

NEWSLETTER

대한결핵 및 호흡기학회 학술위원회

코로나-19 백신 개발의 현황

1. COVID-19 환자 현황

- 국내 자료 출처 (보건복지부): <http://ncov.mohw.go.kr/>

1) 국내 통계 (2020 년 11 월 2 일 기준 질병관리본부 자료)

질병관리청 중앙방역대책본부(본부장 : 정은경 청장)는 11 월 2 일 0 시 기준으로, 국내 발생 신규 확진자는 79 명이 확인되었고, 해외유입 사례는 18 명이 확인되어 총 누적 확진자 수는 26,732 명(해외유입 3,796 명)이라고 밝혔다.

○ 신규 격리해제자는 38 명으로 총 24,395 명(91.26%)이 격리해제되어, 현재 1,869 명이 격리 중이다. 위중증 환자는 49 명이며, 사망자는 2 명으로 누적 사망자는 468 명(치명률 1.75%)이다.

【국내 발생 확진자 현황*(11.2일 0시 기준, 1.3일 이후 누계)】

구분	합계	서울	부산	대구	인천	광주	대전	울산	세종	경기	강원	충북	충남	전북	전남	경북	경남	제주
신규	79	20	0	3	2	0	0	0	0	40	0	1	11	0	2	0	0	0
누계	22,936	5,620	534	7,089	940	448	406	120	64	4,773	252	147	489	119	145	1,517	234	39

【해외유입 확진자 현황(11.2일 0시 기준, 1.3일 이후 누계)】

구분	합계	(추정)유입국가*						확인 단계		국적	
		중국	아시아 (중국 외)	유럽	아메리카	아프리카	오세 아니아	검역단계	지역사회	내국인	외국인
신규	18	0	11	4	3	0	0	7	11	6	12
누계	3,796	26	1,920	674	1,058	103	15	1,787	2,009	2,133	1,663
		(0.7%)	(50.6%)	(17.7%)	(27.9%)	(2.7%)	(0.4%)	(47.1%)	(52.9%)	(56.2%)	(43.8%)

* 아시아(중국 외) : 필리핀 1명(1명), 방글라데시 1명, 네팔 2명(2명), 러시아 1명, 인도 1명, 인도네시아 1명, 미얀마 1명(1명), 사우디아라비아 3명(3명), 유럽 : 폴란드 1명, 우크라이나 3명(2명) 아메리카 : 미국 1명(1명), 멕시코 2명(2명) ※ 괄호 안은 외국인 수

< 지역별 확진자 현황(1.3일 이후 누계) >

지역	금일 신규		확진자누계	(%)	인구10만명당 발생률*
	국내발생	해외유입			
서울	20	5	6,081	(22.75)	62.47
부산	0	0	592	(2.21)	17.35
대구	3	0	7,179	(26.86)	294.65
인천	2	0	1,051	(3.93)	35.55
광주	0	0	514	(1.92)	35.29
대전	0	0	442	(1.65)	29.98
울산	0	1	164	(0.61)	14.30
세종	0	0	82	(0.31)	23.95
경기	40	1	5,482	(20.51)	41.37
강원	0	1	283	(1.06)	18.37
충북	1	1	192	(0.72)	12.00
충남	11	0	561	(2.10)	26.43
전북	0	0	166	(0.62)	9.13
전남	2	0	190	(0.71)	10.19
경북	0	1	1,588	(5.94)	59.64
경남	0	1	319	(1.19)	9.49
제주	0	0	59	(0.22)	8.80
검역	0	7	1,787	(6.68)	-
총합계	79	18	26,732	(100)	51.56

* 지역별 1월 이후 누적 확진자 수 / 지역별 인구 ('20. 1월 행정안전부 주민등록인구현황 기준)

* 신고 기관 주소 환자 수에 대한 발생률로 실제 해당지역 발생률과 차이가 있음

I. 서론.

COVID-19 감염자가 전세계적으로 218개국으로 퍼져서 4200만명에 이르고 사망자가 100만명을 넘어섰다. 국내에도 두 자리 내지 세 자리 숫자의 감염자가 매일 발생하고 있으며, 물리화학적 위생 관리와 사회적 거리두기의 단계별 대처가 지켜지고 있고 유행의 종식을 위하여 백신과 치료제의 신속한 개발을 기다리고 있다. 본 뉴스레터에서는 <COVID-19백신 개발>에 대하여 정리하고자 한다. **(신속한 참조를 위하여 개조식으로 간단히 서술하고자 하오니 독자님들의 많은 양해를 구합니다.)**

II. 국 내외 백신 개발의 개괄적인 동정 (Googling 으로 각종 언론의 보도 자료 요약)

1. 국외 동정

.미국·독일, 연말 코로나19 백신 접종 추진.

