

Original Article



5-11세 소아에서 코로나19 백신의 효능 및 안전성에 대한 체계적 문헌고찰

최미영 ,^{1,*} 유수연 ,^{1,*} 정채림 ,² 최영준 ,³ 최수한 ⁴

¹한국보건 의료연구원 임상근거연구팀

²HIC 리서치

³고려대학교 의과대학 소아청소년과

⁴부산대학교 의과대학 소아청소년과

Efficacy and Safety of COVID-19 Vaccines in Children Aged 5 to 11 Years: A Systematic Review

Miyoung Choi ,^{1,*} Su-Yeon Yu ,^{1,*} Chelim Cheong ,² Young June Choe ,³ Soo-Han Choi ⁴

¹Division of Healthcare Technology Assessment Research, National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency, Seoul, the Republic of Korea

²Healthcare Insights Research, Seoul, the Republic of Korea

³Department of Pediatrics, Korea University Anam Hospital, Seoul, the Republic of Korea

⁴Department of Pediatrics, Pusan National University School of Medicine, Busan, the Republic of Korea

OPEN ACCESS

Received: Apr 20, 2022

Accepted: Apr 26, 2022

Published online: Apr 30, 2022

Correspondence to

Soo-Han Choi

Department of Pediatrics, Pusan National University Hospital, Pusan National University School of Medicine, 179 Gudeok-ro, Seo-gu, Busan 49241, the Republic of Korea.
Email: soohan_choi@pusan.ac.kr

*Miyoung Choi and Su-Yeon Yu contributed equally to this study.

Copyright © 2022 The Korean Society of Pediatric Infectious Diseases

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

ORCID iDs

Miyoung Choi

<https://orcid.org/0000-0002-2424-9965>

Su-Yeon Yu

<https://orcid.org/0000-0001-5488-5068>

Chelim Cheong

<https://orcid.org/0000-0001-5136-6764>

Young June Choe

<https://orcid.org/0000-0003-2733-0715>

Soo-Han Choi

<https://orcid.org/0000-0003-2449-3025>

ABSTRACT

Purpose: To evaluate the efficacy and safety of coronavirus disease 2019 (COVID-19) vaccines in children aged 5–11 years, a rapid systematic review was conducted on published clinical trials of COVID-19 vaccines and studies that analyzed real-world data on adverse events after COVID-19 vaccination.

Methods: A systematic search was conducted on medical literature in international (Ovid-MEDLINE) and pre-published literature databases (medRxiv), followed by handsearching up to January 4, 2022. We used terms including COVID-19, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, and vaccines, and the certainty of evidence was graded using the GRADE approach.

Results: A total of 1,675 studies were identified, of which five were finally selected. Among the five studies, four consisted of data from clinical trials of each of the four types of COVID-19 vaccines (BNT162b2, mRNA-1273, CoronaVac, and BBIBP-CorV). The remaining study consisted of real-world data on the safety of the BNT162b2 vaccine in children aged 5–11 years. This systematic review identified that COVID-19 vaccines in recipients aged 5–11 years produced a favorable immune response, and were vaccines were effective against COVID-19. The safety findings for the BNT162b2 vaccine in children and early adolescents aged 5–11 years were similar to those data noted in the clinical trial.

Conclusions: There is limited data on COVID-19 vaccines in children aged 5–11 years. Consequently continuous and comprehensive monitoring is necessary for the evaluation of the safety and effectiveness of the COVID-19 vaccines.

Keywords: COVID-19 vaccines; Child; Systematic review

Funding

This study was supported by Policy Research Grant from Korea Disease Control and Prevention Agency, titled: [Coronavirus Disease 2019 Immunization in Children Aged 5-11 years: Validation and Policy Assessment (11-1790387-00055-01)].

Conflict of Interest

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

Author Contributions

Conceptualization: Choi M, Yu SY, Choe YJ, Choi SH; Data curation: Choi M, Yu SY, Cheong C, Choi SH; Formal analysis: Choi M, Yu SY, Choi SH; Funding acquisition: Choe YJ; Investigation: Yu SY; Methodology: Choi M, Yu SY, Cheong C; Software: Cheong C; Validation: Choi M, Yu SY, Choe YJ, Choi SH; Visualization: Choi SH; Writing - original draft: Choi M, Yu SY, Choi SH; Writing - review & editing: Choe YJ, Choi SH.

