외의 다른 감시체계가 필요하다. 이상에서 살펴본 WHO 가이드라인과 다른 국가들에서 운영 중인 시스템을 참고로 국내에서 필요한 것들을 생각해볼 수 있다. 먼저, 특정 집단(예. 임산부, 태아 등)에게 초점을 둔 감시체계가 고려되어야 하고, 스마트폰 등을 활용한 eHealth, mHealth도 활용 가능한 자원임을 알 수 있다. 무엇보다 종합적이고 효과적인 감시체계를 확립하기 위해 인구기반 데이터, 병원 내 데이터 등이 적절하게 사용될 수 있도록, 이해관계자들 간의 협력이 선행되어야 할 것으로 보인다.

[참고문헌]

- 1) WHO. COVID-19 vaccines: safety surveillance manual, second edition. Geneva: World Health Organization; 2021. Available from: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240032781>
- 2) CDC. Ensuring COVID-19 Vaccine Safety in the US. CDC Website; Dec.22. 2022 [cited March 11 2023] Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/safety.html>
- 3) Durand, J., Dogné, J.-M., Cohet, C., Browne, K., Gordillo-Marañón, M., Piccolo, L., Zaccaria, C. and Genov, G. Safety Monitoring of COVID-19 Vaccines: Perspective from the European Medicines Agency. Clin Pharmacol Ther. 2023 Dec. Available from: <https://doi.org/10.1002/cpt.2828>
- 4) Public Health England. COVID-19 vaccine surveillance strategy. Public Health England; March 2021. Available from: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/974300/COVID-19_vaccine_surveillance_strategy_March21.pdf



코로나19 COVID-19 Vaccine
Safety Research Center
백신안전성연구센터

- 5) Anastasia Phillips, Samantha Carlson, Margie Danchin, Frank Beard, Kristine Macartney. From program suspension to the pandemic: A qualitative examination of Australia's vaccine pharmacovigilance system over 10 years. *Vaccine*. Sep.2021; 39(40):5968-5981.
- 6) Deng, L., Glover, C., Dymock, M., Pillsbury, A., Marsh, J.A., Quinn, H.E., Leeb, A., Cashman, P., Snelling, T.L., Wood, N. and Macartney, K. The short term safety of COVID-19 vaccines in Australia: AusVaxSafety active surveillance. February – August 2021. *Med J Aust*. Aug.2022; 217: 195-202. <https://doi.org/10.5694/mja2.51619>
- 7) Yamaguchi, T., et al. Safety monitoring of COVID-19 vaccines in Japan. *The Lancet Regional Health – Western Pacific*. March 2022; 23: 1-11.
- 8) Oh HK, Kim EK, Hwang I, Kim TE, Lee YK, Lee E, Lee YK. COVID-19 vaccine safety monitoring in the Republic of Korea: February 26, 2021 to April 30, 2021. *Osong Public Health Res Perspect*. 2021 Aug;12(4):264-268. doi: 10.24171/j.phrp.2021.0157. Epub 2021 Aug 13. PMID: 34465075; PMCID: PMC8408414



III. 기관별 코로나19백신 안전성 관련 업무 소개

CIOMS Working Group on Vaccine Safety – CIOMS 백신 안전성 실무위원회	
설립 배경	<ul style="list-style-type: none"> • CIOMS는 국제 비정부 비영리 기관으로, 1949년에 WHO와 UNESCO가 공동으로 설립함. 현재 본부는 스위스 제네바에 위치하고 있음. • CIOMS 백신안전성 실무위원회는 공공보건기관, 규제당국, 산업계 및 세계보건기구의 Global Vaccine Safety Initiative(GVSI – 1월 25일 회의에서 소개)에 속하는 다양한 이해관계자 간 정보교환 및 상호작용을 위한 포럼을 제공하고 개발을 위한 "Think Tank"를 설립하기 위해 2013년에 설립됨. (현재는 위원회 활동을 하지 않음) • 백신 안전성 분야에서 기타 글로벌 조화 노력에 새로운 개념을 적용하고 제안함. • 실무위원회의 구성은 세계보건기구의 Global Vaccine Safety Blueprint과 그 실행 계획인 GVSI와 연계되어 있으며, 이는 백신 안전성 감시와 관련된 저소득 및 중산층 국가들의 활동을 지원하는 것을 목표로 함
목적	<ul style="list-style-type: none"> • 국가 규제기관, 다자간 기관 및 백신 제조업체 간의 보다 효율적이고 신속한 정보 수집 및 교환을 촉진 • 국가 규제기관, 다자 기관 및 백신 제조업체 간의 백신 안전성 모니터링 활동을 위한 조화 도구 및 방법의 사용에 대한 지침 문서를 개발 • 어려운 환경에서 백신 안전성 모니터링을 위한 메커니즘, 즉 최소한의 인프라를 가진 메커니즘을 제안
회원 구성	<ul style="list-style-type: none"> • 40명의 회원 및 자원이 제한된 환경에서 기관을 대표하는 회원을 포함하여, 민관 분야에 걸쳐 백신 안전에 관심이 있는 다양한 이해관계자들의 대안으로 구성
백신 관련 업무	<ul style="list-style-type: none"> • 백신 안전성에 관련된 자원이 제한된 국가에게 유용한 보고서 발행 • CIOMS Guide to Vaccine Safety Communication: 의약품 규제 당국, 예방접종 정책 및 프로그램 담당자 및 기타 이해관계자가 새로 개발된 백신의 출시, 새로운 국가, 지역 또는 인구에 현재 또는 활용도가 낮은 백신의 도입, 백신의 수명 주기 동안 발생하는 새로운 안전 문제의 처리 등을 다룰 때 직면하는 전략적 의사소통 문제의 개요 제공 • CIOMS Guide to Active Vaccine Safety Surveillance: 새로운 백신이 사상 처음으로 국가에 도입되고, 또 백신 안전성이 보장되어야 하는 전 세계의 많은 자원이 제한된 국가의 국가예방접종 프로그램과 규제 당국이 직면한 상황에 대한 가이드라인 제공
European Medicines Agency – 유럽 의약품청	
설립 배경	<ul style="list-style-type: none"> • 유럽 의약품청(EMA)은 의약품의 평가와 감독을 담당하는 유럽 연합의 기관 • EMA는 1995년 유럽연합과 제약산업의 자금지원과 회원국의 간접보조금으로 기존 국가 의약 규제 기관의 업무를 조화시키겠다는 명시적 목표를 위해 설립



