

<https://doi.org/10.22643/JRMP.2024.10.1.73>

# The Pharmacokinetics of mRNA Vaccine Carrier using Carbon-14

Mi Hye Kwon<sup>1</sup>, Kwang Il Kim<sup>2</sup>, Yong Jin Lee<sup>1</sup>, Hye Kyung Chung<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Korea Radio-Isotope Center for Pharmaceuticals, Korea Institute of Radiological and Medical Sciences, Seoul, Korea

<sup>2</sup>Division of Applied RI, Korea Institute of Radiological & Medical Sciences, Seoul, Korea

## ABSTRACT

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is a respiratory disease caused by the SARS-CoV-2 coronavirus, which had been identified in Wuhan, China, in December 2019. COVID-19 is a serious threat to human health and spread worldwide. World Health Organization (WHO) has declared the COVID-19 pandemic. It is important that vaccines and therapeutics are developed to control COVID-19. Among these, vaccines using COVID-19 mRNA platforms have various advantages, including a short development cycle, an easy industrialization, a simple production process, flexibility for new variants, and the capacity to induce better immune responses. This review summarizes the structure and characteristics of coronaviruses and introduces the use of non-clinical pharmacokinetic evaluation with C-14 in mRNA vaccine development. The in vitro stability of C-14 labeled mRNA carrier (<sup>14</sup>C)mRNA carrier) was evaluated and found to be stable for up to 144 hours in rat serum. The [<sup>14</sup>C]mRNA carrier was distributed mostly to the administration site in rats, but slowly distributed to other organs after 48 hours. Most of the [<sup>14</sup>C]mRNA carrier remained in the administered muscle and was slowly excreted from the body through urine after 72 hours. There was no statistical difference in the distribution and excretion after intramuscular administration of the [<sup>14</sup>C]mRNA carrier to male and female rats. Through this paper, it is expected to contribute to the development of drug carriers through various studies using C-14.

**Key Words:** COVID-19, Coronavirus, mRNA vaccine carrier, Carbon-14, Pharmacokinetics

## Introduction

### 코로나-19와 백신개발 패러다임의 변화

코로나바이러스 감염증-19 (COVID-19), 일명 코로나19는 2019년 11월 중국 후베이성 우한시에서 최초로 발생한 폐렴의 일종으로, 원인은 신종 코로나바이러스인 ‘SARS-CoV-2’로 알려져 있다(1, 2). 세계보건기구(WHO)는 2020

년 3월 전세계적으로 빠르게 확산되는 전염성의 심각성으로 인해 코로나19를 범유행 전염병(팬데믹)임을 선언하였다. 코로나바이러스-19는 RNA기반의 바이러스로 다른 바이러스에 비해 변종바이러스를 많이 생성하는 특징이 있는데, 실제 코로나-19 팬데믹이 진행되는 동안 여러가지 변종 바이러스가 발견되었으며, 앞으로도 증식가능한 다양한 숙주를 거치면서 예측할 수 없는 신종 바이러스가 탄생할 것으로 예상하고, 이를 대비하기 위한 백신 및 치료제 개발에

Received: June 14, 2024 / Revised: June 19, 2024 / Accepted: June 21, 2024

**Corresponding Author:** Hye Kyung Chung, Korea Radio-Isotope Center for Pharmaceuticals, Korea Institute of Radiological and Medical Sciences (KIRAMS), 75 Nowon-ro, Nowon-gu, Seoul 01812, Korea  
Tel: +82-2-970-8902, Fax: +82-2-970-8989. E-mail: hkchung@kirams.re.kr

Copyright©2024 The Korean Society of Radiopharmaceuticals and Molecular Probes

필요성이 강조되고 있다(3-7). 뿐만 아니라, 코로나-19의 대유행으로 인해서, 전 세계는 코로나 백신 및 치료제 개발과 더불어 다른 신종감염병 대비·대응을 위한 연구 역량이 강화하는 계기가 되었다. 기존의 백신은 개발부터 임상시험 후 시장에 나올 때까지 평균 10.7년의 시간이 소요되는 것으로 알려져 있다(8). 그러나, 코로나-19는 이례적으로, 그 상황의 심각성으로 인해서 백신의 개발부터 완제품 생산까지 2년이 채 걸리지 않았다. 이렇게 백신 개발 소요 시간을 단축할 수 있었던 이유는 첫째, 기존의 유사한 코로나 바이러스(2002년 사스 [SARS], 2012 메르스 [MERS]) 등을 통해서 구조 및 계놈을 포함한 연구 데이터가 존재하였다. 둘째, 전세계의 유수의 제약회사와 연구소 등의 인력과 최신기술들을 총 동원하여, 과학자들이 코로나 바이러스 염기서열을 확인하고 빠르게 공유하고, 협업하여 백신개발을 진행하였다. 세번째로는, 전세계 각국의 정부 및 민간부문이 자금을 적극적으로 지원함에 따라 제약 업체들은 개발자금문제 없이 백신 개발에 전념할 수 있었다. 마지막으로, 기존 백신과는 다른 기술을 이용한 mRNA 플랫폼을 활용한 것이다. mRNA 플랫폼은 백신의 안정화와 유연성으로 백신의 가속화에 크게 기여할 수 있었다. 화이자-바이오텍(Pfizer-BioNTech)과 모더나(Moderna)에서 개발한 코로나-19백신은 세계 여러 국가에서 긴급사용승인을 받고 인간에게 적용한 최초의 mRNA 백신이다(3). 본 종설은 현재까지 진행되어온 백신개발기술에 대해서 간략하게 정리하고, 백신전달체의 비임상 약동학 평가 중 C-14를 활용한 예를 소개하고자 한다.