서론

코로나바이러스감염증-19 (코로나19)의 유행이 장기화되면서 코로나19 백신은 severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)의 전파 및 확산을 예방할 수 있는 가장 효율적인 수단이 되었다. 국내에서는 2021년 2월 26일에 처음으로 고위험군을 대상으로 코로나19 백신 접종이 도입되었다. 국내 소아청소년 연령에서 코로나19 백신 접종은 2021년 7월 19일에 만 18세 연령을 대상으로 시작되어 2021년 10월 18일에는 16-17세, 2021년 11월 1일에는 12-15세 연령으로 확대되었다.¹⁾

이후 SARS-CoV-2 변이 바이러스의 출현, 성인 및 12-17세 청소년에서 코로나19 백신 접종률 증가에 따른 코로나19의 역학적 변화로 5-11세 소아를 대상으로 한 코로나19 백신 접종의 과학적 검토 필요성이 대두되었다. 미국 식약처는 2021년 10월 29일 5-11세 연령을 대상으로 BNT162b2 (Pfizer-BioNTech, New York, NY, USA and Mainz, Germany) 백신 사용을 긴급허가 하였고 2021년 11월 2일 미국 예방접종자문위원회에서 권고 대상 연령을 5-11세로 확대하였다.²⁾

본 연구는 체계적 문헌고찰을 통해 5-11세 소아 연령에서 코로나19 백신의 안전성과 효과를 분석하여 국내 관련 정책적 의사 결정 및 실행 계획 수립에 근거를 마련하고자 하였다.

방법

1. 핵심질문 및 구성

본 연구의 핵심 질문은 '5-11세 소아에서 코로나19 백신 접종은 효과적이고 안전한가?'로 선정하였다. PICOT(S)-SD는 다음과 같이 구성하였다. 연구 대상 (P, population)은 5-11세 연령의 건강한 소아이며 중재 (I, intervention)는 국외에서 사용 중이거나 임상 시험을 진행하고 있는 코로나19 백신 플랫폼을 포함하였다. 비교군 (C, comparator)에는 위약 접종군이나 비교군이 없는 경우도 포함하였다. 결과 (O, outcomes)는 코로나19 백신의 면역원성 (immunogenicity), 효능 (efficacy) 및 이상사례 (adverse event, AE)으로 정하였다. 면역원성 지표에는 코로나19 백신 접종 후 SARS-CoV-2 중화 항체의 기하평균역가 (geometric mean titer, GMT), 기하평균증가비율 (geometric mean fold rise, GMFR), 혈청반응률 (sero-response rate) 또는 혈청전환비율 (seroconversion rate)를 포함하였다. 효능 평가에는 백신 또는 위약 접종 후 실험실적으로 확인된 코로나19 발생률이 사용되었다. 이상사례에는 중대한 이상사례 (serious adverse event, SAE) 및 3등급 이상의 반응원성 (reactogenicity)를 주요 지표로 포함하였다. 코로나19 백신 도입 시기를 고려하여 2020년 이후의 문헌을 선정하였고 연구 수행 기간 및 추적 관찰기간에는 제한을 두지 않았다 (T, time). 연구 유형 (SD, study design)은 비교군이 있는 무작위 대조군 연구 (randomized controlled trial, RCT) 및 관찰연구를 포함하였다.

2. 문헌 검색 전략 및 선정

본 연구는 PRISMA (preferred reporting items for systematic reviews and meta-analysis)에 의거하여 수행하였다.³⁾ 국외 및 국내 의학논문데이터베이스(Ovid-MEDLINE) 및 출판 전 문헌 데이터베이스(medRxiv) 수기 검색을 통하여 코로나19 백신 관련 문헌을 검색하였다. 문헌 데이

터베이스 검색에 포함된 기간은 2020년 이후 발간된 논문을 포함하였고 최종 검색은 2021년 12월 23일에 완료하였다. 연구기간 중 medRxiv 및 국내외의 주요 기관(질병관리청, 미국 질병관리본부, 세계보건기구)의 발표 자료를 지속적으로 모니터링하여 2022년 1월 4일까지 추가 수기 검색 결과를 반영하였다. 검색식 및 검색어는 **Supplementary Table 1**에 정리하였다. RCT 연구는 데이터 발표 형식의 회색문헌을 포함하였으며 관찰연구 중 증례보고는 제외하였다. 소아청소년 대상 연구라도 5-11세 연령이 포함되지 않은 경우는 제외하였다.

문헌 선정은 사전 표본 테스트에서 문헌 별 2명의 연구자가 독립적으로 선별한 결과 80% 이상의 일치율을 보여 검색된 모든 문헌들에 대해 문헌 당 한 명의 연구자가 시행하였다. 문헌 선정 과정에는 반자동화 도구인 Covidence (Melbourne, Australia)를 활용하였다.

3. 문헌의 비뚤림 위험 평가

문헌의 비뚤림 위험 평가는 선정된 문헌들에 대해 2명의 연구자가 독립적으로 시행하였다. 의견 불일치가 있을 경우 합의를 통하여 의견 일치를 도출하였다. 독립적인 평가와 합의를 위해 Covidence를 활용하였다. 평가도구는 RCT 연구에는 Cochrane Risk of Bias (RoB), 비 RCT 연구에는 Risk of Bias for Non-randomized studies (RoBANS)을 적용하였다.^{4,6)} 평가 결과는 비뚤림에 대한 위험이 높음(high risk), 낮음(low risk), 불확실(unclear risk)로 구분하였다.

