

---


# 코로나바이러스감염증-19 [COVID-19]

## 백신 이슈 관련 신속검토 (ver 2.0)

---

(Version 1.0: 문헌검색기간 2021.6.25.-7.8.)

(Version 2.0: 문헌검색기간 2021.7.26.-8.4.)



# 목 차

1. 검토 배경 .....	3
2. 신속 문헌고찰 .....	6
목적 .....	6
핵심질문 .....	6
검색전략 .....	6
문헌선정 .....	7
검색결과 .....	9
근거요약 CQ 1 (교차접종) .....	11
근거요약 CQ 2 (추가 접종) .....	15
근거요약 CQ 3 (변이예방) .....	18
3. 결론 .....	24
4. 참고문헌 .....	30
<b>부록 1</b> 문헌데이터베이스별 상세 검색전략 .....	33
<b>부록 2</b> 진행 중인 임상시험 목록 .....	37

# 코로나바이러스감염증-19 (COVID-19) 신속 검토

< '21. 8. 5. 한국보건 의료연구원 임상근거연구팀 >

## 1 검토 배경

### □ 배경

- 지금까지 개발된 백신의 종류는 mRNA 백신, 아데노바이러스 벡터 백신, 비활성화 바이러스 백신, 서브 유닛 백신 등임
- 국내에는 mRNA 백신(화이자, 모더나), 아데노바이러스 벡터 백신(아스트라제네카, 얀센)의 백신이 품목 허가 승인 됨('21.7.12. 기준)

표 1. COVID-19 감염 예방 백신

종류	개발사	국가	제품명 및 기타 명칭
mRNA vaccine	Pfizer/BioNTech	미국	Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine tozinameran Comirnaty BNT162b2
	Moderna	미국	Moderna COVID-19 Vaccine COVID-19 Vaccine Moderna mRNA-1273 CX-024414 COVID-19 mRNA Vaccine Moderna TAK-919
Adenovirus vector vaccines	Oxford-AstraZeneca	영국	Vaxzevria Covishield AZD1222 ChAdOx1 nCoV-19 ChAdOx1-S COVID-19 Vaccine AstraZeneca AstraZeneca COVID-19 Vaccine
	Johnson & Johnson (Janssen)	미국	Janssen COVID-19 Vaccine COVID-19 Vaccine Janssen Ad26.COV2.S JNJ-78436735 Ad26COVS1 VAC31518

종류	개발사	국가	제품명 및 기타 명칭
	Gamaleya Research Institute of Epidemiology and Microbiology.	러시아	SputnikV Gam-COVID-Vac
	CanSino Biologics	중국	Convidecia AD5-Ncov
Inactivated virus vaccines	Sonovac Biotech	중국	CoronaVac SinovacCOVID-19vaccine
	Sinopharm	중국	BBIBP-CorV Sinopharm COVID-19vaccine
	Sinopharm	중국	WIBP-CorV Sinopharm COVID-19vaccine
	Bharat Biotech	인도	Covaxin BBV152
	Chumakov Centre	러시아	CoviVac
	Valneva SE	프랑스	VLA2001 Valneva COVID-19vaccine
Subunit vaccines	Novavax	미국	Novavax COVID-19vaccine NVX-CoV2373 SARS-CoV-2rS, Covovax TAK-019 NVX-CoV2373
	VECTOR center of Virology	러시아	EpiVacCorona
	Anhui Zhifei Longcom	중국	ZF2001 ZIFIVAX
	Finlay Institute	쿠바	Soberana02 FINLAY-FR-2 FINLAY-FR-2 SOBERANAPLUS
	Sanofi Pasteur and GSK	프랑스 미국	Sanofi-GSK COVID-19vaccine VAT00002 VAT00008

○이슈 1- 교차접종(heterologous vaccination)

- 면역 효과 증진 및 백신 공급 상황을 고려하여, prime과 booster간 백신의 종류를 달리하여 교차 접종할 필요성이 제기되고 있으며 이에 대한 임상 연구들이 진행 중임

○이슈 2(New)- 추가 접종(booster vaccination)

- 면역 효과 증진을 위해 백신 완료 후 추가 접종의 필요성이 제기되고 있음

### ○이슈 3- 변이형 바이러스 예방

- RNA 바이러스 특징으로 지속적인 변이가 나타나고 있어, 각 변이형에 대한 백신 접종의 예방효과에 대한 이슈가 계속 되고 있음

표 2. COVID-19 우려변이(variants of concern, VOC)형 바이러스 종류

변이형 이름 (WHO 명칭)	발견지역	주요 돌연변이 지점 *Key spike Protein mutation)	중증도	치료 효과
B.1.1.7(알파형 변이)/VOC	영국	N501Y, P681H, H69-V70 detection, Y144/145 detection, AS700, D614G, E484K*, S494P*	사망률 증가 시킬수 있음	EUA 단일항체 치료제에 최소 중화 효과 보임
B.1.351(베타형 변이)/VOC	South Africa	N501Y, K417N, E484K, D614G	사망률 증가의 근거는 아직 없음	일부 다중 또는 단일 항체에 중등도 중화 효과 보임
P 1 (감마형 변이)/VOC	브라질/일본	N501Y, K417N/T, E484K, D614G	사망률 증가의 근거는 아직 없음	EUA 단일항체 치료제에 중등도 중화 효과 보임
B.1.617.2(델타형 변이)/VOC	인도 (2020.10월)	S2 subunit. V70F, A222V, W258L K417N	인간의 폐와 결장에 침입률 높음	단일항체치료제에 다른 변이형과 유사한 효과를 보였으나 Bamlanivunab 만 효과 없음

Source) <https://www.zs.com/insights/how-covid19-variants-impact-treatments-and-vaccines>

<https://www.news-medical.net/news/20210628/Why-SARS-CoV-2-delta-variant-is-more-infectious.aspx>

\* 변이형 바이러스는 이외에도 theta, zeta, lambda 등 계속 발견되고 있고, WHO, 미국 CDC에서는 B.1.617.2(델타형)를 포함한 위의 4가지를 “Variant of Concern (VOC)”로 분류함<sup>1)</sup>.

1) <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-info.html#Concern>

## □ 목적

- 코로나19는 현재 치료약이 개발되지 않은 신종 바이러스로, 전세계적으로 감염 확산을 예방하는 것은 중요한 국가적 과제임. 코로나19 감염 백신이 개발되어 상용화되고 있으나, 백신 접종과 관련한 이슈들에 대한 근거문헌을 확인하고자 함

## □ 핵심질문 (2번 항목 추가됨)

- CQ1 (교차접종, heterologous vaccination): 다른 종류의 백신을 교차로 접종하는 것의 코로나19 감염 예방효과 및 안전성은 어떠한가?  
\* CQ: clinical question
- CQ2(New) (추가접종, booster vaccination): 코로나19 예방백신 접종 완료자에 대한 추가접종의 코로나19 감염 예방효과 및 안전성은 어떠한가?
- CQ3 (변이형 바이러스 예방): 현재 개발된 코로나19 백신의 변이형 바이러스에 대한 예방효과는 어떠한가?

## □ 검색전략

- 체계적 문헌검색
  - 검색원: 국제 및 국내 의학논문데이터베이스(OVID-MEDLINE, KMBASE) 및 출판전 문헌 데이터베이스(medRxiv, bioRxiv)<sup>2,3)</sup> 수기 검색을 통해 코로나19 백신 관련 주요 문헌검색을 검색함

2) <https://www.medrxiv.org/>

3) <https://www.biorxiv.org/>

○ 문헌검색 업데이트:

- 1차 검색: 6월 25일 최초 검색 완료 후, 7월 8일까지 수기검색 보완함.
- 2차 검색: 7월 26일 검색 업데이트하고, 8월 4일까지 수기검색 보완함

표 3. 검색 전략 요약

구분	내용
문헌검색 데이터베이스 (총 4개)	국외 OVID-MEDLINE
	국내 KMBASE
	Pre-Print MedRxiv, BioRxiv
검색 전략 구성	"novel coronavirus 2019" OR "2019 coronavirus" OR "2019-nCoV" OR "COVID-19" OR "corona-19" AND <u>((Vaccine OR vaccination OR immunization OR mRNA OR adenovirus OR (백신 상품명 또는 일반명 또는 화학식))</u>  교차접종 관련 용어: Mix and match, heterologous, crossover 변이관련 용어: variant, mutation, new variant, delta, VOC 국내 DB의 경우는 백신 용어로만 검색하여 더 포괄적임

\* 데이터베이스별 상세 검색식 및 검색결과 ⇨ [부록 1]

□ 문헌 선정

○ 문헌 선정 과정

- 사전에 문헌 선택기준 및 배제기준을 설정<표 4>
- 제목과 초록을 통해 1차 선별함. 신속한 검토를 위해 유경험자가 1차 선별
- 1차 선별된 문헌들의 원문을 확보하여 2차 선정과정은 2명의 연구자가 독립적으로 검토 후 최종 합의함
- 문헌 선별과정은 Covidence를 활용하여, 지속적인 업데이트 관리 예정

표 4. 문헌 선택기준 및 배제기준

	선택기준	배제기준
CQ1 (교차접종의 효과 및 안전성)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• P: 일반인</li> <li>• I: 코로나19 예방백신 교차접종                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- mRNA백신과 adenovirus 백신의 booster shot의 교차접종</li> <li>- 2개 이상의 다른 종류 백신이 교차접종</li> </ul> </li> <li>• C: 동일 백신 접종 완료</li> <li>• O: 코로나19 감염 예방효과, 부작용</li> <li>• S: 코호트 이상의 임상연구</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• P: 일반인이 아닌 경우</li> <li>• I: 교차 접종이 아닌 경우</li> <li>• C: 동일백신으로 접종완료가 안된 경우 및 백신 미접종자와의 비교인 경우</li> <li>• O: 코로나119 감염 예방효과, 부작용 등이 보고되지 않은 경우</li> <li>• S: 제외 연구디자인: 종설, 학회초록, 레터 등 개발단계연구(전임상, 인간세포연구)</li> <li>• 기타: 중복으로 게재된 경우(즉, 중복출판)</li> <li>• 기타: 인간대상이 아닌 경우(동물연구)</li> </ul>
CQ2 (백신 완료자에 대한 추가접종의 효과 및 안전성)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• P: 일반인 또는 면역저하 대상자</li> <li>• I: 코로나19 예방백신 추가 주사</li> <li>• C: 코로나19 예방백신 완료자</li> <li>• O: 코로나19 감염 예방효과, 부작용</li> <li>• S: 코호트 이상의 임상연구</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• P: 일반인 또는 면역저하 대상이 아닌 경우</li> <li>• I: 코로나19 예방백신 추가 주사를 접종하지 않은 경우</li> <li>• C: 동일백신으로 접종완료가 안된 경우</li> <li>• O: 코로나119 감염 예방효과, 부작용 등이 보고되지 않은 경우</li> <li>• S: 제외 연구디자인: 종설, 학회초록, 레터 등 개발단계연구(전임상, 인간세포연구)</li> <li>• 기타: 중복으로 게재된 경우(즉, 중복출판)</li> <li>• 기타: 인간대상이 아닌 경우(동물연구)</li> </ul>
CQ2 (변이형 바이러스 예방 효과)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• P: 일반인</li> <li>• I: 코로나19 예방백신 접종을 1회차 이상 접종한 경우                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- 단일종류 백신 및 교차접종 완료자</li> <li>- 2번이 완료인 경우에는 1차접종 완료자도 포함</li> </ul> </li> <li>• O: 변이형 바이러스(알파, 베타, 델타 등) 감염 예방력, 기존 바이러스 대비 예방력과 변이형바이러스 예방력과 비교한 결과, 돌파감염 등</li> <li>• S: 사람 대상의 임상연구</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• P: 일반인이 아닌 경우</li> <li>• I: 코로나19 예방백신 접종을 1회차 이상 접종하지 않은 경우</li> <li>• O: 관심있는 결과지표(변이형 바이러스 감염예방력, 변이형바이러스 예방력과 비교한 결과, 돌파감염 등)을 보고하지 않은 경우</li> <li>• S: 제외 연구디자인: 종설, 학회초록, 레터 등 백신개발단계 연구(전임상, 인간세포연구)</li> <li>• 기타: 중복으로 게재된 경우(즉, 중복출판)</li> <li>• 기타: 인간대상이 아닌 경우(동물연구)</li> </ul>