CIOMS Working Group on Vaccine Safety – CIOMS 백신 안전성 실무위원회	
목적	<ul style="list-style-type: none"> • 유럽 연합(EU)의 공공 및 동물 보건의 이익을 위해 의약품의 평가 및 감독에서 과학적 우수성을 배양 • 의약품 개발 및 접근성 촉진 • 마케팅 승인을 위한 허가 지원서 평가 • 전체 라이프사이클에 걸쳐 의약품의 안전성 모니터링 • 의료 전문가 및 환자에게 정보 제공
코로나19백신 관련 업무	<ul style="list-style-type: none"> • 다음과 같은 여덟 가지의 방면에서 목록/정보 제공 및 업무 진행 • 연구과 개발 : COVID-19백신 개발자들에게 조언 제공 • 평가 중인 백신들 : 현재 EMA가 평가 중인 잠재적 COVID-19백신들 • 승인 받은 백신들 : EMA의 평가에 따라 EU에서 사용이 허가된 COVID-19백신들 목록 및 각 백신에 대한 자세한 정보제공 • 백신에 적용되는 법 조항 : 백신에 적용되는 법 조항에 따라 리뷰 • COVID-19백신 – key facts : 주요 정보 제공 • COVID-19백신 – 개발, 평가, 승인 및 모니터링 : 유럽 연합내 COVID-19백신 개발, 평가, 승인 및 모니터링에 대한 세부 정보 제공 • COVID-19백신 – 승인에 필요한 임상시험 : EMA가 백신의 안전성과 적절한 보호를 제공하며 적절한 품질을 제공할 수 있도록 하기 위한 연구에 대한 자세한 정보 제공 • COVID-19백신 안전성 : EU에서 승인된 COVID-19백신의 최신 안전정보(2020년 12월부터, 총 50개의 월간 업데이트 보고서 발행 – 최종본 2022년 12월) • 안전 정보: EMA는 EU에서 승인된 모든 의약품에 대해 그렇듯이 COVID-19백신 안전성에 대한 데이터를 모니터링하고 평가함 • EMA는 승인된 각 COVID-19백신에 대한 제품 정보와 알려진 부작용에 대한 최신 안전 정보와 개요를 모든 EU 언어로 제공함 • EMA 의 백신 안전성 모니터링 방식 : COVID-19 백신 안전성에 대한 EU모니터링 계획은 EMA가 유럽 연합내 개인과 의료 전문가들이 보고한 의심스러운 부작용을 모니터링하도록 하고 있음(관련 영상) • Eudra Vigilance라는 유럽 연합 데이터베이스는 이러한 보고서를 보유하고 있으며, 유럽의 약물 부작용 의심 데이터베이스는 유럽 연합 데이터 보호법을 고려하는 다양한 방법으로 이러한 데이터에 대한 공개 액세스를 제공함 • EMA의 PRAC(약물 감시 위험성 평가 위원회)와 국가 관할 당국은 조사가 필요한 새로운 안전 문제를 식별하기 위해 Eudra Vigilance를 지속적으로 모니터링하며, 이러한 신호를 안전성 신호로 다룸



코로나19 COVID-19 Vaccine 백신안전성연구센터 Safety Research Center

	<ul style="list-style-type: none"> • 안전성 신호를 평가할 때 PRAC는 일반 인구보다 더 높은 비율로 백신 접종자에게 발생하는 의료 사건과 같은 비정상적이거나 예상치 못한 패턴을 찾으며, 임상 연구, 역학 및 제약역학 연구, 의학 문헌 및 EU 외부 규제 기관의 정보와 같은 다른 증거 소스를 검토함 • 그런 다음 PRAC는 안전성 신호가 백신의 안전성과 유익성-위해성 균형에 어떻게 영향을 미치는지 결론을 내리기 전에 모든 결합 안전 데이터에 대한 강력한 평가를 수행함 • 필요한 경우, EMA는 의료 전문가와 환자에게 올바른 조언을 제공하기 위해 백신의 제품 정보를 업데이트하거나, 제조업체에 추가 연구를 수행하도록 요구하거나, 백신 사용을 제한하기로 결정할 수 있음 • 환자와 의료진이 COVID-19백신 접종 후 부작용이 의심되는 경우 국가 주무기관에 신고할 수 있는 방법에 대한 가이드라인 제공
<p>코로나19백신 안전성 관련 자료 및 보고서</p>	<ul style="list-style-type: none"> • COVID-19 vaccines : Monitoring vaccine safety and use in real life • Monitoring of COVID-19 medicines • European suspected adverse drug reactions database • European Vaccination Information Portal : Monitoring vaccine safety and reporting side effects • European Commission : Safe COVID-19 vaccines for Europeans • European Council : COVID-19: the EU's contribution to global vaccine solidarity • European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) : COVID-19 vaccine tracker

Brighton Collaboration (BC) – 브라이튼 콜라보레이션

<p>설립 배경</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 브라이튼 콜라보레이션(BC)은 의료 전문가들을 위한 비영리 글로벌 백신 안전 연구 네트워크로써, 공식적으로는 2000년에 설립되었지만, 설립 추진은 1년 전에 시작 됨(브라이튼 국제 과학 백신회의에서 Robert (Bob) Chen – 현재 BC의 - Scientific Director가 발표함) • 현재 본부는 미국 조지아주에 위치하고 있음. • Robert (Bob) Chen은 강연에서 국제적으로 통용되는 표준을 개발하여 백신 안전성 모니터링을 개선할 필요가 있다고 강조함
<p>목적</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 백신 안전성에 대한 지속적인 모니터링을 위한 표준화되고 검증된 객관적인 방법들을 제공(이러한 방법들은 국제 규제 및 공중 보건 기관에서 사용하도록 인정되고 권장 되어짐) • 백신의 유익성-위해성 비율을 평가함으로써, 백신 수급자와 보건당국 담당자들을 포함한 여러 이해 관계자들이 신뢰할 수 있는 안전 정보를 제공하는 것에 기여함



