

Comparison of COVID-19 Vaccines Introduced in Korea

Chang-Gun Lee^{1,*} and Dongsup Lee^{2,†,**}

¹Department of Medical Genetics, Ajou University School of Medicine, Suwon 16499, Korea

²Department of Clinical Laboratory Science, Hyejeon College, Hongseong 32244, Korea

The prevalence of SARS-CoV-2 led to inconsistent public health policies that resulted in COVID-19 containment failure. These factors resulted in increased hospitalization and death. To prevent viral spread and achieve herd immunity, the only safe and effective measure is to provide to vaccinates. Ever since the release of the SARS-CoV-2 nucleotide sequence in January of 2020, research centers and pharmaceutical companies from many countries have developed different types of vaccines including mRNA, recombinant protein, and viral vector vaccines. Prior to initiating vaccinations, phase 3 clinical trials are necessary. However, no vaccine has yet to complete a phase 3 clinical trial. Many products obtained "emergency use authorization" from governmental agencies such as WHO, FDA etc. The Korean government authorized the use of five different vaccines. The viral vector vaccine of Oxford/AstraZeneca and the Janssen showed effectiveness of 76% and 66.9%, respectively. The mRNA vaccine of Pfizer-BioNTech and Moderna showed effectiveness of 95% and 94.1%, respectively. The protein recombinant vaccine of Novavax showed an effectiveness of 90.4%. In this review, we compared the characteristics, production platform, synthesis principles, authorization, protective effects, immune responses, clinical trials and adverse effects of five different vaccines currently used in Korea. Through this review, we conceptualize the importance of selecting the optimal vaccine to prevent the COVID-19 pandemic.

Key Words: SARS-CoV-2, COVID-19, Clinical trial phases, Oxford/AstraZeneca COVID-19 vaccine, Johnson & Johnson Janssen COVID-19 vaccine, Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine, Moderna COVID-19 vaccine, Novavax COVID-19 vaccine

서론(Introduction)

중증 급성 호흡기 증후군 코로나바이러스-2(severe acute respiratory syndrome coronavirus-2, SARS-CoV-2)로 인한 질 환인 COVID-19 (coronavirus disease 2019) (Kim, 2020a)은 2022년 4월 20일 기준으로 전 세계적으로 5억 1천만명 이상 발생되었고 600만명 이상이 사망하였으며 치명률 (fatality rate)은 1.34%였다(World Health Organization, 2022). 우리나라의 경우 1,600만명 이상이 발생되었으며, 21,000명 이상이 사망하여 0.13%의 치명률을 나타내고 있다(Korea

Disease Control and Prevention Agency, 2022a).

세계적으로 200여개국 이상에서 COVID-19으로 인해 광범위한 사회적, 경제적, 그리고 문화적으로 심각한 피해를 초래하였으며, 심각한 인명손실, 생명과 생계에 심각한 혼란을 야기하는 등 모든 분야에서 지금까지 겪어 보지 못한 극심한 변화를 경험하였다(Tejaro and Farber, 2021). SARS-CoV-2 감염의 확산을 방지하고 정상적인 삶으로 돌아가기 위한 방안으로 정부에서는 집단 모임 금지, 상시 마스크의 착용, 개인간 거리두기, 그리고 손 씻기와 같은 개인위생 등의 사회적 통제와 개인적 방역수칙 등의 정책을 펼치고 있으나 가장 강력한 감염의 확산

Received: May 23, 2022 / Revised: June 9, 2022 / Accepted: June 10, 2022

*Post-Doctor, **Professor.

†Corresponding author: Dongsup Lee. Department of Clinical Laboratory Science, Hyejeon College, Hongseong 32244, Korea.

Tel: +82-41-630-5342, Fax: +82-41-630-5364, e-mail: eastern3547@naver.com

©The Korean Society for Biomedical Laboratory Sciences. All rights reserved.

©This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

방지 정책으로 SARS-CoV-2에 대한 백신(vaccine) 접종을 시행하고 있다. 백신은 인류 역사상 가장 성공적이며 비용 효율적인 건강 개입(health interventions) 중 하나로서, 세계보건기구(World Health Organization, WHO)에서는 "전 세계 백신 프로그램은 면역체계를 강화하여 전 세계의 건강과 경제에 중대한 도전을 야기하는 잠재적인 병원체로부터 숙주를 보호함으로써 매년 최대 200~300만명의 생명을 구한다"고 하였다(Greenwood, 2014). 백신의 접종(vaccination or immunization)은 적응면역(adaptive immunity)을 제공하며, 간단하고, 그리고 안전하여 가장 효과적인 의학적 접근방식이다. 백신의 접종은 의료체계의 사회 필수 기능의 유지, 사망자 감소, 그리고 지역사회 전파와 집단감염의 차단이라는 3가지 목표를 가지고 있다(Tejaro and Farber, 2021).

SARS-CoV-2에 대한 집단면역(population or herd immunity)을 형성하여 감염의 확산을 늦추고, 중증으로의 진행을 방지하여 사망자를 감소시키며 의료체계를 유지하기 위해 세계 각국에서는 정책적으로 백신을 접종하고 있다(Frederiksen et al., 2020). 하지만 이러한 정책은 변이(variation)가 심한 SARS-CoV-2와 같은 바이러스 감염에 대해서는 적용하는 것이 여전히 불분명하기 때문에 옳은 방법인지는 깊이 생각해 봐야 할 요소 중 하나이다.

일반적인 백신의 제조 플랫폼(platform)에 따른 유형에는 약독화 생백신(live attenuated vaccine), 불활성화/사백신(inactivated/killed vaccine), 이종 백신(heterologous vaccine), 독소이드 백신(toxoid vaccine), 비복제 바이러스 벡터 백신(replication-deficient viral vector vaccine), 단백질 재조합 백신(protein recombinant vaccine), DNA 기반 백신(DNA-based vaccine), 그리고 RNA 기반 백신(RNA-based vaccine) 등 다양한 제조방식이 있다(Tregoning et al., 2020).

백신 제조는 안전성과 유효성을 확인하기 위하여 승인을 받는 과정이 필요하며, 인간을 대상으로 3상의 백신 임상시험 단계(vaccine clinical trial phases)를 거친 후 백신 접종이 가능하다(Sharma et al., 2020). 제1상 임상시험(phase 1 clinical trial)은 인간에게 새로운 치료법이나 백신이 처음으로 시험될 때 20~80명의 건강한 참여자나, 가끔 암 말기 환자 중 지원자를 대상으로 안전성 검증 및 최대 허용량(maximum tolerated dose, MTD)을 결정하고, 부작용(adverse events) 등의 문제가 발현하는지, 그리고 목표로 하고 있는 신체부위로 백신의 효능이 충분히 전달되는지를 관찰하는 단계이다.

제2상 임상시험(phase 2 clinical trial)은 잠재적으로 백신

이 목표로 하는 조건을 가진 100~300명의 환자를 대상으로 질환 치료에 대한 유효성과 같은 임상 효과를 처음으로 관측하는 사전 검증 단계이다. 백신의 투여량(dosing levels)에 대한 적정 용량 및 용법을 결정할 수 있으며, 백신의 성과를 위해 플라시보(placebo)를 제공받은 환자군이나 기존에 치료를 받고 있는 다른 그룹의 환자군과의 비교를 진행할 수 있다. 또한 효율성을 판단하여 3상 진입 가능 여부 등을 판단한다.

제3상 임상시험(phase 3 clinical trial)은 가장 큰 임상시험이며 임상시험의 시간이 몇 년 이상 걸리는 단계로써, 제2상의 결과가 성공적이라면 다양한 국가와 인종을 대상으로 최소 수 백명~수 천명의 지원자를 대상으로 진행하며, 백신 사용 환자를 대상으로 안전성 및 유효성 검사를 통해 확증 임상시험(confirmatory clinical trial)을 하는 단계이다. 산출된 데이터를 바탕으로 백신의 효과적인 용량 수준 및 용법을 확증하며, 다른 질환이 있는 환자들을 대상으로 백신의 처방이 가능한지, 아니면 가능하지 못하는 이유를 확인하여 백신 접종의 이익에 대한 지식을 쌓고 그것들을 다른 위험과 비교한다. 제3상에서 효과가 확증되는 결과를 얻는다면 백신의 효과가 있는 것으로 간주하여 다양한 국가나 지역에 사용할 수 있도록 미국 식품의약품(Food and Drug Administration, FDA)이나 유럽의약품청(European Medicines Agency, EMA) 등과 같은 국가정부 기관에 규제 승인 신청(apply for approval)을 할 수 있다(Sharma et al., 2020).

제4상 임상시험(phase 4 clinical trial)은 시판 후 모니터링을 하는 조사과정(post-marketing surveillance, PMS)으로 유통과정에서 약의 효과와 부작용 등을 평가하고 개선점을 찾기 위한 단계로, 제3상에서 수행하지 못하는 장기간의 백신 효과를 확인할 수 있다(Sharma et al., 2020; Kesselheim et al., 2021).

SARS-CoV-2의 유전적, 구조적 특성을 이해하는 것은 효과적인 백신을 개발하기 위한 전제 조건으로 2020년 1월 중국에서 SARS-CoV-2의 유전적 배열이 최초로 밝혀졌다(Wu et al., 2020a). SARS-CoV-2는 외피를 보유한 단일 양성가닥 RNA 바이러스(enveloped single positive-strand RNA virus)로, 박쥐 코로나바이러스(bat coronavirus, RaTG-13), 중증 급성 호흡기 코로나바이러스(SARS-CoV), 그리고 중동 호흡기 증후군 코로나바이러스(Middle East respiratory syndrome coronavirus, MERS-CoV)와 각각 96%, 80%, 그리고 50% 유전적 서열 상동성(sequence identities)을 보였다(Zhou et al., 2020; Song et al., 2020).