P: Population, I: Intervention, C: Comparator, O: Outcome, S: Study design



## □ 검색결과

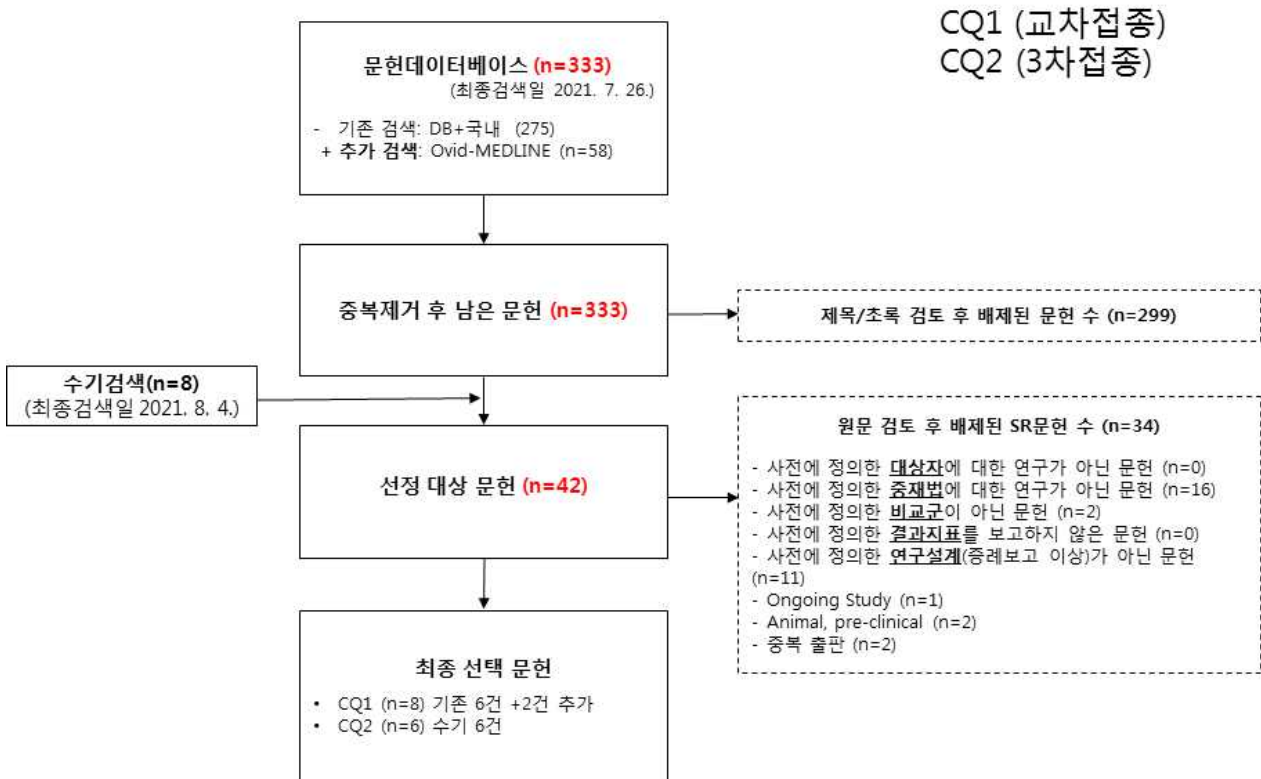
### ○ 문헌 선택 흐름도(PRISMA flow)

#### 1) CQ1, 2 : 교차접종 및 추가접종

CQ1 검색결과 8건(검색DB 4건+수기 4건)

CQ2 검색결과 6건(수기 6건)

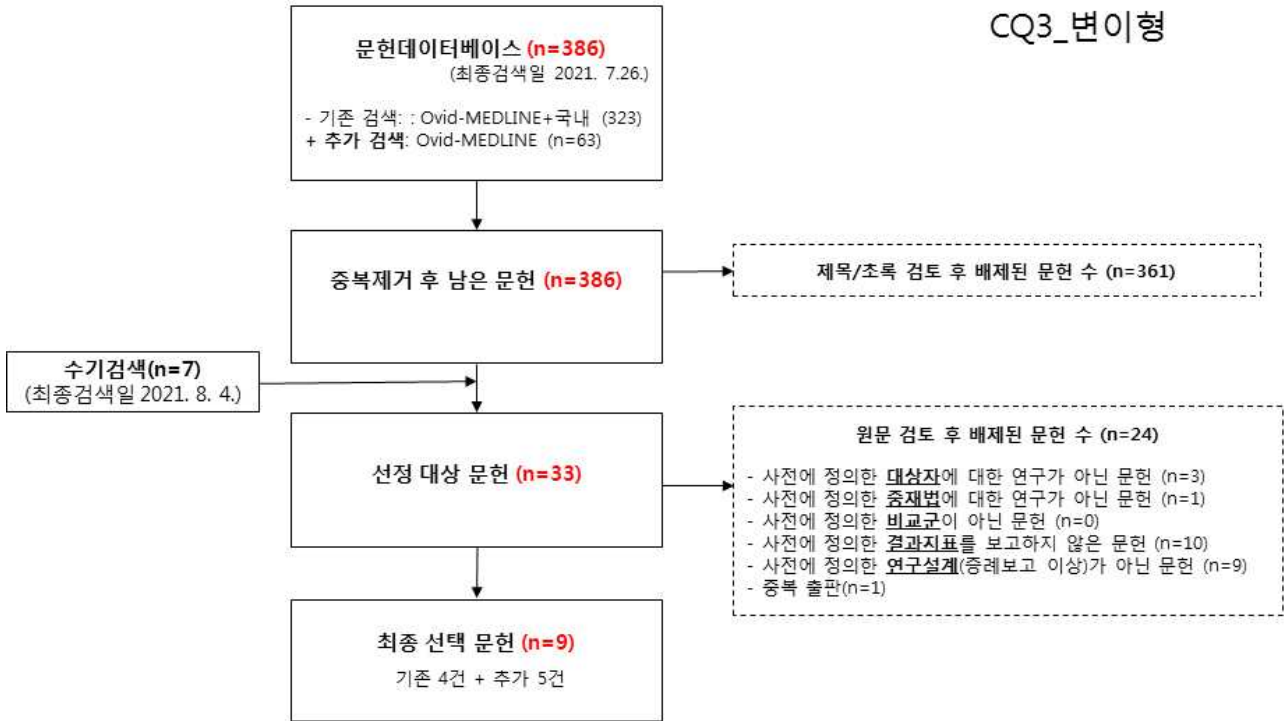
### 문헌선정 흐름도



2) CQ3 : 변이형 예방효과

검색결과 9건(검색DB 2건, 수기검색 7건 )

### 문헌선정 흐름도



○ 문헌 검색 업데이트 현황

(‘21. 8. 4. 기준)

최초 검색일	CQ1 (교차접종)/ CQ2 (추가접종)			CQ3 (변이형)		
	총 검색건수	추가 반입 건수	최종선택	총 검색건수	추가 반입 건수	최종선택
‘21.6.25(DB)	275	-	2	323	-	1
‘21.7.8(수기)	8	+8	6(+4)	수기	+13	4(+3)
‘21.7.26(DB)	213	+59	7(+1)	261	+63	5(+1)
‘21.8.2.(수기)	18	+18	CQ1 8(+1) CQ2 6	7	7	9(+4)

## □ 근거 요약

※ 이하 문헌 검색 결과 요약 시, AZ는 아스트라제네카 백신, 화이자는 화이자 백신, 모더나는 모더나 백신을 의미함

### CQ1: 교차접종 효과

#### 1) 문헌 검색 결과

- 문헌검색을 통해 기존 6편의 문헌 이후 추가 2편의 문헌이 확인되어 총 8편 임. RCT 1편과 코호트 연구 7편을 확인하였으며, RCT는 진행 중인 임상연구의 중간결과로서 correspondence에 출판됨
- 실험군(교차접종군)은 AZ와 mRNA 백신(화이자 혹은 모더나)을 prime과 boost로 접종하는 것이고, 대조군(동일백신 접종군)은 AZ 2회 접종 혹은 mRNA 백신(화이자 혹은 모더나) 2회 접종이었음
- 독일 연구 6편과 영국 연구 2편이 존재함

#### 2) 주요 결과 요약

- 3편의 연구에서 중화항체반응 등 면역원성 및 안전성 결과를 함께 보고하였고, 2편의 연구에서 안전성을, 3편의 연구에서 면역원성 결과를 보고함
- (면역원성<sup>4</sup>) 교차접종군에서 2차 접종 후 중화항체 반응이 증가함이 확인됨. 교차접종군에서 AZ 2회 접종 대비 면역반응이 증가하였고, mRNA 백신 2회 접종보다 높거나 비슷함
- (안전성) 교차접종군은 단일 백신 접종군 대비 전신반응이 더 크나 내약성이 좋은 편이며 수용할 만함
- (변이 바이러스) 1편의 연구에서, 교차접종(AZ+화이자)은 B.1.1.7, B.1.351, P1 VOC에 대한 중화항체를 동일 백신 접종(AZ 2회) 대비 효과적으로 증가시킴. 다른 1편의 연구에서는 교차접종(AZ+화이자)은 동일 백신 접종(화이자 2회) 대비중화항체 생성에 있어서 B.1.1.7에서는 증가, B.1.351에서 감소, B.1.617에서는 유사함

4) 면역원성: 항체 또는 세포 매개 면역성 또는 면역학적 기억을 유도하는 백신의 능력을 의미하며, 일반적으로 항체가 또는 T-cell의 반응치로 평가

