



## 설문조사를 통한 전문가 대상 예방접종 후 이상반응 관련 우선순위 연구주제 선정 기준모델 제시

김현정<sup>†</sup> · 이혜성<sup>†</sup> · 김주환 · 윤동원 · 노윤하 · 신주영\*

성균관대학교 약학대학  
(2019년 6월 12일 접수 · 2019년 8월 21일 수정 · 2019년 8월 23일 승인)

### Selecting the Priority Research Topics Addressing Unmet Post-immunization Safety Needs: A Model for Generating Research Proposal and Designing a Questionnaire for the Clinical Experts

Hyun Jeong Kim<sup>†</sup>, Hyesung Lee<sup>†</sup>, Ju Hwan Kim, Dongwon Yoon, Yunha Noh, and Ju-Young Shin\*

School of Pharmacy, Sungkyunkwan University, 2066, Seobu-ro, Jangan-gu, Suwon-si, Gyeonggi-do 16419, Republic of Korea  
(Received June 12, 2019 · Revised August 21, 2019 · Accepted August 23, 2019)

#### ABSTRACT

**Objective:** To gather inputs from clinical experts on selecting and prioritizing research topics, to address unmet vaccine safety needs. **Methods:** A questionnaire containing 15 vaccine safety assessment research proposals was sent to 28 vaccine experts chosen from various domestic medical association boards, and the rationale for each of the proposals was provided by presenting the following information: 1) a brief summary of the clinical safety studies on the vaccine, conducted by the Clinical Immunization Safety Assessment (CISA) project group, supervised by the United States Center for Disease Control (U.S. CDC), and 2) a summary of recently published studies that address vaccine safety issues. The experts were instructed to select and rank 5 topics in the order of preference, and the preference score for each proposed topic was calculated by assigning points on a scale of 1 to 5. **Results:** All 28 experts responded to the questionnaire, and the following topics were selected according to their calculated preference scores: 1) Human papillomavirus vaccine safety profile in the Korean female adolescents; 2) A signal detection of adverse events following Influenza vaccination: comparison between the US and South Korea; 3) Incidence of anaphylaxis following National Immunization Program vaccines between 2008 and 2017; 4) Safety of quadrivalent influenza vaccines compared to trivalent influenza vaccines; and 5) Pneumococcal vaccine safety profile in the general population. **Conclusion:** Five research topics addressing vaccine safety were selected, for which well-constructed research protocols need to be promptly developed to address current unmet vaccine safety needs in South Korea.

**KEYWORDS:** Vaccine safety, questionnaire, decision making

백신은 감염병 예방과 사회 전체 보건 향상에 반드시 필요하다.<sup>1)</sup> 하지만 모든 백신은 완벽하게 안전하거나 효과적이지 않고, 예방접종 후에 이상반응도 개개인마다 다르다. 이에 따른 국가적 수준의 연구 기획을 바탕으로 백신의 안전성에 대한 체계적이고 지속적인 정보수집과 분석 및 평가의 필요성이 사회적으로 꾸준히 요구되고 있다.<sup>2,3)</sup> 뿐만 아니라, 예방접종 대상은 주로 안전성에 취약한 임신부, 자가면역 질환자, 영유

아, 노인 등을 대상으로 하기 때문에 안전성에 대한 기준이 높다. 하지만 백신의 허가를 위한 임상시험은 안전성에 대해 취약한 집단을 대상으로 증가하고 있는 추세이지만, 여전히 부족한 실정이다. 그래서 잘 구축된 2차 자료를 활용한 다양한 연령층 및 집단에서의 비용 효과적인 백신 안전성 평가 연구가 보충적으로 필요하다. 2017년을 기준으로 한국의약품안전관리원의 자발적부작용보고자료(Korea Adverse Event Reporting

<sup>†</sup>Co-first authors

\*Correspondence to: Ju-Young Shin, School of Pharmacy, Sungkyunkwan University, 2066, Jangan-gu, Suwon-si, Gyeonggi-do 16419, Republic of Korea, Tel: +82-31-290-7702, E-mail: shin.jy@skku.edu

System, KAERS)에 따르면 백신 관련 누적 이상반응 보고건 수는 약 3만건에 이를만큼 해가 갈수록 점점 증가하는 추세를 보이고 있다.

미국의 국가적인 백신 이상반응 관리체계는 주로 Centers for Disease Control and Prevention (CDC)와 Food and Drug Administration (FDA)에서 주관하며, 두 기관 공동으로 Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS)를 공동으로 구축하고, 모든 백신 이상반응의 수집, 분석, 평가 등을 통합하여 관리한다.<sup>4,5)</sup> 미국은 백신 이상반응 관련 모니터링을 위하여 다양한 프로젝트를 수행 중이다. 미국 CDC의 예방접종안전성 담당부서(Immunization Safety Office, ISO)<sup>6)</sup>는 효과적인 백신안전성감시체계를 위해 VAERS 프로젝트 및 대응팀, Vaccine Safety Datalink (VSD) 팀, Clinical Immunization Safety Assessment (CISA) 프로젝트팀 이렇게 총 3개 팀으로 구성되어 있다.<sup>5,7,8)</sup>

이중에서 CISA는 ISO와 7개의 의료연구기관 등 백신 안전성 관리 분야의 전문가로 구성된 국가 네트워크로, 2001년에 충족되지 않은 백신의 안전성 관련 임상연구를 수행하기 위해 설립되었다. CISA의 임무는 개인환자수준의 예방접종 후 이상반응(Adverse Events Following Immunization, AEFI)의 이해를 향상시키기 위한 것이다. CISA의 주요 업무는 백신의 안전성 이슈에 대한 임상적 상담 및 백신 관련 의사결정을 지원하고, AEFI가 발생할 수 있는 환자에게 대한 평가 방법을 개발하며, AEFI에 대한 위험요인과 예방방법을 확인하기 위한 임상연구를 수행하는 것이다.<sup>9)</sup>

이와 마찬가지로 우리나라에서도 사회적인 요구에 따라 백신의 안전성에 대해 국가적인 연구 수행을 위한 기획이 필요하다. 본 연구는 CISA의 연구현황을 연도별, 연구 설계 별로 조사하고, 최신 4개년 국내외 문헌 고찰을 통해 다빈도 백신 종류별 이상반응, 자료원별로 우선순위 연구주제 15개를 도출한 것을 토대로 설문지를 개발했다. 그 다음 백신 관련 전문가 28명을 대상으로 설문지를 배포해 우선순위 연구주제를 선정하고자 했다.

이 연구의 중요한 목적은 다양한 기준에 따라 여러 백신-이상반응 조합들의 우선순위를 매겨 연구가 필요한 주제들을 선정하는 것이다. 이를 기반으로 백신의 안전성 관련 연구 수행을 위한 주제선정 시 활용할 수 있는 모델 구축과 사회적으로 연구가 시급한 주제에 대한 우선순위를 파악하고자 했다.

## 연구방법

### CISA 백신 안전성 연구 현황 조사

미국 CDC 홈페이지를 통하여 2002년부터 2017년까지 연도별로 백신의 안전성 관리를 위한 모니터링에 대해 출판한 연구들을 확인할 수 있었고, 이중에서 본 연구와 관련이 깊은 선

행연구 사례는 총 51건이 있었다. 해당기간 동안 CISA의 백신 관련 연구에 대한 전체적인 경향을 파악하기 위하여 게시되어 있는 모든 선행연구를 조사하였다. 예방접종 후 이상반응과 관련된 많은 참고 자료들 중에서 CISA가 수행한 선행연구만을 좀 더 중점적으로 검토한 이유는 크게 2가지가 있었다.

