

Review Article



코로나바이러스 감염증-19 백신에 대한 업데이트 및 소아청소년에서의 고려사항

강현미 ,¹ 최은화 ,² 김예진 ^{3,4}

¹가톨릭대학교 의과대학 소아과교실

²서울대학교 의과대학 소아과교실

³성균관대학교 삼성서울병원 소아청소년과

⁴성균관대학교 삼성융합의과학원

OPEN ACCESS

Received: Apr 15, 2021

Revised: Apr 26, 2021

Accepted: Apr 26, 2021

Correspondence to

Yae-Jean Kim

Department of Pediatrics, Samsung Medical Center, School of Medicine, Sungkyunkwan University, 115 Irwon-ro, Gangnam-gu, Seoul 06355, Korea.

E-mail: yaejeankim@skku.edu

Copyright © 2021 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

Hyun Mi Kang

<https://orcid.org/0000-0003-0513-8407>

Eun Hwa Choi

<https://orcid.org/0000-0002-5857-0749>

Yae-Jean Kim

<https://orcid.org/0000-0002-8367-3424>

This review article is published jointly by the *Clinical and Experimental Pediatrics* and the *Pediatric Infection and Vaccine*.

Conflict of Interest

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

Author Contributions

Conceptualization: Choi EH, Kim YJ; Data curation: Kang HM, Kim YJ; Formal analysis:

Updates on Coronavirus Disease-2019 Vaccine and Consideration in Children

Hyun Mi Kang ,¹ Eun Hwa Choi ,² Yae-Jean Kim ^{3,4}

¹Department of Pediatrics, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, the Republic of Korea

²Department of Pediatrics, Seoul National University, College of Medicine, Seoul, the Republic of Korea

³Department of Pediatrics, Samsung Medical Center, School of Medicine, Sungkyunkwan University, Suwon, the Republic of Korea

⁴Samsung Advanced Institute for Health Sciences and Technology (SAIHST), Sungkyunkwan University, Seoul, the Republic of Korea

ABSTRACT

As of March 2021, humanity has been suffering from the global severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 pandemic that began late 2019. In 2020, new vaccine platforms—including mRNA vaccines and viral vector-based DNA vaccines—have been given emergency use authorization (EUA), leading to rolling out the vaccines for global mass vaccinations. The purpose of this article is to review the currently most widely used coronavirus disease 2019 vaccines: their action mechanisms and efficacy and safety data from clinical trials that have been published to date. In addition, the current status of clinical trials in the pediatric population was summarized, and further consideration for them was discussed.

Keywords: COVID-19; SARS-CoV-2; Vaccines; Child

서론

2020년 3월 11일, 중증 급성호흡기 증후군-코로나바이러스-2(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)로 인한 코로나바이러스 감염증-19(coronavirus disease 2019, COVID-19)의 발병 건수가 전 세계적으로 급증하면서 세계적 유행(pandemic)이 선포되었다.

Kang HM, Kim YJ; Investigation: Kang HM, Kim YJ; Methodology: Kang HM, Kim YJ; Supervision: Choi EH, Kim YJ; Validation: Kang HM, Choi EH, Kim YJ; Writing - original draft: Kang HM, Kim YJ; Writing - review & editing: Kang HM, Choi EH, Kim YJ.

2021년 3월 31일 현재, 대한민국 질병관리청은 COVID-19 누적 확진 102,582건과 사망 1,729건을 보고하였다. 이 중 19세 이하의 소아청소년 총 11,309명이 COVID-19 확진 판정을 받았으며 이는 전체 확진자의 11.0%를 차지한다.

감염병의 유행이 발생했을 때, 그 규모를 줄이기 위해 필요한 조치에는 다음과 같은 것들이 있다. 첫째, 바이러스와의 접촉을 줄여야 하며, 이는 사회적 거리두기를 실천함으로써 이루어질 수 있다. 둘째, 바이러스 전파를 줄여야 하며, 비말 및 접촉 전파가 주요 감염 경로인 SARS-CoV-2의 경우 마스크를 쓰고 손을 씻는 위생 습관을 실천함으로써 가능하다. 셋째, 바이러스의 전파 가능 기간을 줄여야 하며, 이는 감염증으로 확진된 개인을 전염기 동안 격리(isolation)하고 접촉을 추적하고 접촉자를 잠복기 동안 격리(quarantine)함으로써 이루어진다. 마지막으로, 인구 집단 내 해당 감염병에 대한 면역을 획득한 사람의 비율을 높여야 하며, 이는 백신 접종으로 가능하다.^{1,5)}

우리 나라에서는 COVID-19 대유행 초기에 앞의 세 가지 조치를 시행하였다. 그러나 COVID-19를 예방하기 위한 안전하고 효과적인 백신이 개발될 때까지는 마지막 조치를 시행할 수 없었다. 세계적 유행 선포 1년 만인 2021년 3월 15일 현재, 세계 보건기구(World Health Organization, WHO)의 긴급사용목록(Emergency Use Listing, EUL)에서 4종의 백신이 긴급사용승인(Emergency Use Authorization, EUA)되었고, 여러 국가에서 7종의 백신이 긴급사용승인 되었으며, 81종의 백신이 임상 개발 중에 있다.⁶⁾

본 종설에서는 현재까지 사용이 긴급승인된 COVID-19 백신의 기전을 검토하고, 백신의 임상 시험 자료를 정리하고, 백신의 안전성 및 유효성 자료를 정리하여 보고하고자 한다. 또한, 소아청소년에서의 COVID-19 백신 사용에 대한 고려사항들을 살펴보고자 한다.

본론

1. SARS-CoV-2의 구조

SARS-CoV-2는 구조 단백질 및 비구조 단백질을 발현하는 유전자 단편을 포함하며, 크고(직경 100 nm 내외) 외피를 보유한 양방향 단일 가닥 RNA 바이러스이다.^{7,8)} 바이러스의 외피 표면에 위치한 구조적으로 당화된 돌기인 스파이크 단백질(spike protein)이 숙주 세포의 수용체 안지오텐신 전환효소 2(angiotensin-converting enzyme 2)에 결합하여 바이러스의 세포 진입을 매개한다 (Fig. 1).^{9,11)} SARS-CoV-2 감염에서 스파이크 단백질이 중요한 역할을 수행하므로 이 스파이크 단백질이 백신 개발 및 치료제 개발의 핵심 표적이 되었으며,^{11,12)} 현재 사용이 승인된 대부분의 백신은 SARS-CoV-2에 대한 항체 반응을 유발하기 위해 이를 표적 항원으로 사용한다.^{13,16)}

2. COVID-19 백신 플랫폼

현재 임상 개발 중인 81종의 후보 백신에는 10종의 플랫폼이 있으며, 그 중 단백질 소단위체(protein subunits)가 33% (n=27)를 차지하고 비자가복제 바이러스 벡터(non-replicating viral vector) (15%, n=12), DNA (14%, n=11), 불활성화 바이러스(inactivated virus) (12%, n=10) 및 RNA (12%, n=10) 플랫폼이 그 뒤를 잇고 있다.⁶⁾ WHO의 긴급사용목록절차에서 긴급사용승

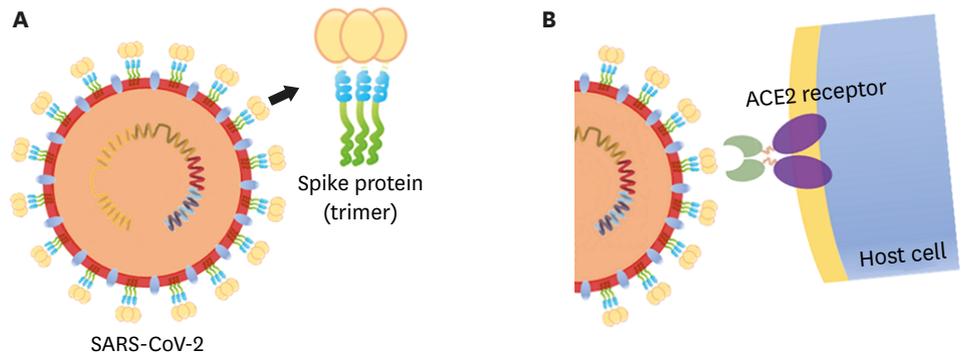


Fig. 1. SARS-CoV-2's spike protein structure and binding with the ACE2 receptor. (A) The structural glycosylated S proteins located on the surface of the viral envelope; (B) Bind to the host cell receptor ACE2 and mediate viral cell entry. Abbreviations: ACE2, angiotensin converting enzyme 2; SARS-CoV-2, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.