### 3) 개별 근거문헌

표 5. 교차접종에 대한 개별 근거문헌 결과의 요약

연번 (ID)	저자,연도 (국가)	연구설계 (N)	중재군(N)	비교군(N)	주요결과
1† (#188)	Shaw, 2021 (영국)	다기관 무작위 배정 연구 (820)	AZ+화이자 화이자+AZ	AZ+AZ 화이자+화이자	<ul style="list-style-type: none"> <li>교차 백신 접종군은 단일 백신 접종군 보다 전신반응이 더 큼(발열: AZ/화이자, 34%; AZ/AZ 10%; 화이자/AZ, 41%; 화이자/화이자 21%) (오한, 피로, 두통, 관절통, 불쾌감, 근육통에서도 마찬가지로임)</li> <li>대부분의 반응성은 48시간 이내에 관찰됨</li> <li>혈액학 및 생화학 프로필은 교차 접종군과 단일 백신 접종군간 유사함</li> <li>2차 접종 후 7일에 모든 군에서 혈소판 감소증은 발견되지 않음</li> <li>나이가 감소할수록 반응성이 증가함</li> <li><u>단일 백신 접종과 비교하여 교차 백신 접종에서 참여자가 보고한 부스트 접종 후 전신 반응이 증가하는 것을 확인함. 향후 교차접종에 대한 보다 완전한 안전성 결과가 나올 예정임</u></li> </ul>
2* (#212)	Hillus, 2021 (독일)	관찰 연구 (340)	AZ+화이자	화이자+화이자	<ul style="list-style-type: none"> <li>전신 반응은 첫 번째 AZ(86%, 95%CI 79-91%) 접종 후 가장 빈번했고, 화이자/화이자(65%, 95%CI: 56-72%) 및 AZ/화이자 접종(48%, 95%CI 36-59%) 후에는 덜 빈번함.</li> <li>혈청 항체 반응 및 T 세포 반응성은 두 번 접종 이후 모든 집단에서 강하게 증가했으며, 면역원성은 전반적으로 강력하고 두 집단간 유사함</li> <li>AZ/화이자 접종 후 S1-IgG 결합력 및 T 세포 반응이 약간 증가함</li> <li><u>AZ/화이자 백신 접종은 내약성이 좋으며 반응원성은 화이자/화이자 백신 접종과 대체로 비슷함.</u></li> </ul>
3* (#539)	Schmidt, 2021 (독일)	관찰 연구	AZ+mRNA(화이자 혹은 모더나) (97)	AZ+AZ(55) mRNA+mRNA(화이자 2회 혹은 모더나2회) (64)	<ul style="list-style-type: none"> <li>교차접종 후 spike 특이 IgG, 중화 항체, spike 특이 CD4 T-cell은 (AZ+AZ) 접종보다 두드러지고, (mRNA+mRNA) 접종보다 높거나 비슷함</li> <li>slope 특이 CD8 Tcell은 교차접종군이 동일백신 접종군 보다 두드러지게 높음</li> <li>사이토카인 (IFN<math>\gamma</math>, TNF<math>\alpha</math>, IL-2)은 교차접종군이 동일백신 접종군보다 우세함.</li> <li>AZ나 mRNA 백신을 1차 접종 후 국소반응은 유사했으나, 전신반응(열, 오한, 위장관련 질환, 두통, 피로 등)의 경우 AZ에서 유의하게 높음. 2차 접종 후 국소 및 전신 반응은 교차접종군에서 유의하게 높음. 그러나 전반적으로 교차접종은 내약성이 좋고, (mRNA+mRNA) 접종과 비교할만함</li> <li><u>교차접종은 수용할만한 반응성으로 강한 체액 및 세포 면역 반응을 유도함.</u></li> </ul>

연번 (ID)	저자,연도 (국가)	연구설계 (N)	중재군(N)	비교군(N)	주요결과
4 (#553)	Tenbusch, 2021 (독일)	관찰 연구	AZ+화이자 (232, 250)	화이자+화이자 (410, 127) AZ+AZ(66)	<ul style="list-style-type: none"> <li>교차접종군에서 2차 접종 후 중화항체 반응이 크게 증가함</li> <li>교차접종군의 중화항체 역가가 모든 동일백신 접종군보다 유의하게 높음</li> <li>교차접종은 백신의 효과를 증가시키며 백신 공급부족 상황에서 대안이 될 수 있음</li> </ul>
5 (#521)	Barros-Martins, 2021 (독일)	관찰 연구	AZ+화이자 (55)	AZ+AZ(32)	<ul style="list-style-type: none"> <li>2차 접종 후, anti-S IgG 와 IgA는 교차접종군에서 11.5배, AZ 동일백신 접종군에서 2.9배 증가하였고, 이는 선행 (화이자+화이자) 백신 접종 결과와 유사한 결과임</li> <li>booster는 모든 접종군에서 중화항체를 증가시켰고, <u>교차접종은 알파형, 베타형, 감마형에 대한 중화항체를 동일백신 접종보다 효과적으로 증가시킴</u></li> <li>두 군에서 boosting 후 면역성이 유도되었고, <u>교차접종군에서 spike 특이 CD4/CD8 T cell, Voc에 대한 중화항체 강도를 유의하게 증가시킴.</u></li> </ul>
6* (#541)	Grog 2021 독일	관찰 연구	AZ+화이자 (26)	화이자+화이자 (기존 연구결과 재분석)	<ul style="list-style-type: none"> <li>교차접종 시 1차 AZ 접종 후 자가보고 증상은 기존 보고와 유사하였고 화이자 boost 접종 후에는 덜 심각함</li> <li>화이자 boost 백신 접종 2주 후 항체 역가가 시간이 지남에 따라 유의미하게 증가하여 강한 중화 역가를 유발.</li> <li>알파형에 대한 중화 작용은 (화이자+화이자) 접종을 받은 개인보다 3.9배 높았고, 베타형에 대해서는 2배 감소함. 델타형은 비슷함</li> <li>CD4+, CD8+ T cell은 백신 접종 완료 후 2주 후에 SARS-CoV-2 Spike peptide 자극에 반응함</li> <li><u>교차접종은 심각한 이상반응과 관련이 없으며 면역반응과 T cell 반응을 유도함. VoC도 효과적으로 중화할 수 있으며 동일백신 접종만큼 면역성이 있으며 보호작용을 보임</u></li> </ul>
7* (#545)	Rose 2021 독일	코호트 연구	AZ+화이자 (41) AZ+모더나(1)	AZ+AZ(9) 화이자+화이자(8)	<ul style="list-style-type: none"> <li>AZ 2회 접종과 비교하여, anti-S IgG 가 교차접종은 7-10배, 화이자 2회 접종은 10-15배 높음</li> <li>AZ 2회 접종 시 평균 중화항체 역가는 교차접종 및 화이자 2회 접종과 비교하여 11-13배 낮음</li> <li><u>교차접종은 화이자 2회 접종만큼 IgG와 중화항체 역가를 보임</u></li> </ul>
8 (#387)	Powell 2021 UK	코호트 연구	AZ+화이자(572) 화이자+AZ(167)	AZ+AZ(461) 화이자+화이자(113)	<ul style="list-style-type: none"> <li>교차접종군은 동일백신 접종 군과 비교하여 유의하게 높은 반응성(reactogenicity)을 보임: AZ/화이자 (54.4%; 95% CI: 49.4-59.5), 화이자/AZ(55.2%; 95% CI: 46.1-64.1), AZ/AZ(33.5%; 95% CI:</li> </ul>

연번 (ID)	저자,연도 (국가)	연구설계 (N)	중재군(N)	비교군(N)	주요결과
---------	------------	----------	--------	--------	------

28.0-39.2), 화이자/화이자(33.3%; 95% CI: 23.4-44.5)

- 2차 접종 완료 후, 8.1%가 입원이나 응급을 요하는 상황이었으며, 교차접종 시 더 많이 발생함: AZ/화이자(9.6%; 95% CI: 7.3-12.3), 교 $\perp$ AZ/AZ(2.8%; 1.5-4.7), 화이자/AZ(18.6%; 95% CI: 13.0-25.3), 화이자/화이자(6.2%; 95% CI: 2.1-10.5)

\* preprint

† ISRCTN 69254139의 중간 결과임. 임상 프로토콜: Heath P, Faust S, Finn A, et al. A single blind, randomised, phase II UK multicentre study to determine reactogenicity and immunogenicity of heterologous prime/boost covid-19 vaccine schedules. 2021  
AZ, 아스트라제네카 백신; CI (Confidence Interval): 신뢰구간

## CQ2: 추가 접종 효과(New)

### 1) 문헌 검색 결과

- RCT 1편(2상)과 관찰 연구 5편을 확인함
- 프랑스 연구 4편(화이자)과 영국 연구 1편(AZ), 중국 연구 1편(코로나백)이 존재함

### 2) 주요 결과 요약

- **(일반인)** 2편의 연구에서 백신 2회 접종보다 3회 접종 이후 면역원성이 증가하였으며 심각한 이상반응 없다고 판단하였음
- **(질병 환자)** 혈액투석 환자 대상 2편, 장기이식 환자 대상 1편, 악성 림프종 환자 대상 1편의 연구가 존재함. 대체로 백신 2회 접종보다 3회 접종 이후 면역원성이 증가하였음. 악성 림프종 환자 중 항암치료를 받고 있는 경우 백신 2회 혹은 3회 접종에도 항체가 생기지 않음
- **(변이 바이러스)** 18-55세 건강한 사람에 대한 1편의 연구에서, 백신 3회 접종은 알파, 베타, 델타 변이에 대한 중화항체 역가가 2회 접종 시 보다 3회 접종 후 유의하게 증가함

### 3) 개별 근거문헌

표 5. 추가접종에 대한 개별 근거문헌 결과의 요약

연번 (ID)	저자 국가 연구설계	대상자	주요결과	결론
1 (#57 6)*	Pan, 2021 (중국) RCT 2상	18-59세 코로나백 추가 접종 3 µg(54명) vs. 6 µg(54명) vs. 위약(27명) 1) 스케줄 1: 0, 14, 42일 2) 스케줄 2: 0, 14, 194일 3) 스케줄 3: 0, 28, 56일 4) 스케줄 4: 0, 28, 208일	<ul style="list-style-type: none"> <li>• (3 µg 군) 2회 접종 6-8개월 이후 GMTs 감소               <ul style="list-style-type: none"> <li>- 스케줄 2: 4.1[95%CI 3.3-5.2]</li> <li>- 스케줄 4: 6.7 [95%CI 5.2-8.6]</li> </ul> </li> <li>• (3 µg 군) 2회 접종 6-8개월 이후 3차 접종 시 GMTs 증가               <ul style="list-style-type: none"> <li>- 스케줄 2: 137.9 [95%CI 99.9-190.4]</li> <li>- 143.1 [95%CI 110.8-184.7]</li> </ul> </li> <li>• (3 µg 군) 스케줄 1과 스케줄 3에서 추가 접종 이후 GMTs 3배 증가</li> <li>• 6 µg 군에서도 3 µg 군과 유사한 패턴을 보임</li> <li>• 3차 접종 이후 28일 이내 국소 및</li> </ul>	2회 접종 6개월 이후 추가 접종은 항체 농도를 증가시킴. 적절한 접종 시기는 면역원성, 백신 효과, 유행 상황, 감염 위험, 백신 공급 등을 고려해서 결정해야 함

연번 (ID)	저자 국가 연구설계	대상자	주요결과	결론
			<ul style="list-style-type: none"> <li>전신 이상반응의 중증도는 모든 군에서 grade 1-2임</li> <li>14건의 심각한 이상반응은 백신과 관련이 없다고 판단함</li> </ul>	
2 #57 9	Flaxman 2021 영국	18-55세 지원자(90명) AZ 3차 접종	<ul style="list-style-type: none"> <li>항체 역가 증가(FRNT50): 2회 vs. 3차 접종 = 612 [IQR 351-920] vs. 319 [IQR 176-591]</li> <li>알파, 베타, 델타 변이에 대한 중화항체 역가는 2회 접종 시 보다 3차 접종 후 유의하게 증가함</li> </ul>	추가 접종시 항체농도 및 T-cell 반응을 증가시킴
3 (#55 2)*	Espi 2021 프랑스 관찰연구	혈액투석(75명) 화이자 백신 3차 접종 접종일정: 2차 접종 후 3개월 이내 추가 접종	<ul style="list-style-type: none"> <li>IgG: 2회 접종 vs. 3차 접종 = e 309.8 [36.5-996.3] vs. 2,212 [394.9-3,247]</li> <li>혈액투석 환자 중 66%에서 면역반응이 저하되어 있었으며 이들에게 3회 백신 접종 후 IgG와 Tcell 이 증가함</li> <li>건강한 사람과 유사한 수준의 면역반응을 가지고 있던 혈액투석환자에서 3차 접종 후 면역반응이 증가하지 않고 부작용이 증가함</li> </ul>	혈액투석환자에서 표준 접종 전략은 충분한 보호를 가져오지 못함 2차 접종 후 IgG와 Tcell을 측정해야하며 면역반응이 부족한 환자에서 추가 접종은 이득이 됨
4 #58 1	Ducloux 2021 프랑스 관찰연구	혈액투석 환자 (45명) 화이자 3차 접종	<ul style="list-style-type: none"> <li>항체 역가 50 AU/ml 이상: 2회 vs. 3차 접종 = 40명 (89%) vs. 42 (93%)</li> <li>항체 역가 (중간값, IQR): 2회 vs. 3차 접종 = 672 (213-2,528) vs. 6,435 (2790-17,014)</li> </ul>	추가 접종은 거의 모든 환자에게 면역 반응을 증가시킴 2회 접종 후 Ab 농도가 낮았던 환자에게 도움을 줄 수 있음
5 #57 8	Kamar 2021 프랑스 관찰연구	장기이식 환자(101명) 화이자 3차 접종 접종일정: 0, 30, 91±1일	<ul style="list-style-type: none"> <li>항체생성율: 접종 전 vs. 1회 vs. 2회 vs. 3차 접종 = 0%(95%CI 0-4, 1/101) vs. 4%(95%CI, 1-10, 4/101) vs. 40%(95%CI, 31-51, 40/99) vs. 68%(95%CI, 58-77, 67/99)</li> <li>항체 역가: 2회 접종 후 항체가 존재한 40명에서 3차 접종 후 Ab titer가</li> </ul>	장기이식환자 대상 추가 접종으로 백신의 면역원성이 증가함