코로나19 COVID-19 Vaccine 백신안전성연구센터 Safety Research Center

<p>주요활동 분야</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. 기준 설정 <ul style="list-style-type: none"> · 사례 정의, 지침 및 프로토콜을 발행함으로써, 임상시험, 감시시스템 및 면허 후 임상연구 내 및 전체에 걸쳐 데이터 비교 가능성 향상 2. 임상 평가 <ul style="list-style-type: none"> · AEFI에 관해서는 신속한 대응이 요구된다. 신속한 정보 교환을 위해 커뮤니티 전문 지식을 활용함으로써, AEFI에 관한 신속한 대응을 가능하게 하며 개별 사례 관리개선 기여 3. 데이터 공유 <ul style="list-style-type: none"> · 허가된 백신과 인과적으로 관련된 예방접종 후 심각한 부작용은 일반적으로 드물지만(<1:100,000). 이러한 희귀성은 탐지 및 위험 분석을 어렵게 함 · 따라서 부작용의 위험성을 추정하려면 대규모 데이터 세트가 필요하며, 이를 위해 국제적인 공동 관측 연구의 수행을 촉진함으로써 위험성 평가 개선 4. 공신력 (대중의 신뢰) <ul style="list-style-type: none"> · 백신의 안전성에 대해 대중이 가지는 우려에 대한 이해 증진 · 공공 및 소셜 미디어 모니터링을 위한 새로운 방법을 조화시키고 개발하며 잘못된 정보에 대한 정보를 공유 5. 역량 강화 <ul style="list-style-type: none"> · 전문성, 최첨단 과학적 방법 및 유능한 인프라가 특히 개발도상국에서 제공될 수 있도록, 탁월한 네트워크에 기반한 지식 공유와 협업 프로젝트를 통해, 지역 백신 안전 전문성 강화
<p>코로나19백신 안전성 관련 자료 및 보고서</p>	<ul style="list-style-type: none"> · 공중보건, 임상치료, 학계, 규제기관 및 산업계의 57개국 500명 이상의 전문가가 참여하여 데이터 수집, 분석 및 프레젠테이션을 위한 표준화된 Case Definition(사례 정의) 및 지침을 개발 · BC 사례정의 형식: BC 사례정의 개발 및 출간과정에 관한 상세한 설명은 링크 참조
<p>BC 사례 정의</p>	<ul style="list-style-type: none"> · 형식: AEFI에 대한 4개의 섹션을 포함 <ol style="list-style-type: none"> ①필수 결정의 근거를 강조하고 작업 그룹이 특정 브라이언트 문서에 도달한 방법론을 간략하게 설명하기 위한 서문 ②현재의 과학적 증거와 다양한 연구 및 지리적 환경에서 이용 가능한 다양한 수준의 자원을 고려하여 3단계 형식으로 구성된 사례 정의 ③AEFI의 데이터 수집, 분석 및 프레젠테이션을 위한 지침 ④서문에서 논의되어진 부분들에 관한 참조 문헌 · 과정: 총 8개의 단계로 구성 <ol style="list-style-type: none"> ①주제 선택 (AEFI 우선순위 지정): 심각성, 보고 빈도, 대중의 관심 및 새롭게 부상하는 과학적 요구를 기반으로 함 ②Working Group(Volunteer 모집&그룹 구성): 웹사이트에 공지, 관련 과학 저자 연락 및 추천 요청을 통해 volunteers를 모집하며, 전문성과 지리적 위치의 균형 잡힌 구성을 기반으로 하여 그룹 구성



코로나19 COVID-19 Vaccine 백신안전성연구센터 Safety Research Center

	<p>③Exploratory Review-탐색적 검토 (인벤토리 & 평가): 관련 증거를 체계적으로 검색하고 편집하여 인벤토리를 작성하고, Working Group의 논의를 통하여 인벤토리를 평가</p> <p>④사례 정의 초안 (컨센서스): 초안 문서는 탐색적 검토와 그룹 컨센서스에 기반하여 작성됨</p> <p>⑤참조 그룹 (검토자 요청): 웹사이트에 공지, 관련 과학 저자 연락 및 추천 요청</p> <p>⑥Peer Review (조사&평가): 온라인 설문 조사를 통해 초안 문서의 구조에 대한 비판적 검토를 추진하며, Working Group은 수집된 설문 조사 데이터를 논의함</p> <p>⑦최종화(수정&조화/균일화): 초안은 참조그룹의 의견에 따라 수정되며, 최종 문서는 다른 사례정의 문서와 조화를 이루도록 함</p> <p>⑧유지/관리 (주기적 개정): 사례 정의 문서는 3-5년 간격으로 또는 새로운 과학적 정보가 제공되거나 문서의 평가 및 구현으로부터 중요한 피드백이 제공되는 시점에 개정됨</p>
<p>코로나19백신 관련 업무</p>	<ul style="list-style-type: none"> • BC는 글로벌 보건 태스크포스(TFGH)를 통해 Coalition for Epidemic Preparedness Innovations(CEPI)와 파트너십을 맺고 SPEAC(Safety Platform for Emergency vACines) 프로젝트를 통해 CEPI가 지원하는 백신의 안전성 평가를 균일하게 함. SPEAC 프로젝트는 코로나-19백신 안전성에 관한 임상시험과 약물 감시를 촉진하기 위한 자원과 도구를 개발함(각 항목에 대한 설명은 링크 참조) • 코로나-19 백신 관련 BC 자원과 도구 <ul style="list-style-type: none"> - SPEAC D2.4 Preliminary guidance on safety data collection for COVID-19 vaccine safety - COVID-19 AESI list: Literature Review and Quarterly Updates - COVID-19 VS Resource - 코로나19백신 관련 BC 업무에 관한 동영상 강의 - AESI Case Definition Companion Guides
<p>진행중/완료된 프로젝트</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Reactivation of the Brighton Collaboration Digital Innovations in Vaccine Safety (DIVaS) Working Group • CARESAFE • International Network of Special Immunization Services (INSIS) • Digital Innovations in Vaccine Safety (DIVaS) • Benefit-Risk Assessment of vAccines by TechnoLOgy (BRAVATO; ex-V3SWG) • Safety Platform for Emergency vACcines (SPEAC) • Global Alignment of Immunization Safety Assessment in Pregnancy (GAIA) • Systematic Observational Method for Narcolepsy and Influenza Immunization Assessment (SOMNIA) • Global Research in Paediatrics (GRiP) • Viral Vector Vaccines Safety Working Group (V3SWG)





IV.코로나19백신 안전성 연구센터 동향

1. 역학연구부

- 국외 규제기관의 코로나19백신 안전성 모니터링 및 규제 조치 현황: 횡단성 척수염을 중심으로 -

코로나19백신안전성연구센터 역학연구부는 지난 1월 31일 개최된 2차 포럼에서 코로나19백신과의 인과성 평가 결과를 발표한 질환 중 하나인 횡단성 척수염(Transverse myelitis)에 관련하여 국외 규제기관에서 수행한 규제적 의사결정 및 조치를 관련 근거와 함께 파악하였다.