인된 4종의 백신 중 2종(BNT162b2 [Pfizer-BioNTech, New York, NY, USA and Mainz, Germany] 및 mRNA-1273 [Moderna, Cambridge, MA, USA])은 RNA 플랫폼 백신이며 2종(AZD1222 [Astra-Zeneca, Cambridge, UK] 및 Ad26.COVS.2 [Janssen, Beerse, Belgium])은 비자가복제 바이러스 벡터 플랫폼 백신이다.^{17,18)}

3. RNA 및 바이러스 벡터 백신의 작용 기전

mRNA 백신

RNA 백신은 COVID-19에 대해 승인된 첫 번째 유형의 백신이다. BNT162b2 및 mRNA-1273 백신은 동일한 방식으로 작용한다. RNA 백신은 스파이크 단백질의 유전 물질인 S 유전자를 암호화한 메신저 RNA (mRNA)를 사용한다.^{11,19,20)} 그러나 mRNA 분자는 취약하여 부서지기 쉬우며 인체에 직접 주입하면 생체 효소에 의해 분해되기 때문에 백신의 mRNA는 지질 나노입자(lipid nanoparticle)로 만들어진 지질막 안에 싸여 있다 (Fig. 2, 우측).²¹⁾

백신을 접종하면 주입된 지질 나노입자는 사람 세포에 결합하고 내포작용(endocytosis)에 의해 mRNA가 세포의 세포질로 방출된다. 세포의 리보솜과 tRNA (transfer RNA)는 mRNA의 유전자부호를 해독(translation)하여 스파이크 단백질을 생성한다. 백신의 mRNA는 이후 세포에 의해 파괴되어 영구적인 흔적을 남기지 않는다. 세포는 표면에 스파이크 단백질을 제시하고 이를 대식세포 또는 수지상세포와 같은 항원제시세포(antigen presenting cell, APC)가 인식한다. 이 APC는 스파이크 단백질 항원을 흡수하여 세포 내에서 펩타이드로 만들어 APC 표면에 펩타이드 항원을 제시한다. 보조(CD4+) T세포가 이 펩타이드를 인식하여 면역반응이 발생한다. 또한, 세포독성(CD8+) T세포가 모집되어(recruitment) SARS-CoV-2를 중화할 수 있는 항체를 생성(항체 매개 면역)하는 B 세포와 바이러스에 감염된 세포를 파괴할 수 있는 세포독소를 생성한다. 이후에 기억 B세포와 T세포는 체내에 남아 면역 기억을 제공한다 (Fig. 2, 우측).^{22,23)} 그러나, 실온에서 빠르게 분해되는 mRNA 분자의 취약성으로 인해 본 백신은 94°F (-70°C)에서 운반되어야 그 생존력을 유지할 수 있다.

바이러스 벡터 백신

2종의 바이러스 벡터 백신 AZD1222와 Ad26.COVS.2는 플랫폼으로 아데노바이러스 벡터를 사용한다. AZD1222 백신은 복제 결핍(replication-deficient) 침팬지(simian) 아데노바이러스