.미국 "취약층부터 시작...2021년 3~4월이면 일반 국민 접종": 고령층 및 의료종사자와 응급요원에게는 내년 1월까지, 나머지 국민에게는 내년 3월 말이나 4월 초까지 백신을 접종할 수 있을 것.

. 독일: 23일 독일 보건부가 전국에 60개 백신접종센터를 설립키로 하고, 16개 연방주(州)에 내달 10일까지 설치장소를 요청했다, 연말 전에 실시될 수 있다".

. New York Times vaccine tracker의 보고에 의하면 48개 백신이 임상 시험 중이며, 전임상 시험에 들어 있는 것은 89개임.

2. 국내 동정

. 국내의 경우 제넥신(DNA 백신), SK바이오사이언스(합성항원백신)와 진원생명과학(DNA 백신)에서 백신을 개발 중임.

제넥신	DNA 백신 GX-19의 임상 1/2a 상 개발 및 임상 2b/3 상 승인
SK 바이오사이언스	1/2 상 임상시험
진원생명과학	GLS-5310의 1 상/2 상 임상개발

3. 치료제, 백신 개발에 대한 정부의 지원 현황

. 범정부지원위원회에서는 「코로나19 백신 도입 및 예방 접종전략」에 대해 논의함.

. COVAX Facility [WHO, CEPI (감염병혁신연합, 백신 개발), GAVI (세계백신면역연합, 백신 공급)]를 중심으로 전세계 인구의 20%까지 백신을 균등 공급하려는 활동 기구를 통한 국제 배분 논의에 적극 참여함.

. 단기간 내 성과 창출을 위해 3차 추경(7.3. 국회 통과)을 통해 확보된 예산(1,936억 원)도 약 83%를 집행(8.21. 기준, 1,615억 원 집행(집행율 83.4%)) 하는 등 신속처리제(패스트트랙)를 적용

- . 보건복지부, 질병관리본부, 식품의약품안전처 등 관계부처 및 민간 전문가가 합동으로 '코로나 19 대응 임상시험지원 TF'를 운영(6.24~)
- . 식품의약품안전처에 '코로나 19 전담심사팀'을 운영하여 임상승인부터 허가에 이르기까지 상시·밀착 지원을 실시
- . 정부는 코로나19 치료제·백신 임상 시험 지원 대상으로 총 8개 과제(치료제 5개, 백신 3개) 선정함.
- . 정부는 최소한의 집단 면역 형성 (전인구의 55~82%; JAMA. 2020.6.) 이 가능한 수준의 물량(대한민국 국민의 70%를 목표; 3000만명분) 확보를 목표로 2단계를 구상함.
- . 제1단계: 예방접종우선권장대상자 (보건의료인·사회필수시설 종사자, 軍, 노인·기저질환자 등 건강취약계층) - 1,600만 명 ~ 2,000만 명분(3,200만 ~ 4,000만 도즈, 1인당 2도즈 가정)
- . 제 2단계: 성인 및 아동으로 확대 접종 - 위탁생산, 직접 수입 등으로 백신을 추가 도입.
- . 백신의 신속 도입: 국내 허가(통상 115일 → 30일 목표) 및 국가출하승인(품질 시험)도 신속히 실시.
- . 식품의약품안전처에 허가출하승인 전담팀을 운영하고, 표준품·시약장비 등도 선제적으로 확충.

<국가 감염병 임상시험 센터 컨소시엄 현황>

주관연구기관(3)	감염병 전담병원(9)	기 타(8)
아주대병원	경기의료원 수원병원, 파주병원, 이천병원, 안성병원, 포천병원	경기의료원 의정부병원
경북대병원	빛고을전남대병원	계명대동산병원, 계명대 대구동산병원, 부산대병원, 전남대병원 전북대병원
국립중앙의료원	인천의료원, 서울의료원 가천대길병원	중앙대병원, 국군수도병원

III. COVID-19 백신의 종류와 면역학적 고찰.

1. 6가지 백신 플랫폼.