미국에서는 아스트라제네카 백신에 대한 3상 임상시험 진행 중 영국 참여자에서 예상하지 못한 심각한 이상사례인 횡단성 척수염이 발생하여 2020년 9월 8일에 임상시험이 중단되었으나, 안전성 검토 결과 백신과의 직접적 연관성이 없는 것으로 판단하여 2020년 10월 23일 재개하였다¹⁾. 임상시험에서 횡단성 척수염이 발생한 사건 등의 이유로 2021년 8월 6일 미국 식품의약국(Food and Drug Administration, FDA)은 미국에서 아스트라제네카 사의 백신 Vaxzevria의 사용을 승인하지 않았다²⁾. 또한 FDA에서 mRNA 백신인 화이자-바이오엔텍 사의 Comirnaty와 모더나 사의 Spikevax를 완전히 승인하여 다른 백신에 대한 기관의 긴급사용승인 경로가 닫히게 되자, 아스트라제네카는 FDA에 Vaxzevria에 대한 승인 신청을 철회했다³⁾. 현재 미국에서 Vaxzevria의 사용은 승인되지 않았으며, Comirnaty와 Spikevax, 얀센 사의 바이러스 벡터 백신(COVID-19 vaccine Janssen)이 FDA의 승인을 받아 접종되고 있다⁴⁾. 얀센 백신의 경우 2021년 4월 13일에 얀센 백신을 접종한 여성에게서 혈전 발생으로 인해 중단되었지만⁵⁾, 2021년 4월 23일 미 보건당국은 백신의 효능이 위험보다 더 크다고 판단해 얀센 백신 접종 재개를 결정하였다⁶⁾. 현재 미국에서는 다양한 백신 안전성 감시 시스템을 활용하여 횡단성 척수염에 대한 안전성 모니터링을 지속적으로 실시하고 있다. 미국 Vaccine Safety Datalink(VSD)에서 Rapid Cycle Analysis(RCA)를 통해 매주 횡단성 척수염을 포함한 다양한 질환에 대한 코로나19 백신 안전성을 모니터링하고 있으며, 미국 질병통제예방센터(Centers for Disease Control and Prevention, CDC)와 FDA는 백신 이상사례 보고시스템인 Vaccine Adverse Event Reporting System, VAERS)를 활용하여 횡단성 척수염을 비롯한 특별관심 이상사례를 지속적으로 모니터링하고 있다⁷⁾. FDA Biologics Effectiveness and Safety(BEST)는 5-17세 인구의 건강보험 청구 데이터베이스와 예방접종 자료 시스템을 활용하여 횡단성 척수염에 대해서 기술적으로 모니터링하고 있다⁸⁾.

유럽에서는 2021년 10월 6일 유럽의약품청(European Medicines Agency, EMA)의 약물감시 위험평가위원회(Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC)에서 얀센 백신의 제품 정보에 부작용으로 횡단 척수염을 추가해야 한다고 권고하였다⁹⁾. 이는 2021년 8월 31일까지 전 세계적으로 3,300만 건의 얀센백신 접종이 이루어진 상황에서 자발적으로 부작용 보고된 사례들을 평가한 결과를 바탕으로 한 것이며, 이 가운데 10건의 사례는 백신과 인과적 관련 가능성이 있는 것으로 평가되었고, 1건은 인과적 관련 가능성이 상당한 것으로 평가되었다. PRAC에서 2022년



1월 10~13일에 진행된 회의 결과, Vaxzevria 및 얀센 백신의 제품 정보에 백신 접종 후 보고된 매우 드문 횡단성 척수염 사례에 대해 의료인과 접종자의 인식을 제고하라는 경고를 포함하고, 빈도를 알 수 없는 부작용으로 횡단성 척수염을 추가하도록 수정하는 것을 권장하였다¹⁰⁾. PRAC에서는 의심되는 부작용에 대해 EudraVigilance 및 과학적 문헌을 포함하여 전 세계적으로 보고된 사례에 대하여 가용한 정보를 Vaxzevria와 얀센 백신 모두에 대해 검토하였다. 그 결과 전 세계적으로 Vaxzevria가 1조 391억건, 얀센 백신이 33,584,049건 접종된 상황에서 총 38건의 횡단성 척수염 사례가 보고되었다(Vaxzevria 접종자: 25건, 얀센 백신 접종자: 13건). 이를 바탕으로 PRAC은 이 두 백신과 횡단성 척수염 간의 인과관계가 적어도 합리적인 가능성이 있다고 결론 지었으나 다만 두 백신의 유익성-위해성 프로파일(benefit-risk profile)은 변경되지 않았다¹¹⁾. PRAC은 2022년 1월 20일에 이전 회의의 평가에 따라 얀센 백신 및 Vaxzevria의 부작용으로 횡단성 척수염을 추가한 제품 정보를 업데이트하였으며, 일반적으로 보건의료 전문가나 환자가 자발적으로 보고한 자료에서 부작용 발생 빈도를 추정하기 어렵기 때문에 빈도 범주를 '알려지지 않은 빈도(unknown frequency)'로 설정 하였다¹²⁾.

영국 의약품규제청(Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, MHRA)은 백신 접종을 시작한 이후 코로나19백신에 대한 자발적부작용보고시스템인 Yellow Card reporting for the COVID-19 vaccines에 보고된 횡단성 척수염에 대한 모니터링을 지속적으로 수행하였다. 2022년 10월 26일까지 보고된 횡단성 척수염 사례는 Vaxzevria 접종 후 129건, Comirnaty 접종 후 42건, Spikevax 접종 후 8건이었으며, 치명적인 사건에 대한 보고는 없었다¹³⁾. MHRA는 영국에서 사용되는 모든 코로나19백신에 대한 횡단성 척수염의 발생률은 각 백신 별로 10만 건 당 1건 미만으로 극히 드물지만, 각 사례를 검토한 결과, Vaxzevria와 횡단성 척수염 사이의 연관성이 있다고 판단하였다. MHRA는 2022년 1월 26일에 Vaxzevria 1차 접종 후 횡단성 척수염이 발생한 경우, Vaxzevria 2차 접종을 받지 않을 것을 권고하였으며, 보건의료 전문가와 환자의 인식을 높이고 부작용의 심각성 및 예방 조치를 위해 근육 약화, 국소화 또는 방사성 요통, 방광 및 장 증상, 감각 변화를 포함하는 횡단성 척수염 관련 징후와 증상에 대해 Vaxzevria의 제품 정보를 업데이트 하였다¹⁴⁾.

