



국내 사람유두종바이러스백신 접종 후 자발적 이상반응 보고사례의 Brighton Collaboration 기준 활용 가능성 연구

김묘송 · 유승훈 · 박혜민 · 이민택 · 강예진 · 구현지 · 정선영*

중앙대학교 약학대학
(2020년 1월 21일 접수 · 2020년 3월 2일 수정 · 2020년 3월 2일 승인)

Patterns of Spontaneous Adverse Events Reporting on Human Papillomavirus Vaccines according to the Applicability of Brighton Collaboration Criteria in Korea from 2008 to 2017

Myo-Song Kim, Seung-Hun You, Hye Min Park, Min-Taek Lee, Ye-Jin Kang, Hyunji Koo, and Sun-Young Jung*

College of Pharmacy, Chung-Ang University, Seoul 06974, Republic of Korea
(Received January 21, 2020 · Revised March 2, 2020 · Accepted March 2, 2020)

ABSTRACT

Objective: To describe patterns of spontaneous reporting on adverse events following immunization (AEFIs) using the human papilloma virus (HPV) vaccine according to the Brighton Collaboration (BC) criteria. **Methods:** We used the Korea Adverse Event Reporting System (KAERS) database including vaccinations between 2008 and 2017. To apply BC criteria, we classified 58 BC AEFIs into World Health Organization Adverse Reaction Terminology (WHO-ART) codes. We applied MedDRA standard medical queries that were pre-defined as five BC AEFIs. Terminology mapping between MedDRA and WHO-ART terms was performed by three researchers. Descriptive statistics of individual case safety reports were analyzed according to BC applicability. Disproportionality analyses were performed on each BC AEFI and each preferred AEFI term according to the case-noncase approach; reporting odds ratio (ROR) and 95% confidence intervals (CI) were calculated. **Results:** Among the 30,266 reports of vaccinations between 2008 and 2017, 2,845 reports included the HPV vaccine. Of these reports, 1,511 (53.1%) included at least one BC AEFI. Reports from physicians or manufacturers included more BC AEFIs than from other reporters. Injection site reactions and fever were frequently reported in BC AEFIs; spontaneous abortion and ectopic pregnancy (ROR, 14.29 [95% CI, 4.30-47.49]) and vasculitic peripheral neuropathy (ROR, 8.57 [95% CI, 2.61-28.10]) showed the highest ROR. Among non-BC AEFIs, dizziness or myalgia were frequently reported; exposure during pregnancy (ROR, 23.95 [95% CI, 16.27-35.25]) and inappropriate schedule of administration (ROR, 22.89 [95% CI, 16.74-31.31]) showed the highest ROR. **Conclusion:** BC criteria would be applicable for labeled AEFIs, whereas analyzing non-BC AEFIs would be useful for detecting unlabeled AEFIs.

KEYWORDS: Vaccine, safety, adverse event following immunization, human papilloma virus, Brighton Collaboration

사람유두종바이러스(human papillomavirus, 이하 HPV) 백신은 HPV 지속감염과 관련된 자궁경부암을 예방할 수 있는 예방접종이다.¹⁾ 세계보건기구에서는 각국의 국가예방접종 프로그램(national immunization program)에 HPV 백신을 포함하기를 권장하고 있으며, 우리나라의 경우 2016년 6월부터 2가 및 4가 HPV 백신을 국가예방접종프로그램에 포함하고 있다.²⁾ HPV 백신은 전반적으로 안전한 백신으로 평가되고 있

나, 2013년 HPV 백신을 투여 받은 젊은 여성에서 급성 소뇌 운동 실조증 사례가 보고되는 등 심각한 신경학적 이상, 뇌 질환, 사망 사례가 보고되기도 하였다.³⁻⁵⁾

예방접종은 건강인에게 질병 예방을 목적으로 투여되고, 국가에서 예방접종을 권장하는 사업을 운영하기 때문에 백신 피접종자들은 다른 치료용 의약품에 비해서 백신에 대해 더 높은 수준의 안전성을 기대한다. 따라서 예방접종 후 이상사례

*Correspondence to: Sun-Young Jung, PhD, College of Pharmacy, Chung-Ang University, 84 Heukseok-ro, Dongjak-gu, Seoul 06974, Republic of Korea
Tel: +82-2-820-5678, Fax: +82-2-816-7338
E-mail: jsyoung@cau.ac.kr

(adverse event following immunization, 이하 AEFI)를 적절히 모니터링하고 조사하는 것은 개별 환자 관리뿐 아니라 전체 접종대상 인구집단에 대한 안전성 확보 측면에서 중요하다.⁶⁾ 예방접종 후 이상사례는 그 원인에 따라 백신에 의한 이상반응, 백신 품질 이상에 의한 이상반응, 접종오류에 의한 이상반응, 예방접종에 대한 불안과 관련한 이상반응, 그 외에 우연히 발생한 이상사례로 구분할 수 있다.⁷⁾

백신에 의한 이상반응으로는 접종 부위의 국소반응과 같은 흔한 반응도 있지만, 아나필락시스나 길랑-바레증후군과 같이 드물게 발생하는 중대한 사례도 있다. 드물게 발생하는 백신 이상반응의 경우, 임상현장에서는 해당 증상이 예방접종에 의한 것인지 모호한 경우가 많기 때문에, 검사를 시행하거나 과거력을 충분히 파악하기 어려운 경우가 있다. 백신 이상반응을 진료하는 임상현장이나, AEFI의 자발적 보고양상 모니터링, 부작용 피해의 국가보상을 위한 역학조사를 체계적으로 수행하기 위해서는 이상사례에 대한 표준화된 정의가 필요하다. 이에, 백신 접종 후 이상사례에 대한 국제적으로 표준화된 사례 정의와 자료 수집 분석의 가이드라인을 제공하여 백신 안전성 관리체계를 향상하고자 국제협력기구인 Brighton collaboration (이하 BC)가 2000년에 결성되어, 2019년 10월 현재 AEFI 사례 정의에 대한 58개의 가이드라인을 제시하고 있다. 유럽 우수약품 감시수행지침(guideline on good pharmacovigilance practices)에서는 AEFI의 표준화된 사례 정의가 실마리정보 감지와 평가의 핵심 요소이며, BC 기준이 적용가능한 경우 사용해야 한다고 명시하고 있다.⁸⁾ 실제로 미국 질병통제예방센터(Centers for Disease Control and Prevention)에서는 인플루엔자 백신 접종 후 열성 경련 발생에 대한 실마리정보 도출, HPV 백신 도입 이후 아나필락시스에 대한 자발적 보고사례를 분류하는 데에 BC 기준을 활용한 바 있다.^{9,10)} 우리나라에서는 질병관리본부에서 예방접종피해 국가보상제도를 통해 보고된 29건의 인플루엔자 백신 접종 이후 길랑-바레 증후군, 피서 증후군 개별사례의 의무기록 검토에 BC 사례 정의를 적용한 연구가 보고된 바 있으나, 백신 약물감시(vaccine vigilance) 차원에서 전체 AEFI 자발적 보고를 모니터링 하는 목적으로의 BC 기준 활용 가능성에 대한 연구는 부족하였다.¹¹⁾

따라서, 본 연구에서는 우리나라 의약품등 부작용 자발적보고시스템으로 보고된 HPV 백신 접종 후 이상사례를 BC 기준 적용 가능 여부에 따라 분류하고, 그에 따른 개별보고의 특성과 안전성 프로파일을 비교하고자 하였다.