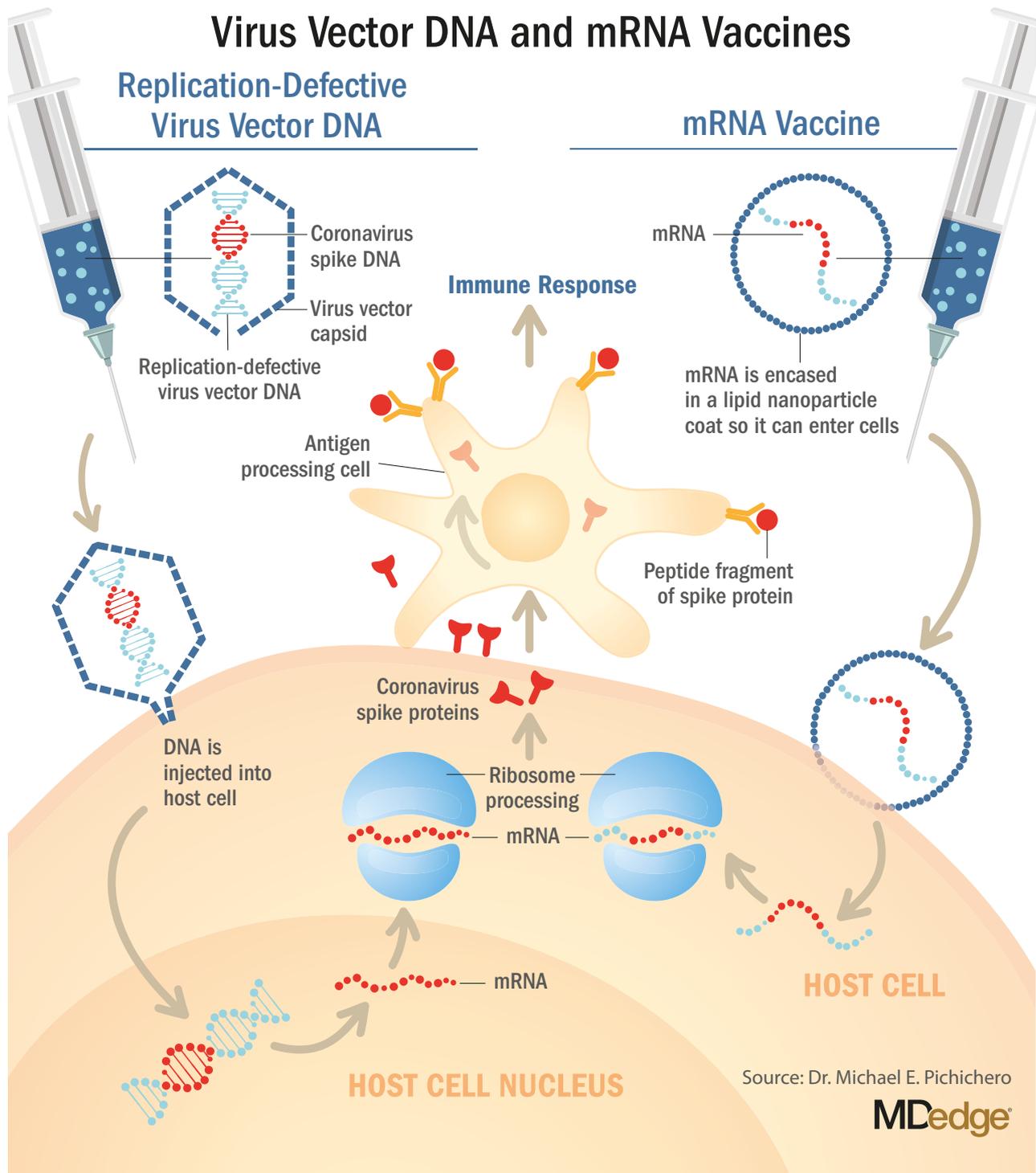


Fig. 2. Non-replicating viral vector vaccine and mRNA platform vaccine. (Left) Adenovirus vectors carry the SARS-CoV-2 S gene. Upon administration, the virus binds and enters human cells. The DNA of the SARS-CoV-2 S gene is injected into the cell nucleus, and is then transcribed into mRNA, which then releases into the cell's cytoplasm. The cell's ribosomes and tRNA translate the mRNA and build spike proteins. (Right) The RNA vaccines use mRNA which encode the spike protein's genetic material, which are contained within oily shells made of lipid nanoparticles. After injection, the vaccine particles fuse to human cells and endocytosis occurs, releasing mRNA into the cell's cytoplasm. The cell's ribosomes and tRNA translate the mRNA and build spike proteins. (Common) The cells then present the spike proteins on their surfaces, which is then recognized by APCs such as macrophages or dendritic cells. These APCs identify the spike protein antigens and activate an immune response causing helper (CD4+) T-cells which recruitment of B cells that create SARS-CoV-2 neutralizing antibodies, and cytotoxic (CD8+) T cells which produce and release cytotoxins. Memory B and T cells then remain in the body to provide immunological memory. Reproduced by permission from MD Edge.²¹⁾ Abbreviations: SARS-CoV-2, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; APC, antigen presenting cell.

백터 ChAdOx1을 사용하는 반면,^{15,24)} Ad26.COVID.S 백신은 복제 불능(replication-incompetent) 사람 아데노바이러스 26형 백터인 Ad26을 사용한다.¹⁶⁾

두 백신 모두에서 아데노바이러스 백터는 SARS-CoV-2 스파이크 단백질 유전자인 S 유전자를 운반하도록 설계되었다. 백신 투여 시 바이러스는 사람 세포에 결합하여 안으로 들어간다. SARS-CoV-2 S 유전자의 DNA는 세포핵까지 도달한 후 mRNA로 전사(transcription)되어 세포의 세포질로 방출된다. 세포질 내의 리보솜과 tRNA는 mRNA의 유전자 부호를 해독하여 스파이크 단백질을 생성한다. 이후에 세포는 표면에 스파이크 단백질을 제시하고 APC가 이를 인식하여 CD4+ 및 CD8+ T 세포 매개 면역반응 및 기억을 활성화한다 (Fig. 2, 좌측).^{21,25,26)}

4. COVID-19 백신의 종류

2021년 3월 23일 기준 WHO의 긴급사용목록에 등재되어 있고 사용이 승인된 백신은 다음 4개의 백신이다: BNT162b2, mRNA-1273, AZD1222와 Ad26.COVID.S 4가지 백신은 모두 임상 1/2상 연구를 통해 백신의 면역원성(immunogenicity)과 안전성(safety)이 평가되었고, 임상 3상 연구에서 백신군과 대조군을 비교하여 백신의 효능(vaccine efficacy)과 이상반응(adverse events)이 확인되었다. 임상 3상 연구 결과 Ad26.COVID.S 백신은 1회 접종 일정이 가능하였고, 나머지 3종 백신은 2회 접종 일정으로 허가되었다 (Table 1). 4종의 백신 모두 근육주사로 접종하며, 현재까지 접종 허가된 연령은 BNT162b2 백신의 경우 16세 이상, mRNA-1273, AZD1222와 Ad26.COVID.S 백신은 18세 이상이다. 백신은 제조 단계부터 사람에게 접종되기까지 콜드체인(cold chain)이 유지되는 것이 중요한데, 앞서 설명한 바와 같이 mRNA 백신은 mRNA 분자의 취약성 때문에 BNT162b2와 mRNA-1273 백신 모두 보관과 유통 온도가 낮으며, 냉장온도에서 장기간 보관이 불가능하다 (Table 1).

Table 1. Technical summary of current COVID-19 vaccines

Vaccine name	BNT162b2	mRNA-1273	AZD1222	Ad26.COVID.S
Manufacturer	Pfizer-BioNTech	Moderna	AstraZeneca	Johnson & Johnson's Janssen
Platform	mRNA	mRNA	Viral vector (recombinant adenovirus, ChAdOx1)	Viral vector (human adenovirus serotype 26, Ad26)
No. of doses (schedule)				
Phase III	2-dose (21 days)	2-dose (28 days)	2-dose (28 days)	1-dose
KDCA guidance	2-dose (21 days)		2-dose (8 to 12 wk)	
Route	Intramuscular	Intramuscular	Intramuscular	Intramuscular
Approved age (yr)	≥16	≥18	≥18	≥18
Cost per dose				
US	\$19.50	\$15.00	\$4.00	\$10.00
E.U.	\$14.76	\$18.00	\$2.19	\$8.50
Administration conditions	2 to 25°C (6 hr)	Room temperature (6 hr)	2 to 8°C (48 hr)	Refrigerated (4 to 6 hr)
Transport conditions	2 to 8°C (5 days) -25 to -15°C (2 wk)	2 to 8°C (30 days)	2 to 8°C (6 mon)	2 to 8°C (3 mon)
Storage conditions	-80 to -60°C (6 mon)	-20°C (6 mon)	2 to 8°C (6 mon)	-25 to -15°C (24 mon)
Early, limited, or emergency use (as of March 26, 2021)*	Australia, Canada, E.U., Iceland, Israel, Japan, South Korea, Switzerland, United Kingdom, US FDA, WHO, etc. (≥41 countries)	Canada, E.U., Iceland, Israel, Switzerland, United Kingdom, US FDA, WHO, etc. (≥12 countries)	Australia, Canada, E.U., Iceland, India, South Korea, United Kingdom, WHO, etc. (≥49 countries)	Canada, E.U., Iceland, Switzerland, US FDA, WHO (≥8 countries)

Abbreviations: COVID-19, coronavirus disease 2019; KDCA, Korea Disease Control and Prevention Agency; WHO, World Health Organization; FDA, Food and Drug Administration.

*Alphabetic order.

5. COVID-19 백신의 면역원성과 효능

2020년 1월, 독일회사 BioNTech에서 SARS-CoV-2 스파이크 단백질의 mRNA 개발이 시작되었고, 3월에 Pfizer와 공동 연구의 규모를 확대하면서 4-5월에 임상 1/2상 연구를 성공적으로 개시하게 되었다. 임상 1/2상 연구에서 백신 안에 포함된 mRNA는 다음 두 가지였다: BNT162b1 (SARS-CoV-2 수용체-결합-도메인, receptor-binding domain)과 BNT162b2 (SARS-CoV-2 스파이크의 전체 길이). 총 195명을 대상으로 한 임상 1/2상 연구에서 두 mRNA target 모두 비슷한 정도의 용량-의존적(dose-dependent) SARS-CoV-2 중화항체 역가의 기하평균(geometric mean titer, GMT)에 도달하였으나, 이상반응의 중증도와 이상반응 발생 비율이 BNT162b2 접종군에서 더 낮았기 때문에 BNT162b2가 임상 2/3상 진행 백신 후보자로 선정되었다.¹³⁾ BNT162b2의 임상 3상 연구는 미국, 터키, 독일을 포함한 6개국에서 16세 이상인 43,448명을 대상으로 진행되었고, BNT162b2 접종군(n=21,720)과 대조군(n=21,728)에서 백신의 안전성과 효능에 대해 평가하였다. 21일 간격으로 2회 접종 후 7일이 경과된 이후 COVID-19 확진 건수를 확인하였고, 백신군에서 8명, 대조군에서 162명으로 백신 효능을 95% (95% credible interval, 90.3-97.6)로 보고하였다.²⁷⁾ 2020년 12월, 미국, 영국과 WHO에서 BNT162b2 백신의 긴급승인이 확정되어 미국과 유럽에서 접종이 시작되었다 (Table 2).

