

COVID-19：全球疫苗研發進程與公平分配機制初探

許瑜真^{1*}、吳慧娟²、徐悅芳²、陳蓓諭²、江正榮²

摘要

2019 年底在中國武漢出現的新型冠狀病毒(SARS-CoV-2)引發的嚴重特殊傳染性肺炎(COVID-19)，已迅速傳播引起全球大流行，造成人類健康生命、國際互動與經濟體系的多重危機，疫苗已成為全球 2021 年底前結束大流行的最快解決方案。全球目前有 23 款疫苗進入臨床試驗，其中以北京生物製藥公司 Sinovac Biotech 的不活化疫苗及牛津大學研發的重組病毒疫苗(ChAdOx1-S)進展最快，已進入第三期臨床試驗。

2020 年 4 月底，WHO、歐盟、比爾蓋茲基金會發起「獲取 COVID-19 工具加速計畫(Access to COVID-19 Tools Accelerator, ACT Accelerator)」，在 ACT Accelerator 下，由全球疫苗免疫聯盟(Global Alliance for Vaccines and Immunisation, GAVI)、流行病預防創新聯盟(Coalition for Epidemic Preparedness Innovations, CEPI)與 WHO 合作推動 COVID-19 Vaccines Global Access (COVAX) Facility，負責與全球疫苗研發機構及生產廠商合作並整合資源，除分擔疫苗開發相關風險，亦透過早期投資於多樣候選疫苗產品組合，提高疫苗開發成功的機會，以加速安全和有效 COVID-19 疫苗的開發和量產，達到各國都能公平分配獲得疫苗保護的共同目標。

關鍵字：COVID-19、疫苗、公平分配機制

前言

嚴重特殊傳染性肺炎(COVID-19)是一種經由新型冠狀病毒 2 型(SARS-CoV-2)所引發的新興傳染疾病，2019 年底從中國武漢傳出不明原因肺炎迄今，已在全球各地爆發大流行，也是 21 世紀以來經世界衛生組織(WHO)第 6 次宣布的國際關注之公共衛生緊急事件(Public Health Emergencies of International Concern, PHEIC)。依據 WHO 在 2020 年 7 月 16 日的統計資料顯示，全球已有逾 1,352 萬名確診病例、死亡數超過 58 萬，全球致死率達 4.32%，影響範圍超過 187 個國家或地區 [1]。由於疫情的傳播迅速，不斷跨境，受影響的地區、國家不斷擴增，病例及死亡數亦急速竄升，疫情國家之醫療體系多面臨崩潰之衝擊。各國為因應 COVID-19 之爆發流行，紛紛緊急實施邊境管制、封鎖等手段防止疫情蔓延，但因 COVID-19

¹衛生福利部疾病管制署企劃組

投稿日期：2020 年 07 月 20 日

²衛生福利部疾病管制署檢驗及疫苗研製中心

接受日期：2020 年 07 月 20 日

通訊作者：許瑜真^{1*}

DOI：10.6524/EB.202008_36(16).0002

E-mail：yuchen@cdc.gov.tw

傳播力極強，在有效藥物及疫苗問世之前，僅能全面透過接觸者追蹤、入境檢疫及社交距離等隔離措施阻遏病毒傳播，故國際專家多評估疫情會持續或復燃，且恐持續到 2022 年[2]。

疫苗向來是預防傳染病最有效、最具成本效益的策略，面對這百年來最嚴重的全球健康危機，疫苗的研發即為 COVID-19 疫情控制的最急迫需求，在 2020 年 1 月 11 日新型冠狀病毒(SARS-CoV-2)的基因全序列公布後，全球疫苗製造廠及生技學術業單位，莫不競相使用各式技術及平台著手進行疫苗研發，依據 WHO 在 7 月 15 日公佈的資料顯示，目前已有 163 個研發中的新冠病毒疫苗項目，其中 23 種疫苗已進入人體臨床試驗階段[3]。