연구방법

자료원 및 연구대상 백신

본 연구에서는 2008년 1월부터 2017년 12월까지 한국의약품안전관리원 의약품부작용보고시스템(Korea adverse events

reporting system, 이하 KAERS)으로 보고된 이상사례 중 백신을 의심약물 또는 병용약물로 포함한 모든 보고 건에 대한 의약품부작용보고원시자료를 활용하였다. 의약품부작용보고원시자료에는 보고서 정보와 부작용이 의심되는 약물에 대한 정보, 부작용 정보, 중대사례정보, 보고자 정보가 포함되어 있으며 약물은 ATC (anatomical therapeutic chemical) 코드, 부작용 정보는 WHO-ART (world health organization adverse reaction terminology) 용어로 입력되어 있다. 동일 건에 대해 추적보고가 존재하는 경우 최종 보고만 분석 데이터셋에 포함하였다.

연구대상약물은 HPV 백신(WHO-ATC code: J07BM)이다. BC 기준 적용가능성에 따라 보고서 특성을 비교하는 데에는 HPV 백신을 포함한 보고만을 대상으로 분석하였고, HPV 백신에 대한 보고건을 다른 백신 보고와 비교하여 백신 이상반응의 실마리정보를 도출하기 위한 분석에서는 HPV 백신과 그 외 백신에 대한 보고건을 모두 포함하여 분석대상으로 하였다.

이 때 2세 미만과 65세 이상에서 HPV 백신 부작용 보고가 없었던 점을 고려하여 비교 대상이 되는 다른 모든 백신에 대한 해당 연령대 환자의 보고는 분석 대상에서 제외하였다.

연구대상 이상사례 용어 정의

2019년 9월까지 발행된 BC 사례 정의 및 지침(Brighton Collaboration case definition and guidelines) 문서는 58개이며 총 61개의 AEFI (아나필락시스, 급성 장중첩증, 선천성 기형, 혈소판감소증 등)에 대한 기준을 제시하고 있다(Supplement 1). 61개의 AEFI를 의약품부작용보고원시자료에서 확인하기 위해 WHO-ART 우선순위용어(preferred term, 이하 PT) 및 포함 용어(included term, 이하 IT)와 매핑하는 과정을 진행했다. 이 때 국제의약품어(medical dictionary for regulatory activities, 이하 MedDRA)에서 제공하는 표준 검색어 목록(standardised MedDRA queries, 이하 SMQ)을 활용할 수 있는 예방접종 후 이상사례에 대해서는 SMQ와 1차적으로 매핑하고 다시 SMQ 해당 PT와 WHO-ART PT 및 IT를 매핑하였다. SMQ란 별도로 정의한 의학적 상태 또는 관심대상 분야와 관련이 있는 MedDRA 용어를 PT 수준에서 묶어 놓은 것으로, 관심대상 병태를 나타낼 가능성이 매우 높은 상세 범위 용어(narrow term)와 모든 가능한 증례를 식별하고자 하는 확장 범위 용어(broad term)로 구성되어 있다. 예를 들어, '아나필락시스 반응(SMQ)'의 경우 상세 범위 용어에는 아나필락시스 반응, 아나필락시스성 쇼크, 쇼크 증상 등 12개의 PT가, 확장 범위 용어에는 급성 호흡 부전, 기관지 부종, 홍반, 저혈압 등 81개의 PT가 해당된다(MedDRA 버전 22.1, active PT 기준).¹²⁾

3명의 연구자가 독립적으로 검토하여 연구대상 이상사례와 매칭되는 WHO-ART 코드를 선정하였고, 선택한 용어를 교차

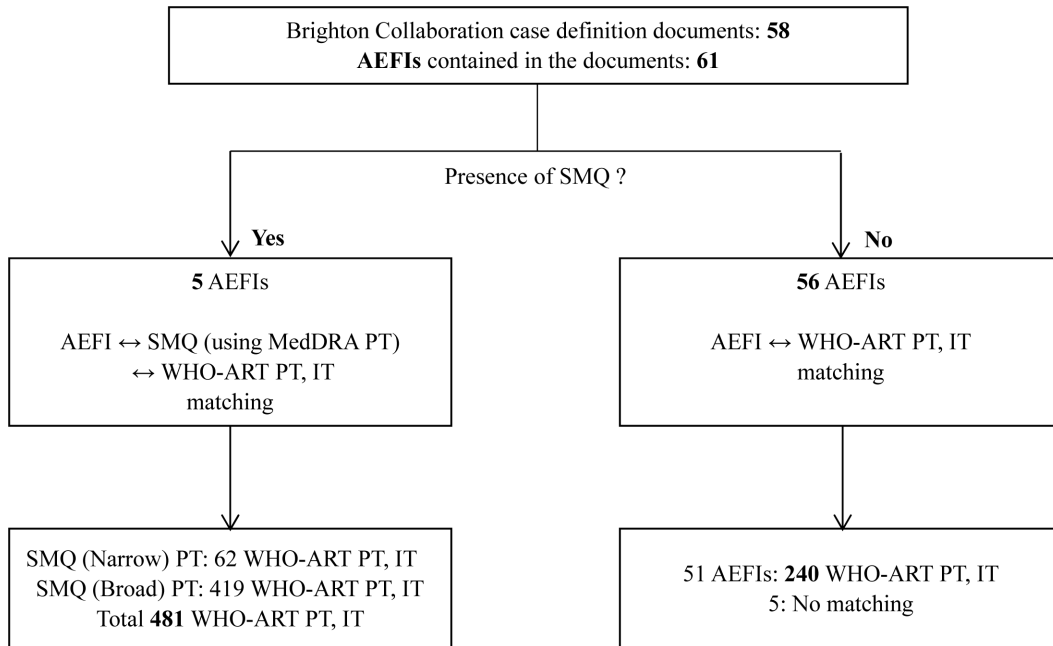


Fig. 1. Terminology mapping between standardised MedDRA queries (SMQ) and WHO-ART for Brighton Collaboration case definition. AEFI, adverse events following immunization; PT, preferred term; IT, included term

검토하였다. 이 때, 국내 이상사례 자료에서는 WHO-ART 092 버전을 활용하고 있으므로 이를 적용하였고, MedDRA는 22.1 버전을 이용하였다. 선택한 용어가 일치하지 않는 경우 각 용어의 병리적 해석을 고려하여 3명의 합의된 의견에 따라 해당 용어를 선정 혹은 제외하였다(Supplement 2).

BC 용어 매핑 결과, 58개의 BC 사례정의 및 지침 문서에서 언급된 61개의 AEFI 중 SMQ를 이용하여 정의할 수 있는 것은 5가지로, 아나필락시스, 전신 간질성 발작, 길랑-바레 증후군, 저긴장성-저반응성 삽화, 전신 홍반성 루푸스이었다. 위 5개의 SMQ와 WHO-ART 매칭 결과, 상세 범위 용어와는 62개, 확장 범위 용어와는 419개로 총 481개의 WHO-ART PT 및 IT와 매칭되었다. SMQ를 적용할 수 없는 56개의 AEFI 중 51개는 하나 이상의 WHO-ART PT 및 IT와 매칭되었으며 5개는 해당되는 WHO-ART 용어가 존재하지 않아 매칭할 수 없었다(산모 고혈압 장애(hypertensive disorders of pregnancy), 불의의 백신이나 바이러스 접종(inadvertent inoculation of vaccinia virus), 모체 사망(maternal death), 산후 출혈(postpartum haemorrhage), 백신이나 바이러스 노출 후 강력한 백신 반응(robust take following exposure to vaccinia virus)) (Fig. 1).