국내 코로나19백신안전성연구센터는 코로나19백신과 급성횡단척수염 간의 연관성을 평가하기 위하여 질병관리청의 코로나19 예방접종 정보와 국민건강보험공단의 건강보험 청구자료를 연계한 자료원을 활용한 자기-대조 환자군(self-controlled case series, SCCS) 연구를 수행하였다. 분석 결과, 코로나19백신 접종 후 42일 이내에 급성횡단척수염의 발생 위험은 백신 플랫폼과 상관없이 통계적으로 유의하게 높은 것으로 관찰되었다. 질병관리청 예방접종피해보상전문위원회는 기존에 EMA 권고안 등을 참고하여 2022년 3월 14일부터 급성횡단척수염을 코로나19 바이러스백터 백신에 대한 '관련성 의심 질환'으로 추가하였으며, 2023년 1월 31일 발표된 코로나19백신안전성연구센터의 연구 결과를 근거로 2023년 2월 14일부터 mRNA백신 접종 후 발생한 급성횡단척수염 또한 '관련성 의심 질환'으로 추가 하였다¹⁵⁾.



코로나19 COVID-19 Vaccine 백신안전성연구센터 Safety Research Center

결론적으로, 국외 규제기관의 코로나19백신과 횡단성 척수염에 대한 규제적 조치를 살펴본 결과, 횡단성 척수염이 매우 드물게 발생하는 질환이기 때문에 대부분의 규제기관에서는 자발적 부작용 보고자료를 활용하여 제품 정보변경 등의 규제 조치를 수행한 것으로 확인하였다. 반면 우리나라 코로나19백신안전성연구센터에서는 전 국민의 예방접종등록자료와 건강보험청구자료를 연계한 자료를 활용하여 코로나19백신과 급성횡단척수염의 연관성을 확인하였고, 이러한 높은 수준의 역학적, 과학적 근거를 바탕으로 '코로나19 예방접종 관련성 의심질환'에 급성횡단척수염을 추가하여 의료비를 지원하는 등 규제 조치를 시행하였다.

코로나19백신 - 횡단성 척수염 관련 국내외 규제 조치 현황

한국	<ul style="list-style-type: none"> - 규제조치 현황 : [바이러스백터백신] 2022년부터 '관련성 의심 질환'으로 의료비 등 지원;[mRNA 백신] 2023년 1월 31일 발표한 코로나19백신안전성연구센터의 연구 결과를 근거로 예방접종 피해보상전문위원회의 심의를 통해 '관련성 의심 질환'으로 의료비 등 지원을 결정 - 규제조치 근거 : [바이러스백터 백신] EMA 권고안;[mRNA 백신] 코로나19백신안전성연구센터의 분석결과 - 규제조치 시행일 : [바이러스백터 백신] 2022년 3월 14일;[mRNA 백신] 2023년 2월 14일
미국	<ul style="list-style-type: none"> - 규제조치 현황 : [바이러스백터백신] FDA는 미국에서 아스트라제네카 백신 사용을 승인하지 않음;[mRNA 백신] 지속적인 안전성 모니터링 수행 중 - 규제조치 근거 : [바이러스백터 백신] 아스트라제네카 백신에 대한 임상시험 진행 중 횡단성 척수염이 발생하여 임상시험이 중단된 사건 및 관련 연구 - 규제조치 시행일 : [바이러스백터 백신] 2021년 8월 6일
유럽	<ul style="list-style-type: none"> - 규제조치 현황 : [바이러스백터백신] 아스트라제네카 백신 및 안센 백신 제품 정보에 부작용으로 횡단성 척수염 포함하고 빈도 범주를 '알려지지 않은 빈도'로 설정함 - 규제조치 근거 : [바이러스백터 백신] PRAC에서의 EudraVigilance 등 자발적 부작용 보고 사례에 대한 검토 결과 - 규제조치 시행일 : [바이러스백터 백신] 2022년 1월 20일
영국	<ul style="list-style-type: none"> - 규제조치 현황 : [바이러스백터백신] 아스트라제네카 백신 1차 접종 후 횡단성 척수염 발생 시 아스트라제네카 2차 접종은 권고하지 않고, 아스트라제네카 제품 정보에 '알려지지 않은' 부작용으로 횡단성 척수염 관련 징후와 증상에 대한 내용을 업데이트 함 - 규제조치 근거 : [바이러스백터 백신] MHRA에서의 Yellow Card 등 자발적 부작용 보고 사례에 대한 검토 결과 - 규제조치 시행일 : [바이러스백터 백신] 2022년 1월 26일

* FDA: Food and Drug Administration; PRAC: Pharmacovigilance Risk Assessment Committee; MHRA: Medicines and Healthcare products Regulatory Agency

<그림1> 국외 규제기관의 코로나19백신과 횡단성 척수염 간의 규제적 조치 현황



[참고문헌]