## 1. mRNA 백신의 개발 현황

### 1) mRNA 백신 개요

백신은 사람이나 동물에서 병원체에 의하여 발생하는 질병을 예방 또는 치료하기 위하여 병원체 자체나 일부 독소를 처리하여 병원성을 없애거나 아주 약하게 만든 제품이다(9). 현재까지 개발된 백신의 종류로는 불활성화 바이러스 백신(Inactivated virus vaccine), 약독화 생백신(Live attenuated virus vaccine), 재조합 단백질 백신(Recombinant protein vaccine), 바이러스 유사입자(Virus-like particle, VLP) 백신, 바이러스 벡터(Viral-vectored) 백신, DNA 백신 및 RNA 백신이 있다(10, 11).

코로나19팬데믹 이후, 백신 및 치료제 개발에 다양한 백신 플랫폼 중 mRNA 플랫폼이 급부상하였다. mRNA 백신은 핵산 백신의 한 종류로서, 뉴클레오타이드가 변형된 mRNA를 이용하여 체내세포가 mRNA로부터 단백질을 생산하도록 하여 체내에서 면역반응을 유도할 항원이 만들어지고 면역체계를 통하여 항체를 생성하여 면역력을 가질 수 있게 한다(12-14). 1990년 이후부터 mRNA 플랫폼을 이용한 항암치료제, 바이러스 백신 등을 위해 개발되고 있었지만, 코로나-19 팬데믹이 발생 후, mRNA 플랫폼은 백신 및 치료제 개발에 큰 기여하여, 2020년 12월 11일 미국 식품의약국이 화이자-바이오텍(Pfizer-BioNTech)이 개발한 코로나-19백신, 'BNT 162b2'을 사용 승인하여 최초의 mRNA 백신이 탄생하였다(15-17). 이후, 감염병대응에서 mRNA 백신에 대한 기대가 급증하고, 다양한 RNA기반의 의약품에 대한 기대와 수요도 현저히 증가하고 있다.

### 2) mRNA 백신 플랫폼의 장단점

mRNA 백신은 기존 다른 플랫폼을 이용한 백신들에 비해서 생산효율성이 높아 대용량의 제조가 가능하며, 물질의 안정성이 확보되어 있어 상대적으로 개발기간이 짧다. 이러한 개발속도는 유전체 서열을 이용하기 때문에 가능하며, 변종 바이러스에 신속히 대응을 할 수 있는 장점이 있다. 뿐만 아니라 mRNA 백신의 또 다른 장점은 플랫폼 기술이라는 점이다. 한 시설에서 같은 제조 공정으로 대량생산이 가능할 뿐 아니라 개발된 mRNA 플랫폼을 이용하여, 코로나19 바이러스 외 다른 파이프라인의 백신 및 치료제 개발에 활용할 수 있다(18-22). 이러한 장점으로 인하여, 많은 제약사들이 mRNA 플랫폼을 이용한 백신 및 치료제 개발을 활발히 진행하고 있다.

그러나 이러한 다양한 장점에도 불구하고, mRNA는 물질의 특성상 쉽게 분해되기 때문에 -20°C (또는 -70°C) 이하의 저온(또는 초저온)에서 보관되어야 하는 단점이 있어서 저소득, 개발도상국에서는 사용에 제한적일 수 있다. 또한 체내에 mRNA를 분해하는 효소가 존재하여, mRNA 자체로는 체내에서 불안정하고, 음이온이 과량으로 존재하고 있어 세포막을 통과하여 세포내부로 유입되기 어려운 단점이 있다. 이러한 점을 극복하고자 체내에 투여한 후의 mRNA가 세포 내부까지 손상되지 않고 전달되도록 하기 위하여 각 제약회사들은 나노입자 및 지질 등과 같은 mRNA 전달

체 개발을 활발히 진행하고 있다 (15, 23-25).

### 3) 코로나 백신 개발현황

mRNA 플랫폼을 이용한 코로나 백신은 코로나바이러스 표면에 돌출한 스파이크 단백질을 생성할 수 있는 mRNA 전달체(나노입자, LNP 등)에 봉입하여 인체에 주입한다. 체내로 들어간 후 세포내로 잘 들어간 mRNA가 스파이크 단백질을 만들 수 있는 유전정보를 전달한다. 세포표면으로 생성되어 돌출된 단백질을 항원으로 인식해 면역반응을 일으켜 미리 항체를 생성하게 한다. 이후에 실제 코로나 바이러스에 노출되었을 때 항체와 기억세포의 작용으로 면역을 유도할 수 있다(18-31).