SARS-CoV-2는 26~35 kb의 genome을 보유하고 있으며 구조 단백질(structural proteins)로는 외피 단백질(envelope protein, E 단백질), 막 단백질(membrane protein, M 단백질), 뉴클레오캡시드 단백질(nucleocapsid protein, N 단백질), 그리고 스파이크 당단백질(spike glycoprotein, S 단백질)을 보유하고 있다(Wu et al., 2020b). E 단백질과 M 단백질은 주로 바이러스의 조립(assembly), 발아(budding), 그리고 비리온 형태 형성(virion morphogenesis)에 관여하며, N 단백질은 바이러스 genome RNA와 결합하여 뉴클레오캡시드(nucleocapsid)를 생성한다(Wu et al., 2020b; Kim and Lee, 2020b). S 단백질은 표면 당단백질(surface glycoprotein)로 약 40 삼량체(trimers)를 형성하며, S1과 S2의 2개의 기능성 소단위(functional subunits)를 이용하여 숙주의 세포막을 통한 수용체 결합(receptor binding)과 막 융합에 중요한 역할을 한다. S1 소단위는 숙주세포 표면의 angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) 수용체와 직접적으로 상호작용하는 수용체 결합 도메인(receptor-binding domain, RBD)을 포함하고 있는 반면, S2 소단위는 바이러스 세포막과 숙주 세포막 사이에 융합을 담당하는 구조적 루프(structural loop)를 포함하고 있다. 이는 결과적으로 바이러스 genome RNA가 세포질 내로 방출되어 숙주세포에 침투할 수 있도록 기여한다. 특히 ACE2 숙주세포 수용체와 함께 세포 세린 단백질분해효소(serine protease)인 TMPRSS2는 S 단백질 프라이밍(priming)에 관여하며, 이 보조인자(cofactor)는 바이러스 침입 억제제로 사용 가능한 항바이러스 표적(antiviral target)으로 이용되고 있다(Turonova et al., 2020; Walls et al., 2020; Choi and Lee, 2021).

현재 임상시험 중인 COVID-19 백신의 플랫폼은 주요 항원으로서 S 단백질을 표적(target)으로 하여 T 세포와 B 세포의 면역반응에 초점을 맞추고 있다. T 세포, 특히 CD4+ T 세포(helper T cell, 도움 T 세포)는 사이토카인(cytokine)의 생성을 통한 면역반응(immune responses)에 관여하며, 사이토카인의 증가는 질병의 악화와 관련이 있다(Huang et al., 2020). T 세포 반응은 다른 코로나바이러스 감염에서도 강력하게 유도되긴 하지만 일반적으로 S 단백질에 비해 N 단백질이 더 보존되고 재결합 빈도가 낮기 때문에 이를 표적으로 하는 백신 개발이 이루어지고 있다는 점이 COVID-19 백신과의 큰 차이점이다(Sharma et al., 2020). B 세포에 의한 체액성 면역반응(humoral immune response)은 감염 후기 단계에서 중추적인 역할을 하며, 재감염(reinfection)을 억제하는데 도움이 된다. SARS-CoV-2의 경우에는 감염 첫 7일 동안에는 항체가 나타나

지 않았으나 감염 후 2주에서 3주 동안 증가하는 양상을 나타내었다(Huang et al., 2020).

백신 제조 플랫폼에 따른 대표적인 COVID-19 백신으로 비복제 바이러스 벡터 백신(non-replicating viral vector vaccine)에는 영국의 옥스포드/아스트라제네카(Oxford/AstraZeneca) 백신, 미국의 얀센(Janssen) 백신, 중국의 캔시노(CanSino) 백신, 그리고 최초의 COVID-19 백신인 러시아의 스푸트니크 V 백신(Sputnik vaccine)이 있으며, 불활성화/사백신(inactivated/killed vaccine)으로 중국의 시노팜(Sinopharm) 백신과 시노백(Sinovac) 백신이 있다. mRNA 백신에는 미국의 화이저-바이오텍(Pfizer-BioNTech) 백신과 모더나(Moderna) 백신이 있고, 단백질 재조합 백신(protein recombinant vaccine)으로는 미국의 노바백스(Novavax) 백신이 있다. 각 백신들은 저마다의 특징이 있으며, 이에 대한 효율성 및 부작용 등에 대한 이해가 필요하다(Frederiksen et al., 2020; Tregoning et al., 2020). 지금까지 COVID-19 백신의 개발과정은 긴급을 요하기 때문에 사전 임상과정을 생략하고, 1, 2차 임상실험을 6개월 여 기간 동안 시행하여 긴급사용승인(emergency use authorization, EUA)을 신청하였으며, 3차 임상실험은 실제 접종으로 수행하였다. 하지만 2022년 4월 1일까지 3상 시험을 끝낸 백신은 아직까지 없다.

우리나라에 도입되어 접종되고 있는 COVID-19 백신은 비복제 바이러스 벡터 백신(non-replicating viral vector vaccine)으로는 옥스포드/아스트라제네카 COVID-19 백신(Oxford/AstraZeneca COVID-19 vaccine, 아스트라제네카 백신)과 존슨 앤 존슨사의 얀센 COVID-19 백신(Johnson & Johnson, Janssen COVID-19 vaccine, 얀센 백신)의 2종류이고, mRNA 백신으로는 화이저-바이오텍 COVID-19 백신(Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine, 화이저 백신)과 모더나 COVID-19 백신(Moderna COVID-19 vaccine, 모더나 백신)의 2종류이다. 그리고 단백질 재조합 백신(protein recombinant vaccine)인 노바백스 COVID-19 백신(Novavax COVID-19 vaccine, 노바백스 백신)의 1종류를 도입하여 현재 총 5종류의 백신을 접종하고 있다. 각 백신에 따른 일반적인 특징은 Table 1과 같다.

2022년 4월 13일 우리나라의 백신 접종현황으로 1차 접종은 87.7%, 2차 접종은 86.7%, 3차 접종은 64.2%, 그리고 4차 접종은 0.6%로 100명당 236.3회 접종되었으며, 각 제조회사 별 백신의 접종율을 Table 2에 수록하였다(Korea Disease Control and Prevention Agency, 2022b) (Table 2). 이러한 높은 접종율에도 불구하고 충분한 임상시험을

Table 1. Comparison among general characteristics of AZ, Janssen, Pfizer, Moderna and Novavax vaccine

Manufacturer	Oxford-AstraZeneca vaccine	Janssen vaccine	Pfizer vaccine	Moderna vaccine	Novavax vaccine
Trade name	Covishield or Vaxzevria	Jcovden	Comirnaty	Spikevax	Covovax or Nuvaxovid
Code name	AZD1222 (ChAdOx1-S)	JNJ-78436735 (Ad26.COV2-S)	BNT162	mRNA-1273	NVX-CoV2373
Platform	Viral vector	Viral vector	mRNA	mRNA	Protein recombinant
Age for vaccination	18 years and older	18 years and older	12 years and older	18 years and older	18 years and older
Composition	Multidose vial	Multidose vial	Multidose vial	Multidose vial	Prefilled syringe
Number doses/ interval dose	2/8~12 weeks	1	2/21 days	2/28 days	2/21 days
Dose volume/site	0.5 mL/IM	0.5 mL/IM	dilute 0.3 mL/IM	0.5 mL/IM	0.5 mL/IM
Storage temperature/period	2~8°C/6 months	-25 ~ -15°C/ 24 months	-90 ~ -60°C/ 6 months	-25 ~ -15°C/ 7 months	2~8°C/5 months
Distribution temperature/period	2~8°C/6 months	2~8°C/3 months	-90 ~ -60°C/ 6 months or 2~8°C/31 days	2~8°C/30 days	2~8°C/5 months
Expiry date after opening	~30°C/6 hours	2~8°C/6 hours, 9~25°C/3 hours	2~25°C/6 hours after dilution	2~25°C/6 hours	2~8°C

Data from Korea Disease Control and Prevention Agency

Abbreviation: AZ, Oxford/AstraZeneca; IM, intramuscular injection; modRNA, nucleoside-modified mRNA

Table 2. The vaccination rates of the 5 types introduced in Korea

Types of vaccines	Total vaccination	1st vaccination	2nd vaccination	3rd vaccination	4th vaccination
AZ	20,348,861	11,097,349	9,251,383	129	
Janssen	1,508,943	1,482,648		26,294	1
Pfizer	74,476,416	25,316,750	26,879,676	21,988,735	291,255
Moderna	24,179,633	6,765,729	6,589,498	10,802,039	22,367
Novavax	216,781	106,644	67,173	42,928	36
Total	120,730,634	44,769,120	42,787,730	32,860,125	313,659

Data from Korea Disease Control and Prevention Agency. April 14th, 2022

In the case of the Janssen vaccine, it is considered that the vaccination has been completed at the 1st vaccination and the 3rd vaccination is considered to be a booster shot

Abbreviation: AZ, Oxford/AstraZeneca COVID-19 vaccine; Pfizer, Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine

거치지 않고 제조되었기 때문에 안전성과 효능에 대한 불신, 그리고 부작용 등 여러 가지 상황으로 인해 불안감은 상당히 높은 편이다.