첫째, 본 연구팀에서 구축하고자 하는 백신 안전성 평가 체계의 롤모델을 미국의 CISA로 설정하였기 때문이다. 예방접종 후 이상반응을 담당하는 정부부서와 다양한 연구기관으로 구성된 CISA는 프로젝트 팀을 구성해, 임상시험 연구뿐만 아니라 예방접종 후 안전성 모니터링에 집중했다. 그 결과, 2002년부터 2018년까지 다양한 예방접종 후 안전성 임상근거가 축적되었으며, 이러한 연구 동향 및 결과를 기반으로 국내에서의 예방접종 후 안전성 연구 주제 선정과 관련된 모델 구축 시 참고하기 적합하다 판단했다.<sup>10)</sup> 둘째, CISA의 전문가들이 만든 자료들은 의료진들에게 예방접종 후 일어날 수 있는 이상반응에 대한 구체적인 임상 가이드라인을 제시했기 때문이다. 또한, 그 이외에 CISA의 프로젝트 활동으로 생성된 자료들은 CDC의 백신 안전성에 관한 정책 담당자들에게 예방접종 안전성 관련 정책을 개선하는 데 기반이 되었기 때문이다.<sup>11)</sup>

### 최신 4개년도 전체 대상자, 임신부와 자가면역 질환자 대상 국내외 백신 관련 이상반응 연구현황

한국의약품안전관리원 자발적부작용보고시스템에 보고된 상위 20위의 다빈도 백신들을 중심으로 전체 인구집단과 임신부, 자가면역 질환자로 나누어 논문 검색 엔진인 PubMed, Google Scholar 등을 활용해, 연구 설계에 따라 크게 관찰연구와 환자 사례 보고 등으로 나누어 선행연구를 조사했다.

요즘 임신부들을 대상으로 태아나 산모에게 큰 위협을 일으키는 감염성 질환을 예방하기 위해 예방접종을 권장하고 있다.<sup>12)</sup> 이에 따라 출판된 논문을 통해 임신부의 예방접종 현황과 인플루엔자 백신, 인유두종바이러스(HPV) 백신, Tdap 백신 예방접종에 따른 이상반응에 대한 최근 연구 동향을 조사했다.

또한 각종 질환에 취약한 자가면역 질환자들은 독감, 폐렴, 대상포진 등과 같은 질병이 자칫 생명을 위협하는 질병으로 돌변할 수 있다.<sup>13)</sup> 그래서 여러 질병들을 사전에 예방하기 위해 예방접종을 받는 것이 좋다.<sup>14)</sup> 하지만 자가면역 질환자들은 예방 백신이 오히려 자가면역질환을 악화시킬 수 있다고 생각해 예방접종을 받지 않으려고 한다. 이에 따라 자가면역 질환자를 대상으로 다빈도 접종 백신인 인플루엔자 백신, 폐렴구균 백신, 인유두종바이러스(HPV) 백신 예방접종에 따른 이상반응에 대한 최근 연구 동향을 조사했다.

### 백신 안전성 평가 임상연구 수행을 위한 우선순위 연구주제 도출

앞선 CISA 백신 안전성 연구 현황 조사와 최신 4개년 다빈

도 백신 예방접종 후 발생한 이상반응 관련 국내외 문헌 고찰한 내용을 바탕으로 3가지 기준을 고려하여 총 15개의 우선순위 연구주제를 도출했다. 첫째, 검색된 논문 주제 중에 최근 전 세계적으로 안전성 논란이 제기되고 있거나, 동일한 연구주제임에도 불구하고 서로 상이한 결과가 도출되었거나, 최근 연구가 활발히 진행되고 있는 예방접종 후 이상사례에 관한 주제를 선정했다. 둘째, 우리나라에서 예방 접종 후 이상반응에 대해 축적된 데이터를 활용한 연구 주제를 도출하고자 백신의 국가예방접종사업(National Immunization Program, NIP) 여부를 조사했다. 마지막으로 2차 자료원인 한국약품안전관리원의 KAERS, 국민건강보험공단과 건강보험심사평가원의 건강보험자료 등을 통해 예방접종 후 이상사례를 파악할 수 있는지에 대해 고려했다.

### 전문가를 대상으로 백신 안전성 평가를 위한 우선순위 연구대상 선정 조사

#### 우선순위 연구대상 선정 조사를 위한 전문가 확보 과정

우선순위 연구대상 선정 조사를 위한 전문가를 확보하기 위해 소아/백신 및 감염병 관련 분야에서 6개, 노인병 관련 분야에서 1개, 임신부 관련 학회에서 3개, 면역관련질환자 관련 학회에서 1개, 신경계이상반응 관련 학회에서 1개, 아나필락시스/천식 등의 관련 학회에서 2개, 피부이상반응 관련 학회에서 1개, 역학방법론 관련 학회에서 4개 등 약 20개의 학회를 대상으로 전문가 추천을 받았다. 추천 받은 전문가들을 대상으로 공문을 발송했으며, 총 28명의 설문 조사 대상 전문가들을 확보했다.

#### 우선순위 연구대상 선정 조사를 위한 설문지 개발

학회 추천으로 확보한 전문가들을 대상으로 백신 안전성 평가를 위한 우선순위 연구대상 선정을 위한 조사를 실시하고자 설문지를 개발했다. 설문지의 목적은 총 6가지 항목이며, 조사 목적 및 국내 백신 이상반응 현황, CISA 백신 관련 연구 동향, 조사내용 및 응답방법, 우선순위 연구주제 자유 제안서, 우선순위 연구주제 목록, 우선순위 연구주제별 제안배경으로 나누어 기술했다.

사전 조사 결과를 통해 도출한 15개의 우선순위 연구주제 목록 내에서 임상 현장에서의 중요성을 정량적으로 파악하고자, 리커트 척도에 따라 1위부터 5위까지 순위를 부여하도록 하였다. 또한, 우선순위를 결정하는데 참고할 수 있도록 15개의 우선순위 연구주제에 대한 각각의 연구주제별 제안 배경 자료를 함께 제시하였다.

또한, 15개의 우선순위 연구주제 외에 의견을 수렴하고자 “우선순위 연구주제 자유제안서”를 작성할 수 있도록 함으로써,

관련 분야에서 활동하는 다양한 전문가들이 임상현장에서 연구의 필요성을 느낀 주제를 파악하여 우선순위 연구주제를 선정하는데 고려하고자 했다.

#### 설문지 배포와 설문 조사 결과 취합 및 결과 산출 방식

학회 추천으로 선별한 28명의 전문가들을 대상으로 백신의 안전성 평가를 위한 우선순위 연구대상 선정을 위한 설문지를 메일을 통해 배포했다. 설문지는 1차적으로 2019년 1월 22일~2019년 1월 24일에 배포했다. 메일 회신이 없는 전문가들에 한해서 2차적으로 2019년 1월 30일부터 2019년 2월 1일까지 설문지를 재배포했다. 조사결과를 취합한 후, 각 우선순위 연구주제별 순위를 바탕으로 1위를 5점, 2위를 4점, 3위를 3점, 2위를 2점, 1위를 1점으로 정량화하였고, 이를 합산하여 연구 필요성에 대한 우선순위를 판단하였다. 설문조사를 통해 점수를 매긴 15개의 연구 주제 순위와 추가로 제안 받은 연구 주제들을 바탕으로 5개의 주제들을 최종적으로 결정했다(Fig. 1).

#### 연구의 윤리적 측면

본 연구는 인간을 대상으로 예방접종 후 이상반응에 대한 연구 주제를 선정하는 것이기 때문에 연구 책임자가 소속된 기관 내 생명윤리위원회(IRB)로부터 본 연구계획서와 설문지에 대해 승인을 받았다. (IRB No. 2019-06-007)

### 연구 결과

#### CISA 백신 안전성 연구 현황 조사

2002~2017년의 CISA의 연도별 연구 건수를 보면, 2002~2013년까지는 증가하다가 2013~2017년에는 감소하는 경향을 보였다. CISA의 연구 설계별 연구 건수를 보면 관찰연구 중에 후향적 코호트 연구가 14건으로 1등, 환자 사례보고가 13건으로 2등, 관찰연구 중에 전향적 코호트 연구가 10건으로 3등을 차지했다. 또한, 최신 연구 방법이 후향적 코호트 연구에서 휴대전화 메시지를 통해 부작용 보고를 받은 전향적 코호트 연구 방식으로 변화하고 있었다(Fig. 2).

가장 최근인 2017년 CISA 예방접종 후 이상사례 연구 동향을 살펴보면 총 6개의 연구 중 5개가 인플루엔자 백신을 주제로 한 연구였다. 연구 설계는 임상시험 2건, 휴대전화 메시지를 통해 부작용 보고를 받은 전향적 코호트 연구 3건, 환자 사례 보고 1건였다. 연구 주제로는 물 섭취와 예방접종 후 실신 예방과의 관련성, 인플루엔자 4가와 3가 백신 간의 이상반응 발생 건수에 대한 차이점을 밝히기 위한 연구, 인플루엔자 백신 예방접종 후 휴대전화 메시지를 통해 부작용 보고를 받는 방법에 대한 효율성 입증, 임신부의 인플루엔자 백신 예방접종 후 이상반응 연구 등이 진행되었다(Table 1).