4. 자료 추출 및 분석

선정된 PICO에 따라 자료를 추출하였다. 자료 분석은 기본적으로 연구 유형 및 백신 플랫폼, 결과 지표로 구분하여 시행하였다. 양적 합성이 가능한 경우 메타분석을 시도하고 이질성 검증을 계획하였고 합성이 가능하지 않는 경우는 질적 서술을 시행하였다.

5. 근거수준(level of evidence) 평가

근거수준은 GRADE (The Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation)에 의해 개발된 방법론으로 평가하였다.^{7,9)} 본 연구의 핵심적 결과에는 SARS-CoV-2 중화 항체, 혈청 반응, 유증상 COVID-19 확진, 중대한 이상사례를 포함하였다.

결과

1. 문헌의 일반적인 특성

중복을 배제하여 선택된 문헌은 총 1,675건이었다. 수집된 문헌의 제목과 초록을 검토하여 본 연구의 목적에 맞는 문헌 24건을 선택하였다. 원문 검토 후 최종적으로 5건을 선정하였다 (Fig. 1).

최종 선정된 5편의 문헌 중 4편은 무작위 배정 비교 임상시험연구, 1편은 관찰 연구였다.^{10,14)} 6-11세 연령을 대상으로 한 mRNA-1273 (Moderna, Cambridge, MA, USA)의 무작위 배정 비교 임상시험연구 결과는 논문이 아닌 보도자료 형식의 회색문헌이었다.¹⁰⁾ 선정 문헌에는 2종류의 RNA 기반 백신(BNT162b2, mRNA-1273)과 2종류의 불활성화 바이러스 백신(CoronaVac [Sinovac Biotech Ltd., Beijing, China], BBIBP-CorV [Sinopharm, Beijing, China]) 플랫폼이 포함되었다. 최종 선정된 문헌의 기본 특성은 **Table 1**에 정리하였다.

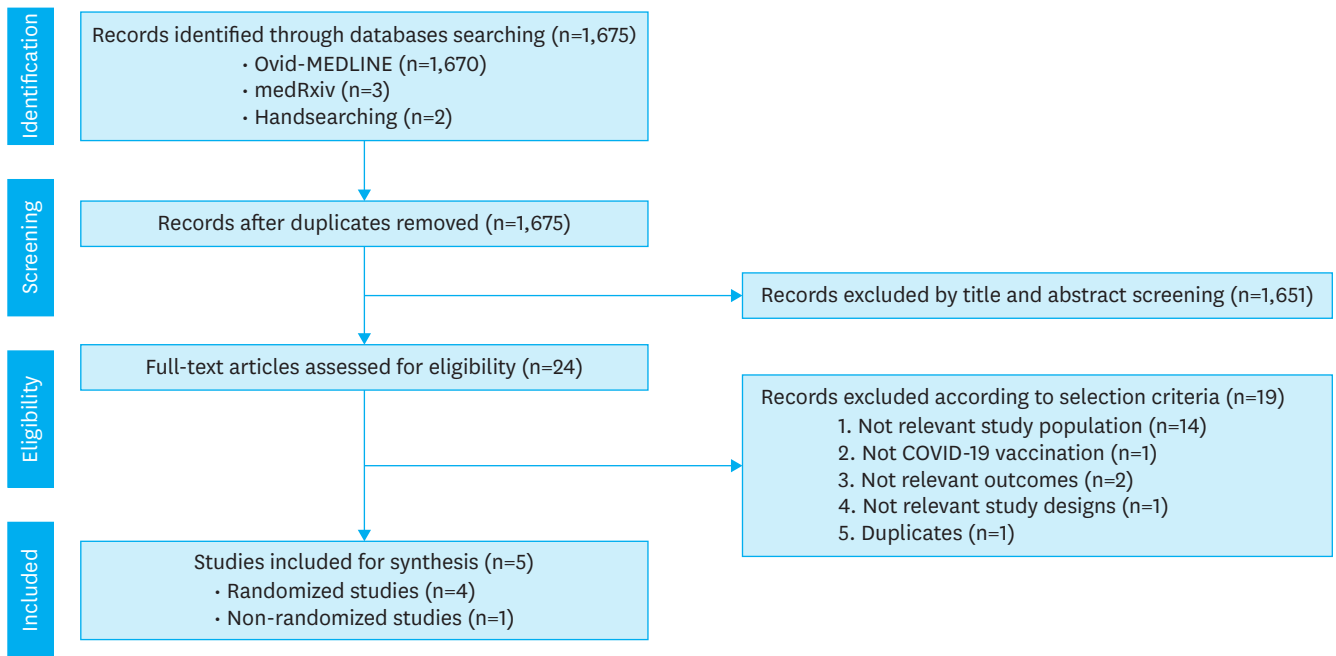


Fig. 1. Flow diagram of study screening for the systematic review.