통계분석

1) BC 기준 적용 가능성 여부에 따른 보고서 특성

HPV 백신을 의심약물 또는 병용약물로 포함한 개별 이상사례 보고서(individual case safety report, 이하 ICSR)를 BC 기

준을 적용할 수 있는 부작용 용어 포함 여부에 따라 분류하여 각 그룹의 특성을 비교하였다. 환자 특성(성별, 연령), 보고서 특성(보고 연도, 원보고자, 보고자, 보고 유형), 중대사례여부를 비교하였으며 두 군 간의 차이가 있는지 확인하기 위해 카이-제곱검정을 시행했고 유의확률이 0.05 미만일 때 통계적으로 유의성이 있는 것으로 간주하였다.

2) 불균형분석 기반의 실마리정보 분석

불균형분석(disproportionality analysis)이란 특정 약물과 특정 이상사례 조합의 분포 불균형성을 확인하는 방법으로, 자발적 부작용 보고자료 분석에 주로 쓰이는 데이터마닝 기법이다.¹³⁾ 이 연구에서는 사례-비사례(case-noncase) 기법을 사용해 HPV 백신을 제외한 다른 모든 백신 대비 HPV 백신의 특정 예방접종 후 이상사례 보고오즈비(reporting odds ratio, 이

Table 1. Contingency table for the case-non-case analysis and calculation of the reporting odds ratio

	AEFI of interest "Cases"	Other AEFIs "Non-cases"
Vaccine of interest (HPV vaccine)	a	b
Other vaccines	c	d
ROR=(a/b)/(c/d)=ad/bc		
95% CI of the ROR=ROR × e ^{±1.96 √(1/a + 1/b + 1/c + 1/d)}		

AEFI, adverse event following immunization; HPV, human papillomavirus; ROR, reporting odds ratio; CI, confidence interval;

하 ROR)와 95% 신뢰구간(confidence interval, 이하 CI)을 계산하였다(Table 1).¹⁴⁾ 이 때 한 보고서 안에 HPV백신과 다른 백신이 모두 보고된 경우에는 HPV 백신에 대한 보고로 분류하여 분석에 포함하였다. BC기준에 속하는 AEFI의 경우 앞에서 정의한 매핑 목록을 이용했으며, 속하지 않는 AEFI는 WHO-ART PT 수준에서 불균형분석을 수행하였다. 불균형분석은 이상반응의 관련성 검증이 아닌 실마리정보 탐색(signal detection)을 목적으로 하며, 본 연구를 위한 ROR과 95% CI 산출 시 별도의 다중검정에 대한 보정을 적용하지는 않았다.¹⁵⁾

다빈도로 보고된 각 이상사례에 대해서는 식품의약품안전처 의약품통합정보시스템에서 제공하는 HPV 백신의 국내 허가사항 상 사용상의주의사항 항목을 검토하여, 백신 접종 후 발생할 수 있는 것으로 기 반영되어 있는 사례인지를 검토하였다.¹⁶⁾

본 연구에서는 SAS version 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA)를 이용하여 자료를 구축하고 통계분석을 실시했으며 R의 트리맵(treemap) 패키지를 이용하여 ROR 값을 시각화하였다. 트리맵은 수치 정보를 요약하기 위해 면적과 색상을 이용하는데, 각 영역의 크기는 보고 건수에 비례하고 색상은 ROR의 크기를 표현한다. ROR 1(흰색)을 기준으로 1보다 큰 경우 붉은색, 1보다 작은 경우 푸른색으로 표현하였으며 1에서 멀어질수록 색이 진해진다.

본 연구는 중앙대학교 생명윤리위원회 검토 결과 심의면제 승인을 받았다(1041078-201903-HR-071-01).

연구결과

2008년부터 2017년 사이에 KAERS로 백신을 의심약물 또는 병용약물로 보고한 건수는 30,266건이었다. 추적보고가 존재하는 경우 최종 보고건만 남기고 제외한 결과 29,203건이 존재했고, 이 중 2,845건이 HPV 백신을 포함하고 있었다(Fig. 2).

HPV 백신을 포함한 2,845건의 이상사례 보고건 중 여성이 94.5%를 차지하고, 연령은 19-65세가 45.2%를 차지하고, 연령이 보고되지 않은 경우가 42.0%이었다. 이상사례 경험자 연령이 24개월 미만과 65세 이상인 보고건은 없었다. 전체 보고 중 200건(7.0%)이 중대한 이상사례 보고였으며, 이 중 사망 보고는 없었다.

전체 보고사례 중 1,511건(53.1%)은 BC 기준을 적용할 수 있는 이상사례 용어가 하나 이상 포함되어 있었다. 원보고자에 따라 BC 기준 적용가능성을 비교해 보면, BC 기준에 해당되는 보고건의 원보고자로는 의사가 더 많고(BC 해당 68.8% vs. BC 미해당 43.8%), BC 기준에 해당되지 않는 사례의 경우 원보고자가 소비자인 경우가 더 많은(BC 해당 12.2% vs. BC