2022년 3월 31일 질병관리청 코로나 19 예방 접종 센터에서 보고된 우리나라에서 발생한 COVID-19 백신의 예방 접종 이후 흔하게 나타나는 이상반응을 분석한 결과 발열 39°C 이상, 접종부위 통증 3일 이상, 부기 10 cm 이상, 발적, 구토 하루 3회 이상, 메스꺼움, 근육통, 두통,

관절통, 피로가 대표적이었으며 알러지 발생 중 하나를 만족해야 하는 가벼운 국소 이상반응인 경증 의심사례는 446,480건, 아나필락시스 쇼크(anaphylaxis shock) 의심사례는 1,945건, 질병관리청에서 기준을 정한 중환자실 입원, 생명 위중, 영구장애 등 특별 관심 이상반응(adverse event special interest, AESI)인 중대한 이상반응의 경우 14,514건, 사망은 1,508명이었다. 우리나라에 도입된 백신 별 이상 반응 건수는 Table 3에 수록하였다(Korea Disease Control

Table 3. The number of adverse events by vaccines introduced in Korea

	Total cases	Mild adverse events	Anaphylaxis shock	AESI	Deaths
AZ	109,486	103,830 (94.83%)	331 (0.30%)	4,894 (4.47%)	431 (0.39%)
Janssen	8,847	8,444 (95.44%)	54 (0.61%)	335 (3.79%)	14 (0.16%)
Pfizer	235,444	225,998 (95.99%)	1,260 (0.54%)	7,344 (3.12%)	842 (0.36%)
Moderna	110,288	107,841 (97.78%)	292 (0.26%)	1,938 (1.76%)	217 (0.20%)
Novavax	382	367 (96.07%)	8 (2.09%)	3 (0.79%)	4 (1.05%)
Total	464,447	446,480 (96.13%)	1,945 (0.42%)	14,514 (3.13%)	1,508 (0.32%)

Data from Korea Disease Control and Prevention Agency. March 31st, 2022.

Abbreviation: AESI, adverse event special interest; AZ, Oxford/AstraZeneca COVID-19 vaccine; Pfizer, Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine

and Prevention Agency, 2022c). 이 리뷰 논문(review article)에서는 우리나라에 도입되어 투여된 5가지의 COVID-19 백신의 기본정보와 특성, 제조 원리, 백신 투여에 따른 면역작용, 승인, 감염예방 효과, 백신에 대한 임상시험, 그리고 부작용 등 지금까지 연구와 실험을 통해 밝혀진 내용을 바탕으로 각 COVID-19 백신을 분석하여 백신에 대한 이해를 높이고자 하였다.

본론(Main issue)

1. 바이러스 벡터 백신(viral vector vaccines)

목적 항원의 유전자(target gene)를 재조합(recombination)한 후 세포운반체(carrier)로 다른 바이러스를 벡터로 이용하는 백신 제조 플랫폼의 한 유형이다. 많은 연구로 검증되어진 바이러스를 이용하기 때문에 목적 유전자를 세포로 안정적으로 전달할 수 있으며 목적 항원에 대한 항체를 효과적으로 형성하고, 보관과 유통이 편리하다는 장점이 있다(Anderson et al., 2000). 제조 기법의 기초 기술은 1980년대에 개발되었으나 대규모의 임상시험이 진행된 바가 없었기 때문에 COVID-19에 이르러 처음으로 개발방식이 시도된 백신이다. SARS-CoV-2에 대한 백신은 아데노바이러스(adenovirus)를 벡터(vector)로 이용하였기 때문에 아데노바이러스 자체가 외부 항원으로 작용하여 이에 대한 면역이 생성되어 2차 및 3차 접종을 하였을 경우 갈수록 백신의 효능이 감소한다는 한계점이 있다. 또한 아직까지 알려지지 않은 백신의 부작용에 대한 잠재적 위험성으로 남아 있다(Nunneley, 2020).

1.1. 옥스포드/아스트라제네카 코로나19 백신(Oxford/AstraZeneca COVID-19 vaccine)

영국의 옥스포드 대학(Oxford University)과 스웨덴의 제

약회사이지만 백신 개발의 경험이 전혀 없었던 아스트라제네카(AstraZeneca) 사가 공동으로 개발한 COVID-19 백신이다. 아스트라제네카와 공동 개발하기 전에 옥스포드 대학 산하의 제너 연구소(The Jenner Institute)에서는 MERS-CoV에 대한 백신(ChAdOx1-MERS)을 개발하고 있었으며, 제1상 임상시험 진행 중에 있었다. 하지만 그 와중에 COVID-19이 발생하여 전 세계적인 팬데믹 상황이 되고 SARS-CoV-2의 유전자 염기서열이 밝혀지면서 개발 중이었던 아데노바이러스 벡터(adenovirus vector) 안의 유전자 염기서열을 MERS-CoV에서 SARS-CoV-2로 변경하여 개발하게 되었다. 옥스포드 대학에서 아스트라제네카사와 공동 개발하기 전 코드명은 ChAdOx1-nCoV-19이었으며, 공동 개발명은 AZD1222이다.

이 백신의 장점으로는 mRNA 백신에 비해 보관과 운송이 편리하고 기존의 백신 생산시설에서도 염기서열만 제공받으면 생산이 가능하다는 점이다. 백신의 제조 비용은 약 US 3~4달러로 접종 가격 또한 다른 백신에 비해 상당히 저렴하기 때문에 저소득 국가에서는 아스트라제네카 백신의 의존도가 높다.

1.1.1. 백신 제조 원리

바이러스 벡터는 인간에게는 증상이 나타나지 않고 침팬지에게만 호흡기 감염을 유발하는 아데노바이러스에서 복제에 필요한 유전자 일부를 삭제한 변형된 비복제 침팬지 아데노바이러스(modified, non-replication chimpanzee adenovirus Oxford, ChAdOx1)를 사용하였다(Voysey et al., 2021a; van Doremalen et al., 2020).

벡터 안에 SARS-CoV-2의 재조합 S 단백질(recombinant spike protein)의 전체 유전자 염기서열(full gene sequence)을 삽입한 후 벡터를 통해 세포 내에 전달되면 감염된 세포에서 S 단백질을 발현하여 도움 T 세포가 면역반응을 유

발하거나, 또는 항원제시세포(antigen presenting cell, APC)가 백터인 아데노바이러스를 포식하여 항원제시를 하면 도움 T 세포가 이를 인식하여 면역 형성을 유도하는 방식으로 개발되었다(Voysey et al., 2021a; van Doremalen et al., 2020). 아데노바이러스 백터는 다양한 세포를 감염시켜 세포독성 T 세포(cytotoxic T cell)의 면역반응을 유발할 수 있고, 돌연변이의 위험이 낮으며, 면역증강 보조제(adjunct)의 사용 없이 면역원성(immunogenicity)을 증가시킬 수 있어 다양한 유전자의 전달 매개체로써 가장 많이 활용되고 있다(Anderson et al., 2000). 하지만 바이러스 백터 자체에도 면역반응이 형성되어 접종 횟수가 증가하면 면역력이 저하되는 단점이 있기 때문에 옥스포드 대학에서는 인간 아데노바이러스(human infected adenovirus)가 아닌 침팬지 아데노바이러스(chimpanzee infected adenovirus)를 사용하여 면역원성을 높이는 방향으로 개발하게 되었다.

1.1.2. 승인

옥스포드 대학에서는 세계를 대상으로 한 공급, 균등성, 그리고 저소득과 중간소득 국가에 대한 확정배분(commitment)을 목표로 하였기 때문에 아스트라제네카와는 백신으로 인한 경제적 이익을 얻을 수 없는 비영리 백신(nonprofit vaccine)을 조건으로 계약을 하였고, 결국 전 세계가 그 혜택을 받게 되었다.

2021년 12월 30일 영국에서 처음으로 EUA를 받았으며 2021년 1월 4일 첫 번째 백신이 접종되었다(James and Nick, 2020). 이후 총 35개국에서 긴급사용승인, 조건부 허가(추가적으로 임상시험의 결과를 제출하는 조건으로 허가), 그리고 특례승인(접종대상에서는 제외)을 받았으며 우리나라에서는 2021년 2월 26일 조건부 허가를 받았다. 2021년 1월까지 전 세계 170여개국 이상에 아스트라제네카 백신 25억 도스(dose) 이상 출시되었다(Department of Health and Social Care, 2022).

1.1.3. 주요 임상시험(clinical trials)과 COVID-19 감염 예방 효과

아스트라제네카 백신은 WHO에서 COVID-19 백신의 선두 주자라는 평가를 받으며 MERS-CoV에 대한 시험을 함께 인정받아 제1상 임상시험을 거치지 않고 동물실험 후 곧바로 1/2상 임상시험에 돌입하였으며, 타 백신 제조사 보다 가장 빠른 2020년 5월말 임상 2/3 상에 진입하였다.

제1/2 임상시험 결과는 조기 승인을 위해 중간실험 결

과를 "AZD1222 vaccine met primary efficacy endpoint in preventing COVID-19"란 제목으로 언론을 통해 발표하였다. 1차에 비해 2차 접종 후 훨씬 다량의 중화항체가 생성되어 백신으로서의 효과를 입증하였으며, 일반적인 가벼운 부작용만 나타났고 심각한 부작용은 나타나지 않았다. 하지만 아데노바이러스를 백터로 사용하였기 때문에 아데노바이러스에 대한 항체도 형성되어 백신 2차 접종 시 항체 형성에 대한 방해 요인이 될 수 있다고 언급하였다. 총 백신의 효능은 70%로 나타났다(Folegatti et al., 2020).

Voysey 등에 의한 실험에 의하면 일부 백신 접종자들에게서는 횡단성 척수염(transverse myelitis), 40°C 이상의 고열(fever), 그리고 대조군에서는 용혈성 빈혈(hemolytic anemia) 등의 심각한 부작용이 발생하였지만 사망자는 없었다고 보고되었으며, 심각한 부작용(serious adverse event)의 통계율은 0.7%였다(Voysey et al., 2021b). 9월 9일 AZD1222 백신 2차 접종 받은 영국인이 접종 14일 후 횡단성 척수염이 발생되어 임상시험이 중단되었는데 FDA에 이에 대한 보고를 하지 않았기 때문에 백신의 신뢰도가 하락하였으며, 아스트라제네카에서는 55개의 임상시험을 더 하는 것으로 결론지었지만 결국 FDA의 승인을 받지 못하였다(Voysey et al., 2021a). 그 후 영국의 독립조사기구에서 횡단성 척수염과 백신은 무관하다고 결론을 내리면서 임상시험을 계속하게 되었지만 결과적으로는 화이저의 BNT162b2가 영국 내에서 먼저 긴급사용승인을 통과하게 되었다.