2. 문헌의 비뚤림 위험

연구에 최종 선택된 4편의 무작위 배정 비교 임상시험연구 문헌 중 Moderna¹⁰⁾의 연구를 제외한 3편의 문헌에 대해서 RoB 도구를 적용하였고 비뚤림 위험은 대체적으로 ‘낮음’으로 평가되었다 (Fig. 2). 관찰연구인 Hause 등¹³⁾의 연구에는 RoBANS 도구를 적용하였고 비뚤림 위험이 교란변수에 대해서는 높음, 평가자의 눈가림 및 결과 평가 항목에서는 ‘불확실’로 평가되었다.

3. 체계적 문헌고찰

본 연구에서 추출된 자료들은 양적 합성이 가능하지 않아 메타분석은 시행하지 못했다.

Table 1. Characteristics of included studies

| Author-year | Study design | Vaccine (Platform) | Study areas (countries) | Enrolled or vaccination periods | Age range included in the analysis (yr) | No. of relevant participants (vaccine group) or study population | Reported outcomes |
|-------------------------------------|----------------------|--------------------------|-------------------------|--|---|--|--|
| Walter et al. ¹⁴⁾ (2021) | RCT (Phase 1, 2/3) | BNT162b2 (RNA-based) | US | Phase 1: 2021.03.24–04.14 Phase 2/3: 2021.06.07–06.19 | 5–11 | Phase 1: 48 (48) Phase 2/3: 2,268 (1,517) | Immunogenicity, Efficacy, Safety |
| Moderna ¹⁰⁾ (2021) | RCT (Phase 2/3) | mRNA-1273 (RNA-based) | US | NA | 6–11 | 4,753 | Immunogenicity (Safety) |
| Han et al. ¹¹⁾ (2021) | RCT (Phase 1/2) | CoronaVac (Inactivated) | China | 2020.10.31–12.30 | 6–11 | Phase 1: 24 (18) Phase 2: 186 (144) | Immunogenicity, Safety |
| Xia et al. ¹²⁾ (2021) | RCT (Phase 1/2) | BBIBP-CorV (Inactivated) | China | 2020.08.14–09.24 | 6–12 | Phase 1: 96 (72) Phase 2: 240 (180) | Immunogenicity, Safety |
| Hause et al. ¹³⁾ (2021) | Retrospective Cohort | BNT162b2 (RNA-based) | US | 2021.11.03–12.19 | 5–11 | Approximately 8.7 million doses | Safety: AEs reported to the VAERS and v-safe |

Abbreviations: RCT, randomized controlled trial; NA, non-available; AEs, adverse events; VAERS, Vaccine Adverse Event Reporting System.

| | Random sequence generation (selection bias) | Allocation concealment (selection bias) | Blinding of participants and personnel (performance bias) | Blinding of outcome assessment (detection bias) | Incomplete outcome data (attrition bias) | Selective reporting (reporting bias) |
|-------------------------------------|---|---|---|---|--|--------------------------------------|
| Han et al. ¹¹⁾ (2021) | + | + | + | + | + | + |
| Walter et al. ¹⁴⁾ (2021) | + | + | + | + | + | + |
| Xia et al. ¹²⁾ (2021) | + | + | + | + | + | + |

Fig. 2. Risk of bias summary of randomized studies.

1) 면역원성

Walter 등¹⁴⁾의 연구에서 5-11세 연령 소아를 대상으로 BNT162b2 백신 10 µg 접종군과 20 µg 접종군의 면역원성을 비교하였다. 2차 접종 후 7일째 SARS-CoV-2 중화 항체의 GMT는 두 군에서 각각 4,163 (95% confidence interval [CI], 2,584.7-6,704.0) 및 4,583 (95% CI, 2,802.9-7,494.8) 이었다. 이 결과를 바탕으로 5-11세 연령의 2-3상 임상시험 백신 용량은 10 µg으로 결정되었고 21일 간격으로 2회 접종하였다. 면역원성은 2차 접종 후 1개월째 평가하였다. 면역원성 충족 기준은 16-25세 BNT162b2 접종군에 대한 5-11세 접종군의 GMT 비율이 0.8 이상이면 양측 95% CI의 최소값이 0.67을 초과하는 경우로 정의하였다. 혈청반응(seroresponse)은 접종 전과 비교하여 접종 완료 후 GMFR이 4 이상으로 정의하였다. 16-25세 접종군에 대한 5-11세 접종군의 GMT 비율은 1.04 (95% CI, 0.93-1.18) 이었다 (5-11세 GMT, 1,197.6 [95% CI, 1,106.1-1,296.6] vs. 16-25세 GMT, 1,146.5 [95% CI, 1,045.5-1,257.2]). 5-11세 접종군과 위약군에서 접종 완료 후 GMFR이 각각 118.2 (95% CI, 109.2-127.9), 1.1 (95% CI, 1.0-1.2)으로 기준을 충족하였다.