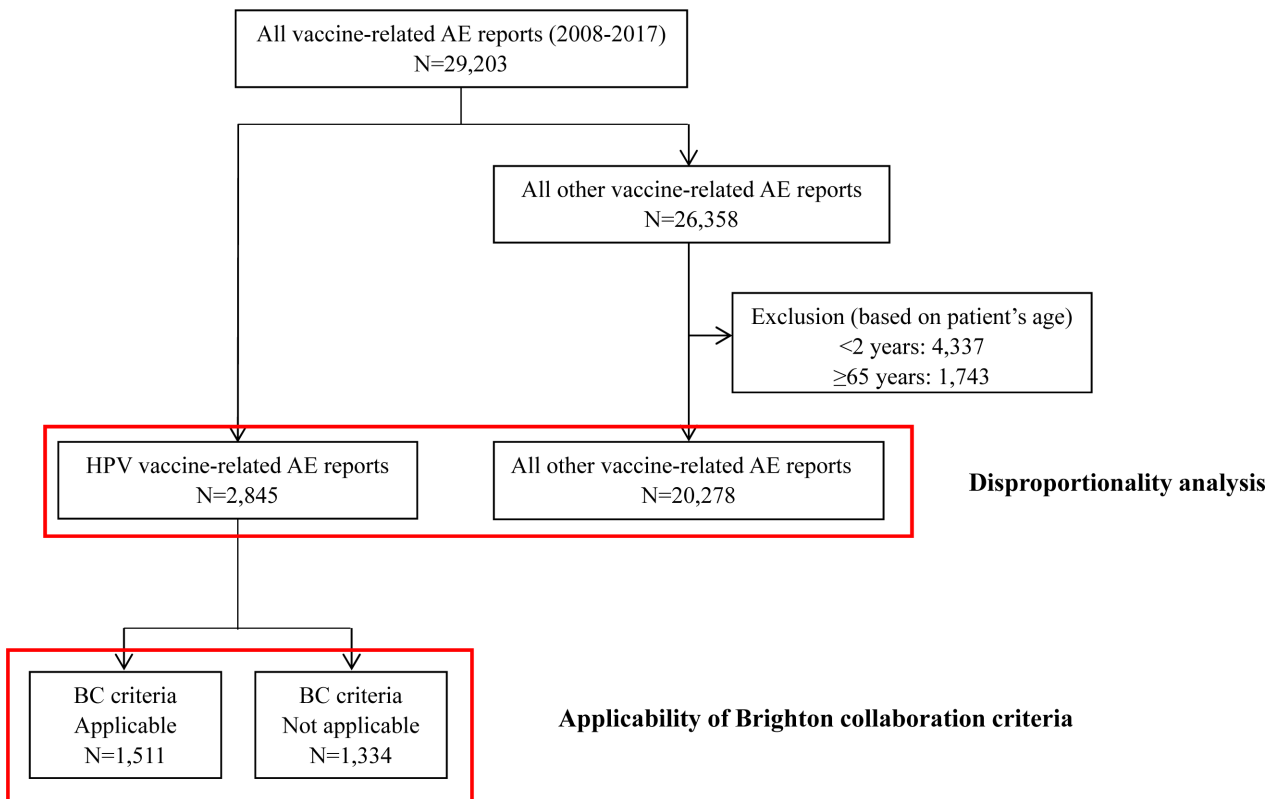


Fig. 2. Flowchart of database construction for present study

Table 2. Characteristics of individual case safety reports following HPV immunization, according to applicability of the Brighton Collaboration criteria

Category	Subcategory	Total (n=2,845) N (%)	Brighton Collaboration criteria		p-value*
			Applicable (n=1,511) N (%)	Not applicable (n=1,334) N (%)	
Gender	Male	33 (1.2)	14 (0.9)	19 (1.4)	<.001
	Female	2,689 (94.5)	1,452 (96.1)	1,237 (92.7)	
	Unknown	123 (4.3)	45 (3.0)	78 (5.9)	
Age	2-11 years	40 (1.4)	28 (1.9)	12 (0.9)	<.001
	12-19 years	324 (11.4)	182 (12.1)	142 (10.6)	
	20-65 years	1,285 (45.2)	788 (52.2)	497 (37.3)	
	unknown	1,196 (42.0)	513 (34.0)	683 (51.2)	
Original reporter	Physicians	1,624 (57.1)	1,040 (68.8)	584 (43.8)	<.001
	Pharmacists	32 (1.1)	9 (0.6)	23 (1.7)	
	Nurses	310 (10.9)	134 (8.9)	176 (13.2)	
	Consumers	453 (15.9)	184 (12.2)	269 (20.2)	
	Unknown	137 (4.8)	71 (4.7)	66 (5.0)	
	Others	289 (10.2)	73 (4.8)	216 (16.2)	
Reporter	Regional pharmacovigilance center	52 (1.8)	16 (1.1)	36 (2.7)	<.001
	Manufacturer	2,580 (90.7)	1,405 (93.0)	1,175 (88.1)	
	Medical institution	4 (0.1)	2 (0.1)	2 (0.2)	
	Pharmacies	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	
	Consumers	156 (5.5)	73 (4.8)	83 (6.2)	
	Others	52 (1.8)	15 (1.0)	37 (2.8)	
Report type	Spontaneous report	1,615 (56.8)	635 (42.0)	980 (73.5)	<.001
	Research (including re-examination)	1,205 (42.4)	869 (57.5)	336 (25.2)	
	Literature	7 (0.3)	1 (0.1)	6 (0.5)	
	others	18 (0.6)	6 (0.4)	12 (0.9)	
Seriousness	Serious	200 (7.4)	97 (6.4)	103 (7.7)	0.18
	Death	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
	Life-threatening	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	
	Hospitalization (initial or prolonged)	66 (2.3)	40 (2.6)	26 (1.9)	
	Disability or permanent damage	8 (0.3)	6 (0.4)	2 (0.1)	
	Congenital anomaly/birth defect	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
	Other serious (important medical events)	135 (4.7)	59 (3.9)	76 (5.7)	
	Non-serious	2,645 (93.0)	1,414 (93.6)	1,231 (92.3)	

* by chi-square test

미해당 20.2%) 양상을 보였다($p < 0.001$). 또한 보고 종류별로 비교해 보면, BC 기준에 해당하는 보고건은 의약품 재심사를 포함한 조사연구인 경우가 더 많고(BC 해당 57.5% vs. BC 미해당 25.2%), BC 기준에 해당하지 않는 보고건은 자발적 보고인 경우(BC 해당 42.0% vs. BC 미해당 73.5%)가 더 많았다($p < 0.001$) (Table 2).

불균형기반 실마리정보 분석을 위하여 HPV 백신 외 기타 백신을 포함한 이상사례 보고 중 2세 미만, 65세 이상의 보고를 제외한 결과 20,278건이 있었다(Fig. 2). 불활성화 인플루엔

자 백신이 10,493건으로 가장 많이 보고되었으며, 로타바이러스 생백신 4,511건, 폐렴구균 단백결합 백신 3,872건 순이었다. ICSR을 각각의 AEFI에 대응하는 WHO-ART 용어 포함 여부에 따라 분류했고, 이에 따라 계산된 ROR와 95% CI는 Table 3에 요약되어 있다. BC 기준에 포함되는 이상사례 중 ‘자연 유산 및 자궁 외 임신(spontaneous abortion and ectopic pregnancy)’의 ROR이 가장 컸으며(ROR 14.29; 95% CI 4.30-47.49) 다음으로는 ‘혈관염성 말초 신경병증(vasculitic peripheral neuropathy)’(ROR 8.57; 95% CI 2.61-28.10), ‘주사 부위 결절(nodule at

Table 3. Frequency and reporting odds ratios of adverse event reports in HPV vaccine compared with all other vaccines: according to applicability of the Brighton Collaboration criteria