- 1) AstraZeneca Websites, "FDA authorises restart of the COVID-19 AZD1222 vaccine US Phase III trial", October 23, 2020. Available at: <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2020/fda-authorises-restart-of-the-covid-19-azd1222-vaccine-us-phase-iii-trial.html#>
- 2) FDA, "Coronavirus (COVID-19) Update: August 6, 2021", August 6, 2021. Available at: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-august-6-2021>
- 3) PHARMA, "AstraZeneca withdraws US COVID vaccine application, shifts focus to antibody treatment", November 10, 2022. Available at: <https://www.fiercepharma.com/pharma/astrazeneca-withdraws-us-covid-vaccine-application-focus-shifts-antibody-treatments>
- 4) 한국보건산업진흥원, 미국의 코로나19 백신 정책 동향 및 시사점. 2021.
- 5) CDC, "Joint CDC and FDA Statement on Johnson & Johnson COVID-19 Vaccine", April 13, 2021. Available at: <https://www.cdc.gov/media/releases/2021/s0413-JJ-vaccine.html>
- 6) FDA, "FDA and CDC Lift Recommended Pause on Johnson & Johnson (Janssen) COVID-19 Vaccine Use Following Thorough Safety Review", April 23, 2021. Available at: [https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-and-cdc-lift-recommended-pause-johnson-johnson-janssen-covid-19-vaccine-use-following-thorough#:~:text=Following%20a%20thorough%20safety%20review,Johnson%20\(Janssen\)%20COVID%2D19](https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-and-cdc-lift-recommended-pause-johnson-johnson-janssen-covid-19-vaccine-use-following-thorough#:~:text=Following%20a%20thorough%20safety%20review,Johnson%20(Janssen)%20COVID%2D19)
- 7) VAERS Team, Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) Standard Operating Procedures for COVID-19, February 2, 2022. Available at: <https://www.cdc.gov/vaccinesafety/pdf/VAERS-COVID19-SOP-02-02-2022-508.pdf>
- 8) FDA, Safety Surveillance of COVID-19 Vaccines in Children and Adolescents, June 14, 2022
- 9) European Medicines Agency, "COVID-19 vaccine safety update COVID-19 VACCINE JANSSEN," October 6, 2021. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-covid-19-vaccine-janssen-6-october-2021_en.pdf
- 10) European Medicines Agency, "Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 10 - 13 January 2022," January 14, 2022. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-10-13-january-2022>
- 11) European Medicines Agency, "Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 10 - 13 January 2022," January 14, 2022. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-10-13-january-2022>
- 12) European Medicines Agency, "COVID-19 vaccines safety update," January 20, 2022. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccines-safety-update-20-january-2022_en.pdf
- 13) Medicines & Healthcare products Regulatory Agency, "Coronavirus Vaccines Summary of Yellow Card reporting," December 1, 2022. Available at: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1128782/Coronavirus_Vaccine_-_Summary_of_Yellow_Card_reporting_23.11.2022_final.pdf



- 14) Medicines & Healthcare products Regulatory Agency, "Decision: Regulatory approval of COVID-19 Vaccine AstraZeneca," January 26, 2022. Available at: <https://www.gov.uk/government/publications/regulatory-approval-of-covid-19-vaccine-astrazeneca#full-publication-update-history>
- 15) 질병관리청 보도자료, "고위험군 영유아(6개월-4세) 보호를 위해 코로나19 백신접종에 참여해주세요!," 2023년 3월 9일. Available at: https://ncov.kdca.go.kr/tcmBoardView.do?gubun=BDJ&brdId=3&brdGubun=31&dataGubun=&ncvContSeq=7208&board_id=312&contSeq=7208

2. 임상연구부

코로나19백신안전성연구센터(이하 연구센터) 임상연구부는 코로나19 예방접종 후 이상사례에 대한 인과성 검토를 위한 관련 국내·외 동향 파악 및 문헌고찰을 수행 중이다. 이를 위해 연구센터 임상연구부는 2주 간격의 정례회의를 개최하여 코로나19 예방접종 후 이상사례 질환에 대한 문헌고찰 결과 발표와 임상연구부 활동에 대한 보고 및 논의가 이루어진다. 지난 3월 9일에 있었던 임상연구부 제 5차 정례회의에서는 백신·감염팀의 김봉영 교수(한양대학교병원 감염내과)가 '코로나19 백신과 림프절염'을 주제로 문헌고찰 결과를 발표하였다. 발표 내용은 아래와 같이 요약하였다.

"정상 림프절은 주로 1cm 이하이지만 질환이 있을 때 림프절이 비대해질 수 있다. 원인 질환을 감별하기 위해서는 병력 청취(여러 부위를 침범하였는지? 발열, 체중 감소, 야간 발한 등의 전신 증상이 동반되어 있는지? 등)와 신체 진찰(림프절 크기, 경도, 주변 조직과의 유착 유무, 압통 유무 등)이 중요하다. 암이 의심될 경우는 즉시 조직검사를 시행하여 질환을 감별할 것을 권고하고 있으나 국소 림프절 비대가 관찰되며 암이 의심되지 않을 시에는 3-4주 관찰할 것이 권고된다. 림프 시스템에 염증 반응이 발생한 상태를 지칭하는 '림프절염'은 백신을 비롯한 주사 약제를 근육에 투여할 시 피부 상재균이 침입하여 발생할 수 있다. BGC 백신의 경우에는 백신에 포함되어 있는 약독화된 균이 림프절을 침범하여 접종 2주-6개월 후에 림프절 비대를 유발할 수 있는 것으로 알려져 있다. 코로나19백신 접종 후에는 다른 백신에서보다 림프절 비대가 높은 빈도로 관찰되는 것으로 알려져 있으며, 이로 인해 특히, 유방암 환자 등의 진료 시에 혼란을 야기할 수 있다고 한다. 한 연구에 따르면 mRNA 코로나 백신 접종 완료 1-14일 이내에 림프절 비대가 약 65%에서까지 관찰될 수 있으며, 이는 젊은 여성에서 보다 높은 빈도로 나타나게 된다. 대개 1cm 이내로 경미한 정도의 비대가 5개 미만에서 발생하는 것으로 알려져 있다."

한편, 호흡기팀의 박이내 교수(인제대학교 서울백병원 호흡기내과)는 '코로나19 백신 접종 후 부작용으로 발생할 수 있는 급성호흡곤란증후군'에 대해 발표하였다. 아래는 발표 내용을 요약한 것이다.