제2/3상 임상시험에서는 표준용량(standard-dose)을 2회 접종으로 과정(protocol)을 수정하였다. 연령별로 다양한 그룹을 시험하였으며, 백신의 효능은 76%로 나타났다. 1차 접종 후 부작용은 심각하지 않았지만 추가 접종 이후에 더 많고 다양한 부작용이 나타났다(Ramasamy et al., 2021).

1.1.4. 부작용(adverse effects)

임상시험에서 가장 흔한 부작용은 두통(headache), 구토(vomiting), 설사(diarrrhea), 발열(fever), 부종(swelling), 주사부위 통증과 발적(injection-site pain and redness), 오심(nausea), 그리고 낮은 혈소판 수치(low levels of blood platelets) 등으로 경미하였으며, 접종 후 며칠 후에는 사라졌다. 매우 드문 경우(10만명 당 1명)로 낮은 혈소판 양과 함께 혈전(thrombus, blood clots)이 증가하는 사례도 있었으며 약 1%는 림프절 증대(enlarged lymph nodes), 식욕 감소(decreased appetite), 현기증(dizziness), 졸음(sleepiness), 발

한(sweating), 복통(abdominal pain), 가려움(itching), 그리고 발진(rash) 등이 발생하였다(Ramasamy et al., 2021).

접종 후 발생한 심각한 부작용(serious adverse events)으로는 혈전색전성 질환(thromboembolic events), 혈소판 감소증을 동반한 혈전증(thrombosis with thrombocytopenia syndrome, TTS), 헤파린 유도 혈소판 감소증(heparin-induced thrombocytopenia), 자가면역 헤파린 유도 혈소판 감소증(autoimmune heparin-induced thrombocytopenia), 모세혈관 누출 증후군(capillary leak syndrome), 심근염(myocarditis), 심막염(pericarditis), 아나필락시스(anaphylaxis), 그리고 Guillain-Barré 증후군(Guillain-Barré syndrome)이 확인되었다. 특히 TTS는 젊은 여성 접종자에게서 주로 발생하였다(Greinacher et al., 2021). 아나필락시스는 영국에서 500만 건의 접종 시 41건의 사례로 유럽 의약품청(EMA)에서 보고되었다. Guillain-Barré 증후군은 매우 드문 부작용으로 백신의 정보에 경고를 추가하게 되었다. 90세 이상의 노인에서는 면역노화(immunosenescence)로 인하여 백신의 효과가 현저히 감소하였으며, 모세혈관 누출 증후군을 앓고 있는 환자에게 투여할 시에는 일부 치명적인 결과를 초래하였기 때문에 사용을 권장하지 않는다(Greinacher et al., 2021; European Medicines Agency, 2021a). 스페인 등의 일부 국가에서는 젊은 층에게 나타났던 매우 드문 부작용에 대한 우려로 노인 층에게는 사용을 제한하였다(The Guardian, 2021a).

1.2. 존슨 앤 존슨 얀센 COVID-19 백신(Johnson & Johnson, Janssen COVID-19 vaccine)

미국의 제약회사인 존슨 앤 존슨(Johnson & Johnson)사와 계열사인 얀센(Janssen)사가 개발한 COVID-19 백신으로, 우리나라에서 아스트라제네카 백신과 화이자 백신에 이어 3번째로 접종이 승인된 COVID-19 백신이다. 백신 제조 플랫폼은 아스트라제네카 백신과 마찬가지로 바이러스 벡터를 이용하였고, 다른 COVID-19 백신과의 가장 큰 차이점은 접종 횟수가 1회로 접종 후 약 14일 이후부터 예방 효과가 나타난다는 점이다(Centers for Disease Control and Prevention, 2021a).

1.2.1. 백신 제조 원리

아스트라제네카 백신의 제조 플랫폼과 같은 바이러스 벡터방식으로, 아스트라제네카 백신과의 차이점은 인간에게 결막염(conjunctivitis)을 유발하는 인간 아데노바이러스(human adenovirus-D26, Ad26)를 벡터로 사용하였다는

점이다. 비복제 Ad26에 SARS-CoV-2의 변형된 S 단백질의 유전자를 포함하여 제조하였다(U.S. Food and Drug Administration, 2021a). 아스트라제네카 백신과 마찬가지로 획득면역이 유발되는데, 인체에 주입된 백신 내의 아데노바이러스가 대식세포와 같은 항원제시세포에 의해 포식된 후 S 단백질 항원을 세포막에 제시하면 도움 T 세포가 인식하여 B 세포를 활성화시켜 항체가 생성되는 체액성 면역반응을 유발한다.

1.2.2. 승인

2021년 2월 27일 FDA에 의해 긴급사용승인신청을 받았으며(U.S. Food and Drug Administration, 2021b), 전 세계적으로 우리나라를 비롯하여 110개국에서 사용승인이 되었다. 2020년 12월 8일 영국에서 세계 최초로 접종이 시작되었으며 우리나라에서는 2021년 4월 10일부터 30세 이상의 예비군, 민방위 대원, 군 관련 종사자 등을 우선 접종 대상으로 접종을 시작하였다.

1.2.3. 주요 임상시험(clinical trials)과 COVID-19 감염 예방 효과

2021년 1월 29일 보고에 의하면 백신 접종 1회를 투여하였을 때 28일 후 예방 효과는 66%, 심각한 증상의 예방은 85%, 그리고 입원이나 사망을 예방하는 데 100%의 효과가 있으며, 1회 투여로 최소 6개월 동안 예방 효과가 있다고 발표하였다(Salzman, 2021). 1회 접종에 비해 2회 접종 시 더 높은 예방능력을 보이지만, 2차 접종 시 아스트라제네카와 마찬가지로 벡터인 아데노바이러스에 대한 항체로 인해 SARS-CoV-2에 대한 백신의 효능이 저하되는 단점이 있다.

1.2.4. 부작용(adverse effects)

2021년 4월 21일까지 CDC의 백신 부작용 보고 시스템(Vaccine Adverse Events Reporting System, VAERS)의 보고 결과 798만회가 투여된 시점에서 97%가 심각한 부작용이 없었다고 발표하였다(Shay et al., 2021). 부작용의 대부분은 경미하거나 중간 정도였고, 접종 2~3일만에 회복되었다. 가장 흔한 부작용은 주사부위 통증과 발적, 피로(fatigue), 두통, 근육통(myalgia), 오한(chill), 발열, 오심 등이었다(Shay et al., 2021). 매우 드물지만 TTS와 Guillain-Barré 증후군의 사례 같은 치명적인 부작용(대부분 50대 미만의 성인 여성에게서 발생)으로 인해 CDC와 FDA에서 일시적으로 사용을 중단하고 mRNA 백신을 우선적으

로 접종할 것을 권고하였다(MacNeil et al., 2021).

그 후에도 아나필락시스를 포함한 알러지(allergy) 반응이 접종 후 1시간 이내에 발생하기도 하였으며, 4명 중 3명이 사망하는 심각한 부작용인 뇌정맥동혈전증도 보고되었다(Cines and Bussel, 2021). 또한 Guillain-Barré 증후군도 발생할 수 있을 가능성을 배제하지 못하여 제품 정보에 경고를 추가하였다. 결국 2022년 5월 CDC는 이로 인한 심각한 부작용으로 인해 얀센 백신을 18세 이하에게 접종을 금지하였다(U.S. Food and Drug Administration, 2022).

2. mRNA 백신(mRNA vaccines)

SARS-CoV-19에 대하여 최초로 도입된 제조 플랫폼 백신으로 화이저 백신과 모더나 백신이 있다. mRNA 백신 플랫폼 기법은 15년 전부터 여러 바이오 회사에서 인플루엔자 바이러스(influenza virus), 지카 바이러스(zika virus, ZIKV), 광견병 바이러스(rabies virus) 등을 대상으로 연구되고 있었으며, 병원체의 유전자 염기서열(target gene sequence)만 밝혀지면 신속하고 간단하게 제조할 수 있고 백신의 개발기간을 단축할 수 있다는 장점 때문에 향후 새로운 유행병이나 아직 완성되지 못한 병원체에 대한 백신의 제조에 빠르게 인류가 대응할 수 있는 기술로 각광받아왔다. 모더나사의 경우 표적항암치료제로서 mRNA에 대한 제조 기술을 이미 갖추고 있었기 때문에 SARS-CoV-19에 대한 백신을 48시간 만에 설계(design)하였다.

mRNA 백신은 DNA 백신이나 다른 백신들에 비해 설계가 쉽고 제조가 빠르며, 또한 전통적인 백신 제조법인 사백신이나 생백신과 같이 항원을 직접적으로 인체에 주입하는 것이 아니기 때문에 감염의 위험성이 없어 인체에 무해하고 단백질이 형성된 후 소멸되는 장점이 있다. 하지만 RNA 자체의 불안정한 구조로 인해 면역의 발생이 다소 비효율적이고, 쉽게 변질되거나 파괴되며, 환경에 취약하여 -90 ~ -70°C로 저장하여야 하고 운송, 물류 및 보관이 상당히 어렵다는 단점이 있다(Zhang et al., 2019). 전달체로 사용되는 지질나노입자(lipid nanoparticle, LNP)는 약 100 nm의 크기로 SARS-CoV-2의 S 단백질 mRNA를 캡슐화(encapsulated)하여 보호하고 세포 내부로 도입(cell entry)되는 것을 돕는 반면 알러지가 유발될 수도 있으며, 항원의 mRNA가 도입된 세포는 면역세포(세포독성 T 세포)에 의해 공격을 받을 수 있기 때문에 자가면역질환이 있는 환자에게 취약하다(Walsh et al., 2020).

면역반응의 원리는 SARS-CoV-19의 S 단백질에 대한 mRNA를 제조하여 전달체인 LNP에 삽입 후 인체에 주

입하면 세포 내로 mRNA가 이동되어 세포 내에서 S 단백질의 번역(translation) 과정을 거쳐 세포막에 발현되며 도움 T 세포로부터 기억 B 세포(memory B cell)의 반응이 활성화되어 면역작용을 유도한다(Goel et al., 2021).