Moderna¹⁰⁾의 발표 자료에서는 6-11세 소아를 대상으로 mRNA-1273 백신 50 µg을 28일 간격으로 2회 접종하였다. 6-11세 mRNA-1273 접종군의 SARS-CoV-2 중화항체 GMT와 젊은 성인을 대상으로 시행한 Phase 3 COVE 연구에서 얻은 데이터와 비교한 GMT 비율이 1.5 (95% CI, 1.3-1.8), 혈청반응률이 99.3%로 양호한 면역원성을 보였다.

Han 등¹¹⁾의 연구에서는 서로 다른 용량의 CoronaVac 백신을 28일 간격으로 2회 접종하였다. 6-11세를 대상으로 시행한 2상 임상시험에서 CoronaVac 1.5 µg 접종군과 3.0 µg 접종군에서 2차 접종 후 28일째 혈청전환 여부를 조사하였다. 혈청전환은 접종 전 항체 음성인 대상자에서는 접종 후 양성으로 바뀌었거나 접종 전 항체 양성 대상자에서는 접종 후 항체가 4배 이상

상승된 경우로 정의하였다. 혈청전환비율은 1.5 µg 접종군과 3.0 µg 접종군에서 각각 98.6% (95% CI, 92.2–99.9), 100% (95% CI, 94.7–100.0)으로 나타났다.

Xia 등¹²⁾의 연구에서는 서로 다른 용량의 BBIBP-CorV 백신을 28일 간격, 3회 접종으로 설계하였다. 6-12세를 대상으로 시행한 2상 임상시험에서 BBIBP-CorV 2 µg, 4 µg 및 8 µg 접종군의 28일째 혈청전환비율은 95%, 100% 및 100%로 양호한 면역원성을 보였다.

2) 효능

코로나19 백신의 효능을 보고한 문헌은 Walter 등¹⁴⁾의 연구 1건이었다. BNT162b2 백신 2차 접종 7일 이후 발생한 유증상 SARS-CoV-2 감염을 조사하였다. 이전 코로나19 기약력이 없었던 연구 참여자에서 백신 접종군은 1,305명 중 3명, 위약군은 663명 중 16명으로 5-11세 소아에서 BNT162b2 백신의 효능은 90.7% (95% CI, 67.7–98.3)이었다. 모든 연구 참가자에서 유증상 SARS-CoV-2 감염은 접종군(1,450명) 중 3명, 위약군(736명) 중 16명으로 백신의 효능은 90.7% (95% CI, 67.4–98.3)이었다.

3) 안전성

Walter 등¹⁴⁾ 연구의 1상 임상시험에서 1차 접종에서 2차 접종 후 1개월까지 기간 동안 확인된 이상사례(AEs)는 BNT162b2 백신 10 µg 접종군에서는 43.8% (7/16), 20 µg 접종군에서는 31.3% (5/16)이었다. 2-3상 임상시험에서 BNT162b2 백신 1차 및 2차 접종 후 7일간 발생한 반응원성 자료를 각각 수집하였다. 국소반응을 백신 접종군 vs. 위약군으로 비교했을 때 1차 접종 시에는 각각 발적 15% vs. 6%, 부종 10% vs. 3%, 주사부위 통증 74% vs. 31% 이었고 2차 접종 시에는 발적 19% vs. 5%, 부종 15% vs. 3%, 주사부위 통증 71% vs. 29% 이었다. 전신반응 중 발열, 피로감, 두통, 해열제 복용의 빈도를 백신 접종군 vs. 위약군으로 비교했을 때는 1차 접종 시 각각 발열 3% vs. 1%, 피로감 34% vs. 31%, 두통 22% vs. 24%, 해열제 복용 14% vs. 8% 이었고 2차 접종 시에는 발열 7% vs. 1%, 피로감 39% vs. 24%, 두통 28% vs. 19%, 해열제 복용 20% vs. 8% 이었다. 2차 접종 후 1명에서 40°C의 발열이 발생하였다. 이상사례는 1차 접종 후부터 2차 접종 후 1개월 이내 기간 동안 수집하였고 백신 접종군에서 10.9% (166/1,518), 위약군에서 9.2% (69/750)로 확인되었다. 이 중 접종 관련성은 백신군에서 46명(3.0%), 위약군에서 16명(2.1%)으로 확인되었다. SAE는 1차 접종 후부터 데이터 마감일까지 수집되었고 각각 백신 접종군과 위약군의 0.1%에서 보고되었으나 접종과의 관련성은 없었다. 심근염, 심막염, 과민반응 및 아나필락시스도 보고되지 않았다.