Adverse events following immunization	HPV vaccines (n=2,845)	all other vaccines (n=20,278)	ROR (95% CI)	Drug label
(A) Adverse events included in Brighton Collaboration criteria				
1 A local reaction at or near injection site	1,113	7,772	1.03 (0.95-1.12)	Y
2 Immunization site pain	896	5,281	1.31 (1.20-1.42)†	Y
3 Fever	229	2,509	0.62 (0.54-0.71)†	Y
4 Guillain-Barre syndrome (SMQ)*	192	924	1.52 (1.29-1.78)†	Y
5 Swelling at or near injection site	130	1,182	0.77 (0.64-0.93)†	Y
6 Fatigue	49	1,199	0.28 (0.21-0.37)†	Y
7 Diarrhea	32	508	0.44 (0.31-0.63)†	Y
8 Induration at or near injection site	24	301	0.57 (0.37-0.86)†	Y
9 Anaphylactic reaction (SMQ)*	20	159	0.90 (0.56-1.43)	Y
10 Encephalitis, myelitis, and acute disseminated encephalomyelitis	11	27	2.91 (1.44-5.88)†	Y
11 Generalised convulsive seizures following immunisation (SMQ)*	11	89	0.88 (0.47-1.65)	Y
12 Spontaneous abortion and ectopic pregnancy	8	4	14.29 (4.30-47.49)†	Y
13 Vasculitic peripheral neuropathy	6	5	8.57 (2.61-28.10)†	N
14 Acute aseptic arthritis	6	14	3.06 (1.18-7.97)†	Y
15 Facial nerve palsy including Bell's palsy:	6	39	1.10 (0.46-2.59)	Y
16 Nodule at injection site	4	8	3.57 (1.07-11.86)†	Y
17 Systemic lupus erythematosus (SMQ)*	4	11	2.59 (0.83-8.15)	N
18 Eczema vaccinatum	3	32	0.67 (0.20-2.18)	Y
19 Abscess at injection site	2	55	0.26 (0.06-1.06)	Y
20 Narcolepsy	1	10	0.71 (0.09-5.57)	Y
21 Thrombocytopenia	1	20	0.36 (0.05-2.66)	Y
(B) Adverse events NOT included in Brighton Collaboration criteria				
1 Dizziness	195	586	2.47 (2.09-2.92)†	Y
2 Inappropriate schedule of drug administration	161	53	22.89 (16.74-31.30)†	N
3 Myalgia	142	2523	0.37 (0.31-0.44)†	Y
4 Headache	135	1,376	0.68 (0.57-0.82)†	Y
5 Nausea	114	638	1.29 (1.05-1.58)†	Y
6 Drug exposure in pregnancy	110	34	23.95 (16.27-35.25)†	N
7 Pharyngitis	101	1,207	0.58 (0.47-0.72)†	Y
8 Vomiting	94	660	1.02 (0.82-1.27)	Y
9 Pain	81	623	0.93 (0.73-1.17)	Y
10 Medication error	75	99	5.52 (4.08-7.47)†	N
11 Leg pain	75	119	4.59 (3.43-6.14)†	Y
12 Arthralgia	57	271	1.51 (1.13-2.01)†	Y
13 Infection viral	47	48	7.08 (4.73-10.61)†	Y
14 Abdominal pain	45	204	1.58 (1.14-2.19)†	Y
15 Dysmenorrhoea	39	13	21.67 (11.55-40.64)†	Y
16 Tremor	38	51	5.37 (3.52-8.19)†	Y

* Defined by broad search of standardised MedDRA queries (SMQ)

† Statistically significant

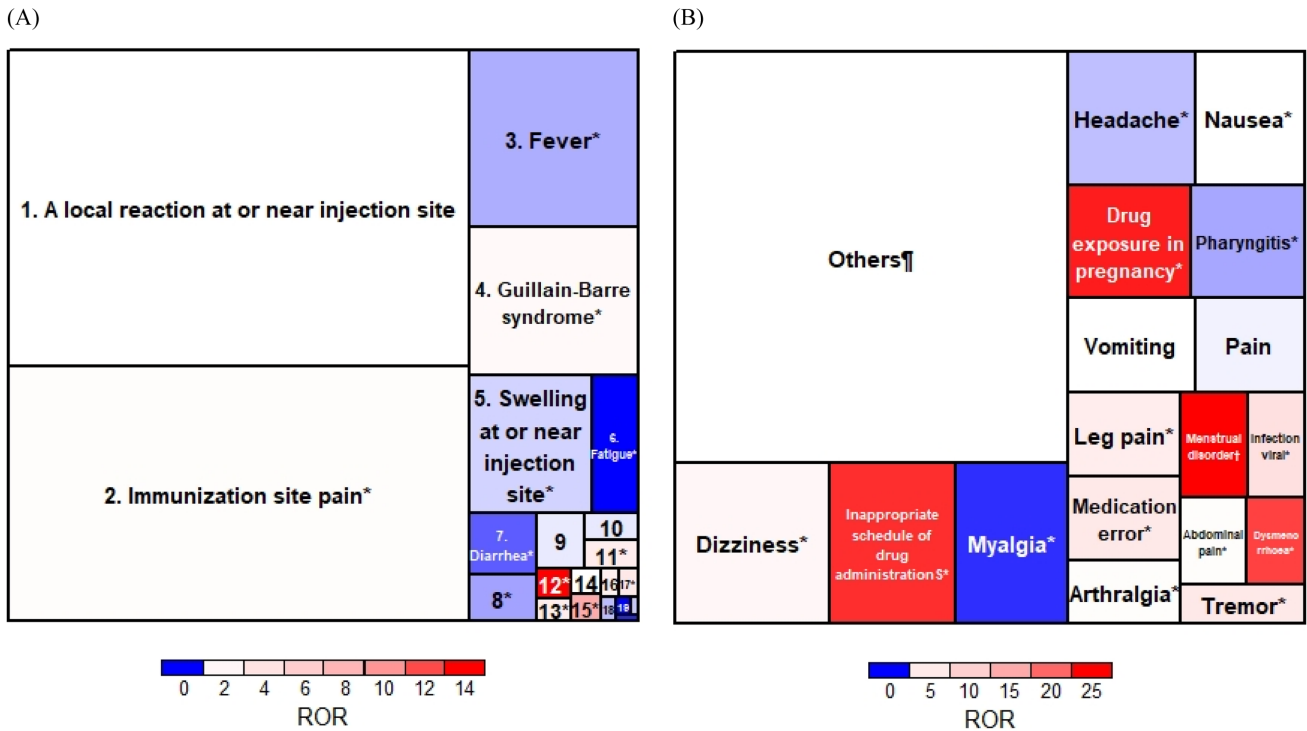


Fig. 3. Treemap of adverse event reporting following HPV vaccination. (A) Adverse events included in Brighton Collaboration case definition (B) Adverse events not included in Brighton Collaboration case definition (The area of each box represents the number of reports; blue means ROR<1 and red means ROR>1. The numbers in the figure (A) correspond to those in Table 3 (A). ROR, reporting odds ratio; HPV, human papillomavirus
*Confidence interval does not include the null value (ROR=1.0)
[‡]Include 331 AEFI such as rigors (n=38), oedema peripheral (n=35), vaginitis (n=30), etc.
[†]Reported only in HPV vaccine

injection site)’ (ROR 3.57; 95% CI 1.07-11.86), ‘급성 무균성 관절염(acute aseptic arthritis)’ (ROR 3.06; 95% CI 1.18-7.97) 순이었다.

BC 기준에 포함되지 않는 AEFI 중 ROR이 가장 큰 WHO-ART PT는 ‘임신 중 약물 노출(drug exposure in pregnancy)’ (ROR 23.95; 95% CI 16.27-35.25)이었으며 다음으로는 ‘부적절한 약물 투여 일정(inappropriate schedule of drug administration)’ (ROR 22.89; 95% CI 16.74-31.30), ‘월경통(dysmenorrhoea)’ (ROR 21.67; 95% CI 11.55-40.64), ‘투약 오류(medication error)’ (ROR 5.52; 95% CI 4.08-7.47) 순이었다. 보고 건수 기준으로는, BC 기준에 포함되는 AEFI 중 ‘주사 부위 반응(a local reaction at or near injection site)’이 1,113건으로 가장 많았으며 접종 부위 통증(immunization site pain) (896건), 열(fever) (229건) 순이었다. BC 기준에 포함되지 않는 AEFI는 ‘어지러움(dizziness)’이 195건으로 가장 많이 보고되었으며 ‘부적절한 약물 투여 일정(inappropriate schedule of drug administration)’ (161건), ‘근육통(myalgia)’ (142건)이 그 뒤를 이었다. AEFI 별 ROR을 시각화하기 위한 트리맵 차트는 Fig. 3에 제시되어 있다.