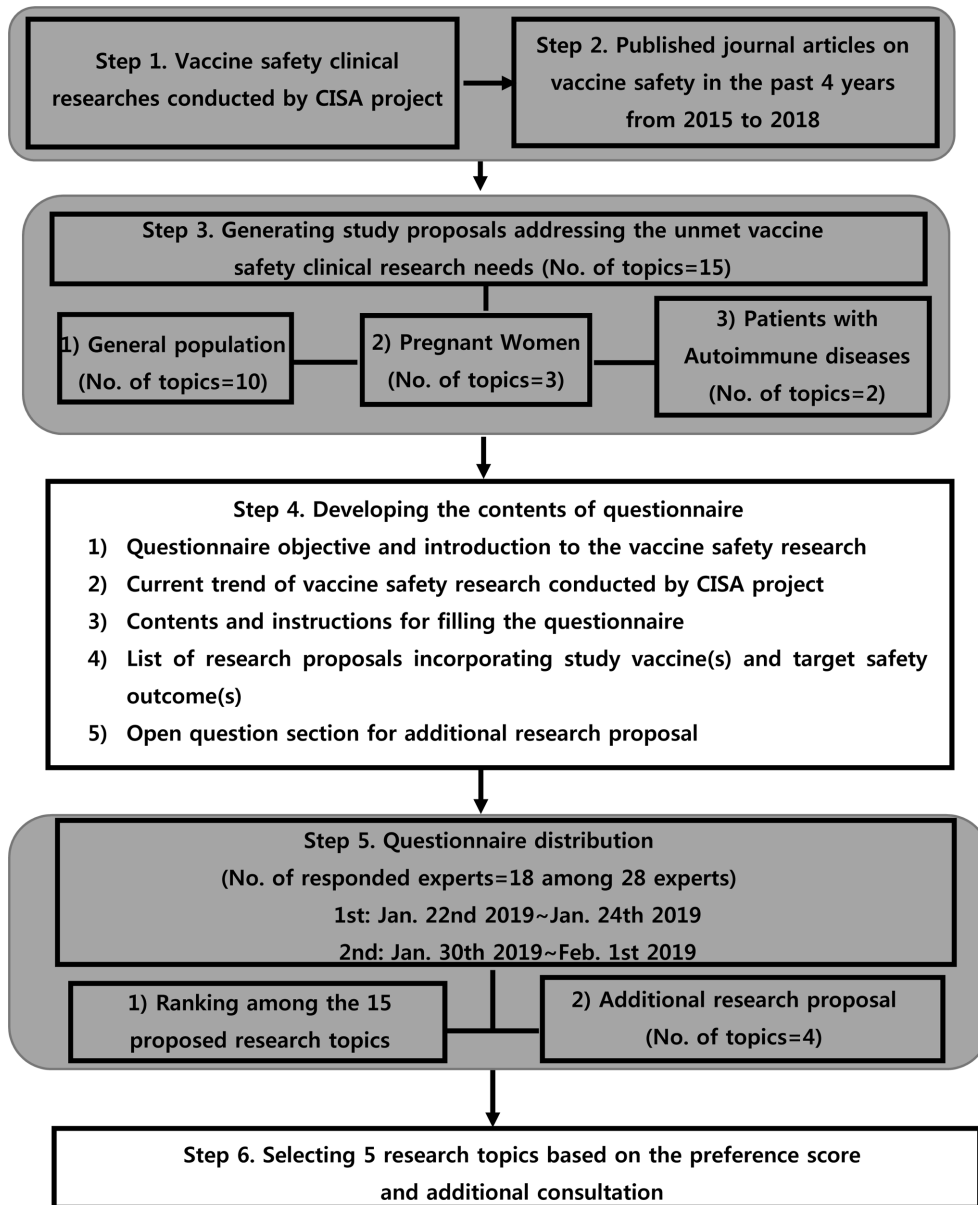


Fig. 1. Study flow diagram. CISA, Clinical Immunization Safety Assessment

**최신 4개년 다빈도 백신 예방접종 후 이상반응 관련 국내외 연구현황**

다빈도 접종 백신들과 임신부 및 자가면역 질환자의 백신 예방접종 후 이상반응에 대한 최근 연구 동향을 살펴보았다 (Table 2). 인플루엔자 백신의 경우, 기면증에 대한 위험을 증가시켰고, 결핵을 예방하는 효과가 있다는 연구 결과가 있었다. 하지만 호흡기 질환, 안면신경마비, 과민증, 정맥 혈전 색전증과는 연관이 없었다. 폐렴구균 백신의 경우, PCV 13 접종에 따른 피부괴사 육아종 거대 세포반응과 같은 심각한 합병증에 대한 이상사례가 보고되었다. 또한 심혈관계 질환의 경우, 인플루엔자 백신과 비교했을 때 유의미하게 심혈관계 질환에 의

한 입원일을 감소시켰다. PCV 13는 PPSV 23보다 심방세동, 실신 등 중대한 이상반응에 대한 상대적인 위험도가 높게 나타났다으나, 통계적으로 유의한 차이를 보이지 못했다. BCG 백신의 경우, 대만에서 골염과 골수염에 대한 피해구제 보상사례가 존재했고, 해당 이상반응을 경험한 환자가 2002~2006년에 비해 2008~2012년에 10배 정도 증가했다. 하지만 용량이나 접종방법에 따라 결과가 달라질 수 있으므로, 지속적인 연구가 필요할 것으로 보인다. 임파선염의 경우, 허가사항보다 5배나 많은 임파선염 환자가 있었다. 감염성 질환의 경우, 결핵을 제외하고 다른 감염성 질환의 위험을 낮추지 않았으나 천식과는 연관이 없었다. HPV 백신은 길랑-바레 증후군과 같은 자가

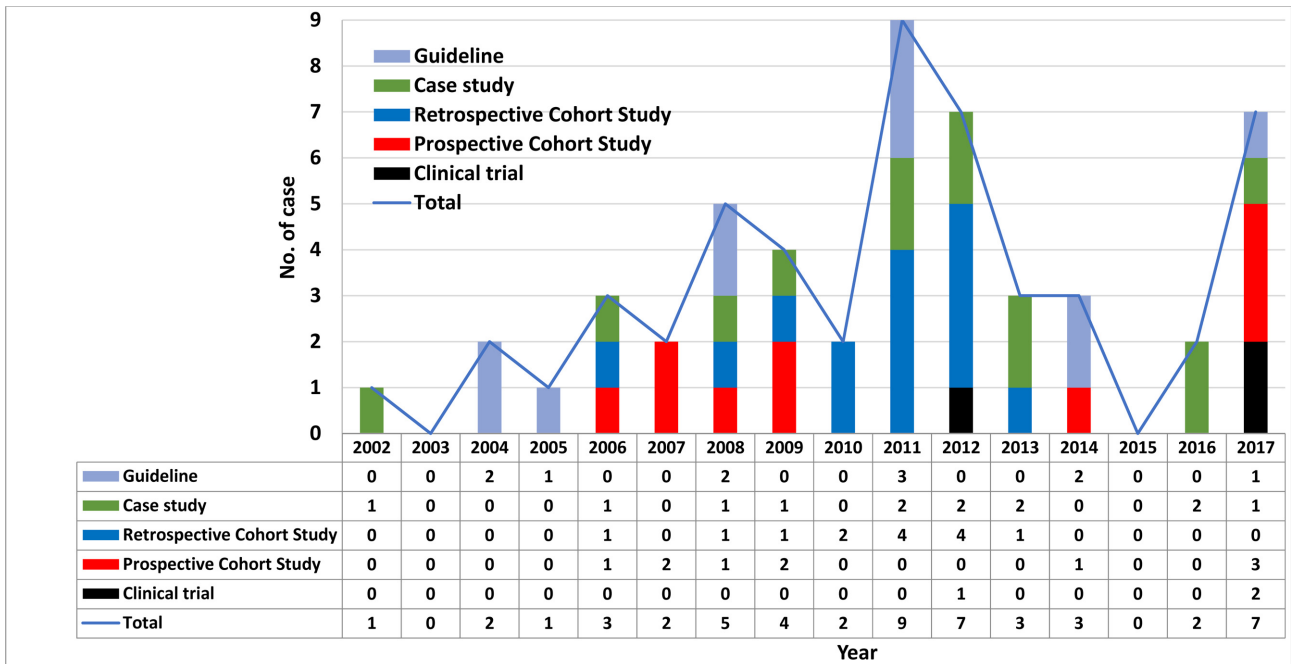


Fig. 2. The number and types of studies conducted by Clinical Immunization Safety Assessment (CISA) project over time from 2002 to 2017