- Live-attenuated viral vaccines
- Recombinant viral-vectored vaccines
- Inactivated viral vaccines
- protein subunit vaccines

- virus-like particles
- nucleic acid-based vaccines; mRNA vaccines, DNA vaccines

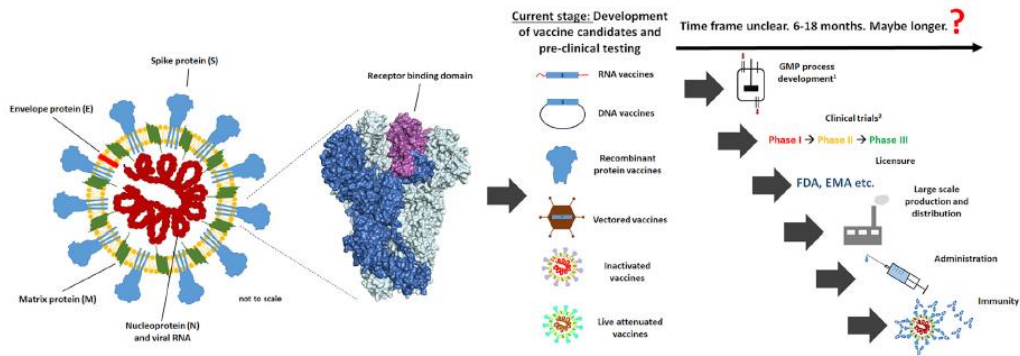
. 이들 플랫폼의 면역원성 (immunogenicity)을 강화시키는 adjuvant로는 AS03 (GSK), MF-59

(Novartis), CpG 1018 (Dynavax) 등이 있으며, 표적 epitop 을 개발하기 위하여 immune-informatics 가 유용하게 쓰이고 있음.

1) protein subunit vaccine 의 대표적인 표적 항원- S 단백 항원.

. 면역원성이 낮아 adjuvant 필요하나 가장 많은 종류가 개발되고 있음.

. 바이러스 S 단백질을 표적항원으로 하며, hACE2 수용체 결합을 저해하며, 중화 항체, 보호항체, CD4+ T 세포, CD8+ T 세포, lung tissue-residence T 세포 (T_{RM} cell) 에 대한 효과로 면역 효과를 이해함.

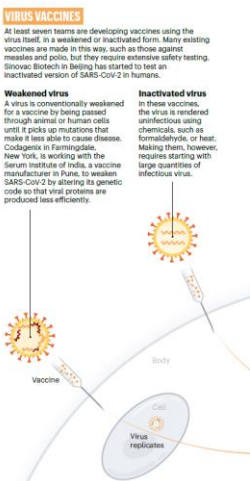


<출처. Immunity. 2020 April 14;52: 585>

2) COVID-19 백신의 플랫폼의 개념도. [출처. Nature 2020;580:566-577.]