COVID-19 疫情之爆發是這個世紀所面臨最重大的全球公共衛生及健康危機，同時對全球的互動限制及經濟衝擊更是難以估計，如此全球性的疫情、不分國界的疫苗需求，無法由任何單一國家和單一製藥業者獨力承擔。因此，在全球各界通力合作下，新冠病毒疫苗除以前所未有的多重技術研發及突破的臨床試驗速度前進外，針對疫苗問世後的公平取得分配機制亦預做規劃，除促使疫苗的有效擴展分配，亦透過資金及技術的共同招募運作，促使低收入國家也可取得疫苗防治疫情。本文將針對全球主要進入臨床試驗階段的疫苗及全球公平分配機制進行整理分析，做為我國疫苗採購及分配規劃之參考。

材料與方法

本文係利用 Google 搜尋引擎、PubMed 等資料庫，以 COVID-19、vaccine、research and innovation、ACT Accelerator 等關鍵字串搜尋，取得國際間各國官方網站、新聞、研討會、簡報及學術文章等資料進行整理分析。

結果

一、國外 COVID-19 疫苗發展情況

根據 WHO 統計，截至 2020 年 7 月 15 日，全球有 23 款疫苗進入臨床試驗，包括核酸疫苗 9 件、重組病毒及類病毒疫苗 4 件、不活化病毒疫苗 5 件、次單位疫苗 5 件。其中以北京生物製藥公司 Sinovac Biotech 的不活化疫苗及牛津大學研發的重組病毒疫苗(ChAdOx1-S)進展最快，已進入第三期臨床試驗（表一）。嬌生(Johnson & Johnson)與 Moderna 亦公告其將於 9 月底前進入第三期臨床試驗，其餘則在第一、二期階段。

表一、主要進入臨床試驗階段之 COVID-19 候選疫苗

疫苗種類	研發單位	疫苗名稱	試驗階段
RNA 疫苗	Moderna/NIAID	mRNA-1273	Phase II
RNA 疫苗	BioNTech/Pfizer	BNT162	Phase I/II
RNA 疫苗	Curevac	CVnCoV	Phase I
DNA 疫苗	Inovio Pharmaceuticals	INO-4800	Phase I/II
DNA 疫苗	Osaka University/ AnGes/ Takara Bio	AG0301-COVID19	Phase I/II

(續上頁表一)			
DNA 疫苗	Cadila Healthcare Limited		Phase I/II
重組病毒疫苗	University of Oxford/AstraZeneca	AZD1222	Phase III
重組病毒疫苗	CanSino Biological Inc./Beijing Institute of Biotechnology	Ad5-nCoV	Phase II
次單位疫苗	Novavax	NVX-CoV2373	Phase I/II
次單位疫苗	Anhui Zhifei Longcom Biopharmaceutical/ Institute of Microbiology, Chinese Academy of Sciences		Phase II
不活化疫苗	Sinovac	克爾來福	Phase III
不活化疫苗	Wuhan Institute of Biological Products/Sinopharm		Phase I/II
不活化疫苗	Beijing Institute of Biological Products/Sinopharm		Phase I/II
不活化疫苗	Bharat Biotech		Phase I/II

註：其他尚有 9 種候選疫苗於第一期臨床試驗階段。(資料蒐集至 2020 年 7 月 15 日)

(一) 不活化疫苗

不活化疫苗是利用加熱或化學方法使病原體失去活性，不能在人體內繁殖。這類疫苗的製程需要大量培養操作病原體，具較高度生物危害風險。中國目前有 4 種不活化疫苗進入臨床試驗，其中武漢生物製品研究所研發的疫苗於 4 月進入第二期臨床試驗。Sinovac 亦於 4 月開展第一期臨床試驗，在恆河猴模式中證實疫苗的安全性與有效性[4]，並於 7 月份在巴西展開第三期臨床試驗。