면역질환 발생과 연관성이 크지 않았다. 오히려 난소암, 과민성대장증후군 등과 같은 자가 면역 질환에서 위험도가 높았다. 이외에도 중증 근무력증이라는 이상사례 관련 환자 사례 보고가 있었다. 로타바이러스 백신은 설사와 연관된 사망을 줄이는 데 기여했고, 장중첩증에 대한 위험을 높였다. DTaP 백신은 시신경염에 대한 최초의 환자 보고 사례를 찾을 수 있었다. 하지만 사망률, 입원 및 다양한 이상반응에 대한 위험성을 높이지 않았다. MMR 백신은 보통 DTaP 백신과 같은 다른 백신과 동시에 접종하는 경향이 있었고, 면역성 혈소판 감소증의 위험성과 해노흐-센라인 자반병의 발생을 높였다. 또한, MMR 백신만 단독으로 접종 받았을 때에 비해, DTaP-IPV-Hib 백신을 동시에 접종받은 경우 하기도감염에 대한 입원률을 높였다. 수두(VAR) 백신은 뇌졸중과 뇌염 간의 연관성에 대해 통계학

적으로 유의미한 결과를 산출하지 못했다.

임신부들에게 접종을 적극 권장하는 백신은 불활화 인플루엔자 백신이고, 임신부의 상태에 따라 B형 간염 백신과 Tdap 백신의 접종도 고려하는 추세였다.<sup>15)</sup> 임신부의 인플루엔자 백신 예방접종 비율은 국가예방접종 정책으로 인해 점점 증가하는 추세를 보였다. 임신부에서 인플루엔자 백신 예방접종으로 인한 위험한 출산 결과, 자폐증 발병 위험 증가, 임신 중 아이의 건강에 대한 위험을 높이지 않았다. 또한, 임신 중에 HPV 백신 예방접종으로 인해 출산 시 위험성 증가와 연관성이 없었다. 한편, 인터넷 패널 조사를 통해 임신 중에 절반 이상이 Tdap 백신 예방접종을 받았음을 확인할 수 있었으며, 인플루엔자와 Tdap 백신을 동시에 접종한 경우도 33% 정도를 차지했다. 임신 중 Tdap 백신 예방접종을 했을 때, 신생아 입원과 사망 등

Table 1. List of vaccine safety clinical researches conducted by Clinical Immunization Safety Assessment (CISA) project in 2017

No.	Author	Target vaccine(s)	Title	Study design
1	Kemper AR	All vaccines	Drinking Water to Prevent Postvaccination Presyncope in Adolescents: A Randomized Trial.	Clinical trial
2	Walterci EB	Influenza vaccine	The effect of antipyretics on immune response and fever following receipt of inactivated influenza vaccine in young children.	Clinical trial
3	Stockwell M	Influenza vaccine	A multi-site feasibility study to assess fever and wheezing in children after influenza vaccines using text messaging.	Prospective Cohort Study
4	Stockwell MS	Influenza vaccine	Feasibility of Text Message Influenza Vaccine Safety Monitoring During Pregnancy.	Prospective Cohort Study
5	Stockwell MS	Influenza vaccine	Assessing Fever Frequency After Pediatric Live Attenuated Versus Inactivated Influenza Vaccination.	Prospective Cohort Study
6	Tamez RL	Influenza vaccine	Influenza B virus infection and Stevens-Johnson syndrome	Case report

**Table 2.** Summary of the vaccine safety researches exploring the causal relationship between the vaccine and adverse event of interest published in the past 4 years from 2015 to 2018

Population	Period	Target vaccine(s)	Adverse event(s) (n=study participants)	Primary outcome	
General population	2008~2012	Influenza vaccine	Narcolepsy (n = 1,638,526)	HR = 17.21 (95% CI: 6.28-47.14)	
	2007~2014		Respiratory diseases (n = 387,633)	OR = 0.97 (95% CI: 0.82-1.15)	
	2009~2013		Facial nerve paralysis (n = 6,000,000)	RI = 0.85 (95% CI: 0.72-1.01)	
	2013~2014		Hypersensitivity (n = 62,040)	HR = 0.25 (95% CI: 0.04-0.96)	
	2007~2012		VTE (n = 497)	HR = 0.89 (95% CI: 0.69-1.17)	
	2014	PCV/PPSV	Dermal necrotizing Granulomatous giant cell reaction	Limited to single case report	
	2004~2008		Cardiovascular events (n = 1,074)	Effects of reduced hospital days compared to influenza vaccine.	
	2008~2012	BCG vaccine	Osteitis, osteomyelitis (n = 38)	10-fold increase in the incidence from 2002-2006 to 2008-2012	
	unknown		Lymphadenitis (n = 4,262)	5-fold increase in the reporting rate from the package insert	
	1989~2004		Infectious disease (n = 19,363)	Lower risk of tuberculosis	
	1974~1994		Asthma (n = 35,612)	OR = 0.95 (95% CI: 0.87-1.04)	
	2007~2016		GBS (n = 101)	RI = 1.04 (95% CI: 0.47-2.28)	
	2006~2014		HPV vaccine	Ovarian cancer, IBS (n = 48,852)	OR = 10.021 (95 % CI 3.725-33.749)
	2018			Myasthenia gravis	Limited to single case report
	2012~2015		Rota virus vaccine	Diarrhoea-associated mortality (n = 48,672)	Relative risk decreased (31%)
	2008~2014			Intussusception (n = 1,103)	DRR = 7.5 (95% CI: 2.3-24.6)
	2018		DTaP vaccine	Optic neuritis	Limited to single case report
	1999~2010	Mortality (n = 3,382,978)		Declined with increasing age from 127.4, 90.5, to 59.3 deaths per 100,000 person-years	
	2008~2010	Hospitalization, overall AEs (n = 14,042)		No relations	
	2009~2015	Immune thrombocytopenia (n = 2,549)		OR = 1.60 (95% CI: 1.09-2.34)	
1999~2013	MMR vaccine	Henoch-Schönlein purpura (n = 89)	OR = 3.4 (95% CI: 1.2-10.0)		
1997~2006		Lower respiratory infection (n = 4,965)	IRR = 1.27 (95% CI: 1.13-1.42)		
2006~2013	VAR vaccine	Stroke (n = 325,729)	aHR = 1.6 (95% CI 0.7-3.7)		
Pregnant Women	2010~2015	Influenza vaccine	Adverse birth outcome (n = 64,768)	All 95% CI of aHRs contained 1	
	2000~2010		Autism (n = 196,929)	aHR = 1.10 (95% CI, 1.00-1.21)	
	2010~2014		Fetus harm (n = 1,730)	All 95% CI of aHRs contained 1	
	2007~2013	HPV vaccine	Adverse birth outcome (n = 64,748)	All 95% CI of RRs contained 1	
	2004~2014	Tdap vaccine	Fetus harm, hospitalization, death, overall AEs (n = 9,554)	All 95% CI of aORs contained 1	
2017	Optic neuritis (n = 2)		Limited to single case report		
Patients with auto-immune diseases	2005~2007	Influenza vaccine	Disease activity, immune response (n = 28)	No difference between patients and controls	
	2013		Septic shock, multi-organ dysfunction (n = 2)	Limited to single case report	
	2002	PCV/PPSV	Immune response, disease activity (n = 86)	No statistical difference	
	Unknown	HPV vaccine	SLE flare (n = 34)	No relation between AE and vaccine	

VTE, venous thromboembolism; PCV, pneumococcal conjugate vaccine; PPSV, pneumococcal polysaccharide vaccine; BCG, Bacillus Calmette–Guérin; HPV, human papillomavirus; GBS, Guillain-Barre syndrome; IBS, Irritable Bowel Syndrome; DTaP, Diphtheria, Tetanus and acellular Pertussis; AE, Adverse Event; MMR, Measles, Mumps, and Rubella; VAR, Varicella; Tdap, Tetanus, reduced diphtheria and acellular pertussis; SLE; Systemic Lupus Erythematosus; HR, Hazard Ratio; aHRs, adjusted Hazard Ratio; OR, Odds Ratio; aOR, adjusted Odds Ratio; RI, Relative Incidence; CI, Confidence Interval; DRR, Daily Reporting Ratio; IRR, Incidence Rate Ratio; RR, Relative Risk

다양한 태아 건강의 위험성 증가나 다양한 부작용 발생 위험성을 높이지 않았다. 하지만 최근 임신 중 Tdap 백신 예방접종에 따른 시신경염 발병에 대한 환자 사례가 보고되었다.