2.1. 화이저-바이오엔텍 COVID-19 백신(Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine)

독일의 생명공학 기업인 바이오엔텍사가 미국의 제약 회사인 화이저와 공동 개발한 COVID-19 백신이다. 개발명은 BNT162b2이며, 국제일반명(international nonproprietary name, INN)은 tozinameran, 그리고 제품명은 Corminaty (COVID-19, community and immunity)이다(European Medicines Agency, 2022a).

2.1.1. 백신 제조 원리

SARS-CoV-2의 표면에서 발견되는 S 단백질의 전체 길이(full-length)의 돌연변이 형태를 암호화하는 변형된 nucleoside-modified mRNA (modRNA)를 사용하였으며, modRNA 염기서열은 4,284 뉴클레오타이드이다(Gaebler and Nussenzweig, 2020).

2.1.2. 승인

2020년 12월 2일, 영국은 화이저 백신에 대한 긴급사용 승인을 했으며, 이는 유럽 최초의 백신 긴급사용승인이다(National Health Service, 2022). 2020년 12월 8일 영국에서 첫 백신 접종이 시작되었으며, 이후 약 40여개의 국가에서 긴급승인, 허가 그리고 조건부 허가 승인을 받았다. 우리나라에서는 2021년 3월 05일 조건부 허가를 받았으며 미국에서는 2021년 8월 23일 16세 이상을 접종대상으로 승인된 최초의 COVID-19 백신이다. 현재는 총 144개 국가에서 승인되었다(Howard, 2021).

2.1.3. 주요 임상시험(clinical trials)과 COVID-19 감염 예방 효과

제1/2상 임상시험은 Nature 지에 발표하였다. 1회 접종으로 충분한 항체 형성을 나타내지 못하여 추가 접종이 반드시 필요하다고 하였으며, 수용체 결합 도메인 결합항체는 2차 접종 후 가장 높았고, 중화항체 역시 2차 접종 후가 가장 높은 결과를 나타냈다(Mulligan et al., 2020).

2020년 11월 화이저는 자체 매거진을 통해 3상 실험 결과를 발표하였다. 백신의 효능은 94.6%였고 FDA에 긴급사용승인 신청을 할 수 있게 되었다고 하였으며, 나

났던 부작용은 일반적인 피로, 두통, 그리고 발열 등이었다고 보고했다(Pfizer, 2020). 이스라엘에서 1백 50만명에 대해 실제 접종 기록으로 나타난 화이저 백신의 효능은 1차 접종 14~20일 후에는 46%, 21~27일 후에는 60%였으며, 2차 접종 7일후에는 94%의 감염예방 효과를 나타내어 임상시험의 결과와 유사하였다(Dagan et al., 2021).

2.1.4. 부작용(adverse effects)

제3상 임상시험에서 심각한 부작용의 발생률은 낮았다. 가벼운 부작용으로는 주사부위 통증과 종창(injection-site pain and swelling), 설사, 피로, 근육통, 오한, 관절통(arthralgia), 발열, 그리고 오심 등으로 모두 접종 후 며칠 내로 회복되었다. 주사부위 통증과 발열의 경우 2차 접종 후 발생 빈도가 더 증가하였다(Mulligan et al., 2020; Centers for Disease Control and Prevention, 2022).

심근염과 심낭염의 발생 사례는 주로 젊은 남자에게서 많이 나타났으며, 1차 접종 후보다 2차 접종 후에 더 많이 발생하였고 대부분 자연 치유가 되었다. 이스라엘에서 화이저 백신 접종 후 심근염이 발생한 비율은 10만명 당 1.16명이었으며, 심근염 자연 발생율은 10만명 당 10~22명이기 때문에 발생한 심근염과 백신과는 상관이 없었다고 예측하였다(Vogel and Frankel, 2021). 미국 CDC에서는 2020년 12월 100만명 당 11.1명의 아나필락시스가 발생하였다고 보고했으며, 그 중 71%는 접종 후 15분 이내에 증상이 나타났고 모두 회복되었다(Centers for Disease Control and Prevention, 2021b).

2.2. 모더나 COVID-19 백신(Moderna COVID-19 vaccine)

미국의 바이오 테크놀로지 벤처기업(startup)인 모더나사, 미국 국립 알러지·감염병 연구소(National Institute of Allergy and Infectious Diseases), 그리고 의생명 첨단 연구 개발청(Biomedical Advanced Research and Development Authority)에 의해 개발되었다.

제품명은 mRNA1273, INN은 elasomeran, 그리고 상품명은 Spikevax로, 화이저 백신과 동일한 플랫폼을 사용하기 때문에 중화항체의 생성으로 인한 효능, 예방 효과, 그리고 부작용 등에서 유사한 점이 많다. 반면에 차이점은 -25 ~ -15℃에서 6개월 동안 저장이 가능하므로 운송과 유통에서 경제적이며, 18세 이상에서만 투여가 가능하고 투여간격은 4주이다(European Medicines Agency, 2022b).

2.2.1. 백신 제조 원리

화이저 백신과 같이 SARS-CoV-2의 S 단백질을 암호화하는 modRNA로 구성된 mRNA 백신으로, LNP에 캡슐화하였다. mRNA-1273은 세포 안으로 들어가면 세포의 정상적인 대사과정을 통해 조면소포체(rough endoplasmic reticulum)에서 특정 단백질을 생성하도록 유도하기 위해 암호화된다. LNP에 들어 있는 SARS-CoV-2의 S 단백질 mRNA는 본래의 아미노산 염기서열에서 2개를 프롤린(proline)으로 안정화시킨 돌연변이(K986P와 V987P)가 포함되어 있다(Jackson, 2020). SARS-CoV-2의 S 단백질을 세포막에 표지하면 도움 T 세포가 인식하여 면역체계가 유도되어 이에 대한 효과적인 항체를 생성하게 된다.

2.2.2. 승인

현재 EMA와 미국 등 39개 국가와 WHO에서 긴급사용 승인을 받았으며 현재 우리나라를 포함하여 85개국에서 승인되었다. 미국에서는 2020년 12월 21일 백신의 사용에 대한 정식승인(formal approval)을 받았다. 우리나라에서는 아스트라제네카 백신, 화이저 백신, 그리고 얀센 백신에 이어 4번째로 승인된 COVID-19 백신이며, 2021년 6월 15일 최종결과보고서를 제출하는 조건으로 조건부 허가 승인을 받았다.

2.2.3. 주요 임상시험(clinical trials)과 COVID-19 감염 예방 효과

3만명의 제3상 임상시험 중간결과(interim analysis)에서는 94.5%의 예방 효과를 나타냈다. 부작용으로 2차 접종 후 피로(9.7%), 근육통(8.9%), 관절통(5.2%), 두통(4.5%), 통증(4.1%), 주사부위 발적(2.0%) 등이 보고되었으나, 단기간에 소실되었다(Meo et al., 2021).

3만명을 대상으로 제3상 임상시험의 최종결과에서 백신의 최종 효능은 94.1%라고 발표하였다. 가벼운 부작용으로 주사부위 통증, 피로감, 근육통, 관절통, 두통, 주사부위 발적 등이었으며, 심각한 부작용은 나타나지 않았다. 이 결과로써 모더나는 FDA에 긴급사용승인 신청을 하게 된다(Businesswire.com, 2020).

모더나 백신으로 인한 항체 유지 실험에서 중화항체는 모든 연령에서 3개월간 유지되었으며(Widge et al., 2021), 접종 후 209일(약 6개월)이 지난 후 항체 유지에 대한 실험에서도 RBD 결합항체 및 중화항체가 어느 정도 감소하기는 하였지만 여전히 유지되고 있었다(Doria-Rose, 2021).

현재까지는 18세 이상의 성인에서만 연구가 진행되었지만, 0~11세와 12~17세의 효능과 안전성을 측정하는 연구가 진행 중이다(Jenco, 2021).

2.2.4. 부작용(adverse effects)

가장 흔한 부작용으로 주사부위 통증(pain at the injection site), 피로, 두통, 근육통, 등이었으며 2일 이내에 소실되었고, 백신 접종 후 대개 7일 이내에 발생하였다. 다만 필러시술(filler procedure)을 받은 사람에게서는 얼굴부종이 발생하였고, 주로 2차 접종 후 부작용이 더 많이 발생하였다(World Health Organization, 2021).

미국 CDC에서는 모더나 백신을 투여한 약 4백만명을 대상으로 100만회 당 2.5건(10명)의 아나필락시스가 VAERS에 보고되어, 주사 후 약 15분 정도의 관찰을 권고했다. 아나필락시스가 발생한 사람은 모두 여자였다(Team CC-R, U.S. Food and Drug Administration, 2021a). 2021년 6월 23일 미국 CDC는 100만명 당 13명(주로 16세 이상의 남성)에서 심근염이나 심막염이 발생함을 확인하였으나, 대부분 적절한 치료와 휴식을 취하였을 경우 빠르게 회복되었다고 보고했다(Oster et al., 2022).

3. 단백질 재조합 백신(protein recombinant vaccine)

단백질 재조합 백신은 면역반응을 유발하는 바이러스의 특정 단백질 유전자 구성단위(viral subunits)를 유전적으로 조작(genetically engineered)하여 재조합 하는 기법이다. 면역반응을 유도하기 위하여 표적 병원체의 일부 특정 단백질을 분리하여 사용하고, 그 자체를 항원으로 제시함으로써 면역반응이 이루어진다. 백신 단백질을 암호화하는 표적 유전자는 다른 바이러스, 세균, 진균 또는 배양중인 세포에 삽입하여 조작된다. 이러한 플랫폼을 합성 항원 백신(synthetic antigen vaccine) 또는 구성단위 백신(subunit vaccine)이라고도 한다(Wadman, 2020a).