미국과 독일제약회사, 화이자-바이온텍(Pfizer-BioNTech)은 mRNA를 이용한 항암치료제를 개발하고 있었으나, 2020년 1월에 코로나19의 유전체 서열이 공개가 된 이후 코로나 백신을 개발하여 1년이 채 걸리지 않은 2020년 12월에 사용 허가를 받았다. 그 이후 미국의 모더나(Moderna)

에서도 mRNA 백신기술을 이용한 코로나 백신을 개발하였는데, 2020년 1월에 개발에 착수하여 12월에 사용 허가를 받았다. mRNA 백신 이외에 바이러스 벡터 방식으로 개발된 아스트라제네카의 ‘AZD1222’은 영국의약품건강관리 제품규제청(MHRA)으로부터 2020년 12월에 긴급사용승인을 받아, 2021년 1월부터 영국인들에게 투여되기 시작하였다. 이외에도 시노팜, 시노백(불활성화 백신)도 WHO의 긴급 사용승인을 받았다(32) (Table 1). 2021년 8월 기준, WHO가 발표한 전 세계 허가 백신은 총 20개이며, 후보물질로 임상시험 단계에 진입한 후보 물질은 총 139개로 임상1상 34개, 임상2상 57개 임상3상 42개, 중단 6개이다. 이외에도 전임상 단계 후보 물질은 75개로 임상 시험을 준비 중에 있다. 이들 133개의 후보물질 대상으로 51개 국가에서 415건이 진행되고 있다. 국내에서는 SK바이오사이언스(재조합), 셀리드-LG화학(바이러스 벡터), 제넥신(DNA), 진원생명과학(DNA) 등이 개발하고 있다. 동아쏘시오그룹 계열사인 에스티팜(ST pharm)이 mRNA 코로나19 백신 후보물

**Table 1.** Development status list of covid-19 vaccine (29-30).

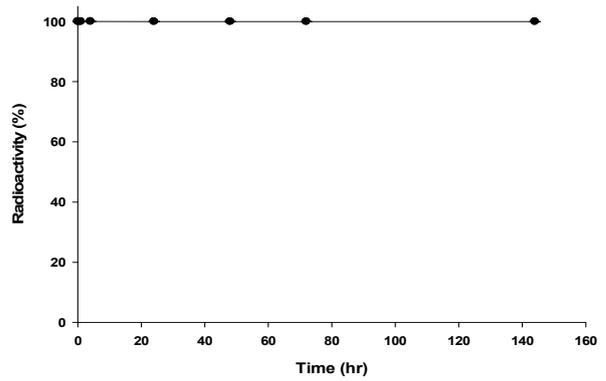
(As of August 2021)

No	Company	Drug name	Development stage	Platform
1	AstraZeneca	Comirna (Tozinameran) (FDA)	Approval	mRNA
2	Moderna	Spikevax (FDA)	Approval	mRNA
3	Pfizer	Comirnaty (WHO)	Approval	mRNA
4	Pfizer	Comirnaty (Infant) (WHO)	Approval	mRNA
5	Pfizer	Comirnaty 2 inj (WHO)	Approval	mRNA
6	Quratis	QTP104 (KFDA)	Phase 1	mRNA
7	EyeGene	EG-COVID (KFDA)	Phase1-2a	mRNA
8	ST pharm	STP2104 (KFDA)	Phase 1	mRNA
9	SK bioscience	NBP2001 (KFDA)	Phase 1	Recombinant
10	SK bioscience	GBP510 (KFDA)	Phase1-2	Recombinant
11	Eubiologics	EuCorVac-19 (KFDA)	Phase2/3	Recombinant
12	HK inno.N	IN-B009 inj (KFDA)	Phase 1	Recombinant
13	Astrazeneca	Astrazeneca vaxzevria inj (WHO)	Approval	Virus vector
14	Janssen	COVID-19 vaccine Janssen inj (FDA)	Approval	Virus vector
15	Astrazeneca	Vaxzevria (EMA)	Approval	Virus vector
16	Cellid	AdCLD-cov19 (KFDA)	Phase1-2a	Virus vector
17	Janssen	COVID-19 vaccine Janssen (FDA)	Approval	Virus vector
18	GeneOne Life Science	GLS-5310 (FDA)	Phase1-2a	DNA
19	Genexine	GX-19N (KFDA)	Phase1-2a	DNA
20	Sinopharm	BBIBP-CorV (WHO)	Approval	Inactivated
21	Sinopharm	WIBP-CorV (WHO)	Approval	Inactivated
22	Sinovac	CoronaVac (WHO)	Approval	Inactivated