(二) 重組病毒疫苗

由牛津大學 Jenner 研究所開發並授權予英國阿斯特捷利康藥廠 (AstraZeneca) 共同開發的 AZD1222 疫苗，6 月起已在英國進行超過萬人的第二期及第三期臨床試驗，並在巴西進行第三期臨床試驗。該疫苗是以黑猩猩腺病毒疫苗為載體，含有新冠病毒 S 蛋白(spike protein)的遺傳物質，藉由腺病毒疫苗進入人體細胞製造 S 蛋白，進而誘發人體免疫反應。

AstraZeneca 於 5 月宣布與英國、美國簽署協定，首批生產疫苗中，3 億劑將交付美國、1 億劑交付英國。又於 6 月宣布與荷蘭、法國、德國、義大利等 4 國達成協議，將於 2020 年底分階段提供 3 至 4 億劑疫苗。此外，AstraZeneca 也和「流行病預防創新聯盟」(Coalition for Epidemic Preparedness Innovations, CEPI)及「全球疫苗免疫聯盟」(Global Alliance for Vaccines and Immunisation, GAVI)達成協議，將提供 3 億劑疫苗。另與「印度血清研究所」(Serum Institute of India, SII)簽署授權協議，將生產 10 億劑疫苗予中低收入國家。該公司宣稱在疫情期間將以非獲利之價格提供疫苗，僅涵蓋生產和分銷的成本[5]。

美國默克(Merck)製藥公司在疫情初期並未顯示對開發疫苗的興趣，但於 5 月底宣布投入 2 款新冠病毒疫苗開發，其中一款係收購自奧地利生技公司 Themis Bioscience，以減毒麻疹病毒作為載體。另一款疫苗則是默克與國際愛滋病疫苗發啟組織(International AIDS Vaccine Initiative, IAVI)合作開發的水泡口腔炎病毒(vesicular stomatitis virus, VSV)載體疫苗，以過去開發伊波拉(Ebola)疫苗所使用的技術為基礎，將 SARS-CoV-2 的 S 蛋白遺傳物質結合到 VSV 內。2019 年全球第一個被核准使用的伊波拉疫苗(Ervebo 疫苗)即為 Merck 使用此技術平台所生產[6]。Merck 的研發策略係使用成熟技術加速生產，憑藉過去的開發經驗，其疫苗研發進度應可見進展。

另一美國嬌生藥廠(Johnson & Johnson, J&J)則運用非複製的 Ad26 腺病毒載體開發，該 AdVac®技術平台過去使用於研發伊波拉病毒疫苗，已完成第三期臨床試驗，顯示充分安全性，並於 2019 年提供實驗性疫苗給剛果共和國對抗伊波拉疫情。J&J 原規劃 9 月進入臨床試驗，將提早於 7 月下旬在美國、比利時展開第 1/2a 期臨床試驗。同時與美國國家衛生研究院(National Institutes of Health, NIH)研議合作第三期臨床試驗，其目標是於 2021 年供應 10 億劑疫苗[7]。

(三) 次單位疫苗

重組蛋白疫苗是利用基因工程技術在昆蟲細胞或哺乳細胞中表達、純化病原體抗原蛋白(如 SARS-CoV-2 的 S 蛋白或 RBD)。

美國生技公司 Novavax 研發抗新冠病毒疫苗 NVX-CoV2373，於 5 月在澳洲展開第一期臨床試驗。此疫苗係透過昆蟲細胞表現重組蛋白及利用奈米微粒技術，並以 Matrix M 佐劑增強人體免疫反應。

另外 2 大疫苗廠賽諾菲(Sanofi)和葛蘭素史克(GSK)聯合研發的疫苗，是利用 Sanofi 的昆蟲桿狀病毒(baculovirus)平台來生產重組 S 蛋白疫苗，加上 GSK 提供的佐劑技術，以減少疫苗施打劑量並且增強免疫反應[8]，此一桿狀病毒表達系統在美國已被核准用於重組流感疫苗，此疫苗預計在 2020 年下半年進入臨床試驗。