연번 (ID)	저자 국가 연구설계	대상자	주요결과	결론
---------	------------	-----	------	----

증가함: 2회 vs. 3회 =  $36 \pm 12$  vs.  $2,676 \pm 350$

6 #55 1*	Re 2021 프랑스 관찰연구	악성 림프종 환자(43명) 화이자 3차 접종	<ul style="list-style-type: none"> <li>항체 역가               <ul style="list-style-type: none"> <li>- 18명: 3차 접종 전후 모두 항체 없음</li> <li>- 2명: 3차 접종 전후 항체 유지</li> <li>- 23명: 3차 접종 이전에 항체가 존재했고 3차 접종 후에 항체가 더욱 증가함</li> </ul> </li> </ul>	백신 추가 접종은 악성림프종 환자(특히 다발성 골수종)에서 면역반응을 일으킴 항암치료 중이 아닌 환자에서 T-cell 반응이 증가함
----------------	------------------------	-----------------------------	--	--

\* preprint

AZ, 아스트라제네카 백신; CI (Confidence Interval): 신뢰구간

## CQ3: 변이형 바이러스 예방 효과

### 1) 문헌 검색 결과

- 문헌검색을 통해 기존 4편의 문헌 이후, 추가 5편의 문헌이 확인되어 총 9편임. 연구디자인으로 검사음성 환자 대조군 설계 5편, 4편이 관찰연구였으며 9편 중 7편이 pre-print임
- 알파 변이 4건, 베타/감마 변이 1건, 알파/베타 1건, 감마 1건, 델타 변이 6건이 있었음.
- 화이자 백신 5건, 모더나 1건, AZ 5건, 코로나백(CoronaVac) 1건, 백신종류를 구분하지 않은 연구 1건임
- 국가별로는 영국 4편, 캐나다 1편, 브라질 1편, 미국 1편, 이스라엘 1편, 프랑스 1편 존재함.

### 2) 결과요약

- 현재 개발된 백신은 다른 변이형의 바이러스에도 예방 효과는 기본형에 비해서는 공통적으로 약간 감소하기는 하지만 여전히 유증상감염 및 입원 예방에는 효과가 있음

### 3) 개별 근거문헌 요약

- **(변이유형별)** 델타변이보다 알파변이에서 예방효과가 높게 나타났으나, 여전히 예방효과가 있음.
- **(백신종류별)** 문헌별로 보고한 백신종류별 예방효과 크기에 차이가 있으나, 유증상 감염 예방에 효과가 있음. 미국에서 백신접종 완료(화이자, 모더나, 얀센) 후 돌파감염을 연구한 논문(Musser, 2021)에서 백신종류와 관계없이 돌파감염이 되더라도(전체 완료자 중 6.1%) 입원이 필요한 경우는 비교적 적은 것으로 보고됨
- **(접종횟수)** 변이유형에 상관없이 1차 접종하는 것보다 2차 접종을 완료하는 경우에 예방효과가 높게 나타남
- **(중증도 구분)** 프랑스에서 발표한 Lefevre 등(2021)의 연구에서 중증도를

경증과 위중 또는 사망으로 세부적으로 구분함. 화이자접종 완료 후 베타 변이로 인한 중증 예방률을 86%(95% CI: 67-94%)로 보고함

표 6. 변이형 바이러스 예방효과에 대한 근거문헌 요약

연번 (ID)	저자,연도 (국가)	대상자	모집기간	주요결과	결론
1	Sheikh 2021 (영국)	EAVE II† 등록된 코로나 감염자 19,543명	2021.4.1.~6.6	<ul style="list-style-type: none"> <li>입원자수</li> <li>알파변이(S gene 음성): 223/9,996(100명당 36.2명)</li> <li>델타변이(S gene 양성): 134/7,723(100명당 62.4명)</li> <li>S gene 약한양성: 20/1,824(100명당 20.5명)</li> </ul> <p>성인 대상</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1차 접종: 44.7%</li> <li>2차 접종: 7.6%</li> </ul> <p>65세 이상</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1차 접종: 91.2%</li> <li>2차 접종: 15.9%</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>알파변이에 비해 델타변이인 경우 입원기간을 1.85배 높이는 것으로 나타남(HR 1.85, 95% CI 1.39-2.47). 동반질환이 있을수록 입원기간이 길어지는 것으로 나타남.</li> <li>백신 미접종 대비 1차 접종 28일 후 68%(HR 0.32, 95% CI 0.22-0.46), 2차 접종 후 70% 입원기간을 낮추는 것으로 나타남</li> <li>백신 접종자를 대상으로 화이자 효과를 살펴본 결과†</li> <li>화이자 백신 접종 후, very good protection은 알파변이 92%, 델타변이 79%로 나타남</li> <li>AZ 백신도 부분적으로 감소하는 것으로 나타남 (알파변이 73%, 델타변이 60%)</li> </ul>	델타 감염의 경우 입원기간이 길어지는 경향을 보임. 두 개의 백신(화이자, AZ) 모두 델타 감염에 효과가 있으나 화이자 백신이 조금 더 효과적인 것으로 나타남
2*	Stowe 2021 (영국)	응급실을 통한 모든 입원환자 중 14일 이내에 코로나 양성 판정을 받은 환자  자료원: emergency care dataset (ECDS)	2021.4.12.~6.4	<ul style="list-style-type: none"> <li>델타 변이를 포함한 14,019명 중 16명이 입원함</li> <li>미접종 vs. 백신 접종군의 <b>알파변이</b>로 인한 증상감염 <ul style="list-style-type: none"> <li>1차 백신 접종 후 49% 감소(OR 0.51, 95% CI 0.48-0.55)</li> <li>2차 백신 접종 후 87% 감소(OR 0.13, 95% CI 0.1-0.15)</li> </ul> </li> <li>미접종 vs. 백신 접종군의 <b>델타변이</b>로 인한 증상감염 <ul style="list-style-type: none"> <li>1차 백신 접종 후 31% 감소(OR 0.69, 95% CI 0.64-0.75)</li> <li>2차 백신 접종 후 80% 감소(OR 0.20, 95% CI 0.18-0.23)</li> </ul> </li> <li>미접종 vs. 백신 접종군의 <b>알파변이</b>로 인한 입원위험 <ul style="list-style-type: none"> <li>1차 백신 접종 후 56% 감소(HR 0.44, 95% CI 0.28-0.70))</li> </ul> </li> </ul>	두가지 백신(화이자, AZ) 중 하나를 1회 이상 접종하는 경우, 델타 변이로 인한 입원 예방에 높은 수준의 효과를 보임

연번 (ID)	저자,연도 (국가)	대상자	모집기간	주요결과	결론
				<ul style="list-style-type: none"> <li>· 2차 백신 접종 후 36% 감소(HR 0.64, 95% CI 0.24-1.72)</li> <li>· 미접종 vs. 백신 접종군의 <b>델타변이</b>로 인한 입원위험</li> <li>· 1차 백신 접종 후 63% 감소(HR 0.37, 95% CI 0.22-0.63).</li> <li>· 2차 백신 접종 후 71% 감소(HR 0.29, 95% CI 0.11-0.72).</li> <li>· 입원에 대한 백신 간의 효과는 유사하게 나타남</li> <li>: <b>알파변이:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>· 화이자 1차 접종 83%, 2차 접종 95%</li> <li>: AZ 1차 접종 76%, 2차 접종 86%</li> </ul> </li> <li>· <b>델타변이:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>· 화이자 1차 접종 94%, 2차 접종 96%</li> <li>· AZ 1차 접종 71%, 2차 접종 92%</li> </ul> </li> </ul>	
3*	Nasreen 2021 (캐나다)	온타리오에 거주자로 코로나 검사를 받은 16세 이상인 자  자료원: ICES	2020.12.14. ~2021.5.30.	<ul style="list-style-type: none"> <li>· 입원 혹은 사망에 대한 백신별 효과</li> <li>: <b>Non-VOC</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>· 화이자 1차 68%, 2차 96%</li> <li>· 모더나 1차 57%, 2차 96%</li> <li>· AZ 해당결과 없음</li> </ul> </li> <li>· <b>알파변이:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>· 화이자 1차 80%, 2차 95%</li> <li>· 모더나 1차 79%, 2차 94%</li> <li>· AZ 1차 85%, 2차 결과 없음</li> </ul> </li> <li>· <b>베타/감마:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>· 화이자 1차 77%, 2차 95%</li> <li>· 모더나 1차 89%, 2차 결과 없음</li> <li>· AZ 1차 83%, 2차 결과 없음</li> </ul> </li> <li>: <b>델타변이:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>· 화이자 1차 78%, 2차 결과 없음</li> <li>· 모더나 1차 96%, 2차 결과 없음</li> <li>· AZ 1차 88%, 2차 결과 없음</li> </ul> </li> <li>· 증상감염(symtomatic infection)에 대한 백신의 효과는 백신 별로 차이가 있지만 효과가 있는 것으로 보임</li> </ul>	세가지 백신(화이자, 모더나, AZ) 중 하나를 1회 이상 접종하는 경우, Non-VOC, VOC에 있어서 증상감염(symtomatic infection), 입원 혹은 사망에 있어서 효과가 있으며, 2회 접종을 완료하는 경우 효과 수준이 더 높게 나타남
4*	Bernal 2021 (영국)	코로나 19 백신을 접종한 자  자료원: national vaccination register(NIMS)	~2021.5.16.	<ul style="list-style-type: none"> <li>· 1회 이상 접종시 백신 효과</li> <li>· 알파변이: 55.1%</li> <li>· 델타변이: 33.5%</li> <li>· 2회 접종시 백신 효과</li> <li>· 알파변이: 86.8%,</li> <li>· 델타변이: 80.9%</li> <li>· 화이자 2회 접종시 백신의 효과</li> <li>· 알파변이: 93.4%,</li> </ul>	2회 접종한 경우 델타변이에 있어서 효과 차이가 크지 않았음. 백신효과에 절대적인 차이는 1회 접종한 경우에 두드러지기 때문에 취약계층에는 접종완료를 할 수 있도록 해야 함.