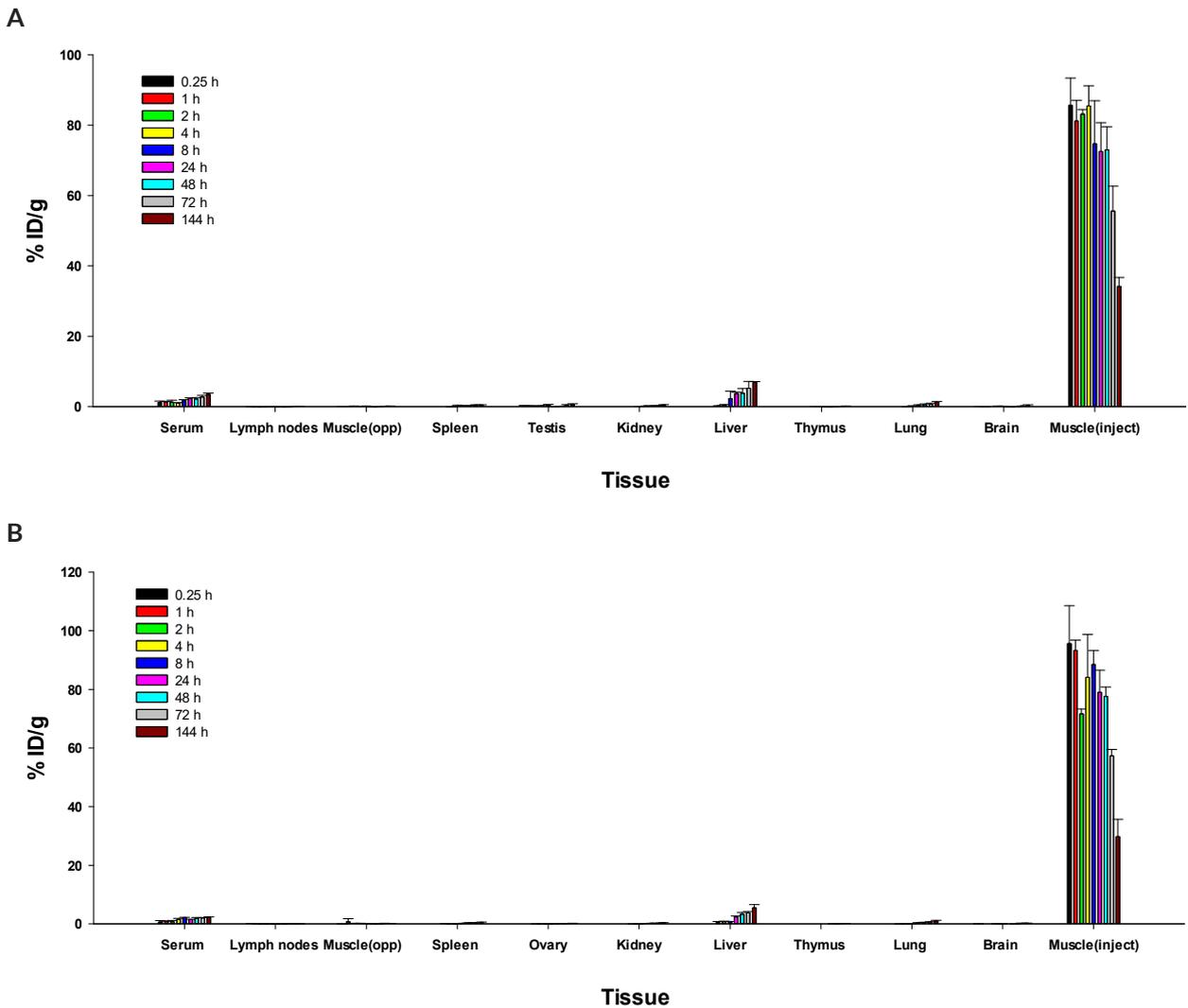
질 STP2104의 글로벌 2023년 11월 기준으로 임상1상 시험 중에 있다. 이외에도 전세계적으로 개발중인 RNA 백신은 90개 이상이 진행되고 있고, 대부분이 전임상 단계에 있으며 인플루엔자, HIV, 광견병 같은 전염병에 대한 예방 목적의 백신과 여러 암에 대한 치료 목적의 RNA 백신 연구개발도 활발하게 진행되고 있다.

## 2. mRNA 백신전달체의 비임상 약동학 평가

개발된 mRNA 백신이 임상승인을 받기 위해서는 mRNA 뿐 아니라 mRNA 전달체의 비임상 약동학 평가도 중요한



**Figure 1.** *In vitro* stability of [<sup>14</sup>C]-compound in rat serum.



**Figure 2.** Biodistribution of [<sup>14</sup>C]-compound following a single dose of 37 kBq/100 μL to intramuscular injection in (A) male (n = 3) and (B) female (n = 3) rats.

**Table 2.** Biodistribution result of [<sup>14</sup>C]-compound after intramuscular injection to male (n = 3) and female (n = 3) rats (mean ± SD).