두번째로 승인된 mRNA 백신인 mRNA-1273는 Moderna와 미국의 National Institutes of Health가 협업하여 2020년 3-4월에 임상 1/2상 연구가 개시되었다. 임상 1/2상 연구에서 모집된 45명을 백신용량(25 µg, 100 µg, 또는 250 µg)에 따라 3군으로 나눠서 백신의 안전성과 면역원성을 평가하였다. 모든 군에서 용량-의존적 SARS-CoV-2 중화항체 역가의 기하평균에 도달하였고, COVID-19 확진자의 혈청에서 확인된 역가의 50% 이상에 해당되는 역가를 모든 군에서 확인할 수 있었다. 다만, 250 µg 접종 군에서 이상반응 발생률이 다른 두 군보다 높았기 때문에 100 µg이 임상 3상 연구의 용량으로 선정되었다.¹⁴⁾ mRNA-1273 임상 3상 연구는 미국 내 99개 기관에서 30,420명이 모집되었고, 1:1 비율로 백신군과 대조군을 분류하여 연구를 진행하였다. 28일 간격으로 2회 접종 후 14일이 경과된 이후 유증상 COVID-19 확진자가 발생하였고, 백신군에서 11명, 대조군에서 185명으로 백신 효능을 94.1% (95% confidence interval [CI], 89.3-96.8%)로 보고하였다 (Table 2).²⁸⁾

Oxford 대학의 연구진들이 2020년 1월에 칩팬지 아데노바이러스 벡터 연구를 시작하였고, 4월에 영국-스위스계 회사인 AstraZeneca와 함께 COVID-19 백신 개발에 착수하게 된다. 2020년 4월에 임상 1/2상 연구를 영국에서 개시하면서 건강한 성인 1,077명을 모집하여 ChAdOx1 nCoV-19 백신군(n=543)과 MenACWY 대조군(n=534)에서 백신의 안전성과 면역원성을 평가하였다. 본 연구에서 microneutralization assay 80%으로 평가한 결과, 백신군에서 중화항체 반응이 1차 접종 후 91%에서, 2차 접종 후 100%에서 확인되어 ChAdOx1 nCoV-19을 백신 후보자로 선정하여 임상 3상 연구를 개시하였다.¹⁵⁾ 임상 3상 연구는 영국(6월), 브라질(6월), 미국(9월) 등에서 대상자를 모집하였고, 2021년 1월에 영국과 브라질 임상 3상 연구 결과를 논문으로 발표하였다. 영국에서 진행되었던 임상 3상 연구에서 우연히 일부 연구대상자에게 백신용량이 1차에서 low dose (LD) (2.2×10^{10} viral particles)로 투여되어 1차에서 LD, 2차에서 standard dose (SD) (5×10^{10} viral particles)로 접종한 군이 따로 분석되었고, 그 외의 백신군에서는 브라질과 동일하게 1, 2차 접종 모두 SD로 진행되었다. 결과적으로, 영국 ChAdOx1 nCoV-19 (ADZ1222) LD/SD 군(n=2,741)과 대조군(n=1,374), 영국 SD/SD 군(n=2,377)과 대조군(n=2,430), 그리고 브라질 SD/SD 군(n=2,063)과 대조군(n=2025)의 총 11,636명을 대상으로 한

Table 2. Summary of characteristics of clinical trials of COVID-19 vaccine and efficacy data

Vaccine name	BNT162b2 ^{13,27)}	mRNA-1273 ^{14,28)}	AZD1222 ^{15,29,30)}	Ad26.COV2.S ^{16,31)}
Manufacturer	Pfizer-BioNTech	Moderna	AstraZeneca	Johnson & Johnson's Janssen
Clinical trial (published data)				
Phase 1/2	<ul style="list-style-type: none"> - Phase 1/2 (start: 2020.05) - BNT162b1 and BNT162b2 both induced anti-SARS-CoV-2 immune responses - BNT162b2 had less systemic reaction therefore was selected for phase III clinical trial 	<ul style="list-style-type: none"> - Phase 1/2 (start: 2020.03) - mRNA-1273 induced anti-SARS-CoV-2 immune responses in all participants - No trial-limiting safety concerns 	<ul style="list-style-type: none"> - Phase 1/2 (start: 2020.04) - Neutralizing Ab response: after dose 1: 91%, dose 2: 100% - No serious adverse events related to ChAdOx1 nCoV-19 	<ul style="list-style-type: none"> - Phase 1/2a (start: 2020.07) - Single dose seroconversion for S Abs (by ELISA): cohort 1a: 99%; cohort 3: 100%
Phase 3	<ul style="list-style-type: none"> - Phase 2/3 (start: 2020.07) - Country: US, Argentina, Brazil, South Africa, Germany, Turkey (n=43,548) 	<ul style="list-style-type: none"> - Phase 3 (start 2020.07) - Country: US (n=30,420) 	<ul style="list-style-type: none"> - Phase 2/3 (start 2020.04) - Country: UK, Brazil (n=23,848) LD/SD (UK): n=2,741 SD/SD (UK): n=4,807 SD/SD (Brazil): n=4,088 - Country: UK (phase 1/2 & phase 3), Brazil (phase 3), South Africa (phase 1/2) (n=17,177) SD/SD: n=14,379 LD/SD (UK only): n=2,798 	<ul style="list-style-type: none"> - Phase 3 ENSEMBLE (start 2020.09-) - Country: Argentina, Brazil, Chile, Colombia, Mexico, Peru, South Africa and US (n=43,783)
Study type	Observer-blinded, placebo-controlled	Observer-blinded, placebo-controlled	Blinded, randomized, controlled trials	Double-blinded, placebo-controlled
Phase 3 trial inclusion (yr)	<ul style="list-style-type: none"> ≥16 >55 (42.2%) 	<ul style="list-style-type: none"> ≥18 ≥65 (24.8%) 	<ul style="list-style-type: none"> ≥18 ≥56 (12.2%) 	<ul style="list-style-type: none"> ≥18 ≥65 (19.6%)
Exclusion	<ul style="list-style-type: none"> - History of COVID-19 - Treatment with immunosuppressants - Immunocompromised 	<ul style="list-style-type: none"> - Known history of SARS-CoV-2 infection - Pregnant - Breastfeeding - Treatment with immunosuppressants - Immunocompromised 	<ul style="list-style-type: none"> - Severe and/or uncontrolled underlying disease - Pregnant - Breastfeeding 	<ul style="list-style-type: none"> - Pregnant - Immunocompromised - Previously received a COVID-19 vaccine - Allergies or history of anaphylaxis or other serious adverse reaction to vaccines - Acute illness
Vaccine efficacy at preventing COVID-19	≥7 days after 2nd dose: 95% (95% credible interval, 90.3–97.6%)	≥14 days after 2nd dose (all symptomatic): 94.1% (95% CI, 89.3–96.8%)	≥14 days after 2nd dose (all symptomatic): 70.4% (95% CI, 54.8–80.6%)	≥14 days after single dose (all symptomatic): 66.9% (95% CI, 59.1–73.4%)
Confirmed COVID-19 cases after last vaccination (endpoint)	Vaccine group: n=8/18,198 Placebo group: n=162/18,325	Vaccine group: n=11/14,134 Placebo group: n=185/14,073	Vaccine group: n=30/5,807 Control group*: n=101/5,829	Vaccine group: n=117/19,630 Placebo group: n=351/19,691

Abbreviations: COVID-19, coronavirus disease 2019; SARS-CoV-2, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; Ab, antibody; ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay; CI, confidence interval; ; LD, low dose; SD, standard dose.

*Control group received meningococcal group A, C, W, and Y conjugate vaccine or saline.