이 백신은 감염의 위험이 거의 없으며 수십 년간 안전하게 사용해 온 전통적인 플랫폼이라는 점에서 안전성과 신뢰도가 높다는 장점이 있는 반면 효과적인 면역을 기대하기 어렵고 개발이 어렵다는 단점이 있다. B형 간염 백신(hepatitis B vaccine), 자궁경부암 백신, 그리고 인플루엔자 백신 등의 일반적인 백신이 이 방법을 사용하고 있으며, COVID-19 백신으로는 노바백스가 있다.

3.1. 노바백스 COVID-19 백신(Novavax COVID-19 vaccine)

노바백스사와 감염병 대비태세 혁신 연합(Coalition for Epidemic Preparedness Innovations)에 의해 개발된 단백질 재조합 백신(protein recombinant vaccine)인 COVID-19 백신이다(Leo, 2021). 인도에서 생산한 제품명은 Covovax, 그 외 해외에서 생산되는 제품명은 Nuvaxovid 또는 NVX-CoV2373로도 판매되며, 우리나라에서는 Nuvaxovid pre-filled syringe라는 제품명으로 생산되고 있다. 우리나라에서는 SK 바이오사이언스에서 위탁 생산을 담당하고 있다.

이 백신의 장점은 다른 백신처럼 해동하거나 희석하는 등의 부가적인 절차가 필요하지 않아 편리하며, 냉장온도인 2~8°C에서 보관이 가능하여 수송과 보관의 편의성이 좋고, mRNA 백신과 같은 초저온 냉동 시스템이 부족한 개발도상국가의 접종에 기여할 수 있다는 점이다. 또한 단백질 재조합 백신의 경우 부작용이 경미하여 mRNA 백신의 심근염이나 심막염, 바이러스 벡터 백신의 혈전 또는 혈소판 감소증 같은 심각한 부작용을 우려하여 COVID-19 백신을 접종하지 않은 경우 이에 대하여 노바백스 백신의 접종을 권고할 수 있다.

3.1.1. 백신 제조 원리

바이러스 유사 입자 백신(virus-like particle vaccine)으로 표현되는 재조합 나노입자 백신(recombinant nanoparticle vaccine)이다(Chung et al., 2020). 변형된 SARS-CoV-2 S 단백질의 유전자를 포함하는 공학적 baculovirus (engineered baculovirus)를 생성함으로써 제조된다. S 단백질이 세포의 ACE2 수용체와 결합하기 위해서는 furin과 TMPRSS2라는 효소에 의해 S1과 S2로 분해되어야 하는데, 이 백신은 S1과 S2로 분해되는 것을 막기 위해 3개의 글루타민(glutamine) 아미노산을 치환하였으며, 이를 안정화시키기 위하여 986-987번의 아미노산을 프롤린으로 변경하였다(Hotez and Bottazzi, 2022). Sf9 나방세포(Sf9 moth cell)에 SARS-CoV-2를 배양하면, 이 세포가 S 단백질을 세포막에 표지(presentation)하게 되며, 표지된 S 단백질을 추출하여 약 50 nm의 합성 지질 나노 입자(synthetic lipid nanoparticle)에 조립된다. 최대 14개의 S 단백질이 포함된다(Wadman, 2020a). 이 백신에는 천연 계면활성제(surfactant)인 사포닌계 면역증강 보조제(saponin-based adjuvant)인 Matrix-M이 포함되어 있다(Wadman, 2020b).

3.1.2. 승인

2021년 12월 17일 WHO에서 긴급사용승인을 받았고, 12월 20일 유럽의약품청에서도 성인에 한해 접종을 승인하였다. 현재 우리나라를 포함하여 37개국에서 승인되었다. 우리나라에서는 2022년 1월 12일 한국 식품의약품안전처에서 조건부 허가를 하여 2월 14일부터 국내 접종을 시작하였다(Ministry of Food and Drug Safety of Korea, 2022).

3.1.3. 주요 임상시험(clinical trials)과 COVID-19 감염 예방 효과

일반적으로 단백질 재조합 백신은 면역 효과가 높지 않다고 알려져 있지만 이 백신은 2020년 8월 발표된 제1상 임상시험 결과에서 접종 3주 후부터 충분한 양의 중화항체가 형성되었으며, 2차 추가 접종 후 충분한 양의 항체가 형성되었다고 보고했다. 하지만 부작용의 빈도 또한 2차 접종 후 증가하였는데, 면역증강제로 사용하는 Matrix-M이 원인으로 지목됐다(Heath et al., 2021).

2020년 12월 제1/2상 임상시험에서 화이자 백신이나 모더나 백신보다 오히려 높은 중화항체의 생성을 나타냈다. 주요 부작용으로는 주사부위 압통과 통증(injection site tenderness and pain), 근육통, 피로, 두통, 관절통이었으며, 발열은 나타나지 않았고 용혈현상도 나타나지 않아 심각한 부작용은 없었다고 보고했다(Keech et al., 2020).

2021년 1월 노바백스에서 발표한 중간결과(interim results) 자료에 의하면 영국에서 15,000명의 실험결과 89.3%의 예방 효과를 나타냈으며, 남아프리카공화국(South Africa)에서는 베타변이(Beta variant, lineage B.1.351)에 대해 약 50~60%의 효능을 보였다고 발표하였다. 주요 부작용으로는 접종부위 압통과 통증, 두통, 근육통, 피로, 관절통, 그리고 발열 등이었다(Shinde et al., 2021). 남아프리카 공화국에서 베타변이를 대상으로 실험한 이유는 그 당시 베타변이가 유행하였기 때문이었다.

영국에서 이루어진 2021년 6월 발표된 제3상 임상시험에서는 1차 접종 2주 후 83.4%, 2차 접종 1주 후 89.7%의 효능을 나타냈다. 노인층에서는 88.9%의 효능을 나타냈다(Heath et al., 2021; Novavax, 2021).

또한 2021년 12월 미국과 멕시코에서 30,000명을 대상으로 제3상 시험한 결과는 2차 접종 후 백신의 감염예방 효과는 90.4%, 중등도 중증질환과 사망의 예방은 100%의 효과를 나타냈으며, 이는 mRNA 백신과 비슷한 효능이었다(Dunkle et al., 2022).

3.1.4. 부작용(adverse effects)

가장 흔한 부작용으로 주사부위 압통과 통증, 두통, 근육통, 피로, 관절통, 발열, 오심, 그리고 구토 등이었으며 대부분 경증이나 증등증으로 2일 이내에 사라졌다(European Medicines Agency, 2021b). 그 외에 심각한 부작용은 보고된 바가 없다.

고찰(Discussion)

COVID-19 백신은 SARS-CoV-2 감염으로 인한 심각한 질병이나 사망을 예방하는 데 가장 효과적인 방법이지만 다른 종류의 백신과 마찬가지로 감염의 예방이 완전하지 않기 때문에 백신을 접종 받았다 하더라도 SARS-CoV-2에 재감염될 가능성은 항상 존재한다. 미국의 CDC에서는 백신 접종을 받았음에도 불구하고 COVID-19에 감염되어 타인에게 전파력을 갖는 상태인 돌파감염(breakthrough infection)의 통계를 갱신하여 발표하고 있다. CDC에서는 백신 접종이나 부스터 접종 상태에 따라 영향을 미치는 여러 가지 요인들로 인해 정확한 해석은 어렵지만 백신 접종자에 비해 미접종자는 감염 확률이 2.8배 정도 위험성이 있으며, 사망은 10배 정도 높다고 하였다. 돌파감염 발생율은 점차적으로 감소하고 있는 추세를 보이고 있으며 돌파감염 사례의 70% 이상이 65세 이상의 노인이었다(Piano Mortari, 2021).

COVID-19 백신을 접종하였을 경우 1차 접종에서는 약 3.4배, 2차 접종한 경우 약 60.9배의 사망자가 감소하였다. 1차 접종자와 비교하여 2차 접종자는 18.2배 사망자가 감소하였으며, 2차 접종자의 경우 돌파감염으로 640명의 사망자(전체 사망자의 1.2%)가 발생하였다(The Guardian, 2021b). 돌파감염의 원인으로는 현재 모든 백신의 접종은 근육내 접종(intramuscular injection)으로 순환계(circulatory system)에서 체액성 면역반응을 유도(IgM과 IgG)한다. 하지만, 호흡기의 경우 점막면역계(mucosal immune system)에서 분비되는 IgA가 우세하기 때문에 호흡기 감염이 주된 경로인 COVID-19의 백신은 점막면역까지는 잘 유도하지 못하여 돌파감염이 발생한다고 추정한다(Centers for Disease Control and Prevention, 2021c).

SARS-CoV-2에 감염되었던 사람에 대한 백신 접종 여부에 대한 논문도 발표되었다. 29명을 대상으로 화이자 백신을 접종한 후 결합항체의 양을 측정된 결과 1차 접종에도 미감염자가 2차 접종한 양보다 더 많은 결합항체

가 형성되어 감염 여부와 관계없이 백신을 접종하는 것이 좋다는 결론을 도출하였다(Anderson, 2021). 하지만 백신 접종을 하지 않았을 경우에도 SARS-CoV-2 감염 후 중화항체의 유지기간은 77~132일이었지만 기억세포로 인해 1년이 지난 후에도 면역력을 유지하고 있는 것으로 나타났다(Guo et al., 2022).