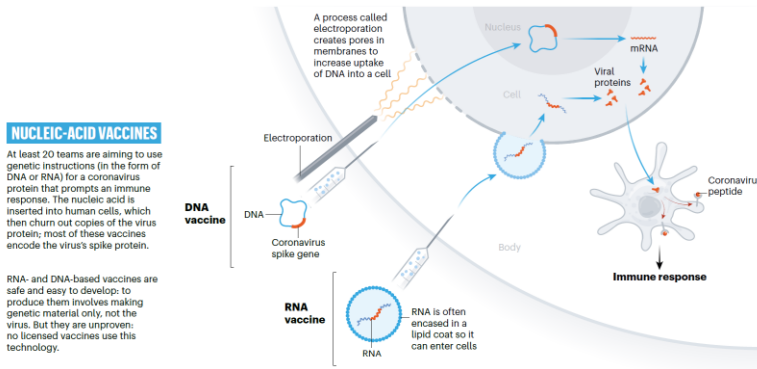
-그림 및 그림내 글 내용 참조.-

(1) Live attenuated or killed virus vaccines



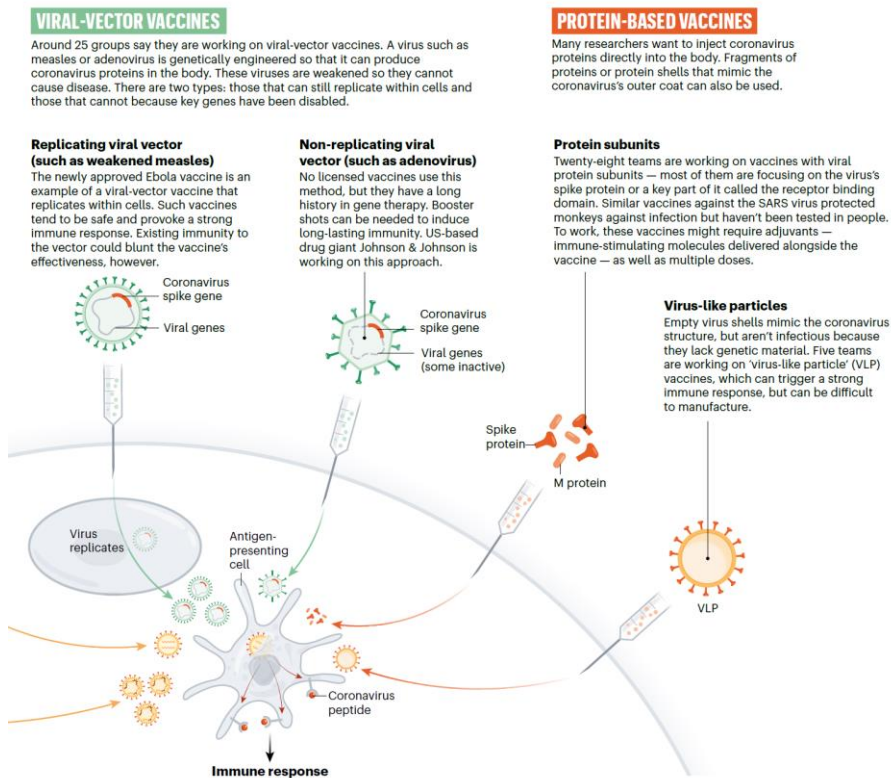
- Live Attenuated Vaccines: DelNS1-SARS-CoV2-RBD (University of Hong Kong) – 비강 분무가 특징.

(2) nucleic-acid vaccines



- mRNA Vaccine: mRNA-1273 (Moderna TX, Inc), BNT162b1 (BioNTech| FosunPharma| Pfizer)
- DNA Vaccines (가장 혁신적 기법): INO-4800 (Inovio Pharmaceuticals)

(3) viral-vector vaccines and protein-based vaccines



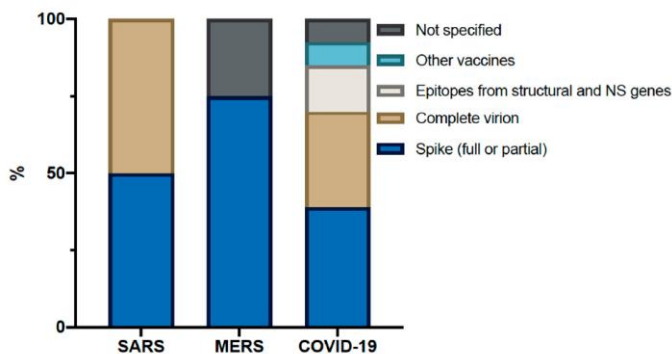
- Protein subunit vaccines: NVX-CoV2373 (Novavax, Inc. | Emergent BioSolutions), Molecular Clamp Stabilized spike protein vaccine candidate, PittCoVacc (University of Pittsburgh), Triple Antigen Vaccine (Premas Biotech, India), etc.
- viral vectored vaccines: Ad5-nCoV (CanSino Biologics Inc | Beijing Institute of Biotechnology), Coroflu (University of Wisconsin-Madison | FluGen | Bharat Biotech), LV-SMENP-DC (Shenzhen Geno-Immune Medical Institute), ChAdOx1 (University of Oxford), ChAdOx1 recombinant adenovirus vaccine

(4) SARS, MERS, COVID-19 의 항원 비교

. SARS, MERS 에 비하여 COVID-19 백신은 항원이 다양하고 백신 제조 플랫폼도 더욱 다양화됨.

