

重新審視新冠疫苗的配方成分與功能機制

黃明熙

國家衛生研究院 感染症與疫苗研究所

「嚴重特殊傳染性肺炎」自2023年5月1日起降階為第四類傳染病，符合臨床條件及檢驗條件之併發症（中重症）個案，始須通報及隔離治療 [1]。自此開始，「輕症免隔離，邁向疫後新生活」將成為後疫情時代之防疫指引。

新冠疫情已常態化，面對瞬息萬變的病毒侵襲，民眾仍然不可以掉以輕心。世界衛生組織（WHO）建議年長者和有健康風險的成年人等高危險族群，仍應補打加強劑，提高自己的免疫力 [2]。然而，現行疫苗針對可能流行的病毒株製成疫苗抗原，可以達到對抗該病毒之效果，即使後續流行的病毒株不一定相同，接種疫苗仍然可以有效舒緩發病的症狀。期望藉由本文完整告知接種疫苗成分，排除接觸過敏原的可能性，以及後續對於疫苗成分的改質與優化，強化安全性與舒適性，提升民眾對於疫苗的接種意願。

疫苗接種禁忌與接種前注意事項

一項有效的疫苗，包含疫苗抗原，是誘導出抵禦該疾病適應性免疫反應 (adaptive immune response) 的主要成分；此外，也包含有佐劑、賦形劑、抗凍保護劑，以及接近生理的緩衝液等，用來穩定抗原結構並增加抗原呈現效果的輔助成分，從而產生足以抵禦該疾病的疫苗免疫力 [3]。然而，這些配方中所使用的成分，常造成注射部位之紅、腫、熱、痛等類過敏性反應之副作用；以及可能與一些嚴重的病例（例如過敏反應）有關 [4]。在接種疫苗前，診所或醫院會發給個人一張疫苗接種須知，告知相關接種禁忌，並請個人確認對於疫苗成分有嚴重過敏反應史，或先前接種疫苗發生嚴重過敏反應，建議若有上述情況者應避免接種。另一方面，反覆施打疫苗雖可通過增強免疫系統發揮作用，增強免疫系統過多則可能會

引發自身免疫性疾病，導致免疫風暴之顧慮 [4]。

國內現行提供作為加強劑的 COVID-19 疫苗 (表一) 當中，COMIRNATY (BNT162b2) 和 SPIKEVAX (mRNA-1273) 皆為信使核糖核酸疫苗 (mRNA) 疫苗 [5,6]；接種疫苗之後，這種 mRNA 信號會在體內自行轉染 SARS-CoV-2 病毒次單元棘蛋白，並誘導產生免疫保護力。然而，由於 mRNA 於體內高度不穩定，需要使用脂質奈米粒子 (lipid nanoparticle, LNP) 保護 mRNA。Nuvaxovid 是一種蛋白質疫

苗，由桿狀病毒 / 昆蟲細胞表達系統重組出 SARS-CoV-2 次單元棘蛋白，搭配配方佐劑 Matrix-M (脂質體以及源自於 Quillaja Saponaria 皂樹皮之植物萃取物 [7])。此外，雖然臨床上對疫苗的過敏反應極為罕見，但據研究推測，Pfizer-BioNTech、Moderna 和 Novavax 使用聚乙二醇 (polyethylene glycol, PEG) 衍生物作為賦形劑，可能由於接種者原先存在的 PEG 抗體 IgG 或 IgE 引發補體活化過敏反應 (complement activation-related pseudoallergy, CARPA) [4]。此外，過敏患者體內常發現有第一型干

表一 比較新冠疫苗的配方成分 [5-7]

疫苗名稱	Comirnaty (BNT162b2)	Spikevax (mRNA-1273)	Nuvaxovid (NVX-CoV2373)
製造廠商	Pfizer-BioNTech	Moderna	Novavax
疫苗種類	mRNA	mRNA	次單元蛋白
脂質成分	膽固醇 磷脂質 DSPC ALC-0315 ALC-0159	膽固醇 磷脂質 DSPC SM-102 DMG-PEG2000	佐劑 Matrix-M 皂苷 膽固醇 磷脂質 PC all-rac- α -生育醇
非脂質成分	氯化鉀 氯化鈉 磷酸二氫鉀 二水磷酸二氫鈉 蔗糖 注射用水	氨丁三醇 - 醋酸鹽緩衝液 蔗糖 注射用水	七水磷酸氫二鈉 一水磷酸二氫鈉 氯化鈉 聚山梨醇酯 80 氫氧化鈉 鹽酸 注射用水
接種途徑	肌肉注射	肌肉注射	肌肉注射