(四) 核酸疫苗

核酸疫苗是將抗原蛋白對應的 DNA 或 mRNA 製成疫苗，直接導入宿主細胞內表達抗原，進而誘導宿主產生對該抗原蛋白的免疫反應，使被接種者獲得免疫保護能力。此類疫苗最大的優勢在於開發時程較短、生產流程相較簡單、成本低，以及在室溫下能穩定儲存和運輸。

美國生技公司 Moderna 研發的 mRNA 疫苗(mRNA-1273)，在 2020 年 3 月領先全球啟動臨床試驗，此疫苗於 5 月底公布的第一期臨床試驗部分數據，45 個受試者中已有 8 名產生能對抗新冠病毒的中和抗體[9]，但由於 Moderna 揭露的樣本數太少，疫苗研發的關鍵數據尚待釐清，而

此類 RNA 疫苗過去未曾核准於人類使用，恐為後續開發量產將面臨的考驗。

德國 BioNTech 與輝瑞(Pfizer)合作的 mRNA 疫苗「BNT162」，是用 2018 年合作 mRNA 流感疫苗過去的研究基礎來發展 CoV 疫苗，已在德國與美國啟動第一期臨床試驗，並於 7 月公佈其中一個候選疫苗 BNT162b1 試驗結果，發現施打 2 劑疫苗後，人體內產生的抗體比新冠肺炎痊癒者還多[10]。另一德國生技公司 Curevac 研發的 mRNA 疫苗，於 6 月中旬在德國及比利時獲核准進行第一期臨床試驗，德國政府亦買下 23% CureVac 股份，爭取疫苗之供應權。

美國生技公司 Inovio 的新冠病毒 DNA 疫苗「INO-4800」在 4 月 6 日啟動第一期臨床試驗，成為自 Moderna 以來第二個在美國獲准進行臨床試驗的新冠病毒疫苗。INO-4800 疫苗需搭配特殊的電脈衝穿孔術 (electroporation) 技術，促使細胞打開讓 DNA 疫苗順利進入細胞核內。目前，DNA 疫苗尚未核准於人體用途。Inovio 雖然規模較小，然其疫苗研發進展順利，已完成 40 名受試者的一期試驗，6 月公開初步試驗結果，94% 受試者在施打 INO-4800 後產生平衡的中和性抗體及 T 細胞免疫反應，且顯示疫苗具安全性和耐受性良好[11]。

二、國內疫苗研發進展

我國自 2020 年初取得 COVID-19 病毒基因序列後，國衛院便啟動疫苗研發計畫，利用 4 種技術平台同步開發，包括合成勝肽疫苗、DNA 疫苗、重組腺病毒載體疫苗及脂質化次單位疫苗等，已在老鼠身上看到免疫效果，初選最佳候選疫苗目前已完成初步中和試驗，並展開動物攻毒試驗。其中以 DNA 疫苗標的可誘發最高中和性抗體效價，此外，台灣疫苗廠研發均集中在蛋白次單位疫苗，為分散風險且符合核酸疫苗為目前全球疫苗開發主流之一的現狀，日前決議將資源集中於 DNA 疫苗開發，並與安特羅生技合作後續研發工作，預計最快在今年底到明年初將進入一期人體臨床試驗。

中研院發展的次單位疫苗，係以過去 MERS 奈米疫苗開發經驗為基礎，目前已完成體外中和抗體效價試驗，已與 2 家廠商合作加速開發。

國內另有國光生技、高端疫苗與聯生藥 3 家生技業者也正進行疫苗研發，皆以次單位疫苗為候選疫苗，其中高端疫苗與美國 NIH 合作，開發 S-2P 重組棘蛋白疫苗，其餘兩家則是開發重組蛋白次單位疫苗。為能支持本土疫苗廠投入開發，政府亦已規劃針對在期限內通過第一、二期臨床試驗審核及達標者予以補助。