<그림. Types of antigens selected for the vaccine development (% of total registered active or completed clinical trials). NS = Nonstructural>

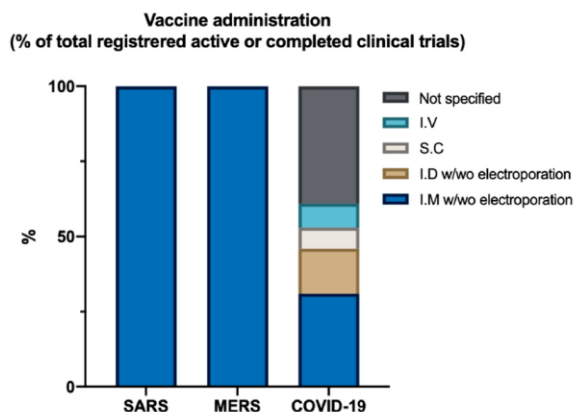
출처. Viruses 2020, 12, 861



(5) SARS, MERS, COVID-19 의 투여 경로 비교

. SARS, MERS 백신은 모두 근육 주사이지만, COVID-19 백신의 투여 경로는 근육 주사 외에도 다양하며 비강분무 형태도 있으며 거의 모두 비경구로 투여함.

<그림. Route of vaccine administration (% of total registered active or complete clinical trials).>

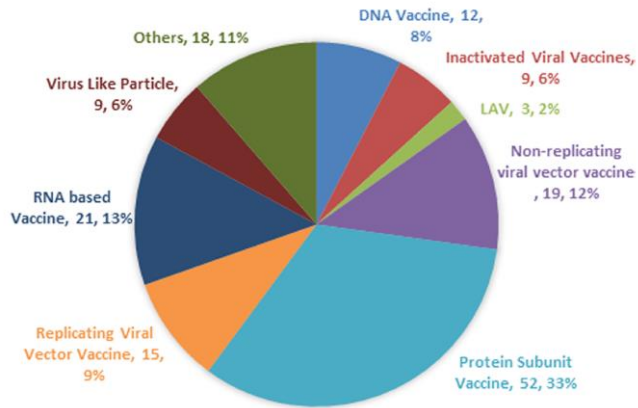


출처. Viruses 2020, 12, 861

2. 백신 플랫폼 별 비율과 임상 시험

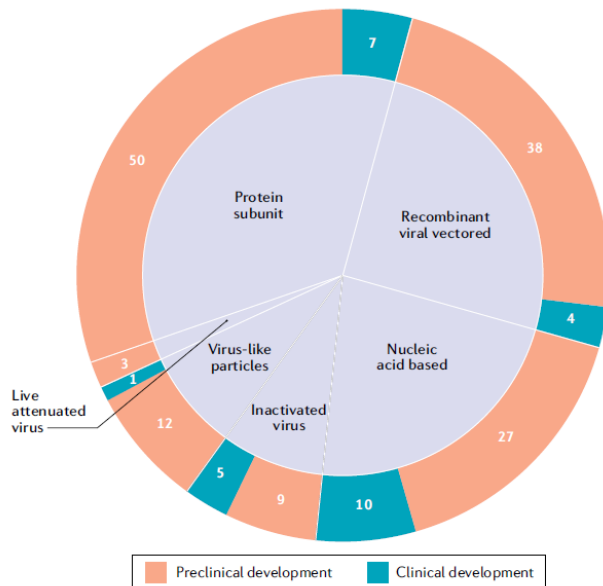
1) 백신 플랫폼 별 백신 수와 비율

Pie Chart showing the different categories of SARS-CoV-2 vaccines under research (Anon, 2020c).



<출처. Virus Research 2020;288:198114>

2) 전임상, 임상 시험 단계별 백신의 현황



- mRNA 백신: 6 clinical, 16 preclinical
- plasmid DNA 백신: 4 clinical, 11 preclinical