자가면역 질환자에서 인플루엔자 백신과 질병 활동도, 면역 반응, 패혈쇼크 등에 대해 대조군과의 차이가 없었다. 하지만

환자 보고 사례를 살펴보면, 인플루엔자 백신이 패혈 쇼크와 다기관 기능 부전 현상을 일으킨 것을 확인했다. 폐렴구균 백신 예방접종에 따른 면역 반응과 질병 활동도 점수는 일반인 대조군과 류마티스 관절염(RA)이나 전신성 홍반 루푸스(SLE)와 같은 자가면역 질환자와 유의한 차이가 없었다. HPV

**Table 3.** Preference score-based ranking of the 15 research proposals addressing the unmet vaccine safety clinical research needs

Rank	Score	Study population	Target vaccine(s)	Adverse event(s)	Data source
1	44	General population	Influenza vaccine	Facial nerve paralysis, Hypersensitivity etc.	Linked data between NHIS and KCDC
1	44	12-year-old female teenagers	HPV	Autoimmune diseases, neurological disorders, VTE etc.	Linked data between NHIS and KCDC
3	41	General population	Influenza vaccine	Neurological AEs including GBS	KAERS and VAERS
4	33	General population	PPSV/PCV	All adverse events	Linked data between NHIS and KCDC
5	29	Postpartum women	Influenza and Tdap vaccine	N/A	Data from internet panel survey
6	25	Neonates	BCG vaccine	Lymphadenitis, osteitis, osteomyelitis	Linked data between NHIS and KCDC
7	24	General population born before 1997	MMR vaccine	N/A	Data from internet panel survey
8	14	Infants	DTaP vaccine	Hospitalization, death	Linked data between NHIS and KCDC
9	13	Infants	Rotavirus vaccine	Intussusception	Linked data between NHIS and KCDC
10	12	Rheumatoid arthritis patients	Influenza vaccine	All adverse events	Linked data between EMR and vaccination data in KCDC
11	9	General population	Varicella vaccine	Stroke, encephalitis	Linked data between NHIS and KCDC
12	7	Autoimmune disease patients	HPV	All adverse events	Linked data between EMR and vaccination data in KCDC
12	7	SLE or Rheumatoid arthritis patients	PPSV/PCV	All adverse events	Linked data between EMR and vaccination data in KCDC
14	6	Women without HPV record prior to pregnancy	HPV	Fetus harm, hospitalization, death etc.	Data built direct Registry
15	5	General population	MMR vaccine	HSP	Linked data between NHIS and KCDC

Additional research topic suggested by the clinical experts

Study population	Target vaccine(s)	Adverse event(s)	Primary outcome
Pre-menopausal women visiting the fertility clinics	Influenza vaccine	Implantation failure, chemical pregnancy, miscarriage	Effect of influenza vaccine in conceiving
Infants	All NIP vaccines	-	The baseline characteristics of vaccinee and non-vaccinee
General population	All NIP vaccines	Anaphylaxis	Incidence of anaphylaxis following NIP vaccines
Patients with chronic illness excluding immunosuppression	Live attenuated herpes zoster vaccine	Varicella or rash caused by herpes zoster	Safety profile of herpes zoster vaccine

KAERS, Korea Adverse Event Reporting System; VAERS, Vaccine Adverse Event Reporting System; PCV, pneumococcal conjugate vaccine; PPSV, pneumococcal polysaccharide vaccine; Tdap, Tetanus, reduced diphtheria and acellular pertussis; BCG, Bacillus Calmette-Guérin; MMR, Measles, Mumps, and Rubella; DTaP, Diphtheria, Tetanus and acellular Pertussis; HPV, human papillomavirus; NIP, national immunization program; GBS, Guillain-Barre syndrome; AE, Adverse Event; KCDC, Korea Centers for Disease Control and Prevention; SLE, Systemic Lupus Erythematosus; HSP, Henoch-schönlein Purpura

백신 예방접종 후에 SLE 발적 이상반응과 JIA 질병 활동도는 자가면역질환과 일반인 대조군 사이에 유의한 차이가 없었다.

**백신 이상반응 안전성 관리를 위한 전문가 대상 우선순위 설문조사 결과**

우선순위 연구주제 설문지를 28명(100%)에게 배포한 결과 18명(64%)이 응답하였으며, 4건의 새로운 우선순위 연구주제를 제안 받았다. 본 설문조사를 통하여 CISA의 연구 동향과 최신 4개년 다빈도 백신 예방접종 후 이상반응 관련 국내외 문헌 고찰 결과를 고려하여 선정된 15개의 우선순위 연구주제에 대하여 전문가들이 기재한 순위를 바탕으로 각 연구주제별 우선순위를 파악할 수 있었다(Table 3).

우선순위 연구주제 설문조사 결과, 공동 1위는 점수 합산 결과 44점으로 인플루엔자 3가 백신 대비 4가 백신의 안전성 비교연구와 인유두종바이러스(HPV) 백신과 전반적 이상반응 관련 안전성 연구였다. 3위는 점수 합산 결과 41점으로 인플루엔자 백신과 미국 및 한국의 국가별 이상반응 실마리 정보 비교 연구였다. 4위는 점수 합산 결과 33점으로 폐렴구균 백신 예방접종과 전반적인 이상반응 관한 안전성 연구였다. 5위는 29점으로 임신부에서 인플루엔자 백신 및 Tdap 백신 예방접종 현황 조사였다. 6위는 점수 합산 결과 25점으로 BCG 백신 예방접종과 임파선염, 골염 및 골수염 관련 안전성 연구였고, 7위는 점수 합산 결과 24점으로 MMR 백신의 연령대별 접종 현황 연구였다. 8위는 점수 합산 결과 14점으로 DTaP 백신을 포함한 백신의 종류별 안전성 비교평가 연구였으며, 9위는 점수 합산 결과 13점으로 로타바이러스 백신과 장중첩증에 대한 안전성 연구였다. 10위는 점수 합산 결과 12점으로 자가면역 질환자에서의 인플루엔자 백신 예방접종 후 이상반응 및 disease activity 연구였고, 11위는 점수 합산 결과 9점으로 수두(VAR) 백신과 뇌졸중 관련 안전성 연구였다. 공동 12위는 점수 합산 결과 7점으로 자가면역 질환자에서의 인유두종바이러스(HPV) 백신 및 폐렴구균 백신 예방접종 후 이상반응 및 disease activity

연구였다. 14위는 점수 합산 결과 6점으로 임신부에서 인유두종바이러스(HPV) 백신과 pregnancy outcome 관련 안전성 연구였고, 15위는 점수 합산 결과 5점으로 MMR 백신 예방접종과 헤노흐-쇤라인 자반병 관련 안전성 연구였다.

15개의 백신 안전성 평가 우선순위 연구 대상 외에 추가적으로 자유 연구주제 제안서 양식으로 총 4건의 백신 안전성 관련 연구 주제를 제안 받았다. 첫 번째로 제안 받은 추가 연구주제는 임신 시도를 위해 병원을 방문한 20-44세 가임기 여성을 대상으로 인플루엔자 백신 예방접종 후 비임신, 화학적임신, 유산에 관한 이상반응을 연구하는 것이었다. 두 번째로 제안 받은 추가 연구주제로는 영유아를 대상으로 국가 예방접종 사업으로 포함된 모든 백신에 대해 예방접종군과 미접종군의 기초 특성을 파악하는 연구였다. 세 번째로 제안 받은 추가 연구주제는 전 연령의 예방접종자에 대해 국가 예방접종 사업으로 포함된 모든 예방접종 후 백신 별 아나필락시스 발생률을 평가하는 연구였다. 마지막으로 제안 받은 추가 연구주제는 면역저하자가 아닌 내과적 만성질환자에 대해 대상포진 생백신 예방접종 후 수두 또는 대상포진 양발진 발생 위험을 규명하는 만성질환자에서의 대상포진 생백신에 관한 안전성 연구였다.