데이터를 분석하였다. 2차 접종 후 14일이 경과된 이후 총 131명의 유증상 COVID-19 확진자가 발생하였고, 백신군에서 30명, 대조군에서 101명으로 백신 효능을 용량과 상관없이 70.4% (95% CI, 54.8–80.6)으로 보고하였다. 용량별로는 SD/SD 군에서 백신 효능이 62.1% (95% CI, 41.0–75.7), LD/SD 군에서는 90.0% (95% CI, 67.4–97.0)이었다 (Table 2).²⁹⁾ 이후 영국, 브라질과 남아프리카에서 모집된 17,178명(백신군, n=8,597; 대조군, n=8581)을 포함하여 분석한 임상 3상 연구결과를 발표하였고, 1차 접종 후 2차 접종까지의 간격이 6주 미만이었던 군에서는 백신 효능이 55.1% (95% CI, 33.0–69.9)로 낮은 반면, 12주 이상이었었던 군에서는 백신 효능이 81.3% (95% CI, 60.3–91.2)로 비교적 높았다.³⁰⁾

Janssen (Johnson & Johnson)도 2020년 1월에 COVID-19 백신 개발을 시작하였고, 7월에 임상 1/2상 연구를 개시하였다. 임상 1/2상 연구에서 총 805명의 대상자를 세 군으로 분류하여 1군(18-55세)과 3군(65세 이상)에서 5×10^{10} viral particles (LD) 또는 1×10^{11} viral particles (high dose)을 1회 또는 2회 요법으로 접종하였고, 안전성과 면역원성을 비교하였다. 임상 1/2상 연구결과, 1회 접종만으로 90%의 백신 접종자들에게 중화항체 반응이 나타났고, 접종 후 71일까지 중화항체 역가가 안정적으로 높은 상태로 유지되었다.¹⁶⁾ 본 연구에서 2군은 장기 면역원성에 대한 분석 대상군으로 이들의 자료는 발표되지 않았다. 2021년 4월 출판된 Ad26.COVS.2.S 백신의 임상 3상 연구결과에 따르면, 2020년 1월 21일에 브라질, 미국, 남아프리카 공화국 등을 포함한 8개국에서 18세 이상 총 39,321명을 대상으로 분석한 임상결과에서 1회 접종 후 14일이 경과된 이후 유증상 COVID-19에 대한 백신 효능을 66.9% (95% CI, 59.0-73.4)로 보고하였다 (Table 2).³¹⁾

2020년 하반기 이후부터 SARS-CoV-2의 다양한 변종들이 영국, 남아프리카 공화국, 브라질 등에서 유행하며 타 국가로 유입될 가능성에 대해 전 세계적인 우려가 커지고 있고, 현재 접종되고 있는 백신의 변종 바이러스에 대한 면역원성 및 효능에 대한 분석이 이루어지고 있다. 이러한 바이러스 분자 역학의 변화와 함께, 전 세계 각국의 지역사회에서 백신 접종이 시작되면서(vaccine roll-out) 백신의 효과에 대한 실제 임상 데이터(real-world data) 또한 보고되고 있으며, 자료의 축적에 따라 그 내용을 지속적으로 업데이트할 필요가 있다.

6. COVID-19 백신의 안전성

COVID-19 세계적 유행이 지속되고 있는 가운데, 유행의 규모를 줄이기 위해서는 백신 접종을 통해 인구 집단 내 SARS-CoV-2 감염에 면역이 있는 사람의 수를 늘리는 것이 중요하다. 전 세계 인구가 접종 대상인 만큼 백신의 안전성이 확보되어야 하며, 현재 승인된 4종의 백신 모두 임상 1/2상과 임상 3상에서 예측 가능한 이상반응(solicted adverse events), 심각한 이상반응(serious adverse event), 그리고 연구기간 중 발생한 사망 사례들을 분석하여 발표하였고, 백신과의 연관성에 대한 평가가 이뤄졌다 (Table 3). 결과적으로 백신과 연관된 사망사례는 보고되지 않았으며, 백신 연관 이상반응이 매우 낮은 비율로 발생하여 4종의 백신 모두 안전한 백신으로 확인이 되었다 (Table 3).^{27-29,32)} COVID-19 백신 접종이 전 세계적으로 진행되고 있는 가운데, 백신의 안전성과 이상반응을 모니터링하기 위해 Brighton collaboration, 유럽의약품청(European Medicines Agency, EMA), 미국 식품의약품청(U.S. Food and Drug Administration) 및 국내 식품의약품안전처 등에서 많은 노력을 하고 있다.

아데노바이러스 벡터 백신인 AZD1222와 Ad26.COVS.2.S의 접종 후 5-16일 사이에 발생한 혈전성 혈소판 감소증(immune thrombotic thrombocytopenia) 사례들이 2021년 3월과 4월에 보고되었다.³³⁻³⁵⁾ 특히, 백신과 연관성이 있다고 보고된 혈소판 감소증 중 매우 드문 뇌정맥동혈전증(cerebral venous sinus thrombosis, CVST) 사례들이 보고되고 있으며, EMA에 의하면 유럽 경제지역(European Economic Area)에 포함된 국가들과 영국에서 2021년 4월 4일 기준으로 AZD1222 접종 후 CVST 발생 보고 사례는 총 169건이다.³⁶⁾ 이는 AZD1222 접종 후 매우 드물게 발생 가능한 합병증으로 여겨지고 있으며, EMA에서는 AZD1222 접종 후 28일 이내에 발생하는 모든 혈전증과 혈소판 감소증 사례들을 보고하도록 권고하고 있다. 하지만, AZD1222 접종을 한 사람(250,000명당 1명)에서 혈전 색전증이 발생한 건수는 일반 인구(100,000명당 1명)에서 발생하는 수보다 많지 않고, 비행기 탑승 시 보고된 발생 건수(1,000명당 1명)보다 적

Table 3. Safety and reported adverse events of COVID-19 vaccines from clinical trials

Vaccine name	BNT162b2 ²⁷⁾	mRNA-1273 ²⁸⁾	AZD1222 ²⁹⁾	Ad26.CO2.S ³¹⁾
Manufacturer	Pfizer-BioNTech	Moderna	AstraZeneca	Johnson & Johnson's Janssen
Solicited adverse events	After 2nd dose: 1) 16–55 years-old Fever: 16 % Fatigue: 59% Headache: 52% Muscle pain: 37.3% Joint pain: 21.9% 2) Over 55 years-old Fever: 11% Fatigue: 51% Headache: 39% Muscle pain: 28.7% Joint pain: 21.9%	After 2nd dose: Fever: 15.7% Headache: 58.9% Fatigue: 65.7% Myalgia: 58.0% Arthralgia: 42.9% Nausea/vomiting: 19.0% Chills: 44.4%	After 2nd dose*: Feverish: 51% Fever: >38°C: 18%, >39°C: 2% Headache: 68% Fatigue: 70% Myalgia: 60%	After one dose: Fever: 9.0% Fatigue: 38.2% Headache: 39.0% Myalgia: 33.2%
Serious adverse event	Vaccine related: 1) Vaccine group (n=4): shoulder injury related to vaccine administration, n=1; right axillary lymphadenopathy, n=1; paroxysmal ventricular arrhythmia, n=1; right leg paresthesia, n=1 2) Placebo group: NA Deaths during trial: 1) Vaccine group, n=2: arteriosclerosis, n=1; cardiac arrest, n=1 2) Placebo group, n=4: unknown cause, n=2; hemorrhagic stroke, n=1; myocardial infarction, n=1 *No deaths related to the vaccine or placebo	Vaccine related: 1) Vaccine group, n=6: NA 2) Placebo group, n=4: NA Deaths during trial: 1) Vaccine group, n=2: cardiopulmonary arrest, n=1; suicide, n=1 2) Placebo group, n=3: intraabdominal perforation, n=1; cardiopulmonary arrest, n=1; severe systemic inflammatory syndrome, n=1	Vaccine related: 1) Vaccine group, n=2: transverse myelitis, n=1, pyrexia >40.0°C, n=1 2) Control group, n=1: hemolytic anemia, n=1 Deaths during trial: 1) Vaccine group, n=1 2) Control group, n=3: all vaccine unrelated; road traffic accident, blunt force trauma, homicide, and fungal pneumonia	Vaccine related: 1) Vaccine group, n=7: Guillain-Barre syndrome, n=1; type IV hypersensitivity, n=1; Bell's palsy, n=2; pericarditis, n=1; brachial radiculitis, n=1; post-vaccination syndrome, n=1 2) Placebo group: DVT, n=1, EBV infection and atrial flutter, n=1 Deaths during trial: 1) Vaccine group, n=3: lung abscess, non-COVID-19 pneumonia, unknown cause 2) Placebo group, n=16: all study unrelated

Abbreviations: COVID-19, coronavirus disease 2019; NA, not applicable; DVT, deep vein thrombosis; EBV, Epstein-Barr virus.