COVID-19에 감염된 사람들은 초기 S 단백질에 대한 결합항체와 중화항체는 시간이 갈수록 약간씩 감소하지만 약 8개월(240일)까지 항체가 유지되고 있었으며, 기억세포의 양은 3개월 정도에 최고점(peak)을 이루었고 8개월이 지난 후에도 감소됨이 없이 계속적으로 유지되고 있었다(Dan et al., 2021). 기억세포에 대한 흥미로운 연구 결과로 17년 전 SARS-CoV에 감염된 후 완치된 사람들을 대상으로 혈액을 채취하여 이 바이러스에 대한 6개의 항원을 주입하여 T 세포가 활성화되었을 때 생성되는 사이토카인인 감마-인터페론(γ -interferon, INF- γ)의 생성을 측정하였는데 일부 항원에 대해 INF- γ 를 생성하였다는 보고가 있다. 이는 유사한 바이러스인 SARS-CoV-2 또한 장기적으로 면역력을 유지할 가능성이 있다는 점을 시사한다. 이를 확인하기 위해 진행된 연구에 의하면 동일한 환자의 혈액세포에 SARS-CoV-2를 감염시켜 INF- γ 분비를 측정하였을 때 SARS-CoV에 비해 약간 감소하기는 하였지만 SARS-CoV-2에도 INF- γ 가 분비되었다(Le Bert et al., 2020). 이는 SARS-CoV에 감염되었던 사람은 완전하지는 않지만 SARS-CoV-2에 대해 어느 정도 오랜 기간 동안 면역력을 보유하고 있음을 알 수 있다.

백신에 대한 접종을 꺼리는 가장 큰 이유는 부작용이다. 이 리뷰에서는 우리나라에 도입된 5가지 백신의 부작용에 대해서도 각각 서술하였다. 하지만 많은 논문들에서 나타난 자료들에서는 부작용이 다소 있더라도 COVID-19의 위험에 따른 잠재적인 피해로부터 자신을 보호할 수 있는 가장 강력하며 현명한 방법은 백신의 접종뿐이라는 결과를 도출하고 있다. 백신의 접종으로 얻는 효율성과 유익성들이 잠재적 위험성을 능가하며, 이는 심근염이나 심막염과 같은 심각한 기저질환을 앓고 있는 환자의 경우나 임신부에서도 예외는 아니었다(Kandeil, 2021). 또한 SARS-CoV-2는 변이가 심한 바이러스이기 때문에 계속해서 세계 각국으로부터 변종들이 발생할 가능성이 크고 이에 대한 대처 방법으로 부스터 샷(booster shot)을 권고하고 있다.

이 리뷰에서는 우리나라에 도입된 5가지 백신에 대한 특성과 개요, 백신의 제조 원리, 승인, 감염예방 효과, 임

상시험 논문, 그리고 부작용에 대하여 비교하였다. 이는 전 세계적 유행병에 대한 백신의 효능을 알리고, 향후 발생할지 모르는 새로운 감염병에 대해 빠른 백신의 제조가 필요함을 논고한다.

ACKNOWLEDGEMENT

This research was supported by Hyejeon College grant.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare that they have no conflict of interest.

REFERENCES

- Anderson M, Stec M, Rewane A, et al. SARS-CoV-2 antibody responses in infection-naive or previously infected individuals after 1 and 2 doses of the BNT162b2 vaccine. *JAMA Netw Open*. 2021. 4: e2119741.
- Anderson RD, Haskell RE, Xia H, Roessler BJ, Davidson BL. A simple method for the rapid generation of recombinant adenovirus vectors. *Gene Ther*. 2000. 7: 1034-1038.
- Businesswire.com. Moderna announces primary efficacy analysis in phase 3 COVE study for Its COVID-19 vaccine candidate and filing today with U.S. FDA for emergency use authorization. <https://www.businesswire.com/news/home/20201130005506/en/Moderna-Announces-Primary-Efficacy-Analysis-in-Phase-3-COVE-Study-for-Its-COVID-19-Vaccine-Candidate-and-Filing-Today-with-U.S.-FDA-for-Emergency-Use-Authorization-as-of-2020-11-30>.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Johnson & Johnson's Janssen COVID-19 Vaccine Information. <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/info-by-product/janssen/index.html> as of 2021a. 3. 29.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine (also known as Comirnaty) overview and safety. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/different-vaccines/Pfizer-BioNTech.html> as of 2022. 5. 20. -48
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Allergic Reactions Including Anaphylaxis After Receipt of the First Dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine-United States, December 2020. 14-23. https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7002e1.htm?s_cid=mm7002e1_w as of 2021b. 1. 6.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). The possibility

- of COVID-19 after vaccination: Breakthrough infections. https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/effectiveness/why-measure-effectiveness/breakthrough-cases.html#anchor_1636141727968 as of 2021c. 12. 17.
- Choi DO, Lee KM. Development of COVID-19 neutralizing antibody (NAb) detection kits using the S1 RBD protein of SARS-CoV-2. *Korean J Clin Lab Sci.* 2021. 53: 257-265.
- Chung YH, Beiss V, Fiering SN, Steinmetz NF. COVID-19 vaccine frontrunners and their nanotechnology design. *ACS Nano.* 2020. 14: 12522-12537.
- Cines DB, Bussell JB. SARS-CoV-2 vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. *N Engl J Med.* 2021. 384: 2254-2256.
- Dagan N, Barda N, Kepten E, et al. BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine in a nationwide mass vaccination setting. *N Engl J Med.* 2021. 384: 1412-1423.
- Dan JM, Mateus J, Kato Y, et al. Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection. *Science.* 2021. 371: eabf4063.
- Department of Health and Social Care. One year anniversary of UK deploying Oxford-AstraZeneca vaccine. <https://www.gov.uk/government/news/one-year-anniversary-of-uk-deploying-oxford-astrazeneca-vaccine> as of 2022. 1. 4.
- Doria-Rose N, Suthar MS, Makowski M, et al. Antibody persistence through 6 months after the second dose of mRNA-1273 vaccine for Covid-19. *N Engl J Med.* 2021. 384: 2259-2261.
- Dunkle LM, Kotloff KL, Gay CL, et al. Efficacy and safety of NVX-CoV2373 in adults in the United States and Mexico. *N Engl J Med.* 2022. 386: 531-543.
- European Medicines Agency (EMA). Vaxzevria: EMA advises against use in people with history of capillary leak syndrome. <https://www.ema.europa.eu/en/news/vaxzevria-ema-advises-against-use-people-history-capillary-leak-syndrome> as of 2021a. 6. 11.
- European Medicines Agency (EMA). Comirnaty. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/comirnaty> as of 2022a. 3. 12.
- European Medicines Agency (EMA). Spikevax (previously COVID-19 Vaccine Moderna). <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/spikevax> as of 2022b. 5. 12.
- European Medicines Agency (EMA). Nuvaxovid. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nuvaxovid> as of 2021b. 12. 23.
- Folegatti PM, Ewer KJ, Aley PK, 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: 467-478.
- Frederiksen LSF, Zhang Y, Foged C, Thakur A. The long road toward COVID-19 herd immunity: Vaccine platform technologies and mass immunization strategies. *Front Immunol.* 2020. 11: 1817.
- Gaebler C, Nussenzweig MC. All eyes on a hurdle race for a SARS-CoV-2 vaccine. *Nature.* 2020. 586: 501-502.
- Goel RR, Apostolidis SA, Painter MM, et al. Distinct antibody and memory B cell responses in SARS-CoV-2 naive and recovered individuals following mRNA vaccination. *Sci Immunol.* 2021. 6: eabi6950.
- Greenwood B. The contribution of vaccination to global health: Past, present and future. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2014. 369: 20130433.
- Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, et al. Thrombotic thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 vaccination. *N Engl J Med.* 2021. 384: 2092-2101.
- Guo L, Wang G, Wang Y, et al. SARS-CoV-2-specific antibody and T-cell responses 1 year after infection in people recovered from COVID-19: A longitudinal cohort study. *Lancet Microbe.* 2022. 3: e348-e356.
- Heath PT, Galiza EP, Baxter DN, et al. Safety and efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 vaccine. *N Engl J Med.* 2021. 385: 1172-1183.
- Hotez PJ, Bottazzi ME. Whole Inactivated Virus and Protein-Based COVID-19 Vaccines. *Annu Rev Med.* 2022. 73: 55-64.
- Howard J. FDA grants full approval to Pfizer/BioNTech Covid-19 vaccine, opening door to more vaccine mandates. <https://edition.cnn.com/2021/08/23/health/fda-approval-pfizer-covid-vaccine/index.html> as of 2021. 8. 23.
- Huang AT, Garcia-Carreras B, Hitchings MDT, et al. A systematic review of antibody mediated immunity to coronaviruses: Antibody kinetics, correlates of protection, and association of antibody responses with severity of disease. *medRxiv.* 2020. 20065771.
- Jackson LA, Anderson EJ, Roupael NG, et al. An mRNA vaccine against SARS-CoV-2-Preliminary report. *N Engl J Med.* 2020. 383: 1920-1931.
- James G, Nick T. Covid-19: Oxford-AstraZeneca coronavirus vaccine approved for use in UK. <https://www.bbc.com/news/health-55280671> as of 2020. 12. 30.
- Jenco J. Moderna testing COVID-19 vaccine in children under 12. <https://publications.aap.org/aapnews/news/12031> as of 2021.