고찰 및 결론

본 연구는 BC 기준에 따른 HPV 백신의 자발적 이상반응 보고사례의 패턴을 파악하고, 이를 통해 BC 기준의 활용 가능성을 도출하기 위해 2008년부터 2017년 사이에 KAERS를 통해 보고된 백신 관련 이상사례 보고건을 분석하였다.

BC 기준에 해당되는 이상사례 중에서는 주사 부위 반응, 접종 부위 통증 등 접종과 관련된 국소반응이 다빈도로 보고되었다. 국소 반응은 발열에 이어 두번째로 많이 보고되는 예방접종 후 이상사례로, 예방접종 후 이상반응에 대한 자료수집과 분석, 정보공유를 목적으로 제시된 BC 기준으로도 우선적으로 고려되었던 이상사례이다.^{17,18)} 국내 질병관리본부에서도 접종 부위 농양, 림프선염, 연조직염, 심한 국소 이상반응 등을 예방접종 후 이상반응 신고서식에 직접 명시하고 있다.¹⁹⁾

BC기준 이상사례 용어 중 불균형기반 분석을 통해 통계적으로 유의한 실마리정보로는 자연 유산 및 자궁 외 임신, 혈관염성 말초 신경병증 등이 도출되었다. 미국의 백신 이상사례 보고 시스템인 VAERS (vaccine adverse event reporting system) 에도 4가 HPV 백신 접종 이후 자연 유산이 다수 보고된 바 있

으나, Kharbanda 등(2018)은 임신부 대상 코호트 연구에서 임신 중 4가 HPV 백신 접종과 자연 유산 사이에 유의한 관련성이 없다고 밝혔다.^{10,20} 혈관염의 경우 허가사항에 반영되어 있지 않았으나, HPV 백신 접종 후 혈관염 증례 보고와 VAERS 데이터베이스를 이용한 환자-대조군 연구에서 HPV 4가 백신과 혈관염 사이에 관련성이 있다는 보고가 존재하므로 (OR=4.00; 95% CI 1.01-16.40) 인과성을 평가한 추가적인 연구가 필요하겠다.^{21,22}

반면에 BC 기준에 포함되지 않는 예방접종 후 이상사례 중 어지러움, 부적절한 약물 투여 일정이 다빈도로 보고되었다. 어지러움은 2015년까지 전 세계에서 WHO로 보고한 이상사례 자료인 VigiBase를 분석한 Chandler 등(2017)의 연구에서도 다빈도로 보고된 것으로 파악된 바 있다.²³ 어지러움증의 자발적 보고는 세계 각국에서 HPV 백신을 국가예방접종으로 도입하기 시작한 2010년대 초반 일본과 유럽에서 복합부위통증증후군, 체위성 기립성 빈맥증후군 등의 안전성 이슈를 제기한 것의 영향을 받았을 가능성이 있다.^{24,25} 이후 일본에서는 해당 사례가 심리적 불안, 긴장에 의한 것으로 잠정 결론내렸고, WHO의 국제백신안전성자문위원회(global advisory committee on vaccine safety)에서는 전 세계에서 수집된 정보를 종합 검토한 결과 중대한 안전성 문제가 없는 것으로 발표하였다.²⁶ 이에 따라 우리나라를 비롯한 각 국가에서는 HPV 접종이 어지러움과 실신 등 예방접종 관련 심인성 증상과 관련성이 있으므로 접종 시 긴장감을 풀어주고, 접종 후 앉거나 누운 채 관찰하도록 하는 안전성 권고를 제공하고 있다.^{16,27}

본 연구에서 BC 기준에 포함되지 않으나 다빈도 보고로 파악된 부적절한 약물 투여 일정의 경우, Hibbs 등(2015)의 연구에서 VAERS로 보고된 투약 오류 관련 보고 분석 결과에서도 유사한 양상을 보였다.²⁸ 해당 연구분석 결과, 예방접종 오류 중 '부적절한 투여 일정'이 27%로 높은 비율을 차지하였고, 그 중 4가 HPV 백신이 26%로 가장 많이 보고되었다. 이는 청소년에게 3회 접종이 요구되는 HPV 백신의 특성이 반영된 것으로 추측된다. 또한 COSTART (coding symbols for a thesaurus of adverse reaction terms)에서 MedDRA로 부작용 코딩 용어 체계가 변경된 2007년부터 투약 오류 관련 보고가 급증하였는데, 2021년부터 부작용 보고 용어가 기존 WHO-ART에서 MedDRA 사용이 의무화되는 우리나라에서도 유사한 양상을 보일 것이라 생각된다. WHO-ART에 비해 MedDRA는 더 많은 계층(class)과 용어 수를 가지며 투약 오류 관련 용어가 보다 상세히 분류되어 있다. 다빈도로 보고된 예방접종 후 이상사례의 허가사항 반영 여부 검토 결과, 투약 오류 관련 사례가 미반영 사례의 주를 이루었다. 투약 오류는 추가적인 비용 소모와 의료진달체계에 대한 불신 등을 유발할 수 있지만 예방이 가능하다는 점에서 향후 투약 오류에 대한 보고도 허가사항에 반영하거나, 안전성서한의 형태로 정보를 제공하여 예방

접종 오류를 최소화할 수 있는 방안을 제안할 수 있겠다.²⁸

BC 기준에 해당되지 않는 사례 중 실마리정보로는 임신 중 약물 노출, 진전(tremor) 등이 도출되었다. 임신 중 HPV 백신에 노출된 임신부 등록자료(pregnancy registry)를 이용한 연구에서 일반 인구 대비 임신 예후에 유의한 차이가 없음이 보고된 바 있으나, 접종 연령이 가임기 여성을 포함하고 있기 때문에 임신 중 비의도적으로 노출될 가능성 타 백신에 비해 높다.²⁹ 허가사항 정보에 임부를 대상으로 한 임상시험이 실시된 바 없으므로 임신 중 백신 접종을 피하라고 명시되어 있어, 우연히 접종 받은 후 불안으로 인한 보고의 가능성이 있다. BC에 포함되지 않는 PT 중 월경 장애(menstrual disorder)는 HPV 이외의 백신에서는 보고되지 않고 HPV 백신에서만 56건 보고되었기 때문에 ROR값 산출이 불가능하였지만, 추가 모니터링이 필요한 이상사례로 간주될 수 있을 것이다.