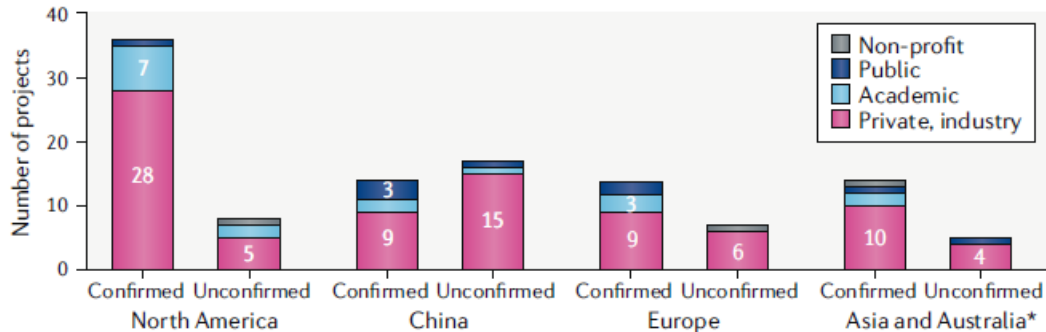
<출처: Nat Rev Immunol. 2020 Oct;20(10):615-632>

3) 국가별 백신 개발 현황

< Profile of COVID-19 vaccine developers by type and geographic location.

For partnerships, the location is that of the lead developer. *Excluding China.>

<출처. Nature. 2020 May;19:306>



4) 현재까지 가장 실현성이 높은 백신들

Table 3
Latest developments in the status of the promising SARS-CoV-2 vaccines

Vaccine Ref	Developer	Remarks	Clinical Trial Stage
ChAdOx1 (Folegatti and Ewer, 2020)	University of Oxford/ AstraZeneca	The preliminary reports of phase 1/2, single-blind, randomized controlled trials of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine have showcased the spike-specific T-cell responses along with the Anti-spike IgG response in 91% participants as per the micro-neutralization assay (MNA00) while a plaque reduction neutralization assay (PRNT50) depicted a 100% response after a single dose. Nevertheless, after the booster dose neutralizing response was seen in all the participants which had a substantial correlation with the neutralizing antibody titers as measured by ELISA. The volunteers depicted local and systemic reactions which were minimized by the administration of paracetamol. Thus, the vaccine candidate has portrayed adequate safety and immunogenicity profile in the phase 1/2 clinical trials.	Phase 3: ISRCTN99951424
mRNA-1273 (Jackson et al., 2020)	Moderna/NIAID	The geometric mean of RBD specific antibody titers showed a rapid increase in all the participants. Seroconversion was observed after 15 days and the median magnitude of antibody responses was similar to the magnitude in convalescent sera. However, the pseudovirus neutralizing activity was not high before the administration of the second dose, which indicates the requirement of a two-dose vaccination schedule. Furthermore, the serum neutralizing activity, a generally accepted functional biomarker of the in vivo humoral response against the respiratory viruses, has not been determined as of now.	Phase 3: NCT04470427
PiCoVacc (Anon, 2020B)	Sinovac	The phase 1/2 clinical trials of the inactivated viral vaccine candidate PiCoVacc demonstrated that the vaccine induces neutralizing antibodies with a seroconversion rate of 90% in a 0,14 day schedule. The preliminary results confirmed the absence of adverse systemic or local events post-vaccination. The phase 2 clinical trials are expected to be concluded by the end of 2020. The Company has got the permission for conducting the phase 3 clinical trials in Brazil in collaboration with Instituto Butantan. Furthermore, it is expected to get further approvals in Bangladesh for the phase 3 clinical trials.	Phase 3: NCT04456595
BBV152 (A-C) (Myupchar, 2020)	Bharat Biotech/ ICMR/ NIV	It is the whole virion inactivated experimental vaccine under the phase 1/2 clinical trials. These trials are supposed to study the safety and reactogenicity, tolerability, and the immunogenicity in the healthy volunteers. The inactivated vaccine shall be administered intramuscularly in two doses at day 0 and day 14 and the 1125 volunteers shall be observed for the next six months and will be evaluated for post-vaccination immune responses. The viral strain for the vaccine development was isolated by ICMR and transferred to Bharat Biotech where the process of inactivation was executed in a BSL-3 facility.	Phase 1/2: NCT04471519
Adenovirus Type5 Vector/ Non-replicating viral vaccine (Zhu and Guan, 2020)	CanSino Biological Inc./ Beijing Institute of Bio- technology	The randomized, double-blind, placebo controlled phase 2 clinical trials of the recombinant Ad5-vectored vaccine represented a positive cellular response at 5×10^8 viral particles along with seroconversion of the humoral immune response. Severe adverse reactions were reported in 9% of the individuals in the 1×10^{11} viral particles dose group and 1% volunteers exhibited these adverse reactions in the 5×10^9 viral particles dose group.	Phase 2: ChiCTR2000031761
BNT162 (Anon, 2020e)	BioNTech FosunPharma Pfizer	BNT162b1, the mRNA based vaccine induced a high, dose-dependent nAb titers along with the RBD-binding IgG concentrations after the second dose. This was accompanied by the CD4+ and CD8+ T cell responses. The administration of the vaccine was accompanied by certain adverse symptoms like fatigue, fever, chills, muscle pains etc. However, the recipients did not showcase any severe symptoms.	Phase 3: NCT04366728
ZyCoV-D (CTRI/2020/07/026352, 2020; Myupchar, 2020)	Zydzus Cadilla	ZyCoV-D is a genetically engineered DNA plasmid based vaccine encoding for the membrane proteins of the virus. The clinical trials to study the immunogenicity, and safety of the vaccine, will administer three doses at an interval of 28 days in 1048 individuals.	Phase 1/2: CTRI/2020/ 07/026352