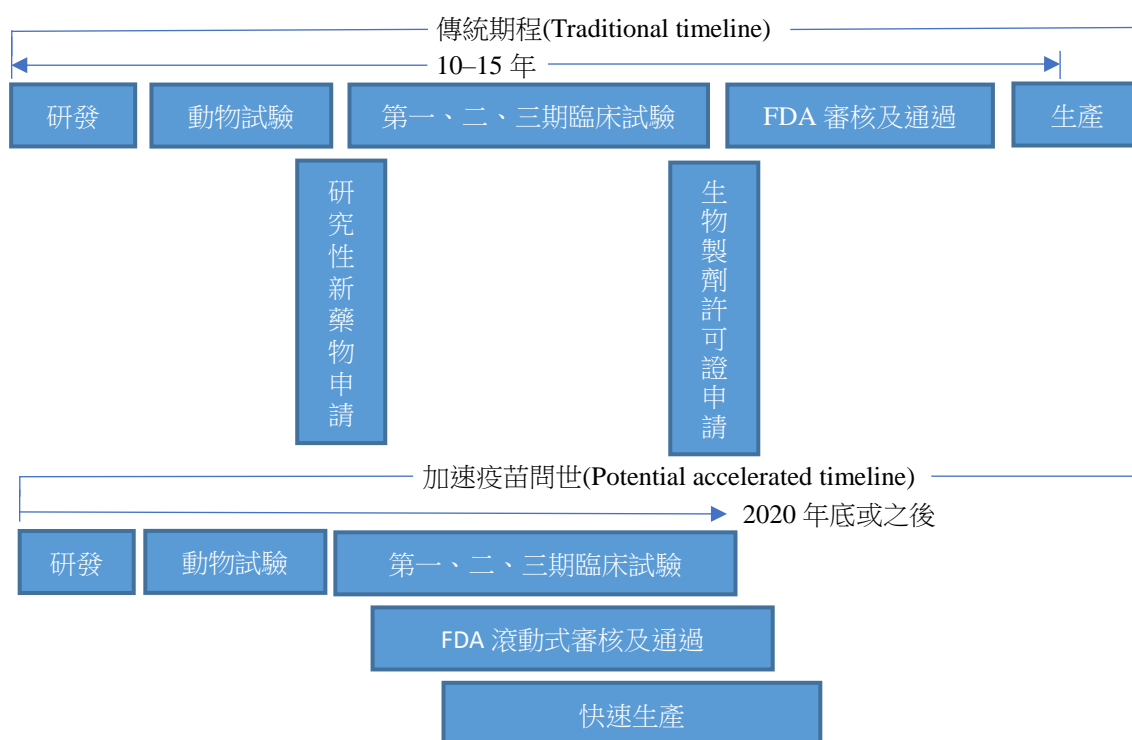
三、全球 COVID-19 疫苗的取得及分配機制

COVID-19 疫情持續在全球各地蔓延，在有效治療藥物及疫苗問世之前，疫情恐接連再起，終期無法預估。為籌措整合全球財源與技術資源，加速診斷試劑、治療藥物及疫苗之開發，並促進未來量產後之公平取得疫苗及相關

醫療資源，歐盟、WHO 與比爾蓋茲基金於 4 月 24 日發起「獲取新冠病毒工具加入計畫」(Access to COVID-19 Tools Accelerator, ACT Accelerator)倡議，以有效整合各國政府、產業及學術界等公私部門突破性的全球合作，加速開發、生產及公平分配診斷試劑、藥物及疫苗，並加強醫療健康體系共同提升 COVID-19 之控制，俾能盡早恢復全球社會和經濟活動。

ACT 倡議估計需募集 313 億美金，其中 181 億美金用在疫苗，用於治療藥物及診斷試劑各為 72 億、60 億美金。疫苗部分係由 WHO、全球疫苗及免疫聯盟(GAVI)、傳染病應變創新聯盟(CEPI)合作主導的 COVAX Facility 運作，目標在縮短以往至少約 8–10 年之疫苗研發與各期臨床試驗期程，有效加速讓疫苗能於 12–18 個月內問世（圖一），同時推動全球公平分配機制。