BC 기준은 후향적으로 수집된 ICSR 검토에 활용할 수 있으며 여러 데이터베이스를 활용한 연구, 또는 검토자가 여러 명 존재하는 경우에도 특정 AEFI에 대해 확인된 기준을 제공한다. 또한 ICSR의 신고/보고 항목 결정에도 활용할 수 있으며 캐나다에서 운영하는 AEFI 감시 시스템인 CAEFISS (Canadian adverse events following immunization surveillance system)의 보고 양식에서는 이미 BC 기준을 활용하고 있다. 2009년에 BC 사례 정의가 채택된 이후 BC에서 제시하는 AEFI와 각 AEFI에서 진단 기준으로 제시하는 증상들을 보고자가 체크할 수 있도록 서식을 개정하였으며 이용자 지침 문서에서 각 이상사례에 대한 설명을 BC 기준을 이용하여 더욱 상세히 제공하고 있다.^{30,31} 이 외에도 BC 사례 정의를 활용하여 이상사례 별, 특히 아나필락시스, 길랑-바레증후군 등의 중대한 사례에 초점을 두어 WHO-ART 또는 MedDRA 검색 쿼리를 개발한다면 보고된 증상을 기반으로 해당 사례로 의심되는 ICSR를 식별하는 데 활용할 수 있겠다. 또한 후향적 자료 검토가 아닌 임상 현장에서의 BC 기준 활용 가능성도 존재한다. 임상 현장에서 처음부터 BC 기준을 적용하기 어려운 가장 큰 이유는 해당 질환이 예방접종으로 인한 것인지 모호한 경우가 많기 때문에, 예방접종 후 이상사례 확인에 필요한 검사를 시행하거나 관련 과거력을 파악하기 어렵다는 점이다. 그럼에도 불구하고, BC 기준을 인지하고 있는 경우 진료의가 표준화된 기준에 따라 이상사례를 정의할 수 있는 검사나 문진 등을 조기에 실시함으로써 AEFI를 적절히 파악하고 조치를 취하는 데 도움을 줄 수 있을 것이다.

본 연구는 국내에서는 처음으로 자발적 부작용 보고자료를 이용하여 BC기준의 적용 가능성을 파악한 연구이다. HPV 백신 보고사례 중 절반 이상이 BC 기준을 적용해 볼 수 있는 부작용 용어를 포함하고 있었으며, 특히 국소반응과 같이 이미 알려진 부작용에서의 적용 가능성이 높음을 확인하였다. 불균형기반 분석 시 비교대상이 되는 다른 모든 백신 부작용 보고

건 연령대를 HPV 백신 접종 대상의 나이와 유사하게 제한함으로써, 연령에 따라 보고 비율과 보고되는 주요 이상사례가 다른 특성을 일부 반영하였다.³²⁾ 또한 트리맵을 이용해 분석 결과를 시각화 함으로써, 특정 이상사례 보고 건수와 산출된 ROR값의 경향을 알아보기 쉽다는 장점이 있다.

그에 반해, 자발적 부작용 보고자료를 이용하여 다음과 같은 한계를 가진다. 실제로 일어난 예방접종 후 이상사례 중 일부만 보고되므로 과소보고의 우려가 있으며, 환자 성별과 연령 및 임상 정보와 같은 중요한 정보가 불충분한 경우가 많다. 전체 백신 접종 건수에 대한 정보가 없으므로 이상반응 발생률을 정확히 평가하기 어려우며 보고자의 주관적인 판단에 의존하므로 도출된 실마리정보의 인과관계를 판단하기 어렵다.^{33,34)}

백신접종 후 이상반응에 대한 표준화된 사례 정의인 BC 기준의 적용 가능성을 파악해본 본 연구를 통해, 잘 알려진 부작용은 BC 기준으로 제시하는 AEFI에 해당하는 경우가 많았으며, 잘 알려지지 않은 새로운 실마리정보 도출에는 BC 기준으로 제시하지 않는 AEFI가 활용될 수 있음을 알 수 있었다. 이번 연구에서는 BC 기준의 적용 가능성 여부만 파악하였지만, 부작용보고자료에 직접 적용한다면 보다 정확한 AEFI 분석이 가능할 것으로 보인다. 다만, BC 기준 적용에 자발적 부작용 보고자료는 충분하지 못한 경우가 많으며 후향적으로 자료를 수집하는 것이 어려우므로 최초 신고/보고 시 환자의 연락처 및 임상 자료를 확보하는 등의 백신 감시체계 확립이 중요할 것이다.

감사의 말씀

본 연구는 대한민국 정부의 재원으로 방역연계범부처감염병연구개발사업(HI18C1903) 지원에 의하여 수행되었습니다 (과제고유번호 HG18C0066).

참고문헌

1. Frazer IH. Prevention of cervical cancer through papillomavirus vaccination. *Nat Rev Immunol* 2004;4(1):46-55.
2. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, May 2017-Recommendations. *Vaccine* 2017;35(43):5753-5.
3. Sutton I, Lahoria R, Tan I, Clouston P, Barnett M. CNS demyelination and quadrivalent HPV vaccination. *Mult Scler* 2009;15(1):116-9.
4. Yonee C, Toyoshima M, Maegaki Y, *et al.* Association of Acute Cerebellar Ataxia and Human Papilloma Virus Vaccination: A Case Report. *Neuropediatrics* 2013;44(05):265-7.
5. Tomljenovic L, Shaw C. Death after quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccination: causal or coincidental. *Pharmaceut Reg Affairs S* 2012;12:2.
6. World Health Organization. Vaccine safety basics e-learning course. Available from <https://vaccine-safety-training.org/>. Accessed January 21, 2020.

7. Council for International Organizations of Medical Sciences. Definition and application of terms for vaccine pharmacovigilance; Report of CIOMS/WHO Working Group on Vaccine Pharmacovigilance. Available from https://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/CIOMS_report_WG_vaccine.pdf. Accessed March 24, 2020.
8. European Medicines Agency. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP); Product- or Population-Specific Considerations I: Vaccines for prophylaxis against infectious diseases. Available from https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-product-population-specific-considerations-i-vaccines_en.pdf. Accessed March 24, 2020.
9. Leroy Z, Broder K, Menschik D, Shimabukuro T, Martin D. Febrile seizures after 2010-2011 influenza vaccine in young children, United States: a vaccine safety signal from the vaccine adverse event reporting system. *Vaccine* 2012;30(11):2020-3.
10. Slade BA, Leidel L, Vellozzi C, *et al.* Postlicensure safety surveillance for quadrivalent human papillomavirus recombinant vaccine. *JAMA* 2009;302(7):750-7.
11. Choe YJ, Cho H, Bae G-R, Lee J-K. Guillain-Barré syndrome following receipt of influenza A (H1N1) 2009 monovalent vaccine in Korea with an emphasis on Brighton Collaboration case definition. *Vaccine* 2011;29(11):2066-70.
12. Medical Dictionary for Regulatory Activities Maintenance and Support Services Organization. Introductory Guide for Standardised MedDRA Queries (SMQs) Version 22.1. Available from https://www.meddra.org/sites/default/files/guidance/file/000356_smq_intguide_22_1.pdf. Accessed March 24, 2020.
13. van Puijnenbroek EP, Bate A, Leufkens HGM, Lindquist M, Orre R, Egberts ACG. A comparison of measures of disproportionality for signal detection in spontaneous reporting systems for adverse drug reactions. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2002;11(1):3-10.
14. Faillie JL. Case-non-case studies: Principle, methods, bias and interpretation. *Therapie* 2019;74(2):225-32.
15. Scotti L, Romio S, Ghirardi A, *et al.* Should methods of correction for multiple comparisons be applied in pharmacovigilance? *Epidemiol Biostat Public Health* 2015;12(4):e11654.
16. Ministry of Food and Drug Safety. Available from <https://nedrug.mfds.go.kr/>. Accessed January 20, 2020
17. Gidudu J, Kohl KS, Halperin S, *et al.* A local reaction at or near injection site: case definition and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine* 2008;26(52):6800-13.
18. Zhou W, Pool V, Iskander JK, *et al.* Surveillance for safety after immunization: Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS)-United States, 1991-2001. *MMWR Surveill Summ* 2003;52(1):1-24.
19. Enforcement Regulations of the Infectious Disease Control and Prevention Act [Annexed Form No. 2] <Amended Sep. 27, 2019>. Available from <http://www.law.go.kr/engLsSc.do?tabMenuId=tab45&query=infectious%20disease%20control%20and%20prevention%20act#>. Accessed March 27, 2020.
20. Kharbanda EO, Vazquez-Benitez G, Lipkind HS, *et al.* Risk of spontaneous abortion after inadvertent human papillomavirus vaccination in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2018;132(1):35-44.
21. Geier DA, Geier MR. A case-control study of quadrivalent human papillomavirus vaccine-associated autoimmune adverse events. *Clin Rheumatol* 2015;34(7):1225-31.
22. Melo Gomes S, Glover M, Malone M, Brogan P. Vasculitis