연번 (ID)	저자,연도 (국가)	대상자	모집기간	주요결과	결론																		
5	Williams, 2021 (영국)	델타변이 감염된 코로나19 AZ백신 1차접종한 런던 요양원(care home) 환자 및 직원	2021.1-5	<ul style="list-style-type: none"> <li>델타변이: 87.9%</li> <li>AZ백신 2회 접종시 백신의 효과</li> <li>알파변이: 66.1%</li> <li>델타변이: 59.8%</li> <li><b>1차 AZ 백신 접종 후 델타변이 감염율</b> 총 42명(직원: 21, 환자 21명) 중 직원(8/21명, 33.3%), 환자(16/21명, 66.7%) 백신 종류: AZ, 화이자 (41명), 화이자 (1명)</li> <li>유증상(전체): 10/24 (41.7%) 입원율(전체): 4/24(16.7%)</li> <li><b>델타변이확진자(24명) 중 백신 접종 현황</b> 1차후 0-20일: 0명</li> <li>1차 후 21일이상: 2명(8.3%)</li> <li>2차후 0-13일:16명(66.7%)</li> <li>2차 후 14일 이상: 3명(12.5%)</li> <li>백신미접종: 3명(12.5%)</li> <li><b>백신접종 vs. 백신미접종 감염율 비교표</b> (PCR검사 미동의자 제외, 이전 확진으로 인한 항체생성자 제외)</li> </ul> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">Attack rates</th> <th rowspan="2">감소율*</th> </tr> <tr> <th>백신접종</th> <th>백신미접종</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>직원</td> <td>5/14(35.7%)</td> <td>2/5(40%)</td> <td>10.7%</td> </tr> <tr> <td>환자</td> <td>13/16(81.3%)</td> <td>1/1(100%)</td> <td>18.7%</td> </tr> <tr> <td colspan="4">감소율=(백신미접종-백신접종)/미접종x100</td> </tr> </tbody> </table>		Attack rates		감소율*	백신접종	백신미접종	직원	5/14(35.7%)	2/5(40%)	10.7%	환자	13/16(81.3%)	1/1(100%)	18.7%	감소율=(백신미접종-백신접종)/미접종x100				
	Attack rates		감소율*																				
	백신접종	백신미접종																					
직원	5/14(35.7%)	2/5(40%)	10.7%																				
환자	13/16(81.3%)	1/1(100%)	18.7%																				
감소율=(백신미접종-백신접종)/미접종x100																							
6*	Ranzani 2021 (브라질)	요양시설 입소 70세 이상 노인환자 대상(43,774명)	2021.1.17.-4.29 사용백신: Coronavac	<ul style="list-style-type: none"> <li>CoronaVac 백신 2차접종 후 14일 경과 <b>감마변이</b> 관련</li> <li>유증상 코로나19예방효과 (통계적 보정 후) 1차 후: 18.2% (95% CI, 0.0-33.2) 2차 후: 41.6% (95% CI, 26.9-53.3)</li> <li>입원 예방 효과 (통계적 보정 후) 2차 후: 59.0% (95% CI, 44.2-69.8)</li> <li>사망예방효과 (통계적 보정후) 2차 후: 71.4% (95% CI, 53.7-82.3)</li> </ul>	70세 이상의 요양시설 입소 노인에서 CoronaVac 백신접종은 유증상 코로나19 감염예방을 줄여줌																		
7*	Musser 2021 (미국)	연구기간 중 코로나19감염자 3913명	2021.3.15.-2021.7.3.	<ul style="list-style-type: none"> <li>3,913명 중 213명이 <b>델타변이</b> 감염(5.4%)</li> <li>돌과감염자 255명(6.5%) 중 백신 종류 화이자(n=213, 84%) 모더나(n=34,13%) 얀센(n=5, 2%)</li> </ul>	백신완료자 중 코로나19 돌과감염율은 6.1% 돌과감염이 되더라도 입원이 필요한 경우가 비교적 적음																		

연번 (ID)	저자,연도 (국가)	대상자	모집기간	주요결과	결론
---------	------------	-----	------	------	----

	델타변이 (213)	기타변이( 3,700)	통계분석
입원	107 (50.2%)	2022(54.6%)	P=0.229
호흡치료(중증)	9(8.4%)	167(8.3%)	P=0.643
치명률	5(2.3%)	147(4.0%)	P=0.2769
PCR Ct (중양값)	21.475	25.92	P=0.0006
백신미접종	166(77.9%)	3349(90.5%)	P<0.0001
1차접종	5(2.3%)	136(3.7%)	
2차접종	42(19.7%)	213(5.8%)	

- 백신 접종 완료한 경우만 분석

	델타변이 (42명)	기타변이 (213명)	통계분석
입원	21 (50%)	89(41.8%)	P=0.3944
PCR Ct (중양값)	35.18	25.12	P<0.0001

8\*

Mor 2021 (이스라엘)

기간 중 2차 화이자 백신 완료자(596명)와 백신 미접종자(2515명) 비교

국가 백신 정보를 이용한 이차자료 분석

- 화이자백신 접종 완료 및 미접종자에서의 확진자 변이유형 비교

	미접종	2차완료 14일 이후	2차완료 0-13일
알파변이	2427명	577명	107명
베타변이	88명 (3.5%)	19명 (3.2%)	14명 (11.6%)

화이자 백신 2차접종 후 14일 이후에 알파변이 대비 베타변이 예방효과가 크게 떨어지지 않음

- 화이자 백신의 알파변이 대비 베타변이 효과  
OR 1.29 (95% CI 0.66-2.50) P=0.46

9\*

Lefevre 2021 (프랑스)

장기요양시설 입소자 378명 대상

2021.1.15.-2021.5.19.

백신 자료 및 역학자료 후향적코호트 연구

- 기본특성: 연구기간 중 145/378명이 감염, 53명(36.6%)는 사망을 포함한 중증이었음

표1. 376명 분석 결과(검사결과 양성이었으나, 변이확인 안된 2명 제외)

	PCR 음성 (233명)	베타변이감염	
		경증 (91명)	중증 (52명)
미접종	22(9.5%)	5(5.5%)	13(25%)
1차접종	18(7.7%)	17(18.7%)	24(46.1%)
2차접종	193(82.8%)	69(75.8%)	15(28.9%)

장기요양시설 입소자 대상에서 화이자 백신의 효과가 베타변이와 관련하여 감소되는 것을 관찰함.

고위험 환경에 있는 경우 코로나19감염여부를 지속적으로 주사하고, 다음 겨울철전에 부스터샷 접종을 지지함

- 화이자백신의 베타변이 감염 예방효과

연번 (ID)	저자,연도 (국가)	대상자	모집기간	주요결과	결론
				IRR(incidence rate ratio) 보정후 <i>person-year 반영</i> 1차접종후 효과 55%(95% CI 13-76%) 2차접종후 효과 49%(95% CI 14-69%)	
				<ul style="list-style-type: none"> <li>• 화이자 백신의 베타변이와 관련한 중증예방을 IRR(incidence rate ratio) 보정후 <i>person-year 반영</i> 1차접종후 효과 86%(95% CI 32-97%) 2차접종후 효과 86%(95% CI 67-94%)</li> </ul>	

\* preprint

AZ, 아스트라제네카 백신; CI (Confidence Interval): 신뢰구간

†EAVE II, Early Pandemic Evaluation and Enhanced Surveillance of COVID-19;

‡Test negative design

### ◆ 백신의 교차접종 효과

#### 1) 연구의 특성

- 무작위배정(RCT) 연구 1편과 관찰 연구 7편을 확인함
- 코로나19 감염 예방에 관한 효과(efficacy) 연구는 존재하지 않으며, 모두 면역원성 혹은 단기 안전성에 관한 연구임

#### 2) 주요결과별 요약

- (효과-면역원성) 교차접종으로 코로나19 바이러스에 대한 중화항체 반응을 유도하였고, 대체로 AZ 2회 접종 대비 면역반응이 증가하였고 mRNA 백신 2회 접종보다 높거나 비슷함
- (안전성) 교차접종군은 단일 백신 접종군 대비 전신반응이 더 크나 내약성이 좋은 편이며 수용할 만하다고 함. 아직까지 단기간 안전성에 관한 연구만 존재하며, 발생율이 낮은 이상반응의 경우 현재 규모의 연구에서는 평가하기 어려움
- (변이 바이러스) 마찬가지로, 교차접종이 변이 바이러스 감염을 예방하는지에 대한 연구결과는 존재하지 않으며 소규모 대상 면역원성 결과만 존재함. 55명 대상 교차접종(AZ+화이자)은 변이 바이러스에 대한 중화항체를 동일백신 접종(AZ 2회) 대비 증가시켰음. 26명 대상 다른 연구에서는 교차접종(AZ+화이자)은 동일백신 접종(화이자 2회) 대비 변이 바이러스 종류에 따라 증가 혹은 감소의 양상에 차이가 있었음

#### 3) 소결

현재까지 교차접종 이후 면역원성에 대한 연구결과만 존재하여 실제 감염 예방효과(efficacy)를 정확하게 파악할 수 없으나, 면역원성 결과가 우호적이기 때문에 예방효과가 동일백신 접종 대비 적어도 비슷하거나 더 좋을 가능성이 있음



## ◆ 백신의 추가 접종 효과(New)

### 1) 연구의 특성

- 무작위배정(RCT 2상) 연구 1편과 관찰 연구 5편을 확인함
- 코로나19 감염 예방에 관한 효과(efficacy) 연구는 존재하지 않으며, 모두 면역원성 혹은 단기 안전성에 관한 연구임

### 2) 주요결과별 요약

- **(일반인)** 추가 접종 이후 코로나19 바이러스에 대한 항체 역가를 증가시켰고 내약성이 좋은 편임.
- **(질병 환자)** 혈액투석 환자 및 장기이식 환자에서 추가 접종 이후 코로나19 바이러스에 대한 항체 역가를 증가시켰음. 악성 림프종 환자의 경우에는 항암치료를 받고 있는 경우 백신 추가 접종에도 항체가 생기지 않았고 그렇지 않은 경우에는 추가 접종 전후 항체가 유지되거나 증가함
- **(변이 바이러스)** 백신 추가 접종은 알파, 베타, 델타 변이에 대한 중화항체 반응을 2회 접종 시 보다 추가 접종 후 유의하게 증가시킴

### 3) 소결

현재까지 추가 접종 이후 면역원성에 대한 연구결과만 존재하나, 면역원성 결과가 우호적이기 때문에 예방효과가 동일백신 접종 대비 적어도 비슷하거나 더 좋을 가능성이 있음. 하지만 아직까지 단기간 안전성에 관한 연구만 존재하며, 발생율이 낮은 이상반응의 경우 현재 규모의 연구에서는 평가하기 어려움

## ◆ 백신의 변이형 바이러스 예방 효과

### 1) 연구의 특성

- 백신의 효과에 대해서는 검사음성 환자 대조군 설계<sup>5)</sup>(Test Negative case control design) 및 코호트 디자인으로 평가한 9편의 논문을 선정하였음

### 2) 주요결과별 요약

- **(감염예방효과)** 3편의 논문에서 코로나19 감염예방 효과는 화이자 백신, AZ 백신 알파형에 비해서 델타형에서 약간 감소함.

유증상 감염 예방력을 보고한 논문(Stowe, 2021; Nasreen, 2021)에서 1차 접종 시행보다 2차 접종 완료한 경우에 변이형에 대한 효과가 좋아지는 것으로 보고함. Nasreen(2021)은 비우려변이(알파, 베타/감마, 델타)에 비해 우려변이형에서 감염예방효과가 약간 감소하기는 하지만, 큰 차이는 없는 것으로 보고함

감마변이와 코로나백 백신(국내 도입백신은 아님)에 대해 추가로 1편(Ranzani, 2021)에서 보고되었는데, 유증상감염 예방력이 41.6%로 다른 백신에 비해서는 다소 낮게 보고되었음.