3. 16.
- Kandeil A, Mostafa A, Hegazy RR, et al. Immunogenicity and safety of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine: Preclinical studies. *Vaccines (Basel)*. 2021. 9: 214.
- Keech C, Albert G, Cho I, et al. Phase 1-2 trial of a SARS-CoV-2 recombinant spike protein nanoparticle vaccine. *N Engl J Med*. 2020. 383: 2320-2332.
- Kesselheim AS, Darrow JJ, Kulldorff M, et al. An overview of vaccine development, approval, and regulation, with implications for COVID-19. *Health Aff*. 2021. 40: 25-32.
- Kim MW. A review of recent trend of COVID-19 infection and correlation with pulmonary function. *Biomed Sci Lett*. 2020a. 26: 127-135.
- Kim EJ, Lee DS. Coronaviruses: SARS, MERS and COVID-19. *Korean J Clin Lab Sci*. 2020b. 52: 297-309.
- Korea Disease Control and Prevention Agency, Cases of COVID-19 in Korea 2022a. http://ncov.mohw.go.kr/bdBoardList_Real.do
- Korea Disease Control and Prevention Agency. http://ncov.mohw.go.kr/tcmBoardView.do?brdId=3&brdGubun=31&dataGubun=&ncvContSeq=6569&contSeq=6569&board_id=312&gubun=ALL as of 2022b. 4. 14.
- Korea Disease Control and Prevention Agency. http://ncov.mohw.go.kr/tcmBoardView.do?brdId=3&brdGubun=31&dataGubun=&ncvContSeq=6531&board_id=312&contSeq=6531 as of 2022c. 3. 31.
- Le Bert N, Tan AT, Kunasegaran K, et al. SARS-CoV-2-specific T cell immunity in cases of COVID-19 and SARS, and uninfected controls. *Nature*. 2020. 584: 457-462.
- Leo L. Hope to launch Covovax by September, says Serum Institute CEO. <https://www.livemint.com/companies/news/hope-to-launch-covovax-by-september-says-serum-institute-ceo-11616834205232.html> as of 2021. 5. 27.
- MacNeil JR, Su JR, Broder KR, et al. Updated recommendations from the advisory committee on immunization practices for use of the Janssen (Johnson & Johnson) COVID-19 vaccine after reports of thrombosis with thrombocytopenia syndrome among vaccine recipients—United States, April 2021. <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7017e4.htm> as of 2021. 4. 30.
- Meo SA, Bukhari IA, Akram J, Meo AS, Klonoff DC. COVID-19 vaccines: Comparison of biological, pharmacological characteristics and adverse effects of Pfizer/BioNTech and Moderna vaccines. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021. 25: 1663-1669.
- Ministry of Food and Drug Safety of Korea. Press release in Ministry of Food and Drug Safety of Korea. <file:///C:/Users/ajoumg/Downloads/1.12+%EB%B0%94%EC%9D%B4%EC%98%A4%EC%9D%98%EC%95%BD%ED%92%88%EC%A0%95%EC%B1%85%EA%B3%BC+%EB%93%B1.pdf> as of 2022. 1. 12.
- Mulligan MJ, Lyke KE, Kitchin N, et al. Phase I/II study of COVID-19 RNA vaccine BNT162b1 in adults. *Nature*. 2020. 586: 589-593.
- National Health Service (NHS). Coronavirus vaccine. <https://www.nhs.uk/conditions/coronavirus-covid-19/coronavirus-vaccination/coronavirus-vaccine/> as of 2022. 5. 12.
- Novavax. Novavax publishes results of United Kingdom phase 3 clinical trial in *New England Journal of Medicine*, demonstrating high levels of efficacy of COVID-19 vaccine. <https://ir.novavax.com/2021-06-30-Novavax-Publishes-Results-of-United-Kingdom-Phase-3-Clinical-Trial-in-New-England-Journal-of-Medicine,-Demonstrating-High-Levels-of-Efficacy-of-COVID-19-Vaccine?sf146717139=1> as of 2021. 6. 30.
- Nunneley CE. COVID-19 vaccine candidates: 6 front-runners. <https://abcnews.go.com/Health/covid-19-vaccine-candidates-front-runners/story?id=69881230> as of 2020. 4. 1.
- Oster ME, Shay DK, Su JR, et al. Myocarditis cases reported after mRNA-based COVID-19 vaccination in the US from December 2020 to August 2021. *Jama*. 2022. 327: 331-340.
- Pfizer. Pfizer and BioNTech conclude phase 3 study of COVID-19 vaccine candidate, meeting all primary efficacy endpoints. <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-biontech-conclude-phase-3-study-covid-19-vaccine> as of 2020. 11. 18.
- Piano Mortari E, Russo C, Vinci MR, et al. Highly specific memory B cells generation after the 2nd dose of BNT162b2 vaccine compensate for the decline of serum antibodies and absence of mucosal IgA. *Cells*. 2021. 10: 2541.
- Ramasamy MN, Minassian AM, Ewer KJ, et al. Safety and immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine administered in a prime-boost regimen in young and old adults (COV002): a single-blind, randomised, controlled, phase 2/3 trial. *Lancet*. 2021. 396: 1979-1993.
- Salzman S. Johnson & Johnson single-shot vaccine 85% effective against severe COVID-19 disease. <https://web.archive.org/web/20210201092739/https://abcnews.go.com/Health/johnson-johnson-single-shot-vaccine-85-effective-severe/story?id=75557358> as of 2021. 1. 29.
- Sharma O, Sultan AA, Ding H, Triggler CR. A review of the progress and challenges of developing a vaccine for COVID-19. *Front Immunol*. 2020. 11: 585354.

- Shay DK, Gee J, Su JR, et al. Safety monitoring of the Janssen (Johnson & Johnson) COVID-19 vaccine - United States, March-April 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021. 70: 680-684.
- Shinde V, Bhikha S, Hoosain Z, et al. Efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 vaccine against the B.1.351 variant. *N Engl J Med.* 2021. 384: 1899-1909.
- Song GS, Lee YR, Kim SM, et al. Laboratory diagnosis of coronavirus disease 19 (COVID-19) in Korea: Current status, limitation, and challenges. *Korean J Clin Lab Sci.* 2020. 52: 284-295.
- Team CC-R, U.S. Food and Drug Administration. Allergic reactions including anaphylaxis after receipt of the first dose of Moderna COVID-19 vaccine - United States, December 21, 2020-January 10, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021. 70: 125-129.
- Tejaro JR, Farber DL. COVID-19 vaccines: Modes of immune activation and future challenges. *Nat Rev Immunol.* 2021. 21: 195-197.
- The Guardian. Spain, Belgium and Italy restrict AstraZeneca Covid vaccine to older people. <https://www.theguardian.com/society/2021/apr/08/spain-belgium-and-italy-restrict-astrazeneca-covid-vaccine-to-older-people> as of 2021a. 4. 8.
- The Guardian. Fully vaccinated people account for 1.2% of England's Covid-19 deaths. <https://www.theguardian.com/world/2021/sep/13/fully-vaccinated-people-account-for-12-of-englands-covid-19-deaths> as of 2021b. 9. 13.
- Tregoning JS, Brown ES, Cheeseman HM, et al. Vaccines for COVID-19. *Clin Exp Immunol.* 2020. 202: 162-192.
- Turonova B, Sikora M, Schurmann C, et al. *In situ* structural analysis of SARS-CoV-2 spike reveals flexibility mediated by three hinges. *Science.* 2020. 370: 203-208.
- U.S. Food and Drug Administration. FDA Briefing document Janssen Ad26.COV2.S vaccine for the prevention of COVID-19. <https://www.fda.gov/media/146217/download> as of 2021a. 2. 26.
- U.S. Food and Drug Administration. FDA issues emergency use authorization for third COVID-19 vaccine. <https://web.archive.org/web/20210318174827/https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-issues-emergency-use-authorization-third-covid-19-vaccine> as of 2021b. 2. 27.
- U.S. Food and Drug Administration. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Limits Use of Janssen COVID-19 Vaccine to Certain Individuals. [https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-limits-use-](https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-limits-use-janssen-covid-19-vaccine-certain-individuals)
- [janssen-covid-19-vaccine-certain-individuals](https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-limits-use-janssen-covid-19-vaccine-certain-individuals) as of 2022. 5. 5.
- van Doremalen N, Lambe T, Spencer A, et al. ChAdOx1 nCoV-19 vaccine prevents SARS-CoV-2 pneumonia in rhesus macaques. *Nature.* 2020. 586: 578-582.
- Vogel G, Frankel JC. Israel reports link between rare cases of heart inflammation and COVID-19 vaccination in young men. <https://www.science.org/content/article/israel-reports-link-between-rare-cases-heart-inflammation-and-covid-19-vaccination> as of 2021. 6. 1.
- Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, 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.* 2021a. 397: 99-111.
- Voysey M, Costa Clemens SA, Madhi SA, 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.* 2021b. 397: 881-891.
- Wadman M. Novavax launches pivotal U.S. trial of dark horse COVID-19 vaccine after manufacturing delays. <https://www.science.org/content/article/novavax-launches-pivotal-us-trial-dark-horse-covid-19-vaccine-after-manufacturing> as of 2020a. 12. 28.
- Wadman M. The long shot. *Science.* 2020b. 370: 649-653.
- Walls AC, Park YJ, Tortorici MA et al. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. *Cell.* 2020. 181: 281-292; e6.
- Walsh EE, Frenck RW Jr., Falsey AR, et al. Safety and immunogenicity of two RNA-based Covid-19 vaccine candidates. *N Engl J Med.* 2020. 383: 2439-2450.
- Widge AT, Roupael NG, Jackson LA, et al. Durability of responses after SARS-CoV-2 mRNA-1273 vaccination. *N Engl J Med.* 2021. 384: 80-82.
- World Health Organization (WHO). Weekly epidemiological update on COVID-19-20 April 2022. <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---20-april-2022> as of 2022. 4. 20.
- World Health Organization (WHO). Background document to the WHO interim recommendations for use of the mRNA-1273 vaccine (Moderna), 3 February 2021. <http://apps.who.int/iris/handle/10665/339218> as of 2021. 2. 3.
- Wu F, Zhao S, Yu B, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature.* 2020a. 579: 265-269. -8

Wu A, Peng Y, Huang B, et al. Genome composition and divergence of the novel coronavirus (2019-nCoV) originating in China. *Cell Host Microbe*. 2020b. 27: 325-328. -11

Zhang C, Maruggi G, Shan H, Li J. Advances in mRNA vaccines for infectious diseases. *Front Immunol*. 2019. 10: 594.

Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin.

Nature. 2020. 579: 270-273.

<https://doi.org/10.15616/BSL.2022.28.2.67>

Cite this article as: Lee CG, Lee D. Comparison of COVID-19 Vaccines Introduced in Korea. *Biomedical Science Letters*. 2022. 28: 67-82.