*AstraZeneca vaccine recipients were divided into 2 groups based on prophylactic paracetamol administration. The percentage are of patients not given paracetamol.

기 때문에 접종 중단 보다는 접종 지속의 이익이 위험보다 크다고 평가하였다.³⁷⁻³⁹⁾ 질병관리청에서도 국내에서의 분석 자료를 바탕으로 30세 이상에서는 AZD1222 접종 후 매우 드물게 발생할 수 있는 혈전증으로 인한 사망에 대한 잠재적 위험보다 COVID-19으로 인한 사망이나 중증 감염 발생의 잠재적 위험이 더 높다고 판단되어 2021년 4월 12일부터 30세 이상 국민에게 AZD1222 접종을 권고하였다.⁴⁰⁾ 미국에서도 Ad26.CO2.S 접종 후 발생하는 혈전증에 대한 우려로 인하여 접종을 일시 중단하였다가 50세 미만의 여성에게서 발생할 수 있는 드문 이상 사례임을 알리는 안내와 함께 Ad26.CO2.S 백신 접종을 재개하기로 4월 25일 발표하였다.⁴¹⁾

7. 소아청소년에서의 COVID-19 백신

소아청소년에서의 COVID-19 백신 임상시험 현황은 Table 4와 같다. 2021년 3월 현재, BNT162b2 백신은 만 16세 이상부터 접종 가능하며, 나머지 mRNA-1273, AZD1222, Ad26.CO2.S 백신은 18세 이상에서 사용을 승인받았다. BNT162b2 백신은 2021년 1월까지 12–15세 소아 2,200명 이상을 대상으로 임상시험을 완료하였고, Pfizer-BioNTech 사에서 이 연령군에서 백신의 효능이 100%라고 2021년 3월 말에 발표한 바 있다.^{42,43)} mRNA-1273 백신은 2021년 2월에 12–17세 사

Table 4. Ongoing clinical trials of COVID-19 vaccines on children

Vaccine name	BNT162b2 ^{42,43)}	mRNA-1273 ^{44,45)}	AZD1222 ⁴⁶⁾	Ad26.COV2.S ⁴⁷⁾
Manufacturer	Pfizer-BioNTech	Moderna	AstraZeneca	Johnson & Johnson's Janssen
Ongoing clinical trials on children	Phase 3: 1) Adolescents 12–15 years old - Phase 3 (finished) summary: n=2,260 - Confirmed COVID-19 after last vaccination: Vaccine group: n=18/1,129 Placebo group: n=0/1,131 Phase 1/2/3 (2021.3–): 1) Recruiting 6 months to 11 years old	Phase 2/3 (2021.2–): 1) Recruiting adolescents 12–17 years old Phase 2/3 (2021.3–): 1) Recruiting children 6 months to 11 years old	Phase 2 (2021.02–): 1) Recruiting children ≥6 years old	Phase 2a: 1) Plans to include newborns and adolescents 2) First, recruiting adolescents 12–17 years old

Abbreviations: COVID-19, coronavirus disease 2019.

이 소아 3,000명을 대상으로 임상시험을 완료하였고, 2021년 3월 15일부터 6개월-11세까지의 소아를 대상으로 임상 2/3상 시험을 시작하였다(KidCove 연구).^{44,45)} AZD1222는 2021년 2월 13일 6-17세 소아 300명을 대상으로 임상 2상 시험을 시작하였다.⁴⁶⁾ Ad26.COV2.S도 소아 임상을 계획중임을 발표하였다.⁴⁷⁾

2020년 기준으로 20세 미만 인구 집단의 규모는 전 세계인구의 33.3%, 미국 인구의 24.8%, 우리나라 인구의 17.4%이다.⁴⁸⁾ 소아청소년의 COVID-19의 경우 무증상 또는 경미한 증상인 경우가 대부분이기 때문에 소아청소년에서 COVID-19 백신 접종이 꼭 필요한 것인가에 대한 의문이 있으나,⁴⁹⁻⁵⁴⁾ 소아청소년에게 COVID-19 백신 접종을 한다면 예상되는 이익이 있다. 소아청소년에서 그 비율은 낮지만, COVID-19에 이환되었을 때 심한 임상양상을 보이는 경우도 있고, 소아청소년 연령에서도 고위험군이 있기 때문에 접종으로 직접적인 면역 형성을 유도하여 질병을 예방할 수 있는 장점이 있다.⁵⁰⁾ 소아청소년에서는 성인에 비하여 치명률이 매우 낮지만, 미국에서의 자료를 보면 2020년 5월 21일부터 2021년 3월 25일까지 279명의 소아청소년 환자가 COVID-19으로 사망하였던 반면,⁵¹⁾ 2019–2020 인플루엔자 시즌 동안 188명의 소아청소년 환자가 인플루엔자로 사망하였다는 점과 비교하면 COVID-19의 부담이 크다고 할 수 있다.⁵⁶⁾ 또한, COVID-19와 연관된 것으로 생각되는 소아 다기관염증증후군(multisystem inflammatory syndrome in children)에 대한 예방 효과도 기대할 수 있겠다.⁵⁷⁾ 간접적인 이익은 군집면역(herd immunity) 형성인데, 성인에게만 예방접종을 한다면 접종을 받지 못한 소아청소년 연령에서 COVID-19의 유행이 지속적으로 발생할 수 있고, 소아연령에서의 감염이 성인에 전파되는 것을 우려하여 학교 및 사회활동 자체를 제한하는 상황을 정상화시킬 수 있다고 기대할 수 있으므로 감염의 전파를 효과적으로 차단하려면 소아청소년 연령에서의 예방접종의 필요성이 고려된다.⁵⁸⁻⁶⁰⁾ 그러나 2021년 상반기 현재, 새로운 플랫폼 백신의 대규모 접종이 시작된 후 안전성에 대한 우려가 보고됨에 따라 여러 나라에서 성인에서의 접종 시행계획이 수정되고 있는 상황을 고려할 때 소아청소년에서의 백신 접종에 대한 신중한 접근이 필요하다. 또한, 아직 장기적인 영향에 대한 정보가 없기 때문에, 군집면역을 위해 질병 자체의 위험도가 낮고 기대수명이 높은 소아청소년들에게 대규모 접종을 진행했을 때 예측 불가능한 결과를 초래할 수 있으므로 안전성에 대한 자료 확보가 중요하다.