- **(돌파감염)** 미국에서 백신접종 완료(화이자, 모더나, 얀센) 후 변이바이러스에 의한 돌파감염을 연구한 논문(Musser, 2021)에서 백신종류와 관계없이 돌파감염이 되더라도(전체 완료자 중 6.1%) 입원이 필요한 경우는 비교적 적은 것으로 보고됨

5) 검사음성 환자 대조군 연구(Test negative design): 실험실 환경에서 감염여부가 확인된 환자군과 대조군을 대상으로 백신 효과를 분석하는 방법

표 7. 백신별 코로나19 유증상 감염예방효과

	비우려변이(Non-VOC)	알파변이	델타변이	베타/감마 변이	감마변이
화이자 백신	· 유증상감염예방 93% <sup>‡</sup> (Nasreen 2021)	· 92% <sup>‡</sup> 효과적 예방 (Sheikh, 2021) · 93.4% <sup>‡</sup> (Lopez Bernal, 2021) · 유증상감염예방 94% <sup>‡</sup> (Stowe 2021) · 유증상감염예방 89% <sup>‡</sup> (Nasreen 2021)	· 79% <sup>‡</sup> 효과적 예방 (Sheikh, 2021) · 87.9% <sup>‡</sup> (Lopez Bernal, 2021) · 유증상감염예방 88% <sup>‡</sup> (Stowe 2021) · 유증상감염예방 87% <sup>‡</sup> (Nasreen 2021)	· 유증상감염예방 84% <sup>‡</sup> (Nasreen 2021)	·
AZ 백신	· 유증상감염예방 67% <sup>†</sup> (Nasreen 2021)	· 73% <sup>‡</sup> (Sheikh, 2021) · 66.1% <sup>‡</sup> (Lopez Bernal, 2021) · 유증상감염예방 74% <sup>‡</sup> (Stowe 2021) · 유증상감염예방 64% <sup>†</sup> (Nasreen 2021)	· 60% <sup>‡</sup> (Sheikh, 2021) · 59.8% <sup>‡</sup> (Lopez Bernal, 2021) · 유증상감염예방 88% <sup>‡</sup> (Stowe 2021) · 유증상감염예방 67% <sup>†</sup> (Nasreen 2021)	· 유증상감염예방 48% <sup>†</sup> (Nasreen 2021)	·
모더나 백신	· 유증상감염예방 89% <sup>‡</sup> (Nasreen 2021)	· 유증상감염예방 92% <sup>‡</sup> (Nasreen 2021)	· 유증상감염예방 72% <sup>†</sup> (Nasreen 2021)	· 유증상감염예방 77% <sup>†</sup> (Nasreen 2021)	·
코로나백 백신	· NR	· NR	· NR	· NR	· 유증상감염예방 41.6% <sup>‡</sup> (Ranzani 2021)

AZ: 아스트라제네카 백신; VOC, Variant of Concern (우려변이)

<sup>†</sup>1차 접종

<sup>‡</sup>2차 접종 완료

- (변이형별 입원예방 효과)

- 입원기간: 백신 미접종 대비 화이자, AZ 백신 모두 1차 접종시 68%, 2차 접종 시 70% 줄이는 효과가 있음(Sheikh, 2021)
- 입원예방 효과는 백신의 종류를 구분하거나 구분하지 않은 경우 모두 2차 접종을 완료할 경우, 변이유형별로 유사한 입원예방 효과를 보였고, 1차 접종으로도 상당한 입원/사망 예방 효과를 보임(표 8)
- 중증도를 경증과 위중 또는 사망으로 세부적으로 구분한 결과는, 프랑스에서 발표한 Lefevre 등(2021)의 연구로, 화이자 백신접종 완료 후 베타변이로 인한 중증 예방률을 86%(95% 신뢰구간: 67-94%)로 보고함

표 8. 백신별 코로나19 입원 예방효과(변이유형 별)

	비우려변이(Non-VOC)	알파변이	델타변이	베타/감마 변이	베타변이	감마변이
화이자 백신	· 96% <sup>‡</sup> 입원/사망 예방 (Nasreen 2021)	· 95% <sup>‡</sup> 입원 예방(Stowe, 2021) · 95% <sup>‡</sup> 입원/사망 예방 (Nasreen 2021)	· 96% <sup>‡</sup> 입원 예방(Stowe, 2021) · 78% <sup>†</sup> 입원/사망 예방 (Nasreen 2021)	· 95% <sup>‡</sup> 입원/사망 예방 (Nasreen 2021)	· 86% <sup>‡</sup> 중증 예방 (Lefevre 2021)	· NR
AZ 백신	· NR	· 86% <sup>‡</sup> 입원 예방(Stowe, 2021) · 85% <sup>†</sup> 입원/사망 예방 (Nasreen 2021)	· 92% <sup>‡</sup> 입원 예방(Stowe, 2021) · 88% <sup>†</sup> 입원/사망 예방 (Nasreen 2021)	· 83% <sup>†</sup> 입원/사망 예방 (Nasreen 2021)	· NR	· NR
모더나 백신	· 96% <sup>‡</sup> 입원/사망 예방 (Nasreen 2021)	· 94% <sup>‡</sup> 입원/사망 예방 (Nasreen 2021)	· 96% <sup>†</sup> 입원/사망 예방 (Nasreen 2021)	· 89% <sup>†</sup> 입원/사망 예방 (Nasreen 2021)	· NR	· NR
코로나백 백신	· NR	· NR	· NR	· NR	· NR	· 59% <sup>‡</sup> 입원예방 · 71.4% <sup>‡</sup> 사망예방 (Lanzani 2021)

AZ: 아스트라제네카 백신; VOC, Variant of Concern (우려변이) NR: Not reported(보고되지 않음)

†1차 접종

‡2차 접종 완료

### 3) 소결

- (감염 예방) 변이형 바이러스 감염에 대한 백신의 예방 효과는 기존 바이러스 감염 예방 대비 약간 감소하지만, 2회 접종완료 시 80% 이상 감염 예방에 효과가 있음. 접종을 완료하는 경우 백신의 효과가 더 높게 나타남. 델타변이보다 알파변이에 대한 감염예방효과가 더 큼. 백신접종 완료 후 돌파감염이 일어나더라도, 백신미접종에 비해 입원이 필요한 사례가 상대적으로 적음.
- (입원·사망 예방) 1회 접종 완료 시, 변이 바이러스 감염으로 인한 입원 및 사망을 78 ~ 96%, 2회 접종 완료 시, 코로나백 백신을 제외하고는 86 ~ 96% 감소시키는 것으로 나타남. 코로나백 백신(국내 미도입)도 사망은 71.4% 예방하는 것으로 보고함. 국내 도입된 백신을 접종한 경우, 입원 및 사망 예방에 미치는 영향은 변이 바이러스 종류 간 큰 차이가 없고, 경증 및 중증으로 나누었을 때 화이자백신의 경우 중증 예방률이 86%로 보고되었음.

## ◆ 종합

### ● 교차접종

현재까지 교차접종 이후 면역원성에 대한 연구결과만 존재하여 실제 감염 예방효과(efficacy)를 정확하게 파악할 수 없으나, 면역원성 결과가 우호적이기 때문에 예방효과가 동일백신 접종 대비 적어도 비슷하거나 더 좋을 가능성이 있음

### ● 추가 접종 (New)

일반인의 경우 2회 접종보다 추가 접종 이후 면역원성이 증가하였고 심각한 이상반응은 없다고 판단됨

면역이 저하한 환자 대상으로는 추가 접종 후 면역원성이 증가하나 악성림프종 환자 중 항암치료를 받는 경우에는 항체가 생기지 않았음.

### ● 변이형바이러스

변이별 감염 예방 효과차이가 약간 있으나, 국내 도입된 백신을 2회 접종 완료하는 경우에는 일정수준의 유증상 감염예방 및 입원 및 중증 예방효과를 보임.

## □ 제한점 및 향후 계획

- 신속한 근거 확인을 위해 국외 문헌 DB로는 가장 포괄적이라 예상되는 Ovid-MEDLINE만을 검색했으며, 국내 검색과 수기검색(출판 전 DB)으로 단점을 보완함. 선택문헌 대부분이 동료 검증을 거치지 않은 출판전 문헌이라는 제한점은 있음
- 교차접종과 추가접종의 경우는 면역원성 결과가 제시되어, 실제 예방효과가 평가된 자료는 아직 부족함. 이상반응의 경우는 연구 내의 규모에서 확인 되었으므로, 발생률이 낮은 이상반응의 경우는 평가가 힘들. 또한 중증도를 구분한 예방효과를 보기는 어려움
- 향후 지속적인 근거갱신(1달이내 간격)을 통해 근거의 변화를 확인할 예정임

## □ 포함논문 목록(본문 표 등록 순)

## 1. CQ1. 교차접종

- (1) Shaw, R. H.; Stuart, A.; Greenland, M.; Liu, X.; Van-Tam, J. S. N.; Snape, M. D.; Com, C. O. V. Study Group. Heterologous prime-boost COVID-19 vaccination: initial reactogenicity data. *Lancet* May 29 2021;397(10289):2043-2046
- (2) David Hillus, Tatjana Schwarz, Pinkus Tober-Lau, Hana Hastor, Charlotte Thibeault, et al. Safety, reactogenicity, and immunogenicity of homologous and heterologous prime-boost immunisation with ChAdOx1-nCoV19 and BNT162b2: a prospective cohort study. *medRxiv* 2021.05.19.21257334; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.05.19.21257334>. *Preprint*.
- (3) Tina Schmidt, Verena Klemis, David Schub, Janine Mihm, Franziska Hielscher, Stefanie Marx, Amina Abu-Omar, Sophie Schneitler, Sören L. Becker, Barbara C. Gärtner, Urban Sester, Martina Sester. Immunogenicity and reactogenicity of a heterologous COVID-19 prime-boost vaccination compared with homologous vaccine regimens. *medRxiv* 2021.06.13.21258859; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.06.13.21258859>. *Preprint*.
- (4) Matthias Tenbusch, Sofie Schumacher, Emanuel Vogel, Alina Priller, Jürgen Held, Philipp Steininger, Stephanie Beileke, Pascal Irrgang, Ronja Brockhoff, Jon Salmanton-García, Kathrin Tinnefeld, Hrvoje Mijocevic, Kilian Schober, Christian Bogdan, Sarah Yazici, Percy Knolle, Oliver A. Cornely, Klaus Überla, Ulrike Protzer. Heterologous prime-boost vaccination with ChAdOx1 nCoV-19 and BNT162b2 mRNA. *the Lancet Infectious Disease*. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00420-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00420-5)
- (5) Barros-Martins, J., Hammerschmidt, S.I., Cossmann, A. et al. Immune responses against SARS-CoV-2 variants after heterologous and homologous ChAdOx1 nCoV-19/BNT162b2 vaccination. *Nat Med* (2021). <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01449-9>
- (6) Rüdiger Groß, Michelle Zaroni, Alina Seidel, Carina Conzelmann, Andrea Gilg, Daniela Krnavek, Sümeyye Erdemci-Evin, Benjamin Mayer, Markus Hoffmann, Stefan Pöhlmann, Alexandra Beil, Joris Kroschel, Bernd Jahrsdörfer, Hubert Schrezenmeier, Frank Kirchhoff, Jan Münch, Janis A. Müller. Heterologous ChAdOx1 nCoV-19 and BNT162b2 prime-boost vaccination elicits potent neutralizing antibody responses and T cell reactivity. *medRxiv* 2021.05.30.21257971; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.05.30.21257971>

## 2. CQ2. 추가접종

- (1) Hongxing Pan, Qianhui Wu, Gang Zeng, Juan Yang, Deyu Jiang, Xiaowei Deng, Kai Chu, Wen Zheng, Fengcai Zhu, Hongjie Yu, Weidong Yin. Immunogenicity and safety of a third dose, and immune persistence of CoronaVac vaccine in healthy adults aged 18-59

years: interim results from a double-blind, randomized, placebo-controlled phase 2 clinical trial. medRxiv 2021.07.23.21261026; doi:

<https://doi.org/10.1101/2021.07.23.21261026> *Preprint*.