Time (hr)	0.25	1	2	4	8	24	48	72	144
<b>Male (n = 3)</b>									
Serum	1.13±0.44	1.34±0.10	1.23±0.61	1.06±0.08	1.63±0.37	2.29±0.21	2.15±0.40	2.75±0.46	3.51±0.31
Lymph nodes	0.02±0.01	0.01±0.01	0.01±0.01	0.03±0.02	0.02±0.01	0.00±0.00	0.00±0.00	0.04±0.02	0.07±0.05
Muscle <sup>a</sup>	0.07±0.03	0.04±0.02	0.11±0.08	0.04±0.03	0.12±0.05	0.01±0.00	0.04±0.02	0.11±0.02	0.10±0.01
Spleen	NA	NA	NA	0.01±0.00	0.19±0.22	0.31±0.06	0.30±0.04	0.41±0.12	0.45±0.05
Testis	0.26±0.06	0.18±0.09	0.12±0.15	0.24±0.04	0.40±0.23	0.05±0.00	0.09±0.04	0.38±0.18	0.60±0.20
Kidney	NA	NA	NA	NA	0.06±0.04	0.15±0.03	0.19±0.05	0.28±0.07	0.52±0.03
Liver	NA	NA	0.21±0.03	0.46±0.15	2.27±2.13	3.70±0.41	3.80±1.33	5.24±1.93	6.88±0.23
Thymus	NA	NA	NA	0.05±0.04	0.05±0.03	0.02±0.01	0.03±0.01	0.08±0.01	0.13±0.06
Lung	NA	NA	NA	0.03±0.01	0.13±0.13	0.42±0.08	0.55±0.20	0.73±0.23	1.29±0.18
Brain	0.09±0.00	0.04±0.00	NA	0.10±0.06	0.09±0.03	0.02±0.01	0.03±0.01	0.15±0.01	0.33±0.15
Muscle <sup>b</sup>	85.65±7.78	81.25±5.80	83.15±1.31	85.51±5.74	74.73±12.21	72.56±8.14	73.04±6.57	55.61±7.07	34.21±2.50
<b>Female (n = 3)</b>									
Serum	0.63±0.51	0.87±0.03	0.74±0.43	1.51±0.38	2.11±0.11	1.43±0.11	1.92±0.27	2.01±0.12	2.29±0.07
Lymph nodes	0.07±0.09	0.00±0.00	0.01±0.00	0.01±0.00	0.02±0.00	0.00±0.00	0.02±0.02	0.07±0.03	0.06±0.00
Muscle <sup>a</sup>	0.01±0.02	0.07±1.09	0.10±0.09	0.10±0.07	0.10±0.04	0.03±0.01	0.02±0.00	0.11±0.07	0.13±0.03
Spleen	NA	NA	0.05±0.07	0.03±0.00	0.05±0.01	0.18±0.04	0.32±0.10	0.31±0.05	0.48±0.12
Ovary	NA	NA	0.00±0.00	0.01±0.00	0.01±0.00	0.04±0.01	0.08±0.01	0.07±0.01	0.15±0.03
Kidney	NA	NA	NA	0.02±0.01	0.03±0.00	0.12±0.03	0.19±0.04	0.24±0.02	0.40±0.01
Liver	NA	NA	0.47±0.34	0.73±0.18	0.80±0.04	2.38±0.31	3.27±0.64	3.75±0.46	5.44±1.13
Thymus	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.03±0.02	0.09±0.04	0.11±0.04
Lung	NA	NA	0.02±0.00	0.04±0.01	0.06±0.00	0.32±0.07	0.46±0.08	0.65±0.05	1.04±0.16
Brain	0.03±0.03	NA	NA	0.03±0.03	0.03±0.02	NA	0.02±0.01	0.17±0.10	0.22±0.04
Muscle <sup>b</sup>	95.61±12.95	93.26±3.56	71.60±1.66	84.15±14.59	88.49±4.76	79.02±7.52	77.60±3.17	57.32±2.16	29.70±5.97

<sup>a</sup>Muscle is calculated a non-injection site<sup>b</sup>Muscle is calculated an injection site