**설문 조사 결과, 선정된 최종 후보 연구 주제 5개**

5개의 연구 주제들을 설문조사 결과를 바탕으로 다음과 같이 최종 결정했다(Table 4). 첫 번째로는 만 12세 여성 청소년들을 대상으로 HPV 2가 및 4가 백신 예방접종 후 여러 자가면역 질환, 신경계질환, 정맥혈전색전증 등의 전반적 이상반응을 연구하는 것이다. 두 번째로는 인플루엔자 백신 예방접종 후 이상반응을 보고한 환자에 대해서 미국 및 한국의 국가별 모든 이상반응에 대한 실마리 정보 비교를 연구한 것이다. 세 번째로는 전 연령의 예방접종자에 대해 모든 국가예방접종 백신에 대해 아나필락시스 발생률을 평가하는 연구이다. 네 번째로는 인플루엔자 백신 예방접종 환자에 대해 입원, 하기도 감염 등 여러 이상반응을 조사하면서 인플루엔자 3가 백신 대비

**Table 4.** List of selected research topics based on the preference score and consultation with the clinical experts

Study population	Target vaccine(s)	Adverse event(s)	Study design
12-year-old female teenagers	HPV-2 and HPV-4 (Cervarix, Gardasil)	Autoimmune diseases, neurological disorders, VTE etc.	Cohort study/SCRI
General population	Influenza vaccine	All adverse events	Signal detection/case-noncase study
General population	All NIP vaccines	Anaphylaxis	Incidence rate study
General population	Quadrivalent influenza vaccine and trivalent influenza vaccine	Hospitalization, lower respiratory tract infection, hypersensitivity, seizure, wheezing, encephalomeningitis, facial nerve paralysis etc.	Cohort study/SCRI
General population	PPSV, PCV	All adverse events	Cohort study/SCRI

HPV, human papillomavirus; VTE, venous thromboembolism; KAERS, Korea Adverse Event Reporting System; VAERS, Vaccine Adverse Event Reporting System; NIP; National Immunization Program; PPSV, pneumococcal polysaccharide vaccine; PCV, pneumococcal conjugate vaccine; SCRI, Self-Controlled Risk-Interval



4가 백신의 안전성을 비교하는 연구이다. 마지막으로 전 연령의 폐렴구균 백신(PCV, PPSV) 예방접종 대상자에 대해 실마리 정보를 기반으로 전반적인 모든 이상반응을 연구하는 것이다.

## 고찰 및 결론

본 연구수행 결과, 미국 CISA의 선행연구 고찰을 통해 2002~2017년까지 예방접종 후 이상반응의 동향과 연구설계를 파악할 수 있었다. 최신 CISA에서 예방접종 후 이상사례 연구 동향을 살펴보면,<sup>10)</sup> 2017년의 6개의 연구 중 5개가 인플루엔자 백신을 주제로 한 연구인 것을 확인할 수 있었다. 연구 방식으로는 전향적 코호트 방식 중에서 휴대전화 메시지를 통해 예방접종 후 시간에 따라 이상반응을 보고 받는 형식에 대해 효율성을 입증한 연구가 있었다는 것을 확인할 수 있었다. 임신부의 인플루엔자 백신 예방접종 후 산모와 태아의 상태를 관찰한 백신 안전성 연구에서도 자료 수집 과정에서 부작용 보고를 받을 때 휴대전화 메시지를 통한 보고 방식이 효과적으로 활용되었듯이,<sup>16)</sup> 연구 설계 시 CISA에 실린 백신 이상반응 관련 선행 연구들을 응용해 휴대전화 메시지나 카카오톡 메시지 등으로 부작용을 수집하는 방식을 적용할 수 있을 것으로 사료된다. 또한, 다양한 인플루엔자 백신 예방접종 후 이상반응에 대한 선행연구들은 우선순위 연구주제 설문조사 결과 최종 연구 주제로 선정된 인플루엔자 3가 백신대비 4가 백신의 안정성 비교 연구를 진행할 때 도움이 될 것이라 생각한다.

또한, 본 연구에서는 한국의약품안전관리원 자발적부작용 보고시스템에 보고된 상위 20위 다빈도 백신들과 CISA를 통해 파악한 우선순위 백신들과 관련된 이상반응들에 초점을 맞춰서 최신 4개년치 논문을 조사했다. 최신 선행연구들을 통해 예방접종 후 수많은 이상반응 중에서도 백신으로 인한 이상반응의 인과성이 부족하거나, 사회적인 안전성 이슈 등을 고려하여 15개의 백신-이상반응 조합을 정리해 우선순위 연구주제 목록을 만들었다. 각 연구주제별 전문가들이 생각하는 연구주제 순위를 리커트 척도를 활용해 매겼으며, 추가 연구주제에 대한 의견을 통하여 실제 임상현장에서 수요가 높은 주제들도 수집하였다. 본 연구는 새로운 기획연구 수행 시 연구주제 목록을 작성하고 그에 따른 우선순위를 정하는 모델로서 활용할 수 있을 것이라 예상된다.

설문조사를 활용한 연구를 찾아본 결과, 미국에서 의료기관 전문가들을 대상으로 한 부작용 보고 관련 조사에서는 우리의 설문 방식과 동일하게 리커트 척도를 활용해서 설문지를 만들었다. 우리 연구와의 차이점은 설문 조사에서 전문가들을 내과 의사, 약사, 간호사로 따로 나누어 각 직종별로 조사 대상자들의 특징을 제시해 신빙성을 높였다는 것이다.<sup>17)</sup> 스타틴 복용 후 부작용 경험 여부에 대한 설문조사를 진행한 연구에서

는 미국의 임상 전문가들과 PRO(Patient-reported outcome) 측정 과학자들 팀에 의해 개발된 독자적인 설문 방식으로 STATE survey 방식을 바탕으로 3가지 단계로 나누어 설문조사를 진행했다.<sup>18)</sup> 우리나라에서 2008년에 진행한 구강장애 관련 역학 연구에서는 학회를 통해 선별한 전문가를 대상으로 단기간 동안 설문조사를 진행한 우리 연구와는 달리, 10개의 항목에 해당하는 간이 설문지를 작성해 일반인과 교원, 환자들이 대상으로 구분한 다음 6개월에 걸쳐 설문조사를 진행한 바가 있었다.<sup>19)</sup>

이 연구의 한계점은 본 설문조사 방식을 통해 대표성이 높은 인구집단을 대상으로 한 연구주제의 우선순위가 높을 수밖에 없다는 것이다. 즉, 점수에 따라 순위를 매긴 것으로 연구주제의 우선순위를 정할 경우, 이 조사에서의 결과에서 알 수 있듯이 일반인구집단을 대상으로 한 연구주제만 우선적으로 선정될 가능성이 크다. 이는 일반인구집단이 취약계층보다 사람 수가 훨씬 많고, 그만큼 다빈도 백신의 종류와 예방접종 건수도 많기 때문이다. 본 연구결과에서 취약계층인 임신부나 자가면역 질환자를 대상으로 한 예방접종 안전성 연구의 우선순위가 낮은 것을 보았을 때, 취약계층에 대한 연구선정의 어려움을 확인할 수 있었다. 취약계층인 자가면역 질환자를 대상으로 한 안전성 연구는 각각 10위, 12위, 13위를 차지했고, 임신부의 경우에는 각각 5위와 14위를 차지한 결과를 통해서 우선순위 점수와 그에 따른 순위가 전반적으로 낮았음을 확인할 수 있었다. 그러므로 본 조사와 더불어 취약계층인 임신부와 자가면역 질환자를 대상으로 한 연구주제를 따로 구분하여 우선순위 연구주제 조사를 진행하는 등의 추가적인 조치가 필요할 것이라 생각한다.

백신은 주로 건강한 영유아나 노인, 자가면역 질환자, 임신부 등 감염병에 대한 취약계층을 대상으로 예방접종하는 비율이 높다. 특히, 임신부들에게 예방접종하는 경우에는 백신의 예방효과보다 백신의 안전성이 보다 더 중요시 되는 경향이 크다.<sup>20)</sup> 인플루엔자 백신의 경우, 2019년부터 무료 접종 지원이 고위험군에 속하는 임신부까지 확대했기 때문에,<sup>21)</sup> 임신부를 대상으로 예방접종에 대한 안전성을 입증하는 추가 연구가 필요할 것으로 사료된다.