COVAX 旨在加速各國公平取得安全有效的 COVID-19 疫苗，邀請各國及疫苗廠商共同加入，透過事前承諾與協商價格採購方式，確保疫苗問世後之市場供需、價格及庫存穩定，進而降低廠商投資生產風險及確保各國取得合理疫苗數量。COVAX 將優先提供疫苗給 90 個低收入國家，並歡迎非低收入國家以自主財源方式加入，目前包括新加坡、瑞士、日本、韓國、澳洲、紐西蘭、歐盟等 165 國皆表達參加意願[13]。



圖表來源：GAO analysis of GAO-20-215sp, FDA, HHS, and Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA) documentation[12].

圖一、傳統研發及試驗期程與加速疫苗問世期程示意圖

根據 WHO 公布的 COVID-19 全球分配架構(Global Allocation Framework)，將以降低致死率及健全醫衛體系為目標規劃疫苗分配方式及優先順序。

考量疫苗問世初期劑量有限，WHO 初步建議優先分配給醫療照護人員、65 歲以上長者及罹患其他疾病之高風險成人，並以該國人口數的 3%、20% 估算各國優先分配的疫苗供應量，之後再依據暴露及傳播風險、必要的工作場所、種族、性別等危險因子綜合評估，俾將有限疫苗做最適當的分配[14]。

討論

疫苗的研發製造是非常嚴謹且複雜的程序，必須經過動物及人體臨床試驗一定期程，以確認疫苗的安全有效，才進入量產及上市使用，其開發成本高且耗時長，採用傳統線性次序步驟方式來進行疫苗研發生產，勢必無法因應 COVID-19 如此迅速擴散的全球大流行。為因應此疫病控制的緊急需求，首次經由 ACT Accelerator 及 COVAX Facility 整合全球疫苗研發技術平台、資金、政府及產業等多方資源，全力加速開發流程，並在各期試驗上跳脫以往傳統的規制，依照疫情緊急狀態，提供更具彈性的滾動式審查及緊急授權的機制，促使此次 COVID-19 疫苗從疫情初始至今才 6 個月，即有 23 種候選疫苗分別進入第一、二、三臨床試驗，也是歷來疫苗開發的一項大突破。

雖然加速 COVID-19 疫苗進入臨床試驗有其急迫性，但使臨床試驗受試者不需暴露於不合理的風險、確保疫苗安全性，仍是相當重要且須審慎的，故在各項候選疫苗的加速動物及臨床試驗過程中，需要運用科學基礎，謹慎評估與檢視，以降低可能的風險。另由於 COVID-19 疫情控制的急迫性及疫苗大量使用策略的需求，在眾多候選疫苗的加速進程中，未來其安全性與有效性勢必需取得最大化效益的取捨。而在疫情的不斷復燃及演變的趨勢中，人類感染及各種疫苗接種後抗體效力的有效性與持續性，都是未來疫苗開發、使用對象及策略運用所占角色必須面臨的挑戰。

針對近程及中程 COVID-19 疫苗的開發與可能取得的來源與分配，雖然透過全球組織、各國與聯盟的互相協力，建立未來全球各國／區域能公平獲取疫苗分配的運作架構，但面臨各國疫情反覆的壓力及可用疫苗未來上市時程的不確定性，各國及聯盟組織仍會運用本身可用的資金與研發資源，積極與研發藥廠預先進行協議，以爭取未來可用疫苗的優先供應權，這些因素恐是 COVAX 在未來能否真正發揮其運作機制並達到原訂目標，促使各國能公平分配獲取疫苗的一大課題。