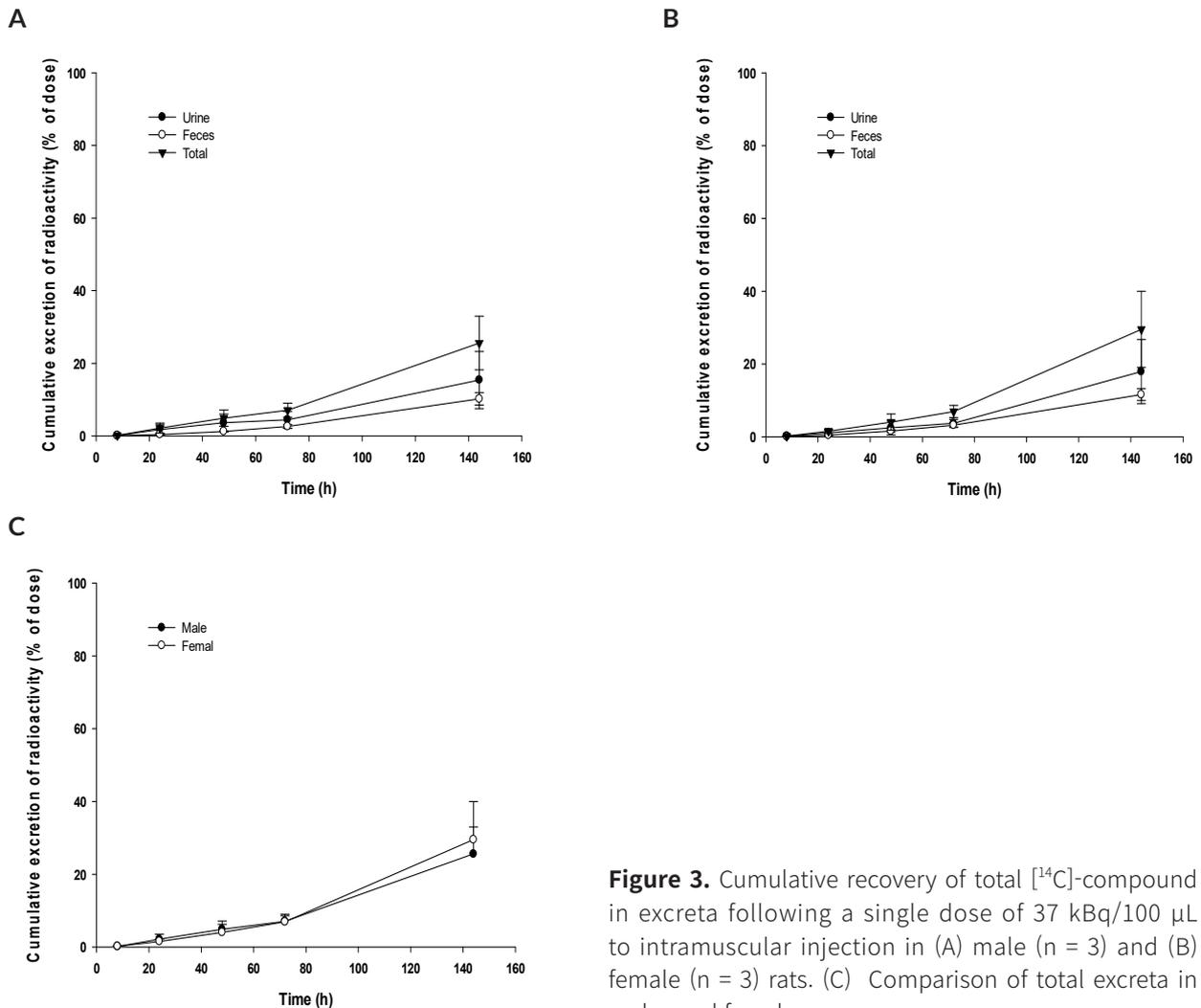
NA is values below background

항목이다. 그러나 mRNA전달체는 분자량이 크고 구조의 물리, 화학적 특성으로 인하여 기존의 신약개발 약물의 분석방법으로 널리 사용하고 있는 LC-MS/MS 나 HPLC를 이용한 분석에는 한계가 있다. 이러한 한계를 극복하기 위하여 방사성동위원소를 추적자로 활용하여 정량적으로 평가할 수 있다. 방사성동위원소의 특이성과 선택성으로 인하여 mRNA전달체의 비임상 체내 약동학 파라미터를 빠르고 정확하게 확인할 수 있다(24, 33-34).

**1) C-14이용한 mRNA전달체의 체내 분포 평가**

코로나-19백신 후보물질의 mRNA 전달체의 체내 분포 평가를 진행하기 위하여 방사성동위원소 C-14를 활용하여 전달체의 지질에 표지 한 후, mRNA 백신을 합성하였다. 체내 분포 평가를 수행하기 전에, 실험동물 백서의 혈청을 이

용하여 mRNA 전달체에서의 C-14의 유리여부를 확인한 결과, 144시간까지 안정적으로 표지되어 있음을 확인하였다 (Figure 1). C-14가 표지 된 mRNA 백신 후보물질을 근육 투여 후 시간에 따른 각 조직 별 분포양상을 확인한 결과, 48시간까지 투여 부위에서 투여한 양의 약 86%(85.7%) 정도가 머물러 있었으며, 이후 투여 부위에서 분포량이 점차 감소하여 144시간에 전체 투여량의 약 34%(34.2%) 가 여전히 남아 있음을 확인하였다. mRNA 전달체는 시간에 따라 혈액(혈청)의 분포량이 조금씩 증가하는 경향을 보였으며, 24시간 이후부터 간에서의 분포량이 3 % 이상으로 점차 증가하는 양상을 확인할 수 있었다. 후보물질은 근육에서 혈액을 통하여 대부분은 간으로 흡수되었다가 신장에 분포하는 양상이었으며, 일부 폐, 생식기 등의 조직에 적은 양이 분포되었으며, 면역관련기관인 비장 및 흉선에서의 특별한



**Figure 3.** Cumulative recovery of total [<sup>14</sup>C]-compound in excreta following a single dose of 37 kBq/100 μL to intramuscular injection in (A) male (n = 3) and (B) female (n = 3) rats. (C) Comparison of total excreta in males and females.

**Table 3.** Pharmacokinetic parameters of [<sup>14</sup>C]-compound after intramuscular injection to male (n = 3) and female (n = 3) rats.

Parameters		Male (n = 3)	Female (n = 3)
<b>Serum</b>			
C <sub>max</sub>	%ID	3.51	2.29
T <sub>max</sub> <sup>a</sup>	hr	144	144
t <sub>1/2</sub>	hr	-	-
AUC <sub>last</sub> <sup>c</sup>	hr·%ID	378.59	281.42
AUC <sub>0-inf</sub> <sup>d</sup>	hr·%ID	-	-
<b>Liver</b>			
C <sub>max</sub>	%ID	6.88	5.44
T <sub>max</sub> <sup>a</sup>	hr	144	144
t <sub>1/2</sub>	hr	-	-
AUC <sub>last</sub>	hr·%ID	688.78	513.05
AUC <sub>0-inf</sub>	hr·%ID	-	-
<b>Lung</b>			
C <sub>max</sub>	%ID	1.29	1.04
T <sub>max</sub> <sup>a</sup>	hr	144	144
t <sub>1/2</sub>	hr	-	-
AUC <sub>last</sub>	hr·%ID	104.57	86.84
AUC <sub>0-inf</sub>	hr·%ID	-	-
<b>Muscle<sup>b</sup></b>			
C <sub>max</sub>	%ID	85.65	95.61
T <sub>max</sub> <sup>a</sup>	hr	0.25	0.25
t <sub>1/2</sub>	hr	90.78	70.01
AUC <sub>last</sub>	hr·%ID	8275.07	8514.69
AUC <sub>0-inf</sub>	hr·%ID	12755.01	11544.36

<sup>a</sup> T<sub>max</sub> is expressed as median (range).<sup>b</sup> Muscle is calculated an injection site<sup>c</sup> AUC<sub>last</sub> is area under the plasma concentration-time curve (AUC) from 0 to 144<sup>d</sup> AUC<sub>0-inf</sub> is AUC from time zero to infinity

분포양상은 확인되지 않았다. 백서에서의 조직분포 양상은 성별에 의한 차이는 보이지 않았다(Figure 2, Table 2 & 3).