결론

현재까지 긴급사용승인된 COVID-19 백신 4종 백신의 효능은 BNT162b2 95% (95% credible interval, 90.3–97.6), mRNA-1273 94.1% (95% confidential interval, CI; 89.3–96.8%), AZD1222 70.4% (95% CI, 54.8–80.6), 및 Ad26.COVS.S 66.9% (95% CI, 59.1–73.4)으로 모두 효과적인 백신이다. 임상시험을 통해 4종의 백신 모두 안전한 백신으로 확인되었으며, 드물게 심각한 이상반응이 보고되고 있으나, 접종 중단보다는 지속하는 것에 대한 이익이 위험보다 크다고 평가하였다. COVID-19 백신이 전 세계에서 접종이 되면서 실제 임상 현장에서 백신의 효과에 대한 자료들이 쏟아져 나오고 있다. 성인에서 COVID-19 백신의 안전성에 대한 자료가 보강되고 있고, 소아청소년 연령에서 진행되고 있는 백신 임상연구들의 데이터들이 추가로 나올 예정이다. 각 나라에서 업데이트 되는 자료에 대한 끊임없는 관심과 습득이 필요하다.

ACKNOWLEDGEMENTS

본 논문의 원고에 나온 데이터들에 대한 검토를 해주신 김경란, 김두리, 김예지, 박환희 선생님들께 감사를 포함합니다.

The authors would like to thank Drs. Kyung-Ran Kim, Doo Ri Kim, Yeji Kim, and Hwanhee Park for cross-checking the data in the manuscript.

REFERENCES

- Fraser C, Riley S, Anderson RM, Ferguson NM. Factors that make an infectious disease outbreak controllable. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:6146-51.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
- Peak CM, Childs LM, Grad YH, Buckee CO. Comparing nonpharmaceutical interventions for containing emerging epidemics. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2017;114:4023-8.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
- Weber DJ, Rutala WA, Fischer WA, Kanamori H, Sickbert-Bennett EE. Emerging infectious diseases: focus on infection control issues for novel coronaviruses (severe acute respiratory syndrome-CoV and Middle East respiratory syndrome-CoV), hemorrhagic fever viruses (Lassa and Ebola), and highly pathogenic avian influenza viruses, A(H5N1) and A(H7N9). *Am J Infect Control* 2016;44:e91-100.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
- Park Y, Huh IS, Lee J, Kang CR, Cho SI, Ham HJ, et al. Application of testing-tracing-treatment strategy in response to the COVID-19 outbreak in Seoul, Korea. *J Korean Med Sci* 2020;35:e396.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
- Haber MJ, Shay DK, Davis XM, Patel R, Jin X, Weintraub E, et al. Effectiveness of interventions to reduce contact rates during a simulated influenza pandemic. *Emerg Infect Dis* 2007;13:581-9.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
- World Health Organization. Draft landscape and tracker of COVID-19 candidate vaccines [Internet]. Geneva: WHO; 2021 [cited 2021 Mar 12]. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>.
- Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 2020;395:565-74.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
- Naqvi AAT, Fatima K, Mohammad T, Fatima U, Singh IK, Singh A, et al. Insights into SARS-CoV-2 genome, structure, evolution, pathogenesis and therapies: Structural genomics approach. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 2020;1866:165878.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)

9. Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veesler D. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. *Cell* 2020;181:281-292.e6.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
10. Sternberg A, Naujokat C. Structural features of coronavirus SARS-CoV-2 spike protein: targets for vaccination. *Life Sci* 2020;257:118056.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
11. Huang Y, Yang C, Xu XF, Xu W, Liu SW. Structural and functional properties of SARS-CoV-2 spike protein: potential antiviral drug development for COVID-19. *Acta Pharmacol Sin* 2020;41:1141-9.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
12. Tian X, Li C, Huang A, Xia S, Lu S, Shi Z, et al. Potent binding of 2019 novel coronavirus spike protein by a SARS coronavirus-specific human monoclonal antibody. *Emerg Microbes Infect* 2020;9:382-5.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
13. Walsh EE, Frenck RW Jr, Falsey AR, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, et al. Safety and immunogenicity of two RNA-based COVID-19 vaccine candidates. *N Engl J Med* 2020;383:2439-50.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
14. Jackson LA, Anderson EJ, Roupael NG, Roberts PC, Makhene M, Coler RN, et al. An mRNA vaccine against SARS-CoV-2 - Preliminary report. *N Engl J Med* 2020;383:1920-31.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
15. Folegatti PM, Ewer KJ, Aley PK, Angus B, Becker S, Belij-Rammerstorfer S, et al. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2020;396:467-78.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
16. Sadoff J, Le Gars M, Shukarev G, Heerwegh D, Truyers C, de Groot AM, et al. Interim results of a phase 1-2a trial of Ad26.COV2.S COVID-19 vaccine. *N Engl J Med* 2021;NEJMoa2034201.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
17. World Health Organization. Status of COVID-19 vaccines within WHO EUL/PQ evaluation process [Internet]. Geneva: WHO; 2021 [cited 2021 Mar 16]. Available from: https://extranet.who.int/pqweb/sites/default/files/documents/Status_COVID_VAX_10March2021.pdf.
18. Humphreys IR, Sebastian S. Novel viral vectors in infectious diseases. *Immunology* 2018;153:1-9.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
19. Dai L, Gao GF. Viral targets for vaccines against COVID-19. *Nat Rev Immunol* 2021;21:73-82.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
20. Krammer F. SARS-CoV-2 vaccines in development. *Nature* 2020;586:516-27.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
21. Pichichero ME. Understanding messenger RNA and other SARS-CoV-2 vaccines [Internet]. Parsippany: MD Edge; 2020 [cited 2021 Mar 28]. Available from: <https://www.mdedge.com/hematology-oncology/article/233491/coronavirus-updates/understanding-messenger-rna-and-other-sars>.
22. Corbett KS, Edwards DK, Leist SR, Abiona OM, Boyoglu-Barnum S, Gillespie RA, et al. SARS-CoV-2 mRNA vaccine design enabled by prototype pathogen preparedness. *Nature* 2020;586:567-71.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
23. Corbett KS, Flynn B, Foulds KE, Francica JR, Boyoglu-Barnum S, Werner AP, et al. Evaluation of the mRNA-1273 Vaccine against SARS-CoV-2 in Nonhuman Primates. *N Engl J Med* 2020;383:1544-55.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
24. Antrobus RD, Coughlan L, Berthoud TK, Dicks MD, Hill AV, Lambe T, et al. Clinical assessment of a novel recombinant simian adenovirus ChAdOx1 as a vectored vaccine expressing conserved influenza A antigens. *Mol Ther* 2014;22:668-74.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
25. Zhang C, Zhou D. Adenoviral vector-based strategies against infectious disease and cancer. *Hum Vaccin Immunother* 2016;12:2064-74.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
26. Afrough S, Rhodes S, Evans T, White R, Benest J. Immunologic dose-response to adenovirus-vectored vaccines in animals and humans: a systematic review of dose-response studies of replication incompetent adenoviral vaccine vectors when given via an intramuscular or subcutaneous route. *Vaccines (Basel)* 2020;8:131.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
27. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine. *N Engl J Med* 2020;383:2603-15.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
28. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, et al. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *N Engl J Med* 2021;384:403-16.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)