DSPC: 1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholine;

DMG-PEG2000: 1,2-dimyristoyl-rac-glycero-3-methoxy polyethylene glycol-2000

ALC-0315: (4-hydroxybutyl) azanediyli)bis (hexane-6,1-diyl)bis(2-hexyldecanoate)

ALC-0159: 2-[(polyethylene glycol)-2000]-N,N ditetradecylacetamide

SM-102: (heptadecan-9-yl 8-((2-hydroxyethyl) (6-oxo-6-(undecyloxy) hexyl) amino) octanoate}

擾素，而這類反應通常是細胞遇到病毒入侵時所產生的一種細胞素，推論利用 PEG 衍生物所製備得到的奈米載體，會讓免疫系統混淆仿病毒載體與真實病原體而產生免疫系統過度活化的情形 [4,8]。

脂質奈米粒子推動信使核糖核酸疫苗研發

接種疫苗後，疫苗抗原可能會作用於免疫細胞以喚起整個免疫系統，產生抗原特異性抗體與毒殺性細胞反應以抵抗病毒侵襲；然而，絕大部分接種的疫苗抗原在進入身體之後就會被體內水解酵素分解而失去功效。為了設計出有效的 mRNA 疫苗，國際間的研究策略主要在於設計 LNP 作為疫苗儲庫 / 載體（表

二），將 mRNA 疫苗抗原封裝荷載在設計的 LNP 當中，這些自組裝 (self-assembly) 材料可以有效地保護 mRNA 不受到體內酵素侵襲，然後進入細胞內適當的位置釋放出 mRNA [9,10]。

核酸疫苗具備快速動員的生產特徵，可以在取得病毒基因序列後旋即進行產程開發，非常適合大規模傳染性疾病疫情的緊急防疫需求。從 COVID-19 疫苗的經驗來看，mRNA 疫苗主要面臨兩大挑戰：其一、接種者發生不良反應的頻率高於傳統次單位蛋白質疫苗；其二、疫苗在儲存和運輸過程中所需的極低溫環境 [3]。事實上，使用 LNP 高效遞送 mRNA 疫苗將是決定疫苗安全性與有效性的關鍵，對於臨床轉譯研究至關重要。其中，脂質賦形劑決定 mRNA-LNP

表二 重新審視新冠疫苗載體配方的成分與角色 [9-11]

組成成份	角色	功能描述
膽固醇	細胞轉染	LNP 中的膽固醇含量與穩定性和膜融合相關，這有助於從層狀相到六角結構的相轉變，控制 mRNA 從 LNP 的釋放和跨越穿過胞內體膜。
磷脂質	結構輔助	磷脂有助於脂質雙層的形成和破壞，以促進胞內體脫離並促進層狀相到六角結構的相轉變。此外，帶有負電的磷酸基團協助陽離子電荷中和，這是相轉變和胞內體脫離的重要特徵。
聚乙二醇化脂質	穩定性 體內循環時間	聚乙二醇化脂質主要鑲嵌在 LNP 表面，作為屏障，通過空間排斥減少與蛋白質的非特異性結合。增加其含量可以延長 LNP 在體內血液循環的時間，同時緩慢細胞攝取時間以及與胞內體膜的相互作用。
可離子化的陽離子脂質	核酸荷載 核酸逃脫	可離子化的陽離子脂質具有胺類官能基，在生理酸鹼值下保持中性或微陽性表面電荷，以減少非特異性脂質 - 蛋白質相互作用，並促進胞質液 (cytosol) 當中寡核苷酸的釋放。在酸性環境中，有助於誘導六角結構的相轉變以破壞晚期胞內體 (late endosome) 膜，促進核酸的細胞攝取和從胞內體脫離進入細胞質。