## 2) C-14이용 mRNA전달체의 배설평가

C-14가 표지된 mRNA 백신 후보물질을 근육 투여 후 시간에 따른 배설 속도 및 배설량을 확인하기 위하여 배설평

**Table 4.** Excretion of [<sup>14</sup>C]-compound after intramuscular injection to male (n = 3) and female (n = 3) rats.

Time interval (hr)	Radioactivity of excretion (% of dose)	
	Urinary excretion	Fecal excretion
<b>Male</b>		
0 – 8	0.12	0.02
8 – 24	1.65	0.06
24 – 48	1.87	0.16
48 – 72	0.83	0.26
72 – 144 <sup>a</sup>	10.61	7.57
Subtotal	15.08	8.07
Total (Urine + Fecal)	23.15	
<b>Female</b>		
0 – 8	0.19	0.02
8 – 24	0.91	0.11
24 – 48	1.37	0.28
48 – 72	1.28	0.40
72 – 144 <sup>a</sup>	12.20	8.39
Subtotal	15.95	9.20
Total (Urine + Fecal)	25.15	

<sup>a</sup> Swabs were collected from washed cages after 144 hours of urine sample collection.

Total is sum of urine and fecal excretion.

가를 실시하였다. 실험동물은 대사 케이지에 넣고 각 시간 대별로 뇨와 변을 분리하여 회수하여 측정하였다. 144시간까지 생체 내에서 배설된 후보물질은 투여량의 약 26% (25.6%) 였으며, 배설된 양의 약 65%(65.1%)는 뇨로, 약 35%(34.8%)는 변으로 배설되는 것을 확인하였다. 후보물질은 투여 후 72시간 이후 배설량이 급격히 증가하는 양상을 보여 mRNA 전달체는 배설속도가 매우 느리고, 배설은 주로 소변(신장)을 통해서 천천히 배설됨을 확인하였다. 백서에서의 배설양상은 성별에 의한 차이를 보이지 않았다 (Figure 3, Table 4).

## 3) C-14이용 mRNA전달체의 비임상 약동학 평가

C-14가 표지된 mRNA 백신 후보물질을 근육 투여 후 시간에 따른 조직분포와 배설평가를 수행한 결과, 후보물질은 투여부위에 예상(144시간)보다 훨씬 오랫동안 머물러 있었으며, 천천히 각 조직으로 분포되는 양상과 느린 배설

을 보여 최소한 2주 이상의 기간에 대하여 추가 시험이 필요하다 고 판단된다. 백신전달체의 구성 성분 및 투여경로에 따라 백신 전달체의 조직분포 및 배설양상은 달라질 수 있으므로, 평가를 위한 시간 및 적출 조직에 대한 사전논의가 필요하다.

## Conclusion

본 종설은 코로나19의 팬데믹 이후, mRNA 백신개발이 활발해짐에 따라 국내 식품의약품안전처로부터 임상 허가를 받기 위한 백신 전달체의 생체 내 약동학 평가방법 및 기준에 대한 논의가 증가되고 있는 시점에 백신 전달체의 조직분포 및 배설 확인을 위한 C-14를 이용한 방법을 소개하였다. C-14를 이용한 생체 내 약동학 평가방법은 백신 전달체의 종류에 따라 물리적, 생물학적 반감기 및 활용가능성을 고려하여 다양한 방사성동위원소(Iodine 등)를 활용할 수 있으며, 이러한 방사성동위원소를 이용한 전달체의 약동학 평가 플랫폼 기술을 기반으로 다양한 생체유래물질(세포외소포, 세포치료제, 단백질제제 등)에 대한 체내 조직 분포 및 배설 평가에도 활용되어질 것이다.

## Acknowledgments

본 종설은 한국원자력의학원 연구운영지원사업(No.50539-2024)의 지원에 의하여 이루어졌으며 다른 이해관계는 없음을 밝힙니다.