Hause 등¹³⁾의 연구는 임상시험연구가 아닌 2021년 11월 3일부터 12월 19일 기간 동안 미국에서 BNT162b2 백신을 접종 받은 5-11세 소아를 대상으로 백신 이상사례 보고 시스템(Vaccine Adverse Event Reporting System, VAERS)에 보고된 AEs와 자발적 스마트폰 기반 능동 안전성 감시 시스템인 v-safe에 등록된 반응원성 자료를 분석하였다. 이 기간 동안 약 870만건의 BNT162b2 백신 접종이 해당 연령에서 시행되었다. VAERS에 보고된 4,249건의 AEs 중 SAEs는 2.4% (100건)이었다. 자료 분석 기간 동안 15건의 심근염 예비보고가 있었고, 11명은 기준에 합당하였으며 이 중 7명은 회복되었고 4명은 회복 중에 있었다. 2명의 사망자가 보고되었으나 백신과 사망의 관련성은 없는 것으로 보고하였다. v-safe에는 42,504명이 등록되었고 이 중 70.3% (29,899명)에서 2차 접종 자료까지 확보되었다. 접종 후 1주 동안의 국소반응은 1차에서 23,290건(54.8%), 2차에서 17,180건(57.5%)으로 나타났고 전신반응은 1차에서 14,734건(34.7%), 2차에서 12,223건(40.9%)으로 보고되었다.

Table 2. GRADE summary of findings for BNT162b2

| Outcomes | Comparator | Results | No. of participants (studies) | Certainty of the evidence (GRADE) | Importance |
|---|----------------------------|--|----------------------------------|-----------------------------------|------------|
| SARS-CoV-2 neutralizing antibody | 16-25 yr vaccination group | - GMT at 1 month after 2 nd dose (95% CI): 1,197.6 (1,106.1-1,296.6) vs. 1,146.5 (1,045.5-1,257.2) - GMR* (95% CI): 1.04 (0.93-1.18) | 517 (1 RCT) | ⊕⊕⊕○ MODERATE [†] | CRITICAL |
| SARS-CoV-2 seroresponse | 5-11 yr placebo group | GMFR [‡] (95% CI): 118.2 (109.2-127.9) vs. 1.1 (1.0-1.2) | 517 (1 RCT) | ⊕⊕⊕⊕ HIGH | CRITICAL |
| Symptomatic laboratory-confirmed COVID-19 | 5-11 yr placebo group | - COVID-19 ≥7 days after second dose (with or without evidence of previous infection): 3/1,450 vs. 16/736 - Vaccine efficacy (95% CI): 90.7 (67.4-98.3) | 2,186 (1RCT) | ⊕⊕⊕⊕ HIGH | CRITICAL |
| Any SAEs | 5-11 yr placebo group | 0.1% vs. 0.1% Unrelated to the vaccine or placebo | 2,268 (1 RCT) | ⊕⊕⊕⊕ HIGH | CRITICAL |
| Any SAEs | None | 4,249 reports of adverse events: 4,149 (97.6%), non-serious; 100 (2.4%), serious | 4,249 (1 observational study) | ⊕○○○ VERY LOW [§] | CRITICAL |

GRADE Working Group grades of evidence:

- High certainty: We are confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.
- Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.
- Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.
- Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

Abbreviations: SARS-CoV-2, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; GMT, geometric mean titer; CI, confidence interval; GMR, geometric mean ratio; RCT, randomized controlled trial; GMFR, geometric mean fold rise; COVID-19, coronavirus disease 2019; SAE, serious adverse event.

*The ratio of GMT among 5-to-11-year-old and that among 16-to-25-year-old at 1 month after the second dose; Immunogenicity success criterion – lower boundary of two-sided 95% CI for GMR >0.67 and the point estimate of GMR >0.8; [†]The result of control group was not reported; [‡]Geometric mean fold rises from baseline to 1 month after the second dose; [§]Possible confounding variables, incomplete outcome reporting, and selective outcome reporting.

Han 등¹¹⁾의 연구에서는 CoronaVac 백신 접종 0-7일 이내 예측된 이상반응(adverse reaction)은 1.5 µg 접종군, 3.0 µg 접종군 및 위약 접종군에서 14% (11/81), 19% (15/81) 및 14% (6/42)로 각군 사이에 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 접종 0-28일 이내 전체 이상반응은 1.5 µg 접종군, 3.0 µg 접종군 및 위약 접종군에서 15% (12/81), 22% (18/81) 및 17% (7/42)로 각군 사이에 통계적으로 유의한 차이는 역시 없었다.