코로나19 COVID-19 Vaccine 백신안전성연구센터 Safety Research Center

“1981년 MMR 백신 이후 급성호흡곤란 증후군(Acute respiratory distress syndrome, 이하 ARDS)이 발생된 예가 있기는 하나 현재 허가된 백신으로 백신 접종 후 발생한 ARDS과 백신과의 연관성이 입증된 보고는 없었다. 2020년 미국백신부작용 보고 시스템에서 다양한 백신 이후 124건의 ARDS가 보고 되었기는 하나 역시 연관성에 대해 데이터는 없었다. 현재 사용중인 코로나19백신의 안전성은 2상/3상 시험을 통해 확인되었다. 그러나 극히 드물거나 늦게 발병하는 부작용은 백신이 일반 인구에게 널리 투여된 후에만 확인될 수 있다. 연관성에 대한 데이터는 없으나 WHO global pharmacovigilance database를 통해 코로나19백신 접종이 시작된 후 간질성폐질환, 급성호흡곤란증후군 등 다양한 폐질환이 부작용으로 신고되고 있는 것을 고려하면, 지속적인 장기 모니터링이 필요하다. 또한 백신 이후 발생한 급성호흡곤란 증후군 및 간질성폐질환, 기존 간질성폐질환의 악화 사례 등의 증례가 국내뿐 아니라 국외에서 계속적으로 발표되고 있는 것도 이를 뒷받침해주고 있다. 지속적인 모니터링뿐만 아니라 백신 이후 발생한 ARDS의 기전이나 역학적 연관성을 알기 위해서는 백신 이후 발생한 ARDS의 case definition 및 확실성 수준에 따라 계층화된 진단 기준에 따른 정확한 사례 보고를 하는 것이 도움이 될 것이다.”

3. 4차포럼 결과요약

작년 12월 5일에 코로나19백신안전성연구센터 제1차 포럼을 개최한 후 매월 말에 한 달간 진행한 코로나19백신과 부작용간 인과성 평가결과를 보고하는 포럼을 개최하며, 금년 1월 31일에 제2차 포럼을 개최하여 백신 이상반응 신고모니터링 결과, 길랭-바레증후군과 밀러휘셔증후군, 급성횡단성척수염 및 급성파종성뇌척수염 재분석결과를 발표하였고, 2월 28일에 제3차 포럼을 개최하여 혈소판감소증이 없는 심부정맥혈전증, 대상포진과 다발성경화증 인과성 평가결과를 발표하였다.

제4차 포럼에서는 이상자궁출혈에 대한 이상반응 신고자료를 분석한 결과를 역학연구부 3팀장인 이화여대 최남경교수와 임상전문위원인 연세의대 조시현 교수가 함께 발표하고, 림프절염에 대한 인과성 평가결과는 역학연구부 2팀장인 서울의대 이종엽교수와 임상전문위원인 한양의대 김봉영교수가 함께 발표하였다. 급성호흡곤란증후군에 대한 인과성 평가결과는 역학연구부 6팀장인 중앙약대 정선영교수와 임상전문위원인 인제의대 박이내교수가 함께 발표해주었다. 지정토론과 질의응답은 한국소비자연맹 강정화 회장님과, 임상연구부 차장인 을지의대 신형식교수, 역학연구부 간사인 이화의대 박혜숙교수 및 소통교육부 차장 가톨릭의대 정승은교수가 참여하여 내실있는 의견을 발표하였다.



1) 이상자궁출혈 신고현황

- ▶ 본 연구는 질병관리청 코로나19백신 접종 등록자료와 질병관리청 코로나19백신 이상사례 신고 자료, 국민건강보험공단의 건강보험 청구데이터베이스를 연계한 자료원을 활용하여 코로나19 백신 접종 후 이상자궁출혈을 이상사례로 신고한 여성을 대상으로 이상자궁출혈 신고율 및 이상 사례 신고 이후 이상자궁출혈 관련 질환으로 의료 이용이 얼마나 이루어졌는지를 분석하였다.
- ▶ 2021년 2월 26일부터 2022년 9월 30일까지 코로나19백신을 접종받고 이상자궁출혈을 신고한 사람은 총 4,234명으로 코로나19백신을 접종한 전체 여성 10만명 당 20명이었고, 특히 30대(32명/10만 접종자)와 40대(46명/10만 접종자) 여성의 신고율이 높았다. 코로나19백신을 접종받고 이상자궁출혈로 신고된 건은 총 4,608건으로 전체 여성의 코로나19백신 접종 10만 건당 7.3건이었다.
- ▶ 이상자궁출혈 이상사례 신고는 질병관리청에서 이상자궁출혈을 이상사례 신고항목에 추가한 이후(21.10.14)와 코로나19백신 관련성 의심질환 대상으로 이상자궁출혈이 추가된 이후(22.8.16)에 이상자궁출혈 신고 건이 급격히 증가하였다.
- ▶ 코로나19백신 접종 후 이상자궁출혈을 신고한 사람 중 이상자궁출혈 증상발현일 이후 2022년 9월 30일까지 의료기관에 내원하여 이상자궁출혈 관련 진료를 받은 사람은 79.1%였다. 본 연구에서는 이상자궁출혈 신고자료와 이상자궁출혈 청구자료 모두 2022년 9월 30일까지 확인하여 이상자궁출혈을 신고한 모든 사람을 추적 관찰하지 못하였기 때문에, 신고 후 이상자궁출혈로 의료기관에 내원한 사람의 비율은 실제로 더 높을 수 있다.
- ▶ 이상자궁출혈을 이상사례로 신고하거나, 이후 이상자궁출혈로 의료기관에 내원하였던 환자 중 1차 백신 접종 이전에 이상자궁출혈 관련 과거력이 있는 환자가 많았다. 그러나 백신 접종 이후에 증상 재발 및 악화 여부 등에 대한 구체적인 임상정보가 없으므로 해석에 주의가 필요하다.
- ▶ 코로나19백신 접종 후 이상자궁출혈 이상사례 신고자를 대상으로 이상자궁출혈의 구체적인 증상, 중증도, 및 회복 여부 등을 연구하기 위한 설문조사를 기획하고 있다.

2) 림프절염

- ▶ 코로나19백신 접종과 림프절염 발생 간의 연관성을 평가하기 위하여 림프절염의 코로나19백신 접종 시행 이전 11년 간의 발생추이로 접종 시행 이후 10개월간의 예상발생률을 계산하고, 실제 관찰된 발생률과 비교하였음. 자기-대조 환자군 연구 (Self-Controlled Case Series, SCCS) 설계를 이용하여 코로나19백신 접종 후 1-42일 위험구간에서의 림프절염 발생위험이 대조구간에 비하여 더 높은지를 확인하였으며, 백신 접종과의 선후관계를 확인하기 어려운 접종 당일의 경우는 별도의 위험구간으로 두어 확인하였음. 이와 함께 기초특성, 접종 경과 시점에 따른 소그룹분석과 위험구간의 길이를 조정한 민감도분석을 수행하였다.