본 연구인 우선순위 연구주제 선정을 위한 설문조사는 안전한 예방접종을 위한 이상반응 연구를 진행하고자, 연구 기획 단계에서 다양한 기준에 따라 여러 백신-이상반응 조합들의 우선순위를 매겨 백신의 안전성과 관련된 연구 수행을 위한 주제선정과 사회적으로 연구가 시급한 주제에 대해 수요를 파악하고자 한 데에 의의가 있다. 무엇보다도 설문조사를 통해 전문가를 대상으로 예방접종 후 이상반응과 관련된 우선순위 연구주제를 선정한 절차는 추후에 사회적으로 이슈가 되고 있거나, 공중 보건 향상에 큰 역할을 하는 의약품의 안전성과 관련된 연구 수행을 위해 우선순위에 따라 주제를 선정을 할 때,

활용할 수 있는 기준 모델이 될 것으로 사료된다. 앞으로 이 연구 주제들로부터 도출된 예방접종 후 이상반응에 대한 연구수행을 통해 나온 결과를 임상현장에서 고려해야 할 것이다.

### 감사의 말씀

본 연구는 (재)방역연계범부처감염병연구개발사업단의 용역과제 예산으로 수행되었으며 이에 감사드립니다(과제번호, HG18C0068). 또한, 본 연구의 설문에 응답하여 주신 전문가 선생님들께 감사의 말씀을 드립니다.

### 참고문헌

1. Zhou M, Qu S, Zhao L, Kong N, Campy KS, Wang S. Trust collapse caused by the Changsheng vaccine crisis in China. *Vaccine* 2019;26:3419-25.
2. Spencer JP, Trondsen Pawlowski RH, Thomas S. Vaccine adverse events: separating myth from reality. *Am Fam Physician* 2017; 95(12):786-94.
3. Wormsbecker AE, Johnson C, Bourns L, Harris T, Crowcroft NS, Deeks SL. Demonstration of background rates of three conditions of interest for vaccine safety surveillance. *PLoS One* 2019;14(1): e0210833.
4. Vaccine Adverse Event Reporting System homepage. Vaccine Adverse Event Reporting System. Available from <https://vaers.hhs.gov/about.html>. Assessed May 8, 2019.
5. Centers for Disease Control and Prevention homepage. Vaccine Adverse Event Reporting System. Available from <https://www.cdc.gov/vaccinesafety/ensuringsafety/monitoring/vaers/index.html>. Assessed May 8, 2019.
6. Centers for Disease Control and Prevention homepage. The Immunization Safety Office. Available from [http://www.cdc.gov/vaccinesafety/Activities/About\\_ISO.html](http://www.cdc.gov/vaccinesafety/Activities/About_ISO.html). Assessed May 8, 2019.
7. Centers for Disease Control and Prevention homepage. Vaccine Safety Monitoring. Available from [http://www.cdc.gov/vaccinesafety/Vaccine\\_Monitoring/Index.html](http://www.cdc.gov/vaccinesafety/Vaccine_Monitoring/Index.html). Assessed May 9, 2019.
8. Centers for Disease Control and Prevention homepage. Vaccine Safety Datalink. Available from [http://www.cdc.gov/vaccinesafety/Vaccine\\_Monitoring/Index.html](http://www.cdc.gov/vaccinesafety/Vaccine_Monitoring/Index.html). Assessed May 9, 2019.
9. CDC homepage. Clinical Immunization Safety Assessment Project. Available from <https://www.cdc.gov/vaccinesafety/ensuringsafety/monitoring/cisa/index.html>. Assessed May 10, 2019.
10. Centers for Disease Control and Prevention homepage. Clinical Immunization Safety Assessment Project Publications. Available from <https://www.cdc.gov/vaccinesafety/ensuringsafety/monitoring/cisa/publications.html>. Assessed May 15, 2019.
11. LaRussa PS, Edwards KM, Dekker CL, *et al.* Understanding the role of human variation in vaccine adverse events: the Clinical Immunization Safety Assessment Network. *Pediatrics* 2011;127 Suppl 1:S65-73.
12. Kochhar S, Edwards KM, Ropero Alvarez AM, Moro PL, Ortiz JR. Introduction of new vaccines for immunization in: pregnancy-programmatic, regulatory, safety and ethical considerations. *Vaccine* 2019;37(25):3267-77.
13. Mathian A, Pha M, Amoura Z. Lupus and vaccinations. *Curr Opin Rheumatol* 2018;30(5):465-70.
14. Murdaca G, Orsi A, Spano F, *et al.* Influenza and pneumococcal vaccinations of patients with systemic lupus erythematosus: current views upon safety and immunogenicity. *Autoimmun Rev* 2014; 13(2):75-84.
15. Oh M-J. Vaccination in pregnancy. *J Korean Med Assoc* 2016; 59(7):523-8.
16. Stockwell MS, Cano M, Jakob K, *et al.* Feasibility of text message influenza vaccine safety monitoring during pregnancy. *Am J Prev Med* 2017;53(3):282-9.
17. Jacobson TA, Cheeley MK, Jones PH, *et al.* The statin adverse treatment experience survey: experience of patients reporting side effects of statin therapy. *J Clin Lipidol* 2019;13(3):415-24.
18. Sohn D-E, Ahn Y-W, Park J-S, Ko M-Y. An epidemiological study of temporomandibular disorders patients by screening questionnaire. *Journal of Oral Medicine and Pain* 2004;29(4):341-51.
19. Stergiopoulos S, Brown CA, Felix T, Grampp G, Getz KA. A survey of adverse event reporting practices among US healthcare professionals. *Drug Saf* 2016;39(11):1117-27.
20. Herrera Gomez A. Safety and efficacy of influenza vaccine in pregnancy. *Rev Enferm* 2015;38(2):38-41.
21. Seo J. Pregnant women will also receive the influenza vaccine for 'free' from this year. *Maeil Business Newspaper* 2019. Available from <https://www.mk.co.kr/news/it/view/2019/03/167369/>. Assessed May 28, 2019.

**Appendix 1.** Literature search strategy to identify vaccine safety researches published in the past 4 years from 2015 to 2018

Search period	2018.12.18~2019.01.21	
Study population	Search engine	Description
General population	Pubmed, Google scholar, RISS, NDSL	((cohort study OR SCCS OR self-controlled OR case-control OR observational study) AND (risk OR adverse OR safety))) AND (PCV13 [Title/Abstract] OR PPSV23 [Title/Abstract] OR pneumococcal [Title/Abstract] OR HPV[Title/Abstract] OR DTaP[Title/Abstract] OR iJE [Title/Abstract] OR LAJE[Title/Abstract] OR encephalitis [Title/Abstract] OR varicella[Title/Abstract] OR zoster[Title/Abstract] OR meningococcal [Title/Abstract]) Type of vaccines + adverse events (risk OR adverse; not limited to specific adverse events but all related adverse events;)+/-study design (observational study)+/-journal related to vaccine(ex. vaccine.) Searching for 'vaccine + specific adverse events' in case reports
Pregnant Women		(pregnancy OR pregnant) AND vaccine AND (safety OR risk OR adverse event)
Patients with autoimmune diseases		(Autoimmune disease OR SLE OR rheumatoid arthritis) AND vaccine AND (safety OR risk OR adverse event)

RISS, Research Information Sharing Service, NDSL, National Digital Science Library

**Appendix 2.** List of published articles on the vaccine safety researches in the past 4 years from 2015 to 2018

No.	Year/Author	Title	Study design
1	2018, Caspard H <i>et al.</i>	Evaluation of the safety of live attenuated influenza vaccine (LAIV) in children and adolescents with asthma and high-risk conditions: a population-based prospective cohort study conducted in England with the Clinical Practice Research Datalink	Prospective cohort study
2	2017, Ray GT <i>et al.</i>	Asthma exacerbations among asthmatic children receiving live attenuated versus inactivated influenza vaccines	Case-centered approach
3	2017, Duffy J <i>et al.</i>	Live attenuated influenza vaccine use and safety in children and adults with asthma	Self-controlled risk interval
4	2017, Wijnans L <i>et al.</i>	Bell's palsy and influenza(H1N1)pdm09 containing vaccines: A self-controlled case series	Self-controlled case series
5	2017, Trogstad L, <i>et al.</i>	Narcolepsy and hypersomnia in Norwegian children and young adults following the influenza A(H1N1) 2009 pandemic	Retrospective cohort study
6	2017, Oberle D, <i>et al.</i>	Retrospective multi-center matched case-control study on the risk factors for narcolepsy with special focus on vaccinations (including pandemic influenza vaccination) and infections in Germany	Retrospective matched case-control study
7	2017, Baxter R <i>et al.</i>	Safety of quadrivalent live attenuated influenza vaccine in subjects aged 2-49 years	Prospective cohort study
8	2018, Yen YF <i>et al.</i>	Influenza Vaccination and Incident Tuberculosis among Elderly Persons, Taiwan	Retrospective cohort study
9	2017, Vickers ER <i>et al.</i>	Risk of venous thromboembolism following influenza vaccination in adults aged 50 years and older in the Vaccine Safety Datalink	Self-controlled case series
10	2018, Tseng HF <i>et al.</i>	Pneumococcal Conjugate Vaccine Safety in Elderly Adults	Retrospective cohort study
11	2018, Ren S <i>et al.</i>	Pneumococcal polysaccharide vaccine associated with reduced lengths of stay for cardiovascular events hospital admissions: Experience from the Hunter Community Study	Retrospective cohort study
12	2014, Ahmed R Alsuwaidi	A 4-month-old baby presenting with dermal necrotizing granulomatous giant cell reaction at the injection site of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine: a case report	Case report
13	2017, El-Zein M <i>et al.</i>	Association Between Bacillus Calmette-Guérin Vaccination and Childhood Asthma in the Quebec Birth Cohort on Immunity and Health	Retrospective cohort study
14	2016, Haahr S <i>et al.</i>	Non-specific effects of BCG vaccination on morbidity among children in Greenland: a population-based cohort study	Retrospective cohort study