Xia 등¹²⁾의 연구에서 접종 후 30일 이내의 이상반응의 빈도는 주사 부위 관련 9.5-22.6%, 전신 이상반응 7.1-16.6% 이었다. 전체 이상반응은 17.9-29.8%으로 조사되었다.

4. 근거수준 평가

BNT162b2 백신을 대상으로 GRADE 결과 요약은 **Table 2**에 제시하였다. 성인의 데이터와 비교한 SARS-CoV-2 중화 항체 GMT는 ‘중등도’의 근거수준으로 평가하였고 대상 연령군의 백신 접종군과 위약군을 직접 비교한 혈청반응, 효능 및 RCT 연구의 중대한 이상사례는 근거수준을 ‘높음’으로 평가하였다. 종합적인 근거수준은 RCT 연구 결과에 따라 ‘중등도’로 판단하였다.

고찰

본 연구는 5-11세 연령의 소아에서 코로나19 백신의 효과와 안전성을 평가하기 위해 체계적 문헌고찰을 시행하였고 5편의 문헌이 최종 선정되었다. 서로 다른 4개의 코로나19 백신 (BNT162b2, mRNA-1273, CoronaVac, BBIBP-CorV) RCT 연구 결과들은 5-11세 연령에서 각 백신의 양호한 면역원성과 안전성을 보여주었다. 미국에서 5-11세 소아 연령에서 BNT162b2 백신 접종 후 이상사례 모니터링 연구에서는 승인 전 임상시험을 통해 예상되었던 국소반응 및 전신반응이 보고되었으나 중대한 이상사례는 거의 보고되지 않았다.

최근 미국 5-11세 소아에서 BNT162b2 백신 효과(vaccine effectiveness, VE)에 대한 실제임상자료(real world data)가 발표되고 있다. 2021년 4월부터 2022년 1월까지 조사한 연구에서 5-11세 소아에서 2차 접종 후 14-67일 기간동안 실험실적으로 확진된 코로나19 관련 응급실 방문에 대한 VE는 46%으로 12-17세 연령에서의 VE (76-83%) 보다는 유의하게 낮았다. 하지만 5-11세 연령의 VE 자료는 주로 오미크론 유행기에 포함되었고, 이 시기동안 12-15세 및 16-17세에서 2차 접종 후 14-149일 내 VE는 각각 45%와 34%로 낮은 수준이었다.¹⁵⁾ 2021년 7월부터 2022년 2월 기간 동안 시행된 한 전향적 연구에서 5-11세의 BNT162b2 백신 완전 접종자에서 2차 접종 후 14-82일 기간의 오미크론 변이에 대한 VE는 31% (95% CI, 9-48)이었다. 12-15세 연령에서 2차 접종 후 14-149일 기간의 델타 변이와 오미크론 변이에 대한 VE는 각각 87% (95% CI, 49-97), 59% (95% CI, 22-79)로 나타났다. 하지만 오미크론 감염에서 백신 완전 접종자는 미접종자에 비해 나은 임상경과를 보였다.¹⁶⁾ Price 등¹⁷⁾의 연구에서는 오미크론 유행 기간 동안 5-11세 소아의 입원에 대한 VE가 68% (95% CI, 42-82; 접종 후 기간의 중간값, 34일)으로 보고하였다.

BNT162b2 백신에 대한 실제임상자료가 발표되고 있으나 아직까지 5-11세 연령에서 코로나19 백신 접종에 대한 데이터는 제한적이다. 이 연령에서 코로나19 백신의 안전성과 효과에 대한 체계적인 평가를 위해 지속적이고 포괄적인 모니터링이 필요할 것으로 보인다.

SUPPLEMENTARY MATERIAL

Supplementary Table 1

Literature search strategies

[Click here to view](#)

REFERENCES

1. Yang S, Jang J, Park SY, Ahn SH, Kim SS, Ryu B, et al. COVID-19 outbreak report from January 20, 2020 to January 19, 2022 in the Republic of Korea. *Public Health Wkly Rep* 2022;15:796-805.
2. Woodworth KR, Moulia D, Collins JP, Hadler SC, Jones JM, Reddy SC, et al. The Advisory Committee on immunization practices' interim recommendation for use of Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine in children aged 5-11 years: United States, November 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021;70:1579-83. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
3. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med* 2009;6:e1000097. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
4. National Institute for Health and Care Excellence. *Methods for the development of NICE public health guidance*. London: NICE, 2012.
5. Cumpston M, Li T, Page MJ, Chandler J, Welch VA, Higgins JP, et al. Updated guidance for trusted systematic reviews: a new edition of the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;10:ED000142. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
6. Health Insurance Review and Assessment Service. *Methods for the development of NICE public health guidance*. Wonju: HIRA 2013.
7. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol* 2011;64:383-94. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)