코로나19 COVID-19 Vaccine 백신안전성연구센터 Safety Research Center

- ▶ 예상발생률 대비 관찰발생률비를 산출한 결과 1.294 (95% CI, 1.290-1.298)로 코로나19백신 접종 시행 이후 기간 동안 전반적인 림프절염 발생의 유의한 증가가 관찰되었음. 성별·연령군별 소그룹분석 결과 모든 소그룹에서 유의한 발생률의 증가가 나타났으며, 발생률비의 크기는 여성과 남성 모두 50세 미만의 젊은 연령에서 더 큰 양상을 보였다.
- ▶ SCCS 연구설계를 이용한 연관성 분석 결과 코로나19백신 접종 후 대조구간 대비 위험구간 (1-42일)에서의 림프절염 발생위험이 1·2·3차 접종을 통합하여 확인하였을 때 IRR 1.17 (95% CI 1.17-1.18)로 유의한 위험증가가 나타났으며, 각 접종차수별로 보았을 때는 3차 접종, 1차 접종, 2차 접종 순으로 위험의 크기가 높았음. 접종 당일의 경우에는 접종 후 1-42일 위험구간에 비해 더 큰 위험 증가를 보였다.
- ▶ 기저특성에 따라 분석한 소그룹분석 결과에서는 70세 이상 고령층을 제외한 대부분의 소그룹에서 유의한 위험증가 또는 증가의 경향성이 관찰되었으며, 젊은 연령, 동반상병지수가 5점 미만인 경우, mRNA백신 (모더나 > 화이자) 등에서 위험증가가 크게 나타났음. 접종 후 1-42일 위험구간 내에서도 접종 후 1-7일 기간 동안의 상대위험도가 대조구간 대비 1.59배 (95% CI, 1.57-1.60)로 가장 높았으며, 이후 급격히 감소하여 시간에 따라 점차적으로 상대위험도가 낮아지면서 단기간 내 발생률이 높은 양상을 보였다.
- ▶ 위험구간의 길이를 조정하면서 수행한 민감도분석에서는 모든 위험구간 설정에서 통계적으로 유의한 위험의 증가가 나타났으며, 위험구간의 길이가 길어질수록 위험증가의 크기는 감소하는 양상을 보였다.
- ▶ 림프절염의 조작적 정의를 염증이 있음을 시사하는 진단명 코드로 한정하고 수행한 예상발생률 대비 관찰발생률비 분석과 자기-대조 환자군 연구 분석에서도 비슷한 경향을 확인할 수 있었다.
- ▶ 인구집단을 대상으로 진행된 분석결과에 따르면 코로나19백신 접종과 림프절염 발생간의 인과성을 지지할 수 있다. 그러나 코로나19 백신접종과 개인에게 발생한 이상반응에 대한 인과성을 판단하기 위해서는 개인별 기저질환, 백신접종과 이상반응 발생간 간격, 림프절염의 임상적 특성 등을 감안한 종합적인 판단이 이루어져야 한다.



3) 급성호흡곤란증후군

- ▶ 코로나19 진단 이후 급성호흡곤란증후군 발병 사례와 코로나-19 백신접종 이후 급성호흡곤란증후군 발생 사례가 일본 등에서 보고되었다. 역학적 분석을 통해 한국에서의 백신 차수와 백신 종류에 따른 백신 안전성에 대한 결과를 도출해내는 것이 필요하다.
- ▶ 코로나19백신과 급성호흡곤란증후군 간의 연관성을 평가하기 위하여 급성호흡곤란증후군의 국내 약 10년간의 발생추이를 확인하고, 코로나19백신 접종 후 급성호흡곤란증후군의 예상 발생률과 실관측된 발생률을 비교하였다. 또한, 자기-대조 환자군 연구(Self-Controlled Case Series, SCCS) 설계를 이용하여 코로나19백신을 접종받은 사람에서 급성호흡곤란증후군 발생 시 백신으로 인한 것이라 예상하는 '위험구간(접종 후 1-7일)'과 급성호흡곤란증후군 발생 시 백신과 관련 없다고 예상하는 '대조구간(관찰기간 내 위험구간을 제외한 기간)'을 비교하였다.
- ▶ 연구결과 인구 10만명 당 조발생률은 2013년 9.74명부터 2020년 8.81명으로 일정한 양상을 보여 왔으며, 2021년 11.23명으로 다소 증가하였다. 여기에는 코로나19 유행에 따른 Acute Lung Injury 발생 증가에 따른 급성호흡곤란증후군 증가 추세가 기여한 것으로 파악된다.
- ▶ SCCS 분석 결과 접종 후 7일 이내에 급성호흡곤란증후군 발생위험도는 0.64배로 유의미한 위험의 증가가 관찰되지 않았다. 또한, 백신 차수별 분석, 민감도 분석, 소그룹분석에서 유의미한 위험의 증가가 관찰되지 않았다.

코로나19백신안전성연구센터는 앞으로도 매월 말에 정기적으로 코로나19백신과 부작용 의심 질환간의 인과성 평가결과를 발표할것이다. 연구센터에서는 질병관리청의 코로나19백신접종자료와 이상반응신고자료 및 건강보험공단의 보험청구자료를 대상으로 최상의 연구방법을 적용하여 인구집단에서의 연관성을 통계적으로 분석한다. 그 결과에 기반한 역학적 기전과 기존 연구들에서 밝혀진 임상적 기전을 동시에 반영한 종합적 검토를 거쳐 최종 인과성 평가결과를 도출하고 있으며, 그 결과로 얻은 과학적 근거에 기반한 정확한 인과성에 관한 정보를 국민과 의료진 및 질병관리청에 제공하여 국민들의 불안을 해소하고, 피해보상이 이루어지도록 계속 노력하고자 한다. 코로나19백신 접종 후 발생한 예기치 않았던 이상반응으로 인하여 고통받는 분들과 그 가족분들께 마음속 깊은 위로의 말씀을 드린다.

코로나19백신안전성연구센터 뉴스레터 제3호

|발행처| (06654) 서울특별시 서초구 반포대로14길 54 (서초동), 신성오피스텔 A동 205호
54 Banpo-daero 14-gil 205, Seocho-gu, Seoul, Republic of Korea
Tel. 02-598-4030 **Fax.** 02-598-4033

|발행인| 박병주 **|편집인|** 이종구 우준희 한희철 최남경 김동현 신형식 정승은 박혜숙 오상훈 최영준
|부편집인| 문지현 김두영 박선희 **|인쇄|** 더착한콘텐츠