<출처. Virus Research 2020;288:198114>

3. 각 백신 종류별 면역 반응의 특성

출처. Nature Review Immunology. 2020;20(1):615-632.

다음 표는 가장 유망한 백신들의 표적항원, 중화항체 반응, T 림프구 면역 반응 (CD4+Th cell, CD8+ T cell, lung resident T cell), 전체적인 면역 반응을 비교한 표임.

Vaccine platform	SARS-CoV-2 antigens	Neutralizing antibody response	T cell response			Pre-existing antivector immunity	Route of vaccination	Overall immunogenicity	Other attributes
			CD4 ⁺ T _H cells	CD8 ⁺ T cells	Lung T _{RM} cells				
<i>Viral-vectored vaccines</i>									
Ad5 (non-replicating)	S protein	Quality and durability affected by pre-existing antivector immunity	T _H 1 cell	Potent response; negative effects from pre-existing antivector immunity	Induced by RM but not IM route	High, age-dependent, prevalence in blood; low prevalence in respiratory tract	Parenteral (IM) in clinical trials	Strong with single delivery but hindered by pre-existing antivector immunity	Ample human safety data; RM delivery helps bypass antivector immunity; can be delivered by inhaled aerosol
Ad26 (non-replicating)	S protein	Quality and durability affected by pre-existing antivector immunity	T _H 1 cell	Moderate response; negative effects from pre-existing antivector immunity	Induced by RM but not IM route	Medium prevalence	Parenteral (IM) in planned clinical trials	Weak; requires repeated or heterologous boost vaccination	Established human safety from HIV and Ebola vaccine trials; RM delivery helps bypass antivector immunity
ChAd (non-replicating)	S protein	Unimpeded owing to lack of pre-existing antivector immunity	T _H 1 cell	Potent response	Induced by RM but not IM route	Very low prevalence	Parenteral (IM) in clinical trials	Strong with single delivery	Well-established human safety data; amenable to RM delivery; can be used as a stand-alone vaccine or in prime-boost regimens
VSV (replicating)	S protein	Unimpeded owing to lack of pre-existing antivector immunity	T _H 1 cell	Response not as strong as for Ad5 or ChAd when used as a stand-alone vaccine; strong T cell booster	Not induced by IM route	None	Parenteral (IM) in previous successful Ebola vaccine trials	Good with single delivery	Successfully licensed platform for Ebola; not known whether it protects against RM viral pathogens
Measles and influenza viruses (replicating)	S protein?	Quality and durability depend on whether there is pre-existing antivector immunity and vaccination route	T _H 1 cell	Good response when delivered via RM route	Not induced by parenteral route	High prevalence owing to vaccination and natural infection	Parenteral or RM	Weak relative to adenovirus vectors	Not extensively tested in humans; potential recombination of live attenuated influenza vectors in the lung delivered via RM route
<i>Other vaccines</i>									
mRNA-based vaccine	S protein or RBD encapsulated in lipid nanoparticle	Unimpeded owing to lack of pre-existing antivector immunity	T _H 1 cell or T _H 2 cell depending on adjuvant	Depends on choice of adjuvant and formulation	Not induced by parenteral route	None	Parenteral (IM) in clinical trials	Requires repeated delivery	Adjuvant required; unclear whether it is amenable to RM vaccination
DNA-based vaccine	S protein	Unimpeded owing to lack of pre-existing antivector immunity	T _H 1 cell	Response not as strong as for some of the viral vectors	Not induced	None	Parenteral (IM) in clinical trials	Weaker than mRNA-based vaccine; requires repeated delivery	Adjuvant required; not amenable to RM vaccination
Live attenuated virus	Multiple viral antigens	Strong induction	T _H 1 cell	Strong response	Induced by RM but not IM route	No cross-reactive antibodies; cross-reactive T cells from seasonal coronavirus infections	Parenteral (SC)	Requires only a single delivery	Extensive safety testing required for potential recombination with wild-type virus