8. Guyatt GH, Thorlund K, Oxman AD, Walter SD, Patrick D, Furukawa TA, et al. GRADE guidelines: 13. Preparing summary of findings tables and evidence profiles-continuous outcomes. *J Clin Epidemiol* 2013;66:173-83.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
9. Santesso N, Carrasco-Labra A, Langendam M, Brignardello-Petersen R, Mustafa RA, Heus P, et al. Improving GRADE evidence tables part 3: detailed guidance for explanatory footnotes supports creating and understanding GRADE certainty in the evidence judgments. *J Clin Epidemiol* 2016;74:28-39.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
10. Moderna. Moderna announces positive top line data from phase 2/3 study of COVID-19 vaccine in children 6 to 11 years of age 2021 [Internet]. Cambridge: Moderna; 2021 [cited 2021 Dec 30] Available from: <https://investors.modernatx.com/news/news-details/2021/Moderna-Announces-Positive-Top-Line-Data-from-Phase-23-Study-of-COVID-19-Vaccine-in-Children-6-to-11-Years-of-Age-10-25-2021/default.aspx>.
11. Han B, Song Y, Li C, Yang W, Ma Q, Jiang Z, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac) in healthy children and adolescents: a double-blind, randomised, controlled, phase 1/2 clinical trial. *Lancet Infect Dis* 2021;21:1645-53.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
12. Xia S, Zhang Y, Wang Y, Wang H, Yang Y, Gao GF, et al. Safety and immunogenicity of an inactivated COVID-19 vaccine, BBIBP-CorV, in people younger than 18 years: a randomised, double-blind, controlled, phase 1/2 trial. *Lancet Infect Dis* 2022;22:196-208.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
13. Hause AM, Baggs J, Marquez P, Myers TR, Gee J, Su JR, et al. COVID-19 vaccine safety in children aged 5–11 years - United States, November 3–December 19, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021;70:1755-60.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
14. Walter EB, Talaat KR, Sabharwal C, Gurtman A, Lockhart S, Paulsen GC, et al. Evaluation of the BNT162b2 Covid-19 vaccine in children 5 to 11 years of age. *N Engl J Med* 2022;386:35-46.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
15. Klein NP, Stockwell MS, Demarco M, Gaglani M, Kharbanda AB, Irving SA, et al. Effectiveness of COVID-19 Pfizer-BioNTech BNT162b2 mRNA vaccination in preventing COVID-19-associated emergency department and urgent care encounters and hospitalizations among nonimmunocompromised children and adolescents aged 5–17 years - VISION Network, 10 States, April 2021–January 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022;71:352-8.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
16. Fowlkes AL, Yoon SK, Lutrick K, Gwynn L, Burns J, Grant L, et al. Effectiveness of 2-dose BNT162b2 (Pfizer BioNTech) mRNA vaccine in preventing SARS-CoV-2 infection among children aged 5–11 years and adolescents aged 12–15 years - PROTECT Cohort, July 2021–February 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022;71:422-8.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
17. Price AM, Olson SM, Newhams MM, Halasa NB, Boom JA, Sahni LC, et al. BNT162b2 protection against the omicron variant in children and adolescents. *N Engl J Med*, in press 2022.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)

요약

목적: 5-11세 소아에서 코로나19 백신의 효능과 안전성을 평가하기 위해서 체계적 문헌고찰을 시행하였다.

방법: 2022년 1월 4일까지 Ovid-MEDLINE 및 medRxiv를 검색하여 문헌을 선정하고 자료를 추출하였다. 근거 수준을 평가하기 위해 GRADE 도구를 사용하였다.

결과: 총 1,675 건의 연구가 일차적으로 검색되었고 최종적으로 5편의 연구가 포함되었다. 서로 다른 4개의 코로나19 백신 (BNT162b2, mRNA-1273, CoronaVac, BBIBP-CorV)에 대한 무작위 대조군 연구 결과들은 5-11세 연령에서 각 백신의 양호한 면역원성과 안전성을 보여주었다. 미국에서 5-11세 소아 연령에서 BNT162b2 백신 접종 후 이상사례 모니터링 연구에서는 승인 전 임상시험을 통해 예상되었던 국소반응 및 전신반응이 보고되었으나 중대한 이상사례는 거의 보고되지 않았다.

결론: 5-11세 연령에서 코로나19 백신 접종에 대한 데이터는 제한적이다. 이 연령에서 코로나19 백신의 안전성과 효과에 대한 체계적인 평가를 위해 지속적이고 포괄적인 모니터링이 필요할 것으로 보인다.