- (2) Maxime Espi, Xavier Charmetant, Thomas Barba, Caroline Pelletier, Laetitia Koppe, Elodie Chalencon, Emilie Kalbacher, Virginie Mathias, Anne Ovize, Emmanuelle Cart-Tanneur, Christine Bouz, Laurence Pellegrina, Emmanuel Morelon, Laurent Juillard, Denis Fouque, Cécile Couchoud, Olivier Thaunat. Justification, safety, and efficacy of a third dose of mRNA vaccine in maintenance hemodialysis patients: a prospective observational study. medRxiv 2021.07.02.21259913; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.07.02.21259913> *Preprint*.
- (3) Didier Ducloux, Mathilde Colladant, Melchior Chabannes, Maria Yannarakis, Cécile Courivaud, Humoral response after 3 doses of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in patients on hemodialysis, *Kidney International*, 2021, <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.06.025>.
- (4) Flaxman, Amy, Marchevsky, Natalie et al. Tolerability and Immunogenicity After a Late Second Dose or a Third Dose of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222). Preprints with The Lancet. [https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract\\_id=3873839](https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3873839)
- (5) Nassim Kamar, Florence Abravanel, et al. Three Doses of an mRNA Covid-19 Vaccine in Solid-Organ Transplant Recipients. *NEJM*. June 23, 2021. DOI: 10.1056/NEJMc2108861
- (6) Daniel Re, Barbara Seitz-Polski, Michel Carles, Vesna Brglez, Daisy Graça, Sylvia Benzaken, Stéphane Liguori, Khaled Zahreddine, Margaux Delforge, Benjamin Verrière, Emmanuel Chamorey, Barrière Jérôme. Humoral and cellular responses after a third dose of BNT162b2 vaccine in patients treated for lymphoid malignancies. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.07.18.21260669> *Preprint*.

### 3. CQ3. 변이형

- (1) Sheikh A, McMenamin J, Taylor B, Robertson C; Public Health Scotland and the EAVE II Collaborators. SARS-CoV-2 Delta VOC in Scotland: demographics, risk of hospital admission, and vaccine effectiveness. *Lancet*. 2021 Jun 26;397(10293):2461-2462. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01358-1. Epub 2021 Jun 14. PMID: 34139198; PMCID: PMC8201647.
- (2) Julia Stowe, Nick Andrews, Charlotte Gower, Eileen Gallagher, Lara Utsi, Ruth Simmons, Simon Thelwall, Elise Tessier, Natalie Groves, Gavin Dabrera, Richard Myers, Colin Campbell, Gayatri Amirthalingam, Matt Edmunds, Maria Zambon, Kevin Brown, Susan Hopkins, Meera Chand, Mary Ramsay, Jamie Lopez Bernal. Effectiveness of COVID-19 vaccines against hospital admission with the Delta (B.1.617.2) variant. *Preprint*.
- (3) Sharifa Nasreen, Siyi He, Hannah Chung, Kevin A. Brown, Jonathan B. Gubbay, Sarah A. Buchan, Sarah E. Wilson, Maria E. Sundaram, Deshayne B. Fell, Branson Chen, Andrew Calzavara, Peter C. Austin, Kevin L. Schwartz, Mina Tadrous, Kumanan Wilson, Jeffrey C. Kwong. Effectiveness of COVID-19 vaccines against variants of concern, Canada. medRxiv 2021.06.28.21259420; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.06.28.21259420> .

*Preprint.*

- (4) Jamie Lopez Bernal, Nick Andrews, Charlotte Gower, Eileen Gallagher, Ruth Simmons, Simon Thelwall, Julia Stowe, Elise Tessier, Natalie Groves, Gavin Dabrera, Richard Myers, Colin Campbell, Gayatri Amirthalingam, Matt Edmunds, Maria Zambon, Kevin Brown, Susan Hopkins, Meera Chand, Mary Ramsay. Effectiveness of COVID-19 vaccines against the B.1.617.2 variant. medRxiv 2021.05.22.21257658; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.05.22.21257658> . *Preprint.*
- (5) Ranzani, Otavio T.; Hitchings, Matt D.T.; Dorion, Murilo; D'Agostini, Tatiana Lang; Cardoso de Paula, Regiane; Pereira de Paula, Olivia Ferreira; Faria de Moura Villela, Edlaine; Scaramuzzini Torres, Mario Sergio; Barbosa de Oliveira, Silvano; Schulz, Wade; Almiron, Maria; Said, Rodrigo; Dias de Oliveira, Roberto; Vieira da Silva, Patricia; Navegantes de Araújo, Wildo; Gorinchteyn, Jean Carlo; Andrews, Jason R.; Cummings, Derek A.T.; Ko, Albert I.; Croda, Julio. Effectiveness of the CoronaVac vaccine in the elderly population during a Gamma variant-associated epidemic of COVID-19 in Brazil: A test-negative case-control study. medRxiv 2021.05.19. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.05.19.21257472>. *Preprint.*
- (6) James M. Musser, Paul A. Christensen, Randall J. Olsen, S. Wesley Long, Sishir Subedi, James J. Davis, Parsa Hodjat, Debbie R. Walley, Jacob C. Kinskey, Jimmy Gollihar. Delta variants of SARS-CoV-2 cause significantly increased vaccine breakthrough COVID-19 cases in Houston, Texas. medRxiv 2021.07.19.21260808; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.07.19.21260808> *Preprint.*
- (7) Orna Mor, Neta S. Zuckerman, Itay Hazan, Ronen Fluss, Nachman Ash, Netanel Ginish, Ella Mendelson, Sharon Alroy-Preis, Laurence Freedman, Amit Huppert. BNT162b2 Vaccination efficacy is marginally affected by the SARS-CoV-2 B.1.351 variant in fully vaccinated individuals. medRxiv 2021.07.20.21260833; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.07.20.21260833> *Preprint.*
- (8) Williams Sarah V, Vusirikala Amoolya, Ladhani Shamez N, Fernandez Ruiz De Olano Elena, Iyanger Nalini, Aiano Felicity, Stoker Kelly, Gopal Rao Guduru, John Laurence, Patel Bharat, Andrews Nick, Dabrera Gavin, Ramsay Mary, Brown Kevin E, Lopez Bernal Jamie, Saliba Vanessa. An outbreak caused by the SARS-CoV-2 Delta (B.1.617.2) variant in a care home after partial vaccination with a single dose of the COVID-19 vaccine Vaxzevria, London, England, April 2021. Euro Surveill. 2021;26(27):pii=2100626. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.27.2100626> *Preprint.*
- (7) Benjamin Lefèvre, Laura Tondeur, Yoann Madec, Rebecca Grant, Bruno Lina, Sylvie van der Werf, Christian Rabaud, Arnaud Fontanet, Antoine Legoff. Impact of B.1.351 (beta) SARS-CoV-2 variant on BNT162b2 mRNA vaccine effectiveness in long-term care facilities of eastern France: a retrospective cohort study. medRxiv 2021.07.28.21261285; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.07.28.21261285> *Preprint.*



## 부록 1

## 문헌데이터베이스별 상세 검색전략

### 1) 검색원 특징

DB	제공기관	웹 페이지
OVID-Medline	미국국립의학도서관(National Library of Medicine National Institutes of Health) 산하 NCBI(National Center for Biotechnology Information) 에서 제공하는 데이터베이스	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/</a>
KMBASE	의과학연구정보센터에서 운영하는 의학, 간호학, 치의학, 보건학 등에서 논문정보를 제공하는 보건의료분야 학술 데이터베이스	<a href="https://kmbase.medic.or.kr/">https://kmbase.medic.or.kr/</a>
Pre-print	보건의료 미발행 전자인쇄물을 배포하는 사이트 (medRxiv, biorxiv)	<a href="https://www.medrxiv.org">https://www.medrxiv.org</a> <a href="https://www.biorxiv.org">https://www.biorxiv.org</a>

### 2) 검색전략

#### ■ OVID-MEDLINE

최초검색일: 2021.6.25.  
검색업데이트: 2021.7.26.

DB	no.	검색식	검색결과	비고
Ovid-Medline	1	exp COVID-19/	93,874	
	2	("COVID-19" OR "COVID 19" OR "COVID-19 Virus Disease" OR "COVID 19 Virus Disease" OR "COVID-19 Virus Diseases" OR "Disease, COVID-19 Virus" OR "Virus Disease, COVID-19" OR "COVID-19 Virus Infection" OR "COVID 19 Virus Infection" OR "COVID-19 Virus Infections" OR "Infection, COVID-19 Virus" OR "Virus Infection, COVID-19" OR "2019-nCoV Infection" OR "2019 nCoV Infection" OR "2019-nCoV Infections" OR "Infection, 2019-nCoV" OR "Coronavirus Disease-19" OR "Coronavirus Disease 19" OR "2019-nCoV Disease" OR "2019 nCoV Disease" OR "2019-nCoV Diseases" OR "Disease, 2019-nCoV" OR "COVID19" OR "Coronavirus Disease 2019" OR "Disease 2019, Coronavirus" OR "SARS Coronavirus 2 Infection" OR "SARS-CoV-2 Infection" OR "Infection, SARS-CoV-2" OR "SARS CoV 2 Infection" OR "SARS-CoV-2 Infections" OR "COVID-19 Pandemic" OR "COVID 19 Pandemic" OR "COVID-19 Pandemics" OR "Pandemic, COVID-19" OR "2019 Novel Coronavirus Disease" OR "2019 Novel Coronavirus Infection" OR "coronavirus disease 2" OR "coronavirus disease 2019 pneumonia" OR "coronavirus infection 2019" OR "COVID" OR "COVID 19 induced pneumonia" OR "COVID 2019" OR "COVID-19 induced pneumonia" OR "COVID-19 pneumonia" OR "nCoV 2019 disease" OR "nCoV 2019 infection" OR "paucisymptomatic coronavirus disease 2019" OR "SARS coronavirus 2 pneumonia" OR "SARSCoV2 disease" OR	148,752	

	"SARS-CoV2 disease" OR "SARS-CoV-2 disease" OR "SARSCoV2 infection" OR "SARS-CoV2 infection" OR "SARS-CoV-2 pneumonia" OR "severe acute respiratory syndrome 2" OR "severe acute respiratory syndrome 2 pneumonia" OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection" OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2019 infection" OR "severe acute respiratory syndrome CoV-2 infection" OR "Wuhan coronavirus disease" OR "Wuhan coronavirus infection" OR "2019 novel coronavirus epidemic" OR "new coronavirus pneumonia" OR "novel coronavirus 2019 disease" OR "novel coronavirus 2019 infection" OR "novel coronavirus disease 2019" OR "novel coronavirus infected pneumonia" OR "novel coronavirus infection 2019" OR "novel coronavirus pneumonia" OR "2019nCoV" OR "19nCoV" OR "COVID19\$" OR "SARSCOV-2" OR "SARSCOV2" OR "corona virus 2" OR "Wuhan" OR "Hubei" OR "new coronavirus" OR "novel coronavirus" OR "novel coronavirus" OR "novel CoV").tw		
3	exp SARS-CoV-2/	72,935	
4	("SARS-CoV-2" OR "Coronavirus Disease 2019 Virus" OR "Wuhan Seafood Market Pneumonia Virus" OR "SARS-CoV-2 Virus" OR "SARS CoV 2 Virus" OR "SARS-CoV-2 Viruses" OR "Virus, SARS-CoV-2" OR "2019-nCoV" OR "COVID-19 Virus" OR "COVID 19 Virus" OR "COVID-19 Viruses" OR "Virus, COVID-19" OR "Wuhan Coronavirus" OR "Coronavirus, Wuhan" OR "SARS Coronavirus 2" OR "Coronavirus 2, SARS" OR "Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2" OR "2019 Novel Coronavirus" OR "2019 Novel Coronaviruses" OR "Coronavirus, 2019 Novel" OR "Novel Coronavirus, 2019" OR "2019 nCoV" OR "2019 severe acute respiratory syndrome coronavirus 2" OR "HCoV-19" OR "Human coronavirus 2019" OR "nCoV-2019" OR "SARS2 (virus)" OR "SARS-related coronavirus 2" OR "Sever acute respiratory syndrome coronavirus 2" OR "Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2" OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2" OR "severe acute respiratory syndrome 2 virus" OR "severe acute respiratory syndrome corona virus 2" OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2019" OR "Severe acute respiratory syndrome coronaovirus 2" OR "Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2" OR "severe acute respiratory syndrome CoV-2 virus" OR "Severe acute respiratory syndrome related coronavirus 2" OR "Severe acute respiratory syndrome virus 2" OR "Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2" OR "2019 new coronavirus" OR "novel 2019 coronavirus" OR "novel coronavirus-19").tw.	48,503	
5	OR/1-4	162,282	COVID-19
6	exp COVID-19 vaccine/	3,764	
7	5 AND (Vaccin* OR immuniz*).tw.	13,462	Vaccine
8	6 OR 7	14,144	COVID-19 Vaccine
9	limit 8 to yr="2020 -Current"	13,957	COVID-19Vaccine(2000년이 후)
10	(mRNA adj2 vaccin*).tw	1,021	mRNAvaccine
11	(mRNA OR Pfizer-BioNTech OR Pfizer OR BioNTech OR Comirnaty OR BNT162b2).tw	514,133	mRNA vaccine (Pfizer)
12	(mRNA OR Pfizer-BioNTech OR Pfizer OR BioNTech OR Comirnaty OR BNT162b2 OR Moderna OR mRNA-1273 OR CX-024414 OR CX-024414 OR TAK-919).tw	514,257	mRNA vaccine (Moderna)
13	OR/10-12		mRNA vaccine
14	(adenovirus adj2 vaccin*).tw	763	Adenovirusvectorvaccines
15	(Vaxzevria OR Covishield OR AZD1222 OR ChAdOx1 nCoV-19 OR "ChAdOx1-S" OR AstraZeneca OR "Oxford-AstraZeneca").tw	1,497	Adenovirus vector vaccines (AstraZeneca)