29. Voysey M, Clemens SA, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet* 2021;397:99-111.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
30. Voysey M, Costa Clemens SA, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, et al. Single-dose administration and the influence of the timing of the booster dose on immunogenicity and efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine: a pooled analysis of four randomised trials. *Lancet* 2021;397:881-91.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
31. Sadoff J, Gray G, Vandebosch A, Cárdenas V, Shukarev G, Grinsztejn B, et al. Safety and efficacy of single-dose Ad26.COV2.S vaccine against COVID-19. *N Engl J Med*, in press 2021.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
32. Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee. COVID-19 vaccine Ad26.COV2.S sponsor briefing document [Internet]. Beers: Janssen; 2021 [cited 2021 Feb 21]. Available from: <https://www.fda.gov/media/146219/download>.
33. Muir KL, Kallam A, Koepsell SA, Gundabolu K. Thrombotic thrombocytopenia after Ad26.COV2.S vaccination. *N Engl J Med*, in press 2021.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
34. Schultz NH, Sørvoll IH, Michelsen AE, Munthe LA, Lund-Johansen F, Ahlen MT, et al. Thrombosis and thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. *N Engl J Med*, in press 2021.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
35. Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, Weisser K, Kyrle PA, Eichinger S. Thrombotic thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. *N Engl J Med*, in press 2021.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
36. European Medicines Agency. AstraZeneca's COVID-19 vaccine: EMA finds possible link to very rare cases of unusual blood clots with low blood platelets [Internet]. Amsterdam: EMA; 2021 [cited 2021 Mar 20]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/news/astrazenecas-covid-19-vaccine-ema-finds-possible-link-very-rare-cases-unusual-blood-clots-low-blood>.
37. European Medicines Agency. COVID-19 vaccine AstraZeneca: PRAC investigating cases of thromboembolic events - Vaccine's benefits currently still outweigh risks - Update [Internet]. Amsterdam: EMA; 2021 [cited 2021 Apr 1]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-vaccine-astrazeneca-prac-investigating-cases-thromboembolic-events-vaccines-benefits>.
38. Østergaard SD, Schmidt M, Horváth-Puhó E, Thomsen RW, Sørensen HT. Thromboembolism and the Oxford-AstraZeneca COVID-19 vaccine: side-effect or coincidence? *Lancet* 2021;397:1441-3.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
39. Mahase E. AstraZeneca vaccine: blood clots are “extremely rare” and benefits outweigh risks, regulators conclude. *BMJ* 2021;373:n931.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
40. Korea Disease Control and Prevention Agency. Resuming some pending AstraZeneca vaccinations from April 12th [Internet]. Cheongju: KDCA; 2021 [cited 2021 Apr 27]. Available from: http://www.kdca.go.kr/gallery.es?mid=a20503030300&bid=0004&b_list=9&act=view&list_no=145062&nPage=1&vlist_no_npage=1&keyField=&keyWord=&orderby=.
41. Centers for Disease Control and Prevention (US). CDC recommends use of Johnson & Johnson's Janssen COVID-19 vaccine resume [Internet]. Atlanta: CDC; 2021 [cited 2021 Apr 27]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/safety/JJUpdate.html>.
42. Pfizer. Studying the COVID-19 vaccine for children [Internet]. New York: Pfizer; 2021 [cited 2021 Apr 5]. Available from: <https://www.pfizer.com/science/clinical-trials/children>.
43. Pfizer. Pfizer-BioNTech announce positive topline results of pivotal COVID-19 vaccine study in adolescents [Internet]. New York: Pfizer; 2021 [cited 2021 Apr 17]. Available from: <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-biontech-announce-positive-topline-results-pivotal>.
44. Moderna. A COVID-19 vaccine study for children (Kidcove Study Trial ID: NCT04796896) [Internet]. Cambridge: Moderna; 2021 [cited 2021 Mar 31]. Available from: <https://connect.trialscope.com/studies/0e8fc8e6-5782-46fd-8b03-0994a5ad8b41>.
45. Moderna TX, Inc. A study to evaluate safety and effectiveness of mRNA-1273 vaccine in healthy children between 6 months of age and less than 12 years of age [Internet]. Bethesda: National Library of Medicine; 2021 [cited 2021 Mar 31]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04796896>.
46. National Institute for Health Research (UK). First children's COVID-19 vaccine trial open [Internet]. London: NIHR; 2021 [cited 2021 Mar 31]. Available from: <https://www.nihr.ac.uk/news/first-childrens-covid-19-vaccine-trial-open/26870>.

47. Janssen. Johnson & Johnson expands phase 2a clinical trial of COVID-19 vaccine candidate to include adolescents [Internet]. Beerse: Janssen; 2021 [cited 2021 Apr 27]. Available from: <https://www.jnj.com/johnson-johnson-expands-phase-2a-clinical-trial-of-covid-19-vaccine-candidate-to-include-adolescents>.
48. United Nations. World population prospects 2019: data query [Internet]. New York: UN; 2021 [cited 2021 Apr 14]. Available from: <https://population.un.org/wpp/DataQuery/>.
49. Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, Li YY, Qu J, et al. SARS-CoV-2 infection in children. *N Engl J Med* 2020;382:1663-5.
[CROSSREF](#)
50. Han MS, Choi EH, Chang SH, Jin BL, Lee EJ, Kim BN, et al. Clinical characteristics and viral RNA detection in children with coronavirus disease 2019 in the Republic of Korea. *JAMA Pediatr* 2021;175:73-80.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
51. Jiehao C, Jin X, Daojiong L, Zhi Y, Lei X, Zhenghai Q, et al. A case series of children with 2019 novel coronavirus infection: clinical and epidemiological features. *Clin Infect Dis* 2020;71:1547-51.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
52. Liu W, Zhang Q, Chen J, Xiang R, Song H, Shu S, et al. Detection of COVID-19 in children in early January 2020 in Wuhan, China. *N Engl J Med* 2020;382:1370-1.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
53. Qiu H, Wu J, Hong L, Luo Y, Song Q, Chen D. Clinical and epidemiological features of 36 children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Zhejiang, China: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2020;20:689-96.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
54. Choi SH, Kim HW, Kang JM, Kim DH, Cho EY. Epidemiology and clinical features of coronavirus disease 2019 in children. *Clin Exp Pediatr* 2020;63:125-32.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
55. American Academy of Pediatrics. Children and COVID-19: state-level data report [Internet]. Itasca: AAP; 2021 [cited 2021 Apr 2]. Available from: <https://services.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/children-and-covid-19-state-level-data-report/>.
56. Centers for Disease Control and Prevention (US). 2019-20 season's pediatric flu deaths tie high mark set during 2017-18 season [Internet]. Atlanta: CDC; 2021 [cited 2021 Mar 4]. Available from: <https://www.cdc.gov/flu/spotlights/2019-2020/2019-20-pediatric-flu-deaths.htm#:~:text=LinkedIn-,2019%2D20%20Season's%20Pediatric%20Flu%20Deaths%20Tie%20High,Set%20During%202017%2D18%20Season&text=August%2021%2C%202020%20%E2%80%93%20CDC%20today,for%20last%20season%20to%20188>.
57. Goodman B. Children likely the 'leading edge' in spread of COVID-19 variants [Internet]. New York: Medscape; 2021 [cited 2021 Apr 17]. Available from: <https://www.medscape.com/viewarticle/948584>.
58. Klass P, Ratner AJ. Vaccinating children against COVID-19 - The lessons of measles. *N Engl J Med* 2021;384:589-91.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
59. Anderson EJ, Campbell JD, Creech CB, Frenck R, Kamidani S, Munoz FM, et al. Warp speed for COVID-19 vaccines: Why are children stuck in neutral? *Clin Infect Dis* 2020;ciaa1425.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
60. Wong BLH, Ramsay ME, Ladhani SN. Should children be vaccinated against COVID-19 now? *Arch Dis Child* 2021;archdischild-2020-321225.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)

요약

2021년 3월 현재, 인류는 2019년 말부터 시작된 코로나바이러스 감염증-19(COVID-19)의 세계적 유행으로 인해 고통받고 있다. 2020년에는 messenger RNA (mRNA) 백신, 바이러스 벡터를 사용한 DNA 백신 등 새로운 플랫폼의 백신들이 긴급사용 승인을 받았고, 이후 대규모 접종이 이루어지기 시작하였다. 본 논문에서는 현재 전 세계적으로 가장 널리 사용되고 있는 COVID-19 백신들에 대하여 그 기전을 살펴보고, 임상시험 내용을 분석하여 효능과 안전성에 대한 자료를 정리하였고, 소아 청소년에 대한 백신 임상시험 상황 및 소아에서 고려할 점에 대하여 언급하였다.