## Appendix 2. Continued

No.	Year/Author	Title	Study design
15	2016, Nissen TN <i>et al.</i>	Adverse reactions to the Bacillus Calmette-Guérin (BCG) vaccine in new-born infants- an evaluation of the Danish strain 1331 SSI in a randomized clinical trial	Randomized clinical trial
16	2015, Chiu NC <i>et al.</i>	Mycobacterium bovis BCG-Associated Osteomyelitis/Osteitis, Taiwan	Case-series
17	2017, Andrews N <i>et al.</i>	No increased risk of Guillain-Barré syndrome after human papilloma virus vaccine: A self-controlled case-series study in England	Self-controlled case-series
18	2017, Geier DA <i>et al.</i>	Quadrivalent human papillomavirus vaccine and autoimmune adverse events: a case-control assessment of the vaccine adverse event reporting system (VAERS) database	Case-control study
19	2017, Miranda S <i>et al.</i>	Human papillomavirus vaccination and risk of autoimmune diseases: A large cohort study of over 2million young girls in France	Cohort study
20	2014, Grimaldi-Bensouda L <i>et al.</i>	Autoimmune disorders and quadrivalent human papillomavirus vaccination of young female subjects	Case-Control Study
21	2018, Ji Yeon Chung	Myasthenia gravis following human papillomavirus vaccination: a case report	case report
22	2018, Bar-Zeev N <i>et al.</i>	Impact of monovalent rotavirus vaccine on diarrhoea-associated post-neonatal infant mortality in rural communities in Malawi: a population-based birth cohort study	cohort study
23	2015, Haber P <i>et al.</i>	Intussusception after monovalent rotavirus vaccine-United States, Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), 2008-2014	Self-controlled risk interval
24	2014, Yih WK <i>et al.</i>	Intussusception risk after rotavirus vaccination in U.S. infants	Self-controlled risk-interval, cohort study
25	2019, Duszynski KM <i>et al.</i>	Use of different combination diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccines does not increase risk of 30-day infant mortality. A population-based linkage cohort study using administrative data from the Australian Childhood Immunisation Register and the National Death Index	cohort study
26	2016, Hansen J <i>et al.</i>	Safety of DTaP-IPV/Hib vaccine administered routinely to infants and toddlers.	Phase4 observational retrospective study
27	2018, Preston O'Brien	Optic neuritis following diphtheria, tetanus, pertussis, and inactivated poliovirus combined vaccination: a case report	case report
28	2018, Lafaurie M <i>et al.</i>	Risk of Vaccine-Induced Immune Thrombocytopenia in Children. Nationwide Case Cross-over and Self-Controlled Case Series Studies in France	Case cross-over, Self-controlled case series
29	2016, Da Dalt L <i>et al.</i>	Henoch-Schönlein purpura and drug and vaccine use in childhood: a case-control study	Retrospective case-control study
30	2016, Sorup S <i>et al.</i>	Simultaneous vaccination with MMR and DTaP-IPV-Hib and rate of hospital admissions with any infections: A nationwide register based cohort study	Retrospective cohort study
31	2018, MacDonald SE <i>et al.</i>	Is varicella vaccination associated with pediatric arterial ischemic stroke? A population-based cohort study	Retrospective cohort study
32	2009, Donahue JG <i>et al.</i>	Varicella vaccination and ischemic stroke in children: is there an association?	Retrospective cohort study
33	2018, Seo J <i>et al.</i>	Trends in influenza vaccination coverage rates in South Korea from 2005 to 2014: Effect of public health policies on vaccination behavior	Survey
34	2018, Kahn KE <i>et al.</i>	Influenza and Tdap Vaccination Coverage Among Pregnant Women - United States, April 2018	Internet panel survey
35	2017, Koepke R <i>et al.</i>	Measuring maternal Tdap and influenza vaccination rates: Comparison of two population-based methods	Database matching and check

## Appendix 2. Continued

No.	Year/Author	Title	Study design
36	2018, Eaton A <i>et al.</i>	Birth outcomes following immunization of pregnant women with pandemic H1N1 influenza vaccine 2009–2010	Telephone interview (Prospective study)
37	2017, Anders Hviid <i>et al.</i>	Association Between Pandemic Influenza A(H1N1) Vaccination in Pregnancy and Early Childhood Morbidity in Offspring	Register-based cohort study
38	2017, Zerbo O <i>et al.</i>	No association between influenza vaccination during pregnancy and adverse birth outcomes	Retrospective cohort study
39	2017, Zerbo O <i>et al.</i>	Association Between Influenza Infection and Vaccination During Pregnancy and Risk of Autism Spectrum Disorder	Retrospective cohort study
40	2016, Chambers CD <i>et al.</i>	Safety of the 2010–11, 2011–12, 2012–13, and 2013–14 seasonal influenza vaccines in pregnancy: Birth defects, spontaneous abortion, preterm delivery, and small for gestational age infants, a study from the cohort arm of VAMPSS	Prospective cohort study
41	2017, López-Fauqued M <i>et al.</i>	Results on exposure during pregnancy from a pregnancy registry for AS04-HPV-16/18 vaccine	Prospective or retrospective reports
42	2017, Scheller NM <i>et al.</i>	Quadrivalent HPV Vaccination and the Risk of Adverse Pregnancy Outcomes	Retrospective cohort study
43	2017, Lipkind HS <i>et al.</i>	Maternal and Infant Outcomes After Human Papillomavirus Vaccination in the Periconceptual Period or During Pregnancy	Retrospective cohort study
44	2018, Sukumaran L <i>et al.</i>	Infant Hospitalizations and Mortality After Maternal Vaccination	Case-control study
45	2016, Kharbanda EO <i>et al.</i>	Maternal Tdap vaccination: Coverage and acute safety outcomes in the vaccine safety datalink, 2007-2013	Retrospective cohort study
46	2016, Walls T <i>et al.</i>	Infant outcomes after exposure to Tdap vaccine in pregnancy: an observational study	Prospective observational study
47	2017, Jose M. Cabrera-Maqueda	Optic neuritis in pregnancy after Tdap vaccination: Report of two cases	Case report
48	2010, Salemi S <i>et al.</i>	Influenza vaccine administration in rheumatoid arthritis patients under treatment with TNF $\alpha$ blockers: safety and immunogenicity	Prospective cohort study
49	2013, Pasquale De Nardo	Septic Shock after Seasonal Influenza Vaccination in an HIV-Infected Patient during Treatment with Etanercept for Rheumatoid Arthritis: a Case Report	Case report
50	2002, Elkayam O <i>et al.</i>	Immunogenicity and safety of pneumococcal vaccination in patients with rheumatoid arthritis or systemic lupus erythematosus	Prospective cohort study
51	2017, Dhar JP <i>et al.</i>	The safety and immunogenicity of Quadrivalent HPV (qHPV) vaccine in systemic lupus erythematosus (SLE)	single-group Phase 1 clinical trial
52	2013, Mok CC <i>et al.</i>	Immunogenicity and safety of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in patients with systemic lupus erythematosus (SLE): a case-control study	Prospective case-control study
53	2013, Heijstek MW <i>et al.</i>	Immunogenicity and safety of the bivalent HPV vaccine in female patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA): a prospective controlled observational cohort study	Prospective controlled observational cohort study