16	(adenovirus vector OR Janssen OR (Johnson adj2 Johnson) OR "Ad26.COVS2.S" OR "JNJ-78436735" OR Ad26COVS1 OR VAC31518).tw	16,224	Adenovirus vector vaccines (Janssen)
17	(adenovirusvector OR "Sputnik" OR "Gam-COVID-Vac" OR Gamaleya OR CoviVac OR Chumakov).tw	3,118	Adenovirusvectorvaccines(러시아)
18	(adenovirus vector OR Convidecia OR AD5-Ncov OR CanSino Biologic* OR "BBIBP-CorV" OR Sinopharm).tw	2,900	Adenovirusvectorvaccines(중국)
19	OR/14-18	18,505	Adenovirusvectorvaccines
20	(Inactivated virus vaccine).tw.	146	Inactivated virus vaccine
21	(CoronaVac OR Sinovac).tw.	66	Inactivatedvirusvaccine (CoronaVac)
22	(Covaxin OR BBV152).tw.	22	Inactivated virus vaccines (인도)
23	(VLA2001 OR Valneva).tw.	8	Inactivatedvirusvaccines(프랑스)
24	OR/20-23	240	Inactivated virus vaccines
25	(subunit adj2 vaccin*).tw.	5,971	Subunitvaccines
26	("Soberana 02" OR "FINLAY-FR-2" OR "FINLAY-FR-2" OR "SOBERANA PLUS" OR "Finlay Institute").tw.	20	Subunitvaccines(쿠바)
27	(Sanofi OR GSK OR VAT00002 OR VAT00008).tw.	11,000	Subunitvaccines(프랑스미국)
28	(Novavax OR NVX-CoV2373 OR SARS-CoV-2 rS OR Covovax OR TAK-019 OR NVX-CoV2373).tw.	35	Subunit vaccines (Novavax)
29	OR/25-28	17,002	Subunit vaccines
30	5 AND (13 OR 19 OR 24 OR 29)	2,219	(COVID-19A ND개별백신)
31	9 OR 30	14,407	P&I(COVID-19AND전체백신)
32	(Meta-Analysis as Topic/ or meta analy\$.tw. or metaanaly\$.tw. or Meta-Analysis/ or (systematic adj (review\$1 or overview\$1)).tw. or exp Review Literature as Topic/ or cochrane.ab. or embase.ab. or (psychlit or psyclit).ab. or (psychinfo or psycinfo).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or science citation index.ab. or bids.ab. or cancerlit.ab. or reference list\$.ab. or bibliograph\$.ab. or hand-search\$.ab. or relevant journals.ab. or manual search\$.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and Review/)) not (Comment/ or Letter/ or Editorial/ or (animal/ not (animal/ and human/)))	403,607	SR Filter
33	(Randomized Controlled Trials as Topic/ or randomized controlled trial/ or Random Allocation/ or Double Blind Method/ or Single Blind Method/ or clinical trial/ or clinical trial, phase i.pt. or clinical trial, phase ii.pt. or clinical trial, phase iii.pt. or clinical trial, phase iv.pt. or controlled clinical trial.pt. or randomized controlled trial.pt. or multicenter study.pt. or clinical trial.pt. or exp Clinical Trials as topic/ or (clinical adj trial\$.tw. or ((singl\$ or doubl\$ or treb\$ or tripl\$) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or PLACEBOS/ or placebo\$.tw. or randomly allocated.tw. or (allocated adj2 random\$.tw.) not (case report.tw. or letter/ or historical article/)	1,700,187	RCT Filter
34	Epidemiologic Studies/ or exp Case Control Studies/ or exp Cohort Studies/ or Case-control.tw. or (cohort adj (study or studies)).tw. or Cohort analy\$.tw. or (Follow up adj (study or	3,290,100	Observational filter

	studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective.tw.or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/		
35	OR/32-34	4,779,818	Study design filter
36	((mix*ORmatchORcross?overORcrossORhetero*)adj2(injec*orvaccin*ORimmuniz*)orVaccinemixingor hetelogous boost*).tw.	4,696	교차접종
37	13 AND 19	735	mRNA와 Adenovirus vector 교차
38	31 AND (36 OR 37)	213	Q1, Q2 교차접종, 부스터
39	((variantadj2virus*)OR(mutationvirus*)OR(newvariant*)ORre?infect*ORDelta).tw.	157,540	변이 바이러스, 재감염
40	31 AND 39	261	Q3 변이 바이러스,

DB	no.	검색식	검색결과 2021.7.26	비고
KMBASE	#1	[ALL=COVID-19] AND [ALL=vaccine]	89	국내발표논문 42건, 해외발표논문 49건
	#2	[ALL=COVID-19] AND [ALL=vaccination]	25	국내발표논문 25건, 해외발표논문 12건
	#3	[ALL=COVID19] AND [ALL=vaccine]	1	국내발표논문 1건, 해외발표논문 1건
	#4	[ALL=COVID19] AND [ALL=vaccination]	0	국내발표논문 0건, 해외발표논문 0건
	#5	[ALL=coronavirus] AND [ALL=vaccine]	90	국내발표논문 99건, 해외발표논문 47건
	#6	[ALL=coronavirus] AND [ALL=vaccination]	20	국내발표논문 20건, 해외발표논문 8건
	#7	[ALL=코로나19] AND [ALL=백신]	11	국내발표논문 11건, 해외발표논문 0건
	#8	[ALL=코로나] AND [ALL=백신]	22	국내발표논문 22건, 해외발표논문 0건
	#9	(([ALL=COVID-19] AND [ALL=vaccine]) OR ([ALL=COVID19] AND [ALL=vaccine]) OR ([ALL=coronavirus] AND [ALL=vaccine]) OR ([ALL=COVID-19] AND [ALL=vaccination]) OR ([ALL=COVID19] AND [ALL=vaccination]) OR ([ALL=coronavirus] AND [ALL=vaccination]) OR ([ALL=코로나19] AND [ALL=백신]) OR ([ALL=코로나] AND [ALL=백신]))	258	#1부터 #9까지의 검색결과 단순합계(KMBASE에서 OR검색 지원하지 않음)
	#10	Endnote에서 중복 제거하고 남은 건수 / 중복 건수 114건	117	2020년 이후

## 부록 2 | 진행 중인 임상시험 목록

표 9. 임상시험 현황: 코로나19 감염 예방을 위한 교차접종

Phase	Vaccine	Number	Age	Design	Location	Start date (시작일)	Primary completion date	Trial number	Status
Phase IV	CanSino/Sinovac prime-boost	300	18-59	Observer-blind	China	25/05/2021	25/07/2021	NCT04892459	Recruiting
Phase IV	Ad5-nCoV/ZF2001 prime-boost	120	≥ 18	Observer-blind	China	07/04/2021	15/06/2021	NCT04833101	Active, not recruiting
Phase II	BNT162/ChAdOx1-S prime-boost	3,000	18-65	Single-blind	Austria	10/05/2021	30/11/2021	NCT04907331	Recruiting
Phase II	BNT162/mRNA-1273/Ch AdOx1-S prime-boost	1,200	≥ 18	Double-blind	Canada	20/05/2021	31/03/2023	NCT04894435	Recruiting
Phase II	BNT162/ChAdOx1-S prime-boost	820	≥ 50	Single-blind	UK	08/02/2021	05/11/2022	ISRCTN69254139	No longer recruiting
Phase II	BNT162/ChAdOx1-S prime-boost	676	18-60	Open-label	Spain	24/04/2021	20/05/2021	NCT04860739	Active, not recruiting
Phase II	BNT162/ChAdOx1-S prime-boost	600	≥ 18	Open-label	Spain	16/04/2021		EUCTR2021-001 978-37-ES	Ongoing
Phase II	ChAdOx1-S/Gam-COVID -Vac prime-boost	100	≥ 18	Open-label	Azerbaijan	10/02/2021	09/04/2021	NCT04686773	Not yet recruiting
Phase I/II	Moderna mRNA-1273	400	≥ 18	Open-label	USA	28/05/2021	28/05/2023	NCT04889209	Recruiting
Phase I/II	ChAdOx1-S/Gam-COVID -Vac prime-boost	100	≥ 18	Single-blind	Belarus, Russia	30/03/2021	12/10/2021	NCT04684446	Not yet recruiting
Phase I/II	ChAdOx1-S/Gam-COVID -Vac prime-boost	100	≥ 18	Single-blind	Pending	17/03/2021	01/05/2021	NCT04760730	Not yet recruiting
Not specified	BNT162/Ad26.COV2.S/m RNA-1273	432	18-65	Single-blind	Pending	15/07/2021	30/09/2022	NCT04927936	Not yet recruiting
Not specified	mRNA-1273/BNT162 (b2)	400	≥ 18	Open-label	France	28/05/2021	31/08/2021	NCT04900467	Recruiting

표 10. 임상시험 현황: 코로나19 변이형 바이러스 감염 예방을 위한 예방접종

Phase	Vaccine	Number	Age	Design	Location	Start date (시작일)	Primary completion date	Trial number	Status
Phase II/III	BioNTech BNT162 (b1/b2/b2SA)	43,998	≥12	Observer-blind, dose-ranging	USA, Argentina, Brazil, others	29/04/2020	02/11/2021	NCT04368728	Recruiting
Phase II	BNT162/CVnCoV/mRNA- 1273/NVX-CoV2373/ChA dOx1-S/VLA2001	2,664	≥30	Single-blind	UK	03/06/2021	01/08/2022	ISRCTN73765130	Not yet recruiting
Phase III	BioNTech BNT162 (b2/b2.B.1.351)	1,530	12-50	Observer-blind, dose-ranging	USA	15/02/2021	22/07/2021	NCT04713553	Recruiting
Phase II	Moderna mRNA-1273/mRNA-127 3.351	660	≥18	Observer-blind (part A/B), open-label (part C), dose-confirmation	USA	29/05/2020	01/11/2021	NCT04405076	Active, not recruiting
Phase II/III	Moderna mRNA-1273.211	300	≥18	Open-label	USA	28/05/2021	05/06/2022	NCT04927065	Active, not recruiting
Phase I	Moderna mRNA-1273/mRNA-127 3.351	135	≥18	Open-label, dose-ranging	USA	29/03/2021	31/08/2022	NCT04785144	Active, not recruiting