我國自 2020 年 1 月 21 日確診首例 COVID-19 病例，截至 7 月 15 日累計有 451 例確診病例，其中 360 例為境外移入、55 例本土及 36 例來自敦睦艦隊。因此，我國極多數民眾未接觸 COVID-19 病毒，亦無免疫力。基此，疫苗對於其後我國疫情防治與國人生命的保護，以及降低病毒的國際傳播是至為必要且急迫的防治策略。我國也必須因應國內及國際疫情的變化趨勢，預擬疫苗的及時使用策略。並就可能取得的國內外可用疫苗，適時啟動緊急使用授權 (Emergency Use Authorization, EUA) 及疫苗預購 (Advanced Purchase Agreement, APA) 等機制，爭取有效疫苗之介入措施，以達到疫情防治之最大效益。

參考文獻

1. WHO. Coronavirus disease (COVID-19) Situation Report–170. Available at: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200708-covid-19-sitrep-170.pdf?sfvrsn=bca86036_2.
2. Kissler SM, Tedijanto C, Goldstein E, et al. Projecting the transmission dynamics of SARS-CoV-2 through the postpandemic period. *Science* 2020; 368(6493): 860–8. Available at: <https://science.sciencemag.org/content/368/6493/860/tab-pdf>.
3. WHO. DRAFT landscape of COVID-19 candidate vaccines–15 July 2020. Available at: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>.
4. Gao Q, Bao L, Mao H, et al. Development of an inactivated vaccine candidate for SARS-CoV-2. *Science* 2020; eabc1932.
5. AstraZeneca. AstraZeneca to supply Europe with up to 400 million doses of Oxford University’s potential COVID-19 vaccine. Available at: <https://www.astrazeneca.com/media-centre/articles/2020/astrazeneca-to-supply-europe-with-up-to-400-million-doses-of-oxford-universitys-potential-covid-19-vaccine.html>.
6. Science. Merck, one of Big Pharma’s biggest players, reveals its COVID-19 vaccine and therapy plans. Available at: <https://www.sciencemag.org/news/2020/05/merck-one-big-pharma-s-biggest-players-reveals-its-covid-19-vaccine-and-therapy-plans>.
7. Johnson & Johnson. Johnson & Johnson Announces Acceleration of its COVID-19 Vaccine Candidate; Phase 1/2a Clinical Trial to Begin in Second Half of July. Available at: <https://www.jnj.com/johnson-johnson-announces-acceleration-of-its-covid-19-vaccine-candidate-phase-1-2a-clinical-trial-to-begin-in-second-half-of-july>.
8. Sanofi. Sanofi and GSK to join forces in unprecedented vaccine collaboration to fight COVID-19. Available at: <https://www.sanofi.com/en/media-room/press-releases/2020/2020-04-14-13-00-00>.
9. Moderna. Moderna Announces Positive Interim Phase 1 Data for its mRNA Vaccine (mRNA-1273) Against Novel Coronavirus. Available at: <https://investors.modernatx.com/news-releases/news-release-details/moderna-announces-positive-interim-phase-1-data-its-mrna-vaccine>.
10. Mulligan MJ, Lyke KE, Kitchin N, et al. Phase 1/2 Study to Describe the Safety and Immunogenicity of a COVID-19 RNA Vaccine Candidate (BNT162b1) in Adults 18 to 55 Years of Age: Interim Report. *MedRxiv* 2020; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.06.30.20142570>.

11. INOVIO. INOVIO Announces Positive Interim Phase 1 Data For INO-4800 Vaccine for COVID-19. Available at: <http://ir.inovio.com/news-releases/news-releases-details/2020/INOVIO-Announces-Positive-Interim-Phase-1-Data-For-INO-4800-Vaccine-for-COVID-19/default.aspx>.
12. GAO. GAO-20-583SP COVID-19 Vaccine Development. Available at: <https://www.gao.gov/assets/710/707272.pdf>.
13. WHO. More than 150 countries engaged in COVID-19 vaccine global access facility. Available at: <https://www.who.int/news-room/detail/15-07-2020-more-than-150-countries-engaged-in-covid-19-vaccine-global-access-facility>.
14. WHO. A Global Framework to Ensure Equitable and Fair Allocation of Covid-19 Products. Available at: https://apps.who.int/gb/COVID-19/pdf_files/02_07/Global_Allocation_Framework.pdf.