- following HPV immunization. *Rheumatology* 2012;52(3):581-2.
23. Chandler RE, Juhlin K, Fransson J, Caster O, Edwards IR, Norén GN. Current safety concerns with human papillomavirus vaccine: a cluster analysis of reports in VigiBase[®]. *Drug Saf* 2017;40(1):81-90.
 24. Brinth LS, Pors K, Theibel AC, Mehlsen J. Orthostatic intolerance and postural tachycardia syndrome as suspected adverse effects of vaccination against human papilloma virus. *Vaccine* 2015;33(22):2602-5.
 25. Kinoshita T, Abe R, Hineno A, Tsunekawa K, Nakane S, Ikeda S. Peripheral sympathetic nerve dysfunction in adolescent Japanese girls following immunization with the human papillomavirus vaccine. *Intern Med* 2014;53(19):2185-200.
 26. World Health Organization. Safety update of HPV vaccines. Available from https://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/hpv/June_2017/en/. Accessed January 20, 2020.
 27. Korea Centers for Disease Control and Prevention. Available from <https://nip.cdc.go.kr/irgd/introduce.do?MnLv1=3&MnLv2=6&MnLv3=3>. Accessed January 20, 2020.
 28. Hibbs BF, Moro PL, Lewis P, Miller ER, Shimabukuro TT. Vaccination errors reported to the Vaccine Adverse Event Reporting System, (VAERS) United States, 2000-2013. *Vaccine* 2015;33(28):3171-8.
 29. Goss MA, Lievano F, Buchanan KM, Seminack MM, Cunningham ML, Dana A. Final report on exposure during pregnancy from a pregnancy registry for quadrivalent human papillomavirus vaccine. *Vaccine* 2015;33(29):3422-8.
 30. Top KA, Constantinescu CM, Laflèche J, *et al.* Applicability of the Brighton Collaboration case definition for seizure after immunization in active and passive surveillance in Canada. *Vaccine* 2013;31(48):5700-5.
 31. Public Health Agency of Canada. Reporting Adverse Events Following Immunization (AEFI) in Canada: User Guide to completion and submission of the AEFI reports 2019. Available from <https://www.canada.ca/content/dam/phac-aspc/documents/services/immunization/reporting-adverse-events-following-immunization/user-guide-completion-submission-ae-fi-reports/ae-fi-user-guide-jan-22-2020-eng.pdf>. Accessed March 2, 2020.
 32. Law BJ, Laflèche J, Ahmadipour N, Anyoti H. Canadian Adverse Events Following Immunization Surveillance System (CAEFISS): Annual report for vaccines administered in 2012. *Can Commun Dis Rep* 2014;40(Suppl 3):7-23.
 33. Bate A, Evans SJW. Quantitative signal detection using spontaneous ADR reporting. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2009; 18(6):427-36.
 34. Chung SY, Jung SY, Shin JY, Park BJ. The role of the KIDS for enhancing drug safety and risk management in Korea. *J Korean Med Assoc* 2012;55(9):861-8.

Supplement 1. List of Brighton Collaboration case definitions

	Brighton Collaboration case definition
1	Abscess at injection site
2	Acute aseptic arthritis
3	Acute intussusception in infants and children
4	Acute wheeze in the pediatric population
5	A local reaction at or near injection site
6	Anaphylaxis
7	Antenatal bleeding
8	Aseptic meningitis
9	Cellulitis at injection site
10	Congenital anomalies
11	Congenital microcephaly
12	Diarrhea
13	Dysfunctional labor
14	Eczema vaccinatum
15	Encephalitis, myelitis, and acute disseminated encephalomyelitis (ADEM)
16	Facial nerve palsy including Bell's palsy:
17	Failure to thrive
18	Fatigue
19	Fetal growth restriction
20	Fever
21	Generalized convulsive seizure
22	Generalized vaccinia
23	Gestational diabetes mellitus
24	Guillain-Barré syndrome and Fisher syndrome:
25	Hypertensive disorders of pregnancy
26	Hypotonic-Hyporesponsive Episode (HHE)
27	Hypotonic-hyporesponsive episode (HHE) in early childhood (<2 years of age)
28	IgA vasculitis (Henoch-Schönlein)
29	Immunization site pain
30	Inadvertent inoculation of vaccinia virus
31	Induration at or near injection site
32	Kawasaki disease
33	Low birth weight
34	Maternal death
35	Narcolepsy
36	Neonatal death
37	Neonatal encephalopathy
38	Neonatal infections
39	Nodule at injection site
40	Non-reassuring fetal status
41	Pathways to preterm birth
42	Persistent crying in infants and children
43	Postpartum haemorrhage
44	Preterm birth
45	Progressive vaccinia
46	Rash including mucosal involvement
47	Respiratory distress in the neonate
48	Robust take following exposure to vaccinia virus
49	Single organ cutaneous vasculitis
50	Small for gestational age
51	Spontaneous abortion and ectopic pregnancy
52	Stillbirth
53	Swelling at or near injection site
54	Systemic Lupus Erythematosus
55	Thrombocytopenia
56	Unexplained sudden death, including sudden infant death syndrome (SIDS), in the first and second years of life
57	Vasculitic peripheral neuropathy
58	Viscerotropic disease

Supplement 2. Example of the scheme of terminology mapping between standardised MedDRA queries (SMQ) and WHO-ART for Brighton Collaboration case definition

Brighton Collaboration case definition AEFI	WHO-ART		
	ARRN	SEQ	english
Abscess at injection site	1910	003	Injection site abscess
	0051	001	Injection site abscess sterile

Brighton Collaboration case definition AEFI	Standardised MedDRA Queries (Guillain-Barre syndrome (SMQ))	WHO-ART			
		ARRN	SEQ	english	
Guillain-Barre syndrome	Narrow	Demyelinating polyneuropathy	2082	002	Polyneuropathy demyelinating
		Guillain-Barre syndrome	0125	004	Guillain-Barré syndrome
		Miller Fisher syndrome	1454	001	Paralysis ascending
			2082	004	Miller Fisher syndrome
	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮

WHO-ART, World Health Organization Adverse Reaction Terminology; AEFI, adverse event following immunization