## References

1. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, Wang W, Song H, Huang B, Zhu N. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: Implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 2020;395:565-74.
2. Fung TS, Liu DX. Human Coronavirus: Host-Pathogen Interaction. *Annu Rev Microbiol* 2019;73:529-57.
3. Greenwood B. The contribution of vaccination to global health: Past, present and future. *Philos Trans R Soc Lond Ser B Biol Sci* 2014;369:20130433.
4. Badgular KC, Ram AH, Zanznay R, Kadam H, Badgular VC. Remdesivir for COVID-19: A review of pharmacology, mechanism of action, in-vitro activity and clinical use based on available case studies. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics* 2020;10(4-S):264-70.
5. Badgular KC, Badgular AB, Patil VP, Dhangar DV. Hydroxychloroquine for COVID-19: a review and a debate based on available clinical trials/case studies. *J Drug Deliv Therapeut* 2020;10: 304-11.
6. Zhou J, Wang W, Zhong Q, Hou W, Yang Z, Xiao SY. Immunogenicity, safety, and protective efficacy of an inactivated SARS-associated coronavirus vaccine in rhesus monkeys. *Vaccine* 2005;23:3202-9.
7. Vetter V, Denizer G, Friedland LR, Krishnan J, Shapiro M. Understanding modern-day vaccines: what you need to know. *Ann Med* 2018;50:110-20.
8. World Health Organization 2023 data.who.int; WHO Coronavirus (COVID-19) dashboard > Vaccines [Dashboard] 2023 Available from: <https://data.who.int/dashboards/covid19/vaccines>
9. Walter A Orenstein, Rafi Ahmed. Simply put: Vaccination saves lives. *Proc Natl Acad Sci USA* 2017;114(16):4031-3.
10. Matic Z, Santak M. Current view on novel vaccine technologies to combat human infectious diseases. *Applied Microbiology and Biotechnology* 2022;106(1):25-56.
11. Vaccine knowledge project, university of oxford, 2021.04 4.
12. Park KS, Sun X, Aikins ME, Moon JJ. Non-viral COVID-19 vaccine delivery systems. *Advanced Drug Delivery Reviews* 2020;169: 137-51.
13. Kowalski PS, Rudra A, Miao L, Anderson DG. Delivering the messenger: advances in technologies for therapeutic mRNA delivery. *Molecular Therapy* 2019;27(4):710-28.
14. Verbeke R, Lentacker I, De Smedt SC, Dewitte H. Three decades of messenger RNA vaccine development. *Nano Today* 2019;28:100766.
15. Cherry JD, Krogstad P. SARS: the first pandemic of the 21st century. *Pediatr Res* 2004;56:1-5.
16. Chaudhary N, Weissman D, Whitehead KA. mRNA vaccines for infectious diseases: principles, delivery and clinical translation. *Nature Reviews Drug Discovery* 2021;20(11):817-38.
17. SARS-CoV-2 mRNA Vaccines: Immunological Mechanism and Beyond, Vaccines (Basel), 2021.02.12
18. Benteyn D, Heirman C, Bonehill A, Thielemans K, Breckpot K. mRNA-based dendritic cell vaccines. *Expert Rev Vaccines* 2005;14(2):161-76.
19. Kranz LM. Systemic RNA delivery to dendritic cells exploits antiviral defence for cancer immunotherapy. *Nature* 2016;534:396-401.
20. Sanche S, Lin YT, Xu C, Xu C, Severson ER, Hengartner N, Ke R. The novel coronavirus, 2019-nCoV is highly

- contagious and more infectious than initially estimated. *medRxiv* 2020;2002.03268.
21. Bahl, K. Preclinical and clinical demonstration of immunogenicity by mRNA vaccines against H10N8 and H7N9 influenza viruses. *Mol Ther* 2017;25:1316-27.
  22. Fscher, S. Extracellular RNA mediates endothelial-cell permeability via vascular endothelial growth factor. *Blood* 2007;110:2457-65.
  23. Guan S, Rosenecker J. Nanotechnologies in delivery of mRNA therapeutics using nonviral vector-based delivery systems. *Gene Ther* 2017;24:133-43.
  24. Kariko K, Muramatsu H, Ludwig J, Weissman D. Generating the optimal mRNA for therapy: HPLC purification eliminates immune activation and improves translation of nucleoside-modified, protein-encoding mRNA. *Nucleic Acids Res* 2011;39(21):e142
  25. Tsui NB, Ng EK, Lo YM. Stability of endogenous and added RNA in blood specimens, serum, and plasma. *Clin Chem* 2002;48:1647-53.
  26. Kauffman KJ, Webber MJ, Anderson DG. Materials for non-viral intracellular delivery of messenger RNA therapeutics. *J Control Release* 2016;240:227-34.
  27. Petsch, B. Protective efficacy of in vitro synthesized, specific mRNA vaccines against influenza A virus infection. *Nat Biotechnol* 2012;30:1210-16.
  28. Malone RW, Felgner PL, Verma I M, Cationic liposome-mediated RNA transfection. *Proc Natl Acad Sci* 1989;86:6077-81.
  29. Pardi N, Hogan MJ, Porter FW, Weissman D. mRNA vaccines - a new era in vaccinology. *Nat Rev Drug Discov* 2018;17:261-79.
  30. Dolgin E. The tangled history of mRNA vaccines. *Nature* 2021;597(7876):318-24.
  31. Anand P, Stahel VP. The safety of Covid-19 mRNA vaccines: a review. *Patient Safety in Surgery* 2021;15:20.
  32. Lappin G, Garner RC. Current perspectives of <sup>14</sup>C-isotope measurement in biomedical accelerator mass spectrometry. *Anal Bioanal Chem* 2004;378(2):356-64.
  33. Leonowens C, Pendry C, Bauman J. Concomitant oral and intravenous pharmacokinetics of trametinib, a MEK inhibitor, in subjects with solid tumours. *Br J Clin Pharmacol* 2014;78(3):524-32.
  34. Denton CL, Minthorn E, Carson SW. Concomitant oral and intravenous pharmacokinetics of dabrafenib, a BRAF inhibitor, in patients with BRAF V600 mutation-positive solid tumors. *J Clin Pharmacol* 2013;53(9):955-61.