的穩定性和遞送效果；然而，非脂質類賦形劑，包括溶劑、鹽類和冷凍保護劑（一般使用蔗糖），在最終產品的功能也扮演著舉足輕重的角色 [11]。它們的基本物理化學性質，包括酸解離常數 (pKa)、冷凍乾燥特性和熔 / 冰點狀態，都將影響 LNP 載體系統的遞送效果，進而影響使用奈米粒子技術推動 mRNA 疫苗研發的整體用途。如何慎選適當的賦形劑，藉以加乘疫苗抗原的穩定性與免疫原性，必須仰賴專門技術人員經由長時間累積經驗來達成。

未來展望

新冠疫苗未來的設計原則，以安全舒適為首要目標，所研擬的方法有二：其一、調整配方，優化現行疫苗所使用賦形劑的成分比例，用以減少疫苗所需的劑量或施打頻率；其二、改良接種途徑，針對鼻黏膜部位給予疫苗。儘管鼻噴霧疫苗是一種可以直接誘導黏膜保護，免受呼吸道感染的有效策略，但是畢竟配製鼻噴霧疫苗的成分和劑型技術與配製肌肉注射疫苗有很大不同，例如，黏膜屏障和免疫耐受性問題 [12]。上述方法都可以藉由設計新式樣 LNP 用以遞送候選 mRNA 分子，提升 mRNA 抗原的穩定性和有效荷載 / 釋放行為，以及深入探討新劑型免疫機制的研究，釐清最佳疫苗配方如何與黏膜受體在分子階層和細胞受體之間相互作用，並闡

明 mRNA-LNP 結構對於疫苗遞送的影響，這些研究都可以提供疫苗製劑與生物產業研發參考。

參考文獻

1. 衛生福利部疾病管制署 (2023, 6 月) 嚴重特殊傳染性肺炎工作手冊 (第二版) 摘自 https://www.cdc.gov.tw/Category/MPage/ojEQ3cf_Ybhl213Mrk1oDQ。
2. Fang Z, Peng L, Filler R, et al: Omicron-specific mRNA vaccination alone and as a heterologous booster against SARS-CoV-2. *Nat Commun* 2022;13:3250.
3. Chaudhary N, Weissman D, Whitehead KA: mRNA vaccines for infectious diseases: principles, delivery and clinical translation. *Nat Rev Drug Discov* 2021;20:817-38.
4. Banerji A, Wickner PG, Saff R, et al: mRNA vaccines to prevent COVID-19 disease and reported allergic reactions: Current evidence and suggested approach. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021;9:1423-37.
5. Pfizer (2023, April 20). Leaflet of COMIRNATY (COVID-19 Vaccine, mRNA). Available <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/comirnaty>.
6. Moderna (2023, May 5). Leaflet of SPIKEVAX (COVID-19 Vaccine, mRNA). Available <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/spikevax>.
7. Novavax (2023, June). Leaflet of Nuvaxovid (COVID-19 Vaccine (Recombinant), Adjuvanted). Available <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nuvaxovid>.
8. Sprent J, King C: COVID-19 vaccine side effects: The positives about feeling bad. *Sci Immunol* 2021;6:eabj9256.
9. Swingle KL, Hamilton AG, Mitchell MJ: Lipid nanoparticle-mediated delivery of mRNA therapeutics and vaccines. *Trends Mol Med* 2021;27:616-7.
10. Schoenmaker L, Witzigmann D, Kulkarni JA, et al: mRNA-lipid nanoparticle COVID-19 vaccines: Structure and stability. *Int J Pharm* 2021;601:120586.
11. Oude Blenke E, Örnkvist E, Schöneich C, et al: The storage and in-use stability of mRNA vaccines and therapeutics: Not a cold case. *J Pharm Sci* 2023;112:386-403.

12. Huang CH, Huang CY, Ho HM, et al: Nanoemulsion adjuvantation strategy of tumor-associated antigen therapy rephrases mucosal and immunotherapeutic signatures following intranasal vaccination. *J Immunother Cancer* 2020;8:e001022.