Table 1 (cont.) | Immunological properties of major COVID-19 candidate vaccine platforms

Vaccine platform	SARS-CoV-2 antigens	Neutralizing antibody response	T cell response			Pre-existing antivector immunity	Route of vaccination	Overall immunogenicity	Other attributes
			CD4 ⁺ T _H cells	CD8 ⁺ T cells	Lung T _{RM} cells				
<i>Other vaccines (cont.)</i>									
Inactivated virus	Multiple viral antigens	Strong induction	T _H 1 cell or T _H 2 cell depending on adjuvant	Weak response	Not induced	None	Parenteral (IM)	Weak; requires repeated vaccination	Adjuvant required; alum often used, which enhances T _H 2 cell responses possibly involved in ADE
Protein subunit vaccine	S protein or RBD	Strong induction	T _H 1 cell or T _H 2 cell depending on adjuvant	Weak response	Not induced	None	Parenteral (IM) in clinical trials	Weak; requires repeated vaccination	Adjuvant required; mostly unsuitable for RM vaccination
Virus-like particle	Multiple viral antigens	Strong induction	T _H 1 cell or T _H 2 cell depending on adjuvant	Weak response	Not induced	None	Parenteral (IM) or RM	Weak, but greater than for protein subunits; requires repeated vaccination	Well-established platform for several commercial human vaccines (hepatitis B and HPV vaccines); adjuvant required

Ad5, human serotype 5 adenovirus; Ad26, human serotype 26 adenovirus; ADE, antibody-dependent enhancement; ChAd, chimpanzee adenovirus; COVID-19, coronavirus disease 2019; HPV, human papillomavirus; IM, intramuscular; RBD, receptor-binding domain; RM, respiratory mucosal; SARS-CoV-2, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; S protein, spike protein; SC, subcutaneous; T_H cell, T helper cell; T_{RM} cell, resident memory T cell; VSV, vesicular stomatitis virus.

IV. 맺음말.

물리 화학적 위생과 사회적 거리 두기 등으로 COVID-19의 전파를 차단하고, COVID-19 백신으로 신체에 침투한 바이러스에 대하여 방어를 성공적으로 이루어 내어 pandemic COVID-19을 2021년에는 종식시킬 수 있기를 기대한다. 성공적인 개발에 뒤 이은 접종 단계에서 안전하고 효과적인 결과가 반드시 이뤄지길 기대한다.

정리하며 다음을 살펴봐 주십시오.

- 현재 제 3 상 임상 시험 중인 백신은 어떤 종류가 있을까요?
- Nasal spray 백신? 대부분의 투여경로는? 경구 백신이 있습니까?
- 면역원성이 가장 강하여 투여 횟수가 한번 일 수 있는 백신 플랫폼은 무엇일까요?
- 백신 플랫폼 수가 가장 많은 것은 protein subunit vaccine, 그 다음 순위는 어떤 플랫폼일까요? recombinant viral vectored vaccine 입니다.

· 정리작성 : 중앙대학교 병원 호흡기알레르기내과 신종욱 교수

IV. 대표적인 참고문헌.

1. Immunological considerations for COVID-19 vaccine strategies. Jeyanathan M, *et al.* Nat Rev Immunol. 2020;20(10):615-632.

2. COVID-19 Vaccine: A comprehensive status report. Kaur SP, *et al.* Virus Res. 2020; 15(288):198114.
3. New York Times. Vaccine Tracker. 2020.10.25.
4. Immunological considerations for COVID-19 vaccine strategies. Jeyanathan M, *et al.* Nat Rev Immunol. 2020;20(10):615-632
5. Vaccine Candidates against Coronavirus Infections. Where Does COVID-19 Stand? Jawad Al-Kassmy, *et al.* Viruses 2020, 12, 861.